

「バイオマテリアルー生体材料ー」 特集 2 欄テンプレート

34 巻 1 号 (2016 年 1 月 15 日刊行予定) 掲載原稿

特 集 : バイオマテリアルデザインの新機軸

仕上がり : **モノクロ 4 頁 (見開きデザインです)**

下記のフォームに、①～⑩の原稿をお書きください。**次の頁からが本文のテンプレートです。**

図版・写真の割り付けと合せて、**4 頁**で原稿をお書きください。

タイトル	①和文	MRI でアーチファクトを生じない生体医療用合金の開発		
	②英文	Development of MRI Artifact-Free Alloys for Biomedical Applications		
サマリー	③和文	MRI で金属アーチファクトを生じない医療用デバイスを作製するには、周囲の組織に近い体積磁化率を示す反磁性の金属材料が必要である。我々は、生体親和性の高い反磁性元素である Au をベースとし、目標磁化率と高強度を同時に発揮する合金の開発を進めており、Ti-6Al-4V 合金や Co-Cr-Mo 合金と同等以上の強さを示す Au 合金が得られる可能性が見えてきた。		
	④英文	MRI artifact-free biomedical devices require diamagnetic metals indicating small volume-magnetic-susceptibility mismatch between the metal and surrounding tissues. The authors have developed new alloys based on Au, a biocompatible diamagnetic element, demonstrating susceptibility values close to surrounding tissues and high strength, simultaneously. And they found candidate Au alloys exhibiting strength similar to or higher than Ti-6Al-4V alloy and Co-Cr-Mo alloy.		
キーワード	⑤和文	磁化率アーチファクト, 体積磁化率, 反磁性元素, 生体親和性		
	⑥英文	susceptibility artifact, volume magnetic susceptibility, diamagnetic element, biocompatibility		
筆頭者の方のお名前の後ろには【*】を入力してください。(和文・英文共)				
	執筆者名 ⑦和文	執筆者名 ⑧英文	所 属 ⑨和文	所 属 ⑩英文
執筆者 1	浜田 賢一 *	Kenichi Hamada *	徳島大学大学院 医歯薬 学研究部 生体材料工学 分野	Department of Biomaterials and Bioengineering, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

執筆者 2	宇山 恵美	Emi Uyama	徳島大学大学院 医歯薬 学研究部 生体材料工学 分野	Department of Biomaterials and Bioengineering, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School
-------	-------	-----------	----------------------------------	---

※①お顔写真は、J P G 等を送稿時に別添してください。ファイル名にお顔と対応した先生名をお付け下さい。

①～⑪の見出し・サマリー・執筆者情報
がデザインされるスペースです。
本文スペースではありません。

(本文：26字49行×2段
8,800字)

はじめに

体内を3次元でイメージングする手法として、磁気共鳴画像法(MRI)とX線コンピュータ断層撮影(CT)が広く用いられている。両者は撮影原理が異なることから特徴が異なり、使い分けられる場合もある。X線CTに対するMRIの利点の1つは無被曝で撮影が可能な点である。医療被曝は、診断によって得られるメリットが被曝にともなうデメリットを上回ることによって正当化されるが、診断に必要な画像情報が得られるならば、MRIの選択が合理的であることは言うまでもない。また、アレルギー等のリスクがある造影剤を使用しなくても、撮影できる組織が多いことも利点である。以上のようにMRIは低侵襲なイメージング法であり、より広範な使用が期待されるが、その阻害要因も存在する。

MRIの欠点の1つは、撮影領域付近に金属製の医療用デバイスが留置されていると偽像(アーチファクト)が生じ、画像情報が劣化、欠落することである。この金属アーチファクトの主因である磁化率アーチファクトは、その金属の体積磁化率(χ_v 、以下、磁化率と表記)が周囲の生体組織の磁化率と一致しないために磁場が歪むことで発生する¹⁾。生体組織は、主成分である水が磁化率 -9.05×10^{-6} (SI単位系、以下、ppmと表記)の反磁性物質であるため、表1に示すように反磁性を示す。したがって、デバイスが -9 ppmに近い磁化率を示せばアーチファクトはほぼ解消できる。一方、現在広く使用されている生体医療用金属材料は表1に示すように常磁性であり、水との磁化率差は大きい。これまでに、磁化率の減少を目指してZr合金³⁻⁵⁾やNb合金^{6,7)}が開発されているが、依然として常磁性である。許容される磁化率差については ± 3 ppmとの報告¹⁾もあり、本研究では反磁性の生体医療用合金の開発を目指している。

なお本研究では、機械的特性の評価に主に硬さを用いている。ISO 5832では生体医療用金属材料の強度と伸びが規定されているが、評価に大きな試験片が必要であるため、小試験片で評価可能な硬さによって1次評価を行っている。

反磁性合金のマテリアルデザイン

合金特性を支配する大きな要素は合金の相構成であり、構成相の3次元的な形態や大きさで決定される合金の微細組織とともに合金特性に大きく影響する。合金組成、熱処理、加工などによって相構成や微細組織はデザインできるが、全ての合金特性を独立にデザインできるわけではない。

室温付近での合金の磁化率をデザインする一般則は見当たらないため、本研究では次のシンプルな推測に基づき試作を始めた。すなわち、「磁化率が -9 ppm以下の金属元素と、 -9 ppm以上の金属元素を合金化すれば、磁化率が -9 ppmとなる組成が存在する」。そこで、磁化率が -9 ppm以下の反磁性金属元素が必要となるが、その種類は多くはなく、生体親和性に問題がある元素⁸⁻¹⁰⁾を除くと表1の5元

表 1 生体親和性の高い金属元素, 生体医療用金属材料
および生体組織の磁化率^{1, 2)}

Diamagnetic materials	χ_v (ppm)	Paramagnetic materials	χ_v (ppm)
Bi	-164	Zr	109
In	-51	Ta	178
Au	-34	Ti	182
Ga	-23	Nb	237
Sn (α)	-23	NiTi alloy	245
water	-9.05	CoCr alloy (dental cast alloy)	770 ~ 1500
human tissue	-7 ~ -11	stainless steel (austenitic)	3520 ~ 6700
whole blood	-7.90		
red blood cell	-6.52		

素が候補となり, 其中で最も高い耐食性が期待できる Au を合金の第 1 元素とした。

Au の磁化率は -9 ppm より小さく, 強度が非常に低いことから, 第 2 元素を添加して磁化率を増加させるとともに, 合金化による強化が必要となる。Au に強磁性元素を微量添加して磁化率を調整することは可能だが, 元素の微量添加で合金を大幅に強化することは困難である。そこで本研究では生体親和性が高い常磁性元素を第 2 元素の候補とした。

合金の磁化率が構成元素の磁化率の平均となるなら, 磁化率は構成元素の濃度に比例し, デザインは容易である。合金中に複数の相が存在し, 合金の磁化率が構成相の磁化率の平均となる場合も同様である。しかし実際は, 以下に示す通り平均則が成立しない例が多々あり, 磁化率のデザインは, 試作合金の相構成と磁化率との相関を確認しながら進める必要があった。

Au と第 10 族元素 (Pt, Pd) の合金

最初に対象とした第 2 元素は Pt (磁化率: 279 ppm) と Pd (磁化率: 806 ppm) である。Au と Pt, Pd との合金の磁化率は報告例^{11, 12)}があり, Au-Pt 合金については非磁性合金としての利用例¹³⁾もある。Au-Pt 合金の磁化率の Pt 濃度依存性を定性的に示すグラフを図 1 に示す。Pt 濃度が小さい領域では磁化率はあまり増加を示さず, 添加量が多くなると磁化率が急激に増加することから, 平均則が成立しないことがわかる。この傾向は Au-Pd 合金も同様である。また, Au-Pt 合金においては, 時効熱処理によって Au リッチ相と Pt リッチ相に相分離させると磁化率が増加する。この増加は, 磁化率が相対的に大きい Pt リッチ相が析出するためと考えられ, 相構成のデザインによる磁化率デザインの可能性と必要性を示唆している。ただし, 相分離にともない合金が強化されることから, 磁化率と強度のデザインを独立して行うことは困難である。

Au-Pt 合金においては, Au-28Pt 合金の磁化率がほぼ -9

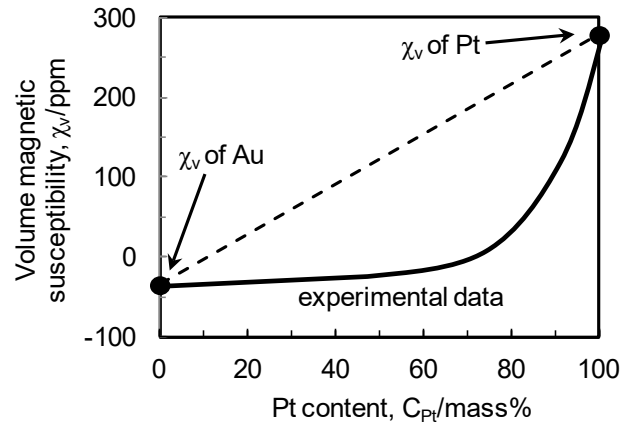


図 1 Au-Pt 合金の磁化率

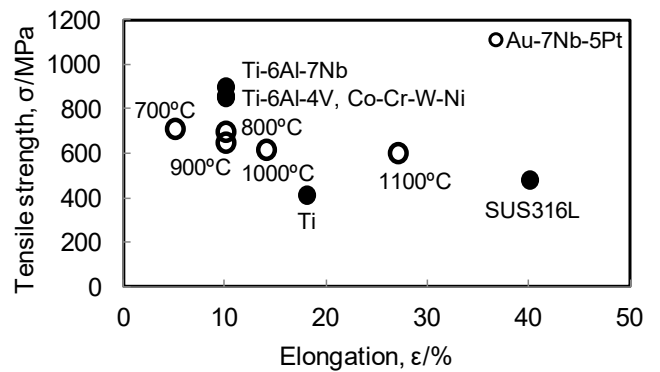


図 2 ISO 5832 に規定されている生体医療用金属材料と 700~1100°C で時効処理した Au-7Nb-5Pt 合金の機械的性質

ppm となり, 時効硬化熱処理も可能である。しかし, 硬化後のビッカース硬さ (HV) は約 140 と高くはない。そこで, 第 3 元素の添加による硬化を試みたところ, Nb 添加が有効と判明した。Au-Pt-Nb 合金の磁化率と硬さの詳細は既報¹⁴⁾に譲り, Au-7Nb-5Pt 合金を線材に加工し, 時効熱処理を加えて機械的特性を評価した結果を図 2 に示す。適切な時効熱処理を行うと Ti の引張強度, 伸びをともに共に上回り, Ti を代替できる可能性が示された。一方, この合金は溶体化が困難なことから加工性が高くはなく, 図 3 に示すように脳動脈瘤クリップの試作には成功したが, 複雑形状の医療用デバイスの作製には限界がある。

一方, 溶体化が容易で高い加工性が期待できる Au-Pd 合金においては, Au-32Pd 合金の磁化率がほぼ -9 ppm となるが, 約 100HV と軟らかく強化が必要であった。Au-Pd 基 3 元合金については現在も検討を進めており, Au-Pt-Nb 合金を強度, 伸びともに上回る合金が得られている。また, 耐食性も極めて高く, 生体内での使用は十分に可能と考えている。一方, その HV は図 2 に示す既存の高強度生体医療用合金には及ばず, さらに強い合金開発の必要性を認めた。そこで第 2 元素として, 生体親和性の高い非貴金属元素である Nb, Ta, Ti, Zr を候補として検討を行った。

Au と第 5 族元素 (Nb, Ta) の合金

Au-Ta 合金の磁化率の Ta 濃度依存性を図 4 に示す。この合金は 15Ta までは固溶体単相、20Ta 以上では固溶体と Au_2Ta_3 の 2 相であるが、その双方において磁化率は Ta 濃度に比例する。ただし、平均則で算出される値より小さい値を示す。また、 Au_2Ta_3 の磁化率は固溶体における磁化率と Ta 濃度の比例関係に従っており、その結果、構成相の磁化率の平均則は成立する。つまり、時効熱処理によって Au_2Ta_3 を析出させても磁化率は調整できず、目標磁化率を示す組成は 15Ta のみとなる。しかし、Au-15Ta 合金は時効硬化性が低く、約 130HV に留まった。

Au-Nb 合金の磁化率の Nb 濃度依存性を図 4 に示す。12Nb までは合金は固溶体単相で、磁化率の増分は Nb 濃度に比例するが、平均則で算出される値より大きい値を示す。12Nb を超えて Au_2Nb が析出するとともに磁化率の Nb 濃度依存性は負に転じる。 Au_2Nb の磁化率は -23 ppm と小さく、析出量が増えると合金の磁化率が低下すると考えられる。このことから Au-Nb 合金は高強度合金として極めて有望と判断される。つまり、強度を向上させるために Nb 濃度を増加させて磁化率が -9 ppm を超えても、時効熱処理によって Au_2Nb の析出量を増やすと磁化率が -9 ppm まで



図 3 Au-7Nb-5Pt 合金製試作脳動脈瘤クリップ

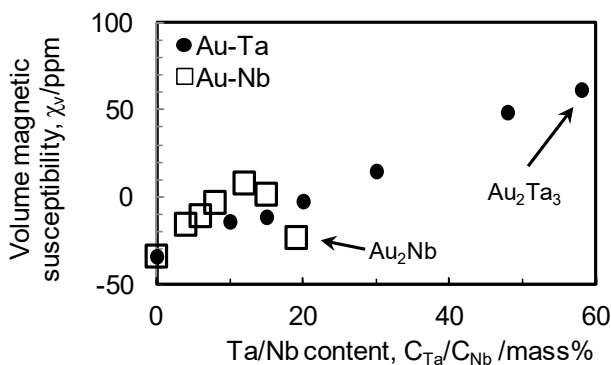


図 4 Au-Ta 合金, Au-Nb 合金の磁化率

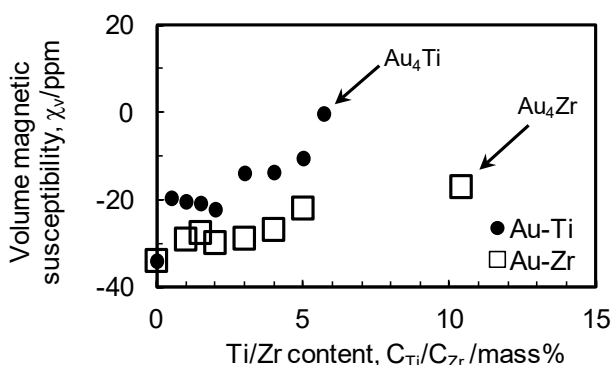


図 5 Au-Ti 合金, Au-Zr 合金の磁化率

減少する可能性がある。同時に、時効熱処理による合金の強化が可能であれば、磁化率の調整と強化が両立できる。以上の観点から Au-Nb 合金の組成と熱処理の組合せを詳細に検討した結果、Au-12Nb 合金に時効熱処理を行うと、目標磁化率を示すと同時に約 220HV を示すことが明らかとなった。この値は Au-Nb-Pt 合金, Au-Pd 合金と同等以上であり、高強度合金として有望である。

Au と第 4 族元素 (Ti, Zr) の合金

Au-Ti 合金¹⁵⁻¹⁷⁾の磁化率の Ti 濃度依存性を図 5 に示す。0.5Ti 添加で大きく増加し、平均則から推定される値より大きい磁化率を示すが、さらに添加量を増やしても磁化率増加は緩やかである。Ti 濃度が高い領域では固溶体と Au_4Ti の 2 相合金となるが、構成相の磁化率の平均則は成立しない。目標値に近い磁化率を示した Au-5Ti 合金は非常に脆く、実用性に乏しいと判断された。他方、1.5Ti 付近の合金は大きく時効硬化する一方で、磁化率の増加量は 10 ppm 強程度であり、Ti の微量添加により磁化率をあまり増加させずに大幅な強化が可能と期待できる。

Au-Zr 合金の磁化率の Zr 濃度依存性を図 5 に示す。Zr 濃度が高い領域では固溶体と Au_4Zr の 2 相合金となり、構成相の磁化率の平均則はほぼ成立している。しかし、 Au_4Zr の磁化率が目標値より小さいことから、この 2 相合金は目標磁化率を達成できないと考えられる。他方、Au-2Zr 合金は時効熱処理により約 90HV から約 210HV まで大きく硬化することから、Ti と同様に Zr の微量添加により磁化率をあまり増加させずに大幅な強化が可能と推定できる。

今後の材料デザイン

ISO 5832 掲載の高強度合金である Ti-6Al-4V 合金は約 320HV、Co-Cr-Mo 合金は約 430HV と非常に高い硬さを示し、これまでに開発した合金では遠く及ばない。そこで、これまでの基礎的検討を基に、以下のデザイン指針を作成し、現在、Au-Nb 基 3 元合金の試作と評価を行っている。

1. Ti, Zr の微量添加による大幅な時効硬化性の確保
2. Nb の添加による合金の強化と磁化率の調整
3. Au_2Nb の時効析出による合金の強化と磁化率の調整

これまでの結果では、目標磁化率を示しつつ 400HV 以上と、前述の高強度合金に匹敵する合金が得られており、アーチファクトフリーの高強度生体医療用合金の可能性が見えてきた。言うまでもないが、実用合金においては伸びなどの機械的特性や、耐食性等の諸特性も重要であり、今後、多角的な評価と開発を進める予定である。

更なるアーチファクトフリー合金の可能性

体内で用いる金属材料は全てアーチファクトフリーであ

ることが望ましく、そのためには特異な性質を示す合金の開発も必要である。1つは形状記憶・超弾性合金である。生体医療用形状記憶・超弾性合金の候補の1つに Au 基合金¹⁸⁾があり、その中からアーチファクトフリー合金が得られる可能性がある。もう1つは骨伝導能を示す合金である。骨伝導能は Ti に固有の性質と考えられ、骨伝導能を示す合金は Ti 基合金である必要性が高いと推測されるが、Ti 濃度を下げると骨伝導能が低下する可能性が高く、目標磁化率と高い骨伝導能の両立は容易ではないと予想する。

おわりに

アーチファクトは MRI の磁場強度が高いほど顕著となる。MRI は高性能化を目指して強磁場化が進められ、次世代の 7T 機の導入が始まっており、更なる強磁場化も予想される。すでに体内に留置されている医療用デバイスが現在の MRI では撮影が可能でも、将来の強磁場 MRI で撮影が困難となり先進的な診断や治療の機会を失う可能性がある。したがってアーチファクト解消は将来の課題ではなく、まさに現在の課題である。

本稿で紹介した Au-Nb-Pt 合金線材の作製と評価では田中貴金属工業株式会社の後藤研滋氏と中安昭夫氏から、脳動脈瘤クリップの試作ではミズホ株式会社の池田大作氏から、多大なるご支援を頂きました。ここに謝意を表します。また本稿は、独立行政法人日本学術振興会 科学研究費助成事業、国立研究開発法人科学技術振興機構 地域イノベーション創出総合支援事業、田中貴金属グループ研究助成事業、公益財団法人 テルモ生命科学芸術財団、からの研究助成金による成果を含み、東京工業大学精密工学研究所との共同研究の成果を含んでいます。

文献

- 1) Schenck J F: The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Medical Physics* 1996, 23: 815-850.
- 2) Starčuková J, et al.: Magnetic susceptibility and electrical conductivity of metallic dental materials and their impact on MR imaging artifacts. *Dental Materials* 2008, 24: 715-723.
- 3) Nomura N, et al.: Effects of Phase Constitution of Zr-Nb Alloys on Their Magnetic Susceptibilities. *Materials Transactions* 2009, 50: 2466-2472.
- 4) Kondo R, et al.: Effect of cold rolling on the magnetic susceptibility of Zr-14Nb alloy. *Acta biomaterialia* 2013, 9: 5795-5801.
- 5) Kajima Y, et al.: Surface characteristics and castability of Zr-14Nb alloy dental castings. *Dental materials journal* 2014, 33: 631-637.
- 6) O'Brien B, et al.: Development of a new niobium-based alloy for vascular stent applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2008, 1: 303-312.
- 7) Li H-Z, et al.: MRI-compatible Nb-60Ta-2Zr alloy for vascular stents: Electrochemical corrosion behavior in simulated plasma solution. *Materials Science and Engineering: C* 2015, 56: 205-214.
- 8) Calin M, et al.: Designing biocompatible Ti-based metallic glasses for implant applications. *Materials Science and Engineering: C* 2013, 33: 875-883.
- 9) Ivanenko N, et al.: Application of Zeeman Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry with High-Frequency Modulation Polarization for the Direct Determination of Aluminum, Beryllium, Cadmium, Chromium, Mercury, Manganese, Nickel, Lead, and Thallium in Human Blood. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2012, 63: 299-308.
- 10) Tinggi U: Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicology Letters* 2003, 137: 103-110.
- 11) Johansson C H, et al.: Kristallstruktur, elektrischer Widerstand, Thermokräfte, Wärmeleitfähigkeit, magnetische Suszeptibilität, Härte und Vergütungserscheinungen des Systems Au Pt in Verbindung mit dem Zustandsdiagramm. *Annalen der Physik* 1930, 397: 762-792.
- 12) Vogt E: Zum Dia- und Paramagnetismus in metallischen Mischkristallreihen. *Annalen der Physik* 1932, 406: 1-39.
- 13) Robertson N A, et al.: Kelvin probe measurements: investigations of the patch effect with applications to ST-7 and LISA. *Classical and Quantum Gravity* 2006, 23: 2665.
- 14) Uyama E, et al.: Magnetic susceptibility and hardness of Au-xPt-yNb alloys for biomedical applications. *Acta biomaterialia* 2013, 9: 8449-8453.
- 15) Fischer J: Mechanical, thermal, and chemical analyses of the binary system Au - Ti in the development of a dental alloy. *Journal of biomedical materials research* 2000, 52: 678-686.
- 16) Takahashi T, et al.: Basic compositions of gold-titanium alloys for dental casting. *Journal-Japanese Society for Dental Materials and Devices* 1998, 17: 126-140.
- 17) Kim H-I, et al.: Isothermal age-hardening behaviour in a Au-1.6 wt% Ti alloy. *Dental materials journal* 1999, 18: 32-41.
- 18) Kawamura T, et al.: Effects of ternary additions on martensitic transformation of TiAu. *Materials Science and Engineering: A* 2006, 438-440: 383-386.