生体用金属材料開発・評価の現状と 将来戦略

埴 隆 夫*

1. はじめに

生体材料の分野では、素材開発よりも、生体分子や細胞を利用しこれらを材料に組み込むか材料そのものとして使用するタイプの研究が最近注目されている。また、バイオチップや分子認識などの研究が、生体材料分野の一部として広く認知されるようになってきた。これらは、ナノバイオと呼ばれる新領域の中核をなす研究であり、今後の診断や治療の技術に革命を起こすと期待されている。診断用チップなどのデバイス開発は、素材の開発よりも出口が明確なために、研究費獲得にも有利であり社会にも受け入れられる。これらの傾向は、研究者を取り巻く環境の急激な変革と無縁ではなく、即効性の高い、予算獲得しやすい研究課題が求められるという事情にも関係がある。本稿は、このような現状において生体用金属材料研究が置かれた立場を明らかにして今後を展望し、将来戦略を考える材料を提供することを目的とする。

2. 生体材料分野における金属材料

金属、セラミックス、ポリマーのうちで金属材料は最も古くから工業化され、材料としての研究が最も進んでいる。しかし、このことが生体材料としての金属に陳腐なイメージを与えていることは否めない。翻って、セラミックスとポリマーはここ30年で急速な進歩を遂げた材料であり、優れた骨形成能や生体機能性によって、医療用器械・器具での用途を広げてきた。このため、しばらく前までは金属材料はいずれ必要なくなるという見解もあったが、セラミック材料とポリマー材料の分野が成熟してきた現在でも、金属材料の必要性は全く揺らいでいない。

これらの3大材料に加え、生体材料の分野では細胞や生体分子を第4の材料と捉え、細胞や生体分子との複合材料も含める考え方が急激に浸透してきた(図1)。このような現状にあって、細胞や生体分子との複合化が遅れ、あるいは複合化しにくいことが、金属材料の研究レベルでの相対的地位の低下を招いていることは誰もが実感できよう。金属材料の重要性は疑いのないことであるが、研究上の興味が実際の重要性と直結していないところに問題の複雑さがある。

このような傾向は材料開発全体の勢いを削いでおり、近年セラミックスでは新素材はほとんど開発されていない。再生医療においても、近未来に製造できる器官とできない器官とが明確になってきている上に、研究の主流が足場材料から細胞生物学や発生学に移行しつつあり、材料研究の注目度は下がっている。また、ナノバイオ研究は基本的にデバイス開発や計測技術の開発が主体であり、材料開発を目的とはしていない。

金属材料に対する注目度の低下は多分に金属材料に対する

図1 生体材料分野における基本材料。

* 物質・材料研究機構生体材料研究センター副センター長(〒305-0047 つくば市千現1-2-1)

Current Development and Evaluation of Metallic Biomaterials and Its Strategy; Takao Hanawa (Biomaterials Center, National Institute for Materials Science, Tsukuba)

Keywords: *metallic biomaterials, development, evaluation techniques, strategy*

2003年11月26日受理

知識の欠如から発生している場合が多く、他分野の研究者、特に生物・医学系の研究者に金属材料に対する認識を高めてもらうことが必要である。よく誤解されるのが、金属元素と金属材料の相違である。生体分子や高分子中の金属元素は、金属材料とは全く別の物であり、材料としての金属に関する知識を広める必要がある。

3. 金属材料の用途と市場性

金属材料は化学的な生体機能を持たず、腐食による金属イオンの溶出、摩耗による摩耗粉の発生、金属イオンおよび摩耗粉の毒性などが問題視されている。それにもかかわらず、金属材料は医療用器械・器具としての利用範囲が広く、特に機械的強度、靱性、弾性、剛性、導電性を必要とする箇所に用いられる。表1に金属材料を主体とする医療用デバイスと使用される主な合金を示す。整形外科で使用される骨折固定材などは大荷重に耐える強度と靱性が必要なため、金属材料

が利用されている。ステントおよびステントグラフトでは、折り畳んだ状態から広がる弾性および管の収縮力に抗する剛性とX線造影性が要求されるため、金属材料の使用が必須である。ステントにおいては、明確な基準ができておらず、現在のところステンレス鋼、Ni-Ti合金などが使用されているが、これはNiを多く含有している材料が血管内という最も全身に金属イオンが輸送されやすい場所で使用されていることになり、Niフリー合金の利用などの対策が近い将来必要になることは確実である。これらの器具においては、主に力学的信頼性の点から、金属材料を他の材料で代用することは現在のところできない。

整形外科用の重要な器具である人工骨、人工関節の素材として、金属材料のシェアは大きい⁽¹⁾(図2)が、その大部分を輸入に頼っている。これに対し、セラミックスはほとんどが国産である。また、人工骨においても、金属はほとんどが輸入、セラミックスは国産という傾向は同じである。人工関節では、耐摩耗性に優れたCo-Cr-Mo同土を組み合わせた金

表1 医療用デバイス・人工臓器に使用されている主な金属材料。

主な診療科	医 療 器 具	金 属 材 料
整形外科	脊柱固定器具	SUS316L 鋼, Ti, Ti-6Al-4V 合金
	骨折固定材(ボーンプレート, スクリュー, ワイヤー, 髄内釘, ミニプレートなど)	SUS316L 鋼, Ti, Ti-6Al-4V 合金
	人工関節・骨頭	Co-Cr 合金, COP 合金*, Ti-6Al-4V 合金
	脊椎スペーサー	SUS316L 鋼, Ti-6Al-4V 合金
循環器外科・内科	埋込み型人工心臓(ハウジング)	Ti
	心臓ペースメーカー(ケース) (リード線) (電極) (ターミナル)	Ti, Ti-6Al-4V 合金 Ni-Co 合金 Ti, Pt-Ir 合金 Ti, SUS316L 鋼, Pt
	人工弁(フレーム)	Ti-6Al-4V 合金
	血管内ステント	SUS316L 鋼, Ni-Ti 合金, Ta
	ガイドワイヤー	SUS316L 鋼, Ni-Ti 合金, Co-Cr 合金
	血管塞栓用ワイヤー	Pt
	クリップ	Ti-6Al-4V 合金, SUS630 鋼, Co-Cr 合金
耳鼻科	人工内耳(電極)	Pt
	人工中耳(耳小骨振動子)	SUS316L 鋼
歯科	インレー, クラウン, ブリッジ, クラスプ, 義歯床	Au-Cu-Ag 合金, Au-Cu-Ag-Pt-Pd 合金, Ag-Pd-Cu-Au 合金
	陶材焼付用	Au-Pt-Pd 合金
	人工歯根	Ti, Ti-6Al-4V 合金, Ni-Ti 合金
	矯正用ワイヤー	SUS316L 鋼, Co-Cr 合金, Ni-Ti 合金, Ti-6Al-4V 合金
	磁性アタッチメント	Sm-Co 合金, Nd-Fe-B 合金, Pt-Fe-Nb 合金, SUS444 鋼, SUS447J1 鋼, SUS316L 鋼
一般外科	注射針	SUS304 鋼など
	手術器具(メスなど)	SUS420J1 鋼など
	カテーテル	Ni-Ti 合金, SUS304 鋼, SUS316L 鋼, Co-Cr 合金, Au, Pt-In 合金
	ステープル	SUS630 鋼など

* COP 合金 : Fe-20Cr-20Ni-20Co-4Mo-0.2P(mass%)

図2 人工関節および人工骨における材料別シェアと輸入・国産の割合(文献(1)のデータから作成)。

属-金属摺動タイプのものが欧州を中心に見直されており⁽²⁾、今後の動向に注意する必要がある。

4. 材料開発の背景と現状、将来

(1) 生体用金属材料開発の分類

生体用材料の開発の動向内容は図3に示すように3つに大別してまとめることができる。すなわち、それらは次のようである。

① すでに広く使用されている材料の生体材料への転用あるいは生体材料として使用できる製造、加工プロセスの開発。ステンレス鋼、純Ti、Ti合金の転用、Niフリーステンレス鋼の加工プロセスの開発などが該当。

② 生体用の新たな材料の開発。歯科用の貴金属合金、磁性合金はこの分野独自の開発。整形外科用では、Co-Cr-Mo合金、COP合金などが該当。最近では、新Ti合金、Niフリー形状記憶合金などの開発。

図3 生体用金属材料開発の分類。

③ 他の材料との複合化。金属ではTiとハイドロキシアパタイトの粉末を焼結した傾斜機能材料など。ドライプロセスによるTiO₂被覆、TiN被覆などは工業的に完成された技術の応用。Tiの表面改質技術もこの範疇。

セラミックスでは、研究の主流が③に移っているが、金属ではいずれの研究もバランスよく行われている。

(2) 新材料開発の現状

(a) Ti合金

現在のところ、Ti-6Al-4V合金自体の毒性による事故の報告はないが、成分元素のVが強い毒性を示すことから、毒性の低い元素で構成される合金の開発が行われている。新しいTi合金開発は、VとAlを安全性の高いNb、Ta、Zrで置換することで行われる。また、ヤング率が骨に比べて大きい金属材料で骨折固定されると、ヤング率の相違によって力学的ストレスが不足すること(荷重遮断)による骨吸収が懸念されるため、ヤング率の低い合金が必要とされる。Ti-6Al-7Nb合金(α+β型)はスイスで、Ti-13Nb-13Zr(β型)は米国で開発された。国内では、Ti-6Al-2Nb-1Ta⁽³⁾、Ti-15Zr-4Nb-4Ta-0.2Pd⁽⁴⁾、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr⁽⁵⁾などが開発されている。特に、Ti-6Al-2Nb-1Taはすでに実用化され、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr合金は47 GPaとおそらくTi合金としては最も低いヤング率を示す。

最近開発されたTi合金は生体埋入用に機械加工によって成形するよう設計された合金であるが、これを歯科鑄造用にも応用しようとする試みが始まっている。しかし、歯科用鑄造用合金はその特殊性から別に設計されるべきであり、用途拡大のための歯科用への転用は慎重に行うべきであろう。

(b) Niフリーステンレス鋼

従来のステンレス鋼の強度と耐食性を改善する目的で、欧米で多くの高窒素鋼が開発されている。しかし、NとMnはステンレス鋼の機械的強度を維持する上でNiと同等の役割を果たすため、NとMnを多く含有している。高窒素鋼の強度はN含有量に支配され、耐食性はCr、Mo、Nの総量

に影響を受ける。一方、Mn と Ni を全く含有しない Ni フリーオーステナイト系ステンレス鋼も開発されている⁽⁶⁾。しかし、これらの合金の加工性はきわめて悪く製造コストが高い。そこで、N を含有する前のフェライト鋼の状態加工し、その後 1473 K で N を吸収させオーステナイト化する製造プロセスが開発されている⁽⁷⁾⁻⁽⁹⁾。

(c) Ni フリー形状記憶・超弾性合金

汎用されている Ni-Ti 合金は原子比でほぼ半分の Ni を含有するため、Ni の毒性、特にアレルギー性の問題から、生体用として Ni フリー化に対する要求は大きい。Ti-Nb-Sn 合金は生体用として開発された⁽¹⁰⁾のものであり、最近では Ti-Mo-Al 系⁽¹¹⁾と Ti-Mo-Ga 系⁽¹²⁾が生体用として開発されている。

(d) アモルファス合金

アモルファス合金は、長範囲に渡って原子配置の規則性がなく、結晶粒界、結晶偏析、結晶欠陥が存在しないために、同組成の結晶合金と比較して、一般に高耐食性、高耐摩耗性、高引張強度、高疲労強度である⁽¹³⁾。このため、材料を小型化しても十分な機械的強度が得られ、生体材料への応用が期待できる。しかし、金属材料がアモルファスとなるためには、物理化学的条件に加えて、安全性の面から使用できる元素に限られる。特に、毒性の懸念される Ni や Cu がアモルファス形成のための重要な元素であるという問題を抱えている。現在のところ、既存アモルファス合金である $\text{Pd}_{78}\text{Si}_{16}\text{Cu}_6$ の Cu を Cr に置換した合金および既存合金の $\text{Zr}_{65}\text{Ni}_{10}\text{Al}_{7.5}\text{Cu}_{17.5}$ の Ni を各金属元素で置換した合金系が生体用として検討されている⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。

(e) 歯科用合金

歯科鑄造用合金として、アレルギーの原因となる金属イオンの溶出を低下させる目的で高耐食性 Au-1.6Ti 合金が開発されている⁽¹⁶⁾。この合金は時効硬化によって従来の Au 合金のに匹敵する機械的性質を付与することができる。

また、従来の磁石構造体よりも耐食性が高くアレルギーを起しにくい合金として Ni フリーの Fe-Pt 系磁性合金⁽¹⁷⁾が開発されている。

(f) 表面改質⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

金属系生体材料では、耐食性、耐摩耗性、硬組織適合性、特に人工歯根では抗菌性を改善するために表面改質が行われる。硬組織適合性向上を目指す場合には Ti 表面へのハイドロキシアパタイト (HA) の被覆が主流となっている。一方、Ti が硬組織に埋入された後に骨形成を促進する表面層形成技術も活発に研究されている。ドライプロセスではカルシウムイオン注入が、水溶液中の処理では、アルカリ浸漬+加熱処理および H_2O_2 水溶液浸漬が検討されている。現在のところ実用化されている改質方法は、Ti および Ti 合金に対する TiO_2 、TiN、HA 薄膜のコーティングである。一方、Ti の繊維や多孔体を表面処理し、生体分子を修飾した上で、再生医療の足場材料として応用する研究が始まっている⁽²⁰⁾。

(g) 表面形態制御

骨と材料界面の結合強度は材料表面の形態に影響を受け

る。材料表面の様々な形態、ビーズ、溝、繊維状メッシュ、多孔体被覆などが設計されている。大きい孔の多孔体は、プラスチックビーズを置換する鑄造によって作製される。このとき、孔の大きさは 0.4-1.5 mm、空隙率は 70% である。孔の大きさが 0.1-0.4 mm で 35-50% の空隙率の多孔体は、金属ビーズの焼結あるいは金属繊維の拡散溶接によって製造する。さらに、孔の大きさが 0.02-0.2 mm の微小孔を持つ多孔体は Ti 粉末のプラズマ溶射で作られる。骨の材料表面への接合は、50-400 μm のときに最も早く効果的である⁽²¹⁾。

(3) 他の材料との複合化

他の材料との複合化は、金属とセラミックス、金属とポリマー、金属と生体分子などが挙げられ、他分野との研究融合を進めるためには、必要である。特に、今後はポリマーや生体分子の表面固定化が課題となるであろう。

5. 材料の耐久性と評価の必要性和現状、将来

材料開発にはその性能評価が必須であるが、特に動物実験数を減少できる生体外での評価法の開発が必要である。公に語られることが少ないが、生体内での耐久性や安全性の問題に関しては、金属材料において最も研究が進んでいる。生体用金属材料の研究が腐食や生体内耐久性から始まったことを考えれば、当然のことである。これに対して、他の材料、すなわちセラミックス、ポリマー、細胞などはその生体機能性のみが強調され、これらの問題に関する研究はほとんど行われていないのが現状である。当然、これらの材料に対しても、耐久性和安全性に対する議論が必要であるが、これらの研究が避けられていることにより将来大きな問題が発生する可能性がある。最近のセラミック人工股関節の事故などはこの傾向と無縁とは言えまい。この分野での成熟は材料の信頼性および安全性に関する良心を示す例として、生体用金属材料研究者は大いに誇ってよいことと思う。

(1) 腐食と摩耗

金属材料はそのままでアレルギーや発癌といった毒性を示すことはなく、毒性を示すためには、腐食によって金属イオンとして溶出しイオンや金属塩の形で生体分子と結合するか、摩耗粉のような形態になる必要がある。腐食に関しては多くの研究がある⁽²²⁾が、その結果をまとめると以下のようになる。

① タンパク質はほとんどの金属材料の腐食を促進するが、Ti の腐食には影響しない⁽²³⁾⁽²⁴⁾。

② 材料に付着したマクロファージ(食細胞)が産生する活性酸素によって、Ti の表面酸化皮膜が過酸化し、金属イオンが溶出する⁽²⁵⁾。

③ 歯磨き粉や洗口剤に含有されるフッ化物が Ti の不動態皮膜を破壊し、激しく腐食させることがある⁽²⁶⁾。

④ 生体疑似環境での摩耗試験やフレッティング疲労試験などの摩耗下では、合金からの成分金属元素の溶出量の割合

は、合金組成とは全く異なったものとなり、合金中の微量元素の溶出を無視することはできない⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾。

⑤ 金属材料を埋入した周辺組織で検出される金属は、その多くが手術操作の段階で摩耗粉などとして放出されたものである⁽²⁹⁾。

動物実験あるいは人体中での結果を再現できる生体外実験の設計が必要であるが、そのために細胞培養下での電気化学的測定は欠かせない。細胞培養下で電気学測定を可能にするユニットが開発されている⁽³⁰⁾⁽³¹⁾が、その現象は複雑であり、今後の継続的研究が必要である。

金属元素は、摩耗粉あるいは金属イオンの形で生体中に放出される(図4)。図4に示すように、摩耗環境では摩耗粉発生とともに、金属イオン溶出量は大きい。摩耗粉と金属イオンは、組織中に取り込まれメタローシス(金属材料周囲の組織が黒変する現象)の原因となる。メタローシス自体は毒性の指標とはならないが、金属が生体に対して問題を起こすこ

図4 金属材料からの摩耗粉発生とその影響。

との根拠として引用されている。

(2) 力学的耐久性

医療用器具が疲労強度をもとに設計されているにもかかわらず、しばしば破壊を起こす原因として、生体環境における腐食およびフレットングが考えられる。これまで得られたフレットング疲労強度⁽³²⁾⁻⁽³⁵⁾をまとめた図5に示すように、引張強さ、疲労強度からフレットング疲労強度を予測することはできない。フレットング疲労強度が疲労強度の約半分である点にも注目していただきたい。この結果から、フレットング疲労試験がいかに重要かがわかる。

人工関節の摺動部の摩耗評価のために、摩耗試験機や関節シミュレータを使った試験が行われている。その多くは一方向摩耗環境で行われるが、実際の関節は往復摩耗であり、摩耗量を過小評価する可能性がある。関節における摩耗量の評価については慎重な規格作成が必要と思われる。

(3) 毒性

金属材料は、重金属障害の公害病から、他の材料と比較して毒性が強いイメージを持たれているが、金属アレルギーの場合を除けば、医療用の金属製器具が原因で全身状態が悪化した例はない。現在知られている金属の生体反応はイオン、酸化物、塩、錯体などの状態に関するものであり、金属材料自体の生体反応については明らかになっていない。前述のように、金属材料の毒性はその組成のみに支配されるものではなく、腐食と摩耗が深く関わっている。また、材料の生体適合性について議論するためには、生体中での材料表面の反応を知らねばならない。生体適合性の一因子である界面適合性は、材料表面の化学的性質に依存する。

図5 金属材料の引張試験、疲労試験、フレットング疲労試験結果。

世界保健機構(WHO)の癌研究センター(IARC)は、整形外科用金属インプラントが発癌性を示す証拠はないとしている。特に、純Cr, ステンレス鋼, 純Ti, Ti合金が発癌性を示す証拠はない⁽³⁷⁾。しかし、純Co, 純Ni, Ni-13~16Cr-7Fe合金粉末は動物実験では発癌性があると認められている。

生体用金属材料の現状認識を整理し、将来必要になる事項についてまとめた。ここで気を付けねばならないことは、従来の「戦略」が自分たちの立場からの「提言」ないしは「計画」に終始している点で、本来の戦略とは相手の出方に応じて、どのように対応していくかという方策を含んでいなければならない。この相手が誰であるかは、戦略の目的によって自ずと限定されるであろう。材料科学の進歩は、これまでの金属、セラミックス、ポリマーという分類を超越してきているかに見える。しかし、各材料に対する深い知識と研究経験なしに、これらの複合材料を正しく扱うことは不可能であり、まずは我々が生体用金属材料についての理解と洞察を深めることが必要である。