

骨組成(炭酸アパタイト)バイオセラミックス

石川 邦夫*

1. 我が国の間違った教育と間違ったアパタイト系バイオセラミックス

「骨の無機主成分は水酸(ハイドロキシ)アパタイト[HAp: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]である。骨の無機主成分と同じ組成の水酸アパタイト焼結体は優れた骨伝導性(骨に近接して材料を埋植した際に材料表面に骨が形成される性質)を示す。」と教育を受けた方が多いと思う。筆者もそのように教育を受け、教員になってからは、事実を確認することなく、そのように教えてきた。私にとって猛反省すべき過去である。

図1は水酸アパタイト人工骨、水酸アパタイトセメント、水酸アパタイト被覆システムの例である。水酸アパタイトが、バイオセラミックスとして広く臨床応用されているのは事実である。図2は水酸アパタイト焼結体を骨に埋植した際の透過型電子顕微鏡像である。この例では、骨と水酸アパタイトが結合している。すなわち、水酸アパタイトが骨伝導性を示すのも事実である。

水酸アパタイト焼結体は1970年代に発明された⁽¹⁾。水酸アパタイト焼結体の発明以前には骨伝導性を示す材料はなか

ったのも事実であり、水酸アパタイト焼結体の発明は画期的であり、水酸アパタイトがバイオセラミックスの礎であったのは間違いない。

一方で、医師は「自家骨移植(自分の骨を採取して骨欠損部に移植する手法)には自家骨採取に伴う健全部への侵襲という重篤な問題があるが、骨再建術の第一選択は自家骨移植。水酸アパタイト人工骨は新しい骨に置換されないし、骨伝導性も限定的である。」と言う(図3)。

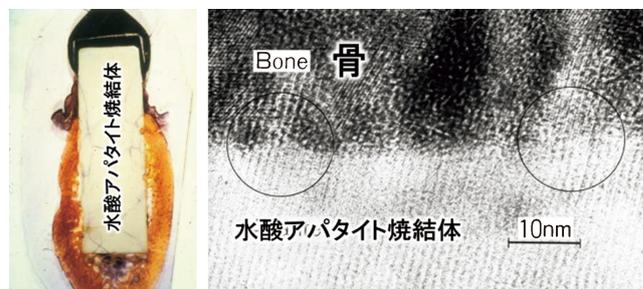
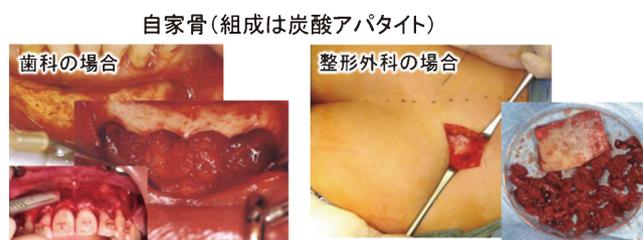


図2 水酸アパタイト焼結体歯根を骨に埋入した際の透過型電子顕微鏡像。(オンラインカラー)



図1 左：水酸アパタイト人工骨，中央：水酸アパタイトセメント，右：水酸アパタイト被覆システム。(オンラインカラー)



患者自身から採取(自家骨採取に伴う健全部への侵襲等の問題)

図3 自家骨採取術。(オンラインカラー)

* 九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座；教授(〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)
Bone Composition (Carbonate Apatite) Bioceramics; Kunio Ishikawa (Department of Biomaterials, Faculty of Dental Science, Kyushu University, Fukuoka)
Keywords: bone, carbonate apatite, bone remodeling
2024年4月1日受理[doi:10.2320/materia.63.615]

表1 ヒトの骨組成例.

組成	含有量(mass%)
Ca	34.8
CO ₃	7.4
PO ₄ as P	15.2
Na	0.9
Mg	0.72
K	0.03
Cl	0.13
F	0.03

なぜ、自家骨と水酸アパタイト焼結体の生体挙動がここまで違うのであろうか。答えは単純で骨の無機組成が水酸アパタイトではないためである⁽²⁾。

表1に骨の無機組成例を示す。そもそも、他の結晶構造解析などから骨は炭酸基を6~9%含む炭酸アパタイト[CO₃Ap: Ca_{10-a}(PO₄)_{6-b}(CO₃)_c]であることは昔から知られていた。

では、なぜ間違った教育が行われたのであろうか。残念ながら人工骨の開発によって事実が曲げられたのである。先に述べたように1970年代に水酸アパタイト焼結体が人工骨として開発された。歴史的な、偉大な発明であったことは間違いないが、骨の無機組成は炭酸アパタイトであるにも関わらず、水酸アパタイト焼結体の性能を誇張するため、骨の無機成分が水酸アパタイトであると宣伝してしまったことは決して許されることではない。

では、なぜ骨の無機組成である炭酸アパタイト焼結体を検討しなかったのか。検討しないはずがない。もちろん検討している。しかしながら、6~9%の炭酸基を備える炭酸アパタイトは焼結温度で熱分解されてしまう。そのため、比較的熱分解されにくい水酸アパタイト焼結体が発明されたというのが経緯である。

骨はしなやかな組織であり、造血機能などの生物学的機能を備える。また、材料は感染に弱い。とすれば、水酸アパタイト人工骨ではなく、新しい骨に置換される自家骨移植が第一選択であるとする医師の判断は間違っていない。間違っているのは、骨の無機組成が水酸アパタイトであると教授した我が国の教育、水酸アパタイト焼結体を人工骨として臨床応用したことである。

2. 骨に学ぶ、生体に学ぶ、進化論に学ぶ溶解析出法

骨の無機組成は炭酸アパタイトである。骨に学び、骨の組成である炭酸アパタイトを組成とする人工骨を創製する必要がある。歴史的には、炭酸アパタイトが焼結できないため、水酸アパタイト焼結体が人工骨として臨床応用されたが、そもそも生体は骨を電気炉ではなく、生体内(生体の60%は水)で造っている。また、無脊椎動物の骨格組成は炭酸カルシウムであるが、進化して脊椎動物の骨格組成は炭酸アパタイトへと変遷している。

これらに学んだ炭酸アパタイトブロックの製造方法が溶解析出法である⁽³⁾。

溶解析出法は水溶液中に前駆体を浸漬した際におこる、継続的な溶解反応と析出反応を利用して、前駆体のマクロ形態を維持したまま組成を変換する手法である。前駆体である炭酸カルシウム(無脊椎動物の骨格組成)ブロックを水溶液に浸漬すると、炭酸カルシウムが微量溶解してCa²⁺とCO₃²⁻が遊離される(溶解反応)。水であれば、すぐに飽和平衡に達する。ところが、水溶液中にリン酸イオンが含まれている場合、溶液は炭酸アパタイトに対して過飽和となりCa²⁺、CO₃²⁻とPO₄³⁻は炭酸アパタイトとして析出する(析出反応)。この溶解反応と析出反応が継続的に進行し、析出した炭酸アパタイト結晶が絡まり合うため、前駆体である炭酸カルシウムブロックのマクロ形態が維持されたままで組成は炭酸アパタイトに変換される。

3. 骨組成(炭酸アパタイト)バイオセラミックス

焼結ではなく、溶解析出法で骨の無機組成である炭酸アパタイトは製造できた。ただ、重要なことは炭酸アパタイトが製造できるか否かではなく、製造できた炭酸アパタイトが自家骨と同じ機能を示すか否かである。

骨の機能に関して重要な役割を担っているのが骨リモデリングである(図4)。骨リモデリングは、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成からなり恒常的に行われている。ヒトが脱皮することなく骨格成長できるのは骨リモデリングのおかげである。また、骨リモデリングにおいて破骨細胞と骨芽細胞の機能に差異が発生すると骨粗鬆症などになってしまう。

そして、この骨リモデリングによって、自家骨は新しい骨に置換される。

図5左は骨、水酸アパタイト、炭酸アパタイトの表面で破骨細胞を培養した場合の走査型電子顕微鏡像である。当然、骨は破骨細胞によって吸収される。骨組成である炭酸アパタイトも破骨細胞によって吸収される。ところが、水酸アパタイトは破骨細胞によって吸収されない。吸収されない水酸ア



図4 骨リモデリングの概念図。(オンラインカラー)

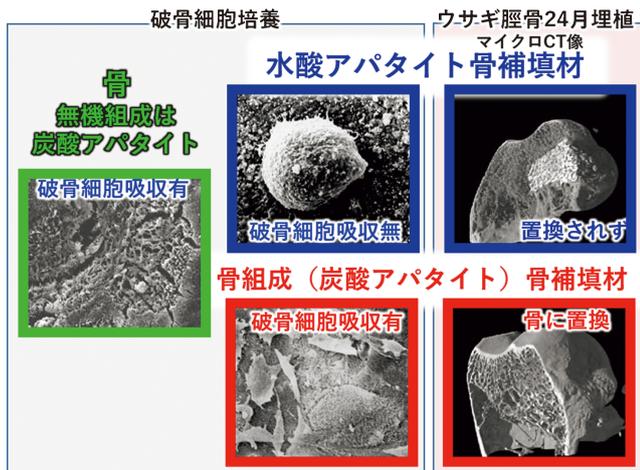


図5 試料表面で破骨細胞を培養した場合のSEM像およびウサギ脛骨欠損を再建した24ヶ月後のマイクロCT像。(オンラインカラー)

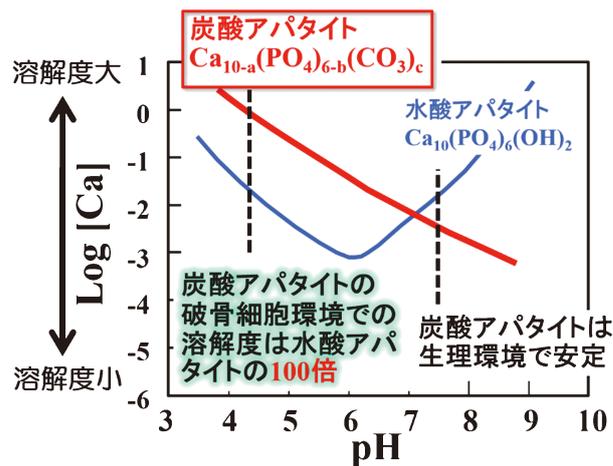


図7 アパタイトの溶解度に関するpH依存性。(オンラインカラー)

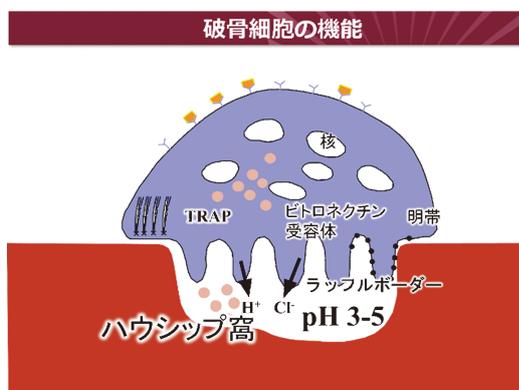


図6 破骨細胞の模式図。(オンラインカラー)

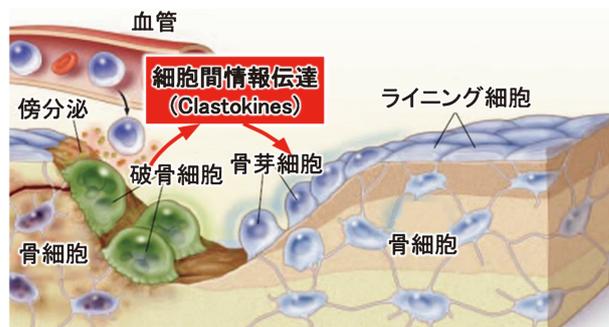


図8 破骨細胞と骨芽細胞の間の細胞間情報伝達の模式図。(オンラインカラー)

アパタイトが新しい骨に置換されることはありえない。図5右はウサギ脛骨欠損を水酸アパタイトおよび炭酸アパタイトで再建した場合の24カ月後のCT(コンピュータ断層撮影)像である。骨および骨組成である炭酸アパタイトは新しい骨に置換されるが、水酸アパタイトは新しい骨に置換されることがわかる。ちなみに、臨床的にも水酸アパタイトは少なくとも10年間は骨に置換されることが報告されている。

なぜ、水酸アパタイトは破骨細胞に吸収されず、炭酸アパタイトは破骨細胞に吸収されるのであろうか。図6に破骨細胞の機能に関する模式図を示す。破骨細胞は骨や人工骨に接着し、ラッフルボーダーの内部を酸性にして、骨や人工骨を吸収し、ハウシッポ窩と呼ばれる吸収窩を形成する。すなわち、破骨細胞が形成する酸性環境で溶解されるか否かが、破骨細胞が骨や人工骨の吸収の可否に係る。

図7は炭酸アパタイトと水酸アパタイトの溶解度のpH依存性をまとめた図である。ハウシッポ窩のpHにおける炭酸アパタイトの溶解度は水酸アパタイトの100倍であることがわかる。生命体の生体内システムは進化によって構築されている。そして、進化によって、ヒトを含む脊椎動物は、骨格組成として炭酸アパタイトを選択した。生体内で骨と同じ機

能を期待する場合には生体に学ぶ必要がある。

破骨細胞と骨芽細胞とは細胞間情報伝達で互いに連絡を取り合っている。骨や炭酸アパタイトを吸収した破骨細胞はClastokinesによって骨芽細胞を活性化する(図8)。その結果、破骨細胞によって吸収される炭酸アパタイトは人工骨として臨床応用されている水酸アパタイト、β型リン酸三カルシウム[β-TCP: Ca₃(PO₄)₂]、ウシ焼成骨などに比較して圧倒的な骨形成能を示す(図9)。骨形成能に劣る水酸アパタイトなどの人工骨はインプラントなど荷重部への適用は禁忌であったが、炭酸アパタイトは適用制限がない歯科用の人工骨として我が国で初めて薬事承認された。炭酸アパタイト人工骨は日米で臨床応用されており、国内ではトップシェアである。

ちなみに、炭酸アパタイトの次に骨形成量が多いのはβ型リン酸三カルシウムである。β型リン酸三カルシウムも破骨細胞によって吸収されるが、単純溶解も受ける。海外では過剰吸収が問題視され、ほとんど臨床応用されていない。

4. 垂直的骨造成と炭酸アパタイトハニカムブロック

自家骨に対する人工骨の優位性は組成制御と構造制御が可

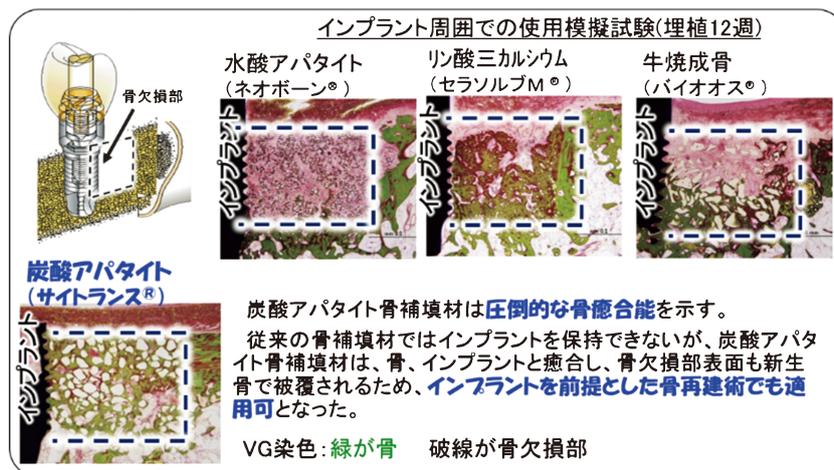


図9 ビーグル犬顎骨インプラント隣接部骨欠損の再建実験結果。術後12週。ピラスエバゴールドナー染色；緑が骨。(オンラインカラー)



図10 サドルグラフトの模式図。(オンラインカラー)

トを行う。図11はウサギ頭蓋骨を用いた垂直的骨造成の検討結果である。炭酸アパタイトハニカムブロックを用いると術後4週でハニカムの気孔内全面に新しい配向した骨が形成されるだけでなく、血管形成も確認され、構造制御が骨形成に極めて有用であることがわかる。

5. 変形性膝関節症の根治療法に用いられる炭酸アパタイトハニカムブロック

変形性膝関節症の推計有病者数は2000～2500万人、有症状患者数も600～800万人である(図12)。我が国の医薬品・医療機器研究開発を主導する国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)は「医療機器開発の重点化に関する検討委員会」報告書(2019年3月)においては5つの重点分野を定めており、その一つが整形外科系疾患である。整形外科系疾患の課題整理においては、二次予防の最重要課題として「保存療法が画一的なため重症化する例がとても多い。」治療の最重要課題として「骨切り術などのインプラントを挿入する際の手技はまだ医師の力量が反映される状態であり、個別化(3Dプリンタ活用)や精度向上が必要」と指摘されている。すなわち、変形性膝関節症の治療として施されるヒアルロン酸注射は、本質的な治療ではないため、重症化がとても多い。重症化すると人工膝関節置換術が必要となり、関節が温存されなくなる。根治療法は骨切り術であるが、癒合不全が4.5%も報告されている。

現在、骨切り術で用いられている人工骨はβ型リン酸三カルシウムである。先にも述べたがβ型リン酸三カルシウムは単純溶解されるため過吸収が問題視され、海外ではほとんど臨床応用されていない。また、炭酸アパタイトに比較して骨癒合能も限定的である。さらに現在90%の市場シェアであるβ型リン酸三カルシウムは発泡法(泡立てて気孔を形成する手法)で製造されているため、基本的には独立気孔が多い。

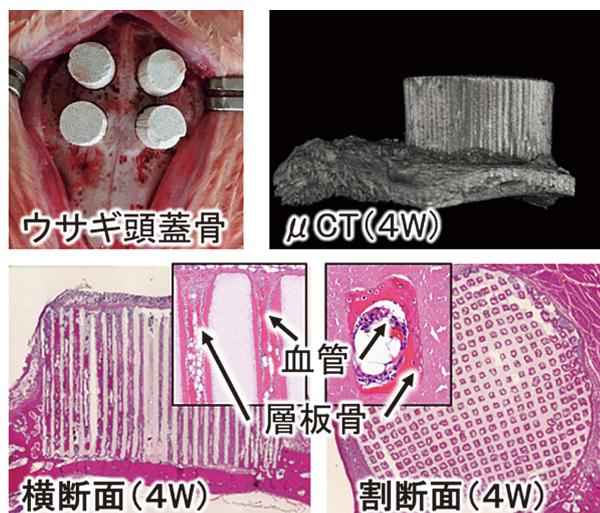


図11 ウサギ頭蓋骨に炭酸アパタイトハニカムを設置した術後4週目のμCT像および病理組織像(HE染色)。(オンラインカラー)

能なことであり、構造制御の重要性を示す一つの例がハニカムブロックである(4)。内側性骨欠損(周囲に骨がある骨欠損)の再建・再生は容易であるが、垂直的骨造成は困難であった。図10に垂直的骨欠損再建であるサドルグラフトの概念図を示す。歯が抜けて抜歯窩保存術を施さない場合、周囲の骨量が減ってしまう。当該部位にインプラントする場合には骨の幅と高さを確保する必要がある。その際にサドルグラフ



図12 変形性膝関節症の現在の治療と根治療法である骨切り術の課題。(オンラインカラー)

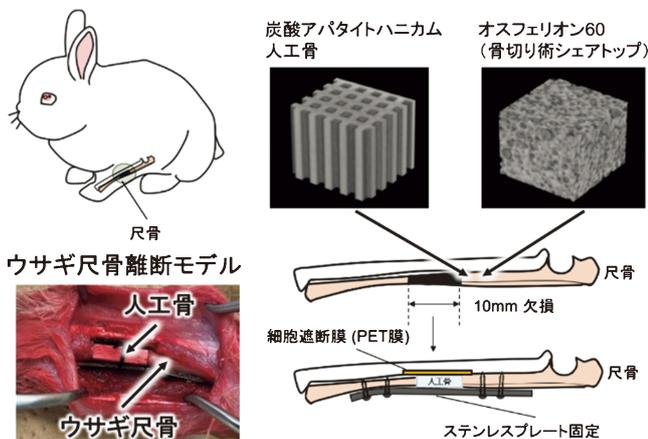


図13 ウサギ尺骨離断モデルの模式図。(オンラインカラー)

炭酸アパタイトハニカムは、骨癒合能が高く、さらに、一軸連通気孔を呈する。そのため、骨切り術に用いられる人工骨補填材として極めて有用である。図13にウサギ尺骨骨離断モデルによる比較検討手法をまとめる。骨切り術においては完全に骨を離断させることがないが、より厳しい条件で検討するため、完全骨離断系で比較評価を行った。

ウサギ尺骨骨離断モデルによる人工骨補填材の比較検討の結果概要を図14にまとめる。まずは骨癒合であるが、 μ CT像から明らかなように β 型リン酸三カルシウムの場合には癒合不全が認められるのに対し、炭酸アパタイトハニカムの場合には骨癒合している。圧倒的な差は人工骨中央部における骨形成である。現行品では術後12週でも中央部には骨が全く形成されない。一方、炭酸アパタイトハニカムの場合には術後4週で旺盛な骨が形成されている。当然、新生骨量にも圧倒的な差がある。中央部における骨形成量の差は組成の差より、構造の差に原因があると考えられる。自家骨に対する人工骨の優位性は組成と構造であり、構造の最適化にも留意する必要がある。

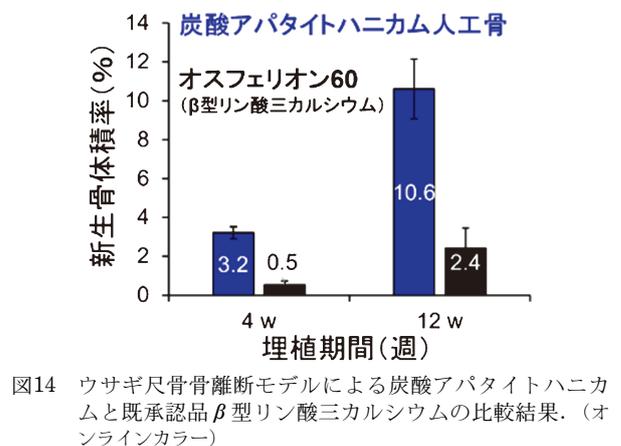
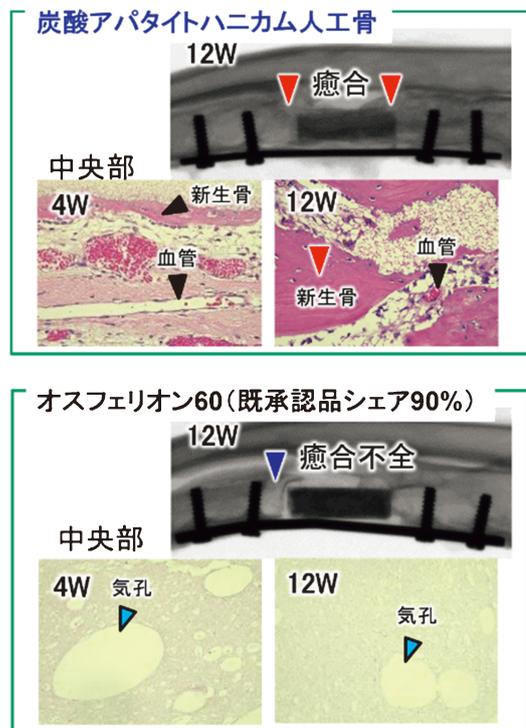


図14 ウサギ尺骨骨離断モデルによる炭酸アパタイトハニカムと既承認品 β 型リン酸三カルシウムの比較結果。(オンラインカラー)

6. 炭酸アパタイト被覆チタン

セラミックスであるアパタイトは脆性材料であり、骨伝導性や組織親和性に優れるものの機械的強度には難点がある。一方、金属材料は機械的強度に優れるが組織親和性や骨結合性(材料と骨が直接結合する骨伝導性とは異なり、繊維性結合組織を介して材料と骨が結合する性質)を示すチタンでもアパタイトと比較すると組織親和性や骨との結合能力は劣る。とすれば、チタン表面をアパタイトで被覆するアパタイト被覆チタンが有用であるのは自明の理であり、様々な用途で実用化されている(図15)。

アパタイト被覆チタンの成否の鍵の一つは骨伝導性に優れる骨組成(炭酸アパタイト)か骨伝導性に劣る水酸アパタイトを選択するかであるが、被覆手法も重要である。なんと現在の水酸アパタイト被覆チタンはプラズマ溶射やフレイム溶射で製造されている(図16)。

プラズマ溶射においてはセラミックス粉末を瞬時に10,000~12,000°Cとして、セラミックスを材料表面に被覆する。炭酸アパタイトは熱分解されるため、焼結できないと述べた。比較的熱分解を受けない水酸アパタイトは焼結できるが、それでも1300°Cを超えると熱分解される。瞬時とは言え、10,000~12,000°Cでは熱分解は不可避であり、図16に示したように、水酸アパタイト粒子間には熱分解生成物が形成され



図15 水酸アパタイト被覆チタンの例 左：大腿骨頭置換術用のステム，中央：ペディクルスクリュー，右：歯科用インプラント体。(オンラインカラー)

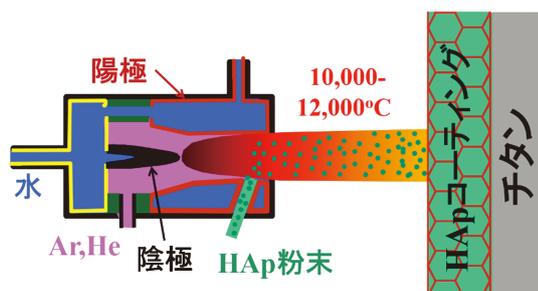


図16 プラズマ溶射による水酸アパタイト被覆チタン製造の模式図。(オンラインカラー)

る。また、超高温プロセスであり、熱履歴の問題も不可避である。ここで最大の問題は、体液は水酸アパタイトに対して過飽和であるが、熱分解組成物に対しては不飽和であることである。すなわち、熱分解組成物は経時的に体液で溶解される。当然、水酸アパタイト被膜は剥離する(図17)。

すなわち、溶射によるアパタイト被覆チタンの製造は原理的に無理なのである。ではどうすべきか。

ここでも溶解析出法で炭酸アパタイト被覆チタンが製造できる⁵⁾。プラズマ溶射装置という超高価な装置も必要ない。

水酸アパタイトは体内で骨に置換されないが、炭酸アパタイトは体内で骨に置換されるため、骨とチタンとの結合力も考える必要がある。そのため、まず、チタン表面を粗面化する(図18)。粗面処理チタンに例えば、硝酸カルシウム水溶液を塗布し、二酸化炭素中で加熱すると炭酸カルシウム被覆チタンが製造できる。この炭酸カルシウム被覆チタンをリン酸塩水溶液に浸漬するだけで、炭酸カルシウムは炭酸アパタイトに組成変換されるため、炭酸アパタイト被覆チタンが製造できる。ISO ではアパタイト被覆チタンにおいて、チタンとアパタイトの接着強度が15 MPa以上であることが求められている。熱履歴がない炭酸アパタイト被覆チタンの場合、チタンと炭酸アパタイトとの接着強度は 76.8 ± 16.1 MPaであり、ISO 基準より圧倒的に高い接着強度を備える。

炭酸アパタイトは骨伝導性に優れるため、当然、骨との接着強度も高い。図19はウサギ脛骨において炭酸アパタイト被覆チタンと骨との接着強度を検討した結果をまとめたものである。炭酸アパタイトで被覆されているため、術後4週目に炭酸アパタイト被覆チタンと骨とは骨癒合している。この時点での炭酸アパタイト被覆チタンと骨との接着強度は約40 MPaであり、粗面処理チタンと骨との接着強度の約5倍である。

溶解析出法で製造する炭酸アパタイト被覆チタンは溶射で製造する水酸アパタイト被覆チタンと比較して圧倒的に優れた材料であると自負しているが、高価な溶射装置を導入し、水酸アパタイト被覆チタンで薬事承認を得ている企業にとって炭酸アパタイト被覆チタンへの変更はハードルが高いよう

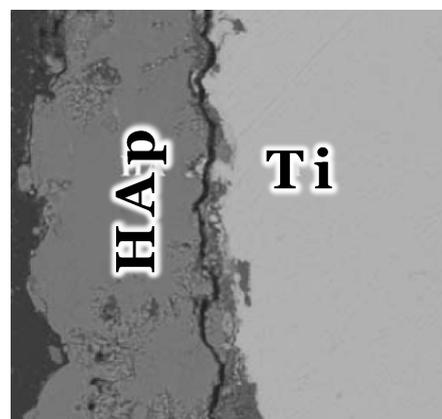
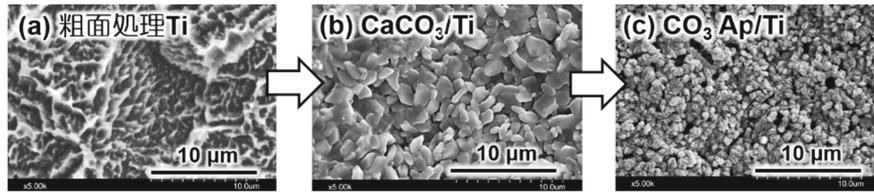


図17 プラズマ溶射で製造した水酸アパタイト被覆チタンの剥離症例。



接着強度 $76.8 \pm 16.1 \text{MPa}$ (ISO > 15MPa)

図18 炭酸アパタイト被覆チタンの製造に関する表面 SEM 像.

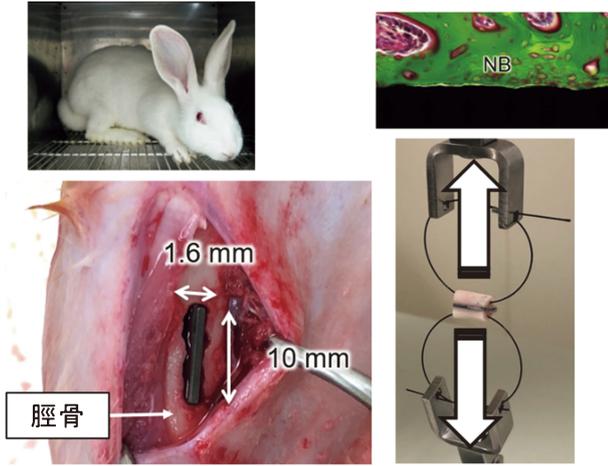


図20 アクリル樹脂である骨セメントの一例。(オンラインカラー)

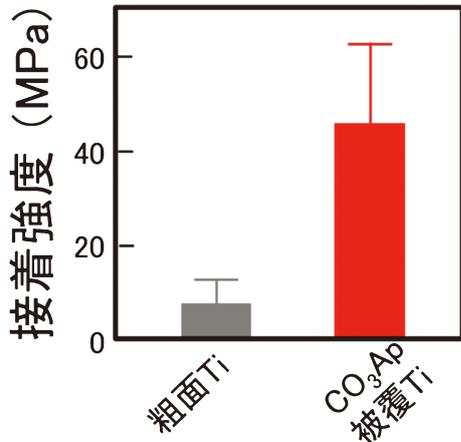


図19 炭酸アパタイト被覆チタンと骨との接着強度試験の概要。(オンラインカラー)



図21 水酸アパタイトセメントペーストの注射器からの填入。(オンラインカラー)

である。

炭酸アパタイト被覆チタンは実用化されていない。製品化に興味がある企業の方は、是非、連絡頂きたい。

7. 炭酸アパタイトセメント

昔の骨セメントはアクリル樹脂の一種で、もともと歯科において義歯(入れ歯)作成に用いていたものを人工股関節の固定に応用したものである。基本的にはメタクリル酸メチルとポリメタクリル酸メチルを混合し、重合させる(図20)。この骨セメントを用いて大腿骨頭置換術において、ステム(図

15)を大腿骨に固定する。骨セメント使用による血圧の急速な低下は年間少なからず起こっており、急変しそのまま亡くなってしまう症例も報告されている。筆者は過渡的な製品であると考えている。

硬化して水酸アパタイトになる水酸アパタイトセメントが臨床応用されている。セメントであれば注射器から骨欠損部にセメントペーストを填入することも可能であるため、低侵襲治療も可能になる(図21)。しかし、水酸アパタイトは骨に置換されない。硬化性を示すセメントは有用であるが、硬化反応で形成される水酸アパタイトが骨に置換されないのが問題である。とすれば、硬化して炭酸アパタイトになるセメントを創ればよい。図22は炭酸アパタイトセメントでウサギ大腿 $\phi 6 \text{ mm}$ 骨欠損を再建した場合の術後12週の HE 染色像で

