

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01316

研究課題名(和文) 抗酸化剤添加が人工関節ポリエチレンの分子構造と力学特性に与える影響の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the effects of antioxidant incorporation on molecular structure and mechanical properties in polyethylene hip joint prostheses

研究代表者

正岡 利紀 (MASAOKA, Toshinori)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：70256270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ビタミンE (Vit-E) は、人工股関節用高度架橋ポリエチレン (XLPE) の強力な抗酸化剤である。本研究では、XLPE寛骨臼ライナーにおけるVit-Eの力学的役割を分子スケールで解明することを試みた。Vit-E非混合および混合型ライナーの比較から、架橋構造下であってもVit-Eが存在すれば、ポリエチレン分子鎖の流動性が促進され、摺動面の異方性が有意に高まることが示された。抗酸化Vit-E混合に伴う上記の側面から、ひずみ軟化現象によるマイクロメカニカル摩耗を増加させる可能性が示唆された。しかしながら、分子の動きをより厳密に制御することで耐摩耗性をさらに向上することができると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Vitamin E (Vit-E) is a powerful antioxidant for highly cross-linked polyethylene (XLPE) used in total hip arthroplasty. However, the effects of Vit-E incorporation on mechanical behavior of XLPE remain to be fully elucidated. In this study, we attempted to explore mechanical role of Vit-E in XLPE acetabular liners on the molecular scale. The comparisons between Vit-E free/blended liners indicated that the presence of Vit-E might promote polyethylene chain mobility in the cross-linked structure, resulting in the significant surface anisotropy. Such aspects of antioxidant Vit-E blending would imply the possibility of the increased micromechanical wear through the strain-softening phenomena. Nevertheless, wear resistance could be further improved by the more rigid control of molecular movements.

研究分野：整形外科

キーワード：人工股関節 高度架橋ポリエチレン ビタミンE 微細構造 力学特性

## 1. 研究開始当初の背景

本邦における人工股関節置換術( total hip arthroplasty: THA )の約 85%では、関節摺動部で超高分子量ポリエチレン(ultra-high molecular weight polyethylene: UHMWPE)が採用されている。このことから、THA の術後成績は UHMWPE 寛骨臼ライナーの性能に大きく左右されるといっても過言ではない。UHMWPE ライナーの問題点として、摩耗粉発生に伴う人工関節周囲の骨溶解およびそれに伴う骨 - インプラント間の固着の弛みが挙げられる。THA 再置換要因の約 55%がこの無菌性弛みによるものであり、UHMWPE ライナーの摩耗量低減が良好な長期術後成績を獲得する上での最重要課題であると考えられる。

UHMWPE の摩耗を促進させる要因の一つとして、体内での酸化劣化が指摘されてきた。これを受けて 1990 年代より体内酸化防止対策として、放射線架橋後の熱処理法(アニール法、リメルト法)を採用した第 1 世代高度架橋ポリエチレン( highly crosslinked UHMWPE: XLPE )が開発された。これら熱処理法により XLPE 構造内に残存するフリーラジカル濃度は著しく減少し、*in-vitro* の加速エージング試験においても酸化は検出されなくなった。特にリメルト材料では、構造内のフリーラジカルが完全に消失しているため酸化劣化に関する問題点は解決したかに思われたが、2010 年にリメルト製品の体内酸化が臨床的に報告された。この原因として、以下の 2 つの機序が指摘された：( 1 ) スクアレンなどの脂質吸収；( 2 ) 繰り返し荷重による分子鎖切断。これらはいずれもフリーラジカルを体内で新規産生するため、未使用段階でフリーラジカル濃度がゼロであっても体内酸化を完全には防止できないと結論された。加えてリメルト製品は、加熱時に結晶化度が低下するため、疲労強度およびクリープ抵抗性が減少するという点も懸念されている。

上述の背景を受けて、2007 年より抗酸化剤であるビタミン E (  $\alpha$ -tocopherol, Vit-E ) を浸潤させた第 2 世代 XLPE が登場した。さらに 2013 年には国内メーカーによる Vit-E 混合型 XLPE が臨床使用されるようになった。これら Vit-E 添加型 XLPE は、スクアレン吸収および繰り返し荷重のいずれにも酸化反応を示さないことが実験的に証明されており、前世代に比べてより安定した臨床成績が期待されている。しかしながら、ビタミン E の存在はポリエチレン構造内の異物とも見なせるため、この添加に伴う微細構造および機械的特性の変化が懸念されている。特に、結晶化度およびその配向性は耐摩耗性やクリープ特性に関わる構造因子であるため、この解析はきわめて重要である。しかし、その重要性に反し、国内外における Vit-E 含有 XLPE 摺動面の研究では、抗酸性能に関する評価が多くを占め、微細構造やそれに関連した力学

特性の評価は僅かであった。

## 2. 研究の目的

本研究では、Vit-E 混合および非混合 ( Vit-E free ) 型人工股関節ライナーを対象に、下記 3 項目を研究目的として掲げる：( I ) コンポーネント表層から深層にかけての相分率 ( 結晶化度、準結晶化度、非結晶化度 )、結晶配向度を非侵襲的に定量分析する；( II ) 圧縮変形後のこれら微細構造の推移を追跡調査する；( III ) 得られた分子レベルの構造データよりクリープ挙動および摩耗耐性への影響を考察し、さらに優れた機械的特性や安全性を獲得するための構造設計案を検討し次世代人工関節の開発に繋げる。

## 3. 研究の方法

### 1) 対象

対象は、内径 28mm、厚さ 7.5 mm の Vit-E 混合および Vit-E free XLPE ライナーであった ( N=各 3 )。両ライナーの作成には、500-600 万 g/mol の平均分子量を持つ GUR<sup>®</sup> 1050 ( Celanese, Inc. Florence, KY, USA ) 粉体を原料樹脂として使用した。Vit-E 混合ライナーでは、3000 ppm ( 0.3wt.% ) の液体 Vit-E を粉体に均一に混合した。Direct compression molding による成形加工後、300kGy の電子ビームを真空中で照射し、110°C でのアニールを 72 時間実施した。アニール終了後、ライナー形状にマシニング ( 切削加工 ) を施した。

### 2) 一軸圧縮ひずみ試験

28mm 径のアルミナ骨頭を用い、Vit-E 混合・Vit-E free XLPE ライナーに対して一軸圧縮ひずみを与えた。ひずみ負荷は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  に温度制御した室内で  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  の速度で実施した。24 時間の荷重負荷を与え、除荷後は 24 時間放置し、約 10% の残留ひずみ ( 塑性変形 ) が生じるよう設定した。

### 3) ラマン分光分析

ラマン分析は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  に温度制御した室内にて行い、励起源は波長 515nm のアルゴンイオンレーザーを使用した。

各 XLPE ライナーにおけるひずみ前後の結晶化度 ( 斜方晶分率,  $\alpha_c$  )、準結晶化度 ( 中間相分率,  $\alpha_i$  )、非結晶化度 ( アモルファス分率,  $\alpha_a$  ) および結晶配向度 ( 斜方晶  $c$  軸の分布,  $\langle P_2(\cos\beta) \rangle$  ) を共焦点偏光ラマン分光法により評価した。計測は、摺動面から深部にかけて 5 $\mu\text{m}$  間隔で実施した。結晶配向は、XLPE 結晶中の C-C 対象伸縮振動に由来する 1130  $\text{cm}^{-1}$  のピーク強度の変化に着目し、その角度依存性から解析した。角度依存性調査では、ライナーをステージ上で 180°まで回転させ、10°毎に偏光スペクトルを記録することで評価した。異方性材料の場合、実験で得られる偏光スペクトル強度 ( $I_{exp}^{\parallel}$ ) は周期的変動を示すため、ラマン選択則を考慮した下記理論

式(Eq.1)に当てはめることで、方位分布関数 (Orientation distribution function, ODF,  $f(\beta)$ ); Eq.2) を算出した:

$$I_{\text{exp}}^{\parallel}(\theta_p) = \frac{\int_{\gamma=0}^{2\pi} \int_{\alpha=0}^{2\pi} \int_{\beta=0}^{2\pi} I_{\text{mol}}^{\parallel} f(\beta) \sin \beta d\beta d\alpha d\gamma}{\int_{\gamma=0}^{2\pi} \int_{\alpha=0}^{2\pi} \int_{\beta=0}^{2\pi} f(\beta) \sin \beta d\beta d\alpha d\gamma} \quad (1)$$

$$f(\beta) = A \exp\{-[\lambda_2 P_2(\cos \beta) + \lambda_4 P_4(\cos \beta)]\} \quad (2)$$

上式と実験系の関係は図1に示す通りである。決定した  $f(\beta)$  から Eq.3 を用いて、結晶配向度 ( $\langle P_2(\cos \beta) \rangle$ ) を算出した。

$$\int_{\gamma=0}^{2\pi} \int_{\alpha=0}^{2\pi} \int_{\beta=0}^{\pi} P_2(\cos \beta) f(\beta) \sin \beta d\beta d\alpha d\gamma = \langle P_2(\cos \beta) \rangle \quad (3)$$

スペクトル解析には、市販の PC ソフトウェア Labspec 3.0 (Horiba/Jovin-Yvon, Kyoto Japan) を用い、Gauss/ Lorentz 関数によるカーブフィッティングを実施し、各対象バンドの強度を解析した。結晶配向度の解析は、Mathematica 7 (Wolfram Research Inc., IL, USA) を用いた。

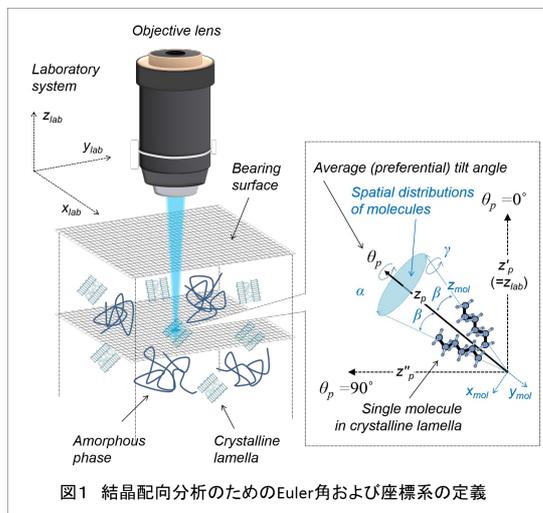


図1 結晶配向分析のためのEuler角および座標系の定義

#### 4) 統計解析

2群間の有意差検定には、Student's  $t$ -test を用い、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

#### 4. 研究成果

##### 1) 結晶化度、準結晶化度、非結晶化度

未使用時の結晶化度は、両ライナーともにライナー表面 (摺動面) から深部 100  $\mu\text{m}$  の間で傾斜的な変化を示した (図2)、100  $\mu\text{m}$  より深部 (バルク領域) では結晶化度が一定であり、Vit-E free XLPE ライナーで 60%、Vit-E 混合 XLPE ライナーで 53% であった。一方、摺動面の結晶化度は、両ライナーともに 35% と有意に低値であった。表層ほど低結晶化度であった要因として、ライナー製作の最終工程であるマシニング (表面切削) による結晶相の破壊が挙げられる。

10%の塑性変形後は、Vit-E free XLPE ラ

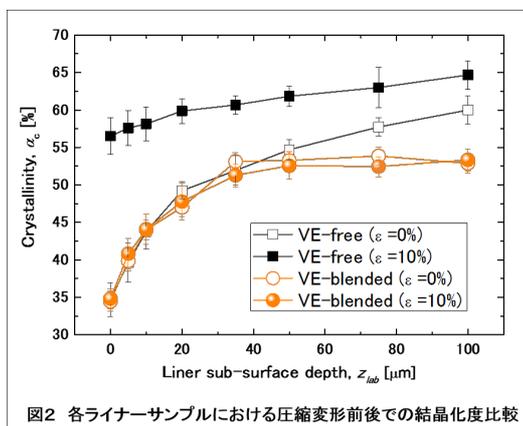


図2 各ライナーサンプルにおける圧縮変形前後での結晶化度比較

イナー表層部では結晶化度が有意に増大し (図2) 準結晶相の有意な低下を認めた (図3)。また非結晶化度には有意な変化を認めなかった (図4)。したがって、準結晶相が外部応力を受けて結晶相へ転じた (結晶化した) と考えられる。一方、Vit-E 混合 XLPE ライナーでは、変形前後で結晶化度の変化に有意差はなく (図2)、準結晶相の有意な増大を認めた (図3)。さらに非結晶相の有意な減少を認めた (図4)。このことから、Vit-E の存在は、準結晶相の結晶化を阻害し、構造変化を非結晶相 - 準結晶相間に留める作用があると考えられる。

結晶と非結晶領域の変形は、互いに独立して起こるわけではなく、変形を受け易いのは力学的に最も弱い非結晶相であることが知られており、基本的な変形モードには次の3つが挙げられる: (1) ラメラ間すべり; (2) ラメラ回転; (3) ラメラ間分離。分離は主に引張応力下で発現することから、今回の圧縮試験において、その影響は無視できる。圧縮変形時は、ラメラ間すべりの進行に伴う非結晶部と結晶部の移動によって、ラメラ回転が誘導され、ラメラ間距離が減少する。こうした非結晶部の変形は、ひずみの大きさにも依存するが、通常は構造変化を伴わず弾性挙動を示すことが知られている。特に、非結晶領域に架橋構造を備えた XLPE では、除荷後に復元力が強く働き、ある程度の形状記憶能を発揮する。しかしながら、Vit-E 混合 XLPE ライナーにおいては、非結晶部が有意に減少したことから、Vit-E の存在は XLPE の塑性挙動の発現を早める作用があると考えられた。

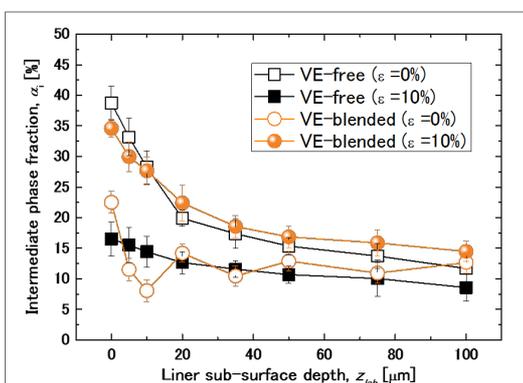


図3 各ライナーサンプルにおける圧縮変形前後での準結晶化度比較

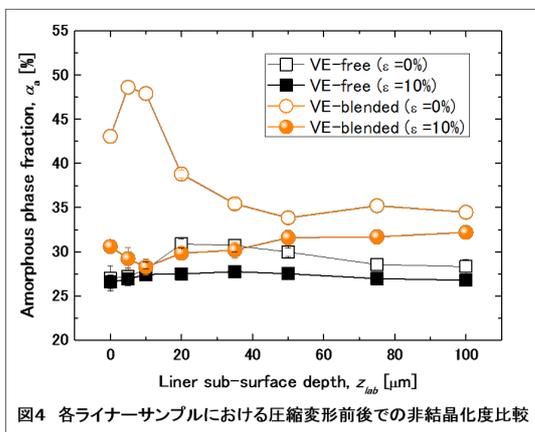


図4 各ライナーサンプルにおける圧縮変形前後での非結晶化度比較

## 2) 結晶配向度

圧縮に伴う各相内分子の空間的移動は、特に表層の結晶配向度に影響することが予測される。バルク領域においては、両ライナーに異方性はなく、等方性を示すことが確認された。一方、表層部付近 ( $\leq 100\mu\text{m}$ ) では異方性を認めた (図5)。ひずみ変形に対する結晶配向度の変化は、分子流動性を反映するが、Vit-E 混合型 XLPE では表層配向度の著明な増大を認めた。一方、Vit-E free XLPE ライナーでは、配向度の有意な変化は認めなかった。このことから、両ライナーでは分子流動性が有意に異なることが示された。

架橋構造は、主に非晶領域における分子間結合の3次元ネットワークを構築し、分子のモビリティを制限するため、Vit-E free XLPE ライナーでは、変形に対して分子流動性が低下したと考えられる。今回、検証した Vit-E 混合 XLPE ライナーは、300kGy もの高線量照射やその後のアニーリングにより、Vit-E free XLPE と同等のゲル分率 (95.6% vs. 96.6%) を有することから、架橋密度は同等であったと考えられる。しかし今回、Vit-E の存在が XLPE の分子流動性を増加させる働きがあることを確認した。表層の分子流動性や構造異方性の変化の度合いは、力学的な摺動環境にも大きく影響する。本研究では、XLPE 構造中で、架橋構造と Vit-E が相反するひずみ変形への応答を示し、これらの競争的な影響が長期の耐摩耗性を決定する因子となる可能性があり、これに関しては3)項で述べる。

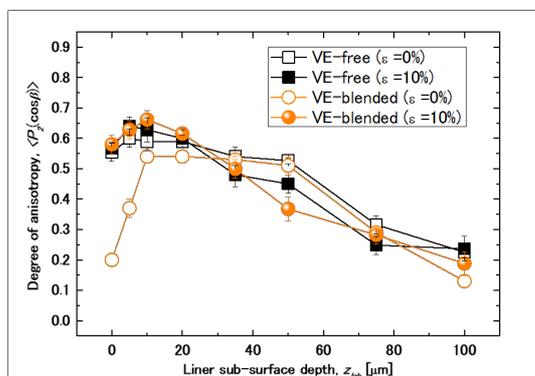


図5 各ライナーサンプルにおける圧縮変形前後での結晶配向度比較

## 3) 微細構造変化に伴う耐摩耗性への影響

UHMWPE の摩耗は、C-C 結合の高分子鎖配向が起点となって発生することが知られている。UHMWPE では、炭素鎖が折り畳まれたラメラ構造を形成しているが、炭素鎖方向に対して平行方向へ作用する応力には力学的に高い抵抗力を持つ。しかし、炭素鎖方向に直交する応力が作用した場合、分子鎖が切断されやすいことが知られている。後者は strain softening と呼ばれる現象であり、摩耗の precursor mechanism である。

前項で、Vit-E が XLPE の分子流動性を増加させ、圧縮ひずみの進行とともに表層の結晶配向 (ラメラ配向) が著明に増加する現象を示した。人工股関節は圧縮荷重による変形が生じるが、球関節であるため摺動面は多軸回転運動に伴う多方向のせん断力 (摩擦力) を受ける。したがって、股関節摺動面が構造異方性を有する場合、strain softening が生じる確率が高く、分子鎖切断および摩耗粉発生の原因となり得る。一方、UHMWPE の高度架橋化が耐摩耗性を向上させることが既の実証されているが、本研究の結果を基に考察すると、架橋構造は分子モビリティおよびそれに伴う異方性化の抑制が耐摩耗性向上に寄与しているととらえることができる。最新世代の Vit-E 混合 XLPE では、配向を抑制する架橋構造と、配向を促す Vit-E が混在していることから、架橋密度と Vit-E 濃度の至適バランスを検討することが、高い耐摩耗性を生体内で長期維持するために重要であることが伺える。本試験ライナーの Vit-E 濃度は 0.3 wt.% であったが、変形後に配向度が著明に増大したことから、濃度低減を検討する余地があると考えられる。今後、XLPE の酸化防止に必要な十分な Vit-E 濃度を検証し、添加量を最小限に止めることが人工股関節摺動面の更なる長期耐用性獲得のカギになると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計3件)

高橋康仁、宍戸孝明、正岡利紀、立岩俊之、Giuseppe Pezzotti、山本謙吾「高度架橋ポリエチレン摺動面の現況と展望 - 1<sup>st</sup> vs. 2<sup>nd</sup> generation」第44回日本股関節学会学術集会, 2017.10.20, 京王プラザホテル (東京都、西新宿)

山本謙吾「オステオライシス抑制を目指した THA 摺動面の材料学」第89回日本整形外科学会学術総会, 2016.05.15, パシフィコ横浜 (神奈川県、横浜市)

高橋康仁、Giuseppe Pezzotti、宍戸孝明、正岡利紀、立岩俊之、久保宏介、山本謙吾「Vitamin E 混合は高架橋 UHMWPE ライナーの微細構造および力学挙動に影響するのか？」第46回日本人工関節学会,

2016.02.27, グランフロント大阪 (大阪府、  
大阪市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正岡 利紀 (MASAOKA, Toshinori)  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 70256270

(2) 研究分担者

高橋 康仁 (TAKAHASHI, Yasuhito)  
東京医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 60567668

穴戸 孝明 (SHISHIDO, Takaaki)  
東京医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 70266500

立岩 俊之 (TATEIWA, Toshiyuki)  
東京医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 00424630

山本 謙吾 (YAMAMOTO, Kengo)  
東京医科大学・医学部・主任教授  
研究者番号: 10246316