

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4945743号
(P4945743)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int. Cl.	F 1	
A 6 1 K 6/04 (2006.01)	A 6 1 K 6/04	
A 6 1 C 5/08 (2006.01)	A 6 1 C 5/08	
A 6 1 C 8/00 (2006.01)	A 6 1 C 8/00	
A 6 1 C 13/007 (2006.01)	A 6 1 C 13/00	D
A 6 1 C 13/003 (2006.01)	A 6 1 C 13/00	E
請求項の数 3 (全 8 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2005-233130 (P2005-233130)
 (22) 出願日 平成17年8月11日 (2005. 8. 11)
 (65) 公開番号 特開2007-45777 (P2007-45777A)
 (43) 公開日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)
 審査請求日 平成20年7月18日 (2008. 7. 18)

(73) 特許権者 504136568
 国立大学法人広島大学
 広島県東広島市鏡山 1 丁目 3 番 2 号
 (74) 代理人 100121795
 弁理士 鶴亀 國康
 (72) 発明者 二川 浩樹
 広島県広島市南区霞 1-2-3 広島大学
 大学院医歯薬学総合研究科内
 審査官 辰己 雅夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性医療用補綴部材及び医療用補綴部材の抗菌処理方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

チタン又はチタン合金製の医療用補綴部材に窒化チタン被膜を形成し、その窒化チタン被膜の上面にオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド被膜を形成させることにより抗菌処理を行う医療用補綴部材の抗菌処理方法。

【請求項 2】

カンジダアルビカンス菌又はストレプトコッカス ミュータンス菌に対して抗菌処理を行う請求項 1 に記載の医療用補綴部材の抗菌処理方法。

【請求項 3】

チタン又はチタン合金製の医療用補綴部材に、純チタンを蒸発源とし窒素ガスを処理ガスとして導入するイオンプレーティング処理を行い、つぎに、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド水溶液中に浸漬処理を行うことを特徴とする医療用補綴部材の抗菌処理方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌性医療用補綴部材及び医療用補綴部材の抗菌処理方法に係り、特にチタン又はチタン合金製の入れ歯、インプラント、クラウンやブリッジ、インレー、前装冠などに好適な抗菌性医療用補綴部材及び医療用補綴部材の抗菌処理方法に関する。

【背景技術】

【0002】

チタン又はチタン合金は耐食性に優れ強度が高いばかりでなく軽く、人体に対し害がなく金属アレルギーを引き起こすこともないので、人工骨やインプラント等医療用補綴部材として利用されている。

【0003】

このようなチタン又はチタン合金をインプラント等の歯科医療用の補綴部材として利用する場合は、人目にさらされる部位に使用されることが多いため審美性を高めることが求められている。例えば特許文献1に、イオンプレーティングにより純チタンを基材となる人工歯根であって、該人工歯根の義歯装着部に当たるポスト部分にのみ、黄金色の窒化チタン層を形成せしめた人工歯根が提案されている。そして、窒化チタン皮膜の厚さを0.5~1.0 μm とすることによって患部の状況に合わせた微妙な色調を人工歯根に与えることができることが開示されている。

10

【0004】

また、そのような歯科医療用の補綴部材として用いる場合は、口腔内の雑菌と接触する機会が多いため抗菌性に優れたものが求められている。とくに口腔内には400~500種類の微生物が生息しており、装着される補綴物にバイオフィルムを形成し、さまざまな病原性を示すことが報告されている。病原性を示す菌には、入れ歯を支える歯のう蝕・歯周病を引き起こす菌が有名であるが、この他にインプラント周囲炎や口腔内の微生物の誤嚥による誤嚥性肺炎などを引き起こす多くの多様な菌があり、歯科医療用の補綴物自身に抗菌性を与えることは非常に有意義なことである。

20

【0005】

この抗菌性を高める抗菌処理又は抗菌性組成物としては無機系及び有機系、また有機系でも第四アンモニウム塩系のものをはじめ多くのものがある。その中で、チタンを医療用途に用いる場合の抗菌剤として、特許文献2に、第四アンモニウム塩系のシラン化合物であるオクタデシルジメチルアンモニウムクロライドを用いる例が開示されている。すなわち、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライドを蒸留水、アセトン、エーテル等の適当な溶媒に希釈した溶液に浸漬処理する抗菌処理方法が開示されている。また、特許文献3に、口腔内装置としてプラズマベースのイオン注入技術によりフッ素をイオン注入したチタンの例が開示されている。

【0006】

【特許文献1】特開平05-7599号公報

【特許文献1】特開2004-209241号公報

【特許文献1】特開2004-504号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、チタン又はチタン合金からなる医療用補綴部材の窒化処理又は表面の窒化チタン皮膜がどのような抗菌作用を有するかに関して開示されたものはない。特許文献1には、審美性を目的に黄金色の窒化チタン皮膜を得る方法は開示されているが、チタン皮膜の抗菌作用に関して何らの記載もない。また、特許文献2に開示された方法により処理されたチタンが抗菌性を有することの記載はあるが、それがどのようなチタン材料であるか不明であり、また、歯科医療用補綴部材として適切であるか明確でない。特許文献3に開示されたフッ素イオンを注入した純チタンはそれがどのような抗菌性を有するのか不明で、歯科医療用補綴部材として適切であるか明確でない。

40

【0008】

本発明は上記従来の問題点を明らかにし、抗菌性に優れ口腔内でも安全に使用することができる医療用補綴部材を提供することを目的とする。また、抗菌性に優れ口腔内でも安全に使用することができる医療用補綴部材の抗菌処理方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

50

本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、窒化チタン被膜を有するチタン又はチタン合金からなる。本発明において、窒化チタン被膜の厚さは、 $0.1\mu\text{m}$ 以上とすることができる。

【0010】

また、抗菌性医療用補綴部材は、窒化チタン被膜と、その上面にオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド被膜とを有するチタン又はチタン合金からなる。

【0011】

また、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、未処理のチタン又はチタン合金からなる医療用補綴部材に付着する菌数に対して、付着する菌数を $1/3$ 以下にすることができる抗菌性能を有する。特に、カンジダ アルビカンス菌 (*Candida albicans*) 又はストレプトコッカス ミュータンス菌 (*Streptococcus mutans*) に対して有効な抗菌性を有するものである。

10

【0012】

本発明に係る医療用補綴部材の抗菌処理方法は、チタン又はチタン合金製の医療用補綴部材に、純チタンを蒸発源とし窒素ガスを処理ガスとして導入するイオンプレーティング処理を行うものである。

【0013】

また、純チタン又はチタン合金製の医療用補綴部材に、チタンを蒸発源とし窒素ガスを処理ガスとして導入するイオンプレーティング処理を行い、つぎに、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド水溶液中に浸漬処理を行うものである。

【発明の効果】

20

【0014】

本発明に係る抗菌性医療用補綴部材又は抗菌処理方法は、抗菌性に優れ、医療用補綴部材として安全に使用することができる。特に、歯科医療用補綴部材として口腔内で安全に使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材の実施の形態について説明する。本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、窒化チタン被膜を有するチタン又はチタン合金からなる。すなわち、基地部分の材質はチタン又はチタン合金からなる。このチタン又はチタン合金は公知のもの、すなわち、入れ歯、インプラント、クラウン、ブリッジ、インレー、前装冠などに用いられているチタン又はチタン合金を使用することができる。

30

【0016】

チタン表面に形成する窒化チタン皮膜は、どのような方法を用いて形成するものであってもよい。しかしながら、イオンプレーティング法によるものがよい。イオンプレーティング法による場合は、密着性の良い窒化チタン皮膜を形成することができる。

【0017】

窒化チタン被膜の厚さは $0.1\mu\text{m}$ 以上とすることができる。これにより、以下に説明する抗菌性試験において再現性の良い抗菌性医療用補綴部材を得ることができる。また、窒化チタン被膜の厚さは、以下に説明するオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド水溶液中に浸漬し、抗菌性をさらに向上させる処理を行う場合には、 $0.3\mu\text{m}$ 以上とするのがよい。これにより耐久性のある抗菌性医療用補綴部材を得ることができる。なお、窒化チタン被膜の厚さの上限は特に問わないが、経済性を考慮し数ミクロン以下とするのがよい。

40

【0018】

また、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、上記の窒化チタン被膜と、さらに、その上面にオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド被膜とを有する。これにより一層抗菌性に優れた抗菌性医療用補綴部材を得ることができる。

【0019】

オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド被膜は、以下に説明するQAS処理により形成される皮膜の接触角測定試験で安定した皮膜が得られるものであればよい。

【0020】

50

このような構成の抗菌性医療用補綴部材の抗菌性試験結果を図1に示す。図1は、株式会社ウイルコ社製の純チタン平ワッシャ（外径10.0、穴径4.5、板厚0.8mm）を表1に示す各処理をしたものにカンジダ アルビカンス菌を接種・培養後に形成されたバイオフィルムからATP量を測定した結果を示すグラフである。なお、上記純チタン平ワッシャは、歯科医療用補綴部材として用いられる純チタンと同等の抗菌性、安全性を有するものである。

【0021】

図1において、横軸は表1に示す試験片番号を示し、縦軸はATP量を示す。ATP量とは、下記に説明する抽出液1リットル当たりのアデノシン三リン酸のモル濃度（nmol）を示す。表1において、QAS処理とは、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド水溶液に浸漬する処理をいう。接触角とはヤングの接触角をいい、接触角測定試験片の表面に10 μ lの蒸留水を滴下して測定した。

10

【0022】

図1によると、試験片番号1（未処理）の場合のATP量が4.9nmol/lであるのに対し、試験片番号2（窒化処理）の場合にはATP量が2.8nmol/lとなっており、付着カンジダ アルビカンス菌は未処理の場合の57%になっていることが分かる。また、試験片番号3（QAS処理）の場合にはATP量が2.1nmol/lで、付着カンジダ アルビカンス菌は未処理の場合の43%になっており、試験片番号4（窒化処理及びQAS処理）の場合にはATP量が1.5nmol/lで、付着カンジダ アルビカンス菌は未処理の場合の31%になっていることが分かる。すなわち、窒化処理及びQAS処理をすることにより、未処理のもの（試験片番号1）に対して付着する菌を1/3以下にすることができる。

20

【0023】

上記の抗菌性試験で用いたカンジダ アルビカンス菌は、人体内に常在し適当な環境で容易に増殖するものであるから、歯科医療用補綴部材の抗菌性試験に好適であり、しかも特性の異なる菌系型と酵母型の菌種を有するため抗菌効果を調べるのに好適である。

【0024】

また、本抗菌性試験は、抗菌性をATP量で判定している。この方法は、定量性に優れ、しかも定量限界が広いので抗菌性能を高精度で測定・比較することができる。例えば、カンジダ アルビカンス菌の場合、数個から1000万個までの細菌数を測定することができる。

30

【0025】

【表1】

試験片番号	処理の内容	特性・備考
1	未処理	購入したものをエタノールに浸漬し15分間超音波洗浄した。
2	窒化処理	窒化チタン膜の厚さ0.5 μ mであった。
3	QAS処理	QAS処理により形成された皮膜の付着量は、0.37 μ g/cm ² 、接触角80~90°であった。
4	窒化処理+QAS処理	窒化チタン膜の厚さ0.5 μ m、接触角80~90°であった。

40

【0026】

上記抗菌性試験に用いた試験片の作成、ATP量の測定は以下のように行った。まず、本抗菌性試験に用いた試験片の窒化処理又は窒化チタン膜の形成は以下のように行った。すなわち、イオンプレーティング装置のチャンパー内圧力を1 \times 10⁻⁴Pa、チャンパー内温度を288 $^{\circ}$ Cにして純度99%の純チタンを蒸発させ、純チタン平ワッシャの表面上に薄いチタン膜を形成させた後、窒素ガスを導入して窒化チタンを蒸着させて膜厚0.5 μ mの窒化チタ

50

ン膜を形成させた。窒化チタンを蒸着時のチャンパー内圧力は 5×10^{-3} Pa、ビーム電流は170A、ビーム電圧は25Vであった。なお、処理開始からチタン膜形成までの純チタン平ワッシャに負荷するバイアス電圧は95V、窒化チタン膜形成時のバイアス電圧は30Vで、処理後のチャンパー内温度は313 °Cであった。なお、上記窒化チタン膜の形成において、先ず純チタン平ワッシャの表面上に薄いチタン膜を形成させるのは、これにより窒化チタン膜の密着性をよくするためである。

【0027】

次に、試験片のQAS処理又はオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド被膜の形成は以下のように行った。すなわち、まず、蒸留水中にチツソ株式会社製のオクタデシルジメチルアンモニウムクロライドを希釈し、水に対する容量%が5%となるオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド水溶液を作製した。ついで、室温中でこの溶液に、購入した純チタン平ワッシャ又は上記窒化チタン皮膜を形成させたものを30分間浸漬した。浸漬時間は予め接触角が80~90°になる条件から30分とした。試験片の浸漬処理後は、純水で洗浄後乾燥させた。乾燥後試験片表面に形成された皮膜の質量を測定したところ試験片の単位面積当たり $0.35 \sim 0.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

10

【0028】

オクタデシルジメチルアンモニウムクロライドは水溶媒に希釈するのがよい。通常行われているように有機溶媒中に希釈する場合は、時間経過により粘度が高くなり、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド膜を均質に形成させるのが困難になる。

【0029】

試験片へのカンジダ アルビカンス菌の接種・培養は以下のように行った。すなわち、上記各処理を経た平ワッシャ上に 1.0×10^7 cfu/mlに調整したカンジダ アルビカンスの菌液50 μL を接種し、これを37 °Cの恒温槽内で2時間保温した。その後、サブロー培地2mlを加え、37 °Cの恒温槽内で48時間培養した。培養後、平ワッシャ表面の余剰な菌を水洗・除去した。

20

【0030】

上記培養操作により平ワッシャ表面に形成されたバイオフィームから以下のようにしてATP量を測定した。まず、得られたバイオフィームを500 μl の東亜電波工業株式会社製微生物用ATP抽出試薬AF-2K1に浸漬し、室温にて30分間抽出した。その後その抽出液をチューナーバイオシステム社製セルタイマーグローにセットしてATP量を測定した。

30

【実施例1】

【0031】

上記抗菌性試験で用いた窒化処理をしたもの(試験片番号2)及び窒化処理とQAS処理をしたもの(試験片番号4)と同等な試験片を用いて、熱サイクル試験を行った。熱サイクル試験とは、上記試験片を容量3lの4 と60 の水槽にそれぞれ1分ずつ交互に漬け、これを所定回数繰り返し、その熱サイクルの影響を調べる試験をいう。本熱サイクル試験においては熱サイクルを20000回繰り返した。熱サイクルの試験の影響は、熱サイクル試験が終わったものを上記カンジダ アルビカンス菌の接種・培養を行った後、抗菌性試験を行って調べた。抗菌性試験の結果は、いずれの試験片においても全く熱サイクル試験を経なかった図1の結果と変わらなかった。上記熱サイクルの20000回は、歯科医療用補綴部材として1年間の使用試験に相当するものであり、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、歯科医療用補綴部材として十分実用可能な耐久性を有することが分かる。

40

【実施例2】

【0032】

QAS処理が人体に対して安全か否かを調べるための毒性試験を行った。毒性試験は以下の亜急性毒性試験により行った。すなわち、日本チャールズリバー株式会社より購入したCharles River CD-1マウス(雄6匹、雌6匹、共に生後5週齢)を、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライド投与群(雄3匹、雌3匹)と、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライドを投与しないコントロール群(雄3匹、雌3匹)とに分け、2~3日おきに体重測定を行った。オクタデシルジメチルアンモニウムクロライドの投与は、3匹のマウス/1ケー

50

ジ当たり1 μ lのオクタデシルジメチルアンモニウムクロライドの原液/200ml水となるよう添加したものを飲料水として毎日与え、一週間に一度、新鮮なものと交換した。なお、オクタデシルジメチルアンモニウムクロライドの原液はモル濃度で70%のメタノール溶液のものを使用した。

【0033】

上記試験結果を図2に示す。図2において、横軸は経過日数を示し、縦軸はマウスの体重を示す。パラメータは、control が雄のコントロール群、control が雌のコントロール群、QAS が雄のオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド投与群、QAS が雌のオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド投与群である。

【0034】

図2によると、いずれのマウスも体重変化はほとんどない。また、雄及び雌についてオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド投与群とコントロール群とも体重変化の状態に差異はないことが分かる。すなわち、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、歯科医療用補綴部材として十分実用可能な安全性を有することが分かる。

【0035】

以上、本発明の実施の形態について説明した。しかし、本発明は上記の実施例に限らない。例えば、純チタン製の歯科医療用補綴部材に限らず通常使用されるチタン合金製の歯科医療用補綴部材にも好適に使用することができる。また、本発明に係る抗菌性医療用補綴部材は、ストレプトコッカス ミュータンス菌についても上記と同様な抗菌性、耐久性及び安全性を有している。すなわち、本発明にかかる抗菌性医療用補綴部材は、未処理の、すなわち通常用いられるチタン又はチタン合金からなる歯科医療用補綴部材に付着するカンジダ アルビカンス菌又はストレプトコッカス ミュータンス菌の菌数に対して、付着する菌数を1/3以下にすることができる抗菌性能を有する。そして、このような抗菌性医療用補綴部材は、歯科医療に限らず他の医療分野で使用される補綴部材にも使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0036】

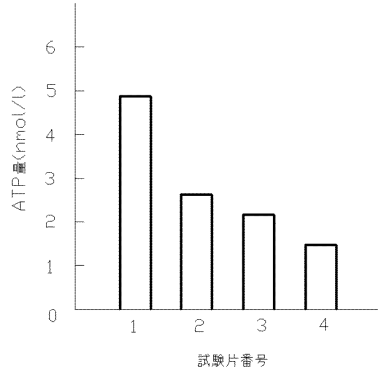
【図1】各処理におけるATP量を示すグラフである。

【図2】毒性試験におけるマウスの体重の変化状態を表すグラフである。

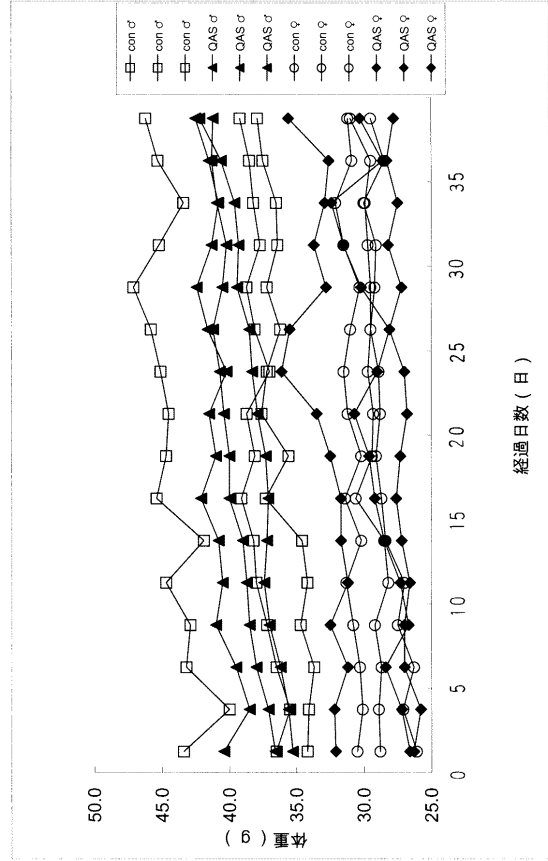
10

20

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 L

(56)参考文献 特開平02-309970(JP,A)
特表2005-523079(JP,A)
特開2004-209241(JP,A)
特開昭62-122669(JP,A)
特開2007-031290(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 6 / 0 0 - 6 / 1 0