展望

生体材料としてのステンレス鋼とチタン合金

浜中人士　Hitoshi Hamanaka　東京医科歯科大学　医用器材研究所　教授
土屋利江　Toshie Tsuchiya　国立衛生研究所　療品部　室長

A Review of Stainless Steel and Titanium Alloys as Biomaterials

1 はじめに

医療には多くの材料が使用されているが、体内あるいは生体と接触して使用される材料を生体材料あるいはバイオマテリアルと呼んでいる。さらに、体内に直接埋め込まれる材料は、インプラント材料とも呼ばれている。ステンレス鋼は1920年代には骨折固定用に用いられ、人工材料として本格的に用いられるようになった最初の生体材料であるということができる[1)]。もっとも当初使用されたステンレス鋼は、いわゆる18-8ステンレス鋼に近いものであったが、長期間体内に埋植するには耐食性が不足したため、幾度か改良が行われた。1960年代には316タイプのものが使用されるようになり、さらに炭素の含有量を低く押さえた316Lタイプが使用されるようになった。316Lステンレス鋼は、現在では骨折固定用の各種金具から人工関節、ワイヤーに至るまで体内のあらゆる部分で使用されており、生体に使用される金属材料としてはもっとも使用量が多い。しかし、316Lステンレス鋼の生体適合性は十分とは言えず、さまざまな改良が続けられている[2,3)]。とくに問題になっているのは、アレルギー他生体に為害作用があると言われるニッケルイオンの溶出である。そこでニッケル含有量を減らす工夫がなされているが[4,5)]、ステンレス鋼の耐食性は基本的にはクロムの不動態被膜により保たれており、クロム自体の生体における安全性についても疑問が持たれている。

そのようなことから、生体用金属材料として注目されているのが、チタンあるいはチタン合金である。チタンは1950年代中頃から生体材料として注目されるようになったが、合金化されてないいわゆるCPチタン(Commercial Pure Titanium:商用純チタン)は耐摩耗性が悪く、人工関節に用いると摩耗粉で周囲組織が黒ずむほどになることもあり、一時は生体材料としての評価を落とした時期もあった。しかし、生体に対する安全性という面から、再び注目されるようになってきた[6)]。現在生体用金属材料はチタン合金を中心に展開しているが、耐摩耗性を十分に解決できるまでには至っていない。

ここでは、生体材料としてのステンレス鋼とチタンについて、評価および将来を展望してみることとした。

2 ステンレス鋼

表1は、医療に使用されているステンレス鋼についてタイプ別に分類したものである。人体とのかかわり方の違い

表1　ステンレス鋼の種類と医療への主な用途

種　類	代表的組成(重量%)	耐力(MPa)	おもな用途
オーステナイト系			
304	18Cr, 8Ni	205(417*)	医療器具、注射針など
316	18Cr, 12Ni, 2.5Mo, 0.08C	205(414*)	インプラント材料
316L	18Cr, 12Ni, 2.5Mo, 0.03C	175(379*)	インプラント材料
フェライト系			
430	18Cr	333	磁性補綴材料
447J1	30Cr, 2Mo	420	磁性補綴材料
マルテンサイト系			
420J2	13Cr, 0.3C	814	はさみ、メスなど
440B	17Cr, 0.9C	1853	はさみ、メスなど
析出硬化系			
630	17Cr, 4Ni, 4Cu,Nb	1379	クリップなど
631	17Cr, 7Ni, 1Al	1517	クリップなど

*は加工硬化したもの

によって、当然のことながら要求される安全性の基準に違いがある。注射針や治療器具などは、人体と接触する期間が比較的短いため、衛生面や滅菌に耐えられる必要はあるが、長期間体内に埋植される材料に比べると基準がゆるく、304あるいは304Lが多く使用されている。とくに最近では、感染を防ぐ意味からも使い捨てのディスポーザブル製品が多く用いられており、経済性の点から安価なステンレス鋼が求められている。

体内に使用されるステンレス鋼は、長期間の安全性が要求されるため316あるいは316Lが使用されている。我が国では生体材料に関しての規格はまだないが、ASTM規格[7]では、F139-92のGrade 1とGrade 2がこれらにほぼ相当する。医療関係者の中には、ステンレス鋼といえば磁石につくのとつかないのが2種類があるだけで、磁石につかないステンレス鋼なら耐食性も良く安全であると信じている人が多い。医療関係者からステンレス鋼について問合わせがあった場合には、体内に使用されるステンレス鋼は台所などで使用されているものとは別で、特別のものであることを忠告していただきたい。

ステンレス鋼がもっとも多く使用されているのは、骨折固定用の金具としてである。骨折の状態によっては、ギブスで外から固める外固定法もあるが、手術により各種の金具を使用して固定する内固定法も行われている。骨髄の中に髄内釘と呼ばれる金属棒を通したり、図1に示すような、プレートと呼ばれる金属板とネジで固定することがある。内固定の場合、手術が終わり傷口が癒えると社会復帰でき、リハビリに要する期間を短くすることができるという利点がある。ステンレス鋼を使用して問題となるのはプレートとネジの頭の接触部分で生じるすきま腐食である[8]。腐食は大部分がプレートとネジの組合わせの部分で起こり、このようにして使用された場合には90%近くが、なんらかの腐食を生じると言われている[9]。また、長期間使用しているとネジと骨の間にゆるみが生じ、患者が身体を動かすたびにプレートとネジの頭の部分が擦り合わさり、擦過腐食を起こすこともある。腐食が進行すると腐食生成物が周囲の組織に蓄積し、それが原因で線維症や巨細胞反応が起こり疼痛のため取り出したという例は多く報告されている[9]。

すきま腐食は、人工関節においても起こることがありそれが破断につながることがある。図2は10年近く使用している間に人工骨頭と骨セメントの間に剥離がおこり、体液が染み込んですきま腐食を起こし、応力集中により亀裂を生じそこから腐食疲労により破断につながった例である。破断面には波状の模様が観察され、腐食疲労による破断の様子がうかがわれる。

フェライト系ステンレス鋼はこれまであまり生体用に使用されていなかったが、最近では耐食性にすぐれたフェライト系ステンレス鋼も開発されており、生体への応用が検討されている。また磁性があるため、磁石を利用した取り外し可能な補綴物に応用できるという利点がある[10]。しかし一方では、磁性があるとNMR診断の際にかなり影響が現われることから、使用にあたっては十分注意する必用がある。

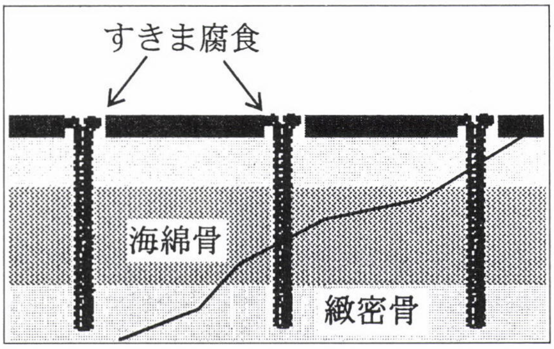

図1　プレートとネジによる骨折の固定の説明図

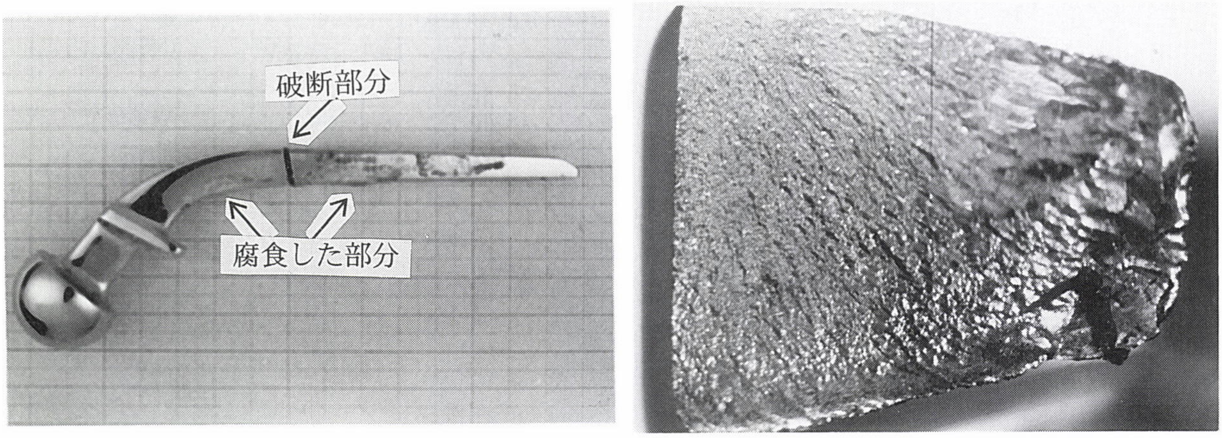

図2　およそ10年間使用し、腐食疲労により破断した人工骨頭と破断面

3 チタン合金

チタンは耐食性および生体適合性に優れ、比重がステンレス鋼のおよそ半分であるなどインプラント用金属材料としての重要性がますます高まっている。チタンはクロムと違って、純金属のままでも延性があり生体材料としての使用が可能である。ASTM規格では表2に示すように、合金化していないCPチタンは1種から4種まで分かれている[7]。現在までのところ、チタン合金の中で生体用としてもっとも使用量が多いのはTi-6Al-4V合金である。表2において、F136-92のTi-6Al-4VELIとF1472-93のTi-6Al-4Vがある。しかし、Alについては骨の成長阻害やアルツハイマー型痴呆の原因になるのではないかという疑いが持たれている[11,12]。また、金属バナジウム上で細胞培養すると強い毒性を示すことから、生体に為害作用があるのではないかという疑いが持たれている[13,14]。そのようなことから、バナジウムの代わりにニオブを含んだTi-6Al-7Nbが開発され[15]、ASTMにはF1295-92として取り上げられている[7]。その他にもTi-13Zr-13Nb[16]、Ti-5Al-2.5Fe[17]、Ti-15Zr-4Nb-4Ta-0.2Pd,Ti-15Sn-4Nb-2Ta-0.2Pd[12]、Ti-Zr合金[18]などが生体用チタン合金として開発が進められている。

チタン合金は耐食性および生体適合性に優れた材料であるが、耐摩耗性があまり良くないのが欠点である[6]。チタンは常温では最密六方格子であるが、この結晶構造は異方性が強いため特定の結晶での剝離が起こり易い。人工関節においては、摺動部分の摩耗が問題になっている[19]。現在ではチタン合金製の人工骨頭とHDP (High Density Polyethylene)あるいはUHMWPE (Ultra High Molecular Weight Polyethylene)とよばれるポリエチレンが使用されることが多いが、チタン合金の表面に傷がつくと、それが相手側に引っ掻き傷を作り、摩耗粉を生じるとそれが研磨材の役割となりますます摩耗が進行することになる。骨頭表面を、窒化処理あるいはイオンプレーティングにより硬化させる方法も行われてきたが、表面のごく薄い層だけの改良であり、長期間の摩耗に十分耐えられないということで、チタン合金をあきらめ再びコバルトクロム合金に逆戻りしたメーカーもある。骨頭の球状部分だけセラミックスにする方法も行われているが、今度はセラミックスとチタンの間で摩耗を生じるという問題もある。いずれにしても耐摩耗性の優れたチタン合金の開発が緊要な課題である。

4 ステンレス鋼とチタンの安全性

生体材料は長期間生体内に埋植されると、構成元素はイオンとなって体内に溶出し、血液や体液によって運ばれ、一部はふんや尿あるいは毛髪などにより体外に排出されるが、人体のすべての部分に影響を及ぼす。図3は周期率表からみた金属元素の為害作用を示したものである[20]。金属イオンは臓器毒性、発ガン性、催奇形性、アレルギー性など我々の体に為害作用を引起こすものが多い[21]。しかし一方では生命の維持活動に必須の元素も多く、たえず食物から摂取し排出しているものもある。ニッケルイオンはアレルギーを引起こす原因となりやすいなど、生体に為害作用のある元素として知られているが、以外に思われるかもしれないが、健康な人の尿中には10～20ppbのニッケルイオンが含まれており、不足するとニッケル欠乏症になる。単純計算すると一日約2～4mgのニッケルを摂取し排出していることになる。しかし、食物から摂取する場合と体内に金属材料が埋植された場合とでは別物であり、体内に埋植した材料からイオンが溶出することは良いことではない。

生体に使用される316Lステンレス鋼をはじめとして、耐

表2　ASTMにおけるインプラント用チタンおよびチタン合金の不純物元素濃度と耐力

種　類	不純物元素濃度(重量%) N	C	H	Fe	O	耐　力 (MPa)
Unalloyed Ti(F67-95)	Flat	Product				
Grade 1	0.03	0.10	0.015	0.20	0.18	170-310
Grade 2	0.03	0.10	0.015	0.30	0.25	275-450
Grade 3	0.05	0.10	0.015	0.30	0.35	380-550
Grade 4	0.05	0.10	0.015	0.50	0.40	483-655
Ti-6Al-4VELI (F136-92)	0.05	0.08	0.012	0.25	0.13	795以上
Ti-6Al-4V (F1472-93加工材)	0.05	0.08	0.015	0.30	0.20	825以上
Ti-6Al-4V (F1108-92鋳造材)	0.05	0.10	0.015	0.30	0.20	758以上
Ti-6Al-7Nb (F1295-92)	0.05	0.08	0.009	0.25	0.20	800以上

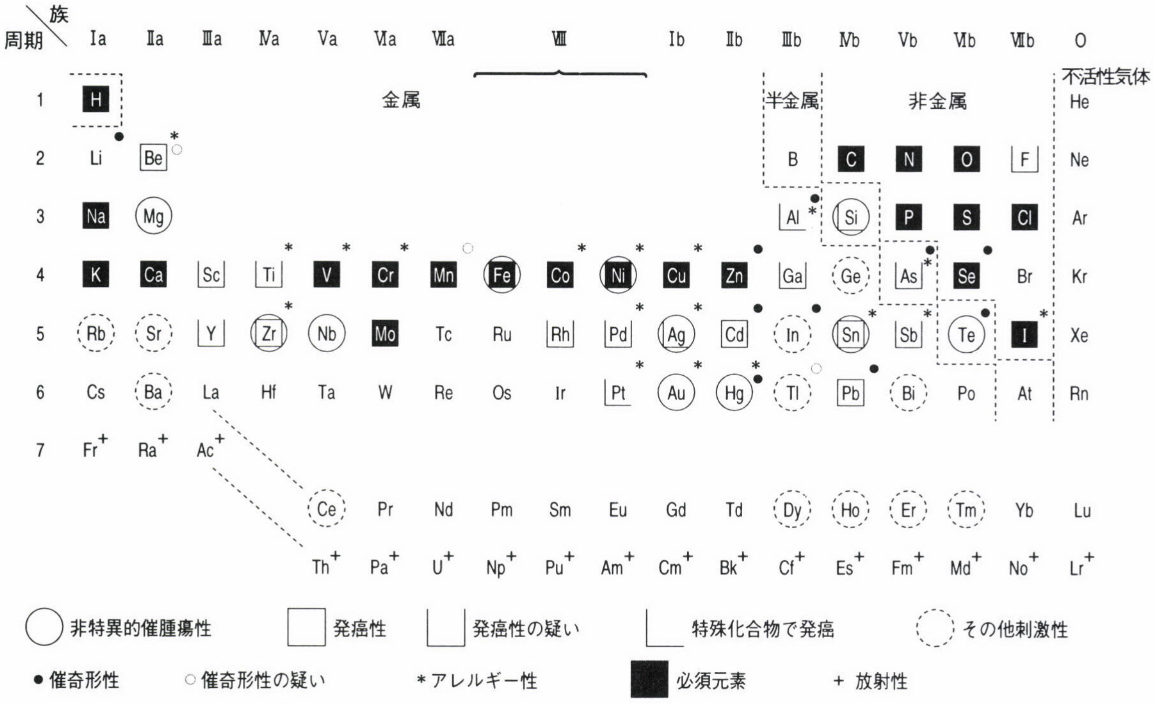

図3　周期率表からみた元素の生体に対する為害性

食性にすぐれ加工性のよいオーステナイト系ステンレス鋼はいずれもアレルギーの原因となりやすいニッケルを含むという欠点がある。そこで生体用に使用されるステンレス鋼には、ニッケルフリーあるいはニッケルの含有量を極端に減らす研究も続けられている[4,5]。しかしいくらニッケルを減少させたところで、ステンレス鋼の耐食性は基本的にはCrの不動態化に依存しており、ステンレス鋼を生体用に使用するかぎりFe-Crの二元系における生体適合性の検討が不可欠であると思われる。ところがステンレス鋼の生体為害性については、臨床的な指摘は数多いが基本的な研究はあまり行われていない。我々はステンレス鋼の基本的な組成であるFe-Cr系について、クロム含有量を10%Cr、15%Cr、20%Cr、30%Cr、100%Crと段階的に変化させた鉄－クロム合金の金属板を作製し、ラットの背部皮下に埋植し検討した。10%Crというのはステンレス鋼の範疇に入らないかも知れないが、比較のために作製したものである。100%Crとしてはアルゴンアーク溶解によりクロムの塊を作り、丁寧に切り出し研磨したものである。インプラント材料として実際に使用されている316Lステンレス鋼についても比較検討した。このような実験を行なう場合重要なのは、クロムは必須元素としてもともと生体中に含まれており、金属板を埋植したための変化かどうかを見極めるためきちんとした対照群を準備することである。そこで我々はまったく同じ条件で手術はするが、金属板を埋め込まない対照群を準備し、金属板を埋植した群とまったく同じ条件で手術を行ない、飼育した。

埋植後は、一般的状態および成長の度合の変化を観察したり、定期的に尿中の金属イオン濃度の測定を行なった。埋植後2－3週間すると金属板からのイオンの溶出により、尿中のイオンの排せつ量が多くなる。とくに低クロム合金群は、高クロム合金群より排せつ量が多い傾向が認められた。Feイオンの尿中への排せつ量は、Cr排せつ量変化とほぼ同様に推移する。これは低クロム合金は耐食性が劣るため、それだけイオンの溶出量が多いことと関連するものと思われる。4ヶ月飼育後に屠殺し、胸腺、脾臓、肝臓、および腎臓を取り出し、各々の臓器重量の測定や、病理組織学的検索、臓器中のイオン濃度の定量を行った。図4～図6は、それぞれ血液中、腎臓中および肝臓中のクロムイオン濃度を示したものである[22)]。Feイオンはもともと血液中に多量に含まれているため、金属板からの溶出による影響かどうかほとんど判別できず、各群間での差はほとんど認められなかったためここでは省略した。Crも生体中に含まれており、金属板を埋入しなかったものからも当然のことながら検出されるが、金属板を埋植することによってCrイオン濃度が若干変化する。血液中においてはSUS316L(18%Cr)および20%Cr-Fe合金においてCr濃度が高い値を示した。腎臓中においては15%Crがもっとも高い値を示し、肝臓中においては10%Crがもっとも高くなり、20%CrやSUS316Lにおいても30%Crよりも高い値を示している。

金属板埋植部位の病理学的検索では、Crを含む合金はい

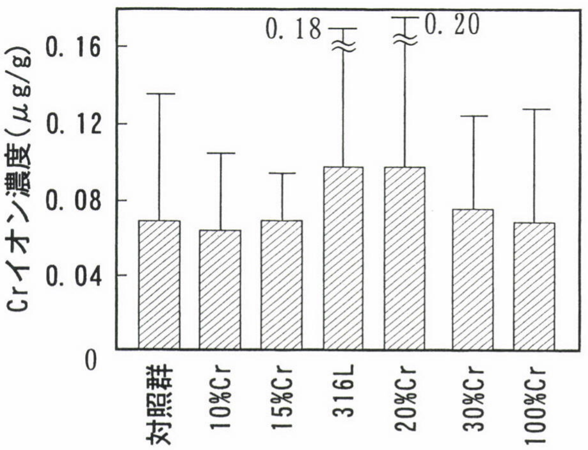

図4　4ケ月間埋植したラットの血液中のCrイオン濃度

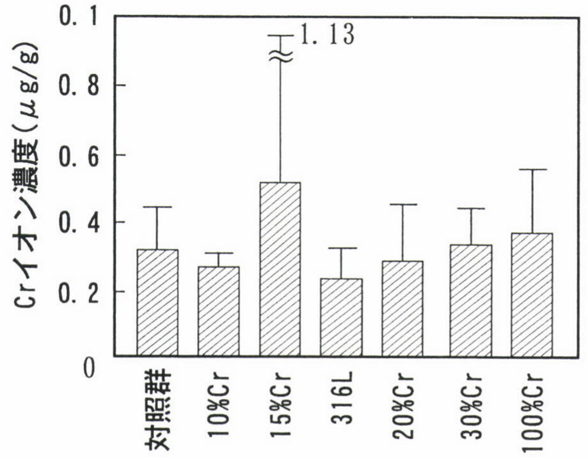

図5　4ケ月間埋植したラットの腎臓中のCrイオン濃度

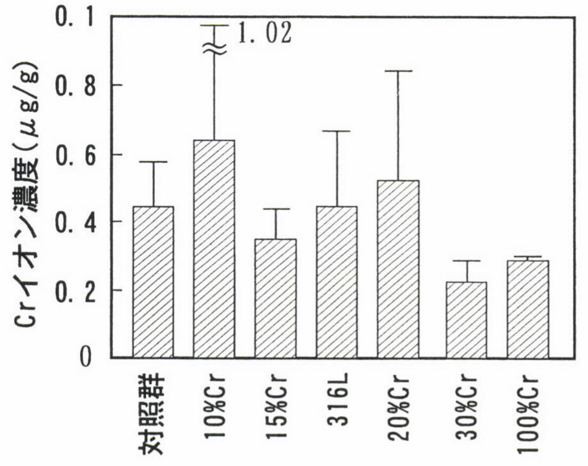

図6　4ケ月間埋植したラットの肝臓中のCrイオン濃度

ずれも埋植部位の組織反応は強く、周囲に約170μm程度の線維性被膜(註：医学用語では繊維ではなく線維と書くため、ここではそのまま使用した)が形成され、イオン濃度は他の部分よりも高い値を示す。被膜の厚さは10%Cr群と20%Cr群でやや厚い傾向が見られた。各々の臓器の病理組織学的検索の結果、肝臓、腎臓、脾臓および胸腺において、特に毒性所見は観察されなかった。アレルギー反応が起こるかどうかはパッチテストと称して皮膚の一部にそのイオンを含ませたものを張り付けるが、K2Cr2O7溶液を用いたパッチテストの結果は、100%Cr群およびSUS316L群以外の群では、一部の動物において弱い皮膚反応を示し、クロムに対して感作が成立している可能性が示された[23]。すなわちクロムを含む合金を埋入したり触れたりするとアレルギー反応の可能性があるということである。

チタンは耐食性にすぐれた材料であり生体に対する安全性が高い材料であると見なされてきた。実際に、骨にチタンをインプラントすると、骨とチタンとは直接骨癒合が起こるほどの生体親和性を示すことが知られている。しかし、チタンといえども長期間の間にはイオンとして溶出する[24,25]。現状ではチタンは生体親和性が良いというだけでそれ以上のことについてはあまり知られていない。

そこで、我々はチタンの生体に対する安全性についても基礎的な研究を行っている。Fe-Crと同様な方法で比較検討を行っているが、チタン板を長期間埋植すると、血液中および各種臓器において、チタンイオン濃度が有意に高くなっていることが認められている。またチタン板の周囲の組織反応はクロムよりは弱いが周囲にリンパ球の浸潤が認められている。またチタンはイオン化すると為害作用を引起こす。例えばチタンイオンは細胞毒性を示したり、軟骨分化において障害作用を示すことが判ってきた[26]。しかし、チタンからのイオンの溶出量が少ないため、チタンの感作性はCrおよびNiよりも弱く[27]、非常に希である。チタンの生体に対する安全性は、現在生体用に使用されている他の金属材料よりは優れているが、将来にわたってもまったく問題がないとは言い切れない。そのようなことから、さらに安全性に優れた生体用金属材料の開発が求められている。

5 ステンレス鋼とチタン合金の将来展望

以上見てきたように、現在生体用に使用されている金属材料にはいろいろな問題点がある。316Lステンレス鋼は、生体用として重要な役割を果たしているが、生体中に長期間埋植された場合、耐食性および生体適合性が十分とは言えないと思われる。そこで生体用に改良されたステンレス鋼の研究が行われているが、ステンレス鋼の耐食性を改良

するには30%Cr程度のかなり高Crとなり、加工性がかなり悪く実用上問題があると思われる。また、Crには感作性の疑いがあり、それ以上の高Crステンレス鋼が実用可能になったとしても、ステンレス鋼は基本的にはCrの耐食性に依存しており、Cr感作性の疑いが持たれている。

そのようなことから、現在では生体用金属材料はしだいにチタン合金に移行しつつある。しかし、チタンといえども生体中においては徐々にイオンが溶出する。これがどのように生体に影響するかについては現在のところ判っていなく、恐らく為害性は少ないであろうというのが現在の考え方であるが、安全性は絶対的なものではない。また、現在骨折の固定用には、おもに合金化されていないCPチタンが使用されているが、２種相当のものが使用されているため、臨床家からはチタンは弱すぎるという意見をよく聞くことがある。Ti-6Al-4V合金を使用すれば強度の問題は解決されるが、弾性率についてはチタンあるいはチタン合金はステンレス鋼のおよそ半分であり、骨折の初期固定などのように剛性を必要とする部分では不利になる。また、人工関節においてはTi-6Al-4V合金が多く使用されているが、そのままでは耐摩耗性が不十分である。そこで摺動部分には窒化あるいはイオンプレーティングが行われているが、一度表面に深い傷が付くと、そこを起点に摩耗が急速に進行するという問題が生じている。チタン合金の耐摩耗性についてはまだ十分に解決されてなく、今後の重要な課題となっている。

このように、チタンおよびチタン合金は生体適合性という点ではステンレス鋼より優れているが、臨床家の使い勝手という点ではまだ解決しなければならない問題も多い。これは、現在生体用に使用されているチタン合金は、工業材料から転用したに過ぎず、生体用に開発されたものは少ない。今後は、生体使用を目的としたチタン合金の開発が続くものと考えられ、これらの問題も徐々に解決されるものと思われる。その他にも生体用金属材料にとって重要な課題は、生体と材料の間をいかにうまく力学的に結合させるかということである。骨のミネラル成分であるアパタイトを金属表面にコーティングする方法も盛んに行われているが、金属とアパタイト間の結合が問題になる。そこで、チタンの表面にカルシウムイオンを注入し、生体との親和性を増す研究も行われている[28,29]。

6 おわりに

金属材料は、人工材料としてはもっとも古くから医療用に用いられてきたが、ステンレス鋼という優れた材料があったため新しい材料開発が遅れた感がある。文明の進化に伴い人間の体も変化しており、これまであまり問題にならなかったアレルギーなどがクローズアップされるようになってきた。生体に使用される金属材料についても、その変化に対応せざるを得なくなっており、これまでステンレス鋼で十分間に合っていたものが、より安全性の高いチタン合金が求められる時代になってきた。医用材料はグラム単位で扱われるため、これまで金属系の企業はあまり注目してこなかったが、付加価値の高い分野でもあり積極的な参入が求められている。

参考文献

1）D.F. Williams: Implant in surgery,ed.by D.F. Williams and R.Rolf, W.B. Saunders Co.Ltd.,(1973), p.1
2）E.Smethurst: Biomaterials, 2(1981), p.116
3）J.Karov, B. McDougall and I. Hinburg: Transaction of the 5th World Biomaterials Congress, (1996), p.479
4）X. Sun, A. Ino, S. Okayama, T. Tateishi and A. Hoshino: Transaction of the 5th World Biomaterials Congress, (1996), p.479
5）D. Brune and G. Hultquist: Biomaterials, 6(1985), p.265
6）D.F. Williams: Biocopatibility of Clinical Implant Mateterials ed. by D.F. Williams, CRC Press, 1 (1981), p.9
7）Annual Book of ASTM Standards, Section 13 Medical Devices and Services, 1995
8）B.C. Syrett and E.E. Davis: Corrosion and Degradation of Implant Materials, ed. by Syrett BC and Acharya A, ASTM STP 684, (1979) p.229
9）E.J. Sutttow and S.R. Pollack: Biocopatibility of Clinical Implant Mateterials ed. By D.F. Williams, CRC Press, 1(1981), p.45
10) 田中貴信：磁性アタッチメント,医歯薬出版,(1992) p.1
11) R.A.Yokel: Toxicol. Appl. Pharmacol., 79 (1985), p.121
12) 岡崎義光，伊藤喜昌，立石哲也，伊藤敦夫：日金属学会誌，59(1995), p.108
13) T.Hamada: Experientia, 50 (1994), p.49
14) 伊藤喜昌： 特殊鋼42-11(1993), p.23
15) R.M. Streicher, H. Weber, R. Schon and M. Semlitsch.: Biomaterials, 12 (1991), p.125

16) S.B. Goodman, J.A. Davidson, V.L. Fornasier and A. K. Mishra: J Applied Biomater, 4(1993), p.331
17) U. Zwicke and J. Breme: J Less-Common Metals, 100(1984), p.371
18) E. Kobayashi, S. Matsumoto, H. Doi, T. Yoneyama and H. Hamanaka: J Biomed. Mater. Res.,29(1995), p.943
19) M.A. Kahn, R.L. Williams and D.F. Williams: Biomater, 17(1996), p.2117
20) 佐藤温重：第10回歯科チタン研究会抄録集, (1997), p.1
21) 土屋利江：細胞培養, 17(1991), p.22
22) 土屋利江, 五十嵐良明, 中村晃忠, 内間高夫, 土居　寿, 米山隆之, 浜中人士：第16回日本バイオマテリアル学会予稿集, (1994), p.86
23) Y. Ikarashi, T. Tsuchiya, A. Nakamura, K. Toyoda, M. Takahashi, H. Doi, E. Kobayashi, T. Yoneyama, and H. Hamanaka : Transaction of the 5th World Biomaterials Congress, (1996), p.10
24) 米山隆之, 土居　寿, 浜中人士：生体材料, 11(1993), p.71
25) R.J. Solar, S.R. Pollack and E Korostoff: Corrosion and Degradation of Implant Materials, ed. by B.C. Syrett and A.Acharya, ASTM STP 684(1979), p. 161
26) T. Tsuchiya, A. Nakamura, E. Kobayash, H. Doi, T. Yoneyama and H. Hamanaka : 1st Meeting of Tissue Engineering Society Abstract, (1996), p.24
27) Y. Ikarashi, J. Momma, T. Tsuchiya and A. Nakamura : Biomater., 17(1996), p.2103
28) T. Hanawa and M. Ohta: Biomater., 12(1991), p.767
29) T. Hanawa, H. Ukai, K. Murakami and K. Asaoka: Met. Trans. JIM, 36(1995), p.438

(1997年 4 月 7 日受付)