

# 放電プラズマ焼結法で作製したチタン／アパタイト系 傾斜機能型インプラントの特性と生体反応

## 学位論文内容の要旨

### 結 言

喪失した歯牙の機能を回復する方法として純チタン (Ti) , チタン合金およびハイドロキシアパタイト (Hydroxyapatite: HAP)などの材料からなる歯科用インプラントが臨床で使用されているが, その多くは全体が同一構造, 同一材料で構成されている。しかし, 歯科用インプラントは口腔内から顎骨内へ貫通する構造のため, 本来部位により異なる機能が必要である。これに対応するため, 我々は傾斜機能材料 (functionally graded material: FGM) の概念を歯科用インプラントに応用すべく研究を行ってきた。

当初は FGM を冷間静水圧 (CIP) で成形後, 電気炉加熱にて作製していたが, HAP の遅発分解のため安定な濃度傾斜範囲は純 Ti~20% HAP (Ti100%~80%) までにとどまっていた。本研究では粉末粒子間の放電作用により焼結促進効果の期待できる放電プラズマ焼結 (Spark Plasma Sintering: SPS) 法を用いて小型の FGM 試料を作製し, その機械的性質と生体適合性を評価した。

### 材料および方法

水素化チタンおよび HAP を種々の割合に配合した混合粉末を一端が Ti100%, 他端 HAP100% (以下 Ti/100HAP と略す) まで順次濃度勾配がつくように 20φ×50mm のグラファイト製モールドに高さ方向に積層充填した後, 圧力 40MPa, 80MPa, 750~1300℃で SPS により焼結した。各傾斜条件を比較した後, FGM の焼結としては最終的に最良と考えられる作製条件 (850℃, 40MPa および 80MPa, 40min) 下で作製した。焼結体試料の組成傾斜方向が最長軸になるようにダイヤモンドディスクにて切り出し各試料片とした。切断した断面を走査型電子顕微鏡にて観察し, X 線分析顕微鏡による分析を行った。更に硬さ試験, 圧縮強さ試験, 3 点曲げ試験を行った。次に試料を雄性のウィスター系ラットの大腿骨に 4, 8, 16 週間埋入し非脱灰研磨標本を作製し, 光学顕微鏡による組織観察, EPMA によるマッピングを行った。

## 結果および考察

焼結温度 1000 から 1300℃の FGM は、焼結後 1 週間以内に HAP の内部応力が原因と考えられる崩壊を認め、750, 800℃のそれらは Ti の焼結が不十分であった。焼結温度を 850℃に設定した結果、Ti/100HAP の長軸方向に傾斜構造をもつ安定な FGM が作製可能となった。

焼結圧を 40MPa, 80MPa とした Ti/100HAP の SEM 像から Ti 濃度 100%部ではダイヤモンドディスクによる切断の傷は認められるが、Ti 粉末粒子は観察されず、焼結は十分に進んでいた。Ti 濃度 80%部では HAP 粒子が散在し、その周囲をチタンマトリックスが囲んでいた。HAP 濃度 80%および 100%付近では、Ti と HAP の界面に微細な空隙が観察された。さらに焼結圧 40MPa, 80MPa を比較すると焼結圧 80MPa では特に HAP 高濃度部で焼結の進展が著しく、HAP の緻密化が観察された。

X線分析顕微鏡による Ti の線分析では、Ti 側から HAP 側方向へ連続的に減少するとともに HAP の構成元素である Ca, P は増加し、Ti と HAP の濃度傾斜構造が確認され、Ti マッピング像では、10%ずつの 11 層の積層構造が観察された。

焼結圧 40MPa, 80MPa で作製した Ti/100HAP 硬さ試験から、両条件ともに Ti100%部分が最も硬く、HAP 濃度が増加するにつれて硬さは減少しており、焼結圧 80MPa で作製した試料は、40MPa で作製した試料より高い値を示した。また、骨に相当する硬さは 27 であり、HAP 濃度 70%付近の値と一致し、象牙質の硬さは 80 の値であり、最も硬い Ti100%部近似した値になっていた。以上の傾斜機能特性も認められたことにより、インプラント周囲での応力集中の軽減が期待されると考える。

焼結圧 40MPa, 80MPa で作製した Ti/100HAP の圧縮強さは、焼結圧を 2 倍にすると約 2 倍の圧縮強さを示しており、焼結圧 80MPa で作製した試料では骨と同程度の値になっていた。圧縮試験から焼結圧 40MPa で作製した試料片では、試料の中で最も脆い HAP80%から 100%付近にかけて端面に対し約 45~60° の角度をなすように破碎し、先端が尖った形態を示した。焼結圧 80MPa で作製した試料片では緻密化がより進行し、HAP100%部全体が破碎された。

3点曲げ試験から焼結圧 40MPa で作製した試料の曲げ強さはエナメル質、象牙質と同程度であり、焼結圧 80MPa で作製した試料はアパタイト、チタンに近い値になっており、焼結圧 40MPa で作製した試料の約 5 倍の曲げ強さを示した。焼結圧 40MPa で作製した試料片では中心よりやや強度的に弱い HAP 寄りでは破折しており、焼結圧 80MPa で作製した試料片では、ほぼ中心部においてほぼ垂直に近い角度で破折していた。以上から、焼結圧を 40MPa から 80MPa に増加させることにより粉末粒子間の接触と表面プラズマ焼結を促進し、機械的性質の向上に有効であった。

Ti/100HAP の大腿骨内埋入 4, 8, 16 週後の光学顕微鏡による組織観察から、8 週後では 4 週後に比較し、インプラント表面に接する新生骨の割合および新生骨量は、HAP 側、Ti 側とも増加していたが、HAP 側のほうが高い傾向を示した。16

週後において Ti 側では、厚く粗造な新生骨が観察され、HAP 側では層板構造を呈し、平滑、菲薄になっていた。HAP 濃度 90%部付近の拡大像では、灰色のコントラストを呈した透明な HAP の中に黒色不透明な金属 Ti が散在し、外表面には新生骨が直接インプラントに接して形成されていた。

大腿骨に Ti/100HAP 埋入 4, 8 週後の組織標本を EPMA で分析による Ca マッピング像では、HAP が増加するとともに Ca 強度が強くなっており、Ti 強度は低下していた。Ca 強度と Ti 強度の増減は相補的に対応しており、Ti と HAP の濃度傾斜構造が確認された。Ca および Ti 強度は、材料のみを X 線分析顕微鏡で分析したときの結果と一致していた。4 週と 8 週を比較すると 8 週では新生骨が試料周囲全体を囲むように形成され、新生骨量は 4 週より増加する傾向が示された。また、試料周囲の組織内に Ti の溶出は認められなかった。

## 結 言

1. SPS により Ti100%から HAP100%まで傾斜した安定な小型の Ti/HAP 系 FGM が作製可能となった。
2. SEM 観察, XSAM による元素マッピング像, 線分析により Ti/100HAP の傾斜状態が確認された。
3. 硬さ試験から機械的性質においても傾斜状態が認められ、歯根部付近の応力緩和に寄与するものと考えられる。
4. 動物実験において試料周囲に炎症反応は認められず、また、試料表面には新生骨が観察されたことから、本材料は優れた生体適合性、骨伝導性を有することが示唆された。
5. 長期埋入実験において HAP 側に接する新生骨は、Ti 側に接する新生骨に比較して菲薄化が進行し、材料の傾斜構造に応じた生体反応を示した。
6. 今回作製した Ti/HAP 系傾斜機能型インプラントは従来のチタン均一材、アパタイトコーティング型インプラントとは機能と物性の異なる新しい概念のインプラントとしての可能性が示された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 崎 貴 生

副 査 教 授 亘 理 文 夫

副 査 教 授 大 畑 昇

学 位 論 文 題 名

## 放電プラズマ焼結法で作製したチタン／アパタイト系 傾斜機能型インプラントの特性と生体反応

審査は亘理，大畑，川崎審査委員により，論文提出者に対し提出論文の内容とそれに関連する学科目について口頭試問によって行われた。以下に，提出論文の要旨と審査の内容を述べる。

論文提出者は，放電プラズマ焼結（SPS）法を用いて水素化チタン（Ti-H）およびハイドロキシアパタイト（HAP）から，一端の Ti100%から濃度が順次変化し，他端で HAP100%となる（以下 Ti/100HAP と略す）小型の傾斜機能材料（FGM）を作製し，その機械的性質と生体適合性について検討した。

〔方法〕 混合粉末を濃度勾配がつくようにグラファイト製モールドに積層充填後焼結して作製した試料について，切断した断面の SEM 観察，X 線分析顕微鏡（XSAM）および硬さ試験，圧縮強さ試験，3 点曲げ試験の機械的性質の評価を行った。さらに雄性ウイスター系ラットの大腿骨に埋入し，4，8，16 週後の組織を比較した。屠殺後，Villanueva bone 染色を施し，非脱灰研磨標本を作製し，光学顕微鏡，電子プローブマイクロアナライザー（EPMA）による観察，元素分析を行った。

〔結果〕 温度 850℃，圧力 40 および 80 MPa の SPS 焼結条件下で Ti100%から HAP100%までの長軸方向に傾斜構造をもつ安定な FGM が作製可能となった。本方法で作製した試料は経時的に安定であり崩壊は認められなかった。この試料を長軸方向に切断した断面を SEM により観察し，部位および焼結圧力による組織構造の違いを明らかにした。HAP 濃度が増加するにつれてブリネル硬さは減少する傾向を示し，圧縮強さ試験，3 点曲げ試験において 80 MPa の条件下で作製した試料は，40 MPa で作製した試料より高い値を示しており，機械的性質の向上に有効であった。XSAM の線分析から，Ti が Ti 側から HAP 側方向へ連続的に減少するとともに HAP の構成元素であるカルシウム（Ca），リン（P）

は増加し、Ti と HAP の濃度傾斜構造を確認し、面分析では、10%刻みの 11 層の積層構造を確認している。さらに動物埋入後の光学顕微鏡による組織観察から、8 週後では 4 週後に比較し、インプラント表面に接する新生骨の割合および新生骨量は、増加していたが、HAP 側でより高い傾向を示した。16 週後、Ti 側では、厚く粗造な新生骨が観察されるのに対し HAP 側では層板構造を呈し、平滑、菲薄になっていた。EPMA によるマッピング像では、インプラント材料内部の Ca 強度と Ti 強度は相補的に増減し、濃度傾斜構造を確認するとともに、周囲の新生骨を明瞭に認識した。

〔結論〕 1) SPS により Ti100%から HAP100%まで傾斜した安定な小型の Ti/HAP 系 FGM が作製可能となった。2) SEM 観察、XSAM による元素マッピング像、線分析により Ti/100HAP の傾斜状態が確認された。3) 動物実験において試料周囲に炎症反応は認められず、また、試料表面には新生骨が観察されたことから、本材料は優れた生体適合性、骨伝導性を有することが示唆された。4) 長期埋入実験の結果では、HAP 側に接する新生骨は、Ti 側に接する新生骨に比較して菲薄化が進行し、材料の傾斜構造に応じた生体反応を示した。5) Ti/HAP 系傾斜機能型インプラントは従来のチタン均一材、アパタイトコーティング型インプラントとは機能と物性の異なる新しい概念のインプラントの可能性が示された。

各審査委員が行った主な質問は、以下の通りである。

- 1) 従来の冷間静水圧 (CIP) 後、焼結法と今回の SPS 法で作製した試料の特性の違いについて。
- 2) CIP 法で遅発崩壊が起きる理由について。
- 3) 硬さ、圧縮強さ、3 点曲げ強さの結果から、実用インプラントとしての可能性。
- 4) 3 点曲げ試験後の破壊について。
- 5) HAP 単体と FGM の焼結条件の違いについて。
- 6) 今後の研究の発展性について。

これらの質問に対してそれぞれ適切な回答が得られた。また臨床応用を考慮した実験系も考えており、将来の展望も評価された。よって、学位申請者は博士 (歯学) の学位授与にふさわしいものと認めた。