

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22360287

研究課題名(和文)MRI診断時のアーチファクトを防止する生体用Zr合金の開発

研究課題名(英文)Development of Zr-based alloys to suppress MRI artifacts for biomedical applications

研究代表者

野村 直之(Nomura, Naoyuki)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90332519

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、核磁気共鳴法による画像診断(MRI)においてアーチファクト(虚像)を発生しない生体用ジルコニウム合金の開発を行った。ジルコニウムにNbやMo等の合金元素を添加、および負の磁化率を持つAgと複合化することにより磁化率が低下し、相構成や体積率を制御することにより磁化率を低減することに成功した。MRIを用いた金属材料の撮像実験から、アーチファクトの体積率は磁化率の低減とともに減少すること定量的に示した。本研究で開発したジルコニウム基合金および複合材料はMRIアーチファクトを低減できることを示した。

研究成果の概要(英文)：Zr-based alloys and composites were developed to suppress the MRI artifacts in this study. Magnetic susceptibility of Zr alloys containing Nb or Mo varied depending on the phase constitution and the volume fraction. Also, the magnetic susceptibility was controlled by the integration of Ag which has negative magnetic susceptibility. We showed that artifact volume decreased with decreasing magnetic susceptibility quantitatively. Therefore the developed Zr-based alloy and composites can decrease MRI artifacts.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：材料工学・構造・機能材料

キーワード：MRI対応合金 低磁性 バイオマテリアル 構造・機能材料 医療・福祉

### 1. 研究開始当初の背景

医療用の画像診断装置として、核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) が普及している。MRI は人体組織画像を取得する際に、(1) 人体に対して無侵襲・無障害である、(2) 組織コントラストが強い、(3) 撮影断面が自由に設定できる、等の従来の診断機器には無い利点を有する。しかし MRI は静磁場を利用して画像を取得するため、体内に脳動脈瘤クリップ、人工関節や人工歯根等の金属製インプラントが使用されている場合、インプラント周辺の画像にアーチファクト (実際の物体の画像ではなく、二次的に発生した画像) が生じることが問題となっている。このアーチファクトにより、MRI による術後の経過診断が困難となるだけでなく、インプラント周辺の画像まで妨害される。

このアーチファクトは、MRI スキャナーから発生する磁場 (1.5T 程度) により、金属インプラントが磁化されて磁場を発生し、生体組織との間で磁場の不均一を引き起こすことが原因である。すなわち、アーチファクト形成の重要なパラメータは、材料自体の磁化率と MRI スキャナーが使用する印加磁場の大きさであると言える。

MATSUURA らは、現行の生体用金属材料として使用されているステンレス鋼 (Fe-19Cr-9Ni)、コバルトクロム合金 (Co-20Cr-15Ni-7Mo)、チタン合金 (Ti-6Al-4V) を用いて MRI 画像を評価した。磁化率の高いステンレス鋼とコバルトクロム合金では、合金の周辺に大きなアーチファクトが形成する。これと比較して磁化率の低い Ti 合金ではアーチファクトは小さくなる傾向があるが、Ti でさえもアーチファクトの低減が求められている。したがってチタン合金より低い磁化率を有する生体材料がアーチファクトの抑制には必要不可欠である。

一方、印加磁場に関しては、詳細な MRI 診断を行うために高磁場 (3T) が必要とされており、印加磁場は増大する傾向にある。撮影パラメータの最適化によりアーチファクトの低減が図られているが、高磁場化によるアーチファクトの増大は必至である。

アーチファクトを形成させないためには、インプラントに金属を使用しないことも一つの解決策ではある。しかし脳動脈瘤クリップ、人工関節や人工歯根等に使用可能な材料は、強度、耐久的なバネ弾性と信頼性の観点から金属以外に存在しない。従って、強磁場中においてもアーチファクトを抑制でき、チタン合金よりも低い磁化率を有する新規金属基生体材料の開発が医療現場から切望されている。

本研究では、チタン (Ti) より磁化率の低い金属ジルコニウム (Zr) に着目した。Zr は大気中にて表面に緻密な酸化皮膜を形成することから、体内においても耐食性に優れ、生体不活性な金属である。また Zr イオン自体の細胞毒性も低いことから、生体用金属として魅力的な特徴を有する。しかし Zr 単体

で生体用金属材料として使用するには機械的強度が十分ではなく、合金化により強度特性の向上を図る必要がある。

合金化元素においても、低磁化率に加えて低毒性といった特性を考慮する必要があり、Zr に対しては Mo、Nb、Ta が候補元素となる。申請者は、Zr に Nb および Mo を添加した Zr-Nb 合金および Zr-Mo 合金を溶解により作製し、その磁化率を調査した。その結果、Zr 合金の磁化率は Nb および Mo を添加するにつれて減少し、ある特定の組成で極小値を示した後に増加に転じることを見出した。極小値を示した合金組成近傍の構成相を調査した結果、 $\omega$  相 (hexagonal) が主要構成相となっていた。磁化率が極小値を有する組成より合金元素濃度が増加すると、 $\omega$  相は減少し  $\beta$  相 (bcc) が主相となり、磁化率は増加する。一方、極小値を有する組成より合金元素が少ない場合には  $\omega$  相が減少し  $\alpha'$  相 (hcp) 相が主相となる。Zr 合金において各相の磁化率を調べたところ、 $\beta$  相の磁化率が最も高く、次いで  $\alpha'$  相、 $\omega$  相の順に低下することが判明した。すなわち  $\omega$  相の出現が磁化率の低減に最も寄与する。この  $\omega$  相が出現する合金 (Zr-3Mo) の機械的特性を引張試験により評価したところ、塑性変形を示さずに脆性破壊した。力学的信頼性の観点からは残念ながら  $\omega$  相を除外せざるを得ない。

そこで、次に磁化率が低い  $\alpha'$  相に着目した。Zr 合金や Ti 合金に現れる  $\alpha'$  相とは、 $\beta$  相から冷却時にマルテンサイト変態により形成する hcp 構造を有する相を指し、針状の組織形態を示す。Zr-Mo 合金では、 $\alpha'$  相は Zr-(0.5-2)Mo 合金において現れ、同じ hcp 構造を有する  $\alpha$ -Zr に対し、僅かな Mo の添加により磁化率が急激に低下することが特徴的である。Zr-0.5Mo の磁化率 ( $1.1 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ ) は、Mo の磁化率 ( $0.7 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ ) と Zr の磁化率 ( $1.35 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ ) の存在比では説明できない。 $\alpha'$  相にはマルテンサイト変態により生じた多量の転位や双晶が含まれており、これらの存在が磁化率を低下した要因であると考えられる。この仮説が正しければ、 $\alpha'$  相を強加工して材料内部に転位や双晶を多量に導入すれば、磁化率がさらに低下する可能性を示唆する。

### 2. 研究の目的

本研究では Zr 合金をベースとして低磁化率化を行い、低磁性と高強度を両立した新たな生体用 Zr 合金が創出することを目的とする。さらに、加工を加えた際の磁化率の影響について検証する。加えて金属アーチファクトと磁化率の関係を定量的に明らかにするため、金属製インプラントに使用される金属を中心に MRI を用いたアーチファクトの測定を行うことを本研究課題の目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 低磁性 Zr 合金の作製

アルゴンアーク溶解炉を用いてZr-9Nb-3Sn合金とZr-14Nb合金のインゴットを溶製した。これらのインゴットに対し、1173 K, 3.6 ksの条件で溶体化処理を行い、その後氷水中急冷(STQ)した。STQ材に対して冷間圧延(CR)を施した。STQ材およびCR材の磁化率は磁気天秤を用いて評価した。磁場は圧延方向に対して垂直方向(Normal direction: ND)と横方向(Traverse direction: TD)に対して平行に印加し磁化率の測定を行った。ヤング率測定には自由共振型ヤング率測定装置を用い、試料の圧延方法(Rolling direction: RD)のヤング率を測定した。相構成の同定にはX線回折(XRD)装置を用いた。組織観察には光学顕微鏡(OM)、透過型電子顕微鏡(TEM)を用いた。

#### (2) 各種金属のMRI アーチファクト測定

直径 3mm, 長さ 25mm の円柱形状に統一した各種金属試料を準備した。10 種の金属 (316L type stainless steel, cobalt-chromium alloy, niobium, titanium, zirconium, molybdenum, aluminum, tin (Sn), copper (Cu) and silver (Ag)) を用い、磁気天秤にて磁化率を測定した。各試料は硝酸 Ni 混合寒天を用いてプラスチック製容器に包埋し、MRI 撮像に供した。撮像は 1.5T および 3.0T の 2 種類の印加磁場で行い、Fast spin echo (FSE), Gradient echo (GRE) の 2 つの 3 次元撮像シーケンスを使用した。さらに撮像方向は MRI の静磁場に対し、試料長軸が平行・垂直となる 2 方向を設定した。得られた MR 画像は専用の画像解析ソフトにて解析を行った。試料の中央を表示する冠状断スライス上に、位相/周波数エンコード方向を考慮して 4 つの円形関心領域 (Region of interest: ROI) を設置し、その平均信号強度を background の基準値とした。ASTM F-2119 の規定に準じ、基準値の 70% 以下 (MR 画像上では信号の消失により黒く抜けた領域)、130% 以上 (信号が重なり白く明度の高い領域) の信号強度を示す領域を選択的に表示させ、3D モデルを構築した。3D モデルより得られた体積から試料本体の体積を差し引き、純粋なアーチファクトの体積を算出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 低磁性 Zr 合金におよぼす加工の影響

Zr-14Nb 合金は圧下率 90%まで冷間圧延を施すことが可能であった。Zr-14Nb 合金の圧下率に対する磁化率及びヤング率の変化を調べたところ、磁化率は圧下率 30%までは低下したが、それ以上では緩やかに低下した。圧延方向による磁化率の差異は認められなかった。ヤング率は、磁化率とほぼ逆の挙動を示し、圧下率 30%までは上昇傾向を示し、それ以上は大きな変化は見られなかった。

STQ 材および CR 材に対して XRD 解析の結果、STQ 材、CR 材ともに $\beta+\omega$ 相の存在が確認された。また圧下率 60%を超えると、

ND に対して $\beta(222)$ の結晶配向が確認された。

Zr-14Nb合金において、加工初期に磁化率が大幅に低下していること、およびヤング率が上昇していることから、加工初期に $\omega$ 相が誘起されたと考える。TEM観察の結果から、STQ材では $\beta$ 相と2つのバリエーションからの $\omega$ 相の電子線回折図形が得られたが、CR材では1つのバリエーションからの $\omega$ 相の回折図形が観察され、その回折強度は加工前に比べて上昇していることから、加工初期に特定のバリエーションの $\omega$ 相が優先的に形成したことを示している。加工後期における磁化率の低下には、圧延加工による集合組織の形成、すなわち $\beta$ 相の結晶配向が関与しているものと推測される。

Zr-9Nb-3Sn 合金は圧下率 45%を超えたところで割れが発生した。Zr-9Nb-3Sn 合金の圧下率に対する磁化率及びヤング率の変化を調べた結果、磁化率は圧下率 0-10%では大きな変化は見られなかったが、30%以上では圧延方向によって差が認められ、圧下率の上昇につれて ND 方向の磁化率は上昇し、TD 方向では低下した。ヤング率は圧下率 10%までに大幅に低下し、それ以上の圧下率では大きな変化は見られなかった。STQ 材および CR 材に対して XRD 解析の結果、STQ 材では $\beta+\omega$ 相の存在が確認された。10%CR 材では $\omega$ 相が消失し、 $\alpha'+\beta$ 相の存在が確認された。圧下率 30%を超えると、ND に対して $\alpha'$ 相の c 軸配向が認められた。

Zr-9Nb-3Sn合金では、加工後に $\alpha'$ 相が確認されたことから、Zr-14Nb合金とは異なり、加工誘起 $\alpha'$ 相が形成したものと考える。しかし、加工初期におけるヤング率の低下は、Zr-14Nb合金と同様に加工初期に加工誘起相変態が起きたことを示している。 $\alpha'$ 相は hcp構造を有し、bcc構造と比べてすべり面が少ないため変形が進行せずに、圧下率45%で割れが発生したものと推測される。圧下率 30%以上の圧延方向とそれに垂直な方向における2つの方向の磁化率の差は、 $\alpha'$ 相の加工集合組織形成とともに現れることから、hcp構造の磁化率はa軸方向に比べてc軸方向で高いことに起因しているものと考えられた。

##### (2) 磁化率と MRI アーチファクト体積の関係の定量化

同一試料において、MRI の磁場強度、撮像方法、試料の設置方向によりアーチファクトの形状や体積が変化した。試料を MRI の静磁場に対し垂直に設置した場合、平行に設置した場合よりも明らかにアーチファクトは増大した。また、撮像条件に応じて 1.5T FSE < 3.0T FSE < 3.0T GRE < 1.5T GRE の順に大きなアーチファクト体積を示した。

通常、磁化率アーチファクトは磁場強度の増加に伴い増大する。今回、GRE 法において大小関係が逆転した結果が得られた点に

については、画像のシグナルノイズ比 (signal to noise ratio : SNR) の違いが主因と推察された。1.5T における SNR が磁場強度の低下と撮像パラメータの影響で低下したため、アーチファクトが過大評価されたと考えられる。定量評価により詳細な比較が可能となったことで、磁場強度や撮像パラメータがアーチファクトに大きな影響を与えることが改めて示された。

一方、試料間の比較を行うと、MRI の磁場強度、撮像方法、試料の設置方向に関わらず、アーチファクト体積は Ag を除いて磁化率の低下に伴い減少し、最小の磁化率の絶対値 ( $1.8 \times 10^{-6}$ ) を示した Sn ではなく、Cu ( $-7.8 \times 10^{-6}$ ) において最小となった。これは Cu の磁化率が、材料を包埋した硝酸ニッケル混合寒天の磁化率 ( $-7.3 \times 10^{-6}$ ) に最も近い値であったためと考えられた。そこで、硝酸ニッケル混合寒天と各金属試料との磁化率の差の絶対値と、アーチファクト体積の相関について検討を行ったところ、両者の間には Student の t 検定により、有意な線形相関が認められた ( $p < 0.0001$ )。さらに、硝酸ニッケル混合寒天の磁化率との差が、正負が異なるもののほぼ等しい値を示した Ag と Sn では、アーチファクトの体積はほぼ等しい値となり、その形状は 3 次元的に反転していた。以上より、周囲の物質の磁化率との差を基準とし、アーチファクトの体積と方向性が決定されることが定量的に示された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. H. Imai, Y. Tanaka, N. Nomura, Y. Tsutsumi, H. Doi, Z. Kanno, K. Ohno, T. Ono, T. Hanawa, Three-dimensional quantification of susceptibility artifacts from various metals in magnetic resonance images, *Acta Biomaterialia*, 9, (2013) 8433-8439. (査読有), DOI: 10.1016/j.actbio.2013.05.017
2. R. Kondo, R. Shimizu, N. Nomura, H. Doi, Sulayatu, Y. Tsutsumi, K. Mitsuishi, M. Shimojo, K. Noda, T. Hanawa, Effect of cold rolling on the magnetic susceptibility of the Zr-14Nb alloy, *Acta Biomaterialia*, 9, (2013) 5795-5801. (査読有), DOI: 10.1016/j.actbio.2012.10.046
3. R. Kondo, N. Nomura, Sulayatu, Y. Tsutsumi, H. Doi, T. Hanawa, Microstructure and mechanical properties of as-cast Zr-Nb alloys, *Acta Biomaterialia*, 7 (2011), 4278-4284. (査読有), DOI: 10.1016/j.actbio.2011.07.020
4. Sulayatu, R. Kondo, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, T. Hanawa, Effects of phase constitution on magnetic susceptibility and

mechanical properties of Zr-rich Zr-Mo alloys. *Acta Biomaterialia*, 7 (2011), 4259-4266. (査読有), DOI: 10.1016/j.actbio.2011.07.005

5. R. Kondo, Sulayatu, Y. Tsutsumi, H. Doi, N. Nomura, T. Hanawa, Microstructure and mechanical properties of Pt-added and Pd-added Zr-20Nb alloys and their metal release in 1 mass% lactic acid solution. *Materials Science and Engineering C*, 31 (2011), 900-905. (査読有), DOI: 10.1016/j.msec.2011.02.008

〔学会発表〕(計 7 件)招待講演のみ記載

1. N. Nomura, Effect of cold rolling on the magnetic susceptibility of Zr-14Nb alloy, International Conference on PROCESSING & MANUFACTURING OF ADVANCED MATERIALS (THERMEC'2013), 2013 年 12 月 2 日 ~ 2013 年 12 月 6 日, Rio Hotel, Las Vegas, USA.
2. 野村直之, MRIアーチファクトを防止する生体用Zr基合金および複合材料の開発, 日本バイオマテリアル学会大会シンポジウム2012, 2012年11月27日, 仙台国際センター.
3. N. Nomura, Effects of Sn addition on the Magnetic Susceptibility and Mechanical Properties of Zr-Nb Alloys Preventing Artifacts in MRI, ISAEM-2012 / AMDI-3, 2012年11月6日, Hotel Nikko Toyohashi.
4. 野村直之, MRIアーチファクトを防止する医療用ジルコニウム合金, Bio Japan 2011, 2011年10月5日, パシフィコ横浜
5. 野村直之, 先端医療を支える高機能金属, 軽金属学会創立60周年記念関東支部特別行事第一回関東支部若手研究者育成特別研修会, 2011年9月6日, ㈱神戸製鋼所鬼怒川保養所
6. 野村直之, MRI対応低磁性合金, 第32回日本バイオマテリアル学会大会, 2010年11月30日, グランドプリンスホテル広島
7. N. Nomura, Effect of phase constitution on the magnetic susceptibility of Zr-based alloy for the suppression of MRI artifacts, Development of inorganic biomaterials with novel functions, Finnish-Japanese seminar on biomaterials and implants, September 10, 2010, Materials Science and Engineering, Aalto University, Finland

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: ジルコニウム合金, 骨固定具, およびジルコニウム合金の製造方法  
発明者: 野村直之, 埴 隆夫

権利者：東京医科歯科大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2013/072618  
出願年月日：2013年8月23日  
国内外の別：外国

取得状況（計 0 件）

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

野村 直之 (Nomura, Naoyuki)  
東北大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号：90332519

##### (2) 研究分担者

埴 隆夫 (Hanawa, Takao)  
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・  
教授  
研究者番号：90142736

土居 壽 (Hisashi, Doi)  
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・  
助教  
研究者番号：30251549

堤 祐介 (Tsutsumi, Yusuke)  
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・  
准教授  
研究者番号：60447498

大野 喜久郎 (Ohno, Kikuo)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授  
研究者番号：50014238

蘇 亜拉図 (Su, Yalatu)  
東北大学・金属材料研究所・助教  
研究者番号：80611532