人工骨用生体材料の現状と将来展望

丹 羽 滋 郎*

1. はじめに

生体の硬組織である骨、関節の損傷に対して、これを修復するために、骨片の固定、骨欠損の補填、また関節の損傷に対してこれを修復、再建することが求められる。特に骨折の治療に際して整復、固定に用いられる金属の歴史は古い。

1860~1870年、英国の Joseph Lister の外科的手術に対する消毒法の確立⁽¹⁾は、骨折部を積極的に開いて整復し、固定するための金属材料が数多く開発され現在に至っている。

骨組織に対して用いられる金属材料は、長期間生体内に埋植されるため腐食が最も問題となるため、これに耐えるものとして、20世紀に入り、機械強度に優れ、良い耐食性を持つ材料として 316L ステンレス鋼が開発され広く用いられてきた。

一方1960年代英国の Sir John Charnley 教授によって始められた人工股関節(図1)の開発⁽²⁾は、大腿骨々頭を含む stem を構成する機械強度の優れた金属、コバルト・モリブデン合金、股臼蓋を構成する high weight molecular polyethylene、また人工関節を骨に固定するための poly methyl methacrylate 骨セメントなど、生体内で長期間、機械的にも、生体親和性にも安定した成績を得るための生体材料の開発が行われるようになり、これに伴って、人の骨、関節、脊椎の機械としての生体工学、人の骨、関節、脊椎の素材としての材料学の研究が、最近30年間、先端技術の発展と共に飛躍的に進歩してきている。これらバイオメカニクス、バイオマテリアルの研究成果が、骨、関節、脊椎疾患の治療に大きく影響を与えている。

図1 チャーンレイ人工股関節。
股臼蓋部は高分子ポリエチレン、大腿部はステンレス鋼からなり、関節のクリアランスは数ミクロンである。

2. 人工骨用材料として求められる性質

生体の骨、関節の修復に古くから用いられているのは、自家、同種骨であり、その素材としての優秀性は十分認識されており、現在においても gold standard として用いられている。自家骨は移植骨として骨形成能を持ち、また骨誘導能 osteo-induction (移植骨に拡散性の骨形成因子(BMP など)の影響下で間葉系細胞が軟骨や骨を分化していく⁽³⁾)を持つ

* 愛知医科大学名誉教授
Recent Trends and Development of Biomaaterials for Artificial Bone; Shigeo Niwa (Emeritus Professor of Aichi Medical University, Aichi)

Keywords: artificial bone, hydroxyapatite, biocompatibility, bioactive material, low rigidity metal, bone remodeling
2003年12月2日受理

ことから極めて安定した確実な修復が期待される。

しかしながら、自家骨移植においては、その移植骨の採取量、部位に、移植関節においては部位に制約があり、また2次的な手術操作が必要であることから、その適応範囲が限られている。同種骨は通常冷凍保存骨が用いられるが、わが国においては法的、倫理的、過去の習慣から、また感染、組織適合性など種々な問題点もあり、十分な量の同種移植組織を一般病院に提供を受けることが出来るところまで整備されていない現状である⁽⁴⁾。

自家、同種骨の骨移植材料としての特徴は、骨(図2)のリモデリング(骨改造:古い骨を破骨細胞が吸収し、骨芽細胞によって新しい骨に置き変る現象、成人においては吸収される骨の量と、新しく作られる量は同じでありこの吸収から再生までの期間は3-5月を要する⁽⁵⁾)、またモデリング(造形:骨に加わる負荷によって、骨の形態が変化する)の現象を持つことである。

このような条件下で、人工骨用材料は臨床の立場から以下に述べるような必要条件が挙げられる。1)骨への親和性、2)機械強度、3)材料の靱性、4)手術時の操作性、などである。そしてその生体材料の使用目的によって、例えば生体内への埋入期間によって材料に要請される条件が大きく影響される。

特に金属材料においては、骨の剛性と金属のそれとの関連が深く関与する。骨は加わる負荷によって、ピエゾ電流が発生し、これによって骨形成、骨吸収が大きく影響されている⁽⁶⁾ことから剛性の高い金属によって長期間、骨が固定されると骨は萎縮をきたすことは良く知られている。

恒久的に生体内に埋入する骨欠損に対する補填材料、人工関節、一時的に用いる骨折固定器などその条件が異なることを十分認識する必要がある。用いる目的、部位によって機械

的な骨との固着性(介在性、接触性、結合性骨形成)、生物学的には骨誘導性、骨伝導性、骨への置換性、また材料の吸収性、非吸収性、腐食、劣化など多くの因子が関わってくる。

恒久的に生体内に埋入するものとしての代表的な人工関節は、単独素材では総ての条件が満たされないもので、その材料の特性を生かした複合製品である。また脊椎間固定に対してはその解剖学的特徴から、圧縮強度、ねじれ強度、さらに脊椎体との固着性を必要とするため、特殊な製品が用いられる。

短期間埋入するものとして代表的な骨折に対する固定器としては単独に金属材料が用いられている。骨欠損に対する補填については骨親和性、骨誘導性、骨伝導性のある素材が望まれる。

硬組織(骨)の生体材料として、セラミックス材料、高分子材料、金属材料、およびこれらの複合材料があげられる。これらの生体材料は移植後の骨形成の様式から分類されている⁽⁷⁾(表1)。また骨組織の主な機械強度は表に示すごとくである⁽⁸⁾(表2)。

表1 骨組織との適合性による生体材料の分類。

材 料	Biotolerant materials	Bioinert materials	Bioactive materials	Bioabsorbable materials
骨形成の様式	介在性骨形成	接触性骨形成	結合性骨形成	種々
臨床応用材料	ステンレス鋼 ヴァイタリウム HDP PMMA シリコンゴム テフロン ポリエステル	チタン合金 アルミナ ジルコニア カーボン	バイオガラス 合成水酸アパタイト A-W ガラス セラミック polyactive	ポリ乳酸 ポリグリコール酸 TCP フィブリン バアイオアクティブ ペースト

表2 ヒト骨破壊強度。

(a) ヒト長管骨の曲げ破壊強度[N]					
大腿骨	脛 骨	腓 骨	上腕骨	橈 骨	尺 骨
2700	2900	440	1480	590	700
(b) ヒト長管骨のねじり破壊強度[MPa]					
大腿骨	脛 骨	腓 骨	上腕骨	橈 骨	尺 骨
137	98	11	60	20	18
(c) ヒト長管骨の最大たわみ[mm]					
大腿骨	脛 骨	腓 骨	上腕骨	橈骨	尺 骨
12.3	10.0	16.2	10.0	10.4	11.1
(d) ヒト椎骨の圧縮破壊強度[N]					
頸 椎	上部胸椎	中部胸椎	下部胸椎	腰 椎	
3100	3000	3400	4500	4900	
(e) ヒト椎間板の圧縮破壊強度(上下の椎体をつけたまま)[N]					
頸 椎	上部胸椎	下部胸椎	腰 椎		
3100	4400	11300	14700

図2 皮質骨の仕組。

骨への栄養はハーバース氏管とフォルクマン氏管により行われる。骨細胞は骨小腔内にあり無数の骨細管と連絡している。リモデリングは骨単位で起こる。

以下現在用いられている人工骨材料(セラミックス, 高分子, 金属, 各種複合材)についてその概要をのべる。

(1) アルミナ, ジルコニア, カーボン

セラミックス材料の bioinert な素材としてアルミナ, ジルコニア, カーボンなどいずれも骨組織親和性が良く優れた物理学的特性を生かして, アルミナ, ジルコニアはその表面粗さ, 微小な (0.1 μm) 鏡面研磨が可能で 1000 MPa 以上の曲げ強度があり, 優れた摩擦・摩耗特性, 潤滑特性を示すことで人工関節, 大腿骨々頭として金属骨頭に代わって広く用いられている⁽⁹⁾。また, この特性を生かしてアルミナ対アルミナ, ジルコニア対ジルコニアの組み合わせによる人工関節が開発されつつある⁽¹⁰⁾。またアルミナについては骨欠損に対するスぺーサーとしても広く用いられている。

(2) カーボン

カーボン繊維については, bioinert な材料で抗血栓性に優れていることは, Gott ら (1961) によって明らかにされ, その後低温熱分解炭素 (LTIC: low temperature isotropic carbon) による人工心臓弁として用いられている。しかしながら, その機械強度, 生体親和性に優れているが骨, 関節においては材料表面から炭素粒子が逸脱し, 周囲組織に取り込まれることや, リンパ節に移動集積するなどの問題点があるとされておりこれらを防ぐ方法が研究されつつある⁽¹¹⁾。

(3) ガラスセラミックス

セラミックス材料の bioactive な素材として第一に bioglass があげられる。1971 年は米国の Hench は合成した無機材料が生体の骨組織と化学的に結合する素材 (SiO_2 - Na_2O - CaO - P_2O_5 系ガラス) を発見し, Bioglass と命名している⁽¹²⁾。この発見によって骨に対する生体材料の研究が加速される。Hench のこの新しい画期的な発見以後 bioactive ガラスが各国で開発され報告されている。

わが国では生体荷重下において骨置換材として使用出来るガラスセラミックスを 1982 年小久保らによって SiO_2 - CaO - P_2O_5 - MgO - CaF_2 系のガラス粉末から焼結と結晶化を行い, アルカリ金属を含まず, アパタイトとウオラストナイトの結晶を含んだガラスセラミック (A-W ガラスセラミック) が開発された⁽¹³⁾。この材料は曲げ強度は 178 MPa, 靱性 117 GPa と高い値を示し, また接着強度も 7.12 kg とアパタイトの約 2 倍の値を持っていることから, 山室らは A-W glass ceramic による腸骨スぺーサーを作り腸骨稜の大きな欠損の補填を, また A-W glass ceramic 製人工椎体による椎体置換を行い長期の追跡調査で良好な成績を収めている⁽¹⁴⁾ (表 3)。

(4) ハイドロキシアパタイト (HA)

骨の無機質の主成分であるリン酸カルシウム製材であ HA は, 1970 年代はじめに米国 Michel. Jarcho, 青木らによって, その合成が可能となり⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾, この合成 HA が骨と良い親和性をもち, 骨と直接結合することが明らかとなり, 骨欠

損の補填材, スぺーサー, 人工歯根, 人工関節の coating 素材 Drug Delivery System の担体など広く臨床に应用されている。

HA はこの 30 年間, わが国においても数多くの研究と HA 製材が開発され広く臨床研究に用いられてきている。HA の合成には一般には湿式合成によって製作されているが, その条件 (焼成温度) により, 機械的強度, 生物活性 (骨形成能力) が異なり, それぞれその目的に応じて用いられている。すなわち, 1250°C の焼成温度により HA 結晶は完全となるが, その硬度は高く, また生物活性は低いので, 緻密体としてスぺーサー, 人工歯根などに用いられている⁽¹⁸⁾。一方, 骨形成を期待して骨欠損補填のための製剤としては, 焼成温度 800~1000°C 前後で多孔体, および顆粒体が用いられている⁽¹⁹⁾。また HA は機械強度が低いため, より高い強度を得, また加工性を期待した HA と β -Tricalcium phosphate (β -TCP) の複合剤も開発され広く用いられている⁽²⁰⁾。HA の骨内での吸収置換については HA が開発された初期においては期待されたが, 広く臨床に用いられるに従って吸収は遅く, とくに高結晶性の HA は bioinert に近く骨内では安定していると考えられている。しかしながら, 低結晶性 HA は徐々に吸収置換が行われており, 特に若年者に用いた場合その傾向が明らかである⁽²¹⁾ (表 4)。

(5) β -Tricalcium phosphate (β -TCP)

β -TCP は HA が開発された時期ににおいて, 骨内で溶解, 吸収され, 骨形成も見られることから期待されたが, 吸収された β -TCP が総て骨に置換しうるかの疑問もあり, HA に比して安定性がないこと, また抗原性があるなど一時期その研究が少なかった⁽²⁴⁾。近年新しい素材としての β -TCP (メカノケミカル法にて作成された $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: CaCO_3 , $\text{Ca/P} = 1.5$, 焼成温度: 1050°C, pore size: 200,

表 3 アルミナ, ジルコニア, カーボンの機械的性質。

	アルミナ	ジルコニア	カーボン (LIT)	皮質骨
曲げ強度 (MPa)	510	1300	350~500	160~180
圧縮強度 (MPa)	980	—	—	89~164
弾性率 (GPa)	392	140~200	36	15.8

表 4 Hydroxyapatite (緻密体), A-W GC の機械的性質。

	HA (1100°C)	HA (1250°C)	A-W GC	HA- β -TCP
曲げ強度 (MPa)	196	115	213	170
圧縮強度 (MPa)	917	800	—	—
弾性率 (GPa)	104	—	124	—
骨結合強度 (kg)	6.20	—	7.43	—

porosity: 75%)が報告され、骨腫瘍による骨欠損に対して、素材の良好な吸収と、経時的に自家骨に置換されることが示されている⁽²⁵⁾。現時点で臨床的な成績は明らかである。そのメカニズムは基礎的、生物学的な研究によって明確になると考えられる。

(6) バイオアクティブ骨ペースト (bioactive bone paste: BABP)

合成 HA は生体親和性に優れ、生体活性で骨伝導能を持つことから、これまで骨欠損補填材料としてブロック状、顆粒状として用いられてきている。しかしながらこれらの製材は、骨欠損に対する補填材としての効果は十分期待しうるものであったが、その殆どは 1000℃ 以上に焼成された高結晶性 HA であるため、骨内での吸収、骨置換が起きないものであり、手術時の操作性が必ずしも外科医の満足いくものでなかった。これらの欠点を補うための合成リン酸カルシウム製剤をペースト状から硬化する製剤への改良について、LeGeros らは 1982 年に始めて報告している⁽²⁶⁾。1987 年 Brown らによって現在のような自己硬化型のセメントが開発されているが⁽²⁷⁾わが国においては門間らの研究がみられる⁽²⁸⁾。以後多くの研究者によって各種の BABP が開発されている。この製剤の特徴は常温での反応であり、その結晶性が低く、吸収性と骨置換が期待される。しかしながら、その硬化時間と機械強度については尚十分でなく、各研究者は新しい素材の開発に凌ぎをけずっている⁽²⁹⁾⁻⁽³¹⁾(表 5)。

(7) 吸収性ポリマー (bioresorbable polymer)

生体内分解吸収材料は、吸収性の縫合糸、骨接合材としてのスクリューとし 1970～1980 年代にかけて開発されてきたがその多くは α -ヒドロキシ酸誘導体に属する脂肪酸ポリエステルある。これの高分子材料は、生体内で加水分解され TCA-cycle に入り水と炭酸ガスとなるとされている。その代表的なものは polyglycolic acid (PGA) および polylactic acid (PLA) である。この素材の開発の目的は、材料を使用した初期において、軟部組織の癒着、骨組織の結合を、癒合後は完全にその材料が吸収されることを期待するものである。

表 5 製品化されているバイオアクティブペースト。

セメント名	会 社	団体成分	最終製品
χ -BSM	ETEX	ACP, DCPD	HAp
Biobone	Merck GmgH		
Embarc	Lorenz surgical		
Norian SRS	Norian	α -TCP, CaCO ₃ , MCPM	CHA
Norian CRS	(Synthes)		
Fracture grout		TTCP, CaCO ₃ , H ₃ PO ₄	HAp
Bonesource	Leibinger, orthofix	TTCP, DCPA	HAp
Cementek	Teknimed	α -TCP, TTCP, MCPM	HAp
Biocement D	Merck GmbH	α -TCP, DCPA, CaCO ₃ , HAp	CHA
Biopex	Mitsubishi materials	α -TCP, DCPA, CaCO ₃ , HAp	CHA

この素材の特徴、問題点として、吸収のスピードと機械強度の関連である。吸収性が早いものは、目的とする癒合までの固定強度維持を得ることが出来ない。また、吸収性の遅い場合は、生体内残留が長くなることである。これらの問題点を解決した製品として Tolmälä が開発した PGA による self-reinforced PGA rod で、PGA の matrix を PGA fiber にて自己強化したもので欧州で 1980 年代から用いられている⁽³²⁾。わが国では筏らにより開発された PLLA rod が広く用いられている。本製品は機械強度 (200～240 MPa の曲げ強度) を持ち 8 週まで骨皮質強度を維持するものである。しかしながら、完全吸収には 2～3 年以上を要するとされている⁽³³⁾。また、Tolmälä らは、PLLA についても self-reinforced PLLA を開発し強い初期強度を示している⁽³⁴⁾。これら吸収性ポリマーの欠点は、大きな材料を用いた時、分解が或時期に短時間に起こるため、時に無菌性の反応、瘻孔を形成することが報告されている。更なる改良が期待される。

(8) 吸収性ポリマー複合材

また、上記のポリマーは、骨との結合性がないため、bio-active セラミックスとポリマーとの組み合わせによる複合材が開発されている。多くの研究がなされている HA/PLLA は、優れた骨伝導能と骨皮質に類似した機械強度をも骨癒合の過程で、徐々に固定強度が低下するため、金属固定材料を用いる時に見られるストレスシールドイングが少ないとされている⁽³⁵⁾。

(9) 金属材料

骨組織に対する金属材料は、長期間体内に埋植されるため腐食が最も問題となる。これに耐え得るものとして、20 世紀に入り機械強度に優れ、良い耐食性を持つ材料として、316L ステンレス鋼が開発され、さらに機械強度に優れたクロームコバルトモリブデン合金が人工関節の素材として開発され現在広く用いられている。しかしながら、この金属は加工が困難で鋳造によっている。1960 年以降、軽量で強度も高く、耐食性も良く、低剛性である純チタン、チタン合金 ($\alpha+\beta$ 型) が 316L ステンレス鋼代わって、広く用いられて来ている⁽³⁶⁾⁻⁽³⁸⁾。またチタン合金は従来の金属に較べて細菌感染に対して抵抗性もあることが AO グループの研究によっても明らかになっている⁽³⁹⁾。

過去の多くの臨床経験から、骨組織を支えるために用いられた金属材料は、屢、疲労骨折を来すことが知られている。骨組織は負荷が加わることにより、絶えずリモデリングが起こっているため、骨内にある金属は弾力性と耐疲労性が必要である。すなわち、固定のために用いられる金属は生物学的な機能を持つことが要請される。S. Nade は、骨固定のための金属材料の条件を以下のようにのべている⁽⁴⁰⁾。

- # 周囲組織に対する非毒性、非破壊性
- # 耐腐食性
- # 張力の維持
- # 良好な電気化学的性質
- # 機械強度 (易変形性と硬度) の望ましい組み合わせ

図3 純金属および代表的なインプラント材料の生体適合性と分極抵抗(耐食性)との関係: Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (Ti-Ta-Zr) 合金は組織親和性も良く、また耐食性に優れていることを示している⁽⁴¹⁾。

図4 金属材料の弾性(剛性)率: β -型 Ti-Ta-Zr 合金は SUS-316L および Ti-6Al-4V ($\alpha + \beta$ 型) に較べて低い値を示す⁽⁴²⁾。

一方、金属の組成において、コバルトクロム合金に含まれる Co や Cr, Ti-6Al-4V 合金に含まれる V や Al は単体では生体に対して有毒であるとする報告もあり、より生体に対して為害性のない金属による合金が望まれる(図3)。現在低い剛性率を持つチタン系合金、Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb および Ti-5Al-2.5Fe 合金などは $\alpha + \beta$ 型チタン合金であり、それらの剛性率は皮質骨のそれと比較するとかなり大きい(図4)。近年これらの欠点を補う β 型チタン合金の開発が米国を中心に進められている。わが国においては、新家らによって生体皮質骨の剛性率になるべく近い β 型チタン合金が開発されつつある⁽⁴¹⁾。この合金は森永らによる d 電子合金設計理論により、また細胞毒性のない Nb, Ta, Zr を組み合わせた Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金である。その剛性率は SUS-316L: 161, Ti-6Al-4V: 108, に比較して Ti-29Nb-13Ta-4.5Zr: 58 と低く、皮質骨: 10~20 GPa, また疲労強度も 700 MPa と優れている。

宮本は、家兔脛骨の骨折モデルを用いて吸収性ポリマー (self-reinforced PLLA) rod と stainless 鋼 rod の骨髓内固定における骨形成の比較実験において、stainless 鋼 rod 側の脛骨に骨萎縮を認めており⁽³¹⁾、金属の剛性が骨のリモデリングに大きく影響することを指摘している(図5)。また、服部らの Ti-29Nb-13Ta-4.5Zr rod の家兔脛骨の骨折モデルによる24週における骨の組織所見は低剛性の良さを示している⁽⁴²⁾(図6)。

3. 今後期待される金属人工骨材料

骨、関節の損傷の修復に対して、最近20年間、アルミナ、ハイドロキシアパタイトなどセラミックス材料が中心に開発され、新しい素材、さらにその物性が極めて優れたもの

図5 Self-reinforced PLLA rod と stainless 鋼 rod による家兔脛骨々髓内固定10週後の X-P 所見(右)および contact microradiograph (左): stainless 鋼 rod による固定家兔脛骨に強い骨萎縮像がみられる⁽³¹⁾。

図6 家兎径骨近位部の横断面骨皮質(術後24週): X線像では TiTaZr 合金は骨切り後, 完全な骨癒合を示すが, SUS316L では骨萎縮と仮骨過剰形成を示し, 組織学的には TiTaZr 合金は正常なリモデリング像を示すが, SUS316L では萎縮像を示す⁽⁴²⁾.

が, 臨床に広く用いられてきている. 世界の国の中でわが国が最も広く用いられており, その殆どがわが国で開発されたものであり, 年間数十億円を超えるところまで来ている.

しかしながら, セラミックスのみで人工骨用材料がカバー出来ない, 特に骨に加わる強い負荷に耐える素材としては金属が最も一般的である. しかしながら, 現在用いられている金属は, 強度, 剛性, 骨親和性, 耐食性, 易加工性, 廉価などすべてを満たす素材が臨床の現場にないのが現状である. β -型チタン合金は, 強度, 剛性, 骨新和性の点で優れた素材であるが, さらに優れたものを期待される.

人工骨材料は, その素材が用いられる場所(海面骨, 皮質骨, 関節), 目的(骨折の固定, 骨欠損部の補填など)によって, それぞれ全く異なった機械的性質が要請され, また自家骨, 同種骨のように, 吸収され, 母床骨に置換されるもの, 骨皮質に対しては強度, 剛性に適合する素材, 形状について生物学的性質が要請される. このように考えると, 各種素材の特性を生かした複合材がその条件を満足し得ると考える.

現在骨欠損補填材としての人工骨用材料で, 臨床の場で最も要請の高いものは, 同種骨海绵骨に代表される. すなわち埋植された素材が宿主骨に置換されるまである程度の強度を持ちやがては自家骨となり, 種々な機能的要請に反応するようになる. 現時点では $\alpha+\beta$ チタン合金メッシュがあるが, 尚強度, 剛性, 骨形成性は十分でない. また, 同種骨は感染の危険性を持つことから, これに変わる新しい複合材, すなわち強度, 低剛性, 骨伝導性を持ち, さらに手術時に han-

dling の良好なものが期待される.

小久保らの研究によるチタン合金の表面をアルカリ処理することにより, 表面に骨類似のハイドロオキシapatite層を作り得る⁽⁴³⁾ことは, 例えば生体親和性のよい金属によるマイクロファイバーによるメッシュによる材料の開発によって, 強度を持ち, 低剛性な人工海绵骨, また骨が人工用材料に侵入するためには少なくとも200ミクロンの孔径が連通する必要があるが, これらを満たす金属素材などの開発が望まれる.

4. ま と め

骨, 関節などの硬組織に対する生体材料として, 強い疲労強度を持つ金属にその期待が持たれ20世紀前半まで進んできたが, 先端技術の進歩により, より純度の高い, 結晶性の優れた素材が開発され, 特に無機材質であるバイオガラスの生体骨への結合, そして骨の主成分であるリン酸カルシウムであるハイドロオキシapatiteの合成の成功などによってこれまでの無機材質に対する考え方が大きく変わってきている. 無機材質が単なる骨補填材から骨との結合, さらに無機材質に機能を持たせるための研究へと進みつつある. また, これが大量に製品化されることが可能になったことは, 臨床の場に広く用いることが可能となり, 長期間の生体内埋入によりその素材の優劣も明確になり, この臨床成績が研究の場へのフィードバックされている. 金属材料, セラミックス,

高分子材料，生物学，生化学などの研究が従来の壁を超えて行われつつあることは，臨床家にとって大変嬉しく，また将来に素晴らしい素材が生まれてくることを期待している．

文 献

- (1) C. Singer and E. A. Underwood: *A Short History of Medicine*, Clarendon Press, Oxford, (1962), 352.
 - (2) J. Charnley: *Low Friction Arthroplasty of the Hip. Theory & Practice*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1979).
 - (3) 須田立雄, 小沢英浩, 高橋栄明: 骨の科学骨移植の病態生理, 医歯薬出版, (1985), 224-225.
 - (4) 「整形外科移植に関するガイドライン」および「冷凍ボンバンクマニュアル」の改訂, 日整会誌, **73**(1999), 113-137.
 - (5) 米田俊之: 骨のバイオサイエンス, 羊土社, (2002), 107-109.
 - (6) I. Yasuda: *Piezoelectricity of Bone and Electrical Callus. Experimental and Clinical Studies*, Fuji Printing Co. LTD. Sapporo, (1984).
 - (7) 山室隆夫: 生体材料と骨との界面にみられる現象. 整形外科医用材料マニュアル, 編集: 山室隆夫, 大西啓靖: 金原出版, (1992), 81-88.
 - (8) 山田 博: 人体の強度と老化, 生物強弱学による測定結果, 日本放送出版協会, (1979).
 - (9) 藤沢 章: アルミナ・バイオセラミックスの開発と現状, 編集: 青木秀希, 丹羽滋郎, クインテッセンス出版, (1987), 49-52.
 - (10) 上野 勝, 興末英明, 網野博一, 大西啓靖: セラミック同士を組み合わせた人工股関節の Hip Sumilator を用いた摩耗特性評価, Orthopedic ceramic implant **16**(1996), 103-105.
 - (11) 青木秀希, 伊藤淳夫: カーボン(炭素材料)バイオセラミックスの開発と現状, 編集: 青木秀希, 丹羽滋郎, クインテッセンス出版, (1987), 99-103.
 - (12) L. L. Hench, R. J. Splinter and W. C. Allenan, *et al.*: Bonding mechanisms at the inter face of ceramic prosthetic materials, J. Biomed Mater. Res. Symp. No. 2, (1971), 117-141.
 - (13) T. Kokubo, M. Shigemitsu and Y. Nagashima: Bull. Ist. Chem. Res. Kyoto Univ., **60**(1982), 260-268.
 - (14) 山室隆夫: 硬組織補填材料, 整形外科用材料マニュアル, 編集: 山室隆夫, 大西啓靖. 金原出版, (1992), 113-118.
 - (15) 青木秀希, 請川 洋: セラミックス系材料, 整形外科医用材料マニュアル(編集: 山室隆夫, 大西啓靖), 1992.
 - (16) M. Jarcho, C. H. Bolen and M. B. Thomas, *et al.*: Hydroxyapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form, J. Mater. Sci. **11**(1976), 2027-2035.
 - (17) 青木秀希, 加藤一男: 生体材料としてのアパタイト, セラミックス, **10**(1975), 469-478.
 - (18) 鎌田修博: 後方侵入腰椎椎体間固定術における HA スペースの臨床的検討—X 線所見からみた有用性および問題点, 整形外科, **47**(1996), 1153-1156.
 - (19) 高橋 忍, 丹羽滋郎他: 人工移植材としての合成水酸アパタイト, 医学のあゆみ, **116**(1981), 156-157.
 - (20) 新城 清, 牧山友三郎, 杉浦 勲: 基礎と臨床, **22**(1998), 325-337.
 - (21) 吉田行雄, 松井宣夫, 大塚隆信: 骨腫瘍および腫瘍類似疾患に対する合成水酸化アパタイトの長期成績, 関節外科, **14**(1995), 1379-1385.
 - (22) 青木秀希: アパタイト, バイオセラミックスの開発と現状, 編集: 青木秀希, 丹羽滋郎, クインテッセンス出版, (1987), 53-64.
 - (23) 渋谷武宏: A-W 結晶化ガラス, バイオセラミックスの開発と現状, 編集: 青木秀希, 丹羽滋郎, クインテッセンス出版, (1987), 71-81.
 - (24) 青木秀希, 印南義之, 伊藤淳夫: TCP バイオセラミックスの開発と現状, 編集: 青木秀希, 丹羽滋郎, クインテッセンス出版, (1987), 86-90.
 - (25) H. Monnma and T. Kanzawa: The hydration of α -tricalcium phosphate, 窯業協会誌, **84**(1976), 209-213.
 - (26) B. R. Constan, *et al.*: Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone, Science, **267**(1995), 1796-1799.
 - (27) S. Niwa and R. Z. LeGeros: *Injectable calcium phosphate cements for repair of bone defects*, Tissue engineering and biodegradable Equivalents ed. B. Lewandrowski, KU *et al.*, (2002) 385-400.
 - (28) 星川淳人, 織田弘美, 中村耕三, 澤村武憲, 服部昌晃: 新しい TeCP 系リン酸カルシウムセメントの開発と臨床応用, 関節外科, **21**(2002), 83-91.
 - (29) P. Tolmälä, J. Vainionapaa, P. Rokkanen, *et al.*: The effects of fibre reinforcement and goldplating on the flexural and tensile strength of PGA/PLA copolymer materials *in vitro*. Biomaterials, **8**(1987), 42-45.
 - (30) 浅 義人: 生体分解性高分子—とくにポリラクテッドを中心に—, 高分子加工, **30**(1981), 208-219.
 - (31) 宮本浩秀: 生体内分解性吸収性材料の臨床応用のための基礎的研究, 愛知医大誌, **24**(1996), 563-571.
 - (32) 松末吉隆, 新林弘至, 青木弥寿弘, 池田 登, 古川泰三, 敷波保夫, 村孝志: 生体吸収性高強度 HA/PLLA 複合体による骨接合術, 整形外科, **50**(1999), 1405-1411.
 - (33) 澤井一彦: 骨接合材料, 整形外科用材料マニュアル, 編集: 山室隆夫, 大西啓靖, 金原出版, (1992), 151-162.
 - (34) 北川謙一, 武政龍一, 山本博司: Titanium Fiber Mesh Block を用いた腰椎固定術, 骨・関節・靱帯, **16**(2003), 261-267.
 - (35) 赤丸智之, 川原範夫, 村上英樹他: 自家骨を充填した Harn Titanium Mesh cage を用いた脊椎全摘術後再建の術式と成績, 骨・関節・靱帯, **16**(2003), 269-274.
 - (36) G. A. Melcher, C. Hauke, A. Metzendorf, *et al.*: Infection after intramedullary nailing; An experimental investigation on rabbits, AO-ASIF Scientific Supplement of Injury **27**(3) SC23, (1996).
 - (37) S. Nade: *The replacement of broken missing, and diseased bone, Bone in clinical orthopedics*, ed. by Geoff Summer-Smith, Thieme, (2002), 378-410.
 - (38) M. Niinomi, D. Kuroda, M. Morinaga *et al.*: *New type titanium alloys with high biocompatibility, NoneAero space Application of titanium*, ed. by Foes FH, Allen PG and M. Niinomi, (1998), 217-223.
 - (39) 服部友一, 小田芳仁, 森川圭造他: 低剛性チタン合金の硬組織代替材料としての可能性, 第28回日本骨折治療学会, (2002), 7.
 - (40) 金 鉉 敏, 宮路史明, 小久保 正: 人工骨創製の新手法: バイオミメティクス法, 人工臓器, **26**(1997), 934-942.

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

丹羽滋郎

1958年 名古屋市立大学医学部卒業。医学博士。

1969年 名古屋市立大学医学部講師。

1975年 愛知医科大学教授。

1987年 愛知医科大学運動療育センター長(兼務)。

1997年 愛知医科大学退職、名誉教授。あいひ健康
の森、健康科学総合センター健康開発館長。

2000年 愛知医科大学運動療育センター参与。

専門分野：関節外科，生体工学，生体材料学，健康増進医学。

資格：整形外科専門医，リウマチ指導医。

1978年三菱鉱業セメント㈱とともにハイドロキシアパタイトの骨への臨床応用，1989年からハイドロキシアパタイトペーストの研究に従事。1980年代から人工関節開発および置換術に従事。

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★