

超高磁場 MRI 装置に対応した低磁性金属材料の開発

近藤 亮太*

Development of Metallic Biomaterials with Low Magnetic Susceptibility for Using Under Ultra High Field MRI

Ryota KONDO

1. 金属製医療用デバイスと磁気共鳴画像診断 (MRI)

ステンレス鋼、コバルト-クロム合金、チタン (Ti) や Ti 合金は機械的特性に優れ、良好な耐食性を示すため、歯科インプラントや脳動脈瘤クリップ、骨固定材など、様々な医療用デバイスとして応用されている。また、これらの医療用デバイスの約80%が金属製であり、力学的信頼性の観点から、セラミック材料や高分子材料で代替することは、現状不可能である。しかし、金属材料は他の材料に比べ、比較的磁化率が高いため、磁気共鳴画像 (MRI) 上にアーチファクトと呼ばれる、画像欠損部、不明瞭部が発生してしまうという問題がある^[1-3]。

2. 金属製医療用デバイスに要求される性質と開発傾向

金属製医療用デバイスは上述したように、他の材料と比べて力学的信頼性に長けている。そのため、主に使用される範囲は、機械的強度、靱性が必要なデバイスであり、人工血管内挿術に用いられるステント、大腿部骨折時に用いられる人工股関節、未破裂脳動脈瘤クリッピング術に用いられる脳動脈瘤クリップなどが例として挙げられる。これら金属製医療用デバイスには、デバイスの小型化を目的とした機械的強度の向上、生体内安全性を保障するための耐食性の向上が求められる。また、生体親和性の向上や弾性率の制御など、個々のデバイスの用途に応じた性質が求められる。これらの性質に加えて近年の MRI 装置の発展に伴い、MRI に適応できる医療用金属材料の開発が必要とされている^[4-7]。

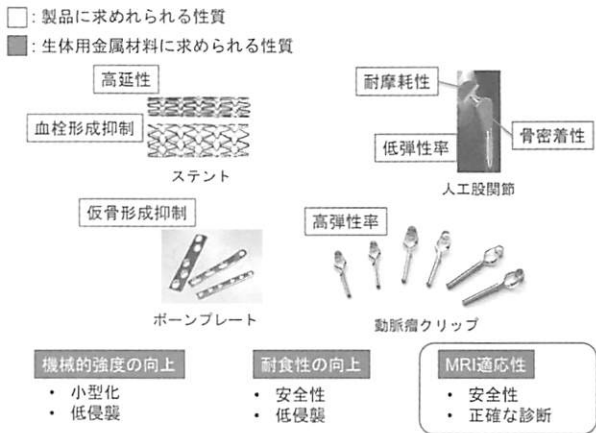


図1 主な金属製医療用デバイスと求められる性質

3. 磁気共鳴画像診断 (MRI) とは

MRI は軟組織造影性に優れ、骨などの撮像障害が皆無であるため、非侵襲的に内部組織を診断可能な技術として必要不可欠な技術である。また、X線コンピュータ断層撮影 (CT) 診断よりも軟組織に対する空間分解能が高く、早期病巣の発見や小病変の検出に優れている。しかし、MRI は原理上、強磁場を用い

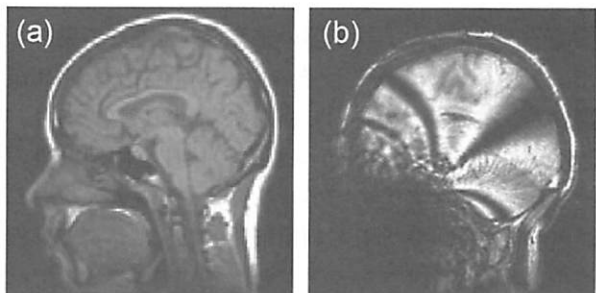


図2 (a) 通常の人体頭部 MRI 画像と (b) 歯科用補綴物によるアーチファクトの発生例

原稿受付 平成25年 9 月13日

* 化学生命工学部 化学物質工学科 助教

るため、生体内に金属製医療用デバイスが留置された場合、デバイス周辺の画像にアーチファクトと呼ばれる欠損部が生じてしまう問題が発生する（図2）。撮像時間の短縮、高精度画像の構築を目的に、MRIで用いる磁場強度は増大する傾向にあり、アーチファクト発生による診断障害が問題視されてきている。

4. MRI アーチファクトとその解決策

MRI 診断は診断部位に強磁場を印加し、水素原子の歳差運動の軸を揃え（コマの回転軸を揃えるイメージ）、共鳴周波数の電磁波を照射する。その際、歳差運動している水素原子の位相がずれ、電磁波の照射を停止すると、元の位相へと推移する。位相が元の位相へと推移する間に発生する信号を解析することで、断面画像が得られる。しかし、診断部位近傍に磁化率の高い金属材料が埋入されていた場合、装置の磁場によって金属が磁化され、新たな磁場を発生させてしまう。歳差運動している水素原子の共鳴周波数は、印加された磁場によって変わるため、目的の座標位置で水素原子の共鳴は起こらず、結果として画像の欠損部や不明瞭部位が生じてしまう（アーチファクトの発生）。このアーチファクト発生に関わる因子には主に、①MRI装置に用いる印加磁場の大きさと、②材料の磁化率が原因とされる^[8-11]。

従来のMRI装置は0.5T*（テスラ）から1.5Tの印加磁場を用いており、診断に時間がかかるため患者の負担になる、小さな病巣を発見しにくいなどの問題があった。そこで診断時間の短縮、早期病巣の発見を目的に、MRI装置の開発は印加磁場を増大する傾向にあり、2005年には3.0T-MRI装置が薬事認可を得た。現在、国内の3.0T-MRI装置は400台近く設置されている。また、10T-MRI装置の研究開発も進められている。

10T-MRIなどの超高磁場MRI装置の開発が行われる理由は、分解能の向上や計測時間の向上に留まらない。現状の問題として、3.0T-MRIが登場してから、金属材料由来のアーチファクト発生の問題が浮き彫りとなってきた。このような背景から、MRIで用いる磁場強度を落とし、検出器の感度を向上させる動きも出てきている。しかし、その中でも超高磁場MRIが開発されるのは、生体内で存在する量が微量であり、信号強度が弱い炭素やリンなどの核種を画像取得のターゲットとするためである。炭素やリンがイメージングのターゲットとして利用可能となれば、例えば細胞内の糖代謝がイメージングとしてリアルタイムで計測が可能となり、糖尿病の発症メカニズムや進展機構について明らかとすることが可能となり、病気の根本

的な治療へと結びつく。

※市販されている棒磁石（フェライト磁石）の磁束密度は0.05～0.1Tである。

5. 低磁性金属材料の開発

現状では、アーチファクト発生規模が小さい材料としてTiやTi合金を使用しているが、今後MRI装置に用いる磁場が増大すると、アーチファクトによる問題は一層顕著になることが予測される。したがって、アーチファクトの問題を解決するためには既存の材料よりも磁化率が低い生体用金属材料を開発する必要がある。

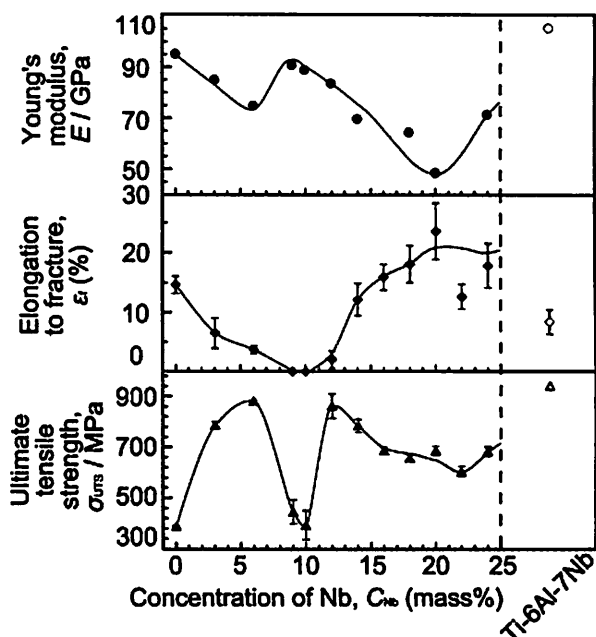


図3 Zr-Nb合金およびTi-6Al-7Nbの各組成のヤング率、破断伸び、引張強さとの関係

そこで、現在使われているTiやTi合金よりも低い磁化率を示す金属材料の開発が行われてきた。特にZrはTiと同族の元素でありTiよりも低い磁化率を示す（Zr: $1.36 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, Ti: $2.74 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ ）。また、Tiと同様に表面に強固な酸化皮膜を形成するため、良好な耐食性を示し、細胞毒性が低い材料であることが知られている。これらの観点から、低磁性Zr合金の開発が行われてきた。

6. 低磁性Zr合金の開発

Zr単体では十分な機械的特性を発揮することが難しいため、合金化による機械的特性の向上が試みられた。Zr-Nb合金はNb濃度の増加と共に構成する相が変化し、Zr-(0-24)mass%Nbの範囲ではα相(hcp)、

β 相 (bcc)、 ω 相 (六方晶系) の3つの相で構成される。機械的特性は構成する相によって大きく変化し、 α 相で構成する Zr-3Nb では機械的強度に優れ、広く医療応用されている Ti-6Al-7Nb と同程度の延性を示した。 $\beta + \omega$ 相で構成する Zr-9Nb は脆性破壊を呈し、 ω 相の割合が Zr-9Nb よりも低い Zr-14Nb では高強度と高延性を兼備した。

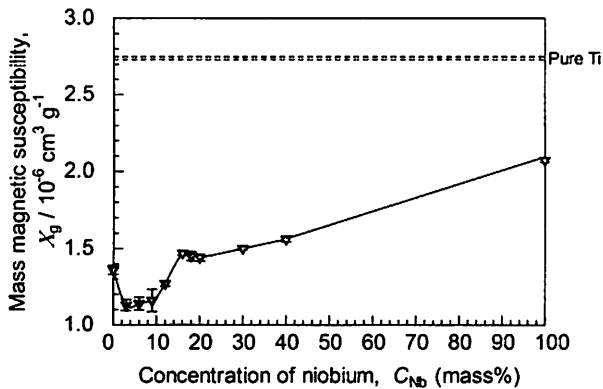


図4 Zr-Nb合金の組成と磁化率との関係

一方、磁化率について調べてみると、単純に Zr と Nb の構成比に応じて単調に変化するわけではなく、構成する相との磁化率とその割合に関与していることが分かった。つまり、Zr-Nb合金や Zr-Mo合金を用いて構成する相が及ぼす磁化率を調べたところ、Zr合金を構成する相と磁化率 χ との関係は、 $\chi_{\omega} < \chi_{\alpha} < \chi_{\beta}$ の関係にあることが明らかとなった。Zr-Nb合金、TiおよびTi合金の磁化率、Co-Cr合金の磁化率を図3に示す。Zr-Nb合金の磁化率はCo-Cr合金と比べて1/7以下、TiやTi合金と比べて1/3以下を示すことが分かった^[12-14]。

また、Zr-Nb合金の耐食性についても調べたところ、Zr-Nb合金のイオン溶出量は、TiやTi合金と比べて

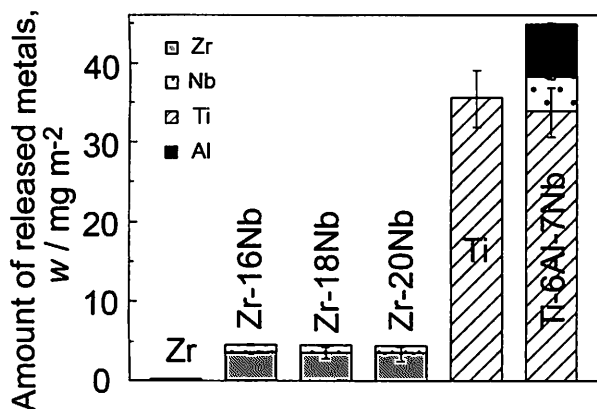


図5 Zr-Nb合金とTiおよびTi合金の1.0mass%乳酸に一週間浸漬後の各合金成分の溶出量

はるかに少ないことがわかった。しかし、純Zrと比較して本合金のイオン溶出量はNb濃度の増加と共に、ZrとNbのイオン溶出量が増大する傾向があった。そこで、貴金属元素であるPtやPdを微量添加すると、イオン溶出量を半分以下まで低減することがわかった。また、PtとPdはZrに対して固溶強化元素として働き、機械的特性も向上することを明らかとなった。

これらの機械的特性、磁化率との関係が明らかとなったことから、主に ω 相を利用した高延性と低磁性を兼備したZr合金の開発と、 α 相をベースとする高強度と低磁性を兼備したZr合金の開発に焦点を絞って研究が行われた。

7. ω 相を利用した高延性と低磁性を兼備したZr合金の開発

Zr-Nb合金を構成する ω 相の磁化率は最も低い。しかし ω 相が形成した場合、延性が著しく失われ、加工が不可能な材料であることがわかった。そこで、加工前は優れた延性を有する β 相で構成し、加工後に ω 相が形成すれば、優れた加工性と低磁性の両立が図れる可能性が示唆された。Zrと同じ構成相を持つTiでは、準安定 β 相で加工を施すことにより、ひずみ誘起 ω 相が形成することが知られている。そこで、優れた強度-延性バランスを示したZr-14Nbに熱処理を施し、準安定 β 相になるよう制御した。この準安定 β 型Zr-14Nbに加工を施したところ、ひずみ誘起 ω 相が形成し、Zr-Nb合金で最も磁化率が低かったZr-9Nbと同程度まで磁化率を低減する(図6)。また、この準安定 β 型Zr-14Nbは90%以上の冷間圧延が可能であり、脆化を伴わずに磁化率の低減することがわかった。

8. α 相をベースとする高強度と低磁性を兼備したZr合金の開発

Zr合金を構成する相の磁化率は β 相よりも α 相の方が低いことが明らかとなり、 α 相は ω 相よりも磁化率が高いものの、機械的強度に優れることが見出された。そこで、 α 相自体の磁化率を低減するために、Zrに対して α 安定型元素として働くSn(反磁性を示し、細胞毒性も低い)を選定し、合金化の特性を調べた。

Zr-Sn合金の磁化率は17mass%までSn濃度の増加と共に単調に低減し、 ω 相の制御により磁化率の低減を実現したZr-9Nbよりも低い磁化率を示した。また、Zr-17Snの機械的特性を調べたところ、Ti-6Al-7Nbに匹敵する機械的強度と延性を示し、優れた機械的性質を兼備していることも明らかとなった(図6)。

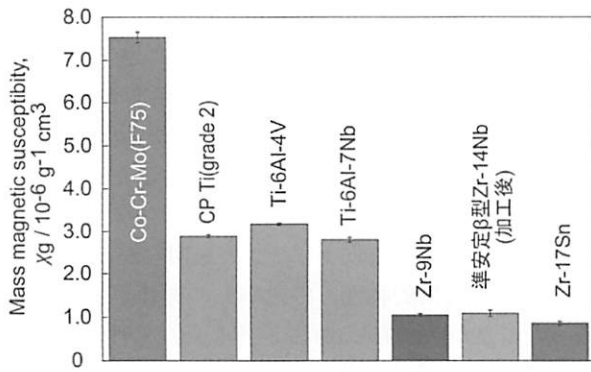


図6 代表的な金蔵材料の磁化率とZr合金の磁化率

9. 他の磁化率の低減方策

MRIにおける、金属製医療用デバイスによるアーチファクトの発生に関しては、既に1980年代に報告されている。しかし、当初のMRIに使用されていた磁場強度は0.15T～0.5Tであり、比較的磁化率が低いTiやTi合金であれば、アーチファクトによる診断障害はほとんど影響がなかった。しかし、2000年代になるとMRIで使用される磁場強度は1.5T～3.0Tへと上昇し、年々アーチファクトに関する報告が増加している。そして、2007年頃からこのアーチファクトを低減するために、金属材料の磁化率低減に関する研究が進められている（常磁性(Pt)と反磁性元素(Au)を合金化など）。また、FEMによるシミュレーションで常磁性(Bi)-反磁性材料(Ti)の複合化による磁化率の低減方法も提案されている。

参考文献

[1] Vuyst DD, Vanhoenacker F, Gielen J, Bernaerts A, Schepper DAM. Imaging features of musculoskeletal tuberculosis. *Eur Radiol* 2003;13:1809-19.

[2] Hudson TM, Hamlin DJ, Enneking WF, Pettersson H. Magnetic-resonance imaging of bone and soft tissue tumors: Early experience in 31 patients compared with computed tomography. *Skeletal Radiol* 1985;13:134-46.

[3] Schulz T, Tröbs RB, Schneider JP, Hirsch W, Puccini S, Schmidt F, et al. Pediatric MR-guided interventions. *Eur J Radiol* 2005;53:57-66.

[4] Hodgson RJ. (v) The basic science of MRI. *Orthopaedics and Trauma* 2011;25:119-30.

[5] Elison JM, Leggitt VL, Thomson M, Oyoyo U, Wycliffe ND. Influence of common orthodontic appliances on the diagnostic quality of cranial

magnetic resonance images. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2008;134:563-72.

[6] Brown MA, Carden JA, Coleman ER, McKinney Jr R, Spicer LD. Magnetic field effects on surgical ligation clips. *Magn Reson Imaging* 1987;5:443-53.

[7] Costa ALF, Appenzeller S, Yasuda CL, Pereira FR, Zanardi VA, Cendes F. Artifacts in brain magnetic resonance imaging due to metallic dental objects. *Med Oral Patol Oral* 2009;14: E278-E82.

[8] Kim Y, Muruganandham M, Modrick JM, Bayouth JE. Evaluation of artifacts and distortions of titanium applicators on 3.0-Tesla MRI: Feasibility of titanium applicators in MRI-guided brachytherapy for gynecological cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:947-55.

[9] Lu W, Pauly KB, Gold GE, Pauly JM, Hargreaves BA. SEMAC: Slice encoding for metal artifact correction in MRI. *Magn Reson Med* 2009;62: 66-76.

[10] Lee MJ, Kim S, Lee SA, Song HT, Huh YM, Kim DH, et al. Overcoming artifacts from metallic orthopedic implants at high-field-strength MR imaging and multi-detector CT. *Radiographics* 2007;27:791-803.

[11] Popowski Y, Hiltbrand E, Joliat D, Rouzaud M. Open magnetic resonance imaging using titanium-zirconium needles: improved accuracy for interstitial brachytherapy implants? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 47:759-65.

[12] Nomura N, Tanaka Y, Suyalatu, Kondo R, Doi H, Tsutsumi Y, et al. Effects of phase constitution of Zr-Nb alloys on their magnetic susceptibilities. *Mater Trans* 2009;50:2466-72.

[13] Suyalatu, Nomura N, Oya K, Tanaka Y, Kondo R, Doi H, et al. Microstructure and magnetic susceptibility of as-cast Zr-Mo alloys. *Acta Biomater* 2010;6:1033-8.

[14] Kondo R, Nomura N, Suyalatu, Tsutsumi Y, Doi H, Hanawa T. Microstructure and mechanical properties of as-cast Zr-Nb alloys. *Acta Biomater* 2011;7:4278-84.