医用繊維材料開発の 問題点*

中 林 宣 男**

技術解説

1. はじめに

医用繊維材料を研究開発していく場合、目的とする用途にその素材が適するかどうかという問題と、一般の繊維を含めた材料を開発する場合にあまり重要視されていない安全性といった問題を考えなくてはならない。安全性については近年通常の衣料用繊維についても重要視されはじめてきている。安全性といっても使用部位および期間、一時的か半永久的か、また繰返し長期間にわたるか、といったことも重要な因子となる。安全性を中心に、医用繊維材料というよりは医用高分子について記すことにする。

2. 高分子が生体内にあると

今日まで各種高分子材料が医用に利用されてきた。ポ

リエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンテレフタレートといった化合物名で表示されたポリマといっても、実際に純粋なポリマを利用することはまれである。高分子材料が生体に与える影響の大部分は、ポリマそのものに起因するのではなく、それに含まれる低分子化合物が使用中に溶出して、周りの組織に影響をあたえたと考える方が一般的である。討論する場合でも添加物を含めて行わないと意見がかみ合わない。例えば表1¹⁾に示すように、慣習的にはポリ塩化ビニルといってもさしつかえないが、生体側に与える影響はまったく異なっている。人工血管に“ダクロン®”は適材で“テトロン®”は不適といわれており、繊維屋から見ると同じポリエステルのはずであるが、添加油剤の関係でこのような違いがでるらしい。ポリマの化学構造を生体は見分けることができないが、その化学構造や状態によって、水、蛋白質、リピッドなどの分子がポリマに吸着される時の挙動に差があり生体はこの差を見分けることができるのであろう。

生体にポリマが埋植されたとき受ける反応は次の4段階に分けられる。

- (1) 水を吸収してこの水の作用によってファンデルワールス力や水素結合などポリマを構成するのに必要な力が弱められる。
- (2) 強度低下が現われる。
- (3) 主鎖の切断が始まる。
- (4) 細片化、溶解などが始まる。

多くのポリマは(1)のみで終るが、中には(2)まで進行するものもある。生体に吸収されることを期待する材料では(4)まで進行し、最終的には代謝されるものである必要

表1 軟質ポリ塩化ビニルの細胞培養・筋肉内埋植試験¹⁾

	培養細胞*	免筋肉1週間埋植**		12 週 後 の カプセル厚み (mm)
		肉眼的所見	組織病理学的所見	
医 療 用 チ ュ ー ブ	0	0	0	0.32
輸 血 用 チ ュ ー ブ	0	0	0	0.28
輸 液 セ ッ ト	+	3+	4	0.22
輸 液 セ ッ ト	+	3+	4	0.41
1.79%ジブチル錫ジイソオクチルチオグリコレート, 38.69%ジ-2-エチルヘキシルフタレート含有シート	+	3+	3	0.22
0.062% ジブチル錫ジイソオクチルチオグリコレート, 37.47%ジ-2-エチルヘキシルフタレート含有シート	+	3+	3	0.28
0.928% ジブチル錫ジイソオクチルチオグリコレート, 37.5%ジ-2-エチルヘキシルフタレート含有シート	+	3+	3	0.25

注) * 0: 無毒, +: 毒性あり, ** 3+: 肉眼的所見最悪, 4: 組織病理学的所見最悪。

* Key Points in Medical Application of Plastics and Fibers.

** N. Nakabayashi, 東京医科歯科大学 医用器材研究所 (工博)

がある。もちろん分解されていく過程で生ずるすべての化合物は毒性を示してはならない。

高分子の生体内劣化という問題が最近話題になるようになった。生体内劣化という言葉は高分子の解重合を伴う場合と、高分子鎖の解重合は伴わず鎖間の凝集力が生体中にある物質を吸着することによって低下し、機械的強度が低下したり、形態的に細分化される場合とがある。前者の例としては、ポリエステル系ポリウレタンのエステル部分が加水分解を受けることがあげられる。これは生体が能動的に加水分解をするのではなく、ポリマが吸水して37℃に置かれているためで、37℃の水中における加水分解と同一視できる。

多くの人が生体内劣化を解重合による劣化と感じているようだが、解重合を伴わない後者の例が多い。生体にはもともと合成高分子を解重合する酵素系はない。生体要素が高分子に吸着されるためにその機械的性質が激変することがしばしばある。あるいは生体内で可塑剤のような低分子化合物が流亡して材料の性質が変化することもある。シリコンゴムが生体内で脂質を吸着し、機械的性質が変化するデータを表2²⁾、表3²⁾に示す。

生体内で炭素・炭素結合からなるポリマが分解する事実も報告されている(表4)³⁾。どのようなメカニズムで安定なC-C結合の切断がおこるのかは未だ明らかでない。

3. 安全性

高分子化合物が生体に与える影響はポリマに含まれている添加物、可塑剤、酸化防止剤、触媒残渣、残存モノマに起因するものと考えられる。生体適合性を論ずる前

に、このような低分子の混入物のない材料を利用する必要がある。臓器補填を行なう場合にも材料の組成をはっきりとつかんで実施しなくては、いろいろな反応がおこったときに解析することができない。例えば補填に広く利用されているシリコンでも、医用に製造されたもの以外の工業用材料を流用するとトラブルが起こることがあるとき。工業用に比して医用グレードは高価であるが、製造工程、品質管理が異なっている点に留意してほしい。ディスポーザブルのチューブ類や血液バッグ、輸血セットに使われている軟質ポリ塩化ビニルにしても、可塑剤、安定剤の種類によって、生体に与える影響はまったく異なってくる(表1, 表5⁴⁾)。輸血用チューブや輸液セットになにが含まれているか不明であるが、錫系の安定剤はあまり生体に良くないといえよう。生体内に埋植した周りの組織内での酵素活性を調べてみても、有害性が高いといえよう。

生体に材料を応用する前には、材料を滅菌する必要がある。高分子材料は熱に弱く、乾熱あるいは蒸気滅菌が

表4 ¹⁴C ラベルポリマの生体内分解³⁾

ポリマ	構 造	尿中に ¹⁴ Cが排出されるまでの期間(週)
ポリスチレン	$-^{14}\text{CH}_2-\text{CH}-$	21
ポリエチレン	$-^{14}\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	26
ポリメタクリル酸メチル	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{COO}^{14}\text{CH}_3 \end{array}$	54

表2 6か月皮下埋植中シリコンゴムに吸着されたりピッド²⁾

	ステロールエステル	トリグリセリド	遊離脂肪酸	コレステロール	モノ・ジグリセリド
予備抽出試料					
イヌ ♀	+	+	+	+	+
イヌ ♂	+	+	+	+	+
未抽出試料					
イヌ ♀	+	+	+	+	+
イヌ ♀	+	+	+	+	+

表3 シリコンゴムの生体内における強度と重量変化²⁾

埋植期間(週)	引張り強さ(kg/cm ²)	伸 度(%)	200% モジュラス	重量増加(%)
0	97.6±2.3	377±20	35.6±0.7	+
2	104.6±2.2	384±5	37.3±1.4	+0.40±0.08
4	92.8±4.3	359±3.3	37.9±2.0	+0.75±0.20
8	93.0±4.8	360±28	35.9±1.6	+0.70±0.20
16	95.1±4.6	373±9	36.4±0.5	+0.83±0.15
24	91.6±5.1	359±13	39.9±1.6	+0.91±0.23
32	91.0±0.9	356±6	39.3±1.5	+0.70±0.14
37℃ 6か月空气中	97.9±2.9	392±12	36.3±1.1	

表5 各種材料埋植による酵素活性の変化⁴⁾

材 料	埋植日数	acid phosphatase	aminopeptidase	oxidoreductase	病理所見
ポリエチレン	7	+	±	+	中 位
ポリプロピレン	14	++	+	+	
ポリウレタン	28	±	±	±	
医用ポリテトラフロロエチレン	42	—	—	±	
シリコーンゴム	7	++	+	+	著 明
ポリ塩化ビニル	14	+++	++	+	
ポリエチレン (工業用)	28	++	+	+	
	42	±	—	±	
ジ-n-プロピルまたはドデシルフタレートで可塑化した塩化ビニル	7	++	+	+	著 明
	14	+++	+	+	
	28	++	+	±	
	42	±	—	±	
ジ-n-アミルフタレートで可塑化した塩化ビニル	7	+++	++	+	著明 ～著顕
	14	+++	+++	++	
	28	+++	++	+	
	42	+	+	+	
ポリ塩化ビニル0.1% ジブチル錫含有	7	++	+	+	著 明
	14	+++	+++	±	
	28	+++	++	±	
	42	+	+	±	
ポリ塩化ビニル0.4% ジブチル錫含有	7	+++	+++	±	顕 著
	14	+++	+++	±	
	28	+++	+++	±	
	42	++	++	±	
ポリエチレン, ポリプロピレン, ポリテトラフロロエチレン, ポリ塩化ビニル 丸 棒 (15×1 mmφ)	14	++	+		
五角柱 (丸棒と同一表面積)	14	+++	+		
三角柱 (丸棒と同一表面積)	14	+++	+		
丸 棒 (上を表面研磨)	14	+++	++		

注) (—) 活性化せず, (±) 活性化軽微, (+) 活性化あり, (++) 活性化著明, (+++) 活性化顕著, (++++) 異常な活性化。

できないことが多い。そこでガス滅菌あるいは薬剤滅菌が多用されているが、この場合は薬剤が材料に吸着されたり、材料と化学反応したりする危険があり注意する必要がある。放射線滅菌も有用な手段であるが、ポリマが解重合したり分解して有害生成物を発生することがある。

4. 補填する臓器について

臓器補填を考える場合、当該臓器にどのような機能が要求されているかによって考え方は異なってくる。また疾患臓器はやがて治癒して正常な働きをするように回復するか、すでに再生は望めず、半永久的に補填臓器を利用しなくてはならないのか、さらに交換が容易か、ほとんど不可能かといった点も考慮しなくてはならない。使用期間では一時的、短期間、半永久的などに、使用される環境では粘膜に触れる（義歯、コンタクト レンズ）、体液に触れる（ペース メーカ）、血液に触れる（血流量も考慮のこと、人工血管、人工弁、人工腎臓、

人工肺、補助肝臓、人工心臓）、静的荷重が加わる（人工骨）、動的荷重が加わる（人工心臓、人工弁、人工関節）などに区別されよう。ある材料を補填に利用しようとする前に、過去の実績と補填しようとする部位、期間を十分に考慮する必要がある。新しい材料ならば、できるだけ使用期間、使用環境が楽な部分から使用を始め、材料が生体に与える影響、生体が素材に与える影響を十分に観察しながら、しだいに厳しい部分へ応用範囲を広げてゆくほうが良い。また成形加工性も大切な因子であるので、どのようにして補填臓器を作るかも考えておく必要がある。

義歯、コンタクト レンズ、補聴器といったものは読者の皆さんには興味がないかもしれないが、欠損あるいは障害臓器を立派に補っているものであり、多くの人がその恩恵に浴している。これらのものは粘膜に触れるだけであり、着脱も可能である。生体に触れる面での反応をチェックして十分に機能すれば使用できることになる。義歯でも最近では人工歯根が話題になっており、こ

れは欠落した歯牙の代りに人工歯根を歯槽骨内に埋めこみ、これを基点にして義歯を作成しようというものである。人工歯根に要求される点には義歯とはいうものの歯槽骨との適合性（一体化）、および歯肉上皮との接着がある。上皮付着が完全でないと感染により人工歯根は失敗する。人工骨は体内で使用される点、外部からの感染という点では人工歯根よりは危険が少ないといえよう。

コンタクト レンズにしても、角膜の屈折異常を矯正する点で立派な人工臓器といえる。角膜は呼吸をしており、角膜に酸素を供給する必要がある。コンタクト レンズと角膜の間には涙液があり、ハード コンタクト レンズ（ポリメタクリル酸メチル）では まばたきするとき涙液が移動し、涙液に溶けた酸素が角膜に供給される。ソフト コンタクト レンズという親水性ゲル（メタクリル酸2-ヒドロキシエチルの共重合体）では涙液の交換が不十分であるため、レンズ自体に酸素の透過性が要求される。将来酸素や栄養分の透過性のよいものができれば角膜内レンズ（人工角膜）として半永久的に視力矯正ができるようになる可能性もある。角膜は透明で、外から生体の反応を観察できるし、眼には血管がないところから血液との関係を無視して材料の生体適合性を調べる格好の場所であるといえよう。角膜がにごったり、毛細血管が浸入してきたら生体適合性が劣るか、物質透過性が不十分であると判定できる。

機械的性質（強度）あるいは形態を考えると生体は大変うまく合目的に構成されている。応力が加わる部分では硬組織と軟組織がうまく組合わされた複合材料になっていたり、繰返し荷重の加わる部位には配向性のよい結晶性のコラーゲン線維が配してあったり（例、心臓、腱）している。人工臓器はある設定条件でしか機能しないが、生体はその時の状態に対応して機能する。例えばペース メーカで心臓を動かしていると、ペース メーカのビートに合わせた血流量しか心臓は拍出できず、患者の状態の変化に合わせてビート数を変えることはできない。慢性腎不全患者でも、代謝老廃物を人工腎臓で処理できる範囲内でしか生活できず、1 m²前後のセルロース膜による血液透析にたよっているかぎり、患者の希望どおりに水（ビールやお酒）や蛋白質（肉や魚）を自由に摂取するわけにはいかない。将来は、生体側の情報を受けて、できるだけそれに対応できるような人工臓器を作らなければならない。しかし工業的に生産する場合には、どうしても統計的な平均値で生体をとらえるため、個体差を十分に補うわけにはいかないし、生体の変化に追随することもできない。生体情報を受けて応答するフィードバックシステムをそなえた臓器を作ろうとすると、さらに複雑となり、あまり現実性がなくなってくる。

5. 生体と人工物の接点

人工臓器（臓器補填）の研究の中で、人工物と生体の接合の問題はまだあまり論じられていないが大切な分野である。生体組織同士を接合する場合（自家移植）には、いったん縫合しておけばいいお互いの組織は界面でまざり合い一体化してしまう。人工物と生体の場合、現状では縫合するか硬い部分に生体組織を縛りつけるかしている。理想的には生体同士の接合同様に、人工物の分子間に生体組織が入り込むようにしたいものである（生体適合性!）。高分子化合物は一般に引裂き強度が弱く、縫合することはむずかしい。もちろん人工血管のような織布であれば縫合はできるが、チューブ状物の場合には針孔から裂けるおそれがある。将来抗血栓性チューブで人工血管が作られたとしても、血管との接合は大きな問題として残ると思う。この辺の事情をものごたる実例として人工腎臓に血液を導くためのシャントについて考えてみよう。血液透析患者は、外シャントをつけて血液透析を受けていたが、最近では内シャントが大部分になってしまった。この原因は外シャントでは血管とテフロン製チップの接合点およびシリコーンチューブと皮膚との接合点（すなわち人工物と生体の接点）がトラブルの原因、前者では血栓による閉塞、後者では感染、となつてしだいにすたれてしまった。

高分子を生体に接合することはむずかしいと記したが、高分子同士の接合（接着）もむずかしい問題である。同種のものまたは相溶性のある高分子で、架橋されていなければいろいろと手段はある。このことは異種高分子を組合わせた臓器補填をすることはできるだけ避けたほうがよいということになる。

生体に利用されている接着剤に α -シアノアクリレートがある。この接着剤は生体中にある水が重合開始剤となって硬化するところから生体用接着剤として有名にもなったが、生体組織とは適合性に乏しく、被接着面に応力が加わる部分には単独では使えず、あくまで補助的な面にしか利用できない。 α -シアノアクリレートのエステル基によって、重合速度、加水分解速度は異なる。人工関節を接着する場合メタクリル酸メチルを利用する。これは骨組織と人工関節の空隙を埋める役目をするだけで、真の意味での接着剤とはいえないが、骨組織という硬く動きの少ない部分では有効な手段である。理想的には硬化後骨組織におきかわりうるような吸収性接着剤、あるいは接着剤と骨組織が一体化するような生体適合性接着剤が欲しい。一頃ポリウレタンフォームの孔に骨組織が入り、ウレタンが分解して骨折が早く治癒するのではという考えの実験が行われたが、イソシアネートの毒性などのために所期の目的は達せられなかったが、

考え方には大変興味があり適材があればと思っている。接着剤を使わず人工関節それ自体に骨組織が入りこむようにする考え方もある。すなわち耐摩耗性に優れ人工関節用材料として注目を集めている超高分子量ポリエチレン(分子量400万)を多孔質にしておくと、孔に骨組織が8週間くらいで入りこみ人工物と骨が一体化できる可能性がある。孔の寸法は 40μ 以上ならばよいが、 $100\sim 130\mu$ くらいが骨組織の成長(侵入)速度などからみて最適である。

6. 血液適合性と生体適合性

血液が材料に触れると血栓ができることから、血液の受ける反応が歴然とし、血栓によって人工臓器は機能しないところから血液適合性材料が医用材料の分野では最重要視されている。多少適合性の劣る材料が組織に触れた場合にはそれほど激しい炎症反応は現れず、また組織は壊死しないまでも細胞の機能は損なわれ、やがてカプセル化され組織から隔離され最後には生体から排除される。この経過と血栓ができる経過とは時間の係数を除けば同じなのかもしれない。血液適合性と材料表面に吸着する蛋白質の変性に関係があり、材料表面にアルブミンを選択的に吸着するものは血液適合性がよいともいわれている。血液適合性のよい材料を見出す工夫は抗血栓性材料の開発ばかりでなく、人工腎臓や人工肺用の物質透過性膜の血液側境膜抵抗を減らす上(結局は透過性の改善となる)からも重要な意味を持っている。生体適合性を論ずる場合も、吸着蛋白の種類や変化も大切であろうが、最近では材料に接触する細胞の酵素活性の変化から解明しようという動きもある(表5⁴⁾)。酵素活性を変える因子はなにか、どんな構造のポリマは酵素活性に変化を与えないか、同一構造であっても形態によっても酵素活性は変化する。いずれにしろ疎水性(親油性)部分と親水性部分が複雑に組み合わせられて生体は構成されており、これに触れるポリマは分子レベルでこのバランスの中に組み込まれるようにすれば生体適合性あるいは抗血栓性材料はえられるのではないかと考えている。しかし現実にはこの考え方を実証する手段(例えば分子設計を考える要素)をわれわれは未だ把握していない。例えばポリマの臨界表面張力(吸着蛋白の変性に関係あるとされている)などを意識しながら、合成化学的に一步一步試行錯誤を繰返しながら、この難題を解決する糸口をつかみたいと思っている。

現在有望視されている材料としてセグメント化ポリウレタン; ポリエーテル, ポリジメチルシロキサン・ポリウレタンなどがあり、抗血栓性がよいとされている。ま

たバイオマーというポリウレタンは生体組織とのなじみがよいといわれている(図1⁵⁾。

図1 イヌの胸腔壁の一部。バイオマーの輪を3年、半半分露出させて埋植、痕跡わずかで異常組織の発生はない⁵⁾。

7. おわりに

医用材料の予想成長率が他の分野に比して大きいことは事実である。そしてこの中で最もシェアの大きい部分は、人工心臓みたいに現在感心度の高い分野ではなく、ディスポーザブル医療用具(注射器、血液バック、輸液セット、体外循環回路など)、白衣、手術衣などの病院用衣料品、ガーゼ・包帯などの部外品、あるいは医薬品や医療用品の包装用材料であり、消費量も比較的大きい。人工心臓も医用高分子の発展のためには力を注がなければならない領域ではある。しかし民間機関でこの仕事に取り組むには必要投資額が大きい割にメリットが少ないような気がする。読者諸兄には今まで苦労されて築き上げられた繊維での知識を生かして、医用材料分野にご協力いただきたいものだと思っている。

文 献

- 1) J. Antian, et al; J. Biomed. Mater. Res., **15**, 333 (1973)
 - 2) J. W. Swanson, J. E. Le Beau; "Biomedical Applications of Polymer" ed. by H. P. Gregor, Plenum Press, New York, 1975. p. 197
 - 3) B. S. Oppenheimer, et al; Cancer Res., **15**, 333 (1955)
 - 4) T. N. Salthouse; J. Biomed. Mater. Res., **10**, 197 (1976)
 - 5) J. W. Boretos; J. Biomed. Mater. Res., **6**, 473 (1972)
- 総説としては、
妹尾学編; "医用高分子"(共立化学ライブラリー14) 共立出版(1978), 文献2) あるいは R. L. Kronenthal, Z. Oser, E. Martin編 "Polymer in Medical and Surgery" Plenum Press, New York, 1975 がある。