

---

プロシーディング

---

# 人工臓器はどこまで人体に置き換えられるか

## —生体材料が人体に及ぼす影響とは—

佐 藤 温 重

明倫短期大学 歯科技工士学科

### Is It Possible That Artificial Organs May Become a Viable Alternatives for Organ Failure Patients ?

Atsushige Sato

Department of Dental Technology, Meirin College

#### 要旨

人工臓器などメディカルデバイス（医療用具）が医療上重要な役割を果たしている。メディカルデバイスの所要性質である生体適合性と生体機能性は向上している。しかしメディカルデバイスは本来異物であり、異物反応が不可避で不適合の原因となっている。最近異物反応を克服するためバイオマテリアル分子中の免疫活性部分を除く技術、隔離技術、異物ではない自家細胞からの三次元組織構築技術が開発され実用化されつつある。これにより多くの臓器を人工臓器で代替することが可能になると予測されている。

キーワード：人工臓器，医療用具，バイオマテリアル，生体適合性，免疫隔離

Key words : Artificial organs, Medical device, Biomaterial, Biocompatibility, Immunoisolation

#### 1. はじめに

人工臓器は一般に人の内臓を代替する人工内臓をさしているが、医療では人工臓器だけでなく多種多様の人工的材料が用いられている。医療に用いられているこれら器具や器材をメディカルデバイス（医療用具）という。人工臓器は、薬物療法、外科療法、放射線療法では絶望的な病的臓器の治療で臓器移植が不可の時の治療に役立っている。新しい人工臓器が開発されつつあり、次世紀の医療は人工臓器・メディカルデバイスの時代であると予測されている。人工臓器・メディカルデバイスはバイオマテリアル（医用材料）を素材として作成されているが、その所要性質である生体適

合性、安全性は完全ではなく副作用を生じることがある。ここでは人工臓器をはじめとするメディカルデバイスの現況、不適合の原因、安全性向上技術について述べ、人工臓器がどこまで病的臓器に置き換えられるかについて展望する。

#### 2. 人工臓器の現状

実用化されているメディカルデバイスには前述のように人工臓器のほか、手術用材料、診断用材料、医薬品用材料とディスプレイ製品などがある。これらのうち人工臓器についてみると表1に示すようにその種類は多く、開発中のものも含めると殆どすべての臓器に対応する人工臓器がある。医療がいかにメディカルデバイスに依存しているかがわかるであろう。これら人工臓器は種々の機能を有し生体機能を代行している。主な代行機能は支持・構造的機能（人工骨，人工歯），機械的機能（人工関節，人工心臓），生理的機能として刺激伝達機能（ペースメーカー），感覚機能（眼内レンズ，人工内耳），内分泌機能（人工膵臓），免疫機能（人工免疫系），膜機能（血液透析），薬理活性機能（骨誘導材料，抗菌材料）などである。しかし個々の人工臓器は一般に単一の機能を持つにすぎず，人体内の臓器が複数の機能を有するのと異なる。例えば腎臓は排泄機能のみでなく，ビタミンD活性化，エリスロポエチン産生など複数の機能を持っている。これに対して人工腎臓の場合老廃物の除去のみであり，ビタミンD活性化などの機能は有しない。人工臓器の機能は生体を模擬したものだけでなく，全く異なるしくみによるものもある。

表1. 人工臓器の現状

脳外科用	人工頭蓋骨, 人工硬膜
眼科用	コンタクトレンズ, 人工角膜, 眼内レンズ, 人工硝子体
歯科用	義歯, 人工歯根, 人工顎
耳鼻咽喉科用	人工耳小骨, 人工鼓膜, 人工内耳, 人工中耳, 人工咽頭, 人工喉頭, 補聴器
呼吸器科用	人工気管, 人工肺, 人工胸壁, 人工横隔膜
血液浄化用	血液透析 (人工腎), 血液酸素化 (人工肺)
皮膚科用	人工皮膚, 再構築皮膚
消化器科用	人工脾臓, 人工肝臓, 人工胆管, 人工食道, 人工腸管
循環器科用	人工血管, 人工心臓, 人工弁, 心臓ペースメーカー, 人工血液
整形外科用	人工骨, 骨プレート, 人工関節, 人工関節軟骨, 人工腱
泌尿器科用	人工腎臓, 人工尿管, 人工膀胱
生殖器科用	(人工陰茎), 人工乳房, (人工子宮)

### 3. 人工臓器の作成

人工臓器は基本的に生体適合性を有するバイオマテリアルから作成する。バイオマテリアルは金属, 有機高分子, セラミックに区分され, それぞれ機械的性質に特性がある。人工臓器はそれらを組み合わせて作成され, 目的とする生体機能性を持つものとなっている。最も高度の技術を要する人工心臓ではプラスチックとチタンから作られた電池駆動の機械的ポンプ, 血圧により変化する心拍を調節するセンサーとマイクロプロセッサ, さらに担当医師が人工心臓をモニターできるトランスミッターを組み込んでいる<sup>1)</sup>。単純な歯科用人工臓器である義歯床, 歯冠修復物などは歯科材料メーカーが製造した半製品材料を歯科医, 歯科技工士の手で鋳造法, 重合合法などで加工して作成される。人工臓器の製作には医用材料学, マイクロマシン工学, 電子工学の技術チームと医療チームが共同で行う高度技術が必要である。最近, 歯冠補綴物の作成にもコンピュータを用いたCAD, CAMなど最先端技術が導入されている。

### 4. 人工臓器の安全性

人工臓器を含む医療デバイスは人体に対して安全であることが条件となることはいうまでもない。安全性とは好ましくない副作用を示さない (生物学的安全性), 破壊しない (機械的安全性), バッテリなどから漏電したりしない (電気的安全性) ことを言う。医療デバイスは直接的あるいは間接的に生体と接触して用いるため生物学的安全性が大切である。副

作用を示すことなく生体と共存し, 生体機能を代行するバイオマテリアル, メディカルデバイスの性質を生体適合性と称している<sup>2)</sup>。現在実用化されている人工臓器, メディカルデバイスの素材となるバイオマテリアルの生体適合性は, 一部を除いて絶対的ではなく, 生体に対してある種の為害作用を示し生体不適合となる。不適合の原因には化学的, 機械的, 物理的そして生物学的要因がある。バイオマテリアルにとって生体内環境は過酷であり, 生体外では化学的に安定な材料でも, 生体内では不安定であることがある。実験的に体液を模擬したL-システインおよびL-アラニンなどのアミノ酸溶液をつくり金合金の試験片を長期間浸漬すると含硫アミノ酸であるシステイン溶液 (pH 7.2 又は 9.5) 中で金合金が腐蝕し金が溶出してくる。生体外で極めて安定な金合金も体液中では不安定であり微量の金が溶出する。チタン合金, コバルトクロム合金など安定酸化皮膜 (不動態皮膜) の存在によってバイオマテリアルとして使用可能な金属や合金も, 生体内では体液中に多量に含まれる塩素イオンの作用により酸化皮膜が破壊され, 酸化皮膜の再生が不十分な低酸素条件下では合金の組成金属のイオンが溶出する。Ti 6 Al 4 V 合金を組織培養用培地に浸漬するとアルミニウムやバナジウムが溶出する (表2)。純チタン試験片をウサギ筋肉内に6週間埋植すると埋植体周辺組織内のみならず, 離れた位置にある肺臓, 肝臓などの臓器内のチタン含量が増大する。

表2. チタン合金からの成分金属の溶出

金属材料	浸漬液 浸漬期間	主な溶出金属と溶出量 (pg/mg/day)	
Ti 6 Al 4 V 合金 (粒子状)	培養液 7日	Ti	検出限界以下
		Al	73.0 ± 28.1
		V	194.3 ± 17.6

一般にプラスチック, レジンと呼ばれる高分子有機材料では未反応モノマーなどの溶出可能な物質が含まれており, それらが体液中に溶出する。とくに常温重合合法で作成した材料には未反応モノマーの多量の残留があるため溶出量が多い。加熱重合を行った材料ではモノマー残留量が常温重合材料の10分の1程度で少ないため溶出モノマー量も比較的少ない。常温重合アクリルレジン系の骨セメントで人工骨を固定した患者の血中にはモノマーのメチルメタクリレート (MMA) が検出され, まれにアナフィラキシーショックを起こす。セメント硬化体には多量のモノマーが残留しているためである (表3)。アクリル系レジン裏装材を裏装した実験義歯床を装着した患者の唾液中にMMAが微量検出され, 実験義歯床からMMAが実際に溶

出していることが証明されている。ポリカーボネイト製義歯床や、BisGMA を成分とするフィッシャーシーラントからは BisGMA やビスフェノール A などが微量溶出する。

表 3. アクリルレジン系の義歯床および骨セメント硬化体中の残留メチルメタクリレート量

	残留 MMA 量 (mg/g)*
義歯床 (加熱重合)	17.15 ± 0.26
骨セメント硬化体 (常温重合)	57.3 ± 0.6

\*メタノール中に溶出された MMA 量

溶出物に含まれる化学物質は固有の毒性を持ち副作用の化学的要因となる。バイオマテリアルから溶出した金属イオンは金属アレルギーや、組織破壊その他各金属特有の副作用の原因ともなる。純チタン製の人工歯根 (インプラント) で治療を受けた患者で、人工歯根周辺の歯槽骨に骨吸収を生じ、人工歯根を撤去するに至った症例があるが、この原因は上部構造として用いたの金合金補綴物の腐蝕によって銅イオンが溶出し、この銅イオンが人工歯根部に移行し、その毒性によって骨吸収が起きたと考えられている。

ニッケル、コバルトなどの金属イオンやメチルメタクリレート、ビスフェノール A など有機高分子材料中の化学物質はアレルギーの原因となる物質である。これら物質は不完全抗体であり、それ自体では抗原性はなく生体内で特定のタンパク質と結合してはじめて完全抗体 (アレルゲン) となる。MMA、2-ヒドロキシメタクリレート (HEMA) などには強いアレルギー作用があり、以前に当該化学物質に接触し感作状態の時同一化学物質に再び接触するとアレルギー反応を起こす。これら化学物質を取り扱う歯科医、歯科技工士では職業性アレルギーの原因である。高分子有機材料には補体を活性化作用がある。これによりアナフィラキシー反応や炎症反応、免疫反応を惹起する。ビスフェノール A は女性ホルモンのエストロゲン作用をもつ、いわゆる内分泌攪乱物質の一つである。ビスフェノール A のエストロゲン作用をエストロゲン受容体との結合力をもとに  $17\beta$ -エストラジオールと比較すると  $1/10^3$  にすぎない。しかし、大量では  $17\beta$ -エストラジオールと同様にヒト乳ガン由来の MCF 7 細胞の増殖を促進し、エストロゲン作用を示す<sup>3)</sup>。

バイオマテリアルの表面性状は物理的要因の一つとして生体に影響する。負電荷をもつバイオマテリアルは補体系、血液凝固系を活性化し、炎症、血液凝固、血栓を誘起する。非炎症性の平滑な表面は催腫瘍性がある。アスベスト、金属クロム、ニッケル、チタンに

はこの作用がある。

メディカルデバイスの副作用の頻度はその種類で異なるが、歯科用メディカルデバイスで 1:200~1:1000 程度である。メディカルデバイス全体としてみるとアナフィラキシーショック、神経麻痺などの重大な副作用を示すものは少なく、大部分はアレルギーなど軽症である。

## 5. 安全性向上技術—異物反応抑制技術—

バイオマテリアルの副作用の要因が解明されたことによって、メディカルデバイス、人工臓器の安全性を向上するための技術を開発する方策が明らかになりつつある。その 1 つは副作用の原因となる溶出物を可能な限り少なくすることである。金属材料では従来から耐蝕性を高めるために貴金属の添加量や不動態金属添加量を一定量以上とする、あるいは不動態被膜を強化することなどが試みられてきた。高分子有機材料では重合法の改善や射出成形法の導入によって溶出物の減少が計られてきた。その第 2 はバイオマテリアル自体の抗原性をなくすことである。化学物質が異物として認識されるのは、その分子内に免疫活性を示す特異的構造が存在するからである。従ってこの部分を除くことができれば異物性、免疫原性は消失する。バイオマテリアルとして用いられている不溶性コラーゲンはウシなどの組織から抽出したもので抗原性を有している。コラーゲン分子内で抗原活性を有するテロペプチド部分をトリプシン消化によって除くと抗原性のないアテロコラーゲンが得られる。この他の免疫回避技術として、免疫隔離法がある。最近人工臓器をバイオマテリアルからだけでなく、生きた細胞を組み込んだいわゆるハイブリッド型のものが考案されている。同一個体の細胞以外の細胞を用いた場合には拒絶反応を起こす。そこでそのような細胞を抗原物質の隔壁となる

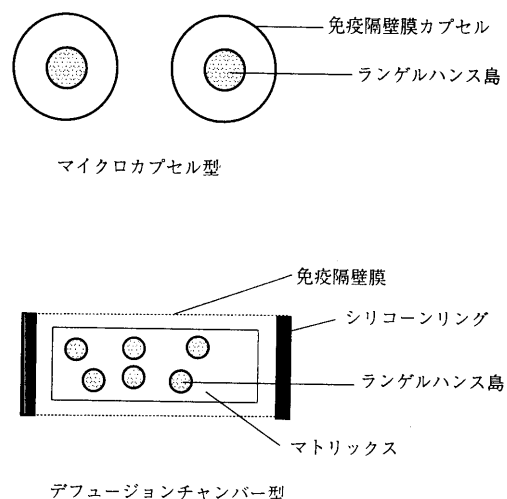


図 1. 免疫隔離膜を用いた人工臓器 (概念図)

カプセルの中に封入した上で、人工臓器として体内埋植すると抗原活性を示さない。例えば細胞組み込み型の人工膵臓では、膵臓の中から取り出したインシュリン分泌能を有するランゲルハンス島を免疫隔壁カプセルに封入してある。これは生体に埋植しても免疫活性を示すことなくインシュリンを供給出来ることが動物実験ですでに確認されている（図1）。免疫隔離法にはアルギン酸-ポリリジン-アルギン酸の三層構造からなるカプセルを用いるものや、ディフュージョンチャンバーを用いるものがある。

## 6. 人工臓器から臓器再生へ

障害を持つ、あるいは欠損した組織や臓器を人工臓器で修復した場合にはそれらを構成するバイオマテリアルが体内で腐蝕、磨耗、代謝などにより変化を受け、為害作用を有する金属イオンやモノマーの溶出、磨耗粒子の生成がさけられず為害作用の原因となる。自家の細胞から組織、臓器をつくる、すなわち再生させればこのような異物反応は無視できることになる。この原理は、1) 人体に存在する未分化細胞を取り出し、生体外で培養し増殖させて臓器再生に使用する。2) 生体吸収性材料で細胞の足場をつくり細胞を付着させ体内に埋植すると細胞が生着し、組織再生が終了した時点で足場は吸収され消滅するというものである。その例として、個体から骨芽細胞を採取し、これを生体外でバイオリアクターと呼ばれる培養器内で大量に増殖させ、次に培養骨芽細胞を基材となるアテロコラーゲン上に付着させ、立体的に培養し、三次元構造を持つ組織を再構成して宿主に埋植しもどすと欠損した組織が修復できる。

## 7. むすび

現在の人工臓器は人体内の臓器に比して限定した機能を有するにすぎず、ただちに等価のものとはいえない

いが、その進歩には著しいものがある。特に安全性については人工臓器の生体に対する好ましくない副作用の研究から、より安全な人工臓器を開発する戦略がつけられつつある。人工臓器、メディカルデバイスは生きた生物組織を含むハイブリット型を指向しているように見える。人工臓器は臓器移植と同じ範疇の治療法に用いるものであるが、臓器移植では提供臓器の適合性、供給量に困難な問題があるのに対し、人工臓器では異物反応を克服できれば供給には問題はない。免疫隔離技術が注目される所以である。一方、自家細胞の組織工学の進展は著しいものがあり、移植医学で常に不足している臓器の新しい供給源となりつつある。科学技術はあらゆる臓器を限りなく人工臓器に置換することを可能にすると予測されているが、一方で個体の死後においても人工臓器は機能し続けるなどの問題もあり生命倫理という立場からの思索が必要となるであろう。

## 文 献

- 1) Friedman R (ed) : Breakthroughs for the 21st century, *Life*, 85, 1998
- 2) 佐藤温重：歯科材料の安全性—ベネフィットとリスク、(佐藤温重編) 歯科材料の副作用と安全性. 3-15, 学建書院, 東京, 1997
- 3) Olea N, Pulgar R, Perez P et al : Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry, *Environ Health Perspect*, 142, 298-305, 1996
- 4) 根岸直樹, 野村幹弘：高分子材料を利用した免疫回避技術, (佐藤, 石川, 桜井, 中村編) バイオマテリアルと生体—副作用と安全性. 501-508, 中山書店, 1998
- 5) 筏 義人：生体吸収性材料, (佐藤, 石川, 桜井, 中村編) バイオマテリアルと生体—副作用と安全性. 31-38, 中山書店, 1998