



歯科用貴金属合金 安全性試験レポート

Vol.9

貴金属合金の化学的・生物学的特性
チタンとの組み合わせによる溶出特性

目次

1. はじめに	2
2. チタンとの組み合わせによる溶出について	3
3. 歯科材料の安全性への取り組み	4
4. 貴金属合金の溶出	5
4.1 試験片作製方法	5
4.2 試験方法	6
4.3 結果および考察	6
5. 貴金属合金の細胞毒性	8
5.1 試験方法	8
5.2 結果および考察	9
6. 貴金属合金およびチタンの耐食性	11
6.1 試験片作製方法	11
6.2 試験方法	11
6.3 結果および考察	13
7. チタンとの組み合わせによる溶出	15
7.1 試験片作製方法	15
7.2 試験方法	16
7.3 結果および考察	17
8. まとめ	19

貴金属合金の化学的・生物学的特性 チタンとの組み合わせによる溶出特性

1. はじめに

山本貴金属地金株式会社 常務取締役
博士(工学) 安楽 照男

メーカーにおける製品づくりは、消費者が安心して使用できる製品を提供することであり、そのために開発の見直しや製造工程ならびに出荷時における徹底した品質管理を行っている。最近、安全性に対する関心が高まっており、性能のみならず、生体や環境に対する影響も考えられはじめ、求められる製品の質が変遷してきていることも確かな事実である。

歯科材料は、治療後に加工された補綴物が歯科医師を通じて患者の口腔内に装着される。当然のことながら、患者が安全性に関する影響を最も強く受けるため、患者、歯科医療関係者に材料の安全性についての情報を提供することが、歯科材料メーカーの義務であると考えられる。

歯科材料は大きく3つに分類され、機械的性質や機能性に優れた金属材料、硬くて溶出が少なく化学的に安定で審美的に優れたセラミック材料、操作加工性が容易なレジン材料が治療用途に応じた補綴物に使い分けられる。

弊社は、この3つの材料の開発と製品化に取り組んでおり、これまで従来の物理化学的、機械的性質をはじめとする諸性質の調査と検討を行ってきた。歯科材料は一般的に生体への影響が少ない素材であると思われていたが、安全性に対する要求が高まっている今日では、生体への影響を考慮することがメーカーに求められている。また、そのことが安心して使用していただくための必須条件となってきた。

周知のように2005年4月施行の改正薬事法では、生体へのリスクに応じた医療機器のリスク分類が行われ、特に新しい歯科材料も含めた医療機器に対して、安全性、有効性評価が強化されている。弊社では、生体科学安全研究室を設置するとともに、高知大学医学部歯科口腔外科学講座と共同研究を開始して、安全性に重点をおいた製品開発を進めることにより、医学的に安全性を証明した真に安心できる材料を提供し、歯科医療の信頼を高める活動を展開してきた。

そして得られたデータの成果を安全性試験レポートとして、歯科医療従事者に公表してきた。さらに、弊社の研究や技術の質を向上させるために、博士(工学、歯学および農学)の学位取得者が中心となって、論文誌掲載や学会発表などの活動も行ってきた。

また、これまで長期間のデータ構築の活動を続け、約30年間の成果を結集した専門書「歯科用貴金属合金の科学」(基礎知識と鑄造の実際)を2010年11月に発行した。この専門書には、歯科用貴金属合金のデータを交えながら物理化学的性質以外にも安全性に関する項目も紹介した。機会があれば、医療従事者に是非一読していただきたい専門書でもある。

これからも、弊社は歯科医療の高度化にともない、「安心」「信頼」「満足」していただける製品

を提供することとし、今後も安全性をテーマにした研究開発に取り組んでいく所存である。

今回は、これまで発行した安全性試験レポートから、貴金属合金の溶出特性、耐食性、細胞毒性の一部を抜粋し、さらに専門書から貴金属合金およびチタンの耐食性、チタンとの組み合わせによる溶出を抜粋し、統合させて安全性シリーズVol.9の「貴金属合金の化学的・生物学的特性」「チタンとの組み合わせによる溶出特性」としてまとめた。

本試験レポートが、当社の製品を使用していただくにあたり、歯科医療従事者の臨床に役立てていただければ幸いである。

2. チタンとの組み合わせによる溶出について

山本貴金属地金株式会社 学術部 主幹研究員
博士(歯学)・修士(工学) 山添 正稔

チタンインプラントが歯科医療で主流となるにつれ、チタンインプラントに最適な上部構造の材料について考えられるようになってきた。インプラント体と上部構造物との固定には、審美性・適合精度・術式などの点で優れているセメント固定がスクリュー固定より頻用されている¹⁻⁵⁾。

スクリュー固定は、2種類の金属の組み合わせとして考えると、金属系生体材料の耐食性の評価方法として、異種金属を組み合わせた場合の自然浸漬電位、動電位分極曲線、ガルバニック電流電位とガルバニック電流密度の変化などについて詳細に報告されている⁶⁻¹¹⁾。ものの合着材や接着材による固定の影響およびスクリュー固定によるすきま腐食や、締め付け応力下のような臨床において起こる状況を再現して電気化学測定を実施することは困難である。セメント固定では、絶縁体であるセメントの介在によりチタンと歯科用合金が直接接触しないためガルバニック電流の発生がなく、腐食が生じにくいと考えられるが、上部構造物とインプラント体との固定方法の違いによる金属イオンの溶出に関する研究は、見当たらない。

本試験レポートでは、インプラント体と上部構造物との固定方法(直接固定とセメント固定)の影響について検討した結果を紹介するとともに、最近のチタンに関する安全性について以下のとおり紹介する。

チタンの安全性については、表面の不動態皮膜による高い耐食性および生体親和性を有しているが、Ti⁴⁺は20 ppmでマウス線維芽細胞のコロニー形成率が0%となり毒性を示すと報告されている¹²⁾。本試験¹³⁾では、3か月の浸漬でTi溶出量は最大で1.42 ppm(チタン-直接固定(チタン1))で、99~84%のコロニー形成率となり¹²⁾、毒性は低いと考えられる。

一方で、チタン、チタン合金による金属アレルギーが報告されている^{14, 15)}。また、イオンとして不安定なTiやFeは、周囲組織に蓄積されやすいと報告されている¹⁶⁾。さらに、興味深いところでは、チタンアレルギーがチタン過敏症患者におけるチタン塩によるパッチテストや皮膚内試験で陰性であったとの報告もあり、リンパ球刺激試験やリンパ球幼若化試験の*in vitro*検査の有用性について検討されている^{17, 18)}。

また、チタンは摩擦環境下で、応力域がアノードとなりその周辺がカソードとなり、静的な環境に比べ腐食が進行しやすくなるとも報告されている¹⁹⁾。さらに、チタン微粒子は細胞毒性を誘発すると

報告されている²⁰⁾。これらのことは、チタンを咬合面材料として使用する場合には、摩耗により発生すると考えられるチタン微粒子についての検討の必要性を示唆している。

純チタンとコバルトクロム合金とを接触させた試験片を、家兎に埋植した場合にCoの溶出が促進されると報告されており²¹⁾、Coは感作陽性率の高い元素であることから、チタンとコバルトクロム合金の組み合わせは不適切と考えられる。このように、チタンやチタン合金は、従来、耐食性や生体適合性に優れていると考えられ、インプラントへの確かな基準も確立されてきたが、前述したように腐食や生体組織への影響も報告されてきている。特に、チタンアレルギーについては、他の金属と同様に考えなくてはいけないことを示唆している。インプラント治療後にチタンがアレルギーの原因であることがわかって、インプラントを撤去しなければいけないことは避けたい。

本試験レポートを通じてチタンとの組み合わせによる溶出特性を少しでもご理解いただければ幸いである。

3. 歯科材料の安全性への取り組み

山本貴金属地金株式会社 生体科学安全研究室 主任研究員
博士(農学) 松浦 理太郎

歯科材料は口腔内で長期にわたって使用されることから、咀嚼などの機能性や唾液などに対する耐食性、あるいは審美性などの要求とともに新しい製品開発が行われてきた。しかしながら、これらの特性に加えて製品の安全性が大きく注目されるようになってきている。

最近では、歯科用合金に由来する金属アレルギーが注目され、例えば貴金属合金には、金や白金などの貴金属に対し強度や操作性を付与する目的でさまざまな卑金属が添加される。貴金属と比較してイオン化傾向の大きな卑金属は口腔環境で溶出しやすく、金属アレルギーの発症との強い関連性が報告されている²²⁻²⁸⁾。

また海外では、粗悪な歯科技工物から生体に対して危険なレベルの鉛が検出されたという2009年のアメリカ歯科技工所協会によるレポートが大きな衝撃を与えている。

歯科材料はいうまでもなく、口腔内で使用される医療機器である。そのために、何にも優先して生体に対して為害性のないこと、すなわち生物学的安全性の確保が求められる。こうした中、歯科材料の安全性の向上、および販売後の安全対策を目的として2005年4月に薬事法が改正され、歯科材料の安全性について厳格な認証基準が設けられた。

これらの状況を反映して弊社の生体科学安全研究室では、高知大学医学部歯科口腔外科学講座との共同研究で、ISO 10993「医療機器の生物学的評価」に準じた評価を進めてきた。その中で、規格試験の金属の溶出、さらに細胞、組織、遺伝子工学に基づいた独自の試験を行ってきた。

本試験レポートでは、これまでに発行した安全性試験レポートから貴金属合金に対して行われた試験について抜粋した。

メタルセラミック修復用貴金属合金、あるいは金合金に対してさまざまな条件で金属イオンの溶出傾向を分析したところ、合金の種類に応じて溶出する金属イオンの種類はさまざまであったが、総じてZnをはじめとする卑金属が溶出しやすい傾向が認められた。また、その溶出量は用いる溶媒の種

類に応じて大きく変化しており、0.9%乳酸と0.58%NaClからなる混合液における溶出量が顕著であった。

MO5溶液（細胞培養液）によって得られた溶出液を用いてV79細胞を培養し、コロニー形成能に対する影響を分析したところ、これら溶出液中の金属イオンはV79細胞のコロニー形成に対して有害な影響を示さなかった。

本試験レポートで報告している金属の溶出と細胞に対する影響から、歯科用貴金属合金の安全性に対する関心をより一層抱いていただければ、この上ない喜びである。

4. 貴金属合金の溶出

4.1 試験片作製方法

4.1.1 メタルセラミック修復用貴金属合金

メタルセラミック修復用貴金属合金は、弊社製品のうちゼオメタル87、ゼオメタル53、ゼオメタルSTを使用した（表4-1）。シートワックス（厚さ0.56 mm）を用い、ワックスパターンの大きさは20×15 mmとし、真空鑄造機を用いて、各合金の添付文書に定められた鑄造条件に従い2枚ずつ鑄造した。放冷後、サンドブラスト（Al₂O₃粒径50 μm）を使用し、鑄造体表面に付着している埋没材や酸化被膜を除去し、試験片の表面積が6±0.3 cm²となるように、耐水研磨紙で#180から#1000まで順次研磨を行った。その後、蒸留水およびアルコール中で超音波洗浄を行い、乾燥後に後述の試験に供した。

表4-1 メタルセラミック修復用貴金属合金の組成 (mass %)

製品名	Au	Pt	Pd	Ag	その他
ゼオメタル87	87	11	-	-	Zn, Ir 2.0
ゼオメタル53	53	1.5	27.5	12.3	Sn, In, Ir, Cu, Ga 5.7
ゼオメタルST	-	-	60.5	27	Sn 5.7, In 5.4, Zn, Ga, Ru 1.4

4.1.2 金合金

金合金は、弊社製品のうちビーアイイエロー、ベネフィットG、ベネフィットジャスティ、ネクシオキャストを使用した（表4-2）。試験片作製は、下記の2種類で行った。

(1) MO5溶液用の試験片作製

厚さ2 mmの試験片を4.1.1と同様に行い、各合金4枚を作製した。

(2) 0.9%乳酸+0.58%NaCl溶液（以下、乳酸+NaCl溶液）用の試験片作製

厚さ1.5 mmのポリエチレンテレフタレート（PET）を34×13 mmに成形し、クリストバライト系埋没材に埋没した。鑄造から洗浄までは4.1.1と同様に行い、各合金4枚を作製した。

表4-2 金合金の組成(mass %)

製品名	Au	Pt	Pd	Ag	その他
ピーアイエロー	71	4	-	12.3	Cu 12.1, Zn, Ir 0.6
ベネフィットG	70	4.5	2	13.6	Cu 8.8, Zn, Ir 1.1
ベネフィットジャスティ	68	7	-	16.2	Cu 8, Zn, Ir 0.8
ネクシオキャスト	73	7	-	10.2	Cu 8.7, Zn, Ir 1.1

4.2 試験方法

4.2.1 メタルセラミック修復用貴金属合金

溶出試験は、JIS T 0304「金属系生体材料の溶出試験方法」に準じて行った。試験片を試験溶液(MO5溶液, 0.05% HCl溶液(以下, HCl溶液), 乳酸+NaCl溶液) 50 mL中に浸漬し, 5%CO₂, 37°Cで7日間静置した。溶液を回収し, 過酸化水素と硝酸で溶液中の有機物を除いた後, 誘導結合プラズマ発光分光分析装置(ICP-MS)を用い, 試験片から溶出した金属の定性及び定量分析を行った。

4.2.2 金合金

- (1) MO5溶液に対する溶出試験は, 口腔内の咀嚼を模擬した試験として振とう抽出を行った。MO5溶液(50 mL)に試験片をアルミナボールの上に置いて浸漬し, 150回/分で振とうさせ, 37°Cで7日間抽出した。
 - (2) 乳酸+NaCl溶液に対する溶出試験は, JIS T 6116「歯科鑄造用金合金」に従った。10 mLの乳酸+NaCl溶液中に試験片1枚を浸漬し, 37°Cで7日間静置した。
- 上記得られた浸漬溶液は4.2.1と同様の処理を行い, 定性および定量分析に供した。

4.3 結果および考察

4.3.1 メタルセラミック修復用貴金属合金

メタルセラミック修復用貴金属合金の溶出試験結果を図4-1に示す。ゼオメタル87では, いずれの浸漬溶液においてもZnの溶出のみが認められた。Znの溶出は, MO5溶液およびHCl溶液における結果と比較して, 乳酸+NaCl溶液において非常に高濃度であり100 μg/cm²以上であった。ゼオメタル53では, いずれの浸漬溶液においても低濃度(4 μg/cm²以下)のAgとCuの溶出が認められた。ゼオメタルSTでは, MO5溶液中にごく低濃度のZnとAgが認められたが, HCl溶液及び, 乳酸+NaCl溶液においては金属の溶出はほとんど認められなかった。

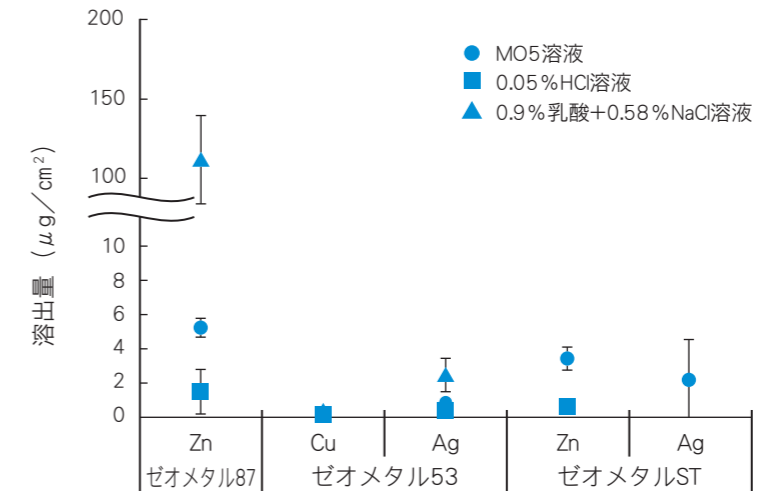


図4-1 メタルセラミック修復用貴金属合金の溶出試験結果

(松浦理太郎 ほか執筆, 伊藤充雄ほか 監修: 溶出と細胞毒性. 歯科用貴金属合金の科学. 学建書院, 148, 2010より改編.)

メタルセラミック修復用貴金属合金からは, 合金を構成する金属の中でZnが溶出しやすい傾向を示した(Znを含有していないゼオメタル53は除く)。表4-3に示すように, メタルセラミック修復用貴金属合金を構成する金属の中で, Znはイオン化傾向が最も大きい金属である。したがって, Znの溶出量の大きさはイオン化傾向を反映したものと考えられる。

表4-3 金属のイオン化傾向^{29,30)}

← イオン化傾向 大															イオン化傾向 小 →														
Li	K	Ca	Na	Mg	Al	Ti	Zr	Mn	Zn	Cr	Fe	In	Co	Ni	Sn	H ₂	Cu	Rh	Ag	Pd	Ir	Pt	Au						

また, 同じ合金でも溶媒の違いによって溶出する金属イオンの種類, あるいは溶出量が大きく異なっていた。溶媒による溶出量の違いが顕著であったゼオメタル87のZnの溶出について考察をすると, 金属のイオン化は溶媒のpH(酸性度)に大きく影響をうける。pHが中性域であるMO5溶液による溶出量に対して, pHが酸性域であるHCl溶液あるいは乳酸+NaCl溶液による溶出量はより高くなったものと考えられる。HCl溶液と乳酸+NaCl溶液のpHはそれぞれ2.0と2.4と近似である。そのため, 乳酸+NaCl溶液における非常に高いZnの溶出量は, この溶媒のNaClに由来するイオンに対してZnが特異的に溶出したものと推察される。

4.3.2 金合金

図4-2にMO5溶液, 図4-3に乳酸+NaCl溶液による金合金からの金属イオンの溶出量を示す。MO5溶液中にはいずれの試料からもCu(2.6~10.5 μg/cm²), Zn(2.4~8.3 μg/cm²), Ag(1.0 μg/cm²以下)が検出された。その一方, 乳酸+NaCl溶液中にはいずれの試料からもCu, Zn, Agが0.1~4.2 μg/cm²検出された。ベネフィットジャスティ, ネクシオキャストからは他の2つの合金よりもZnの溶出がわずかに高かった。

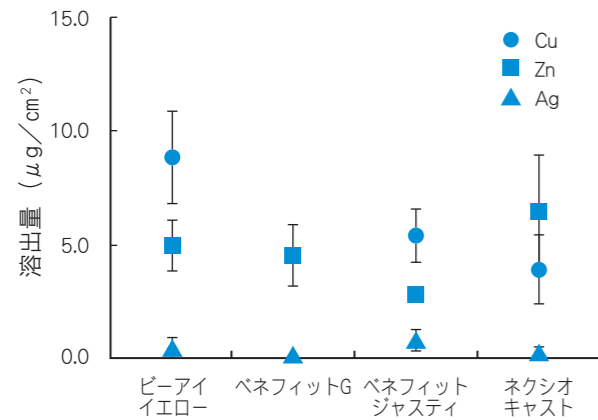


図4-2 MO5溶液における金合金の溶出試験結果

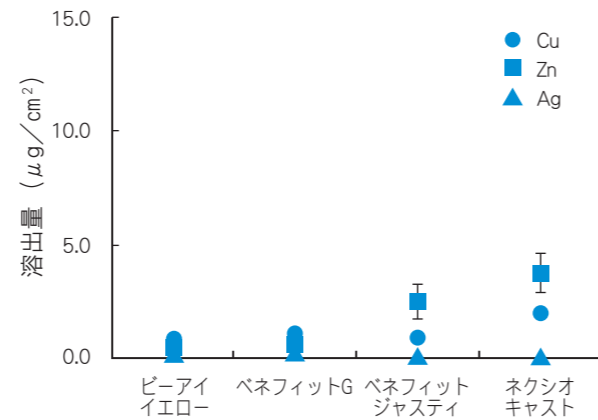


図4-3 乳酸+NaCl溶液における金合金の溶出試験結果

(図4-2, 図4-3は松浦理太郎 ほか執筆, 伊藤充雄ほか 監修: 溶出と細胞毒性. 歯科用貴金属合金の科学. 学建書院, 149, 2010より改編)

メタルセラミック修復用貴金属合金では, MO5溶液に対してpHの低い乳酸+NaCl溶液でZnが顕著に溶出しやすい傾向を示した. しかしながら, 金合金の溶出傾向からは溶出量が MO5溶液 > 乳酸+NaCl溶液 という逆の結果が認められた. 金合金のMO5溶液による溶出は, 咀嚼のシミュレーションモデルとして振とう条件下で行われた. この振とう条件 (150回/分) が, 金合金から金属イオンの溶出を促進させたものと考えられる.

また, 乳酸+NaCl溶液で溶出した金属 (Zn, Cu, Ag) の溶出量は総じて低濃度であった. これらの中でZnは, 他の金属と比較して金合金における含有量ははるかに少量である. にもかかわらず, その溶出量はわずかであるがCu, Agよりも高かった. これはメタルセラミック修復用貴金属合金の結果と一致するものであり, 先に述べたイオン化傾向が大きく関与しているものと考えられる.

5. 貴金属合金の細胞毒性

5.1 試験方法

4.2.1 (メタルセラミック修復用貴金属合金), 4.2.2 (金合金) のMO5溶液で得られた溶出液を回収後, 0.22 μmのフィルターを用いて濾過滅菌した溶液を試験原液 (100%) とした. 2倍希釈を順次行い, 100~6.25%の希釈系列を調製し試験溶液とした.

細胞毒性試験は, ISO10993-5「医療機器の生物学的評価 - 第5部: インビトロ細胞毒性試験」に準じ, V79細胞コロニー形成試験を行った. V79細胞 (図5-1) は, 細胞増殖の際に細胞塊 (コロニー) を形成する. 試験溶液によってV79細胞を培養し, 形成されたコロニー数によって試験溶液の細胞毒性を評価する試験である (図5-2).

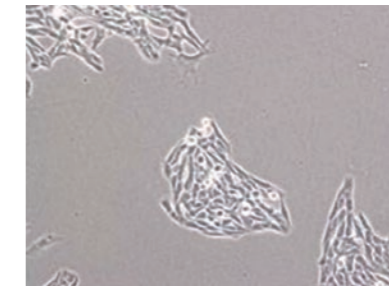


図5-1 V79細胞

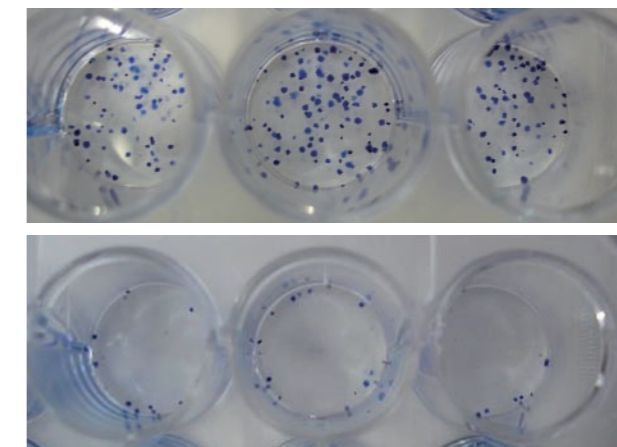


図5-2 V79細胞コロニー

V79細胞を24穴平底組織培養用マイクロプレートの各ウェルに100 cellsずつ播種し, 前培養を行った. 細胞の底面への付着を確認後, 試験溶液を用いて培地交換を行った. 3日間培養した後, ホルムアルデヒドによる細胞固定およびトリパンブルーによるコロニー染色を行い, コロニーを計数した. 試料溶液の代わりにMO5溶液を用いた際のコロニー形成率を100%とし, 各試料のコロニー形成率を相対的に評価した.

5.2 結果および考察

メタルセラミック修復用貴金属合金のコロニー形成試験結果を図5-3に示す. コントロールに対する各試料のコロニー形成率は96.0~103.1%であり, いずれの試料においてもコロニーの形成阻害は認められなかった.

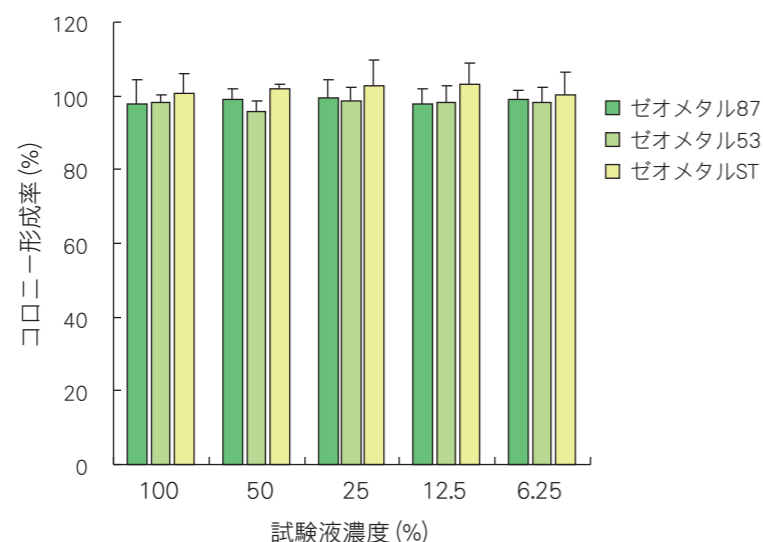


図5-3 メタルセラミック修復用貴金属合金のコロニー形成試験結果

(松浦理太郎 ほか執筆, 伊藤充雄ほか 監修: 溶出と細胞毒性. 歯科用貴金属合金の科学. 学建書院, 158, 2010より改編)

続いて、金合金でのコロニー形成試験結果を図5-4に示す。金合金を動的条件下で溶出させたMO5溶液を用いてコロニー形成試験を行ったところ、コントロールに対する細胞コロニー形成率は91.7%~104.6%であり、メタルセラミック修復用貴金属合金と同様に、いずれの試料においてもコロニーの形成阻害は認められなかった。

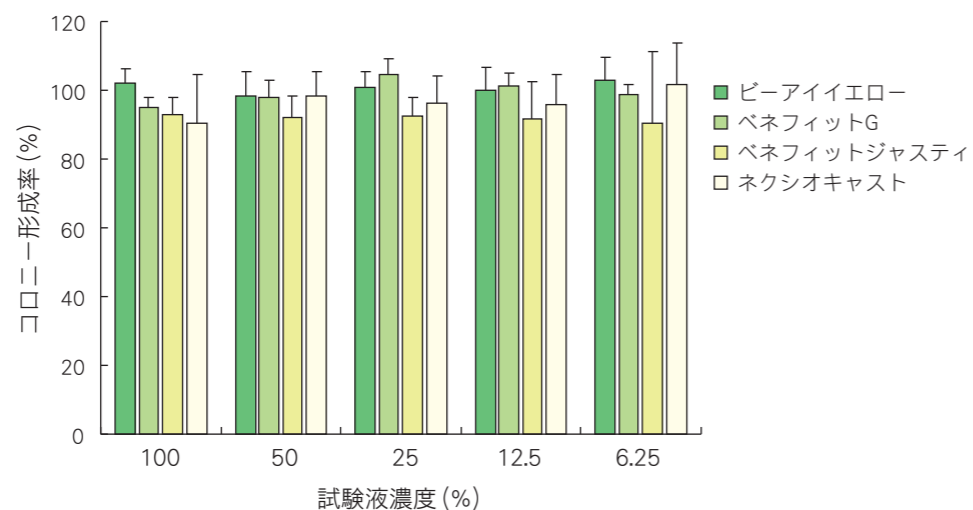


図5-4 金合金のコロニー形成試験結果

(松浦理太郎 ほか執筆, 伊藤充雄ほか 監修: 溶出と細胞毒性. 歯科用貴金属合金の科学. 学建書院, 159, 2010より改編)

高濃度の金属イオンは、細胞に何らかの影響を及ぼすことが指摘されている²²⁻²⁸⁾。コロニー形成試験で用いたMO5溶液による金属イオンの溶出量は、総じて数 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であったが、この量であるならば、細胞に影響は認められなかった。溶出溶媒として、HClや乳酸+NaCl溶液を用いると、合金によっては金属イオンの溶出量が増加するものと推察される。あるいは、増加した溶出金属が細胞コロニーの形成を抑制する可能性も否定できないが、口腔内がこれらの溶出液のpH 2.0-2.4に長期的に

曝される可能性は低いため、本試験で用いた歯科用貴金属合金は比較的安全性が高いと評価できるであろう。

6. 貴金属合金およびチタンの耐食性

6.1 試験片作製方法

貴金属合金とチタンの耐食性を評価するために、前述したゼオメタル87、ゼオメタル53、ゼオメタルST、ネクシオキャスト、ビーアイエロー、ベネフィットGおよびベネフィットジャスティとインプラントに用いられているチタン(2種)およびTi-6Al-4V合金を使用した。チタン(2種)とTi-6Al-4V合金の組成を表6-1に示す。

表6-1 チタン(2種)とTi-6Al-4V合金の組成(mass%)

略称	製品名(メーカー)	成分 (%)							
		N	C	O	N	Fe	Al	V	Ti
チタン(2種)	JIS2 種チタン (株式会社住友金属直江津)	0.0016	0.004	0.060	0.007	0.062	-	-	残部
Ti-6Al-4V合金	Ti-6Al-4V 合金 (住友金属工業株式会社)	0.0040	0.01	0.14	0.002	0.16	6.42	4.26	残部

試験片の形状は、厚さ1 mmの10 mm × 10 mm とし、メタルセラミック修復用貴金属合金は、陶材焼成の熱履歴(弊社製品 メタルセラミック修復用陶材 ゼオセライト)に相当する加熱処理を行い、焼成処理後、ゼオメタル87のみ30%温希硫酸を用いて超音波洗浄後、蒸留水で洗浄した。金合金は、添付文書に記載されている方法で軟化処理後、硬化処理を行い、その後、30%温希硫酸により超音波洗浄し、蒸留水で洗浄を行った。次いでSiC耐水研磨紙を用いて#120から#1000まで順次研磨し、エタノール中で15分間の超音波洗浄を行って仕上げた。

チタン(2種)は、厚さ1.5 mmの板を10 mm × 10 mmに、Ti-6Al-4V合金は外径6.35 mmの丸棒を切断した。その後、SiC耐水研磨紙により#120から#1000まで順次研磨し、エタノール中で15分間の超音波洗浄を行って仕上げた。

これら以外の試料片作製条件は、JIS T 0302「金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法」に準じた。電解質溶液として1%乳酸水溶液を選択した。

6.2 試験方法

図6-1と図6-2にそれぞれアノード分極試験装置の構成と外観を示す。電解質溶液に試料片を浸けているときに示す電位を自然浸漬電位と呼んでおり、参照電極を配することにより測定が可能となる。また、試料片電極の電位を制御しながら電流を測定するアノード分極曲線が得られる。金属の耐食性は自然浸漬電位変化やアノード分極試験結果から知ることができる。

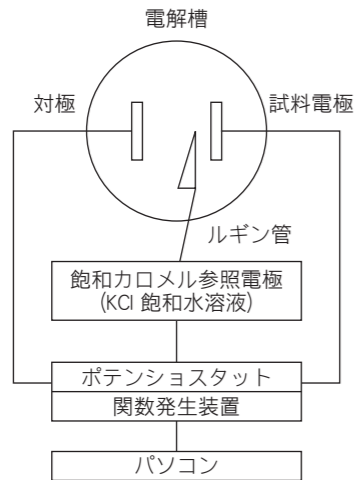


図6-1 アノード分極試験装置の構成



図6-2 アノード分極試験装置の外観

自然浸漬電位の典型的なパターンを図6-3に示す。Aは試料表面を不動態皮膜が覆い、腐食が進行しなくなり自然浸漬電位が上がっていくパターンである。Bは徐々に腐食が進行して、金属イオンが溶出しながら、自然浸漬電位が下がっていくパターンである。Cは孔食が起こる場合のパターンである。

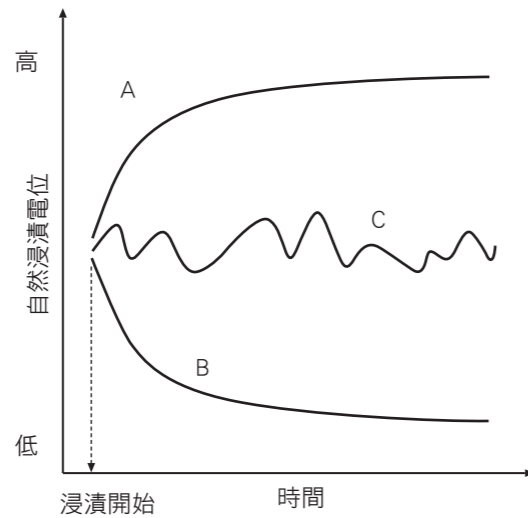


図6-3 自然浸漬電位変化のパターン

アノード分極曲線の典型例を図6-4に示す。金属表面に不動態皮膜（酸化物）が形成されて、金属表面から電流が流れなくなる領域を不動態域という。それより電位が低いところでは、電位上昇と共に電流密度が上昇する。過不動態域では、電位上昇のために、不動態皮膜が壊され再び電流が流れはじめる。

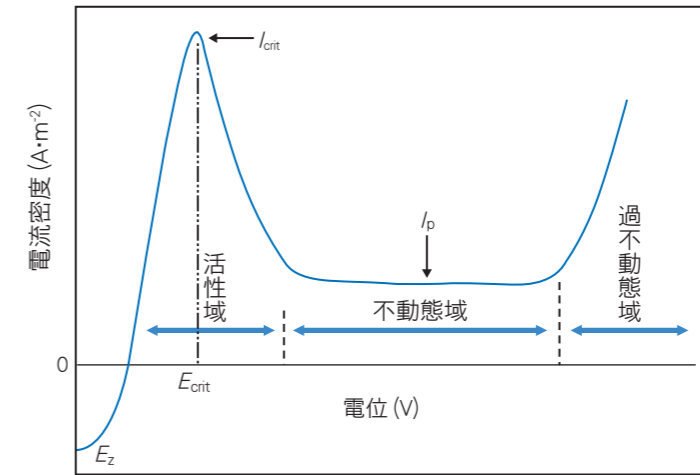


図6-4 アノード分極曲線の典型的な例

- E_z : ゼロ電流電位を表し、電流密度がゼロになる電位
- I_{crit} : 不動態化のために現れる最大電流密度
- E_{crit} : 不動態化のために現れる最大電流密度ピークの電位
- I_p : 不動態化している間の電流密度

6.3 結果および考察

図6-5に、3種類のメタルセラミック修復用貴金属合金、4種類の金合金、チタン(2種)およびTi-6Al-4V合金を1%乳酸水溶液(pH = 2.5)中に浸漬してから20分後の自然浸漬電位を示す³¹⁾。測定した貴金属合金とチタン(2種)およびTi-6Al-4V合金は、すべて図6-3のAのパターンであった。見かけ上の耐食性は不動態皮膜形成能力と関係しており、Nb, Ta, Au, Ir, Pt, Ti, Pd, Hg, Ga, Zr, Ag, Sn, Cu, In・・・の順であり³²⁾、貴金属合金とチタン(2種)およびTi-6Al-4V合金は、1%乳酸水溶液中では不動態皮膜または保護皮膜が発生していると考えられる。メタルセラミック修復用貴金属合金 > 金合金 > チタン(2種) > Ti-6Al-4V合金の順に自然浸漬電位が高く、メタルセラミック修復用貴金属合金が最も腐食されにくいといえる。

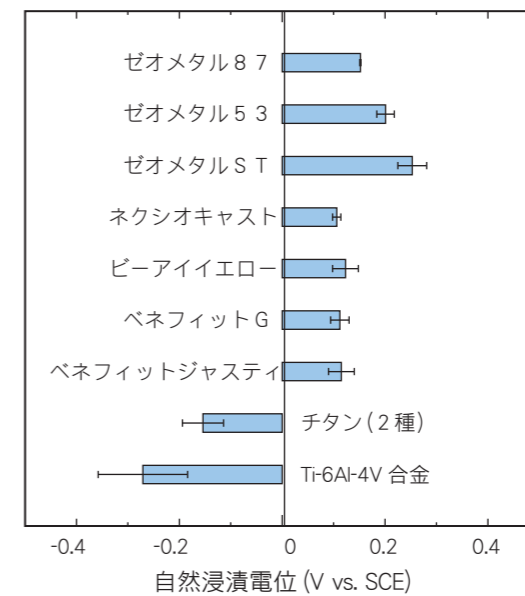


図6-5 自然浸漬電位

(坂井原 ほか: 歯科用貴金属合金の疑似口腔内環境における腐食挙動. 松本歯学誌, 33: 203, 2007より改編)

安全性試験レポートVol.7で述べたように、アノード分極試験ではアノード領域の金属イオン溶出量を電流密度として評価する。1%乳酸水溶液中で実施したアノード分極試験の結果を図6-6、図6-7および図6-8に示す³¹⁾。

金属補綴物(単独)が口腔内で示す電位は、-0.2から0.2V(vs. SCE)である³³⁾と報告されていることより、図6-6～図6-8の-0.2から0.2Vの間で、電流密度が低いほど口腔内で腐食されにくいといえる。したがって、口腔内ではメタルセラミック修復用貴金属合金と金合金は腐食しにくい合金であるといえる。チタン(2種)とTi-6Al-4V合金は低い電位から腐食が開始しているが、電位上昇とともに不動態皮膜形成により電流密度は低いままである。

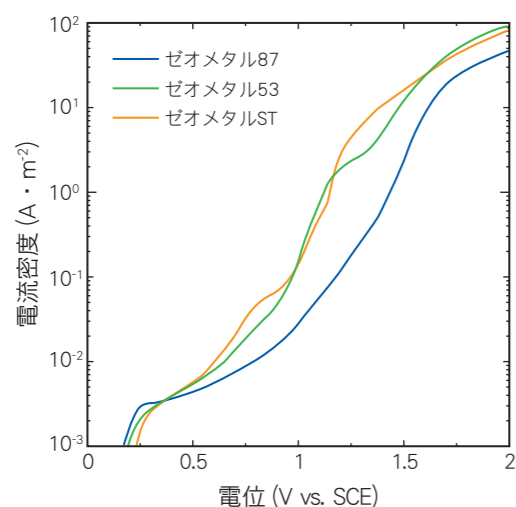


図6-6 メタルセラミック修復用貴金属合金のアノード分極曲線

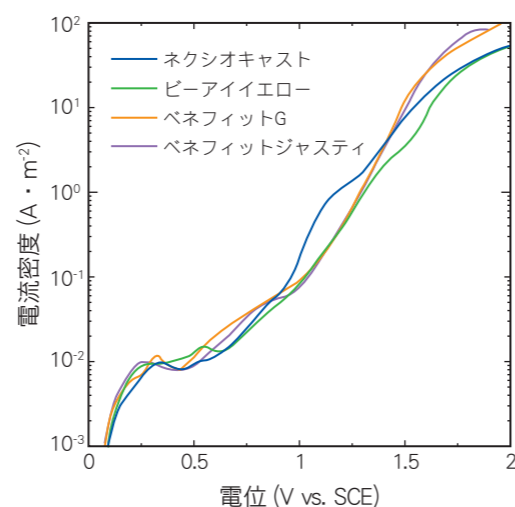


図6-7 金合金のアノード分極曲線

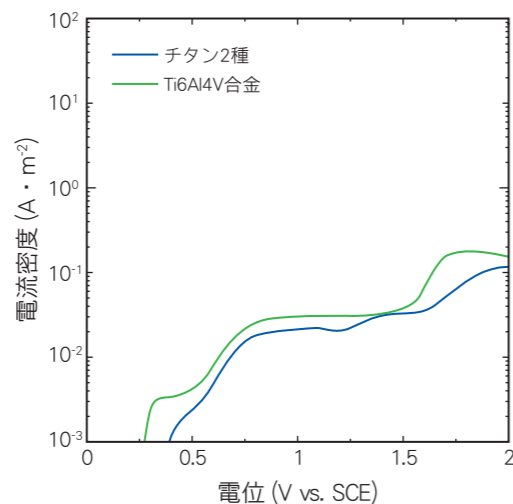


図6-8 チタン(2種)とTi-6Al-4V合金のアノード分極曲線

(図6-6～図6-8は坂井原蔵 ほか: 歯科用貴金属合金の擬似口腔内環境における腐食挙動. 松本歯学誌, 33: 204, 2007より改編.)

チタンの電位-pH図を図6-9に示す^{32, 34, 35)}。縦軸はチタン板表面の電位、横軸は周りの溶液のpHである。大きく分けて3つの領域がある。ひとつは酸化物が安定な領域(不動態域)、腐食する領域(腐食域)および金属の状態で存在する領域(金属)である。チタンの場合は不動態域の面積が広い。点線は酸素発生ラインと水素発生ラインである。チタン(2種)の1%乳酸水溶液中における自然浸漬電位が約-0.2 Vであるので、この環境では不動態皮膜を形成して、徐々に自然浸漬電位が上昇するパターン(図6-3のパターンA)となることがこの図より理解できる。

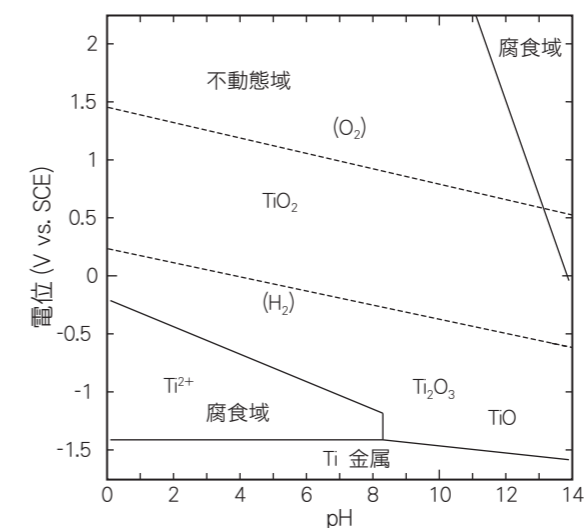


図6-9 チタンの電位-pH図^{32, 34, 35)}

7. チタンとの組み合わせによる溶出

7.1 試験片作製方法

試験には、前述したゼオメタル87、ゼオメタル53、ゼオメタルST、ビーアイエロー、ベネフィットG、ベネフィットジャスティおよび表7-1に示す2種類のチタン(JIS2種)と比較対象物としてのアクリルを用いた。

表7-1 チタンの組成(mass%)

略称	製品名(メーカー)	成分(%)					
		N	C	H	Fe	O	Ti
チタン1	6 mm 線材(鈴木金属工業株式会社)	0.01	-	0.001	0.05	0.1	残部
チタン2	4 mm 線材(鍋倉金属工業株式会社)	0.003	0.01	0.0028	0.06	0.09	残部

上部構造物は、ロストワックス法により铸造した貴金属合金(6種類)、チタン1の線材から旋盤加工したチタンおよびアクリルの8種類である。上部構造物は直径6 mmで長さ4.8 mm、インプラント体は直径4 mmで長さ17 mmにチタン2の線材から切り出し、先端部3.8 mmに6°のテーパを付与した(図7-1)。

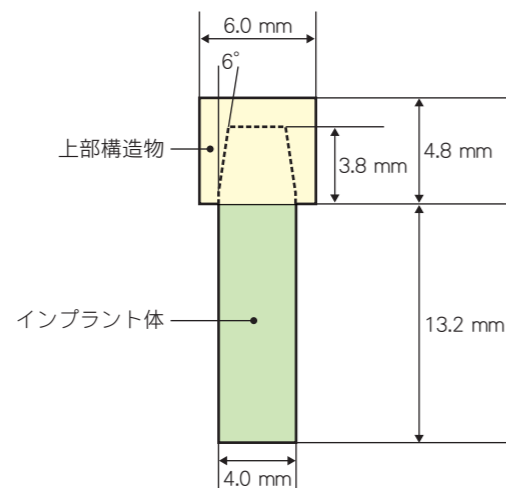


図7-1 試験片（上部構造物とインプラント体）

貴金属合金は、真空加圧鋳造機を用いて添付文書に定められた内容に従い鋳造した。鋳造した貴金属合金は、鹿バフと研磨材を用いて最終研磨を行った。比較対象としてインプラント体に使用したアクリルは4 mmの線材から切り出し、上部構造物に使用したアクリルは直径6 mmで内径4 mmのパイプと直径4 mmの線材を機械的に組み合わせて作製した。さらに、チタンはアセトンと蒸留水、貴金属合金はエタノールと蒸留水、アクリルは蒸留水中で超音波洗浄した。上部構造物とインプラント体の固定方法は直接固定とセメント固定の2種類で、試験は上部構造物とインプラント体の組み合わせとともに表7-2に示す3条件とした。

表7-2 組み合わせの略称、インプラント体に使用した材料および上部構造物とインプラント体との固定方法

組み合わせの略称	インプラント体	固定方法
チタン-直接固定	チタン2	直接
チタン-セメント固定	チタン2	セメント
アクリル-セメント固定	アクリル	セメント

直接固定は、スクリー固定を想定したもので、定荷重試験機を用いて30 kgの荷重を5分間負荷することにより嵌合させた。セメント固定は、接着性ガラスアイオノマー系レジンセメントを用いて接着し、定荷重試験機を用いて5 kgの荷重を5分間負荷した。

7.2 試験方法

浸漬試験は、1%乳酸水溶液 50 mL 中に試験片を入れ、37°Cの振とう培養器を用いて50回/分の振とう条件で3か月間行った。なお、直接固定の試験片は固定直後に浸漬し、セメント固定した試験片は37°Cの蒸留水中に24時間保存したあとに浸漬した（図7-2）。

1%乳酸水溶液中で溶出した金属イオンは、浸漬終了後に試験片を取り出し、高周波プラズマ発光分光分析装置を用いて3点検量線法により、各溶液につき3回測定を行いその平均値を算出した。さ

らに、Tiは単位面積あたりの溶出金属イオン量として求めた。なお、溶出した金属イオンの測定は試験に用いた金属材料に含まれる金属元素に限定した。



図7-2 1%乳酸水溶液中の試験片

7.3 結果および考察

チタン-直接固定、チタン-セメント固定およびアクリル-セメント固定の溶出した金属イオンの量を表7-3に示す。溶出した金属イオンは、Ag, Cu, Ga, In, Sn, TiおよびZnの計7種であり、Au, Pt, Pd, Ir,あるいはRuの溶出は認められなかった。

溶出した金属イオンの総量は、条件を問わず金合金（ビーアイイエロー、ベネフィットG、ベネフィットジャスティ）とメタルセラミック修復用貴金属合金のゼオメタル87の組み合わせが多く、メタルセラミック修復用貴金属合金（ゼオメタル53、ゼオメタルST）およびチタンが少ない傾向であった。また、メタルセラミック修復用貴金属合金では微量添加元素のなかでもGa, In, Snなどの非貴金属元素の溶出が多く認められ、ゼオメタル87との組み合わせでは、Tiの他にZnだけが溶出していた。これらの元素は、アクリルとの組み合わせ（アクリル-セメント固定）よりチタンとの組み合わせ（チタン-直接固定およびチタン-セメント固定）において溶出量が高かった。金合金では、CuおよびZnの溶出が多く認められ、なかでもCuは標準偏差が最も大きな値を示した。Tiの溶出は、インプラント体との組み合わせおよび固定方法によって、後述する一定の傾向を示した。

表7-3 チタン - 直接固定, チタン - セメント固定および
 アクリル - セメント固定における金属イオンの溶出量

試験片		溶出金属イオン量 (ppm)							
上部構造物材料	組み合わせの略称	Ag	Cu	Ga	In	Sn	Ti	Zn	総量
チタン1	チタン - 直接固定	—	—	—	—	—	1.419 (0.599)	—	1.419
	チタン - セメント固定	—	—	—	—	—	0.1683 (0.034)	—	0.168
	アクリル - セメント固定	—	—	—	—	—	0.1156 (0.016)	—	0.116
ゼオメタル87	チタン - 直接固定	—	—	—	—	—	0.246 (0.068)	11.495 (4.701)	11.741
	チタン - セメント固定	—	—	—	—	—	0.1046 (0.046)	11.079 (10.320)	11.183
	アクリル - セメント固定	—	—	—	—	—	0.0203 (0.002)	3.062 (1.750)	3.082
ゼオメタル53	チタン - 直接固定	Traces	—	0.124 (0.016)	0.849 (0.262)	0.060 (0.022)	0.272 (0.060)	—	1.305
	チタン - セメント固定	Traces	—	0.048 (0.012)	0.467 (0.067)	Traces	0.0747 (0.010)	—	0.590
	アクリル - セメント固定	Traces	—	0.043 (0.011)	0.216 (0.035)	—	0.0173 (0.003)	—	0.276
ゼオメタルST	チタン - 直接固定	0.019 (0.007)	—	0.083 (0.053)	0.309 (0.084)	Traces	0.186 (0.062)	—	0.597
	チタン - セメント固定	0.256 (0.396)	—	0.071 (0.069)	0.437 (0.279)	0.058 (0.042)	0.0756 (0.011)	Traces	0.897
	アクリル - セメント固定	0.031 (0.004)	—	0.036 (0.008)	0.196 (0.037)	Traces	0.0182 (0.004)	—	0.281
ビーアイエロ	チタン - 直接固定	Traces	7.529 (17.676)	—	—	—	0.281 (0.086)	0.830 (1.662)	8.639
	チタン - セメント固定	Traces	0.711 (1.401)	—	—	—	0.0774 (0.006)	—	0.789
	アクリル - セメント固定	Traces	1.447 (0.910)	—	—	—	0.0164 (0.006)	0.429 (0.444)	1.892
ベネフィットG	チタン - 直接固定	0.013 (0.005)	21.157 (6.135)	—	—	—	0.240 (0.084)	5.236 (1.066)	26.646
	チタン - セメント固定	Traces	7.242 (19.251)	—	—	—	0.0783 (0.016)	1.145 (3.190)	8.465
	アクリル - セメント固定	0.013 (0.007)	5.713 (5.135)	—	—	—	0.0156 (0.005)	2.082 (1.440)	7.824
ベネフィットジャスティ	チタン - 直接固定	Traces	6.785 (5.165)	—	—	—	0.268 (0.065)	1.107 (0.811)	8.160
	チタン - セメント固定	Traces	3.457 (7.288)	—	—	—	0.0899 (0.016)	0.543 (1.213)	4.090
	アクリル - セメント固定	0.013 (0.006)	10.703 (9.489)	—	—	—	0.0135 (0.003)	1.888 (1.436)	12.617
アクリル	チタン - セメント固定	—	—	—	—	—	0.1500 (0.019)	—	0.150

括弧内の数字は標準偏差, —は検出限界以下を示す。
 (M. Yamazoe : Study of corrosion of combinations of titanium/Ti-6Al-4V implants and dental alloys. *Dent. Mater. J.*, 29 : 542-553, 2010 より改編.)

チタン - 直接固定とチタン - セメント固定のTi 溶出量を図7-3に示す。チタン - 直接固定におけるTi 溶出量は、チタンとの組み合わせよりも貴金属合金との組み合わせが明らかに少なかった ($p < 0.01$)。この原因としては、チタン金属組織の違いにより、異種金属接触腐食のような挙動が影響しているものと考えられる¹³⁾。また、チタン - セメント固定におけるTi 溶出量は、組み合わせによる差は認められなかった。さらに、セメント固定は、直接固定よりもTi 溶出量がきわめて少なかった ($p < 0.001$)。

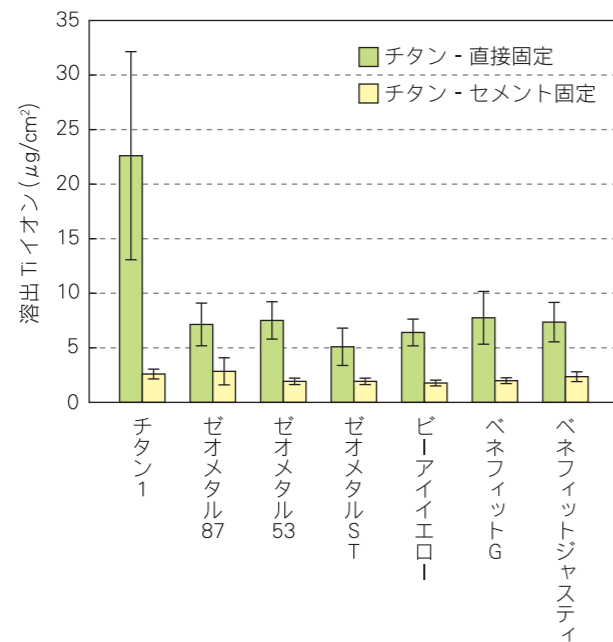


図7-3 チタン - 直接固定およびチタン - セメント固定におけるTi 溶出量

(M. Yamazoe : Study of corrosion of combinations of titanium/Ti-6Al-4V implants and dental alloys. *Dent. Mater. J.*, 29 : 542-553, 2010 より改編.)

また、試験片にチタンを含まないアクリル - セメント固定から0.0135 ~ 0.0203 ppm のTi 溶出が認められ (表7-3), セメントのみの浸漬試験においてAl, B, Ba, Fe, Mg, Si, TiおよびZrがICP分析で検出された。このことから、アクリル - セメント固定からのTi 溶出は、セメントに原因があると考えられる。同様に、セメント固定を行ったチタン - セメント固定におけるTi 溶出量のうち0.01 ~ 0.02 ppm 程度はセメントからの溶出と考えられる。

8. まとめ

以上、各研究のまとめを下記に示した。

1. 貴金属合金の溶出

・貴金属合金から溶出する金属イオンは、イオン化傾向の大きい卑金属が溶出しやすく、その溶出量は溶媒あるいは溶出条件によって大きく影響を受けることが明らかとなった。

2. 貴金属合金の細胞毒性

・MO5溶液 (細胞培養液) による貴金属合金の溶出液は、いずれもV79細胞のコロニー形成を抑制しなかった。

3. 貴金属合金およびチタンの耐食性

・貴金属合金は、イオン化傾向の小さい金、白金、およびパラジウム含有量が多いほど耐食性が高くなる傾向を示した。
 ・チタンは不動態皮膜形成能に優れているため、見かけ上は金、白金、およびパラジウムを多く含有した貴金属合金と同様の耐食性を示した。

4. チタンとの組み合わせによる溶出

・上部構造物とインプラント体の固定は、Ti 溶出量の観点から、異種合金の組み合わせの影響を受けにくいセメント固定がよいと考えられた。
 ・上部構造物に使用する貴金属合金は、溶出した金属イオンの総量が少ないことより、メタルセラミック修復用貴金属合金の使用がよいと考えられた。

細胞毒性試験は、高知大学医学部歯科口腔外科学講座との共同研究により実施されたものである。

《参考文献》

- 1) Chee W, Felton DA, Johnson PF, Sullivan DY : Cemented versus screw-retained implant prostheses : which is better? *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 14 : 137-141, 1999.
- 2) Guichet DL, Caputo AA, Choi H, Sorensen JA : Passivity of fit and marginal opening in screw- or cement-retained implant fixed partial denture designs. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 15 : 239-246, 2000.
- 3) Karl M, Rosch M, Graef F, Taylor TD, Heckmann SM : Static implant loading caused by as-cast metal and ceramicveneered superstructures. *J. Prosthet. Dent.*, 93 : 324-330, 2005.
- 4) Zarone F, Sorrentino R, Traini T, Lorio DD, Caputi S : Fracture resistance of implant-supported screw- versus cementretained porcelain fused to metal single crowns : SEM fractographic analysis. *Dent. Mater.*, 23 : 296-301, 2007.
- 5) Karl M, Graef F, Taylor TD, Heckmann SM : In vitro effects of load cycling on metal-ceramic cement- and screw-retained implant restorations. *J. Prosthet. Dent.*, 97 : 137-140, 2007.
- 6) Reclaru L, Meyer JM : Study of corrosion between a titanium implant and dental alloys. *J. Dent.*, 22 : 159-168, 1994.
- 7) 田中健一 : 歯科用合金の組み合わせによる腐食機構について. 東北歯誌, 14 : 119-138, 1996.
- 8) 中田浩史, 岡崎義光, 佐伯啓行, 小林喜平, 立石哲也 : 新 Ti 合金鑄造材と歯科用合金のガルバニック腐食特性. 生体材料, 16 : 243-253, 1998.
- 9) Venugopalan R, Lucas LC : Evaluation of restorative and implant alloys galvanically coupled to titanium. *Dent. Mater.*, 14 : 165-172, 1998.
- 10) Cortada M, Giner LL, Costa S, Gil FJ, Rodriguez D, Planell JA : Galvanic corrosion behavior of titanium implants coupled to dental alloys. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 11 : 287-293, 2000.
- 11) 北村 隆, 吉成正雄, 小田 豊 : 接合した歯科用インプラント合金の電気化学的挙動. 歯科学報, 102 : 665-675, 2002.
- 12) 藤本和久 : インプラント材料としての Ti-Ni₂ 元合金に関する研究. インプラント誌, 7 : 25-55, 1986.
- 13) Yamazoe M : Study of corrosion of combinations of titanium/Ti-6Al-4V implants and dental alloys. *Dent. Mater. J.*, 29 : 542-553, 2010.
- 14) Schweitzer A : First report of a titanium allergy. *Dermatosen*, 45 : 190, 1997.
- 15) 中野 環, 高 永和, 高理恵子, 島津恒敏, 江草 宏, 山田真一, 矢谷博文 : 歯科インプラントによるチタンアレルギーの 1 症例. 第 37 回日本口腔インプラント学会学術大会プログラム抄録集 ; 2007 Sep 14-16, 339. 2007.
- 16) Meachim G, Williams DF : Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants. *J. Biomed. Mater. Res.*, 7 : 555-572, 1973.
- 17) Tamai K, Mitsumori M, Fujishiro S, Kokubo M, Ooya N, Nagata Y, Sasai K, Hiraoka M, Inamoto T : A Case of allergic reaction to surgical metal clips inserted for postoperative boost irradiation in a patient undergoing breast-conserving therapy. *Breast Cancer*, 8 : 90-92. 2001.
- 18) 高田篤史, 市川貴士, 宇治川清登, 岡崎雄一郎, 木津康博, 小澤靖弘, 森本光明, 外木守雄, 山根源之. チタンアレルギーを疑った 1 例 チタンアレルギーの診断におけるリンパ球幼若化試験の有効性. 第 37 回日本口腔インプラント学会学術大会プログラム抄録集 ; 2007 Sep 14-16, 339. 2007.
- 19) 岡崎義光, 許 健司, 伊藤嘉昌, 立石哲也 : 生体用合金の疑似体液中での耐久性に及ぼす摩擦の影響. 日本金属学会誌, 61 : 1122-1131, 1997.
- 20) Kumazawa R, Watari F, Takashi N, Tanimura Y, Uo M, Totsuka Y : Effects of Ti ions and particles on neutrophil function and morphology. *Biomaterials*, 23 : 3757-3764, 2002.
- 21) 六本木哲, 肥後矢吉 : 異種材料組み合わせ試験片の腐食特性に関する実験的研究. 生体材料, 13 : 5-13, 1995.
- 22) Kikugawa K. Defense of living body against oxidative damage. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 124: 653-666, 2004.
- 23) Kawakishi S, Uchida K, Oxidative damages in protein. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, 65: 1351-1354, 1991.
- 24) Nakayama T, Cytotoxicity and Metal-ion. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, 65: 1355-1357, 1991.
- 25) Morita J, Sato I, Kashimura N, Metal ion-mediated damage to DNA and polysaccharides by active oxygen species. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, 65: 1366-1370, 1991.
- 26) Contreras RG, Sakagami H, Nakajima H, Shimada J, Type of cell death induced by various metal cations in cultured human gingival fibroblasts. *In Vivo*, 24: 513-517, 2010.
- 27) Li Y, Wong C, Xiong J, Hodgson P, Wen C, Cytotoxicity of titanium and titanium alloying elements. *J Dent Res*, 89: 493-497, 2010.
- 28) Hornez JC, Lefèvre A, Joly D, Hildebrand HF, Multiple parameter cytotoxicity index on dental alloys and pure metals. *Biomol Eng.* 19: 103-117, 2002.
- 29) 日本金属学会編 : 金属データブック 改訂 4 版 . 丸善 , 2004, 124-125.
- 30) 日本化学会編 : 化学便覧 基礎編 II . 丸善 , 2004, 580-584.
- 31) 坂井原巖, 山添正稔, 安楽照男, 吉田貴光, 田村 郁, 永沢 栄, 伊藤充雄 : 歯科用貴金属合金の擬似口腔内環境における腐食挙動 . 松本歯学, 33: 200-209, 2007.
- 32) Pourbaix M: Lectures on electrochemical corrosion, 2ed., Plenum Press. 1974, 154-157.
- 33) 野本成晃, 阿野 満, 木村 寿, 伊沢三樹, 日野浦光, 黒田隆, 小野瀬英雄 : 鑄造修復物の口腔内電極電位 . 日歯保存誌, 22: 76-85, 1979.
- 34) 日本化学会編 : 化学便覧 基礎編 II . 丸善 , 2004, 583.
- 35) 日本金属学会編 : 金属データブック 改訂 3 版 . 丸善 , 1993, 373.

《安全性試験レポート 既刊》

- Vol.1 国際水準の品質と安全を求めて(2004年12月)
- Vol.2 「ZEO METAL」シリーズ 溶出試験と *in vitro* による細胞毒性試験(2005年6月)
- Vol.3 メタルセラミック修復用貴金属合金及び金合金 溶出試験と *in vitro* による細胞毒性試験(2005年12月)
- Vol.4 「ルナウイング」の生物学的評価(2006年6月)
- Vol.5 高カラット金合金の物性・安全性レポート(2007年10月)
- Vol.6 歯科材料の物性から生物学的影響まで 硬質レジン, メタルセラミック修復用合金, 金合金における検討(2008年5月)
- Vol.7 金合金「ネクシオキャスト」の物性・安全性レポート(2008年10月)
- Vol.8 ハイブリッド型硬質レジン「ツイニー」の生物学的評価(2010年6月)
- Vol.9 貴金属合金の化学的・生物学的特性 チタンとの組み合わせによる溶出特性(2011年2月)

編集者 安楽 照男
発行者 山本 隆彦
印刷所 株式会社 ウラノ 大阪
発行年月日 2011年2月1日

YAMAKIN株式会社

本社：〒543-0015 大阪市天王寺区真田山町3番7号 TEL.(06)6761-4739(代) FAX.(06)6761-4743
生体科学安全研究室：〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部 歯科口腔外科学講座研究室内
東京・大阪・名古屋・福岡・仙台・高知・生体科学安全研究室
<http://www.yamakin-gold.co.jp>

ISO 9001/13485 ISO 14001 認証取得



認証範囲
本社及び支店工場



認証範囲
高知工場

営本20110201
20170707W