

歯科用インプラントの開発に関する研究

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 下顎悪性腫瘍や下顎骨髄炎などに対する手術は下顎の区域切除およびプレートによる固定が行われているが、問題点として、プレートのみでの固定の場合の強度不足、骨移植を行う場合の新たな侵襲、感染やプレートの露出、骨癒合まで長期間を要する、審美的な再建が劣るなど、治療には難渋する。本研究では愛媛大学医学部歯科口腔外科、Bionic 社との共同研究により新規治療技術を開発する。

A. 研究目的

下顎悪性腫瘍や下顎骨髄炎などに対する手術は下顎の区域切除およびプレートによる固定（図1）が行われているが、問題点として、プレートのみでの固定の場合の強度不足、骨移植を行う場合の新たな侵襲、感染やプレートの露出（図2）、骨癒合まで長期間を要する、審美的な再建が劣るなどの、治療には難渋する。



図2：プレートの露出

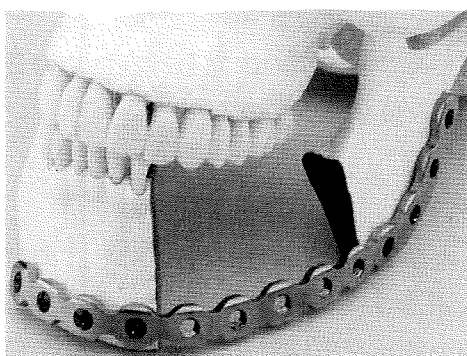


図1：下顎区域切除後のプレートによる再建

本技術を用いる事で難治性の歯科口腔外科疾病を安全かつ有効に治療する事が可能となる。

本研究では愛媛大学医学部歯科口腔外科と歯科用インプラント開発の実績を有する Bionic 社を共同研究施設として新たに加えて、早期臨床応用に向けてのプロトコル作成および臨床試験を行う。

本システムの開発によって国内の 29 の歯科大学、および 65 口腔外科関連病院研究所が下顎歯肉種等の手術を平均年間 40 症例（愛媛大学）ほど実施していると仮定し、その 15%が本技術を採用したとすると、単価 20 万円で約 1 億円市場となる。歯科大学

ではインプラント科が増加傾向にあり、歯科診療所におけるインプラント導入も進み、2,000 症例、4 億円市場とみられる。

B. 研究方法

- ① 疾病患者の顎 CT データより得られた DICOM データから、3 次元モデルを作製し、あらかじめ予想される区域切除範囲と同じ形態を付与したテーラードチタンメッシュトレイを作製し、再建に用いる。トレイ内部には自家骨、既に臨床応用を行っている間葉系幹細胞の培養から得られた骨芽細胞、 β -TCP などの人工骨、PRP などを用いる事を考えている。表面は鏡面研磨とし、内面はブラスト処理を施す。
- ② 病院あるいは診療所から受けた疾病患者画像データを Bionic 社において画像処理し、骨欠損部に補填するインプラントの設計を行い、佐川印刷への発注、その後の表面処理に至までのシミュレーションを行っていく。
- ③ 愛媛大学医学部医の倫理委員会通過を目指した臨床試験プロトコル作成を行う。
- ④ 犬顎骨欠損モデルを用い、インプラントの適合性と *in vivo* での区域切除後の骨再建を組織学的に評価する。

(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、試作用チタントレイなどは愛媛大学医学部歯科口腔外科教室において、研究代表者の厳重な管理のもとで保管する。

C. 研究結果

- ① 患者画像データをもとに、様々な病態に対応した試作用インプラントを作成 (図 3) し、適合性や初期安定性の評価を行っている。

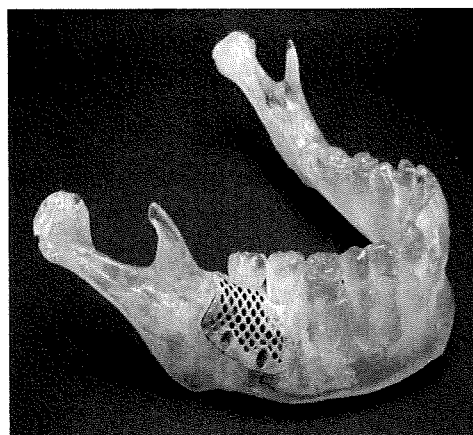


図 3 : 下顎区域切除後の再建デバイス

- ② 画像データの管理方法などについて検討を行っている
- ③ 臨床試験プロトコルを作成し、現在、愛媛大学医学部医の倫理委員会の審査を受けている。
- ④ 犬実験モデルの確立を行うための資料収集を行っている。

D. 考察

愛媛大学医学部歯科口腔外科および Bionic 社を共同研究施設として加える事で、本研究の新たな出口が見いだされた。本研究技術は整形外科領域のみならず、骨関節疾患の治療を行う多くの診療科において、これまでには治療が困難であった患者に新たな治療方法を提供する事のできる技術である事が判明した。平成 22 年度は歯科口腔外科領域での臨床試験に向けて、共同研究体制 (図 4) を維持しつつ、研究を進めて

行く方針である。新たに参画した Bionic 社によって新しいビジネスモデルとしての可能性を模索して行く方針である。

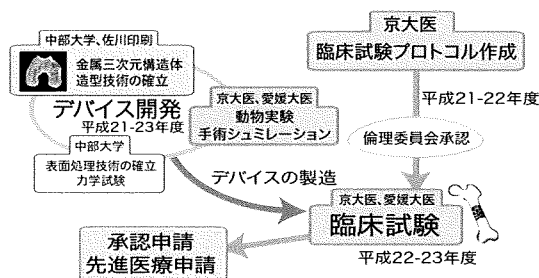


図 4 : 22 年度以降の新たな共同研究体制

E. 結論

平成 22 年度の研究に向けての新たな研究体制が整った。整形外科領域での骨欠損修復、歯科口腔外科領域での下顎再建、疾病動物の新規治療の開発を出口とした研究を進めていく。

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

① Seto Ichiro: Restriction of occlusal function using osseointegrated implants in the canine mandible reconstructed by rhBMP-2. Clin. Oral Impl. Res. 2002(13):536-541

② Jeroen PM: Reconstruction of the mandible with a poly(D,L-lactide) scaffold, autogenous corticocancellous bone graft, and autogenous plate-rich plasma: An animal experiment. Tissue Engineering 2005(11):7-8

③ Sascha AJ: Long-term functional loading of dental implants in rhBMP-2 induced bone: A histologic study in the canine ridge augmentation model. Clin Oral Impl. Res. 2003(14): 793-803

④ Wilkesjo UME: Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration: Experimental observations and clinical perspectives. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2005 (7)

⑤ Wilkesjo UME: Periodontal repair indogs: Gingival tissue occlusion, a critical requirement for guided tissue regeneration? J Clin Periodontal 2003(30): 655-664

⑥ Okafuji N: Micro CT observation of reconstruction course of rabbit experimental mandibular defect with rhBMP-2 and atelocollagen gel. Journal of Hard Tissue Biology 2005(14)3: 337-341

⑦ Nikolaos D: Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and sutogenous

bone grafts. An experimental study
in the rat. Clin. Oral Impl. Res
2002(13):203-213

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

選択的レーザー溶融で作成した純チタン棒材の疲労強度に関する研究

研究分担者 松下富春 中部大学生命健康科学部 教授

研究要旨 CT 画像情報をもとに複雑な 3 次元構造体の成形が可能な選択的レーザー溶融法で作製した純チタンおよびそれを 1300°C に加熱した純チタンのそれぞれの疲労強度を実験的に調査し、市販の鍛造・焼鈍したチタンの疲労強度と比較した。その結果、選択的レーザー溶融材の疲労強度／引張り強度比（約 0.68）は、市販の鍛造・焼鈍材のそれ（約 0.83）よりも低いことが判明した。これは選択的レーザー溶融時に空隙や未溶着部が生じることに起因すると考えられた。今後、選択的レーザー溶融条件の更なる改善が必要である。

A. 研究目的

整形外科に用いられる金属製インプラントは、従来塑性加工と精密機械加工および研磨加工で製作されているが、この方法では骨格構造に適合する複雑な外形に加工することや多孔構造を持つインプラントの成形は困難である。最近、CT 撮像で得られた情報を用いてレーザー光を平面上に選択的に走査させ、その操作を段階的に繰返し、3 次元構造体を成形する選択的レーザー溶融法が注目を浴びている。この方法を用いると骨格構造や骨の内部構造を模したインプラントの製作が容易であり、個々の患者に適したカスタムメイドのインプラントを用いた治療が可能になる。しかし、この方法で製作した材料特性については解明されていない。本研究は選択的溶融法で成形した純チタン棒材の静的および動的強度を調査することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 評価用素材の作成

素材の作製には選択的レーザー溶融法（以下 SLM と略す）を用いた。このプロセスの概要を図 1 に示す。作製しようとする物体の 3 次元構

造を CAD により表示し、そのスライスデータを準備する。チャンバー内に用意されたトレイ上にチタン粉末を散布し、上述のスライスデータに基づいてレーザービームを操作させて二次元形状体にチタン粉末を選択的に溶融させる。その上に粉末を再度散布した後、次のスライスデータに基づいてレーザービームを操作させて 2 層目の溶融部を形成する。このことを順次繰返し、所定の 3 次元構造体を作製することが出来る。作成した構造体の特性はレーザービームの出力、走査速度、走査パターン、雰囲気などが影響を及ぼす。

本研究に用いた素材は、純チタン JIS 2 種（粒径 < 45 μm）粉末を原材料として、Electro Optical Systems GmbH 社製 EOSINT M270 装置を用いて、作製されたものである。引張り試験片の形状は図 2 に示すように平行部の直径 5mm、長さ 20 mm、M7 ネジ把持部を有するもので、レーザー溶融法でこの形状に仕上げた。また、疲労試験用素材として、引張り試験片と同様の方法で、直径 12 mm × 長さ 80 mm の丸棒をを作成した。

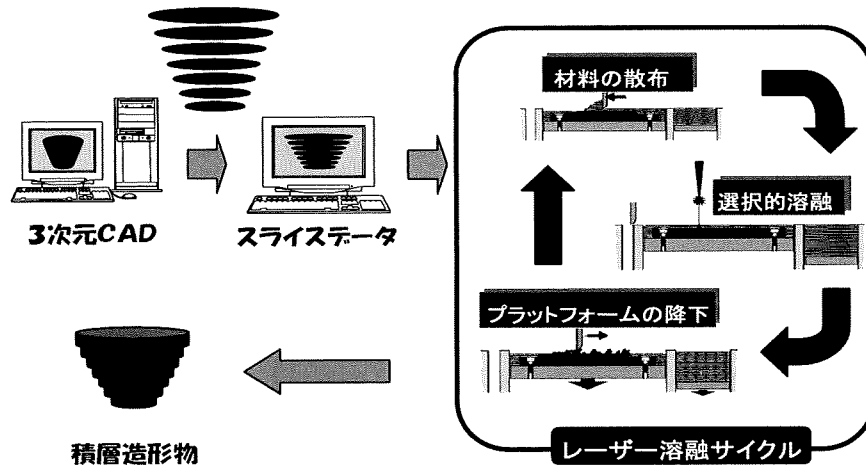


図1 レーザー溶融法の原理図

これらの素材作製はチャンバー内雰囲気 Ar ガスとし、レーザー出力 117W、ビームの走査速度は 225mm/s であった。

(2) 引張り試験

(1) 項で述べたように引張り試験片は SLM 法で直接成形した。この試験片の一部を SLM 材の引張り強度に及ぼす加熱温度の影響を知るために Ar ガス雰囲気中で 1300°C x 1 h の加熱処理を施したのもも準備した。

さらに純チタン JIS2 種溶解材を熱間鍛造したのちに 620°C で焼鈍した棒材から上記と同一の引張り試験片を作成した。

これらの試験片を用いて引張り速度 1 mm/min の条件で引張り試験を行い、引張り強度および伸びを求めた。

に機械加工した疲労試験片を Ar ガス雰囲気中で 1300°C x 1 h の熱処理を施し、疲労試験に供した。さらに引張り試験に用いたのと同じ鍛造・焼鈍材から疲労試験片を作成した。これらの試験片について、引張り疲労試験を実施した。試験に用いた装置は島津製作所製の SERVOPULSER EHF-LV020K1-010 を用いて、応力比：10:1、周波数：10Hz、最大サイクル数：10⁷ 回の条件で疲労試験を行った。

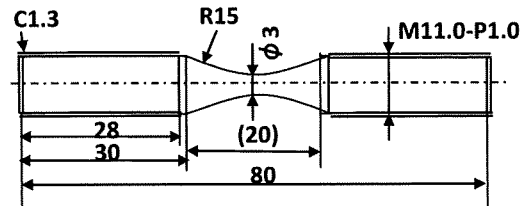


図3 疲労試験片の形状

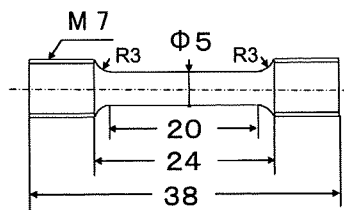


図2 引張り試験片の形状

(3) 材料の密度測定

疲労試験後の試験片から破断部を含む 15mm を切断し密度測定試料とした。この試料を超純水で洗浄した後、イソプロピルアルコール溶液に浸漬した。そのときの溶液の見かけの増分を精密電子天秤で測定した重量変化から求めた。このようにして得た試料の体積と試料の重量から密度を計算した。

2.2 疲労試験

2.1 項で示した方法で準備した棒材から図3に示す疲労試験片を機械加工した。疲労強度に及ぼす加熱温度の影響を知るため

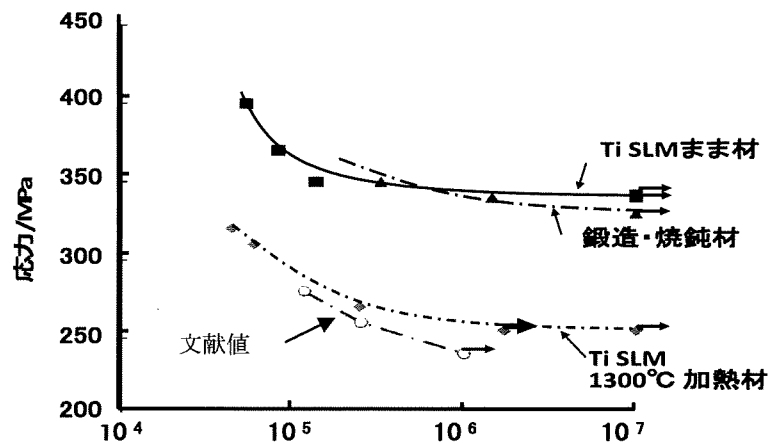


図2 純チタンレーザー溶融材の応力-サイクル数曲線

表1 疲労強度と引張り強度の比

試験片の種類	強度特性	引張り強度 σ_B (MPa)	疲労強度 σ_F (MPa)	σ_F / σ_B
SLMまま材		500	342	0.684
SLM 1300°C加熱材		390	270	0.692
鍛造・焼鈍材		397	330	0.831

試験に用いたのと同じ鍛造・焼鈍材から疲労試験片を作成した。これらの試験片について、引張り疲労試験を実施した。試験に用いた装置は島津製作所製のSERVOPULSER EHF-LV020K1-010を用いて、応力比：10:1、周波数：10Hz、最大サイクル数： 10^7 回の条件で疲労試験を行った。

C. 結果

図2に疲労試験で得られた応力-サイクル数の関係を示す。SLMままの 10^7 回における強度は342MPaであり、SLM後に1300°C加熱した試験片の 10^7 回強度は270MPaに低下する。一方鍛造・焼鈍材のそれは330MPaである。

この結果と引張り試験結果をまとめて、表1に示す。この表では疲労強度と引張り強度の比 σ_F / σ_B をも併記した。この表から、SLMまま材は鍛造・焼鈍材より高い引張り強度を示したが、両者の疲労強度はほぼ同じであり、SLM1300°C加熱材は鍛造・焼鈍材とほぼ同じ

引張り強度を示すが、SLM材の方が低い疲労強度を示すことがわかる。また、 σ_F / σ_B の値はSLM材では0.68~0.69であるが鍛造・焼鈍材では0.83程度になる。

疲労試験後の試験片の密度を調査した結果、SLMままのそれは $4.509\text{g}/\text{cm}^3$ 、SLM後1300°C加熱したものでは $4.510\sim 4.511\text{g}/\text{cm}^3$ であった。

D. 考察

表1に示したようにSLM材の疲労強度/引張り強度比 σ_F / σ_B は0.68~0.69であるのに対し、鍛造・焼鈍材のそれは0.83である。すなわち鍛造・焼鈍材は静的強度が低いにも関わらず相対的に高い疲労強度を示す。また、密度測定の結果、SLM材と鍛造・焼鈍材の密度に有意な差が認められない。一般に引張り試験では試験片内部に散在する数少ない小さな空隙は引張り強度に殆んど影響を及ぼさない。



疲労試験後の試験片

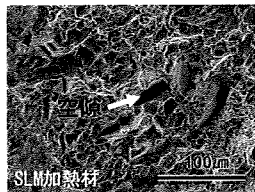
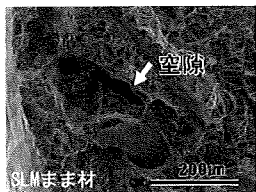
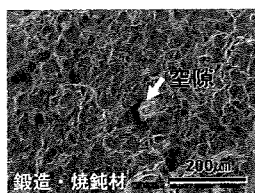


図3 SLM材および鍛造・焼鈍材の疲労破面の比較

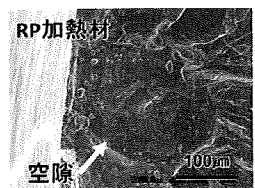
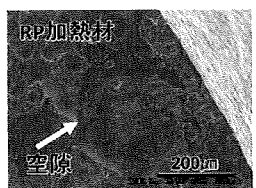


図4 疲労破面に現れた未溶着部分

しかし、疲労試験のように繰り返し応力が作用する場合には空隙の存在は強度に影響を及ぼす。そこで、疲労試験後の試験片のマイクロCTを撮像した結果、図3に示すように50~150 μm の空隙がところどころに見つけ出された。また、疲労破面のSEM観察結果を図4に示すように、鍛造・焼鈍材の破面に小さな空隙が点在するが、それよりも大きな空隙がSLM材には多数観察された。さらに極端に少ない繰り返し数で破損した疲労試験片の破面には図4に示すような未溶着と見られる大きな空隙と見做される欠陥も存在した。このような空隙の存在が、SLM材の疲労強度/引張り強度比を低くしている原因であると考えられる。

SLM法では散布された粉末上を高速でレーザー光が移動し、それによってチタン粉末が溶融されるが、同時にレーザー光線によって粉末が跳ね飛ばされ、空隙が出来ることは容易に想像できる。また、レーザー光線エネル

ギーが少ない場合には未溶融の粉末が部分的に存在したまま、成形が進むこともある。レーザー光から供給されるエネルギーと走査速度の関係や溶融部周辺に逃げる熱などを考慮に入れた成形条件のさらなる適正化によって、空隙の発生は少なくなるものと予想される。

E. 結論

本研究によって以下の結果を得た。

- 1、SLM材は市販の鍛造・焼鈍材よりも高い引張り強度を示したが、両者の疲労強度はほぼ同じであった。
- 2、1300 $^{\circ}\text{C}$ 加熱したSLM材は市販の鍛造・焼鈍材とほぼ同等の引張り強度であったが、その疲労強度は鍛造・焼鈍材よりも低かった。
- 3、上述のことはSLM材の疲労強度/引張り強度比が低いことを意味し、このことは選択的レーザー溶融時に生ずる空隙や未溶着部に起因すると考えられた。今後、選択的レーザー溶融による成形条件の更なる改善が必要である。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

新しい表面化学処理技術に関する研究

研究分担者 松下富春 中部大学生命健康科学部 教授

研究要旨 チタン材料表面に簡便かつ短時間の化学処理でアパタイト形成能を付与する方法を検討した。NaOH-0.5mM HCl-加熱処理法において、脱 Na のために従来 24h の 0.5mM HCl 溶液処理を行っていたが、3h に短縮しても残留 Na が皆無となり、表面の網目構造および表面の析出相は 24h の場合と差がなく、擬似体液中のアパタイト析出状況にも差が認められなかった。また、チタン材料を 66.3% H₂SO₄+10.6% HCl の混酸溶液を用いて 70℃、1h の化学処理を行った後、500~650℃加熱することにより、その表面は高いアパタイト形成能を示す。これは混酸処理後 500~650℃に加熱することにより、表面のゼータ電位がプラスになることに起因する。

A. 研究目的

チタン材料は生体親和性が高く、整形外科分野では広く使用されているが、チタン材料と骨を直接結合させるために、表面に多孔層を形成させることや水酸アパタイト皮膜を形成させる方法が実用されている。これらの方法は大掛かりな装置と多くの処理工程・時間を要する。近年、チタンをアルカリ溶液処理したのちに加熱処理すると、高い生体活性をチタン金属に付与できる簡便な方法が見出され、実用化研究を経て、2007年よりわが国において臨床使用されるに至った¹⁾。今後、要望が高まると予想されるテーラーメイド医療を実現するには、より簡便な方法で短時間に高い生体活性を付与することが望まれるので、その処理法について2つの方法を検討した。

B. 研究の方法

(1) 材料

使用したチタン材料は大きさ 10 x 10 x 1 mm³の純チタン板で、溶液処理に先立って #400 のダイヤモンド研磨板で磨いた後、アセトン、2-プロパノールおよび超純水で洗浄した。

(2) 生体活性化処理

1) アルカリ-希塩酸-加熱処理法

従来のアルカリ処理-加熱処理した材料を高温・湿潤下に保存すると、生体活性が低下する問題が明らかになり、脱 Na の方法が検討された。その一つとして、図1に示すように 0.5mM の HCl 溶液を用いて 24h の脱 Na 処理を行う方法が提案され、この方法で処理したチタン多孔体の動物試験において、骨伝導

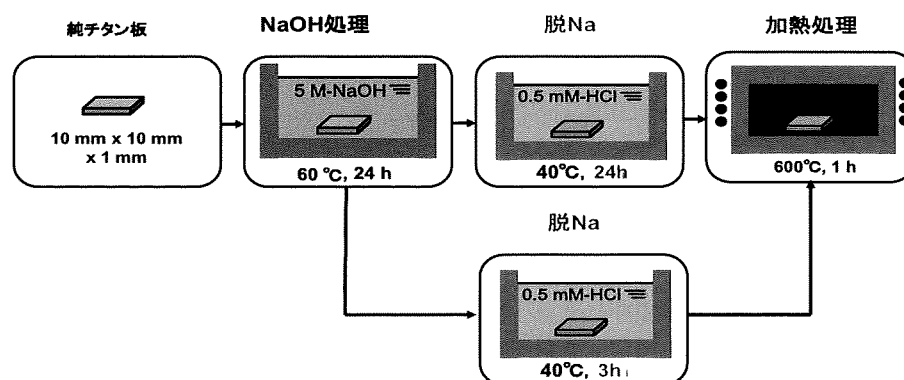


図1 アルカリ-希塩酸-加熱処理工程

能と骨誘導能が促進されることも明らかにされた²⁾。本研究においては24hの脱Na処理時間を短縮することを検討した。

(1)で準備した純チタン板を、60℃の5M NaOH溶液に24h浸漬した後、脱Naのために40℃の0.5mM HCl溶液に24h浸漬する。その後超純水で洗浄し、大気中で600℃、1hの加熱処理を行う。この方法において、0.5mM HCl溶液への浸漬時間を種々に変えた場合のNaの残量をまず調査した。次に残留Naが皆無になる条件で脱Naを行い、その後超純水で洗浄し、大気中で600℃、1hの加熱処理を行った試料について、アパタイトの形成状況を調査した。

2) 酸-加熱処理法

本研究で行った酸-加熱処理工程を図2に示す。66.3% H₂SO₄(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70℃に加熱し、その中に(1)項で準備した純チタン板を1h浸漬した。その後、超純水で洗浄し、大気中で400~800℃の範囲で加熱し、それぞれの温度で1h保持したのち炉冷した。

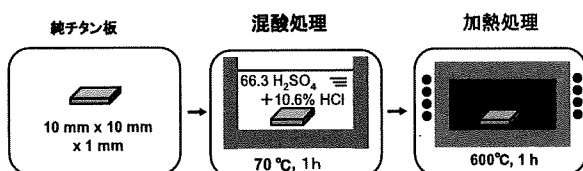


図2 酸-加熱処理法

(3) 生体活性の評価

(2)項で述べた2つの方法で処理した試料の生体活性を擬似体液(SBF)³⁾を用いて評価した。このSBFは表1に示すようにヒト血漿のイオン濃度とほぼ同じ成分を有するもので、ポリプロピレン容器に入れた30mlのSBFを温度36.5℃に保持し、その中に評価用のチタン試料を浸漬した。浸漬1日および3日後に試料を取り出し、水洗、乾燥させたのちSEM (FE-SEM, Hitachi S-4300, Japan)を用いて表面を観察した。また表面に析出した物質を薄膜X線分析装置(TF-RD, RINT-2500, Rigaku

表1 擬似体液のイオン濃度

	イオン濃度 / mM	
	SBF	血漿
Na ⁺	142	142
K ⁺	5.0	5.0
Ca ²⁺	2.5	2.5
Mg ²⁺	1.5	1.5
Cl ⁻	148	103
HCO ₃ ⁻	4.2	27.0
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5

pH=7.40

Japan)を用いて分析した。

(3) ゼータ電位の測定

13 x 33 x 1mm³の大きさの研磨したチタン板および酸処理したチタン板を大気中で各種温度に1時間加熱したものを試料として、それらのゼータ電位を、ゼータ電位測定装置(ELSZ-1, Otsuka Electronics, Japan)を用いて、電圧40V、10mM NaCl溶液の条件で測定した。

(4) 表面粗さの測定

酸処理後大気中で各種温度に加熱した試料の表面粗さを、表面粗さ計(Surfest Model SV-2000, Mitsutoyo Co., Japan)を用いて測定し、最大粗さRzを求めた。接触子の先端丸み半径は1μmである。

C. 結果および考察

(1) 0.5mM 塩酸溶液による脱Na処理時間のアパタイト形成能への影響

チタン板をNaOH処理後に0.5mM HCl溶液による脱Na処理を各種の時間で行い、処理材の加熱後に表面に残留するNa量を測定した。結果を表2に示す。NaOH溶液処理のままのものではNa量は6at%であったものが、1hの希塩酸溶液処理では0.2at%に減少し、それより

表2 脱Na処理後のNa残量

時間(h)	Na / Ti+O+Na (原子%)
0	6.0 ± 0.1
1	0.2 ± 0.0
3	0.0 ± 0.0
6	0.0 ± 0.0
24	0.0 ± 0.0

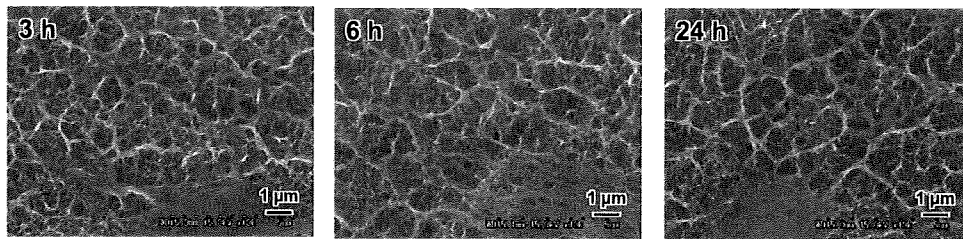


図3 NaOH-0.5mM HCl-加熱処理工程の希塩酸処理時間を変えた場合の表面 SEM 写真

も長時間の処理を行うと、Na は残存しない。

次に、3h、6h、24h の希塩酸処理後に 600°C 加熱した試料表面を SEM 観察した結果を図 3 に示す。表面の網目構造は 24h 処理のものと同様 3h あるいは 6h 処理をしたものに、差が認められない。

図 4 に加熱前と加熱後の試料表面の結晶相を分析した結果を示す。NaOH 溶液処理したままのものでは、チタン酸水素ナトリウムと α -チタンが存在するが、1h 以上の希塩酸処理後ではチタン酸水素と α -チタンが存在した。NaOH 溶液処理後に 600°C に加熱すると、加熱前のチタン酸水素ナトリウムがチタン酸ナトリウムに変化することが報告されているが、希塩酸処理を 3h、6h、24h 行った後 600°C で加熱したものである、いずれお場合も α -チタ

ン、アナターゼおよびルチルが存在し、希塩酸処理の時間の影響は認められない。したがって、脱 Na 処理として 3h 以上の処理が好ましい。

次に、脱 Na 処理に 0.5m M HCl 溶液を用いて、3h および 24h の処理を施した後に 600°C 加熱した試料を SBF に 1 日間浸漬して、アパタイト形成能を評価した結果を図 5 に示す。表面に点在する粒子はアパタイトであることを XRD により確認した。アパタイト粒子は両処理時間ともに網目の内部に多数点在し、わずかに表面に成長したものもある。SBF に 3 日間浸漬すると両処理材ともに全表面がアパタイト粒子で覆われており、3h と 24h の脱 Na 処理にはアパタイト形成能において差がないことが判明した。

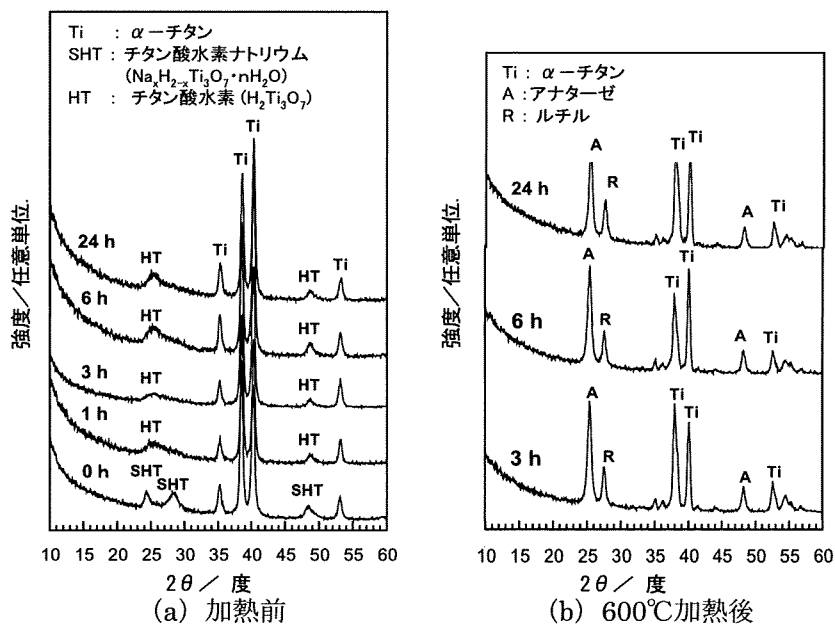
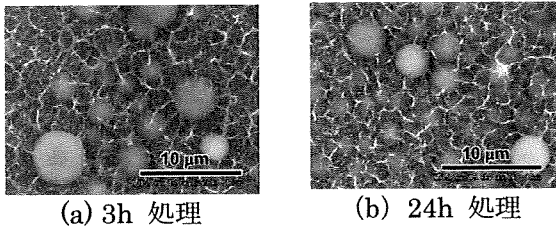


図4 NaOH-0.5mM HCl-加熱処理における希塩酸処理時間の表面析出相に及ぼす影響



(a) 3h 処理 (b) 24h 処理
 図 5 NaOH-0.5mM HCl-加熱処理における 0.5mM HCl 溶液処理時間のアパタイト形成能に及ぼす影響

(2) 酸-加熱処理したチタン材のアパタイト形成能

図 6 に混酸溶液に 1h 浸漬した後、大気中で各種温度で加熱した試料表面の SEM 観察結果

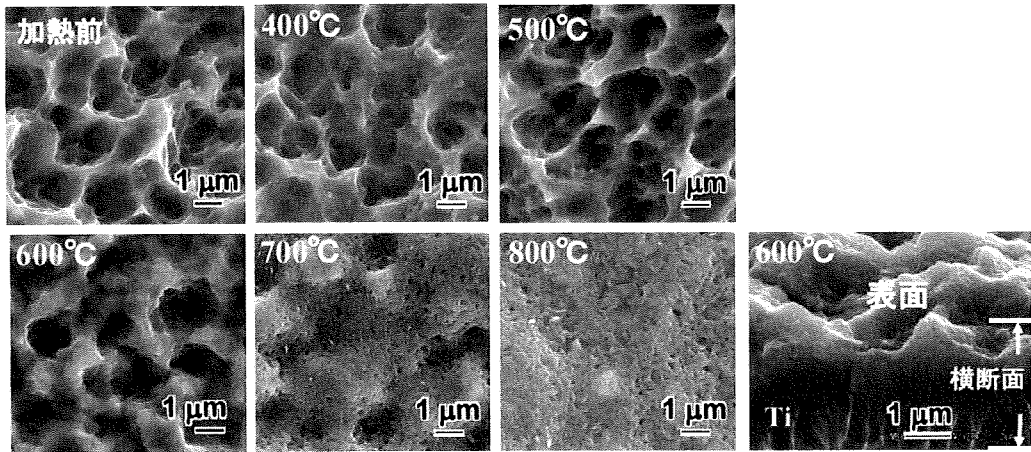


図 6 混酸処理後に各種温度で加熱したチタン材料の表面および 600°C 加熱材の断面

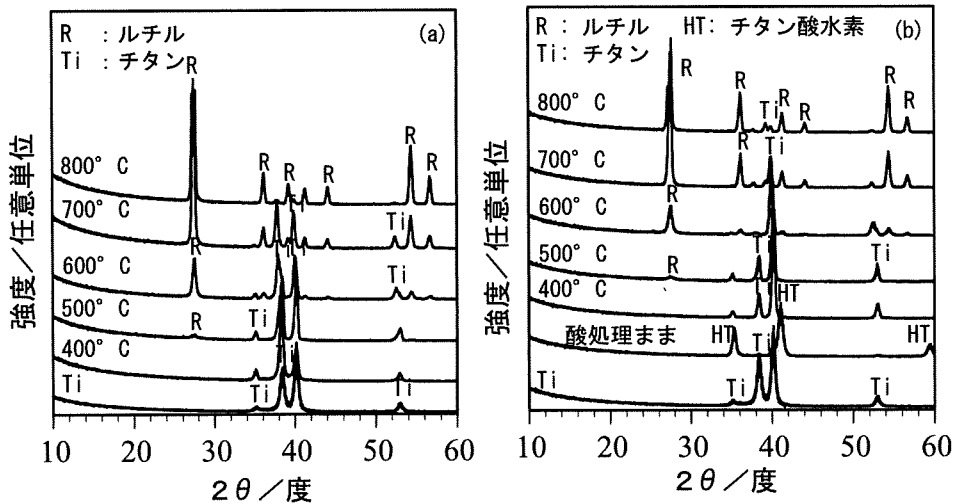


図 7 酸処理無し材(a)と酸処理材(b)を各種温度で加熱した試料表面の XRD 分析結果

を示す。加熱前の試料には混酸処理により形成された腐食孔が観察され、それらは 500°C 加熱においてもほぼ同じ形態を保ち、600°C 加熱では腐食孔周辺の鋭く尖った部分が崩れているが腐食孔は保持されている。700°C および 800°C 加熱においては酸化が進行し、表面は順次滑らかになる。酸処理無しおよび酸処理したものを 400~800°C の各種温度で加熱し、その表面を XRD 分析した結果を図 7 に示す。酸処理無し材を加熱した場合、500°C でルチルが僅かに出始め、さらに加熱温度を高くするにしたがいルチルの量が多くなる。一方、酸処理後加熱した場合には、酸処理後に現れていたチタン酸水素が 500°C 以上の温度で消失し、

その代わりにルチルが出始める。ルチルのピークは加熱温度の上昇とともに高くなり、酸化膜が厚くなることを示す。

加熱後の表面粗さは、加熱無し材で $8.87 \pm 0.07 \mu\text{m}$ Rz であったものが、 600°C 加熱後には $7.33 \pm 0.83 \mu\text{m}$ Rz に変化した。

次に大気中で加熱したチタン板表面のアパタイト形成能を調査した。図 8 は酸処理無し材を加熱した後、擬似体液に 1 日間浸漬し多試料表面を観察した結果で、加熱前、 600°C 加熱、 800°C 加熱ともに、表面にはアパタイト粒子の析出は認められなかった。しかし、酸処理したものの場合は、加熱前および 400°C 加熱材ではアパタイト粒子の析出は認められないものの、 $500 \sim 650^\circ\text{C}$ 加熱において全表面を覆う粒子が析出し、それはアパタイトであることを確認した。また、 700°C 加熱材ではアパタイトが点在するものの、 800°C 加熱材ではアパタイト粒子は皆無であった。 600°C 加熱材の断面を観察するとアパタイト粒子が表面の凹

凸に埋まりこむように析出していることがわかる。

一般にアパタイトが材料表面に析出するには、表面が適当な粗さを有すること、特定の結晶層が存在すること、表面が Ca イオンや p イオンを引付ける電位を有することなど、多岐にわたる因子が関係する。図 6 において加熱前と 400°C 、 500°C 加熱材の表面粗さには大差が無いにもかかわらず 500°C 加熱ではアパタイトが析出していることから、粗さの影響が優先しているわけでは無い。また、 $500 \sim 800^\circ\text{C}$ 加熱においてはルチルが多く析出しているにもかかわらず、 800°C に加熱したものはアパタイトが析出せず、 700°C 加熱においてもアパタイトの析出は僅かであった。このことからルチル相の存在が支配的とも言えない。そこで、酸処理 - 加熱した試料の表面のゼータ電位を測定した。その値を加熱温度との関係で図 10 に示す。酸処理無し材のゼータ電位は加熱温度が変化しても $0 \sim -2 \text{mV}$ の範

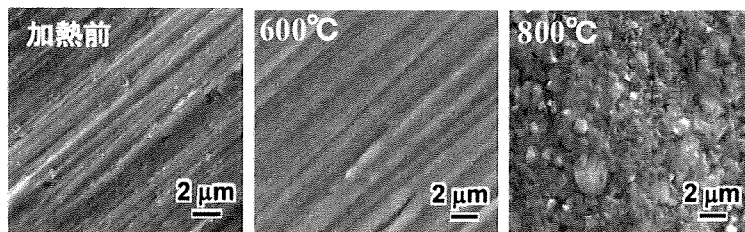


図 8 酸処理無しのまま加熱した試料を擬似体液に 1 日間浸漬した場合の表面観察結果

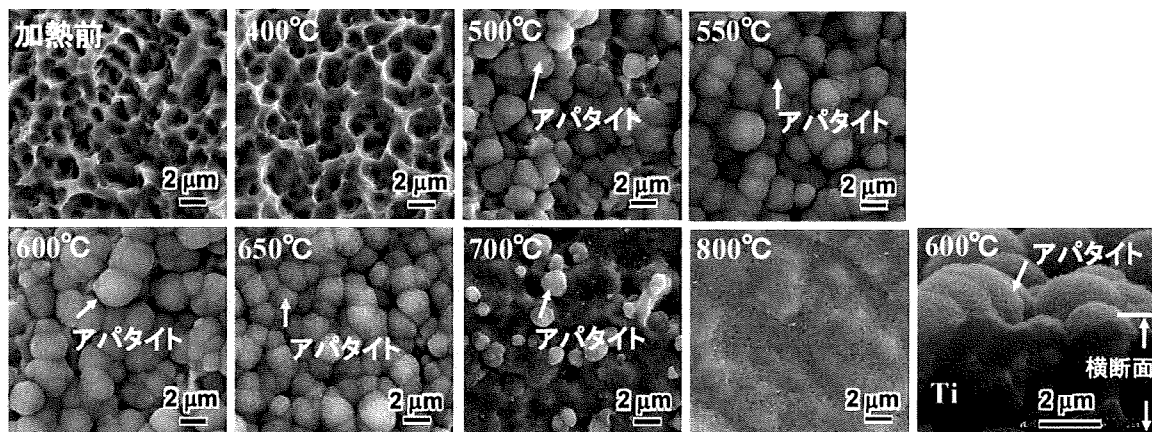


図 9 酸処理後に各種温度で加熱した後、擬似体液に 1 日間浸漬した試料表面および断面の観察結果

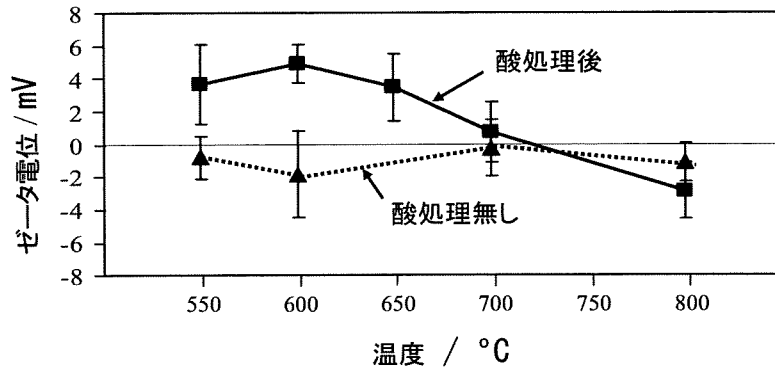


図 10 酸化処理まま材および酸処理-加熱材表面のゼータ電位測定結果

囲にある。一方、酸処理後に加熱処理を施したものは 550°C~650°C の範囲においてプラス電位であり、700°C でゼロに近づき、800°C ではマイナス電位となる。このことから、図 9 に示した 500~650°C においてアパタイトが粒子が多量に析出したのは、表面電位がプラスであることが有効に作用した結果であると推定された。

次に擬似体液に浸漬する時間を種々変えて、取り出した試料の表面を XPS 分析し、Ca および P の時間変化を調べた結果を 図 11 および

図 12 に示す。研磨したままのものおよび 600°C 加熱したものでは、12h 経過後もほとんど Ca のピークが無く、P は 1h 後以降にわずかにピークが認められる。一方、図 12 に示す酸処理-600°C 加熱したものでは、SBF 浸漬 1min 後に P のピークが出始め、時間とともにそれが大きくなる。1h 以降に Ca のピークがわずかに出始め、12h 後には大きなピークを示す。このことはアパタイト (リン酸カルシウム) が表面に析出していることを意味する。以上のことから、図 10 に示したように

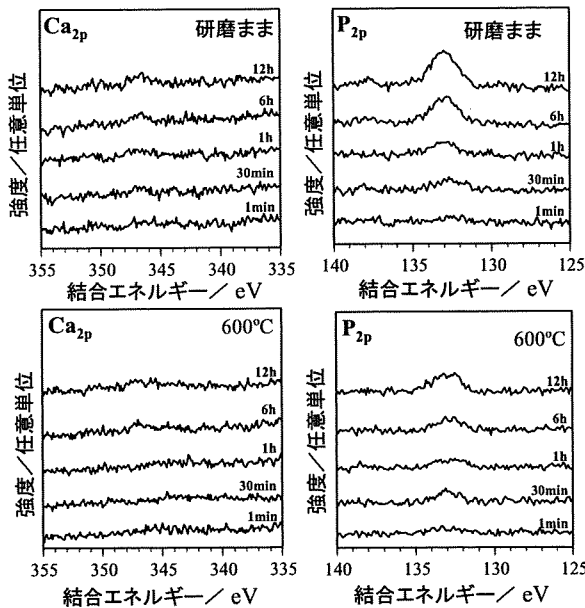


図 11 研磨ままおよび研磨後 600°C に加熱した試料を擬似体液に浸漬した表面の XPS 分析結果

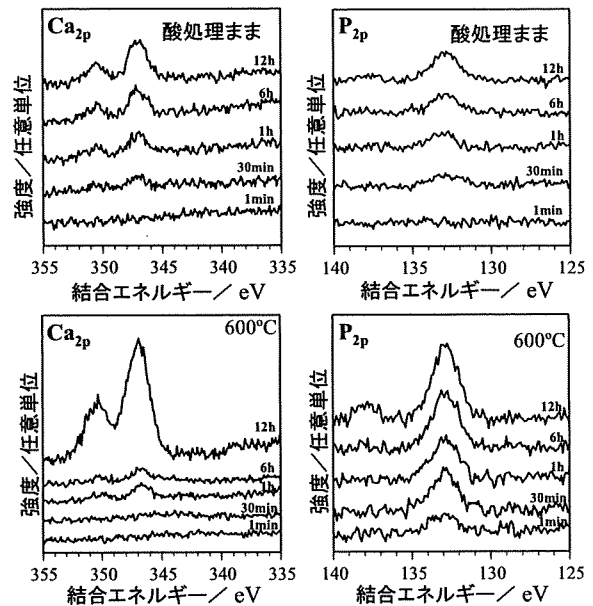


図 12 酸処理ままおよび酸処理後に 600°C に加熱した試料を擬似体液に浸漬した表面の XPS 分析結果

600°C加熱材の表面の電位はプラスであり、SBF 溶液中のマイナス電位をもつ P イオンがまず表面に結合し、その結果表面のマイナス電位が高まった時に、SBF 中のプラス電位をもつ Ca イオンが表面に結合してリン酸カルシウムが生成されると考えられる。

E. 結 論

本研究によって以下の結果を得た。

- 1、純チタンの NaOH-0.5mM HCl-加熱処理において、0.5mM HCl の処理時間を従来の 24h から 3h に短縮しても、表面に残留する Na が皆無となり、アパタイト形成能も従来の 24h 処理法と同等であることが判明した。
- 2、66.3% H₂SO₄(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、SBF に 1 日間の浸漬でアパタイト粒子が試料全面を覆うほど高い生体活性を示した。
- 3、上述のアパタイトは、酸処理-加熱処理後の表面がプラス電位を有し、SBF 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 SBF 中のプラス電位を持つ Ca イオンが表面に結合することにより形成されると推測された。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

学会発表

- 1) T. Kokubo, D. K. Pattanayak, T. Matsushita, H. Takadama and T. Nakamura, "Positively Charged Bioactive Titanium Oxide Formed on Ti metal by Acid and Heat treatment", *Bioceramics* 22, 249-252, Daegu, Korea, October 26-29, 2009.
- 2) T. Kokubo, D. K. Pattanayak, T. Matsushita, H. Takadama and T. Nakamura, "Effect of HCl Treatment on Apatite-forming Ability

of NaOH-Treated Ti Metal", 22nd European conference of Biomaterials, (2009), Lausanne, CH.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

文献

- 1) K. Kawanabe, et. al., *J Biomed Mater Res Part B:Appl Biomater*, 90 B, 476-481 (2009).
- 2) M. Takemoto, et. al., *J. Neurosurg:Spine*, 7, 435-443 (2007).
- 3) T. Kokubo et. al., *Biomaterials*, 27, 2907-2915 (2006).

3. 研究成果の刊行に関する一覧・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表
【H21. 4. 1～H22. 3. 31】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujibayashi S, Neo M, Yoshida M, Miyata M, Takemoto M, Nakamura T	Neck Muscle Strength Before and After Cervical Laminoplasty Relation to Axial Symptoms	J Spinal Disord Tech	23(3)	197-202	2010
Fujibayashi S, Neo M, Miyaki K, Nakayama T, Nakamura T	The value of palliative surgery for metastatic spinal disease: satisfaction of patients and their families	The Spine Journal	10	42-49	2010
Ise K, Kawanabe K, Tamura J, Akiyama H, Goto K, Nakamura T	Clinical Results of the Wear Performance of Cross- Linked Polyethylene in Total Hip Arthroplasty	The Journal of Arthroplasty	24 (8)	1216-1220	2009
Akiyama H, Kawanabe K, Ito T, Goto K, Nangaku M, Nakamura T	Computed Tomography-Based Navigation to Determine the Femoral Neck Osteotomy and Location of the Acetabular Socket of an Arthrodesed Hip	The Journal of Arthroplasty	24 (8)	1292. e1- 1292. e4	2009
Goto K, Akiyama H, Kawanabe K, So K, Morimoto T, Nakamura T	Long-Term Results of Cemented Total Hip Arthroplasty for Dysplasia, With Structural Autograft Fixed With Poly- L-Lactic Acid Screws	The Journal of Arthroplasty	24 (8)	1146-1151	2009
Ito H, Neo M, Sakamoto T, Fujibayashi S, Yoshitomi H, Nakamura T	Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients	Eur Spine J	18	869-876	2009
Neo M, Asato R, Fujibayashi S, Ito H, Takemoto M, Nakamura T	Navigated Anterior Approach to the Upper Cervical Spine After Occipitocervical Fusion	SPINE	34 (22)	E800-E805	2009
Akiyama H, Kawanabe K, Iida H, Haile P, Goto K, Nakamura T	Long-Term Results of Cemented Total Hip Arthroplasty in Developmental Dysplasia With Acetabular Bulk Bone Grafts After Improving Operative Techniques	The Journal of Arthroplasty	Epub ahead of print		2009

Neck Muscle Strength Before and After Cervical Laminoplasty

Relation to Axial Symptoms

Shunsuke Fujibayashi, MD, PhD, Masashi Neo, MD, PhD, Makoto Yoshida, MD, Masahiko Miyata, MD, Mitsuru Takemoto, MD, PhD, and Takashi Nakamura, MD, PhD

Study Design: A prospective study to investigate serial changes in neck muscle strength before and after cervical laminoplasty.

Objectives: To examine the correlation between neck muscle strength and axial symptoms, and to clarify the risk factors for axial symptoms.

Summary of Background Data: Axial symptoms are common complications after posterior cervical spinal surgery. Although several technical considerations have reduced axial symptoms, the causes of axial symptoms are still largely unknown. Previous studies have indicated that neck muscle strength is reduced in patients with neck pain.

Materials and Methods: Nineteen consecutive patients underwent cervical expansive laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy. Age, sex, operative time, blood loss, clinical results, cervical curvature, range of motion, visual analog scale (VAS) for axial symptoms, and manual muscle strengths were examined before and after surgery. At 3 and 12 months, these factors were compared statistically between the no pain (NP) group (VAS < 3) and the pain (P) group (VAS ≥ 3). The correlation between VAS and neck muscle strength, and the reduction in neck muscle strength in extension were analyzed statistically.

Results: Six patients (31.5%) complained of axial symptoms at 3 months, and the symptoms continued in 3 patients (15.8%) at 12 months. At 3 months, cervical lordosis was 15.7 degrees in the NP group and 5.0 degrees in the P group, and neck strength in extension was 104.9% and 61.8%, respectively. At 12 months, neck strength in extension was 124.3% and 62.2%, respectively. These differences were statistically significant. The correlation between neck pain VAS and neck muscle strength, and the

reduction in neck muscle strength in extension were statistically significant.

Conclusions: Neck muscle strength recovered to the preoperative value by 3 months and increased to 120% by 12 months in the NP group, whereas in the P group, neck muscle strength remained reduced by 60% and did not recover. Neck muscle strength and axial symptoms were strongly correlated.

Key Words: cervical spondylotic myelopathy, laminoplasty, axial symptoms, muscle strength

(*J Spinal Disord Tech* 2010;00:000–000)

Expansive laminoplasty is a standard operative procedure for cervical spondylotic myelopathy. Several surgical methods and excellent clinical results for expansive laminoplasties have been reported.^{1–3} Hosono et al⁴ first described neck and/or shoulder pain caused by laminoplasty, referring to it as “axial symptoms”. Axial symptoms are common complications after posterior cervical procedures.⁵ The incidence of axial symptoms has been reported to range from 0% to 80%. Its etiology remains largely unknown. To reduce postoperative axial symptoms, several surgical modifications have been introduced, such as semispinalis muscle preservation, C7 spinous process preservation, skip laminectomy, and brief external immobilization.^{6–10}

The knowledge of neck muscle strength is important for any understanding of the potential relationship between muscle function and pathology. Subjects with neck pain often have reduced neck strength, and strength training is associated with a reduction in pain.¹¹

We hypothesized that axial symptoms result from a reduction in neck muscle strength, caused by the surgical impact on the extensor muscles, and that this reduction in muscle strength is an important factor in axial symptoms. In this study, neck muscle strength was measured before and after the operation, and its relationship to axial symptoms was examined.

PATIENTS AND METHODS

Nineteen consecutive patients underwent cervical laminoplasty (C3 to C6) for cervical spondylotic

Received for publication September 2, 2008; accepted February 5, 2009. From the Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Conflict of Interest: No funds were received in support of this study. No benefits in any form have been or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this manuscript. Reprints: Shunsuke Fujibayashi, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (e-mail: shfuji@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

myelopathy from May 2005 to March 2006. The study subjects were 12 men and 7 women, with a mean age at surgery of 61.6 years (range: 33 to 76 y). In cases of combined radiculopathy, posterior foraminotomies were included. Patients with rheumatoid arthritis or ossification of the posterior longitudinal ligament were excluded. The operative procedure was a modified double-door-type laminoplasty from C3 to C6, using an anchoring screw to secure the opened laminae.¹² In all cases, the C2 semispinalis attachments and the C7 spinous processes were carefully preserved (Figs. 1A, B). After the operation, the patients wore a soft brace for 2 weeks. The rate of recovery of the Japan Orthopedic Association (JOA) score,¹³ cervical curvature (C2 to C7 lateral Cobb angle), and the 10-point visual analog scale (VAS) score for axial symptoms were examined at 1, 3, 6, and 12 months. Axial symptoms were defined according to the descriptions of reference 4: (1) nuchal pain distributed over the posterior neck; (2) shoulder pain, including pain of the suspensory muscles; and (3) shoulder muscle spasm, that is, stiffness and tension of the suspensory muscles. The range of motion (ROM; the difference in the lateral Cobb angle between flexion and extension) and manual muscle strengths were examined at 3, 6, and 12 months. The JOA recovery rate was calculated as follows: recovery rate (%) = (postoperative JOA score – preoperative JOA score) × 100 / (17 – preoperative JOA score). The 10-point VAS was ascertained by self-assessment. The isometric neck muscle strengths at flexion, extension, right bending, and left bending were measured manually using the microFET2 (Hoggan Health Industries, UT) 3 times at each time point (Fig. 2A). The subject kept his/her neck in an isolated position while the force was applied by the examiner, and the average values at failure (Newton) were recorded as the intrinsic strength (Figs. 2B, C). The value for postoperative muscle strength was normalized to the preoperative value [n-manual muscle testing (n-MMT)]. Related factors such as age, sex, operative time, blood loss, recovery rate of the JOA score, cervical curvature, ROM, VAS for the axial symptoms, and manual muscle strengths were examined at both 3 and 12 months, and were compared statistically between the no pain (NP; VAS < 3) and pain (P) groups (VAS ≥ 3) with the Mann-Whitney *U* test. Correlations between axial pain and neck muscle strength or the reduction in muscle strength (n-MMT) in extension were analyzed using Spearman rank correlation coefficient. Statistical significance was defined as *P* < 0.05.

RESULTS

Clinical Results and Axial Symptoms

The mean operative time was 106.9 ± 28.3 minutes, and the mean blood loss was 41.4 ± 41.2 mL. The overall recovery rate of the JOA score was 51.8 ± 29.9% at 3 months and 57.1 ± 28.1% at 12 months. Preoperatively, 8 patients (4 men and 4 women) complained of significant neck pain, and the mean neck pain VAS was 2.8 ± 3.5. All the patients who complained of severe preoperative

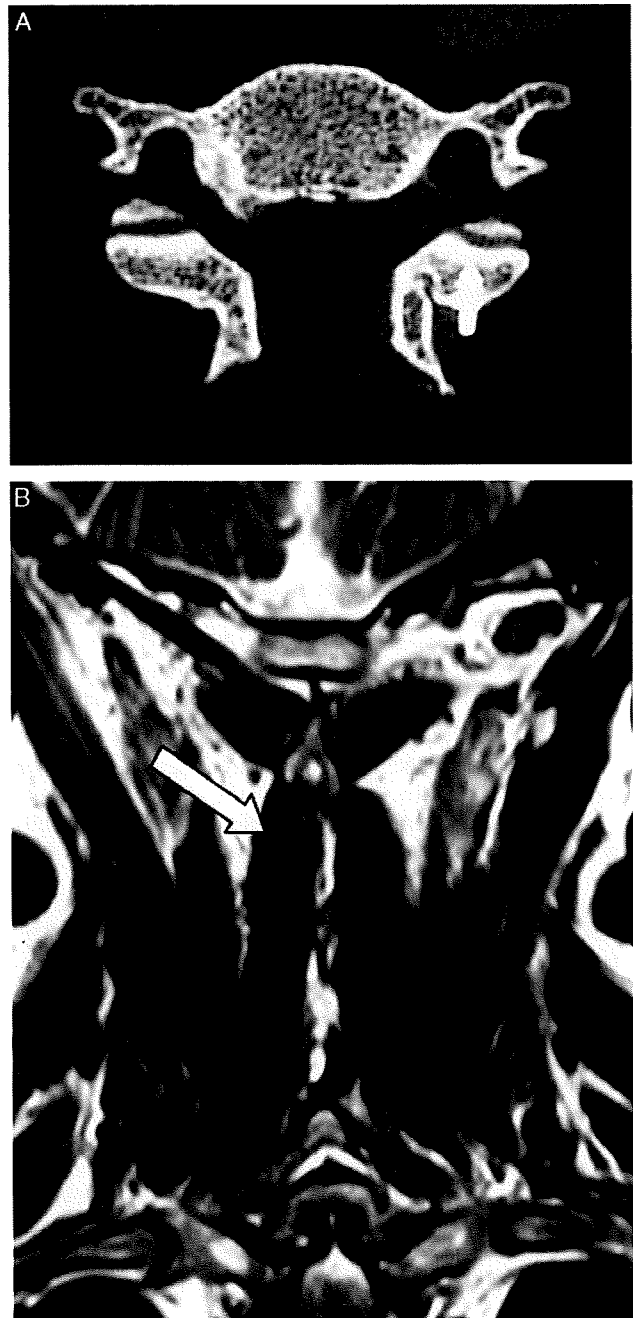


FIGURE 1. A and B, Postoperative axial computed tomographic image (A). Postoperative T2-weighted coronal magnetic resonance imaging demonstrates semispinalis muscle (arrow) preservation (B).

neck pain reported a reduction in neck pain postoperatively. At 1 month, there were 8 patients (7 men and 1 woman) in the NP group (VAS, 0.75) and 11 patients (5 men and 6 women) in the P group (58.0%; VAS, 4.18). At 3 months, there were 13 patients (11 men and 2 women) in the NP group (VAS, 0.46) and 6 patients

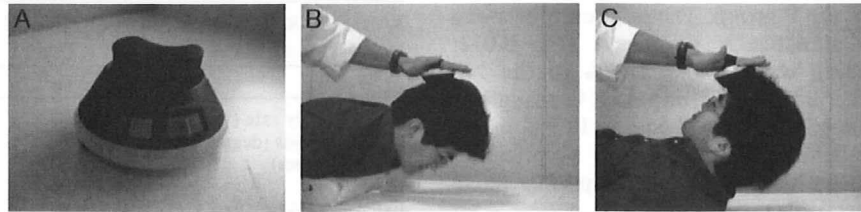


FIGURE 2. A to C, Measurements of neck muscle strength. The subjects kept their necks in an isolated position while the force was applied by the examiner, and the values at failure were recorded as the intrinsic strength: A, measurement device; B, extension; and C, flexion.

(1 man and 5 women) in the P group (31.5%; VAS, 3.83). At 6 months, there were 16 patients (11 men and 5 women) in the NP group (VAS, 0.5) and 3 patients (1 man and 2 women) in the P group (15.7%; VAS, 3.33). At 12 months, there were 16 patients (11 men and 5 women) in the NP group (VAS, 0.35) and 3 patients (1 man and 2 women) in the P group (15.7%; VAS, 4.0). The axial symptoms gradually decreased in all patients during the experimental period. At each time point, women complained of more axial symptoms than did men. The preoperative VAS was lower and the JOA score recovery rate was higher in the NP group than in the P group, although not statistically significantly. Other parameters, such as age, preoperative JOA score, and operative time, were not related to the degree of axial symptoms at 3 months (Table 1).

Radiologic Assessments

The mean preoperative cervical lordotic angle was 14.1 ± 11.8 degrees, and the ROM was 41.2 ± 13.3 degrees. At 3 months, the lordotic angle was significantly higher in the NP group (15.7 ± 9.2 degrees) than in the P group (5.0 ± 9.6 degrees; *P* = 0.023). At 12 months, the lordotic angle was 13.1 ± 10.5 degrees in the NP group and 15.4 ± 11.8 degrees in the P group, but the difference between the groups was not significant (Fig. 3). There was no case of progressive kyphotic alignment. The ROM of

the cervical spine was 35.8 ± 8.2 degrees at 3 months and 40.0 ± 11.1 degrees at 12 months in the NP group, and 29.0 ± 10.9 degrees and 51.8 ± 16.5 degrees, respectively, in the P group. The differences were not significant between the 2 groups at either time point. Preoperative cervical lordosis and ROM did not differ between the NP and P groups at either time point.

Muscle Strength

Preoperation

The mean preoperative intrinsic muscle strength was 69.1 ± 27.6 N in flexion, 99.3 ± 32.1 N in extension, 80.1 ± 27.2 N in right bending, and 82.4 ± 24.8 N in left bending. The mean muscle strength of the men was significantly higher than that of the women in all directions, compared with an unpaired *t* test (flexion, 83.7 ± 22.7 N vs. 44.1 ± 13.3 N, respectively, *P* = 0.0006; extension, 110.5 ± 33.9 N vs. 80.0 ± 17.2 N, respectively, *P* = 0.042; right bending, 91.3 ± 26.7 N vs. 60.9 ± 15.0 N, respectively, *P* = 0.014; left bending, 92.0 ± 24.2 N vs. 66.0 ± 16.5 N, respectively, *P* = 0.022).

At 3 Months Postoperation

The normalized flexion strengths did not differ between the NP and P groups. The normalized strength of the extensor muscle was 104.9 ± 40.8% in the NP group

TABLE 1. Relationship Between Patient Preoperative Demographic Data and Axial Symptoms at Three Months

	NP Group ¹³	P Group ⁶	<i>P</i>
Age (y)	61.0 ± 13.0	63.2 ± 13.6	NS
Pre VAS	2.0 ± 3.1	4.5 ± 4.1	NS
Pre JOA	11.1 ± 2.7	12.7 ± 3.0	NS
Operative time (min)	108.9 ± 33.8	102.5 ± 10.8	NS
Blood loss (mL)	49.5 ± 48.5	20.3 ± 2.6	NS
Pre C2-C7 lordosis (degrees)	16.1 ± 9.8	8.6 ± 16.3	NS
Pre ROM (degrees)	41.0 ± 8.7	41.7 ± 24.0	NS
Pre flexion (N)	75.1 ± 28.1	56.9 ± 27.1	NS
Pre extension (N)	100.9 ± 27.9	100.3 ± 43.0	NS
Pre right bending (N)	85.3 ± 24.3	73.5 ± 33.9	NS
Pre left bending (N)	87.5 ± 19.1	76.1 ± 34.5	NS

Values are means ± SD.
N indicates Newton; NP, no pain (VAS < 3); NS, not significant; P, pain (VAS ≥ 3); Pre, preoperative.

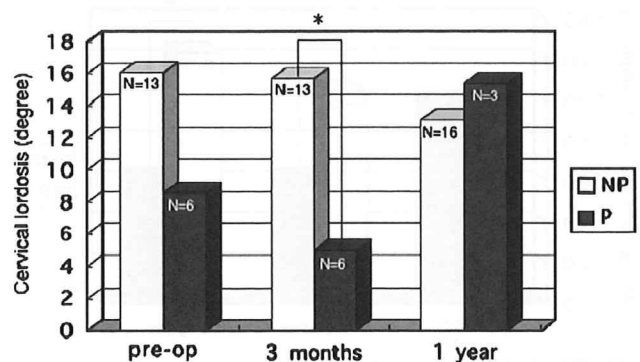


FIGURE 3. Cervical lordotic angle. Cervical lordosis was significantly higher in the NP group than in the P group at 3 months. At 12 months, no difference was identified between the 2 groups. *Statistically significant. NP indicates no pain group; P, pain group.