医用金属材料の腐食と生体反応

遠藤一彦*, 松田浩一**, 安彦善裕***, 大野弘機*, 賀来 亨***

* 北海道医療大学歯学部歯科理工学講座

** 北海道医療大学歯学部歯科保存学第二講座

*** 北海道医療大学歯学部口腔病理学講座

Degradation of Metallic Surgical Implants and Biological Responses

Kazuhiko Endo*, Koichi Matsuda**, Yoshihiro Abiko***

Hiroki Ohno* and Tohru Kaku***

* *Department of Dental Materials Science, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido*

** *Department of Operative Dentistry, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido*

*** *Department of Oral Pathology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido*

Metallic surgical implants have been widely used in orthopedics and dentistry. This paper reviews the biodegradation of metallic implants and its local and systemic effects on patients. The review discusses typical damage of 316 L stainless steel, Co-Cr alloy, commercially pure Ti, and Ti-based alloy implants due to corrosion and wear and factors affecting the biodegradation of these implants. Macrophage mediation of cellular and humoral regulatory pathways in inflammatory and immune responses to metallic ions and wear debris released from the implant is summarized. Implant-related factors influencing the susceptibility to local infection are also discussed.

Key words : metallic implant, corrosion, wear, inflammation, immune response, macrophage

1. はじめに

インプラントとは、失われた解剖学的形態および生体機能を回復するために、生体内に埋植して用いる人工デバイスである。生体硬組織に埋植されるインプラントは、高い外力を支持しなければならないことから、主に金属材料を用いて作製されている。整形外科領域では、股関節や膝関節を人工関節で置換するインプラント治療が一般的に行われており、その数は世界中で年間 30 万~40 万症例に達している¹⁾。歯科領域においても、歯牙を欠損した顎骨内に人工歯根を埋植し、補綴用上部構造物を支持させるインプラント治療が、21 世紀における有効な歯科治療法の一つとして脚光を浴びている。

インプラント治療における最大の問題は、生体は埋植された金属材料を非自己すなわち異物として認識し、こ

れを排除するように反応することである。すなわち、金属インプラントは、生体内で安定な状態で機能を果たしているわけではない。インプラント周囲の生体組織は、常に炎症を起こしやすい状態にある。何らかの刺激により炎症反応が生じると、インプラントは異物として速やかに排除される運命となる。すなわち、炎症をともなった一連の異物処理反応の結果、人工歯根の動揺や人工関節の緩みが臨床的な症状として見られるようになる。インプラントの周囲組織に炎症を惹起する要因として、(1) 金属の腐食生成物や摩耗粉による刺激、(2) しきい値を越えた外力、(3) 細菌感染などが挙げられる。したがって、生体適合性の高い金属インプラントを開発しようとする場合、生体と力学的に適合したデザインの設計と材料の選択を行った上で、生体内における金属の劣化とそれに対する生物学的反応を良く理解し、それらを制御することが必要である。

本稿では、インプラントに用いられる金属材料と生体

*,**,*** 〒061-02 北海道石狩郡当別町金沢 1757 (1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido, 061-02 Japan)

図1 骨頭交換タイプの人工股関節

の相互作用について述べる。特に、金属材料の生体内における劣化機構と、それに対する異物性生体反応について、現在までに得られている知見を整理して解説する。また、生体内における金属インプラントの劣化反応と細菌感染の関連についても言及する。

2. インプラント用金属材料

整形外科領域で実用化されている金属材料は、ステンレス鋼 (SUS 316 L)、バイタリウム (Co-Cr 合金)、チタン合金 (Ti-6Al-4V) である²⁾。これらの金属材料は、補綴用 (人工骨、人工関節) や骨固定用 (骨プレート、ねじ、ワイヤー) として用いられている。一例として、図1に骨頭交換タイプの人工股関節を示す。ステムは大腿骨側に、金属でバックアップされた高密度ポリエチレン (HDP) 製ソケットは寛骨臼側に埋植される。人工関節を骨に固着する方法として、骨セメント (主成分 MMA) を使用するセメント方式と新生する骨により固着させる非セメント方式がある。非セメント方式においては、骨に接触する部分の表面は、骨組織の in-growth により結合を強固にするために、多孔質にした

り、あるいは溝を付与したりしている。

図2に歯科領域で用いられている代表的な人工歯根を示す。デザインは、スクリュータイプおよびシリンダータイプが主流である。材料として、多くの製品で純チタン (Ti) が用いられている。一部では、チタン合金 (Ti-6Al-4V, NiTi 形状記憶合金) も用いられている。表面処理として、骨との機械的結合を目的としたチタンのプラズマコーティングやチタン合金粉末の焼結、耐食

図2 人工歯根

- ①スクリュータイプ
- ②シリンダータイプ (Ti プラズマ溶射)
- ③シリンダータイプ (HA プラズマ溶射)

図3 インプラント用金属材料の生理食塩水中におけるアノード分極曲線

性の向上を目的とした陽極酸化処理などが施されている。また、骨組織に対して良好な親和性を示すハイドロキシアパタイト (HA) を表面にプラズマ溶射した製品も市販されている。

3. インプラント用金属材料の In vitro における耐食性

図3にインプラントに使用されている金属の生理食塩水 (0.9% NaCl 溶液) 中におけるアノード分極曲線を示す。Ti および Ti 合金の耐食性は、Co-Cr 合金や SUS 316 L と比較すると非常に良い。Ti および Ti 合金の優れた生体適合性は、この高い耐食性に基いている。SUS 316 L は、加工性と経済性に優れているが、他の合金と比べて耐食性は低い。また、生体内で局部腐食を起こしやすいため、その使用頻度は減少する傾向に

図4 表面性状の異なるチタン合金のアノード分極曲線

ある。

図4にNiTi合金の表面性状と耐食性の関係を示す³⁾。粉末合金を焼成して作製したポーラスな合金(平均細孔径300 μ m, 気孔率50%)では、不動態領域がほとんど認められない。一方、スパッタリング法を用いてシリコン基盤上に作製した合金薄膜では、鏡面に研磨した板状試料と比較して、不動態保持電流密度は低く、脱不動態化電位の値は高い。インプラントに用いられている金属材料はすべて不動態化合金であり、その表面性状は耐食性に大きく影響する。現在、骨埋入部の表面を多孔質にし、骨組織を材料内部に成長させて機械的に結合させるインプラントが開発されている。しかし、(1)不均一な表面形状に基づく高い局部腐食感受性、(2)表面積の増加に伴う溶出金属量の増加、(3)骨-インプラント界面に発生する応力による金属片の剥離、(4)細菌感染のリスク増大、などの問題がある。骨との結合を強固にし、かつインプラント材の腐食を最小限にする効果的な表面形状の設計、表面処理法の開発が望まれている。

4. インプラント用金属の In vivo における劣化

4.1 生体内環境

生体内は、常温、常圧かつ中性であり、腐食環境としては、穏やかに見える。しかし、体液は海水に似た無機塩類を含む電解質溶液であり、不動態皮膜の安定性に影響するCl⁻を約100ml/l含む。また、金属イオンと配位化合物を形成しやすいアミノ酸やタンパク質を多く含み、不動態化合金の腐食を加速する⁴⁾。さらに、人工関節では、体重の数倍に及ぶ荷重が加わる部位もある⁵⁾。関節摺動部やステムの骨接触面においては、繰り返し荷重により摩耗が生じる。これらの事実を考慮すると、生体内は、金属インプラントにとって、決して穏やかな環

図5 人工股関節の構造と生体内で劣化の起こりやすい部位

境ではなく、むしろ非常に厳しい腐食環境と言えよう。

4.2 生体内における腐食例

生体内から撤去した人工股関節および骨プレートの腐食事例は、多数報告されている。人工股関節において、腐食ならびに摩耗を受けやすい部位をまとめて図5に示す。最も腐食が問題となっている部位は、骨頭交換タイプにおける骨頭とステムの接合部位である⁶⁾。テーパーのついたステムのネック部に骨頭をはめ込んでいるため、隙間腐食や擦過腐食を受けやすい構造となっている。また、ステムには、骨との力学的適合性を考慮し、弾性率の低いTi-6Al-4V合金を用い、骨頭に耐摩耗性の良いCo-Cr合金を用いるタイプも汎用されている。この場合には、異種金属接触腐食を起こす可能性がある。In vitroでの腐食試験では、Ti-6Al-4V合金とCo-Crの接合による異種金属接触腐食は、大きな問題とはならないと報告されている^{7),8)}。しかし、実際の臨床例では、Ti-6Al-4V合金製ステムとCo-Cr合金製骨頭の組み合わせた方式では、35~55%の抜去インプラントにおいて、骨頭/ネック接触面に腐食の痕跡が認められている^{9)~11)}。一方、同種のコンポーネントの組み合わせ方式では、骨頭/ネック接触面の腐食は、撤去したインプラントの9%以下でしか見られていない¹¹⁾。異種コンポーネントの組み合わせにより形成した隙間では、異種金属の接触およびフレットングの影響を受けた隙間腐食が生じやすいものと考えられる。ステムと骨頭とのジャンクションにおけるネック部の腐食疲労による破折例も報告されている¹²⁾。

関節摺動部では、骨頭とソケットの摩耗が生じる。金

表1 金属インプラントを有する患者における金属元素の体内分布 (ppm)

インプラントの種類	臓器・体液	Co	Cr	Ti	Al	V	備考	文献
Co-Cr 合金人工股関節	肺	0.24 (0.02)	0.18 (0.09)				()内の値はインプラント埋入前の測定値	39
	腎臓	0.31 (0.01)	0.39 (0.01)					
	肝臓	0.47 (0.06)	0.61 (0.01)					
	脾臓	0.23 (0.04)	0.56 (0.01)					
Co-Cr 合金人工股関節	血中	0.007 (0.001)	0.004 (0.001)				()内の値は正常値	34
	尿中	0.024 (0.001)	0.006 (0.001)					
Ti-6Al-4V 合金人工股関節	血中			0.008 (0.004)	0.002 (0.002)	0.001 (ND)	()内の値はインプラントを有しない人で得られた値	36
	尿中			0.002 (ND)	0.007 (0.006)	0.001 (0.001)		

属製の骨頭とソケットを使用した場合には、多量の摩耗粉が放出される。そこで、一般的には高密度ポリエチレン（HDP）製のソケットを金属でバックリングして使用している。金属骨頭と HDP ソケットの組み合わせでは、周囲組織に放出される摩耗金属粉の量は、金属同士で構成された関節面と比較して、およそ 1/10 に減少する¹³⁾。今日では、さらに低摩擦・低摩耗性関節面の実現を目指して、セラミックス製骨頭の使用を検討している¹⁴⁾。組織中に金属粉が放出されると、金属の表面積は増大するため、金属の溶出量は多くなる。また、後で詳しく述べるように、金属および HDP の摩耗粉を細胞が貪食すると、一連の組織反応(炎症反応)を引き起こす。非関節面では、臼蓋側に使用される金属カップとそれを骨に固定する金属製ねじのフレッティングによる摩耗や¹⁵⁾、セメント固定の緩んだステムの微動 (micro-movement) による表面の摩耗により¹⁶⁾、金属や骨セメントの摩耗粉を生じる。表面を多孔質化した非セメント方式のステムでは、荷重負荷時に、骨-ステム界面に発生する応力により、表面から金属片が剥離する場合もある^{17), 18)}。

骨プレートでは、プレートねじ止め部における腐食の事例が報告されている。Cook らは、82 例の撤去したステンレス製骨プレートを調べ、約 90% のプレートにおいて、ねじ止め部の隙間腐食、あるいはプレート表面での孔食を認めたと報告している¹⁹⁾。また、腐食の程度と骨プレートの緩み、ならびに組織反応の程度との間に正の相関が得られている²⁰⁾。

4.3 金属インプラントの劣化にともなう金属元素の生体内分布

生体内に金属を埋入すると、腐食あるいは摩耗にともなって、周囲組織中に金属が放出される。Reuling らは、家兎の脊椎傍部筋肉に歯科用 Ni-Cr 合金および Co-Cr 合金を埋入し、腐食により周囲組織の金属濃度が上昇することを示した²¹⁾。また、エクテサビらは、

Ti 合金製ねじ型インプラントを埋入した家兎の頸骨を荷電粒子励起 X 線分析法を用いて調べ、インプラントから遠ざかるほど検出される Ti は減少するが、5 mm 離れた骨中においても微量の Ti を検出している²²⁾。臨床においては、人工股関節の再置換術の際に、インプラント周囲に形成された偽関節嚢や滑膜などの軟組織において、摩耗により放出された多量の金属粉により着色し、慢性炎症を起こしている症例が多数見られている^{1), 23)~25)}。削片状を呈した金属粉の大きさは、0.5~5 μm である^{15), 26), 27)}。Haynes らは、人工股関節の周囲組織に放出される金属粉の量は、Ti-6Al-4V 合金を使用した場合には、組織 1 g 当たり平均で約 5×10^7 個であり、耐摩耗性に優れる Co-Cr 合金を使用した場合には、約 2.5×10^6 個と見積もっている²⁸⁾。また、インプラント周囲の組織中には、金属粉とともに骨セメント (PMMA) や高密度ポリエチレンの摩耗粉 (1~200 μm) も存在する^{15), 29)}。これらの摩耗粉は、局所の炎症や局部組織の壊死の原因となるため、人工股関節の予後に大きく影響する。症例は極めて少ないが、インプラント部位における腫瘍の形成にインプラントの物理的・化学的刺激の影響が疑われている例も報告されている^{30)~33)}。

腐食や摩耗により放出される金属は、インプラントの周囲組織に蓄積するのみならず、一部は全身に運搬される。人工股関節を有する患者では、表 1 に示しているように血中および尿中の金属濃度が上昇する^{34)~38)}。また、所属リンパ節や肺、腎臓、肝臓および脾臓などの臓器にも Ti, Co, Cr などの金属が蓄積する^{28), 39)}。これらの事実を考えると、体内に埋入されたインプラントの劣化反応は、全身的な疾患と関わりのある可能性も否定できないが、その詳細に関しては今後の研究が待たれる。現在のところ、人工股関節置換術を受けた患者において、リンパ腫や白血病の罹患率が高くなるとの疫学的データが発表されているに過ぎない³¹⁾。

図6 インプラントの劣化に対する異物性生体反応

5. インプラントの劣化に対する生体の異物性生体反応

生体は、インプラントの劣化により生成する刺激のある異物を処理し、侵襲部位の修復をはかるために、一連の炎症反応を惹起する。異物性生体反応は、図6に示すように、摩耗粉によって生じる非特異的防御反応と、金属イオンが関与する免疫反応（細胞性免疫）に大別される。血球細胞の一種であるマクロファージ（大食細胞）は、いずれの生体反応においても中心的な役割を果たす^{40), 41)}。

非特異的防御反応の第一段階は、マクロファージによる金属摩耗粉（0.5～5 μm）の細胞内への取り込み（食食）である。通常、食食された細菌や壊死組織などの異物は、食胞リソソーム内に存在する各種加水分解酵素により分解されて処理されるが、金属の摩耗粉は細胞内で消化処理されない⁴²⁾。毒性の強いCo-Cr合金の摩耗粉を食食したマクロファージは、細胞の崩壊にともなって、リソソーム酵素を周囲組織に放出する^{28), 42～44)}。これらの酵素は、宿主の組織を傷害し炎症反応を誘起する。一方、毒性の低いTi-6Al-4V合金の摩耗粉を食食した場合には、細胞膜の破壊とリソソーム酵素の放出は起こらない。しかし、取り込んだ金属粉の刺激によりマクロファージは活性化し、炎症反応のメディエータを産生して持続的に細胞外に放出する^{25), 28), 45), 46)}。この時産

生される prostaglandin E₂, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor などのメディエータは、いずれも破骨細胞などを活性化してインプラント周囲の骨を破壊・吸収することが知られている^{1), 47～49)}。骨セメントやHDP摩耗粉を食食した場合にも、同様なメディエータを産生し、骨吸収を起こす^{50), 51)}。食食できない大きな異物粒子の存在下では、マクロファージは融合し多核の異物巨細胞（径40～100 μm）となる（図7）。異物粒子を取り囲んだ複数の異物巨細胞の周囲には、肉芽組織が形成された。さらに線維性組織により包囲されることにより、異物を生体から隔離した状態にする^{42), 52)}。

このように、マクロファージに食食される粒子状固形物の性状により、組織傷害のメカニズムは異なる。しかし、いずれの場合もインプラントは、誘起される一連の炎症反応の結果、線維性結合組織により被包され、骨との嵌合を失う。この時点で、疼痛およびインプラントの緩み（動揺）といった臨床所見が認められ、それらの程度によっては、インプラントの撤去に至る場合もある。

特異的免疫反応は、溶出した金属イオンにより起こる遅延型過敏症（金属アレルギー）である^{53)～55)}。この反応は、マクロファージやTリンパ球が関与する典型的な細胞性免疫反応である。分子量の小さい金属イオンは、抗原とはなり得ない。しかし、生体内でキャリアタ

図7 組織中に存在する異物とその周囲に出現した多核の異物巨細胞

ンパク質と結合して完全抗原となり、感作性を示ようになる。図8に示すようにマクロファージは金属イオンを含む抗原タンパク質を貪食し、エンドゾーム内でタンパク分解酵素により断片化した抗原ペプチドを自己由来の分子（MHC class II分子）とともに細胞膜表面に提示する^{40), 56)}。T-リンパ球は、リンパ組織でマクロファージが提示した抗原-MHC複合体とレセプターを介して結合し、抗原を認識する⁵⁷⁾。その後、リンパ節の中の傍

図8 マクロファージによる金属-タンパク質複合体の取り込みと抗原の提示過程

皮質域で増殖した抗原特異的なT-リンパ球は、全身を循環し始める。図6に示すように末梢の組織で再び抗原に出会うと、T-リンパ球は活性化され種々のリンホカインを放出する。これらのリンホカインの作用により、マクロファージや好酸球がその場に誘導される。マクロファージは組織を傷害するライソゾーム酵素を放出し、炎症を誘起する。これらの反応は、組織中に存在する抗原が除去されるまで続く。インプラントから持続的に金属イオンが溶出する場合には、周囲組織は慢性炎症を起こし、肉芽組織の形成を経て線維性の組織により被包される。また、インプラントから溶出した金属イオンが血流に乗って運搬され、遠隔の皮膚に到達すると、アレルギー性炎症である湿疹や蕁麻疹などを起こすこともある。

金属アレルギーを起こす頻度の高い金属は、Ni, Hg, Co, Cr, Cuである⁵⁸⁾。Tiは経験的にアレルギー反応を起こさないとされており、この点では生体材料として適している。しかし、最近、Tiに対するアレルギーが疑われる症例も二、三報告されており、Tiの感作性に関しては、さらに検討が必要である⁵⁹⁾。

インプラントの劣化に対する生体の異物反応を、食細胞および抗原提示細胞として機能するマクロファージの役割を中心に述べた。人工股関節においては、非感染性緩みの原因となる炎症は、コンポーネントの微動による機械的刺激ならびに放出される摩耗粉による非特異的な免疫反応により誘起される場合が多いものと考えられる^{15), 16), 24), 28), 48), 51), 60)}。しかし、緩んだ人工股関節の周囲組織にアレルギー性炎症が認められた症例も多数報告されている^{37), 61~65)}。Frenchらは、金属インプラント周囲組織に見られる炎症の約1/3は、金属アレルギーが原因であると述べている⁶⁶⁾。人工歯根においては、次に述べる感染による炎症が、インプラント撤去の原因となることが多い。

6. インプラント劣化反応と感染症

代謝をとまなわない人工材料表面は、生体内において最も細菌感染の起こりやすい部位である^{67), 68)}。外科処置は無菌手術室で行い、抗生剤の投与を併用したとしても、感染のリスクは皆無ではない。インプラント表面では、付着・増殖する細胞により、組織が再構築されなければならない。しかし、インプラント埋入時に、細菌が細胞よりも先に表面に付着しコロニーを形成すると、健全な組織は構築され

ず、周囲組織に腫張や疼痛をともなった炎症を生じ、発熱などの全身的病変を生じる場合もある⁶⁹⁾。このような早発性の術後感染は、インプラント治療の最も重篤な合併症の一つである。特に表面がポーラスな構造となっているインプラントでは、術後感染のリスクは高い⁷⁰⁾。材料表面を這うように遊走する細胞に対し、細菌は体液中を移動して早く細孔内部に到達し、コロニーを形成するためである。

インプラントの周囲組織に異物反応にともなう慢性炎症が見られる場合は、細菌感染のリスクは高くなる。金属粉を取り込んだマクロファージは、貪食作用を発現する際に必要な酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) の細胞内濃度が減少しているため、侵入した細菌に対する貪食・殺菌機能が低下している⁴³⁾。また、金属粉を貪食したマクロファージの能動的な移動により、所属リンパ節に金属粉が蓄積すると、リンパ組織の線維化や壊死が起こる。これらの結果、局所組織の免疫力は低下する。もし、上気道、尿路系あるいは歯牙や歯周組織など口腔内の感染病巣から細菌が血行に入り全身に散布された場合、免疫力の低下しているインプラント周囲において二次感染を生じやすい。このような遅発性の感染例として、歯周炎の治療後、口腔内常在菌の感染に起因する炎症により、人工股関節の埋入部位に疼痛を生じた症例が報告されている⁷²⁾。また、腎臓や肝臓などの臓器移植を受け、免疫抑制剤を投与されている患者は、人工関節手術を受けた後、周囲組織で感染を起こしやすい⁷³⁾。

人工歯根は、上皮(歯肉)を貫通しており、特に細菌の影響を受けやすい構造となっている⁷⁴⁾。粘膜貫通部において、材料表面に上皮ならびに結合組織が密着して再生しなければ、容易に感染し炎症反応を起こす。その結果、骨埋入部における骨の吸収、線維性結合組織の増生と上皮の深部増殖が起こると、人工歯根は動揺し最終的には生体から排除される。歯科インプラントの成否は、感染対策にかかっているとと言っても過言ではない。

7. 異物性生体反応を考慮した金属インプラント開発の動向

耐食性の低い金属材料を生体内に埋入すると、多量に溶出する金属イオンの毒性により、細胞の壊死に引き続き周囲組織の破壊が起こるであろう。高い耐食性を有する材料を生体内で用いるのが原則である。このような観点から、臨床では、純 Ti および Ti 合金の使用頻度が高くなっている。現在使用されている Ti-6Al-4V 合金の生体適合性をさらに向上させるため、生体為害性を有する Al や V などの元素を除いた、Ti-13Zr-13Nb 合金や Ti-15Zr-4Nb-4Ta-0.2 Pd 合金が新たに開発され

ている⁷⁵⁾。

インプラントが重篤な異物性炎症反応を誘起することなく、生体内で安定に存在するためには、材料の摩耗を最小限に押さえる工夫が必要である。骨セメントとステムの接着性を向上させ、摩耗粉の放出を抑制するために、接着性モノマー (4-META) を含有したアクリルレジンで金属製システムをプリコーティングする手法が提案されている⁷⁶⁾。また、ダイヤモンド微粒子はマクロファージを活性化しないことに着目し、ダイヤモンド薄膜による人工股関節表面のコーティングも検討されている⁷⁷⁾。

8. おわりに

本稿では、生体内における金属の劣化とそれに対する異物性生体反応について概説した。異物性生体反応については、病理学的にも明確に位置づけられておらず、不明な点も数多く残されている。今後、インプラントと生体組織の間に安定な界面を構築し、インプラントを長期間機能させるためには、材料科学のみならず免疫学、毒理学、薬理学、病理学など広い分野の知識と技術を結集してアプローチする必要があるものと考えられる。紙面の都合上紹介できなかったが、金属インプラント表面を機能化し、生体組織を積極的に構築するための研究も精力的に行われていることを付け加えておく^{74), 78~80)}。

(1997年6月2日受理)

文 献

- 1) S. R. Goldring, A. L. Schiller, M. Roelke, C. M. Rourke, D. A. O'Neill and W. H. Harris : *J. Bone and Joint Surg.*, **65-A**, 575 (1983).
- 2) 浜中人士 : 日本金属学会報, **23**, 238 (1984).
- 3) Y. Abiko, K. Endo, R. Sachdeva, Y. Araki, H. Ohno and T. Kaku : *J. Soci. Dent. Products Jpn.*, **9**, 9 (1996).
- 4) K. Endo : *Dent. Mater. J.*, **14**, 199 (1995).
- 5) 筏義人編 : 「バイオマテリアル入門」初版, p. 126, 学会出版センター (1993).
- 6) E. B. Mathiesen, J. U. Lindgren, G. G. A. Blomgren and F. P. Reinholt : *J. Bone and Joint Surg.*, **73-B**, 569 (1991).
- 7) L. C. Lucas, R. A. Buchanan and J. E. Lemons : *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 731 (1981).
- 8) C. D. Griffin, R. A. Buchanan and J. E. Lemons : *J. Biomed. Mater. Res.*, **17**, 489 (1983).
- 9) J. P. Collier, V. A. Surprenant, R. E. Jensen and M. B. Mayor : *Clin. Orthop.*, [271] 305 (1991).
- 10) J. P. Collier, V. A. Surprenant, R. E. Jensen, M. B. Mayor and H. P. Surprenant : *J. Bone and Joint Surg.*, **74-B**, 511 (1992).

- 11) S. D. Cook, R. L. Barrack and A. J. T. Clemow : *J. Bone and Joint Surg.*, **76-B**, 68 (1994).
- 12) J. L. Gilbert, C. A. Buckley, J. J. Jacobs, K. C. Bertin and M. R. Zernich : *J. Bone and Joint Surg.*, **76-A**, 110 (1994).
- 13) M. K. D. Benson, P. G. Goodwin and J. Brostoff : *Br. Med. J.*, **15**, 374 (1975).
- 14) 日本機会学会編 : 「生体材料学」, 初版, p.86, オーム社 (1993).
- 15) O. L. Huk, M. Bansal, F. Betts, C. M. Rimnac, J. R. Lieberman, M. H. Huo and E. A. Salvati : *J. Bone and Joint Surg.*, **76-B**, 568 (1994).
- 16) H. C. Amstutz, P. Campbell, N. Kossovsky and I. C. Clarke : *Clin. Orthop.*, [276] 7 (1992).
- 17) J. J. Callaghan, S. H. Dysart and C. G. Savory : *J. Bone and Joint Surg.*, **70-A**, 337 (1988).
- 18) P. K. Buchert, B. K. Vaughn, T. H. Malloy, C. A. Engh and J. D. Bobyn : *J. Bone and Joint Surg.*, **68-A**, 606 (1986).
- 19) S. D. Cook, E. A. Renz, R. L. Barrack, K. A. Thomas, A. F. Harding, R. J. Haddad and M. Milicic : *Clin. Orthop.*, [194] 236 (1985).
- 20) H. G. French, S. D. Cook and R. J. Haddad : *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**, 817 (1984).
- 21) R. Reuling, W. Wisser and A. Jung : *J. Biomed. Mater. Res.*, **24**, 979 (1990).
- 22) エクテサビ アリ, 大塚貴功, 坪井陽一 : 生体材料, **13**, 153 (1995).
- 23) H. J. Agins, N. W. Alcock, M. Bansal, E. A. Salvati, P. D. Wilson, P. M. Pellicci and P. G. Bullough : *J. Bone and Joint Surg.*, **70-A**, 347 (1988).
- 24) J. D. Witt and M. Swann : *J. Bone and Joint Surg.*, **73-B**, 559 (1991).
- 25) J. T. Scales : *J. Bone and Joint Surg.*, **73-B**, 534 (1991).
- 26) C. P. Case, V. G. Langkamer, C. James, M. R. Palmer, A. J. Kemp, P. F. Heap and L. Solomon : *J. Bone and Joint Surg.*, **76-B**, 701 (1994).
- 27) B. F. Shahgaldi, F. W. Heatley, A. Dewar and B. Corrin : *J. Bone and Joint Surg.*, **77-B**, 962 (1995).
- 28) D. R. Haynes, S. D. Rogers, S. Hay, M. J. Percy and D. W. Howie : *J. Bone and Joint Surg.*, **75-A**, 825 (1993).
- 29) J.-M. Lee, E. A. Salvati, F. Betts, E. F. DiCarlo, S. B. Doty and P. G. Bullough : *J. Bone and Joint Surg.*, **74-B**, 380 (1992).
- 30) J. Goodfellow : *J. Bone and Joint Surg.*, **74-B**, 645 (1992).
- 31) W. J. Gillespie, C. M. A. Frampton, R. J. Henderson and P. M. Ryan : *J. Bone and Joint Surg.*, **70-B**, 539 (1988).
- 32) J. J. Jacobs, D. H. Rosenbaum, R. M. Hay, S. Gitelis and J. Black : *J. Bone and Joint Surg.*, **74-B**, 740 (1992).
- 33) V. E. Dube and D. E. Fisher : *Cancer*, **30**, 1260 (1972).
- 34) R. F. Coleman, J. Herrington and J. T. Scales : *Br. Med. J.*, **3**, 527 (1973).
- 35) J. Black, E. C. Maitin, H. Gelman and D. M. Morris : *Biomaterials*, **4**, 160 (1983).
- 36) J. J. Jacobs, A. K. Skipor, J. Black, R. M. Urban and J. O. Galante : *J. Bone and Joint Surg.*, **73-A**, 1475 (1991).
- 37) D. A. Jones, H. K. Lucas, M. O'Driscoll, C. H. G. Price and B. Wibberley : *J. Bone and Joint Surg.*, **57-B**, 289 (1975).
- 38) G. Meachim and G. Brooke : *Biomaterials*, **4**, 153 (1983).
- 39) H. S. Dobbs and M. J. Minski : *Biomaterials*, **1**, 193 (1980).
- 40) 副島利紀, 壇辻百合香, 永山存明 : 生体の科学, **47**, 248 (1996).
- 41) J. M. Anderson and K. M. Miller : *Biomaterials*, **5**, 5 (1984).
- 42) 佐藤温重 : 病態生理, **3**, 359 (1984).
- 43) T. Rae : *J. Bone and Joint Surg.*, **57-B**, 444 (1975).
- 44) T. Rae : *J. Bone and Joint Surg.*, **63-B**, 435 (1981).
- 45) S. M. Horowitz and J. B. Gonzales : *Calcif. Tissue Int.*, **59**, 392 (1996).
- 46) T. A. Blaine, R. N. Rosier, J. E. Puzas, R. J. Looney, P. R. Reynolds, S. D. Reynolds and R. J. O'Keefe : *J. Bone and Joint Surg.*, **78-A**, 1181 (1996).
- 47) W. A. Jiranek, M. Machado, M. Jasty, D. Jevsevar, H. J. Wolfe, S. R. Goldring, M. J. Goldberg and W. H. Harris : *J. Bone and Joint Surg.*, **75-A**, 863 (1993).
- 48) 松野文夫 : 整・災外, **32**, 1061 (1989).
- 49) 小澤英浩, 江尻貞一, 中村浩彰 : 蛋白質核酸酵素, **40**, 492 (1995).
- 50) S. M. Horowitz, S. B. Doty, J. M. Lane and A. H. Burstein : *J. Bone and Joint Surg.*, **75-A**, 802 (1993).
- 51) S. R. Goldring, C. R. Clark and T. M. Wright : *J. Bone and Joint Surg.*, **75-A**, 799 (1993).
- 52) D. L. Coleman, R. N. King and J. D. Andrade : *J. Biomed. Mater. Res.*, **8**, 199 (1974).
- 53) 井上昌幸, 中山秀夫編 : 「歯科と金属アレルギー」 初版, p.161, デンタルダイヤモンド社 (1993).
- 54) 中野ユミ子, 原 一郎 : 産業医学, **24**, 441 (1982).
- 55) H. F. Hildebrand, C. Veron and P. Martin : *Biomaterials*, **10**, 545 (1989).
- 56) B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts and J. D. Watson : "Molecular Biology of the Cell", 2nd. Ed., p.1046, Garland Publishing, Inc. (1989).
- 57) F. Sinigaglia : *J. Invest. Dermatol.*, **102**, 398 (1994).
- 58) 安藤智博, 安藤順子 : 歯界展望, **88**, 907 (1996).
- 59) P. A. Lalor, P. A. Revell, A. B. Gray, S.

- Wright, G. T. Railton and M. A. R. Freeman : *J. Bone and Joint Surg.*, **73-B**, 25 (1991).
- 60) G. C. Brown, M. D. Lockshin, E. A. Salvati and P. G. Bullough : *J. Bone and Joint Surg.*, **59-A**, 164 (1977).
 - 61) M. K. D. Benson, P. G. Goodwin and J. Brostoff : *Br. Med. J.*, **15**, 374 (1975).
 - 62) D. S. Halpin : *J. Bone and Joint Surg.*, **57-B**, 451 (1975).
 - 63) O. S. Svensson, E. B. Mathiesen, F. P. Reinholt and G. Blomgren : *J. Bone and Joint Surg.*, **70-A**, 1238 (1988).
 - 64) M. B. Mayor, K. Merritt and S. A. Brown : *Amer. J. Surg.*, **139**, 477 (1980).
 - 65) E. M. Evans, M. A. R. Freeman, A. J. Miller and B. Vernon-Roberts : *J. Bone and Joint Surg.*, **56-B**, 626 (1974).
 - 66) H. G. French, S. D. Cook and R. J. Haddad : *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**, 817 (1984).
 - 67) A. G. Gristina : *Science*, [237] 1588 (1987).
 - 68) A. G. Gristina, M. Oga, L. X. Webb and C. D. Hobgood : *Science*, [228] 990 (1985).
 - 69) 腰野富久, 青木茂夫 : 整形外科 MOOK, [56] 86 (1989).
 - 70) J. Cordero, L. Munuera and M. D. Folgueira : *J. Bone and Joint Surg.*, **76-B**, 717 (1994).
 - 71) S. Arens, U. Schlegel, G. Printzen, W. J. Ziegler, S. M. Perren and M. Hansis : *J. Bone and Joint Surg.*, **78-B**, 647 (1996).
 - 72) P. M. Sullivan, R. C. Johnston and S. S. Kelley : *J. Bone and Joint Surg.*, **72-A**, 121 (1990).
 - 73) D. A. Tannenbaum, L. S. Matthews and J. C. Grady-Benson : *J. Bone and Joint Surg.*, **79-A**, 36 (1997).
 - 74) 遠藤一彦, 安彦善裕 : まてりあ, **34**, 1166 (1995).
 - 75) 佐々木佳男, 土居憲司, 松下富春 : 金属, **66**, 812 (1996).
 - 76) S. Morita, H. Yamamoto, K. Furuya, K. Ishihara and N. Nakabayashi : *J. Biomed. Mater. Res.*, **34**, 171 (1997).
 - 77) L. Nordsletten, A. K. M. Hogasen, Y. T. Konttinen, S. Santavirta, P. Aspenberg and A. O. Asen : *Biomaterials*, **17**, 1521 (1996).
 - 78) T. Hanawa, H. Ukai and K. Murakami : *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*, **63**, 347 (1993).
 - 79) T. Kawai, A. Mieki, Y. Ohno, M. Umemura, H. Kataoka, S. Kurita, M. Koike, T. Jinde, J. Hasegawa and M. R. Urist : *Clin. Orthop.*, [290] 296 (1993).
 - 80) K. Endo : *Dent. Mater. J.*, **14**, 185 (1995).