

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：33302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560145

研究課題名(和文) 臼蓋形成不全患者を対象とした高骨誘導型臼蓋形成部品の開発

研究課題名(英文) Study on Osteoconduction Characteristics for Initial Setting of Bone

研究代表者

新谷 一博 (shintani, kazuhiro)

金沢工業大学・工学部・教授

研究者番号：80139758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：老齢性疾患の一つに骨粗鬆症があり、これを基礎疾患とする骨折が社会問題となっている。これらは、骨欠損を伴うことが多く、人工的な足場材で人工的に改善する金属製足場材形成法により早期に骨伝導を促すことが有効と考えられている。本研究では、金属製足場材を骨欠損部に埋め込むことにより、早期骨形成を行うことを目的として、足場材の設計・製作とビーグル犬を用いたin-vivo試験により形状が骨伝導能に及ぼす影響を確認した結果、その有効性を見出した。

研究成果の概要(英文)：Osteoporosis is a geriatric disease whereby fractures, for which it is the underlying source, are becoming a societal concern. These are often accompanied by bone defects, thus promoting osteoconductions earlier using the metal scaffolding repair method that creates artificial improvements using artificial scaffolding may be effective. This effectiveness was uncovered based on the results of this study whereby early stage osteoplasty was performed by embedding metal scaffolding in the defective bone, which confirmed the effect of the design and manufacture of the scaffolding, and its shape through in-vivo tests on a beagle dog, had on osteoconduction.

研究分野：機械工学

キーワード：人工足場材 骨伝導

1. 研究開始当初の背景

わが国における 50 歳以上の高齢者が占める総人口に対する比率は 44% 超を占めるに至った。これに伴って人口当りの老人性疾患による患者数も益々増加傾向にあり、60 歳以上では 80% を超える人が何らかの関節障害を抱えていると報告されている。特に変形性股関節症の治療法としては早期社会復帰が可能な人工関節置換手術が一般化されてきており、その需要はさらに増加するものと考えられている。従来よりこの置換術で多用されてきた人工股関節は、ステム/ポリエチレンライナ/シェルを組み合わせたからなるチャンレー型がほとんどであるが、現在大きな問題としてクローズアップされてきた点は、シェル形状が半月形カップ形状に限定されているため、特に日本人に多い臼蓋形成不全患者に対してはカップ取り付け部が少ないため臼蓋内部の応力不均衡が起り、これを改善するために自家骨や同種骨で補うことが行われてきた。前者は健常部を切除しなければならず、加えて多くの量は望めない。また後者では感染リスクが高く、安全に長期安定性を保つためには臼蓋形成部品（トラベキュラーメタル）などの人工骨を使用しなくてはならない。このように臼蓋形成不全患者においては臼蓋部を改善しなければ長期安定治療は望めないが、我々研究グループは、従来より患者個々に適応した股関節システムを供給することを目的に、大腿骨ステムを患者個々から得たデータ作成しカスタムメイドすることにより、大腿骨の髓くう占拠率を飛躍的に向上（ルーズニング防止や後遺症の軽減）に成功しており、生体にやさしい外科的医療や生体部品成形に必要な細胞毒を含まない工具開発などを可能としてきている。しかし、これは臼蓋部が健全な患者には十分な効果は見られるものの、上述した臼蓋形成不全患者には臼蓋部の補強効果は得られない。そこで①生体適合性が高い金属材料をベースとした臼蓋シェルの開発、②骨誘導機能（材質的、形状的）に優れた臼蓋形成部品の開発と従来培ってきたカスタムメイド技術を融合することにより、患者個々に適合した人にやさしい人工関節（臼蓋部）の開発を行おうとするものである。現在までに、生体部品の基礎的成形加工技術や患部大腿骨形状の CT 画像よりステム部のカスタムメイド化の手法はすでに確立し（患部股関節やステム置換後の患部応力解析を行うことによりさらに適正形状化を含む）、患者個々に適合する股関節設計システム構築やカスタムメイド部品の供給はほぼ可能となった。しかし、臼蓋部の応力解析や患者患部のモデルを用いた応力測定から臼蓋部の屋根形成効果はすでに認められてはいるものの、早期に骨誘導を生じさせ、骨融解が生じないうちに股関節へのストレスを付加する（運動による股関節へ

の負荷を与え骨芽細胞を活性化させる）ことが必要であるため、骨誘導性が高い臼蓋形成部品の開発が必要である（ポーラス比率が高く生体適合性に優れた DLC や表面に多く存在するダングリングボンドを活用し、高骨誘導性を期待するものである。現在試験的に小動物を用いて従来材料より生体適合性に優れることやアークイオンプレーティング (AIP) 法で硬質 DLC 膜の成膜が可能で一定強度を得ることも確認しているが、骨誘導レートの詳細や最適形状の確保などが未解決として残っている。また、一方では現状の股関節材料である Co-Cr 合金より生体適合性が高い足場材としての Ti 合金の適用も試みており、被膜との相性が整えば Co-Cr 合金に見られるような細胞毒性を排除した新規骨頭部品の提案が可能となる。

2. 研究の目的

現在人工股関節へ置換した患者が抱える問題として、従来日本人には臼蓋形成不全と加齢から発症するケースが多く、これの治療には人工股関節置換術が多用されるに至った。しかし、シェルを固定するためには自家骨を移植しなければならないが、健常部から多量に採取できないことや、他人の保存骨を使用する場合は感染リスクを考えなくてはならず、人工骨である臼蓋形成部品などを使用するとこの問題は解決される。一方骨融解を防止する観点からも、早期歩行を実現させることは有効なことであり、これには骨誘導レート向上が不可欠である。この臼蓋形成部品の要求事項としては①生体適合性が高い、②骨誘導性が高い、③骨伝導性の確保などがある。本研究では①に対しては、生体適合性が最も優れた生体適合材料を光造形法と切削加工技術を連携させた臼蓋形成部品の成形技術の構築する（3D ハニカム構造を目指している）。②に対しては高生体適合性が確認された水素フリー SP3 構造を有する DLC 被膜の採用し、その母材は光造形技術により 80% を超えるポーラス形状を可能とする。③については、小動物を用いたインビボ試験により、患者に優しい股関節部品の供給を目指す。

3. 研究の方法

3.1 高骨伝導能を有する 3D ハニカム足場材の設計及び試験片の作成方法

3D ハニカム足場材の設計に関しては、人骨は各種機能の中で構造体を形成し、しかも荷重は全方向から受ける可能性があることから、まず人体の海綿骨の観察を試みた（図 1 参照）。この結果、人体の健常部の海綿骨は、100 μ m から 500 μ m サイズの気孔を持つ骨稜構造を持ち 3D ハニカム構造と類似であるとの知見を得た。これを人工的に再現するため、切頂八面体構造をつなぎ合わせた 3D ハニカム形状として図 2 に示す

ような構造体を設計した。材質は強度とじん性のバランスが良く、しかも生体適合性と成形性を考慮して金属製足場材 Ta を予定していただ十分な成形が不可能であったため同様な性質を持つ Ti-6Al-7Nb (ASTM 規格 F1295) 材料を採用した。これの作製に関しては、従来からある塑性加工や切削加工などの機械加工で作成することが難しいことから、金属光造形法(機械は図3に示す:LUMEX Avance-25, (株)松浦機械製作所製)を採用した。この金属光造形法は Yb ファ이버レーザ(スポット径 0.07mm, 出力 80w, レーザ移動速度 350mm/s) をエネルギー源として、図 4a) のように金属パウダを積層テーブルに敷き詰めた後、同図 b) に示すように必要箇所をプログラム制御によりレーザ照射しながら焼結してゆくものである。また、残存した未溶解パウダが、生体内で脱落することを防ぐため、ショットブラスト法で表面清浄した。試料の寸法はビーグル犬の大腿骨に挿入することを想定して、外径 $\phi 5 \times$ 長さ 20mm としている。

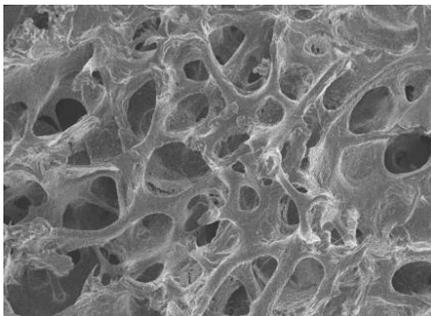


図 1 SEM 観察した海綿骨

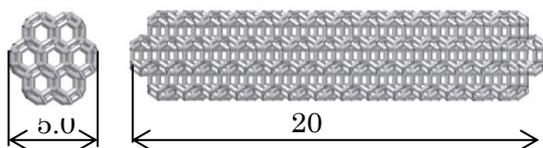


図 3 金属光造形機

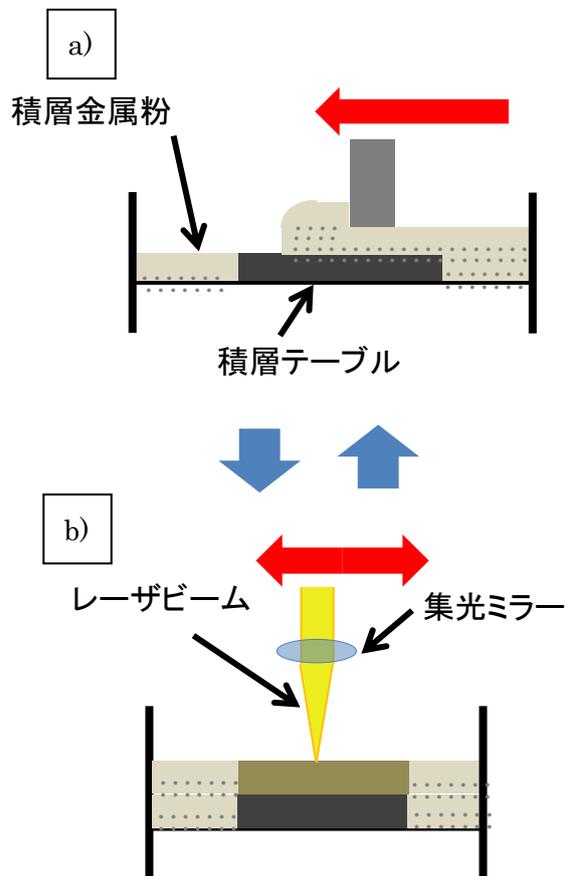


図 4 金属光造形の概念図 ; a) 金属粉積層の様子, b) レーザ光による焼結の様子

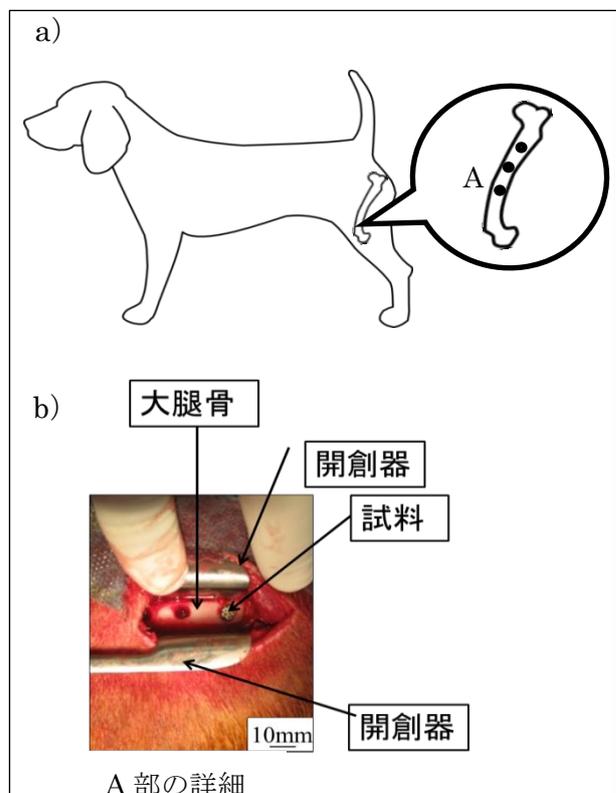


図 5 試料挿入の詳細 ; a) 試料挿入位置, b) A 部の詳細図

3.2 in-vivo 試験方法

in-vivo 試験については本学において実行できる施設が存在しないため、金沢医科大学の手術室と同大学の連携研究者の手技により行われた。

使用した小動物はビーグル犬（生後 12 から 14 か月メス成犬、体重 10 kg）であり、図 5 に示すように大腿骨に試験片を挿入、術後 3 週間後に試料を抜去し、その断面方向からの骨伝導の状態を観察した。手術は、催眠鎮静剤（ドルミカム）、非脱分極性麻酔用筋弛緩剤（マテキュラックス）を筋肉内注射後、全身麻酔・鎮静剤（1%ディプリバン注）を静脈注射による全身麻酔、通常の滅菌操作下で行った。観察は大腿骨を試料の長手方向に切断し、皮質骨断面部の充填率（ここで充填率は切断面における皮質骨が充填可能な面積に対して実際に新生骨が充填した面積の割合と定義）及び皮質骨断面部の接触率（ここで接触率は切断面における金属部の周りの長さに対して実際に金属と接触している長さの割合と定義）で評価した。

4. 研究成果

図 6 は 3 週間犬体内に留置し、その後抜去した 3D ハニカム試料の断面を示したものである。図より、巨視的に金属部以外の空間であった部分は骨組織等で充填されており、従来 16 週かかるとされていたことを考え合わせると骨早期固定が実現できる可能性を示すものである。図 7 はこの組織を詳細観察した結果であるが、黒い部分が金属部であり、赤色を示す類骨、薄ピンクの新生骨、その他の繊維組織に類別できる。本来荷重は骨組織で受け持たれることが妥当であると考え、類骨と新生骨を積算したものを、空間であった部分の面積で除して充填率を求めた。図 8 はこの充填率について、3D ハニカム構造のものとスリット入り丸棒のコントロール材（以後コントロール材と記す）とを比較した結果である。図より白色バーで示す全体組織では両者にそれほど大きな差異は認められないが、青色斜線の新生骨（赤色斜線は繊維組織を示す）は 3D ハニカム構造の方が充填率に優れることが明らかである。これは、本実験で用いた 3D ハニカム形状は Ti-6Al-7Nb パウダを Yb ファイバーレーザにより焼結して作製しているため、試料表面には微細な凹凸が残存し（図 9 参照）、このため多孔質形状を呈している。またその表面はボール状をしたパウダが表面に残存し、このため骨刺激が強く促し、これが原因して骨伝導能を高める効果を生じたものと考えられる^{4) 5)}。また、穴が連通形状であることも寄与しているものと考えられる。次に金属材料と骨組織の接触率の関係を図 10 に示す。図よりコントロール材料と 3D ハニカム構造はともに大きな差はなく、接触率向上には表面

処理などの必要があると考えられる。

そこで表面に DLC 被膜を付加し同様な実験を行った結果更なる好結果を得た。

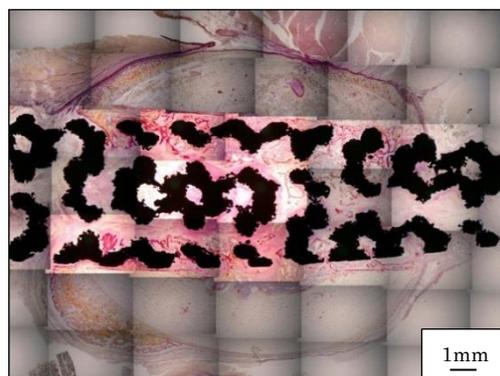


図 6 犬体に挿入して抜去した試料断面

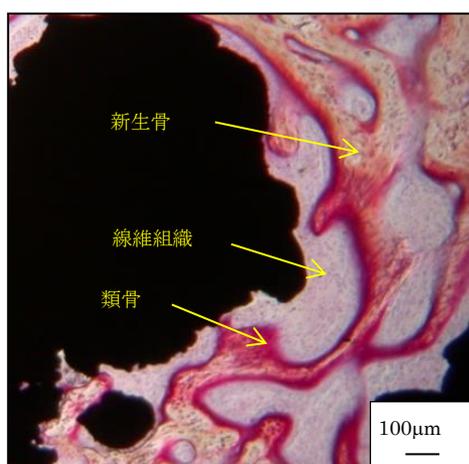


図 7 侵入した骨組織の観察例

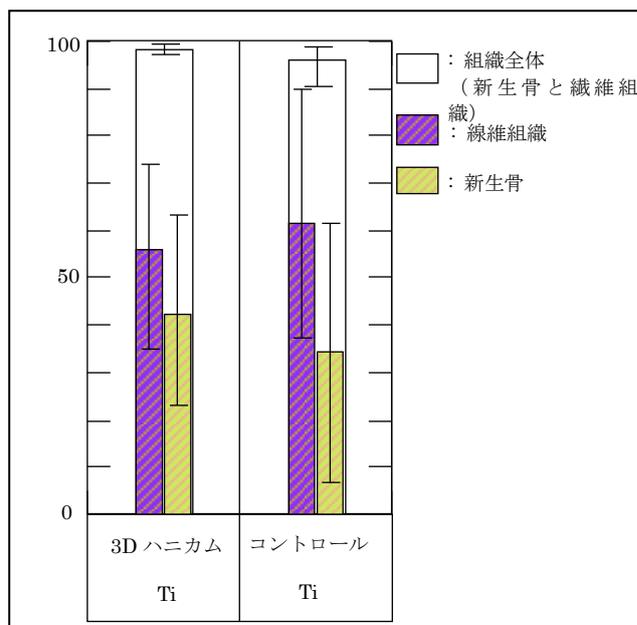


図 8 3D ハニカム材とコントロール材における充填率の比較

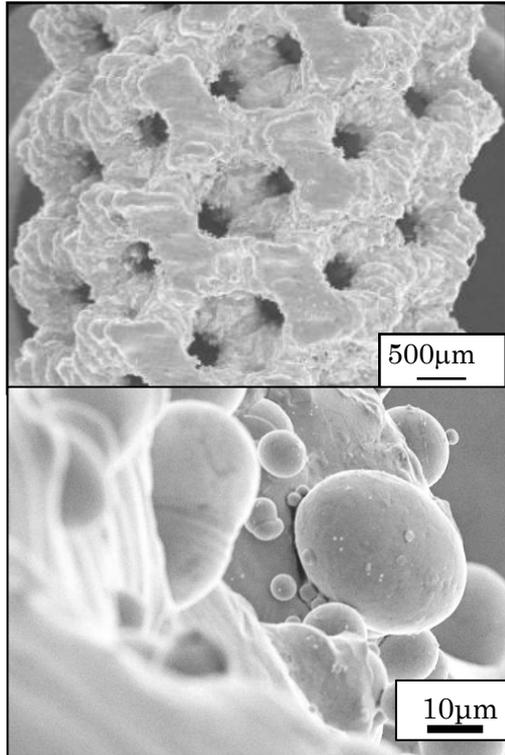


図9 3D ハニカム試料の表面観察

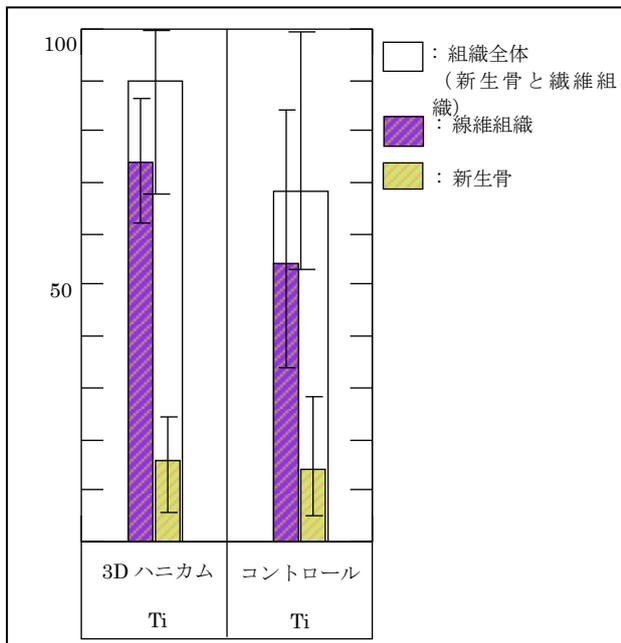


図10 3D ハニカム材とコントロール材における接触率の比較

最後に、本研究の当初の目的としてはタンタルパウダで成形した3Dハニカム体を成形する予定であったが、前述したように造形不良が起こったため、Ti合金へと変更した。さらに効果を高める目的でDLCを被膜し効果を確認した結果、メタルだけの状態よりも優れた結果が確認されたため母材としての変更による問題は生じないものと考えられる。また、最終的に3Dハニカム形状の提案とDLC被膜を付加することにより人工足場材として提案し、ビーグル犬を用いたin-vivo試験を行うことにより、切頂八面体が連なった3Dハニカム形状をした人工足場材の使用は骨伝導性に優れ、空隙部分の骨充填率が高まることや、切頂八面体が連なった3Dハニカム形状をした人工足場材は、コントロール材との比較において、接触率の差が少ないこと、さらにはDLC被膜を施すことによりこれらの値は向上することを明らかとした。

参考文献

- 1) 立石哲也：ここまできた人工骨・関節-バイオマテリアルから再生医工学へ-, 産業図書, (2012)1-24
- 2) 勝又荘一:変形性股関節症のリハビリテーション, 医歯薬出版, (2005)3-7
- 3) J. D. Bobyn et. al. : Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biometarial, The Journal of Bone and Joint Surgery, 81-B, 5, (1999)907-9144
- 4) 黒田健介 他:チタン系金属材料の表面改質による骨伝導性の向上, 電気製鋼, 79, 3, (2008)229-2375
- 5) 吉成正雄:インプラント材料とその表面:その3.インプラント表面と生体, 歯科学報, 103, 7, (2003)565-572

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)

- 1) 新谷一博, 足立雄治, 兼氏歩, 大嶋俊一: 3D型摩耗試験機を用いた人工股関節の摩耗特性に関する研究, 臨床バイオメカニクス, 35, 1, (2014)211
- 2) 坂井仁美, 新谷一博, 加藤伸郎, 大嶋俊一, 加畑多文, 九嶋航: 表面置換型人工股関節の摩耗に関する研究-被膜による耐摩耗性向上と摩耗粉が生体に及ぼす影響-, 日本機械学会 (2015) 掲載決定

[学会発表] (計 7件)

- 1) 清水弥生, 樋口優香, 新谷一博, 川原範夫, 川口真史: 骨の早期固定を対象とした骨伝導能特性に関する研究, 精密工学会北信越支部学術講演会, 富山県立大学 (富山県射水市) 2014年11月22日
- 2) 樋口優香, 新谷一博, 兼氏歩, 川原範夫,

川口真史：DLC 被膜による骨伝導能に関する研究，日本臨床バイオメカニクス学会，奈良県新公会堂（奈良県奈良市）2014年11月21日

3) 新谷一博，樋口優香，川原範夫，川口真史，兼氏歩，瀧真，漆崎幸憲：3Dハニカム形状足場材による骨伝導に関する研究，2013年度精密工学会秋季学術講演会，関西大学（大阪府吹田市）2013年9月14日

4) 太郎丸慧，新谷一博，角谷均：ナノ多結晶ダイヤモンド工具を用いたタンタル材料の高速切削加工に関する研究—刃先丸みが工具摩耗に及ぼす影響—，2014年度精密工学会秋季学術講演会，鳥取大学（鳥取県鳥取市）2014年9月16日

5) 新谷一博，若林健治，角谷均：タンタル材料の高速切削を対象としたナノ多結晶ダイヤモンド工具の損傷に関する研究—工具摩耗における切削速度依存性—，2013年度精密工学会秋季大会学術講演会，関西大学（大阪府吹田市）2013年9月13日

6) 若林健治，樋口優香，新谷一博，角谷均：バインダレスダイヤモンド工具を用いたタンタル材料の切削に関する研究，日本機械学会第9回生産加工・工作機械部門講演会講演論文集，秋田県立大学（秋田県由利本荘市）（2012年10月27日）

7) 新谷一博，若林健治，樋口優香，角谷均：ナノ多結晶ダイヤモンド工具を用いたタンタル材料の切削に関する研究，2012年度精密工学会秋季大会学術講演会，九州工業大学（福岡県北九州市）2012年9月14日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新谷一博 (shintani kazuhiro)
金沢工業大学・工学部・教授
研究者番号：80139758

(3) 連携研究者

兼氏 歩 (kaneuji ayumi)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：00303305

加藤秀治 (kato hideharu)
金沢工業大学・工学部・教授
研究者番号：90278101