

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04756

研究課題名（和文）セラミック製人工股関節ライナーの体内破損機序解明と安全性向上に向けた提言

研究課題名（英文）Clarification of in-vivo fracture mechanisms of ceramic acetabular liner toward the safety improvement

研究代表者

穴戸 孝明（SHISHIDO, Takaaki）

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70266500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：セラミック人工股関節置換術では寛骨臼ライナーの破損が問題となる。本研究目的は、ジルコニア強化型アルミナ（ZTA）ライナーにおける生体内破損のリスク因子を、加速エージングに対する構造安定性及び残留応力挙動の観点から分析することであった。ライナーの研磨面では優れた構造安定性を示したが、背面の切削粗面では有意な構造安定性の低下と引張応力の増加を認めた。またライナー亀裂部では、ジルコニアの亀裂遮蔽効果を認めたが、この発現には亀裂周辺粒子の更なる相転移が生じるまで、ある程度の期間を要することが観察された。以上から、ライナー背部の改良とインプラント間の衝突防止に関する対策を講じることが有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工股関節置換術用インプラントにおいて、耐摩耗性・生体適合性に優れたジルコニア強化型アルミナ（ZTA）セラミックが近年注目されている。ZTAに含有されるジルコニア粒子の構造安定性が長期耐用性を左右するが、生体環境中の水分子の影響により経年的な相転移劣化が生じるため、この制御が破損や摩耗リスクの低下に繋がる。本研究では、特に破損リスク低減を実現するためのインプラントのデザインおよび微構造上の改良点を科学的に提言したという点に学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The acetabular liner fracture has been problematic issues in ceramic hip arthroplasty. The purpose of the present study was to analyze potential risk factors for in-vivo fracture of zirconia-toughened alumina (ZTA) acetabular liner from the viewpoints of structural stability and stress behavior upon hydrothermally-accelerated aging. We demonstrated that the polished liner surfaces showed excellent structural stability, while the roughly-ground backside showed a significant stability loss and tensile stress accumulation. In the cracked surface, we observed the crack shielding phenomenon induced by zirconia dispersoids, but a certain period of time was necessary for its onset until the occurrence of further transformation surrounding the crack. In the above contexts, a further effort for backside modification and prosthetic impingement prevention would be beneficial to ZTA liner.

研究分野：整形外科学

キーワード：人工股関節置換術 セラミック・インプラント 加速エージング 構造安定性 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

本邦では年間約 7 万 3 千件の人工股関節全置換術 (THA: total hip arthroplasty) が施行されており、超高齢化社会に伴う益々の手術件数増加が今後見込まれる。セラミックス製の人工股関節摺動面は、その優れた耐摩耗性と生体親和性から骨溶解などインプラント材に起因する種々の合併症を誘発しにくい安全な材料として注目されている。特に近年、金属製摺動面の摩耗や腐食に関連したアレルギー、偽腫瘍、無菌性リンパ球優位血管炎関連病変 (ALVAL)、発癌リスク上昇などの重篤な合併症が相次いで報告されたことから、THA におけるセラミック摺動面の重要性が益々高まってきた。2011 年英国では、金属対金属で関節面を構成した metal-on-metal THA および resurfacing の施行を禁ずるなど、金属インプラントに対する強い懸念が世界中で急速に広がったことから、今後はバイオセラミックスの研究開発が国際的にきわめて重要な位置を占めるということができる。

THA で使用されるセラミック摺動面は、1970~2000 年代前半まで純アルミナ (Al_2O_3) 製が使用され、30 年の試行錯誤を経て、その製法や関節デザインは高度に洗練され、着実な高靱化が進められた。さらに 2003 年以降はアルミナを母体とし、ジルコニア (ZrO_2) 粒子を分散させた複合化セラミックス、ZTA (zirconia-toughened alumina) が摺動部材として臨床応用され、最先端セラミックインプラントとして現在世界中で最も使用されている。しかし ZTA では、生体環境下におけるジルコニア相転移など経年劣化の問題が危惧されており [1]、体内での脆性破壊の報告も散見される。インプラント破損は迅速な再置換手術を要するだけでなく、再置換後も破片が体内に残存する危険性があるため最大の懸念事項の一つである。したがって、過酷な生体環境下において強固な化学結合を長期間安定に維持させる機構を見出すことが整形外科領域では急務である。臨床研究では、ZTA 導入によって、大腿骨頭インプラントの破損率は従来の純アルミナ製骨頭に比べて 10 分の 1 まで大幅に減少した成果が臨床報告された [2]。一方、寛骨臼ライナー側では ZTA 導入による有意な破損率低減効果が必ずしも得られておらず、ZTA ライナーの方が ZTA 骨頭より 14 倍も破損率が高いとする臨床データも存在する [2]。しかしながら、この根本要因は未だ科学的に解明されていない。

2. 研究の目的

上述の背景を踏まえ、本研究ではセラミック複合化による破損率の低減は、何故寛骨臼ライナー側では効果的に得られていないのか? という疑問に対して、科学的に明確な回答を与えることを目的とし、以下の具体的検証を行った。

(1) 寛骨臼ライナーの辺縁 (リム) 部におけるクラッキングの影響調査

臨床の観点からみた寛骨臼ライナー破損の主要因として、大腿骨ステムネックとライナー辺縁におけるインプラント間衝突 (インピンジメント) に伴う微小亀裂の発生が挙げられる。特にアジア人の生活様式は、深屈曲を伴う動作が多くネック・インピンジメントを来しやすいことが知られている。ZTA 中のジルコニア粒子は、相転移による亀裂遮蔽効果 (crack-shielding effect) をもたらすと考えられているが、生体内でこの機構がどの程度有効に作用し得るのか厳密に調査する必要がある。本研究では、ZTA ライナーにおける亀裂遮蔽能の有効性、および亀裂遮蔽後の残留応力や相転移速度・機序がどのように変化していくのか経時的な定量評価を実施することで、耐用年数への影響を明確にする。

(2) ライナー背部の切削粗面の影響調査

材料学的観点から見たライナー固有の問題点として、背面部の切削粗面の影響が懸念される。通常、セラミック・ライナーの背面部は、金属シェルとの嵌合固定性を増加させるために、関節摺動面のような鏡面研磨を行わず、切削のみで粗面状態のまま仕上げられている。しかしながら、ジルコニア粒子を含有したセラミック粗面は、研磨面に比べて著しい相安定性低下の可能性が懸念されるため、ZTA ライナーにおける背面からのライナー破損の影響についても調査する。

3. 研究の方法

(1) 対象

本研究では、組成比が 82-vol% Al_2O_3 、17-vol% ZrO_2 、0.5-vol% Cr_xO_{19} 、0.5-vol% SrAl_{12-x} の ZTA 寛骨臼ライナー (市販品, $N=3$) を使用した。アルミナとジルコニアの平均粒径は其々 1.5 および 0.5 μm であった。なお本材料のジルコニアは、1mol% イットリア (Y_2O_3) を含有した正方晶部分安定化ジルコニア (Y-TZP) であった。

(2) 加速エージング試験

ダイヤモンド・ピッカーズ圧子を使用し、ライナー辺縁部 1 箇所 200N の荷重を印加し、微小亀裂を作成した。その後、高温高圧蒸気滅菌器 (TOMY SX-300, Tomy Seiko, Co., Tokyo, Japan) を使用し、ASTM F-2345-03 (米国材料試験協会) に準拠した ZTA ライナー

ーの加速エージング試験を実施した。本試験は、高温高圧水蒸気環境（134℃，2bars）にインプラントを曝露することによって、正方晶構造で準安定化していたジルコニア粒子を化学的により安定な単斜晶構造へと強制的に相転移を促す経年劣化シミュレーションであるが、本条件の1時間のエージングは、生体内環境の約2年間に相当することが理論計算により規定されている。人工関節の耐用年数は、一般に約20年と言われるが、本試験では最大40年間に相当する過酷な条件までZTAの長期構造安定性を検証した。相転移量の分析は2.5時間エージング毎に、共焦点顕微鏡ラマン分光分析法を用いて実施した（次節参照）。

ZTAライナーの相転移体積分率（ V_m ）と時間（ t ）の関係は、Mehl-Avrami-Johnson (MAJ)理論に基づき、次式によって記述される [3]。

$$V_m = 1 - (1 - V_m^0) \exp[-(bt)^n] \quad \dots$$

V_m^0 は未使用時の相転移率、 b は温度依存変数、 n は Avrami 指数である。式は自然対数の形に変換すると、 n の比例式で書き表される。

$$\ln(\ln((1 - V_m^0)/(1 - V_m))) = n \ln(bt) \quad \dots$$

V_m の経時変化を実験計測し、式から傾き n を算出した。なお n 値は相転移機序（単斜晶核生成および単斜晶成長メカニズムの比率）を反映した固有値である。

(3) 相転移率および残留応力計測

488nm アルゴンイオンレーザー（GLG3103, Showa Optronics Co., Ltd., Tokyo, Japan）を励起源とした後方散乱配置にて、試験前後のZTAライナー表面のラマンおよび蛍光分光スペクトル計測を行った。スペクトル計測は 25 ± 2 ℃ に温度制御された実験室にて行い、波長校正には Hg-Ne ランプを使用した。スペクトルは各測定点において得られた3回の平均データを記録した。解析は、市販のPCソフトウェア（Labspec, Horiba Jovin Yvon, Kyoto Japan）を用い、Gauss/Lorentz 関数に基づくカーブフィッティングを施行し、対象スペクトルピークの位置および強度を算出した。ジルコニア粒子の正方晶から単斜晶への相転移率および母体であるアルミナ粒子の残留応力（ σ ）は各々次式により計算した [3]。

$$V_m = \frac{1/2 \cdot (I_m^{180} + I_m^{190})}{2.2 \cdot I_t^{150} + 1/2 \cdot (I_m^{180} + I_m^{190})} \quad \dots ; \quad \sigma = \frac{\Delta \nu}{\Pi} \quad \dots$$

I はラマンスペクトルのピーク強度、150, 180, 190 はスペクトル波数 (cm^{-1})、 t, m は正方晶、単斜晶相由来であることを表す。また Π は PS 係数と呼ばれる物質固有定数、 $\Delta \nu$ は蛍光スペクトルピーク (14400 cm^{-1}) の波数変化である。なお波数変化は、試験後の波数と試験前の波数との差分とした。

スペクトル計測は、以下の4領域で実施した：(I)ライナー関節面（研磨面）；(II)ライナー辺縁部（研磨面・予亀裂無）；(III)ライナー辺縁部（研磨面・予亀裂有）；(IV)ライナー背面（切削粗面）。

(4) 電子顕微鏡（SEM）観察

未試験時の各計測領域におけるライナー表面状態の比較観察には、走査型電子顕微鏡（JSM-6010LV, JEOL Ltd., Tokyo, Japan）を用いた。観察に際するサンプルの前処理として、オートファインコーター（JEC-3000FC, JEOL Ltd., Tokyo, Japan）を用いたプラチナ蒸着を行った。また観察時の加速電圧は、20kVであった。

(5) 統計解析

相転移率および残留応力値の各計測領域間の比較は、t 検定（Unpaired Student's t-test）により行った。解析には、Graphpad Prism software, version 6.05 (GraphPad software, Inc., San Diego, CA)を用いた。また有意水準は、 $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 相転移挙動

ZTA ライナーに含まれるジルコニア粒子の環境誘起相転移とエージング時間の関係を図1に示す。エージング前の未使用段階でインプラント内の微構造は均質ではなく、粗面加工されたライナー背面では、鏡面研磨された関節面および辺縁部と比較して、約2倍の初期相転移が検出された。関節面および辺縁部における平均相転移率の初期値は 6.4 ± 1.7 および 6.7 ± 1.1 %、背面では 12.1 ± 3.2 % であり、研磨面と非研磨面間の比較において有意な差を認められた ($p < 0.0001$)。エージング前に予亀裂を作成した辺縁部では、予亀裂の無い辺縁部に比べて有意な相転移を認め、初期値は 7.6 ± 2.3 % であった。各領域における相転移の初期値の違いは、その後の相安定性の違いに影響し、特にライナー背面ではその他の領域に比べて有意に早い速度で相転移が進行する様子が観察された。10時間のエージング（生体内約20年相当）後、各領域の相転移率は、関節面で 10.3 ± 2.8 %、辺縁部（予亀裂無）で 9.5 ± 2.2 %、辺縁部（予亀裂有）で 13.6 ± 4.6 %、背面で 16.4 ± 5.2 % であり、さらに20時間のエージング（生体内約40年相当）後では、関節面で 13.8 ± 2.3 %、辺縁部（予亀裂無）で 13.1 ± 3.4 %、辺縁部（予亀裂有）で 15.0 ± 4.1 %、背面で 27.2 ± 6.4 % であっ

た。同一エージング時間における研磨・非研磨面間および亀裂有・無間での相転移率比較はいずれの時点においても統計学的な有意差を認めた(いずれも $p < 0.0001$)。ここで注目すべき点は、意図的に表面に予め亀裂を付けた研磨面よりも、亀裂の無いライナー背面の方が相転移劣化の進行が速かったということである。

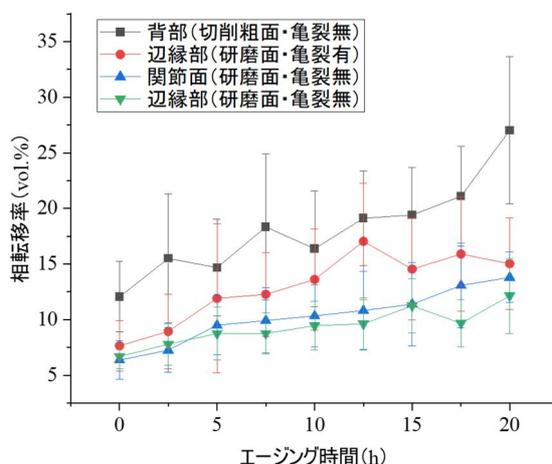


図 1 : ZTA 寛骨白ライナー中のジルコニア粒子の相転移とエージング時間の関係

ライナー研磨面および非研磨面の代表的な SEM 所見 (倍率: 5000 倍) を図 2 に示す。画像中の印影で灰に映る領域は、母体であるアルミナ粒子、白に映る領域はジルコニア粒子である。研磨面 (画像左) は、粒子欠陥がなく表面平滑で密な構造を有するが、一方の非研磨面 (画像右) は、著しい粒子脱落および激しい表面凹凸を呈する表面状態であった。加速エージングは、極性を有する水分子とインプラントとの化学的劣化反応を加速強制的にシミュレーションするものであるが、非研磨面における微構造欠陥や研磨面に比した表面積の広さが、水分子の曝露領域を増加させ、化学反応の促進を引き起こしたものと考えられる。このことから、表面研磨を実施することにより相安定性が有意に改善されることが示唆された。

各領域の相転移機序の分析結果として、MAJ 理論を応用した式の関係から n 値 (Avrami 指数) を算出した (前節 3-(2) 参照)。前述の通り、 n 値は相転移機序 (単斜晶核生成および単斜晶成長メカニズムの比率) を反映した固有値であるが、医療用ジルコニア材料の場合、0.5~4 の値をとるのが通常である。現在実臨床で使用されている今回の ZTA ライナーの n 値は、其々関節面で 0.64、辺縁部 (予亀裂無) で 0.719、辺縁部 (予亀裂有) で 0.52、背面で 1.05 であった。予亀裂の有無に関わらず研磨面では、いずれも 1.0 を下回る値であったことから、相転移における単斜晶結晶の核生成過程のみに止まり、その次の段階である核成長過程が完全に抑制されていたことがわかる。これはセラミック構造をモノリシックではなく複合化したことの恩恵であると考えられる。つまり分散したジルコニア粒子間に高硬度のアルミナ粒子が存在するため、相転移時のジルコニア粒子の体積膨張で発生する残留応力をアルミナ粒子が受け止め、周辺のジルコニア粒子への応力伝搬を効果的に抑制した結果であろうと推察される。しかし、ライナー背面では n 値が 1.0 を上回っていたことから、核生成に加えて 1 次元の核成長プロセスが生じており、これが相転移の進行速度増加の要因であると判断できる。

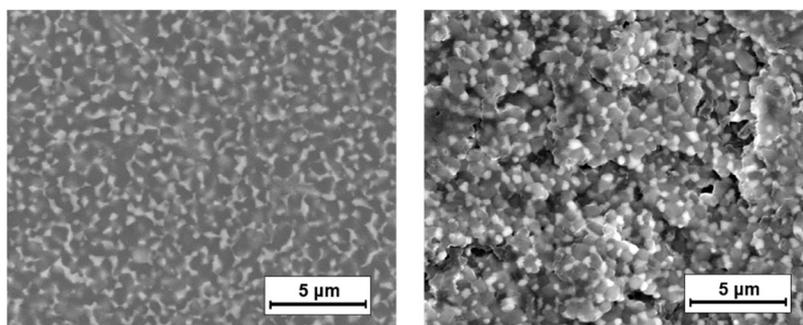


図 2 : ZTA 寛骨白ライナーにおける研磨面 (左) および非研磨面 (右) の走査型電子顕微鏡所見 (倍率: 5000 倍)

(2) 残留応力挙動

エージングによる相転移進行とともに、アルミナ母体に蓄積する残留応力の経時的挙動を図 3 に示す。エージング前の亀裂の無い状態で、既にアルミナ母体には圧縮応力が作用しており、さらに予亀裂が進展した状態では引張応力が作用していた。未試験時に検出された初期の圧縮応力は、主にアルミナ粒子とジルコニア粒子間の熱膨張係数の不整合に起因した内部応力 (熱応

力) であると考えられた。正方晶ジルコニアの熱膨張係数 ($11.1 \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$) は、アルミナ ($8.5 \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$) よりも高いため、焼結後の冷却過程で残留応力が発生し、アルミナ側に圧縮応力が付加されたと考えられる。一方、予亀裂を作成した表面では亀裂先端部に強い引張応力が作用したことが伺える。初期に圧縮応力が付加した亀裂の無い領域では、エージング時間の増加とともに引張応力の増大を認め、7.5 時間後には応力場は圧縮から引張に転じた。セラミックスは、圧縮に強く引張に弱いという性質があるため、生体環境で 15 年以降は破損リスクに留意する必要があると思われた。特に非研磨面は研磨面に比べて全期間で応力値が有意に高く (いずれも $p < 0.0001$)、ライナー背面では 20 時間エージング後に $65.8 \pm 15.5 \text{ MPa}$ の引張応力を検出した。一方、予亀裂により、初期に強い引張応力が作用した領域では、エージングとともに圧縮応力の増大を認め、2.5 時間エージング以降の平均応力値は全て圧縮であった。つまり、亀裂の有無により真逆の応力挙動を示した。エージング後の応力発生は、相転移によるジルコニアの体積膨張が起点となるが、亀裂が無い場合、図 2 で示した密な微構造中で体積膨張を許容できる空間がなく高硬度なアルミナがジルコニアの膨張を押し戻すことでアルミナ粒内に引張応力が作用したと考察された。また相転移前に既に亀裂が存在していた場合、ジルコニアが膨張する空間があるため、結果として圧縮力が作用し亀裂遮蔽を促したと考えられた。

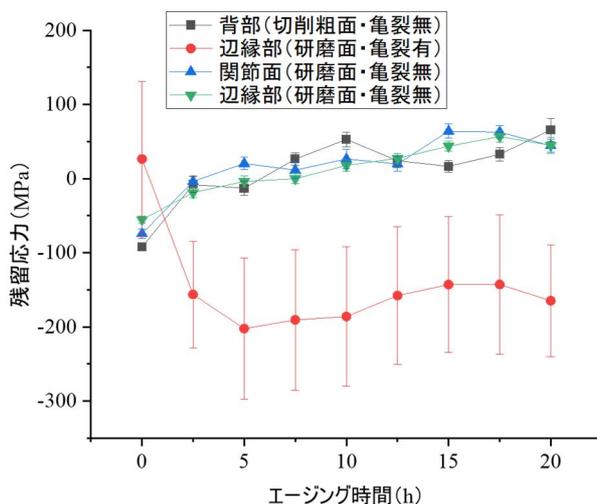


図 3 : ZTA 寛骨臼ライナー中のアルミナ母体の残留応力とエージング時間の関係

(3) セラミック寛骨臼ライナーの安全性向上に向けた提言

以上の結果を総合的に判断すると、まずセラミック製の寛骨臼ライナーが大腿骨頭に比べて破損しやすい理由の一つとして、ライナー背面部の切削粗面の存在が挙げられる。この切削粗面は、背部の金属シェルとの嵌合性を高めることが目的と思われるが、表面粒子の欠陥や凹凸が形成されたことで、相転移進行とこれに関連した引張応力の上昇が促進されるという弊害が生じることを示した。金属シェルにはスクリューホールやライナーの斜め嵌合防止用の接合孔が設けられているが、これらの孔から血液・関節液・髄液など水分子の流入があると想像されるため、孔の無いシェルデザインの設計、背面研磨の施行、術前組立て済みの (pre-assembled) 寛骨臼インプラントの使用などが提言できる。さらに辺縁亀裂に対しては、ZTA 中のジルコニアの優れた亀裂遮蔽能を認めたが、反復性のインプラント衝突が生じた場合は引張応力の集中を緩和できない可能性があることから、インプラント設置精度の向上やセラミック・ライナー辺縁を保護する目的で金属シェル辺縁の高位を僅かに上げるなどの対策を講じることでより機械的安全性の向上が期待できるようになると考えられた。

< 引用文献 >

1. Boffelli M, Doimo A, Marin E, Puppulin L, Zhu W, Sugano N, Clarke IC, Pezzotti G. Chemically driven tetragonal-to-monoclinic transformation in retrieved ZTA femoral heads from dual mobility hip implants. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;56:195-204.
2. Massin P, Lopes R, Masson B, Mainard D, French Hip & Knee Society (SFHG). Does Biolox Delta ceramic reduce the rate of component fractures in total hip replacement? *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100(6 Suppl):S317-321.
3. Arita M, Takahashi Y, Pezzotti G, Shishido T, Masaoka T, Sano K, Yamamoto K. Environmental stability and residual stresses in zirconia femoral head for total hip arthroplasty: in vitro aging versus retrieval studies. *Biomed Res Int* 2015;2015: 638502.

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	高橋 康仁 (TAKAHASHI Yasuhito) (60567668)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	立岩 俊之 (TATEIWA Toshiyuki) (00424630)	東京医科大学・医学部・講師 (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
---------	---------