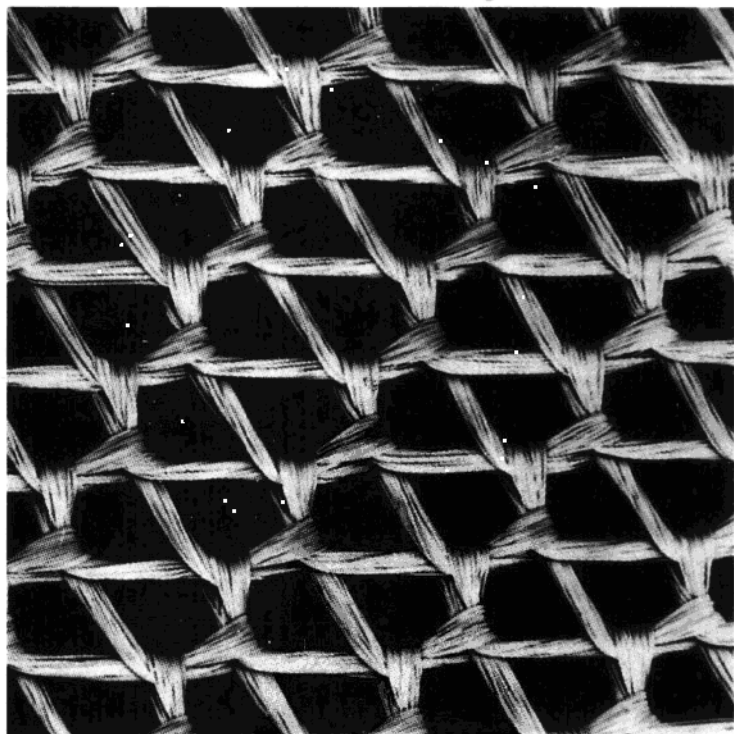


生体適合材料

その機能と応用

編集委員長 筏 義人



日本規格協会

生体適合材料

その機能と応用

編集委員長 筏 義人

生体適合材料 <その機能と応用>

定価 3,900 円
(本体 3,786 円)

1993 年 3 月 5 日 第 1 版第 1 刷発行

編著者 筏 義 人 他

発行者 福 原 元 一

発行所 (財)日本規格協会

権利者との 協定により 検印省略

〒107 東京都港区赤坂 4 丁目 1-24

電話 (編 集) (03) 3583-8007

(営業・書店) (03) 3583-8041

振替 東京 6-195146

印刷所 三美印刷株式会社

© Yoshito Ikada, 1993

ISBN4-342-33011-7

Printed in Japan

ま え が き

医療に種々様々な材料が用いられている。それらは医療用具と呼ばれている。それらのすべてを解説するには、種類があまりにも多いため、分類して整理する必要がある。しばしばその分類に利用されるのは、材料が生きた細胞に接触するかしないかという基準である。本書もその基準に従う。一般に、生きた細胞、つまりヒトの生身^{からだ}に直接^{ダイレクト}接触する材料を生体材料とかバイオマテリアルと呼んでいる。例を挙げると、眼鏡は生体材料ではないが、コンタクトレンズは正真正銘の生体材料である。ギブスは生体材料ではないが、体内に埋め込んで骨折部を一時的に固定しておく金属製のネジやプレートは生体材料である。血液バッグも生きた血液細胞に接触するため、生体材料である。

このような生体材料は、上記の例からもわかるように、最近になって医療に用いられるようになったのではなく、ある種の材料は数千年も以前から使われていた。それは歯の治療に用いる金のような金属である。最も長い歴史をもつのは歯科領域で使用される生体材料であり、その後かなり遅れて整形外科に用いられ、約百年前からは眼科においても生体材料が用いられるようになった。しかし、外科手術などに種々の人工材料が広く使われるようになったのは今世紀に入ってからであり、工業生産された人工血管、人工乳房、人工関節などが患者の体内に半永久的に埋め込まれるようになったのは、さらに遅れて第二次世界大戦以後のことである。

このように、生体材料はすでにこれまでも大きく医療に役立ってきた。それならば、いまさら生体材料でもない、ということにもなるが、実際には、これからの生体材料は従来のものとは大きく異ならなければならないのである。その理由は、従来の生体材料は、応急的あるいは救命的に使用されることがほとんどであり、必ずしも生体とのなじみは良くなく、材料の耐久性も高くなかった。したがって、いろいろと多くの問題を含んでいたが、背に腹はかえられ

ず、選択の余地も残されていなかった。

ところが、生命が救われ、緊急事態を脱してからでも、なお続けてその生体材料を使用していなければならないとなると、その材料の欠点が目についてくる。例えば、二十年前の血液透析器ではとにかく救命が最優先であったが、今日のように、二十年以上にもわたって透析をし続けると、不満足な血液透析器による生活の質、つまり Quality of Life の低下が顕在化してくる。言い換えると、材料の物理的な機能のみでなく、材料の生体との適合性も考慮しなければならなくなってきたのである。人工関節も同じである。

そこで必然的に望まれるのが、生体適合材料である。しかし、その生体材料が生体によく適合しなければならないとなると、生体材料の開発はさらに困難となる。まず、生体に適合するとはどういうことか、という問いに答えることから始めなければならない。その解答が見つかり、次に従来の材料を生体適合性をもつように改質する、あるいは新しく合成する方法を考案しなければならない。そうすると、生体材料にもハイテクが要求されるようになる。リンホルのいない血液透析用中空糸を製造するのにハイテクがすでに必要であったが、さらに生体適合性も必要となると、まったく新規な技術を開発しなければならない。

本書は、従来の単純な生体材料とは異なる新しい本格的な生体材料という意味を込めて「生体適合材料」と名付けた。それぞれの専門研究者に執筆を依頼したため、従来の生体材料とこれからの生体適合材料との違いが浮き彫りにされているはずである。しかし、平易でやさしくない記述もあるが、それは限られた紙数内に多くの必要事項を盛り込もうと欲張ったためである。

本書が、新しい生体材料に取り組もうとしている意欲的な読者に適切な手助けとなることを願ってやまない。

最後に、本書の出版のために何から何まで面倒をみていただいた(財)日本規格協会出版課の船本昌子さんに深甚なる謝意を捧げたい。

1993年1月22日

編集委員長 筏 義 人

目 次

まえがき

1. 生体適合材料序論（筏）	1
2. 材料と生体との相互作用	5
2.1 生体反応（筏）	5
2.1.1 生体反応の種類	5
2.1.2 初期反応	5
2.1.3 長期反応	12
2.2 材料側に起こる反応（筏）	15
2.2.1 材料の分解反応	15
2.2.2 定 義	15
2.2.3 生体分解反応の様式	16
2.2.4 生体分解性高分子	17
2.2.5 生体分解性材料の用途	18
2.3 生体適合性（筏）	19
2.3.1 生体適合性とは何か	19
2.3.2 生体適合性の分類	19
2.3.3 非刺激性	21
2.3.4 組織接着性	26
2.3.5 生体適合性のまとめ	30
2.4 生体安全性（中村）	31

2.4.1	はじめに	31
2.4.2	生物学的・生理的障害の臨床例	32
2.4.3	リスク評価のための生物試験法	34
2.4.4	おわりに	43
3.	生体適合材料の素材	45
3.1	天然高分子 (筏)	45
3.1.1	生体高分子と天然高分子	45
3.1.2	天然高分子の種類	45
3.1.3	性 質	46
3.1.4	生体材料としての天然高分子	48
3.2	合成高分子 (筏)	52
3.2.1	高分子の構造	52
3.2.2	高分子の合成	54
3.2.3	高分子の成形加工	56
3.2.4	精 製	57
3.2.5	医療用合成高分子	57
3.2.6	これからの合成高分子	61
3.3	セラミックス (堤)	62
3.3.1	バイオセラミックスの概要	62
3.3.2	バイオセラミックスの要件	62
3.3.3	生体適合性の定義の変化	63
3.3.4	現在利用されているバイオセラミックス	64
3.3.5	バイオセラミックスの課題点	67
3.4	金 属 (堤)	69
3.4.1	金属の生体適合性	69

3.4.2	最近の生体用金属材料	73
3.4.3	規格の重要性	75
4.	生体適合材料の性能 (立石)	79
4.1	医用金属材料	79
4.1.1	生体材料の必要条件	79
4.2	生体硬組織代替材料の評価試験	81
5.	生体適合材料の機能と応用	103
5.1	汎用系 (高良・佐渡・山下)	103
5.1.1	輸液システム	103
5.1.2	血液バッグシステム	107
5.1.3	生体接着剤(止血剤)	115
5.1.4	ディスプレイザブル注射筒, 真空採血管	120
5.2	手術系 (浅原・増田)	122
5.2.1	縫合材料	122
5.2.2	その他の手術系, 外科用材料	128
5.3	血液浄化用材料 (中林)	131
5.3.1	はじめに	131
5.3.2	生体腎と人工腎臓の機能の比較	133
5.3.3	血液透析膜	135
5.3.4	血液濾過膜および血漿分離膜	141
5.3.5	血液浄化器の改良点	142
5.3.6	生体適合性	144
5.3.7	血液浄化用吸着剤	148
5.3.8	おわりに	153

5.4 眼科系 (山内)	154
5.4.1 はじめに	154
5.4.2 コンタクトレンズ (CL)	155
5.4.3 眼内レンズ (IOL)	164
5.4.4 おわりに	172
5.5 歯科系材料 (中林)	172
5.5.1 はじめに	172
5.5.2 接着性材料を求めて	173
5.6 形成外科系 (黒柳)	193
5.6.1 形成外科とは	193
5.6.2 皮膚の構造と免疫機能	194
5.6.3 皮膚の創傷治癒機構	195
5.6.4 人工皮膚の必要性	196
5.6.5 創傷被覆材の種類と特性	197
5.6.6 培養皮膚の種類と特性	203
5.6.7 表皮細胞の培養方法	210
5.6.8 培養皮膚の臨床応用における新しい試み	212
5.6.9 培養皮膚の将来性	214
5.6.10 形成外科領域における人工補填物の使用	214
5.6.11 形成外科領域におけるシリコーンの使用例	215
5.6.12 形成外科領域におけるコラーゲンの使用例	217
5.6.13 低生体反応材料の安全性試験と評価	218
5.7 循環器系 (片倉・田辺・野尻)	218
5.7.1 人工血管	219
5.7.2 人工弁	223
5.7.3 ペースメーカー	225

5.7.4	血液ポンプ	228
5.7.5	カテーテル	230
5.8	呼吸器系 (赤須)	240
5.8.1	酸素濃縮器 (酸素富化器)	240
5.8.2	人工肺	243
5.9	整形外科系 (立石)	247
5.9.1	人工関節の発達	247
5.9.2	人工関節の評価	252
5.9.3	人工関節のデザイン	257
5.9.4	固定法 (骨セメントを含む)	262
5.10	代謝系 (岩田)	269
5.10.1	人工肝臓	269
5.10.2	人工脾臓	270
5.10.3	人工血液	273
5.11	DDS系 (橋田)	275
5.11.1	はじめに	275
5.11.2	DDS開発の基本的な考え方	276
5.11.3	コントロールドリリース型 DDS	280
5.11.4	吸収促進を目的とした DDS	283
5.11.5	ターゲティング型 DDS	285
5.11.6	おわりに	294
5.12	検査・診断系 (石原)	295
5.12.1	検査, 診断領域における生体適合材料の役割	295
5.12.2	血液細胞成分の分離	296
5.12.3	診断用バイオリアクターとバイオセンサー	300
索引		317

1. 生体適合材料序論

今日の医療には、表 1.1 に示したように、種々の人工材料が用いられている。医療といっても範囲が広く、臨床検査から始まって診断、治療、リハビリテーションと続くが、そのいずれの分野においても材料が使用されている。それらには、ギブス、眼鏡、手術衣、ベッドシーツのように、正常な皮膚表面に接触する材料も含まれているが、生きている細胞に直接接触する材料を生体材料、生体適合材料、バイオマテリアルなどと呼び、広義の医療用材料の中で特別の位置を占めている。

表 1.1 生体適合材料の使用目的

目 的	場 所	期 間	接触生体	例
汎 用	体 内	短 期	血 液	カテーテル、ドレーン、バイパスチューブ
輸血、採血	体 外	短 期	血 液	注射器、血液バッグ、分画膜
診 断	体内、体外	短 期	体 液	検査用フラックス、培養皿、センサー
手術補助	体 内	短期、長期	血液、組織	縫合材、止血材、人工心肺、骨接合材
薬物療法	体 内	短期、長期	血液、組織	輸液セット、中心静脈カテーテル、徐放製剤
血液浄化	体 外	短 期	血 液	血液回路、半透膜（人工腎臓）、吸着材（肝臓補助）
補填・補綴	体 内	長 期	軟・硬組織	歯科用レジン、人工乳房、顔面補綴物
生体機能代替	体 内	長 期	血液、組織	人工臓器、人工組織、ペースメーカー

生体材料という用語は、ヒトや動物の組織からの生体由来材料と混同するおそれがあるため、本書ではその題名のように、生体適合材料と名付けることにした。そのように名付けたもう一つの理由は、これからのバイオマテリアルに、ますます、生体によく適合することが要求されるためである。しかし、そうはいっても、生体適合材料という単語は少し長いので、本文中では、生体由来材料と混同するおそれのない限り、短く、生体材料、医用材料、あるいはバイオマテリアルと自由に用い、特別に使い分けることはしない。

生体材料も、工業材料と同じく、材料の一種であるから、それなりの機能をもっている。本書でもそれが主題となるが、生体材料は、生体内という特殊な環境下で用いられ、もしもその生体に危害を加えたり、生体となじまなければ、いかに材料としての機能が優れていても、医療に安心して応用するわけにはいかない。最近でこそ、地球にやさしい材料という言葉が使われたしたが、生体材料においては、以前からこの生体にやさしいことが必要条件であった。実際、生体にやさしくない材料、つまり生体適合材料でない人工材料は、破綻をきたし、次第に用いられなくなりつつある。したがって、結局、生体材料としては、表1.2に示すように、本来の材料としての機能性のみでなく、生体安全性、生体適合性、可滅菌性なども満足しなければならない。ここでいう機能とは、人工臓器のように失われた生体機能を半永久的に代替する、縫合糸や薬物担体の

表 1.2 生体適合材料の基本条件

条 件	例
1. 機 能 性	物質分離(透析, 吸着, 濾過など), 接合, 被覆, 導通, 光屈折, ポンプ, バルブ, ジョイント, 固定, 補填, 補綴, 物質合成・放出など
2. 生体安全性	発熱, 溶血, 慢性炎症, 皮膚のかゆみとかぶれ, 潰瘍, 壊死, 悪性腫瘍, 催奇性, 変異などを引き起こさないこと
3. 生体適合性	補体非活性, 抗血栓性, 組織接着性, 非カプセル化など
4. 可 滅 菌 性	乾燥加熱, 高温蒸気, エチレンオキシドガス, ガンマ線などのいずれかに耐えること

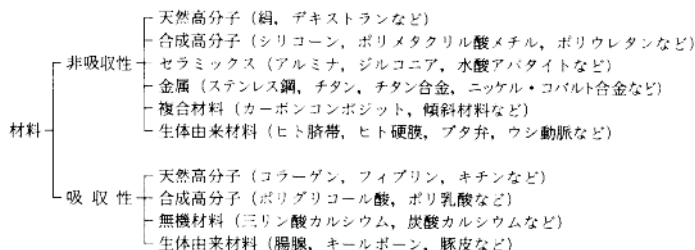


図 1.1 生体吸収性による生体適合材料の分類

表 1.3 各素材の材料特性

素 材	長 所	短 所
金 属	高強度, 高靱性, 導電性	腐食, 疲労
セラミックス	高強度, 耐摩耗, 耐腐食	低靱性, 高剛性
高 分 子	柔軟性, 軽量, 易加工性	低耐久性, 低強度
複合材料	高強度, 高靱性, 軽量	界面破壊, 高価

ように治療を一時的に補助する、血液バッグのように血液を一時的に保存する、などの性質である。ほとんどの材料は生体非吸収性であるが、図 1.1 に示したような吸収性材料も医療に用いられている。素材も金属、セラミックス、高分子の三大素材のすべてが用いられている。複合材料はまだほとんど用いられていない。これらの材料としての長所と短所を表 1.3 に示した。

生体材料は医療用具であるため、その製造と販売には厚生省の許認可を必要とする。認可を得るには、表 1.2 に示した生体安全性と可滅菌性に合格しなければならないのは当然である。しばしば、生体安全性と生体適合性とは同義語とみなされているが、表 1.2 のように、それらを分けて考えたほうが生体材料を理解するには好都合である。両者の間の相違は、表 1.2 中に示した具体例でほぼ明らかであろうが、さらに詳しくは第 2 章で説明する。

実的な生体材料の機能と応用は第 5 章で述べられ、それが本書の中心となる。生体材料の機能と応用のみに興味のある読者は、第 2, 3, 4 章を飛ばして

第5章のみを読まれてもよい。しかし、生体材料に共通した根底を記述した第2, 3, 4章にも、目を通されることを希望する。将来の発展のためには、表面的な実態のみでなく、その内部に潜む本質を理解しておくことこそが重要である。しかしながら、実際には、紙数の都合もあり、第2, 3, 4章は、いずれもその概要にしか触れられていない。

2. 材料と生体との相互作用

2.1 生 体 反 応

材料と生体とが接触したときに起こる反応は、次の二つに分けられる。一つは、材料の存在によって生体側が示す応答反応である。他の反応は、生体という環境下で材料自体が示す反応である。これは、通常、材料の分解反応である。

2.1.1 生体反応の種類

生体は繊細な生き物である。したがって、生体に粗野で無骨な人工材料が接触すると、生体は傷ついたり、侵入物に対して抵抗する。材料に対するこれらの生体の対応をここではひとまとめにして生体反応と呼ぶ。もしもこの生体反応が強すぎると、その材料は生体と共存できず、目的とする機能を果たせなくなる。この望ましくない生体反応を引き起こさせない材料こそが生体適合材料である。生体適合性については2.3節で詳しく触れ、ここでは材料に対する一般的な生体反応のあらましのみを述べる。材料に対する生体の応答は、接触初期と生体内埋め込み数年後とは大きく異なる。また、材料や生体組織の種類によっても異なる。接触初期と長期後にみられるよく知られた生体反応を図2.1.1に示した。これに従って以下に簡単に一般的な生体反応を説明する。

2.1.2 初 期 反 応

便宜上、毒性反応と異物反応とに分けて話を進める。

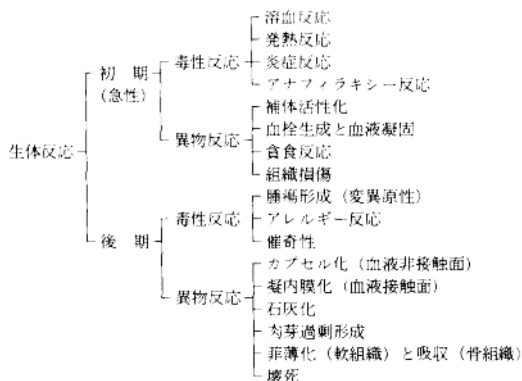


図 2.1.1 生体反応の分類

(1) 毒性反応

ここでいう毒性は、生体に対して害を与えるという意味であり、歯科領域では為害性ともいわれる。現在、材料の毒性は、ほとんどの場合、表 2.1.1 に示したような材料からの溶出物あるいは分散物、つまり材料本体ではなく、材料への添加物、材料内の不純物、材料からの分解物、材料への付着物、などに起因すると考えられる。生体内には、親水性のみでなく疎水性に富む部分も存在するため、非水溶性で疎水性の溶出物や分散物であっても毒性を示す場合があ

表 2.1.1 急性毒性の主要な原因物質

物 質	例
添加物	酸化防止剤、紫外線吸収剤、顔料、補強材
残存物	未反応モノマー、触媒、重合開始剤、化学修飾剤
分解物	金属イオン、摩耗片、腐食片、分解反応生成物
付着物	滅菌残査、微生物、手垢、包装材添加物

る。これらの溶出物によって傷つけられる生体は、一般に細胞である。溶出物あるいは分散物が細胞膜を破壊したり、細胞内に取り込まれることによって細胞が異状をきたすのである。

一方、材料から溶出物や破砕物が生じなくても、その材料の表面や全体の性質が生体の恒常状態を変化させる場合がある。例えば、正電荷密度の高い材料は、負荷電表面をもつ細胞をあまりにも強く吸いつけてしまって細胞を傷つける。

(a) 溶血反応 材料が血液に接触したときに溶血が起こるようでは、その材料は生体材料として失格である。溶血とは、血液中の赤血球が破壊して内部のヘモグロビンが細胞外へ漏出する現象である。強い振とうや浸透圧差のような物理的な力のみでなく、酸・アルカリや脂溶性化合物のような化学物質によっても赤血球膜の破壊が起こる場合がある。材料からの溶出物がこれらの物理的および化学的要因となることは十分に考えられる。実際、精製した材料は、ほとんど溶血を起こさない。

(b) 発熱反応 視床下部に存在する体温調節中枢が変調をきたすと体温が上昇する。その原因には、激しい肉体運動によって体熱の放散が限界を越えたこと以外に、頭蓋底骨折のような機械的刺激、あるいは発熱物質 (pyrogen) と呼ばれる化学物質による場合が考えられる。材料による発熱の場合は後者である。発熱物質としては、インターフェロンのようなタンパク質や、細菌の細胞壁に含まれているリポ多糖がよく知られている。材料による発熱は、ほとんど材料に付着していた細菌が主原因と考えられる。単なる滅菌操作のみでは、細菌は死滅しても、その細胞壁は残存している可能性が高いので、注意しなければならない。

(c) 炎症反応 通常、炎症とは、組織損傷に対する局所的な生体反応であり、発赤、腫脹、疼痛および発熱が特徴である。それに伴って組織に滲出液と細胞増殖が認められる。このような炎症反応は、皮膚を切開しただけでも生じる。しかし、単なる外傷による炎症反応は一過性であり、創傷の治癒とともに消滅する。ところが、材料を体内に埋め込んだとき、炎症反応が一過性現象で