総

説

象牙質への接着

中 林 宣 男

東京医科歯科大学医用器材研究所有機材料部門

Adhesion to Dentin

Nobuo Nakabayashi

Division of Organic Materials, Institute for Medical and Dental Engineering,
Tokyo Medical and Dental University

はじめに

医科における新薬の開発が医療の進歩を支えてきたように、新しい材料の導入は、歯科医療の進歩にとって大切である。歯の組織は再生による治癒を期待できないところから、疾患により生じた組織の欠損部を人工材料で補うことが治療と位置づけられてきた。そこで生体組織（歯）に人工材料を結合しなくては治療は成り立たないことになる。接着性レジンが生まれるまでは、歯に人工材料を機械的維持力に頼って結合し、機能を発揮させてきた。機械的維持力を求めるために、便宜的と称して健全な組織を削去することが治療であるかのごとく信じられてきたし、そのように教育もなされてきた。1994年の時点でもこの考え方は正しいとされている。治療の後に二次カリエスによる再治療が必要となっても、自然の現象であるかのように理解されている。またエナメル質は象牙質を保護するうえで大切であるにもかかわらず、支台歯形成のためエナメル質を安易に削除して、象牙質を露出させたり抜髄する治療が広く行われている。筆者は自己治癒力も、組織再生能もない組織を失わないようにすることが近代歯科医学の道ではないかと思う。

1. 接着促進モノマーの合成

ハイドロキシアパタイト (HA) やコラーゲン等歯を構成する分子と化学反応するモノマーの合成がまず試みられた。各種官能基を有するモノマーを合成し MMA-TBB レジンに溶解して歯質との接着試験を行ったところ、化学反応性では矛盾なくモノマーの化学構造と接着性の関係を説明することは難しいことが明らかとなった。化学反応には分子の衝突が必要であり、一方が歯質のような固体の場合には、化学反応を短時間で完結させることは難しい。しかも象牙質への接着では、スメアー層を除去する段階で接着界面に HA はなくなっている (図1)¹⁾。

DBS 用接着剤の改良をめざしていろいろなモノマーが合成され、それらの機能評価が行われた。接着に有効な化合物の多くが疎水性基と親水性のカルボキシル基を有することが見いだされた。図2に接着に有効性を示したモノマーを示す。反応性モノマーを利用して接着性レジンをつくる研究に疑問をもった筆者は、化学反応性はないが疎水性基と親水性基をもつモノマーに興味をもち、水酸基をもつメタクリレートの一つとして HNPM を合成した。MMA-TBB レジンに HNPM を溶かすとエナメル質への接着安定性は改善される

図1 10-3処理象牙質にレジンを接着させた境界部付近のTEM像
4-META/MMA-TBBレジンを接着後、エポキシ樹脂包埋せずに超薄切した試料

R: レジン, H: 樹脂含浸象牙質, D: 管間象牙質, D': 管周象牙質, T: タグ

接着界面はRとHの境界部, H内にはHAがない

が、象牙への接着ではその有効性は認められなかった。1994年になり中沖により、HNPMは象牙質の接着にも有効であることが認められた²⁾。1975年頃筆者は象牙質研削面上にあるスメアー層の存在、それが接着に与える影響等についての認識は薄かった。エナメル質への接着は高濃度であるが脱灰力の弱い65%リン酸でエッチングしたエナメル質を、象牙質への接着は象牙をモデルとし研削面をそのまま用いて接着していた。4-METAのような生体親和性のあるモノマーを使っているにもかかわらず、なぜエナメル質への接着には有効でも象牙棒のそれには無効かを理解できなかった。HNPMに続いて、phenyl-Pや4-METAも合成された。クラレはコンポジットレジジン用のボンディング剤にphenyl-Pを利用した。phenyl-Pは世界で初めて接着性修復を可能に

するうえで貢献した化合物である。phenyl-Pの接着に与える機能は、4-METAに類似していることが1991年になってphenyl-P/MMA-TBBレジンをを使った研究により明らかにされた。またリン酸エステル系モノマーが接着に有効であるのは、Kramer, McLean³⁾やBuonocoreら⁴⁾の報告にある化学結合ではなく、歯質内へのモノマーの拡散を促進し樹脂含浸層の生成を助けるためであることが猪越らにより実証された⁵⁾。

新たに合成された接着促進モノマーを溶解したMMAは脱灰された歯質表面より歯質中に拡散し、そこで重合する。すなわち接着界面の象牙質側に樹脂含浸象牙質が生成され、これにより象牙質表面がレジンと結合できるように改質されることがわかった(図3)。樹脂含浸象牙質の生成には、4-METAのような疎水性基と親水性基をもつモノマーも必要であるが、3%塩化第二鉄を溶解した10%クエン酸(10-3)のように象牙質表層部のモノマー透過性を高く保つスメアー層除去剤の利用も大切である。

2. 接着に与える被着体側の因子

筆者は接着性レジンを開発して歯科医療に貢献する立場にあるが、接着を左右する因子としてレジンも大切であるが、それ以上に被着体それ自体も接着に大きく影響を与えていることを知った。

樹脂含浸象牙質の生成には被着体のモノマー透過性とモノマー自体の拡散性が重要な因子となる。接着を左右する被着体の物質透過性には、動物種、歯種、年齢、接着する部位、カリエス罹患歯か否か、生活歯か抜去歯かなどいろいろな因子がかかわりあっている。さらに接着前処理に利用するスメアー層除去剤の種類や量と処理時間、水洗の方法、乾燥法も関係してくる。酸で変性された脱灰象牙質のコラーゲンが乾燥中に収縮し、モノマーの透過性が喪失され接着強さは低下するが、HEMAをはじめとする水酸基をもつ化合物の水溶液^{6,7)}、N-5-サリチルメタクリルアミドのエタノール溶液⁸⁾、アミノ酸誘導体⁹⁾、重合性のスルホキシド¹⁰⁾を収縮した脱灰象牙質面に塗布すると再び収縮した脱灰象牙質層のモノマー透過性が

図2 歯質への接着を促進するモノマー

図3 樹脂含浸象牙質をつくるメカニズム

回復し、接着強さが改善される。これがいわゆるプライマーの効果である。10-3 処理された象牙質は、モノマー透過性がよいためプライマー処理をせずにいきなり 4-META/MMA-TBB レジンに接着する作業に入れる。接着を達成するにはモノマーを重合させなければならないため、接着を左右する因子として重合を考えることはごく自然であるが、接着には液体成分を被着体表面で固体にしなければならず、液体がモノマーの場合には重合が接着の大前提である。

モノマーの拡散速度は、モノマーに添加される接着促進モノマーや重合触媒あるいは拡散促進化合物の種類、ならびにそれらの添加量によって変化する。さらにモノマーの分子量や重合速度も影響を与える。

4-META/MMA-TBB レジンに象牙質に接着させるための前処理として、研削象牙質表面に付着しているスメア層をリン酸やクエン酸で除去した後、気銃で乾燥した表面には、6 MPa 程度の接着強さしか得られない。一方、10-3 で5秒から

30 秒処理すると 13 MPa から 18 MPa の高い接着強さが得られる。10-3 は 10% クエン酸水溶液に 3% 塩化第二鉄を溶解しただけである。接着が界面での現象であると捉えると、第二鉄イオンの作用はモノマーの重合開始を助けたと考えたくなる。しかし接着は象牙質のなかで起こる現象の結果である。鉄イオンを含まないエッチング剤で酸処理された象牙質に 4-META/MMA-TBB レジンに接着させた試料の引張試験後の破断面は、樹脂含浸象牙質が生成されていないため、界面剝離であった。しかし研削された湿潤象牙棒には、鉄イオンがなくとも、MMA-TBB レジンは強く接着する。筆者らは、樹脂含浸層が生成されず接着強さが低い原因として脱灰象牙質のコラーゲンの高次構造が関係していると考えたが、酸に触れた象牙質コラーゲンはコラーゲナーゼにより加水分解されやすい、すなわち変性していること以外に高次構造と樹脂含浸象牙質の生成の関係を明解に説明できる証拠をもち合わせていなかった。最近クエン酸でエッチングし気銃で乾燥した脱灰象牙質は収縮していることがわかり、コラーゲンの変性が収縮の原因であり、収縮したコラーゲン層内を MMA と 4-META 等のモノマーが拡散し難く樹脂含浸層が生成され難いことがわかった。MMA-TBB 系以外の接着システムでは、適当なプライマーを使えば、リン酸エッチングされた象牙質に接着は可能である。

コラーゲンの高次構造変化と象牙質への接着強さの関係をより明確に研究するために、筆者らはタンパク質の変性を惹起させない 0.5 M EDTA のトリナトリウム塩で前処理した象牙質への接着を試みたが、予想に反してコラーゲンの変性を抑制しただけでは高い接着強さは得られなかった。そして、0.3 M EDTA トリナトリウム塩と 0.2 M EDTA 鉄ナトリウム塩の混合水溶液 (EDTA 3-2(Na/Fe)) が接着の前処理剤として有効であることを見出した。ところが EDTA 3-2(Na/Fe) は象牙質には有効であるが、エナメル質には有効でなかった。

3. 象牙質接着試料の透過型電子顕微鏡観察

透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察する場合、試料を固定し、アクリル樹脂、不飽和ポリエステル樹脂、あるいはエポキシ樹脂で包埋した後、超薄切片を調製するのが常法である。樹脂包埋とは試料のなかにポリマー (レジン) を浸み込ませて試料を補強し、超薄切しやすくするプロセスであり、同時に超薄切片が電子線でダメージを受け難くする役割も担っている。

筆者が説明している歯質への接着メカニズムである「樹脂含浸象牙質の形成」は、TEM 観察するための「包埋操作」と似ている。すなわち接着メカニズムに沿った現象が歯質内で起こっているならば、接着試料は包埋などの前処理をしなくとも、そのまま超薄切ができるはずである¹⁾。また超薄切の可否はある意味で接着とそのメカニズムの評価にもなる。

図 1 は接着試料がそのまま超薄切可能であることを明らかにしている。硬化レジンと象牙質の界面の結合は超薄切に耐え、象牙質のなかにレジン、4-META と MMA の共重合体が入り込んでいることを現している。図 1 の樹脂含浸象牙質 (H) のなかには HA の結晶は観察できない¹⁾。すなわちレジン (R) と象牙質との結合はレジンと HA の化学結合によるという考えも否定している。象牙細管のなかにレジntagをつくるのが接着にとって必須であるとの見解は、生活歯に接着させた試料を超薄切した図 4 から否定できる。すなわち図 4 にはレジntagは観察されず、レジンと象牙質との結合が管間象牙質で起こっていることを示している。もちろんタグはリベットの役割をもち接着の安定化に役立つと考える。図 4 の樹脂含浸象牙質のなかのコラーゲンは 4-META と MMA の共重合体で取り囲まれ、コラーゲンは電子染色されにくい (図 5)。さらに図 4 の樹脂含浸層のなかには HA の結晶があり、この結晶は HCl につけても溶解され難い。すなわち HA の周りに 4-META と MMA の共重合体があり、結晶の溶解を妨げている (図 6)。これらの結果は象牙質が共重合体で含浸されて初めて可能な現象であ

図4 ヒト象牙質に口腔内で4-META/MMA-TBB レジンを接着し抜去した試料のTER写真

R: レジン, H: 樹脂含浸象牙質, D: 象牙質

レジントグは観察されず, H内のD側にHAが黒点として散在している

図5 象牙質接着試料の超薄切切片(図4)を電子染色したTEM写真

R: レジン, H: 樹脂含浸象牙質, DD: 電子染色操作中に部分的に脱灰された象牙質

Hのなかのコラーゲンが染色されにくいことが特長的である。HではあるがDDの側にある黒色帯は染色されたコラーゲンが染色中に脱灰されず残留したHAか、これらの混合物かは染色操作では決められない

図6 超薄切象牙質接着試料(図4)を0.001N HClに4秒漬け、コラーゲンは染色されず、HAを溶解除去しようとした試料のTEM写真

R: レジン, H: 樹脂含浸象牙質, DD: HClで脱灰された象牙質

HのなかのHAは、元の象牙質のなかのHAに比べHClには溶けにくいことが特長的

る。

接着強さが6 MPaを越えないリン酸やクエン酸で前処理した象牙質の接着試料は、エポン包埋しない限り超薄切できずTEM観察はできなかった。これらの象牙質でも、酸処理後HEMA処理を追加すると、脱灰象牙質のモノマー透過性が改善され、接着強さは向上し、超薄切も可能になった。

4. 研削象牙質への接着

スメア層を脱灰除去してから接着すると、その接着の長期安定性に疑問が生まれた。この解決にはスメア層で覆われたままの象牙質へ接着する必要がある。スメア層を乗り越えて健全象牙質のなかにモノマーを拡散させた後、象牙質に取り込まれたモノマーを光重合すれば、研削面への接着は可能となる。この目的のために、20% phenyl-Pと30% HEMAを溶かした水溶液を研削面に60秒置き、軽くエアで乾燥し、5% phenyl-P/TEGDMA光重合型ボンディング材をのせ、60秒後光照射し、次に硬化ボンディング材の上にコンポジットレジン硬化させると、コン

ボジットレジンが象牙質に接着できることを渡辺は見出した¹¹⁾。この接着システムを臨床応用するには、いろいろ検討しなくてはならない問題点があるが、興味あるコンボジットレジンの接着法である。この研究により、これまで難しかった象牙質の研削によって生ずるスメア層の観察が可能となった¹²⁾。さらにスメア層が象牙質への接着に影響すると想像されてきたが、スメア層を脱灰除去すると接着に与えるその影響はないこと、しかし研削象牙質に直接接着するシステムでは研削条件によりスメア層の性質が変化し、そのために接着も影響されることが明らかとなった。この事実は *in vitro* における接着試験では、試料の作成法を十分検討し、臨床における窩洞形成法との整合性をもたせなければならないことが示唆された¹³⁾。

5. 人生活歯象牙質への接着

象牙質接着の最終目標は、治療に利用できる接着システムの構築である。筆者らが行ってきた象牙質への接着は、被着体に新鮮抜去牛象牙質を用い、人のそれではない。象牙質への接着の長期安定性を詳細に研究した結果、牛の象牙質は接着の一次的スクリーニングには適しているが、スメア層を脱灰剤で除去した象牙質への接着には適さないことが明らかになった。すなわち牛象牙質のほうが人象牙質より深く脱灰され、接着試料のなかに加水分解されやすいコラーゲン層が残存する可能性が高いことがわかった。牛象牙質の接着試料で観察されたような脱灰象牙質層は、同じ条件で人の生活歯あるいは抜去歯を用いた場合には接着試料のなかに生成されないこと、すなわち接着の長期安定性を期待できることが明らかになった。また人の象牙質のなかに生成した樹脂含浸象牙質は HCl や NaOCl には分解されず、また牛象牙質の研究でその接着の長期安定性が確認されているように HA も存在しているのである¹⁴⁾。これらのデータから推察する限り、4-META/MMA-TBB レジンの人象牙質の接着安定性は優れていると考える。

6. おわりに

4-META/MMA-TBB レジンは臨床に使われはじめて 15 年を越える。象牙質への接着を疑問視する歯科医は依然多いようであるが、この材料には市販されては改良されていく数多くの材料よりも、臨床家にとって信頼のおける材料らしく、これまでの合着材や接着材では防げなかった術後疼痛や二次カリエスに見舞われる頻度が少ないのかもわからない。これが樹脂含浸層というこれまでの歯科治療法のなかにはなかった、新しい人工的組織を象牙質の表層部につくり出したためであるとする、これを見出した筆者の喜びは大きく膨らむのである。これまで象牙質の接着について声を大きく叫んできたが、接着よりは樹脂含浸象牙質を象牙質のなかにつくるほうがずっと臨床家にとって大切なかもしれない。そして樹脂含浸層の上にこれまで歯科医がなれ親しんできた治療を施せばよいことにもなろう。

本稿は医材研報 25 : 1-11 (1991). を元に加筆したため詳細な文献は割愛した。

文 献

- 1) 中林宣男, 渡辺昭彦: 電子顕微鏡による象牙質被着面の観察. 医材研報 17 : 45-55, 1983.
- 2) 中沖靖子: 象牙質への接着における 2-ヒドロキシ-3-(2-ナフトキシ) プロピルメタクリレート役割. 歯材器 13 : 586-603, 1994.
- 3) Kramer, I. R. H. and McLean, J. W.: Alternations in the staining reaction of dentine resulting from a constituent of a new self-polymerising resin. Brit. Dent. J. 93 : 150-153, 1952.
- 4) Buonocore, M. G. and Quigley, M.: Bonding of a synthetic resin material to human dentin; preliminary histological study of the bond area. J. Am. Dent. Assoc. 57 : 807-811, 1958.
- 5) 猪越重久, 細田裕康, ハニラッサイ・チョンタチャ, 島田康史, 巽哲二郎: 樹脂含浸層に関する研究, 第一報: 脱灰薄切標本における比較観察とアルゴンイオンビームエッチング法の応用. 日歯保誌 33 : 427-442, 1990.
- 6) 中林宣男: HEMA が象牙質の接着に与える効果. 接着歯学 9 : 144-150, 1991.
- 7) 伊藤和雄, 長谷川篤司, 真鍋厚史, 千木良尚志, 大橋美保, 谷 千尋, 久光 久, 和久本貞雄: 象牙質接着性コンボジットレジン修復. ザ・クインテッセンス 13 : 3-22, 1994.

- 8) 杉崎順平：コンポジトレジンの象牙質接着性に及ぼす各種プライマーの効果に関する研究—特に樹脂含浸層のSEMおよびTEM観察とプライマーの接着向上効果について—。日歯保誌 34：228-265, 1991.
- 9) Nishiyama, N., Asakura, T., Suzuki, K., Horie, K. and Nemoto, K.: Effect of structural change of collagen studied by ^{13}C NMR on the bonding to conditioned dentin. J. Biomed. Mater. Res: in press.
- 10) 井出勝久, 石原一彦, 中林宣男：脱灰象牙質のモノマー透過性と象牙質への接着強さの関係—2-メタクリロイルオキシエチルメチルスルホキシドの効果—。歯材器 11：1037-1042, 1992.
- 11) 渡辺 功：研削象牙質に有効な光重合型ボンディング剤の研究。歯材器 11：955-973, 1992.
- 12) Watanabe, I., Nakabayashi, N. and Pashley, D. H.: Bonding to Ground Dentin by a Phenyl-P Self-etching Primer. J. Dent. Res. 73: 1212-1220, 1994.
- 13) 戸井田哲也, 渡辺昭彦, 中林宣男：歯科用バーで研削された象牙質への接着に与えるスメア層の影響。歯材器 14：印刷中, 1995.
- 14) Nakabayashi, N., Watanabe, A. and Ikeda, W.: Intra-oral bonding of 4-META/MMA-TBB resin to vital human dentin. Am. J. Dent. 7: in press, 1994.