

20114003B

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 21～23 年度 総合研究報告書

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 21～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 孝志

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### III. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総合研究報告

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））  
総合研究報告書

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 広範囲骨欠損に対する運動器機能再建は極めて困難であり、術後に患者の運動機能は著しく障害されることになる。われわれはこのような疾病に対し、即時に骨形態を修復するとともに支持機能を再建し、運動器機能を回復させることのできる画期的な治療方法を開発した。本プロジェクトではこの新規多機能型生体材料の臨床応用に成功した。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、三次元的構造を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同時に造形するというものである。この方法を用いることで、顎骨や骨盤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たデバイスを造型し、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。

本プロジェクトの開始より、動物実験による基礎的データの収集及び、SLM造形材の強度試験、精度評価を行った。これらの結果をフィードバックして造形パラメータの最適化をすすめた。また、デバイスの表面化学処理技術の高精度化及び効率化を行った。最終的には、患者発生から1週間でデバイスを造形し使用できる技術を確立した。並行して進めた動物病院と連携した疾病動物治療や、石膏による骨モデルを使用したテーラーメイドデバイスの手術シミュレーションを通して、臨床試験における問題点や課題を明らかにするとともに臨床試験プロトコルの作成を行った。平成22年度からは医師の責任のもと十分に倫理面に配慮した臨床試験プロトコルを作成し、倫理委員会から承認を受けた後に臨床応用を開始した。臨床試験の主な成果としては、顎骨骨増生術用メッシュデバイス15例、骨再建手術用カスタムガイド12例、顎骨再建2例となっている。

以上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

中山 富貴 (H21～H22年度)

京都大学大学院医学研究科整形外科 講師

秋山 治彦 (H23年度～)

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 (H22年度～)

愛媛大学医学部口腔顎顔面外科 講師

## A. 研究目的

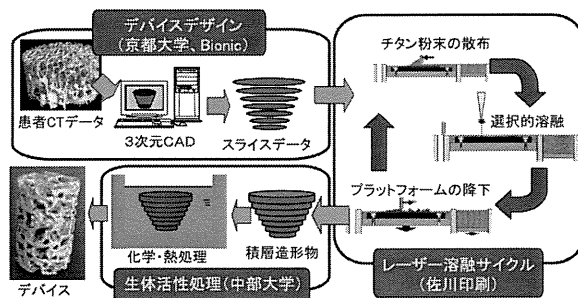
疾病あるいは外科的手術に伴って生じる骨欠損により運動器機能は著しく障害される。われわれはこのような患者に対し、即時に欠損部位の骨修復および運動器機能再建を可能とする新しい治療方法を開発した。本プロジェクトでは生体材料開発におけるこのような基礎研究の成果を迅速に臨床現場に応用することを目的とする。

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。

## 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)

(倫理面での配慮)

本臨床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。

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

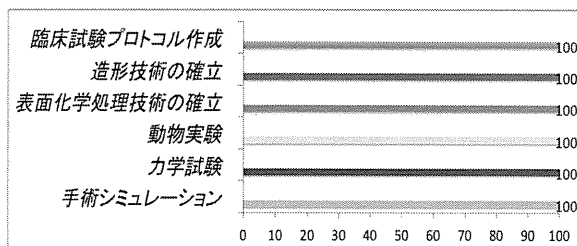
る動物実験の実施に関する規程に基づいて実施する。

- 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

#### プロジェクト目標達成度

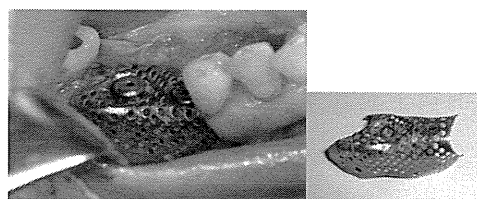
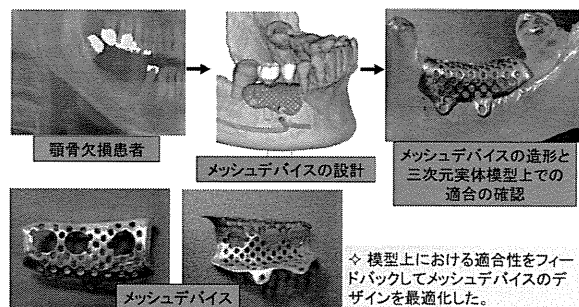
すべての課題において、当初の予定通りの達成度に到達した。



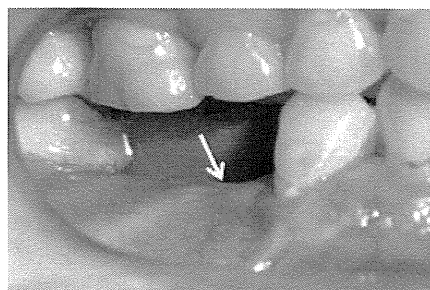
#### 課題 1) 臨床試験プロトコル作成と臨床応用

①顎骨骨増生術用メッシュデバイス：15 症例に対して臨床試験を行い、全ての症例において良好な骨形成を認めた。顎骨へのデバイスの適合はきわめて良好で、骨を保持するのに十分な形態を有していた。特に問題となる有害事象は認めなかった。経過観察期間は短いですが、感染による脱落の症例は無い。

課題1 プロトコル作成 成果その1  
顎骨骨増生術用メッシュデバイス

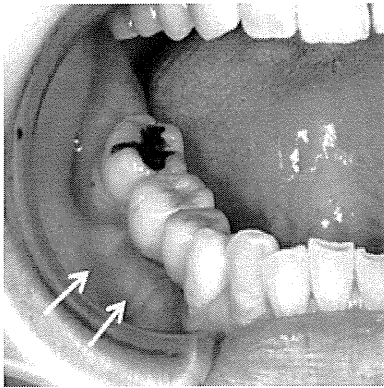


臨床例：手術メッシュ装着時



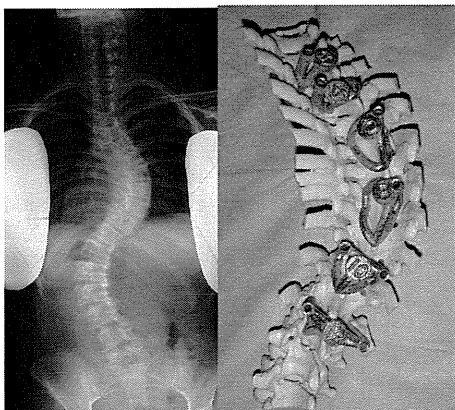
メッシュ除去後（右）

チタンメッシュの既存骨への適合は良好であり、手術操作の簡便化、手術時間の短縮に繋がった。手術中の手曲げによるメッシュ適合は狭い口腔内では困難で有り、通常1時間弱の時間を要する。これは患者にとっても苦痛で有り、術者も既存骨へ適合させるのに難渋することが多い。術前 CT データを使用したテーラーメイド型新規デバイスは手術時間の短縮、患者に対する侵襲軽減に繋がる有用なものであると考えられた。



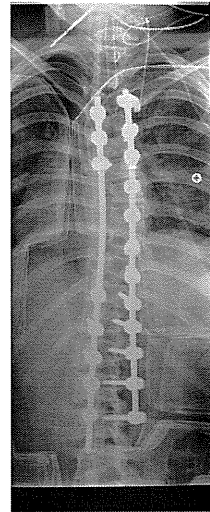
現在の状態: 上部構造装着後約1年良好な歯槽骨形態が保たれている。また、プラークコントロールも良好である。

②骨再建手術用カスタムガイド: 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。

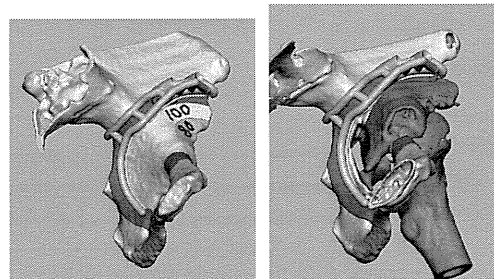


特発性側弯症患者レントゲン像(左)と患者

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)



特発性側弯症術後レントゲン像



骨盤骨切り術術前計画(左)と術後画像

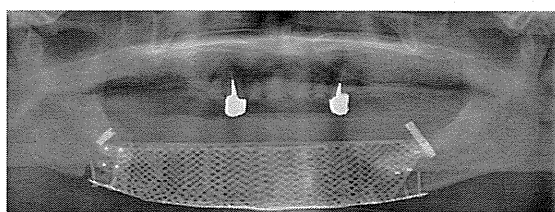
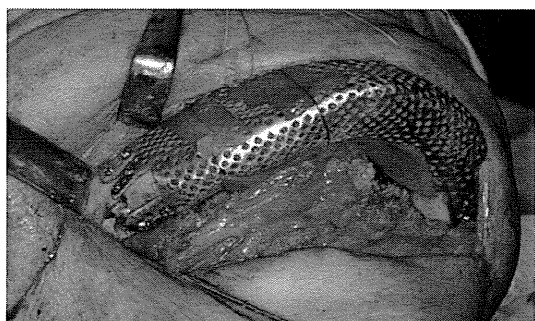
術中に正確性不十分と判断され、ガイド使用を中止した症例は無かった。ガイドを使用して挿入された椎弓根スクリュー100本中、スクリュー径50%以下の軽微な逸脱を1本に認めた(逸脱率1.0%)。骨盤の骨切りを行った5例においても正確に骨盤骨切りがなされており、手術による神経血管合併症は無かった。

③顎骨再建デバイス: 頭頸部悪性腫瘍や感染により顎骨の離断を余儀なくされる症例は少なくない。顎骨離断患者は摂食、嚥下、発音機能の低下からQOLの大幅な低下が避けられない。



我々は2例の患者について、術前CT DICOMデータを参考にしてCAD/ RP 技術を応用し、チタンメッシュプレートを設計、造形を行い、そのプレートを用いて顎骨、咬合再建を行った。現在のところ感染もなく経過良好である。両症例において、顔貌の回復の改善が得られ、患者のQOLは大幅に回復し、経過は良好である。しかしまだ咬合再建を行っていないため、咬合、嚥下、発音機能の再建のため、今後も引き続き加療していく必要がある。

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、確実に行う方法として大いに期待されることが明らかになった。



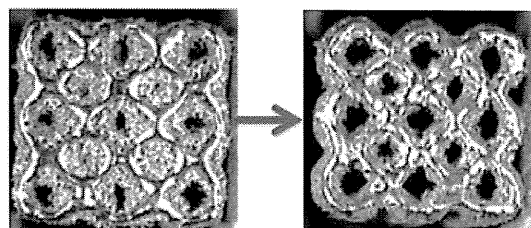
テーラーメイドメッシュプレートによる下顎骨再建

④ 脊柱再建デバイス：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を付与したチタン多孔体人工骨（以下：試験デバイス）の頸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。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。

## 課題 2) テーラーメイドデバイス造形技術の確立

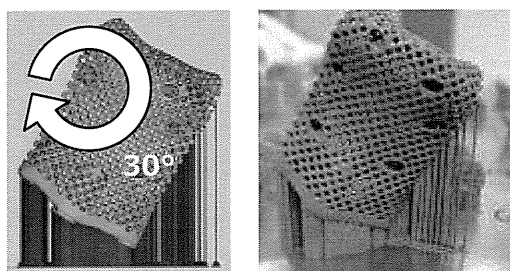
臨床試験や疾病動物治療用デバイスなどを含め数多くの造形を行うとともに、選択的レーザー溶融法により作成した三次元構造体の微細構造の造形精度の向上と、緻密部の高密度化、高強度化をターゲットにした造形パラメータの最適化を行った。



照射モードの変更による微細構造造形精度の向上

具体的には造形可能な壁厚、細枝径、孔径がそれぞれ 340 $\mu$ m、150 $\mu$ m、200 $\mu$ m となり、従来と比較して 30~50%程度向上した。緻密部の造形誤差は 50 $\mu$ m 以下、密度は 99%以上と満足出来るものであった。

動物治療用インプラント、手術シミュレーション用インプラントの作成を繰り返す過程で、造形の効率化や高速化も行った。さらに、造形時に必用な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。



サポートの設計例と造形結果

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。

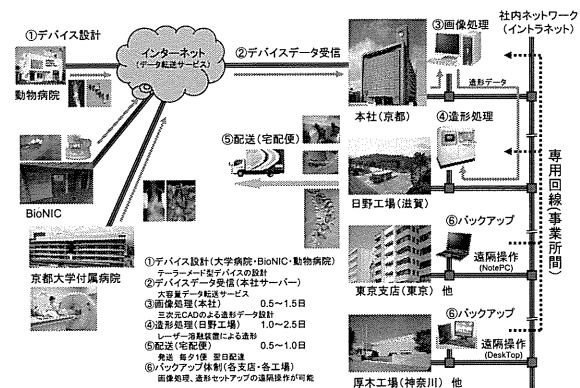


図14. テーラーメイド型デバイスの受注生産体制

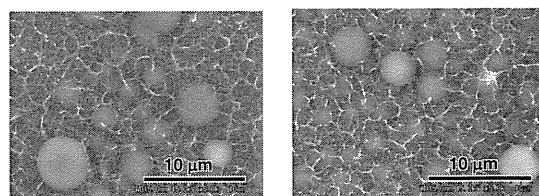
### テーラーメイド型受注生産体制

石膏による骨モデルを使用したテーラーメ

ードデバイスの手術シミュレーションを行うため、三次元インクジェットプリンターによる造形も開始し、最適画像処理条件などについて検討した。

### 課題3) 表面化学処理技術の確立

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。すでに人工股関節に対する表面処理として確立している NaOH-0.5mMHC1-加熱処理法において、脱 Na のために従来 24h の 0.5mMHC1 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ないことを明らかにし、生体活性処理時間の短縮に成功した。

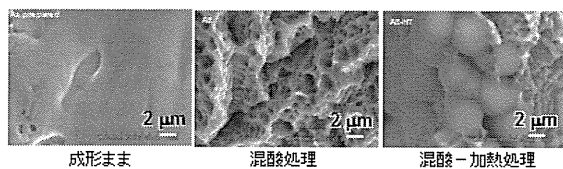


NaOH-0.5mMHC1-加熱処理における 0.5mMHC1 溶液処理時間のアパタイト形成能に及ぼす影響 (左：希塩酸処理 3h, 右：希塩酸処理 24h)

さらに、選択的レーザー溶融法で造形したチタン金属に生体活性を付与する方法としての酸-加熱処理法を、既存のアルカリ-加熱処理法と比較して特性を評価した。約 30min の酸処理後約 600°Cx1h の加熱処理を施すと、1 $\mu$ m 程度の凹凸を持った表面は正に帯電し、SBF 中でアパタイトが析出する。アルカリ-加熱処理材と比較して、処理は短時間で済むこと、表面がせん断力を受けた場合や高温・多湿環境に保管されてもアパタイト形成能を失わないこと、など

の特徴が観察された。

また、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も検討した。30minの酸処理後約600°Cx60minの加熱処理を施すと、処理表面は1μm程度の凹凸を持ち、正に帯電し、SBF中でアパタイトが析出する。600°Cの加熱処理に際しては、30minの酸溶液処理した試料を予め600°Cに加熱した炉に60min程度留置することで、加熱時間の短縮が可能になった。この結果、混酸-加熱処理工程に必要な時間は3h程度に短縮された。



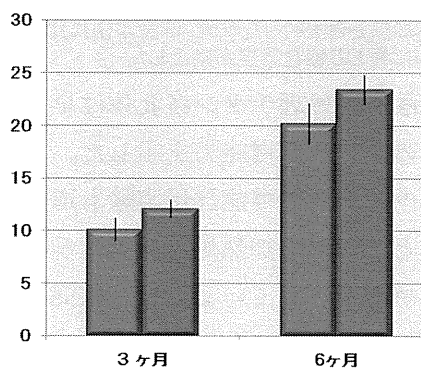
混酸加熱処理の生体活性

上述したことを総合的に考慮し、SLM造形後に要する処理時間を予測した。造形物の機械的性質を調整する場合には、超音波洗浄した後1000°C以上の温度で、真空もしくはArガス雰囲気での加熱（例えば1300°Cx1h）が必要である。ここに要する時間は超音波洗浄に1.5h、加熱処理6hである。その後混酸処理と洗浄に1h、600°Cに昇温した炉に留置させるために1hを要する。その後、最終の洗浄工程0.5h、梱包工程0.5hを入れると、正味の所要時間は10.5hとなる。工程間の待ち時間を考慮すると総時間は13~14h程度になり、造形後に調質熱処理を必要としない場合には8h程度と予測される。

#### 課題4) 動物実験

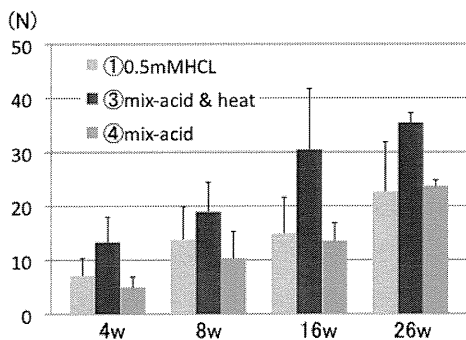
犬・兎を用いた埋入試験を行い、基礎的動物実験データを収集した。深部まで骨侵入が必要

となる大きなデバイスでは、径1200μm程度の連通孔を有することが好ましく、孔内の骨形成には孔径500μm~600μm程度かそれ以下が望ましいことなどが明らかになった。また、骨内及び筋内へ26週から52週と長期に埋入したインプラントの組織学的評価においても有害な炎症反応などを起こさないことが確認された。



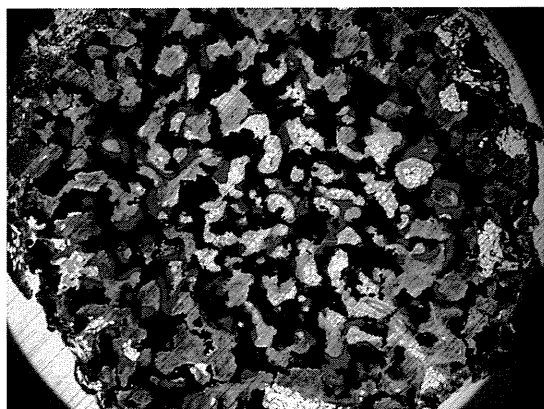
ビーグル犬骨内でのインプラント内部の骨形成

また、チタン多孔体表面に簡便かつ短時間の化学まず、処理で生体活性を付与しうる、混酸加熱処理について、骨内埋入後引き剥がし試験、骨伝導能及び骨誘導能を評価した。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結果、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。

また、混酸加熱処理チタン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とが明になっている。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。

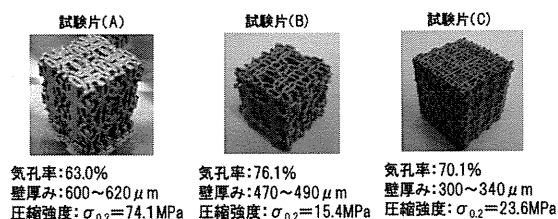


ビーグル犬背筋内に 12 ヶ月埋入した混酸加熱処理多孔性チタン材料における骨誘導

#### 課題 5) 力学試験

選択的レーザー溶融法を用いて調製したチタン金属多孔体の圧縮強度、圧縮疲労強度を実

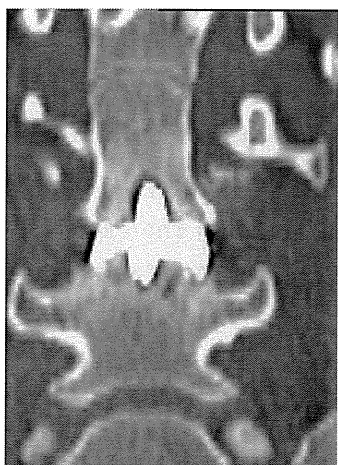
験的に調査し、一方多孔体の圧縮強度を予測する計算式を導き、これにより圧縮疲労強度を推定した。チタン金属多孔体の圧縮強度は主に気孔率に依存して変化し、多孔構造が異なっても同一気孔率における強度は±10%の範囲に納まった。ヒト海綿骨を模擬した多孔体の圧縮疲労強度は圧縮強度の 50~70%であった。強度計算式から予測した多孔体の圧縮強度は実験値と精度良く一致し、計算式から求めた圧縮強度と実験で得た圧縮疲労強度/圧縮強度比から、チタン金属多孔体の圧縮疲労強度を推定できることを示した。



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熔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。十分に熔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、熔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熔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。

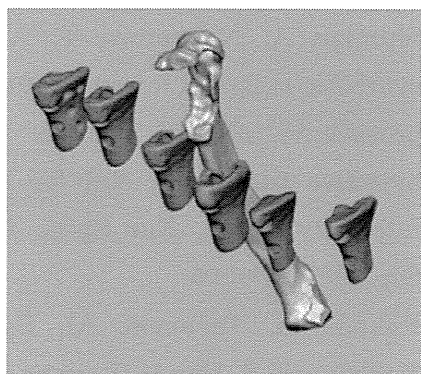
## 課題 6) 手術シミュレーション

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った。



疾病犬頤椎固定術、術後 CT での適合性評価

今研究期間中に 20 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可能となった。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。



疾病動物用デバイスの設計



チタン人工骨に充填した局所骨

これらの結果により、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。

## D. 考察

本プロジェクトでは、デバイス開発を進めながら順を追って臨床試験を行った。デバイス開発では、動物実験による基礎的データの収集及び、強度試験、精度評価や SLM 造形パラメータの最適化、表面化学処理技術の効率化などを行った。初期には疾病動物治療や、石膏による骨モデルを使用した手術シミュレーションを通して、臨床応用への問題点や課題を明らかにし、それらを反映した臨床試験プロトコルの作成を行った。研究を進める過程で、Bionic 社及び愛媛大学医学部口腔外科が新たに研究体制に加わり、歯科口腔外科分野での臨床応用をすすめる体制となった。その結果、平成 22 年度は骨再建手術用カスタムガイド及び顎骨骨増生術用メッシュデバイスについての臨床試験

を開始し、それぞれについて特許出願を行った。本プロジェクトの最終目標であるテーラード人工骨の臨床試験については、デバイスが患者体内にほぼ一生埋入されることとなるため、より慎重な準備のもとに進めた。最終年度には、本技術により作成したテーラードデバイスを使用した顎骨再建手術を2例に行い有望な結果を得た。このようなテーラード人工骨を用いて骨機能再建を行う技術は世界的にも画期的なものである。以上の成果は本プロジェクトの計画をほぼ達成するものであり、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

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.
- 10) 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.
- 11) Kizuki T, Takadama H, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Preparation of bioactive Ti metal surface enriched with calcium ions by chemical treatments. *Acta Biomat.* 2010, 6 [7]:2836-2842.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 1 6) 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.
- 1 7) 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.
- 1 8) 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*. 2010, 10:42-49.
- 1 9) 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*. 2010, 23(3):197-202
- 2 0) 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*, 2010, 25(5):716-720
- 2 1) 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—生体材料—, 2010, 28(4):232-240.
- 2 2) 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*. 2009, 24(8):1216-1220.
- 2 3) 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*. 2009, 24(8):1292. e1-1292. e4.
- 2 4) 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*. 2009, 24(8) 2009, 24(8):1146-1151.
- 2 5) 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*. 2009, 18:869-876.
- 2 6) Neo M, Asato R, Fujibayashi S, Ito H, Takemoto M, Nakamura T. Navigated Anterior Approach to the Upper Cervical Spine After



Occipitocervical Fusion. SPINE 2009, 34 (22):E800-E805.

## 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
- 11) 山口誠二、木付貴司、高玉博朗、松下富春、中村孝志、小久保正、高強度・低弾性生体活性チタン材料の調整、第 30 回整形外科バイオマテリアル研究会前刷り集、(2010)、p. 44.
  - 12) 山口誠二、木付貴司、Deepak K. Pattanayak, 高玉博朗、松下富春、中村孝志、小久保正、酸・加熱処理生体活性チタンは、アルカリ・加熱処理生体活性チタンとどこが違うか、同上、(2010)、p. 47.
  - 13) 藤林俊介、竹本充、松下富春、他、生体活性多孔体チタンを用いた脊椎再建への試み、同上、(2010)、p. 46.
  - 14) S.Yamaguti, T.Kizuki, H.Takadama, T.Matsushita, T.Nakamura, T.Kokubo, Preparation of Bioactive Gum Metal by Surface Treatments, 23<sup>rd</sup> European Conference on Biomaterials. Sept., 2010, Tampere, Finland.
  - 15) 山口誠二、Deepak K. Pattanayak、高玉博朗、松下富春、中村孝志、小久保正、チタン金属のアパタイト形成能：化学処理液の pH による変化、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会予稿集 (2010 年 11 月)、p. 80.
  - 16) 木付貴司、高玉博朗、松下富春、中村孝志、小久保正、アルカリ加熱処理チタン金属のアパタイト形成：NaOH 水溶液の不純物の影響、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会予稿集 (2010 年 11 月)、p. 106.
  - 17) A.Fukuda, M.Takemoto, S.Fujibayashi, D.K.Pattanayak, T.Matsushita, N.Nishida, T.Kokubo, T.Nakamura, Development of porous bioactive titanium by rapid prototyping, 22nd European Conference on Biomaterials, LAUSANNE, 2009/9/9
  - 18) A.Fukuda, M.Takemoto, S.Fujibayashi, D.K.Pattanayak, T.Matsushita, K.Sasaki, N.Nishida, T.Kokubo, T.Nakamura, Bone Ingrowth into Pores of Lotus-type Bioactive Titanium Fabricated Using Rapid Prototyping Technique, Bioceramics 22th, Daegu, 2009/10/27
  - 19) 福田明伸、竹本充、藤林俊介、中村孝志、松下富春、D.K. Pattanayak、小久保正<sup>2</sup>、佐々木清幸、西田伸克、Rapid prototyping で作製した生体活性処理レンコン状チタン材料の各孔における bone ingrowth 評価、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都 (京都テルサ)、2009/11/16
  - 20) 福田明伸、竹本充、藤林俊介、中村孝志、松下富春、D.K. Pattanayak、小久保正、佐々木清幸、西田伸克、Rapid prototyping 法による生体活性チタン三次元構造インプラントの開発、第 31 回日本バイオマテリアル学会大会、京都 (京都テルサ)、2009/11/17
  - 21) 中山富貴 坪山直生 戸口田淳也 仲俣岳晴 中村孝志 悪性軟部腫瘍切除後の局所再発 第 42 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2009 年 7 月 16 日 横浜市
  - 22) 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”, Bioceramics22, 249-252, Daegu, Korea, October 26-29, 2009.

- 23) 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”, 22<sup>nd</sup> European conference of Biomaterials, (2009), Lausanne, CH.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願 2009-130246, “犬の頸部腹側減圧術および該頸部腹側減圧術において使用するインプラント”, 井尻篤木, 中村孝志, 藤林俊介, 竹本 充, 松下富春他

特願 2009-19081, ” 骨修復材料とその製造方法 ” , 小久保正、松下富春、Deepak K Pattanayak.

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

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表