

## 人工骨（合成ハイドロキシアパタイト）の骨内埋入部の強度に関する研究 —— 打ち抜き試験と非脱灰硬組織標本による骨-合成ハイドロキシアパタイト界面の検討 ——

西下 淑文

骨の無機質と同一の化学構造を持つ多孔性合成ハイドロキシアパタイトを成犬大腿骨および脛骨に埋入した。術後4, 8, 12週で周囲骨組織を含めてアパタイトを採取し、組織学のおよび力学的に検索を行い次の結果を得た。

1) 合成ハイドロキシアパタイトは結合織を介さず、新生骨と直接に結合していた。また、合成ハイドロキシアパタイトの気孔内には新生骨の進入を認めた。更に、炎症細胞の浸潤や異物反応はみられなかった。このように、合成ハイドロキシアパタイトは優れた骨親和性と骨伝導性を有していた。

2) 大腿骨に埋入した円柱型の合成ハイドロキシアパタイトに打ち抜き試験を行った。その結果骨とアパタイトは強く結合しており、術後4週におけるアパタイトの打ち抜きと、正常海綿骨の打ち抜きに必要な力の大きさはほぼ同程度であった。

3) 合成ハイドロキシアパタイトの骨親和性を数量化するため、アパタイトの表面に接触した骨組織の量を計算して、骨組織接触率 (bone contact ratio) を算出した。また、アパタイトの気孔内に進入した骨組織の量を計算して、骨組織進入率 (bone ingrowth ratio) を算出した。その結果、合成ハイドロキシアパタイト周囲の骨新生は術後約8週でプラトーに達し、アパタイト中央部では術後12週以降でも骨新生が進行していることがわかった。

4) 合成ハイドロキシアパタイトは骨親和性がよく、骨との十分な接着強度が得られ、供給量も豊富で保存、消毒、成形も容易であり、優れた骨補填材として利用価値が高い。

(昭和63年2月26日採用)

### Studies of the Mechanical Strength of Grafted Artificial Bone (Synthetic Hydroxyapatite) — Biomechanical and Histological Analysis of the Bone-Synthetic Hydroxyapatite Interface —

Yoshifumi Nishishita

Synthetic porous hydroxyapatites were implanted in the femurs and tibias of dogs. Four, eight, and twelve weeks after operation, the dogs were sacrificed and implant tissue specimens were resected for histological and biomechanical examination.

川崎医科大学 整形外科  
(指導: 渡辺 良教授)  
〒701-01 倉敷市松島577

Department of Orthopedic Surgery (Director: Prof. Ryo Watanabe), Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan

Histologically, hydroxyapatite bonded directly to the bone trabeculae without any interposing connective tissue membrane. The pores in the hydroxyapatite were filled with bone tissue. Neither inflammatory cells nor foreign body reaction was seen. These findings show that hydroxyapatite has an osteoconductive effect and favorable affinity to bone.

A push-out test of the cylindrical hydroxyapatite in the femur four weeks after operation revealed that the hydroxyapatite was firmly connected to the bone. The magnitude of the force required to push out the hydroxyapatite test piece was the same as that needed to push out normal cancellous bone.

“The bone contact ratio” and “the bone ingrowth ratio” were proposed to estimate the affinity of hydroxyapatite to the bone. The new bone formation on the surface of the hydroxyapatite (bone contact ratio) arrived at its maximum point eight weeks after operation, while the new bone formation in the pores in the hydroxyapatite (bone ingrowth ratio) was still in progress twelve weeks after operation.

Results of this experimental study suggest that synthetic hydroxyapatite may be used as an effective substitute for bone grafts. (Accepted on February 26, 1988)

*Kawasaki Igakkaishi 14(3) : 359-371, 1988*

**Key Words** ① Synthetic hydroxyapatite ② Bone-Synthetic hydroxyapatite interface ③ Bone substitute

## はじめに

外傷、骨腫瘍摘出後、骨髄炎の治療後などに生じた骨欠損に対しては、従来から主として自家骨移植が行われている。しかし、自家骨移植では骨の供給量が限られており、また、採骨のための追加手術が必要となり、出血や感染の危険性、更に、術後にみられる採骨部での疼痛や変形が問題となる。そこで、自家骨移植に代わる方法として冷凍保存同種骨移植、処理異種骨移植、人工骨移植などが研究されてきた。同種骨移植については、bone bankの設立など最近注目されてきてはいるが、免疫反応の問題や、生体および死体から採骨が行われることに伴う社会的宗教的問題など、常に十分な骨量を得るために解決されねばならない問題がいくつか残っている。異種骨移植（ウシ、ブタなどの処理骨）は限られた範囲で使用されてはいるものの、生体親和性に乏しく

有用な移植法とはいいがたい。一方、青木<sup>1)</sup>、小木曾<sup>2)</sup>らは、新しい人工骨として合成ハイドロキシアパタイトに着目し、組織学的に優れた骨親和性を有することを証明した。しかし、臨床使用に際しては、合成ハイドロキシアパタイト埋入部の力学的強度が問題となる。著者は、成犬大腿骨および脛骨に多孔性合成ハイドロキシアパタイトを埋入し、一定期間の後強度試験を

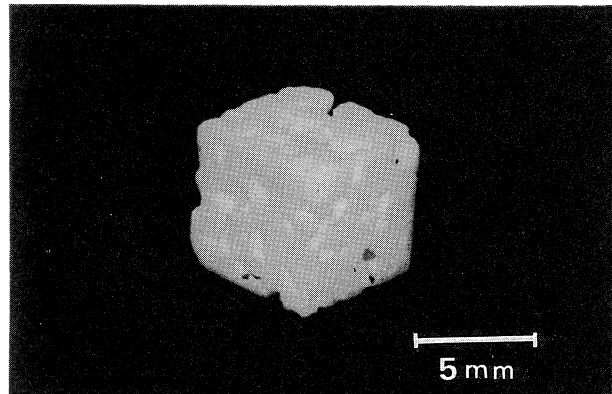


Fig. 1. Cubical type of synthetic porous hydroxyapatite

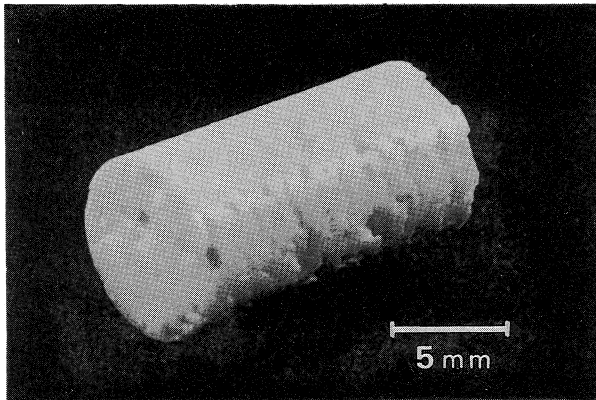


Fig. 2. Cylindrical type of synthetic porous hydroxyapatite



Fig. 3. Radiogram showing the cubical hydroxyapatite (arrow) implanted in the tibia

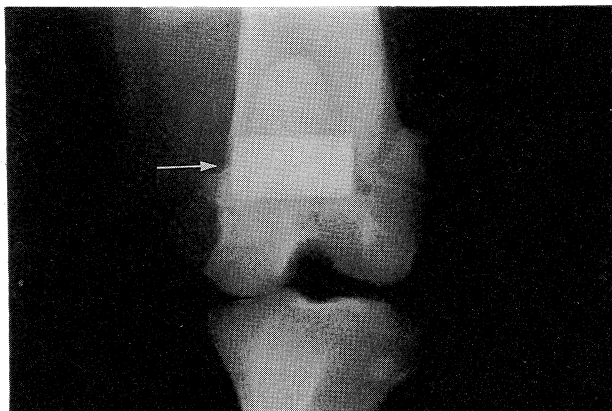


Fig. 4. Radiogram showing the cylindrical hydroxyapatite (arrow) implanted in the femur

行い、組織学的所見と共に検討した。

骨や歯などの硬組織の主成分は無機物質で占められ、脊椎動物のそれはリン酸カルシウムから成り立っている。アパタイトとは、 $M_{10}(RO_4)_6X_2$ の組成を持つ結晶鉱物の総称であるが、脊椎動物の無機質構造はリン酸カルシウムであるところから  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  となり、これをハイドロキシアパタイトと呼んでいる。Ca/P のモル比理論値は 1.67 で、六方晶系をしている。<sup>3)</sup>

### 実験材料

旭光学社から製造発売されている合成ハイドロキシアパタイト (Synthetic Hydroxyapatite: 商品名アペセラム、以下合成 HA と略称) を使用した。この合成 HA の組成式は  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  で、生体 HA と同一である。硬度は、ビッカース硬度 600 (VHN)、モース硬度 56 で、ダイヤモンドバーにより加工が可能である。曲げ強度は  $44 \text{ kg/cm}^2$ 、圧縮強度は  $173 \text{ kg/cm}^2$ 、ヤング率は  $3.75 \times 10^5 \text{ dyn/cm}^2$  である。

この合成 HA には緻密性のものと多孔性のものがあるが、今回の実験では海綿骨の代用骨として使用するため、気孔率 55% の多孔性の製品を選んだ。気孔径は製造工程で統一することが不可能で、 $5 \sim 2000 \mu\text{m}$  となっている。焼成温度は  $1200^\circ\text{C}$  である。

この合成 HA と新生骨との結合状態を組織学的に観察するために、 $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}$  の立方型に成形した合成 HA を用いた (Fig. 1)。また、合成 HA と新生骨との接着強度を打ち抜き試験で測定するために、直径 8 mm 高さ 15 mm の円柱型に成形した合成 HA を骨髓内に埋入した (Fig. 2)。

実験方法

1) 合成 HA 骨内埋入実験: メスの雑種成犬 9 頭(平均体重 15kg)の脛骨内側顆にデンタルバーおよびノミで 5×5×5 mm の小孔をあけ、ここに先に述べた立方型の合成 HA を外側は皮質骨に、内側は海綿骨に接するように埋入した (Fig. 3). 反対側には対照として 5×5×5 mm の骨欠損のみを作製した。また、雑種成犬 15 頭の両大腿骨顆部に 外径 8 mm の生検用リーマーで直径 8 mm 深さ 20 mm の穴をあけ、ここに先に述べた円柱型の合成 HA を埋入した。

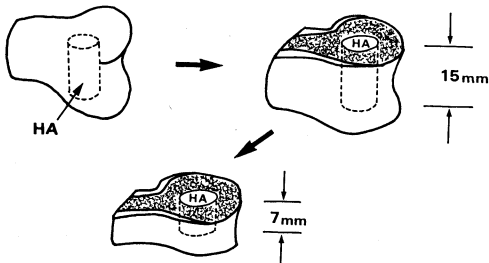


Fig. 5. Process making the sample for push-out test

その際、試料が完全に骨髄内に埋没され、骨皮質と接触しないようにした (Fig. 4).

なお、術後の免荷外固定は行わなかった。

2) 非脱灰組織標本作製: 脛骨内側顆に埋入した合成 HA と対照組織を術後 4, 8, 12 週で周囲の骨組織を含めて一塊として採取した。これを、10% 中性ホルマリンで固定し、純アルコールで脱水の後 methylmethacrylate 樹脂に包埋した。これを マルター社製内周刃カッ

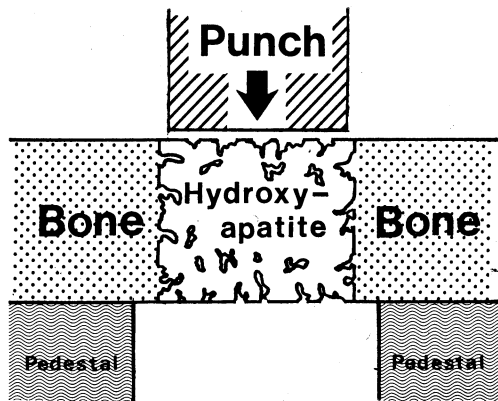
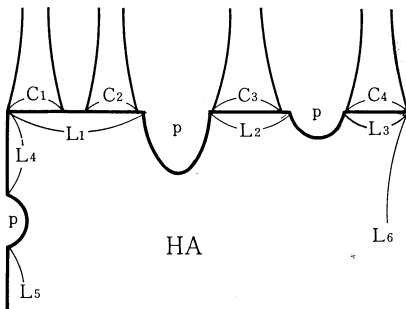


Fig. 6. Push-out test



$$BCR(\%) = \frac{C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + \dots}{L_1 + L_2 + L_3 + L_4 + L_5 + L_6 + \dots} \times 100$$

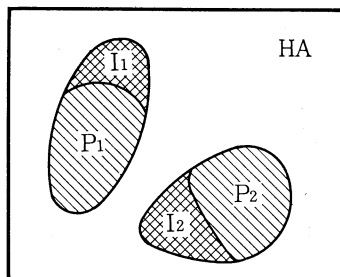
HA: Hydroxyapatite

P: Pore in HA

C: Length of bone-HA interface

L: Length of surface of HA

Fig. 7. Calculation of bone contact ratio



$$BIR(\%) = \frac{\frac{I_1}{P_1} + \dots + \frac{I_n}{P_n}}{n} \times 100$$

P: Dimension of pore in HA

I: Dimension of new bone in pore

Fig. 8. Calculation of bone ingrowth ratio

ターにて約  $80\ \mu\text{m}$  の厚さの切片にした後, contact micro-radiography (CMR) を行った. 更にガラス研磨法により  $20\ \mu\text{m}$  の薄切切片を作製し, Cole's H-E 染色および Toluidin

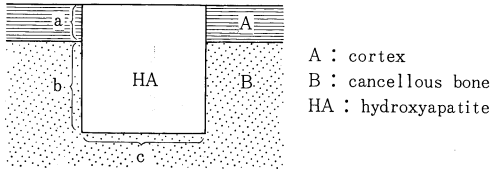


Fig. 9. Four zone (a, b, c and HA) in sample piece for histological study

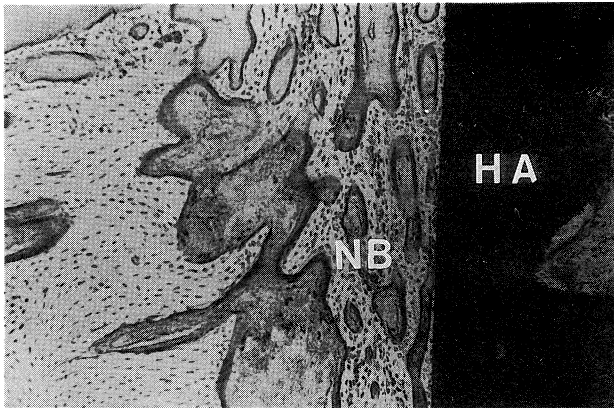


Fig. 10. Four weeks after operation. Note that the new bone formation (NB) is observed. HA: hydroxyapatite (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 40$ )

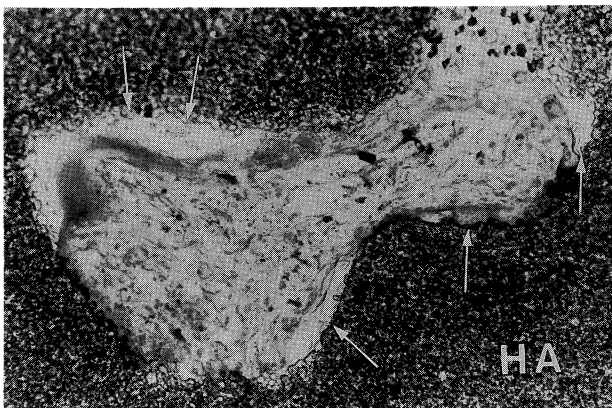


Fig. 11. Four weeks after operation. The new bone (arrows) is observed in the pore in the marginal portion of the hydroxyapatite. HA: hydroxyapatite (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 100$ )

Blue 0 染色を行い光学顕微鏡で観察した.

3) 打ち抜き試験: 大腿骨頸部に埋入した合成 HA を術後 4, 8, 12 週で周囲の骨組織を含めて一塊として採取した. これを 10% 中性ホルマリンで固定後, Figure 5 のように厚さが 7 mm になるようにスライスし試験片を作製した. これを万能試験機 (関西科学精器製作所 KS-2000, 打ち抜き棒の直径: 7.5 mm, クロスヘッドスピード: 20 mm/min) を用いて, 大腿骨長軸に対し垂直方向から打ち抜き試験を行い, 合成 HA と新生骨との接着強度を測定した (Fig. 6). 対照として正常海綿骨部の打ち抜き試験を行い破断強度を求めて比較した. また, 打ち抜き試験後に試験片の非脱灰標本を作製し破断部位を観察した.

#### 骨組織接触率と骨組織進入率の計測

組織標本において合成 HA の全周囲長から合成 HA 表面に開口している気孔部分の長さを除いた値を求め, 新生骨が合成 HA 表面に直接接している部分の割合を, 骨組織接触率 (bone contact ratio) として算出した (Fig. 7). また, 合成 HA の気孔面積に対する, その気孔に進入している新生骨の面積の割合を, 骨組織進入率 (bone ingrowth ratio) として二次元半自動画像解析システム Nikon COSMOZONE 1S で計測し (Fig. 8), 術後 4, 8, 12 週ごとに平均値を出し, 強度との関係を考察した.

#### 結 果

1) 組織学的所見: 埋入された合成 HA の表面, 周囲および気孔内の組織像を Figure 9 のように区分して観察した.

(術後 4 週) a-c にかけて, 合成 HA 表面および骨切削表面に細い幼若な新生

骨が形成されている。aにおける新生骨は合成 HA 表面に平行になるように形成されており、新生骨梁で部分的に結合し網状構造を呈している (Fig. 10)。b-c においても同様な像を示すが、一般に新生骨は a より密度が少ない。HA の辺縁部では気孔壁に沿うように新生骨を認めるが、気孔のほとんどは線維組織で満たされている (Fig. 11)。また、HA の中央部には新生骨が認められず、線維組織で満たされている (Fig. 12)。合成 HA の表面に形成された新生骨は合成 HA と直接接している (Fig. 13)。

新生骨は幼若で一般に層板構造がみられず、骨小腔は大きく配列は不規則である (Fig. 14)。新生骨の骨髄側には類骨が認められ、その表面には骨芽細胞が一行に配列しており骨形成が盛んに行われていることを示している (Fig. 15)。しかし、炎症性細胞の浸潤像はみられない。対照群では骨切削面から盛んに網状の新生骨形成が行われている。骨欠損部中央部には骨膜および線維組織が陥入し新生骨は認められない (Fig. 16)。

(術後8週) 術後4週に比べ骨新生は更に進行している。合成 HA の表面はほぼ全周にわたり一層の新生骨組織で被われている。a では合成 HA と骨切削面の間隙が新生骨で満たされ網状構造が消失している (Fig. 17)。b-c では合成 HA 周囲の新生骨梁は、元来の骨梁の太さ近くまで成長している。HA ではほとんどの気孔内に新生骨の進入を認めるが、主に気孔壁に沿って形成されていて、充満している像はみられない。この時期の新生骨はハバース層板構造が認められ、骨小腔が縮小し、元来の骨組織の骨小腔と同等の大きさになっている (Fig. 18)。

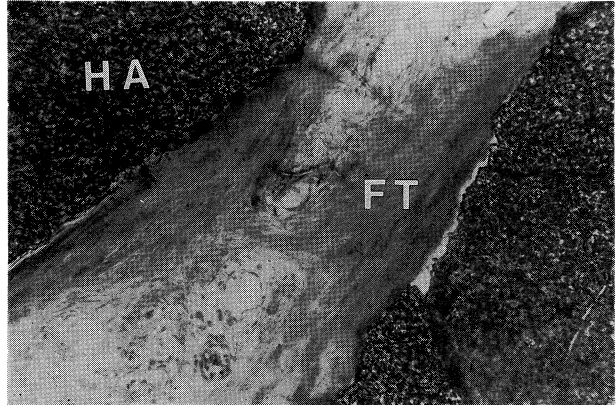


Fig. 12. Four weeks after operation. There is no evidence of new bone formation in the pore in the central portion of the hydroxyapatite. HA: hydroxyapatite, FT: fibrous tissue (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 100$ )

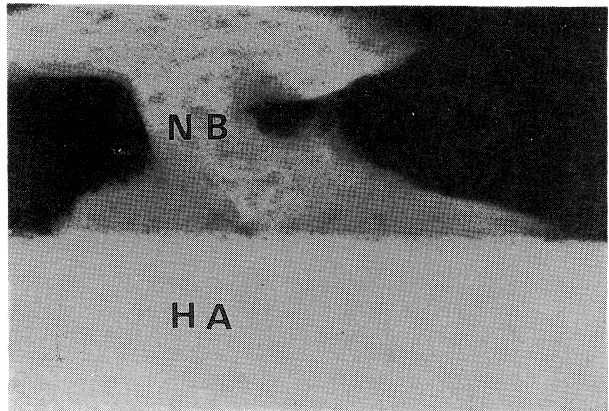


Fig. 13. Four weeks after operation. Direct bond of the new bone with hydroxyapatite. HA: hydroxyapatite, NB: new bone (Contact micro-radiogram,  $\times 200$ )

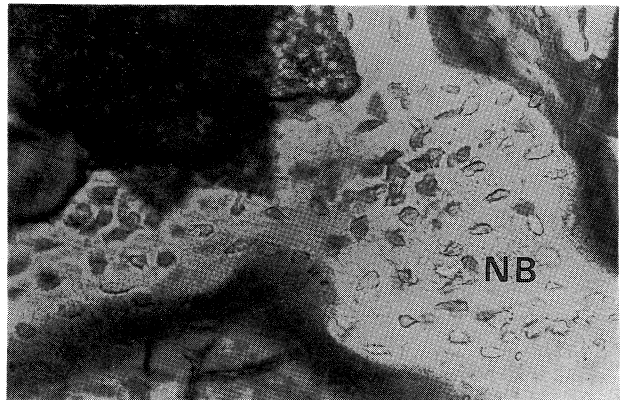


Fig. 14. Four weeks after operation. The osteocyte in the new bone is large and irregular in shape. The new bone have no osseous lamella. NB: new bone (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 200$ )

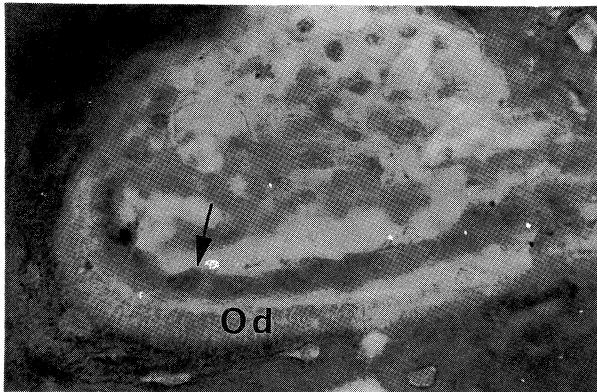


Fig. 15. Four weeks after operation. The osteoid (Od) and the osteoblast (arrow) is observed on the new bone (H-E stain,  $\times 400$ ).

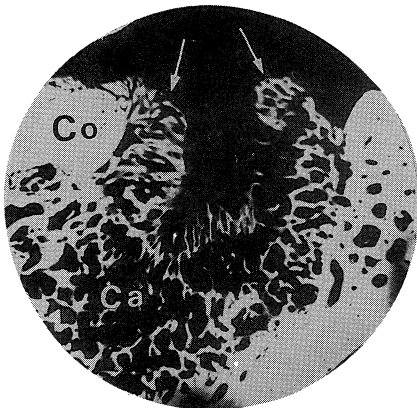


Fig. 16. The contact micro-radiogram of the control specimen, four weeks after operation. Arrows indicate the new bone. Co: cortex, Ca: cancellous bone

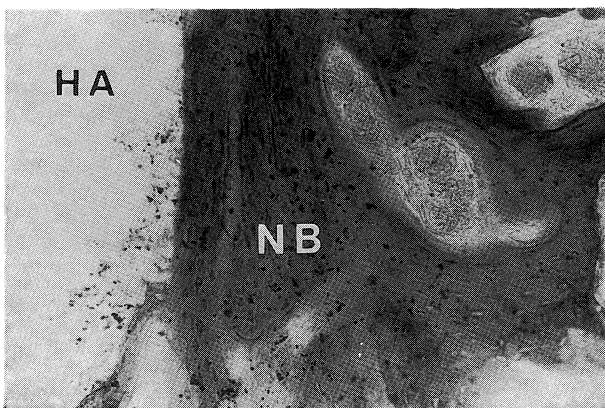


Fig. 17. Eight weeks after operation. The volume of the new bone increase around the hydroxyapatite. HA: hydroxyapatite, NB: new bone (H-E stain,  $\times 100$ )

類骨および骨芽細胞は全般的に数が減少してきており、主に b-c の部分でこの傾向が強い。この時期になると、a には皮質骨が、b には海綿骨が形成されてくる。対照では、皮質骨は細いながらも骨欠損部を閉鎖するように連結しているが、海綿骨側へ垂れ下がるように陥凹している (Fig. 19)。

(術後12週) 術後8週に比べ骨新生は更に進行している。合成 HA の表面は全周にわたり比較的厚い新生骨組織で被われ、最表層部も骨膜で被われその直下に新生骨が認められる (Fig. 20)。また、骨膜から血管が新生骨に進入している像も認められる。類骨および骨芽細胞は a ではある程度認められるが、全体的に減少してきている。a-b には太い骨梁が合成 HA に接しているが、c では骨梁が疎になり黄色髓の像を呈してきている (Fig. 21)。また、HA のほとんどの気孔内は新生骨で充満されている (Fig. 22)。

2) 打ち抜き試験：万能試験機による合成 HA の打ち抜き試験の結果を Table 1 に示した。更に破断部位について CMR で観察すると、術後4週では合成 HA と新生骨との界面で生じているのがほとんどであった (Fig. 23)。しかし、新生骨梁部分で破断が生じ合成 HA 側へ新生骨が付着している部分や、逆に合成 HA の表面近くで破断し新生骨側へ合成 HA が付着している部分がわずかながら認められた。術後8週では合成 HA 表面よりやや内側部、すなわち合成 HA 内で破断が生じていた。この部分の合成 HA の表面には太い新生骨梁が接触しており合成 HA を周囲から保持している様子が窺われた (Fig. 24)。また、合成 HA 表面に開口している気孔内にもそれらの太い新生骨梁が進入していた。術後



12週では合成 HA 周囲の新生骨梁部分で破断していた (Fig. 25).

3) 骨組織接触率および骨組織進入率: 骨組織接触率 (bone contact ratio 以下 BCR) は Figure 26 のように術後4週:  $56.0 \pm 6.0\%$ , 術後8週:  $81.0 \pm 4.06\%$ , 術後12週:  $84.6 \pm 1.7\%$ であった。

骨組織進入率 (bone ingrowth ratio 以下 BIR) は, 合成 HA の辺縁部と中心部ではそれぞれの気孔内の新生骨進入の程度が観察時期により異なるため, 埋め込み断面の中心部 (中心約10%の面積部分) の気孔部と, その他の辺縁部にあたる気孔部を分けて算出した。辺縁部の BIR は Figure 27 のように術後4週:  $24.5 \pm 14.8\%$ , 術後8週:  $29.5 \pm 16.5\%$ , 術後12週:  $43.9 \pm 21.2\%$ であった。中心部の BIR は Figure 28 のように術後4週:  $1.4 \pm 1.3\%$ , 術後8週:  $7.9 \pm 3.1\%$ , 術後12週:  $58.9 \pm 7.9\%$ であった。

4) BCR, BIR と接着強度との関係: 接着強度は, 単純に測定値のみの比較をすれば術後4週と8週では著変はなく, 術後12週でやや増加しているように見うけられる。しかし, 打ち抜き試験では先に述べたように術後4週では合成 HA と新生骨組織の界面で破断が生じているものの, 術後8週では合成 HA の内部で, 術後12週では合成 HA 周囲の骨梁部で生じている。したがって, 打ち抜き試験により得られた測定値はそれぞれ異なる部位の強度を示している。この場合, 接着強度を表しているのは術後4週の数値だけである。したがって, 術後8週と, 12週の打ち抜き試験値を便宜上, 破断強度とし接着強度と区別する。

術後4週の接着強度と術後8週の破断強度は測定上著変はないが破断部位

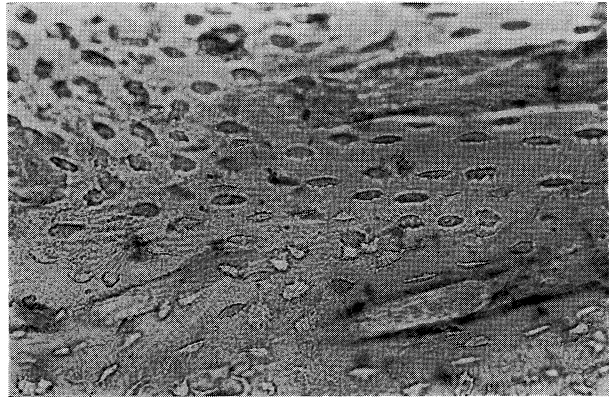


Fig. 18. Eight weeks after operation. Shape and size of the osteocyte become normal. Haversian lamella is observed (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 200$ ).

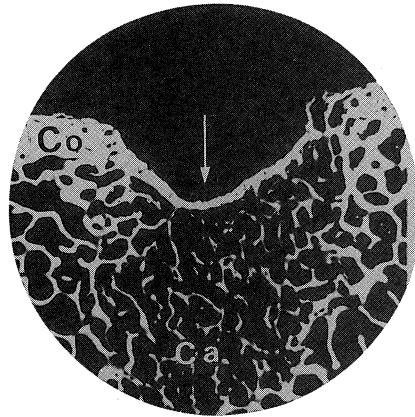


Fig. 19. The contact micro-radiogram of the control specimen, eight weeks after operation. Arrow indicates the new bone. Co: cortex, Ca: cancellous bone

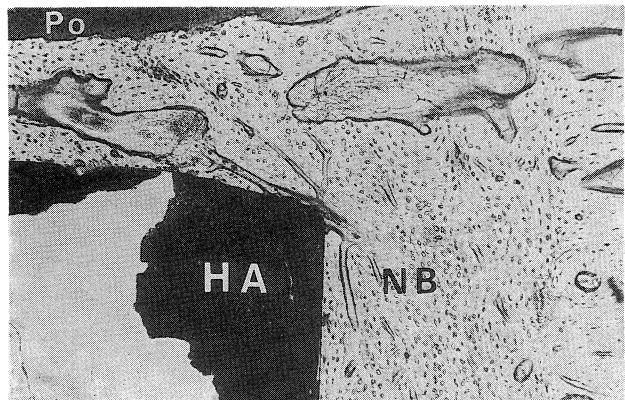


Fig. 20. Twelve weeks after operation. The new bone becomes mature bone. HA: hydroxyapatite, NB: new bone, Po: periosteum (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 40$ )



が異なっている。すなわち術後8週では合成HAの表面と新生骨組織との界面では破断が生じていないことより、少なくともこの界面における強度は術後8週の方が増強しており、更に、合成HA自体の強度を超えたと考えられ

る。BCRも術後8週で著明に増加しており、合成HAが周囲の新生骨組織により次第に保持されている様子が窺われる。また、合成HAと新生骨組織との結合も機械的な結合ではなく、強固な化学的結合が行われていることを示唆している。

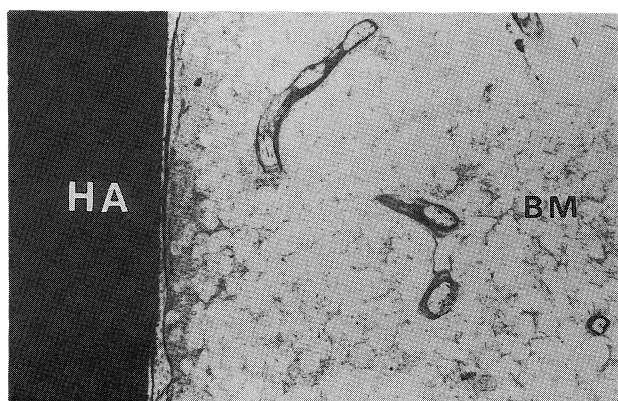


Fig. 21. Twelve weeks after operation. The new bone is resolved in a area of the bone marrow (BM). HA: hydroxyapatite (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 40$ )

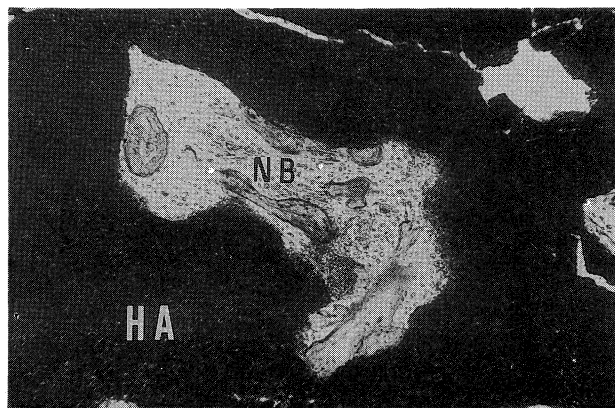


Fig. 22. Twelve weeks after operation. The pore in the hydroxyapatite is filled with the new bone (NB). HA: hydroxyapatite, NB: new bone (Toluidin Blue 0 stain,  $\times 100$ )

術後12週では破断が、周囲の骨組織内で生じていることから、合成HA内部の強度が増強し、更に合成HAと新生骨との界面の強度が周囲の新生骨の強度を超えていることが考えられる。また、BCRは術後8週と、12週では有意な差がなく、反面BIRは術後12週で増加が認められ骨新生の場が合成HA周囲から内部へ移行してきているといえる。

これらのことから術後12週の時点で、骨に埋入された多孔性合成HAは強度的にも、組織学的にも多孔性である特性を失い、生体内でほぼ安定している。しかし、合成HAと新生骨の界面に関しては、術後4週の接着強度と対照の強度に有意な差がないことから、術後4週の時点ですでに正常海綿骨部の強度に達していると考えられる。

## 考 察

骨欠損に対する骨補填材として従来から自家骨が使用され優れた成績を収めている。しかし、採取骨量の制限や、追加手術の問題などから補填材を自家骨以外の同種骨と異種骨にも求める傾向がでてきた。はじめに述べたような理由から、これら同種骨、異種骨の移植は現在のわが国では広く行われるという状態にまではなっていない。

一方、1963年 Smith<sup>4)</sup> がエポキシレジンを用いた porous aluminate ceramics 内に浸透充満し骨代用材として応用して以来、セラミックスの骨親和性が

Table 1. Result of push-out test

	Strength (kg/cm <sup>2</sup> )	Site of fracture
4 weeks	21.02 $\pm$ 7.76	Bone-HA interface
8 weeks	21.39 $\pm$ 7.10	Inside the HA
12 weeks	26.24 $\pm$ 11.10	Outside the HA

\* Strength of cancellous bone = 27.09  $\pm$  8.67 kg/cm<sup>2</sup>

注目され1970年代からセラミックスに関する研究が歯科、整形外科等の分野で盛んに行われるようになってきた。<sup>5)~13)</sup>

山室<sup>14)</sup>は“セラミックスとは結晶質を含む無機の合成個体材料の総称である”とし、生体材料に用いられるものをバイオセラミックスと呼んでいる。現在アルミナセラミックス ( $Al_2O_3$ ) のねじ釘、ピン、ロッド等が整形外科領域で使用されているが、この  $Al_2O_3$  は生体内で溶出せず安定しており、周囲組織との反応もなく、しかも生体親和性がよい。このような特性を持つものは特にバイオイナートセラミックスと呼ばれているが、いくら親和性が良好でも骨とは化学的に結合しておらず機械的に接しているにすぎない。<sup>15)</sup> したがって、それらの界面には数  $\mu m$  厚の線維性結合組織が介在することが多い。この界面部に反復性の負荷が加わると、やがては新生骨組織と  $Al_2O_3$  との間にゆるみが生じてくる。

青木らは1973年に生体の骨塩に酷似するハイドロキシアパタイトの合成に成功し、1977年に成犬顎骨に合成 HA を埋入し優れた骨親和性を有することを報告した。<sup>1)</sup> 小木曾,<sup>16)</sup> Jarcho<sup>17)</sup> は、骨と合成 HA との界面を電顕で観察し、それぞれの結晶が界面で完全に融合し化学的に結合していることを証明した。こうして、合成 HA は  $Al_2O_3$  より優れた骨親和性を有するバイオアクティブセラミックスとして注目されるようになった。

著者の組織学的検討においても新生骨は合成 HA と直接結合し、経時的に見ると次第に合成 HA 内部に進入している。また、対照では皮質骨部が陥凹する形で骨修復が行われているが、合成 HA を埋入することによって、骨

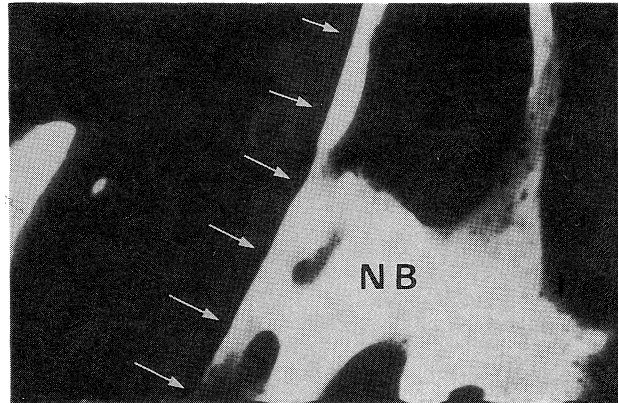


Fig. 23. Four weeks after operation. Push-out test caused fracture at the interface (arrows) between new bone and hydroxyapatite. NB: new bone (Contact micro-radiogram,  $\times 100$ )

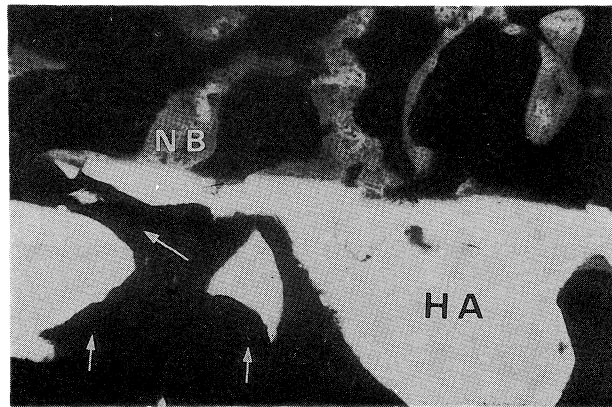


Fig. 24. Eight weeks after operation. Push-out test caused fracture inside the hydroxyapatite (arrows). HA: hydroxyapatite, NB: new bone (Contact micro-radiogram,  $\times 40$ )

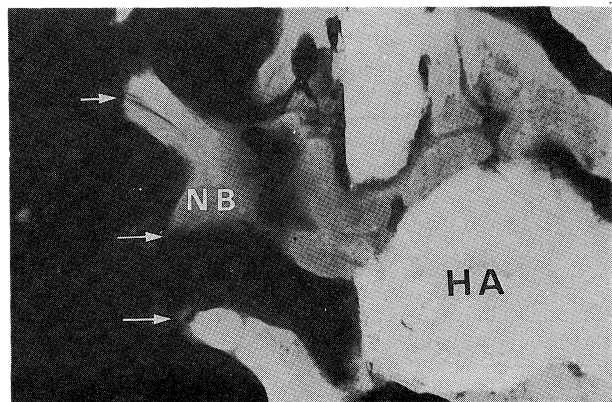


Fig. 25. Twelve weeks after operation. Push-out test caused fracture in the new bone (arrows) outside the hydroxyapatite. HA: hydroxyapatite, NB: new bone (Contact micro-radiogram,  $\times 40$ )

欠損が生じる以前の骨構造に近い状態で修復されている。このように合成 HA は良好な骨形成の場を与えるものと考えられる。しかし、合成 HA を埋入することによって、骨修復が速くなるという印象は得られなかった。すなわち、合成 HA は骨形成能や、骨誘導能を有するのではなく、単に優れた骨伝導能を有するものである。

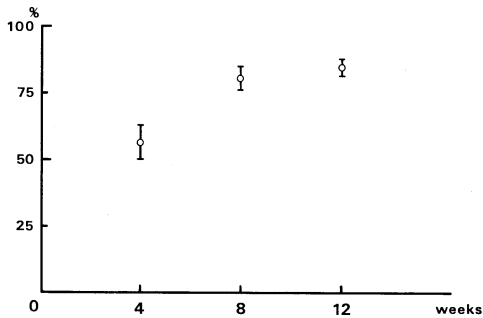


Fig. 26. Bone contact ratio

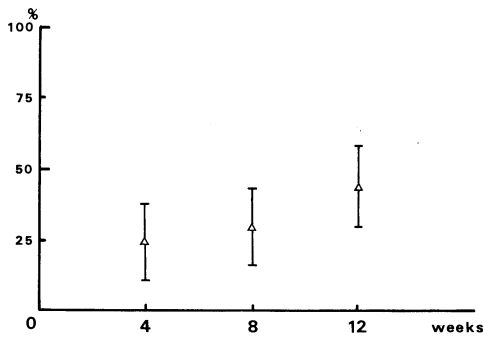


Fig. 27. Bone ingrowth ratio (marginal area)

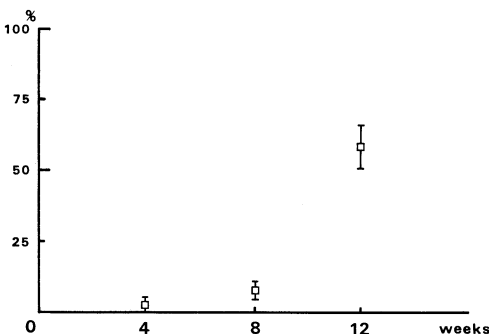


Fig. 28. Bone ingrowth ratio (central area)

このように合成 HA は優れた骨親和性を有し、骨欠損部の補填材として使用できる可能性が得られたが、合成 HA の埋入部の強度が小さければ臨床応用の際の弱点となる。渋谷<sup>18)</sup> は成犬の脛骨内顆軟骨下骨に多孔性合成 HA 塊を埋入し術後 6 カ月、12 カ月で脛骨内顆関節面中央で長軸方向に貫入試験を行った。その結果、術後 6 カ月ですでに正常部と同等の強度を有すると報告した。しかし、この実験では合成 HA と貫入棒との間に軟骨や軟骨下骨の成分が介在しており合成 HA の強度を示したことにはならない。大塚<sup>19)</sup> は成犬の大腿骨に円柱型の合成 HA と同型の  $Al_2O_3$ 、ステンレス鋼を埋入し術後 2 カ月で打ち抜き試験を行い合成 HA が群を抜いて強かったと報告している。中村<sup>20)</sup> は合成 HA を成犬脛骨に埋入し 2 カ月後、皮質骨部との接着力を引っ張り試験で検索し、正常骨部の 50% の負荷で破断していると報告した。

著者は海綿骨部に埋入された多孔性合成 HA と新生骨との接着力を経時的に測定し、かつ、組織像から骨新生の状態を定量的に計測し、強度との関係の検索を試みた。

結果の項で述べたように合成 HA と新生骨の接着強度は術後 4 週で既に正常海綿骨部の強度に達している。このことは合成 HA の補填材としての役割が術後 4 週で完了することを意味するものではない。破断部位を見ると術後 4 週では合成 HA と骨組織は確かに化学的に結合しているが、なお界面の存在が認められる。しかし、術後 12 週では周囲の骨梁部で破断しており、合成 HA と骨組織の間にはもはや界面のない結合が生じていると考えられる。また、BCR は術後 8 週に至るまで盛んに増加しており、合成 HA 周囲においては新生骨形成が活発に行われていることが考えられる。術後 12 週になると、BCR の増加はなく、むしろ BIR の増加が認められ、新生骨形成の場が合成 HA の周囲から内部へ移行してきたと考えられる。本実験において術後 12 週の時点で合成 HA は生体とほぼ一体になったといえるかもしれないが、BIR はなお増加する傾向が認められ合成 HA 自体の強度が増加するものと予想される。本実験

では使用していないが合成 HA が緻密性であれば、補填材としての役割は術後 8 週の段階で完了すると考えられる。

著者は本実験の結果から合成 HA を骨に埋入した場合術後 12 週ぐらいで強度的に安定すると解釈した。臨床に応用する場合には周囲の骨組織が負荷に耐えるものであれば、術後 12 週を待たなくても荷重することが可能であり、合成 HA には余り負担がかからないのではないかと考える。また、合成 HA が生体により吸収される速度は明らかではないが、黒沢<sup>21)</sup> は骨内に埋入された合成 HA は術後 2 年を経過しても、依然局所に残留していたと報告している。青木は合成 HA は術後 1 年で約 1  $\mu\text{m}$  の吸収を認めたのみと述べている。著者の実験では術後 12 週の短期であるため合成 HA が吸収されている所見は全く認められなかった。いずれにしても体内に埋入された合成 HA はかなり長い年月にわたって埋入部に存在し続けることになる。特に緻密性の合成 HA が埋入された場合、その

大きさにもよるが生体力学的に強度の異なる場がそこに存在することになる。そのため負荷の分布に不均衡が生じ、応力集中の原因となる可能性がある。多孔性合成 HA であれば気孔内に生体の骨組織の進入を促し、ある程度生体と一体化する可能性を持っているため、骨補填材として応用の余地が大きいと思われる。

合成 HA は骨親和性に優れ、生体に対する毒性、発癌性を認めず、<sup>21)</sup> 大量生産が可能で、保存、消毒が容易である。また、今回の実験からもかなりの負荷にも耐えることが示され、優れた骨補填材として利用価値が高いと考えられる。

稿を終るにあたりご指導を賜り、御校閲をいただきました川崎医科大学整形外科 渡辺 良教授に深く感謝いたします。また、種々、御助言を賜りました川崎医科大学災害整形外科 山野慶樹教授に深く感謝いたします。更に、川崎医科大学整形外科科学教室 秋山直美研究補助員、並びに木地雅子研究補助員に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 青木秀希: アパタイトの歯科材料への応用に関する研究. 歯理工誌 18: 86—89, 1977
- 2) 小木曾誠: Apatite 焼結体埋入による顎骨組織の経時的推移変化. 口腔病会誌 45: 170—221, 1978
- 3) Kay, M. I. and Young, R. A.: Crystal structure of hydroxyapatite. Nature 204: 1050—1052, 1964
- 4) Smith, L.: Ceramic-plastic material as a bone substitute. Arch. Surg. 87: 653—661, 1963
- 5) Bhasker, S. N., Cutright, D. E., Knapp, M. J., Beasley, J. D., Perez, B. and Driskell, T. D.: Tissue reaction to intrabony ceramic implant. Oral Surg. 31: 282—289, 1971
- 6) Basker, S. M., Brady, J. M., Getter, L., Grower, M. and Driskell, T.: Biodegradable ceramics in bone. Oral Surg. 32: 336—346, 1971
- 7) Levin, M. R., Getter, L., Cutright, D. E. and Bhaskar, S. N.: Biodegradable ceramic in periodontal defect. Oral Surg. 38: 344—351, 1974
- 8) 金澤孝文, 梅垣高士, 門間英毅: 新材料としてのアパタイトの科学. セラミックス 10: 461—468, 1975
- 9) Cameron, H. U., Macnab, I. and Pilliar, R. M.: Evaluation of a biodegradable ceramic. J. biomed. Mater. Res. 11: 179—186, 1977
- 10) 敷田卓治: 整形外科領域におけるセラミックス・インプラントの現況とその将来. インプラント誌 2: 129—136, 1979
- 11) Jarcho, M.: Calcium phosphate ceramics as hard tissue. Clin. Orthop. 157: 259—278, 1981
- 12) 丹羽滋郎, 高橋 忍, 宗宮正典: 骨置換材としてのハイドロキシアパタイトの可能性について. ファインセラミックス 2: 25—32, 1981
- 13) 山崎安晴: 人工骨としての多孔質アパタイト—顎骨補填実験一. 口腔病会誌 51: 372—406, 1984
- 14) 山室隆夫: バイオセラミックスの分類とバイオアクティブセラミックスの特徴. 臨整外 21: 1221—1223,

1986

- 15) 高橋 忍：合成水酸化アパタイトの実験的研究. 中部日整災外会誌 23 : 1797—1799, 1980
- 16) 小木曾誠：アパタイト・セラミックスとデンタルインプラントについて. Quintessence 4 : 389—407, 1985
- 17) Jarcho, M., Kay, P. H., Gumaer, K. I., Doremus, R. H. and Drobeck, P. H.: Tissue cellular and subcellular events at a bone-ceramic hydroxyapatite interface. J. Bioengin. 1 : 79—92, 1977
- 18) 渋谷一行, 黒沢 尚, 村瀬研一, 増島 篤：合成水酸化アパタイト埋め込み部の骨強度試験. 整外基礎科学 12 : 259—261, 1985
- 19) 大塚誠治, 田中寿一, 門尾宗司, 中野謙吾：合成水酸化アパタイトの骨親和性の力学的並びに組織学的検討. 整外基礎科学 12 : 256—258, 1985
- 20) 中村孝志, 山室隆夫, 東正一郎：骨とセラミックス材料の接着に関する研究—Biomechanical test—. 整外基礎科学 10 : 107—109, 1983
- 21) 黒沢 尚, 渋谷一行, 村瀬研一, 佐藤 茂, 増島 篤：骨充填材としての合成アパタイト多孔体の実験的研究. 真角昭吾編：別冊整形外科 No 8, 骨・軟骨移植の基礎と臨床. 東京, 南江堂. 1985, pp. 58—63