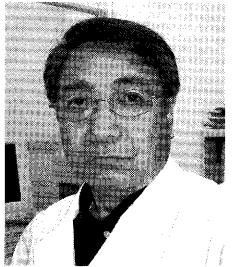


解説 医療分野への応用

その2：生体適合性

Part 2 : Biocompatibility of TiNi Alloys

執筆者プロフィール



森田 真史
Masafumi MORITA

◎1951年4月生まれ

1977年信州大学大学院織維学研究科修士課程修了，同年北里大学医学部助手，講師，助教授を経て，1996年同大医療衛生学部助教授，2003年より埼玉大学工学部教授

◎研究・専門テーマはバイオトライボロジー，生体材料，生体計測，骨・軟骨のバイオメカニクス，金属インプラント材料の摩耗毒性

◎正員，埼玉大学教授 工学部 機械工学科

(〒338-8570 埼玉市桜区下大久保255／
E-mail : msfm@mech.saitama-u.ac.jp)

ある。金属塊が最も毒性が低い。このように毒性の強さは毒物の種類，形態とその量で決まる。

毒性検査には，動物の体内で試験する場合 (*in vivo*) と動物から分離した細胞を用いて試験する場合 (*in vitro*) がある。動物試験は器官障害や臓器不全，発熱炎症などの全身症状を診て総合的に毒性の強さを判断する。細胞毒性試験は細胞を生命の基本単位とみなし，比較的単純な実験系で毒性を評価する。細胞増殖／生存率，遺伝子障害，染色体異常と遺伝子障害検査などがこれに該当する。生物学的安全性評価法はISO10993 (EUはEN30993) に定められている。表2はアメリカFDAが採用している生物学的安全性評価のガイドライン⁽¹⁾である。接触状態と接触期間により必要な試験項目が異なる。我が国もこれに準じた安全評価基準が設けられ，国内で使用される医療器具の製造または輸入の承認申請には上記の審査を受ける必要がある。ISO10993シリーズにはNo.1～12に細分され，実験動物の取扱いや各試験方法が示されている。

人工関節や骨折固定材料などの整形外科用材料は骨と直接接触し，接触期間が30日以上または半永久的であるためにはほぼすべての項目が検査対象である。最も厳しい検査は体内で長時間血液と直に接触する材料である。

図1はTiNi合金とSUS316Lステンレス鋼，純Ni線をラット

表1 Niの毒性

ニッケル（金属・不溶性化合物）

コロイド状 粉	静脈注射 経口投与	イス イス	LD ₁₀₀ =10～20mg/kg 耐量 1～3g/kg
------------	--------------	----------	---

ニッケル塩 (Cl, NO₃, SO₄, O水溶解液)

静注注射 皮下注射 経口投与 慢性経口投与	イス ウサギ ラット ネコ	LD ₁₀₀ =10～20mg/kg LD ₁₀₀ =1.3g/kg LD ₅₀ =2.0mg/kg 25mg/kg/day 200日間
--------------------------------	------------------------	--

ニッケルカルボニル (Ni(CO)₄気体)

吸入 吸入	マウス ラット	LD ₅₀ =0.067mg/l 30分間 LD ₅₀ =0.24mg/l 30分間
----------	------------	---

ニッケル皮膚感受性 (パッチテスト)

NiCl₂ 10 000倍希釈液で皮膚感受性が現れる

Sunderman, F. W., 池田良雄 (訳), 新しい毒性学, (1970),
廣川書店より引用

2. 生物学的安全性評価法について

表1は動物実験によるNi毒性の強さを示したものである。LD₅₀, LD₁₀₀値とは投与した既定の毒物量に対して、試験に供した動物の50%または100%が死亡したことを示している。気化，微粒子化したNiまたはNi化合物を吸引する場合が最も毒性が高い。次に，Ni塩と腐食化合物の体内投与で

表2 医療用具の生体適合性評価基準に関するFDA(USA)のガイドライン

医用機器の種類		生物学的影響検査							医用機器の種類		生物学的影響検査		
接触状態		接觸期間 Aは24時間 以内、Bは 24時間から 30日以内、 Cは30日以上							接觸期間 Aは24時間 以内、Bは 24時間から 30日以内、 Cは30日以 上		慢性毒 性試験		
体表面で触 れる器具	皮膚	A	X	X	X					A			
		B	X	X	X					B			
		C	X	X	X					C			
	粘膜	A	X	X	X					A			
		B	X	X	X	O	O	O		B			
		C	X	X	X	O	X	X		C	O		
	損傷を受けた 表面	A	X	X	X	O			A				
		B	X	X	X	O	O	O	B				
		C	X	X	X	O	X	X	C	O			
体外で臓器と 触れる器具	間接的に血流と 触れる	A	X	X	X	X		X	A				
		B	X	X	X	X	O		B				
		C	X	X	O	X	X	X	C	X	X		
	組織/骨/象牙質 と触れる	A	X	X	X	O			A				
		B	X	X	O	O	O	X	B				
		C	X	X	O	O	O	X	C	O	X		
	循環血液と触 れる	A	X	X	X	X	O	X	A				
		B	X	X	X	X	O	X	B				
		C	X	X	X	X	X	X	C	X	X		
インプラント 器具	組織/骨	A	X	X	X	O			A				
		B	X	X	O	O	O	X	B				
		C	X	X	O	O	O	X	C	X	X		
	血液	A	X	X	X	X	O	X	A				
		B	X	X	X	X	O	X	B				
		C	X	X	X	X	X	X	C	X	X		

(a) 設置当時の検査項目

(b) 後日追加された検査項目

X印はISO10993 評価試験項目 O印はFDAが推奨する評価追加項目

脛骨に沿って埋植して骨周辺の組織反応を観察するために作成したビラヌエバ染色硬組織標本である。純Niは厚い線維性皮膜で覆われたが、TiNi合金の周りにはそのような組織はみられない。また、埋植後8週では金属を取り囲むようになって成熟した骨組織の形成がみられる。

図2⁽²⁾はTiNi合金とTi-6Al-4V(以下、64ATと略す)の腐食物を含む培地中にU937マクロファージを培養して、LDH活性から細胞の障害度を、サイトカイン(IL-1 β)生産量により炎症性反応を測定したものである。64ATは20~30ppmですでにLDHが60%に達して全細胞が死滅したのに対して、TiNi合金の場合は10~20%であり、細胞の障害度は有意に低い。サイトカインIL-1 β 生産量についても同様で、64ATのほうが高い。

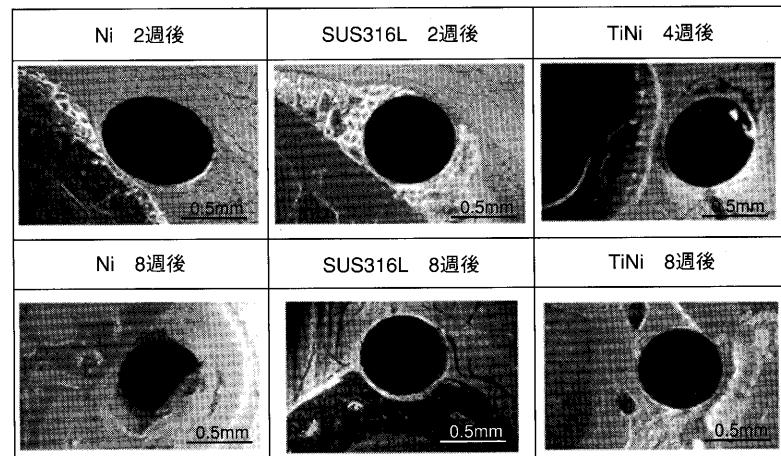
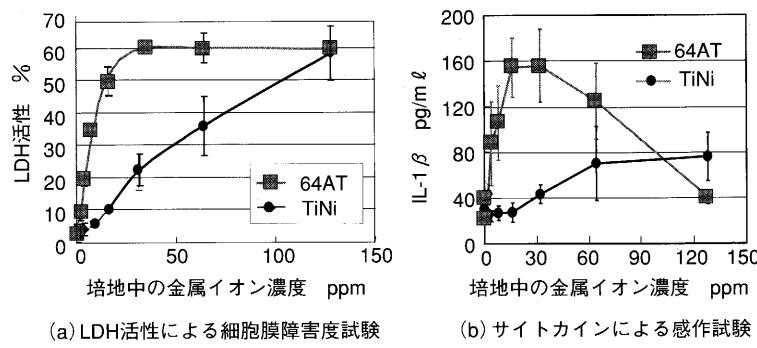
図1 Wisterラット体内埋植による組織反応試験
(ビラヌエバ骨染色/テトラサイクリン蛍光像)

図2 U937マクロファージによる細胞毒性

3. 電気化学的安定性の評価

図3はTiおよびNiのpH-電位図である。一般に、金属は不活性(金属として安定)領域、活性(金属イオン化して安定)領域、不動態(不動態膜を形成して安定化する)領域を有する。生体内環境は、特別な臓器や器官以外は、pHは6~8ではほぼ中性、両金属の体内における自然分極電位の変動域はせいぜい±0.3Vであると推定される。図中に示した両域が交差するところを

大まかな生体内腐食環境とみなすならば、Tiはすべて不動態領域にある。Niは一部が腐食領域にまたがるために、腐食環境の変動に伴ってNi溶出の可能性がある。合金としての電気化学的安定性について今後検討する必要がある。

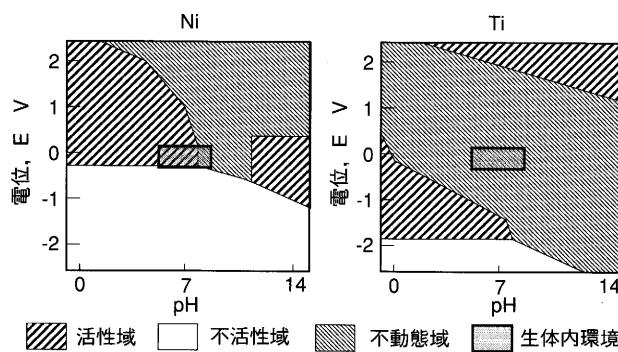


図3 NiとTiのpH-電位図

4. 機械的適合性の評価

運動器系のインプラントは力学的に過酷環境にさらされる場合が多い。特に、摩擦、摩耗は金属の耐食性に重大な影響を与える。不動態膜の機械的損傷と金属溶出量の関係については十分に考慮する必要がある。これらの安全性評価法はJIS⁽³⁾⁽⁴⁾で定められている。図4⁽³⁾は筆者らが用いたPin-on-Disk摩擦・摩耗試験機と分極電位・電流計測装置を示す。図5は擬似体液(PBS)中でTiNiや64ATDisk上を

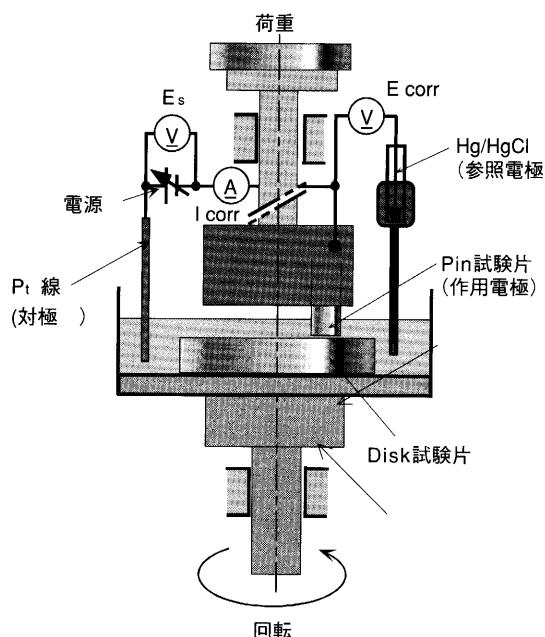


図4 Pin-on-Disk摩擦・摩耗試験機／腐食電位・電流測定装置
環境溶液：PBS（-）70ml 環境温度：23±2°C
摩擦速度：10.8cm/sec 荷重：50N

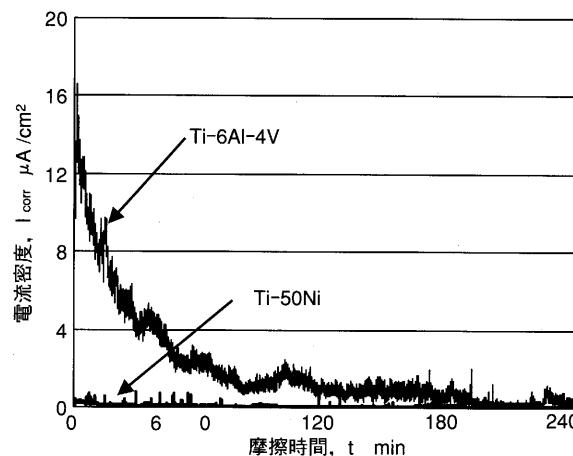


図5 金属表面摩擦下に観察された腐食電流挙動
摩擦速度：10.8mm/sec, 摩擦負荷：50N,
環境液：PBS（-）Pin試験片は分子量600万
のポリエチレン（UHMWPE）

UHMWPE製のPinで摩擦して得られた腐食電流特性である。TiNi合金は表面を摩擦しても初期の数分間を除き、電流は速やかにゼロに収束した。このような摩擦・摩耗環境下で材料の電気化学的安定性を評価することも生体適合性を判断する上で必要である。

5. おわりに

主に運動器系のインプラントにTiNi合金を用いた場合を想定してその生体適合性について述べた。TiNi合金の製造・加工・表面処理技術の改善は目覚ましく、従来のTiNi素材に比べて品質も格段に向かっている。今日の医療現場における生体材料の安全性判断は、わずかでもNiを含むものは一律にすべて医療器械から排除しようとする傾向が伺える。使用目的と適応範囲を明確にすることで、柔軟な安全性評価の対応があつて然るべきではないだろうか。

（原稿受付 2004年2月16日）

●文 献

- (1) Marlowe, D.E., Biocompatibility Standards : An International Overview Part 1: United States of America (USA), Biocompatibility Assessment of Medical Devices and Materials, JH Braybrook ed., John Wiley & Sons, 1-9, 1997.
- (2) 近藤映子・ほか, チタン系インプラント金属の摩耗毒性評価, トライボロジー会議仙台2002予稿集, (2002-10), 273-274.
- (3) JIS T 0301 金属系インプラント材料の細胞適合性評価法, (1999).
- (4) JIS T 0302 生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価法, (1999).
- (5) 森田真史・ほか, NiTi合金の臨床応用と生体適合性評価, 日本機械学会材料力学部門シンポジウム講演論文集, (2003-3), 64-69.