

高純度マグネシウムを用いた 医療用インプラント製造技術の開発

井上 誠* 上田 恭介**1) 峯田 才寛***
会田 哲夫**** 松島 稔***** 山口 一良**2)

表1 医療用ボーンプレート材料の特徴比較.

	チタン合金	高分子系樹脂	高純度 マグネシウム
引張強さ	1000MPa (高い)	60MPa (低い)	80MPa (低い)
生体内溶解性	溶解せず	極めて速い	溶解性有り
素材の密度	中	小	小

1. はじめに

顎顔面外科・脳外科領域で骨折時に使用する医療用埋め込み材(インプラント)としての「ボーンプレート」には、主としてチタン(Ti)合金が用いられている。その理由は、①生体適合性が良好であること、および②強度が高くプレートの厚みを薄くできることの2点である。しかし、①生体内で溶解しない(生体内溶解性がない)ため、骨接合後再手術によりプレートを取り出す必要があり、患者にとって必ずしも低侵襲治療とは言えない。

生分解性のあるプレートとして実用化されている材料に高分子系樹脂(例えばポリ乳酸)がある。しかしこの材料は、①生体内での溶解速度が速すぎその制御ができない、②強度が低いいためプレートの厚みを薄くできず、医師の手術時の操作性が不良であるとともに、プレートの使用部位に限られる。

現在実用化されているTi合金、高分子系樹脂に代わるボーンプレートとして具備すべき性状は下記のとおりである。①生体適合性が良い、②骨接合までは一定の強度を保持し、接合後は生体内で速やかに溶解・消滅する。これらの性状を具備する材料として、本報告では「高純度マグネシウム(Mg)」を対象とした。表1に実用材料と開発材料の特徴を比較して示す。この比較から次のことが分かる。

①高純度Mgは生体適合性が極めて良好である。しかし含

有する合金元素によっては生体適合性が低下する。

②高純度Mgは素材の密度は小さく強度が低い。実用化のためには強度向上を図る必要がある。

③高純度Mgは生体内溶解性があるものの溶解速度制御が可能かは不明である。この点も明確化する必要がある。

本報告では、顎顔面外科・脳外科領域で骨折時に使用する耐荷重がそれほど重要ではない「ミニプレート」材料の開発対象として高純度Mgを取り上げ、下記の項目の開発を実施した成果について述べる。

①高純度Mgの強度向上方策の研究開発

②高純度Mgの生体内溶解機構の解明と溶解速度制御方策の研究開発

2. 高純度Mgの強度向上方策

高純度Mgの強度と溶解性を同時に制御できるシーズ技

* 富山高等専門学校機械システム工学科; 教授(〒939-8630 富山市本郷町13)

** 東北大学大学院工学研究科; 1) 准教授 2) 学術研究員

*** 弘前大学大学院理工学研究科; 准教授

**** 富山大学学術研究部都市デザイン学系; 教授

***** 株式会社サンキ; 代表取締役

Technology Development Results on Biomedical Materials with High Purity Magnesium; Makoto Inoue*, Kyosuke Ueda**1), Takahiro Mineta***, Tetsuo Aida****, Minoru Matsushima*****, Kazuyoshi Yamaguchi**2) (*Department of Mechanical Engineering, National Institute of Technology, Toyama College, Toyama. **1) Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai. ***Department of Mechanical Science and Engineering, Graduate School of Science and Technology, Hirosaki University, Hirosaki. ****Graduate School of Science and Engineering for Research, University of Toyama, Toyama. *****SANKI Co, Ltd., Azumino. **2) Department of Metallurgy, Graduate School of Engineering, Tohoku University Sendai)

Keywords: magnesium, vacuum distillation, extrusion, forging, biodegradability, biomedical implanting material, anisotropy

2022年8月1日受理[doi:10.2320/materia.62.93]

術を開発するために、下記の開発目標を設定した。

①高純度 Mg に亜鉛(Zn)のみを含有する Mg-Zn 合金製造技術の開発

②高純度 Mg への加工(押出・鍛造)付与による結晶粒微細化、および含有 Zn の固溶強化による強度向上技術の開発

すなわち、溶解性制御因子として Zn 濃度を、強度制御因子として Zn 濃度、押出加工、鍛造加工を取り上げたことになる。

(1) 高純度 Mg 中合金元素濃度の制御技術

Mg の高い蒸気圧を利用した真空蒸留法により、Mg 合金から高純度 Mg を回収する気相リサイクル技術の検討を長年実施してきた⁽¹⁾⁻⁽⁴⁾。この研究シーズを適用し、市販 Mg 合金(AM60, AZ91, ZK60 : ASTM International 規格の分類に準拠)を出発原料として、単独および組合せ溶解により Zn 以外の他の元素を検出限界以下にしつつ Zn 濃度のみを変化させた Mg-Zn 合金を作製した。表 2 に出発原料と作製した Mg-Zn 合金の化学組成を示す。なお表中の Mg-2.9Zn は、Zn 濃度 = 2.9 mass% で残りは Mg であることを示す。Zn 濃度が 0.0051~2.9 mass% まで変化させることができた。

(2) Mg-Zn 合金の強度向上技術

前述したように、強度制御因子として Zn 濃度、押出加工、鍛造加工を検討した⁽⁵⁾。Zn 濃度増加による強度向上は固溶強化により、加工付与(押出、鍛造)による強度向上は結晶粒微細化による。Zn は Mg 中に固溶可能な元素であり、Zn 濃度が適正範囲にあれば非金属介在物生成による不均一溶解は起こらない。

押出加工に関しては、400 t 縦型油圧プレスを用い、押出温度 ~ 375℃、押出速度 = 0.5 mm/秒として、押出比を 7~39 まで変化させた。ここで押出比とは材料を入れるコンテナとダイスの面積比と定義する。鍛造加工に関しては、押出材を 360~380℃ に加熱・冷却後、80 t あるいは 1500 t 油圧プレスで鍛造率を 24~43% まで変化させた。

図 1 に押出、鍛造加工付与による平均結晶粒径(D)に対する最大引張強さ(Ultimate tensile strength ; UTS)とビッカ

ース硬さ(Vickers hardness ; HV)の関係を示す。この図によると、平均結晶粒径が小さくなるほど引張強さ、硬さは向上しており、加工付与による強度向上が図られている。押出加工付与のみよりも、さらに鍛造加工を付与することにより結晶粒微細化の程度は大きくなる。平均結晶粒径は工学顕微鏡により全体図から切片法(Intercept Method)を用いて算出した。

図 2 に Zn 濃度と引張強さの関係を示す。この図によると、平均結晶粒径が小さくなるほど引張強さ、硬さは向上しており、加工付与による強度向上が図られている。押出加工付与のみよりも、さらに鍛造加工を付与することにより結晶粒微細化の程度は大きくなる。平均結晶粒径は工学顕微鏡により全体図から切片法(Intercept Method)を用いて算出した。

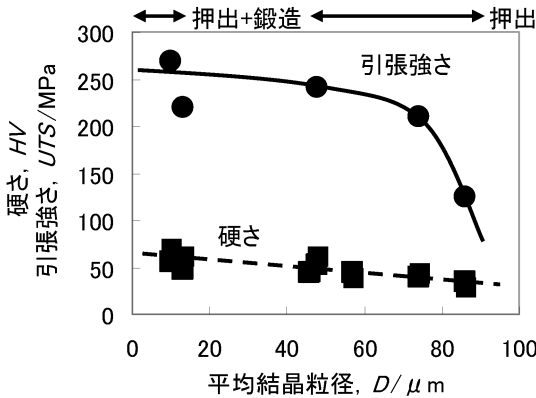


図 1 平均結晶粒径と硬さ、引張強さの関係。

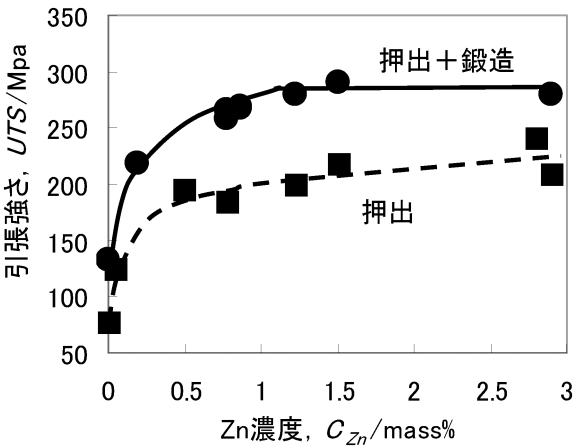


図 2 Zn 濃度と引張強さの関係。

表 2 出発原料および作製した Mg-Zn 合金の化学組成 (mass%)。

出発原料	Zn	Fe	Si	Ni	Cu	Al	Mn	Zr	Mg
AM60	0.02	0.002	0.01	0.0005	0.0007	6.0	0.29		残
AZ91	0.675	0.0019	0.031	<0.001	0.0064	9.06	0.22	<0.001	残
ZK60	5.1	0.0003	0.0003	0.0006	0.0004	0.0042	0.0027	0.57	残

Mg-Zn合金	Zn	Fe	Si	Ni	Cu	Al	Mn	Zr	Mg
Mg-0.005Zn	0.0051	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-0.19Zn	0.19	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-0.49Zn	0.49	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-0.77Zn	0.77	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-0.86	0.86	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-1.23	1.23	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-1.5Zn	1.5	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-2.8Zn	2.8	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残
Mg-2.9Zn	2.9	<0.0003	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0008	<0.0001	<0.004	残

鍛造)付与に層別して示す。この図によると、Zn 濃度増加とともに引張強さは向上するが、Zn 濃度=0.5~1.0 mass%付近より強度向上効果が飽和している傾向がみえ、押出加工付与のみよりも、さらに鍛造加工を付与することによる強度向上効果が大きい。

図 1, 2 から、Zn 濃度、加工(押出、鍛造)付与により強度は最大引張強さで200~300 MPa まで向上することが判明した。表 1 における Ti 合金の1000 MPa には届いていないが、今後「ミニプレート」の使用部位において必要とされる強度の検討に繋げることできる。

今後は、強度と溶解性を自在に制御できる材料製造技術の開発、強度に及ぼす各制御要因単独の影響の導出を行うが、引張強さに加えて「ミニプレート」の形状に合わせた曲げ試験の検討も必要である。

3. 高純度 Mg の生体内溶解機構

(1) Mg 合金の耐食性に関するこれまでの研究結果

Mg-Zn 合金の耐食性は、通常 JIS H 0541に準拠し、35°C の 5 mass% NaCl 水溶液に 168 h 浸漬して評価している。含有される合金元素のうち、Fe, Ni, Co, Cu は極微量においても非金属介在物を形成するため耐食性を著しく阻害する。一方、Zn は 3 mass% 未満での耐食性は良好である。

医療用インプラント材料としての Mg 合金の耐食性を研究した例として、向井らの成果⁽⁶⁾がある。Mg の粒界モデルによる第一原理計算を行い、添加元素の安定的配置および界面凝集エネルギーを算出し、添加した Ca, Zn, Al が界面付

近に集まることでヘテロ構造を形成し壊れ難くなる(耐食性がある)ことを見出している。

添加元素の量が多いほど固溶強化や析出強化による強度向上は図れるが耐食性は悪化する可能性があるため、下記の化学組成が特許において提案されている⁽⁷⁾。不可避の不純物濃度 ≤ 0.05 at%, Mg 濃度 ≥ 93.5 at%, 第 2 元素として Au, Ir, Pd 等のいずれか 1 つ, Ce, Pr, La 等のいずれか 1 つを含有する。本材料はボーンプレートではなくステント用を対象としているため、ある程度の強度が必要であるとして化学組成を決めている。

(2) 適正な擬似体液を使用した Mg-Zn 合金の溶解機構

擬似体液として炭酸/炭酸水素ナトリウム系緩衝溶液 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium : D-MEM) を用いた浸漬試験を行った⁽⁸⁾。この溶液には生体外マトリクスの無機成分として Na, Mg, Ca, リン酸等の無機イオンに加えアミノ酸等の有機成分を含む。10×10×1 mm の試料を基板として用い、37°C, 5 vol% CO₂ 雰囲気下において、15 mL の D-MEM に浸漬した。短期間浸漬(1, 6 h)および長期間浸漬(3 日=259.2 ks, 6 日=518.4 ks)を行った。6 日の長期間浸漬では 3 日後に溶液の交換を行った。

Zn 濃度の低い Mg-0.005 Zn と Zn 濃度の高い Mg-2.9Zn を D-MEM 溶液に 6 日間浸漬後、試料断面走査型電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope : SEM) およびエネルギー分散型 X 線分光法 (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy : EDX) にて分析した結果を図 3 に示す。どちらの試料表面にも 3.5~2.5 μm の厚さの膜が生成しており、Mg-

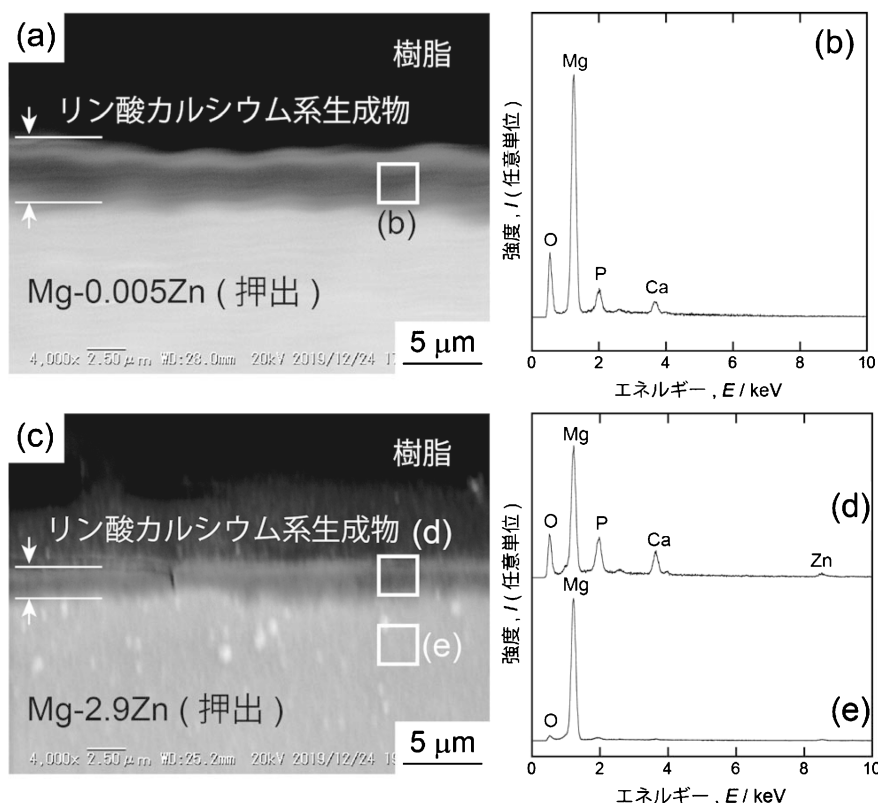


図 3 D-MEM 溶液浸漬 6 日後の試料断面の SEM 像と EDX スペクトル。

0.005Znの方が厚い。EDX スペクトル分析によると Mg, Ca, P, O が検出され、ハイドロキシアパタイト (HAp; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, Ca/P=1.67) よりも Ca/P 比の小さいリン酸カルシウム系生成物 (Mg-0.005Zn; Ca/P=1.09, Mg-2.9Zn; Ca/P=0.887, 以降 Ca-P 膜と称する) と同定された。この Ca-P 膜に覆われることで Mg 基板の溶解が抑制されている。すなわち Ca-P 膜生成による Mg 溶解の保護効果と言える。

Mg-2.9Zn 試料において Ca-P 膜厚が薄くなった理由として、膜に Zn が捕捉されたことが挙げられる (図 3(d) で膜中に Zn が検出されており、Mg-0.005Zn ではみられない)。HAp は種々の元素と置換しやすく、置換により核成長 (膜の成長) が阻害される。

(3) Mg 溶解に及ぼす Zn 濃度、押出、鍛造付与の影響

図 4 に D-MEM 浸漬 3 日 (259.2 ks) 後、6 日 (518.4 ks) 後の試料単位面積当たりの溶出 Mg イオン濃度 (C_{Mg})、および溶出 Mg イオン量 (M_{Mg}) と Mg 合金基板中 Zn 濃度 (C_{Zn}) の関係を、押出付与、(押出+鍛造) 付与で層別して示す。

この図から下記のことが分かる。まず 3 日後と 6 日後を比較すると 3 日後の溶解量が多い。これは初期には Ca-P 膜の生成が少ないことによる。次に押出のみの付与と (押出+鍛造) 付与の比較では両者間に Mg 溶解量の差はほとんどみられない。すなわち、鍛造付与の強度向上効果はあるが Mg 溶解には影響を及ぼさないと言える。さらに Zn 濃度の影響に関しては、Zn 濃度 < 1 mass% までは Mg 溶解量は減少しており、さらに Zn 濃度が上昇して 2.9 mass% に達すると増加に転じる。

図 5 に試料単位面積当たりの溶出 Zn イオン濃度 (C_{Zn}) および溶出 Zn イオン量 (M_{Zn}) と Mg 合金基板中 Zn 濃度 (C_{Zn}) の関係を示す。この図によると、Zn 濃度 < 1 mass% までは 6 日後の Zn 溶解量はほぼゼロであり、Ca-P 膜形成は安定していることになる。さらに Zn 濃度が上昇して 2.9 mass% に達すると Zn 溶解量は増加し、Ca-P 膜に置換 (固溶) され

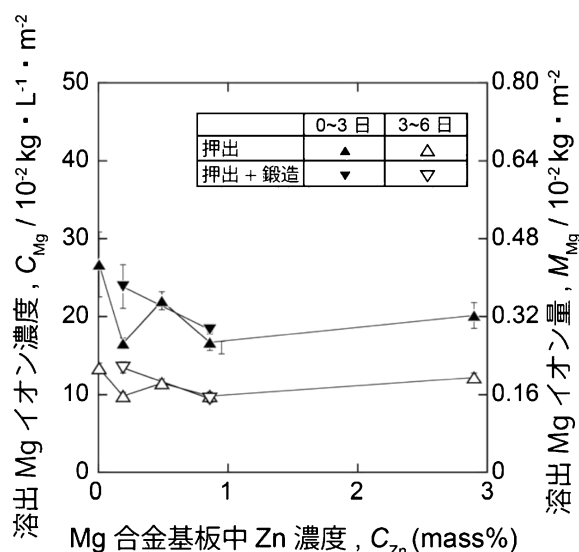


図 4 Mg 溶解量に及ぼす Zn 濃度の影響。

るとともに膜の形成を阻害する。これが Mg 溶解量増加の理由と考えられる。図 5 においても、3 日後と 6 日後の差異、(押出+鍛造) 付与の効果は変わらない。

(4) D-MEM 浸漬溶解法と動物実験との比較

通常インプラント用材料の生体適合性、溶解性、強度等の評価には、ラット等の動物に材料を埋め込み途中で摘出しながら経時変化を評価し、最大 6 ヶ月間埋め込みを行う。極めて長期間を要すること、および動物保護の観点から望ましい評価方法とは言えない可能性がある。本報告における D-MEM 浸漬溶解法が動物実験の代替となり得るかの検討を実施した。

図 4 における Mg-0.005Zn (押出) の場合の 6 日後までの Mg 溶解速度を用いて、6 日後の Mg 重量減少率 (mass%) を算出すると 0.646 mass% となり、これを動物実験の結果⁽⁹⁾と比較すると図 6 が得られる。動物実験における 30 日後までのデータを内挿すると 6 日後は 0.40% となり、D-MEM 浸漬法とはほぼ同等である。また Mg-0.21Zn (鍛造) の 9 日後までの Mg 重量減少率も図 6 に示すが、Mg-0.005Zn (押出) とほぼ同じ傾向を示している。

D-MEM 浸漬溶解法を代替法として検討して得られた結果が、動物実験の結果とはほぼ一致しており、模擬環境としてこの試験結果の妥当性は確認された。今後、結果の妥当性の検証精度を向上させるために実施すべき開発項目は、下記の

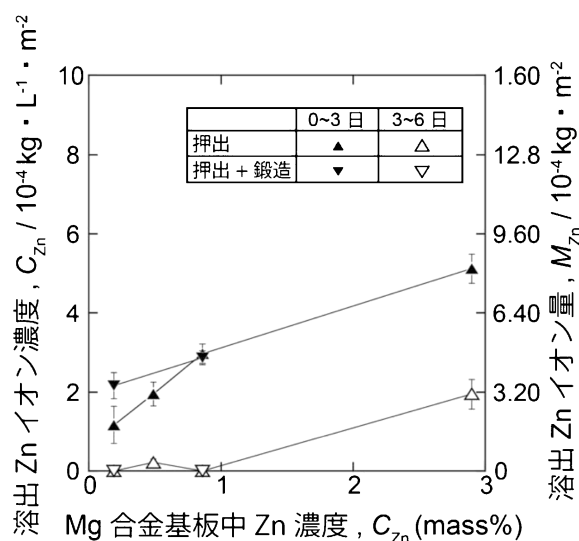


図 5 Zn 溶解量に及ぼす Zn 濃度の影響。

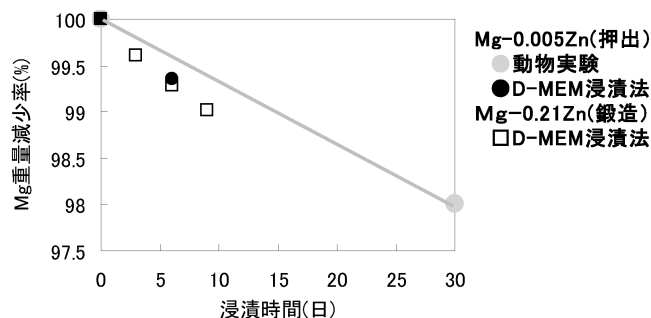


図 6 D-MEM 浸漬法と動物実験の Mg 重量減少率の比較。

とおりである。

動物実験の6ヶ月後の試料⁽⁹⁾をみると、溶解は試料表面に限られており内部まで進行していないが、表面ではCa-P膜が生成していない部分も観察されるので、D-MEM浸漬法の6日を超える実験を行い、動物実験と比較する必要がある。なお、動物実験において6ヶ月後でもMgの溶解は表面部に限定されることから、埋め込み前の強度が高ければこの値が6ヶ月後まで維持できる可能性が大きい。

さらに、生体内においては常に体液の循環により溶出したMgが代謝されるが、擬似体液(D-MEM)浸漬においては閉じた系の実験のため、Mg試料溶解に伴うMgイオン濃度の増加、表面へのCa-P膜形成によるカルシウム、リン酸イオン濃度の減少が生じる。そのため、かなりの頻度で擬似体液交換を行う必要があることも実験手法として重要である。

4. 異方性の評価

Mgは最密六方構造であり、*a*軸方向には変形しやすいが*c*軸方向には変形し難く、圧延を行うと集合組織が形成される。インプラント材料としてみた場合、異方性はできるだけない方が好ましいと考えられ、顕微インデンテーション法⁽¹⁰⁾により異方性を評価した。顕微インデンテーション法とは、微小で透明な圧子(ダイヤモンドやサファイア製)を試料の表面に圧入し、透明圧子に光を透過させて光学顕微鏡によりその場観察する技術であり、圧子と試料との接触面積に加え、変形や破壊挙動をミクロ領域で定量化できる手法である。

圧子の圧入方向として、押出方向(Extruding direction: ED)、押出と直角方向(Transversal direction: TD)、ED-TD面の法線方向(Normal direction: ND)の3つの方向を定め、ND圧入(ED-TD面)、ED圧入(ND-TD面)、TD圧入(ND-ED面)の3つの圧入方向を図7に示すように定義する。

実験は次の条件で実施した。試験片にD-MEM液を滴下し、常温で押込速度1μm/秒、最大押し込み荷重9.8Nで15秒保持して圧痕径を測定し、変形挙動をビデオで撮影した。変形抵抗はND>ED≒TDであるため、以降NDとEDを比較する。

図8にMg-0.005Znの場合の圧痕形状として長径と短径の比(d_L/d_S)を比較すると、ED圧入の方が大きい。そこで

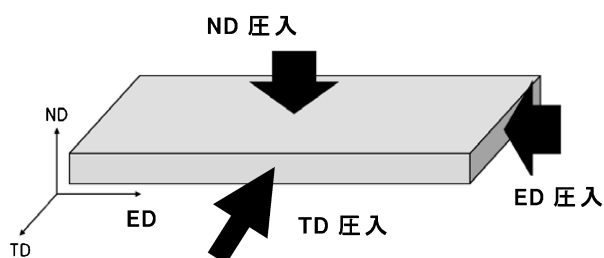


図7 圧子の圧入方向。

Mg-0.005Zn(押出)

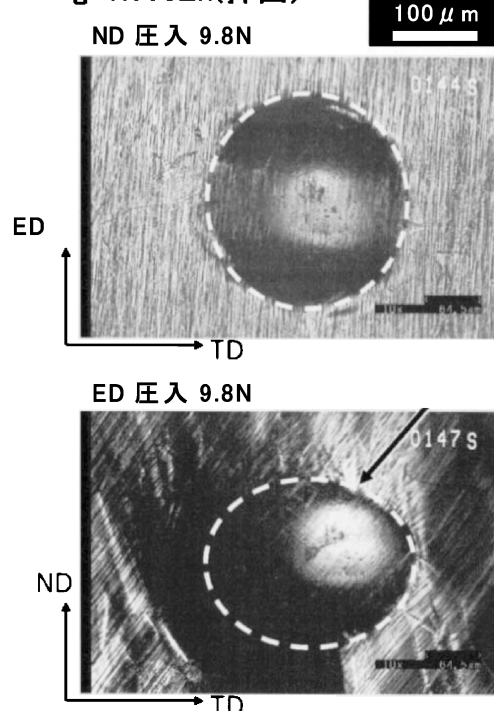


図8 ND圧入とED圧入時の圧痕径の比較。

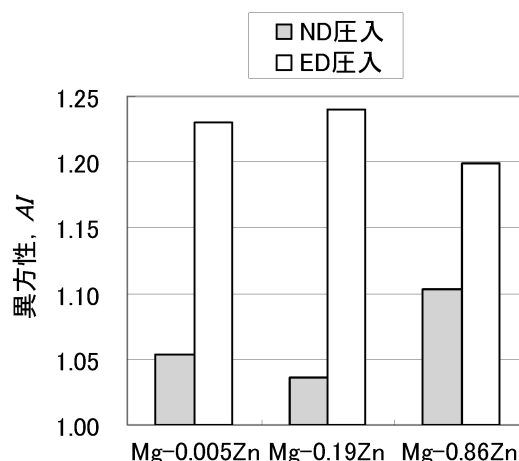
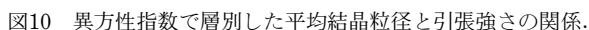


図9 Zn濃度と異方性の関係。

異方性指数(Anisotropy index: AI)を、(ED圧入時の d_L/d_S)/(ND圧入時の d_L/d_S)と定義する。この指数が大きいほど異方性が大きいことになる。図9にZn濃度の高い場合を含めて異方性の程度を表示すると、Zn濃度の高いMg-0.86Znの異方性が小さくなっている。図10に異方性指数で層別した平均結晶粒径(D)と最大引張強さ(UTS)の関係を示すが、異方性指数の小さい方の引張強さが高くなるとは限らない。今回検出された異方性指数は最大1.25程度であり、今後この値の変動幅を含めて強度(バラツキを含む)に及ぼす影響を評価する必要がある。

同様の現象は、圧子に四角錐を使用した場合にも観察された。この場合は、圧痕長の長い方と短い方の比(d_L/d_S)を算出した。



本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)機能検証フェーズ 試験研究タイプ平成30年度第1回公募、および令和2年度追加公募(トライアウトタイプ)の援助の下で実施された。

