



セラミックス系バイオマテリアル

2.

1

セラミックス系バイオマテリアルの特徴と種類

1. 歴史的背景

セラミックス(ceramics)は、非金属の無機固体材料の総称であり、それには陶磁器、ガラス、セメントなどが含まれる。従来、セラミックスは医療の現場において、眼鏡、診断用具、温度計、ビーカー、フラスコ、クロマトグラフィー用カラム、レーザーおよび光ファイバーなどの“生体外”環境において主に使用されてきた。治療や診断を目的にして用いるセラミックスのなかでも、生体組織に接して用いられるものが、セラミックバイオマテリアル(ceramic biomaterials)であり、それらはしばしばバイオセラミックス(bioceramics)ともよばれている。広義のバイオセラミックスには、バイオテクノロジー関係の用途、たとえば、固定化酵素担体(バイオリアクター)として、あるいは各種の分離・精製、分析・分離、生活排水や雑排水処理用に用いられる多孔質シリカやアルミナも範疇に含まれる。セラミックスの生体機能は、有機高分子や金属材料に付与して用いられる場合も多い。本書では、セラミックスの機能を利用したバイオマテリアルを対象として取り扱い、それらをセラミックス系バイオマテリアルとよぶ。

セラミックスを用いたバイオマテリアルにおける著名な応用は、人工骨や人工歯といった硬組織修復用材料である。硬組織の修復に利用されているセラミックス系バイオマテリアルの発展の歴史を表1に簡単にまとめた。これ以前に石膏の利用もあったものの、近代のセラミックス系バイオマテリアルは、陶磁器製人工歯根が20世紀半ばになつて酸化アルミニウム(アルミナ: Al_2O_3)製のバイオマテリアルが開発される。このころまでは、体内で化学的に安定な物質から材料を得る試みが盛んであった。ところが、HenchのBioglass(バイオガラス)¹⁾の発明で、セラミックスのなかに特異的に生理学的活性の高い材料があり、異物反応を起こすことなく骨組織に結合する材料への関心

が高まった。これを機に1970年代では、新規の人工的セラミック材料開発の燎乱期を迎えることになる。Henchは、無機ガラスの研究者であり、特にガラスの水に対する溶解性の研究成果を基礎として、Bioglassの発明に結実している。このBioglassの発明が、骨結合性ガラスや結晶化ガラスの開発や研究を起爆した。

臨床に用いられているセラミックス系バイオマテリアルの例を表2にまとめた。人体の骨組織は、リン酸イオンとカルシウムイオンとを大量に保持している。そのため、リン酸カルシウム系を基礎組成とする材料は、体内で骨組織と高い適合性を示す。その代表として、ヒドロキシアパタイト(HAp: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)とリン酸三カルシウム(TCP: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)が多用されている。それ以外にも、 CaO と SiO_2 を主成分とするセラミックスが使用可能である。さらに、それらの無機成分を有機成分と複合化した複合材料や有機一無機ハイブリッドも重要な素材になりうる。

2. 人工関節用セラミックス

関節には、コラーゲン線維、プロテオグリカン、水、軟骨細胞からなる関節軟骨がある。関節軟骨は、荷重を分散させ、潤滑液を湧出して関節面の滑りをよくする役割を果たしている。軟骨の自己修復能力は低く、軟骨の傷みが進行した場合には、軟骨周辺の骨も変形するので、軟骨とそれを支えている骨と一緒に切除し、これを人工材料で置き換えるねばならない。2009年において、股関節や膝関節を人工材料で置き換える手術は、日本国内で年間約10万件、アメリカでは年間約60万件に上る。現在の人工股関節の原型は、1960年、イギリスの整形外科医のCharnleyにより提案された。それは、超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の臼蓋とSUS 316ステンレス製の骨頭とシステムからなるものであった。この股関節は、図1に示すように、ポリメチルメタクリレート(PMMA)粉末

表1 セラミックス系バイオマテリアル(狭義の bioceramics)の歴史

1950年代半ば	セラミック製人工歯根(陶磁器製といわれている)
1960年代末	アルミナ製スクリュー型人工歯根, アルミナ製人工股関節
1970年	グラスアイオノマーセメント
1971年	Bioglass の発明
1973年	Ceravital(アパタイト含有結晶化ガラス)
1975年ごろ	ヒドロキシアパタイト(HAp : Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂), β-リン酸三カルシウム(β-TCP : β-Ca ₃ (PO ₄) ₂)人工骨・充填材
1982年	Cerabone A-W(酸素フッ素アパタイト, ウォラストナイト含有結晶化ガラス) 自己硬化性リン酸カルシウムペースト(SHCP)
1983年	Bioverit(アパタイト, 金雲母含有結晶化ガラス)
:	
現在	生理活性物質吸着剤, 組織工学用足場材料, DDS

表2 臨床使用されているセラミックス系バイオマテリアルの例

歯科用	歯根穿充填剤, 義歯, 人工歯根, 歯科用セメント, 齒冠	HAp, TCP, ガラス, シリカ, 結晶化ガラス, ジルコニア, アルミナ
医科用 骨 関節 眼 心臓	人工骨, 人工鼻軟骨, 骨セメント 人工股関節, 膝関節 義眼 人工弁	HAp, TCP, 結晶化ガラス アルミナ, ジルコニア, HAp コーティング ガラス 炭素コーティング

HAp : ヒドロキシアパタイト, TCP : リン酸三カルシウム

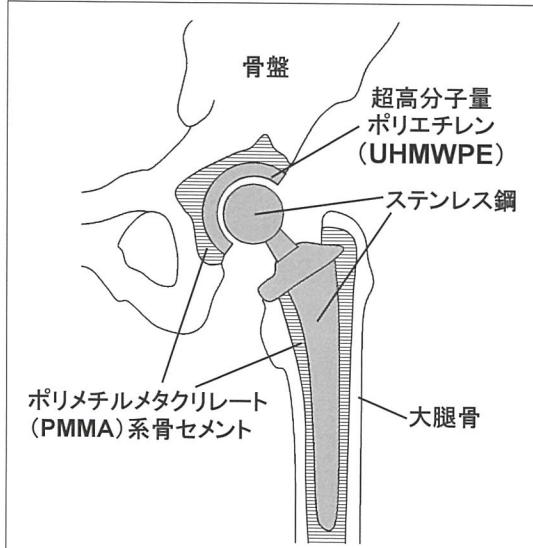


図1 Charnley式人工関節の模式図

とメタクリリートモノマーの液体を混ぜ合わせた、PMMA系骨セメントにより周囲の骨に固定された。当初、この人工股関節は、埋入後20年間は安定であると期待された。しかし、実際には、埋入後5~10年経過すると人工関節の固定が緩む例が多数報告された。これは、歩行時にUHMWPE,

PMMAおよびステンレスの摩耗屑が生じ、これが周囲の骨の吸収を誘発するためである。そこで、臼蓋と骨頭を耐摩耗性にすぐれたセラミック材料で置き換える試みがなされた。その代表がアルミナや酸化ジルコニウムジルコニア(ZrO₂)セラミックスである。

■ 2-1. アルミナ

医用分野で用いられる主なセラミックスの機械的性質を、骨のそれと比較して表3にまとめた。アルミナの多結晶焼結体は、機械的強度、耐摩耗性、耐腐食性、電気絶縁性にすぐれるので、研削材などの高強度、高靭性、耐熱衝撃性が求められる分野や、自動車排ガス浄化触媒などの触媒の担体、集積回路基板、碍子などとして幅広く利用されている。

摩耗屑による人工関節の緩みを解決するため、1971年にフランスのBoutinは、臼蓋と骨頭をアルミナとした人工股関節を提案した。アルミナセラミックスは、機械的強度および硬度にすぐれるだけでなく、耐腐食性にもすぐれるので、生体内に長期間埋入されても化学的変化を起こさない。また、アルミナの表面には水が吸着するので、き

表3 骨とセラミックス系バイオマテリアルの機械的特性

	皮質骨	海綿骨	$\text{Al}_2\text{O}_3^{*1)}$	TZP ^{*2)}	Bioglass	HAp	結晶化ガラス A-W
密度(g/cm ³)	1.6~2.1	—	3.98	6.05	2.66	3.16	3.07
平均粒径 (μm)	—	—	3.6	0.2~0.4	—	—	—
曲げ強度 (MPa)	50~150	10~20	595	1,000	42	60~200	215
圧縮強度 (MPa)	100~230	2~12	4,250	2,000	—	600~900	1,060
弾性率(GPa)	7~30	0.05~0.5	400	150	35	86~110	118
ヴィッカース硬度 (HV)	—	—	2,400	1,200	458	600	680
破壊革性 (MPa · m ^{1/2})	2~12	—	5	7	<1.0	1.0	2.0

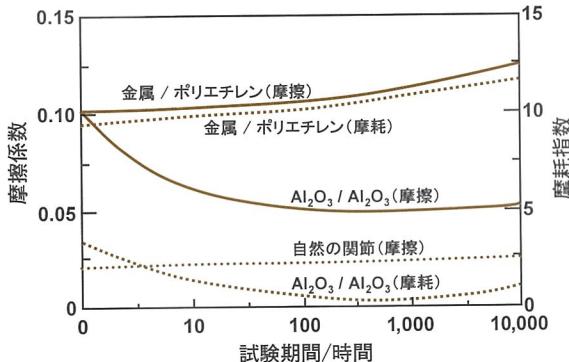
^{*1)}純度>99.7%^{*2)}3Y-TZP(3Y₂O₃-97ZrO₂(モル%))

図2 各種材料の組み合わせによる摩耗特性の比較



図3 アルミナの骨頭を持つ人工股関節

わめて親水性に富む。その結果、図2に示すように、臼蓋と骨頭の表面は長期間にわたって平滑に保たれる。このセラミックスによる人工股関節の登場により、摩耗屑の問題はほぼ解決された。その後、臼蓋をUHMWPEとし、骨頭のみをアルミナとした人工関節でも、摩耗屑の生成は低く抑えられることが見いだされ、現在臨床では、UHMWPE臼蓋/アルミナ骨頭の組み合わせの人工股関節が広く用いられている。アルミナセラミックスを骨頭とした人工股関節の一例を図3に示す。同様の組み合わせは人工膝関節にも用いられる。また、アルミナの単結晶(サファイア)は、骨折固定用のピンや人工歯根として用いられていた。

セラミックスの機械的強度は、気孔率や結晶粒径に依存する。したがって、機械的強度にすぐれたセラミックスを得るには、気孔の発生を抑え、結晶粒径を小さくすることが望ましい。現在、人工股関節の骨頭に用いられているアルミナの平均結晶粒径および曲げ強度の一例は、1.3 μm および600 MPaである。人工股関節の骨頭に用いられるアルミナおよびジルコニアセラミックスの走査型電子顕微鏡(scanning electron microscope: SEM)写真を図4に示す。

■ 2-2. ジルコニア

ジルコニアの多結晶焼結体は、耐熱性、断熱性、耐食性にすぐれるので、古くから耐火物として広

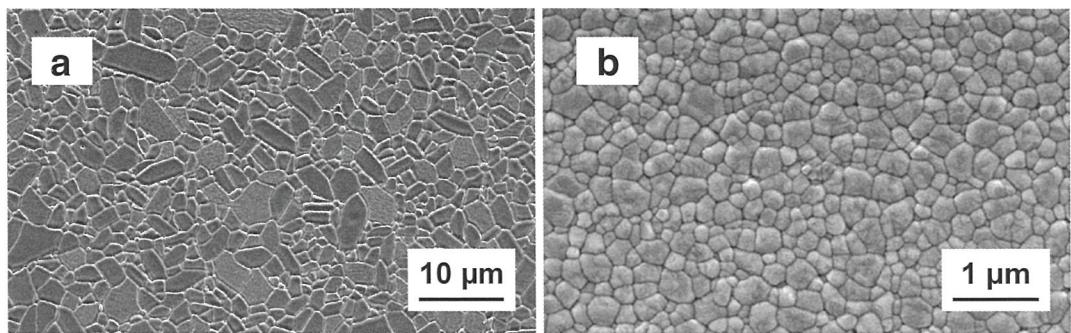


図4 アルミナとジルコニアセラミックスの微細構造

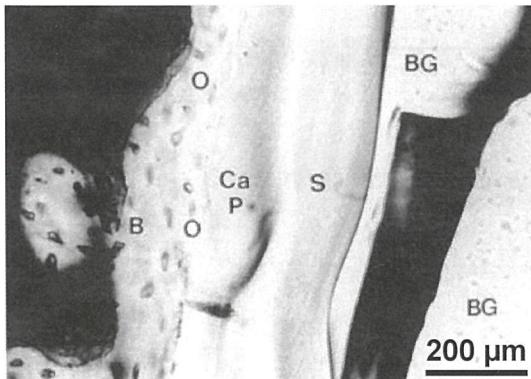


図5 Bioglassと骨の界面

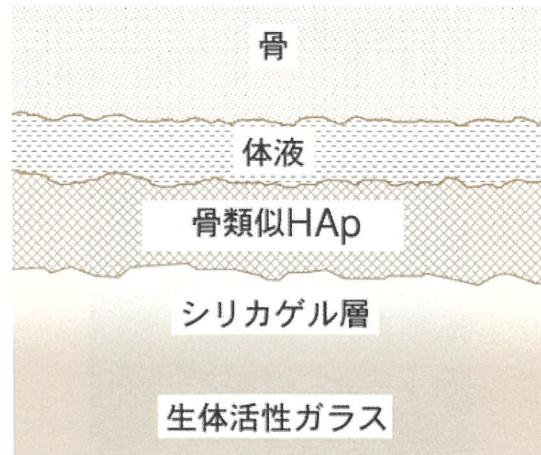


図6 生体活性ガラスと骨の結合機構

く使用してきた。また、ジルコニアは、そのすぐれた電気的性質を利用して、酸素濃度計、自動車の空燃比検知用酸素センサー、燃料電池の固体電解質などとしても実用化されている。ジルコニアは、セラミックスのなかで破壊靭性が高いことから、アルミナと同様に医用分野において、人工股関節や人工膝関節の摺動部に用いられている。

人工関節には、図4bに示すように、ジルコニアの平均結晶粒径を0.4 μm以下に抑えたものが用いられる。

現在、人工股関節の骨頭に用いられているジルコニアの平均結晶粒径および曲げ強度の一例は、0.2 μmおよび1,400 MPaである。また、ジルコニアの硬度はアルミナのそれよりも低いので、ジルコニア製の骨頭はUHMWPE臼蓋と組み合わせて用いられる。

3. 骨修復用セラミックス(人工骨)

骨の欠損部を補填し、その機能を修復する材料は、一般に人工骨とよばれている。人工材料を骨の欠損部に埋植すると、生体はそれを異物と認識し線維性被膜で取り囲み、周囲の骨から隔離しようとする。しかし、セラミックスのなかには少數ながら、線維性被膜をつくらず骨と直接接し、材料と骨が強固に結合するものがある。また、骨欠損部で線維性被膜をつくらず、周囲の骨と直接接し、表面からしだいに骨に置き換えられていくセラミックスもある。いずれも、骨修復用材料として有用である。

以下に、現在臨床応用されている骨修復用セラミックスの特性を述べる。

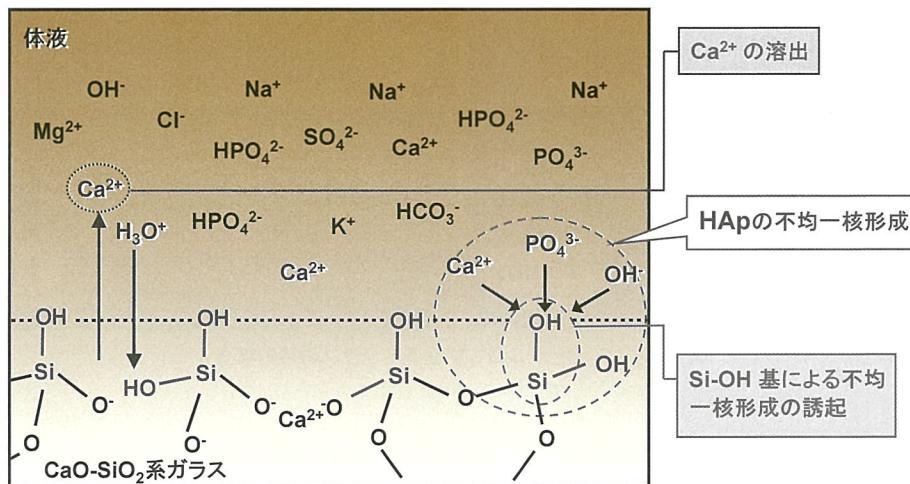


図7 体液中での骨類似 HAp の形成機構

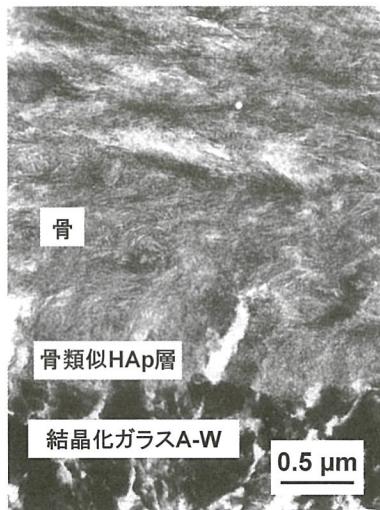


図8 結晶化ガラス A-W と骨の結合界面

■ 3-1. 生体活性ガラス

世界で最初に骨と結合することが見いだされたセラミックスは、 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 系のガラス(Bioglass)である。このガラスは、骨欠損部に埋植されると、図5に示すように、その表面に骨の無機質に類似した HAp(骨類似 HAp)の薄層を形成し、それを介して骨と自然に結合する。その界面の模式図を図6に示す。この骨結合性(bone-bonding property)を示す材料は、特異な生理学的活性を示す材料といえ、生体活性材料(bioactive materials)とよばれている。特に人工骨の分野では、生体活性を示すと表現した場合は、骨結合性を示すことを意味する場合がほとんどである。骨結合性を示す材料の表面には、新生骨が伝導するように形成されるので、骨伝導性材料(osseointegrative materials)ともよばれる。

Bioglass の曲げ強さは、表3に示すように、42 MPaと、他の骨修復用セラミックスのそれよりも低いが、短期間に骨と結合することが知られている。そこで、Bioglass はアメリカにおいては、バルク状で人工中耳骨や頸底維持埋入材として、また顆粒状で歯周埋入材として実用化されている。ただし、このガラスの場合には、骨類似 HAp 層とガラスの界面に機械的強度に劣るシリカ(SiO_2)ゲル層が比較的厚く(数十 μm)形成されるので、結果的に骨との結合強度が小さくなってしまう。

Bioglass のような CaO と SiO_2 を主成分とするガラスが生体環境下でその表面にアパタイトを形成する機構は、つぎのように考えられている²⁾。 CaO と SiO_2 を主成分とするガラスが生体環境下に置かれると、図7に示すように、周囲の体液とのイオン交換反応によりガラス中のカルシウムイオンが溶け出し、代わりにヒドロニウムイオン(H_3O^+)が表面に取り込まれ、ガラス表面に多量の Si-OH 基が形成される。この Si-OH 基が HAp の核形成を誘起する。いったんガラス表面にアパ

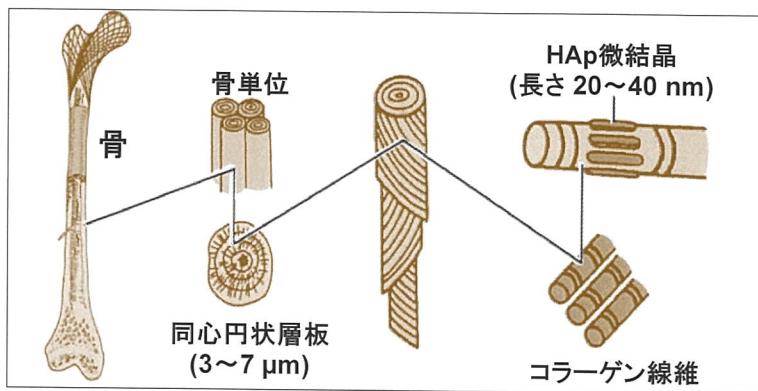


図9 骨の構造
(Park JB et al. : Biomaterials an introduction 2nd edition. 1992 より改変)

タイト核が形成されると、体液は通常でも HAp に対して過飽和な状態にあるので、HAp 核は周囲の体液からカルシウムイオンとリン酸イオン (PO_4^{3-})を取り込み、自然に成長する。ガラスから溶出したカルシウムイオンは HAp 形成を促進する役割を果たす。

■ 3-2. 生体活性結晶化ガラス

ガラスを加熱処理して、ガラスマトリクス中に微細な結晶を析出させた材料を結晶化ガラスとよぶ。人工骨として 1982 年に提案された材料に、 CaO と SiO_2 を主成分とするガラスマトリクス中に酸素フッ素アパタイトとウォラストナイト (CaSiO_3) の微結晶を析出させた結晶化ガラスがある³⁾。この人工骨は、結晶化ガラス A-W とよばれ、表3に示すように、ヒトの皮質骨よりも高い機械的強度を有し、しかもすぐれた骨結合性を示す。この結晶化ガラスは、日本で発明された人工骨として 1991~2000 年にかけて Cerabone A-W の商品名で、バルク状の人工椎体、椎間スペーサー、腸骨スペーサーあるいは棘突起スペーサーとして、また顆粒状や多孔体状で顎骨などの補填材として利用され、6万人以上の患者に用いられた。

結晶化ガラス A-W が骨結合性を示す機構も、 $\text{CaO}\text{-}\text{SiO}_2$ 系ガラスと同様で、周囲の体液との化学反応によりその表面に骨類似 HAp 層を形成し、それを介して骨と直接結合するためである。結晶化ガラス A-W は、図8に示すように骨類似

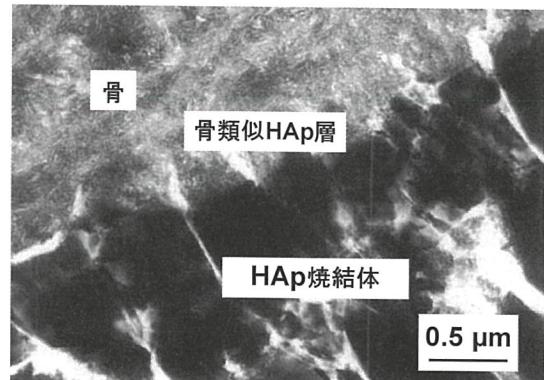


図10 HAp 焼結体と骨の結合界面

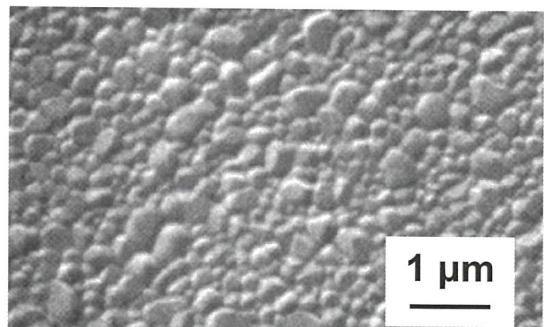


図11 HAp 焼結体(緻密体)の微細構造

HAp 層と結晶化ガラスの界面に機械的強度に劣るシリカ(SiO_2)ゲル層がほとんど形成されないので、骨との高い結合強度が得られる。ポーラスチタン表面に結晶化ガラス A-W をボトムコーティングした人工股関節も、すぐれた生体活性を示すので、セメントレス人工股関節として臨床応用さ

表4 骨補填用リン酸カルシウム系セラミックス系バイオマテリアルの特性

成 分	HAp		HAp(70%)/ β -TCP(30%)		β -TCP
形 状	緻密体	多孔体	緻密体	多孔体	多孔体
気孔径(μm)	—	0.5~500	—	5~170	100~400
曲げ強度(MPa)	115~200	8~46	170	8~40	—
圧縮強度(MPa)	500~1000	8~250	700	20~150	2~20

HAp : ヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)

β -TCP : β -リン酸三カルシウム ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)

れている。

■ 3-3. ヒドロキシアパタイト(HAp)焼結体

ヒトの骨は、図9に示すように、無機物質のHApと有機物質のコラーゲン線維からなっている。HApの化学量論組成は、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ である。HApを焼成して得る焼結体も、図10に示すように、骨欠損部に埋植されると、周囲の骨と強固に結合して一体化する。HApの焼結体のセラミックスは、骨の構成成分以外の成分を含まず、有害なイオンを溶出する心配もないで、現在、種々の骨補填材として、世界中で広く用いられている。

臨床現場において、HApはバルク状(緻密体)、多孔状および顆粒状で用いられる。HAp緻密体の表面の走査型電子顕微鏡写真を図11に示す。HApの緻密体は、耳小骨や各種骨スペーサーなどとして用いられている。その圧縮強さは、表4に示すように、600~735 MPa程度である。

HApの多孔体は、骨スペーサーや頭蓋プレートなどとして臨床応用されている。現在日本で実用化されているHAp多孔体の気孔径および気孔率は、それぞれ0.5~500 μmおよび15~80%ときわめて広範囲にわたり、その結果、その圧縮強さも8~250 MPaとさまざまである。微細構造を有するHApの多孔体も広く用いられている(図12)。HAp多孔体では、気孔内での新生骨の形成が期待される。臨床現場においては、使用部位に応じて、適切な気孔径および気孔率のHAp多孔体が使用される。

HApの焼結体を用いた人工骨としては、単相だけでなく、70%のHApと30%の β -TCPからなる、HAp/ β -TCPバイフェイズ(二相)セラミッ

クスも臨床応用されている。 β -TCPは生体吸収性を示すセラミックスとして知られ、埋植後にセラミックス表面の β -TCPが新生骨に置換され、鋸刃状で強固な骨結合面を形成する。このHAp/ β -TCPセラミックスは、バルク状、多孔状および顆粒状で、各種骨スペーサーや頭蓋プレートなどとして実用化されている。その気孔率は35~50%であり、圧縮強さは150~20 MPaである。

さらに、HApは、人工関節へのコーティング材料としても広く用いられている。たとえば、フレーム溶射により約20 μmの厚みのHAp層をコーティングした人工股関節が国内で臨床応用されている。HAp層は、術後早期に骨を人工股関節表面に伝導し、初期固定を向上させる役割を果たす。HAp焼結体などの生体活性セラミックスは、すぐれた骨結合能を示すが、骨にくらべて柔軟性に劣る(高い弾性率を示す)。一方、高分子材料は、骨よりも柔軟性に富む(低い弾性率を示す)が、生体活性に劣る。両者の長所を利用した例として、PEマトリクス中にHApの微粒子を分散させた複合材料があり、その弾性率は生体骨のそれに近い。この複合材料は、耳小骨などとしてイギリスで実用化されている。ただし、HAp粒子を45体積%以上混ぜると、材料は脆性破壊を示すようになり、20体積%以下では、材料表面に露出するHAp粒子の面積が小さいので、生体活性が低い。

■ 3-4. リン酸三カルシウム焼結体

TCPには、低温から β 、 α 、 $\bar{\alpha}$ の三つの相がある。これらのうち、骨補填材および骨セメントとして臨床応用されているものは β 相(β -TCP)と α 相(α -TCP)である。 β -TCPは、骨欠損部に埋植されると、線維性被膜をつくらず、周囲の骨と直

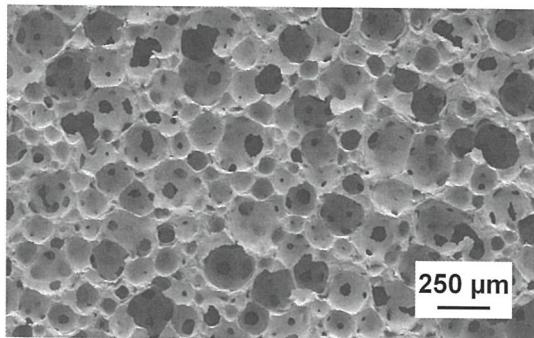


図 12 HA 粉末の微細構造

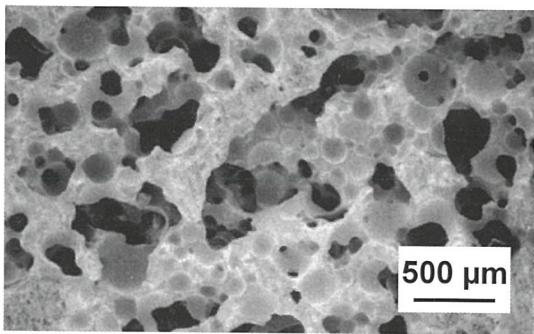
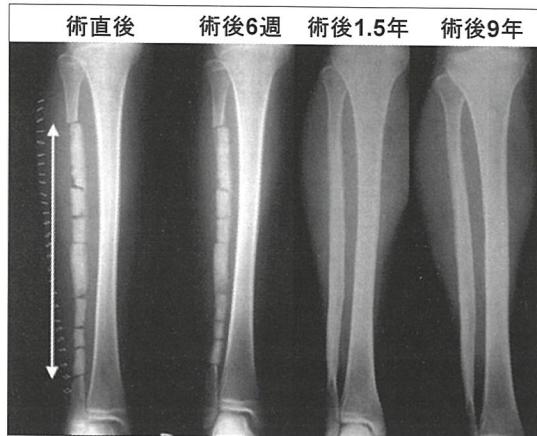


図 13 β-TCP 粉末の微細構造

接接着し、表面からしだいに骨に置き換えられていく“生体吸収性”を示す。これは、生体環境下における β -TCP そのものの溶解度が高いことに加え、細胞による β -TCP の生物学的吸収も寄与しているといわれている。 β -TCP 細密体の圧縮強さおよび曲げ強さは 460~690 MPa および 150~200 MPa であり、HA 粉末のそれらと大きく変わらない。

臨床で主に用いられるのは、図 13 のような微細構造を有する、 β -TCP の多孔体である。これは、HA 粉末の多孔体と同様に、気孔内への細胞の侵入、および気孔内での新生骨形成を期待している。また、多孔体とすることで、 β -TCP の生体吸収性がさらに高まり、自家骨への速やかな置換も期待できる。現在国内で実用化されている β -TCP 多孔体の気孔径および気孔率は、それぞれ 100~400 μm および 60~75% であり、その圧縮強さは 2~20 MPa である。 β -TCP 多孔体は、良性骨腫瘍搔爬や骨折による骨欠損部の補填や自家骨採取部の補填などにブロック状や顆粒状で臨床応用されて

図 14 β -TCP 多孔体の臨床例

いる。脊椎への骨移植のために腓骨を採取した部分に多孔質 β -TCP ブロックを埋入した臨床例を図 14 に示す。埋植された β -TCP のブロック体が経時的に吸収され、骨に置き換わっている。

■ 3-5. 自己硬化性材料

手術室で粉末と液体を混ぜ合わせると数分間流动性を示し、これを骨欠損部に注入するとそこで固まり、周囲の骨と自然に結合する自己硬化性生体活性材料(生体活性ペースト)は、大きな切開手術を経ることなく、どんな形状の骨欠損部にも骨補填材を満たすことが出来るので、有用である。

この種の材料としては、 α -TCP、リン酸四カルシウム($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$: TTCP)、リン酸水素カルシウム(CaHPO_4 : DCPA)、HA 粉末およびリン酸マグネシウムからなるセラミック粉末に、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム無水物および亜硫酸水素ナトリウムの水溶液を混ぜ合わせたものがある。

このペースト状人工骨は、37°C の条件下で、混和後約 10 分程度から硬化はじめ、その圧縮強さは 1 日目に 47~55 MPa、3 日目で 70~85 MPa に達する。また、TTCP と DCPA のセラミック粉末に、デキストラン硫酸ナトリウムの水溶液を混ぜ合わせたものも国内で臨床応用されている。この生体活性ペーストは、37°C の条件下で混和後 5~20 分間で硬化し、その圧縮強さは最大で 50 MPa に達する。

これらリン酸カルシウム系の生体活性ペースト

は、有機酸とカルシウムイオンとのキレート反応、および α -TCPやTTCPの水和反応によるHApの析出により硬化する。これらのペースト中では、反応により析出するHApは高温焼結により得られるHApにくらべて、炭酸塩イオンを含有し、より多くの結晶欠陥を有するので、高い生体吸収性を示す。また、リン酸カルシウム系生体活性ペーストは、PMMA系骨セメントにみられるような、残留するモノマーの溶出や発熱を示さない。

現在、リン酸カルシウム系生体活性ペーストは、骨粗鬆症により骨折した骨の補強材、骨腫瘍切除や人工関節置換の際の骨補填材などに用いられている。

4. 深部がん治療用セラミックス

1981年以来、がんは日本人の死亡原因の第1位を占めている。しかも、がんは非常に大きな苦痛を伴うとおそれられている。現在、これを治療する最も一般的な方法は、患部を手術により切除する外科的療法である。しかし、患部を切除すると、その機能を回復できない器官も多い。また、がんを外科的手術により完全に切除できない場合も多い。そこで、患部を切除することなく、がん細胞だけを死滅させ、その後に正常組織の再生を期待できる低侵襲機能温存療法の発達が望まれている。

化学療法、免疫学的療法、放射線療法、温熱療法などは、その可能性を有する方法である。しかし、正常細胞を傷めず、がん細胞に対してだけ有効な抗がん剤を用いた化学療法や、がん細胞だけに有効な抗体を用いた免疫学的療法はいまだ充分に発達していない。

放射線療法においては、従来主に体外から患部を放射線照射するため、体内深部のがんを効果的に放射線照射できないばかりでなく、体表付近の正常組織にも大きな損傷を与えた。しかし、 β 線などの飛程の短い放射線を放射する直径20~30 μm の微小球を患部に送り込めば、周囲の正常組織を傷めることなく、がんを局部的に直接放射線照射して治療できると期待される。

がんの局所放射線治療用微小球として世界で最

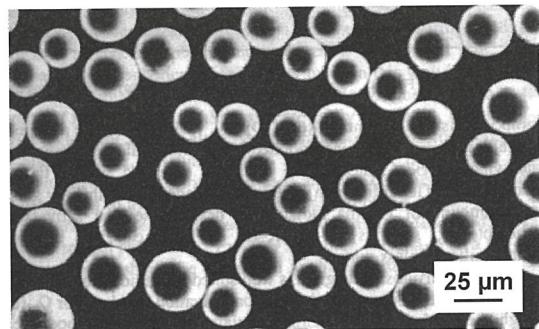
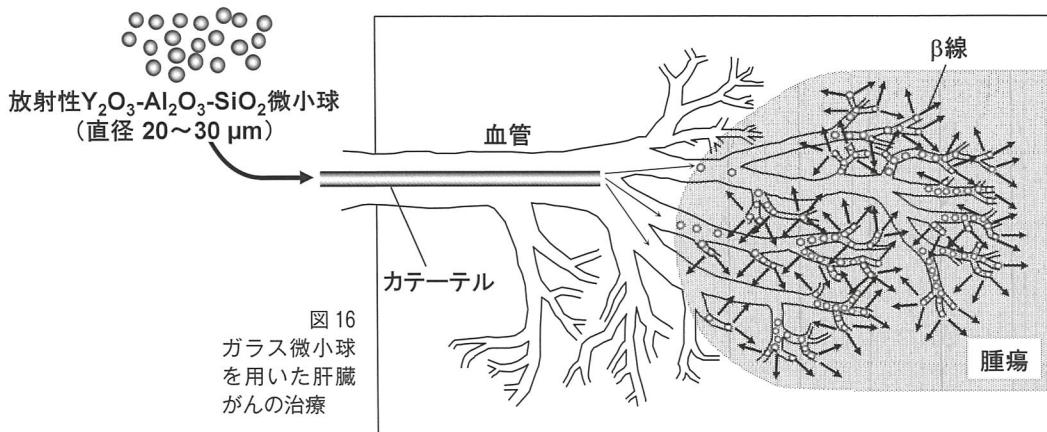


図15 がん治療に用いられる放射性 $\text{Y}_2\text{O}_3-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$ 微小球

初に実用化されたのは、 $\text{Y}_2\text{O}_3-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$ 系ガラスである。17 Y_2O_3 -19 Al_2O_3 -64 SiO_2 (モル%)組成のガラスを通常の溶融法によりつくり、これを粉碎後、アセチレン/酸素火炎中に通し、真球状にする。これをふるいわけ、図15のような、直径20~30 μm のガラス微小球を得る。これに中性子線を照射すると、ガラス中のSi, Alおよび酸素は1時間以上長い半減期を有する放射性元素を生じないが、 ^{89}Y は ^{90}Y に変化し、半減期64.1時間の β 線放射体となる。これを生理食塩水等に分散させ、図16に示すように肝動脈に挿入したカテーテルにより肝臓に注入すると、その大部分が肝臓がんの細動脈に留まり、がん細胞への栄養補給を断つとともに、がんを局部的に放射線照射する。 β 線は生体組織を2.5 mm程度しか通らないので、隣接する正常組織まで放射線照射することはない。

同ガラスは高い化学的耐久性を有するので、放射性の ^{90}Y を溶出し、正常組織を放射線照射することもない。同ガラス微小球の放射能は、中性子線照射後約21日間でほぼ無視できるレベルにまで低下する。

このガラス微小球(Therasphere: MDS Nordion社、カナダ)は、製造承認可を得て、すでにアメリカ、カナダ、ロシア、インドおよび南アフリカにおいて、手術不可能な肝臓がんの治療のために実用化されている。



2. 2 セラミックス系バイオマテリアルの合成

セラミックスは、広義には熱処理過程を経て合成した非金属の無機質固体を意味している。その範疇には、非晶質のガラスや、ガラスの再加熱処理により得られる結晶化ガラス、多結晶焼結体や単結晶も含まれる。

本節では、セラミックスの製造に用いられている主なプロセスについて、生体材料として実用化されている素材と関連付けながら紹介する。

1. ガラス

一般にガラスは原料粉末を高温で融解したのち、急速に冷却固化してつくられる。通常、融液は融点以下になると熱力学的により安定な結晶として原子が再配列する傾向にあるが、急冷すると融点以下でも液体の状態(過冷却液体)を経て、液体状態に近いランダムな原子配列のまま固体になる(図 17)。これがガラス状態であり、過冷却液体からガラスに移行する境界温度をガラス転移温度とよぶ。

ガラスは図 18 に示すように構成原子がランダムに結合して三次元的に広がった網目構造を基本としており、この網目を形成しえない原料のみを混ぜ合わせてもガラスを作製することは難しい。

網目形成能に基づきガラスの構成成分となる各

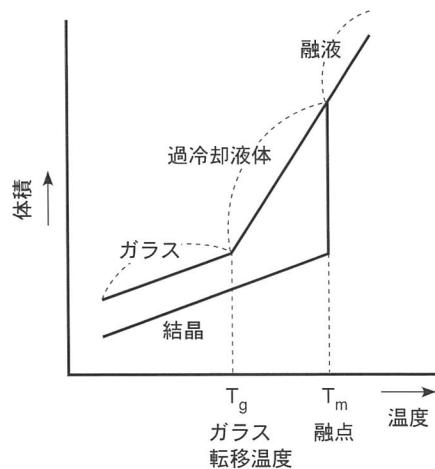


図 17 ガラスを形成する液体における体積の温度変化

種酸化物が以下のように分類されている。

- ① 網目形成酸化物：単独で三次元網目を形成しうる酸化物のこと。 SiO_2 , B_2O_3 , P_2O_5 などがある。
- ② 網目修飾酸化物：単独で網目を形成することはないが、網目形成酸化物のつくる網目に入ることで、ガラスの融点や粘度を下げて溶融を容易にするなどガラス全体の性質に影響を及ぼす酸化物のこと
アルカリ金属、あるいはアルカリ土類金

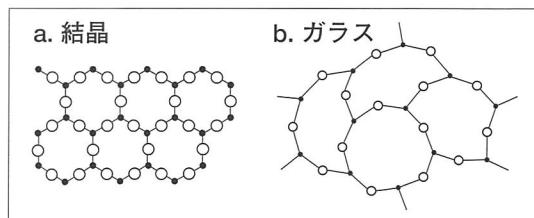


図18 結晶(a)とガラス(b)の原子配列

属の酸化物などがある。

- ③ 中間酸化物：単独では網目を形成しがたいものの、網目形成酸化物の一部を置換して網目を構成するとともに、網目修飾酸化物としての役割も果たす酸化物のこと。 ZnO , Al_2O_3 , TiO_2 , ZrO_2 などがある。

ガラスの製造においては、融液を冷却する過程で望みの形状に成形することが多い。実験室レベルでは、鉄板上に融液を流し出して鉄製のこてで押さえれば板状ガラスが得られる。工業的な板ガラス製造には溶融したスズ金属上に融液を流し出して成形するフロート法が広く用いられている。さらに、融液を一方に向かって引き伸ばせば繊維状のガラスが得られる。ガラス内部に生じたひずみにより内部応力が発生すると破壊するおそれがあるので、成形後に徐冷してひずみを取り除く。

バイオマテリアルとしての代表的なガラスには、骨修復に実用化されている Bioglass がある。Bioglass は $Na_2O-CaO-SiO_2-P_2O_5$ 系の組成を有している。この構成成分は窓ガラスや瓶ガラスなどに使われるソーダ石灰ガラス ($Na_2O-CaO-SiO_2$ 系) を主成分とするガラス) に類似している。

市販のソーダ石灰ガラスに近い 70 mol% 程度の SiO_2 を含有する $Na_2O-CaO-SiO_2$ 系ガラスは Bioglass と異なり体液環境下で骨類似アパタイト (HAp) を形成しない。

一方、Bioglass の SiO_2 含有量は 45 mol% 程度である。 SiO_2 含有量が高まるとガラスの水との反応性が低下し、骨類似 HAp を形成しなくなったためと考えられる。さらに、 $CaO-SiO_2$ 系ガラスに Al_2O_3 あるいは TiO_2 を少量添加するだけで骨類似 HAp 形成能は大きく低下することも知られている。このように、主な構成成分が同じであっても

組成や微量の添加成分を変化させると化学的特性が大きく変わるとガラスの特徴である。

2. 結晶化ガラス

ガラスは原子がランダムに配列した非晶質構造を取っている。固体状態では、結晶のほうが非晶質より熱力学的に安定である。したがって、ガラス転移温度と融点の間でガラスを再加熱すると、原子の熱運動が容易となり結晶が析出する。熱処理履歴をコントロールすれば、ガラスマトリクス中に微細な結晶が分散したセラミックスを得ることが出来る。これを結晶化ガラスとよぶ。ガラスを製造するうえで起こる望ましくない結晶化現象を特に失透とよぶことがあるが、物理化学的には結晶化となんら変わりない。結晶化させることでガラスの機械的特性を高めることも出来る。

骨修復に利用されている結晶化ガラスとしては、 $Na_2O-K_2O-MgO-CaO-SiO_2-P_2O_5$ 系ガラスに酸素アパタイトを析出させた Ceravital や、 $MgO-CaO-SiO_2-P_2O_5-CaF_2$ 系ガラスに酸素フッ素アパタイト ($Ca_{10}(PO_4)_6(O, F_2)$) とウォラストナイト ($CaSiO_3$) を析出させた結晶化ガラス A-W がある。さらにガラスマトリクス中にリューサイト ($KAlSi_2O_6$) や二ケイ酸リチウム ($Li_2Si_2O_5$)、あるいは雲母を析出させた歯冠修復用結晶化ガラスも実用化されている。

3. 多結晶焼結体

■ 3-1. 製造プロセス

緻密なセラミック焼結体の製造は、一般に以下のプロセスで進められる。まず原料粉末を加圧成形して粒子間の空隙をできるだけ少なくする。このとき成形体が崩れやすい場合には、有機高分子溶液などからなるバインダーを添加して成形することもある。この段階では粒子同士はたんに接触しているだけであり、しかも粒子間の気孔はたがいに連結している。成形体を加熱処理すると、粒子の接触部分が結合してネックが形成される。この状態であれば、ネックを介して原子の拡散が容

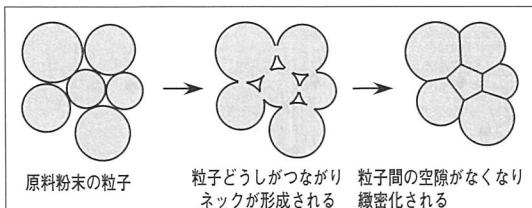


図 19 焼結過程における粒子の形態変化

易になるので粒子間の固相反応が進行しやすい。同時に、たがいに連結していた気孔が粒子の結合により孤立して閉気孔となる。この閉気孔は粒界の移動とともに粒界を拡散して消失する。これら一連の過程を焼結とよぶ。

焼結反応の駆動力は表面エネルギーである。すなわち粒子の凸部の表面エネルギーは凹部のそれにくらべて高いので、両者のエネルギー差を少なくするように凸部から凹部に向け物質移動とともに、粒子全体の表面積を下げる方向に焼結が進行する。これら一連のプロセスに伴う粒子の形態変化を図 19 に模式的に示す。

以下では、緻密焼結体と多孔体の作製法について述べたのちに、バイオマテリアルとして用いられている代表的なセラミックスがどのように製造されているかについて材料別に述べる。

a. 細密な焼結体の作製法

一般に、焼結は融点の 2/3 程度の温度で進められる。緻密な焼結体を得やすい原料粉末の条件として以下の項目があげられる。

- ① 原料粉末の粒径が小さいこと
- ② 粒子の凝集が少ないこと
- ③ 粒径が均一であること
- ④ 粒子の形状が球形に近いこと
- ⑤ 粒成長が速すぎないこと

焼結しにくい原料粉末の焼結や製品の機械的強度を高める目的で、加圧しながら焼結させる方法(ホットプレス)も用いられている。さらに、焼結を容易にするために焼結助剤とよばれる物質が添加されることもある。焼結助剤は原料粉末と化学反応して液相を形成し、粒子間の空隙を埋めて緻密化を促進する役割を果たす。このような焼結法は液相焼結とよばれる。ただし、焼結助剤を過剰に添加すると、用いた助剤が粒界に多量に残存し

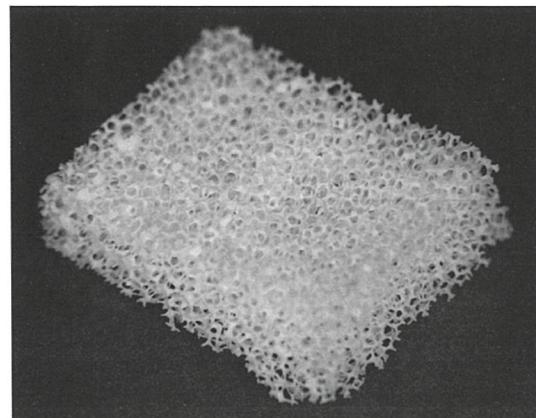


図 20 ポリウレタンフォームを用いて作製したセラミックス多孔体

て水との反応により粒子間の結合が弱まり、結果として生体環境下における機械的特性の低下をもたらすおそれがある。

b. 多孔体の作製法

バイオマテリアルとしてのセラミックスには、緻密体だけでなく多孔体も臨床応用されている。多孔体内部に 100~300 μm 程度の連続気孔を与えておけば、骨欠損に埋植した際に新生骨が気孔内に侵入しうる。さらに多孔体に生体吸収性を付与しておけば、骨再生を支援する足場材料(スカルプールド)として有用である。

多孔体の合成には、粒径の異なるセラミック粒子を組み合わせて焼結させる方法や、過酸化水素水、卵白、ポリウレタン、ショ糖、デンプンなどの発泡剤をセラミック粉末と混合して成形・焼結し、発泡剤を熱分解させる方法などがある。ゲル化剤を添加してセラミック粉末を含むスラリーを発泡剤とともに凝固させることで、多孔構造を固定化し焼結後の気孔分布のばらつきを抑制する工夫もなされている。

ポリウレタンフォームを用いて作製したセラミックス多孔体の骨格構造を図 20 に示す。この構造は、HAp のスラリーに浸漬し、ポリウレタンフォームの梁表面に付着した粉末を電気炉にて加熱することによって得たものである。この HAp フォームは、完全に連通した気孔で、90~95% ときわめて大きな気孔率を持つ。ただし、HAp を骨格にした場合、吸収されず骨には置換されない。

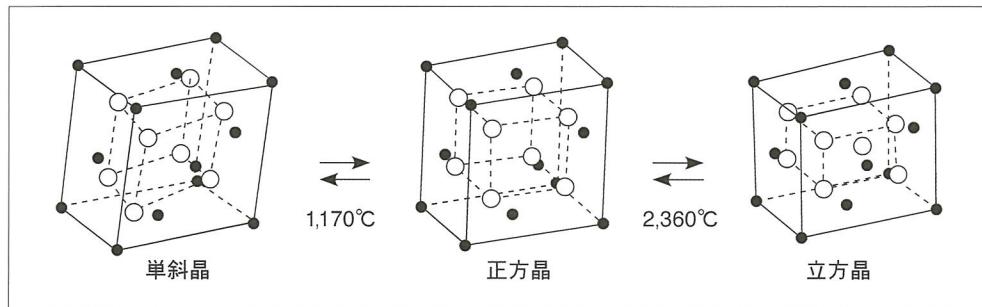


図 21 ジルコニアの結晶構造と転移温度

生体吸収性の高い、リン酸三カルシウム(TCP)を骨格として用いれば、骨に置換される多孔体も得られる。さらにTCPで多孔体を調製し、TCPフォームを溶解析出反応によって炭酸含有HApに組成変換する方法もある。同様の組成変換で、サンゴを利用したユニークなHAp多孔体の製造方法も開発されている。サンゴは炭酸カルシウム(CaCO_3)を主成分とした多孔質構造を取っている。サンゴをリン酸水素アンモニウムとともに水熱処理すると、サンゴ骨格の持つ多孔構造を維持したまま成分がHApに変化する。

セラミックス多孔体には、機械的な強度が小さくなる問題が残っているが、海綿骨の組成や形態を模倣した骨置換材や再生医療用足場材料に利用できると期待されている。

■ 3-2. アルミナ、ジルコニア

アルミナやジルコニアは生体活性を示さないものの、高い硬度を有し耐摩耗性にすぐれていることから人工関節の摺動面に応用されている。

アルミナはいくつかの異なる結晶構造をとることが知られている。臨床に用いられるのは硬度にすぐれた α 型であり、他の結晶系のアルミナであっても1,200°C以上の加熱処理により α 型に変化する。多結晶のアルミナ焼結体は、原料粉末を加圧成形後1,600~1,800°Cにて焼結することで製造される。結晶粒の成長を抑制し、緻密な焼結体を得るために焼結助剤として少量の酸化マグネシウム(MgO)などが添加される。アルミナの機械的特性は、主として密度、粒径ならびに純度により支配される。一般に、高純度・高密度で結晶

粒径が小さい焼結体ほど高い強度を示すことが知られている。

ジルコニアの結晶相には図21に示すように単斜晶、正方晶、立方晶の3種類がある。これらを比較すると、単位格子の長さや角度に違いがあるものの構成イオンの配列順序には大きな違いがない。したがって、構成イオンのわずかな移動で相転移ができるため、音速程度のきわめて高速で相転移が起こる(マルテンサイト変態)。しかも正方晶から単斜晶への相転移においては4.6%程度の体積膨張が生じる。このため純粋なジルコニアのままで、冷却過程において体積膨張により亀裂が生じて焼結しがたく、工業製品としての実用化が困難である。正方晶から単斜晶への転移をいかに抑えるかがジルコニアの機械的特性向上への鍵となる。

そこで、安定化剤とよばれる成分を添加して転移温度を下げ、立方晶や正方晶を室温付近でも熱力学的に安定化あるいは準安定化させれば、この問題を解決できる。こうして得られたジルコニアセラミックスには、安定化ジルコニア(完全安定化ジルコニア)と部分安定化ジルコニアがある。安定化ジルコニアとは酸化カルシウム(CaO)、酸化マグネシウム、酸化イットリウム(Y_2O_3)などの安定化剤を数mol%以上添加することで立方晶を室温まで安定化させたものである。しかし、安定化ジルコニアの曲げ強さは200~300 MPa程度とアルミナなどにくらべて小さい。一方、部分安定化ジルコニアは、安定化剤の添加量を下げて室温で立方晶と正方晶が共存するようにしたものである。部分安定化ジルコニアの冷却過程においては、

1,100°C付近でやや体積膨張が認められるものの、その度合は純ジルコニアにくらべると小さい。曲げ強さも 800~1,200 MPa と安定化ジルコニアにくらべてはるかに高い。

さらに部分安定化ジルコニアは安定化ジルコニアにくらべて破壊靭性にもすぐれている。これは、応力が負荷されると準安定な正方晶が単斜晶に転移(応力誘起相変態)して体積膨張し、亀裂を抑え込むことで破壊エネルギーを緩和するためであると考えられている。

■ 3-3. ヒドロキシアバタイト

HAp は骨の無機質に近い化学構造を有しております。代表的な生体活性セラミックスである。これらは緻密体、多孔体、あるいは顆粒などの形で整形外科をはじめ口腔外科、脳神経外科、耳鼻咽喉科などの分野で幅広く臨床使用されている。さらに、HAp のすぐれた吸着特性を活かして、クロマトグラフィー用充填剤、ウイルス吸着マスク、脱臭抗菌スプレーなど機能性製品にも用途が拡大している。

HAp を合成する方法としては、乾式合成、湿式合成、水熱合成などいくつかの方法がある。乾式合成では、TCP あるいはリン酸水素カルシウム無水物(CaHPO_4 : DCPA)に、水酸化カルシウム($\text{Ca}(\text{OH})_2$)あるいは炭酸カルシウム(CaCO_3)を Ca/P 比が化学量論値である 1.67 になるように混合して 900°C 以上で焼結させることにより合成される。ただし、1,300°C 以上にすると、HAp が分解して TCP やリン酸四カルシウム($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$: TTCP)などを生成することがあるので注意が必要である。

湿式合成では、図 22 に示すような装置のなかで硝酸カルシウム($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$)や酢酸カルシウム($\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$)などのカルシウム塩水溶液とリン酸水素アンモニウム($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)などのリン酸塩水溶液を、アンモニア水溶液などにより中性からアルカリ性に保ちながら沈殿反応させれば HAp が得られる。pH が低下しすぎるとリン酸水素カルシウム二水和物($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: DCPD)やリン酸八カルシウム($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: OCP)など、HAp と組成の異なるリン酸カルシウムが

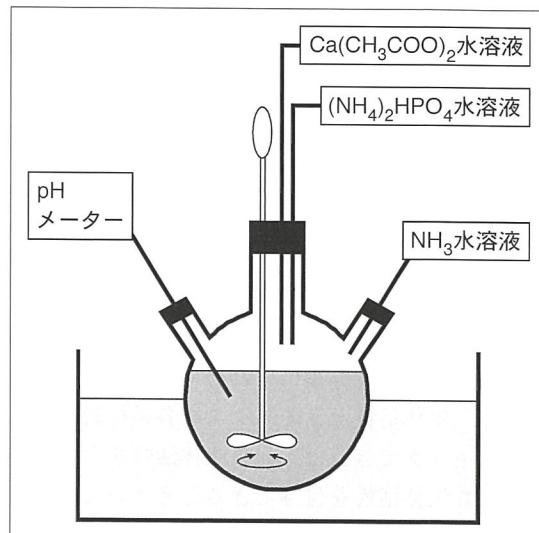


図 22 湿式合成による水酸アバタイト合成装置

生成するおそれがある。反応系の温度を 80°C 程度に保てばエナメル質のような結晶性の高い HAp が、37°C 付近に保てば象牙質や骨のように結晶性の低い HAp が得られる。その後成形・焼結させれば乾式合成と同様の HAp 焼結体が得られる。

高温高圧の水溶液を利用したセラミックスの合成法である水熱合成によっても HAp が合成できる。具体的には、 CaCO_3 と DCPA や DCPD、あるいは炭酸カルシウムと $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ を水に加えてオートクレーブ中で温度を 200~300°C、圧力を数十~100 MPa に保てば HAp が生成する。

■ 3-4. リン酸三カルシウム

TCP の中性付近における水に対する溶解度は HAp よりも高い。この性質を活かして、TCP は生体内で吸収されながら新生骨に置換される生体吸収性の骨修復材料として臨床使用されている。最近では骨の再生医療を支援するスカフォールドの素材としても注目されている。

TCP を乾式合成で得るには、DCPA や DCPD と CaCO_3 、あるいはピロリン酸カルシウム($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)と CaCO_3 を Ca/P 比が 1.50 になるように混合して焼結させる。1,000°C 程度で焼結すると β -TCP が、1,250°C 程度で焼結して急冷すると α -TCP が得られる。 α -TCP の水に対する溶解度は β -TCP よりも高いので、 α -TCP は β -TCP よりも溶解しやすい。

りも生体内で早期に吸収されると考えられている。さらに、攪拌や粉碎などの機械的な力で化学反応を進行させるメカノケミカル法を原料粉末の製造に適用すると、高純度のTCPが得られることが知られている。

4. コーティング

HApなどの生体活性セラミックスは、生体内で骨と結合する骨修復にきわめて魅力的な特性を有する。生体活性セラミックスを各種材料表面にコーティングできれば、元来生体活性を示さない材料にも生体活性を付与できると考えられる。

その代表的な方法にプラズマスプレー法がある。これは高温のプラズマ炎中にコーティングしたいセラミックスの粉末を導入して加熱溶融し、基板表面に照射するものである。装置の一例を図23に示す。ただし、原料粉末が高温で加熱溶融されるため、原料とコーティング膜の結晶構造が異なり、結果として化学的・生物学的特性が変化することもあるので注意が必要である。この方法で HA_{1-x}Ca_xP₂O₇や結晶化ガラス A-Wをコーティングした Tiやその合金がバイオマテリアルとして実用化されている。Ti基板とコーティング膜との密着強度を高めるために、あらかじめ金属表面を粗くしたり多孔構造にしておく工夫もなされている。また、Ti金属や合金の表面にアルカリ水溶液および加熱処理、あるいは陽極酸化処理を施し、Ti-OH基に富む表面構造にしておけば、これらを擬似体液中に浸漬することで、金属表面に低結晶性の HA_{1-x}Ca_xP₂O₇層がコーティングできる。

その他のコーティング方法としては、真空チャンバー内にコーティングしたいセラミックスを置き、高電圧を印加しながら希ガスイオンを衝突させて基板表面にセラミックスを堆積させるスパッタ法や、セラミック微粒子を懸濁した溶液中で電界を与えることで電極表面上に微粒子を堆積させる電気泳動法(電着法)などが開発されている。

5. ゾルーゲル法

古くから行われているセラミックスの製造方法

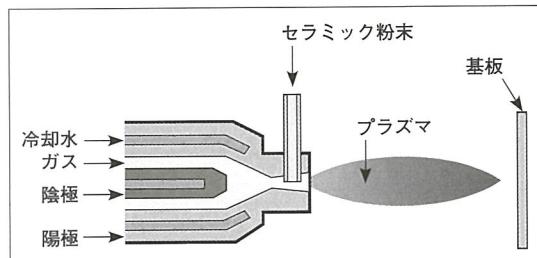
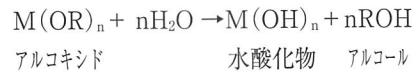


図23 プラズマスプレー法の模式図

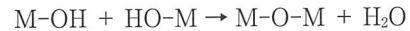
は、原料粉末を高温で焼結させたものであった。これに対して、ゾルーゲル法では非加熱あるいは従来より低温の加熱処理でセラミックスを得ることが出来る。ゾルーゲル法とは、液体中に微細なコロイド粒子が分散したゾルから、コロイド粒子の凝集や凝結により流動性を失ったゲル状態を経たのち、加熱処理してセラミックスをつくる方法である(図24)。液体を出発原料とする点が従来の焼結法とは大きく異なる。

まず、アルコキシドとよばれる化合物を溶剤に溶解する。アルコキシドとはアルコールの水酸基の水素が金属あるいはSi, P, Bなどの非金属に置換した化合物である。この溶液に水ならびに加水分解のための触媒(酸、アルカリなど)を加える。これを静置すると加水分解反応が起こって水酸化物が生成したのち、水酸基が脱水重締合を開始してゾル溶液となる。重締合が進展するにつれて溶媒を構造中に取り込みながら長大な三次元網目構造が形成されゲルに変化する。これら一連のゾルーゲル反応過程は以下のようにあらわされる(Mは金属など、Rは有機官能基をあらわす)。

① アルコキシドの加水分解



② 水酸化物の脱水重締合



反応速度の速いアルコキシドを原料に用いる場合には、空気中の水分とも急激に反応することがある。これを防ぐために窒素などの不活性ガス雰囲気で反応を進行させる方法や、加水分解速度を抑制する安定化剤を添加する方法がある。

ゾルーゲル法によって得られたゲルはきわめて微細な粒子から構成されているため、同じ組成で

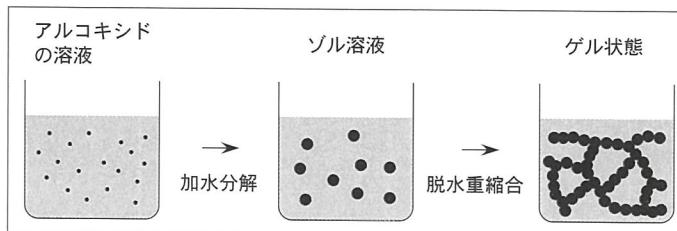


図24
ソル—ゲル法における
反応過程

あっても通常の無機粉末を出発原料とする方法にくらべてより低温で焼結する。さらに構成成分が分子レベルで均一化されているので、複雑な組成のセラミックスも合成しやすい。

生体活性セラミックスもソル—ゲル法で作製することが出来る。たとえばCaのアルコキシドと、Pのアルコキシドあるいはリン酸エステルを出発原料とし、反応系のpHを適切にコントロールして得られた析出物を加熱処理すればHAp焼結体が得られる。

ソル—ゲル法であれば、バルク状の焼結体を合成するだけでなく、他の材料にセラミックスをコーティングすることも容易である。コーティング方法としては、ソル溶液に基板を浸漬して引き上げるディップコーティングや、回転している基板にソル溶液を滴下するスピンドルコーティングが広く用いられている。さらに、粘性ソル溶液を引き上げたのちに加熱処理することでファイバー状にすることも出来る。

耐熱性に乏しい有機高分子との複合化が容易である点もソル—ゲル法の長所である。セラミックスの前駆体となるソル溶液に有機高分子の微粒子や溶液を添加したうえでゲル化反応を進めれば、セラミックスと有機高分子からなる有機—無機ハイブリッド材料が得られる。SiやTiのアルコキシドとメタクリル酸エステル系高分子からソル—ゲル法によりコンタクトレンズ用材料が開発されている。

さらに、生体活性を発現することが知られているケイ酸塩やチタン酸塩にカルシウム塩を加え、ポリジメチルシロキサン(PDMS)やポリテトラメチレンオキシド(PTMO)、あるいはポリヒドロキシエチルメタクリレート(PHEMA)などで有機修飾した有機—無機ハイブリッド材料が新しい骨修

復材料として研究されている。

6. 模似体液を用いたバイオミメティック法

生命体が無機固体を産生するプロセスに学んだセラミック合成をバイオミメティック法(バイオ(生体)+ミメティック(模倣))とよぶ。生物は無機物質とは無縁であるというイメージを持たれがちであるが、多くの生物は無機物質をみずから合成している。たとえば骨や歯はHApのナノ粒子がコラーゲン繊維で補強された構造をとっており、また貝殻は炭酸カルシウムと有機物質から構成されている。生物の営む無機固体生成プロセスにはつぎのような共通点がある。

- ① 生体組織周辺の溶液中に溶解している無機イオンを供給源として無機固体を合成している。その溶液のイオン濃度は、合成する無機固体に対して過飽和である。
- ② 無機固体は生体組織のいたる所に出来るのではなく、タンパク質や多糖類などの特定の有機基質表面のみに選択的に生成する。
- ③ 無機固体の生成プロセスは常温常圧のきわめてソフトな条件下で進行する。

そこで、無機固体を産生する生命体をとりまく環境を人工的に再現してやれば、常温常圧で各種機能性セラミックスをつくることが出来るのではないかと推測される。すなわち、生成させたいセラミックスに対して過飽和な溶液中で基板表面に結晶核を形成・成長させてセラミック膜を得る。これがバイオミメティック法の基本概念である。バイオミメティック法は、省エネルギーや低環境負荷に根差した次世代のセラミック製造プロセスとしても期待される。

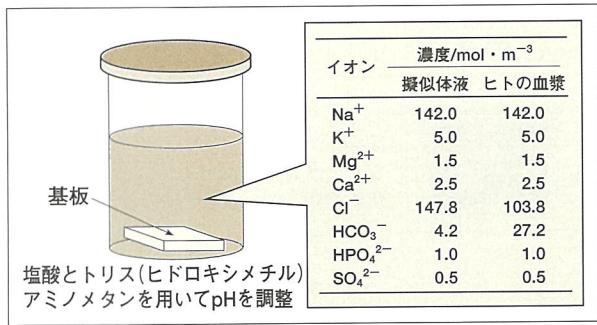


図 25 小久保らの擬似体液の組成

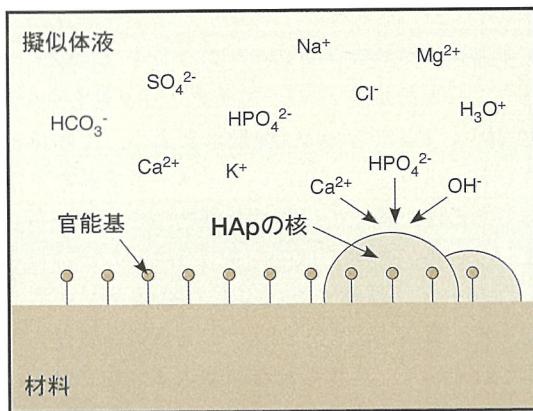


図 26 バイオミメティック法における HAp 形成機構の模式図

Bioglass や HAp 焼結体、結晶化ガラス A-W をはじめとする生体活性セラミックスは、体液に接すると表面に骨類似 HAp を形成し、これを介して骨と直接結合できる。生体内における生体活性材料の表面での骨類似 HAp 層の形成を生体外で再現するために、小久保らは細胞やタンパク質などの有機成分を含まず、無機イオン濃度をヒトの血漿成分(細胞外液)にほぼ等しくした擬似体液(simulated body fluid : SBF)を用いる評価法を提案した。

小久保らの擬似体液の組成を図 25 に示す。この SBF は、人工材料の生体活性を生体外で評価するだけでなく、バイオミメティック法で各種材料表面に HAp を被覆する目的にも利用できる。SBF に各種イオンを添加して HAp 結晶を成長させれば、生成するアパタイトの組成や構造を制御することも出来る。さらに、溶液のイオン濃度や

反応系の温度を高めれば、HAp 形成速度を上げることも出来る。

それでは、材料がどのような化学構造を持っていれば、SBF 中で HAp 形成を誘導することが出来るのであろうか。この点について、特定の種類の官能基に富む、金属酸化物ゲルや自己組織化膜(SAM)表面における HAp 形成能が SBF 中で基礎的に調べられている。その結果、Si-OH, Ti-OH, Zr-OH, Ta-OH, Nb-OH, カルボキシル基(COOH), リン酸基(PO₃H₂)ならびにスルホン酸基(SO₃H)が SBF 中でアパタイトを形成することが報告されている。しかし Al-OH 基はアパタイトの核形成を誘起しない。

さらに、材料表面から HAp の構成イオンであるカルシウムイオン、リン酸イオンあるいは水酸化物イオンを溶出させ、これらのイオン濃度を高めることで、周囲の液の HAp に対する過飽和度が増加し HAp 形成が促進される。上記の官能基やイオンを含む物質であれば、セラミックス、金属、高分子などさまざまな材料表面に HAp を形成させることが可能である。

先に p 74 (4. コーティング) で述べた、表面処理を施したチタン金属表面への HAp コーティングもその一つである。バイオミメティック法による HAp の形成プロセスの模式図を図 26 に示す。さらに、分極処理により予め基板表面に適当な電荷を与えておけば、水溶液中での HAp 結晶生成が促進されることも知られている。

バイオミメティック法により CaCO₃を合成する試みも進められている。CaCO₃微粒子の懸濁液に二酸化炭素のガスを導入して CaCO₃の過飽和溶液を調製しておき、この溶液中で有機基質上に CaCO₃薄膜を形成させる。過飽和溶液に添加する水溶性高分子や金属イオンの種類を変化させれば、析出する CaCO₃の結晶相が変化することがわかっている。

2.

2. | 3 | セラミックスの構造解析

セラミックス系バイオマテリアルの性質は、化学組成、結晶構造、非晶質、結晶化度、結晶サイズ、結晶形態、結晶配向性、マクロ構造によって変化する。本節では、セラミックスの解析手法として頻繁に利用されている手法として、X線回折法、赤外分光法、電子顕微鏡、X線光電子分光法、固体NMR分光法を採り上げる。一般に、セラミックバイオマテリアルの微細構造のキャラクタリゼーションには、複数の手法を組み合わせることが多い。

1. X 線回折法

セラミックスのバルク試料や粉末試料の結晶構造、単位格子の格子定数、結晶相の情報を得ることが出来る。

結晶性物質に X 線(特性 X 線)が照射されると、結晶格子面で反射し、たがいに干渉しあうので(図 27)、布拉ッグの回折条件を満たす方向の回折線の強度が増大し、他は打ち消しあって観測されない。

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad \dots \dots \dots \quad (1)$$

波長 λ の単色 X 線を照射して回折角度 θ を観測して、(1)の式から面間隔 d を求める。 n は干渉しあう波の位相の差で、 $n=0, 1, 2, \dots$ の場合を 0 次、1 次、2 次…の回折線とよぶ。粉末や多結晶質の試料では、反射の次数はわからないので $n=1$ として d を求める。面間隔 d は一般に物質固有の値で、一つの物質の数個の d とそれに対応する回折 X 線の相対強度が観測できれば、既知物質の X 線回折図と比較することにより、その物質を同定することが出来る。X 線回折パターンの同定には、International Center for Diffraction Data (ICDD) の Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) が編集・発行した JCPDS-ICDD や、National Bureau of Standards (NBS) Crystal Data, Cambridge File of Organic Single Crystal Structural Data (ケンブリッジ結晶構造

データベース、<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>)などのデータベースが利用される。データベースから、測定試料中に含まれる結晶性物質の属する晶系、空間群、格子定数などの結晶データを知ることが出来る。

しかし、結晶化の程度によって X 線回折強度が変化し、結晶性の高い試料では回折線が鋭くて強いが、結晶性の低い試料では回折線が幅広くて弱い。ガラスや非晶質試料の場合では、X 線散乱に由来するハローを与えるので、非晶質であることを証明する手段として用いられる。

一般に、一つの粒は複数の結晶子(crystallite)によって構成されている。結晶子サイズ(crystallite size)と粒径(grain size)の違いを図28に示す。X線回折ピークの幅は $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下の結晶子サイズを測定する手法として用いられる。結晶子サイズが減少すると回折ピークの幅が増加する(図29)。ピーク幅と結晶子サイズ(x)の関係はScherrer式によって与えられる。

$$x = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad \dots \dots \dots \quad (2)$$

ここで、 K は定数で0.9、 λ はX線の波長、 β は回折線の半価幅でラジアン単位の有効線幅、 θ は回折ピークの回折角である。有効線幅 β は装置と残留歪みに由来する線幅を補正して与えられる。X線回折ピーク幅から Scherrer 式によって求めた結晶子サイズが、電子顕微鏡から決定された粒子径と同等か、あるいは小さいかによって、単結晶とみなせる微結晶なのか、多結晶性の粒子、一次粒子の凝集体のいずれなのかがわかる。

X線を発生させるX線管は、Wフィラメントと対陰極をガラス管に真空封入した真空管であり、封入型X線管とよばれる。セラミックス系バイオマテリアルのキャラクタリゼーションでは、Cuを対陰極として用いることが多い。X線の発生はWフィラメントに高電圧をかけて熱電子を放出させて、対陰極に衝突させ、X線を放出させる。X線はK_{α1}、K_{α2}の二重線のほかにK_β線も発生

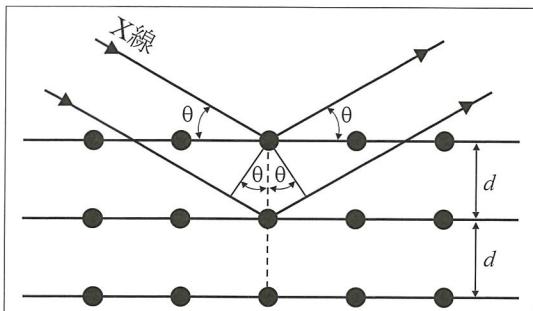


図 27 結晶の格子面による X 線の回折

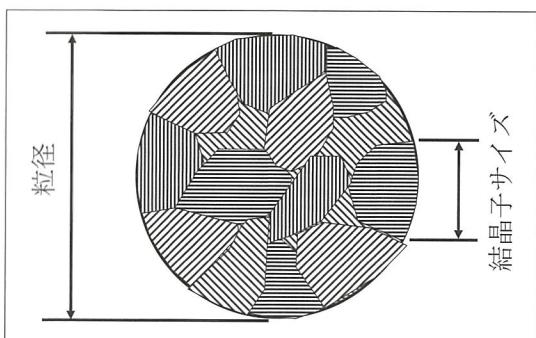


図 28 粒径と結晶子の大きさの違い

するので、 K_{β} 線はフィルターか、モノクロメーターを用いて除去する。測定角度範囲は 2θ で $60\sim10^{\circ}$ を走査すればほとんどの場合、物質の同定が出来る。しかし、二次元層状構造などの長周期構造が存在する場合には 10° よりも低い角度に回折ピークがあらわれるので見落とさないように注意を要する。

湿式法で合成したヒドロキシアパタイト粉末 (HAp) と炭酸含有ヒドロキシアパタイト粉末 (HCAP) の CuK_{α} 線によって観測された X 線回折パターンを図 30 に示す。ゴニオメータの走査速度 $\theta^{\circ}/\text{min}$ に対して、カウンターの走査速度を $2\theta^{\circ}/\text{min}$ とする $\theta-2\theta$ スキャンを行い、横軸は 2θ の角度単位 ($^{\circ}$) で表記されている。JCPDS の PDF#09-0432 の回折データと比較すると、すべての回折ピークは HAp に帰属され、炭酸イオンの置換によって回折ピーク幅が広がっていることから、HAp と比較して HCAp の結晶子サイズが小さいことがわかる。

膜厚が大きいか結晶性がよい薄膜の場合を除けば、薄膜や微量粉末試料の測定には Cu 回転対陰

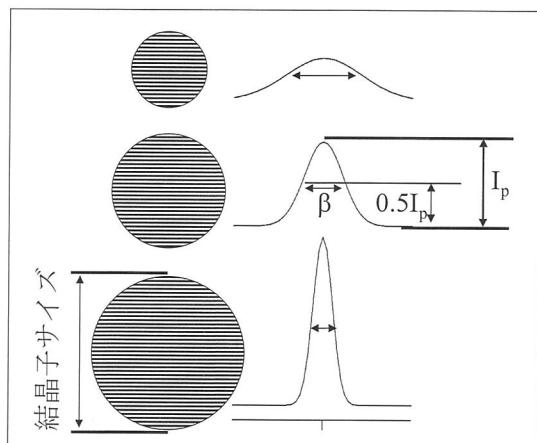


図 29 結晶子の大きさによる回折線の広がり

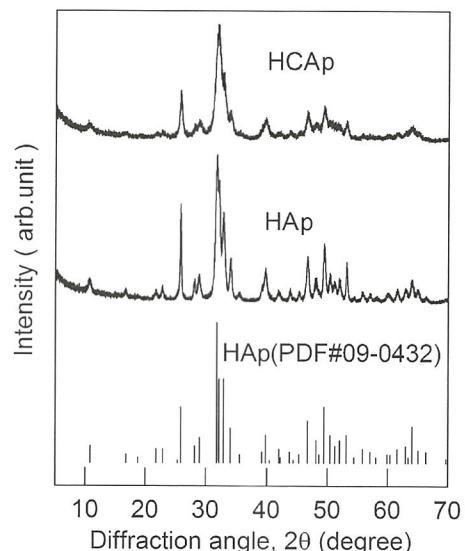


図 30 HAp と炭酸含有ヒドロキシアパタイト (HCAP) の粉末 X 線回折パターン

極(ローター)型 X 線管による強力な X 線は有効である。

最近の X 線回折装置では、X 線の入射角度 (incidence angle : ω) を $\omega=0.3^{\circ}$ 程度の低角度に固定して、 $\omega-2\theta$ スキャンによる測定を行うことにより、薄膜サンプルの最表面から数 10 nm レベルの浅い部分の測定が可能になってきている。

2 . 赤外分光法

セラミックス系バイオマテリアルのバルク状あ

るいは粉末状試料の分子構造(原子群)を調べるために、赤外(IR)分光法やラマン(Raman)分光法が用いられる。分子はそれぞれ分子構造に基づく固有の振動をしている。そのような分子に波長を連続的に変化させて赤外線を照射すると、分子の固有振動と同じ周波数の IR が吸収されて、分子構造に応じたスペクトルが観測される。このスペクトルから分子構造を解析することを赤外(IR)分光法という。

赤外スペクトルを測定する方式には分散型赤外分光とフーリエ変換赤外(FT-IR)分光の 2 種類がある。1980 年代までは赤外線を回折格子により空間的に分散して分光する連続波長(CW)方式で赤外線吸収スペクトルが観測されてきた。最近では、図 31 に示すようなマイケルソン型干渉計とコンピューターを用いた FT-IR 分光へと発展した。すなわち、入射した光を半透鏡(ビームスプリッター)で固定鏡と可動鏡に向かって反射する二つの光束にわけ、可動鏡を光軸に沿って平行に移動することにより一方の反射光の光路長を正確に変えながら、二つの反射光の干渉波の強度を観測し、得られた時間依存干渉パターン(インターフェログラム)をフーリエ変換(FT)し、スペクトルを得る FT 方式である。

FT 方式の利点は、全波数域の同時測定が可能で、積算が容易なこと、光源のエネルギーが有効に活かせるので検出器に到達する光量が多いこと、高感度な MCT(水銀一カドミウムテルル： $Hg_{1-x}Cd_xTe(x \approx 0.2)$) 半導体検出器が利用でき、波数精度が高いことなどがある。

n 個の原子からなる多原子分子では基準振動の種類は直線分子で $3n-5$ 、その他の分子で $3n-6$ である。振動モードが赤外活性であるためには、振動が分子の双極子モーメントを変化させなければならない。一方、振動モードがラマン活性であるためには分子の分極率が変化しなければならない。赤外分光法とラマン分光法は相補的な振動スペクトル測定手法であり、同様の構造情報を与えるので、以下では赤外分光法について解説する。

赤外吸収は、結合の伸縮振動(stretching vibration)と変角振動(deformation vibration)によって生じる。変角振動は面内と面外の変角振動があり、

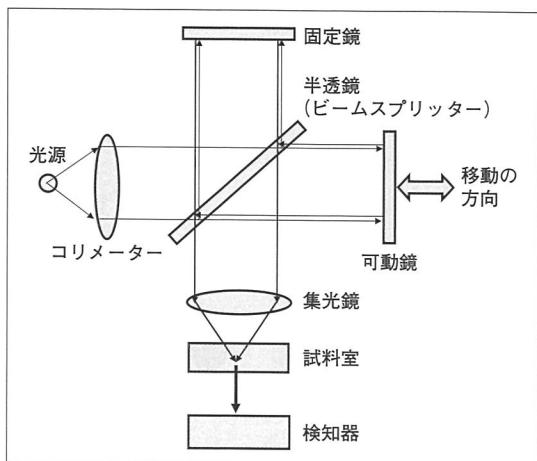


図 31 マイケルソン干渉計と単光束型測定

はさみ(bending)、横ゆれ(rocking)、ひねり(twisting)、縦ゆれ(wagging)にわかれる。振動は分子対称性によっても分類され、対称性振動は分子の対称性を保ち、非対称性振動は分子の一つ以上の対称要素を乱す。赤外活性と分子振動の縮重も分子対称性に依存している。分子が結晶中に存在している場合には、単位格子内で分子を取り巻く対称性が選択律を支配する。赤外スペクトルは、縦軸に透過率(transmittance, %)あるいは吸光度(absorbance)を、横軸に波数(cm^{-1})を用いてプロットされる。経験によって構造既知の赤外スペクトルの吸収位置と比較して、分子構造を同定する。特性吸収帯の吸光度を用いて定量分析を行うこともあるが、誤差が大きいので正確な測定には向かない。

FT-IR スペクトルを測定する際の一般的な注意事項は、試料室中の水蒸気と二酸化炭素の影響を取り除くため、窒素ガスや乾燥空気をパージしながら測定することである。試料が不純物として水を含むと測定の妨害となるので、充分に乾燥しておく必要がある。

粉末試料の測定には透過法と拡散反射法がある。透過法で赤外スペクトルを測定する場合は、臭化カリウム(KBr)錠剤法が用いられる。粉末試料の粒子径をできるだけ小さくして入射光の乱反射を少なくするため粉碎する必要がある。一般に、KBr 錠剤法では、めのう乳鉢と乳棒で 1~2 mg の試料と約 100 mg の乾燥した KBr 結晶粉末を

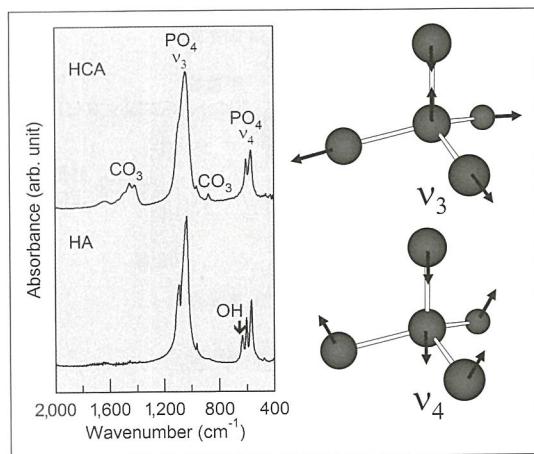


図 32 HA 粉末および炭酸含有ヒドロキシアパタイト粉末(HCAp)のFT-IRスペクトル

均質に粉碎混合し、錠剤成型器と油圧プレスで円盤状に加圧成型する。

湿式法で合成した HA 粉末と HCAp 粉末の KBr 錠剤による透過法で測定した FT-IR スペクトルを図 32 に示す。ここでは、焦電効果を利用して測定し、縦軸を吸光度(absorbance)で表記した。HA の結晶構造中ではリン酸イオン(PO_4^{3-})が四面体型構造なので、四つの基準振動モード(ν_1 , ν_2 , ν_3 , ν_4)のうち、 T_d 対称性に基づく選択律に基づいて、 ν_3 と ν_4 が赤外活性となる。実際に、HA の赤外スペクトルには ν_3 と ν_4 および OH 基の吸収帯がみられる。CHAp ではリン酸イオン(PO_4^{3-})種の赤外吸収帶に加えて、 $1,600\sim1,400\text{ cm}^{-1}$ に炭酸イオン(CO_3^{2-})の非対称伸縮振動 ν_3 と、 880 cm^{-1} に炭酸イオンの面外変角振動 ν_2 , 755 cm^{-1} に面内変角振動 ν_4 の吸収帯がみられる。OH 基の振動モードに帰属される 630 cm^{-1} の吸光度が炭酸イオン置換によって減少していることがわかる。

高感度反射法(RAS 法)では、金属表面(薄膜を含む)上の吸着種があるとき、赤外光を図 33 に示すように θ を大きい角度($80\sim87^\circ$)で入射させると、赤外光は吸着層を通り金属面で反射したのち、さらに吸着層を通過して MCT 半導体検出器によって検出される。入射面に平行な偏光(p)を用いると、表面吸着種の振動モードのなかで表面に対して垂直な双極子モーメントの変化をする振動

モードだけが強い吸収を示す。入射面に垂直な偏光(s)ではこのような吸収は得られない。たとえば、RAS 法により金属表面への自己組織化膜の吸着やタンパク質などの生体分子吸着調べることが出来る。

3. 電子顕微鏡

電子顕微鏡は電子線を光源とし、磁界型レンズを用いて結像する。透過型(transmission electron microscope: TEM)と、表面形態の観察に便利な走査型(scanning electron microscope: SEM)が利用される。

透過型電子顕微鏡では、試料(粒子)の大きさと形状がわかるので、晶癖、粒度分布、表面構造、凝集の度合が明らかになる。電子回折パターンからは非晶質ならハローが、単結晶なら二次元点配列の単結晶パターンが、多結晶からはデバイシェラーリングが得られる。結晶性の場合には単位格子の大きさが決定できる。結晶の格子欠陥、転位と、それらの種類、方向などが観測される。

エネルギー分散型 X 線分光器(energy dispersive spectrometer: EDS)や電子エネルギー損失分光器(electron energy loss spectrometer: EELS)を取り付けることで、電子顕微鏡像として観察中の試料の任意の部分の組成、電子状態や化学結合状態を解析することが出来る。

SEM では、細く収束された電子ビームである電子プローブで試料上を走査しつつ、電子プローブが通過する際、各試料点から生じる種々の情報を電気的に検出し、走査に同調させて、画像として取り出す。電子プローブで照射された試料部からは、図 34 に示すような各種の電磁波が生じ、そのいずれを取り出して結像させるかにより、二次電子像、反射電子像などが観測できる。

最も一般的で分解能が高いのは二次電子像である。二次電子像は試料から生じる 50 eV 以下の低エネルギー電子を集めてつくられる像で、一部反射電子の寄与も含まれる。試料の表面形態、結晶の場合はその配向、試料の電位や磁場に敏感な像となる。電子線が試料表面を照射した場合、発生した二次電子は試料面と入射線のなす角度 θ に

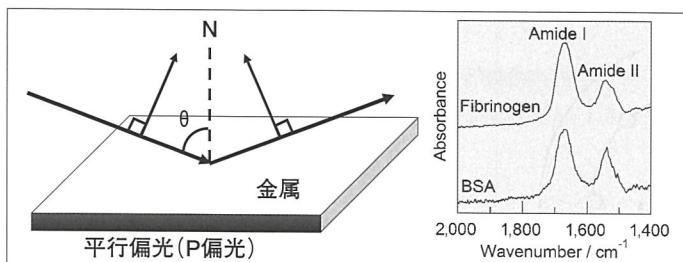
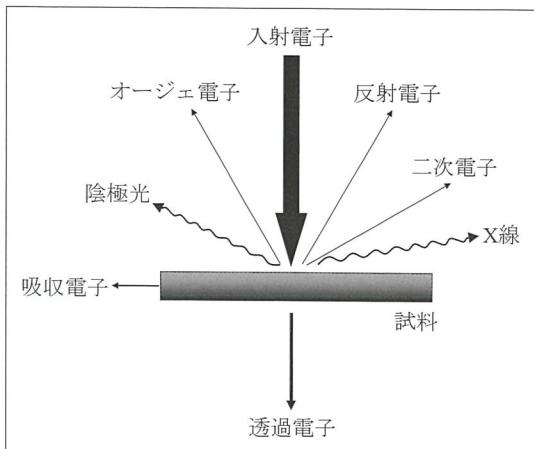
図 33
平滑金属表面での反射

図 34 電子線で照射された試料からの情報を含む電磁波

依存した比率で検出器に到達する。試料表面の凹凸による局所的な θ の変化のほか、エッジ効果、二次電子検出器の照明効果、反射電子の影響などが像コントラストの原因となる。SEM の分解能は、走査する電子プローブの太さ、入射電子の試料内での拡散、信号対雑音比(S/N)で決まる。通常、熱電子銃の陰極にはタンゲステンヘアピン型フィラメント、あるいは LaB₆単結晶を用いたフィラメントが用いられる。電解放出電子銃(field emission gun : FE 電子銃)やショットキー電子銃(schottky emission gun)を用いると、より高い分解能を与える。通常 1~10 nm の分解能が得られている。

SEM 用の試料は、観測したい面を清浄にして試料台に固定する。観察部位が試料台に電気的に接触している必要があるため、導電性接着剤(グラファイトペースト、シルバーペースト、ドータイトなど)や導電性両面テープで固定する。試料が絶縁体の場合には、試料表面を導電性の物質で

コーティングして帯電を防止する。イオンスパッタあるいは真空蒸着法により、金、白金、金—白金、金—パラジウム合金などの貴金属を膜として試料表面に付着させる。コーティングが厚すぎると試料表面の微細構造を覆い隠し、コーティングが薄すぎるとコーティングが不連続になり帯電を引き起こす。通常は、数 nm~100 nm の厚さにコーティングする。EDS で元素分析をする場合には、カーボン(炭素)コーティングが使われることがある。帯電を防止する方法には、低加速電圧観察や低真空 SEM 観察などがある。

4. X 線光電子分光法

X 線光電子分光法(X-ray photoelectron spectroscopy : XPS)は、オージェ電子分光法(auger electron spectroscopy : AES)と二次イオン質量分析法(secondary ion mass spectroscopy : SIMS)とともに、表面分析法として広く用いられている。XPS は、表面からの深さにして 0.5~5 nm までのセラミックスの化学組成、化学結合状態、原子の酸化状態、電子構造を調べるための重要な手法の一つである。

低エネルギーの X 線を試料に照射すると、光電効果によって原子核に束縛されている電子が放出される。このときに発生する電子のことを光電子とよぶ。放出された光電子の運動エネルギー(E_k)は、

$$E_k = h\nu - E_b - W \quad \dots \dots \dots (3)$$

であらわされ、ここで $h\nu$ は入射する X 線のエネルギー、 E_b は電子の結合エネルギー、W はスペクトロメーターの仕事関数である。放出された光電子の運動エネルギー(E_k)を測定することにより電子の結合エネルギー(E_b)を知ることが出来る。

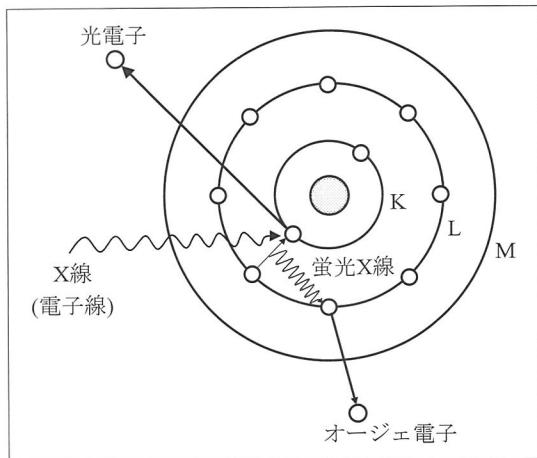


図 35 光電子の放出原理

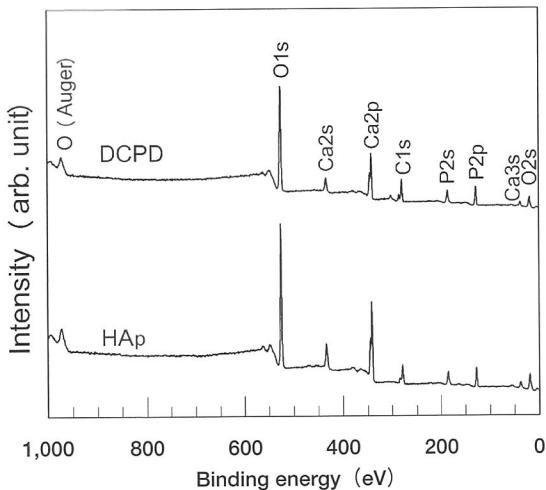


図 36 HAp と DCPD のワイドスキャン XPS スペクトル

図 35 に示すように、X 線によって励起された原子から光電子が放出されると原子はイオン化された状態になるので、励起状態から再び安定な状態に戻る際に、蛍光 X 線が放出される場合と、オージェ電子が放出される場合がある。

内殻準位の結合エネルギーは原子の置かれた化学的構造環境の違いによって、化学シフトを示すことが知られている。この化学シフトから原子の電荷や化学結合状態に関する情報を得ることが出来る。X 線源にはエネルギー分解能を高めるために自然幅の小さい $MgK\alpha$ 線 ($h\nu = 1,253.6 \text{ eV}$, 半価幅 = 0.7 eV) や $AlK\alpha$ 線 ($h\nu = 1,486.6 \text{ eV}$, 半価幅 = 0.85 eV)などの特性 X 線が用いられている。

XPS では 10^{-7} Pa 以下の超高真空が要求されるので、真空排気装置としては油回転(ロータリー)ポンプとターボ分子ポンプ、イオンポンプとサブリメーションポンプを組み合わせて用いる。試料は固体であればバルク試料、粉末試料のいずれも測定が可能であるが、超高真空を維持するために事前に水分などの揮発性物質を除去しておく。絶縁体では光電子放出に伴い試料表面が不均一に帯電するため、スペクトル全体のシフト、チャージアップによるゴーストピークが出現する。帯電中和のために電子銃を用いて電子線を照射するのが一般的である^{1,2)}。

各軌道電子の結合エネルギーは元素の種類によって異なる。試料中に含まれる元素の定性分析、すなわち試料表面の構成元素の種類を同定するために、広いエネルギー範囲を測定することをワイドスキャンという。HAp とリン酸一水素カルシウム二水和物 ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$: DCPD) のワイドスキャン XPS スペクトルを図 36 に示す。ここでは、モノクロメーターで单色化された $AlK\alpha$ 線を用いた。スペクトルには Ca, 酸素, P および不純物炭素が存在することがわかる。高真空中で試料に付着した有機物中の炭素の C1s 電子の結合エネルギーを 284.6 eV とすることで横軸の補正を行う。

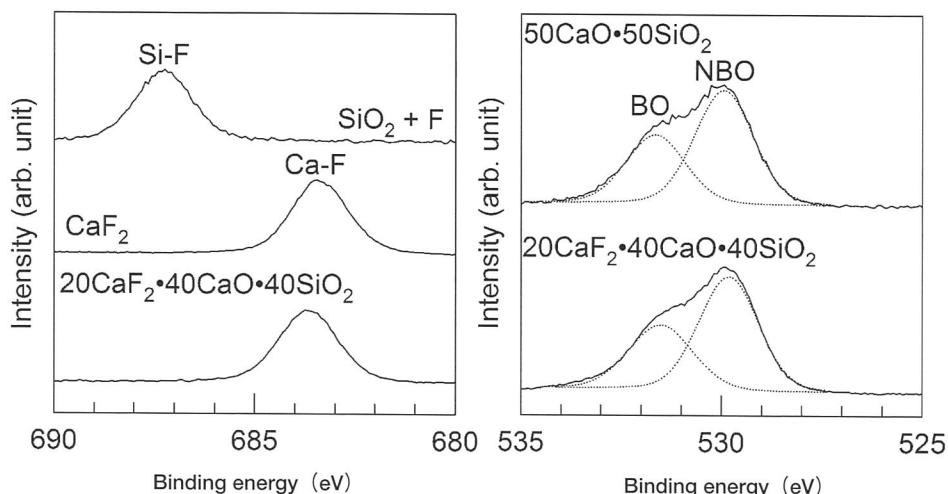
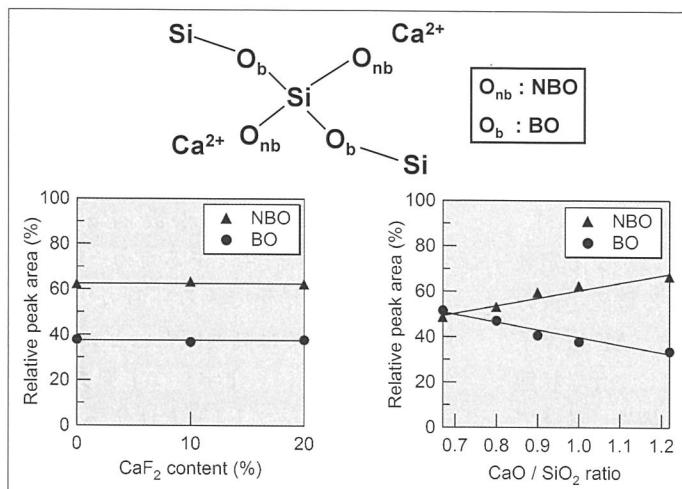
化学組成分析の場合には、元素(A)の分率 C_A は次式で与えられる。

$$C_A = I_A / S_A / \sum I_i / S_i \quad \dots \dots \dots (4)$$

I_i は元素 i について観測されたピーク強度で、 S_i は元素 i の感度因子である。感度因子は装置メーカーのマニュアルに示されている。

定量分析および化学結合状態の解析を行うために、特定の元素ごとに狭いエネルギー範囲を測定することをナロースキャンという。50CaO・50SiO₂ガラスは体液環境下で骨類似 HAp を析出する生体活性ガラスである。CaF₂を添加した CaF₂・CaO・SiO₂ガラスの F および酸素原子の内殻準位の光電子スペクトルを解析して化学状態を同定した例を図 37 に示す³⁾。

図 38 にはピーク分離(deconvolution)によって求めた架橋酸素(bridging oxygen : BO)と非架橋

図 37 $\text{CaF}_2\text{-CaO-SiO}_2$ ガラスの内殻準位 F1s, O1s の光電子スペクトル図 38
 $\text{CaF}_2\text{-CaO-SiO}_2$ ガラスの内殻準位 O1s の光電子スペクトルのピーク分離(deconvolution)に基づく非架橋酸素(NBO)および架橋酸素(BO)の分率の組成依存性

酸素(non-bridging oxygen : NBO)の分率を CaF_2 含有量 (mol%) および CaO/SiO_2 比に対してプロットした。 CaO-SiO_2 系ガラス中への CaF_2 の添加した場合、フッ素原子周囲の化学状態は CaF_2 とほぼ同じで、 Si-F 結合は存在しないことや、 Si-O-Si 結合からなるガラスの網目構造は、 CaO/SiO_2 比によって決まり、 CaO がすべて網目修飾酸化物として働いた場合に生じる非架橋酸素の割合とほぼ一致する。一方、 CaF_2 成分は CaO-SiO_2 系の網目構造中に凝集して存在していると考えられる。

XPS は、セラミックス系バイオマテリアルの表面で起こる化学反応過程や生体模倣反応過程を調

べる際にも有用である。たとえば、高玉らは表面を化学処理した Ti 合金が体液環境下でアパタイトを形成する反応過程を X 線光電子分光法で明らかにした⁴⁾。

5. 固体核磁気共鳴法分光法

核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance : NMR) は、有機化合物を対象とした分子構造解析で威力を発揮し、有機合成化学者には広く認知されている。NMR 分光法は、赤外分光法と比較すると感度が低いため、スペクトルを繰り返し測定し、積算する必要があり、フーリエ変換(FT)-

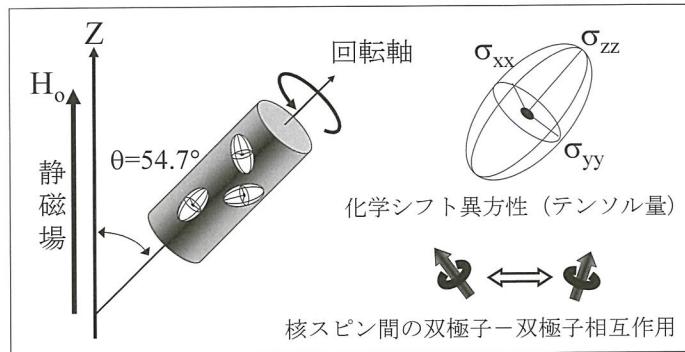


図 39
マジック角回転(MAS)法と
固体NMRの相互作用

NMRによって、核磁気モーメントを有する多くの核種についてのNMRシグナルを観測することが可能になった。

核は、陽子数と質量数が両方偶数でないかぎり、核スピンを持ち、磁場中ではゼーマン分裂を生じる。核スピン量子数 $I=1/2$ の核(^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si , ^{31}P など)の場合、スピンは磁場方向とその反対方向にわかれる。そのエネルギー差は磁場の強さ(H_0)に比例し、

$$\Delta E = \gamma \hbar H_0 \quad \dots \dots \dots \quad (5)$$

で与えられる。ここで、 γ は核ごとに決まる定数で磁気回転比である。 ΔE に相当する電磁場波の吸収スペクトルがNMRとよばれる。 ΔE は電子による外部磁場の遮蔽によって変化し、化学状態を反映する。この化学シフトが分子構造に敏感であり、分子構造解析の手段となっている。

高分子材料やセラミックスのような固体となると、ゼーマン分裂(H_z)に加えて、化学シフト異方性(H_{CSA})、双極子相互作用(H_D)、核四極子相互作用(H_Q)が摂動として加わり、核スピン系のハミルトニアンは、

$$H = H_z + H_{\text{CSA}} + H_Q + H_D \quad \dots \dots \dots \quad (6)$$

となるので、観測されるスペクトルは幅広くなつて、化学構造情報を得ることが難しくなる。

有機分子では速い分子運動によって上記の相互作用が観測時間内で平均化され、高分解能が得られる。固体でのNMR信号の先鋭化や高感度化を実現するために、多重パルス、高出力デカッピング、マジック角高速回転法(magic angle spinning: MAS)⁵⁾、交差分極(cross-polarization: CP)、四極子エコーなどの手法が開発されている。固体

NMR分光法はセラミックス中の元素ごとの短距離構造(局所構造)を調べるための強力な解析法であり、結晶性物質に限らず、ガラス・非晶質材料や、有機一無機複合材料に対しても威力を発揮する。

MAS法は試料の回転軸を外部磁場の方向に対して $3\cos^2\theta - 1 = 0$ となる角度(マジック角) : $\theta = 54.7^\circ$ 傾けて高速回転(5~35 kHz)させる方法で、セラミックスでは主流となっている(図39)。なぜなら、双極子相互作用が数 kHz~数 10 kHz のオーダーの相互作用であるため、物理的な回転によって時間平均化できる。 ^1H など双極子相互作用が強い核種では高速回転ほど有利である⁶⁾。図40に示すように、化学シフト異方性(CSA)が大きいと、化学シフト(等方性化学シフト)を示すピークの両側に回転周波数と同じ周波数間隔でスピニングサイドバンド(SSB)があらわれる。高速回転になるほど SSB 同士の間隔が広がり、化学シフトを示すピークの強度が増す。化学シフトを示すピークは回転速度を変えてもピーク位置を変えないので、回転速度を変えることによって SSB と簡単に区別できる。

MAS NMR 分光法は化学反応過程や生体模倣反応過程を調べる際にも有用である。たとえば、 $20\text{Na}_2\text{O} \cdot 80\text{SiO}_2$ ガラスが体液環境下(擬似体液(SBF)中)で骨類似 HAp を形成する反応過程を ^{29}Si MAS NMR および ^{31}P MAS NMR 分光法で調べることも出来る⁷⁾。所定の期間 SBF に浸漬した $20\text{Na}_2\text{O} \cdot 80\text{SiO}_2$ ガラス粉末の ^{29}Si MAS NMR および ^{31}P MAS NMR スペクトルを図41に示した。 ^{29}Si MAS NMR スペクトルから、SBF に浸漬

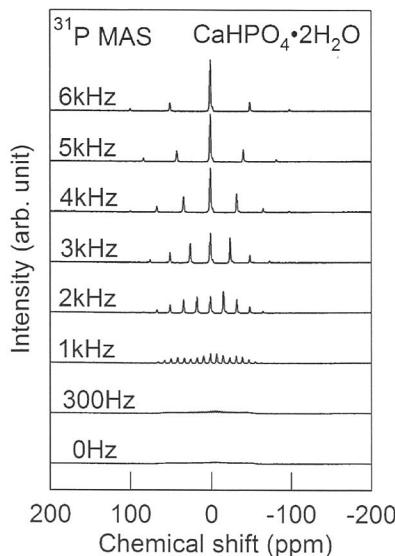


図 40 リン酸一水素カルシウム二水和物 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) の ^{31}P MAS NMR スペクトル：MAS 回転速度とスピンシングサイドバンドの関係

する前は -100 ppm および -110 ppm 付近に Q^3 $[\text{Si}(\text{OSi})_3\text{ONa}]$ と Q^4 $[\text{Si}(\text{OSi})_4]$ 単位に帰属されるピークが観測されている。SBF に浸漬すると -105 ppm に $\text{Q}^3(\text{OH})$ $[\text{Si}(\text{OSi})_3\text{OH}]$ 単位に帰属されるピークがあらわれ、浸漬時間とともにピーク強度が増加した。SBF 中ではガラス網目構造が加水分解反応により溶解し、ナトリウムイオンを溶出して $\text{Si-OH}(\text{Si-O}^-)$ 基が形成したことがわかる。一方、SBF に 1 日間浸漬後の ^{31}P MAS NMR スペクトルから、オルトリン酸イオン(PO_4^{3-})に帰属されるピークがあらわれ、浸漬時間とともにピーク強度が増加した。

以上のことから、負に帯電した $\text{Si}(\text{OSi})_3\text{O}^-$ 単位を含む水和シリカゲル層がオルトリン酸カルシウムの沈殿を促進して、HAp 核形成と結晶化を促進したと結論した。歯科用のリン酸系接着性モノマーと HAp の化学反応過程に伴う構造変化を X 線回折法と ^{31}P CP-MAS NMR 分光法により明らかにした報告もある⁸⁾。

二次元 ^1H - ^{31}P 異種核相関 heteronuclear correlation(HETCOR)NMR 分光法により、湿式法で合成された HAp の表面には水和非晶質層が存在することが示されている^{9,10)}。 ^1H - ^{31}P HETCOR

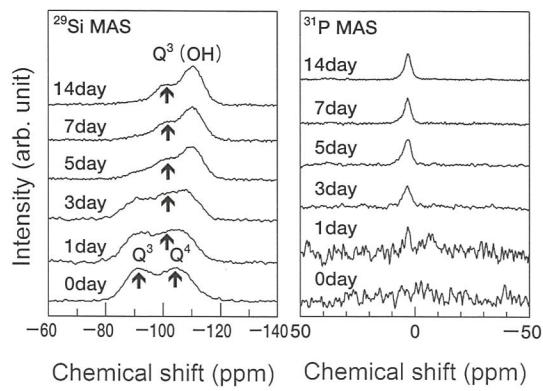


図 41 所定の期間擬似体液に浸漬した $20\text{Na}_2\text{O} \cdot 80\text{SiO}_2$ ガラス粉末の ^{29}Si および ^{31}P MAS NMR スペクトル

NMR 分光法で、ナノ結晶性 HAp(nanoHA)のナノメータースケールの構造モデルも推定されている¹¹⁾。

全核種の 75% を占めている核スピン量子数が $1/2$ より大きい核種は、核四極子モーメントを有するので四極子核とよばれる。核周囲の電場勾配と核四極子モーメントの相互作用(核四極子相互作用)により、非対称で幅広いスペクトル形状を与える。したがって、スペクトル解析では核四極子相互作用を考慮したスペクトルシミュレーションが行われる。この四極子相互作用は MAS 法だけでは原理的に消去できないが、磁場強度の二乗の逆数で線幅が先鋭化するので、高磁場によって高分解能が期待できる。

6. 多孔体の構造解析

組織工学分野の発展に伴いセラミックス系バイオマテリアルからなる組織工学用足場材料の開発が盛んである。骨置換材料の開発には、細胞の接着性や増殖・分化を促進・支援する働きも重要であるが、生体内吸収性を高めるための高い比表面積、骨内成長を促進して強固に結合する高い気孔率、血管が侵入して栄養供給を促す連通孔が要求される。多孔質足場材料では三次元的な多孔ネットワーク構造を調べることが重要である。水銀圧入法では $7 \text{ nm} \sim 400 \mu\text{m}$ の広範囲の細孔径分布、細孔容積、細孔比表面積、平均細孔径、気孔率な

どを調べることが可能であるが、測定に使用した試料には水銀が付着してしまう。マイクロフォーカス X 線コンピュータトモグラフィー(X-ray μ CT)は、セラミックスや骨などの断面構造や三次元構造の可視化を非破壊で実現し、シンクロトロン X 線源(SR μ CT)を用いれば約 1 μm の分解

能で多孔質構造(連通孔、密封気孔)の三次元構造イメージを得ることができ、画像解析・画像計測・画像処理によって、気孔体積、気孔率、気孔の大きさとその分布、気孔間連結部の大きさとその分布などのパラメーターを求めることが出来る。

2. 4 セラミックスの物性

人工のバイオマテリアルに求められる性質を、表5にまとめた。これらのバイオマテリアルは生体内に埋植されるため、毒性がないことが第一義となる。その前提において、望みの機械的特性や操作性といった機能を發揮することが求められる。さらに、用いられる組織と機械的特性が調和するのが理想である。また、製造過程や臨床の現場で成形・加工などが容易であることは、きわめて重要である。

構造材としてのセラミックスは、骨と同等の曲げ強さを求めるに、結果的に固くすることによって強度化を図るので、骨の固さとかけ離れ、これがストレスシールディングによる骨量減少につながる。しかし、この2点は、セラミックスの場合最も不得意とするところで、なにかしらの工夫が必要である。このことは金属でも同じである。一方で、セラミックスには、骨と結合する材料や生体内で吸収される特異な生物学的親和性を発現する材料がある。

機械的特性と生物学的親和性を同時に達成するには、まず骨の持つ構造やその特徴を理解し、その特徴に対応した材料の機械的特性と化学的特性の制御が必要となる。そこで本節では、まず骨の特徴を述べ、その後にセラミックスの機械的性質と化学的性質を支配している因子の制御について論じる。

1. 骨の特徴

■ 1-1. 骨の無機成分

ヒドロキシアパタイト(HAp)が骨伝導性を示す材料として開発された経緯は、骨の無機主成分が HAp であることに由来している。その意味で、HAp を用いた骨補填材は、生体に学んだ結果に生まれた材料といえる。

HAp は骨の修復を扱う分野では、たんにアパタイト(apatite)とよばれることも多い。ただし、アパタイトとは单一の化合物を示す名称ではなく、下記の $\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{C}_2$ の組成比を持つ結晶の一群を含んでいる。アパタイト(apatite)の語源がギリシャ語で“惑わす”を意味する “ $\alpha\pi\alpha\tau\alpha\omega$ ” (アパトー) であることが象徴しているように、同じような結晶にみえて、複雑な組成を持つことが出来る化合物ともいえる。

一般的なアパタイトの化学組成 : $\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{C}_2$
 A : $\text{Ca}^{2+}, \text{Cd}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+}, \text{Pb}^{2+}, \text{Zn}^{2+}, \text{Mg}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Ra}^{2+}, \text{H}^+, \text{H}_3\text{O}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Al}^{3+}, \text{Y}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Nd}^{3+}, \text{La}^{3+}, \text{C}^{4+}$, 空隙
 BO_4 : $\text{PO}_4^{3-}, \text{CO}_3^{2-}, \text{CrO}_4^{3-}, \text{AsO}_4^{3-}, \text{VO}_4^{3-}, \text{UO}_4^{3-}, \text{SO}_4^{2-}, \text{SiO}_4^{4-}, \text{GeO}_4^{4-}$, 空隙
 C : $\text{OH}^-, \text{OD}^-, \text{F}^-, \text{Br}^-, \text{BO}^{2-}, \text{CO}_3^{2-}, \text{O}^{2-}$, 空隙

ここで、O は酸素であるが、A, B, C には種々の元素が入るため、当然きわめて多くのアパタイトが存在することになる。組成が異なれば、あらわれる特性も異なってくる。

表5 バイオマテリアルが具備すべき要件

条件	コメント	
生物学的	毒性がない	急性・慢性を問わず 組織刺激性、発がん性、毒性を示さない
	生体組織とすぐれた親和性を持つ	
機能	必要な機能を發揮する	長期・短期
化学的	化学的に安定	制御された生分解性を示す、変質しない
機械的	代替部位と機械的特性がマッチする	強度、韌性、弾性率、耐摩耗性
臨床上	成形・加工、滅菌が容易	on-site サイズ調整、オートクレーブ、酸化エチレン、 γ -線滅菌

鉱物として促えたときのアパタイトの特徴は、種々のイオンを置換可能であり、非化学量論の組成範囲も広い点にある。ヒトの歯や骨の組成を表6に示す。ヒトの歯や骨を構成するアパタイトは HAپではあるが、化学量論ではなく、カルシウム、リン酸および水酸化物イオンが置換されている。骨の HAپは、約5~8%の炭酸イオンを含んでるので、CHAپ(たんに炭酸アパタイトとも略される)である。炭酸イオンは、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の、 PO_4 と OH に置換できる。 PO_4 を置換した場合は Bタイプ、OH を置換した場合は Aタイプとよばれている。

HAپは骨伝導性を示すので、生物学的な親和性に大きなメリットを持つ物質である。HAپは、吸着材として利用されているように、種々の物質が吸着しやすく、そのため感染の原因になる。HAپを用いて骨の再建術を行う症例では感染制御が骨再建術の成否を決定する最大要因の一つである。HAپが骨と結合したのちに感染が起こった場合、HAپだけを取り出すことは不可能で、周囲組織を一塊に摘出することになる。

■ 1-2. 骨の細胞と成長因子

骨のリモデリングの概念図を図42に示す。骨のリモデリングは、骨をつくる役割を担う骨芽細胞と、骨を吸収する役割を担う破骨細胞が交互に機能しつづけることによって、常に新しい骨に置き換わっている¹⁾。したがって、人工骨もリモデリングにより吸収される特性が求められる。自家骨を利用する利点は、破骨細胞によって吸収されるのに対して、HAپの焼結体は、破骨細胞による

表6 成人の硬組織組成

	エナメル(%)	象牙質(%)	骨(%)
Ca^{2+}	36.5	35.1	34.8
PO_4 as P	17.7	16.9	15.2
Ca/P molar ratio	1.63	1.61	1.71
Na^+	0.5	0.6	0.9
Mg^{2+}	0.44	1.23	0.72
K^+	0.08	0.05	0.03
CO_3^{2-}	3.5	5.6	7.4
F^-	0.01	0.06	0.03
Cl^-	0.30	0.01	0.13
$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	0.022	0.10	0.07
Total inorganic	97.0	70.0	65.0
Absorbed H ₂ O	1.5	10.0	10.0

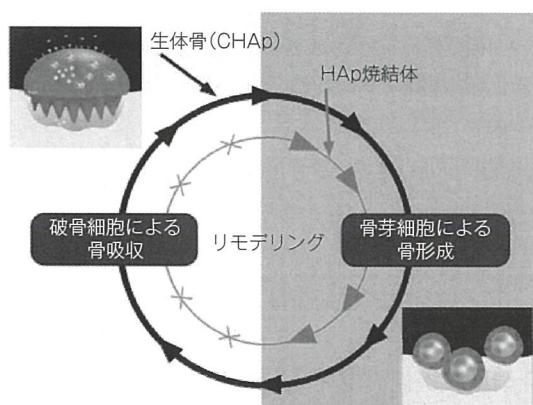


図42 骨のリモデリングの概念図

分解をほとんど受けない。

破骨細胞を培養した骨と HAپ焼結体の表面を電子顕微鏡で観察した写真を図43に示す。骨の場合は吸収窩が認められるのに対して、HAپ焼結体の場合は吸収窩が認められない。HAپ焼結体

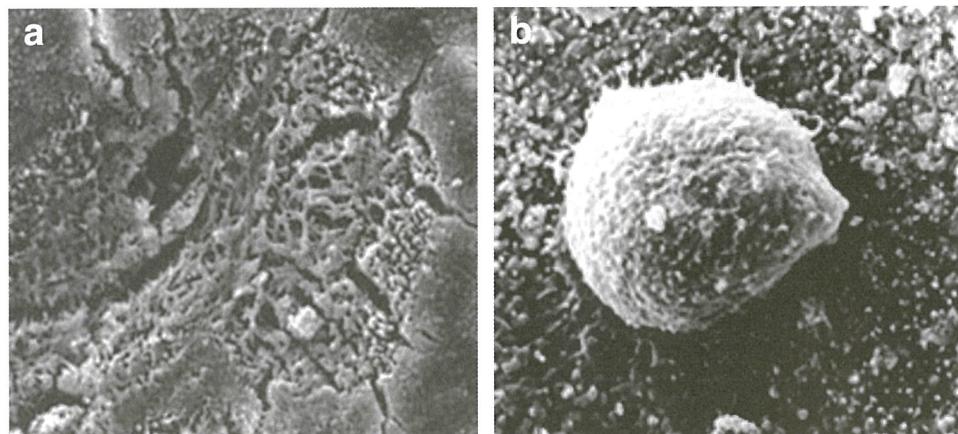


図43 骨(a)およびHAp焼結体(b)表面で破骨細胞を培養した場合の走査電子顕微鏡像
破骨細胞は骨を吸収するが、HAp焼結体は吸収しない。

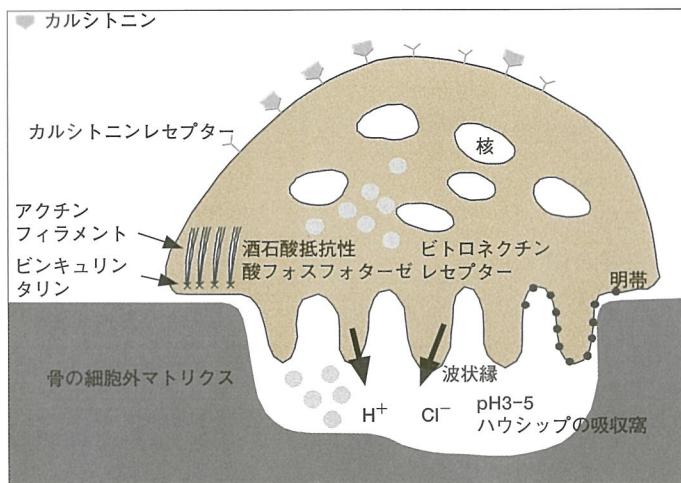


図44
破骨細胞の機能の模式図
破骨細胞はハウシップ窩を形成し、内部を酸性とすることにより炭酸アバタイトを溶解吸収する。

が骨伝導性を示すことから、HAp表面での骨芽細胞は問題なく機能している。これに対して、骨は破骨細胞により吸収され、HAp焼結体は吸収されない。HAp焼結体は、破骨細胞による分解が起こらずリモデリングされないと推定できる。破骨細胞の機能の模式図を図44に示す。破骨細胞はラッフルドボーダーという境界領域を形成し、細胞と材料の間を外部から隔離する。形成された空間をハウシップ窩といい、このハウシップ窩の内部にコラーゲンを分解する酵素を分泌したり、酸性環境としたりすることによって、コラーゲンの分解やHApの溶解を行う。HAp焼結体はコラーゲン成分を含有していないので、破骨細胞の働きだけでHApの溶解が起こるかが吸収性を決

定している。

図45に、弱酸性の環境におけるCHApの溶解度に及ぼす炭酸含有量の影響をまとめた。炭酸の含有量が大きくなると、CHApは弱酸性環境においてより溶解しやすくなることがわかる。そのため破骨細胞による溶解が起こると予測できる。

骨には無機成分だけでなく、有機成分も含まれている。有機成分との複合化は骨の機械的特性の観点で重要であるとともに、生理学的な活性も支配している。骨の再生を誘導する成長因子として、骨誘導タンパク質(bone morphogenetic protein: BMP)がある。BMPは、破骨細胞が骨を吸収する際に遊離される。骨の補填に自家骨を用いれば、再生に伴いBMPをはじめとする成長因子が放出

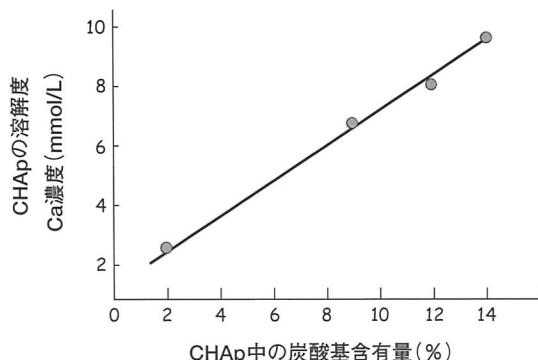


図 45 弱酸性の環境における CHAp の溶解度に及ぼす炭酸含有量の影響

されることもあげられる。したがって、成長因子を担持したセラミックス系バイオマテリアルも開発されている。たとえば、チタン製創外骨折固定ピンの表面に線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor: FGF)を担持したアパタイト膜を被覆すると、皮膚と材料の隙間から感染を起こすトンネル感染に対して高い防止効果が得られることが確かめられている。

緻密な HAp 焼結体でもトンネル感染防止に効果があることが知られており、94%がトンネル感染を受ける厳しい条件であっても、FGF を担持した HAp 膜を利用すれば、トンネル感染率は半分以下の 44%にまで改善できる。セラミックス系バイオマテリアルと成長因子の機能的な複合化は、治療効果の高い生体材料を得るために重要な技術になる。

■ 1-3. 骨の形態

図 9 に示したように、1 本の骨も緻密な皮質骨とスponジ状の海綿骨の部分を持っている。海綿骨の写真を図 46 に示す。海綿骨はジャングルジムのような骨格構造を持っており、細胞の生存に必要な酸素や栄養素の供給、細胞の遊走・増殖に理想的な形態をしている。一方、緻密な皮質骨は、身体の支持と運動を可能にするために緻密な構造を持っている。この緻密な構造もコラーゲンと HAp の複合体であり、応力に応じて配向性を有している。

骨は生きている組織であり、応力や環境に応答して形態をつくり替えているので、周囲の環境に

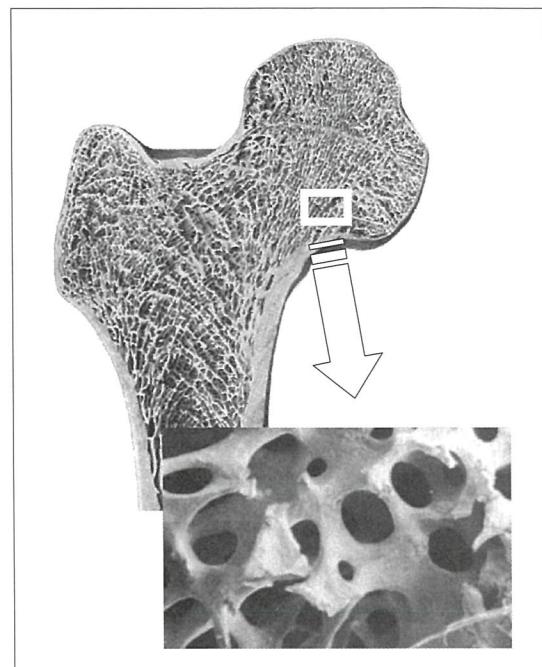


図 46 海面骨の写真

応じる新しい機能の付与が今後の課題となる。

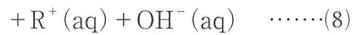
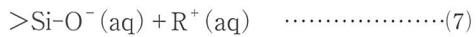
2. セラミックスの化学的特性と生体との反応

人工材料が体液と接触すると、体液中の各種成分がその表面を覆い、最終的にはコラーゲンの皮膜が形成される。カプセル化(encapsulation)である。Bioglass は、このカプセル化を起さないどころか、骨組織と直接結合する性質を示すことが報告された、人類史上はじめての合成物であった。この顆粒を骨欠損部に充填すると早期に骨組織の再生が観察される。人工的に合成した無機物であっても、生体の組織に活性を示す。この物性の発現機構を理解すれば、新規な骨修復材料の設計に大きな展開を図ることが出来る。

■ 2-1. 骨結合性の化学

Hench の Bioglass の発明は、多くの研究者を骨結合性発現の本質と新しい骨結合性セラミック材料の開発に駆り立てた。骨結合性素材の開発のエネルギーは現在でも衰えていない。現在最も確からしいことは、① 体液との表面反応でまず材

料表面に水和層が形成されること、② HAp に関して飽和状態の体液に含まれているカルシウムイオンやリン酸イオンが、この水和層に自発的に不均一核形成機構によって HAp の結晶核を形成すること、③ この HAp 結晶核に体液中から構成イオンがさらに沈着・結晶成長して、炭酸塩イオンを含む骨類似の HAp 結晶からなる層を形成することなどである。この層が材料と骨組織とを繋ぐ糊の役をする。したがって、大切な事象は、水和層と HAp の核生成である。この過程は、Kokubo らの擬似体液(simulated body fluid : SBF)でよく再現できる²⁾。たとえば、表面反応性のケイ酸塩ガラスが SBF と接触すると、表面は加水分解を受け、易溶解性のアルカリイオンやカルシウムイオンが溶け出し、代わりに Si-O⁻ または Si-OH に富む水和シリカ層が生成する。



さて、この水和層の出現がアパタイト層の生成の必須条件の一つであることは、骨結合性を示す最も簡単な組成 CaSiO₃ のガラスに約 1% の Al₂O₃ を混入したガラスが骨結合性を失うことからも支持されよう。この骨結合性の喪失に至らしめる第 3 成分の量は、その成分の反応性の抑制効果に依存する。

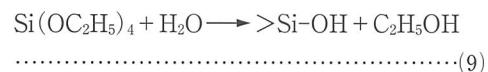
ところで、リン酸三カルシウム(TCP)は骨伝導性に富むが HAp 層を析出しない。これは溶解性に富み、安定な表面がないためと解釈できよう。一方、HAp 焼結体は骨成分と構造的には類似であるが、最終的には上記の骨結合性発現に至るには少し時間がかかる。このことは焼結体であるがゆえに、水に対して安定で、水和に時間を要するためと解釈できる。したがって、実質的には水溶性のないアルミナ、ジルコニア、チタニア、シリカの焼結体はアパタイト層を生成しないはずである(バイオイナート)。しかし、アルミナやジルコニアを濃厚な苛性ソーダ溶液で処理して強制的に M-OH または M-O⁻ に富む材料表面層をつくると、SBF 中でアパタイト層は生成する、つまり骨

結合性を発現する表面になる。一方で、水和ケイ酸塩イオンを放出する材質の近傍に HAp 被膜を形成させたい試料と一緒に SBF 中に置けば、放出されたケイ酸塩イオンが水和シリカ層となって試料に沈着する。この試料を今度はイオン濃度を濃くした特別の SBF 中に置くと、水和シリカ層の働きで HAp が析出する。

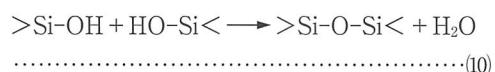
■ 2-2. セラミックスと体液の相互作用

Ti 金属を過酸化水素溶液で酸化して表面に生成する酸化チタン層(アナターゼ相)は、本質的にアパタイトを自発析出する。さらに、ゾル—ゲル法や金属塩の加水分解で生成した酸化チタン層も同様である。ところで、酸化チタンの 3 変態のうちルチル相とアナターゼ相の二つについては、それぞれ条件を整えるといずれも体液環境下/SBF 中で骨類似 HAp を析出させる。一方、チタニア膜層をコートした基板とコートしていない基板とを 1 mm 以内に接近させたまま SBF 中に保持すると、コートしていない基板上にも HAp 層が析出する。この現象は、ガラスから溶出するケイ酸塩イオンと同様の解釈が出来そうだが、基板の種類により析出したり、しなかったりする。

水和シリカ層は、たとえば、オルトケイ酸テトラエチル(Si(O₂C₂H₅)₄ : TEOS)を充分な量の水で加水分解しても得られる。



式(9)の反応を繰り返し、一部では >Si-OH 同士、またはまれではあるが >Si-OH と Si-OC₂H₅との縮重合反応でシリカの骨格 >Si-O-Si< が生成する。



しかし、このようにして出来たシリカゲルは、SBF 中でけっして HAp を析出しない。ところが、水—TEOS 系に第 3 成分溶媒、たとえばポリエチレングリコールを添加した系では、式(9)および(10)の反応が進むにつれ、加水分解・縮重合生成物が溶媒に溶けにくくなるので溶液として不安定になる。このため、系はシリカ領域と溶媒の領域にわかれ(分相)、両相がたがいに絡み合った構造が生

成する。このようにして作製されたシリカゲルは、SBF 中で HAp を析出する。

すなわち、水和酸化物層の存在は、必要条件であっても十分条件ではない。なにか、表面層で酸化物の単位 (SiO_4 や TiO_6) のある特定の配列構造が析出反応を支配しているには違いない。ただし、詳細な機構の解明には至っていない。

■ 2-3. 化学的特性の設計と制御

人工の材料は体内に埋入されるとすぐ、体液中の各種成分がその表面に取り付く。このことは、アルブミンを血中濃度と同じ濃度に添加した SBF に、本来骨類似 HAp 析出誘起能を持つ CaSiO_3 ガラス板を浸漬しても、骨類似 HAp は自発析出しないことからも支持される。アルブミンが表面の活性点を覆い骨類似 HAp 層の析出を妨げているのである。体液と接触している各種のセラミックス系バイオマテリアルにも同じことが起こっている。したがって、Bioglass, Bioverit あるいは Cerabone A-W と骨との界面に骨類似 HAp 層が析出するには、骨組織/骨細胞からの働きかけがなければならない。これが唯一できるのがバイオアクティブなセラミックス系マテリアルである。

ところで、血液中の生理活性物質のうちで、血液凝固に関わるものも多く存在し、凝血に至るプロセスは解明されている。体外からの異物はこの凝固システムを活性化し赤色血栓の生成に至る。しかし、グルーゲル法や金属チタンを特殊処理して得られる酸化チタン粒子や被膜は血液を凝固させることなく、特定の病因子質を吸着除去することが出来る。金属イオン置換アパタイト粒子にも類似の機能があり、いずれも血液浄化用バイオマテリアルとしての展開が探索されている。

セラミックスは一般にその結晶格子やガラス質マトリクス中に多種多様なホストイオンを含有させることが出来る。これによって、いろいろな物性の制御が可能である。ポリマー系材料にみられるブロック型共重合体やポリマーアロイと類似ではあるが、さらに幅広い可能性を持つ。

Si を含有したアパタイトは、その水に対する溶解性も純粋な HAp よりは大きい。これは、アパ

タイト結晶格子のリン酸イオンの位置(B サイト)をオルトケイ酸塩イオン (SiO_4^{4-}) が置換するに際して、電荷を保証するため水酸基サイト(A サイト)に格子欠陥を新たにつくるなど、格子の安定性を損なうためと解釈できる。炭酸塩イオンの置換でも同じである。また、カルシウムイオンと金属イオンとの置換では、イオンのサイズが異なると当然格子に歪みができる、より不安定となる。当然、陰イオンと陽イオン置換が同時に起これば、さらに詳細な格子チューニングが可能で、複合的機能を付与することができる。

また、各微粒子は单一相である必要はなく、コアとなる部分に複層の殻がコートされていてよい。さらに、それら殻は HAp に限ったことではなく、生体に対する適合性が高ければどのようなものでもよいはずである。もしそれらの溶解性の異なる層に薬剤が担持されていれば、多様な薬剤放出プロファイルの設計也可能となる。

ガラスで臨床応用されているものは Bioglass のほかにも多いが、ガラスアイオノマーセメント (ASPA) 用のガラスもその一つである。開発されたのは 1970 年代であるが、現在でもこの発展型が医科・歯科を問わず臨床応用されている。このアルミニオケイ酸塩系ガラス(組成例: $36\text{CaF}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 36\text{SiO}_2 \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{NaF}$)が金属フッ化物、たとえば NaF や CaF_2 を成分として含むところが鍵である。フッ化物イオンは、ガラス中では Al や Si と結合するか、ナトリウムイオンやカルシウムイオンに囲まれて存在するかの両方が可能である。後者は緩く束縛されているのでより活動的である。セメントが歯質と接触するとガラスはフッ化物イオンを放出し、歯質の HAp をフッ素アパタイトに変化させ、歯質を強化し抵抗力を増す効果が見込まれる。一方、ガラス中のカルシウムイオンやアルミニウムイオンはアクリル系高分子マトリクスのカルボキシレートアニオン ($-\text{COO}^-$) とキレート結合によりガラス粒子と高分子マトリクスとを結び、セメントとしての機能を発揮する。したがって、ガラス粒子はたんなる充填剤でなく、積極的に構造材としての働きがある。

セラミック粒子は、コンポジット材料の骨材として高分子素材とともに用いられる。代表例が

HAp—ポリエチレンコンポジット(HAPEX)である。また、骨結合性を示すものでも軟組織とは普通結合しないが、アパタイトを微小な針状結晶としそれを針山のように密に固着した材料は、経皮端子素子の一部として利用できる。さらには、ハイブリッドの成分として、広く応用されている。

3. セラミックスの機械的特性の支配因子

■ 3-1. 化学結合

一般に金属・高分子およびセラミックスの特質は、図47の化学結合ダイヤグラムで考えると理解しやすい。図はイオン結合、金属結合、共有結合、および分子間力(Van der Waals 力)により凝集している物質を頂点とする正四面体をあらわしている。Siはダイヤモンドと同じ構造で、不純物をその格子に含まないかぎり同様に絶縁体である。われわれの用いる素材を形づくっている化学結合はこの正四面体のなかのどこかに位置する。つまり、① 現実の素材は完全なイオン結合や共有結合だけでは構成できないこと、② 素材の化学結合にはいくつかの様式の結合が混在していること、③ 複数の結合様式特性を併せ持つ結合から成り立っていることを示す。たとえば、②に関しては、高分子の代表であるポリエチレンがよい例を提供する。つまり、 $(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n$ の鎖で出来る骨格のC-C結合は共有結合であるが、鎖と鎖の間は分子間力が働いている。弱いながらもこの分子間力がポリエチレンの鎖同士を規則正しく配列させ結晶化させる。②は、イオン結合性と共有結合性の度合いを勘案する必要があることを指摘している。たとえば、 Na_2O 、 MgO および SiO_2 を比較すると、金属一酸素間結合のイオン性は、 $\text{Na}-\text{O} > \text{Mg}-\text{O} > \text{Si}-\text{O}$ であり、 $\text{Si}-\text{O}$ の共有結合性が一番大きいことになる。

セラミックス系バイオマテリアルを構成するのはほとんどが酸化物で、各成分酸化物を構成する金属一酸素結合は多かれ少なかれイオン結合性が高い。

実は、図47の金属結合、共有結合、イオン結合はいずれもほぼ同等の強い化学結合エネルギーを

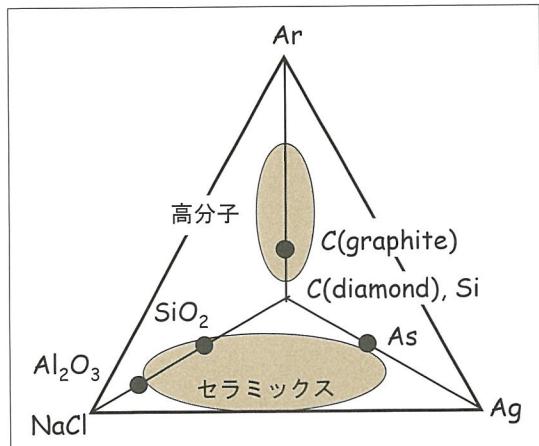


図47 化学結合ピラミッド

持つ。しかし、セラミックスは、硬さは金属をはるかに凌ぐにもかかわらず、高分子や金属材料にくらべて一般に脆く、熱衝撃(急熱・急冷)や機械的衝撃力に対する抵抗が小さい。あるいは、圧縮には耐えるが引っぱりや曲げには弱い。これは、イオン性結晶の持つエネルギーは、きわめて多くの陽イオンや陰イオンが集合することによりはじめて生まれてくるものであって、個々の金属イオン一酸化物イオン間の結合はそれほど強くはないことが一つの理由である。

また、HApを例にとると、オルトリリン酸塩イオンを構成するP-O結合は強いかもしれないが、このリン酸塩イオンとカルシウムイオン、水酸基とカルシウムイオンとのイオン結合のエネルギーは小さい。このため、弱い結合部分が耐えられる力に対応する強さがこの結晶の最大の曲げ強度/引張強度になる。

ところで、オルトリリン酸塩イオンはオキソ酸塩イオン(XO_n^{m-} : X=C, B, P, Si)の一つで、重合していない独立イオンである。シリコン置換アパタイトとよばれてこのところ賑わしいケイ酸塩イオンのうち、オルトケイ酸塩イオン(SiO_4^{4-})は同じく独立イオンで、マグネシウムイオンと Mg_2SiO_4 なる結晶を形成する。この結晶中のイオンの配列構造は、酸化アルミニウムと同じ様式(六方最密充填構造)の酸化物イオンの充填構造の隙間に、ケイ素イオン(Si^{4+})とマグネシウムイオンとが入り込んでいると見なすことが出来る。しか

し、HApではそのような見方は出来ない。まず、①カルシウムイオンが大きすぎて酸化物イオンの充填の隙間には入りきれないこと、②このため酸化物イオンの配列構造が単純な最密構造ではあらわせないこと、また、③Ca-O結合とSi-O結合のイオン結合性の差が大きすぎること、が理由にあげられる。したがって、SiにせよTiにせよ、ホストイオンであるカルシウムイオンやオルトリン酸塩イオンとともにHAp結晶の格子を形成するときは、オキソ酸イオン(XO_n^{m-} ($X=Si, Ti$))として組み込まれる。すなわち、オルトリン酸塩イオンの場所を占有しなければならない。水酸基の占める位置の空きスペースはオルトケイ酸塩イオンなどには狭すぎる。ただし、炭酸塩イオン(CO_3^{2-})は水酸基を置換することが出来る。

■ 3-2. 結晶内のイオン配列構造

上記で指摘したように、イオン結合性結晶の持つエネルギーは、それを構成する陰イオンと陽イオンとが集合することによって生まれるものである。“団結は力”である。各一種類の陰(X^{m-})陽(M^{n+})イオンから構成される結晶(M_mX_n)の持つ格子エネルギーと、一対のM-Xイオン間の静電相互作用エネルギーの比をマーデルング定数とよび、各イオンの電荷まで考慮したマーデルング定数の値は、NaCl型格子の1.7476に対し、最近流行のルチル型酸化チタン(TiO_2)では4.816、アルミナでは25.013である。一般に、同じ構造であるなら、結晶のエネルギーは高電荷のイオン同士の結晶が大きいし、原子の配列が空間的に密なほうが大きく、隙間の多い構造は小さい。

ところで、数年前から人工股関節のセラミック骨頭がアルミナからジルコニアに移行しつつある。これは機械的強度の一つの目安の破壊靭性の値が、製造過程の進歩でアルミナでは限界値(～8)まできたので、それ以上のものを望むためには別の材質を選択するしかなかったことによる。2.2 “セラミックス系バイオマテリアルの合成(p 69)”でも紹介があったように、ジルコニアは、常温で安定な单斜晶系(monoclinic の $m-ZrO_2$)からより体積が小さい正方晶系(tetragonal の $t-ZrO_2$)に約1,000°Cで相転移を起こす。ここで、 MgO ,

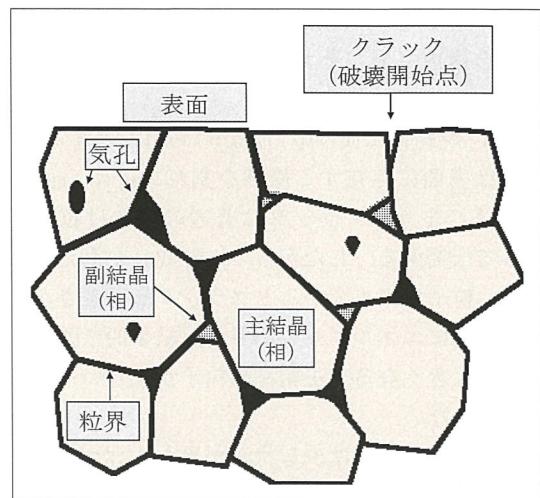


図48 セラミック焼結体の微細構造

Y_2O_3 あるいは CeO_2 などの安定化剤を約3%程度混入し高温で加熱・焼成すると、 $m-ZrO_2$ の一部または全部が $t-ZrO_2$ に転移したまま室温に戻すことが出来る。これが部分安定化ジルコニア(PSZ)あるいは正方晶ジルコニア(Y-TZP, Ce-TZP : Pは焼結体を意味する)である。このうちCe-TZPは、曲げ強度が350 MPa、破壊靭性が15～20で、皮質骨の特性に匹敵する。いま、破壊がはじまり焼結体内部に割れ(クラック)が走り、室温準安定な $t-ZrO_2$ 相粒子に到達すると、その衝撃で室温安定な $m-ZrO_2$ に転移し、そのときの大きな体積変化が割れを埋め戻す効果を発揮する。PSZまたはTZPの大きな靭性値はこのように説明されている。これが、応力誘起相変態である。

■ 3-3. 微細構造

セラミックス系バイオマテリアルとして単結晶を素材として用いることはきわめてまれで、過去単結晶のアルミナが人工歯根や骨ピン/スクリューとして用いられたことがあるに留まる。通常は微粉体をバインダーとして圧粉体とし、それを高温で焼成して得られる多結晶体が用いられる。焼成過程では、粒子同士が融着(焼結)し粒界が形成される(図48)。同時に、圧粉体中の空気が気孔として閉じ込められる。一方では粒成長が起こり、場合によってはアパタイトのように分解などで副相粒子が生成する。このように、一般に焼

結体は、主たる結晶相粒子、副相粒子、気孔、粒界から構成され、それらの状態を微細構造(microstructure)とよんでいる。

いま、焼結体に曲げ応力がかけられたとすると、破壊は表面に存在する微細な割れ(micro crack)からはじまり、クラックは普通の場合は粒界を伝って伝播する。したがって、粒成長が抑えられ小さい粒子で出来ているとクラック伝播長さが長く、破壊にエネルギーを消費し、結果的に強度・韌性が大きくなる。主結晶相粒子が大きいと、この効果はない。

結晶化ガラスでは少し状況が異なる。たとえば、歯冠に用いられる素材の微細構造は、ガラスマトリクス中にいくつかの種類の結晶が均一核生成機構により晶出し、結晶相とガラス相、および両者の界面(焼結体の粒界に相当)から構成される。析出相は異方性(結晶のx, y, z方向の性質が異なる)を持ち、針状に発達したアスペクト比(長さと太さの比)の大きい結晶であることが多い。この素材で破壊がはじまりクラックの先端が針状結晶に到達すると、そこで止められたり迂回したりす

るので、大きな強度・韌性が観察される。

わが国で開発されたCerabone A-Wでは事情が異なる。この素材の母ガラスは加熱するとアパタイトや、 SiO_4 単位が重合して一次元にのびる SiO_3^{2-} 鎖を骨格とする CaSiO_3 (ウォラストナイト:wallastonite)が表面から析出し、その微細構造はアイスキャンデー状態となり強度が出ない。これが歯冠用の素材との相違点である。そこで、母ガラスを粉碎し結晶化させたものをさらに粉碎し、その微粉を成形・焼結して得られるのがCerabone A-Wである。いずれにせよ、析出結晶粒子が高強度化材(reinforcement)・骨材となっている。

ところで、弾性率は気孔率のほぼ4乗に反比例する($\text{弾性率} \propto (\text{気孔率})^{-4}$)。したがって、気孔率を下げるとは基本的に強度の増加に繋がる。逆に、多孔質にすればするほど強度は下がるため、焼成温度をあげるなどして骨格部分の強度を上げていくしか強度の低下を防ぎようがない。当然それによって、on-siteでの形の修正はやりにくくなる。

2. 5 セラミックス系バイオマテリアルの臨床応用の評価

1. 要求される特性

人工関節や人工骨用のセラミックスの達成すべき特性目標の一つに、“長期にわたり生体内での安全性を確保する”ことがあげられる。人工関節では、生体内での安定性や生物学的な安全性を満足することに加えて、高い機械的安全性とすぐれた摺動特性を長期間維持するといった構造材料としての安全性を確保することも必要である。セラミックス系バイオマテリアルの性能は材料特性とともに製品の形状(デザイン)によって決定されるため、製品開発においては使用される部位を考慮して、安全性について材料とデザインの両面から検討・評価することが求められる。

■ 1-1. 人工関節材料

人工関節に用いられるセラミックスは、関節摺動部の代替材料として用いられているアルミナやジルコニアのような生体内安定(bioinert)な酸化物セラミックス材料と、大腿骨ステム部や臼蓋カップ部などの金属部にコーティングされ、骨とのインターフェイスとして使用されているヒドロキシアパタイト(HAp)、結晶化ガラスA-Wなどの生体活性セラミックスの2種類に大別することが出来る。人工関節用セラミックスで評価される諸特性を表7にまとめた。

人工関節用セラミックスは、1960年代後半にフランス人整形外科医Boutinらによって、アルミナからなる人工骨頭と臼蓋カップの組み合わせを持つ人工股関節システムが臨床応用されたことに

表7 人工関節用セラミックスにおいて評価される諸特性

- ・生物学的安全性
- ・生体内安定性^{*1)}
- ・機械的安全性^{*1)}(強度, 硬度, 破壊革性, ヤング率, 疲労特性など)
- ・耐摩耗特性^{*1)}
- ・密着強度^{*2)}(引張強度, 剪断強度)

^{*1)}摺動材料の場合, ^{*2)}コーティング材料の場合

はじまる。日本では、1980年にアルミナ製人工膝関節大腿骨摺動部材の臨床使用が開始され、すぐれた長期臨床成績が報告されている。さらにアルミナやジルコニアは股関節や膝関節だけではなく、足関節、肩関節、肘関節などの代替材料としても使用されている(図49)。

a. 摺動部代替材料

人工関節摺動部は、すぐれた摺動特性を発揮するための表面性状と、高い荷重に耐えるための機械的特性を有していることが必要である。人工股関節用骨頭ボール(人工骨頭)を例として、ISO12010:1998, EN12563:1999およびFDA(米国食品医薬品局)のガイドラインの記述を参考に、

① 表面性状, ② 機械的特性, ③ 摩耗特性の3項目について述べる。

a-1) 表面性状

人工骨頭がすぐれた摺動特性を発揮するためには、平滑な表面仕上げの製品である必要があり、セラミックスの持つ高い硬度は、このような平滑な表面仕上げを実現することおよびその平滑性を長期間維持する(耐スクラッチ特性)点で金属材料にくらべて有利である。ISO12010:1998およびEN12563:1999では、人工骨頭の表面粗さ、真球度についてそれぞれ、表面粗さ(R_a)<0.05 μm、真球度<10 μmと定められており、ISO7206-2ではさらにセラミックス骨頭の表面粗さについて、 R_a <0.02 μmであることが規定されている。

a-2) 機械的安全性

股関節に加わる負荷は、片足立位の条件ではおよそ体重の2~3倍程度、歩行運動中はおよそ体重の3~6倍であるといわれており、従来から使用され臨床成績が良好な人工股関節の例をもとに、セラミックス人工骨頭での破壊試験方法と評

価基準がFDAのガイドラインにて定められている。FDAガイダンスでは、Cone Cavity Contact(CCC)法による人工骨頭破壊試験法(図50)が記されており、軸方向圧縮負荷による破壊荷重を測定する手法とそのクライテリア(基準値)が定められている。

セラミックス製品の強度は材料強度だけではなく、製品のデザインや素材の組み合わせにも大きく影響を受ける。たとえば、大腿骨システムがTi合金である場合とCo-Cr合金である場合では、人工骨頭の破壊強度は大きく異なる。また、生体内では荷重が繰り返しかかる想定し、同様な負荷方法にて繰り返し荷重を10⁷回加えつけた際の耐久性についても基準が設けられている。

① 静的破壊強度の基準値:

- ・平均破壊強度: 46kN以上(20kN以下の荷重で破壊した検体がないこと)

② 繰り返し疲労強度の基準値:

- ・14kNの繰り返し負荷(10⁷回)にて破壊が生じないこと
- ・繰り返し負荷後の静的破壊強度: 25kN以上

a-3) 摩擦・摩耗特性

人工関節の摺動特性は摺動させる材料の組み合せやサイズ、クリアランス(すきま)の設定によって大きく変化する。そのため、摩擦・摩耗特性は材料特性だけでなく、デザインの影響を大きく受け、ピンオンフラットやピンオンディスク試験にて材料レベルでの摩擦・摩耗特性のスクリーニングを行ったうえで、股関節シミュレーター試験などにより実際の製品形状での評価が行われている。シミュレーター試験における潤滑液、温度や荷重負荷の条件および評価手法がISO14242-1,-2によって規定されている(膝関節シミュレーターの規格についてはISO14243-1,-2を参照)。

■ 1-2. 生体活性コーティング材料

生体活性コーティングのうち、HApコーティングについては、ISO13779にて規格化されている。HAp層は骨と強固に結合する必要があるが、それと同時にコーティング層と基材との間に充分

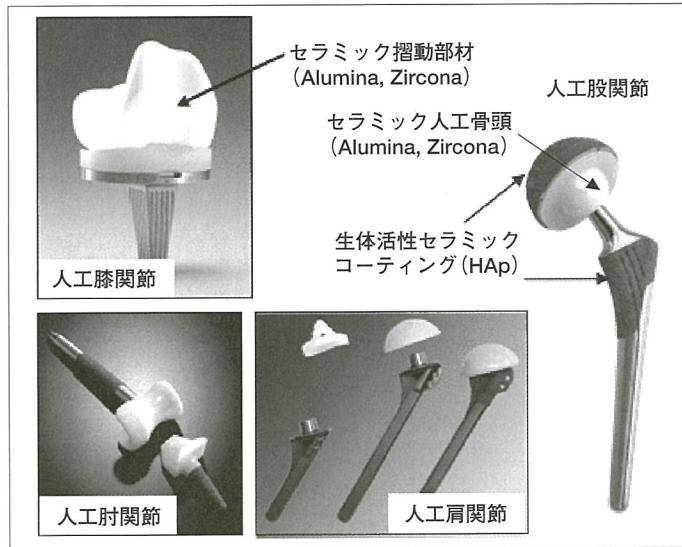


図 49
足関節、肩関節、肘関節などの代替材料

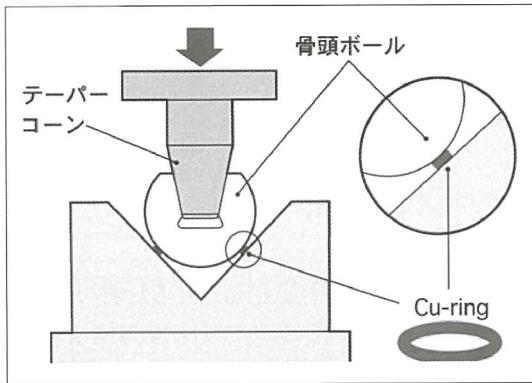


図 50 Cone cavity contact (CCC) 法による人工骨頭破壊試験法

な密着強度を有していることが必要である。HAp層の密着強度はコーティング層の面粗さ、コーティング方法により異なり、またコーティング層の厚みも重要な因子となる。

ISO13779-2では、HApコーティング層の化学組成、不純物質、結晶構造に加えて、骨の破壊強度 15 MPa をもとにコーティング層の密着強さ(引張強さ: 15 MPa 以上)が規定されている。また、FDA のガイドラインでは、ASTM 規格に基づき、Tiなどの粗面化コーティング層も含めたコーティング層の密着強度の基準として、所定の接着剤を用いた試験によって、引張強度と剪断強度がそれぞれ 20 MPa 以上であることが要求され

ている。繰り返し負荷においても同様の規定がなされている。

■ 1-3. 骨修復用セラミックス(人工骨)

セラミックス製人工骨は、世界に先駆けわが国で研究・開発が進められ製品化されており、すでに 20 年以上の長期にわたり臨床使用されている。現在わが国では数社より、それぞれ特徴ある製品が販売されている。

材質はリン酸カルシウムが主流であり、脊椎動物の骨の無機成分と同一である HAp 焼結体にはじまり、生体内で吸収・置換される β -TCP 焼結体、 α -TCP を主成分とする粉剤と液剤を練和することにより硬化し HAp に転化するペースト状の人工骨などが存在している(図 51)。

セラミックス人工骨は、埋入後生体骨と癒合し骨内で安定に存在する焼結型の人工骨、同じ焼結型でも骨内で吸収・置換される人工骨、ペースト状で埋植され、骨内で硬化する人工骨など、期待する諸特性は多岐にわたる。これらの諸特性を統一的に測定するための規格は存在せず、可能なかぎり JIS などの測定方法を準用し、各施設で工夫を凝らしながら評価してきた経緯がある。

物理化学的特性評価の参考となる国際的な材料規格として、ISO13779-1 などいくつかのものが制定されている。たとえば、ISO13779-1 には生体

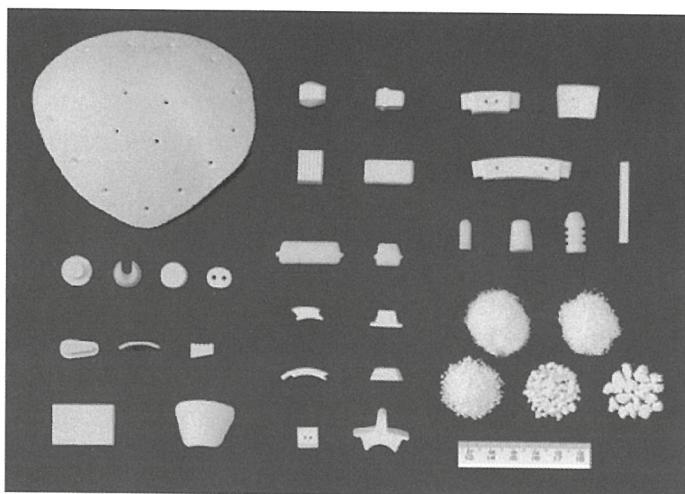


図 51
HAp の人工骨など

表 8 微量元素の許容量

元素	許容量 (mg/kg)
ヒ素	3
カドミウム	5
水銀	5
鉛	30

材料として使用される HAp について、カルシウム:リン原子比(Ca/P)、不純物元素の最大許容量、HAp 層の含量、機械的強度について規格値が記載されており、不純物元素の最大許容量としては表 8 の値が規格として定められている。

これらの規格に定められた仕様を満たしていることをもって、ただちにその材料の安全性が担保され、後述の生物学的安全性や臨床評価が必要となることはないが、材料開発の際の指針としては有用であろう。

2. 評価の項目と手法

セラミックスの人工関節に用いる材料は、上記の特性を満足できるような製品を得るために材料設計を行うことが必要である。ここでは、セラミックス材料の材料特性ならびに機械的安全性、生物学的安全性の評価基準について述べる。

■ 2-1. 材料特性・機械的安全性

人工関節は、生体内という水熱腐食環境下で 10

年以上もの長期間、メンテナンスフリーで使用されつづけるため、生体内でのきわめて高い耐久性が必要とされる。アルミナやジルコニアなどの酸化物セラミックスは化学的安定性が高く、生体不活性な材料であることから、生体内での長期使用において、金属材料でみられるような表面の酸化やイオン溶出などによる材料の変化がほとんどなく、長期間にわたり摺動部材としての特性を維持することが期待できる材料である。

アルミナおよびジルコニア(3Y-TZP)は、ISO6474:2010, 13356:2008 にそれぞれ、化学組成、密度、微細構造(結晶粒径など)、機械的特性(曲げ強度など)の各項目の基準と評価手法が定められている。また、ジルコニアは材料が持つ特徴から、水熱条件下での加速度的な劣化試験と放射能の評価も定められている。人工関節の荷重を保持するという機能上、セラミックスの破壊強度は、重要な評価項目の一つであり、4 点曲げ、もしくは二軸曲げ試験にてアルミナ、ジルコニアそれぞれの強度が規定されている。

曲げ強度評価は、試験片寸法、荷重負荷方法および表面仕上げの影響によって大きく測定値が変化し、研究および製造上の都合で異なる寸法、試験方法で試験を行うことから、測定値の解釈およびデータ記載時の情報には充分な配慮が必要である。また、これらの材料規格値はあくまでもその材料の安全性を担保するための最低限の基準であり、それをもとに製品形状や使用部位を考慮した

評価試験を追加で実施し、製品の安全性を確認する必要がある。

アルミナとジルコニアのISO規格は2010年と2008年にそれぞれ改定されており、ワイブル係数、繰り返し疲労強度が評価項目として追加されている。これは、人工関節のさらなる長寿命化と、より信頼性の高いセラミックスの実現への期待という世界的動向を反映している。セラミックスは金属材料と比較してすぐれた摺動特性を持つ反面、脆性破壊するというリスクを持つ。そのため、破壊のリスクを低減し、信頼性を高めることがセラミックスの命題となる。

信頼性を高めるという観点から、ワイブル係数と繰り返し疲労強度の評価は重要である。ワイブル係数は、材料のばらつきをあらわす尺度であり、高い破壊強度であってもばらつきが大きい、つまりワイブル係数が低い材料であった場合には信頼性が高い材料とはいえず、破壊のリスクの低減にはつながらない。また、長期間の連続使用を前提とし、繰り返し負荷による疲労特性を考慮して製品を設計することが、セラミックスの持つ破壊のリスクを低減するために重要となる。さらにジルコニアは生体内のような水と熱が存在する条件下で自発的な結晶構造の変化が起こることが知られており、134°C飽和水蒸気中に所定の時間静置し、結晶構造の変化と曲げ強度の変化を評価することが必要とされている。

付け加えて人工関節や人工骨は、滅菌を施して出荷する必要があるため、滅菌により材料特性が劣化しないような適切な滅菌条件・方法を選択することにも注意する必要がある。

■ 2-2. 生物学的安全性評価

バイオマテリアルとしてセラミックスを用いる場合、使用に先立って生物学的安全性を満足することを確認することが必須である。生物学的安全性評価はISO10993 “医療機器の生物学的評価”シリーズに準拠して行うことが必要である。具体的には、この規格に従って、それぞれの医療機器の接触部位と接触時間に応じて必要な評価項目を選定し、さらに各評価項目についてISO10993-2以降の各試験法ガイドなどを参考として適切な

表9 生物学的安全性評価項目

細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験、刺激性試験/皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験、抽出率関連試験
--

試験法を選定し、安全性評価を実施する必要がある。

骨組織修復用セラミックス(人工骨)もバイオマテリアルの一種であり、その評価項目はバイオマテリアルの評価項目と基本的には同一である。バイオマテリアルの評価としては、物理化学的な諸特性の評価につづき、生物学的安全性試験による評価、つづいて動物を用いた移植試験での評価、最終段階として治験による臨床評価と進行するのが一般的である。生物学試験があげられ、どのような生物学試験を実施すべきかについてはISO10993シリーズが制定されている。わが国においてもこの規格と整合する形で厚生労働省より通知が出されている。ISO10993-1において人体と接触する部位と接触する期間の長さに応じて、実施すべき生物学試験が規定されている。セラミック人工骨の場合、接触する組織は骨であり、接触する期間は30日以上であることより、第1次評価として、以下の試験を実施することが求められている。

- ① 細胞毒性試験
- ② 感作性試験
- ③ 刺激性/皮内反応試験

また、人工骨は接触時間が非常に長期に及ぶため、補足的な評価として以下についても考慮が求められる。

- ① 慢性毒性試験
- ② 発がん性試験

これら各試験の具体的な試験方法についてもISO10993シリーズに規定されている。しかし、多様な試験方法が並列的に記載されていて、そのなかのどれを選択すべきか判断に苦しむが多く、実際には、生物学的安全性試験の専門機関と綿密に相談しながら進める必要がある(表9)。

■ 2-3. 臨床試験

人工骨に限らず、バイオマテリアル開発の最終段階では実際にヒトに使用して、その安全性と有効性を臨床試験により評価する。臨床での評価に対しては、GCP(good clinical practice)が旧厚生省(現・厚生労働省)令として制定されており¹⁾、開始する前の安全性の事前確認、治験に参加する患者への説明、客観的評価となるような評価基準の作成など、厳しい指針のもとに実施される。当然ながら高額の費用と長期の期間を要することになる。

これを避けるため、予め“承認基準”を制定しておき、この基準に適合していることを示すことにより臨床評価を行うことなく承認を取得できる制度も平成17年の新薬事法の施行と同時に開始されている。残念ながらセラミック人工骨においては承認基準は制定されておらず、臨床試験による評価が基本的には必要とされている。実用化を迅速に達成するためには、つぎに述べる評価方法の標準化が進み、臨床評価に変わりうる有効な評価方法の開発が望まれる。

3. 最近の評価法と標準化

■ 3-1. 人工関節

さまざまな部位にセラミック材料を用いるには、多様なデザインで使用されるデザインと、より信頼性の高さが必要となる。製品デザインの自由度にすぐれるという観点から、高強度だけでなく、高破壊靭性などの特性をキーワードとして新たな材料が開発されてきている。臨床実績があるアルミナ、ジルコニアをベースにしたジルコニア強化アルミナ(ZTA)やアルミナ強化ジルコニア(ATZ)といった複合材料はその一例である。

アルミナとジルコニア複合材料はすぐれた機械的特性を示す一方で、一部の材料では、ジルコニア相中の正方晶相が水熱条件下で单斜晶相に変化することが報告されている。このように、ジルコニア相を含む材料を用いる場合には、特に水熱条件下での結晶相および機械的特性の安定性に関し

て充分に検討する必要がある。

若年の活動性の高い患者への適応が可能という観点から、セラミック/セラミック人工関節システムの使用がアメリカで急速に広がっている。セラミック/セラミック摺動面は、人工関節の摩耗量を低減するという目的に対してはきわめて有効な材料の組み合わせであるが、材料の信頼性の問題も併せ持つ。また、摩耗特性に関して、通常のシミュレーター試験では、摩耗量が非常に小さく、また生体内での局所的な高加重状態を再現できないといった問題点があることから、マイクロセパレーション機構を持たせ、局所的な高荷重状態を動きに組み込んだ摩耗試験が2000年ごろより行われている。マイクロセパレーション試験によって摩耗量は増加し、接触部のストライプウェアなど実際の生体内での使用に近い状態が再現されていることが確認されている。しかし、現在の摩耗試験による評価は、重量減少や摺動面の損傷の定性的手法が主となっている。

そこで、新たな手法として摩耗試験後の骨頭ボールや臼蓋カップを、ラマン分光分析やカソードルミネッセンス(CL)法を用いた分光学的手法により評価し、局所的な微小領域での結晶相や残留応力の変化を定量的に評価することも進められている。この手法は、セラミックスだけではなく、超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)にも応用されている。またこれらの分光学的手法は生体から抜去された製品の解析にも応用されており、材料開発のステージへフィードバックされて、より信頼性の高い材料を開発するための有用なデータとなっている。

人工関節の性能は製品の形状や適応部位によって大きく異なることから、材料評価と製品評価を合わせて総合的に評価しなければならない。製品の信頼性を高めるためには、材料の信頼性を高めることが重要であり、そのためには、これまでの臨床結果を詳細に分析し、材料の改善や新材料の開発にフィードバックすることが求められる。

■ 3-2. 人工骨

セラミックス製の人工骨はわが国が世界をリードしている分野であり、評価方法の標準化におい

てもわが国から積極的な提案がなされている。その一つである“インプラント材料の HA_p 形成能体外測定方法”は DIS(国際規格原案)まで進行している。これはヒト血漿成分と類似成分を持つ擬似体液を作製し、そのなかに生体活性を有する材料を浸漬すると材料表面に骨類似 HA_p 層が析出すること、この溶液内での骨類似 HA_p 層の析出と生体の骨内に埋入した際の癒合の程度(生体親和性)が相關することを見いだした小久保らの研究成果に基づいたものである。生体活性という人工骨材料の“有効性”を定量的に評価する画期的な方法であり、正式に国際的な標準となる日が待たれる。

このほかにも、“生体活性セラミックスの特性評価に関する標準化”というテーマで経済産業省より委託先の公募が行われ、採択事業者も決定し標準化に向けての活動が開始された。先の評価方法に引きつづき、国際的な標準として制定されることを期待したい。

わが国では、セラミックスの人工骨が開発されるまで、臨床の場で骨移植が必要な場合にはほぼ 100% 自家骨移植が実施されてきた。1980 年代にセラミックス製の人工骨が開発され徐々に用途が拡大してきた。特に特定の部位のために設計されたスペーサーとよばれる製品はわが国特有の製品で、海外の市場を大きく引き離している。しかし一方、人工骨の使用は骨移植手術全体の 30% に達していないといわれている。これは、人工骨が生物学特性や力学的特性で生体骨に遠く及ばないためである。生体骨に替わりうる人工骨の開発が材料研究者に課せられた当面の課題であるが、材料の開発は評価方法の開発と表裏一体をなしている。有効な評価法の開発は、材料開発のスピードアップに必須である。

文 献

2.1 セラミックス系バイオマテリアルの特徴と種類

- 1) Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK : Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res Symp* 1971, No. 2(Part 1) : 117-141.
 - 2) Ohtsuki C, Kokubo T, Yamamuro T : Mechanism of apatite formation on CaO-SiO₂-P₂O₅ glasses. *J Non-Cryst Solids* 1992, 143 : 84-92.
 - 3) Kokubo T, Shigematsu M, Nagashima Y, Tashiro M, Nakamura T et al. : Apatite- and wollastonite-containing glass-ceramics for prosthetic application. *Bull Inst Chem Res Kyoto Univ* 1982, 60 : 260-268.
 - 4) Kokubo T(ed.) : *Bioceramics and their clinical applications*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 2008.
 - 5) Hench LL, Wilson J(ed.) : *An introduction to bioceramics*. World Scientific, Singapore, 1993.
 - 6) 岡崎正之：歯と骨をつくるアパタイトの化学. 東海大学出版会, 東京, 1992.
 - 7) Park JB, Lakes RS : *Biomaterials an introduction*, 2nd edition. Plenum Press, New York, 1992.
- ### 2.2 セラミックス系バイオマテリアルの合成
- 8) 田中順三, 角田方衛, 立石哲也・編：バイオマテリアル. 内田老鶴園, 2008.
 - 9) Park J : *Bioceramics*. Springer, New York, 2008.
 - 10) Nalwa HS(ed.) : *Handbook of organic-inorganic hybrid materials and nanocomposites*. American Scientific Publishers, 2003.
 - 11) 作花清夫：ゾルゲル法の科学. アグネ承風社, 東京, 1996.
- ### 2.3 セラミックスの構造解析
- 12) 難波徳郎：第Ⅱ編ガラス構造論. ガラス工学ハンドブック. (山根正之・他編). 朝倉書店, 東京, 1999, p39-40.
 - 13) 松本修治, 難波徳郎, 三浦嘉也：ガラスのモノクロマティック X 線光電子分光—試料表面の帶電制御法. 表面科学 1997, 18 : 466-472.
 - 14) Hayakawa S, Nakao A, Ohtsuki C, Osaka A, Matsumoto S et al. : An x-ray photoelectron spectroscopic study of the chemical states of fluorine atoms in calcium silicate glasses. *J Mater Res* 1998, 13 : 739-743.
 - 15) Takadama H, Kim H-M, Kokubo T, Nakamura T : XPS study of the process of apatite formation on bioactive Ti-6Al-4 V alloy in simulated body fluid. *Science and Technology of Advanced Materials* 2001, 2 : 389-396.
 - 16) Andrew ER : Magic angle spinning. *International Reviews in Physical Chemistry* 1981, 1 : 195-224.
 - 17) 前川英己：固体 NMR の最近の測定技術とセラミックス評価への応用. セラミックス 2006, 41 : 1020-1025.
 - 18) Hayakawa S, Tsuru K, Ohtsuki C, Osaka A : Mechanism of apatite formation on a sodium silicate glass in a simulated body fluid. *J Am Ceram Soc* 1999, 82 : 2155-2160.
 - 19) Fukagawa D, Hayakawa S, Yoshida Y, Suzuki K, Osaka A et al. : Chemical interaction of phosphoric acid ester with hydroxyapatite. *J Dent Res* 2006, 85 : 941-944.
 - 20) Sifihi H, Rey C : 1-D and 2-D double resonance heteronuclear magnetic resonance study of the local

- structure of type B carbonate fluoroapatite. Magnetic resonance in colloid and interface science, NATO ASI series II. (eds. Fraissard J, Lapina B), Kluwer Academic Publisher, 2002, 76 : 409-422.
- 10) Cazalbou S, Eichert D, Ranz X, Drouet C, Combes C et al. : Ion exchanges in apatites for biomedical application. *J Mater Sci : Mater Med* 2005, 16 : 405-409.
- 11) Jäger C, Welzel T, Meyer-Zaika W, Epple M : A solid-state NMR investigation of the structure of nanocrystalline hydroxyapatite : *Magn Reson Chem* 2006, 44 : 573-580.
- ・Cullity BD : Elements of X-ray diffraction, 2nd ed. Addison-Wesley, Reading, MA, 1978.
- ・平石次郎・編：フーリエ変換赤外分光法 化学者のためのFT-IR. 日本分光学会測定法シリーズ10). 学会出版センター, 東京, 1991.
- ・尾崎幸洋, 岩橋秀夫：生体分子分光学入門. 共立出版. 東京, 1992.
- ・Mackenzie KJD, Smith ME : Multinuclear solid-state NMR of inorganic materials(Pergamon materials series, V.6). Pergamon, Netherland, 2002.
- ・Rahaman MN : Ceramic Processing. CRC Press, Taylor & Francis group, Boca Raton, 2006.
- ・日本表面科学会・編：X線光電子分光法(表面分析技術選書). 丸善, 東京, 1998.

2.4 セラミックスの物性

- 1) 小澤英浩：骨の組織発生と成長. 骨の科学. (須田立雄, 小澤英浩, 高橋栄明・編), 医歯薬出版, 東京, 1985, p 214-217.
- 2) Kokubo T, Takadama H : How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity? *Biomaterials* 15, 2006 : 2907-2915.
- ・岡崎正之, 山下仁大・編：セラミックバイオマテリアル. コロナ社, 2009.
- ・日本セラミックス協会・編：環境調和型新材料シリーズ 生体材料. 日刊工業新聞社, 2008.

2.5 セラミックス系バイオマテリアルの臨床応用の評価

- 1) 厚生労働省令第36号：平成17年3月23日, 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令).

