

博士論文審査報告書

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

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．従来，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，本研究ではその関係を明らかにするとともに，力学的適合性を研究した．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．そこで，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ともに細胞適合性も同時に満たす研究を行った．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．そのため，ステンレス鋼として実用材であり，多孔体の研究が少数である SUS316L を用いた．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，細胞侵入性を評価した．

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．従来の研究では，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，発泡チタンの孔径を制御した試料を作製し，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℃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 1h 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 Ti 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，純チタン，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 章では，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の 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」では，インプラント表面用発泡ステンレス鋼の研究開発について述べた．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展望を示した．

以上を要約すると，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の孔径制御方法を確認し，生体適合性，力学的特性を評価した研究成果をまとめたものである．スラリー発泡法を用い，80%台の気孔率を持たせながら，孔径を 100-500 μ m の範囲で制御する方法を確認した．さらに，構造用インプラントの生体親和性の問題を解決するとともに，その強度が線形複合則に従うことを明らかにした．これにより，力学的適合性を満たすと同時に相反する要求である細胞適合性も同時に満たす発泡チタンを開発した．また，ステンレス鋼として実用材であり，多孔体の研究が少数である SUS316L を用いて発泡材を作製し，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，細胞侵入性を評価した．従って本研究成果は，整形外科用インプラント材料の今後の発展に大きく寄与することが考えられる．

よって，本論文は博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める．

2014年2月

審査員（主査）	早稲田大学教授	博士（工学）（早稲田大学）	鈴木 進補
	早稲田大学教授	工学博士（早稲田大学）	浅川 基男
	早稲田大学教授	Ph. D.（スタンフォード大学）	不破 章雄
	京都大学名誉教授	工学博士（京都大学）	落合 庄治郎