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

特集

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,β-リン酸 三カルシウム(β-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(1).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・靭性が不足しているため、高強度・高靭性の生体 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・靭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の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.

- 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

Keywords: bioabsorbable materials, biomaterials, magnesium, calcium phosphate, hydroxyapatite, coatings, corrosion 2012年1月17日受理

<sup>\*</sup> 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)

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-(vi)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-(v)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 位治癒後に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-イオンおよび水素ガスが発生する.OH-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、 $2.65 \times 10^{-7}$ Ls<sup>-1</sup>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 $1 \times 10^{-5}$ L cm<sup>-2</sup>d<sup>-1</sup>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 イオミ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), β-TCP やリン酸ニ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 β-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β-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β-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> といった不働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)被膜の耐摩耗性が高いことなども

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度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 ニナトリウム (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体液中での分極試験で は,腐食電流密度( $I_{corr}$ )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<sup>-5</sup> A cm<sup>-2</sup> 台から 10<sup>-7</sup> A cm<sup>-2</sup> 台 に低下した<sup>(32)</sup>. ここで, 10<sup>-7</sup>~10<sup>-5</sup> A cm<sup>-2</sup> の  $I_{corr}$  を単位 面積・1日あたりの水素発生速度に換算すると $1.7 \times 10^{-6} \sim 1.7 \times 10^{-4} \text{L cm}^{-2} \text{d}^{-1} となり、処理条件によっては Song ら$  $の示す許容速度<sup>(16)</sup>の <math>1 \times 10^{-5} \text{L cm}^{-2} \text{d}^{-1}$ 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>.



純 Mg および AZ31 表面に pH 8.9 の 250 mmol 図 4 L<sup>-1</sup>Ca-EDTA 溶液中で形成した HAp 被膜の断面 SEM 像. (a) 7.2 ks 処理した純 Mg<sup>(30)</sup>, (b) 14.4 ks 処理 した AZ31<sup>(31)</sup>.

では、試験溶液の組成によらず、孔食や糸状腐食といった局 部腐食が発生していた.しかし,一旦発生した腐食孔が腐食 生成物に覆われていくと、腐食孔からの溶解は抑制されてい くようであった.局部腐食の発生は被膜の欠陥が起点と考え られるため、被膜の欠陥形成を抑制する、欠陥を封孔する、 被膜を生分解性高分子などで被覆するなどの対処が今後の課 題である.

### 6. 今後の展望

現在、生体吸収性マグネシウムの表面処理については、被 覆による耐食性や細胞適合性の改善を確認した段階のものが 多い. 今後は, 適用するデバイスの種類や損傷部位の状態な どによって求められる腐食速度や表面特性が異なることを考 慮した表面の設計と処理技術が求められる.また,治癒する までの期間に材料が強度を保持できるかの検討には、生体内 環境における被覆材の疲労特性や密着性などの機械的性質 や,消失までの腐食形態や腐食過程の検討も求められる.

生体内吸収性金属材料は従来の耐久性生体用金属材料とは 求められる性質が大きく異なることから、後者の評価法をそ のまま前者に適用することはできない. また, マグネシウム には腐食に伴う水素ガス発生の問題もある.一方で,前者で デバイスのサイズを決定するには、腐食速度や疲労強度など の定量データが必要になると考えられる. これまでに、体液 の流速(33)、タンパク質や細胞(34)がマグネシウムの腐食挙動 に影響を及ぼすことが明らかにされてきている. これらの腐 食因子を考慮した腐食挙動,生体適合性や機械的性質の in vitro 評価技術の開発も求められる.

このように、生体吸収性マグネシウムの表面処理に関して は、表面処理技術と評価技術の開発を並行して行わなければ ならないと考えられる.

#### 文 献

- (1) 田中順三, 角田方衛, 立石哲也: バイオマテリアル 材料と生 体の相互作用,内田老鶴圃,(2008),85-130,131-172.
- (2) 例えば B. Heublein, et al.: Heart, 89(2003), 651-656.
- (3) H. Kuwahara, et al.: Mater. Trans., 42(2001), 1317-1321.
- (4) F. Witte, et al.: Curr. Opin. Solid State Mater. Sci., 12(5-6) (2008), 63-72.
- (5) F. Witte: Acta Biomater., 6(2010), 1680–1692.



図5 OCP および HAp 被覆 AZ31を浸漬した細胞培養 液150 ml 中の Mg イオン量の変化. 細胞培養液 (Eagle's minimum essential medium+10 vol% Fetal bovine serum) 150 ml 中にはもともと 3 mg の Mg イオ ンが含まれている.

- (6) R. Waksman, et al.: J. Intervent. Cardiology, 21 (2008), 15-20.
- (7) H. Hermawan, et al.: J. Biomed. Mater. Res., 93A(2010), 1-11.
- (8) 日本マグネシウム協会,マグネシウム技術便覧,カロス出 版, (2007), 131-290.
- (9) R. Erbel et al.: Lancet, 369 (2007), 1869-1875.
- (10) P. Zartner *et al.*: Cathe. Cardio. Inter., **66**(2005), 590–594.
- (11) http://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/int\_web/ biotronik/newsroom/press\_releases/
- (12)F. Witte et al.: Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, 37 **(6)** (2006), 504–508.
- (13) 山本玲子:表面技術, 62(2011), 204-210.
- (14) R. Zheng, et al.: Adv. Biomater., 10(2008), B3-B14.
- (15) F. Witte, et al.: Biomater., 26 (2005), 3557-3563.
- (16) G. Song, Corr. Sci., 49(2007), 1696-1701.
- (17) S. Keim, et al.: J. Biomed. Mater. Res., 96B(2011), 84-90.
- (18) Y. W. Song, et al.: Mater. Lett., 62(2008), 3276-3279.
- (19) C. Wen: Appl. Surf. Sci., 255 (2009), 6433-6438.
- (20) J. X. Yang, et al.: Surf. Coat. Tech., 202 (22–23) (2008), 5733– 5736.
- (21) F. Geng, et al.: J. Mater. Sci. Mater. Med., 20 (2009), 1149-1157.
- (22)例えば Y. C. Xin, et al.: J. Mater. Res., 23 (2008), 312-317.
- (23) 例えば Y. M. Wang, et al.: Appl. Surf. Sci., 255 (2009), 9124-
- 9131. (24) 例えば T. Yan, et al.: Rare Metal Mater. Eng., 38(2009), 918-923.
- (25) 例えば P. Lu, et al.: J. Biomed. Mater. Res., 96B(2011), 101-109.
- (26)金澤孝文:無機リン化学,講談社サイエンティフック, (1985), 115-200.
- (27) Y. Fujishiro, et al.: J. Chem. Tech. Biotechnol., 57 (1993), 349-353.
- (28) S. Hiromoto, et al.: Electrochim. Acta, 54(2009), 7085-7093.
- (29) M. Tomozawa, et al.: Surf. Coat. Tech., 204(2010), 3243-3247.
- (30) M. Tomozawa, et al.: Acta Mater., 59 (2011), 355-363.
- (31) S. Hiromoto, et al.: Surf. Coat. Tech., 205(2011), 4711-4719.
- (32) S. Hiromoto, et al.: Mater. Trans., 51(2010), 2080–2087.
- (33) J. Levesque, et al.: Acta Biomater., 4(2008), 284-295.
- (34) F. Seuss, et al.: J. Biomed. Mater. Res., 99B(2011), 276-281.

#### \*\*\*\*\*\* 1997年 早稲田大学大学院理工学研究科応用化学専 攻修士課程修了 1997年 科学技術庁金属材料技術研究所(現独立行政 法人物質·材料研究機構)入所 2002年 博士(工学)北海道大学 2011年4 月-現職 専門分野:金属表面化学,腐食防食,電気化学,生体 材料学 ◎生体用金属材料の腐食特性評価および表面改質に従事. 廣本祥子

\*\*\*\*\*\*