

# β-リン酸三カルシウム人工骨補填材料

(1999年～現在)

メカノケミカル法<sup>注1)</sup>を用いて高純度β-リン酸三カルシウム原料を合成，合成した粉末に界面活性剤および気泡安定剤を加えて焼成し，多孔質形状のブロック体および顆粒にした人工骨。製造した多孔体は，連通する100 - 400 μmのマクロ気孔およびミクロ気孔を持つことを特徴としており，これらの微細な気孔性状が細胞伸展の良い足場となると考えられる。自家骨に置換する性質を持つので，特に幼少期の骨疾患患者に対して，成長変化に対応できるというメリットがある。自家骨に比べ，マクロな気孔を持つため血流も良く，通常血流が悪いとされる大きな骨欠損部への適応も可能である。

## 1. 製品適用分野

整形外科用人工骨

## 2. 適応分野の背景

整形外科領域において，外傷後あるいは骨腫瘍切除後に広範な骨欠損が生じた場合，これを補填する手段として，一般に新鮮自家骨の移植が行われている。しかし，自家骨を採取するには，健常部にさらに外科的侵襲を加えなければならず，また，その採骨量にも限度があるため，その自家骨の代わりとなる人工骨補填材料の開発が行われてきた。

これまで人工骨補填材料は，生体適合性に優れている水酸アパタイトが一般的に用いられてきた。水酸アパタイトは骨内で吸収置換されず，永久に体内に残存してしまうため，特に小児骨疾患患者等において骨の成長に支障をきたしてしまう恐れがあった。

我々は，骨の成長を阻害しない，最終的に自家骨に置換することのできる高純度セラミックスの人工骨の開発を目指した。

## 3. セラミックの特徴

人工骨補填材料は，100 - 400 μmの連続するマクロ気孔とミクロ気孔からなるβ-リン酸三カルシウム多孔体である。気孔形状は，球状以外に楕円状の形状等もあり，これらの複雑な気孔形状をもつことが特徴である。β-リン酸三カルシウム多孔体の気孔率は約75%，圧縮強度は2 - 3 MPaである。手術現場で，加工しやすい強度にしている(図1)。

本多孔体の結晶相はX線回折法によりβ-リン酸三カルシウムと同定した。さらに，本品の不純物分析を行った結果，高純度なβ-リン酸三カルシウムであることが確認された。

β-リン酸三カルシウム多孔体は徐々に自分の骨に置き換わる，という人工骨補填材料として理想的な性質も兼ね備えている。

このβ-リン酸三カルシウム多孔体の人工骨補填材

としての有用性を評価した。

ビーグル犬の脛骨部にβ-リン酸三カルシウムをインプラントした実験では，術後2週，24週において，β-リン酸三カルシウム多孔体は次第に自家骨に置換され，骨梁が再建されていくのが観察された(図2)。

β-リン酸三カルシウム多孔体をウサギ脛骨へ埋入し，組織学的観察<sup>注2)</sup>を行った結果では，β-リン酸三カルシウム表面には破骨細胞様細胞<sup>注3)</sup>が観察され，β-リン酸三カルシウムが置換されていること，また新生骨表面に骨芽細胞<sup>注4)</sup>のライニングが観察され，活発な新生骨形成が起こっていることがわかる。このようにしてβ-リン酸三カルシウムは骨内に自家骨に置換され，新生骨へと置換されていくことが確認さ

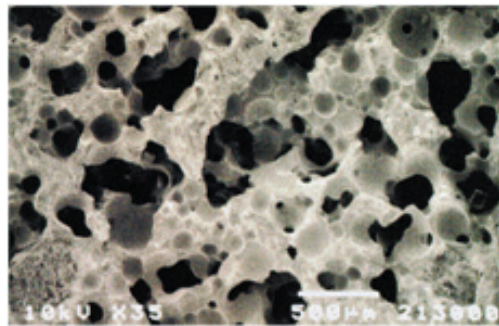
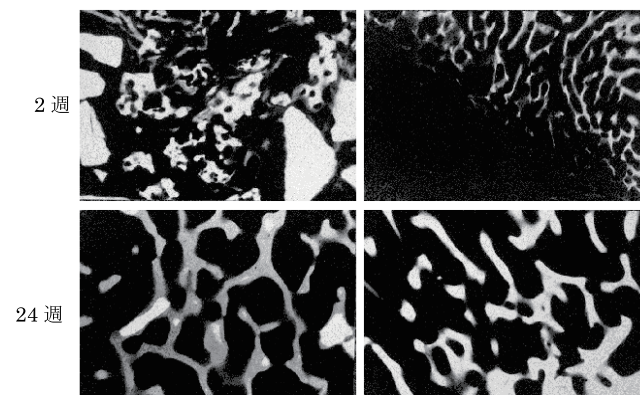


図1 β-リン酸三カルシウム多孔体の気孔構造



実験側

提供：東京慈恵医科大学  
コントロール側（無補填）

図2 ビーグル犬脛骨部のCMR像

Key-words：メカノケミカル法，β-リン酸三カルシウム，多孔体

注1 物理的なエネルギーを利用して化学反応を行う方法。ボールミルと呼ばれる回転式粉碎機で材料を攪拌して，セラミックボール同士の衝突エネルギーを利用して合成する方法。

注2 顕微鏡で見る観察。細胞レベルや組織レベルで病変等を見ること。

注3 数個から数十個の核を有する多核巨細胞であり，骨組織において古くなった骨を吸収するとともに，骨形成を促すようなタンパク質を出す働きがある細胞。

注4 骨組織において骨形成を行う細胞。

れた(図3)。

#### 4. 製法

セラミックス製ボールミルを用いて、高純度の炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウムに純水を導入する。24時間湿式粉碎し、粉碎したスラリーを乾燥させたあと750℃で焼成してβ-リン酸三カルシウムを得る。β-リン酸三カルシウム原料に界面活性剤、気泡安定剤に純水を加えて発泡体を作製し、1050℃で焼結してβ-リン酸三カルシウム多孔体を作製する。用途によりブロック形状のものおよび顆粒形状に加工したものを製品としている。

#### 5. 製品性能

指の骨腫瘍の症例の術前、術後、術後4ヵ月後の

X線写真である。内軟骨腫の病巣を搔爬後、自家骨とβ-リン酸三カルシウム多孔体顆粒を1:1の混合比にて補填した。術後4ヶ月において、補填されたβ-リン酸三カルシウムは徐々に骨置換されており、また正常な骨形成へ戻っているのが確認できる。(図5)

大腿骨繊維性骨異形成症の症例のX線写真である。病巣を搔爬後、β-リン酸三カルシウム顆粒75ccを自家骨と4:1の割合で混合し、骨欠損部へ補填した。術前では、大腿骨部に激しい骨吸収が見られていたが、術後6ヶ月で、明らかな石灰化像が認められた(図6)。

#### 6. 現状・将来展望

現在、商品化した人工骨補填材料:β-リン酸三カルシウム多孔体は、再生医療、特に培養骨のスキューホルド(足場材料)に相応しい材料としても注目されている。

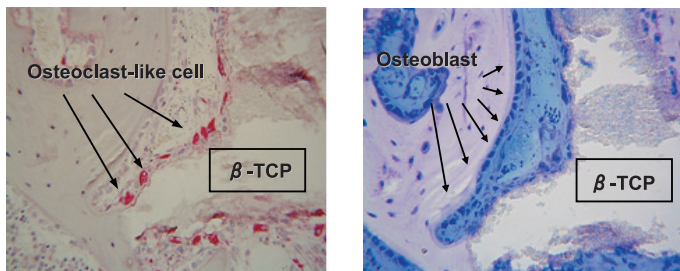
β-リン酸三カルシウム多孔体上に分化した状態(あるいは未分化の状態)のステムセル(幹細胞)を播種し、骨のもととなる骨細胞にしている。従来の人工骨補填材料に比べて骨質、広範囲な欠損にも適応でき、また、従来の自家骨との癒合が悪かった部分での結合が強固になるという結果が動物実験にて得られている。

これからの新しい成果が元気な高齢化社会の実現に貢献する日が近いと思われる。

#### 文献

- 1) 鳥山素弘, 川村資三 易焼結性メカノケミカル合成β-リン酸三カルシウム: 窯業協会誌 1987年95巻[7] 741-745
- 2) 日経バイオビジネス 骨を再生させる人工骨: 2002年12月号 124-127
- 3) 田中孝昭, 茶菌昌明, 小牧宏和 骨補填材β-TCPの基礎と臨床 日整会誌 2006 80 270-275
- 4) 袴塚康治, 入江洋之 β-TCP多孔体の実用化開発: バイオマテリアル 2006年24巻 2号 100-107

[連絡先] 袴塚 康治  
 オリナス(株)  
 〒192-8512 東京都八王子市久保山町2-3



6週 TRAP 染色

6週 トルイジンブルー染色

図3 ウサギ脛骨の組織学的観察結果

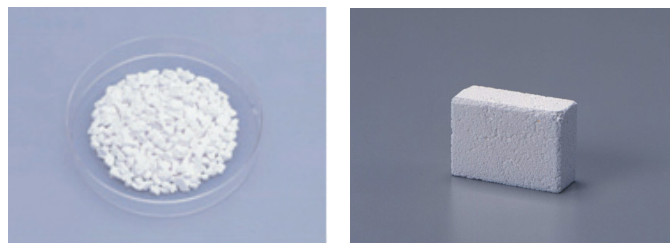
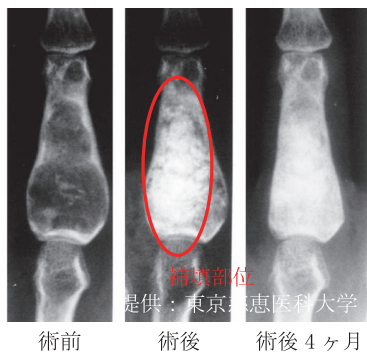


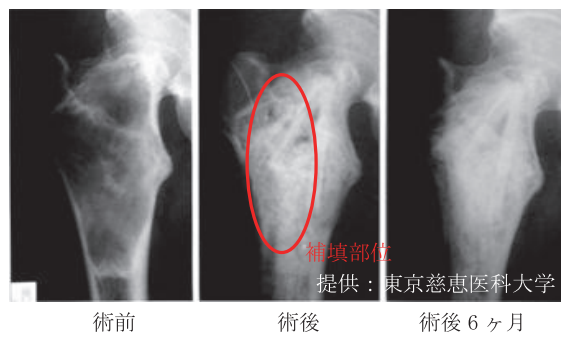
図4 顆粒状製品およびブロック状製品



提供: 東京慈恵医科大学

術前 術後 術後4ヶ月

図5 左中指基節骨内軟骨腫のケース(50歳, 女性): 術前, 術後, 術後4ヵ月後のX線写真



提供: 東京慈恵医科大学

術前 術後 術後6ヶ月

図6 大腿骨繊維性骨異形成症のケース(54歳, 男性): 術前, 術直後, 6ヶ月経過後のX線写真