

総 説
-----

## 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, 秋田和也, 工藤景子, 栗尾奈愛

### Current status and future development of carbonate apatite as a bone substitute

MIYAMOTO Youji, FUKUDA Naoyuki, AKITA Kazuya, KUDOH Keiko, KURIO Naito

#### Abstract

A main inorganic component of human bone is not hydroxyapatite but carbonate apatite (CO<sub>3</sub>Ap). Hydroxyapatite is not resorbed in the body but CO<sub>3</sub>Ap can be resorbed and replaced with bone. We have succeeded in fabricating low crystalline CO<sub>3</sub>Ap without sintering by dissolution-precipitation reaction using calcium hydroxide as a precursor. CO<sub>3</sub>Ap showed excellent biocompatibility and faster bone formation compared to other bone substitutes (anorganic bovine bone and hydroxyapatite) in rabbit femur and dog mandible. Clinical study on effectiveness and safety of CO<sub>3</sub>Ap granules in sinus floor augmentation was successfully concluded in 2016. CO<sub>3</sub>Ap granules were approved by Japanese government in 2017, and marketed in 2018 as Cytrans<sup>®</sup> Granules. This comprehensive review explains the clinical cases of sinus lift and alveolar ridge augmentation of Cytrans<sup>®</sup> and its recommended clinical usage. Furthermore, we have succeeded in developing porous CO<sub>3</sub>Ap and showed it was useful for reconstruction of mandibular bone defect in rabbit model and also aim to use it as a scaffold for bone regenerative medicine.

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

#### 抄 録

ヒトの骨の無機主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は吸収されて骨と置換する。われわれは水酸化カルシウムを前駆物質として、焼結操作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。炭酸アパタイト顆粒は、ウサギ大腿骨とイヌ顎骨における実験で、他の骨補填材よりも骨が速く形成すること、優れた生体親和性を示すことを明らかにした。2016年に上顎洞底挙上術での臨床治験を成功裏に終え、2017年に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<sup>®</sup> グラニュールとして市販された。本総説では、サイトランス<sup>®</sup> による上顎洞底挙上症例と歯槽堤造成術症例を紹介すると共に、その臨床的推奨使用法を説明した。さらに、著者らは多孔質の炭酸アパタイトの作製に成功し、炭酸アパタイト多孔体が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を示した。現在、炭酸アパタイト多孔体の骨再生医療用スキャフォールドへの応用を目指している。

**キーワード:** アパタイト, 骨補填材, 骨再生医療, 炭酸アパタイト

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)

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

別刷請求先: 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15  
徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔外科学分野, 宮本洋二  
TEL: 088-633-7354 FAX: 088-633-7462 E-mail: miyamoto@tokushima-u.ac.jp

受付日: 2021年2月15日  
採択日: 2021年5月26日

## 緒 言

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共に、炭酸アパタイトの人工合成に成功し、上顎洞底挙上術の治験を経て上市した<sup>1-4)</sup>。この炭酸アパタイト顆粒は骨補填材として2018年から株式会社ジーシーよりサイトランス<sup>®</sup> グラニュール（ジーシー、東京、日本：以下、サイトランス<sup>®</sup>と略す）として発売されている（図1）。それまで、本邦では骨補填材としてハイドロキシアパタイトなどが使用されてきたが、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はなかった（表1）<sup>3,4)</sup>。サイトランス<sup>®</sup>は世界初の炭酸アパタイト組成の骨補填材で、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、歯周外科等）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<sup>®</sup>の特徴と臨床使用上のポイントを述べると共に、さらなる大きな骨欠損再建の試みと再生医療への展開について述べる。

### 炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの違い

ハイドロキシアパタイトは1970年代に日本で初めて高温・高圧の水熱条件下で人工合成された<sup>2)</sup>。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、生体内で吸収されないという欠点があり、時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できていると習うが、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>2-4)</sup>。実際、7%程度の炭酸基を含んでいる。炭酸アパタイトは生体内で吸収され、骨と置換する。このハイドロキシアパタイトと炭酸アパタイトの生体内での挙動の差は何であろう

か。こ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1000℃以上の高温で焼結することで合成されるため、結晶性が高い。一方、サイトランス<sup>®</sup>に使用されている炭酸アパタイトは低温で焼結することなく合成されるため、結晶性が低い。高温で焼き固められた陶磁器のようなハイドロキシアパタイトは体内で溶解しにくい。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>2,3)</sup>。縦軸は溶解度で、横軸が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方がハイドロキシアパタイトよりも下にある。よって、炭酸アパタイトの方が溶解度が低く、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、安定相である炭酸アパタイトのみが存在する。逆に、破骨細胞が作る酸性環境であるpH5付近では炭酸アパタイトが上にある。よって、炭酸アパタイトは破骨細胞による吸収を受けるのである。

炭酸アパタイトの合成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、元の形態を維持したまま組成を炭酸アパタイト (Ca<sub>10-a</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6-b</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>c</sub>(OH)<sub>2-d</sub>) に変換することができる<sup>5,6)</sup>。

### 炭酸アパタイトの生体内挙動

イヌの歯槽骨に骨欠損を形成し、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<sup>®</sup>とネオボーン<sup>®</sup>（ハイドロキシアパタイト、クアーズテック株式会社、東京）、バイオオス<sup>®</sup>（牛骨由来ハイドロキシアパタイト、Geistlich Pharma AG, Wolhusen, スイス）を

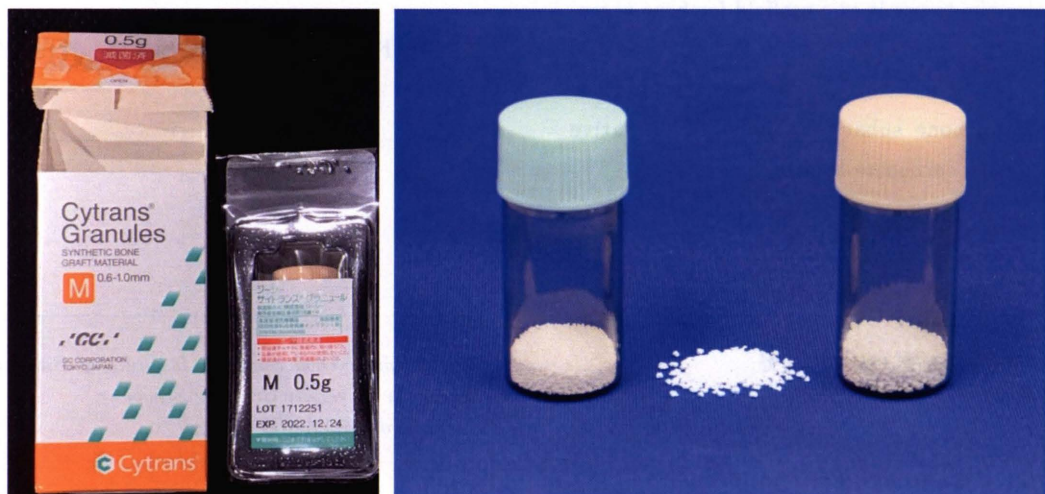


図1 サイトランス<sup>®</sup> グラニュール（株式会社ジーシー、東京、日本）

表1 日本における主要な歯科用骨補填材の組成と適応

製品名 (会社)	ネオボーン (歯科用) (クアーズテック 株式会社)	ボーンタイト (HOYA 株式会社)	ガイストリッヒ バイオオス (Geistlich Pharma AG)	セラソルブ M (Curasan AG)	サイトランス グラニュール (株式会社ジーシー)
組成	ハイドロキシ アパタイト	ハイドロキシ アパタイト	牛骨由来ハイドロキシ アパタイト	$\beta$ 型リン酸三 カルシウム	炭酸アパタイト
使用目的, 効能又は 効果	<p>&lt;上下顎骨・歯槽骨の骨欠損の補填&gt;                      嚢胞などの骨欠損部 (荷重部位を除く) の骨補填                      上下顎骨・歯槽骨の骨折時に生じた空隙の補填, およびインプラント埋入時にインプラントが露出した部分を補填するために用いるものであり, インプラントの固定は顎骨や移植骨によって確保されている場合に限る。                      なお, 荷重部での使用を医師が必要と判断する場合は, 金属プレート等他の内固定又は外固定による補強と併用した上で, 本品に直接荷重が作用しないように配慮すること。  <b>警告: 本品をインプラントを埋入する人工骨としては使用しないこと。</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歯槽骨萎縮症</li> <li>・歯周疾患</li> <li>・抜歯窩</li> <li>・嚢胞様病変</li> <li>・外傷又は奇形等による骨欠損</li> </ul>	<p>本品は, 歯周疾患により破壊された垂直性骨欠損部およびⅡ級根分岐部病変骨の欠損部に対して歯周組織再生誘導法 (GTR 法) を行う際に, 骨欠損部に充填する目的で膜と共に使用する。</p>	<p>歯科用骨補填材として使用するものであり, 歯槽骨欠損部に対して, 骨の代用物として使用する。  <b>ただし, インプラントの植立を前提とした適応を除く。</b></p>	<p>本品は歯科領域 (口腔外科, 歯周外科等) で使用される骨補填材である。  <b>上下顎骨・歯槽骨の骨欠損の補填に適用する。</b>                      インプラント体埋入時にインプラント体が露出した部分の補填, インプラント体の埋入を前提とした二次的再建時の骨補填 (母床骨のみではインプラント体の固定が得られない場合の待時埋植) ならびにインプラント体の埋入と骨補填を同時に実施する骨補填 (非荷重部位, 荷重部位) に適用する。</p>

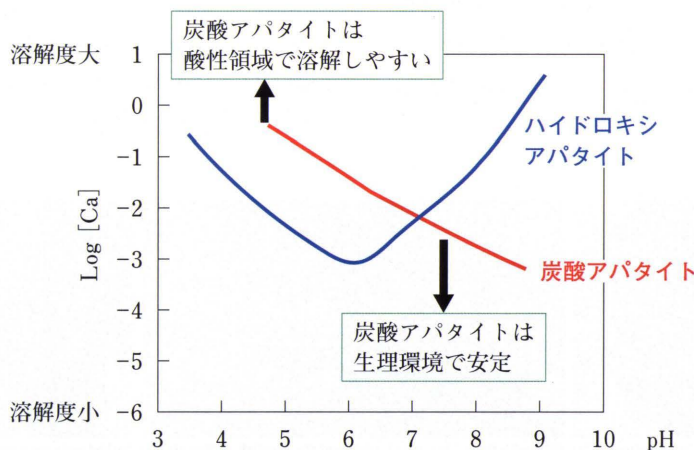


図2 pHに依存した炭酸アパタイトとハイドロキシアパタイトの溶解曲線 (文献2, 3から引用, 改変)

埋入して比較した<sup>7)</sup>。図3は埋入3か月後のピラスエバ・ゴールドナー染色像である。同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<sup>®</sup> (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。バイオオス<sup>®</sup>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。それに対して, サイトランス<sup>®</sup> (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。炭酸アパタイトはバイオオス<sup>®</sup>やネオボーン<sup>®</sup>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>5, 7)</sup>。臨床の経験も踏ま

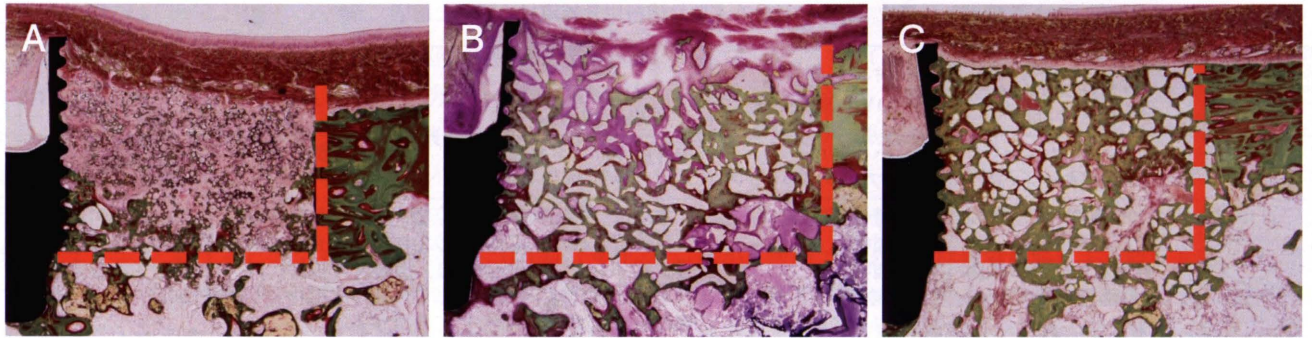


図3 イヌ下顎骨の骨欠損へのインプラント体と各種骨補填材の同時埋入後の組織像  
(埋入3か月後、ピラスエバ・ゴールドナー染色、文献7から引用、改変)  
A: ネオボーン® B: バイオオス® C: サイトランス® 赤破線: 骨欠損部分

えて、著者らはサイトランス® (炭酸アパタイト顆粒) 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。

#### サイトランス® (炭酸アパタイト顆粒) の臨床応用

サイトランス®の治験は、上顎洞底挙上術1回法 (インプラント体の同時埋入) 8名、2回法 (インプラント体の待時埋入) 14名で実施し、インプラント体は各々の方法で9本、18本を埋入した<sup>2, 8, 9)</sup>。1回法では術前5.2 mmが術後14.0 mmに約9 mmの洞底挙上を得られた。骨高は術後7か月で12.4mm、上部構造装着6か月後で11.9mm、1年後で11.7mmであった<sup>8)</sup>。2回法では術前3.5 mmが術後13.3 mmに約10 mmの洞底挙上が図れた。その後、骨高は術後7か月で10.7mm、術後1年6か月で9.6mmであった<sup>9)</sup>。インプラントの観察期間は埋入後約5年であるが、

全例問題なく機能している。図4は上顎洞底挙上術2回法の症例である。術前の骨高は3.4mmであったが、術直後には15mmに挙上され、術後9か月で14mm、その後4年10か月でも14mmが維持できている。上顎洞底挙上術では、術後半年から1年の間に約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>10)</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®よりはやや速いと著者らは考えている。

治験では上顎洞底挙上術の骨窓部位にメンブレン等の併用は許されなかった。上顎洞粘膜は反応性が高く、野坂<sup>11)</sup>は「上顎洞粘膜は術後1週に爆発する」と表現している。図5はサイトランス®を使用した上顎洞底挙上術1か月後のCT像である。一部のサイトランス®が上顎洞粘膜の腫脹

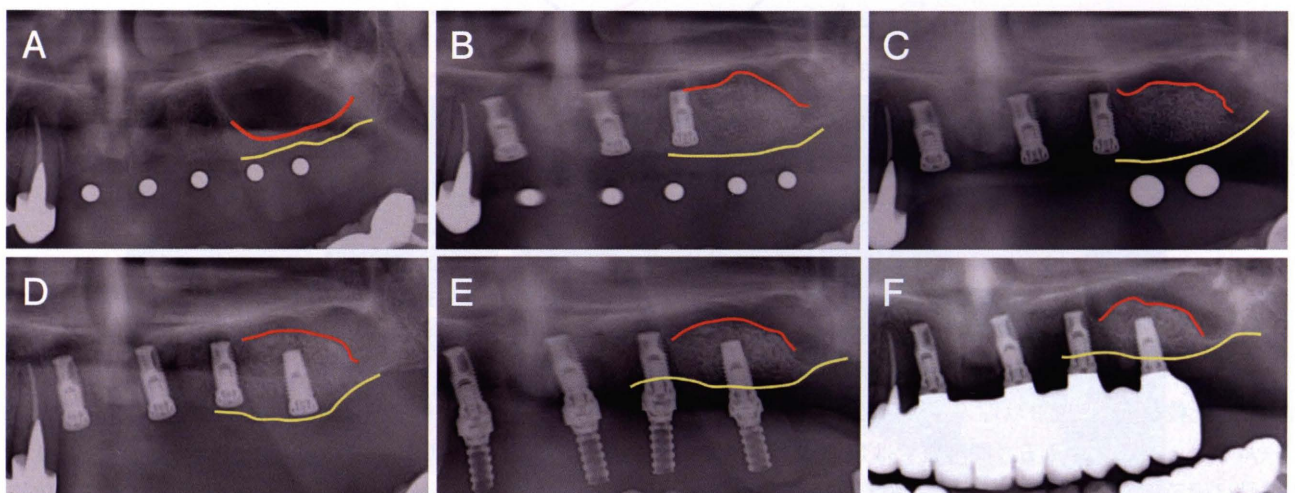


図4 サイトランス®を用いた上顎洞底挙上術2回法 (インプラント体待時埋入) 症例のパノラマエックス線写真  
A: 術前 B: 上顎洞底挙上術直後 C: インプラント埋入直前 (上顎洞底挙上術9か月後)  
D: インプラント埋入直後 (上顎洞底挙上術10か月後) E: インプラント埋入1年4か月後 (上顎洞底挙上術2年2か月後)  
F: インプラント埋入4年後 (上顎洞底挙上術4年10か月後) 赤線: 上顎洞底線, 黄線: 歯槽頂線

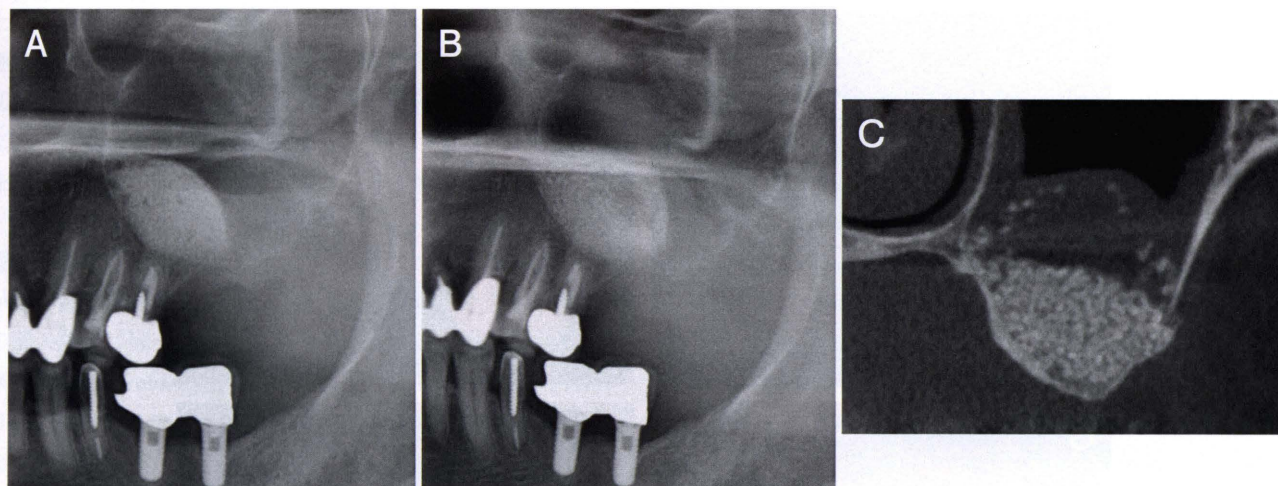


図5 サイトランス®を用いた上顎洞底挙上術2回法症例のエックス線写真  
A: 上顎洞底挙上術直後 B: 上顎洞底挙上術1か月後 C: 上顎洞底挙上術1か月後のCT像

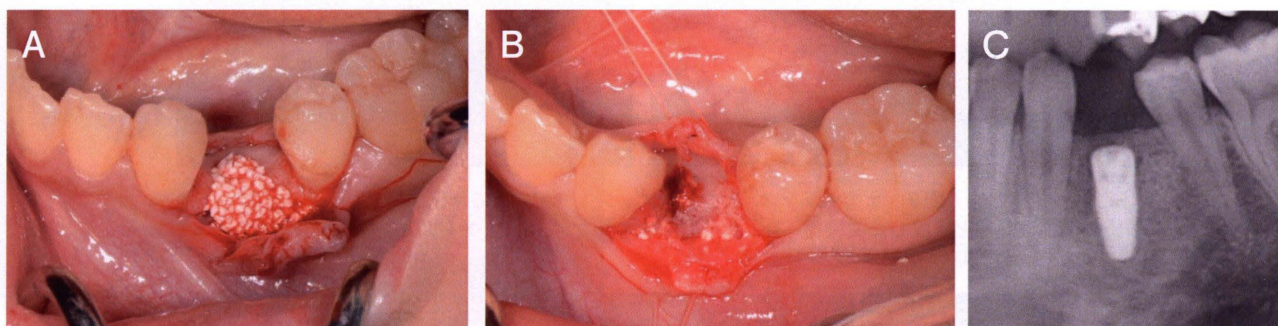


図6 サイトランス®による歯槽堤造成術  
A: インプラント埋入時にスレッドが露出した部分に充填されたサイトランス®  
B: 6か月後の2次手術（アバットメント連結）時  
インプラント体の上に皮質骨が形成している。  
C: 6か月後の2次手術（アバットメント連結）時のエックス線写真

によって上方に押しやられているのが分かる。これはサイトランス®に限ったことではない。野坂は246例の上顎洞底挙上術において上顎洞粘膜は術後1週では全例に顕著な腫脹がみられたことを報告し、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。上顎洞の1/3未満の腫脹が44例（17.9%）、1/3～2/3の腫脹が104例（42.3%）で、上顎洞の2/3以上の腫脹、すなわち眼窩底近くに及ぶものが98例（39.8%）あったとしている。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ている<sup>11)</sup>。また、骨窓から骨補填材が押し出されることがあるので、上顎洞底挙上術にはメンブレンを併用する方がよいと考えている。さらに、野坂は上顎洞粘膜の腫脹による圧力はかなり強いいため、通常のメンブレンでは骨窓からの骨補填材の漏出は抑制できないとし、チタンメッシュを使用することを推奨している。

図6はサイトランス®の歯槽堤造成術への応用例である。インプラント埋入時にスレッドの一部が露出したため、サイトランス®を充填した。6か月後の2次手術時にはインプラントの上に皮質骨様の骨が形成されているのが分かる（図6B, C）。イヌの実験でも述べたようにサイトランス®による骨造成では歯槽頂側、皮質骨側の骨形成が速いと思われる。図7は置換性吸収した外傷歯の抜歯窩に対する歯槽堤造成術の症例である。唇側とともに垂直的にも骨造成が必要な症例であった。このような垂直的骨造成や外側性の骨欠損（三壁性骨欠損）症例ではチタンメッシュなどのある程度の強度を支持できる材料の併用が必要である。6か月後には表面に同様の皮質骨様の骨が形成されている。両症例共に見られるが、軟組織に接したサイトランス®の吸収は遅いようである（図6B, 図7D）。骨に結合しているサイトランス®の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は除去するようにしている。

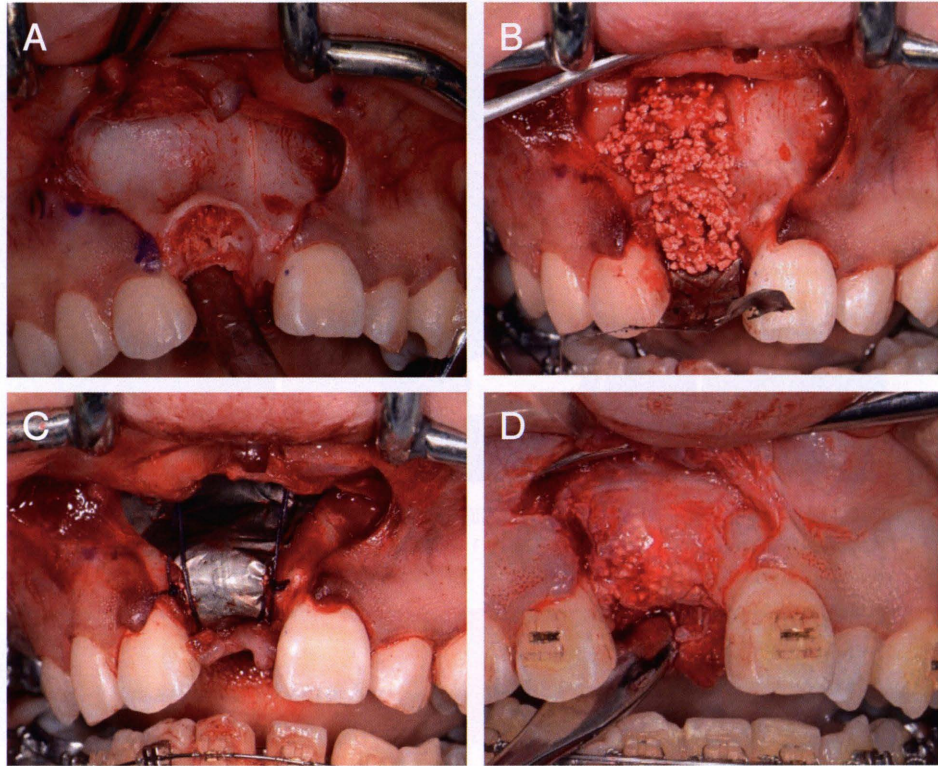


図7 サイトランス®とチタンメッシュ併用による歯槽堤造成術

A: 置換性吸収した外傷の抜歯窩と吸収した歯槽堤 B: サイトランス®の充填 C: チタンメッシュの設置 D: チタンメッシュ除去時

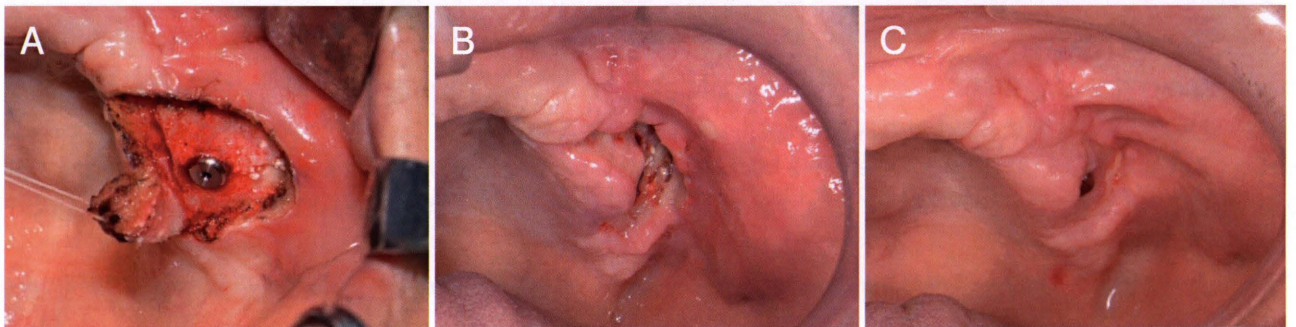


図8 サイトランス®の感染症例（上顎洞底挙上術2回法）

A: 上顎洞底挙上術6か月後のインプラント体埋入時 B: インプラント埋入1週間後 C: インプラント埋入1か月後

#### サイトランス®（炭酸アパタイト顆粒）使用上のポイント

サイトランス®は歯科領域のあらゆる骨欠損に対して適応があるが、保険収載されていないので保険診療には使用できない。当科では臨床研究として比較的大きな顎骨嚢胞の摘出後にサイトランス®を使用し、骨の変形治癒を防止できることを確認している。

炭酸アパタイトは生体内での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ことを念頭に、その使用を考える必要がある。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。図8はサイトランス®の感染症例である。上顎洞底挙上術2回法で、インプラントを埋入した後に創が哆開した。インプラント埋入1週間後には創からの排膿がみられた（図8B）。生理食塩液による頻回の洗浄と抗菌薬の投与を行った。その1週間後には炎症は消退し、1か月後には創は上皮化して治癒した（図8C）。この症例では骨吸収もほとんどなく、インプラントも問題なく機能している。著者らはこれまで数例の感染例を経験しているが、全例、生理食塩液による頻回の洗浄と経口抗菌薬で消炎できた<sup>12)</sup>。サイトランス®を除去した症例は1例もない。

とは言え、サイトランス<sup>®</sup>使用時には創を緊密に閉鎖して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<sup>®</sup>充填部位から十分離したり、縫合においては糸を骨膜に確実にかけ、所々にマットレス縫合を行うなど創の哆開防止に努めることが肝要である。

操作性については、サイトランス<sup>®</sup> 1gに生理食塩液 0.5ml程度を混ぜると使用しやすい<sup>12)</sup>。さらに血液を併用の方が操作性、骨形成ともに有利と考えられる。ただし、唾液の混入防止には十分な注意が必要である。最近ではリグロス<sup>®</sup> (basic fibroblast growth factor) や多血小板血漿 (PRP; platelet-rich plasma) との併用で優れた骨再生が得られるとの報告もある。

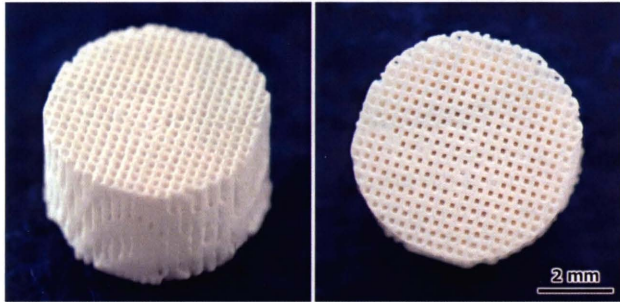


図9 炭酸アパタイトハニカム

### 炭酸アパタイトの顎骨再建と再生医療への展開

さらに大きな顎骨欠損の再建と再生医療への応用のために、2つの方法による炭酸アパタイトの多孔化に成功している。

一つは、一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>13)</sup>。炭酸アパタイトの原料である硫酸カルシウムとバインダーを混和し、トコロテンのように押し出すことによって、気孔が一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作製し、そこに炭酸アパタイトハニカムを挿入した実験である (図10)。8週間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連続性が回復した。炭酸アパタイトハニカムの気孔内には血管も新生され、骨髄組織の再生も確認できた。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ると共に、近遠心方向の骨の新生のためのスペースを確保できる特長を有している。すなわち、一方向への骨の再生を行える新規のGBR法とも言える。現在、認可に向けてイヌの下顎区域切除欠損を骨移植なしに再建できる術式の使用模擬試験を実施中である。

もう一つは、三次元方向のランダムな気孔を有する炭酸

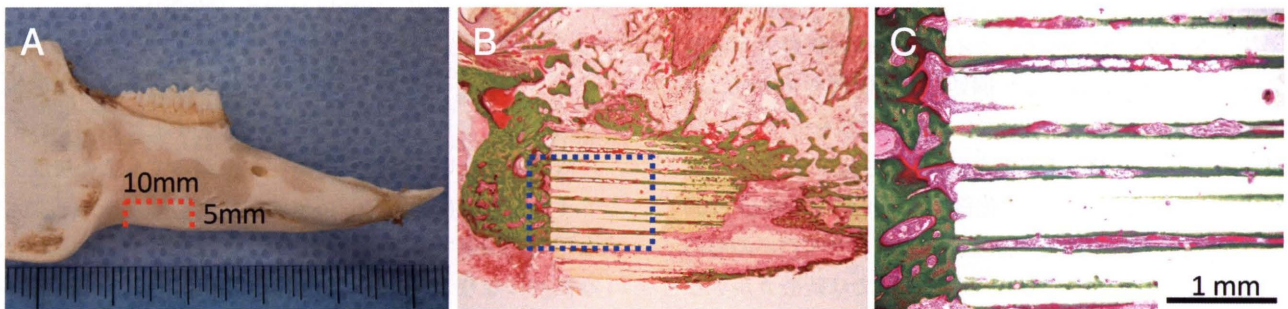


図10 炭酸アパタイトハニカムによるウサギ下顎骨の再建

A: ウサギ下顎骨の骨欠損モデルの作製 B: 埋入8週後の弱拡大像 (ピラヌエバ・ゴールドナー染色) C: 埋入8週後の強拡大像

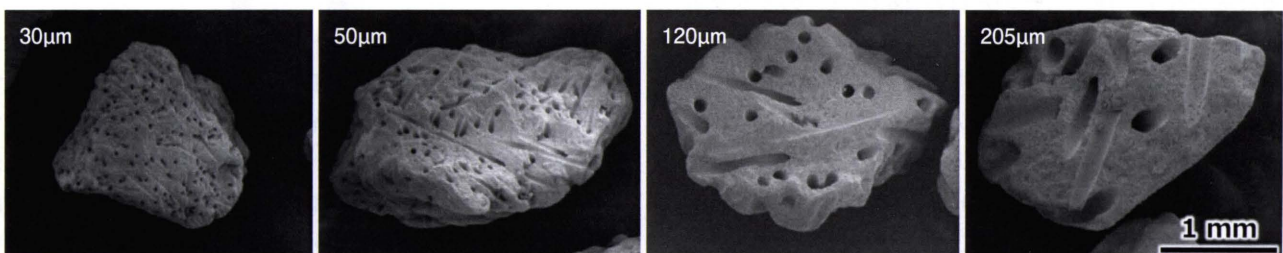


図11 種々の気孔径を有するランダム型炭酸アパタイト多孔体 (文献6から引用, 改変)

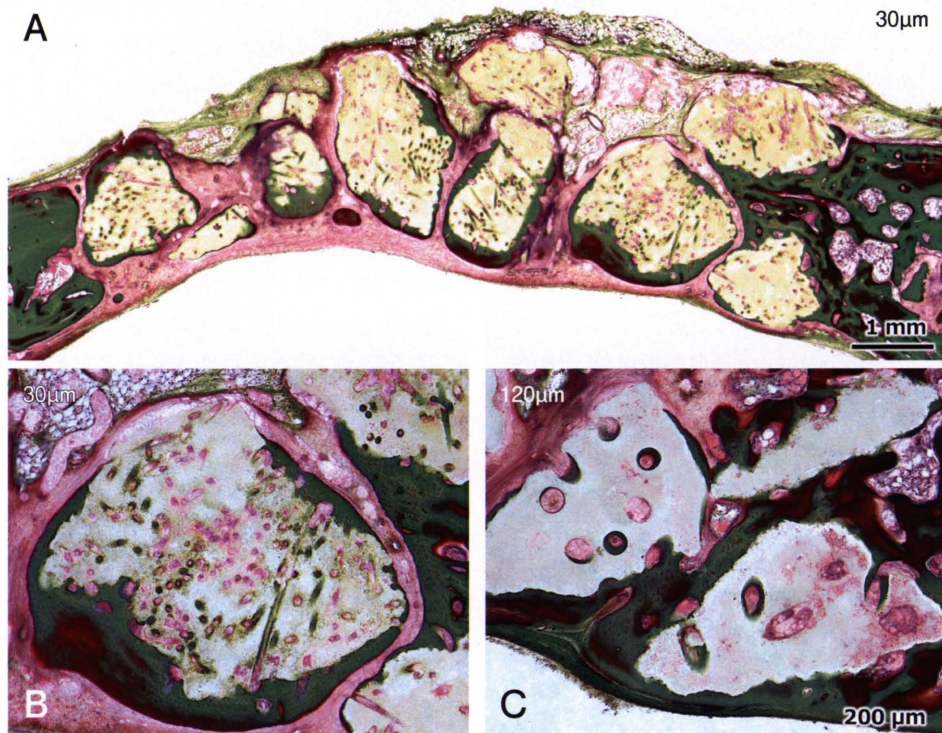


図 12 ウサギ頭蓋骨に埋入したランダム型炭酸アパタイト多孔体顆粒の組織像  
 (埋入後 8 週, ピラヌエバ・ゴールドナー染色, 文献 2, 6 から引用, 改変)  
 A: 30  $\mu\text{m}$  の気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の頭蓋骨埋入部位の弱拡大像  
 B: 30  $\mu\text{m}$  の気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の強拡大像  
 C: 120  $\mu\text{m}$  の気孔を有する炭酸アパタイト多孔体顆粒の強拡大像

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>6)</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て開始した。硫酸カルシウムは水と練和することによって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た。硬化後、ファイバーを焼却 (700  $^{\circ}\text{C}$ )、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、組成だけを炭酸アパタイトに変換できる。この手法で、種々の気孔径を有する炭酸アパタイト多孔体の作製に成功した (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>6)</sup>。ほとんどの気孔の中に血管の新生と緑色の新生骨が侵入しているのが分かる。通常、骨は 200~300  $\mu\text{m}$  の気孔に入りやすいことが知られているが、炭酸アパタイトでは 30  $\mu\text{m}$  の気孔でも迅速に骨が入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であると考えている。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、炭酸アパタイトはヒドロキシアパタイトと同様に骨伝導性と生体親和性に優れており、さらに、炭酸アパタイトは吸収されて骨に置換するという特徴がある。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えると考えられる。現在、気孔内で骨髄幹細胞等を培養し、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

われわれは低結晶性の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サイトランス<sup>®</sup>として株式会社ジーシーから上市された。サイトランス<sup>®</sup>はわ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、ここ 3 年間で広く使用されている。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 への応用を進めている。



本論文は第24回公益社団法人日本顎顔面インプラント学会学術大会シンポジウム「新規人工材料の特徴と将来展望について」(2020年12月6日, 秋田)において発表した。

本論文に関して, 開示すべき利益相反状態はない。

### 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臨床治験にご協力頂きました九州大学大学院歯学研究院前教授 古谷野 潔先生, 東京医科歯科大学大学院元教授 春日井昇平先生ならびに両教室員各位に御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Ishikawa, K., Matsuya, S., et al.: Fabrication of low crystalline B-type carbonate apatite block from low crystalline calcite block. *J Ceram Soc Jpn* 118: 341-344 2010.
- 2) 宮本洋二, 秋田和也, 他: 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* 41: 15-19 2018.
- 3) 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* 131: 877-883 2018.
- 4) 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<sup>®</sup>」の開発と臨床応用. II. サイトランス グラニュール<sup>®</sup>の開発と臨床応用. *Dental Diamond* 43: 147-151 2018.
- 5) Fujisawa, K., Akita, K., et al.: Compositional and histological comparison of carbonate apatite fabricated by dissolution-precipitation reaction and Bio-Oss<sup>®</sup>. *J Mater Sci Mater Med* 29: 121 2018. doi: 10.1007/s10856-018-6129-2.
- 6) Akita, K., Fukuda, N., et al.: Fabrication of porous carbonate apatite granules using microfiber and its histological evaluations in rabbit calvarial bone defects. *J Biomed Mater Res A* 108: 709-721 2020.
- 7) Mano, T., Akita, K., 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* 108: 1450-1459 2020.
- 8) Kudoh, K., Fukuda, N., et al.: Maxillary sinus floor augmentation using low-crystalline carbonate apatite granules with simultaneous implant installation: first-in-human clinical trial 77: 985.e1-985.e11 2019. doi: 10.1016/j.joms.2018.11.026.
- 9) Nakagawa, T., Kudoh, K., 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* 49: 382-396 2019.
- 10) 宮本洋二, 工藤景子, 他: 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. *日本歯科評論* 79: 68-73 2019.
- 11) 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, クインテッセンス社, 東京, 2018, 101-134頁.
- 12) 宮本洋二, 山中克之, 他: 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. *日本歯科評論* 79: 58-63 2019.
- 13) Ishikawa, K., Munar, M.L., et al.: Fabrication of carbonate apatite honeycomb and its tissue response. *J Biomed Mater Res A* 107: 1014-1020 2019.