

1 医療機材のための材料選定

1.1 生体材料

1.1.1 生体材料の必要条件

人工臓器や各種補綴技術は、新しい生体用材料を開発やこれまで工学分野で利用されてきた材料の適用を試みながら研究開発が続けられている。筋・骨格系のように、動的な構造を扱う整形外科や、人工腎臓のように、動脈用の濾過という、力学的な機能は二次的な意味しかもたないものも存在し、生体用材料が具備すべき条件は自ずと異なるが、少なくとも、生物学的条件と力学的条件は、必要条件として勘案すべきであろうと考えられる。

生物学的条件 生物学的条件として、次のようなものがある。

毒性やアレルギー反応を示さず、化学的に安定である。

生物組織適合性が良い。

発癌性、抗原性がない。

血液凝固や溶血を起こさない。

代謝異常を起こさない。

生体内劣化・分解が起こらない。

抽出されない

吸着性や沈殿物を生じない。

ここでいう生体適合性とは、生体用材料と生体間の相互作用、あるいは、材料に隣接する組織の局所的反応及び全身的反応を含めた性質をいう。そのような反応を引き起こさない材料を、生体組織適合性 (biocompatibility) があるという。

生体内インプラント材を挿入した際の組織反応として、まず、外科的処置による軟組織および硬組織損傷に対する反応、生体内の厳しい環境による表面の酸化、加水分解による材料の劣化 (biodeterioration)、繰り返し応力による材質の疲労、破損、表面の磨耗、腐食 (溶解) などに対する組織反応、などがある。

生体内は、生体用材料にとって、かなり厳しい環境である。それに加えて、繰り返し荷重や衝撃荷重が作用するので、腐食疲労や腐食クリープが通常の構造材料より頻繁に起こりうるのであるが、そのメカニズムは殆ど解明しておらず、生体内劣化の定量的評価は大きな問題となる。また、生体組織は、日々新陳代謝を繰り返し、環境に適合しながら変化していているのに対し、現在の人工材料は基本的に初期の性質を持続するのみである。そのため、時間と共にその適合性が変化することも問題を難しくしている。



Fig.1.1



Fig.1.2

力学的条件 基本的な性質として次のような特性を調べる必要がある．

静的強度 (引張り, 圧縮, 曲げ, せん断など)

適当な弾性率と硬さ

耐疲労性

耐磨耗性

潤滑特性

1946 年に開発されたポリメチルメタクリレート製の Judet 型人工骨頭は, デザイン上の弱点と対磨耗性が低いことから, 実用化されなかった．また, Charnley は, 300 例で, 人工股関節の臼蓋側にテフロンを使用した, 磨耗粉の組織反応が観察された．さらにポリアセタール (デルリン) 製の人工股関節も, 同様の理由により, 長時間の使用に耐えないことが判明した．

特に, 人工関節に使用する材料としては, 摩擦磨耗の問題は工学分野においても未解決となっている同様の問題である．

通常使用されている材料間の摩擦係数は, 生体関節の摩擦係数より高く, Duff-Barclay ら (1967) や 笹田ら (1975) の摩擦測定では, Co-Cr 合金, ステンレス鋼, Ti のような金属と高密度ポリエチレン (HDP) の組合せが最適であるとされている．また, アルミナ, ジルコニアセラミックと超高分子量ポリエチレンの組合せがより優れているという測定結果も報告されており, 依然として, 多くの研究が続けられている．

その他の条件 その他の条件としては, 次のようなものがある．

機能材料としての特性 (例えば物質透過性)

加工性

接着性, 等

表 1: ASTM 規格による生体金属材料の化学組成

	チタン材および T-6Al-4V		ステンレス鋼		Co-Cr 合金		
	チタン (F 67-66)	Ti-6Al-4V (F 136-70)		SUS 316L (F 55-66)		鋳造材 (F 75-67)	加工材 (F90-68)
N ₂	0.07 以下	0.05 以下	C	0.03 以下	Cr	27.0~30.0	19.0~21.0
C	0.10 "	0.08 "	Mn	2.00 "	Mo	5.0~7.0	-
H ₂	0.013 "	0.013 "	P	0.03 "	Ni	2.5 以下	0.9~11.0
Fe	0.30 "	0.13 "	S	0.03 "	Fe	0.375 "	3.0 以下
O ₂	0.30 "	0.13 "	Si	1.00 "	C	0.35 "	0.05~0.15
Al	-	5.5~6.5	Cr	17.00~20.0	Si	1.00 "	1.0 以下
V	-	3.5~4.6	Ni	10.00~14.00	Mn	1.00 "	-
Ti	Bal	Bal	Mo	2.00~4.00	CO	Bal	Bal
			Fe	Bal	W	-	14.0~16.0
					Mg	-	2.0 以下

表 2: ASTM 規格による生体金属材料の機械強度

	チタン材および T-6Al-4V		ステンレス鋼	Co-Cr 合金	
	チタン (F 67-66)	Ti-6Al-4V (F 136-70)	SUS 316L (F 55-66)	鋳造材 (F 75-67)	加工材 (F90-68)
引張り強度 (MPa)	> 414	> 853	> 482	> 655	> 855
0.2% 耐力	> 345	> 770	> 172	> 448	> 310
伸び (%)	> 18	> 10	> 40	> 8	-

1.1.2 チタンおよびチタン合金

金属チタンが工業的に実用化されるようになったのは、1937年にクロール法が完成してからである。生体材料として使用されるようになったのは、その後である。

チタンの成形加工は、スポンジチタンを、真空中あるいは不活性ガス中で、アーク溶解あるいはプラズマビーム溶解によって造塊してから、実施している。生体材料として主に使用されているのは、純チタンと Ti-6Al-4V 合金である。

チタン・チタン合金の利点・欠点 表 1, 表 2 にチタン・チタン合金およびその他の生体材料の組成及び機械的性質を示す。また, 表 3, 表 4 に, 疲労強度および弾性係数を示す。チタンおよびチタン合金の比重および弾性係数は, 他の金属材料の半分である。このことは比強度が大きく, 骨により近い弾性係数を持った材料であることを示している。

また, チタンおよびチタン合金は, 優れた耐食性を持っており, これが生体材料として用いられる大きな要因となった。これは, 表面が酸化皮膜で覆われ, 不働態化するためである。特に, ステンレス鋼の欠点である孔食, 応力腐食割れは, 殆んど無い。また, チタン及びチタン合金は, ステンレス鋼に比べ, 体液中でのイオン化傾向も小さく, 耐食性にも優れている。

表 3: 生体金属材料の疲労強度

	チタン材および T-6Al-4V		ステンレス鋼	Co-Cr 合金	
	チタン (F 67-66)	Ti-6Al-4V (F 136-70)	SUS 316L (F 55-66)	鋳造材 (F 75-67)	加工材 (F90-68)
疲労強度 (MPa)	310~413	540~570	262	241~276	379~517

表 4: 各種材料の弾性係数

	(10 ³ MPa)
Bone	20
316L Stainless steel	200
Cast Co-Cr alloy	200
Wrought Co-Cr alloy	230
Pure Ti	100
Ti-6Al-4V	100
PMMA bone cement	2

チタンおよびチタン合金の欠点としては、まず第一に、耐摩耗性の低さがあげられる。したがって、人工関節等の接合部分への適応が困難である。また、非常に活性であるため、鋳造も困難である。この点に関しては、鋳型材の改良により、歯冠修復材への適応が検討されている。

Ti-Ni 合金 Ti-Ni 合金は、その特異な機能ゆえに、近年注目されている生体材料の一つである。

この合金は、Ti と Ni の原子比が 1 : 1 の金属間化合物であり、高温側で一度形状を記憶させておくと、マルテンサイト変態点以下の温度で変形を与えても、温度が上がると、元の形状に復帰するという、形状記憶効果を持っている。また、変態温度より少し上の温度で大きな変形を与えても、荷重を取り除くと元の形状に戻るという超弾性効果も持っている。

形状記憶効果を臨床応用する場合、変態点以下の温度で変形を与えた後、元の形状に戻る所定温度が異なる 2 種類、すなわち、母相が体温のものと、体温よりやや高いものがある。前者は、体温より母相に戻るものであり、後者は、体内移植後、外部より高周波誘導加熱によって、選択的に Ti-Ni 合金の温度を上げて、母相に形状回復させるものである。

耐食性に関しては、ステンレス鋼やコバルトクロム合金より優れ、チタンおよびチタン合金より劣るという結果が出ている。また、動物実験による、生体適合性に関する評価は、ステンレス鋼より優れた結果を示している。

Ti-Ni 合金の応用例としては、次のようなものが考えられている。

- 骨折治療用金属内副子への応用
- クリップ、ステーブル等、固定結合用
- 人工関節、人工骨および人工歯根の髄腔内固定
- 骨髄内釘あるいは脊椎側彎症矯正用
- 凝血除去用フィルタへの応用
- 人工心臓への応用
- 人工腎臓用小型ポンプへの応用
- 歯列矯正用ワイヤーへの応用
- 人工歯根

このように、Ti-Ni 合金は、その機能特性ゆえ、生体材料として非常に期待されているが、まだ歴史も浅く、現在、生体への安全性を確認している段階である。

1.1.3 ニオブ、タンタル

ニオブ、タンタルは、高融点金属であり、歴史的には、粉末冶金法により成形されてきたが、真空技術の進歩により、真空アーク融解法、電子ビーム融解法による造塊法が採用されるようになった。

ニオブ、タンタルは、他の高融点法金属と異なり、展延性は極めて良好であり、冷間加工が容易である。

耐食性は、タンタルよりニオブの方が若干劣るが、どちらも極めて安定である。これは、その表面に緻密な酸化皮膜ができることによると言われている。

表5: タンタル・ニオブの物理的特性

物理的特性	タンタル	ニオブ
融点	2,996	2,445
密度	16.6g/cm ³	8.66 g/cm ³
ビッカース硬さ	500~1,800MPa	500~1,800MPa
引張り強さ	300~1,000MPa	350~1,000MPa
伸び	10~40%	10~40%
ヤング率	1.9×10 ⁵ MPa	1.15×10 ⁵ MPa
固有電気抵抗	12.7uΩcm	14.2uΩcm
線膨張係数	6.5×10 ⁻⁶	6.9×10 ⁻⁶

各種耐食材料の耐食性領域を定性的に述べると、タンタル、ニオブは、酸化性、還元性全般について安定で、比較的低温（150 以下）でタンタルをおかすものは、わずかに、フッ化水素酸、発煙硫酸および濃厚アルカリ溶液である。

しかし、本来それほど貴名金属ではないため、異種金属との間に電気化学的回路が作られると、ニオブ、タンタルは陰極として働き、水溶液中で発生した水素を吸収して、水素脆性を起こす原因となることがあるので注意を要する。

表5に、ニオブ、タンタルの物理特性を示す。また、生体適合性に関する評価は、G. Pfluger らが、動物実験で実施しており、ほぼステンレス鋼と同程度の結果を得ている。

使用実績としては、タンタルの縫合用糸、ガーゼ、固定プレート、等があるようであるが、わずかである。また、S. Schider らは、冷間加工したタンタルの疲労強度は、Co-Cr 合金とほぼ等しくなり、荷重伝達部の補綴材料として十分使用できると報告している。

1.1.4 多孔性金属

金属材料をインプラント材料として使用する場合に問題となるのは、金属イオンの体内溶出による為害作用、腐食による破損などであるが、このほか、人工関節材料にとって大きな問題の一つは、骨との結合のゆるみである。

一般に、インプラント材料を骨に固定する場合には、骨セメントと呼ばれている poly methyl methacrylate を用いているが、長期の使用で、ゆるみが生じたり、骨セメントの重合反応による発熱や、残留モノマーが周囲組織など生体に為害作用を示す、などの問題がある。そこで、インプラント材と骨との結合性を著しく改善するために、多孔性金属を用いる方法がある。

この方法は、ステンレス、Co-Cr 合金、Ti および Ti 合金の粉末を焼結したり、VMS(Void Metal Composite) と呼ばれる方法やプラズマスプレーにより、表面を多孔性にするものであり、その空孔の中に骨を成長させ、強固な結合を得ようとするものである。

この場合、空孔の径が骨組織の成長過程に及ぼすとされている。Clemow らは、Ti の空孔系（すなわち、焼結粒子径）と骨との界面せん断強度の関係を調べており、界面せん断強度の増加は、骨成長の程度に比例すると述べている。現在の所、約 250μm ぐらいの空孔径が、新生骨の成長に良いとされている。

すでに、人工関節の金属コンポーネントと骨とを、骨セメントなしで固定するために、金属表面に小径のビーズを接合したり、ワイヤーメッシュ状に塑性加工して、骨の侵入を助長する技術が実用化されている。

1.1.5 金属コーティング材

人工関節用金属材料には、十分な機械的強度、耐摩耗性、耐食性および生体適合性が要求される。人工関節用金属材料には、ステンレス鋼 SUS316(18Cr-12Ni-2.5Mo-0.06C. 残り Fe)、チタン (Ti) およ

びチタン合金 (Ti-6Al-4V), コバルトクロム (Co-Cr) 合金 (鑄造用 : Co-30Cr-7Mo , 加工用 : Co-21Cr-16W-11Ni) などがあり, これらは, 特に, 人工関節のステム (柄) の部分に用いられる .

従来から, このステム部を骨に固定するために, 骨セメント (PMMA) が用いられてきたが, これは, 人体に為害作用を示すため, 近年, 骨セメントを使わずにステムを固定するための, 金属ステム表面のコーティング方法や加工方法の研究が行われている .

ここでは, 生体為害作用のある金属イオンの溶出を抑えることのみならず, 骨組織の再生促進, 骨との結合性の観点から, 各種素材のコーティングを考える .

多孔性コーティング まず始めに, 金属ステム表面に多孔性コーティングを施し, 骨組織をその中に入り込ませて, 固定 (mechanical interlocking) する方法がある .

この場合, ステムを形成している金属の表面を, 機械加工により凹凸をつけ, 骨との結合性を向上させることは不可能であると考えられる . なぜならば, 骨の組織に比べて, 機械加工による凹凸は粗すぎて, mechanical interlocking 効果が期待できない . したがって, ここでいう多孔性とは, 空孔径数 $10\mu\text{m}$ ~ 数 $100\mu\text{m}$ で, 複雑な形状を持つもの, と考えるべきである .

このような多孔性を生み出す方法には, 溶射法, 粉末冶金法, 金属繊維焼結法などがある .

(1) Ti コーティング

Ti 母材の上に, 水素 Ti の粉末を, N_2 (H_2 ガスを 5~15% 含む) キャリアガスといっしょにプラズマスプレーすると, 空孔径 $50\sim 120\mu\text{m}$, 厚さ 0.8mm の, Ti と TiO_2 の混合物層が形成される .

このようなコーティングを施したものと, 無コーティングの Ti ステムを羊の大腿骨に $14\sim 26$ 週間インプラント後, 骨との界面における引張りせん断強度を測定した結果, 前者のせん断強度は, 後者の $60\sim 80$ 倍の強度となった .

(2) アルミナコーティング

生体適合性の高いアルミナをコーティングする場合も, 骨との結合は, mechanical interlocking 効果を用いたものである . 母材の金属とアルミナとの密着性が弱いため, この密着性を向上させるための, 母材の表面仕上げ法が重要である .

(3) 金属繊維コーティング (Ti, ステンレス鋼, Co-Cr 合金繊維)

この方法は, Ti, ステンレス鋼 (316L), Co-Cr 合金製の長さ $2\sim 3\text{cm}$, 径が $50\sim 250\mu\text{m}$ 程度の短繊維を, 加圧成形後, 真空炉中で焼結し, 空孔率 $40\sim 50\%$, 平均空孔径 $10\sim 350\mu\text{m}$ の多孔性金属とし, これを, 芯材 (同系金属または合金) と焼結接合し, 表面多孔性金属を作るものである . これは, ワイヤメッシュとも呼ばれている .

(4) ポリマーコーティング

多孔性金属以外で, 骨セメントを使用しないで固定する方法として, 多孔性ポリマーをインプラント金属材料にコーティングする方法が検討されている . ポリマーコーティングは, 骨の弾性率に近くするという効果 (isoelastic effect) が現れる .

(5) Co-Cr 合金コーティング

SUS 316L ステンレス鋼上へ, Co-Cr 合金 (密度 100% で弾性率 200GPa) の粉末を, 有機バインダーと一緒にスラリー状にしたものを塗布した後, H_2 ガス中, 127°C で 3 時間焼結すると, 空孔径 $20\sim 100\mu\text{m}$ の多孔性コーティング層が得られる .

その他のコーティング

多孔性に主体を置かず, 純然たる生体適合性向上, 骨との化学的結合を目的としたコーティング法として, 以下のようなものがある .

(1) バイオガラス, ハイドロキシアパタイトコーティング

セラミクスの中には, アルミナに代表される生体不活性なものと別に, 骨と化学的に結合する, バイオガラス ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$) やハイドロキシアパタイト (HAp) がある .

(2) その他, Chemical Vapour Deposition (CVD) による TiN, カーボン等のコーティング

金属母材の上に $5\sim 20\mu\text{m}$ コートし, 良好な生体適合性 (骨との親和性, 耐食性, 対溶解性) を付与する . 最近, 熱処理によって表面にアルミナ層が形成される, 新しい Fe-Cr-Al 合金が開発されており, 従来に比べ, 密着性が向上している .

1.1.6 酸化物系セラミクス

実用化の面からすると、アルミナとジルコニアがあげられるが、ジルコニアに関しては、臨床研究を含めた開発途上といえる。

生体用アルミナ・セラミクスの沿革

工業用としては、1930年代、ドイツの自動車エンジンの点火プラグに使用されていたことが知られており、第2次大戦後の半導体技術の進歩発展に伴い、その優れた電気絶縁性、加工性から、エレクトロニクス分野で多方面に利用され、現在では、IC、LSIの基盤やパッケージ材料を始めとして、必須の電子工業材料の一つとなっている。また、アルミナは、その高い硬度、耐摩耗性、低摩擦性を利用して、製紙工業における紙のすべりローラーや、金属の切削加工用の工具、あるいは、その耐腐食特性によって化学プラントにもされている。

(1) アルミナス・ポーセレンの登場

アルミナの臨床応用として、生体材料に近い応用例として歯冠修復材料として、アルミナス・ポーセレンの使用があった。アルミナの持つ機械的強度により、それまで、問題とされていた強度面が改善され、広く普及するようになった。しかしながら、アルミナの組成比が低く、機械的強度の特性がアルミナ・セラミクスよりも数倍劣るので現在のアルミナ・セラミクスとは別種とされる。

(2) 本格的臨床応用の開始

アルミナ・セラミクスの臨床応用を本格的に開始したのは、フランスの整形外科医 P. Boutin を中心とするグループである。彼らは、アルミナの持つ優れた耐摩耗特性および生体内での安定性に着目し、全人工股関節の関節摺動面に利用することにより、その耐久性の向上を図ろうとした。

J. Charnley は、超高分子量ポリエチレン製の人工臼蓋と 316 ステンレス鋼製の人工骨頭の摺動面の組み合わせを採用したのに対し、P. Boutin は、人工臼蓋、人工骨頭ともアルミナを使用する着想を得て、股関節シミュレーターによる基礎的な実験後、臨床実験に入った。これがインプラント材料としてアルミナ導入の端緒となった。

(3) その後の発展

1970年代の中頃には、スイスの T. Semlitsch らのグループ、および、我が国の敷田らを中心とするグループが、超高分子量ポリエチレン製人工臼蓋とアルミナ製人工骨頭球および金属性大腿骨ステムの組み合わせを相次いで発表し、臨床に導入した。また、同じ時期に、アルミナの優れた生体親和性に着目し、日本と西ドイツにおいて、それぞれ歯科用インプラントして臨床応用が開始された。

さらに、整形外科分野では、全人工股関節にとどまらず、アルミナの各部位の骨、関節の補綴物、すなわち、セラミクス人工骨・人工関節への応用が始まり、1980年には我が国で、整形外科セラミックインプラント研究会が立ち上がった。

アルミナ・セラミクスの製造方法

アルミナ (Al_2O_3) は、地殻内に平均 25% 存在するといわれており、これは、シリカ (SiO_2) の 50% に次ぐ多さである。しかしながら、純粋なアルミナの算出は極めて珍しく、後述する α 型アルミナが単結晶で産出される場合には、サファイア（青色など）、ルビー（赤色）などと呼ばれ、また多結晶の場合、コランダム（鋼玉）の名で呼ばれ、珍重される。

大部分のアルミナは、酸化鉄、シリカなどと共存しており、これらの混合物を生成し、高純度のアルミナとしたものをセラミクス材料として用いる。

アルミナの原料は、主にボーキサイト、すなわち $Al_2O_3 \cdot nH_2O$ と Fe_2O_3 、 SiO_2 などの混合物を用い、工業的には、このボーキサイトを、バイヤー法などの方法により、精製し、製造される。

この高純度のアルミナの粉末状の結晶に、適宜、バインダーを加え、所定の形状に成型・加工した後に、1,400~1,800 に加熱し、焼結させたものが、多結晶体のアルミナ・セラミクスであり、また、高純度アルミナ原料をそのまま 2,050 以上の高温に加熱し、融解させ、この融解アルミナから結晶成長させたものが、単結晶体である。さらに、多結晶体のアルミナは、緻密質のものと多孔質のものとの2つに分類できる。

表 6: 単結晶アルミナと多結晶アルミナの力学的特性, および多結晶アルミナの ASTM 規格

	多結晶アルミナの ASTM 規格 (ASTM F-603)	単結晶アルミナ $R_{max} : 0.1\mu m$ (一例)	多結晶アルミナ (一例)
アルミナの純度	99.5% 以上	99.9%	99.8%
密度	3.90 以上	3.95	3.94
平均粒子径	$7\mu m$ 以下	-	$2.0\mu m$
弾性率	380GPa 以上	$4.0 \times 10^4 \text{ kg/mm}^2$	$4.0 \times 10^4 \text{ kg/mm}^2$
曲げ強度	400MPa 以上	130kg/mm^2	52kg/mm^2

多結晶アルミナと単結晶アルミナの実用上の相違点は、単結晶アルミナが、その製造方法から考えて、直線形状あるいは棒状のデザインのインプラントに適しているのに対し、多結晶アルミナは、機械強度的には単結晶より劣るものの、ほとんど任意の形状に加工することができ、かつ製造コストも単結晶よりも低いことである。

アルミナ・セラミックスの工学的特性

(1) 結晶構造

アルミナは、その純度、不純物の種類と量などによって、様々な結晶型をとることが知られており、様々な種類がある。しかし、高純度のアルミナの場合には、いったん 1,200 以上に加熱すれば、その昇温課程で様々な結晶型をとることはあるが、最終的には、最も安定な α 型となり、その後の加熱あるいは冷却により、 α 型の結晶構造が変わることはない。したがって、インプラント材として使用されるアルミナは、殆んど全て α -アルミナである。

α -アルミナは、その化学式の示すとおり、アルミニウムイオン (Al^{3+}) と酸素イオン (O^{2-}) より成り、これらは、イオン結合を主に、強固に結合している。 O^{2-} (イオン半径 0.14\AA) は六方最密充填型に配列し、 Al^{3+} (イオン半径 0.53\AA) は O^{2-} による八面体間隙の $2/3$ を満たしており、 Al^{3+} は、 O^{2-} によって完全に取り囲まれている。平面的に見ると図のように、第 1 層の上に第 2 層が重なり、第 1 層の破線円が第 2 層の酸素イオンの位置に対応している。

このような結晶構造によって、 α -アルミナは、極めて高い電気絶縁性、親水性、モース硬度 9 というダイヤモンドについて高い硬度、あるいは、酸、アルカリに対する高い耐腐食性、などの特性をもつ。

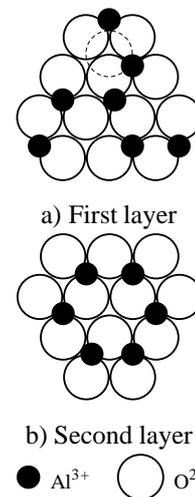


Fig.1.3 α -アルミナの結晶構造 (平面図)

(2) 力学的特性

アルミナ・セラミックスの力学的強度を規定する要因としては、多結晶体の場合は、組成 (純度)、密度、および結晶粒径の大きさ、という 3 つのが主で、これらの因子で、ほぼその特性が決まる。一般的に言って、高純度、高密度で、結晶粒径が小さく均一であるものほど、強度が大きい。

インプラント用アルミナ・セラミックスの規格は、多結晶アルミナについて、ASTM および ISO で、ほぼ同じ内容で定められている。表 6 に ASTM の規格値を示す。

一方、単結晶アルミナの場合には、格子欠陥や表面の性状などによって、力学的強度が影響を受け

る．表面粗さ R_{max} の値が $2\mu\text{m}$ の場合の平均曲げ強度が $60\text{kg}/\text{mm}^2$ であるのに対し， $0.1\mu\text{m}$ の表面粗さまで研磨したものでは，平均 $130\text{kg}/\text{mm}^2$ まで，大幅に強度が向上する．

(3) 化学的特性

アルミナ・セラミクスは，強酸・強アルカリに対して強い耐腐食性を示すことが知られており，生体内に長期間埋入しても，材質上，化学的变化は起こらない．金属材料をインプラントに用いる場合には，異種金属同士が電解質液中で接触した場合に生ずる急激な腐蝕，いわゆる Galvanic corrosion について十分な配慮が必要であるが， α -アルミナの場合，高電気絶縁材料であるために，金属と併用しても，何ら電気化学的な変化が起こることはない．

(4) 親水性

アルミナの表面は，水蒸気をよく吸着することが知られており，極めて親水性に富む．B. R. Baker らの提唱する吸着モデルは，アルミナ結晶の表面の酸素が，水分子を捕らえることによって分極し，その結果，アルミナ表面は水酸基に覆われて，この水酸基に水が結合するとういうようなものである．したがって，アルミナ結晶の表面は，強固な水の膜に覆われており，このようなアルミナを生体内に埋入した場合，周囲の生体組織は，この水の膜を介してアルミナを接することになる．この親水性が，アルミナが生体親和性に優れているという一つの理由である．また，アルミナは，優れた潤滑特性，すなわち低摩擦・低摩耗特性を示すことが良く知られているが，この理由として，高い硬度とともに，親水性，すなわち，親水性，すなわち表面の水分子膜の存在が大きいことも原因とされている．

人工関節の摺動面にアルミナを使用する大きな理由は，まさに，長時間にわたって生体内に埋入した場合でも，化学的に安定で，変性変質が無く，また体液への溶出も無く，かつ低摩擦，低摩耗という，優れた潤滑特性を有するからにほかならない．

アルミナ・セラミクスの生物学的特性

(1) 安全性

生体内に長期間埋入される材料は，その部位が軟組織か硬組織かに拘わらず，毒性，為害性があってはならない．まず，細胞毒性に関しては，我が国では，川原らの組織培養実験によって，アルミナには毒性のないこと，組織親和性に優れていることが示され，また Böhn および Kirschner らも，アルミナの細胞毒性試験を行い，無毒であることを報告している．

急性毒性試験，溶血性試験，発熱性物質試験，感作性試験などの基礎的な生物学的安全性試験の結果は，いずれも陰性である．さらに，P. Griss らは，Sprage-Dawley 系ラットを用い，体腔内埋入試験を行った結果，アルミナの材質には有意の発癌性はないとの結論を報告している．

(2) 組織親和性

蟹江らは，アルミナ・セラミクスのスクリューを，動物の骨内に埋入し，アルミナの周囲の骨組織を金属性スクリューの場合と比較し，経時的に病理組織学的に観察した結果として，アルミナの方が早期に新生骨の構築が行われることを報告している．また，赤松らは，アルミナ・セラミック製クサビと金属製クサビをイヌの大腿骨に挿入し，10 週後にクサビの引き抜き力を測定し，アルミナの方が強い引き抜き力を要したことを報告している．これらの結果から，アルミナは，金属よりも良好な骨組織親和性を示すことが理解される．

また，歯肉粘膜と組織親和性に関して，R. J. McKinney らは，イヌの下顎骨に，アルミナ製のスクリュー状歯科インプラントを挿入し，経時的に，インプラント周囲の骨組織と歯肉粘膜組織を，病理組織学的に検索した．

歯科インプラントでは，半分が体内，すなわち顎骨内に，残りの半分が体外，すなわち口腔内に露出していることから，この境界である歯肉粘膜とインプラントとの封鎖性が極めて重要であるが，McKinney らによれば，アルミナの場合は，天然歯周囲の健康な歯肉粘膜と比較して，決して劣るものではなく，良好な粘膜封鎖 (perimucosal seal) の存在が報告されている．

(3) まとめ

その他，アルミナ・セラミック・インプラントの動物実験に関しては，内外で数多くの報告があり，そのいずれも，アルミナは優れたインプラント材料の一つであることを報告している．

表 7: アルミナ・セラミックスの工学的特徴と生体材料としての特徴および用途との関連

工学的特徴	医用材料としての特徴, 用途
電解質溶液中での物理的・化学的安定性	→ 生体内埋入材料として応用
親水性	↘ 組織親和性
耐熱性	↗ 広範な医用材料として応用
機械的強度, 高度	→ Autoclavable オートクレーブによる消毒・滅菌可能
耐摩耗性	→ おもに骨格系の人工臓器 (人工関節, 人工骨, 人工歯根, ...), 骨接合用材料 (ボーンスクリュー) としての応用
低摩擦	↘ 人工関節摺動面への利用

これらを要約すると, アルミナ・セラミックスの生物学的特性は, 次のようにまとめることができる. アルミナは, 体液に対して完全に安定であり, 生体内において, 溶質や変質することは無く, biostable である.

周囲の生体組織に対して, 不活性, すなわち bio-inert である.

骨組織を含めて, 組織の増殖に関しては, 何ら抑制作用を及ぼさず, 中立的 (neutral) である.

組織との親和性は, 一般的に金属や有機高分子材料より優れている.

アルミナ多孔質内に新生骨が増殖・侵入する. ちなみに, 骨組織が増殖・侵入するのに必要な最小孔径は $100 \sim 150 \mu\text{m}$, 線維組織で $5 \sim 20 \mu\text{m}$ である.

アルミナ・セラミックスの臨床応用

現在, 各種セラミックスがインプラント材料として開発され, 用いられており, さらに, いくつかのものは, 現在, 評価の段階にある. これらのなかで, 最も実用化が進んでいるのがアルミナである.

人工歯根, 人工関節, 人工骨, 人工耳小骨などが, アルミナそのものででき, あるいは構成材料の一つとして用いられ, 広く臨床的に使用されている.

ASTM や ISO に, 生体用アルミナ・セラミックスが規格化されていることが, 何よりも普及の現状を物語っているといえよう.

アルミナ・セラミックスが他のセラミックスと比較して, インプラントとしての実用が進んでいる理由としては,

すでに, 工業材料として, エレクトロニクス分野を中心に広範に使用されており, その製造技術, 品質管理法などが確立されていること

他のセラミックスと比較して力学的強度が大きく, 荷重関節や荷重部位の人工骨としても十分に使用できること

化学的に安定で, 生体内でも溶解や変質の恐れが無く, またリン酸カルシウム系材料と異なって, 経時的な特性変化を考慮する必要がないこと

金属より生体組織親和性に優れ, 骨セメントなしで, インプラントの骨への直接固定が可能であること

材料表面の加工性に優れ, 鏡面仕上げが可能で, 潤滑特性にも極めて優れていること.

などが挙げられる. その一方で, アルミナといえども, セラミックス特有の脆性から免れることはできない. したがって, インプラントのデザイン面での制約を受け, また, 使用上も, この脆性を十分に考慮する必要があることも事実である.

表 7 に, アルミナ・セラミックスの工学的特徴と, インプラント材料としての特徴と用途との関連を示す.

ジルコニア・セラミクス

ジルコニア (ZrO_2) は、古くから、耐熱性セラミクスとして、窯業分野で使用されてきた材料である。しかし、近年、ニューセラミクスの一つとして注目を集めているジルコニア・セラミクスは、従来のものとは、異なり、安定化剤として、数%~10数%の CaO , Y_2O_3 などを添加し、安定化させたものであって、従来のセラミクスにはない高い靱性が得られ、強度的にも単結晶アルミナと同等、もしくはそれをしのぐ場合もある。

このような高い靱性、強度を利用して、近年、セラミック製の刃物などの民生用セラミックに応用されている。

生体用セラミクスとして、このジルコニアを考えた場合、この高靱性、高強度特性は魅力的な特性であり、高い荷重のかかる部位への応用の可能性がある。しかしながら、生体材料であるがゆえに、10年あるいは20年という長期にわたって、生体内に埋入され、使用されることに対して、材料の信頼性を確立する必要がある。

このような高靱性、高強度のジルコニア・セラミクスにおいては、結晶系の、正方晶系から単斜晶系への相転移が生じ、その相転移に伴う強度の低下の現象が生ずる。したがって、そのことに対して、数10年間にわたって、十分な強度が持続することを論証する必要がある。特に、安定化剤として添加する成分とその添加量によって、相転移速度が大きく変わることが知られており、強度的な安定性、信頼性に関する研究が、現在進められている。

最近、ヨーロッパにおいて、人工股関節の骨頭球として臨床応用を始めており、また、我が国においても、いくつかのグループで臨床試験を実施している。

今後の展望

生体材料を考える場合、材料の特性を見極め、臨床応用の適応とその限界を早期に見定めることは、極めて重要である。

セラミクスは、関節や骨、歯といった硬組織を置換する生体材料として、アルミナを中心に発展を遂げてきた。さらに、最近では、ジルコニアが、高靱性、高強度特性をもつセラミクスとして注目されている。金属の表面にセラミクスを溶射し、セラミックコーティングする技術も、生体材料分野で応用され始めている。

骨の新生を促す骨誘導因子 (Bone Morphogenetic Protein, 略称 BMP) の存在が判明し、かつ、これは分子量数万の糖タンパク質であることが確認されている。こういった医学分野の新たな知見も組み入れながら、生体材料研究は進められるべきであろう。

1.1.7 リン酸カルシウム系

材料として、ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸カルシウムガラスなどがあり、新技術として新規合成法、線材(繊維)化、コーティング、組成複合、高密度化などがある。表8参照。

ハイドロキシアパタイト (HAp)

(1) 新規合成法

合成法としては、工業的規模で生産を行っているメーカーの殆んどが採用している湿式法による合成で、実用面において特に問題が無いため、この分野の研究は、基礎研究の段階のものが殆んどである。

一般のファインセラミクスの合成において注目を浴びているアルコキシド法が、ここでも検討されている。アルコキシドをカルシウム源に用いる方法、リン源に用いる方法、両方に用いる方法がある。典型的な反応例を図1.4に示す。他のファインセラミクスにも言えることであるが、アルコキシドの高価格が一つのネックとなっている。

表 8: リン酸カルシウム系セラミックスの新技術 (1)

	ハイドロキシアパタイト	リン酸三カルシウム
新規合成法	アルコキシド法	メカのケミカル法
線材（繊維）化	非溶融紡糸法	-
コーティング	溶射, 湿式	-
組成複合	ジルコニア, 有機高分子樹脂 フッ素 BMP (骨形成タンパク質)	ジルコニア 相転移抑制剤 ハイドロキシアパタイト BMP 硬化体
高密度化	HIP, ホットプレス	HIP

HIP ; Hot Isostatic Pressing(熱間等方加圧)

表 9: リン酸カルシウム系セラミックスの新技術 (2)

	リン酸カルシウムガラス
新規組成	SiO ₂ フリー, P ₂ O ₅ フリー
高強度化	一方向結晶化 ウイスキー強化 粒子分散強化
新規用途	温熱療法

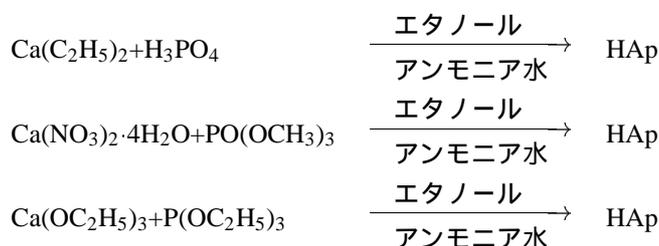


Fig.1.4 アルコキシド法による HAp の合成

(2) 線材（繊維）化

柔軟性のある骨欠損部充填材に対する医学サイドのニーズから，線材（繊維）化が一つの方法として，研究されている．

HAp より低い Ca/P 比のリン酸カルシウムガラスでは，溶融紡糸が可能のため，以前から報告があるが，ここ数年，HAp を用いるものが報告されるようになってきた．

カルシウムイオン含有寒天ゲルにリン酸イオン含有溶液を接触させ，ケミカルガーデンの要領で HAp 繊維を成長させる方法，アルギン酸塩とリン酸塩を含む溶液をノズルからカルシウムイオン含有溶液中に押し出して紡糸する方法，HAp スラリーにバインダー溶液を添加して溶液紡糸する方法がある．

(3) コーティング

HAp のコーティングは，力学的特性の改善により適用範囲を広げること，あるいは非リン酸カルシウム基材への骨伝導能の付与を目的として研究が行われており，次項の組成の複合化と並んで，最も研究が進んでいる分野である．

プラズマ溶射による金属への HAp コーティングは，数多くの報告があり，商品化されているものもあるが，高温にさらされていた HAp が分解する場合もある．そこで，プラズマ溶射よりも温度が

表 10: ホットプレスおよび HIP 焼結 HAp の機械的性質

条 件	曲げ強度 (MPa)	破壊靱性 (MPa·m ^{1/2})
ホットプレス (1200 , 20MPa, 10min)	180	1.1
HIP(400 , 140MPa, 3hr)	130	-
HIP(1050 , 196MPa, 4hr)	259	1.2
参考 常圧 (1050 , 4hr)	232	1.2

低いため、結晶構造の変化の少ない、高速ジェットフレーム溶射も検討され始めた。

湿式コーティングでは、HAp をスラリーのまま塗布、浸漬することによりコーティングする方法、カルシウム源とリン源を塗布し、加熱して反応させ、HAp にする方法、電気泳動による方法、などがあるが、容赦と比べると実用化は遅れている。

(4) 組成複合

力学的・化学的・生物学的特性の改善を目的として、種々の無機化合物、有機化合物との複合化が試みられている。

力学的特性の改善では、ジルコニアや有機高分子樹脂との複合体の研究が進んでいる。

化学的特性の改善では、耐酸性を高めるために、水酸基をフッ素と置換してフッ素アパタイトにしたものがある。

生物学的特性の改善では、骨誘導能を付与するため、BMP との複合化が目立つ。ここで、骨誘導能とは、骨が本来無いところでも骨を形成させる能力であり、リン酸カルシウム系化合物単独では、骨伝導能はある（骨と接触していると、骨形成が起こる）が、骨誘導能はないと言われているため、このような複合化が目目されている。最近、軟組織中に HAp を埋入しても骨が形成された、という報告もある。

(5) 高密度化

前項のような複合化ではなく、単体で高強度を達成するには、焼結体の高密度化が必要となってくる。そこで、一般のファインセラミクスで用いられている、ホットプレスや HIP といった手法が導入されている。強度データの一例を表 10 に示す。

リン酸三カルシウム

(1) 新規合成法

TCP の合成法も、HAp と同様、従来の方法が優れたものであるため、画期的な新技術の報告は少ない。

ただし、TCP は、HAp と異なり、低温型（ β 型、六方晶系）、高温型（ α 型、単斜晶系）の 2 種類の結晶系があり、焼結体として用いるのは、ほとんど前者であるため、 $\beta \rightarrow \alpha$ 転移温度（1180）以下で高密度に焼結可能な粉末が必要である。

その目的から、リン酸水素カルシウムと炭酸カルシウムを水性スラリーにして、ポットミル中で粉碎して反応させる、メカノケミカル合成が検討されている。

(2) 組成複合

β -TCP では、HAp と同様に、力学的・化学的・生物学的特性の改善を目的として、種々の無機化合物、有機化合物との複合化が試みられている。

力学的特性の改善では、HAp と同様、ジルコニアとの複合が検討されている。HAp の場合は、ジルコニアの添加により TCP への分解が起こるが、TCP では、そのような組成変化はない。

化学的特性の改善では、 $\beta \rightarrow \alpha$ 転移抑制のため、アルカリ土類金属酸化物、アルミナ、シリカ、などとの複合化が検討されており、アルミナとシリカの混合物が最も効果がある。

生物学的特性の改善では、 β -TCP の特徴である生体内吸収性の制御を目的としたものと、HAp と同様、BMP による骨誘導能の付与を狙ったものがある。生体内吸収性の制御とは、生体内非吸収性である HAp でうすめることで、吸収速度を遅くすることができる、というものである。

表 11: 高強度リン酸カルシウムガラスの機械的性質

組成 (wt%)	高強度化の方法	曲げ強度 (MPa)	破壊靱性 (MPa·m ^{1/2})
CaO 29.9, P ₂ O ₅ 70.1	一方向結晶化	600	-
CaO 50.4, P ₂ O ₅ 16.0 SiO ₂ 33.6	SiC ウィスカー 30wt% 添加	400	4.3
CaO 47.7, P ₂ O ₅ 6.5 SiO ₂ 43.8, MgO 1.5 CaF ₂ 0.5	イットリア含有正方晶ジルコ ニア 60vol% 添加	600	-
参考 CaO 50.4, P ₂ O ₅ 16.0 SiO ₂ 33.6	-	130	1.1
参考 CaO 47.7, P ₂ O ₅ 16.5 SiO ₂ 43.8, MgO 1.5 CaF ₂ 0.5	- -	130 250	1.1 -

一方、 α -TCP では、硬化型バイオセラミクスとして用いられることが多いので、その際の添加剤として、各種化合物との複合化が検討されている。

硬化型バイオセラミクスそれ自体、 α -TCP と各種有機酸との複合体といえないことも無いが、硬化体の強度向上のために、 α -TCP と金属酸化物や HAp が複合化され、効果を上げている。また、液剤に多糖類を溶解させておくと、練和物はチューインガム状になり、操作性が向上する。

(3) 高密度化

β -TCP は、生体内で吸収され、最終的には骨と置換されてしまうので、それ自体の高密度化による最強強度の研究は、HAp ほど活発ではないが、HIP の応用が検討されている。

リン酸カルシウムガラス

(1) 新規組成

生体材料として応用が検討されているリン酸カルシウムガラスは、通常、CaO-P₂O₅-SiO₂ を必須成分として含むが、SiO₂ を多く含むものは、強い炎症反応を惹起する可能性があるため、SiO₂ を全く含まないガラスが検討されている。その一方、P₂O₅ を全く含まないガラスでも骨と結合することが明らかにされている。

(2) 高強度化

リン酸カルシウムガラスの高強度化には、一方向結晶化、ウィスカーの使用、粒子分散化、などがある。

一方向結晶化は、高強度でヤング率が低く、骨の破壊挙動に似たものが得られるが、化学的耐久性に難があり、これを克服するために種々の改善が試みられている。ウィスカー強化では、窒化ケイ素が、粒子分散化では、ジルコニアが効果がある。代表的な強度データを表 11 に示す。

(3) 新規用途

リン酸カルシウム系ガラスの応用は、人工骨、人工歯根、歯冠が大部分であったが、目新しいものとして、ガンの温熱療法への応用が報告されている。これは、マグネタイトを析出させたガラスを患部に埋入して交流磁場をかけると、磁気誘導により発熱することを利用し、熱に弱いガン細胞の壊死を狙ったものである。

1.1.8 合成高分子

熱・触媒硬化系

熱・触媒硬化系バイオマテリアルとして今日最も臨床応用されているものは、天然ゴム、ウレタンゴム、およびシリコンゴムである。

シリコンは、1863年に、FriedelとCraftsが四塩化ケイ素とジエチル亜鉛から、テトラエチルシラン $(C_2H_5)_4Si$ を合成したことに始まり、1944年のDow Corning社のグリニャール法、1945年のGeneral Electric社の直接法による工業生産によって発展してきた。

医療の分野では、1960年代に、水頭症の治療法としてシリコン製シャントが体内に移植されてから、優れた生体適合性を利用した、人工臓器

やディスプレイ医療用具が次々に開発された。



シリコンの合成と架橋

シリコンの合成は、先に述べたように、工業的には直接法とグリニャール法によってアルキルクロロシランを合成し、水と反応させてシランジオールを経て、シロキサン環状体が生成されるというものである。

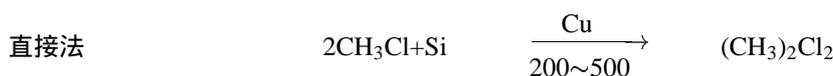
ポリシロキサンは、生成されたシロキサン環状体にメチルビニルシロキサン環状体、末端停止体、および酸またはアルカリ触媒を加えて重合させて、得る。

シリコンゴムは、ポリメチルビニルシロキサンに補強剤と架橋剤を配合して架橋反応させることによって得られる。架橋法としては、有機過酸化物架橋と、白金化合物を用いた付加重合反応型架橋が一般的である。

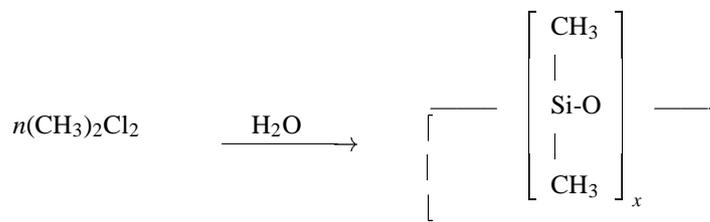
有機過酸化物架橋では、各種有機過酸化物が用いられるが、熱空気加硫とプレス成型のどちらにも使用可能な、2,4-ジクロロベンゾイルパーオキサイドが最も多く使用されている。

シリコンの合成と架橋法を示すと次のようになる。

[合成法]



シロキサン環状体の生成



(4) 形成外科分野

形成外科では、人工乳房と、最近学会で注目されているティッシュエキスパンダーがある。

人工乳房は、薄い高強度医療用シリコンゴム製バックにシリコンゲルを充填した製品で、乳房発育不全等の乳房に埋入される。

ティッシュエキスパンダーも、人工乳房と同様のシリコン製インフレーターバッグからなり、皮下に一時的に留置した後、生理食塩水をバッグに注入して膨らませて、瘢痕や組織欠損部に隣接する部位の皮膚を伸展させ、伸展させた皮膚で瘢痕部や欠損部を修復させる。

(5) 創傷治癒分野

創傷治癒の分野では、各種シリコン製被覆材が製品化または開発中である。

Foam Dressing は、1971 年に Hughes らによって開発されたシリコンスポンジで、開放性創傷部に液状シリコンゴムを流し込むと、硬化時にスポンジ状に発泡し、浸出液をよく吸収し、創傷部から損傷することなく剥がすことができるため、欠損部の保護材として期待されている。

シリコンが用いられた人工皮膚（創傷被覆材）は、シリコンメンブレンとコラーゲンスポンジを組み合わせた Yannas 型と、シリコンメンブレンにナイロンメッシュを貼り合わせ、表面にコラーゲンを組み合わせた Biobrane があり、さらに、筏による新しいタイプの創傷被覆材を開発中で、創傷治癒分野でのシリコンの利用が大いに注目されている。

DDS への応用

シリコンの DDS への応用研究も、歴史は古く、1962 年の Folkman と Long の薬物放出の研究に始まり、以後、ステロイドホルモンを中心とした薬物放出の検討が進められてきた。

DDS 関連製品

NORPLANT は、同時期に、The Population Council を中心に開発が進められたインプラント型 DDS で、シリコンチューブを透過膜とし、薬物が 0 次放出されるカプセル型 DDS 製剤である。女性の前腕皮下に 6 本挿入すると、5 ~ 6 年の避妊効果がある。1984 年、Leiras 社より、北欧を中心に販売され、FDA でも承認される予定であり、グローバル製品として期待されている。

一方、最近注目されている経皮吸収型治療製剤（TTS 製剤）のニトログリセリン TTS 製剤である、Ciba-Geigy 社の TRANSDERM-NITRO には、薬物の分散溶媒としてのシリコンフルイドと、皮膚への接着剤としてのシリコン感圧接着剤が、また、Searle 社の NITRODISC には、薬物放出マトリクスとしての二液性シリコンゴムが使用されている。

シリコンからの薬物放出

Friedman らは、シリコンの構造と薬物の構造による薬物透過性を検討し、ジメチルポリシロキサンからの親油性薬物の透過性が優れていることを報告し、東条らも、親油性薬物の透過性が優れていることを報告した。

新しい用途として、DDS への応用が今後も期待されており、ダウコーニング社でも、新しいシリコンとして、タブレットや細粒の 0 次放出用コーティング剤として水溶性エマルジョン型シリコンゴム、親水性薬物 TTS 製剤用の親水性シリコン感圧接着剤、そして、少量のウレタンを架橋点とした熱可塑性シリコンゴムを開発中であるとのことである。

熱可塑性

現在までに用いられてきた医用高分子材料は、その大部分が、汎用高分子を医療用の目的に応用したものである。表 12 に、現在、医用材料に用いられている汎用高分子とその用途を示す。医用材料としての目的で分子設計された材料が現れ始めたのは、1970 年代後半であるが、実用に供されているものは、わずかである。

血液適合性材料

ミクロ相分離構造をもつ材料

1973 年、今井らによって、「ミクロ相分離構造を有する表面が良好な血液適合性を示す」という仮説が提案されて以来、多くの多相系高分子材料の表面のミクロ相分離構造と血液適合性の関係が検

表 12: 代表的な医療用熱可塑性高分子

高分子材料	用途
超高分子量ポリエチレン (UHMWPE)	人工関節
ポリプロピレン (PP)	縫合糸, 注射器 眼内レンズループ
ポリメタクリル酸メチル (PMMA)	眼内レンズ, 歯科用レジン 骨セメント
ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)	人工血管, 縫合糸
ポリ塩化ビニル (PVC)	血液回路用チューブ
ポリエチレンテレフタレート (PET)	人工血管, 人工弁
ポリスルフォン (PS)	人工角膜
セグメント化ポリウレタン (SPU)	人工心臓, 人工血管 カテーテル, ペースメーカー

討されてきた。

(1) セグメント化ポリウレタン

セグメント化ポリウレタン (SPU) は、優れた血液適合性と力学的性質を示すことから、人工血管、人工心臓のポンプ等に用いられている。表 13 に、市販されているセグメント化ポリウレタンを列挙した。

セグメント化ポリウレタンについては、多くの研究者によって、表面におけるマイクロ相分離構造の存在が血液適合性の発現に寄与すると考えられてきた。

ポリプロピレングリコール (PPG), 4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI), エチレンジアミン (EDA) より構成されるセグメント化ポリウレタンウレアの表面に対する血小板反応性を検討し、対応するホモポリマーに比べて血小板の反応性が低下すること、プレポリマーの PPG の分子量 $\bar{M}_n = 1000$ で粘着血小板数が極小を取り、その形態変化も抑制されることが報告されている。セグメント化ポリウレタンが良好な血液適合性を示すときのポリエーテルの分子量は、ポリエーテルの親水性の程度にも依存することも知られている。

これらの結果は、表面の相分離の状態が血液適合性と密接に関連していることを示唆している。しかしながら、その機構については明らかにされていない。

一方、生体に対して不活性なポリジメチルシロキサン (PDMS) を含むセグメント化ポリウレタンも種々合成されている。Cardiothane 51 (Avcothane 51) は、その代表的なものである。しかしながら、表面凝集構造が製膜条件によって顕著に変化することから、血液適合性の再現性に問題があった。

そこで、吉良らは、ポリエチレンオキシド (PED) でエンドキャップした PDMS を用いて、セグメント化ポリウレタン (KP13) を合成した。この試料は、血液適合性、力学的性質のいずれも優れており、人工血管、人工心臓、等に用いられている。

(2) 化学修飾ポリウレタン

ポリウレタンを化学修飾することによる血液適合性の向上が、多数報告されている。例えば、ウレタン基部分の N-H の長鎖アルキル基置換体は、アルブミンに対する親和性が高く、優れた血液適合性を示す。

一方、ポリウレタンにスルホン基を導入し、血液適合性を高める試みもなされている。

Cooper らは、ポリウレタンアニオノマーとツビッターアイオノマーを調製し、その表面構造と血液適合性を検討した。ex vivo での血液適合性の評価結果により、SPU, アニオノマー, ツビッターア

表 13: 代表的なポリウレタン医用材料

芳香族ジイソシアナートを含むポリエーテルウレタン	
Pellethane (PR 236)	(Dow'Chem)
Vialon 510X	(Deseret)
Cardiothane 610	(Kontron)
Erythrothane	(Biosearch)
Texin	(Mobay)
芳香族ジイソシアナートを含むポリエーテルウレタンウレア	
Biomer	(Ethicon)
Mitrathane	(Mitral Medical)
TM-3	(Toyobo)
ポリジメチルシロキサンを含むポリウレタン	
Cardiothane 5	(Kontron)
KP-13	(鐘淵化学)
脂肪族ジイソシアナートを含むポリエーテルウレタン	
Tecoflex	(Thermedics)
親水性ポリウレタン	
Hydromere	(Hydromer Corp.)
その他のポリウレタン	
Medadhere 2110	(Medtronic/Promeon)
Bioelectric PU	(Goodyear)
Fluornated SPU	(旭硝子)

イオノマーの順に血液適合性が向上することが明らかになった。

表面解析の結果は、表面層における易動度の高いスルフォネート基の存在が、血液適合性に影響を与えていることを示している。また、スルフォン化率の高い水溶液のアニオノマーは、ヘパリンと同様に高い坑凝固能を示した。

(3) HEMA-St-HEMA トリブロック共重合体

マイクロ相分離構造を制御する目的で分子設計された血液適合性高分子の最初の例は、岡野らによる、ハイドロキシエチルメタクリレート (HEMA)-スチレン (St)-HEM トリブロック共重合体で、マイクロ相分離構造を形成する表面は、*in vitro*、*in vivo* で、ホモポリマーに比べ、優れた血液適合性を示した。

また、粘着血小板の断面の透過型電子顕微鏡による観察結果は、マイクロ相分離を示す表面では、粘着血小板が native と同じ内部構造を示していることを明らかにした。これは、マイクロ相分離構造が、血小板が passive adhesion から active adhesio に移行するプロセスを著しく阻害していることを示している。

さらに、中浜・岡野らは、リビングアニリン重合により分子量と分子量分布を精密に制御した HEMA-St-HEMA トリブロック共重合体を合成し、マイクロ相分離の大きさと血小板反応性との関係を明らかにした。

(4) セグメント化ポリアミド

ポリウレタンと同様なマルチブロック共重合体で、結晶・非晶系マイクロ相分離構造を有するセグメント化ポリアミドが、由井・緒方らによって合成され、その血液適合性が検討された。

同ポリマーでは、ポリアミド部分が球晶構造を形成し、ポリエーテル部分が非晶相を形成する。血小板の反応が最小となる最適ポリエーテル/ポリアミド組成の存在も確認されている。

ハイドロゲル表面を持つ材料

分子運動性の高い表面、あるいは高親水性のモノマーをグラフトした表面は高い血液適合性を示すという仮説から、種々の血液適合性材料が設計された。

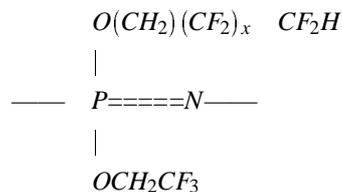
森・長岡らは、メタクリル酸メチル (MMA) と、メタクリル酸の重合度 n のポリエチレングリコール (PEG) のエステル (MnG) とのランダム共重合体を合成した。材料表面に存在する水和 PEG 鎖は、鎖長が増大するほど、分子鎖の末端の運動性が増大し、血漿タンパクの吸着性が低くなり、血小板の反応性が低くなるものと考えられる。

一方、Merril らは、PEG を含むポリウレタンが優れた血液適合性を示すことを報告しており、これが非晶性の PEG 鎖とタンパクとの弱い相互作用によると提案した。また、Cooper らは、PEG を含むポリウレタンが *ex vivo* で embolization を示すことを報告した。

ポリフォスファゼン

ポリフォスファゼンは、非晶質の疎水性高分子であり、優れた生体内安定性を示すと期待されている。

Barenberg らは、種々の側鎖を有するポリフォスファゼンの血液適合性と分子運動性の関係について検討した。



紫外線照射は、分子鎖の架橋を引き起こすので、紫外線照射に伴い、側鎖の分子運動性は低下するのだが、ポリフォスファゼンは、ある紫外線照射時間で最も優れた血液適合性を示した。

これらの結果より、分子鎖の熱運動性が血液適合性と密接な関係にあることが明らかとなった。生体分子を模倣した材料

生体の成分を模倣した合成高分子の血液適合性も検討されている。

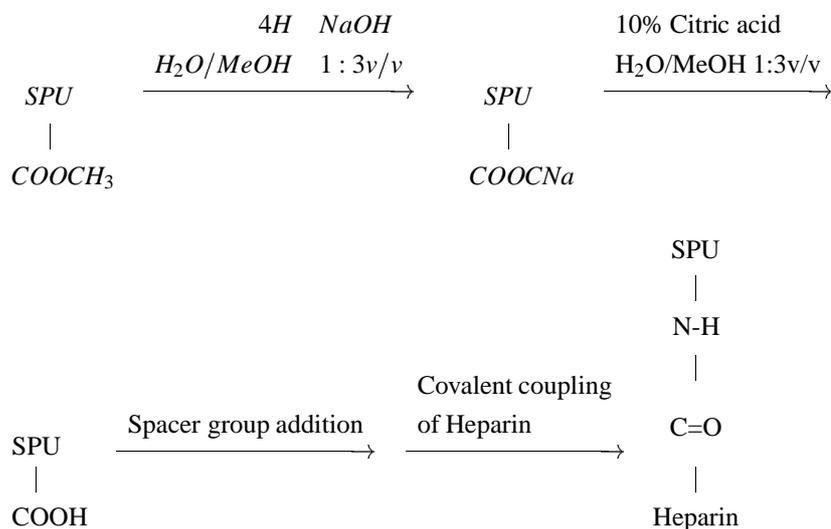
石原・中林らは、リン脂質と類似の構造を有する 2-メタクリロイルホスホリルコリン (MPC) ホモポリマーおよび、その共重合体を合成し、その血液適合性を検討した。その結果、ある共重合体組成で、血小板の反応性は極小を示した。

この系が優れた血液適合性を示す理由として、血液中のリン脂質が材料表面に選択的に吸着することがあげられる。

血液凝固阻害物質を固定化した材料

生体内の血液凝固阻害物質の材料表面への固定化による血液適合性材料の開発は、多くの研究者によって検討されてきた。代表的な例は、材料表面へのヘパリンの固定化である。

伊藤・今西らは、下記の方法で、ポリウレタンの表面に、ヘパリンをイオン結合あるいは共有結合で固定し、血液適合性が向上することを報告した。



一方、Kim らは、PDMS-ポリエチレンオキシド (PEO)-ヘパリン (Hep) トリブロック共重合体を合成し、この共重合体をポリウレタンヘコーティングすることにより、ヘパリンの抗凝固作用が発現することを明らかにした。

細胞分離・細胞培養材料

細胞分離用高分子

細胞分離用高分子は、高い活性を示す細胞を高純度で分離し、診断あるいは治療に使用するという目的で、最近注目を集めている。

なお、細分分離は、従来、合成繊維を用いて、その粘着、脱着性の違いを利用して行われてきた。

片岡・鶴田らは、細胞粘着を制御するための分子設計を行い、ポリ HEMA とポリアミンのグラフトコポリマー (HA_x) を合成した。HA コポリマーは、リンパ球の内、B 細胞を選択的に吸着し、HA をコーティングしたガラスビーズを充填したカラムからは、90%以上の純粋な T 細胞が得られた。

この材料上のリンパ球の保持性は、表面材料のプロトン化したアミノ基に対する、細胞の親和性の違いに依存する。

一方、フッ素系ポリウレタン (FPU) は、優れた血液適応性と力学的性質を示し、人工心臓用ポンプ等に応用されてきたが、最近、細胞分離用素材としても検討された。特に、PMTO の \overline{Mn} が 1000 の FPU は、Ca²⁺ と Mg²⁺ の存在下で、リンパ球と特異的に粘着し、T、B 細胞の分離用材料として有用である。

細胞培養用高分子

細胞培養材料も、人工臓器用の材料と関連して、きわめて重要である。汎用高分子から、ある特定の細胞に対する親和性を高めるように分子設計された素材が報告されている。

赤池らは、オリゴ糖鎖をもつポリスチレンを合成し、その表面での細胞増殖挙動を検討し、オリゴ糖鎖に対するレセプターを有する肝細胞の増殖率が著しく高いことを見出した。

一方、たんぱく質化学の発展により、細胞接着タンパク質の構造が明らかにされ、細胞接着コアの部分の配列は、RGDS(Alg, Gly, Asp, Ser) のアミノ酸配列を有することが明らかになった。そこで、今西・伊藤らは、RGDS オリゴペプチドを種々の高分子材料表面に固定化し、内皮細胞の接着性を検討した。

RGDS の固定化により、内皮細胞の接着性は良好となり、生体化した合成高分子表面が得られており、各種デバイスへの応用が期待される。

生体内安定化高分子

材料の生体内安定性は、生体分解高分子が注目を集める一方で、大きな問題となっている。例えば、電池交換のために体内より取り出されたペースメーカーのリード線の酸化による劣化は、安全性と関連して、きわめて重要な問題となる。

酸化の原因としては、デバイスの金属と酸素の反応による活性種の生成、あるいは炎症部位に存在する過酸化水素が考えられる。

高原、Cooper らは、エーテル結合を含まないポリオールを用いて SPU を調製し、その酸化劣化を *in vitro* で評価した。酸化劣化は、エーテル結合を含まない水素化ポリブタジエン (HPBD) を含む SPU では抑制され、ポリエーテル部分が酸化劣化を受けやすいことが明らかとなった。また、PTMO を含む SPU 表面には、酸化後、多数のクラックが生成しているが、HPBD を含む SPU 表面は、酸化後も滑らかであった。

このように、酸化による劣化は、ポリオールをエーテル結合を含まないものに置き換えることによって、防ぐことが可能である。

1.1.9 生体高分子

タンパク質系

バイオマテリアルとは、様々な見方ができるが、材料（物質）のうちで、生体に対して機能を持つものとする考え方は、広義のとらえ方であろう。この場合、材料は、全くの人工材料であってもよいし、生体由来材料であってもよい。

タンパク質系のバイオマテリアルといえは、断るまでもなく、生体由来材料である。ところが、近年の生命科学の進歩のため、タンパク質系物質を、単に、生体由来材料としてとらえるだけでは不十分になってきた。

すなわち、任意のアミノ酸を任意のシーケンスで継げて、任意のタンパク質を作ることも夢ではなくなってきているし、天然のタンパク質以上の機能を持つ人工タンパク質（超タンパク質）の設計・合成も可能になりつつある（タンパク質工学の出現）。

こうなると、バイオマテリアルというときの、マテリアルとしてのタンパク質のとらえ方も、単純ではなくなってくる。

このようなことも考慮すると、バイオマテリアルとしてのタンパク質には、次のような意味がこめられていると解釈するのが妥当であろう。

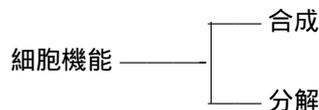
バイオマテリアルの "バイオ" (生体) は、天然であるがゆえに、理想的構造と機能を持つものであり、従って、模倣すべき規範としてのバイオである。マテリアルは、バイオの構造と機能を模倣するために、何らかの人工的操作を加えて作られたものである。

生体の持つ二面性

生体の基本単位は、細胞である。したがって、生体の諸性質を考えるとき、まず、細胞のもつ諸性質を前提として考える必要がある。

バイオマテリアルの基本には、生体の構造・機能の人工化という面がある。このことを細胞レベルで考えてみることによって、より良いバイオマテリアルとしてのタンパク質を作り出すことができると期待される。

細胞は、本来、一見、互いに相反する二面性を持っている。



すなわち、“合成的側面”と“分解的側面”である。

前者には、生体高分子の生合成の影響が強く出る、あるいは、その生合成に依存している諸活動が含まれる。つまり、細胞分裂、未分化状態から分化状態への変化、分化機能の活発な発現、などがこれに含まれる。一方、分解的側面には、細胞分裂能の低下や消失、生体高分子合成能の低下、生体高分子の分解活性の亢進、さらには、細胞老化などが含まれる。

バイオマテリアルとしてのタンパク質に期待される機能は、上記の二面性のうち、“合成的側面”を細胞から引き出し、生体に付与することである。合成的側面をより強く引き出すタンパク質ほど、バイオマテリアルとして、より優れたタンパク質といえることができる。

1. 増殖因子

細胞の合成的側面を規定している要因は、2つ考えられる。

一つは、広義の増殖因子（成長因子）である。

既に種々の増殖因子が知られているし、今後も新しいタンパク質性因子が発見されるであろう。インシュリン、トランスフェリン、EGF、PDGFが代表的増殖因子である。

これらの増殖因子も、タンパク質系のバイオマテリアルとして考慮に入れるべきであろうが、現在のところ、あまり注目されていない。

しかし、これらの因子の細胞に対する作用の仕方が、分子レベルで理解される段階になると、この方面の研究は、より実用的価値が出てくるであろう。たとえば、増殖因子の活性ペプチドが明らかにされれば、このペプチドを結合させた新素材を開発し、細胞増殖用バイオマテリアルとしての利用も可能となるであろう。

2. 細胞外基質物質 (ECM)

細胞の合成的側面を引き出す他の主要な因子は、細胞外基質物質 (extracellular matrix substance, 以下 ECM) である。

高等動物細胞は、分裂増殖や分化機能の発現を行うためには、足場 (基質) に接着して伸展する必要があるから、ECM の重要性は自明のことである。現在知られているタンパク質 ECM は、コラーゲン (I 型から XIII 型まで存在する)、フィブロネクチン、ヴィトロネクチン、コンドロネクチン、テネイシン、ラミニン、などである。

これらの中で、バイオマテリアルとして関心を集めているのは、フィブロネクチンとコラーゲンである。

フィブロネクチンは、種々の機能を持っているが、その機能に対応するドメインの構造も明らかにされている。バイオマテリアルとしての観点から見て、特に注目すべきは、細胞接着ドメインのシーケンス RGD (アルギニン - グリシン - アスパラギン酸) で、この RGD を、細胞接着機能を持たない高分子材料に化学結合させて、細胞接着機能を付与しようとする試みも活発である。

3. 人工基底膜

最近の研究で注目すべきものに、人工基底膜を作ろうとする試みをあげることができる。

基底膜は、IV 型コラーゲン、ラミニンおよびヘパラン硫酸を主成分とする、上皮系細胞の足場となる ECM である。したがって、この基底膜は、上皮系細胞用のバイオマテリアルとして重要な用途が考えられる。

最近、IV 型コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸を混合することによって、基底膜様の構造形成に成功した研究が発表された。これは、人工基底膜開発に弾みをつけるに違いない。

バイオマテリアルとしてのコラーゲン

タンパク質 ECM としてのコラーゲンの重要性は、かなり前から認識されていたし、バイオマテリアルとして種々の用途が考えられている。また、一部は、実用化の段階にまで進んでいるものもある。

ここでは、タンパク質系のバイオマテリアルの代表として、コラーゲンを取り上げ、細胞の二面性との関係で論じる。コラーゲンをどのように扱えば、細胞の“合成的性質”をより強く引き出すことができるかという観点について考える。

コラーゲンと細胞の形

細胞 (線維芽細胞、表皮細胞、肝細胞の 3 者に共通していえる) をコラーゲンを基質として培養すると、通常のプラスチック上での培養に比べて、いくつかの違いがあることに気づく。

まず、細胞の形が異なる。プラスチック上の細胞は、扁平で細胞突起が少ないが、コラーゲン上では、紡錘形で細胞突起に富む。

コラーゲンの密度が高いほど、コラーゲンの線維形成が容易になることから、コラーゲン依存性の形は、コラーゲンの線維形成と関係がありそうである。この推定は、次の 2 つのことから支持される。

- ・コラーゲンを熱変性して、ゼラチンにして細胞を培養すると、上記の特有の形は誘導されない。
- ・コラーゲンのリジン残基のアミノ基をコハク酸化すると、コラーゲンは、分子としての天然立体構造は保持できるが、線維形成能はなくなる。そして、コハク酸化コラーゲン上の細胞は、コラーゲン特有な形を取ることがない。

コラーゲン線維は細胞の“分解的性質”を引き出すのか

コラーゲン線維は、これまでバイオマテリアルとして重視されてきた。一方、コラーゲン線維は、細胞の“分解的側面”をより引き出すこともわかってきている。すなわち、

1. コラーゲン線維は、細胞の DNA 合成を抑制する。

種々の密度のコラーゲン上で培養した繊維が細胞 DNA 合成速度は、コラーゲンの密度に依存して低下することが実験的に調べられている。このことは、表皮細胞と肝細胞にも当てはまる。

2. コラーゲン線維は、細胞のコラゲナーゼ合成を活性化する。

コラーゲンを添加した培養液で線維芽細胞を培養すると、コラゲナーゼ合成が活性化される

ことは、すでに知られている。また、新生児ラット皮膚は、ディスペーゼで処理すると、基底膜が破壊されて、表皮と真皮とに容易に分離するが、この方法で単離した表皮組織をコラーゲン線維のゲルの中で培養すると、コラーゲナーゼ活性が、コラーゲン線維の濃度に依存して顕著に高くなる。この活性上昇は、生合成の促進であることがわかっている。

in vitro での細胞の反応を見る限り、コラーゲン線維は、細胞の“分解的性質”をより強く引き出すようである。

細胞の“合成的側面”を引き出すコラーゲン

一般に、コラーゲン線維は、細胞の“分解的側面”を引き出すが、これには例外がある。すなわち、繊維性コラーゲンには、細胞が持つ分化機能の発現の促進と、発現状態の安定化、という作用がある。

表皮細胞については、トランスグルタミナーゼの活性を促進する。また、肝細胞については、アルブミン合成を促進し、その合成能力の長期間の維持を可能にする。プラスチック上では1週間ほどの寿命である肝細胞が、40日以上長期にわたって、*in vitro* で培養できるようになる。

しかし、上述の例外を除くと、DNA合成の抑制と、コラーゲナーゼ合成の活性化は、バイオマテリアルとしては好ましくない点である。改善する方法としては、以下のようなものが考えられる。

1. コラーゲンの非線維化

これら2つの分解的性質は、コラーゲンの線維形成に原因がある。したがって、コラーゲンの持つこの性質を無くすることが一つの方法である。

コラーゲンを熱変性させて、ゼラチンにすると、DNA合成抑制作用は見られなくなる。また、コラーゲナーゼ合成の活性化作用もなくなる。

分子状コラーゲン (monomeric または oligomeric collagen) のままで固定化し、その後の線維形成反応を阻害する方法も良い結果をもたらす。たとえば、分子状コラーゲンのまま紫外線を照射して、物理的に架橋結合を導入すると、上述の分解的性質は見られなくなる。グルタルアルデヒドなどの化学架橋剤を用いる方法でも、良い結果が得られる。

2. 繊維性コラーゲン架橋化

繊維性コラーゲンを、生理的塩濃度の条件で、グルコース等の還元性糖と共に、37°Cで無菌的に、57日間までの様々な期間、インキュベートする。そして、そのコラーゲン上で線維芽細胞や表皮細胞を培養すると、インキュベーションに日数が長いほど、細胞の伸展の程度や表皮細胞のコロニーの大きさが大きくなることがわかっている。

そこで、還元性糖とインキュベーションしたコラーゲンの溶解性を調べると、インキュベーションすることによって、不溶化が進むことがわかった。これは、還元性糖とコラーゲン分子の間にメイラード反応が起こり、コラーゲン線維間に架橋が形成されたためと考えられる。

したがって、架橋された繊維性コラーゲンは、繊維性コラーゲンの持つ弱点を克服して、細胞の“合成的側面”を引き出しうると考えられる。

実際、架橋化繊維性コラーゲンは、表皮細胞や線維芽細胞のDNA合成速度を、非架橋化繊維性コラーゲンに比べて、著しく高める。架橋導入の方法は、メイラード反応の他、グルタルアルデヒドなどの化学架橋剤によるものでもよい。

なぜ、架橋導入によりコラーゲン線維の性質が変化するのかに関する、その詳しいメカニズムは不明である。しかし、優れた特性を持つバイオマテリアルであるコラーゲンの物理的強度を高め、しかも、細胞の“合成的性質”を引き出す方向に改良することができることは、重要な事実といえる。

3. 細胞膜の極性

細胞の“合成的側面”をより強く引き出すために考慮しなければならないことに、細胞膜に本来備わっている極性の問題がある。このことは、上皮性の細胞を取り扱うとき、特に重要である。

同じ表皮細胞の一方は、プラスチックの表面で、他方は、物質透過性のあるコラーゲンの膜上で培養する。それ以外の条件は全く同一にしておく。

細胞の伸展、コロニーの大きさ、分化の程度、細胞増殖速度について、両者を比較すると、

後者の方が圧倒的に良いことがわかる。プラスチック上では、細胞は9日間で死滅するが、コラーゲン膜上では、緩やかではあるが増殖し、しかも1ヶ月以上の長期培養も可能である。

両者の違いをもたらす原因の1つに、表皮細胞の細胞膜の持つ極性があると考えられている。コラーゲン膜上で培養された細胞では、この極性が発現されているものと考えられる。

細胞は、エネルギー源として、培養液中のグルコースを取り込む。このグルコースは、コラーゲン膜に接着した細胞膜側から取り込まれる。グルコースは、細胞内で代謝されて乳酸になるが、乳酸も、同じ側から排出され、反対側の培養液に直接接している細胞膜側からは排出されない。アミノ酸の取り込みも同じ側で行われる。アンモニアと H^+ は、逆の側から放出される。

コラーゲン膜上で培養された表皮細胞が“合成的性質”を発現することができた理由の1つは、このような、表皮細胞が本来持っている、細胞膜の物質輸送に関する極性が、コラーゲン膜上で保障されたためと考えることができる。

コラーゲンの存在状態を変えることによって、細胞の様々な“合成的側面”を引き出せることがわかってきた。今後は、他の材料との複合化などの手段で、より高度に細胞機能をコントロールすることが可能となることが期待されている。

多糖類系

下等動物・植物の支持組織の主成分である単純多糖類は、進化にしたがって、その形態を変え、次第に生理的にも重要な役割を果たす物質になってきている。

したがって、これら単純多糖類を、化学的あるいは生物学的に修飾してやることにより、生理活性を持つ機能性多糖に変えることも可能ならずである。また、進化の過程で消失したり形を変えたりせずに残っている多糖の中にも、人体に有益なものが潜んでいる可能性もある。

デンプンとセルロース

単純多糖類の中で最も人類に利用されているデンプンとセルロースは、構成単糖のグルコース中の水酸基の配向が一つ異なっているだけだが、片や消化性で食糧となり、片や非消化性のため、人間生活を支える道具として長い間使われてきた。

この例を見ても明らかのように、単純他糖は、ごくわずかな修飾（転位を含めて）で、その機能を大きく変化させることが可能である。

デンプンとセルロースの医用材料としての可能性について考える。

デンプンは、消化性を利用すれば、カプセルとして薬物の運搬薬に使えるが、体内埋め込みは、消化性のために、色々問題が生じてくる。一方、セルロースは、非消化性のため、錠剤としての機能はないが、脱脂綿やガーゼ等として、短期間ならば、生体に接触させておくことができ、また、中空系に再生することにより、人工腎臓の中核として使われていることは良く知られている。

化粧品から医用材料へ

多糖類は、古くから化粧品にも利用されている。代表的なものは、セルロースの誘導体、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等であるが、いずれも、化粧品としての安全性は高いものである。

このほか、近年、グリコサミノグリカンのヒアルロン酸ナトリウムが、化粧品として、その安全性と共に、注目されるようになってきている。

ヒアルロン酸は、哺乳動物の結合組織に豊富に分布しており、鶏の鶏冠にも分布している。また、このヒアルロン酸を、微生物を使って高収率で生産する技術も開発されている。

この培養ヒアルロン酸は、その優れた接触感作性試験結果から注目されている。このテストは guinea pig maximigatio test (Magnusson 法) と言われ、医用材料の適合性を調べる初歩的な方法の一つであり、この培養ヒアルロン酸は、医用材料としても注目に値するほど高い対皮膚安全性を持っている。

一方、ヒアルロン酸と同じグリコサミノグリカンであるコンドロイチン硫酸も、内外科用として、動脈硬化、偏頭痛、腎炎及び術後癒着防止、神経痛、関節炎等に用いられており、更に、眼科の点眼剤や皮膚科、耳鼻咽喉科でも大いに使われている。また、硫酸化テキストランが、AIDSの特効薬として、一時期大いに注目され、海外からの引き合いが多かったことも、よく知られている。

表 14: 化粧品原料としての多糖類

原料名	起源	構成糖質
臍帯抽出物	牛臍帯	酸性ムコ多糖類
ヒアルロン酸	鶏冠・微生物	D-グルコサミン, D-グルクロン酸
コンドロイチン硫酸	牛皮	D-ガラクトサミン, D-グルクロン酸
ペクチン	柑橘類	ガラクトン酸
キサントガム	バクテリア	D-グルクロン酸, D-マンノース, D-グルコース
プルラン	黒酵母	マルトトリオース (三糖類)
カラギーナン	紅藻類	D-ガラクトース, 3, 6-アンヒドロ-D-ガラクトース
アラビアゴム	アラビアゴムノキ	アラビン酸
アルギン酸	褐藻類	D-マンニユロン酸, D-グルロン酸
微結晶セルロース	木材パルプ	セルロース (D-グルコース)

しかし、一般に、医用材料として使用しようとする場合、化粧品としての安全性をはるかに上回るテストを繰り返さなければならない。すなわち、安全性（長期保存、過酷、加速試験）、一般毒性（急性、亜急性、慢性）、特殊毒性（抗原性、催奇形性、変異原性、癌原性、局所刺激性、等）、薬理作用、吸収、分布、代謝、排泄、臨床試験等の諸項目についてテストする必要がある。

化粧品の安全性を、医用材料応用への第一歩と考え、古くて新しい化粧品の動向が注目されている。現在、化粧品として使われている多糖類を表 14 に示す。

アルギン酸は、歯科材料として、既に多量に使われており、生体毒性も低く、また、カルシウムイオンにより凝集するものと、凝集力の低いもの（D-マンニユロン酸とD-グルロン酸の構成比及び、その配列により、凝集力が異なる）とがある。

キチン

ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸等と同じムコ多糖類のキチンについては、化学構造の解明はセルロースとほぼ同時期であったが、最近まで、あまり注目されない多糖であった。

セルロースを構成する D-グルコースの C-2 位水酸基をアセトアミド基-NHC(=O)CH₃ と入れ替えただけの多糖であるが、アミド基に起因する 2 種の水素結合のため、強固な結晶構造を形成し、セルロースとは似ても似つかぬ不溶不熔の多糖である。

しかし、最近の細胞壁構成成分でもあるためか、動物体内で消化される特性を持っている。人間の場合、キチン消化の主役はリゾチームであるが、β-1, 4 グリコシド結合のため、消化器系内での分解は、ほとんど無い。

キチンにも、セルロースと同様、分子鎖の配列により、逆平行鎖配列の α 型と平行鎖配列の β 型があるが、α 型の方が安定度は高く、結晶性も高い。生物起源では、カニ、エビ殻を構成するのが α 型キチン、イカの甲を構成するのが β 型と言われているが、β 型キチンの方が、結晶度が低い分だけ、水を吸って膨潤しやすいためか、リゾチーム消化性も高い。

キチンは、生体人工心臓弁基準（案）による化学的試験（1g/100ml 水, 37°C, 24 時間抽出液）で、蒸発残渣 0.3mg, KMnO₄ 還元性物質 0.2ml, OD₂₄₀=0.14, タンパク質・アルデヒド・重金属を検出せず、という結果を得ており（イカ甲キチン, 日水）、また、そのシートでの急性毒性（日本薬局方第十一改正, 44 輸液用プラスチック容器試験法 (8), 急性毒性試験の項に準じてテスト。検体 1.5g を細断し、生理食塩水 150ml で 85°C 以上, 1 時間抽出した液を使用）で異常なく、皮内反応試験（急性毒性と同じ項）でも適合し、さらに、発熱性物質試験（急性毒性と同じ項。輸液用プラスチック容器試験法 (10) 発熱性物質試験の項）や、溶血性試験（同 (11) 溶血性試験の項）や、移植試験（キチンシート (10mm, 幅 1mm) を 8 枚づくり, EOG 滅菌して使用。同 (12) 移植試験の項）でも適合の判定が得られており、かなり安全性は高いと思われる。

カニ・エビのキチンについても、同様の結果が得られており、現に、ユニチカでは、ベスキチン-W の商品名で、カニキチン線維紙を創傷カバー材として市場に出しており、その高い生体親和性が注目

されている。

キチン線維又はガットを、消化性縫合糸として利用する試みもある。しかし、線維の場合、湿潤強度や結節強度に問題点があり、ガットの方も、溶媒除去に万全を期さなければならないため、コスト面に問題があり、今のところ、実用化に至っていない。

一方、イカ甲キチンは、前述のようにβ型で、シート形成後も、β型を維持して、ゆるい結晶構造の再生が見られるので、生体内消化性の高いキチンシートとしての用途が考えられる。また、イカ甲キチンのシート形成能は、キチン単独でも非常に高く、高強度の不織布が得られるばかりでなく、気体および溶質の選択透過性にも大きな特性が見られている。特に、バクテリアセルロースにキチンをコートした不織布は、郷土の面からも、選択透過性の面からも、優れた性質を持っている。なお、この性質は、キトサンフィルムを選択透過性と共通する性質である。

キトサン

キチンを化学処理して得られる誘導体の一つに、脱アセチル化物のキトサンがある。

キトサンは、酢酸や乳酸等の有機酸と塩を作って水溶性となるが、有機物や重金属と抱合体を作って凝集する特性を持っている。このため、廃水処理剤として用いられているが、低毒性と比較的高価なことから、廃液中の有用有機物質回収剤としての利用も注目されている。

キトサンを医用材料として使う場合、キトサンが持つpKa6.3~6.5のアミノ基が、生体内へ埋め込まれたとき、免疫原性を示す心配があった。しかし、最近、安全性を示すデータが数多くなり、見直されている。

実際、前期キチンと同項目の安全性テストでも、ほとんど問題の無い結果が出ている（フジボウ）。ただ両者とも、今のところ、慢性毒性に関するデータがかけている。途中経過では、当別に問題はないようである。

キトサンは、成型が容易なことから、繊維（フジボウ）、多孔性ビーズ類（フジボウ）、キトサン創傷カバー剤（高研）等が市場に出回っている。このうち、多孔性ビーズは、孔径の異なるものが数多くあり、クロマトグラフィー担体、酵素や細菌の固定化担体、細胞培養担体、医薬徐放性担体等、その用途は非常に広い。また、キトサン創傷カバー剤は、キトサンとアテロコラーゲンのハイブリッドを凍結乾燥したものであるが、通気性が高いことから、その効果が注目されている。

6-O-CM-キチン

キチン構成単糖（N-アセチルグルコサミン）のC-6位水酸基をカルボキシメチル基で置換した6-O-CM-キチンは、リゾチーム消化性が非常に高いこと、および皮下注射を繰り返しても抗体賛成が見られないことから、医薬徐放性担体としての利用が考えられている。

向神経剤のメタンファタミンを、エチルアミンをスペーサーとして6-O-CM-キチンに結合したものを、生理食塩水に溶かして皮下注射すると、長時間にわたり、メタンファミン誘導体の血中濃度を一定範囲内に保つことができた。

この場合、6-O-CM-キチンオリゴマーと医薬・スペーサーが結合したものが血中に放出されるが、医薬・スペーサー間の結合が加水分解されないため、プロドラッグの形で血中に放出されて代謝されています。しかし、医薬・スペーサー間の結合が、生体内で加水分解可能であれば、血中あるいは臓器中で特異的に加水分解されて、活性な医薬に変化するはずである。

なお、この結合が、エステルの場合とアミドの場合、高分子医薬の生体内安定性は非常に異なることが示されている。

6-O-CM-キチンがCa²⁺とキレート形成し、フェニルアラニンのような中性アミノ酸およびフェニルアラニンを含むペプチド類を特異的に吸収すること、およびFe³⁺で簡単にゲル化して、低分子化合物やタンパク質を包含することも、徐放性担体としての可能性を示している。この場合、Fe²⁺ではゲル化が起こらないことが、有機物包含の容易さを強調している。

キチンヘパリノイド

一方、6-O-CM-キチンと抗血栓剤ヘパリンとの骨格が類似していることから6-O-CM-キチンを出発物質として、キチンヘパリノイドの合成が試みられている。

種々の誘導体の中から，CM化度が約50%(C-位)で，脱アセチル化度70%の6-O-CM-キトサンを2段階で硫酸化したキチンヘパリノイドが，血液中のアンチトロンピンIIIとかなり特異的に結合して，トロンピン活性を制御することが見出されている．

ただし，ヘパリンと異なり，アンチトロンピンIII1分子と合成キチンヘパリノイド3分子とが結合して，トロンピン活性を阻害することから，活性はヘパリンの約1/3と見られている．しかし，ゲル濾過による研究では，最初の1分子結合で，トロンピンの阻害活性は極大になっていたため，いま少し修飾法を改善すれば，特異性をさらに高めることができると考えている．

このキチンヘパリノイドは，生体内消化性で無いので，投与量はかなり低くすることができると考えている．また，このキチンヘパリノイドをねずみに静脈注射しても，臓器に何らの異常を示すデータが得られないこと，腹腔内注射でも，腹腔内マクロファージ活性化能が非常に小さいことから，その毒性も，かなり低いことが考えられる．