総 説

生体応用に向けた傾斜機能材料の作製と特性

亘理 文夫^{☆1}, 大森 守^{☆2}, 平井 敏雄^{☆2}, 横山 敦郎^{☆1}, 松野 浩宜^{☆1}, 宇尾 基弘^{☆1},
宮尾 里香^{☆1}, 田村 豊^{☆1}, 川崎 貴生^{☆1}

^{☆1}北海道大学歯学研究科, 〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目.

^{☆2}東北大学金属材料研究所, 〒980-8577 仙台市青葉区片平2-1-1.

Fabrication and Properties of FGM for Biomedical Application

Fumio Watari^{☆1}, Mamoru Omori^{☆2}, Toshio Hirai^{☆2}, Atsuro Yokoyama^{☆1}, Hironobu Matsuno^{☆1},
Motohiro Uo^{☆1}, Rika Miyako^{☆1}, Yutaka Tamura^{☆1} and Takao Kawasaki^{☆1}

^{☆1}Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Kita 13, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8586.

^{☆2}Institute for Materials Research, Tohoku University, 2-1-1 Katahira Aoba-ku, Sendai 980-8577.

Received July 31, 2000

SYNOPSIS

Functionally graded implants composed of titanium (Ti) and hydroxyapatite (HAP) were fabricated by powder metallurgy to satisfy both mechanical properties and biocompatibilities. Concentration gradient was formed either by sedimentation in solvent liquid or by packing dry powders into mould, followed by compressing and sintering. Electric furnace heating, high frequency induction heating and spark plasma sintering (SPS) methods were used for sintering. SPS could make the stable functionally graded materials (FGM) with the gradual change of concentration in the longitudinal direction from pure Ti to 100% HAP (Ti/100HAP). Animal implantation tests were done to evaluate biocompatibility in soft tissue and osteogenesis in hard tissue. Histological observation by optical microscopy using the thinly sectioned, stained specimens and elemental mapping by EPMA and XSAM (X-ray scanning analytical microscope) using the unstained block specimens showed that the tissue reacted gradiently in response to the graded composition of FGM implant. This implies the possibility to control the tissue response through the gradient function of FGM.

KEY WORDS

FGM, biomaterial, titanium, hydroxyapatite, biocompatibility

1 高齢社会と機能性生体材料

科学・医学の進歩, 経済の進展により豊かな暮らしと長寿命を享受する時代にあるが, 一方, 出生率の低下と高齢者の人口比率の増加から, 年齢分布は逆ピラミッド型になり, 若年層への負担は増大している。こうした中, 高齢者には長寿を享受するとともにできるだけ自立し充実した老後を送ることが, 個人の幸福の観点からも, 健全な社会福祉財政の観点からも求められている。生体材料には病気や疾患からの回復に寄与するだけでなく, 予防や健康増進にも比重を置いた機能性が求められる。また臓器移植が盛んになりつつあるが, 倫理性, 数量的限界や機能性の進歩の可能性の点から極力, 人工臓器で代用する方向に向かうだろう。かくして生体・歯科材料の重要性はますます高まると考えられ, 今後ともその開発は不可欠である。

生体材料は多様な特性を総合的に満足するために, 複合材料であることが多いが, とりわけ異種成分からなる構造をコ

ントロールし, 医学・歯学・生物学的機能の最適実現を図るために傾斜機能材料の概念¹⁾は魅力的であり応用は多数考えられる。しかし異種材料を同一条件下で処理するため, その作製は必ずしも容易ではない。また材料の傾斜性に対する生体反応性の変化も確認する必要がある。本稿ではチタン/ハイドロキシアパタイト (Ti/HAP) 系を中心に進めてきた傾斜機能型インプラントの試作例およびその生体反応性に関する基礎的研究結果²⁻⁷⁾について述べる。

2 生体材料に求められる特性

Fig.1は生体材料に求められる特性を歯科材料⁸⁻¹⁰⁾の例で示したものである。使用される環境はさまざまで, 手術を受けた顎骨を固定接合するチタンプレートは生体内に全体が埋入されるインプラント (人工骨) であり, クラウンや義歯床などの歯科補綴物は生体外の1種とも言える口腔内で使用され, デンタルインプラント (人工歯根) は体内から体外へ貫通する

構造を有している。それぞれ要求される程度は異なるが、耐食性¹¹⁾、反応性などの化学的特性、生体親和性、骨親和性¹²⁾などの生物学的特性を満足するとともに疲労強度、クリープ強度、耐摩耗性、破壊靱性などの機械的特性、熱膨張率、熱伝導率、寸法精度などの物理的特性、さらに審美性、操作性、経済性等を総合的に満足せねばならない。必然的には各種材料を組み合わせたさまざまな構造の複合材料が多く用いられることになる。

軟組織が自然治癒能力を有するのに対し、骨や歯の硬組織では一度欠損すると再生能力がないために人工材料を用いて再建する。即ち、軟組織の怪我、病気には薬で治療するのに対し、硬組織に対しては材料で治療するのであり、治療法の革新的な進歩は新しい材料の導入によって起きるのが常である。かつては金属材料の比重が高かったが、近年ではセラ

Fig.1 Various properties required for dental materials.

Fig.2 Schematic of a dental implant.

ミックス、ポリマーの比重が高くなりつつあり、今後、生体親和性、予防性、抗菌性、薬理作用、接着性、審美性などを付加したより高度な機能性が求められるだろう。

3 人工歯根

Fig.2に人工歯根の概念模式図を示した。人工歯根は怪我、老齢化、その他で歯牙を喪失した場合に顎骨に植立して、新生骨の形成により顎骨内埋入部位が固定されることを期待し、咬合・咀嚼機能を人工的に回復するために顎骨上に露出した部位は歯冠部に相当する補綴物が適合するように支台型をなしている。材料として現在までにアルミナ単結晶、アパタイト焼結体、チタンなどが用いられきた。人工アパタイトはすぐれた骨親和性を示すが、破折しやすく、破壊靱性が低い。この弱点を改善するために金属の中で最も生体親和性にすぐれるTi表面にアパタイト¹³⁻¹⁶⁾をコーティングすることも行われているが、アパタイト層の界面からの剥離、埋入組織中での吸収消滅が問題となる。

4 傾斜機能型インプラント

人工歯根は骨内から骨外へ貫通する構造のため、顎骨内埋入部、顎骨外(口腔内)およびそれらの境界部は果たすべき機能と要求される特性が異なっている。しかし現在用いられている多くは先端から基底部まで長さ方向に同一構造、同一材料で構成されている。

本研究では繰り返し応力が直接負荷されるインプラント上部に強度特性のすぐれたTiを、骨内に埋入される下部には歯牙主成分のアパタイトを多く配合し、傾斜機能型人工歯根の

FGM (Functionally Graded Materials)

Fig.3 Expected properties of functionally graded dental implant.

作製を試みた(Fig.3). Ti-アパタイト間を長さ方向に濃度傾斜させ, 界面形成による物性の断絶を引き起こすことなく連続的に変化させ, 各部位の機能性を最適に発揮することを意図した。

一端を純Tiとし, 長さ方向に濃度傾斜し, 他端をHAP高濃度含有材(例えばTi-20%HAP)となるような試料を以下, Ti/20HAPのように表記する。

5 濃度傾斜形成

傾斜機能材料の作製には最もオーソドックスな粉末冶金的手法を用いた。沈降法(Fig.4)または乾燥粉末の逐次充填(Fig.5)により濃度傾斜を形成し, CIP(冷間静水圧)加圧成形後, 電気炉(Fig.6)または高周波誘導加熱(Fig.7-9)による焼結, ある

Fig.4 XSAM elemental mapping of Ti/HAP FGM formed by sedimentation method in ethanol. a: Ti, b: Ca

Fig.5 EPMA elemental mapping of Ti and Ca for Ti/HAP made by packing of dry powder.

いは直接, 放電プラズマ焼結(SPS)(Fig.10)を行なった。

Fig.4は濃度傾斜形成を沈降法で行い, SPS法で焼結したTi/100HAP傾斜材である。実際に濃度傾斜が実現されているか, XSAM(X線走査型分析顕微鏡)^{17,18)}で元素マッピングしたもので, aはTi, bはHAPの代表元素としてのCaの分布を表示している。

Fig.5は熱収縮チューブへの乾燥粉末の逐次充填により濃度傾斜形成したTi/100HAP傾斜機能型インプラント断面のEPMA元素マッピング像である。充填後, CIPで1000MPaまで加圧し, 成型体をAr雰囲気中1300°Cで電気炉焼結して作製した。

Fig.4, 5ともに左側部の純Tiから, 右に行くほどTi濃度は減少し, 逆にアパタイトを代表するCa濃度は相補的に増加し最右部で最強になっている。

6 焼結法

Fig.6は電気炉焼結法で作製したTi/20HAP傾斜機能型インプラント断面のSEM像である。ラットに埋入するためにサイズはミニチュア(1φ×10mm)になっている。Fig.6の左外側の純Ti部から, アパタイト粒子の含有密度が右方向に増加しているのが確認される。最右部ではTi-20%HAPである。

Fig.7はCIP加圧成形後, 高周波誘導加熱法を用いて焼結した4.5φ×15mmの人工歯根型インプラント(Ti/20HAP)の1例

Fig.6 SEM image of the cross section of Ti/20HAP FGM implant around the region biased toward Ti-20%HAP (right side).

Fig.7 Observation of Ti/20HAP FGM implant, external appearance and cross-section.

で、外観と断面像を示す。口腔内に位置する上方部は機械的特性を重視し上部約1/2部分まで純Ti、顎骨内に埋入される下方部は外形への凹凸の付与とともに、内部では歯や骨の主成分であるアパタイト濃度を下方に徐々に増加して最下部で20wt%アパタイト(体積%は重量%の約2~2.5倍程度)とし、骨親和性を重視する構造となっている。試料表面近傍でコントラストが変化しているのは焼結中の酸素固溶により硬さが上昇したTi表面硬化層が存在するためである。

Fig.8はTi/50HAP傾斜機能型インプラントを断面内、長さ方向にEPMAを用いて線分析を行ったものである。プローブ径は約 $1\mu\text{m}$ である。上方にはほぼ同様な形状と類似した組成傾斜構造を持つTi/20HAP傾斜機能型インプラント(左側部: Ti, 右側部: 20% HAP)の断面像を参考までに対比させ呈示した。Ca, P, Oはアパタイトの構成元素である。スパイク状の特性X線信号がTiでは信号強度低下を意味する下向きに現れ、上向きの強度増加として現れるCa, P, Oと対応している。左端の純Tiから右方向の50HAPへ進むに従い、Ti信号の減少とこれと相補的なCa, P, O信号の増加が明らかで、企図通り濃度傾斜が実現していることが確認される。

Fig.9はFig.8の分析に用いたTi/50HAPインプラントの断面における各部位をSEM観察したものである。Fig.9aはTi-5%HAP部、bはTi-40%HAP部である。bではアパタイト粒子

は帯電効果のため白色コントラストを示しその分布が良く認識できる。気孔率が相当程度高く、Tiとアパタイトの界面における接合領域は小さいことから、第一義的には物理的混合に近い状況にある。

Fig.10は放電プラズマ焼結法で作製したTi/100HAPインプラントで、まず高さ方向に濃度傾斜したより大型($20\phi \times 12\text{mm}$)の傾斜材を作製し、これから $1 \times 1 \times 12\text{mm}$ の角柱状に切り出したものである。大型試料はTiから100%HAPまで平均的に十分良い濃度傾斜を実現していたが、角状に切り出した後の本試料ではたまたま大きなHAP粒子が一部混在した個所に当たり、傾斜性は乱れている。

7 軟組織埋入試験

生体親和性を評価するには細胞毒性試験から動物実験を経

Fig.8 EPMA elemental analysis in the longitudinal direction on the cross-section of Ti/50HAP FGM implant.

Fig.9 Enlargement of Ti-5HAP (a) and Ti-40HAP (b) regions in Ti/50HAP FGM of Fig.8.

Fig.10 Ti/100HAP FGM made by SPS method (left: Ti, right: 100HAP).

て臨床試験に至る各段階がある。人工歯根のサイズは20mm以下で傾斜機能材料として小型であるが、ラットやウサギに埋入するためにさらに小さいミニチュア($2\phi \times 6 \sim 10\text{mm}$)試験片を作製し、動物埋入実験を行った。皮下への軟組織埋入試験は主として材料の生体親和性、生体為害性について、硬組織埋入試験は新生骨の形成能について評価することを主たる目的としている。

Fig.11はNiを2週埋入したラット軟組織周囲の光学顕微鏡像(OM)とX線分析顕微鏡によるNiマッピング像である。Niはアレルギーを引き起こす最も代表的な金属であり、その為害性を示す範囲とNi溶出の範囲の関係を可視化している。中央穴部がNi小片が埋入されていた部位である。光顕像では周囲組織における炎症、出血、壊死が認められ、強い為害性を示した。マッピング像にはNiの埋入部周辺への溶出拡散が認められる。炎症領域とNiの溶出領域はほぼ一致し、表面から

Fig.11 Subcutaneous soft tissue of rat around Ni after 2 week implantation. Observation by optical microscopy (OM) and Ni mapping by XSAM (Ni).

ほぼ1.5mmの範囲まで及んでおり、このときの濃度は100–500ppmのオーダーと推定される。

Fig.12にNi, Ti, Ni-Tiインプラントをラット皮下に1週埋入後の周囲軟組織を示す。Niでは組織が壊死し、強い為害作用を示すが、Ni-Ti, Tiではインプラントを被包化する線維性結合組織が形成されており、生体親和性に富む材料の典型的な反応である。Ni-TiではTiの不動態皮膜形成によるNi溶出の低減の結果として生体親和性を示したと考えられる。TiとNi-Tiへの反応は類似しているが、より詳細に見ると細胞核の密度、染色濃度はNi-TiのほうがTiよりも高く、相対的に生体がより強く反応していることを示している。純Tiのほうが長期的にはより良好な生体親和性を示すと予想される。

Fig.13に親和性に富むTiとやや劣るCoからなる傾斜材(Ti/100Co)を軟組織に埋入した例を示す。比較のため行なった純Tiインプラントでは線維性結合組織の厚さは全体にわたってほぼ一様な厚さで観察されたのに対し、Ti/CoインプラントではTi側の健全な組織からCo濃度が増加するにつれ線維性結

Fig.13 Ti/Co FGM (a) and surrounding tissue reaction after 2 week implantation.

Fig.12 Tissue reaction to Ni (a), Ni-Ti (b) and Ti (c) after 1 week implantation in rat. Fibrous connective tissue was formed around Ti and Ni-Ti, while necrosis occurred around Ni.

Fig.14 Histological observation of bone formation and resorption around Ti/V biimplant inserted in tibia of rabbit for 4 weeks. New bone was formed directly contact to Ti but cortical bone looked to be absorbed in contacting part to V and juvenile immature bone was formed with separation from V implant.

Fig.15 New bone formation around Ti/20HAP FGM implant after 4 week insertion in bone marrow of tibia of rabbit observed by optical microscopy in reflection mode. With the increase of HAP content toward the right new bone observed with black contrast was more formed, directly contact to the implant surface. Enlargement in transmission mode is shown for Ti (a) and Ti-20HAP (b) regions.

合組織の厚さが大きくなり、かつ炎症性反応が増大し、傾斜的に生体反応が変化する様子が顕著に観察された。XSAMによる元素マッピング表示ではTiの溶出は見られず、Co側でCo溶出濃度が増加し、炎症性反応の程度の増加と良い一致を示した。

8 硬組織埋入試験

次にインプラントとしての新生骨形成の様子を評価するために硬組織埋入実験を行なった。Fig.14はTiとバナジウム(V)を同一条件で比較するために、レーザー溶接で作製した連接インプラント(左側部: Ti, 右側部: V)を家兔脛骨に対して垂直に貫通するように埋入し、4週経過した後の周囲組織像である。本来の皮質骨とその骨髓腔が中央から左側に円周状に存在する。左端のTi周囲には新生骨が直接接合するように形成され、外科手術時の穿孔部が完全に塞がれている。一方、V側では新生骨はインプラントと間隔をへだてながら大きく張り出して成長している。V側では新生骨が長さ方向の両側に形成されているが、接触はしておらず、もともとあった皮質骨の接触部も消失している。Tiの親和性に対しVの有害性が顕著である。

Fig.16 Histological observation of osteogenesis in Ti part (a) and Ti-20HAP part (b) of Ti/20HAP FGM implant after 4 weeks in cavitas medullaris of tibia of rabbit.

Fig.17 Roentgen image of the implant inserted in the mandible of rabbit.

Fig.15は家兔脛骨中に4週埋入されたTi/20HAP傾斜材周囲の新生骨形成を示したもので、Fig.15aは純Ti部、bはTi-20HAP部近傍の拡大像である。インプラントのTiマトリックス内のHAP濃度が右方向に増加するのが確認される。また黒いコントラストで認識される新生骨はインプラント表層に接合するように形成されており、左方向のTi部(Fig.15a)からHAP濃度が高い右方向(Fig.15b)へ行くほど骨形成量が多いことがわかる。

Fig.16は2φ×6mmのTi/20HAPインプラントを家兔下顎骨に8週埋入した後の新生骨形成である。試料は非染色のまま、EPMAのCaマッピング像で観察したもので、aはTi近傍、bはTi/20HAP近傍である。Fig.17はその埋入状況をレントゲン撮影したものである。切歯と臼歯の中間下部に埋入されている。

Fig.16aのTi側では周囲の骨形成量が多いが中央にあるインプラントからは離れている。bのTi-20HAP近傍ではインプラント内部にアパタイトが散在するのが確認される。また新生骨はインプラント周囲をとりまくように直接接触して形成されている。

Fig.15, 16ともHAPの存在により硬組織中の新生骨が早期に形成されるのが認められ、傾斜機能型バイオマテリアルの構造や機能性の変化に応じ生体が傾斜的に反応する傾向を示している。

Fig.18は放電プラズマ焼結法を用いて作製した $1 \times 1 \times 12$ mmのTi/100HAPインプラントをラット大腿骨骨髓腔内に埋入2週後の病理組織像である。左側が純Ti部、右側が純HAP部である。上下側は皮質骨であり、骨髓腔内のインプラント周囲には新生骨が形成されつつある。TiもHAPもともに生体親和性に富む材料であるために部位による大きな違いは顕著ではないが、HAP含有量が高いほど埋入早期からインプラント材料表面に直接接触するように新生骨形成が進行する傾向が見られる。

9 結 言

アパタイト(HAP)は骨や歯質など硬組織の主成分であり、Tiは金属中、最も生体親和性にすぐれるとされる。Coは生体親和性がやや劣り、Niはアレルギー性を引き起こす最も典型的な材料である。

Ti/Co系傾斜材では濃度変化によりインプラント材各部位の為害性の程度が変化し、それに応じて組織の反応が顕著に変化した。Ti/HAP系ではHAP量の増加とともに硬組織中の新生骨形成が変化するのが認められた。いずれも傾斜機能構造の導入により生体が傾斜的に反応することを示している。臓器移植に代わる人工臓器、徐放性インプラントへの応用も期待される。

焼結には電気炉、高周波誘導加熱、放電プラズマ焼結を用いた。TiとHAPはそれぞれ真空・還元性雰囲気、酸化性雰囲気

気で安定であり、同一条件で焼結するのは困難な組合わせである。

電気炉焼結は傍熱方式で試料の外側部から膨張収縮が先行するので内部応力が発生しやすく、金属もセラミックス粒子もともに加熱するので分解作用の低減などの効果は期待しにくい。

高周波誘導加熱は金属粉末の内部から発熱するため、強固な酸化皮膜におおわれ粒子間結合が困難なTiの焼結には効果があり、内部応力の発生も小さいと考えられる。またセラミックスは発熱しないから、分解は比較的小さいと期待されるが、高濃度部は焼結不可能でTi/HAP系ではTi-30HAP付近が焼結可能な限界であった。

放電プラズマ焼結(SPS)は粒子間放電による焼結促進、焼結温度の低下が期待され、かつ高周波誘導加熱と違い、セラミックスも発熱するため、高濃度部も焼結可能であり、分解抑制も期待できる。

異種材料を同一条件下で処理する傾斜機能材料の作製に高周波誘導加熱、放電プラズマ焼結法の導入は有効であったが、特性はまだかならずしも十分ではなく、今後とも作製条件の傾斜化等の新しい作製方法の開発、導入が望まれる。

謝 辞

アパタイト試料の提供に当たり、住友大阪セメント(株)新材料事業部大豆生田氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) T.Hirai: Functionally Gradient Materials, Materials Science and Technology vol.17B, Processing of Ceramics Part 2, eds. R.W.Cahn, P.Haasen and E.J.Kramer, Verlagsgesellschaft, Weinheim, (1996)293-341.
- 2) 高橋秀直, 亘理文夫, 西村文夫, 中村英雄: "歯科用傾斜機能材料の基礎的研究—チタン/アパタイト, チタン/シリカ傾斜材の作製—", 歯科材料・器械, 11(1992)462-468.
- 3) F.Watari, A.Yokoyama, F.Saso, M.Uo and T.Kawasaki: "Functionally Gradient Dental Implant Composed of Titanium and Hydroxyapatite", Proc. 3rd Int. Symp.Structural & Functional Gradient Materials, Ed. B.Ilschner, Press. Polytech. Univ. Romand., Lausanne, (1995)703-708.
- 4) F.Watari, A.Yokoyama, F.Saso, M.Uo and T.Kawasaki: "Fabrication and Properties of Functionally Graded Dental Implant", Composites Part B, 28B(1997)5-11.
- 5) F.Watari, A.Yokoyama, F.Saso, M.Uo and T.Kawasaki: Functionally Graded Materials 1996, "Elemental mapping of functionally graded dental implant in biocompatibility test", Eds. I.Shiota and Y.Miyamoto, Elsevier, Amsterdam, (1997)749-754.
- 6) 佐相史徳, 横山敦郎, 亘理文夫, 川崎貴生: "チタン/ハイドロキシアパタイト系傾斜機能型インプラントの作製と生体親和性に関する研究", 北海道歯学雑誌, 18(1997)85-104.

Fig.18 Histological image of Ti/HAP FGM implant inserted in femora of a rat for 2 weeks. Enlargement is shown around the left side of implant (Ti) and the right (HAP).

- 7) F.Watari, A.Yokoyama, F.Saso, M.Uo, H.Matsuno and T.Kawasaki: "Biocompatibility of Titanium/hydroxyapatite and Titanium/Cobalt Functionally Graded Implants", Functionally Graded Materials 1998, Ed. W.A.Kayser, Trans Tech Publications, Zurich, (1999)356-361.
- 8) K.J.Anusavice: PHILLIP's Science of Dental Materials, 10th ed., W.B.Saunders, Philadelphia, (1996)75.
- 9) R.G.Craig: Restorative Dental Materials, 10th ed., Mosby, St. Louis, (1997)137.
- 10) 亘理文夫: "歯科材料の表面処理と新顕微鏡観察", 表面技術, 表面技術協会, 48(1997)2-7.
- 11) F.Watari: "In situ etching observation of human teeth in acid agent by atomic force microscopy", J. Electron Microscopy, 48 (1999)537-544.
- 12) 松野浩宜, 横山敦郎, 亘理文夫, 宇尾基弘, 川崎貴生: "パ
イオイメージングによるIVa, Va族高融点金属の生体適合
性評価", 歯科材料・器械, 18(1999)447-462.
- 13) F.C.M.Driessens and R.M.H.Verbeeck: Biomaterials, CRC Press, Boca Raton, (1990)1.
- 14) H.Aoki: Science and medical application of hydroxyapatite, Japanese Association of Apatite Science, Tokyo, (1991)1.
- 15) H.Aoki: Medical applications of hydroxyapatite, Ishiyaku EuroAmerica, Inc., Tokyo, (1994)1.
- 16) 青木秀希: 驚異の生体物質アパタイト, 医歯薬出版, (1999)1.
- 17) M.Uo, F.Watari, A.Yokoyama, H.Matsuno and T.Kawasaki: "Dissolution of nickel and tissue response observed by X-ray analytical microscopy", Biomaterials, 20(1999)747-755.
- 18) 亘理文夫: "「視る」にこだわるー歯科医学研究への各種顕微鏡の応用展開ー", 日本歯科医師会雑誌, 51(1999)1199-1208.