

(技術資料)

## チタン合金製人工股関節部材の生体活性化処理

前原克彦・土居憲司・松下富春(工博)・佐々木佳男

本社・医療材料部

### Bioactive Treatment of Titanium Alloys for Artificial Hip Joints

Katsuhiko Maehara · Kenji Doi · Dr. Tomiharu Matsushita · Yoshio Sasaki

New coatings and bioactive methods were developed for artificial hip joints. Porous layers of titanium with size of 200-400 micrometer were created through plasma spray coating. Apatite and wollastonite containing glass ceramic (AWGC) formed in the bottom of this layer. Both the results of animal experiments and the investigation of stem implants retrieved from patients show early bone ingrowth into the porous layer and excellent implant stability. Such implants are now being used and have shown excellent clinical results.

まえがき = わが国が高齢化社会へ急速に移行しつつあるなかで、骨粗鬆症にともなう骨折や変形性関節症など整形外科的治療を必要とする疾患は急増の一途にある。これらの治療のために体内に埋め込む部材を総称して整形外科用インプラントと呼んでおり、QOL(Quality of Life)の向上を求める意識の高まりにより、インプラントを使った手術療法によって早期の社会復帰をはかる患者の数も、毎年10%程度の比率で増加している。

整形外科用インプラントには、骨折部の固定にもちいられる金属プレートおよびねじや、組織欠損を補填するための骨スペース・人工腱・人工靭帯なども含まれるが、本稿では、大腿骨頸部骨折・変形性股関節症・股関節リュウマチ・大腿骨頭壊死などの治療にもちいられる人工股関節に焦点を絞り、その表面の生体活性化処理について解説するとともに、臨床応用の結果についても若干の紹介をおこなう。

#### 1. 人工股関節の概要

##### 1.1 人工股関節に使われている材料

人工股関節は、何らかの病変によって大腿骨頭または骨盤の寛骨臼が正常な機能を発揮できなくなったときに、外科的手術によって体内に埋め込まれる。1998年度の調査<sup>1)</sup>によると55742セットの人工股関節がわが国で使用されている。

当社製の人工股関節を写真1に示す。骨盤の一部をなす寛骨臼側の摺動面には超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)製のカップ(Cup)が埋め込まれ、それに対応する大腿骨側の骨頭(Head)はジルコニアセラミックスあるいはアルミナセラミックスである。骨頭を支持して大腿骨髄腔内に差し込まれるステム(Stem)や、カップを支持するためのメタルバック(Metal Back)はチタン合金で作られている。インプラント用として一般的にもちいられるチタン合金はTi-6Al-4V合金であるが、これには単体金属としては細胞毒性が強いことが報告<sup>2),3)</sup>されているバナジウムが含まれるため、当社ではこの元素を含まない生体用チタン合金を、世界にさきがけて実用化した<sup>4),5)</sup>。

##### 1.2 セメント式とセメントレス式

人工股関節は、骨への固定方法によって2種類に分類できる。セメント式は、ボーンセメントによってインプラントを固定するタイプで、英国のSir John Charnleyが1960年代に基礎技術を確立<sup>6)</sup>して現在に至る方式である。いっぽうセメントレス式は、ボーンセメントをもちいずに骨を直接インプラントに結合させるタイプで、ボーンセメントの弊害が注目を浴びた1980年代に急速に使用量が増加した<sup>7)</sup>。現在では、双方それぞれに得失があると考えられており、患者の年齢や病態によって医師の判断で選択される。1998年度のデータ<sup>1)</sup>では、出荷数ベースでセメント式が45%、セメントレス式が55%という比率であった。

セメントレス式インプラントでは、ボーンセメントを使用せずに骨との固着をはかるために、ステムやメタルバックといった骨と接する金属表面の一部を、ショットプラストなどで粗くしたり、ビーズ・メッシュ・粉末などを使用してポーラス構造にしたりして、そこへの新生

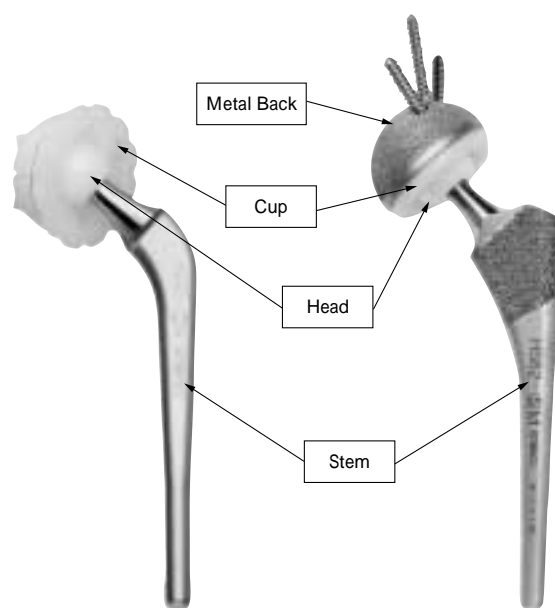


写真1 セメント式(左)とセメントレス式(右)人工股関節  
Photo 1 Hip prostheses of cemented type(left)and non-cemented type(right)



写真2 チタン粉末をプラズマ溶射することによって作成したポーラス表面

Photo 2 Porous surface manufactured with plasma spray coating of titanium powder

骨の侵入を期するものが一般化している。写真2にチタン粉末をプラズマ溶射することによって表面をポーラス構造にした例を示す。また最近では、さらにその部分に生体活性に富む材料をコーティングして骨との接合性を改善する処理も積極的におこなわれるようになってきた。

## 2. インプラント表面の生体活性化

### 2.1 生体活性セラミックスの種類

生体用セラミックスとして研究開発が進められている材料の機械的特性を第1表<sup>8)</sup>に示す。このうちハイドロキシアパタイト(HA)・AWガラスセラミック・バイオガラス・CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>ガラスセラミックスには生体活性があるため、骨と結合する性質を利用した実用化がおこなわれている。いっぽう焼結アルミナ・部分安定化ジルコニアは、生体内で不活性で安定であるため、構造材料や摺動材料として使用される。

生体活性セラミックスを金属表面にコーティングする方法としては、溶射法が広くもちいられている。整形外科用インプラントには、ハイドロキシアパタイト(HA)をチタン合金表面へ溶射する方法が多用されており、これらはプラズマを熱源にしたプラズマ溶射法(第1図)で実用化されている。いっぽう、プラズマ溶射法では高温によってHAが分解して生体活性能が低下することもありうるので、一部ではフレイム溶射法がもちいられている<sup>9)</sup>。

### 2.2 溶射によるポーラス層の形成

金属表面に生体活性セラミックスを溶射して骨と接触させた場合、そこに新生骨が誘導されることは実験的にも臨床的にも確認されている。しかしながら、その固着強さは基材の表面粗度に依存しており<sup>10)</sup>、つねに荷重の加わる人工股関節で長期的に安定して使用できるかどうかは明確ではない。

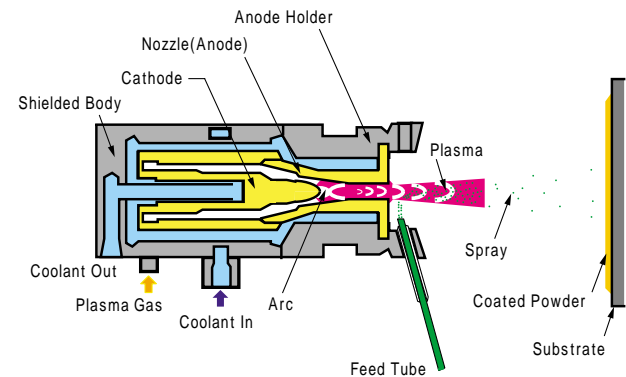
このため最近のインプラントでは、基材にポーラス部を設け、骨との結合力を高める方法が多くなってきている。このとき、骨がインプラントにしっかりと固着するには、ポーラス層の空孔径は、内部で新生骨組織が成長できるだけの大きさである必要がある。

当社では、チタン粉末の粗粉と微粉を混合して原料粉末の粒度分布巾を広くするとともに、減圧プラズマ溶射

第1表 生体用セラミックスの機械的特性

Table 1 Mechanical properties of bioceramics

Materials	Properties	Bending Strength MPa	Compressive Strength MPa	Fracture Toughness MN/m <sup>3/2</sup>
Cancerous Bone		-	1.9 ~ 7.0	-
Cortical Bone		115 ~ 168	122 ~ 149	2.2 ~ 4.6
Hydroxyapatite		196	917	0.69 ~ 1.16
Alumina (Monolithic)		1 270	2 940	-
Alumina (Sintered)		550	4 500	5 ~ 6
Zirconia (Y-PSZ)		680 ~ 904	-	11
Silicon Nitride (Reinforced by SiC)		850	-	6.8 <
Silicon Nitride (Not Reinforced)		800 <	-	11.3
AW-Glass Ceramic		215	1 080	2.0
Bioglass		85	-	0.54
CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Glass Ceramics		116	440	2.0 ~ 2.7



第1図 プラズマ溶射法の原理

Fig. 1 Principle of plasma spray coating

条件を適正化することで、空孔径が200~400μmのポーラス層を形成することに成功した<sup>11)</sup>。さらには、体内で溶射粉末が剥離して悪影響を及ぼすことのないよう、950~1000℃で真空拡散熱処理をおこなって粉末の結合強度をさらに高めた。

### 2.3 生体活性セラミックスのボトムコーティング

理想的な性状のポーラス層を形成して長期的な固定力の安定化をはかるとともに、そこへ早期に骨が侵入して高い固定力が生じるようにして、術後早期の離床をはかることも重要な要素である。

このため当社のインプラントでは、骨伝導性の強いAWガラスセラミックをポーラス層の空孔底部のみにコーティングするというボトムコーティング技術を開発して適用した。写真3のポーラス層断面に示すように、AWガラスセラミックは空孔底部のみに存在する。これによって早期に新生骨がポーラス層底部にまで侵入して、インプラントと骨との結合力を高めことになる。第2図<sup>12)</sup>はAWガラスセラミックをコーティング処理したテストピースを犬の膝関節に埋めこみ、一定期間後に引き抜き力を測定して比較したものである。ポーラス部表

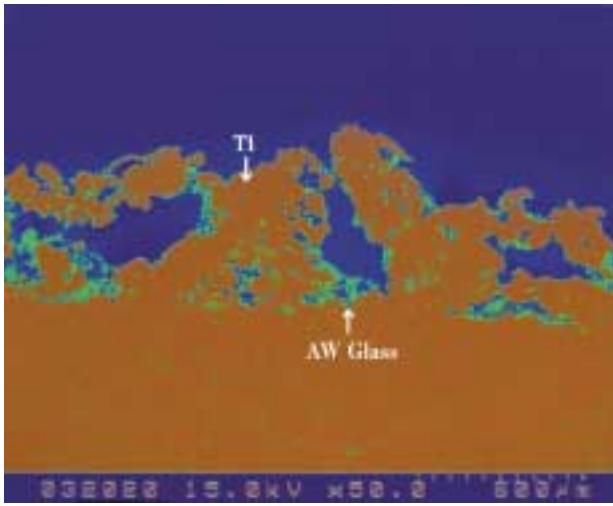


写真3 ボトムコーティングされたポーラス部断面  
Photo 3 Cross sectional view of bottom coated surface

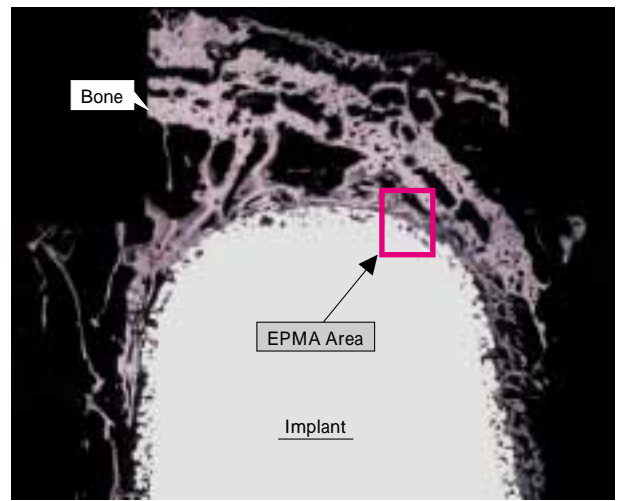
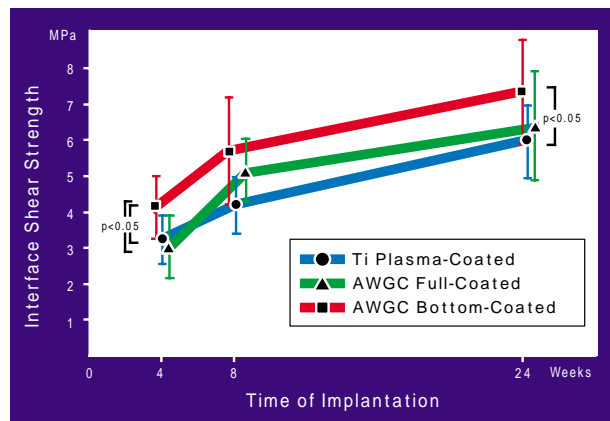


写真4 抜去インプラントおよび骨の横断面写真  
Photo 4 Cross sectional view of retrieved implant and bone



第2図 コーティング法による骨結合力の比較  
Fig. 2 Comparison of bonding strength of three types of coating method

面全面を被覆したフルコーティングや、生体活性材料をコーティングしない単なるポーラス面のものにくらべると、ボトムコーティングした場合には、高い結合力が早期に示されている。

### 3. 臨床における結果

#### 3.1 臨床治験の結果

1992年から1994年にかけて、上記の生体活性化処理を施したインプラントをもちいて88例96関節の手術をおこなった。平均13カ月経過後の調査<sup>13)</sup>および平均4年経過後の調査<sup>14)</sup>では、生体活性化をおこなった部分のゆるみや破損は見いだされず、順調な術後成績がえられている。本技術をもちいた製品は1997年に厚生省の製造承認を受けて実用に供されている。

#### 3.2 抜去例の調査結果

写真4は、当社インプラントをもちいて人工股関節置換手術をおこなったのち、疾患の状況変化により術後7カ月で抜去されたステムのポーラス層部分の横断面写真である。

新生骨の侵入がポーラス層の底部にまで及んでいる様子がわかる。この横断面の一部を抽出し、EPMAによって特定成分の分布状況を調査した結果を写真5に示す。ポーラス層の内部にリンおよびカルシウムが存在し、

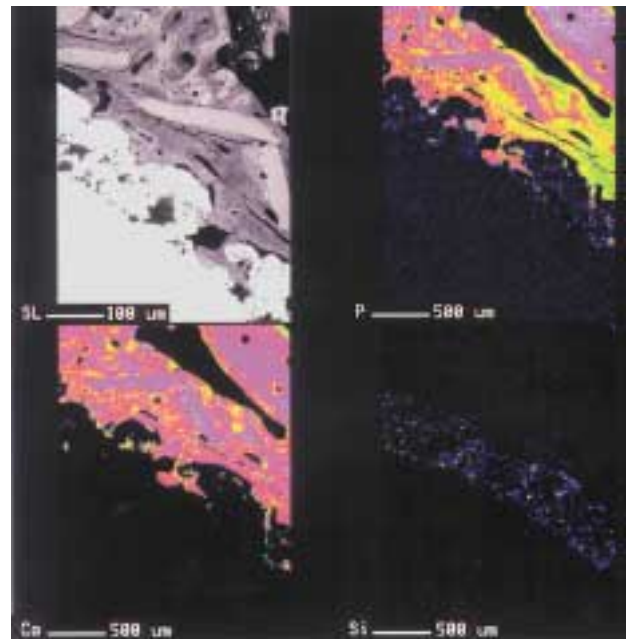
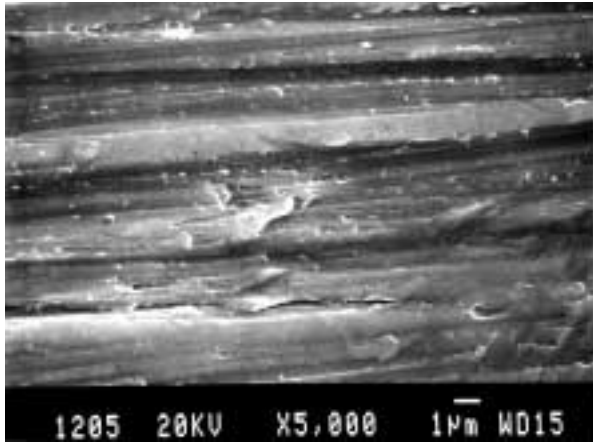


写真5 EPMAによる抜去インプラント断面細部のP, Ca, Siの分布分析  
Photo 5 Analyses of P, Ca, Si on cross sectional view of retrieved implant by EPMA

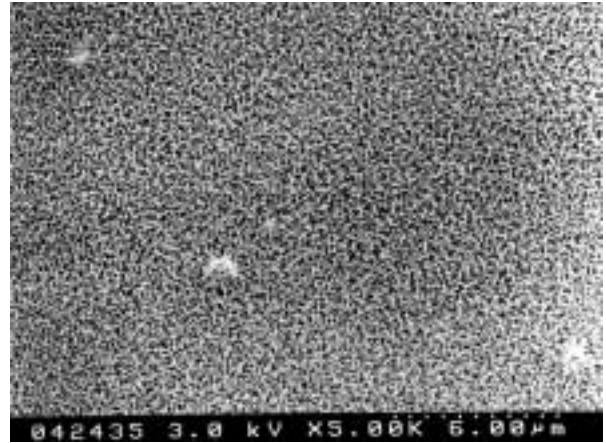
骨侵入が十分におこなわれていることが証明される。また、けい素はAWガラスセラミックの成分であり、術後7カ月経過後後も、AWガラスが消失しておらず、ポーラス層底部での生体活性が失われていないことを示している。

### 4. アルカリ・加熱処理によるチタン材料の生体活性化技術

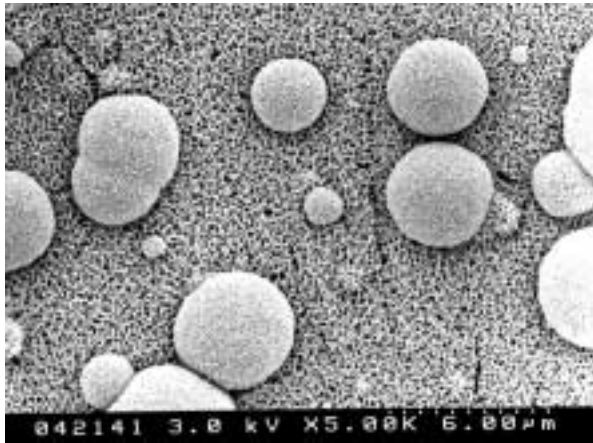
溶射のようなコーティング処理によるのではなく、チタン材そのものの表面を生体活性化する技術として、アルカリ・加熱処理技術がある。純チタンやチタン合金を、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ溶液に浸漬したのちに加熱処理をおこなうと、生体活性機能が付与され、生体内あるいは擬似体液内で表面にアパタイトが生成する<sup>15)</sup>。その状況を写真6に示す。生体活性の強さは、処理条件やチタンの材種に依存するが、最終的に生成したアパタイトと骨との結合性は、AWガラスセラミックな



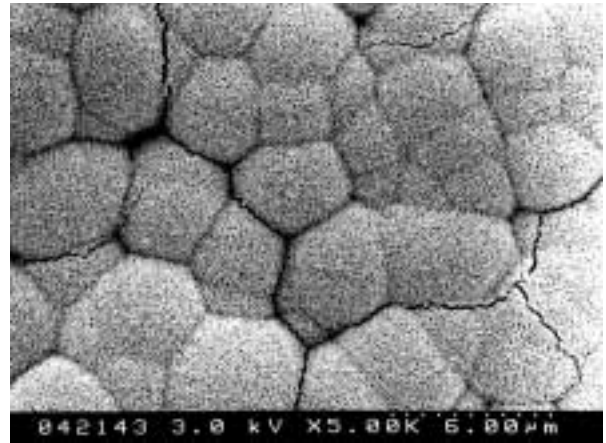
1) Titanium surface before treatment



2) Alkali and heat treated surface



3) Two days in simulated body fluid  
(Bone-like apatite forms on the surface)



4) Four days in simulated body fluid  
(Bone-like apatite covers titanium substrate)

写真6 アルカリ・加熱処理したチタン材表面の擬似体液中での変化  
Photo 6 Change of alkali and heat treated titanium surface in simulated body fluid

どと同等以上の能力が確認されている。この技術は、人工関節や金属系人工骨への応用が期待されており、動物実験が進められている<sup>16)</sup>。

むすび= 整形外科用インプラントの評価が定まるには少なくとも10年以上の期間を要するため、先見性のある地道な研究開発が必要となろう。インプラントにもちいられる材料は、生体になじみやすく、同時に長期にわたって使用できる強度が必要であることから、その表面処理技術はますます重要になる。

#### 参考文献

- 1) 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,(1999) 矢野経済研究所.
- 2) S. G. Steinemann: Evaluation of Biomaterials,(1980) p.1, John Wiley & Sons Inc.
- 3) 川原春幸: 日本金属学会会報, Vol.31, No.12(1992) p.1033.
- 4) 松下富春ほか: までりあ, Vol.38, No.3(1999) p.239.

- 5) 前原克彦ほか: R&D 神戸製鋼技報, Vol.49, No.3(1999) p.71.
- 6) J. Charnley et al.: Clinical Orthopedics, Vol. 72(1970) p.7.
- 7) 龍順之助ほか: 人工関節研究会記録, Vol.25(1995) p.48.
- 8) 川井隆夫ほか: 金属, Vol.65, No.8(1995) p.675.
- 9) 林 和生ほか: 関節外科, Vol.16, No.5 増刊号(1997) p.33.
- 10) 中島康晴ほか: Orthopedic Ceramic Implants, Vol.13,(1993), p.33.
- 11) 松下富春ほか: 金属, Vol.68, No.2(1998) p.108.
- 12) T. Yamamuro et al.: Bone-Biomaterial Interface (Ed. J. E. Davis)(1991) p.406, University of Toronto Press.
- 13) 山室隆夫ほか: 新しい医療機器研究, Vol.3, No.2(1996) p.41.
- 14) T. Yamamuro et al.: Joint Arthroplasty (Ed. S. Imura et al.), (1999) p.213, Springer-Verlag.
- 15) T. Kokubo et al.: Journal of American Ceramic Society, Vol.79, No.4(1996) p.1127.
- 16) S. Nishiguchi et al.: Biomaterials, Vol.20,(1999) p.491.