

生体に安全な齲蝕予防材と充填材料の開発

小口 春久 (北海道大学大学院歯学研究科/教授)
加我 正行 (北海道大学大学院歯学研究科/助教授)
大川 昭治 (北海道大学大学院歯学研究科/助手)

1. 背景・目的

近年、ビスフェノールAは環境ホルモンとしてクローズアップされ、それを含有する材料の使用が危険視されている。

歯科の領域において、齲蝕予防材の小窩裂溝封鎖材(シーラント)と歯冠修復材は、審美性を考慮して歯と同じ色調のレジン系の材料が用いられている¹⁾。これらの材料を構成する主成分はBis-GMA系のレジンであり、ビスフェノールAとビスグリシジルメタクリレートから合成される。1996年には、レジン系シーラントからエストロゲン様作用を示すこのビスフェノールAが唾液中に溶出すると報告された²⁾。しかし、一方では重合体からは検出されないとの報告もあり³⁾、未だ統一した見解は得られていない⁴⁾。

そこで本研究では Bis-GMA系レジンのシーラントならびに充填材料に代わる材料としてガラスアイオノマーセメントに着目し、耐久性のある生体に安全な歯科材料を開発することを目的とした。

小林⁵⁾は $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (CPSA glass) の組成からなるガラス繊維を開発し、ある特定の縦横比を有するガラス短繊維がガラスアイオノマーセメントの強化因子として作用することを明らかにした⁶⁾。ガラス短繊維の組成はセメント中のフルオロアルミノシリケートガラスの組成に近似しているため、ガラスアイオノマーセメントにガラス短繊維を加えると効果があがる。また、CPSA短繊維は医科歯科臨床において生体材料として応用されつつあり、一例として、人工骨、審美性を有する矯正用ワイヤー等が挙げられる。その他、現在生体適合性と臨床応用がさまざまに研究されているが、今回、我々はガラス短繊維を含んだガラスアイオノマーセメントについて、小窩裂溝封鎖材(シーラント)と歯冠修復材としての可能性を検索するため以下の実験を行った。

2. 内容・方法

ガラスアイオノマーセメントは齲蝕予防のフッ素徐放性、歯髄に対する低刺激性、歯質接着性、熱遮断性、歯質色調和性など優れた性質を有するが、レジン系材料に比べて機械的性質が劣る。ガラスアイオノマーセメントの性質を損なわずに、機械的性質の向上を図るため、ガラス繊維を添加させて実験を行った。

(1) ガラス繊維添加ガラスアイオノマーセメントの作製

ガラス繊維は $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (CPSA glass) の組成から成り、直径 $9.7 \pm 2.1 \mu\text{m}$ 、アスペクト比(直径に対する長さの比)が 5.0 ± 0.9 の繊維を使用した。ガラス繊維を生産するにあたり、 CaSO_3 、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 SiO_2 を混合し、白金坩堝中で 1500°C で溶解した。そのガラスの成分は $32.24\text{mol}\% \text{CaO}$ 、 $9.26\text{mol}\% \text{P}_2\text{O}_5$ 、 $41.00\text{mol}\% \text{SiO}_2$ 、 $17.50\text{mol}\% \text{Al}_2\text{O}_3$ である。このガラスを再度 1450°C に溶解し、直径 $10 \mu\text{m}$ の繊維を作製した。次にアルミナセラミック器中で粉碎し、篩振動機にかけ、アスペクト比が 5.0 ± 0.9 の繊維を回収した。図1に得られた $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ ガラス繊維の顕微鏡写真を示した。このガラス繊維をガラスアイオノマーセメント (HY-BOND GLASIONOMER CX; Shofu Inc., Kyoto, Japan) の粉末に、重量比で、0、20、50% を添加した。練和する液はポリカルボン酸からなるメーカー指示の液を用い、混和する粉末と液の比は 1:2 とした。

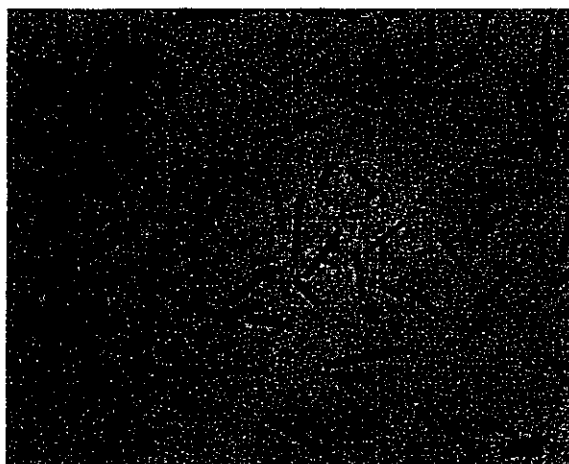


図1. $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ ガラス繊維の顕微鏡写真

(2) 微少引張試験 (Micro-tensile Test) ^{7,8)}

粉と液を練和し、 $1 \times 1 \times 8\text{mm}$ のガラスの型に充填し、角状試験片を作製した。湿度約100%、温度 37°C に24時間保持し、試料を島津小型卓上試験機 EZ Test に装着し、微少引張試験を行った。12個の試料を測定した。

(3) 硬さの測定

硬さの測定試料は、セメントを練和後、プラスチック製の型(内径 $9\text{mm} \times 2\text{mm}$) に充填して作製した。湿度約100%、温度 37°C に24時間静置後、ピッカース硬さ試験機(島津微小硬度計)で荷重200g、荷重時間15秒とし、10箇所硬さを測定した。

(4) 曲げ試験

曲げ強さの測定は、万能材料試験機(島津オートグラフ, AGS-1000B) を使用して行った。試料は粉と

液を練和し、2×2×25mmのガラスの型に充填し、角状試験片を作製した。湿度約100%、温度37℃に24時間保持した後、曲げ強さは標点間距離を20mmにとり、crosshead speedを0.5mm/minとして3点曲げ試験を行い、6個の試料について測定した。

(5) セメント皮膜厚さの測定⁹⁾

セメント皮膜厚さを日本工業規格に従って測定した。粉と液を練和したセメントを接触面積約20mm²、厚さ約1.5mmで均等な厚さの2枚のガラス板の間に挟み、練和を開始した時から1分30秒を経過後、皮膜厚さ試験機にセットした。これに150Nを10分加えた後、セメントを挟んだまま厚さをマイクロメーターで測定し、セメントを挟まない場合のガラス板との差を求めて被膜厚さを測定し、3個の試料の平均値を求めた。

(6) フッ素溶出量の測定

フッ素溶出測定用試料として、練和した試料をプラスチック製の型(内径9mm×2mm)に充填した。各試料を脱イオン水に浸漬し、適宜水を交換し、脱イオン水中に徐放したフッ素量を経日的にフッ素電極法(ORION デジタル・イオンPHメーター710A型)により測定した。フッ素量の測定には、TISAB(Ⅱ)を添加して行い、10mlの蒸留水中に溶出したフッ素量をppmで表示した。

3. 結果・成果

(1) 微小引張強さ

図2にガラス繊維添加によるガラスアイオノマーセメントの引張強さの変化を示した。

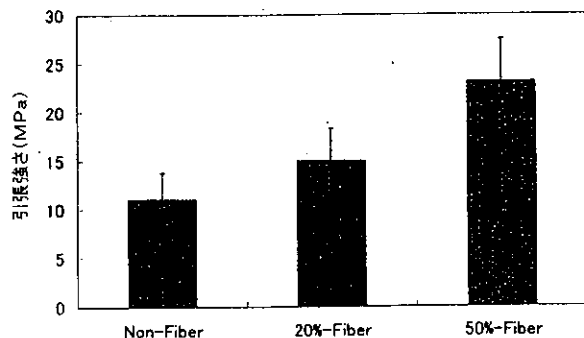


図2. ガラス繊維添加による引張強さの変化

ガラス繊維添加前の試料では、11.1±2.8MPaであったが、ガラス繊維を20%添加すると、14.9±3.4MPaに上昇し、50%混入すると約2倍の23.1±4.4MPaに上昇した。破断面を走査型電子顕微鏡で観察すると(図3)、ガラス繊維がセメント基質に不均一に分散していた。また、セメント基質に収縮によるクラックが観察されたが、これはガラスアイオノマーセメントがSEM観察中に乾燥のため収縮したことにより生じたものと考えられる。さらに、セメント基質から繊維が引き抜かれたあとがみられた。しかし、ガラス繊維の表面の一部はセメント基質と結合しており、セメント成分とガラス成分が化学的に反応していることが示唆

された。また、破壊したガラス繊維が観察されることから、セメント内に分散したガラス繊維はセメント基質を強化する因子として作用すると考えられる。

本セメントは3相の微小構造、つまりセメントマトリックス相、フルオロアルミノシリケートガラス粒子、ガラス繊維からなる。セメント強化の効果は粒子の形態、つまりガラス繊維のアスペクト比による。さらに、CPSAガラス繊維は化学的にアクリル酸とセメントマトリックスに作用し、かつ反応することが推測される。

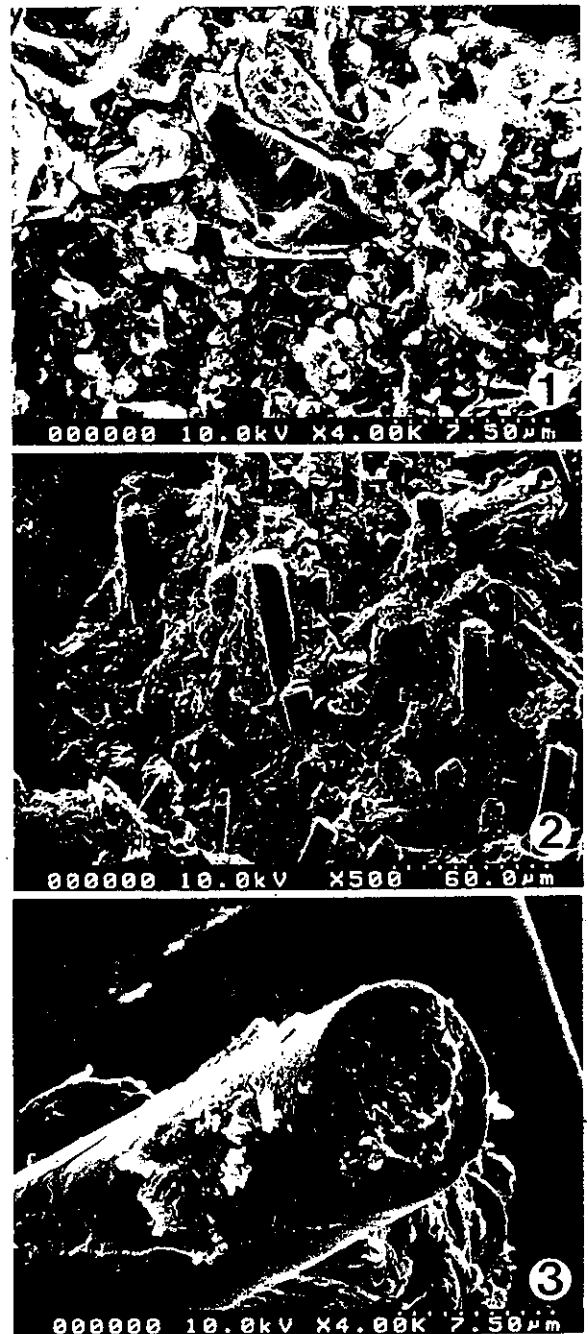


図3. ガラス繊維混入ガラスアイオノマーセメントの破断面のSEM写真

1. ガラス繊維添加前の試料の破断面
2. ガラス繊維50%添加試料の破断面
3. ガラス繊維50%添加試料の破断面

(2) 硬さ

図4にガラス繊維添加によるグラスアイオノマーセメントの硬さの変化を示した。

ガラス繊維添加前のセメントの硬さは、 $Hv419.9 \pm 51.5$ であった。ガラス繊維を20%混入すると硬さは $Hv347.4 \pm 21.4$ に減少し、50%混入すると $Hv358.3 \pm 23.4$ であったことから、ガラス繊維を添加すると硬さは減少した。ガラス繊維を添加することにより引張強さが上がり、硬さが減少した。これにより、本材料が弾性に富むことが示唆された。

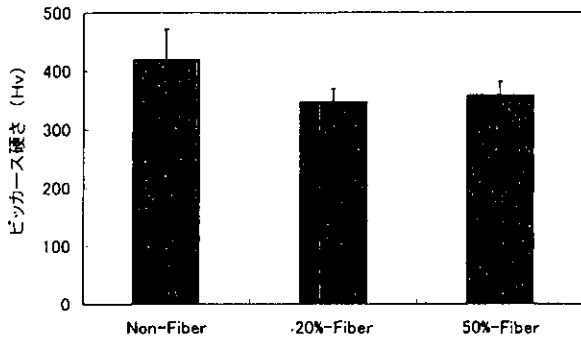


図4. ガラス繊維添加による硬さの変化

(3) 曲げ強さ

図5にガラス繊維添加によるグラスアイオノマーセメントの曲げ強さの変化を示した。

ガラス繊維添加前の試料では、 8.3 ± 2.3 MPaであったが、ガラス繊維を20%添加すると、 13.6 ± 3.7 MPaに上昇し、50%混入すると 18.1 ± 3.4 MPaに上昇した。ガラス繊維の添加量が多くなると曲げ強さが上昇した。これは微少引張強さがガラス繊維の添加量に依存して強くなることと相関していた¹⁰⁾。

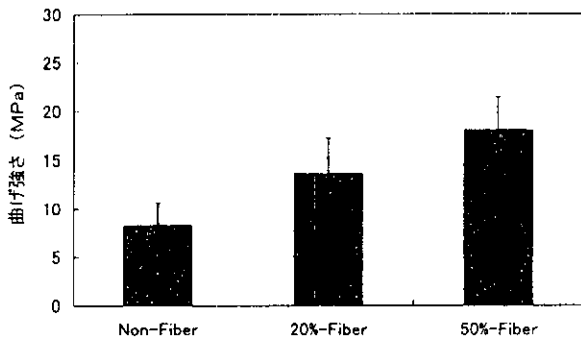


図5. ガラス繊維添加による曲げ強さの変化

(4) セメント皮膜厚さ

セメントの皮膜厚さを測定した結果、ガラス繊維添加前の試料では $17 \pm 6 \mu\text{m}$ であった。ガラス繊維を20%添加するとセメント被膜厚さは $47 \pm 6 \mu\text{m}$ になり、さらにガラス繊維を50%添加するとセメント被膜厚さは $73 \pm 6 \mu\text{m}$ となった。セメント被膜厚はガラス繊維が増加するにつれて厚くなった。これは直径 $10 \mu\text{m}$ 、アスペクト比が5のガラス繊維をグラスアイオノマーセメントに添加すると、セメントの流動性が影響され

ることを示唆している。

JIS規格では $25 \mu\text{m}$ 以下のセメント被膜厚さを指示しており、ガラス繊維無添加の試料はこの規格に合格している。ガラス繊維を添加すると強度が増すので、充填用材料としての可能性がでてきた。

(5) フッ素溶出量

フッ素溶出量の測定結果を図6に示した。いずれの試料でも1日目が多く、2日目で急激に減少し、3日目から14日目まで緩慢に減少していった。ガラス繊維添加前と添加後の試料を比較すると、ガラス繊維が添加されると、その量に相関してアイオノマーセメント粉末の含有量が減少するため、フッ素の溶出は少なくなった。しかし、ガラス繊維の添加によりフッ素の溶出が著しく抑制されることはなく、ガラス繊維を添加しても、フッ素徐放による齶蝕抑制効果が十分に得られることがわかった。ガラス繊維の添加によりフッ素の溶出が著しく減少しないのは、本材料の表面にフッ素が内部から選択的に移動し、フッ素が溶出し易い状態になるためと考えられる。

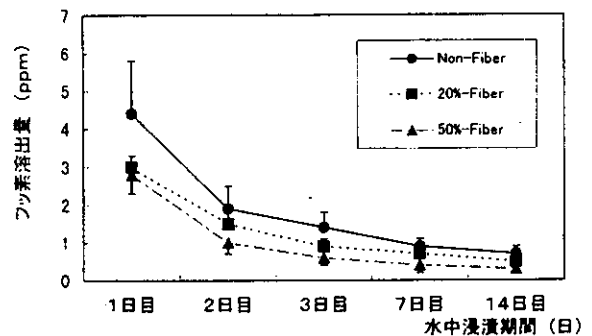


図6. ガラス繊維添加による経時的フッ素溶出量の変化

4. まとめ・今後の展望

グラスアイオノマーセメントにCPSAガラス繊維を添加し、耐久性のある生体に安全な材料の開発を行った。ガラス繊維を体積比で50%添加すると、引張強さが2倍に向上したが、硬さはやや減少した。フッ素の溶出に関しては、ガラス繊維を20%、50%添加すると、添加する前の試料に比べて少ないものの、齶蝕予防に必要な量のフッ素の溶出はみられた。

本研究により、グラスアイオノマーセメントにCPSAガラス繊維を添加することで機械的強度が強くなり、口腔内で長期耐久性を有することが示唆された。これにより、環境ホルモンとして危険視されるビスフェノールAを含まない生体に安全で、かつ長期間使用可能な小窩裂溝封鎖材と充填材料の開発・実用化が期待できる。

今後、臨床応用を目指した研究を続行していく予定である。

参考文献

- 1) 岩久正明ほか (監修) : 第11章グラスアイオノマ

- ーセメント修復. 保存修復学21, pp.209-219, 永末書店, 東京, 1998.
- 2) Olea, N. *et al.* : Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Prospect.*, 104:298-305, 1996.
 - 3) Nathanson, D. *et al.* : In vitro elution of leachable components from dental sealant. *JADR* 128:1517-1523, 1997.
 - 4) 歯科器材調査研究委員会 : 内分泌攪乱作用が疑われるビスフェノールAを主とする化学物質と歯科材料との関わりについて. *歯科材料・器械*, 18:302-331, 1999.
 - 5) 小林雅博 : 歯科用セメント. 1998年, 特許出願中 (整理番号 : 162913)
 - 6) Kobayashi, M. *et al.* : Asaoka: Strengthening of glass-ionomer cement by compounding short fibers with CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃ Glass. *Biomaterials*, in press, 2000.
 - 7) Sano, H. *et al.* : Relationship between surface area for adhesion and tensile bond strength-evaluation of a microtensile bond test. *Dent. Mater.*, 10:236-240, 1994.
 - 8) Shono, Y. *et al.* : Effects of cross-sectional area on resin-enamel tensile bond strength. *Dent. Mater.*, 13:290-296, 1997.
 - 9) JDMA 1997 GUIDE BOOK, 日本歯科材料工業協同組合, 東京, pp.377-382, 1997.
 - 10) 河野文昭ほか : ガラス繊維混入強化型グラスアイオノマーセメントの強さに及ぼす熱サイクル試験の影響. *歯科材料・器械*, 18(S-34), 103, 1999.

20001120

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

第二乳臼歯脱落期にみられた幼若第一大臼歯近心面齲蝕について
加我正行 工藤真幸 貴田みゆき 橋本正則 他
小児歯科学雑誌 2000 38(5) P.1075-1079

In vivo Degradation of Resin-Dentin Bonds in Humans Over 1 to 3 Years

M.Hashimoto, H.Ohno, M.Kaga, etc.

J Dent Res 79(6) 2000 P.1385-1391

Short glass fibers effect to strength grass-ionomer cement

M.Kaga , J.Miura, T.Murata, M.Hashimoto etc.

The second conference of pediatric dentistry association of asia
Shanghai, China 2000 November 2-3 P.33

* 各種処置法の生体への安全性についての病理組織学的研究

井上 孝、松坂賢一、下野正基

・これまでの研究論文（別刷印刷）

・現在の研究

各種修復法に用いられる修復材料の生体組織への影響について、免疫組織化学的手法を用いて検討を行っている。

20001120

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

アセトン、エタノール、HEMA, MMA, 4-META/MMA が歯髄創傷の治療に及ぼす影響

井上 孝、宮越照一、村上 聡、他
日本歯科保存学雑誌 43(3)763-769 2000

**家兎腸間膜を用いた 4-META/MMA-TBB接着性レジン
の軟組織浸透性に関する実験的研究**

井上 孝、宮越照一、下野正基
日本歯科保存学雑誌 43(4)837-841 2000

4-META/MMA-TBB接着性レジンと歯周組織の反応に関する実験的研究

井上 孝、宮越照一、村上 聡、他
日本歯科保存学雑誌 43(6)1132-1137 2000

歯科用レジン成分の口腔内細菌増殖への影響

井上 孝、宮越照一、下野正基
日本歯科保存学雑誌 43(6)1182-1186 2000

**Immunohistochemical study of dental pulp appoied with 4-META/MMA
-TBB adhesive resin after pulpotomy**

M Nakamura, T Inoue, M Shimono
J Biomed Mater Res 51 2000 P.241-248

* 咬合咀嚼機能の維持回復に関する新材料の開発の検討

中村正明、武田昭二

- ・ これまでの研究論文（別刷印刷）
- ・ 現在の研究

現在、臨床で使用されている歯冠修復用金属の生体適合性を *in vivo* の観点から追求しており、口腔内環境に近い条件での評価の確立を目指すものである。現在、口腔内での咬合や摩耗を想定した動的環境下での生体適合性の評価や組織との接触による生体内での材料の安定性を評価する方法について検討を行っている。その結果、動的環境下での金属材料の生体適合性は静置環境下とは明らかに異なり、動的環境下での評価法の必要性が確認された。また、細胞培養環境下において金属材料の溶出は加速されることが明らかとなり、組織との接触が金属材料の安定性に影響を及ぼすことが明らかとなった。今後、データを蓄積することによって生体適合性の優れた新しい金属材料の創製に対して有効な情報を提供するばかりでなく、既存の歯冠用金属材料を生物学的観点から相対的に評価をし得ることとなる。すでに金合金、金銀パラジウム合金、低銀合金、コバルトクロム合金、ニッケルクロム合金、306Lステンレス鋼、純チタン、チタン合金等の歯科用金属材料の生体適合性と溶出性について、上記の観点からの評価を行った結果、金銀パラジウム合金の代替材料という観点からすると、チタンのみがタイプIII金合金や金銀パラジウム合金に匹敵あるいはそれ以上の優れた生体適合性を示していた。

20001120

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

生体用金属材料の細胞毒性評価に及ぼす抽出条件の影響

二浦康伸、武田昭二

歯科材料・器械 14(2)1995 P.253-264

細胞毒性評価に与える金属同士の組み合わせの影響

泉谷欣也、武田昭二、中村正明

歯科医学 1999 62(1) P.19-27

金銀パラジウム合金の溶出と細胞毒性

赤木 誉、武田昭二、中村正明

歯科材料・器械 19(2) 2000 P.179-186

歯科用レジン成分の口腔内細菌増殖への影響

井上 孝、宮越照一、下野正基

日本歯科保存学雑誌 43(6)1182-1186 2000

Effects of Metal Combinations on Cytotoxicity Evaluation Using a Dynamic Extraction Method

Shoji TAKEDA, Mari AKIYAMA, KIyojumi SAKANE

Dental Materials Journal 19(4) 2000 P.373-380

3) 歯科領域の診断・治療における電子情報の臨床応用に関する研究

栗田賢一、金子道生

現在の研究

緒言

近年、医療分野においても情報科学の発展はめざましく、歯科領域の診断治療領域においても電子情報は活用されてきた。しかし、今までの歯科臨床領域における電子情報の利用は、主に研究面でコンピューターを利用しての資料の解析や分析および画像情報処理であり、それも同一医療機関内での使用に限られる事が多かった。今後は歯科領域での患者の利便および医療施設の専門性を向上させるため、電子情報を歯科関連施設間で臨床応用することを考えなくてはならない。この観点より、まずは次の3つのネットワークシステム構築を検討している。

システム1：一次歯科医療機関と高次歯科医療機関を結ぶ患者紹介システムの構築

現在まで、歯科一次治療機関である開業医から、高次医療機関へ患者を紹介する際には、開業医が紹介状を書き、患者に手渡しして患者が高次医療機関を訪れるか、またはファクシミリにて情報を電送する必要があった。紹介状による方式では、患者の受診が遅れる事があり、悪性腫瘍など急を要する疾患においても、診断治療に至るまでに時間が要し、拡大手術を余儀なくされたりする場合がある。

また、ファクシミリによる方式でも、詳細な画像情報が得られず、一番紹介が多いとされる埋伏歯抜歯に関しても抜歯前に患者が受診しなければ十分な情報が得られず、適切な手術の準備が出来ない。

これら従来の方式の欠点を補う為に、患者受診の前に予め患者の全身状態やレントゲン写真の転送をインターネット経由で行い、治療を効率化する事が考えられる。

従って、我々は画像転送を含む一次治療機関と高次医療機関を結ぶネットワークを構築する。

システム2：歯科医と歯科技工士を結ぶ画像情報ネットワークの構築

従来より、前歯補綴物を技工所へ作製依頼する場合の歯冠部色の情報伝達にはシェードガイドが用いられてきた。しかし、その情報内容は極めて限られており、できあがった補綴物は満足できるものではないことが多い。そこで、我々は、患者にあらかじめ補綴物ので出来上がりについてその画像を示し、インフォームドコンセントを得たあと、模型とともに口腔顔面写真に関する電子情報を技工所へ送ることにより、満足度の高い人工補綴物を作製することのできるシステムの構築を目指す。

また、歯列模型の3次元スキャニング画像を数値データ化し、転送することにより、部分トレー印象模型のみを送付する場合でも、全顎の情報を伝え得るシステムの構築も目指す。

システム3：歯科医療機関間における顎関節特殊画像診断ネットワークの確立

我々は顎関節の特殊画像診断（特に、MRI、透視下造影検査、二重造影検査）について研究を行ってきた。特に透視下造影検査は動画として記録されるので、正確な情報を得るには、特殊な診断機器を有する施設で、熟練した手技を持つ術者が必要である。この専門的な特殊性から多くの施設で同レベルの高い検査を行うことは困難であり、医療の効率性より考えても不必要となる。そこで我々は、この検査が出来る施設と、我々の施設間で顎関節検査に関する動画情報を電子化し、情報交換システムを構築する。システム環境が整えば、リアルタイムでの動画情報の交換が可能であり、遠隔手術の実現も目指す。