

[事例・トピックス]

ダイヤモンドライクカーボン膜の 生体材料としての応用

東京電機大学大学院 平栗 健二*

ダイヤモンド状炭素(DLC: Diamond-Like Carbon)膜は、耐腐食性、低摩擦係数、しゅう動性、ガスバリア性に加え、生体内不活性に優れ組織内での安定性などの特徴から、医用材料として大変注目されている。本研究では、生体材料に汎用されている高分子材料へDLCを成膜することで、生体材料としての適応性を評価し、その将来性について検討した。

生体材料

最先端医療機器であるCT診断装置や超音波診断装置は、高度の最新電子工業技術に支えられている。いっぽう、生体材料は医学、薬学、工学等の融合技術によって開発が進み、医療技術の進歩を飛躍的に向上させている。しかしながら、現在使用されている金属、セラミックス、高分子などの生体材料は、生体適合性や機能性などの複合的な機能を同時に満たしていない。この状態で生体に用いると、アレルギーや炎症反応が現れる。

このように、生体の反応性と機能性の要求に合致する複合的な特性を併せ持つ材料は希少であることから、それぞれの特性が不十分でありながらも限定的に利用されているのが実情である。

また、日本の三大死亡原因である心疾患および脳血管疾患は、血液の凝固(血栓)に由来する場合が多く、生体材料の選択性を制限する問題となっている。つまり、人工的な材料に血液が接触すると材料表面に血栓としての血液の塊が発生し、血流障害により生体の維持に支障をきたす。さらに、血栓が付着した材料表面から脱離して頭や心臓の

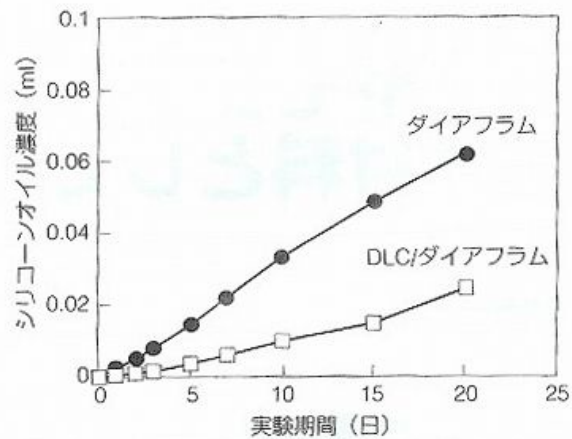
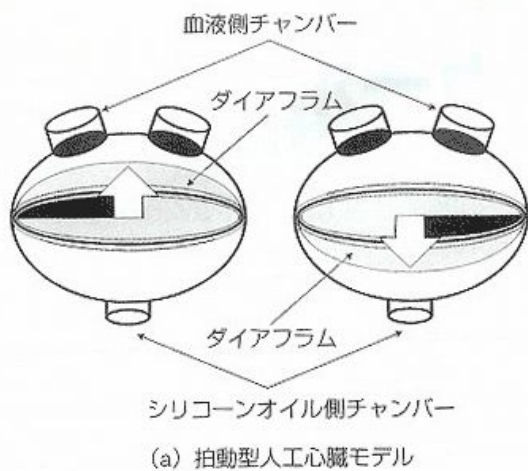
血管内へ移動し、血管が閉塞すると生死を左右する極めて危険な状態を誘発する。このため、血液と接触する材料には、血栓形成を阻止する薬品の血液中への投与や材料表面へあらかじめ塗布されている。しかしながら、長期間血液と接触する部位に使用する場合には、塗布した薬品が血液中へ溶け出して消耗することから、薬剤フリーで血栓の発生を阻止する材料の開発が望まれている。

炭素系材料であるDLCは、ダイヤモンドに類似した高硬度、耐腐食性、耐摩耗性などのトライボロジー特性に優れていることから、切削工具、金型などの機械的摩耗保護コーティング材料として幅広く応用されている。その中でも、低温プロセスである高周波プラズマ法によるDLCは、生体材料として広範囲に利用されている低融点高分子材料表面への成膜が可能であり、生体親和性に優れていることから、血液接触デバイスをはじめとする生体材料としての応用の期待が高まっている。

生体機能性

DLCの工業的特徴として、高硬度であることによる母材の耐久性、耐腐食性を持つことによる酸やアルカリに対する保護性、低摩擦係数による機械的摺動性、緻密であるためのガスバリア性がある。ここでは、高分子材料上にコートしたDLCの医療応用へ向けた具体的な機能性について述べる。

*ひらくり けんじ：理工学研究科 電子情報工学専攻 教授
〒350-0394 埼玉県比企郡鳩山町石坂
☎049-296-2911



(b) ポリウレタン製およびDLCコートダイアフラムの拡散シリコンイオン濃度の時間変化

図1 人工心臓モデルおよび拡散Siイオン濃度変化

1. 人工心臓ダイアフラムのバリア効果 (拡散阻止機能性)

拍動型人工心臓では、拍動ポンプのダイアフラム (隔膜) で正負の圧力に制御された駆動オイルの動力によって、血液の流入と排出を行う構造になっている。このため、動作中に微量の駆動オイルと血液がダイアフラムを透過して相互に拡散する。この現象が進むとポンプの駆動オイル中には血液が混入するので、ポンプの機能が急激に悪化し、ある許容量を超えるとポンプ動作が瞬時に停止する。

この問題を解決するためには、ガスバリア性の高いDLCをダイアフラムにコートすることにより、この拡散を防ぐことで人工心臓の長寿命化が期待される。

そこで、ダイアフラムにDLCをコートし、ポンプ駆動溶液に利用されているシリコンオイルの透過性を評価した。このシリコンオイルに含まれるSiイオン濃度を生理食塩水 (模擬血液) 側で計測することで、DLCの透過性防止効果を調べた。

図1より、通常のポリウレタンダイアフラムでは、拡散したSiイオン濃度は、時間経過とともに単調に増加する。この結果より、約1年の使用で拡散量が閾値に到達し、ポンプの正常動作に障害が発生することが示唆される。いっぽう、DLCを

コートした試料では、Si濃度は大幅に低減され拡散量は改善している。完全埋め込み型人工心臓では、年単位の使用を設計仕様になっているので、拡散防止効果は十分に目的を達成することが期待される。

2. アレルギー金属溶出防止効果 (バリア性: 歯科材料としての応用)

口腔内で歯の保持や歯列矯正に使用されている金属合金には、重度の金属アレルギーを誘発するニッケル (Ni) やコバルト (Co) が含まれており、この金属が溶け出すことによって掌蹠膿疱症などになる。このようなアレルギー疾患の問題が、生体材料の一つである歯科材料で取りだたされている。

このアレルギー金属の溶出を阻止するためにバリア性の高いDLCを歯科材料にコーティングし、有害物質の流出防止効果を検証した。歯科用形状記憶合金 (Ni-Ti) ワイヤ周囲にDLCをコートし、その後、模擬的な口腔内環境として生理食塩水中での試料の金属溶出過程を質量分析装置により計測した。

図2に生理食塩水中へ溶出したNiイオン量の経時変化を示す。DLCをコートしない試料からは2週間の浸漬で約2.5ppmのNiイオンが検出され、矯正用ワイヤから徐々に金属が溶液中に溶解していることが確認できた。他方、DLCをコートした

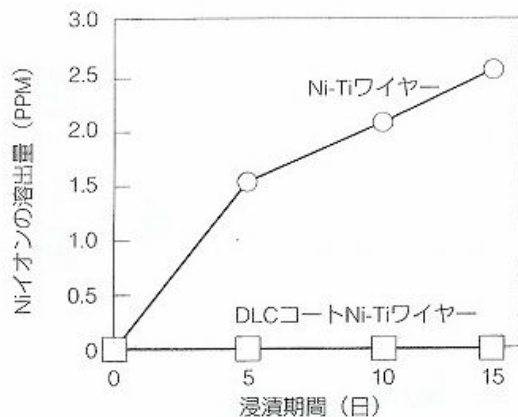


図2 歯科用ワイヤーからのNiイオンの溶出量の変化

試料からのNiイオン流出は、質量分析装置の検出能力限界 (10ppb) 以下であり、ほぼ溶出防止の目的が達成できるものと示唆された。

3. 生体組織適合性

リンパ球に強い刺激が継続的に加えられると、その部位に慢性的な炎症反応を引き起こす。そのため、長期間にわたって人工材料を体内に留置し、安定的に使用する場合には、生体組織との低い反応性が望まれる。ここで、一般的な高分子材料 (シリコン) および布 (ペロア) にDLCをコートした試料および高分子をペロアで覆った試料をラット (♂) の皮下内に留置し、その炎症反応を観察した。DLCの有無による比較を行うために、参照試料としてDLCをコートしない試料も同一の個体に

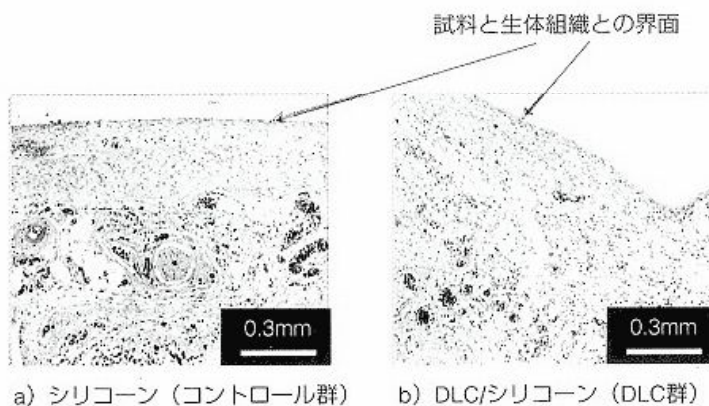


図3 組織試験後の試料断面電子顕微鏡像

表 各試料の生体埋め込み試験の反応性の結果

期間	材料	反応	
		皮下	筋肉中
1週間	シリコン	++	+
	シリコン+ペロア	+++	++
	DLCコートしたシリコン	+	+
2か月	シリコン	+	+
	シリコン+ペロア	+++	++++
	DLCコートしたシリコン	+	+

埋設し、実験結果を検証した。

図3に56日間体内に留置した後、摘出し顕微鏡により観察した断面像を示す。試料と生体との境界面は滑らかであり、炎症反応が少なく安定であることが観察される。この結果から、組織内でのDLC試料ではカプセル化が進み、組織との反応が低いと考えられる。

さらに、試料をヤギの皮下および筋肉中に埋設し、炎症反応を評価した。表に試料を1週間および2か月間留置した時の炎症反応の結果を示す。シリコン+ペロア材は炎症反応が顕著に見られ、生体材料として不適切であることが分かった。シリコン材料は生体組織に対して比較的安定な材料であるので、2か月後の反応は概ね低値である。他方、シリコンにDLCをコートした試料では、2週間、1か月とも炎症反応がほとんど観察されず、シリコンと同様に皮下や筋肉中では極めて安定であることが認められた。

4. 血液適合性 (抗血栓性)

血液接触デバイスを設計する場合、抗血栓性は非常に重要な特性となる。そこで、試料表面に付着した血栓の面積率を実験時間に対して測定し、それぞれの試料に対する抗血栓性を評価した。

図4に抗血栓性の実験結果を示す。ポリカーボネート (PC) 材料単独の血栓付着率は、20分後に20%を超え、非常に大きな血栓形成因子が表面に存在することが示唆される。この現象を避けるためにPC上に血栓阻止薬剤

を塗布した試料(Heparin-PC)で同様の実験を行った。この結果は良好であり、実験終了後の表面では血栓吸着がほとんど見られず、薬剤の効果が顕著である。

PC上にDLCコートした試料の血栓付着の状況は、薬剤コートしたPCとほぼ同様な傾向を示している。特に、薬剤塗布したPC試料において実験終了近傍で血栓付着の変化を拡大すると、付着面積が上昇傾向にあることが分かった。これは、薬剤の血液中への溶出で血栓阻止効果が低下していることを示唆している。他方、DLCコート試料ではそのような上昇傾向が見られず、長期使用へ向けた可能性が認められる。

このようにDLCは血栓に対する耐性があり、薬品塗布の場合のように血液中へ溶出することがほとんどないので、長期間の使用に大きな期待がかかる。

DLC膜の生体材料としての可能性

生体に対する機能性評価実験では、バリア性による不要物質の拡散防止効果や金属アレルギー原子の溶出阻止効果が認められた。また、生体組織との反応性が低いことから、新しい生体材料としての可能性が大いに期待される。さらに、DLCは、抗血栓性に優れていることが分かった。しかし、DLCは作製方法や合成条件によってその特性が大きく異なり、生体材料としての使用目的に合致した特性の選択が不可欠である。そのため、各用途

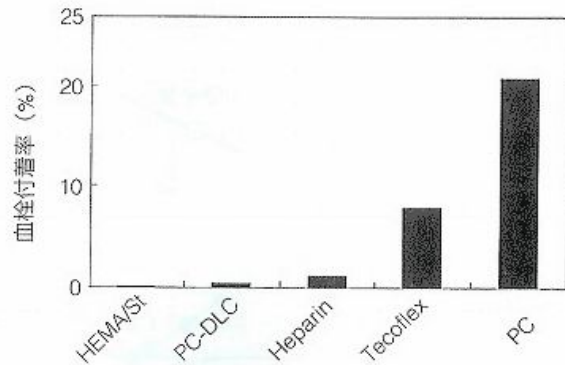


図4 各試料に対する抗血栓性の実験結果 (HEMA/St: 比較試料、PC-DLC: DLCコートPC、Heparin: ヘパリンコートPC、Tecoflex: テコフレックス、PC: ポリカーボネート)

に合った特性および作製方法の抽出が重要となり、医学的特性、機械的性能、化学的機能を組み合わせた境界領域における複合的な検討が必要となる。

最近のDLCの医療応用へ向けた研究は緒に就いたばかりであるが、心臓冠動脈用ステント(狭窄を防ぐ金属製細管)等への応用が始まっている。今後の研究が進展し、近い将来、医療系分野においてDLCが広範囲に利用されることを期待する。

参考文献

- 1) 後 義人; 「生体材料学」基礎生体工学講座、産業図書。
- 2) 平栗 健二; 人工臓器、28、613 (1999)。
- 3) A. Alanazi, C. Nojiri, T. Kido, K. Hirakuri et al; Artificial Organs, 24, 624 (2000)。
- 4) Y. Ohgoe, S. Takada, K. K. Hirakuri et al; ASAIO J. 49, 701 (2003)。
- 5) Y. Ohgoe, S. Kobayashi, K. Hirakuri et al; Thin Solid Films, 497, 218 (2006)。