初学者のためのバイオマテリアル

1. バイオマテリアルの現状とその応用[†]

久森 紀之*

Introduction of Biomaterials for Beginners

I : Present Condition of Biomaterials and Its Application

by

Noriyuki HISAMORI*

Key words:

Medical Markets, Bone and Joint, Bio-Implant, Biomaterial, Titanium, Wear, Custom-made

1 緒 言

超高齢社会を迎えた我が国において、骨や関節などの障害を発症する患者数は増加傾向にあります。例えば、人工関節を用いた関節置換術の年間施術数は18万件を超えています。このことは、我が国の特有な事柄ではなく、近隣アジア圏でも同様であり、その適用数は急増することが予測されています。

2013年7月に報道された新聞記事によれば、2012年の日本人の平均寿命は男性で79.94歳、女性で86.41歳に達し、女性は世界一に返り咲いています。男性の1位は、アイルランド80.8歳で、日本は5位、10位はイタリア79.4歳と報道されています。

一方、健康で障害や支援、介護を必要としない健康寿命は、男性で73歳、女性で78歳とされています¹⁾。このことは、一生のうちのある期間は何らかの支援を受けた生活をしないでいけなことを意味しています。厚生労働省の平成22年国民生活基礎調査の概況-IV介護の状況-によれば、日本人が要支援となる原因は、脳血管疾患（脳卒中）21%、認知症15%、高齢による衰弱14%の次に、関節疾患11%、骨折・転倒10%とされています。つまり、骨や関節に関わる原因疾患を足すと20%を超えており、日本人の健康寿命を短縮している大きな要因が運動器障害であることがわかります。現在の骨粗しょう症患者1,200万人（推定）、変形性関節症患者1,000万人（推定）、リウマチ患者80万人（推定）に加えて、超高齢社会を考慮すると、運動器障害を患う患者数は恒常的に増えることは確実と考えられます。

このような背景のもと、QOL（Quality of Life：生活の質の向上）を保ちつつ、長寿命化を図るためには、運動器障害について総合的な対応が急務です。そのためには、工学系の技術者・研究者の英知を結集し、関節障害や骨折手術などの治療に用いられる骨接合材料や、人工関節

材料の骨・関節インプラントの高機能化を図ることが求められています。

2 整形外科インプラントの国内市場規模

2・1 人工関節市場の概要

日本国内における人工関節市場は、人工股関節と人工膝関節のメジャー市場と、人工指関節、人工肘関節、人工肩関節などのその他の関節がマイナー市場と区別されています。前者に人工足関節を加えたものを下肢関節、その他の人工関節を上肢関節と区別しています。市場の伸びは、下肢関節に比べて上肢関節は小さいと予測されています。したがって、ここでは、人工関節の中でもとくに市場規模の大きい人工股関節と人工膝関節を中心に、国内市場について述べることにします。

人工股関節²⁾は、人工股関節全置換術（THA：Total Hip Arthroplasty）と骨頭置換術とに区分されます。人工膝関節²⁾も全置換型（TKA：Total Knee Arthroplasty）と片側置換に区分されています。人工股関節全置換術は、臼蓋形成カップと摺動部材、大腿骨部材のステムとヘッドで構成されています。人工膝関節部材は、大腿骨側、頸骨側、膝蓋骨（お皿）と摺動用インサートで構成されています。

人工関節を含めた整形外科用のインプラント製品の価格は、厚生労働省による償還価格で定められています。近年の償還価格は毎年下落しており、製品の数量は増加しているにもかかわらず、金額的市場の成長率を大幅に抑制しています。例えば、2010年4月の改訂で、償還価格は人工股関節が前回比4.5%、人工膝関節が7.1%下落しています。人工関節市場での製品の数量は、我々の平均寿命を伸ばし、より高いQOLの要望、人工関節製品の機能向上などで近年着実な伸びを示しています。しかしながら、近年の償還価格の改定による主要製品の大幅な価格の下落で、市場の総金額はこれを反映していないよう

[†] 原稿受理 平成26年 1月21日 Received Jan. 21, 2014 ©2014 The Society of Materials Science, Japan

* 正 会 員 上智大学 理工学部 機能創造理工学科 〒102-8544 千代田区紀尾井町

・Department of Engineering and Applied Science, Faculty of Science and Technology, Sophia University, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8544.

図1 人工股関節と人工膝関節の数量推移

図2 人工股関節と人工膝関節の金額推移

に思えます。これらの推移を図1、図2に示します³⁾。

2・2 人工関節の国内市場シェア

人工関節製品の商品化は欧米企業が始まりです。日本企業は後発ですが、製品開発に注力しています。とくに、金属材料や高分子材料の生体材料開発や、材料改質の分野で新しい技術を世界にアピールしており、新しい機能が付与された人工関節が商品化されています。表1に人工関節の国内市場シェアを示します³⁾。これより、欧米企業が国内市場シェアを保有していることがわかります。日本企業による国内品シェアは、京セラメディカル、日本MDM等を合わせても20%に満たない現状が数十年前から変わっていません。このことは、一つのインプラントデザインに対して、多くのサイズバリエーション(図3)を用意する必要があり、開発や製造、在庫管理などのコストが企業にとって大きな負担であることが要因として考えられます。しかし、次世代インプラントの開発に先行着手することは、国内医療機器産業の成長を生み出すことも考えられます。

2・3 米国とアジアの市場

米国の人工関節置換術が先進かつ先端であるといわれています。人工股関節の術量を日本と比較すると、人口1万人対比で約2.5倍、人工膝関節で4.2倍といわれています。日本の手術実績から推定すると、2010年度の米国の人工股関節手術数は約50万例強、人工膝関節手術数は約67万例と推察されます。人工膝関節手術件数の多さは、人口増加に加えて、肥満が流行していることが考えられ

表1 人工関節の国内市場シェア

	Company	Sales volume (One million yen)	Share (%)
1	ジンマー	22,523	23.4
2	ストライカー	18,355	19.1
3	デピュー	10,300	10.7
4	京セラメディカル(J)	10,000	10.4
5	バイオメット	8,589	8.9
6	スミス & ネフュー	6,456	6.7
7	ライトメディカル	4,590	4.8
8	エースクラップ	4,555	4.7
9	日本MDM(J)	2,515	2.6
10	泉工医科工業(J)	2,259	2.3
11	ナカシマメディカル(J)	1,972	2.0
12	その他	4,087	4.2
合計		96,201	100.0

J : Japan

図3 人工股関節のサイズバリエーションの例
[資料提供：ナカシマメディカル(株)]

ます。近年の報告によると、これだけの理由だけでなく、米国では置換手術を積極的に行っているようです⁴⁾。

2009年度におけるアジアの整形外科インプラントの市場規模は、日本市場を1とした場合、中国0.39、韓国0.18、インドと台湾0.07、タイ、マレーシアの順となっています⁵⁾。これらの市場は今後急拡大が予想されています。すなわち、中国や韓国においても高齢化が高まっていることや、生活水準の向上により人工関節置手術数が増加傾向にあります。しかし、その市場シェアの大半は、海外メーカーが占めています。

3 人工関節を生体骨に固定する手術手技の推移

人工関節を生体骨に固定する方法には、術中に生体用のセメントを埋入部に埋め込んで固定するタイプと、これを用いないセメントレスタイプがあります。これらの使用条件は、固定する骨の質や状態、患者の年齢、再置換手術など、手術を行う前に実情を勘案して選択します。ただし、両者共に一長一短があり、種々の症例を鑑みて適切に選択しているのが現状です。

セメント使用とセメントレスの使用実績は、2010年度の人工股関節の大腿骨ステムでは、セメント固定が約17,000例で前年に比べて約800例減少しています。これに対してセメントレスは、約84,000例で前年に比べて約5,500例増加しています。これを比率で表すと、セ

メント固定が 16.9%, セメントレスが 83.1%と報告されています。つまり、セメントレスタイプの症例が近年増加傾向にあります。このことは、人工股関節の大腿骨ステム表面の処理・改質技術が進歩していることが挙げられます。例えば、京セラメディカル製の人工股関節 AHFIX® Q System – Alkali and Heat Treatment –は、ポーラス層のステム表面に、アルカリ加熱処理技術を適用したセメントレス人工股関節を販売しています。アルカリ加熱処理技術とは、チタン系金属に生体活性を付与する表面化学処理技術を指します^{6), 7)}。チタン系金属の表面は、酸化チタンによる酸化皮膜が化学的安定性に寄与していることから生体材料に広く使用されています。しかしながら、チタン系金属は生体骨と直接結合する能力に乏しいため、セメント使用のインプラント手術が行われています。そこで、生体骨との直接結合を可能とするインプラントの開発が行われました。まず、チタン系金属を水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液に浸漬し、その後、大気中で 600°C の加熱処理を行うことで、チタン酸ナトリウムを含む層を表面に形成させます⁸⁾。このときの表面性状は、生体骨との結合を容易にするためポーラス状に仕上げ、素材に生体骨が入り込みやすい構造にしています。アルカリ加熱処理を施したインプラントは、体内で自然発生的に骨類似アパタイトをその表面に形成し、術後早期に骨との固定が得られる機能性人工股関節として提供されています。これまでも生体骨組成に類似したアパタイトセラミックを、大気プラズマ溶射法で金属系人工関節表面 (骨結合部) にコーティングする手法が適用されています。しかしながら、数万°C に及ぶ成膜温度がアパタイトの結晶構造を不安定にすること⁹⁾、手術中あるいは埋入期間で基材とコーティング層との界面破壊 (はく離)¹⁰⁾ がルーズニングを引き起こす等の報告例が近年増加しています¹¹⁾。したがって、あらかじめ化学処理したチタン系材料を体液と反応させることで骨類似アパタイトを体内で析出させる技術開発は、素材の表面処理・改質技術と生体骨への骨固定の両方に極めて高い価値があります。このような研究開発が、今後も継続的に進むと思われる。

4 インプラント期間で生じる人工関節の摩耗

人工股関節や人工膝関節などの摺動を伴う部位においては、インプラント埋入期間中での素材の摩耗が重要です。人工股関節では、臼蓋側のポリエチレンの摩耗量の低減・改善のため、金属製 (Co-Cr 合金) ステムヘッドからジルコニアセラミックスヘッドにシステムを変更したが、ぜい性という性質から 2004 年度をピークにその使用量は減少し、現在では半減しています。このことは、ポリエチレンの材料改質により摩耗特性が向上していることが大いに関係しています。例えばナカシマメディカル (株) は、人工膝関節用の超高分子量ポリエチレン (UHMWPE : Ultra High Molecular Weight Polyethylene) に 0.3wt.% のビタミン E を添加したビタミン E 混合

UHMWPE BLEND-E®を、2010 年より販売しています。BLEND-E®は 1994 年に富田らが耐久性のある UHMWPE の開発を始め¹²⁾、2004 年から 1 年間の臨床試験を実施しています。同材料は、25kGy の γ 線を照射後、大気中で 23 日間放置する加速酸化後も酸化しないことを報告しています。加えて、膝関節シミュレータを用いた 500 万回の試験では、摩耗量が 1/12 に減少するなど、極めて耐摩耗性に優れています。実に、開発から販売まで 10 年を費やした国産生体材料を世界に先駆けて提案しています^{13), 14)}。

また、齋藤らは人工関節の摺動面にカーボンナノチューブ (CNT) を含んだ複合材料を、世界で初めて生体材料として臨床応用する研究開発を世界に先駆けて提案しています¹⁵⁾。同材料は、再手術を不要にする耐久性の高い人工関節として注目されています。

その他、金属同士を摺動させるメタル・オン・メタル人工関節も 2007 年度以降に多くの適用例があります。しかしながら、メタル・オン・メタル人工関節の摩耗粉の量は、ポリエチレンに比べて少ないものの、毒性が強いことから再置換例も増加しています^{16), 17)}。加えて、発がん性是否定されているが、患者の血液中の Co イオンや Cr イオン濃度が上昇するなど、その使用量は減少しています。したがって、メタル・オン・メタル人工関節には、金属イオンの溶出を防ぐ表面処理・改質技術が必要とされています。著者らは、メタル・オン・メタル人工関節の表面研削加工に ELID (Electrolytic In-Process Dressing) 研削¹⁸⁾を応用した表面処理・改質技術を提案しています。すなわち、被加工材の表面近傍に安定な酸化皮膜の形成と高硬度化が耐腐食摩耗特性を向上させ、溶出イオン量の低減に寄与することを報告しています¹⁹⁾。

5 人工関節の素材

人工関節の素材は Co-Cr-Mo 合金や Ti-6Al-4V 合金、SUS316L 合金鋼などの生体適合性が高いものです。これらは、インプラント埋入期間で選択することが多いようです。人工関節などの 10 年以上の埋入期間を目指すものは前者 2 つの合金を使用し、骨折治療用固定材などの数年で抜換するタイプは後者の合金を選択しています。近年では、両者の素材コストに大きな違いがないことや、患者への安心感などの観点から、症例に関わらず前者 2 つの合金の使用が主流になりつつあります。

一方、摺動部の素材は、耐摩耗性に優れる金属やセラミックスと、前述した UHMWPE が使用されています。生体適合性の高い金属材料であっても、金属アレルギーを発症する患者も多く、これに対応する金属やセラミックスの選択の余地が必要とされています。各企業は、これらの選択肢を広げる新合金などの準備を進めています。例えば、ニッケル (Ni) やバナジウム (V) を含まないチタン系材料が実用間近です^{20), 21)}。また、歯科治療用に Co-Cr-Mo 合金が使用されているが、これも含有 Ni にアレルギー反応を示す患者の割合が増加しています。したがって、人工膝関節の大腿骨コンポーネントに同材を使

用することの問題が生じます。すなわち、Ni フリー化の検討が必要とされています²²⁾。例えば、窒素 (N) や炭素 (C) 等の微量元素の析出相や力学特性の影響を検討しています^{23), 24)}。チタン系および Co-Cr 合金系以外では、Zr 合金が注目されています。Zr 合金は磁化率が低いことから、MRI 画像の鮮明化、すなわち、アーチファクトの低減に効果があり、低磁化率 Zr 合金が開発されています²⁵⁾。

6 次世代型人工関節

6・1 低弾性率 β 型チタン合金

金属系材料の生体・医療用材料としての適用は、すぐれた力学特性に因るところが大きく、生体・医療用デバイスの約 70%を占めています。整形外科用生体・医療用デバイスでは、金属系材料が 95%を占めています²⁶⁾。すなわち、金属系材料の生体・医療用材料としての重要性は明らかです。加えて、今後、再生医療技術が進んだ際にも、他の材料との共生は続くものと考えられます。金属系生体・医療用材料の詳細については、次号の講座で詳細に概説します。

ここでは、生体骨への力学的生体適合性に加えて、生物学的生体適合性を兼ね備えた次世代型金属系生体・医療用材料について概説します。この種の金属系生体・医療用材料としては、チタン合金が有望です。生体骨への力学的生体適合性の必要性は、ストレスシールドリングを防ぐことです²⁷⁾。ストレスシールドリングとは、剛性の高い金属系人工関節に荷重が優先的に伝達される現象です。すなわち、生体骨に荷重が伝達されないために、生体骨が萎縮（骨萎縮または骨吸収）し、インプラントの不安定な固定が弛みを誘発させ、骨折等に繋がる金属系インプラント特有の問題です。加えて、ストレスシールドリングを生じた部位（萎縮した骨）への再置換手術は、インプラントの固定を獲得することが極めて困難です。一般的な人工股関節の大腿骨用ステムは Co-Cr 合金製であるが、弾性率の低いチタン合金製に代替されます。つまり、金属系インプラントの弾性率は骨に近いことが望ましく、より低弾性なチタン合金を必要としています。最も汎用されているインプラント用チタン合金は、 $\alpha+\beta$ 型の Ti-6Al-4V 合金です。Ti-6Al-4V 合金および骨（皮質骨）の弾性率は、それぞれ約 110GPa、10~30GPa です²⁸⁾。したがって、より低弾性なチタン合金が必要であることは明らかです。新家らは、生物学的生体適合性、すなわち、細胞毒性、耐食性、生体組織親和性の観点からニオブ (Nb)、タンタル (Ta)、ジルコニウム (Zr) の化学組成から低弾性 β 型チタン合金 (TNTZ 合金) を開発しています。すなわち、生体為害性の最も低い合金元素で構成し²⁹⁾、力学的生体適合性と生物学的生体適合性を兼ね備えた次世代型の低弾性率 β 型チタン合金の研究・開発を数多く報告しています^{30), 31)}。松本らは、 β 相単相となる溶体化処理で 60~80GPa、これに冷間強加工を施すとさらに低下し、最も低い場合で 40GPa 程度の弾性率を報告しています³²⁾。また、新家らは低弾性率であることが、骨萎

縮の抑制および骨の良好なモデリングに効果を有することを、家兎の頸骨で SUS316L 鋼合金と Ti-6Al-4V 合金との比較で明らかにしています^{33), 34)}。その他、形状記憶合金 (TiNi) に替わる超弾性や形状記憶特性を付与した低弾性率 β 型 Ti 合金の研究開発も進められています³⁵⁾。

6・2 カスタマイズドインプラント

現在使用されている人工関節の多くは、一般的な日常生活は可能です。総務省統計局平成 18 年社会生活基本調査によれば、20~50 歳代と比べて 60~70 歳代でのスポーツ時間は増加しています。したがって、より活動性の高い生活動作を可能とする超長寿命型インプラントが強く望まれています。図 3 に示したとおり、現在のインプラントは平均骨格形状に基づいた情報からの画一的なサイズのみ的人工関節を患者に提供しています。つまり、形状不一致による骨格形状への不適な状況下で使用しています。加えて、大部分が輸入品です。したがって、患者ごとに最適化された骨機能を発揮するカスタムインプラントの開発が強く望まれています。

カスタムメイドインプラント (custom-made implant) は、既にある製品（既製品）を患者および医師双方の立場から、なんらかの要求事項に併せて改造あるいは作製されたインプラントを指します。厚生労働省の報告では、改造されたインプラントと定義しています。経済産業省が定めた人工股関節の開発ガイドラインにおいても、既製品を基礎として、最小限の改善（ミリマリーモディファイド）を加えたものと定義しています。

近年の医療技術やその周辺技術の進歩により、医療環境や手術技術が急速に向上しています。なかでも、検査や診断技術の向上に伴い、個人の骨格データなどの形状のみならず、骨質や生物学的機能など、これまで定量化が難しかった性質をも考慮した最適化が可能となっています。症例毎に必要なとされる改造を加えたカスタムインプラントは、患者と医師の必要性を満たし、長期にわたる優れた臨床成績の維持が期待されています。

6・3 カスタマイズドインプラントのための新規な製造方法

カスタムメイドインプラントの作製には、必要とされる患者の CT データから骨構造・形状モデルを作製し、臨床上必要とされる改変に対して力学的安全性を確認することが必要です。このような工程を経た結果として、3 次元的な形状が変更であれば、金属系バイオマテリアルの特性と構造学的特徴からカスタム化が可能です^{36), 37)}。

カスタムメイドインプラントの製造には、ラピッドプロトタイプングを応用した金属積層造形法の適用が検討されています。金属積層造形法は、PC 上で CT データから骨構造・形状の 3 次元立体モデルを断面形状の積層で実現します。加えて、完全溶融凝固体からポーラス体まで、人工的に任意な形状構造体の作製が可能です^{38), 39)}。熱源には電子ビームもしくはレーザービームが用いられます。

積層造形法は金属粉末を出発原料とし、粉末積層と収束されたビームによる直接的な粉末部分溶解を一層毎に繰り返し、任意形状の3次元金属造形物（インプラントデバイス）を製造します（図4）。一例として、医療用Ti-6Al-4V合金粉末を用いた電子ビーム積層造形の模型を示します。図5は中世ヨーロッパの塔を積層造形した緻密体模型（右）とその内部（左）です。図6は規則正しい方向性を有したセル・ポーラス構造の積層造形体です。このような金属積層造形法により製造されたバルク合金の力学特性に関する検討が行われています。中野、福田、池尾らは、Ti-6Al-4V合金粉末を用いた電子ビーム積層造形材（緻密体およびポーラス体）の力学特性に造形条件やプロセスが及ぼす影響を報告しています^{40), 41)}。また、Ti-6Al-4V合金以外のチタン系合金、すなわち、アレルギー性が指摘されているアルミ（Al）や細胞毒性の強いVを含まないTi-15Zr-4Nb-4Ta合金の電子ビーム積層造形による造形体作製法の確立と疲労特性についても報告しています⁴²⁾。その他、骨接触部の表面のみをポーラス造形し、その微視組織を制御しようとする試み⁴³⁾や、Ti-6Al-4V合金製の円柱状の指向性ポーラス型インプラントを作製し、ウサギによる骨の再生試験も報告^{44), 45)}されています。歯科分野でも利用への期待があり、電子ビーム積層造形法で作製したTi-6Al-4V合金の力学特性が、鍛造や鋳造により作製した同合金に匹敵することを報告しています⁴⁶⁾。

このように、従来の加工法では困難である複雑形状の3次元構造物やポーラス構造をニアネットシェイプで作製することが可能です。造形（作製）された製品は、3次元CADデータに極めて近い精度を有します。形状・表面精度が要求される部位では、仕上げ加工が必要となるが、造形物の直接インプラントが可能な技術です。

6・4 金属積層造形法の今後の課題

電子ビーム積層造形したTi-6Al-4V合金およびTi-15Zr-4Nb-4Ta合金の力学特性を外科インプラント用チタン合金の規格化限界値と併せて表2に示します。これより、電子ビーム積層造形したチタン系金属（EBM）の力学特性は規格化限界値を満たしていることがわかりま

図4 電子ビーム積層造形法による粉末金属の造形プロセス [資料提供：ナカシマメディカル（株）福田英次氏]

図5 積層造形法により作製された緻密構造体 [資料提供：ナカシマメディカル（株）福田英次氏]

図6 積層造形法により作製された一方向性セル構造体 [資料提供：ナカシマメディカル（株）福田英次氏]

表2 電子ビーム積層造形したチタン系合金の力学特性

Material	Yield strength $\sigma_{0.2}$ (MPa)	Tensile strength σ_B (MPa)	Elongation (%)	Reduction of area (%)	Fatigue strength (MPa) ⁵⁾
EMB Ti-6Al-4V ELI ¹⁾	930	970	16	50	600
Ti-6Al-4V ELI ²⁾ (Required)	>795	>860	>10	>25	—
EBM Ti-15Zr-4Nb-4Ta ³⁾	800	870	22	50	500
Ti-15Zr-4Nb-4Ta ⁴⁾	>780	>860	>10	>25	—

EBM: Electron Beam Melting

1) <http://www.arcam.com/>

2) JIS T 7401-2 外科インプラント用チタン合金：Ti-6Al-4V 合金展伸材

3) 参考文献53

4) JIS T 7401-4 外科インプラント用チタン合金：Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材

5) After Hot Isostatic Pressing, >10,000,000 cycles

す。したがって、同方法で作製したチタン合金製人工関節は、力学的安全性の観点から考慮すると実用可能であることを示唆しています。しかしながら、疲労特性については、従来法の鍛造や鋳造により作製された同合金に比べて必ずしも満足していないことが危惧されています。著者らは、レーザおよび電子ビーム積層造形したチタン系金属の荷重付与毎の疲労特性について評価しています⁴⁷⁾。その結果、従来材の疲労強度 ($N_f=10^7$ における時間強度) に比べて、単軸引張荷重で約半分、曲げ応力荷重では若干の低下を示すことを報告しています。この原因は、製造時に残留する欠陥が大いに影響しています（図7）。これら内在欠陥は、破断寿命のばらつきにも影響を及ぼします。したがって、現状ではこれらの欠陥をホットプレスなどで見かけ上潰す、あるいは小さくするなどの後処理・工程を必要としています（表2 疲労強度データ）。著者らは、疲労強度の向上を表面改質の観点から検討しています。したがって、電子ビーム積層造形法が生体材料の新しい製造方法として確立するためには、疲労強度

の向上の克服が急務です。つまり、疲労強度は今後の整形外科領域治療の実用に大いに影響を及ぼす特性であるといえます。

図7 積層造形で観察される内在欠陥（疲労破断面，左：レーザービーム，右：電子ビーム）

7 結 言

日本の医療産業による、日本国内における国産医療機器のシェア拡大と、拡大するアジア市場、さらには世界市場への進出が期待されています。

ELID 研削を用いた高能率・高精度表面処理による人工関節摺動面加工プロセスの構築は、急速な平均寿命の延びと高齢化が進展する中で、QOL を可能とする手法として期待できる先進的な製品設計へ向けたアプローチとして位置づけられています。

生体用チタンおよびチタン合金は、骨との力学的適合性の観点から、骨の弾性率により近い高機能な生体用β型チタン合金が求められており、その開発・研究がなされています。加えて、金属インプラントに求められているものは、患者個人の骨形態に適合させることで優れた固定性、手術手技の容易さ、低侵襲および優れた長期臨床成績の確保です。そのような要望からは、カスタムメイドインプラントやポーラス金属を用いた近未来型生体材料の設計へ大きな期待が寄せられています。

参 考 文 献

- 1) http://kansetsu-life.com/comm_det/
- 2) <http://www.medical.nakashima.co.jp/>
- 3) YANO Research, Medical Bionics (Artificial Organs) Market 2011, Manufacturers (domestic and overseas) and sales agencies of implants and related accessories for cardiac surgery, cardiology, orthopedics, neurosurgery, urology and internal medicine, 2011.
- 4) Elena Losina, Thomas S. Thornhill, Benjamin N. Rome, John Wright and Jeffrey N. Katz, "The dramatic increase in total knee replacement utilization rates in the united states cannot be fully explained by growth in population size and the obesity epidemic", The journal of Bone & Joint Surgery Am, Vol.94, No.3, pp.201-207 (2012).
- 5) The World Medical Markets Fact Book 2010. Espicom Business Intelligence, P127-149.
- 6) T. Kokubo, F. Miyaji, H. M. Kim and T. Nakamura, "Spontaneous formation of bonelike apatite layer on chemically treated titanium metals", Journal of the American Ceramic Society, Vol.79, No.4, pp.1127-1129 (1996).

- 7) T. Kokubo, H.-M. Kim, M. Kawashita and T. Nakamura, "REVIEW Bioactive metals: preparation and properties", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Vol.15, No.2, pp.99-107 (2004).
- 8) H. M. Kim, T. Himeno, M. Kawashita, J. H. Lee, T. Kokubo and T. Nakamura, "Surface potential change in bioactive titanium metal during the process of apatite formation in simulated body fluid", Applied Physics Letters, Vol.67A, No.4, pp.1305-1309 (2003).
- 9) R.L.Reis and F.J.Monteriro, "Crystallinity and structural changes in HA plasma-sprayed induced by cyclic loading in physiological media", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Vol.7, No.7, pp407-411 (1996).
- 10) I.M.O.Kangasniemi, C.C.P.M.Verheyen, E.A.Van der Velde and K. deGoot, "In vivo tensile testing of fluorapatite and hydroxylapatite plasma-sprayed coatings", Journal of Biomedical Materials Research, Vol.28, No.5, pp.563- (1994).
- 11) R.L.Reis, F.J.Monteiro, G.W.Hastings, "Stability of hydroxylapatite plasma-sprayed coated Ti-6Al-4V under cyclic bending in simulated physiological solutions", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Vol.5, No.6-7, pp.457-462 (1994).
- 12) N. Tomita, T. Kitakura, N. Onmori, Y. Ikada and E. Aoyama, "Prevention of fatigue cracks in ultrahigh molecular weight polyethylene joint components by the addition of vitamin E", Journal of Biomedical Materials Research Part A, Vol.48, No.4, pp.474-478 (1999).
- 13) S. Teramura, H. Sakoda, T. Terao, M. Endo, K. Fujiwara and N. Tomita, "Reduction of wear volume from ultrahigh molecular weight polyethylene knee components by the addition of vitamin E", Journal of Orthopaedic Research, Vol.48, No.4, pp.460-464 (2008).
- 14) S. Teramura, H. Sakoda, T. Terao, K. Fujiwara, K. Kawai and N. Tomita, "Reduction of wear volume from accelerated aged UHMWPE knee components by the addition of vitamin E", Journal of Biomechanical Science and Engineering, Vol.4, No.4, pp.589-596 (2009).
- 15) N. Saito, Y. Usui, K. Aoki, N. Narita, M. Shimizu, K. Hara, N. Ogiwara, K. Nakamura, N. Ishigaki, H. Kato, S. Taruta and M. Endo, "Carbon nanotubes: biomaterial applications", Chemical Society Reviews, Vol.38, No.7, pp.1897-1903 (2009).
- 16) H. Pandit, S. Glyn-Jones, P. McLardy-Smith, R. Gundle, D. Whitwell, C. L. M. Gibbons, S. Ostlere, N. Athanasou, H. S. Gill and D. W. Murray, "Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings", Journal of Bone & Joint Surgery (British Volume), 90-B, No.6, pp.846-851 (2008).
- 17) H.-G. Willert, G. H. Buchhorn, A. Fayyazi, R. Flury, M. Windler, G. Köster and C. H. Lohmann, "Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints: A clinical and histomorphological study", Journal of Bone & Joint Surgery (American Volume), 87-A, No.1, pp.28-36 (2005).
- 18) H. Ohmori, "Electrolytic in-process dressing (ELID) grinding technique for ultra-precision mirror surface machining", Journal of the Japan Society of Precision Engineering Vol.59, No.9, pp.1451-1457 (1993).
- 19) N. Hisamori, T. Matukawa, M. Mizutani, H. Ohmori, N. Nishimura, Y. Tsunashima, K. Kuramoto and A. Ezura, "Evaluation of corrosion wear characteristics of ELID ground Co-Cr alloy for artificial joints by pin-on-disk method", Journal

- of the Japan Society for Abrasive Technology (JSAT), Vol.57, No.4, pp.235-240 (2013).
- 20) Y. Okazaki, "A New Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy for medical applications", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, Vol.5, No.1, pp.45-53 (2001).
 - 21) T. MANABE, H. NAKADA, Y. OKAZAKI and K. KOBAYASHI, "Mechanical properties and corrosion resistance of dental cast Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy and trial fabrication of metal plates, Crown and Bridge", *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*, Vol.44, No.4, pp.512-521 (2000).
 - 22) A. Chiba, K. Kumagai, H. Takeda and N. Nomura, "Mechanical properties of forged low Ni and c-containing Co-Cr-Mo biomedical implant alloy", *Materials Science Forum*, Vol.475-479, pp.2137-2322 (2005).
 - 23) M. Mori, K. Yamanaka, H. Matsumoto and A. Chiba, "Evolution of cold-rolled microstructures of biomedical Co-Cr-Mo alloys with and without N doping", *Materials Science and Engineering: A*, Vol.528, No.2 pp.614-621 (2010).
 - 24) T. Narushima, Alfrano, S. Mineta, S. Namba, T. Yoneda and K. Ueda "Precipitates in biomedical Co-Cr-Mo-C-Si-Mn alloys", *Advanced Materials Research*, Vol.277, pp.51-58 (2011).
 - 25) N. Nomura, Y. Tanaka, Suyalatu, R. Kondo, H. Doi, Y. Tsutsumi and T. Hanawa, "Effects of phase constitution of Zr-Nb alloys on their magnetic susceptibilities", *Materials Transactions*, Vol.50, No.10, pp.2466-2472 (2009).
 - 26) T. Hanawa and T. Yoneyama, "Metal in biomaterials", CORONA PUBLISHING CO., LTD. (2007).
 - 27) M. Niinomi, "Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol.1, No.1, pp.30-42 (2008).
 - 28) M. Niinomi, "Research and development of titanium alloys with high mechanical bio-functionality", *Journal of Japanese Society for Biomaterials*, Vol.30, No.1, pp.9-18 (2012).
 - 29) H. Kawahara, "Cytotoxicity of implantable metals and alloys", *Bulletin of the Japan Institute of Metals*, Vol.31, No.12, pp.1033-1039 (1992).
 - 30) M. Niinomi, M. Nakai and Junko Hieda "Development of new metallic alloys for biomedical applications", *Acta Biomaterialia*, Vol.8, No.11, pp.3888-3903 (2012).
 - 31) D. Kuroda, M. Niinomi, M. Morinaga, Y. Kato and T. Yashiro "Design and mechanical properties of new β type titanium alloys for implant materials", *Materials Science and Engineering: A*, Vol.243, No.1-2, pp.244-249 (1998).
 - 32) H. Matsumoto, S. Watanabe and S. Hanada "Strengthening of low Young's modulus beta Ti-Nb-Sn alloys by thermomechanical processing", in *Proceedings of the Materials and Processes for Medical Devices Conference (MPMD 06)*, pp. 9-14, ASM International, November 2006.
 - 33) T.Hattori, K. Morikawa, S. Niwa, K. Sato, M. Niinomi and A. Suzuki "Material rigidity of fracture fixation device and bone tissue reaction -Experimental study on intramedullary fixation with different materials-", *Japanese Journal of Clinical Biomechanics*, Vol.23, pp.299-304 (2002).
 - 34) N. Sumitomo, K. Noritake, T. Hattori, K. Morikawa, S. Niwa, K. Sato and M. Niinomi "Experiment study on fracture fixation with low rigidity titanium alloy", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol.19, No.4, pp.1581-1586 (2008).
 - 35) M. Niinomi, "Shape memory, super elastic and low Young's modulus alloys", *Biomaterials for spinal surgery* (Edited by L. Ambrosio, E. Tanner), Woodhead Publishing Series in Biomaterials No. 39, pp.462-490 (2012).
 - 36) http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/custom/custom_H21_1.pdf
 - 37) C.J.McCullough, D.Remedios, G.T.Strong, J.Hua and P.S.Walker, "The use of hydroxyapatite-coated CAD-CAM femoral components in adolescents and young adults with inflammatory polyarthropathy -Ten-year results-", *J Bone Joint Surg (Br)*, Vol.88-B, No.7, pp.860-864 (2006).
 - 38) Edited by H. Nakajima, "Recent development in research of macro and nanoporous metals", CMC Publishing Co., Ltd., pp.184-193 (2011).
 - 39) M.C.Melican, M.C.Zimmerman, M.S.Dhillon, A.R.Ponnambalam, A. Curodeau and J.R.Parsons, "Three dimensional printing and porous metallic surfaces: a new orthopedic application", *J. Biomed Mater Res.*, Vol.55, No.2, pp.194-202 (2001).
 - 40) H. Fukuda, H. Takahashi, K. Kuramoto and T. Nakano, "Effect of energy density of incident beam on mechanical property of titanium alloy products fabricated by electron beam melting (EBM) method", *Materials Science Forum*, Vol.706-709, pp.488-491 (2012).
 - 41) N. Ikeo, T. Ishimoto, H. Fukuda and T. Nakano, "Fabrication and characterization of porous implant products with aligned pores by EBM method for biomedical application", *Advanced Materials Research*, Vol.409, pp.142-145. (2012).
 - 42) H. Fukuda, H. Takahashi, K. Kuramoto, Y. Okazaki, H. Yoshikawa and T. Nakano, "Fabrication and clarification of fatigue properties of nontoxic Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy products by electron beam melting method for biomedical application", *Japanese Journal of Clinical Biomechanics*, No.33, pp.257-264 (2012).
 - 43) N. Ikeo and T. Nakano, "Design and fabrication of porous metal implants with a through-hole aligned along bone axis for bone replacement from the perspective of preferential arrangement of apatite crystallites as a bone quality parameter", *Japanese Journal of Clinical Biomechanics*, Vol.32, pp.1-8 (2011).
 - 44) T. Nakano, W. Fujitani, T. Ishimoto, J.-W. Lee, N. Ikeo, H. Fukuda and K. Kuramoto, "Formation of new bone with preferentially oriented biological apatite crystals using a novel cylindrical implant containing anisotropic open pores fabricated by the electron beam melting (EBM) method", *ISIJ International*, Vol.51, No2, pp.262-268 (2011).
 - 45) T. Nakano, W. Fujitani, T. Ishimoto, J. W. Lee, N. Ikeo, H. Fukuda and K. Kuramoto, "Formation of new bone with preferentially oriented biological apatite crystals using novel cylindrical implant containing anisotropic open pores fabricated by electron beam melting (EBM) method", *Tetsu-to-Hagane*, Vol. 96, No.9, pp.572-578 (2010).
 - 46) M. Koike and T. Okabe, "Titanium alloys fabricated by electron beam melting system for dental applications", *The Journal of the Japanese Society for Dental Materials and Devices*, Vol.29, No.1, pp.61-67 (2010).
 - 47) K. Kiriyama, N. Hiriyama, H. Tiriyama, J. Kiriyama and E. Firiya, "Influence of surface modification treatment on the fatigue properties of plane bending of titanium alloy fabricated by electron beam melting method", *Proceedings of the 27th symposium on reliability engineering & the 16th symposium on fracture mechanics*, The Society of Material Science, Japanese, pp.141-144 (2012).