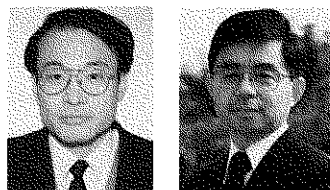


生体材料としてのガラスへのイオン注入の応用

京都大学工学部 八尾 健
小久保 正



Applications of Ion Implantation to Glasses for Biomedical Uses

Takeshi YAO and Tadashi KOKUBO
Faculty of Engineering, Kyoto University

Abstract

The zirconium ions with 200 keV by 1×10^{16} ions/cm² were implanted into a bioactive glass-ceramic Cerabone® A-W. The dynamic fatigue of the glass-ceramic in a simulated body fluid appreciably decreased by the ion implantation. This was attributed to the formation of the Zr-O bond near the surface of the glass-ceramic.

The phosphorus ions with 20 keV by 2×10^{17} ions/cm² were implanted into a high purity silica glass. Dissolutions of the silicon and phosphorus from the glass into water at 95°C were appreciably high for as-implanted specimen, but considerably lowered by a heat-treatment of the specimen at 900°C. This indicates that chemically durable radioactive glass useful for radiotherapy of cancer could be obtained by this method.

1. はじめに

イオン注入の生体材料への応用は、金属材料に対して始まり、チタン及びチタン合金にチッ素イオンを注入すると表面にチッ化チタンの層が形成され、それらの耐摩耗性及び耐食性が大幅に向上することが明らかにされた¹⁾²⁾。現在では、この種の材料は既に人工股関節として実用化されるに至っている。生体材料としてのガラス及びセラミックスへのイオン注入の応用は、これまでほとんど行われてこなかったが、著者らは最近、イオン注入はこの分野でも他の方法では合成し得ない新規な材料を生み出し得る有力な方法であると考

え、いくつかの試みを進めている。以下に、人工骨用生体活性結晶化ガラスに Zr⁺ イオンを注入してその疲労を低下させる試み、及びシリカガラスに P⁺ イオンを注入して癌放射線治療用材料を合成する試みを紹介する。

2. 人工骨用生体活性結晶化ガラスへの Zr⁺ イオンの注入

MgO-CaO-SiO₂ 系ガラスマトリックス中に 38 wt% の酸素フッ素アパタイト (Ca₁₀(PO₄)₆(O, F)₂) と 34 wt% の β-ウォラストナイト (CaO · SiO₂) の微粒子 (大きさ 50~100 nm) を析出させた結晶化ガラス A-W³⁾ は、空気中でヒトのち密骨より高い曲げ強度 (215 MPa) を示し⁴⁾、生体内で焼結水酸アパタイトなら 1 分間で折れてしまうよ

うな曲げ応力を受け続けた場合も、10年間は折れないと推定される⁹⁾。しかも骨欠損部に埋入されると、焼結水酸アパタイトよりかなり速く新生骨で覆われ⁹⁾、それと強く結合し、骨との界面に引張り応力が加わると、亀裂が界面ではなく骨の中で生じる⁷⁾。そこで、この結晶化ガラスは、Cerabone[®] A-W の名で、すでに人工腸骨、人工脊椎骨、人工椎間板などとして実用化されるに至っている^{8,9)}。しかしこの結晶化ガラスをもってしても、大きい加重の加わる脛骨や大腿骨を置き換えることはできない。破壊靱性が $2 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ で、ヒトの骨のそれ ($2\sim 6 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$) に比べ十分高くなく、ヤング率が 117 GPa で人のち密骨のそれ (最大 30 GPa) より高く、生体内で応力を受けると徐々にではあるが、機械的強度の低下 (疲労) を示すためである⁴⁾。このうち、疲労の大きさだけでも小さくすることができれば、その応用範囲をかなり広げることができる。そこで著者らは Zr^+ イオンを結晶化ガラス表面に注入し、結晶化ガラスの疲労に対するイオン注入の効果を擬似体液中で調べた。

Zr^+ イオンは、酸化ジルコニウム (ZrO_2) をキャリアガスの四塩化炭素 (CCl_4) と反応させて ZrCl_4 を生成させ、これをフィラメントから発生する熱電子と衝突させてプラズマ化させることにより得た¹⁰⁾。このイオンを、Cerabone[®] A-W の $5 \times 5 \times 20 \text{ mm}^3$ 大きさの鏡面に仕上げた角柱状試料の $5 \times 20 \text{ mm}^2$ の片面に、 200 KeV のエネルギーで、 1×10^{15} 、あるいは 1×10^{16} イオン/cm² の量だけ注入した¹¹⁾。この試料をヒトの血漿とほぼ等しい濃度 ($\text{Na}^+ 142.0$, $\text{K}^+ 5.0$, $\text{Mg}^{2+} 1.5$, $\text{Ca}^{2+} 2.5$, $\text{Cl}^- 148.8$, $\text{HCO}_3^- 4.2$, $\text{HPO}_4^{2-} 1.0$, $\text{SO}_4^{2-} 0.5 \text{ mM}$)¹²⁾ を有する、 $\text{pH } 7.25$, 36.5°C の擬似体液中に浸漬し、その曲げ強度を3点曲げ法により、 0.5 及び 0.005 mm/min のクロスヘッド速度で測定した。測定結果を Fig. 1 に示す¹¹⁾。一般に、疲労を示す材料は、加重負荷速度が小さくなるにつれ低い機械的強度を示し、その低下の大きさが大きいほど疲労が大きい。Fig. 1 から、Cerabone[®] A-W に 1×10^{15} イオン/cm² 以上の Zr^+ イオンを注入すると、疲労が等しく低下することがわかる。

1×10^{16} イオン/cm² の Zr^+ イオンを注入する前後の結晶化ガラス表面の薄膜 X 線回折図を、Fig. 2 に示す¹³⁾。Fig. 2 から、イオン注入により結晶化ガラス表面の結晶性アパタイト及びウォラストナイトの構造がかなり破壊されていること、及び注入された Zr^+ イオンは、特定の結晶相を形成していないことが分かる。Fig. 3 は、 1×10^{16} イオン/cm² の Zr^+ イオンを注入する前後の結晶化ガラスのラザフォード後方散乱 (RBS) スペクトルである。Fig. 3 から、イオン注入により試料表面の Ca がいくらか失われていること、及び Zr は表面から約 80 nm のところで最大濃度を示し、深さ約 260 nm のところまで分布していることがわかる。これらの結果から、Cerabone[®] A-W に Zr^+ イオンを注入すると、結晶化ガラス表面付近に $\text{Zr}-\text{O}$ 結合が形成され、これが応力に誘起される亀裂

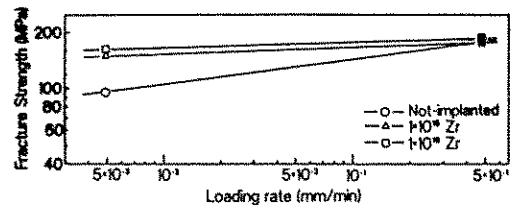


Fig. 1 Fracture strength of Cerabone[®] A-W implanted with Zr^+ ion in a simulated body fluid as a function of loading rate.

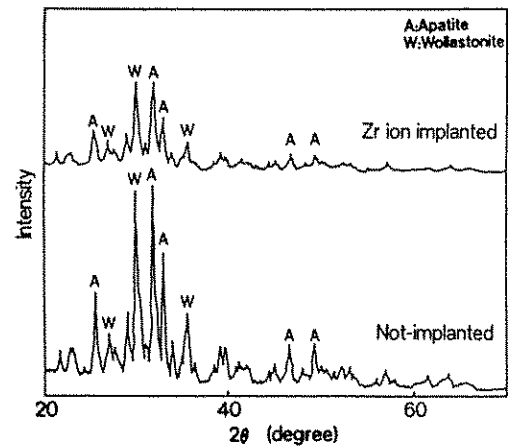


Fig. 2 Thin-film X-ray diffraction patterns of Cerabone[®] A-W before and after implantation of Zr^+ ion by 1×10^{16} ions/cm².

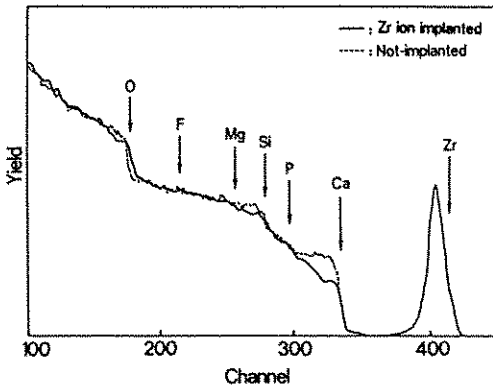


Fig. 3 Rutherford backscattering spectra of Cerabone[®] A-W before and after implantation of Zr⁺ ion by 1×10^{18} ions/cm².

の成長を抑制し、その結果疲労が低下するものと考えられる。

3. シリカガラスへのP⁺イオン注入による癌放射線治療用材料の合成

放射線療法は癌の有効な治療方法の一つであるが、体内深部の癌に対し体外から放射線を照射すると、患部を十分に照射できないばかりでなく、正常な組織にも損傷を与える。この欠点を補うため、次のような方法が提唱されている¹⁴⁾。すなわち、直径20~30 μm のY₂O₃ 40, Al₂O₃ 20, SiO₂ 40 wt% 組成のガラス球を作製し、中性子線照射によりガラス中の⁹⁰Yを β 線のみを放射する⁹⁰Yに変換した後、血管に通したカテーテルにより腫瘍部に注入する。この方法によれば、この大きさの球粒子は腫瘍部の毛細血管に留まるので、患部を直接放射線照射することができる。 β 線はその到達距離が短いため、健康な組織まで照射することがない。同ガラスは化学的耐久性に優れているため、放射性的⁹⁰Yがガラスから溶出して他の部分に移動することもない。このガラス球を用いて肝臓癌を治療する臨床テストが、既にアメリカ、カナダ、及びヨーロッパで行われ、良い治療効果が報告されている¹⁵⁾。⁹⁰Yの半減期は64.1hと短いので、この治療を受けた患者は翌日には退院することができる。しかし半減期が短いことは、中性子線照射により放射化されてから治療に

用いられる迄の間に、放射能が減衰し易いことも意味する。取り扱い上は半減期がもう少し長い方が望ましい。

³¹Pの中性子線照射により生成する³²Pは、同じく β 線のみを放射し、しかも比較的長い半減期(14.3d)を有する。ただし、Pを多量に含み、しかも化学的耐久性に優れたガラスを通常の溶融法により得ることは容易でない。一方、シリカガラスは、化学的耐久性に優れており、しかもSiもOも中性子線照射により放射化される恐れがない。粒径の精密に制御された球粒子を入手することも容易である。従って、シリカガラスにP⁺イオンを注入すれば、Pを多量に含み、しかも化学的耐久性に優れた、癌の放射線治療に適したガラスが得られるのではないかと考えられる。そこで、シリカガラスにP⁺イオンを注入し、その化学的耐久性を温水を用いて調べた¹⁶⁾。

P⁺イオンは、赤リンを加熱して昇華させ、このガスを上記と同様の方法でプラズマ化させて得た。気相法により合成した高純度シリカガラス(金属不純物0.5 ppm以下, OH 100 ppm以下)の10 \times 10 \times 1 mm³の大きさの板状試料の両面に、加速電圧20 keVでP⁺イオンを 2×10^{17} イオン/cm²だけ注入した。これをそのまま、あるいは900 $^{\circ}$ Cで1時間加熱処理した後、ポリプロピレン製フタ付きビンに入れた蒸留水20 ml中に浸漬し、95 $^{\circ}$ Cで0~7日の種々の時間、120ストローク/minの速度で振とうした。浸漬後の液を、高周波誘導結合プラズマ発光法により分析し、P及びSiの溶出量を調べた結果をFig. 4に示す。Fig. 4から、イオン注入したガラスは、注入しないものに比べ、約5倍のSiの溶出量を示し、Pも比較的多量に溶出することがわかる。これは、イオン注入により、ガラス構造が損傷を受けたためであると考えられる。しかしこのガラスを900 $^{\circ}$ Cで加熱処理すると、P及びSiの溶出量が著しく減少する。これは、イオン注入により生じたガラス構造の損傷が、加熱処理により修復されるためと考えられる。イオン注入後900 $^{\circ}$ Cで加熱処理したガラス中に、温水処理7日後もPが残っていることは、Fig. 5のRBSスペクトルから確認される。

この結果は、この方法により、表面付近に多量

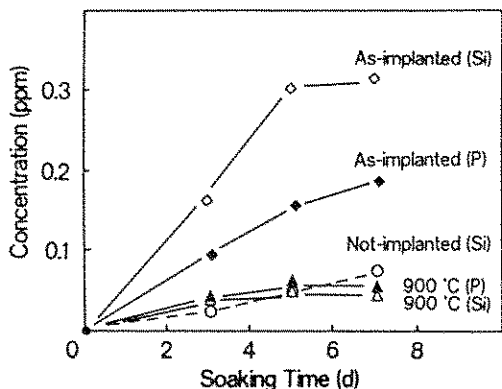


Fig. 4 Concentrations of the silicon and the phosphorus leached out from silica glass, which was implanted with P⁺ ion and heat-treated at 900°C, into water at 95°C.

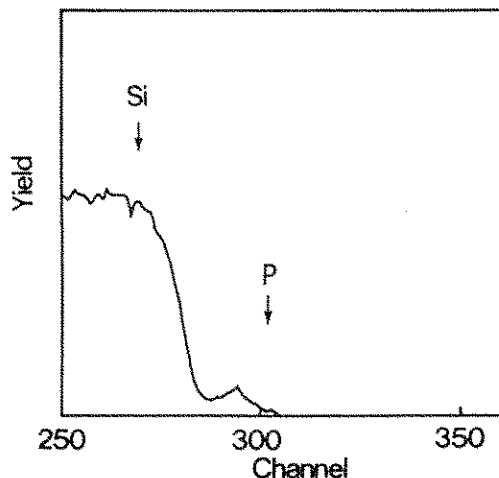


Fig. 5 Rutherford backscattering spectrum of a silica glass which was implanted with P⁺ ion by 2×10^{17} ions/cm², heat-treated at 900°C and subjected to soaking in water at 95°C for 7 d.

のリンを含み、しかも化学的耐久性に優れた、放射線治療に適したガラスを合成することが可能なことを示している。

4. おわりに

イオン注入法の特徴は、各種イオンを材料内部の表面付近に高濃度に局在させることができる点にある。この方法は、上に紹介した2例からも明らかのように、生体材料としてのガラスにおいて

も、他の方法では合成し得ない新規な材料を合成し得る有力な手段となり得る。ただし現在のところ、イオン注入装置の価格がきわめて高いため、その利用が限定されている。今後同装置が容易に利用できるになれば、これを用いて更に新しい機能を示すガラスが、生体材料の分野でも開発されていくものと期待される。

謝辞

この研究は、京都大学工学部イオン工学実験施設山田公教授らのグループと共同で行ったものである。ここに、謝意を表明します。

参考文献

- 1) R. Van Noort, *J. Mater. Sci.*, **22** (1987) 3801-3811.
- 2) R. M. Pilliar, *Biomaterials*, **12** (1991) 95-100.
- 3) T. Kokubo, S. Ito, S. Sakka and T. Yamamuro, *J. Mater. Sci.*, **21** (1986) 536-540.
- 4) T. Kokubo, S. Ito, M. Sigematsu, S. Sakka and T. Yamamuro, *J. Mater. Sci.*, **20** (1985) 2001-2004.
- 5) T. Kokubo, S. Ito, M. Sigematsu, S. Sakka and T. Yamamuro, *J. Mater. Sci.*, **22** (1987) 4067-4070.
- 6) K. Ono, T. Yamamuro, T. Nakamura and T. Kokubo, *Biomaterials*, **11** (1990), 265-271.
- 7) T. Nakamura, T. Yamamuro, S. Higashi, T. Kokubo and S. Ito, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19** (1985) 685-698.
- 8) T. Yamamuro, T. Nakamura, S. Higashi, R. Kasai, Y. Kakutani, T. Kitsugi and T. Kokubo, *Progress in Artificial Organs*, 1983, Vol. 2 ed. by K. Atsumi, M. Maekawa and K. Ota, ISAO Press No. 204, Cleveland, 1984, pp. 810-814.
- 9) T. Yamamuro, J. Shikata, H. Okumura, T. Kitsugi, Y. Kakutani, T. Matsui and T. Kokubo, *J. Bone and Joint*

Surg., **72-B** (1990) 889-893.

- 10) R. Tanaka, S.K. Koh, G.H. Takaoka, H. Ushi, I. Yamada, N. Toda, and T. Kokubo, Proceedings of the 13th Symposium on Ion Sources and Ion-Assisted Technology, (1990), 367-370.
- 11) R. Tanaka, K. Sakurai, S.K. Koh, G. H. Takaoka, H. Usui and I. Yamada, Proceedings of the 14th Symposium on Ion Sources and Ion-Assisted Technology, (1991) 401-404.
- 12) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, J. Biomed. Mater. Res., **24** (1990) 721-734.
- 13) G.H. Takaoka, R. Tanaka, H. Usui, S. K. Koh, M.I. Current, I. Yamada, S. Akamatsu and T. Kokubo, Tissue-Inducing Biomaterials, ed. by L.G. Cima and E.S. Ron, Materials Research Society, Pittsburgh, 1992, pp. 23-28.
- 14) G.J. Ehrhardt and D.E. Day, Nucl. Med. Biol., **14**(1987) 233-242.
- 15) J. H. Anderson, J. A. Goldberg, R. G. Bes-sent, D. J. Kerr, J. H. McKillop, I. Stewart, T. G. Cooke and C. S. McArdle,

Radiotherapy and Oncology, **25** (1992) 137-139.

- 16) 村下良雄, 小久保正, 田中涼二, 山田公, 日本セラミックス協会 1992 年会講演予稿集, (1992) p. 64.

【筆者紹介】

八尾 健 (やお たけし)

1973 年 京都大学工学部工業化学科卒業

1978 年 京都大学大学院工学研究科博士過程単位修得退学

同 年 京都大学工学部工業化学教室助手

1987 年 京都大学工学博士

1993 年 京都大学工学部材料化学教室助手
現在に至る。

【筆者紹介】

小久保 正 (こくぼ ただし)

1962 年 大阪市立大学理学部地学科卒業

同 年 京都大学化学研究所助手

1970 年 京都大学工学博士

1974 年 同助教授

1987 年 同教授

1992 年 京都大学工学部工業化学教室教授

1993 年 京都大学工学部材料化学教室教授
現在に至る。