

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 8 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12721

研究課題名（和文）複合セラミック製人工股関節の耐用性検証とその予測精度向上を目指した新たな提言

研究課題名（英文）A novel proposal for validating the durability of ceramic-composite artificial hip joints and improving its prediction accuracy

研究代表者

高橋 康仁（TAKAHASHI, Yasuhito）

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：60567668

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：アルミナ強化型ジルコニア（ATZ）やジルコニア強化型アルミナ（ZTA）製人工股関節は、ジルコニアの経年的相変態による低温劣化（LTD）を来すことで知られる。加速エージングの結果、ATZではジルコニア単斜晶の核生成と核成長を認め、ZTAよりもLTD進行が速いが、亀裂遮蔽能に優れることを確認した。一方、ZTAは核成長せずLTD進行が遅いため、長期構造安定性が期待できるが、亀裂遮蔽能でATZに劣るため、ceramic-on-ceramic摺動面構成の際に留意が必要と思われる。また微小亀裂を導入した応力集中下における加速エージング法では、現行の標準化試験よりも臨床に近いデータを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現行の標準規格化された耐用予測試験は生体内条件をごく単純化した画一的試験であるため、実際の臨床データと大きな誤差が生じ得ることを本研究で示した。この解決策の一つとして、ジルコニア含有セラミック製インプラントの経年的なLTDシミュレーションにおいては、応力集中下に加速エージングを実施することの有用性を提示した。またジルコニア含有量を減らすとLTD（単斜晶核成長）を抑制できるが、亀裂遮蔽能が低下するという一長一短があることを示し、この知見に基づき臨床での機種選択における留意点についても提案した。

研究成果の概要（英文）：Alumina-toughened zirconia (ATZ) and zirconia-toughened alumina (ZTA) artificial hip joints are known to undergo low-temperature degradation (LTD) due to the aging of zirconia. Our accelerated aging results revealed nucleation and growth of zirconia monoclinic crystals in ATZ, leading to faster LTD progression compared to ZTA; however, ATZ showed better crack shielding capability due to greater compression generated during crack-induced transformation. On the other hand, ZTA exhibited slower LTD progression due to the absence of crystal growth, suggesting long-term structural stability; however, it is inferior to ATZ in crack-shielding capability, necessitating caution in ceramic-on-ceramic sliding surface configuration. Furthermore, accelerated aging with introduced microcracks under stress concentration provided data closer to clinical scenarios than current standardization tests.

研究分野：生体材料学

キーワード：人工股関節 複合セラミックス 加速エージング 相変態 残留応力

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、人工股関節全置換術 (total hip arthroplasty : THA) において金属インプラント使用に関連する種々の生体有害反応への懸念の高まりから、生体適合性により優れるセラミック摺動面の研究開発が国際的に重視されている。現在、最先端バイオセラミックスとして、アルミナ強化型ジルコニア (alumina-toughened zirconia : ATZ) およびジルコニア強化型アルミナ (zirconia-toughened alumina : ZTA) が人工股関節摺動面に使用されているが、これらは生体内で低温劣化 (low temperature degradation : LTD) と呼ばれる経年劣化リスクのあることが懸念されている。LTD は、過酷な生体内環境における水分子との化学反応および機械的応力や摩擦熱の累積などによって惹起されるジルコニア相の結晶相変態 (正方晶→単斜晶) 現象を指す。LTD 過程では、ジルコニア粒子が約 4% 体積膨張を起こすため、微構造の歪みによる微小亀裂発生や、表面粗さ増大に伴う摩耗促進の要因となり得る。とりわけ LTD が関与したインプラント破損は深刻な問題であり、迅速な再置換手術を要するだけでなく、術中にセラミックスの破片を全て取り除くことが困難であることから、再々置換のリスクを高める要因ともなる。さらに LTD は術後の画像検査等で定期的評価が行えず、インプラントが実際に摩耗や破損に至るまでその進行を認識できないことから、セラミックスの使用に消極的な医療施設も少なからず存在している。

ジルコニア含有セラミックスの安全性を正確に評価するためには、LTD に関する現実的なシミュレーションの実施が不可欠であるが、現行の ISO や ASTM 規格によって標準化された耐久試験は生体内条件をごく単純化した画一的試験であるため、現実の臨床データと大きな誤差が生じやすい。

本研究では、最新の複合セラミック製人工股関節の長期構造健全性を比較分析し、さらに微小亀裂を導入した応力集中下で加速エージング試験を実施することで、LTD 進行の予測精度向上の足掛かりとなるデータ収集を行った。

2. 研究の目的

本研究では、現代 THA で最も臨床使用されている ATZ および ZTA 製の複合セラミック大腿骨頭を対象に、エージング試験を実施し、生体内の LTD 現象を加速的に再現することで、微構造や組成比の違いに伴う構造健全性を実験的に検証比較する。さらにエージング試験前に微小亀裂を導入した試験結果と比較することで、LTD 進行過程における化学と力学の複雑な相互作用を、微構造や応力場の観点から詳細に分析することが目的である。

3. 研究の方法

本試験では、市販の ATZ 製大腿骨頭 1 種および ZTA 製大腿骨頭 2 種 (ZTA 1, ZTA 2) を対象とした (Table 1)。各骨頭は、水熱環境下 (134°C, 0.2MPa, ASTM F-2345-03) で加速エージングした (各骨頭の 134 のエージング時間と 37 の生体内換算年数との関係は Table 1 を参照)。

Table 1: 本試験で使用した市販の複合セラミック大腿骨頭

Property	ATZ	ZTA 1	ZTA 2
Al ₂ O ₃ content [vol.%]	27.6	82	82
ZrO ₂ content [vol.%]	72.4	17	18
Other oxides [vol.%]	-	1	-
Density [g/cm ³]	5.51	4.37	4.37
Average grain size [μm]	0.4	0.54	0.8
Fracture toughness (SEVNB) [MPa√m]	≥7	5.8	≥5
Activation energy [kJ/mol]	95.3	108	72
x hours at 134°C represent 1 year at 37°C	1.3	0.4	72
1 hour at 134°C represent x duration at 37°C	9 months	2.5 years	5 days

本研究では通常の ASTM 規格試験だけでなく、骨頭表面に Vickers 圧子を用いた 200N の圧痕印加によって予亀裂 (pre-crack) を発生させ、亀裂の有無による LTD 進行速度の違いを比較した。ジルコニアの相変態量は、単斜晶体積分率 (monoclinic volume fraction, V_m) として評価した。さらにアルミナ・ジルコニア各相の残留応力計測を実施し、平衡応力 (σ_{eq}) を算出した。相変態および残留応力分析は、顕微ラマン分光および蛍光分光法を用いた非破壊マッピング分析 (12x12=144 points/map) によりモニタリングし、二次元画像化した。各分光計測では、488nm アルゴンイオンレーザーを励起源とした後方散乱配置にてスペクトル計測を行った。各スペクトルには Gauss/Lorentz 混合関数に基づくカーブ・フィッティングを適用し、対象ピークの位置、積分強度を解析した。

さらに Mehl-Avrami-Johnson (MAJ) 理論に基づき、下式から相変態機序 (ジルコニア単斜晶の核生成と核成長の比率) を反映した固有値、 n 値 (Avrami 指数) の算出を行った。

$$\ln(\ln((1 - V_m^0)/(1 - V_m^t))) = n \cdot \ln(b) + n \cdot \ln(t)$$

ここで、 V_m^0 、 V_m は其々エージング前後の相変態量、 b は活性化エネルギー（定数）、 t はエージング時間である。

4. 研究成果

ジルコニア含有率の高い ATZ 骨頭では、ZTA 1, 2 骨頭に比べて相変態の進行速度がより速いことを観察した (Fig. 1)。また予亀裂の導入は、相変態量を ATZ で平均約 12.9%、ZTA 1 で 54.8%、ZTA 2 で 28.9% 増加させた。

近年、Evans 等^[1]が実施したシステマティックレビューでは、THA 術後 25 年時点のインプラント生存率は 57.9 ~ 77.6% であると報告されており、術後 30 年程度の生存は現実的に期待できるだろうと思われる。30 年相当の LTD シミュレーションの結果、微小亀裂の無い状況では、ATZ で 22.7±1.3%、ZTA 1 で 18.7±4.1%、ZTA 2 で 11.6±1.9% 程度の相変態発生が予想される。しかし、微小亀裂を有する状況では相変態量はさらに増加し、30 年後に ATZ で 27.9±14.5%、ZTA 1 で 33.8±5.9%、ZTA 2 で 15.3±3.2% 程度の発生が見込まれる。

各材料の相変態量と摺動面の摩耗率および破損率との関係は明確ではないが、ATZ の方で相変態がより速い速度で生ずることを考慮すると、ATZ 骨頭と超高分子量ポリエチレン寛骨臼ライナーで摺動面ペアを構成する場合、相変態に伴う骨頭側の表面粗さ増大が寛骨臼側の摩耗促進を招来する可能性があることから、この組み合わせはあまり推奨されないであろう。一方、ZTA においては、微小亀裂が生じない限り相変態レベルが比較的 low に保たれることから、寛骨臼側にはセラミックスよりも超高分子量ポリエチレンの使用が適すると判断される。特に、ZTA 2 においては、活性化エネルギーが低く LTD に対する抵抗力がきわめて高い。さらに亀裂の有無に依らず 100 年後も 15% 程度の相変態レベルに留まることが予想され、臨床的に非常に有望な摺動面構成部材であると考えられた。ジルコニア含有量が同等な ZTA 1 と ZTA 2 における環境安定性の違いは、微構造の均一性、粒径、粒界特性、添加物の違い等に起因すると考えられる。

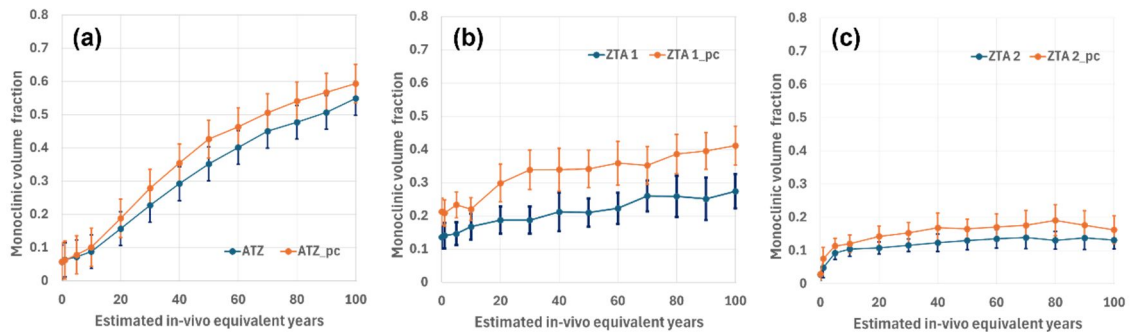


Fig. 1 : ATZ (a), ZTA 1 (b), ZTA 2 (c) 骨頭における LTD シミュレーションの結果。横軸は体内換算年数、縦軸は単斜晶分率、添え字 pc は予亀裂導入を表す。

MAJ 理論に基づき算出した n 値 (Avrami 指数) の結果を Fig. 2 に示す。近似直線の勾配は n 値を表し、微小亀裂の有無によってその値に顕著な差は認められなかった。ATZ では n 値が 1.0 を上回っていたことから、ジルコニア単斜晶の核生成に加えて 1 次元核成長プロセスが発現したことを確認した。一方、ZTA 1, 2 ではいずれも n 値が 1.0 を下回る数値であったことから、単斜晶の核成長が完全に抑制され、核生成のみ生じることがわかった。ジルコニア含有率の低い ZTA では、相変態時のジルコニア粒子膨張で生ずる微構造の歪みを、囲繞するアルミナ粒子が硬い防壁となって抑制し、他の隣接ジルコニア粒子へ応力伝搬しないよう作用した結果と考えられる。

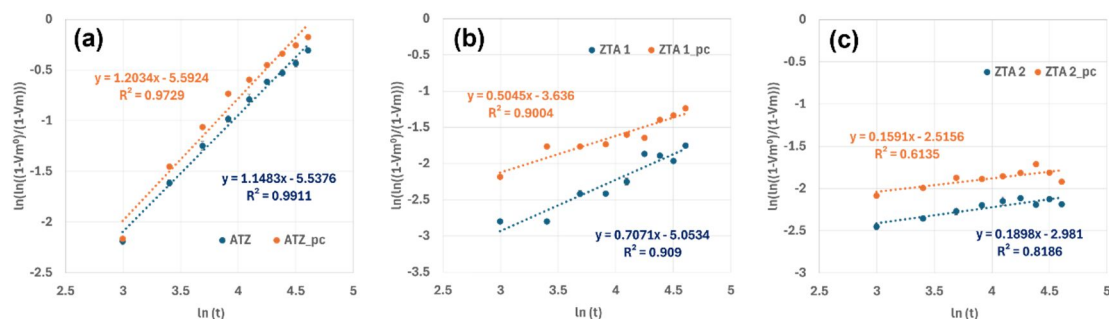


Fig. 2 : ATZ (a), ZTA 1 (b), ZTA 2 (c) 骨頭における n 値 (Avrami 指数) の算出結果。横軸は $\ln(t)$ 、縦軸は $\ln(\ln((1 - V_m^0)/(1 - V_m)))$ 、添え字 pc は予亀裂導入を表す。

エージングに伴う残留平衡応力値の推移を Fig. 3 に示す。いずれの骨頭でもアルミナとジルコニア粒子間の熱膨張係数差に起因する残留応力が未試験時に検出されたが、その平衡応力値は ATZ で -38.3 ± 12.2 MPa、ZTA 1 で 44.2 ± 20.4 MPa、ZTA 2 で -35.7 ± 17.5 MPa 程度であり、摺動面部材としては許容され得るレベルと考えられた。また亀裂導入後は圧縮応力が増大しているが、これは亀裂誘起相変態の結果であり、ATZ 骨頭で特に顕著に観察された。ZTA 骨頭では、亀裂導入後のエージングによって相変態量が増加を示すことは Fig. 1 で既に述べたが、圧縮応力はエージング時間とともに増大せず、むしろ僅かな緩和傾向を示した。残留応力は、いずれの期間においても ZTA 1 より ZTA 2 の方が低値であった。

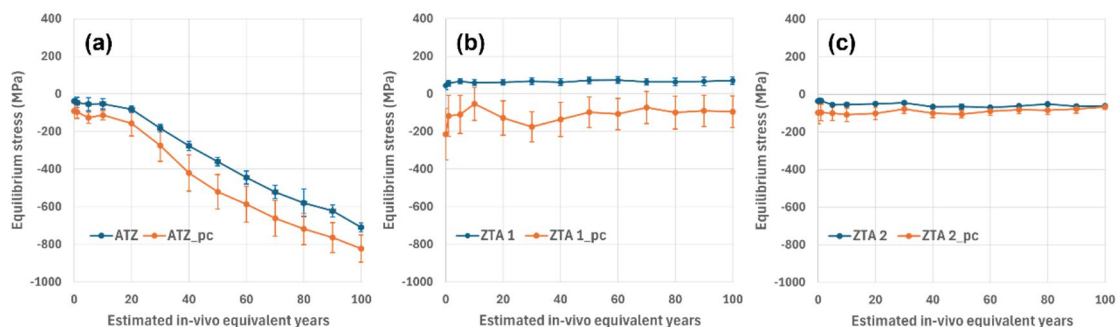


Fig.3 : ATZ (a), ZTA 1 (b), ZTA 2 (c)骨頭における LTD シミュレーションの結果. 横軸は体内換算年数、縦軸は残留平衡応力、添え字 pc は予亀裂導入を表す。

予亀裂を導入した ATZ 骨頭ではエージングによって圧縮応力は顕著な増加を続け、亀裂先端域に存在した初期の引張応力は完全に消失した (Fig. 4)。このことから ATZ ではジルコニア含有量が高く強力な圧縮応力を生み出すことができ、亀裂遮蔽能に優れていることから、ZTA よりも ceramic-on-ceramic 摺動面としての耐久適合性が高いと判断できる。しかし、ZTA 骨頭においても、100 年相当の過酷なエージング後に強い引張応力は確認されなかったことから、ceramic-on-ceramic 摺動面への適応はあろうと思われる。ただし、亀裂先端の引張応力が消失せず、ZTA 1 骨頭においては引張領域の拡大も観察されたため、特にセラミック寛骨白ライナーと組み合わせる際は、患者の年齢、体格指数、活動性などを考慮し、慎重な医学的適応基準を検討することが長期耐用性の観点から重要と思われる。

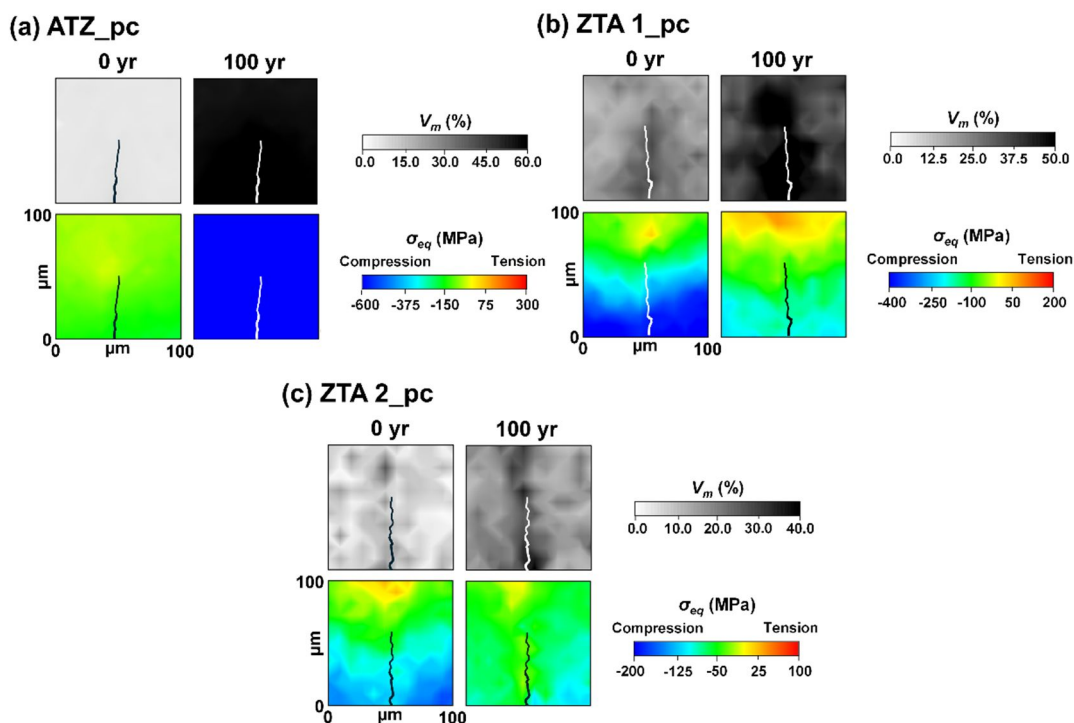


Fig. 4 : 予亀裂を導入し加速エージングを行った ATZ_pc (a), ZTA 1_pc (b), ZTA 2_pc (c)骨頭における亀裂先端部の相変態および残留平衡応力の分布。

過去に他施設の再置換手術時に抜去された ZTA 1 骨頭に対し、ラマン分光法による相変態解析が実施された文献データ [2-6] と本研究結果とを Fig. 5 に比較表示した。抜去骨頭における相変態量の平均値は、いずれも本研究で得た値よりも高く、特に通常の ASTM 試験で再現した相

変態量は抜去骨頭値の 1/2 未満であった。一般に、抜去されたインプラントには生体内で問題の生じた症例が多いので、相変態量を過大に見積もる傾向がある。しかし、それを差し引いても、現行の ASTM 試験による相変態量は、生体使用によるものよりも大幅に少ない。ASTM 試験は摩擦や荷重などの外力を考慮していないため、基本的に非荷重部における予測値としての解釈に留めるべきであろう。したがって、荷重部のシミュレーション法としては、かなり過小評価となっている。

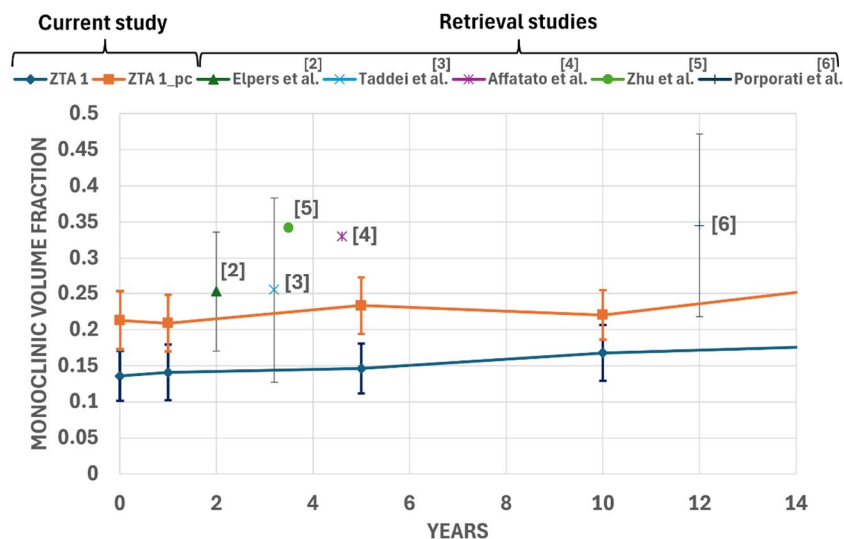


Fig. 5 : ATZ (a), ZTA 1 (b), ZTA 2 (c)骨頭における LTD シミュレーションの結果。横軸は体内換算年数、縦軸は単斜晶分率、添え字 pc は予亀裂の導入を表す。

一方、微小亀裂を導入したエージングによる相変態量は、いずれも抜去骨頭の標準偏差内に収まっており、ASTM 試験よりも近い値を得ることができた。脆性材料であるセラミックスは引張応力に対して弱く、摺動面摩擦による剪断応力や摺動面間のセパレーションとインピンジメントに伴う衝撃応力などの繰り返し荷重によって、塑性変形が累積すると疲労亀裂発生が生じ得る。この点を考慮すると、本研究における微小亀裂を導入した応力集中下における加速エージング法は、臨床的にも一つの妥当性を持った簡便な試験方法であると考えられた。今後、さらに長期使用例の臨床データと比較検証しながら、実際の生体内環境により近づけるための細かな工夫が必要であろうと考える。

<引用文献>

1. Evans JT, Evans JP, Walker RW, Blom AW, Whitehouse MR, Sayers A. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet* 2019;16;393(10172):647-54.
2. Elpers M, Nam D, Boydston-White S, Ast MP, Wright TM, Padgett DE. Zirconia phase transformation, metal transfer, and surface roughness in retrieved ceramic composite femoral heads in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(11):2219-23.
3. Taddei P, Modena E, Traina F, Affatato S. Raman and fluorescence investigations on retrieved BioloX® delta femoral heads. *J Raman Spectrosc* 2012;43(12):1868-76.
4. Affatato S, Ruggiero A, De Mattia JS, Taddei P. Does metal transfer affect the tribological behaviour of femoral heads? Roughness and phase transformation analyses on retrieved zirconia and BioloX® Delta composites. *Compos Part B: Eng* 2016;92:290-8.
5. Zhu W, Pezzotti G, Boffelli M, Chotanaphuti T, Khuangsirikul S, Sugano N. Chemistry-driven structural alterations in short-term retrieved ceramic-on-metal hip implants: Evidence for in vivo incompatibility between ceramic and metal counterparts. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2017;105(6):1469-80.
6. Porporati AA, Gremillard L, Chevalier J, Pitto R, Deluca M. Is surface metastability of today's ceramic bearings a clinical issue? *J Compos Sci* 2021;5(10):273.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	立岩 俊之 (TATEIWA Toshiyuki) (00424630)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究分担者	穴戸 孝明 (SHISHIDO Takaaki) (70266500)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究分担者	正岡 利紀 (MASAOKA Toshinori) (70256270)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	
研究分担者	山本 謙吾 (YAMAMOTO Kengo) (10246316)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関