

医療用金属材料と生体適合性

山本玲子
Akiko Yamamoto

科学技術庁 金属材料技術研究所
生体融和材料研究チーム 研究員

Biocompatibility of Metallic Biomaterials

1 はじめに

生体材料とは、老化や病気・事故などにより失われた体の形態・機能を補うために用いられる材料を指す。その一部あるいは全部を体内に埋め込み、体液や皮膚などと接した状態で使用される。

医学・材料科学の発展により、これまでに血管や関節を始めとして多くの人工臓器が開発されてきた。人工皮膚やコンタクトレンズ、義歯のように体表面やそれに近いところで用いられるものから、人工心肺や血液透析器具など体外で血液を循環させるもの、人工関節(図1)や人工血管、人工心臓弁のように体内に埋め込まれて使用されるもの、さらには心臓ペースメーカー、人工内耳のように電気信号の伝達などに使用されるものなど、枚挙に暇がない。また、骨折固定材のように、一時的に体内に埋め込み、骨折部が治癒すれば取り出してしまうものもある。これらの材料に共通することは、常に体液や生体組織と接して用いられるということである。この意味では、血液バックや注射器、カテーテル、輸液セットのような使い捨ての医療器具や縫合糸、止血剤、メスや鉗子などの手術用具も、広い意味で生体材料に含まれる。

生体材料が他の工業用材料と違うのは、常に生体組織と接した状態で使用されるため、生体に対して無害であることが求められる点である。生体に悪影響を及ぼすことなくその機能を発揮する性質を、材料の生体適合性という。材料に求められる生体適合性は、材料が用いられる部位や目的によって大きく異なる。例えば、血液と接する部位で使用される材料の場合、材料から血液中に有害な物質が溶け出さないのは勿論のこと、溶血(赤血球の破壊)や血栓(血液が凝固した状態)を生じないことが重要である。しかし、血液と接触しない部位では、そのような心配をする必要がない。生体材料が使用される期間によっても、材料が満たす

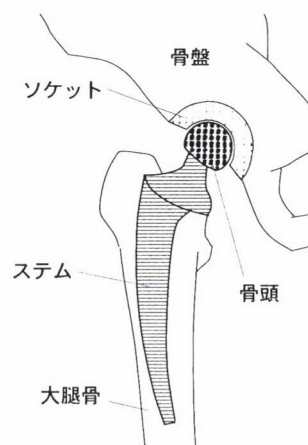


図1 人工股関節模式図

べき生体適合性は異なる。例えば人工透析器具であれば、透析が行われる数時間の間だけ血栓が生じなければいいので、抗血液凝固剤の服用により血栓形成を防ぐことができる。しかし、人工血管のように何年にもわたって体内に埋め込まれたまま使用される場合には、薬剤の常用による弊害を考えると、材料そのものだけで十分な血液適合性を発揮することが望まれる。

本稿では、まず生体用金属材料の種類と用途について簡単に紹介し、生体用金属材料に求められる生体適合性と、それを左右する因子について述べる。

2 生体用金属材料

金属材料はセラミックスや高分子材料と比較して力学的特性に優れ導電性を有するため、生体内では人工骨や人工歯根、人工関節など荷重の加わる部位に構造材料として、あるいは心臓ペースメーカーや人工内耳の電極のように機能材料として用いられている。表1に生体用金属材料が使

表1 現在用いられている主な生体用金属材料と医療器具

	医療器具	用いられる金属材料
整形外科	骨折固定材(ボーンプレート、スクリュー、ワイヤなど)	SUS316L, Ti, Ti-6Al-4V
	人工関節(ステム)	Co-Cr合金, CoP合金, Ti-6Al-4V
血管外科	埋込み型人工心臓(ハウジング)	Ti
	心臓ペースメーカー(ケース)	Ti合金
	“(リード)”	Ni-Co合金
	“(電極)”	Pt-Ir合金
	人工弁(フレイム)	Ti合金
	ステント	SUS316L, Ni-Ti合金, Ta
	ガイドワイヤ	Ni-Ti合金
	血管塞栓用ワイヤ	Pt
耳鼻科	クリップ	SUS630など
	人工内耳(電極)	Pt
	人工中耳(耳小骨振動子)	SUS316L
歯科	歯冠、インレー、義歯床など	Au合金, Ag基-Pd合金, Ni-Cr合金, Co-Cr合金, Tiなど
	人工歯根	Ti合金
	歯列矯正用ワイヤ	SUS316L, Co-Cr合金, Ni-Ti合金
一般外科	注射針	SUS304など
	手術器具(メスなど)	SUS420J1など
	ステープル	SUS630など

用されている主な医療用具と、材料の種類を示す。既存の代表的生体用金属材料としてはSUS316Lステンレス鋼、Co-Cr合金、Ti-6Al-4V合金があり、主として整形外科領域で用いられている。その他に、血管拡張用ステントやカテーテル用ガイドワイヤとしてNi-Ti形状記憶合金が、歯科用合金として貴金属系合金などが用いられている。各合金の化学組成や力学的性質については、他書に詳しいのでこちらを参照されたい¹⁻³⁾。



生体用金属材料に求められる生体適合性

生体用金属材料が構造材料として、あるいは機能材料としての使用目的を達成するためには、生体適合性が必要である。生体用金属材料に求められる生体適合性は、大きく3つに分類される(図2)。まず第一に、材料を埋め込むことにより、生体に対して毒性を及ぼしてはならない。これを材料の生体安全性(非毒性)と呼ぶ。また、材料は常に生体組織と接した状態で使用されるため、材料表面と生体組織とのなじみも重要である。これを生体親和性という。例えば人工歯根(図3)は粘膜を貫通し一部が口腔内に露出した状態で埋め込まれるので、その下部は歯槽骨と、粘膜貫通部付近は細菌の侵入を防ぐため上皮組織と、強く接着することが求められる。一方、人工血管では、表面に血栓が付着し血管が詰まることを防ぐため、血液細胞やタンパク



図2 生体用金属材料に求められる生体適合性

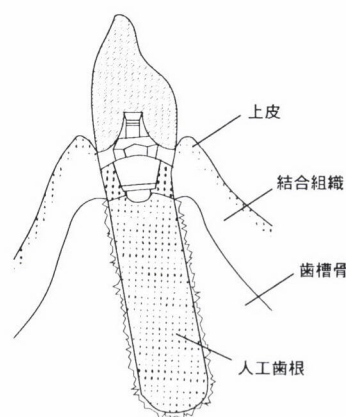


図3 人工歯根模式図

質などが付着しないことが要求される。生体に対して無毒の材料であっても、目的に適った生体親和性を具えていなければ、材料に求められる機能を発揮することができないことがある。さらに、生体材料には材料が埋め込まれている間に破壊しないこと、すなわち耐久性が求められる。以下、各項目について概説する。

3.1 耐久性

体内に埋め込まれた材料は、生体内で腐食、摩耗、疲労破壊を生じる。整形外科で使用されるデバイスでは、ボーンプレート、大転子締結用ワイヤ、髄内釘等の骨接合材で破損が見られる⁴⁾。生体用金属材料が必要な期間、破壊することなくその機能を発揮するためには、体内における十分な耐食性、耐摩耗性、疲労強度が求められる。

3.1.1 耐食性

生体内は常に37℃、1気圧の中性に保たれた水溶液で満

たされているが、金属材料にとって決して温和な環境ではない。体内を満たしている体液は Cl^- イオンや様々なアミノ酸を含み、そのpHも、通常は7.0(細胞間)だが炎症時には5.3~5.6まで低下すると言われている⁵⁾。また、体液中の溶存酸素濃度も大気中より低い(細胞間では1/4以下)⁶⁾。さらに、細胞が活性酸素や加水分解酵素などを作り出し分泌する。これらは、生体内における金属材料の腐食に影響を及ぼす因子である。

金属材料の生体内における耐食性を評価するためには、実際に使用されるデバイスの形で、実際に使用される条件で人体に埋め込むのが一番よい。これが臨床試験であるが、人道上および法制上の問題から、どのような(人体へ埋め込むことに伴う危険性が全く予測できない)材料でも臨床試験を行うことができる訳ではない。そこで、医用材料の開発段階では、動物を用いた生体内(in vivo)実験や生体内環境を模した生体外(in vitro)実験が、材料の生体適合性評価に用いられてきた。近年では、費用・再現性の問題や動物愛護運動の高まりにより、培養細胞などを用いたin vitro生体適合性評価が多く行われている。しかしながら、生体用金属材料の耐食性に関しては、in vivoと相関性のあるin vitro評価法は確立されていない。

現在、生体用金属材料の耐食性は、0.9%NaCl溶液やリン酸緩衝液などの疑似体液中で測定したアノード分極曲線に基づいて評価される場合が多い。しかし、繰り返しになるが生体内の環境は決してこのような単純なものではない。腐食に影響を及ぼす種々の因子——アミノ酸・タンパク質などの有機物、細胞が産生する酵素・活性酸素、低溶存酸素濃度、摩耗・フレッティングによる不動態皮膜の破損、等々——を考慮せずに耐食性評価を行っても、in vivoと相関性のある耐食性評価とはならない。むしろ、体内で用いた場合よりも耐食性を高く評価してしまう危険性がある。実際に生体内で使用されるデバイスには摩耗・フレッティング損傷が生じるので、それらのない状態よりも金属材料の腐食が促進される。事実、Ti製ボーンプレートとスクリューを、互いに接触しないように家兎後肢内の筋膜に縫い付けた場合と、脛骨に骨折部を作り実際の使用時と同様に固定して埋入した場合で比較すると、後者の方が周辺組織中に検出されたTi濃度が高いことが報告されている⁷⁾。

一般に金属材料の耐食性評価においては、材料の「腐食しやすさ、しにくさ」を比較するだけで、実際にどれだけ腐食するのか、どの金属イオンを溶出するのかはあまり問題にされない。例えば、海洋構造物のような腐食性環境下で使用される材料の場合、多少腐食しても必要な期間材料が破壊しなければ構わない。溶出金属イオンによる海洋汚染は(本当は必要かもしれないが、現実には)考慮されな

い。しかし、生体材料の場合、溶出した金属イオンやその化合物が生体に対して毒性を示せば、たとえ材料の耐久性に問題がなくても、その材料を使用することはできない。後述するように、生体は材料から溶出した金属イオンの種類と量に応じて毒性反応を示すので、どのような金属イオンが、あるいはその化合物がどれだけ環境中に生じたかということが大きな意味を持つ。つまり、生体用金属材料の耐食性評価では、体内における「腐食しやすさ・しにくさ」だけでなく、溶出金属イオンの種類と量の把握が重要なのである。

3.1.2 耐摩耗性

人工関節のように摺動部を有するデバイスでは、摩耗が生じる。例えば人工股関節では、年間の歩行回数は 2×10^6 回に及ぶ⁵⁾。人工股関節の耐用年数を仮に15年とすると、 3×10^7 回の繰り返しに耐えなければならない。現在、これらのデバイスの摺動部の多くは金属と超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の組み合わせで構成されており、問題となるのは主として高分子材料の摩耗である。しかし、Ti製のステムにCo-Cr合金製の骨頭を被せたタイプの人工股関節では、長期使用の間にこの接合面に緩みが生じ、Tiの摩耗粉を生じることがある⁸⁾。UHMWPEソケットの外側に金属のカバーを付けるタイプの股関節では、緩みやUHMWPEの摩耗により股関節骨頭の位置がずれて大腿骨側のコンポーネントとソケットの金属カバーが接触し、金属の摩耗粉を生じることがある⁸⁾。また、人工膝関節では、摺動部のUHMWPE部分が摩耗してその下部の金属部分が露出し、金属同士の摩耗が生じることがある⁹⁾。

腐食の場合と同様に、生体用金属材料の摩耗についても、摩耗によりデバイスの機能が発揮できなくなることよりも、生じた摩耗粉が生体に及ぼす影響の方が深刻である。UHMWPEや金属の摩耗粉はマクロファージに貪食され炎症反応を引き起こし、最終的には骨吸収や埋入人工股関節のゆるみを誘導すると考えられている。そのため、UHMWPE対セラミックスの組み合わせや金属対金属、あるいはセラミックス対セラミックスの組み合わせによる人工関節が研究開発されている。

デバイスの摩擦・摩耗は、人工心臓弁にも認められる。人工心臓弁の場合、摩擦距離は年間約40km、加わる荷重は約1Nと推定されているので、比摩耗量は $10^{-9} \text{mm}^2/\text{N}$ である¹⁰⁾。一方、人工股関節の比摩耗量は $10^{-9} \sim 10^{-12} \text{mm}^2/\text{N}$ であり¹⁰⁾、人工心臓弁における比摩耗量が決して少なくないことがわかる。生体関節や腱、歯と人工関節・人工心臓弁の摺動部に関するデータを表2¹⁰⁾に示す。

表2 生体内摩擦部分および人工関節・人工心臓弁の摺動部における潤滑に関するデータ¹⁰⁾

	摩擦面材質	潤滑剤 (粘度、p)	速度 (mm/s)	荷重 (N)	接触面積 (mm ²)	摩擦係数	比摩擦量 (mm ³ /N)
関節	軟骨/軟骨	関節液 (10-100)	100 [*]	5000 [*]	1000	0.005-0.03	—
皮膚	表皮/他材料	不定	1000 [*]	1000 [*]	1000000	0-1.7	—
腱	腱/腱鞘	ムコ多糖類 水溶液	100 [*]	1000 [*]	100	0.02	—
歯	歯/食物	唾液+食物 (0.5-100)	100 [*]	500-700 [*]	10	不明	—
人工股関節	金属、セラミックス/高分子	二次関節液 (10-20) [*]	100	5000	不定	0.05-0.1	10 [*] (失敗例) 10 ¹⁰ (成功例)
人工関節	金属、高分子、セラミックス/軟骨	二次関節液 (10-20) [*]	100	5000	不定	不明	10 [*] (失敗例)
人工心臓弁	チタン合金/バイ ロライトカーボン	血液 (0.1-0.5)	3	1	不定	不明	10 [*]

*1 速度と荷重は大きく変動するため、ここでは推定の最大値のみを示す。

*2 病的な関節液の粘度と同程度と思われる。

3.1.3 疲労

体内の器官や組織は常に繰り返し荷重や静荷重を受け、変形している。例えば手足の動きに伴って筋肉や骨には力が加わる。呼吸の度に肺は膨張と収縮を繰り返し、心臓は片時も休むことなく拍動している。それに呼応して、全身の血管には血圧が加わる。体内に埋め込まれたデバイスも例外ではない。例えば、人工股関節では歩行周期に対応して体重の約3倍の繰り返し荷重が加わる¹⁰⁾。人工歯根では、咀嚼の度に男性で最大700N、女性では500Nの力がかかると言われている¹⁰⁾。心内膜に固定された心臓ペースメーカーの電極や、冠動脈内に設置されたステントにも、心臓の拍動に対応した繰り返し荷重が加わる。そのため、体内に埋め込まれたこれらのデバイスが疲労破壊することがある。表3に、体内の主な力学的環境を示す。

疲労荷重が加わっている部材に腐食が生じると、腐食を生じないときよりも疲労強度は低下する¹¹⁾。また、これら部材にフレッティング(微小振幅の摩耗)損傷部があると、疲労強度はさらに低下する¹¹⁾。フレッティングとは、接触して

表3 生体内の力学的環境(林⁶⁾に一部修正、追加)

	値	組織あるいは活動
負荷応力[MPa]	0-4	海綿骨
	0-40	緻密骨
	0.2-1	動脈壁
	0-0.02	心筋
	1-10	関節内靱帯
	40	骨格筋(最大)
	400	腱(最大)
	20	臼歯(最大)
繰り返し数(年間)	3×10 ⁵	ぜん動
	3×10 ⁶	嚥下
	4×10 ⁷	心筋収縮
	10 ⁵ -10 ⁶	指関節運動
	2×10 ⁶	歩行

いる二つの部材が相対的に10-20μmの振幅の往復運動をしている状態を指す。接触面では摩耗が生じると同時に、繰り返し摩擦応力が発生する。フレッティングを伴う疲労現象をフレッティング疲労といい、生体材料ではボーンプレートとスクリューの接触部や人工股関節のステムと骨セメントの接触部、あるいは人工股関節を固定するために用いられるワイヤなどで生じる¹²⁾。表4に既存の生体用金属材料の大気中および疑似体液中の10⁷回通常疲労およびフレッティング疲労強度を示す¹³⁾。疑似体液中の10⁷回フレッティング疲労強度は、Co-Cr合金が大気中と変わらず210MPaであるのに対して、SUS316Lステンレス鋼、工業用純Ti、Ti-6Al-4V合金はいずれも約100MPaである。このことは、大気中で引張強度や疲労強度の高い卑金属系材料であっても、生体内における耐久性は必ずしも高くないことを示唆している。

疲労強度に対して腐食や摩耗の有無が影響することからわかるように、生体用金属材料の耐久性を評価する際には、腐食、摩耗、疲労を独立に評価するのではなく、例えば材料の疲労強度を調べる際にも腐食や摩耗条件を反映させるべきである。医療用デバイスの設計も、材料の引張強度に基づいて強度設計を行うのではなく、生体内環境下の腐食・摩耗条件を考慮して測定された疲労強度を基に行われるべきである。しかし、現在までにin vitroにおける耐久性評価法は確立されておらず、また生体内疑似環境下でのフレッティング腐食疲労データもほとんど調べられていない。

3.2 生体安全性

生体材料は常に生体組織と接した状態で使用されるため、生体安全性は生体材料にとって最も重要な性質である。埋め込まれた材料が生体に及ぼす影響には、局所的なものと全身的なものがある。局所的な作用とは材料が埋め込まれた部位に限定して現れる現象であり、埋め込んだすぐ起きる急性反応には埋め込み部位の炎症や組織の壊死、血

表4 代表的生体用金属材料の大気中および疑似体液中の10⁷回通常疲労およびフレッティング疲労強度¹³⁾

	試験環境	SUS316L	Co-Cr	CP Ti*	Ti-6Al-4V
UTS(MPa)	(air)	602	956	440	1104
0.2% Y.S.(MPa)	(air)	328	432	306	1006
10 ⁷ 回通常疲労強度 (MPa)	air	205	240	150	270
	PBS(-)**	200	240	140	270
10 ⁷ 回フレッティング 疲労強度(MPa)	air	140	210	100	145
	PBS(-)	110	210	85	105

*CP Ti: 工業用純Ti(3種)。

**PBS(-): ダルベッコカルシウム、マグネシウム不含リン酸緩衝液。疑似体液として用いた。

栓形成反応などが、埋め込んでから時間が経った後に起きる慢性反応には肉芽の形成や石灰化(リン酸カルシウムの沈着)、発癌などがある。一方、全身的な作用とは、埋め込まれた材料からの溶出物や分解生成物が循環系を介して全身に分布することにより、埋め込み部位以外にも現れる現象である。全身的な急性反応には、アレルギー反応やショック反応、慢性反応には、臓器障害や神経障害、催奇形性、免疫異常などがある。

このように、材料が生体に引き起こす毒性には様々なものがあり、材料が医療用デバイスとして用いられるためには、これらの障害を引き起こさないことをあらかじめ確かめる必要がある。表5¹⁴⁾に、医療用具に求められる生物学的試験を示す。医療用具は用いられる目的により生体との接触部位や接触期間が異なり、生体に与える障害や危険性も異なる。例えば、体表面に一時的に接触するコンタクトレンズでは、着脱が容易なのでトラブルが生じてみすぐに取り外すことができるが、体内に埋め込まれる人工関節では、一度埋入すると簡単に取り出すことはできず、溶出物も体内に残留しやすいという違いがある。また、血液に接触する器具では、材料からの溶出物は速やかに体内を巡り全身的作用を引き起こす危険性が高いが、血液と直接接触しない器具では急性全身毒性を起こす危険性は低い。

生体用金属材料が生体に害をなす要因は、主に化学的要因と力学的要因に分けられる。前者は、腐食により材料から溶出した金属イオンであり、生体分子と反応して様々な障害を引き起こす。後者は摩耗により生じた摩耗粉やデバイスそのものが周辺組織に与える力学的刺激であり、これらの形状によって異なる。一般に、化学物質の毒性はその量と生体反応の関係で決まり、どのような物質でも、生体が許容する濃度範囲がある。例えば、水銀のような毒物でも少量では毒性を示さないし、カルシウムのような生体を構成する物質でも量を過ぎせば有害作用を示すのである。したがって、生体用金属材料の生体安全性評価においては、材料の腐食・摩耗しやすさよりも、腐食・摩耗により生じる金属イオンや摩耗粉の種類と量が大きな意味を持つ。し

かしながら、先述したようにin vivoにおける金属材料の破壊を再現した材料のin vitro耐久性評価法は確立されておらず、生体用金属材料の生体安全性の評価およびヒトに対するリスクの予測は非常に困難である。

このような状況下で、材料の生体安全性におけるリスクを減少させるために取りうる一つの戦略は、生体に対して毒性を及ぼす可能性の低い元素で構成された生体用金属材料を開発することである。このような観点から、溶出した金属イオンあるいは摩耗粉が生体に及ぼす毒性が、金属化合物や金属微粒子を用いて調べられている¹⁵⁻²⁰⁾。表6にマウス骨芽細胞に対する金属化合物の細胞毒性を調べた結果¹⁵⁾を、表7にラットに対する金属化合物の半数致死量(LD₅₀値)²¹⁾を示す。また図4に、金属元素の発癌性およびアレルギー性について、周期表の形でまとめて示す²²⁾。金属材料の場合、摩耗粉が周囲の組織に与える力学的刺激による細胞毒性よりも、溶出した金属イオンの細胞毒性の方が強い²⁰⁾。また、金属材料は血液と接する場所に用いられることが少ないため、血液適合性に関してはほとんど調べら

表6 金属塩のマウス骨芽細胞に対する細胞毒性の強さ¹⁵⁾

金属塩	IC ₅₀ (mol/L)	金属塩	IC ₅₀ (mol/L)	金属塩	IC ₅₀ (mol/L)
CdCl ₂	1.36×10 ⁻⁶	Tl(NO ₃) ₃	2.38×10 ⁻⁵	HfCl ₄	9.33×10 ⁻⁴
InCl ₃	2.03×10 ⁻⁶	SnCl ₂	2.50×10 ⁻⁵	RuCl ₃	9.99×10 ⁻⁴
VCl ₃	2.25×10 ⁻⁶	GaCl ₃	2.53×10 ⁻⁵	SrCl ₂	1.08×10 ⁻³
BeSO ₄	2.28×10 ⁻⁶	Pb(NO ₃) ₂	3.19×10 ⁻⁵	SnCl ₄	1.11×10 ⁻³
SbCl ₃	2.49×10 ⁻⁶	CuCl	3.40×10 ⁻⁵	BaCl ₂	1.26×10 ⁻³
AgNO ₃	2.77×10 ⁻⁶	MnCl ₂	3.81×10 ⁻⁵	CsCl	1.32×10 ⁻³
HgCl ₂	5.39×10 ⁻⁶	TiNO ₃	4.59×10 ⁻⁵	NbCl ₅	1.47×10 ⁻³
K ₂ Cr ₂ O ₇ *	9.44×10 ⁻⁶	NiCl ₂	5.22×10 ⁻⁵	TaCl ₅	2.06×10 ⁻³
CoCl ₂	1.12×10 ⁻⁵	ZnCl ₂	9.00×10 ⁻⁵	ZrCl ₄	2.83×10 ⁻³
Bi(NO ₃) ₃	1.20×10 ⁻⁵	YCl ₃	1.42×10 ⁻⁴	Al(NO ₃) ₃	2.92×10 ⁻³
IrCl ₄	1.20×10 ⁻⁵	WCl ₆	3.20×10 ⁻⁴	MoCl ₅	3.52×10 ⁻³
Cr(NO ₃) ₃	1.27×10 ⁻⁵	FeCl ₃	3.28×10 ⁻⁴	RbCl	3.52×10 ⁻³
HgCl	1.56×10 ⁻⁵	PdCl ₂	5.58×10 ⁻⁴	LiCl	1.42×10 ⁻²
CuCl ₂	1.59×10 ⁻⁵	FeSO ₄	5.83×10 ⁻⁴		
RhCl ₃	2.14×10 ⁻⁵	TiCl ₄	8.71×10 ⁻⁴		

IC₅₀: マウス骨芽細胞MC3T3-E1のコロニー形成率を50%に低下させる培地中の金属塩濃度

*K₂Cr₂O₇のIC₅₀はCrO₄²⁻として計算した値

表7 経口投与による金属塩のラットに対するLD₅₀²¹⁾

金属塩	LD ₅₀ (mg/kg体重)	金属塩	LD ₅₀ (mg/kg体重)	金属塩	LD ₅₀ (mg/kg体重)
HgCl ₂	1	ZnCl ₂	350	FeCl ₃	1872
TiNO ₃ *	15	SbCl ₃	525	TaCl ₅	1900
AgNO ₃ *	50	LiCl	526	SnSO ₄	2207
NaVO ₃	98	CoCl ₂	766	CsCl	2600
BaCl ₂	118	Cu(NO ₃) ₂	940	PdCl ₂	2704
CuCl	140	FeCl ₂	984	Sr(NO ₃) ₂	2750
NiCl ₂	175	KMnO ₄	1090	Cr(NO ₃) ₃	3250
K ₂ Cr ₂ O ₇ *	190	SbCl ₅	1115	Al(NO ₃) ₃	3671
Hg ₂ Cl ₂	210	NbCl ₅	1400	Bi(NO ₃) ₃	4042
Cd(NO ₃) ₂	300	MnCl ₂	1484	RbCl	4440
VCl ₃	350	ZrCl ₄	1688	MgCl ₂	8100

*経口投与によるマウスに対するLD₅₀

表5 医療用具に求められる生物学的試験¹⁴⁾

第1次評価	補足的評価
細胞毒性	慢性毒性
感作性	発癌性
刺激性(皮内反応)	生殖/発生毒性
急性全身毒性	生分解性
亜急性毒性	
遺伝毒性	
発熱性	
埋植試験	
血液適合性	

図4 各元素の化合物の発癌性・催奇形性・アレルギー性²²⁾

	1A	2A	3A	4A	5A	6A	7A	8	1B	2B	3B	4B	5B	6B	7B	0
1	H															He
2	Li ⁺	Be ²⁺										B	C	N	O	F ⁺ Ne
3	Na	Mg ⁺										Al ³⁺	Si ⁴⁺	P	S	Cl Ar
4	K	Ca	Sc ⁺	Ti ²⁺	V ³⁺	Cr ³⁺	Mn ⁺	Fe ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ⁺	Zn ²⁺	Ga ⁺	Ge	As ³⁺	Se ²⁺ Br ⁺ Kr
5	Rb	Sr	Y ⁺	Zr ²⁺	Nb	Mo ⁺	Tc	Ru	Rh ⁺	Pd ²⁺	Ag ⁺	Cd ²⁺	In ⁺	Sn ²⁺	Sb ³⁺	Te ²⁺ I ⁺ Xe
6	Cs	Ba	†	Hf	Ta ⁺	W	Re	Os	Ir	Pt ²⁺	Au ⁺	Hg ²⁺	Tl ⁺	Pb ⁺	Bi	Po At Rn
7	Fr	Ra	‡	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt							
	ランタノイド			La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm Yb Lu
	アクチノイド			Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md No Lr

*発癌性・変異原性あり(特殊な化合物による場合も含む)

○催奇形性あり

×アレルギー性・感作性あり

*非特異的催腫瘍性あり

れていないが、Co、Ni、Co-Cr合金微粒子で溶血反応が見られたという報告がある²³⁾。

3.3 生体親和性

体内に埋め込まれた生体用金属材料の生体安全性が十分高くても、材料の生体親和性が不足しているためにデバイスが上手く機能しない場合がある。生体親和性は、材料と生体組織の界面における親和性と、材料と生体組織間の力学的特性の一致(ここでは力学的適合性と呼ぶ)の二つに分けられる。前者の不足は、人工歯根や人工角膜などの脱落を招く。生体用金属材料の場合、材料表面と生体組織間の結合は、主に機械的固定による。例えば、人工股関節ではステムを大腿骨髄腔内に挿入し、隙間に骨セメントを充填して固定している。しかし、材料表面に水酸アパタイト層を形成させることにより骨との直接結合が得られることが判明し、骨セメントを用いない人工股関節も使用されている。また、骨との結合性を向上させることを目指した生体用金属材料の表面改質に関する研究も行われている²⁴⁾。

一方、力学的適合性に関しては、生体用金属材料は生体骨よりもかなり高い弾性率を有するために、長期使用にあたって問題が生じることが知られている。骨組織は不変ではなく、ヒトでは半年から数年に一度の割合で作り替えられている。骨の形成は荷重などの力学的刺激によっても制御されており、骨は加えられた荷重を支える方向に形状を変化させる。体内に骨折固定材や人工関節を埋入すると、骨よりも強度および弾性率の高い金属材料が骨に加わる荷重を支えてしまうため、周囲の骨に力学的刺激が伝わらず骨量が減少する現象がしばしば認められる。また、デバイスを埋入した部位に荷重が加わると、生体組織も埋入されたデバイスも変形する。しかし、弾性率の違いから両者の間で変形量が異なるため、デバイス表面と生体組織の間に隙間ができフレッシング損傷を生じたり、デバイスの固定が緩む場合もある。材料と生体組織間の力学的不適合は生体用金属材料に限らず、人工血管の吻合部の組織肥大化

表8 ヒト生体組織の力学的特性²⁵⁾

	E[MPa]	σ_B [MPa]	ϵ_B
薄筋	612.8	111.5	0.27
半腱様筋	362.2	88.5	0.33
大腿筋膜	397.5	78.7	0.27
靱帯	25-306	11-58	0.21-0.57
皮膚	36-226		
緻密骨*	5580-12000	96-200	
海面骨*	98-417	4.9-12.8	0.04-0.11
軟骨	34	2.2	0.08

E:弾性係数、 σ_B :極限強さ、 ϵ_B :極限ひずみ

*圧縮試験による。

などにも見られる。表8に、生体組織の力学特性を示す²⁵⁾。

生体親和性と生体安全性は厳密には分けられない場合も多い。本稿では血液適合性は生体安全性に分類したが、血液凝固反応(血栓形成反応)は血液中の液性因子(補体系)が材料表面と反応することによって引き起こされるので、界面的親和性とも関係している。

4 おわりに

以上、医療用金属材料に求められる生体適合性について、概説した。現在用いられている生体材料は、上記の生体適合性を必ずしも全て満たしている訳ではない。長期使用における生体安全性や耐久性が完全とは言えなくても、デバイスを埋入することにより患者のQOL(クオリティオブライフ)に及ぼす効果が大きいと考えられるときには、そのデバイスが使用されることが多い。例えば、血管拡張用の金属製ステントを、末期癌患者の気道あるいは食道狭窄・閉鎖へ応用する場合などである。ステントからの金属イオンの溶出による周辺組織の着色や障害が見られる例もあるが、自力呼吸あるいは口からの摂食は患者のQOLを向上させる。将来の生体材料の設計指針としては、生体適合性の向上を目指すと同時に、材料を埋入することにより生じるリスクとベネフィット(利益)を照らし合わせ、様々な立場や状況の患者に応じて使用できる材料の選択肢を増やす方向に進むものと思われる。

参考文献

- 宮崎 隆: バイオマテリアルと生体-副作用と安全性, 佐藤温重, 石川達也, 桜井靖久, 中村晃忠編, (1998), 12.
- 大野弘機, 遠藤一彦: バイオマテリアルと生体-副作用と安全性, 佐藤温重, 石川達也, 桜井靖久, 中村晃忠編, (1998), 78.

- 3) 浜中人士：生体材料, 15 (1997), 219.
- 4) 大西啓靖, 辻 栄治, 斉藤正伸：バイオマテリアルと生体－副作用と安全性, 佐藤温重, 石川達也, 桜井靖久, 中村晃忠編, (1998), 177.
- 5) 浜中人士, 米山隆之：防食技術, 38 (1989), 333.
- 6) 林紘三郎：生体材料学, 日本機械学会編, (1993), 1.
- 7) 慕鷹, 角田方衛, 小林 剛, 辻紘一郎：第19回日本バイオマテリアル学会大会予稿集, (1997), 35.
- 8) 中村孝志：バイオマテリアルと生体－副作用と安全性, 佐藤温重, 石川達也, 桜井靖久, 中村晃忠編, (1998), 164.
- 9) 富田直秀：生体用金属材料からの金属イオン溶出機構と人体への影響, 同研究会編, (1999), 27.
- 10) 笹田 直, 塚本行男, 馬淵清資：バイオトライボロジー－関節の摩擦と潤滑－, (1988), 1.
- 11) 角田方衛：生体材料, 15 (1997), 240.
- 12) R. B. Waterhouse：Int. Mater. Rev., 37 (1992), 77.
- 13) 丸山典夫, 小林 剛, 中澤興三, 角田方衛, 佐藤充典：生体材料, 17 (1999), 172.
- 14) 中村晃忠, 土屋利江, 門馬純子, 田中憲穂, 豊田和弘, 小川義之, 宮原智江子：医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン1995解説, (1996), 1.
- 15) A. Yamamoto, R. Honma, M. Sumita：J. Biomed. Mater. Res., 39 (1998), 331.
- 16) A. Schedle, P. Samorapoompichit, X. H. Rausch-Fan, A. Franz, W. Fureder, W. R. Sperr, W. Sperr, A. Ellinger, R. Slavicek, G. Boltz-Nitulescu and P. Valent：J. Dent. Res., 74 (1995), 1513.
- 17) J. C. Wataha, C. T. Hanks, R. G. Craig：J. Biomed. Mater. Res., 25 (1991), 1133.
- 18) W. J. Maloney, R. L. Smith, F. Castro and D. J. Schurman：J. Bone and Joint Surg., 75-A (1993), 835.
- 19) T. Rae：J. Bone and Joint Surg., 57-B (1975), 444.
- 20) 山本玲子, 角田方衛：日本金属学会秋期大会講演概要, (1997), 123.
- 21) Merck：Reagents・Diagnostics・Chemicals (General Catalogue of Merck), (1992/93), 1.
- 22) 佐藤温重：バイオマテリアルと生体－副作用と安全性, 佐藤温重, 石川達也, 桜井靖久, 中村晃忠編, (1998), 515.
- 23) T. Rae：J. Path., 125 (1978), 81.
- 24) 塙 隆夫, 浅岡憲三：生体材料, 15 (1997), 249.
- 25) 佐藤正明：医用電子と生体工学, 24 (1986), 213.

(1999年7月21日受付)