

Biomaterials in contribution

2.学会発表

① 国際学会

- 1) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Biomimetic surface on polyethylene liner for obtaining excellent lubrication. *19th European Conference on Biomaterials*. Sorrento, Italy, 2005.9.11-15
- 2) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: Nano-grafting of biocompatible phospholipid polymer on the polyethylene liner surface for preventing aseptic loosening of the artificial hip joint. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 3) Karita T, Takatori Y, Yamamoto M, Mabuchi A, Moro T, Ushida M, Miura S, Nakamura K: A metal head vs a zirconia head in regard to the rate of polyethylene wear in cementless total hip replacements. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 4) Moro T: Extending longevity of artificial hip joints by surface grafting on cross-linked polyethylene liner with biocompatible MPC polymer. *52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. Chicago., USA, 2005.3.19-22
- 5) Moro T: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*. Chicago, USA, 2006.3.22-26
- 6) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K. Synthesis of well-defined biocompatible phosphorylcholine polymer brushes for nanobiointerfaces. *International symposium on functional colloids and surfaces*, Hiyoshi, 2005.Jan.
- 7) Iwasaki Y, Tabata E, Akiyoshi K. Control Of Cell Attachment To A Biomembrane-like Surface Through The Recognition Of Cell Surface Tags . *Society For Biomaterials 30th Annual Meeting & Exposition*, Memphis, USA, 2005.Apr.
- 8) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K. Fabrication of Well-defined Block Polymer Brushes for Nano-biointerfaces. *19th European Conference on Biomaterials*, Naples, Sorrento, 2005. Sep.
- 9) Iwasaki Y, Tabata E, Akiyoshi K. Specific cell attachment to a phosphorylcholine polymer surfaces through the recognition of cell membrane tags. *Pacific Polymer Conference IX*, Maui, USA, 2005. Dec.
- 10) Takadama H, Mizuno M: A hip joint simulator study of the effects of each lubricant composition on the wear properties of materials for total hip replacement. *The 18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty*. Kyoto, Japan, 2005.9.29-10.2

- 11) Takadama H, Mizuno M: A simulated synovial fluid for wear characterization of artificial hip joints by a multi-station hip joint simulator. *18th International Symposium on Ceramics in Medicine*. Kyoto, Japan, 2005.12.5-8
- 12) Takadama, H, Hashimoto, M, Mizuno: Preparation of lubricant solutions with compositions analogous to those of bovine serum for wear characterization of hip joints. *The 30th International Conference & Exposition on Advanced Ceramics & Composites*. Cocoa Beach, USA, 2006.1.22-27
- ② 国内学会
- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節摺動面の MPC ポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—耐摩耗性と生体適合性に優れた新規人工股関節の開発—. *第49回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 横浜, 2005.4.17-20
- 2) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオトライボロジーの最前線」MPC ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発—耐摩耗性と生体適合性の検討—. *第44回生体医工学会大会 (日本エム・イー学会)*. つくば, 2005.4.25-27
- 3) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性材料・MPCによる関節摺動面のナノ表面処理は人工関節の弛みを抑制する—長寿命型人工股関節の開発—. *第78回日本整形外科学会学術総会*. 横浜, 2005.5.12-15
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 鄭雄一, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による高潤滑インターフェイスは人工関節の弛みを抑制する. *第8回日本組織工学会*. 東京, 2005.9.1-2.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性リン脂質ポリマーのナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発. *第32回日本股関節学会学術集会*. 新潟, 2005.11.6-8
- 6) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 7) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: ポリマーナノグラフト型人工股関節の生体適合機能. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 8) 石山典幸, 茂呂徹, 大江隆史, 石原一彦, 金野智浩, 木村美都奈, 三浦俊樹, 中村耕三, 川口浩: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 9) 木村美都奈, 金野智浩, 高井まど

か, 石山典幸, 茂呂徹, 石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの特性. 第27回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2005.11.28-29

10) 茂呂徹: ナノ表面制御による人工関節ライナーの低摩擦化と生体適合性に関する研究. 第43回日本人工臓器学会大会. 東京 2005. 11.30-12.2

11) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「日本発の人工臓器: 基盤技術の創出と開発の現況」生体適合性ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発. 第43回日本人工臓器学会大会. 東京 2005.11.30-12.2

12) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「ポリエチレン摩耗の問題」MPC ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理. 第36回日本人工関節学会. 京都, 2006.2.3-4

13) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. タンパク質集積に適した精密ブロックポリマー表面の調製. 第54回高分子学会年次大会, 横浜, 2005年5月.

14) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. 高密度リン脂質ポリマーによるハイインターフェイスの精密制御. 第34回医用高分子シンポジウム, 東京, 2005年8月.

15) 岩崎泰彦, 秋吉一成, 越野有子, 栗

田公夫. 生体に倣った両親媒性ポリマーの精密設計と会合特性. 第34回医用高分子シンポジウム, 東京, 2005年8月.

16) 岩田綾子, 岩崎泰彦, 秋吉一成. 高感度バイオ認識界面の創製を目指したブロックポリマーの精密設計. 第54回高分子討論会, 山形, 2005年9月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願 2006-28529 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
- 2) 特許出願予定 「生体材料、及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
分担研究報告書

MPC ポリマー処理したポリエチレン表面の生体内安全性の検討

分担研究者 川口浩 （東京大学医学部附属病院 助教授）

研究要旨：長寿命型人工関節の開発のため、人工関節用超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）表面に生体適合性材料 MPC ポリマーを光グラフト重合（MPC ポリマー処理）し、著しい低摩耗を実現した。本研究では、MPC ポリマー処理した UHMWPE の基礎的な生物学的安全性を調べる目的で、V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験を行った。試験結果は陰性であり、MPC ポリマーの表面処理による生物学的安全性への影響はないと判断された。MPC ポリマー処理 UHMWPE は、著しい低摩耗を実現する人工関節摺動部材であり、またその生物学的安全性も確認できたことから、将来的に長寿命型人工関節として実用化することが期待できる。

A. 研究目的

生体関節は、運動機能を支える重要な器官であり、関節の疾患は日常生活動作に大きな支障をきたす。重度の関節疾患に対し、人工関節置換術は、極めて有効な治療法の一つである。しかしながら、特に人工関節置換術において、術後 10 年で、関節摺動部の摩耗などにより発生した弛み（loosening）から再置換手術を余儀なくされる症例も少なくない。人工関節摺動部の耐摩耗性の向上は、これらの観点から望まれており、人工関節の長寿命化の一環として非常に重要な課題である。

我々は、先行研究において生体適合性ポリマーである MPC ポリマーを光グラフト重合した UHMWPE 表面を創製し（以下 MPC ポリマー処理）、その耐

摩耗性を人工関節シミュレーターにより評価した。この結果、MPC ポリマー処理 UHMWPE の著しい低摩耗を確認した。

MPC ポリマー処理 UHMWPE の構成成分のうち、UHMWPE については、従来製品に用いられており、多くの臨床成績により、その安全性が確認されている。MPC については、既承認製品（医療機器承認番号 20300BZZ00402000、販売名：滅菌済み血管処置用チューブ及びカテーテル インタースルー、株式会社クリニカル・サプライ）、米国 Food and Drug Administration において既に承認されている心臓血管ガイドワイヤー製品（FDA K970938, Soft Guide Wire with PC Coating, 1997）、コンタクトレンズ製品（FDA K974408, Proclear Compatibles Soft Contact

lens, 1998)、耳インプラント製品(FDA K000801, PC Coated Fluoroplastic Ventilation Tubes, 2000)に使用されているコーティング材(MPC コポリマー)を構成する成分と等しい材料(MPC モノマー)を使用している。処理助剤(紫外線重合における増感剤)として使用しているベンゾフェノンについては、1製品あたりに使用される量は約0.4 μ gであり、文献等で報告されている有害性、例えば急性毒性; 腹腔内-マウス LD50 = 727 mg/kg を用いヒトの体重を60 kgとして算出した約43.6 gに比較して極めて少量である。また、紫外線重合後の洗浄工程において除去されるため、MPC ポリマー処理 UHMWPE 内に検出することはできない(検出限界以下)。以上より、MPC ポリマー処理 UHMWPE を構成する成分について、生物学的安全性が確認できると考えた。

以上を踏まえ、クラスⅢに分類される植込み型機器であるMPCポリマー処理 UHMWPE の生物学的安全性については、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」(平成17年3月31日、薬食発第0331038号)を遵守し、「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」(平成15年2月13日、医薬審発第0213001号)、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日、医療機器審査 No.36)、及び「Biological Evaluation of Medical

Devices - Part 1: Evaluation and Testing」(ISO 10993-1, August 1, 2003)に準拠して、細胞毒性、皮膚感作性、遺伝毒性、骨内埋植、及び亜慢性毒性を実施することが必要と考えられた。

既に、MPC ポリマー処理 UHMWPE の生物学的安全性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いたコロニー形成阻害試験、染色体異常試験、感作性試験及びラットにおける骨内埋植試験を行ない、いずれの試験結果も陰性であることを確認した。

本研究では、更に、MPC ポリマー処理した UHMWPE の基礎的な生物学的安全性を調べる目的で、V79細胞を用いる接触法による細胞毒性試験を行った。

B. 研究方法

人工関節用 UHMWPE 表面に対し、MPC ポリマー処理した。これらを用い、V79細胞を用いる接触法による細胞毒性試験を行った。

1. 被検物質 (MPC ポリマー処理 UHMWPE)

UHMWPE (GUR1020 レジン、分子量: 約350万、純度: 99.0%)円板(直径14 mm、厚さ0.8 mm)を基材とし、その片側表面をMPCポリマー処理した。MPCポリマー処理後、窒素ガス雰囲気下にて、ガンマ線滅菌を施した。試験片は、試験使用時まで室温、遮光下で保管した。

なお、被検物質の安定性については、

GLP 基準による確認はされていないが、ガンマ線滅菌直後の被検物質およびガンマ線滅菌後、窒素ガス封入アルミ包装状態にて、約3ヶ月間、室温にて保管した被検物質についてのフーリエ変換赤外分光分析による評価を行い、化学的安定性について確認したところ、変化が認められなかったことに基づき、本実験期間中安定であり、試験結果の信頼性に影響しないと判断した。

2. 対照材料

陰性材料として、組織培養用プラスチックシート(ロット番号:ASP0398、直径14mm、滅菌済み、和光純薬工業)を、また被検物質の毒性の程度を知るための標準材料として、0.25% ZDBC 含有ポリウレタンフィルム(直径14mm、ロット番号:B-032、食品薬品安全センター)をEOG滅菌(40℃、6時間)したのち試験に用いた。

3. 細胞

V79細胞はJCRB細胞バンクより1988年9月2日に入手した。入手した時点で5代のものを、さらに14代まで継代して凍結保存(マイコプラズマ陰性)した。これを解凍後2代で試験に用いた。培養は、牛胎児血清(ロット番号:24300133、Moregate)を10vol%含むEagle's MEM培地(MEM10培地)を用い、CO₂インキュベータ(CO₂濃度5%、37℃)内で培養した。

4. 直接接触法による細胞毒性試験

直接接触法により細胞がMPCポリマー処理UHMWPEに直接接触した場合の影響を調べた。

MPCポリマー処理UHMWPE(MPCポリマー処理を施した面を上側)、組織培養用プラスチックシート、および0.25% ZDBC含有ポリウレタンフィルムを、24ウェルプレート(ウェル直径:15mm)のウェル底面にそれぞれ密着させた。また、陰性対照としては、何も置かないウェル(未処理ウェル)を用意した。

V79細胞を0.25%トリプシンを用いて単離した後、細胞濃度100個/mLの懸濁液とした。この細胞懸濁液0.5mL(50個)をウェル内に播種し、6日間培養した。

培養後、培地を除き、メタノールで固定し、10vol%ギムザ液で染色した。ウェル内に形成されたコロニー(50個以上の細胞からなるものを1個とした)を顕微鏡下で数え、陰性対照(未処理ウェル)に対する各処理群の相対コロニー形成率を算出した。染色されたプレートは、試験系の全体および各群より1ウェルを選択し、写真撮影した。1群あたり3ウェルを用いた。

本試験期間中に、「予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと」はなかった。

C. 研究結果

MPCポリマー処理UHMWPE群では、被検物質上面には細胞が接着せずコロニー形成はされなかったが、ウェル

中に陰性材料である組織培養用プラスチックシートおよび陰性対照と同程度のコロニーが形成された。一方、陽性の標準材料 B である 0.25% ZDBC 含有ポリウレタンフィルムを用いた場合にはコロニーは形成されなかった。(図 1、図 2 および表 1)。

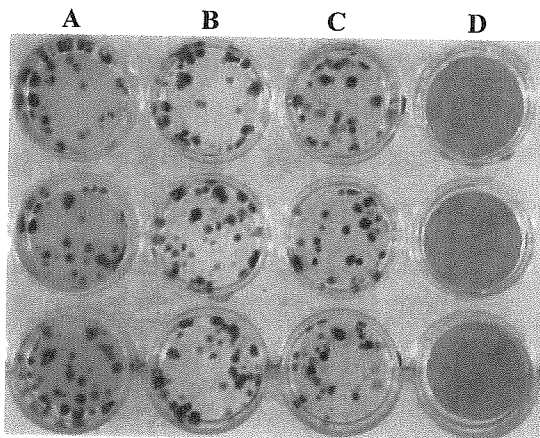


図 1 MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験
 A: MPC ポリマー処理 UHMWPE
 B: 陰性対照 (未処理ウェル)
 C: 組織培養用プラスチックシート (陰性対照)
 D: 0.25% ZDBC 含有ポリウレタンフィルム (標準材料 B)

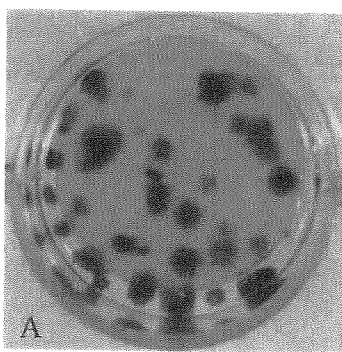


図 2-A MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験 (ウェル拡大)
 A: MPC ポリマー処理 UHMWPE

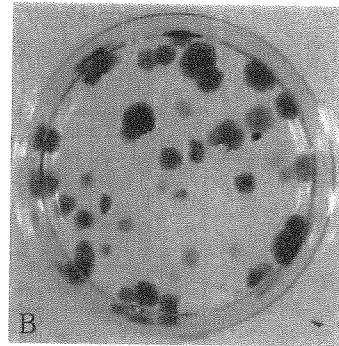


図 2-B MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験 (ウェル拡大)
 B: 陰性対照 (未処理ウェル)

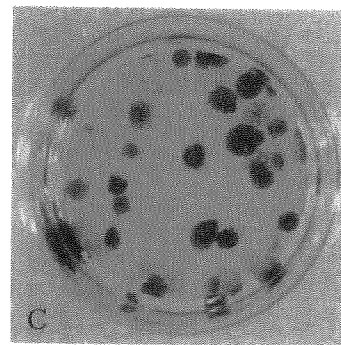


図 2-C MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験 (ウェル拡大)
 C: 組織培養用プラスチックシート (陰性対照)

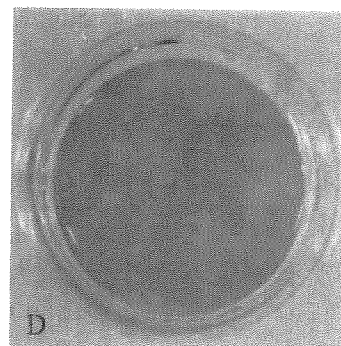


図 2-D MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験 (ウェル拡大)
 D: 0.25% ZDBC 含有ポリウレタンフィルム (標準材料 B)

表1 MPC ポリマー処理 UHMWPE の V79 細胞における直接接触法による試験結果

物質名	コロニー/ウェル					相対コロニー形成率 (%)
	1	2	3	平均 ± S.D.		
陰性対照	40	47	46	44.3 ± 3.8	100.0	
MPC処理UHMWPE	53	45	39	45.7 ± 7.0	103.2	
組織培養用プラスチックシート (陰性材料)	41	42	49	44.0 ± 4.4	99.3	
0.25% ZDBC含有ポリウレタンフィルム (標準材料)	0	0	0	0.0 ± 0.0	0.0	

D. 考察

対照材料を用いた対照試験で得られた相対コロニー形成率は、それぞれの毒性の強さに依存し、「医療機器審査 No. 36」に示す対照材料の評価基準を満たすものであったことから、本実験は MPC ポリマー処理 UHMWPE の細胞毒性作用を適正に評価していると考えられた。

MPC ポリマー処理 UHMWPE 群で MPC ポリマー処理面にコロニーが形成しなかったがウェル中にはコロニーが形成したことから、MPC ポリマー処理したことで、物理的に細胞が接着しなかったものの、被検物質からのコロニー形成を阻害する物質の溶出はないと考えられた。

E. 結論

以上の結果から、今回行った試験条件下において、MPC ポリマー処理 UHMWPE には V79 細胞のコロニー形成を阻害する細胞毒性作用はないことが示された。

MPC ポリマー処理 UHMWPE の生物学的安全性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いたコロニー形成阻害試験、V79 細胞を用いる接触法による細胞毒性試験、染色体異

常試験、感作性試験及びラットにおける骨内埋植試験を行ない、いずれの試験結果も陰性であることを確認した。

MPC ポリマー処理 UHMWPE の臨床使用状況を考慮して、細胞、局所組織及び全身の各レベルにわたって生物学的安全性上の問題を見出そうとしたが、いずれの試験項目についても、毒性の兆候は認められず、MPC ポリマー処理 UHMWPE が生物学的安全性の面で極めて高い安全性を有することが確認された。また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で、生物学的安全性の評価が十分であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: ポリエチレンライナー表面の MPC ポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—ナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発—. *Hip Joint* 31 469-474, 2005
- 2) 茂呂徹, 石原一彦: MPC ポリマー. *整形外科* 56 (12) 1600, 2005
- 3) 茂呂徹: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *バイオマテリアル* 23 (6) 407-412, 2005
- 4) 茂呂徹: ナノ表面制御による新しい人工股関節の開発. *リウマチ科*

- 33 (6) 639-645, 2005
- 5) 石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩: 人工細胞膜表面構築による超機能人工関節の開発. *材料科学* 42 (4) 2-6, 2005
 - 6) 茂呂徹: 高潤滑人工関節インターフェイス. *バイオマテリアル* 23 (4) 296-302, 2005
 - 7) 茂呂徹: 人工関節 新素材採用で長寿命化に成功. *治療* 87 (4): 1642-1645, 2005
 - 8) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: 新素材による人工股関節の開発. *整・災外* 48: 245-250, 2005
 - 9) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節のナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止. *整形外科* 56: 170, 2005
 - 10) 茂呂徹, 高取吉雄: 人工臓器 最近の進歩 人工関節. *人工臓器* 34(3): 166-170, 2005
 - 11) Konno T, Hasuda H, Ishihara K, Ito Y: Photo-immobilization of a Phospholipid Polymer for Surface Modification. *Biomaterials* 26 (12): 1381-1388, 2005
 - 12) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *バイオマテリアル* 24 (2) in press
 - 13) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop* in press
 - 14) Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K: Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photoinduced Free Radical Polymerization. *Biomaterials* in contribution
 - 15) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci* in contribution
 - 16) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface and wear-resistant properties of MPC polymer grafted cross-linked polyethylene. *Biomaterials* in contribution
- 2.学会発表
- ① 国際学会
- 1) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Biomimetic surface on polyethylene liner for obtaining excellent lubrication. *19th European Conference on Biomaterials*. Sorrento, Italy, 2005.9.11-15
 - 2) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Takadama H, Nakamura K, Kawaguchi H: Nano-grafting ob

- biocompatible phospholipid polymer on the polyethylene liner surface for preventing aseptic loosening of the artificial hip joint. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 3) Karita T, Takatori Y, Yamamoto M, Mabuchi A, Moro T, Ushida M, Miura S, Nakamura K: A metal head vs a zirconia head in regard to the rate of polyethylene wear in cementless total hip replacements. *18th Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. Kyoto, Japan, 2005.9.30-10.1
- 4) Moro T: Extending longevity of artificial hip joints by surface grafting on cross-linked polyethylene liner with biocompatible MPC polymer. *52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. Chicago., USA, 2005.3.19-22
- 5) Moro T: The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*. Chicago, USA, 2006.3.22-26
- ② 国内学会
- 1) 茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩: 関節摺動面のMPCポリマー処理は人工股関節の弛みを抑制する—耐摩耗性と生体適合性に優れた新規人工股関節の開発—. *第49回日本リウマチ学会総会・学術集会*. 2005.4.17-20 (横浜)
- 2) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオトライボロジーの最前線」MPCポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発—耐摩耗性と生体適合性の検討—. *第44回生体医工学会大会 (日本エム・イー学会)*. 2005.4.25-27 (つくば)
- 3) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性材料・MPCによる関節摺動面のナノ表面処理は人工関節の弛みを抑制する—長寿命型人工股関節の開発—. *第78回日本整形外科学会学術総会*. 2005.5.12-15 (横浜)
- 4) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 鄭雄一, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による高潤滑インターフェイスは人工関節の弛みを抑制する. *第8回日本組織工学会*. 東京, 2005.9.1-2.
- 5) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性リン脂質ポリマーのナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発. *第32回日本股関節学会学術集会*. 新潟, 2005.11.6-8
- 6) 茂呂徹: ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29

- 7) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: ポリマーナノグラフト型人工股関節の生体適合機能. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 8) 石山典幸, 茂呂徹, 大江隆史, 石原一彦, 金野智浩, 木村美都奈, 三浦俊樹, 中村耕三, 川口浩: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果 *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 9) 木村美都奈, 金野智浩, 高井まどか, 石山典幸, 茂呂徹, 石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルの特性. *第27回日本バイオマテリアル学会大会*. 京都, 2005.11.28-29
- 10) 茂呂徹: ナノ表面制御による人工関節ライナーの低摩擦化と生体適合性に関する研究. *第43回日本人工臓器学会大会*. 東京, 2005.11.30-12.2
- 11) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 松下富春, 山脇昇, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「日本発の人工臓器: 基盤技術の創出と開発の現況」生体適合性ポリマーのナノ表面処理による長寿命型人工股関節の開発. *第43回日本人工臓器学会大会*. 東京, 2005.11.30-12.2
- 12) 高取吉雄, 茂呂徹, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「ポリエチレン摩耗の問題」MPC ポリマーによるポリエチレンライナーのナノ表面処理. *第36回日本人工関節学会*. 2006.2.3-4 (京都)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1) 特願 2006-28529 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」
- 2) 特許出願予定「生体材料、及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」

分担研究報告書

臨床試験データ登録・管理システムの構築

分担研究者 中村孝志（京都大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨：人工関節の登録制を施行している国々の実施状況および問題点を、文献を収集して検討した。これらを参考にして、本研究におけるシステムのガイドラインの検討を日本整形外科学会のインプラント委員会を中心に開始した。欧米諸国と比し確立が遅れている本システムの構築により、人工関節の耐用性・合併症を全国的に監視することが可能となり、国民の健康の向上、医療費の削減が期待できる。

A. 研究目的

人工関節手術は、実用化から40年以上が経過し、優れた臨床成績が報告されている。しかしながら人工関節には年々様々な改良が加えられているため、実際に使用されている人工関節は長期的な臨床成績の検討が不十分な新しい人工関節であることが少なくない。例えば人工股関節のPEライナーについては、5～10 Mrad程度の γ 線を照射したCLPEが90%以上の症例で用いられている。しかし、股関節シミュレーター試験の結果からは優れた摩耗抑制効果が期待できるものの、臨床的には術後数年という短期～中期の成績が報告されているにすぎず、臨床的なエビデンスが十分であるとは言えない。このため、様々なインプラントに関して合併症の発生率や耐容性に関し前向き調査体制を確立し、医師にこれらの情報をフィードバックすることは術後の合併症や再置換

手術を回避するために極めて重要である。こうした、National Registryの動きは北欧を中心に拡大しており、スウェーデン、フィンランド、デンマーク、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなどの諸国で実施されている。また、米国においても American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)が試験的なプログラムを開始しており、近く最初の報告が予定である。

本研究で臨床応用を推進する人工股関節・人工膝関節は、平成19年度の臨床研究開始を目指したものであるが、臨床試験においては患者データ、臨床データを管理するシステムが必要である。本研究の目的は、日本での全国的な人工関節の登録制制度を確立し、人工関節の機種や術式による臨床成績への影響を評価するシステムを構築するとともに、臨床試験に備えることである。

B. 研究方法

1. 外国での登録制度の実情調査
2. 股関節および膝関節の人工関節登録用紙の作成とその評価

C. 研究結果

1. これまでの調査に基づき人工股関節と膝関節の登録用紙を作成した。
(添付資料 1, 2)
2. 日本整形外科学会インプラント委員会のメンバーが属す 10 施設を登録施設として、登録施設の手続きを行った。
3. 10 施設での登録用紙を用いた登録の試行を開始した。
4. 登録施設は京都大学医学部 EBM 研究センターとしての手続きをおこなった。

D. 考察

全国的な登録システムではアウトカムを明確なものとするために、再手術をエンドポイントとすることがもっとも妥当である。登録をインプラントの初回手術、抜去、または再置換とした。諸外国での状況を参考にして、1枚の登録用紙に必要な内容を入れ込むことをめざし、登録をしやすく配慮した。これに、インプラントやセメント等の商品ラベルを貼った一枚を追加する形式とした。また、患者の匿名化は患者名、生年月日、性および国籍から作成し、登録後は匿名にて取り扱われることとした。

E. 結論

添付した登録用紙を作成し、登録の試行を開始し、登録用紙の評価を開始した。

本研究で構築する臨床試験データ登録・管理システムは、将来、全国的な人工関節の登録体制への応用が可能である。欧米諸国と比し確立が遅れている本システムの構築により、人工関節の耐用性・合併症を全国的に監視することが可能となり、国民の健康の向上、医療費の削減が期待できる。

F.健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I 病院、術者と患者

ARJ 登録病院： _____

執刀医イニシャル：(姓) _____ (名) _____ 指導医イニシャル：(姓) _____ (名) _____

(事前登録のイニシャルを記入)

(執刀医とは手術を主に行った医師、指導医とは執刀医と同等以上の経験があるもので、執刀医の指導にあたった医師)

(執刀医、指導医が事前登録していなければ、このフォームを提出と同時に登録する)

患者 ID：(同意書に記入されたものを参照すること)

生年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日生

名前(名前の最初の文字：山田太郎ならば名前の「たろう」の「た」を記入、名字ではないので注意)： _____

生まれた場所(都道府県名、海外であればその国名を記入：愛知県、中国など)： _____

性別：(男・女)

II 初回手術 THA

手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日

手術側：右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)

既往手術：なし / 骨切り術(股臼側、大腿骨側)、その他 _____

手術診断名：OA (一次性、亜脱臼性) / AN / 外傷 / RA (RA 類似疾患を含む) /

その他 _____

III 再手術 THA (再手術とはいかなる理由でもインプラントを抜去または入れ換えした場合とする)

初回手術時について：(この項目は、可能であれば記載する)

初回手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日 初回手術施設名： _____

初回手術診断名：OA (一次性、亜脱臼性) / AN / 外傷 / RA (RA 類似疾患を含む) / その他 _____

再手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日 手術側：右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)

再手術回数(今回の再手術を含める)：(1、2、3、4、それ以上 _____ 回 および 不明)

再手術の理由：aseptic loosening (臼蓋・大腿骨) / 感染 / インプラント破損 (臼蓋・大腿骨) / ポリエチレンの
摩耗 / Osteolysis (臼蓋・大腿骨) / 骨折 (臼蓋・大腿骨) / 脱臼・instability その他 _____

再手術の内容：抜去のみ / 再置換術(股臼側、大腿骨側、insert)、抜去したインプラント名： _____

IV 手術手技

手術時間： _____ 時間 _____ 分

アプローチ：前方 / 側方 / 後方 大転子：非切離 / 一部切離 / 切離

セメント：なし / あり / Hybrid ~ 使用部位(臼蓋・大腿骨)

抗生剤含有セメント：なし / あり (_____ [抗生剤名] を _____ g / pack)

骨移植：なし / 一部あり(自家骨・同種骨)(臼蓋・大腿骨) / あり(自家骨・同種骨)(臼蓋・大腿骨)

生体活性材料(人工骨等)の使用：

なし / 一部あり(臼蓋・大腿骨) / あり(臼蓋・大腿骨)： 商品名 _____

(一部ありは cyst や小欠損に対する骨移植、ありは明らかな骨欠損に対する骨移植や impaction bone graft など)

補強部品：なし / あり (augmentation, plate, mesh, その他 _____) (臼蓋・大腿骨)

送信先 FAX:075-771-5143
THA 登録フォーム

2

ARJ 登録病院： _____

患者生年月日（西暦）： _____ 年 _____ 月 _____ 日

（FAX 時 1 枚目と 2 枚目の文書が同一患者のものであることを確認するために必ず記入すること）

V COMPONENT LABEL の添付

使用したコンポーネントのラベルを貼る

股臼側

大腿骨側（プラグを含む）

セメント

送信先 FAX:075-771-5143
TKA / UKA 登録フォーム

1

I 病院、術者と患者

ARJ 登録病院： _____

執刀医イニシャル：(姓) _____ (名) _____ 指導医イニシャル：(姓) _____ (名) _____

(事前登録したイニシャルを記入)

(執刀医とは手術を主に行った医師、指導医とは執刀医と同等以上の経験があるもので、執刀医の指導にあたった医師)

(執刀医、指導医が事前登録していなければ、このフォームを提出と同時に登録する)

患者 ID：(同意書に記入されたものを参照すること)

生年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日生

名前(名前の最初の文字：山田太郎ならば名前の「たろう」の「た」を記入、名字ではないので注意)： _____

生まれた場所(都道府県名、海外であればその国名を記入：愛知県、中国など)： _____

性別：(男・女)

II 初回 TKA/UKA

手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日

手術側：右 / 左 / (両側同日の場合、2枚作成する)

既往手術：なし / HT0 後 / 鏡視下手術後 / その他 _____ UKA の場合(内側・外側)

手術診断名：OA / RA または RA 類似疾患 / AN / 外傷 / シャルコー関節 / その他 _____

III 再手術 TKA/UKA (再手術とはいかなる理由でもインプラントを抜去または入れ換えた場合とする)

初回手術時について(この項目は、可能であれば記載する)

初回手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日 初回手術施設名： _____

初回手術診断名：OA / RA または RA 類似疾患 / AN / 外傷 / シャルコー関節 / その他 _____

再手術年月日(西暦)： _____ 年 _____ 月 _____ 日 手術側：右 / 左 / (両側同日の場合、2枚作成する)

再手術回数(今回の再手術を含める)：(1、2、3、4、それ以上 _____ 回 および 不明)

再手術の理由：loosening(大腿骨・脛骨・膝蓋骨) / 感染 / 脱臼・instability / インプラント破損(大腿骨・脛骨・膝蓋骨) / ポリエチレン摩耗(脛骨・膝蓋骨) / 外傷 / 可動域制限 / その他 _____

再手術の内容：抜去のみ(大腿骨抜去 / 脛骨抜去 / 膝蓋骨抜去 / insert 抜去) 再置換(大腿骨・脛骨・膝蓋骨・insert) 抜去したインプラント商品名： _____

IV 手術手技

手術時間： _____ 時間 _____ 分

アプローチ：para-patella / mid-vastus / sub-vastus / lateral

minimally invasive technique：なし / あり navigation system：非使用 / 使用

膝蓋骨置換：非置換 / 置換 セメント：なし / あり / hybrid ~ 使用部分(大腿骨・脛骨・膝蓋骨)

抗生剤含有セメント：なし / あり (_____ [抗生剤名] を _____ グラム / セメント1パック)

骨移植：なし / 一部あり(自家・同種)(大腿骨・脛骨・膝蓋骨) / あり(自家・同種)(大腿骨・脛骨・膝蓋骨)

生体活性材料(人工骨など)の使用：なし / 一部あり(大腿骨・脛骨・膝蓋骨) / あり(大腿骨・脛骨・膝蓋骨) 商品名 _____

(一部ありはcyst や小欠損に対する骨移植、ありは明らかな骨欠損に対する骨移植や impaction bone graft など)

補強部品：なし / あり(augmentation, long stem, その他 _____)

送信先 FAX:075-771-5143
TKA / UKA 登録フォーム

2

ARJ 登録病院 : _____

患者生年月日 (西暦) : _____年 _____月 _____日

(FAX 時の 1 枚目と 2 枚目の文書が同一患者のものであることを確認するために必ず記入すること)

V COMPONENT LABEL の添付

大腿骨側

脛骨側

膝蓋骨側

セメント

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Konno T, Hasuda H, Ishihara K, Ito Y	Photo-immobilization of a Phospholipid Polymer for Surface Modification	<i>Biomaterials</i>	26 (12)	1381-1388	2005
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M and Kokubo T	Enhancement of mechanical strength of TiO ₂ /high-density polyethylene composites for bone repair with silane-coupling treatment	<i>Materials Research Bulletin</i>	41	515-524	2005
Patel J, Iwasaki Y, Ishihara K, Anderson JM	Phospholipid polymer surfaces yield reduced bacterial and leukocyte adhesion under dynamic flow conditions	<i>J Biomed Mater Res</i>	73A	359-366	2005
Iwasaki Y, Tabata E, Kurita K, Akiyoshi K	Selective cell attachment to a biomimetic polymer surface through the recognition of cell-surface tags	<i>Bioconjugate Chem</i>	16	567-575	2005
Morimoto N, Endo T, Ohtomi M, Iwasaki Y, Akiyoshi K	Hybrid nanogels with physical and chemical cross-linking structures as drug carrier	<i>Macromol Biosci</i>	5	710-716	2005
Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Takahara A	Well-controlled nanobiointerface generated from phosphorylcholine block copolymers brushes via a "grafting from" process	<i>Trans Mater Res Soc Jpn</i>	30	735-738	2005
Hatsuno K, Mukohyama H, Horiuchi S, Iwasaki Y, Yamamoto N, Akiyoshi K, Taniguchi H	Poly (MPC-co-BMA) coating reduces the adhesion of <i>Candida albicans</i> to poly(methyl methacrylate) surfaces	<i>Prosthodont Res Pract</i>	5	21-25	2006
Kokubo T and Takadama H	How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?	<i>Biomaterials</i>	27 (15)	2907-2915	2006

Iwasaki Y, Akiyoshi K	Synthesis and characterization of amphiphilic poly phosphates with hydrophobic graft chains and cholesterol groups as nanocarriers	<i>Biomacromolecules</i>			in press
Sawada S, Iwasaki Y, Nakabayashi N, Ishihara K	Stress response of adherent cells on a blend polymer surface composed of a segmented polyurethane and MPC copolymers	<i>J Biomed Mater Res</i>			in press
Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H	The Frank Stinchfield Award Grafting of biocompatible MPC polymer on cross-linked polyethylene liner surface for extending longevity of artificial hip joints	<i>Clin Orthop</i>			in press
Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K	Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photoinduced Free Radical Polymerization	<i>Biomaterials</i>			in contribution
Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K	Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints	<i>J Mater Sci</i>			in contribution
Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H	Surface and wear-resistant properties of MPC polymer grafted cross-linked polyethylene	<i>Biomaterials</i>			in contribution
茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦	ポリエチレンライナー表面のMPC処理は人工股関節の弛みを抑制する — ナノ表面制御による長寿命型人工股関節の開発 —	<i>Hip Joint</i>	31	469-474	2005
茂呂徹, 石原一彦	MPCポリマー	<i>整形外科</i>	56 (12)	1600	2005

茂呂徹	生体適合性ポリマーのナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止	バイオマテリアル	23 (6)	407-412	2005
茂呂徹	ナノ表面制御による新しい人工股関節の開発	リウマチ科	33 (6)	639-645	2005
石原一彦, 茂呂徹, 金野智浩	人工細胞膜表面構築による超機能人工関節の開発	材料科学	42 (4)	2-6	2005
茂呂徹	高潤滑人工関節インターフェイス	バイオマテリアル	23 (4)	296-302	2005
茂呂徹	人工関節 新素材採用で長寿命化に成功	治療	87 (4)	1642-1645	2005
茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦	新素材による人工股関節の開発	整・災外	48	245-250	2005
茂呂徹, 高取吉雄, 中村耕三, 川口浩	関節のナノ表面処理による人工股関節の弛みの阻止	整形外科	56	170	2005
茂呂徹, 高取吉雄	人工臓器 最近の進歩 人工関節	人工臓器	34 (3)	166-170	2005
茂呂徹	ポリマーナノグラフト表面構築を基盤とした耐摩耗人工股関節の創製	バイオマテリアル	24 (2)		in press