高分子の生体劣化

生体劣化の研究は実際問題として、きわめて困難であるためか、文献でみるかぎり少ない。生体劣化は内容的に化学劣化、機械劣化に集約することができる。*in vitro* の劣化と基本的に違う点は、高分子が生体内で崩壊すると、その行き先はどういう経路をたどって排泄という終末をむかえるかを知る必要がある。生体劣化の特徴的なものを 1. 機械的性質の変化、2. 埋入材の表面変化、3. 埋入材の変色、4. 主として物性上の変化、以上 4 項目について文献を中心としてまとめた。

秋 山 太 一 郎*

はじめに

in vitro と *in vivo* における高分子の劣化の要因の相違

in vivo—常態で長時間高分子材料を放置しておく物理的、化学的性質の変化は徐々に起こる。このような経時変化を一般に劣化と呼ぶことは周知のとおりである。この劣化の要因の主なもの機械的、電気的、熱、光、酸素、オゾン、放射線および微生物などであるとされている。ところが、生体系の劣化が *in vitro* と基本的に違う点は、埋入材は生体組織にとりかこまれている環境下においての変化である。したがって熱、光、放射線、オゾンは除外でき、残るは機械的、化学的の二つにしばられる。生体に入れる合成高分子を埋入材、埋入物、あるいは人工物などとも呼ぶ。

生体は秩序整然とした物理的、化学的な反応系であるから、この系の中に人為的に人工物（合成高分子）—生体の系に全く無関係な物質—を入れると、生体系はフィードバックをもつ制御系であるから、現状維持の方向に何らかの反応が現われる。これが化学的、物理的に埋入物に働きかける結果となる。これらの諸作

用は生体系の側からみれば、終局的には排泄現象¹⁾とみなされ、また埋入物の側からみれば劣化現象^{1),2)}になる。これらを総体的に生体反応という言葉で表現することができる。生体劣化をあえて生体反応としてまで拡大して理解しようとすることは、生体劣化そのものが *in vitro* の場合と本質的に違うからである。それは化学劣化、機械劣化そのものの機構には大差はないが、劣化によって生じた物質の行き先を、体のすみずみまでみきわめなければならないことで、これをいいかえれば、埋入材の崩壊物はどのような経路をたどって排泄という終末をむかえるかということである。

生体内に高分子をとり入れる一連の研究は 1933 年 Dixon³⁾ のポリメチルメタクリレートに始まり、その後ナイロン、フッ素系高分子、シリコン系、アクリロニトリル系、塩化ビニル系、ポリビニルアルコール系など種類も多く研究者も多い。日英文系文献だけでも 65,000 は下らない (MEDLARS 調査)。これらの大部分は高分子を生体内に入れると、それをとりまく周囲の組織はどんな反応をするか、病理組織学上の立場からみたもので、劣化というようなことで材質についてみたものはきわめて少ないが、1965 年ごろを境としてその前後に 10 数篇、人工臓器、縫合糸などに関する基礎的研究があるのみである。

生体劣化を文献的に展望すると、以下に述べる 4 項

* Taichiro AKIYAMA 日本医用高分子材料研究所
(152 東京都目黒区中根 2-11-21) 所長
Biodegradation of Polymers in Living Bodies

目になった。この項目の分け方は一貫性に欠ける。系統性がないなどの批判もあるが、文献に現われたものを集約するとこのようになり、これがむしろ生体劣化の特徴とも解されるし、またこの方面の研究の低調さとも解される。

1. 機械的性質の変化からみた生体劣化現象

Mirkovitch⁴⁾ はポリウレタンフィルムを犬の腹部に16カ月、また Harrison⁵⁾ はナイロン、ダクロン、オーロン、テフロンでつくった人工血管を犬の腹部大動脈にそれぞれ3年以上入れたものの成績を、Leininger⁶⁾ が自己の実験結果とを合わせ集録した。これが第1表である。さらに Leininger らはポリエチレン、ナイロン、マイラー、サイラステック（シリコーン）、テフロンのフィルムを腹部に埋入して6, 11, 17カ月後の引張り強さ、伸び率の変化などをみた（第2表）。ポリエチレンは分子量の小さいものほど変化は大きい。これは分子鎖の切断による低分子化であろう。ナイロンはさらに激しく変化すると述べている。シリコーン、マイラーはほとんど変化はみられないが、テフロンは埋入後の引張り強さは増加したが、伸び率は少なくなり、もろくなった。このことはもっと注目すべき事実である。Harrison⁵⁾ は84匹の犬の胸部大動脈にナイロン、ダクロン、オーロン、アイバロン（ポリビニルアルコール）スポンジ、テフロンなどで人工血管移植後、2年以上経過したものについての引張り試験を行なった。ナイロンは埋入後すみやかに劣化するが、アイバロンスポンジは管がつまり、短期間に破断する。オーロン、ダクロン、テフロンは観察期間内では引張り強さの変化はみられなかった。テフロンはもっとも長い期間入れていたが全く変化はなかった。

乳房拡大術の患者は欧米では年間約120,000人と推定されるが、用いる埋入材はシリコーン製のバックで、これにシリコーンオイルを入れたものが大部分である。シリコーンそのものは、長期間生体内にあって無害であることは30年近い臨床経験からわかっているが、劣化については報告がまだない。筆者はたまたま埋入後9年と5年を経過した2人の患者から取り出したものを入手できたので、全般的な機械試験は材料が少ないので、引裂き強さのみをみた。その結果は第3表に示した。例数も少ないので“目安”程度にしかならないが、5年、9年のいずれも対照と比べて格段の差がないようである。

高分子の生体内の応力劣化をみたものは Weight-

第1表 合成高分子の埋入後における引張り強さの変化 (Leininger)

材 料	埋入月数	引張り強さ減少率(%)
熱可塑性ポリウレタン	8 16	78 崩壊
ナイロン (ポリアミド)	36 17	81 44
オーロン (ポリアクリロニトリル)	24	24
ダクロン (ポリエステル)	26	11.5
テフロン (ポリテトラフロエチレン)	22	6
マイラー (ポリエステル)	17	0
サイラステック (シリコーン)	17	2.0

第2表 合成高分子フィルムを生体に埋入17カ月後の材料の変化 (Leininger)

材 料	引張り強さ (PSI)	伸び率 (%)
埋入ポリエチレン	1,930	420
対 照	2,700	780
埋入テフロン	3,720	250
対 照	2,950	320
埋入マイラー	18,440	100
対 照	18,300	100
埋入ナイロン	5,200	140
対 照	9,300	550
埋入サイラステック	930	890
対 照	950	800

第3表 乳房拡大用バックプロテーゼの引裂き強さ (テンシロン引張り試験機) (秋山)

試 料	引裂き強さ (kg/cm ²)
対 照	2.8
5 年 間 埋 入	2.3
9 年 間 埋 入	2.6

秋山太郎氏 昭和14年日本歯科医専卒業、昭和16年東京帝国大学医学部口腔外科専科、昭和27年日本歯科大学理工学教授。昭和37年日本医用高分子材料研究所所長、ならびに四つの医科大学講師兼任。昭和46年フランス形成美容外科学会名誉会長。著書に「顔面形成外科」(共同執筆)。

man²⁾らの人工関節としてのシリコン埋入材の基礎的、臨床的研究がある。シリコン埋入材のくり返し応力による疲労破壊は *in vitro* よりも *in vivo* の方が早い。それは生体内で応力き裂ができやすいのではないかといっている。さらにこのき裂の因子にふれ、コレステロールらしいとしている(第4表)。以上述べた機械試験成績は、試験者によってデータにかなり相違がある。それは試験条件が違う、たとえば試験動物、埋入物の形、埋入部位、埋入期間が違う。したがって試験者相互のデータを比較してもたいして意味がない。人工血管では、移植後患者が死亡するまで安全に所期の目的を達成するものであることを確認したうえで臨床に供されねばならない。そうした前提からすると、少なくとも10年以上の経過を実験的に確かめねばならないことになる。医学では、たとえば3年間はよかったからその先もよいはずだとする、いわゆる類推は許されない。というようなわけで、アメリカのFDA規格では人工臓器の実用化は最小限13年間はかかるといわれている。

2. 埋入材の表面変化からみた生体劣化現象

生体劣化としての合成高分子の表面変化は、かなり特徴的なものがあるのでこの項を設けた。手術用糸の研究として Ruderman³⁾らはカットガット、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリエステルなどをつくった糸を2~4週間白ネズミの皮下に埋入後とり出し、走査電顕で経時的变化を写真で説明した。また吸収性縫合糸の研究の一環として、筆者⁴⁾はポリビニルアルコール(PVA)を白ネズミの背部皮下に埋入して病理組織学的に追求した。この研究を通して生体内におけるPVAの経時的变化を光学顕微鏡でみた。以下写真で説明する。乾燥状態のPVA(第1図)は生体内で膨潤するとき、内部ひずみがき裂(溶媒亀裂)として現われたのであろう。そのき裂へ組織が新たに侵入する(第2図)。き裂がさらに進行すると破片を形成する(第3図)。第4図のPVAと組織との接触部のところに巨細胞がみられるが、このことから第3図と比べて、明らかに吸収が進行していることがうかがわれ

第4表 人工指関節使用後の分析結果

(Weightman)

	対照プロ テ ー ゼ	使 用 ず み プ ロ テ ー ゼ	使用破砕 したプロ テ ー ゼ
原 重 量	1.74500	1.03195	0.6707
抽出した重量	1.71285	1.00895	0.64915
抽 出 (%)	1.842+	2.2746	3.3197
コレステロール(mg)	0.000	2.04	1.37
コレステロール(%)	0.00	8.89	6.35

第1図 埋入後1週間目でPVA埋入材には何ら変化はみられない。PはPVA

第2図 埋入後3週間目でPVA埋入材は亀裂が生じ組織が侵入しているのがみられる。PはPVA

第3図 埋入後7週間目でPVA埋入材は破砕されて運搬されていく。この時期では細片はなんとなく角ばっている。PはPVA

第4図 埋入後12週間目で破砕片は細分化され表面は丸味をおびてきているが、吸収されたのであろう。消失しかけている。PはPVA ↑はPVA細片

る。この場合 PVA が最終段階では、どんな形で排泄されていくかはわかっていない。筆者は乳房拡大用埋入材（シリコン）が長期間生体組織と接すると、表面がどう変わるか電顕（レプリカ法）でみた。第5図は対照で、第6図は5年後、第7図は9年後の変化である。対照と比べて5年間ではそれほど大きな変化はない。9年間のものは小さな凹凸部が点在するのがみられる。この小体は何であるかは確認できないが、シリコンでも9年ぐらい経過すると、表面の変化はわずかながら起こるかもしれない。これだけで断定はできないが、対照と確かに相違がある。阿部¹⁰⁾らが筆者と共同研究で、シリコンにコラーゲンを塗布後 γ 線照射してつくった人工気管を犬に移植して5カ月後とり出したときの表面（生体組織との接合部）は第8図である。対照の第9図と比べて結合組織との接合がうかがわれる。

3. 変色からみた生体劣化現象

常態での高分子の劣化による変化は、黄色、黄褐

色、赤褐色、黒色に変わるが、これは材質、経過時間、環境などの差によるもので、顔料のほか配合物、夾雑物などによって起こる変化ではないとされている。その変色の機構は明らかではないが、いずれにしても酸化であろうとされている。一方、生体内での高分子の変色を比べると、筆者の得た試料からは、埋入後3カ月を経過した4種の変色はポリエステル（テロン）＜4フッ化エチレン（ポリフロン）＜ジメチルポリシロキサン（高研 DMPS）＜ナイロン（トーレ）であった。ナイロンは1カ月後で黄褐色になる。Rigdon¹¹⁾ はポリウレタンを白ネズミの皮下に埋入後30日で褐色に変わったという。*in vivo*での着色の原因は、基本的には*in vitro*と同様酸化によるのであろうが、*in vivo*ではそのみが決定的な因子でないことが、Weightman⁷⁾らの報告からわかる。すなわち指関節プロテアーゼの人体試験で、着色はコレステロールの沈着であることをつきとめた（第4表）。着色の激しいところは、関節運動のくり返し応力による応力亀裂部であることを指摘した。

第5図 埋入前（対照）

第6図 埋入5年間後のシリコンの表面

第7図 埋入9年間後のシリコンの表面

第8図 人工気管—シリコンにコラーゲンコーティングした表面と生体組織との接合部（人工気管5カ月埋入後）1200×

第9図 対照 シリコンの表面 1200×

4. 主として物性上の変化からみた生体劣化現象

常態下での劣化の基本は、化学構造上の変化にあるが、その主因は酸化である。生体内では酵素による酸化作用が最有力視されている。しかし、生体劣化は、埋入物が細分化され、分子単位まで崩壊されるが、これがごとごとく酸化作用によるとは解せない。この辺の問題は細胞化学的、組織化学、酵素化学などを背景としてアプローチすべきである。埋入材は生体内でモノマー単位まで分解され、血液中に入り、尿路系を経て排泄されるが、さもなくば肝臓を経て腸管系に排泄する。これらの問題にややかわりのあるものとして、Kulkarni^{(12), (13)} ら、また Leonard⁽¹⁴⁾ らも似た実験を行なっている。2-¹⁴C, 3-¹⁴C, -¹⁴CN をつけたシアノアクリル酸メチルモノマーを犬の皮下に注入した後、動物の尿検査をしたところ 3-¹⁴C 放射性尿酸とを検出できたと述べている。Schubert⁽¹⁵⁾ らはエポキシ樹脂の埋入実験で、高分子の生体劣化には二つの形があるが、ポリマーの末端基からモノマー単位で分解が進んでいくものと、ポリマーの側鎖のところで開裂反応を起こし、ポリマー単位で崩壊していくものであると述べている。しかし、これは実験結果からでなく、高分子学の定説を引用したにすぎない。

赤外線スペクトルは高分子の化学劣化を調べるのに有力な手段であるが生体劣化については、ここまで手段をつくしたものは、見当たらない。Schubert らは結晶性高分子は、結晶部分より無定形部分がおかされることを指摘している。このことは Atlas⁽¹⁶⁾ らも同様の意見である。

ま と め

以上の生体劣化に関係する文献と、筆者の実験の一部をもとにして、おおざっぱながらまとめてみると、合成高分子の生体劣化の要因は究極において、化学劣化と機械劣化の問題にしばられる。化学劣化は主役的な役割を果たすであろう酵素が、埋入材とどんなからみあいでも劣化という状態までたどりつくか、このへんの仕組みの基礎的な研究はなされていない。生体劣化の機構に関する説明は一般に実験に基づくものではなく、高分子学の定説的なものを引用したにすぎない。医用高分子関係の研究は、この点でも一般の高分子学者からみれば陳腐さを感じるかもしれない。生体内で起こる化学劣化の主役は酵素であろうことは前に述べたとおりであるが、酵素が触媒としての特性は、特異性が生体組織と接触面でどのようにはたらくかに関して論及したものはない。合成高分子材が埋入材として合格か否かの判定は、生体側、埋入材側のいずれからみて

も合目的々に安全に所期の目的が達成されていることを確認して、はじめて決定しうる問題である。ところが、大部分の報告は前者の問題に集中しており、後者はまことに少ない。少数報告の中から生体内劣化の特徴的なものをひろいあげてみると、常態では数年かかって起こる劣化が、生体では数カ月で起こるとか、常態ではきわめて化学的に安定だとされているフッ素樹脂が1年7カ月で劣化現象が現われるとか、生体内では、予測しえない結果がかなりみられる。

生体劣化は単に化学的、機械的変化としてでなく、生体反応の一環としてとらえるべきである。すなわち分解物がどのような段階を経て排泄という終末にたどりつくかを確認すべきである。現段階では文献でみるかぎり、生体劣化を現象的につかまえているだけで理論的な研究は貧弱である。しかし、実際問題として生体劣化の試験期間を一つとってみても5年、ときに10年を要するが、これは動物実験では不可能である。以上のことから研究にはもっと関連領域との提携、とくにシミュレーションなどの基礎的研究にも力を入れるべきであろう。

文 献

- 1) 秋山太一郎：医学と合成高分子材料Ⅰ．外科の領域，4，12 (1956)
- 2) 秋山太一郎：医学と合成高分子材料Ⅱ．外科の領域，5，3 (1957)
- 3) 秋山太一郎：“医療医薬への応用—外科用材料” 高分子工学講座 18 (1968)，地人書館 p. 279
- 4) V. Mirkovitch, a. Testuzo, W.J. Koltt: "Polyurethane Aortas in dogs, Three-Year Results". *Trans. Mer. Soc. Artif. Int. Organs*, 8, 79 (1962)
- 5) J.H. Harrison: "Synthetic Materials as Vascular Prostheses II. A Comparative Study of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon Sponge and Teflon in large Blood Vessels with Tensile Strength Studies". *Ame. J. Surg.*, 59, 16 (1958)
- 6) R.I. Leininger, V. Mirkovich, A. Peters, W.A. Hawks: "Changes in Properties of Plastics During Implantation". *Ame. Soc. Arif. Int. Organs*, 10 (1964)
- 7) B. Weightman, S. Simon, R. Rose, I. Paul, E. Radin: "Environmental Fatigue Testing of Silastic Finger Joint Prostheses". *J. Biomed. Mater. Res Symposium*, 3, 15 (1972)

- 8) R. J. Ruderman, E. Bernstein, E. Kairinen, A. F. Hegyeli: "Scanning Electron Microscopic Study of Surface Changes on Biodegradable Sutures". *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 215 (1973)
- 9) 秋山太一郎: "ポリビニルアルコールによる組織置換性を目的とした補テ材の基礎的研究" 日本の医学の1959年, 第15回日本医学会総会学術集会記録, **5**, 924 (1959)
- 10) 阿部隆二, 寺松 孝, 人見滋樹, 玉田二郎, 秋山太一郎: "人工気管に関する研究", 日本外科学会誌 **73**, 第2報, 1084 (1972)
- 11) R. H. Rigdon: "Local Reaction to Polyurethane-A comparative Study in the Mouse, Rat, Rabbit" *J. Biomed. Mater. Res.*, **7**, 79, (1973)
- 12) R. K. Kulkarni, G. A. Hanks, K. C. Pani, F. Leonard: "The in vivo Metabolic Degradation of Poly(Methyl Cyanoacrylate) Via Thiocyanate" *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 11 (1967)
- 13) R. K. Kulkarni, E. G. Moore, A. F. Hegyeli, F. Leonard: "Biodegradable Poly (Lactic acid) Polymers". *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 169 (1972)
- 14) F. Leonard: "The N-Alkylaliphacyanoacrylate Tissue Adhesives". *J. Appl. Polym. Sci.*, **10**, 259 (1966)
- 15) R. J. Schbert, A. L. Cupples: "Selection, Characterization, and Biodegradation of Surgical Epoxies". *J. Appl. Polym. Sci.*, **10**, 259 (1966)
- 16) S. M. Atlas, H. F. Mark: "Resistance of Polymers to Degradation" *Plastics in Surgical Implants*, ASTM Pub. #386, Symposium, Indianapolis, Indiana #56, 11 (1964)

—ア 行—		(株)島津製作所	表紙2	日本オイルシール工業(株)	前付8
(株)アムコ	前付12	城北化学工業(株)	目次下	日本分光工業(株)	前付14
浅田化学工業(株)	前付17	(株)柴山科学器械製作所	前付3~6	日本分析工業(株)	綴込
石原産業(株)	表紙4	昭和計測器(株)	前付6	日製産業(株)	前付2
(株)岩本製作所	後付2, 3	精工化学(株)	色紙1	(株)日東反応機製作所	前付8
(株)岩佐電気科学研究所	後付5	—タ 行—		—ハ 行—	
エルマ光学(株)	前付13	第一原子力グループ放射線研究所	後付7	(株)プラスチック・エージ	A361
ユーメルクジャパン(株)	色紙2	第二精工舎	目次裏	パーカー商事(株)	前付16
(株)江藤製作所	前付20	* 高分子11月号 *			
—カ 行—		広告索引			
(株)化学同人	後付1	耐圧硝子工業(株)	前付7	—マ 行—	
(株)川口電機製作所	後付8	(株)地人書館	A349	三田村理研工業(株)	前付9
兼松江商(株)	表紙3	(株)長計量器製作所	表紙2	—ヤ 行—	
蕪木科学器械工業(株)	後付4	テスター産業(株)	後付7	ヤマト科学(株)	前付9
協立理工(株)	前付7	(株)寺川製作所	後付6	(株)ユニオン技研	前付1
黒金化成(株)	後付5	東洋曹達工業(株)	前付10, 11	ユニオン プラスチックス(株)	前付20
コロンビヤ貿易(株)	前付14, 15, 18	(株)東京計器	前付19	—ラ 行—	
(株)工業調査会	後付1	東京芝浦電気(株)	A354, 355	理学電機(株)	表紙4
(株)講談社	色紙3	—ナ 行—		利康商事(株)	後付6
化学情報協議会	色紙1	—本号特集関連製品レポート—			
共立出版	色紙4				
—サ 行—		(株)クラレ	T1		
シイベル清光(株)	表紙3	旭ダウ(株)	T2, T3		
(株)矢戸商会	A359	三井石油化学工業(株)	T4		