

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19990

研究課題名(和文)独自の抗菌ヨード担持加工とCAOS技術を融合したカスタムメイドインプラントの開発

研究課題名(英文) Development of the antimicrobial custom-made implant combined with antimicrobial iodine-supported process and CAOS technology

研究代表者

梶野 良知 (Kajino, Yoshitomo)

金沢大学・附属病院・特任准教授

研究者番号：60622884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々が独自に開発したヨード担持加工技術は、金属インプラントの表面に形成した特殊な酸化被膜の微細孔の中にポピドンヨードを担持することで、抗菌性と骨親和性を同時に付加するこれまでにない革新的な技術である。本研究期間内に、ヨード担持加工インプラントの表面加工前後における表面粗さの変化の検証、加工前後におけるインプラントサイズの変化の検証、各種の滅菌工程前後におけるヨード担持量の変化量の検証を実施した。これらのデータは薬事承認に向けてのインプラントの基本的特性に関する重要な結果であり、新しい知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Iodine supported implant is the novel technology with a special oxide layer and countless micro pore. It holds both antimicrobial activity and osteoinductive activity. Three kinds of examinations were performed during this research period. Relationship between the surface roughness of the metal implant and antibacterial iodine-supported process, relationship between the change of the size of the metal implant and antibacterial iodine-supported process, and relationship between the sterilization process and the antibacterial iodine-supported process. These are important results for approval of the developed product.

研究分野：整形外科

キーワード：抗菌加工 カスタムメイドインプラント コンピューター支援手術

## 1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化と生活の欧米化が進み、整形外科の日常診療では“健康寿命”の延伸を求め、骨折の手術や人工関節置換手術が著しい勢いで増加しており、その数は10年前の2倍以上になっている。これらの手術で使用されている各種の金属インプラントの性能や質を向上させ、高機能化することは、患者の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)のさらなる向上が得られるだけではなく、医療費や介護費用の増大を抑えることにもつながることになり、国家レベルの非常に重要な研究課題である。一方で、骨腫瘍や小児例、重度の骨欠損例では既存のインプラントが存在しない、あるいは既存の製品では特殊な骨形態に対応できないといった症例が多数存在し、機能再建手術を断念せざるを得ず、未解決の大きな課題となっている。

我々の研究室では、金属製インプラントの大きな課題の1つである手術後の感染症の撲滅を目指し、独自のヨード担持加工技術を開発してきた。この技術は金属製インプラントの表面に形成した特殊な酸化被膜の微小な孔の中に消毒薬の一種であるポピドンヨードを封入し、金属表面での細菌のバイオフィルム形成を阻害することで抗菌性を発揮し、各種の細菌に対しての有効性を証明してきた(図1)。

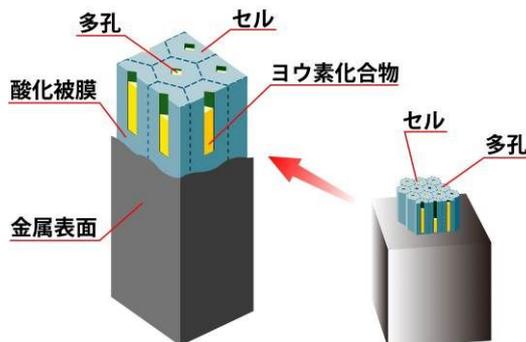


図1 ヨード担持加工

またその微小孔の形成により抗菌性だけではなく、人工関節等では非常に重要な要素である骨親和性をも併せ持つこれまでにない革新的な技術である。これまでに自主臨床研究で人工関節、脊椎、外傷を含む400例以上の症例を経験し、合併症の低減とその安全性を報告した。またより正確な手術を実施するため、手術用コンピューターナビゲーションシステムや3次元テンプレートに代表されるCAOS (Computer assisted orthopaedic surgery) 技術の開発にもいち早く取り組んでおり、手術後の合併症を避けるための理想的な人工関節の設置条件や、ナビゲーションシステムの有効性に関して報告を行ってきた。これらの研究に関して、当教室では1000例以上の骨盤周囲の骨形態のCT画像データを蓄積し、解剖学的な研究に応用している。

本研究では、このCAOS技術を応用し、第3次産業革命とも言われる積層造形技術いわゆる3Dプリンター技術を組み合わせ、患者個々の骨形態を元に作成する究極の個別化医療であるカスタムメイドインプラントの臨床応用を目指す。カスタムメイドインプラントはこれまで適切なインプラントが存在しなかったために治療を断念してきた多くの患者にとって大きな福音となる。重度の骨欠損がある人工関節置換術後や、骨腫瘍患者等では必然的に大きな金属製インプラントが必要となり、高齢、さらには抗癌剤の使用や低栄養状態から易感染性宿主となり、術後感染症のリスクがより上昇することから、我々が開発したヨード担持加工による抗菌性と骨親和性の兼備が非常に重要な鍵となる。我々は2014年に世界に先駆け、骨腫瘍による下腿の重度骨欠損の症例に対して、抗菌カスタムメイドインプラントによる機能再建手術の世界第1例を施行し、膝関節機能を温存し合併症なく非常に良好な経過を得ている。積層造形により製作したインプラントとヨード担持加工の組み合わせは世界初の試みであり、我々はこの分野で世界をリードしている。理想的な抗菌カスタムメイドインプラントのさらなる高機能化に向け、ヨード担持加工技術と積層造形技術の融合、ヨード担持加工の力学的影響の評価、加工条件の設定の最適化を含めた基礎研究の蓄積が必須である。

## 2. 研究の目的

人口の高齢化が進んだ現代の整形外科のあらゆる分野において、手術に用いる金属製インプラントは欠くことができない整形外科医の武器である。健康寿命の延伸を目指す患者の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)に直結するこれらのインプラントを高機能化することは、非常に重要な課題である。我々が独自に開発したヨード担持加工技術は、金属インプラントの表面に抗菌性と骨親和性を同時に付加するこれまでにない革新的な技術である。この技術と当研究室でこれまで取り組んできたCAOS(Computer assisted orthopaedic surgery)技術を融合し、究極の個別化医療である抗菌カスタムメイドインプラントを臨床応用し世界に発信すべく、研究開発を進める。

## 3. 研究の方法

### ヨード担持加工前後におけるインプラントサイズ変化の検証

サイズと材質が異なる8種類の棒状試験片を製作し、ヨード加工前後におけるインプラントサイズの変化量を検証した。

### 【試験片】

棒状試験片 (図 1)。

直径 3mmx 長さ 50mm

直径 5mmx 長さ 50mm

直径 10mmx 長さ 50mm

直径 15mmx 長さ 50mm

材質は、医療用インプラント材料を代表する純チタンおよび、チタン合金 (Ti-6Al-4V) とした。各群 n=4。

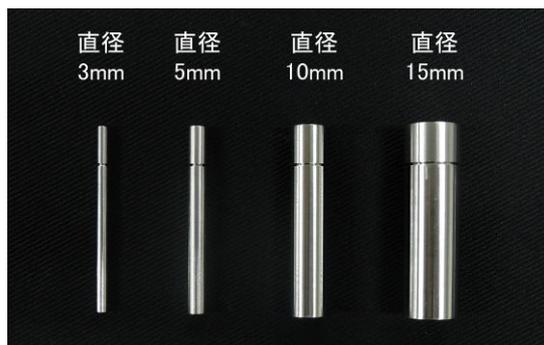


図 1 棒状試験片

### 【計測機器】

マイクロメーター (ミットヨ社、MDE-25PJ)

### 【計測方法】

ヨード担持加工の前後で、棒状試験片の下端から 10mm と 30mm の部分の直径を 3 回ずつマイクロメーターで計測し、3 回の平均値を結果として用いた。温度の影響を考慮して、試験片と測定器を室温でしばらく放置してから計測を行った。

### ヨード担持加工前後におけるインプラント表面粗さの検討

表面加工が異なる 3 種類の板状試験片を製作し、ヨード加工前後における表面性状および表面粗さの変化量を検証した。

### 【試験片】

板状試験片 (図 2)。

試験片 1

(表面)polish 加工、(裏面)smooth 加工

試験片 2

(表面)blast 加工、(裏面)smooth 加工

試験片 3

(表面)Porous 加工、(裏面)smooth 加工  
材質は、チタン合金 (Ti-6Al-4V) とした。  
各群 n=4

### 【計測機器】

接触型線粗さ測定器 (ミットヨ社、SV-3000CNC)

デジタルマイクロスコープ (KEYENCE、VHX-D510)

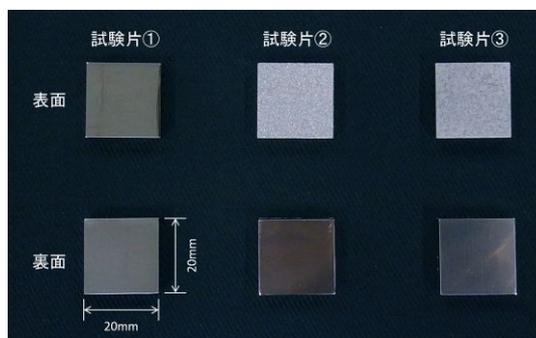


図 2 板状試験片

### 【計測項目】

表面粗さに関しては、下記の 3 種類のパラメーターを計測した。

Ra: 算術平均粗さ (マイクロメートル)

Ry: 最大高さ (マイクロメートル)

Rz: 十点平均粗さ (マイクロメートル)

### 【計測方法】

ヨード担持加工の前後で、板状試験片の表面を、接触型線粗さ測定器を用いて各パラメーターを計測した。加工前後の表面性状はデジタルマイクロスコープを用いて観察を行った。

### 各種滅菌前後におけるヨード担持加工の性状変化の検証

表面加工が異なる 3 種類の板状試験片を製作し、各種滅菌前後におけるインプラント表面のヨード担持量の変化量を検証した。

### 【試験片】

3 種類の板状試験片を作成した (図 2 と同じ)。

試験片 1

(表面)polish 加工、(裏面)smooth 加工

試験片 2

(表面)blast 加工、(裏面)smooth 加工

試験片 3

(表面)Porous 加工、(裏面)smooth 加工

材質は、チタン合金 (Ti-6Al-4V) とした。  
各群 n=4。

### 【計測機器】

エネルギー分散型蛍光 X 線分析装置 (SHIMADZU 社、EDX-GP)

### 【計測項目】

各種滅菌前後のヨード担持量を計測した。

### 【計測方法】

各種滅菌前後における試験片表面のヨード担持量を、エネルギー分散型蛍光 X 線分析装置を用いて計測を行った。滅菌方法は下記の 6 種類とした。

A) 高圧蒸気滅菌

B) ガスプラズマ滅菌

C) 酸化エチレンガス滅菌

D) ハイスピード滅菌

- E) ガンマ線滅菌
- F) コントロール (滅菌なし)

#### 4. 研究成果

### ヨード担持加工前後におけるインプラントサイズ変化の検証

#### 【結果】

各群の測定結果を図 3、4 に示す。加工前と酸化被膜加工後、酸化被膜後とヨード担持加工後でそれぞれインプラントサイズに変化を認めていたが、その変化量は非常に微量であり、臨床使用する際のインプラント間の嵌合には問題ないことが証明された。

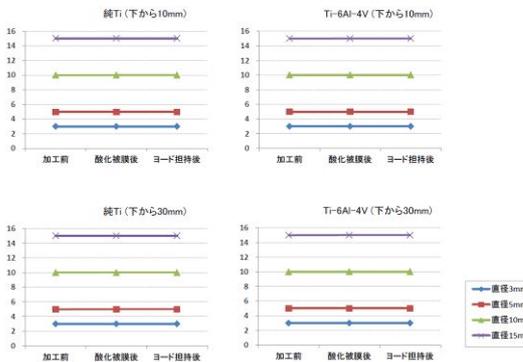


図 3 インプラントサイズの変化

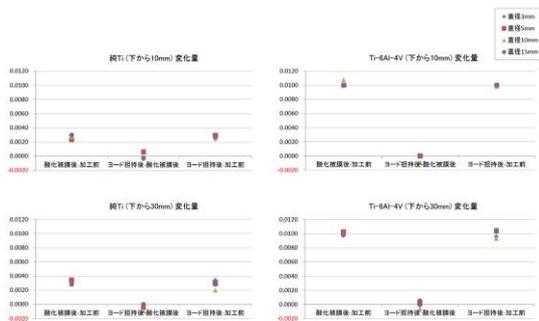


図 4 サイズ変化量

### ヨード担持加工前後におけるインプラント表面粗さの検証

#### 【結果】

各群の測定結果を図 5、6 に示す。ヨード担持加工は母材の表面加工によらず付加可能であった。母材の表面粗さがヨード担持加工後に変化しており、この変化が骨固着性や摩耗に与える影響についてはさらなる検討を要する。

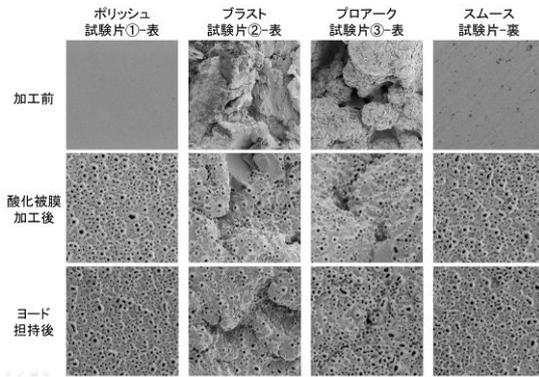


図 5 加工前後の表面性状

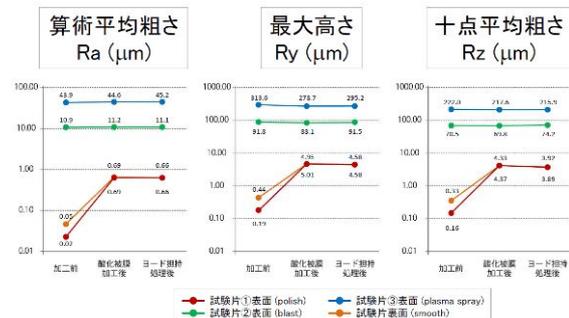


図 6 表面粗さの変化

### 各種滅菌前後におけるヨード担持加工の性状変化の検証

#### 【結果】

各群の測定結果を図 7 に示す。ヨード担持加工における滅菌前後のインプラント表面のヨード担持量は、表面加工の違いによる影響と滅菌方法により変化していた。臨床応用に向けては、滅菌による変化を加味した担持量の設定と、最終工程における品質評価が必要である

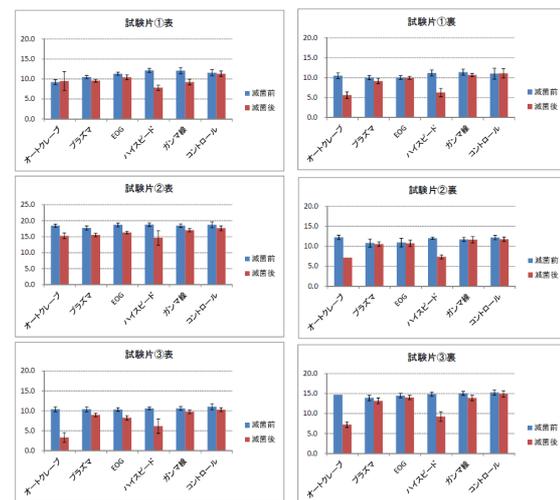


図 7 滅菌前後のヨード担持量

#### 【考察】

今回の研究期間内に上記の ~ の検討を行った。これらのデータは薬事承認に向けてのインプラントの基本的特性に関する重

要な結果であり、新しい知見を得ることができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

楢野 良知、加畑 多文、前田 亨、井上 大輔、山本 崇史、高木 知治、大森 隆昭、土屋 弘行、3D プリンター (付加製造技術)の医療への応用-現状と今後の課題-、関節外科、査読有、35 巻、2016、112 - 116

楢野 良知、加畑 多文、前田 亨、井上 大輔、山本 崇史、高木 知治、大森 隆昭、土屋 弘行、整形外科手術における 3D プリンターの臨床応用、日本整形外科学会雑誌、査読有、90 巻、2016、382 - 386

〔学会発表〕(計 4 件)

楢野 良知、加畑 多文、高木 知治、大森 隆昭、吉谷 純哉、上野 琢郎、土屋 弘行、カスタムメイド寛骨臼インプラントの臨床応用を目指した設置精度検証第 11 回 日本 CAOS 研究会、新潟、2017/3/9-10

Kajino Y、Kabata T、Maeda T、Hasegawa K、Inoue D、Yamamoto T、Takagi T、Ohmori T、Tsuchiya H、A cadaveric validation study of the custom-made acetabular prosthesis produced by additive manufacturing、16th CAOS international、Osaka、2016/6/8-11

Kajino Y、Kabata T、Taga T、Hasegawa K、Inoue D、Yamamoto T、Takagi T、Ohmori T、Tsuchiya H、Does the custom-made acetabular prosthesis reproduce a preoperative surgical planning? A cadaver study、29th International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA)、Boston、2016/10/5-8

楢野 良知、加畑 多文、前田 亨、多賀 正、長谷川 和宏、井上 大輔、山本 崇史、高木 知治、大森 隆昭、土屋 弘行、インプラント表面加工の違いが抗菌ヨード担持加工に与える影響、第 31 回 日本整形外科学会基礎学術集会、福岡、2016/10/13-14

〔図書〕(計 1 件)

加畑 多文、金芳堂、カスタムメイドインプラント作成の試み 3D プリンター×テーラーメイド医療 実践股関節手術、2016、165-170

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

該当なし

取得状況 (計 0 件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

楢野 良知 (KAJINO, Yoshitomo)  
金沢大学・附属病院・特任准教授  
研究者番号：60622884

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

土屋 弘行 (TSUCHIYA, Hiroyuki)  
加畑 多文 (KABATA, Tamon)  
高橋 広幸 (TAKAHASHI, Hiroyuki)  
橋本 幸信 (HASHIMOTO, Yukinobu)