

- 4) Moro T: Extending longevity of artificial hip joints by surface grafting on cross-linked polyethylene liner with biocompatible MPC polymer. *52<sup>nd</sup> 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. *73<sup>rd</sup> 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. *7<sup>th</sup> 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. *19<sup>th</sup> Annual Symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)*. New York, USA, October 6-9, 2006.
- 9) Nakamura K: Biocompatible MPC polymer grafting prevents aseptic loosening of the artificial hip joint. *50<sup>th</sup> Anniversary Congress Korean Orthopaedic Association*. Korea, October 20, 2006.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Ishihara K: High density grafting of nano-polymer makes ultra-longevity for artificial joints. *The 2007 Society for Biomaterials Annual Meeting and Exposition*

- (SFB). Chicago, USA, April 18-21, 2007.
- 14) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. *3<sup>rd</sup> UHMWPE International Meeting*. Madrid, Spain, September 14-15, 2007.
- 15) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Nakamura K, Kawaguchi H, Nakamura K: Biodissociatable phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing. *62<sup>nd</sup> annual meeting of the American Society for Surgery of the Hand (ASSH)*. Seattle, USA, September 27-29, 2007.
- 16) Nakamura K: Surface nano-grafting with biocompatible polymers for longevity of artificial hip joint. *The 6<sup>th</sup> UT-SNU Joint Conference 2008*. Tokyo, Japan, February 15, 2008.
- 17) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Motoi Y, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Advanced wear resistance of artificial hip joints by nano-scaled grafting with biocompatible phospholipid polymers. *54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.
- 18) 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. *54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.
- 19) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Itoh S, Konno T, Yoshikawa M, Oyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible anti-adhesion effect of biodissociated phospholipid polymer hydrogel. *54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS)*. San Francisco, USA, March 2-5, 2008.
- 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) 中村耕三: 「QOL (生活の質)の向上を目指して」人工関節治療. **朝日人工関節セミナー**. 東京, 6.4, 2006.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 高取吉雄, 茂呂徹, 山本基, 荻田達郎, 伊藤英也, 京本政之, 川口浩, 中村耕三: シンポジウム「各部位の人工関節の耐久性と問題点」未来に向けて何年もたせるか人工股関節の耐久性と MPC 処理. **第51回日本リウマチ学会**. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 25) 石山典幸, 茂呂徹, 中村耕三, 川口浩: 術後癒着防止効果を有する生体内解離性ゲル. **第51回日本リウマチ学会**. 横浜, 4.26-29, 2007.
- 26) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 金野智浩, 京本政之, 山脇昇, 山本基, 荻田達郎, 中村耕三, 川口浩: ポリエチレン表面のMPCグラフト処理による長寿命型人工関節の開発— 処理密度の制御と耐摩耗効果—. **第80回日本整形外科学会学術総会**. 神戸, 5.24-27, 2007.
- 27) 京本政之, 岩崎泰彦, 茂呂徹, 宮路史明, 金野智浩, 川口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原一彦: 長寿命人工

- 関節のためのリン脂質グラフトポリマーによる高潤滑性 Co-Cr-Mo 合金の創製. **第29回日本バイオマテリアル学会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 28) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、金野智浩、吉河美都奈、大山但、中村耕三、川口浩、石原一彦: 生体内解離性リン脂質ポリマーハイドロゲルによる組織癒着防止材の開発. **第29回日本バイオマテリアル学会大会**. 大阪, 11.26-27, 2007.
- 29) 京本政之、茂呂徹、宮路史明、上野勝、橋本雅美、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: 高密度生体適合性リン脂質ポリマー表面による長寿命型人工関節. **第34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.
- 30) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、京本政之、山本基、荻田達郎、伊藤英也、中村耕三、川口浩: シンポジウム「人工股関節の開発課題とバイオメカニクス」長寿命型人工股関節の開発—生体適合性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34回日本臨床バイオメカニクス学会**. 東京, 12.7-8, 2007.
- 31) 齊藤貴志、伊藤英也、荻田達郎、馬淵昭彦、高取吉雄、中村耕三: 手術シミュレーション骨モデルの有用性-RAPADILINO 症候群患者に対する人工股関節の経験. **第48回関東整形災害外科学会**. 東京, 2.15, 2008.
- 32) 高取吉雄、茂呂徹、山本基、荻田達郎、伊藤英也、齊藤貴志、京本政之、川口浩、中村耕三: 耐久性に優れた人工股関節の開発—ポリエチレン・ライナーの MPC 処理—. **第38回日本人工関節学会**. 沖縄, 2.29, 2008.
- 33) 京本政之、茂呂徹、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦: 超耐久性高潤滑インターフェイスの構築による長寿命型人工関節. **第56回高分子討論会**. 名古屋, 3.2-5, 2008.
- 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
- 4) 「生体適合性および低摩擦性部材及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法」  
特願：2007-260191  
出願日：2007.10.3  
同様の内容で国際出願を予定
- 5) 「医療用具及びその製造方法」

特願 2007-330917  
出願日: 2007.12.21  
同様の内容で国際出願を予定

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

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 （日本メディカルマテリアル株式会社 股関節事業部長）  
茂呂徹 （東京大学大学院医学系研究科 准教授）

研究要旨：社会の高齢化が進んでいる現在、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。しかしながら、短期臨床成績が良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題を抱えている。長寿命人工膝関節の開発のため、ポリエチレン（PE）インサート表面に、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー（PMPC）を光開始ラジカル重合によりグラフト結合させ、耐摩耗特性の向上を図った。本研究では、PMPC 処理技術の人工膝関節への応用を目指し、PMPC 処理 PE インサートの創製し、その表面の解析を行った。PMPC 処理 PE インサート表面には、XPS 分析により PMPC 特有の窒素、リン等のスペクトルを観察することができ、また、FT-IR 分析により PMPC に由来するリン酸基のピークを確認することができた。これらの結果より、PE インサートを適切に PMPC 処理されたと判断できた。また、表面の接触角を測定すると、本来、撥水性の PE 表面が親水性に変化しており、塗れ性が向上していた。従って、PMPC 処理は PE インサートの濡れ性を向上させ、摩擦抵抗を低減できる技術と期待される。続いて、PMPC 処理架橋 PE（CLPE）の Ball-on-Plate 試験による摩擦特性評価および人工膝関節シミュレーション試験による摩耗特性評価を行った。人工膝関節の運動に近い往復運動の Ball-on-Plate 試験において、PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数は、未処理 CLPE の摩擦係数に比べ最大 1/12 にまで低減した。人工膝関節シミュレーション試験においては、人工膝関節としての運動機能を満足し、その耐久性を適切に評価できるコンポーネントおよび試験条件を設定した。500 万回の人工膝関節シミュレーション試験において、PMPC 処理 CLPE インサートには、ほとんど摩耗が認められず、従来、臨床使用されている PE 及び未処理 CLPE インサートと比較して、非常に優れた耐摩耗特性を有していることが分かった。以上から、PMPC 処理 CLPE インサートは、将来的に長寿命のインプラントとなることが期待できる。

A. 研究目的

社会の高齢化が進んでいる現在、多くの変形性関節症、関節リウマチ、骨

壊死などの疾患に人工関節置換術が適用されている。人工関節置換術の最も大きな利点は、術後における疼痛の

改善であり、成功を収めてきた治療法である。しかしながら、短期臨床成績が良好であるものの、10年以上の長期臨床成績を考慮すると幾つかの問題を抱えている。例えば、人工関節置換術後において、摺動運動により生じるポリエチレン (PE) の摩耗粉が引き起こす骨の融解 (osteolysis) と弛み (loosening) は、その合併症として大きな問題となっており、これを防止し耐用年限 (寿命) を延長することは、重要かつ緊急の課題である。

Osteolysis の解決方法の一つに、PE 摩耗粉を減少させることが挙げられる。そのため、摺動面の素材の組み合わせや素材自体の改良といった様々な試みが行われている。

クリープ変形低減のためにカーボン繊維を複合化した PE (Poly II<sup>®</sup>) が開発され、高い耐クリープ変形を実現したが、摩耗特性は通常の PE にも劣った。また、通常の PE を高温、高圧で処理し、分子量の低下なしに密度を増大させた結晶化 PE (Hylamer<sup>®</sup>) が開発され臨床使用されたものの、早期に異常摩耗を発生させた。

近年では、人工股関節システムに投入され、広く臨床使用されている架橋 PE (CLPE) を人工膝関節システムに応用した「Durasul<sup>®</sup>」「Prolong<sup>®</sup>」といった製品が投入されているものの、機械的強度の低下や疲労強度の低下に対する懸念から、人工股関節システムにおける CLPE ほど、広く普及するには至っていない。

これらの問題に対して我々は、関節面の耐摩耗性と生体適合性を同時に達成できれば弛みを阻止できると考え、生体の関節軟骨表面で数十年にわたり潤滑性の改善に寄与しているナノオーダーのリン脂質層に着目し、分担研究者の石原らが開発した生体適

合性 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine ポリマー (PMPC) を PE 表面にグラフト重合した人工股関節材料を開発した。この PMPC 処理は、表層のみの処理であり基材となる PE の性質に影響を与えない。つまり、耐摩耗特性のみでなく、機械的強度、耐破壊靱性が要求される人工膝関節 PE インサートに対しては、最適な方法であるといえる。

本研究では、人工膝関節表面へ PMPC 処理を応用し、長寿命のインプラントを開発することを目指し、検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 人工膝関節用 PMPC 処理 PE および PMPC 処理 CLPE の創成

#### 1) PMPC 処理

人工膝関節コンポーネントとして使用されている人工膝関節用 PE または CLPE インサートを用い、PMPC 処理を行った (図 1)。

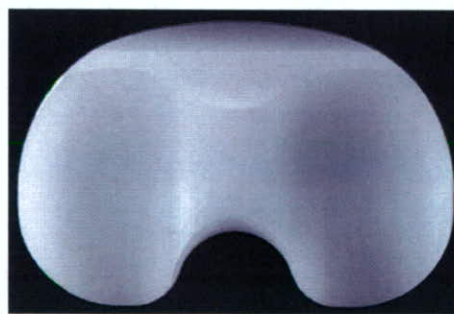


図 1. PE 製人工膝関節コンポーネント

PE または CLPE 試験体を 10 g/L に調製したベンゾフェノン含有アセトン溶液に 30 秒間浸漬した後、速やかに引き上げた。室温にて試験体表面のアセトン溶媒を除去した。完全に脱気し



た純水を用いて、MPC 水溶液 (0.5 mol/L) を調製した。ベンゾフェノン を表面にコーティングした PE または CLPE 試験体を、MPC 水溶液に浸漬し、5 mW/cm<sup>2</sup> の紫外線 (中心波長 350 nm) を 90 分間照射することでグラフト重合を行った。照射中、MPC 水溶液を 60°C になるよう調整した (図 2-A および 2-B)。重合後、PE または CLPE 試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、人工膝関節用 PMPC 処理 PE および PMPC 処理 CLPE 試験体を得た。



図 2-A. PMPC 処理装置の全景



図 2-B. PMPC 処理槽の拡大図

2) PMPC 処理後の表面分析  
PMPC 処理 PE の表面について X 線光

電子分光分析 (XPS)、フーリエ変換赤外分光分析 (FT-IR) および水による静的接触角測定を行った。

XPS 分析には、KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X 線源は Mg-K $\alpha$  線、印加電圧を 15kV、光電子の放出角度を 90° とした。

FT-IR 分析には、パーキンエルマー社製 FT-IR 分析装置 1650 型を用い、ATR 法により行った。分解能 4 cm<sup>-1</sup>、積算回数 100 回とした。

静的表面接触角について、協和界面科学社製表面接触角測定装置 DM300 を用い、液滴法により評価した。静的表面接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1  $\mu$ L の純水を液滴後、60 秒時点において測定した。

PMPC 処理 PE の摩擦係数について、Ball-on-Flat 型 摩 擦 試 験 機 (Tribostation 32, 新東科学 (株)) により評価した (図 3)。すべり速度 50 mm/min、すべり距離 25 mm、荷重 0.98 N、運動周波数は 1 Hz とし、潤滑液には蒸留水 (室温) を用いた。



図 3. 新東科学製 Ball-on-Flat 摩擦試験機

また、特にインサートと大腿骨コンポーネントの適合性の違い (人工股関

節と膝関節の違い)が、摩擦特性に与える影響を評価するために、CLPE プレート状試験体にくぼみをつけて摩擦運動を行った(図4)。



図 4. 摺動面の適合を変化させた Ball-on-plate の模式図

3) 膝関節コンポーネントのデザイン  
人工股関節は、その可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も多岐に及んでいる。人工膝関節シミュレーション試験により、PE インサートの摩擦特性を評価する上で適切な人工膝関節を、設計した(図5)。

#### 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。

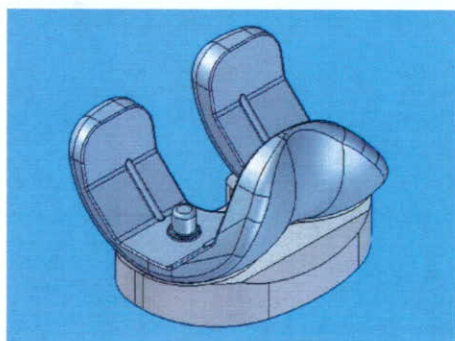


図 5-A. シミュレーション試験用人工膝関節コンポーネントのデザイン(全景)

#### 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 (R=30)とした。

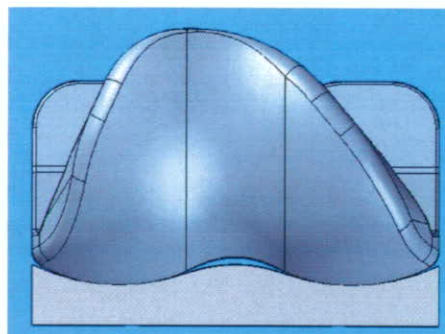


図 5-B. シミュレーション試験用人工膝関節コンポーネントのデザイン(冠状面)

#### ③脛骨コンポーネント

前方は適合性の高い Round デザイン (R=35)とし、後方は滑らかに Roll Back する Flat デザインとした。

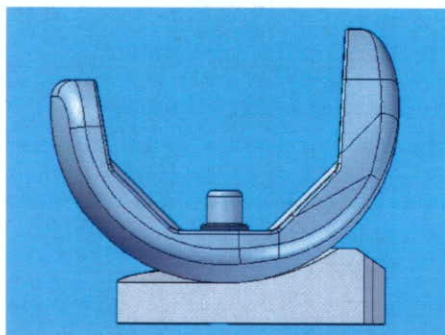


図 5-C. シミュレーション試験用人工膝関節コンポーネントのデザイン(矢状面)

2. 人工膝関節用未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの人工膝関節シミュレーション試験による耐摩耗特性の評価

PMPC 処理された人工膝関節用 CLPE 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ション試験を実施した。試験には、未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE により作製されたインサートを用いた。未処理 PE として、分子量の異なる GUR1050 レジン及び

GUR1020 レジンを用いてインサートを作製し、比較対照として試験した。人工膝関節シミュレーション試験には、AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーション試験装置 (Advanced Mechanical Technology Inc., Boston MA) (図 6 および表 1) を用いた。



図 6. AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーション試験装置

表 1. AMTI 社製 6 チャンネル人工膝関節シミュレーション試験装置のスペック

Number of Stations	6
Axial Load	4.5 kN
Load Stroke	38 mm
A/P Translation	+/-25 mm
Int. / Ext. Rotation	+/-20 deg.
Extension / Flexion	+/-67 deg.
Cycle rate	0-2 Hz

本試験装置は大腿骨側、脛骨側合わせて 6 軸の自由度を有しており、この内、屈曲/伸展、前後移動、軸回旋および荷重の 4 つの軸を制御することで膝関節運動を再現することができる。従って、人工膝関節用 PE インサートの評価装置として適当である。

PE インサートに対する人工膝関節シミュレーション試験では平地歩行を想定し、屈曲/伸展及び荷重は ISO 規格 (ISO14243-3) を参考にして最大

屈曲角度 58 度、最大荷重 2.6 kN を与えた。また、脛骨コンポーネントの回旋運動と、大腿骨コンポーネントの前後運動を同期させることで、Medial Pivot 運動を再現した。波形を図 7 に示す。

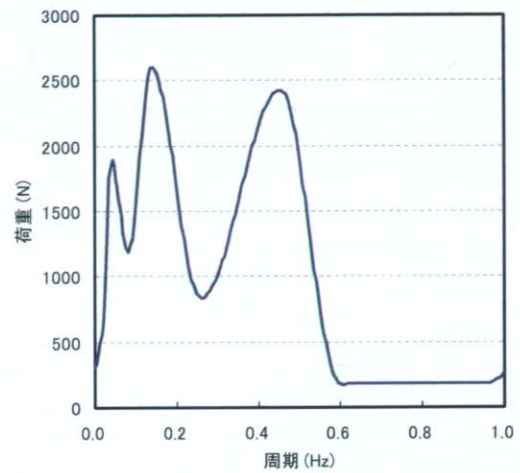


図 7-A. 人工膝関節シミュレーション試験における荷重波形

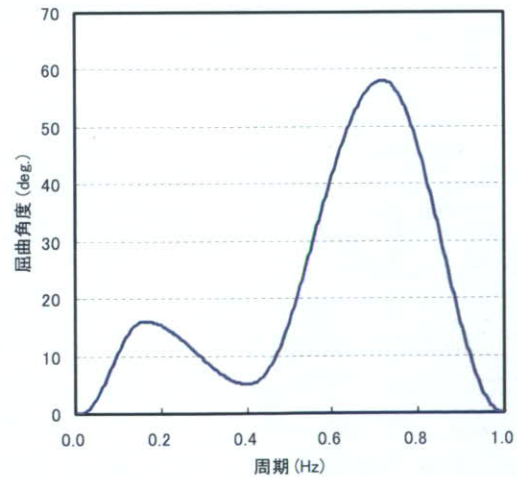


図 7-B. 人工膝関節シミュレーション試験における屈曲波形

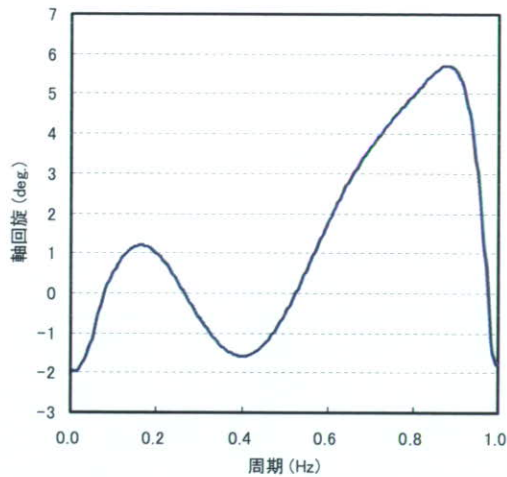


図 7-C. 人工膝関節シミュレーション試験における回旋角度波形

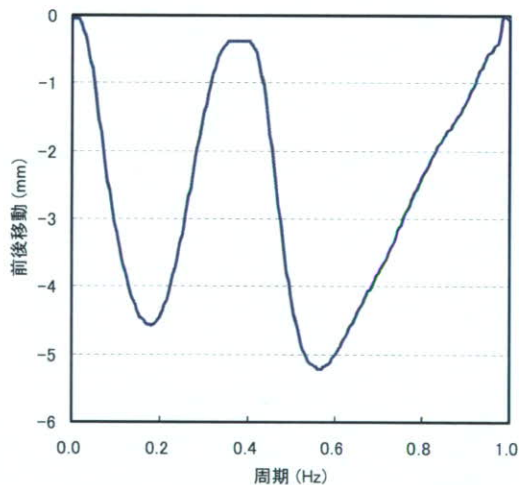


図 7-D. 人工膝関節シミュレーション試験における前後移動波形

運動／荷重周波数は 1 Hz、潤滑液には 37°C に保たれた 27vol% 牛血清水溶液 (20 mM エチレンジアミン四酢酸三ナトリウムと 0.2% アジ化ナトリウムを添加) を用いた。試験開始後、50 万回ごとに試験機を停止し、PE インサートを洗浄・乾燥させた後、重量測定を行うことで摩耗量を計測した。潤滑液は 50 万回ごとに回収・交換した。また、人工膝関節シミュレーショ

ン試験における PE インサートの摺動部分の形状変化 (3 次元測定機を用いた形状計測)、表面状態の変化 (レーザー顕微鏡による表面観察) を評価した。PE インサート摺動部分の形状変化は、三次元形状測定 (BHN-305, ミットヨ (株)) により測定した (図 8)。

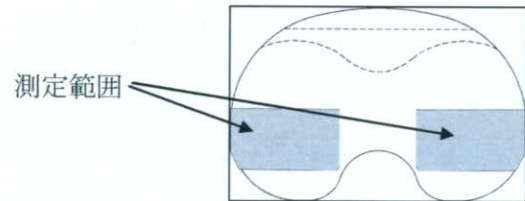


図 8. PE インサートの 3 次元形状測定部位

PE インサート摺動部分の摺動表面観察は、オリンパス株式会社製作所製走査型共焦点レーザー顕微鏡 (LSM) にて、観察倍率 5 倍で行った。

### C. 研究結果

#### 1. PMPC 処理 PE および PMPC 処理 CLPE の表面分析

図 9 に、PMPC 処理 PE の XPS スペクトル ( $C_{1s}$ 、 $O_{1s}$ 、 $N_{1s}$ 、 $P_{2p}$ ) を示す。 $C_{1s}$  スペクトルにおいて、C-C、C-H に帰属されるピーク (285 eV) が観察された。 $O_{1s}$  スペクトルにおいて、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、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。

図 10 に、PMPC 処理 PE の FT-IR/ATR スペクトルを示す。1460 $cm^{-1}$  付近にメチレンに帰属されるピークが観察された。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。

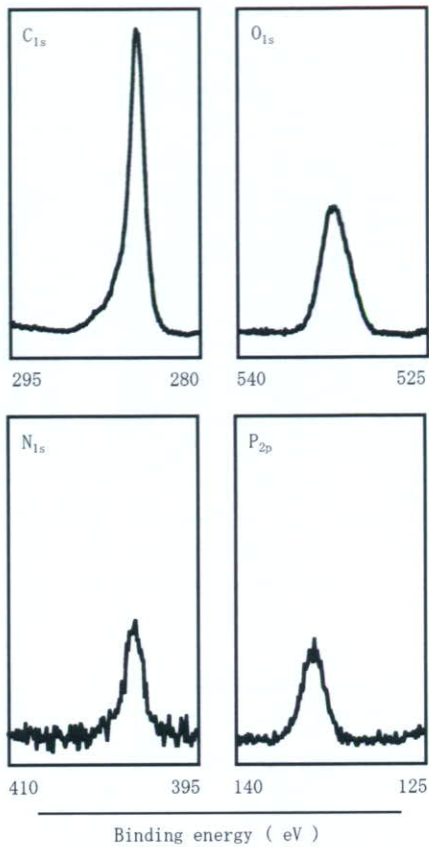


図 9. PMPC 処理 PE の XPS スペクトル ( $C_{1s}$ 、 $O_{1s}$ 、 $N_{1s}$ 、 $P_{2p}$ )

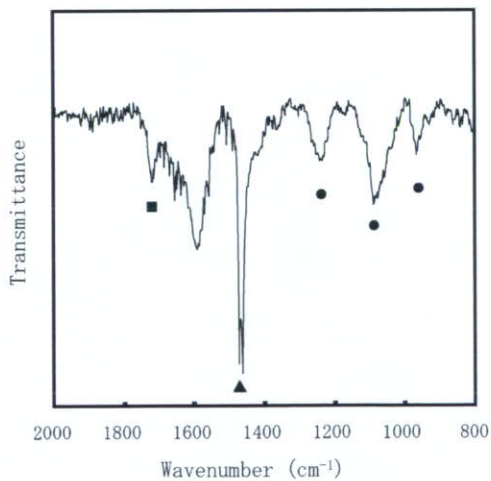


図 10. PMPC 処理 PE の FT-IR/ATR スペクトル  
● : P=O, ▲ : CH<sub>2</sub>, ■ : C=O

図 11 に、PMPC 処理 PE の水による

静的接触角を示す。PE の静的接触角は約 80° であった。これに対して、PMPC 処理 PE の静的接触角は約 50° であった。両群には、有意な差が認められた。

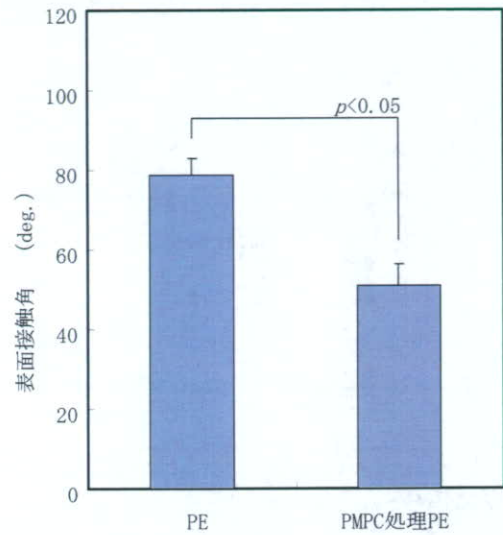


図 11. PMPC 処理 PE の水による静的接触角

図 12 に、PMPC 処理 PE および PMPC 処理 CLPE の摩擦係数を示す。

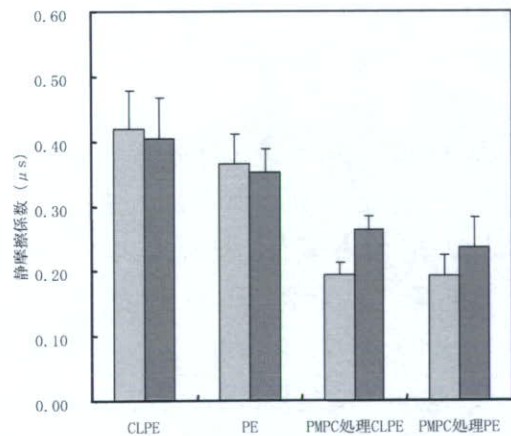


図 12-A. Ball-on-plate (flat) 試験による静摩擦係数

■ : 10 cycles, ■ : 100 cycles

図 12-A において、PMPC 未処理の PE

および CLPE の静摩擦係数は 0.35～0.42 であった。これに対し、PMPC 処理 PE および PMPC 処理 CLPE のそれらは 0.20～0.27 であり、約 1/2 に低減した。

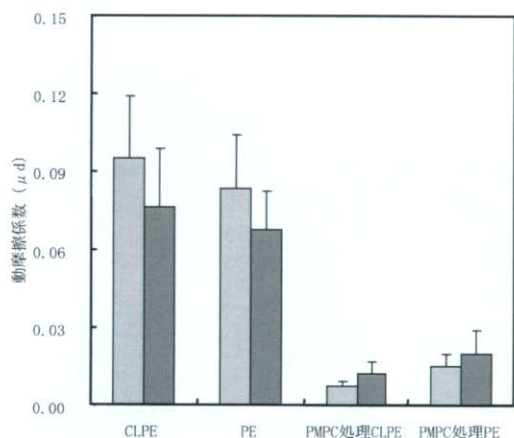


図 12-B. Ball-on-plate (flat) 試験による動摩擦係数

■: 10 cycles, ■: 100 cycles

図 12-B において、PMPC 未処理の PE および CLPE の動摩擦係数は 0.067～0.095 であった。これに対し、PMPC 処理 PE および CLPE のそれらは 0.007～0.020 であり、1/3～1/12 にまで低減した。

図 13 に、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE により作製された Plate 試験片の形状を変化させたときの摩擦係数を示す。溝型の試験片形状により Ball との適合性を増したとき、未処理 CLPE においては、その適合性にかかわらず一定の静、動摩擦係数を示した。これに対して、PMPC 処理 CLPE のそれらは、増加する傾向を示した。

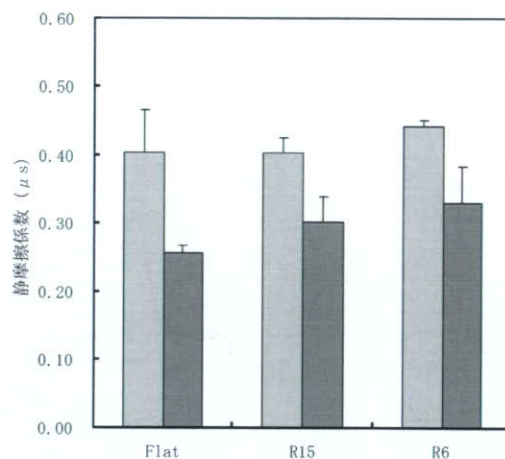


図 13-A. Ball-on-Plate 試験による CLPE および PMPC 処理 CLPE の静摩擦係数

■: CLPE, ■: MPC 処理 CLPE

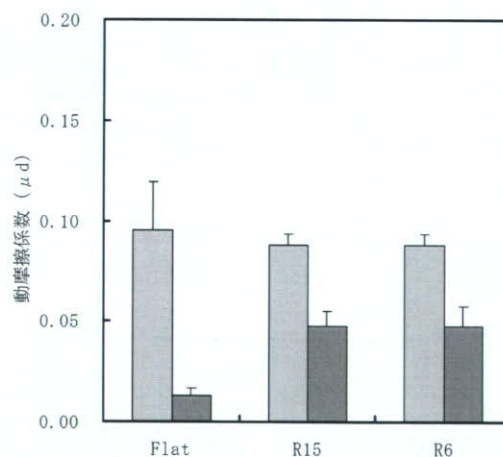


図 13-B. Ball-on-Plate 試験による CLPE および PMPC 処理 CLPE の動摩擦係数

■: CLPE, ■: MPC 処理 CLPE

## 2. 人工膝関節シミュレーション試験機による摩耗特性評価

図 14 に、人工膝関節シミュレーション試験による未処理 PE、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗量を示す。図 14-A において、500 万回の人工膝関節シミュレーション試験において、未処理の CLPE インサートは、従来、臨床使用されている

非架橋の 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、PMPC 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）。

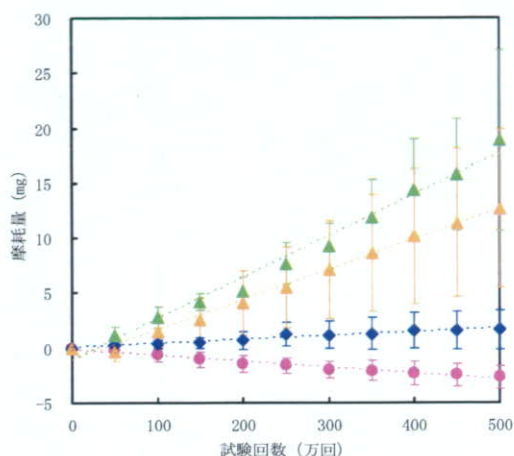


図 14-A. 人工膝関節シミュレーション試験による未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの摩耗量

▲: PE (GUR1050 レジン),  
▲: PE (GUR1020 レジン),  
◆: CLPE, ●: PMPC 処理 CLPE

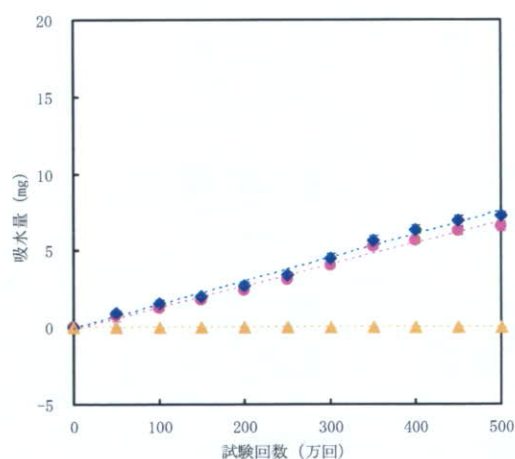


図 14-B. 未処理 PE、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの Load-soak 試験による吸水量

▲: PE (GUR1050 レジン),  
▲: PE (GUR1020 レジン),  
◆: CLPE, ●: PMPC 処理 CLPE

図 14-B に示されるとおり、500 万回の Load-soak 試験において、未処理 CLPE 及び PMPC 処理 CLPE インサートの吸水量は、従来、臨床使用されている非架橋の PE のそれと比べ高い値であった。これは、多くの既報において示されている傾向と同様であった。基材に同一の CLPE を使用した未処理 CLPE インサートと PMPC 処理 CLPE インサートの吸水量に有意な差が認められなかった。

図 15 に、人工膝関節シミュレーション試験 (100 万回) 後の未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真を示す。100 万回のシミュレーション試験において、未処理 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。

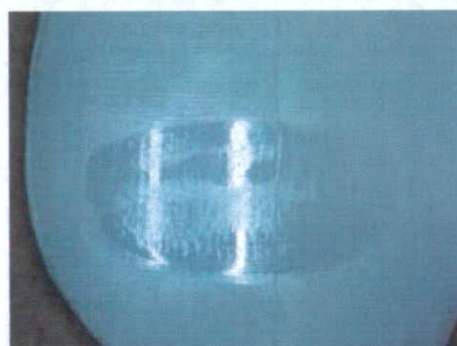


図 15-A. シミュレーション試験 100 万回後の CLPE インサート摺動部表面写真 (内顆側)



図 15-B. シミュレーション試験 100 万回後の CLPE インサート摺動部表面写真 (外顆側)



図 15-C. シミュレーション試験 100 万回後の PMPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真(内顆側)

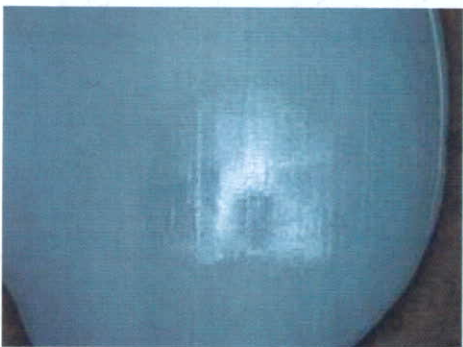


図 15-D. シミュレーション試験 100 万回後の PMPC 処理 CLPE インサート摺動部表面写真(外顆側)

一方、PMPC 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た。

図 16 に、500 万回における人工膝関節シミュレーション試験による未処理 PE、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE のインサートの形状変化を示す。図 16-A および図 16-B において、人工膝関節シミュレーション試験 (500 万回) 後の未処理 PE インサート摺動部表面では大きな形状変化が認められた。これに対し、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE のインサート摺動部表面ではわずかに形状変化が認められた。未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE では、重量変化による摩耗計測において、ほとんど摩耗が認められなかったため、これらの形状変形はクリープ変形によるものと推察される。

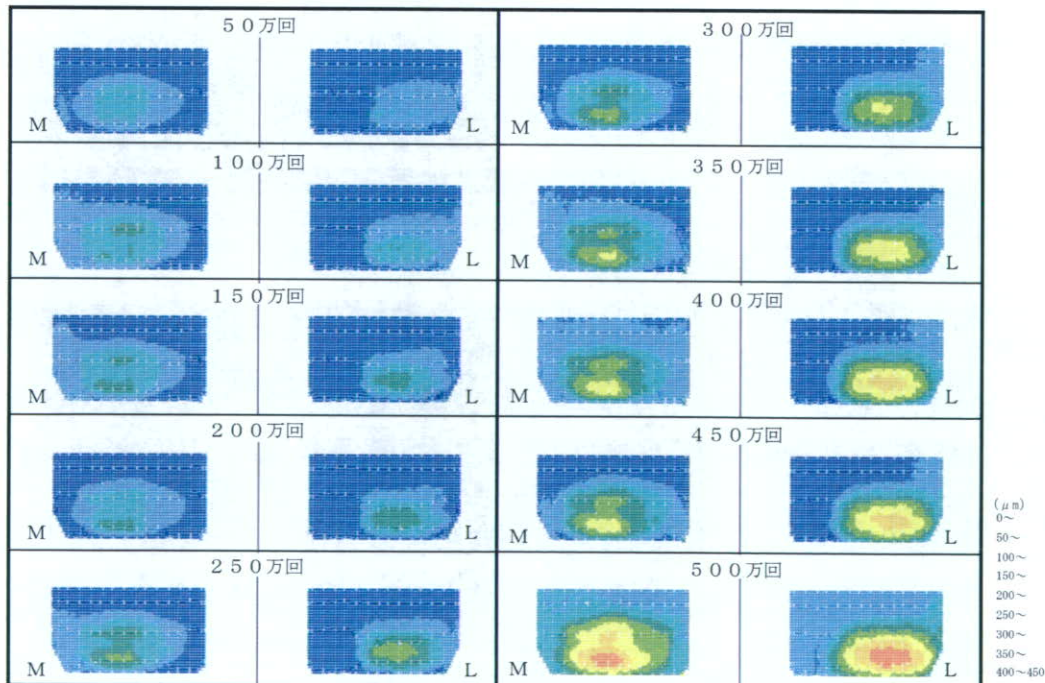


図 16-A. 人工膝関節シミュレーション試験後の PE (GUR1050 レジン) インサートの形状変化



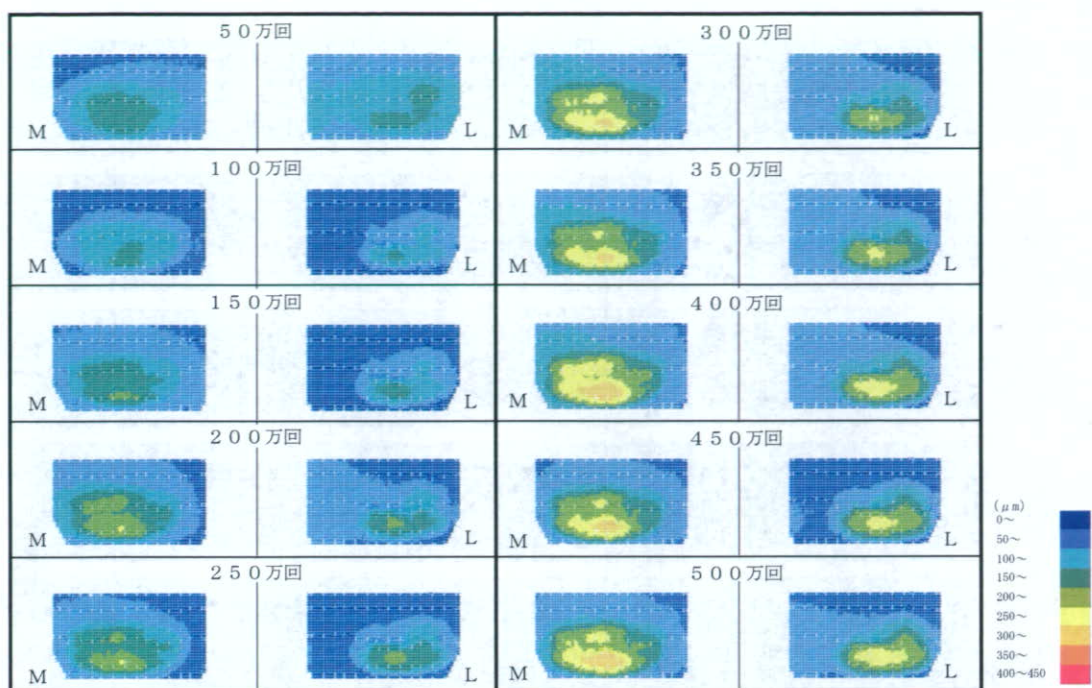


図 16-B. 人工膝関節シミュレーション試験後の PE (GUR1020 レジン) インサートの形状変化

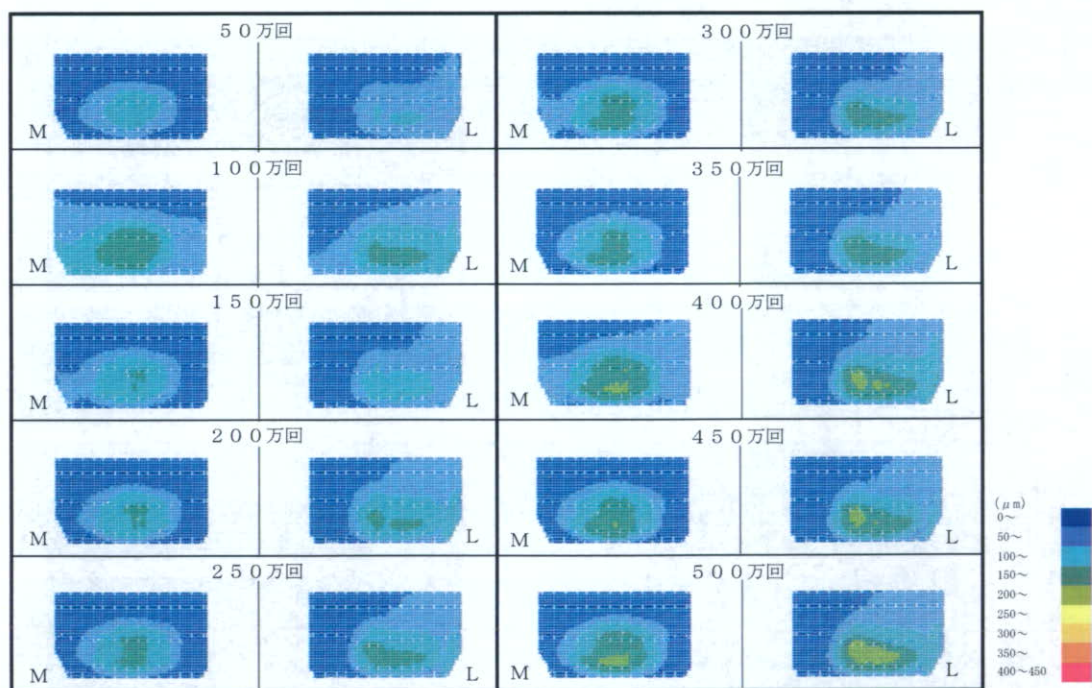


図 16-C. 人工膝関節シミュレーション試験後の CLPE インサートの形状変化

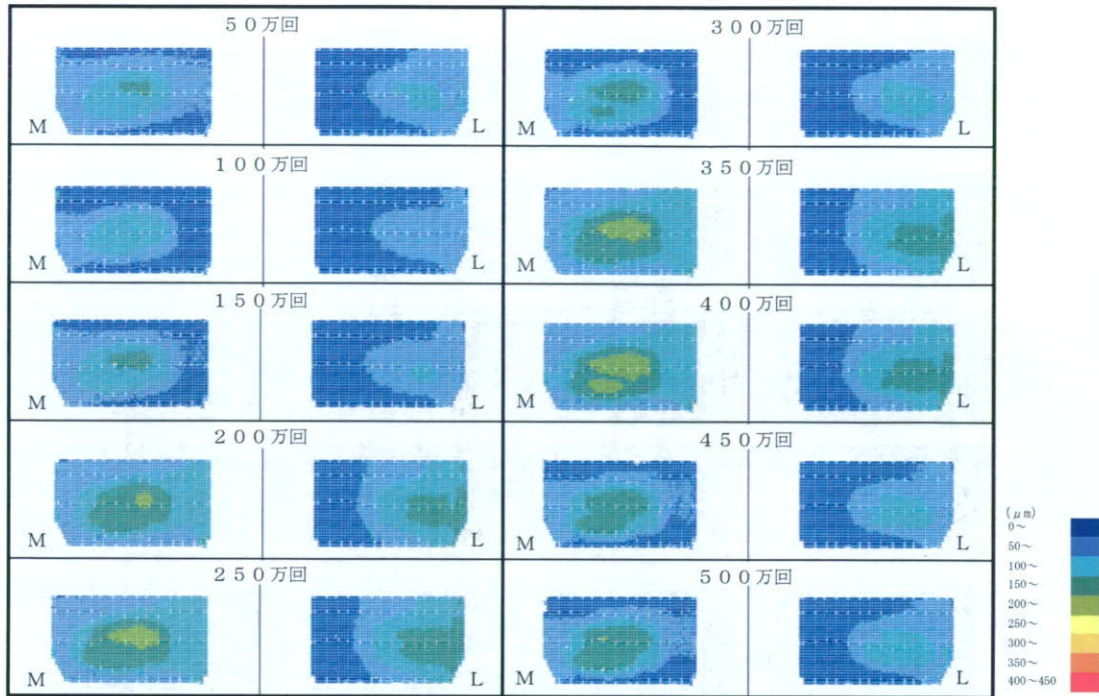


図 16-D. 人工膝関節シミュレーション試験後の PMPC 処理 CLPE インサートの形状変化

図 17 に、人工膝関節シミュレーション試験後の CLPE および PMPC 処理 CLPE インサート摺動部表面 LSM 写真を示す。500 万回のシミュレーション試験において、CLPE インサート摺動部表面では、形状変化を起こし、滑らかな面状態であることが観察された。一方、PMPC 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た。



図 17-B. 500 万回後、未処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真

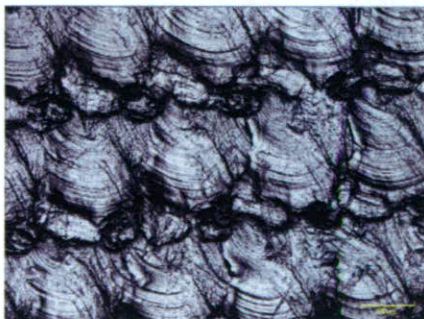


図 17-A. 試験前、未処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真



図 17-C. 試験前、PMPC 処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真

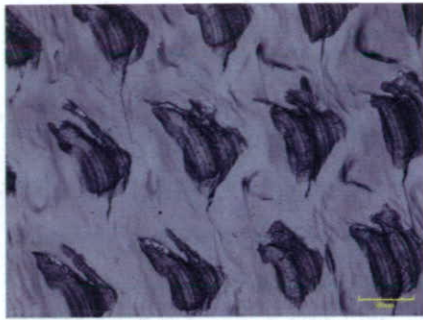


図 17-D. 500 万回後、PMPC 処理 CLPE 摺動部表面の LSM 写真

#### D. 考察

XPS 分析結果より、PMPC 処理 PE 表面には MPC 由来の N、P 成分が検出された。FT-IR 分析結果より、PMPC 処理 PE 表面には MPC 由来の P-O 基が検出された。以上より、PE 表面は、適切に PMPC 処理がなされていると判断できる。また、水による静的接触角測定結果より、PE インサートに PMPC 処理を施すことで濡れ性の向上が図れたことが確認された。この濡れ性の向上に伴って、PMPC 処理 PE の摩擦係数が著しく低下したと考えられる。

人工膝関節は、機能上、非常に複雑な運動負荷が与えられ、その耐久性を評価方法は複雑である。今回、設定した人工膝関節シミュレーション試験の方法は、これら人工膝関節としての運動機能を満足し、人工膝関節の耐久性を適切に評価できると考えられる。

500 万回におよぶ人工膝関節シミュレーション試験において、未処理の CLPE インサートは摩耗により徐々に重量減少したのに対し、PMPC 処理 CLPE インサートは、僅かに重量が増加した。PMPC 処理 CLPE インサートの重量増加は、ほとんど摩耗せず、潤滑血清中の水分を吸収したために重量が増加したと考えられる。従来、臨床において使用されている PE インサートの摩耗量に比べると、約 1/20 にま

で摩耗量は低減されており、優れた摩耗特性を有していることが分かる。

現在、本報告書で報告した PMPC 処理 CLPE を用いた人工股関節について、臨床試験（治験）を実施中である。人工膝関節の生体内での機能性や周囲の組織との反応性は、人工股関節のそれらと同等と考えられる。従って、PMPC 処理 CLPE を用いた人工膝関節を臨床応用するための検討は十分行えたものと考えられる。今後、先行する長寿命型人工股関節の治験の結果を待って治験のデザイン等を検討し、本研究の成果を国民に提供する予定である。

#### E. 結論

長寿命型人工膝関節に関しては、脛骨側摺動面の CLPE に PMPC 処理を加える技術を確立できた。また、これを金属製大腿骨コンポーネントと組み合わせたシミュレーター試験によって、摩耗抑制効果を発揮することが実証できた。本研究ではこの処理の安全性を確認していることから、臨床応用のための検討は十分行えたものと考えられる。今後、先行する長寿命型人工股関節の治験の結果を待って治験のデザイン等を検討し、本研究の成果を国民に提供する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### ①和文

- 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) 京本政之, 茂呂徹, 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. *Materials Integration* 20 (9): 28-32, 2007.
  - 14) 茂呂徹: 人工臓器. *医療ナノテクノロジー—最先端医学とナノテクノロジーの融合—*片岡一則監修, 杏林図書, p139-146, 2007.
- ②英文
- 1) 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.
  - 2) 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.
  - 3) 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