

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 山本信一  
学位 博士(歯学)  
学位記番号 新大院博(歯)第391号  
学位授与の日付 平成30年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Evaluation of the Ca ion release, pH and surface apatite formation of a prototype tricalcium silicate cement  
(試作ケイ酸カルシウム系セメントの生体機能性評価 (Ca イオンの放出、pH の変動、析出物の形成))  
論文審査委員 主査 教授 野村 由一郎  
副査 教授 福島 正義  
副査 准教授 大川 成剛

博士論文の要旨

【緒言】

MTA (Mineral Trioxide Aggregate)セメントは、1993年に米国で開発され、その硬化体は優れた封鎖性やアルカリ性を示し、カルシウムイオンを持続的に放出する。このセメントは接着や合着に使用するのではなく、覆髄材料である。このMTAの欠点として、硬化時間が長く、操作性に劣ること、および含まれる造影剤による変色がある。MTAを代表とするケイ酸カルシウム(CS)系歯内療法用材料は、速効性やより良い操作性を求め様々な改良が試みられている。最近では、化学合成されたケイ酸三カルシウムを主成分とし、造影剤として粉剤に酸化ジルコニウムが、さらに、増粘剤として液剤にメチルセルロースが添加された新規CS系セメント(日本歯科薬品)が試作された。今回試作したセメント粉末は、その粒子が約 $5\mu\text{m}$ 以下と細かいため、粉体の表面積が大きい。それゆえに練和液とぬれやすく練和操作が容易である。また、練和液にはメチルセルロースが含有されており、練和後のセメントのちょう度(流れやすさ)が調整されている。つまり、操作性が向上した。硬化時間は5分以内である。変色の問題を解決するために、酸化ビスマスに変わりジルコニアを造影材とした。さらに、カルシウムイオンの溶出量は、市販のMTAセメントのそれと同じかそれ以上である。本研究では、この試作CS系覆髄剤の $\text{Ca}^{2+}$ 放出量とpHの変動、および生体機能性の指標となるリン酸カルシウム(CP)析出物生性能について従来のCS系歯内療法用材料と比較検討した。

【方法】

本研究では、試作CS系セメント、White ProRoot MTA (WMTA: Dentsply Tulsa Dental, USA)および光重合型レジン強化型CS系覆髄剤であるTheraCal LC (Bisco, UAS)を使用した。はじめに、各材料の組成と微細構造ならびに表面組成を元素分析して定性的に解析した。次に、各材料の硬化片(各 $n=5$ )を蒸留水中に規定時間(7日間)浸漬し、浸漬液中の $\text{Ca}^{2+}$ 含有量をEDTA滴定法で、また、pHをpHメーター(HM-30R, ToaDKK, 東京)で経時的に測定した。また、各材料の硬化歯片(4.0 x 6.0 mm)をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)(pH7.4)に7日間浸漬後、試片表層部に生じた析出物に対して走査電子顕微鏡、および波長分散型電子線マイクロアナライザー(SEM-EPMA, EPMA1601)にて、微細形態学的な観察と、表面組成の定性分析を行うとともに、X線解析法(XRD)による結晶性の分析を行った。 $\text{Ca}^{2+}$ とpHのデータは、一元配置分散分析(ANOVA)と多重比較検定(Tukey's test)にて各々危険率5%で統計学的に解析した。

【結果】

試作CS系セメントからは、Ca, Si, Zr, O, Cが主成分として、それぞれ27.87, 10.45, 11.01, 41.25, 27.87%ずつ検出された。他方で、WMTAとTheraCal LCからは、それらに加えてBi, S, Al, Mgなどが、微量ながら検出され、試作CS系セメントの組成は、他の被験材料に比べてシ

ンプルであった。Ca<sup>2+</sup>放出量と pH は、試作 CS 系セメントと WMTA 間では、いずれの時間においても統計学的有意差は見られなかったが、TheraCal LC の Ca<sup>2+</sup>放出量と pH は、試作 CS 系セメントに比べていずれの時期においても統計学的に有意に減少していた。硬化物を PBS に 7 日間浸漬するとそれぞれの硬化物表面に球状結晶様構造物が観察され、Ca と P を含んだアパタイト用結晶物として認められた。TheraCal LC の硬化物表面の析出物の Ca/P 比は、他の被験材料に比べて有意に低かった。試作 CS 系セメントと WMTA では、ハイドロキシアパタイト結晶特有のピーク値が XRD 分析で検出され、7 日間で表面組成はハイドロキシアパタイト様構造であることが明らかとなった。

#### 【考察】

覆髄剤としての MTA (mineral trioxide aggregate) に関しては様々な検証がなされ、水酸化カルシウム製剤と比較してデンティブリッジの形成、質、厚みや歯髄の炎症性細胞の存在、など様々な点において MTA の方が良好な成績を示している。また直接覆髄において MTA と水酸化カルシウム製剤を用いた場合の成功率の比較として、Mente らは水酸化カルシウム製剤は MTA とくらべ経年的に成功率は下がることを指摘しており、その理由として水酸化カルシウム製剤が時間とともに封鎖性が損なわれることを挙げている。MTA の高い生体親和性と封鎖性を考えると、近年では覆髄剤の第一選択となり得ると考えられる。

しかしながら従来の MTA では「硬化に時間がかかるため複数回のアポイントが必要なこと」「操作性が悪いこと」「歯牙の変色」などの問題があった。近年ではそれらの臨床的問題点を改善したバイオセラミック製材の開発が各社で進められている。

本研究に使用した試作ケイ酸カルシウム (CS) 系歯内療法用材料は ProRootMTA(Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK)を代表とする従来の CS 系材料の欠点を改善した新規覆髄剤として開発された。すなわち、従来の製品の多くは天然鉱石であるポルトランドセメントを歯科用に改変したものでケイ酸カルシウムを主成分とした水硬性セメントである。本研究の試作 CS 系覆髄剤は化学合成により作製されたケイ酸カルシウム系セメントであり、ポルトランドセメントを精製するためのコストが不要で、かつ純度の高い材料と考えられる。

覆髄剤に求められる要件を考えると、ProRootMTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK)のような従来の製品は「操作性が悪い」「硬化時間が長い」「歯牙の変色」などの欠点があった。これらの欠点を改善するため、これまでは色調調剤、硬化促進剤、造影剤など様々な成分が添加された製品が開発されてきたが、このような添加物が材料の理化学的性質や生体機能性にマイナスの影響を及ぼす可能性が懸念されている。

今回の試作 CS 系セメントは上記の欠点を補うべく、操作性や硬化時間などを改善しており、かつ硬化促進剤のような添加物が少なく純度の高い材料といえる。本研究では既存材料と比較して最も重要な生体機能性 (*in vitro*)について検討しているが、機械的強度などについては今後検討する必要がある。

#### 【結論】

試作ケイ酸カルシウム (CS) 系歯内療法用材料は、その生物学的機能性から評価すると、生物学的覆髄剤としての機能を具備した、優れた材料であった。

#### 審査結果の要旨

歯髄保存のための覆髄剤として水酸化カルシウムが長きにわたりゴールドスタンダードとして使用されてきた。近年では新しい生体材料として MTA (mineral trioxide aggregate)の臨床応用が多数報告されている。開発の経緯を紐解くと、“歯の内部と外部を繋ぐ経路を塞ぐ材料が存在する”という仮説の証明が、MTA の開発に結びついたという現実がある。本研究の仮説では、試作ケイ酸カルシウム (CS) 系歯内療法用材料は、その従来製品の欠点を補うべく開発が試みられたという事になる。本研究において、その生体機能性の一部の改善が明確にされたことは、臨床応用に向けて確実な足跡を残したという点で、重要な意義があると考えられる。抗菌性と物性の面では不明瞭性が現存しているものの、研究成果からは、体液中のリン酸イオンと遊離したカルシウムイオンとにより、リン酸カルシウムが生成され骨伝導能が高まることも推察され、優れた生体機能効果が期待され、臨床応用が期待できる材料である。従来型の MTA 製品に取り代わる材料であるか、あるいは使い分け、住み分けが必要な材料であるか等については、今後検討・議論の余地は残っているが、本研究は、試作ケイ酸カルシウム (CS) 系歯内療法用材料が、診療応用可能な有用な材料であることを示したものであり、得られた本研究の成果は学位取得に十分な内容であると考えられる。

他方で、審査員 3 名の口頭試問の結果 (別紙：最終審査結果の要旨参照)、本人は歯学博士に十分な学力を有していると認められた為、大学院博士課程の修了に相当する。