

入して評価した。

(2. 1) 埋入

体重 2.8-3.2kg の雄の日本白色家兔をペントバルビタール (0.5mL/kg) の静脈内注射にて麻酔し、0.5%リドカインの局所麻酔を行なった。膝の内側に約 3cm の皮膚切開を行い、筋膜と骨膜を同長同方向に切開し、脛骨骨皮質を露出した。デンタル・バーを使用して 16 x 2 mm² の骨孔を、脛骨長軸に平行に内側皮質と外側皮質と貫くように作成。骨孔を生理食塩水にて洗浄後、骨孔内に (1) で作成したチタン板のうち一枚を挿入した。筋膜と皮膚を層縫合し、同様の操作を反対側に対しても行った。埋入後 4 週後に家兔をペントバルビタール過量投与によって安楽死させ、チタン材料を含む脛骨近位部を摘出した。

(倫理面での配慮)

本研究は京都大学大学院医学研究科動物実験委員会の承認のもとに行われている。

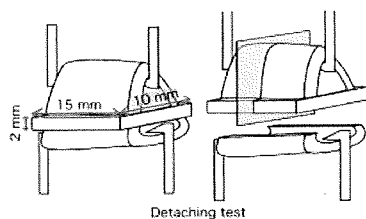


図 1

(2. 2)

摘出した骨-チタンに対し引きはがし強度測定を行った。図 1 の様にチタン板を挟んで両側の骨にフックを掛け、牽引した。この際、チタンから骨がはがれる際の負荷を引きはがし強度として記録した。それぞれの化学処理チタン 5 枚ずつに関して引きはがし強度測定を行った。

(2. 3)

摘出した骨-チタンを染色し組織観察を

行った。まず摘出組織を固定のため 10%ホルマリン溶液に 1 週間浸漬し、その後脱水のため段階的濃度のエタノールに 3 日ずつ浸漬した。その後、バンドソウ (BP-3000CP、EXACT cutting system, Norderstedt) にて切り出し、ダイヤモンドペーパーにて 60 μm の薄さとなるまで研磨したあと Stevenel's blue、Van Gieson's picro fuchsin にて染色し、蛍光顕微鏡 (ECLIPSE 80i, Nikon) にて観察した。

C. 結果

4 週後の引きはがし試験の結果はそれぞれの処理チタンにおいて①平均 7.1N(標準偏差 3.2)、②5.1N(2.0)、③13.3N(4.7)、④4.9N(1.9)と③処理チタンが他の群と比較して有意に引きはがし強度が強いという結果となった (図 2)。

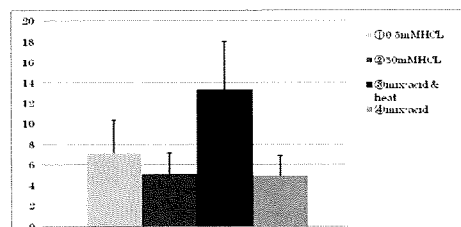


図 2

また、蛍光顕微鏡での組織観察の結果、③処理チタン (図 3) は④処理チタン (図 4) に比較して多くの骨-チタンの結合を示していた。

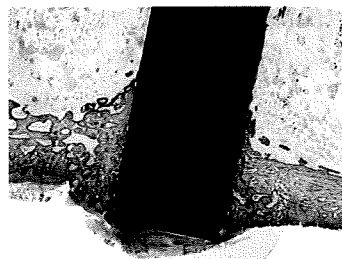


図 3

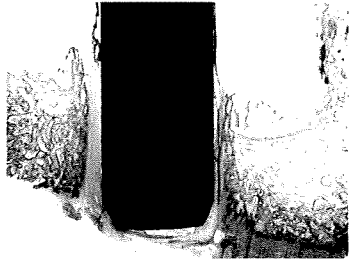


図 4

D. 考察

図 2 に示した様に、混酸+加熱処理チタンはこれまで開発されてきた塩酸処理群に対して高い引きはがし強度を示しており、混酸処理が短時間で高い生体活性を付与する方法である事が示された。しかし一方では、混酸処理のみで加熱を行わなかったチタンでは引きはがし強度は混酸+加熱チタンに劣り、組織観察にても骨-チタン結合量に差がみられた。この差は、加熱処理により上昇するゼータ電位によってもたらされたと考えられる。混酸加熱処理は従来のアルカリ加熱処理と比較しても 2 時間と非常に短時間で処理することが出来るだけでなく、高い生体活性を付与することが可能である事が明らかになった。テーラーメイド型運動器デバイスの作成においては短時間で生体活性化を達成することのメリットは大きく、本技術は次年度以降も引き続き発展させる予定である。

E. 結論

本研究によって以下の結果を得た。

66.3% H_2SO_4 (w/w)溶液と 10.6% HCl (w/w)溶液を 1 : 1 に混合した混酸溶液を用いてチタン板を処理した後、大気中 600°C に加熱したものは、家兎脛骨に 4 週間の埋入で高い引きはがし強度を示すほどの高い生体活性を示した。

上述の生体活性は、酸処理-加熱処理後の

表面がプラス電位を有し、体液中の p イオンがまず表面に結合し、その結果表面電位がマイナスになった時点でプラス電位を持つ Ca イオンが表面に結合することにより得られると推測された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

テーラーメイドデバイス造形技術の確立に関する研究

研究分担者 竹本充 京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

研究要旨 選択的レーザー溶融法により作成した三次元構造体の微細構造の造形精度の向上と、緻密部の高密度化、高強度化をターゲットにした造形パラメータの最適化を行った。具体的には造形可能な壁厚、細枝径、孔径がそれぞれ 340 μm 、150 μm 、200 μm となり、従来と比較して 30～50%程度向上した。緻密部の造形誤差は 50 μm 以下、密度は 99%以上と満足出来るものであった。動物治療用インプラント、手術シミュレーション用インプラントの作成を繰り返す過程で、造形の効率化や高速化も行った。石膏による骨モデルを使用したテーラーメイドデバイスの手術シミュレーションを行うため、三次元インクジェットプリンターによる造形を開始し、最適画像処理条件などについて検討した

1. 造形技術向上についての研究

1-①画像処理技術の向上

A. 研究目的

一般に CT の解像度は粗く、CT 画像から抽出した骨データのままでは段ができたデータとなる。(下図の「オリジナル」)。放射線被爆の関係から粗い解像度の CT 画像から滑らかな画像データを生成する方法を確立しておく。

B. 研究方法

Magics にはデータを滑らかにするため、スムーズ処理、リファイン&スムーズ処理の2種類の処理方法がある。これらの機能を活用してより滑らかな画像データを生成する手法を探る。

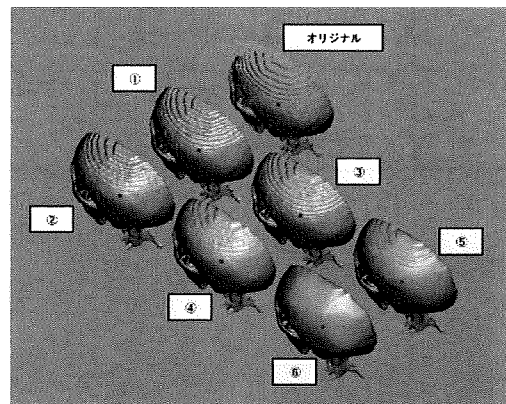


図. スムージング比較

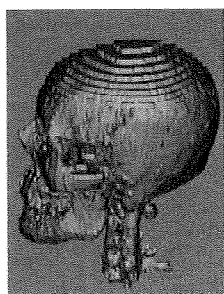
C. 研究結果

従来からあるスムーズ処理ではなかなかスムーズにならず (①、②)、処理回数を増やすと細かい部分がなくなってしまうような不具合がある。リファイン&スムーズ処理はスムーズ処理より精度が高く、比較的形狀を保持したまま滑らかな面を作ることができる (③、④)。しかし、リファイン&スムーズ処理を使っても解像度が粗すぎると段がなくなることがある。そ

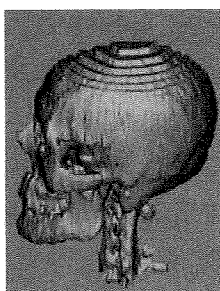
ここで、リファイン&スムーズ処理とパッチ数削減処理を組み合わせた方法を試した。パッチ数削減処理は元々スムージングを目的としたものではないが、複数に分かれた三角パッチを1つにまとめる処理であるから、スムージングに近い役割も果たす。この処理を1度行ったものが⑤、同じ処理を2度繰り返し行ったものが⑥である。従来手法に比べて表面が非常に滑らかになる。

表. 検証内容

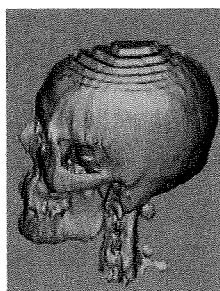
	内容
①	スムージング
②	スムージング×3回
③	リファイン&スムーズ
④	リファイン&スムーズ×3回
⑤	リファイン&スムーズ→パッチ削減
⑥	リファイン&スムーズ→パッチ削減×2回



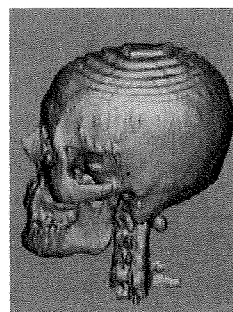
オリジナル



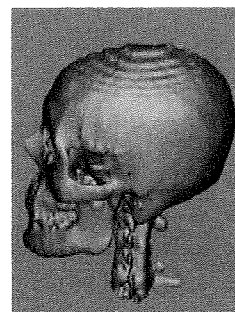
①スムージング



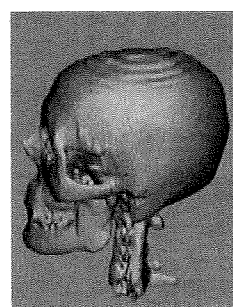
②スムージング×3回



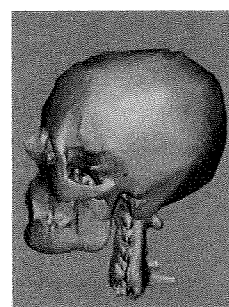
③リファイン&スムーズ



④リファイン&スムーズ×3回



⑤リファイン&スムーズ→パッチ削減



⑥リファイン&スムーズ→パッチ削減×2回

D. 考察・結論

リファイン&スムーズ処理とパッチ数削減処理を組み合わせた方法により、従来手法に比べて表面が非常に滑らかな画像データが得られるようになった。これにより、CT撮影時の解像度を上げることなく、粗いCT画像からでも、スムージングされた画像が得られるようになった。

1-②内部空隙低減の為の造形パラメータの確立

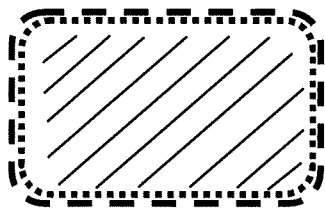
A. 研究目的

造形物のCT画像により、造形物内部に多数空隙が確認され、引張り強度や疲労強度に影響する為、造形パラメータの見直しを行い、内部照射レーザパラメータ (Hatch) の

レーザー走査幅 (HatchDistance) を変更し、密度を倍にすることで低減可能であることが判明している。しかし、照射時間が倍となるため、生産性の低下が新たな課題となり、生産性を維持した新たな方法を探ることとした。

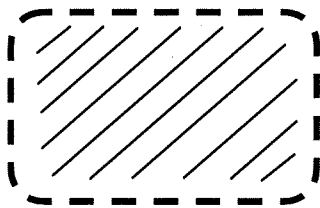
B. 研究方法

造形物の CT 画像により、内部空隙は平面部に比べて輪郭部と平面部との隙間に多く点在することが判明しており、その隙間部分へ集中的にレーザー照射する方法を検討した。具体的には、輪郭部を形成する為のレーザー照射 (PreContour) と平面を形成する為のレーザー照射 (Hatch) の隙間に再度輪郭部を形成する為のレーザー (PostContour) を照射することで内部空隙の低減を図った。

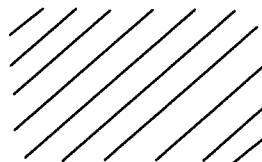


- - - PreContour
 PostContour
 — Hatch

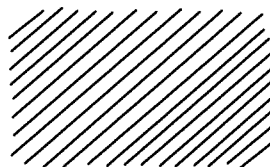
① 標準パラメータ (PreContour+ Hatch)



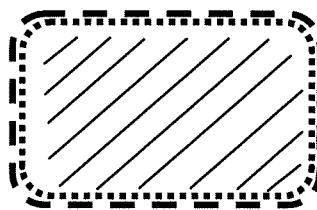
② 標準 Hatch のみ (Hatch Distance= 0.18mm)



③ 高細 Hatch のみ (Hatch Distance= 0.09mm)



④ Double Contour (PreContour + PostContour + 標準 Hatch)



C. 研究結果

純 Ti 比重 4.51

	①標準パラメータ	②標準 Hatch のみ Distance= 0.18mm	③高細 Hatch のみ Distance= 0.09mm	④ Double Contour
比重	4.47	4.50	4.51	4.50
内部空隙率	0.85%	0.14%	0%	0.14%
造形時間比	1	0.9	1.8	1.1

・①と②の比重比較により、Contour と Hatch の隙間と平面部に空隙が存在することが確認できる。また、比重を測定することにより内部空隙率を推測できることが判明した。

- ・②と③から、Hatch を密に照射することで空隙をなくすことが可能。
- ・①と④を比較により Contour を2回照射することで Contour と Hatch の隙間の空隙は解消可能。また、Contour のレーザー走査速度は Hatch に比べ速く、照射範囲も狭いため、標準パラメータとの造形時間比は約 1.1 倍程度となった。

D. 考察・結論

レーザー焼結装置メーカー (EOS 社) から提供された標準パラメータにおいては、内部空隙が 1%弱発生していたが、Hatch のみで造形することで内部空隙を減らす効果はあった。(②③) しかし、輪郭部を照射しない場合、外形精度が悪くなり、かつ微細部への照射も行われなくなるため微細造形物には対応できない。

照射パラメータを精査し導き出した④の造形パラメータを使用することで、造形時間の増加を抑えたまま内部空隙の低減した微細構造体の造形が可能となった。

1-③微細構造体の造形手法の確立

A. 研究目的

生体活性が有利に働く為の人工骨の海綿骨構造の孔径、空隙率等が決まりつつある中、それらの条件を満たす微細構造体の造形手法を確立する必要があった。

画像処理時のデータと造形パラメータを見直し、狙い通りの寸法に制御可能な再現性のある造形手法を導き出す必要があった。

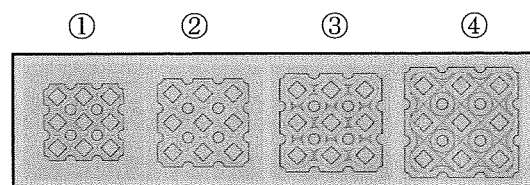
B. 研究方法

造形データの孔径を直径 $300\mu\text{m}$ に固定し、壁厚のみを変化させたデータを作成し、

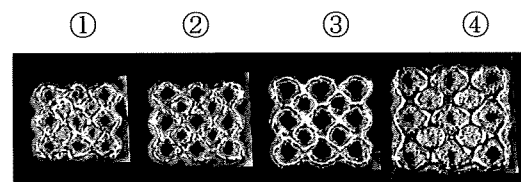
目標とする孔径となる造形パラメータの探求と造形物の再現性を確認する。

C. 研究結果

造形用データ (緑色が Contour 及び Hatch、赤色が Edge を表す)



造形結果



写真から、丸孔の直径を $300\mu\text{m}$ に固定しているにもかかわらず、壁厚を変化させると孔径の仕上がりサイズが変化している事が分かる。これはビームオフセットの倍 ($340\mu\text{m}$) 以下となる薄い壁厚部には Edge パラメータのみだが、それを越える壁厚部の場合、Hatch、Contour、Edge パラメータが混在しており、パラメータの混在するモードにおいて、繊細なレーザー熱量の調整が行えず造形誤差が発生しているためである。 Hatch や Edge、Contour のレーザー軌跡が混在する場合には、繊細な制御は極めて困難で、狙い通りの造形は難しいことがわかった。これを踏まえ、最小壁厚がビームオフセットの倍 ($340\mu\text{m}$) 以下となるように調整したデータを作成することで、Edge パラメータによるレーザー1本の軌跡となるように制御可能となり、狙い通りの造形が可能になった。

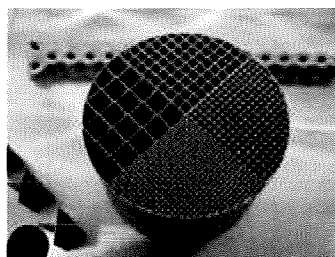
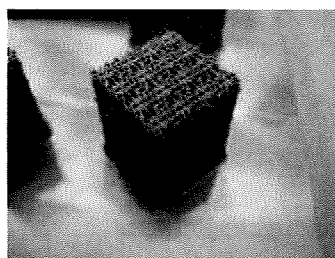
D. 考察・結論

従来、造形の際に使っているパラメータは Hatch (面)、Edge (線)、Contour (輪郭) が入り混じったもので、データ上の造形物の太さによって各パラメータが切り替わって使用された。この方法は大きな造形物には良いが、微細な造形物ではある部分が急に太くなったり細くなったりということが起こる (前図④ Hatch で焼かれている部分が太く、Edge で焼かれている部分が細くなる)。海綿骨のような微細な造形では Edge パラメータのみを用いて造形が可能である。①、②がエッジパラメータのみで焼結する際のレーザーの軌跡を表しており、Hatch となる部分がなく、太さは全て一定になる。通常手法と Edge のみで造形した造形物を見比べると、通常パラメータでは孔の空き方に差があるが、Edge のみでは孔の空き方が比較的均一になっていることがわかる。この方法は微細な造形に有効だが太さが統一されてしまう欠点がある (Edge パラメータによる造形では通常 $340\mu\text{m}$ 程になる)。均一でないデータの場合、設計データと空隙率が異なって造形されてしまうので、狙った空隙率で造形するためには、元のモデルの変更、拡大縮小による空隙率の制御が必要になる。Hatch、Edge、Contour の各レーザー 1 本で造形される壁厚は次のとおりであった

	Hatch	Edge	Contour
壁厚 (μm)	480	340	270

結果、最小壁厚は Contour の $270\mu\text{m}$ だったが不安定であるため、Edge ビーム 1 本で

照射された $340\mu\text{m}$ を制御可能な最小壁厚と定義して、データ上で壁厚を $340\mu\text{m}$ で設計する事で狙った孔径も再現可能となる。以下は Edge のみで造形したサンプルで、狙い通りの造形物に仕上がっている。



1-④造形サポートパラメータの設計手法の確立

A. 研究目的

海面骨体や微細構造体 (幾何学的構造体) の造形において、本体と造形プレート間にあるサポートを標準パラメータで造形した場合、造形後に造形プレートから本体を取り外す際、海綿骨体や微細構造体部分を壊すことが問題となった。サポートは造形時には強度が必要だが、取り外しには軟弱であることが望ましい。その為、造形、取外し両方可能にするサポート条件を見つける

ことが必要となった。

B. 研究方法

本体を造形プレートから取り外す方法としてワイヤーカッター、レーザーカッターを用いる方法があるが、取り外し作業工程（外注作業）が入り即時性を失うことになる。ここでは、サポートを造形する為のパラメータを用意し、それぞれの適性を評価して、造形時の強度を保ち、取外しが容易なサポート用造形パラメータを探求する。

C. 研究結果

造形パラメータとして標準を含めた 5 種類を用意して評価を行った。

造形パラメータ	標準	Hatch h	Edge	Edge Cont	Contour r
ビームパワー (w)	78	117	58.5	58.5	58.5
ビーム走査速度 (mm/sec)	100	225	200	300	400
ビームエネルギー (w/mm/sec)	0.78	0.52	0.29	0.20	0.15

各パラメータに対する相対評価

D. 考察・結論

評価の結果、あらゆる条件を満足させるパラメータは存在せずトレードオフの関係にあることが分かった。総合的に判断して、上表のサポート造形用パラメータ 5 種類の中から、緻密体:Edge、海綿骨体:EdgeCont、微細構造体:Contour と 3 種類の造形パラメータを使い分ける事に対応することとした。

1-⑤チタン粉末撒布用リコータブレードの開発

A. 研究目的

本来のリコータブレードはセラミックブレードが使用されており、刃が硬く造形照射面との接触圧力が強い為、造形物本体とブレードとの接触によりパーツをクラッシュさせることが多かった。それを回避するため、カーボン製のブラシブレードが供給され飛躍的に造形成功率が高まったが、幾何学的微細構造体（セメント注入試験用サンプル）の造形においてブラシが摩耗し、造形に失敗するという不具合がみられた。その為、ブラシブレードに代わる新型のブレード開発が急務となった。

B. 研究方法

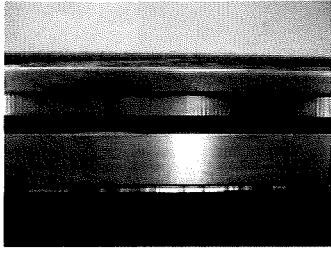
従来のセラミックブレード、ブラシブレードに代わるブレードとして、以下の金属製ブレード 3 種類を用意し、耐久性、パウダー撒布性、微細構造物再現性を評価した。

- ①アーカム社の電子ビーム造形機で使用されているブレードを EOS 用に改造
- ②市販のステンレス材を加工したブレード
- ③グラビア印刷のドクターブレード（セラ

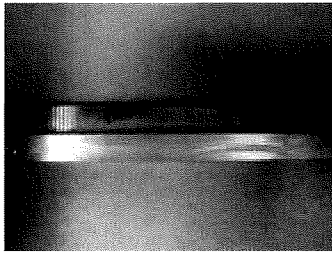
	標準	Hatch ch	Edge ge	Edge Cont	Contour
サポート強度	◎	◎	○	△	×
本体との剥離性	×	×	△	○	◎
緻密体相性	○	◎	○	△	×
海綿骨体相性	×	×	○	◎	○
微細構造体相性	×	×	×	×	○
総合評価 (10 点満点)	5	6	7	7	7

ミックコーティングステンレス刃) を改造

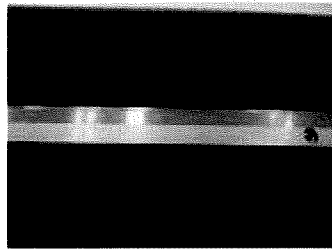
①



②



③



C. 研究結果

各ブレードの耐久性、パウダー撒布性、微細構造物の再現性は以下の表の通りとなった。

ブレード種類	耐久性	パウダー撒布性	微細造形物再現性
①アーカムブレード	○	○	△
②ステンレス製ブレード	○	△	△
③グラビアブレード	×	◎	×
セラミックブレード	◎	◎	×
ブラシブレード	×	○	◎

D. 考察・結論

微細造形物の再現性においては、ブラシブレードが優位であるが、造形物の形状による摩耗で耐久性に課題を残している。評価した3種類の中ではアーカムブレードが最も良く、パウダーの撒布方向に弾力性を持たせたことにより、ある程度の微細造形物も対応可能となっている。当面、造形物に含まれる微細構造体の形状（ランダムか幾何学的か）に応じてブラシブレードとアーカムブレードを使い分けることで対応してゆくが、ブラシブレード相当の微細構造物が造形可能なブレード開発を継続していく。

2. 三次元プリンターによる造形物の完成度についての検討

2-① 三次元プリンターによる石膏製三次元実体造形技術の確立

A. 研究目的

石膏による骨モデルを使用したテーラードデバイス（手術シミュレーション）を行うため、佐川印刷日野工場内（滋賀県蒲生郡）に設置した三次元インクジェットプリンター（ZPrinter）による造形を開始した。

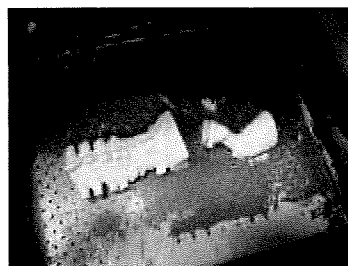
B. 研究方法

以下の作業工程により石膏製三次元実体造形技術を確立した。

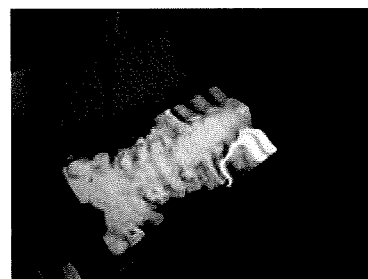
【作業工程】

- ① データ作成
- ② 造形
- ③ 取り出し
- ④ 粉末除去
- ⑤ ボンド処理・乾燥

- ① データは STL データが標準フォーマットとなり、ZPrinter 上で拡大、縮小、配置方向等が変更可能。チタン造形機（レーザー焼結機）と違い造形用サポートを必要としない。
- ② 積層ピッチ $100\mu\text{m}$ で、【造形メカニズム】のサイクルで造形される。造形サイズは最大で $203\times 254\times 203\text{mm}$ の造形が可能。
- ③ 取り出しを自動で行った場合、80%程度の粉末除去が可能。



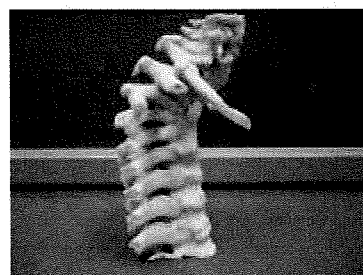
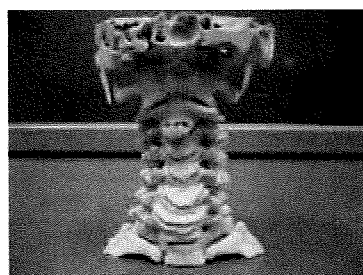
- ④ プリンター内に設置されたエアブロー装置により 95%以上のリサイクル率で粉末が回収される。
- ⑤ 取り出した直後の造形物は非常に脆い為、シアノアクリレート系のボンドに造形物をドブ漬けし、乾燥後完全固形化する。乾燥時間は約半日。



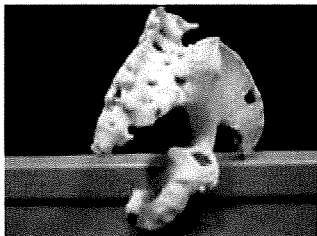
C. 研究結果

【三次元プリンターによる造形物例】

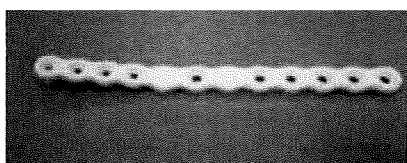
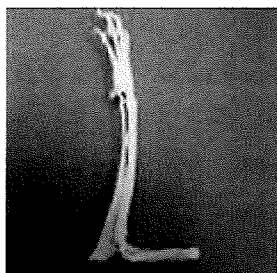
頷椎



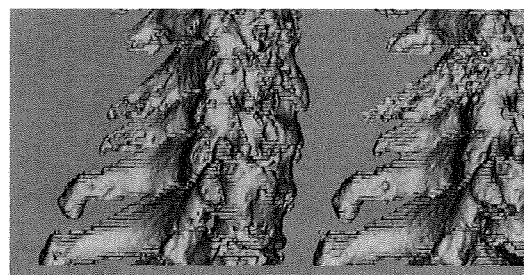
骨盤



動物用



CT 画像からの骨抽出では、どの範囲で抽出するかを閾値の設定で行う。一般に CT 画像では骨の部分の数値が高く、筋肉や臓器の部分は数値が低く撮像されるため、ある閾値以上を抽出すると骨の部分のみが取り出せるようになる。しかし、実際には肋骨のような細い骨は数値が低めに撮像され、大腿骨のような太い骨では数値が高めに撮像される。そのため、たとえば肋骨に合わせた閾値を設定すると大腿骨にノイズが残ってしまい、大腿骨に合わせた閾値を設定すると肋骨の部分が欠損してしまう。



D. 考察・結論

三次元プリンターはレーザー焼結機と同じエリア内に設置してあり、画像処理装置の設置してある本社（京都府向日市）とネットワークで接続されている。京都大学病院（京都市左京区）から CT 画像をオンラインまたはメディアで受取り、本社で画像処理を行った後、リアルタイムで日野工場へデータ転送し、すぐさま三次元プリンターで造形することが可能である。造形後、ボンドを浸潤させ約半日乾燥させた後に配送することができる。うまくスケジュールすれば CT 画像を入手してから配送まで最短で 2 日で行える体制を整えた。

2-② 三次元プリンター骨抽出時の閾値選択についての検討

A. 研究目的

図. データ欠損の例（左：閾値厳しい／右：閾値ゆるい）

B. 研究方法

インプラントが埋め込まれた箇所で見られるハレーションも同様で、閾値をゆるくするとハレーションの部分を取り出してしまうため、閾値を厳しく（高く）設定してハレーションを取り出さないようにし、最適な閾値を求める。

C. 研究結果と考察

具体的な閾値は CT 画像の撮影条件などで異なるが、今回試した例では閾値を 110 以上と設定すると欠損がない状態で抽出されるが、ハレーションが出てしまった。200 以上とするとハレーションは消えるが、欠損が出る部位があった。最終的には 2 つの

データの良いところを抜き出し、結合して使用する方法を選択した。

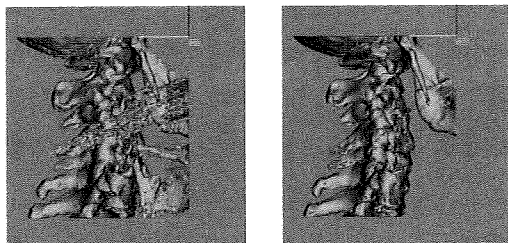


図. ハレーション/データ欠損の例 (左: 閾値 110/右: 閾値 200)

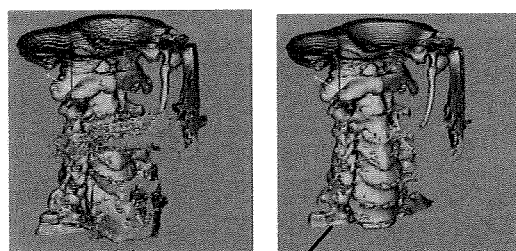


図. ハレーション除去の例 (左: 閾値 110 /右: 閾値 200)

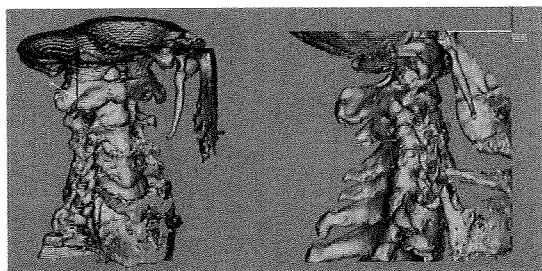


図. 最終データ (ハレーションのあった部分のみ違う閾値のデータを埋め込み)

D. 結論

データを結合して使用する方法を採用することでハレーションの少ない三次元構造体の作成が可能になった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2009-130246

犬の頸部腹側減圧術および該頸部腹側減圧術において使用するインプラント

(犬の頸部椎間板突出・逸脱を治療するための手術方法)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

動物病院と連携したシミュレーション（疾病犬の治療）に関する研究

研究分担者 竹本充 京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

研究要旨 大型犬の難治性頸椎疾患の治療方法は確立されていない。本技術を用いることで新規治療方法を確立することが可能となる。一方、ペット用小型犬の四肢骨折が多発していますが、細い四肢骨に適合するインプラントがなく、治療は困難を極めていいる。本研究では動物病院との連携で実際の疾病動物の治療に本技術を導入し、ヒトへの治療のシミュレーションのみならず、疾病動物への新規治療技術の確立を目的として研究を行う。

A. 研究目的

大型犬に発症する頸椎椎間板変性の原因は解明されておらず、それに続発して生じる四肢不全麻痺の治療には難渋する（図1）。



図1：術前MRIでの脊髄圧迫

現在一般的に行われている手術方法はVentral Slot法であり、頸椎前方からの顕微鏡下での除圧手術である。この方法により、一期的な神経除圧を行う事ができ、四肢麻痺の回復が得られる症例もあるが、除圧操作により生じる脊柱不安定性により再

度四肢麻痺を生じる事が多く、その治療方法は現在のところ見いだされていない。このような病態はヒト頸椎疾患においても同様に認められる現象であり、ヒトの場合には除圧手術後に生じた骨欠損部に自家骨を移植し、チタン製の内固定材にて脊柱再建を行い、二次的に発症する脊柱不安定性による麻痺を回避している。本研究ではこれまでには不可能であった犬の骨モデルを作成し、欠損部に三次元的に適合する人工骨を作成し、ヒト頸椎疾患の治療に準じた手術治療を犬においても可能とすることを目的とする。また、同時に四肢麻痺発症から、骨データ抽出、インプラント設計、インプラント作成、表面処理、滅菌処理、手術に至るまでのシミュレーションを行う事で、ヒトへの本技術の応用に向けての問題点を模索する。

一方、近年のペットブームにより小型犬の四肢骨骨折が多発している（図2）。



図2：前足骨折のレントゲン像

しかし、小型犬の細い四肢骨に適合するインプラントがなく、治療は困難を極めてい
る。本研究ではこのような難治性疾患に対しても本技術を応用するために治療シミュ
レーションを行う。

B. 研究方法

滋賀県草津市のアツキ動物病院・井尻篤木獣医師および大阪府門真市のファール動物医療センター・山口力獣医師の協力を受けて、疾病犬の情報の提供を受ける。

疾病犬が上記病院を受診し、レントゲン、CT、MRI および理学所見により頸椎椎間板変性に伴う四肢麻痺であることの診断がつき、難治性である事が判明した場合に、上記獣医師は疾病犬飼い主と治療方針の相談を行う。本研究の目的、利点、問題点など十分に説明し、同時に続発する遅発性の四肢麻痺の可能性を十分に説明した上で従来法（Ventral Slot 法による神経除圧）と本研究への参加を飼い主の自由意志で選択し

ていただく。

（治療の流れ）

- ① 疾病犬の発生
- ② 疾病犬飼い主からの本研究への参加の同意取得
- ③ 疾病犬の画像データの解析および設計（図3）
- ④ RP 法を用いたチタン人工骨の作成（図4）
- ⑤ 人工骨へのアルカリ加熱処理
- ⑥ エチレンガス滅菌処理
- ⑦ 疾病犬の手術（図5）
- ⑧ 適合性評価（図6）

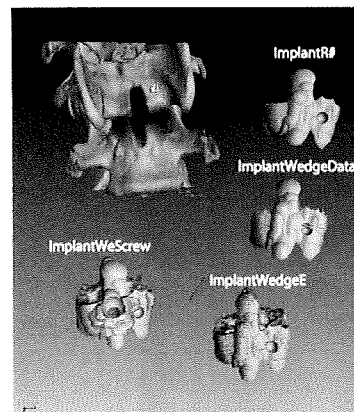


図3：疾病犬 CT データからの人工骨設計

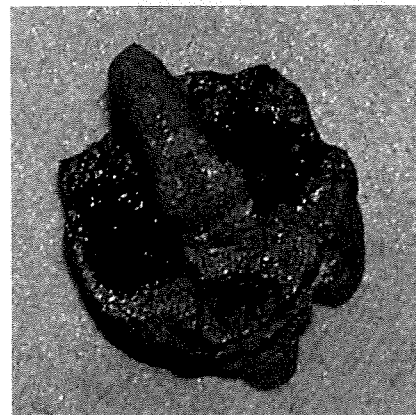


図4：チタン人工骨

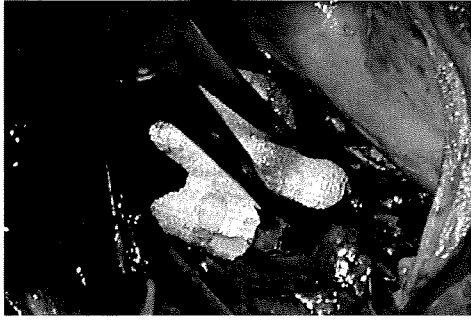


図5：インプラントの手術的埋入

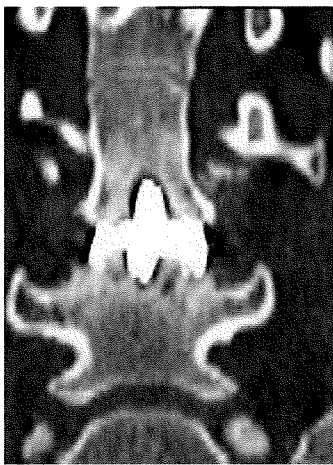


図6：術後 CT での適合性評価

小型犬四肢骨骨折治療用デバイス（図7）は現在、インプラントデザインなどの評価を行っており、22年度以降の臨床応用を想定している。



図7：骨折治療用デバイスプロトタイプ

（倫理面での配慮）

本研究における疾病犬および飼い主情報は今後行う予定である臨床試験において極めて重要なデータとなるため、CT 画像、チタン人工骨などは整形外科教室において、研究代表者の厳重な管理のもの保管する。チタン人工骨作成などに関して発生する諸経費はすべて当教室が負担し、治療費は従来法に準じた方法で飼い主に請求する。

C. 研究結果

6 例の難治性頸椎疾患による四肢麻痺の疾病犬の治療を行った。疾病犬発生から手術治療に至までの期間を 1 週間まで短縮することができた。

疾病犬の内訳を（表）に示す。治療成績は良好であり、新規治療にともなう重篤な合併症は生じていない。

Case	犬種	固定椎間
#1	ドーベルマン	C6/7
#2	バーニーズ	C5/6
#3	ラブラドル	C5/6
#4	雑種	C4/5
#5	雑種	C4/5
#6	ダルメシアン	C5/6/7

D. 考察

難治性頸椎疾病犬に対する新規治療の方向性を示唆する事ができた。同時にヒトへの応用に向けてのインプラント作成に要する期間の短縮を達成することができた。患者発生から手術までの約 1 週間という期間はヒトにおける整形外科疾患の治療では急性期治療を要する疾病においても十分に臨床応用できる期間であり、本研究技術の臨床応用への現実性を確認することができた。

犬頸椎手術における問題点としては、初期固定性、長期安定性などであり、今後、さらなる改良と追跡調査により新規治療を確立していく方針である。また、小型犬の四肢骨骨折に対する本研究の応用も、同時に進めており、22年度以降も有効なインプラント開発を進めていく。

E. 結論

三次元プリンターを用いた骨欠損修復に対するテーラーメイド医療シミュレーションのためのパイロット研究のプロトコル作成および患者データを用いたシミュレーションを行った。多くの問題点が判明し、安全な臨床応用には22年度以降のさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

プロトコル作成 三次元プリンターを用いた骨欠損修復に対するテーラーメイド
医療シミュレーションのためのパイロット研究

研究分担者 中山富貴 京都大学大学院医学研究科整形外科 講師

研究要旨 大きな骨欠損を骨盤骨や下肢骨に有する患者CTデータから三次元プリンターを用いた骨モデルを作成する。欠損部の形状に適合するチタン製人工骨をレーザー焼結ラピッドプロトタイプング法で作成する。作成した人工骨を手術の際に欠損部に設置し、その適合性を確認し、自家骨や同種骨を充填するためのテンプレートとして用いる。その正確性および再現性を評価し、テーラーメイド医療として臨床的に用いる人工骨のシミュレーションとする。

A. 研究目的

荷重骨である骨盤骨や下肢骨に生じた大きな骨欠損の修復は極めて困難であり、現在は自家骨、同種骨、セラミックス、金属プレートなどを併用した再建術が行われているが、早期の脱転、安定化するまでの長い免荷期間など問題は多い。われわれは欠損部位に適合する外部構造および要求される力学的特性に応じて内部構造を制御することのできるチタン製人工骨を作成する技術をすでに確立している。本研究においてはその技術を臨床応用するためのシミュレーションとして三次元プリンターを用いて欠損骨を造形し、そのデータをもとに、手術前に欠損部に適合する形状のチタン製人工骨を作成し、手術に用いる際の正確性や再現性を確認する。近い将来、本研究成果をテーラーメイド医療へと展開させる。

治療に難渋する大きな骨欠損を生じた骨盤骨や下肢骨の修復治療の新しい術式を確立するとともに、患者が失う運動機能の即時的な再建を達成し、患者個々の状態に応じた適切な手術手技を確立することで、臨床的・社会的意義は大きいと考える。

B. 研究方法

1. 未承認医薬品等臨床介入研究
2. 対象者登録期間：1年間とし、追跡調査は行わない。
3. 対象患者数：10例（骨盤骨の大きな骨欠損を人工関節設置とともに修復する必要がある疾患および腫瘍搔爬により生じる下肢骨欠損症例は比較的稀であり、当院における手術実績から本研究の対象者を10例と設定した。）
4. 骨盤骨や下肢骨の骨欠損に対して、再建手術が必要な患者で、研究の主旨に賛同を得られ、インフォームド・コンセント（IC）が取得できた場合に試験参加者として登録する。

ICが取得できた試験参加者の個人情報京都大学大学院医学研究科整形外科学教室において登録する。医学部附属病院放射線科においてMDCT（マルチスライスコンピュータ断層撮影装置）撮影を行い、そのデータをもとに三次元プリンター（ZPrinter450：DICO社 佐川印刷の工場内に設置）を用いて石膏造形物の作成を行う（図1）。



図1：三次元プリンター ZPrinter450

実際の術者が造形した骨盤や下肢骨を再建する際に補填が必要な欠損部の三次元的な情報を作成し、その三次元データからチタン製人工骨をレーザー焼結ラピッドプロトタイピング技術（EOSINT：EOS社）を用いて作成する。患者画像データ解析および手術計画は京都大学大学院医学研究科整形外科教室で行い、骨造形および人工骨作成は佐川印刷株式会社において研究代表者の指導で行う。作成した人工骨を医学部附属病院中央手術部において責任医師の指導の下、エチレンオキサイドガス滅菌を行い、手術室内の保管ロッカー内に保管する。ロッカーは施錠し、分担責任医師が管理する。実際の手術の際に骨欠損部に設置し、その形状的な適合性を評価する。同時に自家骨や同種骨を移植する場合のテンプレートとして用いる。人工骨を体内に残留させる事はない。

（倫理面での配慮）

本研究における個人情報は今後行う予定である臨床試験において極めて重要なデータとなるため、MDCT画像、石膏造形物、チタン人工骨などは整形外科教室において

研究代表者の厳重な管理のもの保管する。三次元プリンターを用いた造形およびチタン人工骨の製造を行う「佐川印刷」においては、個人情報の漏出を起こさないよう、研究代表者および担当研究者の管理のもとで、データの取り扱いをおこなう。

C. 研究結果

上記内容の研究実施計画書（プロトコル）、申請書、患者説明文書、同意書を作成し、京都大学医学部医の倫理委員会での厳正なる審査を受け、平成21年10月23日に審査を通過し、未承認医薬品等臨床介入研究（C-343）として研究を開始した。現在までに実際の患者の骨欠損CTデータをもとにして作成した石膏モデルと（図2）、レーザー焼結ラピッドプロトタイピング技術を用いて作成した人工骨の適合性評価を3例で行い、その問題点を調査している（図3）。疾病患者からのIC取得および術中の適合性評価に関する研究は平成22年以降に順次行っていく予定である。

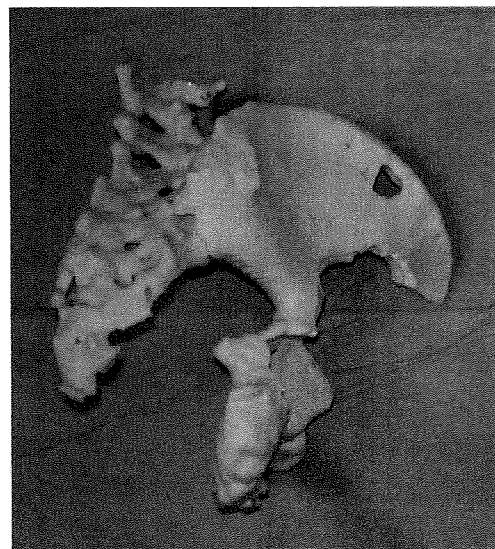


図2：患者データをもとに三次元プリンターを用いて作成した骨欠損石膏モデル



図3：骨欠損部へのチタン人工骨の設置

D. 考察

三次元プリンターの造形精度は高く、術前の患者の病態を把握するには極めて重要であった。レーザー焼結ラピッドプロトタイプング技術を用いて作成した骨欠損部に補填する人工骨の精度も問題なく、良好な適合性を示したが、設置に際し、正常部位を掘削し、補填する必要がある事が判明した。補填する際の入り口部が狭く、深部で広がりのある骨欠損部などではこのような現象が生じることがあり、今後はこのような問題点を想定した設計を行う必要があることが判明した。今後はさらに臨床モデルを意識した外部設計および内部の空隙構造などの考察を進め、臨床応用につなげる必要がある。

E. 結論

三次元プリンターを用いた骨欠損修復に対するテーラーメイド医療シミュレーシ

ョンのためのパイロット研究のプロトコル作成および患者データを用いたシミュレーションを行った。多くの問題点が判明し、安全な臨床応用には 22 年度以降のさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toguchida J, Nakayama T. Molecular genetics of sarcomas: Applications to diagnosis and therapy. *Cancer Sci*, 100, 1573-1580, 2009

2. 学会発表

- 1) 中山富貴 坪山直生 戸口田淳也 仲俣岳晴 中村孝志 悪性軟部腫瘍切除後の局所再発 第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2009 年 7 月 16 日 横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 参考文献

1. Patil N, Lee K, Goodman SB. Porous tantalum in hip and knee reconstructive surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009 Apr;89(1):242-51. Review.
2. Siegmeth A, Duncan CP, Masri BA, Kim WY, Garbuz DS. Modular tantalum augments for acetabular defects in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Jan;467(1):199-205. Epub 2008 Oct

- 16.
4. Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, So K, Akiyama N, Matsushita T, Kokubo T, Nakamura T. A porous bioactive titanium implant for spinal interbody fusion: an experimental study using a canine model. *J Neurosurg Spine*. 2007 Oct;7(4):435-43
 5. Otsuki B, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: Three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants. *Biomaterials*. 2006 Dec;27(35):5892-900.2006
 6. Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Matsushita T, Kokubo T, Nakamura T. Osteoinductive porous titanium implants: Effect of sodium removal by dilute HCl treatment. *Biomaterials*. 2006 May;27(13):2682-91.
 7. Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Kokubo T, Nakamura T. Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium. *Biomaterials*. 2005 Oct;26(30):6014-23
 8. Fujibayashi S, Neo M, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T. Osteoinduction of porous bioactive titanium. *Biomaterials* 25: 443-450 2004
 9. Fujibayashi S, Kim HM, Neo M, Uchida M, Kokubo T, Nakamura T. Repair of segmental long bone defect in rabbit femur using bioactive titanium cylindrical mesh cage. *Biomaterials* 24: 3445-3451 2003
 10. Nishiguchi S, Fujibayashi S, Kim HM, Kokubo T, Nakamura T. Biology of alkali- and heat-treated titanium implants. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Oct 1;67(1):26-35.
 11. 藤林俊介 竹本充 大槻文悟 中村孝志 特集 整形外科基礎研究の Up to Date 生体活性多孔体チタン金属の開発 関節外科 27(2):95-102, 2008
 12. 藤林俊介 中村孝志 骨・軟骨移植—最近の知見：生体活性ポーラスチタンによる骨誘導 別冊整形外科 47: 157-164, 2005
 13. 藤林俊介 中村孝志 整形外科トピックス：生体活性ポーラスチタンによる骨誘導 整形外科 55: 1198, 2004
 14. 藤林俊介、中村孝志 アルカリ加熱処理生体活性チタン 整形・災害外科 47(12):1479-1485, 2004
 15. 藤林俊介、中村孝志 生体活性ポーラスチタンによる骨誘導 整形外科 55:1198, 2004