

# 生体内崩壊性材料 現状と将来展望

～生体吸収性マグネシウムの表面被覆による腐食速度制御～

廣 本 祥 子\*

## 1. はじめに

医療用インプラントの中には、骨折固定材、ステント(血管などにできた狭窄部の拡張に用いる筒状のメッシュ)、縫合糸などのように損傷部位が治癒した後には不要になるものや、骨補填材(人工骨)のように生体組織と置き換わっていくことが望まれるものがある。例えば、現在、骨折固定材には316Lステンレス鋼やTi合金などの耐久性材料が使用されており<sup>(1)</sup>、骨折治癒後の外科手術による抜去が患者への大きな負担になっている。そこで、損傷部位の治癒に伴い生体内で安全に劣化(分解、溶解もしくは腐食)・吸収・消失する材料が求められている。これまでに、ポリL-乳酸(PLLA)やポリエチレングリコールなどの生分解性高分子や、 $\beta$ -リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP)などの生体吸収性セラミックスが、荷重負担の比較的小さい部位の骨折固定材、ステントや人工骨として使用されている<sup>(1)</sup>。一方、荷重負担の比較的大きい部位に対しては、生分解性高分子や生体吸収性セラミックスでは強度・靱性が不足しているため、高強度・高靱性の生体内崩壊性材料の開発が待たれている。

## 2. 生体吸収性マグネシウム

近年、強度・靱性に優れた生体吸収性金属材料としてマグネシウム(WE43; Mg-4 mass%Y-3 mass%RE: REは希土類元素, AZ31; Mg-3 mass%Al-1 mass%Zn, AZ91; Mg-9 mass%Al-1 mass%Zn, 純Mg)<sup>(2)-(5)</sup>および鉄(純Fe, Fe-Mn合金)<sup>(6)(7)</sup>の適用が検討されている。特にマグネシウムは、(a)生体内環境で容易に腐食すること、(b)Mgは生体必須元素であることからMgイオンなどの腐食生成物の生体為害性が低いと期待されること、(c)比強度(156 N·m/kg for AZ31, 147 N·m/kg for WE43)<sup>(8)</sup>が316L鋼(>61 N·m/kg)やTi-6Al-4V合金(>193 N·m/kg)と同等以上と高いこと、(d)ヤング率(45 GPa for AZ31, 44 GPa for WE43)が皮質骨

(10-30 GPa)と同程度であることから、強度を必要とするステントや骨折固定材、人工骨への適用が注目されている。近年、耐熱性合金として開発されたWE43を転用した血管拡張ステントがBiotronik社により開発され、臨床治験が行われた<sup>(9)</sup>。WE43製ステント留置後の再狭窄率は従来の316L鋼製ステントと同程度であった。WE43製ステントでの再狭窄は、腐食劣化が速く進み、血管が十分に修復される前に強度が劣化したことが原因で起こったと考えられている<sup>(4)(9)(10)</sup>。現在は、再狭窄率を改善するために薬物溶出Mg合金ステントが開発され、臨床治験が行われている<sup>(11)</sup>。人工骨への応用を目指した検討では、肋軟骨に埋入されたAZ91多孔体について、腐食劣化が速すぎるために多孔体表面での十分な軟骨再生が起こらなかったことが報告されている<sup>(12)</sup>。これらの結果よりベアなマグネシウムでは腐食速度が大きすぎると考えられている。

そこで、表面処理や合金組成による耐食性の向上が検討されている。新合金の開発は、安全性が確立していない希土類元素を用いないことを目的としたものが主流で、主に生体必須元素を添加したMg-Ca合金、Mg-Ca-Mn合金やMg-Zn-Mn合金などが開発されてきている<sup>(5)(13)</sup>。ここで、適切な腐食速度だけでなく生体適合性を付与するには表面処理が適していると考えられる。また、2000年代半ばより生体吸収性マグネシウムの表面処理に関する報告が大きく増加している。そこで以下に、生体吸収性マグネシウムの表面処理の動向について紹介する。なお、詳細については他の総説を参考にしていただきたい<sup>(14)</sup>。

## 3. 生体吸収性金属材料に求められる性質

生体吸収性金属材料には以下の性質が求められる。

- (1) 部位を支持する十分な強度を有している。例えばステントでは、316L鋼程度の強度を有している<sup>(7)</sup>。
- (2) 損傷部位の治癒状況に応じた期間、部位を支持する十分な強度を保持し、治癒後に荷重を部位に徐々に分担させ

\* 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 ナノバイオ分野 生体機能材料ユニット 複合化生体材料グループ; MANA 研究者(〒305-0044 つくば市並木1-1)  
Biodegradable Materials, Present and Prospects ~Surface Coatings for Corrosion Control of Bioabsorbable Magnesium~; Sachiko Hiromoto (Smart Biomaterials Group, Biomaterials Unit, Nano-Bio Field, International Center for Materials Nanoarchitectonics (WPI-MANA), National Institute for Materials Science (NIMS), Tsukuba)  
Keywords: *bioabsorbable materials, biomaterials, magnesium, calcium phosphate, hydroxyapatite, coatings, corrosion*  
2012年1月17日受理

ていくような強度の劣化を示す。

- (3) 材料の劣化過程で放出される物質は生体に安全である。
- (4) 材料表面が周辺組織とよくなじむ生体適合性・親和性を有している。
- (5) 場合によっては、材料が損傷部位の治癒を促進する機能を備えている。

(1)および(2)に関し、損傷部位の治癒に伴う材料の強度劣化過程には図1に示すいくつかのパターンが考えられる。金属材料では、強度劣化は腐食の進行に対応していると考えられる。ここで、図1-(i)のように治癒するまでは強度一定がよいのか、図1-(ii)のように埋入直後から徐々に強度劣化するのがよいのかなど、損傷部位の治癒を促すもしくは妨げない適切な劣化過程は明らかになっていない。適切な強度劣化過程については、骨折固定材に関しては生体吸収性セラミックス製人工骨の事例を、ステントに関してはPLLA製ステントの事例を参考にしながら、*in vitro*・*in vivo*試験で劣化過程を検討するなどにより、理解を深めていかななくてはならない。

マグネシウムを塩類溶液中に浸漬すると浸漬直後から腐食が開始することから、現在検討されているマグネシウムでは、図1-(iii)や(iv)の劣化過程をとると予想される。ここで、合金組成の改良で十分な強度保持期間を得るには、図1-(v)のように腐食速度が非常に小さい高耐食性の合金を開発するか、図1-(vi)のように元の強度が非常に高い合金を開発する必要がある。しかし、図1-(vi)の場合では、損傷部位治癒後も材料が荷重を分担する割合が大きい期間が長くなり、骨折部位では骨の再吸収が起こる可能性がある。表面処理により腐食速度を緩やかにする場合、一つの合金に様々な被覆を施すことで図1-(i)や(ii)の劣化過程を取らせることが可能である。これにより、損傷部位の状態やデバイスの種類に応じて、材料から治癒した部位への荷重の移譲が適切に行われると考えられる。

(3)の劣化過程での放出物質の安全性は、金属材料の腐食の進行と共に放出される腐食生成物の種類と量に依存する。マグネシウムでは腐食に伴い、合金元素の金属イオン、OH<sup>-</sup>イオンおよび水素ガスが発生する。OH<sup>-</sup>イオンは周囲のpHを上昇させて周囲組織に影響を及ぼすとともに、水酸化マグネシウムやリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムなどの析出を促すと考えられる。水素ガスは材料周囲にガス溜りを作る場合がある<sup>(4)(15)</sup>。ラット皮下の場合、水素の組織へ

の吸収速度は、組織中の水素の拡散係数を基に、 $2.65 \times 10^{-7} \text{ L s}^{-1}$ と見積もられている<sup>(15)</sup>。Songらは、モルモット皮下にできた水素ガス溜りのサイズを基に、許容できる水素発生速度は $1 \times 10^{-5} \text{ L cm}^{-2} \text{ d}^{-1}$ と見積もっている<sup>(15)(16)</sup>。現在検討されているマグネシウムではガス溜りができる場合が多いことから、表面処理などにより腐食速度を上記のレベル以下に抑える必要がある。また、(4)および(5)の材料表面への機能付与も表面処理により可能である。

#### 4. 生体吸収性マグネシウムの耐食性被膜の開発動向

生体吸収性マグネシウムの表面処理による耐食性改善に関する報告は、2001年のKuwaharaらの純Mgの無機塩類溶液(HBSS：疑似体液の一種)への浸漬によるマグネシウムアパタイトを被覆したものが初めてと考えられる<sup>(3)</sup>。同様のバイオメティックな手法では、Keimらによる種々の疑似体液への浸漬でリン酸カルシウムを主成分とする様々な耐食性被膜が形成されたという報告がある<sup>(17)</sup>。

整形外科インプラント用生体吸収性マグネシウムの被覆材として最も多く検討されているのは、水酸アパタイト(HAp)、 $\beta$ -TCPやリン酸二カルシウム二水和物(DCPD)などのリン酸カルシウムである。リン酸カルシウム被膜には生体適合性も期待できるためである。中でもHApは骨の主成分であるため、マグネシウムへの被覆を試みた例が多い。SongらはAZ91合金表面にDCPDおよび $\beta$ -TCPをカソード析出させ、これを高温のNaOH溶液中で後処理してHAp被膜を形成した<sup>(18)</sup>。疑似体液中においてHAp被覆AZ91は未被覆AZ91よりも高い耐食性を示した。WenらもAZ31表面でカソード電析したDCPD-HAp混合被膜をアルカリ処理によりHAp被膜としている<sup>(19)</sup>。イオンビームによる被覆でも、DCPD-アモルファスリン酸カルシウム(ACP)を析出させ、これをアルカリ処理によりHApに変換している<sup>(20)</sup>。著者らは後述のように、一工程の水溶液処理によるHAp被膜の形成を報告している。一方、人工骨として $\beta$ -TCPが用いられていることから、Gengらは水溶液処理で純Mg表面に $\beta$ -TCP被膜を形成し、疑似体液中での耐食性や細胞適合性について検討している<sup>(21)</sup>。

その他のセラミックス被膜としては、生体適合性に優れているTiO<sub>2</sub>や人工関節の骨頭に用いられているZrO<sub>2</sub>やAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>といった不動態金属酸化物の被膜<sup>(22)</sup>、生体活性ガラスに類似したケイ酸塩ガラス被膜<sup>(23)</sup>、そして希土類酸化物被膜<sup>(24)</sup>などが報告されている。被覆法には電析、陽極酸化やゾルーゲル法などが用いられている。いずれの被膜も、無機塩類溶液や生理食塩水中でのマグネシウムの耐食性を改善することが報告されている。また、PLLAやポリカプロラクタムなどの生分解性高分子やステアリン酸の被覆が行われているが、薬物溶出層としての被覆がほとんどである<sup>(25)</sup>。

表面被覆したマグネシウムには、(a)腐食速度を任意に制御できる、(b)生体適合性などの機能を付与できる、とともに(c)基材を全面腐食的に劣化させて局部腐食による疲労強度の低下を防ぐことが求められる。また被覆材の信頼性に関しては、(d)被覆により基材の疲労強度を低下させない、(e)被膜の基材への密着性が高い、(f)被膜の耐磨耗性が高いことなども

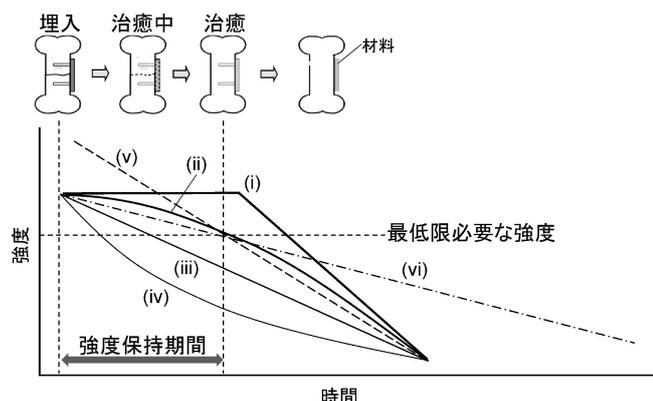


図1 生体吸収性材料において想定される強度の劣化過程。

求められる。これまでの被覆材の検討では、未被覆材と耐食性を比較したものや、細胞適合性の評価を行ったものは多い<sup>(17)(21)</sup>。しかし、これら以外の諸性質についての検討はほとんどみられない。このように、生体吸収性マグネシウムの表面処理に関する研究は緒に就いたばかりである。

## 5. マグネシウム表面での被膜構造を制御したリン酸カルシウム被覆

生体吸収性セラミックスの検討で、リン酸カルシウムの生体内での溶解速度は結晶構造や結晶化などに依存することが明らかにされている<sup>(1)</sup>。そこで著者らは、表面被覆による腐食速度の任意制御を目指し、リン酸カルシウム被膜の結晶構造や厚さを制御する被覆処理法を開発している。ここで、MgはHApの結晶化を阻害するため、基材からMgイオンが溶出する水溶液中で基材表面に直接HAp被膜を形成するのは困難と考えられている。しかし、被覆処理プロセスはシンプルな方が条件制御をし易いと考え、一工程の水溶液処理でのHAp被膜形成を試みた。以下に著者らの結果を紹介する。

HApの水熱合成では、処理溶液中のMg/Ca比が0.2以上でACPからHApへの転化が阻止される<sup>(26)</sup>。したがって、処理溶液中のCaイオン濃度を基材から溶出してくるMgイオン濃度よりも非常に高く保つことができれば、マグネシウム表面に直接HApを形成できると予想された。Ca錯体は、熱力学的にHApが安定な中性からアルカリ性溶液中でも比較的高濃度で溶解できる。また、チタンや鉄、アルミニウム表面でのCa錯体のエチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム(Ca-EDTA)を用いたHAp形成が報告されている<sup>(27)</sup>。これらの2点を踏まえ、Ca-EDTA処理溶液による純MgおよびAZ31のリン酸カルシウム被覆を行った。

処理溶液中Ca-EDTA濃度を50 mmol L<sup>-1</sup>とし、pHを5.4~11.3に調整して純Mgを処理した<sup>(28)</sup>。pH5.4ではβ-TCPとリン酸八カルシウム(OCP)が、pH6.3ではOCPとHApが、pH7.3以上ではHApが形成された(図2)。これより、Ca-EDTAを用いることで、中性からアルカリ性処理溶液中でHAp被膜をマグネシウム表面に直接形成できることを明らかにした。Ca-EDTA濃度を250 mmol L<sup>-1</sup>とした場合および基材をAZ31とした場合でも、処理溶液のpHが結晶構造に及ぼす影響は同様で、pH5.9でOCPが、pH8.9以上でHApが形成された<sup>(29)-(31)</sup>。なお、酸性処理溶液では処理時間により結晶構造が変化した。Ca-EDTA濃度250 mmol L<sup>-1</sup>で純MgおよびAZ31表面に形成したOCPおよびHAp被膜の、表面および断面の走査電子顕微鏡(SEM)像を図3および図4に示す。基材の種類によらずpH5.9では板状結晶が、pH8.9では棒状結晶が緻密に表面を覆っていた。また、基材の種類や形成時のpHに依らず、被膜は緻密な内層と粗な外層で構成されていた。純Mgでは板状・棒状結晶が内層からほぼ垂直に成長していたのに対し、AZ31では内層のドーム状塊を中心とする放射状に成長していた。

pH 6.3~11.3のCa-EDTA濃度50 mmol L<sup>-1</sup>で被覆処理した純Mgの、無機塩類のみの疑似液体中での分極試験では、腐食電流密度( $I_{\text{corr}}$ )は未被覆材よりも大きく低下し、処理時のpHの上昇に伴い $10^{-5}$  A cm<sup>-2</sup>台から $10^{-7}$  A cm<sup>-2</sup>台に低下した<sup>(32)</sup>。ここで、 $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$  A cm<sup>-2</sup>の $I_{\text{corr}}$ を単位

面積・1日あたりの水素発生速度に換算すると $1.7 \times 10^{-6}$ ~ $1.7 \times 10^{-4}$  L cm<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup>となり、処理条件によってはSongらの示す許容速度<sup>(16)</sup>の $1 \times 10^{-5}$  L cm<sup>-2</sup> d<sup>-1</sup>を下回ることが示された。また、Ca-EDTA濃度250 mmol L<sup>-1</sup>で形成したOCPおよびHAp被覆純Mgの3.5 mass% NaCl溶液中での $I_{\text{corr}}$ は、未被覆材に対してOCP被覆材で約1/10に、HAp被覆材で1/1000に低下した<sup>(29)</sup>。さらに、処理時間によってもOCPおよびHAp被覆純Mgの腐食抵抗が変化した<sup>(29)</sup>。AZ31においても、細胞培養液中でのHAp被覆AZ31の腐食量よりもOCP被覆AZ31の腐食量が大きかった(図5)。これらより、開発したリン酸カルシウム被膜はマグネシウムの腐食速度を低下させること、および処理時のpHや処理時間により腐食速度を制御できることが示唆された。

ここで、リン酸カルシウム被覆純MgおよびAZ31の腐食形態や腐食過程の詳細は検討中であるが、1週間以上の浸漬

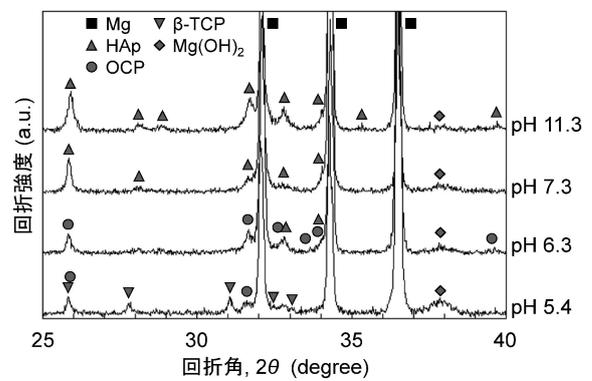


図2 様々なpHの50 mmol L<sup>-1</sup> Ca-EDTA溶液(368 K)中で28.8 ks処理した純MgのXRDパターン<sup>(28)</sup>。

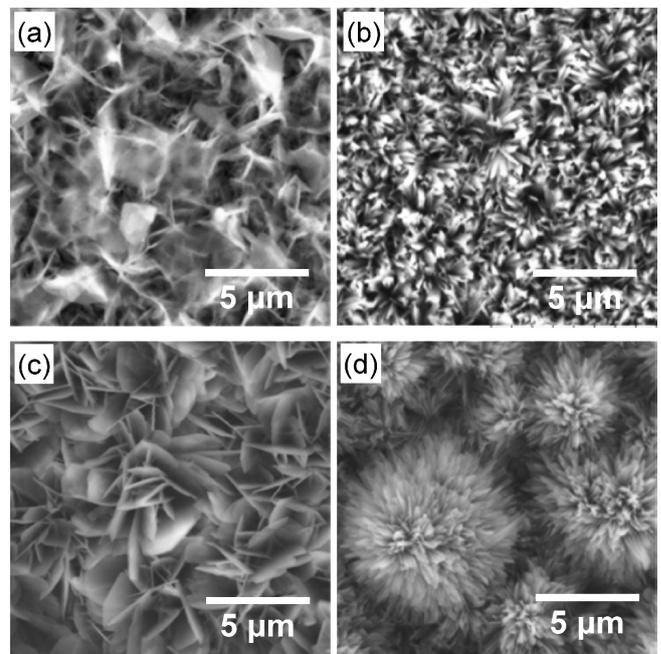


図3 純MgおよびAZ31表面に250 mmol L<sup>-1</sup> Ca-EDTA溶液(363 K)中で形成したOCPおよびHAp被膜の表面SEM像。(a) pH 5.9で7.2 ks処理した純Mg<sup>(30)</sup>、(b) pH 8.9で7.2 ks処理した純Mg<sup>(30)</sup>、(c) pH 5.9で14.4 ks処理したAZ31、(d) pH 8.9で14.4 ks処理したAZ31<sup>(31)</sup>。

