

フッ素—ランタン二段処理による 歯質の難溶化

藤原 努 根岸 秀幸
倉田 茂昭 中島 信哉
山崎 升

緒 言

口腔内で細菌類が生産する有機酸に対し、歯質を難溶化する新しい蝕予防法を考案した。すなわち、酸性フッ素リン酸溶液で歯の表面を処理した後、引き続き塩化ランタン溶液で処理する方法^{1),2)}である。

Cheyne³⁾ や Bibby⁴⁾ らによりフッ化物を用いる蝕予防法が報告されてから現在まで、種々のフッ化物処理法が考案されている。いずれもエナメル質の酸に対する抵抗性と口腔内細菌の抑制を目的としたものである。現在、これらフッ化物の中でも、フッ化ナトリウム溶液、酸性フッ素リン酸溶液 (APF 溶液)⁵⁾ などが広く臨床面で用いられている。

本研究ではより効果的な歯質の耐酸性の向上に寄与する方法を開発するために、希土類元素のフッ化物の酸に対する難溶性^{6),7),8)}に着目して、処理方法、表面の状態などについて検討した。

希土類塩の溶液としては歯質を着色する可能性の少ないもの⁶⁾、低い毒性⁹⁾入手の容易さの点より塩化ランタン溶液を選んだ。

その結果、単独の塩化ランタン溶液処理ではほとんど耐酸性の向上はみられないが、APF 溶液につづいて塩化ランタン溶液の二段処理を行うと、歯質の表面に酸に対し難溶性の非品質のフッ化ランタンを生成し、きわめて良好な耐酸性を示した。

ヒドロキシアパタイトでの実験

まず歯の無機質の主成分であるヒドロキシアパタイト (HA) を乾式合成し、種々の処理方法で処理し、その酸に対する溶解性を測定し、処理条件を検討した。

HA粉末のフッ素およびランタン処理

a. F 処理

APF 溶液 (F⁻濃度 0.9 %, pH 3.6) 20ml 中に HA 粉末 500 mg を投入し、10 分間攪拌の後、ろ過し、20 ml の蒸留水で 3 回洗浄した後、40°C の温度で乾燥した。

b. La 処理

塩化ランタン溶液 (La³⁺ 濃度 1.0%, pH 4.3) を用い、F 処理と同様に HA 粉末を処理した。

c. F-La 処理

HA 粉末を F 処理した後、La 処理を行った。

d. La-F 処理

F-La 処理とは逆に、La 処理の後、F 処理を行った。

以上の処理をした HA 粉末の化学分析の結果を表 1 に示す。

Table 1 Chemical analysis of the apatite powder treated

| No. of Sample | Sample | Ca (%) | P (%) | La (%) | F (%) |
|---------------|--------------|--------|-------|--------|-------|
| 1 | Control | 39.7 | 18.6 | — | — |
| 2 | La treated | 39.1 | 18.4 | 0.07 | — |
| 3 | F treated | 39.1 | 13.6 | — | 6.8 |
| 4 | La-F treated | 38.5 | 15.2 | 0.09 | 4.8 |
| 5 | F-La treated | 37.1 | 13.4 | 5.9 | 2.5 |

La 処理のみを行った試料のランタン含有量はわずかに 0.07% であり、この条件ではランタンは HA 中にほとんど取り込まれない。F 処理の場合フッ素の含有量は 6.8% であり、リンの含有量は 13.6% で未処理試料より 5% 減少し

た。

次に二段処理した La-F 処理試料のランタン含有量は 0.09% で、La 処理の試料とほぼ同じ値を示し、F 処理によってランタン含有量がほとんど影響を受けていないことがわかる。一方、フッ素含有量は 4.8% で、F 処理の試料と比べると幾分少なくなっている。

処理の順序を逆にした F-La 処理試料のランタン含有量は 5.9% に達し、La-F 処理試料の約 60 倍である。

すなわち、HA を直接 La 処理してもランタンの取り込み量はわずかであるが、F 処理により HA 中にフッ素が存在すると非常に多くのランタンが取り込まれる。一方、フッ素の含有量は 2.5% で、La-F 処理試料と比べると約半分の量である。

酸溶解試験

各種処理後の各 HA 粉末を表 2 に示す条件で酢酸緩衝液に対する溶解試験を行った。

Table 2 Experimental conditions of acid solubility test

| | |
|-----------------|---|
| Sample Wt. | 50.0 mg |
| Acid Soln. | 0.2M, pH 4.0 Acetic Acid Buffer (200ml) |
| Reaction Temp. | 37.0°C |
| Stirring Speed. | 250 r.p.m. (Roter 40mm) |
| Sampling Time. | 10, 20, 30, 40, and 60 min |
| Filtration. | with 0.22 μ m Millipore Filter |

すなわち、試料 50 mg を液温 37°C の酢酸緩衝液 (0.2 mol/l, pH 4.0) 200 ml 中に投入し、時間の経過とともに少量の溶液を採取し、ミリポアフィルタ (孔径 0.22 μ m) にてろ過した。その一定量を取り、Ca, P を分析し、各試料の酸に対する溶解量を比較した。結果を図 1, 図 2 に示す。

未処理の HA は始めの 20 分で急激に溶解し、60 分後にはほとんど完全に酢酸緩衝溶液に溶解する。La 処理試料もほぼ同様の溶解傾向を示し、La 処理単独では耐酸性の向上は現われない。

F 処理試料の場合は未処理物と比べカルシウムの溶解量は 1/2 に、リンの溶解

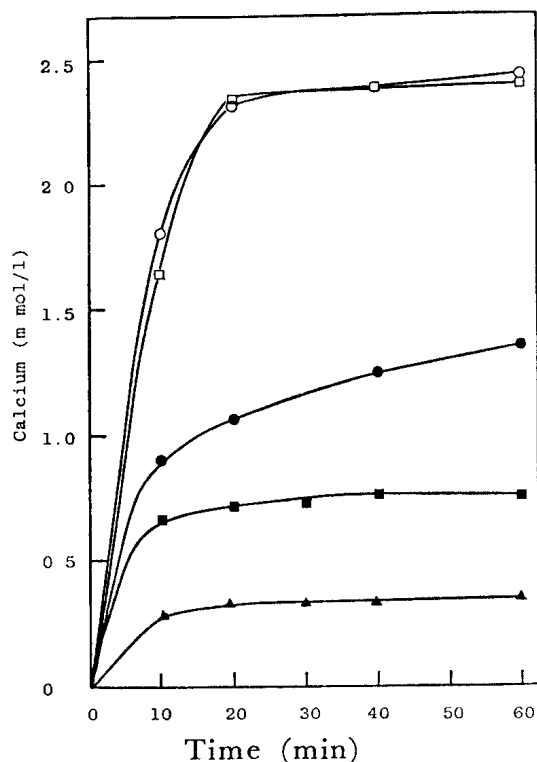


Fig. 1 The amount of calcium dissolved in acetic acid duffer solution (0.2M, pH 4.0)

○ Control □ La treated
● F treated ■ La-F treated
▲ F-La treated

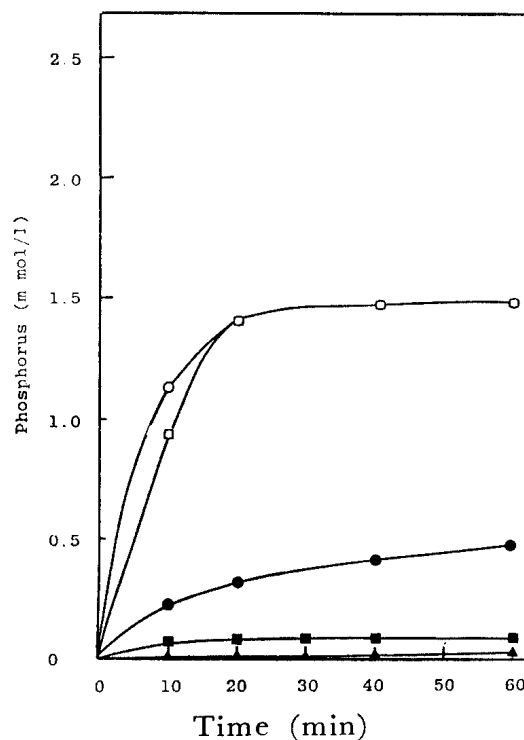


Fig. 2 The amount of phosphorus dissolved in acetic acid buffer solution (0.2M, pH 4.0)

○ Control □ La treated
● F treated ■ La-F treated
▲ F-La treated

量は $\frac{1}{3}$ に減少した。

La-F 処理をした試料ではカルシウムの溶解に比べリンが溶解しにくくなり、カルシウムの溶解量が未処理試料の $\frac{1}{3}$ に対し、リンの溶解量は $\frac{1}{17}$ となった。

逆の処理順序の F-La 処理はどの処理物と比べても酸に対する溶解量は減少し、カルシウムの溶解量は未処理のアパタイトと比べ $\frac{1}{8}$ 、F 処理の $\frac{1}{4}$ に抑制される。酸溶解試験60分後のリンの溶解量は未処理の 1.5 m mol/l に対し、わずかに 0.01 m mol/l となり、F-La 処理を行うことにより、HA 中のリンはほとんど溶解しなくなる。

La 処理濃度の検討

F-La 処理が HA の耐酸向上に効果があることが明確になった。そこで臨床

への応用を考慮して、ランタン処理溶液の濃度について検討した。

まずF処理後のアパタイトについて種々の濃度の塩化ランタン溶液で処理し、酢酸緩衝溶液に対するカルシウムの溶解量を測定した。

図3に見られる様にランタンの濃度が増加すると多少溶解量は減少するが、1%のランタン濃度以下でも十分に効果のあることがわかる。

処理後のHA表面の生成物

各処理試料の粉末X線回折の結果を図4に示す。La処理単独の場合は、未処理HAと比べX線回折パターンに明瞭な変化は見られなかった。F処理後の試料にはHAの回折線のほかにフッ化カルシウムの(111), (220)に相当する回折線(▽印)が見られることからフッ化カルシウムの生成が推定される。図には示していないが、La-F処理後の試料も同様の回折パターンである。

F-La処理試料では、処理によって多量のフッ素およびランタンがHA中に

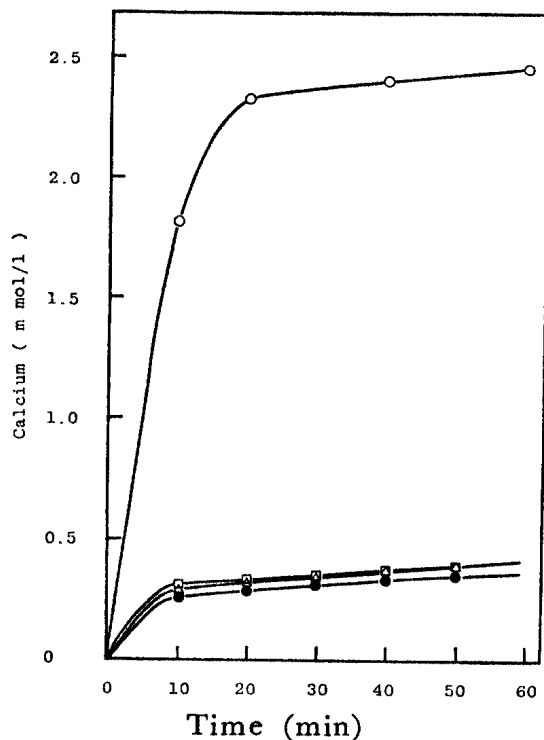


Fig. 3 The amount of calcium dissolved in acetic acid buffer solution (0.2M, pH 4.0)
○ Control
□ △ ● Treated with 0.5%, 2%, and 5% lanthanum soln.

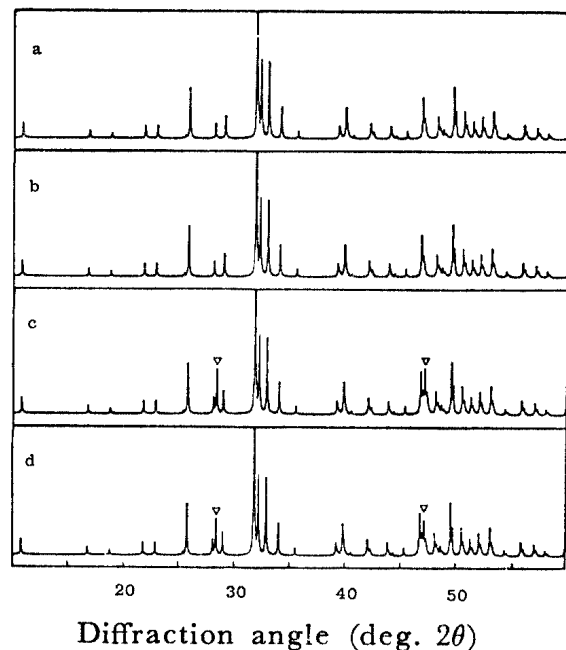


Fig. 4 The X-ray diffraction patterns of the treated apatite with La and F
a. Control
b. La treated
c. F treated
d. F-La treated
(▽ CaF)

取り込まれていることにもかかわらず、試料のX線回折の結果ではF処理単独の試料と同じくフッ化カルシウムの生成以外に新しい生成物は検出されなかった。これはHAの表面にX線回折では測定できない非晶質でしかも酸に対し難溶性のリン酸ランタン化合物か、もしくはフッ化ランタンが生成しているものと推定できる。このことを確かめるため、F-La処理したHAを熱分析したところ図5に見られるように675°Cに減量と吸熱が見られ、それ以後1,000°Cまでは変化がなかった。この熱分析の結果より、F-La処理HA粉末を900°Cに加熱したのちX線回折を測定したところ図6に見られるようにLaOF (●印)

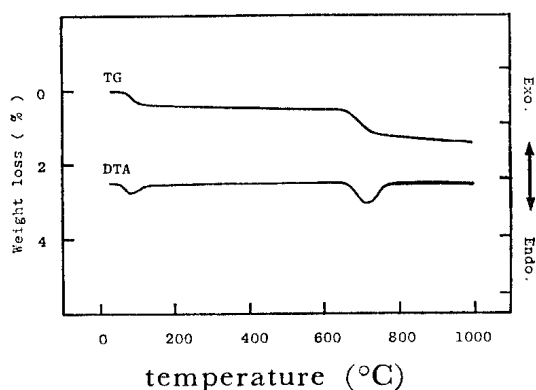


Fig. 5 TG-DTA curves of F-La treated apatite

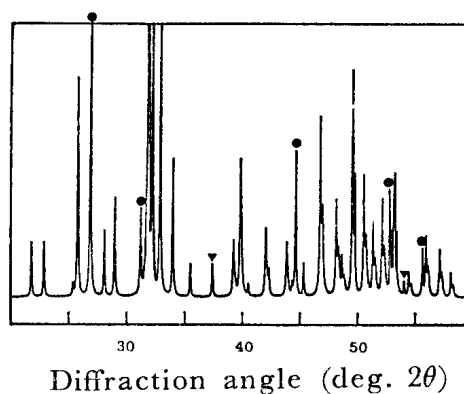
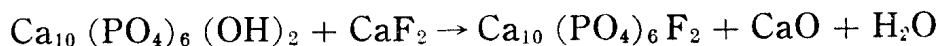


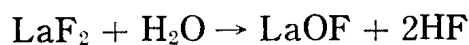
Fig. 6 The X-ray diffraction pattern of F-La treated apatite after heating at 900°C
(● LaOF, ▼ CaO)

およびCaO (▼印)に相当する回折線の出現が見られた。また、HAの(004)回折線がわずかに低角度側に移動し、(321)、(410)、(401)の回折線が高角度側に移動していることからフッ素アパタイトの生成が推定される。

この加熱による変化はF処理によって生成したフッ化カルシウムとHAが反応し、酸化カルシウムとフッ素アパタイトが生成するものと考えられる。



またF処理後La処理をすることによって生成した非晶質のフッ化ランタンが次の反応によってオキシフッ化ランタンになることが考えられる⁶⁾。



この確認のため別に調製した非晶質のフッ化ランタンを熱分析および加熱処理後の粉末X線回折を測定したところ同じ結果が得られた。

以上のことから処理したHA表面に非晶質のフッ化ランタンが生成し、これがHAの耐酸性の向上に寄与しているものと考えられる。

アパタイト焼結体および抜去歯での実験

HA粉末でのF-La処理の耐酸性効果が認められたため、次にアパタイト焼結体および抜去歯を用いて実験を行った。

La処理時間の検討

臨床への応用を考慮すると、できるだけ短い処理時間が要求されると考えられる。

そこで、まずHA焼結体を用いて、5分間のF処理後Laの処理時間について検討を行った。その結果、F処理後Laの処理の時間は、3分間で十分な耐酸性を得られることがわかった(図7)。以後の実験では、F処理およびLa処理の時間はそれぞれ3分間とした。

このF-La処理の耐酸性効果はランタンのみではなく、ランタンと同じ希土類元素でも見られ、フッ素-希土類処理の効果

をHA焼結体を用いて調べると、F処理単独と比べ、スカンジウムを除く多くの希土類元素についても同様の効果があった(図8)。

その中で処理後の生成物が無色のもの、処理時のpH変化に対し、処理効果の変動の少ない点(図9)などを考慮すればランタンが適当である。

F-La処理したHA焼結体表面の観察

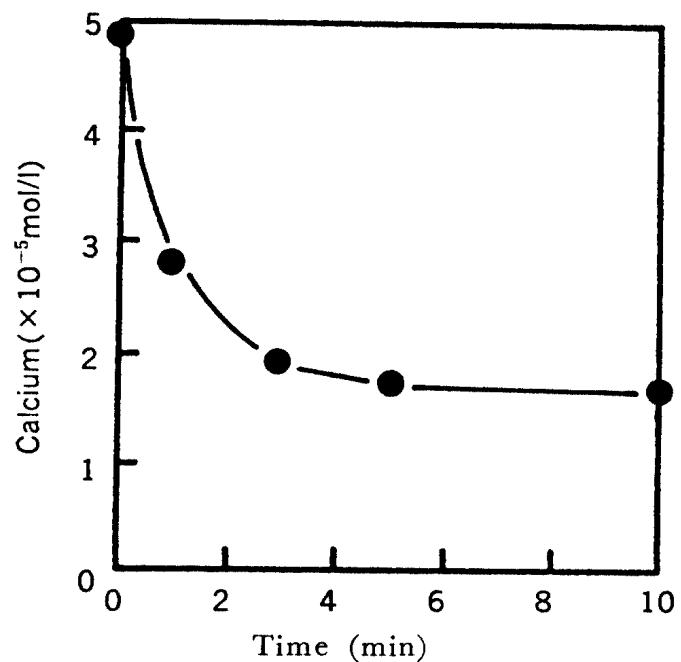


Fig. 7 Quantity of calcium dissolved in the solution from the apatite sinter treated by 1%-La solution

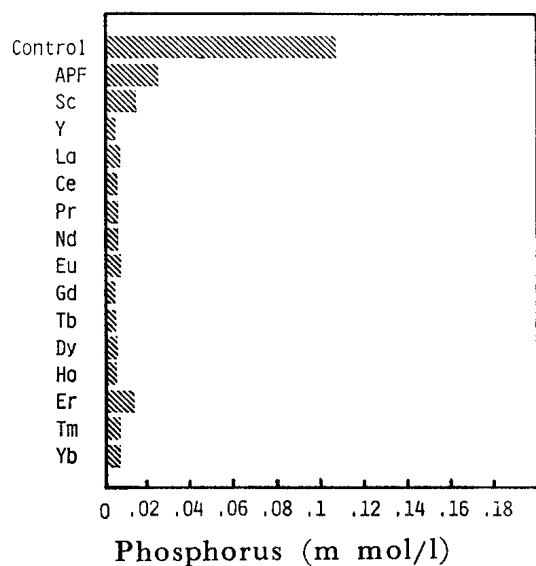


Fig. 8 Acid solubility test of F-rare earth ion treated apatites

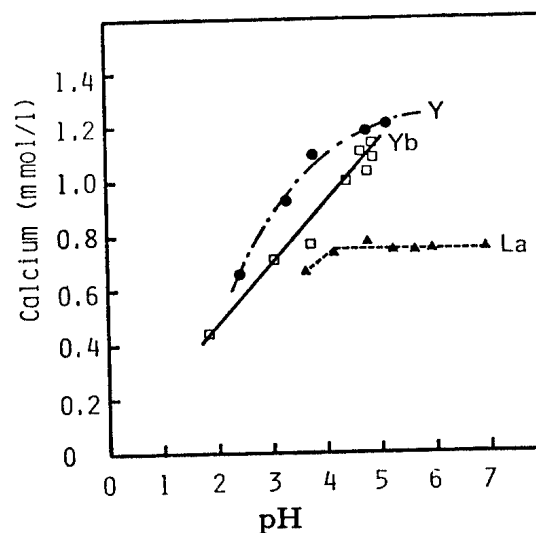


Fig. 9 Dissolution rate of treated apatites by various pH of 1% rare earth soln.

FおよびF-La 処理試料につき、酸溶解試験前後における焼結体表面の変化を比較観察した(図10)。

F 処理単独の場合、フッ化カルシウムと考えられる球状の化合物で覆われているが、酸溶解試験1時間後において酸による表面の破壊が起きている。一方、F-La 処理の場合、フッ化カルシウムより難溶性の非晶質フッ化ランタンがさらに細密な状態で表面を覆っている。そして、酸溶解試験後でもほとんど変化なく残存し、酸による表面の溶解を防いでいることがわかる。

抜去ヒト永久歯に対するF-La 処理

同様な処理を抜去ヒト永久歯に適用したが、その耐酸性の効果は非常にばらつきが大きかった。これはペリクルなどの有機物が歯の表面を覆い、ブラッシングによって除去されないで¹¹⁾、以後の化学処理を受けにくいと考えられる。

そこで、表面をより奇麗に、また反応性を向上させるために、研磨剤(ベントナイト)を使用した研磨(ラバーカップ)や酸エッチング(クエン酸、リン酸)について検討した。

研磨やクエン酸エッチングによる前処理ではほとんど効果がなかったが、リン酸エッチングの場合、1 mol/l 以上の濃度の溶液を用いれば、十分に酸に対する抵性性を与えることができる。すなわち、酸溶解試験1時間後のカルシウ

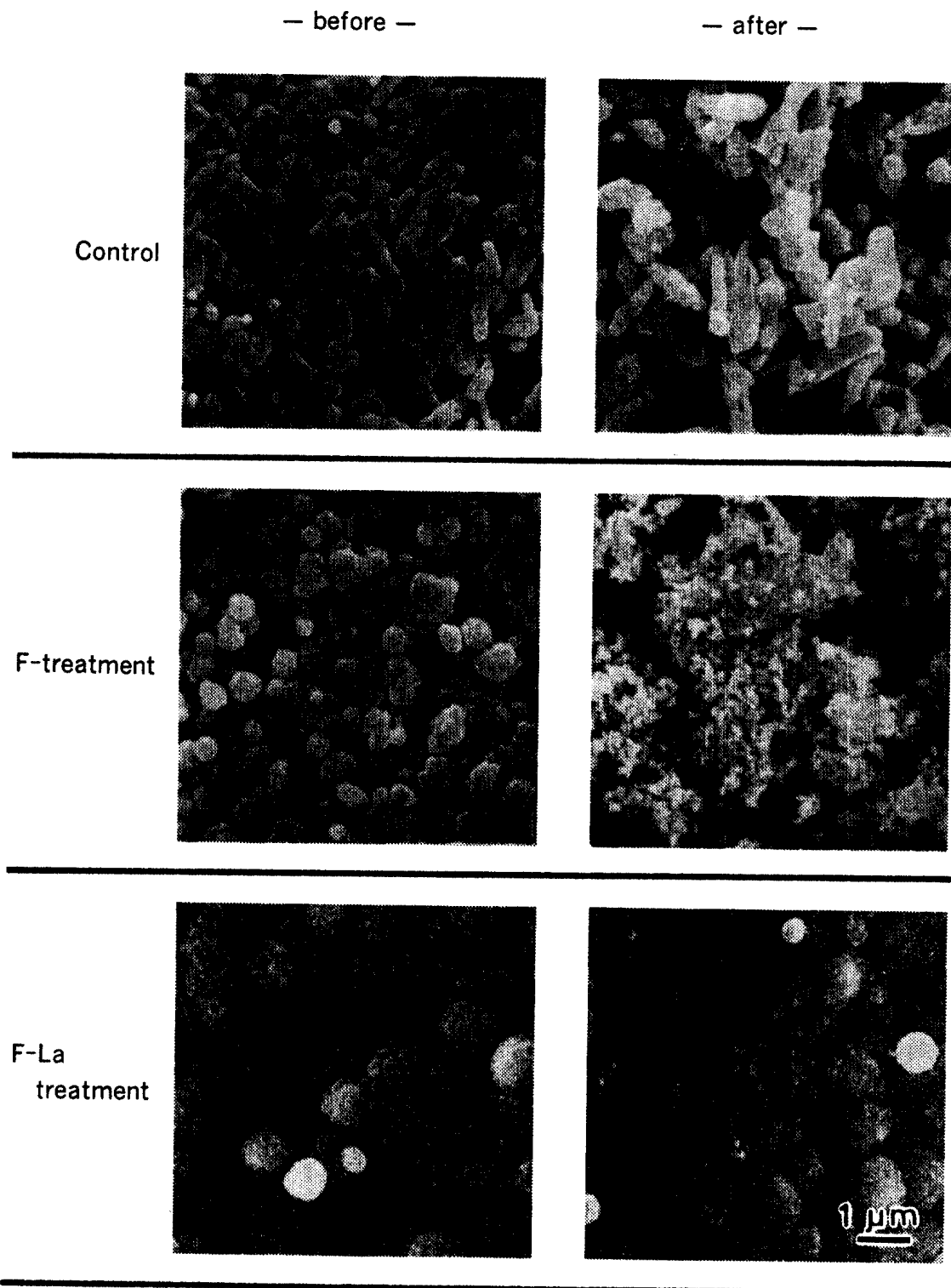


Fig. 10 SEM photographs of the treated apatite sinter before and after the acid solubility test for 1 hr ($\times 6000$)

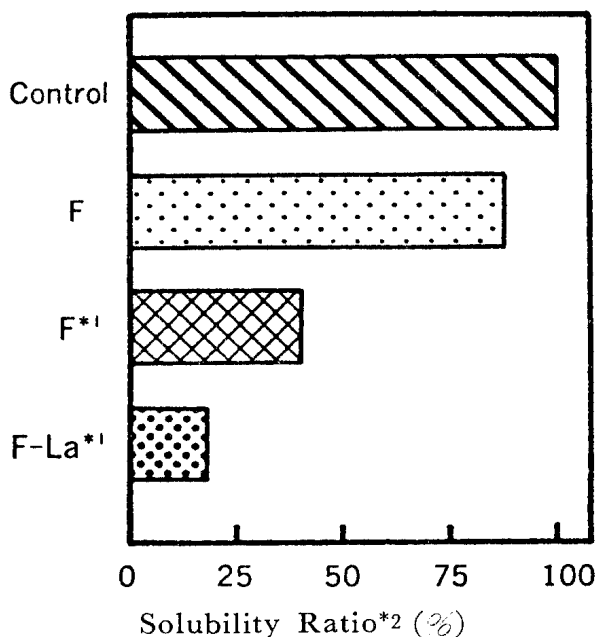


Fig. 11 Comparison of solubility of the treated permanent teeth

*1 pretreated by 2M-H₃PO₄ (1 min)

*2 solubility ratio: values corresponding to the control value equal to 100

歯質も合成HAと同様に非晶質のフッ化ランタンが生成しているものと考えられ、X線回折の結果もHAの場合と同じ結論が得られた(図13)。

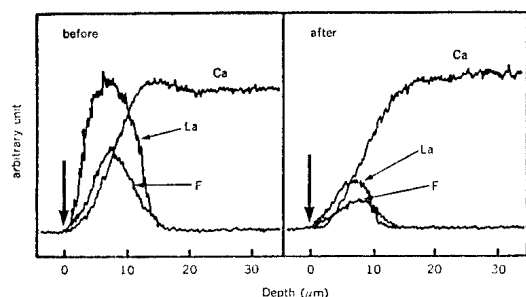


Fig. 12 Electron probe X-ray microanalysis of the F-La treated permanent teeth before and after the acid solubility test for 1 hr

↓ : surface of enamel

ムの溶出量は、Controlの約半、F処理単独の約半に減少している(図11)。

次に、F-La処理(前処理として、2 mol/lのリンエッチングを行う)をしたときに、永久歯の表面からどの程度の深さまでランタンおよびフッ素が取り込まれているかをX線マイクロアナライザーを用いて調べた。

歯質を構成するカルシウムのほかランタンおよびフッ素は、表面から約15μmの深さまで達していることがわかる(図12, before)。この3元素が重なり合っていることから、

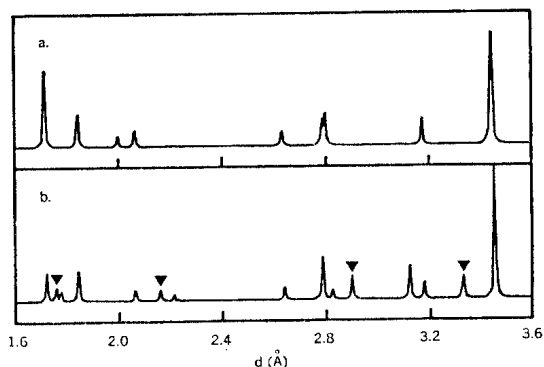


Fig. 13 X-ray diffraction (Cr K(α)) patterns of the F-La treated permanent teeth

a. F-La treated permanent teeth
b. F-La treated permanent teeth (after heated at 1000°C)

(▼: peaks correspond to ones based on LaOF)

また酸溶解試験1時間後においても、強度はやや減少するが、表面から約12 μ mの深さまでランタンおよびフッ素は残存している(図12, after)。

以上のことから歯質に処理をすることによって、歯質表面に非晶質のフッ化ランタンが生成し、これが耐酸性の向上に寄与しているものと考えられる。

このF-La処理は各々短時間で十分な効果が認められることから新しいう蝕予防の手段として十分に臨床応用への可能性があると考えられる。

謝辞：本稿を終わるにあたり、研究に御協力、意示唆、御指導を頂いた小児歯科学教室檜垣旺夫教授、宮城敦助手、口腔生化学斎藤滋教授に深く感謝の意を表わします。

文 献

- 1) 藤原 努, 根岸秀幸, 山崎 升, 宮城 敦, 檜垣旺夫, 斎藤 滋: フッ素—ランタン二段処理法による歯質の難溶化. 歯基礎誌26: 454—460, 1984
- 2) 根岸秀幸, 藤原 努, 山崎 升, 宮城 敦, 檜垣旺夫, 斎藤 滋: フッ素—ランタン二段処理法による歯質の難溶化Ⅱ. 永久歯への適用, 歯基礎誌26: 461—467, 1984
- 3) Cheyne, V. D. : Human dental caries and topically applied fluorine, A preliminary report. J. A. D. A. 29 : 804—807, 1942
- 4) Bibby; B. G. : The use of fluorine in the prevention of dental caries, Ⅱ. Effect of sodium fluoride applications. J. A. D. A. 31 : 317—321, 1944
- 5) Wei, S. H. Y. 著, 栗山純雄訳: フッ化物と齲蝕予防. 歯界展望58(6): 1079—1091, 1981
- 6) Topp, N. E. 著, 塩川二郎, 足立吟也訳: 希土類元素の化学. p 59—71, 化学同人, 東京, 1980
- 7) Lingane, J. J. : Further study of the lanthanum fluoride membrane electrode for potentiometric determination and titration of fluoride. Anal. Chem. 40(6) : 935—939, 1968
- 8) Sykes; K. W. edit. : Stability constants of metal—complexes, Part Ⅱ., Inorganic ligands, The chemical society, Burlington house, W. L, p. 89, London, 1958
- 9) 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎編: 産業中毒便覧. p 262—264, 医歯薬出版, 東

京, 1977

- 10) 飯野新太郎：フッ化チタン化合物のエナメル質に及ぼす影響に関する研究. 口衛生会誌31：461—476, 1982
- 11) Armstrong, W. G. : Amino-acid composition of the acquired pellicle of human tooth enamel. Nature 210 : 197-198, 1966

(本学化学教室)