

## C. 研究結果

### C-1 レーザービームの評価

#### 1-1) レーザービーム径と固化する領域

照射時のレーザービームの形状は下記に示すように、公称のレーザービーム径より固化する領域が広がっている。この固化する領域は金属粉やレーザービームが走査する速度により異なっている。

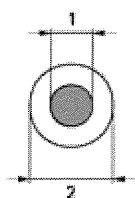


図1 レーザービーム径と固化

- 1 : レーザービーム径
- 2 : 固化する領域

#### 1-2) レーザーパワーの測定

レーザーパワー計を使用し、ファイバーレーザー装置のパワーを計測した。

結果、期待値どおりに出力されていることが確認できた

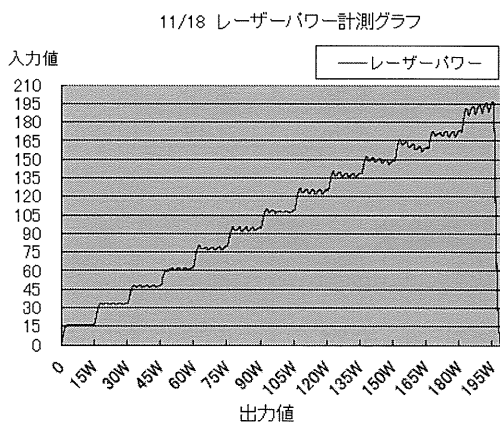


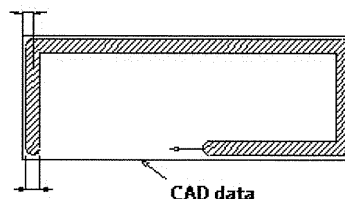
表1 レーザーパワー

### C-2 ビームオフセットの測定

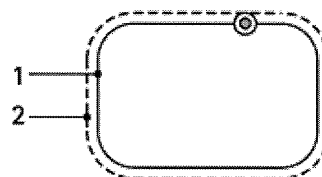
#### 2-1) ビームオフセットとは

実際のレーザー照射では、まずサンプルの輪郭を照射する。焦点が絞り込まれたレーザービームは粉末をある一定の幅で溶かすため、ビームの焦点位置は輪郭から熔融幅の半分だけ内側にシフトさせてやる必要がある。そうすることで輪郭の外側が設計データの形状と一致することになる。このレーザーの焦点位置のシフト量をビームオフセット (Beam Offset) と言い、このビームオフセットを2倍した値が固化するレーザービーム径 (固化する幅) となる。

#### ビームオフセット

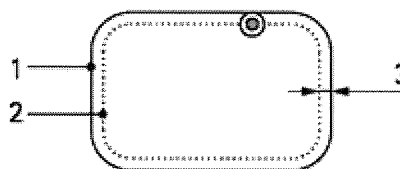


#### レーザービーム径 (固化する幅)



#### ビームオフセット無し

- 1 : 本来の輪郭
- 2 : 実際の輪郭



#### ビームオフセットした場合

- 1 : 本来の輪郭=実際に等しい
- 2 : レーザービームの中心
- 3 : ビームオフセット

2-2) ビームオフセットの測定と算出  
 最適な造形パラメータにて造形プレート上に直方体サンプル造形し、そのサンプルの寸法を計測する。設計上の寸法と比較し、小さければビームが外形より内側を通ったことになり、大きければ外側を通ったことになる。造形と計測を何度か繰り返し、設計上の寸法と計測値が一致するパラメータを求める

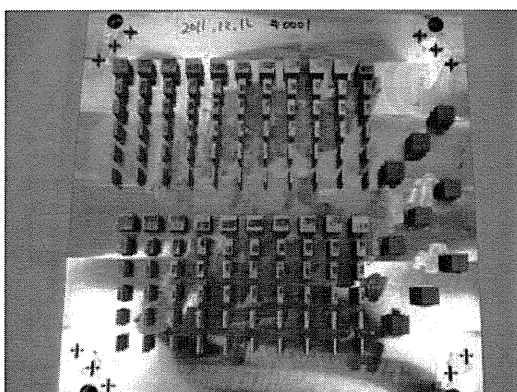


図2 さまざまな造形パラメータでサンプル造形した様子

【計算例】

ビームオフセットの計算の一例を示す。  
 照射ビームのパラメータを Power=60W  
 Velocity=200mm/s Distance=120 μm、ビームオフセットの初期値を0として、壁厚の基準値が、0.90、1.80、2.70、3.60、4.50、9.00の直方体を造形し、その壁厚を測定する。(表2)

その結果から下式により新しいビームオフセットを求める。

$$\text{NewBeamOffset} = \text{OldBeamOffset}$$

$$- (\text{基準値} - \text{測定値}) / 2$$

基準値 0.90 の直方体で計算した場合

$$\text{NewBeamOffset} = 0 - (0.90 - 1.37) / 2 = 0.23$$

となる。さらに新しいオフセットによる計算上のサイズを求める。

3) 結果

既存レーザーにおいて 0.17 mm~0.18 mm だったが、同一条件ままでは 0.22mm~0.25mm となり、固化するレーザービーム径が太い状態であることが分かった。

2011/12/12 P60 V200 D120

ビームオフセット : 0 μm

シュリンテージ : X 0.000%、Y 0.000%

基準値	0.90	1.80	2.70	3.60	4.50	9.00
測定値	1.37	2.27	3.15	4.06	4.98	9.49

ビームオフセット計算式

$$\text{NewBeamOffSet} = \text{OldBeamOffSet} - (\text{基準値} - \text{測定値}) / 2$$

	0.90	1.80	2.70	3.60	4.50	9.00	平均
New Beam OffSet	0.23	0.24	0.22	0.23	0.24	0.25	0.23

ビームオフセット変更後の計算上のサイズ

基準値	0.90	1.80	2.70	3.60	4.50	9.00
変更後	0.90	1.80	2.68	3.59	4.51	9.02

表2 ビーム出力 60W 走査速度 200mm/sec  
 ビーム間隔 120 μm における直方体の計測値

### C-3 内部構造の均一化

#### 3-1) 出力と走査速度比 (P/V 比) と造形物の外観比較

造形寸法と密度には密接な関係があり、両方並行して評価していくことは困難であるため、まず密度を確定させ適切な P/V 比をもとめる。適切な P/V 比が求められた後、その照射パラメータにおけるのビームオフセットを構築する。

#### 3-2) P/V 比の確認

9mm×9mm×3mm (XYZ) の直方体サンプルを造形パラメータを変えて複数種類造形し、目視により、造形可能な造形条件を求めると。

造形パラメータとして、ビーム出力

(Power) を 30W、40W、60W、90W、120W、150W、195W と、走査速度 (Velocity) を 100mm/sec、200mm/sec、300mm/sec、400mm/sec、500mm/sec の組み合わせ、35 通りのパラメータでサンプルを造形する。

平面を照射するとき隣接するレーザービーム間の間隔 (Distance) は 180 $\mu$ m とした。

照射エネルギーを Power / Velocity 比 (P/V 比) として定義し、造形サンプルの外観で判断し、おおまかなサンプルをピックアップする。結果、P/V 比 0.2 未満 (黄色) では、目視にて、サンプル端面にめくれが生じており、照射エネルギー不足と判断した。

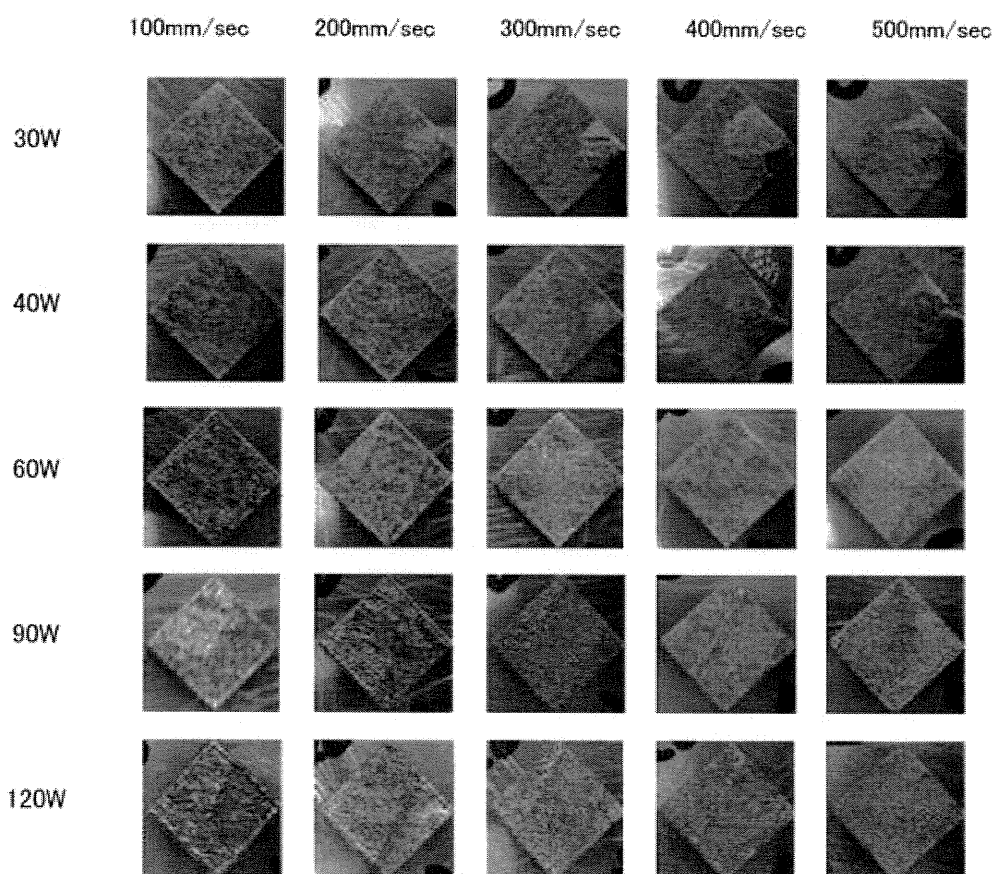


図3 サンプル造形結果 (Distance 180 $\mu$ m)

P/V	100 mm/sec	200 mm/sec	300 mm/sec	400 mm/sec	500 mm/sec
30W	0.30	0.15	0.10	0.08	0.06
40W	0.40	0.20	0.13	0.10	0.08
60W	0.60	0.30	0.20	0.15	0.12
90W	0.90	0.45	0.30	0.23	0.18
120W	1.20	0.60	0.40	0.30	0.24
150W	1.50	0.75	0.50	0.38	0.30
195W	1.95	0.98	0.65	0.49	0.39

表3 Power/Velocity比

### 3-3) 造形物の密度測定

P/V比確認のサンプル造形結果より、あきらかなエネルギー不足のパラメータを排して、9×9×9mm立方体のキューブを各1個ずつ造形し、それぞれアルキメデスの原理による密度測定を行った。

密度を測定することにより、内部空隙率が求められる。使用した純チタン粉末(Tilop-45)の純度は99.7W%であり、熔融後に得られる密度目標を0.5%以内(比重4.49以上)とおいた。

### 【結果】

200mm/secにおいて、密度4.51を得るには195W(P/V=0.975)を必要としたため、ビーム間の間隔(Beam Distance)が広いことによると推測された。

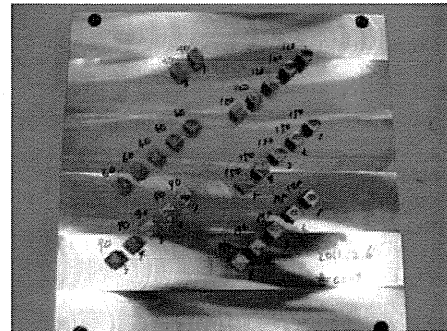


図4 サンプル造形

P/V	100 mm/sec	200 mm/sec	300 mm/sec	400 mm/sec	500 mm/sec
40W	4.28	4.22	-	-	-
60W	4.46	4.32	4.23	4.18	4.25
90W	4.51	4.47	4.31	4.21	4.26
120W	4.50	4.44	4.26	4.19	4.24
150W	4.51	4.49	4.41	4.30	4.29
195W	4.51	4.51	4.45	4.34	4.31

表4 造形物の密度

### 3-4) 照射間隔の違いと密度の評価

造形パラメータをそのままに、ビーム間隔を  $120\mu\text{m}$  に狭く設定し、密度の比較を行った。

結果、全体的に密度は上がった（測定誤差を含む）もののそれでも低い造形結果（表5）となった。

測定結果からファイバーレーザーの状況として、

- ①ビームオフセット（見かけのビーム径）が旧レーザーより太い。
- ②同条件で造形しても密度が上がらない。
- ③パワーメータによる計測では設定値通りのパワーが出ている。

ことから、レーザーのフォーカス調整による影響があると思われた。

### 3-5) レーザービームのフォーカス調整とビーム径の実測

#### a) フォーカス調整

フォーカスの調整はファイバーレーザーの出力部（コリメータ部）と集光レンズの距離を変えることによって行う。本来フォーカスはレーザー装置の機差によるずれは少ないとされているが、試験打ち（プレートを下げて行きながら数回レーザーを照射する）を行った結果フォーカス位置がずれていると判断し、再設定を行った。念のため、コリメータ部分を外し、接続面を清掃して検証したところ、その後のずれは生じなかった。

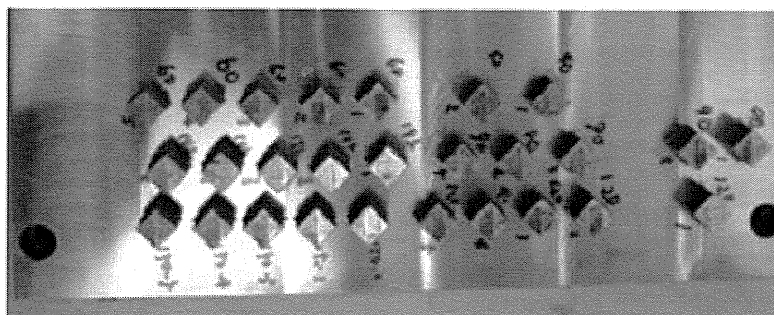


図5 試験片の造形

P/V	100 mm/sec	200 mm/sec	300 mm/sec	400 mm/sec	500 mm/sec
40W	4.37	4.31			
60W	4.50	4.48	4.27	4.24	4.20
90W	4.50	4.47	4.28	4.26	4.28
120W	4.51	4.42	4.42	4.35	4.27
150W	4.52	4.52	4.49	4.40	4.28
195W	4.52	4.53	4.51	4.43	4.37

表5 造形物の密度

## b) ビーム径の測定

レーザービーム径はファイバーから集光レンズを経て造形プレート上で焦点が結ばれる。

ここにビーム径計測装置をセットし、マニュアルで造形プレート位置を変えてはレーザーを打つ作業を繰り返すことで、サーモメータのごとくレーザーのエネルギー分布が色で表現され、階層ごとの外縁部をトレースすることでレーザービーム径の変化がわかる。正常であれば鼓型となる。測定は20Wと195W。

1回目、20WでOKのものが195Wにする  
とくびれの部分（焦点位置）が上方へ移動する現象となった。これはZシフトと呼ばれるもので、レーザーパワーによる光学系（レンズの膨張など）の変化が生じることで発生する。通常2mm以内をOKとしているが5mm以上あったため光学系を疑う。レンズに傷や陰りがあるとそこで熱を生じ膨張の原因となる。

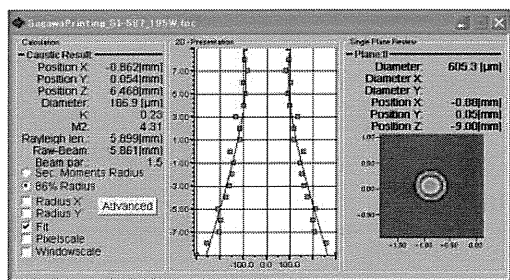


表6 Zシフトによる焦点の移動

結果、プロテクターガラス、プロテクターガラスとレンズの間、レンズ表面と、汚れがあり、専用クロス（今回はシリンダー用のクロス）で丹念に清掃を行った。

ここでは、力を加えて磨くのではなく、レンズに傷がつかないように撫でるように汚

れを取ることが重要である。清掃の後、再度測定すると20W（真中上）、195W（右）ともきれいなくびれを示し、Zシフトも2mm以内に収まる結果となった。

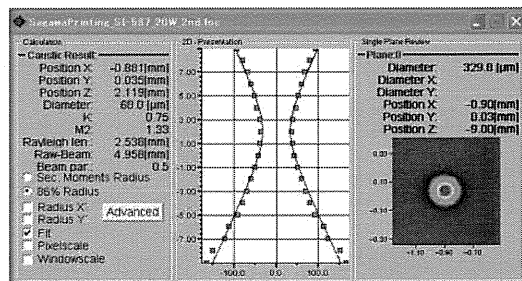


表7 出力20W時のエネルギー分布

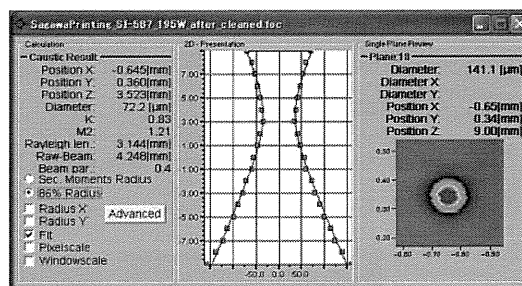


表8 出力195W時のエネルギー分布

清掃前の状態は中心部が緑でエネルギーがドーナツ状に分散していたものが、中心部にエネルギーが集中し、フォーカスの取れた部分（くびれの最小ポイント）でビーム径が100µm以下となっている様子が観測された。

## 3-6) 結果

ビームオフセットを求めることにより、固化するビーム径は計算で求められ、結果、既存レーザー装置が170~180µmに対し220~250µmと差異が認められた。

この差異は既存のレーザー装置が経時変化による半導体レーザーの劣化に伴い、固化する範囲が狭まったものと推測される。

新レーザー装置では、フォーカスを修正した後、再度ビームオフセットを測定した

が、測定値に変化がなかった。このため、多少のフォーカスの狂いがあっても固化される範囲への影響が少ないものと推測される。

新規レーザー装置のレーザービーム径は実測で  $100\ \mu\text{m}$  以下であり、固化するビーム径は  $220\sim 250\ \mu\text{m}$  であることから、実際の造形においては固化するビーム径を造形パラメータとして用いることで寸法精度が確保されている。しかし、同一条件のままでは P/V 比で検証した密度分布に差があるため、固化するビーム径を考慮した造形パラメータの追求が必要である。

#### C-4 力学特性の安定化

##### 4-1) 疲労試験片の造形

中部大学にて SLM 板材による疲労強度試験を行うため、疲労試験片の造形を行った。

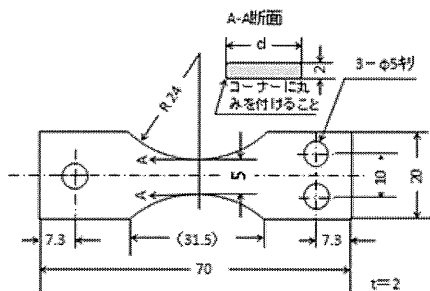


図6 疲労試験片の設計図

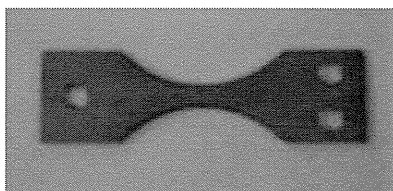


図7 造形した疲労試験片の外観分

##### 4-2) 造形条件

###### a) サポートと造形物

造形パラメータには積層造形に不可欠なサポートに関するパラメータと造形物に

関するパラメータの2つがあり、それぞれ造形物に合わせて用意する必要がある。

###### b) 疲労試験片の造形パラメータ

造形条件が不適切だった場合には造形途中でサポートと造形物間で剥離が発生する。(図9)

今回の試験片では新しい造形パラメータとして、サポート用に Support\_MiddleP60V300を、造形物には NewDirectPartP120V200D120を適応した。

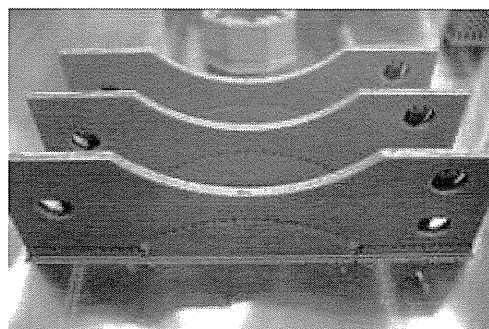


図8 造形後の疲労試験片



剥離部分

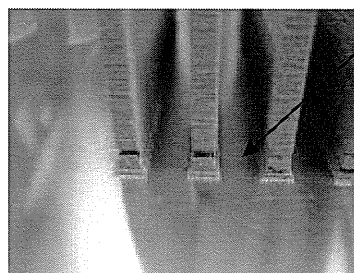


図9 サポートと造形物間の剥離

#### 4-3) 結論

今回、疲労試験片の造形に使用した純チタン粉末は 大阪チタニウムテクノロジー製 (TILOP-45) を使用したが、造形物の強度設計に必要な疲労強度に関する基礎データを収集することは非常に重要であり、同一試験片の繰り返し造形や、チタン合金粉末などの他金属による試験片を造形し提供していく。

#### C-5 微細構造技術の向上

##### 5-1) 微細多孔体の気孔径・気孔率制御

インプラントを作成する際、骨との接触部などに海面骨の構造を使用する。これは骨の成長を促すためで、使用する海面骨の構造や大きさによっては非常に有効である。実際の体内の海面骨を CT スキャンなどでデータ化して使用することもできるが、このようなデータは骨の太さや気孔径、気孔率などを自由にコントロールできない。

ここでは海面骨の代わりに幾何学的な構造を利用する。下図のような形状を基本構造とし、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、気孔率の変更が可能になる。また、この形状は積層造形においても造形しやすい形状といえる。

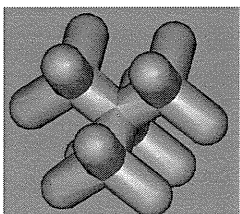


図 10 多孔体の基本構造

##### 5-2) 気孔径・気孔率の定義と計測

気孔径・気孔率を計測するために 10mm 角

の多孔体を造形する。造形物の質量とチタンの比重から造形物の体積が求まる。立方体の体積 (1,000mm<sup>3</sup>) から気孔の体積をもとめ、気孔率を求めることができる。

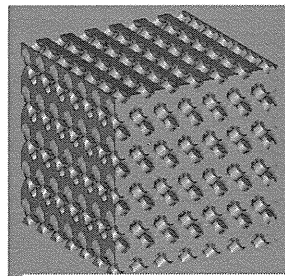


図 11 多孔体

気孔径は下図のように孔が貫通する方向に見たときの孔の直径とする。拡大写真を撮って孔 (六角形) の面積を計測し、円に換算したときの直径を孔径と定義する。

例 孔の面積 = 0.3m<sup>2</sup> の場合  $\text{SQR}(0.3 \text{ m}^2 / 3.14) \times 2 = 0.62 \text{ mm}$  気孔径は 620  $\mu\text{m}$

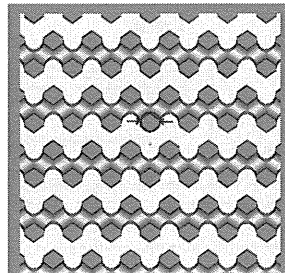


図 12 気孔径の定義

##### 5-3) 気孔径・気孔率のコントロール

気孔率、気孔径のコントロールは①太さの変更、②全体の拡大・縮小、の 2つの方法の組み合わせで行う。

① 太さの変更では気孔率と気孔径がともに変化する。太くすると気孔率が低く・気孔径が小さくなり、細くすると気孔率が高く・気孔径が大きくなる。

② 全体の拡大・縮小では気孔率は変化せず、気孔径のみが変化する。拡大する



と気孔径が大きくなり、縮小すると気孔径が小さくなる

例として、太さを 700、800、900  $\mu\text{m}$  (図 1 3)、拡大率を 100%、115%、125%、135% (図 1 4) と変化させたときの気孔率・気孔径の変化 (表 9, 10) を示す。

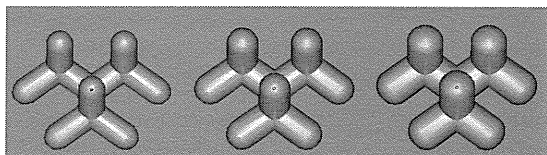


図 1 3 太さの変更

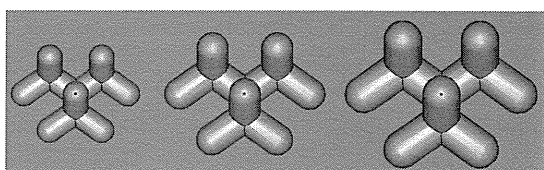


図 1 4 全体の拡大・縮小

太さ	拡大率	気孔率	気孔径
700 $\mu\text{m}$	100%	55.7%	525 $\mu\text{m}$
700 $\mu\text{m}$	115%	55.7%	603 $\mu\text{m}$
700 $\mu\text{m}$	125%	55.7%	656 $\mu\text{m}$
700 $\mu\text{m}$	135%	55.7%	708 $\mu\text{m}$
800 $\mu\text{m}$	100%	45.0%	425 $\mu\text{m}$
800 $\mu\text{m}$	115%	45.0%	488 $\mu\text{m}$
800 $\mu\text{m}$	125%	44.9%	531 $\mu\text{m}$
800 $\mu\text{m}$	135%	45.0%	573 $\mu\text{m}$
900 $\mu\text{m}$	100%	32.5%	325 $\mu\text{m}$
900 $\mu\text{m}$	115%	32.5%	373 $\mu\text{m}$
900 $\mu\text{m}$	125%	32.5%	406 $\mu\text{m}$
900 $\mu\text{m}$	135%	32.5%	438 $\mu\text{m}$

表 9 太さ・拡大率を変化させたときのデータ上の気孔率・気孔径

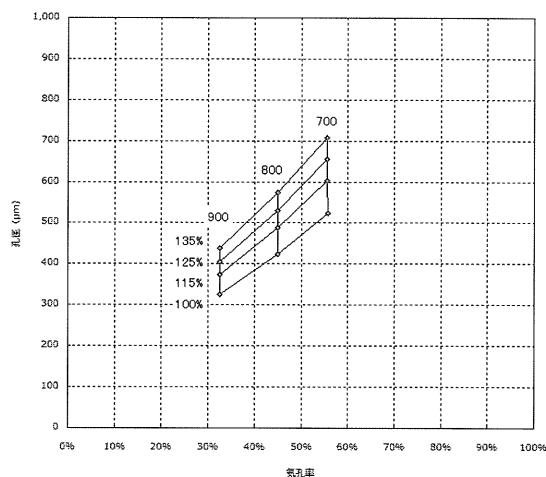


表 10 データ上の気孔率・気孔径

#### 5-4) サンプルの造形

計算で求めた気孔径、気孔率となるよう、太さと拡大率を変えたサンプルをそれぞれ 3 個ずつ設計し、同じプレート上で同時に造形を行った。これにより SLM の造形条件、環境などの諸条件を同じにすることができる。造形パラメータは出力 120W 走査速度 225mm/sec 走査間隔 180  $\mu\text{m}$  ビームオフセット 180  $\mu\text{m}$  である。

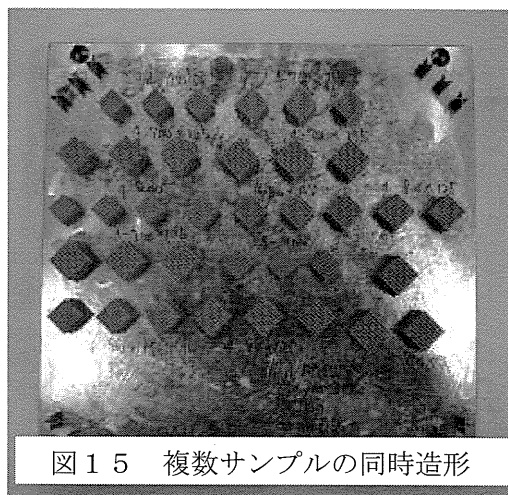


図 1 5 複数サンプルの同時造形

### 5-5) 計測

実際に造形を行い、気孔率、気孔径を実測した結果を下表に示す。

太さ	拡大率	気孔率	気孔径
700 μm	100%	67.4%	585 μm
700 μm	115%	66.2%	659 μm
700 μm	125%	66.0%	742 μm
700 μm	135%	65.2%	795 μm
800 μm	100%	58.5%	463 μm
800 μm	115%	57.7%	541 μm
800 μm	125%	56.8%	589 μm
800 μm	135%	56.5%	645 μm
900 μm	100%	49.3%	378 μm
900 μm	115%	48.3%	422 μm
900 μm	125%	47.8%	450 μm
900 μm	135%	47.0%	487 μm

表 1 1 太さ・拡大率を変化させたときのデータ上の気孔率・気孔径（実測値）

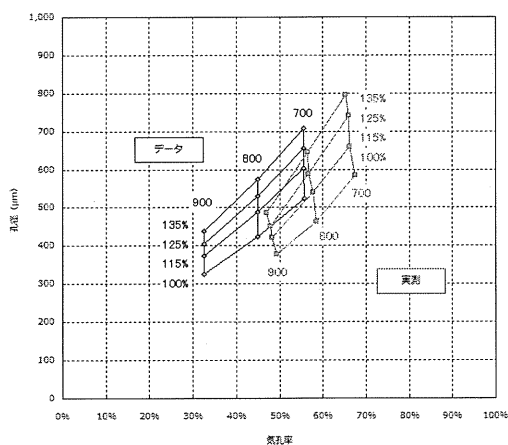


表 1 2 データと実測の比較  
(気孔率・気孔径)

### 5-6) 結果

データと実測の比較により、データ設計より気孔径は大きく、気孔率は高くなっていることから、造形結果の太さがデータ設計より約 100 μm 程度細くなっていることがわかる。

これは比重が最大（空隙率が最低）となる条件を満たす造形パラメータを用いたことにより、生じた誤差である。造形パラメータを変更して、データ設計値通りの造形を行うことも可能と思われるが、空隙率が大きくなることが想像できる。

今回の評価結果から、太さ、拡大率の変化に対してはデータ設計と同様に動いており、実測値とデータの差をオフセットすれば気孔径・気孔率のコントロールが可能であることが判明しており、最適な造形条件のもとで、期待する気孔径、気孔率が得られるようになった。

### D. 考察

現用機のレーザーパワーが定格 200W に対して実測値 120W 強まで劣化していることから、レーザーパワー、走査速度、走査間隔を調整することにより、照射エネルギーを増やすことで対応してきたが、年度途中でレーザー装置の交換を行う機会が得られたため、導入時点のレーザービーム評価が実施できた。微細構造物の造形ではレーザービームが細かい（ビームオフセットが小さい）ことが有利であるが、実際、新規レーザーの方が固化する範囲は広く、結果既存レーザーと同条件での照射時は、より太いレーザービームであることが分かった。P/V比の評価結果から、造形物の比重（内部空隙率）はレーザービーム径よりレーザ

ー出力に依存していることが明らかであり、ビームオフセットの差が機差として表れている。

今回の評価結果により、将来の量産時のレーザー装置の増設や、交換時の機差について、ビームオフセット量（レーザービーム径）が重要であり、微細構造体の造形を継続して行うには、機種評価基準にビームオフセットを加える必要があると考えられる。

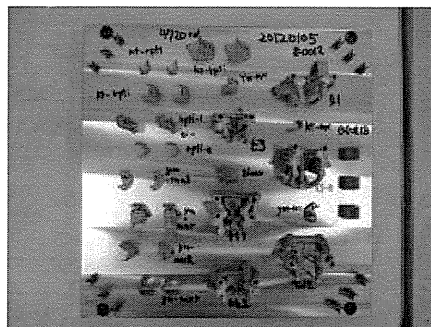
疲労試験片の造形では、最適条件での造形を行ったが、力学的評価による破断面を観測すると、未熔融部分が確認されている。しかし、未熔融部分の有無と疲労度との相関を求めるまでには至っておらず、疲労試験片の厚みを変化させたもので評価を継続していく。

## E. 結論

前年度に引き続き、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した。

造形精度においては、造形とデザイン修正を繰り返すことに加え、微細多孔体の気孔径・気孔率制御が行えるようになったことから、アプリケーションに応じた3次元デザインができるよう、ノウハウの蓄積が行えた。

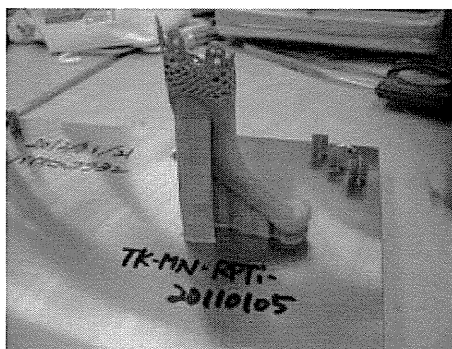
以下、今年度の製造サンプルを示す。



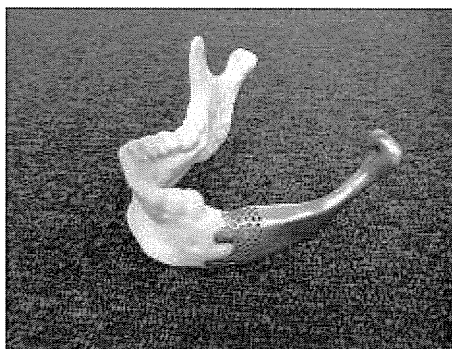
同時に複数のデバイスを造形



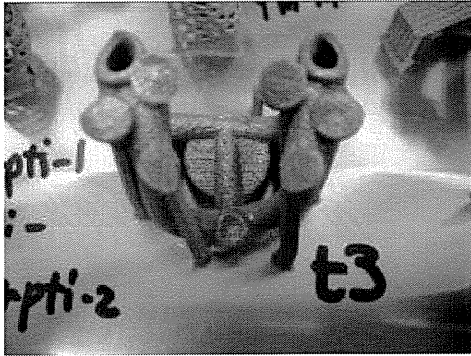
GBR



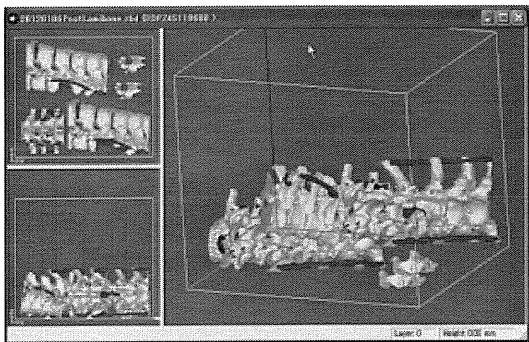
顎関節デバイス



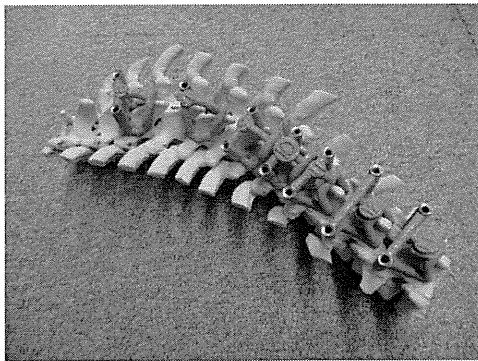
顎関節デバイスの適合性確認



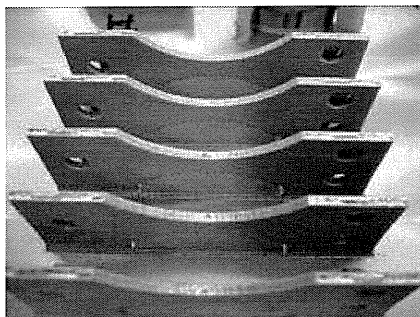
螺子ガイド



脊椎サンプル (石膏モデル)



螺子ガイドの適合性確認



力学試験片

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 竹本 充 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℃、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℃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。

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

$\phi 6 \times 15 \text{ mm}^3$  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  $NaOH$ -0.5m $MHCl$ 、②  $NaOH$ -50m $MHCl$ 、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℃ の 5m $NaOH$  溶液に 24h 浸漬した後、脱  $Na$  のため 40℃ の 0.5m $MHCl$  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。② では純チタンは① の処理における 0.5m $MHCl$  を、50m $MHCl$  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℃ 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℃、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℃ 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。

## 2. 1) 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。

## 2. 2)

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  $\mu$  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) 材料

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) を日本白色家兔の大腿骨遠位果部に埋入して評価した。

### (2) 生体活性の評価

## 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、大腿骨骨皮質を露出した。内側から外側へ  $\phi$  6mm の骨孔を作成。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。

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。

## 2. 2)

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  $\mu$  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

### B-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)。埋植後12カ月の組織画像を図2、3に示す。③混酸加熱処理では④混酸処理のみと比較して良好な骨誘導能を示している。

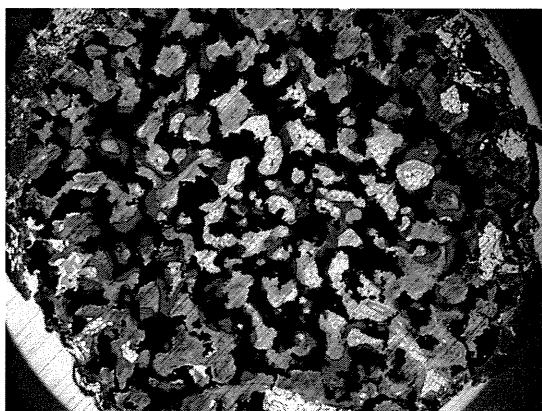
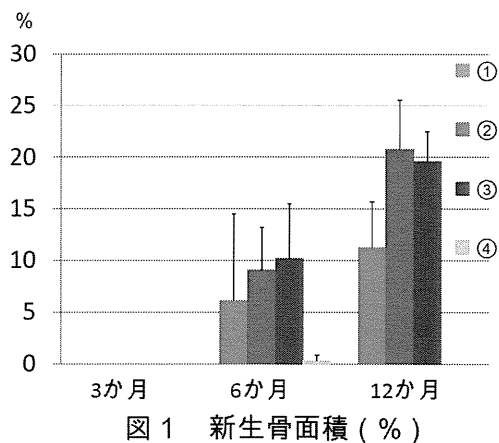


図2 ③組織評価埋植12か月

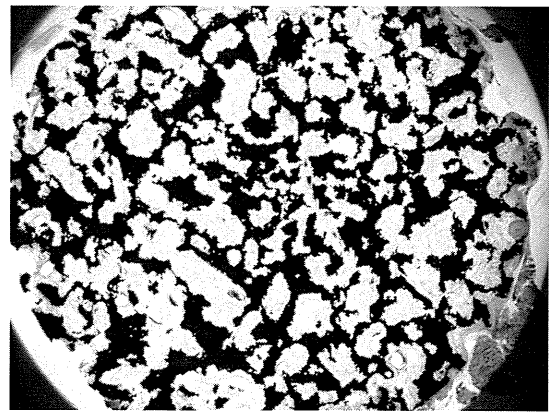


図3 ④組織評価埋植12か月

### 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)、④21.6%(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)。

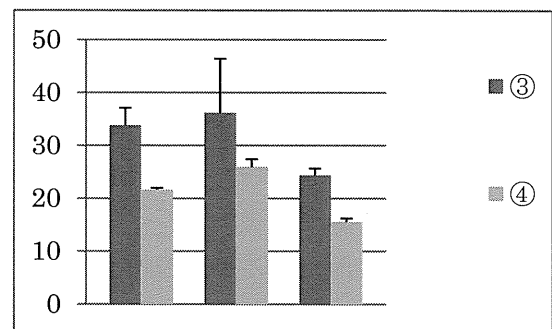


図4 新生骨面積 (%)

③混酸加熱処理3週後、④混酸処理のみ3週後の代表的組織画像を示す。

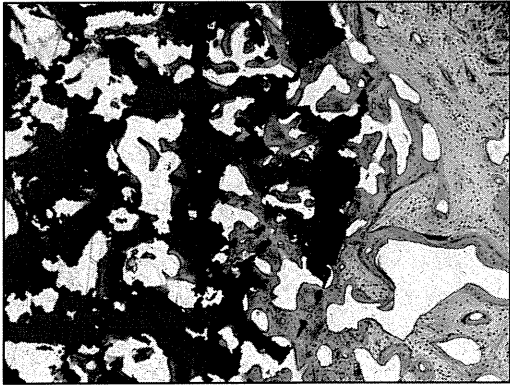


図3 ③組織評価埋植後3週

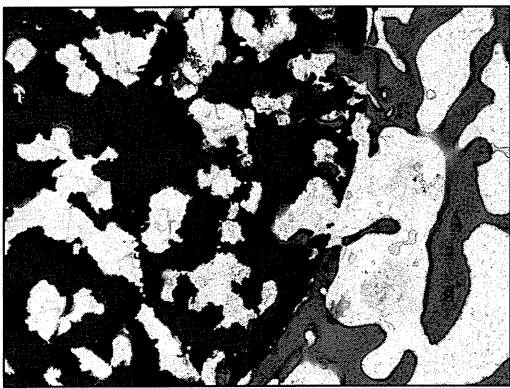


図4 ④組織評価埋植後3週

#### 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。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、家兎大腿骨内での高い骨伝導能、ビーグ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

- 1) T.Kawai, M.Takemoto, S.Fujibayashi, et al., Enhanced osteo-conductivity of positively charged titanium metal, Bioceramics23, (2011).

#### 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（臨床研究推進研究事業））  
分担研究報告書

臨床試験 骨切り、骨螺子挿入用カスタムガイドの開発

研究分担者 秋山治彦 京都大学大学院医学研究科整形外科 准教授

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 脊椎固定術における椎弓根螺子挿入や、骨盤骨切り術における骨切りの正確性は手術成績や周術期の合併症回避に直結する。本研究では、テーラーメイド人工骨を造形する技術を応用し、患者個々の骨の形状に適合する螺子挿入用、骨切り用のカスタムガイドの設計を行い、その正確性についての臨床試験を行った。本技術を、椎弓根スクリュー挿入を行う7例の脊椎手術患者と5例の骨盤骨切り術を行う患者に使用した。すべての患者で正確な椎弓根スクリュー挿入、骨切りが行われ良好な成績を得た。

A. 研究目的

我々は、本プロジェクトを通して患者の骨画像データから三次元プリンターを使用して骨形態を正確に再現した石膏骨模型を造形する技術や、骨欠損部の形状に正確に適合するカスタムメイドチタン製人工骨を造形する技術の開発を進めてきた。この技術を応用することで、患者の骨形態に正確に適合する骨切り・螺子挿入ガイドの開発が可能になる。

四肢や脊椎、骨盤の正確な骨切りや、螺子挿入は困難なことも多く、不適切な骨切りや、螺子挿入により、大量出血や神経損傷などの重大な合併症を生じることもまれではない。また、螺子の誤刺入は合併症が増える等の安全性の問題のみならず、逸脱により骨との固定性が低下することから、骨癒合率が低下し症状が遺残あるいは悪化することに直結する。本技術により、簡便で正確な骨切り・螺子挿入ガイドが開発されることで、四肢や脊椎、骨盤骨の再建手術の成績が安定し、患者が失う運動機能の大きな回復が期待できる。さらに、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が可能になるなど、臨床的・社会的意義は大きい。

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：運動器疾患手術症例で骨切りまたは螺子挿入を行う症例で本試験への参加について、患者本人または代諾者から文書による同意が得られたもの。
4. 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。MDCT（マルチスライス コンピューター断層撮影装置）撮影を行い、そのデータをもとに石膏造形物、チタン製ガイドの作成を行う。

（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、

チタンガイド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ガイドの製造を行う「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、京都市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 22 年 12 月 13 日に審査を通過し、未承認医薬品等臨床介入研究（C-448）として研究を開始した。本年度も引き続き臨床試験を継続し、7 例の特発性側弯症手術患者、5 例の臼蓋形成不全患者に対する再建手術について臨床試験を行った。

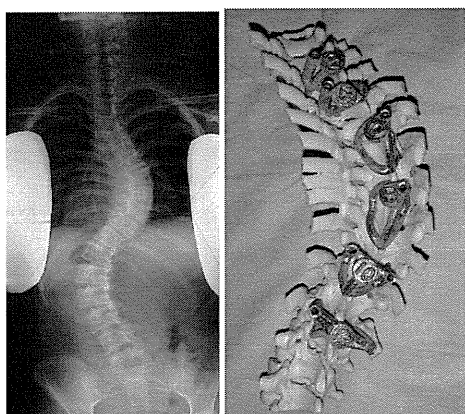


図 1 : 特発性側弯症患者レントゲン像 (左) と患者データをもとに三次元プリンターを用いて作成した骨石膏モデルとモデル上に設置されたカスタムガイド(右)。

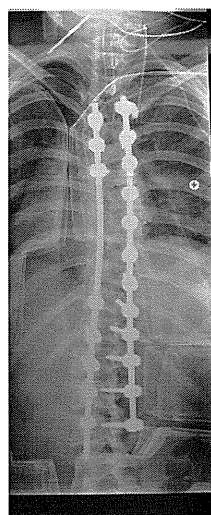


図 2 特発性側弯症術後レントゲン像

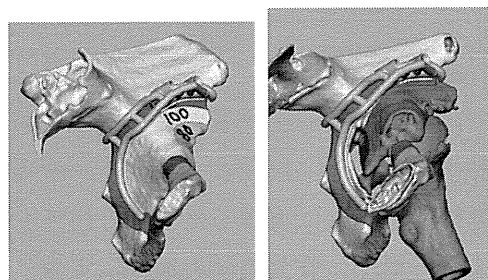


図 3 骨盤骨切り術術前計画 (左) と術後画像。

術中に正確性不十分と判断され、ガイド使用を中止した症例は無かった。ガイドを使用して挿入された椎弓根スクリュー100本中、スクリュー径 50%以下の軽微な逸脱を 1 本に認めた (逸脱率 1.0%)。骨盤の骨切りを行った 5 例においても正確に骨盤骨切りがなされており、手術による神経血管合併症は無かった。

### D. 考察

SLM を用いて作成したカスタムガイドの精度は問題なく、石膏骨模型及び実際の臨床において、良好な適合性を示した。特発性側弯症における椎弓根スクリュー挿入で

は、従来法より大幅な正確性の向上が期待できことが明らかになった。骨盤骨切り術においても安全で正確な骨切りが可能になった。

#### E. 結論

SLM を用いた骨切り、骨螺子挿入用カスタムガイドの開発を行った。実際の臨床応用にて、良好な結果を得た。

#### 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

- 1) 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
- 2) 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

#### 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, 他

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

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

研究分担者 秋山治彦 京都大学大学院医学研究科整形外科 准教授

研究協力者 塚中真佐子 京都大学大学院医学研究科整形外科 大学院生

研究要旨 骨補填材を目的としたデバイスには骨組織との良好な親和性が期待される。今回、マウス頭蓋冠由来骨芽細胞を用いてデバイス上で培養実験を行い、SEMを用いて骨芽細胞の形態観測を行った。圧延材に比して、SLM材、および生体活性処理（アルカリ加熱希塩酸処理）を行ったSLM材表面ではより骨芽細胞特異的な形状の細胞が観察され良好な骨親和性が示唆された。

A. 研究目的

SLM材はチタンパウダーをレーザーで溶融させて造形するという過程から、その表面にはミクロンレベルの凹凸が形成される。一般的にsmooth surfaceと比較し、rough surfaceは骨芽細胞との親和性がよく生体親和性も高いと言われている。本研究では、SLM法により造形された純チタン材においても同様の傾向がみられるかを評価した。

また本材に生体活性処理を施すことで、骨芽細胞親和性がどのように変化するかを評価するため、アルカリ希塩酸加熱処理を施したものについても評価を行った。

B. 研究方法

材料3種、直径28mm円盤で厚み1mmの試料を以下のような条件で準備した。

- ①圧延純チタン研磨材、未処理
- ②SLM材、未処理
- ③SLM材、アルカリ希塩酸加熱処理

EOG滅菌後、細胞培養用6ウェルプレートに試料を設置し、骨芽細胞を播種し培養した。用いた細胞は生後3-5日のC57BLマウス頭蓋冠由来骨芽細胞で、 $3 \times 10^5$  個/well

にて播種した。骨分化誘導培地（Sigma alpha MEM + 10%FBS + 1%P/S+10mM  $\beta$ -glycerophosphate+80  $\mu$ g/mL ascorbic acid phosphate+ $10^{-8}$ M dexamethasone）にて培養し、2日目に4%PFA固定し培養を終了した。金属コーティングし電子顕微鏡にて観察を行った。

C. 研究結果

電子顕微鏡写真を以下のとおり示す。