

連携記事

低侵襲医療への金属材料の貢献

Contribution of Metals to Minimally Invasive Medicine

埴 隆夫 東京医科歯科大学
生体材料工学研究所
教授
Takao Hanawa

1 はじめに

金属は材料としての長い歴史を持ち、材料科学・工学の基礎は金属の研究によって形作られたといっても過言ではない。セラミック材料の破壊靱性や電子的機能の向上、合成高分子の開発と多様化によって、過去40年の間に多くの金属製品がセラミックスや高分子で置き換えられてきた。しかし、破壊靱性値の大きさ、長期的耐久性、価格などから、依然として金属材料の需要は大きく、金属材料なしでは現代の社会は成り立たない。医療機器においても全く同様の状況で、生体適合性や生体機能性に優れた材料が注目される一方で金属材料の必要性はまったく揺るがない。これまで医療に使用される金属材料としては、人工関節、骨折固定、脊椎固定、歯科インプラントなどに使用されるものが解説されてきた^{1,2)}が、ここでは、特に低侵襲医療に貢献する医療機器に使用される金属材料に注目し、その概要をまとめる。

2 体内埋入期間による分類

医療に使用される金属材料は、表1に示すように大きく3つに分類することができる。

- ① 患者の体内に完全に埋入され長期間あるいは半永久的に体内に留置されるもの
- ② 患者の体内に挿入されるか人体組織と接触するが短時間で取り去られるもの
- ③ 患者と接触せずに使用されるもの

人工関節、骨固定材、脊椎固定器具、ステント、人工弁、脳動脈瘤クリップ、歯科インプラントなどが①に該当する。長期間生体組織と接触するため、長期的安全性はもちろんのこと、長期間耐久性、骨形成能、軟組織接着性などの組織適合性、可滅菌性などが要求される。特に長期的耐久性を獲得するための高破壊靱性値の点から、これらの医療機器の約80%

が金属製（約20%がセラミックスと高分子）であり、大きい荷重の掛かる整形外科部材では約95%が金属製である。このことから、医療においても構造材料としての性能が優先されていることがわかる。これらの医療機器には、Ti、Ti合金、Co基合金、ステンレス鋼、Ptなどが使用される。ステント、ステントグラフト、脳動脈瘤クリップ、塞栓コイルは低侵襲医療を可能にした医療機器である。また心臓ペースメーカーも体内に長期間留置される医療機器である。

ガイドワイヤー、カテーテル、内視鏡、メス、注射針、ステープル、歯科における根管治療ファイル、プローブ、スケーラーなどが②に該当する。歯科矯正用ワイヤーもこの分類に入る。短期的な安全性、長期間耐久性、血管内や臓器内での潤滑性、屈曲性、剛性と柔軟性のバランス、抗菌性、可滅菌性などが要求される。これも強度や剛性の要求から金属材料が多く使用される医療機器である。特に、メス、根管治療ファイル、プローブ、スケーラーなどは工具的な硬さが必要である。主にステンレス鋼、Co基合金が使用される。

手術用ロボットの人体に接触しない部分、X線コンピュータ断層撮影 (Computed tomography ; CT)、核磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging ; MRI) などの診断機器の駆体などに使用される金属材料が③に該当するが、これらの材料は装置の駆体に構造材料として使用されるものである。また装置によっては電磁氣的性質が重要である。通常はステンレス鋼、鉄鋼材料などが使用される。

3 ステント・ステントグラフト

ステント治療³⁾は低侵襲医療の先駆けとも言える治療法であり、血管内治療に革命をもたらした。2015年の国内市場は669億円で2009年の578億円から漸増しており、輸入比率は2009年の98.2%から2015年には64.4%と大幅に改善している⁴⁾。ステント治療の技術革新は目覚ましく、新しい技術が

表1 医療に使用される金属材料の分類

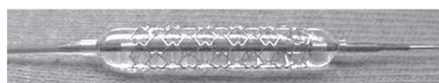
体内埋入期間	主な診療科	医療器具	金属材料
① 患者の体内に完全に埋入され長期間あるいは半永久的に体内に留置されるもの	整形外科	脊椎固定器具	SUS316L 鋼, Ti, Ti-6Al-4V 合金, Ti-6Al-7Nb 合金
		骨固定材 (ボーンプレート, スクリュー, ワイヤ, 髄内釘, ミニプレートなど)	SUS316L 鋼, Co-Cr-W-Ni 合金, Ti, Ti-6Al-4V 合金, Ti-6Al-7Nb 合金
		人工関節・骨頭	SUS316L 鋼, Fe-Cr-Ni-Co 合金, Co-Cr-Mo 合金, Ti-6Al-4V 合金, Ti-6Al-7Nb 合金, Ti-15Mo-5Zr-3Al, Ti-6Al-2Nb-1Ta-0.8Mo 合金
		脊椎スペーサー	SUS316L 鋼, Ti-6Al-4V 合金, Ti-6Al-7Nb 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)	Ti, Ti-6Al-4V 合金 Co-Cr-Ni-Mo-Fe 合金, Ni-Co 合金 Ti, Pt-Ir 合金 Ti, SUS316L 鋼, Pt
		(電極) (ターミナル)	
		人工弁 (フレーム)	Ti-6Al-4V 合金
		血管内ステント	SUS316L 鋼, Co-Cr-Fe-Ni 合金, Co-Ni-Cr-Mo 合金, Co-Cr-Ni-W-Fe 合金, Ni-Ti 合金, Ta など
		脳動脈瘤クリップ	Ti, Ti-6Al-4V 合金, SUS630 鋼, SUS631 鋼, Co-Cr-Ta-Ni 合金, Co-Cr-Ni-Mo-Fe 合金
	耳鼻科	人工内耳 (電極)	Pt
		人工中耳 (耳小骨振動子)	SUS316L 鋼
	歯科	充填材	Au 箔, Ag-Sn-(Cu)アマルガム
		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, Ag-(Sn-In-Zn) 合金, Co-Cr-Mo 合金, Co-Cr-Ni 合金, Co-Cr-Ni-Cu 合金, Ti, Ti-6Al-7Nb 合金, SUS304 鋼, SUS316L 鋼
		硬質レジン前装铸造冠, 陶材焼付铸造冠	Au-Pt-Pd 合金, Ni-Cr 合金
		ろう材	Au-Cu-Ag 合金, Au-Pt-Pd 合金, Au-Cu 合金, Ag-Pd-Cu-Zn 合金
		歯科インプラント	Ti, Ti-6Al-4V 合金, Ti-6Al-7Nb 合金, Au
		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
② 患者の体内に挿入されるか人体組織と接触するが短時間で取り去られるもの	循環器外科・内科	カテーテル	SUS304 鋼, SUS316L 鋼, Co-Cr 合金, Ni-Ti 合金, Au, Pt-In 合金
		ガイドワイヤー	SUS316L 鋼, Ni-Ti 合金, Co-Cr 合金
	一般外科	内視鏡	ステンレス鋼
		注射針	SUS304 鋼など
		手術器具 (メス, ピンセット, はさみ, ドリルなど)	SUS301 鋼, SUS304 鋼, SUS316 鋼, SUS420J1 鋼, SUS420J2 鋼, SUS430F 鋼, Ti など
		カテーテル	SUS304 鋼, SUS316L 鋼, Co-Cr 合金, Ni-Ti 合金, Au, Pt-In 合金
		ステーブル	SUS630 鋼など
	歯科	矯正用ワイヤー	SUS316L 鋼, Co-Cr-Fe-Ni 合金, Ni-Ti 合金, Ti-Mo 合金
		バー, スケーラー, 歯周プローブ, 歯科用ピンセット, メス, 剥離鉗子など	SUS304 鋼など
③ 患者と接触せずに使用されるもの	一般外科	手術用ロボットの体内接触部以外	ステンレス鋼など
	一般診断	CT, MRI, PET など造影機器	ステンレス鋼など

次々と提案されており、治療技術が完成する気配は未だに感じられない。材料の側からみれば、治療のアイデアとその技術が先行し、そのための適正な材料開発が最も遅れている分野ともいえる。

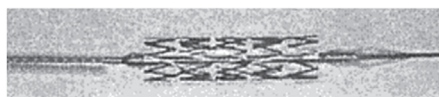
ステントは折り畳んだ状態でカテーテルによって患部まで輸送し、血管を始めとして、気管、食道、十二指腸、大腸、胆管などの狭窄部位に留置され、これら管状の部位を拡張する医療機器である。折り畳んだ状態から広がる塑性変形性（バルーン拡張型）あるいは弾性（自己拡張型）に加えて、経時的に起こる血管外膜の収縮に拮抗する放射支持力すなわち剛性が要求される。弾性は血管壁に沿った変形、血管追従性にも必要である。したがって、機械的性質のみを基準としても、ステントは金属で製造されるに至ったことが理解できる。ステントの力学特性については解説がある⁵⁾。ステントによる治療後に血管が再狭窄する問題があるため、血管の再狭窄を抑制する薬剤の放出機能を持ったステント（Drug eluting stent；DES）が開発され、すでに第2世代製品が広く普及している⁶⁾。図1にバルーン拡張型および自己拡張型ステントの例を示す。

バルーン拡張型ステントは主に冠動脈拡張に使用され、耐食性が求められるため、初期からSUS316Lステンレス鋼が使用されてきた。SUS316Lに該当する規格ASTM F138では、引張強さ490MPaである。現在ではCo基合金の使用が主流となっており、ASTM562のCo-Ni-Cr-Mo合金（商用名MP35N）が使用され、その引張強さは1600MPaを越え、ヤング率232GPaで、弾性維持力、耐食性共に優れている。ASTM F90のCo-Cr-W-Ni合金（商用名L-605）とともにステント用として使用されている。Taは展延性に富み、重金属であるため造影性がよい。容易に酸化されて不動態化し不動態皮膜のTa₂O₅は非常に安定であり、人体環境では腐食されない。磁化率が低いことMRI造影でアーチファクトが小さくなる利点がある。

一方、下肢などの他の動脈に使用されるのは自己拡張型ステントであり、Ni-Ti合金の超弾性機能を利用している。下肢の動脈が、膝の屈曲などの運動によって大きな変形を生じるため、塑性変形によって血管などを損傷する恐れがあるためである。



バルーン拡張型



自己拡張型

図1 バルーン拡張型ステントと自己拡張型ステント

将来のステント材料として、生分解性Mg合金が期待されている。Mgは実用金属元素では最も比重が小さい。欧州では、WE30製ステントの臨床試験が行われている⁷⁾。しかし、Mg合金の分解速度（腐食速度）を制御することは難しく、加えて水素ガスを発生するという問題がある⁸⁾。生分解性Mg合金の歴史⁸⁻¹⁰⁾、腐食と生体適合性¹¹⁾についての解説がある。Mg合金の分解速度を抑制するためにハイドロキシアパタイトを被覆する研究が行われている¹²⁾。純Feもまた生分解性金属の候補である¹³⁾。純Feの生理的環境での分解速度は非常に遅く、分解を加速することが研究課題となっている。Zn合金も生分解金属として研究されており、多くの組成が提案されている¹⁴⁾。

ステントグラフトは、大動脈が局所的に拡大した大動脈瘤の治療に用いられる医療機器である。人工血管に自己拡張性のステントが接合されている。人工血管としては、ポリエステル不織布か延伸多孔質化させたポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）が用いられている。ステント部分はNi-Ti合金が使用されるが、Ni-Ti合金はステントグラフトとして使用したとき、激しい孔食やすきま腐食を起こす¹⁵⁾。

ステント・ステントグラフト用金属には、安全性、弾性、柔軟性、剛性の適度なバランス、X線造影性、血液適合性、DESに対応した表面処理性、ステントグラフト製造のための高分子固定化性、MRIに対応した低磁化率、生分解性といった性質が要求される。

4 塞栓コイル・脳動脈瘤クリップ

脳動脈瘤の治療では、開頭手術（クリッピング術）または低侵襲の血管内治療（コイル塞栓術）が行われている。いずれの治療法にも金属材料が用いられている。図2に脳動脈瘤クリップと塞栓コイルの例を示す。

クリッピング術では、動脈瘤に到達するために、まず開頭術によって頭蓋骨の一部を取り除き、脳組織を剥離し、脳動脈瘤のできた血管を確認する。次に脳動脈瘤の頸部（脳動脈瘤と正常な血管の境）を小さな金属製のクリップで閉鎖し、血液が脳動脈瘤に流れ込むことを防ぐ。これにより脳動脈瘤の破裂を防ぎ、さらに瘤内の血液を凝固させることにより破裂の恐れを取り除く。Co-Cr-Ta-Ni合金、Elgiloyと呼ばれるCo-Cr-Ni-Mo-Fe合金が使用されているが、MRIのアーチファクトを低減する目的でTi-6Al-4V合金製が普及してきた¹⁶⁾。国外ではTi製も使用されている。SUS630鋼やSUS631鋼も使用されてきたが、MRIの普及と共に使用量は減少している。

コイル塞栓術では、脳血管に動脈瘤があると診断されると、瘤の破裂による出血を防止するために、Pt製コイルをカテーテルで輸送し瘤内でコイルを拡張させ瘤を填塞する¹⁷⁾。

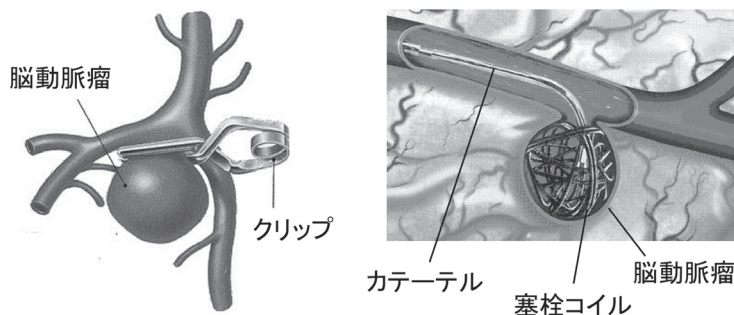


図2 脳動脈瘤クリップと塞栓コイル

これによって、瘤内の血液は凝固し出血を防止できる。

5 ガイドワイヤー・カテーテル

上述のステントや塞栓コイルを用いた血管内治療法は、血管の閉塞あるいは奇形を診断することで可能になった治療法である。この診断は、脚の付け根、手首、ひじなどの動脈から、直径2mm程度の細い管（カテーテル）を心臓あるいは脳内に挿入し、先端から造影剤を注入して動脈の細部構造を映し出す検査によって可能になった^{2,3)}。カテーテルとしては、SUS304鋼、SUS316L鋼、Co-Cr合金、Ni-Ti合金、Au、Pt-In合金が用いられている。カテーテルは、血流に抗して造影剤などを注入する必要から耐圧性が必要である。高分子単体ではチューブの肉厚が厚くなるため、金属メッシュを組み込んだものが使用される。さらに肉厚を薄くするためには、コア材である金属材料の高弾性・高強度を実現する必要がある。この目的のために超弾性チューブの開発が行われている。カテーテルの輸入比率は2009年に70.0%であったものが2015年には35.5%と大幅に改善している⁴⁾。

カテーテルの先端に取り付けられて血管の分岐を選択する役割を果たすものがガイドワイヤーである。ガイドワイヤーは、コイルタイプとプラスチックタイプに分類できる。コイルタイプには金属製のコアがあり、先端のコアの外側が金属コイルで覆われている。コアの材質はほとんどがSUS316Lステンレス鋼であるが、最近ではCo-Cr合金製もある。先端部分については、ステンレス鋼の他にNi-Ti合金をつなぎあわせたものもある。プラスチックタイプは、コア部分にコイルタイプと同様の金属材料を使用し、プラスチックで覆われている。

ガイドワイヤーはカテーテルの内腔に挿入され、先端部を露出した状態で用いられる。ガイドワイヤーの先端部は適切な柔軟性と剛性を有していることが求められる。現在ではNi-Ti合金超弾性ワイヤーをコアに用いてポリウレタンで覆ったものがよく使用されている。さらに、ガイドワイヤーにはトルク伝達性、耐キンク性および低摩擦性が要求される。現在の開発の方向性は、強度や硬さを保持したままさら

に細口径化する、カテーテル部分の摩擦を軽減する、血管壁との間の潤滑性を確保するために高分子をコーティングするなどが考えられている。将来的には、先端部の形状を体外で制御できることが期待されており、形状記憶合金、熱応答性材料など応用が考えられている。

6 ペースメーカーハウジング

ペースメーカーとは、電気刺激により心筋細胞の膜電位を人為的に上昇させて心収縮を引き起こし、これを周期的に行うことで心拍数をコントロールするための機器である。心臓ペースメーカーの輸入比率は、2009年で99.9%、2015年で90.9%と改善しているものの依然として輸入超過の状態にある⁴⁾。ペースメーカーは電気刺激を発生するパルスジェネレーターと電気刺激を心臓に伝える電極リードから構成される¹⁸⁾。パルスジェネレーターは、電池とペースングに必要な電気回路からなり、これをTiまたはSUS316Lステンレス鋼製のハウジングで密封したものである。電池は現在ではリチウム電池が用いられており、電極リードは心筋に接する電極とポリマーで被覆された導線部分およびペースメーカー本体と接続するコネクター部分からなる。導線部分にはCo-Cr-Ni-Mo-Fe合金 (Elgiloy)、Ni-Co合金が用いられ、電極部分にはTi、Pt-Ir合金が用いられる。これらの部分の応用については、素材の物性よりも電気的な特性を基に材料が選択されてきた。

7 人工弁

人工弁は、心臓弁膜症を治療するための人工弁置換手術に使用される。患者の障害のある弁を切除して新しい人工弁に取り替える。人工弁には大きく分けて「機械弁」と「生体弁」があるが、人工材料が使用されるのは機械弁である。人工心臓弁はほぼ100%輸入であり、国内での製造が最も遅れている医療機器である⁴⁾。図3に示すように、現在の機械弁の主流は二葉弁になっており、主にパイロライトカーボン（炭素繊維）でできた半月状の二枚の弁葉の板が開閉する構造である。

フレーム（弁座）にはTi-6Al-4V合金が使用されている。

8 内視鏡・手術用ロボット・造影機器

内視鏡はファイバーなど光工学的技術が主体である。腹腔手術用デバイスでは、高周波で切開し、超音波で止血するシステムとなっている。先端部本体および送水孔がステンレス鋼製であるが、鋼種については公表されていない。恐らく、SUS304鋼かSUS316L鋼と思われる。手術用ロボットの構成材料もステンレス鋼が主体となる。CT、MRI、ポジトロン断層法 (Positron emission tomography ; PET) などの先端造影機器に使用される金属材料は、電気回路、強磁場発生部を除けば、駆体を支えるための構造材料として通常の機器と同様に金属材料が使用されている。

9 今後の課題

低侵襲医療に使用される医療機器、特に循環器系、脳血管系で使用される医療機器は、MRIの普及によって体内に埋入された状態で強磁場に晒されるために、体内での発熱や運動トルクについての安全性を考慮する必要がある。またMRIは3テスラ (T) のものが診断用に普及してきたために、比較的低磁化率のTi合金でもアーチファクトが発生する。アーチファクトの大きさは材料の磁化率に比例する¹⁹⁾ ために、アーチファクトを低減するためには低磁性の金属が必要となる。低磁化率金属としては、Zr合金^{20,21)}、貴金属合金^{22,23)} などが研究されている。米国では医療機器の承認申請において、すでにMRIに対する安全性、つまり変位力 (吸引力)、トルク、発熱、アーチファクトの評価が義務づけられているが、今後国内でも同様の義務が発生するであろう。一方、機械的性質の点では、ステント、カテーテルなどで柔軟性と剛性のバランスが求められることが多く、さらに多機能な性質、例えば低弾性率と高強度の両立などが要求される可能性がある。低侵襲医療機器の材料に対しても生体適合性や生体機能性を付与するために表面処理は有効であり、体内埋入部材に対して研究

されてきた多くの表面処理技術²⁴⁾ を応用することができる。

参考文献

- 1) 日本金属学会編：医療用金属材料概論，日本金属学会，(2010)
- 2) 岡野光夫監修：バイオマテリアルその基礎と先端研究への展開一，東京化学同人，(2016)
- 3) 菊池晴彦監修：脳神経外科医のための血管内治療一その実際と今後の展望一，(2001)
- 4) 木村健一郎：医機連ジャーナル，102 (2018)，52.
- 5) 池内健：人工臓器，38 (2009)，46.
- 6) 青木二郎：心臓，41 (2009)，277.
- 7) P.Peeters, M.Bosiers, J.Verbist, K.Deloose and B.Heublein : J. Endovasc. Ther., 12 (2005)，1.
- 8) 山本玲子：軽金属，58 (2008)，570.
- 9) F.Witte : Acta Biomater., 6 (2010)，1680.
- 10) 山本玲子：表面技術，62 (2011)，204.
- 11) R.I. Williams, S.A. Brown and K. Merritt : Biomaterials, 9 (1988)，181.
- 12) C.Wen, S.Guan, L.Peng, C.Ren, X.Wang and Z.Hu : Appl. Surf. Sci., 255 (2009)，6433.
- 13) P.P.Mueller, T.May, A.Perz, H.Hauser and M.Peuster : Biomaterials, 27 (2006)，2193.
- 14) G.K.Levy, J.Goldman and E.Aghion : Metals, 7 (2017)，402.
- 15) C.Heintz, G.Riepe, L.Birken, E.Kaiser, N.Chakfe, M.Morlock, G.Delling and H.Imig : J. Endovasc. Ther., 8 (2001)，248.
- 16) 高橋淳，宮本亨：脳外誌，19 (2010)，518.
- 17) 根本繁：脳外誌，19 (2010)，526.
- 18) 吉村学，国沢卓之：日臨麻会誌，32 (2012)，448.
- 19) H.Imai, Y.Tanaka, N.Nomura, Y.Tsutsumi, H.Do, Z.Kanno, K.Ohno, T.Ono and T.Hanawa : Acta Biomater., 9 (2013)，8433.
- 20) N.Nomura, Y.Tanaka, Suyalatu, R.Kondo, H.Do, Y.Tsutsumi and T.Hanawa : Mater. Trans., 50 (2009)，2466.
- 21) M.Ashida, M.Morita, Y.Tsutsumi, N.Nomura, H.Do, P.Chen and T.Hanawa : Metals, 8 (2018)，454.
- 22) E.Uyama, S.Inui, K.Hamada, E.Honda and K.Asaoka : Acta Biomater., 9 (2013)，8449.
- 23) T.Kodama, R.Nakai, K.Goto, K.Shima and H.Iwata : Mag. Reson. Imaging, 44 (2017)，38.
- 24) 塙隆夫：表面技術，69 (2018)，318.



図3 人工弁 (日本心臓外科学会HP : https://plaza.umin.ac.jp/~jscvs/surgery/2_3_syujutu_sinzou_zinkouben/)

(2019年3月15日受付)