マグネシウムの生体硬組織材料への展開

高谷 松文*・橋本 和明**・戸田 善朝**

Journal of Japan Institute of Light Metals, Vol. 50, No. 7 (2000), pp. 343-347

Application of magnesium to biomaterials for hard-tissue

Matsufumi TAKAYA*, Kazuaki HASHIMOTO** and Yoshitomo TODA**

Keywords: magnesium, biomaterials

1. はじめに

現在、生体硬組織用インプラント材料には、ステンレス鋼、チタン合金、Co-Cr合金などの金属材料、水酸アパタイト焼結体やアルミナ焼結体などのセラミックス材料、高密度ポリエチレンなどの高分子材料が用いられている。このうち、とくに高い機械的強度を必要とする大腿骨や股関節などのインプラント材料にはおもに金属材料が使用されている。しかし、金属材料は生体不活性であるために新生骨の生成の促進や直接的な骨結合が望めないこと、実際の生体骨にくらべて機械的強度や弾性率などの力学的性質がいちじるしく異なることからインプラント部材の周囲に炎症などが起こることなど、医学的にいろいろな問題が生じている。このような問題の改善、解決のために、新たな金属材料の研究開発が切望され、現在でも多くの金属材料について生体材料への応用が試みられている。

本稿では、金属インプラント材料の問題点と、高純度マグネシウムの生体硬組織用インプラント材料への展開の可能性について、筆者らの研究もあわせて解説する。

2. 金属インプラント材料の問題点

現在、使用されている金属インプラント材料の機械的性質^{1)~3)}を表1に示した。なお、表中には比較データとしてち密骨の引張強さと弾性率もあわせて示した。表から、いずれの金属材料の引張強さおよび弾性率ともに、ち密骨のそれらにくらべるとかなり高いことがわかる。たとえば、古くから生体材料として実績のあるSUS316-Lを例にあげると、その引張強さはち密骨の5倍、弾性率は10倍以上の機械的強度をもっている。また、一般的に金属材料はセラミックス材料にくらべて繰返し荷重下での機械的強度、すなわち、疲労抵抗が高い。このような高い信頼性が、大きな繰返し負荷のかかる股関節、膝関節などの補てつ用材料または骨固定用材料に金属材料が使用されてきた理由であろう。また、この特長がほかの材料群にはないもっとも有利な特徴と考えられる。

表2に生体用金属材料の諸特性⁴⁾を示した。また、比較と

して生体内で安定とされているAl₂O₃セラミックスの諸特性もあわせて示した。ステンレス鋼やCo-Cr合金では、それらの耐食性がわずかに劣るためにインプラント期間を短く設定して使用している。しかし、ステンレス鋼は長年にわたる材料開発によって、製造方法や加工法が確立し、材質的にも安定した信頼性の高い材料となり、コスト面でも安価な生体材料となっている。一方、チタンおよびチタン合金は優れた耐食性と機械的強度とをあわせもち、長期のインプラントに適した生体材料である。しかし、鋳造、圧延、切削などの加工が困難な材料で、このあたりが多少コスト高となる問題点として挙げられる。金属インプラント材料としてもっとも重要な点は、ある程度の機械的強度がクリアされれば、いまだに解明されていない生体内というきびしい化学的な腐食環境

表1 生体用金属材料の機械的性質^{1)~3)}

材料	引張強さ (MPa)	0.2%耐力 (MPa)	伸び (%)	弾性率 (GPa)
SUS316-L	>480	>170	>40	203
Co-Cr 合金 (Vitallium)	655	450	8	213
純チタン	275~412	167	>27	109
Ti-6Al-4V	990	919	14	
ち密骨 (ヒト)	88~114			12~20

表2 生体用金属材料の諸特性⁴⁾

	耐食性		機械的性質			加工性	
	孔食	応力腐食	引張強さ	衝撃抵抗	耐摩耗	塑性	切削
SUS316-L	△	△	○	◎	△	◎	◎
Co-Cr 合金	○	○	○	○	○	×	×
純チタン	◎	◎	△	◎	△	○	○
Ti-6Al-4V	◎	◎	◎	◎	△	○	△
Al ₂ O ₃	◎	◎	△	×	◎	×	×

* 千葉工業大学工学部精密機械工学科 (〒275-0016 千葉県習志野市津田沼 2-17-1)。Department of Precision Engineering, Chiba Institute of Technology (2-17-1, Tsudanuma, Narashino-shi, Chiba 275-0016)。

** 千葉工業大学工学部工業化学科 (習志野市)。Department of Industrial Chemistry, Chiba Institute of Technology (Narashino-shi, Chiba)。
受理日：平成12年4月14日

表3 マグネシウムおよびその他の金属材料の物理的性質^{5)~8)}

	マグネシウム	アルミニウム	鉄
密度 (gcm ⁻³)	1.74	2.70	7.87
融点 (°C)	650	660	1539
ふっ点 (°C)	1110	2060	2740
比熱 (Jg ⁻¹)	1.03	0.90	0.46
結晶構造	最密六方	面心立方	体心立方
ヤング率 (GPa)	44.1	68.8	196.0
引張強さ (MPa)	160~220	200	200
線膨張係数 (10 ⁻⁶ °C ⁻¹)	27.0	24.0	12.3
熱伝導率 (Jcm ⁻¹ s ⁻¹ °C ⁻¹)	1.59	2.22	0.75
標準単極電位 (V)	-2.37	-1.66	-0.44

図1 各種生体材料の強度と弾性率の関係

下においても、耐腐食性の高い材料を開発することに尽きる。これは金属インプラント材料を使用する上で重要な生体安全性および生体適合性を重要視した考え方である。これまで金属インプラント材料について生体毒性として報告されているものに、ステンレス鋼の腐食によって溶出するニッケルによる発がん性やアレルギー性の疑いがあげられる。このようなことを避けるためにも、腐食しても生体内で毒性反応、アレルギー反応を示さない生体安全性の高い金属を使用することが望まれている。

これまでで示してきたように金属材料は他の材料にくらべて機械的強度が高く、優れた生体材料のように思われるが、この機械的強度と実際の生体骨の強度との違いが大きすぎるために生体力学的調和に劣るという面がある。すなわち、金属インプラント材料を使用することによって生体骨との界面に以下のような医学的な問題を引起すことが知られている。

- (1) インプラント材料周囲の生体骨の脆弱化
- (2) インプラント材料周囲の新生骨の未発達化
- (3) インプラント材料と生体骨との界面の応力集中による炎症

これらにより、人間が生来よりもっているリモデリング（骨吸収と骨形成とが繰返されることによっておこる骨の改造）作用のバランスが損なわれ、生体適合性の著しい低下を招くのである。

3. 金属インプラント材料のもつべき性質と材料設計

金属インプラント材料のもつべき性質を以下に列挙する⁵⁾。

- (1) 生化学的安定性：金属素材からのイオンの溶出によって、インプラント材料周囲に発がん性、細胞毒性、刺激、溶血というような生体為害性がないこと。
- (2) 生体組織親和性：インプラント材料の界面に重大な異物膜が生じることなく、生体組織となじみがよいこと。
- (3) 生体力学的調和性：生体硬組織と金属インプラント材料との間に力学的な不整合がないこと。
- (4) 生体不活性：激しい化学的腐食環境下である生体内において化学的に安定で、イオンの溶出や機械的強度の低下がないこと。

- (5) 生体活性：生体と材料とが生体の自己修復を高める、なんらかの化学的相互作用をもつこと。ただし、ほとんどの金属材料は生体不活性である。

一般に、硬組織用生体材料の機械的強度は、曲げ強度や圧縮強度は生体骨のその2~3倍程度、弾性率では生体骨のそれと同程度とされている。このうち、とくに弾性率については生体骨の弾性率と大きな違いのない材料を選択することが重要と考えられている。

4. マグネシウムの性質と生体材料としての可能性

いままで示したような生体用金属インプラント材料の特徴と性質をふまえ、筆者らはマグネシウムを生体材料へ応用するために基礎的研究を行っている。

表3にマグネシウムの物理的性質⁵⁾を示した。また、アルミニウムおよび鉄についてもあわせて示した。現在、マグネシウムは、その密度が低いことから軽量構造材料として注目され、とくにモバイルコンピュータや携帯用電子機器のハウジング材に利用されている。マグネシウムの密度は1.74 Mg m⁻³と小さく、生体骨の密度（部位によって密度の値は大きく異なるために正確な数値はないが、比較的ち密な歯の象牙質で2程度である）に近い。また、図1に各種生体材料の骨歯に比較した強度を示した。図から、マグネシウムの機械的強度⁶⁾は、他の金属材料にくらべても生体骨や歯の機械的強度に近い。すなわち、マグネシウムのヤング率は44.1 GPa、ち密骨のそれは12~20 GPa、歯（エナメル質）のそれは40~80 GPaであり、ち密骨と比較して約2倍の値、エナメル質ではほぼ同等の値を示す。一方、生体不活性な材料として最近多く使われているチタンやチタン合金の強度にくらべると、やはり、マグネシウムの方がち密骨の性質に近いことがわかる。そのため、マグネシウムが生体力学的調和性に優れた生体材料になることは十分期待できる。

5. in vitro 試験でのマグネシウムの溶解性

そこで、筆者らはマグネシウムをインプラントする前のin vitro（試験管（生体外））実験として、擬似体液中でのマグネシウムの腐食挙動を調べた。

表4 実験に使用したマグネシウムの化学成分 (mass%)

純マグネシウム (99.95%)		純マグネシウム (99.98%)		高純度マグネシウム (99.9999%)	
Mg	99.95	Mg	99.98	Mg	99.9999
Si	<0.010	Al	<0.004	Al	<0.00001
Ca	<0.003	Si	<0.003	Si	0.00003
Zn	<0.003	Ca	<0.003	Cl	0.000006
Ni	<0.001	Fe	<0.002	P	<0.000005
Mn	<0.01	Zn	<0.004	Ca	<0.000005
Cu	<0.002	Ni	<0.0005	Cr	<0.000005
Pb	<0.003	Mn	<0.002	Fe	0.000011
Sn	<0.001	Cu	<0.0005	Ni	<0.000002
その他<0.02		Pb	<0.001	Mn	0.000005
		Sn	<0.001	Cu	<0.00001
		その他<0.005		Cd	0.00005
				Sb	0.000005
				Pb	0.00002
				その他<0.000006	

実験には、T社製の純度99.95 mass%および99.98 mass%の純マグネシウムと、D社製の純度99.9999 mass%の高純度マグネシウムの3種を使用した。表4にこれらのマグネシウムの化学成分を示す。

生体を模擬した環境下でのマグネシウムの腐食実験は擬似体液 (SBF) を用いて以下のとおりに行った⁹⁾。まず、所定の大きさに切断したマグネシウム片を超音波洗浄機を用いてアセトン中で表面を十分に洗浄し、表5に示すように人間の血漿とほぼ同一組成の電解質溶液である SBF 溶液中に浸漬し、36.5°Cで所定時間保持した。

36.5°Cの SBF 溶液中に浸漬した純度の異なるマグネシウム試験片の腐食状態を図2に示した。99.95%および99.98%の純度のマグネシウムの試験片を SBF 溶液中に浸漬すると、浸漬直後より試験片表面からの気泡の発生が観察され、金属表面に顕著な腐食反応が認められた。この際に浸漬している溶液の pH は急激に11程度まで上昇してアルカリ性の領域に移行した。その後、これらのマグネシウム試験片はさらに腐食、崩壊し、数時間後には試験管の底に白色の沈殿物となって残った。この結果をマグネシウムの腐食¹⁰⁾から考えると、 $\text{Mg} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{H}_2$ の腐食反応が進行し、発生した気体は H_2 であり、白色沈殿物は $\text{Mg}(\text{OH})_2$ と考えられる。実際に生成した白色の沈殿物の組成を X 線回折で同定すると、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ であることを確認している。一方、99.9999%の高純度マグネシウム試験片を SBF 溶液中に浸漬した場合、純度99.95%および99.98%の試験片の場合にみられたような金属表面での気泡の発生はまったく観察されず、浸漬している溶液の pH にも変化はなかった。また、24時間後でも、試験片の形状にはほとんど変化がみられず、試験片の表面の金属光沢が多少失われる程度のわずかな腐食であった。さらに、この試験片を672時間 SBF 溶液中にそのまま浸漬しても、外観的には24時間の場合とほとんど変化なく、わずかに試験片の表面に白色の不動態皮膜層の形成が認められた。さらにこの試験片の重量変化を調べた結果、672時間後

図2 異なる純度のマグネシウムの擬似体液に浸漬後の状態

図3 擬似体液に浸漬実験後のマグネシウム (99.9999 mass%) の表面状態

でも0.31 mass%の重量減少にとどまり、腐食はごく表面層だけの限られた領域であることがわかった。

そこで、99.9999%の高純度マグネシウム試験片表面に形成した不動態皮膜の組成を検討した。まず、最初に試料表面の SEM 写真を図3に示す。99.9999%の高純度マグネシウム試験片を SBF 溶液中に24時間浸漬した試料表面には、明らかに新たな皮膜が存在していることがわかる。皮膜には大きなクラックが入っているものの、クラックの方向に規則性が認められる (図3(A))。さらにこの付着形成物を無理やりはがすと図3(B)のように、正方形を形取った状態の特異な形態で、金属層表面と思われる部分からきれいにはがれてい

表5 血漿と擬似体液 (SBF) との成分比較⁹⁾

	血漿 (mM)	擬似体液 (mM)
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	103.0	148.8
HCO ₃ ⁻	13.5	4.2
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0

擬似体液は、これらのイオンのほかに45 mM HCl 溶液と50 mM (CH₂OH)₃CNH₂ (トリスヒドロキシアミノメタン) 溶液とを用いて pH 7.25に調節する。

る。このことから、不動態皮膜を形成している結晶は立方晶系や正方晶系の結晶であることが想定できる。なお、このSEM 観察から不動態皮膜の厚みは1~2 μm 程度であることがわかった。

つぎに、この試料について薄膜 X 線回折を使って不動態皮膜の組成同定を試みた。得られた回折図形は回折ピークをもたないブロードな回折図形になり、きわめて結晶性の低い物質であることがわかった。しかし、その組成の同定までには至っていない。

オージェ電子分光分析で不動態皮膜の化学組成を調べたが、Mg 以外に C と O のピークは観察されたが、そのほかのピークは観察されなかった。

さらに IR 分析で不動態皮膜を評価し、そのスペクトルを図4に示した。また、比較として99.95%純度のマグネシウムの試験片を浸漬して得た Mg(OH)₂ の IR スペクトルをあわせて示した。得られた不動態皮膜の IR スペクトルには、2800 cm⁻¹~3700 cm⁻¹ と 1500 cm⁻¹~1700 cm⁻¹ に複数のシャープな吸収が認められ、590 cm⁻¹ にもシャープな吸収が認められる。これらの吸収はいずれも帰属不明であるが、明らかに比較試料とした Mg(OH)₂ の IR スペクトルとは異なっている。

以上のことから、不動態皮膜層の組成を考察すると、現段階までの研究では、それは MgH₂ (ルチル型構造¹¹⁾) であると考えられる。この MgH₂ については、その存在を考慮した電位-pH 図が Perrault¹²⁾ によって報告され、また、Mg の水素過電圧を仮定した上で pH が5以上の条件において MgH₂ の存在域が現れるという Nazarov ら¹³⁾ の報告もある。実際に分析機器等で MgH₂ を直接的に同定していないので、さらに検討を進めている。

SBF 溶液中でのマグネシウムの腐食をまとめると以下のようになる。高純度なマグネシウムでも99.98%程度の純度では、不純物による局所的な電池反応によって直ちに腐食が起こってしまうが、99.9999%の純度になると SBF 溶液中でも腐食はほとんど起こらなかった。マグネシウムの腐食には、その純度が大きく影響していて、これを現在の工業材料として置き換えて考えてもマグネシウムの腐食の抑制には、純度が鍵になると考えられる。しかし、腐食に影響する不純物の組成や、腐食を起こさない臨界濃度などについては、今後の研究を待たなければならない。

図4 擬似体液に浸漬実験後のマグネシウムの IR 分析

マグネシウムの毒性試験など生体適合性に関しても現在も試験を続行しているが、マグネシウムイオンは生体内では筋収縮、神経伝達機能、生理機能、さらには循環器疾患や虚血性心疾患などの予防などの働きをし、カルシウムイオンと同様に生体に必須なイオン¹⁴⁾となっている。このことから、材料からの過剰なマグネシウムイオンの溶出さえ抑えることができれば、生体適合性に関しても大きな問題は生じないと思われる。

6. 生体材料としての今後のアプローチ

今後、生体用金属インプラント材料としてマグネシウムを利用するためには、以下に示した課題が残る。

(1) マグネシウムの純度が及ぼす機械的強度の変化。

マグネシウムの純度を4N, 5N, 6Nと高めていくと、曲げ強さやヤング率などの機械的性質、さらには摩耗特性などにはどのように影響していくのかを評価する必要がある。

(2) in vitro 試験でのマグネシウムの溶解性。

擬似体液中におけるマグネシウムの溶解性について、さらに詳細に材料の純度、成分、組織などを変えて評価する必要がある。高純度マグネシウムの腐食に及ぼす不純物の影響を明らかにする。

(3) in vitro 試験でのマグネシウムの機械的強度の変化。

擬似体液中にマグネシウムを長時間浸漬し、マグネシウムの静的および動的な機械的強度の変化を調べる必要がある。これは生体内にある時期埋入した際の機械的強度の劣化を調べるためである。

(4) in vitro 試験でのマグネシウムの生体親和性の評価。

純度の異なるマグネシウムについて細胞培養試験を行って生体安全性を評価する必要がある。

(5) in vivo 試験でのマグネシウムの生体親和性の評価。

実際に試験動物を使った in vivo 試験でのマグネシウムの生体親和性を評価する必要がある。

以上に示したほかにも、生体材料として使用する場合には

評価検討すべき項目はあるが、少なくともマグネシウムの生体材料への応用展開を判断する基礎的な研究データとして上述した試験評価は重要である。

7. あとがき

生体環境下での金属材料の腐食は、現在でも明らかになっているとはいえない。古くから使われているステンレス鋼を一例にとっても、実際に使ってみてよいか悪いかの評価はあっても、その材料本質の腐食や劣化のメカニズムを科学的に言及したものはない。今後、この分野の研究の大きな進展が待たれるところである。

一方、現在、マグネシウムは成形加工の工程において、つぎの新しい段階に入りつつある。マグネシウムにはこのほかにも未解決な課題が山積しているが、今後、早急に解決されていくことだろう。そして、マグネシウムのつぎの大きなステップとして生体材料への応用、展開があり、その可能性は十分にある。また、マグネシウムを硬組織用生体材料として利用した場合の利点には、その機械的性質が生体硬組織のそれと大きく異ならないことがあげられ、今後、超高純度マグネシウムは新たな硬組織用生体材料として十分に期待できる。

参 考 文 献

- 1) 浜中人士：医学および歯学の分野における金属材料の進歩，日本金属学会会報，23 (1984)，238.
- 2) 生体用金属材料に関する調査研究報告，科学技術庁金属材料技術研究所，(1988)，3.
- 3) 草道英武編：金属チタンとその応用，日刊工業新聞社，(1984)，52.
- 4) 筏 義人編：バイオマテリアル入門，学会出版センター，(1993)，129.
- 5) 青木秀希，丹羽滋郎：バイオセラミックスの開発と臨床，クインテッセンス出版，(1987).
- 6) 軽金属協会編：マグネシウム便覧，(1975).
- 7) M. M. Avedesian and H. Baker (Ed.): ASM Specialty Handbook-Magnesium and Magnesium Alloys, ASM International, (1999), 3.
- 8) 北條英光編：材料科学と工学，裳華房，(1998)，123.
- 9) 大槻主税，小久保正，高塚和孝，山室隆夫：日本セラミックス協会学術論文誌，99 (1991)，1.
- 10) 中津川勲：まてりあ，38 (1999)，291.
- 11) A. W. Wells: Structural Inorganic Chemistry, Oxford University Press, (1975)，292.
- 12) G. G. Perrault: Electroanal. Chem. Interfac. Electrochem., 51 (1974)，107.
- 13) A. P. Nazarov, T. A. Yurasova, V. V. Gubin, A. K. Burak and M. P. Glaznov: Zashchita. Metallov., 29 (1993)，392.
- 14) 桜井 弘：金属は人体になぜ必要か，講談社ブルーバックス，(1996).