

20114003A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 孝志

平成 24 (2012) 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 孝志

平成 24 (2012) 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
中村孝志 京都大学大学院医学研究科整形外科

2. 分担研究報告

- 1) 疾病動物におけるカスタムメイドデバイスを用いた運動器再建医療シミュレーション
-小型犬の前十字靭帯断裂症治療法における脛骨粗面前進化術に関する研究- 7
藤林俊介 京都大学大学院医学研究科整形外科
山口 力 ファーブル動物医療センター
- 2) プロトコル作成 テーラーメイド型チタン人工骨を用いた頸椎前方再建術の
安全性と有効性に関する臨床試験 10
藤林俊介 京都大学大学院医学研究科整形外科
- 3) 造形技術の確立に関する研究 14
竹本 充 京都大学大学院医学研究科整形外科
佐々木清幸 佐川印刷株式会社
西田伸克 佐川印刷株式会社
- 4) 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 27
竹本 充 京都大学大学院医学研究科整形外科
河井利之 京都大学大学院医学研究科整形外科
- 5) 臨床試験 骨切り、骨螺子挿入用カスタムガイドの開発 31
秋山治彦 京都大学大学院医学研究科整形外科
竹本 充 京都大学大学院医学研究科整形外科
- 6) 選択的レーザー溶融(SLM)法で造形したチタン材の骨芽細胞との親和性に関する研究 34
秋山治彦 京都大学大学院医学研究科整形外科
塚中真佐子 京都大学大学院医学研究科整形外科
- 7) 選択的レーザー溶融法により作成されたチタン金属の強度に関する研究 37
松下富春 中部大学生命健康科学部
- 8) チタン金属の表面化学処理技術に関する研究 44
松下富春 中部大学生命健康科学部

9)	テーラーメイド型チタンメッシュによる骨再生誘導法の有用性に関する研究	53
	住田知樹 愛媛大学医学部口腔顎顔面外科	
10)	テーラーメイド型チタンデバイスによる顎骨再建術に関する研究	59
	住田知樹 愛媛大学医学部口腔顎顔面外科	
11)	顎骨造成用テーラーメイドメッシュメンブレンおよび顎骨切除部再建用 デバイス設計アルゴリズムの確立	66
	住田知樹 愛媛大学医学部口腔顎顔面外科	
	熊澤洋一 Bionic 株式会社	
	荘村泰治 Bionic 株式会社	
3.	研究成果の刊行に関する一覧・別刷	75

1. 総括研究報告

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））
総括研究報告書

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 名誉教授

研究要旨 平成 23 年度の主な成果として、本技術を応用した顎骨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の臨床試験を進めるとともに、新たに顎骨再建術用にテーラーメイド型チタンデバイス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、混酸加熱処理純チタン多孔体での良好な骨伝導能、骨誘導能が確認され、臨床応用への基礎データが整った。これらの成果は当初の計画をほぼ達成するものであり、本研究により開発された患者の骨欠損を力学的、生理的に再建することを可能にするテーラーメイド型デバイスは広く普及可能な技術となったと考えられる。

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 充

京都大学大学院医学研究科整形外科 助教

秋山 治彦

京都大学大学院医学研究科整形外科 准教授

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。

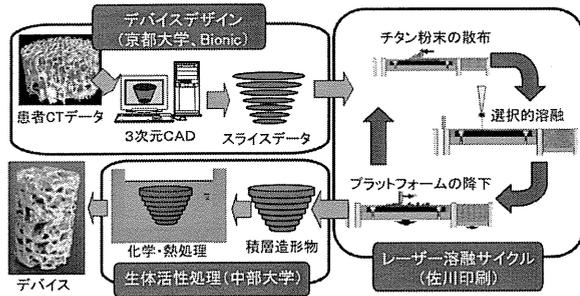
治療に難渋する大きな骨欠損を生じた骨盤

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熔融し(選択的レーザー熔融法、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。

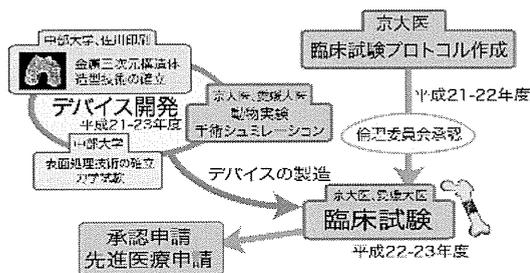
技術の概要



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

- ・テーラーメイ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

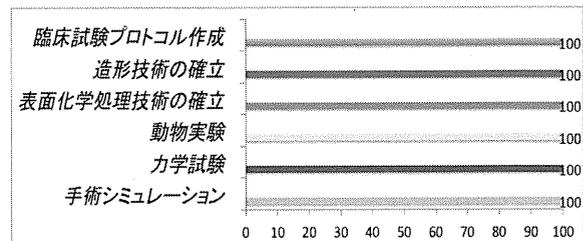
床効果評価委員会の設置などによる客観的評価により対応する。

動物実験および臨床評価においては、関係各省庁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

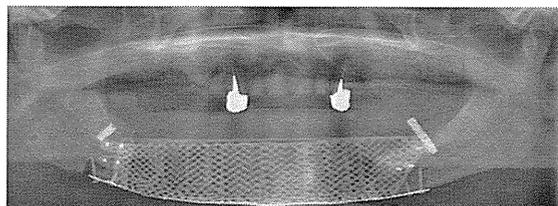
平成 23 年度目標達成度



課題 1) 臨床試験プロトコル作成と臨床応用

「顎骨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」について昨年度に引き続き、臨床試験を継続した。前者については 15 例の患者の手術を終了し、全ての症例において良好な骨形成を認めた。後者については、脊椎再建術 15 例、骨盤骨切り術 5 例の手術を完了し、すべての椎弓根スクリュー挿入及び骨板骨切り術を安全に計画通りに施行することができた。さらに術前 CT データを使用したテ

テーラーメイド型新規デバイスを開発し、2例の患者について臨床応用を開始した。本技術は、これまでの既製品の問題点を大きく解消し、かつ手術自体を安全に早く、確実にを行う方法と考えられた。



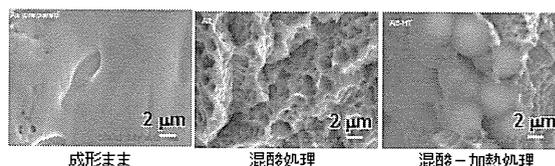
テーラーメイドメッシュトレーによる下顎骨再建。

課題 2) テーラーメイドデバイス造形技術の確立

今年度も、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。年度途中でレーザー装置の交換が行われたため、既設と新規のレーザービーム品質を追究する機会が得られた。用途に応じた造形品質と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と微細構造体の気孔径、気孔率の制御も可能にすることができた。これらの結果をフィードバックしたテーラーメイドデバイス注生産体制を継続して維持している。

課題 3) 表面化学処理技術の確立

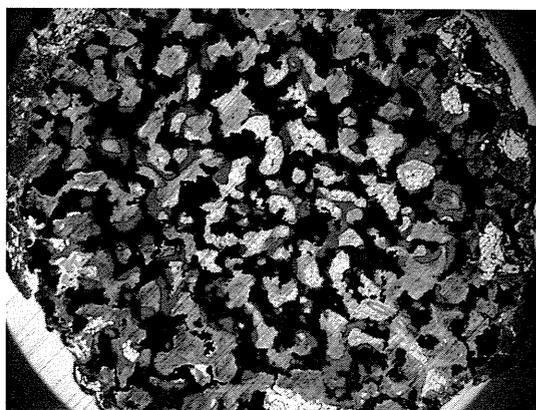
選択的レーザー溶融 (SLM) 法で造形したチタン金属に生体活性を付与する実用的方法としての酸加熱処理法の得失、およびより短時間処理を実現する工程について検討した。この結果、混酸加熱処理工程に必要な時間は 3h 程度に短縮され、造形物を入手してから梱包までの総時間は 14h 程度と予測された。



混酸加熱処理の生体活性

課題 4) 動物実験

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し得る、混酸加熱処理について、骨伝導能及び骨誘導能を評価した。チタン材料を 66.3% H_2SO_4 +10.6% HCl の混酸溶液を用いて 70℃、1h の化学処理を行った後、600℃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。ビーグル犬背筋内での骨誘導能評価実験も進め、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℃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 $NaOH$ -0.5m $MHCl$ -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。



ビーグル犬背筋内に 12 ヶ月埋入した混酸加熱処理多孔性チタン材料における骨誘導

課題 5) 力学試験

選択的レーザー溶融 (SLM) の造形条件が造形物の力学的特性に及ぼす影響を把握する目的で、純チタン JIS2 種粉末を用いて直径 2mm の引張試験片を調製し、引張強度、伸び特性の調査および破断面の SEM 観察を行った。SLM 法で造形する場合、チタン粉末に供給されるエネルギーが少ないと未溶融粒子が多数残存することや積層間の溶け込みが悪くなり、強度や伸びが低下する。十分に溶融した部分の強度は冷間加工した純チタン JIS2 種材の強度並みに高かったが、溶融不十分な層が造形物の外層に必ず発生するので、見かけ上の強度は十分に溶融した部分の強度の 76% (直径 2mm の場合) に低下する。この低下量は造形物の厚み(太さ)に依存するので、精細な構造物の設計に際してはこのことを考慮することが重要であることが明らかになった。

課題 6) 手術シミュレーション

疾病動物におけるテーラーメイドデバイスを用いた運動器再建医療シミュレーションについては、小型犬の前十字靭帯断裂症治療法における脛骨粗面前進化術 (以下 TTA Tibial Tuberosity Advancement) などについて、動物病院と連携した疾病動物治療を行った。小型犬に対する TAA においては、独自の形状のテーラーメイ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。

D. 考察

平成 23 年度は研究最終年度となる。画期的な成果として本技術により作成したテーラーメイドデバイスを使用した顎骨再建手術を行い有望な結果を得た。また、前年度に引き続き

顎骨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継続しその臨床データの収集を行うとともに、本格的な臨床応用を意図した強度試験、長期埋入を行った動物実験データの収集などを行った。これらの成果は当初の計画をほぼ達成するものであり、本研究により開発された患者の骨欠損を力学的、生理的に再建することを可能にするテーラーメイド型デバイスは広く普及可能な技術となったと考えている。

歯科口腔外科分野においては、SLM 材は原料となるチタン粉末の認証を得ることで医療機器としての販売が可能であるため、平成 23 年度にはチタン粉末の認証を得て製品化への道筋を確立した。整形外科分野については、テーラーメイドデバイスという概念の整形外科用医療機器としての新規性から、まずは高度医療としての承認申請を行う予定である。

E. 結論

平成 23 年度の成果により、本研究プロジェクトはほぼ計画通りに研究を進めることができたと考える。主な成果として、本技術を応用して顎骨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の臨床試験を継続すると共に、顎骨欠損に対するテーラーメイド人工骨の臨床応用を開始した。本研究によりチタン製テーラーメイド型デバイスは広く普及可能な技術となったと考えられ、今後は医療機器としての承認を目指し、準備を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi S, Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Formation of a bioactive calcium titanate layer on gum metal by chemical treatment. *J Mater Sci Mater Med* 2012, Apr;23(4):873-83.
 - 2) Pattanayak DK, Yamaguchi S, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Apatite-forming ability of titanium in terms of ph of the exposed solution. *J R Soc Interface* 2012, Mar 14., in Press.
 - 3) Pattanayak DK, Fukuda A, Matsushita T, Takemoto M, Fujibayashi S, Sasaki K, et al. Bioactive Ti metal analogous to human cancellous bone: Fabrication by selective laser melting and chemical treatments. *Acta Biomater* 2011, Mar;7(3):1398-406.
 - 4) Fujibayashi S, Takemoto M, Neo M, Matsushita T, Kokubo T, Doi K, Ito T, Shimizu A, Nakamura T. A novel synthetic material for spinal fusion: a prospective clinical trial of porous bioactive titanium metal for lumbar interbody fusion. *Eur Spine J*. 2011 Sep;20(9):1486-95.
 - 5) Fukuda A, Takemoto M, Saito T, Fujibayashi S, Neo M, Pattanayak DK, Matsushita T, Sasaki K, Nishida N, Kokubo T, Nakamura T. Osteoinduction of porous Ti implants with a channel structure fabricated by selective laser melting. *Acta Biomater*. 2011 May; 7(5): 2327-36.
 - 6) 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 Mar; 7(3): 1379-86.
 - 7) Yamaguchi S, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Preparation of bioactive ti-15zr-4nb-4ta alloy from hcl and heat treatments after an naoh treatment. *J Biomed Mater Res A* 2011, May;97(2):135-44.
 - 8) Oonishi H, Akiyama H, Takemoto M, Kawai T, Yamamoto K, Yamamuro T, et al. The long-term in vivo behavior of polymethyl methacrylate bone cement in total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2011, Oct;82(5):553-8.
 - 9) Akiyama H, Morishima T, Takemoto M, Yamamoto K, Otsuka H, Iwase T, et al. A novel technique for impaction bone grafting in acetabular reconstruction of revision total hip arthroplasty using an ex vivo compaction device. *J Orthop Sci* 2011, Jan;16(1):26-37.
2. 学会発表
- 1) Influence of pore size on osteoconduction of a lotus stem-type bioactive titanium metal manufactured using rapid prototyping process. A.

- Fukuda, M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo, T. Matsushita, K. Sasaki, T. Kokubo, T. Nakamura, 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, January 13-16, 2011, Long Beach, California
- 2) The utility of a multicolor full-scale 3D model in complicated cervical spine surgery. M. Takemoto, M. Neo, S. Fujibayashi, T. Okamoto, E. Ota, T. Sakamoto, T. Nakamura, 27th Annual Meeting of the CSRS-ES, June 08-11, 2011, Istanbul, Turkey
 - 3) Designing individual templates for safe pedicle screw placement. M. Takemoto, M. Neo, S. Fujibayashi, T. Okamoto, E. Ota, T. Sakamoto, T. Nakamura, 11th Annual Meeting of CAOS-International, June 15-18, 2011, London, UK
 - 4) Enhanced osteoconductivity of positively charged titanium metal. T. Kawai, M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo, DK. Pattanayak, K. Doi, T. Matsushita, T. Kokubo, and T. Nakamura, 23rd Symposium and Annual Meeting of International Society for Ceramics in Medicine (ISCM), Nov 06-09, 2011, Istanbul, Turkey
 - 5) 手術支援ナビゲーションシステムを用いた脊椎骨切り術. 藤林俊介, 根尾昌志, 竹本充, 太田雅人, 中山富貴, 戸口田淳也, 中村孝志 第 84 回日本整形外科学会学術総会, 4/26-7/12, web 開催
 - 6) 色つき三次元実体模型の脊椎手術への応用. 竹本 充, 根尾昌志, 藤林俊介, 井関雅紀, 伊藤 宣, 吉富啓之, 岡本 健. 第 18 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会, 9/23-24, 東京ベイ舞浜ホテル, 浦安市
 - 7) 椎弓根スクリュー挿入を支援するカスタムガイドの設計. 竹本 充, 根尾昌志, 藤林俊介, 岡本 健, 中村孝志, 太田英吾, 坂本武志 第 5 回日本 CAOS 研究会, 9/29-30, 千里ライフサイエンスセンター, 豊中市
 - 8) 思春期特発性側弯症後方手術におけるテーラーメイドガイドを使用した椎弓根スクリュー挿入の正確性. 第 45 回日本側弯症学会, 10/26-27, 石橋文化センター, 久留米. 竹本 充, 太田英吾, 坂本武志, 渡邊 慶, 藤林俊介, 井関雅紀, 二見 徹, 根尾昌志
 - 9) チタン粉末材料の造形・表面処理と応用-歯科臨床を通じて-. 住田知樹, 藤林俊介, 竹本 充, 松下富春, 佐々木清幸, 熊澤洋一, 宗村泰治, 浜川裕之, 中村孝志.【シンポジウム 2】 金属バイオマテリアルの新機能-造形と機能創出-. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会, 11/21-22, 京都テルサ, 京都市
 - 10) 生体活性チタン多孔体を用いた腰椎固定術用インプラントの開発と臨床応用. 竹本 充, 藤林俊介, 中村孝志.【シンポジウム 1】 整形外科におけるトランスレーショナルリサーチ. 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会, 11/21-22, 京都テルサ, 京都市
- 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

疾病動物におけるカスタムメイドデバイスを用いた運動器再建医療シミュレーション
-小型犬の前十字靭帯断裂症治療法における脛骨粗面前進化術に関する研究-

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 山口 力 ファーブル動物医療センター 代表

研究要旨 小型犬の前十字靭帯断裂症治療法としての脛骨粗面前進化術（以下 TTA Tibial Tuberosity Advancement）にチタン製人工骨を用いて行った。用いるスペーサーとしての人工骨の有効性を臨床症状の改善と癒合に至るまでの経過について調査した。

A. 研究目的

TTA は犬の前十字靭帯断裂時の膝関節伸展時に発生する脛骨近位が前方に変移しようとする力をなくすための術式である（図 1、図 2）。欧米では中大型犬の飼育頭数が多く、術式も 5kg 以上の犬において確立されたものである。しかし本邦では 5kg 以下のトイ犬種の飼育が大半を占め、従来の方法では骨切りした脛骨陵が小さすぎるために脛骨陵にスペーサーを固定する骨ネジを装着できない。さらにトイ犬種では前十字靭帯断裂と同時に膝蓋骨内方脱臼を伴っているケースが多い。膝蓋骨内方脱臼を伴った症例では、切り離した脛骨陵を前方だけでなく外方にも同時に変位させ膝蓋骨内方脱臼にも対処しなければならない。そのためスペーサーとしての人工骨が本邦では求められている。今回、トイ犬種の TTA に対処するため、スペーサーとしての人工骨を作成し、その臨床応用に対する効果を調査した。

図 1 膝蓋靭帯にかかる大腿四頭筋の力と前十字靭帯断裂時に発生する脛骨の前方への力

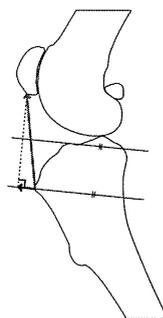
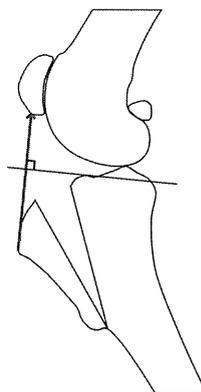


図 2

TTA 後、大腿四頭筋が働いた時の前向への力は 0 となる



B. 研究方法

トイ犬種の前十字靭帯断裂時に必要な脛骨粗面の前進化距離は 2mm~3mm である（図 3）。そのため必要なスペーサーをチタンで作成した。スペーサーの高さは 2mm、2.5mm、3mm の 3 種類を造形し、トイ犬種の前十字

靭帯断裂症に臨床応用した。スペーサーの固定には 0.8mm ステンレス製 K ワイヤーと 0.6mm 整形外科用ワイヤーを用いてテンションエイトバンド法にて切り離した脛骨陵とともに固定した (図 4-a, 図 4-b)。術後 6 週目における臨床症状と骨癒合の状態を評価した。

図 3 12 と書かれているところが必要な前進化距離

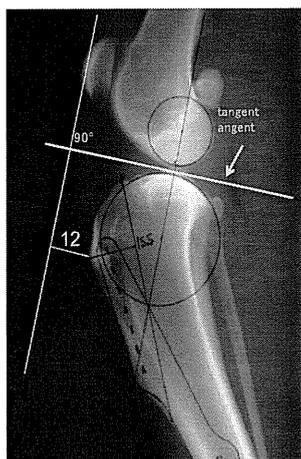


図 4-a 症例 1 の術後 AP 像

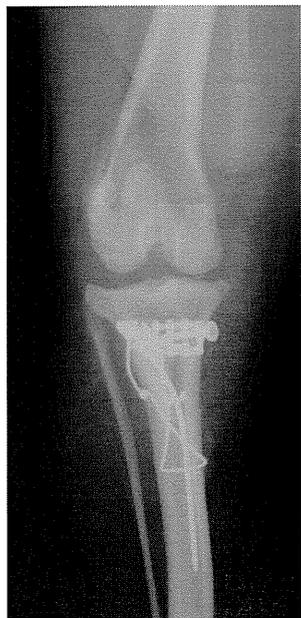
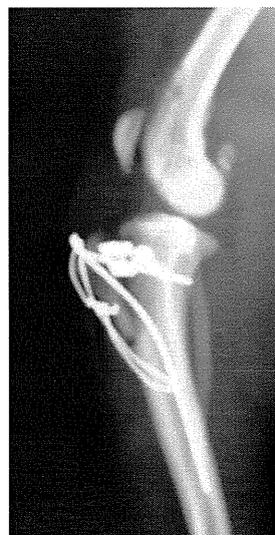


図 4-b 症例 1 のラテラル像



(倫理面での配慮)

それぞれの飼い主には薬事の認可を受けていないことを説明し使用した。

C. 研究結果

トイ犬種 10 例の前十字靭帯断裂症例に人工骨を用いた TTA を行った。症例と結果は表 1 の通りで、全例術後 6 週において良好な運動機能の回復と骨癒合がみられた。

D. 考察

前十字靭帯断裂は全ての犬種で起こり、後天的な後肢跛行の原因として極めて多く発生するものである。トイ犬種における前十字靭帯断裂の治療としての TTA は適切なスペーサーが市販されておらず前例がなかった。またトイ犬種の前十字靭帯断裂は膝蓋骨内方脱臼を伴っているケースが多く、TTA において脛骨粗面の前進化とともに外方転移が同時にできるインプラントの出現が望まれている。本法は前進化と同時に外

方転移が同時に容易に行える。術後6週において全症例に良好な運動機能の回復と骨癒合がみられ、日本で多く飼育されているトイ犬種の前十字靭帯断裂の治療として効果的であると思われた。

E. 結論

TTA スペーサーとしてのチタン製人工骨は、今後日本で多く飼育されているトイ犬種の前十字靭帯断裂症に有効で、従来の治療法に比較して永久的なことから多くの症例に使用されるべき方法と思われた

F. 健康危険情報

特になし

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。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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（臨床研究推進研究事業））
分担研究報告書

プロトコル作成 テーラーメイド型チタン人工骨を用いた
頚椎前方再建術の安全性と有効性に関する臨床試験

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 本研究の目的は、純チタン粉末を原材料とし、患者疾病部の画像データから選択的レーザー溶融（SLM: selective laser melting）法を用いて人工骨をテーラーメイドで造形し、さらに表面化学処理により生体活性能を付与したチタン多孔体人工骨（以下：試験デバイス）の頚椎前方再建手術における安全性と有効性を確認することである。同時に術前画像情報から設計した術式、手術支援ガイド、テーラーメイド人工骨の作成、手術施行まで、一連の手術治療を画像シミュレーションに基づき、患者個別に施行するという新規手術体系を提案し、その有効性を評価する。

A. 研究目的

さまざまな頚椎疾患により脊髄あるいは神経根が圧迫されることにより、四肢の麻痺、疼痛・しびれなど様々な症状が出現する。症状が進行すると脊髄神経は不可逆的な障害を受けるので、手術治療を行っても、障害が残存することがある。一般的に保存的治療が奏効しない場合には神経除圧手術が行われる。前方からの除圧固定術は圧迫因子の除去に加え、固定術を追加することで、より高い治療効果が期待できる術式であるが、脊椎固定においては、骨盤骨や下腿骨などからの骨採取が必要となり、健常部分にメスを入れることにより、疼痛、出血、感染、骨折、神経障害など様々な合併症を生じるという欠点がある。また前方からの脊椎固定術には、移植骨と母床骨との骨癒合不全や移植骨やインプラントの脱転や沈み込みなどの問題点があり、解決しなければならぬ多くの問題がある。骨癒合不全が生じる原因には移植骨の質・形状・強度などが考えられる。われわれが開発したテーラーメイド人工骨を用いることで、

頚椎前方除圧固定術におけるこれら様々な問題を解決することができる。テーラーメイド人工骨は内部に多孔体構造を有し、表面に化学処理を施すことで生体活性能を有することから、自家骨採取を回避することが出来るとともに、骨伝導性と骨誘導性を併せ持つことで、早期の骨癒合が期待出来る。また、内部微細構造の制御により最適な力学的強度を獲得することができ、外形状を患者個別あるいは術式に応じて造形することができる。本研究は、テーラーメイド人工骨を用いることで、自家骨移植を回避するとともに、一次的な骨欠損の三次元的修復と即時的な運動機能の再建を目的とする。

B. 研究方法

試験の概要は以下のとおりである。

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、術後1年間の追跡調査を行う。
3. 対象患者数：5例

4. 対象疾患：頸椎症性脊髄症、頸椎椎間板ヘルニア、頸椎後縦靭帯骨化症、頸椎症性神経根症の診断は、単純 X 線、CT、MRI により総合的に評価して行う。なお、病期の分類はない。頸椎単純 X 線像では、骨棘形成、靭帯の骨化巣、機能撮影における不安定性、椎間板高の低下、椎間孔の狭小化、CT では骨棘形成、靭帯の骨化巣、MRI では椎間板の膨隆、脊髄圧迫所見、髄内輝度変化 (T2 強調像での高輝度) などから本症と診断する。

5. デバイス概要：疾病部位のコンピューター断層撮影装置 (MDCT) 再構成画像 (MPR 像) の DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine) データをコンピューターソフト (VGstudio) で STL (Standard Template Library) 情報に変換する。STL 情報を三次元モデリングソフト (Freeform) へ転送する。VGstudio 及び Freeform 間での連携を行いながら、外科的に切除が必要な椎間板、骨棘、骨化巣などの情報を削除した三次元画像データを作成する。このデータを元に目的とする骨欠損に適合する、テーラーメイドデバイスの設計を行う。(下図)

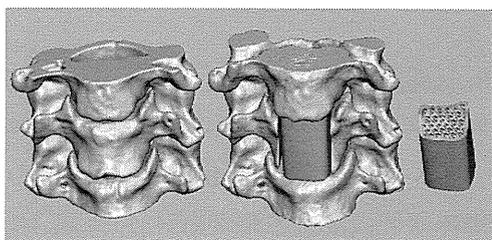


図 骨形状データ (左)、手術シミュレーション (中央)、人工骨デバイスデザイン (右)

デバイスの三次元 CAD データをレーザー

溶融装置 (EOS 社製 EOSINT M270) に転送する。チタン粉末 (Bionic チタン、粒径 45 μ 以下) を EOSINT M270 内の粉末槽に敷きつめ、3D CAD スライスデータに基づきレーザービームを走査・照射する。照射された部分の粉末が選択的に溶融・固化する。その上に新たなチタン粉末層を形成し、再びレーザービームを走査させる。この操作を繰り返すことにより目的の骨欠損部に適合する三次元構造人工骨が得られる。(SLM 法)

この材料に対し生体活性処理を行うと内部まで均一な生体活性層が付与されるが、この生体活性層は約 1 μ m と薄く試験デバイスの連通構造には変化を与えないことが分かっている。この生体活性層は微細な網目構造を有するルチル結晶構造の酸化チタン層である。骨と直接結合することが可能な生体活性を持つ人工材料はヒト血漿成分を模倣して作製した擬似体液中で、生体内で骨形成が起こる時と同じように材料表面に骨類似アパタイトの沈着が起こる。この擬似体液浸漬評価においても生体活性処理多孔性チタンは内部の材料表面にも骨類似アパタイトの形成が起こることが確認されている。生体活性処理条件は以下のとおりである。

- ① アルカリ処理：5M NaOH 水溶液に 60°C で 24 時間浸漬
- ② 希塩酸処理：0.5mM HCl に 40°C で 24 時間浸漬
- ③ 温水処理：純水に 40°C で 24 時間浸漬
- ④ 加熱処理：空気雰囲気にて 600°C で 1 時間処理

SLM 法を用いて作成した試験デバイスの造形精度は体内への埋入前・滅菌処理前に

実施責任者と術者が確認する。試験デバイス造形に用いたものと同様の患者 CT データをもとに三次元プリンター (ZPrinter450: DIC0 社) を用いて疾病部位の石膏模型の作成を行う。造形した試験デバイスを石膏模型の欠損部に設置し、適合性と造形精度を確認するとともに手術における試験デバイス設置方法などのシミュレーションを行う。

6. 手術術式: 頸椎前方除圧固定術

- ①腸骨からの骨移植は行わない。
- ②単椎間固定の場合は試験デバイスのみを挿入する。
- ③2 椎間固定の場合は試験デバイスの挿入に加えて前方プレート固定を併用する (Medtronic Sofamor Danek 社製: VENTURE)。
- ④神経除圧には術前計画に基づいて作成した手術支援ガイドを用いる。
- ⑤椎間板腔あるいは骨欠損部へ試験デバイスを挿入する。試験デバイスサイズは術前計画および術中の所見に応じて、5 種類のサイズの中から選択する。手術は、京大病院整形外科脊椎グループが担当する。

7. エンドポイントおよびエンドポイントの評価:

①試験デバイス操作性評価

術中は目視で、術後は術後 1 週間の CT、MRI 画像を用いて、以下の項目をそれぞれ評価する。

【術中】

以下の項目について手術記録に記載する。インプラント挿入時に問題が生じた場合その内容を記載する。

- 1) 神経除圧時

神経除圧 (良好/不良)

2) 試験デバイス挿入時

- a: 試験デバイス挿入 (可能/不可能)
 - b: 神経損傷 (有/無)
 - c: 椎体骨折 (有/無)
- ##### 3) 試験デバイス破損の有無
- 試験デバイス破損 (有/無)

【術後】

以下の項目について術後 1 週に撮影する CT、MRI により評価し、カルテに記載する。

1) 試験デバイス挿入位置

試験デバイス位置 (骨欠損内/骨欠損外/アーチファクトにて評価不能)

2) 神経除圧

神経除圧 (良好/不良/アーチファクトにて評価不能)

3) 試験デバイスの破損の有無

試験デバイス破損 (有/無/アーチファクトにて評価不能)

②腸骨移植回避

手術の際、腸骨移植を行ったかどうかを評価する。

以下の項目について手術記録に記載する。

- 1) 腸骨移植 (有/無)

8. (倫理面での配慮)

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2004 年注釈追加)」、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号) に従う。

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、

主任研究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、主任研究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、京大病院探索医療センターに提出し、その支援プロジェクトの認定を得た。また、京大病院からの支援プロジェクトにも選定されている。

D. 考察

本デバイスの特徴として、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。また、整形外科分野では、テーラーメイドデバイスという概念の整形外科用医療機器は存在せず、その新規性から、高い科学的妥当性及び倫理性を有する臨床試験プロトコルが必要と考えられた。そのため、当院探索医療センターの支援を受けて、慎重に臨床試験プロトコルの作成に着手した。本プロジェクトの先進性は、京大病院からも評価され、病院支援プロジェクトとしての認可を得ることにもつながった。以上より、倫理委員会からの承認を得次第、臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

テーラーメイド型チタン人工骨を用いた頸椎前方再建術の安全性と有効性に関する

臨床試験のプロトコルを作成した。

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、前年度に引き続き数多くの造形に取り組んだ。年度途中でレーザー装置の交換が行われたため、既設と新規のレーザービーム品質を追求する機会が得られた。用途に応じた造形品質と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と微細構造体の気孔径、気孔率の制御も可能にすることができた。前年度にデータ受領から納品までのリードタイムを短縮化して確立した、テーラーメイド型受注生産体制は維持できている。

A. 研究目的

前年度においては、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とともに、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った。今年度も継続してチタンによるデバイス造形を行いながら、並行して、微細造形技術の向上とさらなる最適パラメータの追究のため、力学試験、密度測定などを実施し、未溶解粒子の撲滅”と”断層の排除”の解決を図る。

B. 研究方法

B-1 レーザービームの評価

レーザービームの固化領域を定義し、実際の出力をレーザーパワー形により測定し、レーザー装置の状態を確認する。

B-2 ビームオフセットの測定

新規レーザー装置のレーザービームの固化範囲を実測し、造形物の外郭部がデータと一致するように外郭部を照射するレーザー軌跡を調整、既設レーザーとの比較を行う。

B-3 内部構造の均一化

レーザー出力（Power）とレーザー走査速度（Velocity）の比（P/V比）を変化させたサンプルを造形し、最適なPV比を求め、そのパラメータで造形した造形物の比重を測定し内部空隙率を求める。

B-4 力学特性の安定化

中部大学にてSLM板材による疲労強度試験を行うため、B-3で求めた最適パラメータを使用して疲労試験片の造形を行う。

B-5 微細構造技術の向上

幾何学的な基本構造を設計し、XYZ方向に積み重ねたものを多孔体として使用する。基本構造の太さや全体のサイズを変更することで気孔径、気孔率の変更をデータ上で行い、実際の造形物の実測データから相関関係を導く。