

分担研究報告書

ポリエチレン（PE）厚が MPC 処理効果に与える影響の検討

分担研究者 高取吉雄（東京大学大学院医学系研究科 特任教授）
金野智浩（東京大学大学院工学系研究科 助教）

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：「ポリエチレン（PE）の摩耗粉が引き起こす骨の融解と弛み」および「人工関節置換術後の脱臼」などを抱えている。これらの問題に対して我々は、関節面の耐摩耗性と機械的安定性を同時に達成できれば、良好な10年以上の長期臨床成績を達成し、高齢者の寝たきり予防に役立てることでできると考え、poly（2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine）（PMPC）をPE表面に光開始グラフト重合法により結合させた人工股関節材料を開発した。本研究では、PMPC処理を行ったCLPEの機械的特性の評価および次年度以降の検討に備えたpin-on-disc型摩耗試験装置を用いたPMPC処理CLPEの疲労特性試験の試験条件の検索を行った。紫外線を用いた光開始グラフト重合法は、基材となるCLPEの材料特性に影響を与えないことが分かった。また、大径骨頭と組み合わせられる薄いPEライナーの評価方法の一つとして、pin-on-disc型摩耗試験装置を用いた疲労特性試験は好ましいものと考えられた。

A. 研究目的

高齢化社会が進んでいる現在、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、短期臨床成績は良好であるものの、

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[®]) 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[®]) 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。

人工股関節置換術後の脱臼も術後成績を左右する合併症の一つである。人工関節置換術後の脱臼は、手術手技やインプラントデザインが原因である場合も少なくない。その手術手技の因子としては、アプローチ方法、シェル、ライナーの設置位置・角度、大腿骨ステムの前捻角、軟部組織の剥離、骨性インピンジメントなどが挙げられる。インプラントデザインの因子としては、人工股関節のカップ-ネックインピンジメントまでの可動域などが挙げられる。カップ-ネックインピンジメントまでの可動域は、カップ外方開角、カップ前方開角、ネック前捻角、ネックステム角、振幅角 (Oscillation angle) の 5 因子により決定される。中でも、振幅角はその値が大きくなるほど全方向への可動域が拡大するため、特

に重要な因子である。インプラントデザインにおいては、より大きな振幅角を得るために、骨頭の大径化、ネックの小径化が必要である。しかしながら、患者の骨盤の大きさに限界があり、骨頭の大径化は、PE ライナーの薄化を招き、摩耗や破壊の観点で大きな障害となる。

これらの問題に対して我々は、関節面の耐摩耗性と機械的安定性を同時に達成できれば、良好な 10 年以上の長期臨床成績を達成し、高齢者の寝たきり予防に役立てることできると考え、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メーターオーダーのリン脂質層に着目し、poly

(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) を PE 表面に光開始グラフト重合法により結合させた人工股関節材料を開発した。この PMPC 処理は、表層のみを修飾する処理であり基材となる PE の性質に影響を与えないと期待できる。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大径骨頭と組み合わせられる薄い PE ライナーに対しては、最適な方法であるといえる。これまでの基礎研究において、PMPC による人工股関節表面へのグラフト重合処理は摩耗試験において PE の摩耗量を著しく減少させることを明らかにした。

本研究では、PMPC 処理を行った PE の機械的特性の評価および次年

度以降の検討に備え、pin-on-disc型摩耗試験装置を用いた、PMPC処理PEの疲労特性試験の試験条件の探索を行った。

B. 研究方法

1. PMPC処理PE (CLPE) の作製

① 試薬

ベンゾフェノンおよびアセトンは、和光純薬製を用いた。MPCモノマーは、日油製を用いた。PE基材には、人工股関節に使用されている架橋PE (CLPE) を用いた。

② PMPC処理

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CLPE試験体を、MPC水溶液に浸漬し、5 mW/cm²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℃になるよう調整した(図1-1および1-2)。重合後、CLPE試験体を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、PMPC処理CLPEを得た。



図1-1. PMPC処理装置全景



図1-2. PMPC処理装置(処理槽拡大)

2. PMPC処理CLPEの機械的特性

未処理CLPEおよびPMPC処理CLPEの機械的特性について、ASTM F648-07規格およびISO5834-part2規格を参照し、以下に示す試験を行った。

① 密度測定

未処理CLPEおよびPMPC処理CLPEの密度を、ASTM F648-07規格およびJIS K7112 A法(水中置換法)に準拠して測定した。

② 引張り試験

引張り試験を ASTM D638 規格および F648-07 規格に従って行った。機械加工により、IV 号試験片を作製した。被験物質については、ダンベル型試験の片面に対し、PMPC 処理を施した。準備した試験片の引張り特性について、島津製作所製オートグラフ (ASG-5kNG) を用い、試験速度 50 mm/min にて評価した。

③ 衝撃試験

アイゾット衝撃試験を、ASTM F648-07 規格に準拠して行った。機械加工により、 $63.5 \times 6.4 \times 12.7 \text{ mm}^3$ の試験体を作製した。得られた試験体に対して、ノッチ深さ $4.57 \pm 0.08 \text{ mm}$ のダブルノッチを入れた。被験物質については、ノッチを入れた後、ノッチを入れた 1 面に対し PMPC 処理を施した。これらのアイゾット衝撃強度を、オリエンテック製アイゾット衝撃試験機を用い、ハンマー容量 3.92 J ($40 \text{ kg} \cdot \text{m}$) にて測定した。

④ クリープ変形測定

クリープ変形を、ASTM F648-00 規格に準拠して測定した。

⑤ 硬さ測定

デュロメータ硬さ (ショア D) を、ASTM F648-07 規格に準拠して測定した。被験物質の測定は、PMPC 処理を施した表面にて行った。

3. Pin-on-disc 型摩耗試験装置を

用いた、PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験

本年度は、次年度以降の検討に備え、pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験の「試験条件」の検索を行った。

具体的には、ASTM F732-00 規格を参考に、pin-on-disc 型摩耗試験装置 (AMTI 製 Ortho-POD) を用い、衝撃-摩耗試験 (股関節におけるネックインピンジメントやマイクロセパレーション、膝関節におけるリフトオフを想定した試験) の「試験条件」の検索を行った。

Disc 型試験片には、CLPE の疲労破壊を観察するため、暫定的に緩やかに酸化劣化を施した酸化 CLPE (Oxidized CLPE) および激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) を用いた。なお、この酸化 CLPE には PMPC 処理を施していない。Pin 型試験片には、コバルトクロム合金 (Co-Cr) を用いた。衝撃-摩耗試験は、 37°C の蒸留水中にて行った。最大荷重は 150 N とし、摺動距離 10 mm 、摺動速度 1 Hz の条件で 200 万回まで試験を行った。Disc 型試験片の位置 (変位)、Pin 型試験片の位置 (変位) および垂直荷重による動作波形を、図 2 に示す。

また、5 万、20 万、50 万、100 万 および 200 万回の衝撃-摩耗負荷を与えた Disc 型試験片について、デジタルマイクロスコープ (キーエンス製 VHX-200) を用いて観察した。

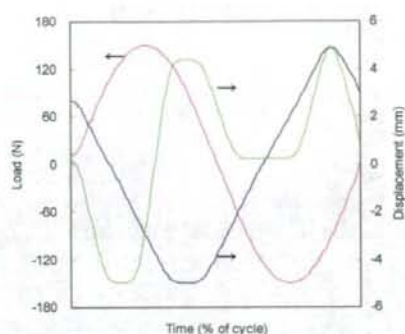


図2. 衝撃-摩耗試験の動作波形
—: 荷重, —: disc 変位, —: pin 変位

C. 研究結果

1. PMPC 処理 CLPE の機械的特性

未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE の機械的特性と ASTM 規格値を表 1 に示す。密度、引張り降伏強度、アイゾット衝撃強度、クリープ変形、ショア D 硬度において、未処理 CLPE および PMPC 処理 CLPE との間に有意な差は認めなかった。PMPC 処理を施すことで引張り破断強度、引張り破断伸びについては僅かに変化を認めた。しかしながら、何れの値についても ASTM F648 規

格値を満足した。

2. Pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた、PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験

Disc 型試験片には、CLPE の疲労破壊を観察するため、予備的に酸化劣化した CLPE (酸化 CLPE) を用いた。

図 3 および 4 に、この予備試験における酸化 CLPE (Oxidized CLPE および Ex-oxidized CLPE) 摺動表面の各試験回数での代表的なマイクロスコピーイメージを示す。緩やかに酸化劣化を施した酸化 CLPE (Oxidized CLPE) では、試験回数の増加とともに、試験の摺動トラックに沿った痕跡が見られるものの、200 万回の試験終了時までデラミネーションの発生は認められなかった。

表 1 PMPC 処理 CLPE の機械的特性

Test	Unit	ASTM F648 standards	CLPE	PMPC grafted CLPE
Density	kg/m ³	927~944	943	943
Yield tensile strength	MPa	19	23.2	23.1
Ultimate tensile strength	MPa	27	51.6	40.4
Elongation	%	250	330	280
Izod impact strength	kJ/m ²	25	75	77
Creep deformation	%	2	1.3	1.4
Shore D hardness	-	60	68	68



図 3-1. 試験前の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 3-4. 50 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 3-2. 5 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 3-5. 100 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 3-3. 20 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 3-6. 200 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 摺動面のマイクロスコピーイメージ



図 4-1. 試験前の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ

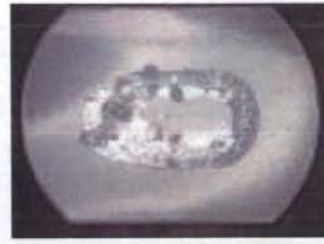


図 4-4. 50 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ



図 4-2. 5 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ



図 4-5. 100 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ



図 4-3. 20 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ

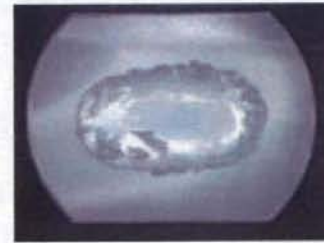


図 4-6. 200 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 摺動面のマイクロSCOPIイメーJ

一方、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) では、20 万回終了時よりデラミネーションの発生を認め、試験回数の増加とともに、その発生が広範におよぶことが観察された。

図 5 および 6 に、酸化 CLPE (Oxidized CLPE および Ex-oxidized CLPE) 背面の各試験回での代表的なマイクロSCOPIイメーJを示す。

緩やかに酸化劣化を施した酸化

CLPE (Oxidized CLPE) では、200万回の試験後においても、試験前とほぼ同様の機械加工面を保っており、異常な背面摩耗 (back-side wear) やクラックの発生は認めなかった。

一方、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) では、5万回の試験後において、背面にクラックの発生が確認され、その後、試験回数増加とともに、クラックが伸展する様子が観察された。また、200万回の試験後における激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) の背面には、白濁した領域が形成されている様子が観察された。

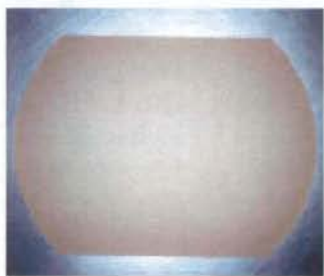


図 5-1. 試験前の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメージ



図 5-2. 5万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメージ



図 5-3. 20万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメージ



図 5-4. 50万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメージ



図 5-5. 100 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイクロ
スコープイメージ



図 6-2. 5 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイク
ロスコープイメージ



図 5-6. 200 万回後の酸化 CLPE (Oxidized CLPE) 背面のマイク
ロスコープイメージ



図 6-3. 20 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイク
ロスコープイメージ

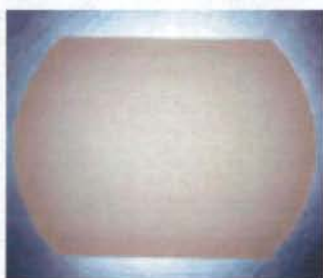


図 6-1. 試験前の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイク
ロスコープイメージ

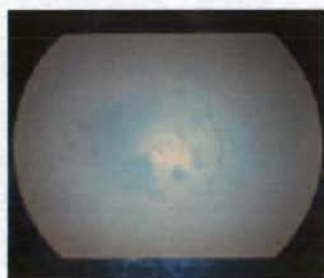


図 6-4. 50 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイク
ロスコープイメージ



図 6-5. 100 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメーJ



図 6-6. 200 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPEイメーJ

酸化 CLPE 表面および背面におけるデラミネーションまたはクラックの発生率を表 2 に示す。200 万回の試験後、緩やかに酸化劣化を施し

た酸化 CLPE (Oxidized CLPE) では、3 検体中 1 検体においてデラミネーションおよびクラックの発生が認められたのに対し、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) では、3 検体のすべてにおいてデラミネーションおよびクラックの発生が認められた。

D. 考察

CLPE に対して PMPC 処理を行い、PMPC 処理 CLPE を得た。引張り降伏強度、衝撃強度、クリープ変形および硬度において、未処理 CLPE と PMPC 処理 CLPE との間に有意な差が認められなかった。CLPE 表面の PMPC 層は、紫外線を用いた光開始グラフト重合法により形成されるが、この方法は基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが分かった。

また、衝撃-摩耗試験において緩やかに酸化劣化を施した酸化 CLPE (Oxidized CLPE) では、3 検体中 1 検体においてデラミネーションおよびクラックの発生が認められ、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE

表 2 酸化 CLPE におけるデラミネーションまたはクラックの発生率

Test duration (x 10 ⁴ cycles)	Oxidized CLPE delamination / crack	Ex-oxidized CLPE delamination / crack
0	0% / 0%	0% / 0%
5	0% / 0%	100% / 100%
20	0% / 0%	100% / 100%
50	33% / 0%	100% / 100%
100	33% / 33%	100% / 100%
200	33% / 33%	100% / 100%

(Ex-oxidized CLPE) では、3 検体のすべてにおいてデラミネーションおよびクラックの発生が認められた。この結果から、衝撃-摩耗試験におけるデラミネーション発生に対して、酸化劣化は深く関与していることが示唆された。また、デラミネーションおよびクラックは、表面からマイクロメートル、もしくはミリメートルオーダーの領域で発生しており、ナノメートルオーダーの PMPC 層の関与は小さいものと推察される。また、種々の機械的特性の評価において、紫外線を用いた光開始グラフト重合法は、基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが明らかになっており、PMPC 処理 CLPE は、衝撃-摩耗試験におけるデラミネーションやクラックの発生について、未処理 CLPE と同等の特性を発揮すると期待される。

クラックの発生が、顕著に認められた激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面の 5 万回後および 200 万回終了時のマイクロSCOPE イメージを、図 7 に示す。5 万回の試験後、pin 試験片が打ち付けられる位置に対応する背面にクラック (図 7-①、②) の発生が観察された。弧を描くクラック (図 7-①) は、図 7 中破線で示すように、disc 試験片を設置している治具の穴に対応していることから、その治具の穴部分でクリープ変形が起こり、クラック発生の原因になっていると考えられた。

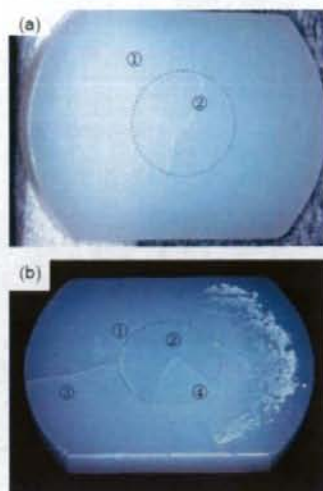


図 7. (a) 5 万回後および (b) 200 万回後の酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) 背面のマイクロSCOPE イメージ

直線状のクラック (図 7-②) が発生した部分も、治具による支えがないため CLPE はクリープ変形を起こしたと考えられた。このとき、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) では、伸び特性に乏しく、クラックを発生させたと考えられた。200 万回の試験後の disc 試験片では、弧を描くクラック (図 7-①) に続いて大きなクラック (図 7-③、④) が伸展している様子が観察された。これらのクラックも前述のとおり、激しく酸化劣化を施した酸化 CLPE (Ex-oxidized CLPE) は脆化しているために発生したものであり、衝撃-摩耗試験回数

の増加により破壊が進行したと考えられる。

以上の結果に見られた現象は、PEライナーを埋入する際に設置するシェルのスクリュー穴部分でも同様の現象が起こると推測され、大径骨頭と組み合わせられる薄い PE ライナーのリスク評価方法の一つとして好ましいものと考えられた。

(但し、本試験では disc 型試験片に、CLPE の疲労破壊を観察するため予備的に酸化劣化した CLPE (酸化 CLPE) を用いており、結果の考察には注意が必要である)。

E. 結論

本研究において我々は、関節面の耐摩耗性と機械的安定性を同時に達成できれば、良好な 10 年以上の長期臨床成績を達成し、高齢者の寝たきり予防に役立てることできる考え、PMPC 処理を行った CLPE の機械的特性の評価および次年度以降の検討に備えた pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた PMPC 処理 CLPE の疲労特性試験の試験条件の検索を行った。紫外線を用いた光開始グラフト重合法は、基材となる CLPE の材料特性に影響を与えないことが分かった。また、大径骨頭と組み合わせられる薄い PE ライナーの評価方法の一つとして、pin-on-disc 型摩耗試験装置を用いた疲労特性試験は好ましいものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and 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 B* 84: 320-327, 2008.
- 2) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A* 86: 439-47, 2008.
- 3) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Yamamoto M, Karita T, Moro T, Takatori Y, Kazuma K: A study of disease management activities of hip osteoarthritis patients under conservative treatment. *J Orthop Nurs* 12: 75-83, 2008.
- 4) Seo JH, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Surface Tethering of Phosphorylcholine Groups onto Poly(dimethylsiloxane) through Swelling-deswelling Methods with Phospholipids Moiety Containing ABA-type Block Copolymers. *Biomaterials*

- 29(10): 1367-1376, 2008.
- 5) Futamura K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Rapid Development of Hydrophilicity and Protein Adsorption Resistance by Polymer Surfaces Bearing Phosphorylcholine and Naphthalene Groups. *Langmuir* 24(18): 10340-10344, 2008.
 - 6) Morisaku T, Watanabe J, Konno T, Takai M, Ishihara K: Hydration of Phosphorylcholine Groups Attached to Highly Swollen Polymer Hydrogels Studied by Thermal Analysis. *Polymer* 49(21): 4652-4657, 2008.
 - 7) Kitano K, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Nanoscale Structured Phospholipid Polymer Brush for Biointerface. *Tans Mater Res Soc Jpn* 33(3): 771-774, 2008.
 - 8) Hoshi T, Matsuno R, Sawaguchi T, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein adsorption resistant surface on polymer composite based on 2D/3D controlled grafting of phospholipid polymers. *Appl Surf Sci* 255(2): 379-383, 2008.
 - 9) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai M, Ishihara K: Surface Immobilization of Biocompatible Phospholipid Polymer Multilayered Hydrogel on Titanium Alloy. *Colloid and Surfaces B : Biointerfaces* 67(2): 216-223, 2008.
 - 10) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K. Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints. *J Biomed Mater Res A* (in press).
 - 11) Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Hoshi K: Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* (in press).
 - 12) Kyomoto M, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K. Superlubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings. *J Biomed Mater Res A* (in press).
 - 13) Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, and Takatori Y: Wear resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: Comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads. *Biomaterials* (in press).
 - 14) Kitano K, Matsuno R, Inoue Y,

- Konno T, Takai M, Ishihara K:
Nanoscale Evaluation of
Lubricity and Biocompatibility
on Well-defined Polymer Brush
Surfaces using QCM-D and AFM.
Langmuir (in contribution).
- 15) 高取吉雄: 股関節痛の診断. 特集
成人における股関節痛の診療.
Monthly Book Orthopaedics 21:
1-8, 2008.
2. 学会発表
① 国内学会
1) 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦, 山
本基, 苅田達郎, 伊藤英也, 金野
智造, 京本政之, 山脇昇, 中村耕
三, 川口浩: 人工股関節のポリエ
チレンライナーに MPC 処理を加え
る範囲が摩耗抑制効果に与える影
響. 第 81 回日本整形外科学会学術
総会. 2008. 5. 22-25. (札幌)
- 2) 京本政之, 茂呂徹, 金野智造, 川
口浩, 高取吉雄, 中村耕三, 石原
一彦: MPC ポリマーによる高潤滑
インターフェイスが長寿命型人工
関節を実現する. 東京大学生命科
学研究ネットワークシンポジウム,
2008. 9. 23 (東京)
- 3) 雑賀健一, 京本政之, 茂呂徹, 金
野智造, 川口浩, 高取吉雄, 中村
耕三, 石原一彦: 高潤滑性ポリマ
ーを用いた光開始グラフト重合法
による長寿命型人工関節の開発.
東京大学生命科学研究ネットワー
クシンポジウム, 2008. 9. 23 (東
京)
- 4) 石山典幸, 茂呂徹, 三浦俊樹, 大
江隆史, 伊藤祥三, 森崎裕, 金野
智造, 吉河美都奈, 大山但, 石原
一彦, 中村耕三, 川口浩: 組織癒
着防止効果を有する生体適合性
MPC ゲルの開発. 東京大学生命科
学研究ネットワークシンポジウム,
2008. 9. 23 (東京)
- 5) 茂呂徹, 川口浩, 石原一彦, 京本
政之, 山本基, 苅田達郎, 伊藤英
也, 齊藤貴志, 中村耕三, 高取吉
雄: 人工股関節ライナー表面の MPC
グラフト処理による摩耗抑制効
果: ライナーの架橋の有無および
骨頭の材質による比較. 第 23 回日
本整形外科学会基礎学術集会.
2008. 10. 23-24 (京都).
- 6) 石山典幸, 茂呂徹, 三浦俊樹, 大
江隆史, 伊藤祥三, 森崎裕, 大山
但, 吉河美都奈, 金野智造, 中村
耕三, 川口浩, 石原一彦: 生体内
解離性ポリマーハイドロゲルの癒
着防止効果の組織学的・分子生物
学的検討. 日本バイオマテリアル
学会シンポジウム 2008,
2008. 11. 17-18. (東京)
- 7) 京本政之, 茂呂徹, 岩崎泰彦, 宮
路史明, 金野智造, 川口浩, 高取
吉雄, 中村耕三, 石原一彦: リン
脂質グラフトポリマーによる超潤
滑性 Co-Cr-Mo 合金表面の創製. 日
本バイオマテリアル学会シンポジ
ウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 8) 苅田達郎, 高取吉雄, 伊藤英也,
齊藤貴志, 中村耕三: 実物大骨モ
デルを用いた手術シミュレーショ
ン- 高度形態異常に対する人工股
関節全置換術. 第 57 回東日本整形
災害外科学会. 2008. 9. 12-13. (東
京)
- 9) 金野智造, 石原一彦: 高い組織再
生効率を実現する細胞親和型ソフ
トマテリアルデバイス. 第 46 回日
本人工臓器学会. 2008. 11. 27-29.
(東京)
- 10) 伊藤英也, 苅田達郎, 高取吉雄,
茂呂徹, 齊藤貴志, 中村耕三: セ

- メントレス白蓋コンポーネントによる人工股関節再置換術の長期成績. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
- 11) 高取吉雄, 苅田達郎, 茂呂徹, 馬淵昭彦, 伊藤英也, 齊藤貴志: 寛骨臼回転骨切り術後に回転寛骨臼が圧潰した症例の再検討. 第35回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
 - 12) 高橋寛, 赤坂嘉之, 伊藤英也, 茂呂徹, 門野夕峰, 河野博隆, 苅田達郎, 高取吉雄, 中村耕三: 非典型的な画像所見を示した滑膜骨軟骨腫症に対する人工股関節全置換術の経験. 第49回関東整形外科災害外科学会. 2009. 3. 20-21. (東京)
- ② 国際学会
- 1) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Grafting of biocompatible polymer on the liner surface for extending longevity of artificial hip joints. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 2) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification extends the durability of artificial joint. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 3) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Investigation of biodissociated phospholipid polymer hydrogel that prevents tissue adhesion without impairing healing. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 4) Futamura K, Konno T, Takai M, Ishihara K: Quick Providing of Hydrophilic and Protein Adsorption Resistant Surface by Phospholipid Polymers. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 5) Asanuma Y, Matsumoto R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Multi-Biofunctional Phospholipid Block Polymer Alloys with Segmented Polyurethane. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 6) Matsuno R, Goto Y, Konno T, Takai M, Ishihara K: Well Defined Phospholipid Polymer Grafting over Quantum Dot using RAFT Polymerization. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 7) Goda T, Matsuno R, Konno T, Takai M, Ishihara K: Protein Resistance on Polymer-grafted PDMS using Photoinitiation Performance of Ketones. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
 - 8) Choi J, Konno T, Matsuno R, Takai

- M, Ishihara K: Multilayered phospholipid polymer hydrogel for regulating cell functions by self-tuning bioactive agent. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 9) Konno T, Ishihara K: Non-fluidic Cell Culture Medium for Maintaining Cell Functions: Cell-Container Based on Reversible Phospholipid Polymer Hydrogel with Highly Cytocompatibility. 8th World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 10) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer grafting on liner surface of artificial hip joints enhances the wear resistance independently of liner cross-linking of femoral head material. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9. 18-21 (Rome, Italy).
- 11) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: The effect of biocompatible polymer grafting onto polyethylene liner surface: Improvement of lubricity regardless of the characteristics of bearing materials. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 12) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Brush-like structure only gives high durability to cross-linked polyethylene among various surface-modified layers with MPC polymer. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 13) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Anti-adhesion effect without impairing healing of biocompatible phospholipid polymer hydrogel. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- ③ シンポジウム
- 1) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、橋本雅美、苅田達郎、伊藤英也、齋藤貴志、中村耕三、高取吉雄: MPC ポリマーの表面処理による低摩耗型人工関節. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

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 中村耕三（東京大学医学部附属病院 教授）
橋本雅美（財団法人ファインセラミックスセンター
材料技術研究所 副主任研究員）

研究要旨：生体適合性ポリマーである MPC ポリマーをクロスリンクポリエチレンライナー（CL-PE）にナノスケールで処理を施した表面を創製し、その耐摩耗特性を、股関節シミュレーターを用いて評価した。相手材の骨頭には、コバルトクロム合金を用い、骨頭径は耐脱臼性を高めるために、32 および 40 mm とした。MPC ポリマー処理は、骨頭径が増加しても、1,000 万回という長期試験において CL-PE ライナーの摩耗を著しく抑制することが明らかになった。本研究の結果より、安定性の高い長寿命型人工関節の開発が期待できる。

A. 研究目的

人工関節置換手術は、機能を喪失した関節を人工関節に置換し、関節機能の再建を図る手術である。今日では、人工股関節、人工膝関節を始めとして多種類の関節に対して臨床応用され、変形性関節症、関節リウマチ、外傷などの患者の荒廃した関節の疼痛を寛解し、よりよい ADL (activity of daily living) ・ QOL (quality of life) の獲得に大きな役割を果たしている。とくに我が国のような高齢社会では有病者が増加し、例えば人工股関節については、日本だけでも年間 7 万件以上の手術が行われている。しかし、その耐用年限（寿命）は一般的に約 10 年とさ

れる。

人工関節の寿命を決める主因は、骨に固定された人工関節の部品の周囲に骨吸収が起き、固定性が失われること（弛み：loosening）である。loosening を生じた人工関節は加速的に周囲の骨を吸収し、患者の QOL を著しく低下させる。このため入れ替え（再置換術）が必要となるが、再置換術は難度が高く、長期の入院を要する。社会の高齢化とともに、人工関節を入れた患者のその後の人生は長期化している。すなわち人工関節手術を受けた患者は再置換術の潜在的な対象であり、生涯に数回の再置換手術が必要となるため、その件数は今後飛躍的に増加し

続けることが予想される。したがって、人工関節の弛みを防止し、寿命を延長することは、重要な課題である。

Loosening は関節摺動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 (MΦ) が貪食して液性因子を分泌し、これが破骨細胞の形成・活性化を促進して人工関節周囲の骨吸収が生じる結果として発生する。そこで我々は、loosening の抑制を達成するため、生体適合性ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーをナノスケールで表面処理したクロスリンク PE ライナー (CL-PE) を創製した。

以前、我々は臨床で使用されている直径が 26 mm の骨頭を相手材として用いた場合に、クロスリンクポリエチレン (CL-PE) の耐摩耗性が MPC ポリマーで処理すると著しく上昇することを報告した。このような人工股関節に、さらに、安定性(耐脱臼性)を付与することができれば、高齢者用の寝たきり予防に非常に役立つことが期待される。そのためには、骨頭径を臨床で使用されている場合よりも大きくする必要があり。しかし、大径骨頭を相手材として使用した場合の、CL-PE ライナーへの MPC 処理効果は未だ明らかにされていない。

本研究では、股関節シミュレーターを用い、大径骨頭と組み合わせた MPC ポリマー処理を施した CL-PE 表面の耐摩耗性試験を行った。

B. 研究方法

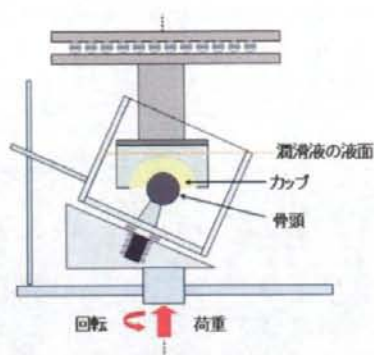
摩耗試験は、図 1(a)に示す MTS 社製の股関節シミュレーター (Multi-Station Hip Simulator) を用いて行った。

股関節シミュレーターを用いた摩耗試験の試験条件は ISO 14242-1 に準じ、潤滑液には 0.1% のアジ化ナトリウム (NaN_3) と 20 mM のエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム (3Na-EDTA) を含有する 25% 牛血清を用い、液量約 750 ml で、毎秒 1 回の歩行周期 (1 Hz) に 1.8 と 2.7 kN の 2 つのピークをもつ Double Peak Paul の歩行条件 (図 2) で、最大 1000 万サイクルの摩耗試験を行った (図 1(b))。

摩耗試験に関しては、50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行うと同時に、ライナーの回収、洗浄、乾燥、重量測定を行い、ライナーの乾燥重量の変化を計測した。



(a) 股関節シミュレーター全体像



(b) 摩耗試験時の試験片と環境槽

図1 シミュレーターの外観

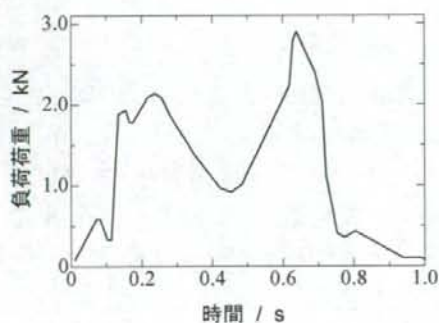


図2 荷重波形

試験部材のライナーには、(株)日本メディカルマテリアル製の CL-PE ライナーに MPC ポリマー処理を行ったライナー (MPC-CL-PE) を使用した。対照には CL-PE ライナーを用い、長期の摩耗特性の違いを評価した。同様に、試験部材の骨頭にも、(株)日本メディカルマテリアル製の直径 32 および 40 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。

C. 研究結果

直径 32 mm の CoCr 骨頭に対する、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE) の長期摩耗試験の結果を図 3 に示す。その結果、MPC-CL-PE ライナーの重量は、600 万サイクルまで単調増加をし続け、その増加量は、約 8.3 mg 程度であった。その後、重量はわずかに減少したが、1000 万サイクルを終了した時点でも試験開始時より重量は増加し、その摩耗率は、500 万サイクルまでは $-1.6 \text{ mg}/10^6$ サイクルであり、500 ~ 1000 万サイクルまでは $-0.18 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。一方、対照の CL-PE では、最初から摩耗量が含水量を上回り単調減少し続けた。摩耗率は、 $8.9 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。これらの結果から、MPC ポリマー処理は骨頭径が 32 mm まで増加しても 1000 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。

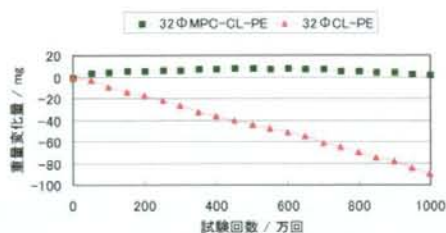


図3 32 mmΦ骨頭に対する表面処理条件の異なるライナーの長期摩耗試験結果

次に、直径 40 mm の CoCr 骨頭に対する、表面処理状態の異なるライナー (MPC-CL-PE、CL-PE) の長期摩耗試験の結果を図 4 に示す。その結果、MPC-CL-PE ライナーの重量は、100 万サイクルまで単調増加をし続け、その増加量は、約 2.2 mg 程度であった。その後、重量は減少し、1000 万サイクルを終了した時点で重量は初めより 30 mg 減少していた。摩耗率は、500 万サイクルまでは $1.1 \text{ mg}/10^6$ サイクルであり、500~1000 万サイクルまでは $3.0 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。一方、対照の CL-PE では、最初から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、 $14.9 \text{ mg}/10^6$ サイクルであった。これらの結果から、MPC ポリマー処理は骨頭径が 40 mm まで増加した場合には、200 万サイクル試験後までは十分に残存し、摩耗を低減させる効果を持続しうるということが明らかとなった。しかし、1000 万回終了時でも、対照として用いた CL-PE ライナーの 1/5 の摩耗率を示した。今後は、さらに

MPC 層の密度を高め、さらに耐摩耗性を向上させることを検討する。

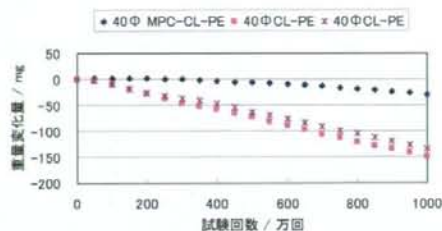


図4 40 mmΦ骨頭に対する表面処理条件の異なるライナーの長期摩耗試験結果

D. 考察

本研究では、人工股関節の安定性を向上させるために、大径骨頭と組み合わせたライナーの耐摩耗性評価を行った。股関節シミュレーターを用いて、生体適合性ポリマーである MPC ポリマーで表面処理を施した CL-PE ライナーの摩耗特性を評価した結果、ライナーの耐摩耗性は骨頭径が 32 および 40 mm の場合も CL-PE < MPC-CL-PE であることが明らかになった。大径骨頭を用いることによる安定性と MPC ポリマー処理を行うことによる耐摩耗性をあわせ持つ人工股関節の開発の可能性が示された。これは、CL-PE ライナー表面に高密度に形成された MPC ポリマー層が非常に水との親和性が高いために潤滑作用を示し、吸着した水分子が相手材である骨頭と MPC ポリマー層との相互作用を減らすためと考えられる。