

氏名	川 井 隆 夫		
授与学位	博士（工学）		
学位授与年月日	平成6年10月12日		
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第2項		
最終学歴	昭和50年3月 秋田大学大学院鉱山学研究科鉱山地質学専攻修士課程修了		
学位論文題目	2相混合型ヒドロキシアパタイトセラミックスの開発と 生体材料適用に関する研究		
論文審査委員	東北大学教授 早稲田嘉夫	東北大学教授 帯刀 益夫 (医学研究科)	
	東北大学教授 島田 昌彦	東北大学教授 齋藤 文良	

論 文 内 容 要 旨

第1章 序 論

骨移植は骨欠損部の治療法として確立されており、移植材料として、自家骨、他家骨、人工骨が利用されている。しかし、人工骨を除いて採取のための二次的手術が必要であることや量の確保、生着の不確実性などの問題がある。さらに他家骨では拒絶反応、二次的感染などの問題があり、加えて、日本では社会の宗教倫理観により他家骨の入手が不可能であるという現実がある。これらの問題を回避できる材料として人工骨が広く用いられるようになってきた。しかし、人工骨もまだ完成にはほど遠く、臨床上、骨誘導性、生成骨の安定性、人工骨の機械的強度、組織親和性などすべての性質が自家骨と同等なものではなく、これらがバランスされた優れた人工材料の開発が重要かつ緊急の課題である。

本研究では、リン酸カルシウム系セラミックスが骨と同じ成分からなり、組織親和性に優れる点に着目し、組織親和性および安定性に優れた人工骨補填材の開発を目的に、材料の組成、形状、気孔率、気孔径、あるいは界面反応挙動を制御するための操作因子として原料の化合物相、成形法、焼成温度条件などについて解決すべき課題ごとに詳細な検討を実施した。

第2章 原料としての HAP 粉末合成ならびに原料の加熱による相変化

第2章では湿式合成（同時混合反応法）による Mg 置換型ヒドロキシアパタイト（HAP）の合

成条件を明らかにした。また、本章では成形焼結体の β トリカルシウムフォスフェイト (TCP) 生成量を制御して任意の Ca/P 比を有する HAP を合成する目的で、本原料の加熱による相変化および組織中の Mg の挙動について検討した。

まず、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ と H_3PO_4 を用い、滴下反応法に比べて合成効率が良い同時混合反応法による原料 HAP の合成と Ca/P 比の制御条件を検討し、反応温度 70°C 、反応時間 2 時間の条件において HAP 粉末の合成が可能となることを明らかにした。ついで Ca/P 比を制御する上で必要な装置の攪拌条件、装入原料濃度の関係を明らかにし、目的とする組成を有する原料 HAP 粉末の安定合成条件を確立した。

原料 HAP の Ca/P が 1.67 以上では、Mg 含有の有無にかかわらず 700°C から 800°C で CaO が分離し、Ca/P が 1.67 以下では 700°C から 800°C で TCP が分離する。HAP からの遊離 TCP は Mg 量が高いほど α 相への転移温度が高温側に移動し、Mg 量が 0.08 以上では 1200°C でも β 相が安定である。析出した β TCP は $10\ \mu\text{m}$ 以下の粒子であり、その量は原料の Ca/P 比に対応し、X線回折の定量結果と良い一致が認められた。また組織の偏析は認められなかった。従って Mg は β TCP に濃集し、HAP に対する分配係数は平均で約 3.3 および 4.2 を示し、 β 相の安定に直接働いていることが判明した。

本章で得た結果を基礎に、リン酸と $\text{Ca}(\text{OH})_2$ を用い任意の Ca/P 比に制御し、かつ Mg を添加した HAP を原料として用いることによって、成形体の焼成温度を 1200°C とすることが可能となり、緻密な焼結体を容易に製造するプロセスの基本的指針を確立できた。

第 3 章 成形体の強度に及ぼす組成ならびに焼成温度の影響

第 3 章では顆粒成形体の強度に及ぼす原料 Ca/P 比の影響ならびに Mg 添加および焼成温度の効果について検討した。

抗折強度はビッカース硬度と対応した結果を示し、焼成温度が 1200°C で十分な強度が得られること、Ca/P 比が 1.65 付近で極大を示すこと、Mg を添加することによって相対的に強度が向上するが、この傾向自体は変わらないことなどが認められた。強度は試料の気孔率との間に負の相関が認められた。気孔率は Mg を含まない試料では Ca/P 比 1.67 以下の場合比較的小さく、Ca/P 比 1.67 以上では比較的高い値であった。一方、原料に Mg を添加すると気孔率が減少する効果が認められ、Ca/P 比 1.67 以下では、Mg 添加によって強度の改善ならびに強度劣化の改善が可能であるが、1.67 以上即ち CaO が生成する場合は逆に強度が低下することが判明した。

生体内劣化を想定して生理食塩水中で浸漬させたところ、浸漬前に比べて強度が 12~32% 低下した。その要因として、原料の Ca/P 比に応じ焼成により生成する HAP 以外の相の水和反応が考えられ、気孔率が水和反応を増幅させることが示唆された。

顆粒の圧縮強度は焼成温度に対応し、 1200°C の強度を基準とする 1100°C で 70%、 1000°C で 50% であった。市販製品を含め系統的に評価を実施した結果、緻密体が最も高い強度を示した。一方、多孔体の圧縮破壊強度は 6.7MPa 以下であったが、この中では本研究で開発した試料が比較的高い値 (2.5MPa) を示し、また破壊形状も微粉状や鋭角的な破砕片状を示す他の試料に比べ、球形で

微粉を生じ難く、生体親和性の観点から生体材料に最も適することが確認された。

第4章 HAPセラミックスの擬似生体液との反応挙動

第4章では、第2章および第3章で明らかにされた条件によって作製された材料について、溶液の種類をかえて擬似生体液との反応挙動に関する評価を行い、組成の影響について検討した。 β TCPとHAP 2相混合体では、溶出量は試料の表面積に比例して増加するが、 α TCPを生成した試料では α TCP生成量に対応した。

α TCPはいずれの溶液に対しても溶解性が高く、生体内でも不安定であることが示された。しかし、Mgを添加すると溶出量は $\frac{1}{3}$ に低下し、さらにCaおよびPが飽和の溶液からは試料表面にCaおよびPの吸着が起こることを明らかにした。表面にアパタイトが析出することを生体活性の判定基準として検討した結果、Ca/P比1.67以下でMg添加試料がこの判定基準を充たすことが確認された。この中でもCa/P比1.65の場合、溶液中のCa、Pイオン濃度変化が最も少なかった。溶出は、HAP以外の相の種類と含有量、および充填材の表面積との間に相関があること、さらにMg成分の溶出は溶液の種類にかかわらず1 ppm以下で非常に少ないことを確認した。さらに、HAPセラミックスの処理条件として、原料HAPに対するMg添加量は0.1%以上、焼成温度条件としては1200°Cが最適であることを明らかにした。

なお、各種溶液を用いた本研究結果から、生体材料の評価法として、生理食塩水による溶出試験は十分有効であることが判明した。

第5章 HAPセラミックスの生物安全性評価

第5章では線維性細胞および骨原性細胞を用いて、Ca/P比、気孔率、および焼成温度を変えた成形体の細胞親和性に及ぼす影響を検討した。

材料のCa/Pが1.67以上ではCaの溶出により、溶液のpHが強アルカリ性に変化し細胞毒性を示すが、Ca/P比が1.67よりも低い試料ではMg含有量にかかわらず良好な増殖率およびコロニー形成が認められた。コロニー形成率は気孔率が高いほど低い傾向を示したが、培養液量を変えるとコントロールと同じ結果となったことから、気孔率によって溶液との反応挙動が変化することが原因と考えられ、培養液中のイオン変化を考慮する必要性が明らかとなった。

骨原性細胞を用いた培養では、Mg添加の試料がややすぐれているが、いずれのCa/P比の試料も良好な細胞親和性が認められた。一方、顆粒への直線播種による骨原性細胞培養液試験では、1100°C焼成試料表面への細胞付着は著しく低かったが、1200および1300°C焼成試料は非常に良好な付着生育状況を示し、これらの試料表面では顆粒表面への細胞の付着生育状況に対応して、鱗片状HAPの微細結晶の密生が観察された。

以上の結果から、材料の溶液反応挙動と細胞親和性は良い対応を示し、1200°Cで焼成した、Ca/P比1.65でMgを0.2%添加した試料は、細胞親和性に優れることを明らかにした。

第6章 動物埋入による HAP 顆粒体の骨修復性及び組織適合性評価

第6章では本研究で開発した HAP 材料の形状、組成についてラットおよび家兎を用いて医療材料としての性能評価、即ち骨修復性（移植後初期の骨伝導性、生成骨－充填材複合組織の安定性）評価を行った。

気孔率の高い試料が良好な骨伝導を示すことを明らかにし、ついで材料組成の影響を除くため Ti 多孔体を用いて形状効果について検討した結果、50～200 μm の気孔径が骨侵入に良好な場を与え、しかも生成骨が安定して存在することを確認した。これらの結果を踏まえて、顆粒の焼成温度および組成の影響を詳細に検討し、最良の焼成温度および組成条件を明らかにした。即ち、HAP-TCP 系セラミックスは良好な骨伝導性を示すが、Ca/P 比が 1.67 より低く、 α TCP が多量に生成するほど骨修復性が劣る。しかし、Mg 添加により β TCP を安定すると、Ca/P 比が 1.60 でも大幅に骨修復性が改善され、Ca/P 比 1.65 の場合最も良好であった。充填材の焼成温度については、1100°C では安定性に欠け、1300°C では初期の骨伝導性がやや劣るが、1200°C の焼成は骨伝導及び安定性を兼ね備えており、最も有効であることが判明した。

骨組織および軟組織親和性について本研究で開発した HAP 材料と市販製品との比較検討を行った結果、本研究で開発した骨充填材は、他の試料に比べ早期より安定する傾向を認め、組織学的にも生体材料としての適性を十分備えていることを確認した。

第7章 結 論

本研究は、より生体に適合し、かつ骨形成の場としての環境を維持確保して、骨修復性に優れた骨充填材の開発を目的とし、(1) ヒドロキシアパタイト材料を安定にかつ容易に製作するための原料製造条件の検討、(2) 作製した成形体あるいは顆粒についての物理化学的性質ならびに安全性の評価を系統的に実施し、さらに、動物実験によって骨充填材としての有効性を確認するとともに、材料の化学組成、および化合物相組成、形状の重要性について界面反応の観点より検討した。

本研究結果に基づいて、表面が緻密で骨の侵入しやすい 50～200 μm 連続気孔を有する多核顆粒形状、ならびに Ca/P 比 1.65 で、Mg を 0.2% 添加した HAP- β TCP 2 相混合よりなる材料が骨修復性に優れた新しい充填材として利用可能であることを明らかにした。なお、実施例は十分とは言えないが本研究で開発した新しい生体材料を歯顎嚥胞摘出後の欠損部に充填した臨床応用例を、Appendix として補足した。

審査結果の要旨

骨移植は骨欠損部の治療法として有効であるが、人工骨を除いて採取のための二次的手術が必要で量の確保が難しいことや生着の不確実性、さらに他家骨では拒絶反応、二次的感染などの問題がある。しかし、自家骨に比べ人工骨材料の骨誘導性、生成骨の安定性、機械的強度、組織親和性などは不十分な現状であり、これらの諸性質がバランスされた人工骨材料の開発が重要かつ緊急の課題である。本論文は、優れた人工骨補填材の開発を目指し、リン酸カルシウム系セラミックス素材の化合物相、成形法、焼成温度条件などについて課題ごとに詳細な検討結果をまとめたもので、全編7章よりなる。

第1章は序論であり、本研究の背景および目的を述べている。

第2章では、湿式合成により、リン酸と $\text{Ca}(\text{OH})_2$ を主原料に、成形焼成体のトリカルシウムフォスフェイト (TCP) 生成量を制御して任意のCa/P比をもつMg置換型ヒドロキシアパタイト (HAP) を得る合成方法について議論している。

第3章では、ヒドロキシアパタイト成形体の強度に及ぼす原料Ca/P比の影響、ならびにMg添加および焼成温度の効果について検討している。また、生体内使用を想定した生理食塩水中に浸漬させる実験において、焼成工程で原料のCa/P比に応じて生成するHAP以外の相の水和反応が強度劣化に、重要な役割をすることなどを明らかにしている。

第4章では、第2章および第3章で明らかにした条件に基づいて新たに作製した人工骨材料について、溶液の種類を変えて擬似生体液との反応挙動に関する評価を実施、表面にアパタイトが析出することを生活活性の判定基準として系統的に検討した結果、Ca/P比=1.65の場合、溶液中のCa、Pイオン濃度変化が最も少なく、Mg成分の溶出は溶液の種類にかかわらず1 ppm以下で非常に少ないことなどの新しい事実を明らかにしている。

第5章では、線維性細胞および骨原性細胞を用いて、Ca/P比、気孔率および焼成温度を変えた成形体の細胞親和性に及ぼす影響を検討し、1200°Cで焼成しCa/P比1.65、Mgを0.2%含むHAP-TCP 2相混合型ヒドロキシアパタイトセラミックスは、細胞親和性に優れることを立証している。

第6章では、本研究で開発したHAP-TCP 2相混合型ヒドロキシアパタイトセラミックスについて、ラットおよび家兎を用いて骨修復性（移植後初期の骨伝導性、生成骨-充填材複合組織の安定性）に関する系統的評価を行い、生体材料としての適性を十分備えていることを確認している。

第7章は結論であり、本研究の結果を総括している。

以上、要するに本論文は、リン酸カルシウム系セラミックス素材の化学組成、形状の重要性について界面反応の観点より詳細に検討し、HAP-TCP 2相混合型ヒドロキシアパタイトセラミックスが、生体に適合し、骨修復性に優れた人工骨材料であることを確認したものであり、材料物性および材料加工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。