

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18462

研究課題名（和文）生体内より摘出された抗酸化剤添加ポリエチレンの物質構造の変化

研究課題名（英文）Changing in material structure of anti-oxidant doped highly cross-linked polyethylene retrieved from in vivo

研究代表者

刀根 慎恵（Tone, Shine）

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80763739

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では生体内より抜去された抗酸化剤添加高度架橋型ポリエチレン（HXLPE）の酸化劣化について検討した。対象は人工股関節置換術及び人工膝関節置換術後に生体内から抜去された第2世代HXLPEのうち、抗酸化剤添加されたHXLPE20例であり、最大酸化度酸化誘導時間を測定した。結果としては酸化誘導時間はビタミンE指数に依存し、抗酸化剤混合HXLPEよりも抗酸化剤浸漬HXLPEの方がより高い耐酸化能を有する結果となった。しかしながら、最大酸化度は生体内期間と有意な相関を認めたことから、抗酸化剤が添加されていても酸化劣化が進行する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗酸化剤添加高度架橋型ポリエチレンにおいては実験的に高い酸化能を有することが報告されている。しかしながら、本研究において酸化能は生体内の留置期間に伴って徐々に減少していき、生体内留置期間に沿って酸化度が上昇することが示された。これは人工関節の耐久性に影響する可能性があり、学術的・臨床的に非常に重要な結果である。今後はさらに長期間体内に留置されたサンプルについてさらなる検討が必要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：This research investigated the oxidative degradation of highly crosslinked polyethylene (HXLPE) with doped antioxidants, which was retrieved from in vivo after total hip and knee arthroplasty. The study included 20 cases of HXLPE with antioxidants among the second-generation HXLPEs that were retrieved from in vivo after total hip and knee arthroplasty. The researchers measured the maximum oxidation index and oxidative induction time. The findings revealed that the oxidative induction time was significantly correlated with the vitamin E index, resulting in higher oxidation resistance in antioxidant infused HXLPE compared to antioxidant blended HXLPE. However, the maximum oxidation index showed a significant correlation with the duration of in vivo time, indicating that oxidative degradation may occur even when antioxidants are doped.

研究分野：整形外科

キーワード：人工関節置換術 ポリエチレン インサート ライナー 酸化度 酸化誘導時間

1. 研究開始当初の背景

1960年代に John Charnley が人工股関節のソケットに使用して以来、超高分子量ポリエチレン (Ultra-high molecular weight polyethylene : UHMWPE) は現在もなお人工関節置換術の摺動面に使用されており、良好な成績が報告されている (Ritter MA et al, J Bone Joint Surg Br. 2009, Ma HM et al, J Arthroplasty. 2005)。しかしながら、ポリエチレンの摩耗粉に伴う骨溶解や弛みなどが報告され (Fraser JF et al, J knee Surg. 2015) 人工関節の長期成績を向上させるために力学的・科学的耐性の改善を目的とした新しい材料や製造工程の工夫などが行われてきた。その代表とされるのが、従来型の UHMWPE に高容量の放射線照射を行うことで形成される架橋型ポリエチレン (Highly cross linked polyethylene : HXLPE) の登場である。1970年代にその研究が始まり、大阪南国際病院で人工股関節置換術 (Total hip arthroplasty : THA) 患者に対して高容量の γ 線照射ポリエチレンが初めて使用されて以来 (Oonishi H et al, J Orthop Sci. 2000) 数多くの研究がなされてきた (McKellop H et al, J Orthop Res. 1999, Muratoglu OK J Arthroplasty. 2001, Galvin AL et al, Proc Inst Mech Eng H. 2007, Bracco P et al, Clin Orthop Relat Res. 2011)。これらの研究結果によれば、HXLPE は摩耗量を減少させることが報告されている。1998年より HXLPE が THA の摺動面に臨床応用され、現在の THA においては従来型よりも HXLPE が一般的に使用されている。

しかしながら、高容量の放射線照射を施すことによる問題点も指摘されている。放射線照射を行うことで発生するフリーラジカルが酸化を促進させることが知られており、酸化度の上昇はポリエチレンの機械的特性を低下させ、結果としてポリマーの劣化が生じることが報告されている (Currier BH et al, J Bone Joint Surg Am. 2007)。体内での酸化を抑制するために放射線照射後にアニールやリメルトといった熱処理が行われているが、それでもなお、酸化劣化や機械的特性の低下が報告されている (Wannomae KK et al, J Arthroplasty. 2006, Muratoglu OK et al, Clin Orthop Relat Res. 2003)。そこで、フリーラジカルによる酸化劣化を抑制することができる新たな HXLPE として抗酸化剤であるビタミン E (α -tocopherol) を添加した HXLPE が注目されている。

ビタミン E 添加ポリエチレンは 1999年に日本で初めて報告され (Tomita N et al, J Biomed Mater Res. 1999) それ以降様々な研究がなされてきた。実験的には十分な抗酸化能だけでなく、機械的強度と疲労強度を有し、耐摩耗性にも優れていることが報告されている (Oral E et al, Biomaterials. 2004, Oral E et al, Biomaterials 2006)。2006年から臨床応用となり、短期ではあるが良好な臨床成績が報告されているが、含有されたビタミン E が生体内においても十分な効果を発揮できるかどうかという報告は少なく、さらにビタミン E 添加ポリエチレンが長期的に生体内での酸化劣化を抑制できるかどうかはいまだ不明である。この問題を解決するためには、生体内に挿入されたインプラントを解析する必要があるが、現時点では生体内で酸化劣化を測定することは不可能である。そのため、我々は人工関節術後に様々な理由により摘出を余儀なくされたビタミン E 添加ポリエチレンに着目した。以前より我々はラマン分光分析及びフーリエ赤外線分析を用いて生体内より摘出された超高分子量ポリエチレンの表面構造の変化や酸化劣化について評価を行っており (Tone S et al, Acta Biomaterialia. 2017) その評価方法も ASTM の規格に沿って行っている。また、我々独自の研究としてラマン分光分析による結晶化度の測定を行い、酸化度の強い相関を示すことも報告してきた (Miura Y et al, J Mech Behav Biomed Mater. 2015)。

2. 研究の目的

我々の目的は人工関節置換術後に摘出された抗酸化剤添加ポリエチレンを用いて、酸化度、結晶化度、残留脂質量、ビタミン E 指数、酸化誘導時間をラマン分光分析及びフーリエ変換赤外線分析で測定することを研究目的とし、生体内における抗酸化剤添加ポリエチレンの有効性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

研究の方法としては、人工関節置換術後に摘出された抗酸化剤添加ポリエチレンを十分に洗浄後、速やかに真空状態で密閉し、0 以下の環境下で保存する。摘出サンプルにおけるライナーの荷重部とリム部、脛骨インサートの内側荷重部及び非荷重部に対して、ロータリーマイクロトームを用いてそれぞれ厚み 200 μ m の薄片を作成し、それぞれの薄片における摺動面から嵌合面までをフーリエ赤外線分析 (FT-IR) で 200 μ m 毎に測定した。得られた RFT-IR のスペクトルから酸化度、残留脂質量、ビタミン E 指数を算出した。フーリエ赤外線分析は 200 μ m スポットの撮像システムを用いて行い、UHMWPE のスペクトルは 200 μ m² の測定サイズに設定し、ASTM2102 に沿って 1720 cm⁻¹ 周辺のカルボニル吸収ピークの領域と 1370 cm⁻¹ 周

辺の C-H 吸収ピークの領域の割合で酸化度を算出した。スペクトルは脂質を取り除くために行うヘキサン処理（69℃、18 時間浸す）の前後で計測し、ヘキサン処理前後の酸化度の差から UHMWPE に残留している残留脂質量も算出した。また、同様に未使用のビタミン E 添加ポリエチレンの解析も行い、生体内より抽出されたビタミン E 添加ポリエチレンと比較検討を行った。

また、生体内より抽出されたビタミン E 添加ポリエチレンにおける酸化誘導時間を ASTM 規格（D3895）に従って示差走査熱量測定を用いて測定し、未使用のビタミン E 添加ポリエチレンやビタミン E 未添加ポリエチレンと比較することで、生体内での抗酸化能の変動や残存率、抗酸化能を測定した。

4. 研究成果

人工股関節置換術及び人工膝関節置換術後に生体内から抜去された第 2 世代 HXLPE のうち、抗酸化剤添加された HXLPE20 例で検討した。抜去時の平均年齢は 73.1 歳で、男性 6 例、女性 14 例、BMI25.0kg/m²、平均生体内期間 25.7 ヶ月であり、内訳として抗酸化剤浸漬 HXLPE（E-1）9 例、抗酸化剤混合 HXLPE（Vivacit-E 8 例、AOX 2 例、Aquala VE 1 例）11 例であった。

抗酸化剤添加 HXLPE の平均 Max OI は 0.090 ± 0.066 で、平均 OIT は 33.1 ± 22.3 分であった。Max OI は生体内期間と有意な相関を認め（ $R = 0.717$ 、 $p < 0.01$ ）、OIT はビタミン E 指数と有意な相関を認めた（ $R = 0.926$ 、 $p < 0.01$ ）。抗酸化剤浸漬 HXLPE の平均 Max OI は 0.112 ± 0.089 、平均 OIT は 55.5 ± 11.8 分であり、抗酸化剤混合 HXLPE の平均 Max OI は 0.072 ± 0.037 、平均 OIT は 14.8 ± 3.9 分であった。Max OI は 2 群間で有意差を認めなかったが、OIT は有意に抗酸化剤浸漬 HXLPE が大きかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 刀根 慎恵
2. 発表標題 第1世代及び第2世代ハイリーククロスリンクポリエチレンの抜去サンプルの比較検討
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------