研 究

MIM プロセスを応用した生体活性チタンの作成

北島 明子^{☆1}, 清水 透^{☆1}, 伊藤 敦夫^{☆2}^{☆1} 産業技術総合研究所 機械システム研究部門, 〒305-8564 つくば市並木 1-2.^{☆2} 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門, 〒305-8562 つくば市東 1-1-1 中央第 4.

Fabrication of Bioactive Titanium Parts by MIM Techniques Using Surface Treatment

Akiko Kitajima^{☆1}, Toru Shimizu^{☆1} and Atsuo Ito^{☆2}^{☆1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 1-2 Namiki, Tsukuba 305-8564.^{☆2} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Central 4, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8562.

Received December 13, 2002

SYNOPSIS

Though Ti and Ti alloy with thermal sprayed apatite coatings have been applied to artificial joints and dental implants, the coatings are hard to combine directly with the substrates. In this study, a new rapid and easy surface treatment, by which the reactants can combine to the substrates directly, has been invented. It is a high apatite forming method. Among the substances generated by the treatment, one shows strong alkali, and others are considered to act as kernels during the bone-like apatite layer growth process. From these kernels, effective bone-like apatite layer can form on the surface of the substrates in a simulated body fluid (SBF).

KEY WORDS

Surface treatment, bone-like apatite layer, artificial joint, dental tools, SBF

1 緒 論

加齢による骨折や骨の縮腿, 事故などによる欠損医療には欠損部が小さい場合, 患者自身の自家骨や親族や他人からの同種骨が移植される。しかし, 欠損部が大きく自家骨で補えない場合や同種骨が得られない場合には人工骨が用いられている。高齢化社会を迎える上で人工骨は大いなる需要が見込まれている。人工骨, 人工関節, 人工歯根として生体適合性の高い純チタン及びチタン合金¹⁻¹⁹⁾の鋳物が用いられているが, これらは難加工性材料であり, 鋳造後の仕上げ工程が必須である。射出成形法は, 近年プラスチックの成形加工法として汎用に用いられているが, 金属やセラミックスなどの成形体をネットシェイプで量産する射出成型法 (MIM, CIM)²⁰⁾, 特に精密機械部品の生産方法として有力である。しかしながら MIM 法は, 生体材料分野において, 小型で形状が同一な人工歯根などの製造技術として可能性を有しているが, 加熱脱脂法を経て作成した焼結体の引張強度不足問題があり実現に至っていない。我々は, 超臨界脱脂を用いた MIM 法により優れた機械的特性を持つ純チタン母材を開発する事に成功した²¹⁾。

人工骨は, その表面に生体材料であるヒドロキシアパタイ

ト (HAP, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) の皮膜をコーティングし, 体内で HAP から疑似骨を成長させて骨と結合する能力 (生体活性) を付与されている。通常, HAP のコーティングには, プラズマ溶射法²²⁻²⁹⁾ が用いられている。プラズマ溶射法では, HAP が金属と化学結合していないため接着力が弱く HAP の剥離の問題が生じている。小久保らは³⁰⁻⁴³⁾, HAP の剥離の問題を克服するため, 水酸化ナトリウム水溶液で処理し, その後 600°C で加熱処理することによりインプラント表面にアモルファスのチタン酸ナトリウムを生成させ, チタン金属に優れた機械的物性と高い生体活性を併せ持つ人工骨用チタン及びその合金を調整する表面処理の条件を開発した。本研究は, 金属表面と HAP 粉末に回転工具 (HAP の焼結体を取り付けた) を用いて数分間擦り付けることにより金属表面に生体活性を付与する小久保らより簡便, 迅速な方法を提案するものである。また, その表面処理した純チタンを生体疑似液 (SBF) に浸漬することにより金属の表面から疑似骨を生成させた骨類似アパタイト層を確認することができた。

以上のことにより, 超臨界脱脂を用いた MIM 法により優れた機械的特性を持つ純チタン母材に高い生体活性を付与した人工骨用チタンを開発した。

2 実験方法

2.1 純チタン試験片の作成

純チタン粉TILOP-45 (住友チタニウム(株)製)を平均粒径 $12.7\mu\text{m}$ に調整し, バインダ(Binder)組成(パラフィンワックス:ミリスチン酸:ポリエチレン=75:5:20(重量比))⁴⁾のBinderを体積比 TILOP-45:Binder=60:40で混練, 射出成形(引張試験片形状), 脱脂, 焼結した. 脱脂は, 液化二酸化炭素を液体クロマトグラフ用ポンプで20 MPaに昇圧し超臨界状態にした二酸化炭素を耐圧セルに満たし 55°C , 9 ks保持して行った. これらの脱脂体を真空雰囲気中 1050°C , 14.4 ks 保持して焼結を行った.

2.2 表面活性化処理

MIM プロセスを経て作成した試験片と HAP 粉をメカノケミカル反応させるために, HAP の焼結体を回転軸に取り付け Fig.1に示すように加重50 gf~1000 gf, 回転数1000 rpm~10000 rpm, 加工時間30 s~180 sの実験条件でチタン表面に加工を行った. 表面処理を行った試験片に蒸留水を一滴垂らし pH 万能試験紙により pH を測定した. 表面処理を行った試験片は, X線回析(XRD)の測定, 走査型電子顕微鏡(SEM)による観察, エネルギー分散型X線分析(EDX)の定性分析, 元素マッピング等を行った.

2.3 過飽和リン酸カルシウム溶液処理

2.3.1 SBF

ヒトの血しょうは, Table 1右欄に示す無機イオンからなる. そこで, これに近い無機イオン濃度を有する水溶液を調整し, 疑似体液と呼ぶ. この疑似体液は, 生体活性セラミックスや金属の生体内での表面構造変化を体外で比較的正確に再現し

Fig.1 Schematic drawing of a tool.

Table 1 Concentration of Inorganic ion in SBF and human blood plasma (mM).

Ion	SBF	Human blood plasma
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	148.8	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5

ることが確かめられている.

2.3.2 SBF の調整⁴⁾

蒸留水, NaCl, NaHCO_3 , KCl, $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CaCl_2 , Na_2SO_4 の各試薬, pH調整用のトリスヒドロキシメチルアミノメタン($(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$)緩衝剤及び1 Mの塩酸(HCl)を用意した. 1000 mlのビーカーに700 mlの蒸留水を入れ, 攪拌子を入れた. これをマグネチックスターラー上に置いた恒温槽に入れ, 蒸留水を 36.5°C に保つ. ビーカーには, 時計皿でふたをした. この蒸留水に上記の試薬をTable 2に示す順に溶液に溶解させた.

pHメーターを正確に校正し, 電極を十分に洗浄し, 洗液を上記の加え, そのpHを測定した. この液に1 M-HClをスポイトで徐々に滴下し, そのpHを7.4に調節した. pHメーターの電極を液から取り出し, 蒸留水で洗浄し, その洗液を上記の液に加え1000 mlのメスフラスコに移し, もとのビーカーを蒸留水で十分に洗浄し, 洗液をメスフラスコ内の液に加え, 液面を1000 mlの標線に正確に合わせる. メスフラスコを振り, 液を十分に混合し, これをSBFとした.

2.3.3 SBF への浸漬と生成した疑似骨の観察

疑似体液をスチロール棒瓶(100 ml)に分取し, 表面処理を施した試験片を浸漬させ, 36.5°C に保持したインキュベーターに7日間保存後, 試験片を取り出し, 蒸留水, エチルアルコールで洗浄, 乾燥後, XRDの測定, SEMの観察, EDXの定性分析を行った.

3 実験結果と考察

生体活性を付与する母材の機械的特性をFig.2, 引張試験後の破断面のSEM像をFig.3に示す. バルク材に比べ遜色のない機械的特性を有し, その破断面も延性破壊されたことが理解できる. 相対密度98%, 引張強度750 MPaを越える純チタン母材に加重50 gf~1000 gf, 回転数1000 rpm~10000 rpm, 加工時間30 s~180 sでチタン表面に生体活性を付与する加工ができた. 純チタン試験片とHAP粉を回転工具(HAP焼結体を取り付けた)によって擦り付けることでメカノケミカル反応が

Table 2 The reagents are dissolved in order (pH 7.40, 1 L).

order	reagents	Weighed amounts
1	NaCl	7.996 g
2	NaHCO_3^-	0.350 g
3	KCl	0.224 g
4	$\text{K}_2\text{HPO}_4^{2-}$	0.228 g
5	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.305 g
6	1M-HCl	40 mL
7	CaCl_2	0.278 g
8	Na_2SO_4	0.071 g
9	$(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$	6.057 g

Fig.2 Relationship of U.T.S and Elongation with sintering temperature

Fig.3 SEM image of fracture surface of sintered Ti

Fig.4 XRD pattern of Ti and HAP.

Fig.5 XRD pattern of surface-treated Ti immersed SBF.

Table 3 Relationship between pH of the surface-treated Ti and surface treatment time.

Surface treatment time s	pH of surface treated Ti
0	7
30	12
60	14
180	14

生じた。表面処理した試験片はTable 3に示すように加工時間60sでpHが14になったことより、表面処理により生成した強アルカリ生成物がSBF中のカルシウムイオンやリン酸イオンを析出させる助剤となり疑似骨を生成しやすい環境を作り出したと考察される。

次に、メカノケミカル反応より生成した生成物の同定を行うためにXRDの測定を行った。用いたチタン試験片とHAPのXRDをFig.4に、表面処理後の試験片と生体疑似液に1週間浸漬後のXRDをFig.5に示す。表面処理後のXRDは、チタンとHAPを合成したピークとなった。これは、MIMプロセスで創

製した試験片の表面に凹凸があり、凹部に未反応のHAP粉が存在するためHAPのピークが大きくなるため生成物を同定できないと考察される。また、疑似体液浸漬後の試験片のXRDは、HAP(002)である25.7°のピークが浸漬前より大きくなっており、疑似骨が生成したことを示している。さらに、Fig.6に示すようにEDSの元素分布図より、表面処理後のチタン試験片表面に、カルシウム、リン、酸素が均質に拡散されておりチタンとHAP粉が反応した生成物が存在すると予測できた。Fig.7に表面処理前、表面処理後、疑似体液浸漬後のSEM像を示す。その表面が劇的に変化していることが分かる。Fig.7右上より表面処理後は、初期に破碎されたHAP焼結体と研削された表面が観察され、Fig.7左下よりSBFに一週間浸漬後は、緻密で均質な骨類似アパタイト層を確認できた。また、Fig.7右下よりその骨類似アパタイト層を20000倍の高倍率で観察することにより直径約100nmの球状の結晶が緻密に成長していることが確認された。SBFに一週間浸漬した試験片のEDSによる定性分析を行った結果をFig.8に示す。骨類似アパ

Fig.6 EDX Mapping of the surface-treated Ti.

Before surface treatment

After surface treatment

After surface treatment with
immersion in SBF for 7 days After surface treatment with
immersion in SBF for 7 days

Fig.7 SEM micrographs of the Ti before and after the surface treatment.

タイト層からは、カルシウム、リン、酸素のみ検出され、チタン未処理表面からは、チタン、カルシウム、リン、酸素が検出された。チタン未表面処理からのカルシウム、リン、酸素は未反応の凹部に存在する HAP 粉由来のものと考察され、EDSによる定性分析からも表面処理を行った試験片から骨類似アパタイト層が生成していることが確認された。

4 結 言

(1) 超臨界脱脂を用いたMIM法により優れた機械的特性をも

つ純チタン母材に直接 HAP と化学結合する迅速、簡便な表面処理を行い、高い生体活性を付与した人工骨用チタンの創製に成功した。

(2) 表面処理により生成する強アルカリ成分は、SBF中のカルシウムイオンやリン酸イオンを析出させる助剤となり、加工面のEDSの元素分布により、チタン、カルシウム、リン、酸素が反応した生成物が疑似骨を成長させる核となり、骨類似アパタイト層を形成したと考察される。

(3) 本研究で開発したMIMプロセスを応用した生体活性純チ

Fig.8 EDX Qualitative analysis of the surface-treated Ti with immersion in SBF for 7 days.

タンを用いて生体,とりわけ歯科材料である人工歯根への応用が期待される。

文 献

- 1) M.Semlitsch, H.Weber, R.Streicher and R.Schon: "Joint replacement components made of hot-forged and surface-treated Ti-6Al-7Nb alloy", *Biomaterials*, 13(1992)781-788.
- 2) S.A.Brownan and J.E.Lemons: *Medical Applications of Titanium and Its Alloys, The material and Biological Issues*, Astm In tl, (1996)76.
- 3) S.A.Brownan and J.E.Lemons: *Medical Applications of Titanium and Its Alloys, The material and Biological Issues*, Astm In tl, (1996)88.
- 4) S.A.Brownan and J.E.Lemons: *Medical Applications of Titanium and Its Alloys, The material and Biological Issues*, Astm In tl, (1996)96.
- 5) 岡崎義光, 伊藤喜昌, 伊藤敦夫, 立石哲也: "生体用 Ti 合金の機械的性質に及ぼす合金元素の効果", *日本金属学会誌*, 57(1993)332-337.
- 6) 岡崎義光, 伊藤喜昌, 立石哲也, 伊藤敦夫: "生体用新Ti合金の組織と力学特性に及ぼす熱処理の効果", *日本金属学会誌*, 59(1995)108-115.
- 7) 岡崎義光, 太田学, 伊藤喜昌, 立石哲也: "生体用合金の疑似体液中での耐食性と不動態皮膜中の合金元素の役割", *日本金属学会誌*, 59(1995)229-236.
- 8) 岡崎義光, 許健司, 伊藤喜昌, 立石哲也: "Vを含まない生体用Ti合金の耐食性に及ぼすMoとPdの効果", *日本金属学会誌*, 59(1995)1061-1069.
- 9) 岡崎義光, 許健司, 伊藤喜昌, 立石哲也: "遠心铸造した生体用新Ti合金の耐食性と室温強度", *日本金属学会誌*, 59(1995)1070-1077.
- 10) S.A.Brownan and J.E.Lemons: *Medical Applications of Titanium and Its Alloys, The material and Biological Issues*, Astm In tl, 45(1996)138.
- 11) Y.Okazaki, Y.Ito, K.Kyo and T.Tateishi: "Corrosion resistance and corrosion fatigue strength of new titanium alloys for medical implants without V and Al", *Materials Science & Engineering A*, 213(1996)138-147.
- 12) F.H.Froes and I.Caplan: *Titanium Science and Technology*, TMS, (1993)2705.
- 13) F.H.Froes and I.Caplan: *Titanium Science and Technology*, TMS, (1993)2697.
- 14) M.Niinomi: "Mechanical properties of biomedical titanium alloys", *Mat. Sci. Eng.*, A243(1998)231-236.
- 15) P.A.Blenkinsop, W.J.Evans and H.M.Flower: *Science and Technology*, The Inst. Materials (London), (1996)1760.
- 16) D.Kuroda, M.Niinomi, M.Morinaga, Y.Kato and T.Yashiro: "Design and mechanical properties of new β titanium alloys for implant materials", *Mat. Sci. Eng.*, A243(1998)244-249.
- 17) S.A.Brown and J.E.Lemon: *Medical Application of Titanium and Its Alloys, Material and Biological Issues*, Astm In tl, (1996)3.
- 18) 新家光雄, 渡部昇, 北出真, 福井壽男, 長谷川二郎: "緻密骨の破壊特性におよぼすミクロ構造の影響", *日本機械学会論文集 A*, 64(1998)312-318.
- 19) S.A.Brown and J.E.Lemons: *Medical Applications of Titanium and Its Alloys*, Astm In tl, (1996)60.
- 20) R.M.German: *粉体冶金の科学*, 三浦秀士, 高木研一郎訳, 内田老鶴園, (1996).

- 21) 清水透, 北島明子, 岡田智史, 淵澤定克, 増井孝実: "MIMプロセスを用いたチタン材料の機械的特性の改善", 粉体粉末冶金協会講演概要集平成14年度秋季大会, (2002)108.
- 22) T.Yamamuro, L.L.Hench and J.Wilson: *Handbook of Bioactive Ceramics*, Vol.II, CRC Press, Boca Raton, (1990)133-142.
- 23) J.E.Hulburt and S.F.Hulburt, *Rose-Hulman: Bioceramics*, Vol.3, Institute of Technology, Terre Haute, (1993)199-212.
- 24) P.Ducheyne, S.Radin, M.Heughebaert and J.C.Geughebaert: "Calcium phosphate ceramic coatings on porous titanium: effect of structure and composition on electrophoretic deposition, vacuum sintering and in vitro dissolution", *Biomaterials*, 11 (1990)244-254.
- 25) H.Hero, H.Wie, R.B.Jorgensen and I.E.Ruyter: "Hydroxyapatite coating on Ti produced by hot isostatic pressing", *J. Biomed. Mater. Res.*, 28(1994)343-348.
- 26) M.Shirkhanzadeh: "Bioactive calcium phosphate coatings prepared by electrodeposition", *J. Mater. Sci. Lett.*, 10(1991)1415-1417.
- 27) H.Ishizawa and M.Ogino: "Formation and characterization of anodic titanium oxide films containing Ca and P", *J. Biomed. Mater. Res.*, 29(1995)65-72.
- 28) K.Yamashita, T.Arashi, K.Kitagaki, S.Yamada, T.Uegaki and K.Ogawa: "Preparation of Apatite Thin Film through rf-Sputtering from Calcium phosphate Glasses", *J. Am. Ceram. Soc.*, 77(1994)2401-2407.
- 29) J.Li, Ong and L.C.Lucas: "Post-deposition heat treatment for ion beam sputter deposited calcium phosphate coatings", *Biomaterials*, 15(1994)337-341.
- 30) 小久保正, 金鉉敏: "生体内で自然にアパタイト被膜を形成し, 骨と結合する金属", *Mater. Integ.*, 12(1999)39-45.
- 31) P.Vincenzini, Techna SL, Faenza T.Nakamura and S.Nishiguchi: "Bioactive titanium and its alloys", *In Sci*, (1999)289-300.
- 32) 小久保正, 金鉉敏: "バイオメテックス法: 常温常圧でのセラミックス調整", *セラミックス*, 34(1999)368-372.
- 33) 小久保正, 川下将一: "病を癒すセラミックス - 現状と展望", *セラミックス*, 34(1999)507-515.
- 34) T.Kokubo: "Novel inorganic materials for biomedical applications", in *Proc. of the Sixth Japan Inter. SAMPE Symp.* Vol. 1, Tanimoto and T.Morii, Japan Chapter of SAMPE Tokyo, (1999)1-6.
- 35) 小久保正, 金鉉敏: "生体活性材料設計のための表面構造制御", *表面科学*, 20(1999)621-628.
- 36) H.-M.Kim, F.Miyaji, T.Kokubo, S.Nishiguchi and T.Nakamura: "Bonelike apatite formation on porous titanium metal subjected to NaOH and heat treatments", in *Bioceramics* Vol. 12, ed. by H.Ohgushi, G.W.Hastings and T.Yoshikawa, World Sci., Singapore, (1999)117-120.
- 37) S.Nishiguchi, T.Nakamura, H.Kato, H.Fujita, M.Oka, H.-M.Kim, F.Miyaji and T.Kokubo: "Bone-bonding behavior of porous titanium implant after alkali and heat treatment", in *Bioceramics* Vol.12, ed. by H.Ohgushi, G.W.Hastings and T.Yoshikawa, World Sci., Singapore, (1999)299-302.
- 38) S.Nishiguchi, T.Nakamura, M.Kobayashi, H.Kato, H.-M.Kim, F.Miyaji and T.Kokubo: "The effect of heat treatment on bone-bonding ability of alkali-treated titanium", *Biomaterials*, 20 (1999)491-500.
- 39) S.Nishiguchi, T.Nakamura, M.Kobayashi, H.Kato, H.-M.Kim, F.Miyaji and T.Kokubo: "Enhancement of bone-bonding strength of titanium alloy implants by alkali and heat treatments", *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, 48(1999)689-696.
- 40) 末次恒夫他編: *歯科インプラント*, 厚徳社, (2000)299-304.
- 41) 金鉉敏, 宮路史明, 小久保正, 西口滋, 中村孝志: "化学処理した多孔性チタン金属表面での骨類似アパタイト形成", *Orthop. Ceram. Imp.*, 18(2000)15-18.
- 42) 小久保正, 金鉉敏: "化成処理, 高温処理: 人工骨, 人工関節", *表面技術*, 51(2000)54-56.
- 43) T.Kokubo, H.-M.Kim, H.Takadama, T.Miyazaki and T.Nakamura: "Apatite forming mechanism on amorphous phases in body environment", in *Ceram. Trans*, Vol. 101, ed. by D.E.Clark, D.C.Folz and J.H.Simmons, Am. Ceram. Soc., Ohio, (2000)167-176.
- 44) 北島明子, 清水透, 依田智, 増井孝実: "超臨界二酸化炭素に溶解度を有する分散剤を用いたMIMプロセス", 粉体および粉末冶金, 49(2001)522-526.
- 45) T.Kokubo, H.Kushitani, S.Sakka, T.Kitsugi and T.Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", *J. Biomed. Mater. Res.*, 24 (1990)721-734.