

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

全人工膝關節元件損壞原因之探討及其改善方法之研究()-子計畫四：人工膝關節再置換手術原因及骨質溶解機構之分析

Analysis of revision of total knee arthroplasty and osteolysis mechanism

計畫編號：NSC 89-2213-E-002-073

執行期限：88年8月1日至89年7月31日

主持人：劉華昌 國立台灣大學醫學院骨科

中文摘要

此計畫延續上一年度計畫，於臨床所蒐集到損壞之人工膝關節元件共有40件，依廠牌及設計分四類，比較其損壞狀況及植入人體後使用時間差異。在超高分子量聚乙烯(UHMWPE)材料研究方面，已成功建立一加速老化(accelerated aging, 簡稱AA)模式，模擬此高分子元件植入人體後的老化情形。透過紅外光衰減全反射儀(ATR)及示差掃描熱分析儀(DSC)，觀察超高分子量聚乙烯材料的氧化及結晶度變化情形。結果顯示強效加速老化30-90分鐘，約可以模擬材料在體內環境10-15年結晶度的變化；然而材料在體內環境的氧化情形卻充滿變異，與植入時間並非成正相關。

關鍵詞：人工膝關節、超高分子量聚乙烯、加速老化、紅外光衰減全反射儀、示差熱掃描分析儀、結晶度

英文摘要

Forty retrieved knee prosthesis in two years have been classified into four groups according to brand and design. Wearing morphologies and implantation periods were compared. In research of ultra high molecular polyethylene (UHMWPE) materials, an accelerated aging model has been successfully established to simulate the aging behavior during implantation. Attenuated total reflectance (ATR) and differential scanning calorimetry (DSC) were employed to monitor the oxidation level and crystallinity changes of UHMWPE materials. The result

shows that the crystallinity change of UHMWPE undergone a 30 to 90 minutes accelerated aging process is approximately equal to 10 to 15 years of that *in vivo*.

Keywords: artificial knee joint, UHMWPE, accelerated aging, attenuated total reflectance (ATR), differential scanning calorimetry (DSC), crystallinity

計畫緣由與目的

臨床發現人工膝關節植入人體後，約有5至15年的使用期，之後必需接受再置換手術，換一副新的人工關節¹⁻²；再置換手術的原因主要有二：超高分子量聚乙烯脛骨(tibia)元件磨損及骨質溶解導致的人工關節鬆脫，此二者與超高分子量聚乙烯材料的物理及化學性變化有密不可分的關係。物理性變化方面，由於聚乙烯材料在植入前的射線消毒及植入後受壓應力會造成結晶度增加，亦即使材料脆化。化學性變化方面，從人體取出之聚乙烯表面有氧化的現象發生³⁻⁵。本研究即利用加速老化的聚乙烯材料，模擬植入人體後隨時間增加的老化情形，進行材料老化程度與生物免疫反應評估。

材料與方法

(1) 臨床資料分析：

將置換後人工關節取出物去除組織，超音波震盪清洗後觀察其損壞型態。

(2) 加速老化模式：

本實驗所有超高分子量聚乙烯原材皆經過2.5 Mrad劑量射線照射，並經過低

溫切削加工處理。

1、高溫老化：將 200 μm 厚度的聚乙烯薄片清洗後置入 100 及 120 烘箱 1-12 天後取出。

2、中溫加氧氣老化：同上述材料置入 80 、12.8 psi 氧壓烘箱 3-53 天後取出。

3、強效老化：超高分子量聚乙烯原材加工成厚度 2.5 mm、直徑 15 mm 之圓片，浸入 30% H_2O_2 溶液中於 121 、21.3 psi 高壓水蒸氣環境放置 30、90 及 150 分鐘後取出。

(3) ATR 分析：

從病人關節附近壞死組織中分離出來的 PE 片狀磨屑，經過乙醇加超音波震盪清洗，以去離子水沖洗兩次，待乾燥後連同人工加速老化的 PE，以 micro-ATR 進行表面化學分析（深度約 50 μm ），主要觀察為 1720-1740 cm^{-1} 之 C=O 吸收強度。

(4) DSC 分析：

將上述材料秤取約 10mg，裝入固體試樣盤後，在 N_2 氣氛中以 10 /min 從室溫到 160 進行掃描。材料在融化時的吸熱曲線積分後可以得到材料的融化熱，而 100% 結晶度的 PE 融化熱約為 291J/g，兩者相除即可估計材料的結晶度⁶。

(5) 細胞培養實驗：

取一天大之老鼠頭蓋骨骨母細胞，以 DMEM 加 10%FBS 及 1%antibiotic 培養，將 100 人工加速老化 3、6 天的 PE 薄片裁成同 24-well 細胞培養盤之孔洞大小，浸於 70%乙醇中以 UV 正反面消毒後，壓入細胞培養盤中。每 well 種下細胞數目為 8000/1 ml/well，於培養時間 2 天及 4 天時，進行 MTT 測試分析細胞存活率，ALP 測試分析細胞活性。

結果與討論

表 1 是本計畫兩年中所收集到置換後的人工膝關節樣本，依廠牌分類比較其使用期及損壞形態。三種加速老化的方法中：高溫老化在使材料氧化的過程中，會伴隨材料脆化，不利於接下來的試驗；中溫加氧氣老化的方法，氧化結果不明顯；而強效老化則可以在短時間內同時達到氧

化及結晶度提高的材料老化效果，如圖 1 所示。圖 2 是說明由人工膝關節周圍壞死組織中分離出來的片狀 PE 磨屑，隨植入人體而氧化的情形。DSC 的分析結果列於表 2，表中列舉數例說明 PE 結晶度隨植入時間增加而上升，並列出強效老化過程中，材料結晶度的變化。圖 3 及圖 4 為骨母細胞培養 2 天及 4 天後的 MTT、ALP 測試結果。

計畫成果自評

(1) 自行建立一快速且有效達到材料物理性及化學性變化的加速老化模式。

(2) 建立 UHMWPE 加速老化程度與植入人體時間之關聯性，然而在人體中的老化情形仍有變異性存在。

(3) 加速老化之 UHMWPE 初步的生物適合性評估已透過骨母細胞培養進行，後續的實驗將進行巨噬細胞的培養，評估材料老化與發炎反應之關聯性。

參考文獻

- [1] Sam Nasser, Pat A. Campbell, Douglas Kilgus, (1990) *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n. 261, pp. 171-185.
- [2] Maloney, W. J., Smith, R. L., Schmalzried, T. P., Chiba, J., Huene, D., and Rubash, H. (1995) *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 77-A, No. 9, pp. 1301-1310.
- [3] L. Costa, M. P. Luda, L. Trosarelli, E. M. Bruch, (1998) *Biomaterials*, Vol. 19, pp. 1371-1385
- [4] M. Goldman, M. Lee, R. Gronsky, L. Pruitt, (1997) *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 37, pp. 43-50
- [5] Brendan M. Daly, John Yin, (1998) *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 42, pp. 523-529
- [6] R. P. Quirk, M. A. A. Alramarraie, The physical constant of polyethylene, in: (1989) *Polymer Handbook*, J. Brandrup, E. H. Immerguth, eds, John Wiley & Sons, NY, pp. V-23

表 1. 置換後人工膝關節之累計分析及損壞形態描述。

Brand	Effective collections	Avg. period of use	Clinical observation
Whiteside	15	5.5 yr.	Severe tibia PE inserts wearing : 14
PCA()	4	12.8 yr.	All with severe tibia PE inserts wearing
PCA()	7	7.8 yr.	Severe tibia PE inserts wearing : 3 No significant wearing even for 6-10 yrs.(3 cases)
Miller-Galante ()	9	9.5 yr.	Severe metal/patella PE combinative wearing : 8 While 7 tibia PE inserts are not worn through

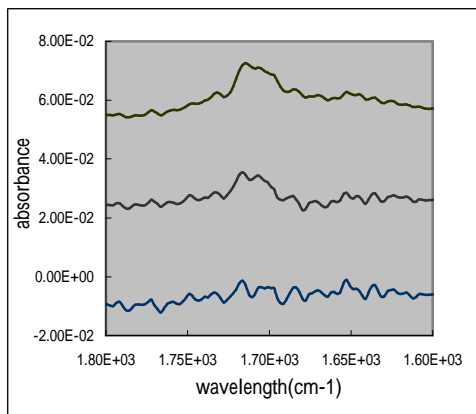


圖 1. 強效加速老化 UHMWPE 薄片的 ATR 圖譜 (由下至上分別為進行 30、90 及 150 分鐘)

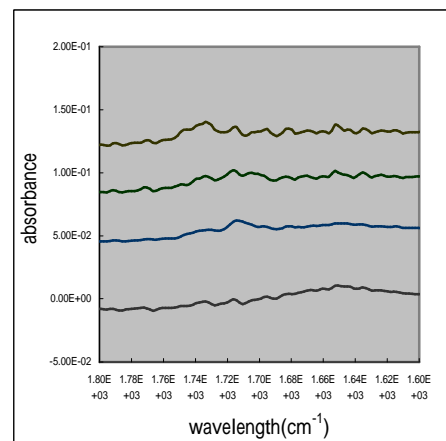


圖 2. UHMWPE 磨屑氧化程度隨植入人體時間變化的 ATR 圖譜。(由下至上植入時間分別為 4.5、9、10 及 10 年)

表 2. UHMWPE 在植入體內及強效加速老化後結晶度變化情形。

Materials	Tm()	Crystallinity(%)
Case1 (Whiteside, 4.5 yrs)	138.9	57.9
Case2 (Whiteside, 6 yrs)	139.8	58.6
Case3 (MG- , 10 yrs)	139.4	60.2
Case4 (PCA- , 12 yrs)	141.5	69.7
-virgin UHMWPE	137.7	56.9
-30 min. A.O. UHMWPE	137.3	65.2
-90 min. A.O. UHMWPE	136.3	76.6
-150 min. A.O. UHMWPE	136.0	81.3

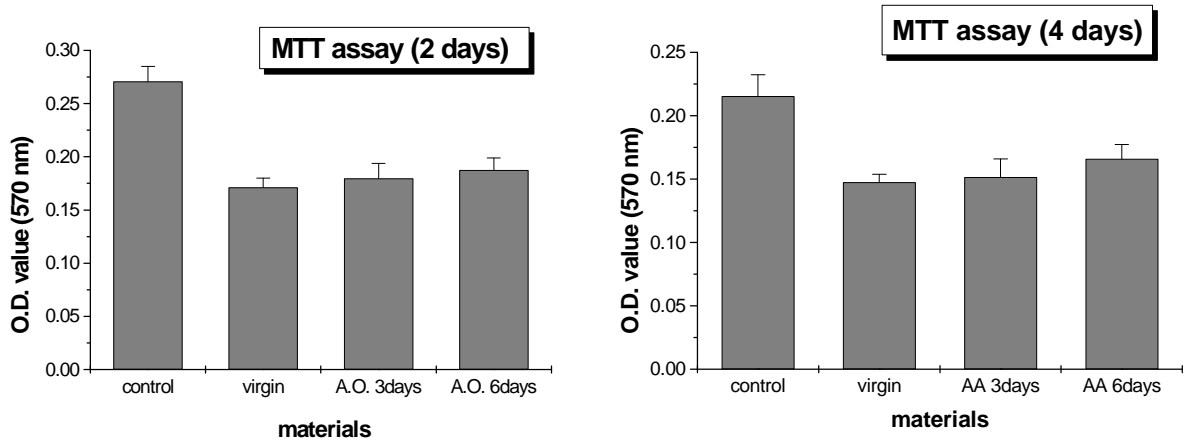


圖 3. 加速老化材料與骨母細胞進行培養 2 天及 4 天後之 MTT 測試結果。
 (control: PS 培養盤; virgin: 經過 γ -ray 消毒但未經加速老化之 UHMWPE 薄片; AA 3days: virgin 材料經 100 °C 烘箱加速老化 3 天; AA 6days: virgin 材料經 100 °C 烘箱加速老化 6 天)

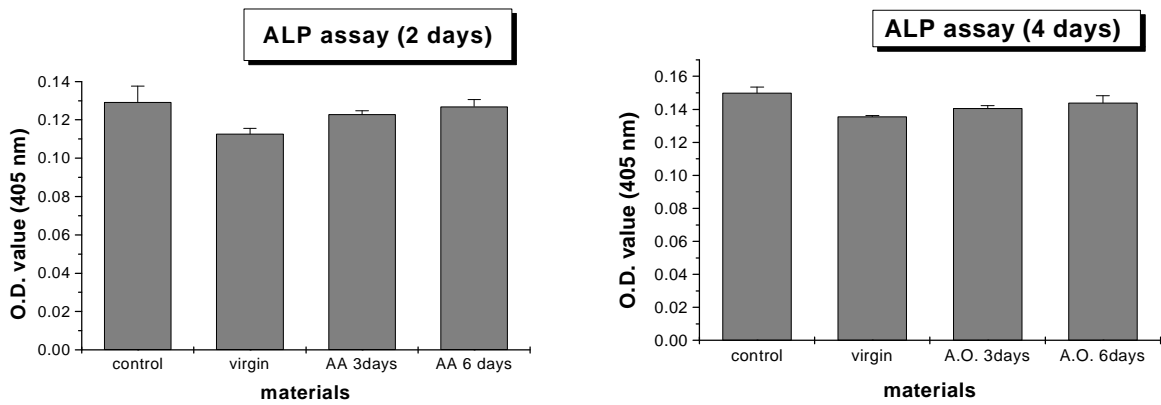


圖 4. 加速老化材料與骨母細胞進行培養 2 天及 4 天後之 ALP 測試結果。
 (control: PS 培養盤; virgin: 經過 γ -ray 消毒但未經加速老化之 UHMWPE 薄片; AA 3days: virgin 材料經 100 °C 烘箱加速老化 3 天; AA 6days: virgin 材料經 100 °C 烘箱加速老化 6 天)