

200615009A

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

長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高取吉雄

平成19（2007）年 4月

目次

I	総括研究報告	
	長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究	1
	高取吉雄	
II	分担研究報告	
	1. MPC ポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立	25
	高取吉雄・石原一彦	
	2. MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価	39
	水野峰男・橋本雅美・瀧川順庸	
	3. 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価	49
	茂呂徹	
	4. 股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析	65
	中村耕三	
	5. 人工膝関節用ポリエチレンインサートの表面処理と	83
	膝関節シミュレーター試験に関する検討	
	山脇昇	
	6. 人工関節金属表面の MPC ポリマー処理に関する検討	97
	埴隆夫・岩崎泰彦	
	7. 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	107
	川口浩	
	8. 臨床試験データ登録・管理システムの構築	127
	秋山治彦	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	133
IV	研究成果の刊行物・別刷	137

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）

総括研究報告書

長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究

主任研究者 高取吉雄（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臨床応用推進のため、① 長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討、② 長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討、③ 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、④ 臨床試験データ登録・管理システムの構築、を行った。

長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討では、まず MPC ポリマー処理の至適処理条件として至適 MPC 濃度を確立した。股関節シミュレーターによる耐磨耗性の検討では、片足連続 2000 万歩分（2000 万サイクル）の負荷をかけ、MPC ポリマー処理がポリエチレンライナーの摩耗を顕著に抑制すること、その処理効果は 2000 万サイクル後も残存することを明らかにした。また、骨頭種の違いによる摩耗抑制効果も検討した。

長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討では、膝関節シミュレーター用の人工膝関節を創成し、シミュレーター試験を開始した。この結果、股関節と同様の摩耗抑制効果が期待できる試験結果を得た。また、関節摺動面を構成する金属表面の MPC ポリマー処理方法を確立した。

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では関節腔内埋植による亜慢性毒性試験を行い、毒性がないことを確認した。

臨床試験データ登録・管理システムの構築では、日本整形外科学会インプラント委員会を中心に人工股・膝関節の登録用紙を作成し、メンバーが属す 10 施設での試行を開始した。現在までに約 1200 症例の登録を完了した。

以上の結果は、長寿命型人工関節の臨床応用推進の確信を得るに十分な結果であった。

分担研究者

中村耕三	（東京大学医学部附属病院 教授）
川口浩	（東京大学医学部附属病院 助教授）
茂呂徹	（東京大学大学院医学系研究科 科学技術振興特任教員）
石原一彦	（東京大学大学院工学系研究科 教授）
塙隆夫	（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）
岩崎泰彦	（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 助教授）
水野峰男	（財団法人ファインセラミックスセンター 主席研究員）
橋本雅美	（財団法人ファインセラミックスセンター 副主任研究員）
瀧川順庸	（大阪府立大学大学院工学系研究科 助教授）
山脇昇	（日本メディカルマテリアル株式会社 股関節事業部長）
秋山治彦	（京都大学医学部附属病院 助手）

A. 研究目的

人工関節手術は、機能を喪失した関節の疼痛を寛解し、よりよい Activities of Daily Living (ADL)・Quality of Life (QOL) の獲得に大きな役割を果たしている。また、我が国では年間 10 万件以上の手術が行われており、手術件数は年率約 8%の割合で増加している。しかし、手術後約 10 年で生じる弛み (loosening) は最大の合併症である。弛みは人工関節周囲の骨吸収を伴い進行性であり、疼痛や歩行障害を引き起こすため、再置換手術が必要になる。したがって、人工関節を受けた患者は再置換術の潜在的な対象であり、人口の高齢化が進む我が国においてはその件数は今後増加し続けると予想される。これらは患者自身の QOL のみならず医療費の問題、労働力という社会資本を考えた場合、深刻な社会問題であり、人工関節の寿命を延長することは、医療行政における緊急かつ重要な検討課題である。

弛みは、関節面を構成するポリエチレン (PE) の摩耗粉をマクロファージが貪食して惹起される人工関節周囲の骨吸収が主因である。この問題の解決のため、我々は分担研究者の石原らが開発した生体適合性ポリマー・MPC (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine: 特許登録番号 2890316, 287072) を人工関節摺動面の PE ライナー表面にナノスケール (約 100 nm) で光学的にグラフトする方法を確立した (特願 2006-28529、

2006-338601)。これまでの基礎研究で、1) MPC ポリマー処理が人工関節の関節面からの摩耗粉の産生を著しく抑制すること、2) MPC の摩耗粉が骨吸収を誘導しないこと、を明らかにした (*Nature Mater* 3, 829-836, 2004) (長寿科学総合研究事業 H15-長寿-020 平成 16 年度で終了)。

本研究ではこれらの基礎研究の成果を臨床の現場に迅速に応用するため、人工関節に関する生体工学的研究、生体内安全性の評価を完成させるとともに、人工関節と並んで手術件数の多い人工膝関節への本技術の応用を目指し、生体工学的な検討を行う。また、実用化のため、MPC ポリマー処理の非侵襲的同定方法を確立し、至適処理条件、滅菌操作の影響、長期保存の影響、を検討するとともに、MPC ポリマー処理の生体内安全性の評価を行う。さらに、臨床試験データ登録・管理システムの構築を行う。

B. 研究方法

① 長寿命型人工関節の臨床応用のための検討

1) MPC ポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立

(分担研究者 高取吉雄、石原一彦)

人工関節の関節摺動面を構成する超高分子量ポリエチレン

(UHMWPE、以下 PE) 表面の MPC ポリマー処理の、至適モノマー処理濃度を検討した。架橋 PE (以下

CLPE) 表面へのグラフト処理時の MPC モノマー濃度を 0~1.0 mol/L の条件で作製し、得られた MPC ポリマー処理 CLPE 試験体について、X線光電子分光法 (XPS) 分析、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析、水による静的接触角の測定、ローダミン 6G を用いた蛍光顕微鏡観察、透過電子顕微鏡 (TEM) 観察、Ball-on-Flat 摩擦試験を行った。

2) MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

(分担研究者 水野峰男、橋本雅美、瀧川順庸)

a) 長期の摩耗特性の評価

耐摩耗性の評価は、人工股関節の手術後の歩行を再現する股関節シミュレーターを用いて行った。試験部材のライナーには、架橋 PE ライナー (CLPE) に MPC ポリマー処理を行ったライナー (MPC-CLPE) を使用した。対照には未処理 PE、未処理 CLPE を用い、片足連続 2000 万歩分 (2000 万サイクル) という長期の摩耗特性の違いを評価した。骨頭には、直径 26 mm のコバルトクロムモリブデン合金製 (CoCr) 骨頭を使用した。

b) 骨頭の種類の影響

骨頭の種類が MPC ポリマー処理の耐摩耗効果に与える影響を検討するため、直径 26 mm のアルミナ (Al_2O_3) を用い、MPC

ポリマー処理・/未処理 CLPE と組み合わせて片足連続 1000 万歩分 (1000 万サイクル) の股関節シミュレーター試験を行った。

c) CLPE ライナーの含水量の計測

MPC ポリマー処理/未処理の CLPE ライナーの正確な摩耗量算出のために、MPC-CLPE、CLPE および PE ライナーの試験回数にともなう含水量を計測した。

3) 股関節シミュレーター試験における関節摺動面の評価

(分担研究者 茂呂徹)

分担研究者の水野らが行った 2000 万回の股関節シミュレーター試験、および MPC ポリマー処理時間の異なる CLPE ライナーを用いた 500 万回の股関節シミュレーター試験後の試料 (ポリエチレンライナー、金属骨頭) の解析を、下記の手法にて行った。

a) ポリエチレンライナー表面の LSM 観察

MPC ポリマー処理/未処理 CLPE ライナーの摺動表面観察を、走査型共焦点レーザー顕微鏡 (LSM) にて、観察した。観察部位はライナー天頂部とした。シミュレーター試験後の試験体に対し、既報を参考にして融点を超える温度にて熱処理を行い、“形状記憶”によるクリープ変形の回復を行い、摺動表面を観察した。

- b) ポリエチレンライナー表面の
3次元形状測定
MPC ポリマー処理/未処理
CLPE ライナーの摩耗を調査する
ため、ライナー摺動部の3次元形
状測定を行った。
- c) 金属骨頭表面の解析
シミュレーター試験前後のコ
バルトクロム合金骨頭について、
表面粗さ測定、表面観察を行った。
表面粗さ測定は、粗さ測定計を
用い、骨頭天頂部、赤道部の算術
平均粗さ (Ra) および最大高さ
(Ry) を測定した。
骨頭の表面観察は、走査型電子
顕微鏡(SEM)にて行った。
- 4) 股関節シミュレーター試験におけ
る摩耗粉の解析
(分担研究者 中村耕三)
分担研究者の水野らが行った股
関節シミュレーター試験において
回収した潤滑液から摩耗粉を回収
し、走査型電子顕微鏡 (SEM) に
より観察した。さらに解析用ソフト
ウェアを用い、摩耗粉の個数、粒径、
総面積、円環性の評価を行った。
- ② 長寿命型人工膝関節の臨床応用
のための検討
- 1) 人工膝関節用ポリエチレンインサ
ートの表面処理と膝関節シミュレ
ーター試験に関する検討
(分担研究者 山脇昇)
- a) 人工膝関節用 MPC ポリマー処理
UHMWPE の創成
人工膝関節は、その稼動性や機
構により複雑なデザインを有し
ており、そのデザインコンセプト
によって特性也多岐に及んでい
る。人工膝関節シミュレーション
試験により、UHMWPE インサー
トの摩耗特性を評価する上で適
切な人工膝関節を設計した。
- b) MPC ポリマー処理後の摩擦係数
の測定
人工膝関節用 MPC ポリマー処
理 UHMWPE の摩擦係数につい
て、Ball-on-Flat 型摩擦試験機によ
り評価した。
- c) 膝関節シミュレーター試験
MPC ポリマー処理された人工
膝関節用 UHMWPE が生体内で
安定した耐摩耗特性を発現する
かを評価するため、人工膝関節シ
ミュレーター試験を実施した。
- 2) 人工関節金属表面の MPC ポリマ
ー処理に関する検討
(分担研究者 塙隆夫、岩崎泰彦)
人工関節の関節摺動面に用いら
れるコバルトクロムモリブデン合
金 (CCM 合金) 表面における MPC
ポリマーの修飾安定性を獲得する
ために、金属酸化膜とイオン結合す
る 4-メタクリロイルオキシエチル
トリメリット酸無水物 (4-META)
で予め CCM 表面を処理し、引き続
き 4-META と MPC を光重合した。

そして、この処理効果を判定するため、MPC ポリマー処理した CCM 合金の表面を全反射フーリエ変換赤外吸収スペクトル (ATR-FTIR)、X 線光電子分光分析 (XPS)、接触角測定ならびに蛍光色素による染色により解析した。また、Poly (MPC) (PMPC) をグラフトした表面の摩擦試験を Pin on plate 装置を用いて行った。評価には高さ直径 9 mm 高さ 5 mm のシリンダー状のピンを用いた。測定は、25% のウシ血清を擬似体液として用い、2.4 MPa の荷重をかけながらピンを 1 Hz、25 mm の振り幅で最大 5×10^4 サイクル動かして行った。

③ 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)

人工関節用ポリエチレン表面に対し、MPC ポリマー処理した。これらを用い、厚生労働省医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造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」に従い、ISO 10993 に準拠して MPC ポリマー処理 UHMWPE の 90 日間関節腔内埋植による亜慢性毒性試験を日本白色種ウサギを用いて実施した。MPC ポリマー処理を施した UHMWPE を埋植する被験物質埋植群および MPC ポリマー処理を施していない UHMWPE を対照として埋植する対照物質埋植群の計 2 群を設定し、埋食後 90 日間観察した。試験には各

群 8 匹、計 16 匹の動物を使用した。

④ 臨床試験データ登録・管理システムの構築

(分担研究者 秋山治彦)

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、本研究における人工股関節・膝関節の登録・管理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行った。また、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 施設での登録用紙を用いた登録の試行を開始した。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管等に関する基準総理府告示」、「東京大学医学部動物実験指針」に従って、東京大学医学部倫理委員会の承諾の下で行った。

C. 研究結果

① 長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討

1) MPC ポリマー処理の同定方法および至適処理条件の確立

a) XPS 分析

O_{1s} スペクトルにおいて、MPC ポリマー処理 CLPE には C-O に帰属されるピーク (532 eV) が観察された。 N_{1s} スペクトルおよび P_{2p} スペクトルにおいて、MPC ポ

リマー処理 CLPE にのみ、各々、 $-N^+(CH_3)_3$ に帰属されるピーク (403 eV)、リン酸基に帰属されるピーク (134 eV) が認められた。グラフト重合に用いる MPC 水溶液の濃度が増加する (0~0.5 mol/L) につれて、徐々に MPC に由来する N、P 濃度が増加した。その後、更に MPC 水溶液の濃度が増加する (0.5~1.0 mol/L) につれて、N、P 濃度が減少した。0.5 mol/L の MPC 濃度により重合した MPC ポリマー処理 CLPE において、表面原子組成は、理論的な MPC ポリマーのそれとほぼ同じであった。

b) FT-IR 分析

MPC ポリマー処理 CLPE において、1240、1080 および 970 cm^{-1} にリン酸基に帰属されるピークが、1720 cm^{-1} にケトン基に帰属されるピークが観察された。グラフト重合に用いる MPC 水溶液の濃度が増加する (0~0.5 mol/L) につれて、徐々に MPC に由来するリン酸基に帰属されるピーク強度が増加した。その後、更に MPC 水溶液の濃度が増加する (0.5~1.0 mol/L) につれて、リン酸基に帰属されるピーク強度が減少した。

c) 水による静的接触角の測定

MPC ポリマー処理により、接触角は小さくなり、濡れ性が高ま

った。MPC 水溶液の濃度が増加するにつれて、接触角は徐々に低下した。特に、0.25~0.50 mol/L の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE 表面の接触角は約 20°にまで低減した。

d) 蛍光染色による顕微鏡観察

蛍光物質ローダミン 6G を用いて染色し、蛍光顕微鏡にて観察すると、0.50 mol/L の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE では、表面全域において発光が見られたのに対し、1.00 mol/L の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE では、一部に発光していない部分、つまり、MPC 層に覆われていない CLPE 表面が認められた。

e) TEM 観察

0.25 mol/L 以上の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE 表面には、厚さ 10~250 nm の MPC ポリマー層が観察された。重合に用いた MPC 水溶液の濃度が増加するにつれて、CLPE 表面に形成する MPC ポリマー層の厚さも増大した。しかしながら、この研究で最も厚い 250 nm の MPC ポリマー層形成をみせた 1.00 mol/L の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE 表面では、部分的に MPC ポリマー層が形成していない箇所も認められた。また、0.25 mol/L

未満の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE においても、表面に MPC ポリマー層は認められなかった。

f) 摩擦試験

重合に用いた MPC 水溶液の濃度の増加とともに、MPC ポリマー処理 CLPE の Ball-on-Flat 試験による静摩擦係数、動摩擦係数は低下した。0.25~0.50 mol/L の MPC 水溶液により重合した MPC ポリマー処理 CLPE 表面の動摩擦係数は約 0.01~0.02 まで著しく低下した。これらの値は、未処理 CLPE のその約 1/8 であり、非常に低い値であった。

2) MPC ポリマー処理した関節摺動面の耐摩耗性の評価

a) 長期の摩耗特性の評価

MPC ポリマー処理 CLPE ライナー (MPC-CLPE ライナー) の重量は、2000 万サイクルまで単調増加をし続けた。その増加量は、約 19 mg 程度であった。一方、対照の未処理 CLPE では、最初は含水量が摩耗量を上回り重量増加を示したものの、100 万サイクル以降は摩耗量が含水量を上回り単調減少し続けた。定常摩耗率は、 $3.3 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。また PE では、最初から大きく単調減少し、定常摩耗率は、 $18 \text{ mg}/10^6$ サイクルであり、CLPE の約 6 倍の摩耗率

を示した。これらの結果から、MPC ポリマー処理は 2000 万サイクル試験後まで十分に残存し、摩耗を低減させる効果を持続しうることが明らかとなった。

b) 骨頭の種類の影響

直径 26 mm のコバルトクロム合金骨頭、アルミナ骨頭を用いた股関節シミュレーター試験において 1000 万サイクル終了時の MPC-CLPE ライナーの重量を比較すると、何れの骨頭種においても増加することがわかった。その変化量は、コバルトクロム合金骨頭の場合には 13 mg 増であるのに対し、アルミナ骨頭の場合には 11 mg であった。何れの骨頭の場合も、重量増加量に有意な差がないことが明らかになった。

c) CLPE ライナーの含水量の計測

MPC-CLPE、未処理 CLPE、未処理 PE で含水量を比較すると、何れのライナーの場合も、試験回数にともない含水量が増加し、1000 万サイクル終了時のその変化量は約 4.8 mg 増であった。MPC ポリマー処理はライナーの含水量に影響を与えないことが明らかになった。使用した 3 種類のライナー間で、含水量に有意な差はみられなかった。

3) 股関節シミュレーター試験における

る関節摺動面の評価

a) ポリエチレンライナー表面の LSM 観察

MPC ポリマー処理、未処理に関わらず股関節シミュレーター試験前のライナー摺動表面には、全域に機械加工によるマシンマーク（研磨痕）が見られた。

クリープ回復処理を施した股関節シミュレーター試験後の未処理の CLPE ライナーでは、摩耗（クリープ変形を含まない）により、マシンマークは完全に消失していた。一方、股関節シミュレーター試験 2000 万回後の MPC ポリマー処理 CLPE ライナーでは、摩耗（クリープ変形を含む）により、マシンマークの部分的が消失していた。しかし、天頂部において若干のマシンマークの残存が確認された。これらのことから、摩耗試験 2000 万サイクル後においても、MPC ポリマー処理 CLPE はほとんど摩耗していないことが明らかとなった。未処理 CLPE に比べ、長期間におよぶ著しい摩耗量の低減が示唆された。

MPC ポリマー処理時間の異なる CLPE ライナーを用いた 500 万回の股関節シミュレーター試験後の試料表面を観察すると、未処理 CLPE および処理時間が 23 分と短い MPC ポリマー処理 CLPE ライナー摺動表面では、マシンマークが消失してい

た。一方、処理時間 45 ～180 分の MPC ポリマー処理 CLPE ライナーでは、マシンマークの残存が確認され、顕著な摩耗抑制効果が確認できた。

b) ポリエチレンライナー表面の 3次元形状測定

2000 万回におよぶ股関節シミュレーター試験後においても、MPC ポリマー処理 CLPE ライナーの変形量（線摩耗量）は 0.12 mm であり、顕著な耐摩耗特性が確認された。また、動径半径パターンにおいて、二峰性ピークが認められないことより、形状変化はクリープ変形に起因するものと推察された。

MPC ポリマー処理時間の異なる CLPE ライナーを用いた 500 万回の股関節シミュレーター試験後の試料表面を観察すると、未処理 CLPE および処理時間が 23 分と短い MPC ポリマー処理 CLPE ライナーで、僅かな形状変化が認められた。一方、処理時間 45 ～180 分の MPC ポリマー処理 CLPE ライナーでは、ほとんど形状変化が認められなかった。

c) 金属骨頭表面の解析

試験前後における骨頭の表面粗さに変化は見られなかった。対合する MPC ポリマー処理 CLPE ライナーによる影響

も認められなかった。また、股関節シミュレーター試験後のコバルトクロム合金骨頭表面をSEMにて観察したところ、対合するCLPEライナーのMPCポリマー処理による有意な差異は確認されなかった。

4) 股関節シミュレーター試験における摩耗粉の解析

まず摩耗試験を50万回行ったMPC-CLPE、未処理PEおよび未処理CLEライナーから発生した摩耗粉をSEMで観察した。MPC-CLPEライナーから発生した摩耗粉では、顆粒状のものが観察され、1視野に数個程度しか観察されないほど数が少なかった。また、その個数は、他のCLPEおよびPEに比べて非常に少なかった。CLPEライナーから発生した摩耗粉では、MPC-CLPEと同様に、顆粒状の摩耗粉が多く観察された。また、その個数は、MPC-CLPEに比べると非常に多かった。PEライナーから発生した摩耗粉では、他2種と比べると、顆粒状のものに加えて、比較的大きいねじれた繊維状のものが多く観察された。また、粒径も他の2種と比べ大きいことがわかった。

次に、シフトウェアを用い、摩耗粉の解析を行った。まず、個数の場合には、CLPE>PE>MPC-CLPEの順に減少することがわかった。粒径に関しては、MPC-CLPEおよびCLPEの場合の平均粒径が約0.2 μm

であるのに対し、PEのそれは約0.6 μmであった。次に各ライナーから発生した摩耗粉の粒径分布を検討すると、MPC-CLPEの場合には、粒径約0.5 μm以下の摩耗粉が約100%を占めるのに対し、CLPEの場合には、0.6 μm以下の摩耗粉が約100%を占め、粒径分布はMPC-CLPEより広い傾向を示した。さらにPEの場合には、1.2 μm以下の摩耗粉が90%以上を占め、他2種と比べると最も広い粒径分布を示すことがわかった。摩耗粉の総面積に関しては、MPC-CLPEは0.25、CLPEは33.7およびPEは51.1 μm²であり、PE>CLPE>MPC-CLPEの順に減少することがわかった。この順番は、ライナーの摩耗性と同じ傾向を示すことがわかった。円環性に関しては、MPC-CLPEおよびCLPEの場合、ほぼ真円に近い1の値を示し、MPC-CLPE>CLPEの順に真円度は低下した。一方、PEの場合には、円環性は0.7であり、他3種と比べると繊維状の摩耗粉が多い結果と一致した。さらに、各ライナーから発生した摩耗粉の円環性の分布を解析すると、いずれのライナーの場合にも、円環性が1の真円が最も多く存在することがわかった。MPC-CLPEの場合には、円環性の値が0.9と1のものがほぼ100%を占めるのに対し、CL-PEの場合には80%、PEの場合には44%であった。特にPEの場合には、他2種と比べて0.1~0.8の円環性の摩耗粉が

60%程度を占め、非常に広い粒径分布を示した。円環性分布は、PE > CLPE > MPC-CLPE の順に狭くなることがわかった。

② 長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討

1) 人工膝関節用ポリエチレンインサートの表面処理と膝関節シミュレーター試験に関する検討

a) 人工膝関節用 MPC ポリマー処理 UHMWPE の創成

① 冠状面デザイン

内顆/外顆とも適合性の高い round on round デザインとした。大腿骨コンポーネント: R=30、脛骨コンポーネント: R=35 と設定した。

② 矢状面デザイン

大腿骨コンポーネントデザインを単純化し、伸展位から屈曲位にかけて滑らかな屈曲運動ができる single radius デザインとした。

③ 脛骨コンポーネント

前方は適合性の高い round デザインとし、後方は滑らかに Roll Back する Flat デザインとした。

b) MPC ポリマー処理後の摩擦係数の測定

MPC 未処理の CLPE および PE の静摩擦係数は 0.35~0.42 であった。これに対し、MPC ポリマー処理 CLPE および PE のそれらは 0.20~0.27 であり、約 1/2 に低減

した。また、MPC 未処理の CLPE および PE の動摩擦係数は 0.067~0.095 であった。これに対し、MPC ポリマー処理 CLPE および PE のそれらは 0.007~0.020 であり、1/3~1/12 にまで低減した。

c) 膝関節シミュレーター試験

300 万回の人工膝関節シミュレーター試験において、未処理の CLPE インサートは、従来、報告されている非架橋 PE の摩耗量に比べ低い値であったが、徐々に摩耗した。一方、MPC ポリマー処理 CLPE インサートは、全く摩耗しなかった（徐々に、インサート重量が増加した）。

100 万回のシミュレーター試験において、CLPE インサート摺動部表面では、形状変化を起こし、光沢面状態であることが観察された。一方、MPC ポリマー処理 CLPE インサート摺動部表面では、機械加工時のツールマークの残存が認められ、顕著な摩耗抑制効果が確認できた。

2) 人工関節金属表面の MPC ポリマー処理に関する検討

a) FT-IR 分析

MPC のグラフト重合により 1720 cm^{-1} に C=O、 1550 cm^{-1} に芳香環由来の吸収が確認され、 1080 cm^{-1} 、 970 cm^{-1} に MPC ユニットに含まれるリン酸エステル由来の吸収が認められた。

b) XPS 分析

MPC のグラフト重合により MPC ユニットに含まれるリンおよび窒素由来のシグナルが確認された。また、CCM 合金の前処理の方法により MPC ユニット由来の P、N の組成に違いが生じ、硝酸および酸素プラズマで処理した表面でこれらの元素比は最も高くなった。

c) 水による静的接触角の測定

MPC のグラフト重合により、いずれのサンプルにおいても接触角は低下した。特に、硝酸および酸素プラズマで処理した表面で接触角の低下が顕著であった。

d) 蛍光染色による顕微鏡観察

蛍光物質ローダミン 6G を用いて染色し蛍光顕微鏡にて観察すると、PMPC をグラフトする前の表面では、ローダミン 6G の吸着が起こらず蛍光が確認されなかったのに対し、PMPC をグラフトした表面では、ローダミン 6G の吸着が起こり、蛍光が観察された。

e) 摩擦試験

プレート側に未処理の CCM 合金と PMPC をグラフトした表面を用い、ピンとして未処理の CCM 合金、PMPC をグラフトした CCM 合金、CLPE、PMPC をグラフトした CLPE を使用した。未処理

の CCM 合金同士で試験した場合、 1×10^1 サイクルでおよそ 0.24 であった摩擦係数が 5×10^4 回後では 0.38 まで上昇した。一方 CCM 合金と CLPE との摩擦係数は 0.1 程度であり、 5×10^4 サイクル後においても大きな変化は認められなかった。プレート側に PMPC をグラフトすることにより、摩擦係数は有意に低下した。しかし、金属/金属の摩擦試験では 5×10^4 サイクル試験を行ったところ、摩擦係数は未処理と同等の値まで上昇した。一方、PMPC をグラフトした CCM 合金表面と CLPE の摩擦係数は 0.05 と最も小さく、 5×10^4 サイクル試験後もその値は安定していた。CLPE にも PMPC をグラフトするとその摩擦係数は若干大きくなった。

③ 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

病理組織学的には、対照物質埋植群を含む各群において、膝関節埋植部の大腿骨における埋植試料と接する部位で、ごく軽度から中程度の軟骨芽細胞、骨芽細胞、軟骨組織、骨組織、および線維性組織の増生、マクロファージの浸潤、血管新生が認められ、破骨細胞浸潤、細胞残屑、出血などが散見された。また膝蓋骨では軟骨組織の肥厚および軟骨表面の微細な剥がれあるいは小繊維形成が散見された。しかし、いずれの変化も両群間に差異は認められ

なかった。血液学検査では、被験物質埋植群において、血小板数に有意な増加が認められたが、被験物質埋植との関連は明らかではなかった。その他の検査項目では、対照物質埋植群と被験物質埋植群との間に有意差および所見の差異はなく、対照物質埋食と比較して被験物質埋植による影響を示唆するような変化も観察されなかった。

④ 臨床試験データ登録・管理システムの構築

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。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施設での登録の試行を開始し、平成19年3月現在まで人工股関節置換手術・631症例、人工膝関節置換手術・523症例の登録を集計した。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い、現在までに人工股関節置換手術、人工膝関節置換手術の全症例を管理システムに入力を完了した。

D. 考察

長寿命型人工関節の臨床応用推進のため、①長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討、②長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討、③MPC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、④臨床試験データ登録・管理システムの構築を行った。

長寿命型人工股関節の臨床応用のための検討では、まずMPCポリマー処理条件として、至適処理濃度を検討・確立した。股関節シミュレーターを用いた耐摩耗性の検討では、片足連続2000万歩分(2000万サイクル)の歩行負荷をかけ、MPCポリマー処理がポリエチレンライナーの摩耗を顕著に抑制すること、その処理効果は2000万サイクル後も残存することを明らかにした。さらに、骨頭種による摩耗抑制効果を検討するため、アルミナ骨頭を用いシミュレーター試験を行った(この試験は平成19年度まで継続し、サイクル数を増やす予定である)。さらに、MPCポリマー処理/未処理のCLPEライナーの正確な摩耗量算出のために、MPC-CLPE、CLPEおよびPEライナーの試験回数にともなう含水量を計測した。

長寿命型人工膝関節の臨床応用のための検討では、膝関節シミュレーター試験用の人工膝関節を創出した。さらに昨年度確立したシミュレーター試験方法を用い、ポリエチレンインサート表面のMPCポリマー処理の耐摩耗性を評価した。この結果、股関節と同様、摩耗抑制効果が期待できる試験結果を得た。平成19年度は、N数、サイクル数を増やし、更に検討を続ける予定である。また、関節摺動面の金属表面の処理方法を開発し、摩擦試験を行った(特願2006-91544)。

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では、厚生労働省医薬審発第0213001号「医療

用具の製造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」に従い、ISO 10993 に準拠して MPC ポリマー処理 UHMWPE の 90 日間関節腔内埋植による亜慢性毒性試験を、日本白色種ウサギを用いて実施し、毒性がないことを確認した。

臨床試験データ登録・管理システムの構築では、日本整形外科学会インプラント委員会を中心に人工股関節と膝関節の登録用紙を作成し、メンバーが属す 10 施設を登録施設として、登録の試行を開始した。現在までに約 1200 症例の登録が終了している。

以上の結果は、長寿命型人工関節の臨床応用推進の確信を得るに十分な結果であった。この他、MPC ポリマーはポリエチレン表面に分子間で結合するため結合力が強く本質的に PE を改質しないこと、MPC ポリマーは新規の材料でなく既に人工関節と同等のクラスⅢの医療材料として認可を受けた材料であること、も臨床応用を考えた場合の利点と考えている。

人工関節手術時の 1 か月あたりの入院費用は、材料費を含めて約 250 万円であり、手術月だけを見ても年間 2500 億円の医療費が費やされていることになる。このうち 10% が再置換手術と考えると、長寿命型人工関節の実用化により、少なくとも年間 250 億円の医療費を削減することができる。また、現在の人工関節の耐用年数を考えた場合、若年者は人工関節手術の適応になり難いというのが実情であるが、長寿命型の人工関節の実用化により、若

年者にも積極的に手術をおこなうことが可能となり、国民の健康維持・増進、労働力の確保に多大な貢献をもたらすことになる。

我が国の人工関節の市場規模は 625 億円であるが、80% 以上が海外製品で占められている。一方で日本人は小柄な体型が多く、これら海外製品では適合が困難な症例もみられ、日本人の体型に合った日本独自の人工関節の開発が期待されている。MPC は分担研究者の石原が開発した日本独自の材料であり、本研究により海外製品に勝る性能を獲得する事は確実であり、貿易不均衡の是正に大きな貢献を果たす。また、全世界での人工関節の市場規模は 1 兆円を超えるが、海外においても本技術は注目を集めており、本開発により国際競争力を獲得し、この分野での産業育成に貢献することは確実である。

E. 結論

今年度の研究により、長寿命型人工関節の臨床応用を推進しうる結果を得ることができた。来年度以降も長期摩耗抑制効果、安全性等の検討を継続する。

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: 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
- 2) 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
- 3) 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
- 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: 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
- 8) 茂呂徹, 石原一彦: MPC ポリマー. *整形外科* 56 (12) 1600, 2005
- 9) 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
- 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) 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): 108-114, 2006
- 12) 高取吉雄, 茂呂徹, 川口浩, 中村耕三, 石原一彦, 高玉博朗, 山脇昇: 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. *日本人工関節学会誌* 36: 242-243, 2006
- 13) 秋山順, 橋本雅美, 高玉博朗, 永田夫久江, 横川善之, 佐々健介, 岩井一彦, 浅井滋生: 強磁場中試料回転スリップキャストによる C 軸配向 HAp バルク体の作製. *日本金属学会誌* 70 (5): 412-414, 2006
- 14) Konno T, Hasuda H, Ishihara K, Ito Y: Photo-immobilization of a Phospholipid Polymer for Surface Modification. *Biomaterials* 26 (12): 1381-1388, 2005
- 15) Iwasaki Y, Tabata E, Kurita K, Akiyoshi K: Selective cell attachment

- to a biomimetic polymer surface through the recognition of cell-surface tags. *Bioconjugate Chem.* 16: 567-575, 2005
- 16) Morimoto N, Endo T, Ohtomi M, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Hybrid nanogels with physical and chemical cross-linking structures as drug carrier. *Macromol. Biosci.* 5: 710-716, 2005
- 17) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Takahara A: Well-controlled nanobiointerface generated from phosphorylcholine block copolymers brushes via a "grafting from process. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* 30: 735-738, 2005
- 18) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: 2006 Frank Stinchfield Award: Grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Relat Res* 453: 58-63, 2006
- 19) Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, and Ishihara K: Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photo-induced Free Radical Polymerization. *Biomaterials* 27: 5151-5160, 2006
- 20) Goda T, Watanabe J, Takai M, Ishihara K: Water structure and improved mechanical properties of phospholipid polymer hydrogel with phosphorylcholine centered intermolecular cross-linker. *Polymer* 47: 1390-1396, 2006
- 21) Koyama Y, Miyashita M, Kazuma K, Suzukamo Y, Yamamoto M, Karita T, Takatori Y: Preparing a version of the Nottingham Adjustment Scale (for psychological adjustment) tailored to osteoarthritis of the hip. *J Orthop Sci* 11: 359-364, 2006
- 22) Hatsuno K, Mukohyama H, Horiuchi S, Iwasaki Y, Yamamoto N, Akiyoshi K, Taniguchi H: Poly(MPC-co-BMA) coating reduces the adhesion of *Candida albicans* to poly(methyl methacrylate) surfaces. *Prosthodont. Res. Pract.* 5: 21-25, 2006
- 23) Iwasaki Y, Akiyoshi K: Synthesis and characterization of amphiphilic polyphosphates with hydrophobic graft chains and cholesteryl groups as nanocarriers. *Biomacromolecules* 7: 1433-1438, 2006
- 24) 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. *J.*

- Biomed. Mater. Res.* 79A: 476-484, 2006
- 25) Iwasaki Y, Akiyoshi K: Highly wettable polyethylene films generated by spontaneous surface enrichment of perfluoroalkylated phosphorylcholines. *J Appl Polym Sci* 102: 2868-2874, 2006
- 26) Fukushima O, Yoneyama T, Doi H, Hanawa T: Corrosion resistance and surface characterization of electrolyzed Ti-Ni alloy. *Dent Mater J* 25: 151-160, 2006.
- 27) Tomizawa Y, Hanawa T, Kuroda D, Nishida H, Endo M: Corrosion of stainless sternal wire after long-term implantation. *J Artif Organ* 9: 61-66, 2006
- 28) Kobayashi E, Mochizuki H, Doi H, Yoneyama T, Hanawa T. Fatigue life prediction of biomedical titanium alloys under tensile/torsional stress. *Mater Trans* 47: 1826-31, 2006.
- 29) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, and Kokubo T: Enhancement of Mechanical Strength of TiO₂/HDPE Composite for Bone Repair with Silane-Coupling Treatment. *Mat. Res. Bull.* 41: 515-524, 2006
- 30) Goto K, Hashimoto M, Takadama H, Tamura J, Fujibayashi S, Hasegawa S, Kawanabe K, Kokubo T, Nakamura T: Bioactive Bone Cements Containing Micron-Sized Titania Particles. *Key Engineering Materials* 309-311: 793-796, 2006
- 31) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T, Goto K, Nakamura T: Bioactive PMMA-Based Cement Incorporated with Nano-Sized Rutile Particles. *Key Engineering Materials* 309-311: 801-804, 2006
- 32) Akiyama J, Hashimoto M, Takadama H, Nagata F, Yokogawa Y, Sassa K, Iwai K, Asai S: Formation of c-Axis Aligned Hydroxyapatite Sheet by Simultaneous Imposition of High Magnetic Field and Mold Rotation During Slip Casting Process. *Key Engineering Materials* 309-311: 53-56, 2006
- 33) Naka Y, Takigawa Y, Higashi K: Effect of dopant on phase stability of zirconia in hot water. *Bioceramics 18, Pts 1 and 2* 309-311: 1231-1234, 2006
- 34) Kumagai T, Shimamura K, Okahara H, Takigawa Y, Higashi K: Tribological properties of hybrid process DLC coating against magnesium alloy. *Materials Transactions* 47: 1008-1012, 2006

- 35) Iwasaki Y, Takamiya M, Iwata R, Yusa S, Akiyoshi K: Surface modification with well-defined biocompatible triblock copolymers -Improvement of biointerfacial phenomena on a poly (dimethylsiloxane) surface-. *Colloids and Surface B: Biointerfaces* in press.
- 36) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* in press
- 37) Kyomoto M, Moro T, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Takatori Y, Nakamura K, Kawaguchi H: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* in press
- 38) 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 Mater Med* in press
- 39) Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T: Mechanical Properties and Apatite Forming Ability of TiO₂ Nanoparticles / High Density Polyethylene Composite: Effect of Filler Content. *J Mater Sci Mater Med* in press
- 40) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Influences of MPC concentration variability on graft polymerization and its nano-scale modification brings to wear reduction of orthopaedic bearing. *J Biomed Mater Res A* in contribution
- 41) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly(MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation. *J Biomed Mater Res appl Biomater* 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, September 11-15, 2005
- 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, September 30-October 1, 2005
- 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, September 30-October 1, 2005
- 4) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Synthesis of well-defined biocompatible phosphorylcholine polymer brushes for nanobiointerfaces. ***International symposium on functional colloids and surfaces***, Hiyoshi, Japan, January, 2005.
- 5) 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, April, 2005.
- 6) Iwata R, Iwasaki Y, Akiyoshi K: Fabrication of Well-defined Block Polymer Brushes for Nano-biointerfaces. ***19th European Conference on Biomaterials***, Naples, Sorrento, September, 2005.
- 7) 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, December, 2005.
- 8) 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, March 19-22, 2006