

群および被験物質（MPC 処理 UHMWPE）埋植群いずれも変化は認められなかった。肝臓では、対照物質埋植群 1 例の被膜下に限局性の嚢胞が、被験物質埋植群 1 例の胆管周囲に単核細胞浸潤が認められたが、両群間の発生頻度および程度に有意な差はなかった。腎臓では、対照物質埋植群 2 例、被験物質埋植群 1 例の皮質に好塩基性尿細管が、被験物質埋植群 1 例の皮質にリンパ球浸潤が、対照物質埋植群 1 例の乳頭部に限局性の嚢胞が、各群 1 例の皮髓境界部に鈣質沈着が認められたが、両群間の発生頻度および程度に有意な差はなかった。脾臓では、各群全例に褐色色素沈着が認められたが、程度に有意差はなかった。副腎では、対照物質埋植群 3 例および被験物質埋植群 2 例の束状帯に空胞化が、対照物質埋

植群 1 例、被験物質埋植群 2 例に褐色色素沈着が認められたが、両群間の発生頻度および程度に有意差はなかった。

このように、対照物質埋植群と被験物質埋植群との間に有意な変化はなく、被験物質埋植との関連が示唆されるような所見も観察されなかった。

#### D. 考察

MPC 処理 UHMWPE を埋植する被験物質埋植群および MPC 処理を施していない UHMWPE (PE) を対象として埋植する対照群の計 2 群（各群 8 匹の動物を使用）を設定し、埋植後 90 日間観察した結果、以下に示すような成績が得られた。

埋植部位では、一般状態観察時に、被験物質埋植群および対照物質埋植

表 6 MPC 処理 UHMWPE を埋植したウサギ(90 日間後)の組織学的所見

Group	UHMWPE					MPC grafted UHMWPE						
	-	±	2+	3+	Pos.	-	±	2+	3+	Pos.		
<Implantation site>	(15)					(15)						
Cellular infiltration, macrophage	1	8	4	2	0	14	1	10	3	1	0	14
Cellular infiltration, osteoclast	11	4	0	0	0	4	13	2	0	0	0	2
Cellular infiltration, lymphocyte	14	1	0	0	0	1	15	0	0	0	0	0
Proliferation, chondroblast	0	14	1	0	0	15	3	12	0	0	0	12
Proliferation, osteoblast	1	10	4	0	0	14	0	12	3	0	0	15
Proliferation, cartilage tissue	1	11	3	0	0	14	1	11	2	1	0	14
Proliferation, osseous tissue	0	14	0	1	0	15	0	10	5	0	0	15
Proliferation, fibrous tissue	1	4	9	1	0	14	2	6	4	3	0	13
Neovascularization	4	10	1	0	0	11	4	10	1	0	0	11
Cell debris	8	7	0	0	0	7	9	6	0	0	0	6
Hemorrhage	8	7	0	0	0	7	12	3	0	0	0	3
Deposit, pigment, brown	15	0	0	0	0	0	14	1	0	0	0	1
<Patella>	(15)					(15)						
Thickening, cartilage tissue	10	5	0	0	0	5	12	3	0	0	0	3
Flaking and/or fibrillation, cartilage surface	8	7	0	0	0	7	8	7	0	0	0	7
<Capsule, articular/Synovium>	(15)					(15)						
No remarkable change												
<Tibia, proximal edge>	(15)					(15)						
No remarkable change												
<Heart>	[7]					[8]						
No remarkable change												
<Liver>	[7]					[8]						
Cellular infiltration, mononuclear cell, periductular	7	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	1
Cyst, focal, subcapsule	6	1	0	0	0	1	8	0	0	0	0	0
<Kidney>	[7]					[8]						
Basophilic tubule, cortex	5	2	0	0	0	2	7	1	0	0	0	1
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	7	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	1
Cyst, focal, papilla	6	1	0	0	0	1	8	0	0	0	0	0
Mineralization, cortico-medullary junction	6	1	0	0	0	1	7	1	0	0	0	1
<Spleen>	[7]					[8]						
Deposit, pigment, brown	0	6	1	0	0	7	0	7	1	0	0	8
<Adrenal gland>	[7]					[8]						
Vacuolization, zona fasciculata	4	3	0	0	0	3	6	2	0	0	0	2
Deposit, brown pigments	6	1	0	0	0	1	6	2	0	0	0	2

-, negative; ±, very slight; +, slight; 2+, moderate; 3+, severe; Pos., Total of positive grade.

( ), Number of knee joints examined.

[ ], Number of animals examined.

群の各1例で片側の埋植手術部位周囲の皮膚が発赤し、潰瘍ないし痂皮が観察された。病理組織学的検査では、埋植部大腿骨の埋植試料と接する部位において、対照物質埋植群を含む各埋植群のほとんどの例でごく軽度から中程度のマクロファージの浸潤のほか軟骨芽細胞、骨芽細胞、軟骨組織、骨組織および線維性組織の増生、血管新生が認められた。また、対照物質埋植群を含む各埋植群でごく軽度の破骨細胞浸潤、細胞残屑および出血が散見されたが、いずれの変化も対照物質埋植群と被験物質埋植群との間に頻度および程度とも有意差はなかった。また、明らかな組織損傷は認められず、炎症に関する細胞浸潤はそのほとんどがマクロファージであったことから、慢性炎症というよりも炎症の修復期を示唆する所見であると考えられた。なお、被験物質埋植群1例の1埋植部位で褐色色素沈着が認められたが、この所見は過去の出血を示唆する所見であり、出血については対照物質埋植群と被験物質埋植群との間に差が認められないことから、被験物質埋植群で増強された変化ではないと考えられた。

膝蓋骨において軽微な軟骨組織の肥厚が対照物質埋植群の5例の5埋植部位で、被験物質埋植群の3例の3埋植部位で認められた。本被験物質、即ち対照物質の表面にMPCを処理したことにより摩擦が軽減することが報告されており2)、軟骨組織の肥厚が軽減する可能性が示唆されたが、今回の例

数では明らかな差異はなかった。膝蓋骨ではこの他、軟骨表面の微細な剥がれあるいは小線維形成が認められたが、対照物質埋植群と被験物質埋植群との間に差はなかった。

以上の埋植部位の所見から、被験物質および対照物質ともに刺激性を示唆するような組織損傷はみられず、組織修復を示唆する所見が認められた。また、被験物質と対照物質を比較して、埋植局所の炎症反応の増強も認められなかった。被験物質周囲に認められた骨新生にかかわる細胞浸潤も被験物質と対照物質の間で差は認められなかった。

全身毒性に関する所見としては、被験物質埋植群において血小板数が増加し、8例中4例が対照物質埋植群の範囲を越えたが、1例(動物番号14)を除き、増加の程度はわずかであったこと、高値を示した例は埋植前に行った検査でも高値( $37.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ )を示していたことから、被験物質埋植群で認められた血小板数の増加は軽度であったと考えられた。また、この他の検査項目において、血小板増加と関連するような貧血および炎症などを示唆する所見は認められなかった。これらのことから、今回認められた血小板数の増加は、被験物質埋植による影響であるとは判断できなかった。この他、埋植第8日から9日における摂餌量が被験物質埋植群で高値となったが、埋植手術からの回復期における一過性的な変化であったこと、および減少性的な変化ではないことから、被験物質

の毒性を示唆する所見ではないと判断した。また、血液生化学的検査において、被験物質埋植群で尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度が有意に増加したが、対照物質埋植群の範囲を超える動物は3例で、その増加量もわずかであったこと、病理学的に腎臓で変化が認められていないことから、偶発的な有意差であり、被験物質埋植による変化ではないと判断した。同様に、剖検時、肺の実重量が有意に増加したが、相対重量に変化が認められなかったことから、被験物質埋植による変化ではないと判断した。

なお、動物番号3は、試験期間を通して断続的に排便量の減少を伴う摂餌量の低下が認められたが、剖検時に異常所見は認められず、本試験結果からはその成因は不明であった。しかし、対照物質埋植群で認められた変化であることから、被験物質埋植とは関連のない変化であると判断した。

この他には対照群と各被験物質埋植群との間に差異はなく、被験物質埋植との関連が示唆されるような所見も観察されなかった。

#### E. 結論

以上の結果から、本試験条件下において、被験物質 MPC 処理 UHMWPE は、対照物質 UHMWPE と比較して全身および埋植部位に対する影響に差がないと考えられ、対照物質と同程度の安全性が確認された。また、埋植部位では組織修復を示唆する増殖性変化が認められたが、被験物質の刺激性を示唆

するような炎症反応は観察されなかった。

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: 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 (2005年日本バイオマテリアル学会「科学奨励賞」受賞)
- 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) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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

- 19) 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) 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
- 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, March 22-26, 2006
- 6) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joints. *JOA-KOA Joint Symposium*. Yokohama, Japan, May 18-21, 2006
- 7) Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T and Ishihara K: Antiadhesion by a Spontaneously Formed Phospholipid Polymer Hydrogel. *7th Asian Symposium on Biomedical Materials (ASBM-7)*. Jeju Island, Korea, August 20-23, 2006
- 8) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K: Surface and bulk properties of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafted cross-linked polyethylene. *19th*

*Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. New York, USA, October 6-9, 2006

- 9) Ishihara K, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Konno T: Antiwearable and biocompatible surface of artificial hip joints by nano-scaled grafting with phospholipid polymers. *AICChE Annual Meeting*. San Francisco, USA, November 12-17, 2006
- 10) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Kimura M, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing the healing. *53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Diego, USA, February 11-14, 2007
- 11) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. *53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Diego, USA, February 11-14, 2007

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, 4.17-20, 2005
- 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, 4.25-27, 2005

- 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, 5.12-15, 2005
- 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, 9.1-2, 2005
- 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, 11.6-8, 2005

- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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, 11.28-29, 2005
- 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 11.30-12.2, 2005
- 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 11.30-12.2, 2005
- 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, 2.3-4, 2006
- 13) 茂呂徹, 高取吉雄: 長寿命型人工関節の臨床応用推進に関する研究. トランスレーショナル研究成果発表会. 東京, 3.2, 2006
- 14) 茂呂徹, 中村耕三, 高戸毅, 牛田多加志: 生体適合性ポリマーのナノ表面処理による新規人工臓器・医療デバイスの開発. 第2回先端研究拠点クラスター合同シンポジウム. 東京, 4.21, 2006
- 15) 茂呂徹: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」材料の進歩. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 16) 高取吉雄: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」股関節疾患の治療法. 朝日人工関節セミナー. 東京, 6.4, 2006
- 17) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 高玉博朗, 山脇昇, 京本政之, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「バイオマテリアルと生体の相互作用」生体適合性ポリマーと生体の相互作用 —摩耗粉が骨吸収に与える影響の検討— 第27回日本炎症・再生医学会. 東京, 7.11-12, 2006
- 18) 石原一彦: 人工細胞膜ナノテクノロジーが摩耗による人工股関節の再置換をなくす —ナノバイオ・インテグレーション工学の貢献—. 人工関節学術検証会, 長崎, 10.14, 2006
- 19) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 京本政之, 中村耕三, 川口浩: シンポジウム「新生体材料の開発と臨床応用への関門」ナノ表面処理による

人工股関節の長寿命化. 第21回日本整形外科学会基礎学術集会. 長崎, 10.19-20, 2006

いた人工関節」

特願：2006-338601

出願日：2006.12.15

同様の内容で国際出願を予定

20) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山本基, 荻田達郎, 中村耕三, 川口浩: 生体適合性ポリマーナノグラフトを基盤とした長寿命型人工関節の開発. 東京大学生命科学ネットワークシンポジウム. 東京, 11.25, 2006

21) 京本政之, 茂呂徹, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 橋本雅美, 山脇昇, 石原一彦: 高潤滑性ポリマーナノグラフト法による革新的な人工関節の開発. 第28回バイオマテリアル学会大会, 東京, 11.27-28, 2006

22) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 橋本雅美, 山脇昇, 京本政之, 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処理による人工股関節の長寿命化. 第37回日本人工関節学会. 東京, 2.2-3, 2007

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」

特願：2006-28529

出願日：2006.2.6

同様の内容で国際出願を予定

2) 「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」

特願：2006-91544

出願日：2006.03.29

同様の内容で国際出願を予定

3) 「低摩耗性摺動部材及びそれを用



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 秋山治彦（京都大学大学院医学系研究科 助手）

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、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 $\gamma$ 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、近く最初の報告がでる予定である。

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
3. 股関節および膝関節の人工関節登録用紙に基づく情報の管理システムの確立

## 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。今年度は調査施設の意見も反映し、改訂を行っている。(添付資料1, 2)
3. 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、平成19年3月現在までTHA 631症例、TKA 523症例の登録を集計した。
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い、平成19年3月現在までTHA、TKA全症例を管理システムに入力を完了した。

## 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。また、将来におよぶ患者特定のために調査施設ID番号をも登録に加えることとした。

## 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)

1. 生年月日 (西暦): \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日生
2. 性別: ( 男 ・ 女 )
3. 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): \_\_\_\_\_
4. 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): \_\_\_\_\_
5. 登録病院 ID: \_\_\_\_\_

## II 初回手術 THA

1. 手術年月日 (西暦): \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日
2. 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)
3. 既往手術: なし / 骨切り術 (股臼側、大腿骨側)、その他 \_\_\_\_\_
4. 手術診断名: 一次性 OA / 亜脱臼性 OA / ION / 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)

1. 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: 一次性 OA / 亜脱臼性 OA / ION / 外傷 / RA (RA 類似疾患を含む) / その他 \_\_\_\_\_
2. 今回の手術年月日 (西暦): \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日
3. 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成)
4. 手術回数 (今回の手術を含める): (1、2、3、4、それ以上 \_\_\_\_\_回 および 不明)
5. 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 \_\_\_\_\_
6. 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

1. 手術時間: \_\_\_\_\_時間 \_\_\_\_\_分
2. アプローチ: 前方 / 側方 / 後方
3. 大転子: 非切離 / 一部切離 / 切離
4. minimally invasive technique: なし / あり
5. navigation system: 非使用 / 使用
6. セメント: なし / あり / Hybrid ー 使用部位 (臼蓋・大腿骨)
7. 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)
8. 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)
9. 生体活性材料 (人工骨など) 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 )
10. 補強部品: なし / あり (augmentation, plate, mesh, その他 \_\_\_\_\_) (臼蓋・大腿骨)

ARJ 登録病院: \_\_\_\_\_

患者生年月日 (西暦): \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)  
(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

インナー

スクリュー

アウター (カップ)

大腿骨側

ステム

生体活性材料

骨頭

補強部品

セメント

その他(セメントプラグなど)

## 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)

1. 生年月日 (西暦): \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日生 2. 性別: ( 男 ・ 女 )

3. 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): \_\_\_\_\_

4. 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): \_\_\_\_\_

5. 登録病院 ID: \_\_\_\_\_

## II 初回 TKA/UKA

1. 手術年月日 (西暦): \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

2. 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)

3. 既往手術: なし / HTO 後 / 鏡視下手術後 / その他 \_\_\_\_\_ UKA の場合 (内側・外側)

4. 手術診断名: OA / RA または RA 類似疾患 / ION / 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した場合とする)

1. 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 / ION / 外傷 / シャルコー関節 / その他 \_\_\_\_\_

2. 今回の手術年月日 (西暦): \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

3. 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成)

4. 手術回数 (今回の手術を含める): (1、2、3、4、それ以上 \_\_\_\_\_ 回 および 不明)

5. 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 \_\_\_\_\_

6. 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

1. 手術時間: \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分

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

3. minimally invasive technique: なし / あり 4. navigation system: 非使用 / 使用

5. 膝蓋骨置換: 非置換 / 置換 6. セメント: なし / あり / hybrid ー 使用部分 (大腿骨・脛骨・膝蓋骨)

7. 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)

8. 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)

9. 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)

10. 補強部品: なし / あり (augmentation、long stem、その他 \_\_\_\_\_ )

送信先 FAX:075-751-8409  
TKA / UKA 登録フォーム (2007/1/18 版)

1

ARJ 登録病院: \_\_\_\_\_

患者生年月日 (西暦): \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日 手術側: 右 / 左 (両側同日の場合、2枚作成する)  
(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

スクリュー

脛骨側

ベースプレート

生体活性材料

インサート

補強部品

膝蓋骨側

その他

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
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 Relat Res</i>	453	58-63	2006
Goda T, Konno T, Takai M, Moro T, Ishihara K	Biomimetic Phosphorylcholine Polymer Grafting from Polydimethylsiloxane Surface Using Photo-induced Free Radical Polymerization.	<i>Biomaterials</i>	27	5151-5160	2006
Goda T, Watanabe J, Takai M, Ishihara K	Water structure and improved mechanical properties of phospholipid polymer hydrogel with phosphorylcholine centered intermolecular cross-linker.	<i>Polymer</i>	47	1390-1396	2006
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.	<i>J Orthop Sci</i>	11	359-364	2006
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
Iwasaki Y, Akiyoshi K	Synthesis and characterization of amphiphilic polyphosphates with hydrophobic graft chains and cholesteryl groups as nanocarriers.	<i>Biomacromolecules</i>	7	1433-1438	2006
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>	79A	476-484	2006
Iwasaki Y,	Highly wettable polyethylene	<i>J Appl Polym Sci</i>	102	2868-2874	2006

Akiyoshi K	films generated by spontaneous surface enrichment of perfluoroalkylated phosphorylcholines.				
Fukushima O, Yoneyama T, Doi H, Hanawa T	Corrosion resistance and surface characterization of electrolyzed Ti-Ni alloy.	<i>Dent Mater J</i>	25	151-160	2006
Tomizawa Y, Hanawa T, Kuroda D, Nishida H, Endo M	Corrosion of stainless sternal wire after long-term implantation.	<i>J Artif Organ</i>	9	61-66	2006
Kobayashi E, Mochizuki H, Doi H, Yoneyama T, Hanawa T	Fatigue life prediction of biomedical titanium alloys under tensile/torsional stress.	<i>Mater Trans</i>	47	1826-1831	2006
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M and Kokubo T	Enhancement of Mechanical Strength of TiO <sub>2</sub> /HDPE Composite for Bone Repair with Silane-Coupling Treatment.	<i>Mat. Res. Bull.</i>	41	515-524	2006
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. 309-311: 793-796, 2006	<i>Key Engineering Materials</i>	309 -311	793-796	2006
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T, Goto K, Nakamura T	Bioactive PMMA-Based Cement Incorporated with Nano-Sized Rutile Particles.	<i>Key Engineering Materials</i>	309 -311	801-804	2006
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.	<i>Key Engineering Materials</i>	309 -311	52-56	2006
Naka Y, Takigawa Y, Higashi K	Effect of dopant on phase stability of zirconia in hot water.	<i>Bioceramics 18, Pts 1 and 2</i>	309 -311	1231-1234	2006



Kumagai T, Shimamura K, Okahara H, Takigawa Y, Higashi K	Tribological properties of hybrid process DLC coating against magnesium alloy. 47: 1008-1012, 2006	<i>Materials Transactions</i>	47	1008-1012	2006
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-.	<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>			in press
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).	<i>Biomaterials</i>			in press
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).	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in press
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 Mater Med</i>			in press
Hashimoto M, Takadama H, Mizuno M, Kokubo T	Mechanical Properties and Apatite Forming Ability of TiO <sub>2</sub> Nanoparticles / High Density Polyethylene Composite: Effect of Filler Content.	<i>J Mater Sci Mater Med</i>			in press
Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H,	Influences of MPC concentration variability on graft polymerization and its nano-scale modification brings to wear reduction of orthopaedic bearing.	<i>J Biomed Mater Res A</i>			in contribution

Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K					
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.	<i>J Biomed Mater Res appl Biomater</i>			in contribution
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 (2005年日本バイオマテリアル学会「科学奨励賞」受賞)	24 (2)	108-114	2006
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

## 2006 FRANK STINCHFIELD AWARD

# Grafting of Biocompatible Polymer for Longevity of Artificial Hip Joints

*Toru Moro, MD<sup>\*</sup>; Yoshio Takatori, MD<sup>\*</sup>; Kazuhiko Ishihara, PhD<sup>†</sup>; Kozo Nakamura, MD<sup>\*</sup>; and Hiroshi Kawaguchi, MD<sup>\*</sup>*

Aseptic loosening induced by wear particles from the polyethylene liner is likely the most common cause of long-term total hip arthroplasty failure. We developed a novel hip polyethylene liner with the surface graft of a biocompatible phospholipid polymer, 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC), and previously reported the grafting decreased the short-term production of wear particles and the subsequent bone resorptive responses. For clinical application, we investigated the stability of the 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafting during sterilization and the wear resistance of the sterilized liner during longer loading comparable to clinical usage. Radiographic spectroscopy confirmed the stability of the 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the liner surface after the gamma irradiation. We used a hip wear simulator up to  $1 \times 10^7$  cycles to test sterilized cross-linked polyethylene liners with and without 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafting. The 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafting markedly decreased the friction, the production of wear particles, and the wear of the liner surface. These data suggest a marked improvement in the wear resistance of the polyethylene liner by the 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafting for clinically relevant periods after sterilization, indicating 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine grafting is a promising technology for extending longevity of artificial hips.

The incidence of osteoarthritis (OA) is on the rise because of the worldwide growth of elderly populations. Total hip arthroplasty (THA) is one of the most successful and effective treatments for patients with end-stage arthritic diseases of the hip.<sup>4,37</sup> The number of primary THAs performed annually is estimated to be more than 1.3 million worldwide, with 50 to 140 operations per 100,000 inhabitants in North America, Europe, and Australia. This rate is expected to continue to increase over at least the next three decades.<sup>1,25,33</sup> Despite improvements in implant design and surgical technique, aseptic loosening of artificial joints caused by periprosthetic osteolysis is the most common problem limiting implant survivorship and clinical success.<sup>21</sup> However, there is no treatment for painful loosening other than the revision surgery, and the number of salvage operations with outcomes poorer than the primary procedures is increasing.<sup>29</sup>

The pathogenesis of the periprosthetic osteolysis is a consequence of the host inflammatory response to wear particles from prosthetic devices.<sup>21</sup> The most abundant and bone resorptive particle within the periprosthetic tissue is polyethylene (PE) generated from the interface between PE and metal components.<sup>30</sup> Polyethylene particles induce phagocytosis by macrophages and subsequently secretion of bone resorptive cytokines.<sup>9</sup> Therefore, there are two approaches to prevent aseptic loosening: reduce the amount of PE wear particles or suppress the subsequent bone resorptive responses. Studies have been performed to increase the wear resistance of PE or to develop alternative bearing surfaces other than PE, but none has fully solved the problem.

The surface of healthy human articular cartilage is covered with a nanometer-scaled phospholipid layer that improves the lubricity and biocompatibility of the articulating surface.<sup>13,24</sup> Therefore, grafting a polymer including the biocompatible phospholipid-like layer on an artificial liner surface may replicate interface conditions similar to a healthy joint. The 2-methacryloyloxyethyl phosphoryl-

From the <sup>\*</sup>Department of Sensory & Motor System Medicine, Faculty of Medicine; and the <sup>†</sup>Department of Materials Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

One or more of the authors has received funding from grants-in-Aid for Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (#15390449) (YT), and Health and Welfare Research Grant for Translational Research from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (KN).

Correspondence to: Toru Moro, MD, PhD, Department of Sensory & Motor System Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo, Tokyo 113-0033, Japan. Phone: 81-3-5800-8656; Fax: 81-3-3818-4082; E-mail: moro-ort@h.u-tokyo.ac.jp.  
DOI: 10.1097/01.blo.0000246553.33434.5f

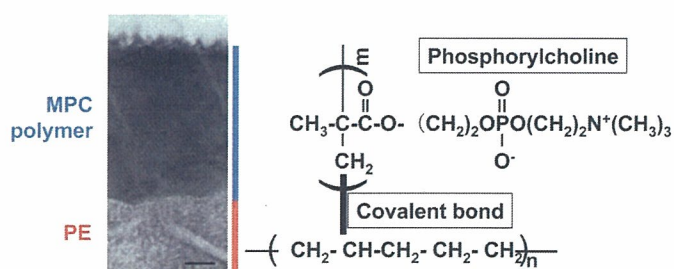
choline (MPC) polymer, the natural biocompatible polymer, has a side chain composed of phosphorylcholine resembling phospholipids of biomembrane (Fig 1).<sup>20</sup> The MPC grafting onto the surface of other medical devices suppresses biological reactions when they are in contact with living organisms,<sup>19,42</sup> and is now clinically used on the surfaces of intravascular stents, intravascular guide wires, soft contact lenses, and the artificial lung authorized by the United States Food and Drug Administration.<sup>23,27</sup>

To reduce wear particles and eliminate periprosthetic osteolysis, we prepared a novel PE hip liner with MPC grafted onto its surface. Our previous study suggests grafted MPC decreases the production of wear particles and secretion of cytokines and osteoclastogenesis during a brief period of  $3 \times 10^6$  cycles in a hip wear simulator.<sup>34</sup> However, the effect of the sterilization procedure on the stability of the MPC grafting and the wear resistance of the sterilized liner during longer loading comparable to clinical usage remains to be elucidated before clinical application.

We evaluated MPC stability after sterilization and the wear resistance of the sterilized MPC-grafted PE liner during longer loading comparable to clinical usage.

## MATERIALS AND METHODS

We used a hip simulator to investigate the MPC stability after sterilization and the wear resistance of the sterilized MPC-grafted PE liner during  $1 \times 10^7$  cycles of loading, comparable to 10 to 30 years of walking. The stability of the MPC polymer on MPC-CLPE plate after the gamma irradiation was verified using the x-ray photoelectron spectroscopy (XPS) analysis, the Fourier transform infrared spectroscopic (FTIR) analysis, and the contact angle of a water drop. Mechanical effects of the MPC grafting on the hip prosthesis were examined using a hip wear simulator<sup>22</sup>



**Fig 1.** The MPC polymer is grafted onto the cross-linked polyethylene liner surface. A TEM image (left) shows the cross-linked PE liner surface grafted with MPC polymer stained black with ruthenium oxide show (scale bar, 20 nm). The chemical structure (right) of MPC and cross-linked PE is shown. 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine is a biocompatible polymer with side chain composed of phosphorylcholine and resembles phospholipid of biomembrane. MPC is bound to the cross-linked PE liner by the covalent bond with a photoinduced graft polymerization technique.

under the conditions recommended by the International Organization for Standardization.

We synthesized and purified MPC as previously reported (Fig 1).<sup>20</sup> We used cross-linked PE liner (K-MAX Excellink®, Japan Medical Materials, Osaka, Japan) and cobalt-chromium-molybdenum alloy femoral heads (K-MAX® HH-02, Japan Medical Materials). Grafting of the MPC polymer onto the surfaces of the cross-linked PE liner was performed using a photo-induced polymerization technique.<sup>16,34</sup> Briefly, cross-linked PE liners were placed in the MPC solution (0.5 mol/L) and photo-induced polymerization on the liner surface was performed using an ultra-high pressure mercury lamp (UVL-400HA, Riko-Kagaku Sangyo Co Ltd, Chiba, Japan).

To evaluate the influence of sterilization procedure, MPC-grafted cross-linked PE plates (MPC-CLPE plates) were sterilized with gamma irradiation (2.5 Mrad) in nitrogen as conventionally used. Elemental analysis at the surface was performed with a highly sensitive XPS (PHI5400MC, Perkin Elmer, Inc, Wellesley, MA), a FTIR (Perkin-Elmer FT-IR 1650, Perkin Elmer, Inc), and a transmission electron microscope (JEM-1010 Japan Electron Optics Laboratory Co, Ltd, Tokyo, Japan). The contact angle of water on the cross-linked PE surface was measured by the sessile drop method at room temperature (22°C) using a goniometer (Erma G-1, Tokyo, Japan).<sup>18</sup> At least 10 contact angles were measured and averaged.

A 12-station hip simulator apparatus (MTS, MTS Systems Co Ltd, Minneapolis, MN) with two types of gamma-sterilized cross-linked PE liners in 46 mm acetabular cups, a cross-linked PE liner and an MPC-grafted cross-linked PE liner (MPC-CLPE liner), coupled to 26 mm cobalt-chromium-molybdenum alloy heads were mounted on the rotating blocks to produce a biaxial or orbital motion. Friction torque between the liner and the femoral head was measured using a torque measuring instrument. We then applied a loading profile that simulated walking with continuous cyclic motion and loading (maximum force, 2744 N; frequency, 1 Hz).<sup>38</sup> A diluted bovine calf serum (25%) in distilled water was used as the lubricant. Sodium azide (10 mL/L) and ethylenediaminetetraacetic acid (20 mm) were added to prevent microbial contamination and minimize calcium phosphate formation on the implant surface. The simulator was run up to  $1 \times 10^7$  cycles for 8 months. At intervals of  $5 \times 10^5$  cycles the liners were removed from the simulator and weighed on a microbalance (Sartorius GENIUS ME215S, Sartorius AG, Göttingen, Germany). The lubricant was collected and stored at  $-20^\circ\text{C}$  for further analysis. After total loading, microdamage of the liner surface was measured with a three-dimensional coordinate measuring machine (XYZAX GS800B, Tokyo Seimitsu Co, Ltd, Tokyo, Japan). To evaluate true removal of material caused by wear, melt-recovery experiments were performed and the liner surface was analyzed with confocal scanning laser microscope (OLS1200, Olympus Corp, Tokyo, Japan) as previously reported.<sup>35</sup> For the femoral head surface, in addition to scanning electron microscopy (SEM) evaluation, the surface roughness value  $R_a$  was measured using a roughness measuring instrument (SURFTEST-501, Mitsutoyo Co, Ltd, Kanagawa, Japan) with a  $5 \mu\text{m}$  diameter contact probe. For the isolation of wear particles after loading, the lubricant was incubated with 5 N NaOH solu-