

- Speaker's Seminar. Daegu, Korea, 12.18, 2014.
- 26) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Oda H, Kim YT, Umeyama T, Ito H, Kawaguchi H, Kyomoto M, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S: Clinical outcomes of total hip replacement with PMPC-grafted highly cross-linked polyethylene. International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Japan. Osaka, Japan, 1.16, 2015.
- 27) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Tanaka S, Ishihara K: Reduction of in vivo oxidation induced by lipid absorption by phospholipid polymer grafting on orthopedic bearings. ORS 2015 Annual Meeting. Las Vegas, USA, 3.28-31, 2015.
- 28) Murakami T, Yarimitsu S, Nakashima K, Yamaguchi T, Sawae Y, Sakai N, Suzuki A: Superior Tribological Performance of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels for Artificial Cartilage. ORS 2015 Annual Meeting. Las Vegas, USA, 3.28-31, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

分担研究報告書

至適滅菌条件の評価

研究分担者 中村 耕三 (国立障害者リハビリテーションセンター 総長)
研究分担者 石原 一彦 (東京大学大学院工学系研究科 教授)
研究分担者 京本 政之 (京セラメディカル株式会社 課長)

研究要旨：インプラントの弛み、脱臼、感染は、人工股関節置換術における深刻な合併症である。インプラントの弛みを防ぐことを目的として、我々はこれまでポリエチレン (PE) 表面に、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を用いてグラフト重合処理する技術 (MPC 処理技術) を開発した。近年、PE 基材の内部に残留するフリーラジカルを起因として PE が酸化すること、それに伴って機械的特性が低下することが新たな課題として浮上してきた。この課題に対して、これまでに抗酸化剤であるビタミン E (VE) を PE に添加した VE 添加 PE (PE (VE)) 表面に MPC 処理技術を応用した MPC 処理架橋 PE (VE) (MPC-CLPE (VE)) を創出し、その処理条件を検討した。また、MPC-CLPE (VE) が長期にわたり高い抗酸化特性を示すことを明らかとした。本年度の研究では、MPC-CLPE (VE) に施す滅菌について検討した。ガンマ線滅菌および低温過酸化水素ガスプラズマ滅菌 (GP 滅菌) を施した MPC-CLPE (VE) の表面特性は、滅菌前のそれと同様であることがわかった。ガンマ線滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 内部に含まれる残留フリーラジカル濃度は、滅菌前および GP 滅菌を施した MPC-CLPE (VE) と比較して高い値であった。昨年度までの研究で、ガンマ線滅菌を施した MPC-CLPE (VE) も高い抗酸化特性を示すことが明らかにされており、ガンマ線滅菌および GP 滅菌は MPC-CLPE (VE) への滅菌方法として適当であると考えられた。

A. 研究目的

生体内に埋植する医療機器にとって、滅菌は重要な構成要素である。人工股関節に使用される超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) 材料

には、ガンマ線滅菌または低温過酸化水素ガスプラズマ滅菌 (GP 滅菌) が多く採用されている。ガンマ線滅菌は、高エネルギー線であるガンマ線を窒素などの不活性ガス雰

囲気で照射する方法である。これに対し、GP 滅菌は、減圧環境下で気化した過酸化水素分子に高周波放電することでプラズマを発生させ、過酸化水素水による殺菌効果の他、プラズマ発生時に副次的に発生する紫外線や過酸化水素のフリーラジカルなどの作用による複合的な効果によって滅菌する方法である。50℃以下の低温で実施できることや使用後のガスに有害性はないことから、近年、病院施設を中心に急速に普及している。

人工股関節置換術における課題の一つであるインプラントの弛みを防ぐ目的で、PE 材料にガンマ線などの高エネルギー線を照射する架橋処理が広く採用されている。しかし、照射に用いられている ^{60}Co を光源とするガンマ線の光子は PE の炭素に関連する結合の約5倍のエネルギーを持つため、PE の分子鎖は切断され、フリーラジカルを生じる。生成したフリーラジカルは、架橋反応もしくは酸化反応を引き起こす。酸化反応により安定化した場合、PE の分子鎖は切断されたままであるため、結果として機械的特性の低下をもたらし、インプラントの破損または異常摩耗の原因となる場合がある。近年、このフリーラジカルによって引き起こされる PE の酸化劣化を防ぐ目的で、抗酸化剤であるビタミン E (VE: α -トコフェロール) を PE に添加した新しい材料が加速的に研究開発されている。

一方、我々はこれまでに、人工股関節の摺動面材料に優れた耐摩耗特性を付与するために 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) を用いて表面処理した架橋 PE (MPC-CLPE) を開発した。MPC-CLPE 表面には、約 100~200 nm の厚さのポリ MPC (PMPC) 層がグラフト結合されている。この PMPC 層によって、水和潤滑表面が創出され、優れた耐摩耗性を示すことが明らかとなっている。また、MPC 処理は、表層のみを修飾する技術であり、CLPE 基材の性質には影響を与えないことも明らかになっている。

昨年度までの研究で、耐摩耗特性と抗酸化特性を併せ持つ新しい人工股関節摺動面材料の至適材料種(レジン)、架橋条件および MPC 処理条件を検討した。本年度は、昨年度までに検討した条件で作製した MPC 処理 VE 添加 CLPE (MPC-CLPE (VE)) の臨床上での使用を想定し、至適滅菌条件を検討した。

B. 研究方法

本研究では、MPC-CLPE (VE) への至適滅菌条件を検討するため、未滅菌、ガンマ線滅菌および GP 滅菌を施した MPC-CLPE (VE) を作製し、その表面特性および物理的特性を評価した。試験の流れを図 1 に示す。

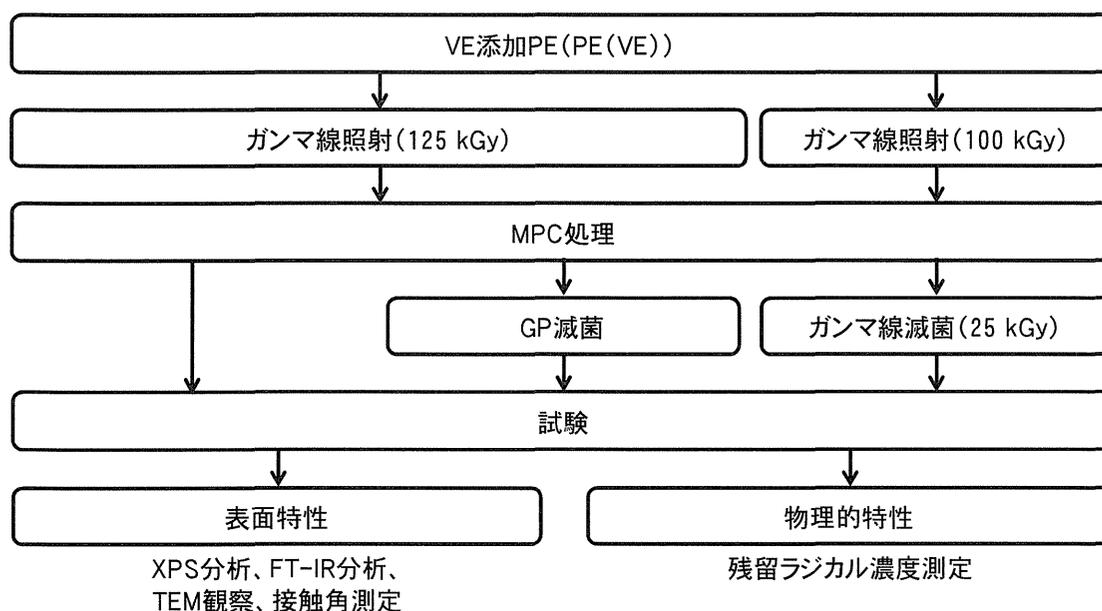


図1 試験の流れ図

1. 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の作製

① CLPE (VE) の作製

PE (GUR1020 レジン) に 0.1 wt% の VE を添加し、圧縮シート成型により PE (VE) 材を作製した。100 kGy または 125 kGy のガンマ線照射および 120°C の熱処理を施し、CLPE

(VE) を得た。徐冷後、機械加工により各種評価用試験片を作製した。

② MPC 処理

①項により作製した CLPE (VE) 試験片に MPC 処理を施した。CLPE (VE) 試験片を 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、0.5 mol/L の MPC 水溶液を調製した。ベンゾフェノン

を表面にコーティングした CLPE

(VE) 試験片を、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°C になるよう調整した。重合後、CLPE (VE) 試験片を超純水およびエタノールにて十分に洗浄し、MPC-CLPE (VE) 試験片を得た。

③ 滅菌処理

②項により作製した MPC-CLPE (VE) 試験片に各種滅菌を施した。100 kGy のガンマ線照射により得た CLPE (VE) に対して MPC 処理を施した試験片には、窒素雰囲気下で 25 kGy のガンマ線照射によるガンマ線滅菌を行った。125 kGy のガンマ線照射により得た CLPE (VE) に対して MPC 処理を施した試験片に

は、GP 滅菌を行った。対照として、125 kGy のガンマ線照射により得た CLPE (VE) に MPC 処理を施し、滅菌を行わなかった試験片を未滅菌群として準備した。

2. 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の特性評価

① 表面特性評価

1) XPS 分析

種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 試験片の表面元素状態について、X 線光電子分光 (XPS) 分析を行った。KRATOS ANALYTICAL 社製 XPS 分析装置 AXIS-HSi165 型を用い、X 線源を Mg-K α 線、印加電圧を 15 kV、光電子の放出角度を 90° とした。

2) FT-IR 分析

種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 試験片の表面官能基振動について、フーリエ変換赤外分光 (FT-IR) 分析を行った。日本分光株式会社製 FT-IR 装置 FT/IR-6300 type A を用い、ATR 法により FT-IR を行った。分解能は 4 cm⁻¹、積算回数は 64 回とした。得られたスペクトルから MPC に由来するリン酸基を定量することで、MPC-CLPE (VE) 試験片表面に結合している MPC ユニット量を相対的に評価した。その相対量をリン酸指数として定義し、以下の式により算出した。

リン酸指数 = 1080 cm⁻¹ ピーク強度

/ 1460 cm⁻¹ ピーク強度… (1)

3) 水による静的接触角の測定

種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 試験片表面の静的な濡れ性 (水による静的接触角) 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。水による静的接触角は ISO 15989 規格に準拠し、液滴量 1 μ L の純水を滴下後、60 秒時点において測定した。

4) TEM 観察

種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 試験片表面に形成した PMPC 層について、透過電子顕微鏡 (TEM) を用いて断面観察した。試験体をエポキシ樹脂に包埋し、四塩化ルテニウム染色後超薄切片を切り出した。日本電子製 JEM-1010 型を用い、加速電圧を 100 kV として、得られた超薄切片の TEM 観察を行った。

② 物理的特性評価

1) 残留ラジカル濃度測定

種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 試験片に含まれる残留ラジカル濃度について日本電子製電子スピン共鳴装置 JES-FA300 を用いて測定した。共鳴周波数を 9.056 THz、マイクロ波パワーを 0.1 mW、掃引時間を 2 分、掃引幅を 15 mT とした。標準試料として、 1×10^{-5} mol/L の 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidi

nol-1-oxyl溶液を用いた。

C. 研究結果

① 表面特性評価

1) XPS 分析

いずれの滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の XPS スペクトル (C_{1s} , O_{1s} , N_{1s} , P_{2p} 軌道) にも、明確な違いはみられなかった。図 2 に、種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面におけるリン原子濃度を示す。試験片表面のリン原子濃度に、滅菌種による有意な差はみられなかった。いずれの値も約 5.2 atom%を示し、MPC の理論値である 5.3 atom%に近い値を示した。

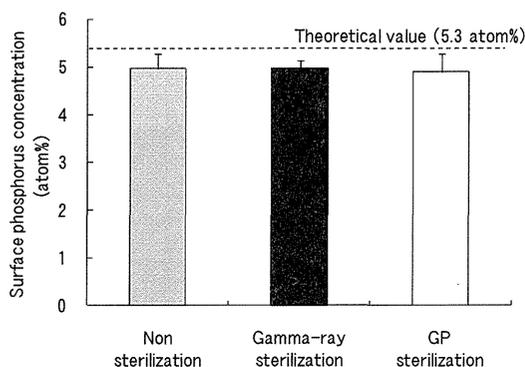


図 2 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の表面リン原子濃度

2) FT-IR 分析

図 3 に、種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の (a) FT-IR スペクトルおよび (b) リン酸指数を示す。いずれの滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の FT-IR スペクトルにも 1720 cm^{-1} 付近に MPC のカルボニル基由来のピーク、 1240 、

1080 、および 970 cm^{-1} 付近に MPC のリン酸基に由来するピークが検出された。また、(1) 式により計算されたリン酸指数はいずれの群においても約 1.2 であり、滅菌方法の違いによる有意な差は認められなかった。

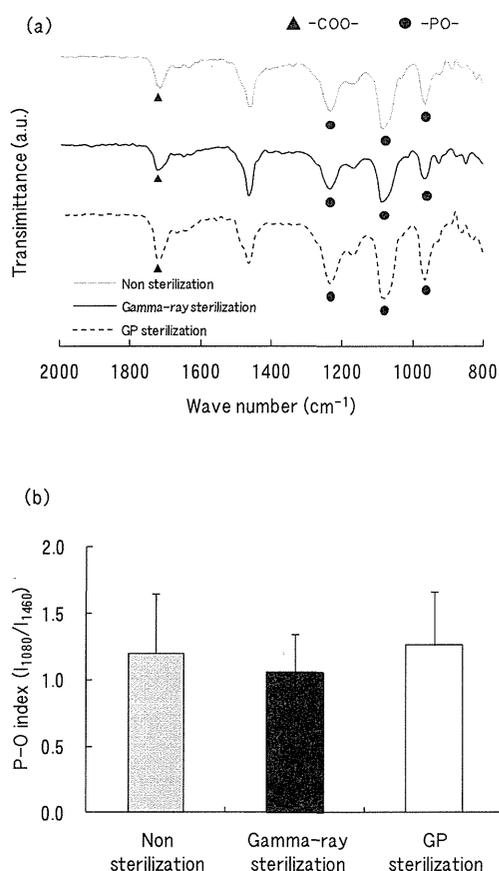


図 3 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の (a) FT-IR スペクトルおよび (b) リン酸指数

3) 水による静的接触角の測定

図 4 に、種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の水による静的接触角を示す。未滅菌群の接触角は、約 35° であり、高い濡れ性を示

した。ガンマ線滅菌および GP 滅菌を施すと、その接触角は有意に低下した。特に、GP 滅菌群は、ガンマ線滅菌群と比較しても有意に低い接触角を示し、その値は約 15° と、極めて高い濡れ性を示した。

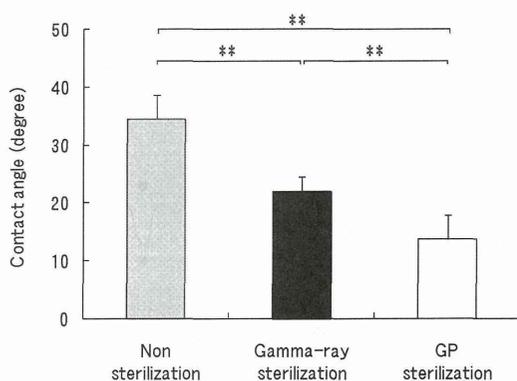


図 4 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) 表面の水による静的接触角 (**: $p < 0.01$, Tukey-Kramer 法)

4) TEM 観察

図 5 に、種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の断面 TEM 像を示す。いずれの滅菌を施した試験片においても、CLPE (VE) の表面に約 $100 \sim 150 \text{ nm}$ の均一な PMPC 層の形成が観察された。PMPC 層、CLPE (VE) 基材および PMPC 層と CLPE (VE) の界面に、滅菌による変化は認められなかった。

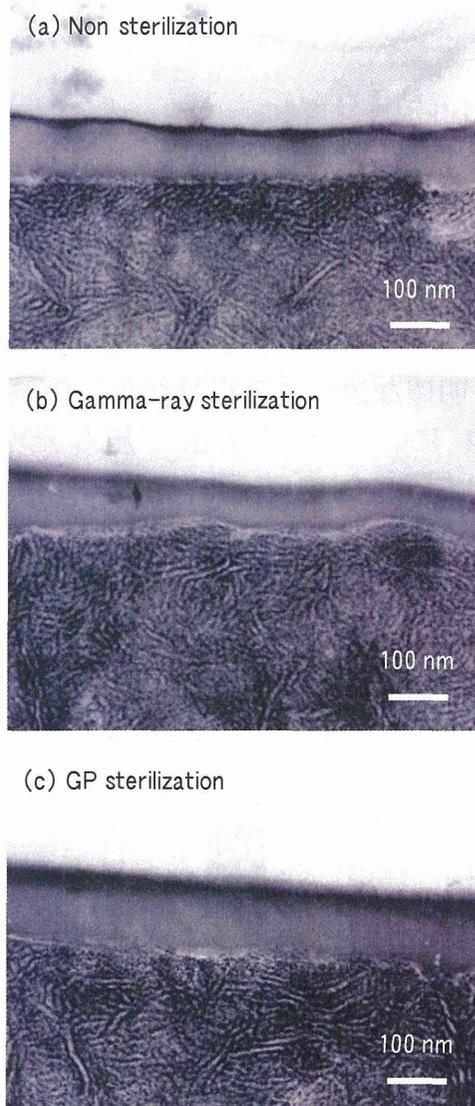


図 5 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の断面 TEM 像

② 物理的特性評価

1) 残留フリーラジカル濃度測定

図 6 に、種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の (a) ESR スペクトルおよび (b) 残留するフリーラジカル濃度を示す。未滅菌群および GP 滅菌群には、アルコキシラジカル、ペロキシラジカル、ポリエニルラジカルが残留することがわか

った。一方、ガンマ線滅菌群には、アリルラジカル、アルキルラジカルが主に残留することがわかった。また、ガンマ線滅菌群の残留フリーラジカル濃度は、未滅菌群や GP 滅菌群のそれらと比較して約 100 倍の高い値を示した。未滅菌群と GP 滅菌群との間に、有意な差は認められなかった。

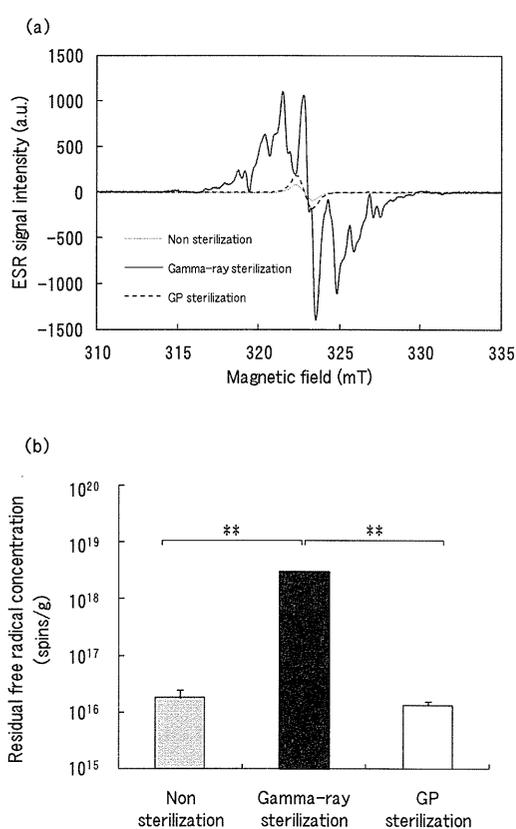


図 6 種々の滅菌を施した MPC-CLPE (VE) の (a) ESR スペクトルおよび (b) 残留フリーラジカル濃度 (**: $p < 0.01$, Tukey-Kramer 法)

D. 考察

本研究では、昨年度までに検討した条件で作製した MPC-CLPE

(VE) に対する至適な滅菌条件を検討した。

MPC-CLPE (VE) 表面に存在する PMPC 層は、ガンマ線滅菌および GP 滅菌の滅菌処理中に、ガンマ線、プラズマ、紫外線といったエネルギー負荷に暴露されたが、今回実施した XPS 分析および FT-IR 分析により検出される化学的な構造の変化はなかった。いずれの MPC-CLPE (VE) 表面のリン原子濃度も MPC の理論値である 5.3 atom% に近い値であり、また、TEM 観察でも均一な PMPC 層が観察されていることから、いずれの滅菌後も PMPC 層の被覆性は維持されたままと考えられた。

また、PE に残留するフリーラジカル濃度測定では、ガンマ線滅菌群は、未滅菌群や GP 滅菌群と比較して高い残留フリーラジカル濃度を示すことが明らかとなった。ガンマ線滅菌では、透過性の高いガンマ線の照射によって基材内部の PE 分子に励起や電離が起こりラジカルを生じる一方で、GP 滅菌で発生するヒドロキシラジカル、ヒドロペルオキシラジカルは滅菌後すぐに消失し、また、活性化した過酸化水素、紫外線は PE 表面にのみ作用するという機序の違いによるものと考えられた。しかし、昨年度までの研究でガンマ線滅菌を施した MPC-CLPE (VE) は、抗酸化剤である VE の効果により長期抗酸化性を示すことが明らかとなっている。し

たがって、検出された残留フリーラジカル濃度では長期的な抗酸化特性に影響を与えないと考えられた。

E. 結論

本研究では、MPC-CLPE (VE) に対する至適な滅菌条件を検討した。

ガンマ線滅菌および GP 滅菌のいずれを施した場合も、MPC-CLPE (VE) の表面特性は滅菌前と同様に維持されたままであった。ガンマ線滅菌によって、CLPE (VE) 中の残留フリーラジカル濃度は増加することが分かったが、昨年度までの研究で VE 添加の効果により、長期的な抗酸化特性に影響は与えないと考えられた。したがって、MPC-CLPE (VE) へはガンマ線滅菌および GP 滅菌のいずれも採用可能であると結論づけることができた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Takatori Y: Grafting of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mechan Behav Biomed Mater* 31: 100-106, 2014.
- 2) 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* 32(3): 369-376, 2014.
- 3) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. *Biomaterials* 35(25): 6677-6686, 2014.
- 4) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Hashimoto M, Takatori Y, Ishihara K: Effect of UV-irradiation intensity on graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on orthopedic bearing substrate. *J Biomed Mater Res A* 102(9): 3012-3023, 2014.
- 5) Takatori Y, Moro T, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim YT, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Kawaguchi H, Tanaka S: Clinical and radiographic outcomes of total hip replacement with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liners:

- Three-year results of a prospective consecutive series. *Mod Rheumatol* 25(2): 286-291, 2015.
- 6) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Multidirectional wear and impact-to-wear tests of phospholipid-polymer-grafted and vitamin E-blended crosslinked polyethylene: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 473(3): 942-951, 2015.
 - 7) Ishihara K, Kitagawa T, Inoue Y: Initial cell adhesion on well-defined surface by polymer brush layers with varying chemical structures. *ACS Biomater Sci Engineer* 1(2): 103-109, 2015.
 - 8) Sakata S, Inoue Y, Ishihara K: Molecular interaction forces generated during the protein adsorption to well-defined polymer brush surfaces. *Langmuir* 31(10): DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b00351, 2015.
 - 9) Goda T, Ishihara K, Miyahara Y: A critical update on 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer science. *J Appl Polym Sci* 132(16): DOI: 10.1002/app. 41766, 2015.
 - 10) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Kawaguchi H, Hashimoto M, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S: Wear resistance of the biocompatible phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner against larger femoral head. *J Orthop Res* (in press).
 - 11) Yarimitsu S, Moro T, Kyomoto M, Watanabe K, Tanaka S, Ishihara K, Murakami T: Influences of dehydration and rehydration on the lubrication properties of phospholipid polymer grafted cross-linked polyethylene. *Proc Inst Mech Eng H* (in press).
 - 12) Watanabe K, Kyomoto M, Saiga K, Taketomi S, Kadono Y, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K, Moro T: Effects of surface modification and bulk geometry on the biotribological behavior of cross-linked polyethylene: Wear testing and finite element analysis. *Biomed Res Int* (in press).
 - 13) Kyomoto M, Shobuike T, Moro T, Yamane S, Takatori Y, Tanaka S, Miyamoto H, Ishihara K: Prevention of bacterial adherence and biofilm formation on a vitamin E-blended, cross-linked polyethylene surface with a poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) layer. *Acta Biomaterialia* (in contribution).
 - 14) Yamane S, Kyomoto M, Moro T, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Effects of extra-irradiation on

surface and bulk properties of PMPC-grafted cross-linked polyethylene. *J Biomed Mater Res A* (in contribution).

2.学会発表

① 国内学会

- 1) 石原一彦: 細胞工学を拓くポリマーソフトマテリアル. 高分子同友会講演会. 東京, 9.9, 2014.
- 2) 石原一彦: 生体親和性ポリマーマテリアルの創出と医療デバイスへの実装. バイオインダストリー協会「未来へのバイオ技術」講演会. 東京, 9.10, 2014.

② 国際学会

- 1) Ishihara K, Inoue Y: Bioinspired fabrication of artificial cell membrane with phospholipid polymer and biomolecules for nanomedicine molecular science. The 2nd Japan-China Symposium on Nanomedicine. Hiroshima, Japan, 5.16-17, 2014.
- 2) Ishihara K: Design of biocompatible polymeric materials inspired from cell membrane surface and their application for medical devices. National Cheng Kung University Seminar. Tainan, Taiwan, 5.18-20, 2014.
- 3) Ishihara K, Oda H: Functionalization of extremely biocompatible phospholipid polymers. 2014 Gordon Research

Conference on Bioinspired Materials. Newry, USA, 6.22-28, 2014.

- 4) Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim J, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S: Clinical results of PMPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.
- 5) Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Ishihara K, Kamogawa M, Kyomoto M, Hashimoto M, Oshima H, Tanaka S: Effect of larger femoral head on the wear-resistance of the biocompatible PMPC-grafted highly cross-linked polyethylene liner. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.
- 6) Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Bio-inspired technologies with PMPC-grafting and vitamin E-blending make life-long durability of orthopedic bearings. 2014 International Congress for Joint Reconstruction (ICJR) Pan Pacific Congress. Kona, USA, 7.16-19, 2014.

- 7) Yarimitsu S, Moro T, Kyomoto M, Oshima H, Tanaka S, Ishihara K, Murakami T: Influence of rehydration on lubrication property of phospholipid polymer grafted cross-linked polyethylene. The 15th International Union of Materials Research Societies (IUMRS)-International Conference in Asia (IUMRS-ICA) 2014. Fukuoka, Japan, 8.24-30, 2014.
- 8) Ishihara K: Bioinspired polymer for biomedical application. Massachusetts General Hospital and The University of Tokyo Joint Symposium 2014. Boston, USA, 9.22-24, 2014.
- 9) Ishihara K: Nanomedicine molecular science using phospholipid polymer biomaterials. JSPA A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine. Tokyo, Japan, 10.8-9, 2014.
- 10) Ishihara K: Nanomedicine Molecular Science based on the Phospholipid Polymer Biomaterials. International Polymer Conference (IPC) 2014. Tokyo, Japan, 12.2-5, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

分担研究報告書

衝撃摩耗試験による耐摩耗特性の評価

研究分担者 田中 栄 (東京大学医学部附属病院 教授)
研究分担者 村上 輝夫 (九州大学バイオメカニクス研究センター 特命教授)
研究分担者 山根 史帆里 (京セラメディカル株式会社 研究員)

研究要旨：ポリエチレン (PE) ライナーの摩耗や酸化劣化は、人工股関節置換術の臨床成績を左右する問題である。この問題を解決するため、我々は抗酸化作用を有するビタミンE 添加架橋 PE (CLPE (VE)) の表面に、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) をグラフト重合 (MPC 処理) した MPC 処理 CLPE (VE) を開発した。本研究では、MPC 処理 CLPE (VE) ディスクに対して、衝撃と摺動運動が繰り返される過酷な条件での摩耗試験を実施した。MPC 処理により衝撃-摩耗試験における CLPE (VE) 基材の摩耗が抑制されることが明らかとなった。厚さ 6 mm のディスクの摺動面の体積摩耗量と背面の変形量は、厚さ 3 mm のディスクのそれらに比べて、少なかった。また、全ての群のディスクにおいて、衝撃-摺動運動による内部クラックの発生を認めなかった。MPC 処理 CLPE (VE) は、優れた耐衝撃-摩耗特性を有する材料であり、人工股関節の長寿命化をさらに向上させることが期待できる。

A. 研究目的

人工股関節のポリエチレン (PE) ライナーの摩耗抑制は、人工股関節置換術 (THA) の長寿命化において重要な課題である。ライナーから発生した PE 摩耗粉は、インプラント周囲の骨溶解を誘発し、結果として人工関節の弛みを引き起こす。PE 摩耗粉を抑制し、人工股関節の寿命を長期化するために、我々はこれま

で、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) を、人工股関節の摺動面にグラフト重合 (MPC 処理) した架橋 PE (CLPE) 製ライナーを開発した。このライナーは、7000 万サイクルという長期間の股関節シミュレーター試験において劇的な摩耗抑制効果を発揮し、

2011年の実用化から今日に至るまで良好な臨床成績を残している。

一方、人工股関節の寿命を決定する因子は摩耗だけではない。例えば、CLPE ライナーの酸化劣化は、ライナーの破損や異常摩耗をもたらすと懸念されている。酸化劣化の原因として、ガンマ線や電子線による架橋または滅菌処理が、PE の分子構造中にフリーラジカルを発生させ、PE に酸化の連鎖反応を引き起こすことが知られている。酸化劣化を防止するため、近年、抗酸化剤であるビタミン E (VE) を添加した CLPE (CLPE (VE)) が臨床使用され始めた。

また、THA 後の脱臼は、再置換術に至る最多の原因の一つであり、そのほとんどは、大腿骨ステムのネックと、寛骨臼ライナーとの干渉によって引き起こされる。このステムネックとライナーの衝突は、大径の骨頭を用いることで回避される。しかし、寛骨臼のサイズは一定であるため、大径骨頭の使用は、薄いライナーの仕様を要求する。セパレーションなどによる繰り返される衝突動作を伴う体内での過酷な環境において、薄いライナーを使用することは、摩耗や疲労破壊などの不具合を発生させる危険性を増大させる。

今回、我々は抗酸化作用を有する CLPE (VE) の表面に、MPC 処理を施した MPC 処理 CLPE (VE) を開発した。この材料は MPC 処理層の持つ優れた耐摩耗特性と CLPE (VE) の持つ長期の抗酸化性を同時に発現する材料と

して設計され、人工股関節の耐用年数をさらに長期化させると期待される。

昨年度は、厚さ 3 mm の MPC 処理 CLPE (VE) ディスクに対して、衝撃-摺動という過酷な試験環境での摩耗試験を実施し、MPC 処理 CLPE (VE) の耐摩耗特性および耐疲労破壊特性を評価した。今年度は、引き続き厚さ 6 mm のディスクを用いた評価を行った。

B. 研究方法

1. ディスク型試験片の作製

① 試験片の切り出し

0.1 wt% の VE を添加した GUR1020E レジンの PE 棒材に対して、不活性雰囲気にて 100 kGy のガンマ線を照射した後、120°C でアニーリング処理を行った。機械加工にて厚さ 6 mm の CLPE (VE) ディスク型試験片を切り出し、未処理 CLPE (VE) 試験片とした。

② 試験片の MPC 処理

①で得た試験片をベンゾフェノン (BP) 含有アセトン溶液に浸漬することで、CLPE (VE) 表面に BP をコーティングした。得られた試験片を 0.5 mol/L の MPC モノマー溶液に浸漬し、強度 5 mW/cm² の紫外線を 90 分間照射し、MPC 処理 CLPE (VE) 試験片とした。

③ 試験片の滅菌

①、②項で準備された試験片はい

ずれも、不活性雰囲気にて 25 kGy のガンマ線にて滅菌された。

2. 衝撃-摩耗試験

ASTM F732-00 の規格を参考に、ピンオンディスク型試験機を用いて、ディスクに対してピンを衝突させてから摺動させる衝撃-摩耗試験を行った。試験条件は、最大荷重 150 N、摺動距離 10 mm、摺動速度 10 mm/sec とし、27%ウシ血清溶液中で 200 万サイクルまで繰り返し試験した。対向するピンには、人工股関節の骨頭に用いられるコバルトクロム (Co-Cr) 合金を用いた。ディスク背面の変形を評価するため、ディスク背面と接するチタン合金治具には、スクリーホールを模擬した穴を設けた (図 1)。

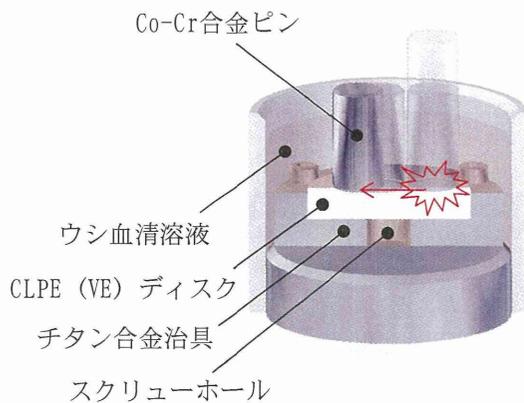


図 1 衝撃-摩耗試験

3. ディスクの評価

① 重量摩耗

ASTM F732-00 の規格が定める間隔 (5 万、20 万、50 万、100 万および 200 万サイクル終了時) で、試験片の洗浄および重量測定を行った。

衝撃-摩耗試験と並行して、同じ材料のディスクの浸漬試験を行い、衝撃-摩耗試験のディスク試験片の重量変化から浸漬試験中の吸水量を差し引くことで、摩耗量を算出した。

② マイクロスコープ観察

デジタルマイクロスコープ (キーエンス製 VHX-200) を用いて、①と同じ間隔で、摺動面の衝撃部および背面のスクリーホール辺縁部の観察を行った。

③ 表面性状測定

200 万サイクル終了後、非接触式超精密表面性状測定機 (Taylor hobson 製 Talysurf CCI Lite) を用いて、ディスクの摺動表面および背面の形状測定を行い、摺動面の体積摩耗量と背面の変形量を測定した。

④ レーザー顕微鏡観察

走査型共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス製 OLS1200) を用いて、ディスク表面の衝撃部および背面の孔部の観察を行った。

⑤ マイクロ CT 撮影

マイクロコンピュータ断層撮影 (CT) 装置 (島津製作所製 InspeXio) を用いて、ディスクの断面の観察を行った。

C. 研究結果

① 重量摩耗

衝撃-摩耗試験中の重量摩耗量の

推移を図 2 に示す。200 万サイクル終了後の厚さ 6 mm のディスクの重量摩耗量は、未処理群で -0.09 ± 0.12 mg、MPC 処理群で -0.17 ± 0.02 mg であり、両群ともに負の値を示した。MPC 処理群の方が未処理群よりも重量摩耗量が小さい傾向が見られたが、有意な差ではなかった。200 万サイクル終了後の摩耗量は、未処理群、MPC 処理群ともに、厚さ 3 mm のディスクに比べて、厚さ 6 mm のディスクの方が大きい値を示した。

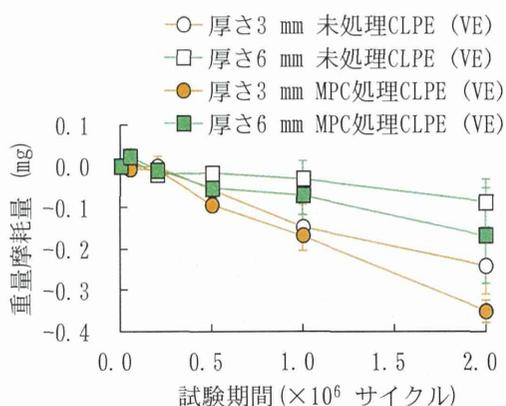


図 2 ディスクの重量摩耗量

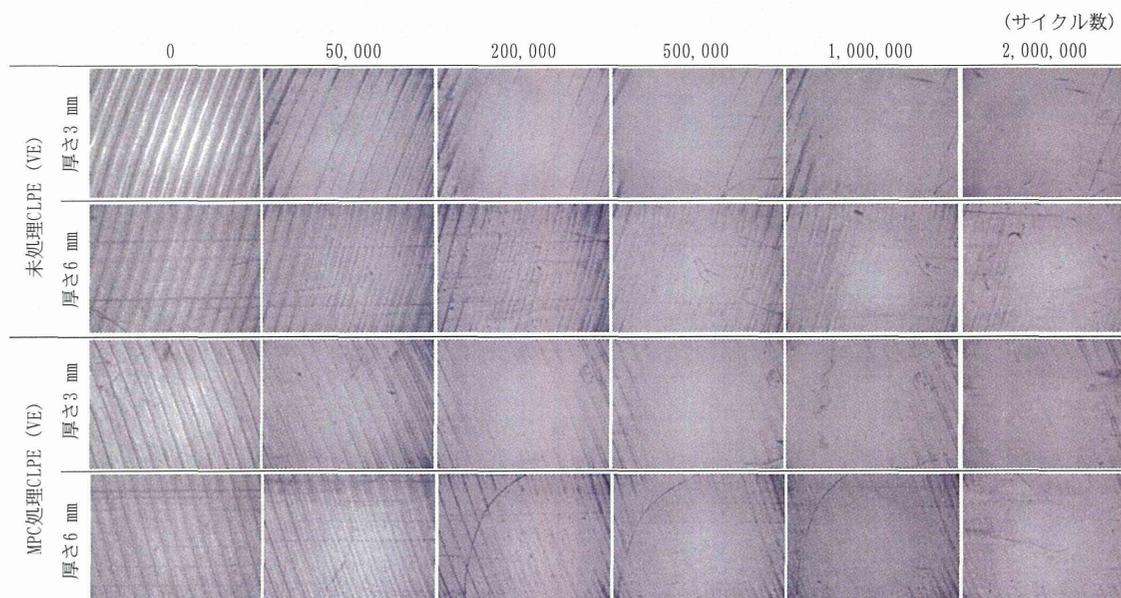


図 3 ディスク摺動面の衝撃部のマイクロ스코ープ像

② マイクロSCOPE 観察

ディディスク摺動面の衝撃部のマイクロSCOPE 像を図 3 に示す。すべての群において、サイクル数の増加とともに、ツールマークの消失が認められた。各群の間に明らかな違いは認められなかった。ディスク背面のホール接触部のマイクロSCOPE 像を図 4 に示す。未処理群、MPC 処理群ともに、スクリーホール辺縁に沿った円状痕の発生し、サイクル数の増加とともにより明瞭になった。円状痕は、厚さ 6 mm のディスクに比べて、厚さ 3 mm のディスクの方が明瞭であった。

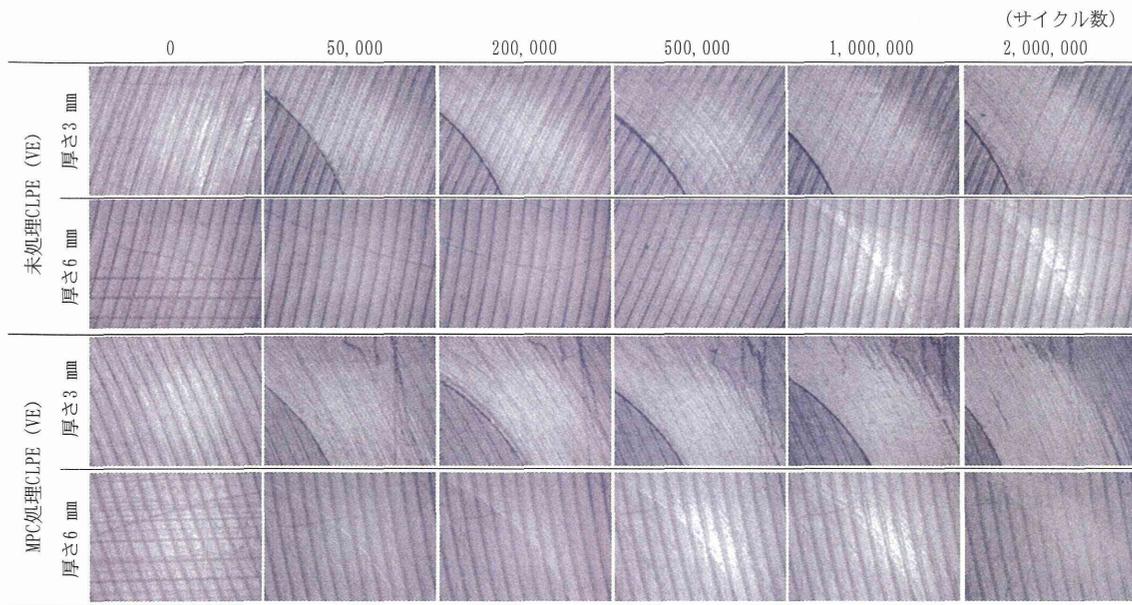


図4 ディスク背面のマイクロスコープ像

③ 表面性状測定

表面性状計測機を用いて測定した試験後のディスクの体積摩耗量を図5に示す。体積摩耗量は、未処理群、MPC処理群ともに、厚さ3 mmのディスクに比べて、厚さ6 mmのディスクの方が有意に少なかった。未処理群とMPC処理群との間に有意な差は認められなかった。

表面性状計測機を用いて測定した試験後のディスクの背面の変形量を図6に示す。背面の変形量は、摺動面の体積摩耗量と同様に、未処理群、MPC処理群ともに、厚さ3 mmのディスクに比べて、厚さ6 mmのディスクの方が有意に小さかった。未処理群とMPC処理群の間に有意な差は認められなかった。

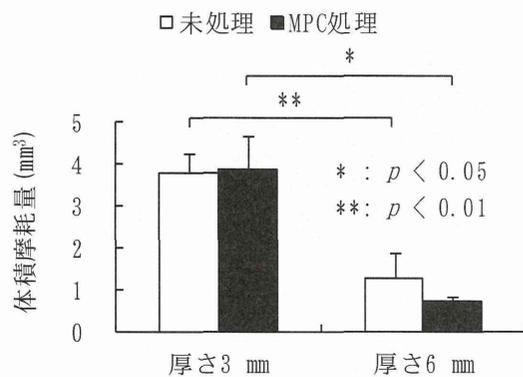


図5 摺動面の体積摩耗量

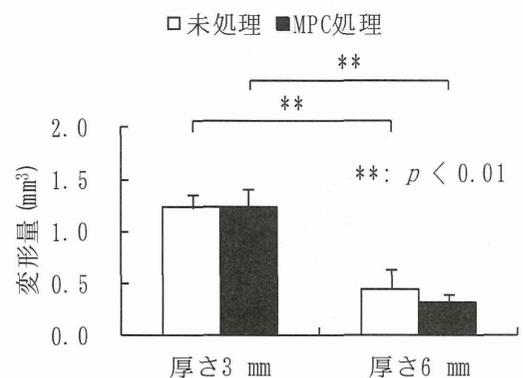


図6 背面の変形量

表面性状計測機を用いて測定したディスク摺動面の代表図を図7に示す。全ての群において、衝撃部と摺動部に凹みが観察された。衝撃部と摺動部における凹みは、厚さ3mmのディスクに比べ、厚さ6mmのディスクの方が浅い傾向がみられた。

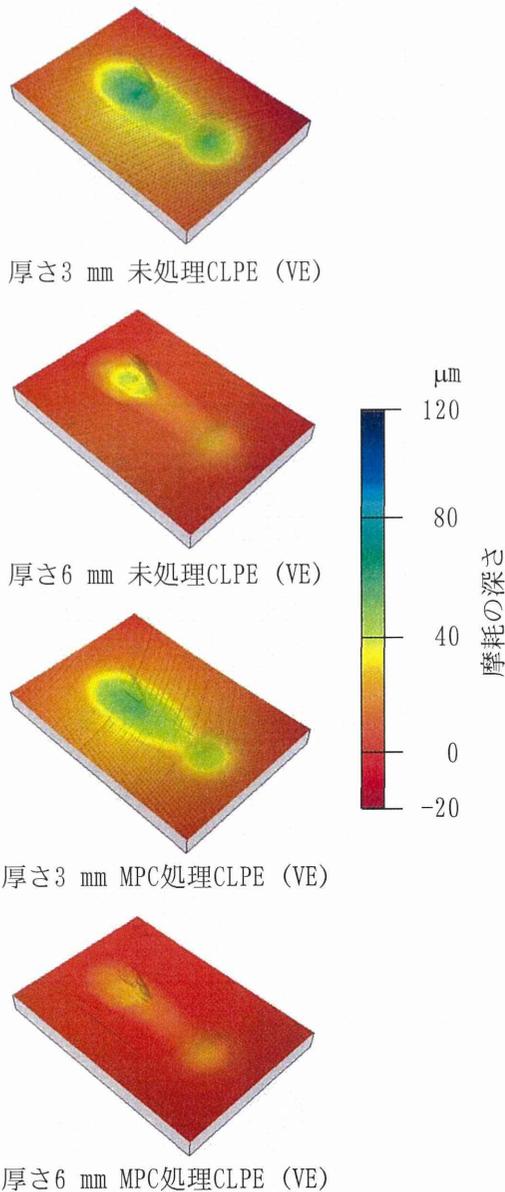


図7 ディスク摺動面の表面性状

表面性状計測機を用いて測定したディスクの背面の代表図を図8に示す。全ての群において、スクリーホール縁に沿った円状痕の発生が認められた。円状痕における変形は、厚さ3mmのディスクに比べて、厚さ6mmのディスクの方が少ない傾向がみられた。

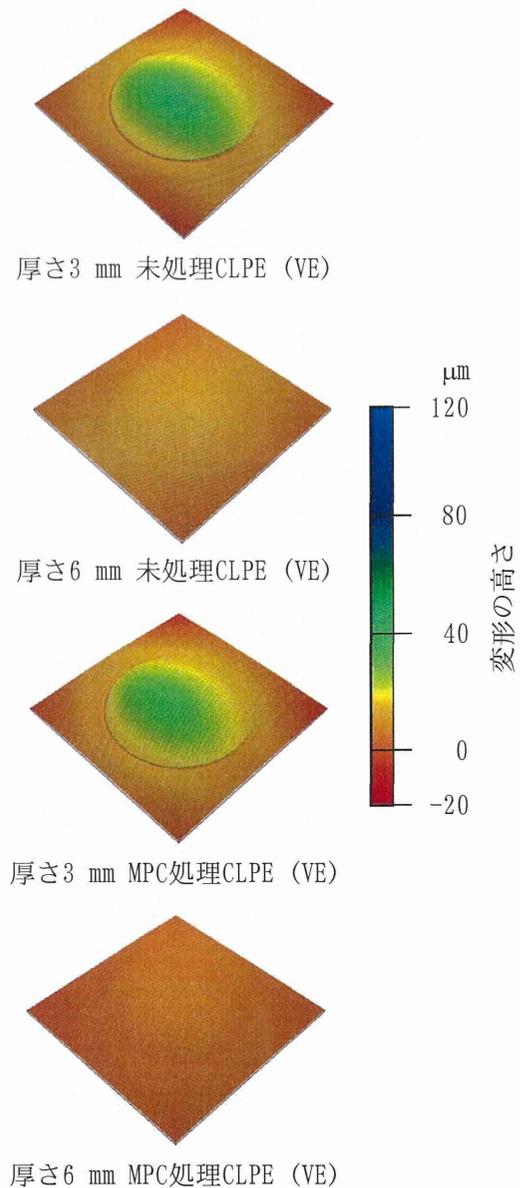
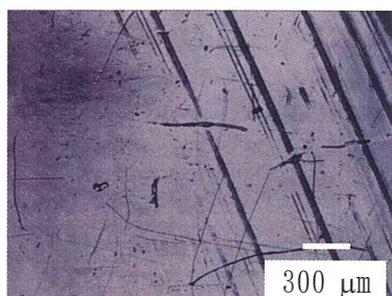


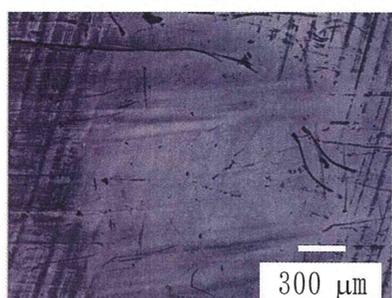
図8 ディスク背面の表面性状

④ レーザー顕微鏡観察

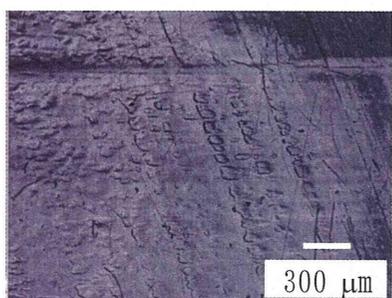
ディスク摺動面の衝撃部のレーザー顕微鏡像を図9に示す。



厚さ3 mm 未処理CLPE (VE)



厚さ6 mm 未処理CLPE (VE)



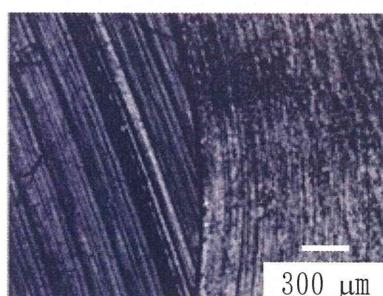
厚さ3 mm MPC処理CLPE (VE)



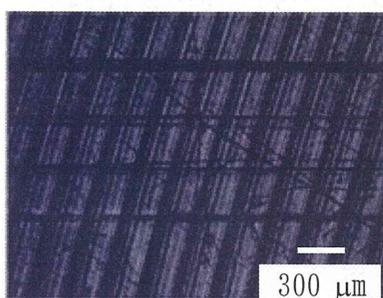
厚さ6 mm MPC処理CLPE (VE)

図9 衝撃部のレーザー顕微鏡像

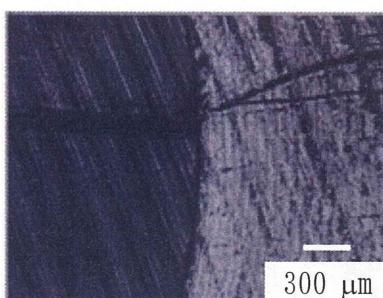
ディスク背面の円状痕のレーザー顕微鏡像を図10に示す。



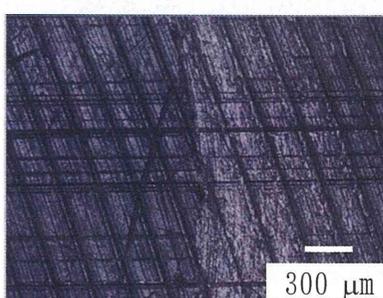
厚さ3 mm 未処理CLPE (VE)



厚さ6 mm 未処理CLPE (VE)



厚さ3 mm MPC処理CLPE (VE)



厚さ6 mm MPC処理CLPE (VE)

図10 円状痕のレーザー顕微鏡像

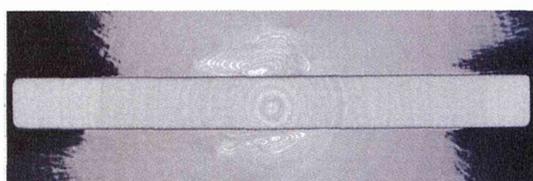
全ての群のディスク衝撃部において、ツールマークの消失が観察された。また、全ての群においてスクリーホール辺縁部と接するディスク背面部に円状痕の発生を認められた。円状痕は、厚さ 6 mm のディスクに比べて、厚さ 3 mm のディスクの方が明瞭であった。

⑤ マイクロ CT 撮影

マイクロ CT による試験後のディスクの断面イメージを図 11 に示す。全ての群において内部クラックの発生を認めなかった。



厚さ 3 mm 未処理CLPE (VE)



厚さ 6 mm 未処理CLPE (VE)



厚さ 3 mm MPC処理CLPE (VE)



厚さ 6 mm MPC処理CLPE (VE)

図 11 ディスクの断面のマイクロ CT イメージ

D. 考察

厚さ 3 mm のディスクと同様に、厚さ 6 mm のディスクにおいても MPC 処理による摩耗抑制効果が確認された。200 万サイクル終了後のディスクの重量摩耗量は、全ての群において負の値を示した。浸漬試験により吸水による重量増加を補正したが、静的な条件での浸漬試験では、衝撃-摺動という動的な環境によって増大した吸水量を完全に補正できなかったためと考えられた。しかしながら、全ての群は同じ条件で試験、吸水補正を行ったため、群間の比較による評価を行うことは妥当であると考えられた。

試験後のディスクの体積摩耗量は、未処理群、MPC 処理群ともに、厚さ 3 mm のディスクに比べて、厚さ 6 mm のディスクの方が有意に少なかった。荷重を負荷した際にかかるディスクの内部応力は、ディスクが厚いほど小さくなることが知られている。したがって、ディスクの摺動部において、厚さ 6 mm のディスクの方が、厚さ 3 mm のディスクよりも内部応力が小さかったため、クリープ変形量が少なかったと考えられた。

未処理群と MPC 処理群の体積摩耗量に有意な差は認められなかった。また、全ての群のディスク摺動面において、サイクル数の増加とともに、衝撃部でのツールマークの消失が進行した。繰り返しの衝突動作により、ツールマークの凸部が潰れたた