

論 文 内 容 要 旨

題 目

Fabrication of porous carbonate apatite granules using microfiber  
and its histological evaluations in rabbit calvarial bone defects  
(マイクロファイバーを用いた多孔質炭酸アパタイト顆粒の開発と  
ウサギ頭蓋骨における組織学的評価)

著 者 秋田 和也 (口腔外科学分野)

内容要旨

【目的】

口腔領域では、歯周疾患や腫瘍、外傷などによって骨が失われる機会が多い。骨欠損部の再建のゴールドスタンダードは自家骨移植であるが、骨採取に伴う外科的侵襲や採取できる骨の量・形状に制限があるため、骨補填材が使用されている。ハイドロキシアパタイト(HAp)は優れた生体親和性と骨伝導性を示すため、骨補填材として広く使用されてきた。しかし、HAp は生体内における吸収は極めて少なく、長期にわたって生体内に残存し、時に感染源となることもある。そこで我々は生体骨が炭酸基を含む炭酸アパタイト(CO<sub>3</sub>Ap)であることに着目し、生体内で吸収されて骨置換する CO<sub>3</sub>Ap 顆粒の人工合成に成功した。この炭酸アパタイト顆粒は臨床治験を経て、新規骨補填材料として薬事承認を得、サイトランスグラニュール®として市販されている。しかし、この顆粒は緻密体であるため、骨や血管が顆粒内部に入らず、材料内部での骨新生は望めない。さらに内部へ骨組織が入らないため、術中や術後に顆粒が移動・漏出する問題がある。そこで、さらなる骨形成促進および材料の早期固定を目指し CO<sub>3</sub>Ap の多孔化に取り組んだ。本研究では、ファイバーを混入した石膏を前駆体とし、溶解-析出反応により組成変換を行うことで、種々の気孔径を有する多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒を開発し、さらにウサギ頭蓋骨へ埋入し組織学的検討を行うことで、多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒の生体内での挙動と最適気孔径を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】

半水石膏とファイバー(ファイバー径;30、50、120、205 μm)を、ファイバーの重量比が 10 wt% となるように混合し、混水比 0.2 で練和後、冷間等方圧加圧法により 50 MPa の圧力下で硬化させた。硬化後、700°C(昇温速度 0.13°C/分)で 5 時間焼成することによってファイバーを除去し、これを前駆体とした。その後、顆粒径が 1.0~1.4 mm となるように粉碎、分粒し、炭酸ナトリウム水溶液お

よびリン酸水素ナトリウム水溶液に浸漬し、CO<sub>3</sub>Apへ組成変換を行った。変換前後における形態学的観察は走査型電子顕微鏡を用い、組成分析は X 線回折装置およびフーリエ変換赤外分光光度計を用いた。次いで、日本白色ウサギ頭蓋骨にφ8 mmの骨欠損を作製し、緻密体 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒 (CO<sub>3</sub>Ap(D))とファイバー径;30、50、120、205 μm を用いて作製した多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒 (CO<sub>3</sub>Ap(30)、CO<sub>3</sub>Ap(50)、CO<sub>3</sub>Ap(120)、CO<sub>3</sub>Ap(205))を埋入し、骨欠損部の骨新生について組織学的に評価を行った。

### 【結果】

前駆体である硫酸カルシウムは炭酸ナトリウム水溶液に 7 日間浸漬することで炭酸カルシウムに組成変換し、これをリン酸水素ナトリウム水溶液に 14 日間浸漬することで CO<sub>3</sub>Ap へ組成変換した。作製した多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒は、用いたファイバーの径に類似した気孔を持つことが確認できた。また気孔径は組成変換の過程で収縮し、その収縮率は 8.2~18.7%であった。非脱灰研磨切片による観察では、多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒は緻密体同様優れた骨伝導性を示した。埋入 2 週で CO<sub>3</sub>Ap(30)、CO<sub>3</sub>Ap(50)、CO<sub>3</sub>Ap(120)の群では気孔内部にも成熟骨を認めたが、CO<sub>3</sub>Ap(205)の群では気孔内部における成熟骨は確認できなかった。なお気孔内部における新生骨量は、CO<sub>3</sub>Ap(120)の群で最も多かった。

### 【考察】

ファイバーを混入した石膏を焼成し、これを前駆体として組成変換を行うことにより、種々の気孔径を有する多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒の開発に成功した。多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒は埋入早期に気孔内部に骨形成と血管新生があり、特に CO<sub>3</sub>Ap(120)の群は気孔内部での高い骨形成率を示したことから、最適気孔径と考えられた。以上のことより、多孔質 CO<sub>3</sub>Ap 顆粒は迅速な骨形成および周囲骨との早期の固定が得られる可能性が示唆された。