

Title	インプラント材料とその表面 : その3 . インプラント表面と生体
Author(s)	吉成, 正雄
Journal	歯科学報, 103(7): 565-572
URL	http://hdl.handle.net/10130/764
Right	

教育ノート

インプラント材料とその表面

その3．インプラント表面と生体

吉 成 正 雄

東京歯科大学歯科理工学講座

1．はじめに

前回までに、チタンインプラントおよびアパタイトコーティング・インプラントの基礎的な性質について述べてきたが、今回はインプラント表面と生体反応について、市販インプラントも含めて概説する。

2つの相(固-気, 固-液, 固-固など)の境界面を界面(interface)という。表面(surface)は、界面と同義語であるが、一般に界面を外側から眺めた場合をいう。生体/材料の界面現象が生体反応であり、生体が材料と接したときの生体反応は材料の表面の性質に影響される(図1)。表面の性質は「表面形状(粗さ)surface topography」と「表面性状 surface chemistry」に分類される。インプラント表面の生体反応を理解するためには、この2つの性質を知る必要がある。

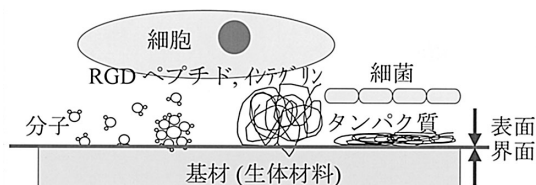


図1 生体/材料の界面でおこる生体反応

2．表面の性質 表面形状と表面性状

1) 表面形状(surface topography)

表面形状は細胞の接着, 伸展, 配列, 集簇に大きく影響するばかりではなく, 細胞の分化・発現形態に重要な役割を与える。一般に鏡面よりは粗面のほうが細胞の付着力が大きいが, その影響は個々の細胞によって異なる。細胞が基材の溝に沿って配列するといういわゆる contact guidance の付与は, 表面形状の制御の一形態である(図2)。粗面にすると, 親水性表面ではますます水の濡れがよくなり, 疎水性表面(接触角が90°以上)ではますます水の濡れが悪くなることは知ら

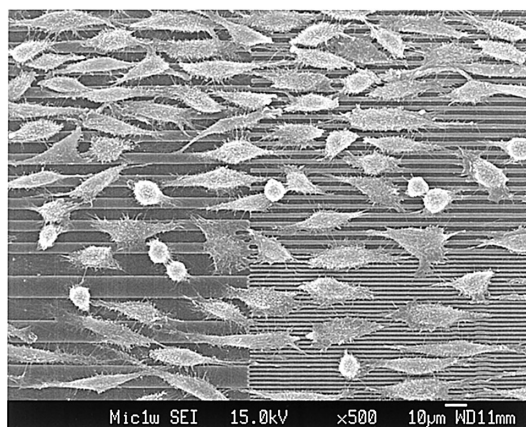


図2 微細溝上での細胞伸展
(Contact guidance: 細胞が溝に沿って配列)

Masao YOSHINARI: Implant Materials, Implant Surfaces and Interface Processes Part 3. Implant surfaces and interface processes (Department of Dental Materials Science, Tokyo Dental College)

別刷請求先: 〒261 8502 千葉県美浜区真砂1-2-2
東京歯科大学歯科理工学講座 吉成正雄

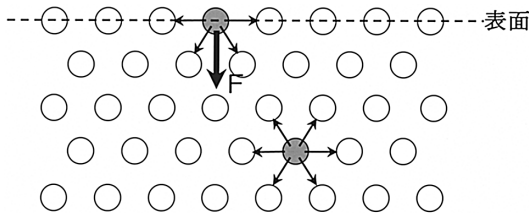
れているが、表面形状はまた表面エネルギーなどの表面性状(後述)にも影響を与える。このように表面の形状を制御して、目的とする細胞を伸展、配列、分化させ、術者の希望通りに組織を誘導させようとする研究が行われている。(表面形状と骨形成の関係については後に詳述する。)

2) 表面性状(surface chemistry)

表面性状は、生体反応に重要な材料とタンパク、細菌あるいは細胞の吸着や接着に影響を与える。表面の性状を決定する物理化学的な性質は、表面エネルギーや表面の帯電状態をさし、表面に存在する化合物が関与する。この吸着力は、①共有結合(化学反応を伴う吸着)> ②静電引力(界面電位, ゼータ電位)> ③水素結合(親水基)-OH, -COOH, -NH₂ など> ④疎水性相互作用(水中の疎水性物質の吸着, 極性溶媒である水に起因)> ⑤van der Waals 力, の順に大きい。

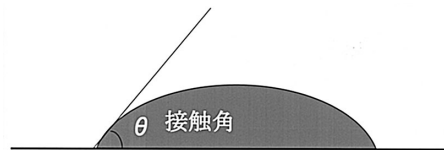
表面エネルギーの説明を図3に示す。図で内部の原子や分子は互いに3次元方向から引力を受けバランスがとれている。一方、表面の原子や分子は表面の外側からの引力が断ち切られているため高いエネルギー状態にあり、結果として表面エネルギーが生ずる。固体の表面エネルギーが大きいほど接した液体の濡れ性は大きくなって接触角は小さくなる(図4)。固体表面をイオンクリーニングすると水がよく濡れるようになるのは、イオンクリーニングにより表面の汚染物質が除去され、表面の原子がより強く内側へ向かって引き込まれる力が生じ、表面エネルギーが大きくなるためである。

表面の帯電状態は図5に示すように、主に金属酸化物が水と接触したときに形成した水酸基の解離によって引き起こされ、溶液のpHによって大きく変化する。これらは界面動電位(zeta 電位)



結合力 大 = 表面エネルギー 大 = 濡れ 大

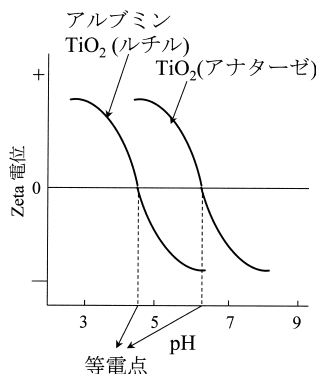
図3 表面エネルギー(濡れ性に関与)



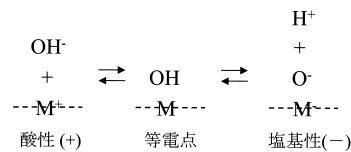
界面での「濡れ」のエネルギー(付着エネルギー)
 $W = \sigma L(1 + \cos \theta)$

濡れ大 = 表面エネルギー大 = 接触角(θ)小

図4 濡れと接触角



表面 OH 基の解離



SiO₂, TiO₂

Al₂O₃, ZnO

図5 表面の帯電状態(zeta 電位で表せる)

表1 市販されている代表的インプラントシステム(文献1)を改変)

インプラント名称	基 材	表 面	形状デザイン	埋入形式
ブローネマルク	純チタン	機械加工	スクリュー	2回法
インプラメッド	純チタン	機械加工	スクリュー	2回法
JIAD(KOM)	純チタン	機械加工	スクリュー	1回法
オラトロニクス	純チタン	機械加工	ブレード	1回法, 2回法
ADS	純チタン	機械加工	シリンダー	1回法
OGA	純チタン	機械加工	スパイラル	1回法
シェルシェブ	純チタン	機械加工	スパイラル シンクレスト	1回法, 2回法
インターポアー	純チタン	機械加工, TPS	スクリュー シリンダー	2回法
レストアー	純チタン	機械加工, TPS	スクリュー	2回法
3i	純チタン	機械加工, エッチング, TPS	スクリュー シリンダー	2回法
IMZ	純チタン	TPS	シリンダー	2回法
ツインプラス	純チタン	TPS	スクリュー	2回法
GC インプラント	純チタン	TPS	スクリュー シリンダー	2回法
フリアット2	純チタン	TPS	スクリュー, シリンダー	2回法
ITI	純チタン	TPS, SLA	スクリュー シリンダー	1回法, 2回法
アストラテック	純チタン	ブラスティング	スクリュー	2回法
プラトン	純チタン	ブラスティング, HA 薄膜	スクリュー	1回法
アンキロス	純チタン	ブラスティング	スクリュー	2回法
IAT FIT	純チタン	ワイヤー放電加工	シリンダー	2回法
タイルート	純チタン	陽極酸化	ブレード	1回法
スミシコン	純チタン	HA 溶射	ブレード	1回法
AQB	純チタン	HA 溶射	シリンダー	1回法
アパセラム	純チタン	HA 溶射	シリンダー	2回法
Mytis	純チタン	HA ブラスティング	シリンダー	1回法
POI	純チタン	陽極酸化, HA 溶射	スクリュー	1回法, 2回法
イムテック	純チタン, チタン合金	TPS, ブラスティング	スクリュー シリンダー	2回法
アートシステム	純チタン, チタンニッケル	陽極酸化, 機械加工	準シリンダー	1回法
スクリューベント	チタン合金	TPS	スクリュー	1回法
バイコン	チタン合金	機械加工, TPS	スクリュー	2回法
ステリオス	チタン合金	TPS, HA 溶射	スクリュー	2回法
エンドポアー	チタン合金	球状被覆	円錐シリンダー	2回法
カルシテック	チタン合金	HA 溶射	シリンダー	2回法
バイオベント	チタン合金	ブラスティング, HA 溶射	シリンダー	2回法
SMI	チタンニッケル	機械加工	シリンダー	1回法, 2回法
バイオセラム	人工サファイア	アルミナ	スクリュー	1回法

で評価され、表面の帯電がゼロとなる溶液の pH は等電点と呼ばれる。通常、タンパクや細菌は生体環境の pH = 7 付近では負に帯電しており、材料の表面の帯電状態や誘電率の違いによりタンパクや細菌の吸着状態は大きく異なる。また、材料の耐食性、溶解性は細胞の変性や壊死(necrosis) に関与する重要な性質である。さらに、摩擦係

数、表面硬さは材料の摩耗に影響する。

3 . 市販インプラントの表面

今まで述べてきたような「表面の性質(表面形状と表面性状)」を念頭に置き、市販インプラントを眺めてみよう¹⁾。日本では、表 1 に示す一回法のインプラント、および二回法のインプラント

を購入することができる。その一つ一つはデザインも、基材も、そして表面形状・性状も多種多様に異なっている。また、ここで挙げたものの中にも製造中止になっているものもあるし、表1の報告後に新しく市場に出たものもある。インプラントのデザインは、スクリュー、シリンダー、円錐シリンダー、プレード、スパイラル、ディンプル、ルートフォーム、シンクレストなど様々であるがスクリューとシリンダーがその大勢を占めている。

1) インプラント基材

インプラントの基材は、現在では純チタン、チタン合金(Ni-Ti合金を含む、第1報を参照)が殆どである。人工サファイアも使用された例があるが現在は淘汰された。

a. 純チタン

JISでは純チタン丸棒を不純物の種類と量により1種~4種に分類している(第1報を参照)。1種は不純物が少なく、軟らかく弱い。4種は不純物が多く、硬く強い。市販インプラントは殆どが2種である。

b. チタン合金

インプラント(生体材料)で使用されるチタン合金は、ASTMに則ったTi-6Al-4V合金をさす。引張強さは約1000MPaと非常に強い。生体中での安全性は、バナジウム(V)イオンが溶出し為害作用を及ぼすという報告と問題ないと報告があり結論が出ていない。最近、バナジウムを含まない合金が開発され、一部は市販されている(第1報を参照)。

c. ニッケルチタン

Ni-Ti合金は50at% Ti-50at% Niの組成を持ち、形状記憶、超弾性、振動吸収性など特異な機能性をもつ。超弾性を利用した矯正用ワイヤは有名である。インプラントには形状記憶、振動吸収性の特徴を生かして使用される。生体内の耐食性は詳しく検討されていないが、*in vitro*では特にエッジがある場合孔食を起こしやすい。

d. 人工サファイア

化学名は酸化アルミニウム(アルミナ Al_2O_3)であり、一般鉱物名をコランダムと呼ぶ。不純物により色調が変化し微量のクロムを含むものは赤く

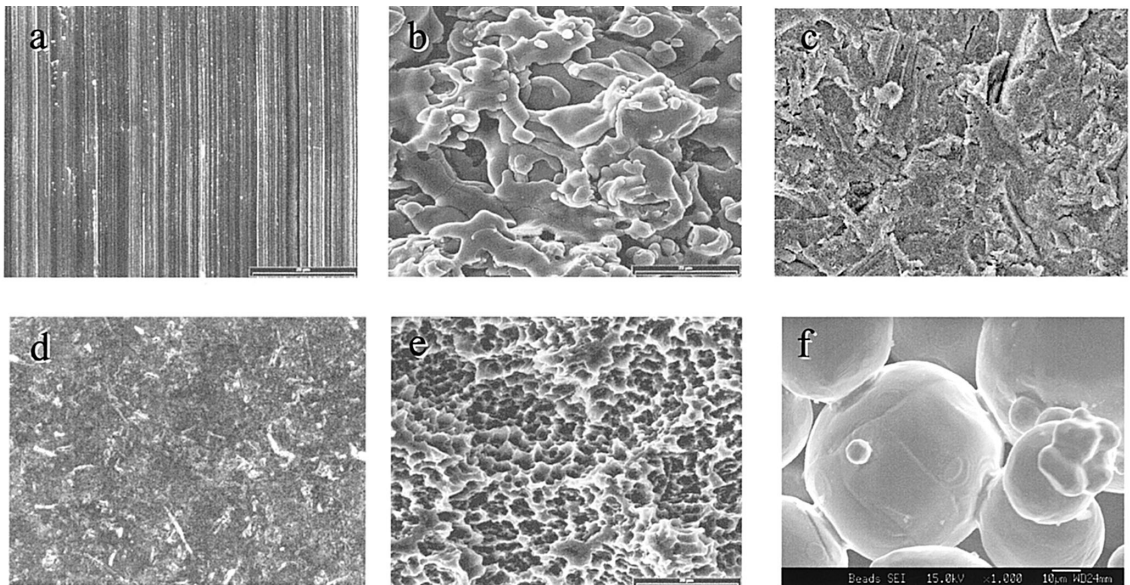


図6 市販インプラントの表面SEM象

(a:機械加工, b:TPS, c:プラズマリング, d:エッチング, e:SLA, f:球状被覆, 倍率任意)

ルビーといわれ、微量のチタンを含むものは青くサファイアと呼ばれる。生物学的には Bio - inert セラミックスに分類される。

2) インプラント表面

インプラントの表面は、表面形状が異なる、無処理(機械加工)、プラズマ溶射(TPS)、サンドブラスト、エッチング、サンドブラストとエッチングの併用(SLA)、球状被覆がある(図6)。また、表面形状と性状の両者が異なる、ワイヤー放電加工、陽極酸化、ハイドロキシアパタイトなどがある。

a. 機械加工(Lath - machined surface)

チタン丸棒を旋盤加工した面であり、微細な線状痕を持つ。

b. TPS(Titanium plasma - sprayed surface)

チタン粉をプラズマ溶射により基材にコーティングして作られる。表面積は無処理と比較し500%~600%程度大きくなる。

c. ブラストイング(Blasted surface)

アルミナ粉、チタン粉、酸化チタン粉、あるいはHAを空気圧によりブラスト処理して形成される。表面粗さ、形状は粉体の種類、粒度、空気圧により異なる。アルミナ粉は超硬質であるためブラスト効果が大きく、表面を容易に粗面にするが、アルミナ粉がチタン基材に突き刺さって残留し、骨形成に悪影響を及ぼすといわれている。チタン粉、酸化チタン粉はこのような心配はないがブラスト効果が小さく、大きな粗面を形成しにくい。HAブラストは、粗面を形成するという従来のブラスト効果を期待するのではなく、HA粒を基材にブラストして(吹きつけ)HAを基材に圧着することを目的としている。

d. エッチング(Etched surface)

フッ酸もしくはフッ酸と硫酸などの混酸を用いて酸エッチングすることにより形成される。表面積は無処理と比較し300%程度大きくなる。他の処理が比較的大きな粗面を形成するのに対し、本処理は微細な凹凸を形成し、細胞の集簇、分化、石灰化に影響すると言われる。

e. SLA(Sand - blasted with large - grit and acid

- etched surface)

粒径250~500 μ mの研磨材によるサンドブラスト処理後、酸によるエッチングを行った処理。サンドブラストで粗面を形成し、さらにエッチングで微細構造を付与することから、骨芽細胞の骨形成に有効な微細環境を与えと言われる。

f. 球状被覆(Sintered porous - structured surface)

チタンもしくはチタン合金の球状粉をチタン表面に焼結して作られる。多数の空孔を持ち、その大きさは球状粉の粒度により調節可能である。球状粉間に細胞が入り込み骨基質を形成する。

g. ワイヤー放電加工

放電加工により処理され、表面は規則正しい凹凸が形成される。表面は比較的厚い酸化被膜が形成される。

h. 陽極酸化

電気分解際のアノード(陽極)でおこる酸化反応であり、通常より厚い100nm以上の酸化チタン被膜を形成する。表面はいわゆるニュートン環による色がつき厚さにより色調が変化する。酸化膜の厚さが300nm程度では金色を呈する。

i. HA

上記は全て、チタン(酸化チタン)表面に関係しているが、本処理はBio - activeな表面を期待して、リン酸カルシウム特にHydroxyapatite(HA)を被覆したものである。HA溶射は主にプラズマ溶射法で30~150 μ mの厚さにコーティングしたもの、HAブラストはcの方法で、HA薄膜は塗布熱分解法で作られたものである。HA溶射が最も普及しているが膜剥離などの問題から、現在はさらに、様々な手法で緻密な薄膜(3 μ m以下)をコーティング法が検討されている²⁾(次報参照)。

4. 表面形状(粗さ)と骨形成

表面形状(粗さ)が骨形成に大きく影響することは多くの研究報告で明らかとなっている。表面形状は創傷の治癒過程やリモデリング時において、細胞接着、伸展、配列、集簇、分化に影響を与え

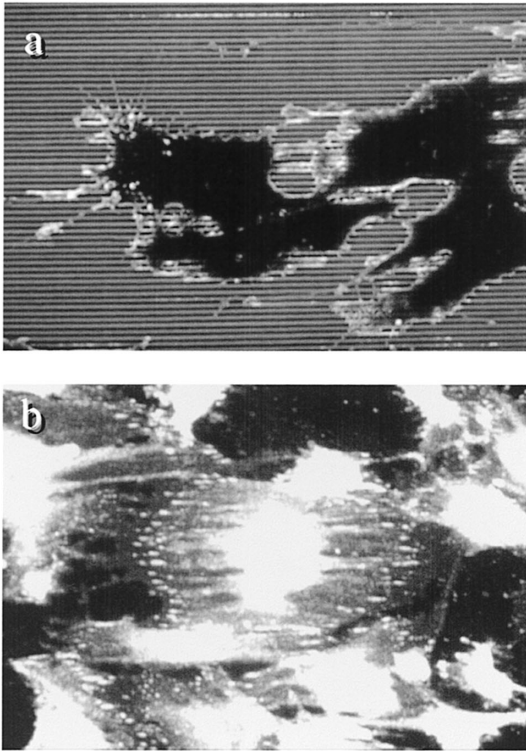


図7 Microgroove 上での細胞伸展方向(松坂賢一先生ご提供)
(溝の幅 $5\ \mu\text{m}$ 深さ $0.5\ \mu\text{m}$, a: SEM 像, b: 共焦点レーザー顕微鏡像, 抗 actin 抗体: 灰色の線, 抗 vinculin 抗体: 白点)

る。

1) 細胞接着

細胞と細胞外基質(ここではインプラント表面)との接着は, 細胞膜を架橋する接着性蛋白(インテグリン)が関与している。*In vitro* による検索では, 粗面のインプラントに骨芽細胞様細胞が高いレベルで接着することを確認されており³⁾, 粗さの程度が異なる表面形状を持つチタンディスクに対する骨芽細胞の接着数を検索した実験では, 骨芽細胞様細胞の接着は粒径 $50\ \mu\text{m}$ の Al_2O_3 粒をプラスティングした表面で有意に多いことが報告されている。

2) 細胞の伸展, 配列

細胞の伸展方向は, 表面の粗さの程度のみならず, 表面構造の配列方向に影響される⁴⁾。幅 $1\sim$

$10\ \mu\text{m}$ 深さ $0.5\sim 1.5\ \mu\text{m}$ 程度の microgroove(細かい溝)上で, 細胞の伸展を調べたところ⁵⁾, ラット大腿骨骨髓細胞はその溝に沿って伸展した(図7-a)。また, 細胞骨格を共晶点レーザー顕微鏡像にて観察すると, 細胞内の actin filament と vinculin(基質に接する部に現れるタンパク質)は溝に沿って規則正しく走行することがわかった(図7-b)。これはコンタクトガイダンス(contact guidance)と云われ, これにより組織の形成方向を制御できる。

3) 細胞分化

表面粗さは細胞の分化発現形態に重要な役割を果たす。すなわち, 骨芽細胞は, 滑面上に比べて粗面上でより多くのコラーゲンの新生と石灰化を示すとの報告がある⁶⁾。また, 表面形状の規則正しさと表面粗さの両方が細胞分化と石灰化に影響し, 基質形成と高度のコラーゲン新生が粗面のインプラントにおいて有意に見られる。溝(microgroove)を持つ表面上では, 細胞が溝に沿って配列し骨原性細胞を骨芽細胞に分化させ, 石灰化細胞外基質が広範囲になり, 溝に沿って沈着することが分かっている⁷⁾。

4) *in vivo*

In vivo においても, 滑面に比べると, プラズマ溶射, プラスティング処理, エッチング処理, 陽極酸化などの表面処理を行い粗面にすることで骨結合がよくなることが知られており, 粗面であればあるほど実験的に剪断強さが増加するとの報告が多い。また, この強さは経時的に増していくとも言われている。また, 粗面のインプラントは骨と結合し, 滑面インプラントでは線維性の被包が増加するといわれている。関連して, 引張試験と組織学評価の結果から, インプラントを通して伝わる力はインプラントが粗面でのみ受け止めることが可能であり, 滑面では荷重を伝達できずインプラントの周りに骨欠損を助長することになるとの報告がある。また, 表面の粗さは血管と新生骨の侵入を許し, 骨沈着に重要な意義を持つと云われている。さらに $25\ \mu\text{m}$ と $250\ \mu\text{m}$ の大きさの Al_2O_3 を用いたプラストインプラントでは, 25

μm 砥粒で作られたインプラントに多くの骨結合が見られ、プラスト表面は1.1~1.5 μmの平均的粗さを持つものが強固な骨結合を与えることが報告されている。

[TPS と SLA の比較]

Cochran, et al⁸⁾はイヌ下顎骨でのTPS表面とSLA表面を持つインプラントを比較し、SLAは初期の骨接触率および負荷後のリモデリング時の骨接触率に優れていたことを報告している。この結果の妥当性は、多くの研究報告を待ってから結論が下せるだろうが、今まで述べてきた表面形状と骨形成能の関係の結果からも頷けるところがある。すなわち、TPSは大きな「うねり」を持つ粗面であるのに対し、SLAは大きな「うねり」の上にさらに小さな粗面が形成されている。大きなうねりは細胞の伸展、配列には影響を与え、小さな粗面は細胞を固着し石灰化への分化を促すことが考えられるからである。

5. 表面性状と骨形成

表面に存在する化合物は表面性状に関与し、骨性タンパク質や骨芽細胞の吸着・接着、あるいは増殖・分化に大きく影響する。

1) チタン酸化膜の厚さ

第1報でも述べたように、チタン表面のチタン酸化膜はチタンのosseointegrationに大きく関わっていることから、チタン酸化膜が厚いほうが骨形成能に優れるとの報告が多い。しかしよく見てみると、これらの報告には表面の形状を一定にして、酸化膜の厚さに言及していないことが多い。酸化膜を厚くしようとするとは必然的に表面は粗面になるからである。Larsson, et al⁹⁾は、電解研磨やアノード処理により表面粗さを同一にして酸化膜の厚さを約3 nmと約200 nmにして比較、検討した。その結果、骨接触率は表面粗さに影響されるが、酸化膜の厚さには影響されなかった。この結果には妥当性があると考えられる。なぜなら、組織液や細胞がインプラント表面に接した時、細胞の吸着や分化に影響を与えるのは表面の数原子層(数 nm レベル)であり、それ以上の厚さ

は細胞動態に影響を与えることは考えにくい。チタンは大気中にさらされると瞬時に数 nm の酸化層を形成する。したがって、細胞に影響する酸化膜は通常チタン表面で既に形成されており、特別な処理を施して酸化膜を厚くすることには大きな意味が考えられない。むしろそれらの処理により表面形状を粗面にすることは有効であろう。但し、金属チタン中の自由電子が表面性状ひいては細胞動態に与える影響については未だ調べられておらず、酸化膜の厚さによってこの性状が異なる可能性もある。

2) チタンとアパタイト(リン酸カルシウム)

チタン(正確には酸化チタン)表面と、アパタイト(正確にはリン酸カルシウム)表面を比較した場合、アパタイト表面のほうが、骨形成が早く骨との結合力も大きいことは事実である(第2報参照)。リン酸カルシウムのなかで、Hydroxyapatite (HA), -TCP, -TCPを比較した研究報告はあるが、骨形成能の差に確固とした結論が出ていない。骨形成能には、リン酸カルシウムの溶解度のみならず結晶構造も関係すると云われている。したがって骨形成能を比較するとき、両者がコントロールされていなければならない。我々は*in vitro*で、溶解度を同一にしてHAと-TCPの石灰化に及ぼす影響を検討したが、差を見いだすことが出来なかった。したがって、骨形成能に大きく影響するのは溶解度であると考えられる。インプラント周囲環境で-TCPが良好な結果を収めていないのは、溶解度が大きすぎるためであろう。

また前報でも述べたように、現在のアパタイトコーティング・インプラントは膜の厚さ、均一性、チタン基材との密着性において問題点が指摘されている。現在、アパタイト薄膜への志向は必至である。この件に関しては次報で詳しく述べる。

参 考 文 献

- 1) 井上 孝, 吉成正雄, 岸 好彰, 下野正基 : インプラントの材質, 表面形状と生体の反応 : Quintessence Dental Implantology, 5 : 590 ~ 600 , 1998 .
- 2) Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Shimono M : Dry - process surface modification for titanium dental implants. Metallurgical and Materials Transactions A 2002 , 33 : 511 ~ 519 .
- 3) Keller JC, Stanford CM, Wightman JP, Draughn RA, Zaharias R : Characterizations of titanium implant-surface , J Biomed Mater Res, 28 : 939 ~ 946 , 1994 .
- 4) Inoue T, Cox JE, Pilliar RM, Melcher AH : Effect of the surface geometry of smooth and porous - coated titanium alloy on the orientation of fibroblasts in vitro, J Biomed Mater Res, 21 : 107 ~ 126 , 1987 .
- 5) Matsuzaka K, Walboomers XF, de Ruijter JE, Jansen JA : The effect of poly - L - lactic acid with parallel surface micro groove on osteoblast - like cells in vitro. Biomaterials, 20 : 1293 ~ 1301 , 1999 .
- 6) Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, SImpson J, Lankford Jr. J, Cochran DL, Boyan BD : Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast - like cells (MG63) J Biomed Mater Res 29 : 389 ~ 401 , 1995 .
- 7) Brunette DM : Principles of cell behaviour on titanium surfaces and their application to implanted devices. In : Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thompsen P, editor. Titanium in Medicine. Heidelberg : Springer Verlag ; 2001 . p485 ~ 512 .
- 8) Cochran, DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D : Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid - etched surface : A histometric study in the canine mandible, J Biomed Mater Res, 40 : 1 ~ 11 , 1998 .
- 9) Larsson C, Thomsen P, Aronsson B - O, Rodahl M, Lausmaa J, Kasemo B, Ericson LE : Bone response to surface - modified titanium implants studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thickness, Biomaterials, 17 : 605 ~ 616 , 1996 .