金属製顎修復インプラントについての検討
——Champy のミニプレートの生体内における変化と為害作用を中心に——

別所和久・平野吉雄・石浜信之・古田正彦
 村田睦男

A study on metallic implant for jaw reconstruction
——Changes and damaging action of Champy
miniature screwed plate in the body——

Kazuhisa BESSHO · Yoshio HIRANO · Nobuyuki ISHIHAMA
 Masahiko FURUTA · Mutsuo MURATA

Abstract: We studied the changes in the body and the effects on the surrounding tissues of the Champy miniature screwed plate, which is most commonly used as an implant for jaw reconstruction and obtained the following results.

The Champy miniature screwed plate is made of SUS 316 stainless steel, a biomaterial thought to be corrosion resistant and biocompatible because the metal has a passive film of Cr_2O_3 . However in some recent experiments, it has been found to corrode in the body. In the present SEM findings, corrosion was noted on the surface of the miniature screwed plate after clinical use, and the presence of Fe, Cr, Ni eluted from the plate was detected in the surrounding tissues by emission spectral analysis. Additionally, the implanted miniature screwed plate was encapsulated by fibrous tissues as a result of metallosis, and the adjacent bone cortex was absorbed.

In the present study, the causative agent could not be identified, but in some cases, symptoms of dermatitis were noted due to a type IV allergic reaction to the eluted metal, a known sensitizing hapten. Moreover, induction of a tumor by a metallic implant in jaw reconstruction recently has been reported, and the eluted metal, hypertrophy of the fibrous capsule, and mechanical stimulation were considered etiologic factors.

An obvious causal relationship has not yet been proven between tumor induction and allergic reaction of the metallic implant in jaw reconstruction, but its risk cannot be ignored and further investigation is required. At the present, for the sake of safety, the implant should be removed as soon as possible once the treatment purpose has been achieved.

Key words: biomaterial, metal corrosion, eluted metal

緒 言

口腔領域のインプラントは、顎修復インプラントとデ

三重大学医学部口腔外科学教室

(主任：村田睦男教授)

Department of Oral Surgery, Faculty of Medicine,
 Mie University (Chief: Prof. Mutsuo Murata)

受付日：昭和63年3月7日

ンタルインプラントに分類され^{1,2)}、口腔外科分野では、顎修復インプラントとして、金属材料をその強靱かつ延性に優れることから、広く応用している。当科においても、悪性腫瘍などに対する根治術後の顎骨再建や、骨折の観血的整復術に高頻度に用いている。

これらに用いる顎修復インプラントは、近年の生体材料学の急速な進歩に伴い、チタン、セラミックコーティング、セラミック被膜折出合金などが、応用されるようになってきた。しかし、現在のところ、ステンレス鋼、

表 1 当科で用いている Champy ミニプレートセットの合金組成

SUS 316 型ステンレス鋼	
Fe	65.18%
Cr	17.15%
Ni	12.00%
Mo	2.25%
Mn	2.00%
Si	1.00%
C	0.07%

コバルトクロム合金などを使用している例が、大部分を占めている。ステンレス鋼などは、古くより生体内異物という考えから、原則的には除去手術を必要とすると言われていた。ところが、最近、臨床的に種々の説が唱えられており、何らかの障害が出現しない限り、除去手術の必要を認めない¹⁾とする者も少なくない。この除去手術の要否に対する論議は、顎修復インプラントとして用いる、金属材料の生体内における経時的变化、およびその周囲組織に対する為害作用についての系統立った研究が少なく、定説を得るには至っていないためである。

今回、著者らは特に使用頻度の高い Champy のミニプレートについて、その生体内における変化および周囲組織に与える影響を中心に検索したので、若干の検討を加えて報告する。

対象および研究方法

対象は当科において、■■年■月より■■年■月までの4年間に、Champyのミニプレートにより、顎骨骨折の治療を行った30症例、47本とした。なお、当科で用いているミニプレートは、SUS 316 型の生体材料用ステンレス鋼で、表1のような合金組成からなっている。

研究方法は以下のごとく行った。

1. 除去手術までの臨床症状

顎骨骨折整復術後に発生した自・他覚症状の内、少しでもミニプレートに関連する可能性のある症状をすべて取り上げた。

2. 除去手術時の肉眼的所見

定量的ではないが、ミニプレートと接する骨組織および被包線維性組織の状態を、特に生体内埋入期間を念頭におき、観察した。

3. ミニプレート被包線維性組織の光顕所見

ミニプレート周囲に形成された被包線維性組織を、10%中性緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡にて、組織学的に観察した。

表 2 当科において Champy ミニプレートにより顎骨骨折の治療を行った症例

症例 No.	性別	年齢 (歳)	生 体 内 留 置 期 間 (年—か月)	プレート数 (本)	術 後 経 過
			4—0	1	良 好
			3—4	1	神経症状
			3—0	1	良 好
			3—8	1	手足の皮膚炎
			3—4	1	良 好
			3—4	1	プレート付近の皮膚炎
			3—4	1	良 好
			2—8	1	違和感
			2—7	2	神経症状
			2—11	1	良 好
			3—0	1	良 好
			0—8	2	神経症状
			1—11	1	良 好
			2—5	5	良 好
			1—11	1	良 好
			2—4	1	神経症状
			2—3	1	良 好
			2—2	3	良 好
			2—5	1	プレート破折、手足の皮膚炎
			2—1	1	良 好
			2—0	2	良 好
			0—8	1	良 好
			1—2	1	良 好
			0—4	2	プレート付近の皮膚炎
			1—1	4	良 好
			0—8	1	良 好
			0—10	3	良 好
			0—9	3	良 好
			0—9	1	良 好
			0—7	1	良 好
平均		32.3	2—1	1.6	

(’83.4~’87.3)

4. 除去プレート表面の走査電顕 (SEM) 所見

除去プレートは生体内より摘出後、ただちに減圧下におき、可及的に大気との反応を避け、日本電子走査型電子顕微鏡 JSM-T 200 により、加速電圧 10・15 kV、作動距離 20 mm の条件下で表面を観察した。

5. 周囲組織の発光分光分析

周囲組織をミニプレートの主成分である Fe, Cr, Ni などについて分析した。分析に用いたのは、島津水晶分

写真1 皮膚炎症状を示した手足の所見(症例No.19)

写真2 プレート除去手術中所見

光写真器 QF-60 で、電極間隔 2 mm, 補助電極 C, スリットの高さ 3 mm とし、発光は弧光放電 (220 V, 4 A) にて行った。撮影に使用した乾板は、富士プロセスハードで、露光を 5 秒、現像は 3 分とした。

結 果

1. 除去手術までの臨床症状

表2に示すごとく、プレート破折1例、手足の皮膚炎(写真1)2例、当該部の皮膚炎2例、神経症状4例、違和感1例がみられた。その他の症例では、術後炎症症

写真3 プレート除去後の所見

写真4 プレート周囲被包組織の菲薄なものの光学顕微鏡所見 (H.E. 染色)

写真5 プレート周囲被包組織の肥厚したものの光学顕微鏡所見 (H.E. 染色)

状以外には、自他覚的に特に異常を認めなかった。

2. 除去手術時の肉眼的所見

大部分のプレート周囲には、線維性組織の被包化が認められた(写真2)。骨折部の状態、プレートの設置時の状態、整復時の骨膜状態など多くの因子が関与しており、必ずしも明瞭な相関関係を示すには至らないが、長

写真 6 未使用プレートの SEM 所見

写真 8 プレートの孔蝕と思われる陥凹の SEM 所見

写真 7 すべてのプレート表面の SEM 所見で認められた単結晶様物

写真 9 プレートの応力腐蝕割れと思われる亀裂の SEM 所見

期生体内留置症例ほど肥厚化している傾向がみられた。

プレート下面の骨は、いずれも吸収されており、除去後は、ミニプレート型の骨陥凹を呈していた(写真3)。

3. プレート被包線維性組織の光顕所見

プレート周囲被包組織の比較的菲薄なものでは、膠原線維中に炎症細胞の浸潤、線維芽細胞などを認める肉芽組織の線維化傾向がみられた(写真4)。

肥厚した被包組織は、細胞成分や血管に乏しく、膠原線維の増殖した成熟線維性細胞であった(写真5)。

4. 除去プレート表面の SEM 所見

対照として観察した未使用のプレート表面は、機械的な傷はみられるが、腐蝕などの化学的变化によると思われる所見はなかった(写真6)。

これに対し、今回除去したプレート表面には、単結晶様物(写真7)がすべてに認められた。また、このような単結晶様物が、プレートの表面を占める割合は、被包組織が肥厚化しているものほど、大きい例が多かった。

写真 10 プレート周囲組織の発光分光分析写真

なお、同一プレート上でも、単結晶様物の密な部分と粗な部分が、必ず存在していた。

腐蝕によると思われる陥凹(写真8)も同様に、被包組織の肥厚しているものほど、大きなものが多数みられる例が多かった。

また応力腐蝕割れと思われる亀裂(写真9)が症例 No. 6, 19 にみられた。

5. 周囲組織の発光分光分析

写真10, 表3は、症例 No. 2, 3, 13, 15, 21, 22, 26の分析結果を示す。

症例 No. 22, 26は被包組織がきわめて菲薄であり、いずれの金属元素も検出することはできなかった。症例 No. 2, 3は肥厚化していたものであり、Fe, Cr, Ni の3元素とも検出することができた。症例 No. 13, 15, 21はその中間的なものであり、Fe, Crのみ検出された。

考 察

最近まで SUS 316 型ステンレス鋼は、その表面に不働態被膜が形成されるため、耐蝕性十分な生体材料と考えられていた⁴⁾。しかし、長期間の生体内埋入により、表4にあげたような腐蝕が起こることが認められている^{5,6)}。このような腐蝕が進むと、プレートの金属イオンが、体液中つまり Cl イオン存在下、もしくは蛋白質とキレート結合することにより溶出する^{7,8)}。今回プレート表面の SEM 所見にて、腐蝕孔などを捕えることができたのに加え、周囲組織の発光分光分析にて、金属元素の存在を認めたことにより、生体内において、プレートが腐蝕し金属イオンが溶出して、周囲被包組織内に停留していることが確認できた。

SEM 所見にて、すべてのプレートにみられた単結晶様物(写真7)は、結晶学的構成面(100)のエッチピット、もしくは腐蝕により溶出した金属イオンと生体内蛋白質とが結合して生じた金属錯体化合物、または金属酸化物と考えられる。エッチピットは Cl イオン存在下で成長し、マクロな孔蝕となり、陥凹を形成する(写真

表 3 プレート周囲組織の発光分光分析結果

検出元素 資料	Fe Cr Ni		
	Fe	Cr	Ni
C 電極	—	—	—
C 電極	—	—	—
症例 No. 21	+	+	—
症例 No. 22	—	—	—
症例 No. 26	—	—	—
症例 No. 2	+	+	+
症例 No. 3	+	+	+
症例 No. 13	+	+	—
症例 No. 15	+	+	—

表 4 ミニプレート (SUS 316 型ステンレス鋼) の生体内における腐蝕

- ① 全 面 腐 蝕：保護被膜の剥離による
- ② 電気化学的腐蝕：カルバニー電池形成による(電解腐蝕)
- ③ 局 部 的 腐 蝕：不均一な形成による
- ④ 隙 間 腐 蝕：酸素の濃淡電池形成による

8)⁹⁾。また、酸素の濃淡電池による隙間腐蝕も孔蝕状陥凹を呈する。これらの腐蝕孔に応力に加わると、腐蝕は加速度的に進み、応力腐蝕割れを生じる(写真9)^{10,11)}。このような状態になると、溶出金属は急速に増加し、種種の障害を招きやすくする。症例 No. 19のごとく、破折にまで至ることもある^{12,13)}。このように、長期間生体内に埋入すれば、臨床的障害が生じやすくなることは明らかである。

生体内埋入4か月のプレートでさえ腐蝕孔が認められたことは、プレート腐蝕がかなり早期より始まっていることを示唆した。しかし、プレートが腐蝕し金属イオンの溶出が起こったとしても、被包組織が薄く血流が十分にあれば、停留せずに拡散、運搬されるため、発光分光分析では検出されないほどの濃度にしか至らない。これに対し、被包組織が肥厚し栄養血管が減少していれば、プレートからの溶出金属が停留し、高濃度になるばかりか、インプラント近接細胞の新陳代謝は不良となり、体液との直接代謝においても栄養、酸素が不足するため、細胞が正常な代謝を維持できなくなった状態が形成される¹⁴⁾。そこにインプラントからの刺激を受けると、異常分化、突然変異などが起こりやすくなる。

溶出した金属は、マクロファージの細胞膜に接触すると、Zipper 機構により貪食される¹⁵⁾。そして、線維性組織による被包化を受け、周囲組織と隔離された状態になる。被包組織が肥厚してくると、今回の光顕所見でもみられたように、細胞成分、血管が乏しくなり、プレー

図 1 金属腐蝕による慢性炎症性変化

ト表面への酸素供給が不十分となって、不働態被膜の形成を妨げ、腐蝕孔の成長を促進することになる。

今回種々の検索から、腐蝕孔等のプレート表面を占める割合・被包線維性組織の厚さ・溶出金属量の各因子は、互いに影響を与え合い、相乗効果を生ずると考えられた(図1)。

線維性被包化は最近まで、生体親和性の低い材料に対する組織変化とは考えられていなかった¹⁶⁾。しかし、生体材料学の発展に伴い、生体適合性という概念そのものが変わり、線維性の被包化を受けるステンレス鋼などは、生体許容性という表現で示されるようになってきた¹⁷⁾。これは炎症反応が少ないという意味から用いられている表現であるが、本検索でもみられたように、この表現にさえ、あてはまらないものが少なくない。また、金属腐蝕による慢性炎症性変化は metallosis と呼ばれており、その腐蝕産物は炎症巣を形成することにより、近接する骨皮質を吸収する¹⁸⁾。今回すべての症例に、骨吸収(写真3)が認められた原因としては、プレートによる骨皮質の圧迫が第一にあげられる。しかし、大部分のプレートが線維性組織に被包され、固定力がなくなった状態にまで、骨吸収が進んでいることから考えれば、この metallosis も関与しており、プロスタグランジン(PGE₁, PGE₂)や破骨細胞刺激因子(OAF)などにより、骨吸収促進がなされたものと推測される。

Zipper 機構により、非免疫学的炎症が生じ、形成された被包線維性組織は異物性肉芽腫であり、免疫学的機序で形成される過敏性肉芽腫とは区別されている^{19,20)}。免疫学的炎症は、ハプテンである既知感作性金属の Ni や Cr などが、生体内蛋白質と結合し、抗原性物質となった結果生じる IV 型アレルギー反応で、Ni については、直接接している組織ばかりか、遠隔部にも炎症症状をみることがあるとされている²¹⁾。本検索でも、Ni との関連は証明し得なかったものの、症例 No. 4, 19(写真1)において、典型的な手足の皮膚炎がみられ、プレート除去手術施行後、著明な症状の軽減がみられた。

これらの報告に基づき、スウェーデン国立衛生研究所

は 1 wt% 以上の Ni を含む合金の使用禁止を通告しており²²⁾、現在、北欧では Ni 合金の使用が禁止されている。

また最近、Ni の腫瘍誘発性が問題化されつつあり、動物実験では、マウスやラットにおいての肉腫形成が多く認められている。その他、生体材料用ステンレス鋼組成中の Fe, Cr などについても、同様に動物実験において、腫瘍発生が報告されている^{23,24)}。なお、臨床においても、組成の異なるネジを用いた、ステンレス鋼製プレート周囲からの肉腫発生が報告されている²⁵⁾。

このような溶出金属自体の腫瘍誘発性の他、先に記した線維性被膜形成と、その肥厚化によるプレート近接細胞の代謝不良が、腫瘍を誘発する可能性も考えられる²⁶⁾。さらに、機械的刺激も一つの因子ではないかと考えられており、角のある形態が組織障害を起こし、発癌に至ったとの報告もみられる²⁷⁾。

金属製生体材料の腫瘍誘発性、アレルギー反応などについては、明確な関連を証明するには至っていないが、検出されないような極微量でも発現するアレルギー反応や、無作用濃度域がないともいわれる腫瘍誘発性を見逃すわけにはいかず、今後、詳細な調査研究が必要と思われる。

なお、現段階においてステンレス鋼などの生体材料用金属製プレートについては、生体内における腐蝕および金属成分溶出が確認できており、機械的刺激が持続することからも、治療目的が達成されれば、可及的早期に除去手術を行うべきであると考えている。

結 語

当科において、1983年4月より1987年3月までの4年間に Champy のミニプレートにて、顎骨骨折の治療を行った30症例、47本を対象として、生体内における変化と為害作用を中心に検索を行った。

1. プレート除去までの臨床症状として、30症例中、プレート破折1例、アレルギー症状(皮膚炎)4例などがみられた。

2. 除去手術時、ほとんどの症例において、プレート周囲に被包線維性組織を認めた。

3. 光顕所見にて、肥厚した被包線維性組織は、細胞成分、血管に乏しく、膠原線維が増殖しているのを認めた。

4. 除去プレートの SEM 所見にて、腐蝕孔、応力腐蝕割れなどを認めた。

5. 肥厚したプレート周囲被包組織の発光分光分析にて、Fe, Cr, Ni を検出することができた。

本検索より、ステンレス鋼製顎修復インプラントは治療目的が達成されれば、可及的早期に除去手術を行うべきであると考えている。

本論文の要旨は、第7回日本口腔インプラント学会中部支部総会（1986年11月9日、津市）、第112回京都歯科集談会（1986年12月20日、京都市）において口演発表した。

引用文献

- 1) Hulbert, S.F. and Bennett, J.T.: State of the art in dental implants. *J Dent Res*, Special Issue B 54: 153-157 1975.
- 2) 三浦維四, 浜中人士: 硬組織代替用材料 (1) 一金属材料, 日本化学会編: 医用材料の化学, 学会出版センター, 東京, 1978, 85-89頁.
- 3) 松面和也, 平本道昭, 他: ミニプレートによる顔面多発骨折の治療. 形成外科 30: 105-111 1987.
- 4) Hochman, R.F. and Taussig, L.M.: Improved properties of type 316L stainless steel implants by low-temperature stress relief. *J Mater* 1: 425-442 1966.
- 5) Williams, D.F. and Roaf, R.: Implant in surgery. WB Saunders Co, London・Philadelphia・Toronto, 1978, p 159-180.
- 6) Daniels, A.U., Dunn, H.K., et al.: Research evaluation of performance requirements for metallic orthopedic implants. UBTL Report TR148-003: C7-C19 1975.
- 7) Heath, J.C., Webb, M., et al.: The interaction of carcinogenic metals with tissues and body fluids, Cobalt and horse serum. *Br J Cancer* 23: 153-166 1969.
- 8) Brown, S.A. and Merritt, K.: Electrochemical corrosion in saline and serum. *J Biomed Mater Res* 14: 173-175 1980.
- 9) Colangelo, V.J. and Green, N.D.: Corrosion and fracture of type 316 SMO orthopedic implants. *J Biomed Mater Res* 3: 247-265 1969.
- 10) Wheeler, K.R. and James, L.A.: Fatigue behavior of type 316 stainless steel under simulated body conditions. *J Biomed Mater Res* 5: 267-281 1971.
- 11) Bombara, G. and Cavallini, M.: Stress corrosion cracking of bone implants. *Corros Sci* 17: 77-85 1977.
- 12) Mollan, R.A.B., Watters, P.H., et al.: Failure of the femoral component in the howse total hip arthroplasty. *Clin Orthop and Related Res* 190: 142-147 1984.
- 13) Marmor, L. and Gruen, T.A.: Stem fractures of extra-heavy cobra femoral hip prostheses. *Clin Orthop and Related Res* 190: 148-153 1984.
- 14) 今井庸二: 医用材料の安全性, 日本化学会編: 医用材料の化学, 学会出版センター, 東京, 1978, 75-77頁.
- 15) Griffin, F.M. JR., Griffin, J.A., et al.: Studies on the mechanism of phagocytosis, II. The interaction of macrophages with anti-immunoglobulin IgG-coated bone marrow-derived lymphocytes. *J Exp Med* 144: 788-809 1976.
- 16) Collins, D.H.: Structural changes around nails and screws in human bones. *J Path Bact* 65: 109-121 1953.
- 17) 永井教之: 歯科インプラント周組織構造とその病理. クインテッセンス 4: 75-94 1985.
- 18) Sevitt, S.: Bone repair and fracture healing in man. Churchill Livingstone, Edinburgh・London・Melbourne・New York, 1981, p 281-295.
- 19) Coleman, D.L., King, R.N., et al.: The foreign body reaction, A chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res* 8: 199-211 1974.
- 20) 佐藤温重: 異物炎症反応の細胞生理. 病態生理 3: 359-365 1984.
- 21) Barranco, V.P. and Solomon, H.: Eczematous dermatitis caused by internal exposure to nickel. *South Med J* 66: 447-448 1973.
- 22) Bergman, M., Bergman, B., et al.: Tissue accumulation of nickel released due to electrochemical corrosion of non-precious dental casting alloys. *J Oral Rehabil* 7: 325-330 1980.
- 23) Gilman, J.P.W.: Metal carcinogenesis, A study on the carcinogenic activity of cobalt, copper, iron, and nickel compounds. *Cancer Res* 22: 158-162 1962.
- 24) 山田正篤, 松下秀鶴, 他: 環境汚染金属と発癌性, 石館守三編: 大気・水・食品, 朝倉書店, 東京, 1979, 171-178頁.
- 25) McDougall, A.: Malignant tumour at site of bone plating. *J Bone and Joint Surg* 38B: 709-713 1956.
- 26) Goldhaber, P.: Further observations concern-

- ing the carcinogenicity of millipore filters.
Proc Am Assoc Cancer Res 4: 323 1962.
- 27) Kawahara, H.: Designing criteria of biocer-
amics for bone and tooth replacement. In,
Vincenzini (ed.): Ceramics in surgery. Else-
vier Sci Pub Co, Amsterdam, 1983, p 49-60.
-