



高度医療の発展を支える 人体にやさしい金属

我が国の高齢化は、世界でも類を見ない速度で進んでいる。

医療の役割がますます重要になるなか、さまざまな生体用金属材料が医療に役立てられている。いままで歩けなかった人が人工股関節で自由に歩けるようになったり、人工歯根でおいしく食事ができるようになったり、生体材料のなかには飛躍的に患者の症状を改善するものがある。これらの金属材料は、数十年にわたり身体の一部となり、健やかな人々の暮らしを支えている。

高度医療社会に不可欠な金属材料

我が国では、およそ20年後には4人に1人が65歳以上になると言われ、本格的な高齢化社会を迎えようとしている。このような急速な高齢化社会の進展に対し、医療の分野での対応がますます重要となっている。また近年、単に病気を治すだけでなく、患者の日常生活におけるQOL (Quality of life, 生活の質) の向上を考慮した治療が求められており、医療に対するニーズは高度化、多様化している。

今日、医療の現場では、金属製の様々な器具が役立てられている。例えば、メスや鉗子等の手術器具にはステンレス鋼等が使用され、人工関節や骨接合材などの整形外科用材料には、ステンレス鋼やチタン、コバルト-クロム合金などが使用されている。また、車椅子等の介助・福祉器具にも鋼材やアルミニウム、チタンなどが多く使用されている。なかでも、義歯や人工歯根、人工心肺、人工関節など、一部または全体が生体組織に接触した状態で使用されるものは生体材料と呼ばれているが、この生体材料に金属材料は多く使用されている。

生体用金属材料の用途は、整形外科をはじめとして循環器

外科・内科、耳鼻科、歯科など幅広い分野で使用されている。生体組織と接触するという意味では、メスや鉗子などの手術器具なども広い意味で生体材料に含まれるが、生体組織との接触時間が総じて短いことから、通常これらは医療材料と呼び分けられている。代表的な生体用金属材料はステンレス鋼やコバルト-クロム合金、チタン合金などである。近年、セラミックス材料や高分子材料などが生体材料として用途を広げてきたが、強度や靱性が求められる箇所では破損しやすく、機械的強度や力学的信頼性が求められる箇所には金属材料が不可欠となっている。

材料に求められる生体適合性

体液や細胞組織との接触時間が長い生体材料には、まず生体に対して安全である生体適合性が求められる。金属材料は、材料自体で生体に悪影響を及ぼすことはないが、体内で腐食により金属イオンが溶出した場合や、摩耗によって摩耗粉が発生した場合に毒性を示す可能性がある。例えば、多量の金属イオンが溶出した場合に、元素の種類によっては長時間イオンの

■医療に役立てられる様々な金属製器具



歩行器 (写真提供: クリスタル産業 (株))



車椅子 (写真提供: (株) 松永製作所)



人工関節



車椅子用自動昇降機 (写真提供: 大澤工業 (株))



骨折固定材

まま体内にとどまり、酵素や免疫因子などの生体分子と結合する確率が高くなり、生体に悪影響を及ぼす恐れがある。また摩耗粉が発生すると、金属イオン溶出量は多くなる。

金属元素のなかでも、チタン、タンタル、ニオブ、ジルコニウム、ズズなどは毒性が低く、一方、バナジウム、コバルト、カドミウム、ニッケルなどは元素単体では毒性を示す。しかし問題とされる金属元素も、ステンレス鋼やコバルト-クロム合金などをはじめとした合金化によって、元素単体で予想されるような悪影響は示さない。

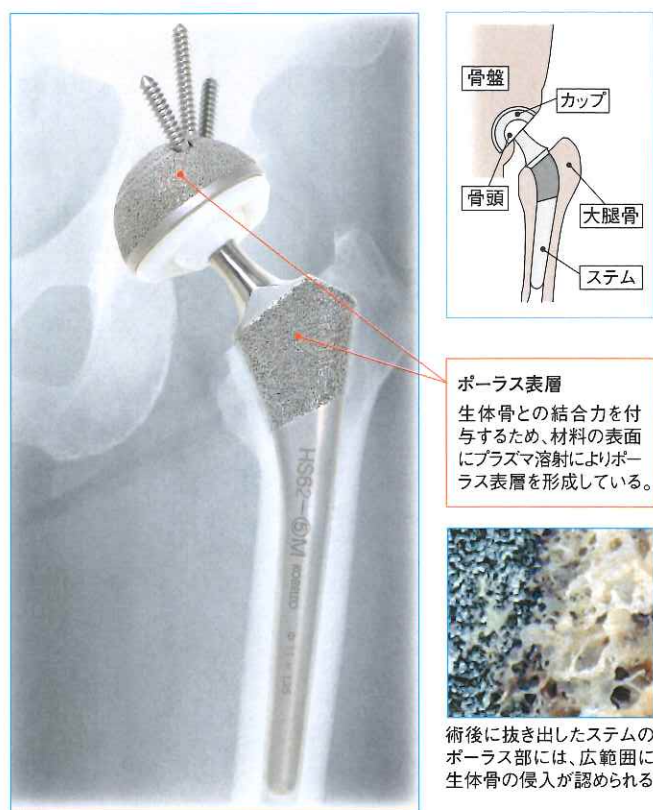
体内には金属の腐食および金属イオン溶出に影響を及ぼす要因が数多く存在する。例えば体液には塩化物イオンやアミノ酸、タンパク質、有機酸が含まれており、このうちタンパク質は金属材料の腐食を促進することがわかっている。また、体内のpHは通常は7.0(細胞間)であるが、炎症時には5.3~5.6まで低下するとされている。さらに細胞が活性酸素や加水分解酵素などを作り出すため、生体内の金属材料は常に腐食環境におかれる。

生体内の環境は複雑であるために、生体内の金属材料の耐食性および金属イオンの溶出についてはいまなお不明な点が多い。そのため現在では主に、生体に対して悪影響を及ぼす可能性の低い元素で構成した合金を開発し、生体適合性の向上が図られている。

■主な生体用金属材料の用途と種類

主な診療科	医療器具	金属材料の例
整形外科	脊柱固定器具	SUS316L 鋼、Ti、Ti-6Al-4V 合金
	骨折固定材 (ボーンプレート、スクリュー、ワイヤー、髄内釘、ミニプレートなど)	SUS316L 鋼、Ti、Ti-6Al-4V 合金
	人工関節・骨頭	Co-Cr 合金、COP 合金 (Co20%含むステンレス鋼)、Ti 合金
	脊椎スぺーサー	SUS316L 鋼、Ti-6Al-4V 合金
循環器外科・内科	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) (リード線) (電極) (ターミナル)	Ti、Ti-6Al-4V 合金 Ni-Co 合金 Ti、Pt-Ir 合金 Ti、SUS316L 鋼、Pt
	人工弁 (フレーム)	Ti-6Al-4V 合金
	血管内ステント	SUS316L 鋼、Ni-Ti 合金、Ta
	ガイドワイヤー	SUS316L 鋼、Ni-Ti 合金、Co-Cr 合金
	血管塞栓用ワイヤー	Pt
	クリップ	Ti-6Al-4V 合金、SUS630 鋼、Co-Cr 合金
	人工内耳 (電極)	Pt
耳鼻科	人工中耳 (耳小骨振動子)	SUS316L 鋼
歯科	インレー、クラウン、ブリッジ、クラスプ、義歯床	Au-Cu-Ag 合金、Au-Cu-Ag-Pt-Pd 合金、Ag-Pd-Cu-Au 合金
	陶材焼付用	Au-Pt-Pd 合金
	人工歯根	Ti、Ti-6Al-4V 合金、Ni-Ti 合金
	矯正用ワイヤー	SUS316L 鋼、Co-Cr 合金、Ni-Ti 合金、Ti-6Al-4V 合金
	磁性アタッチメント	Sm-Co 合金、Nd-Fe-B 合金、Pt-Fe-Nb 合金、SUS444 鋼、SUS447J1 鋼、SUS316L 鋼
	注射針	SUS304 鋼など
一般外科	手術器具 (メスなど)	SUS420J1 鋼など
	カテーテル	Ni-Ti 合金、SUS304 鋼、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金、Au、Pt-In 合金
	ステープル	SUS630 鋼など

(独)物質・材料研究機構資料より



骨セメントを使用せず直接結合するタイプの人工股関節。
材料は生体適合性に優れたバナジウムフリーチタン合金
(Ti-6Al-2Nb-1Ta)を使用している。(株)神戸製鋼所資料より

人工股関節に用いられる材料と表面処理

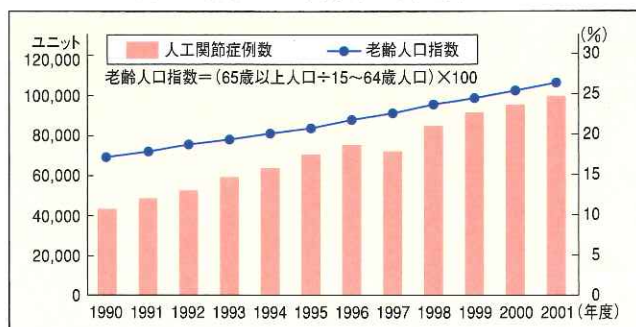
生体用金属材料は主に機械的強度が求められる箇所に使用されるが、なかでも人工関節は体重の数倍の力がかかると言われ、しかも日常生活で繰り返し荷重が作用するため、高強度な金属材料が不可欠である。

人工関節のなかでも人工股関節は最も市場が大きく、人工関節全体の約6割を占める。高齢化が急速に進展している我が国では、整形外科分野の治療件数が年率8～10%の割合で増加しており、今後も、人工股関節の市場は拡大すると考えられている。

人工股関節は、主に関節が擦り減って脚のつけ根が傷む変形性股関節症や先天性脱臼、大腿骨頸部の骨折などの手術に使用される。我が国で使用されている人工股関節は、この分野で開発が早かった欧米の製品が大半で、日本人の骨格や生活様式を考慮に入れた製品の開発が望まれている。特に小柄な女性には体格に合わせ、小さいサイズを使用するケースが多く、また最近では生体への負担を軽減するため、手術の開創部を小さくする低侵襲手術が採用されてきており、このようなニーズに合わせた製品が求められている。

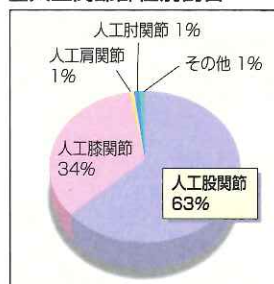
これまで人工股関節の材料には、ステンレス鋼やコバルト-クロム合金等が使用されてきたが、1960年以降チタンが注目されるようになった。チタンは軽量で強度が高く、不動態皮膜により

我が国の高齢人口指数と人工関節市場規模推移



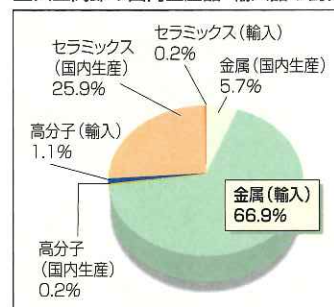
NEDO「医療福祉機器技術研究開発 生体用人工関節の開発・評価等技術の開発調査研究報告書(その2)2000年」(作成者:ファインセラミックスセンター) 資料より

人工関節部位別割合



NEDO「医療福祉機器技術研究開発 生体用人工関節の開発・評価等技術の開発 調査研究報告書(その2)2000年」(作成者:ファインセラミックスセンター) 資料より

人工関節の国内生産品・輸入品の割合



厚生省健康政策局経済課:薬事工業生産動態統計年報平成10年(1999年)資料より

イオン溶出が少なく、耐食性、生体適合性に優れ、人工股関節に適した特性を持っている。そのため最近ではチタン合金製の人工股関節が増加してきている。

人工股関節は、柄の部分にあたるステムと、骨頭、カップからなる摺動部分とで構成されており、太腿内^{ふともも}の大腿骨の中心にステム(柄の部分)が挿入され、骨盤に摺動部分が設置される。生体骨と人工股関節の固着の方法には、骨セメント(ポリメチルメタクリレート)を用いて結合する方法(セメントタイプ)と、人工股関節と生体骨を直接結合させる方法(セメントレスタイプ)がある。このうちセメントタイプは、固着が早いので早期離床が可能となり、筋力低下により寝たきりになりやすい高齢の患者に適している。しかし以前に骨セメントの使用により血圧低下を引き起こし、死亡例が出たことがあり、最近では安全性を重視し、セメントレスタイプを採用する例が増えている。

セメントレスタイプの人工股関節には、金属材料に結合力を付与するための表面処理を施す必要がある。主な方法には、ショットブラストや金属溶射によって適度な凹凸をつけた金属表面に、生体骨の主要成分であるハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO})_4(\text{OH})_2$)等の生体活性材料をコーティングする方法と、ピーズ焼結やプラズマ溶射で金属表面に多孔質(ポーラス)表層を成形する方法がある。このポーラス表層を持つ材料は、材料を体内に埋め込んだ後、数週間でポーラス表層の気孔に周囲の生体骨が侵入することが認められ、高い結合力が得られることがわかっている。

新しい生体用金属材料の開発

生体材料は、数十年の歳月を経ても生体内で十分な機能を発揮しなければならない。そのため、生体適合性や力学的適合性の向上が要求されている。

特に金属材料の溶出イオンに対し、悪影響を及ぼす可能性のある元素を避け、生体適合性の高い元素で構成した合金開発が進められている。

チタン合金としては、機械的特性、耐食性、加工性を有するTi-6Al-4Vが一般的に使用されているが、構成元素であるバナジウムの悪影響が懸念されることから、他の元素への置換による新合金の開発が行われている。具体的に研究されているのは、強度向上や生体適合性向上に効果があるジルコニウム、スズ、耐食性向上に効果があるタンタル、パラジウム、また熱間加工性向上に効果があるニオブ、タンタルらを組合せ、生体適合性が高く、高強度なチタン合金が作り出されている。特にTi-15Mo-5Zr-3AlやTi-6Al-2Nb-1Taは人工股関節用材料として日本で初めて実用化されている。

SUS316L鋼に代表されるステンレス鋼は、チタンに比べ加工性に優れることから、歯列矯正ワイヤーやブラケット、血管内ステント、胸部ワイヤーなど、主に複雑な形状のものに多数使用されている。しかしオーステナイト系ステンレス鋼の多くには金属アレルギーの原因物質とされるニッケルを高濃度に含むため、ニッケルの代わりに窒素(窒素含有量1%程度)を添加したニッケルフリーステンレス鋼が新しい生体材料として注目されている。ニッケルフリーステンレス鋼は、成形や機械加工の条件によっては素材自体が硬くなり加工性が落ちるため、歯科部材などの複雑な形状を安価に製造することが難しい。

(独)物質・材料研究機構生体材料研究センターでは、窒素

を含まない柔らかいフェライト系ステンレス鋼の状態では製品形状に加工し、その後製品に窒素吸収させることで、最終的にオーステナイト系のニッケルフリーステンレス鋼製品を製造する技術を開発した。この製造法でつくられたステンレス鋼は、生体適合性や力学的強度、耐食性に優れ、さらに製造コストが低いため、実用化が期待されている。

■生体骨と各材料の弾性係数の比較

(10^3 MPa)

骨	20
316L ステンレス鋼	200
Co-Cr 合金(鋳造)	200
Co-Cr 合金(鍛造)	230
純Ti	100
Ti-6Al-4V	100

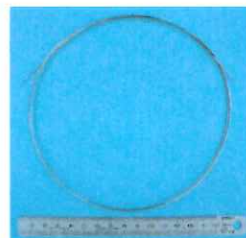
日本機械学会編「生体材料学」
(オーム社,1993)より

■生体用新チタン合金の開発例

組 織	開発国・機関
Ti-6Al-7Nb	スイス
Ti-13Zr-13Nb	米国
Ti-15Mo-5Zr-3Al	神戸製鋼所
Ti-15Zr-4Nb-4Ta-0.2Pd	産業技術総合研究所
Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr	豊橋技術科学大学

■ニッケルフリーステンレス鋼製生体材料による試作品

(写真提供: (独)物質・材料研究機構)



ワイヤー(直径1mm)



歯列矯正用ブラケット

金属イオンとアレルギー反応

時計やネックレスなど、金属製の装飾品を身につけると、稀にかぶれや発疹の症状が出る人がいる。

金属アレルギーと呼ばれる反応は、溶出した金属イオンがタンパク質と結合し、生体が本来持っていないタンパク質に変化し、これを生体が異物と認識した場合、免疫細胞が過剰に反応することで起こる。症状は皮膚炎、発疹、かぶれなどで、生体が異物と認識するか否かは、人それぞれである。一度認識されると、人によっては20~30年、あるいは一生その金属イオンに対する反応が出る。

反応が出やすい金属には、ニッケル、コバルト、クロム、銀、

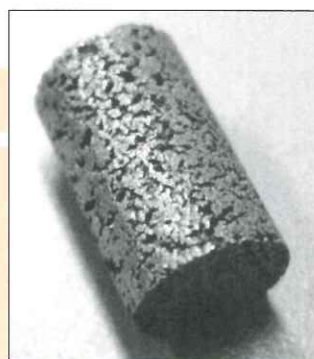
水銀などがあり、特にニッケルによるアレルギー反応の報告例が多い。原因となる金属は、歯科材料や装飾品、家庭用品、スポーツ用品、楽器など生活環境に広く存在する。特に歯科用金属材料は口腔内のpHが低いとイオン溶出が起こりやすく、アレルギー反応に関する歯科用金属材料の研究は比較的進んでいる。また、装飾品は汗により金属イオン溶出が起こりやすく、なかでもピアスは直接体液と接触するために、アレルギー反応を起こしやすいと言われている。現在、金属アレルギー反応の予防法や治療法は確立されておらず、材料学的視点からの研究が望まれている。

骨と一体化する金属材料の可能性

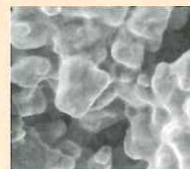
現在、人工股関節などは骨と金属の結合力を向上させるため、ハイドロキシアパタイト等の生体活性材料を金属材料にコーティングする方法が多く用いられているが、この方法には皮膜層が基材にしっかり固着されにくいという課題がある。

京都大学工学研究科・小久保正教授（現中部大学総合工学研究所・教授）は、あらかじめ材料にハイドロキシアパタイト膜を作っておくのではなく、体内に埋めておき、生体の方から自然発生的に材料表面にアパタイト層を形成させる方法を開発した。開発された方法は、チタンやタンタルなどをアルカリ溶液に一定時間浸漬した後、加熱処理し、表面にTi-OH基やTa-OH基を持つ材料を作る。これを動物骨や擬似体液内に入れたと、材料表面に生体骨に類似のアパタイト層が形成されることが実証された。この方法（アルカリ・加熱処理）は骨と金属の結合力を大幅に向上させる表面処理技術として、実用化が進められている。

さらに京都大学大学院医学研究科・中村孝志教授らは、材料自体をポーラス体にし、アルカリ・加熱処理を施し、より強い骨との結合力を持つ材料の研究を行っている。先ごろの発表によれば、チタンポーラス体にアルカリ・加熱処理を施し、これをイヌの背中筋に埋め込んで実験したところ、気孔内部に骨が新たに形成されていることが確認され、話題を集めた。これまで生体内で、ポーラス材料周囲の生体骨が気孔部に侵入する現象（骨伝導と呼ばれる）はあったが、生体骨とはなれた筋肉部で材料内に骨が生まれた（骨誘導）現象は金属材料では初めてで、腫瘍などの病気で骨が欠けた患者の骨補填材とし



チタンポーラス体



気孔構造 (SEM観察像)

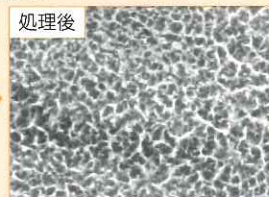
20μm

■アルカリ・加熱処理チタンの表面構造



処理前

2μm



処理後

2μm

での使用が期待される。現在人工骨として用いられているハイドロキシアパタイトのポーラス体は、強度が低く、荷重下などの高い強度が要求される部位では破損することがあり、使用が困難である。このチタンポーラス体とアルカリ・加熱処理を組み合わせた生体用金属材料は、脊椎など荷重がかかる場所で使われる人工骨として、研究が進められている。

ポーラス金属材料に関しては、生体への応用を目指した研究、開発が積極的に進められている。大阪大学産業科学研究所金属材料プロセス研究分野・中嶋英雄教授らは、微細孔を精密に制御し、従来のポーラス金属よりも強度に優れたロータス（レンコン）型ポーラス金属の製造法を開発し、歯科インプラントや人工骨への応用を目的とした研究を進めている。

生体適合性向上の他にも、より生体骨に近い材料の開発が進められている。

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、人工関節等の長期使用において問題が生じることが知られている。

そもそも生体骨は半年から数年に一度の割合で作り替えられ、荷重などの力学的刺激等により生体骨の形成が制御される。生体骨が弾性率の高い金属材料で固定されてしまうと、金属材料が荷重を支えてしまうため、周囲の生体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。これは無重力状態にいる宇宙飛行士の骨が痩せ細る現象と同じで、これを解決するため金属材料の低弾性化が進められている。先ごろ豊橋技術科学大学生産システム工学系・新家光雄教授により開発されたチタン合金（Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr）は、非常に低い弾性率（最も低い場合で55GPa）を示している。また、材料

自体をポーラス体にする方法も、大幅に低弾性化を図る手段として期待されている。

これまで国内の大学や研究機関で生体材料に関する優れた研究成果が出ても、臨床試験等を含めた実用化に多大な費用と時間がかかり、日本では小規模な範囲で実用化が進められていた。そのため、我が国で生まれた製品は欧米に比べると臨床実績に乏しいのが現状である。しかし最近では、国を挙げて実用化を推進する取組みが始まっており、また、医療現場においても優れた国産の製品を求める傾向が出てきており、国内の優れた材料技術を生かした製品が登場している。

生体適合性、力学特性の向上、製造法の確立、材料の標準化など、今後の課題は種々あるが、我が国の優れた材料技術が医療の発展に貢献することが期待される。

●取材協力 （独）物質・材料研究機構、（株）神戸製鋼所
●取材・文 杉山香里