

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25420010

研究課題名(和文) WE43マグネシウム合金ステントの拡張・留置における腐食予測シミュレーション開発

研究課題名(英文) Development of corrosion prediction simulation on expansion and placement of WE43 magnesium alloy stent

研究代表者

吉原 正一郎 (YOSHIHARA, Shoichiro)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：00311001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マグネシウムは、生体必須元素であるためステントなどの医療器具の材料として有望視されている。心臓血管狭窄に対してマグネシウム合金をステントとして適用する場合、マグネシウム合金の機械的性質の確保、材料の腐食現象、マグネシウム合金腐食後の人体への影響を解明する必要がある。そこで、本研究では、マグネシウム合金の腐食現象として質量損失量、pH等を明らかにした。具体的には、材料表面性状、材料の予ひずみ、流量などの影響について明らかにした。また、これらの実験から腐食生成物の分析を行った。腐食予測を、極値統計を用いて試みたが腐食生成物の影響が大きく、高精度の予測を行うにはデータベースの充実化を指摘した。

研究成果の概要(英文)：In recent years, the application of bio-degradable materials for medical implants has drastically increased. Therefore, much research about magnesium-based stent applications has been focused on controlling the corrosion rate, mechanical properties, effect of magnesium alloy on our body so that the bio-corrosion of the stent applications can be tailored to the specific anatomical site. The corrosion behavior in the fluid flow was influenced by these environmental conditions such as the strain, the surface condition and the flow rate. Thus, our project in the present work is to evaluate the corrosion progress of the specimen geometries in the fluid flow field. The corrosion test of the various samples was carried out using the sodium chloride solution in a simulated blood fluid. Then, the mass loss, the corrosion behavior and the corroded area was evaluated. From the results of corrosion test, the corrosion behavior of AZ31 magnesium alloy in the flow field was clarified.

研究分野：材料加工・材料工学・塑性加工

キーワード：生分解性マグネシウム合金 腐食挙動 表面性状 拍動

## 1. 研究開始当初の背景

マグネシウムは、生体必須元素であるため、ステントなどの医療器具の材料として有望視されている[参考文献1]。近年、ステントだけではなく、医療用ねじやホチキスの針など、開発が目覚ましい。心臓血管狭窄に対してマグネシウム合金をステントとして適用する場合、体内で約6カ月から1年程度で溶解・消滅することが期待され、ステント血栓症の懸念はなく、患者にとってのメリットは非常に大きい。しかしながら、医療器具は安全性の確保が絶対条件であることは言うまでもなく、そのためには、

(a)マグネシウム合金の機械的性質の確保

(b)材料の腐食現象

(c)マグネシウム合金腐食後の人体への影響

を詳細に調査・検討しなければならない。これらの課題に対して、欧米において積極的に取り組まれている。その例として、マグネシウム合金 AZ60 の管内流下における腐食プロセスを検討し、圧力による腐食挙動が調査された報告がある[参考文献2]。一方、国内では、食塩水を用いて流動制御下における押し出し材純マグネシウムの腐食を検討した報告[参考文献3]があり、その関心の高さ・研究の必要性が伺える。すなわち、マグネシウム合金を生体材料として適用可能か否か、その腐食現象をより実際の現象に近づけて解明する傾向が見て取れる。そのような必要性から、血管内での腐食を模擬するために、研究代表者らは、生体用マグネシウム合金 WE43 を用いて、一様流下での腐食速度と腐食生成物を明らかにした。主な研究結果・成果として、

(a) 浸漬、一様流および拍動流との違いによる腐食速度

(b) 一様流における流速の違い(壁面せん断応力の大小)による腐食速度

(c) 直管と曲がり管との違い(ひずみの有無)による腐食速度

(d) 腐食液(生理食塩水と培地)の違いによる腐食生成物を実験によって明らかにした。上記に示す一様流下においても、その条件の違いによって、腐食現象が大きく異なる。例えば材料の特性として、結晶粒の大きさの違いによっても、腐食現象は大きく異なることが予想される。以上の結果を踏まえ、材料の腐食を定量的かつ高精度に予測するためには、腐食因子となる材料の表面性状、結晶粒径、ひずみ(転位密度)、さらには腐食環境(流速)の影響を明らかにするとともに、これまでの研究を発展させなければならない。

## 2. 研究の目的

図1に本研究課題の概略を示す。生体用マグネシウム合金の腐食を、定量的かつ高精度に予測するためには、(1)材料の課題と(2)腐食環境の課題が挙げられる。研究期間を3年間として、この2点に限定した研究を遂行する。

### (1) 材料の課題

ステントは、順序1:血管内に挿入し、順序2:バルーンで拡張し、順序3:留置して、血流を確保する医療器具である。大局的に見ればチューブフォーミングと見なせ、塑性加工である。材料が変形中に破断しないように、ステント自体の強度は高く、一方、変形能である伸びが大きいほうが良い。したがって、材料の改質が求められる。そこで、項目1:結晶粒微細化を制御したマグネシウム合金を製作する。また、項目2:表面性状、すなわち表面粗さの異なる試料を製作する。この項目1および項目2の材料が、腐食形態に対してどのような影響を及ぼすか、実験によって確認する。評価方法としては、腐食速度や表面観察、さらには腐食生成物を調査する。なお、腐食試験は、管材、板材で基本的挙動を確認後、ステント形状のマグネシウム合金を適用して腐食試験を行う。

### (2) 腐食環境の課題

続いて、項目3:血流を模擬した腐食環境の影響を取り上げる。一様流においても、流速によって腐食形態は異なることはこれまでの研究で明らかにした。そこで、さらに定量的に一様流の速度変化、拍動条件によって腐食形態がどのように変化するか、壁面せん断応力との関係を定量的に評価する。また、項目4:腐食生成物は、腐食液によってタイプが異なるため、その特性を材料分析器によって明らかにする。

以上の4項目を踏まえ、それらの結果から生体用マグネシウム合金の腐食予測の可能性を検討する。なお、生体用マグネシウム合金は、WE43をはじめとする多くの材料が提案されているが、本研究でも同様にWE43をはじめ、AZ31などを対象とする。

[参考文献]

1. マグネシウム合金の医療応用, 山本玲子: 社団法人軽金属学会誌, 58-11, (2008), pp. 570-576

2. Design of a pseudo-physiological test bench specific to the development of biodegradable metallic biomaterials, J. Levesque・H. Hermawan・D. Dube・D. Mantovani, Acta Biomaterialia, 4(2008), pp. 284-295

3. Polarization Behavior of Pure Magnesium under a Controlled Flow in a NaCl Solution, S. Hiromoto・A. Yamamoto・N. Maruyama・H. Somekawa・T. Mukai, Materials Transactions, 49-6(2008), pp. 1456-1461

## 3. 研究の方法

(1) マグネシウム合金材および管材の腐食実験方法

図1に可変流量送液装置の概略図および外観写真を示す。可変流量送液装置は、コンピュータ駆動送液ポンプ(Masterflex製)、腐食液を循環させるための送液ポンプ用チューブ(Masterflex製)、腐食液貯水槽、腐食液の温度を一定に保つための貯水槽および

デジタルファインサーモ（八光電機社製）を用いて構成した。コンピュータ駆動送液ポンプを適用することで、任意の流速や拍動条件下での腐食実験を行うことが可能である。本実験装置で用いたチューブでは流量は最小で0.17ml/min, 最大で1000ml/min の範囲での制御が可能である。試験片は図に示すようにはめ込み、試験片断面（管の両端部）および管内のみ腐食液が循環するように固定した。また、腐食液の温度は、デジタルファインサーモヒーターを用いてあらかじめ温めた水槽の中にチューブを通して制御した。

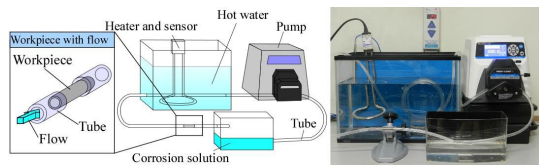


図 1 可変流量送液装置概略図・外観写真

### (2) 一様流および拍動の実験条件

図 2 に一様流と拍動流の模式図を示す。拍動流制御は、1 分回に 10 回（4 秒流出，2 秒停止）と、1 分回に 20 回（2 秒流出，1 秒停止）の 2 つの方法を採用した。CASE[I]は 250ml/min の一様流，CASE[II]は 10 回/min の拍動数（ $V_{max}=330\text{ml/min}$ ）を，CASE[III]は 20 回/min の拍動数（ $V_{max}=440\text{ml/min}$ ）をポンプの回転数による流速と時間により制御した。なお，1 分間に流れる流量を各条件で 250ml/min 一定とした。

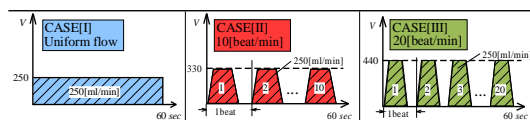


図 2 一様流と拍動流の模式図

### (3) マグネシウム合金管材における孔食の測定方法

観察はコンフォーカル顕微鏡 H1200 型（レーザーテック）を用いて行った。マグネシウム合金管材の長手方向にそれぞれ 7 点最大深さを計測し，そのうちの最も深い孔食，および最も浅い孔食を除いた 5 点を用い，極値統計ソフト EVAN-（丸善）により予測を行った。なお，解析には Gumbel 分布解析を用いて，事象数 5 の最大値分布とした。

## 4. 研究成果

### (1) 0.9wt% NaCl 溶液中における質量損失量と pH の評価

図 3 に一様流および拍動条件下における 0.9wt% NaCl 溶液中の（左）質量損失量および（右）pH の測定結果を示す。なお，腐食時間は 24 時間とした。0.9wt% NaCl 溶液中では，いずれの条件下でも質量損失量は線形的に増加傾向を示し，すなわち，一定の腐食速度で腐食が進行したことが伺える。また，CASE[I]の一様流と CASE[II]および[III]の拍動流を比較すると，拍動流の方が質量損失

量は大きく，さらに，拍動数が大きい CASE[III]の方が，より一層質量損失量が増加していることが確認できた。特に，CASE[III]の場合，腐食時間 18 時間以降において，腐食速度がより一層増加しており，他の条件に比べて腐食が進行している様子が伺える。一方，（右）に示す CASE[III]の pH の結果においても，腐食時間 18 時間以降では，pH は約 9 と高い数値で推移しており，腐食速度と pH は関係があることが示唆された。pH において，いずれの条件も実験開始後 1 時間経過後からアルカリ性へ急激に変化し，概ね pH は 8~9 の範囲で同様の傾向を示すことが確認できる。

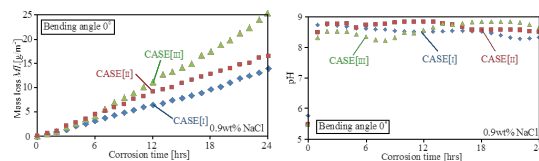


図 3 一様流および拍動条件下における 0.9wt% NaCl 溶液中の（左）質量損失量および（右）pH

### (2) RPMI1640 培地における質量損失量と pH の評価

図 4 に各拍動条件下における RPMI 1640 培地中の（左）質量損失量（右）pH の測定結果を示す。0.9wt%NaCl 溶液を用いた実験と同様に，腐食時間は 24 時間とした RPMI 1640 培地中では，いずれの条件下でも質量損失量は，ある時点から急激に増加傾向を示した。CASE[I]の一様流と CASE[II]および[III]の拍動流を比較すると，拍動数の大きい拍動流の CASE[III]の場合，腐食時間約 4 時間後から質量損失量が急激に増加し，拍動数の少ない拍動流の CASE[II]は約 6 時間後，一様流の CASE[I]は 16 時間後から増加した。腐食時間 24 時間後の質量損失量は，0.9wt% NaCl 溶液と同様に，CASE[III]が大きく，腐食の進行が早い様子が伺える。なお，CASE[III]は腐食時間 10 時間後，CASE[II]は 12 時間後からグラフの傾きが小さくなり，腐食速度が抑えられている様子が伺える。一方，pH では，質量損失量におけるグラフの立ち上がり付近で，酸性に転じる起点となっていることがわかる。すなわち，CASE[III]では，腐食時間 4 時間あたりで腐食速度が大きくなり，pH も，その付近から酸性へ推移している様子が分かる。CASE[II]および CASE[I]も同様の傾向を示すことが確認できる。また腐食開始から腐食速度が大きくなるまでの時間において（例えば，CASE[I]では，腐食時間 0~16 時間付近まで），既報の研究で pH の上昇によりカルシウムとリンとの比（Ca/P）が増加し，表面に腐食生成物が形成される事例が報告されており（藤野ほか，2003），本実験においても同様に腐食生成物が形成されるため質量損失量が腐食初期段階で小さいと考えられる。以上より，質量損失量と pH は，

高い相関性を有しており、0.9wt% NaCl 溶液中はアルカリ性へ、RPMI 1640 培地では酸性へ推移することが確認できた。

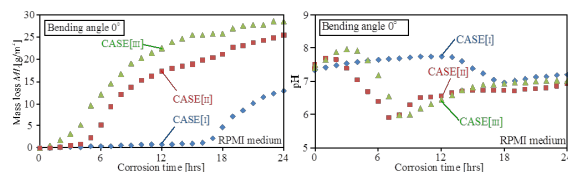


図 4 一様流および拍動条件下における RPMI1640 培地溶液中の質量損失量(左)および pH(右)

(3) 表面粗さの違いによる腐食実験

図 5 に表面研磨を#600 (CASE[I]) およびダイヤモンドペースト (CASE[IV]) まで行った場合の質量損失量を示す。ダイヤモンドペースト研磨 (Ra=0.18 $\mu$ m) における質量損失量は、腐食の初期段階から #600 研磨 (Ra=0.46 $\mu$ m) と比較して減少しており、#600 研磨において質量損失量は 94.8 g/m<sup>2</sup>、ダイヤモンドペースト研磨では 36.0 g/m<sup>2</sup> であり、質量損失量は #600 研磨と比較して約 62% と大きく減少した。良好な表面性状において腐食速度は大幅に抑制されることを確認した。SEM 画像では、CASE[IV] においても、局所的に結晶粒付近で腐食が進展している様子が確認できるものの、CASE[I] と比較して腐食の進展は少なく、大幅に腐食が抑制されていることが確認できる。#600 研磨においては表面が粗くなることで腐食液に曝される面積が、良好な表面性状と比較して大きくなり、腐食速度が増加したと考えられる。また、良好な表面性状においては、酸化膜が均一に発生することによる保護効果 (R. Walter, et al., 2013) により、24 時間の腐食速度は大幅に抑制される傾向が見られる。腐食形態は他の条件と同じく粒界腐食であり、24 時間における腐食速度は大幅に抑制されるが、更に長期的な腐食では、酸化膜が破壊され、粒界部において、腐食が進展することで、CASE[I] の腐食速度に近づくものと考えられる。

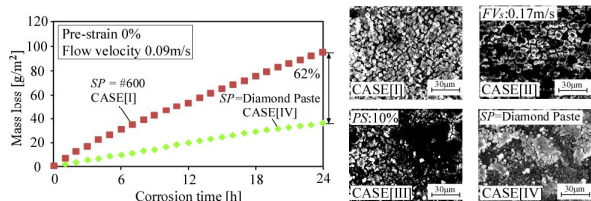


図 5 表面研磨を #600 (CASE[I]) およびダイヤモンドペースト (CASE[IV]) の質量損失量および材料表面 SEM 写真

(4) RPMI 培地における腐食生成物分析および評価

腐食実験後の腐食表面には腐食生成物が確認されたため、実験後の試験片をエポキシ樹脂で埋め、断面を研磨した後、SEM を用いて観察、分析した。図 6 において (a) に 72 時

間後の腐食断面および (b) に腐食表面の拡大した SEM 画像を、(c) ~ (f) に EPMA による各元素の面分析結果を示す。また、図 7 に腐食生成物の蛍光 X 線装置の分析結果を、ならびに図 8 にフーリエ変換赤外分光光度計の分析結果を示す。図 6(b) の SEM 画像から腐食面とエポキシ樹脂の間には厚さ約 100 $\mu$ m の腐食生成物が形成されていることが確認された。また、図 6(c) ~ (f) の EPMA 分析結果から腐食生成物の元素は図 6(c) ~ (f) に示す Ca, P, アルミニウム (Al) の元素が検出された。従って、腐食生成物は Ca, P, Al のいずれかの元素で構成される化合物であることが示唆された。次に、蛍光 X 線装置で腐食生成物を分析した結果、腐食生成物からは Mg, P, Ca, マンガン (Mn), 亜鉛 (Zn) の元素が確認された。Mn, Zn は AZ31 マグネシウム合金の添加物である。この結果から、腐食生成物は P と Ca からなる化合物と推察できる。最後に、フーリエ変換赤外分光光度計で腐食生成物のスペクトルを分析した結果、リン酸塩のスペクトルと一致する結果を得た。これまでの研究で体内模擬された培地においてリン酸カルシウム化合物の形成が報告されており (Wang, et al., 2014), 本実験での RPMI 培地中で形成された AZ31 マグネシウム合金の腐食生成物は Ca と P の化合物であるリン酸カルシウム的一种であることが確認された。

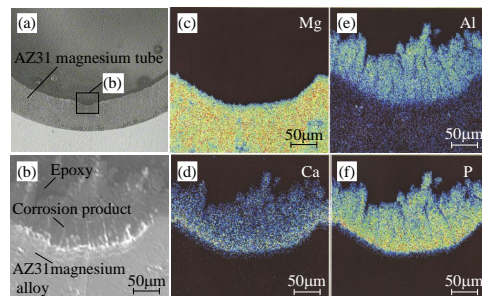


図 6 (a) 72 時間後の腐食断面および (b) 腐食表面の拡大した SEM 画像を、(c) ~ (f) EPMA による各元素の面分析

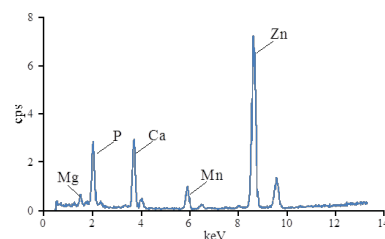


図 7 腐食生成物の蛍光 X 線装置の分析結果

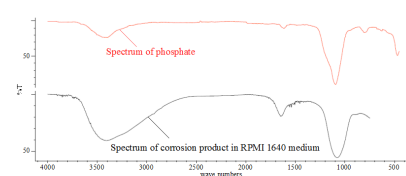


図 8 フーリエ変換赤外分光光度計分析結果

(5) WE43 マグネシウム合金ステント形状の腐食試験

図9に腐食時間に対するステント形状における WE43 マグネシウム管材，流入部及び流出部の肉厚を示す．管材の肉厚減肉量については，流体を受ける部分において，減少量にばらつきがあるものの，腐食時間が増加するにつれて，肉厚も減少している様子が確認できる．その傾向は，腐食初期においては，多少変動はあるものの，腐食時間が進むにつれて，一定の速度で腐食していくと考えられる．また，先述の通り，流体の入り口付近では，腐食量のばらつきは大きく，一方，流出部の腐食現象量はそれに比べて小さいことも確認したが，全体を通して，同様の傾向を確認した．

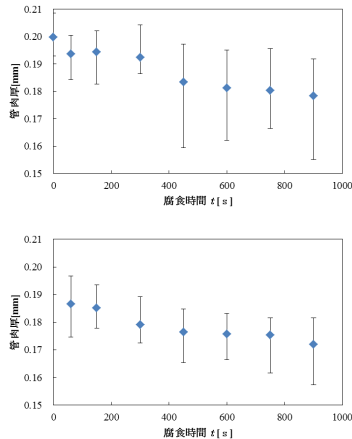


図9 WE43 マグネシウム管材，流入部（上）及び流出部（下）の肉厚

#### （6）WE43 マグネシウム合金管材の腐食深さ予測

図10に純銅管及びWE43 マグネシウム合金管材における腐食時間に対する腐食深さを示す．純銅管は36h及び48hの結果から得られた72h後の予測値は実測値と異なった．この原因として，腐食生成物が管内に発生し，実際の腐食深さよりも計測値が小さかったためと考えられる．同様に，WE43管においても，予測値と実測値は差が生じた．また，腐食量が減少する傾向は現れることを確認した．この結果は，腐食生成物が管内部に堆積したことを意味しており，それを考慮して孔食深さを推論する必要があることを確認し，孔食を高精度に推論するためには，上記に示す腐食因子および，腐食生成物とを総合的に評価できるアルゴリズムが必要であり，これまでの結果をデータベースに構築し，推論システムを構築することによって可能であると期待する．

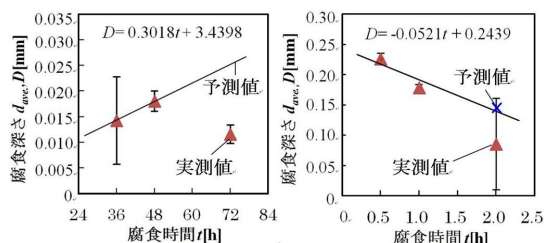


図10 純銅管及びWE43 マグネシウム合金管材

における腐食時間に対する腐食深さ

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Yuki Soya, Shoichiro Yoshihara, Yuki Ohmura, Bryan J. MacDonald, Emmet Galvin, Corrosion Behavior of Engineering Materials in Flow Field, Advanced Materials Research, 査読有, 922, 2014, 722-727

DOI:10.4028/www.scientific.net/AMR.922.722

Yuki Nakamura, Shoichiro Yoshihara, Bryan J. MacDonald, Emmet Galvin, Effect of Axial Force on Corrosion Behavior of SUS304 Stainless Steel Bolt, Advanced Materials Research, 査読有, 922, 2014, 519-524

DOI:10.4028/www.scientific.net/AMR.922.519

〔学会発表〕(計11件)

保坂泰斗, 吉原正一郎, ECAP法による結晶粒微細化マグネシウム合金 AZ31 の腐食挙動, 第130回春季大会講演概要(軽金属学会), P10, 301-302, 2016年5月28日, 大阪大学

高木 祐, 吉原正一郎, 三井智史, 奥出裕亮, 網倉善博, Bryan J. MacDonald, WE43 マグネシウム合金小径管の液圧バルジ加工, 平成27年度塑性加工春季講演会講演論文集, 642, 399-400, 2015年10月31日, いわき市文化センター(いわき市)

Shoichiro Yoshihara, Junpei Godo, Taito Hosaka, Effect of grain size on corrosion behavior of AZ31 magnesium alloy, Proceedings of The 8th Asian Workshop on Micro/Nano Forming Technology, J18, 43, 2015年10月16日, Rako 華乃井(諏訪市)

Yu Takagi, Shoichiro Yoshihara, Yoshihiro Amikura, Riku Nakano, Yusuke Okude, Bryan J. MacDonald, Deformation Behavior of Narrow Copper Tubes in Tube Hydroforming, Proceedings of the 7th International Conference on Tube Hydroforming, 171-177, 2015年9月11日, 西安市(中国)

Shoichiro Yoshihara, Go Iwamatsu, Yoshihiro Amikura, Bryan J. MacDonald, FE Simulation of the expansion of a WE43 magnesium alloy stent in a representative blood vessel, Proceedings of XIII International Conference on Computational Plasticity. Fundamentals and Applications, 71-77, 2015年9月3日, バルセロナ(スペイン)

大村優輝, 吉原正一郎, 神戸隼平, Bryan

J. MacDonald, RPMI 培地流れにおける生体用マグネシウム合金管の腐食挙動, 第27回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 2F13, 515-516, 2015年1月10日, (新潟市)

Yuki Ohmura, Shoichiro Yoshihara, Yuki Soya, Emmet Galvin, Bryan J. MacDonald, Corrosion behavior of AZ31 magnesium alloy micro tubes in a pulsatile fluid flow field, 7th World Congress of Biomechanics 2014, T15, <http://www.abstractsonline.com/Plan/SSResults.aspx>, 2014年7月6日-11日, ボストン(アメリカ)

Yuki Soya, Shoichiro Yoshihara, Yuki Ohmura, Emmet Galvin, Bryan J. MacDonald, Effect of specimen geometries on corrosion behavior of AZ31 magnesium alloy tube in fluid flow field, 7th World Congress of Biomechanics 2014, T16, 214, <http://www.abstractsonline.com/Plan/SSResults.aspx>, 2014年7月6日-11日, ボストン(アメリカ)

征矢 裕貴, 吉原 正一郎, 大村 優輝, Bryan J MacDonald, 0.9wt%食塩水中流れ場における AZ31 マグネシウム合金板材の腐食挙動, 軽金属学会 第126回春季大会, P17, 301-302, 2014年5月17日, 広島大学(東広島市)

Yuki Soya, Shoichiro Yoshihara, Yuki Ohmura, Bryan J. MacDonald, Emmet Galvin, Corrosion Behavior of Engineering Materials in Flow Field, THERMEC2013 (International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials) Book of Abstract, 1161, 578, 2013年12月4日, ラスベガス(アメリカ)

Yuki Nakamura, Shoichiro Yoshihara, Bryan J. MacDonald, Emmet Galvin, Effect of Axial Force on Corrosion Behavior of SUS304 Stainless Steel Bolt, THERMEC2013 (International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials) Book of Abstract, 864, 441, 2013年12月4日, ラスベガス(アメリカ)

〔その他〕

ホームページ等

[http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A\\_DisplayInfo.Scholar?ID=BEFA060F28878FBA](http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A_DisplayInfo.Scholar?ID=BEFA060F28878FBA)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉原 正一郎 (YOSHIHARA, Shoichiro)

山梨大学・大学院総合研究部 准教授

研究者番号: 00311001