

医療用セラミックスの過去と現在・未来

大阪市立大学工学研究科
横川善之

(1) はじめに

高齢化人口国 65 歳以上の高齢者数が全人口の 7%を越えると高齢化人口国、と国連の定義にあるが、先進国は軒並み高齢化人口国である。中でもわが国は歴史上類を見ない速さで超高齢化社会に移行しつつある。老年人口の割合 7%が倍の 14%になるのに、スウェーデンは 85 年、英国は 45 年を要したが、我が国は 24 年で到達している。

世界の最長寿国 我が国は世界の最長寿国であり、たいへん悦ばしいことである。しかし、年齢を重ねることにより、様々な病気のリスクも高くなることも事実である。老化は体の末端から進むと言われるが、老化は、中年を過ぎ、熟年になってから起こるばかりでない。歯周病にかかり始めるのは 30 代であり、老眼は 40 代も早くから始まる。それにより、生活の質 (Quality of Life, QOL) が低下するおそれがある。

寝たきり 重大なことは身体の運動能力の低下である。近年、骨粗鬆症という言葉が新聞、TV などマスコミでもよく聞くが、骨質、骨量が低下すると、比較的容易に骨折する。ちょっとした床の凹凸は、筋力が低下するとつまずきがちになる。さらに骨質、骨量が低下していると転倒した場合、腰骨を骨折してしまう。およそ骨質、骨量は 20 歳頃前から 40 歳頃までがピークであり、その後は次第に低下する。骨代謝自体が低下するためであるが、特に閉経後の女性にその低下は大きい。女性の平均年齢が男性より高いこともあり、骨折の 7～8 割は女性であると言われている。寝たきりになる 8 割以上は、転倒、骨折によるものである。

経済への影響 我が国の高齢化は、平均寿命が延びたことと少子化のためであるが、労働人口の頭打ち、あるいは減少傾向は国民経済に影響を及ぼし 1991 年以降、国民経済の伸びを上回っている国民医療費への社会負担を益々増大させている。我が国の国民医療費は OECD 基準で GDP に対しヨーロッパと比べ低かった[1]が、逆転しつつある。平成 14 年度の国民医療費は 31 兆 5 375 億円で、国民所得に対する割合は 8.55% と漸増傾向にある[2]。そのうち 3 分の 1 以上の 10 兆 7831 億円は 70 歳以上の高齢者にかかるもので、65 歳以上となるとその割合は 45%にのぼる。昨今の年金制度の見直しは連日マスコミ等で大きく報じられているが、これからの超高齢社会における生活のあり方への国民の強い関心に対応している。もし、ねたきりになった場合、高齢者の自立と尊厳、社会参加、自己実現が奪われるばかりでなく、ねたきりでない場合に比べ 5 倍以上の介護経費が必要とされる[3]。少子高齢化社会の進展とともに日本経済は医療費の負担に耐えられなくなることが懸念されている。

身体機能の回復 高齢故の疾病で様々な身体機能を喪失しても速やかに回復する技術は、経済的負担を軽減し、高齢者の社会復帰、豊かで活気のある高齢社会の実現のための最重要課題である。健康の保持、寿命の延伸のための高度医療の発展に資する人工臓器、人工皮膚、人工骨等に利用可能な生体材料の開発も「材料国家産業技術戦略」(2000.12)にあげられており、我が国がちからを入れて遂行していくべき重要課題と位置づけられている。さらには、豊かな高齢化社会像並びにそれを実現する様々な高度技術を世界に対し示すのは、先進諸国に先んじて超高齢社会に入りつつある我が国の国際的責務であろう。

本稿では、運動機能に関わる生体材料、歯科材料と新しい技術について紹介する。

(2) 運動器官で使用される生体材料

生体適合性 運動に関わる骨、関節等に不具合が生じた際、人工の材料である人工関節や人工骨が広く使用されている。体内に埋め込まれる材料は生体適合性を持つことが必要不可欠である。生体適合性とは、インプラントされた部位でそれぞれの適切な機能を果たしうることを意味する。例えば、関節部に適用する際周囲に骨が生成しては支障が生じ、骨内にインプラントした場合周囲に骨ができないのも適切でない。すなわち、体に悪さをしないこと、部位に応じた機能を発揮することが重要である。金属やポリマーは生体材料として広く使用されているが、生理環境下でイオンやモノマー溶出のおそれが指摘されている。セラミックスは化学的に安定で、身体への毒性や負荷がなく周辺組織と良くなじみ、長期間安定に使用できる。材料は体内では線維性皮膜に取り囲まれるが、水酸アパタイト(HAp)、リン酸三カルシウム、結晶化ガラスは体内で表面に骨類似のアパタイトが生じ、骨基質中のアパタイトと結合し骨と強固に結合する。このようなものを生体活性、そうでないものを生体不活性と呼び、用途に応じて使い分けられている。

(2-1) 人工骨

骨の一部が様々な原因で欠損したとき、その部分を充填するには、骨の無機成分と同じHApセラミックスなどが使用される。HApが初めて人工的に合成されたのは70年代初めであり、我が国と米国で成功した。さらに、HApセラミックスが骨と直接結合することが我が国で見いだされ、80年代から各社が商品化を進め、90年代から整形外科、脳外科分野などで、重要な役割を果たしている。HApのほか、リン酸三カルシウム、結晶化ガラス等が開発され、現在は、HAp、リン酸三カルシウム、両者の複合体などが使われており、年率約7%程度の着実な伸びを示している。

骨充填材 骨欠損部に充填する場合、人工物の適用は我が国では30%程度であり、autograft(自家移植)が70%と多い。我が国では動物等由来の骨を用いる同種移植は認可されていないが、欧州では60%がallograft(同種移植)、35%がautograft、残

り5%が人工物を用いるとされ、米国は人工物が10%とやや多いが、いずれも我が国と比べて人工物が少ない。生体セラミックスは、骨と直接結合するという他の材料にはない優れた特徴を持つが、骨伝導性、新生骨誘導性など生体骨には劣り、生体骨と異なり弾性変形に乏しいセラミックスであるので、小片を患部の隙間に詰め込む (bone impaction) などに対応できないなどの点がある。しかし、他種骨では感染などの問題があり、自家骨では採取できる骨量に限りがあり、他の箇所から採取するにも、そのための手術が別途必要である。一方、人工骨では供給できる量には制限がなく、感染の心配もない。また、材料の組成を変えることで骨伝導性などの特性を改善することも可能で、欧州では人工物に注目した動きもあり[4]、今後の展開が期待される。

アパタイトセメント 近年、粉末と固化剤を混合することで短時間に固化し、HApに転化するアパタイトセメントが市販された。手術室で成形可能な材料として注目される。海綿骨の曲強度は10MPa前後と緻密骨の150MPaと比べ小さいため、機械的強度の高い材料より、操作性に優れ骨形成に有利なアパタイトセメントが適している。また骨粗鬆症、小骨折インプラントへの適用、脳外科での骨セメントに替わる製品として使われる。PMMA骨セメントと比べ強度は低いですが12時間以内に骨類似アパタイトに転化し、長期には骨に置換するため期待が大きい。

有機無機複合体 HApセラミックスは、骨と同程度あるいはそれ以上強度を示すが、弾性率が桁大きいいため、有機物とアパタイトを組み合わせた生体材料も多く検討されている。ポリ乳酸は体内で分解吸収され、比較的機械的強度に優れるが、生体組織の再生誘導能に劣る。生体吸収性のβリン酸三カルシウムとポリ乳酸の複合体やHApとコラーゲンの複合体は実用化に近い。このような有機-無機ハイブリッドはスペーサーや海綿骨等人工補填材への適用が期待される。

成形性 整形外科、脳外科分野で、セラミックス系材料は椎体、棘突起、腸骨スペーサー等に使われている。緻密体や多孔体、顆粒等が臨床応用されている。また、患者の個人差に対応した形状を持つ人工骨は、頭蓋骨や顎顔面治療に必要であるが、CT画像からCAD/CAMを用いて人工骨が設計されている。CT画面から読みとった骨輪郭データの3次元立体画像を作製し、焼成前のセラミックスブロックをミリングマシンで加工後、焼成する。焼成プロセス等の最適化によりニアネットシェイプ成型が可能で2週間内に製品が出荷されている。

(2-2) 人工関節

満足度の最も高い外科手術のひとつ 関節等に不具合が生じた場合、直ちに人工の生体材料で置き換えるわけではない。運動療法などが行われる。筋力の回復により、かなり改善が認められる。先天的に脱臼し易い場合、あるいは体重を適切に支えにくい関節形状の場合、関節の一部を手術で適正な形に変えることもある。高齢者の転倒や事故などにより、大腿骨の頸部などが骨折してもピンなどで固定することで治癒が図

られる。骨折部の溶解が多い、あるいは股関節の変形が進むと、人工関節で置き換えられる。痛みがあり、関節を曲げることもままならなくても、人工関節に置き換えることにより、杖を持たず痛みなしに歩行することができるようになる。外科手術のうちで患者の満足度が最も高いとされる所以である。

我が国において股関節等、人工関節は年間7万ユニット以上が臨床に使われ、毎年数パーセントの伸びを示している[5]。人口が我が国のほぼ倍の米国では年間25万から30万件の手術が行われるといわれている。また、人工関節の約6割は股関節で使われるが、股関節の疾患として老人性リウマチや股関節変形症等、高齢故の疾病が多く、また我が国では高齢者の人口増が進むため、人工関節の今後の増加が予想される。

固定法 人工股関節は、ステムとソケットからなっている。寛骨側にソケットを取り付け、大腿骨へステムを挿入する。ステムのソケットに近い方は傾斜し、先端にセラミックスあるいは金属製の球があり、ソケットに収まる様になっている。生体内に長期間埋入されるため、生体骨に固定され年月を経てもゆるみ（ルースニング）が生じない必要があるが、ルースニングによる再置換術が術後10年で数%程度あるとされる。再手術は高齢者には負担が大きいため問題である。人工関節は、65歳以上の高齢者に推奨されていることもあり、高齢に伴う骨密度、骨質の低下も大きな理由と思われる。

骨セメントとセメントレス 固定のため骨セメントと呼ばれるメタクリル酸メチル系モノマーが使用されていたが、固化の際、発生する重合熱や未反応のモノマーによる影響が指摘されている。特に、血圧に問題のある患者には注意が必要であることが近年、厚生省から通告されている。そのため、骨セメントなしの固定法として、ステムの表面に様々の方法で凹凸をつけ、骨細胞の進入を容易にすることで固定化をはかるものや、ステム部にHApなどを被覆したものが商品化されている。初期固定、ルースニングの問題を解決するため、セメントレスアパタイトコーティング、セラミックス骨頭、セラミックス対セラミックス関節が検討されており、さらに近年自家骨細胞と一体化して、骨伝導能を高める試みも行われている。

ヨーロッパでは直流プラズマ溶射によるHAp被覆人工関節が商品化され1985年以来多数の人々に利用されている。プラズマ溶射では気孔が生成しやすく、溶解度の大きな非晶質など副生成物が生成しやすい。そのため、製品として部位により表面形状、組成が不均一で、溶解性等に著しい差が生じることがある。しかし、HAp被覆材料は生体適合性や初期骨形成能で優れており、人工股関節等材料として広く普及し各種の評価がなされており、現時点では信頼性が高いもののひとつである。近年はHAp皮膜の組成や構造を制御し、基材との接着強度ならびに皮膜の耐溶解性が飛躍的に改善されている。

骨頭セラミックス 骨頭部分は、以前の金属製からセラミックスが使われるようになってきている。アルミナやジルコニアが実用化されているが、力学的特性に優れるジルコ

ニアを用いると骨頭、臼蓋の外径を小さくし骨の切削量を減らすことができ、国内でも多数の症例がある。ソケットは高分子量ポリエチレンが使われるが長期の使用あるいは若年層への適用では摩耗粉が生じ、ゆるみを生ずる場合がある。そこでセラミックスに置き替えたセラミックス対セラミックス関節が試みられている。ソケット部には高分子量ポリエチレンが使われているが、長期の使用あるいは若年層への適用では摩耗粉が生じ、マクロファージからのサイトカインが破骨細胞を活性化し、ゆるみを生ずる。そこで摩耗を低減するため、骨頭部分を金属からセラミックスに置き替える試みがなされてきた。アルミナより力学的特性に優れるジルコニアを用いると、骨頭や臼蓋の外径を小さく骨の切削量を減らすこともできる。さらに、アルミナ/ジルコニアの複合体が注目を集めている。

市場 股関節、膝関節等を含めた人工関節全体の国内市場は約 600 億円、骨接合材料は約 300 億円、整形外科材料全体では約 1,000 億円程度である。うちセラミックス生体材料は約 60 億円であるが、高齢化社会の進展と生活の質的向上志向の高まりから、今後大幅な市場拡大も予想される。しかし海外製品の割合が高い分野が多く、例えば人工関節の 8 割以上は海外製品が占めている [5]。整形用品では、平成 14 年度、我が国製品のほぼ 4 倍の数の輸入品が承認されている [6]。整形外科材料全体では約 1,000 億円程度で、うち人工関節は約 700 億円であるが、8 割以上は海外製品が占めている。また、平成 14 年度の医療用具承認件数でも、整形用品の場合、我が国製品承認件数のほぼ 4 倍の数の輸入品が承認されている。

(2-3) 人工歯

歯科インプラント 歯周病あるいは交通事故等の外因性損傷で数本連続して歯を失った場合、従来は入れ歯しか対応できなかった。入れ歯では、しっかりと噛めないこと、雑菌の繁殖による異臭、密着性が不十分、歯槽骨への影響等の問題があった。歯科インプラントと言われる人工歯は、人工歯根は、すでに80年代前半に我が国で商品化されている。フィクスチャーと言われる歯根の部分と、口を開けると見える上部構造、両者をつなぐアバットと呼ばれる3つの部分からなっている。まず、フィクスチャーを歯槽骨に埋立し、固定するのを待ち、ついで、アバット、上部構造を取り付ける。これにより食物をしっかり噛めるようになる。上部構造について、アクリル製あるいは硬質レジン歯は安価で（30～120円/歯）大量に生産（約1000万歯/月）されるが、耐久性に問題がある（前者で1年、後者で3年程度）。耐久性に優れるセラミックス人工歯は樹脂製歯と比べ販売価格は200倍から1000倍と高価である。歯科用インプラント（人工歯根）は、骨との結合性に加え、それが歯茎を貫通する部位での適切な抗菌性、上皮組織の内部への進展防止、さらに歯根膜の再生もしくは代替機能付与が要求される。以前、HA pセラミックスが歯根として検討されたことがあったが、咬合力に耐えうる材料として、現在は金属チタンが使用されている。

問題点 90年代初めには、高齢化社会を見越して自動車産業並みの規模になるという予測もあったが、現状では歯科インプラント材料業界は産業としてなりたっていないという意見もある。近年ブローネンマルク法等の歯科インプラント技術に関し歯科関係者への教育が進み、材料も優れたものがでてきて急速に普及し、年間数十万例を越えるといわれている。歯科インプラントは虫歯になることもなく、自分の顎で噛めることが保証されるが、問題点もある。天然の歯は、歯槽骨と歯の間に線維性の組織があり咬合力を緩和する働きがあるが、歯科インプラントの場合は咬合力が直接歯に負荷されるため、歯槽骨に影響が生じる場合もある。衝撃吸収機能としてはいくつかの方法が考案され、一部実用化されてもいるが十分ではなく、近年歯科インプラントと自家組織とのインターフェース特性を改善する試みが開始されている。歯科補綴材としては合金、レジン、固定用ワックス等様々な種類の材料が実用化されているが、近年は審美的要素を求める傾向があり、セラミックス製の補綴材の需要が高まっている。

(3) バイオ材料産業

ナノテクノロジーの医療分野への応用 ゲノムがほぼ解読され、ゲノムを活用するためのプロティンテクノロジーの研究開発が活発に行われている。後世に作られるであろう科学史でも特筆すべきエポックメイキングな時代に我々は生きている。遺伝子レベルで薬効を確認してから、最適な治療を施すテーラーメイド治療や再生医療は、2010年以降に本格的な普及が開始すると見られている。2010年代に現在最先端のナノテクノロジーに関する医療研究開発課題が続々と実用化されるとも予想されており、ナノテクノロジーが先進医療を大きく進展させると期待される。遺伝子やタンパク質の解明が進むにつれ、抗体医薬品、遺伝子治療、ゲノム創薬などもさることながら、運動器に関わる医療技術も再生医療、ピンポイントの患部に効くDDSなど新しい技術の展開が期待される[5]。様々な疾病、事故等で機能が喪失された器官を代替する将来技術として、再生医療に大きな期待が集まりつつある。また、現在根本的な治療法がない難病の患者を救済すると期待されている。ヒトクローン胚については、国によって対応が様々であり、我が国の場合、総合科学技術会議は慎重な姿勢を崩していない。2004年2月に韓国ソウル大と米国の共同チームが、ヒトクローン胚からES細胞を作製したと発表したことが発覚し、倫理問題、研究費の流用など大きなスキャンダルに発展したのは記憶に新しい。実際に実用化の段階に至るのは今世紀半ばではないかという専門家の意見もある。しかし、従来の細胞の機能を分子レベルで制御することで、材料特性に依存しない先端的な生体材料の実現が期待されている。

企業の共存から統合へ 医療材料は輸入品が大きなシェアを占めるものが多く、医療費のかなりの額が海外に流出していると言われている。高齢者数が減少に転じる20

20年以降、従来型医療産業の急速な衰退が予想され、国内産業の衰退は高齢者への医療サービスの低下を引き起こすと懸念される。欧米の企業はグローバルコンペティションの流れのなかで、合併、吸収を繰り返しながらブランド力強化を図り、世界市場を牛耳るに至っている。米国ではバイオ・ベンチャー、ベンチャーキャピタリスト、FDAの三位一体の迅速・機動的な商品開発により、アムジェン社のように急激に成長する企業が現れている。一方、我が国は大企業による企業内ベンチャーや投資が主であるが、我が国の製造業の真価が問われる時代である。我が国では認可に時間がかかると指摘されていたが、改善されつつあり、また我が国でも合併、転身など各企業の成長戦略が多様化し、共存・競合から統合の変化が激化している。整形外科用インプラント材料分野では、2004年9月1日に日本メディカルマテリアル株式会社が設立、事業が開始された。セラミックス分野に強みを持つ京セラバイオセラム事業部と金属分野の神戸製鋼医療用具部が統合したもので、人工関節における我が国企業のトップ2が手を結ぶことで、8割以上が輸入品である市場における国産品のシェア拡大が期待される。人工骨分野では、かつては10社近い企業が製造に関わっていたが、有力な数社に絞られつつある。

(4) おわりに

生体材料の現状と将来技術、我が国の関連産業について概説した。米国にあるハブ空港を拠点とした医療産業ネットワークのような素材産業と医療産業の情報流通は、我が国では十分とは言えないが、我が国は低コストを可能にする卓越した製造技術、品質管理技術によって国際競争力を維持してきた。我が国が世界に先んじて研究開発し、現在も強みを持つHApセラミックス等の生体材料のアドバンテージを保持しつつ、ポストゲノムの時代の技術展開をリードするには、我が国独自の医療産業のあり方（技術流通・産業構造・Globalization等）を、少子高齢化の時代における医療サービスの質の向上と社会負担との関連の中で確立していく必要があると思われる。

引用文献

- 1) 林泰志, 骨, pp. 218, 山海堂(1999).
- 2) 平成15年度国民医療費の概要, 厚生労働省HP.
- 3) 西村周三, 医療ビックバン, pp. 16, 日本医療企画(2000).
- 7) 中村孝也, マーケット大予測, pp. 168, 日本経済新聞(2002).
- 4) W. Bonfield, Transaction of the Bioceramics-15, Invited Lecture, Dec. 5, 2002.
- 5) 2002年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析, pp. 195, 矢野経済研究所(2002).
- 6) 薬務公報社, 医療用具承認便覧平成14年版, pp. 37, 65, 薬務公報社(2002).