

原 著

生体親和性セメント CPC (calcium phosphate cement) の 硬化に与える各種添加物の影響

笠原 紳・木村幸平・齋藤裕太
細谷 誠・畠山憲子

東北大学歯学部歯科補綴学第一講座
(主任: 木村幸平教授)

(平成9年4月15日受付, 平成9年5月19日受理)

Effect of additives on the setting properties of biocompatible calcium phosphate cements

Shin Kasahara, Kohei Kimura, Hirota Saito
Makoto Hosotani and Noriko Hatakeyama

*Department of Prosthetic Dentistry I, Tohoku University School of Dentistry
(Chief : Prof. Kohei Kimura)*

Abstract: Calcium phosphates are suitable as biomaterials because of their high biocompatibility. Calcium phosphate cements (CPC) have self-setting properties and form a hydroxyapatite cement when exposed to aqueous conditions and a temperature of 37°C. A cement with these properties can potentially be used in a wide range of dental applications.

In this study of CPC, for dental luting applications, the effects of additives on the setting behavior and diametral tensile strength (DTS) of polymeric CPC derived from a high molecular weight polyacrylic acid (PAA) and CPC powder was examined. The pH of the liquid was also measured.

The PAA powder consisted of 72.6% tetracalcium phosphate and 27.4% dicalcium phosphate anhydrous on a weight basis. One part of the polyacid was mixed with two parts of the CPC powder for a powder/liquid ratio of 2 (wt/wt). The cement components were mixed at 23°C and 50% relative humidity for 45 sec. The additives used to control setting were Mg(OH)₂, iminodiacetic acid (IDAA), methyliminodiacetic acid (MIDAA), and hydroxyethyliminodiacetic acid (HEIDAA). With the additives the workability of the cement paste was similar to that of conventional luting cements. Mean DTS (n=6) in MPa of this PAA-CPC after 24 hours in 37°C H₂O was 5.77 (S.D.=0.47). Cements with small amounts (4-6%) of additives had excellent handling properties and clinically acceptable setting times (2-8 min). Their mean DTS (n=6) values were: 4.62 (0.55), Mg(OH)₂; 6.27 (0.44), IDAA; 5.18 (0.85), MIDAA and 6.41 (0.58) MPa, HEIDAA, respectively. There were no significant differences (p<0.05) among the DTS values of the unmodified and modified PAA-CPCs except for the Mg(OH)₂ cements; however, the additives did improve the workability and handling properties of the fast-setting PAA-CPC. The results suggest that these additives to PAA-CPCs can improve workability and handling, without significant loss of strength.

The pH value of PAA liquid is higher than those of conventional dental luting cements.

Key words: calcium phosphate cements, additive, setting properties, diametral tensile strength, pH of cement liquids

Calcium phosphate は高い生体親和性を持つため、医学歯学領域における生体材料として期待されている。従来ほとんどの calcium phosphate は、あらかじめ粒状やブロックなどに成型して用いる必要があった。1985 年に Brown と Chow^{1,2)} によって開発された水硬化性 calcium phosphate cement (CPC) は、水分があり、生体温度程度であれば、どのような環境でも自己硬化するため、生体のどの部位においても形態を自由に付与することができるという特徴があり、広い範囲における応用の可能性が期待された³⁾。しかし、このセメントの硬化時間は 30 分以上と比較的長く、硬化体も脆く応用に制限があった⁴⁾。

そこで、硬化時間の調整や機械的強度を改良するため、各種ポリアクリル酸水溶液を用いてセメントを練和する研究が行われ⁵⁻⁸⁾、その結果比較的短い硬化時間と強度の大きなポリアクリル CPC (以下 polymeric CPC) が得られることが分かった。しかしほとんどの polymeric CPC はこれまでの歯科用セメントに比べ操作性が悪く、現状ではこのまま臨床の場で応用することは困難であった。

本セメントに適切な稠度と操作性さらに機械的性質を与えることができれば、現在の歯科臨床に応用することが可能と考えられる。しかし、CPC の操作性に関する研究はこれまでほとんど行われていない。

今回、本セメントの広い範囲における応用の可能性を探るため、各種添加物を加えた場合の polymeric CPC の硬化挙動と硬化体の強度について調査する機会があったので報告する。

材料および方法

実験材料

今回用いた CPC の粉末成分は NIST (米国: National Institute of Standard and Technology) で精製された TTCP (tetracalcium phosphate: $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) と DCPA (dicalcium phosphate: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) をそれぞれ重量で 72.6%, 27.4% で混合したものである (図 1)。これを、水と練和すると、以下に示す反応によって、ヒドロキシアパタイトが形成される。

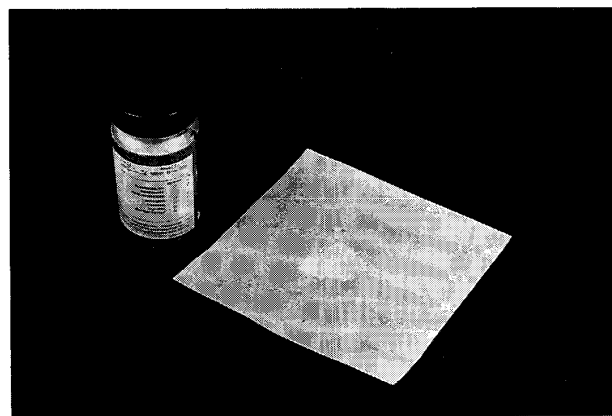
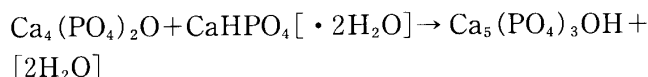


図 1. CPC 粉末 (TTCP 72.6 wt% + DCPA 27.4 wt%)



液成分はこれまでの研究^{5,6)} から、CPC の硬化を促進するポリアクリル酸 (以下 poly (acrylic acid): Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee WI 53233 USA: 分子量 240,000) 水溶液を用いた。予備実験の結果、水溶液濃度は 25 wt% とした。

表 1 にセメント練和物の操作性 (硬化時間, 稠度等)

表 1. 添加物の一覧

Acronym	Name	Mass%
IDAA	iminodiacetic acid	4.0 wt%
MIDAA	methyliminodiacetic acid	4.0 wt%
HEIDAA	hydroxyethyliminodiacetic acid	4.0 wt%
Mg(OH) ₂	magnesium hydroxide	5.6 wt%
MgO	magnesium oxide	2.9 wt%

表 2. Iminodiacetic acid 系添加剤の化学構造

<u>IDAA</u>	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ $ $ H
<u>MIDAA</u>	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ $ $ CH_3
<u>HEIDAA</u>	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ $ $ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

表3. 実験対照群

Name	Composition		P/L
	Powder	Liquid	
1. CPC Cement	TTCP/DCPA	H ₂ O	4.00
2. PAA-CPC Cement	TTCP/DCPA	PAA	2.00
3. Commercial Dental Luting Cements			
	Acronym	Name	Batch #
	EL	Elite Cement 100	240251
	KE	Ketac-Cem	50419
	F1	Fuji-1	130141
	AR	Airex-C	207203

改善のため、ポリアクリル酸水溶液への添加剤を、濃度と共に示す。なお、表中の IDAA, MIDAA, HEIDAA についてはその化学構造を表2に示す。

表3に比較対照とした各種セメントを示す。1. は CPC 粉末を水のみを用いて P/L=4 で練和したもの、2. は PAA-CPC は無添加の 25 wt% poly (acrylic acid) 水溶液のみを用いたもの、3. は現在臨床で用いられている合着用リン酸亜鉛セメントおよびグラスアイオノマーセメントである。

実験方法

1. 練和感の評価と試料製作

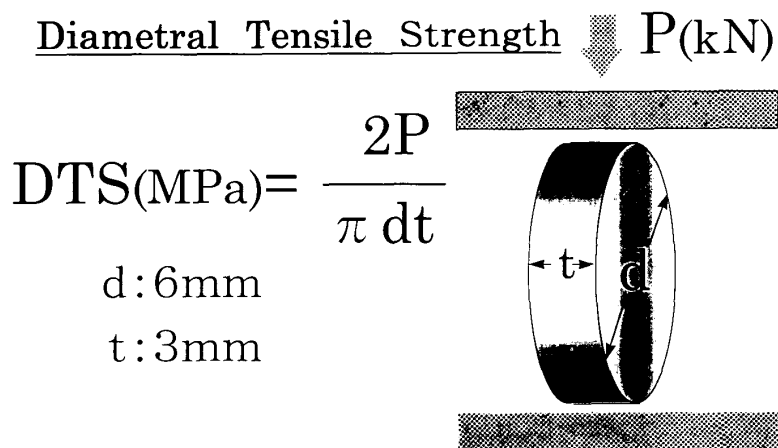
Polymeric CPC の試料は以下のようにして製作した。CPC 粉末と添加物を含んだ 25 wt% poly (acrylic acid) 水溶液を P/L=2 となるように秤量し、温度 23°C, 相対湿度 50% の環境において、プラスチック練

板とプラスチックスパチュラを用いて 45 秒間練和した。練和物の操作性と稠度は手指による練和感によって評価した。練和後圧裂試験用試料(直径 6 mm, 厚さ 3 mm)を製作するため、ステンレス型に練和物を指圧で填入した。填入後型を 2 枚のガラス板で挟み、37°C 湿度 100% の環境で 2 時間保持し、セメント硬化後試料をステンレス型から外し 37°C の蒸留水中で 22 時間保存した。

2. 圧裂強度 (DTS) 測定

練和開始後 24 時間で圧裂試験 (図 2) を行った。試験は、INSTRON 5500R Testing Machine (Load cell Max. 5 kN, sampling rate 10 points/sec.) を用い、圧縮速度は 10 mm/min. とし、図中の式によって圧裂強度 (DTS) を算出した。試料数はいずれの条件も 6 個とした。

対照群の試料についても、同様の条件で試料製作を



cross head speed: 10mm/min.

図2. 圧裂試験の模式図と DTS の算出方法

行い、DTS を測定した。

3. 液成分の pH 測定

従来型合着用セメントの液成分と、25 wt%poly (acrylic acid) 水溶液の pH を、半導体 pH メータ (新電元, pH BOY-P2 型) を用いて測定した。

結 果

1. 練和感の評価と DTS

表 4 に硬化時の特徴および圧裂試験の結果を、図 3 には各セメントの圧裂強度 (DTS) を示した。

Iminodiacetic acid 系添加剤 (IDAA, MIDAA, HEIDAA) を加えた場合、練和物の操作性は、従来の合着用セメントと類似していた。また、Mg(OH)₂, MgO 添加のものは、練和感はスムーズであったが、硬化時間はやや短かった。なお、表中の Setting Properties には、練和中の硬化速度の主観的な評価を示した。また、市販の合着用セメントの硬化時間はメーカー表示を示した。

DTS は、添加剤を加えない 25 wt%poly (acrylic acid) では 5.77 MPa と、水を用いて P/L=4 で練和した CPC の DTS (9.04 MPa) の約 60% の値であった。

表 4. 結果 (DTS 値, 練和時特性, 硬化時間)

Acronym	mean DTS (S.D.) MPa	Setting Properties	(setting time)
CPC	9.04 (1.87)	slow	(> 30 min.)
EL	8.94 (1.33)		(7.0 min.)
KE	10.71 (1.84)		(7.0 min.)*
F1	10.36 (1.73)		(5.5 min.)*
AR	8.89 (1.18)		(7.0 min.)*
PAA	5.77 (0.47)	quick	(< 1.0 min.)
IDAA	6.27 (0.44)	moderate	(< 5.0 min.)
MIDAA	5.18 (0.85)	moderate	(< 2.0 min.)
HEIDAA	6.41 (0.58)	moderate	(< 3.0 min.)
Mg(OH) ₂	4.62 (0.55)	moderate	(< 2.0 min.)
MgO	3.57 (0.34)	moderate	(< 2.0 min.)

* : manufacture indicated

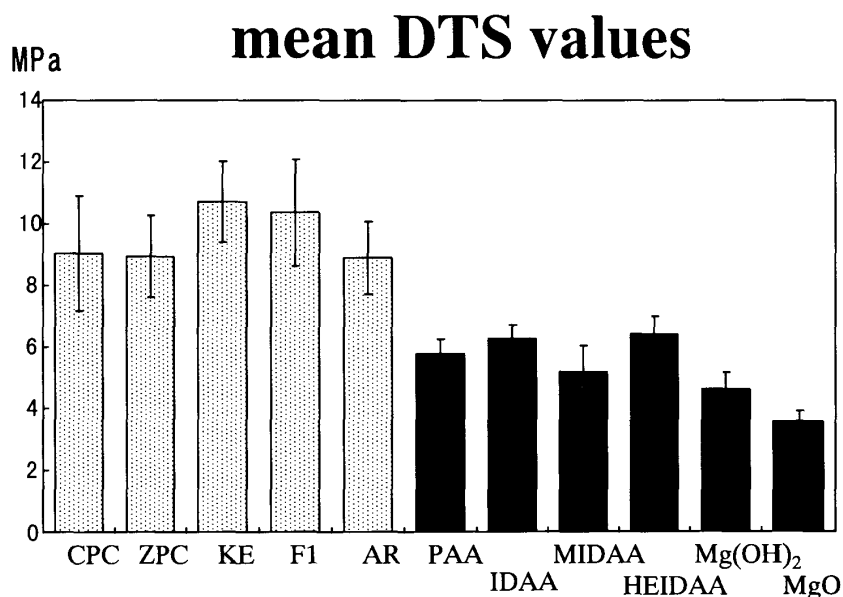


図 3. DTS 値

表5. DTS 値の分散分析表

Acronym	CPC	EL	KE	F1	AR	PAA	IDAA	MIDAA	HEIDAA	Mg(OH) ₂	MgO
CPC	—	n	*	*	n	**	**	**	**	**	**
EL		—	*	*	n	**	**	**	**	**	**
KE			—	n	**	**	**	**	**	**	**
F1				—	*	**	**	**	**	**	**
AR					—	**	**	**	**	**	**
PAA						—	n	n	n	n	**
IDAA							—	n	n	*	**
MIDAA								—	n	n	*
HEIDAA									—	**	**
Mg(OH) ₂										—	n
MgO											—

n: not significant

*: p<0.05 significant

** : p<0.01 significant

表6. 各種液成分の pH 値

name/Acronym	pH
Poly (acrylic acid)	2.2
EL	<0.05
KE	0.6
F1	0.6
AR	0.2

Iminodiacetic acid 系を添加した場合、DTS は 5.18 ~6.41 MPa と、無添加の PAA と同程度の値を示した。一方、Mg(OH)₂、MgO 添加はそれぞれ 4.62, 3.57 MPa とやや低い値であった。

なお、従来型の合着用セメントの DTS (表4, 図3) は、9~10 MPa であった。

表5は、DTSの結果についての分散分析による分析結果である。この結果からも、25 wt%poly (acrylic acid) 水溶液を用いて練和した場合、水で練和した CPC や従来型の合着用セメントに比べ、DTS が有意に小さくなったことがわかった。

2. 液成分の pH 測定

表6に各液成分の pH の測定結果を示す。今回用いた 25 wt%poly (acrylic acid) 水溶液の pH は約 2.2 であり、従来の合着用セメントであるリン酸亜鉛セメントの液であるリン酸 (pH<0.05) やガラスアイオノマーセメントの液であるポリアクリル酸 (pH=0.2

~0.6) よりも高い値を示した。

考 察

1. 研究の背景

今日、歯科臨床において、セメントは主に仮封剤、歯冠補綴物の合着材等として使用されている。特に合着用として用いる場合には、歯冠補綴物をできるだけ長い期間、口腔内で機能させるため、合着力が大きく、長期間口腔内での溶解がなく、為害性が無いなどの性質だけでなく、合着時に歯冠補綴物の浮き上がりがなく適切な位置に合着するため、適度な稠度を持つことが要求される。特にセメントの稠度は、その操作性、被膜厚さなどと関連が深く、臨床的にも重要な要素である。なお、この稠度はセメントの粘度や流れやすさ、軟らかさなど、いくつかの因子を含んだ表現であり、そのため明確な尺度はない⁹⁾。

本講座では、できるだけ長期間口腔内で使用できる歯冠補綴物を得ることを目的として、これまで、合着用セメントに関する、溶解性、強度、合着時における浮き上がり、練和後の稠度を表すものとして、粘度の変化と被膜厚さの関係などについて研究を行ってきた。その結果、現在臨床で主に用いられている、リン酸亜鉛セメント、ガラスアイオノマーセメントともに、ADA や JIS における指示値を十分に満足していることがわかった^{10,11)}。

しかし、これまでの合着用セメントは、その液成分

としてリン酸やポリアクリル酸を用いているため、練和直後における pH は、リン酸亜鉛セメントでは pH=0.05 程度、グラスアイオノマーセメントでは pH=0.2~0.6 と極めて低く、その結果有髄歯を対象とした場合、歯髄の不快症状を招くこともあった。このような背景から、合着用として歯髄刺激の少ない、いわば生体にやさしい合着用セメントの出現が待たれていた。

CPC はリン酸カルシウムを水などで練和した後で得られる硬化物で、その成分が生体硬組織と類似しているため、生体親和性に富んだセメントとして注目されている。しかしこれまで、このセメントは主に生体硬組織の代替材料としての研究が主に行われ、特に強度に関する研究が主になされてきた。また、あらかじめ成型された形で供給されていたため、広い範囲における応用は困難であった。

Brown と Chow が 1985 年に発表した CPC は、適温 (37°C) と湿潤した環境であれば、どのような環境でも硬化し、しかも硬化完了前であれば自由に形状が与えられるなどの特徴があり、これまで根管充填材、知覚過敏防止材などの応用が検討されていた¹¹⁾。しかし、一般的な歯科臨床における、仮封材や合着材としての検討はこれまでほとんどなされなかった。

今回の研究は、本 CPC の合着用としての可能性を探るため、その操作性を向上させるための添加剤と、それを加えたときの練和感および硬化後の強度について調査した。

2. Polymeric CPC について

1) 添加物について

TTCP+DCPA 粉末を水のみで練和した場合、練和物はざらつき、しかも硬化時間は 30 分以上を必要とした。その後、Miyazaki ら^{5,6)} は各種ポリアクリル酸を添加することで、CPC の硬化反応が短縮することを報告した。しかし本研究の予備実験の段階で、25 wt% poly (acrylic acid) 水溶液を用いて練和した場合、硬化時間は 2 分程度と短く、しかも練和物の粘度は比較的高く、仮封用として使用できる可能性があるものの、合着用には全く適さないと判断した。そこで、poly (acrylic acid) と CPC 粉末との急激な反応を抑制する目的で、反応抑制剤として Iminodiacetic acid 系 3 種、および Mg(OH)₂、MgO を採用した。これは、数十種類におよぶ反応抑制剤について、硬化時間の延長の程度と練和感について調べた結果、この 5 種の反応抑制

剤は Iminodiacetic acid 系 3 種と Mg(OH)₂、MgO ではその反応形式には違いがある¹³⁾ものの、練和物に合着用として用いることのできる特性を与えることが分かった。なお 25 wt% poly (acrylic acid) 水溶液の pH は 2.2 であり、従来の合着用セメントの液成分に比べて高く、生体に対する為害性は少ないと考えられる。

3. 練和物の硬化時間と練和特性

今回の測定において、硬化時間に関しては、術者の感覚に依ったが、今後各セメントについて、従来の測定方法であるピカー針を用いた硬化時間の測定や、回転粘度計を用いた練和後の経時的な粘度変化の測定を行い、これまでわかっている従来型合着用セメントの定量的特性^{10,11)}と客観的に比較し、合着用セメントとして用いるために必要な因子を明確にする必要がある。

4. 硬化体の圧裂強度 (DTS) に関して

図 4 に示したように、P/L=4 で水練和した CPC の DTS は約 9 MPa と、従来の合着用セメントの DTS (約 10 MPa) に匹敵する強度を示した。このことは、CPC 自体には合着用として用いるに十分な強度を有していることを示している。

25 wt% poly (acrylic acid) 水溶液を用いた、polymeric-CPC 硬化体の強度は約 6 MPa と原形の CPC の約 60% の強度に低下した。この原因として、硬化体のマトリックスがポリアクリル酸生成物であることや、硬化体中のヒドロキシアパタイト量などが関係すると考えられ、今後これらの点に関しては、X 線回折分析などを用いた詳細な調査が必要である。

稿を終わるに臨み、本研究を遂行するにあたり、終始ご指導いただいた、American Dental Association Health Foundation, Paffenbarger Research Center の Dr. Laurence C. Chow, Dr. Shozo Takagi, ならびに National Institute of Standard and Technology (NIST) の Dr. Joe M. Antonucci に深く感謝いたします。

なお、本研究の一部は、平成 7 年度文部省在外研究員 (7-研-81) として行われ、第 30 回東北大学歯学会 (1996 年 12 月) および IADR (1997 年 3 月, Orlando) にて発表したことを付記する。

内容要旨: CPC (calcium phosphate cement) は、生体温度において湿潤した環境下で自己硬化する生体親和性に優れたセメントである。そのため、硬組織代替材、根管充填材、知覚過敏症防止剤、歯髄覆罩材などへの応用等が検討されている。今回、CPC を歯冠補綴物の合着用として応用する可能性を探るため、CPC に各種添加剤を加え、従来の合着用セメントと同様の操作性を得られたものについて、圧裂強度を測定した。

用いた CPC 粉末は、TTCP 72.6 wt%、DCPA 27.4 wt% の混合物、練和液は分子量 24 万のポリアクリル酸 25 wt% 水溶液 (硬化促進剤, 以下 25 wt% poly (acrylic acid)) を用いた。添加物として IDAA, MIDAA, HEIDAA, Mg(OH)₂, MgO (いずれも硬化抑制剤) を用い、粉液比 2:1 とした場合、従来の合着用セメントに類似した操作性と操作時間を得ることができた。圧裂強度試験は、直径 6 mm, 厚さ 3 mm の円盤状試料を用い、圧縮速度 10 mm/min. で行った。測定は試料を 37°C 蒸留水に 24 時間保存後行った。なお、水のみを用いて練和したもの (P/L=4), 硬化抑制剤無添加の 25 wt% poly (acrylic acid) および市販の合着用セメントも比較として測定した。また、それぞれの液成分の pH も測定した。

圧裂試験の結果、25 wt% poly (acrylic acid) を用いて練和した試料の圧裂強度は、添加物の有無に関わらずいずれも 5~6 MPa であり、市販の合着用ガラスアイオノマーセメント (約 10 MPa) より小さな値であった。一方、CPC を純水で練和したもの (P/L=4) は約 9 MPa であり、CPC 自体の強度は従来の合着用セメントに匹敵する強度を持つことがわかった。

また、25 wt% poly (acrylic acid) の pH は、現在一般に使用されている合着用セメントに比べ、大きな値であった。

今後、本セメントを合着用として開発するためには、強度を低下させず、しかもより優れた操作性を与える、適切な添加剤について検討を加え、更なる改良が必要である。

文 献

- 1) Chow, L.C.: Calcium Phosphate Materials: Reactor Response. *Adv. Dent. Res.* **2**: 181-184, 1988.
- 2) Chow, L.C.: 自己硬化性リン酸カルシウム接合剤の発展 (Development of Self-setting Calcium Phosphate Cements). *日本セラミックス協会学術論文誌* **99**: 954-964, 1991.
- 3) Sugawara, A., Antonucci, J.M., Takagi, S., Chow, L.C. and Ohashi, M.: Formation of Hydroxyapatite in Hydrogels from Tetracalcium Phosphate/Dicalcium Phosphate Mixtures. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.* **31**: 372-381, 1989.
- 4) Fukase, Y., Eanes, E.D., Takagi, S., Chow, L.C. and Brown, W.E.: Setting reactions and Compressive Strength of Calcium Phosphate Cements. *J. Dent. Res.* **69**: 1852-1856, 1990
- 5) Miyazaki, K., Horibe, T., Antonucci, J.M., Takagi, S. and Chow L.C.: Polymeric calcium phosphate cements: analysis of reaction products and properties. *Dent. Mater.* **9**: 41-45, 1993.
- 6) Miyazaki, K., Horibe, T., Antonucci, J.M., Takagi, S. and Chow, L.C.: Polymeric calcium phosphate cements: setting reaction modifiers. *Dent. Mater.* **9**: 46-50, 1993.
- 7) Ishikawa, K., Takagi, S., Chow, L.C. and Ishikawa, Y.: Properties and mechanisms of Fast-setting calcium phosphate cements. *J. of Materials Science: Materials In Medicine* **6**: 528-533, 1995.
- 8) Matsuya, Y., Antonucci, J.M., Matsuya, S., Takagi, S. and Chow, L.C.: Polymeric calcium phosphate cements derived from poly (methyl vinyl ether-maleic acid). *Dent. Mater.* **12**: 2-7, 1996.
- 9) 川上道夫: 新歯科材料・器械. 医歯薬出版, 東京, 1994, pp. 103.
- 10) 笠原 紳, 齋藤裕太, 畠山憲子, 安藤正明, 木村幸平: 合着用セメントの理工学的性質に関する一考察, 第 2 報 硬化時の粘度変化と被膜厚さの関係. *補綴誌* 39 巻 94 回特別号: 141, 1995.
- 11) 齋藤裕太, 畠山憲子, 笠原 紳, 安藤正明, 木村幸平: 合着用セメントの理工学的性質に関する一考

- 察. 東北大学歯学雑誌 **14**: 227, 1995.
- 12) Sugawara, A., Chow, L.C., Takagi, S. and Chohayeb, H.: In vitro evaluation of the Sealing Ability of a Calcium Phosphate Cement When used as a Root Canal Sealer-Filler. *Journal of Endodontics* **16**: 162-165, 1990
- 13) Antonucci, J.M.: 私信