

バイオメカノケミカル環境における 医療用金属材料の溶解と再不働態化

土井康太郎* 宮部さやか¹⁾* 土谷博昭²⁾* 藤本慎司³⁾*

1. はじめに

医療用材料として主に金属材料やセラミックス材料、高分子材料が使用されている。その中でも、体内埋入型医療用デバイス(インプラント)に限れば、7割から8割が力学特性に優れた金属材料を用いて作製されている⁽¹⁾。材料は使用期間の増加に伴い劣化するのが常であり、金属材料特有の劣化の一つに腐食が挙げられる。腐食は金属材料が電気化学的に溶解・減肉する現象であり、水や酸素、塩化物イオンなどのアニオン、酸や塩基などの腐食因子の複合作用により発生・進行する。体内に埋入された医療用金属材料においても腐食は憂慮すべき劣化因子の一つである。医療用金属材料として広く使用されているTi合金、ステンレス鋼、Co-Cr合金は、後述する不働態皮膜と呼ばれる薄い酸化皮膜の形成により優れた耐食性を発揮する。しかし、種々の要因により不働態皮膜は破壊され、露出した新生面から溶解・減肉が生じる。

生体内における医療用金属材料の腐食因子として、塩化物イオンなどのアニオンを含んだ体液やタンパク質、細胞などの生体組織が挙げられる。塩化物イオンは不働態皮膜を破壊し、局部腐食の一種である孔食の発生・進行の原因となる⁽²⁾。タンパク質や細胞は金属材料表面に接着することで、局部腐食の一種であるすき間腐食を誘発することが知られている⁽³⁾。さらに、歩行などの日常的な運動に伴う引張圧縮や疲労、摩耗、フレットリングなどの材料変形も腐食因子である⁽⁴⁾⁻⁽⁶⁾。これらは材料変形により力学的に不働態皮膜が破壊されると、露出した新生面より金属溶解が生じるためである。また、上述の体液やタンパク質、細胞などの生物学的要

因と材料変形などの力学的要因は複合的に作用し、金属材料の腐食をより促進すると考えられる。

我々の研究グループでは、上記の生物学的要因と力学的要因の複合環境を「バイオメカノケミカル環境」と定義し、これまで本環境における医療用金属材料の腐食挙動を検討してきた⁽⁷⁾⁻⁽¹⁰⁾。本稿では、我々が取り組んできた、材料変形によって生じる不働態皮膜破壊と再不働態化を電気化学的に評価する手法である「急速ひずみ電極試験法」に関して概説するとともに、本試験法を用いて検討した医療用金属材料のバイオメカノケミカル環境における腐食挙動に関する知見を紹介する。

2. 不働態皮膜破壊と再不働態化

医療用金属材料として用いられるTi合金やSUS316Lステンレス鋼、Co-Cr合金は不働態皮膜を形成する。不働態皮膜は厚さ数nmの緻密で安定な金属酸化物および金属水酸化物からなり、電気化学的に安定であるとともに下地金属が水溶液と接触することを防ぐことで金属材料の高耐食性に寄与している。また、塩化物イオンや材料変形により不働態皮膜が破壊されても、下地金属と溶液の接触により新生面は即座に新たな不働態皮膜に覆われ金属溶解は抑制される。このような不働態皮膜の自発的な再生を再不働態化と呼ぶ。

不働態皮膜の安定性および再不働態化速度は不働態化する金属材料の耐食性に直結するため、古くからさまざまな手法により検討されている。特に、力学的な要因による不働態皮膜破壊と再不働態化の評価手法として、ギロチン法⁽¹¹⁾やマイクロインデンテーション法⁽¹²⁾、摩擦法⁽¹³⁾、スクラッチ

* 国立研究開発法人物質・材料研究機構 構造材料研究拠点 耐食材料グループ；独立研究者(〒305-0047 つくば市千現 1-2-1)

** 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻；1)助教 2)准教授 3)教授

Dissolution and Repassivation of Metallic Biomaterials in Bio-mechanochemical Environment; Kotaro Doi*, Sayaka Miyabe**, Hiroaki Tsuchiya** and Shinji Fujimoto** (*Independent Scientist, Corrosion and Protection Group, Research Center for Structural Materials, National Institute for Materials Science, Tsukuba. **Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University, Suita)

Keywords: *metallic biomaterials, corrosion, deformation, bio-mechanochemical environment, rapid straining electrode test*

2022年3月7日受理[doi:10.2320/materia.61.393]

法⁽¹⁴⁾などが用いられてきた。いずれの方法でも、力学的に不働態皮膜を破壊し新生面を露出させ(例えばスクラッチ法では硬いピンを用いて金属表面に引っ掻き傷を付ける), 下地金属の溶解とその後の再不働態化をアノード電流変化や腐食電位変化として測定する。本稿で取り上げる急速ひずみ電極試験法も基本的な考え方は同じであるが, 下地金属の弾性変形, 塑性変形といった変形モードの違いによる金属溶解の変化の検討が可能である点や新生面面積の規定が簡便である点などの利点を有している。

3. 急速ひずみ電極試験法

急速ひずみ電極試験法は, 図1に示すように, 引張試験などの力学試験と溶液中における腐食試験を組み合わせた電気化学試験法の一つである。引張試験片のゲージ部が溶液に曝されており, 変形が加わった際の試験片の腐食挙動をアノード電流変化または腐食電位の変化として捉える。不働態皮膜を形成した金属材料が変形すると, 下地金属に比べ延性に乏しい不働態皮膜は破壊され暴露した新生面(下地金属)から金属溶解が生じる。すなわち, 金属材料より切り出した試験片を定電位分極し, ひずみを付与すると, 不働態皮膜破壊に伴う金属溶解はアノード電流の増加として計測される。また, 不働態皮膜破壊後に再不働態化が生じることで, 新生面は新たな不働態皮膜に覆われるため, 時間の経過とともに金属溶解は抑制され, アノード電流は減衰する。ここで, 再不働態化は新生面の露出後直ちに生じるため, 金属溶解に伴うアノード電流の増加と再不働態化によるアノード電流の減少は混在して計測される。そこで, 付与するひずみを急速(目安として, 本稿で行った試験では引張速度 10 mm/s, ひずみ速度換算で 0.67 s^{-1})にすることで, 金属溶解と再不働態化を可能な限り分離させて評価している。

図2に急速ひずみ試験で得られる結果の代表例として, 模擬生体溶液である 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ に保持した $\alpha\text{-MEM} + 10$

vol% FBS($\alpha\text{-MEM}$: alpha Modification of Eagle's Minimum Essential Medium, FBS: Fetal Bovine Serum 以下, 試験溶液と記述)中における純 Ti の伸びひずみ(以下, 単にひずみと記述), 応力, アノード電流密度変化を示す⁽¹⁰⁾。前処理として, 純 Ti の引張試験片を SiC 耐水研磨紙で研磨し, オートクレーブで滅菌処理を行なった後, 試験溶液に1日浸漬させた。その後, 引張試験片を腐食電位にて定電位分極し, 溶液中で 10 mm/s, 4%の急速ひずみを付与した。応力変化から急速ひずみ電極試験結果は弾性変形域, 塑性変形域およびひずみ付与終了後の試料変形が生じていない変形停止後領

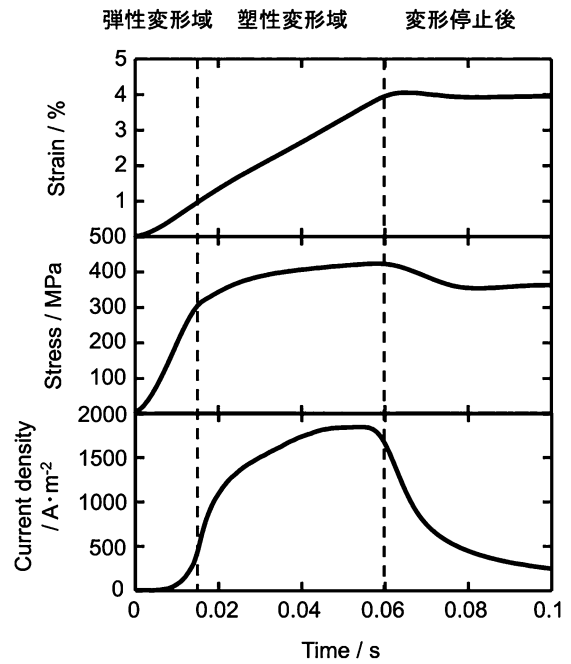


図2 純 Ti の $\alpha\text{-MEM} + 10 \text{ vol}\% \text{ FBS}$ 中における急速ひずみ電極試験結果⁽¹⁰⁾。上からひずみ変化, 応力変化, アノード電流密度変化を图示。

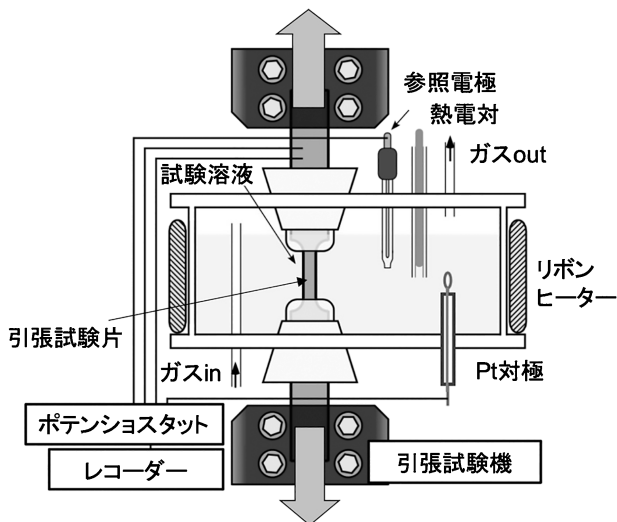


図1 急速ひずみ電極試験法概略図。

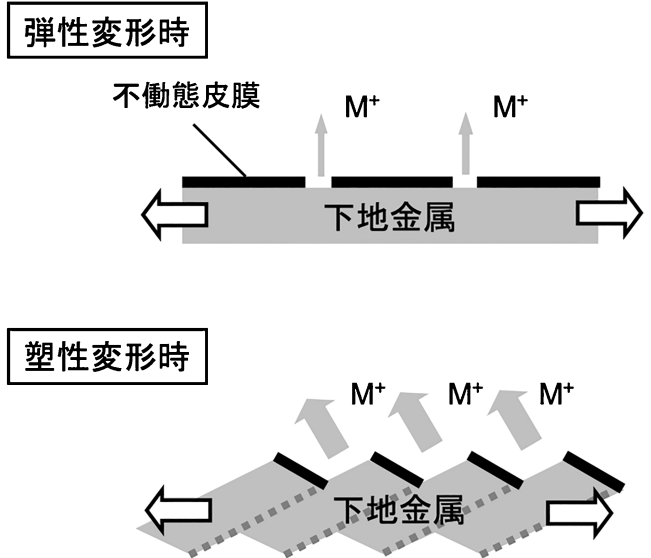


図3 弾性変形時, 塑性変形時における不働態皮膜破壊と金属溶解の模式図。

域(0.06 s)に分割できる。純 Ti においては弾性変形域でのアノード電流の増加が認められ、さらに塑性変形開始直後に急増した。図3の模式図に示すように、弾性変形域における変形は原子間距離の増加がほとんどであり変形量もわずかであるため、新生面の露出面積も微小であり金属溶解に伴うアノード電流の増加も少ない。一方、塑性変形域においては、試料表面にすべり線が蓄積しすべりステップを形成するため、新生面面積は増加しアノード電流の急増として現れる。すなわち、金属材料の溶解量は弾性変形域と塑性変形域で異なり、主に塑性変形時に多量の溶解が生じると考えられる。次に、ひずみ付与停止後(図2の0.06 s以降)に着目すると、アノード電流が減衰しており再不働態化が生じていることがわかる。本試験の条件では、アノード電流は短時間でひずみ付与前の水準まで戻ったことから、再不働態化により新生面は新たな不働態皮膜に覆われ、高耐食性を維持できると考えられる。

4. 種々の医療用金属材料の変形に伴う腐食挙動

本節では、種々の医療用金属材料の変形に伴う金属溶解と再不働態化挙動の違いについて述べる。用いた試料は上記の純 Ti に加え、Ti-6Al-4V 合金、SUS316L ステンレス鋼、Co-Cr 合金である。図4に Ti-6Al-4V 合金、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金の急速ひずみ電極試験結果を示す⁽¹⁰⁾。いずれの試料も試験溶液に1日浸漬させた後、腐食電位にて定電位分極し、10 mm/s、4%の急速ひずみを付与した。純 Ti、Ti-6Al-4V 合金においてのみ弾性変形域でのアノード電流の増加が認められ、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金では弾性変形域でのアノード電流の増加は見られなかった。これは、不働態皮膜の機械的特性が影響していると考えられる。純 Ti、Ti-6Al-4V 合金の不働態皮膜の主成分は Ti 酸化物であり、SUS316L 鋼や Co-Cr 合金の不働態皮膜の主成分は Cr 酸化物である。Cr 酸化物はわずかであるが延性を持つことが報告されており⁽¹⁵⁾、弾性変形のような微小な変形範囲では不

働態皮膜が破壊されず金属溶解が生じなかったと考えられる。次に塑性変形時に流れたアノード電流密度の最大値に着目する。それぞれの材料の弾性変形量は異なるため、一様に4%のひずみを付与した本試験では塑性変形量に差が生じる。そこで、同一の塑性変形量を付与するため、4%のひずみを付与した後、再不働態化によりアノード電流がひずみ付与前の水準に戻ったことを確認してから、除荷せずに再度2%の急速塑性ひずみを付与した。その際に得られたアノード電流密度の最大値は、純 Ti および Ti-6Al-4V 合金では約 3500 A/m²であったのに対し、SUS316L 鋼や Co-Cr 合金では約 500 A/m²であった。金属イオン濃度を 10⁻⁶ mol/L と仮定して Ti の平衡電位を Nernst の式⁽¹⁶⁾より求めると -2.01 V であり、SUS316L 鋼の主成分の Fe は -0.82 V、Co-Cr 合金の主成分の Co は -0.66 V となる。ただし、本稿では腐食電位は Ag/AgCl 基準で表している。一方、急速ひずみ付与時の腐食電位は純 Ti および Ti-6Al-4V 合金が約 -0.2~-0.15 V、SUS316L 鋼は約 -0.05 V、Co-Cr 合金は約 -0.08 V であった。よって、不働態皮膜が破壊された際、Ti および Ti-6Al-4V 合金は約 1.8 V、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金ではそれぞれ約 0.8 V、約 0.6 V 分極されたことになり、分極量の差によりアノード電流密度の差が生じたと考えられる。この結果のみを見れば、材料変形が生じる生体内ではステンレス鋼や Co-Cr 合金に比べて Ti 系材料の方が耐食性に劣るように思われる。しかし、実際の耐食性はそれぞれの不働態皮膜の保護性や、後述する再不働態加速度に強く影響を受ける。

各材料の再不働態化挙動を検討するため、図5にひずみ付与停止後のアノード電流密度の減衰挙動を示す⁽¹⁰⁾。時間に対するアノード電流密度の変化を両対数プロットで表すと、時間とアノード電流密度の間に直線関係が見られることがわかる。この直線的な減衰挙動は Burstein らにより次式(1)で近似できることが報告されている⁽¹⁷⁾。

$$I = a \cdot t^{-n} \quad (1)$$

ここで I はアノード電流密度 (A/m²)、 a は定数、 t はひずみ

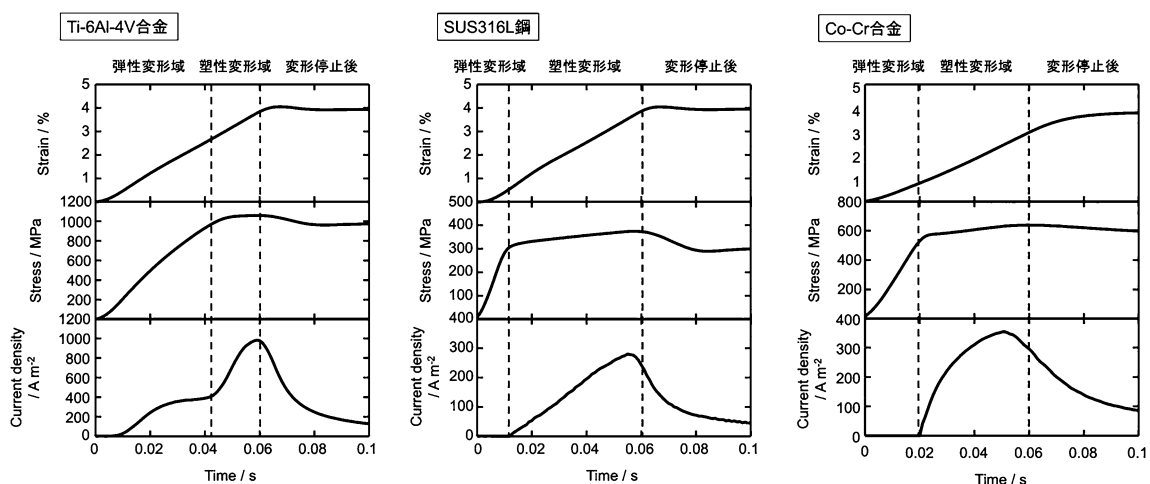


図4 Ti-6Al-4V 合金、SUS316L 鋼、Co-Cr 合金の α -MEM + 10 vol% FBS 中における急速ひずみ電極試験結果⁽¹⁰⁾。

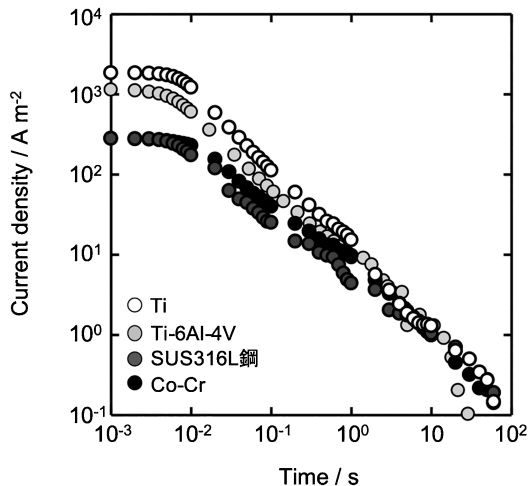


図5 純Ti, Ti-6Al-4V合金, SUS316L鋼, Co-Cr合金の再不働態化時のアノード電流減衰挙動⁽¹⁰⁾.

表1 種々の医療用金属材料の再不働態化時におけるアノード電流減衰率 (n=3)⁽¹⁰⁾

純 Ti	0.942±0.028
Ti-6Al-4V 合金	0.794±0.011
SUS316L 鋼	0.669±0.019
Co-Cr 合金	0.717±0.018

付与停止後の時間(s), nは減衰率である. n値が大きいくほど電流減衰が早い, すなわち再不働態化が早く進行することを示している. 各材料のn値を表1に示すと, 純Tiの再不働態化が最も早く, 次いでTi-6Al-4V合金, Co-Cr合金, SUS316L鋼の順になる. このn値を用いて, 例えば急速ひずみ付与時の最大電流密度が1/10000に減衰する時間を求めて比較すると, SUS316L鋼では純Tiの約50倍の時間を要する結果が得られる. 急速ひずみを付与した際の腐食量をアノード電流密度の積分値すなわち電気量で表すと, 電気量のほとんどは再不働態化時に流れるアノード電流によって決まるため, Ti系材料では一瞬の間に流れるアノード電流密度の最大値こそ大きいものの腐食量は小さく, 一方でSUS316L鋼ではTi系材料と比較して電気量および腐食量は大きくなる. このことは, 一般的に知られている生体内におけるTi系材料とステンレス鋼の耐食性の序列にも対応している.

5. 再不働態化に及ぼす生体組織の影響

これまででは, 生体内において再不働態化が速やかに完了し元の耐食性を維持できる場合の電気化学挙動について説明してきた. 一方で, 時として金属材料には局部腐食が発生し長

期信頼性を損ねる場合がある. 本項では, タンパク質や細胞などの生体組織がバイオメカノケミカル環境で医療用金属材料の局部腐食に及ぼす影響を紹介する. 一般的に, 生体内はほぼ中性で緩衝作用を持つためpHの極端な変化もなく, 塩化物イオン濃度は約0.9%であるため, 医療用金属材料にとっては比較的マイルドな腐食環境である. 遠藤らは, 口腔内においては一時的にpHが4付近まで低下することや, 歯垢の形成により医療用金属材料上に酸素濃淡電池が形成してアノード部において局部腐食が形成されることを報告している⁽¹⁸⁾. また, 廣本らは, 接着した細胞と医療用金属材料の間にすき間が形成し, 局部腐食が生じ得るとしている⁽¹⁹⁾. しかし, いずれの条件においてもそれだけでインプラントの重大な劣化につながるほどの局部腐食にまで成長することはまれであり, 実験による再現も難しい. 我々は, 生体組織に力学的な負荷が加わった場合, すなわちバイオメカノケミカル環境において局部腐食が発生するのではないかと考え, 急速ひずみ電極試験により検討を行った.

供試材は純Ti, Ti-6Al-4V合金, SUS316L鋼とし, 急速ひずみ電極試験前に試験溶液に1日浸漬させた試料(以下, 1日浸漬試料), 試験溶液に1週間浸漬させ, 試料上のタンパク質量を増やした試料(以下, 1週間浸漬試料), 試験溶液に1週間浸漬させながら表面で細胞を培養した試料(以下, 細胞試料)の3種類を用意した. これらの試料を用いて急速ひずみ電極試験を行い, 得られたアノード電流密度変化から計算した電気量の結果を図6に示す. ここでは, 1日浸漬試料において生じた電気量を100%として他の条件における電気量を1日浸漬試料に対する割合で示している. いずれの試料においてもひずみ付与中の電気量には前処理の違いによる違いは見られなかった. 一方, ひずみ付与後の電気量, すなわち再不働態化時の腐食量は1日浸漬試料よりも1週間浸漬試料でより大きくなり, 細胞試料において最大となった. これらの結果は, 金属材料上に堆積したタンパク質や細胞により再不働態化が抑制されたことを示している.

図7にTi-6Al-4V合金の再不働態化時のアノード電流の減衰挙動を示す. Ti-6Al-4V合金の一部の細胞試料において, 再不働態化速度が低下するだけではなく, 減衰開始から数秒の間にアノード電流が再増加し, 10秒程度停滞したのち緩やかに再減衰する現象が認められた(以下, この現象を電流停滞と記述する)⁽⁷⁾. この時, 得られる電気量は電流停滞が生じなかった場合と比較して非常に大きくなり, その分腐食量も増加する. 電流停滞を示した試料の表面を試験後にSEMにて観察すると, 図8に示したとおり, すべりステップに沿った局部腐食が認められた(局部腐食部分を矢印で示した). 再不働態化時の電流停滞は局部腐食の発生および成長によって生じたものであると考えられる. 細胞を接着させたTi-6Al-4V合金の試料において, このような再不働態化時の電流停滞および局部腐食の発生は必ず生じるものではなく, 同様の前処理を行った試料でも速やかに電流が減衰する場合もあった. 再不働態化時に電流減衰が速やかに進行した試料では急速ひずみ付与前の腐食電位が約-0.2Vであり,

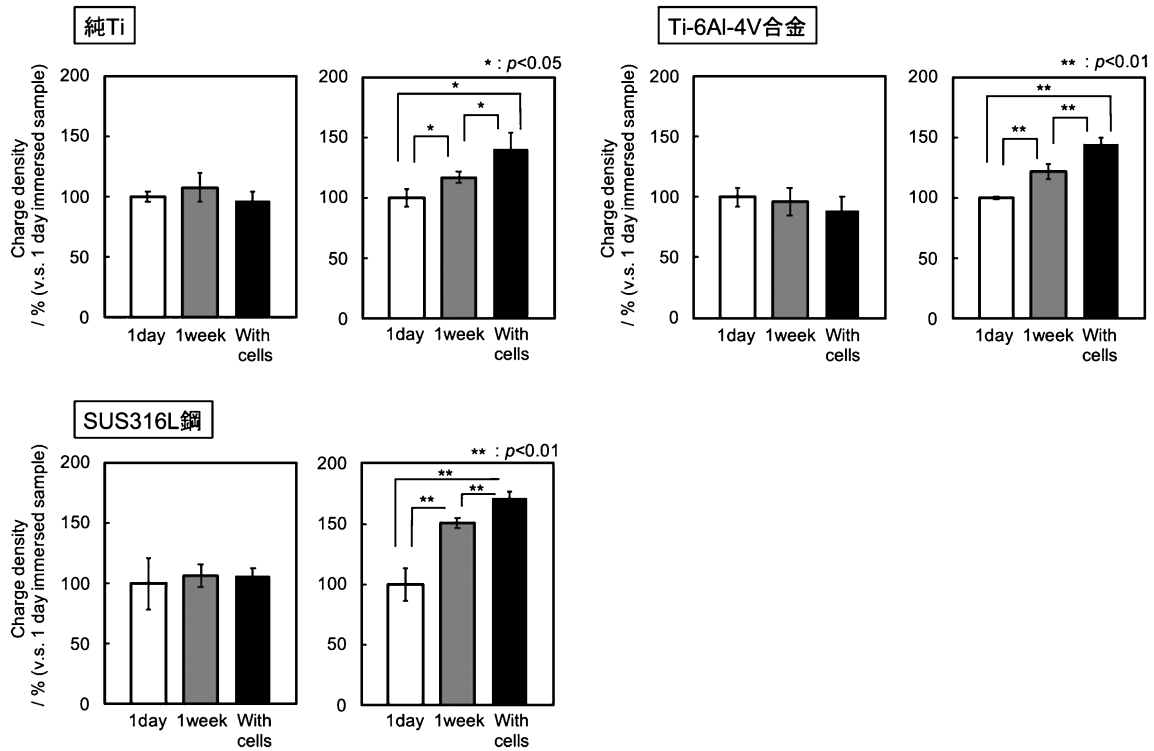


図6 α -MEM + 10 vol% FBSに1日, 1週間浸漬および細胞培養しながら1週間浸漬させた純Ti, Ti-6Al-4V合金, SUS316L鋼における急速ひずみ付与に伴い発生した電気量⁽¹⁰⁾. 左図: 急速ひずみ付与中に発生した電気量. 右図: 急速ひずみ停止後(再不働化中)に発生した電気量.

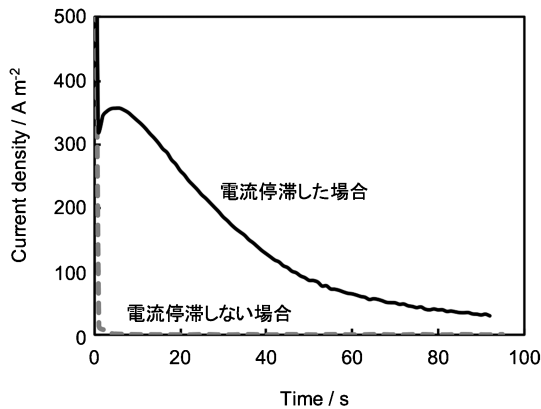


図7 Ti-6Al-4V合金の細胞試料において急速ひずみ付与後に観察された再不働化時のアノード電流停滞挙動.

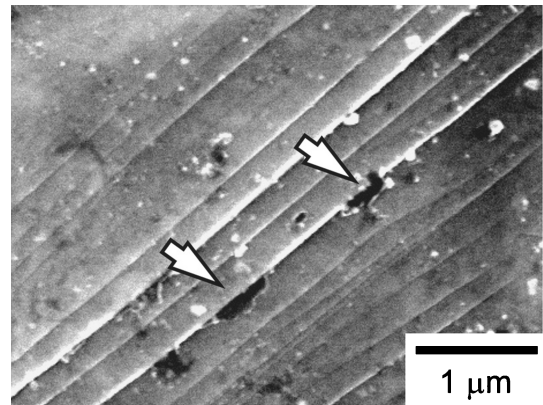


図8 再不働化時のアノード電流停滞挙動が観察されたTi-6Al-4V合金の表面SEM写真(矢印部分はすべりステップに沿って発生した局部腐食).

電流停滞が生じた試料ではひずみ付与前の腐食電位は約0Vであった. このことから, ①材料変形時に材料上に細胞などの生体由来の高分子が接着していること, ②材料変形前の腐食電位が細胞接着なしの場合よりも貴であること, ③材料変形時に不働態皮膜が破壊され金属溶解が生じることの3条件がそろうことで, 生体内でTi-6Al-4V合金に局部腐食が生じると考えられる. 細胞接着時にTi-6Al-4V合金の腐食電位が上昇する理由として, 例えば, 試料表面に接着したタンパク質や細胞が溶出金属イオンの拡散を阻害することでアノード反応を抑制し, 腐食電位が上昇するというモデルが提案されている⁽²⁰⁾.

バイオメカノケミカル環境において, タンパク質や細胞などの生体組織により再不働化が抑制される詳細なメカニズムとして以下のように考察している⁽⁷⁾. タンパク質や細胞などの大きな高分子が試料表面に接着した際には, 細胞やタンパク質と試料表面の間に小さなすき間構造が生じる. 材料変形により不働態皮膜が破壊されると新生面と溶液が接触し, 以下の式(2)および式(3)に示す金属溶解と加水分解が生じる.

