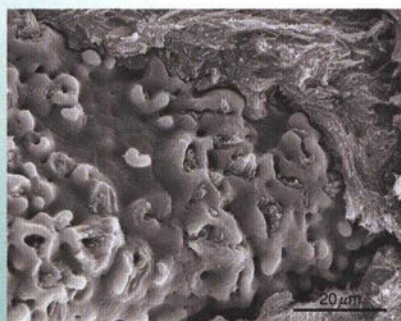
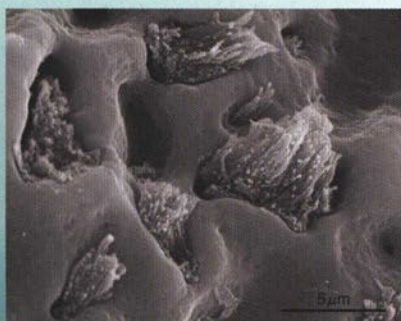


機能する歯科医療用材料 バイオマテリアルとしてのチタン

人が歯を失う主な原因は虫歯と歯槽膿漏^{し そうのうろう}といわれている。なかでも、日本は子どもの虫歯罹患率が先進諸国中で最も高い国の一つであるといわれている。

歯科の治療では多くの材料が利用されているが、広く用いられているチタンの利用状況と研究開発動向、また新たに注目されている材料の可能性について紹介する。



人工歯根表面のSEM画像(左)と人工歯根の製品例(右)。人工歯根には、骨の成長・形成に適するよう表面処理が施されている。(写真提供:ノーベル・バイオケア・ジャパン(株)、Peter Schupbach教授、Roland Glauser教授)

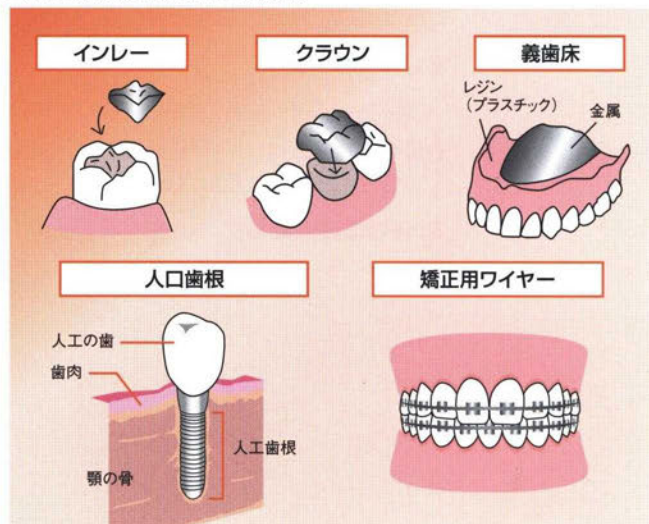
歯科医療で広く使われる金属材料

歯科医療用材料には、金属、有機化合物、高分子化合物、無機化合物等、多種多様な材料が治療目的に応じて単独、あるいは複合化されて用いられる。また、セラミックスをはじめとした新しい材料も次々に開発されている。なかでも強度と延性に優れ、加工が容易なことから、金属材料は歯科医療用材料として広く一般的に用いられている。

歯科医療用材料として、金属が用いられるのは、インレー(詰め物)、クラウン(歯冠補綴物)などで、金銀パラジウム合金が多用されている。また、ブリッジ(架橋義歯、冠橋義歯)やクラスプ(部分入れ歯の支持材)、義歯床や人工歯根(インプラント)など、強度が要求される部位には、コバルトクロム合金や純チタン、チタン合金などが主として使用されている。また、歯列矯正用ワイヤーなどではステンレス鋼が用いられる場合もある。

特にチタンは耐食性に優れ、高い生体適合性を示すため、人工歯根などの埋入材として利用されることが多い。近年、人工歯根

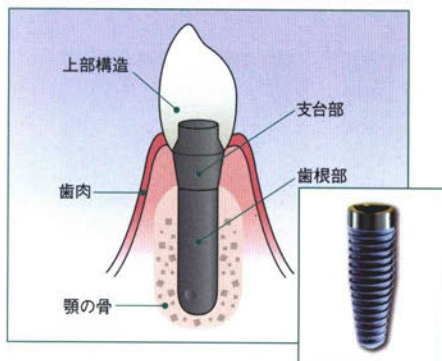
■歯科医療用金属材料の使用例



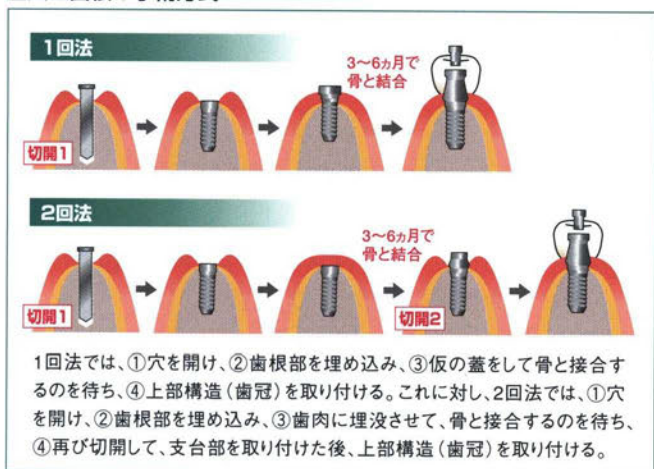
以外でもチタンの臨床例が増加している理由の一つに、表面処理技術の発達による骨結合性の向上が挙げられる。ただし、アメリカやイギリスでは、整形外科用材料として従来から使用されてきた

■人工歯根の構造(模式図)

製品によっては、3つの部分が一体化しているものもある。



■人工歯根の手術方式



ステンレス鋼が多く使用されており、これは、各国の保険制度の相違に起因しているといえる。我が国の場合は、いち早く高齢化社会を迎え、整形外科用材料の耐久性の向上を求めたことから、チタンの需要が伸びたという背景があるようだ。

ちなみに、医療用材料の生体適合性とは広義に用いられる言葉であり、生体に対して悪い影響を与えない、生体から影響を受けない、生体によくない、などの性質を指す一般的な言葉として使われている。

チタンの特性が生かされた人工歯根

チタンは他の歯科医療用金属と比較して耐摩耗性に劣るため、咬合部などの修復材として用いられる例は少ない。しかし、優れた生体適合性を示すため、人工歯根や矯正用ワイヤーなどとして用いられている。

チタンの生体適合性に関しては、「オッセオインテグレーション(osseointegration)」という現象が知られている。これは、チタン表面が骨組織と結合する現象で、1952年にスウェーデンのプロ

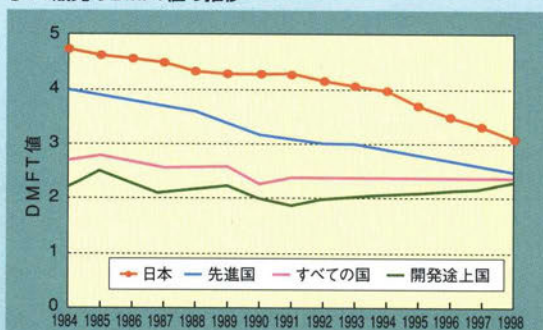
DMFT値低減のための取り組み

WHO(世界保健機関)は、2000年までに12歳児のDMFT値を3以下にするという目標を掲げている。DMFT値とは、治療が必要な虫歯(D)、虫歯で抜かれた歯(M)、治療済みの虫歯(F)の合計本数である。

我が国では、1999年に12歳児のDMFT値を2.4まで低下させ、WHOの目標値を達成している。しかし、このDMFT値は、ほぼ同時期のオランダ(0.65)、スイス(0.85)、デンマーク(0.9)、スウェーデン(0.9)などの先進諸国と比較して約2倍の高い数値である。

WHOは、DMFT値を抑える方策として、水道水へのフッ化物添加や、食塩やミルクなどへのフッ化物添加が有効な戦略であると紹介している。実際に、アメリカでは数十年以上前から水道水にフッ素を添加する「フッリデーション」が行われており、フッ素濃度は0.7~1.2ppmに保たれているという。水道水へのフッ素添加はアメリカ以外でも数十か国以上で実施されている。一方、我が国の場合、水道法(厚生省の水質基準)により、飲料水中のフッ化物濃度は、0.8ppm以下と規定されており、現在、水道水へのフッ素添加は行われていない。

●12歳児のDMFT値の推移



世界口腔保健報告書2003年、文部科学省「学校保健統計調査等資料」より作成

ネマルクにより発見された。このオッセオインテグレーションを利用することで、生体適合性の高い人工歯根としてチタン製人工歯根が実用化され、当初は欧米を中心に発展し、我が国では1980年代から次第に普及するようになった。

現在の一般的な人工歯根は、歯根部(フィクスチャー)、支台部(アバットメント)、上部構造(人工歯)からなり、歯根部と支台部が一体化している製品もある。人工歯根の各部位はそれぞれ、骨組織、軟組織、口腔内と異なる生体組織と接触するため、求められる機能も異なる。骨組織との結合が必要な歯根部には硬組織適合性、歯肉との密着性が必要な支台部には軟組織適合性、口腔内に露出する上部構造には耐食性や耐摩耗性がそれ

ぞれ要求される。

人工歯根の手術方法は2つの手術法が知られており、切開の回数によりそれぞれ1回法、2回法と呼ばれている。

1回法では、顎骨に穴を開けた後歯根が埋め込まれ、これに仮の蓋をしたまま、歯根部の表面と骨組織との結合を待つ。結合には3～6ヵ月かかり、結合後に支台部と上部構造を取り付ける。

これに対し2回法では、埋入された歯根部が一旦、歯肉で完全に覆われる。そして、歯根部表面と骨組織との結合を待つて再び歯肉を切開し、支台部と上部構造を取り付けることになる。

先に述べたようにチタンには、オッセオインテグレーションによる骨組織と密着性があるが、チタン製人工歯根に表面処理を施すことで、より生体適合性を高める工夫も行われている。例えば、チタン表面にポーラス（多孔）構造を持たせたり、ハイドロキシアパタイトなどの生体活性材料をコーティングするなどして、チタン製人工歯根と骨組織の結合を促進させている。

骨組織との結合を高める表面処理

人工歯根など、骨組織との密着性が必要な医療用材料では、材料表面に骨組織が形成され、材料と一体になる「骨伝導能」が要求される。このため、人工歯根の材料表面に様々な生体活性化処理を施す研究が行われている。

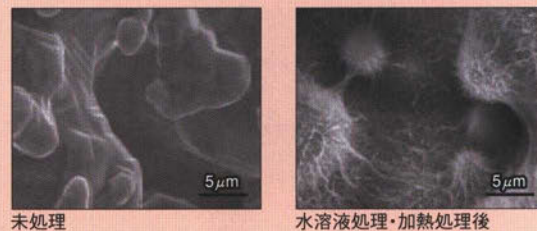
その1つが、ハイドロキシアパタイトなどのバイオセラミックスをコーティングする方法である。この方法は広く用いられているが、コーティングされたバイオセラミックス層が人工歯根の基材と固着されにくいという課題があった。

また、人工歯根の基材表面に表面処理を施すことで、骨伝導能を高める方法もある。例えば水溶液処理と加熱処理を行うことにより、チタン表面の構造をナノスケールで制御し、骨伝導能を高める生体活性化処理技術が開発されている（中部大学生命健康科学部教授・小久保正氏による）。具体的には、チタンをアルカリ溶液に、次いで水に一定時間浸漬した後、加熱処理を施す。これにより、チタン表面に水酸基を生成させることができ、この水酸基が骨伝導能を高める。チタンのポーラス構造にこの生体活性化処理を施すことで、骨伝導能のほか、筋肉内でも骨組織が形成される「骨誘導能」も付与できることが実証されている（本技術は科学技術振興機構のプレベンチャー事業として事業化されている）。また、このほかにも塩化カルシウム水熱処理などによる表面処理の研究が進んでいる。

骨組織との密着以外でも、医療用材料を判断するのに、アレルギー性や無毒性などの化学的特性や、機械的特性も大切な要素である。機械的特性としては、歯科用に限らず、医療用材

■生体活性化処理を施されたポーラスチタンの表面

水溶液処理と加熱処理により、ポーラスチタンの表面にナノスケールの酸化チタンを成長させている。



資料提供:中部大学生命健康科学部教授・小久保正氏、アドバンスド・メディックス(株)

料に求められるものに、骨組織に近い低弾性率を有していることが挙げられる。

通常、骨組織は常に再生され、半年から数年で新しい組織に入れ替わるといわれている。その際、十分な負荷が骨組織に与えられないと、骨組織が減少する現象が生じる。例えば、長期間無重量状態を経験した宇宙飛行士の骨量が減少する現象がこれにあたる。つまり、ボーンプレート（骨折固定材）などで骨組織を固定した場合、本来は骨組織が支えるべき荷重を金属材料が支えてしまい、骨組織に荷重がかからない「ストレスシールド（応力遮蔽）」が生じてしまう。特に半永久的に体内に存在する金属材料の場合には、金属材料周辺の骨量の減少を招く可能性がある。そのため、骨組織に類似した弾性率を持つ材料の開発が求められている。これに対応し、人骨の弾性率である約10～30GPaに近い約55～84GPaを実現したTi-Nb-Ta-Zr系合金が提案されている（東北大学金属材料研究所教授・新家光雄氏による）。この合金は細胞毒性、生体親和性、骨吸収・骨融合などの特性も良好であり、研究の動向が注目されている。

フッ素耐食性にすぐれたチタン合金の開発

一般に「チタンは腐食しない」と言われているが、チタンの臨床例の増加に伴い、チタンの腐食が関係すると推測される症例が現れてきている。その原因として指摘されているのが、口腔内のフッ素の存在である。歯の再石灰化作用を促進し、う蝕予防効果を持つフッ素は、歯磨き粉や洗口剤、歯面塗布剤などに添加され、広く利用されている。欧米では、水道水中にフッ素を添加している例もある。

チタンの腐食は、口腔中のフッ素イオンと水素イオンにより生成したフッ化水素酸が、チタン表面の酸化膜を溶解することにより生じる。そのため、チタンの腐食にはフッ素濃度の他にpHの影響も大きい。口腔内のpHは、酸性の飲食物（pH2.0～5.0）を摂取した場合のほか、ミュータンス菌（代表的なう蝕の原因菌。糖分を

新たな可能性が期待されるマグネシウム合金

生体材料に求められる特性は、その使用目的によって様々である。例えば、骨折部分を固定するボーンプレートでは、骨折した部分が接合すれば、ボーンプレートを取り出す必要がある。このとき、骨組織と生体材料が一体化してしまうと、ボーンプレートは容易に取り出せない。そのため、短期間の固定で十分な場合には骨組織と馴染みにくいステンレス鋼のボーンプレートを使用する場合がある。また、骨組織と馴染みやすいとされるチタンのボーンプレートを使用する場合には、骨組織との接触面積が小さい形状のボーンプレートを用い、骨組織とボーンプレートの癒着の抑制を図る例もある。また、高齢の患者では、再手術によりボーンプレートを撤去することが患者の負担になることがあり、このような場合、再手術をしなくてもよいように耐食性・耐久性に優れたチタン製のボーンプレートを使用する場合がある。

ボーンプレートのような骨折固定材の多くは、骨折部分が接合するまでの補強材として利用されるため、一定期間が経過した後は不要になる。そのため、取り出す必要のない、体内で分解される材料が求められている。これまでもポリ乳酸などが固定材として利用されてきたが、分解速度や強度面で満足できるものではなかった。

(独)物質・材料研究機構では、生体必須元素であるマグネシウム

に着目し、生体安全性が高く、体内における分解速度や強度を制御できる医療用生体吸収性マグネシウム合金の開発を行っている。マグネシウムは骨組織に近い弾性率であることと、血液中の濃度がそのほかの金属元素と比較して高いことから、生体内での安全性が高いといわれている。

マグネシウムの研究の歴史は古く、既に20世紀初頭にはボーンプレートへの利用が研究されていた。しかし、当時は加工技術が未熟であったことと、製錬技術が不十分で材料中に不純物が多かったことなどが原因となって、実用化には至らなかった。

すでに(独)物質・材料研究機構では、純マグネシウムに極微量の第二成分を添加した合金を特殊な条件(圧力や熱処理工程)で製作することにより、強度や生体内での分解速度を制御することに成功している。これにより、治療の目的に合わせて、強度や分解速度を自由に選択することが可能となる。

例えば、この合金で作られたステント(細くなった血管などを内側から広げる医療機器)は、所望の保持期間である1ヵ月から半年ほどで生体内で徐々に吸収されると予想されている。そのため、万一同じ場所で再狭窄が発生した場合にも、再度、ステントによる治療を行うことが可能になる。従来のステンレス鋼製やコバルト・クロム合金製のステントを使用した場合、再狭窄が発生した場合には、ステントによる再治療は困難であり、外科的な処置が必要になる場合もあった。

生体内での分解性に優れたマグネシウム合金は撤去手術の必要がなく、例えば成長の著しい小児に対して用いることが可能で、治療の選択肢を広げると期待されている。

●マグネシウム合金及び既存の医療用金属材料の機械的性質

	引張強さ (MPa)	0.2%耐力 (MPa)	伸び (%)
純マグネシウム(99.9%)	126	102	12.6
AZ80	370	245	10.8
WE43	255	195	15.2
SUS316L(焼鈍材)*	480	170	40
SUS316L(冷間加工材)*	655	310	28
Co-Cr-Mo*	>655	>450	>8
純Ti(Grade 2)**	345	275	20
純Ti(Grade 4)**	550	483	15
Ti-6Al-4V ELI**	825	760	8
PLLA†	50-60	45-50	2-12

*石原和彦他著「バイオマテリアルサイエンス」より抜粋

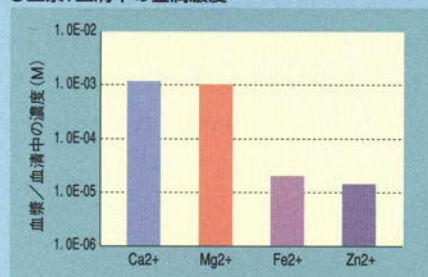
**ASTM医療用インプラント材規格より

†S.Venkatraman, et al. Biomater. 24, 2105-2111 (2003) より

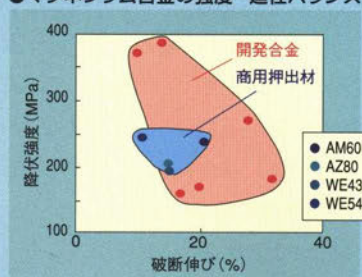
●マグネシウム合金を利用したステントの試作品



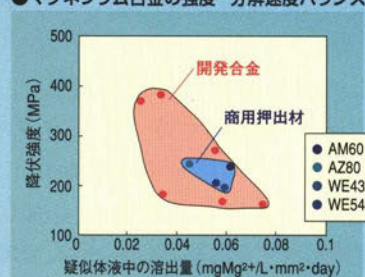
●血漿、血清中の金属濃度



●マグネシウム合金の強度-延性バランス



●マグネシウム合金の強度-分解速度バランス



資料提供: (独)物質・材料研究機構

人工歯根の周囲炎によって埋入5年後に撤去された人工歯根の肉眼及びSEM観察像



出典:中川雅晴:日本歯科医師会雑誌Vol.58 (2005)

分解して、酸を生成する)などの働きによって炭水化物や糖類を摂取した場合でも低下することが知られている。pHが6付近の場合、酸化チタンの溶解に必要なフッ素濃度は10,000ppm程度である。しかし、口腔内のpHは4.3程度にまで低下することもあり、その場合、500ppm程度のフッ素により、チタンが溶解することが報告されている。

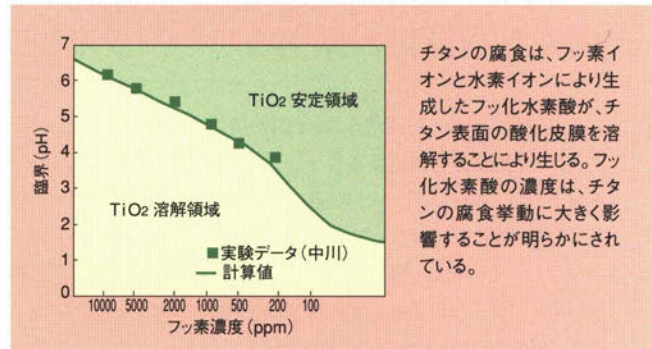
また、義歯床と粘膜の接触面や人工歯根と歯肉の隙間などでは、酸素濃度が大気中の1/3~1/10程度に低下しているといわれる。低酸素濃度環境では、損傷を受けたチタンの酸化被膜が十分に再生されず、腐食が進行する可能性が指摘されている。歯科医療用としては、純チタンの他、Ti-6Al-4V合金やNi-Ti合金などが用いられているが、腐食の進行に伴い、アルミニウム、パナジウム、ニッケルなどが溶出し、金属アレルギーなどを誘発する恐れもある。

一般に、歯科治療で用いられる歯面塗布剤には10,000ppm程度、歯磨剤には1,000ppm程度、洗口剤には250ppm程度のフッ素が含有されている。しかし、歯磨剤は多くの人が日常的に使用しているにもかかわらず、上記の実験結果に反して実際の口腔内におけるチタン腐食の報告は少ない。これは、歯磨剤に含まれる研磨剤や湿潤剤などの成分と唾液などによる希釈効果によるものと推測されるが、チタンだから絶対に腐食しないとは言えない。

今後、チタン製人工歯根の臨床例の増加と、歯磨剤をはじめとしたフッ素添加物の利用増加に対応するためには、フッ素環境下でも腐食しない高耐食性チタン合金の開発がますます求められるようになることだろう。

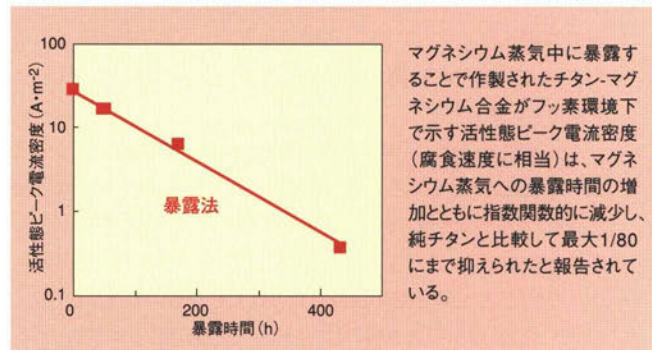
例えば、チタンに白金やパラジウムを添加し、従来のチタンと比較して5倍以上の耐食性を持つ新しいチタン合金の開発が進められている(九州大学歯学研究院講師・中川雅晴氏による)。また、フッ素と結合しやすいマグネシウムを添加したチタン合金では、腐食速度に相当する活性態ピーク電流密度が、純チタンと比較して最大1/80にまで抑えられたと報告されている(関西大学化学生命工学部准教授・春名匠氏による)。

チタンの酸化皮膜の安定領域のフッ素濃度とpHの依存性



出典:中川雅晴:日本歯科医師会雑誌Vol.58 (2005)

チタンがマグネシウム蒸気に暴露された時間とその合金の耐食性との関係



出典:Haruna et al. : Proc. of the 11th World Conference on Titanium (JIMIC5), Kyoto, Japan, 3-7 June 2007, Vol.II, pp.1429-1432 (2007)

この他にもさまざまなチタン合金の研究が進められており、例えば添加元素において金属アレルギーを起こしやすいとされるコバルト、クロム、ニッケルなどを避け、ニオブ、タンタル、ジルコニウムなどの低毒性元素を用いたチタン合金の研究が進められている。また、ニッケル溶出が少ない材料の開発も行われており、材料表面のニッケル含有量が低く、生体内へのニッケル溶出が少ない安全性に優れたチタン合金が開発されている(東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授・塙隆夫氏による)。

さらに、表面処理による耐摩耗性の向上や、CAD/CAMによるチタン合金の加工についても研究が進められている。これらの技術が実用化されれば、現在主流である歯科鑄造に加えて、様々な材料を用いた歯冠修復が可能になるであろう。

チタン合金を始めとする医療用材料の需要は、今後ますます増大していくと予想される。医療用材料の研究者は、医療現場の多様なニーズに対応するため、さまざまな角度からのアプローチを継続していくことが必要となるだろう。

- 取材協力 (独)物質・材料研究機構、ノーベル・バイオケア・ジャパン(株)
- 文 藤井 美穂