

[原著] 松本歯学 21 : 301~311, 1995

key words : ハイドロキシアパタイト - キトサン - 生体材料

生体材料に関する研究 その10 キトサンを溶解する有機酸に対する各種アパタイトの溶出

森 厚二, 横山宏太, 山倉和典, 中島三晴
新納 亨, 五十嵐俊男, 山岸利夫, 伊藤充雄

松本歯科大学 総合歯科医学研究所 生体材料部門 (主任 伊藤充雄 教授)

Studies of Biomaterials
Part 10 Relation between release from various apatites
and produce of chitosan sol for organic acids

KOJI MORI, KOTA YOKOYAMA, KAZUNORI YAMAKURA
MITSU HARU NAKAJIMA, TORU NIRO, TOSHIO IGARASHI
TOSHIO YAMAGISHI and MICHIO ITO

*Department of Biomaterials, Institute for Dental Science, Matsumoto Dental College
(Chief : Prof. M. Ito)*

Summary

This studies examine release of Ca and P from β -TCP, bovine bone and hydroxyapatite for malic acid and malonic acid which used dissolving chitosan. The other examine release from hardened specimen of bone filling materials and analyzed X-ray diffraction pattern about residues. The main results obtained are as follows.

1. β -TCP was decomposed by malonic acid.
2. BB and HAP not decomposed by organic acid.
3. Mixture of β -TCP with malic acid showed the maximum amount of release for calcium and phosphate.
4. Mixture of BB with malic acid showed the minimum amount of release for calcium and phosphate.
5. Calcium and zinc appears to be selectively released from the hardened specimen.
6. Each apatite of bone filling materials were not decomposed.

結 言

近年、インプラント材料としてチタンやアパタイトが単独あるいは複合にして人工歯根、顎提再建や抜歯窩の骨形成材として研究が行われたり、また臨床に応用されている¹⁻¹¹⁾。チタンは、優れた生体親和性を有し、アパタイトは、骨伝導性を有している。しかし、アパタイト顆粒は、骨形成したい部位に埋入しても時間経過に伴って移動してしまい、骨形成に十分に寄与することが出来ない結果を招いている。我々は、アパタイト顆粒の固定を目的として、生体吸収性のキトサンとの組合せについて研究を行ってきた¹²⁻¹⁹⁾。キトサンは、甲殻類から抽出される天然高分子材料であり、有機酸で溶解することが可能である。このキトサンゾルは中和することによってゲル化するために、容易にアパタイト顆粒を固定することが出来る。有機酸の中で、リンゴ酸とマロン酸を用いてキトサンを溶解し、中和材として酸化カルシウム、酸化亜鉛、ポリリン酸ナトリウム等を用いている。そこで、キトサンを溶解するのに用いる有機酸と、骨伝導用材料としてのアパタイト粒子 (β 型三リン酸カルシウム、焼成した牛骨粉と合成ハイドロキシアパタイト) が反応し、異なったリン酸カルシウムの化合物を生成するのかどうか。また、酸化カルシウム、酸化亜鉛そしてアパタイトを混合した粉末とキトサンゾルを練和することによって得られた硬化体からの骨形成に関するカルシウム、リンそして偽害作用の点から亜鉛の溶出量について検討する必要がある。本報告はこれらの溶出とアパタイトの分解等について検討した結果である。

材料および方法

実験に用いた有機酸は、リンゴ酸 (ナカライテスク) とマロン酸 (ナカライテスク) である。アパタイトは、ハイドロキシアパタイト (三井東圧平均粒径 $10 \mu\text{m}$ 、以下の文中では、HA と表示する)、 β 型リン酸三カルシウム (ナカライテスク平均粒径 $2 \mu\text{m}$ 、以下の文中では、 βT と表示する)、そして図 1 に示す方法にて作製した牛骨粉 (平均粒径 $45 \mu\text{m}$ 、以下の文中では BB と表示する) を用いた。

1. pH 値の測定

生理食塩水 50 ml 中に、各々のアパタイトを 0.5 g 浸漬し、浸漬から 5 分後と 37°C の恒温槽中で 1 分間に 100 回振盪した 7 日後の pH 値を測定した。測定は各々 3 回行った。一方、リンゴ酸とマロン酸を、各々に 0.5 g 用い、 50 ml の生理食塩水中にて溶解し、この溶液中に、各々のアパタイトを 0.5 g 浸漬した。そして、5 分後の pH 値と 37°C の恒温槽中で 100 回振盪した 7 日後の pH 値を測定した。測定は、各々に 3 回行った。

2. X線回折と溶出量について

1) アパタイト粉末からの溶出と X線回折

リンゴ酸とマロン酸を溶解した生理食塩水中に浸漬した各々のアパタイトをろ過し、ろ液中の Ca, P について逐次蛍光 X線装置 (島津 Sxf-1200) にて分析を行った。測定は、 40 kV 、 70 mA で行った。残渣は X線回折装置 (島津 XD-D1) を用いて 5 kV 、 500 mA の条件で測定を行った。

2) 硬化体からの溶出および pH 値の測定

リンゴ酸 0.5 g とマロン酸 0.5 g を各々に生理食塩水 10 ml で溶解し、キトサン (甲陽ケミカル) 0.5 g を各々に溶解してゾルを作製した。次に、キトサンゾルのゲル化材としての酸化カルシウム (純正化学)、酸化亜鉛 (ナカライテスク) と各々のアパタイトを表 1 に示す配合になるように合成した。この各々の粉末 2.3 g を用いて、キトサンゾルと練和を行い、練和泥を高さ 10 mm 、直径 4 mm の寸法を有する金型にシリンジで注入した。硬化後、金型から取り出した試験片 5 個を用いて、生理食塩水 50 ml に浸漬した。浸漬後、 37°C の恒温槽中で 1 分間に 100 回振盪し、7 日後にろ過を行い、ろ液中の Ca, P と Zn 量について分析を行った。また、残渣については X線回折を行った。

pH 値の測定は、溶出試験に用いたと同様の寸法を有する金型にて作製した 5 個の試験片を 50 ml の生理食塩水中に浸漬して行った。測定は、浸漬 5 分後と 37°C の恒温槽中で 1 分間に 100 回振盪した 1 日後および 7 日後の pH 値について行った。測定は、各々 3 回行った。

3. アパタイト粒子の形態観察

HA, βT と BB 粒子の形態観察を、X線マイクロアナライザ (日本電子 JCX A733) を用い、 5 kV で 500 mA で行った。

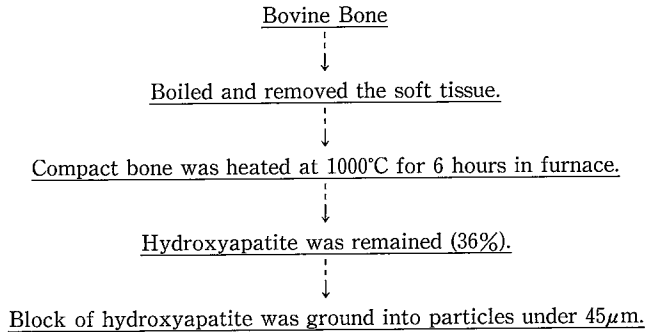


Figure 1: Preparation of ashed bovine bone powder

Table 1: Powder compositions of tested samples

	Code	β -Tri Calcium phosphate	Bovine Bone	Hydroxy apatite	CaO	ZnO
1	TC	0.4	—	—	0.02	0.04
2	BC	—	0.4	—	0.02	0.04
3	HC	—	—	0.4	0.02	0.04

(%)

結 果

1. pH 値の測定

表2は、生理食塩水中に各々のアパタイトを浸漬し、5分後と7日後のpHを測定した値を分散分析した結果を示す。この表によるとアパタイトの種類、測定時間として、これら両者の交互作用が1%の危険率で有意差が認められた。図2にその測定値を示す。この図によると、生理食塩水の5分後のpH値は、6.4であり、7日後では、7.6であった。生理食塩水中に浸漬した β Tの5分後のpH値は、9.5、7日後では、8.7と少しpH値は減少していた。BBの5分後のpH値は、10.9であり、7日後では10.2であった。一方、HAの5分後のpH値は、7.2であり、7日後では、6.9であった。わずかに7日後のpH値が低くなる傾向であった。

生理食塩水中で、リンゴ酸とマロン酸を各々に溶解し、各々の溶液中に各種アパタイトを浸漬し、pH値変化を測定した。その測定値を分散分析した結果を表3に示す。この表によると、用いる酸、アパタイトの種類、そしてこれらの交互作用が、1%の危険率で有意差が認められた。図3にその測定値を示す。この図によると、生理食塩水中に

リンゴ酸を溶解した5分後のpH値は、2.4であり、7日後では、2.2であった。マロン酸を溶解した5分後のpH値は、2.1、7日後では、1.9であった。両者とも7日後のpH値が5分後のpH値よりもわずかに低下する傾向であった。リンゴ酸の溶液に、 β Tを浸漬した5分後のpH値は3.9であり、7日後では、4.1であった。マロン酸の溶液を用いた場合も同様のpH値を示した。BBをリンゴ酸の溶液に浸漬した5分後のpH値は3.2、7日後では、3.3であり、マロン酸を用いた場合の5分後のpH値は、2.9、7日後では3.1であった。HAをリンゴ酸の溶液に浸漬した5分後のpH値は3.7、7日後では、3.9であった。マロン酸を用いた場合の5分後のpH値は3.8、7日後では4.0であった。5分後のpH値よりも7日後のpH値がすべての組合せにおいて大きな測定値を示した。 β TとHAにおいては、リンゴ酸とマロン酸のpH値の差は認められなかったが、BBにおいては、マロン酸を用いた場合のpH値がわずかに低い結果であった。

一方、硬化体のpH値を測定し、その測定値を分散分析した結果を表4に示す。この表によるとアパタイトの種類、測定時間、酸の種類に各々有意差が認められた。その測定値を図4に示す。この

Table 2: Analysis of variance for pH values

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Apatite	54.469	3	18.156	253.00	<0.01
B : Period	0.122	1	0.122	1.70	—
A × B	3.765	3	1.255	17.49	<0.01
e	1.148	16	0.072	—	—
Total	59.504	23			

A : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

B : Measurement time-5 minutes and after 7 days.

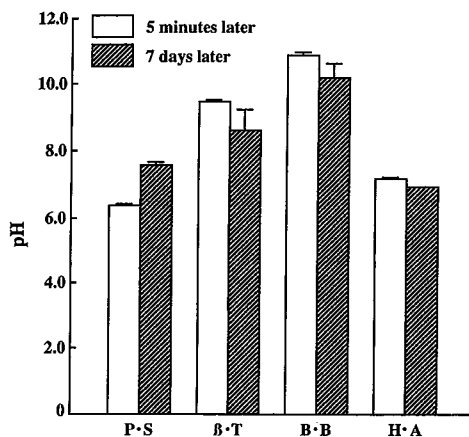


Figure 2: pH values of various powders mixed with physiologic saline.

PS : physiologic saline, β T : β -tricalcium phosphate,

BB : bovine bone, HA : hydroxyapatite

Table 3: Analysis of variance for pH values

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Acid	0.203	1	0.203	54.35	<0.01
B : Apatite	25.748	3	8.583	2300.19	<0.01
C : Period	0.090	1	0.090	24.16	<0.01
A × B	0.278	3	0.093	24.81	<0.01
A × C	0.001	1	0.001	0.27	—
B × C	0.407	3	0.136	36.34	<0.01
A × B × C	0.009	3	0.003	0.81	—
e	0.119	32	0.004	—	—
Total	26.855	47			

A : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

B : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

C : Measurement time-5 minutes and after 7 days.

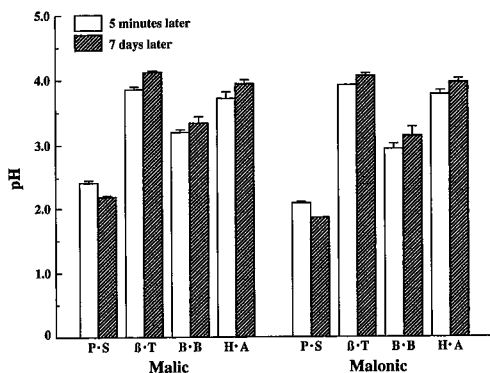


Figure 3 : pH values of various powders mixed with malic acid solution and malonic acid solution
 PS : physiologic saline, βT : β-tricalcium phosphate, BB : bovine bone,
 HA : hydroxyapatite

Table 4 : Analysis of variance for pH values

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Apatite	0.515	2	0.258	70.62	<0.01
B : Period	8.265	2	4.132	1133.04	<0.01
C : Acid	2.784	1	2.784	763.19	<0.01
A × B	0.350	4	0.087	23.96	<0.01
A × C	0.090	2	0.045	12.36	<0.01
B × C	1.006	2	0.503	137.94	<0.01
A × B × C	0.083	4	0.021	5.71	<0.01
e	0.131	36	0.004	—	—
Total	13.224	53			

A : Kinds of apatite-bovine bone, β-tricalcium phosphate and hydroxyapatite

B : Measurement time-5 minutes, after 1 day and after 7 days.

C : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

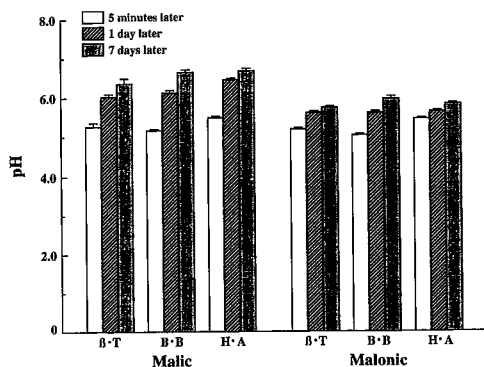


Figure 4 : Relationship between the measured pH value of hardened samples and the time elapsed
 βT : β-tricalcium phosphate, BB : bovine bone, HA : hydroxyapatite

表によると、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルを用いた pH 値は 1 日後にすべて 6 以上であった。最大は HA を用いた場合の 7 日後の pH 値で 6.19 であった。一方、マロン酸で溶解したキトサンゾルを用いた pH 値の最大は 7 日後の 5.97 であった。

2. X線回折

表 5 は、リンゴ酸とマロン酸の各々の水溶液中に 7 日間浸漬した β T、BB と HA の X 線回折結果である。 β T は、酸によって変化が認められており、特にマロン酸中では Brushite として同定された。その X 線回折結果を図 5 と 6 に示す。図 5 は、生理食塩水中に 7 日間浸漬した β T であり、図 6 は、マロン酸溶液中に β T を 7 日間浸漬した X 線回折結果である。BB と HA に関しては、変化は認められなかった。

キトサンゾルと表 1 に示す各粉末の練和を行い、硬化した硬化体を生理食塩水中に 7 日間浸漬後、硬化体の X 線回折を行った。その結果を表 6 に示す。この表によると、 β T、BB、HA ともに変化は認められなかった。

3. 溶出量の測定

表 7、8 は、リンゴ酸溶液とマロン酸溶液中での Ca と P の溶出量を測定した値を分散分析した結果である。この表によると、酸の種類、アパタイトそして、これらの交互作用に 1% の危険率で有意差が認められた。この測定値を表 9 に示す。Ca と P が最も多く溶出したのは、 β T をリンゴ酸の溶液に浸漬した、5590 ppm であり、P の溶出量は、6327 ppm であった。また、Ca の最小溶出量は、BB をリンゴ酸溶液に浸漬した場合の 1417 ppm であり、P も同様な条件で 1204 ppm であった。

一方、硬化体からの溶出量を測定し、その測定値を分散分析した結果を表 10 と 11 に示す。表 10 は Ca の溶出量について示す。この表によると酸の種類、アパタイトの種類、そしてこれらの交互作用が 1% の危険率で有意差を示した。また、表 11 は Zn の溶出量についての分散分析結果を示す。この表によると酸の種類、アパタイトの種類そして、これらの交互作用が 1% の危険率で有意差を示した。これらの測定値を表 12 に示す。Ca の溶出量が最も多く認められたのが、BB 粉末を用い、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルとを練和した硬化体の場合で 655 ppm であった。一方、P については、

BB 粉末を用い、マロン酸で溶解したキトサンゾルを用いた硬化体の場合で 9 ppm であった。P は、他の条件では溶出が認められなかった。Zn の最大溶出量は、HA 粉末を用い、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルと練和した硬化体からの 230 ppm であり、最小は、BB 粉末を用い、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルと練和した硬化体からの 41 ppm であった。

4. アパタイト粒子の形態観察

図 6 は、 β T 粉末、BB 粉末と HA 粉末の表面状態を観察した結果を示す。この図によると、 β T 粉末は、平滑な表面を呈し、BB 粉末の表面は、著しい空隙が観察されている。一方、HA 粉末の表面は、栗のいがのような針状結晶が観察された。

考 察

骨形成用材料は、生体内に埋入した時、構成成分が溶出することにより、為害作用を及ぼすことがあってはならない。むしろ、構成成分が溶出することによって、骨形成を有利に進行させ、埋入した材料と骨とが早期に置換することが理想的である。こういった材料の開発を目的として、キトサンを結合材とした骨補填材の研究を行ってきた。そこで基材となる β T、BB、HA とキトサンを溶解するのに使用するリンゴ酸とマロン酸との反応や Ca、P の溶出量について詳細に究明しておくことが重要であると考えられる。 β T、BB、HA とキトサンを溶解するリンゴ酸およびマロン酸との反応について実験を行った結果、 β T がリンゴ酸とマロン酸の溶液に浸漬することで変化を生じていた。特にマロン酸溶液中で β T は、Brushite に変化していた。しかし、他のアパタイトについては、変化は認められなかった。また、用いるアパタイトの生理食塩水中での pH 値について測定した結果 BB が最大で pH 10.9、最小値は HA の 6.9 であった。リンゴ酸とマロン酸の各々の溶液中にアパタイトを浸漬した pH 値の最大値は、リンゴ酸の溶液中に浸漬した β T の 7 日間経過した 4.1 であった。一方、最小の pH 値は、BB をマロン酸の溶液中に 7 日間浸漬した 5 分後の 2.9 であった。 β T が、Brushite に変化した溶液の pH 値も、酸性のままであった。

リンゴ酸で溶解したキトサンゾルと、合成した粉末とを練和した硬化体の pH 値は、マロン酸で

Table 5: X-ray diffraction analysis of residue at 7 days.

	Malic acid	Malonic acid	Physiologic Saline
β -Tri Calcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$ $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Bovine Bone	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Hydroxyapatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

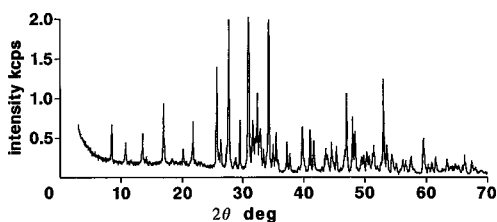


Figure 5: X-ray diffraction pattern of β -tricalcium phosphate in physiologic saline

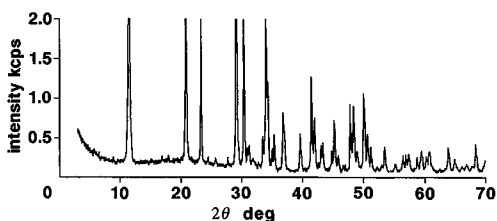


Figure 6: X-ray diffraction pattern of β -tricalcium phosphate in malonic acid solution

Table 6: X-ray diffraction analysis of residue at 7 days

	Chitosan-Malic acid	Chitosan-Malonic acid
β -Tri Calcium phosphate CaO, ZnO	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Bovine Bone CaO, ZnO	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Hydroxyapatite CaO, ZnO	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

Table 7: Analysis of variance of calcium volume

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Acid	58824.500	1	58824.500	12.51	<0.01
B : Apatite	21079200.000	2	10539600.000	2240.66	<0.01
A × B	7693950.000	2	3846980.000	817.85	<0.01
e	56445.500	12	4703.790	—	—
Total	28888400.000	17			

A : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

B : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

Table 8: Analysis of variance of phosphate volume

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Acid	4386720.000	1	4386720.000	814.34	<0.01
B : Apatite	25087900.000	2	12544000.000	2328.64	<0.01
A × B	22073000.000	2	11036500.000	2048.79	<0.01
e	64642.000	12	5386.830	—	—
Total	51612300.000	17			

A : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

B : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

Table 9: Quantity of calcium and phosphate released from each apatites

	Malic acid		Malonic acid	
	Ca	P	Ca	P
β -Tri Calcium phosphate	5590±77.5	6327±58.7	3668±100.4	2208±117.4
Bovine Bone	1417±32.4	1204±77.7	2544±42.3	1829±76.4
Hydroxyapatite	3173±73.9	1854±53.7	3625±62.0	2386±18.7

(ppm)

Table 10: Analysis of variance of calcium volume

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Acid	3872.000	1	3872.000	10.55	<0.01
B : Apatite	43204.000	2	21602.000	58.86	<0.01
A × B	13504.000	2	6752.000	18.40	<0.01
e	4404.000	12	367.000	—	—
Total	64984.000	17			

A : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

B : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

Table 11: Analysis of variance of zinc volume

Source	SS	DF	MS	F	p
A : Acid	11400.500	1	11400.500	130.54	<0.01
B : Apatite	57369.000	2	28684.500	328.45	<0.01
A × B	12961.000	2	6480.500	74.20	<0.01
e	1048.000	12	87.333	—	—
Total	82778.500	17			

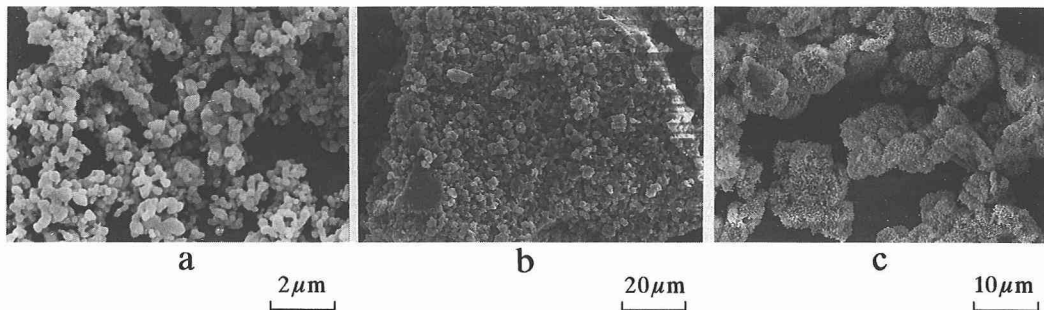
A : Kinds of organic acid-Malic acid and Malonic acid

B : Kinds of apatite-bovine bone, β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite

Table 12: Quantity of calcium and zinc released from each hardened samples

	Chitosan-Malic acid			Chitosan-Malonic acid		
	Ca	P	Zn	Ca	P	Zn
β -Tri Calcium phosphate CaO, ZnO	540 \pm 8.2	—	202 \pm 6.9	604 \pm 22.7	—	122 \pm 10.8
Bovine Bone CaO, ZnO	655 \pm 29.1	—	41 \pm 2.7	607 \pm 15.4	9 \pm 1.0	66 \pm 3.6
Hydroxyapatite CaO, ZnO	475 \pm 18.0	—	230 \pm 17.3	547 \pm 14.4	—	134 \pm 6.2

(ppm)



a : β T
b : BB
c : HA

Figure 7: Morphology of β -tricalcium phosphate (left), bovine bone (middle), and hydroxyapatite (right).

溶解したキトサンゾルを用いた硬化体よりも0.6~0.8大きかった。また、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルを用いた硬化体のpH値は、1日後ですべて6以上であり、マロン酸の場合はすべて、6以下であった。キトサンゾルのゲル化材として混合した酸化カルシウム、酸化亜鉛によりpH値は高くなる傾向である。細胞に対する影響を考えると早い時期に中性になることが好ましいと考えられる²⁰⁾。

CaとPの溶出量については、 β Tをリンゴ酸溶液に浸漬した場合が最大値を示している。最小値は、BBをリンゴ酸溶液に浸漬した結果であった。CaとPの濃度が骨形成を促進するのに必要となるが、Caの溶出量が多いほどアルカリ傾向が強くなる

なると考えられる。溶出量の多い β TのpH値は他のアパタイトよりもわずかに高く、ついでHA、BBの順序であった。この結果は、Caの溶出量に比例していると考えられる。各アパタイトの粉末からの溶出量は、結晶構造と表面積によっても影響され、 β Tが最も粒度が細かく、BBは、粒子表面に空隙が多く、HAの表面は、針状結晶が認められているのが特徴である。しかしながら、本研究ではこれらの粉末の表面積は測定していない。一方、硬化体からのCa溶出量の最大値は、BBを基材とした合成粉末を用い、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルとを練和した場合であった。また、最小値は、HA粉末を基材とした合成粉末を用い、リンゴ酸で溶解したキトサンゾルとを練和した場合で

あった。Pの溶出はほとんど認められず、わずかに認められたのは、BBを基材とした合成粉末であった。Znの最大溶出量は、HAを基材とした合成粉末をリンゴ酸で溶解したキトサンゾルとを練和した硬化体の場合であり、最小溶出量は、BBを基材とした合成粉末とリンゴ酸で溶解したキトサンゾルとの組合せであった。Znは、生体内に体重70 kgの人で約2.3g含有されていることや傷害部位の修復促進に寄与することが報告されている^{21,22)}。本研究でのZnの溶出量が生体にどのように影響するかについては、今後細胞を用いた実験を行う必要があると考えられる。硬化体と各アパタイト粉末の溶出量を比較すると、硬化体からのCaの溶出量はかなり少なくなる傾向にあり、Pの溶出は、ほとんど認められなかった。今後、動物実験を行い、骨形成により適したアパタイトとキトサンの組合せについて検討していきたいと考えている。

結 論

キトサンを溶解するリンゴ酸とマロン酸に対するβ型リン酸3カルシウム、牛骨とハイドロキシアパタイトからのP、Caの溶出と反応について検討した。また、キトサンゾルを用いて硬化させる練成方式の骨補填材の硬化体からの溶出についても検討した。結論は、次のようであった。

1. β型リン酸3カルシウムは、マロン酸と反応し、Brushiteに変化していた。
2. 牛骨とハイドロキシアパタイトの分解は認められなかった。
3. β型リン酸3カルシウムとリンゴ酸との組合せはCaとPの溶出量が最大であった。
4. 牛骨とリンゴ酸の組合せは、最もCaとPの溶出量が少なかった。
5. 硬化体からの溶出は、CaとZnが多く認められた。
6. 硬化体中のアパタイトは安定していた。

文 献

- 1) 伊藤充雄, 高橋重雄 (1986) プラズマ溶射法を用いたアパタイトコーティングした複合材料の製作について. 歯材器, 5: 727-733.
- 2) 伊藤充雄, 原 基, 塩谷晴重, 興 秀利, 山岸利夫 (1991) 生体材料に関する研究(その2) プラズマコーティングした多孔質ハイドロキシアパ

タイトの機械的性質について. 歯材器, 10: 179-185.

- 3) Haman J.D., Lucas L.C. and Crawmer D. (1995) Characterization of high velocity Oxytues combustion sprayed hydroxy apatite, *Biomaterials*, 16: 229-237.
- 4) 湯澤邦裕, 高階光博, 森永一喜, 中川寛一, 浅井康宏, 高橋俊之, 梅原一浩, 腰原 好 (1993) ハイドロキシアパタイト被覆2回法インプラントに関する臨床的検討. 歯科学報, 93: 471-484.
- 5) Bränemark, P. I., Adell, R., Albrekts, T., Lekholm, U., Lundkvist, S. and Rockle, B. (1983) Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials*, 4: 25-28.
- 6) 柳澤定勝 (1980) インプラント—その臨床と現状, 第1版, 492. 書林, 東京.
- 7) 川原春幸 (1975) インプラント材料とセラミックス. セラミックス, 10: 447.
- 8) 筏 義人 (1993) 生体適合材料その機能と応用, 73. 日本規格協会, 東京.
- 9) 梅田正博, 岩田耕三, 柴田 和, 武 宣昭, 内藤 勲, 高橋伸彰, 島田勝弘, 栗岡一人, 川本博男, 寺延 治, 島田柱吉 (1992) 各種 HAP 顆粒の骨伝導性と HAP-骨複合体の安定性について. 口科誌, 41: 258-267.
- 10) 樋田謙二郎, 亀山嘉光, 神 祥宏, 可城秀光, 嶋村知記, 山田長敬 (1991) Vicryl-Schlauch[®] 使用によるヒドロキシアパタイト移植に関する実験的研究. 口科誌, 40: 729-745.
- 11) 栗原徳善, 辰巳順一, 池田克己 (1987) 培養系における焼成骨の評価, *The Quintessence*, 6: 104-105.
- 12) 伊藤充雄, 山岸利夫, 菅井敏郎 (1990) 生体材料に関する研究(その1) ハイドロキシアパタイトをキトサンで練和した骨補填材について. 歯材器, 9: 608-616.
- 13) Ito M. (1991) Vitro properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite bone filling paste. *Biomaterials*, 12: 41-45.
- 14) 伊藤充雄, 横山宏太, 森 厚二, 新納 亨, 山岸利夫 (1993) 生体材料に関する研究(その4) リン酸カルシウムを含有したキトサン膜の製作について. 歯材器, 12: 506-512.
- 15) 伊藤充雄, 新納 亨, 森 厚二, 横山宏太, 山岸利夫 (1994) 生体材料に関する研究(その5) β型リン酸3カルシウムをキトサンで練和した骨補填材について. 歯材器, 13: 9-16.
- 16) Kawakami, T., Antoh, M., Hasegawa, H., Yamagishi, T., Ito, M. and Eda, S. (1991) Subcutaneous tissue response to a chitosan-bonded hydroxyapatite self-hardening paste in rats.

- Med. Sci, 19: 725-727.
- 17) Kawakami, T., Antoh, M., Hasegawa, H., Yamagishi, T., Ito, M. and Eda, S. (1992) Experimental study on osteoconductive properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite self-hardening paste, *Biomaterials*, 13: 759-763.
 - 18) 伊藤充雄, 新納 亨, 森 厚二, 横山宏太, 中山優子, 山岸利夫(1994)生体材料に関する研究(その6)キトサンフィルム of 機械的性質とハイドロキシアパタイト含有量の関係について. 歯材器, 13: 351-357.
 - 19) 伊藤充雄, 新納 亨, 森 厚二, 横山宏太, 竹内勝泉, 中山優子, 山岸利夫(1995)生体材料に関する研究(その7)乾燥したキトサンフィルムの機械的性質について. 歯材器, 14: 175-180.
 - 20) 松本良造, 今井弘一(1993)細胞回復度試験法の確率に関する基礎的検討初期細胞数と細胞回復時間について. 歯材器, 12: 374-392.
 - 21) 山根靖弘(1986)環境汚染物質の生体への影響17. 亜鉛, 111. 東京化学同人, 東京.
 - 22) 藤原泰之, 桜井 繁, 坂元倫子, 鍛冶利幸(1995)培養血管内皮細胞層の修復に対する亜鉛の促進作用. 第6回日本微量元素学会予稿集, 70.