

炭酸アパタイト人工骨補填材

(2018年～現在)

失われた骨を回復させる目的で、骨の足りない部分を補うための材料として患者自身の骨（自家骨）が使用されてきた。しかし、自家骨採取は患者負担が大きいため、骨の無機成分と同じ炭酸アパタイトを主成分とする完全化学合成の人工骨が開発された。炭酸アパタイトは体内に埋植すると、骨に置き換わり骨を再建することができる。その有効性や安全性が認められ、炭酸アパタイトは歯科領域で使用可能な人工骨として承認され、臨床の現場で使用されている。炭酸アパタイトの実用化により自家骨採取の負担が減り、効果的な治療を受けられることが期待できる。今後、臨床での使用が拡大され患者さんのQOLの向上に寄与することが期待される。

Key-words：炭酸アパタイト、人工骨、骨補填材

1. 製品適用分野

人工骨

そこで我々は、骨の無機成分と同じ炭酸アパタイトを主成分とする人工骨の開発に取り組んだ。

2. 適用分野の背景

事故や病気により失われた骨を回復させる骨再建術において、患者本人の骨（自家骨）を治療に使用することが最も効果が高く安全である。しかし、自家骨は採取時に健全部位へ侵襲が加わるため、患者にかかる負担が大きい。さらに採取できる自家骨の量に限りもある。そこで自家骨に代わる機能性の高い人工骨が望まれている。自家骨に代わる材料は他家骨（他人の骨）、異種骨（動物由来の骨）、合成骨（化学合成された骨）の3種類に分類される。他家骨や異種骨は生物由来原料を用いているため、安全性への懸念が課題とされ、また合成骨は安全性を確保しやすい反面、治療効果の面で課題があるとされている。

合成骨は水酸アパタイト、 β -リン酸三カルシウムが広く知られており、どちらもリン酸とカルシウムから成り立っている。しかし骨の無機成分は、水酸アパタイトのリン酸基の一部が炭酸基に置換された炭酸アパタイトであり、同一成分ではない（図1）。

3. セラミックスの特徴

炭酸アパタイトは骨の無機成分と同組成であることが最大の特徴である。体内では古くなった骨は吸収され、新しい骨が形成される「リモデリング」と言う代謝が日々繰返されている。骨を吸収する破骨細胞は炭酸基含有量の高い材料ほど吸収するとの報告があり¹⁾、炭酸アパタイトは効率的に吸収、骨置換されると考えられる。リモデリングの時以外は、炭酸アパタイトは安定であり、容易に溶解することは無い。つまり、炭酸アパタイトは骨と同じく通常時は構造を維持しつつ、リモデリングの際には代謝（溶解）され骨に置換されるという特徴をもつ。

4. 製品

体内に埋植される材料は2 μm 以下となると組成に関わらずマクロファージ等の細胞により貪食され、炎症を引き起こすことが報告されている²⁾。そのため、臨床で用いられる製品は粉末状ではなく、顆粒状の形態を用いる（図2）。顆粒状の炭酸アパタイト

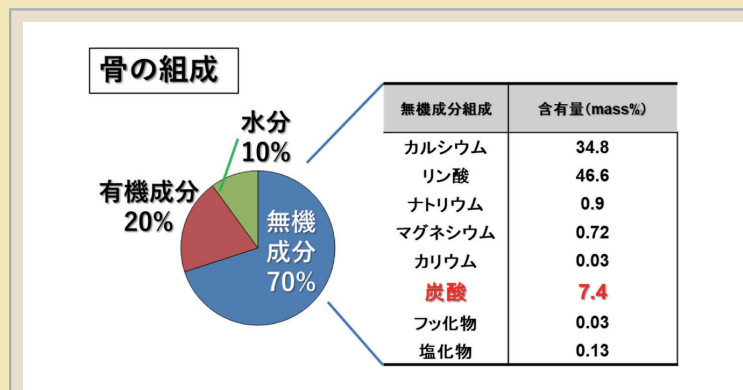


図1 骨の組成

骨の約70%は無機成分であり、無機成分は炭酸基を含む炭酸アパタイトである。



図2 顆粒状の炭酸アパタイト

粉末状炭酸アパタイトは、体内に埋植した際に炎症を引き起こす可能性があるため、臨床では顆粒状の炭酸アパタイトを使用する。

トは、臨床試験（治験）の結果、生体内において骨に置換されることが示され、医療機器としての有効性および安全性が実証された。これらの成果により、炭酸アパタイトは、歯科領域では国内初となる歯科用インプラントの周囲を含む歯科全般で使用が可能な人工骨として、厚生労働省の薬事承認を得た。

5. 製法

顆粒状もしくはブロック状の炭酸アパタイトは、前駆体である炭酸カルシウムの成形体を溶解析出反応^{注1)}によって組成変換することで得られる³⁾。圧粉等の処理をした炭酸カルシウムはリン酸ナトリウム水溶液中では、溶解性が低い。リン酸ナトリウム水溶液中にわずかに溶けだしたカルシウムイオンと



図3 形状の異なる炭酸アパタイト

溶解析出反応により、ブロックや顆粒状の炭酸アパタイトを合成できる。

炭酸イオンは局所的に過飽和になると炭酸アパタイトとして析出する。この溶解析出反応によって、前駆体の炭酸カルシウムの形状を変えことなく、炭酸アパタイトブロックや顆粒を作製することができる（図3）。

6. 製品性能・スペック

製品化された顆粒状の炭酸アパタイトは、各種試験において効率的に骨に置換されるという結果を示した。ウサギの大腿骨に炭酸アパタイトを埋植し、経時的な変化をX線写真と組織標本で評価した。X線写真では、炭酸アパタイトが徐々に骨に置換され、術後2年には完全に骨に置き換わっている様子が観察できた（図4）。組織標本でも、炭酸アパタイトが吸収され骨に置換されていく様子が観察できた（図5）。

注1 前駆体と生成物の力学的安定性（溶解度など）の差を利用する反応の総称。

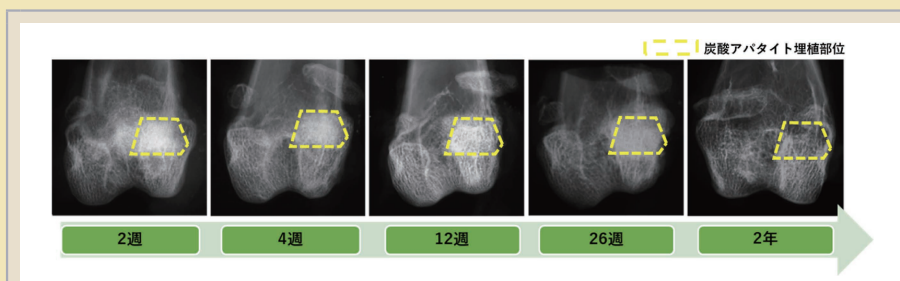


図4 ウサギ大腿骨に埋植した炭酸アパタイトのX線画像

埋植した炭酸アパタイトが徐々に骨に置換され、術後2年後には完全に骨に置き換わっている。

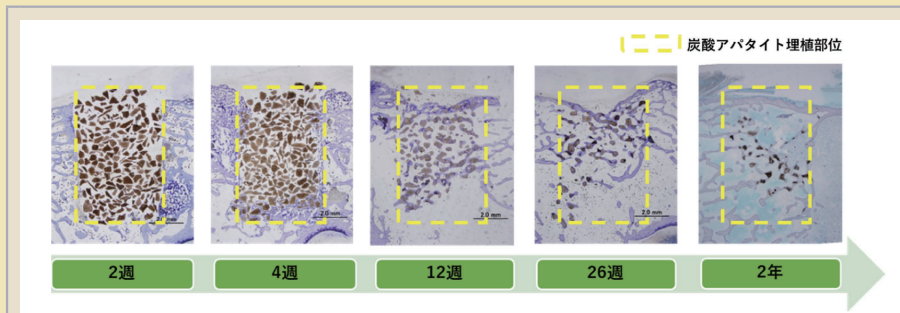


図5 ウサギ大腿骨の組織学的評価

炭酸アパタイトが吸収され骨に置換されている。

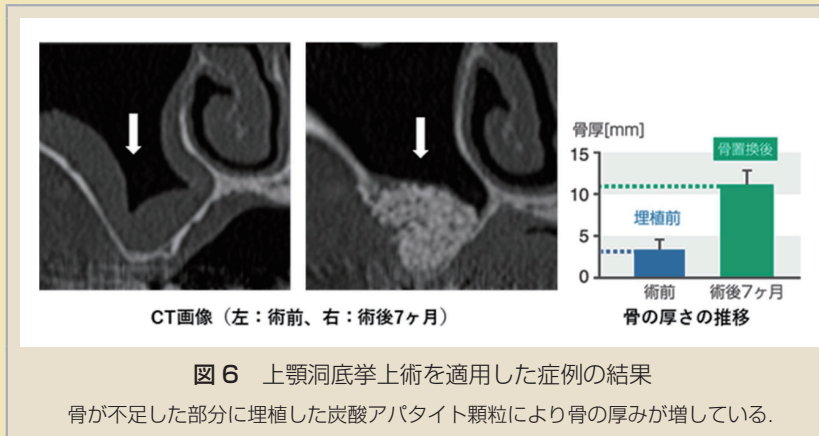


図6 上顎洞底挙上術を適用した症例の結果

骨が不足した部分に埋植した炭酸アパタイト顆粒により骨の厚みが増している。

臨床試験では、上顎の奥歯（臼歯部）に歯科用インプラントを埋入する際、上顎洞底挙上術^{注2)}を行う治療において、炭酸アパタイトが使用された。その結果、人工骨として十分な強度、安全性、骨再生能力を示すことが確認された。術後7ヶ月のCT画像では炭酸アパタイトの骨置換が確認できた。炭酸アパタイトを埋植した部位では骨が3 mm程度と薄かったところが7 mm以上も厚くなり、インプラント埋入が可能となった（図6）。術後8ヶ月の組織写真では、炭酸アパタイトの周囲に隙間なく新しい骨（緑色）や未成熟な骨（赤紫色）ができていたことが観察された（図7）。

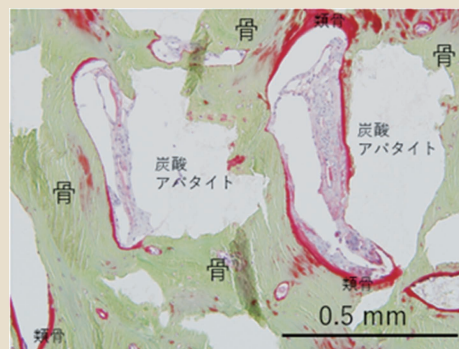


図7 術後8ヶ月の骨生検の病理組織像

病理組織像では炭酸アパタイト顆粒（白色）の周囲に隙間なく新しい骨（緑色）や未成熟な骨（赤紫色）が観察された。

注2 上顎洞（上顎の臼歯部の上部に存在する空洞）が歯槽頂に近接している場合に、上顎洞底にスペースを作り、インプラント埋入に必要な骨を増大させる方法。

7. 現在・将来展望

現在、炭酸アパタイトは、歯科領域で使用可能な人工骨として厚生労働省より承認されている。種々の検討の結果、炭酸アパタイトは自家骨と類似の性能を示すことが確認され、自家骨に代わる治療材料になり得る可能性が示されている。これにより、患者への負担が減少することが期待される。

人工骨が体内で代謝される際は、表面積が高いほど早く吸収されて骨に置換されることが分かっている。そのため、吸収・骨置換の効率を改善するために、細胞が入り込める多孔質構造の炭酸アパタイトを合成できれば、飛躍的な機能向上が予想される。ウサギを用いた試験では、多孔質構造の炭酸アパ

タイトは、緻密構造の炭酸アパタイトよりも骨の形成が早く、骨の形成量も多いという結果を得ている。今後、炭酸アパタイトの普及が進むことで、より多くの人々のQOL（Quality of life）向上に寄与することが期待される。

文献

- 1) G. Spence, J. Biomed. Mater. Res A., **92**, 1292-1300 (2010).
- 2) F. Watari, J. R. Soc. Interface., **6**, S371-S388 (2009).
- 3) K. Ishikawa, J. Ceram. Soc. Jpn., **118**, 341-344 (2010).

[連絡先] 松本 淑京（まつもと きよか）
 山中 克之（やまなか かつゆき）
 株式会社ジーシー 研究所
 〒174-8585 東京都板橋区蓮沼町 76-1