

|         |  |
|---------|--|
| 称号及び氏名  | 博士（工学） 村上 隆幸                             |
| 学位授与の日付 | 平成 28 年 9 月 25 日                         |
| 論文名     | 「抗菌性銀含有ハイドロキシアパタイト材料の開発と<br>銀添加効果に関する研究」 |
| 論文審査委員  | 主査 中平 敦<br>副査 高橋 雅英<br>副査 金野 泰幸          |

#### 論文要旨

変形性股関節症や関節リウマチや骨折といった股関節疾患の治療法の一つとして、疾患部の一部または全部を人工股関節に置き換える外科的手術を人工股関節置換術という。人工股関節には摺動、荷重支持の他に重要な役割の一つに骨内での固定が挙げられる。人工股関節の荷重を支える部位（ステム）にはチタン合金材料が使用されるが、骨結合を必要とする箇所には生体活性処理の一つとしてハイドロキシアパタイト溶射が施される。溶射法としては、作動ガスをアークでプラズマさせて約 10000℃ 以上の高温、音速ジェットで溶射するプラズマ溶射と、燃焼炎を熱源とした約 3000℃ の温度で溶射するフレイム溶射が挙げられる。両溶射技術ともに高温加熱によりハイドロキシアパタイト粒子を熔融し、その熔融粒子を基材のチタン材料基材に堆積させることで強固に密着した溶射皮膜を形成することができる。これらハイドロキシアパタイト溶射皮膜を搭載した人工股関節は、これまで臨床現場で長期にわたって使用され生体活性処理技術としての良好な実績を得ている。

一方で、人工関節置換術における術後合併症として特に重篤なものとして感染症が挙げられる。患者にとって肉体的、精神的、経済的に大きな負担となり、QOL (Quality Of Life) を著しく低下させる。これまでに様々な予防策が講じられているにも関わらず、術後感染は無くすることができない。その原因の一つが、術後に生じるバイオフィームであると考えられている。近年、バイオフィームの形成阻害能を有する抗菌性生体材料の開発研究が注目されており、特にインプラント自体に感染予防機能を付与する抗菌コーティングの研究が世界的に広く行われている。その中で、銀は広い抗菌スペクトルをもちつつ、安全性が高いという点で医薬品や医療機器として臨床使用実績があり、幅広い分野にて研究の対象

となっている無機系の抗菌材料である。

そこで、本研究では長い実績をもつハイドロキシアパタイト溶射皮膜の骨固定性を有し、かつ銀の抗菌性を合わせもった人工股関節用の抗菌コーティング技術を目標に、ハイドロキシアパタイトに数%の酸化銀を添加してチタン材料表面にフレイム溶射法によるコーティング技術（銀含有ハイドロキシアパタイト溶射技術）の開発を行った。従来からハイドロキシアパタイトに新たな付加価値を持たせるため、積極的な各種金属を複合化する研究は多い。金属元素として、例えば骨形成を促進させるためにストロンチウム、マグネシウム、抗菌性を付与するために亜鉛や銀などが挙げられるが、合成条件や熱処理条件によって得られる化合物の種類が異なるため、一概には添加した金属元素の化学状態の特定は難しい。ハイドロキシアパタイトと酸化銀との複合粉末をフレイム溶射する際、ハイドロキシアパタイトは溶射中に加熱・冷却されアモルファス状になる。さらに、体内における溶解安定性向上のために真空熱処理によりハイドロキシアパタイトを結晶化させる。これら加熱履歴により酸化銀との接触界面にて何かしらの化学的反応を誘発させる可能性を持つものと考えられる。

そこで、本研究の目的は、銀含有ハイドロキシアパタイト溶射皮膜の開発を目指して、銀添加による溶出特性、抗菌特性の評価と各種材料評価を通して、銀含有ハイドロキシアパタイト溶射皮膜中の銀の存在状態を明らかにすることとした。また、その結果を踏まえた上で、高温環境下における 2 相間における単純な固相反応モデルにおいて、各熱処理条件における銀の状態を明らかにし、ハイドロキシアパタイト結晶構造中へ銀が置換する可能性、および銀が置換するための条件の解明を試みた。

本論文の第 1 章では、研究の背景として整形外科分野における人工股関節置換術に使用される人工股関節の各役割、置換術における合併症として特に重篤な感染症の問題を取り上げ、その対策としての抗菌コーティング技術開発の必要性を述べた。フレイム溶射技術を用いた抗菌性銀含有ハイドロキシアパタイト溶射技術の開発において、ハイドロキシアパタイト溶射皮膜中の銀の存在状態を明らかにすることは、銀による抗菌特性および製品の長期安定性を評価する上で重要であることを述べた。

第 2 章では、高温プロセスであるフレイム溶射法により溶射したハイドロキシアパタイト溶射被膜と **Ti-6Al-4V** 合金基材上との界面における材料間の反応の有無を明らかにするため、界面近傍に存在するチタン元素およびバナジウム元素の化学状態を調査した。フレイム溶射により強固に密着されたハイドロキシアパタイトと **Ti-6Al-4V** 合金基材との界面近傍においてバナジウム元素およびチタン元素のハイドロキシアパタイト溶射皮膜内部への拡散は確認されなかった。また、取得した **XANES** スペクトルより、真空熱処理の有無に関わらずハイドロキシアパタイト溶射皮膜界面におけるバナジウムおよびチタニウムは **Ti-6Al-4V** 合金として存在しており、フレイム溶射の高温プロセス下においてハイドロキシアパタイトへの固溶や、その他の化合物の生成はないことが明らかになり、体内環境下において溶射皮膜または基材界面からのバナジウムイオンの溶出の懸念は少ないと考えられ

た。バナジウムは、 $\beta$  相安定化元素として  $\alpha+\beta$  型チタンの **Ti-6Al-4V** 合金の高強度発現に寄与する元素であるが、化合物を用いた毒性試験において強い毒性があることが示唆されており、**Ti-6Al-4V** 合金上のハイドロキシアパタイト溶射皮膜の生物学的安全性を検討する上で有意ある成果と考えられた。

第 3 章では、酸化銀とハイドロキシアパタイトの混合粉末を溶射原料としてフレーム溶射法により作製した各種銀濃度の銀含有ハイドロキシアパタイト溶射被膜について、真空熱処理前後におけるハイドロキシアパタイト溶射皮膜中の銀近傍の局所構造を調査し、抗菌性に寄与する銀の存在状態を明らかにした。**SEM** 観察より、添加する銀量の増加に伴い、溶射皮膜中の銀由来粒子は増加する傾向が見られた。フレーム溶射の際に酸化銀の粒子が熱によって金属銀に分解しながら熔融し、一部がハイドロキシアパタイト皮膜中に粒子となって扁平形状で堆積していることが明らかになった。**XRD** 測定結果、および **XANES** スペクトルおよび **EXAFS** 振動のフーリエ変換スペクトルより、溶射および真空熱処理後において溶射被膜中の銀はその大部分が金属銀（0 価）で構成されており、リン酸銀などの金属銀以外の銀由来化合物の存在はないことが示された。また、**TEM** 観察から金属銀結晶とハイドロキシアパタイト結晶の界面において新たな反応相の生成は確認されなかった。これら評価結果より、溶射皮膜中の銀は銀化合物の生成やハイドロキシアパタイト結晶構造中へ固溶している様子は確認されず、その大部分が金属銀で構成されていることが明らかになった。また、銀含有ハイドロキシアパタイト溶射皮膜中の銀は金属銀（0 価）として存在していても、大腸菌および **MRSA** に対する銀イオン溶出に伴う十分な抗菌性を発現するとともに、銀添加量の増加に伴って溶射皮膜からの銀イオンの溶出量は増加し、**MRSA** に対する抗菌効果も上昇することが確認された。本技術の抗菌メカニズムの考察および製品の長期安定性を考慮する上で重要な情報を得ることができた。また、第 2 章で得られた知見と合わせると、高温プロセスであるハイドロキシアパタイトのフレーム溶射法において、溶射の相手基材の **Ti-6Al-4V** 合金および原料として混合された酸化銀との接触界面では、いずれの化学的反応を生じることが無いことが明らかとなった。

第 4 章では、各種ハイドロキシアパタイト粉末と酸化銀粉末を用いた乾式による単純な固相反応モデルにおいて、各熱処理条件におけるハイドロキシアパタイトマトリックス中の銀の存在状態を明らかにし、ハイドロキシアパタイト結晶構造中への銀の置換する可能性および銀が置換するための条件の解明を試みた。**XRD** 測定、**SEM** 観察、**XANES** 測定より、銀は  $600^{\circ}\text{C}$  以下および  $1000^{\circ}\text{C}$  以上の熱処理では金属銀として存在するが、 $800^{\circ}\text{C}$  付近の温度域ではハイドロキシアパタイト結晶構造中のカルシウムと置換している可能性が示唆された。ハイドロキシアパタイト結晶構造中のカルシウムと銀との置換は、熱処理中のリン酸基（**B**）サイトの炭酸基の脱離および水酸基（**A**）サイトの炭酸基の置換に伴うハイドロキシアパタイト結晶の格子定数の変化、つまり急激な **a** 軸の増加に関与していることが予想された。この炭酸基の導入によるハイドロキシアパタイトの急激な **a** 軸増加の有無は使用するハイドロキシアパタイト粉末の種類、加熱時の雰囲気によって影響を受ける

ことが明らかになった。溶出試験の結果から、銀がハイドロキシアパタイトに置換していることで銀の溶出量が増加する傾向が確認されており、銀の存在状態により溶出特性および **MRSA** に対する抗菌性が変化することが示唆された。

第 5 章では、本研究で得られた主要な研究成果を総括し、本研究成果の今後の展望を示した。国策としての医療費削減、患者の **QOL** の向上などの、感染症対策は今度さらに重要になると予想される。開発した銀溶出による抗菌特性を有する銀含有ハイドロキシアパタイト溶射技術はその一役を担うに十分な技術になることが期待できる。また、本研究で明らかになった溶射皮膜中の銀の存在状態に関する知見は、本技術の抗菌メカニズムの解明や製品としての長期安定性の評価の指標になるだけでなく、新たな効果発現や人工股関節以外のデバイスへの展開を検討する上で重要な情報になると期待される。

### 審査結果の要旨

近年、変形性股関節症等の股関節疾患の患者急増にともない、高機能な人工股関節材料の開発が求められている。特に人工関節置換後の感染症などの合併症が問題となっており、感染症を予防する機能を持つ抗菌性生体材料の開発が注目されている。本研究では骨固定性と抗菌性を併せ持つ人工股関節用の抗菌コーティング技術を目指し、ハイドロキシアパタイトに酸化銀を添加してチタン表面に溶射するコーティング技術開発と銀添加による抗菌特性評価の研究を進め、以下の成果を得た。

- (1) チタン表面にフレイム溶射法により作製した各種ハイドロキシアパタイト溶射被膜において、真空熱処理前後におけるハイドロキシアパタイト溶射皮膜中の構造評価および微細組織の評価を行い、溶射皮膜の生物学的安全性を明らかにした。
- (2) 高温プロセスであるハイドロキシアパタイトのフレイム溶射法において、溶射被膜中の銀は金属銀で構成され、リン酸銀などの金属銀以外の銀由来化合物の存在はないことを明らかにした。また、**TEM** 観察から金属銀とハイドロキシアパタイトの界面において新たな反応相が生成しない界面構造であることを明らかにした。
- (3) 本研究でフレイム溶射にて作製した銀含有ハイドロキシアパタイト溶射皮膜は、大腸菌および **MRSA** に対して十分な抗菌性を発現することを見出した。さらに銀添加量の増加に伴って溶射皮膜からの銀イオンの溶出量は増加し、抗菌効果も上昇することを明らかにした。
- (4) 各種ハイドロキシアパタイト粉末と酸化銀粉末を用いた乾式混合および熱処理による単純な固相反応モデルにおいて、各合成条件におけるハイドロキシアパタイトマトリックス中の銀の存在状態を明らかにした。特にハイドロキシアパタイト構造中の銀置換は、熱処理中のリン酸基サイトの炭酸基の脱離および水酸基サイトの炭酸

基の置換に大きく影響されることを明らかにした。この成果から抗菌性はハイドロキシアパタイト中の銀の存在状態により制御できること明らかにした。

以上の研究成果は、人工股関節として抗菌性銀含有ハイドロキシアパタイト材料の新たな可能性を明らかにしたものであり、股関節置換手術後の感染症防止に繋がる重要な成果である。また、それらの知見は、マテリアル工学の立場から有益な結果を提供するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。