

公開版

平成23年度第3次補正予算事業 戦略的基盤技術高度化支援事業

「超高純度マグネシウムを用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術の開発」

成果報告書

平成25年2月

委託者 東北経済産業局

委託先 公益財団法人福島県産業振興センター

目 次

第 1 章 研究開発の概要

1-1 研究の目的	1
1-2 研究の概要	1
1-3 研究体制	
1-3-1 研究組織	1
1-3-2 実施内容項目	2
1-4 成果概要	
1-5 当該プロジェクトの連絡窓口	3

第 2 章 本論

2-1 研究開発の実施状況	4
2-1-1 高純度マグネシウム製造方法の拡充	4
2-1-2 超高純度マグネシウム溶解・鋳造技術の開発確立	8
2-1-3 超高純度マグネシウム素材を用いた生体吸収性ボーンプレート 製造技術の開発	14
2-1-4 生体吸収性ボーンプレートの性能評価	19

第 3 章 全体総括

22

第1章 研究開発の概要

1-1 研究の目的

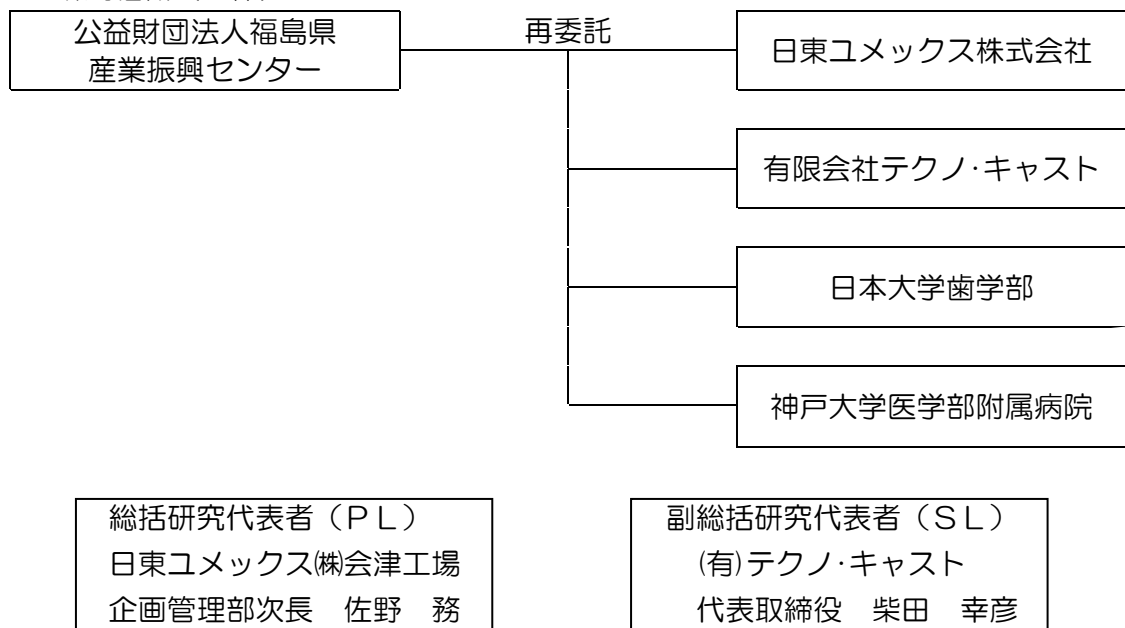
現在、骨接合手術に用いるプレート（ボーンプレート）には、生体適合性に優れたチタン製、あるいは生体吸収性を持つポリ乳酸製が使用されているが、チタン製は骨癒合後取り出し再手術が必要であり、ポリ乳酸製は強度が低く手術に手間がかかる。本研究開発では、これら両者の欠点を解消し、強度が高くかつ生体吸収性を持つ材料である超高純度マグネシウムを使用したボーンプレートの製造技術を開発することを目的とする。

1-2 研究の概要

骨接合手術に用いたプレートが骨癒合後生体に吸収され、再度取り出す手術を不要とするために、生体に悪影響を与えない超高純度マグネシウムを使用し、金属製造・精製技術、コンタミのない溶解・鋳造技術、大気中での発火・燃焼を防止する精密加工技術を適用して生体吸収性ボーンプレート製造技術を開発し、製品の生体内における評価を行う。

1-3 研究体制

1-3-1 研究組織（全体）



上記体制の下、各研究テーマを実施した。

1-3-2 実施内容項目

- ① 超高度化マグネシウム製造方法の拡充
- ② 超高純度マグネシウム溶解・鋳造技術の確立
- ③ 超高純度マグネシウム素材を用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術の開発
- ④ 生体吸収性ボーンプレートの性能評価

1-4 成果概要

本研究は、真空蒸留精製法によって 99.999wt%以上の超高純度マグネシウムを精製 ⇒ 溶解・鋳造 ⇒ 切削加工 ⇒ 生体吸収性の性能評価の研究を行った。

本研究では各研究機関において試作等を2～5回実施した。

プロジェクト運営上において各研究機関のコミュニケーションや情報交換更に進捗度確認と相談をする研究開発会議と称した会議を開催しその経過を確認してきた。

その結果、超高純度マグネシウムの精製と溶解・鋳造（押し出し）及び目的であるボーンプレートの製造技術を開発することが出来た。また、動物実験により操作性、生体吸収性、生体適合性を評価し、問題は認められなかった。

本研究の各機関における成果を以下の表に示す。

実施項目	結果
①超高度化マグネシウム製造方法の拡充 (効率良く超高純度なマグネシウムが大量に安定して得られる精製条件を追求すること)	真空蒸留精製法の開発により安定して多量の精製が可能になった。 4N以上のマグネシウムの精製が可能になった。
②超高純度マグネシウム溶解・鋳造技術の確立 (技術の開発と機器の開発及び鋳型材を含めた総合的な鋳造システム技術を確立する)	超高純度マグネシウムの純度を損なわず、鋳造欠陥を克服し、精度の高い鋳造体を得るための鋳造機器を開発した。
③超高純度マグネシウム素材を用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術の開発 (超高純度マグネシウム製生体吸収性ボーンプレートを製作する切削加工技術の高度化を行う)	長さ17mm幅3.2mm厚さ0.65mmの超高純度マグネシウム製ボーンプレート及びネジ部外径φ1.5mmのボーンスクリュー加工技術を開発した。
④生体吸収性ボーンプレートの性能評価 (操作性、生体吸収性、生体適合性、生物学的安全性を含む評価するため動物実験を施行する)	動物実験によるボーンプレート埋没手術を施し経過観察と性能評価を実施した。操作性、生体吸収性能、生体適合性については全て良好であった。

1-5 当該プロジェクトの連絡窓口

事業・総括研究者（PL）

日東ユメックス株式会社 会津工場

企画管理部 次長 佐野 務

TEL:0241-27-2700 FAX:0241-27-2799

副総括研究者（SL）

有限会社テクノ・キャスト

代表取締役 柴田幸彦

TEL:022-922-3141 FAX:022-922-4144

第2章 本論

2-1 研究開発の実施状況

2-1-1 高純度マグネシウム製造方法の拡充

(真空蒸留法による高純度マグネシウムの精製)

日本大学歯学部

堤 定美 (特任教授)

新井嘉則 (特任教授)

菅原明喜 (客員教授)

米原啓之 (教授)

姜 有峯 (研究員)

矢田幸二郎 (研究員)

山口武志 (研究員)

須田まどか (研究補助員)

現在、骨接合手術に用いるプレート（ボーンプレート）と、プレートを骨に固定するスクリュー（ボーンスクリュー）には、生体適合性に優れたチタン製、あるいは生体吸収性を持つポリ乳酸製が使用されているが、チタン製は骨癒合後取り出し再手術が必要であり、ポリ乳酸製は強度が低く手術に手間がかかる。本研究開発では、これら両者の欠点を解消し、強度が高くかつ生体吸収性を持つ材料である超高純度マグネシウムを使用したボーンプレート及びボーンスクリューの製造技術の開発を目的とする。

骨接合手術に用いたプレートが、骨癒合後に溶解して生体に吸収され、再度取り出す手術を不要とするために、生体に悪影響を与えない超高純度マグネシウムを使用し、金属製造・精製技術、コンタミのない溶解・鑄造技術、大気中での発火・燃焼を防止する精密加工技術を適用して生体吸収性ボーンプレート及びボーンスクリューの製造技術を開発し、生体内における評価を行う。

現在、マグネシウム地金は、熔融塩電解法あるいは熱還元法により製造されているが、これらの方法によって製造されるマグネシウム地金は、アルミニウム (Al)、マンガン (Mn)、ケイ素 (Si)、鉄 (Fe)、銅 (Cu)、ニッケル (Ni) などの不純物が 0.01~0.0001wt%程度で含まれている。マグネシウムの生体内吸収性は、マグネシウム合金の純度に依存することが知られており、純度が低いほど早く溶解し、純度が高くなるほど溶解が遅くなるため体内に残りやすい。そこで、骨癒合の状態に合わせてプレートが溶解するような純度と強度を持つ材料設計が求められる。マグネシウムの純度を高める方法としては、真空昇華法や合金蒸留法などが適用され、99.99% (4N) 以上の高純度マグネシウムが得られるが、不純物の種類が多い場合は、飽和蒸気圧の差を利用して目的とする金属のみを蒸発させ、その蒸気を所定の場所に凝縮させて純度を高度化させる真空蒸留法が適している。不純物元素を

選択して除去する方法ではないため、非効率的であるが、酸化・燃焼しやすく、化学的親和力の強いマグネシウムの精製に最適と考えられる。

そこで本研究では、骨癒合の状態に合わせた生体内吸収性を有するボーンプレートを開発するために、真空蒸留精製法によって 99.999wt%以上の高純度マグネシウムを精製する方法の確立を目的とする。

真空蒸留法は、先述したように、真空中において合金に含まれる各金属固有の蒸気圧で加熱し、飽和蒸気圧の差を利用して、目的とする金属のみを蒸発させてその蒸気を低温部に凝縮させる。

したがって、蒸留温度と蒸発させるための減圧のタイミングが重要となり、これらのパラメータを制御することで、マグネシウムの純度をコントロールして精製できると考えられる。

蒸留精製装置を製作し、マグネシウム地金を蒸留精製した。

精製条件を最適化したときのマグネシウムの精製後を図 1 に示す。精製による回収率は 39%であった。



図1. 蒸留精製したマグネシウムの一例

次に蒸留精製したマグネシウムの純度分析を行なった。
表 1 に精製前のマグネシウム地金の成分分析表を示す。

表 1. 精製前のマグネシウム地金成分

含有元素								
Mg	Zn	Fe	Si	Ni	Cu	Al	Mn	Na
99.93	0.0025	0.0024	0.016	0.0005	0.0011	0.015	0.016	0.003

精製前の純度は 99.93%であり、マグネシウム以外で多く含まれるのはケイ素 (Si、0.016wt%) とマンガン (Mn、0.016wt%) であった。

次に精製後の分析結果を示す。純度分析は、ICP-光分析法による定性分析によってマグネシウムに含まれる元素を分析し、次に ICP-質量分析法によって分析された元素を定量した。

表 2 に、蒸留精製後の分析結果を示す。

分析の結果、精製後に含まれるのはマグネシウムの他は亜鉛のみであり、精製前に含まれていた亜鉛以外の不純物が除去されていることがわかった。また、定量的にはマグネシウムは 99.996wt%と 4N 以上の純度が得られた。

表 2. 精製後の分析結果

No	成分	
	Mg	Zn
A	99.9964	0.0036
B	99.996	0.004
C	99.9969	0.0031
平均	99.99643	0.003567
偏差	0.000451	0.000451

以上、真空蒸留精製法によるマグネシウムの高純度化を試みた。

精製実験の結果、4Nwt%以上の純度を得るには、600℃以上の温度で減圧した状態を 15 時間以上の保持が必要であった。田村らは、993K (= 720°) での蒸留によって 4N 以上の純度が得られると報告しているが⁽¹⁾、本研究ではそれよりも低い温度 (873K=600°) の蒸留によって 4Nwt%以上の純度が可能であることが示された。

真空蒸留精製後も含まれていた亜鉛は、マグネシウムの蒸気圧と凝縮温度が近いため、真空蒸留法による分離が難しい。しかし、真空蒸留したマグネシウムの再度の真空蒸留精製によって亜鉛の量を減らすことができることも報告されており⁽²⁾、一度蒸留精製したマグネシウムを再度真空蒸留することで、5Nwt%以上の純度が期待できる。

- (1) 田村洋介、灰谷 直、河野紀雄、茂木徹一、佐藤英一郎、マグネシウムの真空蒸留精製、軽金属、第 48 巻、第 5 号、237-241 (1998)
- (2) 井上 誠、鎌土重晴、小島陽、マグネシウムの真空蒸留精製における精製条件の検討、軽金属、第 45 巻、第 12 号、697-701 (1995)

2-1-2 超高純度マグネシウム溶解・鋳造技術の確立

有限会社テクノ・キャスト

柴田幸彦（代表取締役社長）

片倉裕司（最高技術責任者）

伊藤優太（技術者）

曾根千恵子（プロダクトマネージャー）

青山祐紀（研究員）

武田幸恵（研究員）

精製された超高純度マグネシウム溶湯から、純度を保ったままインゴット等にするため日本大学と連携し実用化のための超高純度マグネシウム精製装置の設置と超高純度マグネシウムの取り出し及び加工技術の確立と素材の性能評価を行う。

(1) 超高純度マグネシウム鋳造技術の確立

(1)-1 鋳造機機器及び溶解坩堝材料の開発

超高純度マグネシウム精製装置を使用し5N以上のインゴットを製作する。（図2 精製したマグネシウムインゴット）



図2 精製したマグネシウムインゴット

精製されたインゴットを押し出し成形加工し鋳造する。一般には金属の鋳造方法は金属を熱源使用し（火力、電気、高周波等）熔融させ、それを、圧力吸引力などで鋳型に金属を流し込む方法が取られる。しかしマグネシウム金属は、その金属の特性上、酸素との反応し易く、発火し、燃焼してしまう。また、融点が低温の為、鋳型材の影響を受けやすく、酸化を防ぐ工夫が必要である。したがって鋳造環境を整える必要がある事から、アルゴンガスの雰囲気中での鋳造を行える事で、その解決を目指した。

アルゴンガス雰囲気中でMgを溶解し加圧して鋳込むという原理で、最大の特徴は、「余熱」を利用して低温で且つ引火性のある金属に対応している鋳造システムを開発した。（図3 マグネシウム専用鋳造機）（図4 電気炉（ファーネス））



図3 マグネシウム専用鑄造機



図4 電気炉（ファーンネス）

(1) -2 ネジの開発

(1) -2-1 鑄造鑄型複製材の選定

鑄型の製作は金属基型を忠実に再現する為の印象材がもとめられる。一般に歯科の分野での材料がそれに適しているとされている事から、歯科分野での材料で試作してみた。

(アルギン酸印象材)

金属基型が極小な事から、再現性が悪く、エッジの部分等が再現出来なかった。

(シリコーン印象材)

本印象材は各メーカーから販売されている事から、その選定を行った。ダウコーニング社製とハイデンタル社製の材料で製作を行った。結果、後者の印象材が再現性が最も良い結果が得られた事からハイデンタル社製に決定した。

(1) -2-2 鑄造鑄型材（パターン材）の選定

ネジの精密度を再現するため先ずパラフィンWAXにて型を製作したがWAXが軟らかく印象型から取り出す際に変形したため、即時重合レジンを使用し製作した。レジンを使用する事により形状を再現する事は出来たが製作過程で気泡が入り易く、脱泡作業が困難な事と、焼却時にカーボンが残留する事などから、材料をステッキWAX（硬いワックス）に変更し製作した結果、再現性が確保出来た。（図5 硬いWAXで模ったプレートとネジ）

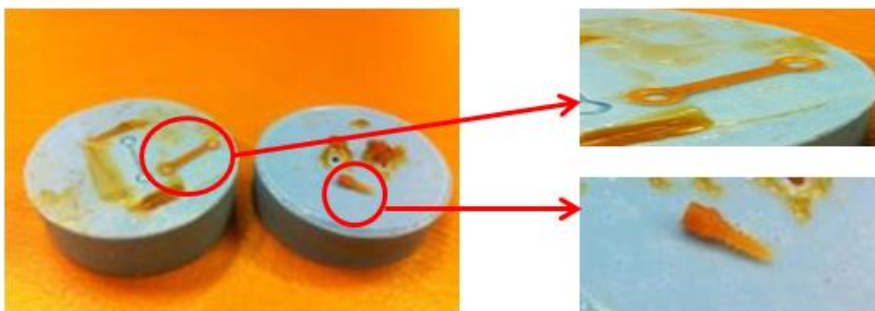


図5 硬いWAXで模ったプレートとネジ

(1) -2-3 鋳型材の選定（埋没材料）

本計画に於いてマグネシウム用鋳造装置を導入するにあたり、事業開始から装置導入までの間、当社所有の歯科技工用鋳造装置に急激な改良を加えて実験を試みたが、初めにリン酸塩系埋没材を使用したのが鋳造がうまくいかず、日本大学歯学部と協議検討しシリカ配合のアドバイスをを受け、埋没材を石膏とシリカの配合比を変えて実験を行い、それと同時に坩堝の検証も行った。

(1) -3 鋳型材を含めた総合的な鋳造システム技術の確立

歯科精密鋳造技術（鋳造適合精度 $20\sim 50\mu\text{m}$ ）の実績を基にした技術、機器の開発を行う。これにより純度5N以上を確保し、後段の精密加工のし易さに繋げる。

鋳造時投入するマグネシウム金属の大きさ等により引火（Mgの融点 700°C 前後）も起こるが、酸化すること無くマグネシウムの鋳造を行うことが出来た。

次に鋳造体のマグネシウムのネジ頭部及びプレートの加工をサンドブラスターにて表面についている埋没剤等を飛ばし削った。しかしマグネシウムの表面まで削れてしまったためブラシにて手作業で行い完成した。（図6 製作したネジとプレート）

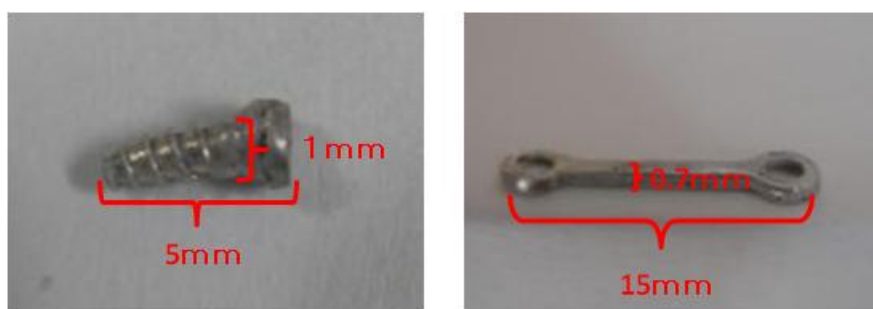


図6 制作したネジとプレート

(2) 超高純度マグネシウム素材成形技術の確立

前項(1)により得られた超高純度マグネシウムインゴットを用いて、生体吸収性ボーンプレート、ネジ製作のための板材、丸棒製造技術を開発する。上述した総合的な鋳造システムを適用して板材、丸棒の製造を行った。

図7に押し出し成形装置、図8に押し出し成形した超高純度マグネシウム素材を示す。



図7 押し出し成形装置



図8 高純度マグネシウム押し出し成形

(3) 生体吸収性ボーンプレート素材の性能評価

生体内における評価のための指標を得ることを目的として、作製された生体吸収性ボーンプレート素材の性能評価を行った。

(3) -1 疑似体液中での溶解性の実験を行い、溶解速度等を評価する。手術後の強度維持期間（1～3ヶ月）及び骨癒合後の消滅期間（3ヶ月～1年）を確保することを目標とした。

導入したマグネシウム溶解性実験装置を図9に示す。



図9 マグネシウム溶解性実験装置

(3) -2 骨模型を用いて力学的特性の測定を実施し、強度(引張、曲げ等)、硬度等を評価する。手術後の強度維持期間(1~3ヶ月)における必要性状確保を目標とする。

有限会社テクノ・キャストにて製造加工した、マグネシウム金属プレートの厚み別硬度試験をデジタルフォースケージ(株式会社イマダ社製)で三点曲げ試験を行った。

次に、硬度と厚さの異なる骨プレートを用いてマグネシウム金属のネジを埋め込むドリリングテストを行った。

骨プレートは(有限会社テクノ・キャスト社製)10種類を使用し鋳造加工ネジ(有限会社テクノ・キャスト製作)と切削加工ネジ(株式会社ユメックス製作)の手動によるドリリングテストを行った。(図10 骨プレート)

硬度別(各5種類) 計10種類

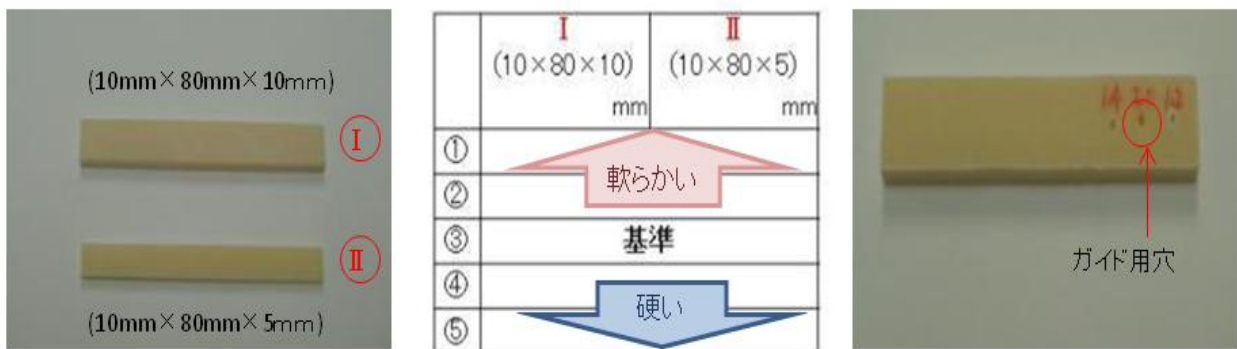


図10 骨プレート

予めガイド用穴を付与し精密ドライバーにて手動でプレートが固定される深さまで埋入した。

結果、基準より柔らかい骨プレートⅠとⅡの①、②は埋入する事が出来たが、③以上の骨プレートに関しては埋入途中で折れたり、ネジ頭部が壊れるなどにより埋入する事が出来なかった。(図11 ドリリングテスト-①)



図 11 ドリリングテスト-①

更にガイドを深さ2mm径1.2mm付与、前回と同条件でドリリングのテストを行った結果、基準の骨プレート③に鋳造加工ネジと切削加工ネジ共に埋入する事が出来た。(図12 ドリリングテスト-②)



図 12 ドリリングテスト-②

2-1-3 超高純度マグネシウム素材を用いた生体吸収性ボーンプレート 製造技術の開発 (超高純度マグネシウム加工技術の確立)

日東ユメックス株式会社 会津工場
佐野 務 (企画管理部次長)
芳賀 豊 (会津工場工場長)
的場 泉 (製造部次長)

超高純度のマグネシウムからプレートと丸棒の押し出し材を供給され実用化のためのボーンプレートとボーンスクリューの切削加工技術の確立を行う目的で実施した。

- (1) 超高純度 5N マグネシウム切削加工技術の確立
- (1) -1 マシニングセンター5軸仕様での切削加工技術の開発
使用するマシニングセンター特別仕様を導入した。



図13 マシニングセンター

- (1) -2 基本構想と図面設計

切削加工を実施する設備は5軸加工が可能であることから、その加工ワークの形状を想定して加工治具の構想をまとめ、設計に着手した。

刃物は製作品と市販品を活用した工程設計で切削条件等の切削抵抗、熱酸化に十分に配慮した切削条件の設計、プログラミングを実施した。

一方では切削油の仕様についても引火性が低い成分であり熱変化による酸化防止を抑えて、かつ切削性が損ねないものにするための検討会議を繰り返した結果弊社での経験で実績があるオリジナルブレンド油の混合を試みることに決定し、母材性能上にも極力影響が出ないものにすることを決定した。

製品の設計を行うために既存製品を対象にTi製とPLLA製のボーンプレートを参考にした設計構想をまとめ詳細の形状やコーナーRの取り決めを実施し次に同製品をスキャンし3D化していく作業に着手した。

更にプレートにスクリューを挿入する際の4箇所の穴開けの際、C面取りの大きさと裏面の面取りはR形状が良いのか、C面取りで仕上げるのか検討に入る。

材質の柔らかさがどれ程のものか想像が出来ない状態にある為にその構想は賛否両論あったが糸面取り程度で不具合が出ればR形状にすることで進めるとした。

超純度マグネシウムのプレート母材は5Nで非常に柔らかいとの情報から加工の工程順を仮設計しシミュレーションを繰り返しながらチャッキング位置を想定した。

次に押さえを何箇所にするか、押さえ方はどうするか等々のチャッキングによる圧痕やキズを発生しないような加工治具設計が要求され設計は困難を極めながら進んだ。

材料の形状はプレートタイプ、スクリュー用の加工に適したものとしての弊社希望はプレートタイプ（ボーンプレート向け）と丸棒タイプ（スクリュー向け）が最適と決定し、その希望値を前工程研究機関（有限会社テクノキャスト）へ連絡し金型とダイスの調整を依頼した。

(2) 刃物選定と追加工

極軟化性の5N-Mgはどの程度の柔らかさなのかが分からずに柔らかい想定は困難を極めたが刃先の先端形状と角度や逃げ形状、スクイ角やコーナーR設計にどれ程の公差が必要か精密加工用に近い値での設計を決めた。

ボーンプレートの切削加工後に研磨が必要か否かの事前検討では柔らかい材質のために、端面エッジバリ、穴の返りバリなどが発生するであろうと認識されたため研磨装置の外注委託も視野に入れて、今後の加工を実施することとした。

(3) 切削油のブレンド

Mg専用の油性切削油に弊社のオリジナルブレンド油を加えて酸化と発火防止も抑制出来ると判断し使用したところ、切削性は良く、加工中と加工後の発火性などは見受けられず、酸化現象と変色は発生しなかった。

(4) - 1 ボーンプレートの設計

形状設計をするについては日大歯学部との打合せとアドバイスを参考に既存品よりも外観的に滑らかさが出る全厚側面のR形状として、厚さは2mm程度の強度を持たせた仕様にする事で決定した。

特にスクリューとの接点部位の形状は挿入時にスクリュー頭が突出しないプレートに大きくC面機構を持たせた形状にすることで、よりコンパクトに締め付け可能とした。

次に3D-CAD・CAMを駆使してその加工図面の設計作成を順次進めていき穴部の形状、面取り大きさ裏面形状、面取りのコーナー形状を決定した。

(穴の直径は既存品を参考に寸法を設定した。)

(4) -2 ボーンスクリューの設計

取り付けする際のプレート厚みと先のプレート設計で既に見込んでいるスクリューがプレート厚みのどの位置で深さ（挿入締め付け時）制限をするかで寸法変化を必要とする想定から既にプレート穴開けの形状機構にはスクリューが突出しないような仕様設計をしているため、この状態でかなりの無駄な締め付けトルクがかからないようにした。

また、ネジ山数は4～6を想定し挿入相手となる骨に埋没する深さを想定して全長寸法を決めた。

次に上記の全長さより短めのスクリュー先端R形状を鈍角にしたネジ山数が3山、ねじれ角度は緩く設計したタイプの考案をした。

骨への接合挿入時に、ねじ込み深さが深目と浅目が必要となる想定から、大、小のサイズを状態により選択可能となるよう、2種類の設計を実施した。

(5) -1 ボーンプレート切削加工

試削り段階で想定以上に素材は柔らかいことが判明したので、その状態を検査分析し検証をしながら最良な条件を絞り込み、プログラミングを進めて完成させた。

加工硬化しにくい材質であると聞きましたので熱変色は起きないことを想定して徐々に切削を進めた。

数個の加工後にプレート表面の面粗度を目視で確認し、光沢もあり油により異常な発火性が無いと判断されたので先に加工を進めた。

目視ではバリ発生が見受けられなかったことから、マイクロスコープにて確認したところX5の所見で0.003 μ 残留していることが解り更にエンドミルでの補正を実施し解決した。

図14、図15に試作したボーンプレートの例を示す。外形は全長16.7mm、幅3.2mm、厚さ0.65mmであり、直径 ϕ 1.64の4個の穴にはC0.4mmのC面加工をしている。



図14 ボーンプレート表面

図15 ボーンプレート側面

加工中や取り外し後のコンタミに細心の注意を払いながら治工具を考案して取り外した後の工程でも同様の対応をした。

(6) -1 ボーンスクリューの切削加工

特に丸棒は旋削加工する際にチャッキング代としてストレート部が短いと回転させた際に振れが大きくなり旋削する刃先が常態的に素材に当たらずにトラブルになる。

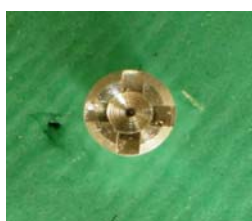
予めチャッキング代と旋削部位とをストレート部300mm確保全長が800mm以上を必要とする旨を前工程に依頼し極力その精度に仕上げて頂くのが大変苦労した。

素材が柔らかいため材料が切削抵抗により逃げて、ネジ山の形成が上手く刃先となじまずに調整に戸惑ったが何とか旋削を進めることが可能になった。回転工具による頭の十字溝加工では交差バリを無くすことに時間が掛かったが、その他の座グリ部位やC面加工では容易に加工ができた。

図16から図18に試作した2種類のスクリューの写真を示す。(大)はネジ部外径 ϕ 1.5mm、全長5.5mmであり、(小)はネジ部外径 ϕ 1.5mm、全長4.0mmである。



正面写真



上面写真



傾斜写真

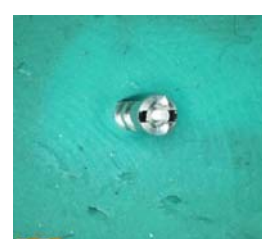
図16 試作したボーンスクリュー(大)



正面写真



上面写真



傾斜写真

図17 試作したボーンスクリュー(小)



図18 試作したボーンスクリュー群(小)

(7) まとめ

以上のことから今回の超高純度マグネシウム-5Nクラスの切削加工の結果では超高純度のマグネシウム（Mg99.999）以上の成分を用いた場合にはポープレート及びスクリーについて、既存品の形状を参考にして世界初の素材工法で新しい設計で3D-CAD/CAMにより実施したが過去の実例が無く、その意味では例がない分すべてにおいて参考になるものが無い中での切削加工技術が要求された。

治具では設計構想が大切で、柔らかい素材の表面にチャッキング跡を残さない工夫や、工程設計も並行してイメージと実際に削る順序を決定してゆく必要性があり慎重なプログラミングが要求された。また、加工硬化がほとんど発生しない材質であるという見解を参考にクランプ位置決め方法を決定して、チャッキングにはトルクレンチでの締め付け対応をした。

素材に合致した切削油の選定では既存の適正な油性のものにオリジナルブレンド油を混合することで懸念事案の発火性を予防することにした。結果的にはブレンドが功を奏しでの切削加工においては発火性や引火性は全く見られず合わせて酸化傾向も見受けられなかった。

切削技術でのエッジ部などのバリ発生を抑制した加工対処を施し、端面から側面にかけてはR形状に仕上げることで発生源を断ち、スクリーのネジ山にも工夫を入れた加工法で回避することが容易に出来た。

切粉の噛み込み問題については、切削加工の工程設計中の切削条件で予め対処した形状で削り出すことで回避した。

計画当初では加工後にバフ研磨等は必要に応じて実施する予定であったが、その切削出来栄え評価の段階で必要性は無いと判断されたため実施しなかった。

2-1-4 生体吸収性ボーンプレートの性能評価

国立大学法人神戸大学医学部附属病院

橋川和信（准教授）

高須啓之（特定助教）

（1）研究の目的

超高純度マグネシウム製生体吸収性ボーンプレート（以下 Mg プレート）の操作性、生体吸収性、生体適合性（生物学的安全性を含む）を評価することを目的とし、下記の動物実験を実施した。

（2）研究の方法

（2）-1 実施場所

動物の飼育と手術は国立大学法人神戸大学医学部附属動物実験施設で実施し、検体の重量測定と組織標本の作製および結果の解析は国立大学法人神戸大学大学院医学研究科形成外科学研究室で実施した。

（2）-2 倫理的配慮

動物種の選定を含む実験の計画および遂行にあたっては、動物愛護の精神に基づき、関係法令および国立大学法人神戸大学大学院医学研究科動物実験研究指針を遵守した。

（2）-3 対象動物

実験用ラット（Wistar 系、リタイア、♀）12 匹を対象とした。ラットを 1M 群（4 匹）、3M 群（4 匹）、4M 群（4 匹）の 3 群に分け、各ラットに対して Mg プレートを 1 個ずつ埋入する手術を実施した（各群はそれぞれ、手術後 1 か月、3 か月、4 か月で Mg プレートを摘出した）。

（2）-4 埋入手術

以下の手順で実施した：

- ①ラットにペントバルビタールナトリウム水溶液を腹腔内投与する（0.26mg/kg）。
- ②十分な麻酔深度に達した後、動物固定板に腹臥位の状態で四肢を固定する。
- ③頭皮切開後、頭蓋骨骨膜下を剥離して頭蓋骨を露出する。
- ④露出した頭蓋骨の上に Mg プレートを留置し、可及的に骨膜で被覆する。
- ⑤切開創を縫合閉鎖した後にラットを覚醒させる。

（2）-5 摘出手術

以下の手順で実施した：

- ①ラットにペントバルビタールナトリウム水溶液を腹腔内投与する（0.26mg/kg）。

- ②十分な麻酔深度に達した後、動物固定板に腹臥位の状態で四肢を固定する。
- ③頭皮切開後、瘢痕内を剥離して Mg プレートを出す。
- ④Mg プレートを周囲組織から剥離した後に摘出する。
- ⑤引き続き病理解剖を実施するため、ラットを安楽死させる。

(2) -6 評価方法

以下の内容について評価した：

- 1) Mg プレート埋入手術直後と摘出手術直前を含めて定期的に、ラットの全身および手術部位の状態を確認する。確認には視診と触診、体重測定、超音波検査を用いる。
 - 2) Mg プレート摘出手術時にラットの血液を採取し、血液生化学検査を行う。
 - 3) Mg プレート摘出手術時に病理解剖を実施し、主要臓器に関しては顕微鏡的組織検査を行う。
 - 4) 埋入手術直前と摘出手術直後に Mg プレートの重量を測定し、肉眼的および電子顕微鏡的な形態観察を実施する。
- ※当初予定していた摘出後 Mg プレートの強度測定は、ラット体内で想定以上に Mg プレートが吸収されて強度を失っていたため実施しなかった。

(3) 研究の結果

(3) -1 ラットの全身状態および手術部位の観察

経過観察期間中はすべてのラットが生存しており、摂餌状況、活動性に問題のあるラットはなかった。また、全身および手術部位に明らかな異常あるいは病的所見を認めるラットはなかった。Mg プレート埋入手術直前と摘出手術直前の各群ラットの体重については、大きな変化を認めなかった。

超音波検査によって、手術や解剖などを実施せず無侵襲的にラットの全身状態および手術部位の観察を行うことが可能であった。この検査の結果、腫瘍性病変や Mg プレート周囲の液体貯留（血腫や漿液腫、膿瘍など）あるいは気体貯留を認めたラットは観察期間のいずれの時点においてもなかった。

(3) -2 ラットの血液生化学検査

Mg プレート摘出手術時にラットから血液を採取し、一般的な血液生化学検査を実施したところ、著明な異常値を認めるラットはなかった。

(3) -3 ラットの病理解剖

Mg プレート摘出手術時にラットの病理解剖を実施したところ、腫瘍性病変や明らかな変性などを認めるラットはなかった。脳、心、肝、腎、脾については顕微鏡的組織検査を実施したが、明らかな病的変化を認めなかった。プレート被膜（プレート周囲に反応性に形成される組織）の顕微鏡的組織検査では、炎症細胞の浸潤を認めたものの腫瘍性病変や壊死性変化を認めなかった。

(3) -4 Mg プレートの重量測定と肉眼的・電子顕微鏡的形態観察

1M 群の Mg プレートは形態を維持していたが、3M 群と 4M 群のものは自壊して複数の断片となっていた。

走査型電子顕微鏡による観察では、埋入手術前の Mg プレート表面には亀裂などを認めなかったが、1M 群と 3M 群では表面全体に微小な亀裂が認められた。

※研究期間の制約があるため、4M 群の Mg プレートについては電子顕微鏡による観察を行っていない。

第3章 全体総括

「超高純度マグネシウム製造方法の拡充」では、真空蒸留精製装置を開発し、原料の純マグネシウムから 39%の収率で 99.99%以上の超高純度マグネシウムを精製する技術を確立した。

「超高純度マグネシウム溶解・鋳造技術の確立」では、マグネシウム専用鋳造機を開発し、型材の選定、鋳造条件の最適化により、超高純度マグネシウム鋳造技術を確立した。

「超高純度マグネシウム素材を用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術の開発」では、非常に柔らかく、酸化しやすい素材である超高純度マグネシウム合金を用いて、長さ 16.7mm幅 3.2mm厚さ 0.65mmのボーンプレート、及び、ネジ部の直径φ1.5mmのボーンスクリュー製造技術を開発した。

「生体吸収性ボーンプレートの性能評価」では、試作した超高純度マグネシウム製ボーンプレートを実験用ラットに埋入し、マグネシウムが溶出吸収されて経時的に重量が減少することを確認した。また、4 カ月経過観察期間中、全てのラットが生存し、摂餌状況や活動性、血液生化学検査、病理解剖からも問題は認められなかった。

上記のように、当初計画の研究内容をほぼ実施し、超高純度マグネシウムを用いた生体吸収性ボーンプレート製造技術を開発することができた。今後は、薬事法医療機器認証を取得するため、補完研究等により事業化に向けた開発を継続する予定である。

経済産業省東北経済産業局をはじめ、ご支援を頂いた関係機関のご協力に対し深く感謝いたします。

リサイクル適性 (A)

この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。