

[原著] 松本歯学 33 : 276~280, 2007

key words : インプラント体 — Ti — Ti 合金 — 毒性 — 溶出成分

## Ti および Ti 合金の機械的性質と成分の溶出について

溝口 尚<sup>1</sup>, 斉藤 隆幸<sup>1</sup>, 江黒 徹<sup>1</sup>, 溝口 利英<sup>2</sup>, 伊藤 充雄<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本歯科先端技術研究所

<sup>2</sup>松本歯科大学 総合歯科医学研究所 生体材料部門

<sup>3</sup>松本歯科大学 歯科理工学講座

Relation between mechanical properties of titanium and titanium alloy and released elements

TAKASHI MIZOGUCHI<sup>1</sup>, TAKAYUKI SAITO<sup>1</sup>, TORU EGURO<sup>1</sup>,  
TOSHIHIDE MIZOGUCHI<sup>2</sup> and MICHIO ITO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Japan Institute for Advanced Dentistry*

<sup>2</sup>*Division of Biomaterials, Institute for Oral Science, Matsumoto Dental University*

<sup>3</sup>*Department of Dental Materials, School of Dentistry, Matsumoto Dental University*

### Summary

JIS types 2 and 4 titanium and Ti-6Al-4V alloy have been used for dental implantation. Because of the carcinogenicity of vanadium, the use of Ti-6Al-7Nb alloy containing niobium with easy passivation has been evaluated. To develop more suitable implant materials, we performed basic experiments to compare the mechanical properties of JIS types 2 and 4 titanium, Ti-6Al-4V alloy, and Ti-6Al-7Nb alloy, using cell culture. As a result, bending strength, and hardness were highest in Ti-6Al-4V, and lowest in JIS type 2 titanium. The amount of strain was higher in JIS types 2 and 4 titanium than in Ti-6Al-4V and Ti-6Al-7Nb alloys. The amount of titanium released from each metal immersed in culture liquid was largest for Ti-6Al-4V. The amount of iron released from JIS types 2 and 4 titanium was second largest. The amount of vanadium and niobium released from alloys was less than 0.03mg/l. As a result of cell cultivation using culture liquid in which titanium and alloys were immersed there were no differences in cell number among the metals. The cell number was slightly lower in cultures with metals compared with that in the control.

### 緒 言

現在, 歯科用インプラント材として JIS 2 種と 4 種の純 Ti が使用されている。Goodacre ら<sup>1)</sup>

によるとねじ部の破折は13,160ケース中244本であり, フィクスチャーの破折は12,157ケース中142本であったことを報告されている。この原因はねじ部の直径が小さいことによると考えられ

る。この破折を回避するためにアバットメントのねじ部はTiよりも強度の大きなTi-6Al-4V合金を使用するケースもあり、市販されている<sup>2)</sup>。この合金はJIS 60種であり、引張り強さ、耐力はJIS 4種よりも大きな材質である。Tiと合金化する元素は溶出して生体為害性をおよぼさないことが必要不可欠であるが、Tiについて15mg/lの濃度で細胞に為害作用を示すことが報告されており、Vについてはアレルギーなどの為害性があることが報告されている<sup>3-6)</sup>。しかし、Vの溶出は生じるが他のインプラント材よりも溶出量は少なく、溶出した成分による為害作用の根拠はなく、臨床では積極的に使用されていることが報告されている<sup>7,8)</sup>。一方、このVの問題を回避するためにNbを添加した合金が開発されている<sup>9)</sup>。

本報告はJIS 2種、4種のTi材、機械的性質に優れているTi合金としてのTi-6Al-7Nb合金とTi-6Al-4V合金の曲げ強さ、ひずみ量、硬さと細胞培養について測定し、インプラント材料としての可能性について比較検討を行った。

#### 実験材料および方法

実験は表1に示す、JIS 2種（東京チタニウム社、以下G2と表示する）、4種（L・K Lein Metals社、以下G4と表示する）、Ti-6Al-4V合金（大同特殊鋼社、以下4Vと表示する）そしてTi-6Al-7Nb（大同特殊鋼社、以下TNと表示する）合金を用いて行った。

##### 1. 曲げ強さの測定

直径5mm、長さ50mmの試験片を各5本用い、支点間距離40mmの条件で万能試験機（INSTRON 5882インストロン）にて、曲げ強さ、ひずみ量の測定を行った。

##### 2. 硬さ測定

各試験片を長さ10mmに注水下で切断し、樹

脂にて包埋固定後、研磨機を用い最終研磨を0.1μmのアルミナ粉末で行った。研磨した試験片の中間部7箇所の硬さをマイクロビッカー（HMV-2000 島津製作所）を用い、荷重100gfで負荷時間10secの条件で測定した。

##### 3. 培養液中の溶出成分と細胞培養

溶出試験は直径5mm、長さ50mmの各試験片を37℃のα-MEM（SIGMA）培養液80ml中に6週間浸漬し、その培養液中のTi、Fe、Al、そしてNbの溶出量をプラズマ発光分析（ICPS-7510 島津製作所）で測定を行った。浸漬後の培養液を0.22μmのフィルター（FALCON）で濾過滅菌し、細胞培養実験に用いた。なお、コントロールとしてα-MEMのみを用いた。

培養液は最終濃度が10%になるようにFBS（fetal bovine serum, Hyclone）を加え、培養液を調製した（以降、溶出培養液とする）。細胞は、骨芽細胞様細胞株であるMC3T3-E1細胞を用いた。96 well plate（Falcon）を用いて、 $1 \times 10^3$  cells/wellになるように調整し、37℃、5% CO<sub>2</sub>存在下でα-MEM（10% FBS含）により24時間培養した。24時間培養後、培地を溶出培養液と交換し、さらに4日間培養した。細胞数の測定は、1、2、3および4日後にAlamar blue（Bio source）の蛍光量により計測した。培養液の1/10量のAlamar blue溶液を添加し、37℃、5% CO<sub>2</sub>存在下で3時間培養した。その後、マイクロプレートリーダー（Molecular Devices）により励起波長560nm、検出波長590nmにて蛍光を測定した。培養は各6回行った。

##### 4. 分散分析

エクセル（マイクロソフト）を使用し、それぞれの測定値について分散分析を行った。その結果は信頼限界  $p < 0.01$  と表示した。

表1：各金属の成分

	H	O	N	Fe	Al	V	Nb	Ti	
JIS 第2種	0.001	0.10	0.007	0.02	-	-	-	Bal	(株)東京チタニウム
JIS 第4種	0.001	0.29	0.01	0.04	-	-	-	Bal	L. Klein AG
Ti-6Al-7Nb	0.01	0.18	0.01	0.22	5.97	-	6.55	Bal	大同特殊鋼(株)
Ti-6Al-4V	0.01	0.15	0.01	0.17	6.01	3.9	-	Bal	大同特殊鋼(株)

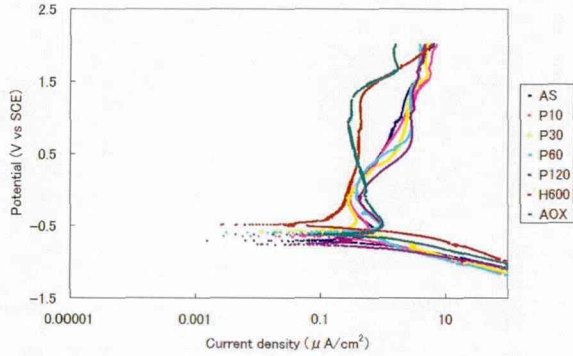


図9：1%乳酸溶液中での動電位分極曲線

表2

	E <sub>corr</sub> V	E <sub>p</sub> V	I <sub>c</sub> μA/cm <sup>2</sup>	I <sub>p</sub> μA/cm <sup>2</sup>
AS	-0.69	-0.55	0.74	0.93
	(0.03)	(0.02)	(0.11)	(0.20)
P10	-0.67	-0.53	0.57	1.22
	(0.05)	(0.03)	(0.04)	(0.18)
P30	-0.62	-0.48	0.49	1.82
	(0.07)	(0.06)	(0.11)	(0.28)
P60	-0.64	-0.49	0.83	2.35
	(0.05)	(0.02)	(0.12)	(0.53)
P120	-0.76	-0.50	1.11	1.98
	(0.12)	(0.03)	(0.13)	(0.71)
H600	-0.30	—	—	0.70
	(0.22)	—	—	(0.17)
AOX	-0.68	-0.50	1.00	0.35
	(0.05)	(0.03)	(0.09)	(0.03)

( ) : SD

0.35±0.03μA/cm<sup>2</sup>であった。またASおよび過酸化水素にて処理した条件では、不動態保持密度のピークを示す電位は低い位置にあった。E<sub>corr</sub>, I<sub>c</sub>およびI<sub>p</sub>はKruskal-Wallis検定の結果、それぞれの測定値に有意差(p<0.01)が認められ、E<sub>p</sub>についてはそれぞれの測定値に有意差は認められなかった。

7. 浸漬試験

浸漬試験後、各種処理したチタンインプラント体と上部構造体を組み合わせた試験片から溶出したTiの溶出量を図10に示す。Tiの溶出量はいずれの上部構造体を用いた条件においてもH600の溶出量が少なくなり、多重比較の結果、TI6ではASとP30、YP4ではASとP10およびP30、

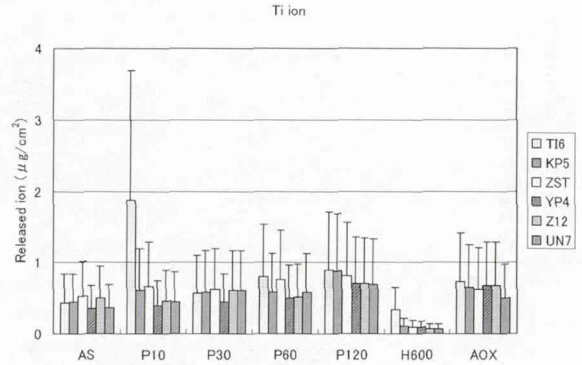


図10：インプラント体と上部構造体からの元素溶出量 (Ti)

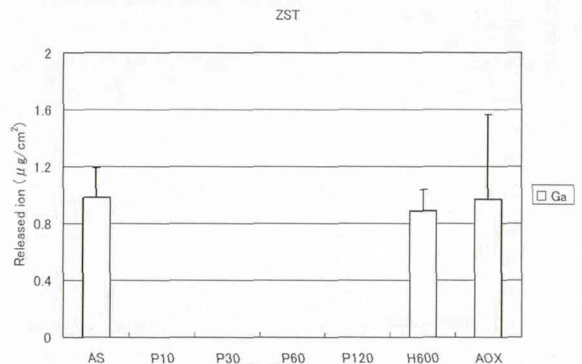


図11：ZSTからの元素溶出量 (Ti以外)

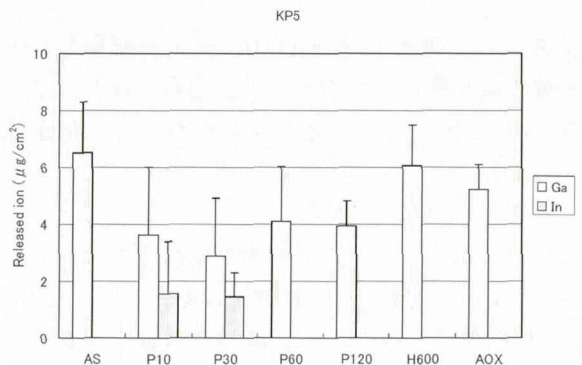


図12：KP5からの元素溶出量 (Ti以外)

UN7ではASを除く全てに有意差(p<0.01)が認められた。また上部構造体の違いでは、TI6の溶出量が多くなる傾向が認められた。

各種上部構造体からのTi以外の溶出量を図11~15に示す。尚TI6からはTi以外の元素の溶出は認められなかった。ZSTからはGaとInが、KP5からはGaが、YP4からはCuとZnが、Z12からはAg, Cu, Ga, In, Znが、そしてUN7からはAg, Al, In, Sn, Znが認められた。UN7からのAlの溶出量について、Alが含まれていないZST, KP5, YP4およびZ12からもUN7と同程度のAlが溶出した。よってこれら

結 果

曲げ強さ

図1に曲げ強さの測定結果を示す ( $p < 0.01$ ). G2の曲げ強さ (MPa) は  $1654.3 \pm 20.8$ , G4は  $1990.3 \pm 24.9$ , TNの  $2439.8 \pm 53.5$ , そして, 4Vの  $2935.2 \pm 115.8$ であった. 図2はひずみ量の測定結果を示す. G2のひずみ (%) は  $18.5 \pm 1.5$ , G4は  $19.1 \pm 0.9$ , TNは  $17.8 \pm 1.8$ , そして4Vは  $17.7 \pm 1.5$ であった.

図3は硬さの測定結果を示す ( $p < 0.01$ ). G2の硬さ (Hv) は  $215.1 \pm 1.6$ であり, G4は  $280.7 \pm 6.1$ , TNは  $315 \pm 6$ そして4Vの  $357.4 \pm 5.8$ であった.

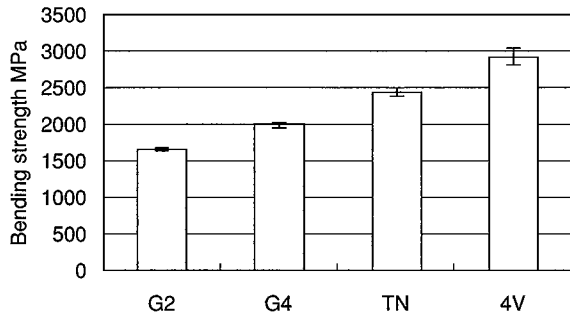


図1: 曲げ強さの測定結果

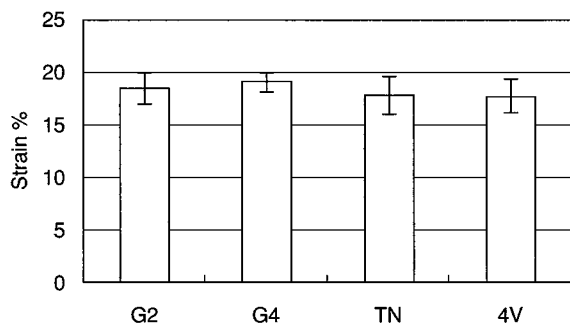


図2: ひずみ量の測定結果

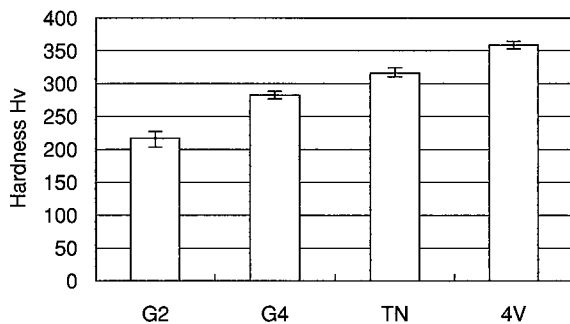


図3: 硬さの測定結果

培養液中の溶出成分と細胞培養

各金属を培養液に6週間浸漬した時の金属の溶出量を図4に示す. G2のTiの溶出量 (mg/l) は  $0.07 \pm 0.004$ であり, Feの溶出量は  $0.17 \pm 0.005$ であった. G4のTiの溶出量は  $0.095 \pm 0.002$ であり, Feは  $0.17 \pm 0.007$ であった. G2とG4はTiとFe以外は検出限界以下であった. TNではTi  $0.23 \pm 0.03$ , Al  $0.016 \pm 0.002$ , Nb  $0.026 \pm 0.0013$ の溶出量であった. 4VではTi  $0.1 \pm 0.003$ , Al  $0.021 \pm 0.0004$ , V  $0.027 \pm 0.0007$ の溶出量であった.

これらの培養液を用いMC3T3-E1細胞を培養した. その結果を図5に示す. 1日後のコントロールの細胞数 (A560 Alamar Blue) は  $186.9 \pm 3.2$ , G2は  $182.9 \pm 4.2$ , G4は  $182.1 \pm 3.7$ , TNは  $179.7 \pm 5.5$ , そして4Vは  $182 \pm 2.9$ であった. 培養2日後のコントロールは  $239.5 \pm 20.4$ であり, G2は  $242.7 \pm 9.5$ , G4は  $207.8 \pm 9.5$ , TNは  $225.9 \pm 16$ , そして4Vは  $214 \pm 11.7$ であった. 培養3日後のコントロールは  $259.4 \pm 12.6$ であり, G2は  $241.8 \pm 8.8$ であり, G4では  $234.8 \pm 7.4$ , TNでは  $242.1 \pm 13.5$ , そして4Vは  $231.5 \pm 10.9$ であった. 培養4日後のコントロールは  $471.5 \pm 22.8$ であり, G2は  $403.5 \pm 18.5$ であり, G4は  $449.1 \pm 38.6$ , TNは  $388.7 \pm 39.6$ , そして

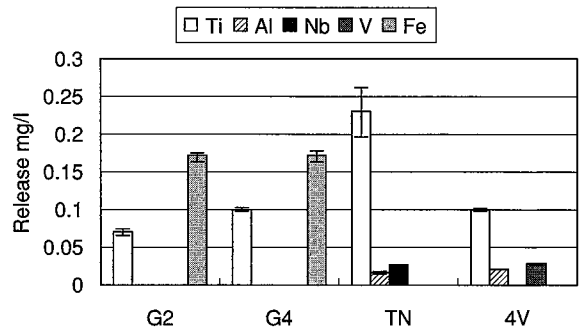


図4: 各元素の溶出量

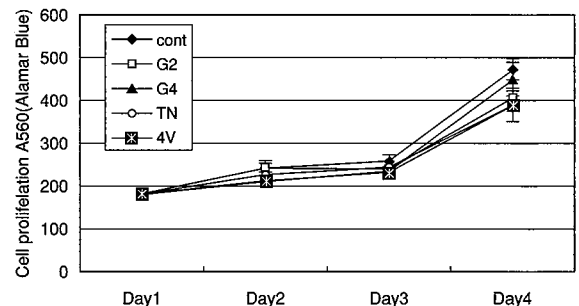


図5: 細胞培養の結果

4Vは $391.1 \pm 18$ であった。

### 考 察

歯科用インプラント体が破折したケースはアバットメント部とフィクスチャー部の合計で3%であることを報告している<sup>1)</sup>。破折後、再度インプラント体を植立することは患者にとっては肉体的にも経済的にも負担が大きいと考えられる。したがって、インプラント体が破折する原因を究明することが必要である。インプラント体に垂直に荷重が負荷された場合とインプラント体を傾斜させ荷重を負荷した時の応力分布は異なっており、45°の傾斜では1/10の荷重で破折する可能性があることを報告した<sup>10)</sup>。また、G2よりもG4が引張強さが約300MPa大きく、伸びは約5%小さく、耐力は約70MPa大きいことを報告した<sup>11)</sup>。これらはTiに含有されるO, N, Feの量が原因している<sup>3)</sup>。一方、破折に対応するために、G2とG4よりも強度の大きな4Vが加工されて市販されている。VとNbはTiに全率固溶し、β相を安定化する元素であり、Alはα相を安定化することが報告されている<sup>12,13)</sup>。4VとTN合金はα+β相を有する合金であり、点在するVとNbの濃度の高い塊状の組織はβ相を示し、他はα相であり、G2とG4に関しては単一のβ相を示す<sup>8,12,13)</sup>。

本研究は従来から使用されているG2, G4, 4Vと4Vの代用として注目されているTNの4種類の金属を用い、それぞれの曲げ強さ、細胞培養について検討し、よりよいインプラント体を作製する基礎とすることを目的とした。

曲げ強さは4Vが最も大きく、ついでTN, G4そしてG2の順であった。ひずみ量が最も大きいのはG4そしてG2の順であり、ついでTNと4Vであったが、この両者の差は認められなかった。4VとTNはα+β相によって構成されており、機械的性質はα相の量、形態によって左右されると報告されており、α相の容積率が多くなるにつれて、塑性加工は困難になることや、弾性定数が大きくなり耐クリープ性が改善されることが報告されている<sup>12)</sup>。したがって、TNと4Vの組織はα+β相で構成されているためにβ相のG2, G4よりも曲げ強さは大きくなったと考えられる。塑性加工は曲げ強さが大きいTNと

4Vは困難になり、ひずみ量が小さくなっている。

硬さは4Vが最も大きく、TN, G4そしてG2の順に小さな測定値であった。β単相のG2, G4はα+β相のTNと4Vよりも硬さは小さくなっている。また、G2がG4よりも硬さが小さいのは、OとFeの固溶量が少ないためと考えられる。

培養液中に各金属を浸漬し、その溶液中の成分を分析した結果、G2とG4はTiとFeが溶出しており、TNからはTi, Al, Nbが溶出し4VからはTi, Al, Vが溶出していた。Vは発ガン性について論議されている元素である<sup>4-6)</sup>。Tiについては15mg/lの濃度で細胞は生きられなくなることが報告されているが、本実験では最大でも0.25mg/lとわずかな溶出量であった<sup>3)</sup>。Tiの溶出量が少ない場合、化学的不活性なTiとの化合物が生成され、骨とのオッセオインテグレーションが生じることが示されている<sup>14)</sup>。Ti, Al, Nb, V, Feの各元素が溶出した培養液を用い、細胞培養を行った結果、コントロールと比較してわずかに細胞数は減少する傾向であった。従来からインプラント体として使用されているG2, G4とTN, 4Vについては差が認められなかった。今後は生体反応について実験を行う必要性が示唆された。

### 結 論

JIS Ti タイプ2, 4, Ti-6Al-4V合金とTi-6Al-7Nb合金についての機械的性質および細胞培養について検討を行った結果、以下の結論が得られた。

1. 曲げ強さ、硬さはTi-6Al-4Vが最も大きく、JIS Ti タイプ2が最も小さかった。
2. ひずみ量はJIS Ti タイプ2, 4がTi-6Al-4V合金, Ti-6Al-7Nb合金よりも大きかった。
3. 培養液中に浸漬した各金属からのTiの溶出量はTi-6Al-4V合金からが最も大きかった。ついでJIS Ti タイプ2とタイプ4からのFeの溶出であった。Ti-6Al-7Nb合金からのNbとTi-6Al-4V合金からのVの溶出量は共に0.03mg/l以下であった。
4. 各金属を浸漬した培養液を用い、細胞培養を

行った結果は, コントロールと比較して細胞数はわずかに減少する傾向であったが各金属間での細胞数の差は認められなかった。

#### 文 献

- 1) Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K and Kan JY (2003) Clinical complications with implants and implant prostheses. *J Prosthetic Dent* **90**: 121-32.
- 2) 三浦維四, 井田一夫 (1988) Tiの歯科利用, 第1版, 121, クインテッセンス, 東京.
- 3) 藤本和久 (1986) インプラント材料としてのTi-Ni 2元合金に関する実験的研究. *日本インプラント学会誌* 25-55.
- 4) 梶原鳴雪 (1980) 元素の不思議な力, 初版, 6, 工業調査会, 東京.
- 5) 桜井 弘, 田中英彦 (1994) 生体微量元素, 初版, 166, 廣川書店, 東京.
- 6) Scortecchi GM, Misch CE and Benner KU (2003) *Implants and Restorative Dentistry, First Edition*, 245, Martin Dunitz, New York.
- 7) Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ and Lemons JE (2004) *Biomaterials Science, Second Edition*, 562. Elsevier Academic Press, San Diego.
- 8) Craig RG and Powers JM (2002) *Restorative Dental Materials, 11th Edition*, 158, Mosby, Missouri.
- 9) 筏 義人 (1993) 生体適合材料, その機能と応用, 初版, 74, 日本規格協会, 東京.
- 10) 永沢 栄, 早野圭吾, 新納 亨, 吉田貴光, 溝口利英, 寺島伸佳, 田村 郁, 伊藤充雄, 矢ヶ崎裕, 久保田 修, 好村昌之 (2005) 有限要素法によるチタンインプラントの非線形応力解析. *歯材器* **24**: 372.
- 11) 小野擴仁, 早野圭吾, 平 晃一, 永澤 栄, 伊藤充雄 (2005) インプラント材としてのチタンの機械的性質. *松本歯学* **31**: 149-54.
- 12) 草道英武, 村上陽太郎, 木村啓造 (1987) *金属チタンとその応用*, 初版, 46, 日刊工業新聞社, 東京.
- 13) 新 成夫 (1972) *溶接冶金学*, 初版, 279, 丸善, 東京.
- 14) Powers JM and Sakaguchi RL (2006) *Craig's Restorative Dental Materials, 12<sup>th</sup> Edition*, 563, Mosby, Missouri.