

(I) バイオセラミックスの誕生とその展開

京都大学名誉教授 中部大学名誉教授
小久保 正

連絡先 koki1641@ares.eonet.ne.jp

1. はじめに

私が人工骨用セラミックスの研究を始めた 1979 年頃には未だバイオセラミックスという言葉が無かった。それからしばらくしてバイオセラミックスという言葉が使われ始め、1983 年になり、それまで生体修復用セラミックスの研究を行ってきたアメリカの主だった研究者が集まって、“History of Bioceramics” という総説を書いた[1]。それによると、Bioceramics とは、「生体の補綴物や人工臓器のための材料で、特別な生理機能を果たすように設計されたセラミックス」を意味するとされている。しかし、1986 年に英国で開催された Biomaterial の定義に関する国際会議では、Bioceramics という言葉を慎重に使うようにと勧告された。何故なら、従来 Bio という接頭語が付く語は、例えば Biopolymer のように生体内で作られる物を指してきた。唯一の例外は、Biomaterial であり、これは生体系と反応することを意図して作られた医療機器で使われる非生体物質を指す。これと整合性を持たせるために、生体系と反応することを意図した医療機器に使われる高分子物質、金属、セラミックスは、それぞれ、Polymeric biomaterial, Metallic biomaterial, Ceramic biomaterial と呼ばれるべきである、と勧められた[2]。しかし、アメリカ、日本の研究者はその後も Bioceramics という言葉を使い続け、1988 年に京都で開催された The first International Symposium on Ceramics in Medicine の論文集には、Bioceramics の題がつけられた。また Hench は、1993 年に出版した生体修復用セラミックスの本に“An Introduction to Bioceramics”という題をつけた。今日でもアメリカ、日本では、Bioceramics の語がしばしば使われるが、ヨーロッパでは、この語はあまり好まれない。ともあれ、未だ Bioceramics の語の定義には、consensus が得られていないが、Bioceramics、は診断や治療に用いられる医療材料の中で、生体と反応させて用いられる物を指す、という点で概ね合意が得られているようである。

私は 1979 年から 2014 年まで 35 年間、上記の意味での Bioceramics の誕生とその展開に立ち会ってきた。その証人としてその生い立ちを書き留めておきたい。

2. 最初のバイオセラミックス

骨欠損を修復するために生体内に埋入して用いられた最初の無機固体材料は、石膏($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)で、かなり古くから使われてきた。しかし、これは生体内で短期に分解してしまうので、広くは用いられなかった[1]。

精製された原料粉末を焼結して作られるセラミックスで、生体内に埋入して最初に良い結果が見出されたのは、高純度アルミナ (Al_2O_3) セラミックスである。1968 年アメリカのセラミックス研究者 Hulbert らは、多孔性アルミナセラミックスを骨欠損部に埋入すると、骨が気孔内部まで侵入することを見出した

[3]。1970年フランスの整形外科医 Boutin らは、人工股関節の臼蓋のポリエチレンと、骨頭のステンレス鋼の両方を高純度高密度アルミナセラミックスで置き換えると、摺動面の摩耗が極めて小さくなることを示した[3]。後に両方ともセラミックスにすると破損の恐れがあるので、臼蓋はポリエチレンのまま残し、骨頭だけをアルミナセラミックスに代えても、ポリエチレンの摩耗が著しく小さく抑えられることが明らかにされた[4]。これは、アルミナセラミックスが優れた化学的耐久性と高い硬度を示すので、骨頭表面を最初に平滑に磨き上げておくと、その平滑さが長期に亘って保たれるためである。その後、ポリエチレンの臼蓋とアルミナセラミックスの骨頭からなる人工股関節は広く用いられるようになった。さらにこの組み合わせは、膝関節や、肩関節にも用いられるようになった。日本でのこの種の人工股関節の実用化は、大阪国立南病院の整形外科医敷田卓司氏と大西啓靖氏により 1975年頃から勢力的に進められた[5]。

一方高純度高密度アルミナセラミックスは、高い機械的強度を示すので、それを生かしてドイツで人工歯根としても用いられた。日本でも 1975年頃から大阪歯科大学の川原春幸教授の主導によりアルミナセラミックスを人工歯根に応用することが試みられ、やがて日本では、より機械的強度の高い単結晶アルミナが、図1に示すように、人工歯根や、骨折固定用スクリューとし 1978年から実用化されるようになった[5]。これらのアルミナセラミックスの生体修復への応用は、京都セラミック株式会社の稲盛和夫社長の積極的協力により進められ、その製品は、同社からバイオセラムの名で販売された[5]

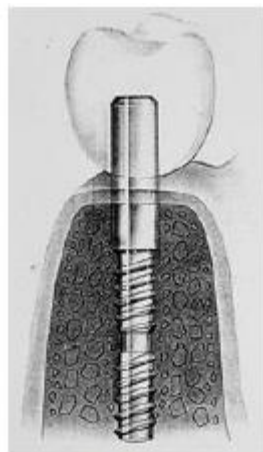


図1. 単結晶アルミナの人工歯根（京都セラミックカタログから）

これらの人工歯根や人工関節の登場により、セラミックスの生体修復材料としての有用性が注目され、アルミナセラミックスを様々な部分の骨補填材として利用する研究が広く行われ、1976年にはそれらの研究者が集まって整形外科セラミック・インプラント・コロキウムが開催された。この研究会で発表される材料は、これから後しばらくの間アルミナセラミックスだけであり、整形外科医師の中には、セラミックスとはアルミナを指す言葉だと思った人もいた。

ただしアルミナもまた、他の人工物質と同様に、生体内で周囲にコラーゲン線維の膜を作る。これは、生体を異物から守るための正常な防御反応であるが、これが生じると、骨は、人工材料に直接接することができず、それと結合することもできない。上記のように、単結晶アルミナが人工歯根や骨折固定用スクリューとして用いられたのは、アルミナの周辺にはごく薄くしか線維性被膜が作られないので、表面に凸凹や、ネジを形成させておくと、そこに骨が侵入して、同セラミックスが物理的かみ合わせにより周囲の骨に固定されるためである。しかし両者の間には、結合は作られないので、この方法による固定は長期に亘って安定とは言えない。

3. 骨と結合するセラミックスの出現

生体内で人工材料周囲に線維性被膜が形成されるのは、正常な生物学的反応であるので、人工材料を骨と直接接触させ、それと結合させることなど、不可能だと考えられていた。しかし、1970年フロリダ大学のガラスの研究者 Hench 教授は、人工材料の中にも、骨と自然に結合してしまうものがあることを示した。

当時アメリカは大勢の若者をベトナムに送り込み、熾烈な戦争を展開していた。その結果、多くの若者が命を落としたが、手や足を失って本国に送還された若者も沢山いた。陸軍省は当時、負傷した兵士に対し、手や足が無くてもできる仕事の職業訓練をしていた。これを見た Hench は、陸軍省に対し彼らの失われた手や足の機能を回復させようと提案して、その研究費を得た。ガラスは、熔融状態から冷える途中で、複雑な骨の形状にも簡単に成形できるので、人工骨材料として適していると考えられた。最も一般的なガラスの板ガラスは、 $\text{Na}_2\text{O}\text{-CaO}\text{-SiO}_2$ を主成分としており、骨の成分のカルシウムを含んでいる。これにリン酸を加えれば、そのガラスはリン酸カルシウムを主成分とする骨と自然にくっ付くかもしれないと考えた。得られたガラスの棒を猿の脛骨に埋入すると、予想通り、同ガラスは骨と結合し、脛骨をねじると、ガラスと骨の界面ではなく、ガラスが割れてしまった。そのガラスの組成(45S5)は、図2に示すように、 P_2O_5 を少量含む $\text{Na}_2\text{O}\text{-CaO}\text{-SiO}_2$ 系の中央部に位置し、 Na_2O 24.5, CaO 24.5, SiO_2 45, P_2O_5 6 wt% の割合を有する。彼は、このガラスを Bioglass[®]名付けた[6]。

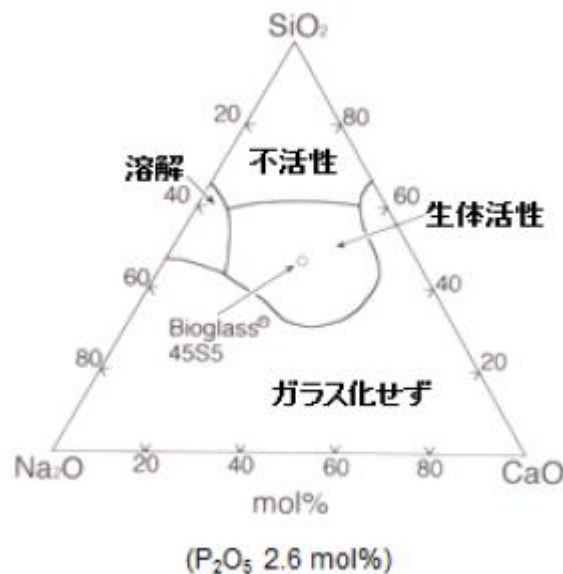


図2. Bioglass の組成

ただし、Bioglass の機械的強度（曲げ強度 70 MPa）は、人の皮質骨のそれ（曲げ強度 160 MPa）に及ばなかった、従ってこのガラスは、バルク状では中耳の耳小骨として使われただけであり、この用途でも折れやすいので、あまり使われることがなかった。むしろこのガラスは砕いて顆粒状にし、痩せた歯茎の歯周に埋入し、歯を抜かなくて済むようにするために使われた[6]。

このガラスが骨と結合する機構については、ガラスと骨の界面の電子線プローブ X 線微小分析の結果から、ガラスからカルシウムとリンイオンが溶出してガラス表面にシリカゲル層が形成され、その上にリン酸カルシウム層が沈着し、その中にコラーゲン線維が侵入し、その層と骨の間に結合が作られると推定さ

れた[6]。

このガラスは、ベトナムの傷病兵の手や足の機能を回復させることは出来なかったが、異物反応の線維性被膜を作ることなく、骨と自然に結合する物が他にもあるに違いない、その中には骨と同等の機械的強度を示すものがあるかもしれない、との考えを起こさせた。その結果早くも 1973 年には、ドイツのライツ社の Bromer らが、 $\text{Na}_2\text{O}\text{-K}_2\text{O}\text{-MgO}\text{-CaO}\text{-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ ガラス中に加熱処理によりアパタイトを析出させた結晶化ガラスが骨と自然に結合することを発表し、これを Ceravital[®]と名付けた。このガラスが K_2O と MgO を含んでいるのは、ガラスから溶出するイオンを体液の組成に近づけるためである。このガラスは、アパタイトの結晶を含んでいるので、Bioglass[®]より高い曲げ強度 (100 MPa) を示した。しかしこの結晶化ガラスも、バルク状では耳小骨に使う試みがなされただけで、他の骨補填材として臨床応用されることは無かった[7]。この結晶化ガラスと骨の結合機構に関しては、ベルリン自由大学の病理学者 Gross 教授が組織学的見地から詳細な研究を行い、結晶化ガラスはその表面のアパタイトとガラス層を溶解し、そこに Bioglass[®]の場合と同様にリン酸カルシウムとコラーゲン線維の層が形成され、それが骨と結合するとした[7]。

一方日本の青木と小木曾らは、1975年に犬の歯を粉碎して有機物を除いた後、加圧成形して 1300 °C で焼結した物を犬の顎骨に埋入すると、同焼結体は数か月後に骨と結合するのを見出した[8]。さらに、1976年にはアメリカの M. Jarcho らが、化学反応で作った水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 粉末を焼結したものが骨と結合することを明らかにし[9]、ついでオランダの K. de Groot らが 1977年に $\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ 焼結体も骨と結合することを明らかにした[10]。犬の歯の焼結体の構成物質は、水酸アパタイトである。また $\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ は体内で水酸アパタイトに変化すると考えられた。そこで、これらのリン酸カルシウム材料が骨と結合するのは、いずれも材料の水酸アパタイトが骨の無機成分のアパタイトと化学結合するためであると考えられた。これらの焼結体はいずれも、特殊な条件下で作られたもの以外、110MPa 程度の Bioglass[®]より高い曲げ強度を示した。

4. 骨と結合し、しかも機械的強度に優れるセラミックスの開発

このように 1977 年までに、Bioglass[®]、Ceravital[®]、水酸アパタイト焼結体、 $\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ 焼結体などが骨と自然に結合することが明らかにされ、それらは、それぞれの特徴を生かして骨補填材として応用する試みが進められたが、未だどれも実用化には至っていなかった。

Bioglass[®]が日本で最初に紹介されたのは、1974年に日本で初めて京都で開催された第 10 回国際ガラス会議においてであった。この会議で Hench は、ガラスの化学的性質について招待講演を行い、その中で猿の脛骨に埋め込まれたガラス棒が周囲の骨にぴったりくっついたスライドを示した。私は、同様の研究を試みたいと思ったが、どこから手をつけたらよいかわからなかった。

ところが 1979 年になって突然、京都大学医学部整形外科学教室の山室隆夫教授と大学院生の中村孝志医師が、私の所属していた京都大学化学研究所の田代 仁教授を訪ね、Bioglass[®]を作って欲しいと乞われた。田代教授は私にそれに協力するように指示された。私はすぐに Hench の論文に倣って Bioglass[®]を作り、中村医師がそれを兎の脛骨に埋入した。その結果、同ガラスは、それ自体機械的に弱いだけでなく、ガラスが骨と接触する部分に形成される厚いシリカゲル層が極めて割れやすいことが分かった。骨補填材として利用できる材料を得るためには、界面付近にシリカゲル層を作らず骨と結合し、しかも機械的強度に優れた材料を作る必要があると考えられた。

骨は、無機質のアパタイトの微粒子集合体が有機質のコラーゲン線維によって巧みに補強された構造を取っている。人の皮質骨に近い曲げ強度を示す骨結合性材料を得るためには、リン酸カルシウムを主成分

とする繊維相からなる材料を作る必要があると思われた。そこで $2\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 - 3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ 共晶組成の融液を一方方向に凝固させて、両結晶を線維状に並べた複合体を作り[11]、これを兎の脛骨に埋入した。しかし、この複合体は骨と全く結合することが無かった[12]。リン酸カルシウムなら何でも良いわけではないことが分かった。そこで水酸アパタイト微粒子集合体を何らかの繊維性物資で補強することを考えた。

動物のコラーゲン線維は入手可能であるが、異物反応を招き、しかも生体内で吸収されてしまう。SiC ウィスカーは、高温セラミックスの補強材として知られていたが、細胞毒性を示す恐れがあった。線維性珪酸塩鉱物の石綿は、すでに発がん性を示すことが明らかにされていた。この他にカルシウムを含む繊維性鉱物として $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ 組成の β -ウオラストナイトがあった。これは、私が大阪市立大学理学部地学科在学中に、きれいな白い繊維性鉱物として特別に印象に残ったものであった。これで水酸アパタイトを補強してみようと考えた。この鉱物は、耐火ボードの原料などとして使われていたので、天然の鉱物を安価に手に入れることができた。しかし、異方性の大きい繊維性結晶を、等方性のアパタイト粉末と均一に混ぜることは、難しい。そこで、原料粉末を一旦高温で完全に熔融し、融液を急冷してガラスとし、これを加熱処理してガラスの中にアパタイトとウオラストナイトを均一に析出させる方法を探ることにした。

ガラスの組成としては、図3に示すように $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO} \cdot \text{SiO}_2 - \text{CaO} \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2$ 三成分系で $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ 系の共晶組成の $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ の一部を $\text{CaO} \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2$ で置換した、 $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ 36, 40, $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ 40, $\text{CaO} \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2$ 24wt%組成を選んだ[13]。本来なら、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ と $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$ を主成分とする組成を選ぶべきだが、ガラスの組成に水を入れることができないので、これに近い水を含まない組成として $3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ を選んだ。このガラスの組成を構成酸化物で表すと、MgO 4.6, CaO 44.9, SiO_2 34.2, P_2O_5 16.3 wt%になる。この組成の原料粉末は、1450 °Cで完全に熔融し、融液を鉄板上に流し出すと、均一で透明な板状のガラスが得られた。

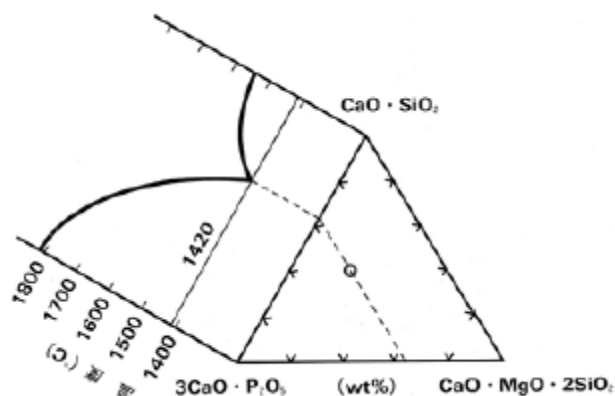


図3. 結晶化ガラス A-W の組成

この板状のガラスを 5 °C/min の速度で昇温し、1050 °Cで1時間保持し、その後電源を切った炉内で自然に冷却させると、期待通りガラス中に微粒子状のアパタイトと繊維状のウオラストナイトを析出した結晶化ガラスが得られた。しかし、図4に示すようにウオラストナイトがガラス表面だけから針状に析出したので、内部に大きな亀裂が生じた。ウオラストナイトをガラス内部から均一に析出させる方法を探らねばならなかった。

従来ガラス中に微結晶を均一に析出させるのに有効な方法として知られているのは、白金、金、銀、ジルコニア、チタニアなどの成分を添加して、それらを析出させそれにより不均一核形成を誘起させる方法であった。しかし、本系のガラスには、これらのどの成分の添加も有効でなかった。次に考えられるのは、

このガラスの全面を板ガラスと同様の $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ 組成のガラスで覆い、ガラス表面からの結晶析出を抑えることであった。この方法によれば、ウオラストナイトのガラス表面からの析出を抑えることが出来たが、操作が極めて煩雑で、実用的ではなかった[14]。

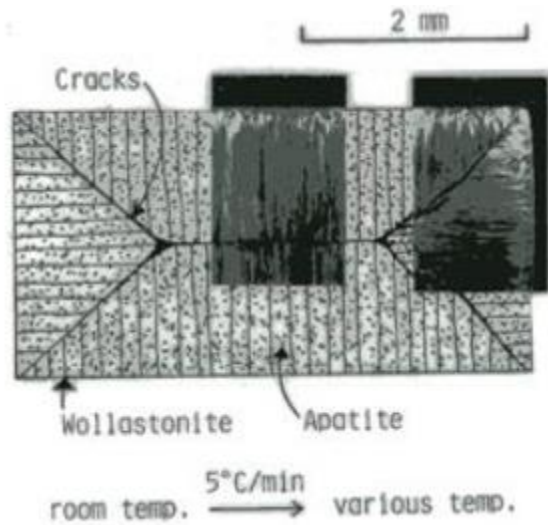


図4 結晶化ガラス A-W の断面

そこで、やむなくガラスを所望の形に成形した後、そのまま加熱処理して結晶化する方法をあきらめ、ガラスを一旦径 $45\ \mu\text{m}$ 以下の粒度に粉碎し、これを加圧成形した後上記と同じ条件で加熱処理することにした。その結果、図5に示すようにナノメートルサイズのアパタイトとウオラストナイトが、ガラス中に均一に析出した結晶化ガラスが得られた。ただしこの結晶化ガラスは、多数の気孔を含んでいた。ガラス粒子が軟化変形して焼結を完成する前に、アパタイトとウオラストナイトが析出するためである。そこで $0.5\text{wt}\%$ の CaF_2 をガラス組成に添加した。その結果、ガラス粒子がより低い温度で軟化、焼結し、その後結晶が析出したので、気孔を実質的に含まない緻密な結晶化ガラスが得られた。この結晶化ガラスは、人の皮質骨を越えるに $215\ \text{MPa}$ の曲げ強度を示し、しかも兎の脛骨に埋入すると、図6に示すように線維性被膜を作らず、骨と直接接し、それと強い結合を作った[13]。界面に垂直に引っ張り応力を加えると、破壊は界面ではなく、骨の中で生じた。この結果は、直ちに朝日、毎日、読売新聞やNHKテレビで報道された。朝日新聞は、「虎は死して皮を残すが、人は死んで人工骨を残すか」と書いた。1981年暮れのことであった。



図5. 結晶化ガラス A-W の透過電子顕微鏡写真
(A:アパタイト、W:ウオラストナイト、G:ガラス)

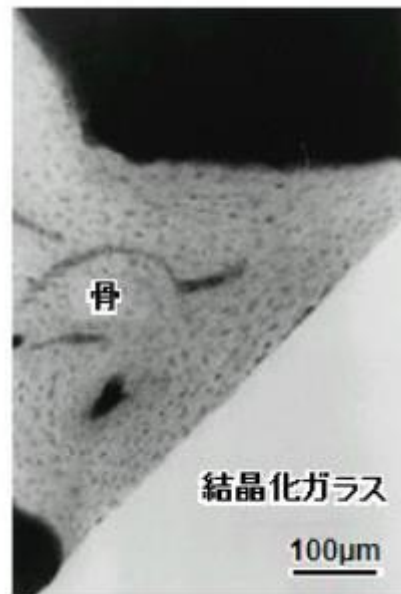


図 6. 結晶化ガラス A-W と兎の脛骨の界面の X 線写真

参考文献

- [1] S.F.Hulbert, L.L.Hench, D. Forbes, L.S. Bowman, “History of Bioceramics” in *Ceramics in Syrgery*, ed, by P. Vicenzini, Elsevier, The Netherlands, 1983, pp.3-29.
- [2] “Definitions in Biomaterials”, in *Progress in Biomedical Engineering*, 4, ed. by D.F. Williams, Elsevier, Amsterdam, 1987, pp. 66-71.
- [3] S.F. Hulbert, J.C. Bokros, L.L.Hench, J. Wilson, G. Heimke, “Ceramics in Clinical Appliations, Past, Present and Future”, in *High Tech Ceramics*, ed. by P. Vincenzini, Elsevier, Amsterdam, 1987, 3-27.
- [4] H. Oonishi, S.C. Kim, H. Oonishi Jr. “Clinical applications of ceramic-polyethylene combinations in joint replacement”, in *Bioceramics and their clinical applications*, ed. by T. Kokubo, Woodhead Publishing, Cambridge, 2008, pp.699-717.
- [5] 大西啓靖編著「我が国の人工関節の研究開発、臨床応用の歩みと 21 世紀の展望」大西啓靖記念人工関節研究センター、2008 年.
- [6] L.L.Hench and O. Andersson, “ Bioactive Glasses” in *An Introduction to Bioeramics*, ed, by L.L. Hench and June Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 41-74.
- [7] U.M.Gross, C.Muller-Mai, C.Voigt, “Ceravital Bioactive Glass-Ceramics” in *An Introduction to Bioceramics*, ed, by L.L.Hench and June Wilson, World Scientific, Singapore, 1993. Pp.105-123.
- [8] H.Aoki, M.Ogiso, K.Kato and T. Tabata, *The Symposium on Biomaterials*, Kyoto, 197-201 (1975).
- [9] M.Jarcho, J.F. Key, H.P. Drobeck and R.H. Doremus, “Tissue Cellular and Subcellular Events at Bone-Ceramic Hydroxyapatite Interface” *J. Bioeng.* 1, 79-92 (1976).
- [10] K. De Groot, *J. Bioeng.* 1,93 (1977).
- [11] 小久保 正、長嶋廉仁、伊藤節郎、田代 仁、“ $2\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 3\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ 共晶融液の一方向凝固”、*窯協*、90、295-304 (1982) .

- [12] 中村孝志、山室隆夫、東正一郎、伊藤節郎、小久保正、田代仁、“CaO・P₂O₅ セラミックスを用いた新骨置換材料の基礎的研究—第 2 報、ガラス、結晶化ガラスおよび配向性結晶による骨新生の相違について—” 中部整形災誌、24, 462-464 (1981).
- [13] T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, M. Tashiro, T. Yamamuru and S. Higashi, “Apatite- and Wollastonite-Containing Glass-Ceramics for Prosthetic Applications.”, Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ, 60, 260-268 (1982).
- [14] 小久保 正、伊藤節郎、田代 仁、“繊維配向性 3CaO-CaO・SiO₂-CaO・MgO・2SiO₂ ガラスセラミックスの製造”、窯協、89, 374-381 (1981) .