

球状 NaCl を用いた生体吸収マグネシウム合金多孔質体の作製

松崎 邦男

産業技術総合研究所製造技術研究部門

概要 マグネシウム合金は軽量構造用材料として輸送機器の軽量化に用いられるとともに、近年では生体吸収材料としても注目されている。マグネシウム合金の生体吸収材料としてはこれまでステントやスクリューなどが開発されている。一方で、生体吸収特性を有する多孔質体は欠損した骨の修復に用いる足場材として非常に有効であるため、マグネシウム合金の多孔質体の開発が求められている。本研究では球状の NaCl の作製法を開発し、それをスペースホルダーとして用いて生体吸収性を有する多孔質構造のマグネシウム合金を作製すること目的とした。

NaCl は 900°C で熔融後、石英ノズルより噴出し、表面張力を利用することでほぼ球形の NaCl を得ることができた。粒径はほとんどが 0.5-2.0 mm であった。また、得られた球状 NaCl と $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ 合金を 500°C で熔融、攪拌して作製した複合材を 1 mol NaOH 水溶液中でリーチング処理により NaCl を除去することで、多孔質構造を有するマグネシウム合金を得ることができた。多孔質体の気孔の形状は用いた NaCl の形状を反映してほぼ球状であり、用いる NaCl の粒径を変えることで、気孔の大きさを変えることができた。また、NaCl の量を 50 から 70 vol% に変化させて複合体を作製することで、相対密度が 0.6 から 0.3 の多孔質材が得られた。相対密度 0.3 の試料について圧縮の試験を行った結果、荷重-曲線には多孔質体に特有のプラトー領域が見られた。また、リン酸緩衝生理食塩水中での浸漬試験からは水素の発生量は 2 日で $1.9 \text{ cm}^3/\text{g}$ であり、生体中で徐々に分解吸収することが期待できる。

今後、NaCl の作製条件の制御により所定の大きさの球状の NaCl を作製する技術を確立し、気孔径の制御と適切なマグネシウム合金を用いた多孔質体を作製することで、生体吸収材料との応用が可能になるものと期待できる。

1. 研究目的

骨肉腫等の病気で骨が大きく欠損した場合には自然治癒での修復は困難であり治療を行うためには骨の細胞の増殖を助ける足場を用いて、その欠損部の再生を行うことが行われている。足場材としては現在ほとんどが生体吸収性の高分子が用いられており、その形状も 3 次元の多孔質体を用いられている。高分子材料の場合、生体親和性などの長所があるが、力学的強度が不十分なことや生体吸収の時間がながく、骨の修復に時間を要することなどがある。近年、生体吸収材料としてマグネシウム合金に対する関心が欧米において非常に高まっている。マグネシウム合金は従来軽量高強度材料として、軽量化による燃費の向上などの環境負荷低減のために輸送機器への応用開発が盛んに行われている材料であるが、その短所と

して耐食性が乏しく水、特に塩素イオンを含む水と接触すれば、加水分解反応を生じて、水素を発生して溶けていく。この短所を利用したのが、マグネシウムの生体吸収材料であり、インプラント材は体内に挿入後、治療が完了したのち、吸収されて消えていく。欧州ではすでに冠状動脈の狭窄部の拡張に用いるステント⁽¹⁾が Biotronik 社で開発され、治験データも報告されている。また、骨の固定にもちいるネジについては Syntellix 社が開発し、外反母趾の治療の治験が報告⁽²⁾され、従来のチタン製ネジに比べて何ら遜色がないことが報告されている。マグネシウムのネジの場合、治療終了後は骨に吸収され、完全置き換わるため、チタンなどの場合とは異なり、取り出すための再手術の必要がなく、患者への肉体的、精神的な負担のみならず経済的負担も軽減できるなど大きな優位性がある。同

様に多孔質マグネシウム合金に関する研究も行われているが、適切な多孔質体を製造するための技術開発が活発に行われている。

金属の多孔質体の製造法としては、 TiH_2 などの水素化物と複合化後、溶解して熔融温度以上で水素化物の分解により水素を発生させ気泡を形成後、熔融金属を凝固させて多孔質体を作成する方法と高分子などとの複合化後、加熱して高分子を燃焼、分解・気化させて多孔質体を製造するスペースホルダー法がある。いずれの場合もマグネシウム合金に対しては、マグネシウムが燃焼しやすいことや、分解して水素などの発泡ガスを放出する温度が適切なものではなく、マグネシウム合金の多孔質体の製造技術の開発が望まれている。チタン粉末を用いて NaCl をスペースホルダーとして複合化、焼結後、水中に浸漬して NaCl を溶解により除去したチタンの多孔質体の作製例はあるが、この場合スペースホルダーに用いる粒子は球形が望ましい。NaCl の球状化は NaCl が過飽和に固溶した水溶液を攪拌しながら温度を下げて、NaCl を析出させることで得られるなど報告はある。一方で、金属などの粒子を熔融後、冷却すれば表面張力により球状化することが知られており、NaCl も $800^{\circ}C$ 以上で熔融後、適切に冷却することで球状の粒子が得られる。

本研究では、球状の食塩を製造するとともに、それとマグネシウム合金との複合化をしたのち、水溶液中で NaCl 粒子を溶解することで生体吸収材料を目指したマグネシウム合金多孔質体の作製技術の開発を目的としている。

2. 研究方法

2.1 スペースホルダー用球状 NaCl の作製

本研究では、マグネシウム合金と NaCl に複合材を作製したのち、NaCl を除去することで多孔質材の作製を行った。そのための NaCl の作製には熔融法を用いた。Fig. 1 は開発した球状 NaCl の作製装置である。また、Fig. 2 は用いた NaCl であり、ほぼ立方体の構造を有し、その大きさは約 0.2 mm 程度であった。約 30 g の NaCl を透明石英ノズルにいった、電気炉の中に入れて加熱を行った。ノズルの先端には 0.5 mm の孔が設けられており、上端はアルゴンボンベに連結してアルゴンガスにより加圧できるように構成されている。

Fig. 3 は用いた NaCl の X 線回折図形であり、200 およ

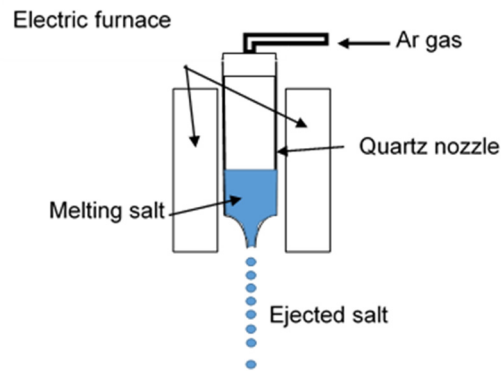


Fig. 1. schematic of spherical salt fabrication process



Fig. 2. Appearance of NaCl before melting

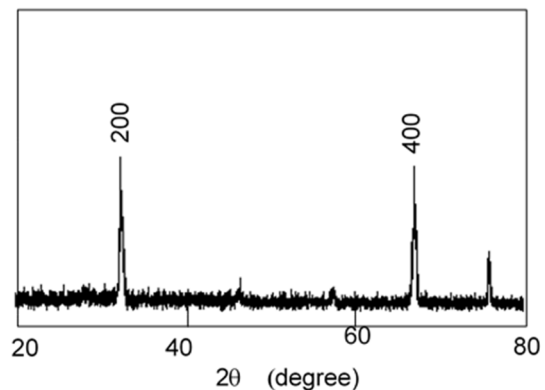


Fig. 3. X ray diffraction patterns of NaCl

び 400 面のピーク強度が強く観察されている。これは Fig. 2 に見られるように NaCl が立方体であり、立方体の各面が 100 面であることを示している。Fig. 4 は用いた NaCl の DTA による熱分析曲線である。 $800^{\circ}C$ に熔融に伴う大きな吸熱反応が見られる。従って、溶解法により球状化を行う場合には $800^{\circ}C$ 以上に加熱する必要がある、マグネシウム合金と複合化する場合には、 $800^{\circ}C$ 以下で行う必要があることが分かる。

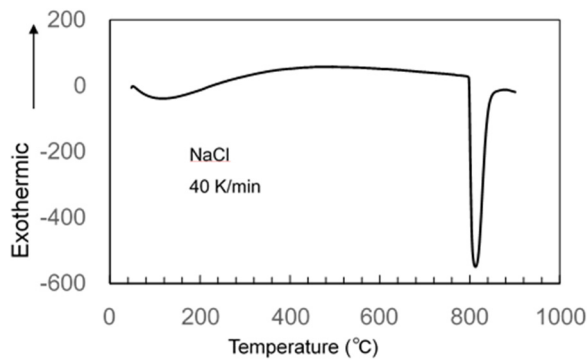


Fig. 4. DTA curve of NaCl

2. 2 マグネシウム合金の作製

マグネシウム合金は、純マグネシウム、カルシウムおよび亜鉛を用いて高周波誘導溶解により作製した。Fig. 5に示すように、目的の組成に秤量後、黒鉛坩堝に挿入して高周波誘導コイル内に配置した。その後、真空排気により 10^{-2} Pa に達したのち、不活性ガスであるヘリウムを導入して大気圧にした。不活性ガスとしてヘリウムを用いた場合、アルゴンに比べて溶解時のマグネシウムの蒸発を抑制できることが経験的に分かっている。高周波誘導により 800°C までに加熱して溶解後、銅製鋳型に鋳込んで Fig. 6 に示すような直径 50 mm、長さ 100 mm 程度の合金を作製した。得られた合金から必要な量を切り出して NaCl との複合材の作製に用いた。本研究では、生体吸収マグネシウム合金として報告されている Mg-Ca 合金⁽³⁾ および MgZnCa 合金⁽⁴⁾ を用いた。

2. 3 複合材料の作製

マグネシウム合金と NaCl との複合材は、粉末法と溶融法により作製した。粉末法では溶解して作製したインゴット材より切削により作製した切粉と NaCl を体積分率で 50-70% に秤量したのち、ボールミルにより 30 min 混合し、その後ホットプレスを行った。ホットプレスは内径 10 mm のダイスに混合した粉末を充填後、大気中で 500°C に加熱して 2-5 トンの荷重でプレスし、1 h 保持して作製した。Fig. 7 はホットプレスにより作製した試料の外観であり、ほぼ緻密な試料が得られているのが見られる。溶融法では、適当な体積分率に秤量したマグネシウム合金と NaCl を内径 24 mm、高さ 40 mm の SUS430 製のつぼに入れたのち、アルゴンガスフローをしながら電気炉でマグネシウム合金の融点以上に加熱して溶解し攪拌を行い Fig. 7 (b) のような試料を作製した。

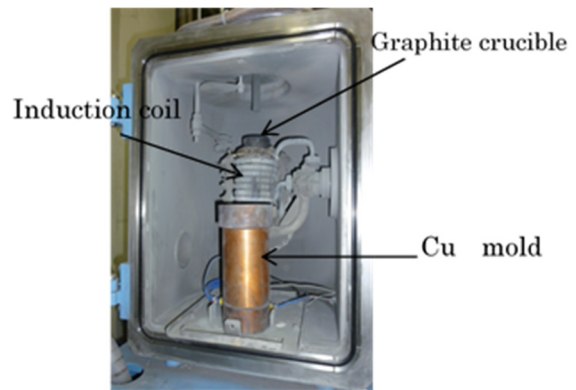


Fig. 5. Appearance of melting apparatus for Mg alloy



Fig. 6. Appearance of Mg alloy ingot

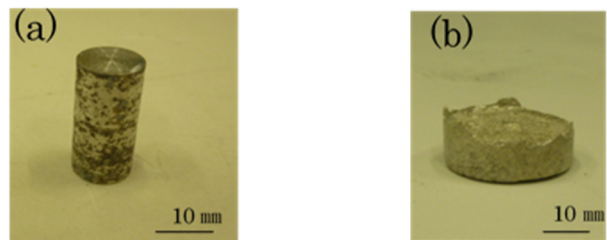


Fig. 7. Mg alloy-50vol%NaCl composite prepared by (a) powder metallurgy and (b) melting

2. 4 リーチング処理

マグネシウム合金—NaCl の複合材より、NaCl を除去して多孔質体を作製するためリーチング処理を行った。マグネシウム合金では耐食性が乏しく、特に塩素イオンが存在する水溶液中では容易に加水分解反応により溶解が生じる。そのためマグネシウム合金と NaCl との複合材では水により NaCl を溶解除去する場合、マグネシウム合金も溶解する可能性がある。しかしながら、Fig. 8 に見られる pH 電位図からは pH12 以上では、不動態化して腐食が抑制されることが分かる。そこで、本研究においても NaCl の溶解

のために NaOH 水溶液を用いた。pH13 の水溶液にするために、NaOH の濃度を 0.1 mol-1 mol にした。

3. 研究結果

3.1 球状 NaCl の作製

Fig. 9 は石英ノズル中で溶解後、0.5 mm 径の孔からアルゴンガスのガス圧、0.2 MPa で噴出させて作製した NaCl の外観である。NaCl の融点は 800°C あるが、900°C 以上に加熱しなければ NaCl 融体の粘性が高いため噴出できなかった。得られた粒子はほぼ 2 mm 以下の粒径を有しており、ほぼ球状であった。0.5 mm 以下の NaCl では完全に充填し、球状のものが多く、径が増大すると球形以外の異形の粒子が増えるとともに内部に空隙がある粒子が増える傾向が見られる。Fig. 10 は熔融法により作製した NaCl の X 線回折図形であり、Fig. 3 とは異なり 100 面以外の面の回折強度が強く見られている。このことは球状化により回折強度が変化したものと考えられる。Fig. 11 は得られた球状 NaCl の粒度分布を示した図である。1-2 mm の粒径のものが最も多く得られ、次に 0.5 mm ものが多く、

0.5 mm 以下の粒は 30% であった。さらに 0.2 mm 以下の粒子はわずかであった。微細な粒を得るために条件を確立する必要がある。球状化した粒子は、球状化前の粒子に比べて流動性が向上していた。また、本研究ではノズルとして透明石英管を用いたが、NaCl と石英の反応はほとんどみられず、ノズルは繰り返し使用が可能であった。

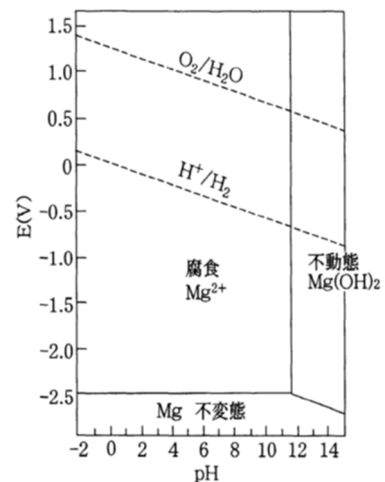


Fig. 8. Potential-pH diagram of Mg-water system

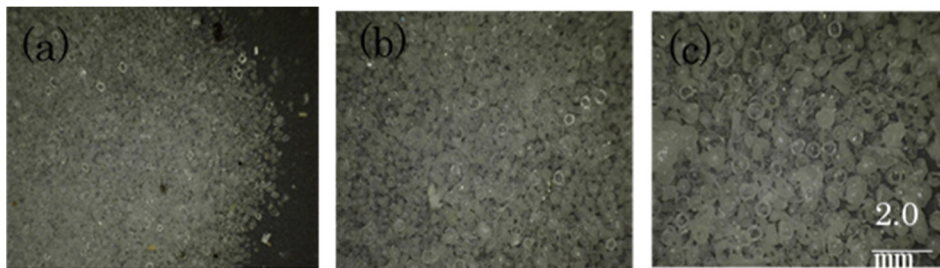


Fig. 9. Appearance of NaCl prepared by melt ejection: (a) below 0.5 mm, (b) 0.5-1.0 mm, (c) 1.0-2.0 mm

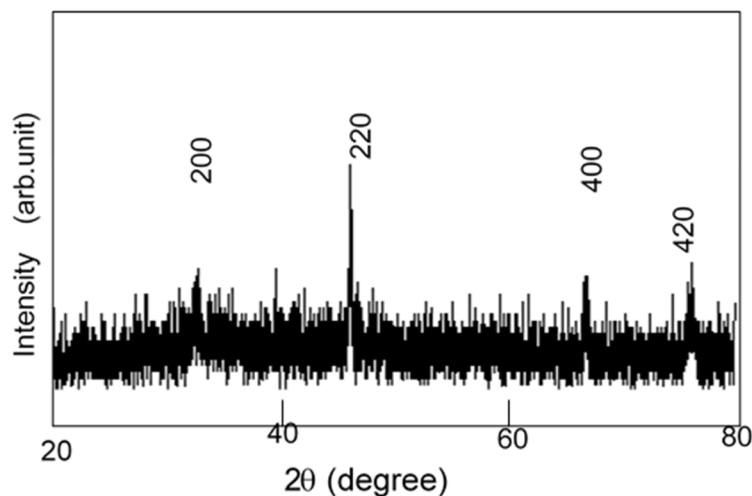


Fig. 10. X ray diffraction patterns of spherical NaCl prepared by melt ejection

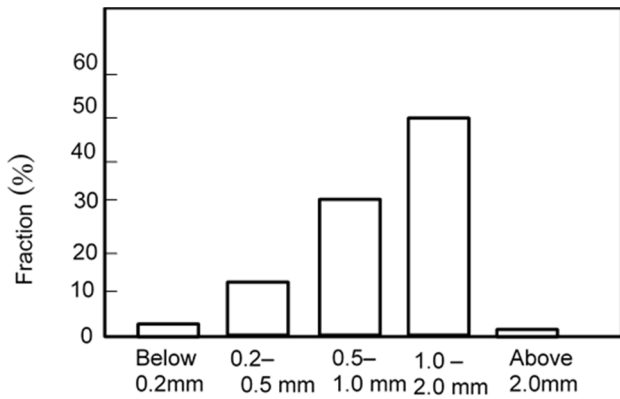


Fig.11. Particle size distribution of NaCl prepared by melt ejection

3. 2 多孔質マグネシウム合金の特性

3. 2. 1 粉末法による作製

Mg-0.8Ca 合金の切粉と NaCl を 250 MPa, 500°C, 1h のホットプレスで作製した複合材を 0.1 mol NaOH 水溶液に浸漬して NaCl の除去を行った結果、水素の発生を伴い、Mg-0.8Ca の溶解も生じて多孔質体を作製することはできなかった。さらに、荷重を 500 MPa に増加にさせても同様の結果であった。Mg-0.8Ca の降伏強度は室温で 150 MPa であることから荷重、プレス温度としても十分であるが、焼結が不十分であったためと考えられる。これは、マグネシウム合金の表面にある酸化被膜が強固なためで、微細な粒子ほど酸化被膜の量が多くなり、ホットプレスでの焼結が困難なためである。そのため、粒子間での結合が弱く、不動態領域であるにもかかわらず腐食が容易に進行したと考えられる。

3. 2. 2 熔融法で作製した多孔質マグネシウム合金

Mg-0.8Ca 合金と NaCl を 700°C で、Ar フロー中で溶解して攪拌した場合、攪拌中に燃焼が生じたため、複合材の作製は困難であった。また Ca の添加量を 2% に増やすことや、Zn を添加した場合でも同様に攪拌中に燃焼を伴った。そこで、より難燃性の高い $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ を用いて作製した。 $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ の融点は 400°C であり、500°C まで加熱して溶解した。**Fig. 12** は溶解により得られた $Mg_{65}Zn_{30}Ca$ -50 vol% NaCl 複合材をリーチング処理して得られた試料の外観である。また、**Fig. 13** は NaCl の粒径を変えて作製した試料の多孔質組織を示している。粒径 1-2 mm の NaCl を用いた場合の孔径は約 1-2 mm 程度であり、NaCl の粒径の減少に伴い、孔径も減少しており 0.5 mm

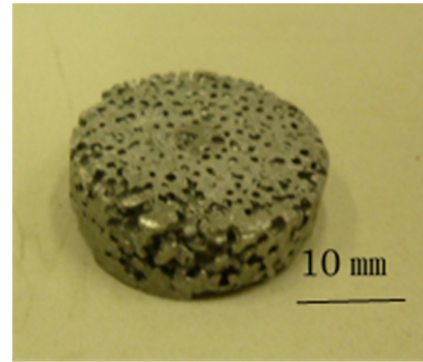


Fig. 12. Porous Mg alloy prepared by prepared by melting and leaching

以下の NaCl を用いた場合では、0.1 mm 径以下のものも観察された。また、孔の形状はほぼ球状であり、用いた球状の NaCl の形状を反映していると考えられる。

以上のことから、球状の NaCl をスペースホルダーとして用いることで、球状の孔からなる多孔質マグネシウム合金が得られ、さらに NaCl の粒径を制御することで孔径も変えることが出来ることが分かった。また、NaCl の量を変えることで、相対密度を変えることが可能であり、NaCl を 70 vol% まで含む複合材を得ることができ、その後リーチングした試料の外観を **Fig. 14** に示した。試料の相対密度は 50 vol% NaCl を用いた場合には 0.57 であったが、70 vol% では 0.31 まで減少しており密度の制御も可能と考えられる。

3. 3 多孔質マグネシウム合金の機械的特性

Fig. 15 は 50 vol% NaCl および 70 vol% NaCl を用いて作製した多孔質 $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ 合金の圧縮試験の結果である。50 vol% で作製した試料では、圧縮に伴い荷重が増加するが、1 mm 変位したところで急激な荷重の減少が見られる。その後、圧縮が進行するに伴い、荷重の大きな増減を示している。これは $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ 合金の延性が乏しいため、低い圧縮歪で破壊が生じているためと考えられる。また、圧縮挙動からは一般の多孔質材料に見られるような変形挙動は得られなかった。一方、70 vol% NaCl で作製した試料では圧縮のはじめに荷重が増加し、その後は圧縮が進行しても荷重の大きな増加は見られないプラトー領域が存在し、その後最終的に荷重の大きな増加を示している。このプラトーは多孔質材料の典型的な挙動であり、70 vol% NaCl で作製した試料では多孔質材料としての機械的性質を有していることが分かった。しかしながら、荷

重一変位曲線には微小な荷重の変動が見られており、これも $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ が脆い材料であるために、気孔の変形と同時に破壊が生じていることに起因していると考えられる。

3. 4 多孔質マグネシウム合金の分解特性

Fig. 16 は多孔質 $Mg_{65}Zn_{30}Ca_5$ 合金をリン酸緩衝生理食塩水に浸漬した場合の水素の生成挙動を示している。マグネシウム合金は体内に埋め込んだ場合、基本的に加水分解反応により水素を発生して分解していくと考えられる

ため、水素の生成挙動を調べることで生体吸収速度としての一つの目安になるものと思われる。また、Fig. 16 の右の軸は分解率を表している。水素の生成量は浸漬時間とともに増加するが、1日で $12.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、2日でも $19 \text{ cm}^3/\text{g}$ であった。分解率は2日で約2%程であり、非常にわずかであった。これは用いた合金の耐食性が優れていたことによるものである。しかしながら、2日後には強度的に非常に劣化していることが分かった。今後は、より適切な合金を用いる必要がある。

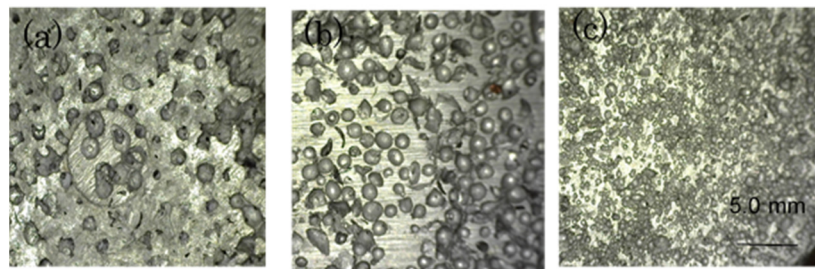


Fig. 13. Porous structure of Mg alloy prepared by melting and leaching using various particle sizes of NaCl:(a) 1-2 mm, (b)0.5-1mm and (c) below 0.5mm

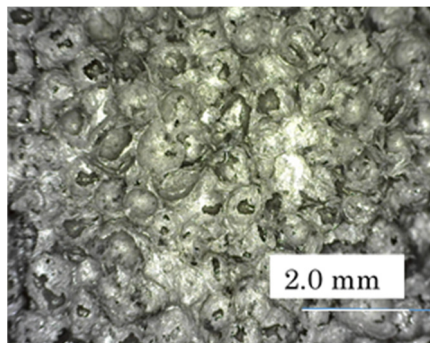


Fig. 14. Porous structure of Mg alloy prepared by melting and leaching using 70 vol % NaCl

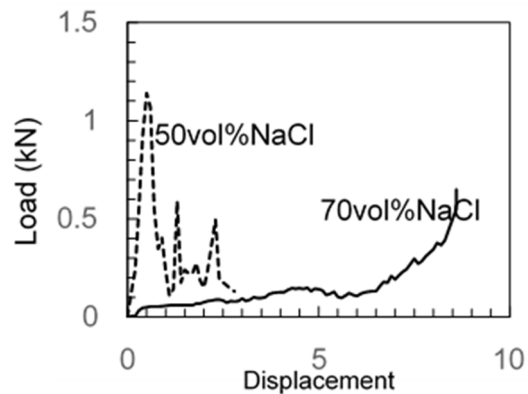


Fig. 15. Load-displacement curves for porous Mg alloy

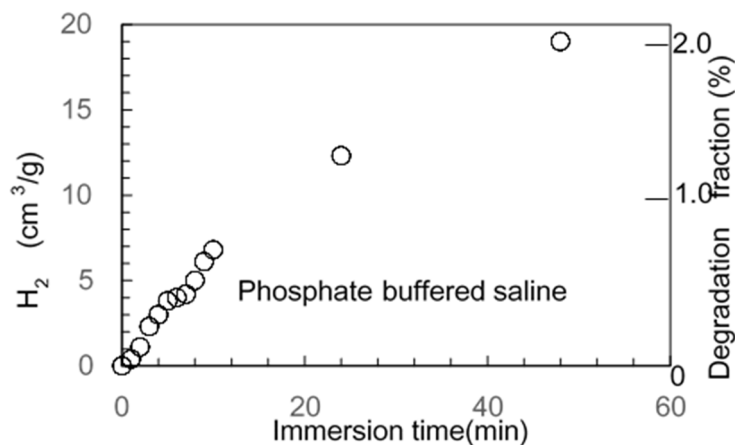


Fig. 16. Hydrogen generation behavior of porous Mg alloy

4. 考 察

マグネシウム合金の粉末とNaClの焼結材ではpH13以上のNaOH水溶液中でも水素を発生して溶解するため多孔質体は得られなかった。これは、マグネシウム合金粉末の表面にある酸化被膜が焼結を阻害しているためと考えられ、焼結の弱い部分が優先的に腐食するためと思われる。微細な粉末ほど表面積が増えて、腐食が容易になると考えられる。そこで、厚さ0.2 mmのマグネシウム合金薄帯を裁断して作製したチップとNaClをホットプレス後、pH13のNaOH水溶液中でリーチングした試料をFig. 17に示した。リーチング中に水素の発生はほとんど見られず、NaClのみの除去が可能であった。従って粒同士の結合を十分に焼結法でも多孔質材の作製が可能と思われる。また、本研究では大気中での焼結であり、真空中や不活性ガスでの焼結さらにはより高温での焼結、特に液相を利用した焼結では十分な粒同士の結合が得られる可能性がある。その他、熱間圧延を用いた場合には、マグネシウム合金にせん断変形が生じて新生面が現れ、緻密な焼結体を得られることも期待できる。

5. 今後の課題

多孔質マグネシウム合金を生体吸収材料としての応用を考えた場合、合金組成、多孔質体の組織を制御する必要がある。気孔の大きさの制御をするためには、まずスペースホルダーに用いるNaClの大きさを制御する技術を確認する必要がある。本研究で得られているNaClの粒径はほとんど0.5 mm以上であることから、0.5 mm以下の微細な粉末を作製する条件を調べる。粒径は熔融したNaClを石英ノズルから噴出す時の溶湯の温度、噴出し圧力、ノズル先端の孔径に依存するため、適切な条件の選択により所定の大きさのNaCl粒子を得られるものと考えられる。

マグネシウム合金とNaClの複合体の作製に関しては、粉末冶金で作製するためにはリーチング中での腐食を抑制するために、真空中やアルゴンガス雰囲気中でホットプレスあるいは放電プラズマ焼結を行うことが必要と考えられる。また、熔融法ではマグネシウムの燃焼の問題がある。マグネシウム合金とNaClを溶かしただけでは均一な複合体は得られないため、マグネシウムを溶解して攪拌する必要があり、難燃性のマグネシウム合金でも攪拌時に燃焼

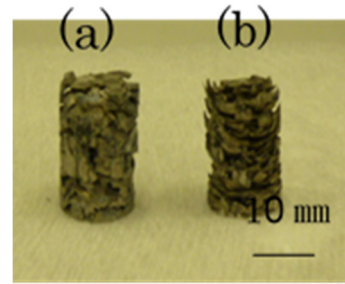


Fig. 17. Porous Mg alloy prepared sintering of Mg alloy chips: (a) Mg-0.8Ca, (b) Mg-2Zn0.8Ca

することが多い。アルゴンなどの不活性ガス雰囲気中では燃焼は防げるが、攪拌は困難なため、大気中での溶解により燃焼を抑制する機構を開発する。マグネシウム合金では生体材料として問題を指摘されている材料はほとんどないが、今後さらに骨の欠損部の修復に適した材料としての合金開発も必要である。

6. 文 献

- (1) Haue M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, Vermeersch P, Wijnbergen Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial, *The Lancet*, 381, 2013, p836-844.
- (2) Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U, Schavan R, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized controlled clinical pilot study, *Biomed. Eng. Online*. 2013;12
- (3) Li, Z., Gu, X., Lou, S., & Zheng, Y. The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone, *Biomaterials*, 29, 2008, 1329-1344
- (4) Zberg, B., Uggowitzer, P. J., & Löffler, J. F. MgZnCa glasses without clinically observable hydrogen evolution for biodegradable implants, *Nat Mater*, 8, 2009, 887-891.

Preparation of Degradable Porous Mg Alloys by Using Spherical NaCl

Kunio Matsuzaki

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Summary

Mg and its alloys are very lightweight structural materials having a density with 1.8 g/cm³. Magnesium (Mg) has also been recognized as a promising biomaterial because of its excellent mechanical properties and its favorable characteristics of being biodegradable and bioresorbable. Biomedical application of Mg alloy such as stent and screw has already been reported. The development of porous Mg and Mg-based alloys has been of great interest because Mg materials has the potential to serve as a degradable scaffold for bone substitute applications. In this study, porous Mg alloy was prepared by melting of Mg alloy and spherical NaCl composites and subsequent leaching, and their mechanical and degradable properties were examined.

Spherical NaCl powder was prepared by melt ejection methods. NaCl was melted in a quartz nozzle at 900°C and ejected through the small hole at the top of nozzle by Ar gas pressure. The ejected molten NaCl became spherical by surface tension and solidified. The obtained NaCl has a particle sizes ranging 0.5-2 mm. Mg alloy and NaCl with volume fractions of 50-70% were melted. After then, NaCl was dissolved in 1 M NaOH solution. The obtained porous Mg alloy possess pores, which size corresponds to the diameter of NaCl particle used, suggesting that the pore size can be controlled by changing the particle size of NaCl. The compressive test reveals that the porous Mg alloy prepared from 70 vol % NaCl had a typical feature of porous materials with large plateau region. The immersion of the porous Mg alloy in phosphate controlled saline causes a degradation of 2% in 2 days. In conclusion, the porous Mg alloy was obtained using spherical NaCl and showed a degradable property. For biomedical application, further investigation is needed to control the morphology and degradation rate of porous Mg alloys.