

形態付与型リン酸カルシウム系骨補填材の開発 (生体活性骨ペーストの開発)

奥山雅彦^{*,**}・澤村武憲^{**}・水谷洋一郎^{**}・笠原真二郎^{***}

^{*}名古屋工業大学先進セラミックス研究センター客員教授
〒507-0071 岐阜県多治見市旭ヶ丘 10-6-29

日本特殊陶業株式会社 ^{**}メディカル事業部 ^{***}技術開発本部
〒485-8510 愛知県小牧市大字岩崎 2808

Development of Calcium Phosphate-Based Formable Bone Graft Substitutes (Development of Bioactive Calcium Phosphate Cement: CPCs)

Masahiko Okuyama^{*,**}, Takenori Sawamura^{**}, Yoichiro Mizutani^{**}, Shinziro Kasahara^{***}

^{*}Guest Professor of Advanced Ceramics Research Center, Nagoya Institute of Technology
10-6-29, Asahigaoka, Tajimi, Gifu 507-0071, JAPAN

^{**}Medical Department · ^{***}R&D Center, NGK Spark Plug., Co.Ltd.,
2808, Iwasaki, Aichi 485-8510, JAPAN

Abstract

Calcium phosphate cements (CPCs) were prepared by using $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ (TeCP), modified CaHPO_4 (DCPA) and polysaccharide of Dextran Sulfate Sodium (DSS) for the application of medical clinical devices. The setting behavior such as setting time and operable time were controlled by mainly the primary particle size and its aggregate morphology of DCPA. The disintegration behavior in liquid of CPC paste and the plastic formability were improved by adding polysaccharide of DSS. The injection syringe for the CPC was also developed as medical device suitable for clinical application. The developed CPC has been being used for patients with bone disease to improve the quality of life.

Keywords: Calcium phosphate cement, polysaccharide, setting behavior, morphology, formability

1. 諸言

高齢化社会における大きな課題として Quality of Life (生活の質) の向上が求められている。高齢化に伴う骨粗鬆症等の疾患により転倒で容易に骨折を起こし易くなり、その治療中の運動制限が他の疾病の誘発を招く恐れがある。そのため整形外科領域においては高齢者の骨折治療に対する早期離床、早期回復が課題とされている。

古くより外傷、疾病などにより生じた骨欠損の治療に対しリン酸カルシウム系セラミックスが広く用いられてきた。特に HAp (水酸アパタイト: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) は生体骨の無機成分と同じ材料系であり、骨と直接化学的に結合する性質 (生体活性) を有するため、HAp を主成分とした焼結型骨補填材は約 30 年に渡り国内での臨床に使用されその有効性が広く認められている。

一方 α -TCP (リン酸三カルシウム: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) が水和硬化することを門間ら^{1), 2)}が見出して以来、ペースト状生体活性骨補填材、すなわち生体活性骨ペースト (Calcium Phosphate Cements; CPC) の研究が多くの研

究者によって取り組まれた。海外においても CPC は TeCP (リン酸四カルシウム: $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) / DCPA (リン酸水素カルシウム: CaHPO_4) 系³⁾ や α -TCP / MCPM (リン酸二水素カルシウム一水和物: $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) / CaCO_3 系⁴⁾ が研究され、2000 年に入ると臨床にも使用されるようになった。

2. 生体活性骨ペースト (CPC)

生体活性骨ペースト (以下、CPC) は、特定のリン酸カルシウム化合物が水和反応に伴い硬化挙動を示す事を応用したものである。CPC は複数のリン酸カルシウム粉体と水系の硬化液から成り、使用する際にはこれらを混練し、得られた粘土状の CPC ペーストを骨欠損部へ補填する。CPC ペーストは体内で HAp の析出とともに硬化し骨欠損部を修復する (図 1)。CPC ペーストは可塑性を有し形状付与が可能であるため、従来の焼結型骨補填材では治療が困難であった複雑形状の骨欠損部へ間隙を生じることなく補填することを可能とする。

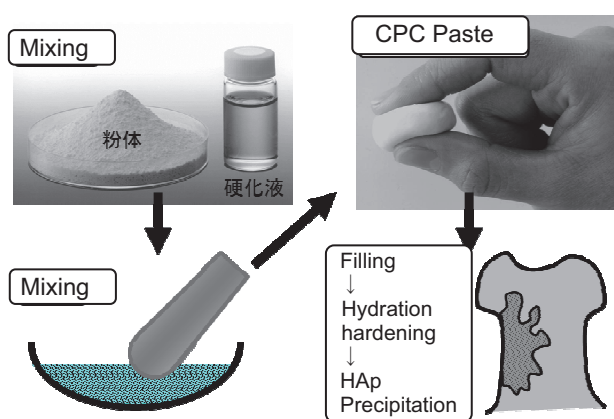


Fig.1 Concept of Calcium Phosphate Cements; CPC.

CPC は、更に水分量の調整によりインジェクタブルな操作も可能となり、従来の骨補填材では困難であった骨折部への補填やスクリュー等の内固定材の周囲への補填にも適用症例が広がり、骨粗鬆症等の高齢者に多い大腿骨骨折、手首骨折、椎体（背骨）骨折の治療にも適用が可能となった。

しかし臨床応用に対しては、適用症例の広がり、医師の操作法により、操作性や安全性などで考慮すべき課題も残されている。我々はCPCをより幅広く骨補填材として使用する際に必要となる課題に対し改良を図ったのでその概要を述べる。

3. 硬化速度と操作可能時間

CPC の臨床使用の際には、患部への補填を行った後は早期に硬化することが望まれるが、CPC の使用時に必要となる混練操作や骨への補填といった一連の操作を行うための十分な操作可能時間を確保することは重要である。すなわち早い硬化時間と十分に長い操作可能時間との相反する特性の両立が必要となる。

CPC の硬化原理はリン酸カルシウムの溶解・再析出に基づく水和反応である。CPC 粉体は複数の粉体からなり、リン酸イオンの供給源となる Ca/P 比が HA (=1.67) よりも低い化合物（例えば DCPA, α -TCP）と、カルシウムイオンの供給源となる Ca/P が 1.67 よりも高い化合物（例えば TeCP）の混合物である。その硬化速度には粉体の溶解性が影響し、粉体の微細化は溶解性の向上を促し硬化反応の促進に繋がるが、過度な微細化は CPC の操作可能時間の短縮、また粉体の充填密度の低下から必要な混練水分量の増加や硬化体の強度低下も引き起こす。

我々は CPC 粉体に TeCP / DCPA 系混合粉体を選択し、DCPA の粒度と形態を制御することにより、硬化速度と操作可能時間の両立を試みた。DCPA はアルミナ製ボールミルを用い、粉碎媒体として 2 種類を検討し、エタノールまたは水を用い粉碎時間を調整し各粒子径の DCPA を用意した。硬化特性と操作可能時間の評価は、

JIS6602（歯科用リン酸亜鉛セメント）を参考に、CPC ペーストを内径 10mm 高さ 5mm の型に充填後、表面を平らにし、25℃、相対湿度 40～60% の環境化で所定時間経過後、ビカー針（重量：300g、断面積：1mm²）を CPC ペーストの表面に静かに落とし、混練開始から針に跡がなくなるまでの時間を操作可能時間とした。また同様な操作を生体内温度 37℃、相対湿度 95% 以上の環境下で行い硬化時間とした。

図 2 に示すように、硬化時間は DCPA の一次粒子径に大きく依存し、DCPA 粒子の微細化に伴い硬化時間の短縮が認められた。また一次粒子径が同じであれば、エタノール粉碎 DCPA と水粉碎 DCPA で硬化時間に差は見られなかった。一方、操作可能時間については、DCPA の一次粒子径が小さいと操作時間が短くなる同様の傾向が見られた。しかし 1 次粒子径がほぼ同じであっても、DCPA の形態（エタノール粉碎：分散、水粉碎：凝集）により操作可能時間は大きく異なり、凝集し 2 次粒子を形成している水粉碎 DCPA 品の場合には、DCPA が均一に分散しているエタノール粉碎 DCPA 品の場合に比べ、操作可能時間が延長される傾向にあった（図 3）。

これは、操作可能時間は水和反応だけでは決まらず、CPC ペーストの半硬化状態の粘度特性・可塑性によるためと考えられる。CPC 粉体中の DCPA1 次粒子が凝集していることにより、CPC 中の粉末充填性が向上し、同じ粉液比でも流動性が維持され、CPC ペーストの粘度増加を遅延させ、十分な操作可能時間を示したものと推察された。

我々は、TeCP / DCPA 系の CPC 混合粉体において、DCPA の粒度と形態を制御（DCPA1 次粒子：約 0.6 μm ：凝集、TeCP 約 200 μm ）することにより、25℃（室温相当）では十分な操作時間を有し、37℃（体温相当）では速やかに硬化し、硬化開始から約 8 時間で最大強度（約 50MPa）に達する（図 4）ことを見出した。

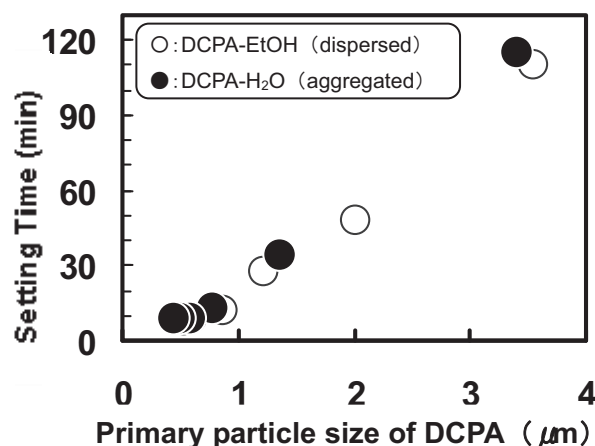


Fig2. CPC setting time as a function of primary particle size of DCPA

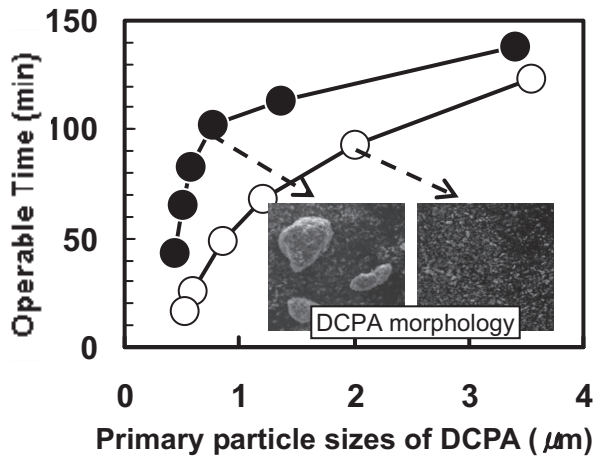


Fig.3 CPC operable time as a function of primary particle size of DCPA

- : H₂O-milled DCPA (aggregated)
- : Ethanol-milled DCPA (dispersed)

4. 生体内崩壊性の抑制

CPC ペーストは、骨欠損部へ補填された時点では未硬化の状態であり、補填直後に体液や血液といった体内に存在する水分に曝される場合がある。その際 CPC ペーストに血液等の過剰な水分が侵入すると、形状を維持せず硬化遅延や場合によっては CPC ペーストが崩壊してしまい、崩壊した微粒子が周囲の軟組織や神経組織に付着し炎症を引き起こす可能性がある⁵⁾。CPC ペーストの崩壊性を抑制する手法として Ca イオンとのゲル化を利用したアルギン酸 Na 水溶液を硬化液とする方法⁶⁾や操作性を向上させる手法としてキトサン等の多糖類を添加する方法⁷⁾も検討されている。しかし添加物によっては CPC の硬化反応を阻害する場合もあった。

我々は、崩壊性の抑制を目的に粉末同士の接着効果を狙い、硬化液への多糖類の添加を検討した。多糖類としては、生体内での安全性が確認されている事を踏まえ、デキストラン硫酸ナトリウム (以下 DS)、コンドロイチン硫酸ナトリウム (CS)、ヒアルロン酸ナトリウム (HS) 及びデキストラン (DX) の 4 種類を選択し、これらを添加した水溶液を CPC 硬化液とした。CPC 粉体に対し、それぞれの硬化液を用いて、L/P (硬化液 / 粉体の重量比) = 0.26 の一定割合で混練し、金型を用いて成形した後、37℃の擬似体液 (SBF)⁸⁾に浸漬し、10 分後の状態を観察した。

図 4 に CPC ペーストを混練後に SBF に浸漬した状態を示す。純水または DX を添加した硬化液で混練した場合には SBF 浸漬後に水分が侵入することにより CPC ペーストは形状を維持せず崩壊した。一方、HS、CS では崩壊の抑制が認められ、更に DS では浸漬後も崩壊は殆ど認められず、ほぼ完全に浸漬前の形状を維持し硬化することを確認した。

CPC の圧縮強度は JIS6602 (歯科用リン酸亜鉛セメ

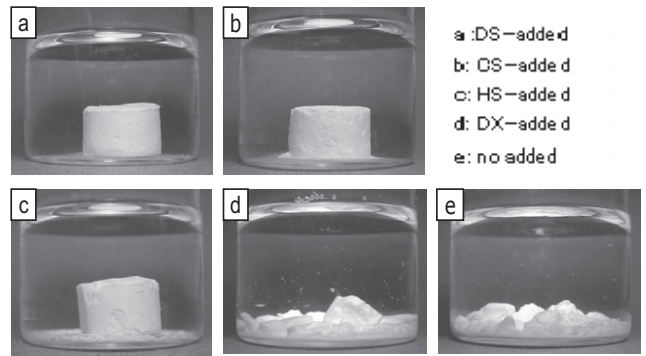


Fig.4 Appearance of CPCs set by using different polysaccharide-added setting water, after 10 minutes immersion in SBF.

ント)に従い、混練体を直径 6mm、高さ 12mm の金型に充填し、37℃、相対湿度 95% の条件下に静置して硬化させた後、型から取りだして SBF に所定時間浸漬後、強度試験機を用い測定した。結果を図 5 に示す。圧縮強度は、DS は混練開始から 8 時間後に約 50MPa を示し、その後も僅かに上昇し、その傾向は純水を用いた場合と同様であった。これに対し CS 及び HS は 8 時間後では 20MPa 程度の圧縮強度で 50MPa に達するまで 24h を要した。DS の硬化液への添加は CPC の硬化反応をほとんど阻害しないと考えられた。

DS の硬化液への添加で、CPC の崩壊性は抑制され、

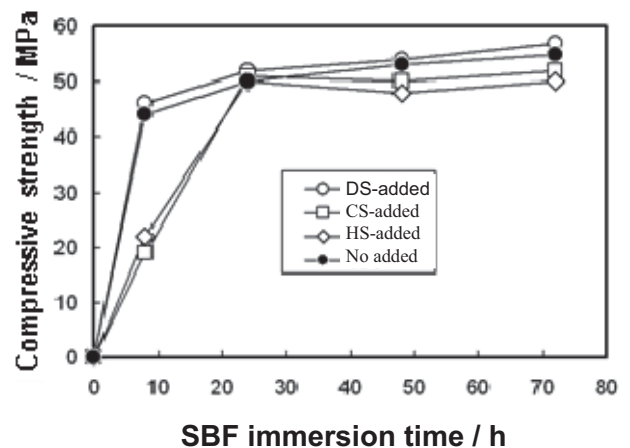


Fig.5 Compressive strengths as a function of SBF immersion time for CPCs set by using different polysaccharide-added setting water



Fig.6 Formability behaviors for CPC pastes with and without DS

また CPC の硬化速度への影響も見られなかった。また DS を添加した CPC では、CPC ペーストに粘性・可塑性が付与され、整形時にクラックが生じることなく良好な形態付与性を示した（図 6）。これらの現象は DS 水溶液がリン酸カルシウム粒子同士を粘着し可塑性を発現させ、及び SBF 中での形状維持に効果があり、また DS は分子量が低いため硬化の進行に伴い速やかに CPC ペーストから SBF に放出されたためと推察された。

5. 専用デバイスの開発

CPC を臨床現場で使用する際には、無菌的に手術現場へ提供し、手術時に粉体と混練液を迅速に混練する必要がある、その操作の簡便化が求められる。また CPC は混練に用いる液量のバラツキはペースト性状及び強度等の基本特性に影響するため、常に所定の液量を正確に秤量し混練することが重要である。我々は医師の手術現場での負担を軽減する CPC を混練するための専用デバイス（混練注入器）を開発した。予め所定の粉体が充填された混練注入器と、所要量の混練液が封入されたシリンジをキット化した（図 6）。混練注入器は、粉体の保存、混練、注入の 3 つの機能を有する。これらを手術時に用いることで簡便かつ常に所定の粉／液比の混練体を容易に得ることを可能とし、医師の負担軽減や製品特性の安定化にも繋げるに至った。

6. まとめ

CPC ペーストは、高齢者の骨折治療に対して課題とされている「低侵襲治療」「早期離床」において、有効な骨補填材として期待されているが、その使用方法によっては十分な効果が得られず、場合によっては予期せぬ不具合が生じることも報告されている⁹⁾。骨補填材を含めた医療機器を開発する上では、設計段階で実際の臨床で起こり得るリスクを十分に考慮する事が必要である。我々としては CPC を開発、製品化するにあたり、この点を重要視した検討を行い、現在までの臨床使用において製品に起因した重篤な不具合は発生していない。

今後も更に品質並びに安全面に対して十分な配慮を行い、患者や医師にとって有用且つ安全な医療機器を市場に提供する事を念頭に置き、更なる開発を進めたいと考える。

参考文献

- 1) H.Monma and T.Kanazawa, J.Ceram.Soc.Jpn., 84, 209-13 (1976)
- 2) 門間英毅, 後藤優, 甲村保, 石膏と石灰, 188, 11-16 (1984)
- 3) L.C.Chow and W.E.Brown, US Patent No. 4, 612, 053 (1986)
- 4) B.R.Constantz, I.C.Ison, M.K.Fulmer, R.D.Poser, S.T.Smith, et.al., Science, 267, 1796-9 (1995)
- 5) Y.Miyamoto, K.Ishikawa, M.Takechi, T.Toh, T.Yuasa, et.al., J Biomed Mater Res., 48, 36-42 (1999)
- 6) K.Ishikawa, Y.Miyamoto, M.Kon, M.Nagayama and K.Asaoka, Biomaterials, 16, 527-32, (1995)
- 7) M, Miyanaga, S.Iguch and K.Shigeno, Orthopaedic Ceramic Implants, 11, 37-41, (1991)
- 8) Kokubo T. and Takadama H, Biomaterials, 27, 2907-15 (2006).
- 9) 横尾冠三, 佐野茂夫, 永井一郎, 石井博康, 坂下桂一他, 東日本整形災害外科学会雑誌, 14, 466 (2002)

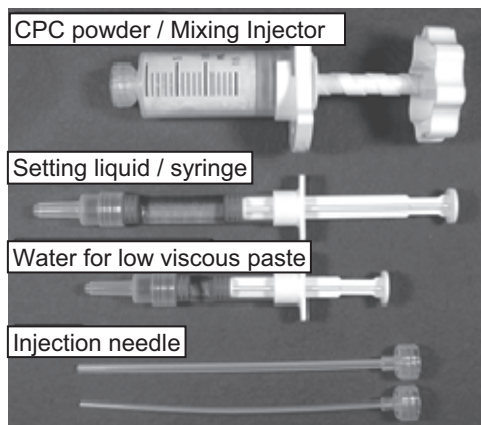


Fig.7 Appearance for CPC mixing syringe set