

令和元年6月11日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11650

研究課題名(和文) 口腔内でフッ素を使用する際のチタンインプラントの腐食現象について

研究課題名(英文) Corrosion behavior of titanium implant in the oral using fluoride

研究代表者

中川 雅晴 (Nakagawa, Masaharu)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：80172279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Tiインプラントの埋入症例は近年急激に増加している。Tiは酸性のフッ素環境で腐食することは明らかとなっているが、実際の口腔内環境で腐食が生じるか、という問題はまだ明確にはなっていない。本研究では口腔内に近い実験環境を構築し、市販のフッ素含有歯磨剤(高濃度フッ素含有歯磨剤を含む)を用いてTiの腐食試験を行った。チタン表面での口腔内細菌の培養試験も行った。フッ素含有歯磨剤はフッ素含有水溶液に比べて腐食が生じにくい傾向を示したが、口腔内でも腐食は生じる可能性が示唆された。Tiインプラントを埋入している場合はフッ素未含有の歯磨剤を用いるか、埋入部位以外の場所からのブラッシングを行うことを推奨する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Tiインプラントの埋入症例は近年急激に増加している。酸性のフッ素環境でTiの腐食が生じることは明らかとなっているが、実際の口腔内で腐食が生じるか否かについては賛否両方の意見が出され、学会だけでなく世間一般でも話題となっている。市販の歯磨剤を用い、口腔内環境を模した実験においては、Tiの腐食が発生することが示され、また口腔内から撤去したインプラント表面には、実験で得られたものと非常に類似した腐食の痕跡が確認されている。本研究結果は、口腔内にTiインプラントを埋入している場合の腐食発生リスクを考える上で、歯科医師、歯科衛生士、患者に非常に重要な知見を与えるものであり、高い評価を得ている。

研究成果の概要(英文)：The number of implantation cases of Ti implants has increased rapidly in recent years. Although it is clear that corrosion of Ti occurs in an acidic fluoride environment, the problem of whether corrosion occurs in the actual oral environment has not been clarified yet. In this study, an experiment environment close to the oral cavity was constructed, and a corrosion test of Ti was performed using a commercially available fluoride-containing dentifrice(containing high concentration fluoride-containing toothpaste). A culture test of oral bacteria on titanium surface was also conducted. As a result, although the fluoride-containing dentifrices tended to cause less corrosion than the fluoride-containing aqueous solution, it was suggested that the corrosion may also occur in the oral cavity. When implanting Ti implants, it is recommended to use a fluoride-free toothpaste or to brush from a location other than the site of implantation.

研究分野：歯科材料学

キーワード：チタンインプラント 腐食 フッ素 歯磨剤 口腔内環境

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在のチタンインプラントのフィクスチャー部は骨結合強度を高めるために表面性状を粗造化することによって、骨芽細胞の進入を促し、新生骨生成後の骨との結合強度の改善を目指している。しかしながら、粗造な表面は清掃が困難なため、ポケットが深くなり、粗造部に歯周病原性細菌による感染が発生すると除染が困難となり、インプラント周囲炎の進行を止めることが困難となっている。近年、インプラント周囲炎を発症して撤去されたインプラントの歯肉貫通部の変色や腐食によって生成したと考えられる孔(腐食孔)が観察される例が増加していることから、チタンの腐食現象に対する関心が高まっている。口腔内でのチタンの腐食の主因はう蝕予防のために使用されるフッ素である。また、チタンは、口腔内細菌(*S. sanguinis*, *L. salivarius*)によっても腐食する可能性が報告されており、口腔内におけるチタンのフッ素以外の腐食の要因となり得るため、詳細な検討が必要である。チタンが酸性のフッ素環境下で腐食しやすいことは筆者のこれまでの研究によって明らかとなっているが、市販のフッ素含有歯磨剤や酸性フッ素歯面塗布剤を直接用いた腐食研究の例は国内外でほとんどないため、これらによるチタンの腐食挙動および口腔内細菌によるチタンの腐食挙動を詳細に検討することは、歯科医師およびチタン製インプラントを装着した患者にとって重要な意義を持つと考える。

2. 研究の目的

フッ素を主因とするチタン製インプラントの腐食は、インプラント周囲炎発症のリスクファクターの一つになると考えられる。すなわち腐食は、歯肉付着部を粗造にし、プラークの付着や清掃不良を引き起こすため、インプラント周囲炎の発症を助長すると考えられる。本研究では、口腔内でフッ素を使用する際のチタンインプラントの腐食現象を詳細に検討し、チタンインプラントの腐食を防止する情報を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 試料の準備・作製

現在インプラント用材料の主流である純Ti、Ti-6Al-4V合金を試料として用いる。電気化学的試験用として、7mm×7mm×1mmの板状試料を作製し、裏面にリード線を溶接し、エポキシ樹脂に包埋したものを用いる。走査電子顕微鏡(SEM)観察用として、7mm×7mm×1mmの、口腔内細菌(*S. sanguinis*, *L. salivarius*)培養用として12mm×1mmの板状試料を準備し、鏡面研磨したものを作製する。

(2) 電気化学的腐食試験

国内で市販されている歯磨剤の多くは1000ppmのフッ素を含有している。口腔内で常用的に想定できるフッ素濃度は200ppm~800ppmと考えられる。口腔内のpH低下要因としては、酸性の飲食物(pH2.5~)、食後のpH低下(pH4.3~5.0)、プラーク付着内面(pH4.0近傍)がある。また低溶存酸素環境としては、プラーク付着内面やインプラントの歯肉貫通部、歯周ポケット内部が低下しており、深い歯周ポケットの場合、酸素濃度は0.6ppm程度まで低下していることが報告されている。以上のことを踏まえて、歯磨剤のフッ素濃度を200~800ppmに調整し、pH3.5~6.0、溶存酸素濃度：大気圧~0.6ppmの条件下で腐食電位の測定を行う。

(3) 口腔内細菌(*S. sanguinis*, *L. salivarius*)培養

鏡面に研磨したチタン、チタン合金表面で口腔内細菌(*S. sanguinis*, Todd-Hewitt broths+人工唾液で培養, *L. salivarius*, MRS broth+人工唾液で培養)を1週間~3ヶ月間培養し、表面状態の変化をSEM観察により検討する。コントロールは人工唾液のみに浸漬した試料とする。本研究では歯磨剤を純水および人工唾液で希釈する。フッ素濃度の調整はNaF水溶液を、pHの調整はリン酸溶液を使用する。低溶存酸素環境は溶液中に高純度窒素ガスをバブリングし、溶存酸素メータで酸素濃度を測定しながら調整する。歯面塗布剤は原液および2~5倍希釈液を作

製して実験に供する。

実際の歯磨剤はジェル状またはペースト状で有り、粘性が非常に高いため溶液の攪拌ができず、腐食実験を行うことが困難であると考えられる。したがって便宜的に攪拌が可能な状態まで希釈を行い、NaF 水溶液を用いてフッ素濃度を調整する。

(4) チタン試料表面の走査電子顕微鏡 (SEM) 観察

腐食電位測定で腐食する境界のフッ素濃度、pH 値のデータを得た後、その境界の上 (非腐食域) と下 (腐食域) の状態の溶液に鏡面研磨した試料を 30 分 ~ 4 週間浸漬し、表面状態の変化を SEM によって追跡観察する。低溶存酸素状態の溶液においても同様の浸漬試験を行い、試料表面の観察を行う。また、チタン表面上で口腔内細菌 (*S sanguinis*, *L salivarius*) を培養し、SEM 観察によって腐食孔の発生状況の詳細な検討を行う。

(5) 溶出チタン量の測定

腐食が生じるとチタンは口腔内に溶出する。溶出したチタンイオンによってインプラント周囲炎の病態が悪化するという報告がなされているため、種々の腐食環境に浸漬した溶液中へのチタンの溶出量を原子吸光分析、誘導結合プラズマ発光分光分析によって測定する。

4. 研究成果

1. 口腔インプラント (ネック部) に生じた腐食例

一般にインプラントフィクスチャーのネック部 (歯肉貫通部) は、プラークや食物残渣、細菌の付着を防ぐために機械加工によって鏡面に近い状態に仕上げられている。図 1 は、未使用および埋入 5 年後に撤去を余儀なくされたインプラント体ネック部の走査電子顕微鏡 (SEM) 観察像である。未使用の表面は非常に滑らかで、SEM 像 (b) には何も観察されていない。撤去インプラントのネック部は、肉眼的にはあまり変化していないようにみられるが (c)、SEM 像 (d) には腐食によって生じた模様 (腐食組織) が観察されている。図 2 は別の撤去 5 年後のインプラントの SEM 観察像である。低倍率 (a) では、あまり変化がないように見えるが、拡大像 (b) には、腐食によって生じた穴 (腐食孔) が観察されている。図 3 は、埋入 15 年後に撤去されたインプラントの SEM 観察像である。SEM 像 (b) には腐食孔が観察されている。このような腐食組織や腐食孔は短期間で生じるわけではなく、瞬間的に発生した腐食が長期間に渡って累積された結果と考えられる。

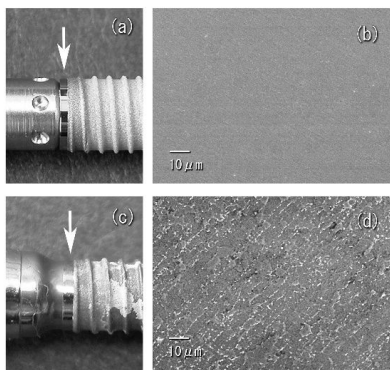


図1 インプラント周囲炎によって埋入5年後に撤去されたインプラントの肉眼およびSEM観察像
(a) 未使用のインプラントネック部、(b) 矢印部のSEM観察像、
(c) 撤去インプラントのネック部、(d) 矢印部のSEM観察像、模様は腐食組織

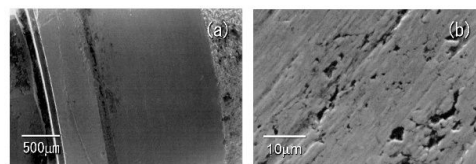


図2 埋入5年後に撤去されたインプラントネック部のSEM観察像
(a) 低倍率、(b) 高倍率

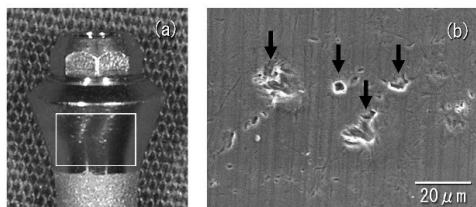


図3 埋入15年後に撤去されたインプラント体ネック部のSEM観察像
(a) 肉眼像 (b) 四角部のSEM観察像、矢印は腐食孔

2. 口腔内細菌が付着したチタン表面にフッ素が侵入した場合の腐食

プラークが付着しているチタンインプラント表面をフッ素含有歯磨剤でブラッシングすると

いうことは日常的に行われている。この状況をシミュレートするために、チタン表面にプラーク（バイオフィーム）を培養し、フッ素を投入する実験を行った。鏡面研磨した純チタンおよびチタン合金を培養用のウェルに入れ、培養液（BHI+2%スクロース）とミュータンス菌 U159 を投入し、24 時間培養すると試験片表面はバイオフィームで覆われる。バイオフィームで覆われた試験片に歯磨剤に含まれるフッ素濃度の半分の 500ppm となるようにフッ化ナトリウム溶液を添加し 10 分間静置した。その後ウェル内のすべての溶液を除去し、再び培養液を添加して 24 時間培養した。このような培養とフッ素添加を繰り返した。

バイオフィームの培養、フッ素添加を 10 回繰り返した後に純チタン、チタン合金の表面状態を観察した。SEM 観察を行った結果、チタン表面には腐食孔が、チタン合金では合金組織が現れていた（図 4）。ここで観察された組織は、撤去インプラントで観察された腐食孔や腐食組織と非常に類似していることが分かる（図 4 四角内参照）。したがって、

プラークが付着したチタンに対してフッ素含有歯磨剤を繰り返し用いることは、長期間の間に腐食が進行する可能性が高く、腐食によって表面が粗造化すればプラークや細菌の付着が助長され、インプラント周囲炎の発症の危険性が高くなると考えられる。

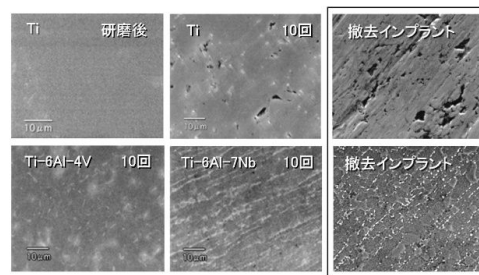


図 4 バイオフィーム培養とフッ素添加を繰り返したTi、Ti合金のSEM観察像（右四角内のSEM像は撤去インプラント）

3. フッ素含有歯磨剤によるチタンの腐食挙動

現在市販されている歯磨剤の多くはペースト状、ジェル状で非常に粘性が高く、多くの添加物（研磨剤、発泡剤、保湿剤、結合材、薬効成分など）を含んでいるため、フッ化ナトリウムを用いた水溶液系の結果とは腐食挙動が異なる可能性がある。そこで、市販の歯磨剤、ジェルコート F（ウェルテック株式会社、大阪）、Check-Up gel（ライオン株式会社、東京）、デンターシステム（ライオン株式会社、東京）、GUM（サンスター株式会社、大阪）を用いて腐食試験を行った。市販の歯磨剤は粘性が高く水溶液のように攪拌が出来ないため原液で実験を行うことは不可能であるため 5 倍程度の希釈を行い、希釈した歯磨剤にフッ化ナトリウムとリン酸を用いてフッ素濃度と pH を調整して腐食試験を行った。

フッ化ナトリウム水溶液の場合と同様に腐食電位測定を行い（図 5）、いろいろなフッ素濃度で腐食が生じる（腐食電位が低下する）境界の pH を求めた。図 6 に示すように、歯磨剤を用いた結果は水溶液での結果に比べて、腐食が生じる境界のラインが下方にシフトしていることがわかる。図にはジェル状歯磨剤（ジェルコート F）の結果だけを示しているが、Check-Up gel およびペースト状の歯磨剤（デンターシステム、GUM）も同様の結果を示した。境界のライン

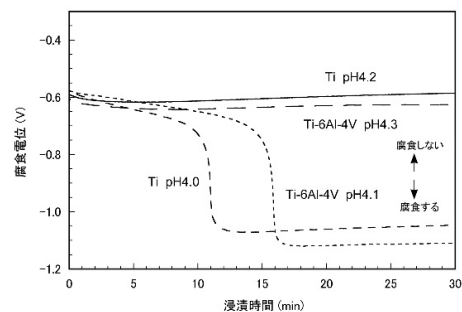


図 5 フッ素含有歯磨剤（ジェルコート F）中でのTi、Ti-6Al-4V合金の腐食電位の変化（フッ素濃度700ppm、pH4.0~4.3）

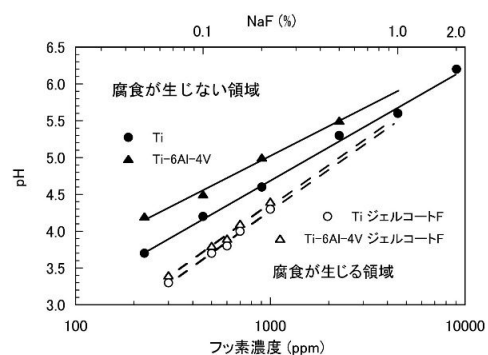


図 6 フッ素濃度 - pHチャート（図中のラインは腐食が生じる領域と腐食が生じない領域のフッ素濃度とpHの境界を示す）

が下方にシフトしているということは、水溶液に比べて歯磨剤は粘性が高いため腐食が生じにくい傾向にあることを示している。

図7はフッ素含有歯磨剤（ジェルコートF）を用い、フッ素濃度を700ppm、pHを4.0および4.1に調整した試験液にチタンおよびチタン合金を24時間浸漬した後のSEM観察像である。チタンには腐食孔、チタン合金には腐食組織が生じていることが分かる。この結果は、pHが低下している箇所に、フッ素含有歯磨剤が投入された場合、瞬間的な腐食が生じ、長期間にわたって腐食が累積すると表面が粗造になる可能性を示唆している。比較のために、フッ素未

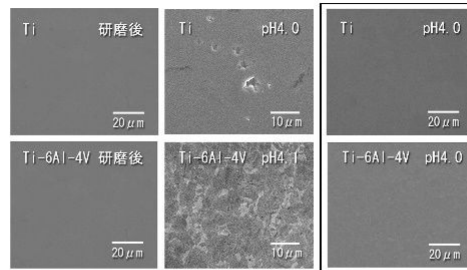


図7 歯磨剤に浸漬した後の純Ti、Ti合金のSEM観察像
左：研磨後、中央：フッ素含有歯磨剤（ジェルコートF、フッ素濃度700ppm、pH4.0）24時間浸漬後
右四角内：フッ素未配合歯磨剤（ジェルコートIP、pH4.0）4週間浸漬後

配合の歯磨剤（ジェルコートIP、ウェルテック株式会社、大阪）を用いて腐食電位測定を行った（図8）。フッ素未含有の場合、pH4.0、pH3.5での腐食電位はチタン、チタン合金いずれも低下せず、腐食傾向を示さなかった。pH4.0に調整した試験液に4週間浸漬した後も試料表面には腐食の痕跡は観察されなかった（図7四角内参照）。フッ素を含有しない歯磨剤の使用は、チタン、チタン合金の腐食のリスクを回避できることが示唆された。

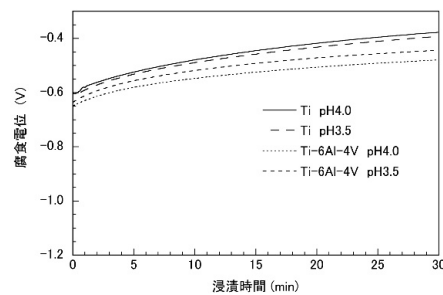


図8 フッ素未配合歯磨剤（ジェルコートIP）に純チタン、Ti合金を浸漬したときの腐食電位の変化

・高濃度フッ素含有歯磨剤について

最近、1450ppmのフッ素を含有する歯磨剤が市販されるようになった。これらの歯磨剤では口腔内で1000ppmを超えるフッ素濃度に達する恐れがあるため、クリニカアドバンテージ（ライオン株式会社、東京）、クリアクリーンプレミアム（花王、東京）を用い、腐食試験を行った。これらの歯磨剤を5倍に希釈し、フッ素濃度を1000pp、1400ppmに調整後、リン酸水溶液を添加してpHの調整を試みたが、pHは低下せず、中性付近を維持していた。高濃度フッ素含有歯磨剤はフッ素含有量が高いため、口腔内でpHが低下してチタンの腐食が生じる酸性フッ素環境にならないようにpH緩衝剤が添加されていると考えられる。

・口腔内細菌（*S. sanguinis*, *L. salivarius*）の培養実験

鏡面に研磨したチタン試料表面で（*S. sanguinis*, *L. salivarius*）の培養を最長4ヶ月まで行ったが、チタン表面に腐食の痕跡は認められなかった。フッ素が存在しない環境ではチタンの腐食は生じにくいと考えられる。

4. 総括

口腔内は、酸性環境になりやすいこと、ブラッシング時にフッ素が投入されること、酸素濃度が低い箇所があること、などを考慮するとチタンにとっては腐食環境になる可能性を否定することは出来ない。チタン製インプラントを装着している場合には以下のことに留意していただければ幸いである。

・口腔内が酸性になっている状態およびブラークが付着した状態など、酸性環境（さらには歯肉縁下などの低酸素環境）で、フッ素含有歯磨剤を使用するとチタン、チタン合金は条件によっては腐食が発生するおそれがある。

- ・瞬間的な腐食の累積によってチタンインプラント表面に腐食孔や粗造化が生じると、プラークの付着や清掃困難の要因となり、インプラント周囲炎発症のリスクになるおそれがある。
- ・腐食のリスクを低減するために、フッ素未配合の歯磨剤の使用が望ましいが、フッ素含有歯磨剤を使用する場合は、インプラント埋入部位以外の場所からブラッシングを開始し、フッ素濃度を下げることが推奨する。

5. 主な発表論文等

Ti インプラントのフッ素による腐食の問題を考える：基礎研究からの提言、中川雅晴、日本口腔インプラント学会誌、vol.30(3)、156-163、2017

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Ti インプラントのフッ素による腐食の問題を考える～基礎研究からの提言～、中川雅晴、第46回日本口腔インプラント学会学術大会、2016年9月

〔学会発表〕(計 1 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

研究分担者なし

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。