

材料—組織間の相互作用の理解に基づく 生体吸収性金属材料の生体内分解特性評価

山 本 玲 子*

1. はじめに

生体は、体内に侵入した異物に対して防御反応を示す。治療目的で用いられる医療用材料であっても、生体にとっては異物であり、生体の防御反応は避けられない。本稿では、医療用材料に対する生体反応について俯瞰し、材料が体内に残存するリスクについて述べる。さらに、このリスクを避けるために近年研究開発が進められている生体吸収性金属材料について、生体内における腐食挙動と生体安全性を概説する。

2. 医療用材料と生体反応

材料が体内に埋植されると、その直後から生体は様々な応答反応を示す。急性期には血栓形成や炎症反応を生じ、慢性期には組織反応(被包化)や石灰化反応を生じる。さらに埋植後数年～数十年を経て、がん化することもある。医療用材料では、リンパ腫発生リスクによる人工乳房および組織拡張器(ティッシュ・エキスパンダー)の自主回収が記憶に新しい[†](1)。医療用材料ではないが、アスベストによる肺がんならびに中皮腫の発生⁽²⁾も、材料による異物性発がんの例である。

埋植材料による異物反応の概要を図1に示す。異物反応の強さは、材料の種類によって異なる。体内に埋植された材料の多くは、埋植に伴う組織の損傷や、材料表面における補体系・凝固系の活性化により炎症反応を生じる。補体系は血漿や組織中に高濃度で存在する20種以上のタンパク質が協働する仕組みであり、活性化すると膜侵襲複合体(membrane

attack complex: MAC)を形成して異物の細胞膜に穴をあけたり、食細胞による異物の取り込み(貪食)を促進したり(オプソニン化)、血液中から食細胞を呼び寄せる(アナフィラトキシン)役割を果たす⁽³⁾。埋植材においては、材料表面に非特異的に吸着した抗体タンパク質や、材料表面のヒドロキシ(OH)基・アミノ(NH₂)基と補体タンパク質が結合することにより活性化すると考えられている⁽⁴⁾。

内因系凝固反応は、カリクレイン、高分子キニノーゲン、第XII因子の働きにより開始される。これらのタンパク質分子が材料表面に吸着すると、血漿中に存在している状態よりも効率的に反応が進行するため、材料表面で血液凝固反応が生じると推測されている⁽⁴⁾。反応の結果産生されるブラジキニン炎症メディエーター(媒介物質)の一つである。さらに、材料表面に吸着したタンパク質を介して血小板が結合、活性化すると血栓形成因子と共に凝固系活性化・白血球走化性因子を放出する。

埋植部位にてブラジキニン等の炎症メディエーターやアナフィラトキシンが放出されると、血管壁の透過性が増し、血液中から好中球や単球などの食細胞が集まってくる。そこで単球はマクロファージに分化し、異物を貪食、細胞内のリソソームにて分解処理する。オプソニン化によりマクロファージは活性化し、貪食能が亢進する。さらに、特定のタンパク質(インターフェロン γ)やリポ多糖(lipopolysaccharide: LPS)により超活性化されると、リソソーム酵素や活性酸素を細胞外に放出する。これらの酵素や活性酸素は、埋植材だけでなく周辺組織にも損傷を与える。一方、好中球は血管内では不活性状態であるが、血管壁を通り抜ける際に活性化され、貪食能が亢進しリソソーム酵素・活性酸素を放出できる

* 物質・材料研究機構 機能性材料研究拠点；上席研究員(〒305-0044 つくば市並木1-1)

Evaluation of Biodegradability of Bioabsorbable Metallic Materials Based on the Understanding of Material-tissue Interaction; Akiko Yamamoto (Managing researcher, Research Center for Functional Materials, National Institute for Materials Science, Tsukuba)

Keywords: *bioresorbable metals, magnesium alloys, foreign body reaction, biocompatibility, biocorrosion, gas cavity formation, pseudo tissue*

† アラガン社のインプラントのうち、Biocell というザラザラとした表面構造を有するものが該当する。インプラント埋植後平均9年で発生するが、発症リスクは0.030-0.045%と低いため、摘出手術は推奨されていない。

2020年6月24日受理[doi:10.2320/materia.59.600]

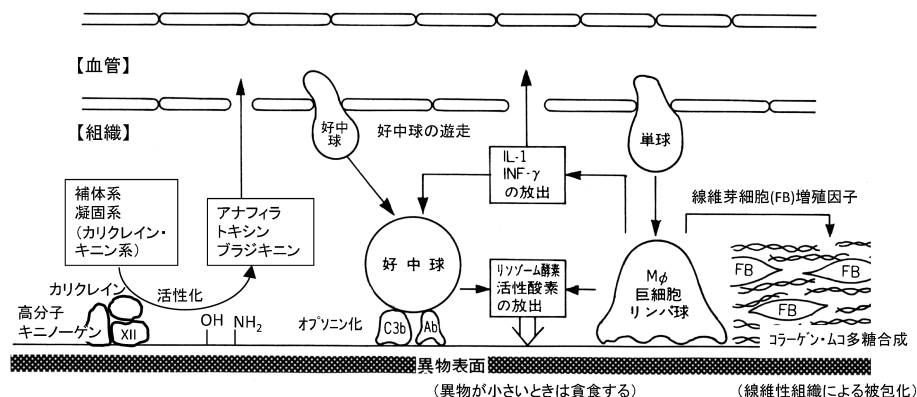


図1 埋植材料による異物反応(文献(5)より一部改変)。

状態にある⁽³⁾。

好中球およびマクロファージの働きにより異物が処理されると、炎症反応は終焉し、損傷した組織の修復過程(組織反応)に移行する。マクロファージは線維芽細胞増殖因子と呼ばれるタンパク質を産生し、線維芽細胞を招き寄せる。線維芽細胞の働きにより細胞外マトリックス(主としてコラーゲンやムコ多糖)が産生され、それに伴い毛細血管が再生し、やがて実質細胞(元の組織の細胞)の構築に至る⁽⁴⁾。このとき形成される組織は、必ずしも当初の組織と同一ではない。損傷が軽微で炎症反応が弱かった場合は当初に近い組織が再生されるが、損傷が大きく炎症反応が強かった場合には、線維性組織が残る痕跡となる。修復過程で線維性組織が過剰に増殖すると、肥厚性瘢痕や良性腫瘍であるケロイドとなる⁽⁴⁾。

埋植材の多くは炎症反応によって消滅することではなく、線維性組織により被包化された状態で安定化する。このときの被包化組織の厚さは、炎症反応の強さや生体内における力学的刺激に依存すると考えられている。例えば人工血管では、生体血管との吻合部において、拍動により絶えず荷重負荷を受けるため、埋植期間の増加に伴い被包化組織が厚くなる⁽⁴⁾。組織反応の強さは埋植部位にも依存し、高分子微小球の注入試験では、皮下組織>筋肉>肝臓>腎臓>脾臓の順であった⁽⁵⁾。また、線維芽細胞の少ない腹腔内や水晶体内では、被包化は生じにくい⁽⁴⁾。組織反応は埋植材の面積が大きいほど強く、断面は円形よりも三角形のように組織との接触部位が鋭角の方が強い⁽⁵⁾。埋植材を覆う線維性組織は、硬組織への埋植でも形成される。例えば、ステンレス鋼では埋植1か月後には骨との間に35 μm程度の線維性被膜を有したが、埋植期間の増加と共に減少し、埋植後6か月では5~10 μmであった⁽⁶⁾。

3. 材料の体内残存リスク

人工関節や人工血管等の生体組織を置換する材料では、埋植後終生体内に残存し、目的とする機能を果たす必要がある。しかし、初期の炎症反応・組織反応が収まっても、異物の影響はゼロではない。先述したように、人工血管では埋植期間の増加に伴い吻合部が肥厚化し、血管径によっては狭窄

を生じる。人工関節では、荷重負荷分布の変化に伴い骨の硬化や吸収が生じる。骨組織の維持には荷重負荷が不可欠である。骨の弾性率は皮質骨で10~30 GPa⁽⁷⁾であり、材料の弾性率(ステンレス鋼で約200 GPa, チタン合金で約110 GPa)とは大きく異なる。そのため、荷重荷重を金属のみで支えるストレスシールディングが生じ、骨量が減少する。さらに、人工関節では術後数か月~1年程度での早期感染と、術後数年経過してからの遅発性感染の発生例がある。人工関節周囲で生じた感染の多くは病巣搔爬・洗浄では解決せず、人工関節の除去・再置換が必要となる⁽⁸⁾。

生体組織中の防御反応は主として組織中に滞在するマクロファージが担っている。異物である細菌が侵入すると、貪食し細胞内で分解、その一部を免疫細胞(ヘルパーT細胞)に抗原提示し、免疫応答を開始させる。すると、毛細血管から白血球や単球が現れ、炎症反応を生じ細菌を除去する。しかし、埋植材は生体組織ではないため血管はなく、白血球・単球が到達しにくい。また、埋植材に対する炎症反応が続くと、マクロファージの細菌への対応力は低下する。このような状況は、細菌にとって好条件である。材料表面に粘着・増殖して感染叢を形成し、バイオフィームと呼ばれる菌体外多糖類を含む細菌集合体が形成されると、抗菌薬はその内部に浸透できず、かつ菌表面の抗原が隠れてしまうため免疫反応での除去も困難であり、埋植材の抜去が必要となる⁽⁹⁾。

医療用材料ではないが、体内に材料が滞留するリスクは無機繊維材料による肺障害事例でも示されている。天然の鉱物繊維であるアスベストは吸引により肺組織の線維化を生じ、20~30年を経て中皮腫や肺癌を生じる⁽²⁾ことは述べた。アスベストおよびその代替品である人造鉱物繊維(Man-made mineral fiber: MMMF)について、ラット肺への吸入暴露試験を実施した結果、アスベストと一部のMMMFは肺に残留し腫瘍を形成したが、肺内での半減期が短い繊維では腫瘍形成は認められなかった⁽¹⁰⁾。吸引された材料が肺マクロファージに貪食されず肺内に留まると、呼吸に伴う肺の収縮・拡張により機械的刺激が生じ、炎症反応が遷延化し線維性組織が肥厚化する。この状態が長期間継続することにより、発がん過程を経て腫瘍形成に至ると考えられる。現在では、動物試験での肺内半減期が短い材料が、安全性の高い生

体溶解性繊維として上市されている。

材料が分解・除去されず長期間留まることのリスクは、生体内だけではない。マイクロプラスチックによる海洋汚染や、有機フッ素化合物(Perfluorooctanesulfonic acid: PFOS, Perfluorooctanoic acid: PFOA 等)の水・土壌汚染問題は、環境中で分解されない材料が生態系に取り込まれ体内に蓄積し、安全を脅かす例である。

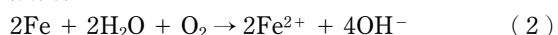
医療用埋植材の中でも骨接合材や血管ステント等では、埋植時には損傷した組織の保持が求められるが、組織が修復した後は不要となる。しかし、埋植材の抜去には手術が必要であり、その負担が大きい場合や抜去が困難な場合は埋植材を体内に残したままにする。その場合、埋植材による治療ベネフィットは終了し、リスクのみが存続する。血管ステントでは、拍動による機械的刺激のために炎症が遷延化し、血管細胞の過剰増殖による再狭窄が懸念される。骨接合材でも、ストレスシールディングによる骨吸収や感染の恐れがある。したがって、不要になった埋植材は抜去すべきであり、それが叶わない部位や再手術の負担を避けるためには、体内で徐々に分解・吸収される材料の適用が望ましい。既に生体吸収性高分子・セラミックスが血管ステントや骨補填材、非荷重荷部位の骨接合材として実用化されている。しかし、機械的強度の不足から全ての金属製部材の代替には至っていない。そこで、金属材料であり、かつ体内で腐食による分解・消失が期待できるマグネシウム(Mg)や鉄(Fe)、亜鉛(Zn)の医療応用が検討されている。最も研究が進んでいるのはMg合金であり、冠動脈ステントおよび骨接合用スクリューの臨床例がある⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。

4. 生体吸収性金属材料としてのMg, Fe, Zn

Mg, Fe, Znのいずれも標準電極電位は卑であり、水と反応して容易に腐食する。これらの金属(M)の水溶液環境における腐食反応を以下に示す。



Feの場合は酸性溶液中では上記の反応が進むが、中性溶液中では溶存酸素が必要である⁽¹³⁾。



腐食反応の進行に伴いOH⁻が生じ、溶液のpHが上昇すると、金属水酸化物[M(OH)₂]の溶解度が低下し、試料表面に沈殿する。この不溶性塩の層が拡散障壁となり、次第に腐食速度が低下する。体液には種々の無機塩やアミノ酸・タンパク質等の有機物が含まれており、酸素や二酸化炭素、窒素などの気体も溶解している。体内における酸素や二酸化炭素の濃度(分圧)は、大気中とは異なる。抹消組織中の酸素濃度は大気中の1/4以下であり、動脈血中の二酸化炭素濃度は約5%である⁽¹⁴⁾。血中の二酸化炭素は重炭酸イオンと平衡状態にあり、血液のpHを7.4に保つ働きをする⁽¹⁴⁾。体液のpHや溶存ガス濃度、また無機塩・有機物は、生体吸収性金属材料の腐食に大きな影響を及ぼす。血漿中では難溶性のリン酸塩、炭酸塩等が中性付近のpHでも析出しうるため、不溶性

塩の層を形成し腐食速度を低下させる。例えば、血漿とほぼ等しい無機塩組成を有する疑似体液中のMgの腐食速度は、同濃度の食塩水中の速度の約1/50である⁽¹⁵⁾。また、アミノ酸等の有機物はMgの腐食を促進するが、タンパク質は抑制する⁽¹⁵⁾。血流も溶出イオンやガスの拡散に影響を与えるため、腐食速度に影響する。

5. 生体吸収性金属材料の生体安全性⁽¹²⁾⁽¹⁶⁾

Mg, Fe, Znは生体必須元素であり、体内存在量が比較的多いため、体内に埋植した材料から溶出した金属イオンの生体為害性が低いことが期待されている。表1に、Mg, Fe, Znの体内存在量・吸収・排泄バランスをまとめた。Mgは腸管にて吸収された後、細胞外液を介して細胞内や骨に分布し、過剰分は尿として排泄される。尿中排泄量は血漿中Mg濃度が上昇すると増加するため、Mgの過剰症は起こりにくいと考えられるが、腎機能障害を有する場合は高Mg血症を起こす恐れがある。

Mgの細胞内の濃度は5~20 mMであり、血漿・細胞外液中よりも高い。細胞内のMgの80~90%はアデノシン三リン酸(ATP)と結合している。Mgの代表的な生理機能は、(1)エネルギー代謝に関係した多数の酵素の補因子、(2)カルシウムの拮抗剤、(3)骨代謝への関与である。したがって、Mgの代謝異常は高血圧症や動脈硬化症、不整脈などの循環器疾患、ならびにてんかんなどの神経疾患、糖代謝やインスリン感受性に関係する。Mgを含む薬剤としてMgO, Mg(OH)₂, MgCO₃, MgSO₄(の水和物)等が制酸・緩下剤として上市されている。MgSO₄は子癇の発症抑制や治療にも使用される。適切な分解速度を有するMg合金では、動物埋植試験において良好な骨形成が報告されている。

Feの血清中濃度は17~18 μMであり、ほとんどがヘモグロビンとして存在する。体内のFeはほぼ全てがタンパク質と結合しており、機能鉄と貯蔵鉄に分けられる。ポリフィリン-Fe錯体(ヘム鉄)を含むタンパク質は、酸素の運搬や電子伝達(酸化反応)への関与、過酸化水素の分解や基質の水酸化など、多彩な機能を有す。非ヘム鉄タンパク質の中にはイオウを含むものがあり、脂肪酸の水酸化や呼吸における電子伝達、窒素分子の固定化を行う。その他の非ヘム鉄タンパク質には、フェリチンやトランスフェリンのようにFeの貯蔵を担うものがある⁽¹⁷⁾。貯蔵鉄は主に肝臓・脾臓・骨髄および筋肉に存在し、必要に応じて血液中に放出される。Feは難吸収性かつ難排泄性であり、遺伝性疾患や慢性アルコール中毒による過剰蓄積が知られている。貯蔵鉄量は健常人では1 g以下であり、その数倍以上の蓄積は危険を及ぼす恐れがある。難排泄性のため、過剰なFeは瀉血やキレート剤注射により排泄させる。したがって、埋植材から溶出したFeはほとんど排泄されないと予想される。

Znの血清中濃度は12~18 μMであり、Feとほぼ同濃度である。多くはアミノ酸やタンパク質と結合し、筋肉・骨に貯蔵される。主たる排泄は小腸からの分泌であり、1日当たり

表1 亜鉛, 鉄, マグネシウムの体内存在量・吸収・排泄バランス⁽¹²⁾.

元 素	マグネシウム	鉄	亜 鉛
体重 1 kg 当たりの存在量	500 mg	85.7 mg	25 mg
主な分布組織	骨(約55%)	赤血球(約65%)	筋肉(約61%)
血漿(血清)中の濃度と状態	0.5–1 mM (12–24 mg/L) 65% Mg ²⁺ , 15% Mg 塩 20% タンパク質と結合	17–18 μM (0.95–1.0 mg/L) ほとんどがヘモグロビン	12–18 μM (0.8–1.2 mg/L) ほとんどがタンパク質・ アミノ酸と結合
過剰症の原因	非経口による過剰投与	遺伝性疾患・過剰摂取・ 慢性アルコール中毒・輸血	食器からの過剰摂取, 非経口による過剰投与
過剰症	悪心・嘔吐・ 筋力低下・血圧低下	肝障害・糖尿・色素沈着	下痢・腹痛・血便・嘔吐・黄疸・ 腎不全・低血圧・意識低下・不整脈
過剰症時の 血漿(血清)中濃度	> 2.5 mM (> 60.8 mg/L)	貯蔵鉄量 20–30 g (健常人は 1 g 以下, 正常値の 数倍以上の蓄積で要警戒)	31.5–640 μM (2.06–41.84 mg/L)
1 日当たりの摂取量	250–350 mg	15 mg	7.4–11.5 mg
1 日当たりの吸収量	75–180 mg	1 mg	2.6–2.9 mg
1 日当たりの排泄量	112–174 mg	0.6–1 mg	2.5–2.8 mg
主たる排泄経路	尿	胆汁 (0.3–0.5 mg), 皮膚・消化管上皮細胞脱落 (0.6–1 mg), 尿 (0.1 mg), 月経 (12–15 mg/回)	小腸(脾臓)からの分泌 (1.7 mg) 汗 (0.5 mg) 尿 (0.3–0.6 mg)

の排泄量は尿中排泄と合わせて2.0–2.3 mg, 汗として0.5 mg である. 過剰症における血清中 Zn 濃度は31.5–640 μM であり, 正常値の2倍強しかなく許容濃度範囲は狭い. Zn は炭酸脱水酵素, DNA/RNA ポリメラーゼ, アルカリホスファターゼ, アルコール脱水素酵素等, 多くの酵素に含まれており, タンパク質の3次元構造の維持や活性発現への関与が明らかにされている. Zn 含有酵素は, 銅や Fe 含有酵素とは異なり加水分解反応への関与が多い⁽¹⁷⁾.

Mg, Fe, Zn のいずれも, 強度向上や分解特性制御のため合金化が検討されている. しかし, 生体吸収性部材では最終的には全てが体内で腐食・溶出し, 生体組織に吸収あるいは体外に排泄されなければならない. したがって, 合金添加元素の安全性も考慮する必要がある. 現在上市されている生体吸収性冠動脈ステントおよび骨接合材には, 希土類元素(RE)を含む Mg 合金が使用されている. しかし, RE の生理機能や生体内動態はほとんど解明されていない. RE はその電子配置から化学的性質が似ており, いずれも難溶性リン酸塩を形成する. それゆえ体液に対する溶解度が低く, 組織中に残留する恐れがある. LAE442 (Mg–4%Li–4%Al–2%RE) 合金試料のウサギ脛骨髓腔内への3.5年埋植例では, 材料はほとんどが不溶性のリン酸塩に置換された状態で残存しており, RE は不溶性塩中に検出された⁽¹⁸⁾. さらに, 埋植動物の肝臓, 腎臓, 脳, 脾臓中からも RE の蓄積が確認された⁽¹⁸⁾. 特に脾臓中濃度が高く, 正常値の100~630倍であった⁽¹⁸⁾. このことは, 溶出 RE は尿中には排泄されず不溶性リン酸塩として組織に沈着し, 一部がマクロファージに貪食され免疫細胞の集まる脾臓に運搬, 蓄積したことを示唆している.

RE の一つであるガドリニウム(Gd)の錯体は, 既に MRI (核磁気共鳴画像法)造影剤として汎用されている. しかし, 体内安定性の低い Gd 造影剤を腎機能が低下した患者に用いると, Gd が臓器中に蓄積し線維化を引き起こす. これは腎性全身性線維症(Nephrogenic systemic fibrosis: NSF)と呼ばれており, 治療法がなく最悪死に至る重篤な副作用である. ごく最近, 腎機能が正常の患者でも脳内に Gd が残留することが判明した⁽²⁰⁾. マウスを用いた検討では Gd はほぼあらゆる臓器から検出され, 脳よりも肝臓・脾臓・腎臓中濃度が高かった⁽²⁰⁾. この結果は上述の LAE442 合金のウサギ埋植例と合致しており, 他の RE でも同様の障害が生じる可能性が懸念される.

6. 生体吸収性材料の生体内分解挙動とその評価

生体吸収性材料を用いた治療が成功するためには, 生体内における材料の分解・消失過程の制御が重要である. 生体吸収性金属材料では腐食に伴い不溶性塩が形成されるが, 最終的にはこの不溶性塩の層も溶解・消失しなければならない. そこで, 本稿では両過程合わせて分解挙動・特性と記す. Mg, Fe, Zn の腐食は体液中の無機塩・有機物の組成や pH 恒常性, さらに血流の影響を受ける. したがって, これらの材料の生体内における分解特性を調べるためには, 材料が埋植される部位の生体環境を再現する必要がある. しかし, 血流量は組織や部位によって異なるのは勿論, 同じ組織・部位であってもヒト–動物間, さらに個々の患者によって異なると予想される. 実際に Mg 合金臨床例では, 分解特性の埋植部位や患者依存性が判明しており⁽²¹⁾, 生体吸収性金

属材料の臨床使用における分解挙動予測は非常に困難である。

しかし、そうだとすると、生体吸収性治療部材の開発プロセスにおいては開発材の生体内分解特性を評価する必要がある。そのため、生体外における生体内分解特性評価法が開発・検討されている。ステント適用時には材料が血液と接触するため、血栓が形成される。そこで、Fe および Mg ワイヤをフィブリン被覆し疑似体液に浸漬、引張試験を実施した結果、フィブリン被覆の方が非被覆よりも強度低下が小さいことが判明した⁽²²⁾。また、ブタ大動脈内腔または血管壁に Mg ワイヤを挿入し、疑似体液の還流 (*ex vivo*) 試験を実施し、何もせずにそのまま疑似体液中に浸漬した (*in vitro*) 場合、ならびにラット大動脈内腔/血管壁に埋植した (*in vivo*) 場合との比較が報告されている⁽²³⁾。血管壁(軟組織)への埋植では *ex vivo* と *in vivo* 間で分解速度に差は見られず、*in vitro* とほぼ一致した。しかし、血管内腔への挿入では *in vivo* よりも *ex vivo* の方が、分解速度が大きかった。腐食形態も異なり、*in vivo* では全面腐食が主であったが、*in vitro* および *ex vivo* では局部腐食が多数認められた。*Ex vivo* では血管内腔に挿入されたワイヤは疑似体液に晒されていたが、*in vivo* では血栓で覆われ、5d では全体が新生内膜に取り込まれていた。そのため、*in vivo* では腐食が抑制されたと考えられる。これらの結果は、生体組織による被覆が生体吸収性金属材料の腐食を抑制することを示している。

そこで、培養細胞を用い生体吸収性金属材料の腐食に及ぼす影響が検討されている。Mg 合金試料表面で線維芽細胞あるいは骨由来細胞を培養し腐食試験を実施した結果、培養初期(6~24h)では細胞の存在により材料の腐食は抑制される傾向が認められたが、以降は溶出イオン量の増加が認められた⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾。初期の腐食抑制は不溶性塩と同様に細胞が拡散障壁となったため、24h以降の腐食促進は代謝に伴い細胞から放出された H^+ により細胞近傍の pH が低下したためと考えられる。培養試験系では生体内のような毛細血管による微小循環がなく、そのため時間経過に伴い pH 変化が生じうること、また実際の線維性組織・骨組織中よりも細胞密度が高いため、前述した生体組織の腐食抑制効果よりも細胞の代謝の影響が大きく現れた可能性がある。

これらの生体外における試験結果は、体内における生体吸収性金属材料の分解特性評価には、生体組織と同様に拡散障壁となりうる疑似的な組織の使用が有効であることを示唆している。疑似組織の有用性は分解特性評価に留まらず、腐食反応に伴い発生する水素の挙動評価にも当てはまる。式(1)に示すように、Mg および Zn については腐食の進行に伴い水素が発生する。発生した水素は体液に溶解し、血流により拡散すると推測される。しかし、液体中への気体の溶解量には限度がある。体内における水素分圧が上昇すると一部は体液に溶解するが、他の気体(窒素、酸素、二酸化炭素)の分圧が低下し、溶け切れなくなった分が溶け残った水素と共に組織中に空孔を形成すると予想される。Mg 合金試料の動物埋植例⁽²⁶⁾や臨床例⁽²⁷⁾で、空孔形成が報告されている。

組織中に空孔が形成されるか否かは、水素の発生量すなわ

ち腐食速度と組織中拡散速度のバランスで決まる。したがって、腐食試験と同様に生体組織(とその血流量)が影響を及ぼすことが推測できる。Mg 合金製骨接合材の臨床例では、組織中に形成された空孔により骨癒合が遅延したと考えられる症例も報告されており⁽²⁸⁾、空孔形成挙動についての事前評価・検討も必要である。そのためにも、疑似組織を用いた手法が有効であると思われる。我々の研究室では、疑似体液に増粘剤を添加することにより疑似組織を作製し、Mg 合金試料の腐食や空孔形成挙動に及ぼす影響を検討している⁽²⁹⁾。このような評価技術を開発・汎用化することにより、生体吸収性金属材料の生体内分解特性理解が深まり、医療応用の成功に貢献することが期待される。

7. お わ り に

これまで医療用金属材料として生体内での安定性・耐久性に優れた材料が、人工関節や人工血管等の生体組織置換材として用いられ、優れた治療成績により広く普及してきた。しかし、医療の発展は患者の長寿命化とそれに伴う埋植期間の増加をもたらし、生体組織置換材の残存リスクという難題を明らかにした。埋植材による遅発性感染や発がんの問題は解決に至っておらず、これらのリスク避けるために骨接合材や血管ステント等の一時使用目的の埋植材について、生体吸収性材料の適用が進められている。しかし、生体吸収性材料では埋植後に材料の腐食やそれに伴う金属イオンの溶出、さらには体液からの難溶性炭酸塩・リン酸塩の析出等が生じる。これらは従来の生体組織置換材は最大限避けてきた事象であり、それを制御しつつ最終的に組織の治癒と材料の消失を達成するのは、従来の生体組織置換材の成功以上に困難な挑戦である。その実現のためにも、革新の進む生命科学・技術と材料科学・工学の更なる融合を期待したい。

文 献

- (1) https://allergan-web-cdn-prod.azureedge.net/allerganjapan/allerganjapan/media/allergan-japan/patients/患者様へのお知らせ_ナトレル製品の自主回収_20190802_v2.pdf.
- (2) 日本トキシコロジー学会教育委員会編：トキシコロジー，朝倉書店，(2002)，175-185.
- (3) L. Sompayrac (大澤利明訳)：免疫系のしくみ—免疫学入門一，東京化学同人，(2001)，23-41.
- (4) 筏義人：生体材料学，産業図書，(1994)，25-50.
- (5) 吉川暹：バイオマテリアル入門(筏義人編)，学会出版センター，(1993)，95-123.
- (6) 佐藤温重，石川達也，桜井靖久，中村晃忠編：バイオマテリアルと生体—副作用と安全性，中山書店，(1998)，39-46.
- (7) 林紘三郎：バイオメカニクス，コロナ社，(2000)，16-25.
- (8) 松下和彦，青木治人，嶋田甚五郎：VI.人工関節などのインプラント，日本内科学会雑誌，**89**(2000)，2273-2278.
- (9) 塙隆夫編著：医療用金属材料概論，日本金属学会，(2010)，43-46.
- (10) T. W. Hesterberg, R. Anderson, D. M. Bernstein, W. B. Bunn, G. A. Chase, A. L. Jankousky, G. M. Marsh and R. O. McClellan: Reg. Toxicol. Pharmacol., **62**(2012), 257-277.
- (11) 山本玲子：アルトピア，**48**(2018)，9-14.
- (12) 山本玲子：化学と工業，**68**(2017)，903-909.

- (13) H. H. ユーリック, R. W. レヴィン (松田精吾, 松島巖訳) : 腐食反応とその制御 (第3版), 産業図書, (1989), 92-123.
 - (14) 金井泉原, 金井正光 : 臨床検査法提要 (第31版), 金原出版, (1998), 702-708.
 - (15) A. Yamamoto and S. Hiromoto: Mater. Sci. Eng. C, **29** (2009), 1559-1568.
 - (16) 山本玲子 : 軽金属, **58** (2008), 570-576.
 - (17) 桜井弘 : 金属は人体になぜ必要か なければ困る銅・クロム・モリブデン……, 講談社, (1996), 81-94.
 - (18) N. Angrisani, J. Reifennath, F. Zimmermann, R. Eifler, A. Meyer-Lindenberg, K. Vano-Herrera, C. Vogt: Acta Biomater., **44** (2016), 355-365.
 - (19) 対馬義人 : J. Jpn. Soc. Pediatr. Radiol., **33** (2017), 91-96.
 - (20) 神田知紀 : 脳外誌, **26** (2017), 776-781.
 - (21) D. Zhao, F. Witte, F. Lu, J. Wang, J. Li and L. Qin: Biomater., **112** (2017), 287-302.
 - (22) P. K. Bowen, J. A. Gelbaugh, P. J. Mercier, J. Goldman and J. Drelich: J. Biomed. Mater. Res. PartB: Appl. Biomater., **100B** (2012), 2101-2113.
 - (23) J. Wang, L. Liu, Y. Wu, M. F. Maitz, Z. Wang, Y. Koo, A. Zhao, J. Sankar, D. Kong, N. Huang and Y. Yun: Acta Biomater., **50** (2017), 546-555.
 - (24) M. B. Kannan, A. Yamamoto and H. Khakabz: Colloids Surf. B, **126** (2015), 603-606.
 - (25) A. Witecka, A. Yamamoto and W. Świąszkowski: Colloids Surf. B, **150** (2017), 288-296.
 - (26) F. Witte, V. Kaese, H. Haferkamp, E. Switzer, A. Meyer-Lindenberg, C. J. Wirth and H. Windhagen: Biomater., **26** (2005), 3557-3563.
 - (27) C. Plaass, S. Ettinger, L. Sonnow, S. Koenneker, Y. Noll, A. Weizbauer, J. Reifennath, L. Claassen, K. Daniilidis, C. Stukenborg-Colsman and H. Windhagen: J. Orthopaedic Res., **34** (2016), 2207-2214.
 - (28) R. Meier and M. Panzica: Handchir. Mikrochir. Plast. Chir., **49** (2017), 37-41.
 - (29) 山本玲子, 菊田明美, F. Witkowski, W. Świąszkowski : 第41回日本バイオマテリアル学会概要集, (2019), 349.