京都工芸繊維大学

	たかはし やすひと
氏　　名	**髙橋　康仁**
学位(専攻分野)	博　士（工学）
学位記番号	博甲第 625 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科　生命物質科学専攻
学位論文題目	SPECTROSCOPY FOR MEDICAL DEVICES IN HIP ARTHROPLASTY:CERAMIC AND POLYMER BIOMATERIALS （人工股関節材料のための分光法：セラミックおよび高分子バイオマテリアル）
審査委員	(主査)教授　PEZZOTTI Giuseppe 教授　塚原安久 教授　森脇一郎

論文内容の要旨

生体医療分野の製造および外科手術は近年目覚ましい技術革新を遂げている。特に整形外科分野では、人工股関節や人工膝関節を主体として、国内だけでも年間約 15 万例の関節置換術が実施され、関節症患者の運動機能回復や除痛に関して優れた臨床成績が得られている。一方、関節材の摩耗、破壊、および材質起因の合併症による再置換手術が施行されているのが現状であり、不断の改良が求められている。現在は人工関節材料として、セラミック（アルミナ、ジルコニア、およびこれら複合材料)、金属（コバルトクロム)、高分子材料（超高分子量ポリエチレン）が主として選択されているが、高濃度の塩素イオンに加え、蛋白質や各種酵素が存在する体内環境下は、特に金属材料にとって厳しい腐食環境であると同時に、金属イオンの蓄積に伴う生体アレルギー反応がしばしば見受けられる。これを受けて近年、英国ではメタル対メタル人工関節の使用を禁止しており、世界的に見ても金属インプラントの市場は今後縮小傾向にあると推察される。超高分子量ポリエチレンは、その摩耗粉の発生が骨溶解（インプラント周辺の骨が溶ける疾患）を引き起こし、関節の固定に弛みを来すという問題が歴史的にも最大の争点であった。セラミック材料においても摩耗は、依然として重要課題となっているが、セラミックス単体の摩耗による骨溶解の発生は過去に報告がない。しかしながら、セラミックスの破損は、緊急に再置換を要するだけでなく、複数の破片を生体組織から完全に除去することは難しく、患者のみならず外科医にとっても最大の懸念であるといえる。加えて、辺縁摩耗（edge-loading wear）や squeaking（関節摩擦音）などの特異な現象もこの材質特有の現象である。上述の問題点は、インプラントメーカーにとっては、製品安全性や信頼性に関わる最重要事項であることは言うまでもない。金額ベースでは国内でも約 1 千億円、海外ではその 10 倍以上の市場規模で有るが故に、各メーカーが競争的に製造技術を向上させており、熱処理法、滅菌法、成分、粒径、焼結温度、さらに関節デザインやクリアランスなども各製造会社が独自のコンセプトに基づく開発を進めている。

上述の背景を受けて、本学位論文では以下の 3 項目を目的として掲げた；（1）最新の人工

股関節材料の劣化現象を微視的に観察する解析技術の開発；（２）構造および環境信頼性の定量評価；（３）体内劣化メカニズムおよびインプラント− 生体環境間の相互作用の解明。この構想に基づき、顕微ラマン分光分析およびカソードルミネッセンス（CL）分光分析法を、未使用および摘出された股関節インプラントに対して応用した。ラマン分光法は、残留応力、相分率、結晶配向の測定に用い、CL 分光法は酸素空孔などの欠陥分布、組成変化、および表面応力状態を明らかにした。さらに、生体医療分野で従来の測定方法である、原子間力顕微鏡（AFM）による表面粗さの評価や蛍光分光分析を用いた応力測定も実施し、総合的な材料評価となるよう努めた。

本論文は、全 10 章の研究報告から構成されており、第 1−3 章は序章として、生体医療分野の現状や人工関節について（第 1 章）、関節材料の構造、製造、特性について（第 2 章）、測定装置や理論に関する基礎的内容について（第 3 章）紹介している。第 4 章以降は、本論として博士後期課程中に行った研究成果を紹介している。第 4−6 章は、体内使用されたアルミナ骨頭の表面粗さ、残留応力、および酸素欠陥濃度の調査を行った。アルミナは一般に生体安定であると言われるが、様々な異原子価イオンが存在する体内環境下での過大摩耗により、酸素欠陥および粒界付近における不純物イオンの侵入が起こり、局所的な構造変化が認められた（第 4 章）。現在、これらの劣化現象に関する評価技術は非常に乏しく、報告例も極めて少ないため特に新規性が高い内容であると考えられる。材料因子のみならず、関節デザインの違いによる摩耗パターンの違いも紹介している（第 2 章）。第 7−8 章は、近年から使用が承認された最先端のアルミナ・ジルコニア複合材料の環境安定性に関する基礎データを示した。第 9−10 章では、超高分子量ポリエチレンの 3 次元分子配列測定から、体内の運動機構および摩耗、クリープ抵抗性を検討した。本論文で紹介する化学的、物理学的、力学的特性評価は、関節デザイナーや材料科学者が更なる長期耐用を検討する上で、有益な情報になり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本学位論文では、人工股関節の品質材質および体内での耐摩耗性と劣化に関して、力学的、化学的、結晶学的観点から研究している。日本の人口の高齢化に伴い、医療分野における工学知識或いは医療機器の技術の需要が、近年目覚ましく増加している。このような背景からも、本研究内容の選択に関して非常に将来性が感じられ、意義のあるデータを数多く紹介している。更に、2009 年から臨床使用が開始されたばかりの最新のインプラント材料に関する研究データを既に学位論文にまとめている点も評価すべき点である。

学位論文では以下の 3 つの重要項目が達成されている；（１）最新の人工股関節材料の劣化現象を微視的に観察する解析技術の開発；（２）構造および環境信頼性の定量評価；（３）体内劣化メカニズムおよびインプラント− 生体組織間の相互作用の解明。解析には、非破壊分光法の、共焦点/ 偏光ラマン分光分析およびカソードルミネッセンス（CL）分光分析法を、使用前および使用後に摘出された股関節インプラントに対して適用している。ラマン分光法では、相分率、分子鎖軸の方向および配向度

の計測、更に CL 分光法では酸素空孔などの欠陥分布、化学量論的な変化、および残留応力の計測を、ミクロ或いはナノスケールで行っている。特にセラミック材料の CL 解析では、蛍光分光分析、赤外分光分析、X 線回折データでは測定できない局所的な構造変化を検出しており、極めて新規性の高い内容である。加えて、生体医療分野において従来からの測定方法である、原子間力顕微鏡（AFM）による表面粗さの評価や蛍光分光分析を用いた応力測定も実施し、総合的な材料評価となるよう努めている。分子／結晶レベルの解析を通じて、より長期使用に耐える人工関節のデザインの改良、さらには次世代人工関節材料の開発にまで貢献し得るアイデアについて深く考察されており、学術のみならず産業的にも大変興味深く、非常に高く評価することができる。

本論文作成の基礎となった学術論文は、5 編全てレフェリー制度の確立している著名な学術雑誌に掲載又は掲載予定であり、内 3 編は筆頭著者である。更に大学院在籍中には、本論文作成の基礎となった論文を含め合計 12 編の論文(内 6 編は筆頭著者)を作成し、大変活発な研究活動を行ってきている。

（学位論文の基礎リスト）

1. Takahashi Y, Puppulin L, Zhu W, Pezzotti G. Raman tensor analysis of ultra-high molecular weight polyethylene and its application to study retrieved hip joint components. *Acta Biomater* 2010;**6**(9):3583-94.
2. Takahashi Y, Zhu W, Sugano N, Pezzotti G. On the role of oxygen vacancies, aliovalent ions and lattice strain in the *in vivo* wear behavior of alumina hip joints. *J Mech Behav Biomed Mater* 2011;**4(7)**:993-1003.
3. Takahashi Y, Sugano N, Zhu W, Nishii T, Sakai T, Takao M, Pezzotti G. Wear degradation of long-term *in vivo* exposed alumina-on-alumina hip joint: linking nanometer-scale phenomena to macroscopic joint design. *J Mater Sci Mater Med* – accepted for publication.
4. Pezzotti G, Saito T, Takahashi Y, Fukatsu K, Sugano N. Surface topology of advanced alumina/zirconia composite femoral head as compared with commercial femoral heads made of monolithic zirconia. *J Am Ceram Soc* 2011;**94**(3):945-50.
5. Pezzotti G, Takahashi Y, Zhu W, Sugano N. In-depth profiling of elastic residual stress and the *in vivo* wear mechanism of self-mating alumina hip joints. *Wear* – accepted for publication.

（その他の論文リスト）

6. Takahashi Y, Yamada K, Pezzotti G. Confocal Raman spectroscopic analysis of degradation mechanism in artificial hip joints. *Proceedings of the 10th Japan International SAMPE Symposium and Exhibition (JISSE-10), Tokyo, Japan, November 27-30,* 2007.

7. 高橋康仁、プップリン レオナルド、熊倉剛、ペッツォッティ ジュセッペ、山本謙吾. 偏光ラマン分光分析を用いた超高分子量ポリエチレンの定量的摩耗解析法. Hip Joint 2009;**35**:199-204.
8. 高橋康仁、ペッツォッティ ジュセッペ、菅野伸彦. Alumina-on-alumina THA 摺動面の顕微/分光学的所見による摩耗進行メカニズムの調査. Hip Joint 2011;**37**:450–457.
9. Pezzotti G, Takahashi Y, Takamatsu S, Puppulin L, Nishii T, Miki H, Sugano N. Non-destructively differentiating the roles of creep, wear and oxidation on degradation of long-term *in-vivo* exposed polyethylene acetabulaer cups. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2011;**22**(16):2165-84.
10. Puppulin L, Takahashi Y, Zhu W, Pezzotti G. Raman polarization analysis of highly crystalline polyethylene fiber. *J Raman Spectrosc* 2011;**42**(3):482-7.
11. Puppulin L, Takahashi Y, Zhu W, Sugano N, Pezzotti G. Polarized Raman analysis of the molecular rearrangement and residual strain on the surface of retrieved polyethylene tibial plates. *Acta Biomater* 2011;**7**(3):1150-9.
12. Kumakura T, Yamamoto K, Puppulin L, Takahashi Y, Pezzotti G. In-depth oxidation and strain profiles in UHMWPE acetabular cups non-destructively studied by confocal Raman microprobe spectroscopy. *J Biomater Sci Polymer Ed* 2009; **20**(12):1809-22.