

PMDA 科学委員会

数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会

整形外科における数値解析の臨床的意義



大阪大学医学系研究科
運動器医工学治療学寄附講座
菅野伸彦



本日の話題

- 1) 整形外科バイオメカニクスにおけるFEA
- 2) 骨のリモデリングの臨床的影響と予測
- 3) インプラント薬事承認におけるFEA諸問題

整形外科バイオメカニクスにおけるFEA

整形外科医

知っておくべき点

- 何に有用？
- 結果の解釈法
- 落とし穴はどこ？

理解すべき点

- 工学用語：応力と歪、ヤング率、ポアソン比、圧縮、引張り、剪断、相当応力

CC重要



工学者

知っておくべき点

- 形と材料
- 境界条件
- 臨床的関連性、妥当性

理解すべき点

- 臨床的問題
- 医学用語：骨溶解、骨萎縮、骨粗鬆、骨軟化

整形外科バイオメカニクスにおけるFEA

何に有用

マルチボディダイナミクス解析: キネマティクス、筋活動

○ 構造力学解析: 応力とひずみ

- 骨、関節、人工関節、荷重インプラントなどが対象
- インプラントの設計、Wolfの法則(骨リモデリング)の解析

整形外科バイオメカニクスにおけるFEA

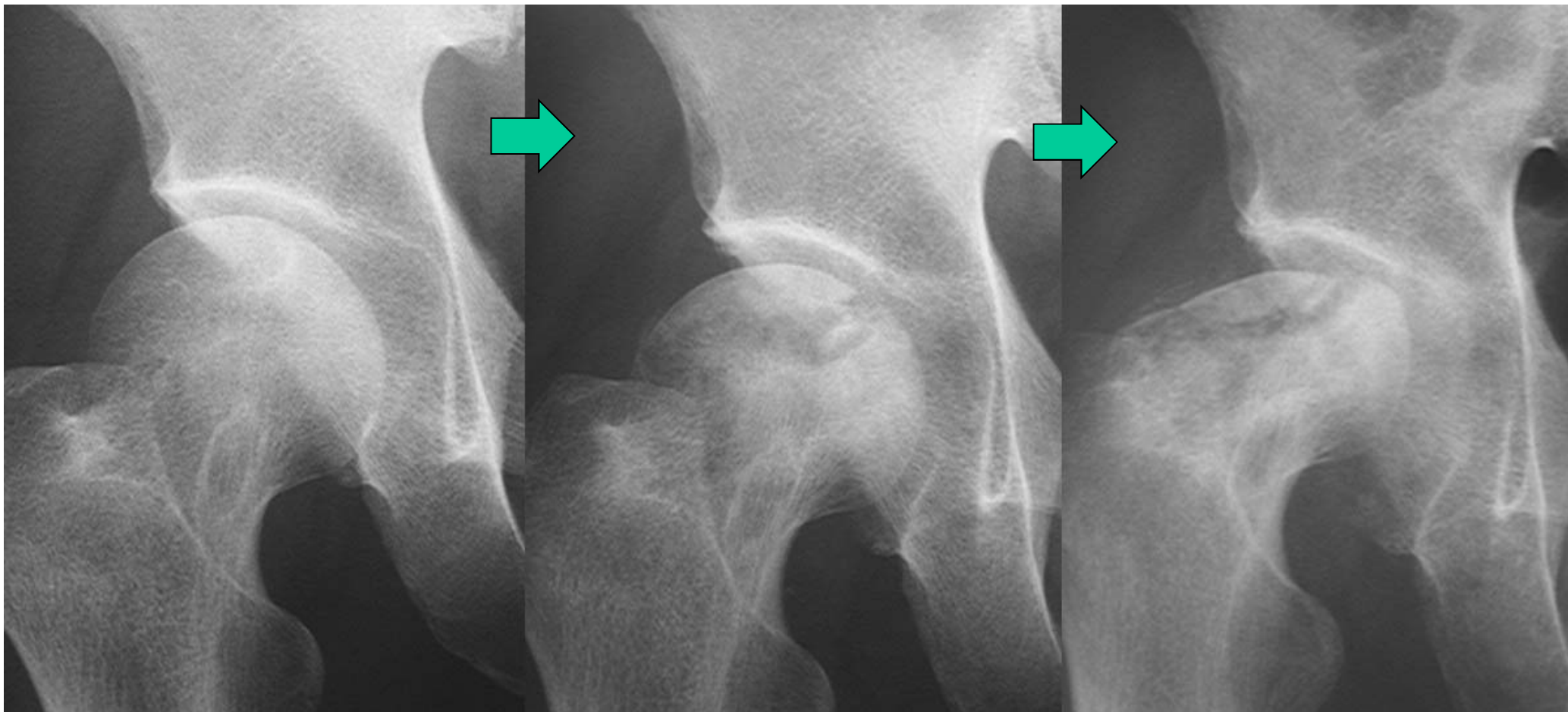
落とし穴

- 解析精度は要素数に従って上昇、しかし、臨床的関連性は？

| | | |
|--|-------|--------|
| Dalstra, M., R. Huiskes, et al. (1995) | 骨盤要素数 | 2,602 |
| Garcia, Doblare et al. (2000) | 骨盤要素数 | 6,425 |
| Manley, Ong et al. (2006) | 骨盤要素数 | 30,000 |

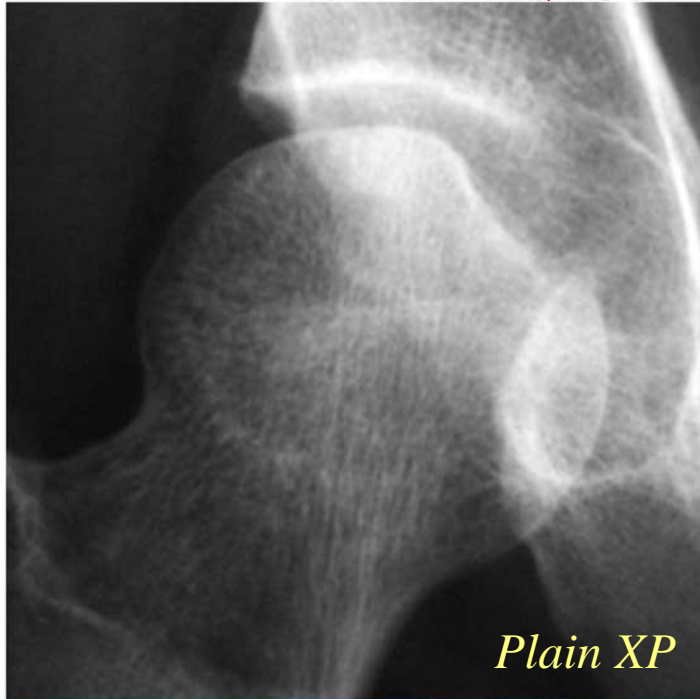
- 皮質骨の厚みや海綿骨の密度分布のばらつきの影響は？
- 骨の姿勢を反映した座標系は？
- 骨代謝を調整する薬剤の影響？
- 手術の正確さの影響？

特発性大腿骨頭壊死症【厚労省指定難病】

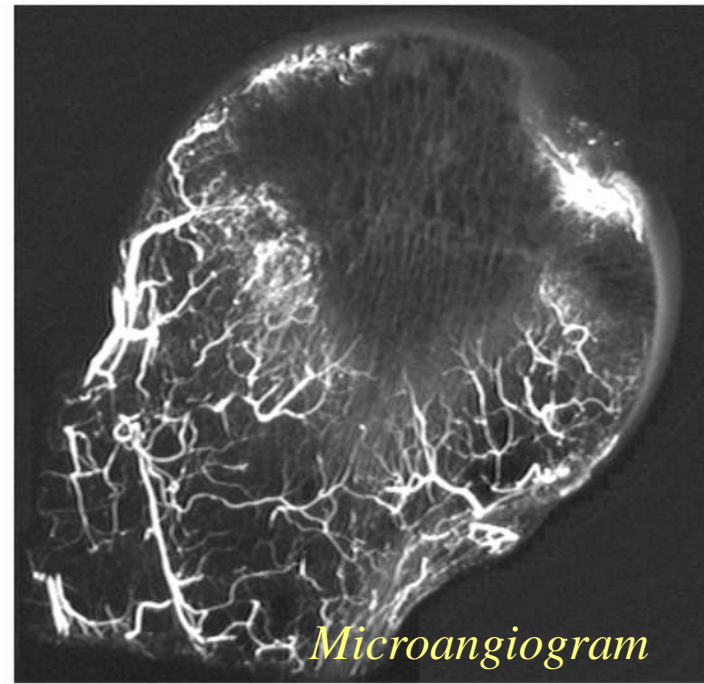


大腿骨頭圧潰の機序は？

特發性大腿骨頭壞死症壓潰開始後早期病理



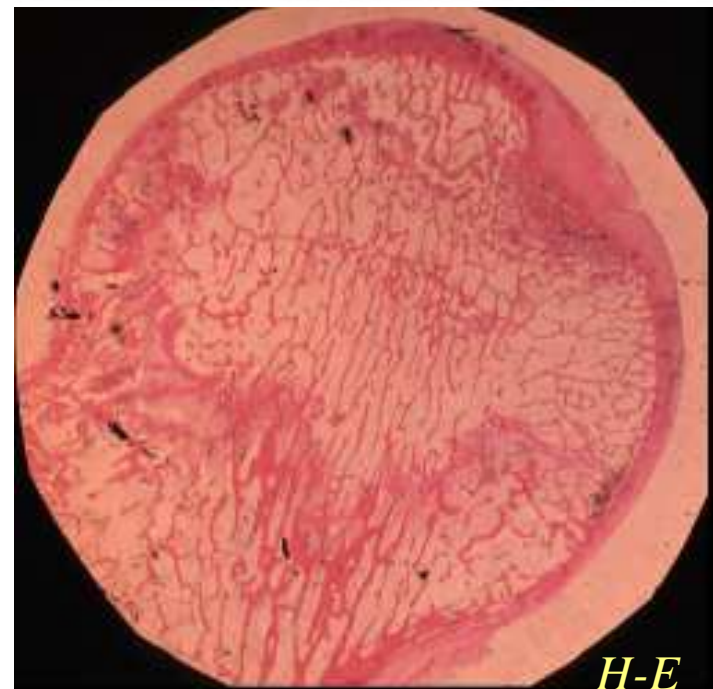
Plain XP



Microangiogram



Indian ink



H-E

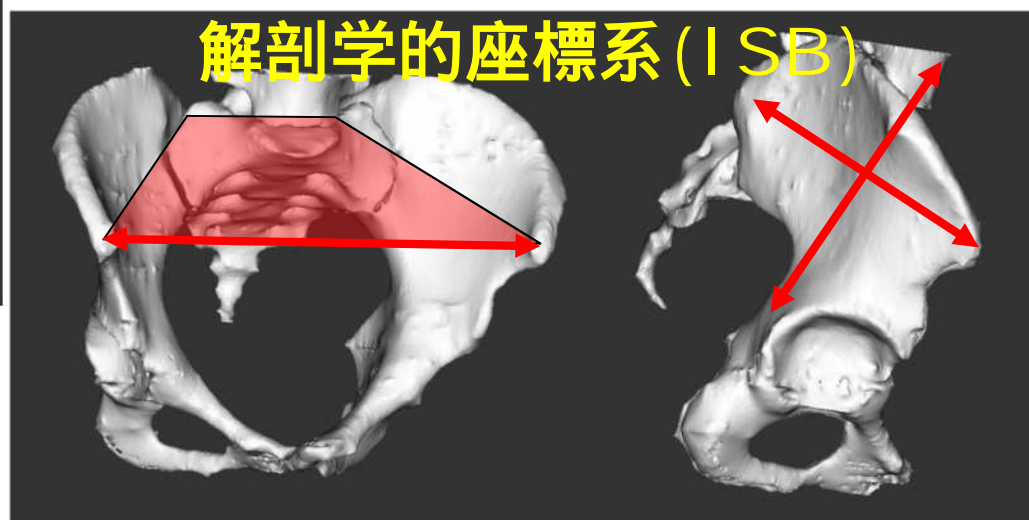
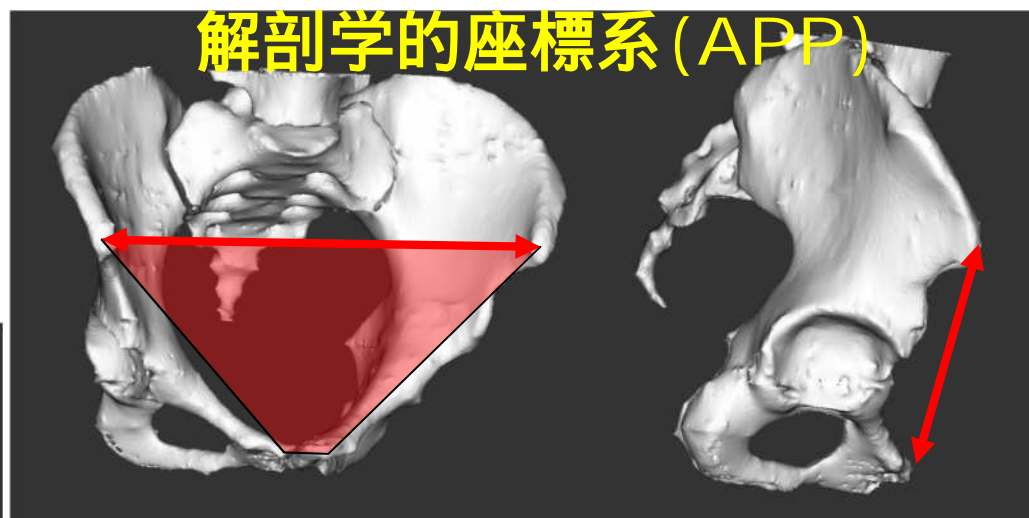
<http://www.ome.med.osaka-u.ac.jp/pukiwiki/>

人工股関節三次元評価方法の指針(2014年版)

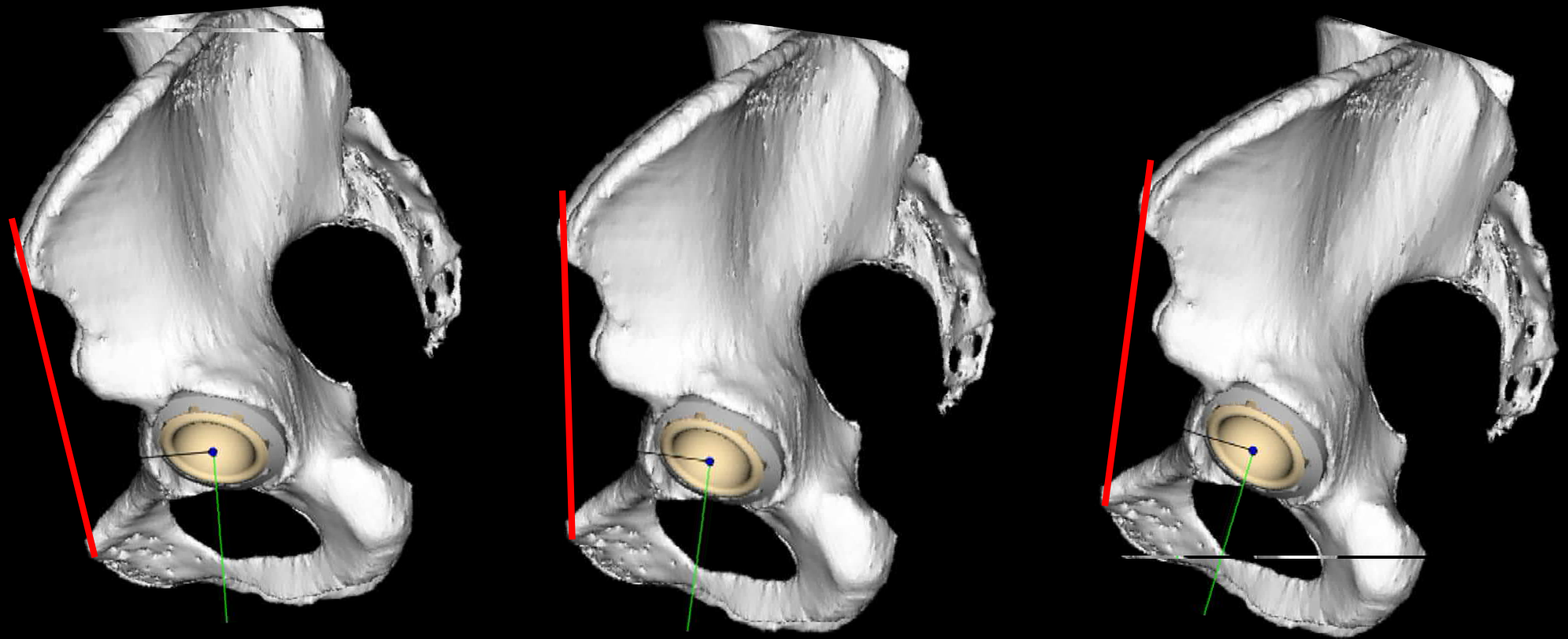
4 基準座標

4-1. 骨盤座標系 (Appendix 1参照)

機能的座標系(日本CAOS推奨)



骨盤傾斜は個体差が大きい！



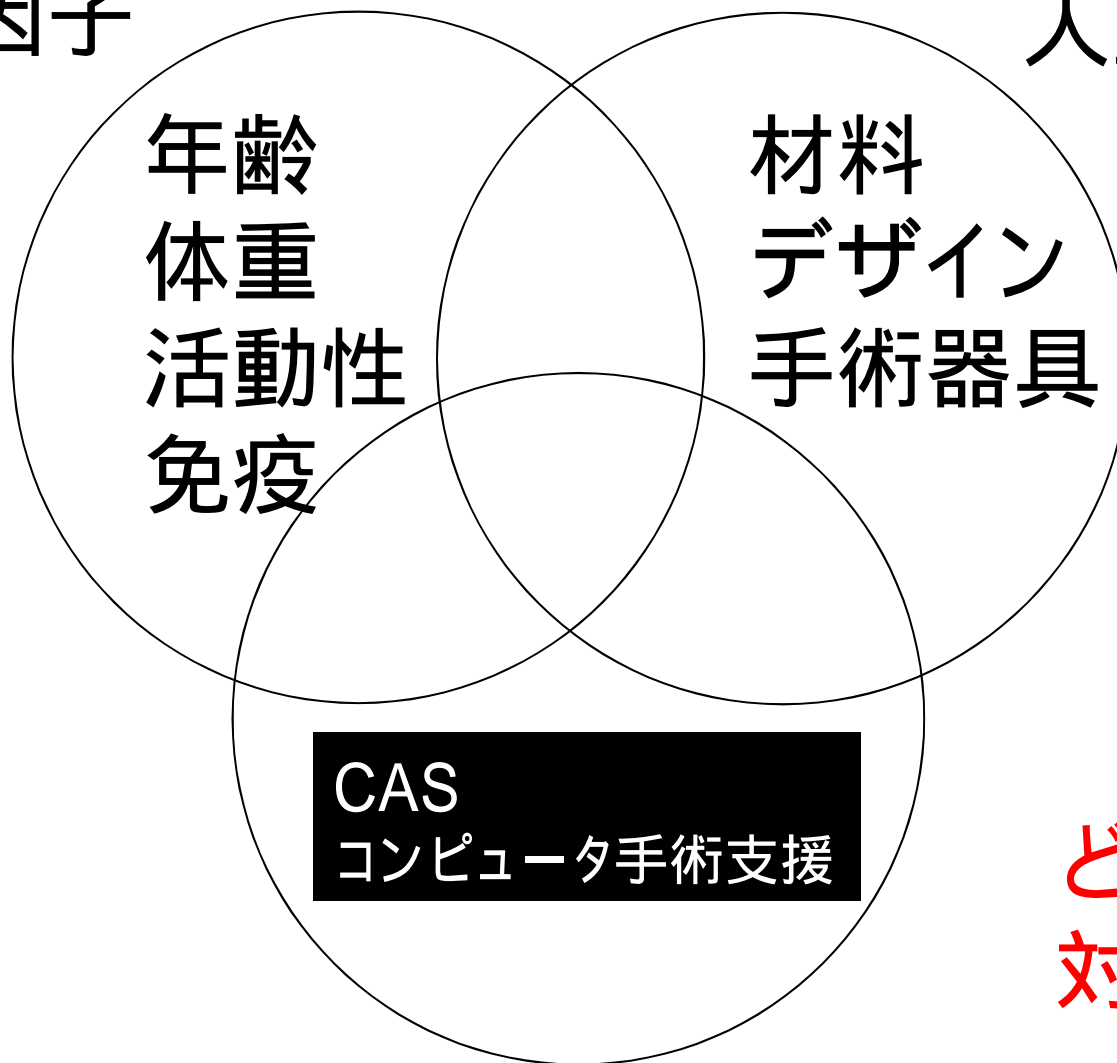
骨盤傾斜が変わればカップ角度は変化するし、
インプラントにかかる荷重方向も変化する

Sugano N, J Orthop Sci 2003; Sugano N, et al . J Bone Joint Surg Br 2007

人工関節手術の成功に影響する因子

患者因子

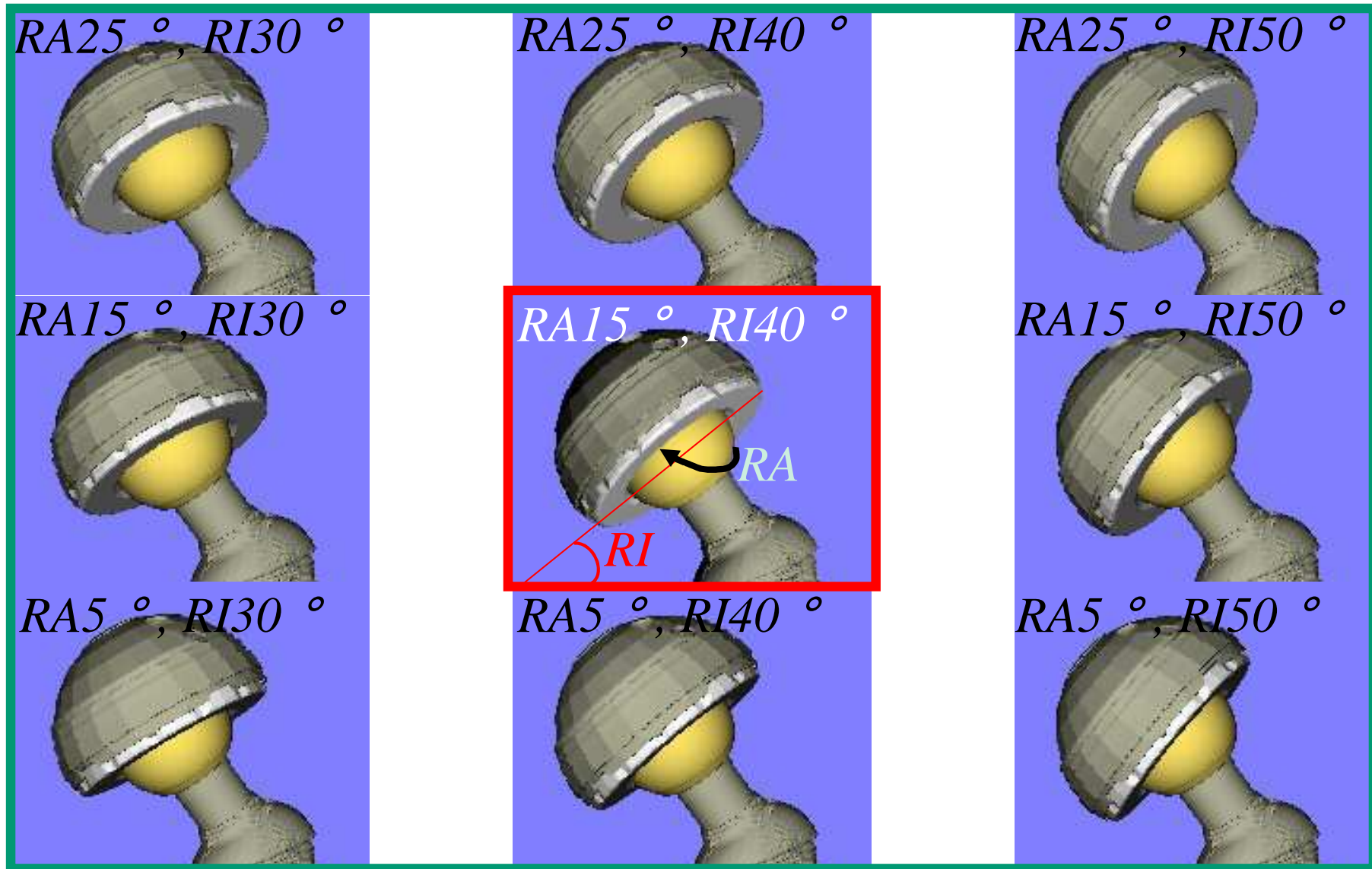
人工関節因子

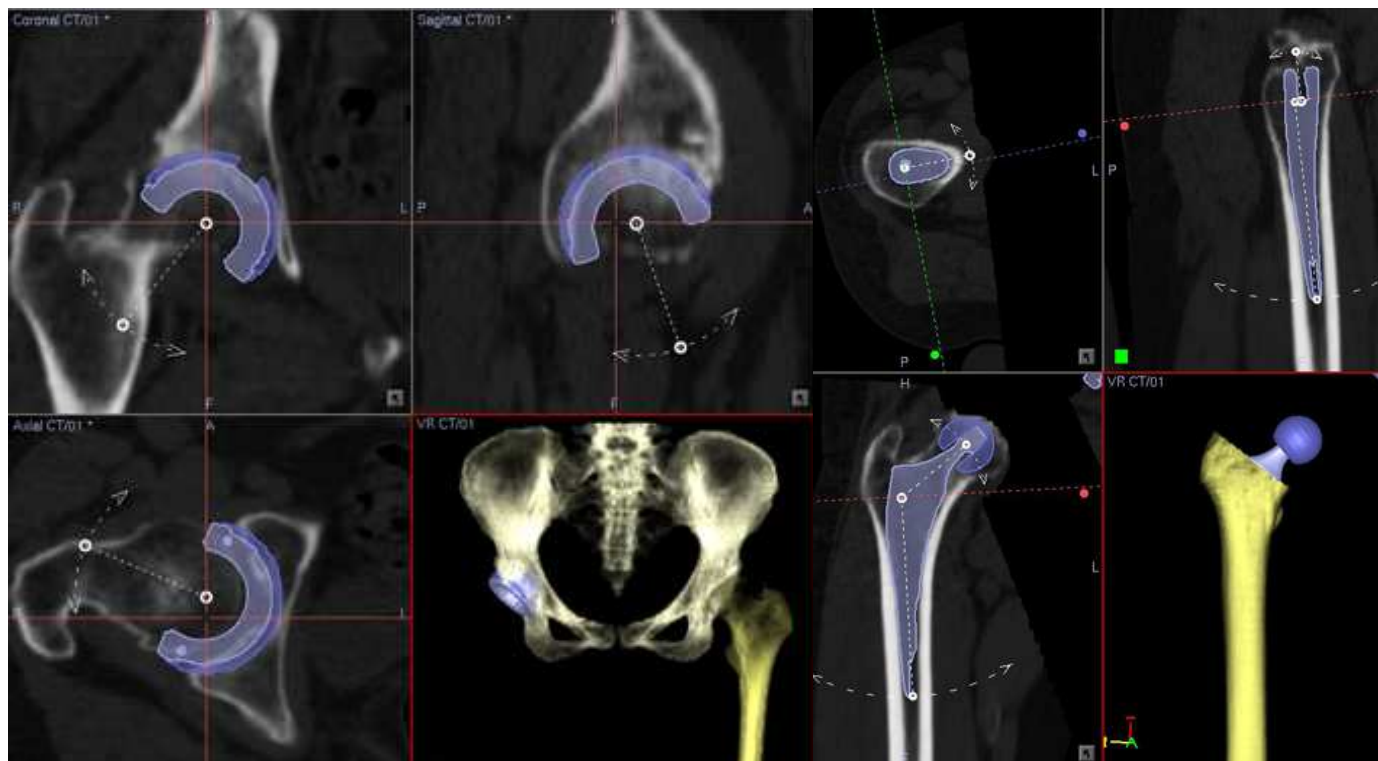


どこまで規制の
対象とするか？

手術手技因子

カップ角度の安全範囲 (外転角RI;30-40, 前捻角RA; 5-25)





◆カップの角度が正確で、脱臼しない。脚長調整も正確

Sugano N, et al. JBJS Br 2007

Confaronieri N, et al. Orthopedics 2008

Kitada M, et al. J Arthroplasty 2011

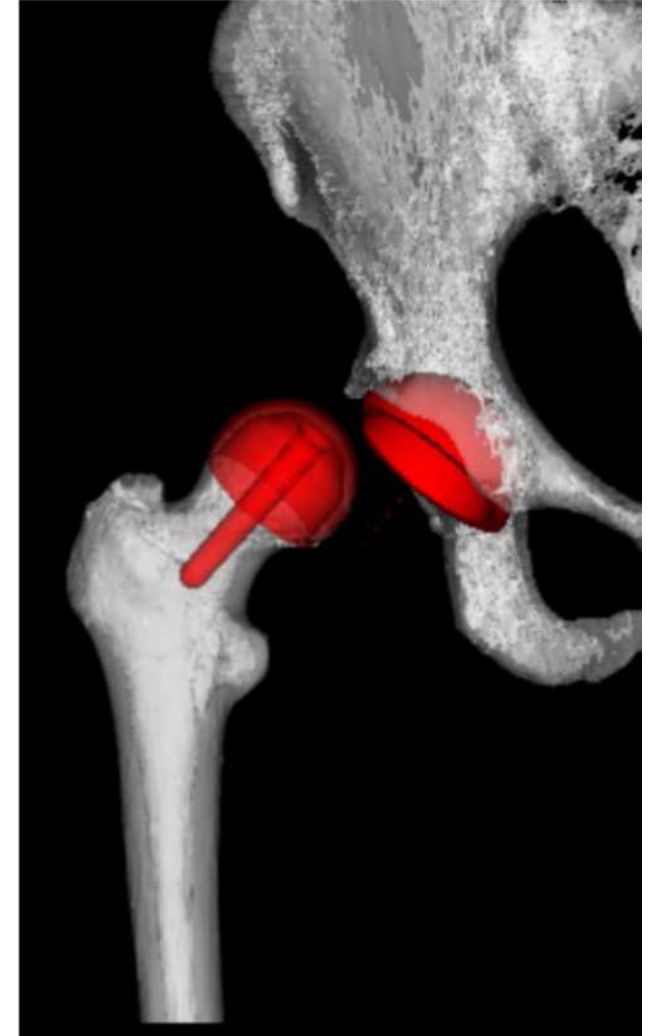
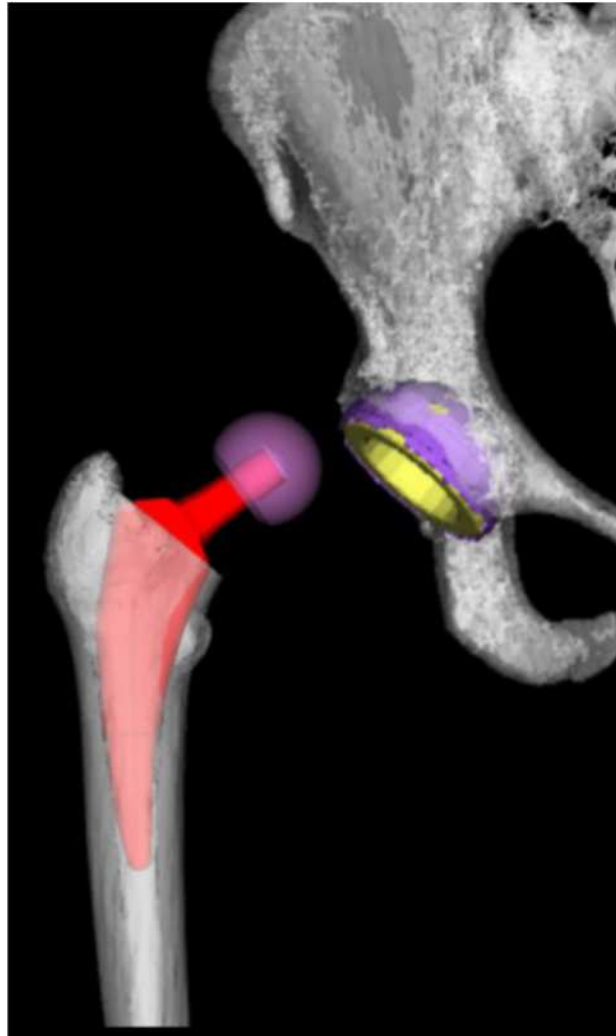
Manzotti A, et al. Int Orthop 2011

人工股関節

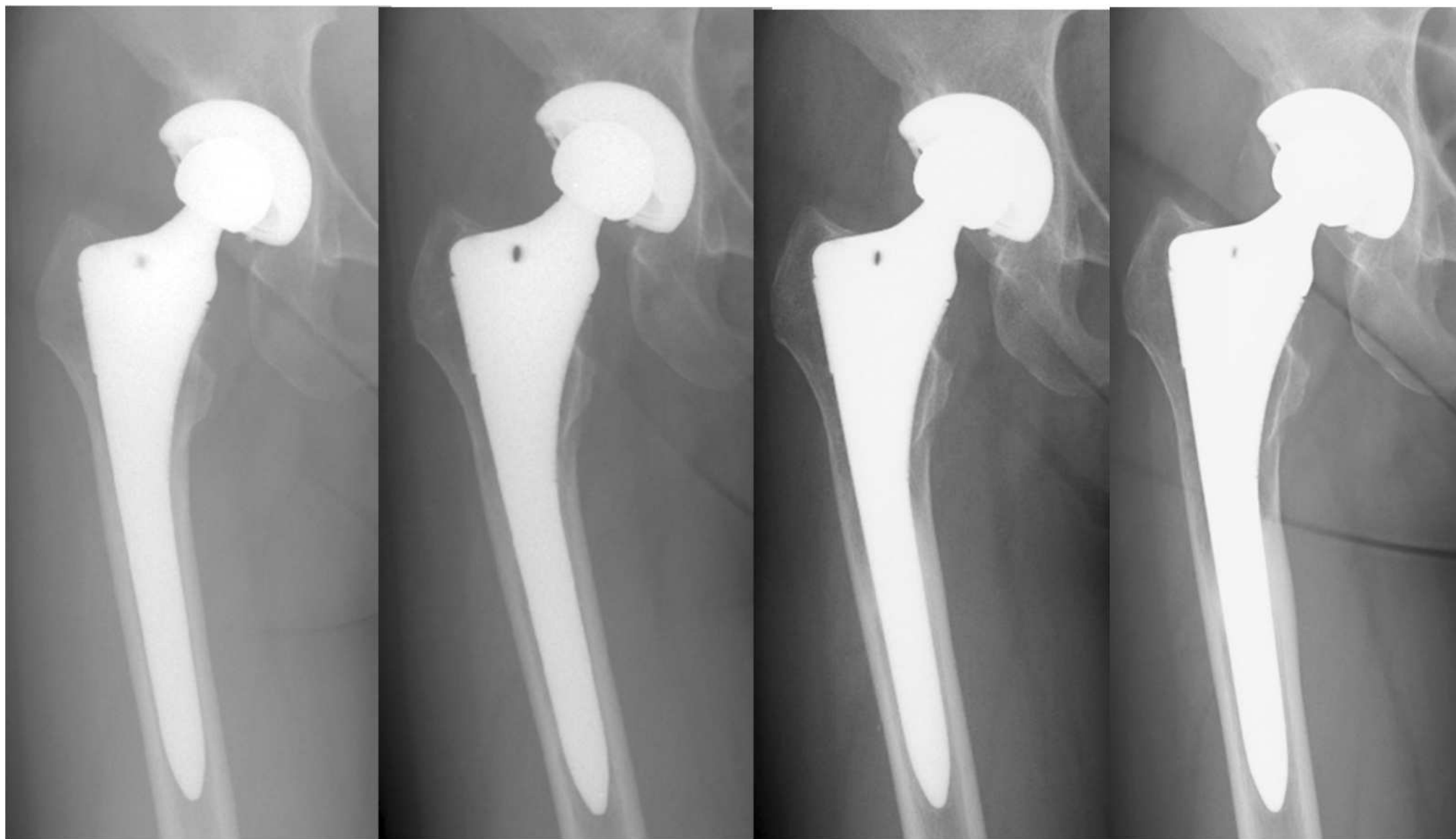
骨セメント固定とセメントレス固定

通常ステム型

表面置換型



Stress shield (応力遮蔽) による大腿骨近位骨萎縮問題



1か月

2年

5年

10年

Stress shieldは問題か？ 程度問題？

- 遠位固定によるステム疲労折損リスク増大？
- 大腿骨遠位荷重集中による大腿部痛や機能低下？
- 大腿骨近位部骨萎縮による転倒時骨折リスク？
- 再置換時に手術難度上昇

人工股関節再手術の原因

n=4745 複数回答可

2006年-2015年

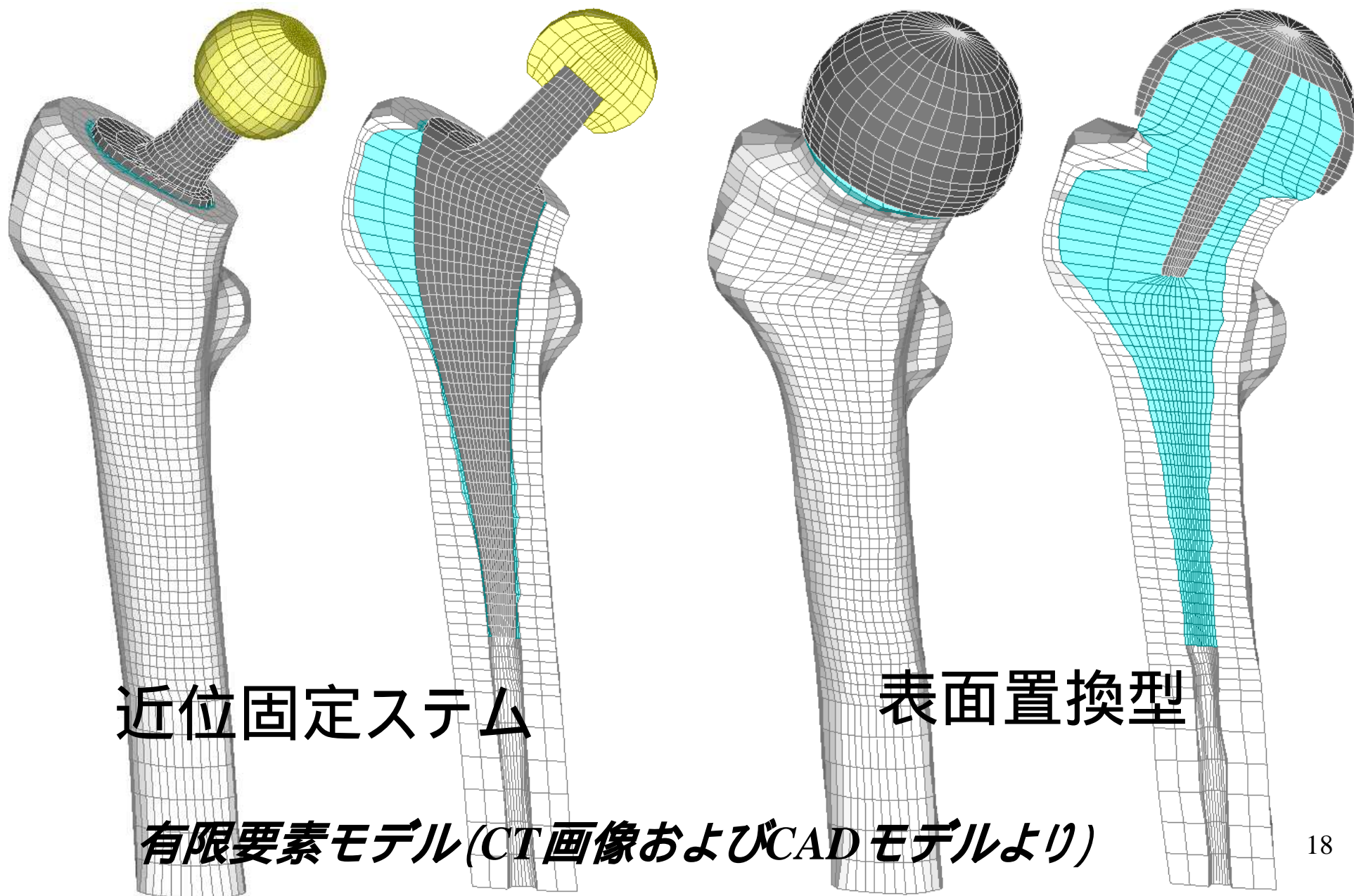
| | |
|------------------------|------|
| aseptic loosening(臼蓋) | 1643 |
| aseptic loosening(大腿骨) | 1029 |
| 感染 | 766 |
| ポリエチレンの磨耗 | 566 |
| Osteolysis(臼蓋) | 630 |
| Osteolysis(大腿骨) | 400 |
| インプラント破損(臼蓋) | 311 |
| インプラント破損(大腿骨) | 67 |
| 骨折(臼蓋) | 45 |
| 骨折(大腿骨) | 207 |
| 脱臼・instability | 509 |
| その他 | 433 |

人工股関節ステム折損



- 1例は折損後、自然再固定し15年安定
- Lübeckステムの25年生存率92%
- Lübeckステムの再手術はすべて折損、ゆるみなし

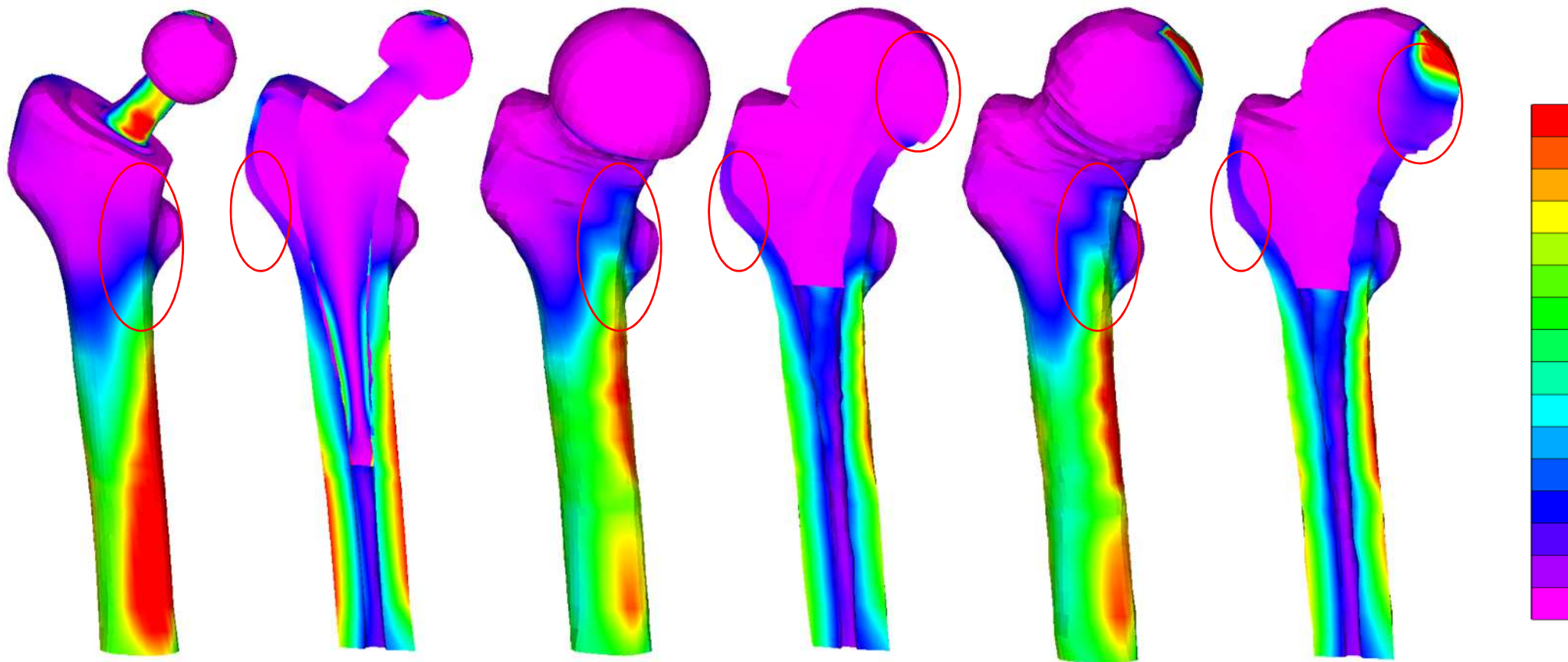
Stress shield軽減や回避には



近位固定ステム

表面置換型

有限要素モデル(CT画像およびCADモデルより)



DEXA studies of BHR

Lübeck

*Fully-porous
CoCr*



Axcel

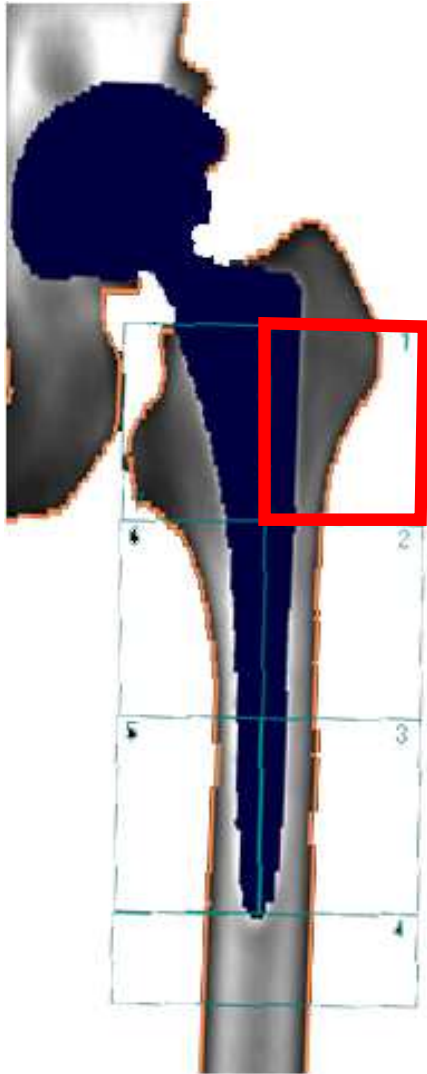
*Proximally-porous
T6Al4V*



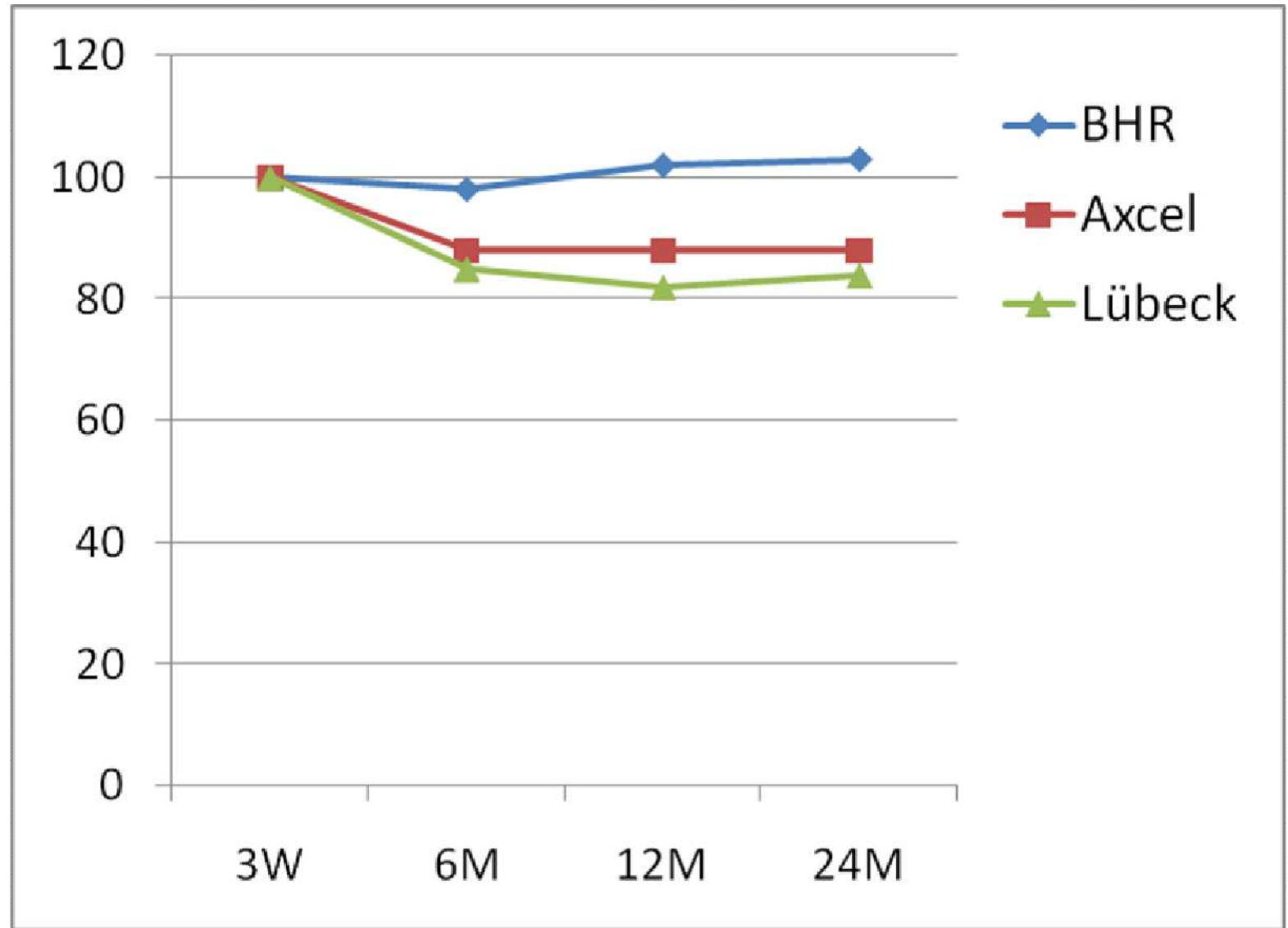
BHR



Zone 1

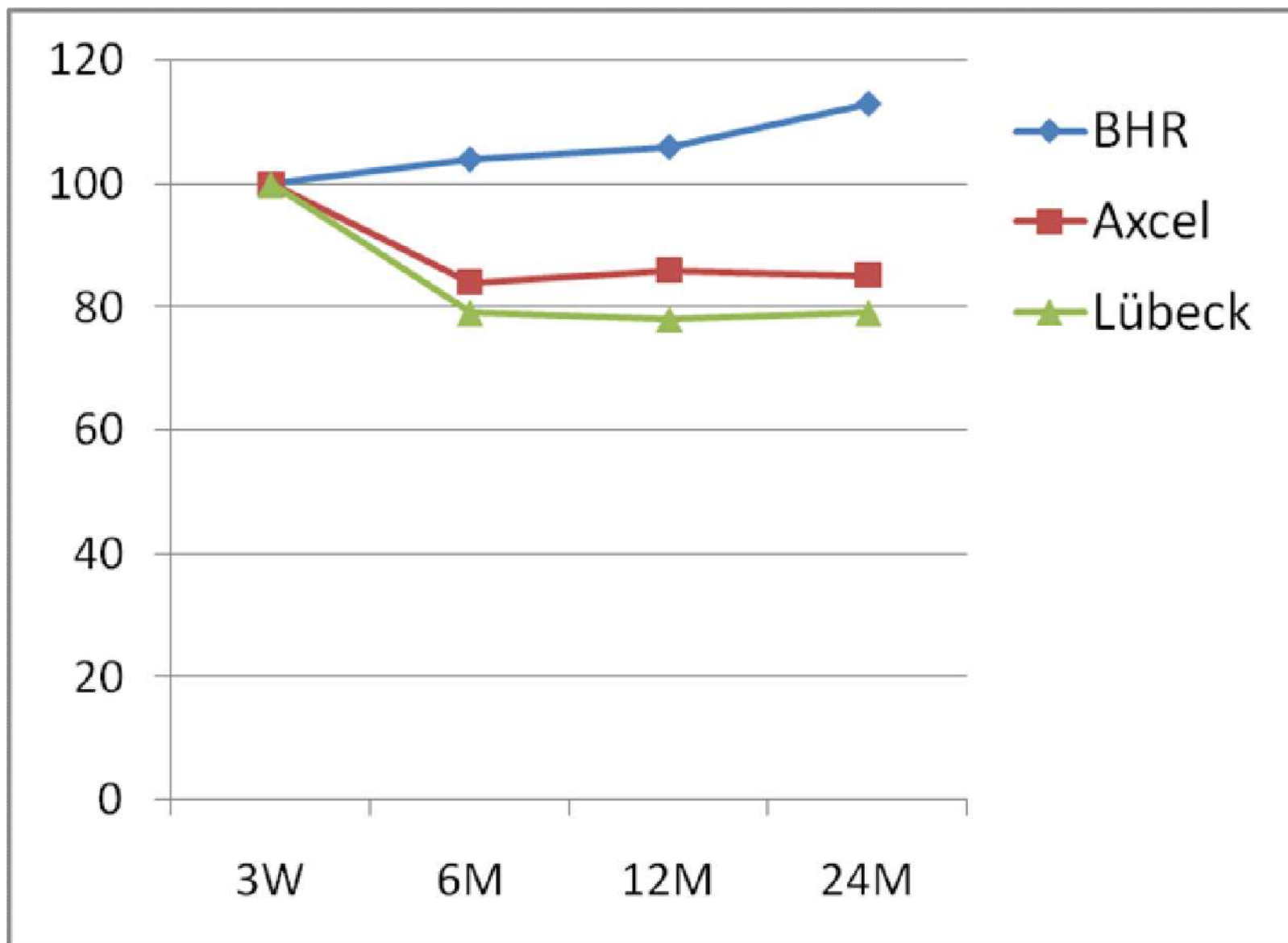
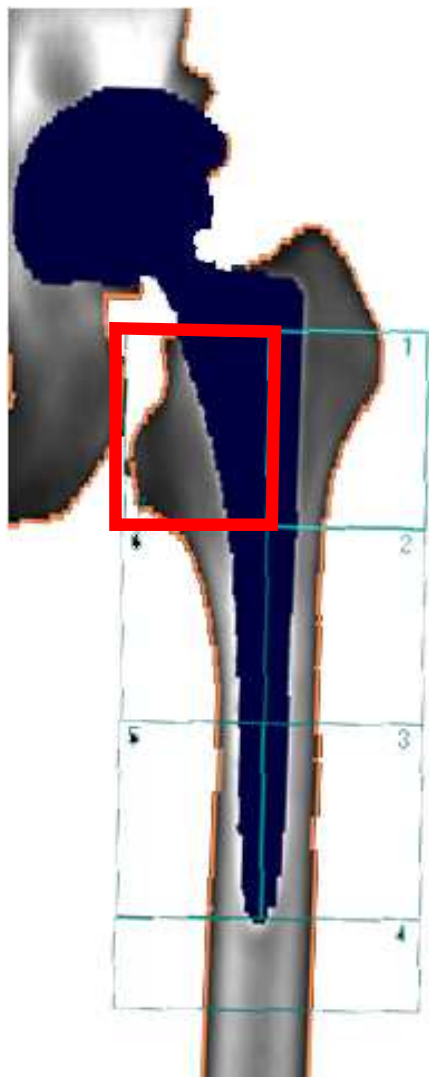


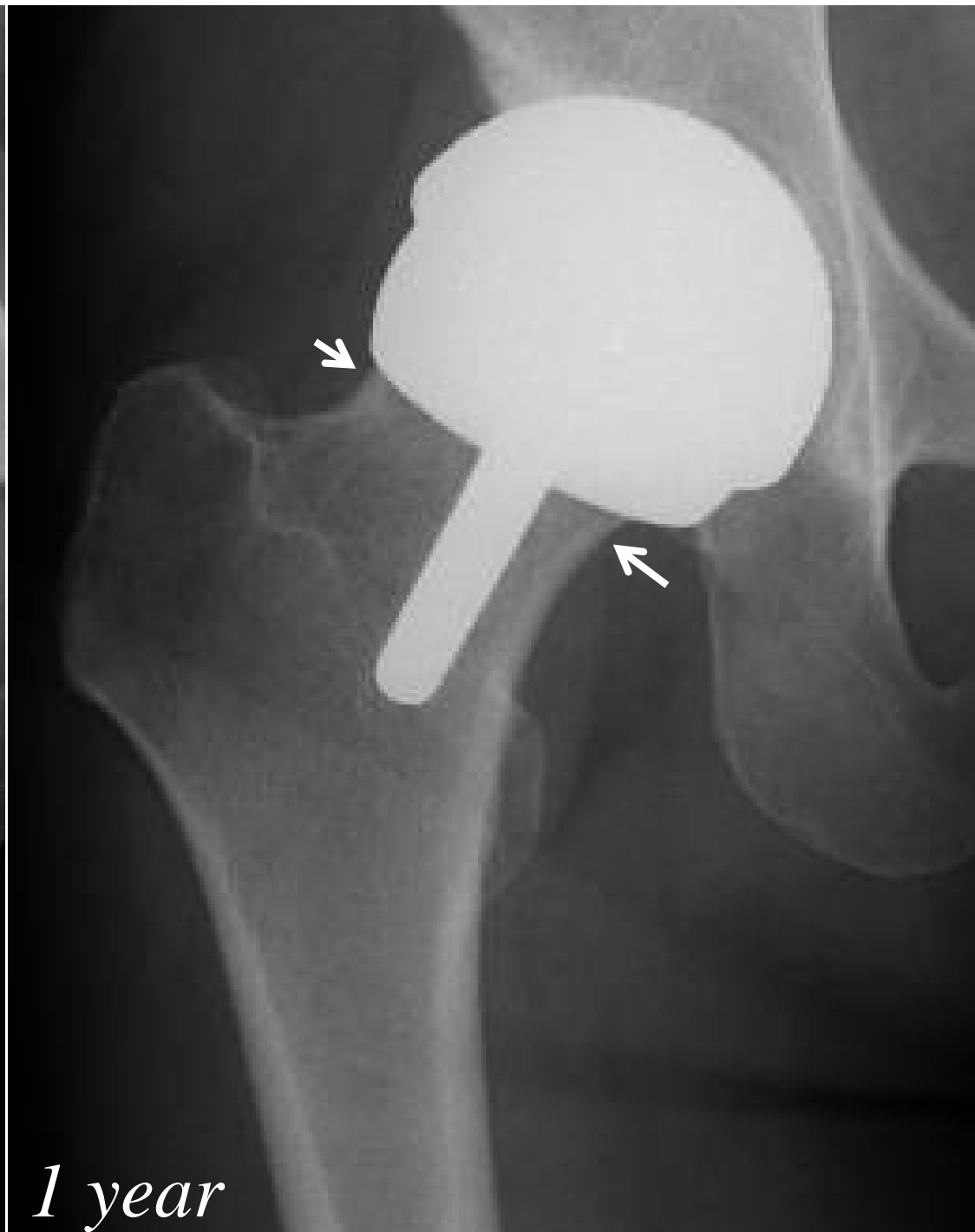
BMD Ratio (%)



Zone 7

BMD Ratio (%)





BMD ratio

L1

L2

L3

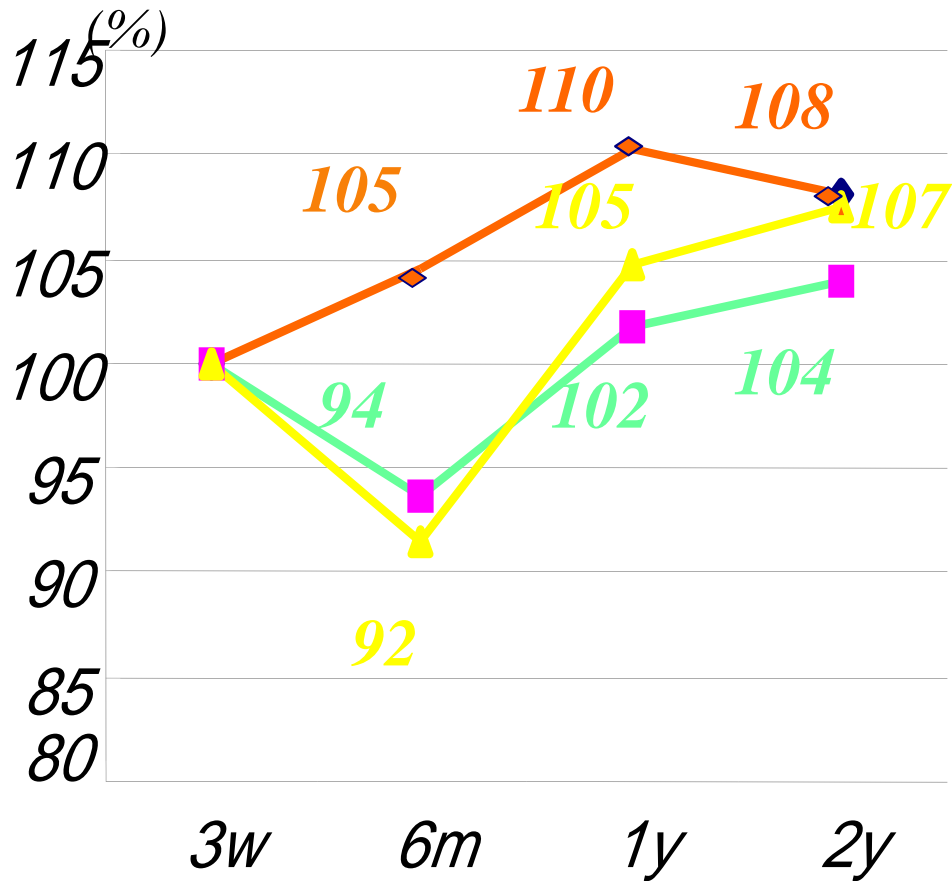


M1

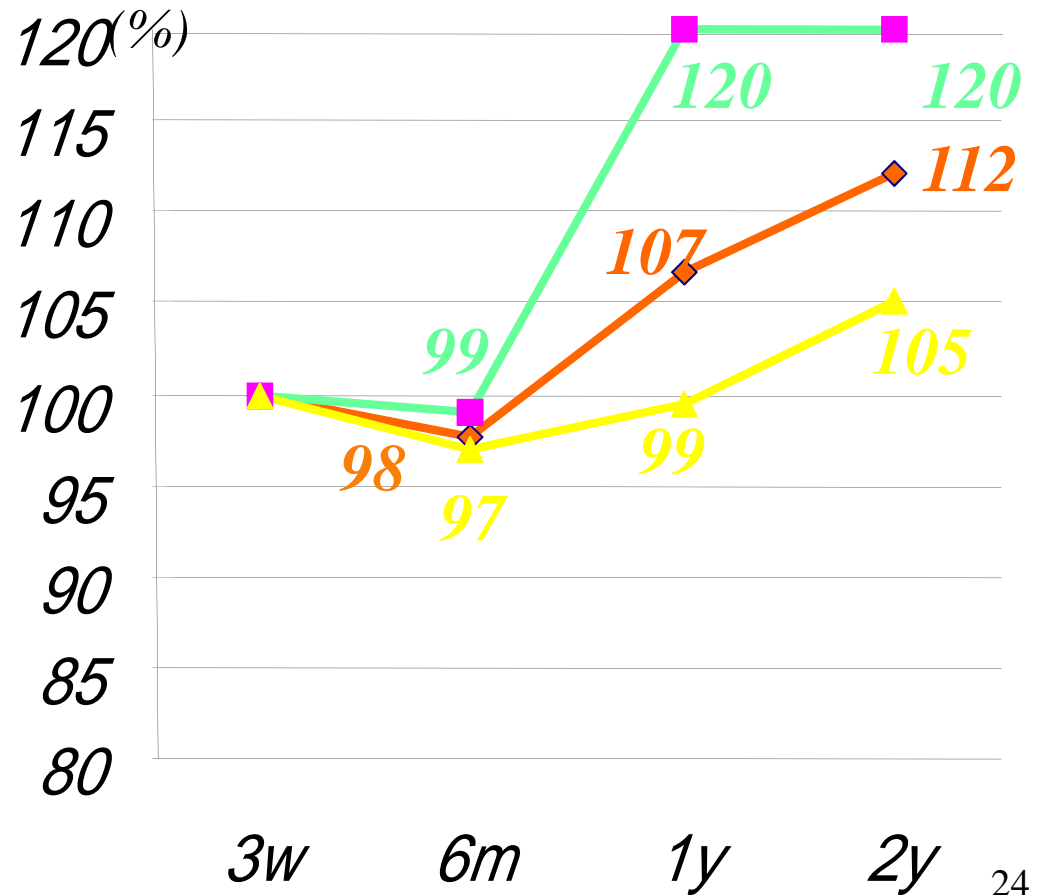
M2

M3

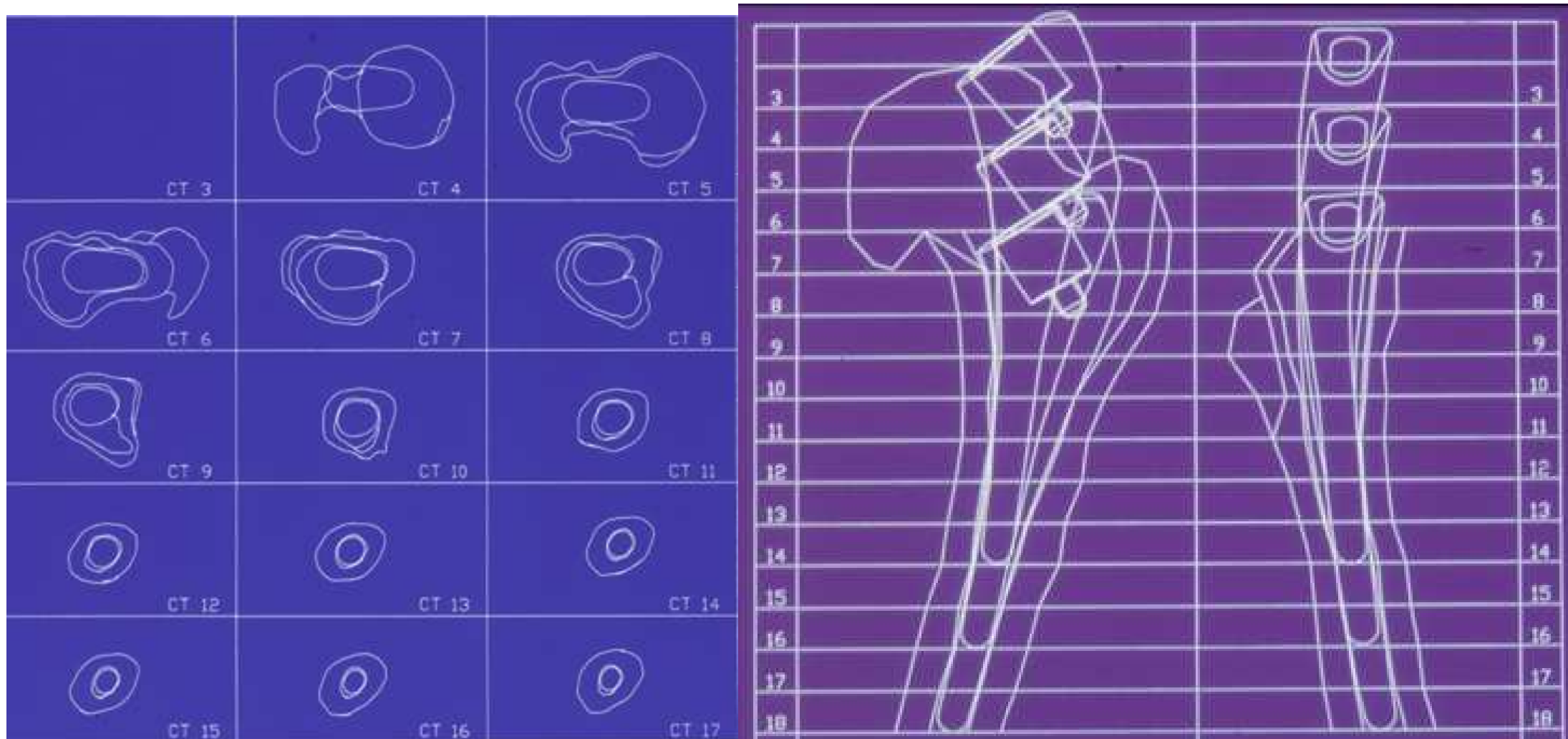
Zone L1, L2, L3



Zone M1, M2, M3



Custom-made hip stem design 1 (1993年開発)

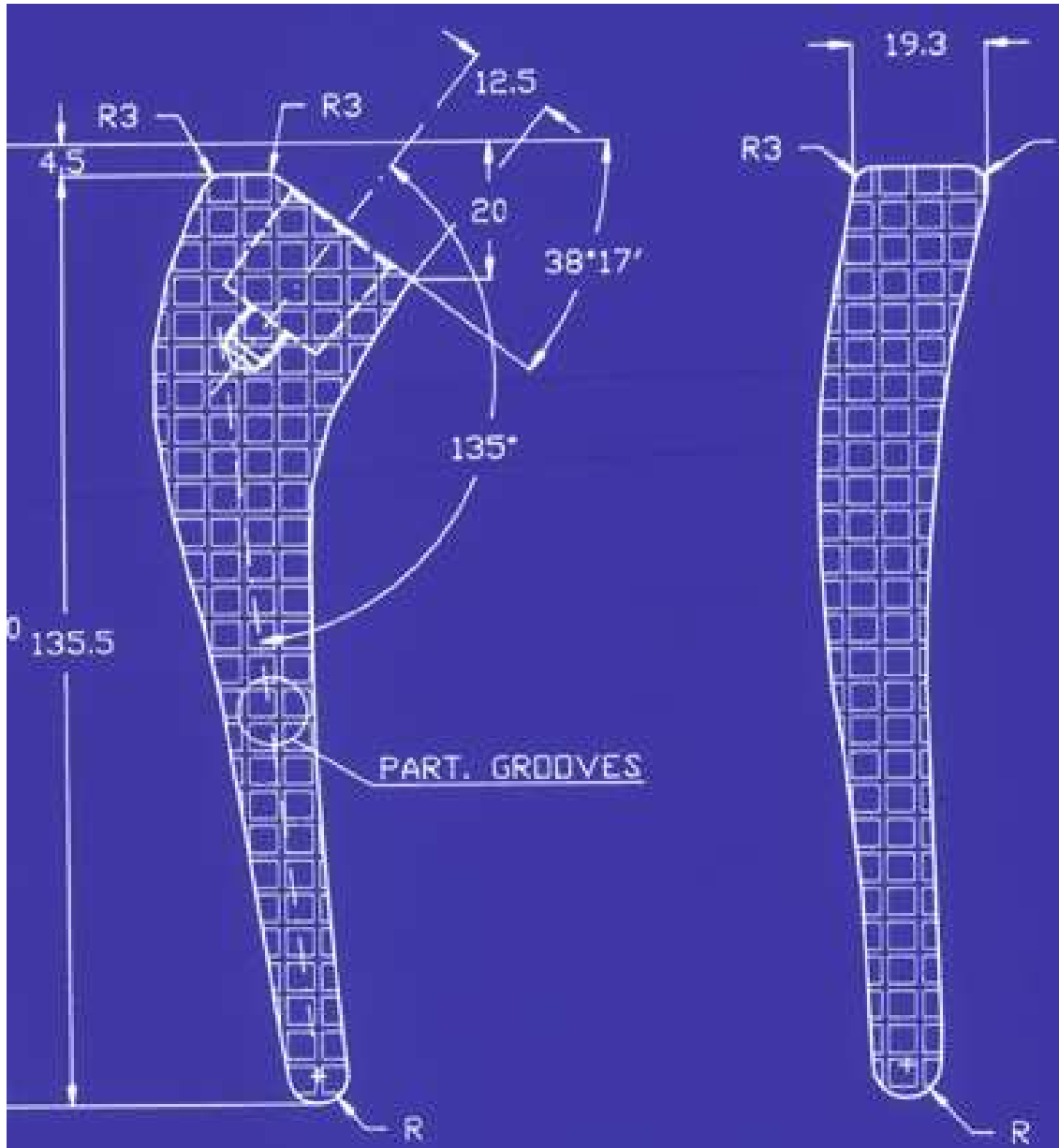


The custom femoral component is an effective option for congenital hip dysplasia.

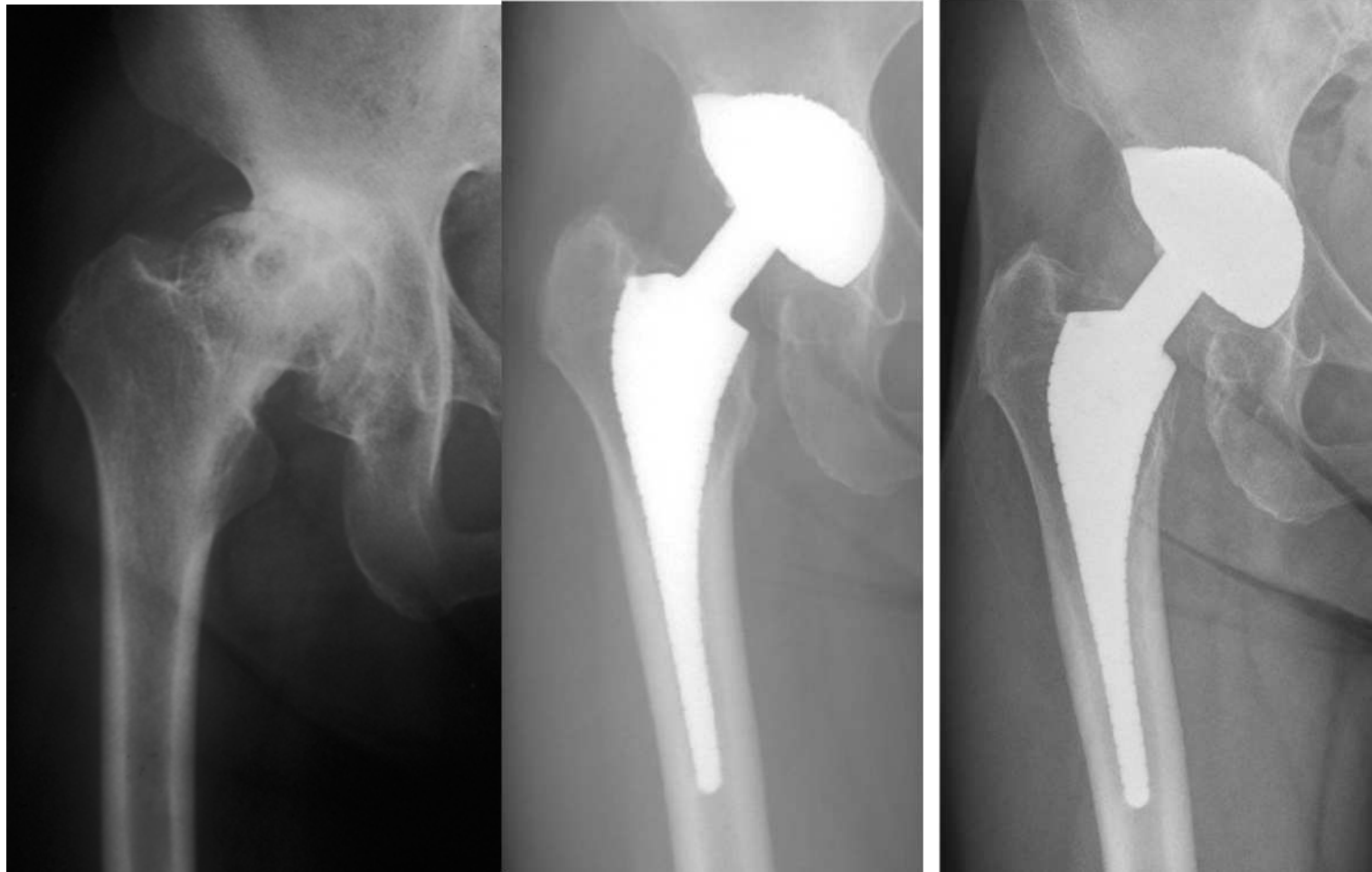
Sakai T, Sugano N, Ohzono K, Lee SB, Nishii T.

Clin Orthop Relat Res. 2006 Oct;451:146-53.

Custom-made hip stem design 1



Custom-made hip stem design 1



10年

21年

Custom-made hip ver.2 (25% reduced length) since 1997



*Stem length and canal filling in uncemented custom-made total hip arthroplasty.
Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K.
Int Orthop. 1999;23(4):219-23.*

Custom-made stem Ver.2 since 1997



Bone Ingrowth Stable 100%

18年

CentPillar Stem Design

➤ 最も広い可動域

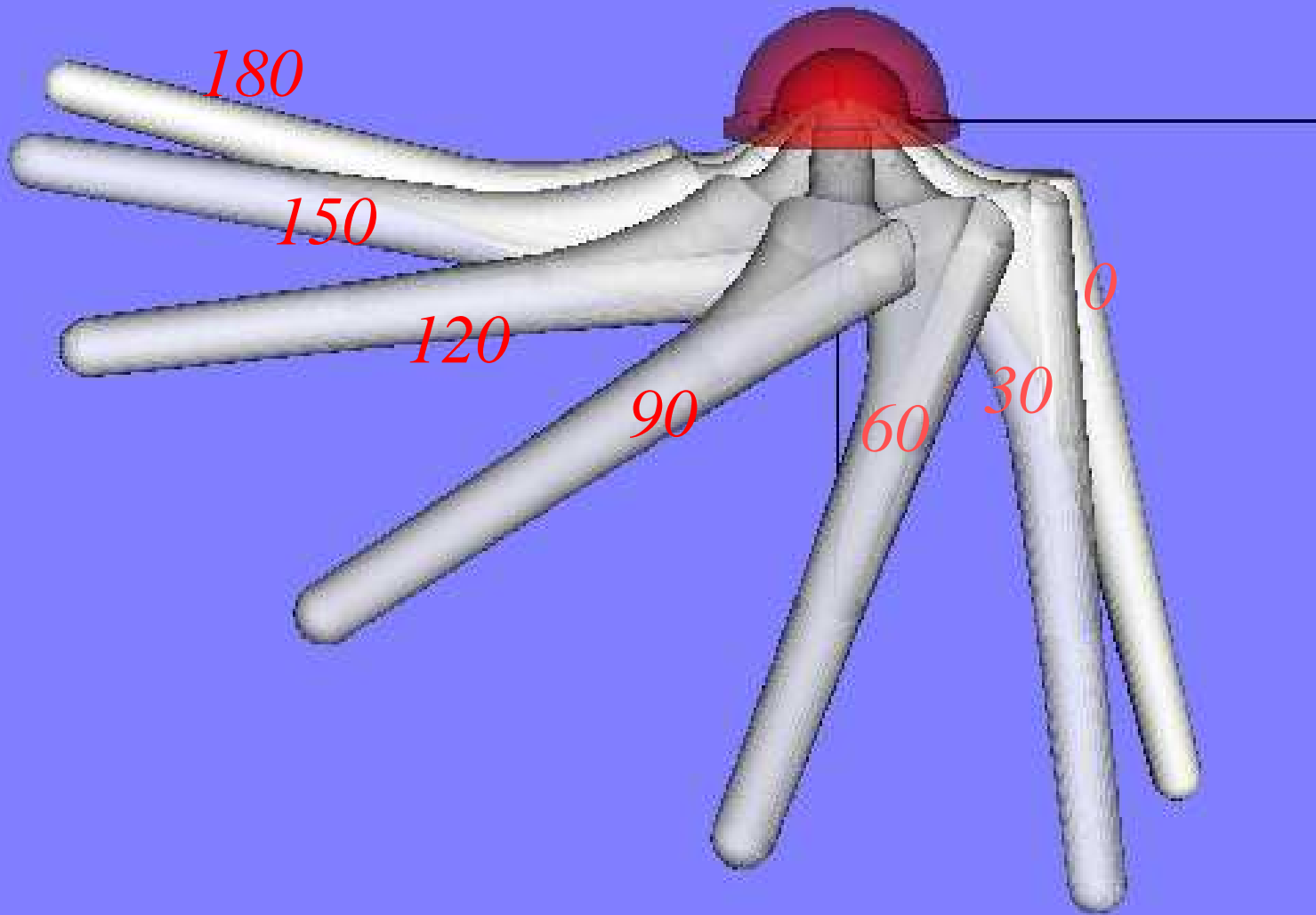
- ネックは細い解剖学的形状
- 頸体角: 127度

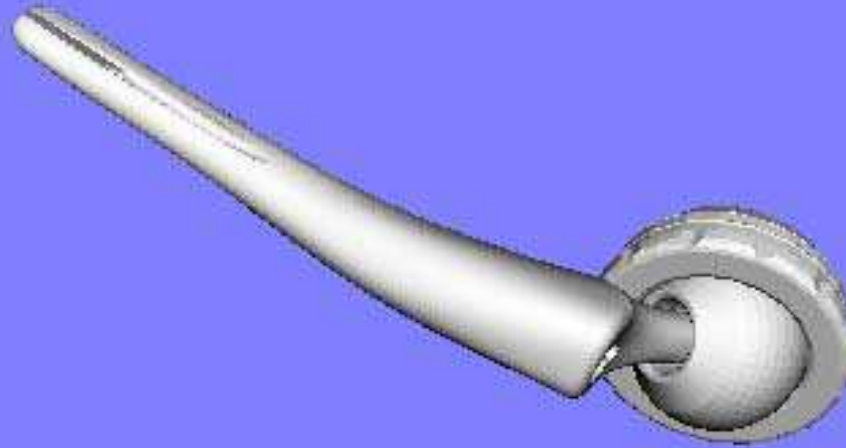
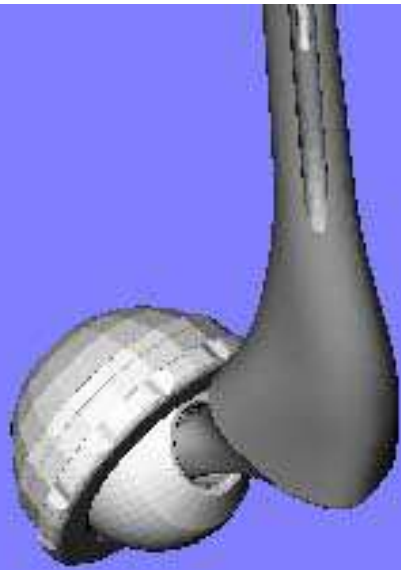
➤ 近位固定

- 近位髓腔適合の解剖学的テーパーと捻じれ
- 短いステム長
- 遠位は鏡面仕上げで剛性を下げるスロット



Oscillation Angle





Osaka Navi (N. Sugano)

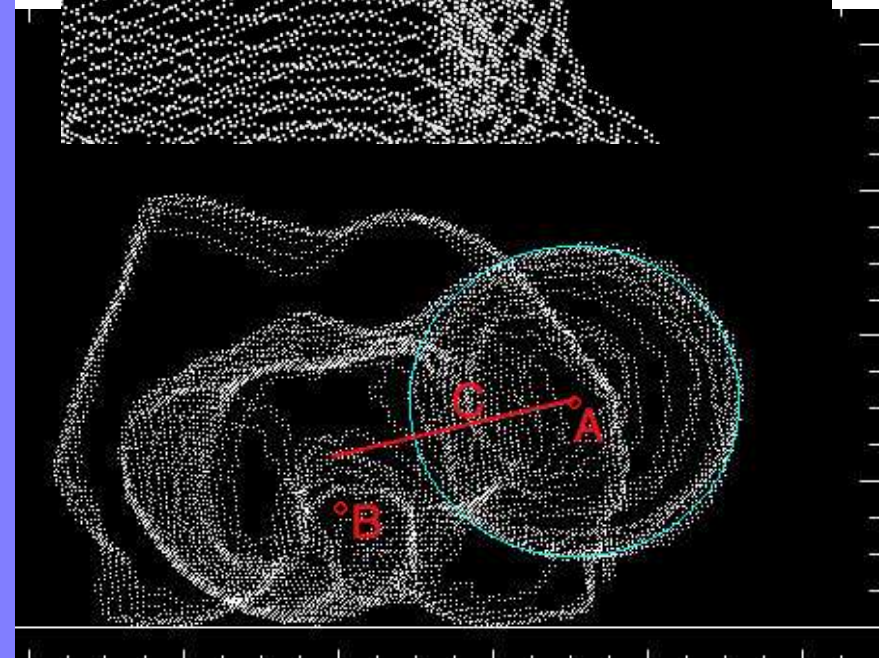
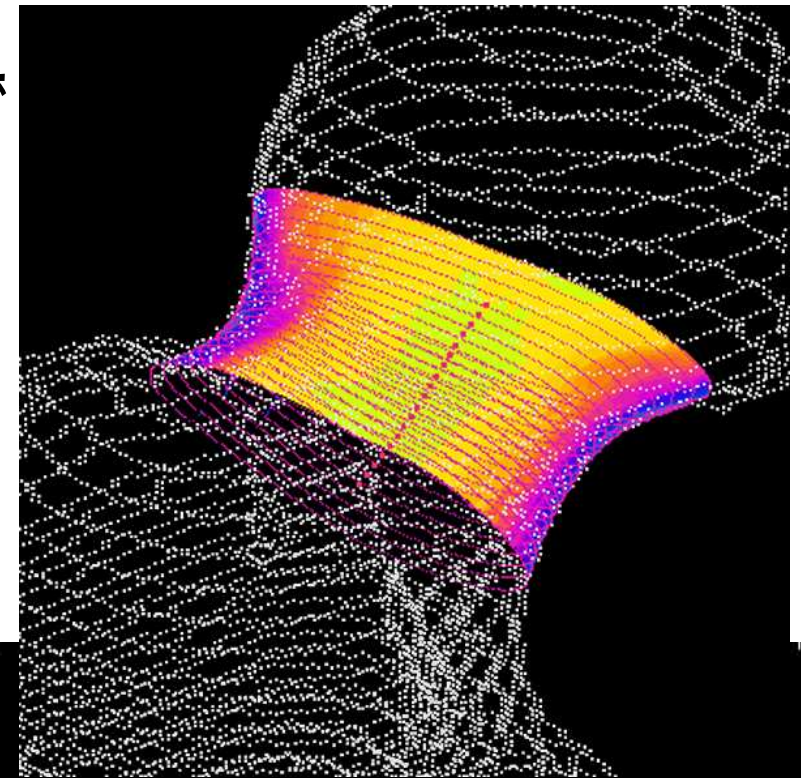
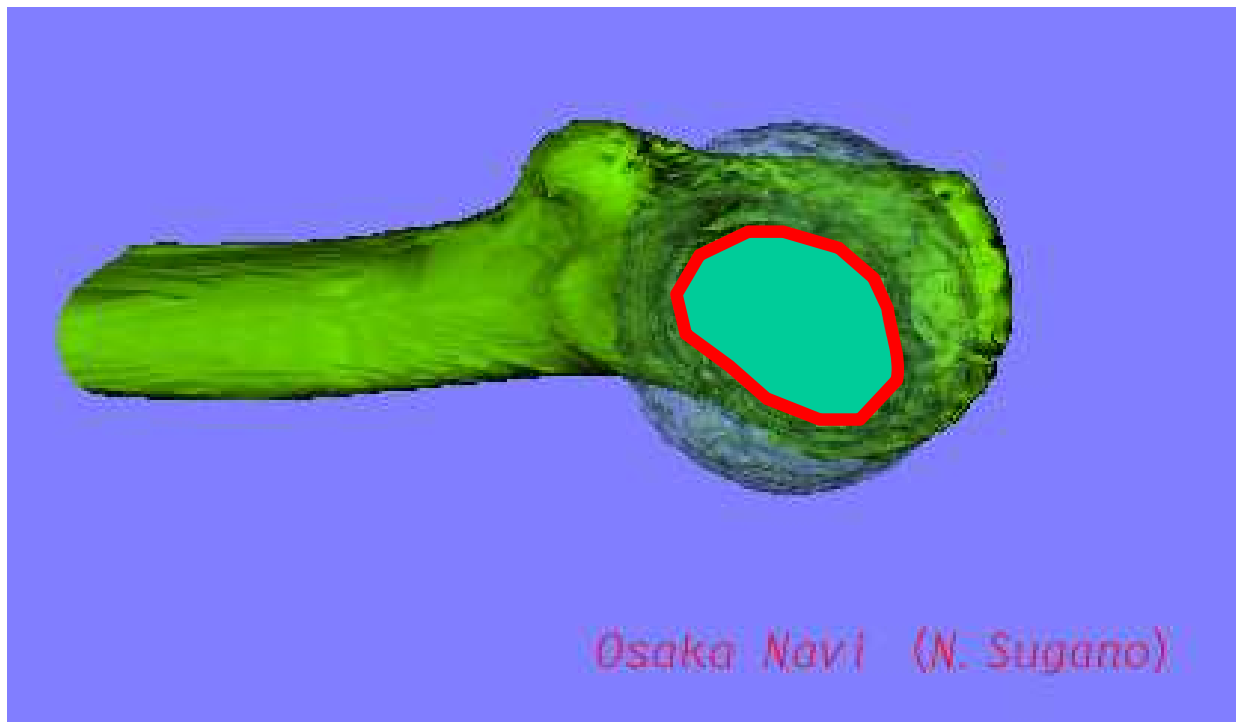


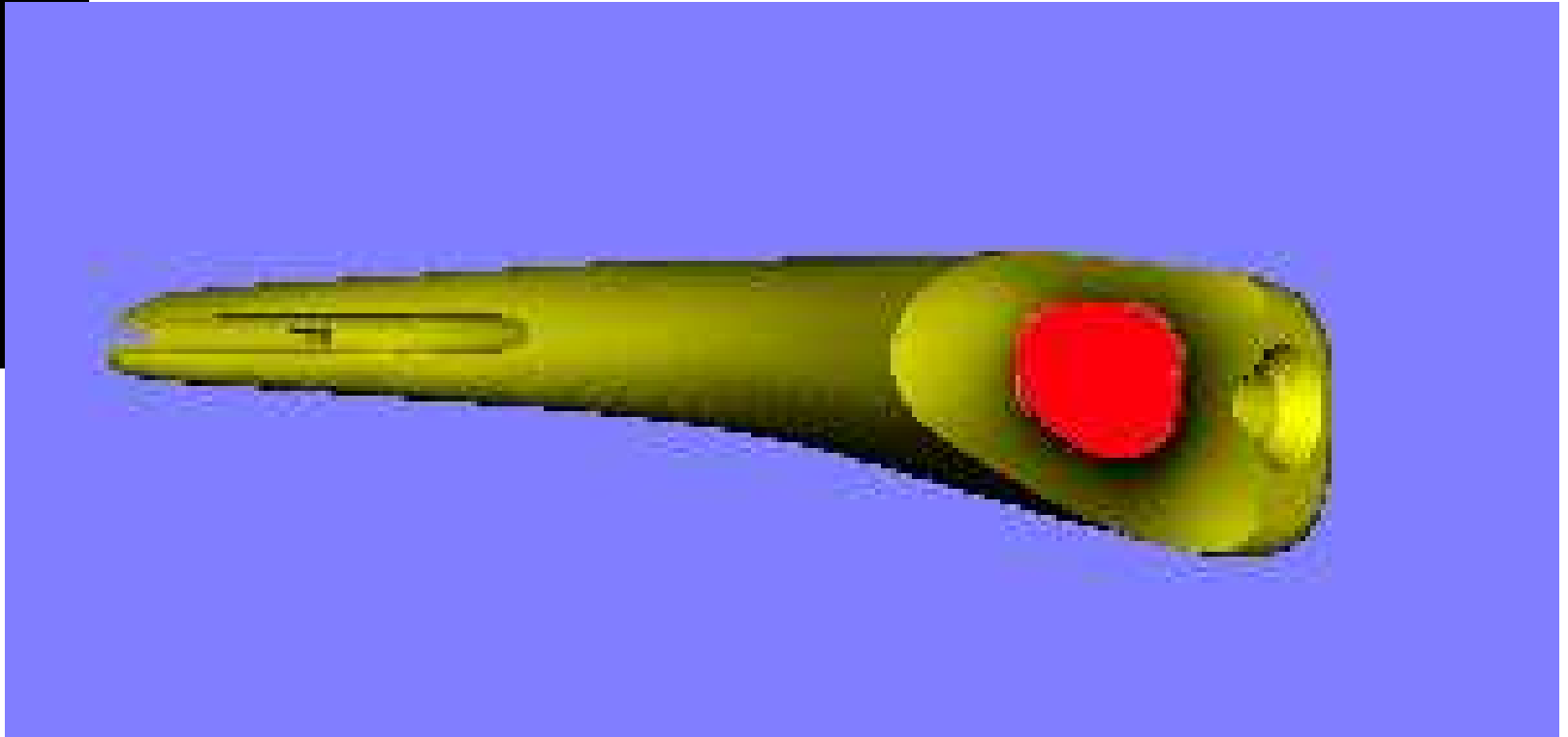
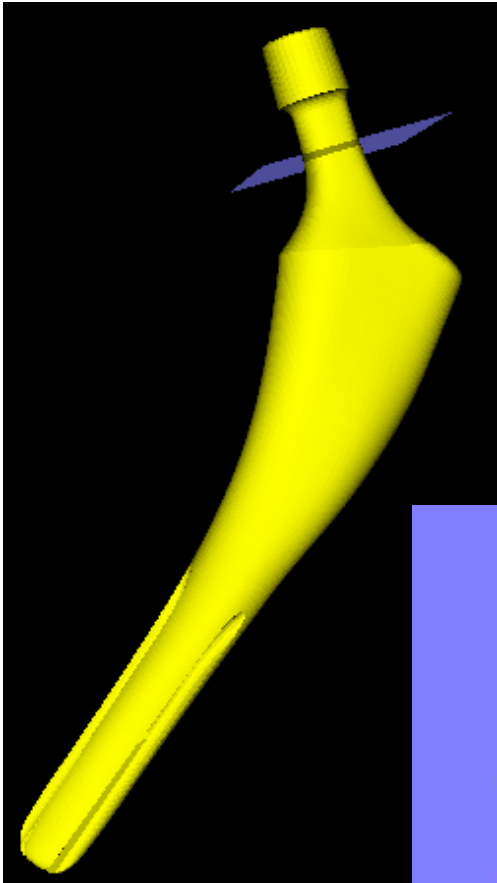
Osaka Navi (N. Sugano)



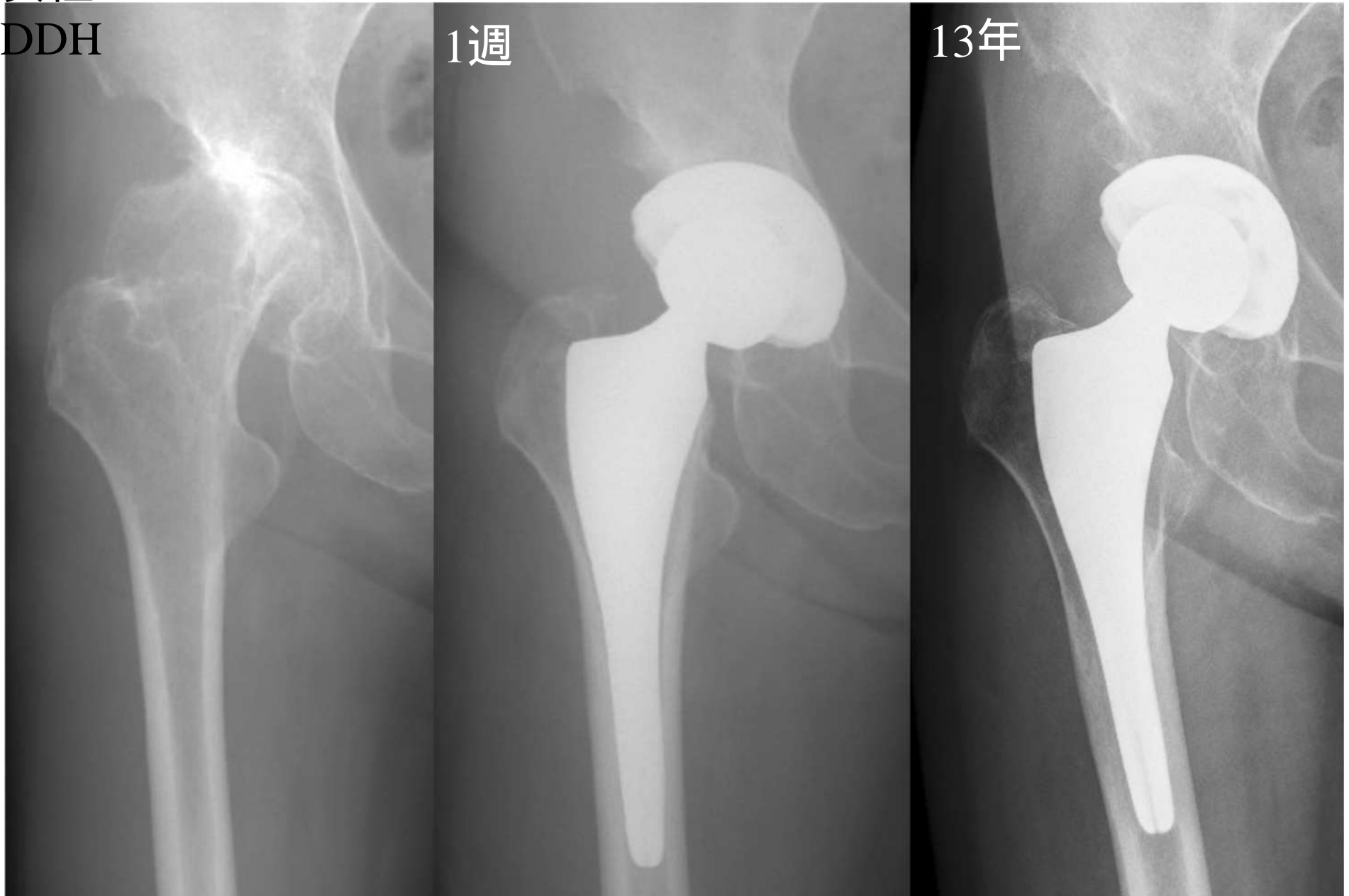
Osaka Navi (N. Sugano)

大腿骨頸部断面形状は楕円三角形で
長軸は前方に傾斜





66才女性
両側DDH

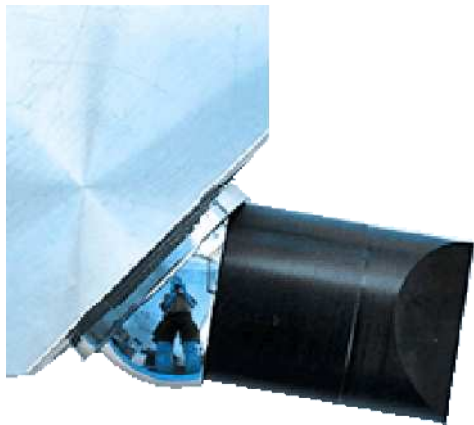


2007年薬事承認

4.3 機械的安全性

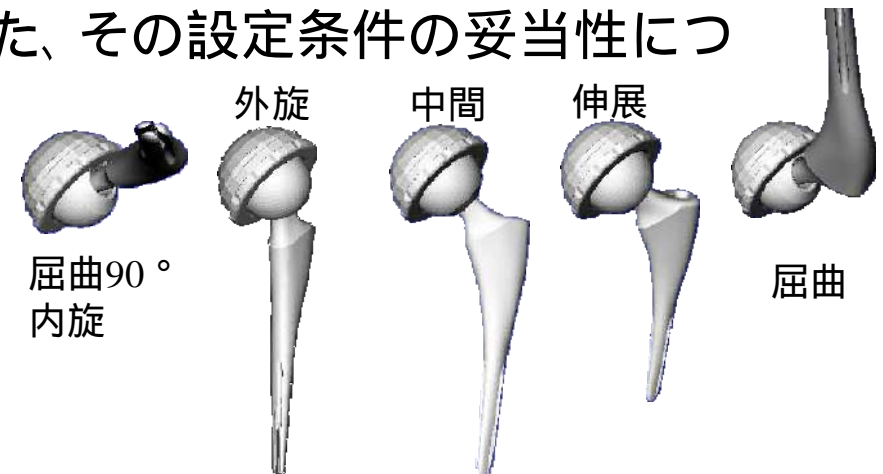
4.3.1 可動域評価(最小角度及び最大角度)

大腿骨コンポーネント/骨頭が、寛骨臼コンポーネント等と組み合わせて関節を形成する時の可動域をISO 21535 またはそれと同等な規格/試験方法、またはFEA もしくはその他の方法により評価する。また、その設定条件の妥当性について説明する。



ISO 21535

CADモデルの 衝突判定による 計測がベスト



*Sugano N: Computer assisted orthopaedic surgery.
J Orthop Sci, 2003.*

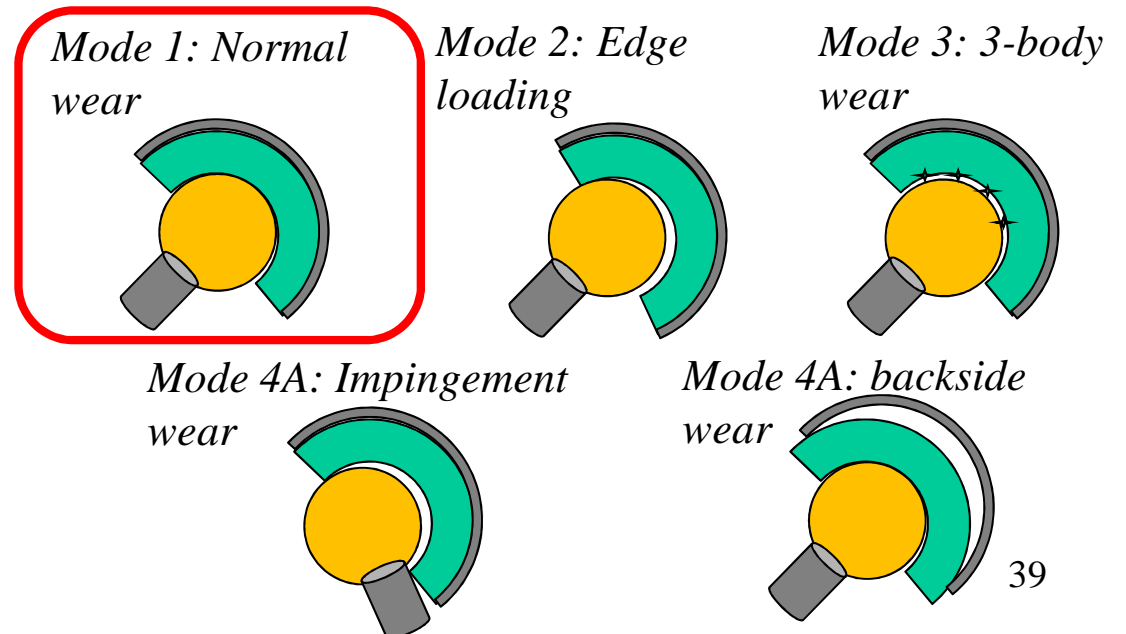
Miki H, Sugano N. Modular neck for prevention of prosthetic impingement in cases with excessively anteverted femur. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2011

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長
人工股関節の審査ガイドラインについて
4.3 機械的安全性

薬食機発第0306001号
平成21年3月6日

4.3.2 全人工股関節の摺動面の摩耗特性

全人工股関節システムの関節摺動面の摩耗特性について、ISO 14242-1 及び ISO 14242-2 またはこれと同等な試験規格/方法に従って評価する。サイクル数はISO 14242-1 及びISO 14242-2 では500万サイクルが推奨されている。または、FEA もしくはその他の方法により評価を行うことで、既存品との同等性を示す。また、その設定条件の妥当性について説明する。



Johnson & Johnson Said to Agree to \$4 Billion Settlement Over Hip Implants



A faulty Articular Surface Replacement, or A.S.R., removed from a patient in 2010.

By [BARRY MEIER](#)

Published: November 12, 2013

MoM後7年の発癌リスク: NJR UK

| | Year 1 | Year 2 | Year 3 | Year 4 | Year 5 |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Men | | | | | |
| Resurfacing | 0.8 (0.7 to 0.9) | 1.8 (1.6 to 1.9) | 2.7 (2.5 to 2.9) | 3.7 (3.4 to 4.1) | 4.8 (4.4 to 5.3) |
| Stemmed MoM | 1.1 (0.9 to 1.2) | 2.3 (2.1 to 2.5) | 3.5 (3.3 to 3.8) | 4.8 (4.5 to 5.2) | 6.2 (5.7 to 6.7) |
| Other bearings | 1.2 (1.1 to 1.2) | 2.5 (2.4 to 2.6) | 3.9 (3.7 to 4.0) | 5.3 (5.1 to 5.5) | 6.7 (6.5 to 7.0) |
| Women | | | | | |
| Resurfacing | 0.5 (0.5 to 0.6) | 1.1 (1.0 to 1.2) | 1.8 (1.6 to 1.9) | 2.4 (2.2 to 2.6) | 3.1 (2.8 to 3.4) |
| Stemmed MoM | 0.7 (0.6 to 0.7) | 1.5 (1.4 to 1.6) | 2.3 (2.1 to 2.5) | 3.1 (2.9 to 3.4) | 4.0 (3.7 to 4.3) |
| Other bearings | 0.7 (0.7 to 0.8) | 1.6 (1.5 to 1.7) | 2.5 (2.4 to 2.6) | 3.4 (3.3 to 3.5) | 4.4 (4.2 to 4.5) |

MoMで癌発生頻度は上昇しない

Smith AJ, et al. BMJ 2012

10年後の生命予後をMoM表面置換とセメントおよびセメントレスTHAと比較

交絡因子:

年齢, 性, Charlson comorbidity index, 田舎度, 地域, 手術件数, 手術年.

- 7437 表面置換 matched 22311 cemented THA
- 8101 表面置換 matched 24303 uncemented THA

10年累積死亡率

表面置換 3.6% vs cemented THA 6.1%

表面置換 3.0% vs uncemented THA 4.1%

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長
人工股関節の審査ガイドラインについて

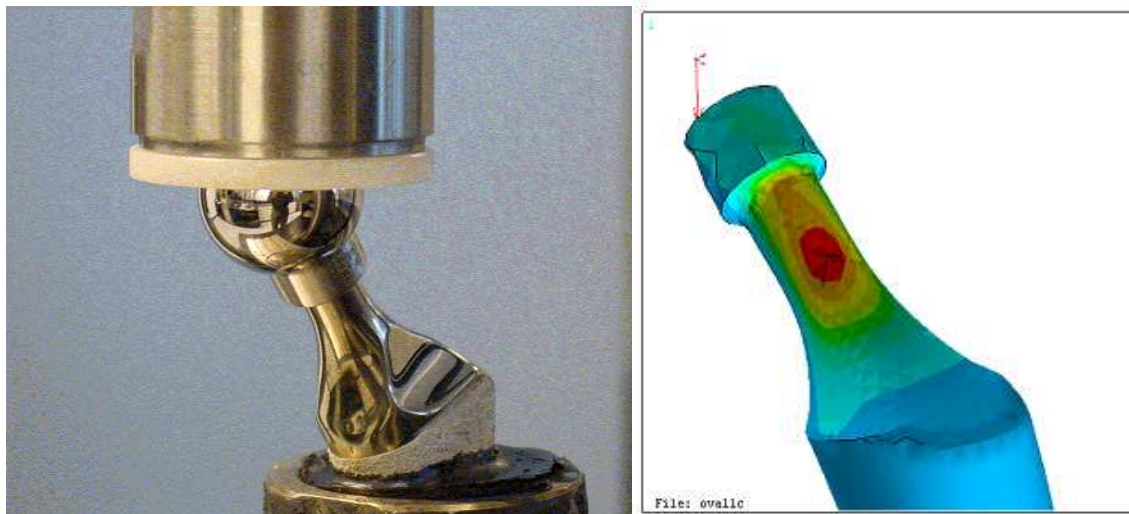
薬食機発第0306001号
平成21年3月6日

4.3 機械的安全性

4.3.4 大腿骨コンポーネントの骨頭及び頸部の耐久特性

ISO 7206-6 またはそれと同等な試験規格/方法に従って、大腿骨コンポーネントの骨頭及び頸部の耐久性を評価する。

または、FEA もしくはその他の方法により評価を行うことで、既存品との同等性を示す。また、その設定条件の妥当性について説明する。

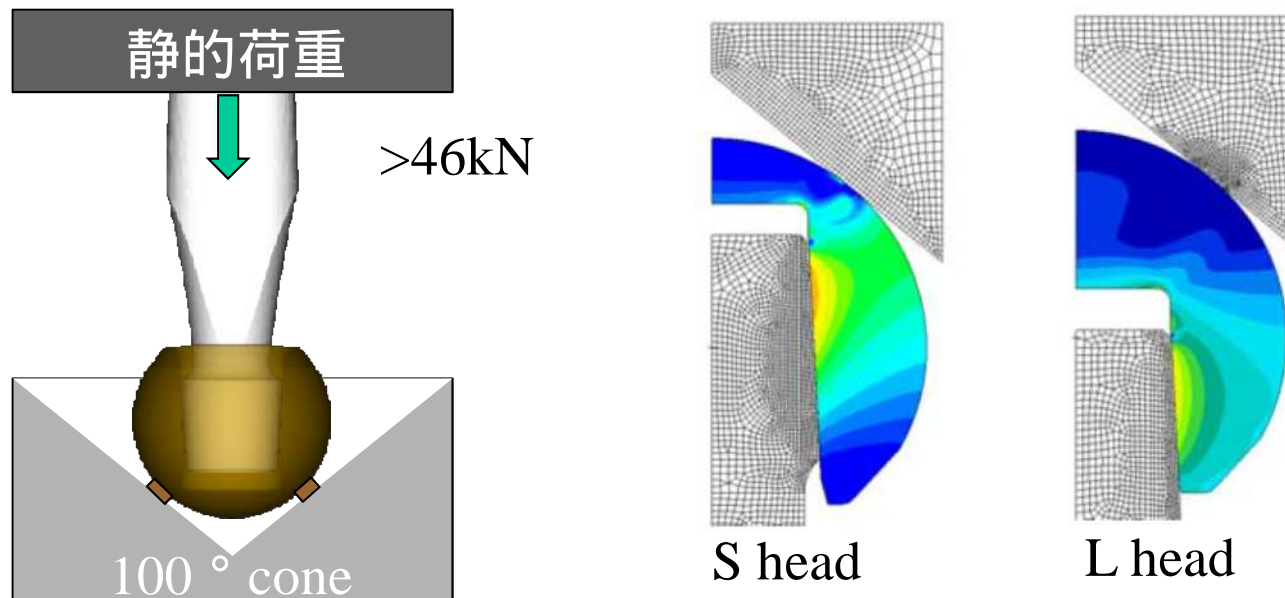


Zoning解析で
細かい形状の影響を解析

4.3 機械的安全性

4.3.5 大腿骨コンポーネントのモジュール骨頭のためのセラミックヘッドの強さ
ISO 7206-10、ASTM F2345 またはこれと同等な試験規格/方法に従って、股関節補綴における大腿骨コンポーネントのモジュール骨頭のためのセラミックヘッドの強さを評価する。

または、FEA もしくはその他の方法により評価を行うことで、既存品との同等性を示す。また、その設定条件の妥当性について説明する。



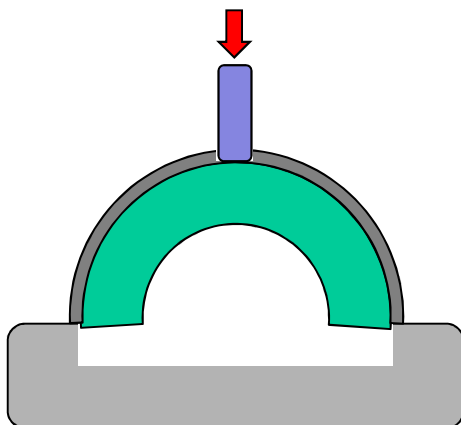
4.3 機械的安全性

4.3.6 寛骨臼コンポーネントの接続部強さ

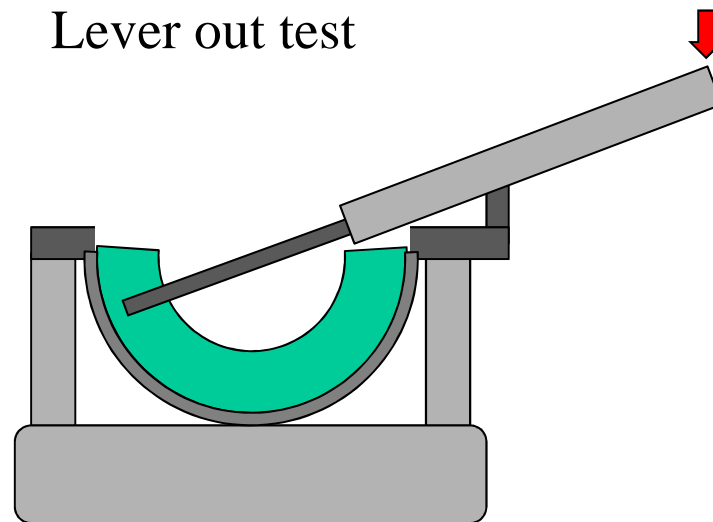
ASTM F1820 またはこれと同等な試験規格/方法に従って、寛骨臼コンポーネントを構成するカップ部分とライナー部分の接続部の強さを評価する。

または、FEA もしくはその他の方法により評価を行うことで、既存品との同等性を示す。また、その設定条件の妥当性について説明する。

Push out test



Lever out test



ライナーロック機構の頑強さはデザインのみならず、製造交差、温度、勘合力などに影響され、FEAには不向き

Guidance for Industry and FDA Staff - Non-clinical Information for Femoral Stem Prosthesis

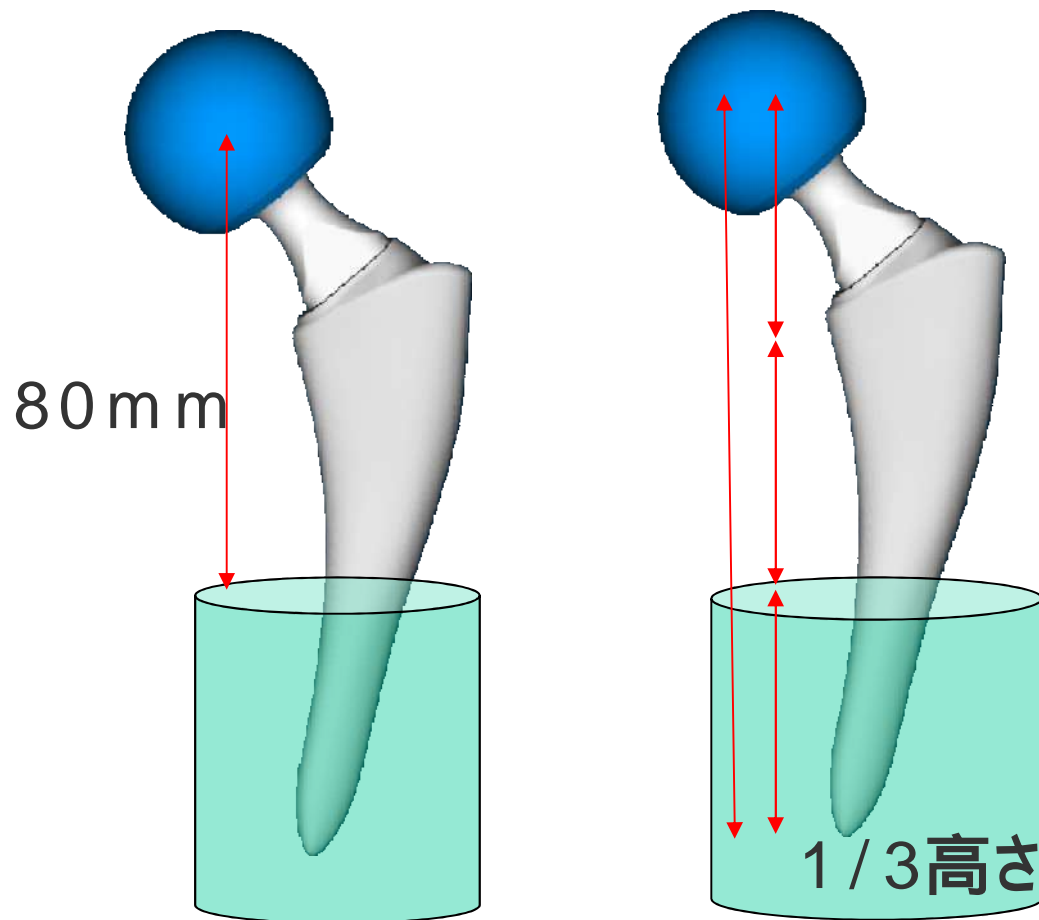
Document issued on: September 17, 2007

- I. Introduction
- II. Scope
- III. Device Description
- IV. Sterility
- V. Biocompatibility
- VI. **Fatigue Properties**
 - A. *Stem Fatigue Test Methods*
 - B. *Femoral Neck Fatigue Test Methods*
 - C. *Fatigue Test Methods for Novel Stem Materials and Designs*
 - D. *Finite Element Analysis*
 - E. *Fatigue Test Results*
- VII. Modular Connections, Fretting and Corrosion Testing
- VIII. Clinical Data
- IX. Test Reporting
- X. Labeling

A. Stem Fatigue Test Methods

- ISO 7206-4:2002 Implants for surgery-Partial and total hip joint prostheses- Part 4: Determination of endurance properties of stemmed femoral components.

- You should adjust the potting level described in this standard for stems less than 200mm to that described in the “Potting Level” Section VI.A.2.c.



For very short stems that lack a sufficient potting medium to maintain fixation for the duration of the fatigue test, we recommend that the length of stem embedded in the potting medium should be, at most, one third of the total femoral stem length measured vertically from the center of the head to the distal tip.

D. Finite Element Analysis

We believe finite element analysis (FEA) is primarily a development and design optimization tool, rather than a method by which physical performance of final devices can be demonstrated. For example, FEA may be used to identify the worst-case design for experimental testing. However, computer models may be appropriate to evaluate functional characteristics, if appropriate material properties and functional constraints are included and the computer models have been validated with experimental tests.

- FEAはインプラントの開発やデザイン最適化ツールであって、最終製品の物理的性能を示すものではない。
- FEAは、最も物理性能の低いものを実機試験のために選び出すことには使用できる。
- しかしながら、適切な材料特性と境界条件が使用され、コンピュータモデルが実機試験で検証済みであれば、コンピュータモデルで物理的性能を評価するのは適切かもしれない。

FEAの応用事例

PMDA医療機器審査第二部、第三部整形分野

資料4-2

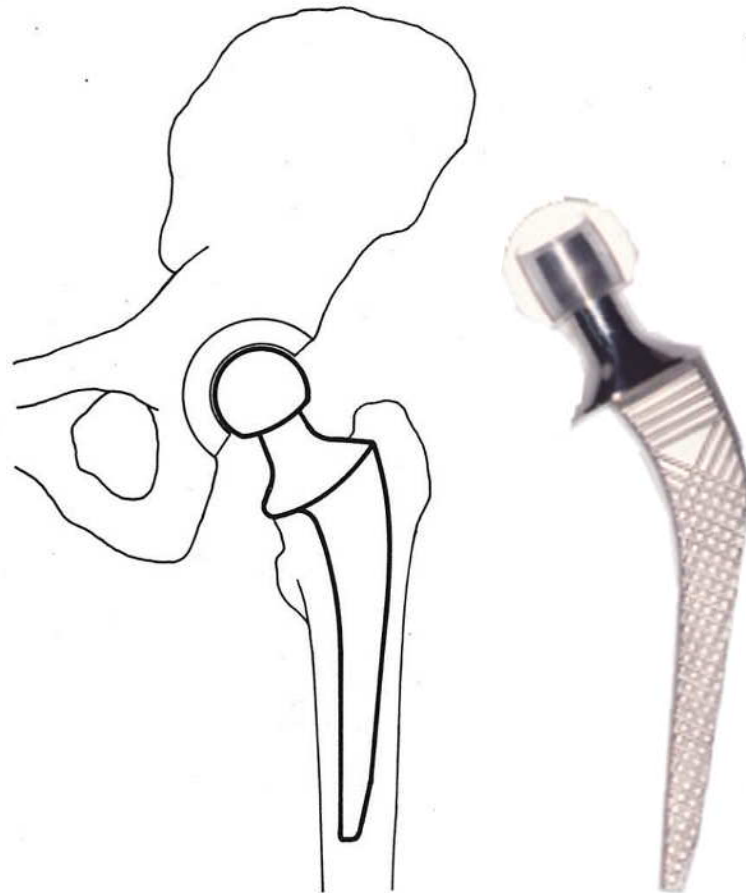
- ◆ 整形用品は多くの形状、サイズバリエーションがあり、すべての製品について実機試験を求めることは合理的ではない
- ◆ FEAの特徴を理解し、審査において適切にFEAを利用できるようにしたい
- ◆ FEAは科学的な手法であると理解する一方、医療機器の性能評価に応用する際の解析モデルの妥当性判断に困ることが多い
 - ・使用ソフトウェア
 - 市販のソフトウェアなら、妥当性は確認済みと考えて良いか
 - 自作のソフトウェアなら、バリデートデータを求めるべきか
 - ・解析条件
 - 公的規格で示されている条件であれば妥当と考えて良いか
 - 社内規格であればバリデートデータを求めるべきか
 - 最低限、何を確認すべきか
 - ・その他
 - 留意すべき事項は何か(例:それぞれに設定したメッシュに違いがある場合)
- ◆ 提示した事例以外のFEA活用法について(提言いただきたい)

これらは結局、検証と目標設定の問題！

Proceedings of the Colloquium for Orthopaedic Ceramic Implants

整形外科セラミック・インプラント・コロキウム記録集

1979



§ 1. セラミック人工股関節

1.1 セラミック人工股関節のデザインの特徴、適応症および術式について

敷田 卓治

Newly Designed Ceramic Femur
Head Ball Consisting of Polycrystal
or Single Crystal Alumina and COP
Metal-bound Artificial Hip Joints

SHIKITA, T.

● Summary

The total hip prosthesis is required to have double functions, that is, bearing and bonding. Another essential requirement for the prosthesis is that it should be strong enough as not to suffer fatigue fracture.

For these purposes the newly designed alumina ceramic artificial hip joints were manufactured. These prostheses were examined biomechanically, especially with regard to the mechanical strength and resistance against wear between metal on the one hand and polycrystal alumina and single crystal alumina on the other hand.

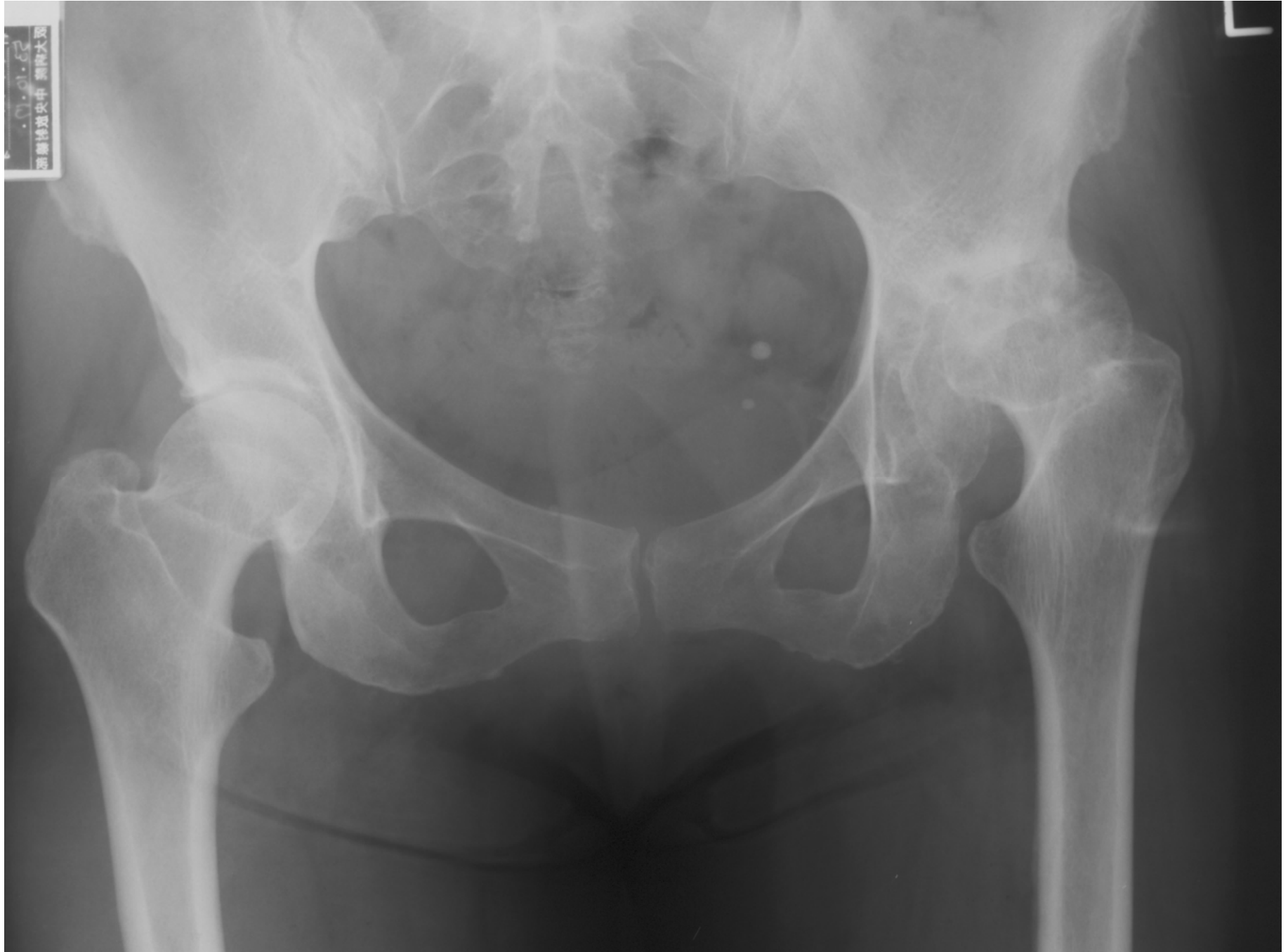
Type KC-2 of these prostheses has stem forms supporting three points in the femoral canal. Type KC-1 is suitable for extremely dysplastic hips which have very narrow femoral canals and dislocating tendency. Furthermore, many kinds of alumina ceramic hip prostheses are now designed and are being manufactured for any cases of destroyed hip joints.

1. はじめに

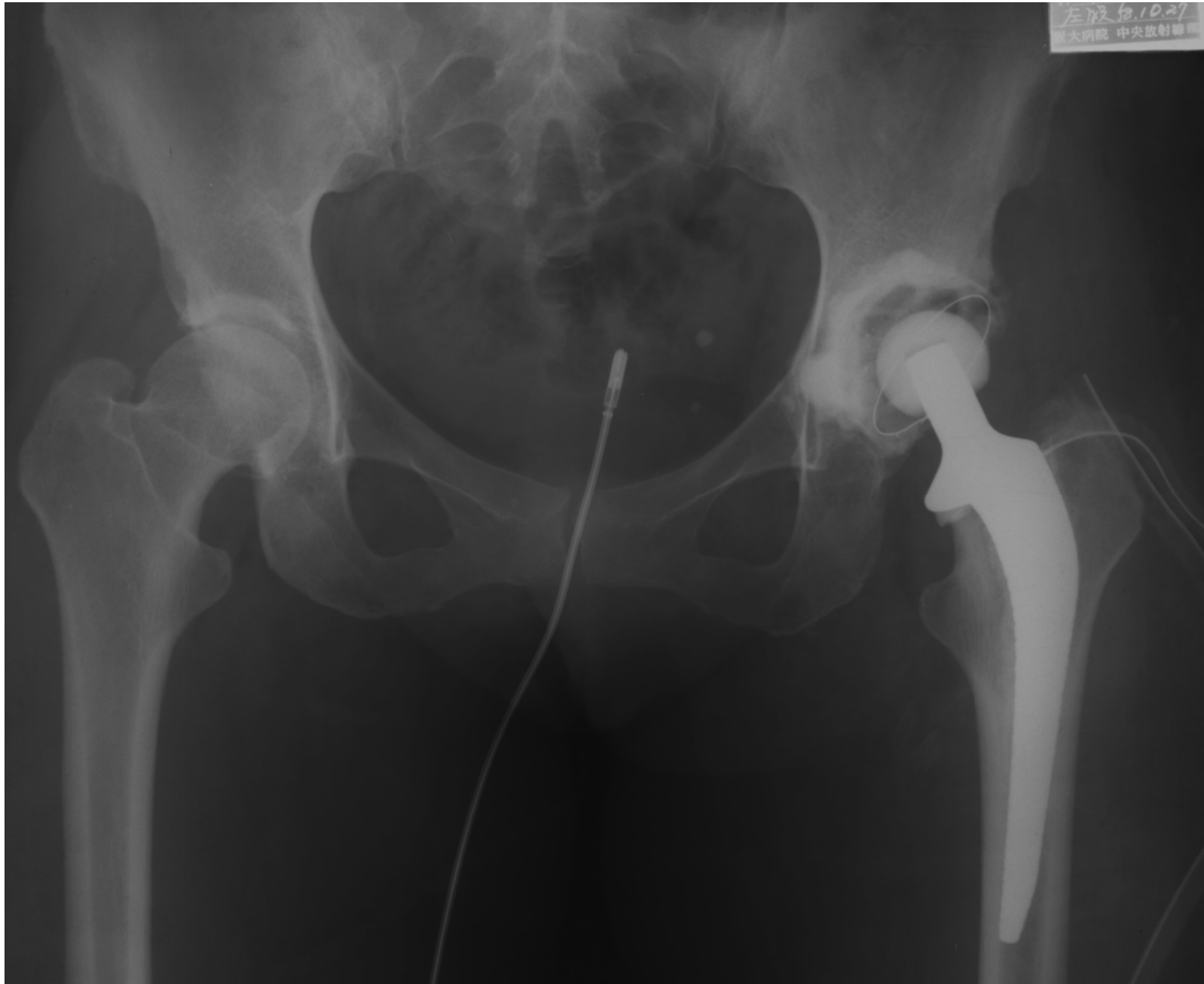
演者がTHPあるいはAO法による骨接合術にとりくむようになったのは、約13年前西独に留学しCharnley, McKee, Müllerらに学んで以後のことである。当時はヨーロッパの小国スイスがこの分野では世界の中心的な地位を占めており、我が国の立ち遅れを強く感じ、帰国後ナショナリズムではなく良い意味でのコンペティターとなるべく現在まで努力を続けてきた。

さて人工関節等の研究開発をすすめる上で、製品の特性上メーカーの積極的な協力が不可欠である。スイスではSulzer社が全面的に人工関節の改良のバックアップをしており、技術的な面ではPh. D.のSemlitschが中心的な役割を果している。Sulzer社やZimmer社、Howmedica社あるいはAesclup社等外国のメーカーに比して、我が国では企業の研

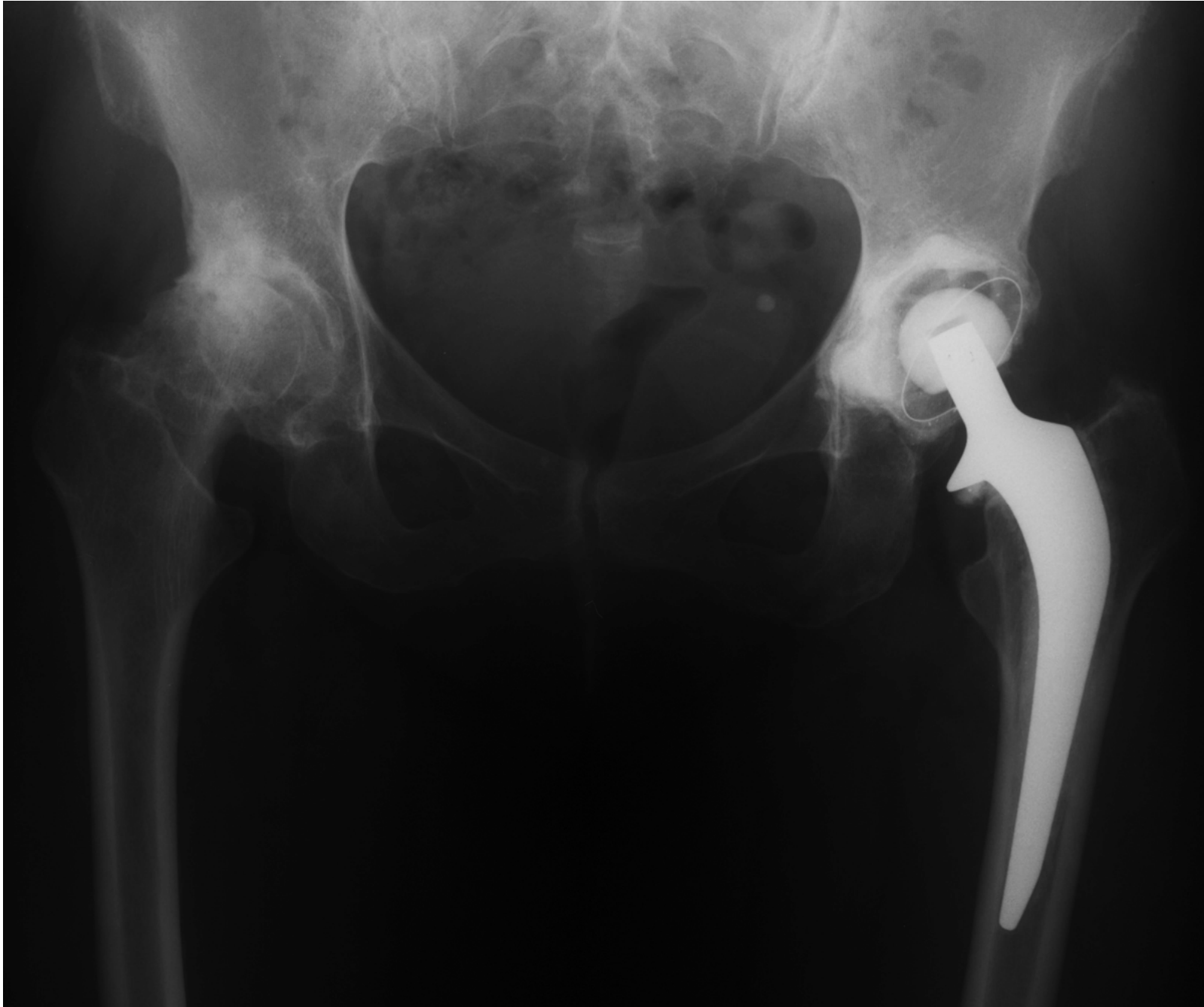
49y.o. female



1978



1993



1993

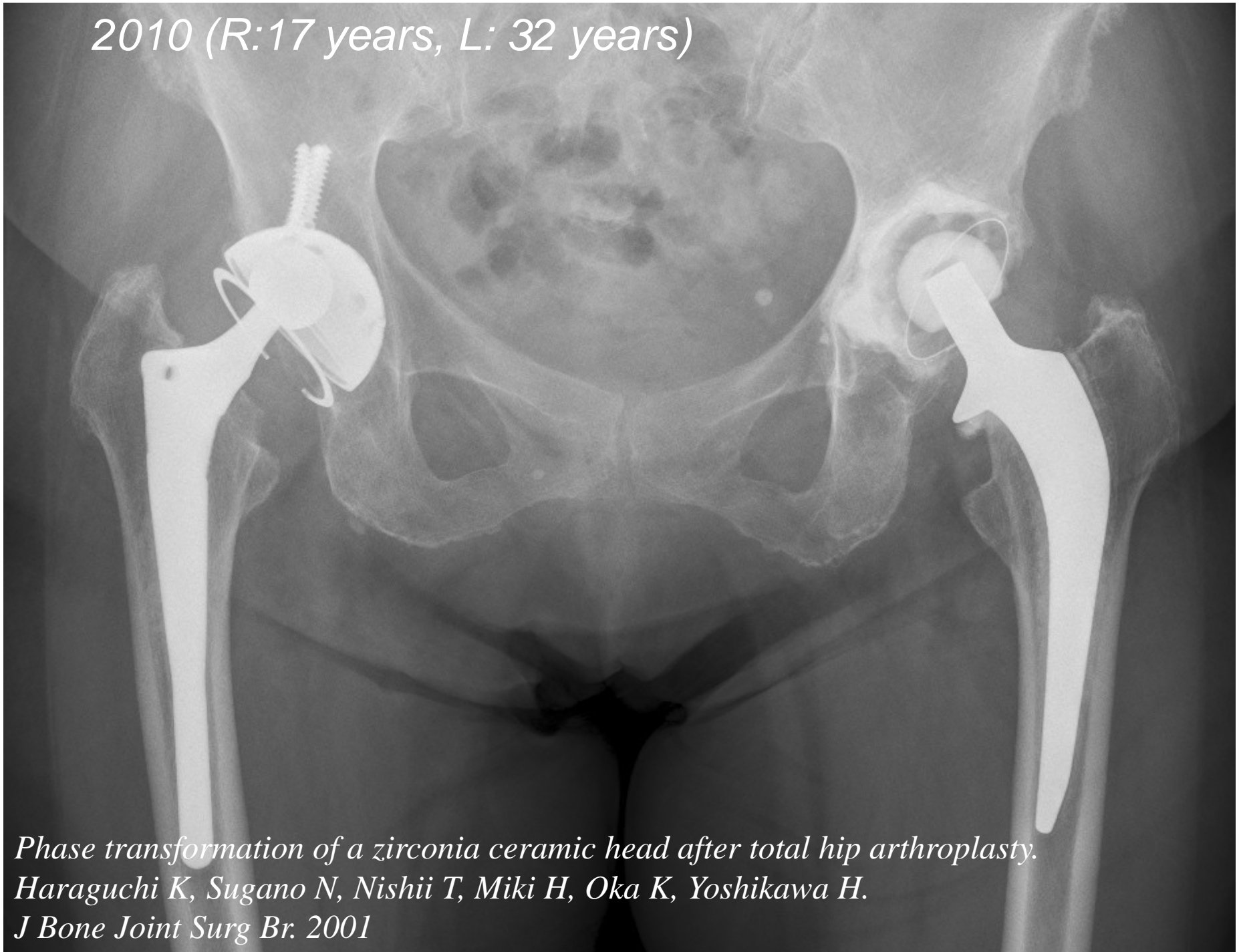


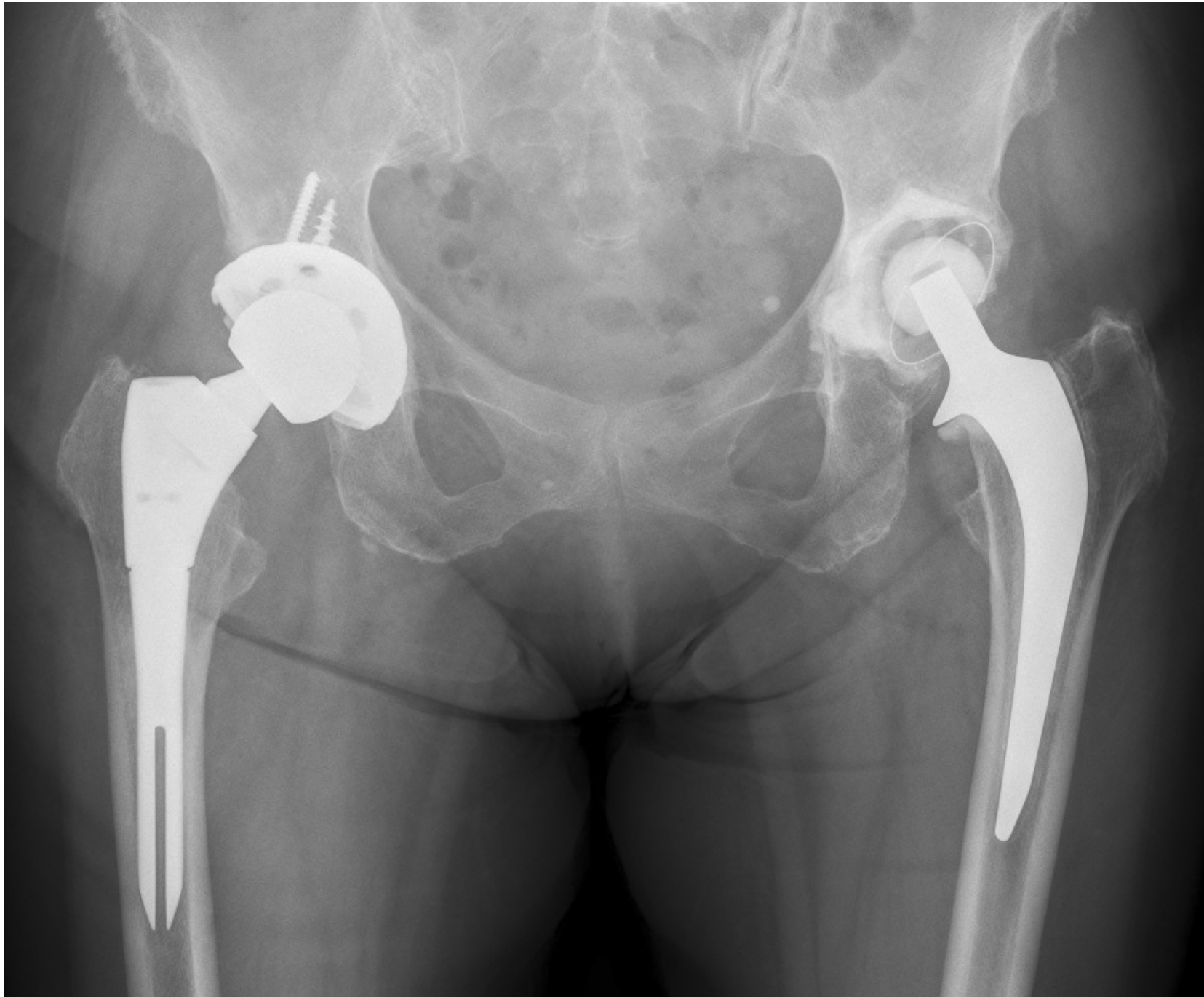


2009 (R:16 years, L: 31 years)

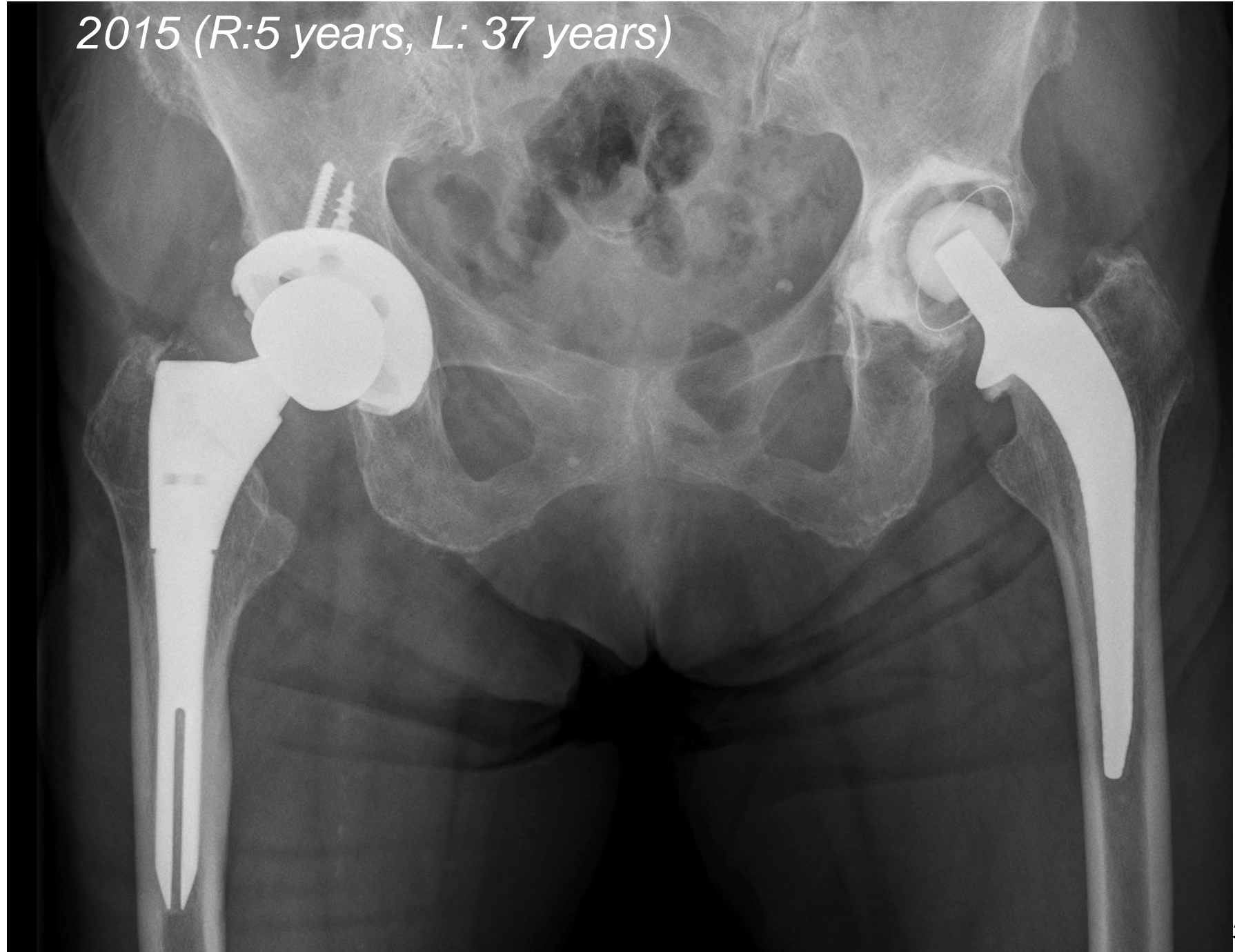


2010 (R:17 years, L: 32 years)





2015 (R:5 years, L: 37 years)



スタンダードは時代とともに変化する

- 500万サイクルの意味？

日本人の歩数の現状では、1日平均で、男性8,202歩、女性7,282歩

男性 $365 \times 8,202 / 2 = 150$ 万サイクル、女性 $365 \times 7,282 / 2 = 133$ 万サイクル

- 4年保証？

- 患者の体格や活動性や嗜好は時代とともに変化

人工股関節全置換術

人工股関節全置換術

改訂2版

編集 菅野伸彦 大阪大学大学院教授
久保俊一 京都府立医科大学大学院教授

2nd Decade of the 21st Century



Kinpodo

改訂2版

編集
菅野伸彦
久保俊一

金芳堂

第42回 日本股関節学会学術集会

The 42nd Annual Meeting of Japanese Hip Society

股関節外科医の
あるべき姿



会期 2015年 10月30日(金)~31日(土)

会場 グランフロント大阪

会長 菅野 伸彦 大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座 教授

URL <http://www2.convention.co.jp/42hip>

事務局
大阪大学医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
TEL:06-6879-3271 FAX:06-6879-3272

出版学館
日本コンベンションサービス株式会社
〒541-0042 大阪府中央区南船場4-4-7
出版学館ビル52F
TEL:06-4221-5935 FAX:06-4221-5934
E-mail: 42hip@convention.co.jp

航空機技術を応用し複合材で非金属人工股関節を開発



セラミックボールなどの非金属ベアリング
(金属イオン、MRI、保安検査の問題なし)

優れた疲労強度特性で破損なく長期間耐用

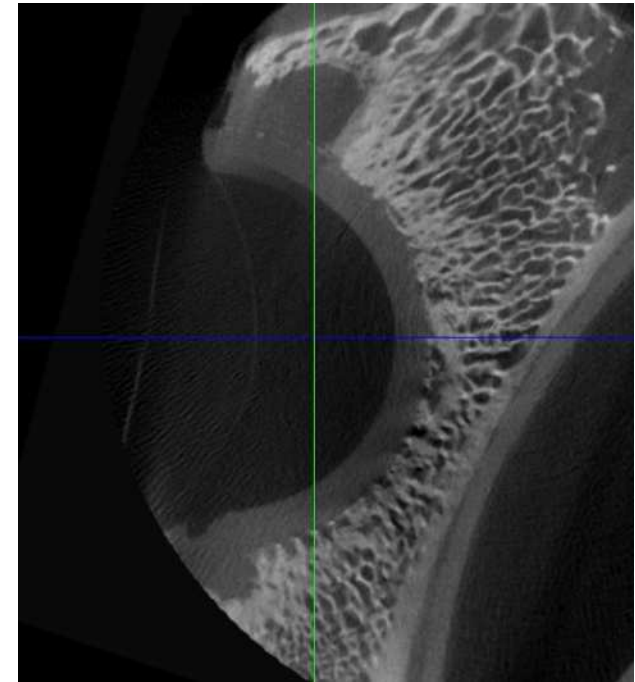
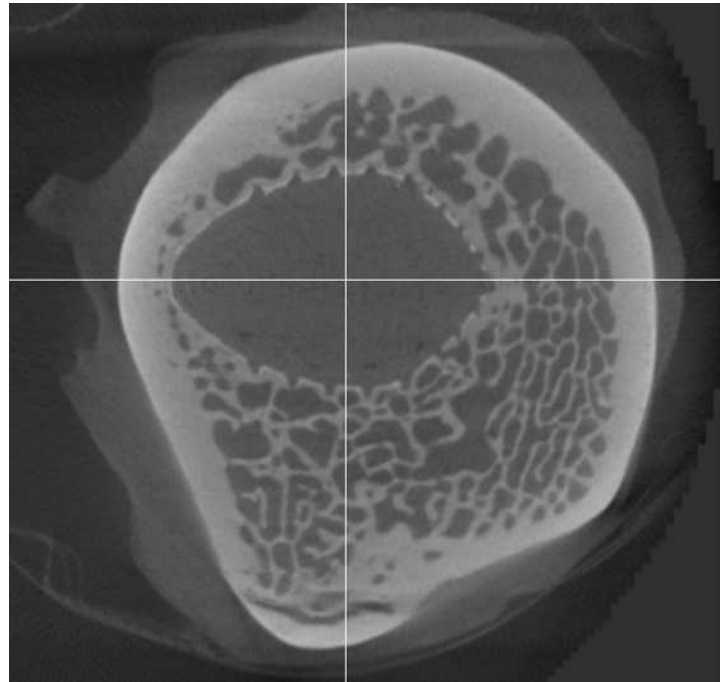
弾性率最適化による応力遮蔽の軽減

Drug delivery device

羊THA試驗



全非金屬人工股關節全置換術 Metal free THA



Nakahara I, Takao M, Goto T, Ohtsuki C, Hibino S, Sugano N. Interfacial shear strength of bioactive-coated carbon fiber reinforced polyetheretherketone after in vivo implantation. J Orthop Res. 2012

Nakahara I, Takao M, Bandoh S, Bertollo N, Walsh WR, Sugano N. Novel surface modifications of carbon fiber-reinforced polyetheretherketone hip stem in an ovine model. Artif Organs. 2012

Nakahara I, Takao M, Bandoh S, Bertollo N, Walsh WR, Sugano N. In vivo implant fixation of carbon fiber-reinforced PEEK hip prostheses in an ovine model. J Orthop Res. 2013

Nakahara I, Takao M, Bandoh S, Sugano N. Fixation strength of taper connection at head-neck junction in retrieved carbon fiber-reinforced PEEK hip stems. J Artif Organs. 2014

航空機の構造安全性の証明方法 (FAAの基準、ガイドラインより)

- 1) 構造強度試験; 要求荷重を上回ることを試験で実証すること。
環境条件などを実際の使用条件と同じにすることが必要。
設計変更や使用条件の変更がある度に、試験が必要となる。
“Certified by Test”
- 2) 解析保障; 解析でのみ強度を保障する。
“Certified by Analysis”
- 3) 解析と試験を組み合わせる保障; 最も一般的に使用される。
“Certified by Analysis **supported by Test**”

解析のみで構造証明できるための条件

1. 絶対条件;安全余裕が大きいこと
2. 解析方法;
 - 1)解析方法が過去の設計例で検証されていること。
 - 2)既存の設計をそのまま流用する場合。

整形外科におけるFEAの活用

- 1) 供試体が小さくて、歪ゲージを貼付することができない場合には、「荷重と変位の計測値」を使用することを推奨する。
- 2) 最終破断値は、検証に使用しない。
- 3) 「破壊モード」は検証に使用できる。

ただし、複合材料は応力集中部で破壊が開始された後、内部応力の再配分が発生して、次々に連鎖反応的に破損する。このため、解析予測値と比較するべき初期損傷が判別できなくなる可能性がある。

よって、試験は「変位制御方式による負荷方法」を採用し粉々になるまで荷重を掛けないように考慮するべきである。