生体材料における界面現象

岩 本 信 也*

1. はじめに

わが国の高齢化の進展は、長寿命化の傾向と相まって数々の問題を投げかけている。本主題の生体物質、特に骨、歯の保存・補修・代替えは大きい社会問題となる。

表1はアメリカにおける生体物質の代替ニーズを示している。特に、大腿骨骨折に対応する人工物による置換件数は1年に10万件に達していることが理解され⁽¹⁾、わが国も近い将来、これに近い状況をむかえるものと想像される。

表1 アメリカにおける医療関係人工材料⁽¹⁾。

医療器具ならびに診断機器 (FDA)		
医療器具	2,600	
診断器具	2,000	
アメリカ製造者の年間売上げ		\$ 13,100,000,000
インプラント		
整形外科		
大腿骨	90,000	
膝	65,000	
他(肩、指など)	50,000	
眼科		
レンズ	250,000	
網膜など種々の埋め込み	25,000~50,000	
摘出後の補綴	5,000	
その他	2,000~3,000	
形成外科 再補修		
呼吸補綴(22,000乳房切除)	100,000	
鼻、顎他	10,000	
陰茎	5,000	
歯科	10,000~20,000	
心臓		
ハート・バルブ	30,000	
ベース・メーカー	100,000	
導管移植	50,000	
神経外科		
Ventricular 短絡	21,500	
生体外機器		
酸素吸入器	196,000	
腎臓透析	6,200,000	

2. 代替物質の分類

古代から、破損・病気に冒され、損なわれた組織や器官の補修・修復のための縫合に蟻のはさみ、馬の編んだ毛・皮の細片、綿の繊維、動物の腱、木の樹皮が、1550年には縫合に金ワイヤー、口蓋裂に金板、骨の接合に金属板・ピンが用いられてきた。一方高分子工業の発達に伴い、骨と性質のよく似た高分子を用いるようになってきたため、新しい金属・合金・セラミックスと競合するようになってきた。

どのような物質を挿入するにさいしても、その物質の体に与える効果、体からの挿入物への効果について応答する必要がある。

- (1) 材料それ自体また破損してできた生成物が有毒・炎症を引き起こすか
- (2) 材料の機械的性質
- (3) 材料の製造の容易さ
- (4) 殺菌性
- (5) 量
- (6) 大きさと形
- (7) 表面構造
- (8) 抗原性
- (9) 血栓性
- (10) 発癌性

その他に、材料の物性、機械的性質の変化、耐摩耗性、分子構造、水和状態、低分子量物質の放出、表面形状、腐食、き裂伝播、蛋白質飽和また表面酸化、細胞の成長、石灰沈着なども併せ考える必要がある。

本主題の界面における生体材料から骨組織への拡散速度の問題は特に重要である⁽²⁾。

3. 生体材料と骨・細胞の物理的・機械的性質の対比

表2にコラーゲン・骨・代替材料の性質を対比する⁽³⁾。この表から、骨と性質の類似な材料が生体用に提案されていないことが理解されよう。

* 大阪大学教授；溶接工学研究所
Interface Phenomena in Biomaterials; Nobuya Iwamoto
(Welding Research Institute, Osaka University, Ibaraki)
Keywords: biomaterials, compatibility, interface phenomena, hydroxyapatite ion implantation, titanium
1992年1月13日受理

表2 コラーゲン・骨・代替材料の性質の対比⁽³⁾.

物質	ヤング率 (GPa)	引張強度 (GPa)	曲げ歪 (%)	圧縮強度 (GPa)
コラーゲン	2	0.10	8~10	
E-glass	70	1.5 ~2.0	2.0~ 3.0	
炭素	200~400	1.90~2.60	0.5~1.5	
硼素	400	3.4	0.5~1.0	
ケブラー49	130	2.7	2.0~3.5	
高炭素鋼	210	2.8	0.5	
骨				
(低歪速度・湿式)	15.2	0.090		0.15
(高歪速度・湿式)	40.7	—		0.27~0.40
316L 不銹鋼	200~210	0.90~1.5		—
Co-Cr(鑄造)	214	0.48		
Ti 0%気孔	110	0.55~0.62		
40%気孔	24	0.076		
Ti-6Al-4V				
0%気孔	124	0.94		
40%気孔	27	0.14		

4. 生体活性と生体イナートな材料

生体両立性は、生体材料が生理学的環境に置かれるときの状態、すなわち、材料が生体に顕著に有害な影響を与えるか、また環境が逆に生体に影響を与えるかの状態を記述する用語となる⁽⁴⁾。その反応挙動を大別して、生体イナートなものとし生体活性のものに分けると表3に示すようになる⁽⁵⁾。

生体イナートな材料は生体内に安定に留まり、骨との間に線維組織層を介して存在するものとしている。生体活性な材料は、骨と直接接合し、長期に安定なものと、骨へと早期に置換してゆくものがある⁽⁵⁾。

5. 界面現象が重要性をもつかどうかの解釈

一般に特殊な挿入材の成功・失敗を決定する因子は、挿入材の最外層の原子層と挿入材に吸着された生体物質の第1分子層の構造ならびに化学的な性質に依ると簡単に結論づけられ易い。

しかしながら異材を挿入したとき、うまく骨形成するかしないかを決定する無数の因子が存在する。

他の因子として機械的応力・感染・薬物治療の有無なども関係する。

生体材料の長期挿入にさいしての結果を予想することの

表3 生体材料の分類.

生体イナート				生体活性
高分子材料	金属材料	セラミック材料	炭素材料	セラミックス材料
UHMWPE	不銹鋼	アルミナ		ハイドロオキシアパタイト
シリコン	Co-Cr 合金	ジルコニア		リン酸3カルシウム
MMA	チタンチタン合金	酸化チタン		バイオガラス

図1 生体材料の長期所属に影響を与える決定的な諸因子.

困難さの一つに、長期のふるまいに多数の決定的な因子が影響を与えるということがある。

これら因子の相互作用を図1に示すが、生体材料-細胞界面が長期にわたって機能的刺激を受けた場合に、安定さが保持され得るかどうかをあらわしている。

本題の界面の挙動に関しては、特に挿入材の弛みのほかに血管をつまらせる血栓・細胞群・脂肪・気泡などの栓子の形成も不安定さに導く原因になる。

このように生体材料は細胞界面に影響を与える数種の因子の一つにすぎないことを記憶しておく必要がある⁽⁶⁾。

また、線維カプセルが形成するかどうか、その形・厚みも挿入材の表面化学に無関係のものである。

例えば挿入材-細胞界面が連続的に移動すると、カプセル形成に結果する。感染、有毒、浸出液の遊離、連続的な摩耗、表面の制御できない崩壊も挿入材を細胞から分離するための線維状カプセルの形成へ結果する。

これらのことを頭に置かないで人工物質またその表面化学を考察してゆくことは誤った結果をまねく。

いずれにしても破壊に至る場合の界面に何が形成されるかを管理できない細胞反応の複雑さ、生体材料の多様さのために、異なる臨床適用から長期使用を保証するための細胞-挿入材界面を予測することとか制御する統一の見解はない。

ただ、一般的にいえることは、理想的な挿入材はあたかも母細胞のように等価のふるまいをすること。原則として、界面細胞は正規の母細胞でなければならない。また、物理的な刺激に対する物質の応答は置換える細胞のそれと同一でなければならない⁽¹⁾。そして、生体に異種物質を挿入するにさいして、その界面反応を云々する前に次の諸問題をクリアーする必要がある。

(1) 有毒、分解するものは局部的損傷を与え、時には細胞壊死に至る激しい炎症を起こす。癒合は線維形成により生ずる。毒性をもたない抗原物質は免疫反応を引き起こしリンパ球・形質細胞・抗体性採用・食細胞から明確になる⁽⁷⁾。

(2) 骨セメントの使用にさいして注意が必要なのは発熱反応がありセメント-細胞間界面に破損を引き起こす。同様にまた、外科手術時のドリルによる皮質骨の熱破壊も考慮に入れる必要がある⁽⁸⁾。

(3) 勿論挿入材が単に異物として細胞変化に刺激を与える以外に弛みとか移動が起こると機械的物理的に細胞破損を生じる⁽⁸⁾。

(4) 挿入材からの粒子また溶質の放出による直接効果以外に過敏症の反応をもたらし⁽⁸⁾。

6. 界面構造の検討

界面構造の解明には固体物理・分子化学マクロ・ミクロの立場からの表面物理, 生体物理, 生体化学, 医科学の協力が必要である。相当量の荷重に耐える挿入材の場合, ——例えば大腿骨——長期のふるまいを改善することは至難のわざであるが, 同時に品質の管理と非破壊試験によるき裂発生を追跡, 併せて, 3 次元有限要素法解析なども必要となる。

7. Ti 挿入にさいしての組織反応

最初の論文にて⁽⁹⁾猫の大腿部に $\phi 1.5$ mm の穴をあけ Ti など各種金属を埋込んだが, Ti をイナートとした。

次に鼠の大腿骨に Ti ねじを埋込み 6, 12, 18 週(約 3.6, 7.3, 10.9 Ms) 放置したが⁽¹⁰⁾16 週(約 9.7 Ms) もすると引抜けなくなった。Ti 板を 10 週(約 6.0 Ms) 埋込んでも変色は起こらず組織も正常となった。ただ平らな面に筋模様の細胞が認められている。

犬の直腸への 7 ケ月(約 18.4 Ms) の挿入でも⁽¹¹⁾炎症, 感染を認めず, 通常の線維カプセルが取囲んだ⁽¹⁰⁾線維芽細胞は認められたが, 白血球浸潤は認められなかった。

また溶骨の働きも, 骨に関係しない部分での組織反応も認められなかった。ただ組織中の高い Ti の存在が中性子解析により認められた⁽¹²⁾。粒の堆積が組織内に認められ, タイプ A は 3 価の鉄イオンを示す正の Perl の染色反応を与えた。ただしヘモンデリンと形態的に区別ができず, またこの出現は組織中の Ti 量の多少とは無関係であった。

タイプ B 粒は負の Perl の染色反応を示さないが, Ti 量が高い場合, 布状を示した。ヘマトキシリンやエオンシで染色した場合, 暗褐色から黒色への変化を示した。顕微鏡でみた場合の組織の変色の原因となる粒子, また挿入材を取囲む反応線維状組成の部分も認められた。通常沈着物は非常に緻密であるため細胞内また細胞外に存在するかは決定できない。しかし多くの場合, 血小板の周りに濃縮されたり, 動脈の細胞質の中, 線維細胞内, 食細胞内にも認められる。

線維組織は, 十分発達した線維また粒状組成中に, また不十分な発達の線維中にも存在した。またリンパ球, 形質細胞, ときには好中球を伴う壊死細胞の層が認められた。

一方, Ti の表面には酸化物が形成され, これが不動態として耐食性に効果あるとされている。

原子規尺での挿入材表面の微細組織の調査は界面反応を, 決める要因の一つとなる。

長周期にわたる双極子また静電力により結合が形成されるが, この場合原子の欠損構造は重要でない。Ti の酸化

物は水に似て高い誘電率を有するため Al_2O_3 などの他の酸化物よりも生体分子との親和性は大きい。

界面での結合は特に欠損位置での局所的な化学結合に加えて長周期の分極性また静電力による相互作用から併せ成立つ。

ただし Ti 中に少量の金属が存在しても表面また粒界に凝縮することを考えれば重大な影響を与えることを記憶しておく必要がある。

8. Ti と血液との両立性

大多数の非金属材料の使用にさいして, 金属の硬さは組織との両立性と長期にわたる非凝血性の要求に不適切と考えられてきたが, 心臓バルブ装填には金属が適応するものとして現在使用されている。凝固性は血液と接触したさいの界面ポテンシャルに関係するものといわれている。種々の電気化学的因子も関係するとされている。血液, 血管共に負に荷電しているが, 人工物質は, 0.1~0.3 V の正の界面ポテンシャルをもつため, 凝固を生ずる。長期使用にさいしては, 不動態化により電氣的に(+)になってはいけないうし, 表面に有機物や不純物が附着していないことも注意されなければならない。

9. Ti 表面を酸化・窒化したさいの Ca, P イオン置換性

自然鉱物においてベリル石の $(\text{F})^-$ と $(\text{OH})^-$ イオンの相互置換性はそのイオン半径の類似性から認されている。同様に $\text{NaY}_3\text{F}_{10}$ (BiF_3 型) の出現⁽¹³⁾, ジルコン型での YPO_4 , HfSiO_4 , ZrSiO_4 , XPO_4 ($\text{X}: \text{Sc}, \text{Y}, \text{Tb}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Er} \dots$)⁽¹⁴⁾ などをみると, リンとシリコンの置換性, さらに Na と Ca の置換性など数多くのイオン置換が認められている。

合金においても, 両成分が相互固溶を形成しない場合, 構成原子は単独に存在するものと考えられるため, もしある成分がリン酸塩などを形成する傾向を有する場合, たやすく置換もしくは結合するものと考えてよい。

図 2, 図 3 は Ti に Y を添加した合金に in-vitro での生体疑似液に浸漬した場合の Ca の吸着の度合を, またその合金表面を窒化した場合(実際は酸化が促進している)と対比するが何れも Ca の吸着が顕著となることを示している。同様に兎の骨にこの合金を埋込んだところ, 表面にハイドロオキシアパタイト様のものが附着するが, XPS による化学結合状態, EDX による Ca/P 比はハイドロオキシアパタイトの 1.67 と少しく背離することが示された。

現在 Ti と CaSiO_3 を HIP したものを兎の骨中に埋込んだ場合の附着物を解析している。

10. Ti 上のハイドロオキシアパタイトの被覆

Ti の単独挿入でも表面上の TiO_2 と骨の接合が起こるが

図2 4週間(約2.4 Ms)疑似体液(リンゲル液)に浸漬したチタン合金のCa含有量の深さ分析.
(1) 浸漬しないTi-5質量%Y合金. (2) 浸漬したTi-5質量%Y合金. (3) 浸漬したTi-6Al-4V合金. (4) 浸漬しないTi-6Al-4V合金.

図3 熱処理を加え表面構造を変化させたチタンならびにTi-Y合金をハイドロオキシapatiteを投入した疑似体液に浸漬した場合のCa含有量の深さ分析.
(1) 窒素中で1073 K, 1.8 ksの熱処理を与え浸漬したTi-5Y合金. (2) 窒素中で1073 K, 3.6 ksの熱処理を与え浸漬したTi-5Y合金. (3) 窒素中で1073 K, 1.8 ksの熱処理を与え浸漬したTi合金. (4) 単に浸漬したTi.

数カ月から1年(数10~30 Ms)以上の年数を必要とする⁽¹⁵⁾. Ti上に Al_2O_3 , ZrO_2 をプラズマ溶射で被覆することも実施されてきたが, 近年ハイドロオキシapatiteを被覆する試みが各所から報告されている. 一般にハイドロオキシapatiteの引張強度が弱いため, 単に小さい圧縮力のみがかかる外科的領域, すなわち, 口腔, 耳, 鼻, 咽喉頭に使用されてきたが, そのものを, 金属材料に(電気化学的にまた溶射を用いて)30~50 μm の厚みで被覆することが, 行われるようになった. チタンとハイドロオキシapatiteの界面に次式の反応

が生ずるならば, 長期挿入により骨組織中のapatiteが体液中のカルシウムとリンのイオンにより取り囲まれているため, リン酸カルシウムを生ずると考えている⁽¹⁶⁾.

新生骨がTi上のハイドロオキシapatite皮膜に接して成長するとの報告も多い⁽¹⁷⁾⁻⁽²¹⁾.

問題点を2つ挙げよう

(1) Ca_3PO_4 に較べてハイドロオキシapatiteは骨形成の反応性に乏しいとされている. 一方, Ca_3PO_4 はバイオ溶解性に鋭敏さを示し, 骨置換がほとんど観察されないとされている. そこで両者の混合物(60%ハイドロオキシapatite+40% Ca_3PO_4)が用いられてきている⁽²²⁾.

(2) ハイドロオキシapatiteの溶射にさいして, 組織変化が起こる. 溶射条件の因子は数多く存在するが, 粉末の大きさの影響をみたもの⁽²⁵⁾, ガス種によりプラズマ温度を変化させたもの⁽²³⁾, 低真空溶射を試みたもの⁽²⁴⁾, などが提出されている.

結論として:

- 高い温度のプラズマを用いると, 無定型を示すとともに分解した CaO を生ずる(水素使用).
- 窒素プラズマを用いると, 高い結晶性の皮膜を得る. 1~45 μm の粉末を用いると全部無定型になる.
- 大気中溶射では, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ と CaO への部分分解を認めるが, 低い H_2/Ar 比を用いると, この変化を避け得る.
- 低真空溶射を用い25~185 μm の大きさの粉末を用いたとき50 μm 以下の粒子は完全溶解する. また, 生体疑似液への溶解性が少なくなる.
- 大気中溶射では, HAP(60%ハイドロオキシapatite+40% Ca_3PO_4)は完全溶解した, 理由は真空に較べ, プラズマからの熱移行が容易なためと考えている.
- ハイドロオキシapatiteは高温で無定型リン酸カルシウム, CaO , $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5(\beta)$, $4\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ に分解するといわれている⁽²⁵⁾. また $\beta 3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ は α 型に変態するともいわれている.

11. バイオ活性物質

(I) ハイドロオキシアパタイト

ハイドロオキシアパタイトについて、結晶学、製造法、化学的性質、被覆法、バイオ両立性、歯科、医学応用などが詳しく総括されている⁽²⁶⁾。一方、基質小胞内におけるアパタイト形成機構の解説も与えられている⁽²⁷⁾。

ハイドロオキシアパタイトの生体挿入にさいして欠損骨との化学結合が生ずるとの報告は多い⁽²⁸⁾⁻⁽³¹⁾。しかし、一方では、アパタイトに骨形成誘導能力があるとは認めない報告も多い⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽³²⁾。

最近、Ti 上にハイドロオキシアパタイトを被覆した挿入材が骨形成に効果あることも報じられている⁽³³⁾。次にアパタイトの組織への吸収性について述べてみる。

多数の研究者により埋め込みアパタイトの生体内吸収性は否定されてきた⁽³⁵⁾⁻⁽³⁹⁾。しかし2年(約63.1 Ms)にわたる多孔アパタイトの挿入実験から、界面から崩壊、解離、吸収が認められた。アパタイトの吸収の場は3つあり線維性組織中、吸収および骨髄組織中であり、骨中への吸収メカニズムとして機械的な崩壊および多核巨細胞などによる能動的吸収を考えている⁽³⁴⁾。

(i) 中耳に埋め込んだ場合⁽³⁰⁾

インプラント1週(約0.60 Ms)後には、その大部分が線維組織におおわれ、それは、コラーゲン、線維芽細胞、毛細血管からなっていることが明らかとなった。上皮細胞は玉石状を示しているが、次第に、線毛上皮や杯細胞を伴った偏平な多角形の上皮細胞へと変化していく。

(ii) 界面

界面では骨と生体材料の直接の接触を認めている。electron-dense 顆粒層がハイドロオキシアパタイトと骨の間に認められる。この顆粒層は石灰化した島状の薄い limitans と連続しており、Ca を含有していた。しかし、貧食細胞や多核細胞の形成は認められなかった。

(iii) ハイドロオキシアパタイト孔内の組織

孔は浸出液と線維組織で満たされていた。長時間の後、孔の中には骨と線維組織がほぼ等量存在し、わずかな部位では浸出液で満たされていた。また孔の大きさと組織の侵入の間には直接の相関関係が存在していた。つまり孔のサイズの大きいものほど、骨組織量が多く認められた。fluorochromes alizarin と calcein を投与した1, 2, 3, 5ヶ月(2.6, 5.2, 7.8, 13.0 Ms)後の結果から骨の沈着は孔の中心から壁の方向に起こっていた。

(iv) 生体吸収材

最初の段階では孔の中に存在した浸出液にはマクロファージを含んでいた。マクロファージ、多核細胞が孔の壁に認められた。これらの細胞は術後6~12カ月(15.6~31.5 Ms)では、ほとんど認められなかった。インプラント-筋肉間の界面での増殖性活動は術後1年(約31.5 Ms)の観察

でも認められた。

(2) 生体活性とガラス-セラミックス問題

ある種のガラス、セラミックス、またそれらの複合体が骨と接合することが多く報告されてきた⁽⁴⁰⁾。表面活性ガラスは組織と骨とも接合するといわれており、表面にハイドロオキシアパタイトが形成されるとしている。Gross らは、低アルカリ(0~5 質量%)・珪酸ガラス-セラミックスを開発し、骨と接合することを示した。この場合、 Al_2O_3 、 Ta_2O_5 、 TiO_2 、 Sb_2O_3 、 ZrO_2 の添加は接合を阻止するを認めている⁽⁴¹⁾。京大でも SiO_2 ガラスマトリックス中にアパタイト、ウオラストナイトを含有する A/W ガラスセラミックスを開発した⁽⁴²⁾。

その他にも、フロゴバイトを含有する SiO_2 - P_2O_5 系のもの⁽⁴³⁾、マイカを含有する機械加工の可能なものが開発されてきた。界面反応として、次の5段階が考えられてきた(表4)。

この5段階のどれが反応を律速するか、については細胞と結合を形成するためには、生体活性なハイドロオキシアパタイト層が形成されなければならないことを認めているから、ハイドロオキシアパタイト形成速度(段階4)とその結晶化(段階5)が律速となるものと考えられる。これらの速度が極端に遅いと接合が起こらないと考えてよい⁽⁴⁴⁾。

結論として段階3の表面での SiO_2 の重合化が進まない溶液からの CO_2 分子の組入れ、そして(水酸基の結晶化を有す)炭酸塩形成は進行しないと考えると良いとしている⁽⁴⁵⁾。

界面強度は時間に依存し、時間経過に伴う界面積の変

表4 生体活性挿入物の反応段階

段階	反 応
1	溶液からの H^+ また H_3O^+ と、 Na^+ また K^+ の急速な置換。 $\text{Si-O-Na}^+ + \text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{Si-OH}^+ + \text{Na}^+$ (溶液に) $+ \text{OH}^-$
2	溶液中での $\text{Si}(\text{OH})_4$ 形成のための溶液 SiO_2 の損失、そしてガラス、溶液界面での Si-OH 形成と Si-O-Si 結合の切断。 $\text{Si-O-Si} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Si-OH} + \text{OH-Si}$
3	アルカリまたアルカリ土類カチオンが減少した表面上での SiO_2 に富んだ層の凝縮と再重合。 $\begin{array}{ccccccc} \text{O} & & \text{O} & & \text{O} & & \text{O} \\ & & & & & & \\ \text{O-Si-OH} & + & \text{HO-Si-O} & \rightarrow & \text{O-Si-O} & - & \text{Si-O} + \text{H}_2\text{O} \\ & & & & & & \\ \text{O} & & \text{O} & & \text{O} & & \text{O} \end{array}$
4	SiO_2 に富んだ層の上に $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ に富む層を形成するために、最上層を通過して Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} が移動する。そしてさらに溶液から可溶性 Ca^{2+} と PO_4^{3-} を取入れることにより無定型 $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ に富む層を成長させる。
5	溶液から、 OH^- 、 CO_3^{2-} 、また F^- アニオンを取りこむことにより、混合水酸基、炭酸塩、フロロアパタイト層を形成するように無定型 $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ 膜を結晶化させる。

化, 界面組織の鋳化の進行, などの要因が界面強度の上昇, 引張強度の増大に寄因する⁽⁴⁴⁾。

12. ま と め

生体材料として用いるチタン系合金, ハイドロオキシアパタイト, 生体活性ガラス, ガラス-セラミックスについて界面現象, すなわち組織骨との相互作用を表面組織の考察を加え解説してみた。界面現象の考察には多数の要因を併せ考えることが必要であり, 単に人工挿入物を材料科学のみの立場から適用することは危険であることがわかった。セラミックスの問題⁽⁴⁶⁾, 溶液からの析出に対する, イオンの分極性の考え, 表面エネルギー, 界面エネルギーの考察⁽⁴⁷⁾も, 今後の生体工学の確立に重要となろう。

医学の分野に属さないため, 用語の不適合さもあると考えるが, お許しを乞う。

文 献

- (1) A. C. Beall, Jr.: in "Contemporary Biomaterials", Eds. by J. W. Boretos and M. Eden, Noyes Publ., Park Ridge, (1984), 5.
- (2) J. L. Donald and J. S. Williams: in "Biomedical Materials in Surgery", Ann. Rev. Mats. Sci., vol. 4, Eds. by R. A. Huggins, R. H. Bube and R. W. Roberts, Ann. Rev. Inc., Polo Alto, (1974), 415.
- (3) J. L. Katz: in "Material Science and Implant Orthopedic Surgery", Martinus Nijhoff Publ., Dordrecht, (1986), 397.
- (4) D. F. Williams: in "Fundamental Aspects of Biocompatibility", vol. 7, Ed. By D. F. Williams, CRC press Inc., Boca Raton, (1981), 1.
- (5) 大西啓靖, 石丸 裕: 工業材料, **37**(1989), 67.
- (6) L. L. Hench: in "Contemporary Biomaterials", Eds. by J. W. Boretos and M. Eden, Noyes Publ., Park Ridge, (1984), 444.
- (7) T. J. Chumbers: in "Fundamental Aspects of Biocompatibility", vol. 1, Ed. by D. F. Williams, CRC Press Boca Raton, (1981), 146.
- (8) G. Meachim and R. B. Pedley: in "Fundamental Aspects of Biocompatibility", vol. 1, Ed. by D. F. Williams, CRC Press, Boca Raton, (1981), 146.
- (9) R. T. Bothe, K. E. Beaton and H. A. Davenport: Surg. Gynecol Obstet., **71**(1940), 598.
- (10) G. S. Leventhal: J. Bone Jt. Surg., **33A**(1951), 473.
- (11) O. E. Beder and G. Eade: Surgery, **39**(1956), 470.
- (12) G. Meachim and D. F. Williams: Biomed. Mater. Res., **7**(1973), 555.
- (13) E. C. Subbaro, D. K. Agrawal, H. A. McKinstry, C. W. Salles and R. Roy: J. Am. Ceram. Soc., **73**(1990), 1246.
- (14) A. F. Wells: "Structural Inorganic Chemistry" 3rd Ed., Oxford, (1962), 343, 496, 508, 641.
- (15) J. E. Sundgren, P. Bodo and I. Ljunstrom: J. Coll. Interf. Sci., **110**(1986), 9.
- (16) K. De Groot: in "High Tech Ceramics", Ed. by P. Vincenzini, Elsevier Publ., Amsterdam, (1987), 381.
- (17) Y. Ukegawa, K. Furuya, S. Hasegawa, M. Fushimi, H. Aoki, M. Akao and M. Higashikata: in "Bioceramics 2", Ed. by G. Heinke, German Ceram. Soc., Cologne, (1990), 227.
- (18) H. Yano and S. Takagi: in "Bioceramics 2", Ed. by G. Heinke, German Ceram. Soc., Cologne, (1990), 266.
- (19) H. Oonishi, E. Tsuji, H. Ishimura and M. Yamamoto: in "Bioceramics 2", Ed. by G. Heinke, German Ceram. Soc., Cologne, (1990), 278.
- (20) H. Oonishi, E. Tsuji, H. Ishimura, M. Yamamoto and J. Delecrin: in "Bioceramics 2", Ed. by G. Heinke, German Ceram. Soc., Cologne, (1990), 286.
- (21) 例えば R. J. Furlong and J. F. Osborn: J. Bone Joint Surg., **73B**(1981), 741.
- (22) K. Delécren, G. Daculsi, J. Ponezet, N. Passuti, B. Duquet and S. S. Moncler: in "Bioceramics 4", Eds. W. Bonfield, G. W. Hastings and K. E. Tanner, Butterworth Heinemann Ltd, London, (1991), 317.
- (23) J. G. C. Wolke, C. P. A. T. Klein and V. de Groot: Proc. 3rd Natl. Thermal Spray Conf., Long Beach, 20, May (1990), 413.
- (24) C. C. Brendt, G. N. Haddad and K. A. Gross: in "Bioceramics 2", Ed. by G. Heinke, German Ceram. Soc., Cologne, (1990), 201.
- (25) C. Rey: Biomat, **11**(1990), 13.
- (26) H. Aoki: "Science and Medical Application", JAAS, Tokyo, (1991), 1.
- (27) 岡崎正之: 生体材料, **8**(1990), 314.
- (28) H. W. Denissen, K. de Groot, P. Ch. Makkes, A. van den Hooff and P. J. Kloppe: J. Biomed. Mater. Res., **14**(1980), 713.
- (29) P. Ducheyne, L. L. Hench, A. Kagan II, M. Martens, A. Bursens and J. C. Mulier: J. Biomed. Mater. Res., **14**(1980), 225.
- (30) J. J. Grote, C. A. van Blitterswijk and W. Kuijpers: Ann. Otol Rhinol Laryngol Suppl., **123**(1986), 1.
- (31) J. G. Ellies, J. M. Carter, J. R. Natiella, J. O. B. Featherstone and D. G. A. Nelson: J. Biomed. Mater. Res., **22**(1988), 137.
- (32) P. Boyne: J. Dent. Res., **57**(1978), 108.
- (33) J. Orth, A. Wilke, M. Kraft and P. Griss: in "Bioceramics 4", Eds. by W. Bonfield, G. W. Hastings and K. E. Tanner, Butterworth-Heinemann Ltd., London, (1991), 351.
- (34) 黒沢 尚, 岩野孝彦, 渋谷一行, 村瀬研一, 竹内啓泰: 関節外科, **8**(1989), 55.
- (35) R. E. Holmes: J. Bone Joint Surg., **68A**(1986), 904.
- (36) R. E. Holmes: J. Orthop. Res., **5**(1987), 114.
- (37) H. A. Hoogendoorn: Chin. Orthop., **187**(1984), 281.
- (38) C. P. A. T. Klein: J. Biomed Mater. Res., **17**(1983), 769.
- (39) W. Renooij: Clin. Orthop., **197**(1985), 272.
- (40) S. F. Hulbert, J. C. Bokros, L. L. Hench, J. Wilson and G. Heinke: in "High Tech Ceramics", Ed. by P. Vincenzini, Elsevier Sci. Publ., Amsterdam, (1987), 189.
- (41) 例えば, V. Gross, J. Brandes, V. Strunz, J. Bab and J. Sera: J. Biomed. Mater. Res., **15**(1981), 291.
- (42) T. Nakamura, T. Yamamura, S. Higashi, T. Kokubo and S. Ito: J. Biomed. Mater. Res., **19**(1985), 685.
- (43) W. Höhland, W. Vogel, K. Naurmann and J. Gummel: J. Biomed. Mat. Res., **19**(1985), 303.
- (44) L. L. Hench: J. Am. Ceram. Soc., **74**(1991), 1487.
- (45) L. L. Hench, Ö. H. Andersson and G. P. LaTorre: in "Bioceramics 4", Ed. by W. Bonfield, G. W. Hastings and K. E. Tanner, Butterworth-Heinemann Ltd., London, (1991), 155.
- (46) 岩本信也, 釜井正善, 谷田正道, 小野啓郎, 齊藤正伸, 丸岡 頌: 日本金属学会1992春期講演大会発表予定.
- (47) W. A. Weyl: in "Structure and Properties of Solid Surfaces", Ed. by E. Gomer and C. S. Smith, Univ. of Chicago, (1953), 147.