

早稲田大学大学院 基幹理工学研究科

博士論文概要

論文題目

整形外科インプラント用発泡チタン
および発泡ステンレス鋼の研究
Titanium and Stainless Steel Foam
for Orthopaedic Implants

申請者

加藤 公明

Komei KATO

2013年12月

高齢化社会の到来とともに、人工関節等のインプラントにより健康寿命を延ばすことが重要と考えられている。整形外科治療用インプラントは近接した骨と結合することにより、骨と一体となり身体を支える機能を果たすことができる。整形外科用生体材料（インプラント材料）は一般産業用チタンおよびステンレス鋼、あるいは航空機用チタン合金などを医療用に転用、改良した経緯を持つ新しい材料分野である。インプラント材料には、体内に埋植されるため、生体親和性と呼ばれる骨と結合する細胞適合性および骨と同等な強さで身体を支える力学的適合性が求められる。しかしながら、ノンポーラスチタンおよびチタン合金の生体親和性には問題があり、チタンを多孔質化する研究が近年盛んに行われている。

本論文は、整形外科用インプラント材料として発泡チタンおよび発泡ステンレス鋼に関する研究成果をまとめたものである。本論文の第1の目的はインプラントと骨との結合にかかわる表面用発泡チタンの生体親和性を検討することである。気孔率 80%台、孔径 100-500 μm の範囲で孔径を変量した細胞増殖性研究が行われていないためその関係を明らかにするとともに、力学的適合性を研究する。第2の目的はインプラント構造用発泡チタンの生体親和性を検討することである。特にノンポーラスチタンは高ヤング率の物性を持つため皮質骨との力学的適合性が問題となっている。発泡チタンの気孔率、気孔径を制御し力学的適合性を満たすと同時に細胞適合性も同時に満たす研究を行う。力学的適合性には低気孔率、細胞適合性には高気孔率と相反する発泡チタンへの要求を解決することが課題である。第3の目的は発泡ステンレス鋼を開発しその生体親和性を検討することである。ステンレス鋼には生体用途に実用材されながら多孔体の研究が少数である SUS316L を用いる。細胞適合性評価にはヒト骨肉腫由来細胞 SaOS-2 を用い *in vitro* 細胞適合性として細胞増殖性、細胞侵入性を評価する。

本論文は5章から構成されている。第1章「序章」では整形外科インプラントが必要となった背景、インプラント用ポーラス金属の開発経緯を説明している。従来研究では孔径 100-500 μm の範囲で孔径を制御したポーラス金属が細胞増殖に適しているとされているが、80%台と高い気孔率を得ることが困難であった。整形外科用インプラント材には、このような生体適合性と骨に近いヤング率という力学的適合性を兼ね備えたポーラス材料の開発が望まれていることを述べた。

第2章「インプラント表面発泡用チタンの研究」ではインプラント表面用発泡チタンの研究結果について述べている。スラリー発泡法の製造原理および孔径制御理論を述べ発泡チタンの孔径制御試料を作製しその化学成分および結晶構造を明らかにした。原料スラリーは平均粒径 20 μm の CP-Ti 粉末約 30wt%、水約 60 wt% を含む水系スラリーであり、そこにバインダー、界面活性剤、発泡剤（疎水性の揮発性有機溶剤）を各数 wt% 配合、添加しスラリー発泡を可能にした。そのスラリーをドクターブレード法によりキャリアーシートに薄膜塗布し 70 $^{\circ}\text{C}$ 以下の発

泡室で発泡剤気化により気泡成長させ、100℃以下の乾燥室において気化完了させグリーンシートを作製した。グリーンシートは真空炉において脱脂後、昇温し1000℃以上に1時間以上保持し焼結した。発泡チタン試料はインプラント表面多孔体に望まれる100-500 μm の連通小孔径、80-87%の高気孔率、量産性を持つチタン多孔体であり、その細胞適合性、力学的適合性を評価した。特に細胞適合性評価として、これまで報告のない発泡チタンの孔径をパラメーターとした細胞増殖性試験を行った。その結果孔径180,320 μm 試料は、時間とともに細胞が増殖することを明らかにし、500 μm 孔径試料は、上限がある傾向を見出した。機械的特性評価では、孔径300-380 μm の発泡チタンとそれらを真空熱処理による拡散焼結を行い積層した試験片を作製し、積層方向の影響を引張り・圧縮試験により評価した。積層方向と引張り方向を一致させた試験片の引張り強さは、20MPa、直交させた試験片の引張り強さは、9MPaと異方性を示したが、いずれも海綿骨の強度範囲であり力学的適合性を満たしていることを明らかにした（海綿骨引張強さ1.6-20MPa）。整形外科で利用されている材料はチタンのみならずTi-6Al-4VやZr-2.5Nbもあり多孔質チタンとの異材接合品が実用化されている。そこで発泡チタンと、Ti、Ti-6Al-4V及びZr-2.5Nb板材との真空熱処理による拡散焼結接合試験片を作製し、その細胞増殖性を評価した。細胞増殖性試験では、Ti-6Al-4V及びZr-2.5Nb接合材の影響が見られないことを明らかにした。高気孔率発泡チタンは海綿骨との生体親和性および量産性を兼ね備えておりインプラント表面用チタン多孔体に望まれる全ての条件を満たす材料であることを示した。


第3章「インプラント表面用発泡チタン」はインプラント構造用発泡チタンの研究を行った。構造用多孔体には力学的適合性（皮質骨と同等のヤング率、強度）に必要な低気孔率（約30%）および細胞適合性（骨との結合）に必要な高気孔率（70%以上）がともに求められる。そこで本研究はスラリー発泡法による発泡チタンが0.2-2mmの薄いシート状であり容易に重ね合わせ真空焼結で接合できる特徴を活用した。1-2mm厚さの80%および17%の異なる気孔率を持つ発泡チタンを交互に積層焼結させた複合材発泡チタン（複層発泡チタン）を検討し、皮質骨との生体親和性（力学的適合性と細胞適合性）を評価した。高気孔率層と低気孔率層の厚さ比率を変化させた試験片を作製し、引張り・圧縮試験によりヤング率と強度を測定し皮質骨との力学的適合性評価および理論的解析を行った。結果はヤング率10-29GPa（皮質骨ヤング率10-30GPa）、引張強さ100-120MPa（皮質骨引張強さ100-200MPa）および圧縮耐力150-250MPa（皮質骨圧縮耐力150-220MPa）であり、皮質骨との力学的適合性を明らかにした。複層発泡チタンの圧縮耐力理論解析を行い、中および高気孔率多孔質チタンの圧縮耐力は気孔率1.5乗則（理論式）に従うが、17%気孔率層入り複層発泡チタンは線形複合則に従うことを明らかにした。また細胞適合性評価において、複層発泡チタンの高気孔率層は低気孔率層の影響を受けることなく高気孔率単層積層発泡チタンと同等の細胞侵入性

を有することを明らかにした。本研究で検討した複層発泡チタンは皮質骨との生体親和性（力学的適合性と細胞適合性）の問題を解決した初めての構造用インプラント材料であることを示した。

第 4 章「インプラント表面用発泡 SUS316L」はインプラント表面用発泡 SUS316L の研究開発である。発泡 SUS316L 試料は粉末粒径 10 μ m を原料とするグリーンシートを 1200 $^{\circ}$ C 真空焼結により作製し、その生体親和性評価を行った。気孔率 84% 試験片の引張試験結果は引張強さ 11MPa (海綿骨引張強 1.6-20MPa), ヤング率 4GPa (海綿骨ヤング率 0.2-3GPa) であり力学的親和性を満たした。気孔率 85%, 孔径 70, 130, 200, 440 μ m の 4 種類の発泡 SUS316 の細胞増殖性侵入性と細胞侵入性を評価し、孔径 200 μ m 品が優れていることを明らかにし、細胞適合性を確認した。しかしながら発泡チタンとの比較では発泡チタンがより優れた細胞適合性の結果を示していた。

第 5 章「総括」では、本研究で開発した整形外科インプラント用発泡チタンおよび発泡ステンレス鋼の有効性と今後の実用化への展望を示した。開発したインプラント用発泡チタンを通じ、日本人およびアジア人の骨格に合わせた国産インプラント開発が促進され、高齢者の健康寿命を伸ばし、日本の医療機器産業に貢献することが期待される。

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

氏名 加藤 公明 
(筆頭著者にアンダーライン)

(2013年 11月 現在)

種別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文 1 (査読付)	○Cytocompatibility and Mechanical Properties of Novel Porous 316L Stainless Steel, Materials Science and Engineering C, 33, (2013) 2736, <u>K.Kato</u> , A.Yamamoto, S. Ochiai , M. Wada, Y. Daigo , K.Kita, K.Omori.
論文 2 (査読付)	○Novel Multilayer Ti Foam with Cortical Bone Strength and Cytocompatibility, Acta Biomaterialia, 9, (2013) 5802, <u>K. Kato</u> , S.Ochiai, A.Yamamoto,Y. Daigo , K. Honma, S. Matano, K.Omori.
論文 3 (査読付)	○Cell Proliferation, Corrosion Resistance and Mechanical Properties of Novel Titanium Foam with Sheet Shape, Materials Transactions, 53, 4 (2012) 724, <u>K.Kato</u> , A.Yamamoto, S. Ochiai , Y.Daigo , T. Isobe, S. Matano, K.Omori.
論文 4 (査読付)	Tensile Deformation and Failure Behavior of Open Cell Nickel and Copper Foams, Materials Transactions, 51, 4 (2010) 699, S. Ochiai, S.Nakano, Y. Fukazawa, M.S. Aly, H. Okuda, <u>K. Kato</u> , T. Isobe, K.Kita, K. Honma.
論文 5 (査読付)	Change of Young's Modulus with Increasing Applied Tensile Strain in Open Cell Nickel and Copper Foams, Materials Transactions, 51, 5 (2010) 925, S. Ochiai, S. Nakano, Y. Fukazawa, M.S. Aly, H. Okuda, <u>K. Kato</u> , T. Isobe, K. Kita , K. Honma.
論文 6 (査読付)	Determination of the stress acting upon the individual celled of open-cell stainless steel foams, MetFoam 2007: Canada, DEStech Publications Inc. Pennsylvania. (2008) 157, M.S. Aly, H. Okuda, S. Ochiai, Y. Fukazawa, K. Morishita, <u>K. Kato</u> , K. Kita, K. Honma.
論文 7 (査読付)	高効率廃棄物発電ボイラー過熱器管用 Ni-Cr-Mo 系合金の機械的特性、日本金属学会誌、66,6 (2002) 544、松井孝憲、 <u>加藤公明</u> 、堂谷安生、川原雄三、城田良康。
論文 8 (査読付)	高強度耐熱銅合金の鍛造条件による結晶粒の粗大化防止、熱処理 36 (1996) 396、浜井升平、深堀修、大東弘幸、 <u>加藤公明</u> 、菊池弘明。
論文 9 (査読付)	高強度耐熱銅合金の粗粒化防止鍛造法案の検討、熱処理 38 (1998) 327、深堀修、大東弘幸、 <u>加藤公明</u> 、菊池弘明、浜井升平。
論文 10	環境管理システム ISO14001 の受審と実施の実態、伸銅技術研究会誌、 38 (1999) 19、 <u>加藤公明</u> 。
論文 11	ISO 9002 で品質体制を強化、標準化と品質管理、52, 47 (1994) 3、 <u>加藤公明</u> 。
論文 12	ASTM B10 委員会出張報告、新金属工業 39、384、(1994) 17、 <u>加藤公明</u>
著書 1	○体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能・デザインの要件、技術情報協会、(2013) 394、平川和男、 <u>加藤公明</u> 他、共著。
著書 2	ISO 9000(JIS Z 9900)シリーズの受診、社内標準化便覧（第3版）(1995)1311、八巻直躬編集委員長、 <u>加藤公明</u> 他、共著。

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演 1	新世代タービンディスク材料開発の現状と将来展望（基調講演）、日本金属学会春季大会 (2007) 9, S9・12、谷月峰、原田広史、藤岡順三、 <u>加藤公明</u> 。
講演 2	次世代タービンディスク用 TMW 合金の実規模パンケーキディスク試作、日本金属学会春季大会, (2007) 9, S9・13、福田正、三橋章、 <u>加藤公明</u> 。
講演 3	○多孔質金属薄板の細胞適合性および細胞侵入性評価、日本バイオマテリアル学会、(2006) 11、山本玲子、神山祐子、 <u>加藤公明</u> 、喜多晃一。
講演 4	○多孔質層の細胞侵入性に及ぼす開孔径の効果、日本金属学会秋季大会、(2006) 9、山本玲子、神山祐子、 <u>加藤公明</u> 、喜多晃一。
講演 5	スーパーヒーターチューブ用 Ni 合金の強度特性、鉄鋼協会、(2002) 3、松井孝憲、 <u>加藤公明</u> 、堂谷安生、川原雄三、城田良康。
講演 6	環境管理システム ISO14001 の受審と実施の実態、日本伸銅協会、(1998) 11、 <u>加藤公明</u>

早稲田大学 博士（工学） 学位申請 研究業績書

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
特許 1	医療用デバイスの表面改質方法および医療用デバイス、特許 4911565 号、日本。
特許 2	医療用デバイスの表面改質方法および医療用デバイス、WO2007/066669、世界知的所有権機関。
特許 3	MEDICAL DEVICE AND SURFACE MODIFICATION METHOD FOR MEDICAL DEVICE, 2009/0162235、アメリカ合衆国。
特許 4	MEDICAL DEVICE AND SURFACE MODIFICATION METHOD FOR MEDICAL DEVICE, 1958650、欧州特許庁。
特許 5	MEDICAL DEVICE AND SURFACE MODIFICATION METHOD FOR MEDICAL DEVICE, 101336115、中華人民共和国。
特許 6	医療用デバイスおよび医療用デバイスの表面改質方法、特許 4911566 号、日本。
特許 7	椎体スペーサー、特願 2010-252228、日本。
特許 8	椎体スペーサー、WO2012/063863、世界知的所有権機関。
特許 9	椎体スペーサー、特願 2010-252229、日本。
特許 10	椎体スペーサー、WO2012/063865、世界知的所有権機関。
特許 11	椎体スペーサー、特願 2010-252230、日本。
特許 12	椎体スペーサー、WO2012/063868、世界知的所有権機関。
特許 13	椎体スペーサー、特願 2010-252231、日本。
特許 14	椎体スペーサー、WO2012/063871、世界知的所有権機関。
特許 15	多孔質インプラント素材、特開 2012-100845、日本。
特許 16	多孔質インプラント素材、WO2012/063904、世界知的所有権機関。
特許 17	多孔質インプラント素材、特開 2012-100846、日本。
特許 18	多孔質インプラント素材、WO2012/063905、世界知的所有権機関。
特許 19	多孔質インプラント素材、特開 2012-100847、日本。
特許 20	多孔質インプラント素材、WO2012/063906、世界知的所有権機関。
特許 21	多孔質インプラント素材、特開 2012-100848、日本。
特許 22	多孔質インプラント素材、WO2012/063907、世界知的所有権機関。
特許 23	多孔質インプラント素材、特願 2012-123797、日本。
特許 24	多孔質インプラント素材、特願 2012-123798、日本。
特許 25	多孔質インプラント素材、特願 2012-123799、日本。