

Cooperation between Medicine and Engineering in Development of Orthopedic Implant

Tomiharu MATSUSHITA

運動器の機能修復は高齢者人口が増加するわが国においては重要であるが，それらに用いられる整形外科用インプラントの大半は輸入品である．人工関節を例にして，インプラントに用いられる金属材料開発の動向，骨とインプラントを結合するために金属を生体活性化する技術，人工関節において重要視される摩耗粉の発生を抑制する技術の現状を解説した．また，これらの新しい医療材料製品は医療の現場で使用する人と工学的な立場で製品を研究開発する人たちの共同作業で生まれることを述べた．

キーワード：運動器，整形外科インプラント，生体活性，アルカリ・加熱処理，水酸アパタイト，超高分子量ポリエチレン，摩耗粉

私たちの身体は骨格と関節およびその中に収められた各種臓器で構成されており、いずれが故障しても日常の生活に支障をきたす。消化器系、循環器系、呼吸器系、泌尿生殖器系の病気は生活習慣病として中年以後に多発し、生命の危険と直接関係するので国を挙げて取り組まれてきた。一方で人が身体活動を起すときは神経中枢系と筋肉、骨や関節が相互に密接に作用することが必要で、高齢者が快適な生活（QOL）をおくる上でこの機能（運動器機能）が維持されていることが望ましい¹⁾。したがって老化がすすむにつれて増加する骨粗鬆症、変形性関節症、脊椎疾病などに対して、ヒト本来の機能を取り戻すために傷んだものを人工骨や人工関節で置換し、運動機能を修復する点では整形外科用インプラントの果たす役割は非常に大きい。図1は整形外科用インプラントの適用例を、図2にそれらの国内使用量を示す²⁾。

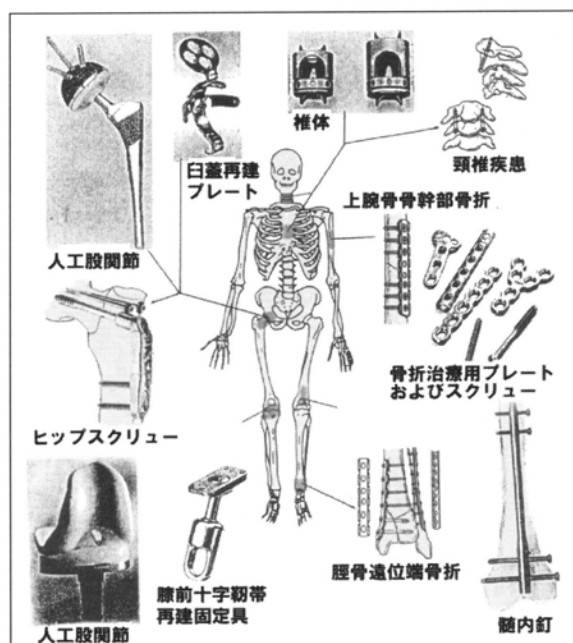


図1 整形外科用インプラントの適用例

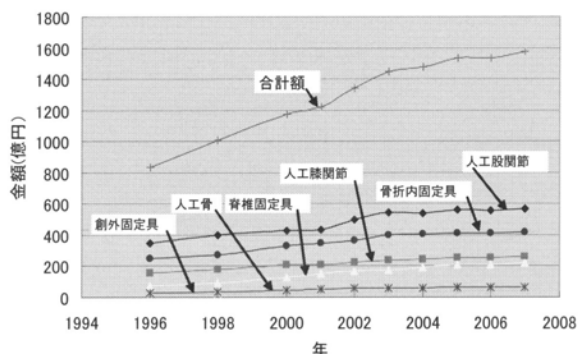


図2 整形外科用インプラントの使用量の変遷

人工股関節を例に取れば年間約6万人におよぶ人々が置換手術を受けており、疾患にともなう痛みからの解放、歩行できる喜びを味わっている。特に、より長寿命化が進み高齢者人口が増加する社会では、自力で運動できることにより寝たきりによる痴呆の予防や介護の削減などが可能となる。

わが国は高齢化が進んでおり、国内で使用される医療機器は増加傾向にある。金額的には約2兆円規模であり、その内40%以上が輸入品である³⁾。一方、整形外科分野の国内市場は約1400億円／年の規模に達しているが、国産メーカーの市場シェアは10年前とほぼ同じ20%程度で、海外メーカー依存の状態にある。最近では国産メーカーが医師と共同で研究開発・臨床試験に取り組んで、海外製品に劣らないインプラントが開発されて臨床使用されるに至っている。本稿においては関節疾患の治療用インプラントに関する材料、骨との固定法、摩耗粉、折損などについて現状を解説し、医療と工学の共同の必要性について述べる。

2. 人工関節の構成、材料と機能

2.1 人工関節の構成

人が歩いたり、物を取ったり出来るのは関節がうまく動くからで、例えば骨折すると身動きできなくなったり、変形性股関節症が進むと歩くことも出来なくなる。骨折治療には金属製のプレートとスクリューの組合せで接合したり、髄内釘やγネールなどの管・棒状の金属が使われる。また、重症の関節疾患には人工関節置換術が施される。人工関節は骨に固定する部材と相対的な動きを可能にする摺動部材から構成される。例えば人工股関節は図3に示すように⁴⁾金属で出来たステム、超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) で出来た

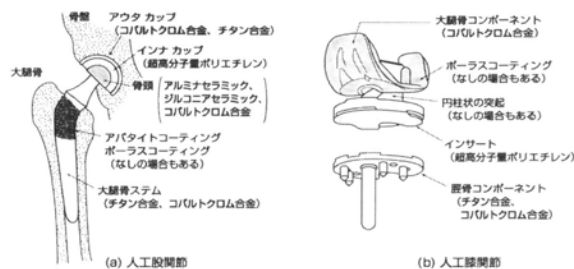


図3 人工関節の構造と使用材料

カップ、カップとの間で摺動する骨頭からなっている。骨との固定には高分子材料 (PMMA) でできた骨セメントを用いるタイプと骨と直接結合させるもの (セメントレスタイプ) がある。人工股関節ステムには体重の3~5倍の荷重が働くので、ステムは強度の高い、Co-Cr合金やTi合金が使用される。

超高分子量ポリエチレンカップと骨頭がすべることにより摩耗粉が発生し⁵⁾、それがオステオライシス (骨融解) を誘発して、骨とインプラントの固定性が損なわれる。したがって摩耗粉の発生を如何に抑制するかが重要な課題で、UHMWPE そのものの材質改良や架橋を施す方法⁶⁾、アルミナカップ／アルミナ骨頭の組合せ⁷⁾やCo-Cr合金同士の組合せ⁸⁾により摩耗粉を少なくする方法が臨床的に採用されている。

2.2 金属系生体材料の特徴と選択

金属材料が持つ利点は強度、靱性、弾性等力学的特性が優れていることにある。大きな荷重がかかる下肢用の材料、骨折内固定材のように体内に埋め込まれるプレートやスクリューなど金属生体材料は全体の70%以上を占める。現在用いられている生体用金属材料の代表としては、(1)ステンレス鋼、(2)Co-Cr合金、(3)TiおよびTi合金が挙げられる。

ステンレス鋼はCr, Niを含む合金であり、Crによって十分な耐食性が確保されている。しかし、Niが皮膚アレルギーの原因になることが指摘され、最近ではNで置き換える、いわゆるNiフリーステンレス鋼の開発が進んでいる。フェライト系ステンレス鋼に多量のNを添加すると窒化物が多く生成されて耐食性低下の要因になるが、オーステナイト系ステンレス鋼では耐孔食性改善効果があり、また、NとMnの複合添加は耐隙間腐食性を改善する効果がある。1%程度のN添加によりオー

ステナイトを安定化させた高濃度Nステンレス鋼が今後の注目材料である⁹⁾。Co-Cr合金は、元来、航空機用エンジン等耐熱用材料として開発されたが、耐摩耗性にも優れているため人工股関節のステムや骨頭、人工膝関節の大腿骨コンポーネントなどに使われている。もともと鑄造材料が主に使われていたが鍛造性を高めるための成分の添加や製造時に微細結晶粒にするプロセスを採用することで、高強度・高延性のCo-Cr合金が得られるようになった¹⁰⁾。TiおよびTi合金は生体組織との適合性が金属材料中で最も良好で、軽量かつ比強度が高く、純Ti、Ti-6Al-4Vが多く使用されているが、最近ではVフリーTi合金も臨床応用され¹¹⁾、より生体に馴染み易い材料が注目されている。

整形外科用インプラントは長期間にわたって強い腐食環境の体内に埋植されるので、金属には腐食に耐えること、金属から溶出する元素イオンが生体に悪影響を与えないことが求められる。生体中には超微量の元素も含めると、ほとんどの金属元素が含まれているが、適量を過ぎると有毒となるので、そのような害のない金属が重要視される。特に、Niはアレルギー感作率の高い元素でありNiを除外した合金、生体用金属材料として好ましいTi、Nb、Ta、Zr等で構成される生体用Ti合金¹²⁾も開発されている。表1に従来の課題を解決するための観点で開発されている新しい合金例を示す。

2.3 骨とインプラントの結合

インプラントを骨に結合する方法には骨セメントを用いる方法、骨接合材のようにスクリューを用いる方法、およびインプラント表面に生体活性能を持たせて、骨と直接結合させる方法がある。骨セメントを用いる方法ではインプラントと骨の界面に、事前に硬化液と混合した高分子材料粉末を流しこみ、重合反応で硬化させて固定するもので、術中に血圧低下をおこす危険がある。スクリューを用いる方法はスクリューの折損を防ぐためにも適度なトルクでスクリューの締結を行うことが必須である。骨と直接結合させる方法では、インプラント表面に骨の構成成分である水酸アパタイト(HA)をコーティングする方法、金属表面に数100 μ mの多孔を有する層(ポーラス層)を設けてそこに骨を浸入させて固定する方法などがあり、実用化されている。

水酸アパタイトをコーティングするには溶射法が使われる。溶射時のアパタイトの変質を少なくするためにはプラズマ溶射よりも低い温度のフレイム溶射の方が好ましい。骨との固定性を高めるために基材表面をまず純Tiの溶射で数100 μ mの粗さの表面に仕上げておき、その上にHAを厚さ20~40 μ m程度溶射することにより、骨との強固な固定性と早期の結合性を両立させる¹³⁾。多孔層を設ける方法では、純Ti粒子をプラズマ溶射することにより200~400 μ mの気孔を作成し、さらにAWガラスを数 μ m凹部に存在させて生体活性能を高めている¹⁴⁾。多孔層の表面および断面構造を

表1 生体用金属材料の合金例

材料の種類	改良課題と対策	新合金例
ステンレス鋼	耐粒界腐食性改良：C減少 耐孔食性改良：C減少、Mo増大 Niフリーステンレス鋼：NiをNで置換	Fe-18Cr-8Ni-0.03C Fe-18Cr-12Ni-2.5Mo-0.03C Fe-23Cr-2Mo-1.4N
Co-Cr-Mo合金	耐摩耗性の向上 高強度化：鑄造から鍛造へ NiフリーCo-Cr-Mo合金：Ni微量、C微量	Co-(27-30)Cr-(5-7)Mo -(0-0.35)C-(0-1)Ni Co-29Cr-6Mo
Ti合金	加工性と高強度化： $\alpha + \beta$ 合金、 β 合金 低弾性率化： β 合金 無毒な元素の合金：Ti、Zr、Ta、Nb採用	Ti-6Al-7Nb、Ti-6Al-2Nb-1Ta Ti-15Mo-5Zr-3Al、Ti-12Mo-6Zr-2Fe Ti-15Zr-4Nb-4Ta、Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr

図4に示す。この方法は表面に凹部を意図的に形成しそこに骨が浸入することによる機械的結合と、表面にコーティングした物質との化学的な結合の両者を生かして早期・強固結合を実現させているところに特徴がある。

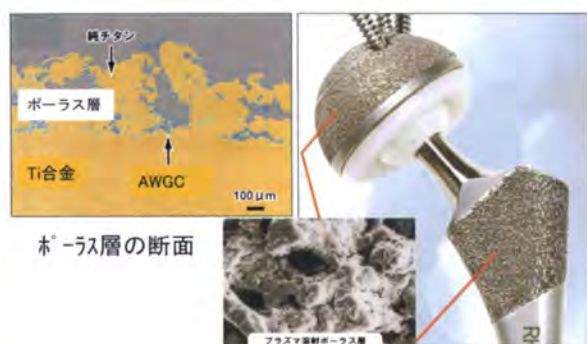


図4 プラズマ溶射ポーラスの表面および断面

TiやTaなどの金属表面を特定条件でアルカリ溶液処理すると骨と直接結合する¹⁵⁾。図5はアルカリ・加熱処理を施したTi表面層の変化を示したもので、表面層を形成する元素は表面から内部に入るにしたがい傾斜的に変化する。この材料を体液の無機イオンと同じ濃度のイオンを有する溶液（擬似体液：SBF）に浸漬すると全表面に3日以内にアパタイト粒子が析出することから、高い生体活性を有することが示された。

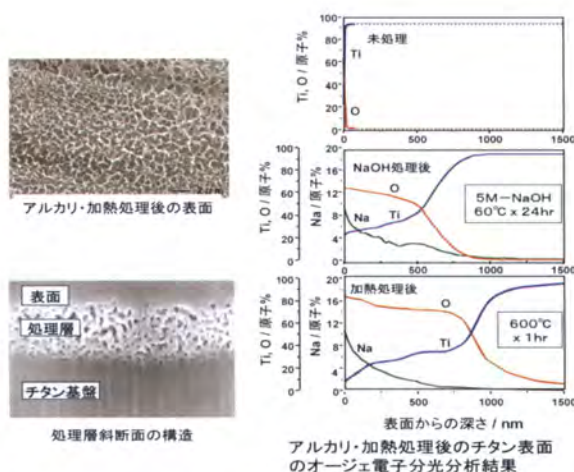


図5 アルカリ加熱処理したチタン表面の構造と原素分布

図6はプラズマ溶射で作成したチタンポーラス体にアルカリ・加熱処理を施したのち犬の大腿骨に埋めこみ、4週間後に試料を大腿骨から押し出

て取出すときの抵抗値を調べた結果で、比較材の無処理チタンポーラス体やチタンポーラス体にAWガラスをコーティングしたものよりも高い値になっており、高い骨伝導能を有することがわかる¹⁶⁾。

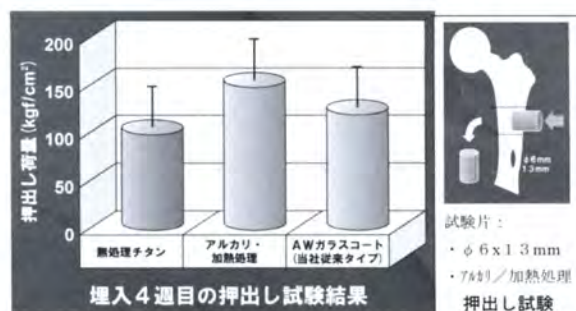


図6 アルカリ・加熱処理を施したチタンポーラス体の骨との結合力

図7はアルカリ・加熱処理したチタンポーラス体を犬の背部筋肉内に埋めこんで新生骨が見出された結果を示す¹⁷⁾。水酸アパタイトのポーラス体では骨誘導能が示されているが、ポーラス構造を有するチタン金属でもアルカリ・加熱処理により、骨誘導能を有することが明らかになった。このような特徴を有するアルカリ・加熱処理されたチタンポーラス層を人工股関節のステムや臼蓋カップに適用し、骨との早期結合が確認されている¹⁸⁾。

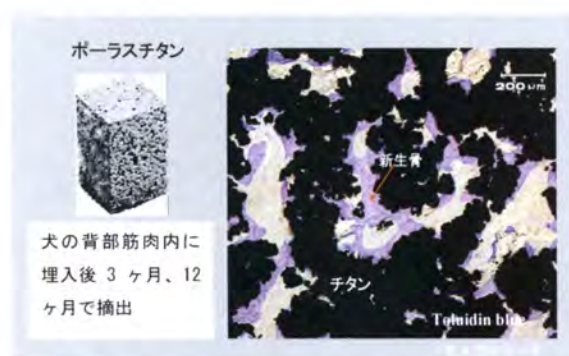


図7 犬の背筋部に埋めこんだアルカリ・加熱処理を施したチタンポーラス体にできた新生骨

人工関節に使われるアルミナセラミックスやジルコニアセラミックスは元来バイオイナートな材料であり、骨との直接結合は困難と考えられていた。このような材料を骨と直接結合させるためには何らかの表面修飾が必要である。一つの方法はジルコニアセラミックスの表面に純チタンの凹凸

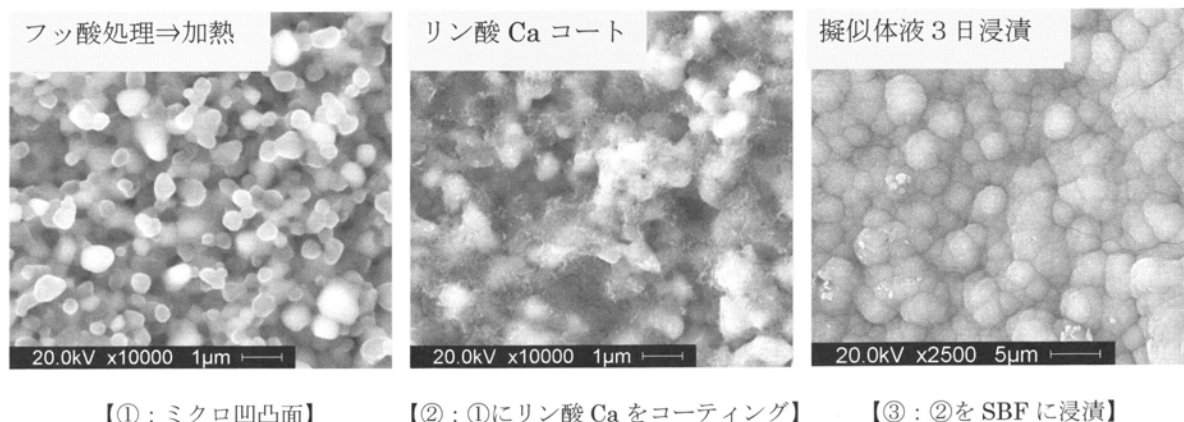


図8 セリアジルコニア・アルミナナノ複合セラミックスのマイクロ粗化面と擬似体液中でのアパタイトの析出

層を形成し、その表面にHAを溶射して生体活性を付与する方法である。これは人工股関節の場合と基本的には同じであり、人工膝関節への応用が期待されている¹⁹⁾。

二つ目の方法は表面に微小な凹凸（マイクロ凹凸）を形成し、骨と結合させる方法である。図8はセリアジルコニア・アルミナナノ複合材²⁰⁾の表面を腐食によりマイクロ凹凸を形成した例で、1μm程度の凹凸が形成されている。この表面にリン酸Ca層を極薄くコーティングすることにより生体活性を有するマイクロ凹凸になる。この材料をSBF中に浸漬すると表面に水酸アパタイトが析出する。断面を分析した結果ジルコニアのマイクロ凹凸の内部にHAが入込み、マイクロ凹凸とHA層が結合していた²¹⁾。このようなマイクロ凹凸層と骨との結合特性を家兎を用いた動物実験で確かめた例を図9に示す。

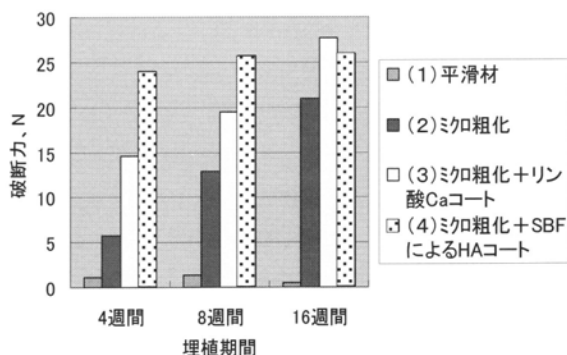


図9 セリアジルコニア・アルミナナノ複合セラミックスと骨の結合力に及ぼす表面状況の影響

材料はセリアジルコニア・アルミナナノ複合セラミックスで、(1)平滑材、(2)マイクロ凹凸材、(3)マイクロ凹凸にリン酸Caコートしたもの、(4)(3)をSBFに浸漬しHAをコートしたものの4種類の平板を家兎の脛骨に埋植して、4週、8週、16週後に結合強度を比較した。4種類の中では4週目に(1)は1N程度で、また(4)は25N程度になり、ともにその後の経時変化はほとんど無い。一方、4週目で(2)は5N、(3)は15Nとなり、両者ともに8週、16週と結合強度は大きくなり、16週ではマイクロ凹凸のみの(2)でも(3)や(4)に近い結合力となる。

以上のように元来バイオインナートなセラミックスであっても表面にマイクロ凹凸を設けることにより、骨と直接結合させることが可能になる。この方法を実用の関節部材、例えば人工膝関節の大腿骨コンポーネントに用いる場合にはマクロの凹凸や溝（0.5～1mm程度）を設け、その表面にさらにマイクロ凹凸を設けることでより結合力が高くなり、安全に機能すると考えられる。

2.4 人工股関節における摩耗粉の問題

日常生活で健康を維持するために「1万歩は歩きましょう！」などと言われるが、我々の生活では歩くことは必須で、人工股関節の骨頭とカップの摺動面では摩擦・摩耗現象が見られる。ここで発生する摩耗粉は非常に小さいもの（1μm以下）で、骨がその摩耗粉を異物と認識し骨が融解する問題が生じる。骨頭および臼蓋カップの材料の組合せでは、通常、臼蓋カップは超高分子量ポリエチレンで出来ており、骨頭にはCo-Cr合金、Al₂O₃、ZrO₂製の超鏡面に磨いた球体がいられ

る。摩耗粉を減らすために骨頭表面を超鏡面にすることが好ましく、Ra 0.02 μ m以下のものが実用される⁵⁾。超高分子量ポリエチレンの分子鎖を結合させる（架橋：クロスリンク）と耐摩耗性は7～10倍に向上する⁶⁾。最近、超高分子量のポリエチレンにMPC（細胞外膜を形成するリン脂質分子に含まれるホスコリン基を保有）をグラフト重合させることにより、摩擦が極めて小さくなり、摺動摩耗粉が著しく減少することも見出された。

図10はCo-Cr合金製骨頭を用いて、超高分子量ポリエチレンの種類を変えてヒップシミュレーターによる摩耗試験を行い、300万サイクルまでの摩耗量を比較した結果である。普通の超高分子量ポリエチレンの場合40mgほどの摩耗粉が発生するが、クロスリンクさせた状態にすると、耐摩耗性が向上して8分の1ほどの摩耗量に激減する。その表面にMPC膜を重合させると、さらに半減する。また、このMPC層は人の細胞外膜を構成するリン脂質分子に含まれるホスホリルコリン基を有しており、摩耗粉が発生してもオステオライシスになりにくいという特性を発揮する²²⁾。

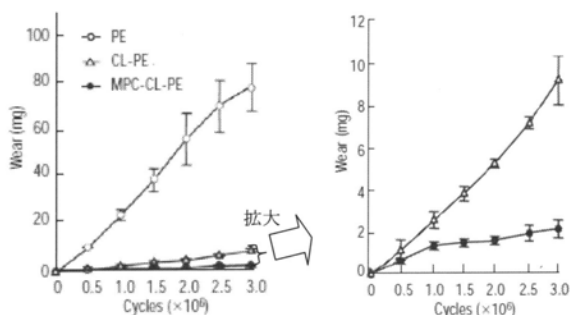


図10 ポリエチレンカップの摩耗に及ぼすMPC処理層の効果

3. 医療における医学と工学の共同

前章では医学を専門とする先生方と工学系の人達が協力し合ってインプラントを開発してきた例を示したが、これらの例は我々の健康を支える医療の世界とそれを支える工学の共同が無ければ新しい治療は生まれないことを意味している。治療後の対応においても同様のことが求められる。インプラントの設計は臨床上のさまざまな情報をもとに、工学的な知見と経験を加えてなされているが、臨床使用において時々破損することがあり、この場合でも両者の協力関係が必須である。図11

は股関節の大腿骨頭頸部骨折の治療に使われるヒップスクリューの破損例を示す。骨折治療に使用するのは医師の役割であるが、破損の原因を突き止めるには治療の観点と設計の観点を噛み合わせる必要がある。すなわち、骨折部位がどこで、治療後の癒合の進行状況に関する見解が医師から提供され、工学側からは力学的な解析情報が提供されなければならない。図11に示すように模擬材料を使った実験と数値シミュレーションの結果が臨床における破損位置と比較的良好一致していることがわかる。この情報を基にして破損を無くするためのデザインに変更するのは工学サイドの役割である。



図11 ヒップスクリューの折損原因究明のための実験と解析例

同様のことは図12に示すように病院で診察を受ける場合にもみられる。例えばMRIの診断を受ける場合や、骨密度を測る場合にそれぞれの診断機器を使うが、これらは電気技術者や機械技術者が医療現場の医師と情報交換して、医療と工学の共同作業によって医療現場に最適なものに仕上げた結果である。

今後、医療を取りまく環境として高い海外依存度、高齢者人口の増加に伴う医療費の増大が大きな問題となる。われわれ医療に関係するものは医師の治療上のニーズを的確に捉え、安価で改善された性能で日本人に適したインプラント、手術が簡単で患者にも負担が少なく、術後も安定しており快適な生活が送れるような製品を開発することが求められる。このような場合に、従来は医工連携の旗の下で工学の知識を持った人が医学の世界や、治療の世界へ入り込む場合が多いが、医学的基礎知識の欠如のために十分な対応が出来ていなかった。今後は医学の基礎知識と工学知識の両者

を有した人材が医療に貢献することが強く求められる。

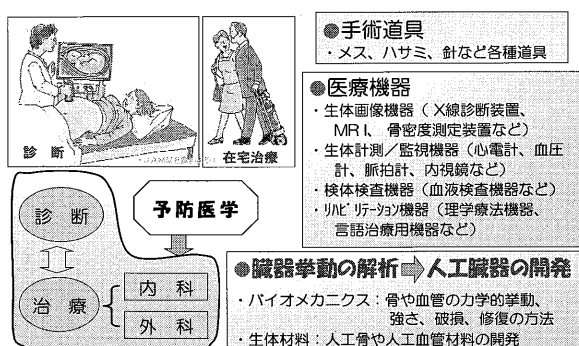


図12 健康を支える医学と工学の共同
(挿絵はJAMEEのカタログより引用)

4. おわりに

わが国の整形外科領域の医療材料はニーズが高く、生体材料の研究開発は世界のトップレベルにあるにもかかわらず、国内産業としては競争力が弱く、海外メーカーが大きなシェアをとっている。日本の医療材料は保険償還価格によって高値が守られているといってもよいが、今後は医療費削減の流れの中で価格の低下は必然であり、産業としても活性化していくことが強く望まれている。また、高齢者社会になりつつある日本では生活習慣病の治療に合せて、運動機能を早期に修復することによって要看護の人を少なくし、高齢者のQOLを高めることが必須であるので、医療の世界に工学の果たす役割はますます重要になると考えられる。

参考文献

- 山室隆夫, からだの科学, 244 (2005) 76-79, 245 (2005) 94-97.
- 矢野経済研究所編, メディカルバイオニクス (人工臓器) 市場の中期予測と参入企業の徹底分析, (2003).
- 箭内博行, バイオマテリアル生体材料, 22-4 (2004) 241-242.
- 松下富春, 工業材料, 50-2 (2002) 30-34.
- B. Weightman & D. Light: Biomaterials, 7-1 (1986) 20-24.
- S. M. Kurz, O. K. Muratoghlu, M. Evans & A. A. Edidin: Biomaterials, 20-18 (1999) 1659-1688.
- L. Sedel, L. Kerboull, P. Christel, A. Meunier & J. Wituoet: J. Bone Joint Surg., 72B-4 (1990) 658-663.
- L. D. Dorr, Z. Wan, D. B. Longjohn, B. Dubois & R. Murken: ibid, 82A-6 (2000) 789-798.
- 黒田大介, バイオマテリアル生体材料, 23-2 (2005) 96-106.
- 千葉晶彦, 同上, 23-2 (2005) 107-113.
- 山室隆夫, 中村孝志, 飯田寛和ほか7名, 新しい医療機器研究, 13-1 (1995) 1-10.
- 岡崎義光, 後藤恵美子, まてりあ, 41 (2002) 593-596.
- A. Fujisawa, I. Noda, Y. Nishio, H. Okimatsu, Materials Science & Engineering C, (1995) 151-157.
- 松下富春, 土居憲司, 佐々木佳男, 前原克彦, 須田豊太, まてりあ, 38-3 (1999) 239-241.
- 小久保正, 金鉉敏, マテリアルインテグレーション, 12-5 (1999) 39-45.
- S. Nishiguchi, T. Nakamura, H. Kato, H. Fujita, M. Oka H. M. Kim, F. Miyaji & T. Kokubo. Bioceramics, 12 (1999) 299-302.
- S. Fujibayasi, M. Neo, H. M. Kim, T. Kokubo, T. Nakamura, Biomaterial, 25 (2004) 443-450.
- 中村孝志, 川那辺圭一, 田村治郎, 松本忠美, 兼氏 歩, 杉森端三, 小川原雅隆, 新しい医療機器研究, 9 (2004) 59-67.
- 野田岩男, 北野宏幸, 増田真吾, 池田潤二, 吉原雄裕, 向 健, 下唐湊俊彦, Orthopaedic Ceramic Implants, 21 (2001) 65-68.
- 名和正弘, 中本彰一, 山崎圭一, 関野 徹, 新原皓一, 粉体および粉末冶金, 43 (1996) 415-420.
- 松下富春, 鈴木 順, 中村孝志, マテリアルインテグレーション, 18-6 (2005) 21-26.
- T. Moro, Y. Takatori, K. Ishihara, T. Konno, Y. Takigawa, T. Matsushita, Ung-II Chung, K. Nakamura & H. Kawaguchi: Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis, Nature materials Advance online publication, 24 Oct. 2004.

著 者

松下富春 (Tomiharu MATSUSHITA)

中部大学生命健康科学研究所教授。1970年3月，同志社大学大学院工学研究科博士課程修了。工学博士（同志社大学）。同年4月神戸製鋼所中央研究所研究員，1994年7月プロセス技術研究所長，1988年6月より兼）人工関節プロジェクトリーダー，1996年理事・医療材料部長。2004年9月日本メディカルマテリアル(株)顧問。2005年11月より現職。専門は塑性加工を主とする生産技術および医療材料とその応用。主な研究テーマは「金属系生体材料の高機能化と臨床応用」など。