心臓代用弁材料の表面処理

勇 田 敏 夫*, 菊 田 幸 明*

Surface Finishing and Modification for Material of Cardiac Valve Prosthesis

Toshio YUHTA* and Yukiaki KIKUTA*

Key Words : Cardiac Valve Prosthesis, Pyrolytic Carbon, Biocompatibility, Biocompatible Material

現在まで臨床応用された人工弁の分類とその種類について解説し、機械弁を構成する材料と表面処理、筆者が開発中の機械弁材料とその表面改質について述べる。

1. はじめに

1960年, Harkensら^{1), 2)}により本格的にボール弁が臨床使用されて以来, 数多くの心臓代用弁 (以下人工弁) が開発され, 人工弁置換手術は外科手術手段の長足な進歩により, 心臓弁膜症患者に対する最終的治療法として確立された。現在, 人工弁置換手術は世界でおよそ 40 万例が記録され, 我国でも年間約 4,000 例の手術例が報告されており, 手術前に重態であった患者の 90% 以上が軽快している³⁾。特に我国では食生活の欧米化とともに, 心臓病による死亡者が急増しており, 今後ますます人工弁置換手術例も増加の一途を辿るものと推定される。

現在臨床で使われている人工弁は, いずれも優れたものであるが, いまだにヒトの自然弁に匹敵する特性を有する人工弁が開発されていない。しかしながら各種人工弁の十数年にわたる長期遠隔成績が多くの施設から報告されており, また永年蓄積された臨床データなども参考にして, 各方面の技術進歩と相まって人工弁の弁機能向上に関する開発研究がなされていることはいうまでもない。人工弁開発の主要な設計上の要点は, ① 弁の水力学的機能向上, ② 耐久性の向上, ③ 抗血栓性の向上, の 3 項目にまとめられる。人工弁の破壊, 破損は患者を急死に到らしめる, 急性弁機能不全をまねくことから⁴⁾, 人工弁の耐久性の向上は第一要因に挙げられるべきであり, また抗血栓性の向上に関しては, 機械弁置換手術後の患者は抗凝血薬療法⁵⁾のもとで日常生活を強いられている現状からも, 早急に解決されねばならない問題である。人工弁の耐久性と抗血栓性に関する要因は, 人工弁を構成する材料の物性に関係があり, またその表面性状

にも密接な関係があると考えられる。

したがって本稿では, 人工弁の分類と種類, 機械弁を構成する材料と表面処理について述べ, さらに筆者らが開発中の機械弁の材料とその表面改質について紹介する。

2. 人工弁の分類と種類

2. 1 人工弁の分類

図 1⁶⁾は約30年の間に淘汰されてきた人工弁を分類した概略図である。人工弁を構成する材料に関して分類する材料学的分類では, 金属・セラミックスなどの材料で構成される機械弁と, 生体由来の材料で作られる生体弁に分類される (図 1 ①, ②)。また血流の流れで分類する流体力学的分類では, 血管の中心軸に対して偏った流れをする偏心流型と, 自然弁と同じ流れをする中心流型とに分けられ (図 1 ③, ④), 生体弁は中心流型に入る。

2. 2 人工弁の種類

人工弁の種類が多いため, 主な人工弁について開発順に簡潔に説明することとする。

(1) 機械弁

人工弁の完全置換術の先駆的役割を果たしたボール弁 (図 1 (A), 図 2 ①) は, Starr-Edwards 弁と呼ばれ, シリコンボールにステライト合金型ケージが使用されたが, ボールによる中心流障害, 心腔内の占有容積が大きことや血栓塞栓症発生率が高いなどの欠点が明らかになるにつれて, ディスク弁 (図 1 (B)) などが登場し, 当初上下運動を行うものが開発されたが期待された成果が得られず, 次世代の傾斜型ディスク弁 (図 1 (C), 図 2 ④⑤⑥) へと移行していった。以下現在でも臨床で多く使用されている機械弁の開発について述べる。傾斜型ディスク弁は, 1966年に和田ら⁷⁾によって開発された Wada-Cutter 弁が最初で, これ以降多くの傾斜型ディスク弁の開発が進められた。中でも Wada-Cutter 弁に刺激された Björk⁸⁾は, 1969年にアセタル樹脂 (デルリン) 製のディスクを有する Björk-Shiley 弁 (BS 弁) を発表した。この機械弁の登場によって, 血液に対する

* 北海道大学工学部 (〒060 北海道札幌市北区北13条西8丁目)
Fac. of Eng., Hokkaido Univ. (W-8, N-13, Kita-ku,
Sapporo-shi, Hokkaido 060)

図1 これまで開発された心臓代用弁の分類 (文献6より引用)

図2 臨床応用されている主な機械弁

図3 St. Jude Medical 弁

損傷および心収縮期の雑音がボール弁と比較して小さくなり、機械弁の大幅な弁機能改善がなされた。その後もディスクの形状および材質に改質が加えられ^{9)~11)}、今なおBS弁については精力的な改良が進められている^{12)~14)}。傾斜型ディスク弁の開発後、抗血栓性に優れ、耐久性のあるパイロライトカーボンの普及によって機械弁の弁機構に対する考え方が見直された。すなわち、これまで禁忌されていたヒンジ機構が弁設計に積極的に取り入れられるようになり、二葉弁などの機械弁が登場するに至ったのである。なかでも1977年にEmery¹⁵⁾らによって発表されたSt. Jude Medical 弁(SJM弁)(図2③、図3)は機械弁として優れた特性を有しており、現在臨床で非常に多く使用されている。SJM弁は、弁葉、弁座とも切削加工したグラファイトにパイロライトカーボンをコーティングした2枚の半円状弁葉を有した機械弁で、SJM弁の設計にはヒトの自然弁をモデルとして中心流が得られるような工夫がなされている。機構的には、厚さ約1mmの薄い弁葉が弁座側から開閉し、全開時には図で示すように(図は弁流出側からみたもの)、弁座と弁葉で囲まれた2つのメジャーオリフィスと弁中央のマイナーオリフィスを有しており、弁中央を開くことでヒト自然弁に類似した中心流の確保を図っている。また、弁開放角度は85度で、弁閉鎖時は50度傾いた状態で閉まることによって、弁開閉応答の向上を図っている。その他、BS弁やSJM弁以外にもReif^{16)~18)}らによって翼理論を用いた弁葉設計がなされたOmniscience 弁(OS弁:傾斜型ディスク弁の一種)やMedtronic-Hall 弁(MH弁:傾斜型ディスク弁の一種)など、様々な機械弁の提案がなされている。

(2) 生体弁

生体弁には、同種弁、異種弁、異種組織弁の3種類がある。

① 同種弁は、死体弁で主にヒト大動脈弁を用いてい

るが、採取上限界があり、ほとんど用いられていない。

② 異種弁は、ブタ、仔ウシなどの生体弁が用いられるが、弁置換後の弁組織の変化を少なくするため、4℃のグルタルアルデヒド液中に保存し使用されている。主にブタ大動脈弁が使われている。

③ 異種組織弁は、心膜、脳硬膜、広筋膜などから作成された人工弁で、処理法としてグルタルアルデヒドの他に、グリセリンによる方法も用いられている。主として牛心膜弁が多く用いられている。

このように人工弁は機械弁と生体弁に分けられ、機械弁は耐久性に優れているが、弁置換後の抗凝固療法は不可欠なものとされ、一方生体弁は抗血栓性に優れているが、弁葉の石灰化による破壊などで耐久性の問題が指摘されている。両方の人工弁について言及致したいが、紙面の都合上機械弁についてのみ論ずることにする。

3. 機械弁を構成する材料とその表面処理

機械弁用の金属材料^{19), 20)}として、従来からステンレス、ステライト21、ニッケル-コバルト合金、チタンおよびチタン合金などが用いられてきた。ステンレスは当初、ボール弁の弁座、ケージなどに使用されたが、塩素イオンによって腐食が生じやすく、ステライト21に変えられた。ステライト21(コバルト-クロム合金あるいはコバルト-クロム-モリブデン合金)は、ステンレスよりも耐食性、機械的特性および生体適合性に優れ、いまでは優れた生体用金属材料のひとつとされている。ニッケル-コバルト合金は、鋳造しやすく鋳造材でも延性があり、生体適合性および機械的特性はコバルト-クロム合金と同等とされ、耐食性はステンレスよりも優れている。

チタンおよびチタン合金は、1960年代後半になってから生体用材料として使用された。チタン表面には、ち密な酸化チタンの皮膜が形成されるため、生体内では極めて安定しており、優れた耐食性と生体適合性を有する。またチタンの引張強度は406~544MPa(チタン合金は930~1172MPa)でステンレスに匹敵し、比重は4.6の値でステンレスやコバルト-クロム合金の約1/2である。したがって軽くて丈夫な生体用材料として用途が広く、いまでも機械弁の弁座に使用されている。

これら機械弁用金属材料の表面処理は、一貫して所定の形状を得るために機械加工(旋削加工など)を行い、最終仕上げはラッピングやポリッシングで研磨仕上げをして、鏡面に仕上げられている。しかしながら表面は鏡面でも物性的な鏡面ではなく(研磨仕上げで機械的な処理をされているため加工変質層が生じ、内部素地と性状の異なる表面層が生じている)、のような表面状態が材料の生体適合性の低下をもたらすものと考えられる。一

表 1 主な機械弁のパイロライトカーボンの使用状態

	弁葉	弁座
SJM弁	グラファイト（タングステン混入） ＋パイロライトカーボン	グラファイト ＋パイロライトカーボン
CM弁	グラファイト（タングステン混入） ＋パイロライトカーボン	パイロライトカーボン
OC弁	グラファイト（タングステン混入） ＋パイロライトカーボン（Min200 μm）	グラファイト ＋パイロライトカーボン
BS弁	パイロライトカーボン	チタン

般にチタンの抗血栓性は、生体高分子材料よりも劣るとされているが、筆者らは生体高分子材料であるシリコンゴムとチタンのスパッタ蒸着面との抗血栓性テストを *in vivo* で行ったが、チタンがシリコンより抗血栓性に優れている結果が得られた²¹⁾。機械弁弁座のチタン表面は高度に加工されているので、XPS 分析によるとかなり乱れた酸化チタンなどの厚い層で覆われており²²⁾、この層が抗血栓性を低下させていると考えられる。そこで筆者らは耐久性、耐摩耗性を考慮に入れて、チタンと同程度の抗血栓性を有する窒化チタン^{21), 23)}を、弁座表面にスパッタ蒸着して *in vivo* で評価したところ、弁座には全く血栓が見られず、肺に梗塞像が見られず優れた抗血栓性を示した²⁴⁾。

一般にすべての工業製品は、設計された形状、寸法と表面を得るために何らかの加工が施されているので、表面はその物質本来の物性と異なった状態で存在していると考えられる。したがって物性的な鏡面（表面）を得るには、新生面に近い表面が生成される（空气中に露出すると、20～30 Å の酸化膜が生じるが²⁵⁾）スパッタ蒸着で表面処理を行えば最良と考えられる。

近年、金属材料の他に抗血栓性および高硬度を有する点から、セラミックス材料が機械弁として使用されている。なかでも 60 年代後半に熱分解性カーボン（パイロライトカーボン）の優れた抗血栓性が偶然発見されたことで、一躍カーボン材料²⁶⁾に機械弁材料としての大きな関心が寄せられるようになった。最初に機械弁材料として開発されたのは 1969 年で、材料は高密度等方性黒鉛の基材上に低温蒸着等方性熱分解カーボン（LTI Pyrolite Carbon）を約 0.4mm 蒸着させ、硬さと耐摩耗性を向上させるためにシリコンカーバイド（SiC）を分散させたものであった²⁷⁾。パイロライトカーボンの登場によって、これまで血栓ができやすく、またわずかな血栓でも弁機能を失っていたヒンジ構造を有する機械弁が見直され、血行力学的に優れた中心流を有する機械弁の実用化がなされた。そのため、現在では機械弁のおよそ 90% 以上がパイロライトカーボンを使用している²⁸⁾。表 1 は主な機械弁のパイロライトカーボンの使用状態を示す。これら機械弁の表面は鏡面で、つやのある美しい表面で

あるから、何らかの表面処理がなされていると考えられるが、確かな情報が入ってこないのである。ただ容易に考えられることは、グラファイトを芯にしてその周りをパイロライトカーボンが包んでいる構造の場合（LTI carbon-coated disk）、CVD 法でグラファイト表面に堅い緻密なパイロライトカーボン層を成長させるので、基板のグラファイト表面が鏡面であれば、パイロライトカーボン表面も鏡面になるようである。パイロライトカーボンの素材を使っている場合も上述のように基板表面が鏡面であれば、それに近い面が得られるが最終仕上げに研磨の工程が入るようである。なお LTI carbon-coated disk で LTI carbon 層の厚さは 250 μm と報告している文献もある²⁹⁾。

パイロライトカーボンの抗血栓性については、Bokros²⁹⁾らによってイヌを用いた vena cave ring 法による急性実験で血栓形成が少ないことが報告され、Haubold³⁰⁾によって抗血栓性の良さについての検討がなされた。それによると、パイロライトカーボンの表面状態（表面粗さ、表面の酸化など）および表面に吸着する血漿タンパク質（急速なアルブミン吸着）が、パイロライトカーボンの優れた抗血栓性に大きな影響を及ぼしていると報告している。一般に、材料が血液に接触すると血漿タンパク質の吸着が起こり、その後血小板、リンパ球、白血球、マクロファージなどの細胞レベルの吸着が起こることが知られており³¹⁾、生体の異物認識を解明する手がかりは、材料表面に吸着した血漿タンパク質の特性にあると考えられている。このように、機械弁材料の表面性状は血液との接触において、抗血栓性に対する重要な影響を及ぼすものと考えられる。

4. アルミニウム基金属（超々ジュラルミン）を用いた機械弁の開発

抗血栓性に優れた高硬度を有するセラミックス材料、熱分解性カーボン（パイロライトカーボン）の登場で、流体力学的な特性を含めて、機械弁の特性が飛躍的に向上した。しかしながら、心臓代用弁のように弁開閉によって衝撃的な荷重が繰り返し作用する人工臓器では、パイロライトカーボン製の機械弁を長期間使用することで、

セラミックス材料特有の脆性破壊による弁機能不全が懸念される³²⁾。臨床応用における弁葉の破壊については、Norenbergら³³⁾が Björk-Shiley 弁で弁葉が破壊し、患者が死亡した例を紹介しており、原因はパイロライトカーボン製の弁葉が真二つに割れた（脆性破壊）ことによる急性弁機能不全であった。このように繰り返し衝撃荷重の下で、高硬度の機械的性質を有する材料でも、脆性材料であれば脆性破壊を免れることができないのである。したがって筆者は、機械弁の構造用材料として延性材料である金属の中から、最も比重が小さく、比強度がチタン合金に近い値を有し、チタン合金に比べて加工性に優れた超々ジュラルミンを選んだ。つぎに材料の抗血栓性の問題であるが、これを材料と血液の界面現象としてとらえて、アルミニウム基金属（超々ジュラルミン）の表面改質により解決を図った。特に同じアルミニウム基を有する生体適合性に優れたアルミナセラミックスの応用を試み、基材表面をアルミニウムからアルミナへ連続的に変化させた傾斜機能型膜³⁴⁾の提案を行った。この傾斜機能型膜の生成には、反応性スパッタ蒸着により作製した。またこのアルミナ膜の血液適合性の評価は血小板反応と内因系凝固反応により求めたが、セグメント化ポリウレタンに匹敵する適合性を示した。中心開放型の機械弁を試作し、流体動態特性など既存弁より優れた特性が得られ、動物実験の段階に入っている。詳細は平成3年度科学研究費補助金（試験研究(B)(1)）研究成果報告書（研究課題番号01890001）を参考にして頂きたい。

5. あとがき

本稿は現在臨床応用されている人工弁を紹介し、機械弁材料の表面性状と血液適合性の関係、筆者が開発中の機械弁について詳述したかったが、紙面の都合上概念的紹介に終わってしまった。世紀の材料であるパイロライトカーボンの唯一の供給会社である Carbo-Medics, Inc. が機械弁材料市場の90%以上を牛耳っているため、他社では新しい材料を求めて競っているそうである。パイロライトカーボンより優れた材料の出現を祈って筆を置く。

(1992-6-17 受理)

文 献

- 1) Harken D. E, Soroff H S and Taylor W J, *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, **40**, 744 (1960)
- 2) Starr A and Edwards M L, *Ann Surg.*, **154**, 726 (1961)
- 3) 日本機械学会編, 機械工学便覧 C6 バイオテクノロジーメディカルエンジニアリング, p.212 (丸善, 1988)
- 4) D D Norenberg, R W. Evans, A E Gundersen, R. M Abellera, *J. Thor Cardiovasc Surgery*, **74**, (6), 925 (1977)
- 5) 藤田康男, 林 純一, 山崎芳彦, 江口昭治, 大谷信一, *人工臓器*, **17**, (3), 1133 (1988)
- 6) F J. Schoen, *J Biomedical Materials Research*, **21**, NaAl, 91 (1987)
- 7) L A. Brewer III Prosthetic heart valves (Charles C Thomas Ed.), p.304 (Springfield, 1969)
- 8) V O Björk, *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg*, **3**, 1 (1969)
- 9) V O Björk, *Scand J Thor Cardiovasc Surg*, **5**, 87 (1971)
- 10) V O Björk, *Scand. J Thor Cardiovasc Surg*, **6**, 109 (1972)
- 11) V. O Björk; *Scand J Thor. Cardiovasc. Surg*, **16**, 113 (1982)
- 12) V O Björk, J J Sternlieb, D B Kaminsky; *Scand J Thor Cardiovasc. Surg.*, **24**, 97 (1990)
- 12) V O Björk, J J Sternlieb, D B Kaminsky, *Scand J Thor Cardiovasc. Surg*, **24**, 104 (1990)
- 13) V O. Björk, J. J Sternlieb, D B Kaminsky, *Scand J Thor Cardiovasc Surg*, **24**, 104 (1990)
- 14) V. O Björk; *Ann Thorac. Surg.*, **50**, 151 (1990)
- 15) R W. Emery, W. E Palmquist, E Mettler, D M Nicoloff, *Trans Am Soc. Artif. Intern Organs*, **24**, 550 (1978)
- 16) T H Reif, M C. Huffstutler Jr, *Inter J. Artif Organs*, **6**, (3), 131 (1983)
- 17) T H Reif, M. C Huffstutler Jr, *J Biomechanics*, **18**, (2), 151 (1983)
- 18) T. H. Reif, M. D. Silver, H Koppenhoefer, M. C Huffstutler Jr; *J Biomechanics*, **19**, (2), 93 (1986)
- 19) 本間基文, 北田正弘, 機能性材料入門(下巻), p. 206 (アグネ, 1982)
- 20) 尾野幹也; 生体材料とは何か—バイオマテリアルはここまで進んだ—, p 34 (丸善, 1987)
- 21) 勇田敏夫, 斉藤 剛, 三田村好矩, 昭和59年度精密工学会春季大会学術講演会論文集, p.211 (1984)
- 22) 勇田敏夫, 三田村好矩, 斉藤 剛; *人工臓器*, **14**, (3), 1281 (1985)
- 23) 三田村好矩, 三上智久, 鈴木幸司, 立石利一, 勇田敏夫, 牧野秀夫, *人工臓器*, **14**, (2), 779 (1985)
- 24) 三田村好矩, 三上智久, 勇田敏夫, *人工臓器*, **15**, 737 (1986)
- 25) W. E Campbell & V. B Thomas, *Trans Electrochem Soc*, **76**, 303 (1937)
- 26) J C Bokros, *Carbon*, **15**, (6-B), 355 (Pergamon Press, 1977)
- 27) 稲垣道夫, ニューカーボン, p.120 (冬樹社, 1990)
- 28) 川合明彦, 藤野誠司, 渡辺 直, 遠藤真弘, 橋本明政, 小柳 仁, *人工臓器*, **18**, (4), 1502 (1989)
- 29) J. C. Bokros, V. L Gott, L D La Grange, *J Biomed. Mater. Res.*, **3**, 497 (1969)
- 30) A. D. Haubold, *asiao Journal*, **6**, (2), 88 (1983)
- 31) 鶴田禎二, 桜井靖久, バイオマテリアルサイエンス第2集, p 43 (南江堂, 1982)
- 32) E. Hjelms; *Thorac. Cardiovasc Surgeon*, **31**, 310 (1983)
- 33) D. D. Norenberg, R. W Evans, A. E. Gundersen, R M Abellera, *J Thor Cardiovasc Surgery*, **74**, (6), 925 (1977)
- 34) 勇田敏夫, 特願昭61-258893, 特公昭63-111847 (1988)