

生体活性骨ペースト

(1990年～現在)

生体活性骨ペーストは、主にリン酸カルシウム系の粉体と水系の硬化液を混練し粘土状あるいはペースト状にして、骨欠損部や骨折部に補填して使用する自己硬化型の骨補填材である。形態付与性に優れるため、複雑な形状の骨欠損部に補填できる。混練後、水和硬化反応により硬化し、体内で低結晶性の骨類似水酸アパタイトに転化するため、生体活性が高く骨と直接結合する。国内では2000年より市販され、整形外科、形成外科、脳神経外科等で広く使用されており、薬剤 DDS^{注1)} の担体、再生医療の細胞スキャフォールド^{注2)} としての使用法等も期待されている。

1. 製品適用分野

医療分野 (骨)

2. 背景

近年、疾患や事故による骨折、骨欠損の修復には HAp (水酸アパタイト: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) や β -TCP (リン酸三カルシウム: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) 等の焼結型骨補填材を使用することは一般に行われるようになってきている。焼結型骨補填材は、骨とよく馴染み、また比較的強度もあるので修復材としての評価も高いが、複雑形状の骨欠損部や骨折部への補填には、予めの CT 写真などによる設計製作や、手術中のトリミング等の操作が必要となっている。このような複雑形状の患部にも柔軟に対応できるようにすることは以前より医師らの望むことであった。生体活性骨ペーストは、粘土状、あるいはペースト状であるため、この要望に応えられる製品である。

生体活性骨ペースト (リン酸カルシウムセメント、アパタイトセメントとも呼ばれる: 以下、骨ペースト) の研究は、1976年に門間らが α -TCP (リン酸三カルシウム: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) の水和硬化を見出したことをきっかけに種々進められてきた。当初は硬化に 80°C 以上の高温と数時間の時間がかかっていたが、硬化液に有機酸を使用することにより硬化に必要な温度、時間は大きく減じられた (歯科に应用された製品が出されたが、ここでは「骨ペースト」を対象とする)。しかし、酸による生体への刺激性等から、粉体や硬化液に新たな成分を加えること等により、酸を使用しない骨ペーストの研究開発がさらに進められてきた。現在開発されている骨ペーストの成分系の代表的なものとしては、主に α -TCP に TeCP (リン酸四カルシウム: $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) を添加した成分系や、 α -TCP に MCPM (リン酸二水素カルシウム一水和物: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) を添加した成分系の他、1985年に Brown, Chowら

が初めて報告した TeCP/DCPA (リン酸水素カルシウム: CaHPO_4) または DCPD (リン酸水素カルシウム二水和物: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) を主成分とする系等があり、それらを基に数種類の骨ペーストが製品化され、整形外科、形成外科、脳外科等で臨床応用されている (国内では現在2種の製品が市販されている)。

3. 製品の特徴

骨ペーストは、リン酸カルシウム系の粉体と、水系の硬化液を混練する。粉液比の調整により、粘土状、あるいはペースト状とすることができ、疾患や事故による複雑な形状の骨欠損部や骨折部にも間隙無く補填できることがこの製品の大きな特徴である。粘土状では、手指にて所望の形状に成形もでき、ペースト状ではシリンジ・注入針を用いて患部奥まで補填することも可能である。図1に製品例、図2に原料～補填の概要を示す。

骨ペーストの混練・補填後は、水和反応による硬化が進むとともに徐々に水酸アパタイトに転化する。以下に α -TCP/TeCP 成分系と TeCP/DCPA (DCPD) 成分系の反応を一部例示する。

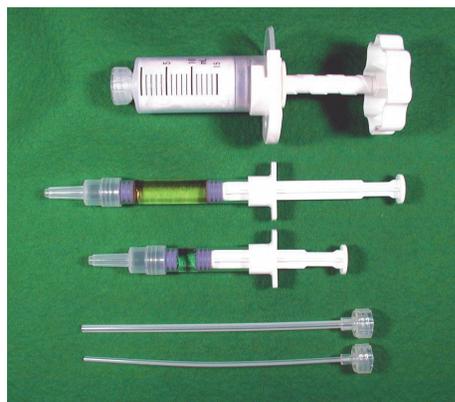


図1 生体活性骨ペースト 製品例

上から、「Ca-P 粉体入り混練注入器」、「硬化液」、「粘度調整用水」、「注入針 (太)」、「注入針 (細)」。

Key-words: 人工骨, ペースト, 生体活性, 硬化, アパタイト

注1 ドラッグデリバリーシステム。目標とする患部に薬物を効果的かつ集中的に送達する技術。

注2 細胞の増殖を促すための「足場」。

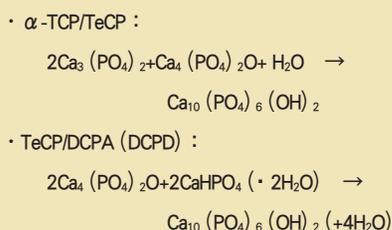
注3 骨の表層部分を構成する硬くて緻密な骨。

注4 骨の内部を構成する、スポンジ（海綿）のような構造をした骨。



図2 生体活性骨ペーストの原料～補填の概要

リン酸カルシウム系の粉体と水系の硬化液を混練することにより、粘土状またはペースト状の補填物とし、人体の骨欠損部や骨折部に補填する。



生体活性骨ペーストにおいて基本となる特性として、硬化時間と強度（圧縮強度）が挙げられる。硬化時間は手術上の医師の補填操作及びその後の手術の流れにも影響する重要な要素である。混練開始からの硬化時間（JIS T-6602 に準拠）は製品により異なるが、体温下（37℃）で一般に5～20分程度である。硬化反応には温度依存性があり、概して低温ではゆっくりであるが、高温では速やかに進行する。図3にTeCP/DCPA系骨ペーストの温度と硬化時間の関係の一例を示す。

硬化後も水酸アパタイトへの転化反応は進んでお

り、強度も経時的に増加し、数時間～数日で最高値に達する。図4にTeCP/DCPA系骨ペーストの経時的な強度変化を示す。実用的には皮質骨^{注3}ほどの強度（80～200MPa）はないが、海綿骨^{注4}部分（数MPa）に補填するには十分な強度である。

4. 製法

原料の製造法は製品により様々であるが、基本的に2種以上のリン酸カルシウム化合物の混合により粉体原料を製造する。硬化液は水系で、必要により硬化の促進、操作性の向上等のために塩類や多糖類などの添加物を加える。粉体の性状は反応や硬化後の物性に大きく寄与する。例えば粒度が細かく比表面積が大きかったりすると、溶解速度が早くなり硬化時間が短縮され、硬化後強度にも影響する。従って粉体粒度、比表面積や分散状態等、粉体の性状を制御することは骨ペースト製品の特性を決定する重要な要素となってい

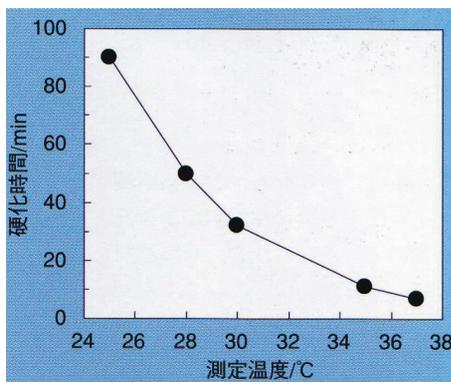


図3 温度と硬化時間の関係の一例

硬化時間は温度依存性があり、温度が高くなると硬化反応が促進される。

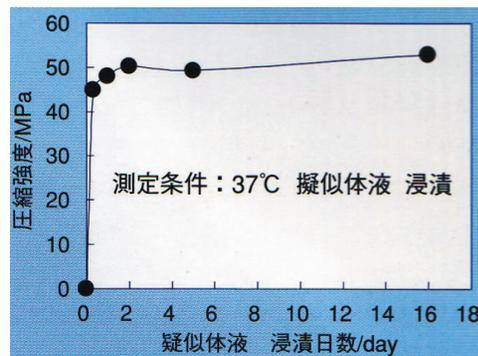


図4 生体活性骨ペーストの経時的強度変化の一例

混練後、経時的に強度は増加し、数時間～数日で最高強度に達する。

る。また、粉液比も同様に重要な要素である。

製造された粉体、硬化液は、それぞれ適した方法で滅菌・密閉包装される。特に粉体は水分の影響を受けやすいため水分の浸入の無いように十分注意が必要である。

5. 将来展望

生体活性骨ペーストは、市販後広く臨床応用される一方、さらに硬化特性、操作性の改善などを含め新しい骨ペーストの研究が続けられている。骨成長因子や抗癌剤等の薬剤 DDS 担体としての使用や、再生医療

における細胞のスキファールドとしての使用法など、人の QOL を向上させるべく新たな展開が期待されている。

文 献

門間英毅, 金澤孝文, 窯業協会誌, 84, 209-213 (1976)

平野昌弘, ニューセラミックス, No.5, (1993)

澤村武憲, 服部昌晃, 奥山雅彦, セラミックス, 40, 831-834 (2005)

[連絡先] 服部 昌晃

日本特殊陶業(株) 総合研究所

〒485-8510 小牧市大字岩崎 2808