

### (Ⅲ) バイオセラミックスの誕生とその展開: 3

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

#### 7. 破壊靱性の高い骨結合性材料の開発

先に記したように、1981年までに、Bioglass<sup>®</sup>、Ceravital<sup>®</sup>結晶化ガラス、水酸アパタイト焼結体、 $\beta$ -3CaO $\cdot$ P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>焼結体、結晶化ガラスA-Wなどが、すでに骨と結合することが明らかにされていた。これらに加えて1983年には、東独のHoelandとVogelにより、雲母とアパタイトを析出した結晶化ガラスも骨と結合することが明らかにされ、Bioverit<sup>®</sup>と名付けられた[1]。この結晶化ガラスは、切削性に優れているので耳小骨として試験的に使われたが、その機械的強度はA-Wに及ばないので、それ以上の応用を見出すことは出来なかった。

1970年にBioglass<sup>®</sup>の発見で始まった骨結合性セラミックスの開発は、1983年のBioverit<sup>®</sup>の開発でほぼ終わり、以後今日まで新しい骨結合性セラミックスは現れていない。以後2015年までの約30年間は、先に開発された骨結合性セラミックスの機械的強度、破壊靱性、弾性率、操作性、骨結合性などの改良に使われてきた。

1983年までに開発された骨結合性セラミックスの中で最も高い曲げ強度を示す結晶化ガラスA-Wですら、羊の大腿骨を置き換えると、図1に示すように破損した。その破壊靱性が、6 MPam<sup>1/2</sup>で、人の皮質骨のそれ6-12 MPam<sup>1/2</sup>の下限に辛うじて達するくらいであり、しかも骨のようにしならないためである。



図1 羊の大腿骨に埋入し、6ヶ月後に折れた結晶化ガラス A-W

結晶化ガラス A-W は、人工歯根として利用することも試みられた。この結晶化ガラスの人工歯根は、顎骨に埋入されてしばらくすると、周囲の骨と強く結合した。しかし、破壊靱性が十分高くないため、破損するものも出た。

### 7.1. 骨結合性セラミックスの繊維や粒子による補強

さらに破壊靱性に優れた骨結合性セラミックを得るために、上記の骨結合性セラミックを、金属繊維、SiC ウィスカー、ジルコニア粒子などで補強することが試みられた。これらの中 SiC ウィスカーは、早い時期に石綿と同様の発癌性を示すことが報告されたので、以後候補から落ちた。1982年には Bioglass<sup>®</sup>を 60 vol%のステンレス繊維で補強する試みが Ducheyne らによって行なわれた[2]。しかし、ガラスとステンレス繊維の界面が剥がれやすく、実用に至らなかった。1989年には、焼結水酸アパタイト中に 30 vol%の Fe-Cr-Al 合金短繊維[3]や 10-50 vol%の  $ZrO_2(Y_2O_3)$  粒子[4]を、1991年には 15 vol%の  $TiO_2$  粒子[5]を分散させる試みが行われ、1989年にはアパタイト含有結晶化ガラスに 30 vol%の Ti 粒子[6]を分散する試みが行われ、さらに 1992年には結晶化ガラス A-W 中に 30 vol%の  $ZrO_2(Y_2O_3)$  粒子[7]を分散させる試みが保谷硝子の春日らによって行われた。これらの中、最後者は、最も高い 600 MPa の曲げ強度と、 $3.0 \text{ MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$  の破壊靱性を示し、しかも骨結合性をあまり低下させなかった。しかし、これでも人工歯根として使用すると、破損を生じるものがあった。

### 7.2. 骨結合性セラミックの金属材料へのコーティング

破壊靱性に優れた骨結合性材料を得るもう一つの方法は、上記の骨結合性セラミックスを金属基板上にコーティングする方法である。ガラスは、ガラス転移点以上の温度で軟化変形するので、金属基板上にコーティングするのが容易である。そこで 1975 年に、Bioglass<sup>®</sup>をステンレス鋼[8]上にコーティングする試みが、1989年に Fe-Co-Cr-Ni 合金上[9]にコーティングする試みが日本光学の荻野らによって行われ、後者は、日本で人工歯根として実用化された。しかし Bioglass<sup>®</sup>は生体内で表面に機械的に弱いシリカゲ

ル層を作るので、長期安定性に欠け、やがて実用化も中止された。

水酸アパタイトは、生体内で Bioglass®より安定である。ただし融点以下で軟化変形することが無い。従って、これを金属基板上にコーティングすることが容易でない。そこで、1992年に図2のように、水酸アパタイトの粉末を、プラズマ溶射装置の中を通して、10,000℃以上の温度で瞬時的に熔融し、Ti やTi合金基板に吹き付けて水酸アパタイト層を形成させる方法[10]、1995年に同粉末を火炎の中を通して、3,000℃程度の温度で熔融し、Ti やTi合金基板に吹き付けて、水酸アパタイト層を形成させる京セラの方法[11]、および真空中で水酸化アパタイト焼結体をスパッタリングして、水酸化アパタイト薄層をTi やTi合金基板に形成させる方法[12]などが、試みられ、前2者は、人工股関節や人工歯根に、実用化された。

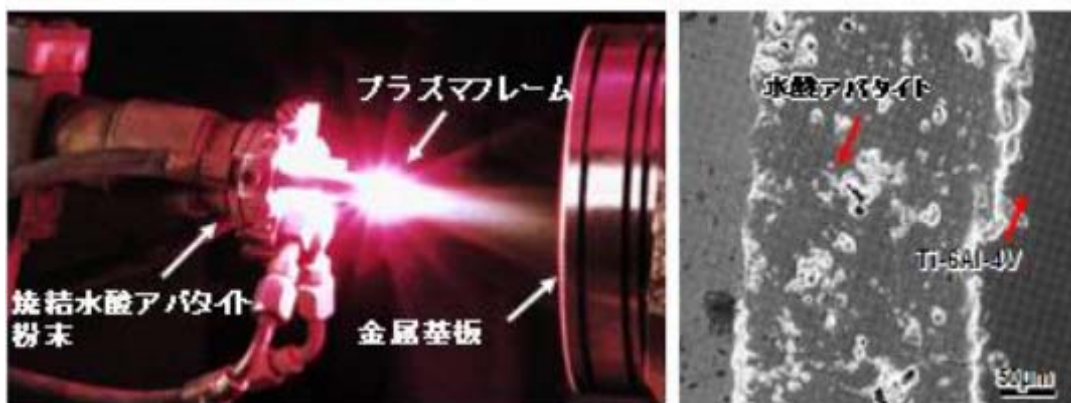


図2. プラズマ溶射法による水酸アパタイトのTi-6Al-4V合金上へのコーティング

ただし、この方法で形成される層は、図3に示すように20~50μmの厚さの凹凸の多い層で、しかも生成過程で高温にさらされて、一部分解されるので、水酸アパタイト以外の相も含んでいる。その結果、生体内で長期に亘って安定であるとは言えず、溶解や剥離が生じる。また、最後者は、主に人工歯根に実用化されたが、水酸アパタイト層が真空中で作られ、しかも0.5~10μmの厚さの薄い層であるので、これも長期間に亘って安定であるとは言えない。

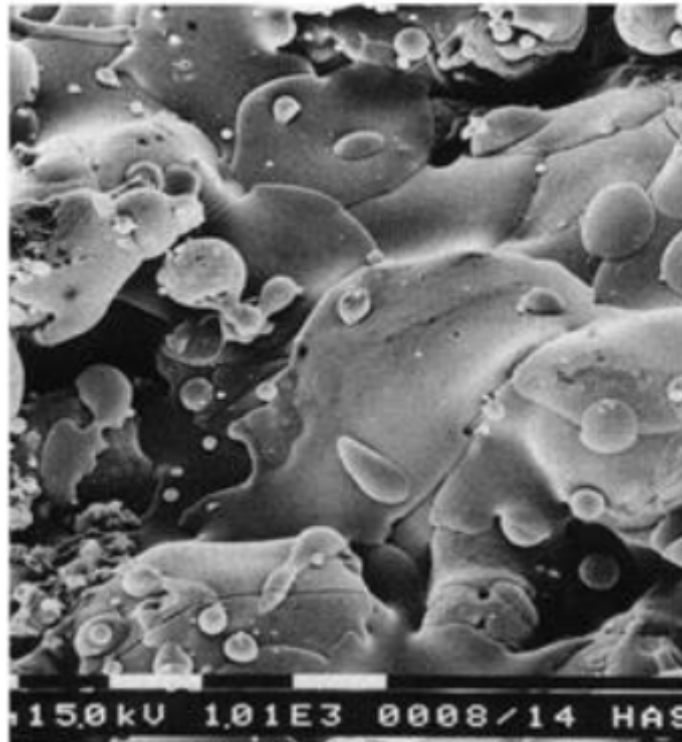


図3. プラズマ溶射法でチタン合金上にコーティングされた水酸アパタイト層の表面のSEM写真

水酸アパタイト粒子も加熱により軟化変形するガラスと混ぜれば、金属材料上に強固に固着される、但し、ガラス量が多いと、骨結合性が低下する。そこで、金属と接する層は、ガラスを多くし、骨と接する最外層はガラスを少なくして、ガラス・水酸アパタイト混合粉末を積層コーティングする方法が、1992年名工大の丸野と名大岩田により試みられた[13]。しかし、実用化には至らなかった。

結晶化ガラスA-Wの母体ガラスは、加熱処理の際、結晶化前に軟化変形する。従って、このガラス粉末を、チタン合金上に塗布して加熱すると、軟化変形したガラスがチタン合金上を被覆し、さらに加熱すると結晶化して、骨結合性を示すようになる[14]。神戸製鋼の松下らは、1996年この方法で結晶化ガラスA-Wをコーティングした人工股関節を実用化させた。

#### 8. 弾性係数が骨に近い骨結合性材料の開発:骨結合性セラミックスの有機高分子との複合化

骨結合性セラミックスのもう一つの難点は、その弾性係数が40~100 GPaで人の海綿骨の0.05~0.5 GPaはもとより、緻密骨の7~3 GPaよりかなり大きく、塑性変形を示さず、力学的に周囲の骨と適合しないことである。これらの欠点を克服する方法として、1981年に英国のBonfieldらは、ポリエチレンに焼結水酸アパタイトの粉末を混ぜた複合体を提案し、ポリエチレンに20-40体積%の焼結水酸アパタイト粒子を混ぜると、破壊に至るまでの歪が30-40%に増加し、ヤング率が6 GPaまで低下することを示した[15]。骨結合性を最大限に引き出すために、表面を研磨して、内部の水酸アパタイト粒子を露出させた。しかし、それでも、骨結合性がかなり低下するので、実用化には至らなかった。

BonfieldのグループのJuhaszと小久保らは、より高い骨結合性と機械的強度を示すポリエチレン複合体を得るために、2004年水酸アパタイト粒子に替えて結晶化ガラスA-W粒子を用いて複合体を作った[16]。しかし、これも適当な実用化例を見出すことができなかった。

一方、タキロンの敷波らは、1999年に未焼成の水酸アパタイトの平均粒径3  $\mu\text{m}$ の粒子30 wt%を、生

吸収性のポリ-L-乳酸とよく混練し、それを射出成形して緻密な複合体を作り、それを切削加工して、内部のアパタイト粒子を露出させ、目的のインプラントの形状に仕上げると、7.6 GPa の低いまげ弾性係数と、270 MPa の高い曲げ強度と高い骨結合性を示す複合体が得られることを示した[17]。この複合体は、骨折の内固定具などとして実用化された。

さらに、菊池らは、2001年に、 $\text{Ca(OH)}_2$  と  $\text{H}_2\text{PO}_4$  の混合水溶液に豚のコラーゲンを分散させると、10-100nm の針状アパタイトが c 軸をコラーゲン繊維の長軸に添って並べて析出し、骨に似た構造を示す HA-コラーゲン複合体が得られることを示した[18]。この複合体は、40 MPa の曲げ強度と、2.5 GPa のヤング率を示し、外力により自由に変形する。この複合体を骨欠損部に埋入すると、しばらくして骨に置換される。そこで、この複合体は、最近荷重の加わらない骨欠損部の骨修復材として、リフィットの名でペンタックスから実用化された。

## 9. 骨結合性セラミックスの骨結合性の向上

先にも記したように、 $\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$  焼結体は 1977 年にオランダの K. de Groot らによって骨と結合することが明らかにされていた。そこで、このセラミックスは、ヨーロッパでかなり早い時期に骨補填材として実用化された。このセラミックスは、生体内で次第に吸収されて、やがて骨に置換されることを特徴とするが、吸収過程でその機械的強度を著しく低下させる。一方水酸アパタイト焼結体は、骨と結合するが、結合までに長い時間を要する。そこで 1988 年にアメリカの LeGeros とフランスの Daculsi は、これらを混ぜ合わせれば、 $\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$  粒子が体内で溶解して、水酸アパタイト粒子上に骨類似アパタイトを析出し、それが骨との結合を促進するだろう、と考え、両相からなるセラミックスを作り、実用化した[19]。この 2 相セラミックスは、日本では 1989 年に日本特殊陶業の近藤氏らによりセラタイトの名で実用化された。

一方山下氏らは、1995 年に水酸アパタイト焼結体は 250~400 °C で直流電圧を印加されると、分極を生じ、誘起された電荷は電圧除去後も残り、生体環境下で表面での骨類似アパタイトの形成や骨形成を促進することを見出した[20]。ただし、これを実際に骨補填材に利用することは未だ行われていない。

Bioglass<sup>®</sup> の生体組織との反応の研究が進むにつれ、同ガラスから溶出する珪素が、骨形成細胞を活性化する働きがあると報告された。そこで、1999 年イギリスの Bonfield らは、水酸アパタイトでも珪素を固溶させれば、骨結合性が向上すると考え、珪素含有水酸アパタイト焼結体を作り、実用させた[21]。

これらと並行して、骨結合性セラミックスを早期に周囲の骨と一体化させるため、骨が侵入し得る 150  $\mu\text{m}$  程度の径の連続孔をセラミックス中に多量に導入することが試みられるようになった。

$\beta\text{-3CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$  焼結体は、当初から機械的強度を犠牲にしても、早期に吸収され骨に置換されることを期待して、多量の連続孔を有するものがヨーロッパで実用されており、日本では、1999 年にオリンパス光学工業の袴塚らにより 75% の気孔を含むオスフェリオンが実用化された。

後に水酸アパタイト焼結体にも多量の連続孔を導入する試みが進められ、2003 年に図 4 に示す構造の気孔率 75% の水酸アパタイト焼結体が、ネオボーンの名で東芝セラミックス（現コバレントマテリアル）から実用化された。

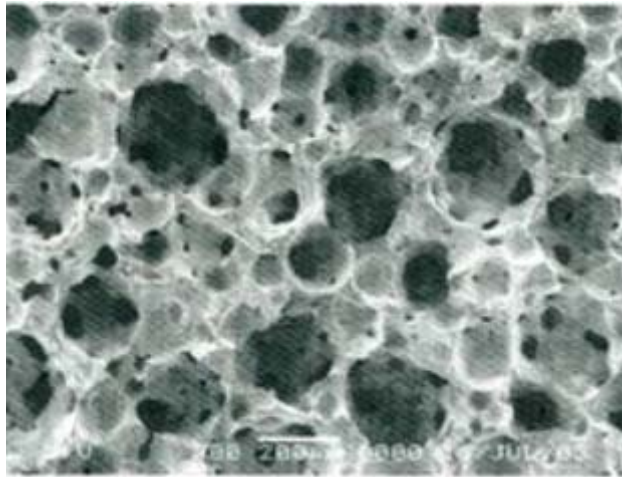


図4. 連続孔を75%含む水酸アパタイト焼結体、ネオボーン。

この後、気孔をさらに多量に導入する試みが進められ、ペンタックスから、85%も連続孔を含む水酸アパタイト焼結体のアパセラム-AX や、 $\beta$ -3CaO $\cdot$ P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>焼結体のスーパーポアが実用化された。

一方、連続孔を有しながら、比較的高い機械的強度を示すものとして、一方向に並んだ径30 $\mu$ mの連通孔を75%含んだ水酸アパタイト焼結体が、2009年クラレメディカルからリジェノスの名で実用化された。

さらにセラミックスの骨との結合・一体化を促進するために、生体から分離された骨形成たん白 (BMP) をセラミックスと一緒に使用する試みも行われているが、その効果は限定的であり、しかも BMP は極めて高価であるので、普及はしていない。

同じ目的で、ヒトの骨髓液から間葉系細胞を採取し、体外で骨芽細胞に分化させ、さらに骨組織を作らせ、それをセラミックスと一緒に使用する試みも、1999年以降大串らにより行われているが[22]、制度上の制限もあり、普及はしていない。

## 10. 学会の発展

こうして1970年から2010年までの40年間、Bioglass<sup>®</sup>、水酸アパタイト焼結体、 $\beta$ -3CaO $\cdot$ P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>焼結体、結晶化ガラスA-Wを中心に、これらに高強度、高靱性、低弾性、高骨結合性などを付与する様々な試みがなされてきて、そのうちのいくつかは骨補填材料として実用化されてきた。

しかしなお、骨補填材料には、天然の骨に及ばない点がある。これまで開発されてきた骨補填材はすべてリンとカルシウムを主成分としているが、いったい人工材料が骨と結合するためには、リンとカルシウムを主成分にしなければならないのであろうか。もしこれに拘束されなくても良いとすれば、材料選択の幅は大きく広がり、材料開発の可能性ははるかに広がる。

そもそも、セラミックスは、骨修復だけにしか役立たないのであろうか。それ以外の応用にも役立ち得るとすれば、生体修復材料としてのセラミックスの幅は大きく広がる。

これらの点は、次回以後に考えてみたい。

以上に記した、骨結合性セラミックスの発展につれて、この分野に次第に多くの研究者が参入するようになり、その成果を討論し合う場として、国内、外の関連学会が設立されるようになった。

先に記したように、1976年に整形外科セラミック・インプラント・コロキウムが発足したが、これは1980年に整形外科セラミックインプラント研究会に発展し、以後毎年整形外科医の持ち回りで日本各地で

シンポジウムが開催されるようになった。しかし、発表数の減少により、この研究会は 2012 年から、整形外科バイオマテリアル研究会に衣替えした。

1988 年には、The First International Symposium on Ceramics in Medicine が京都で開催され、以後、このシンポジウムは毎年アジア、ヨーロッパ、アメリカの順に持ち回りで開催されることになった。

この会議が母体となり 1997 年にパリで開催された第 10 回のシンポジウムで、International Society for Ceramics in Medicine の学会が設立され、以後、上記のシンポジウムは、この学会が主催することになった。

日本では、これに 1 年先だつ 1996 年に日本セラミックス協会の中に、生体関連セラミックスに関する研究会が発足し、1997 年に第 1 回生体関連セラミックス討論会を開催し、さらに 1998 年には、この研究会がセラミック協会の中の新しい部会、生体関連材料部会に発展した。以後、同部会は毎年生体関連セラミックス討論会を日本各地で開催するようになった。

2003 年には、ニューセラミックス懇話会の中に、バイオ関連セラミックス分科会が設置され、以後同分科会は年 3~4 回の研究会を開催している。

#### 参考文献

- [1] W. Hoeland, K. Naumann, W. Vogel, J. Gummel, “Maschinell bearbeitbare bioaktive Glaskeramik“, *Wiss. Z. Uni. Jena, Mat.-Nat. Wiss. Reihe*, **32**, 571-580 (1983).
- [2] P. Ducheyne and L. L. Hench, “The Processing and Static Mechanical Properties and Metal Fibre Reinforced Bioglass<sup>®</sup>”, *J. Mater. Sci.* **17**, 595-606 (1982).
- [3] G. De With and A. T. Corbijn, *J. Mater. Sci.* **24**, 3411-3415 (1989).
- [4] N. Tamari, I. Kondo, M. Mouri and M. Kinoshita, *J. Ceram. Soc. Japan*, **96**, 1200-1202 (1989).
- [5] J. Li, S. Forberg and L. Hermansson, *Biomaterials*, **12**, 438-440 (1991).
- [6] Ch. Muller-Mai, H. J. Schmitz, V. Strunz, G. Fuhrmann, Th. Fritz and U. M. Gross, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1149-1168 (1989).
- [7] T. Kasuga, K. Nakajima, T. Ueno and M. Yoshida, *J. Am. Ceram. Soc.*, **75**, 1103-1107 (1992).
- [8] L. L. Hench, H. A. Paschall, W. C. Allen and G. Piotroaski, *Natl. Bur. Stand. Spec. Bull.*, **415**, 19-35 (1975)
- [9] M. Fujino and M. Ogino, “Oral Implantology and Biomaterials” ed. by Kawahara, Elsevier Science, Amsterdam (1989) pp. 145-149.
- [10] J. G. C. Wolke, J. M. A. de Blik-Hogervorst, W. J. A. Dhert, C. P. A. T. Klein, K. de Groot, “Studies on the thermal spraying of apatite bioceramics”, *J. Thermal Spray Technol.*, **1**, 75082 (1992).
- [11] H. Oguchi, K. Ishikawa, S. Ojia, Y. Hirayama, K. Seto, G. Eguchi, “Evaluation of a high-velocity flame-spraying technique for hydroxyapatite”, *Biomaterials*, **13**, 471-477 (1992).
- [12] J. L. Ong, L. C. Lucas, W. R. Lacey, E. D. Rigney, “Structure, solubility and bond-strength of thin calcium phosphate coating produced by ion beam sputter deposition”, *Biomaterials*, **13**, 249-254 (1992).
- [13] S. Maruno, S. Ban, Yun-Fu Wang, H. Iwata and H. Itoh, *J. Ceram. Soc., Japan*, **100**, 362-67 (1992).
- [14] K. Ido et al., “Cementless total hip replacement: Bioactive glass-ceramics coating studied in dogs”, *Acta Orthop. Scand*, **134**, 75-79 (1993).

- [15] W. Bonfield, M.D. Grynblas, A.E. Rully, J. Bowman, J. Abram, "Hydroxyapatite Reinforced Polyethylene-A Mechanically Compatible Implant" , *Biomaterials*, **2**, 185-186 (1981)
- [16] J.A. Juhasz, S.M. Best, R. Brooks, M. Kawashita, N. Miyata T.Kokubo and T. Nakamura, "Mechanical properties of glass-ceramic A-W-Polyethylene composites:effect of filler content and particle size" , *Biomaterials*, **25**, 949-955 (2004).
- [17] Y. Shikinami and M.Okuno, "Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-Lactide (PLLA):Part 1. Basic characteristics" , *Biomaterials*, **20**, 859-877 (1999)
- [18] M. Kikuchi, S. Itoh, S. Ichinose, K. Shinomiya, J. Tanaka, "Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo" *Biomaterials*, **22**, 1705-1711 (2001).
- [19] R.Z. Legeros, E. Nery,G. Ducalsi, K. Lynch, B. Kerebel, " In vivo transformation of biphasic calcium phosphateifvaryindb-TCP/HAP ratios:ultrastructural characterization" , Thirs World Biomaterials Congress, Kyoto, Japan (abattract no.35).
- [20]K.Yamashita, K. Kitagaki, T. Umegaki, *J. Am. Ceram. Soc.*, **78**, 1191-1197 (1995).
- [21] I.R.Gibson, S.M.Best and W. Bonfield, "Chemical charaterisation of silicon-substituted Hydroxyapatite" , *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**,422-428 (1999).
- [22] H. Ohgushi and A. I. Caplan, "Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering, *J. Biomed. Mater. Res.* **48**, 913-927 (1999).