

研究成果の刊行に関する一覧表
【H21. 4. 1～H24. 3. 31】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村孝志, 竹本充	臨床において運動器再建に要求されるマテリアルの特性	日本バイオマテリアル学会	バイオマテリアル—生体材料—	日本医学館	東京都	2010	232-240

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Yamaguchi, T. Kizuki, H. Takadama, T. Matsushita, T. Nakamura, T. Kokubo	Formation of a bioactive calcium titanate layer on gum metal by chemical treatment	J Mater Sci: Mater Med	23(4)	873-83	2012
D.K. Pattanayak, S. Yamaguchi, T. Matsushita, T. Nakamura, T. Kokubo	Apatite-forming ability of titanium in terms of pH of the exposed solution,	J Royal Society: Interface,	On line	Mar. 14	2012
D.K. Pattanayak, A. Fukuda, T. Matsushita, M. Takemoto, S. Fujibayashi, K. Sasaki, N. Nishida, T. Nakamura, T. Kokubo,	Bioactive Ti metal analogous to human cancellous bone: Fabrication by selective laser melting and chemical treatments.	Acta Biomater	7(3)	1398-406	2011
S. Fujibayashi, M. Takemoto, M. Neo, T. Matsushita, T. Kokubo, K. Doi, T. Ito, A. Shimizu, T. Nakamura,	A novel synthetic material for spinal fusion: a prospective clinical trial of porous bioactive titanium metal for lumbar interbody fusion.	Eur Spine J	20(9)	1486-95	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
A. Fukuda, M. Takemoto, T. Saito, S. Fujibayashi, M. Neo, D.K. Pattanayak, T. Matsushita, K. Sasaki, N. Nishida, T. Kokubo, T. Nakamura,	Osteoinduction of porous Ti implants with a channel structure fabricated by selective laser melting	Acta Biomaterialia	7(5)	2327- 2336	2011
A. Fukuda, M. Takemoto, T. Saito, S. Fujibayashi, M. Neo, S. Yamaguchi, T. Kizuki, T. Matsushita, M. Niinomi, T. Kokubo, T. Nakamura,	Bone-bonding bioactivity of Ti metal and Ti-Zr-Nb-Ta alloys with Ca ions incorporated on their surfaces by simple chemical and heat treatments.	Acta Biomater	7(3)	1379-86	2011
S. Yamaguchi, H. Takadama, T. Matsushita, T. Nakamura, T. Kokubo	Preparation of bioactive Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy from HCl and heat treatments after an NaOH treatment	J Biomed Mater Res Part A	97A(2)	135- 144	2011
H. Oonishi, H. Akiyama, M. Takemoto, T. Kawai, K. Yamamoto, T. Yamamuro, H. Oonishi, T. Nakamura,	The long-term in vivo behavior of polymethyl methacrylate bone cement in total hip arthroplasty.	Acta Orhop	82(5)	553-8	2011
H. Akiyama, T. Morishima, M. Takemoto, K. Yamamoto, H. Otsuka, T. Iwase, T. Kabata, T. Soeda, K. Kawanabe, K. Sato, T. Nakamura,	A novel technique for impaction bone grafting in acetabular reconstruction of revision total hip arthroplasty using an ex vivo compaction device.	J Orthop Sci	16(1)	26-37	2011

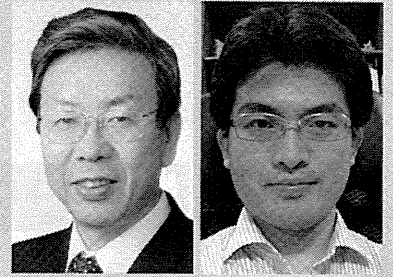
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
D. K. Pattanayak, S. Yamaguchi, T. Matsushita, T. Kokubo	Nano- structured positively charged bioactive TiO ₂ layer formed on Ti metal by NaOH, acid and heat treatments	J Mater Sci: Mater Med	22	1803- 1812	2011
D. K. Pattanayak, S. Yamaguchi, T. Matsushita, T. Kokubo	Effect of heat treatments on apatite-forming ability of NaOH- and HCl-treated titanium metal	J Mater Sci: Mater Med	22	273-278	2011
Kokubo T, Pattanayak DK, Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Kawai T, Takemoto M, Fujibayashi S, Nakamura T.	Positively charged bi oactive Ti metal prep ared by simple chemi cal and heat treatment s.	J R Soc Inter face.	7 Suppl 5	S503-13	2010
Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T.	Preparation of bioact ive Ti metal surface enriched with calcium ions by chemical tre atments.	Acta Biomat.	6(7)	2836-2842	2010
Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T.	Apatite-forming abili ty of Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy induced by cal cium solution treatme nt.	J. Mater Sci Mater Med.	21	1126-1130	2010
Kawai T, Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T.	Apatite formation on surface titanate laye r with different Na c ontent on Ti metal.	J Ceram soc J apan.	118	19-24	2010
Fujibayashi S, Neo M, Takemoto M, Ota M, Nakamura T.	Paraspinal-approach t ransforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of lumb ar foraminal stenosi s.	J Neurosurg S pine	13(4)	500-508	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujibayashi S, Neo M, Takemoto M, Ota M, Nakayama T, Toguchida J, Nakamura T.	Computer-Assisted Spinal Osteotomy: A Technical Note and Report of Four Cases.	Spine	35(18)	E895-E903	2010
Ota M, Neo M, Fujibayashi S, Takemoto M, Nakamura T.	Advantages of the paraspinous muscle splitting approach in comparison with conventional midline approach for s1 pedicle screw placement.	Spine	35(11)	E452-E457	2010
So K, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T.	Reinforcement of tendon attachment to bioactive titanium by BMP-2-induced ectopic bone formation.	J Biomed Mater Res A.	93(4)	1410-6	2010
Fujibayashi S, Neo M, Yoshida M, Miyata M, Takemoto M, Nakamura T	Neck Muscle Strength Before and After Cervical Laminoplasty Relation to Axial Symptoms	J Spinal Disord Tech	23(3)	197-202	2010
Fujibayashi S, Neo M, Miyaki K, Nakayama T, Nakamura T	The value of palliative surgery for metastatic spinal disease: satisfaction of patients and their families	The Spine Journal	10	42-49	2010
Akiyama H, Kawanabe K, Iida H, Haile P, Goto K, Nakamura T	Long-Term Results of Cemented Total Hip Arthroplasty in Developmental Dysplasia With Acetabular Bulk Bone Grafts After Improving Operative Techniques	The Journal of Arthroplasty	25(5)	716-720	2010
Ise K, Kawanabe K, Tamura J, Akiyama H, Goto K, Nakamura T	Clinical Results of the Wear Performance of Cross-Linked Polyethylene in Total Hip Arthroplasty	The Journal of Arthroplasty	24(8)	1216-1220	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akiyama H, Kawanabe K, Ito T, Goto K, Nangaku M, Nakamura T	Computed Tomography-Based Navigation to Determine the Femoral Neck Osteotomy and Location of the Acetabular Socket of an Arthrodesed Hip	The Journal of Orthopaedics and Traumatology	24 (8)	1292.e1-1292.e4	2009
Goto K, Akiyama H, Kawanabe K, So K, Morimoto T, Nakamura T	Long-Term Results of Cemented Total Hip Arthroplasty for Dysplasia, With Structural Autograft Fixed With Poly-L-Lactic Acid Screws	The Journal of Orthopaedics and Traumatology	24 (8)	1146-1151	2009
Ito H, Neo M, Sakamoto T, Fujibayashi S, Yoshitomi H, Nakamura T	Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients	Eur Spine J	18	869-876	2009
Neo M, Asato R, Fujibayashi S, Ito H, Takemoto M, Nakamura T	Navigated Anterior Approach to the Upper Cervical Spine After Occipitocervical Fusion	SPINE	34 (22)	E800-E805	2009

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

臨床において運動器再建に 要求されるマテリアルの特性



中村孝志(写真左)・竹本 充*(右)

JJSB

Biomaterials developed for orthopaedic surgery: historical and current status

This is a review of current status of biomaterial in orthopaedic surgery mainly as to bone substitute materials. In Japan many types of bone substitute have been developed and it is very important to understand the characteristics of materials to select best material for a patient. The development and progress of biomaterial in all fields of metal, ceramic and polymer used in orthopaedics surgery in recent 10 years are marvelous and suggesting in coming ten years we will have new material and new processing for orthopaedic biomaterial.

整形外科で用いられている生体材料を骨置換材料の面から概説した。今回、関節置換、人工関節の話題は誌面の都合上、触れていない。人工関節は摺動面を除けば、生体材料学的には骨置換となり、骨置換材料を理解することは人工関節の理解に役立つと考えている。材料学の進展とともに骨組織の知識が飛躍的に増大するなかで、骨置換材料はこの10年間で大きな進歩を示している。患者一人ひとりに生体材料を活かすためには、臨床医の役割が最も重要となる。整形外科医が現在の多様な人工骨のなかから最も患者にあった選択が出来る必要がある。人工骨のすぐれた成績が多くの症例で示されている一方で、感染や骨治癒の遷延、大欠損への適応など、今後の課題も少なくない。その解決のためには医工連携によるバイオマテリアルの研究の進歩が期待される。

Takashi Nakamura・Mitsuru Takemoto*

Key words: 骨置換材料, 整形外科, 生体材料, bioactive material

整形外科手術で使用されるマテリアルの歴史

整形外科では四肢および脊椎などの運動器の疾患や外傷の治療を行う。古くから骨折治療で固定用の金属が使用されてきたが、生体材料を用いた手術治療が安定した成績を得るようになったのは1860年代のLister(イギリス)による消毒法の確立で無菌的に手術が行えるようになったことと、1846～50年にかけてのエーテルとクロロフォルムによる全身麻酔法の確立からである¹⁾。当時は骨折の内固定材として、金や銀、白金、鉄などの金属材料が用いられ

ていたが、これらの金属材料は強度と腐食の2点から改善がなされる必要があった。

20世紀に入り、工業的にさまざまな合金が研究され、強度のある鋼が開発された。1926年にはステンレス鋼が、1929年にはCo-Cr合金であるバイタリウムが開発され、腐食に耐え強度にすぐれる金属材料として整形外科で広く用いられるようになった。さらに、1910年に高純度のチタン抽出に成功し金属チタンが誕生すると、1940年代に実用化され、強度と生体親和性にすぐれた金属材料として臨床に用いられるようになった。これらステンレス鋼、Co-Cr合金、そしてチタン合金の3種類の金属は現在も臨床で使用されている。

セラミックスの骨補填材料としての利用については、1891年にGlück(ドイツ)が股関節の骨頭として象牙を用いたという報告がある。象牙は炭酸カルシウムで出来ており、Glückの報告が、最初のセラミックスバイオマテリアルの整形外科への応用といえる。しかし、本格的にセラミックスが生体材料として用

* Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学大学院医学研究科整形外科学講座
 [略歴](中村孝志) 1974年 京都大学医学部医学科卒業。1982年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1985年 京都大学医学博士学位取得。1995年 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座整形外科学教授。2008年 京都大学医学部附属病院長(併任)、現在に至る。専門:人工関節, 整形外科整体材料, 関節リウマチ, 骨軟骨代謝
 [略歴](竹本 充) 1997年 京都大学医学部医学科専門課程修了。2007年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了および博士(医学)取得。同年 京都大学医学部附属病院(整形外科)産学官連携助教, 現在に至る。専門:多孔性生体材料, 整形外科用インプラント, 脊椎外科

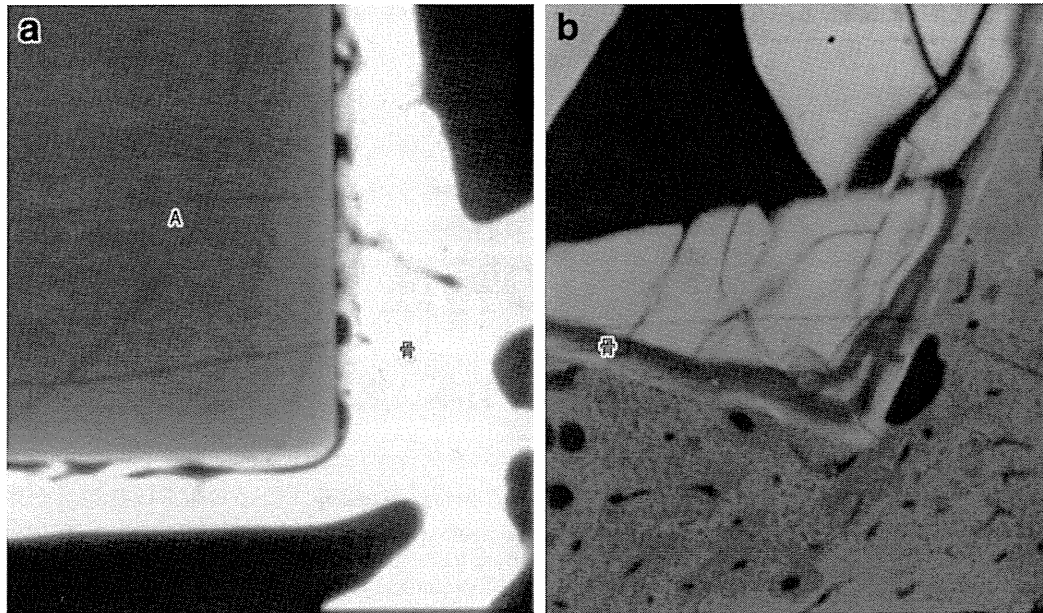


図1 骨にインプラントした8週目のアルミナセラミックスと Bioglass のCMR 像
 アルミナでは材料と骨の間で間隙があるが Bioglass では骨が材料に直接つながり
 間隙はない。Bioglass の親和性の高さが認められる。
 a : Alumina. b : Bioglass
 (整形外科セラミックインプラントコロキウム記録集 1巻. 1980, p69-72)

いられるようになるには電子材料や原子炉材料のためのファインセラミックスが開発され実用化されたのち、1960年以降である。

セラミックスは焼結して作製した非金属の無機固体材料の総称である。金属が常にイオンの溶出が問題となるのに対して、セラミックスはアルミナに代表されるように安定で、溶出などの心配がなく金属に代わる生体材料として期待された²⁾。アルミナは、スクルーやピンなどの骨接合材として開発され、つぎに、骨補填材料としても臨床応用された。しかし、アルミナやジルコニアなどのセラミックスは金属や骨にくらべ破壊靱性が低く、硬度が高いために加工性に問題があり、骨接合材や骨補填材料としては発展せず、現在はその耐摩耗性から人工関節の摺動部材料として発展している。一方、セラミックのなかでも骨の無機成分であるリン酸カルシウムは骨補填材料として骨置換や骨接合に効果を期待され、Albee(イギリス)らはリン酸カルシウム化合物を脊椎の後方固定に用いたと報告している。その後、ファインセラミックの技術を応用して骨の無機成分結晶と同じ水酸アパタイト(HA)の合成が研究され、日本の青木ら³⁾やアメリカの Jarcho ら⁴⁾により実用化

され臨床応用されている。

1969年、HAが実用化されたところに、ガラスの研究者であったアメリカの Hench がリン酸カルシウムを含むガラスが骨と化学的に結合することを見だし、これを Bioglass と称した⁵⁾。HAにも同様に骨と化学的に結合する性質が見いだされ、従来のアルミナやジルコニアは化学的安定性から bioinert ceramics、骨と結合できる Bioglass や HA は bioactive ceramics と分類されている(図1)。骨補填材料としては bioactive ceramics がすぐれており、HA やガラスセラミックを用いた多くの骨補填材料が開発された。その後はセラミックの焼結温度や組成を変化させて強度を高くする試みや、内部まで細胞や血管が侵入できるように連通孔を持たせる多孔化の研究が進められた。

骨にあるリン酸カルシウム結晶はHA以外の組成を多く含んでいる。そのなかで、生体内で吸収されやすい性質を持つ組成を選んでセラミックを合成することで、生体吸収性の骨置換材料の開発が行われ、三リン酸カルシウム(TCP)として実用化されている。また、リン酸カルシウムは組成により、その紛体表面にHAを形成して固化するというセメント

表1 自家骨移植(腸骨採取)の合併症

Major (8.6%)	感染(2.5%) 創遷延治癒(0.8%) 大きな血腫(3.3%) 再手術(3.8%) 6カ月以上つづく疼痛(2.5%) 知覚障害(1.2%) 醜状瘢痕
Minor (20.6%)	表層感染, minorな創の問題, 一過性の知覚障害, 一過性の疼痛

(Younger EM et al.: J Orthop Trauma 1989, 3:192-195)

様の性質を持つことから、リン酸カルシウム骨セメントとして臨床応用されている。

高分子材料は1920年代に多数の材料が合成され、現在はプラスチックの時代といわれるほどの隆盛を極めていた。これらの材料は生体材料としても、縫合糸などの手術材料全般において、金属やガラス製品に置き換わって使用されることとなっている。整形外科分野では、縫合材や創を被覆する材料を除くと、骨置換や関節置換材料として用いられているPMMA骨セメントと超高分子ポリエチレンが重要である。

骨セメントは歯科材料から整形外科領域に応用されたものであるが、超高分子ポリエチレンとともに人工関節の実用化に不可欠な材料であった。骨セメントは人工関節の固定だけでなく、骨粗鬆症や転移性腫瘍による脊椎圧迫骨折部に充填することで骨補填材料としても使用されている。また、高分子材料のなかでもポリグリコール酸やポリ乳酸は吸収性材料として開発され、骨固定用のスクリューやプレートなどとして実用化されている。これらの材料は生体活性セラミックスなどとの複合化により生体活性を賦与したり、多孔化によって骨補填材料としての機能を高めたりする研究も進められ成果を上げている。これらの吸収性多孔性生体活性材料は骨補填材料としてのみならず、再生医学の分野におけるスカフォールドとしての応用も見込まれている。

骨再建用人工材料に求められる特性

外傷や腫瘍、感染、変性疾患などの疾病とそれによる運動器機能やQOLの低下をきたす患者は依然

増加しており、運動器再建手術の果たす役割は高まっている。そのような運動器再建手術においては荷重に対する支持機能の再建を要することが多い。具体的には、腫瘍や感染、人工関節のゆるみなどにより生じた骨欠損のため骨が支持機能を失った場合や、骨折などの場合である。骨欠損を骨補填材料を用いて補っても、即時的には十分な支持機能を獲得できない場合も多く、そのような場合には骨接合術と同様に内固定材を用いた固定術が併用される。そのような骨接合材料については骨補填材料と違い、生体活性よりも強度や操作性などが優先される。

一方、骨補填材として通常は自家骨が用いられることが多く、依然骨補填材としての第1選択となっている⁶⁾。しかし、採取できる自家骨量には限界があり、自家骨採取に際して健常部に侵襲を加えることが必要であるため、表1のようにさまざまな合併症も報告されている。一方で、心臓死のドナーから採取したり、手術で余った骨を保存したりして使用する同種骨も骨補填材として使用されている。

骨は97%が骨基質で、骨髄細胞を除くと抗原性を生む細胞成分が少なく、さらに、骨組織中には骨誘導因子やその他の成長因子が含まれており、これらは骨増殖や骨分化を促進するものである。同種骨はそのような生物学的活性では自家骨に劣るものの人工骨よりはすぐれており、量の制限がないため、欧米では一般的な方法である。しかし、同種骨は心臓死のドナーから採取し、凍結保存して使用する必要がある、社会的な合意と骨銀行の整備が必要である。わが国では骨銀行は一部の地域を除き充分整備されていないのが現状である。また、感染症の伝搬を生じる可能性もゼロではない。以上の理由により、大きな骨欠損の補填や、自家骨採取による侵襲を避けるために、すぐれた骨補填材料の開発が期待されることになる。

このように、骨再建用生体材料として求められる特性は、その用途により異なり、主に支持機能を再建することを目的とするものと、骨補填材としての機能を目的とするものに分類されるが、両者を併せ持つ材料もあり、厳密な分類ではない。

1. 支持機能を再建するために必要とされる マテリアルの特性

支持機能を主眼としたマテリアルには、材料そのものが十分な支持機能を有するものや、材料そのものの支持機能は不十分であっても、骨折部や骨欠損部の骨形成により最終的には正常骨としての支持機能を獲得できるものなどがある。前者の例としては人工関節や人工椎体が、後者の例としては骨接合材や脊椎固定用インプラントなどがあげられる。これらのデバイスには、その高い力学的信頼性から金属材料が使用されることが多い。人工関節など、即時に荷重支持機能が獲得される手術においては、材料は患者の体内にはほぼ一生埋入されることになるため、材料そのものに十分な支持機能が要求されるだけでなく、次項で述べるような骨補填材としての機能も高いレベルで要求される。

骨接合材などでは、手術後即時に荷重支持機能が獲得されることが望ましいが、手術後には完全な支持機能が得られなくとも、骨癒合までの一定期間破綻をきたさない程度の強度があれば術後免荷や外固定などの後療法によって対応できるため使用可能である。骨接合材は骨癒合が得られ、その支持機能がなくなると抜去可能となる。したがって、材料それ自身は骨補填材のように骨と直接結合する機能はないほうがよい。ポリ乳酸などからなる吸収性骨接合材であれば抜去の必要はなくなるが、吸収性、強度、生体親和性などの各要素が高レベルで最適化されていなければならない。

四肢、骨盤、脊椎などのいずれの骨であれ荷重を支える必要があるが、その程度は、部位や生活動作によって当然違いがある。たとえば、大腿骨頭には片脚起立時に体重の3倍の荷重が掛かり、走ったり階段上昇したりする際には4～5倍の荷重が掛かると考えられている⁷⁾。

2. 骨補填材として必要とされるマテリアル特性

骨補填材として要求される特性は、高い骨組織親和性と骨組織としての構造を維持するための十分な強度を両立していることである。一般に骨補填材とは、人工骨として患者の体内に埋入され骨としての機能を代替させるものであるが、骨組織親和性が高

いものでは骨組織同様にリモデリングを受け、その強度は必要に応じて経時的に高まることがわかっている。そのため、骨補填材としての機能を高める際には、多孔化などにより強度を犠牲にしても骨親和性を高めることが優先される傾向にある。

生体材料は生体中では基本的には被膜に覆われる。材料の組織親和性は被膜の厚さに反比例するといわれている⁸⁾。しかし、骨補填材として骨親和性がすぐれたものは軟組織を介さず直接に骨組織と接触し、骨と結合することが出来ることがわかっている。このことは、骨が軟組織を介さずに直接に生体材料に荷重を伝達できることになり、周囲の骨組織からのリモデリングを受けることで強度が必要に応じて高まることに直結するため、骨補填材として必須の機能である。非吸収性材料では特にこの界面性状が重要である。材料が吸収され骨に置換される材料では、界面の問題は少なくなるが、一般に強度が低いことや、材料の吸収と骨形成のバランスの問題がある。したがって、TCPに代表される吸収性骨補填材は、前項で述べたように骨接合材を併用して支持機能を補ったり、慎重な後療法を行ったり、荷重の少ない部位で使用するなどの注意が必要となる。

骨欠損は三次元的な構造を持っている。この欠損の形状に合わせ骨補填材料はさまざまな形態で用いられる。欠損部が骨に取り囲まれている構造であれば、顆粒状の骨補填材をパッキングすることで補うことが出来る。しかし、欠損が大きく、骨補填材料で骨の外形も形成する必要がある場合には顆粒などでは補填できず、材料そのものが骨の欠損に合わせた形態を有する必要がある。現在の骨の補填材料は既成品としてつくられており、金属やセラミックスは欠損に応じて術中に加工することは困難である。骨セメントのようにその場で形成し、固化して自由な構造が出来るものもあるが、PMMA骨セメントは骨親和性の点で不十分であり、リン酸カルシウム骨セメントは、大きな骨欠損を十分な強度をもって補填するには不十分である。

3. 骨再建用人工材料に求められるその他の特性

手術用材料である以上、材料の滅菌性は重要であり、オートクレーブ滅菌、エチレンオキシドガス

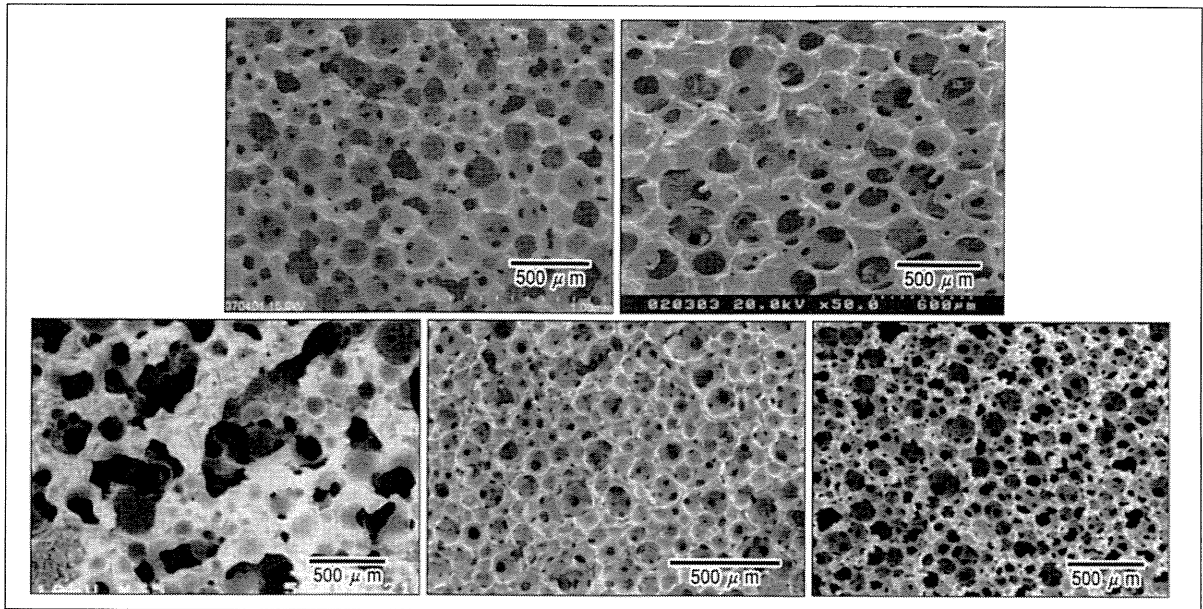


図2 各種人工骨用セラミックス多孔体のSEM像
70%を超える気孔率では連通孔がみられるが、材料によってサイズや形態がかなり異なっている。
a: AWGC ビーズ法(気孔率80%)。b: AWGC スポンジ法(気孔率70%)。c: オスフェリオン(75%)
d: NEOBONE(気孔率72~78%)。e: アパセラム-AX(気孔率85%) (メーカーカタログより)

表2 高気孔率多孔性生体活性セラミックス材料

	オスフェリオン*1)	ネオボーン*2)	アパセラム-AX*3)
材 料	β -TCP	HA	HA
気孔率	75%	75%	85%
気孔径(μm)	100~400	150	200
連通気孔(μm)	-	10~50	50~100
圧縮強度(MPa)	0.9	12	0.7

*1) オリジナルバイオマテリアル社。*2) コバレントマテリアル社。*3) ペンタックス社

滅菌，ガンマ線照射滅菌などの各種滅菌法に対し，材料の性質が変わることなく滅菌可能でなければならない。また，近年の医療の現場ではMRIやCT撮像は診断上必須の項目となっており，それらの撮影に障害がなくかつ画像に影響を与えないものがよい。MRI，CT耐性という点においては，金属材料は他の材料に劣る。

運動器再建材料の現況と展望

1. 金属材料

金属材料は一般に，金属結合により構成される多結晶体を指す。バイオマテリアルとして使用する際の金属材料は，強度や破壊靱性にすぐれるため荷重部であっても使用可能である⁹⁾。短所としては，腐

食によって溶出した金属イオンやその誘導体である酸化物や水酸化物，あるいは金属磨耗粉などが生体毒性を示す可能性があること，腐食および疲労によりインプラントの破壊を起こすおそれがあることなどである。しかし，金属材料はその高い力学的信頼性から，骨接合材，脊椎固定用インプラント，人工椎体，人工関節など大きな荷重が掛かる部位において，依然として多くのデバイスに使用されている。

金属系バイオマテリアルの多くはステンレス鋼，コバルトクロム合金など一般に使用されてきた材料を医療用へ転用したものがほとんどであるため，ニッケル(Ni)やバナジウム(V)，アルミニウム(Al)など生体に好ましくない構成元素を有しているという問題点がある¹⁰⁾。そのため，生体為害性元素を含まない生体用金属材料の開発が進められている。ステ

ステンレス鋼においては金属アレルギー感作率の高い Ni を含まない生体用ステンレス鋼の開発が、チタン合金では現在無毒性元素として考えられている Ti, ニオブ(Nb), タンタル(Ta)およびジルコニウム(Zr)を構成元素とするチタン合金の開発^{11, 12)}が進められている。生体無毒性元素からなる金属材料では低弾性や形状記憶性などの従来のチタン合金にはなかった新たな機能を付与する試みも行われている^{12, 13)}。

金属材料のなかでも、チタンおよびその合金は軽量で高い破壊靱性を示し、他の金属にくらべ生体親和性の点ですぐれているので、広く臨床応用されている。しかし、チタン金属は高い生体親和性を示すものの、そのままでは骨と直接結合することはない。表面をチタンのプラズマ照射やファイバーやビーズの溶接による多孔体表面にして骨の侵入を得るか、HA コーティング¹⁴⁾や表面の化学処理による表面金属の生体活性化により骨との結合性を付加することが出来る。界面の長期安定化には表面の多孔化と生体活性化を組み合わせ、多孔化表面に生体活性化^{15 ~ 17)}が行われる。多孔構造の粗面を活かすには HA などのプラズマ溶射よりアルカリ加熱処理による表面化学処理が有利と考えられる。

近年、生体材料の分野ではさまざまな多孔構造を持つ多孔性生体材料の開発が盛んである。金属材料においても、多孔化により組織侵入による機械的結合が得られるため骨移植を省略出来ること、弾性率を低下させてストレスシールドを予防できることといった効果が期待できる。すでに欧米においては Ta¹⁸⁾などの多孔体の臨床応用が開始されている。筆者もアルカリ加熱処理多孔体チタンの臨床応用を進めており、生体活性化処理により骨伝導能¹⁹⁾だけでなく骨誘導能²⁰⁾を有する新世代の金属性インプラントとして期待されてる²¹⁾。

2. セラミックス

前述のようにセラミックス材料として、アルミナやジルコニアなどの bioinert ceramics と、Bioglass, HA などの bioactive ceramics があるが、後者のほうが骨置換材料としては適している。骨の無機成分である HA は骨置換材料としては基本となっている。HA は焼結した緻密体では皮質骨に匹敵する強度が

得られている。また、図2や表2に示されるように気孔形成材を利用して多孔体の作製が可能で、さまざまな気孔率のものが用いられている。多孔体では 100 μm 以上の気孔径を有する気孔が骨組織の形成に有利と考えられている。さらに中心部まで骨組織が進入するには連通孔としてつながっている必要があり、その連通孔の径も数十 μm 以上の大きさが必要である。

HA は一部のリン酸基をケイ素や亜鉛に変えると骨形成が促進されることが知られており、ケイ素や亜鉛含有水酸アパタイトが開発されている。水酸アパタイトは中性領域では焼結体はほとんど吸収されないが、TCP や炭酸アパタイトは中性領域でも溶解することが知られており、これらの焼結体が開発されている。このなかで TCP はすでに多孔体や焼結体が吸収性材料として市販されている。TCP の吸収は溶出のみでなく、破骨細胞が吸収に寄与していることが判明しており、骨のリモデリングの機序に類似した形で置換が行われると考えられる²²⁾。

Bioglass は人工骨として骨形成や骨結合性にすぐれているがわが国では市販されていない。高強度、高生体活性を両立したセラミックス材料として結晶化ガラス AW(AW-GC)^{23, 24)}が京都大学のグループによって開発され、荷重部でも使用可能なセラミックス材料として臨床応用されたが、現在は販売中止となっている。また、体内で徐々に硬化する粘土状あるいはペースト状のリン酸カルシウム系硬化型骨補填材(calcium phosphate cement: CPC)なども使用可能となっており、臨床の場では使用する状況・病態・目的に応じて使い分けられている。

これらの生体活性セラミックス材料に対して、アルミナ(Al_2O_3)やジルコニア(ZrO_2)などは生体内では異物反応をほとんど示さない生体不活性(bioinert)な性質を持ち、その高い耐摩耗性のために主に人工関節の摺動面として用いられている。アルミナは機械的強度や硬度にすぐれているだけでなく、耐腐食性にもすぐれている。しかしながら破壊靱性が低く、脆弱性があるため破損の危険性があり、インプラントのデザインや手術手技上の制限がある。一方で、ジルコニアは破壊靱性や曲げ強度などの機械的特性にすぐれるため、現在の人工関節の摺動面に使用さ

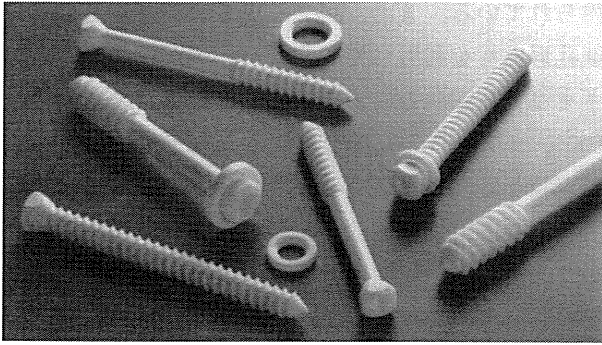


図3 ポリ乳酸と焼結アパタイトの複合材からつくった骨固定用の螺子
ポリ乳酸の材料にくらべ、吸収後に骨形成が良好である。

れるセラミックス材料の主流となっている²⁵⁾。しかし、ジルコニアには生体内で正方晶から単斜晶へ相転移を起こし劣化するいわゆる低温劣化の問題があり、長期の安定性や耐摩耗性については議論の余地がある²⁵⁾。このような状況から、近年の人工関節摺動面用のセラミックス材料は耐摩耗性だけでなく、高強度、高破壊靱性、高安定性をキーワードとして開発が進められている。アルミナ、ジルコニアをベースに強化したジルコニア強化アルミナ(zirconia toughened alumina: ZTA)やアルミナ強化ジルコニア(alumina toughened zirconia: ATZ)といった複合材料はその一例である。このようなアルミナ/ジルコニア複合材料はすでに欧米では臨床応用が開始されており²⁶⁾、日本でもまもなく販売開始される予定がある(JMM社、personal communicationによる)。

3. 高分子材料

高分子材料は金属、セラミックス材料と並んで整形外科分野で重要な役割を示す材料の一つである。高分子(ポリマー)材料とは多数の低分子(モノマー)が共有結合で連なることで形成される、分子量がほぼ1万以上の材料を指す。モノマーの種類や連なり方によってさまざまな性質を持つため医療分野においてもPMMA骨セメント、吸収性骨置換材料、人工股関節摺動面用のポリエチレンなどさまざまな高分子材料が運動器再建に使用されている。

PMMA骨セメントは骨補填材料として使用されている。PMMA骨セメントは親和性では生体活性材料にくらべ劣るものの、強度と操作性において補

填材料としてすぐれた材料である。PMMA骨セメントが生体材料として使用されるようになって40年以上が経過しているが、メチルメタアクリレートの液とポリメチルメタアクリレートの粉末を混合して、ダフフェーズを経て硬化させるという基本的な点はほとんど変わっていない。そのため、組織親和性に関しては大きな改良がなされていないのが現状であり、強度と骨親和性にすぐれた骨セメントの開発が期待されている。

合成高分子の吸収性材料としてはポリグリコール酸とポリ乳酸が用いられている。骨ではすでに螺子としてポリ乳酸が使用されているが、強度の低下にくらべ、材料が吸収されてなくなるまでに、期待されていたよりも長期間を要することがわかっており、骨の再生が遅れる傾向も認めため、水酸アパタイトとの複合材が開発され親和性が向上したものが市販されている²⁷⁾(図3)。この材料は多孔体にする 것도可能で、吸収性材料としての応用も可能である²⁸⁾。また、骨基質と同様にコラーゲンと水酸化アパタイトを混合したものが市販されていたが、四宮らはナノ結晶の水酸アパタイトとアテロコラーゲンとの複合材料を開発し²⁹⁾、荷重の比較的掛からない部位での骨置換材料としてTCPとの比較臨床治験を進めている。いずれの材料もアパタイトと有機材料の複合化材料であり、破骨細胞を介しての吸収が認められ、骨リモデリングの機序で骨再生が行われるものと考えられる。これらの材料は使用部位が限定されるが、細胞を用いた骨再生医療のスカフォールドとしての応用も期待される。

骨置換材料の作成法の改善と新手法の開発 三次元積層法

金属やセラミックスは基本的に高温による焼結によって作製される。通常は鋳型に入れて焼結されるが、それに代わる造形法としてインクジェット方式による三次元積層造形法または選択的レーザー溶融(<http://lasersintering.com/>)³⁰⁾や電子ビーム技術を利用した金属積層造形法がTCPやチタン金属に応用され、CT画像に基づき三次元的な造形が高精度に可能となってきた(<http://www.arcam.com/>)³¹⁾(図4)。

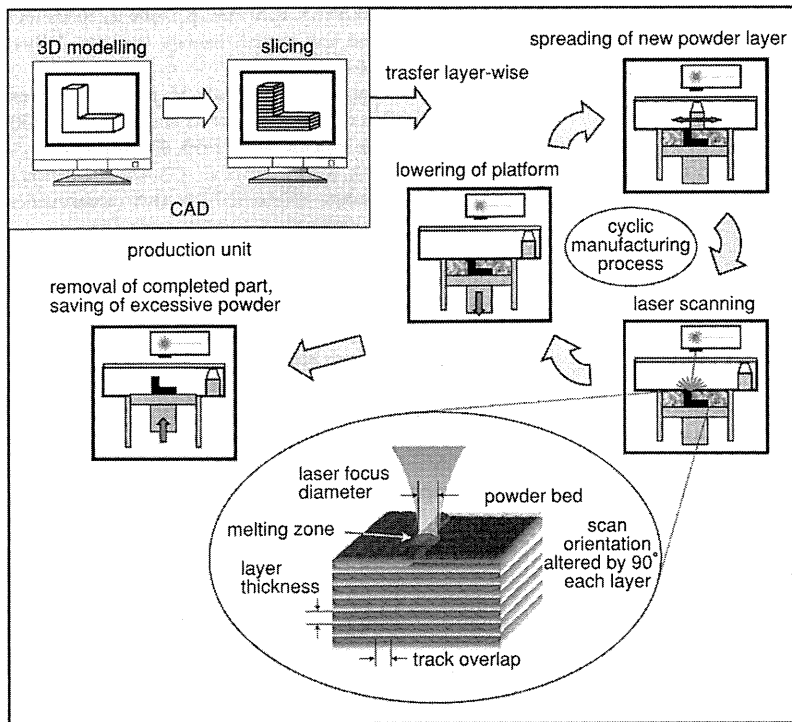


図4
レーザー選択的焼結による
三次元積層造形法の模式図
この方法により、CTなどで得られ
た画像データから任意の形状のチ
タン金属が作り出せる。
(Hollander DA et al., 2006)³¹⁾

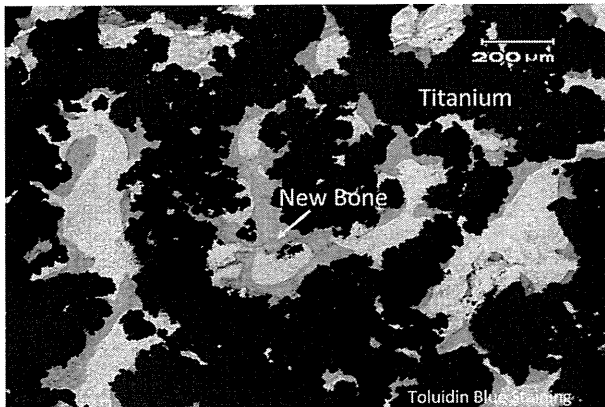


図5 12カ月のbioactive ポラスチタン
黒く見えるチタンでつくられたポラス体内部にトル
イジンブルーでよく染まる旺盛な骨形成が観察される
(Fujibayashi S et al., 2004)²⁰⁾

これらの方法は患者の骨欠損の形状に三次元的に適合する人工骨を提供する方法であり、テーラーメイド医療を可能にする³²⁾。生体材料の開発はこのようなプロセスの改良によっても大きく進歩することが期待される。

生体材料による骨誘導—構造が生む新しい可能性—

骨内にインプラントを埋入すると生体活性材料で

は骨組織は材料表面に沿って形成される。また多孔体では、骨内に埋入すると孔のなかに骨組織が進出し、形成される。このような骨組織の成長を骨伝導とよぶ。一方、骨組織を塩酸で脱灰した骨基質は筋肉内に埋入すると、新しく骨細胞が分化し骨を形成してくる。これが骨誘導という現象である。

後者の骨誘導には骨基質中の骨誘導因子というタンパクが作用して骨が分化してくると考えられている。この性質は骨再建にとって非常に有利な特性であるが、通常のセラミックスや金属、ポリマーを筋肉に入れても骨誘導は生じない。しかし、1991年に南アフリカのRipamontiらがサングからつくった多孔体HAがbaboonの背筋内で気孔内に骨が形成することを見いだした³³⁾。

その後HAのみでなく、生体活性材料であるBioglass, TCP, HA/TCP複合材やHAコーティングを行ったタンタル多孔体などでも同様の現象が生じることが見いだされた。さらにチタン多孔体にアルカリ加熱処理を施したものも同様の骨誘導することがわかってきた²⁰⁾。(図5)これらの研究から、多孔体表面のマイクロ構造とマクロ多孔構造が生物学的反応に強く影響することが判明し、この性質を制御することでこれまででない生体親和性の高い骨置換材

料が誕生することが期待される。骨再建材料を考えるうえで、材料のミクロからマクロの構造が生体に及ぼす影響を探索し、開発に活かすことが重要と考えられる。

文 献

- 1) Mears DC ed.: Materials and orthopaedic surgery. Baltimore, the Williams & Wilkins, 1979.
- 2) 川原春幸, 山上哲賢, 平林正也, 幸田洋一, 横田順一・他: 新型セラミック・インプラント“Bio-ceram”について. 歯科展望(別冊)インプラントの臨床 1975, 215: 207-214.
- 3) Akao M, Aoki H, Kato K: Mechanical properties of sintered hydroxyapatite for prosthetic applications. Journal of Materials Science 1981, 16: 809-812.
- 4) Jarcho M, Kay JF, Gumaer KI, Doremus RH, Drobeck HP: Tissue, cellular and subcellular events at a bone-ceramic hydroxylapatite interface. J Bioeng 1977, 1: 79-92.
- 5) Hench LL, Paschall HA: Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. J Biomed Mater Res 1973, 7: 25-42.
- 6) Urabe K, Itoman M, Toyama Y, Yanase Y, Iwamoto Y et al.: Current trends in bone grafting and the issue of banked bone allografts based on the fourth nationwide survey of bone grafting status from 2000 to 2004. Journal of Orthopaedic Science(0949-2658) 2007, 12: 520-525.
- 7) Hodge WA, Fijan RS, Carlson KL, Burgess RG, Harris WH, Mann RW: Contact pressures in the human hip joint measured *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA 1986, 83: 2879-2883.
- 8) Williams DF, Roaf R: Implants in surgery. London, WB Saunders, 1973.
- 9) 埴 隆夫: 金属バイオマテリアルの特徴. バイオマテリアル 2007, 25: 214-220.
- 10) Yamamoto A, Kohyama Y, Kuroda D, Hanawa T: Cytocompatibility evaluation of Ni-free stainless steel manufactured by nitrogen adsorption treatment. Materials Science and Engineering C 2004, 24: 737-743.
- 11) Davidson JA, Mishra AK, Kovacs P, Poggie RA: New surface-hardened, low-modulus, corrosion-resistant Ti-13Nb-13Zr alloy for total hip arthroplasty. Bio-medical materials and engineering 1994, 4: 231-243.
- 12) Niinomi M, Hanawa T: Japanese research and development on metallic biomedical, dental, and healthcare materials. JOM 2005, 57: 18-24.
- 13) Saito T, Furuta T, Hwang JH et al.: Multifunctional alloys obtained via a dislocation-free plastic deformation mechanism. Science 2003, 300: 464-467.
- 14) Geesink RG: Osteoconductive coatings for total joint arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 2002, 395: 53-65.
- 15) Kim HM, Miyaji F, Kokubo T, Nishiguchi S, Nakamura T: Graded surface structure of bioactive titanium prepared by chemical treatment. J Biomed Mater Res 1999, 45: 100-107.
- 16) Nishiguchi S, Fujibayashi S, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T: Biology of alkali- and heat-treated titanium implants. J Biomed Mater Res A 2003, 67: 26-35.
- 17) Nishiguchi S, Nakamura T, Kobayashi M, Kim HM, Miyaji F, Kokubo T: The effect of heat treatment on bone-bonding ability of alkali-treated titanium. Biomaterials 1999, 20: 491-500.
- 18) Bobyn JD, Poggie RA, Krygier JJ et al.: Clinical validation of a structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. J Bone Joint Surg Am 2004, 86-A (Suppl 2): 123-129.
- 19) Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Kokubo T, Nakamura T: Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium. Biomaterials 2005, 26: 6014-6023.
- 20) Fujibayashi S, Neo M, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T: Osteoinduction of porous bioactive titanium metal. Biomaterials 2004, 25: 443-450.
- 21) Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M et al.: A porous bioactive titanium implant for spinal interbody fusion: an experimental study using a canine model. J Neurosurg Spine 2007, 7: 435-443.
- 22) Kondo N, Ogose A, Tokunaga K et al.: Bone formation and resorption of highly purified beta-tricalcium phosphate in the rat femoral condyle. Biomaterials 2005, 26: 5600-5608.
- 23) Kokubo T, Shigematsu M, Nagashima Y et al.: Apatite- and wollastonite- containing glass- ceramic for prosthetic application. Bull Inst Chem Res Kyoto Univ 1982, 60: 260-268.
- 24) Nakamura T, Yamamuro T, Higashi S, Kokubo T, Ito S: A new glass-ceramic for bone replacement: evaluation of its bonding to bone tissue. J Biomed Mater Res 1985, 19: 685-698.
- 25) Piconi C, Maccauro G: Zirconia as a ceramic biomaterial. Biomaterials 1999, 20: 1-25.
- 26) Pridmore DP: Evolution and new application of the alumina ceramics in joint replacement. European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology 2007, 17: 253-256.
- 27) Shikunami Y, Okuno M: Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-lactide (PLLA): Part I. Basic characteristics. Biomaterials 1999, 20: 859-877.
- 28) Hasegawa S, Tamura J, Neo M et al.: *In vivo* evaluation of a porous hydroxyapatite/poly-DL-lactide composite for use as a bone substitute. J Biomed Mater Res A 2005, 75: 567-579.
- 29) Itoh S, Kikuchi M, Koyama Y et al.: Development of a novel biomaterial, hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) composite for medical use. Biomed Mater Eng 2005, 15: 29-41.
- 30) Fukuda A, Takemoto M, Fujibayashi S et al.: Bone ingrowth into pores of lotus-type bioactive titanium fabricated using rapid prototyping technique. Bioceramics 2009, 22: 269-272.
- 31) Hollander DA, von Walter TWM, Sellei R, Schmidt-Rohlfing OPB, Erli H: Structural, mechanical and *in vitro* characterization of individually structured Ti-6Al-4V produced by direct laser forming. Biomaterials 2006, 27: 955-963.
- 32) Hollister SJ: Porous scaffold design for tissue engineering. Nat Mater 2005, 4: 518-524.
- 33) Ripamonti U: The morphogenesis of bone in replicas of porous hydroxyapatite obtained from conversion of calcium carbonate exoskeletons of coral. J Bone Joint Surg Am 1991, 73: 692-703.

Formation of a bioactive calcium titanate layer on gum metal by chemical treatment

Seiji Yamaguchi · Takashi Kizuki · Hiroaki Takadama ·
Tomiharu Matsushita · Takashi Nakamura ·
Tadashi Kokubo

Received: 5 October 2011 / Accepted: 27 January 2012 / Published online: 16 February 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract The so-called gum metal with the composition Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O is free from cytotoxic elements and exhibits a low elastic modulus as well as high mechanical strength. In the present study, it was shown that this alloy exhibited a high capacity for apatite formation in a simulated body fluid when subjected to 1 M NaOH treatment, 100 mM CaCl₂ treatment, heat treatment at 700°C, and then hot water treatment. The high apatite formation was attributed to the CaTi₂O₅ which was precipitated on its surface, and found to be maintained even in a humid environment over a long period. The treated surface exhibited high scratch resistance, which is likely to be useful in clinical applications. The surface treatment had little effect on the unique mechanical properties described above. These results show that gum metal subjected to the

present surface treatments exhibits a high potential for bone-bonding, which will be useful in orthopedic and dental implants.

1 Introduction

Various kinds of chemical and heat treatments have been proposed to induce bone-bonding bioactive characteristics in Ti metals [1–8]. Among them, treatment with NaOH and heat is the simplest and most commonly used. This treatment is already applied to artificial hip joints, and has been clinically used in Japan since 2007 [9]. This treatment is also effective in inducing bioactivity in conventional titanium alloys such as Ti–6Al–4V and Ti–15Mo–5Zr–3Al [10, 11]. However, it is not effective for certain new kinds of Ti–Zr–Nb–Ta alloys [12], which are free of elements suspected of cytotoxicity [13], such as vanadium. For Ti–15Zr–4Nb–4Ta alloy [14], one of the Ti–Zr–Nb–Ta alloys, it was shown that HCl and heat treatment [15], or CaCl₂, heat and water [16, 17] after the NaOH treatment, are effective for inducing bioactivity. However, even these treatments are not effective for the gum metal with the composition Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O [18], which has certain favorable mechanical properties such as a low elastic modulus and high mechanical strength, as well as a capacity for extensive elastic deformation and clayey plasticity, which are attractive features for use in orthopedic and dental implants.

In the present study, the gum metals were subjected to various kinds of chemical and heat treatments. Apatite formation in the treated gum metals was examined in a simulated body fluid (SBF). Their apatite-forming capacity was discussed in terms of their surface structural changes due to the treatments. It has been revealed for Ti metal and

S. Yamaguchi: Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science.

S. Yamaguchi (✉) · T. Kizuki · H. Takadama · T. Matsushita ·
T. Kokubo
Department of Biomedical Sciences, Chubu University,
1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan
e-mail: sy-esi@isc.chubu.ac.jp

T. Kizuki
e-mail: t-kizuki@isc.chubu.ac.jp

H. Takadama
e-mail: takadama@isc.chubu.ac.jp

T. Matsushita
e-mail: matsushi@isc.chubu.ac.jp

T. Kokubo
e-mail: Kokubo@isc.chubu.ac.jp

T. Nakamura
Kyoto Medical Center, National Hospital Organization, 1-1,
Fukakusa Mukaihata-cho, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan
e-mail: ntakantaka@nifty.com

various kinds of Ti alloys that metals able to form bone-like apatite on their surfaces in SBF bond to living bone through the apatite layer formed on their surface in the living body [10, 11, 16, 19–23].

2 Materials and methods

2.1 Chemical and heat treatments

The Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O alloy sheet (Toyota Central Research and Development Laboratories, Inc., Ti: Bal., Nb: 36.39, Ta: 2.00, Zr: 2.87, O: 0.31, Fe: 0.02 mass%) was cut into rectangular plates which were $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ in size, abraded with #400 diamond plates, and washed with acetone, 2-propanol and ultrapure water in an ultrasonic cleaner for 30 min each and dried at 40°C. These samples were soaked in 5 ml of a 1, 2 or 5 M NaOH aqueous solution at 60°C for 24 h. After removal from the solution, they were gently rinsed with ultrapure water for 30 s and dried at 40°C. (This treatment is designated “XM NaOH”, where X is 1, 2, or 5, depending on the NaOH concentrations.) The treated samples were subsequently soaked in 10 ml of 100 mM CaCl₂ solution at 40°C for 24 h, and washed with ultrapure water and dried. (This treatment is designated “CaCl₂”.) They were heated up to 600, 700, 800, or 900°C at a rate of 5°C min⁻¹, kept for 1 h at the respective temperature in an ambient atmosphere, and then this was followed by natural cooling in an electrical furnace. (This treatment is designated “heatY”, where Y is 600, 700, 800, or 900, depending on their heating temperatures.) After the heat treatment, they were soaked in 10 ml of ultrapure water at 80°C for 24 h, then washed and dried. (This treatment is designated “water”; thus, the sequence of the treatments is designated “XM NaOH–CaCl₂–heatY–water”, where X is 1, 2, or 5, and Y is 600, 700, 800, or 900.)

2.2 Surface analyses

The sample surfaces which were subjected to the chemical and heat treatments were analyzed by means of a field emission scanning electron microscope (FE-SEM: S-4300, Hitachi Co., Tokyo, Japan) equipped with an energy dispersive X-ray spectrometer (EDX: EMAX-7000, Horiba Ltd., Kyoto, Japan), an Auger electron spectrometer (AES: PHI-670, Ulvac-PHI Ink., Kanagawa, Japan), a thin-film X-ray diffractometer (TF-XRD: RINT-2500, Rigaku Co., Tokyo, Japan) and a Fourier transform confocal laser Raman spectrometer (FT-Raman: LabRAM HR800, Horiba Jovin Yvon, France). In the FE-SEM, the surface was coated with a Pt–Pd thin film, and a voltage of 15 kV was used, whereas in the EDX, an uncoated surface was analyzed at 5 kV–K for Ca and O, 5 kV–L for Ti, Zr and Nb,

and 5 kV–M for Ta on five areas, and their averaged value was used in our analysis. In AES measurement, the surface area of $40 \times 40 \mu\text{m}^2$ was analyzed at a take-off angle of 30° using electron beam of 5 kV and beam current of 50 nA with Ar⁺ sputtering at a rate of 12 nm min⁻¹ (SiO₂ conversion). In the TF-XRD measurement, a Cu-K α X-ray source was used at 50 kV and 200 mA, with 0.01° step widths, 1 s/step scans, and 1° glancing angles against the incident beam. In the FT-Raman measurements, an Ar laser with a wavelength of 514.5 nm and exciting laser power of 16 mW was used as the laser source.

Cross-sections of the samples were also observed under FE-SEM by the same methods described in a previous paper [24].

The scratch resistance of the surface layer formed on the alloys by the chemical and heat treatments was evaluated by measuring the critical load by which the layer was detached from the substrate using a thin-film scratch tester (CSR-2000, Rhesca Co. Ltd., Tokyo, Japan), using a stylus 5 μm in diameter and with a spring constant of 200 g mm⁻¹. Based on the standard JIS R-3255, the amplitude, scratch speed and loading rates were determined to be 100, 10 $\mu\text{m s}^{-1}$ and 100 mN min⁻¹, respectively. Five areas were scratched for each sample, and their average value was used in our analysis.

2.3 Soaking in SBF

The samples subjected to the chemical and heat treatments were soaked in 24 ml of SBF with ion concentrations (Na⁺ 142.0, K⁺ 5.0, Ca²⁺ 2.5, Mg²⁺ 1.5, Cl⁻ 147.8, HCO₃⁻ 4.2, HPO₄²⁻ 1.0, and SO₄²⁻ 0.5 mM) nearly equal to those of human blood plasma at 36.5°C. The SBF was prepared by dissolving reagent grade NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄·3H₂O, MgCl·6H₂O, CaCl₂, and Na₂SO₄ (Nacalai Tesque Inc., Kyoto, Japan) in ultrapure water, and buffered at pH = 7.4 with tris(hydroxymethyl)aminomethane (CH₂OH)₃CNH₂ and 1 M HCl (Nacalai Tesque Inc., Kyoto, Japan) at 36.5°C [25]. After soaking in the SBF for 3 days, the samples were removed, gently rinsed with ultrapure water for a period of 30 s, and dried at 40°C. Apatite formation on their surfaces was examined by TF-XRD, FE-SEM and EDX. To examine the stability of the apatite-forming ability, the treated alloy samples were incubated with a relative humidity of 95% at 80°C for 1 week. After removal from the incubator, their apatite-forming ability was examined by soaking in SBF for 3 days.

2.4 Measurement of mechanical properties

Rod samples which were 3 mm in diameter and 22 mm in length, as shown in Fig. 1, were prepared from the alloy (Toyota Central Research and Development Laboratories,

Inc.) for mechanical testing. Three rod samples as prepared and two rod samples which were subjected to the chemical and heat treatments were pulled at a speed of 1 mm min^{-1} using a tensile-testing machine (Servopulser EHF-L, Shimadu, Kyoto, Japan). Tensile strength, which is defined as the maximum load in the test, and 0.2% proof strength of the alloy samples were calculated from their stress–strain diagrams. Elongation of the alloy was estimated by measuring a change of guide length before and after the test. The reproducible results were obtained in the samples both before and after the chemical and heat treatments. A rod sample 5 mm in diameter and 60 mm in length with or without the chemical and heat treatments was prepared, and the elastic modulus of each sample was measured by the free vibration method (modified JE-RT, Nihon Techno-Plus Co. Ltd., Osaka, Japan).

2.5 Observation of microstructure

The rod samples used for the mechanical test were cut in the thread part perpendicular to a long axis, and their cross-sections were mirror finished using $0.05 \text{ }\mu\text{m}$ of alumina

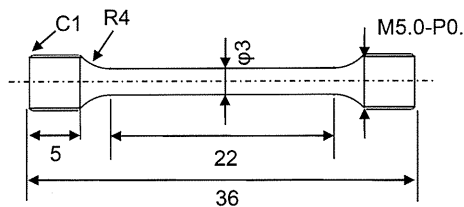


Fig. 1 Ti-36Nb-2Ta-3Zr-0.3O alloy rod for tensile test

powder followed by ultrasonic cleaning in acetone and ultrapure water for 10 min each. They were subjected to chemical etching using the diluted hydrofluoric acid with the composition of $\text{HF}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O} = 1:20:200$ to clarify their grain boundaries, washed by ultrapure water, and subjected to optical microscopic observation using trinocular metallurgical microscope (TMR-1, Yashima Optical Co. Ltd., Tokyo, Japan).

3 Results

3.1 Surface structures

Figure 2 shows the FE-SEM photographs of the surfaces and cross-sections of the Ti-36Nb-2Ta-3Zr-0.3O alloy which was untreated or treated with NaOH solution at different concentrations. It can be seen from Fig. 2 that a nano-sized network structure was formed uniformly on the surface of the alloy as a result of the 1 M NaOH treatment, whereas some cracks were formed by the treatments with the NaOH solutions at a higher concentration than 2 M, and both their numbers and size in width increased with increasing concentrations of the NaOH solution. It can be seen from the cross-sectional views that the thickness of the surface layer formed by the 1 M NaOH treatment was approximately 300 nm, and increased with increasing concentrations of the NaOH solution. With increasing thickness of the surface layer, cracks were formed in the surface layer because larger volume of the surface layer shrunk during drying process. Based on these results, 1 M

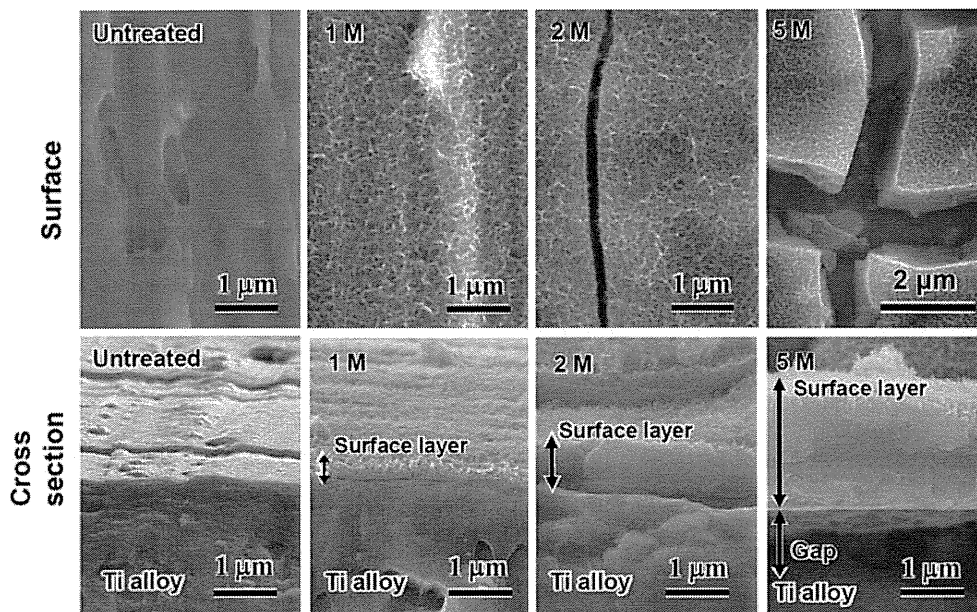


Fig. 2 FE-SEM photographs of the surfaces and cross sections of Ti-36Nb-2Ta-3Zr-0.3O alloy untreated and treated with 1, 2 or 5 M NaOH aqueous solutions

was selected as the concentration for the NaOH treatment in the following experiments.

Figure 3 shows the FE-SEM photographs of the surfaces of the alloys subjected to various heat treatment temperatures after the 1 M NaOH treatment, those subjected to heat treatments after the 1 M NaOH and the subsequent CaCl_2 treatment, and those finally subjected to the hot water treatment. It can be seen from the Fig. 3 that the nano-sized network structure formed by the NaOH treatment changed into granular structure when the alloy was heat-treated above 700°C without the subsequent CaCl_2 treatment, whereas the network morphology was maintained, even if it was heat-treated at 800°C , if the sample was soaked in CaCl_2 solution after the 1 M NaOH treatment. The water treatment after the heat treatment did not result in an apparent change in the surface morphologies.

Table 1 shows the results of the EDX analysis of the surfaces of the alloys subjected to the various solutions and heat treatments. Approximately 4.8 at.% of the sodium ions were incorporated into the surface of the alloy by the NaOH treatment. The amount of the sodium ions was not changed by the heat treatments up to 700°C , but was significantly decreased by the heat treatments above 800°C , where the niobium content increased. When the alloy sample was subjected to the CaCl_2 treatment after the 1 M NaOH treatment, the incorporated sodium ions were

completely replaced with calcium ions. The amount of calcium ions was not changed by the heat treatments up to 700°C , but was decreased by the heat treatments above 800°C . The subsequent water treatment slightly decreased the amount of calcium ions, regardless of the heat treatment temperature.

Figure 4 shows an AES depth profile of the surface of the alloy subjected to the 1 M NaOH– CaCl_2 –heat700–water treatments. It can be seen from Fig. 4 that calcium and oxygen penetrated into the surface layer at depths of 300 and 500 nm, respectively. Both of these showed a gradual decrease with increasing depth, accompanied by a local maximum and minimum of approximately 150 nm in depth. In contrast, titanium and niobium showed a gradual increase with increasing depth. They also had a local minimum and maximum of approximately 150 nm in depth, respectively. These local maxima of calcium and niobium imply that some of the calcium niobates developed in a deep region of the surface layer.

Figure 5 shows the TF-XRD and FT-Raman profiles of the alloy surfaces left untreated and subjected to heat treatment at various temperatures after 1 M NaOH treatment. The broad FT-Raman peaks around 280, 450, 700, 820 and 910 cm^{-1} in terms of the wave number appeared after the NaOH treatment, and they were matched with those of sodium hydrogen titanate ($\text{Na}_x\text{H}_{2-x}\text{Ti}_3\text{O}_7$)

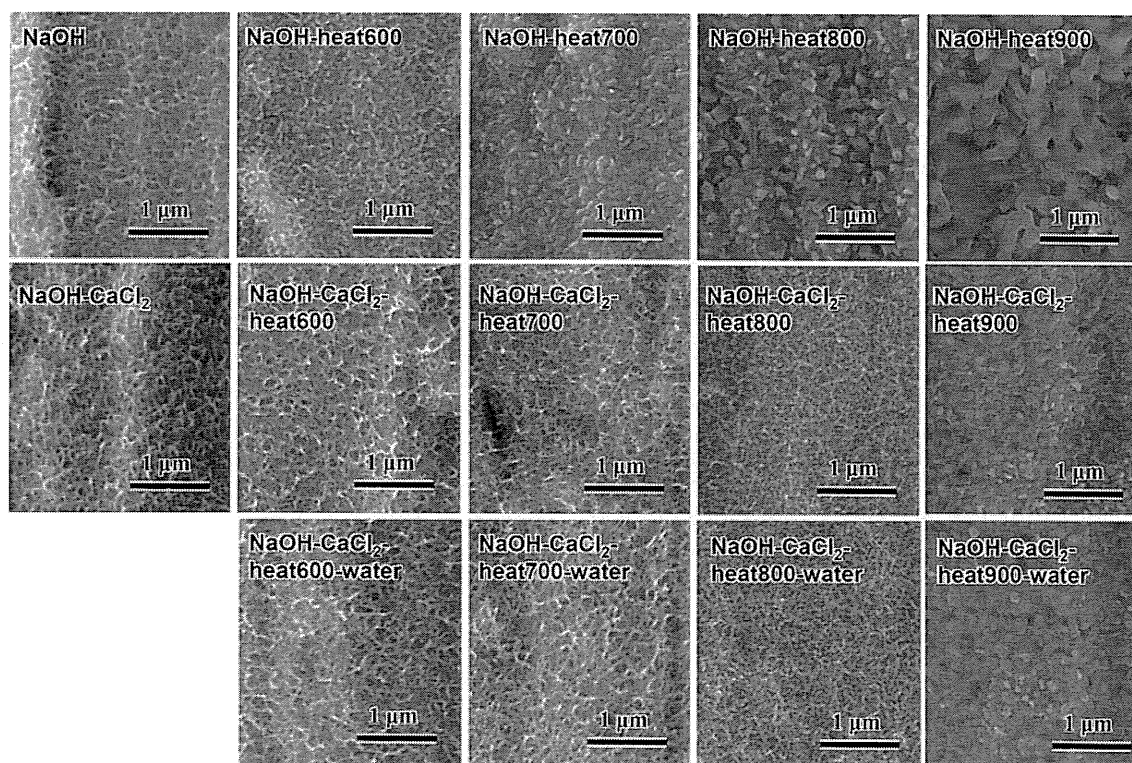


Fig. 3 FE-SEM photographs of the surfaces of Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O alloy subjected to heat treatment at various temperatures after 1 M NaOH treatment, or 1 M NaOH and CaCl_2 treatment, and those finally subjected to water treatment

Table 1 Results of EDX analysis of surface of Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O alloy untreated and subjected to 1 M NaOH, CaCl₂, heat at various temperature, and water treatments

Treatment	Elements (at.%)						
	O	Ti	Na	Ca	Nb	Ta	Zr
Untreated	11.9	67.9	0	0	18.4	0.5	1.4
1 M NaOH	57.6	32.9	4.8	0	5.2	0.1	0.3
1 M NaOH–heat600	50.3	40.7	4.3	0	4.3	0.1	0.4
1 M NaOH–heat700	57.2	34.1	4.6	0	3.8	0.1	0.3
1 M NaOH–heat800	59.5	30.5	2.5	0	7.3	0.1	0.2
1 M NaOH–heat900	59.1	29.5	0.4	0	10.9	0.1	0.1
1 M NaOH–CaCl ₂	52.9	37.4	0	5.2	4.0	0.1	0.3
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat600	54.1	36.2	0	5.5	3.9	0.1	0.3
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat600–water	57.0	33.9	0	4.6	4.0	0.1	0.4
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat700	54.0	36.3	0	5.5	3.8	0.1	0.3
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat700–water	54.9	36.5	0	4.6	3.7	0.1	0.3
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat800	56.0	35.5	0	4.4	3.8	0.1	0.4
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat800–water	57.0	34.8	0	3.9	3.8	0.1	0.4
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat900	57.2	37.1	0	1.5	4.0	0.0	0.2
1 M NaOH–CaCl ₂ –heat900–water	56.9	37.4	0	1.4	4.0	0.0	0.3

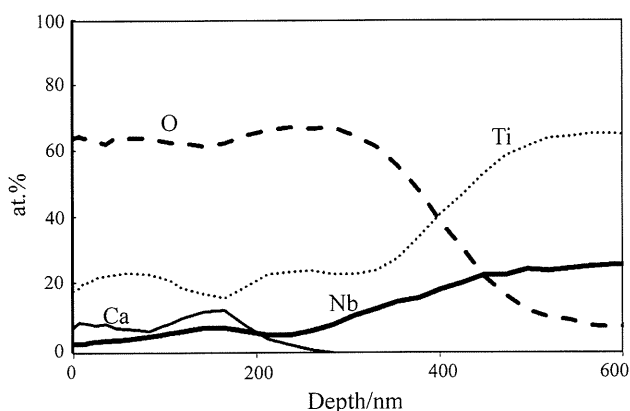


Fig. 4 Auger depth profile of Ti–36Nb–2Ta–3Zr–0.3O alloy subjected to 1 M NaOH, CaCl₂ heat700, and water treatments

reported in the literatures [26, 27]. The sodium hydrogen titanate was transformed into sodium titanate, Na₂Ti₆O₁₃ [26, 27], and rutile by the subsequent heat treatment up to 800°C, meanwhile sodium niobate (NaNbO₃), niobium oxide (Nb₂O₅) and rutile were precipitated by the heat treatment at 900°C. α-Ti with a peak position of around 40° in 2θ was detected besides β-Ti after the heat treatment at 600–800°C, indicating that phase transformation from β to α started in the alloy.

Figure 6 shows the TF-XRD and FT-Raman profiles of the alloy surfaces which were untreated and subjected to heat treatment at various temperatures after 1 M NaOH and CaCl₂ treatments and finally subjected to water treatment. When the alloy sample was soaked in CaCl₂ solution after the NaOH treatment, the FT-Raman peaks for sodium hydrogen titanate were almost unchanged, indicating that

the sodium hydrogen titanate was isomorphously transformed into calcium hydrogen titanate, Ca_xH_{2–2x}Ti₃O₇, by substituting the sodium ions with calcium ions. The calcium hydrogen titanate was transformed into calcium titanate, for which the phases were assumed to be CaTi₄O₉ including CaTi₂O₄ and CaTi₂O₅ [16, 28–30], anatase, and rutile, when it was heat-treated at 600°C. In contrast, the strong peak at around 31° of CaTi₂O₅, and weak peaks of 51° and 52° of Ca₂Nb₂O₇ in 2θ appeared in addition to the above peaks by the heat treatment at 700°C. These peaks gradually decreased when the heating temperature increased above 800°C, whereas the peaks attributed to Nb₂O₅ and CaNb₂O₆ were developed further with the increasing temperature of the heat treatment. These phases were not changed by the subsequent water treatment.

Table 2 shows the scratch resistance of the alloy subjected to the NaOH, CaCl₂, heat and water treatments. The scratch resistance of the surface layer formed by the initial NaOH treatment was as low as 7 mN. It increased markedly to approximately 61 mN by the heat treatment at 600°C, and increased with the increasing temperature of the heat treatment up to 800°C, but then was decreased slightly by the heat treatment at 900°C. The decrease of the scratch resistance by the heat treatment at 900°C might be due to the peeling of the thickened oxide layer. When the NaOH-treated alloy was subjected to the CaCl₂ treatment, its low scratch resistance was not changed. However, it was increased markedly to above 65 mN, by the subsequent heat treatment, similarly to the heat treatment after the NaOH treatment. The high scratch resistance was maintained even after the final water treatment.