

生体用セラミックスの開発 2

近藤 和夫

名古屋工業大学セラミックス基盤工学研究センター
〒 507-0071 岐阜県多治見市旭ヶ丘 10-6-29

Development of Bioceramics II

Kazuo Kondo

Ceramics Research Laboratory, Nagoya Institute of Technology
Asahigaoka 10-6-29, Tajimi 507-0071 Japan

Implantation of synthetic bone substitutes or bone from another part of person's body autograft or from another human patient allograft is one of medical treatment for regeneration of lost or damaged bone in a living body. Ceramics are very useful material to the application of repair as the synthetic bone substitute, because they are more stable than polymer and metal in a living body and have excellent biocompatibility. Recently, the ceramics, what is called "bioceramics" have been put to practical use as an artificial bone, teeth and joint, as shown in figure 1. In this report, the kind, the present state, the problem and the future view of "bioceramics" (bioinert-ceramics) are discussed.

[Received January 30, 2007; Accepted March 9, 2007]

1. はじめに

医療分野において、外傷や疾病などにより生じた骨欠損部の再建修復には、自家骨や同種骨などの骨移植やセラミックス等の人工材料の補填が行われている。特に、アルミナ等のセラミックスは金属や高分子に比べ、生体内で安定であり、生体組織との親和性がよく、腐食や拒絶反応がほとんど認められない。そのため、Fig. 1 に示す如く、現在人工骨、人工関節、人工歯として用いられ、バイオセラミックスと称されて製品化されている。ここでは、人工骨、人工関節、人工歯として現在用いられている生体用セラミックス（特に生体不活性なバイオセラミックス）の種類、現状、課題や展望について述べる。

2. 生体用セラミックスとは

バイオセラミックス（生体用セラミックス）のバイオは、生物の意味で、バイオマテリアル、バイオテクノロジー関連のセラミックスという意味がある。またセラミックスは無機材料の焼結体、ガラス、多孔体などの材料を意味する。その生体用セラミックスの種類は Table 1 に示す如く、生体活性なセラミックスと生体不活性なセラミックスに分類できる。

生体活性とは生体に対し為害性を示さず、セラミックスが直接、生体と反応し結合する性質を言う。生体活性

なセラミックスとしてはリン酸カルシウム系が代表的なもので、種類としてはハイドロキシアパタイト、リン酸

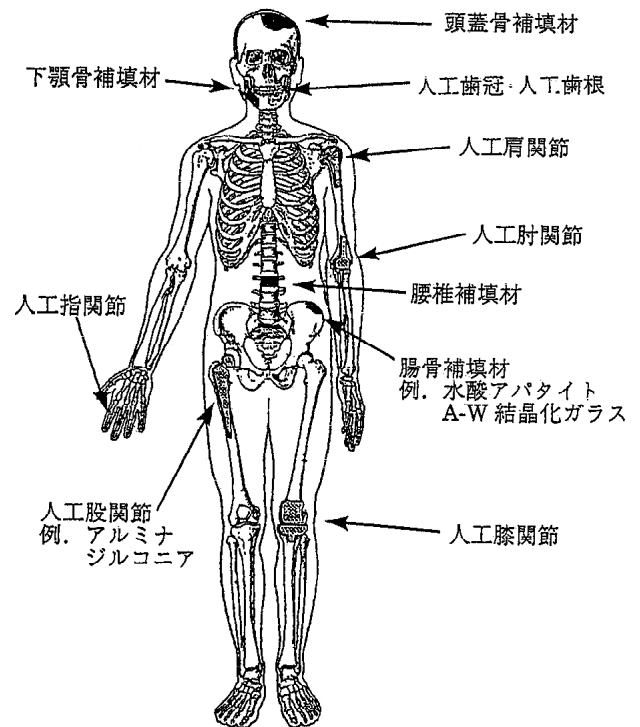


Fig. 1. 人工骨・人工関節の適応例

Table 1 バイオセラミックスの種類

生体活性	HAP*	骨補填材
バイオアクティブ	TCP*	人工歯根等
	バイオガラス	
生体不活性	アルミナ	人工股関節
	ジルコニア	人工骨等

*HAP：ハイドロキシアパタイト、 $Ca_5(PO_4)_3OH$

*TCP：リン酸三カルシウム、 $Ca_3(PO_4)_2$

三カルシウム、バイオガラスなどがある。一方、生体不活性とは生体に対し為害性を示さないのは生体活性と同じであるが、セラミックスと生体と直接結合しない性質を言う。その生体不活性なセラミックスとしては代表的なものにはアルミナ、ジルコニアがある。生体活性なセラミックスについては昨年度（平成 17 年度）報告させていただいたので、ここでは生体不活性なセラミックスについて述べる。

3. 沿革

生体用セラミックスの中で、アルミナの臨床応用は 1970 年代初めに Boutin らによる人工股関節の骨頭および白蓋カップへの適用が最初であり¹⁾、その後本格的な実用化が進み、大変多くの臨床実績がある。これは力学的な強度に優れ、生物学的に安定であるという材料特性によると考えられる。すなわち、荷重関節に使用できる材料強度を有し、生体内での溶解や材質的な変質がなく安定であること、さらにアルミナ表面を鏡面仕上げすることによりアルミナ自身の摩耗が少なくなり、また摺動相手の摩耗も少ないという優れた摩耗特性を有していることなどが理由として挙げられる。このような特徴により、アルミナが人工歯根、人工関節および人工骨などとして主要な構成材料の 1 つとして用いられてきた。

4. 生体用セラミックスの現状

従来、医療用インプラントは、ステンレス、チタン合金などの耐腐食性に富んだ金属が用いられていたが、それらの金属は、長時間体内に埋設された時、体液の影響により部分的に腐食が進行してしまったり、埋設部位の形状に合わせて加工する技術が大変困難なため、その加工コストが上昇したりして、実用上問題を抱えていた。

アルミナセラミックスは、Table 2 に示すように高い力学的強度、優れた耐摩耗性を持ち、化学的にも安定な材料であり、生体組織に対しては不活性な特性を示す。

Fig. 2 に示す人工股関節の関節摺動面に超高分子量ポリエチレン（カップ）とアルミナ（骨頭）を組み合わせ使用した場合、金属とポリエチレンの組み合わせの場合

Table 2 各種生体用セラミックスと骨の力学的性質の比較

焼結体	圧縮強度 (MPa)	曲げ強度 (MPa)	弾性率 (GPa)
HAP (緻密体)	500-920	110-200	35-110
HAP (多孔体)	7-70	-----	-----
TCP (緻密体)	460-690	140-180	33-89
HAP/TCP (緻密体)	980	205	-----
AW 結晶化ガラス	-----	180	120
アルミナ ASTM-F603	-----	> 400	> 380
ジルコニア (Y-PSZ)	-----	900-1300	140-220
緻密骨	90-160	160-180	16
海綿骨	42-62	-----	-----

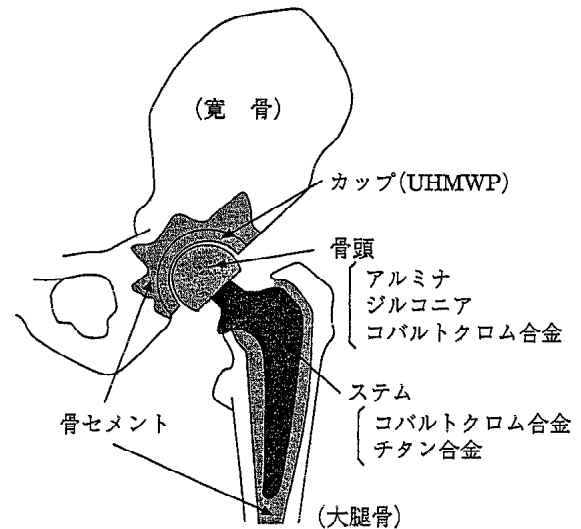


Fig. 2. 人工股関節の適応例

と比較し、ポリエチレンの摩耗量が少なく摩耗粉がもたらす有害性を軽減でき、人工関節そのものの耐久性の向上が計られることが臨床的に知られている。¹⁻³⁾

そこで、我々はアルミナセラミックス同様金属イオン溶出がなく、しかも高強度、高韌性を持ち、生体用インプラント材として試用されつつあった部分安定化ジルコニアに注目し、その実用可能性について検討した。

5. ジルコニアの力学的検索⁴⁾

5.1 緒言

アルミナセラミックス（以下アルミナ）は骨や関節の置換材料として、種々の基礎的研究がなされ、人工関節の関節面に使用した場合、セラミックス関節面は金属関節面よりも超高分子量ポリエチレン（HDP）面との耐摩耗性が優秀であることが判明しており、臨床応用の評価もほぼ確立されていると考えられる。しかし、アルミナには脆弱性があり、その欠点のために、人工関節設計上、また手術手技上の制約がある。そこで現在、より優れた強度と破壊韌性を有し、はさみ、包丁等の刃にも実用化

されている部分安定化ジルコニアセラミックス（以下ジルコニア）に着目し、人工関節への応用のために耐摩耗性を調べるため、骨頭の表面性状と組み合わせ関節の力学的特性を調べた。

5.2 実験

①表面性状

<試料>

- セラミックス
- ・ 28 mm 径ジルコニア骨頭（試作品；未使用）
 - ・ 28 mm 径アルミナ骨頭（市販品；未使用、2年使用品）
- 金属
- ・ 28 mm 径 SUS316（市販品；9年使用品）
 - ・ 28 mm 径 Co - Cr 合金（市販品；5年使用品）

<使用機器>

- ・ 表面観察：走査型電子顕微鏡（SEM）
- ・ 真円度測定：東京精密(株)ロンコム 5A 型真円度計
- ・ 表面粗さ測定：東京精密(株)サーフコム 550 型表面粗さ計

②力学的特性

<試料>

- ・ 28 mm 径ジルコニア骨頭（ショートネック、ミディアムネック）
- ・ Ti-6Al-4V 合金製試験用頸部

<方法>

・ 静荷重破壊試験

28 mm 径ジルコニア骨頭と Ti-6Al-4V 合金製試験用頸部を組み合わせ、厚さ 20 mm の超高分子量ポリエチレン (Ultra High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE)) シートを介して、骨頭頂部に頸部軸方向より静荷重を加え、サンプル骨頭が破壊するときの荷重を万能試験機により測定

・ 衝撃破壊試験

28 mm 径ジルコニア骨頭と Ti-6Al-4V 合金製試験用頸部を組み合わせ、衝撃破壊試験装置により衝撃力を MC ナイロン製シートを介して、頸部軸方向より骨頭頂部に当たるようにセットした。衝撃力は 25 J から開始し、試料骨頭が破壊しなかったら衝撃力を 5 J ずつ増大させて、同一の試料骨頭に繰り返し試験し、骨頭が破壊するまで継続して実施した。

・ 疲労破壊試験

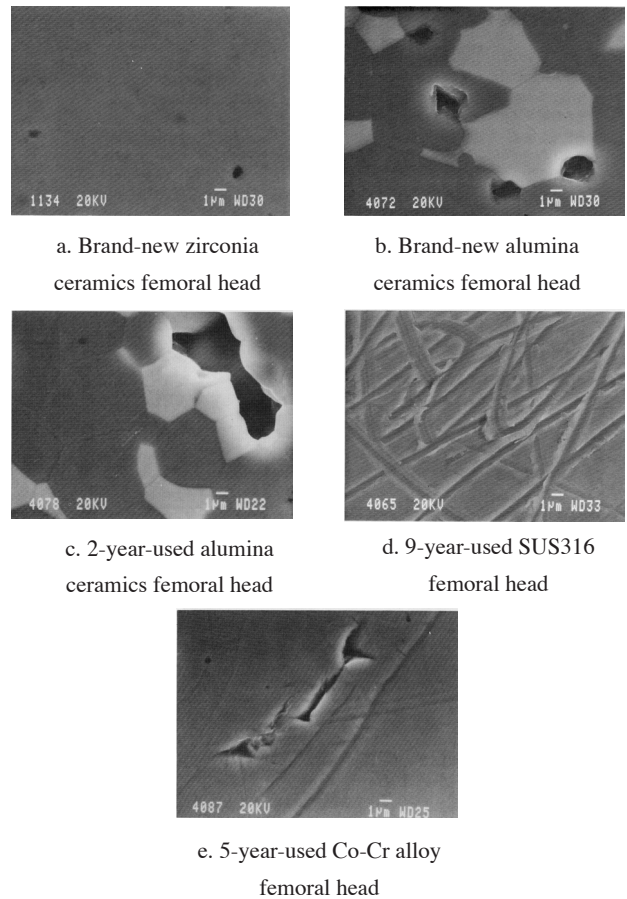


Fig. 3 SEM photos of femoral head surface (x 3000)

垂直振動試験機により 28 mm 径骨頭の耐疲労破壊性を確認するために、生理的食塩水中（ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ）にて、振動荷重（ $1 \leftrightarrow 12 \text{ kN}$ ）、振動荷重振動数（30 Hz）とした。振動荷重を厚さ 20 mm の超高分子量ポリエチレンシートを介して頸部軸方向に、 10^7 回かけたが、超高分子量ポリエチレンシートの破壊を認めたため、 10^7 回より 10^8 回までポリメチルメタアクリレート (PMMA) シートを介在片とし、同時に生理的食塩水中より擬似体液中に変更し試験を実施した。この疲労破壊試験後、表面粗度、真円度の測定を実施した。

5.3 結果

①骨頭の表面性状

金属、アルミナおよびジルコニアの 28 mm 径骨頭表面の走査型電子顕微鏡 (SEM) 所見を Fig. 3 に示しているが、アルミナ骨頭の表面は未使用のものも、2年使用のものも、創状痕や隆起した創縁の個所はなく、所々に小孔が存在する。(Fig. 3b, c)。ジルコニア骨頭では、アルミナの粒子が散見されるが、ほぼ一面に平滑である (Fig. 3a)。一方金属骨頭においては、SUS316 製骨頭ボール 9 年使用例では創状痕が著明であり (Fig. 3d)、Co -

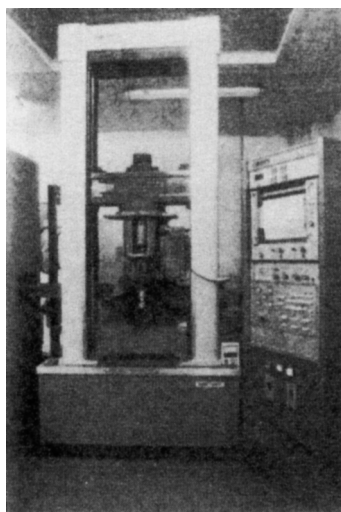


Fig. 4 Static load test

Cr 製骨頭ボール 5 年使用例ではそれほど著明ではないが創状痕が存在した。(Fig. 3e)

東京精密(株)製ロンコム 5A 型真円度計を用いて、未使用のジルコニア骨頭ボールの真円度を測定した所 $0.1 \mu\text{m}$ であった。サーフコム 550A 型表面粗さ計を用いて面粗度を測定した所 $0.03 \mu\text{m}$ ($0.15 \mu\text{m R max}$) であった。一方未使用のアルミナ骨頭は真円度 $0.1 \mu\text{m}$ 、面粗度 $0.04 \mu\text{m}$ ($0.6 \mu\text{m R max}$) とジルコニア骨頭とほぼ同等であった。また 9 年使用の SUS316 骨頭の真円度と面粗度は、それぞれ $47 \mu\text{m}$ 、 $0.04 \mu\text{m}$ ($0.85 \mu\text{m R max}$) であり、5 年使用の Co - Cr 骨頭はそれぞれ $24.6 \mu\text{m}$ 、 $0.04 \mu\text{m}$ ($0.20 \mu\text{m R max}$) であった⁵⁾。

また後述する疲労破壊試験後のジルコニア骨頭の表面性状は創状痕もなく真円度、面粗度共に変化のないことが判明した。

②骨頭部分の力学的試験

<静荷重破壊試験>

28 mm 径ジルコニア骨頭と Ti-6Al-4V 合金製試験用頸部を組み合わせ、厚さ 20 mm の UHMWP シートを介して、骨頭頂部に頸部軸方向より静荷重を加え、サンプル骨頭が破壊するときの荷重を万能試験機 (Fig. 4) により測定した。

ショートネックの骨頭で 71.54 kN、ミディアムネックの骨頭で 81.34 kN と、28 mm 径アルミナ骨頭ボールの $14.7 \sim 27.44 \text{ kN}^{6)}$ と比較して、2.6 ~ 3 倍の強度を有する。ショートネックはミディアムネックに比較し、構造上骨頭のセラミックの厚みが薄いため、強度的に劣るが、アルミナのそれより 2.6 倍の強度となっている。

<衝撃破壊試験>

28 mm 径骨頭と Ti-6Al-4V 合金製試験用頸部を組み合わせ、衝撃破壊試験装置 (Fig. 5) により、衝撃力を

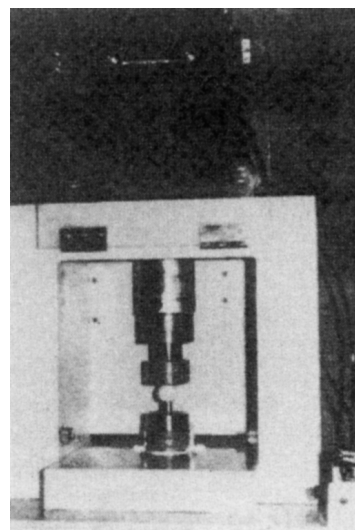


Fig. 5 Impact load test

MC ナイロン製シートを介して、頸部軸方向より骨頭頂部に当たるようにセットした。衝撃力は 25 J から開始し、試料骨頭が破壊しなかったら衝撃力を 5 J ずつ増大させて、同一の試料骨頭に繰り返し試験し、骨頭が破壊するまで継続して実施した。

本骨頭の耐衝撃力は 115 J 以上と強力であった。しかし、これは骨頭と頸部の接合面状態の影響を受け易く、接触の悪かった 1 試料では 65 J の結果を得た。それでもアルミナ骨頭の 15.1 J より優れた結果であった。

<疲労破壊試験>

ショートネック、ミディアムネックいずれも荷重振幅 1 kN - 12 kN、繰り返し回数 10^7 回の疲労試験に合格した。また引き続き実施した擬似体液中で PMMA を介する試験でも 9×10^7 回、合計 10^8 回の疲労試験にもジルコニア骨頭の疲労破壊は起こらなかった。試料骨頭の面粗度は試験前と同様 $0.03 \mu\text{m}$ であった。真円度は試験前 $0.4 \mu\text{m}$ であったものが試験後 $0.3 \mu\text{m}$ と誤差範囲であった。

5.4 考察

現在、臨床的に人体に使用されている骨および関節置換材としてのセラミックスにはアルミナがあり、その組織親和性、骨親和性については色々詳細な報告もあり、実際人工関節、人工骨として使用する場合この組織親和性についての問題はないようである。しかし、アルミナは人工関節の一部として、または全体として使用する場合もその脆弱性が欠点であり、そのために、金属のように板状に薄く、または棒状に細くして使用する場合には問題が多い。そこでアルミナと同様に組織親和性がよく、かつ破壊靱性の優れたジルコニアの臨床応用の可能性が脚光を浴びてきた。⁷⁻⁹⁾

我々が開発したジルコニアを用いて各種の検索を実施した。ジルコニアは金属と異なりアルミナ同様硬度が大

きいため手術中の操作で傷が付き難く、手術時操作が非常に容易である。その球面は真円度、面粗度もアルミナ骨頭と同等か、またはそれ以上に優秀であり、臨床応用上相対する HDP 白蓋カップ摩耗が少ないものと期待される。さらに力学的試験でもジルコニア骨頭の静荷重、衝撃および疲労破壊強度はアルミナより強いことが判明した。組織親和性および骨親和性については家兎の大腿骨を用いた結果でも、ジルコニア周囲には組織異物反応、あるいは炎症反応は認められず、骨組織と接する部分では非常に薄い軟部組織を介して接している所見が見られた。また細胞毒性については L 株細胞の組織培養法を用いた検索にてジルコニア試料は全く毒性のないことが確かめられ既に報告している¹⁰⁾。即ち、ジルコニアは bioinert であることが判明した。

5.5 結語

ジルコニアはアルミナに比較して力学的強度、破壊靱性が優れていた。さらに生体親和性についても調査した結果、優れた成績であった。これらの結果より本ジルコニアは骨および関節置換材料として優秀な材料と考える。

ジルコニアセラミックスは、アルミナと同じく生体不活性な材料として知られており、最近その高強度、高靱性の特徴から骨頭径 22 mm の小型のもので臨床応用され高い信頼性を得ている¹¹⁾。しかし、アルミナに比べてまだ生体材料としての歴史が浅く、工学的な研究はなされているものの生体的な研究データはアルミナ程多くなく、今後期待されている材料である。

6. 生体用セラミックスの課題と展望

アルミナに関してはこれまでの数多くの研究レポートが発表されているが、要約すると、①アルミナは、生体内において溶解や変質することはない。②周囲の生体組織に対して不活性である。③生体との親和性は一般的に金属やポリマーより優れている。④摩擦摩耗特性に優れている。このようなアルミナの特徴はアルミナの新しい応用を考える場合に極めて有益である。骨や関節等の生体の硬組織をアルミナセラミックスを使用した人工関節あるいは人工骨で補填あるいは置換した場合、骨組織との固定性の確保と関節摺動部における摩擦摩耗特性の向上が重要である。また、アルミナセラミックス材料の単独での使用は自ずと限界があり、人工股関節の例のように金属やポリマー材料との組み合わせも有効である。骨組織との固定に関しては、アルミナ表面への骨誘導能、あるいは骨伝導能を持つ物質のコーティング等が今後の課題である。アルミナの多孔体でその孔径が 100 μm 以上あるものでは、骨組織がその孔中に良く増殖進入することが報告されており、アルミナの多孔質体を骨と接す

る面に付ける事により骨組織と良く生着する人工骨や人工関節をつくる事が出来る。表面がスムーズなアルミナでは骨との接合力は殆どないが、アルミナビーズのコーティングによるポーラス構造を作ることにより、骨組織と強固な固定、生着を得ることができる。このようなアルミナビーズをコーティングしたアルミナ製の人工膝関節、足関節も実用化されている。

近年、リン酸カルシウム系セラミックスなどの骨伝導能を有する物質のコーティングは実用化されつつあるが、さらに一歩進んで、BMP 即ち、骨組織の全くない部位に骨組織を誘導する物質などとの複合化によって、術後早期に強固な骨の生着を得ることが可能となる。このような複合化処理により、新しい特性が生まれ、新しい応用用途が開拓されることが期待される。

一方、ジルコニアセラミックスの課題と展望については高強度、高靱性の特性を持ち、従来のアルミナの代替材料として今後使用が広がると思われる。

ジルコニアセラミックスの特性に関しては、従来から 2つの問題点が指摘されている。第 1 は、体液中における相転移による強度劣化の可能性、第 2 は、放射性不純物の問題である。これらの問題は、高純度超微粒子のジルコニア原料の使用等、原料の改善により殆ど解決されてきている。しかし、長期間にわたる生体への安全性については引き続き検討は必要と思われる。現在の人工股関節の要求特性に、摺動部での低摩耗や低摩擦、高強度があり、これに対し 22 mm 径のジルコニア骨頭（または高純度アルミナ骨頭）が臨床応用され、実用化されている。今後更なる臨床的なデータの蓄積が必要と考えられる。

将来的には、ジルコニアの特性を生かして、従来の材料では、実現不可能な用途開発を進めていく必要がある。新材料が開発されれば、その特性を生かした用途の展開が開かれるものであり、生体に優しい高強度、高靱性、可塑性のある材料等、更なる材料研究開発が期待される。

[参考文献]

- 1) P. Boutin: *Rev. Chir. Orthop.*, **58** (1972), 229.
- 2) H. Mittelmeier and J. Harms: *Med.Orthop.Tech.*, **97** (1977), 55
- 3) P. Griss: *Z.Orthop.*, **113** (1975), 756
- 4) 大橋俊郎、井上四郎、梶川 究、茨木和博、多田道彦、小口光昭、荒井 毅、亀谷明秀、村松泰徳、近藤和夫：UTZ-30 ジルコニアの組織親和性と力学的検索；*Orthopaedic Ceramic Implants*. **7** p173-179
- 5) 大橋俊郎、井上四郎、梶川 究他：Bioceram 5 型人工股関節の使用経験、*Orthopaedic Ceramic Implants*, **3**, 199 - 204 (1983)
- 6) 立石哲也、柚木博行：高性能人工股関節の開発と評価、整形

- 外科 *MOOK*, **45**, 13-29 (1986)
- 7) 大西啓靖、辻栄治、鍋島隆治他：ジルコニアの整形外科的応用に関する研究、生体組織反応、*Orthopaedic Ceramic Implants*, **3**, 87 - 94 (1983)
- 8) 宗宮正典：ジルコニア及び窒化珪素の組織親和性に関する研究、*Orthopaedic Ceramic Implants*, **3**, 95 - 98 (1983)
- 9) 山室隆夫：人工関節材料に望まれる性質と機能、整形外科 *MOOK*, **45** (1986)
- 10) 大橋俊郎、井上四郎他：ジルコニア骨頭を用いた新しい人工股関節の開発、中部整災誌、**31**, 17 - 20 (1988)
- 11) 花川志郎 他：基礎と臨床、**26**, No. 13, 303 (1992)