

(IV) バイオセラミックスの誕生とその展開:4

京都大学名誉教授 中部大学名誉教授
小久保 正

連絡先 kocht1641@ares.eonet.ne.jp

1970年に Bioglass[®] が骨と自然に結合することが明らかにされて以来、ガラスやセラミックスを次のような骨修復以外の医療にも応用しようとする試みが進められた。

11. ガラスのキャストブルクラウンへの応用

歯冠には、従来レジン、金属、陶材などが用いられてきた。この中陶材は、レジンに比べ、硬度に優れ、傷が付き難い特徴を有し、金属に比べ、外観と熱伝導度において天然歯に近く、金属イオンを溶出し難い特徴を有する。しかし粉末原料を成形した後、焼成する方法によって作られるので、寸法精度の高い製品を作り難い欠点を持っている。ガラスを熔融状態で、金属と同様に鑄型に鑄込み、加熱処理により結晶化する方法によれば、金属歯と同様に寸法精度が高く、陶材と同様に外観、硬度、熱伝導共天然歯に近く、金属イオンを溶出し難く、しかも機械的強度に優れた製品を得られると期待される。

そこで、1984年 Corning 社の Grossman らは、この目的に適した結晶化ガラスとして、金雲母 ($\text{K}_2\text{Mg}_2\text{Si}_8\text{O}_{22}\text{F}$) を析出した $\text{K}_2\text{O}-\text{MgF}_2-\text{MgO}-\text{SiO}_2$ 系の結晶化ガラスを開発し、これを DICOR[®] と名付けた [1]。その曲げ強度は、153MPa で天然歯のそれ 10.3 MPa より高く、圧縮強度は 828MPa で、陶歯のそれ 172MPa よりかなり高い。この結晶化ガラスは、金雲母を析出しているため、切削加工もし易い特徴を有する。

これに倣い、歯冠用に $\beta\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$ と AlPO_4 を析出した $\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$ 系の結晶化ガラスを九州耐火煉瓦(株)が開発し Crystraceram[®] と名づけ、金雲母と β スポジューメンを析出した結晶化ガラスをオリンパス光学(株)が開発し OCC[®] と名づけ、アパタイトを析出した $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}$ 系の結晶化ガラスを京セラ(株)が開発し CeraPearl[®] と名づけ、アパタイトとチタン酸マグネシウム (MgTiO_3) を析出した $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}$ 系の結晶化ガラスを筆者と矢田化学(株)が開発し Casmic[®] と名づけた。図1に、歯冠状に成形された $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}$ 系のガラス(左) と加熱処理によりアパタイトとチタン酸マグネシウムを析出した結晶化ガラス Casmic (右) を示す [2]。

ただし、これらの結晶化ガラスは、その機械的強度が十分高くないので厚さを 1 mm 以上にしなければならず、しかも複数の歯を繋ぐブリッジには使えない難点を有する。

これに対し、リヒテンシュタインの Ivoclar Vivadent 社の Hoeland らは 2006 年に、 $\text{Li}_2\text{O}\cdot 2\text{SiO}_2$ 結晶を析出した $\text{Li}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{ZrO}_2$ 系の結晶化ガラスを開発し、これを IPSe.max[®] と名付けた。これは 400-610 MPa の高い曲げ強度と $2.3-2.9 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ の高い破壊靱性を示すのでブリッジにも使える [3]。この場合には、ガラスを直接鑄型に鑄込むと、ガラスが失透するので、ガラスを一旦棒状に成形し、低い温度で加熱処理していくらか結晶化させ、次いでその棒を軟化温度付近に加熱した歯の鑄型に

押し入れて、歯の形に成形する。この製品は現在、日本を含む世界各国で広く使われている。

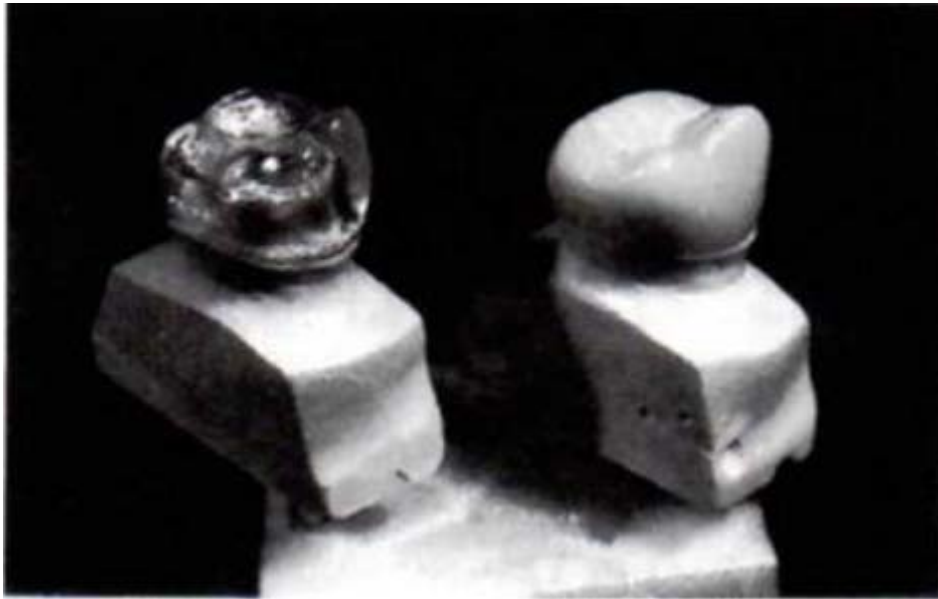


図 1. 歯冠状に成形された $MgO-CaO-SiO_2-P_2O_5-F$ 系のガラス(左) と加熱処理によりアパタイトとチタン酸マグネシウムを析出した結晶化ガラス (右) [2]。

12. ガラスのがん放射線治療材料への応用

がんの放射線治療は、患部を切除せず温存できる点で好ましい。しかし、一般に放射線照射が体外から行われるため、体内深部のがんに十分な量の放射線を照射することが難しく、周囲の正常な組織をも傷める。

これに対し 1987 年米国の Day らは、Y を多量に含む $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$ 系のガラス微小球を用いれば、体内深部のがんを局部的に放射線照射して治療することができることを示した [4]。このガラスは、調製時には放射性を示さないが、治療直前に中性子線で照射されると、 ^{89}Y が β 線放射体の ^{90}Y となる。この直径 20-30 μm のガラス微小球を、図 2 に示すように、カテーテルを用いて動脈を経て肝臓がんなどの患部に注入すると、ガラス球は血管を詰めてそこに留まり、がんへの栄養補給を断つと共に、周囲のがん細胞を直接放射線照射し死滅させる。このガラスは、化学的耐久性に優れるので、放射性元素が溶け出して、他の組織を傷めることはない。 β 線は生体組織を 2.5 mm 程度しか通らないので、離れた正常組織を傷めることも無い。 ^{90}Y の放射能の半減期は 14.3 日で短いので、21 日もすれば、その放射能が自然のレベルまで低下する。それ故、治療終了後もガラス球を体内にそのまま留置しておいても差し支えない。肝臓がんは、手術で除去できるのが 30 %程度しかないので、このガラスは、肝臓がんの有用な治療法として米国で実化され、現在では世界の主要国で使われるようになってきている。ただし日本では、未だ使われるに至っていない。

Y_2O_3 を含む微小球をガラスで作ろうとすると、 Y_2O_3 に多量の SiO_2 や Al_2O_3 などのガラス形成酸化物を加えなければならず、 Y_2O_3 を最大 17 モル %含むガラスしか得られない。そこで高周波熱錬(株)は筆者および川下らと共に、 Y_2O_3 粉末を高周波誘導熱プラズマ法で熔融し、融液を急冷する方法を試みた。その結果、この方法によれば、図 3 に示すように、 Y_2O_3 100 %の直径 20-30 μm の微小球を容易に作る事が分かった [5]。この微小球を放射化して兎の肝臓がんに入ると、期待通りがんの増殖を抑えることができた。この微小球は、上記のガラス微小球より高濃度の Y を含むだけでなく、より優れた化学的耐久性を示すので、上記のガラスより優れたがん治療材料として有用であると期待された。そこで筆者

は、2001年材料製造を担う高周波熱錬（株）、微小球注入装置の製作を担うシミズテック（株）、京都大学医学部放射線科平岡真寛教授と共に、京都大学発の最初のベンチャー企業である有限会社マイクロメディックスを立ち上げ、その実用化を図った。しかし残念ながら、実用化を担う企業が現れず、会社を2006年に解散した。

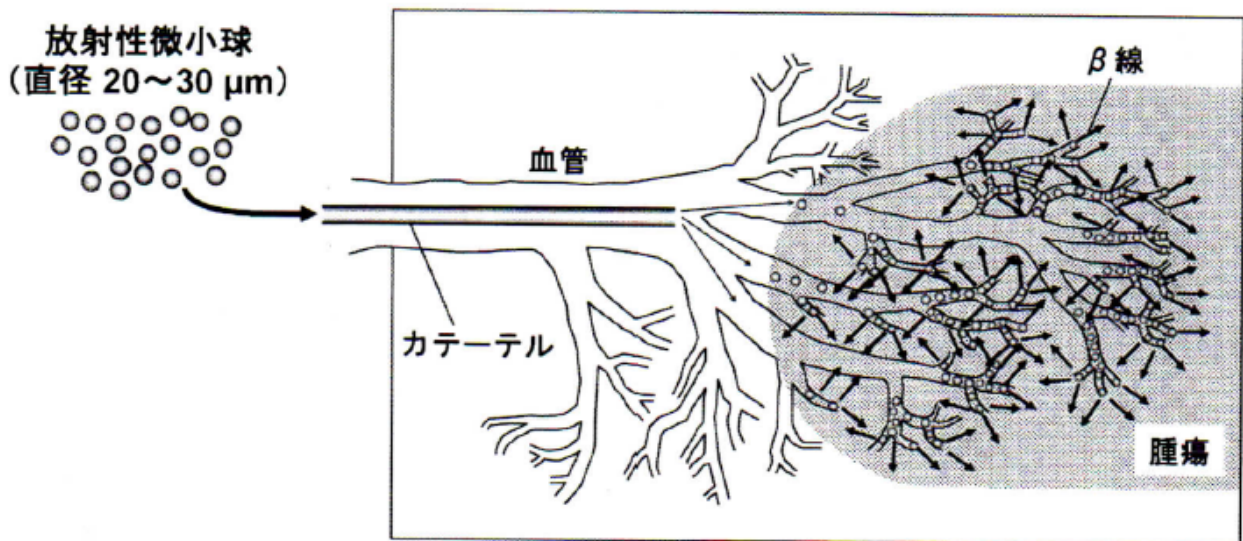


図2. 放射性微小球を用いたがん治療

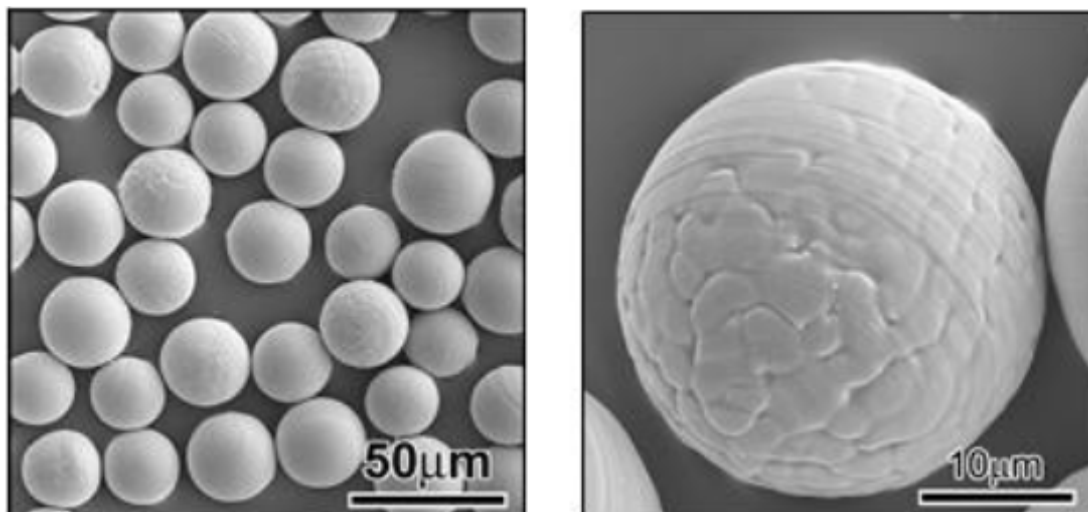


図3. 高周波誘導熱プラズマ法で作られた Y_2O_3 微小球

13. ガラスのがん温熱治療材料への応用

腫瘍部では血管と神経の発達が乏しいので、腫瘍部付近を加熱すると、腫瘍部だけが血流により冷却され難く、加温されやすい。がん細胞は、血液の供給に乏しく、従って酸素の供給に乏しいので、熱に弱く、43℃以上に加温されると死滅する。従って、腫瘍部を局部的に加温すれば、がんを治療することができる。がんを局部的に加温する方法としては、温水、赤外線、超音波、マイクロ波などがあるが、いずれも体内深部のがんを有効に加温することが困難である。磁力線は、体内深部まで到達するので、がんの患部に交流磁場を受けて発熱する強磁性体を置けば、がん細胞を有効に加温、死滅させることができる。ただし、その強磁性体は、体内に留置されるので、有害なイオンを溶出しないものでなければならない。

筆者と海老澤らは、1991年この目的に使う材料として、CaO-SiO₂系のガラス中に直径200 nmのマグネタイト(Fe₃O₄)粒子とウオラストナイトを析出した結晶化ガラスを開発した[6]。同結晶化ガラスの直径0.1~1mmの粒子を兎の大腿骨骨髓部に充填し、100 kHz, 300 Oeの交流磁場の下に置くと、磁場印加後5分以内に、骨の表面まで43℃に加温された。また同結晶化ガラスの直径3 mm、長さ5 cmのピンを悪性腫瘍を移植した兎の脛骨骨髓部に挿入し、同じ交流磁場の下に50分間置くと、3週間後に図4に示すように、何も処置しなかった場合には、腫瘍が大きく増殖し、骨が破壊したのに対し、結晶化ガラスで温熱治療を施した場合には、骨髓内部のがん細胞が完全に死滅し、骨の形状と機能が回復していることが確認された。

ただし、ヒトの場合には、結晶化ガラスのピンを腫瘍部に挿入すると、がん細胞が飛び散り、腫瘍が他に転移する恐れがある。従ってこの場合も、放射線微小球の場合と同様に、結晶化ガラスを微小球にして患部に送り込む必要がある。微小球でも周囲の温度を43℃以上に加温できるためには、結晶化ガラスの発熱効率を格段に増強し、交流磁場の磁場を格段に増強させる必要がある[7]。

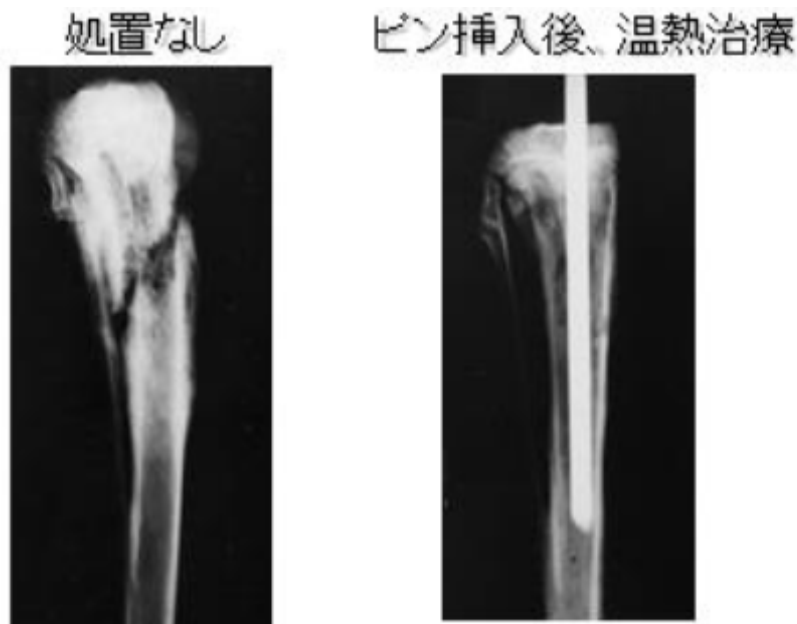


図4. 腫瘍を移植して5週間経過した兎の脛骨のレントゲン写真。

左：何の処置も施さなかった場合。

右：2週間後に結晶化ガラスのピンを挿入し、交流磁場下に50分間置いた場合。

14. セラミックスの人工関節部材への用

先に記したように生体修復材料として最初に用いられたセラミックスは、高純度アルミナセラミックスであり、その最初の応用は、人工股関節の摺動部であった。アルミナセラミックスを骨頭に用いた人工股関節の例を、図5に示す。

高純度アルミナセラミックスは、その後原料粉末の純度を上げ、粒度を下げ、焼結方法を改良することなどにより、その曲げ強度、破壊靱性、硬度を改善する試みがされた。その結果、現在人工関節摺動部に用いられている高純度アルミナセラミックスは、次の力学的特性を有する[8]。

曲げ強度 400-600 MPa, 圧縮強度 4000-4500 MPa, ヤング率 380-420 GPa, 硬度 2400 HV, 破壊靱性 K_{Ic} 4-6 MPa · m^{1/2}



図5. アルミナセラミックスの骨頭、ポリエチレンの臼蓋、ステンレス鋼のステムからなる人工股関節（京セラ（株）のカタログから）

アルミナセラミックスの応用は、股関節だけでなく、膝関節や、肩関節、指関節、肘関節などにも広がった。しかし、応用範囲が広がり、使用数が増加し、使用年月が長くなるにつれ、破損する例も見られるようになった。

そこで、機械的強度と破壊靱性により優れたセラミックスとして、3モル%程度の Y_2O_3 や MgO を固溶させた部分安定化ジルコニア (ZrO_2) セラミックスが、人工股関節の骨頭などとして用いられるようになった。これらは、次の力学的性を示す [8]。

曲げ強度 800-1000 MPa, 圧縮強度 1850-2000 MPa, ヤング率 150-208 GPa, 硬度 1200-1200 HV、破壊靱性 K_{IC} 7-8 $MPa \cdot m^{1/2}$

ただし、体内のように水のある環境下では、セラミックス表面付近の準安定な立方晶ジルコニアが、水と反応して安定な単斜ジルコニアに相転移し、膨張してセラミックス表面に亀裂を生じ易い。

そこで最近では、75%のアルミナセラミックス中に25%のイットリア部分安定化ジルコニアを分散させた複合セラミックスが作られ、これが人工関節に使われるようになった。この場合には、部分安定化ジルコニア粒子が水に接する確率が低いので、セラミックスの優れた機械的特性が、水のある生体環境下でも長期に亘って保たれると期待される。このセラミックスは、次の力学的特性を示す [8]。

曲げ強度 1200 MPa, ヤング率 350 GPa, 硬度 1840 HV, 破壊靱性 4.1 $MPa \cdot m^{1/2}$

しかし、これらのセラミックスですら、使用中に破損する懸念がある。そこで、最近では、2.5%の Nb を含むジルコニウム金属を加熱処理し、その表面に厚さ $5 \mu m$ 程度の ZrO_2 層を形成させた複合材料を、人工関節の摺動部に用いる試みが進んでいる [9]。この場合には、耐摩耗性に優れた酸化物セラミックスが靱性に優れた金属に支えられているので、この複合材料はセラミックスと金属の両方の利点を兼ね備えていると期待されている。

参考文献

- [1] OJ. Adair and D. Grossman, The castable ceramic crown, *Int. J. Periodontics Restorative Dent*, **4**, 33-45 (1984)
- [2] 小久保 正、作花済夫、迫政信、池尻史郎、歯冠材料としてのアパタイト、チタン酸マグネシウム含有結晶化ガラスの合成、日本セラミックス協会学術論文誌、**97**, 239-44 (1989)
- [3] W. Hoeland, E. Apel, C. van't Hoen and V. Rheinberger, Studies of crystal phase formation in high-strength lithium disilicate glass-ceramics, *J. Non-Cryst. Solids*, **352**, 4041-4050 (2006)
- [4] M.J. Hyatt and D.E. Day, *J. Am. Ceram. Soc.*, **70**, C283-C287 (1987)
- [5] M. Kawashita, R. Shineha, H.M. Kim, T. Kokubo, Y. Inoue et al. Preparation of ceramic microspheres for in situ radiotherapy of deep-seated cancer, *Biomaterials*, **24**, 2955-2963 (2003).
- [6] Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, Crystallization of (FeO, Fe₂O₃)-CaO-SiO₂ glasses and magnetic properties of their crystallized products, *J. Ceram. Soc. Japan*, **99**, 7-13 (1991).
- [7] 川下将一、小久保 正、深部がん局所温熱治療のための強磁性微小球、*NEW GLASS*, **18**, No.4, 27-31 (2003)
- [8] B. Ben-Nissan, A.H. Choi and R. Cordingley, Alumina ceramics, in *Bioceramics and their clinical applications*, ed. T. Kokubo, Woodhead Pub. Cambridge, 2008, P223-242
- [9] L. W. Hobbs, V.B. Rosen, S.P. Mangin and M. Treska, Oxidation microstructures and interfaces in the oxidized zirconium knee, *J. Appl. Ceram. Technol*, **2**, 221-246 (2005)