

力学的生体適合性の立場からの 生体材料の変遷と展望

新家光雄*

1. 緒言

力学的生体適合性が特に重要となる生体材料は、大きな荷重を支持する機能が重要視される骨機能代替インプラント構成材料(バイオマテリアル)が主となると言える。したがって、これらのバイオマテリアルで構成されるインプラントは、骨構造機能を発揮しなければならない。骨構造機能材料としては、力学的信頼性が主たる要求因子の一つである。この観点からは、強度・延性バランスに優れる金属材料が有力で、事実インプラント構成材料のほとんどを金属材料が占めている。バイオマテリアルでは、力学的信頼性ととも、生体への安全性が極めて重要な因子であり、バイオマテリアル構成元素に毒性やアレルギー性などの生体為害性が無いことおよびその溶出が無いこと、すなわち高耐食性が要求される。以上のような観点から、これまでは、ステンレス鋼、Co-Cr-Mo合金ならびにチタン(純チタン)およびチタン合金が代表的な骨構造機能インプラント用材料として実用されてきている。初期のこれらの金属系バイオマテリアルは、力学的信頼性が重要視されたと思われ、いずれも高耐食性を示す一般構造用からの転用であり、現在でも多用されている。その後、構成元素の生体為害性が議論されるようになり、生体為害性元素を排除した材料設計がなされるようになった。さらには、ヤング率を中心とした力学的生体適合性が考慮されるようになってきている。極めて最近では、インプラント移植時の操作性をも考慮した力学的生体適合性材料設計が提案されるようになってきている。

本稿では、特に力学的生体適合性の観点からのインプラント構成材料、すなわち金属系バイオマテリアルの変遷と展望につき記述する。なお、バイオマテリアルの力学的生体適合

性としてはヤング率が主体に論じられる傾向があるが、ここでは一般的力学的特性である疲労強度、強度-延性バランス、韌性等の力学的特性の生体組織に対しての適正も広義の力学的生体適合性と考える⁽¹⁾。

2. 代表的インプラント用実用金属系バイオマテリアル

代表的なインプラント用実用金属系バイオマテリアルである SUS 316L ステンレス鋼、Co-Cr-Mo 合金ならびにチタンおよびチタン合金の中で、細胞毒性や動物実験から判断される生体組織との化学的相互作用から判断される適合性、すなわち生物学的生体適合性に関しては、チタンおよびチタン合金が最も優れていると言える⁽²⁾⁻⁽⁴⁾。このことを主要因として、チタンおよびチタン合金がインプラント構成金属系バイオマテリアルとして多く用いられるようになってきている。また、SUS 316L ステンレス鋼および Co-Cr-Mo 合金のヤング率は、それぞれ約 180 GPa および 210 GPa⁽⁵⁾であり、骨のそれが(約 10-30 GPa)⁽⁶⁾と比べるとかなり高い。一方、実用化が最も進んでいるチタンおよび Ti-6Al-4V ELI 合金のヤング率は、約 105-110 GPa⁽⁶⁾であり、SUS 316L ステンレス鋼および Co-Cr-Mo 合金のそれらと比べるとかなり低く、それらと比較して骨のヤング率により近い。このことは、チタンおよびチタン合金をインプラントに用いた方が、骨およびインプラント間の荷重伝達の不均一性(応力遮蔽)をより抑制し、かつ骨の応力に応じた改変(骨のリモデリング)に有利となる。すなわち、ヤング率から見たチタンおよびチタン合金の力学的生体適合性は、SUS 316L ステンレス鋼および Co-Cr-Mo 合金の場合に比べて、より優れると言える。このことが、生体為害性の指摘のない構成元素からなり、骨のヤング率により近いヤング率(低ヤング率)を

* 東北大学名誉教授, 東北大学金属材料研究所客員教授, 大阪大学特任教授, 名城大学特任教授, 名古屋大学未来材料・システム研究所客員教授(〒468-8502 名古屋市天白区塩釜 1-501)

Transition and Prospect of Biomaterials in Terms of Mechanical Biocompatibility; Mitsuo Niinomi (Emeritus Professor, Tohoku University, Sendai. Visiting Professor at Institute for Materials Research, Tohoku University, and Specially Appointed Professor at Osaka University and Meijo University, and Visiting Professor at Institute of Materials and Systems, Nagoya University)

Keywords: *metallic biomaterials, mechanical biocompatibility, low Young's modulus, shape memory effect, super elasticity, Young's modulus self-adjustability*

2016年6月27日受理[doi:10.2320/materia.56.205]

有する生体用チタン合金の開発へと繋がる。

3. 生体為害性を考慮した金属系バイオマテリアルの登場

上述した従来の金属系バイオマテリアルは、一般構造用材料からの転用であるため、毒性の指摘のある構成元素を含有している。このことから、毒性の指摘のない構成元素からなる金属系生体材料の設計がなされるようになった。まずは、代表的な生体用チタン合金である Ti-6Al-4V ELI (Extra low interstitial) 合金の構成元素である V の毒性が指摘され⁽⁷⁾、V を生体為害性の指摘の無い Fe あるいは Nb で置き換えた ($\alpha + \beta$) 型合金である Ti-5Al-25Fe 合金⁽⁸⁾⁽⁹⁾ および Ti-6Al-7Nb 合金⁽¹⁰⁾ が開発された⁽⁵⁾。この時から生体用としての金属材料の開発が開始されたと言えよう。その後、Al のアルツハイマー病との因果関係が報告され⁽¹¹⁾、V および Al フリー生体用チタン合金の開発へと進展し、やはり ($\alpha + \beta$) 型合金である Ti-15Zr 系および Ti-15Sn 系合金が開発された⁽¹²⁾。なお、Al の神経毒性の指摘はあるが、アルツハイマー病との因果関係は否定されている。その後、上述した力学的生体適合性が考慮されるようになり、骨およびインプラントの変形(弾性変形)が等しくなることが骨吸収の抑制や骨の良好なりモデリングに有効であるとの考えが取り入れられようになった。すなわち、通常、金属系バイオマテリアルの弾性率(ヤング率)は、骨のそれよりも顕著に高いことから、金属系バイオマテリアルの低ヤング率化が叫ばれるようになった。それとほぼ同時に、生体為害性では、アレルギーの観点からの合金設計が取り入れられるようになり、アレルギー感作率の高い構成元素を排除するようになり、特にアレルギー感作率の高い Ni⁽¹³⁾ の添加が避けられるようになった。すなわち、Ni フリー金属系生体材料の開発がなされるようになった。ステンレス鋼では Ni を N で置き換えた高窒素 Ni フリーオーステナイト系ステンレス鋼⁽¹⁴⁾ が、Co-Cr-Mo 合金では Ni フリー Co-Cr-Mo 合金⁽¹⁵⁾ の開発がなされた。チタン合金では、TiNi 形状記憶合金の Ni が問題となり Ni フリー形状記憶チタン合金の開発⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ が展開されるようになっていく。

4. 生体用 ($\alpha + \beta$) 型チタン合金における力学的生体適合性

上述した V および Al フリーの Ti-15Zr 系合金である Ti-15Zr-4Nb-4Ta-0.2Pd 合金では、生体組織との親和性である生物学的生体適合性ととも、力学的生体適合性として重要な耐久性、すなわち疲労強度も重要視され評価されている⁽¹⁸⁾。その場合、Ti-6Al-4V 合金との比較において、両合金の疲労強度が評価され、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金および Ti-6Al-4V 合金の焼鈍材の疲労強度がそれぞれ 730 MPa および 685 MPa となり、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の疲労強度が Ti-6Al-4V 合金の場合よりも優れていることが報告され

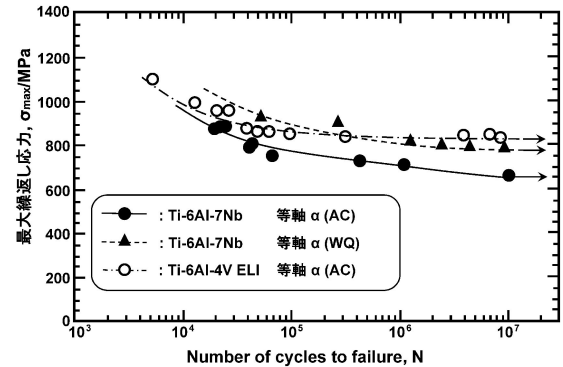


図1 各熱処理を施した Ti-6Al-7Nb 合金および Ti-6Al-4V ELI 合金の S-N 曲線：AC および WQ はそれぞれ溶体化後に空冷および水冷処理を施したことを示す。

ている。また、Ti-6Al-7Nb 合金においても疲労強度の改善が試みられている⁽¹⁹⁾。その場合、1273 K にて 1 h の溶体化・空冷後、813 K にて 4 h の時効処理を施した Ti-6Al-4V ELI 合金および 1243 K にて 1 h の溶体化後水冷あるいは空冷後、833 K にて 4 h の時効を施した Ti-6Al-7Nb 合金の疲労強度が比較されており、溶体化後に空冷を施した場合の Ti-6Al-7Nb 合金の疲労強度が Ti-6Al-4V ELI 合金の疲労強度に匹敵することが示されている(図1⁽¹⁹⁾)。

なお、生体用 ($\alpha + \beta$) 型チタン合金の開発においては、力学的生体適合性で最も重要視されているヤング率に関して着目した研究開発はなされていない。

5. 生体用 β 型チタン合金における力学的生体適合性

(1) 低ヤング率合金の開発

生体およびインプラントの両側から見た生体適合性として骨(生体組織)およびインプラントとの力学的適合性(力学的生体適合性)が挙げられる。すなわち、力学的生体適合性は、骨およびインプラント間の力学的性質が類似であることとされている。その主な因子は、破損や異常を生じないことと均等な応力伝達であるとされている。力学的生体適合性に関しては、特に後者が重要視されて来ている。上述したが、このことは、骨およびバイオマテリアルのヤング率が類似であることに通じる。そこで、金属系バイオマテリアルの材料設計に低弾性率化が取り入れられるようになった。これも上述したが、この観点からは、チタン合金のヤング率が他の主要金属系バイオマテリアルであるステンレス鋼(SUS 316L)や Co-Cr-Mo 合金の場合に比べて低い点で有利である。チタン合金は、耐食性、比強度および強度・延性バランスにおいても他の金属系バイオマテリアルの場合と比較して優れており、かつ生体親和性についても優れていることから、バイオマテリアルとしての注目度が高い。周知のように、チタン合金は、相構成により α 、($\alpha + \beta$) および β 型に大別される。 α 相および β 相の結晶構造はそれぞれ稠密六方晶(hcp)および体心立方晶(bcc)であり、原子の充填率は bcc 構造の方が

表1 これまでに開発された主な生体用低弾性率 β 型チタン合金.

| β 型チタン合金 | ASTM 規格 | ISO 規格 | JIS 規格 |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------|--------------|
| Ti-13Nb-13Zr | ASTM F 1713 | --- | --- |
| Ti-12Mo-6Zr-2Fe(TMZF) | ASTM F 1813 | --- | --- |
| Ti-12Mo-5Zr-5Sn | --- | --- | --- |
| Ti-15Mo | ASTM F 2066 | --- | --- |
| Ti-16Nb-10Hf(Tiadyne 1610) | --- | --- | --- |
| Ti-15Mo-2.8Nb-0.2Si | --- | --- | --- |
| Ti-15Mo-5Zr-3Al | --- | ISO 5832-14 | JIS T 7401-6 |
| Ti-30Ta | --- | --- | --- |
| Ti-45Nb | --- | --- | --- |
| Ti-35Zr-10Nb | --- | --- | --- |
| Ti-35Nb-7Zr-5Ta(TNZT: TiOsteum) | ASTM Task Force 4.12.23 | --- | --- |
| Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr(TNTZ) | --- | --- | --- |
| Ti-35Nb-4Sn | --- | --- | --- |
| Ti-11.5Mo-6Zr-4.5Sn | ASTM F 1713 | --- | --- |
| Ti-50Ta | --- | --- | --- |
| Ti-8Fe-8Ta | --- | --- | --- |
| Ti-8Fe-8Ta-4Zr | --- | --- | --- |
| Ti-35Nb-2Ta-3Zr | --- | --- | --- |
| Ti-22.5Nb-0.7Zr-2Ta | --- | --- | --- |
| Ti-23Nb-0.7Ta-2.0Zr-1.2O(Gum Metal) | --- | --- | --- |
| Ti-28Nb-13Zr-0.5Fe(TNZF) | --- | --- | --- |
| Ti-24Nb-4Zr-7.9Sn(Ti2448) | --- | --- | --- |
| Ti-7.5Mo | --- | --- | --- |
| Ti-12Mo-3Nb | --- | --- | --- |
| Ti-12Mo-5Ta | --- | --- | --- |
| Ti-12Cr | --- | --- | --- |
| Ti-30Zr-7Mo | --- | --- | --- |
| Ti-30Zr-3Mo-3Cr | --- | --- | --- |
| Ti-5Fe-3Nb-3Zr | --- | --- | --- |

低いことから、 β 型チタン合金のヤング率が α および $(\alpha+\beta)$ 型チタン合金の場合に比べて低くなることが期待される。これらのことから、無毒性・非アレルギー元素を主とした構成の低弾性率 β 型チタン合金が生体用として開発されるようになり、数多くの同合金が提案されており、それらのいくつかはASTM, ISOやJISに既に生体用チタン合金として規格化されている。

概して、低弾性率 β 型生体用チタン合金の構成元素は、Nb, Ta, Mo, Zr等の高コスト元素を多量に含有していることから、最近では低コスト化のために低コスト元素であるFe, MnやCrを積極的に用いた合金が開発されるようになってきている。これまでに開発された主な生体用低弾性率 β 型チタン合金を表1⁽²⁰⁾に示す。

また、代表的な α , $(\alpha+\beta)$ および β 型生体用チタン合金のヤング率を図2⁽²¹⁾⁽²²⁾に示す。明らかに β 型生体用チタン合金のヤング率は、 α および $(\alpha+\beta)$ 型生体用チタン合金のそれらに比べて低い。生体用低弾性率 β 型チタン合金のヤング率は、測定方法によりかなり異なるが、 β 相単相となる溶体化(ST)状態ではほぼ60-80 GPaであり、STに冷間強加工を施すことでさらに低下させることができ、最も低い場合で40 GPa程度が報告されている⁽²³⁾。以上は、多結晶の場合の弾性率についての検討結果であるが、単結晶の弾性率は結晶方位依存性を検討して見るとTNTZの場合の例を図3⁽²⁴⁾に示すように $\langle 100 \rangle$ 方向で最も低い弾性率である35 GPaが得

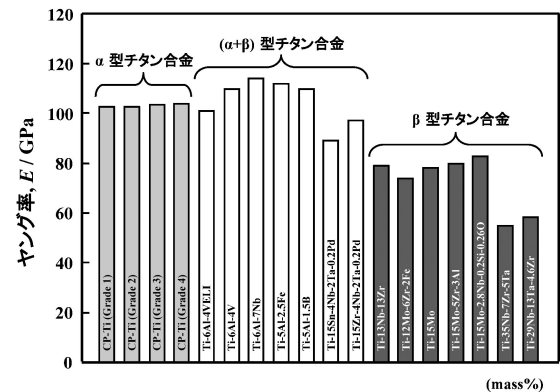


図2 主な生体用 α , $(\alpha+\beta)$ および β 型チタン合金のヤング率.

られる。この弾性率の値は、骨のそれ(10-30 GPa)にほぼ等しい。したがって、生体用低弾性率 β 型チタン合金単結晶による人工骨の創製も期待できる。

インプラントのヤング率がより骨のそれに近いことが、骨吸収の抑制および骨の良好なりモデリングに有効であることが家兎の脛骨に作製した骨折モデルにSUS 316Lステンレス鋼, Ti-6Al-4V ELI合金および生体用低弾性率 β 型Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr合金(TNZT)製髓内釘や骨折固定プレートを移植し、骨折の治癒状況および骨のリモデリング状況を評価することで実証されている⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾。

例えば、上記3種類の金属系バイオマテリアル製骨折固定プレートの移植実験の場合でも骨吸収が最も遅延したのが、TNTZ製骨折固定プレートの場合であることが示されており⁽²⁶⁾、TNTZ製骨折固定プレートの場合にのみ、図4⁽²⁶⁾に示すように脛骨の外径拡大が認められ、応力に応じた骨のリモデリングが生じていることがわかっている。したがって、生体用低弾性率 β 型チタン合金製インプラントでは、インプラントおよび骨間の応力伝達がより均一になり、良好な骨のリモデリングにも有効であることが動物実験の段階であるが示されている。

(2) 形状記憶および超弾性機能合金の開発

形状記憶合金としては、TiNi合金の生体用としての実用化が進められており、特に超弾性特性を生かしたステント、カテーテルのガイドワイヤーや歯科矯正ワイヤーへの適用が

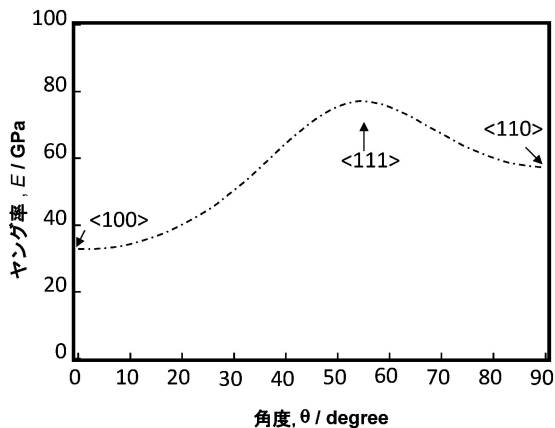


図3 TNTZ単結晶の弾性率の結晶方位依存性。

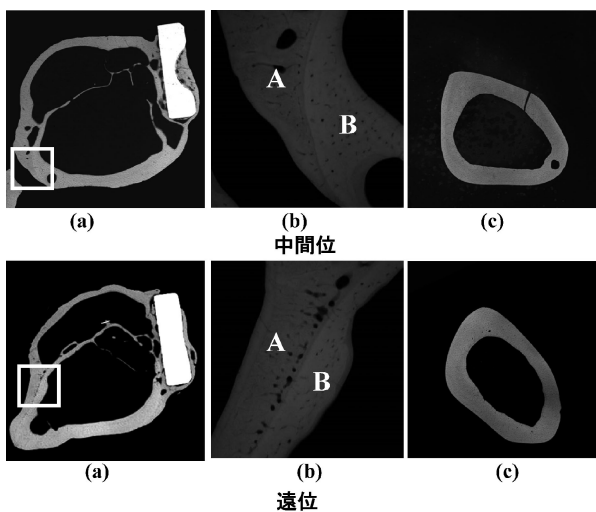


図4 TNTZ製骨折固定プレートを移植した骨折モデル側および移植しない側の移植後48週での中間位および遠位の横断面のCMR写真：(a)骨折モデル側の横断面、(b)(a)の骨折モデル側の骨中の□の部分、すなわち脛骨の外側および内側の分岐部の高倍率CMR写真および(c)非移植側の脛骨。

なされている。しかし、上述したように、Niのアレルギー性が懸念され、Niフリーの生体用 β 型形状記憶合金が多数開発されるようになった。主なNiフリー生体用 β 型形状記憶合金を表2⁽²⁷⁾に示す。Ti-Nb系、Ti-Mo系、Ti-Ta系およびTi-Cr系合金に分類されよう。なお、これらは、やはり低弾性率合金となっている。

(3) ヤング率自己調整機能性合金の開発

ここまでは、応力遮蔽を抑制するとされる低弾性率機能に焦点を当てたチタン合金の開発であり、患者側に望まれる点を主に取り入れた生体用チタン合金の開発である。最近では、整形外科医の要望も考慮した生体用チタン合金の開発が進められている。例えば、脊柱側弯症の手術などでは、狭い体内空間で脊柱矯正器具のロッドを脊柱形状に合わせて変形させる作業が必要となる。その場合、ロッドの変形させた形状が保たれなければならないが、ロッドのヤング率が低いと変形前の形状へ戻ろうとする傾向が強くなる。すなわち、変形前の形状への戻り量(スプリングバック)が小さいほど望ましいことになる。スプリングバック量は、引張強さが同じであると仮定すると、ヤング率が高い材料のほうが、低い材料の場合に比べて、より小さいと考えることができる⁽²⁸⁾。この相反する問題を解決するためには、ロッドの変形部のみが高ヤング率となれば良いと考えられる。すなわち、ロッド変形部のみが高ヤング率で、ロッド全体は低ヤング率とすることを可能とすれば良い。したがって、図5⁽²⁸⁾に模式的に示すようにロッド変形部で高ヤング率となる第2相の析出が誘起されれば良い。チタン合金で変形により誘起される可能性のある第2相は、 α' マルテンサイト相、 α'' マルテンサイト相および ω 相であり⁽²⁹⁾⁽³¹⁾、これらの相の中で、ヤング率を上昇させるのは ω 相である⁽²⁹⁾⁻⁽³²⁾。 α' マルテンサイト相、 α'' マルテンサイト相および ω 相の析出は、母相である β 相の安定度と大きく関係するが、その安定度を制御するのに適した合金元素との組み合わせが重要である。このような点を念頭に置き、上述した変形により ω 相が誘起される生体用 β 型チタン合金としてTi-Cr系合金の開発が進められるに至っている⁽²⁸⁾⁽³¹⁾。

表2 主なNiフリー形状記憶および超弾性機能チタン合金。

| 合金系 | 形状記憶および超弾性機能合金 |
|--------|--|
| Ti-Nb系 | Ti-Nb, Ti-Nb-O, Ti-Nb-Sn, Ti-Nb-Al, Ti-22Nb-(0.5-2.0)O(at%), Ti-Nb-Zr, Ti-24Nb-2Zr(at%), Ti-Nb-Zr-Ta, Ti-Nb-Zr-Ta-O, Ti-Nb-Ta-Zr-N, Ti-Nb-Mo, Ti-22Nb-6Ta(at%), Ti-Nb-Au, Ti-Nb-Pt, Ti-Nb-Ta, Ti-Nb-Pb, Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr(TNTZ), Ti-24Nb-4Zr-8Sn(mass%) |
| Ti-Mo系 | Ti-Mo-Ga, Ti-Mo-Ge, Ti-Mo-Sn, Ti-Mo-Ag, Ti-5Mo-(2-5)Ag(mol%), Ti-5Mo-(1-3)Sn(mol%), Ti-Sc-Mo |
| Ti-Ta系 | Ti-50Ta(mass%), Ti-50Ta-4Sn(mass%), Ti-50Ta-10Zr(mass%) |
| Ti-Cr系 | Ti-7Cr-(1.5, 3.0, 4.5)Al(mass%) |

そこで、Ti-Cr 系合金で ω 相が変形により最も有効に誘起され、ヤング率の上昇が大きくなる最適組成を決定することが必要となる。図 6⁽³²⁾は、Ti-(10-14)Cr 合金の溶体化(ST)状態での透過型電子顕微鏡(TEM)による電子線回折図形を示す。同図では、非熱的 ω 相(Athermal ω phase)の存在に起因すると考えられる円形状のストリークが認められる。このストリークは、Cr 量が増加するにつれ、弱くなる。すなわち、Cr 量が増加するにつれ、 β 相が安定化し、非熱的 ω 相の量が減少することがわかる。変形により誘起される ω 相をなるべく多く出現させるためには、同相なるべく少ない方が有利である。 ω 相に起因するストリークがほぼ観察されなくなる Cr 量は、12 mass%であることがわかる。次いで、これらの合金に変形を模擬して圧下率 10%の冷間圧延を施した場合の TEM による電子線回折図形を図 7⁽³²⁾に示す。これらの電子線回折図形には、 ω 相の回折スポットあるいはストリークが観察され、変形により ω 相が誘起されていることがわかる。この ω 相の回折スポットは、Cr 量が 13 mass%となると不鮮明となりストリーク化している。各合金の溶体化(ST)状態および冷間圧延後のヤング率を Cr 量に対して示すと図 8⁽³²⁾のようになる。Cr 量が 12 mass%で変形により最もヤング率が上昇することがわかる。すなわち、最もスプリングバックが小さいと考えられる合金組成は、Ti-12Cr 合金であると判断される。

Ti-12Cr 合金の変形の戻り量に相当するスプリングバック

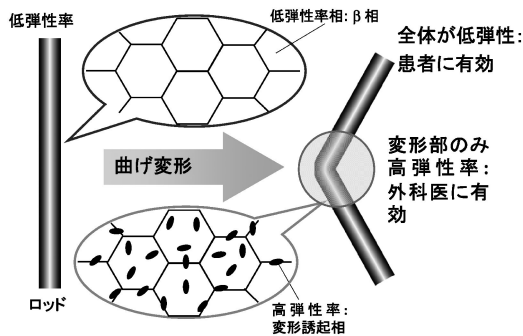


図 5 脊柱固定器具用ロッドの変形部のみを高弾性率とし、全体を低弾性率に保つための概念図。

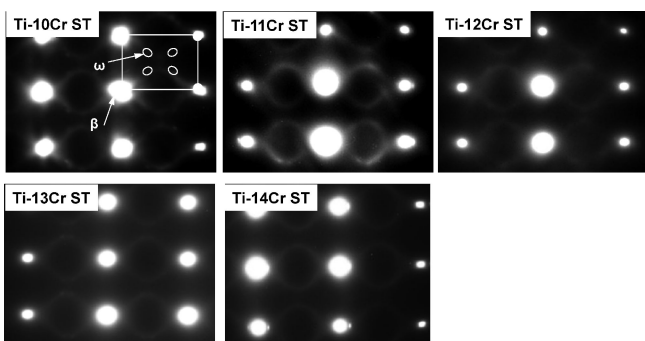


図 6 加工前(ST:溶体化後)の Ti-(10-14)%Cr 合金の電子線回折パターン。

量を TNTZ および Ti-6Al-4V ELI 合金の場合と比較して図 9⁽³²⁾に示す。Ti-12Cr 合金のスプリングバック量は、TNTZ の場合に比べて、著しく低下し、Ti-6Al-4V ELI 合金の場合に匹敵するようになる。

また、酸素(O)は、熱的 ω 相の析出を抑制するので、O を有効に利用して、Ti-Cr 系合金の変形後のヤング率の上昇

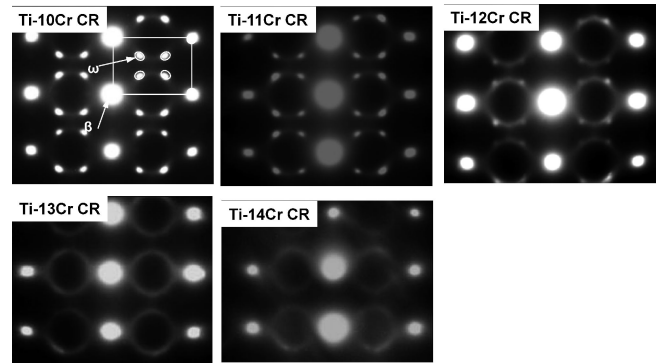


図 7 加工後(CR:10%圧下率での圧延後)の Ti-(10-14)%Cr 合金の電子線回折パターン。

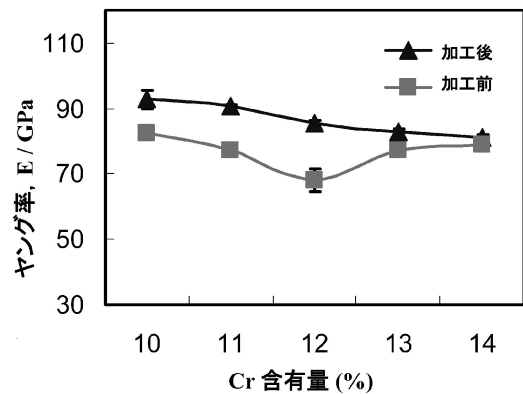


図 8 Ti-Cr 系合金の加工前後でのヤング率と Cr 含有量との関係。

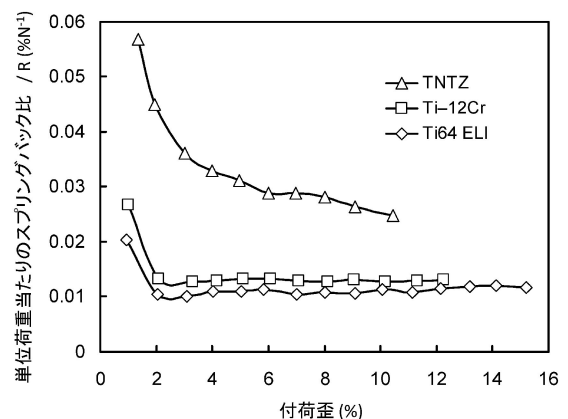


図 9 Ti-12Cr 合金(Ti-12Cr), TNTZ および Ti-6Al-4V ELI 合金(Ti64 ELI)のスプリングバック量と付加歪との関係。

