

TiO₂ をコーティングしたインプラント用 TiNbSn 合金の生体適合性

正橋直哉*

1. はじめに

2017年、我が国では65歳以上の人口が3,515万人となり、総人口に占める割合(高齢化率)は27.7%に達したことで、現役世代2.3人で65歳以上1人を支えることとなった。高齢化と共に増加する疾患の一つに、膝関節や股関節の関節軟骨の加齢変性による、変形性関節症に起因した関節痛や機能障害がある。中でも人体で最大の関節であり、体重を支えて様々な動作を担う股関節が、変形性股関節症に進行した場合、関節変形が高度となり、強い疼痛や筋力低下に加え、下肢長の短縮による歩行機能低下をきたし、日常生活動作への著しい制限をおこす。そのため、股関節の一部または全部をインプラント材に置換する人工股関節手術数が増加し、2016年度は6万件を記録した⁽¹⁾。人工股関節は、股関節にかかる大きな力を受け持つ、骨頭(ヘッド)をかぶせたステムを大腿骨に埋め込み、臼蓋側は関節面の役割を果たすライナー(インサート)と、ライナーを支える土台として臼蓋に埋め込むカップ(ソケット)から構成される。ステムとカップには金属が、ヘッドには金属かセラミックスが、そしてライナーにはポリエチレンが使用されることが多く、金属やセラミックの場合もある。ステムには、Ti合金かCoCr合金が使用されるが、大腿骨近位部では骨より高強度の金属製ステムに荷重の偏りが起こり(応力遮蔽)、骨が委縮して骨折や緩みなどの固定不良をおこしやすい(廃用性骨萎縮)⁽²⁾ため、骨と近い弾性率を持つ金属材料へのニーズが高い。花田等は、細胞毒性のない元素から構成され、低ヤング率と高強度を備えたインプラント用TiNbSn合金を開発し⁽³⁾、2019年1月に治験を無事完了した。このTiNbSn合金は、ニアーβ相の組成の合金において、溝ロール圧延とスウェーミング加工を施して

加工誘起α''を安定化し、β<110>とα''<010>の方位を揃える。その後、ステム形状に加工を施し、遠位部の低ヤング率を変えずに近位部を局所加熱することでα相の微細析出による高強度化により、低ヤング率と高強度を兼備するステムに仕上げる(図1)。詳細は、文献を参考されたい⁽⁴⁾。

本稿ではTiNbSn合金(Ti-33.6Nb-4Sn, mass%)への骨伝導性付与を目的とした筆者等の最近の研究を中心に関連する研究を紹介する。ステムの骨への固定にはセメント使用と不使用(セメントレス)があるが、セメント固定はセメントレスに比べ応力遮蔽を起こしやすく、セメントの有害性も関与するため、セメントレスの術数が増えている。セメントレスの場合、骨との固着(osseointegration)が不可欠であるが、金属には骨形成を誘導する機能が無いため⁽⁵⁾、ステム表面での骨形成を目的に、プラスト処理等による表面粗化や、骨の主成分であるハイドロキシアパタイト(以後HAp)のコーティ

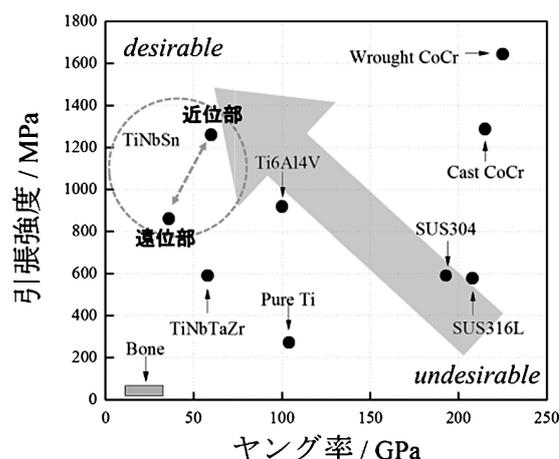


図1 インプラント金属の機械的性質。

* 東北大学金属材料研究所; 教授(〒980-8577 仙台市青葉区片平2-1-1)
Biomedical Activity of TiO₂ Loaded TiNbSn Alloy for Implant Application; Naoya Masahashi (Institute for Materials Research, Tohoku University, Sendai)
Keywords: anodization, photocatalysis, osteoconductivity, biocompatibility, TiO₂
2019年9月24日受理[doi:10.2320/materia.59.84]

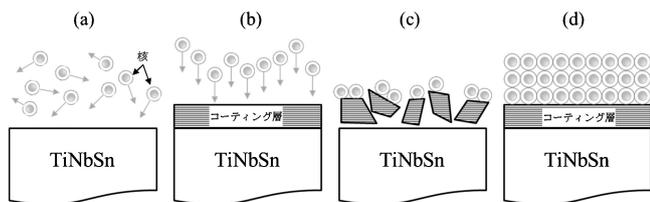


図2 インプラント金属への骨伝導性付与の模式図：
(a)核が体液中でランダムウォーク，(b)核がコーティング層に吸着，(c)コーティング層が基板から剥離，(d)基板密着性に優れたコーティング層に核が吸着。

ング，そして水酸化ナトリウム等のアルカリ処理による骨類似アパタイトのチタン酸ナトリウム形成等の表面処理が施される⁽⁶⁾。金属イオンの細胞への悪影響⁽⁷⁾の観点に立つと，金属イオンの溶出し易い表面粗化は必ずしも好ましくない。細胞毒性を示しにくい金属といえども細胞への為害性が少なからずあり，金属表面の露出は可能であれば回避したい。一方，HAp コーティングはコーティングの際の HAp 改質や⁽⁸⁾，金属との密着性に劣るため⁽⁹⁾十分な骨伝導性が得られない。そしてアルカリ処理は約600°Cの熱処理が必要で，TiNbSn 合金では ω 相析出や逆変態をおこすことで，ヤング率増加をおこすため適用できない。

図2はインプラント金属への骨伝導性付与の模式図であるが，PVD等によるHApコーティングは骨芽細胞の核の吸着に優れていても基板との密着性が悪い(図2(c))。すなわち，インプラント材に生体活性を付与するには，図2(d)の様に核が吸着し易く，基板との密着性が高い表面が必要である。骨は細胞の定着・増殖を促すために多孔質構造で，Ca, P, Mg, O等を主成分にリン酸カルシウムや炭酸カルシウム等の酸化物から形成される。酸化物はインプラント材の生体適合性を促進することが知られており⁽¹⁰⁾，骨伝導性の発現には，骨を構成する元素と平衡し金属との密着性の高い酸化物被覆が有効である。Ca, P, Mgは全て酸化物生成自由エネルギーが大きい元素である。筆者等はこれらの酸化物(CaTiO₃, P₂O₅, MgO₂等)と熱力学的に平衡し，Ti合金基板との密着性が高いと考えられるTiの不動態膜であるTiO₂に着目した。TiO₂はHApの様な剥離をおこさないことに加え，耐摩耗性の改善が報告されている⁽¹¹⁾。本稿では，TiNbSn合金への骨伝導性付与を目的に，TiNbSn合金基板に陽極酸化法でTiO₂をコーティングし，TiO₂による生体適合性の付与の検証を行う。なお本稿では，疑似体液浸漬によるアパタイト形成能を「生体活性」，動物実験によるインプラント材周辺の骨組織形成能を「骨伝導性」とし，総じて「生体適合性」と称することとする。

2. 陽極酸化処理

金属の表面に電気化学的手法で酸化物や難溶性の被膜を形成する方法を陽極酸化と称し，耐食性や耐摩耗性の改善に利

用されている。陽極酸化は，電解質溶液中で金属を陽極にして通電することで陽イオンとして溶解させ，水の電解で得られた酸素イオンと結合して金属酸化物を形成する。工業的に利用されているアルマイトはAlの陽極酸化で，薄いバリヤー膜の上に柱状の細孔が膜成長方向と平行に配置するため，酸化膜の成長方向から眺めると蜂の巣状となる。酸化物は電流に比例して成長するが，同時にセル底では酸化物は溶解し，溶解しなかった部分はセル壁として成長するため細孔組織となる。一方，Tiの陽極酸化は，酸化膜の光干渉効果による着色技術として実用に供される。光干渉は酸化膜表面の反射光と酸化膜を透過して酸化膜底面(基板表面)からの反射光の光路差に起因し，膜厚に応じて色が変化するが，膜厚と干渉色の関係は単純ではない。Ti基板上にTiO₂を成膜した時の反射スペクトルをシミュレートすると，干渉スペクトルは膜厚に依存して可視光域に現れるピーク数が異なり，複数のピーク位置は膜厚に依存して変化する。干渉色は膜厚増加と共に色波長が低波長から高波長へシフトし，低電位で発色した干渉色が高電位で再び現れる。

Alのような陽極酸化膜の細孔組織はTiでも報告され⁽¹²⁾⁽¹³⁾，近年はTiO₂ナノチューブとして触媒・ガスセンサー・バイオテンプレート等への応用研究が盛んである。TiO₂ナノチューブの作製は，水熱合成と陽極酸化に大別されるが(テンプレート法も若干ある)，特に自己組織化が可能な陽極酸化法で作製したTiO₂ナノチューブは，高強度と大表面積を有し，電子の移動度が高く量子閉じ込め効果を示す⁽¹⁴⁾。組織形成のメカニズムは，電流印加に伴う酸化膜成長・溶解モデルが主流だが⁽¹⁵⁾，最近，イオンのエレクトロマイグレーションと粘性運動に基づくモデルも提案されている⁽¹⁶⁾。

TiO₂ナノチューブの骨伝導性の*in vivo*試験から，プラスチック材や酸処理材よりTiO₂ナノチューブをコーティングしたTi合金が高い骨伝導性を示すことが報告されている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。この原因としてHApと整合性の良いアナタース型TiO₂の生成⁽¹⁷⁾や，電解浴のフッ素酸に起因してTiO₂に混入するフッ素の骨芽細胞分化や界面骨形成⁽¹⁷⁾が報告されている。また骨伝導性がナノチューブの孔径に依存することから⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁾，TiO₂ナノチューブと細胞表面の原形質タンパク質であるインテグリンと細胞骨格との相互作用も報告されている⁽²⁰⁾。さらに細胞の増殖には細胞内のシグナル伝達機能の確保が必要のため，基板と垂直方向に成長する構造が細胞の取り込みを促進するという報告もある⁽²¹⁾。Chen等はTiO₂ナノチューブに，骨芽細胞の分化・活性化を促進する抗スクレロシン抗体が被覆されることで，骨芽細胞抑制分子のスクレロシンの分泌を抑制し，アルカリフォスファターゼ活性の亢進から骨芽細胞の活性が高まると報告している⁽²²⁾。TiO₂ナノチューブによる生体適合性の機構は確立していないが，インプラントTiの骨伝導性付与には魅力的な表面組織である。

一方，細孔組織ではない陽極酸化TiO₂による生体適合性の先行研究では，表面粗度を高めることが有効とし，弱酸中での高電場印加が施されている⁽²³⁾⁻⁽²⁷⁾。Sul等は純Tiを

0.1M 酢酸電解浴で100 V から380 V まで系統的に電位を変えることで表面粗さを0.83~1.02 μm まで変えた陽極酸化膜を成膜し⁽²³⁾, *in vivo* 試験から TiO₂ 上の新生骨形成の確認と, 表面粗さが大きいほど骨形成が促進されることを示した⁽²⁴⁾. その後, 電位や電解浴組成を変えた同様の研究が報告され^{(25)–(27)}, こうした膜形成では, 多くの場合, 電極表面でのアーク (Micro-arc oxidation: MAO) 発生を伴い, 絶縁破壊による表面粗化がうかがえる.

3. Ti および TiNbSn 合金基板への陽極酸化

前節で紹介した TiO₂ ナノチューブは, フッ素を含有する電解浴にて陽極酸化後に, 450~600°C で1~3時間の熱処理を施して成膜する. しかし, TiNbSn 合金に熱処理を施すと, α 相の析出や逆変態によりヤング率が増加するため採用できない. ナノチューブ作製における熱処理は, アモルファスの酸化膜を結晶化させるため⁽²⁸⁾, TiO₂ 中での励起種の再結合を抑制し量子効率を高めることが報告されている⁽²⁹⁾. 光触媒を利用した量子デバイス応用では熱処理付与の効果は理解できるが, 生体材料への応用にあたっての結晶化の必然性は不明である. しかし, 生体応用の研究においても熱処理が施されており^{(17)–(19) (30)–(32)}, 本節では上記の理由からナノチューブではない陽極酸化を紹介する.

光誘起機能を示す TiO₂ の創製の多くはゾルゲル法を採用するが, 大型や複雑形状の基板や, 耐熱性に劣る基板へのコーティングが困難であるため, 筆者等は陽極酸化 TiO₂ の光誘起機能の研究に従事してきた. Ti 電極を硫酸電解浴中にて200 V 程度の電場を印加して陽極酸化を施すと, 電解浴の硫酸濃度の増加により基板上に成膜する TiO₂ の結晶構造はアナタースからルチル構造に連続的に変遷し, それと共に TiO₂ の結晶性が增加して光誘起機能は向上する⁽³³⁾. また電解浴から TiO₂ に固溶した硫黄は, TiO₂ のバンドギャップエネルギーを減少させるため, 可視光応答性を改善する⁽³⁴⁾. 高電場では電極表面での酸化反応が促進され, 絶縁破壊に起因したスパーク (放電) の発生と液温上昇が確認でき, 硫酸濃度が高いほど顕著になる. 筆者等は光触媒機能の向上は, 結晶性向上による励起種の再結合サイトになりうる格子欠陥密度の低下に起因すると考察する⁽³³⁾. 高電場印加によるスパークは 1.4 M リン酸電解浴でも報告されており, 50 V から250 V まで電位を上げると膜厚の増加と共に200 V においてスパークがおこる⁽³⁵⁾. 酸化膜と基板との密着強度をスクラッチ試験による触針の摩擦力変化から評価した結果を図3に示す. 0.1 M (a)と1.2 M (b)硫酸電解浴にて作製した陽極酸化膜とゾルゲル法で作製したアナタース構造の TiO₂ 薄膜(c)のスクラッチ試験における摩擦力変化(上)とスクラッチ後の試料表面画像(下)である. (a)および(c)の摩擦力は, グラフ中の点線の箇所で大断続に変化するのに対し, (b)は摩擦力が連続的に変化する. 不連続点を膜の剥離強度として強度を求めると, 電解浴の硫酸濃度が 0.02 M, 0.1 M, 0.2 M, 1.2 M の場合, それぞれ26.60 mN, 28.63 mN,

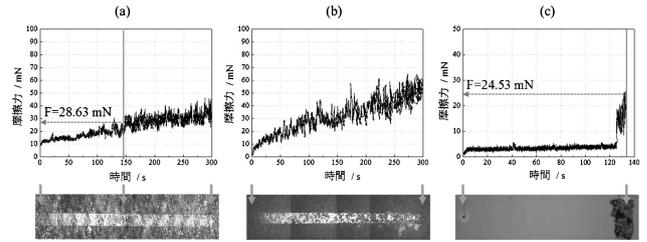


図3 0.1 M (a)および1.2 M (b)硫酸電解浴で作製した陽極酸化膜, およびゾルゲル法で作製した薄膜 (c)のスクラッチ試験により得られた摩擦力変化(上)と表面画像(下).

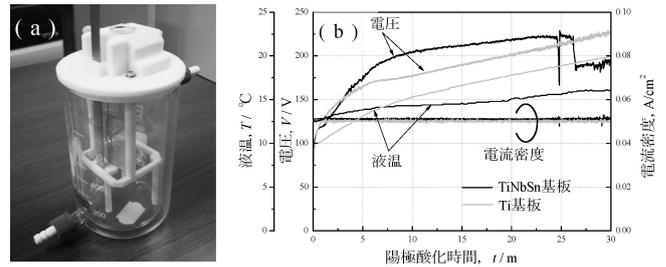


図4 電気化学セル(a)と1M硫酸電解浴中のTiおよびTiNbSn基板の電解曲線と電解浴液温変化(b).

32.10 mN そして検出限界以上となる. 一方, ゾルゲル法やCVD法で作製した酸化膜の剥離強度は, それぞれ24.53 mNと14.87 mNとなり, 陽極酸化膜は電解浴の硫酸濃度が高いほど剥離強度が高く, 他の方法で作製した試料よりも基板との密着性が優れていることがわかる.

TiNbSn 合金基板への陽極酸化膜も Ti 基板と同様の結果が得られるが, TiNbSn 合金の場合はバルブメタルである Nb や Sn も Ti と同時に酸化されるため, 酸化膜中の TiO₂ の分率は Ti 基板に比べ80%程度に低下する. なお, TiO₂ コーティングを施しても TiNbSn 合金のヤング率は変わらず⁽³⁶⁾, 電解浴から TiO₂ に混入する硫黄は細胞に悪影響を及ぼさない⁽³⁷⁾. 200 V 強の高電場での電気化学反応を調べるために, 図4(a)のような電気化学セルを作製し, 定電流 (50 mA/cm²) において電解曲線(b)を得た. (b)から, Ti 基板に比べ TiNbSn 基板の電位が高く, TiNbSn 基板では25分ほどで電位降下がおこり, 絶縁破壊を示唆する. 電解浴の液温はチラーで10°Cに冷却するものの, 両基板共に時間経過と共に上昇し, Ti 基板の方が TiNbSn 基板よりわずかに高い. また両基板とも表面でスパークを発生し, TiO₂ は表面凹凸 (Ra = 0.95~1.2 μm) を伴ったルチル構造となる. 次節以降では, このようにして作製した TiO₂ コーティング TiNbSn 合金の生体適合性を紹介する.

4. 陽極酸化 TiO₂ の生体適合性

Ti 基板への陽極酸化 TiO₂ による生体活性については, Kokubo 等による研究がある^{(38) (39)}. 2 M の酢酸電解浴中で

純 Ti 基板に150 V で1分間の陽極酸化を施した(以下, 陽極酸化: AO) 試料を, 80°Cの温水中に48時間浸漬(以下, 温水処理: HW)し, 40°Cで24時間乾燥後, 人工体液に1, 3, 7時間浸漬したところ(*in vitro* 試験), HW 材で HAp が析出したが AO 材では観察されなかった. 筆者等は TiNbSn 合金について同様の実験を行った⁽⁴⁰⁾. 1 M の酢酸電解浴中にて200 V で30分間の陽極酸化を施した AO 材をハックス液(36.5°Cに保持)25 ml 中に7日間浸漬後, 試料を蒸留水で洗浄し, ドライインキュベーター内で24時間乾燥させた. その結果, 図5のように HW 処理材(b)では酵母状組織を観察できたが, AO 材(a)では観察できなかった. 分析の結果, この組織は HAp であることが判り, TiNbSn 基板でも AO 膜に HW 処理を施すことで生体活性が得られる. そこで, *in vivo* 実験を行うために 8 mm 径の TiNbSn 合金丸棒から, 4.5 mm 径で32 mm 長さのロッドを旋盤加工で切り出し, 引抜試験用に一端に治具装着用の丸穴加工を施した 4 mm 径で 6 mm 長さの突出部(最先端は 3 mm 径で 1 mm 長さ)を備えたロッドを作製した. ロッドは 2 M 酢酸電解浴中で, 電流密度50 mA/cm², 電圧500 V, 処理時間30分の陽極酸化後に HW 処理を施した. この試料を白色家兎大腿骨の骨髓腔に埋込み(図6(a)), 温度22±2°C, 湿度40±20%の個別ゲージ(60×51×35 cm)で3週あるいは6週間の飼育後に屠殺し, インプラント材と骨との接合性を調査した. その結果, 図6

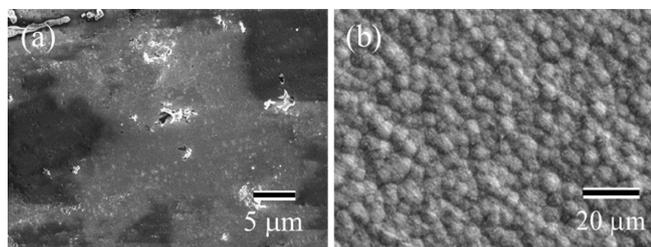


図5 HW 処理を施した TiNbSn 基板コーティング AO 膜のハックス液浸漬前(a)と浸漬後(b)の SEM 像.

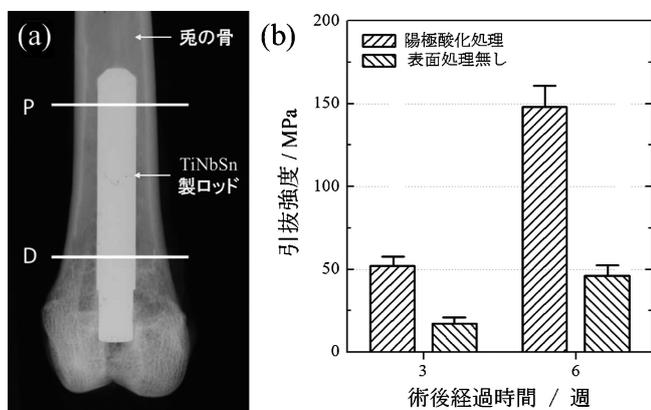


図6 白色家兎の大腿骨にインプラントした陽極酸化 TiNbSn 合金製ロッドの HW 処理材のレントゲン写真(a)と, ロッドの引抜強度の飼育期間依存性(b)⁽⁴⁰⁾.

(b)のように, 陽極酸化を施していないロッドより高い引抜強度を示し, HW 処理を施すことでインプラント材表面に形成された骨組織とインプラント材との密着が強固になったことがわかる. 図7に HW 材(a,b)と未処理材(c,d)の遠位部(a,c)と近位部(b,d)の組織を示すが, HW 材は骨とインプラント材の界面近傍で骨形成を観察できる(a,bの矢印部). このインプラント材を FIB でサンプリングし, インプラント材と骨の界面近傍の元素マッピングを行った(図8)⁽⁴¹⁾結果, TiO₂ 層中に Ca と P が分布していることが判った. さらに TiO₂ 層のみを分析した結果, Ti, O, 不純物 C 以外に, 原子濃度で8.2% Ca と3.5% P が検出され, 基材 TiNbSn からは検出されなかった. 以上から図6(b)に示した高い密着強度は, 骨の構成元素である Ca や P の TiO₂ 中への浸透が関与すると考察する.

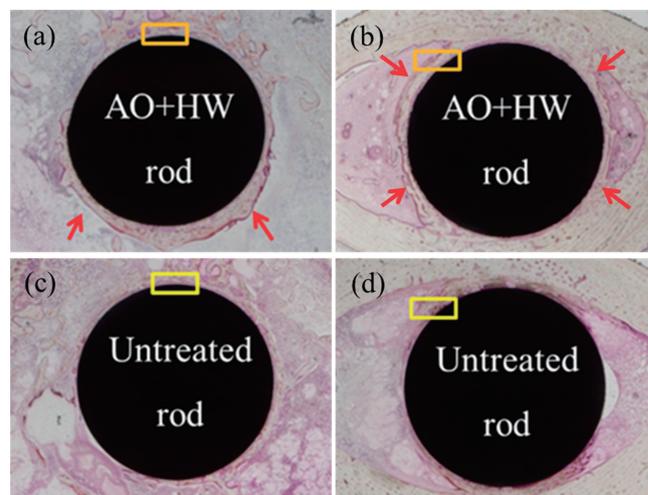


図7 HW 材(a,b)と未処理材(c,d)の遠位部(a,c)と近位部(b,d)の TiNbSn 合金と骨との界面近傍組織⁽⁴⁰⁾.

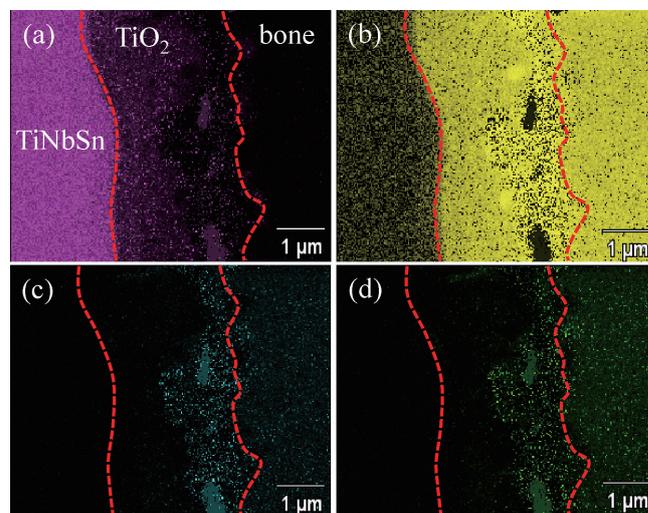


図8 インプラント TiNbSn 合金と骨の界面近傍の元素分布: TiKα(a), OKα(b), PKα(c), CaKα(d)⁽⁴¹⁾.

5. 陽極酸化 TiO₂ による生体適合性の発現機構

陽極酸化 TiO₂ による生体適合性に関する先行研究によると、その発現機構はナノチューブと表面粗化とで異なる。前者は2節で記載した様に TiO₂ の細孔構造と成分の両面から提案されているが、統一的な機構は確立していない。一方、後者は報告によって多少の違いはあるものの、概ね TiO₂ 表面粗化による骨芽細胞の吸着促進が関与する。4節で紹介した HW 処理による HAp 生成機構もこの観点に近く、Kokubo 等は、①HW 処理による水酸基吸着の増加⁽³⁸⁾、②ルチル構造 TiO₂ の101と HAp の0004の整合性⁽³⁹⁾、を提案している。図9に1M酢酸電解浴で成膜した陽極酸化 TiO₂ コーティング TiNbSn 合金の XPS 角度分解測定の結果を示す⁽⁴¹⁾。図から HW 処理後は処理前に比べ O 1s 水酸基の分率が低下し、酸化物由来の分率が高くなっている。また Nb や Sn の強度増加から、HW 処理は Nb や Sn の量(酸化物として存在)を増やし、水酸基量の増加を促していないことが判る。一方、図10は図9と同じ TiNbSn 合金の HW 処理前

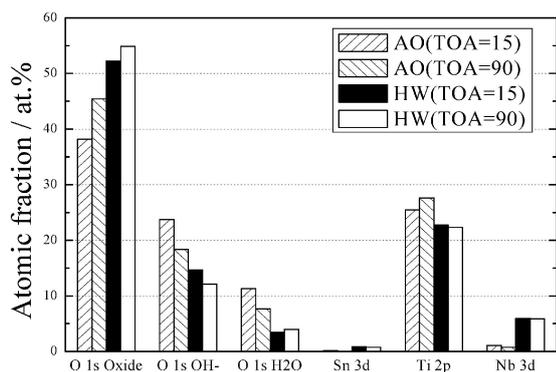


図9 XPS 角度分解分析結果：1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ コーティング TiNbSn 合金の HW 処理前(AO)と処理後(HW)の光電子取出角(TOA)依存性⁽⁴¹⁾。

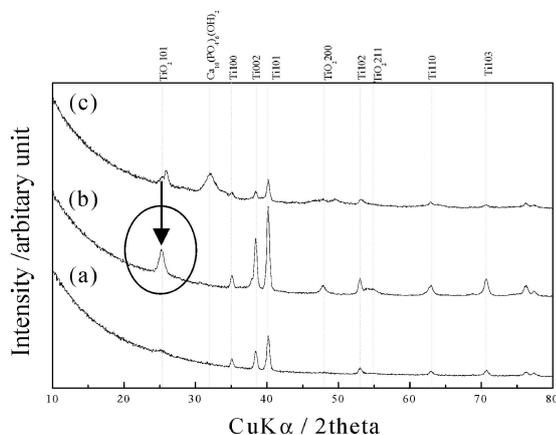


図10 薄膜 X 線プロファイル：1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ コーティング TiNbSn 合金の HW 処理前(a)、処理後(b)、*in vitro* 試験後(c)⁽⁴¹⁾。

(a)、処理後(b)、*in vitro* 試験後(c)の薄膜 X 線回折プロファイルだが⁽⁴⁰⁾、HW 処理前には微弱であったアナタース 101回折線(丸印)強度が処理後に増加し、*in vitro* 試験後は HAp 回折線(矢印)を確認できるものの、ルチル相の回折線は検出できない。すなわち、骨伝導性改善への HW 処理の効果は上記の二つの原因以外の要因があることが判る。筆者等は骨の構成元素の TiO₂ への浸透(図8)に着目し、骨伝導性の改善には骨の構成元素の浸透を促進する膜組織が有効と仮定した。そこで、酸素分子発生に起因する多孔質構造を得るために、陽極酸化の電解浴を弱酸の酢酸から強酸の硫酸に変更し、前節と同様の実験を行った。1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ はアナタース構造であったが、1 M 硫酸電解浴での酸化膜はルチル相が主体となる。表面粗さ Ra は、1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ で 2.04 μm で HW 処理後は 1.72 μm であったのに対し、1 M 硫酸電解浴で成膜した TiO₂ が 2.34 μm で HW 処理後は 2.03 μm であった。また表面積は 1 M 硫酸電解浴で成膜した TiO₂ は 1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ より約 30% 増加する。断面 TEM 観察の結果、前者の膜厚は約 370 nm だが、後者は約 7.7 μm と厚くなり、内部のポアの出現頻度が著しく増加する(図11)。この酸化膜をコーティングした TiNbSn 合金に *in vitro* 試験を行った結果、図12の様に HW 処理の有無にかかわらず、図5(b)

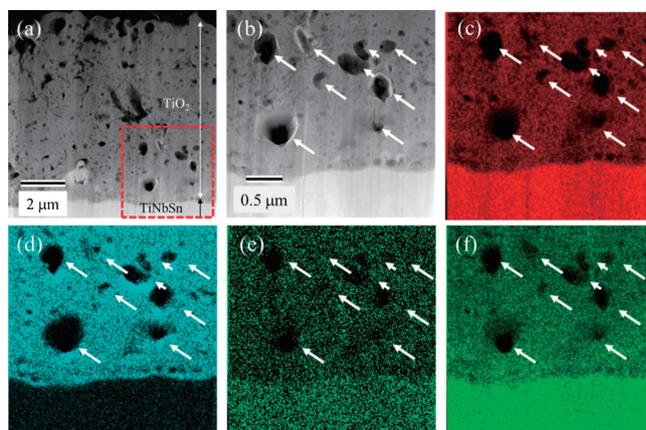


図11 1 M 硫酸電解浴で成膜した TiO₂ をコーティングした TiNbSn 合金の断面 TEM 像(a,b)と(b)の元素分布(図中矢印はポア)：TiKα(c)、OKα(d)、SnLα(e)、NbLα(f)。

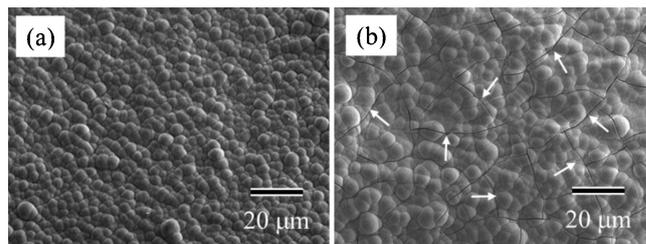


図12 1 M 硫酸電解浴で成膜した TiO₂ コーティング TiNbSn 合金の *in vitro* 試験後の表面組織：HW 処理無(a)、HW 処理有(b)(矢印はフラック)⁽³⁷⁾⁽⁴²⁾。

と同様の組織が観察でき、分析の結果 HAp と同定できた。そして *in vivo* 試験の結果、硫酸電解浴で成膜した TiO₂ をコーティングした HW 処理材の引抜強度は、酢酸電解浴で成膜した場合より高強度を示し、さらに HW 処理を施さない場合が最も高い引抜強度を示すことを確認した(図 13)⁽³⁹⁾⁽⁴¹⁾。図 8 と同様に、FIB を用いて骨と TiNbSn 合金界面をサンプリングし EDX にてマッピングを行った結果、TiO₂ 中に P や Ca が浸透し、とりわけポア(矢印部)に濃化していることが明らかとなった(図 14)。この結果は TiO₂ 中のポアは表面から内部に繋がるオープンポアであることを示唆するが、Ca や P が TiO₂ 中に固溶しうること⁽⁴³⁾⁻⁽⁴⁷⁾も関与すると考察する。図 15 に筆者等が提案する多孔質 TiO₂ による生体活性発現のモデルを示す⁽³⁷⁾。電解浴中の水に起因する水酸基イオン中の酸素は、酸化膜の形成に供給されると共に、酸素分子として膜中に残存しポアを形成する(a)⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾。ポアを内包する多孔質 TiO₂ をハンクス液に浸漬

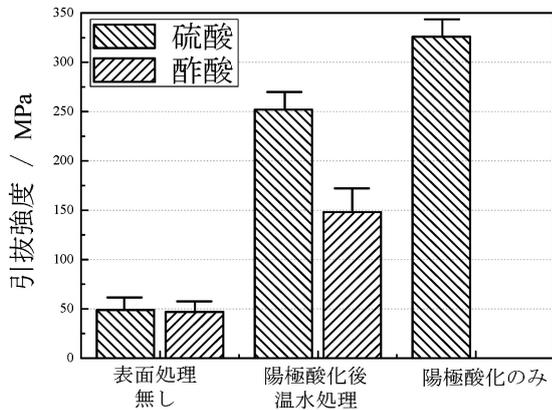


図 13 1 M 硫酸電解浴あるいは 1 M 酢酸電解浴で成膜した TiO₂ をコーティングした TiNbSn 合金の *in vivo* 試験後のロッド引抜強度⁽⁴⁰⁾⁽⁴²⁾。

すると、ハンクス液を構成する Ca や P イオンは TiO₂ に吸着・浸透し(b)、浸透イオンの一部は固溶し、一部は TiO₂ 内のポアに集積する(c)。一方、凹凸の大きい TiO₂ 表面では、Wenzel の理論⁽⁵⁰⁾により親水性となり、吸着した Ca や P イオンと水酸基イオンが HAp を生成し、Ca や P イオンの TiO₂ 中への固溶と共にポアへの集積が加速し、HAp は成長する(d)。表面凹凸が大きく多孔質な物質がすべて骨伝導性を示すわけではなく、Kokubo 等が提案する体液中の物質との化学的相互作用が不可欠で、筆者は Ca や P が TiO₂

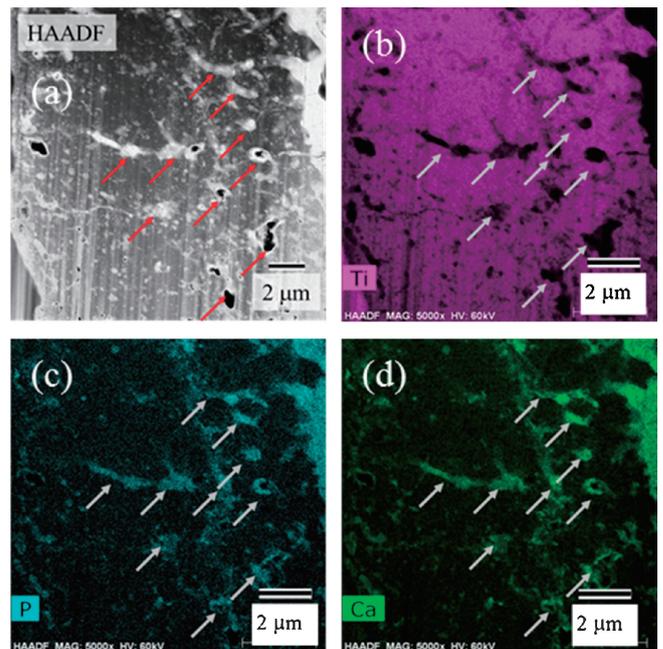


図 14 TiO₂ コーティングインプラント TiNbSn 合金と骨の界面 TiO₂ 層中の元素分布(図中の矢印はポア)：HAADF 像(a)、TiKα(b)、PKα(c)、CaKα(d)。

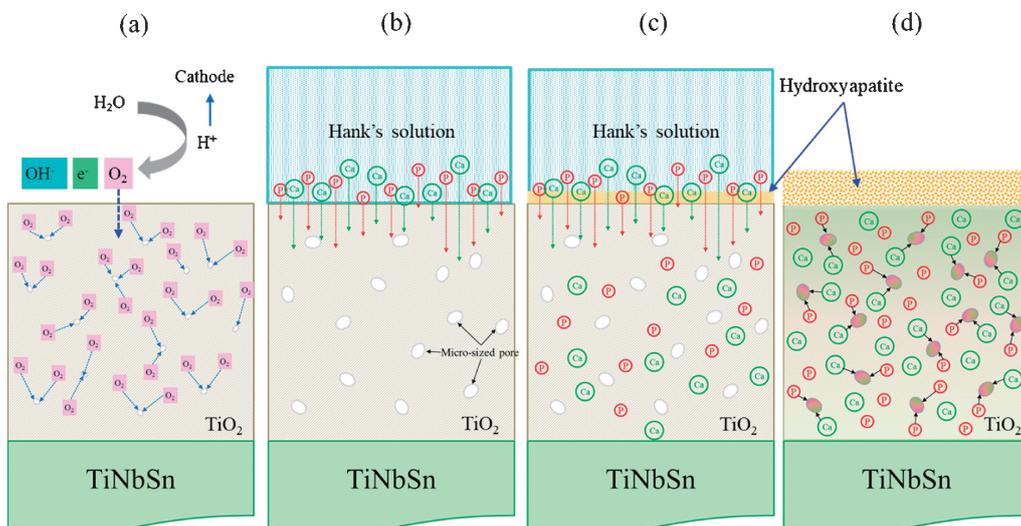


図 15 生体活性発現モデル⁽³⁶⁾：陽極酸化時に酸素が浸透(a)、膜中に空孔を形成(b)、ハンクス液から Ca や P イオンが TiO₂ 中に浸透し表面で HAp 形成(c)、TiO₂ 中への固溶とポアへの集積が加速し HAp が成長(d)。

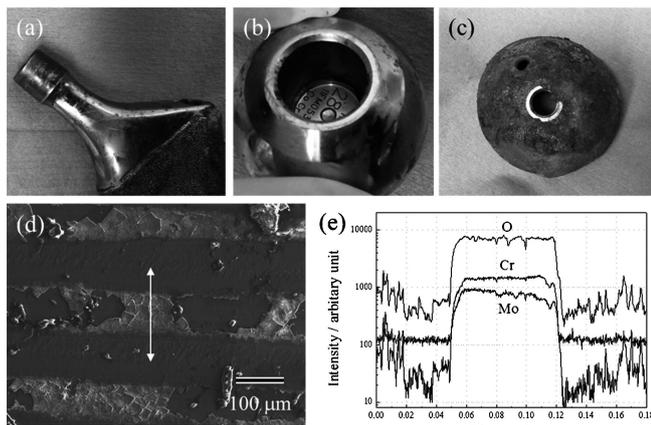


図16 トラニオノーシスが認められた人工股関節：ステム(a)，ヘッド(b)，カップ(c)，ステムとヘッドの嵌合部のヘッド側表面SEM像(d)，(d)の白矢印部の線分析プロファイル(e)。

中に固溶しうること，すなわち TiO_2 が骨構成物質であるCaやPと attractive である点に注目する。図2(d)の要件を満たし，酸化物の生体適合性を鑑みると，Ti合金の骨伝導性には TiO_2 コーティングが有効であり，その発現機構は表面層の機能と構造の両面から考える必要がある。

6. おわりに

本稿は人工股関節ステム用合金として高強度と低ヤング率を兼ね備えるTiNbSn合金に，陽極酸化 TiO_2 をコーティングすることで骨伝導性を付与し，生体適合性が向上することを紹介した。インプラント金属が生体内でどのような挙動を示すかは未解明な点が多く，実験室での *in vitro* 試験と動物を用いた *in vivo* 試験のフィジビリティスタディの蓄積が必要であろう。一方，我が国におけるインプラント金属材料の研究において材料科学がどの程度寄与してきたかは心許ない。その理由は我が国の医療用金属材料の研究の歴史が浅く，材料研究者と医師等の医療従事者との連携が希薄であったことが挙げられよう。通常の構造用金属材料のように生体内での寿命予測の確立は簡単ではなく，欧米ではインプラント患者への追跡研究が実施されている⁽⁵¹⁾⁻⁽⁵⁶⁾。図16は人工股関節の置換手術でとりだしたCoCr合金製ステム(a)とヘッド(b)およびライナー(c)の写真と，嵌合部ステム側のSEM像(d)と線分析(e)結果だが，(a,b)から腐食(トラニオノーシス)の発生を確認できる。(d)からステム表面で縞状模様が観察でき，線分析(e)から，Cr等のステム合金構成元素と酸素の濃度が高い領域と低い領域に分かれ，前者は粒界が観察できるのに対し後者はスクラッチ痕が観察できる。以上から前者の領域は酸化膜を形成して耐摩耗性を有するのに対し，後者の領域は摩耗損傷をおこしていることがうかがえる。金属インプラント材は摩耗だけでなく，溶出金属イオンによる生体への影響も指摘されており⁽⁵⁷⁾⁻⁽⁶⁰⁾，腐食・摩

耗・疲労といった金属材料の寿命を支配する機能への関心は高い。本稿では生体適合性に焦点を充てたが，インプラント材には多様な機能が要求され，そのような機能を持つインプラント金属への期待は今後ますます高くなると予想する。金属に従事する立場としては，医工連携の推進を通して医療サイドのニーズを的確に把握すると共に，材料科学を駆使することで所望のインプラント金属を提案・創製し，安全で安心なインプラント治療への貢献を目指したい。

本研究の共同研究者である，東北大学花田修治名誉教授，東北大学医学系研究科大学院井樋栄二教授，森優院内講師，山田則一助教(現：仙台赤十字病院)，野呂篤司医局員(現：山形市立病院済生館)，田中秀達医局員(現：仙台赤十字病院)，小暮敦史医局員(現：湘南鎌倉総合病院)，國井知典医局員，大阪府立大学工学研究科井上博之准教授に深く感謝する。

文 献

- (1) 厚生労働省 第3回NDBオープンデータ(特定健診等情報データベース)。
- (2) A. H. Glassman, J. D. Bobyn and M. Tnazer: Clin. Orthop. Relat. Res., **453**(2006), 64-74.
- (3) 花田修治: までりあ, **47**(2008), 242-248, **53**(2014), 60-62.
- (4) S. Hanada, N. Masahashi and T. K. Jung *et al.*: J. Mech. Behav. Biomed. Mater., **30**(2014), 140-149.
- (5) L. Linder, A. Carlsson, L. Marsal, L. M. Bjursten and P.-I. Branemark: J. Bone Joint Surgery, **70**(1988), 550-555.
- (6) T. Kokubo, H. M. Kim and M. Kawashita: Biomaterials, **24**(2003), 2161-2175.
- (7) A. Pappas and J. Cohen: J. Bone Jt. Surg., **50**(1968), 535-547.
- (8) S. R. Radin and P. Ducheyne: J. Mat. Sci; Mat. Med., **3**(1992), 33-42.
- (9) E. Chang, W. J. Chang, B. C. Wang and C. Y. Yang: Mater. Sci.; Mat. Med., **8**(1997), 193-200.
- (10) D. Pradhan, A. W. Wren, M. S. Mixture and N. P. Mellotto: Mater. Sci. Eng., **C58**(2018), 918-926.
- (11) S. Kumar, T. S. Narayanan, S. S. Raman and S. K. Seshadri: Mater. Sci. Eng., **C30**(2010), 921-927.
- (12) V. Zwilling, E. D. Ceretti, A. B. Forveille, D. David, M. Y. Perrin and M. Aucouturier: Surf. Interface Anal., **27**(1999), 629-637.
- (13) D. Gong, C. A. Grimes, O. K. Varghese, W. Hu, R. S. Singh, Z. Chen and E. C. Dickey: J. Mater. Res., **16**(2001), 3331-3334.
- (14) K. Lee, A. Mazare and P. Schmuki: Chem. Rev., **114**(2014), 9385-9454.
- (15) P. Roy, S. Berger and P. Schmuki: Angew Chem. Int. Ed. Engl., **50**(2011), 2904-2939.
- (16) J. E. Houser and K. R. Hebert: Nature Mater., **8**(2009), 415-420.
- (17) N. Wang, H. Li, W. Lü, J. Li, J. Wang, Z. Zhang and Y. Liu: Biomaterials, **32**(2011), 6900-6911.
- (18) L. Salou, A. Hoornaert, G. Louarn and P. Layroll: Acta Biomaterials, **11**(2015), 494-502.
- (19) L. Lv, Y. Liu, P. Zhang, X. Zhang, J. Liu, T. Chen, P. Su, H. Li and Y. Zhou: Biomaterials, **39**(2015), 193-205.
- (20) C. S. Chen: J. Cell Sci., **121**(2008), 3285-3292.
- (21) H. Y. Lou, W. Zhao, Y. Zeng and B. Cui: Acc. Chem. Res., **51**(2018), 1046-1053.
- (22) M. Chen, Y. Hu, M. Li, M. Chen, X. Shen, Z. Luo, C. Mu, W. Yang, P. Liu and K. Cai: Colloids Surf. B: Biointerfaces, **175**(2019), 663-670.

