

(II) バイオセラミックスの誕生とその展開: 2

京都大学名誉教授 中部大学名誉教授

小久保 正

連絡先 kokt1641@ares.eonet.ne.jp

5. 骨と結合するセラミックスの臨床応用

先に記したように、結晶化ガラス A-W が開発された 1981 年までに、Bioglass[®]、Ceravital[®]、水酸アパタイト焼結体、 β -3CaO \cdot P₂O₅ 焼結体などが、すでに骨と結合することが明らかにされていた。しかしこれらはいずれも未だ、医療材料として商品化されてはいなかった。新しい材料が、医療材料として商品化されるためには、動物実験や、人への試験的使用を経て、安全性と有効性が確認され、各国の厚生労働省により医療材料として製造、販売することが承認されなければならない。上記の骨結合性セラミックスの中、最初に商品化されたのは、1982 年に人工耳小骨として米国食品医薬品局の承認を得た Ceravital[®] である。Bioglass[®] はそれより 2 年遅れて 1984 年に同じく人工耳小骨として米国食品医薬品局により承認された。その後 Bioglass[®] は、顆粒状で歯槽骨補填材として用いることも承認された。これを用いると、抜けた歯を抜かなくて済むことができたので、Bioglass[®] はこの目的のために世界的に広く用いられた。

水酸アパタイト焼結体は、Bioglass[®] や Ceravital[®] の実用化と相前後して、1983 年にまず日本で旭光学株式会社の日高恒夫氏らにより人工歯根として、さらに 1985 年に様々な骨補填材および人工耳小骨として、いずれもアパセラムの名で商品化された。水酸アパタイト焼結体の骨補填材としての商品化は、住友セメントの高木氏や三菱鉱業セメントの尾野幹也氏らによっても進められ、共に 1987 年にそれぞれボンセラム及びボンフィルの名で、商品化された。さらに 1989 年には日本特殊陶業の近藤和夫氏らにより、水酸アパタイトと β -3CaO \cdot P₂O₅ の 2 相焼結体がセラタイトの名で骨補填材として商品化された。さらに遅れ 1999 年にオリンパス光学工業株式会社の袴塚康治氏らにより多孔質 β -3CaO \cdot P₂O₅ 焼結体がオスフェリオンの名で、また 2003 年に東芝セラミックス株式会社の井村浩一氏らにより多孔質水酸アパタイト焼結体がネオボーンの名で骨補填材として商品化された。

1983~2003 年の間に日本で、これだけ多種類のリン酸カルシウム系骨補填材が多数の企業から商品化されたのは、この時代の日本では、セラミックスが大きな可能性を秘めた材料として注目され、しかもその医療材料としての応用は、セラミックスの新しい応用を開くものとして期待されたことを意味している。

一般に企業は、生体内に長期間埋入して使用される製品を商品化することを好まない。何故なら、それらの製品は、動物実験と人への試験的使用を経て厚生労働省の認可を得て商品化されるまでに、長い時間と大きな費用を要する。しかもこれらの製品は、多くの場合一人の人に一度使ったら 2 度と使わなくて済むものであり、しかも患者数を増やすことはできないので、大量消費を期待できない。加えて、長期間体内に留置されれば、不具合が生じ、その賠償責任を問われる恐れもある。だから、有機高分子材料の中には、例えばポリエチレンのように人工関節に無くてならぬものがあるが、日本では人工関節用のポリエチ

レンを製造、販売する企業は 1 社も無い。そんな環境にあるのも関わらず、セラミックス企業の中から、数多くの骨補填材を商品化する企業が現れたことは、注目すべきことである。恐らく、これらの製品の商品化に熱意のある人がこれらの企業の中にいて、これら商品の有用性を経営陣に熱心に説得した結果であろう。これは、日本のセラミックス産業の歴史において、特筆すべきことである。

6. 結晶化ガラス A-W の実用化

私自身は、開発した結晶化ガラス A-W を、研究論文の中に埋没させず、患者さんに届けるために、1981 年から 10 年間様々な分野の人達と一緒に努力することになった。

まず、この商品化を担ってくれる企業を探さなければならないが、そのためにはまず、結晶化ガラス A-W が、動物だけでなく人の骨の代りとしても有用であることを示すことが必要であった。そのためには、人に使える大きさの結晶化ガラスを作らねばならないが、大学の設備ではそれが出来なかった。そこでこれまで様々な大きさの耐熱性結晶化ガラスの製品を製造販売してきた日本電気硝子株式会社に依頼した。その結果とりあえず、いくつかの臨床テストのための試料を試作することは引き受けてもらった。しかし、結晶化ガラスの製品を作ることに慣れている日本電気硝子（株）の技術者にとってすら、ガラスを一旦微粉に粉碎した後、これを加圧成形、加熱処理により焼結、結晶化させる方法により、20x20x100mm の大きさの気孔率が実質的にゼロの製品を作ることは容易でなかった。実験室で得られたのとはほぼ同様の緻密度を有する製品を得るのに、約 1 年を要した。

これを用いて、最初の人への試験的使用が、1982 年に乳がんの転移により脊椎骨を切除しなければならなかった 56 歳の婦人に対して行われた。幸いその患者さんはそれにより健康を回復され、1 年後にレントゲン写真により、埋入した結晶化ガラスの人工骨が、周囲の骨と隙間なくくっ付いていることが確認された。この結果は直ちに 1983 年に日本で開催された国際人工臓器学会で報告された [1]。

しかし、日本電気硝子（株）は、この結晶化ガラスを医療材料として製造、販売することは好まなかった。医療材料には、先に記した医療材料特有の問題が予測されるためである。しかし、医薬品、医療機器企業の中で、このような特殊な製造工程により人工骨を製造し得る企業はありそうに無かった。日本電気硝子（株）に、この製品の製造、販売を引き受けてもらう以外に、この人工骨が世に出る道は無かった。

そこで新技術開発事業団の赤羽信久理事長が、日本電気硝子（株）の長崎準一社長に直接、同人工骨の実用化を引き受けるよう依頼することになった。これを受けて、長崎社長は、その要請に応える決断をされた。新技術開発事業団は、この結晶化ガラスによる人工骨の製造技術の開発を、委託課題として選び、1985 年から 1989 年まで 5 年間開発資金を貸し付けた。これは、開発に成功したら、その後返済する定め資金であった。

これにより、結晶化ガラス人工骨を実用化するための本格的な研究が日本電気硝子（株）で始まり、京都大学医学部整形外科学教室と、京都大学化学研究所の窯業化学部門が、これを基礎研究によりサポートした。日本電気硝子（株）の中に、渋谷武宏氏をリーダーとする特別開発チームが作られた。ガラス工場内に、この人工骨を製造するためだけに、原料投入から、熔融、ガラスの粉碎、成形、加熱処理、切削加工、滅菌、包装までを一貫して、他のガラス製品の製造から隔離して行う製造ラインが作られた。

この製造ラインにより作られた人工骨を用いて、京都大学化学研究所では、まずこの結晶化ガラスが、水酸アパタイト焼結体や Bioglass[®]より高い機械的強度を示す原因の究明が進められた。その結果、同結晶化ガラスが水酸アパタイト焼結体や Bioglass[®]より高い機械的強度を示すのは、高い破壊靱性を示すためであり、高い破壊靱性を示すのは、結晶化ガラス内に析出したウオラストナイトが亀裂の伸展を妨げるためであることが明らかにされた [2]。

次いでこの結晶化ガラスが生体内で長期間に亘って曲げ応力を受け続けた場合の、機械的強度の低下と、破壊に至るまでの寿命予測が擬似体液を用いて行われた。その結果、図1に示すように、同結晶化ガラスは、水酸アパタイト焼結体や Bioglass[®]なら1分以内で折れてしまう生体内の応力下でも、10年間は折れないと予測された [3]。

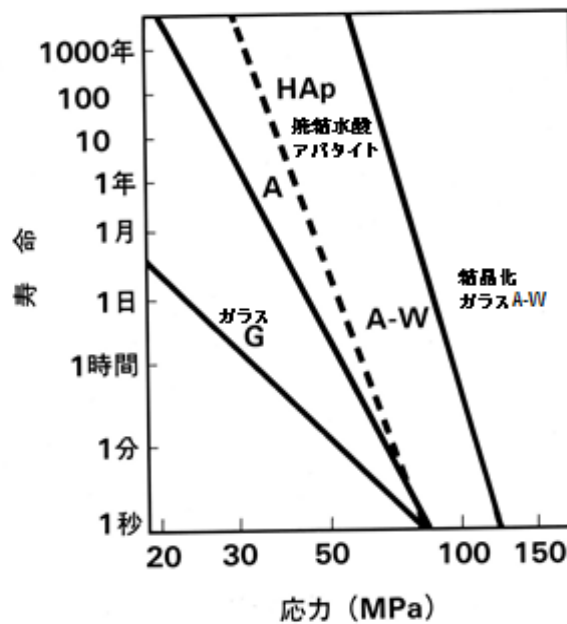


図1. 体内で応力を受けた時の、ガラスG、結晶化ガラスA、結晶化ガラスA-Wおよび水酸アパタイト焼結体の寿命 [3]。

続いてこの結晶化ガラスを生体内に埋入した時の、体液との反応が擬似体液を用いて調べられた。その結果、同結晶化ガラスは、生体内で体液と反応して、図2に示すようにその表面に骨類似アパタイトの層を形成することが明らかにされた [4]。Bioglass[®]も体液と反応して表面に骨類似アパタイトの層を形成するが、同ガラスは表面に力学的に弱いシリカゲル層を作ってその上にアパタイト層を作るのに対し、結晶化ガラスA-Wはシリカゲル層を作らずに表面に直接アパタイト層を作ることが特徴であった。その結果、同結晶化ガラスは、骨と強固な結合を作ると期待された。



図2. 擬似体液中で結晶化ガラス A-W 表面に生成したアパタイト層の透過電子顕微鏡写真 [4]。

一方京都大学医学部では、日本電気硝子(株)で作られた大きなサイズの緻密質結晶化ガラスを用いて、羊の腰椎を置換する試みが行われた。このための羊は六甲牧場から連れてこられ、その手術は、農学部内に特別に設置された手術室で行われた。医学部の大学院生が、術後の羊に終日付き添った。しかし、術後のケアは容易でなく、術後経過を観察できるまでには、何回かの失敗を経験しなければならなかった。しかしようやく経過観察にも成功して、羊の腰椎を置き換えた本結晶化ガラスの人工骨は、しばらくすると、図3に示すように周囲の骨と自然にくっついて一体になることが確認された [5]。

また結晶化ガラス A-W の顆粒を、兎の脛骨欠損部に埋入すると、同結晶化ガラスは、図4に示すように、水酸アパタイト焼結体よりはるかに短期間に周囲を新生骨で覆われることが明らかになった [6]。

また、ラットの脛骨に埋入した結晶化ガラス A-W と骨の界面を透過電子顕微鏡により詳しく調べると、同結晶化ガラスは図5に示すように、生体内でその表面にアパタイトの薄層を作り、それを介して骨と結合することが明らかにされた [7]。



図3. 羊の海綿骨と結合した結晶化ガラス A-W の人工椎体 [5]。

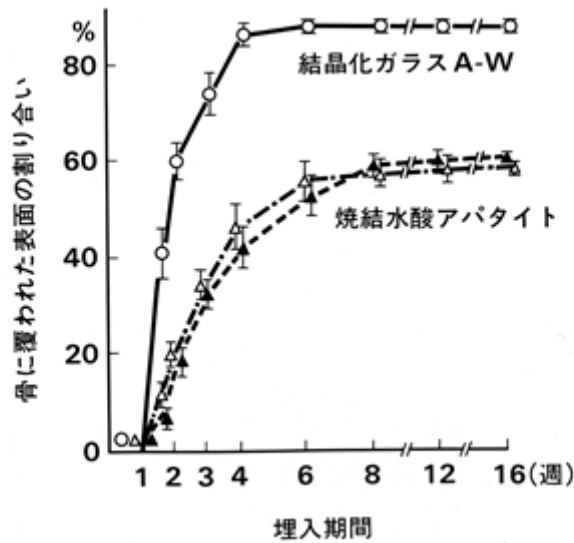


図 4. 顆粒状の結晶化ガラス A-W と水酸アパタイト焼結体を兔脛骨骨欠損部に埋入した時の、顆粒表面での新生骨の生成 [6]。

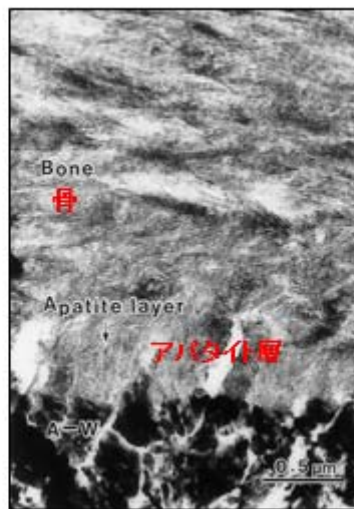


図 5. 結晶化ガラス A-W とラットの脛骨の界面の透過電子顕微鏡写真 [7]。

これらの基礎研究と並んで、同結晶化ガラスを、腸骨スパーサーや椎間スパーサー、人工椎体に用いる臨床テストが、京都大学医学部、北海道大学医学部、千葉大学医学部、大阪医科大学、旭川医科大学の付属病院で進められた。そして 113 例の臨床データをもって腸骨スパーサーとしての承認申請が、170 例の臨床データをもって人工椎体、椎間スパーサー、椎弓スパーサーとしての承認申請が、日本電気硝子から厚生省薬事審議会になされた。その結果、1990 年 7 月にまず腸骨スパーサーとして、次いで 1991 年 12 月

に人工椎体、椎間スペーサーおよび椎弓スペーサーとして承認され、それぞれ 1990 年 12 月と 1992 年 5 月に健康保険の適用も受けて、どこの病院でも使えるようになった。日本電気硝子（株）は医療機関への販売ルートを持たないので、その販売は日本レダリー株式会社を通して行われ、商品名はセラボーン A-W とされた [8]。それらの製品例を図 6 に示す。



図 6. 結晶化ガラス A-W の人工骨

結局、大学における開発から実用化まで 10 年かかったことになる。その間に、製造設備の新設、動物実験、臨床テストなどに、人件費も含めて膨大な資金が投入されたことになる。

この結晶化ガラスは、京都大学から特許申請されたので、これが実用化された時に文部省は、そのパンフレット上で「国立大学からも有用な発明が生まれています」として、この結晶化ガラスを、名古屋大学から特許申請された青色発光ダイオードと並べて宣伝した。

大学の研究成果が、実用化に結び付いた例は珍しかったので、これらの成果に対し、1988 年日本バイオマテリアル学会賞、1993 年日本化学会学術賞、1995 年第 20 回井上春成賞が与えられた。さらにこの結晶化ガラスは、世界的に有名なガラス博物館であるアメリカのコーニングミュージアムに、ユニークなガラス製品として加えられた。

この結晶化ガラスの実用化とその後の展開には、京都大学化学研究所の伊藤節郎、大槻主税、長嶋廉仁、重松正純、林 哲也、櫛谷英樹、青木幸生などの若い研究者と、京都大学医学部の中村孝志、東 正一郎、木次敏明、角谷慶明、百名克文、小谷晴弥、藤田義嗣、根尾昌志などの若い医師達が大きく貢献した。この中、木次敏明氏は、結晶化ガラス A-W の羊の腰椎置換実験と、同結晶化ガラスと骨の結合機構の解明に大きく貢献したが、1995 年阪神淡路大震災の際、リュックを担いで被災地に入り、被災者の救済にあたり、疲れたままアメリカの学会へ研究発表に出かけ、滞在先のホテルで帰らぬ人となってしまった。この結晶化ガラスの実用化とその後の展開には、多くの人の貴重な貢献があった。

参考文献

- [1] T. Yamamuro, T. Nakamura, S. Higashi, R. Kasai, Y. Kakutani, T. Kitsugi and T. Kokubo, “Artificial Bone for Use as Bone Prosthesis”, Progress in Artificial Organs-1983, Vol. 2, ed. by K. Atsumi, M. Maekawa and K. Ota, Isao Press No. 201, Cleveland, 1984.
- [2] T. Kokubo, S. Ito, M. Shigematsu, S. Sakka and T. Yamamuro, “Mechanical Properties of a New Type of Apatite-Containing Glass-Ceramic for Prosthetic Application”, J. Mater. Sci., **20**, 2001-2004 (1985).

- [3] T. Kokubo, S. Ito, M. Shigematsu, S. Sakka and T. Yamamuro, "Fatigue and Life Time of Bioactive Glass-Ceramic A-W Containing Apatite and Wollastonite", *J. Mater. Sci.* **22**, 4067-4070 (1987).
- [4] T. Kokubo, S. Ito, Z.T. Huang, T. Hayashi, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, "Ca, P-rich Layer Formed on High-Strength Bioactive Glass-Ceramic A-W," *J. Biomed. Mater. Res.* **24**, 331-343 (1990).
- [5] T. Yamamuro, J. Shikata, H. Okumura, T. Kitsugi, Y. Kakutani, T. Matsui and T. Kokubo, "Replacement of the Lumber Vertebrae of Sheep with Ceramic Prostheses," *J. Bone and Joint Surg.*, **72-B**, 889-893 (1990).
- [6] K. Ono, T. Yamamuro, T. Nakamura and T. Kokubo, "Quantitative Study on Osteoconduction of Apatite-Wollastonite Containing Glass Ceramic Granules, Hydroxyapatite Granules, and Alumina Granules, *Biomaterials*, **11**, 265-271 (1990).
- [7] M. Neo, S. Kotani, T. Nakamura, T. Yamamuro, C. Ohtsuki, T. Kokubo and Y. Bando, "A Comparative Study of Ultrastructure of the Interfaces between Four Kinds of Surface-Active Ceramic and Bone," *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1419-1432 (1992).
- [8] 小久保 正, "天からの贈り物—人工骨用結晶化ガラス A-W", *バウンダリー*, **9**, No. 4, 6-10 (1993).