

ガラス及び結晶化ガラスを用いた医療用セメント

京都大学工学研究科材料化学専攻

宮路 史明

Cements Based on Glass and Glass-ceramic for Biomedical Use

Fumiaki Miyaji

Department of Material Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University

1. はじめに

セラミックスの中には、 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系のバイオガラスや、水酸アパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)焼結体、アパタイトとウォラストナイト($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$)を含む結晶化ガラスA-Wなど、生体内で骨と自然に結合する性質(生体活性)を示すものがある¹⁾。それらが骨と結合するのは、生体内でその表面に骨の無機物質と同種類の炭酸イオン含有水酸アパタイトの薄層が形成されるためである。しかし、上記の生体活性材料が生体内でその表面に骨類似アパタイト層を形成し、それを介して骨と強固に化学結合するようになるためには、少なくとも1ヶ月以上の長期間を要する。もし、この間に材料が動いてしまうと、材料と骨とが結合しないことになる。

そこで、粉末と液体を混ぜたときには周囲の骨の形に合わせて自由に形を変えられる流動性を持ち、体内に埋入された後には迅速に固まり、骨に近い力学的性質を示し、しかも骨と結合する生体活性セメントが求められる。このようなセメントが得られれば、複雑な形状をした

骨の損傷をも、手術することなくセメントを注射器で注入するだけで治療することができる。一方歯科の分野では、粉末と液体を混ぜたときの操作性に優れ、硬化後に高い機械的強度を示すガラスアイオノマーセメントが、歯修復材としてすでに広く用いられている。これらのセメントでは、ガラスや結晶化ガラスが大きな役割を演じている。以下にガラス及び結晶化ガラスを用いた医療用セメントを著者らの結果を中心に紹介したい。

2. 現在用いられている医療用骨セメントの問題点

現在、骨の欠損部の充填材および、埋入した人工材料を固定するための接着剤として最も広く用いられているセメントは、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)粉末とメタクリル酸メチルの液体を混合して得られるセメントである。混合ペーストは、4分間は自由な形に成形できる流動性を示し、7分後には重縮合により凝固し、約90 MPaに達する圧縮強度を示すようになる。しかしながら、同セメントは、未反応のモノマー、及び硬化の際の100°Cに達する重合熱が生体組織に害を与える。さらに、重合によるセメントの収縮、及び生体内でセメントの

〒606-8501 京都市左京区吉田本町
TEL 075-753-5557
FAX 075-753-4824
E-mail: miyaji@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

周囲に形成される比較的厚い線維性被膜のために、人工材料の骨への固定が不安定となりやすい²⁾。

3. リン酸カルシウム系生体活性セメント

無機系の医療用セメントとして最初に開発されたのは、水あるいは水溶液と反応して水酸アパタイトを生成し、硬化するリン酸カルシウムの粉末を用いたセメントである^{3),4)}。用いられるリン酸カルシウム自体はガラスではなく、 α -リン酸三カルシウム(α -TCP; α -Ca₃(PO₄)₂)、 β -リン酸三カルシウム(β -TCP; β -Ca₃(PO₄)₂)、リン酸四カルシウム (TeCP; Ca₄O(PO₄)₂)、リン酸水素カルシウム二水和物 (DCPD; Ca(H₂PO₄)₂ · H₂O) などの多結晶体の粉末が用いられる。実用化されているセメントとしては、TeCP と DCPD の混合粉末を水と混ぜるもの³⁾や、DCPD と α -TCP, CaCO₃ の混合粉末をリン酸ナトリウム水溶液と混ぜるもの⁵⁾などがある。これらはいずれも水酸アパタイトを析出して数分以内に固まり、50~150 MPa の高い圧縮強度を示す。ただし、リン酸カルシウム系のセメントでは、酸による生体の炎症反応を抑えるのが容易でないことが問題とされる。

4. CaO-SiO₂-P₂O₅ 系ガラス生体活性セメント

CaO と SiO₂ を主成分とするガラス質マトリ

ックス中にアパタイトとウォラストナイトの微粒子を析出させた結晶化ガラス A-W は、生体内でカルシウムイオンを溶出して周囲の体液のアパタイトに対する過飽和度を高め、水と反応して水和シリカをその表面に形成することによりアパタイトの核形成を誘起し、その後体液中のカルシウムイオンとリン酸イオンを取り込んでその表面にアパタイトを形成する。この結果に基づけば、CaO と SiO₂ を主成分とする適当な組成のガラス粉末と、リン酸イオンを含む適当な水溶液を混ぜ合わせれば、ガラス粒子表面にアパタイト層が形成され、それによりガラス粒子同士が結合するものと期待された。

そこで、溶融法により調製した CaO 47.1, SiO₂ 35.8, P₂O₅ 17.1, CaF₂ 0.75 wt% 組成のガラスを平均粒径 5 μ m の粒度に粉砕してセメント粉末とし、一方リン酸水素二アンモニウム ((NH₄)₂HPO₄) とリン酸二水素アンモニウム (NH₄H₂PO₄) を水に溶解して pH7.4 の 3.7 M リン酸水素アンモニウム水溶液を調製した。これらガラス粉末と水溶液を適当な粉/液比で混ぜ合わせると、混合物は最初の 3 分間自由な形に成形できる流動性を示し、約 4 分後に硬化した。硬化物をヒトの体液にほぼ等しい無機イオン濃度を有する 37°C の擬似体液⁶⁾ (SBF; Na⁺ 142.0, K⁺ 5.0, Mg²⁺ 1.5, Ca²⁺ 2.5, Cl⁻ 147.8, HCO₃⁻ 4.2, HPO₄²⁻ 1.0, SO₄²⁻ 0.5 mM) に浸漬すると、その圧縮強度は時間と共に増加し、3 日後には約 80 MPa に達した⁷⁾。

同セメントが硬化するのは、図 1 に示すように、ガラス粒子の隙間にリン酸アンモニウム

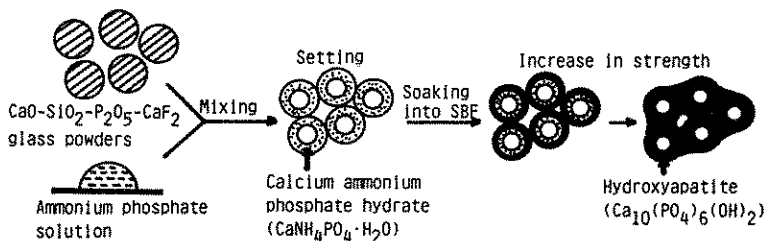


Fig. 1 Schematic representation of reaction process of CaO-SiO₂-P₂O₅ glass cement.

カルシウム一水和物 ($\text{CaNH}_4\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) が形成されるためであり、擬体液中で強度の増加を示すのは、ガラス粒子間隙にリン酸アンモニウムカルシウム一水和物に代わって水酸アパタイトが徐々に形成され、その密度が時間と共に増加するためである。

同セメントをペーストの状態でラットの脛骨

欠損部に詰めると、ほとんど炎症反応を招くことなく、4週間以内に周囲の骨と直接接し、化学的に結合する。しかも同セメントは、硬化の際にほとんど発熱しない。ただし、このセメントでは硬化後初期の強度が低いことが問題となる。

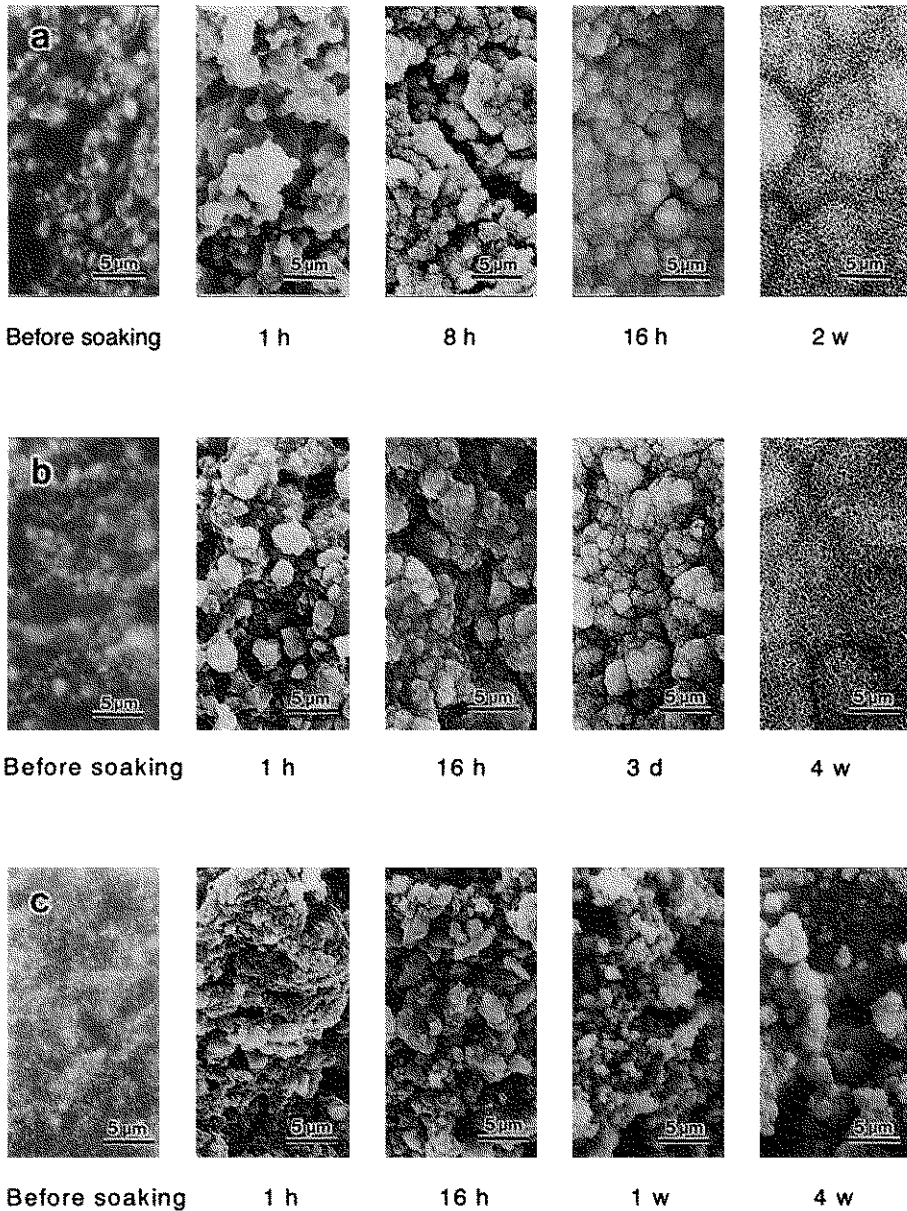


Fig. 2 SEM photographs of the surfaces of (a) CSG-Bis-GMA, (b) AW-Bis-GMA and (c) HAp-Bis-GMA composite cements soaked in SBF for various periods.

5. ガラス・結晶化ガラス/樹脂複合生体活性セメント

上記のリン酸カルシウム系セメントや $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ 系ガラスセメントは、無機成分だけからなるために靱性が低く、大きな荷重の加わる部分では用いることができない。そこで生体活性な無機粉末と自己硬化性を示す有機液体を混合することにより、生体活性と自己硬化性を併せ示し、しかも高い靱性と骨に近い低弾性率を示す複合体を得ようとする試みが行われるようになってきた。

まず、歯の修復材として使われてきたビスフェノール A/グリシジルメタクリレート (Bis-GMA) 樹脂にバイオガラスもしくは TCP の粉末を混ぜ合わせる試みがなされ⁸⁾、この複合セメントが骨と直接接触することが見出されたが、骨と化学的に結合するか否かは、明らかにされなかった。

次に、Bis-GMA にトリエチレングリコールジメタクリレート (TEGDMA) を等量加えて操作性を向上させた液体と $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaF}_2$ 系ガラス (CSG) 粉末を組み合わせる試みがなされ⁹⁾、この複合セメントは約 5 分間流動性を示し、その後硬化し、硬化後は PMMA セメントの約 2 倍の 180 MPa にも達する高い圧縮強度を示し、さらに体内で表面にアパタイト層を形成して骨と直接結合することがラット

を用いた動物実験により確かめられた。CSG 以外でも、生体活性を示す無機粉末であれば、それを Bis-GMA/TEGDMA 樹脂と組み合わせることにより高い強度・靱性と高い生体活性を示すセメントが得られるはずである。そこで、著者らは CSG 粉末の他に A-W 結晶化ガラス (AW) 粉末、あるいは焼結水酸アパタイト (HAp) 粉末と Bis-GMA/TEGDMA 樹脂を組み合わせ、その体液環境下における表面構造変化を系統的に調べた^{10),11)}。

CSG, AW, HAp を無機粉末として用いた複合セメント (以下それぞれ CSGC, AWC, HApC と略す) を擬似体液に浸漬すると、図 2 に示すように、いずれのセメントも擬似体液に浸漬する前は粒子が樹脂に覆われているが、浸漬 1 時間後には表面から未重合のモノマーを溶出して粒子が露出した。CSGC 及び AWC ではそれぞれ浸漬 2 及び 4 週間後にアパタイトが複合セメントの表面を完全に覆ったが、HApC では個々の粒子上にしかアパタイトが形成されなかった。これは、CSG 及び AW がカルシウム及びケイ酸イオンを溶出するのに対し、HAp はこれらのイオンを溶出しないためである。擬似体液に 4 週間浸漬したセメント断面の反射電子像 (図 3) によれば、いずれのセメントの場合も表面付近に厚さ約 50 μm の反応層が観察され、この反応層内では無機粉末の粒間にもアパタイトが形成された。これはセ

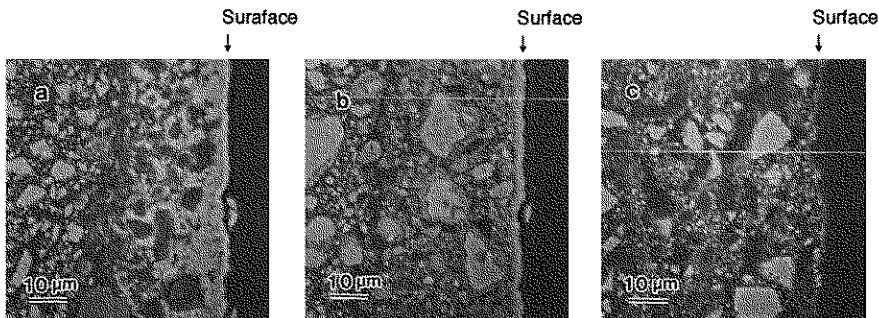


Fig. 3 Backscattering electron image of cross-section of (a) CSG-Bis-GMA, (b) AW-Bis-GMA and (c) HAp-Bis-GMA composite cements soaked in SBF for 4 weeks.

メントを擬似体液に浸漬すると、上述したようにその表面からモノマーが溶出し、反応層内で無機粉末の粒間に隙間が生じて無機粉末と擬似体液が反応するためである。AWはCSGに比べて粒子表面から徐々にしかカルシウム及びケイ酸イオンを溶出しないので、粒間に形成されるアパタイトの密度及びセメント表面でのアパタイト層の形成速度はCSGよりも小さいが、AW粒子自体はCSG粒子よりも緻密なまま残る。したがって、生体内でもセメントの強度を維持するという点からは、AWCの方がCSGCよりも望ましいと考えられる。

6. グラスアイオノマーセメント

グラスアイオノマーセメントは、 $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-F}$ 系ガラス粉末とポリカルボン酸の水溶液（ポリアクリル酸とマレイン酸あるいはイタコン酸の共重合体に酒石酸を添加したものがよく用いられる）を混合したものである¹²⁾。両者の混合ペーストは、2~3分間流動性を示した後、5分後には硬化し、その後硬化反応は一年あまりにわたって続き、最終的に200MPaにも達する高い圧縮強度を示す。同セメントは、ポリカルボン酸のヒドロニウム (H_3O^+) イオンがガラスを攻撃することにより、ガラスからカルシウムイオン及びアルミニウムイオンが溶出し、この溶出したイオンがポリアクリル酸と反応架橋することにより硬化する。ガラス粉末とポリカルボン酸マトリックスが直接反応するため、両者の接着強度が大きく、また硬化反応による発熱、収縮がほとんど見られず、モノマーによる毒性も見られない。

上記のようにグラスアイオノマーセメントは多くの優れた特性を有するが、同セメントに含まれているアルミニウムイオンが生体活性の発現を阻害することが骨セメントとして用いる場合には障害となる。そこで最近では、アルミニウムを含まない新たなグラスアイオノマーセメントを得るための研究も進められている。

7. おわりに

上に記したように、これまでガラス及び結晶化ガラスを用いた種々のセメントが開発され、医療の現場で骨修復材料あるいは歯修復材料として重要な役割を果たすようになりつつある。ガラスや結晶化ガラスの特性を生かした新しい医療用セメントの開発が、ガラスの研究者・技術者の手によって今後積極的に進められていくことを希望する。

参考文献

- 1) T. Kokubo, J. Ceram. Soc. Japan, 99, 965 (1991).
- 2) M. A. R. Freeman, G. W. Bradly and P. A. Revell, J. Bone Joint Surg., 64-B, 489-493 (1982).
- 3) L. C. Chow, J. Ceram. Soc. Japan, 99, 954 (1991).
- 4) 門間英樹, 生体材料, 15, 24 (1997).
- 5) B. R. Constanz, I. C. Ison, M. T. Fulmer, R. D. Poser, S. T. Smith, M. VanWagoner, J. Ross, S. A. Goldstein, J. B. Jupiter and D. I. Rosenthal, Science, 267, 1796 (1995).
- 6) T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi and T. Yamamuro, J. Biomed. Mater. Res., 24, 721 (1990).
- 7) T. Kokubo, S. Yoshihara, N. Nishimura, T. Yamamuro and T. Nakamura, J. Am. Ceram. Soc., 74, 1739 (1991).
- 8) J. Raveh, H. Stich, P. Schawwalder, C. Ruchti and H. Cottier, Acta Otolaryngol., 94, 371 (1982).
- 9) K. Kawanabe, J. Tamura, T. Yamamuro, T. Nakamura, T. Kokubo and S. Yoshihara, J. Appl. Biomater., 4, 135 (1992).
- 10) T. Kokubo, Y. Morita, F. Miyaji, K. Nakanishi, N. Soga and T. Nakamura, Bioceramics Vol. 8, Ed. by J. Wilson, L. L. Hench and D. Greenspan, Elsevier Science, Oxford, pp. 213 (1995).
- 11) F. Miyaji, Y. Morita, T. Kokubo and T. Nakamura, J. Ceram. Soc. Japan, 106, 465 (1998).
- 12) L. M. Jonck and C. J. Grobbelaar, Clin. Mater., 6, 323 (1990).