

人工材料(無機)

徳島大学大学院医歯薬学研究部

関根 一光

Kazumitsu SEKINE



1. はじめに

整形外科や形成外科, 口腔外科の領域においては, 事故や疾患による骨組織の欠損に対し, 人工材料の寄与するところは非常に大きい。もっとも, 自家骨などによる生体骨移植を否定するものではないが, 欠損の程度や場所によっては, 人工材料に頼らざるを得ない。骨は「骨芽細胞による骨形成」と「破骨細胞による骨吸収」でリモデリングされるが, 加齢や生理学的要因により骨吸収が骨形成を上回るようになる。近年では, 加齢に伴う炎症性骨破壊として骨粗鬆症が広く知られるところであるが, これは骨吸収の亢進によるものであり, 超高齢社会を迎える本邦では加齢に伴う骨吸収を主因とした骨変性疾患の症例が増え続けると予想される。また口腔内病変においては, 歯周炎を主訴とした骨吸収も炎症性骨破壊の要因であり, 若年性歯周炎を含む歯周炎患者の増大は, “食事を楽しむ”という「健康の喜び」を奪いかねない。そのため, 顎骨再建にも quality of life (QOL) の維持・向上を考慮した治療が期待される。元来, 硬組織再建材料においては機械的性質の高さが大前提であったが, 加えて様々な術式や侵襲性に配慮した治療方法と, 術後再建性の高い人工材料の臨床応用が望ましい。

本稿では, 無機材料を出発主材とした骨伝導性や骨再建性の向上を狙う研究として, 「本来の骨組成に着目した炭酸アパタイト (CO₃Ap) 系材料」, 「機械的な構造変性 (メカノケミカル) 法によるリン酸カルシウム材料の改質」の二つを紹介し, 無機系の骨代替・骨再建材料としての将来的な有用性について述べる。

■ 著者連絡先

徳島大学大学院医歯薬学研究部
(〒770-8504 徳島県徳島市蔵本町3-18-15)
E-mail. ksekine@tokushima-u.ac.jp

2. 本来の骨組成に着目した炭酸アパタイト系材料

歯科用インプラントの人工歯根部となるフィクスチャーは, チタンの osseointegration (オッセオインテグレーション) 獲得の優位性が実証されて以来, 術式や予後を考慮して生体歯根様の棒状が主流となっているが, “根”としての構造上, 土台となる顎堤部には長さ方向に十分な骨組織形成を必要とする。十分な骨質や骨量が達成されていない患者に対しては骨移植や骨造成が必要となるが, その手段として骨セメントによる上顎洞挙上術や骨誘導再生法 (GBR) が採用される。骨セメントは二つに大別することができ, 一つは主に水酸アパタイト (HAp) を主剤としたアパタイト系であり, もう一方はリン酸三カルシウム (TCP) などのリン酸カルシウム系の群である。一般的に HAp 系骨セメントは HAp 自体の生体内環境での溶解性が低いため, HAp 製剤は骨格形状のための充填剤としての役割が大きく, 充填した周囲骨との伝導と間隙への骨新生を誘導する製剤とされてきた。Ishikawaらは, そもそも生体骨の組成が CO₃Ap である点, また骨リモデリング下において破骨細胞による骨吸収部のハウシッポ窩は弱酸性であり, その弱酸性環境では CO₃Ap は HAp より溶解性が高い点に注目した。そこで Ishikawaらは, 歯科では非常に馴染みのある石膏 (硫酸カルシウム) を出発原料として CO₃Ap 製剤を作製し, 2017年に吸収性歯科用骨再建インプラント材 [GC サイトランス® グラニュール (サイトランスグラニュール, ジーシー)] として認可を受けた^{1),2)}。この CO₃Ap 製剤は, 粒径がサブ mm ~ mm オーダーの顆粒であり, 骨欠損部位や骨造成の必要な骨膜下に充填・封鎖して使用されるが, CO₃Ap 顆粒構成体への骨組織の内部成長の促進は, 骨造成期間の短縮, すなわち治療総期間の短縮により QOL 向上へと繋がる。そこで Akitaらは, ミリメートルサイズ顆粒

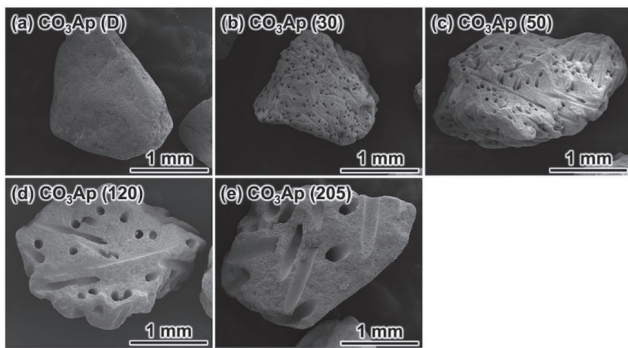


図1 多孔化炭酸アパタイトの走査型電子顕微鏡像

(a) ファイバー未混合, (b)~(e) 30~205 μm 径のファイバー混合の各 CO_3Ap 。()内数字はファイバー径。

へのマイクロサイズ多孔化と、孔への骨内部成長について検討し、報告している³⁾。Ishikawaらの CO_3Ap フォーミング過程において30~205 μm 径のマイクロファイバーを10wt%比で混合し、多孔化のために冷間静水圧プレスによる一塊化を経た後の焼成過程でマイクロファイバーが焼失すると、多孔体の硫酸カルシウム塊となる。これを1 mm程度の顆粒化 CO_3Ap とすることで、多孔化 CO_3Ap 顆粒を得た。この顆粒は、混入したマイクロファイバー径に準じた貫通孔を備えており(図1)、これらをウサギの頭蓋骨に形成した骨欠損部位に充填して縫合し、2~8週後にCT撮像と犠牲死後の組織切片評価を行ったところ、各多孔化顆粒の吸収性や新生骨組織の様相は、各孔サイズの影響による関係性は示されないながらも、多孔化されていない対照群と比較して、明らかな線維性骨様組織および成熟骨の増大が確認された。また、多孔化群は成熟骨の増大が4週から8週にかけて約2倍に増えており、多孔化に伴う骨リモデリングの亢進が認められた。この結果は、歯槽骨や顎骨のような再建体積の小さな領域から、より大きな再建部位に対して CO_3Ap 顆粒サイズを増大させた場合でも、多孔化により同様の骨造成効果への期待を示すものであり、今後の発展と他領域への応用が望まれる。

3. 機械的な構造変性(メカノケミカル)法によるリン酸カルシウム材料の改質

椎骨は頸椎から尾椎まで、脊椎動物の一員であるヒトの骨格において重要な意味をなしている。本邦では、加齢や骨粗鬆症を起因とした骨吸収性骨変性疾患例として、腰椎骨の圧迫性などの骨折例が多く報告されており⁴⁾、超高齢社会を迎えるにあたり幅広い世代への治療が見込まれる。

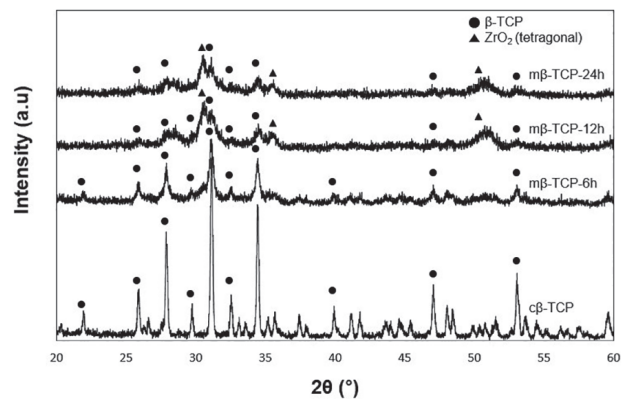


図2 X線回折からみる β -TCPの遊星式ボールミリングによる結晶性変化

12時間より長い β -TCPの遊星式ボールミリングでは、ブロードなハローパターンから非晶質化がわかる。

椎骨骨折治療の一つとして、骨欠損部への骨セメント注入とその硬化による手法がある。この手法の利点は、早期に欠損部位を補強回復することで、日常生活への早期復帰を促せることである。そのため、骨セメントの一例として、注入後の硬化が早く、かつ高強度が見込まれる常温重合性レジンが使用されるが、常温重合性レジンには骨伝導性や骨誘導性、生体内吸収性がないうえ、重合熱の発生や残留モノマーによる有害性が問題となる⁵⁾。この問題を克服するための骨セメントとして、骨伝導性や吸収性骨新生を期待した生体親和性の高いリン酸カルシウム系材料も検討されてきたが、初期硬化時間や硬化後強度、注入性などの面から遅れを取っている。

TCP骨セメントは、練和液との練和ペーストとして対象部位へ注入するが、初期硬化時間の短縮や高強度化のためには粉と液の比率(粉液比)を大きくすることが非常に有効であるが、これは同時に注入性を低下させる。そこで我々のグループでは、基材となる β -TCPの遊星式ボールミリングによって非晶質化し(図2)、高い衝撃力による機械的微粉化と物性値向上を実現した^{6),7)}。この微粉効果は、粉液比を従来比より大きくしてもシリンジなどによる注入性を十分に確保しつつ、従来のTCP練和体よりも各硬化時間における高強度化、つまり初期硬化時間の短縮と高強度化を達成した。微粉化による高強度化は硬化体の緻密化構造によるものであり、強度試験後の試料分析から無機材料特有のマイクロポアの減少、およびTCP由来のHAp結晶化構造の緻密化を確認した。

また、この高強度化に関して、ボールミリングに用いたジルコニア(Zr)ボールとZrポット摩耗粉のミリングしたTCPへの混入についても検討し⁸⁾、TCPへの微量Zrの混入

がHApへの結晶化ネットワーク成長を促進し、前述のような緻密化HAp構造の形成に影響したものであると結論づけた。

4. まとめ

骨格系組織の再建術では、その侵襲性の高さが適応患者の制限となることも少なくはなく、また再建速度による術後のQOLも課題であった。本稿で紹介した研究は侵襲性の低減と術後QOLの向上を前提としているが、今後もそのような発想の開発研究により、医療従事者への負担低減や適応患者の拡大など、幅広い公益に繋がる材料開発が望まれる。

本稿の著者に規定されたCOIはない。

文 献

1) Ishikawa K, Miyamoto Y, Tsuchiya A, et al: Physical and Histological Comparison of Hydroxyapatite, Carbonate Apatite, and β -Tricalcium Phosphate Bone Substitutes.

Materials (Basel) **11**: 1993, 2018

- 2) Ishikawa K, Munar ML, Tsuru K, et al: Fabrication of carbonate apatite honeycomb and its tissue response. J Biomed Mater Res A **107**: 1014-20, 2019
- 3) Akita K, Fukuda N, Kamada K, et al: Fabrication of porous carbonate apatite granules using microfiber and its histological evaluations in rabbit calvarial bone defects. J Biomed Mater Res A **108**: 709-21, 2020
- 4) 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団: 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版. <http://www.josteo.com/ja/guideline/index.html> Accessed 14 Sep 2020
- 5) Ortega B, Gardner C, Roberts S et al: Ceramic Biologics for Bony Fusion-a Journey from First to Third Generations. Curr Rev Musculoskelet Med **13**: 530-6, 2020
- 6) Bae J, Ida Y, Sekine K, et al: Effects of high-energy ball-milling on injectability and strength of β -tricalcium-phosphate cement. J Mech Behav Biomed Mater **47**: 77-86, 2015
- 7) Ida Y, Bae J, Sekine K, et al: Effects of powder-to-liquid ratio on properties of β -tricalcium-phosphate cements modified using high-energy ball-milling, Dent Mater J **36**: 590-9, 2017
- 8) Kim Y, Bae J, Uyama E, et al: Effects of zirconia additives on β -tricalcium-phosphate cement for high strength and high injectability. Ceram Int 2020 (in press)