

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462383

研究課題名(和文)人工関節置換術用HXLPE臼蓋厚がクリープ抵抗性に及ぼす影響：変形速度と分子構造

研究課題名(英文)Effect of acetabular liner thickness on creep resistance in HXLPE for total joint replacement: deformation rate and molecular structure

研究代表者

山本 謙吾 (YAMAMOTO, Kengo)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：10246316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：人工股関節置換術(THA)において、大径骨頭の使用率が増加している。しかし実際に使用できるシェルサイズには制限があるため、大径骨頭では薄型のライナーが必要となる場合が多い。本事業目的は、従来型およびvitamin E浸潤高架橋ポリエチレンライナーのサイズおよび厚みが、圧縮クリープ変形速度に及ぼす影響を調査することであった。変形速度は、ライナーの内径および厚みとともに増大した。またライナー厚は、内径よりもクリープ挙動に与える影響が大きいことを確認した。本調査から、大径骨頭を使用する力学的な利点が認められたものの、同時に大幅なライナー厚の減少は、クリープ防止の観点から推奨されないと結論付けられた。

研究成果の概要(英文)：The use of large femoral heads is becoming increasingly popular in total hip arthroplasty (THA). However, large femoral heads commonly necessitate to be coupled with thinner acetabular liners than the conventionally used because of the limited sizes of outer shells. The objective of this study was to experimentally clarify the size and thickness effect on the rates of compressive creep strain in conventional and vitamin E-diffused highly crosslinked, ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) acetabular liners. The rates of creep strain significantly decreased by increasing the internal diameter and thickness. Varying the component thickness contributed more largely to the creep behavior rather than the internal diameter. Our results suggest the positive mechanical advantage of using large femoral heads, but at the same time, a considerable liner thinning is not recommended for minimizing creep strain.

研究分野：整形外科学

キーワード：人工股関節置換術 ポリエチレンライナー クリープ変形速度

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国では現在、年間約 15 万例 (人工膝関節置換術 [TKA] 6 万例、人工股関節置換術 [THA] 4 万例、人工骨頭置換術 5 万例) の人工関節置換術が施行されており、高齢化に伴い施行件数の益々の増加が予測されている。人工関節システムの摺動材として、超高分子量ポリエチレン (ultra-high molecular weight polyethylene: UHMWPE) は、国内 THA の約 85% で採用されており、現在でもなお臨床使用の場でその地位を確立している。しかし UHMWPE 摺動面では、インプラント中の摩耗粉発生に伴い、人工関節周辺部の骨溶解を惹起し、人工関節固着の無菌性弛みを来すことから、再置換を余儀なくされる。したがって、摩耗量低減が UHMWPE 摺動面の長期耐用を検討する上での最重要課題であると考えられる。UHMWPE の摩耗は、酸化およびクリープ変形が起点となり加速的に増大する。近年、摩耗および抗酸化対策として、UHMWPE に対する放射線架橋および抗酸化 vitamin E (VE) 添加が実施され、従来型 (非架橋、VE 無添加) UHMWPE に比べて骨溶解リスクの大幅な低減が期待されている。

(2) 材質の劇的な改良に伴って、THA では可動域が広範で安定性の高い大径骨頭 (≧ 36mm) の使用率が近年急速に上昇している。しかし大径骨頭使用時には、ポリエチレンライナー厚の減少、ヘッドシステム吻合部およびアセタブラー側の摩擦トルク上昇が懸念されるため、様々な材料学的不具合を招く危険があり、慎重な科学的検証が必要である。現状として、ライナー厚の変化に伴う力学的影響に関する国内外の研究報告は極めて少なく、ライナー薄さの限界を定め、術時に最良のヘッドおよびライナーサイズを選定することで、人工関節の再置換率低減に貢献できるものと考えられる。本事業では、ライナー厚の異なる超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) 臼蓋ライナーに対してクリープ変形速度を計測し、偏光ラマン分光分析法を用いた分子レベルの微細構造解析結果からクリープ挙動を明らかにするとともに、摩耗・クリープ抵抗性を高める次世代人工関節開発へ貢献することを目指した。

2. 研究の目的

(1) UHMWPE 臼蓋ライナーの長期耐用の観点から、その内径および厚みの至適バランスを検討する。

(2) 変形に伴う UHMWPE 臼蓋ライナーの結晶配向変化を評価し、クリープ挙動との関連性を明らかにする。

(3) さらに高いクリープ抵抗性を獲得するための最適な UHMWPE 微細構造を検討し、次世代人工関節の開発に繋げる。

3. 研究の方法

(1) 圧縮クリープ試験

市販の従来型 (低架橋) UHMWPE ライナー (ArCom®, Biomet Inc., Warsaw, IN) および VE (dl-α-tocopherol) 浸潤型高架橋 UHMWPE ライナー (E1®, Biomet Inc.) を対象とした。架橋および滅菌目的に、ArCom および E1 はそれぞれ 30kGy、130kGy (100+30kGy) の放射線が照射されている。クリープ変形試験は、人工関節用にカスタマイズした荷重試験 (CRCD-03-TID, Maekawa Testing Machine MFG Co. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて実施し、一軸性圧縮荷重 3000 N を各ライナーに 72 時間負荷した。使用した ArCom 及び E1 ライナーの内径は 28, 32, 36mm (36mm 径は E1 のみ)、厚さは 4.8, 6.8, 8.9 mm (n=各 3) であった。骨頭は Co-Cr-Mo、臼蓋シェルおよびシステムは、Ti-6Al-4V 製であった。ライナーは前捻角 20°、外転角 45° で試験器に固定し、変位計を用いて、head penetration に伴うライナー厚の変化を ±10µm 精度で経時的に記録した。試験は、25±2°C で制御した実験室にて実施した。

(2) ラマン分光分析

共焦点/偏光ラマン分光分析法を用いて、圧縮塑性変形前後における結晶配向度をライナー表層から深さ 500µm までの領域を 5µm 深さ間隔で計測した。さらに偏光技術を用いた分子配列の評価ではライナーをステージ上で 0-180° まで 10° 毎に回転させながら、UHMWPE ライナーの偏光ラマンスペクトルを記録し、1125cm⁻¹ バンド (C-C stretching; A_g+B_{1g} mode) 強度の角度依存性を調査した。配向性を有している場合、偏光スペクトル強度は周期的変動を示すため、この角度依存性を方位分布関数 (Orientation distribution function, ODF, *f*(β)) およびラマン選択則を考慮した下記理論式を用いたカーブフィッティングを実施することで、分子の 3 次元配向角および配向度をそれぞれ算出した。

$$I_{\text{exp}}^l(\theta, \varphi, \chi) = \frac{\int_{\gamma=0}^{\gamma=2\pi} \int_{\alpha=0}^{\alpha=2\pi} \int_{\beta=0}^{\beta=2\pi} I_{A_g+B_{1g}}^l(\theta, \varphi, \chi) f(\beta) \sin \beta d\beta d\alpha d\gamma}{\int_{\gamma=0}^{\gamma=2\pi} \int_{\alpha=0}^{\alpha=2\pi} \int_{\beta=0}^{\beta=2\pi} f(\beta) \sin \beta d\beta d\alpha d\gamma}$$

25±2°C に温度制御された実験室にて行い、励起波長 488nm のアルゴンイオンレーザー光を使用する。スペクトル解析には、市販の PC ソフトウェア LabSpec (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、対象バンド強度を算出した。得られた強度値は上述の理論式を応用し、Mathematica 7 (Wolfram Research Inc., IL, USA) を用いたカーブフィッティングを実施することで、結晶配向度に変換した。

(3) 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) クリープ挙動に対する骨頭径およびライナー厚の影響

ArCom および E1 における各サイズ群の head penetration は、主に試験開始後 500 分間に発生し、その後、ライナー厚の変位はほぼ定常状態となった (図 1, 2a-b)。一定荷重下にて、ArCom および E1 は log 時間に対して一次関数的に変形する様子が観察された。図 1, 2a-b に示した実測値に対する近似直線の勾配をクリープ歪み速度として評価を行ったところ、E1 では ArCom よりも約 15.9% 変形速度が低下したことを確認した。E1 では非結晶構造内の架橋密度が ArCom より高値であるため、より高いクリープ抵抗性を発現したと考えられた。

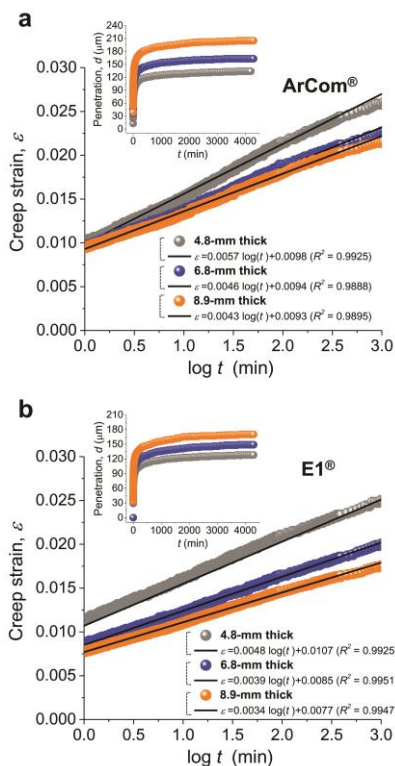


図 1 : Compressive creep strain behavior as a function of logarithmic time for each internal diameter (28, 32, 36 mm) of the 4.8-mm thick ArCom (a) and E1 (b). The insets plot the absolute creep penetration vs. time (min).

さらに、両ライナーの内径および厚み変化はクリープ挙動に有意な影響を及ぼす事を確認した。ArCom では 28-mm 径に比べ、32-mm 径で 20.1%のクリープ変形 (creep strain) 速度の低下を認めた ($p=0.0011$)。一方、E1 では 28-mm 径に比べ、32-mm 径で 24.4%の変形速度低下を認めた ($p < 0.0001$)。E1 の 36-mm 径は、32-mm 径より 4.4%の変形速度低下を認めたが、統計学的有意差は認めなかった ($p=0.2958$)。また E1 の 36-mm 径は、28-mm 径よりも 27.3%もの変形速度低下を認めた ($p=0.004$)。ライ

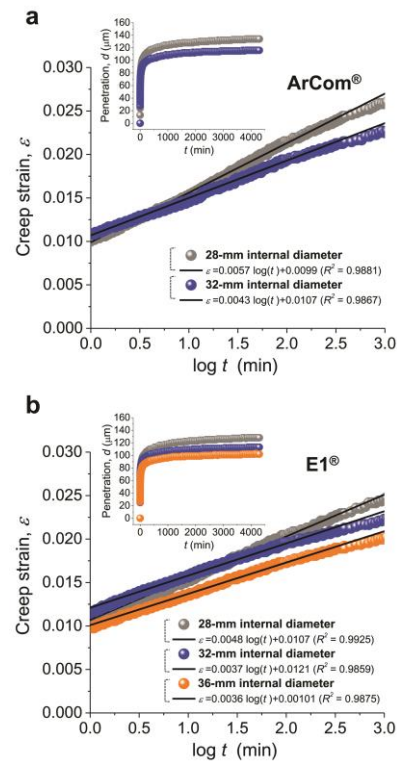


図 2 : Compressive creep strain behavior as a function of logarithmic time for each thickness (4.8, 6.8, 8.9 mm) of the 28-mm diameter ArCom (a) and E1 (b). The insets plot the absolute creep penetration vs. time (min).

ナー厚における比較では、6.8, 8.9-mm 厚の ArCom は 4.8-mm 厚よりも、それぞれ 16.5, 24.0%の変形速度低下を認めた ($p=0.0019, 0.0004$)。一方、6.8, 8.9-mm 厚の E1 は 4.8-mm 厚よりも、それぞれ 18.5, 26.1%の変形速度低下を示した ($p=0.0019, 0.0004$)。以上より、クリープ変形は、骨頭径およびライナー厚の増大とともに抑制されることが確認された。有限要素解析を用いた過去のコンピュータ解析では、骨頭径およびライナー厚の増大とともに摺動面の接触応力が減少すると報告されており [5, 6]、この点の変形速度の低下に繋がった要因であったと推察される。

クリープ速度とライナー内径・厚さ変化の相関は図 3 に示す通り、直線関係を呈した。この直線の傾きは、厚み変化時の方が内径変化時よりも大きいため、クリープ速度においては、厚み変化の影響がより大きいと示された。また実際の臨床においては、使用できる OUTER シェルの大きさに (特に骨盤の小さい患者では) 限界があるため、骨頭径とライナー厚の至適バランスを決定するには、更なる in vivo および in vitro 研究が必要であると考えられる。しかし、E1 においては内径 32mm と 36mm ではクリープ速度に有意差が無かったことから、36mm で薄いライナーを使用するよりも、32mm でより厚いオプションを選択する方が、優れたクリープ耐性が得られると考えられる。

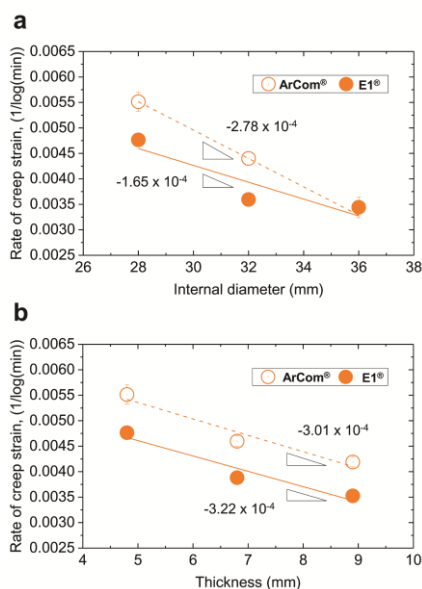


図 3 : The linear relationships between creep strain rates and internal diameter (a), and between creep strain rates and thickness (b) in ArCom and E1 acetabular liners.

(2) 圧縮変形と分子配向の関連性調査
偏光ラマン分光分析により決定した、ArCom および E1 ライナー表層付近における、5%歪み変形前後での結晶方位分布関数(ODF)を図 4a-d に示す。ODF がシャープなプロファイルであるほど、結晶配向度が高いことを示しているが、ArCom では圧縮変形の進行に伴い急速な結晶配向度の増大を認めた。一方、E1 では圧縮変形に伴う配向度の変動が少なく、低下傾向であった。Wang らは UHMWPE の異方性が摺動面摩耗を引き起こす可能性があることを過去に提唱している。UHMWPE の力学特性は分子鎖方向に優れているが、直交する方向には弱く分子鎖の切断が起こりやすいと説明している。これは strain-softening として知られる現象であり、繰り返し負荷に伴う歪みの蓄積により発現する。したがって、今回調査した ArCom ライナーの様に圧縮荷重により配向度が増大する材料においては、クリープなどの変形そのものにより耐摩耗性が有意に低下する可能性が示唆される。一方、E1 では構造内の架橋密度が高いため、分子のモビリティを制限することで、配向度の上昇を有意に抑制したと考えられる。したがって、E1 は高架橋、配向抑制、さらに VE 添加による抗酸化特性の向上により、ArCom よりも長期間安定した臨床成績が得られるものと期待される。

さらに上記の結晶配向の解析結果から、クリープなどの圧縮変形の抑制が摩耗率低下に寄与する可能性があると考えられるが、圧縮変形に対する材料学的対策として、以下が挙げられる：(1)結晶化度の増大；(2)深部配向度の増大；(3)ライナー厚の増大；(4)骨頭径の増大。ライナー表層は strain-softening を防止する目的で、低配向性を保つことが望まし

いが、一方で深部領域は直接摩耗に関与しないため、むしろ高配向であることが圧縮変形防止に役立つことが推察される。したがって、表層低配向から深部に向かうにつれ、傾斜的に配向度を増大させることによって、更なる耐摩耗性の向上が期待できると予測される。以上より、本事業では UHMWPE の微細構造、圧縮変形、および摩耗の関連性における新たな知見を得ることに成功したといえる。

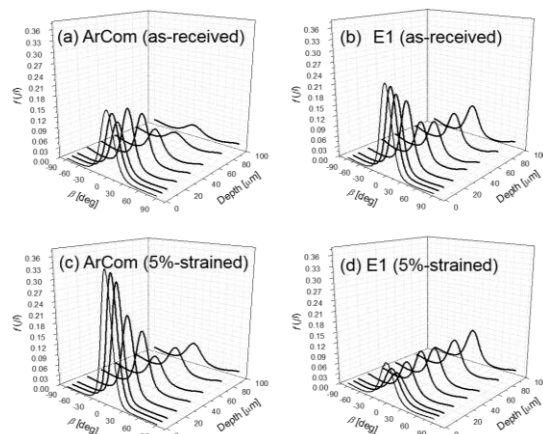


図 4 : ODF at different depths in ArCom and E1, before and after introducing 5% compressive strain.

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)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Takahashi Y, Tateiwa T, Shishido T, Masaoka T, Kubo K, Yamamoto K. Size and thickness effect on creep deformation of conventional and vitamin E-diffused highly crosslinked UHMWPE in total hip arthroplasty. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2016;62:399-406. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.05.020. (査読有)
- ② Takahashi Y, Shishido T, Yamamoto K, Masaoka T, Kubo K, Tateiwa T, Pezzotti G. Mechanisms of plastic deformation in highly cross-linked UHMWPE for total hip components – The molecular physics viewpoint. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2015;42:43-53. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2014.11.002. (査読有)
- ③ Takahashi Y, Masaoka T, Pezzotti G, Shishido T, Tateiwa T, Kubo K, Yamamoto K. Highly cross-linked polyethylene in total hip and knee replacement: spatial distribution of molecular orientation and shape recovery behavior. BioMed Research International 2014;2014:808369. DOI: 10.1155/2014/808369. (査読有)

- ④ Takahashi Y, Masaoka T, Yamamoto K, Shishido T, Tateiwa T, Kubo K, Pezzotti G Vitamin-E blended and infused highly cross-linked polyethylene for total hip arthroplasty: A comparison of three-dimensional crystalline morphology and strain recovery behavior. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials 2014; 36:59-70. DOI: 10.1016/j.jmbbm. 2014.04.004. (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 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)
- ② 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)
- ③ 山本 謙吾, 宍戸孝明, 佐野圭二, 正岡利紀, 立岩俊之, 久保宏介, 高橋康仁, Giuseppe Pezzotti「材料学から見た THA 摺動面の現況と理想」第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2014.10. 10, 城山観光ホテル (鹿児島県、鹿児島市)
- ④ 山本謙吾「知っておくべき人工関節の材料学」第 43 回日本人工関節学会 (2013. 2.23) 国立京都国際会館 (京都府、京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(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

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

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

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