

## 口腔領域における骨補填材としての炭酸アパタイトの現状と今後の展開

宮本 洋二 福田 直志 工藤 景子

ヒトの骨の無機成分はハイドロキシアパタイトではなく、炭酸アパタイト (CO<sub>3</sub>Ap) である。ハイドロキシアパタイトは体内で吸収されないが、CO<sub>3</sub>Ap は吸収されて骨に置換する。よって、CO<sub>3</sub>Ap は理想的な骨補填材となる可能性がある。著者らは炭酸カルシウムやリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムを前駆物質として、焼結過程を用いずに溶解析出反応によって低結晶性の炭酸アパタイトを人工合成することに成功した。作製した炭酸アパタイト顆粒は、動物実験で、自家骨と同じように破骨細胞によって吸収され、骨と置換するとともに、優れた骨伝導性を有することが示された。上顎洞底挙上術での治験を行い、炭酸アパタイト顆粒は薬事承認され、2018年からサイトランス® グラニュール (ジーシー、東京) として市販されている。

本総説では、サイトランス® を用いた上顎洞底挙上術と歯槽堤造成術、顎嚢胞の摘出窩の再建などの臨床例を紹介するとともに、著者らが考えるサイトランス® の使用上の注意点を説明した。さらに、著者らは炭酸アパタイト多孔体の作製に成功している。この炭酸アパタイト多孔体は、ウサギの下顎骨欠損モデルにおいて骨再建に有用であることが示された。さらに、炭酸アパタイト多孔体は骨伝導性を有するとともに、骨に置換するため、優れた骨再生医療用スキャフォールドになりうると考えている。

キーワード：骨造成術、骨補填材、骨再生医療、炭酸アパタイト、ハイドロキシアパタイト

### 緒 言

歯科インプラント治療は信頼性の高い咬合治療の一つとして広く普及している。一方で、我が国は超高齢社会に入り、歯槽骨が高度に吸収した症例や、全身状態の減弱によってインプラント治療が制限される症例が増加している。このような患者に対しては、自家骨移植を避けて、骨造成を行う必要があり、多くの症例で骨補填材が用いられている。

著者らは九州大学大学院生体材料学分野の石川邦夫教授とともに、炭酸アパタイトの人工合成に成功し、この炭酸アパタイト顆粒は新規の骨補填材サイトランス® グラニュール (ジーシー、東京：以下、サイトランス® と略す) として2018年から株式会社ジーシーより上市されている (図1)<sup>1~6)</sup>。本邦ではそれまでインプラントのための骨造成に使用が認められた骨補填材はなく、サイトランス® は世界初の炭酸アパタイトを組成とする骨補填材で、国内では初めて歯科インプラントへの適応が認

められた。また、保険収載はされていないが、上下顎骨・歯槽骨の歯科領域 (口腔外科、歯周外科など) における骨欠損の補填にも適用が認められている。

本総説では、炭酸アパタイトおよびサイトランス® の特徴と臨床使用状況について述べるとともに、より大きな骨欠損再建の試みと再生医療への展開について記す。

### 炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの合成、特徴および生体内挙動の相違

アパタイトは、一般式 M<sub>10</sub>(Z<sub>4</sub>)<sub>6</sub>X<sub>2</sub> で示される組成をもつ鉱物 (結晶) の総称で、ギリシャ語の「惑わす」という語源から命名された。化学式における M, Z, X は数多くの元素に置換することから、この名がついたとされている。実際、M には主にカルシウムが入るが、ほかにマグネシウム、バリウム、ストロンチウムなどが置換する。Z には主にリンが入り、ケイ素、CO<sub>3</sub>、硫黄なども入る。X はフッ素または水酸基 (OH) であるが、塩素、酸素、CO<sub>3</sub> など入る。

ハイドロキシアパタイトは、M にカルシウム (Ca)、Z にリン (P)、X に水酸基 (OH) が入ったもので、1970年代に日本で初めて高温・高圧の水熱条件下で人

徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野 (主任：宮本洋二教授)  
2022年7月7日受付



図1 サイトランス® グラニュール (ジーシー, 東京)

工合成された。良好な組織親和性と骨伝導性を示すため、骨補填材として用いられてきたが、生体内ではほとんど吸収されないという欠点があり、ときに異物として感染源となることがある。日本の歯学部では骨はハイドロキシアパタイトであると教えられるが、これは間違いである。実は骨の無機成分は炭酸アパタイトである<sup>1-5)</sup>。炭酸アパタイトは、XにOHではなくCO<sub>3</sub>が置換したもので、生体内で吸収され、骨と置換する。

著者らの開発した炭酸アパタイトの合成法は溶解析出反応を利用して行われる。硫酸カルシウム (CaSO<sub>4</sub>) や水酸化カルシウム (Ca(OH)<sub>2</sub>) を出発物質として、これを順次、炭酸溶液、リン酸溶液に浸漬することによって、元の形態を変化させずに組成だけを炭酸アパタイト (Ca<sub>10-a</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6-b</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>c</sub>) に変換することができる<sup>1-5)</sup>。

炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの骨置換に関する挙動の差は、結晶性と炭酸基含有の有無に起因する。ハイドロキシアパタイトは1,000°C前後の高温で焼結して作製されるため、結晶性が高い。一方、サイトランス® に使用されている炭酸アパタイトは焼結することなく低温で合成されるため、結晶性が低い。高温で焼き固められたハイドロキシアパタイトは陶磁器のようなもので体内ではほとんど溶解しないが、炭酸アパタイトは破骨細胞による吸収を受ける。図2は炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの溶解度曲線である<sup>2-4)</sup>。縦軸は溶解度で、横軸はpHである。グラフが下方にあるほど溶解度が低く安定である。生理的環境であるpH7付近では炭酸アパタイトのほうがハイドロキシアパタイトよりも下にある。よって、炭酸アパタイトのほうがハイドロキシアパタイトより溶解度が低く、安定である。すなわち、中性環境ではハイドロキシアパタイトは存在せず、熱力学的最安定相である炭酸アパタイトとして存在する。逆に、破骨細胞がつくる弱酸性環境であるpH5

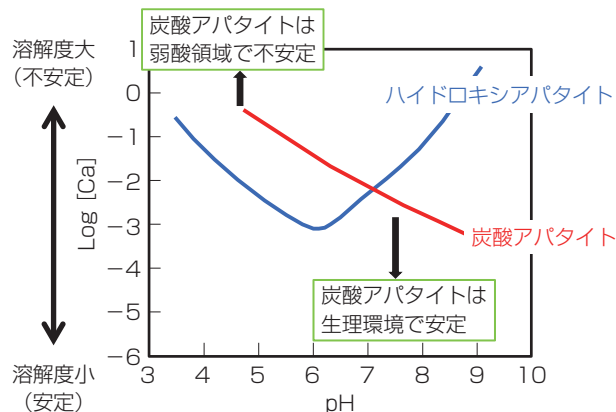


図2 pHに依存した炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの溶解度曲線 (文献2, 3, 4から引用・改変)

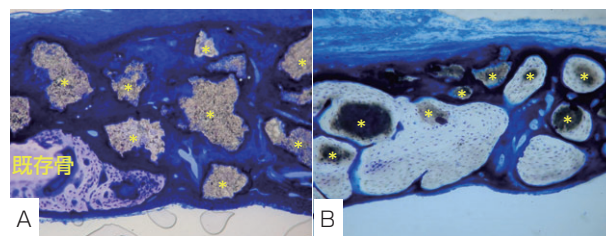


図3 ラット頭蓋骨欠損に移植した炭酸アパタイト顆粒の組織像 (トルイジンブルー染色)  
A: 埋入2週後, B: 埋入24週後  
\*: 炭酸アパタイト顆粒

付近では炭酸アパタイトが上にあるため、炭酸アパタイトは破骨細胞による吸収を受けやすいのである。

図3は、ラットの頭頂骨に形成した骨欠損に炭酸アパタイト顆粒を移植した動物実験の組織像である。埋入直後では、炭酸アパタイト顆粒は多角形のゴツゴツした形状をしている (図3A)。24週間になると炭酸アパタイト顆粒はゴツゴツした角がなくなり、より小さな円形に変化し、その周囲に同心円状の新生骨が形成されている (図3B)。顆粒の大きさは、コントロールとして用いたハイドロキシアパタイトに変化はなかったが、炭酸アパタイトは経時的に小さくなり (図4)、新生骨と置換することが明らかになった。また、炭酸アパタイト顆粒の周囲には破骨細胞によると思われる吸収窩も観察された。

次にイヌの歯槽骨欠損の実験を示す。イヌの歯槽骨に作製した骨欠損の遠心側にチタン製インプラントを埋入し、近心の骨欠損にサイトランス® とネオボーン® (ハイドロキシアパタイト, クアーズテック, 東京), バイオオス® (牛骨由来ハイドロキシアパタイト, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) を埋入した<sup>2,7)</sup>。図

5 は埋入 3 か月後のピラヌエバ・ゴールドナー染色像である。この染色では類骨は赤紫色に、成熟骨は緑色に染色される。ネオボーン® (小さな泡の集合体のような形状のため、小さな粒子のように見える) では骨欠損の辺縁に少量の新生骨が形成されているのみである (図 5A)。バイオオス® では (細長い不整形の白く抜けた部分) では骨が周囲から新生し欠損の中央部まで及んでいるが、歯槽頂の骨はまだ形成されていない (図 5B)。それに対して、サイトランス® (類円形の白く抜けた部分) では骨欠損全体に骨が形成され、歯槽頂の骨の連続性も回復している (図 5C)。サイトランス® はバイオオス® やネオボーン® に比べて歯槽頂側で骨が速く形成されることが示された<sup>2,7,8)</sup>。臨床の経験も踏まえて、著者らはサイトランス® は歯槽頂側、言い方を変えれば、皮質骨側あるいは骨膜側での骨新生が速いと感じている。

これらの実験動物による臨床模擬試験の結果などを踏まえて、治験を計画した。

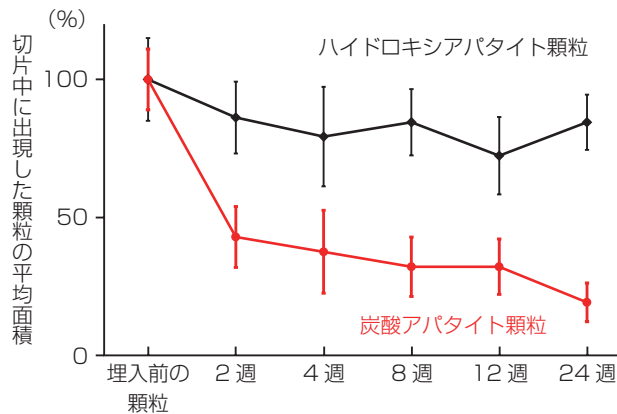


図 4 ラット頭蓋骨欠損に移植した炭酸アパタイト顆粒とハイドロキシアパタイト顆粒の大きさの経時的変化 (文献 4 から引用・改変)

## サイトランス® の臨床応用

### 1. 上顎洞底挙上術

治験は、上顎洞底挙上術一回法 (インプラント体の同時埋入) 8 名、二回法 (インプラント体の待時埋入) 14 名で実施し、インプラント体はおおのこの術式で 9 本、18 本を埋入した<sup>2-6,9,10)</sup>。

図 6 は上顎洞底挙上術二回法の症例である。術前の骨高は 3.4 mm であったが、術直後には 15 mm に挙上され、術後 9 か月で 14 mm、その後 4 年 10 か月経過後も 14 mm と、挙上した骨高が維持できている。

平均すると、一回法では術前  $5.2 \pm 0.8$  mm であった骨高が術後  $14.0 \pm 1.9$  mm に約 9 mm 挙上され、術後 7

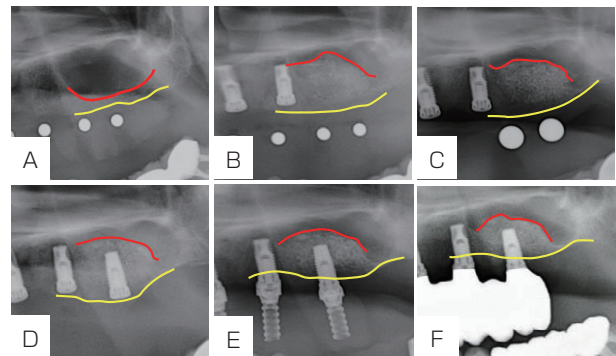


図 6 サイトランス® を用いた上顎洞底挙上術二回法 (インプラント体待時埋入) 症例のパノラマエックス線写真

A: 術前, B: 上顎洞底挙上術直後, C: インプラント体埋入直前 (上顎洞底挙上術 9 か月後), D: インプラント体埋入直後 (上顎洞底挙上術 10 か月後), E: インプラント体埋入 1 年 4 か月後 (上顎洞底挙上術 2 年 2 か月後), F: インプラント体埋入 4 年後 (上顎洞底挙上術 4 年 10 か月後)

赤線: 上顎洞底線, 黄線: 歯槽頂線

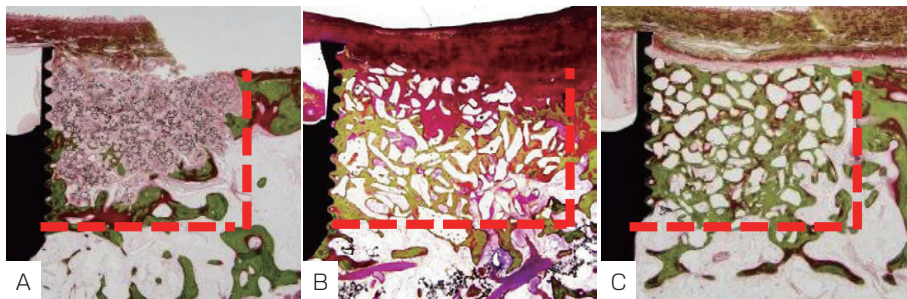


図 5 イマ下顎骨の骨欠損へのインプラント体と各種骨補填材の同時埋入後の組織像 (埋入 3 か月後, ピラヌエバ・ゴールドナー染色, 文献 2, 7 から引用・改変)

A: ネオボーン®, B: バイオオス®, C: サイトランス®  
赤破線: 骨欠損部分

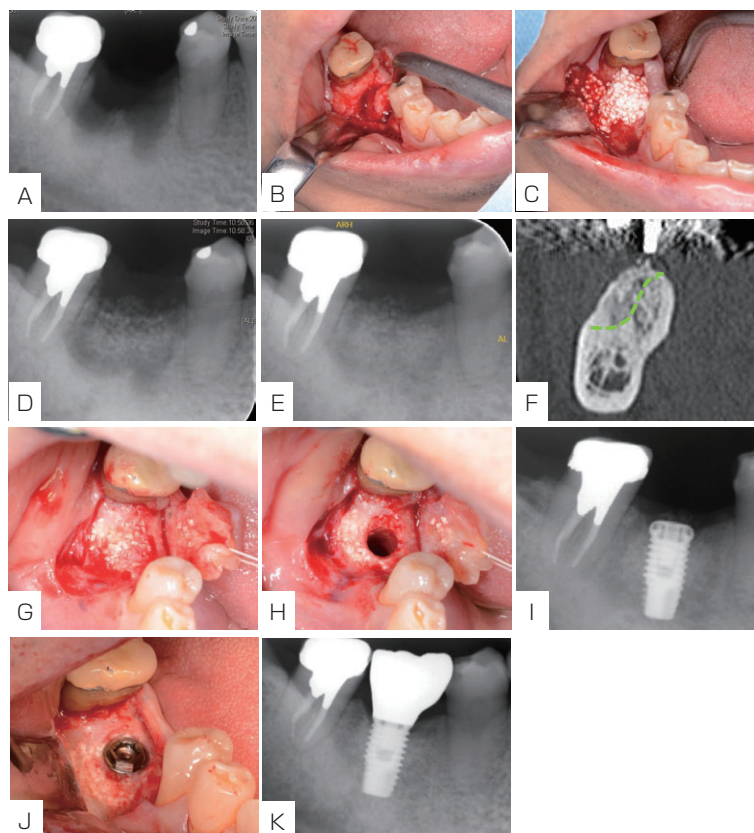


図7 サイトランス<sup>®</sup>による歯槽堤造成術

A: 術前の歯科用エックス線写真, B: 術中 (拔牙窩の線維性組織除去後), C: 術中 (サイトランス<sup>®</sup>充填後), D: 術直後の歯科用エックス線写真, E: 術後6か月の歯科用エックス線写真, F: 術後6か月のCT像 (冠状断). 緑線: 既存骨とサイトランス<sup>®</sup>の境界, G: インプラント体埋入手術術中 (術後9か月), H: インプラント体埋入手術術中 (埋入窩形成直後), I: インプラント体埋入3か月後の歯科用エックス線写真, J: インプラント二次手術術中 (インプラント体埋入6か月後), K: 上部構造装着4か月後の歯科用エックス線写真

か月で  $12.4 \pm 1.3$  mm, 上部構造装着6か月後で  $11.9 \pm 0.8$  mm, 1年後で  $11.7 \pm 0.6$  mm であった. 二回法では術前  $3.5 \pm 1.5$  mm であった骨高が術後  $13.3 \pm 1.7$  mm に約 10 mm の挙上が図れ, 7か月後  $10.7 \pm 1.9$  mm, 1年半後では  $9.6 \pm 1.4$  mm と骨高はやや減少した. インプラントの観察期間はまだ埋入後4年程度であるが, 全例問題なく機能している. サイトランス<sup>®</sup>を用いた上顎洞底挙上術では, 術後半年から1年の間に10~20%の骨高の減少がみられるが, 1年を過ぎるとほぼ安定している. よって, 術中の挙上量は最終的な骨高の20%増しに設定するのがよい<sup>2,11)</sup>. 吸収については, 炭酸アパタイトは皮質骨とほぼ同様の挙動を示し, 吸収は自家骨より遅く, バイオオス<sup>®</sup>よりはやや速いと著者らは考えている.

野坂<sup>12)</sup> は, 種々の骨補填材を使用した246側の上顎洞底挙上術後の上顎洞粘膜の変化をCTにて詳細に観察している. 上顎洞粘膜は反応性が高く, 術後1週では全例に顕著な腫脹が出現することを報告し, これは洞粘膜剥離による外科的侵襲に対する生体反応であるとしている. そして, これらの症例では顆粒状の骨補填材が上顎洞の中ほどまで, 症例によっては眼窩近くまで挙上されることが, また, 骨窓から骨補填材が押し出されることがあるので, 骨窓部位にはメンブレン, 特にチタンメッシュを使用することを推奨している. 治験ではメンブレンを併用することは許されなかったが, この現象は当然, サイトランス<sup>®</sup>でも生じるので, 術後のボリュームの減少を抑制するためにはメンブレンの使用は有効と考えている<sup>2)</sup>.

## 2. 歯槽堤造成術

図7は歯槽堤造成術症例である。下顎右側第一大臼歯を抜歯後、半年が経過したが、エックス線的に骨が再生しなかった(図7A)。同部のフラップを開けると、線維性組織が抜歯部位に充満していたので、これを除去すると頰側の歯槽骨はほとんど消失していた(図7B)。そこで、サイトランス® Mサイズ0.5gを充填して閉創した(図7C)。術後のエックス線では、経時的にサイトランス®の粒状感が減少し、周囲の骨と同化した(図7D, E)。術後6か月の冠状断CTでは、サイトランス®を充填した部位の骨の頰側表層には粒状のサイトランス®が残存していたが、その深部はサイトランス®が吸収して骨置換して形成されたと思われる骨様の所見が確認できた(図7F)。図7Gは術後9か月のインプラント体埋入時にフラップを挙上した際の所見である。欠損していた頰側骨は新生骨で再生していた。その表層にはサイトランス®が残存しているが、埋入窩深部は完全に骨と置換していた(図7H)。十分な初期固定が得られ、インプラント体埋入4か月後にアバットメント連結を行い、最終上部構造を装着したが、インプラントは問題なく経過している(図7I~K)。

軟組織に接したサイトランス®の吸収は遅いようで、インプラント体埋入時に残存していることが多いが、これが感染した経験はこれまでない。骨に結合しているサイトランス®顆粒をわざわざ除去する必要はないが、著者らはポロポロと脱落する顆粒のみ除去するようにしている。

1~2歯程度の骨欠損には、著者らはメンブレンを使用しない。これよりも大きい範囲や垂直的な骨造成が必要な場合には、メンブレンやチタンメッシュを併用している。

歯槽堤造成術からインプラント体埋入までの待機期間であるが、著者らは約半年間としているが、最近では4か月程度で行う施設も増加している。

## 3. 顎嚢胞摘出後の骨欠損への応用

通常、顎嚢胞の摘出窩はフラップを一次閉鎖して治癒させるが、大きな嚢胞では骨の陥凹が残存するなどの変形治癒することも多い。そこで、比較的大きな顎嚢胞の摘出窩にサイトランス®を充填することによって変形治癒の予防を試みた。なお、サイトランス®は上下顎骨・歯槽骨の骨欠損に対する補填に適応がある。

図8は下顎右側第一大臼歯部の歯根嚢胞症例である。摘出窩にサイトランス® Mサイズ8.0gを充填した(図8B, C)。術後3か月のCT(図8D)では、まだサイトランス®顆粒が明瞭に観察できるが、6か月、1年後のCT

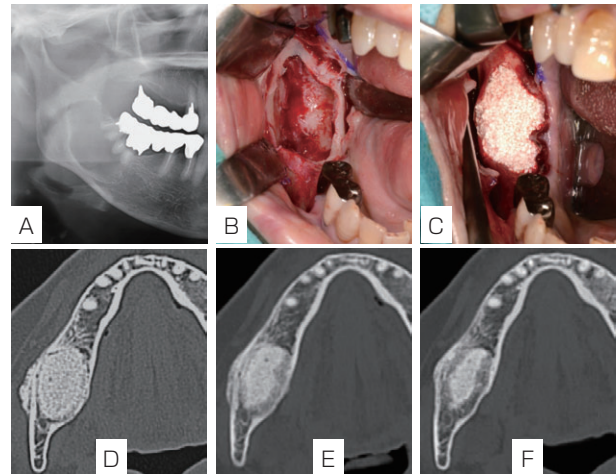


図8 サイトランス®の顎嚢胞摘出後の骨欠損への応用  
A: 術前のパノラマエックス線写真, B: 術中(歯根嚢胞摘出後), C: 術中(サイトランス®充填後, Mサイズ8.0g), D: 術後3か月のCT像(体軸断), E: 術後6か月のCT像(体軸断), F: 術後1年のCT像(体軸断)

では粒状が徐々に不明瞭になっていくのがわかる(図8E, F)。さらに、充填部位のエックス線不透過性が周囲から低下し、骨髓・海綿骨と同程度の不透過性に近づいていく。それとともに、皮質骨様の構造も明瞭に形成されている。これまで5例の顎嚢胞にサイトランス®を使用した。全例で感染することなく、変形治癒を防止できた。今後、歯原性腫瘍などにも応用する予定である。

## 4. 歯周病への応用

著者らは歯周病の治療を直接行っていないので、歯周病への適用例はない。しかし、現在、多くの施設・歯科医院で歯周病による骨欠損にも応用が広がっている。さらに、船登ら<sup>13)</sup>は塩基性線維芽細胞増殖因子(basic-Fibroblast Growth Factor: b-FGF)を主成分とするリグロス®(科研製薬, 東京)とサイトランス®を併用することによって、歯周病による水平的な骨欠損や根分歧部病変の歯周組織再生療法を積極的にを行い良好な成績を報告している。

ただし、サイトランス®の歯周病への応用は慎重に行うべきと考えている。炭酸アパタイトは骨置換を除くとハイドロキシアパタイトとほぼ同様の理工学的性質を有している。ハイドロキシアパタイトはタンパク質などの分離に用いるクロマトグラフィーの担体として使用されるように、タンパク質を吸着しやすい。さらに、マイクロレベルでは多孔質であるため、細菌も吸着しやすい。サイトランス®使用時には創を緊密に閉鎖して、できるか

ぎり唾液の混入を防止することが大切である。そのためには、切開線をサイトランス® 充填部位から十分離し、縫合糸を骨膜に確実にかけ、ところどころにマットレス縫合を行うなどして創の緊密な閉鎖や哆開防止に努めることが肝要である。特に歯とフラップを密着させることが重要である。

### 炭酸アパタイトの顎骨再建および再生医療への展開

口腔外科では、下顎区域切除のような大きな骨欠損を自家骨移植なしに再建することが期待されている。そのためには、炭酸アパタイトの多孔化が必須と考え、すでに2種類の方法で炭酸アパタイトの多孔化に成功している<sup>2,3,14,15)</sup>。

一つは、一方方向連通気孔をもつ炭酸アパタイト多孔体(炭酸アパタイトハニカム)である(図9)<sup>2,3,14)</sup>。炭酸アパタイトの原料である水酸化カルシウムとワックスなど

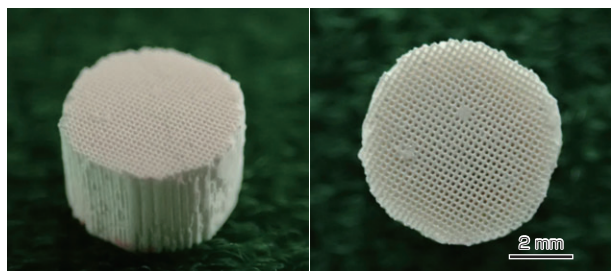


図9 一方方向の連通気孔を有する炭酸アパタイトハニカム

を含むバインダーを混和し、これを高圧の押出機でトコロテンのように押し出すことによって、気孔が一方方向に連通したハニカム構造体を作製し、これを炭酸化、リン酸化することによって形態を維持したまま炭酸アパタイトに変換したものである。図10はウサギの下顎下縁に骨欠損を形成し、そこに炭酸アパタイトハニカムを挿入

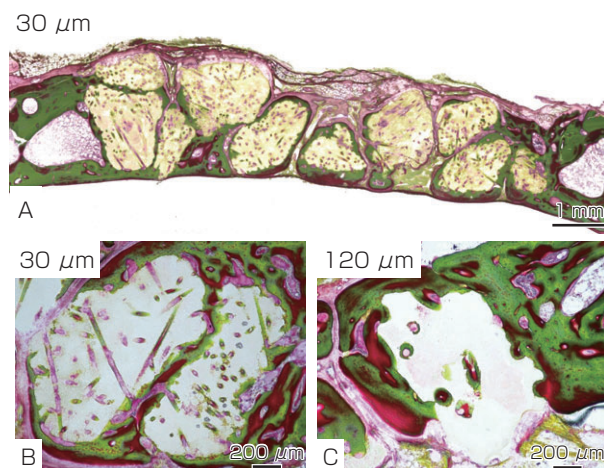


図12 ウサギ頭蓋骨に埋入したランダム型炭酸アパタイト多孔体顆粒の組織像(埋入後8週, ビラヌエバ・ゴールドナー染色, 文献2, 3, 15から引用・改変)

A: 頭蓋骨に埋入した30 μmの気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の弱拡大像, B: 30 μmの気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の強拡大像, C: 120 μmの気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の強拡大像

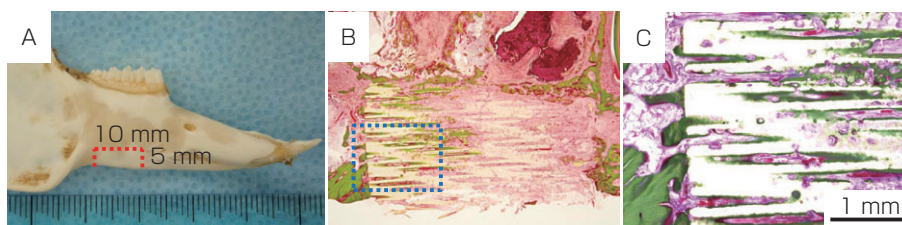


図10 炭酸アパタイトハニカムによるウサギ下顎骨骨欠損モデルの再建(文献2, 3から引用・改変)

A: ウサギ下顎骨の骨欠損モデルの模式図, B: 埋入8週後の弱拡大像(ビラヌエバ・ゴールドナー染色), C: 埋入8週後の強拡大像(Bの青色破線で囲んだ部分の拡大)

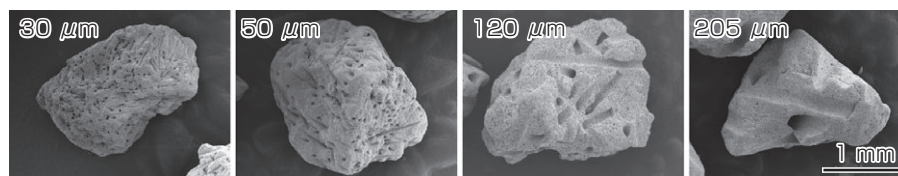


図11 種々の径の気孔を有するランダム型炭酸アパタイト多孔体顆粒

した実験である。8週後には近遠心の既存骨からハニカムの気孔内に新生骨が侵入し骨の連続性が回復するとともに、炭酸アパタイトハニカムの気孔内には血管と骨髄も新生される。炭酸アパタイトハニカムは優れた骨伝導性だけでなく、一方向にのみ連通気孔があるため、頬側や舌側、上方や下方からの軟組織の侵入を阻止でき、加えて、近遠心方向の骨新生のためのスペースを確保できる特長を有しているため、長い骨欠損の再建に向いている。下顎区域切除後の顎骨欠損を骨移植なしに再建できるように、さらなる材料の改良と術式を開発中である。

もう一つは、三次元方向にランダムな気孔を有する炭酸アパタイト多孔体（ランダム型炭酸アパタイト多孔体）である<sup>2,3,15</sup>。ランダム型炭酸アパタイト多孔体の作製は、硫酸カルシウムを出発物質とした。硫酸カルシウムは石膏なので、水と練和すると硬化し任意の形態を付与できる。硫酸カルシウム粉末と蒸留水を混和して、この中にマイクロファイバーを混合し、硬化後、ファイバーを焼却（700℃）、除去することによって、硬化体内にファイバーの形の空洞を作製することができる。この段階では硫酸カルシウムの多孔体であるが、炭酸化、リン酸化を行うことによって、形態は変化させずに、組成だけを炭酸アパタイトに変換できる。さらに、ファイバーの径を変えるだけで、種々の気孔径を有する炭酸アパタイト多孔体を作製できる（図11）。図12はこのランダム型炭酸アパタイト多孔体顆粒をウサギ頭蓋骨の骨欠損部に埋入した8週後の組織像である<sup>2,3,15</sup>。ほとんどの気孔の中に血管と緑色の新生骨が侵入しているのがわかる。通常、骨は200~300 μmの気孔に入りやすいが、炭酸アパタイトでは30 μmの細い気孔でも迅速に骨が侵入するのは興味深い現象である。このように、ランダム型炭酸アパタイト多孔体は骨補填材としても有用であるが、再生医療への応用展開も可能と考えている。再生医療の3要素は、細胞、細胞成長因子（増殖因子）と足場材料（scaffold）である。これまで述べたように、炭酸アパタイトは優れた骨伝導性と生体親和性をもちながら、吸収されて骨に置換するという特長がある。したがって、この炭酸アパタイト多孔体は異物として生体内に残留せずに、三次元的な足場を提供できる理想的な骨再生医療用 scaffold の有望な候補になりうると考えられる。現在、気孔内で骨髄幹細胞などを培養し、これを scaffold として異所性に骨を形成する再生医療の開発を行っている。

## 結 語

著者らは、九州大学大学院の石川邦夫教授との共同研

究で低結晶性の炭酸アパタイトの人工合成に成功し、顆粒状の炭酸アパタイトを用いた上顎洞底挙上術で治験を行い、2017年に薬事承認を得た。この炭酸アパタイト顆粒は、サイトランス®として2018年から株式会社ジーシーにより上市された。サイトランス®は、我が国では初めてインプラントのための骨造成術に使用が認可された骨補填材である。ここ4年間で上顎洞底挙上術だけでなく、各種の歯槽堤造成術や歯周病にも広く使用されるようになってきている。現在、著者らは炭酸アパタイトの多孔化にも成功し、これを用いて下顎区域切除などの大きな骨欠損の再建と骨の再生医療用の scaffold への展開を考えて研究を継続している。

## 謝 辞

共同研究者の九州大学大学院歯学研究院教授 石川邦夫先生ならびに同教室員各位に御礼申し上げます。

本論文は、第51回日本口腔インプラント学会学術大会（2021年12月）シンポジウム6「各種造成手術における既承認骨補填材を評価する」の内容に基づく。

本論文において開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Ishikawa K, Matsuya S, Lin X, et al. Fabrication of low crystalline B-type carbonate apatite block from low crystalline calcite block. *J Ceram Soc Jpn* 2010; 118: 341-344.
- 2) 宮本洋二, 福田直志, 秋田和也, ほか. 骨補填材としての炭酸アパタイトの現状と今後の展開. *顎顔面インプラント誌* 2021; 20: 87-95.
- 3) 宮本洋二, 秋田和也, 福田直志, ほか. 新規骨補填材としての炭酸アパタイトの開発と骨再生医療に向けて. *顎顔面補綴* 2018; 41: 15-19.
- 4) 宮本洋二. 新規骨補填材としての炭酸アパタイトの開発と薬事承認. *歯界展望* 2018; 131: 877-883.
- 5) 宮本洋二. インプラント治療用人工骨「ジーシーサイトランス グラニュール®」の開発と臨床応用. II. サイトランス グラニュール®の開発と臨床応用. *Dental Diamond* 2018; 43: 147-151.
- 6) 宮本洋二, 工藤景子, 大江 剛, ほか. V. サイトランス グラニュールを用いた上顎洞底挙上術の長期経過. *日歯評論* 2019; 79: 68-73.
- 7) Mano T, Akita K, Fukuda N, et al. Histological comparison of three apatitic bone substitutes with different carbonate contents in alveolar bone defects in a beagle mandible with simultaneous implant installation. *J Biomed Mater Res B* 2020; 108: 1450-1459.
- 8) Fujisawa K, Akita K, Fukuda N, et al. Compositional and histological comparison of carbonate apatite fabricated by dissolution-precipitation reaction and Bio-Oss®. *J Mater Sci Mater Med* 2018; 29: 121. DOI: 10.1007/s10856-018-6129-2
- 9) Kudoh K, Fukuda N, Kasugai S, et al. Maxillary sinus floor augmentation using low-crystalline carbonate apatite granules with simultaneous implant installation: first-in-human clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77: 985.e1-985.e11.

- 10) Nakagawa T, Kudoh K, Fukuda N, et al. Application of low-crystalline carbonate apatite granules in 2-stage sinus floor augmentation : a prospective clinical trial and histomorphometric evaluation. *J Periodontal Implant Sci* 2019 ; 49 : 382-396.
- 11) 宮本洋二, 山中克之, 福田直志, ほか. IV. サイトランスグラニュールを活用するためのポイント. *日歯評論* 2019 ; 79 : 58-63.
- 12) 野坂泰弘. CT と動画が語るサイナスエレベーションの真実. 第1版, 東京: クインテッセンス出版, 101-134, 2018.
- 13) 船登彰芳, 片山明彦, 南 昌宏. Flap stability と Soft tissue preservation からみた歯周・インプラント治療における再生療法. 第1版, 東京: クインテッセンス出版, 24-183, 2022.
- 14) Ishikawa K, Munar ML, Tsuru K, et al. Fabrication of carbonate apatite honeycomb and its tissue response. *J Biomed Mater Res A* 2019 ; 107 : 1014-1020.
- 15) Akita K, Fukuda N, Kamada K, et al. Fabrication of porous carbonate apatite granules using microfiber and its histological evaluations in rabbit calvarial bone defects. *J Biomed Mater Res A* 2020 ; 108 : 709-721.

## <Review>

### The Current Situation of Carbonate Apatite as a Noble Bone Substitute and Its Future Development in the Oral Region

MIYAMOTO Youji, FUKUDA Naoyuki and KUDOH Keiko

Department of Oral Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School  
(Chief : Prof. MIYAMOTO Youji)

Bone apatite is not hydroxyapatite, but carbonate apatite ( $\text{CO}_3\text{Ap}$ ), which contains 6-9 wt% carbonate in its apatitic structure. Hydroxyapatite is not resorbed in the body but  $\text{CO}_3\text{Ap}$  can be resorbed and replaced with bone. Therefore,  $\text{CO}_3\text{Ap}$  has the potential to be an ideal artificial bone substitute. We have succeeded in fabricating chemically pure low crystalline  $\text{CO}_3\text{Ap}$  through a dissolution-precipitation reaction using precursors, such as calcium carbonate, dicalcium phosphate dihydrate, and calcium sulfate, without sintering. Some animal experiments revealed that the fabricated  $\text{CO}_3\text{Ap}$  was resorbed by osteoclasts and replaced with new bone similar to an autogenous bone graft, and it also exhibited high osteoconductivity.

In Japan, there was no artificial bone substitute allowed for use adjacent to dental implants. Based on clinical trials for sinus floor augmentation, granular-type  $\text{CO}_3\text{Ap}$  was approved as an artificial bone substitute that can be used in all dental fields, including those adjacent to dental implants, as Cytrans<sup>®</sup> Granules (GC Corp., Tokyo, Japan).

This comprehensive review introduces clinical cases of sinus floor augmentation, reconstruction of bone defects after cystectomy of the jaw and alveolar ridge augmentation by using Cytrans<sup>®</sup> and instructions and directions for its clinical use. Furthermore, we have succeeded in fabricating porous  $\text{CO}_3\text{Ap}$ . The porous  $\text{CO}_3\text{Ap}$  was useful for reconstructing a rabbit mandibular bone defect model and could also be an excellent candidate for a scaffold in bone regenerative medicine because it has higher osteoconductivity and is replaced with bone.

**Key words** : bone augmentation, bone substitute, bone regenerative medicine, carbonate apatite, hydroxyapatite