

## 生体用セラミックスの開発

客員教授 近藤和夫

名古屋工業大学 セラミックス基盤工学研究センター

〒507-0071 岐阜県多治見市旭ヶ丘 10-6-29

### Development of Bioceramics

Kazuo Kondo

Ceramics Research Laboratory, Nagoya Institute of Technology, 10-6-29, Asahigaoka, Tajimi 507-0071, Japan

Implantation of Synthetic bone substitutes, or bone from another part of a person's body (autograft) or from another human patient (allograft) is one of medical treatment for regeneration of lost or damaged bone in a living body. Ceramics are very useful material to the application of repair as the synthetic bone substitute, because they are more stable than polymer and metal in a living body and have excellent biocompatibility. Recently, the ceramics, what is called "bioceramics", have been put to practical use as an artificial bone, teeth and joint, as shown in figure 1. In this report, the kinds, the present state, the problem and the future view of "bioceramics" (bioactive-ceramics) were discussed.

#### 1. はじめに

医療分野において、外傷や疾病などにより生じた骨欠損部の再建修復には、自家骨や同種骨などの骨移植やセラミックス等の人工材料の補填が行われている。特に、セラミックスは金属や高分子に比べ、生体内で安定であり、生体組織との親和性がよく、腐食や拒絶反応がほとんど認められない。そのため、**図 1**に示す如く現在人工骨、人工関節、人工歯として用いられ、バイオセラミックスと称されて製品化されている。ここでは、人工骨、人工関節、人工歯として現在用いられている生体用セラミックス (バイオセラミックス) の中で、特に生体活性なセラミックスの種類、現状、課題や展望について述べる。

#### 2. 生体用セラミックスとは

##### (1) 種類

バイオセラミックス (生体用セラミックス) のバイオは、生物の意味で、バイオマテリアル、バイオテクノロジー関連のセラミックスという意味がある。またセラミックスは無機材料の焼結体、ガラス、多孔体などの材料を意味する。その生体

用セラミックスの種類は**表 1**に示す如く、生体活性なセラミックスと生体不活性なセラミックスに分類できる。

生体活性なセラミックスとしてはリン酸カルシウム系が代表的なもので、種類としてはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、バイオガラスなどがある。一方、生体不活性なセラミックスとしては代表的なものにはアルミナ、ジルコニアがある。ここでは生体活性なセラミックスについて述べる。

#### 3. 沿革

##### (1) 生体活性なセラミックス

リン酸カルシウム系バイオセラミックスの研究の歴史はまだ新しく、1971年に米国のHenchらにおいて $\text{CaO}-\text{Na}_2\text{O}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ 系ガラスが骨と直接結合することを世界で最初に示し、このガラスをバイオガラスと名づけた。

<sup>1)</sup> また、生体骨の硬組織のミネラル成分に近いリン酸三カルシウム (Tri-calcium Phosphate 以下TCPと略す) の人工骨への利用が考えられたのは1971年西ドイツのBhaskarらによる。<sup>2)</sup> このTCPは多孔体の開発が先行し、骨の補填材

としての研究が行われ、骨の置換材として優れた性質を有することが動物実験などにより明らかにされ、歯科用の骨補填材として販売されるに至っている。また、1975年に日本の青木ら<sup>3)</sup>と1976年に米国の Jarcho ら<sup>4)</sup>によりハイドロキシアパタイト (Hydroxyapatite 以下HAPと略す) の研究がTCPと同様その成分が生体の硬組織と極めて近いことから、人工歯根や人工骨の分野において開始され、HAPが材料周囲の骨形成に優れ、自家骨に匹敵するほど生体適合性が良好な事が確かめられ、安全性についても確認された。現在医科用の骨補填材等の分野で多数の製品が数社より販売されている。またHAPに少量のTCPを含む複合体<sup>5)</sup>のものも開発されている。

さらに、バイオガラスとアパタイトの長所を組み合わせた骨の補填材としてアパタイトーウォラストナイト (以下A-W) 結晶化ガラスが1982年に京大の小久保らにより開発され、特に材料の強度を要求される脊椎を中心に製品化され利用されるに至っている。<sup>6)</sup>

最近では、体内で徐々に硬化する粘土状あるいはペースト状のリン酸カルシウム系硬化型骨補填材がある。

## 4. 生体用セラミックスの現状

### (1) 生体活性なセラミックス

生体活性材料は補填後周囲の硬組織と直接接合し、材料と骨との間に強固な結合を生じさせる点に特徴があるが、一般に表2<sup>7)</sup>に示すように、生体不活性材料に比べ機械的な強度が低い。圧縮の点では十分であるが、曲げ強度においては十分とは言えない。さらに弾性率の点においても生体に比べ5~6倍大きく、脆い材料であることから、HAP単独でのバイオセラミックスとしての用途は高強度が要求されない骨補填材に利用される事が多い。

そこで、我々はセラミックスの通常の製法でかつ成形の形状付与が容易な手法で、骨皮質と同等以上の強度をもつ高強度リン酸カルシウム系セラミックス焼結体を得ることを目的とし、研究を行った。

#### (1-1) 水酸アパタイトの焼結

##### 緒言

高強度且つ緻密質リン酸カルシウムセラミックスの開発を目的として、生体硬組織の主要成分である水酸アパタイトの焼結について、添加物と

して、リン酸カルシウムガラスを用い、その焼結性と焼結体の微構造、粉末X線回折による構成物について検討した。

### 1) 実験

市販の水酸アパタイト粉末を用い、予め調べた仮焼条件に基づき、1050℃2時間仮焼し、ガラス無添加品(HAP)、ガラス(組成CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=0.9)を含む(5mass%、10mass%)試料を作成した。焼成は1000~1500℃で各1時間行った。各温度で焼成した焼結体の密度、粉末X線回折及びSEM観察を行った。

### 2) 結果

① 焼結密度は1300℃焼成より高くなり始め、1350~1500℃で最大となり、高温側では主としてHAPの粒成長またはTCPのβ型からα型への転移(ガラス添加品)の為に低下する。

② 各焼結体の粉末X線回折による構成物については図2に示す様に、ガラス無添加品(HAP)は1450℃以上に微量のαTCPが認められる他は全てHAPであり、しかも高温になるに従いHAPの回折線強度は弱くなる。それに反しガラス5mass%を含む試料は温度1200℃ではHAPが主成分で一部βTCPが認められ高温になる程TCPの生成が多くなり且つβ型からα型の生成比率が高くなる。ガラス10mass%含む試料は5mass%含む試料に比べ低温でTCPの生成が多く、高温になると同様にα型TCPが多くなる。温度1400℃以上になるとβ型TCPは認められなかった。

### 3) 考察

①リン酸カルシウムガラスの効果

- ・HAP粉末にリン酸カルシウムガラスを添加することにより、焼結体の構成成分はβ型TCPの成長を助長することが判った。これはHAPとリン酸カルシウムガラスとが反応し、液相焼結で反応部分ではTCPが成長していることが考えられる。

- ・高温で焼成した焼結体の構成成分はHAPの脱水によるTCPの生成及びTCPのβ型からα型への転移が促進されることが判った。

- ・各焼結体のSEM写真より求めた最大粒径を焼成温度の関数として図3に示す。

ガラスを含む試料は含まない試料に比べ最大異常粒径が小さく且つ緻密質であることが判り、リン酸カルシウムガラスの効果としては焼結体

の最大異常粒成長を抑制しているものと考えられる。

#### 4) 結語

HAPのみでは焼結しにくい粉末を同類の構成成分からなるリン酸カルシウムガラスを添加し、液相焼結により、低温で緻密な焼結体を得ることができた。また、焼結体の構成物もHAPとTCPの複合体であることが判ったので、強度の強い焼結体得られるものと期待される。

### (1-2) アパタイトセラミックスの焼結性

#### ーリン酸カルシウムガラスの添加効果ー

##### 1) 緒言

高強度且つ緻密質リン酸カルシウムセラミックスの開発を目的とした研究において、生体硬組織の主要成分である水酸アパタイトの焼結性については、水酸アパタイトの焼結促進剤としてのリン酸カルシウムガラスがβ型TCPの生成を助長し焼結体の異常粒成長を抑制するので、高強度の焼結体得られることを見出した。

今回、そのリン酸カルシウムガラスの組成比を変えた場合の、焼結体の強度、微構造、粉末X線回折による構成相について検討した。

##### 2) 実験

市販のHAP粉末(原子比Ca/P=1.68)を用い、予め調べた仮焼条件に基づいて1050℃、2時間仮焼し、ガラス無添加品(HAP)及びガラス組成(原子比Ca/P=0.3、0.45、0.6)を含む(5mass%、10mass%)試料を作成した。焼成は1000~1500℃で各1時間行った。各温度で焼成した焼結体の抗折強度、粉末X線回折、SEM観察を行った。

##### 3) 結果及び考察

① 各組成物を1000~1500℃で各1時間焼成した中で最も曲げ強度が強かった温度(最適温度で焼結した場合)の焼結体の抗折強度(平均値)を図4に示す。フリット添加量5mass%品はフリットのCa/P比が異なっても、抗折強度はさほど変わらないが、添加量10mass%品は顕著な強度差が認められた。その原因調査のため、焼結体のSEM観察を行った。

② 焼結体の組織、粒径を調べた所、前述に報告したと同じく、フリット添加は焼結性の異常粒成長を抑制する。フリットのCa/P比が異なる焼結体の組織はCa/P比が高くなる程、粒成長を抑制し、内部気泡が少なくなる傾向にある。(図5)その内部気泡はフリット中の残留水分の揮発に

よると考えられ、一般にCa/P比が下がると残留水分が多いことが知られている。Ca/P比が小さいフリット程ガラス化しやすく、HAPとの反応性も高いので、粒径が大きくなるものと推察する。

フリットのCa/P比が0.6以上になると、添加量5mass%と10mass%品の抗折強度の差が縮まり、添加量の影響は少なくなる。ただCa/P=0.6より高い組成比のガラスを得ることは困難であった。

③各焼結体の粉末X線回折による構成相を表3に示す。各焼結体の全体のCa/P比が決まれば、構成相は添加されたフリットCa/P比の影響をあまり受けていないことを示している。即ち、Ca/P比が高ければ、HAP相が主結晶として生成し、Ca/P比が小さければβ型TCP相が主結晶として生成する。高温になるとβ型からα型TCPへの転移が起こる。

④さらに圧縮強度は曲げ強度の約3-4倍の値を示し、例えば表3の試料4では約4倍の圧縮強度を示した。

#### 4) 結語

リン酸カルシウムガラスを水酸アパタイトの焼結促進剤として使用し、高強度のアパタイトセラミックスを得る為にはCa/P比が高いフリットを添加し、添加量も5mass%前後が適当であることがわかった。

また焼結体の構成相はCa/P比が決まれば、一義的に決まることがわかった。

### (1-3) 高強度アパタイトセラミックスの調製

#### 1) 緒言

水酸アパタイトは人間の骨に最も適合する材料の一つとして知られている。しかし、水酸アパタイトの強度の高い焼結体はまだ開発されていない。現在開発されている水酸アパタイトセラミックスの曲げ強度では骨として埋め込むには不十分である。

一方CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>ガラスセラミックスも生物の骨との生体適合性により、生体材料としての使用に向け研究がなされている。

本論ではCa-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>フリットとP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/金属酸化物フリット添加物が水酸アパタイトの焼結物に与える効果について述べる。この研究は高強度アパタイトセラミックスを普通焼結(常圧焼結)して作るという目的で行われた。

#### 2) 実験

原子比1.68のCa/Pを持った水酸アパ

イト原料を沈殿法によって作製した。沈殿した物質を1050℃、2時間で予め加熱した。その結果生じた粉末状の物質は約2.5 m<sup>2</sup>/gの比表面積を持つ。フリットA、B、C (表4)は1100~1300℃で約2時間白金坩堝の中でH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、CaCO<sub>3</sub>、BaCO<sub>3</sub>およびAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の混合物を熔融して作製した。熔融物は水冷され、固まったガラスは約2.3 m<sup>2</sup>/gの比表面積を持つ粉末状に粉碎した。そのフリットに水酸アパタイトと3 mass% (9 g)の有機バインダーと最適量 (300 ml)の有機溶媒を加え、湿式混合した。溶媒が蒸発した後、混合物は78.4 MPa下で幅12 mm、長さ40 mm、厚さ4 mmの大きさにプレス成形した。こうして4種類の組成物の成形体を作製した。即ち、No. 1はフリットのない水酸アパタイト、No. 2は水酸アパタイト+5 mass%のフリットA、No. 3は水酸アパタイト+5 mass%のフリットB、No. 4は水酸アパタイト+5 mass%のフリットC、更に、No. 3, 4は成形後更に147 MPaの静水圧で圧縮した成形体も作製した。各成形体はその後、300℃/hrの条件で1200~1350℃で焼成され、各温度で1時間保持される。

各焼結体の曲げ強度、電子顕微鏡による微細構造、粉末X線回折による構成相を調べた。曲げ強度は2表面が研磨された後にスパンが20 mmで3点曲げ方法によって測定した。クロスヘッドスピードは0.5 mm/min.で行った。

### 3) 結果及び考察

焼結温度の関数としての焼結体の平均曲げ強度を図6に示す。フリットを含んだ焼結体 (No. 2, 3, 4)は全くフリットを含んでいない焼結体 (No. 1)に比べ曲げ強度において明らかな改善がみられ、曲げ強度は焼結助剤として使うフリットのタイプに依存するものとわかった。最も高強度の焼結体 (1250℃で焼結されたNo. 4; CaOの代わりに少量のBaOとAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が含まれているもの)の平均曲げ強度は205.8 MPaであった。

図7では最大粒径の大きさがNo. 1 > No. 2 > No. 3 > No. 4の順になる。つまりフリットを加えることにより焼結中、粒子が大きくなるのを阻止しているのである。

“Ba<sup>2+</sup>、Al<sup>3+</sup>”を含んだフリットはより効果的であるように思われる。何故なら、そのフリットはCaO—P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>フリットよりも粘性

があり、イオンの拡散が阻止されると考えられるからである。さらに147 MPaで静水圧圧縮された焼結体の気孔サイズはより小さい。(図8, 9)

図10は、焼結体の強度と焼結バルク密度との関係を示したものである。静水圧で圧縮されたNo. 3の、焼結していない物と、した物のバルク密度はそれぞれ1.93と3.08 g/cm<sup>3</sup>である。図10にみられるように、密度は必ずしも強度とは比例しない。表5では、フリットの水酸アパタイトへの添加はTCPを生成させる。

最大曲げ強度を備える1250℃で焼結されたNo. 4は多量のHAPとβ型TCPと少量のα型TCPからなっていた。

焼結した水酸アパタイトの曲げ強度はCaO—P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>又は、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/金属酸化物の添加により高められることがわかった。何故なら、水酸アパタイトの粒子が大きくなるのが阻止されるからである。ここで考えられるのは、フリットが焼結温度で熔融して水酸アパタイトの粒子の表面と反応し、TCPを作り出すということで、この焼結体の粒成長が防げられるということである。フリットにおいて部分的にCaOの代わりにBaOやAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を使用すると粒成長の抑制には特に効果的である。

最大曲げ強度 (205.8 MPa)を持つ焼結体において、β型TCPは曲げ強度を高めるのに有効である。しかし一方で、α型TCP相が強度を高めるだろうとはいえ過度のα型TCPは著しく曲げ強度を減少させる。少量のα型TCPは焼結体に部分的なひずみを与え、組織を補強すると考えられる。

このように焼結され、生体的にも適合する水酸アパタイトセラミックスは生体材料としての使用が期待される。

### 4) 結語

高強度焼結アパタイトはCaO—P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>フリット/金属酸化物系フリットを用いることにより得られた。フリット組成のCaOの一部をBaOまたはAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>で置換したときに、焼結体は粒成長が抑制されるために、より高強度のものが得られた。最も強い焼結体の平均強度は205.8 MPaであった。この焼結体は生体的にも適合する水酸アパタイトセラミックスであり、骨の皮質骨に相当する強度があるので、生体材料としての使用が期待される。

## 5. 生体用セラミックスの課題と展望

### (1) 生体活性なセラミックス

リン酸カルシウム系バイオセラミックスは、いずれも骨と直接結合する特徴を有し、主に骨欠損部の補填材として広く使用されるに至っている。骨欠損部補填材としての用途においては、補填したインプラント周囲および気孔内部に骨を早期に形成するものが好ましく、この点が課題である。これに対し、生体内において骨を形成させることのできる骨形成蛋白（Bone morphogenetic protein 以下BMPという）があり、これを材料に担持させることにより解決する方法が一部の研究機関で行われている。BMPは高価であり且つ入手が困難なこともあり、まだ広く利用されるに至っていないが、今後、BMPの効率的な製造方法、さらには安全性の確保により将来実際の骨補填材への応用が可能となるものと期待される。

また、骨欠損補填材としては、補填後セラミックスが徐々に骨と置換、最終的に消失し、補填部に応じその部位にことが理想と考えられる。このためには、上記骨形成の観点以外にセラミックスの生体内における吸収についての研究も不可欠である。生体内におけるセラミックスの吸収については材料自体の溶解性を利用する、破骨細胞を関与させる、これらを組み合わせる事などが、HAP、TCPにおいて検討されているが、これまでの研究において、同じセラミックスを使用した

場合でもそれを埋入した部位によっては吸収のされ方が異なっているなど一様でなく、今後に残された課題と言える。さらに、生体用材料の観点からは、有効でかつ長期にわたる安全性の確保が不可欠である。リン酸カルシウム系セラミックスは使用され始めてまだ歴史が浅く、今後さらに長期にわたるこれらの詳細な観察も併せて残された課題と言える。

### 参 考 文 献

- 1) L. Hench, R. Splinter, et. al., J. Biomed. Mater. Res. Symp., No.2. Part1. (1971) , 117
- 2) S. N. Bhaskar, J.N.Brady, et. al., Oral Surg., 32 (1971), 336
- 3) 青木秀希、加藤一男、セラミックス、10「7」(1975), 469
- 4) M. Jarcho, C.H.Bolen et. al., J. Mater. Sci., 11 (1976), 2027
- 5) K. Kondo, M. Okuyama et. al., J. Am. Ceram. Soc., 67 (1984), C222
- 6) T. Kokubo et. al., Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., Vol.60, No.3-4 (1982)
- 7) 柴田良昌、近藤和夫、F. C. Report, 6.10(1988), 271

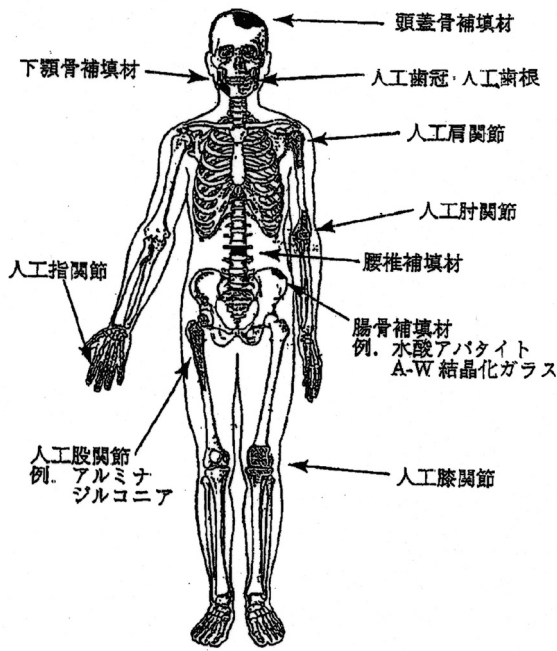


図1 人工骨・人工関節の適応例。

表1 バイオセラミックスの種類。

生体活性 バイオアクティブ	HAP* TCP*	骨補填材 人工歯根等
	バイオガラス	
生体不活性 バイオイナート	アルミナ ジルコニア	人工股関節 人工骨等 人工指関節

\* HAP: ハイドロキシアパタイト,  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$   
\* TCP: リン酸三カルシウム,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

表2 各種生体用セラミックスと骨の力学的性質の比較

焼結体	圧縮強度 (MPa)	曲げ強度 (MPa)	弾性率 (GPa)
HAP (緻密体)	500-920	110-200	35-110
HAP (多孔体)	7-70	—	—
TCP (緻密体)	460-690	140-180	33-89
HAP/TCP (緻密体)	980	205	—
AW 結晶化ガラス	—	180	120
アルミナ ASTM-F603	—	>400	>380
ジルコニア (Y-PSZ)	—	900-1300	140-220
緻密骨	90-160	160-180	16
海綿骨	42-62	—	—

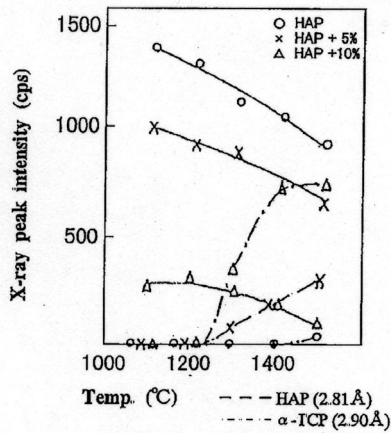


Fig. 2 X-ray peak intensity of sintered compositions vs sintering temperature.

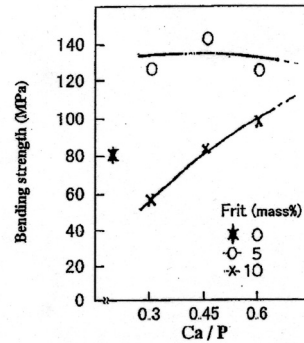


Fig. 4 Relation between average bending strength of sintered compositions and frit compositions

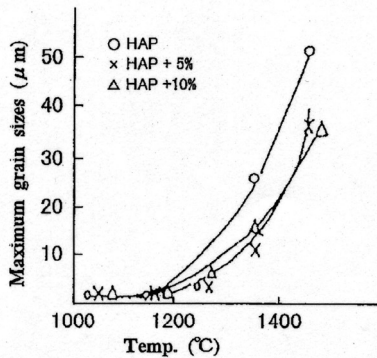


Fig. 3 Maximum grain sizes (observed by SEM) of sintered compositions vs sintering temperature.

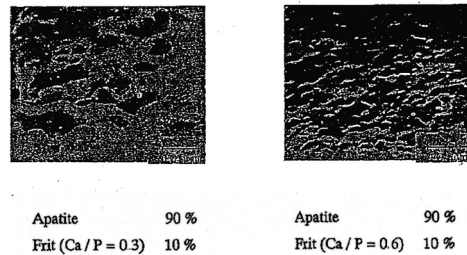


Fig. 5 SEM Photographs of the surface of sintered bodies at 1350°C

Table 3 Crystalline phases of sintered samples

Composition				Crystalline phase			
No HAP (mass%)	frit (mass%)	Ca/P	sintered Ca/P	1100°CX1h	1300°CX1h	1500°CX1h	
1	100	0	—	1.68	H	H	H, $\alpha$
2	95	5	0.6	1.63	H, $\beta$	H, $\beta$ , $\alpha$	H, $\alpha$
Present 3	95	5	0.45	1.62	H, $\beta$	H, $\beta$ , $\alpha$	H, $\alpha$
4	95	5	0.3	1.61	H, $\beta$	H, $\alpha$ , $\beta$	H, $\alpha$
5	90	10	0.6	1.57	$\beta$ , H	$\alpha$ , H, $\beta$	$\alpha$ , H
6	90	10	0.45	1.56	$\beta$ , H	$\beta$ , H, $\alpha$	$\alpha$ , H
7	90	10	0.3	1.54	$\beta$	$\beta$ , $\alpha$	$\beta$ , $\alpha$
Jarcho 8	100	0	—	1.69	H	—	—
(1976) 9	100	0	—	1.68	H, $\alpha$	—	—
10	100	0	—	1.57	$\beta$ , H	—	—

(\* : H; HAP,  $\alpha$ ;  $\alpha$ -TCP,  $\beta$ ;  $\beta$ -TCP)

Table 4 Frit compositions

Frit No.	Composition (mol%)				
	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO	BaO	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MO/P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
A	45.5	54.5			1.20
B	47	49	3	1	1.11
C	46	20	32	2	1.13

Table 5 Crystalline phases of sintered samples

Composition		Crystalline phase		
NO	C a/P	1250°C	1300°C	1350°C
1	1.68	H	H	H
2	1.65	H>> $\beta$	H>> $\beta$ > $\alpha$	H>> $\alpha$ > $\beta$
3	1.64	H>> $\beta$	H>> $\beta$ > $\alpha$	H>> $\alpha$ > $\beta$
4	1.64	H>> $\beta$ > $\alpha$	H>> $\alpha$ > $\beta$	H>> $\alpha$ > $\beta$

H = Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(OH),  $\beta$  =  $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  
 $\alpha$  =  $\alpha$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

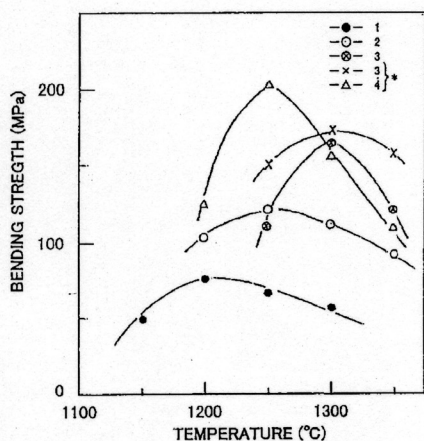


Fig. 6 Relation between average bending strength of sintered compositions and sintering temperature; \* indicates that samples were isostatically pressed.

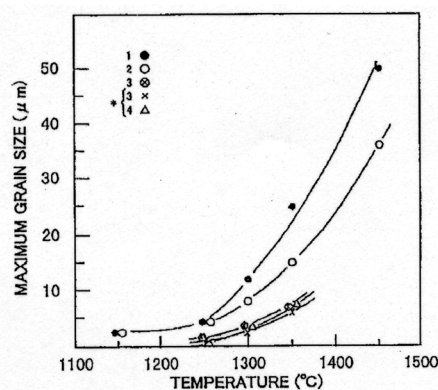


Fig. 7 Maximum grain sizes (observed by scanning electron microscopy) of sintered compositions vs sintering temperature; \* indicates that samples were isostatically pressed.

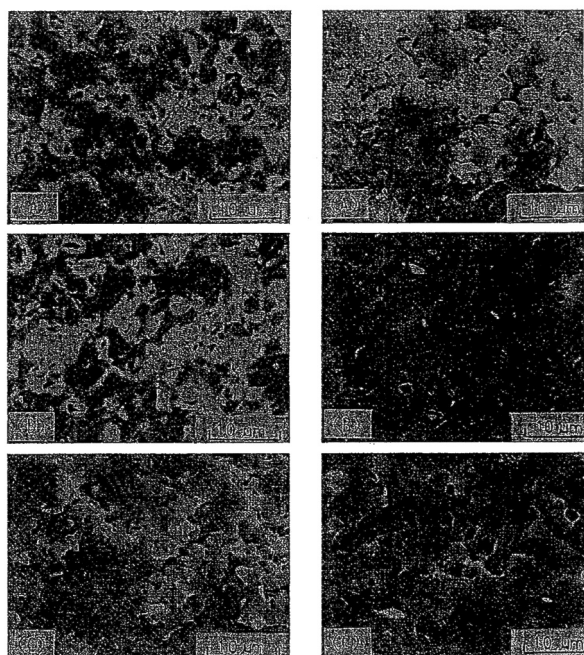


Fig. 8 Scanning electron micrographs of fracture surfaces of products sintered for 1 h at 1250°C. (A) Composition 1, 100% hydroxyapatite (bending strength 68.6 MPa); (B) composition 2, 95% hydroxyapatite+5% frit A (bending strength 117.8 MPa); (C) composition 3, 95% hydroxyapatite+5% frit B (bending strength 107.8 MPa).

Fig. 9 Scanning electron micrographs of fracture surfaces of products sintered for 1 h at 1250°C. (A) Composition 3 sintered with isostatic pressing (bending strength 107.8 MPa); (B) composition 3 sintered with isostatic pressing (bending strength 147.8 MPa), and (C) composition 4 sintered with isostatic pressing (bending strength 205.8 MPa).

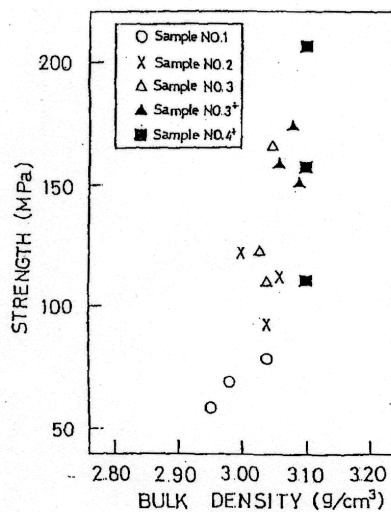


Fig. 10 Sample strength vs fired bulk density