

生体材料の基礎

東北大学 金属材料研究所

正橋直哉

『金属の魅力をみなおそう 機能編 第5回 生体材料』

クリエイション・コア東大阪 南館3階 技術交流室

2023/Oct./6/Fri. 14:05~14:40

Trans-Regional
Corporation Center

Trans-Regional
Corporation Center

Trans-Regional
Corporation Center

Trans-Regional
Corporation Center

Trans-Regional
Corporation Center

Trans-Regional
Corporation Center²



生体を構成する27元素

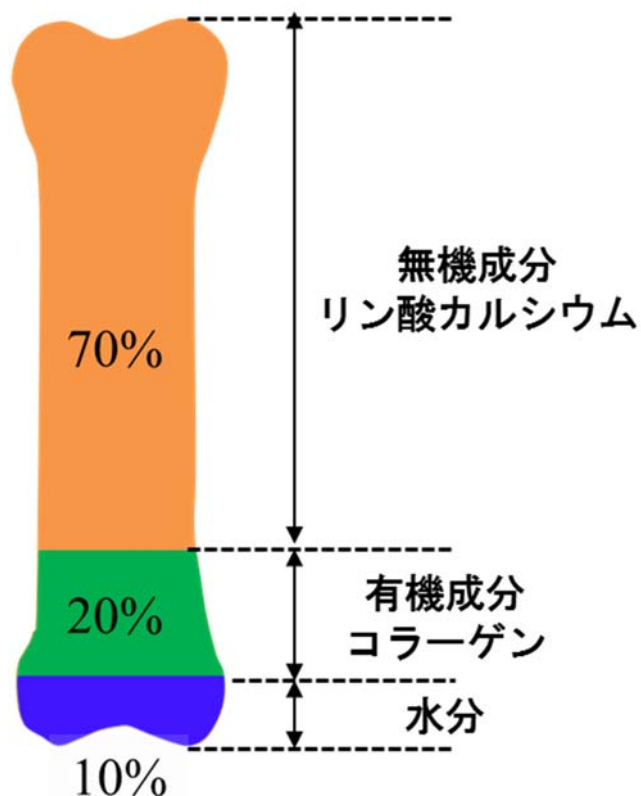


	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	¹ H				多量 元素		多量金 属元素		微量金 属元素		極微量 元素							² He
2	³ Li	⁴ Be		エネルギー生成の 酸化還元反応関与			鉄欠乏性貧血 の抑制			味覚障害 の抑制			⁵ B	⁶ C	⁷ N	⁸ O	⁹ F	¹⁰ Ne
3	¹¹ Na	¹² Mg											¹³ Al	¹⁴ Si	¹⁵ P	¹⁶ S	¹⁷ Cl	¹⁸ Ar
4	¹⁹ K	²⁰ Ca	²¹ Sc	²² Ti	²³ V	²⁴ Cr	²⁵ Mn	²⁶ Fe	²⁷ Co	²⁸ Ni	²⁹ Cu	³⁰ Zn	³¹ Ga	³² Ge	³³ As	³⁴ Se	³⁵ Br	³⁶ Kr
5	³⁷ Rb	³⁸ Sr	³⁹ Y	⁴⁰ Zr	⁴¹ Nb	⁴² Mo	⁴³ Tc	⁴⁴ Ru	⁴⁵ Rh	⁴⁶ Pd	⁴⁷ Ag	⁴⁸ Cd	⁴⁹ In	⁵⁰ Sn	⁵¹ Sb	⁵² Te	⁵³ I	⁵⁴ Xe
6	⁵⁵ Cs	⁵⁶ Ba	ランタ ノイド	⁷² Hf	⁷³ Ta	⁷⁴ W	⁷⁵ Re	⁷⁶ Os	⁷⁷ Ir	⁷⁸ Pt	⁷⁹ Au	⁸⁰ Hg	⁸¹ Tl	⁸² Pb	⁸³ Bi	⁸⁴ Po	⁸⁵ At	⁸⁶ Rn

元素	70 kg成人含有量 / g	生体機能における役割
Na	100	赤血球の形態維持や細胞のイオンバランス維持
Ca	1200	骨や生体膜形成、筋肉の刺激・収縮係、外分泌・内分泌腺刺激と分泌
K	140	タンパク質合成、細胞内外の水の輸送、生命維持のための情報伝達
Mg	20~30	タンパク質・核酸・脂質合成の酵素活性化、骨成長、脳と甲状腺維持
Fe	3~4	種々の酸化還元反応に参加することで、エネルギー生成
Zn	2	味覚・嗅覚を維持、鉄欠乏性貧血の抑制、発育促進
V	0.11×10^{-3}	必須性は未確認だが、ラットでは不足すると成長が遅れる
Cr	2×10^{-3}	人工栄養剤の静脈栄養（高カロリー輸液）の成分で、糖尿病を抑制
Ni	10×10^{-3}	必須性は未確認だが、鉄吸収促進・各種酵素活性化

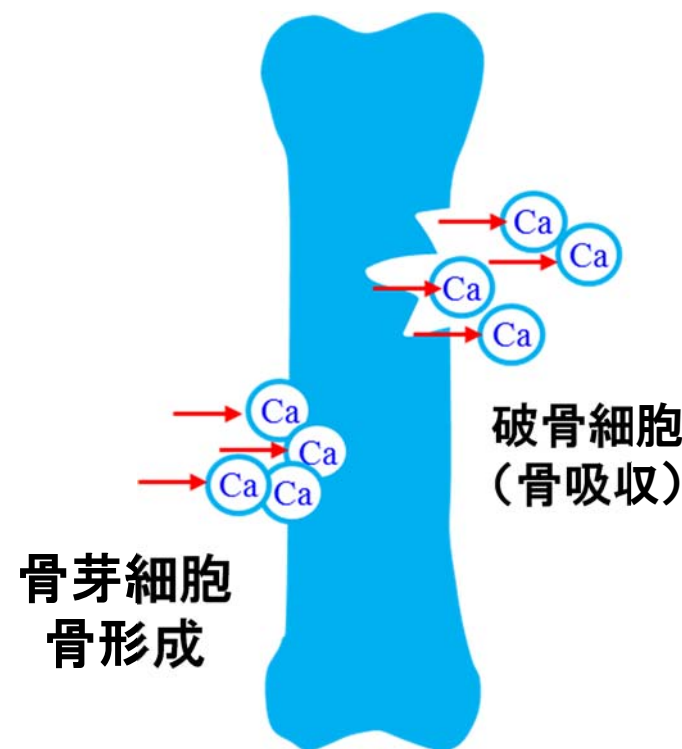
骨はコラーゲンというタンパク質とリン酸カルシウムを多く含むハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ という無機質から成る。正常な骨は常に新陳代謝を行い、破骨細胞と骨芽細胞によって活発に吸収と再構築が行われ、一定量が保たれている。

人間の体内には約2kgの
量が存在



Ca^{2+} とリン酸イオン (PO_4^{3-}) または、二リン酸イオン ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) からなる塩の総称

I型コラーゲンのアミノ酸組成はグリシン残基 $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ 、プロリン $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$ 及びヒドロキシプロリン残基 $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$ 、アラニン残基 $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$ からなる



「生きた生体組織に接触する材料の総称。生体組織とは、すべての体内組織をはじめとして、角質を損失した皮膚、角膜、構内、血液などを含む」

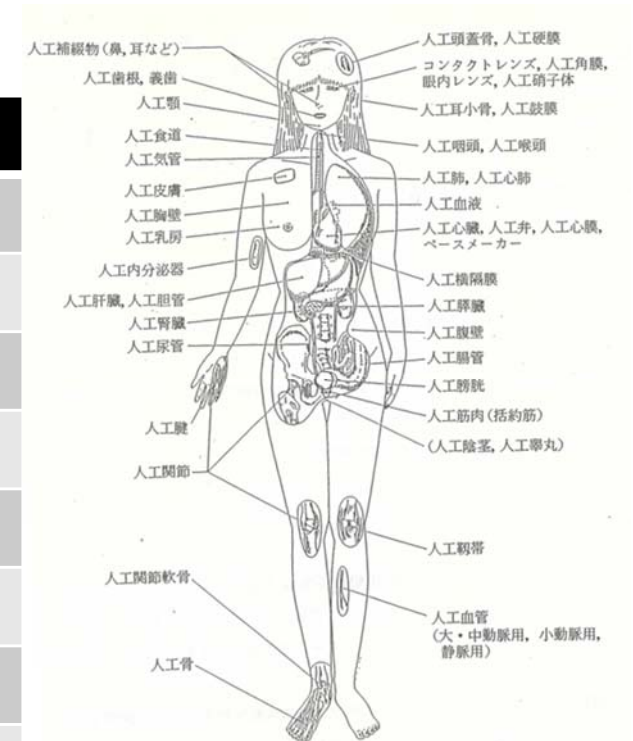
筏義人、バイオマテリアルの開発、シーエムシー

「ヒトの細胞に接触して用いられる治療用および検査用材料」

田中順三、角田方衛、立石哲也、バイオマテリアル 内田老鶴圃

表 バイオマテリアルの物理機能

機能	例	機能	例
荷重保持	人工骨	ポンプ	人工心臓
咬み合わせ	歯科材料	導管	人工血管
ジョイントヒンジ	人工関節	バルブ	人工弁
固定	骨折接合材	ガス交換	人工肺
接着	手術用接着剤	ふるい	人工腎臓
閉鎖	縫合糸	カバー	創傷被覆材
充填	補填物	光屈折	人工レンズ
隔壁	ヘルニア用パッチ	容器	血液バッグ



(A) 生物学的条件

- ① 毒性やアレルギー反応を起こさず、化学的に安定である
- ② 生物組織適合性が良い
- ③ 発癌性、抗原性がない
- ④ 血液凝固や溶血をおこさない
- ⑤ 代謝異常をおこさない
- ⑥ 生体内劣化・分解がおこらない
- ⑦ 抽出されない
- ⑧ 吸着性や沈殿物を生じない

↓
素材元素の
化学的性質

(B) 力学的条件

- ① 静的強度（引張、圧縮、曲げ、せん断など）
- ② 適当な弾性率と硬さ
- ③ 耐疲労性
- ④ 耐摩耗性
- ⑤ 潤滑特性

→ バルク

→ 表面



【歯科用金属材料】

BC700	Au（義歯）
BC500	Auワイヤー（歯締結修復）
695	アマルガム（歯修復）
1480	Au箔（歯充填修復）
1562	Au板（口蓋破裂修復）
17～18世紀	Au, Fe, Ag, Cu-Znワイヤー
17世紀後半	Bi8, Pb5, Sn3 Hg添加低融点
1896	Ag-Sn-Hg（アマルガム）
1907	Tagger Au（歯鑄造修復）
1929	Co-Cr鑄造材→バイタリウム
1970年代	Ni-Cr合金（歯科鑄造）
1980年代	Ni-Ti合金（歯列矯正ワイヤー）
1982	Ti, Ti合金（歯科鑄造）

【整形外科金属材料】

1865	Joseph Lister 無菌手術
1886	Niメッキ鋼板（骨折固定）
1893	ボーンプレート接骨板
1912	Sharman V鋼（骨折固定）
1926	ステンレス302（骨折固定）
1936	Co-Cr合金（骨折固定）
1956	ステンレス316L（人工股関節）
1956	Co-Cr合金（人工股関節・骨頭）
1963	金属/ポリエチレン（人工股関節）
1960年代	Ti（人工関節）→64ELI合金
1986	ステンレス316L（ステント）
1987	Ni-Ti（ステント）
1995	Ti（脳動脈瘤クリップ）

【歯科用金属材料】

1 加工材

所望形状への成型加工性と機能発現

2 鋳造材

寸法精度の高い鋳造性および高い耐食性

✓ 耐食性を確保するためイオン化傾向の低い貴金属量を多くせざるを得ない

✓ 審美性を得るために硫化しやすいAg量に制限がある

✓ 貴金属はfcc構造が多く強度が低いために時効硬化を起こす添加元素が必要

✓ 貴金属量が多いと価格が高くなる

→顎骨に直接埋め込む修復法

【整形外科用金属材料】

1 骨伝導性

骨芽細胞生成機能の付与

2 応力遮蔽の抑制

廃用性骨萎縮の発生を抑制

✓ トラニオノーシスによる体液中への金属イオン溶出抑制のために耐食性が必要

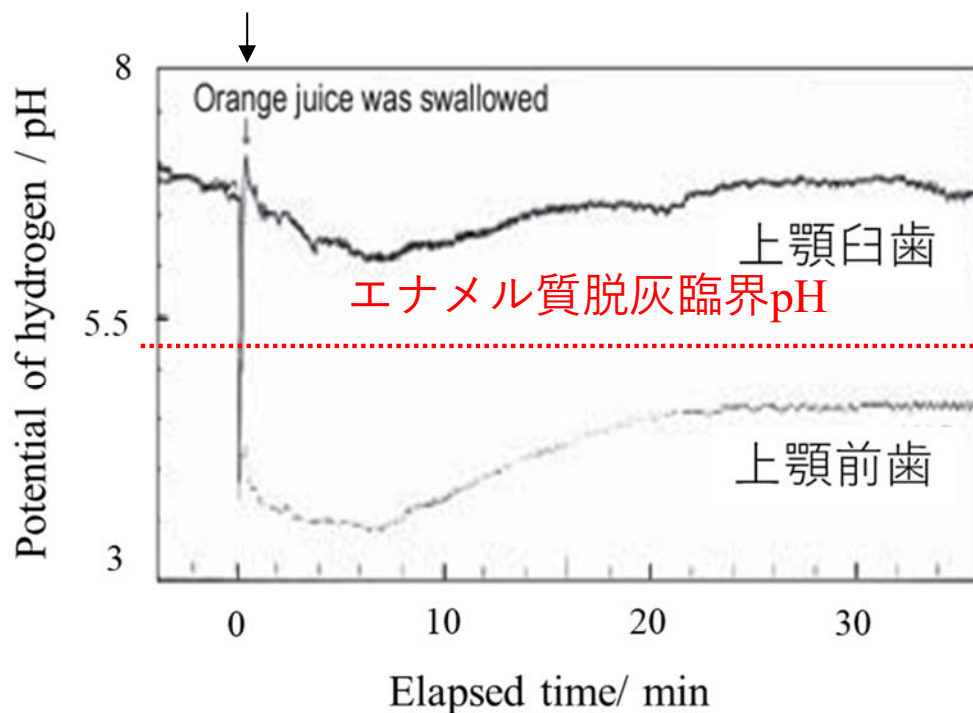
✓ 摩耗粉によるマクロファージ活性を抑制するためTribocorrosion 特性が必要

✓ 体重を支えるため近位部では高強度が必要

✓ 複雑形状への成型加工性の付与

→金属だけでは課題解決が難しい

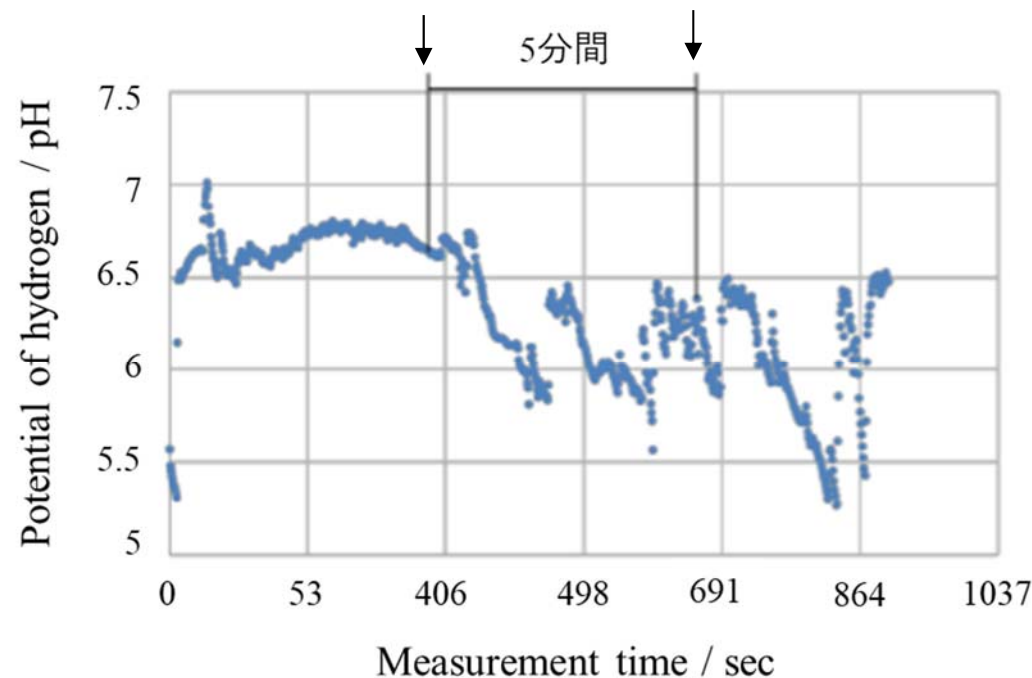
pH3.4のオレンジジュース飲用



ジュース飲用前後の唾液のpH変化

J Health Care Dent. 12 (2010) 25-31

89.9 dBのホワイトノイズ

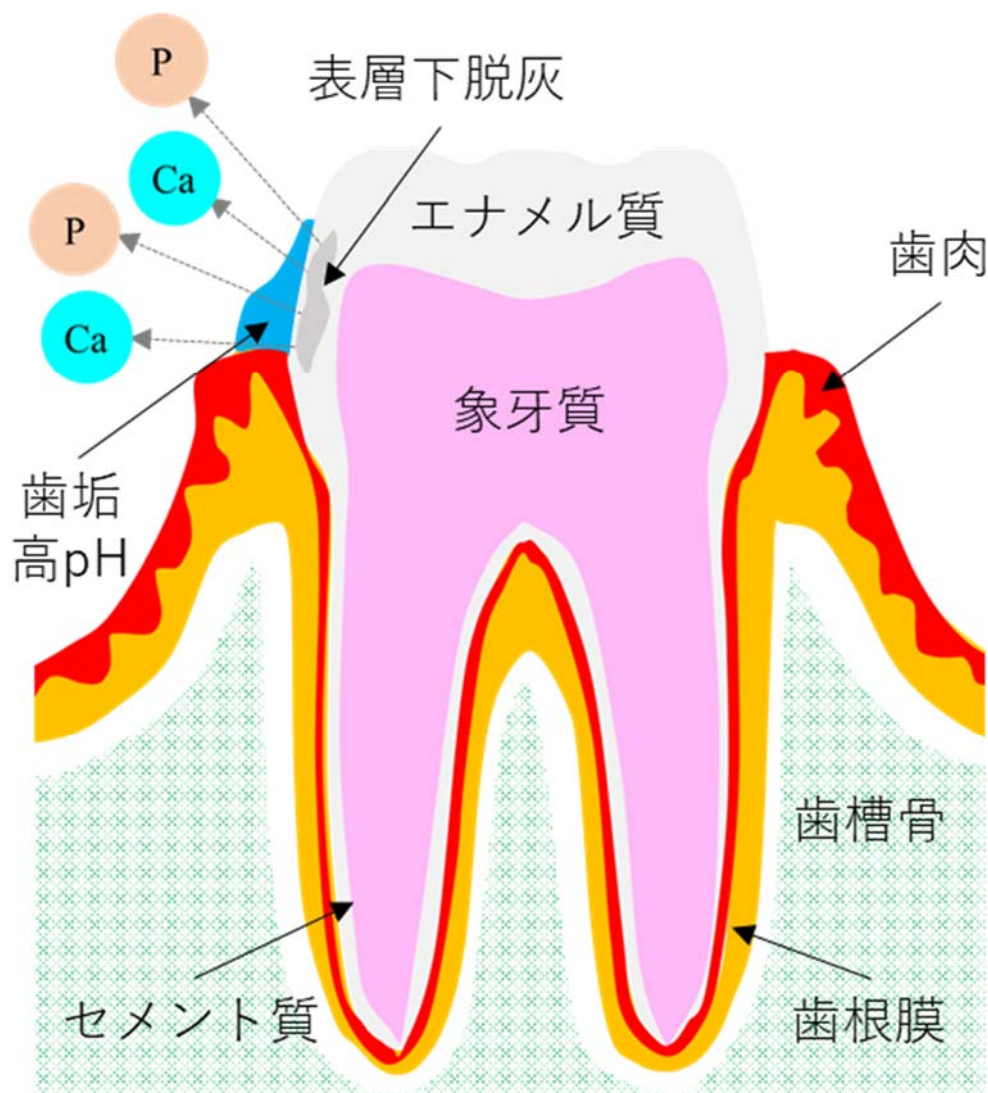


不快音発生前後の唾液のpH変化

2018年精密工学会秋季大会論文集 pp.768

コーラ：2.2, 栄養ドリンク：2.9, スポーツドリンク：3.3

- (1) 酸性飲料の飲用により上顎臼歯より上顎前歯のpH低下による酸性化が大きい。
- (2) 口腔内のpHは外的なストレス負荷により酸性側に移行させる。
- (3) 口腔内pHは飲用やストレスで低pH（酸性）となり金属には過酷環境になる。



プラーク部（低pH）直下のエナメル質からの脱灰によるミネラル溶出の模式図

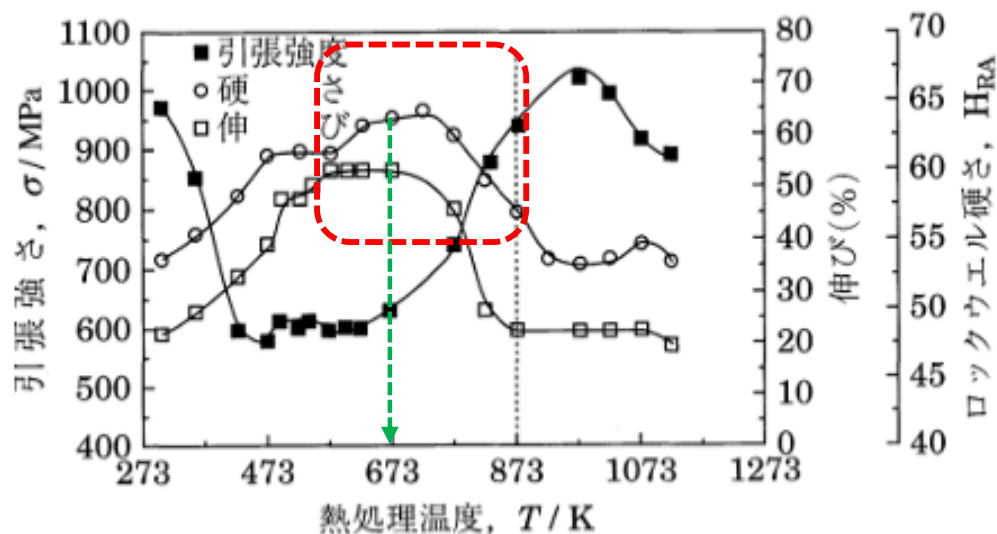
脱灰で溶出したミネラルが再石灰化（唾液によるミネラル補填）で修復できない場合、エナメル質に穴があく

治療は①欠損部の充填治療、②被せものによる補綴治療、③抜髄等が伴う根幹治療に大別される

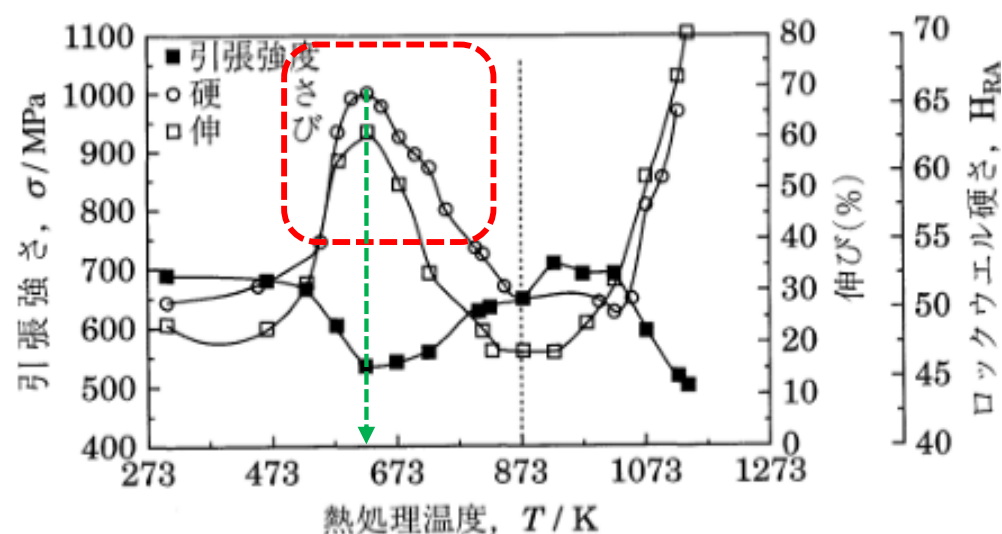
インレーやクラウン等の金属の要件は、①成型性（鋳造性）、②耐食性（ $\text{pH} < 7$ ）、③強度（咬合力70kg）



873K以上：3.6ks溶体化処理、873K以下：1023Kで溶体化処理後に1.8ks時効処理

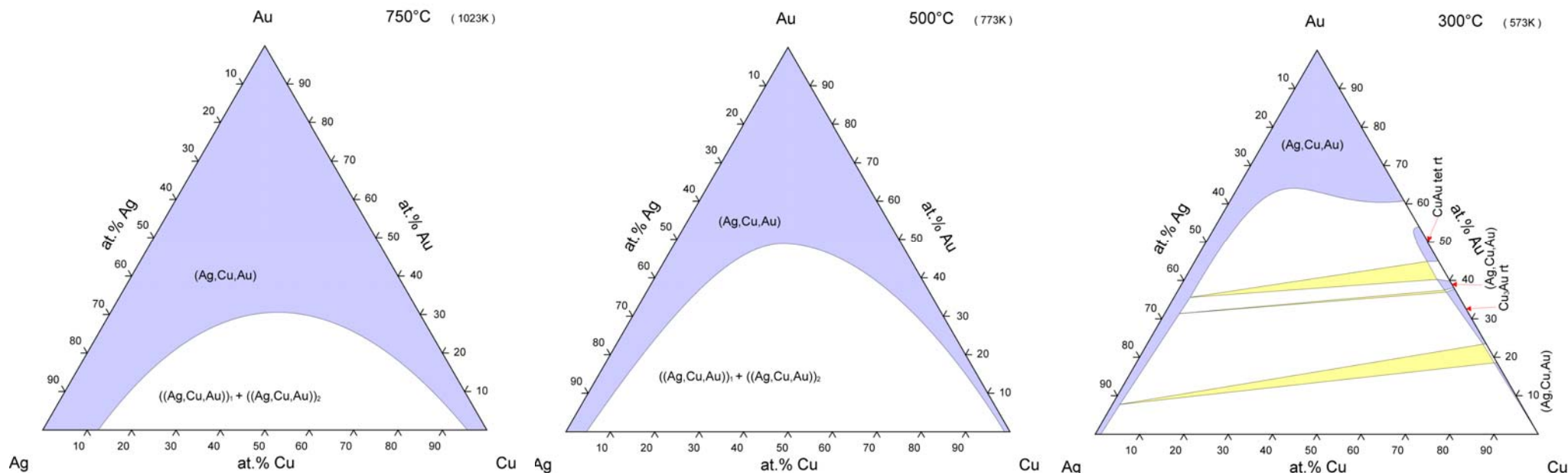


金合金（PGA-2）の溶体化および時効熱処理による機械的性質への影響



金-銀-パラジウム-銅合金（S-12）の溶体化および時効熱処理による機械的性質への影響

- (1) 金合金は473K付近でAuCu規則格子により硬化し、673K付近では α_1 相と α_2 相のラメラ状析出により硬化。
- (2) 銀パラジウム銅合金では673K付近でPd-Cu系の β 相生成と、AgCu系の α_1 相(Cu-rich相)と α_2 相(Ag-rich相)で硬化する。



Agの組成変動(Ag, Au, Cu)₁ 相と(Ag, Au, Cu)₂の二相分離が始まる。

二相分離領域が拡大し、Ag過剰相中のAg量が増加する。

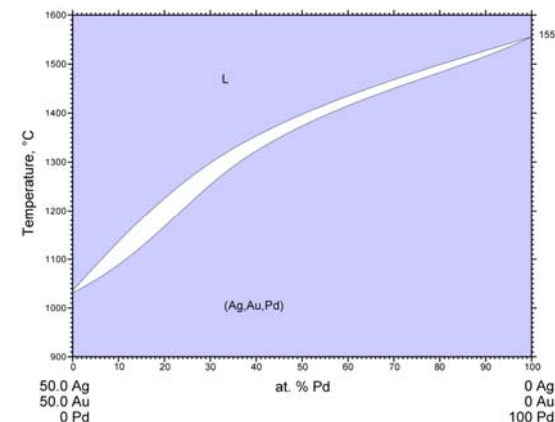
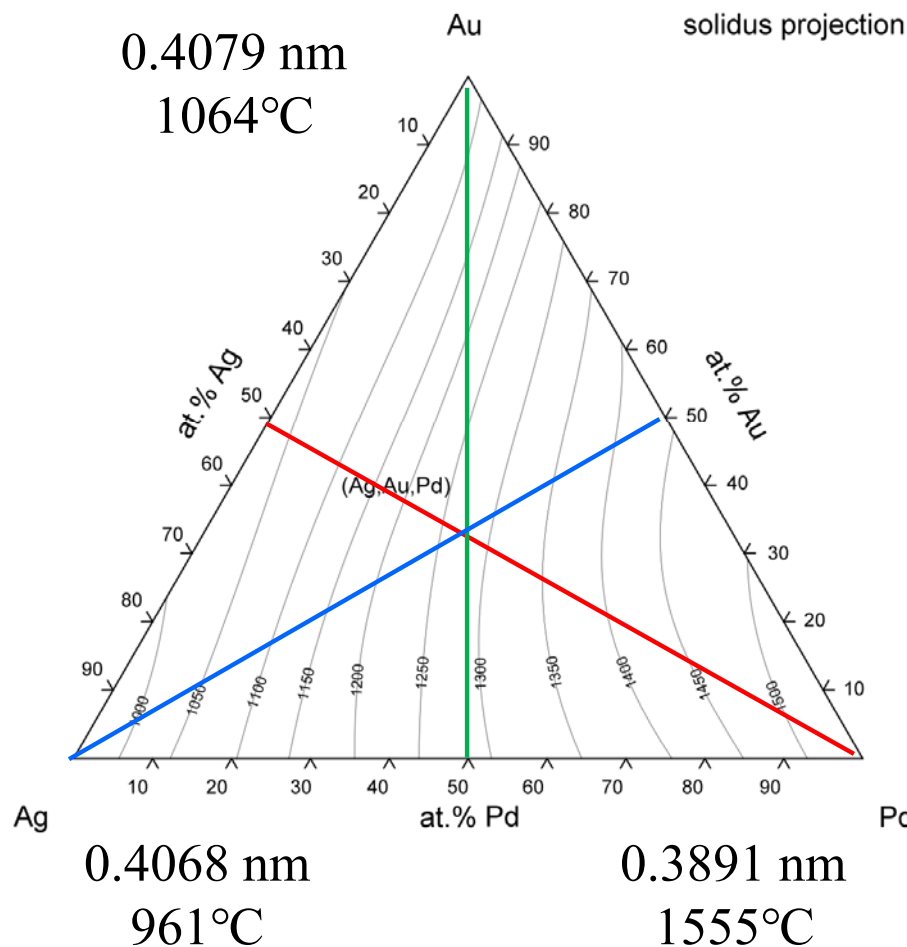
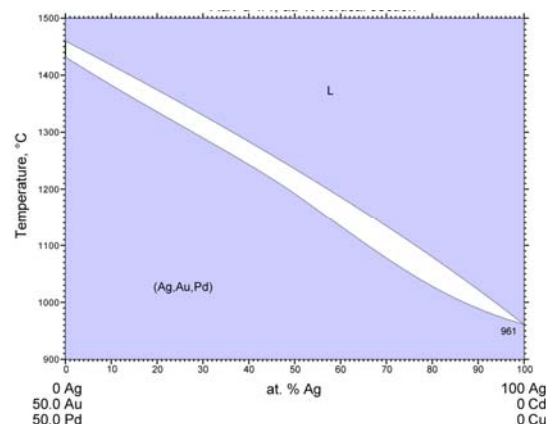
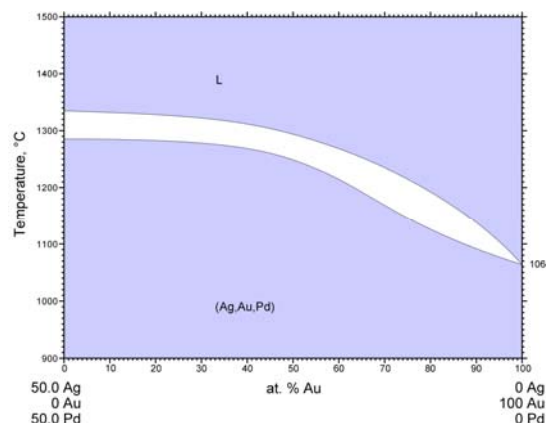
規則不規則変態がおり、CuAuやCu₃Au金属間化合物析出で強化に寄与する。

Au-Ag-Cu合金はAuが88.4 wt.%以上では規則不規則変態が生じず、60 wt.%以下では耐食性が劣化するため、Auは60~92.5 wt.%が基本。Agを10 wt.%以上添加するとAgの組成変動がおこる。なお歯科用Au合金はPtやPdなどの貴金属総量で評価する。

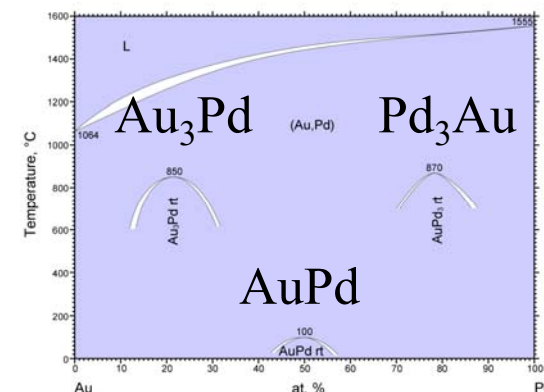
鑄造用歯科修復合金Ag-Au-Pd

ものづくり基礎講座（第67回技術セミナー）

2023. Oct. 6 14:05~14:40 正橋直哉



Au-Pd系

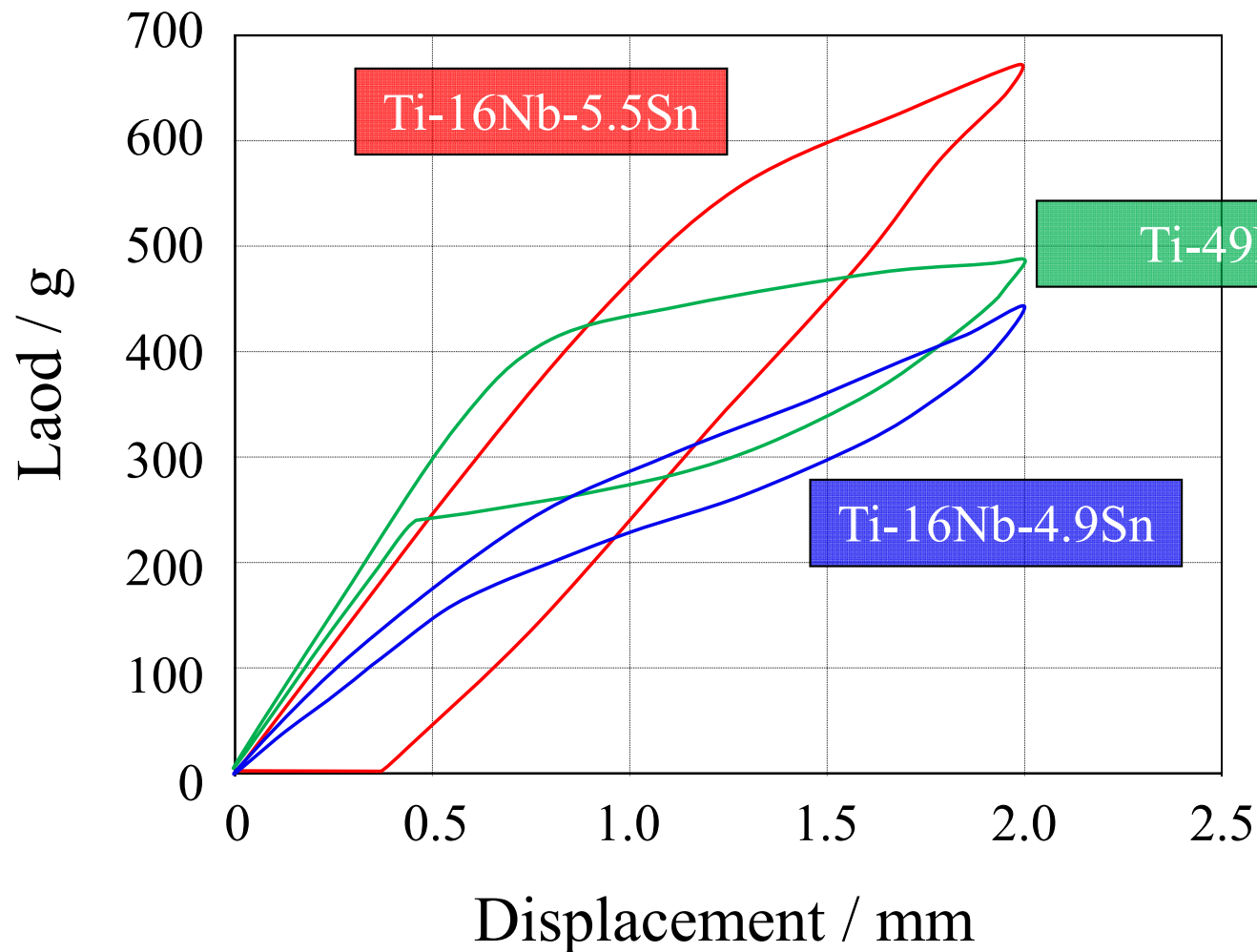


Au-Ag-Pd三元系は構成元素が全て同一の結晶構造（fcc）でAg-AuとAu-Ptは全率固溶型だが、Au-Pd系は規則不規則変態による化合物相形成と、格子定数がAuとAgは近いがPdは小さいため固溶強化による強度増加が期待できる（Cuは0.3615nm_1065°C）。

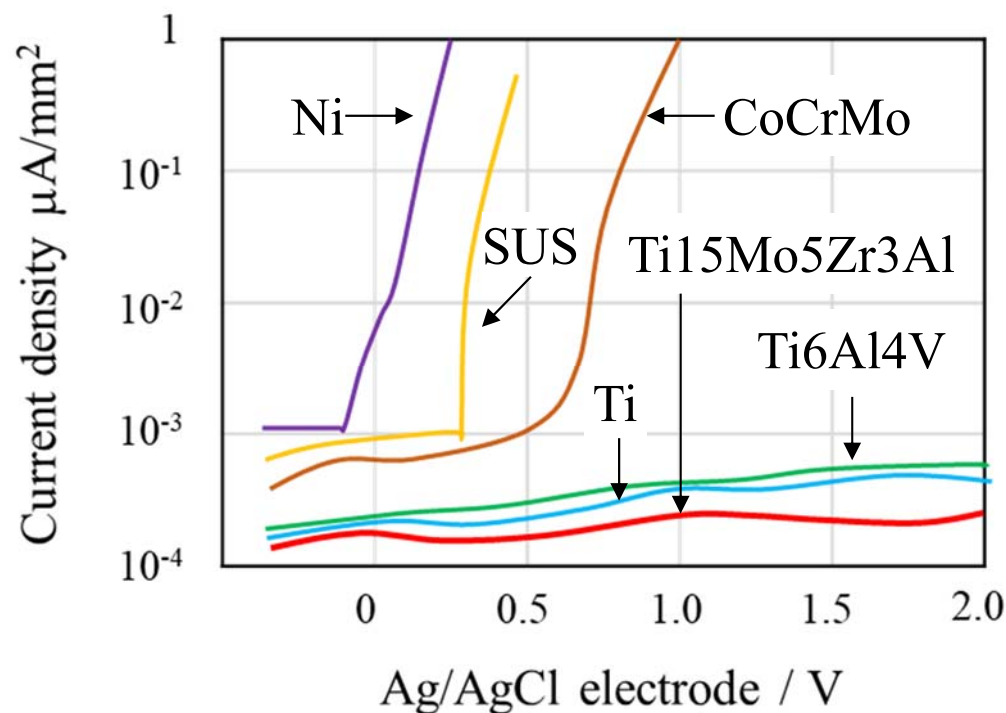
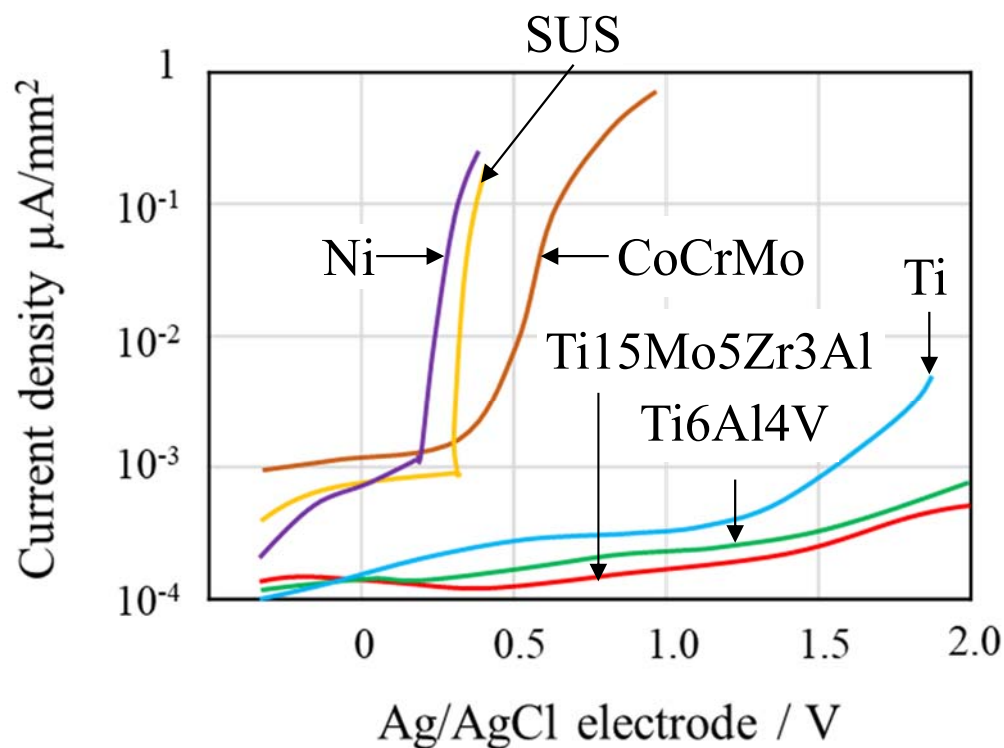
鑄造用歯科修復合金の構成元素と二元系の特徴

	Ag	Au	Cu	Pd	Pt
	961 °C	1064 °C	1065 °C	1555 °C	1769 °C
	0.40683 nm	0.40788 nm	0.36152 nm	0.38911 nm	0.39276 nm
Ag		全率固溶	共晶	全率固溶	偏晶
Au	0.26 %		規則相	規則相	全率固溶
Cu	11.14 %	11.37 %		規則相	規則相
Pd	4.36 %	4.60 %	7.09 %		全率固溶
Pt	3.46 %	3.71%	7.95 %	0.93 %	

Au, Ag, Cu, Pd, Ptはいずれも同一の結晶構造（fcc）だが、融点と原子間距離は異なり、二元系平衡相は、全率固溶型、反応型（共晶・偏晶）、低温規則相形成型に大別できる。固溶強化と時効による規則相強化に有利なのはCu-Au, Cu-Pt, Cu-Pd, Au-Pd合金。



- ① TiNbSn合金の変形挙動は僅かのSn量により大きく異なる。
- ② TiNbSn合金の超弾性回復歪み量はNiTiと同等だが、強度はNiTiに劣る。



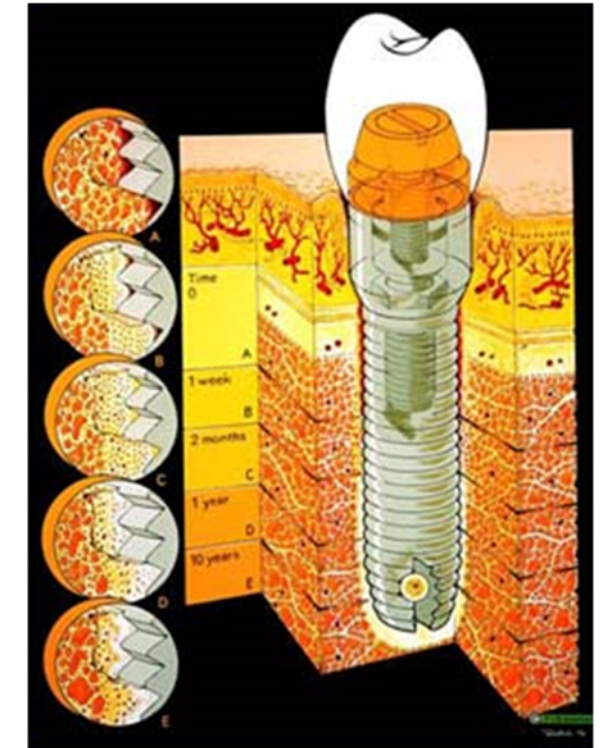
家兎中（左）およびリンゲル液中（右）における各種金属のアノード分極曲線

- (1) 家兎中もリンゲル液中もTiおよびTi合金はSUSやCoCrMo合金より耐食性が良い。
- (2) NiやSUSはアノード分極により電流が急峻に増加する。
- (3) 家兎中の方がリンゲル液中よりも腐食環境が厳しい。



Per-Ingvar Brånemark (born May 3, 1929) is a Swedish orthopedic surgeon and research professor, touted as the "father of modern dental implantology."

スウェーデンのルンド大学医学部教授のペル・ブローネマルクが1952年、兎の脛にチタン製の生体顕微鏡を取り付け、微少血流の観察実験を行っていた。その器具を外そうとした際、チタンと骨がくっつき外せなくなったことより、チタンと骨の組織が拒否反応を起こさず結合することを発見、この現象をオッセオインテグレーションと名づけた。（ウィキペディアより）



Schematic drawing of the principles of osseointegration



Scanning electron micrograph showing a bone cell attaching to titanium

Radiograph showing the fixture in the metacarpal bone



Selected titanium biomaterials

(Titanium in Medicine, Springer, 2001)

Grade Name and Type	Grade Name and Type
α Ti	β Ti alloys
Ti CP-1	Ti-15Mo
Ti CP-2	Ti-13Nb-13Zr
Ti CP-3	Ti-16Nb-10Hf
Ti CP-4	Ti-15Mo-2.8Nb-0.2Si
	Ti-12Mo-6Zr-2Fe
	Ti-12Mo-5Zr-5Sn
	Ti-15Mo-5Zr-3Al
	Ti-30Ta
	Ti-45Nb
	Ti-35Zr-10Nb
	Ti-35Nb-7Zr-5Ta
	Ti-55.8Ni

骨インプラント合金

α/β Ti alloys

Ti-3Al-2.5V

Ti-5Al-2.5Fe

Ti-6Al-4V

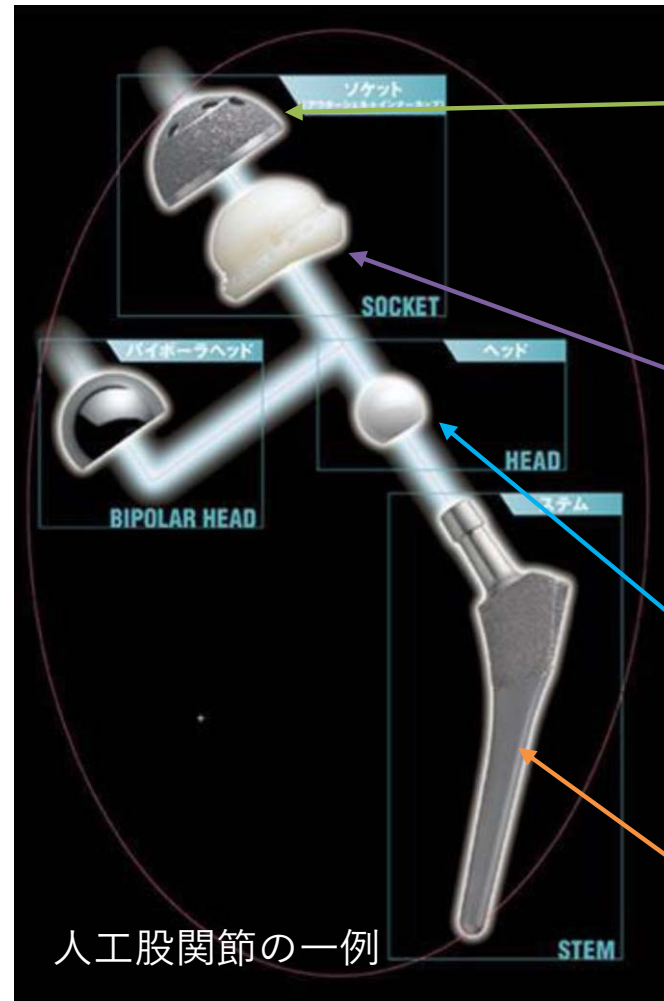
Ti-6Al-4V ELI

Ti-6Al-7Nb

形状記憶・超弾性合金

Non-cytotoxic

Cytotoxic



【カップ（ソケット）】 ライナーを支える土台として臼蓋に埋め込む。金属製。

【ライナー（インサート）】 臼蓋側で関節面の役割を果たす。ポリエチレンが主で、金属やセラミック製もある。

【骨頭（ヘッド）】 大腿骨骨頭の役割をもち、金属やセラミック製。

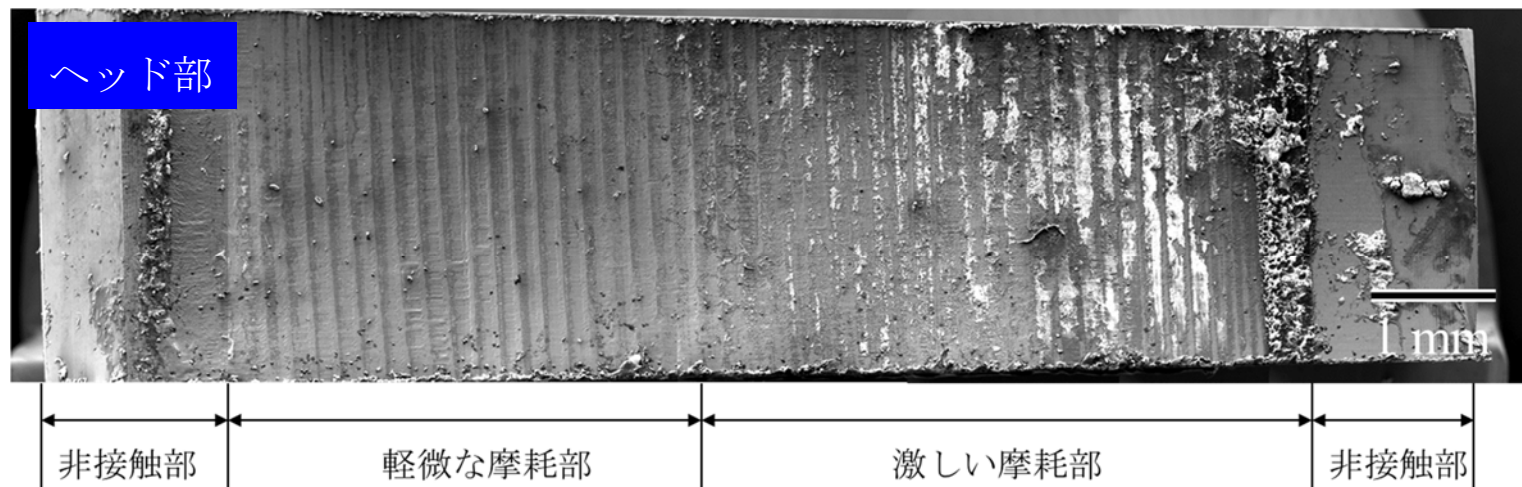
【ステム】 股関節にかかる大きな力に耐えてヘッドを支えるため、大腿骨に埋め込む。金属製。

大腿骨近位部は骨より高強度の金属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）

👉 骨と近い弾性率のインプラント金属へのニーズが高い



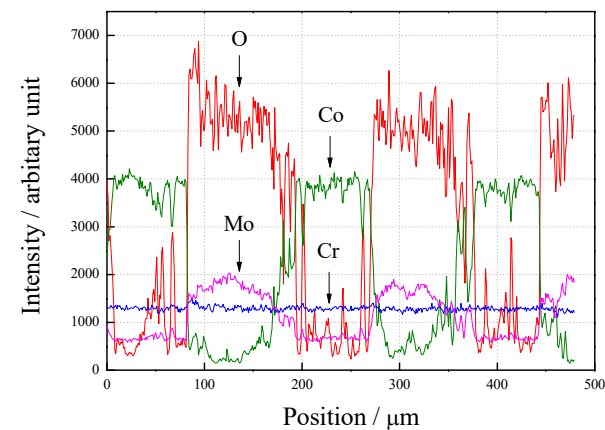
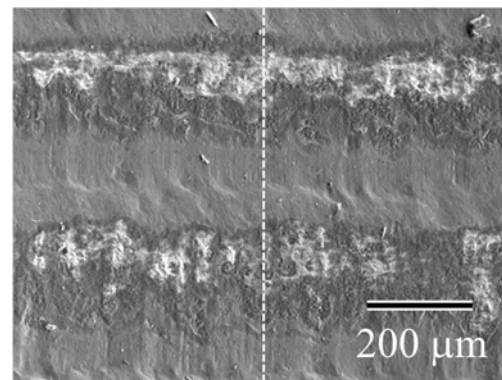
Co-Cr製ヘッド



Ti-6Al-4V製ステム

ヘッド部

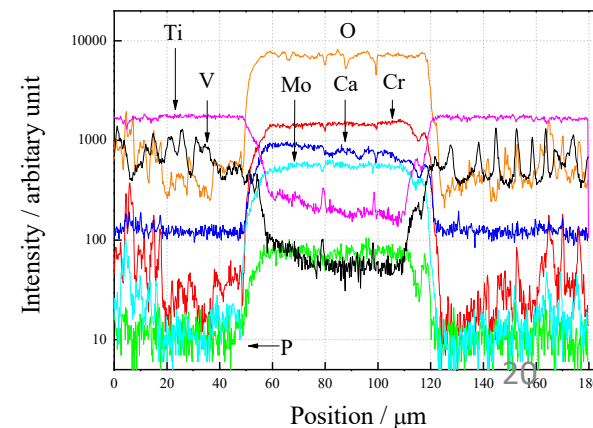
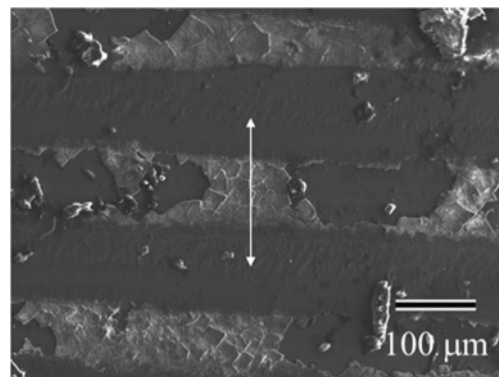
激しい腐食部では
酸化層と非酸化層
が積層している



Co-Cr製ヘッド

ステム部

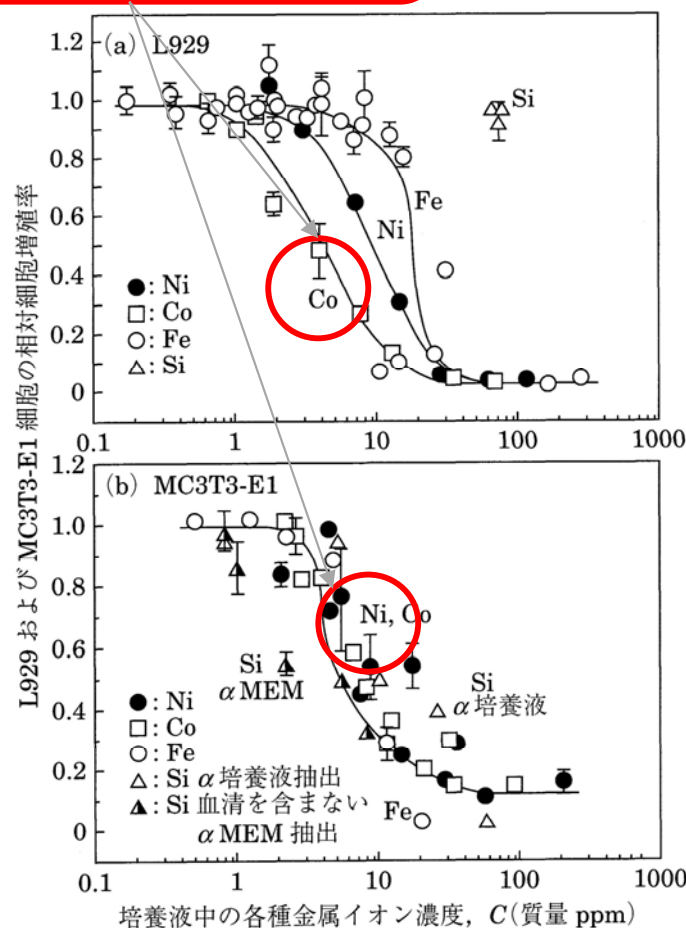
ステムのTiとV濃化
域と、ヘッドのCr
酸化層が交互に積
層している



CoとNiのMC3T3-E1細胞への影響はほぼ同じ影響だが、L929細胞に対してはCoの影響がNiよりも大きい。

Y.Okazaki et al. :
Materia, 36(1997)1092, 37(1998)838.

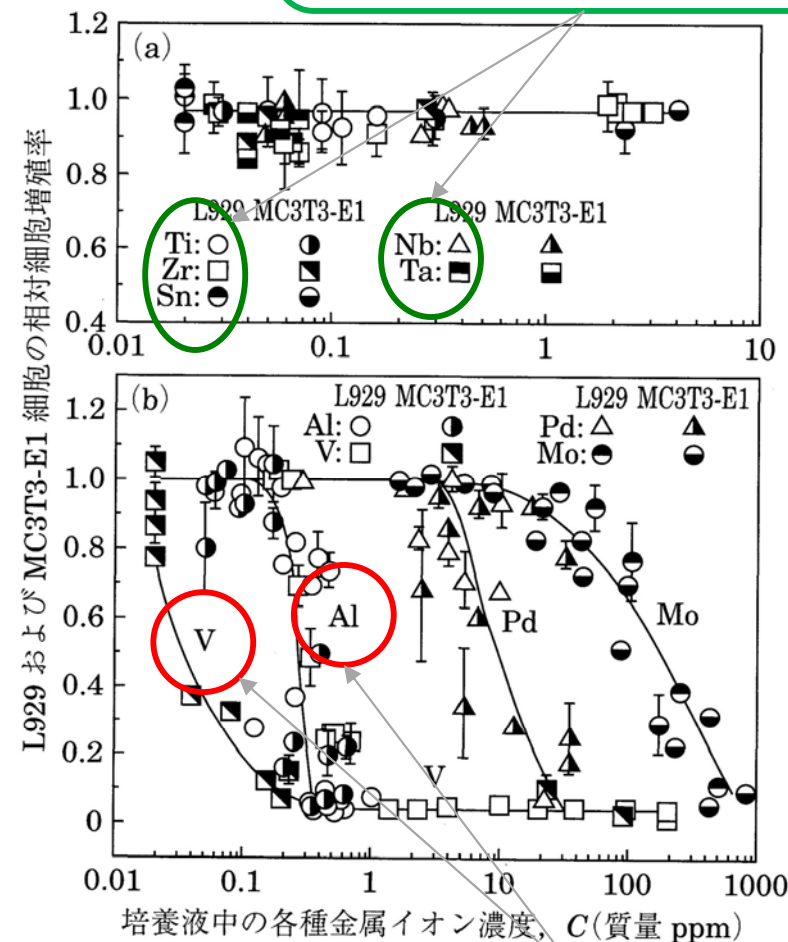
Ti, Zr, Sn, Nb, Taのマウス繊維芽組織由来L929細胞およびマウス骨原性MC3T3-E1細胞への影響はほとんどみられない。



Coは発がん性があり、皮膚炎、ぜんそく、肺機能異常の原因であり、ニッケルカルボニルは最も急性毒性を示す

<https://multimedia.3m.com/mws/media/1318992O/respiratory-protection-05.pdf>

<https://www.nihs.go.jp/hse/ehc/sum1/ehc108.html>



Vイオンの影響は大きく、Alの影響は小さいが、ごく微量のVがあると影響は大きい。

金属は汗や体液などに触れると金属イオン化が溶出し、体のタンパク質と結合し、本来無かった、たんぱく質（アレルゲン）が出来る。



不動態膜や酸化膜で被覆されている金属からイオンが溶出するのか？

免疫作用で白血球が金属イオンを異物と判断し、白血球が攻撃を始め、この攻撃が金属アレルギー（炎症などが起こる）の原因となる。



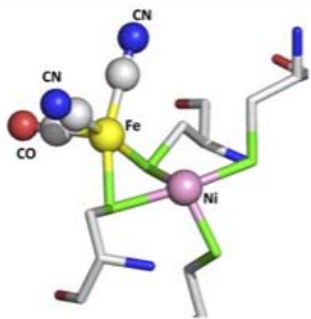
イオン化傾向の高いTiより、低いNiやCoにアレルギーを起こすのはなぜか？

一度、白血球に敵とみなされると、治ることはほとんどなく、一度でも金属アレルギーになってしまうと、治すことは難しい。

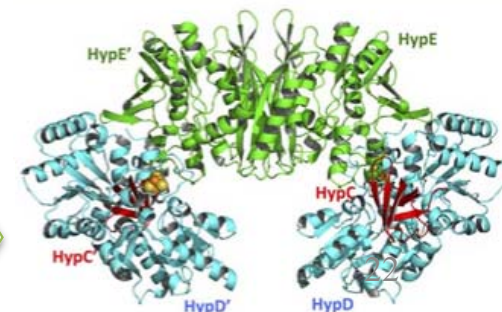


金属はタンパク質と結合し生体反応の触媒になるが、なぜアレルゲンになるのか

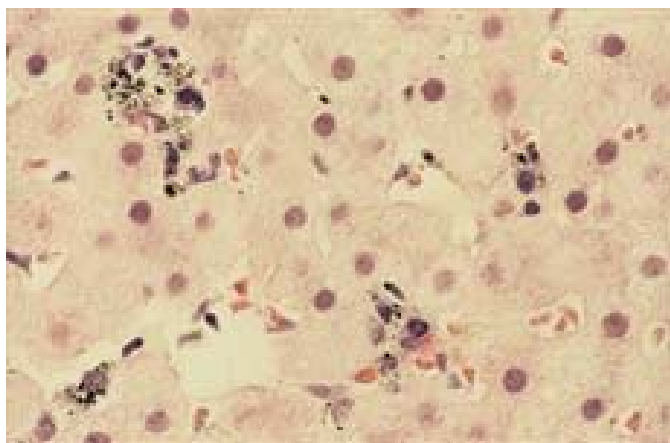
<https://www.titan555.jp/html/page5.html>



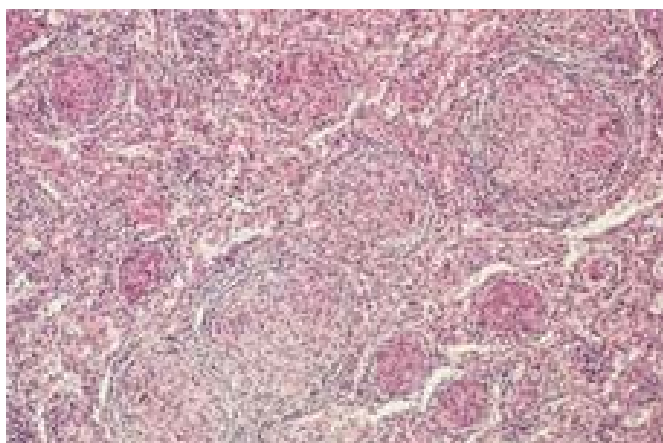
金属タンパク質のヒドロナーゼは、骨格中心にNi, Fe等の金属を取り込み、水素発生の触媒機能を有する
ヒドロナーゼは4個のタンパク質がFeを、2個のタンパク質がNiを組み込んで成熟化する



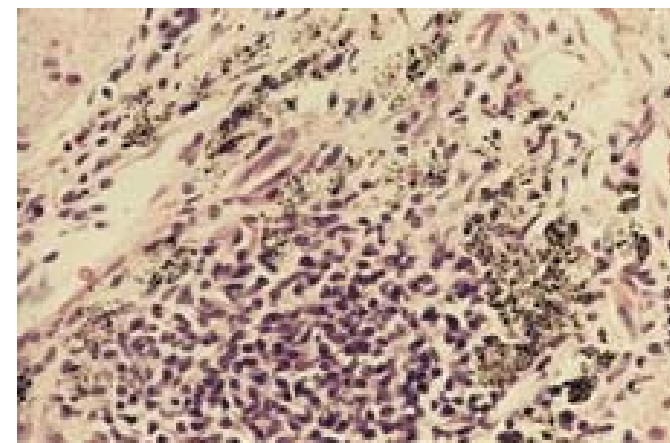
マクロファージ：ウイルス等異物を貪食死滅させる免疫細胞で白血球の約5%を占める



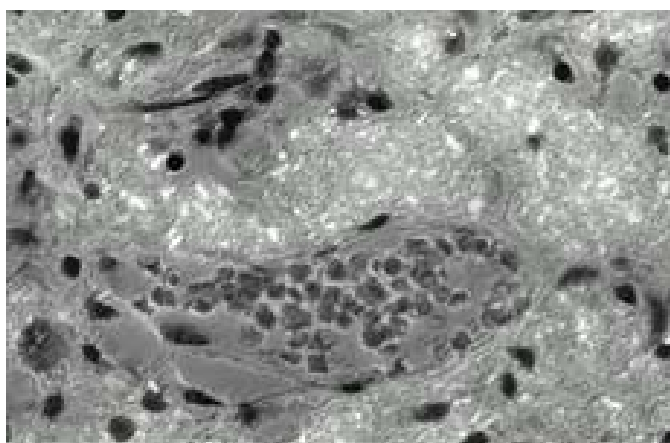
肝実質マクファージの細胞に
存在するTi6Al4V粒子



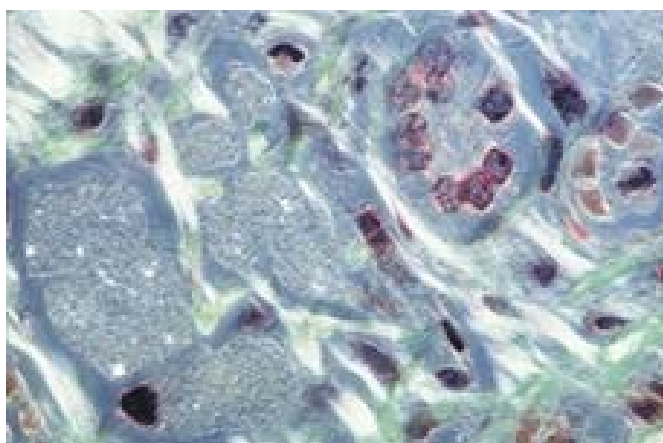
Ti6Al4V粒子への過剰なマク
ロファージ反応による肉芽腫



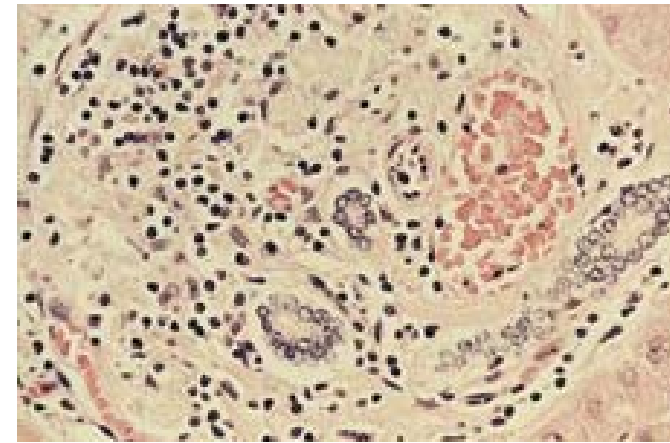
大腿骨頭と寛骨臼シェルの接
触により発生したTi6Al4V粒子



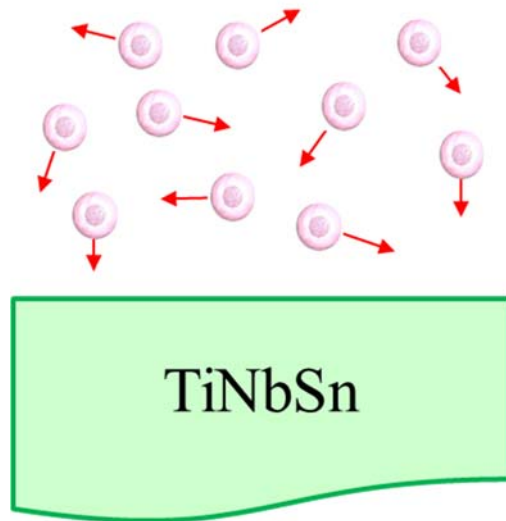
腹部傍大動脈リンパ節のマク
ロファージ内のPE粒子



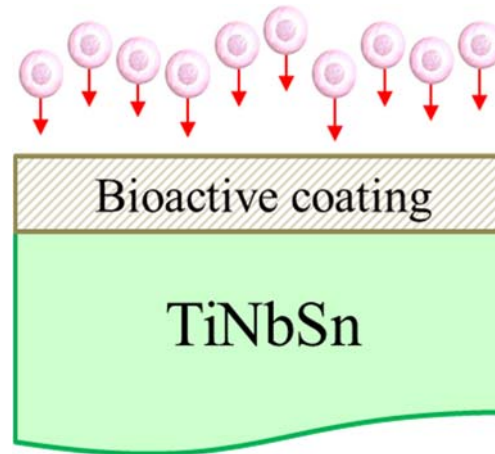
肝臓門脈管内胆管に隣接する
粒子を含むマクロファージ



CoCrMo粒子を含む肝臓門脈に
あるマクロファージ

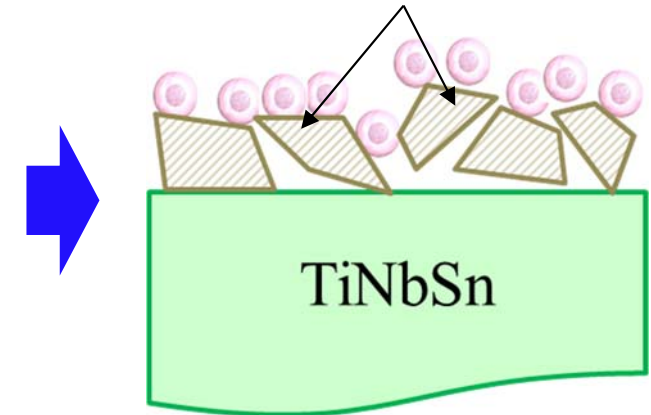


核は体液中でランダムウオーク

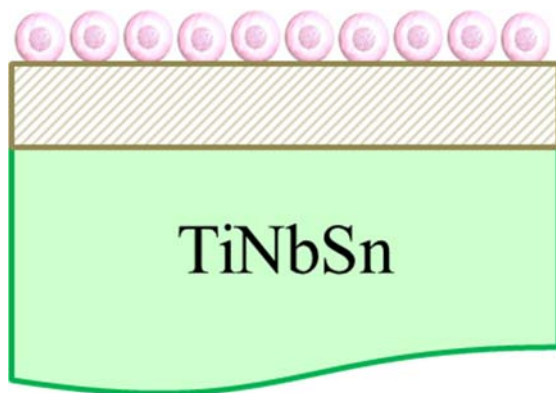


核はコーティング層に吸着
(化学吸着しやすいこと→親水性?)

脆性コーティング層は破壊する



コーティング層が基板から剥離
(基板密着力と脆性でないこと)



① 核がコーティング層に吸着し易い

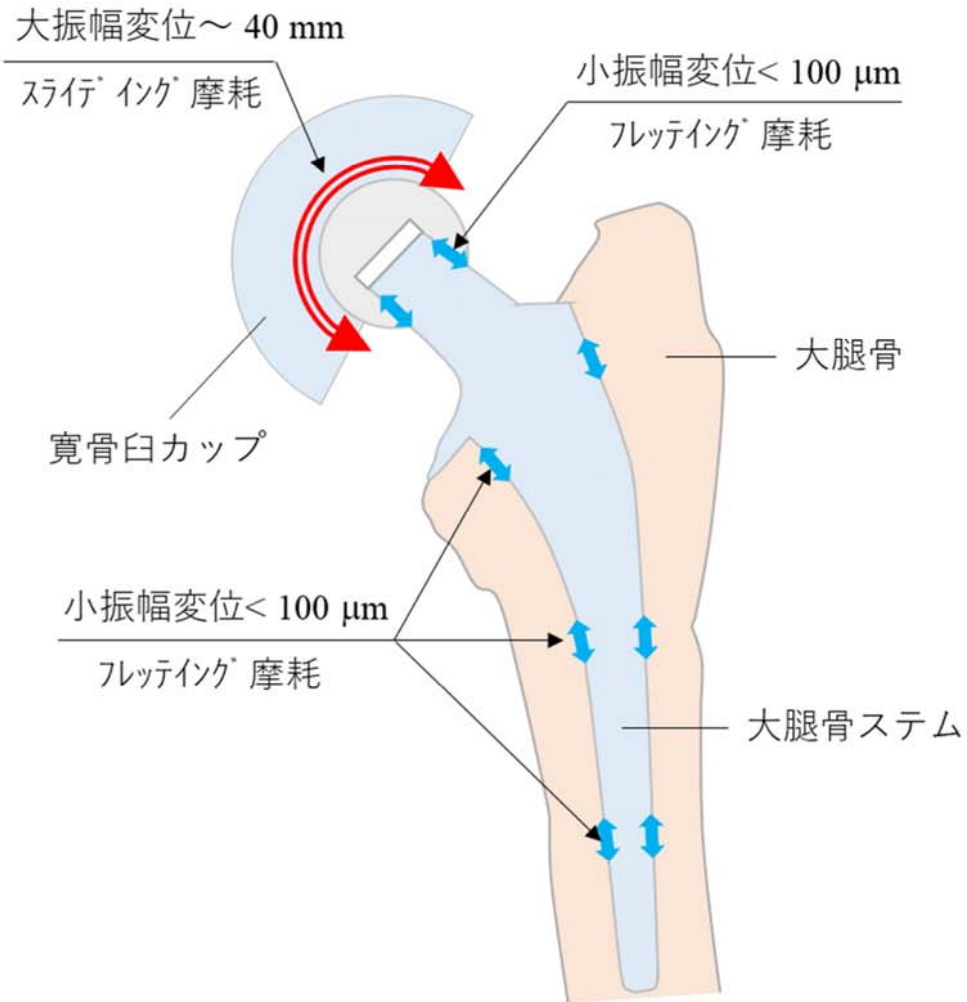
② コーティング層に基板密着性と破壊靱性がある

③ コーティング層が安全な物質である

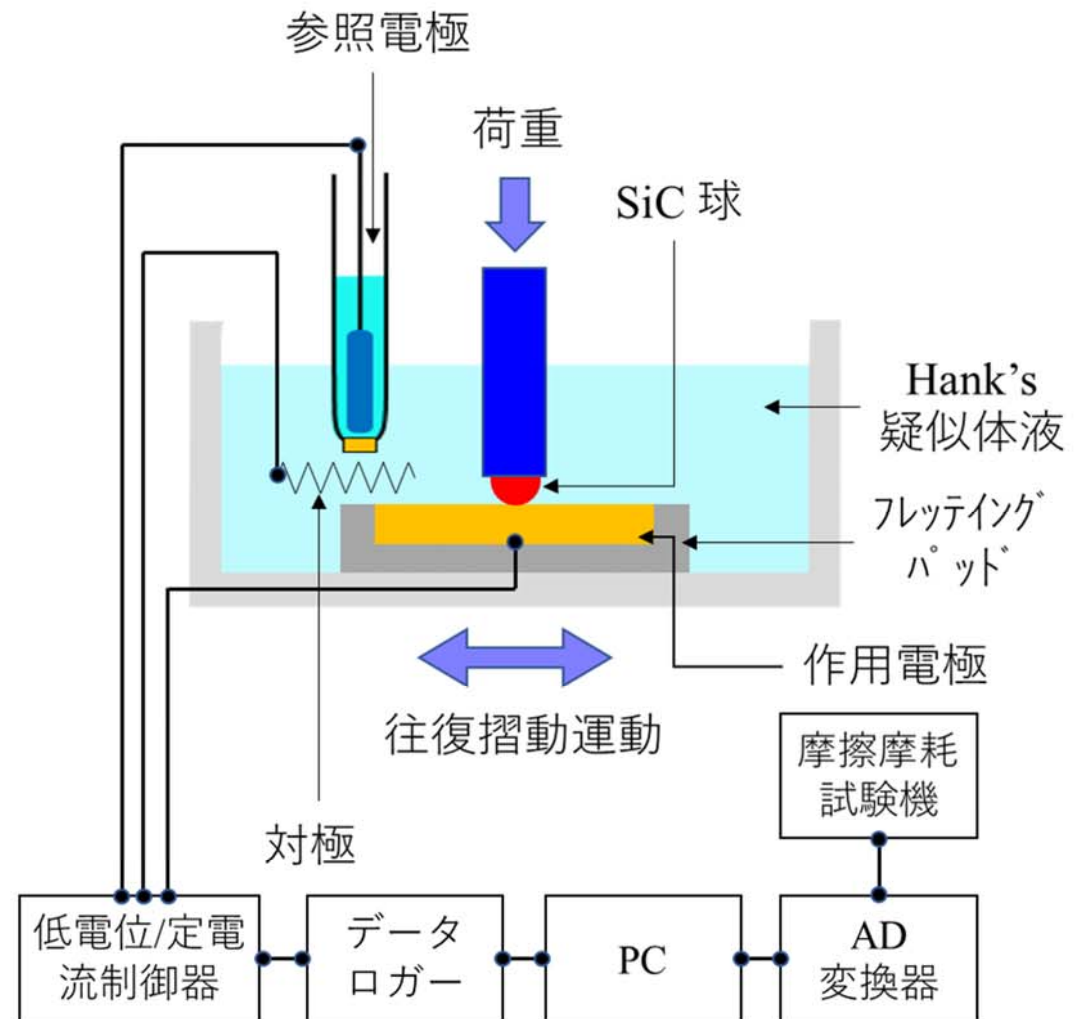
④ コーティング層が基材の金属イオン溶出を防ぐ

⑤ コーティング層が耐摩耗性がある

体液中で tribocorrosion 特性を有すること ²⁴

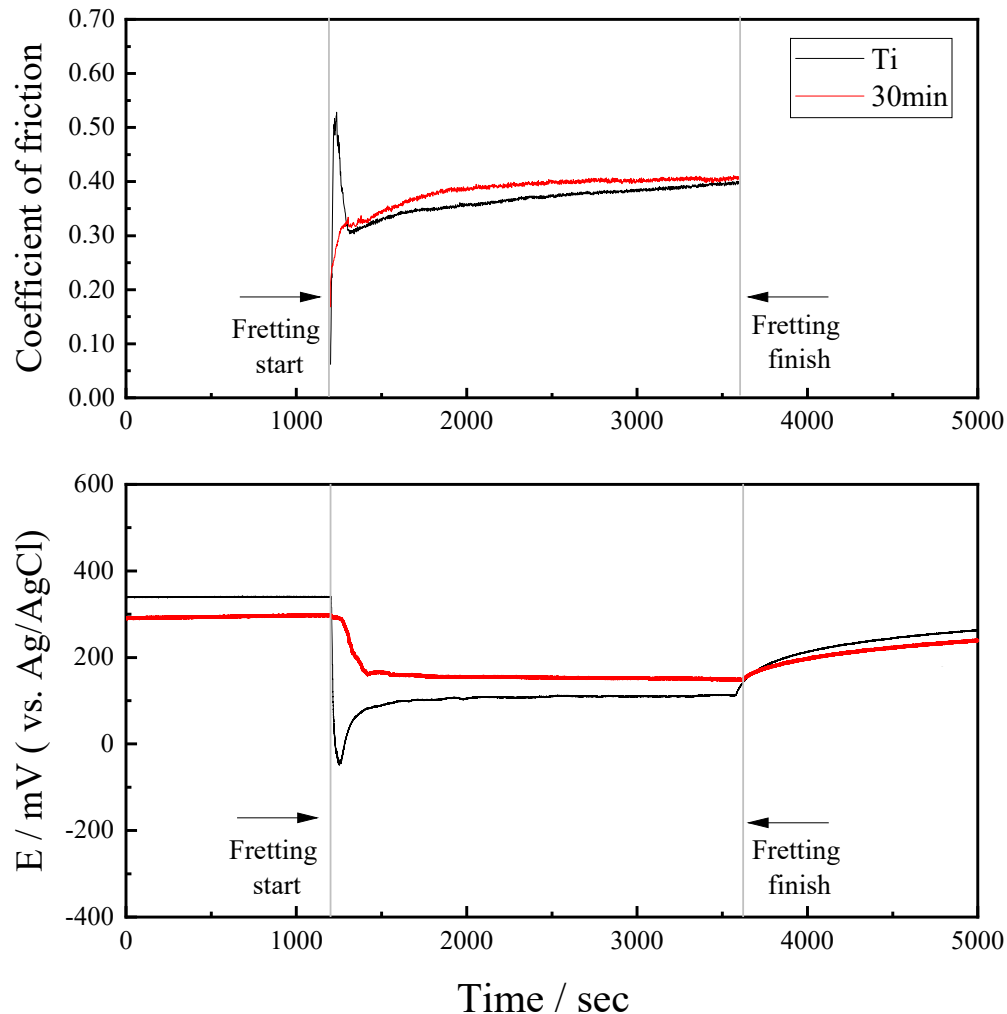


Acta Biomater. 8 (2012) 852-859

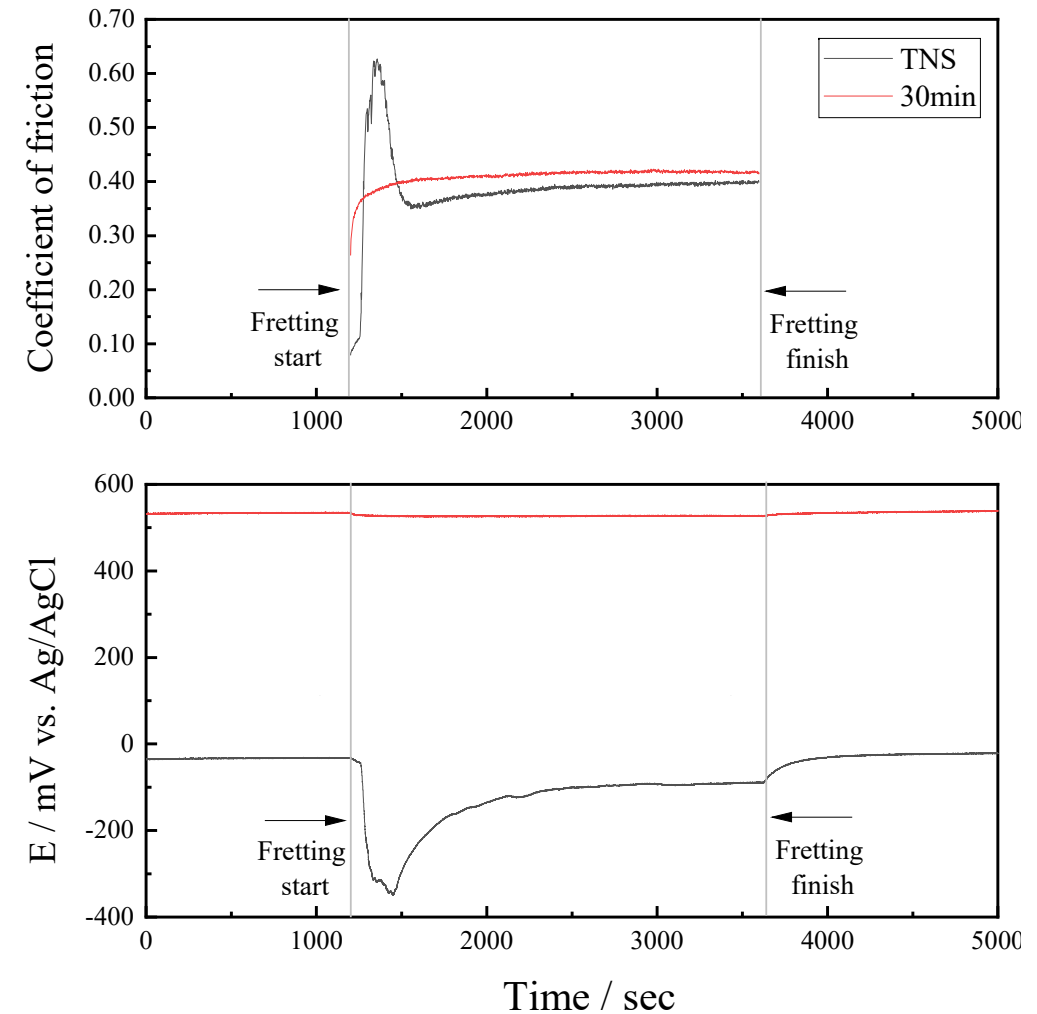


人工股関節は部位によって、frettingとslidingの二種類の摩擦摩耗が発生し（左）、体液中では腐食が起こることから、tribocorrosion特性（右）の把握が必要。

Ti6Al4V



TiNbSn



- (1) 表面酸化を施すと、初期のCOF低下は消失する。
- (2) Ti6Al4V基板酸化膜はOCP低下がおこるがTNS基板陽極酸化膜は起こらない。

- (1) 少子高齢化が急速に進展する中、技術革新を含む医療へのニーズは年々高まっており、生体材料においても高機能な素材への期待が増加している。
- (2) 金属系生体材料は強度・加工性・靱性等に優れていることから実用に供されているが、体液中では腐食による金属イオンが溶出し、金属アレルギー疾患等の生体への悪影響が懸念される。
- (3) 歯科材料は耐食性を確保するために貴金属が多用されるが、多くは強度に乏しく、合金化による固溶強化や析出強化のための成分調整と熱処理が必要。また審美性の確保も要件である。
- (4) 人工関節材料では応力遮蔽を抑制するために低ヤング率が必須である。また、tribocorrosionがおこるため、腐食に加えて耐摩耗性が求められる。

Thank you for attentions.

