

総 説

バイオセラミックス

土 井 豊

朝日大学歯学部歯科理工学講座

抄録 リン酸カルシウム化合物は安全性に富みここ20年来、歯科および医科領域において生体材料として用いられてきている。実際の応用においては合成後の粉末状体では臨床価値も乏しく、また、飛散化した結晶、もしくは微細化した粉末は、炎症所見の一つである、マクロファージにより貪喰されることが知られている。これらを回避するために種々の方法でリン酸カルシウム化合物の微結晶の飛散化を防止している。その方法の一つとして高温加熱して各微結晶を融合(焼結)する方法が利用されている。当然ながら、焼結に用いられるリン酸カルシウムは最低でも1000℃程度の温度で安定であることが望まれ、水酸化アパタイト、 β -リン酸三カルシウム、およびこれら2相の混合体が焼結材料として用いられ、顆粒、緻密体および多孔体のものが作製されている。また、種々のリン酸カルシウム化合物の混合体がセメントとして利用され、なかには、水および希薄リン酸水溶液で練和するとアパタイトを形成しながら硬化するものがある。

コラーゲン繊維上に骨様アパタイトを化学沈着して作製したアパタイト-コラーゲン複合体も上述の問題点を回避するもので、個々の微結晶はコラーゲン繊維にかなりの強度で固着し、ピンセットもしくは指圧程度による変形では決して脱離しない。血液による湿潤も良好で、崩壊することもなく、骨欠損部にも容易に填入できるなどの利点を有し、骨補填材として有用である。本総説ではこれらリン酸カルシウム基材の合成法、物理化学的性状などの材料的な側面を解説し、臨床応用への可能性については主に著者らの結果に基づき解説することとした。

はじめに

生体材料として用いられるセラミックスをバイオセラミックスと称し、人体の欠損組織の代替として組織機能の回復を目的として利用されている。バイオセラミックスには生体内で不活性なものと活性なものがある。なかでも、人体の骨、象牙質、エナメル質などの硬組織の無機成分がカルシウムとリン酸の化合物から

成ることに着目し、近年、種々の形状のリン酸カルシウムセラミックスがバイオセラミックス生体材料として開発されてきている。本稿ではバイオセラミックスとしてのリン酸カルシウム基材の合成法および臨床応用例にふれ、その将来的な応用可能範囲について考えてみたい。

リン酸カルシウム基材

バイオセラミックスおよびその原料として利用されているリン酸カルシウム化合物の組成式、略号及び溶解度積¹⁾を表1にまとめた。バイオガラス²⁾、AWガラス³⁾については成書を参照することとし、本稿では生体ガラスに関する解説は省略する。リン酸カルシウムセラミックスの組織内での吸収には、細胞が関与する吸収及び組織液中での溶解が考えられる⁴⁾。後者の溶解はその化合物の溶解度から推定することができる。図1は表1のリン酸カルシウム化合物の蒸留中での溶解度

を縦軸にカルシウム濃度、横軸にpHに対して目盛ったものである。 α -TCP及びTe-CPは後述する乾式合成で得られるもので、通常の水溶液下では生成しない。また β -TCPもMgなどが共存しないと水溶液中では生成しにくいことが知られている⁵⁻⁷⁾。この図からわかるように、中性からアルカリ領域では水酸化アパタイト(HA)が安定相で、他のリン酸カルシウム化合物が生成しても最終的にはHAに移行することが理解できる。

HAの合成は大きく分けて3法あり、水溶液中でカルシウム塩とリン酸塩を混合する湿式法、高温でカル

(平成14年1月8日 受理)

表1 種々のリン酸カルシウム化合物の化学式, 略号及び溶解度積

化学式	Ca/PO ₄ モル比	略号	名称	溶解度積
CaHPO ₄ · 2H ₂ O	1.0	DCPD	Dicalcium phosphate dihydrate 第二リン酸カルシウム二水塩	2.34 × 10 ⁻⁶
CaHPO ₄	1.0	DCPA	Dicalcium phosphate unhydrous 第二リン酸カルシウム無水塩	9.50 × 10 ⁻⁷
Ca ₈ (PO ₄) ₆ · 5/2H ₂ O	1.33	OCP	Octacalcium phosphate リン酸八カルシウム	5.02 × 10 ⁻⁵⁰
β-Ca ₃ (PO ₄) ₂	1.5	β-TCP	β-Tricalcium phosphate β-リン酸三カルシウム	2.19 × 10 ⁻³⁰
α-Ca ₃ (PO ₄) ₂	1.5	α-TCP	α-Tricalcium phosphate α-リン酸三カルシウム	3.16 × 10 ⁻²⁶
Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	1.67	HA	Hydroxyapatite 水酸化アパタイト	2.13 × 10 ⁻⁵⁹
Ca ₄ O(PO ₄) ₂	2.0	Te-CP	Tetracalcium phosphate リン酸四カルシウム	8.32 × 10 ⁻³¹

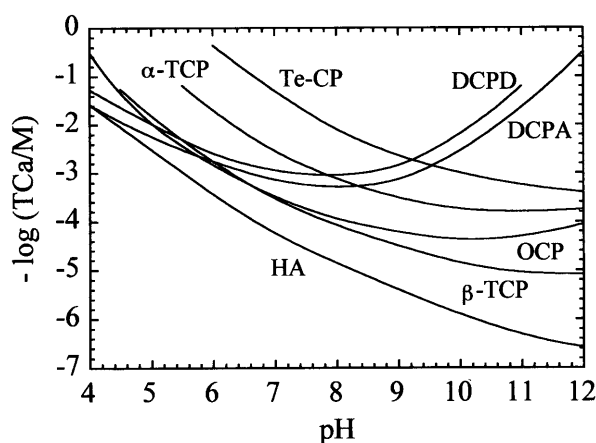


図1 リン酸カルシウム化合物の溶解度のpH依存性
蒸留水のpH(37℃)調整は水酸化ナトリウム及び塩酸を用い, これらpH調整材はイオン強度のみに関与するとして計算した。

シウム塩とリン酸塩を固相反応させる乾式法, ならびに中温で加圧下で合成する水熱法がある。湿式法の場合, 前述したように, 酸性領域を除き, HAが最終安定相となるため, pHを弱酸性以上に保ち適当なカルシウム塩とリン酸塩を溶解混合すればHAを合成できる⁸⁾。後述する焼結材料としてのHAは水酸化カルシウム懸

濁液に正リン酸溶液を滴下もしくは混合する方法^{5,9,10)}がとられる。この方法では, 反応副産物は水となり, 試薬の純度さえ保証されれば異種イオンのアパタイトへの吸着および格子内への置換を懸念する必要がない⁸⁾。一方, 乾式法の場合^{11,12)}, カルシウム源としてCaCO₃, リン酸源としてピロリン酸カルシウム(Ca₂P₂O₇)もしくはリン酸三カルシウム(Ca₃(PO₄)₂)が使用される。900~1300℃の加熱により炭酸塩は分解し, 炭酸ガスが放出され, アパタイト合成に必要なカルシウムだけが残ることになる。当然のことながら, 水酸基(OH)供給のため水蒸気下で合成される。水熱法は, 湿式法と乾式法の間にあたり, オートクレーブを用い200~450℃で水蒸気圧下でDCPDもしくはDCPAを加水分解してHAを合成¹³⁾, もしくは湿式法などで得たHAを熟成する方法^{14~16)}, またフラックスを用いた引上げ法で単結晶HAを合成している¹⁷⁾。乾式法ならびに水熱法に比べ, 湿式合成の場合, 一度の合成で多量のアパタイトを得ることができる。しかしながら, 湿式合成では化学量論比の水酸化アパタイトを得ることは容易でなく, 熟成時間をかなり長く(1週間から2週間)することにより化学量論比の水酸化アパタイトを合成している⁸⁾。

アパタイトの焼結

化学量論比の水酸化アパタイトは1400℃位までは加熱分解しないため, 焼結材料として使用されている。合成粉末体もしくは焼結温度以下での加熱処理(仮焼)をし, 粒度調整後に圧粉体を成形し1100~1200℃で焼結する。600MPaの静水圧(CIP; Cold Isostatic Pressing)で成形された圧粉体の嵩密度は60%強¹⁸⁾, 焼結後には95%以上になる^{10,16,19~22)}。また, ホットプレスを用いると透明感のある焼結体も得られる¹⁰⁾。現在では, 焼結時に等方加圧する装置(希ガス圧を利用すHIP; Hot Isostatic Pressing^{23,24)})および固体媒体を利用する

SHIP(Solid Hot Isostatic Pressing)も使用されてる。

また, 圧粉体作製時に, 比較的低温で加熱分解しやすい有機物質を結合材とし, 過酸化水素水などを発泡材として添加すると, 多孔質のアパタイト焼結体を得ることができる²⁵⁾。この方法では, 気孔率および気孔径は比較的容易に調整できるが, すべての気孔が連続(open pore)することはまれで, 表面はともかく内部では閉孔(closed pore)となることが多い。一方, 仮焼体を破碎し適当な粒度としたものに, 未焼結HAを添加し再度焼結すると, 新たに添加したHAが粗粒状アパ

タイトの結合材として働き、連続孔を有する多孔質アパタイトブロックを製造できる²⁶⁾。さらに、スプレードライヤーを用い、粒状に造粒したアパタイトを仮焼もしくは焼結すると、顆粒状のアパタイトを得ることができる。これら多孔質および顆粒状アパタイトは歯周欠損^{27,28)}をはじめ歯槽骨再生^{29~32)}および歯槽堤造成^{33,34)}などに用いられている。

水酸化アパタイト焼結体の機械的性質を骨のそれと比較すると、緻密体のものでは骨に比べ圧縮、引張り及び曲げ強度に優るが、ジルコニア、アルミナセラミックスに比べると各強度が1/3~1/10と低い^{10,35~38)}。また、脆性材料というセラミックスの宿命は避けられず、

非化学量論組成アパタイトの焼結

非化学量論比の水酸化アパタイトは比較的低温から分解し始める。たとえば、酸性領域で湿式合成したHA、もしくはDCPDおよびDCPAを加水分解して得たHAは結晶格子内に HPO_4^{2-} を含みやすく⁴⁸⁾、 Ca/PO_4 モル比 <1.67 の非化学量論組成を示す。 HPO_4^{2-} は $160\sim 240^\circ\text{C}$ の温度範囲で $2\text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{P}_2\text{O}_7^{4-} + \text{H}_2\text{O}$ の式に従い分解する^{48,50)}。さらに加熱が続く、 650°C を越えると $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ はアパタイトと反応して β -TCPを生成する⁴⁹⁾。生成する β -TCP量は Ca/PO_4 モル比により異なり、 $\text{Ca}/\text{PO}_4=1.5$ の場合では β -TCP単相となることが知られている^{6,50)}。1, 140°C 以上となると β -TCPは高温安定型の α -TCPに変化する。この温度近くになるとアパタイトの水酸基も欠損し始め酸化アパタイトとなる^{51,52)}。さらに昇温すると、 $1,450^\circ\text{C}$ 近くで酸化アパタイトはより高温型の α -TCPとTe-CPに分解し、この混合物は $1,600^\circ\text{C}$ 近くで溶解することが知られている⁵¹⁾。一方、乾燥した雰囲気では、水酸基の欠損は比較的低温で始まり^{52,53)}、 850°C 近くで酸化アパタイトが生成し、 $1,050^\circ\text{C}$ 近くでTCPとTe-CPに分解することも知られている。このように、 Ca/PO_4 モル比が化学量論比の1.67より小さいアパタイトは加熱により β -TCPを生成する。図1で示したように、 β -TCPはHAに比べ溶解度が高く、 β -TCPを含む焼結体は溶解しやすいことが想像できる。

人工歯根としての焼結体は、物理化学的溶解および細胞が関与する吸収を受けにくく、半永久的に組織(歯槽骨)に堅持されるものが望ましい⁵⁴⁾。この点からは、非化学量論比のアパタイト焼結体は望ましいものではない。しかしながら、骨置換材という観点から材料を評価すると、溶解性が高く、組織内で徐々に吸収され、その部位が新生骨で満たされ、最終的には骨で置換され得る β -TCPの方がHAに優ると考える研究者も多い^{55,56)}。一方、生体親和性の点では β -TCPはHAに劣るとする報告も多く^{4,57,58)}、HAと β -TCPの混合物も生体材料(主に骨補填、骨置換)として利用されている^{4,56,57)}。 β -TCPの破壊靱性値 K_{Ic} は $1\text{MPam}^{1/2}$ 強でHAより若

破壊靱性値も $1\text{MPam}^{1/2}$ 程度であり単純な形状(円柱状)の人工歯根以外ではアパタイト緻密体のインプラント材としての単独使用は避けたほうが無難である。現在この点を改善するために、金属などとアパタイトとの複合化が試みられている。金属表面へのアパタイトの化学電着^{39~41)}、プラズマ溶射によるアパタイトコーティング^{42~47)}、および盛り上げ法²³⁾による金属表面へのアパタイトコーティングなどがある。これらの方法では、骨格は金属材料が担い、任意の形状が比較的容易に製造できる利点があり、今後、種々の形状のアパタイトコーティングインプラント材が開発され、利用されるものと思われる。

干高く、曲げ強度は β -TCP70%とHA30%の混合焼結体が最大(150MPa 強)を示すことも報告されている⁵⁰⁾。

炭酸イオンが置換しても非化学量論比のアパタイトが生成する^{60~67)}。湿式合成では炭酸イオンはリン酸基に置換(B-型炭酸含有アパタイト)しやすく⁶⁰⁾、乾式合成では水酸基(A-型炭酸含有アパタイト)^{62,64)}に置換する。B-型炭酸含有アパタイトでは Ca/PO_4 モル比は一般に1.67より大きく、加熱に伴う β -TCPの生成はきわめて少ない^{18,64,68,69)}。

近年、骨アパタイトが炭酸イオンを含有する非化学量論比アパタイトであることに注目し、炭酸イオン含有のアパタイト焼結体が開発されている^{18,70~72)}。水酸化アパタイトに代わり、炭酸イオン含有アパタイトを焼結原材料とすると、焼結開始温度は炭酸含有量に比例して低下する^{18,70,73)}。例えば約12wt%の炭酸イオンを含有するアパタイトでは 650°C で焼結できる。焼結後に格子内に残留する炭酸イオン量は、加熱温度、保持時間に依存し、物理化学的溶解性を著しく支配する。例えば、焼結後に約6wt%の炭酸イオンを含有する試料は脱有機骨試料と同様な溶解挙動を示すこと、また、比較的溶解性が高いOCPや β -TCPと同程度の溶解性を示すことも報告されている⁷¹⁾。

破骨細胞培養系において、炭酸含有アパタイトは骨片とはほぼ同程度に吸収されるものの、OCPや β -TCP、殊に β -TCPでは吸収窩は認められず、細胞は活性を消失し、溶解性のみで破骨細胞の吸収性を論じるのは危険であることが提示されている。一方、HA基盤上の破骨細胞は骨片、および炭酸含有アパタイト基盤上の破骨細胞と本質的に同じ活性様相を呈するものの^{74~76)}、明瞭な吸収窩は認められず、焼結水酸化アパタイトは破骨細胞の吸収を極めて受けにくいことが示されている^{71,72,74,77~79)}。炭酸含有アパタイトも水酸化アパタイトと同様に、緻密体、多孔体、顆粒状にでき、生体内での吸収速度も調整でき⁷⁴⁾、今後、この種の焼結体が人工代用骨などとして利用されるものと思われる。

バイオアクティブセメント

本稿で紹介したリン酸カルシウム化合物(図1参照)の中ではリン酸四カルシウム(Te-CP)と α リン酸三カルシウム(α -TCP)は酸性および中性領域で極めて溶解しやすく、種々の有機酸と練和すると硬化するためバイオアクティブセメントの原料として利用されている^{8, 80-83)}。

Te-CP系セメントに比べ α -TCP系セメントの硬化体強度(110~150MPa)は優れるものの、Te-CP系セメント同様硬化体はアパタイト単身とはならない。そのため溶解及び崩壊の点で懸念視されるものの、生体材料としての評価は高いようである。また、Te-CPと第二リン酸カルシウム二水塩(DCPD)もしくは無水塩(DCPA)の混合物は希薄リン酸などで練和するとアパ

タイト単身の硬化体⁸⁴⁻⁸⁶⁾となることが知られ、覆髄、裏層⁸⁷⁾、根管充填^{88, 89)}などの歯科応用に加え、骨補填材⁹⁰⁻⁹²⁾、骨誘導蛋白(BMP)に対する担体及び形態付与材としての応用も試みられている^{93, 94)}。さらには、徐放性効果を有する杭生物質などの薬物送達システム(ドラッグデリバリーシステム, DS)の基材として応用されている^{95, 96)}。

また、 α -TCPとDCPDを基材としたバイオアクティブセメント⁹⁷⁻⁹⁹⁾、可溶性リン酸カルシウムと β -TCPを基材としたバイオアクティブセメント¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾、さらには、炭酸含有アパタイトの高温加熱試料を基材とするバイオアクティブセメント¹⁰³⁾も開発されている。

コラーゲン-アパタイト複合体

骨の強靭性は、コラーゲン繊維上にアパタイトが密に沈着し、有機成分としてのコラーゲンと無機成分としてのアパタイトが見事に複合化されている点にある。したがって、骨様アパタイトとコラーゲンの複合化が可能となれば骨組成に近い人工代用骨を開発できることになる。しかしながら、コラーゲン単味ではアパタイトならびにアパタイトの前駆体の核形成能はなく¹⁰⁴⁻¹¹⁰⁾、コラーゲン繊維上にアパタイトを沈着させることは不可能に近いことが示されている¹¹³⁾。

一方、リン蛋白¹¹⁰⁾をコラーゲンに架橋し、この架橋体をアルカリフォスファターゼ存在下で β -グリセロリン酸カルシウム溶液に浸漬すると、コラーゲン上にアパタイトが析出することがBanksら¹¹¹⁾によって報告されて以来、この手法を用い、種々のアパタイト-コラーゲン複合体が開発されている。この複合体のアパタイトは、ピンセットなどの機械的衝撃および超音波などの処理によっても脱落せず、複合体全体として弾力性

も有し^{112, 113)}、また、血液などの湿潤も良く、決して崩壊しないことも示されている。相対重量比(総重量の約60%が骨様アパタイトで、残り40%がコラーゲン)は骨と同程度のものが作製されているが、複合体としての密度は骨に比べ著しく低く、無負荷に近い部位への骨補填材としての利用に限定されている。

シート状コラーゲンにアパタイトを沈着させ、アパタイトセメントを併用し、相対密度を骨程度まで上げたアパタイト-コラーゲン緻密複合体¹¹⁴⁾、およびコラーゲンとアパタイトの共沈試料を加圧成形して得た緻密複合体¹¹⁵⁾も開発されている。また、コラーゲン被覆スライドガラスに骨様アパタイトを化学沈着した系は破骨細胞の活性様相を透過顕微鏡で直接観察できる利点があり、その場観察しながら破骨細胞および骨芽細胞の形態変化を研究できる標準試料としての有用性も指摘されている¹¹⁶⁾。

骨伝導と骨誘導

これまでに述べたように、リン酸カルシウム系基材は生体親和性に富み、骨欠損部では母床骨由来の骨芽細胞の分化・増殖を促進する能力(骨伝導)を有するものの、自らは骨を誘導する能力はなく、骨組織修復能力には限界がある。

近年、リン酸カルシウム系基材を含む生体材料に骨誘導能を付与したハイブリット体の開発が各国で進んでいる。前述のBMPとバイオアクティブセメントの複合もその一例で、HA¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾、 β -TCP¹²⁰⁻¹²²⁾およびCAp¹²³⁾とBMPの複合体の骨誘導性も検討されている。かつて

は、石膏とBMPの複合体¹²⁷⁾も検討されたこともある。ただ、BMPなどの成長因子であるサイトカインは骨組織に特有な蛋白ではなく、たとえ局所的とはいえ、高濃度に投与されるため全身へ与える影響など解明すべき問題が残っているのも事実である¹²⁵⁾。

骨原性細胞との複合化もリン酸カルシウム系基材に骨誘導能を付与する有望な方法の一つである。骨原性細胞とのハイブリット体の担体としてのHA¹²⁵⁻¹²⁷⁾、 β -TCP^{128, 129)}、AWバイオガラス¹³⁰⁾、CAp¹³¹⁾、さらには炭酸カルシウム¹³²⁾の有用性が検討されている。

おわりに

リン酸カルシウム系バイオセラミックスは生体親和性に優れ、その有用性および応用範囲は今後ともさら

に拡大していくものと思われる。

「コラーゲン-アパタイト複合体」の項で少し言及し

たように、硬組織石灰化機構を模倣すれば、必ずしも高圧、高温加熱操作を必要としないで硬組織様人工代替材の作製が可能となる。しかも、このような方法で作成したバイオセラミックスの方が生体により優しいものとなり得る。しかしながら、セラミックス単体で

は骨誘導能は期待できず、近い将来、種々の成長因子および骨芽細胞とのハイブリットが有望な生体材料となるものと想像できる。また、細胞の分化・増殖を促進する足場を提供する担体としての新たなバイオセラミックスの開発も期待される。

文 献

- 1) 土井 豊, Eanes, E. D. : 中性領域リン酸溶液中での非晶質リン酸カルシウムから第二リン酸カルシウム二水塩への転換. 歯基礎誌, **29** : 25~33, 1987.
- 2) Hench, L. L. : Bioceramics : from concept to clinic. *J. Am. Ceram. Soc.*, **74** : 1487~1510, 1991.
- 3) Kokubo, T. : Bioactive glass ceramics : properties and applications. *Biomaterials*, **12** : 155~163, 1991.
- 4) Jarcho, M. : Biomaterial aspect of calcium phosphates. *Dent. Clin. North Am.*, **30** : 25~47, 1986.
- 5) Doi, Y. and Eanes, E. D. : Transmission electron microscopic study of calcium phosphate formation in supersaturated solutions seeded with apatite. *Calcif. Tissue Int.*, **36** : 39~47, 1984.
- 6) Doi, Y., Aoba, T., Takahashi, J., Okazaki, M. and Moriwaki, Y. : Analysis of electron-excess and electron-deficient centers in X-ray-irradiated tricalcium phosphates by electron spin resonance spectroscopy. *Calcif. Tissue Int.*, **29** : 239~244, 1979.
- 7) Eanes, E. D. and Rattner, S. L. : The effect of magnesium on apatite formation in seeded supersaturated solutions at pH 7.4. *J. Dent. Res.*, **60** : 1719~1723, 1981.
- 8) 土井 豊, 森脇 豊 : ハイドロキシアパタイト. 歯科ジャーナル, **36** : 355~370, 1992.
- 9) Fabry, C. : Effect of bone mineralization treatments on synthetic calcium phosphates. *Biochim. Biophys. Acta.*, **34** : 58~67, 1959.
- 10) Aoki, H. : Science and mechanical applications of hydroxyapatite. Takayama Press systems Center Co. Inc., 1991.
- 11) Fowler, B. O. : Infrared studies of apatites. I : Vibrational assignments for calcium, strontium, and barium hydroxyapatites utilizing isotropic substitution. *Inorg. Chem.*, **13** : 194~207, 1974.
- 12) Prener, J. S., Piper, W. W. and Cherenko, R. M. : Hydroxide and oxide impurities in calcium phosphates. *J. Phys. Chem. Solids*, **30** : 1465~1481, 1969.
- 13) Perloff, A. and Posner, A. S. : Preparation of pure hydroxyapatite crystals. *Science*, **124** : 583~584, 1956.
- 14) Mengot, M., Harvill, M. L. and Gilliam, O. R. : Hydrothermal growth of calcium hydroxyapatite single crystals. *J. Cryst. Growth*, **19** : 1991~207, 1973.
- 15) Arends, J. and Jongebloed, W. L. : Ultrastructural studies of synthetic apatite crystals. *J. Dent. Res.*, **58** : 837~842, 1979.
- 16) 井奥洪二, 宗宮重行, 吉村昭弘 : ヒドロキシアパタイト超微細結晶の水熱合成. 日化誌, **1988** : 1565~1570, 1988.
- 17) Roy, D. M. : Crystal growth of hydroxyapatite. *Mater. Res. Bull.*, **6** : 1387~1340, 1971.
- 18) Doi, Y., Koda, T., Wakamatsu, N., Goto, T., Kamemizu, H., Moriwaki, Y., Adachi, M. and Suwa, Y. : Influence of carbonate on sintering of apatites. *J. Dent. Res.*, **72** : 1279~1284, 1993.
- 19) 門間英毅, 金沢孝文 : 乾式法による水酸化アパタイトの生成反応. 日化誌, **1972** : 339~348, 1972.
- 20) Rao, W. R. and Boehm, R. F. : A study of sintered apatites. *J. Dent. Res.*, **53** : 1351~1354, 1974.
- 21) Rootare, H. M., Powers, J. M. and Craig, R. G. : Sintered hydroxyapatite ceramic for wear studies. *J. Dent. Res.*, **57** : 777~783, 1978.
- 22) Wakamatsu, N., Goto, T., Kamemizu, H., Iijima, M., Takezawa, Y., Mizuguchi, H., Imura, S., Hayashi, K., Shibata, S., Doi, Y. and Moriwaki, Y. : Effects of Li₃PO₄ addition on sintering of hydroxyapatite. *J. Ceram. Soc. Jpn. Inter. Ed.*, **95** : 780~782, 1978.
- 23) Hirota, K., Hasegawa, T. and Monma, H. : Densification of hydroxyapatite by hot isostatic pressing. *Yogyo-Kyokaishi*, **90** : 62~64, 1982.
- 24) 井奥洪二, 宗宮重行, 吉村昭弘 : ポストシンタリングによる緻密・多孔二層アパタイトセラミックス. セラミックス論文誌, **97** : 566~570, 1989.
- 25) Newesely, H. and Osbon, J. F. : Structural and textural implications of calcium phosphates in ceramics. in Mechanical Properties of Biomaterials (ed. G. W. Hastings and D. F. Williams), John Wiley & Sons Ltd., 457~464, 1980.
- 26) 森脇 豊, 土井 豊, 水口大幸(青野正男, 原耕二編著) : 新素材の生体材料としての応用(歯科における生体新素材の応用), クイntenテッセンス, 21~41, 1987.
- 27) 石川 烈, 林 成忠, 峯岸大造, 田中良彦 : 歯周治療におけるハイドロキシアパタイトの応用について. クイntenテッセンス, **4** : 27~41, 1985.
- 28) 堀田善史 : ブロック状ならびに顆粒状合成ハイドロキシアパタイトのサル人工歯周欠損への移植. 日歯周誌, **29** : 385~405, 1987.
- 29) Rabalais, M. L., Raymond, A. Y. and Elizabeth, T. M. : Evaluation of Durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. I. Initial six months results. *J. Periodontol.*, **152** : 680~689, 1981.
- 30) Froum, S. J., Kushner, L., Scopp, I. W. and Stahl, S. S. : Human clinical and histologic responses to Durapatite implant in intraosseous lesions, case report. *J. Periodontol.*, **53** : 719~725, 1982.
- 31) Moskow, B. S. and Lubarr, A. : Histological assessment of human periodontal defect after Durapatite ce-

- ramic implant. Report of a case. *J. Periodontol.*, **54** : 455~462, 1983.
- 32) Kenney, E. B., Lekovic, V., Han, T., Carranza, F. A. Jr. and Dimitrijevic, B. : The use of a porous hydroxyapatite implant in periodontal defects. I. Clinical results after six months. *J. Periodontol.*, **56** : 82~88, 1985.
- 33) 柳津定勝, 喜峰一夫, 高田尚美, 小澤俊文, 柳澤いづみ, 若松佳子, 西連寺栄康, 佐藤三樹雄, 竹内啓泰, 尾野幹也 : 合成ヒドロキシアパタイトによる歯槽堤造形成法 1. 基礎的背景(上). *日本歯科評論*, **502** : 99~109, 1984.
- 34) 柳津定勝, 喜峰一夫, 高田尚美, 小澤俊文, 柳澤いづみ, 若松佳子, 西連寺栄康, 佐藤三樹雄, 竹内啓泰, 尾野幹也 : 合成ヒドロキシアパタイトによる歯槽堤造形成法 1. 基礎的背景(下). *日本歯科評論*, **503** : 83~94, 1984.
- 35) Thomas, M. B., Doremus, R. H., Jarcho, M. and Salisbury, R. L. : Dense hydroxyapatite : fatigue and fracture strength after various treatments, from diametral tests. *J. Mater. Sci.*, **15** : 890~894, 1980.
- 36) De With, G., van Dijk, H. J. A., Hatts, N. and Prijs, K. : Preparation, micro structure and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite. *J. Mater. Sci.*, **16** : 1592~1598, 1981.
- 37) De With, G., van Dijk, H.J.A. and Hatts, N. : Mechanical behaviour of biocompatible hydroxyapatite ceramics. *Proc. Br. Ceram.Soc.*, **31** : 181~189, 1981.
- 38) Akao, M., Aoki, H. and Kato, K. : Mechanical properties of sintered hydroxyapatite for prosthetic applications. *J. Mater. Sci.*, **16** : 809~812, 1981.
- 39) Ducheyne, P., van Raemdonck, W., Heughebaert, J. C. and Heughebaert, J. C. : Structural analysis of hydroxyapatite coating on titanium. *Biomaterials*, **7** : 97~103, 1986.
- 40) Shirkhazadeh, M. : Bioactive calcium phosphate coatings prepared by electro-deposition. *J. Mater. Sci. Letters*, **10** : 1415~1417, 1991.
- 41) Ban, S. and Maruno, S. : Effect of pH buffer on electrochemical deposition of calcium phosphate. *Jpn. J. Appl. Phys.*, **33** : 1545~1548, 1994.
- 42) De Groot, K. : Ceramics of calcium phosphate, preparation and properties. *Bioceramics of calcium phosphate*. CRC Press, 100~111, 1983.
- 43) 青木秀希, 伊藤敦夫 : 複合セラミックスの開発と臨床. *クインテッセンス*, 104~106, 1987.
- 44) Thomas, K. A., Kay, J. F., Cook, S. D. and Jarcho, M. : The effect of surface macrotexture and hydroxyapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J. Biomed. Mater. Res.*, **21** : 1395~1414, 1987.
- 45) Hayashi, K., Matsuguchi, N., Uenoyama, K., Kanemura, T. and Sugioka, Y. : Evaluation of metal implants coated with several types of ceramics as biomaterials. *J. Biomed. Mater. Res.*, **23** : 1247~1259, 1989.
- 46) Ito, M. : Preparation of implant materials coated with hydroxyapatite by plasma flame spraying. Proceedings of ATTAC' 88 : 253~257, 1988.
- 47) Kameyama, T., Hasegawa, A., Motoe, A., Ueda, M., Onuma, K., Akashi, K. and Fukuda, K. : Depth profile of R-F. plasma sprayed hydroxyapatite coating on zirconia ceramics. Proceedings of SPSM-6 : 239~244, 1993.
- 48) Young, R.A. and Holcomb, D. W. : Role of acid phosphate in hydroxyapatite lattice expansions. *Calcif. Tissue Int.*, **36** : 60~63, 1984.
- 49) Gee, A. and Deitz, V. R. : Pyrophosphate formation upon ignition of precipitated basic calcium phosphate. *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** : 2961~2965, 1955.
- 50) Eanes, E. D. : Thermochemical studies on amorphous calcium phosphate. *Calcif. Tissue Res.*, **5** : 133~145, 1970.
- 51) Fowler, B. O. and Kuroda, S. : Changes in heated and in laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility. *Calcif. Tissue Int.*, **38** : 197~208, 1986.
- 52) Trombe, J. C. and Montl, G. : Some features of the incorporation of oxygen in different oxidation states in the apatitic lattice. 1. On the existence of calcium and strontium oxyapatite. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40** : 15~21, 1978.
- 53) Doi, Y., Moriwaki, Y., Aoba, T. and Kani, M. : ESR on the hydroxyl ion vacancies in the apatites. *Calcif. Tissue Int.*, **84** : S47~S52, 1982.
- 54) 青木秀希, 赤尾 勝, 東方正章, 長谷川清一郎, 請川洋 : 最近の人工骨用材料. *セラミックス*, **24** : 614~817, 1989.
- 55) Jarcho, M. : Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin. Orthop.*, **157** : 259~278, 1981.
- 56) Metsger, D. S., Driskell, J. D. and Paulstrud, J. R. : Tricalcium phosphate ceramics, a resorbable bone implant : review and current status. *J. Am. Dent. Assoc.*, **105** : 1035~1038, 1982.
- 57) De Groot, K. : Bioceramic consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials*, **1** : 47~50, 1980.
- 58) Flatley, T. J., Lynch, K. L. and Benson, M. : Tissue response to implants of calcium phosphate ceramic in the rabbit spine. *Clin. Orthop.*, **197** : 246~252, 1983.
- 59) Akao, M., Aoki, H. and Kato, K. : Flexural strength of mixed hydroxyapatite-tricalcium phosphate ceramics. *Report of the Institute for Medical and Dental Eng.*, **15** : 17~22, 1981.
- 60) LeGeros, R. Z. : Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite. *Nature*, **206** : 403~404, 1965.
- 61) 森脇 豊, 井田一夫, 山賀礼一 : 炭酸イオンを含むヒドロキシアパタイトの格子不整. *日化誌*, **1975** : 796~809, 1975.
- 62) LeGeros, R. Z. : Apatites from aqueous and non-aqueous systems : relation to biological apatites : 1st International Congress on Phosphorus Compounds. IMPHOS, 347~360, 1977.
- 63) 岡崎正之, 土井 豊, 高橋純造, 森脇 豊, 青葉孝昭 : 合成CO₃含有アパタイトの物理化学的性状. 一結

- 晶性と溶解性—。歯基礎誌, 22 : 97~101, 1980.
- 64) Doi, Y., Moriwaki, Y., Aoba, T., Okazaki, M., Takahashi, J. and Joshin, K. : ESR and IR studies of carbonate-containing hydroxyapatites. *Calcif. Tissue Int.*, 34 : 178~181, 1982.
- 65) Doi, Y., Moriwaki, Y., Aoba, T., Okazaki, M., Takahashi, J. and Joshin, K. : Carbonate apatites from aqueous and non-aqueous media studied by ESR, IR and X-ray diffraction : Effects of NH_4^+ ions on crystallographic parameters. *J. Dent. Res.*, 61 : 429~434, 1982.
- 66) Nelson, D. G. A. and Featherstone, J. D. B. : Preparation, analysis, and characterization of carbonated apatite. *Calcif. Tissue Int.*, 34 : S69~S81, 1982.
- 67) Vignoles, M., Bonel, G. and Young, R. A. : Occurrence of nitrogenous species in precipitated B-type carbonated hydroxyapatites. *Calcif. Tissue Int.*, 40 : 64~70, 1987.
- 68) Greenfield, D. J., Termine, J. D. and Eanes, E. D. : A chemical study of apatites prepared by hydrolysis of amorphous calcium phosphates in carbonate-containing aqueous solutions. *Calc. Tiss. Res.*, 14 : 131~138, 1974.
- 69) LeGeros, R. Z., Bonel, G. and Legros, R. : Types of " H_2O " in human enamel and in precipitated apatites. *Calcif. Tiss. Res.*, 26 : 111~118, 1978.
- 70) Doi, Y., Koda, T., Adachi, M., Wakamatsu, N., Goto, T., Kamemizu, H., Moriwaki, Y. and Suwa, Y. : Pyrolysis-gas chromatography of carbonate apatites used for sintering. *J. Biomed. Mater. Res.*, 29 : 1451~1457, 1995.
- 71) Doi, Y., Shibutani, T., Moriwaki, Y., Kajimoto, T. and Iwayama, Y. : Sintered carbonate apatites as bioresorbable bone substitutes. *J. Biomed. Mater. Res.*, 39 : 139~143, 1998.
- 72) Doi, Y., Iwanaga, K., Shibutani, T., Moriwaki, Y. and Iwayama, Y. : Osteoclastic responses to various calcium phosphates in cell cultures. *J. Biomed. Mater. Res.*, 47 : 424~433, 1999.
- 73) Ellies, L. G., Nelson, D. G. A. and Featherstone, J. D. B. : Crystallographic structure and surface morphology of sintered carbonate apatites. *J. Biomed. Mater. Res.*, 22 : 541~553, 1988.
- 74) Doi, Y. : Sintered carbonate apatites as bone substitutes. *Cells and Materials*, 7 : 111~122, 1997.
- 75) Gomi, K., Lowenberg, B., Shapiro, G. and Davies, J. E. : Resorption of sintered synthetic hydroxyapatite by osteoclasts in vitro. *Biomaterials*, 2 : 91~96, 1993.
- 76) Gilles, J. A., Carnes, D. L. and Windeler, A. S. : Development of an in vitro culture system for the study of osteoclast activity and function. *J. Endod.*, 20 : 327~331, 1994.
- 77) De Bruijn, J. D., Bovell, Y. P., Davies, J. E. and Van Blitterswijk, C. A. : Osteoclastic resorption of calcium phosphates is potentiated in postosteogenic culture conditions. *J. Biomed. Mater. Res.*, 28 : 105~112, 1994.
- 78) Shimizu, H., Sakamoto, S., Sakamoto, M. and Lee, D. D. : The effect of substrate composition and condition on resorption by isolated osteoclasts. *Bone and Mineral*, 6 : 261~275, 1989.
- 79) Takeshita, N., Akagi, T., Yamasaki, M., Ozeki, T., Nojima, T., Hiramatsu, Y. and Nagai, N. : Osteoclastic features of multinucleated giant cells responding to synthetic hydroxyapatite implanted in rat jaw bone. *J. Electron Microsc.*, 41 : 141~146, 1992.
- 80) 土井 豊, 竹沢保政, 柴田俊一, 若松宣一, 亀水秀男, 後藤隆泰, 飯島まゆみ, 森脇 豊, 宇野克美, 久保文信, 生内良男 : 自己硬化型アパタイトセメント I. 試作セメントの物理化学的性状. 歯科器誌, 6 : 53~58, 1986.
- 81) 中野 裕, 門間英毅, 橋本弘一 : α -リン酸三カルシウム-リン酸四カルシウム-ポリカルボン酸系硬化体の性質. *Gypsum & Lime*, 210 : 301~306, 1987.
- 82) 杉原富人, 山田真弓, 赤松 伸, 嶋田真次, 豊岡京子, 岸田育恵, 蔓代佳宣, 大西啓靖 : リン酸四カルシウム-リン酸クエン酸硬化物の物理的性質とアパタイト生成. 生体材料, 4 : 199~206, 1986.
- 83) 楽木正美, 小村隆志, 大土 努, 祖父江鎮雄 : リン酸 4 カルシウムセメントと α -リン酸 3 カルシウムセメントの比較, 1. pH, 崩壊率および粉砕抗力の変化. 歯科器誌, 7 : 100~105, 1988.
- 84) Brown, W. E. and Chow, L. C. : A new calcium phosphate cement. *J. Dent. Res.*, 63(abs) : 672, 1983.
- 85) Brown, W. E. and Chow, L. C. : Dental restoration cement. US patent documents, Patent No.4518430, 1985.
- 86) 土井 豊 : 自己硬化型アパタイトセメント. ニューセラミックス, 65 : 47~54, 1993.
- 87) 竹沢保政, 土井 豊, 柴田俊一, 若松宣一, 亀水秀男, 堀口敬司, 森脇 豊, 宇野克美, 山本宏治, 生内良男 : 自己硬化型アパタイトセメント IV. 歯科用セメントとしての臨床応用への可能性. 歯材器誌, 7 : 641~647, 1988.
- 88) Doi, Y., Takezawa, Y., Shibata, S., Moriwaki, Y., Wakamatsu, N., Horiguchi, T., Kamemizu, H., Uno, K. and Yamamoto, K. : Self-setting apatite cement—New materials as canal filling and bone substitute—Proceedings of the MRS International Meeting on Advanced Materials, Volume 1 : 415~420, 1988.
- 89) Sugawara, A., Chow, L. C. and Takagi, S. : In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. *J. Endodon.*, 16 : 162~165, 1990.
- 90) 竹沢保政, 土井 豊, 柴田俊一, 宇野克美, 堀口敬司, 若松宣一, 亀水秀男, 行徳智義, 足立正徳, 森脇 豊, 山本宏治, 生内良男 : 自己硬化型アパタイトセメント VI. 骨補填材としての可能性. 歯基礎誌, 31 : 240~247, 1989.
- 91) A. Sugawara, M. Nishiyama, K. Kasama, I. Moro, S. Nishimura, I. Kudo, L. C. Chow and S. Takagi : Histopathological reactions of calcium phosphate cement. *Dent. Mater. J.*, 11 : 11~16, 1992.
- 92) 金澤 篤, 梶本忠保, 土井 豊, 森脇 豊, 岩山幸雄 :

- 骨修復における自己硬化型アパタイトセメントの粉液比による影響. 日歯周誌, **37**: 483~493, 1995.
- 93) 島村憲優: 骨形成蛋白・ヒドロキシアパタイト複合体による骨欠損部修復実験. 日口外誌, **37**: 1981~1994, 1991.
- 94) 宇野克美: 骨形成蛋白(BMP)の賦形材の検討. 日口外誌, **38**: 271~280, 1992.
- 95) Hamanishi, C., Kitamoto, K., Ohura, K., Tanaka, S. and Doi, Y.: Self-setting, bioactive, and biodegradable TTCP-DCPD apatite cement. *J. Biomed. Mater. Res.*, **32**: 383~389, 1996.
- 96) Hamanishi, C., Kitamoto, K., Tanaka, S., Otsuka, M., Doi, Y. and Kitahashi, T.: A self-setting TTCP-DCPD apatite cement for release of vancomycin. *J. Biomed. Mater. Res.*, **33**: 139~143, 1996.
- 97) Driessens, F. C. M., Boltong, M. G., Bermudez, O. and Planell, J. A.: Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study. *J. Mater. Sci. in Mater. Med.*, **4**: 503~508, 1993.
- 98) Khairoun, I., Fernandez, E., Boltong, M.G., Bermudez, O., Planell, J. A. and Driessens, F. C. M.: Compliance of an apatitic calcium phosphate cement with the short-term clinical requirements in bone surgery, orthopaedics and dentistry. *Clin. Mater.*, **17**: 99~104, 1994.
- 99) Ginebra, M. P., Boltong, M. G., Driessens, F. C. M. and Planell, J. A.: Effect of calcium carbonate on clinical compliance of apatitic calcium phosphate bone cement. *J. Biomed. Mater. Res.*, **38**: 356~360, 1997.
- 100) Mirtchi, A. A., Lemaitre, J. and Terao, N.: Calcium phosphate cements: Study of the β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate system. *Biomaterials*, **10**: 475~480, 1989.
- 101) Mirtchi, A. A., Lemaitre, J. and Munting, E.: Calcium phosphate cement action of setting regulators on the properties of β -tricalcium-phosphate monocalcium phosphate cement. *Biomaterials*, **10**: 643~638, 1989.
- 102) Ohura, K., Bohner, M., Hardouin, P., Lemaitre, J., Pasquier, G. and Flautre, B.: Resorption of, and bone formation from, new β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: An in vitro study. *J. Biomed. Mater. Res.*, **30**: 193~200, 1996.
- 103) Doi, Y., Shimizu, Y., Moriwaki, Y., Aga, M., Iwanaga, H., Shibuatni, T., Yamamoto, K. and Iwayama, Y.: Development of a new calcium phosphate cement that contains sodium calcium phosphate. *Biomaterials*, **22**: 847~854, 2001.
- 104) Urist, M. R., Moss, M. J. and Adams, J. M.: Calcification of tendon. *Arch. Path.*, **77**: 594~608, 1964.
- 105) Wadkins, C. L.: Experimental factors that influence collagen calcification in vitro. *Calc. Tiss. Res.*, **2**: 214~228, 1968.
- 106) Bachra, B. N. and Fisher, H. R. A.: Mineral deposition in collagen in vitro. *Calc. Tiss. Res.*, **2**: 343~352, 1968.
- 107) Bachra, B. N.: Calcification in vitro of demineralized bone matrix; electron microscopic and chemical aspects. *Calc. Tiss. Res.*, **8**: 287~303, 1972.
- 108) Pokric, B. and Pucar, Z.: Precipitation of calcium phosphates under conditions of double diffusion in collagen and gels of gelatin and agar. *Calcif. Tissue Int.*, **27**: 171~176, 1979.
- 109) Doi, Y., Okuda, R., Takezawa, Y., Shibata, S., Moriwaki, Y., Wakamatsu, N., Shimizu, N., Moriyama, K. and Shimokawa, H.: Osteonectin inhibiting de novo formation of apatite in the presence of collagen. *Calcif. Tissue Int.*, **44**: 200~208, 1989.
- 110) Doi, Y., Horiguchi, T., Kim, S., Moriwaki, Y., Wakamatsu, N., Adachi, M., Ibaraki, K., Moriyama, K., Sasaki, S. and Shimokawa, H.: Effects of non-collagenous proteins on the formation of apatite in calcium β -glycerophosphate solutions. *Archs. Oral Biol.*, **37**: 15~21, 1992.
- 111) Banks, E., Nakajima, S., Shapiro, L. C., Tilevitz, O., Alonzo, J. R. and Chianell, R. P.: Fibrous apatite grown on modified collagen. *Science*, **198**: 1164~1166, 1977.
- 112) 堀口敬司, 土井 豊, 金 昇孝, 若松宣一, 足立正徳, 井村清一, 林 憲司, 行徳智義: アパタイト-コラーゲン複合体—複合体製作の可能性—. 歯材器誌, **9**: 863~870, 1990.
- 113) Doi, Y., Horiguchi, T., Moriwaki, Y., Kitago, H., Kajimoto, T. and Iwayama, Y.: Formation of apatite-collagen complexes. *J. Biomed. Mater. Res.*, **31**: 43~49, 1996.
- 114) 堀口敬司, 土井 豊, 若松宣一, 金 昇孝, 足立正徳, 井村清一, 林 憲司, 行徳智義: アパタイトコラーゲン複合体Ⅲ. 一複合体の破壊挙動の検討—. 歯材器誌, **11**: 475~480, 1992.
- 115) 田中順三, 古園 勉(筏 義人編): 新しいセラミックス関連材料の開発(再生医工学), 化学同人(京都), 49~58, 2001.
- 116) Shibutani, T., Iwanaga, K., Imai, K., Kitago, M., Doi, Y. and Iwayama, Y.: Use of glass slides coated with apatite-collagen complexes for measurement of osteoclastic resorption activity. *J. Biomed. Mater. Res.*, **50**, 153~159, 2000.
- 117) Kawamura, M., Iwata, H., Sato, K. and Miura, T.: Chondroosteogenetic response to crude bone matrix proteins bound to hydroxyapatite. *Clin. Orthop.*, **217**: 281~292, 1987.
- 118) 河合達志, 三枝樹明道, 片岡宏康, 栗田新也, 長谷川二郎, 梅村政孝, 鯉江正人, 河合 幹: 生体親和性セラミックス—骨形成因子複合体の骨形成能について. 第1報 ハイドロキシアパタイト—骨形成因子複合体. 日口外誌, **35**: 1804~1811, 1989.
- 119) Kuboki, Y., Li, H., Bi, L. J., Kato, H. and Itoh H.: Tooth extraction sockets effectively recovered after application of rhBMP-2 combined with porous particles of hydroxyapatite. *Bioceramics*, **12**: 233~236, 1999.
- 120) Urist, M. R., Lietze, A. and Dawson, E.: β -tricalcium

- phosphate delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin. Orthop.*, **187** : 277~280, 1984.
- 121) Urist, M. R., Nilsson, O., Rasmussen, J., Horita, W., Lovell, T., Schmalzreid, T. and Finerman, G. A. M. : Bone regeneration under the influence of a bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite skull trephine defects in dogs. *Clin. Orthop.*, **214** : 295~304, 1987.
- 122) 三枝樹明道 : β -リン酸三カルシウム-骨形成因子複合体の骨形成能. *愛院大歯誌*, **28** : 43~58, 1990.
- 123) Tang, M., Takita, H., Hohgo, T., Iizuka, M., Doi, Y. and Kuboki, Y. : BMP-induced osteogenesis with two geometrically different biodegradable carbonate apatites. *J. Hard Tissue Biology*, **10** : 7~16, 2001.
- 124) Yamazaki, Y., Oida, S., Akimoto, Y. and Shioda, S. : Response of the mouse femoral muscle to an implant of a composite of bone morphogenetic protein and plaster of paris. *Clin. Orthop.*, **234** : 240~249, 1988.
- 125) 五味一博, 小林禎子, 小鮎正明, 金指幹元, 平井美菜子, 新井 高 : ラット皮下へのハイドロキシアパタイト-骨原性細胞ハイブリット体移植による異所性骨形成. *日歯周誌*, **39** : 503~512, 1997.
- 126) Ohgushi, H., Dohi, Y., Tamai, S. and Tabata, S. : Osteogenic differentiation of marrow stromal stem cells in porous hydroxyapatite ceramics. *J. Biomed. Mater. Res.*, **27** : 1401~1407, 1993.
- 127) Kawai, N., Niwa, S., Sato, M., Suwa, Y. and Ichihara, I. : Bone formation by cells from femurs cultured among three-dimensionally arranged hydroxyapatite granules. *J. Biomed. Mater. Res.*, **37** : 1~8, 1997.
- 128) Ohgushi, H., Okumura, M., Tamai, S., Shors, E. C. and Caplan, A.I. : Marrow cell induced osteogenesis in porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate : A comparative histomorphometric study of ectopic bone formation. *J. Biomed. Mater. Res.*, **24** : 1563~1570, 1990.
- 129) 夫 才成, 日比野祥敬, 山田陽一, 新美 敦, 本田雅規, 岡崎恭宏, 畠賢一郎, 吉川隆章, 上田 実 : 生体吸収性セラミックス β -TCPを足場に用いた培養骨に関する実験的研究. *日口外誌*, **41** : 1~7, 2001.
- 130) Ohgushi, H., Dohi, Y., Yoshikawa, T., Tamai, T., Tabata, S., Okunaga, K. and Shibuya, T. : Osteogenic differentiation of cultured marrow stromal stem cells on the surface of bioactive glass ceramics. *J. Biomed. Mater. Res.*, **32** : 341~248, 1996.
- 131) 岩永寛司, 渋谷俊昭, 土井 豊, 森脇 豊, 岩山幸雄 : 骨補填材としての焼結炭酸含有アパタイトの培養細胞での評価. *岐歯学誌*, **28** : 90~101, 2001.
- 132) Ohgushi, H., Okumura, M., Yoshikawa, T., Inoue, K., Senpuku, N., Tamai, S. and Shors, E. C. : Bone formation process in porous calcium carbonate and hydroxyapatite. *J. Biomed. Mater. Res.*, **26** : 885~895, 1992.

Bioceramics

YUTAKA DOI

Department of Dental Technology & Materials, School of Dentistry, Asahi University

Key words : Bioceramics, Bioactive cement, Apatite-collagen complex, Osteoconduction, Osteoinduction, Bioactive carrier

Abstract *Calcium phosphates have been used safely and effectively as biomaterials during the past twenty years in dental and medical practice. For practical applications, microcrystals of calcium phosphates have been stuck together through many ways, since powdered forms of microcrystals have much less values in clinical practice and also appear to be phagocytosed by macrophages, which is a signal of a inflammatory response. In a way to stick calcium phosphate microcrystals together, a high temperature fusion process called sintering has been employed. For sintering, calcium phosphates that are stable at higher temperatures, at least at 1000°C should be used, otherwise they produce by-products during sintering. Of calcium phosphates that are stable at 1100°C stoichiometric hydroxyapatite, β -tricalcium phosphate and mixture of these two calcium phosphates have been used to produce particulate, dense and porous forms of biomaterials. In some applications, a few different calcium phosphates have been mixed to produce cements, which after mixing with water or diluted phosphoric acid set as the cement constituents convert to an apatitic phase, although with some cements the reaction product is not an apatitic phase.*

Apatite-collagen complex in which microcrystals of apatites were deposited on collagen fibers is another way to overcome the problem stated above. The adhesion of each crystal to collagen fiber has been shown to be appreciably strong so that no apatite is visually observed to detach under deformation with fingers or a forceps. This type of apatite-collagen complex has been demonstrated to be useful as bone substitutes, since it is easily wetted with blood without any disintegration and can be implanted without difficulty in artificial bone defects. In the present review, materials properties of calcium phosphates are discussed, including their preparation methods and physicochemical properties. Some emphasis has been placed on the reviewer's work.