

厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業(政策創薬探索研究事業))

分担研究報告書

摩耗抑制効果の検討

分担研究者 川口 浩 (東京厚生年金病院 脊髄脊椎センター センター長)
武富 修治 (東京大学医学部附属病院 助教)

研究要旨：人工膝関節摺動部材であるインサートの摩耗は、時間の経過とともに確実に進行するため、人工関節の長寿命化にとって最も重要な課題である。我々はこれまでに、親水性と生体親和性に優れた合成リン脂質ポリマーである poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) の層を、光開始グラフト重合法を用いて約100 nm の厚さで架橋ポリエチレン (CLPE) の表面に形成させる技術 (PMPC 処理) を開発した。線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行ったPMPC処理CLPEインサートを、ISO 14243に準拠した膝シミュレータ試験にて評価したところ、どちらのCLPEインサートでもPMPC処理による摩耗抑制効果が確認された。人工膝関節に用いるCLPEインサートへのPMPC処理は、滅菌の方法に関わらずその耐摩耗性を向上させる技術であり、早期の実用化が期待される。

A. 研究目的

社会の超高齢化により、健康で充実した人生を送れる老年人口に対するニーズがますます高まっている。高齢化に伴い、運動器障害への対策が求められており、人工膝関節置換術もその有効な手立ての一つである。近年、人工関節置換術適用対象の若年化が進み、これまで 60 歳以上と言われてきた適用年齢が、最近では 50 歳代で手術を受ける患者も少なくない。社会の高齢化と適用症例の若年化が相まって、人工関節置換術後の期間が大幅に長期化

している。したがって、人工関節にはより一層の長寿命化が必要とされている。

人工膝関節の寿命を規定する因子として、摺動部材であるポリエチレン (PE) インサートの摩耗、コンポーネントの破損、感染といった不具合事例が報告されている。これらは、人工関節全般に抱える問題であるが、特にインサートの摩耗は、時間の経過とともに確実に進行するため、人工膝関節の長寿命化にとって最も深刻な問題である。

我々はこれまでに親水性と生体親

和性に優れた合成リン脂質ポリマーである poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC) の層を、光開始グラフト重合法を用いて約 100 nm の厚さで架橋ポリエチレン (CLPE) の表面に形成させる技術 (PMPC 処理) を開発した。PMPC 処理を施した人工股関節ライナーは、長期間の股関節シミュレータ試験と、短期の臨床成績において良好な結果を残している。この技術を人工膝関節に展開することで、最も重要な課題であるインサートの摩耗を抑制できると期待した。

人工関節製品は、感染防止のため、その製造方法において製品の滅菌の工程が不可欠である。滅菌の方法は様々であるが、主にエチレンオキサイドガス滅菌、線滅菌、電子線滅菌、過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌 (ガスプラズマ滅菌) などが採用されている。線照射は、インサート材料の一つである CLPE の作製にも用いられる最も一般的な滅菌方法であった。しかし、PE 材料の劣化が線滅菌にあるとされ、近年、急速にガスプラズマ滅菌に置き換わりつつある。

滅菌は、滅菌対象となる材料の機械特性および摩耗特性に影響を与える重要な製造工程であり、滅菌方法が変われば、材料の特性も大きく変わってくる。よって、新たな人工関節材料を創出、実用化するためには、その滅菌方法も含めた評価が必須である。

今回我々は、人工膝関節の長寿命化を目的として、PMPC 処理を施した CLPE インサートを作製した。その実用化に向けて、線滅菌とガスプラズマ滅菌それぞれの方法で滅菌した PMPC 処理 CLPE インサートを準備し、それらの摩耗特性を評価した。

B. 研究方法

1. γ 線滅菌 CLPE インサートの評価 インサートの切り出し

GUR1020 の棒材を不活性雰囲気にて 50 kGy のガンマ線を照射し、120 分の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により京セラメディカル社製 Bi-Surface 5 (BS5) PS 型の形状をした CLPE インサートを切り出した。

インサートの PMPC 処理

CLPE インサートを 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 モノマー (日油製) の水溶液 (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 インサートを、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。重合後、インサートを超純水およびエタノールにて十分に洗浄した。

インサートの 線滅菌
 インサートを不活性雰囲気にて
 25 kGy のガンマ線を照射し、試験検
 体を得た(図1)。



図1 CLPE インサート外観

膝シミュレーター試験
 ISO 14243 に準拠し、2 台の膝シ
 ミュレーター(インストロン製)を
 用いて摩耗試験を実施した(図2)。



図2 膝シミュレーター(インストロン製 Instron-Stanmore knee simulator)

入力荷重は ISO 14243-1 に準拠し、
 ヒトの歩行動作パターンを再現し
 た荷重波形を入力した。

対向する大腿骨コンポーネント
 は Co-Cr-Mo 合金製 BS5 大腿骨コン
 ポーネントを用いた(図3)。イン
 サートは BS5 脛骨トレイ(図4)に
 設置後、試験機に固定した。



図3 BS5 大腿骨コンポーネント



図4 BS5 脛骨トレイ

軸荷重線は、生理学的下肢アライ
 メントを再現するため、コンポーネ
 ント中心から 5 mm 内側にオフセッ
 トさせた(図5)。

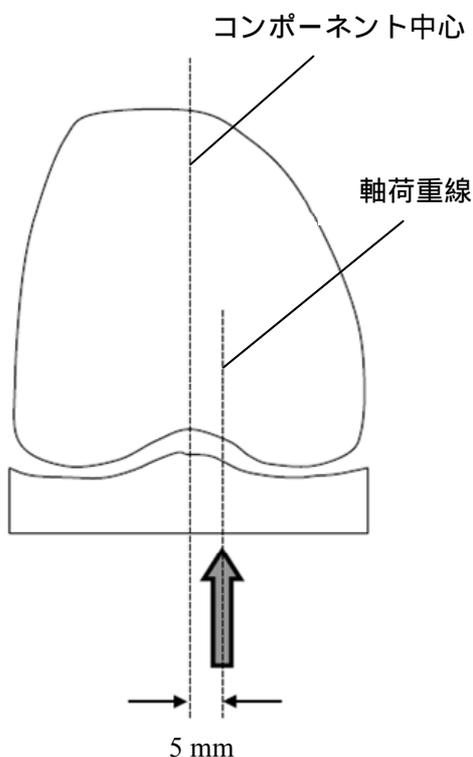


図5 軸荷重線位置

潤滑液は約 30% ウシ血清溶液を用いた。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行い、同時インサートの洗浄、乾燥、重量測定を行った。試験は 500 万サイクルまで実施した。加えて、摩耗試験と同様の軸荷重のみを加えた浸漬試験を同時に実施し、吸水重量補正を行った。

2. ガスプラズマ滅菌 CLPE インサートの評価

インサートの切り出し

GUR1020 の棒材を不活性雰囲気にて 75kGy のガンマ線を照射し、123 の熱処理を行った。徐冷後、機械加工により Bi-Surface 5 PS 型インサートを切り出した。

インサートの PMPC 処理

前述の γ 線滅菌 CLPE インサートと同様の方法で PMPC 処理を実施した。

インサートの滅菌

ガスプラズマ滅菌装置を用いて、インサートの滅菌を実施した。

摩耗試験

ISO 14243 に準拠し、膝シミュレーター - (AMTI 社) を用いて摩耗試験を実施した。入力荷重は ISO 14243-3 に準拠し、ヒトの歩行動作パターンを再現した荷重波形を入力した。対向する大腿骨コンポーネントは Co-Cr-Mo 合金製 BS5 大腿骨コンポーネントとした (図 3)。インサートは BS5 脛骨トレイ (図 4) に設置され、試験機に固定された。

潤滑液は 27% ウシ血清溶液を用いた。50 万サイクル毎に潤滑液の交換を行い、同時インサートの洗浄、乾燥、重量測定を行った。試験は 500 万サイクルまで実施した。加えて、摩耗試験と同様の軸荷重のみを加えた浸漬試験を同時に実施し、吸水重量補正を行った。

基材の靱性評価

試験後の基材の靱性を評価するため、ASTM F2183-02 に準拠し、以下のとおりスモールパンチ試験を実施した。

1 つのインサートにつき内側摺動部、外側摺動部、非摺動部 (顆間部) よりそれぞれ表面近傍と深さ 1.5 mm、深さ 3.0 mm の位置から、 $\phi 6.35 \times 0.5$ mm の試験片を切り出した。試

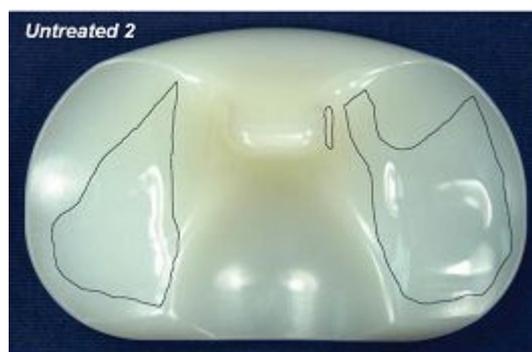
験片をスモールパンチ試験治具に固定した後、その試験治具を引張・圧縮試験機（インストロン社）に設置し、ヘッドスピード 0.5 mm/min にて半球形のパンチを試験片に押し当て、試験片が破断するまでの荷重と変位を記録した。得られた荷重-変位曲線から、Bluehill 3 Ver.3.13（インストロン社）を用いて最大荷重、最大変位および破断エネルギーを算出した。

C. 研究結果

1. γ 線滅菌 CLPE インサートの評価

未処理 CLPE、PMPC 処理 CLPE とともに試験サイクルの増加に伴い重量摩耗は増加した。PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。

試験後のインサートの代表的な摺動表面写真を図 6 に示す。



(a) 未処理 CLPE の摺動表面

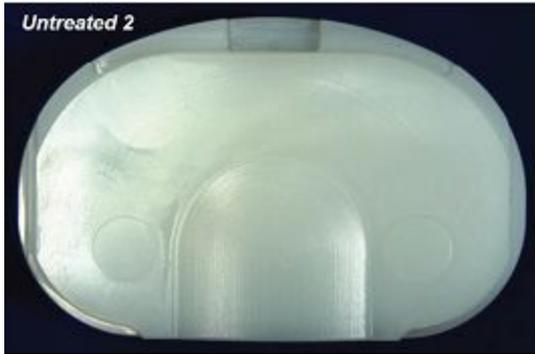


(b) PMPC 処理 CLPE の摺動表面

図 6 試験後の CLPE インサートの摺動表面写真

摺動表面では、内外側に研磨面様の摩耗が確認された。ピッチングやデラミネーション等の異常摩耗は発生しなかった。摩耗領域は外側よりも内側の方が広い傾向が見られた。全てのインサートにおいて、内側のポスト部に僅かな摩耗が確認された。

試験後のインサートの代表的な背面写真を図 7 に示す。



(a) 未処理 CLPE の背面



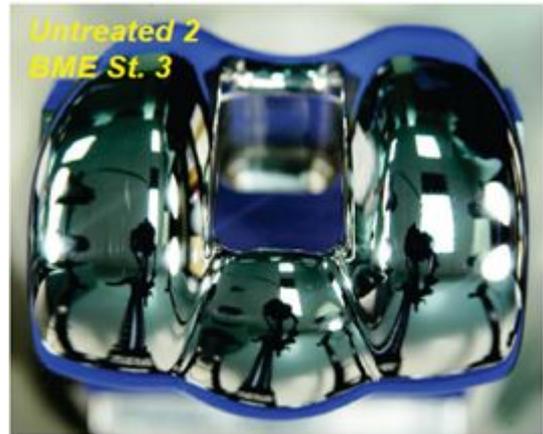
(b) PMPC 処理 CLPE の背面

図7 試験後のCLPEインサートの背面写真

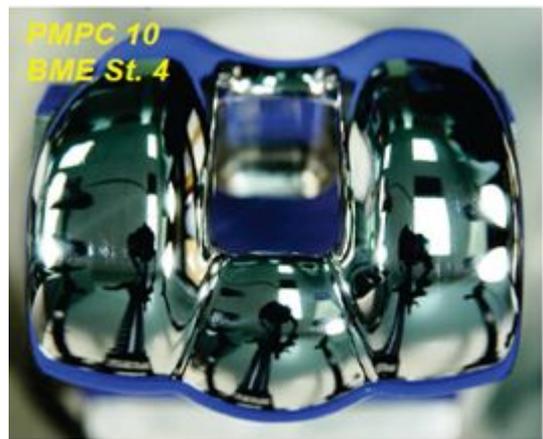
インサートの背面では、小さな傷の発生と、脛骨トレイのスクリーホールによる円形痕の発生が認められた。背面の大部分でツールマークの残存が確認された。

試験後の大腿骨コンポーネントの代表的な摺動面写真を図8に示す。

大腿骨コンポーネントの摺動面では、ごく一般的な小さな傷の発生が認められた。いずれのコンポーネントにおいても摩耗を増大させるような大きな傷の発生は認められなかった。



(a) 未処理 CLPE と対向した大腿骨コンポーネント



(b) PMPC 処理 CLPE と対向した大腿骨コンポーネント

図8 試験後の大腿骨コンポーネント

2. ガスプラズマ滅菌 CLPE インサートの評価

PMPC 処理 CLPE インサートは未処理 CLPE インサートに比べて重量摩耗が少なかった。

膝シミュレータ試験後の未処理 CLPE インサートおよび PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ

試験結果を図9、10にそれぞれ示す。

未処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位と破断エネルギーにおいて、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。

PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。深さ 1.5 mm から切り出した試験片の最大荷重、最大変位および破断エネルギーにおいて、外側摺動部と非摺動部との間に有意差を認めた。

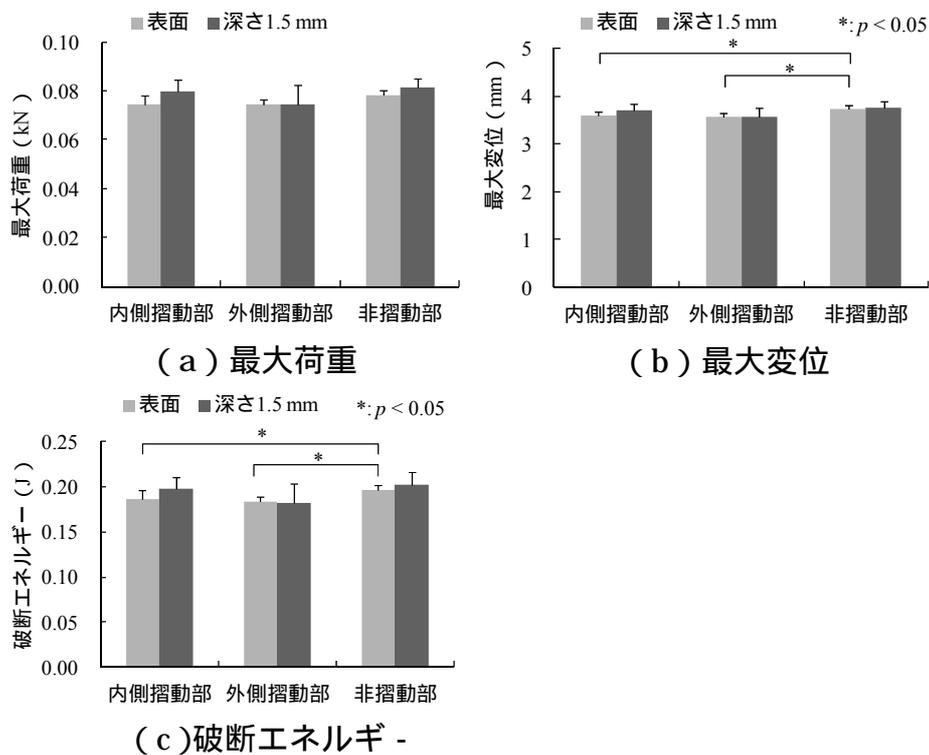


図9 未処理 CLPE のスモールパンチ試験

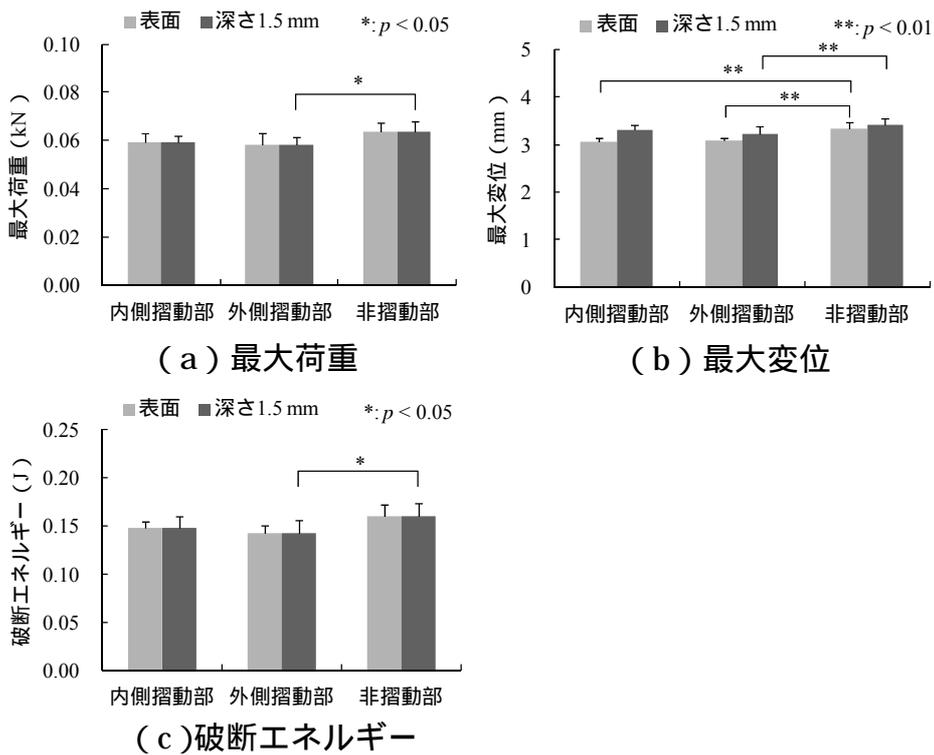


図10 PMPC 処理 CLPE のスモールパンチ試験

D. 考察

本研究では、 γ 線滅菌またはガスプラズマ滅菌を行った PMPC 処理 CLPE インサートを用いて膝シミュレータ試験を実施し、その摩耗抑制効果について検証した。

γ 線滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。また対向する大腿骨コンポーネントの表面に大きな傷などの異常は認められなかった。

最近の研究で、PMPC 処理人工股関節ライナーは、7000 万サイクルという長期間のシミュレータ - 試験において、劇的に CLPE の摩耗を抑制することが明らかとなった。人工膝関節は、人工股関節に比べて関節の接触面積が小さいため、局所的に高い応力が発生すると考えられる。また、人工膝関節の抜去品調査研究によれば、人工膝関節のインサートにはピッチングやデラミネーションといった人工膝関節特有の摩耗が発生することが知られており、このような摺動条件の違いについても加味した上で、今後の研究開発を進めていく必要があると考えられた。

ガスプラズマ滅菌したインサートを用いた膝シミュレータ - 試験において、PMPC 処理 CLPE は未処理 CLPE に比べて重量摩耗が少なかった。

γ 線滅菌したインサートを用いた

膝シミュレータ - 試験とガスプラズマ滅菌したインサートを用いた試験では、500 万サイクル終了時の摩耗量に 10 倍以上の差を認めた。 γ 線滅菌したインサートの試験では、前後荷重と回旋トルクを荷重制御で行ったため、BS5 のような関節面の拘束性が低いインサートでは可動範囲が大きくなり、摩耗する面積が増大したと考えられた。一方、ガスプラズマ滅菌したインサートの試験では、前後移動と回旋運動を変位制御で行ったため、荷重制御に比べて摩耗する面積が小さかったと推測された。加えて、 γ 線滅菌したインサートでは軸荷重線を内側に 5 mm オフセットさせたことで、インサートの内側の摺動表面に応力が集中し、摩耗を増大させたと推測された。

膝シミュレータ - 試験後の未処理 CLPE インサートおよび PMPC 処理 CLPE インサートのスモールパンチ試験では、未処理 CLPE インサート、PMPC 処理インサートともに、表面から切り出した試験片の最大変位において、内側および外側摺動部と非摺動部との間に有意な差を認めた。膝シミュレータ - 試験によって受けた摺動が、材料の表面を疲労させ、材料の伸び特性を劣化させたと推測された。

PMPC 処理 CLPE インサートの最大荷重、最大変位および破断エネルギーは、未処理 CLPE インサートのそれらに比べて低い値を示した。

PMPC 処理は基材の機械特性に影響を与えないことが知られているため、差の原因は材料のばらつきや材料ロットの違いにあると考えられた。

E. 結論

本研究の結果、 γ 線滅菌およびガスプラズマ滅菌したインサートの両方で、PMPC 処理の摩耗抑制効果が確認された。CLPE インサートへの PMPC 処理は、滅菌の方法に関わらずその耐摩耗性を向上させる技術であり、早期の実用化が期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporosis Int* 24: 459-66, 2013.
- 2) Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai F, Taniguchi Y, Hirata M, Akiyama H, Chung UI, and Kawaguchi H: Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 1875-1880, 2013.
- 3) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, and Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* (in press)
- 4) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, Morimoto S, Umeyama T, Minami M, Sugimoto H, Nakamura S, Karita T, Kim J, Koyama Y, Ito H, Kawaguchi H, and Nakamura K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: One-year results of a prospective cohort study. *J Artif Organs* 16: 170-175, 2013.
- 5) Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013.
- 6) Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* (in press)
- 7) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, and Takatori Y: Grafting of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mech Behav Biomed* (in press)
- 8) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Hashimoto M, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S, Kawaguchi H: Long-term hip

simulator testing of the artificial hip joint bearing surface grafted with biocompatible phospholipid polymer.

J Orthop Res (in press)

- 9) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T: An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(5): 766-771, 2013.
- 10) Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T: Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 5(1): 10, 2013.

回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

2.学会発表

- 1) 川口浩：変形性関節症治療の現状と未来：国内外の治療ガイドラインと標的分子の探索. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 4.18-20, 2013.
- 2) 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 吉田英世, 石橋英明, 時村文秋, 山本精三, 中村耕三, 川口浩, 吉村典子：膝における関節裂隙狭小化および骨棘形成がQOLに与える影響. 第86回日本整形外科学会学術総会. 広島, 5.23-26, 2013.
- 3) 阿久根徹, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子：変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである：The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 大阪, 10.11-13, 2013.
- 4) 村木重之, 阿久根徹, 田中栄, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子：縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL障害への影響：The ROAD study -. 第15

