

201015005A

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(臨床研究推進研究事業))

テーラーメイド型運動器デバイスの技術開発および
探索的臨床応用研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 孝志

平成 23 (2011) 年 3 月

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(臨床研究推進研究事業))

テーラーメイド型運動器デバイスの技術開発および
探索的臨床応用研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 孝志

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

1. 総括研究報告

- テーラーメイド型運動器デバイスの技術開発および探索的臨床応用研究 1
研究代表者 中村孝志

2. 分担研究報告

- 1) 新しい表面化学処理を施したチタンの生体活性度に関する研究 7
研究分担者 藤林俊介
- 2) 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 11
研究分担者 藤林俊介
- 3) 造形技術の確立に関する研究 15
研究分担者 竹本 充
- 4) 臨床試験 骨切り、骨螺子挿入用カスタムガイドの開発 25
研究分担者 中山富貴
- 5) チタン金属の表面化学処理技術に関する研究 29
研究分担者 松下富春
- 6) 選択的レーザー溶融により調製したチタン多孔体の力学的特性に関する研究 39
研究分担者 松下富春
- 7) 歯科用テーラーメイドチタンメッシュプレートデザインのデザインと造形技術の
確立に関する研究 47
研究分担者 住田知樹
- 8) SLM-RP 造形法による顎骨増生 GBR 用メッシュメンブレンおよび
顎骨区域切除部再建用メッシュトレーの CAD に関する研究 53
研究分担者 住田知樹

3. 研究成果の刊行に関する一覧・別刷 59

1. 総括研究報告

テーラーメイド型運動器デバイスの技術開発および探索的臨床応用研究

研究代表者 中村孝志 京都大学大学院医学研究科整形外科 教授

研究要旨 平成 22 年度の主な成果として、本技術を応用して顎骨増生術用メッシュデバイス及び骨再建手術用カスタムガイドを開発し臨床試験を開始した。生体活性化処理については、混酸加熱処理により処理時間の大幅な短縮(15 時間)に成功した。動物実験でも有望な結果を得たため、動物病院との連携による疾病動物治療への応用を開始した。

次年度は本プロジェクトの最終目的である、顎骨再建や人工関節デバイスの臨床試験を開始する計画である。これらは、現在行っている臨床試験と異なり、デバイスが患者体内に一生埋入されるものであるため、デバイスの即時的な適合のみならず長期の安定性を担保する生体活性化も重要になる。そのため、臨床試験プロトコルの作成を含め慎重に準備を進めている。

研究分担者

藤林 俊介

京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

竹本 光

京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

中山 富貴

京都大学大学院医学研究科整形外科 講師

松下 富春

中部大学生命健康科学部 教授

住田 知樹

愛媛大学医学部口腔顎顔面外科 講師

A. 研究目的

疾病あるいは外科的手術に伴って生じる骨欠損により運動器機能は著しく障害される。われわれはこのような患者に対し、即時に欠損部位の骨修復および運動器機能再建を可能とする新しい治療方法を開発した。本プロジェクトでは生体材料開発におけるこのような基礎研究の成果を迅速に臨床現場に応用することを

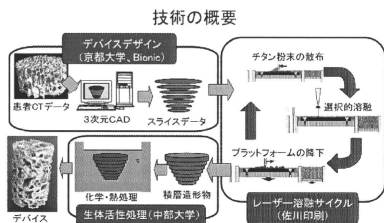
目的とする。

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

われわれの開発した技術は高性能レーザーを用いてチタン粉末を溶融し(選択的レーザー溶融法、**Selective laser melting** 法、以下 SLM)、三次元的構造を自由に造形する高速プロトタイプング技術である。患者の病変部の CT データを画像解析し、外部形状および内部の微細構造を三次元 CAD にてデザインし、SLM にてテーラーメイドデバイスを造形する。顔面骨や骨盤、脊柱などの大きな骨欠損をミクロン単位の微細な骨構造まで正確に再現し、さらにチタン表面を化学処理により骨と直接結合する材

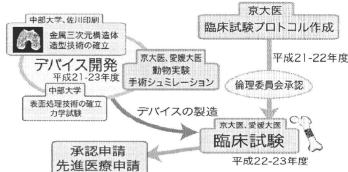
料に改変する。この高強度チタンデバイスを用いることで骨欠損部を生理的に再建することが可能となる。



本研究は以下の年次計画に従って遂行されるものである。

年次計画

- ・テララーメードデバイスの造形技術の確立 (平成 21-22 年度)
- ・臨床試験プロトコルの作成と学内の倫理委員会からの承認 (平成 21-22 年度)
- ・臨床試験の開始と臨床評価 (平成 22-23 年度)



研究体制

(倫理面での配慮)

臨床試験施行にあたっては患者同意書を含めたプロトコル作成を行い、医の倫理委員会での厳格な選定を受ける。試験施行においては参加者には試験内容を十分に説明し、試験参加により得られる利点を可能性のある不利益につ

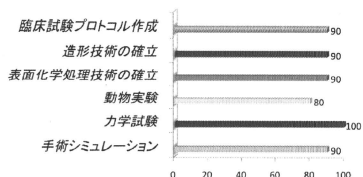
いての十分な理解を得る。同時に患者プライバシーの保護を徹底し、有害事象が生じた場合の対応なども独立したモニタリング委員会や臨床効果評価委員会の設置などによる客観的評価により対応する。

動物実験および臨床評価においては、関係各省市の定めた以下の指針及び京都大学における動物実験の実施に関する規程に基づいて実施する。

- ①臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)
- ②動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(環境省)、動物の処分方法に関する指針(総理府)
- ③研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(厚生労働省)又は農林水産省の所管する研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(農林水産省)

C. 研究結果

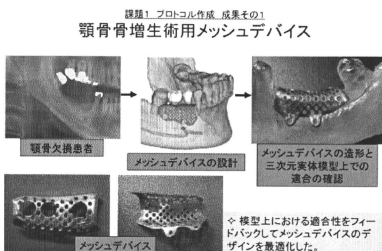
平成21年度目標達成度



平成 22 年度も順調に研究を進めることができ、顎骨増生術用メッシュデバイス、骨再建手術用カスタムガイドについての臨床試験を開始した。現在は、次のステップとして顎骨再建や人工関節デバイスの臨床試験の準備を進めている。

課題 1) 臨床試験プロトコル作成

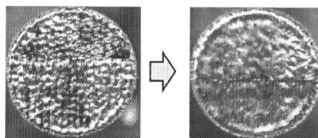
「顎骨増生術用メッシュデバイス」と「骨再建手術用カスタムガイド」について臨床試験プロトコルを作成し、倫理委員会の承認を得て臨床応用を開始した。前者についてはすでに10例(11術野)の患者の手術を終了し、感染、プレート露出など無く良好に経過している。今後は先進医療の申請を計画している。後者については、臨床試験と平行して特許出願を行った。これらの成果をもとに、次年度に開始予定の顎骨再建、股関節再建デバイスの臨床試験についての準備を進めている。



課題 2) テーラーメイドデバイス造形技術の確立

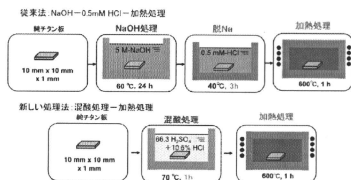
今年度は、臨床試験や疾病動物治療用デバイスなどを含め数多くの造形を行った。造形後に精度、強度を計測した結果をフィードバックすることにより、用途に応じた造形品質を満たすための画像処理を可能にすることができた。現在、更に均質で密度の高い造形を目指して、レーザーパラメータ等最適な条件の追究に取り組んでいる。また、データ受領から納品までのリードタイムを短縮化し、テーラーメイド型受注生産体制を確立した。

レーザー出力パラメータの調整による造形精度の改善



課題 3) 表面化学処理技術の確立

混酸加熱処理によりチタン材料に骨と結合する特性を付与する場合の加熱温度の最適化と骨と結合するメカニズムを検討し、600℃加熱材のアパタイト形成能が最も高いことが確認された。混酸加熱処理により、デバイス造形後の後処理の作業時間は15時間と大幅に短縮された。

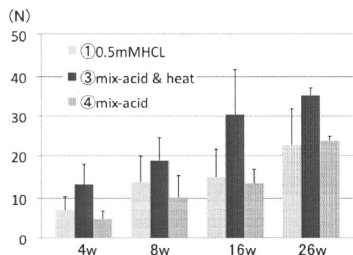


課題 4) 動物実験

犬・兎を用いた埋入試験を行い、基礎的動物実験データを収集した。犬・家兎共に早期の骨進入に関しては、径1200 μ m程度の連通孔が好ましく、長期になると孔径500 μ m～600 μ m程度かそれ以下が望ましいことなどが明らかになった。課題3と平行して行った混酸加熱処理チタンデバイスの引きはがし強度、骨伝導能評価では、混酸加熱処理は従来处理(アルカリ希塩酸加熱処理)に比べ所要時間が非常に短いにも関わらず、従来处理と同等以上の高い生体活性を付与しうるものであることが確認できた。

新規表面処理である、混酸加熱処理についての *in vivo* で評価では、日本白色家兎脛骨内に

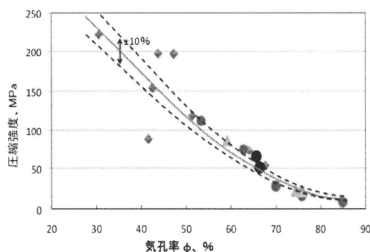
埋入し術後 4、8、12、16、26 週での骨と処理チタンの結合強度を測定した。混酸+加熱処理を行ったチタンは従来法に比べ、in vivo での骨との結合強度も飛躍的に向上していた。



◇混酸加熱処理を行ったチタンは従来法に比べ、飛躍的に骨との結合強度が向上した。

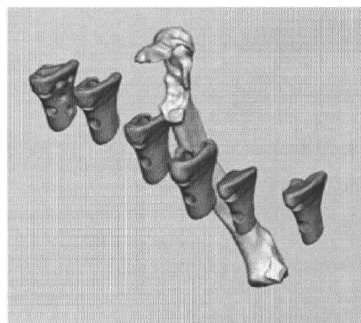
課題 5) 力学試験

SLM により造形した純チタン製各種多孔体の圧縮強度を調査した結果、圧縮強度は気孔率に強く依存し、構造にかかわらず±10%の範囲に収まることが明らかになった。また、格子状多孔体の圧縮強度予測を塑性力学の観点から検討し、圧縮強度と気孔率の関係を導くことができた。さらに SLM により作成した引張試験片の強度評価を行い、造形パラメーターの適正値を検討するとともにデバイスデザインに反映させた。



課題 6) 手術シミュレーション

動物病院と連携した疾病動物治療については、混酸処理を採用した臨床試験シミュレーションを進めた。下位頸部椎脊髄症および頸椎不安定症の犬 11 例に対し、独自の形状のテララメードデバイスを開発して手術治療を行い、全ての症例に対し良好な結果を得ることができた。



疾病動物用デバイスの設計

D. 考察

平成 22 年度は顎骨増生術用メッシュデバイス及び骨再建手術用カスタムガイドについての臨床試験を開始した。前者についてはすでに 10 例の患者の手術を終了しており、特許出願や先進医療の申請を行う予定である。後者については、臨床試験と平行して特許出願を行った。現在は、次のステップとして顎骨再建や人工関節デバイスの臨床試験の準備を進めている。これらのデバイスは患者体内にほぼ一生埋入されることとなるため、より慎重な準備が必要になるが、これまでの進捗状況から十分に実現可能な段階にあると考えられる。

E. 結論

平成 22 年度もほぼ計画通りに研究を進めることができた。主な成果として、本技術を応用して顎骨増生術用メッシュデバイス及び骨再建手術用カスタムガイドを開発し臨床試験を開始できた。動物実験、力学試験、手術シミュレーションなどを通して、基礎的データの収集を重ねており、本プロジェクトの最終目的である、顎骨再建や人工関節デバイスの臨床試験を開始する準備は整ったといえる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda A, Takemoto M, Saito T, Fujibayashi S, Neo M, Yamaguchi S, Kizuki T, Matsushita T, Niinomi M, Kokubo T, Nakamura T. Bone-bonding bioactivity of Ti metal and Ti-Zr-Nb-Ta alloys with Ca ions incorporated on their surfaces by simple chemical and heat treatments. *Acta Biomater.* 2011, 7(3):1379-86
- 2) Pattanayak DK, Fukuda A, Matsushita T, Takemoto M, Fujibayashi S, Sasaki K, Nishida N, Nakamura T, Kokubo T. Bioactive Ti Metal Analogous to Human Cancellous Bone: Fabrication by Selective Laser Melting and Chemical Treatments. *Acta Biomater.* 2011, 7:1398-1406.
- 3) Kokubo T, Pattanayak DK, Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Kawai T, Takemoto M, Fujibayashi S, Nakamura T. Positively charged bioactive Ti metal prepared by simple chemical and heat treatments. *J R Soc Interface.* 2010, Oct 6:7 Suppl 5:S503-13.
- 4) Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Preparation of bioactive Ti metal surface enriched with calcium ions by chemical treatments. *Acta Biomater.* 2010, 6 [7]:2836-2842.
- 5) Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Apatite-forming ability of Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy induced by calcium solution treatment. *J. Mater Sci Mater Med.* 2010, 21:1126-1130.
- 6) Kawai T, Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Apatite formation on surface titanate layer with different Na content on Ti metal. *J Ceram soc Japan.* 2010, 118:19-24.
- 7) Fujibayashi S, Neo M, Takemoto M, Ota M, Nakamura T. Paraspinal-approach transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of lumbar foraminal stenosis. *J Neurosurg Spine.* 2010, Oct:13(4):500-8.
- 8) Fujibayashi S, Neo M, Takemoto M, Ota M, Nakayama T, Toguchida J, Nakamura T. Computer-Assisted Spinal Osteotomy: A Technical Note and Report of Four Cases. *Spine.* 2010, 35(18): E895-E903.

- 9) Ota M, Neo M, Fujibayashi S, Takemoto M, Nakamura T. Advantages of the paraspinal muscle splitting approach in comparison with conventional midline approach for s1 pedicle screw placement. Spine (Phila Pa 1976). 2010 May 15;35(11):E452-7.
- 10) So K, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T. Reinforcement of tendon attachment to bioactive titanium by BMP-2-induced ectopic bone formation. J Biomed Mater Res A. 2010, Jun 15;93(4):1410-6.
- 11) 中村孝志, 竹本充, 臨床において運動器再建に要求されるマテリアルの特性、バイオマテリアルー生体材料ー, 2010, 28(4):232-240.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2010-276579 “椎弓根プローブの刺入を支援するガイド” 中村孝志、竹本充、藤林俊介他

2. 分担研究報告

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（臨床研究推進研究事業））
分担研究報告書

新しい表面化学処理を施したチタンの生体活性度に関する研究

研究分担者 藤林俊介 京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

研究協力者 河井利之 京都大学大学院医学研究科 大学院生

研究要旨 チタン多孔体表面に簡便かつ短時間の化学処理で生体活性を付与する方法を検討した。チタン材料を 66.3% H_2SO_4 +10.6% HCl の混酸溶液を用いて 70°C、1h の化学処理を行った後、600°C加熱することにより、その多孔体は早期から兎骨内での高い骨伝導能力を示した。ビークル犬背筋内での骨誘導能評価実験も進めているが、現在までのところ混酸加熱処理チタン多孔体は高い骨誘導能を示している。これは混酸処理後に 600°C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。これまで開発してきた $NaOH$ -0.5mM HCl -加熱処理法においては化学処理に 48h を要していたが、混酸使用によりチタン材料表面の化学処置に要する時間を大幅に短縮できる可能性がある。

A. 研究目的

チタン材料は優れた生体親和性のため、インプラント材料として広く臨床応用されてきた。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付与する簡便な方法が見出され、2007年より我が国において臨床応用されている。前年度までに、新しい酸処理方法で処理したチタンプレートが生体骨と強固に結合する能力を有することが確認された。今回は、同酸処理方法により処理されたチタンの生体への作用を、骨伝導、骨誘導性の観点から検討することを目的とした。

B. 研究方法

B-1 骨誘導能の評価

(1) 材料

$\phi 6mm \times 15mm$ mm³気孔率 60%の純チタン多孔体を使用した。行う化学処理の方法を①

$NaOH$ -0.5mM HCl 、② $NaOH$ -50mM HCl 、③混酸-

加熱、④混酸-非加熱の4群に分けた。

①純チタンを 60°Cの 5M $NaOH$ 溶液に 24h 浸漬した後、脱 Na のため 40°C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°C、1h の加熱処理を行う。

②では純チタンは①の処理における 0.5mM HCl を、50mM HCl へと変更した処理を行った。

③では純チタンを、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 70°Cに加熱し、その中に 1h 浸漬した。その後、超純水で洗浄し、大気中で 600°C、1h 加熱し、炉冷した。

④では純チタンを、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 70°Cに加熱し、その中に 1h 浸漬した。その後、超純水で洗浄し、その後加熱処理を行わなかった。

(2) 生体活性の評価

(1) で述べたそれぞれの方法 (①から④) で処理したチタンの活性を、ビーグル犬の背筋内に埋入して評価した。

・埋入

体重約 10kg の雌のビーグル犬をケタミン (50mg/kg) とジアゼパム (5mg) の筋肉注射にて麻酔し、0.5%リドカインの局所麻酔を行なった。背部に皮膚切開を行い、筋膜と同方向に切開し、筋層内に①-④の処理を行ったチタン多孔体を埋入した。埋入後 6 か月後にケタミン (50mg/kg) とジアゼパム (5mg) の筋肉注射にて麻酔し、0.5%リドカインの局所麻酔下に多孔体を摘出した。

・評価方法

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 μ m の薄さとなるまで研磨したあと Stevenel's blue、Van Gieson's picrofuchsin にて染色し、蛍光顕微鏡 (ECLIPCE 80i, Nikon) にて観察。画像処理ソフトウェア PhotoShop、ImageJ を使用し気孔面積全体に占める新生骨面積割合 (%) を算出した。

B-2 骨伝導能の評価

(1) B-1 と同様の方法で処理したチタン多孔体 (ただし③、④のみ) を日本白色家兎の大腿骨遠位果部に埋入して評価した。

・埋入

体重 2.8-3.2kg の雄の日本白色家兎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、大腿骨骨皮質を露出した。内側から外側へ ϕ 6mm の骨孔を作成。骨孔を生理食塩水にて洗浄後、骨孔内に前述のチタン多孔体のうち一個を挿入した。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 3、6、16 週後に家兎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。

尚、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。

・評価方法

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 μ m の薄さとなるまで研磨したあと Stevenel's blue、Van Gieson's picrofuchsin にて染色し、蛍光顕微鏡 (ECLIPCE 80i, Nikon) にて観察。画像処理ソフトウェア PhotoShop、ImageJ を使用し気孔面積全体に占める新生骨面積割合 (%) を算出した。

C. 結果

C-1 骨誘導能の評価

6 か月後の新生骨%はそれぞれの処理チタ

ンにおいて①平均 2.2%(標準偏差 2.1)、② 3.6(4.6)、③4.5(5.6)、④0.19N(0.4)と統計学的有意差を出すには至っていないものの③処理チタンで高い最も数値を記録している(図1)。

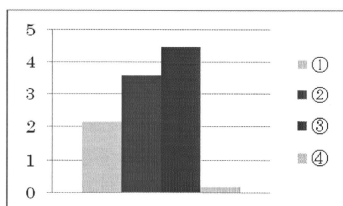


図1 新生骨面積 (%)

B-2 骨伝導能の評価

3週間後の新生骨%はそれぞれの処理チタンにおいて③平均 33.8%(標準偏差 3.3)、④ 21.6%(0.3)、6週後で③36.2%(標準偏差 10.2)、④25.9%(1.4)、16週後で③24.4%(標準偏差 1.3)、④15.5%(0.7)とすべて調査時期において有意に③処理多孔体の方が高値を記録した。(図2)。

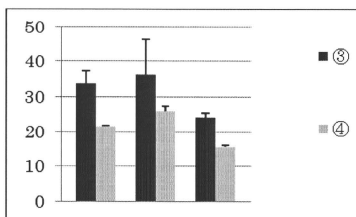


図2 新生骨面積 (%)

D. 考察

図1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骨誘導能を示しているが、その差はまだ統計学的有意水準には至っておら

ず、現在進行中の実験結果を踏まえて判断する必要がある。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骨伝導能力が混酸+加熱チタンに劣り(図2)、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。

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多孔体を処理した後、大気中600℃に加熱したものは、家兔大腿骨内での高い骨伝導能、ピークル犬背筋内での高い骨誘導能を示した。

上述の骨伝導能、骨誘導能は、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

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 藤林俊介 京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

研究要旨 疾病動物の運動器疾患においてはそのサイズのバリエーションから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。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

疾病動物の運動器疾患の治療は十分に解明されていないことも多く、またサイズも様々であるためその治療は症例ごとに対応する必要がある。

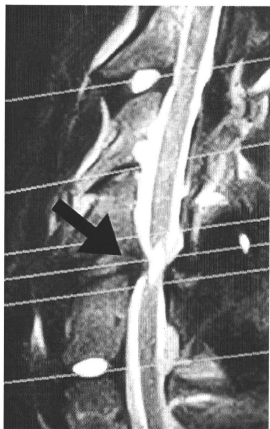


図1：大型犬頸椎疾患のMRI

図1は大型犬の頸椎疾患のMRI像であるが、このような症例に対し、我々は、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

した。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い、ヒトへの本技術の臨床応用に向けての問題点を明らかにした。

本研究ではこのような疾病動物の難治性疾患に対しても本技術を応用する治療シミュレーションを行うものである。

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、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、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（図2）
- 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2：骨腫瘍例

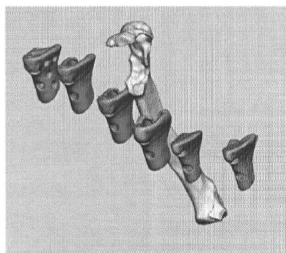


図3：疾病犬 CT データからの人工骨設計

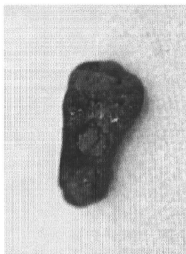


図4：チタン人工骨に充填した局所骨

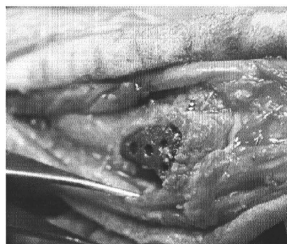


図5：インプラントの手術的埋入



図6：術後レントゲン

(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

15例の難治性疾患による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。

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。

D. 考察

難治性運動器疾患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。23年度以降も引き続き疾病犬治療によるシミュレーションを継続する予定である。

E. 結論

難治性運動器疾患疾病動物治療によるテーラーメイド人工骨を用いた運動器疾患治療シミュレーションを通して、本研究技術がヒトにおける臨床応用を展開する段階に達していることを確認出来た。

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

なし

造形技術の確立に関する研究

研究分担者 竹本 充 京都大学医学研究科整形外科 助教

研究協力者 佐々木清幸、西田伸克 佐川印刷株式会社

研究要旨 今年度は、前年度の取り組みによって得た造形パラメータに加え、サポートの最適化を行い数多くの造形に取り組んだ。造形後に精度、強度を計測した結果をフィードバックすることにより、用途に応じた造形品質を満たすための画像処理を可能にすることができた。現在、更に均質で密度の高い造形を目指して、レーザーパラメータ等最適な条件の追究に取り組んでいる。また、データ受領から納品までのリードタイムを短縮化し、テーラーメイド型受注生産体制を確立した。

A. 研究目的

前年度においては、SLM（選択式レーザー溶融）式ラビッドプロトタイプングシステムを用いて造形される三次元構造体の微細構造の精度向上、緻密部の高密度化、高強度化に取り組んだ。今年度は、前年度の取り組みによって得た造形パラメータにより、獣医科で使用されるイヌ手術用デバイス、整形外科で使用される骨再建手術用カスタムガイドに加え、口腔外科の臨床試験で使用されるGBR（骨再生誘導法）用メッシュプレート、メッシュフレーム等を多数造形する。並行してサポート設計の最適化、内部空隙の低減、造形工程の短縮化に取り組み、テーラーメイド型受注生産体制の確立を図る。

B. 研究方法

B-1 サポート設計の最適化

1) サポートの種類と使い分け

金属造形用のサポートとしては3種類のサポート形状があり、そのうちの2種類を使い分けてサポートの設計を行う。サポート形状の違いによる使用方法を検討した。

2) サポート設計時のポイント

サポートを設計する際に考慮することは造形にサポートが必要な部分はどこか、形状を正確に再現する必要があるのはどこか、造形後にサポートを取り外すことができるかである。これらを事例をもとにまとめた。

3) 造形物の計測値と設計値の比較

実際に造形を行い計測値と設計値の寸法精度を検証した。

B-2 内部空隙の低減（密度の向上）

力学試験片の試験結果が規定値（伸び2%以上）を満足しなかった。同試験片を調査した結果、内部空隙、未溶融粒子および積層間の断層が確認された。我々はレーザーパラメータを調整しアルキメデス法により計測した密度比較により空隙率を1%以内に抑えることができていた、しかしながら、疲労試験においては計測した内部空隙が略ゼロの状態でも一般的な鋳造品と比べると良い結果が得られなかった。

これまでのパラメータを見直し、造形上で改善されるところを探ることとした。

B-3 テーラーメイド型受注生産体制の確立

骨再建手術用カスタムガイド、GBR用

メッシュプレート造形においては、手術が行われる日時が確定しており、大学病院等で設計されたデバイスの3次元画像データを受領してから、指定された納品日までの日数は限られている。場合によっては緊急な対応が求められる。今年度においては、データを受領してから、画像処理、造形、研磨、発送までの全工程をルーチンワーク化し、現状のリードタイムを求め、将来の事業化を視野に入れたテーラード型デバイスの受注生産体制の基礎作りを行った。

C. 研究結果

C-1 サポート設計の最適化

1) サポートの種類と使い分け

金属造形用のサポートとしては3種類のサポート形状があり、そのうちの2種類を使い分けてサポートの設計を行う。基本的な設計は「ブロックサポート」と呼ばれるサポートを使って行うが、面積が狭い場所へのサポートには適さないため、「コンターサポート」というより弱い（接触面積の狭い）サポートを使う。

① ブロックサポート

ノーマルなサポートであり、ほとんどの部分をこのタイプのサポートで作成する。造形物の土台の役割になるため、しっかりと造形物と接触するように設計される。

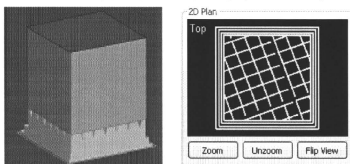


図1. ブロックサポート（右 断面図）

② コンターサポート

接触面積が小さく、弱いサポート。土台

には弱すぎるため、補助的に使用する。ブロックサポートは小さいところには使えないため、そのようなときにコンターサポートを使う。特に海綿骨形状の部分にサポートが必要なとき、取り外しのしやすさを考えてコンターサポートで設計する。

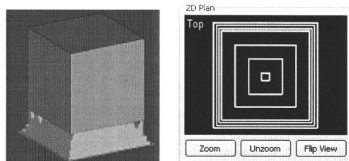


図2. コンターサポート（右 断面図）

③ ガセットサポート

非常に弱いサポート。物体の他の面からサポートを出すため、小さい穴の造形などには有効。造形後のサポートの除去が難しいので、使用していない。

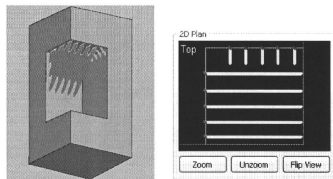


図3. カセットサポート（下図 断面図）

④ アングルサポート

サポートの断面形状には上述の3種類があるが、ブロックまたはコンターサポートではアングルサポートという機能がある。これはサポートをプレートから真っ直ぐ伸ばすのではなく、斜め方向に伸ばす機能である。角度をつけられるため、真下に物体があっても回りこんでサポートをつけられる。



図4. アングルサポート

2) サポート設計時のポイント

サポートを設計する際に考慮することは造形にサポートが必要な部分はどこか、形状を正確に再現する必要があるのはどこか、造形後にサポートを取り外すことができるか、という点である。ポイントを以下にまとめる。

- ① 下方向から見て突然出てくる面にはサポートが絶対必要

下層から造形していく機械の性質上、下方向に造形物(サポート)が何もないと造形されない。

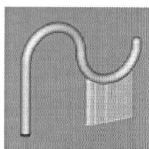


図5. サポート例

- ② 棒や面をできる限り垂直に作りたい
③ 穴をできる限り垂直に作りたい

造形機はXY方向に比べてZ方向の精度がどうしても悪くなってしまいます。そのため、円柱状の棒や穴を横方向に設計すると形状が楕円になってしまいます。また、穴のサイズが大きくなると天井にサポートが必要になってしまうため、配置の時点でできるだけ垂直に近いように回転させておく方が良いでしょう。

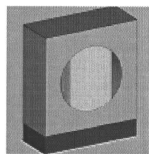


図6. サポート例

- ④ 下方向に物体があるときはサポートが作りにくい

下方向に物体があるときはアングルサポートを使ってサポートを回り込ませる必要がある。

- ⑤ 小さい面にはサポートが作りにくい
海綿骨のような小さい(細い)形状のものにはサポートがつけにくく、造形後の取り外しも難しい。そのため、配置時なるべく底面にならないように回転させた方が良い。仕方なく底面になる場合はコンターサポートを使って取り外しがしやすいようにする。

3) サポート設計の実例

サポート設計の例としてBionicの口腔用プレートを挙げる。図7のA~Eのように、いくつかのポイントがある。

- A : 上面の壁は水平になり、面積が広いので、そのまま造形すると精度が悪くなる。しかし、造形物の内部になるため、サポートはつけられない。
B : 棒は十字に設計されているので、垂直に造形できない。×状に配置するのが一番造形しやすい。
C : 突起が下向きに出ている部分があり、サポートが必要になる。
D : 穴は斜め方向に空いているため、そのまま造形できる。