

平成 20 年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「三技一体化加工による医療用インプラントのオーダーメイド化技術の開発」

研究開発成果等報告書

平成 21 年 3 月

委託者 中国経済産業局

委託先 財団法人岡山県産業振興財団

## 目 次

第1章 研究開発の概要	1
1 - 1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1 - 2 研究体制	1
>研究組織	1
>管理体制	2
>研究者	3
1 - 3 成果概要	4
1 - 4 当該研究開発の連絡窓口	5
第2章 本論	6
2 - 1 材料へ骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術	6
2 - 1 - 1 緒言	6
2 - 1 - 2 研究内容及び成果	6
2 - 2 個々の骨格形状にあった骨温存型インプラントの設計・製造技術	8
2 - 2 - 1 緒言	8
2 - 2 - 2 研究内容及び成果	9
2 - 3 摺動部材を高精度に加工する技術	11
2 - 3 - 1 緒言	11
2 - 3 - 2 研究内容及び成果	11

## 第1章 研究開発の概要

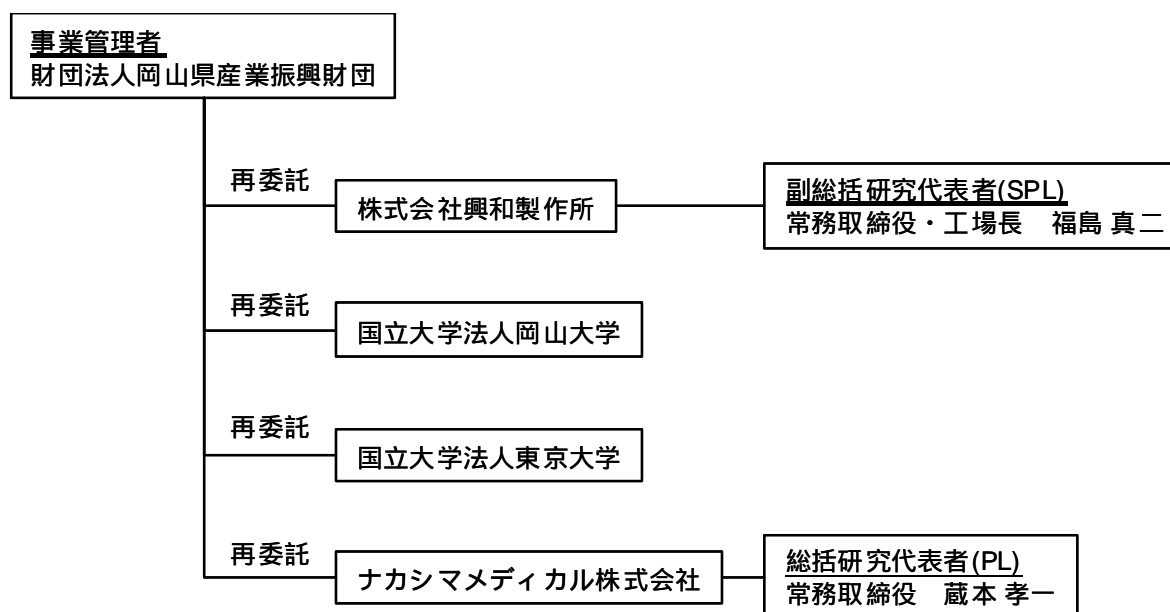
### 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

整形外科インプラントを必要とする患者は、治療にあたり“早く日常生活/活動に戻れること”や“大きな傷を負わないこと(低侵襲)”、“治療に用いたインプラントが長持ちすること”を強く望んでいる。これらの患者の望みは、整形外科インプラントの短期間で骨組織への固定を可能にする「材料へ骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術」、最少量の骨切除や皮切にて手術可能な「個々の骨格形状にあった骨温存型人工関節の設計・製造技術」、摺動部における耐用年数を延ばす「高精度に加工された摺動部材料」を開発し、低コストのオーダーメイド人工関節を提供することで叶えることができる。そこで、本事業では、“早く日常生活/活動に戻れること”や“大きな傷を負わないこと”、“治療に用いたインプラントが長持ちすること”を実現可能な、患者個々に対して最適な低コストのオーダーメイドインプラントを製造するための基盤技術を確立することを目的とした。これらを達成するために、本事業では以下の課題を設定した。

- ・ 整形外科インプラントに骨組織との親和性を与える技術を開発すること  
→骨伝導能付与技術の開発
- ・ オーダーメイドインプラントを2週間で納入可能な生産システムを構築すること  
→電子ビーム積層加工技術の開発～インプラントの設計・試作～
- ・ 患者個々に適したオーダーメイドインプラントの製造コストを30%低減すること  
→電子ビーム積層加工技術の開発～Ti-15Zr-4Nb-4Ta製インプラントのコスト検討～
- ・ 開発した基盤技術により製作したオーダーメイドインプラントが30年機能すること  
→ウォータージェット加工技術の開発

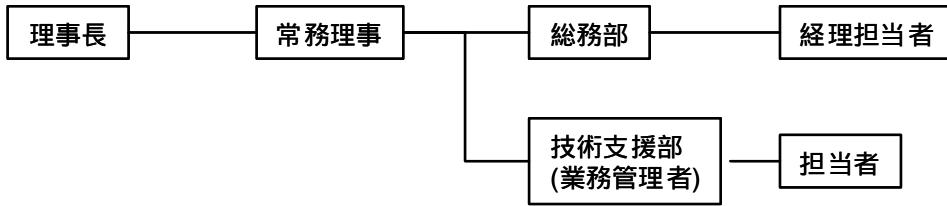
### 1-2 研究体制

#### ➤ 研究組織

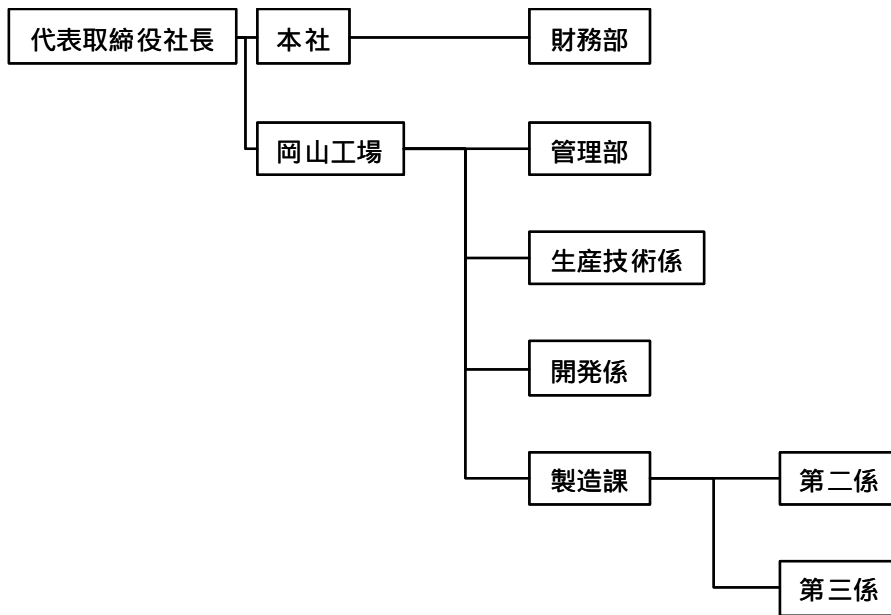


➤ **管理体制**

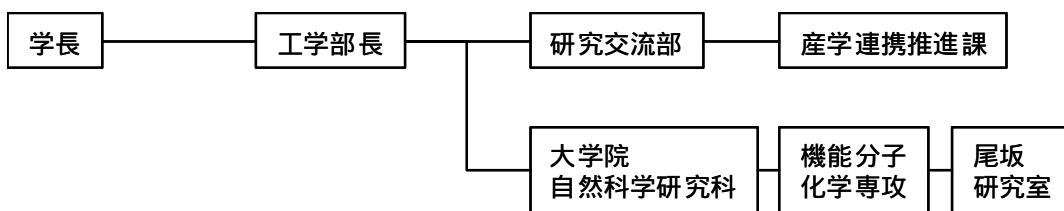
事業管理者: 財団法人岡山県産業振興財団



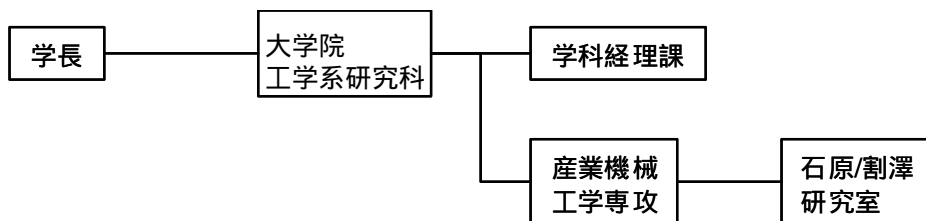
再委託先: 株式会社興和製作所



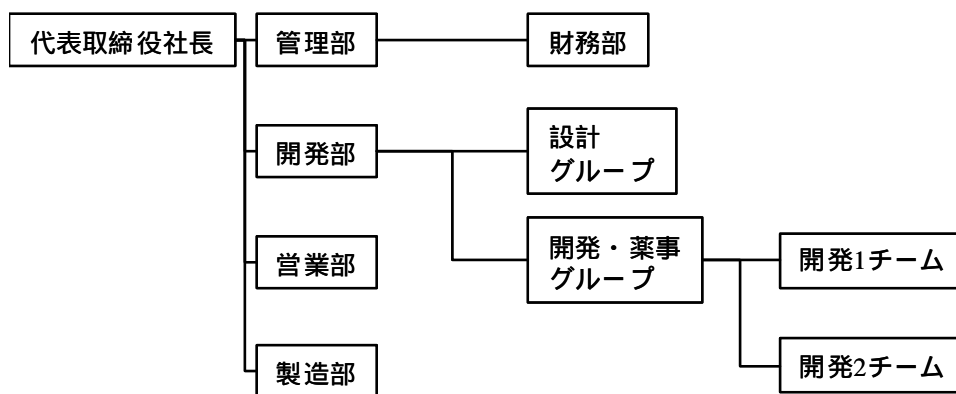
再委託先: 国立大学法人岡山大学



再委託先: 国立大学法人東京大学



再委託先: ナカシマメディカル株式会社



➤ 研究者

株式会社興和製作所

氏名	所属・役職
松尾 宏和	株式会社興和製作所 管理部 部長
斉藤 巧司	株式会社興和製作所 開発係 係長
矢吹 高明	株式会社興和製作所 開発係 主任
中山 和俊	株式会社興和製作所 開発係 係員
山口 直哉	株式会社興和製作所 生産技術係 係長
小林 暢彰	株式会社興和製作所 製造課 第二係 係長
廣野 暁則	株式会社興和製作所 製造課 第三係 係員

国立大学法人岡山大学

氏名	所属・役職
尾坂 明義	国立大学法人岡山大学大学院 自然科学研究科 機能分子化学専攻 教授

国立大学法人東京大学

氏名	所属・役職
割澤 伸一	国立大学法人東京大学 大学院工学系研究科 産業機械工学専攻 准教授

## ナカシマメディカル株式会社

氏名	所属・役職		
土居 憲司	ナカシマメディカル株式会社		取締役
	ナカシマメディカル株式会社		
石坂 春彦	開発部	開発・薬事グループ	課長
	ナカシマメディカル株式会社		
井上 貴之	開発部	開発・薬事グループ	開発 1 チーム 主任研究員
	ナカシマメディカル株式会社		
野山 義裕	開発部	開発・薬事グループ	開発 1 チーム 主任研究員
	ナカシマメディカル株式会社		
藤原 邦彦	開発部	開発・薬事グループ	開発 2 チーム 主任研究員
	ナカシマメディカル株式会社		
杉野 篤史	開発部	開発・薬事グループ	開発 2 チーム 主任研究員
	ナカシマメディカル株式会社		
福田 英次	開発部	開発・薬事グループ	開発 2 チーム 係員
	ナカシマメディカル株式会社		
岡田 真一	開発部	開発・薬事グループ	開発 1 チーム 係員
	ナカシマメディカル株式会社		

### 1-3 成果概要

本事業では、インプラントの短期間で骨組織への固定を可能にする「材料へ骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術」、最少量の骨切除や皮切にて手術可能な「個々の骨格形状にあった骨温存型インプラントの設計・製造技術」、摺動部における耐用年数を延ばす「摺動部材料を高精度に加工する技術」の開発(基盤技術)に成功した。これら基盤技術を統合して創製される“オーダーメイドインプラント”は30年間機能することが期待される。以下に各実施課題で得られた成果の概要を示す。

➤ 材料へ骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術

“空間デザイン(溝加工)”と“熱処理”のみでチタン合金に自発的なアパタイト形成能(骨伝導能)を発現する技術の開発に成功した(*GRAPE<sup>®</sup> Technology*)。 *GRAPE<sup>®</sup> Technology* を応用した Ti-15Zr-4Nb-4Ta は、体内においても骨伝導能を発現し、実用化

の可能性が示された。

➤ 個々の骨格形状にあった骨温存型インプラントの設計・製造技術

X 線 CT 画像から患者個々の骨格形状にあった骨温存型インプラントを低コストに製造可能な“電子ビーム積層造形装置”の最適運転条件を明らかにした。さらに、生体に優しいチタン合金である Ti-15Zr-4Nb-4Ta 粉末(電子ビーム積層造形装置の原材料)の調製にプレミックストアトマイズ法を採用することで、原材料費を 30%削減することに成功した。

➤ 摺動部材料を高精度に加工する技術

本実施課題では、ウォータージェットにより人工股関節骨頭や人工膝関節の摺動面を高精度に研磨する技術を確立するとともに、その研磨装置の改良に成功した。製作したウォータージェット研磨装置を用いれば、現在の製品と同等の人工股関節骨頭や人工膝関節を低コストで短時間のうちに生産することができると期待される。

#### 1-4 当該研究開発の連絡窓口

名称: 財団法人 岡山県産業振興財団

氏名: 本位田 和昭

TEL: 086-286-9651

FAX: 086-286-9676

E-mail: kbook@optic.or.jp

## 第2章 本論

### 2-1 材料へ骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術

#### 2-1-1 緒言

近年、変形性関節症や関節リウマチにより関節の機能不全に陥った場合、人工関節によりその機能を再建する治療が広く行われている。この人工関節の骨への固定には、骨セメントを用いる方法とそれを用いない方法がある。前者で用いる骨セメントは、ポリメチルメタクリレート (PMMA) を主成分とする粉末とメチルメタクリレート (MMA) を主成分とする硬化液から構成され、これらを混合して得られるペーストを骨と人工関節の隙間に充填することにより人工関節を固定する。骨セメントは術中に 10 分程度で重合・硬化することから人工関節の初期固定が容易に得られ、手術翌日からのリハビリの開始が可能になる。しかし、骨セメントは、充填時に骨髄内へ過度の圧迫を生じることによるショック症状や血圧低下が懸念されており、その利用は年々減少傾向を示している。一方、後者の骨セメントを用いない固定方法は“セメントレス固定”と呼ばれており、人工関節表面に存在する多孔質部への骨の侵入により固定される。この固定方法は、骨セメントを用いた際のリスクを回避することができるため年々増加傾向を示している。しかしながら、固定に要する期間（患者のベッドでの拘束期間）は、多孔質部位への骨の侵入速度により支配されるために、長期間の入院が必要となる。そこで、セメントレス人工関節の固定期間を短縮するために、骨の侵入（伝導）を促進する技術が強く望まれている。

これまでに、セメントレス人工関節に骨伝導能を付与する方法がいくつか提案されている。それらのうち、代表的な技術を以下に示した。

- ・ リン酸カルシウムの溶射

同手法では、骨類似成分であるリン酸カルシウムを人工関節表面に高温で溶射し、骨伝導能を付与する。既に実用化されており、短期間での人工関節の固定を可能にした臨床例が多数報告されている。

セメントレス人工関節に骨伝導能を付与する非常に有用な手法である。しかしながら、溶射時の加熱（10,000°C 以上）によるリン酸カルシウムの変成や、溶射層の剥離が懸念されている。さらに、この手法を採用する場合には、溶射のための専用設備が必要になり、大きな設備投資が必要となる。そこで本事業では、整形外科インプラントに低コストで剥離のない骨組織親和性(骨伝導能)を付与する技術を確立することを目的とした。

#### 2-1-2 研究内容及び成果

課題担当者らは、熱処理を施した金属チタンに任意の隙間空間を設定すると、体液環境下において自発的に骨類似アパタイトが析出する基礎的な知見を見出した(*GRAPE<sup>®</sup> Technology*)。この手法は、特別な設備投資を必要とせず、従来の切削技術により人工関節表面に溝などによる隙間空間を設け、熱処理を施すだけという非常に簡単に骨親和性を与える技術として期待される。しかしながら、実用化に向けて、切削可能でかつ、体液環境下で骨類似アパタイトを形成する最適な隙間空間については未だ明らかでなかった。



平成 18 年度の本事業では、純チタンにより作製した試験片を用いて、擬似体液中で 7 日以内に骨類似アパタイトを形成する隙間空間（溝幅/溝深さ）を調べた。その結果、純チタンに対して溝深さ 1000  $\mu\text{m}$ 、溝幅 800  $\mu\text{m}$  以下の隙間空間を設け、400 $^{\circ}\text{C}$ にて 1 時間熱処理を行えば、擬似体液中で 7 日以内に骨類似アパタイトが形成することが明らかになった。

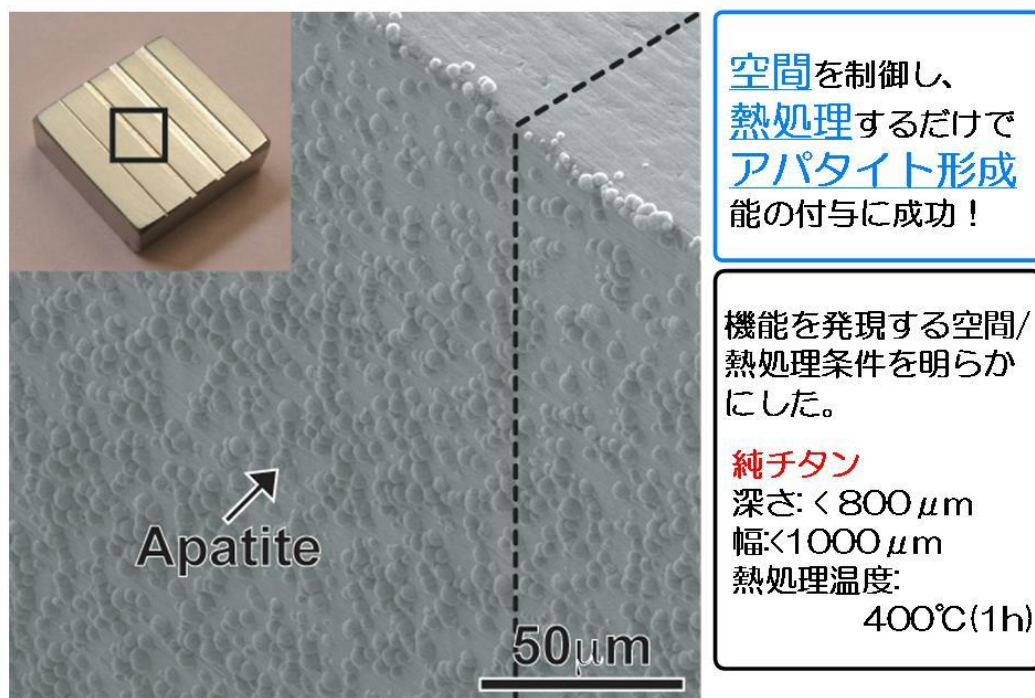


図 2-1 GRAPE Technology の純チタンへの最適化

そして、平成 19 年度の本事業における検討では、生体に優しい Ti-15Zr-4Ta-4Nb 合金により作製した試験片を用いて、擬似体液中で 7 日以内に骨類似アパタイトを形成する最適な隙間空間および熱酸化温度を明らかにした(溝幅 1000  $\mu\text{m}$  以下, 溝深さ 1000  $\mu\text{m}$ , 熱酸化温度 500 $^{\circ}\text{C}$  1h)。

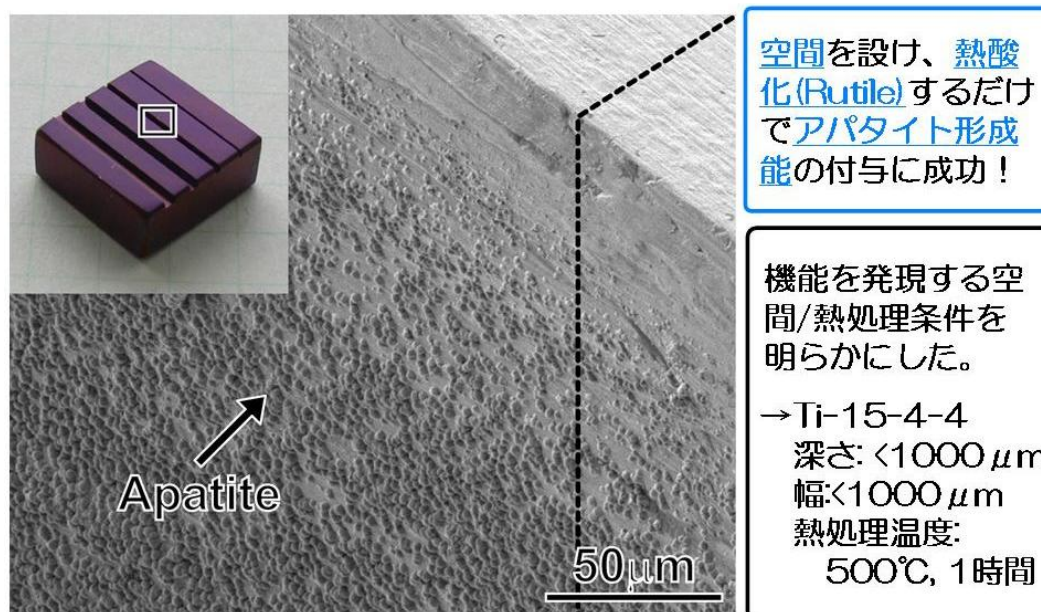


図 2-2 GRAPE Technology の Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金への最適化

さらに、平成 20 年度の本事業では、*GRAPE<sup>®</sup> Technology* のアパタイト形成能を促進する最適な熱処理方法を模索した。その結果、*GRAPE<sup>®</sup> Technology* に高圧蒸気滅菌(水熱処理)を施せば、擬似体液中で 1 日以内に骨類似アパタイトを形成することが明らかになった。また、*GRAPE<sup>®</sup> Technology* を応用した Ti-15Zr-4Nb-4Ta は、体内においても骨伝導を促進し、高い骨組織親和性を発現した。

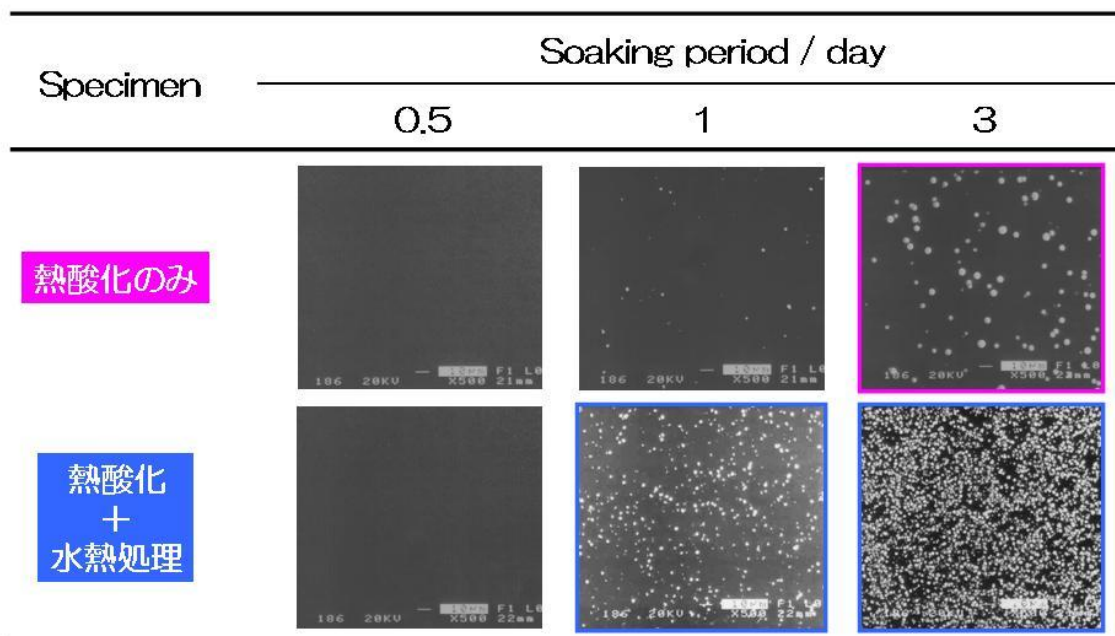


図 2-3 「熱酸化のみの試験片」および「熱酸化+AC 処理を施した試験片」を種々の期間擬似体液中に浸漬した後の表面の SEM 写真

## 2-2 個々の骨格形状にあった骨温存型インプラントの設計・製造技術

### 2-2-1 緒言

現在、整形外科インプラントの金属部位の多くは、バルク材からの削り出しあるいは鋳造によって作製されている。これらの製造方法は、加工検討あるいは金型作製を 1 度行えば、同形状のインプラントを量産するのは容易である。しかし、これらの製造方法で患者毎に形状が異なるオーダーメイドインプラントを作製するには、加工検討や金型作製をその都度行う必要があるため 2 ヶ月以上の期間を要する。そのため従来の製造方法でのオーダーメイドインプラント作製は納期・コスト的に見合わない。オーダーメイドインプラントのような多品種単品生産向きの製造方法の 1 つに積層造形法がある。積層造形法は、3 次元 CAD データを基に薄い層状物を積み重ね接合して立体造形するものである。この方法は、加工検討や金型を作製することなく製品を直接製造できるため、多品種単品生産の場合、従来の製造方法と比較して大幅な製造期間の短縮とコスト低減ができるという利点がある。

そこで本事業では、オーダーメイドインプラントを 2 週間で納入可能にする積層造形技術を用いた生産システムの構築と製造コストの 30%低減を目的とした。

## 2-2-2 研究内容及び成果

平成 18 年度の本事業では、チタン合金が造形できることおよび真空雰囲気中で造形できること(チタンは酸素や窒素などとの親和性が極めて高いため真空雰囲気中で造形することでそれらの固溶を抑える)等を理由に、電子ビームを用いた金属粉末積層造形装置(EBM S12/Arcam/Sweden)を導入した。Ti-6Al-4V 合金粉末を用いて本装置にて造形した Ti-6Al-4V 合金造形材の機械的性質について調べた。その結果、整形外科インプラントとして十分な機械的性質を有する Ti-6Al-4V 合金を造形することに成功した。

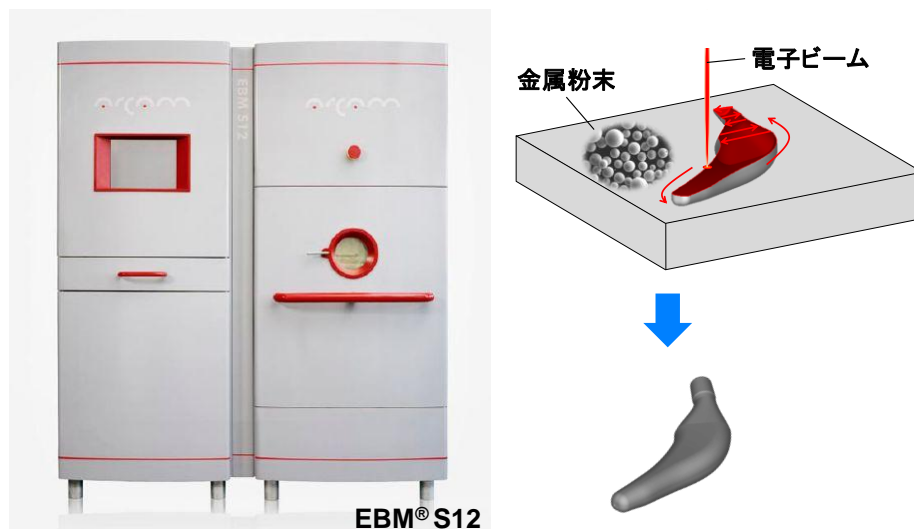


図 2-4 電子ビームを用いた金属粉末積層造形装置および造形イメージ

平成 19 年度の本事業では、積層造形技術を用いたオーダーメイドインプラントの設計・製造方法の検討を行った。その結果、従来の製造方法では 2 ヶ月以上の製作期間を要していたオーダーメイドインプラントを、積層造形技術を用いることにより約 2 週間で納入できる見込みが得られた。また、積層造形に用いる Ti-6Al-4V 粉末の製造方法を検討することで製造コストを 3 割削減することができた。

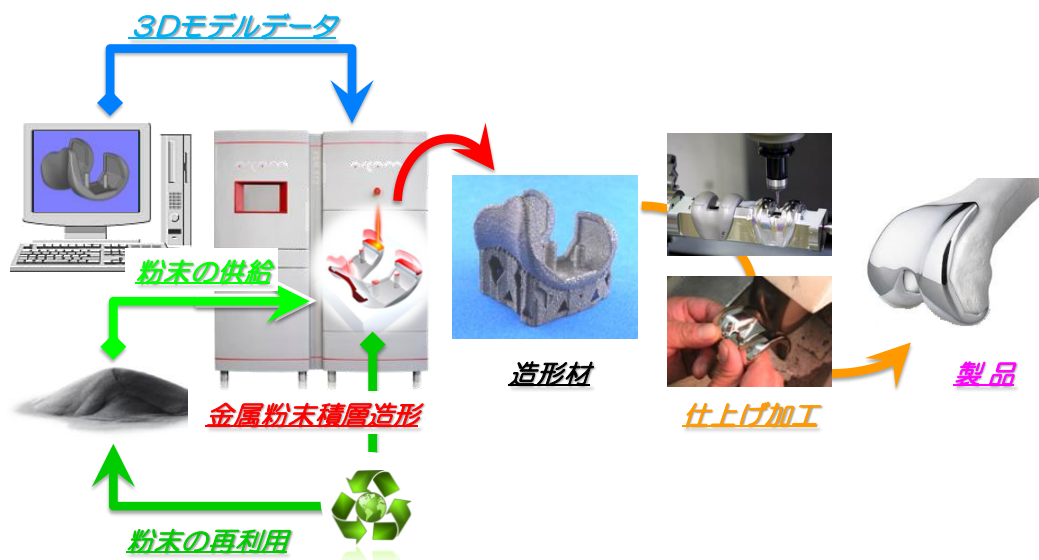
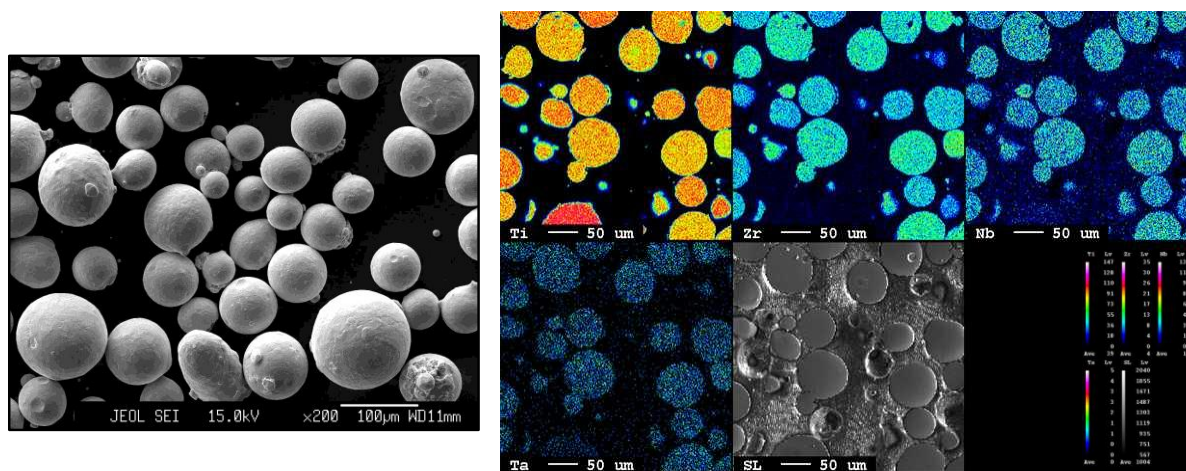


図 2-5 積層造形技術を用いたオーダーメイドインプラントの生産プロセス

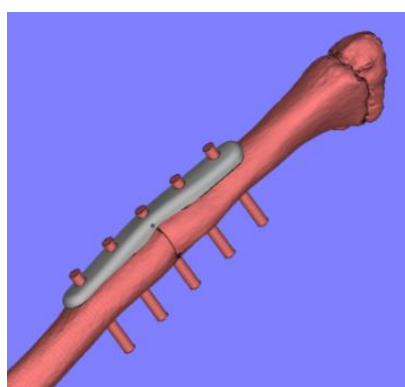
平成 20 年度の本事業では、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の粉末化に成功し、その合金粉末を用いて種々の積層造形条件で電子ビーム金属粉末積層造形した。造形した Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の材料組成および機械特性について調査し、各造形プロセス条件の最適化を行った。また、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金粉末の調製にプレミックスアトマイズ法を採用することで、原材料費を 30%削減することに成功した。さらに、最適な条件にてオーダーメイドインプラントを試作し、実用化の可能性を示した。



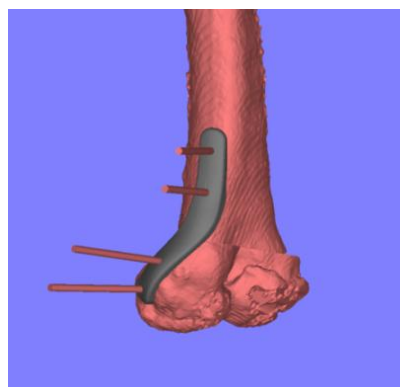
(a) SEM 写真

(b) 元素マッピング分析結果

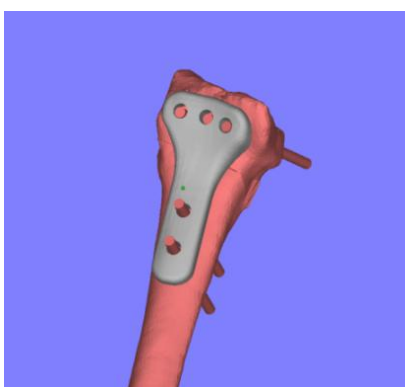
図 2-6 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金粉末の SEM 写真および元素マッピング分析結果



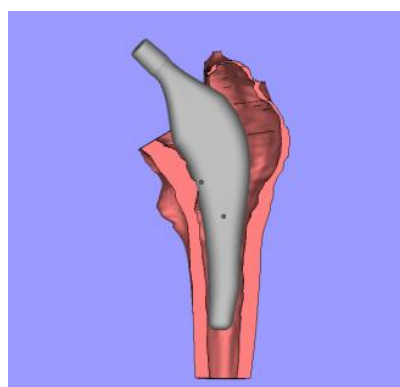
(a) 桡骨骨幹プレート



(b) 上腕骨遠位端プレート



(c) 桡骨遠位端プレート



(d) 人工股関節ステム

図 2-7 オーダーメイドインプラントの 3 次元モデル

## 2-3 摺動部材を高精度に加工する技術

### 2-3-1 緒言

現在広く使用されている人工関節の寿命はおよそ 15 年程度である。寿命に至った場合には、再置換術を行う必要がある。しかしながら、患者に与える身体的負担が大きく、さらに長寿命な人工関節の開発が求められている。

人工関節の寿命を左右する要因の一つとして、摺動部材の摩耗が上げられる。これらの摩耗を低下させるためには、摺動部材の表面粗さや形状を高精度に仕上げることが有効である。しかしながら、従来から用いられている金属製摺動部材（Co-Cr-Mo 合金など）は、研削盤や手作業により鏡面まで研磨されており、表面粗さや形状精度はさらに向上可能である。さらに、金属製摺動部材を要求される表面粗さや形状精度にするためには、多大なる加工時間やコストが必要であり、低コスト化を可能にする生産技術の開発が望まれている。

ウォータージェットと遊離砥粒を使用した研磨方法は、従来の研磨方法に比べて、砥粒を高いエネルギーで工作物に衝突させて研磨することが出来る。つまり、研磨効率が極めて高く、金属製摺動部材を短時間・低コストで要求される表面粗さや形状精度へと加工することができる。そこで、本事業では、このウォータージェットを用いた研磨方法に着目し、人工関節の摺動部材の高精度加工方法を確立することを目的とした。

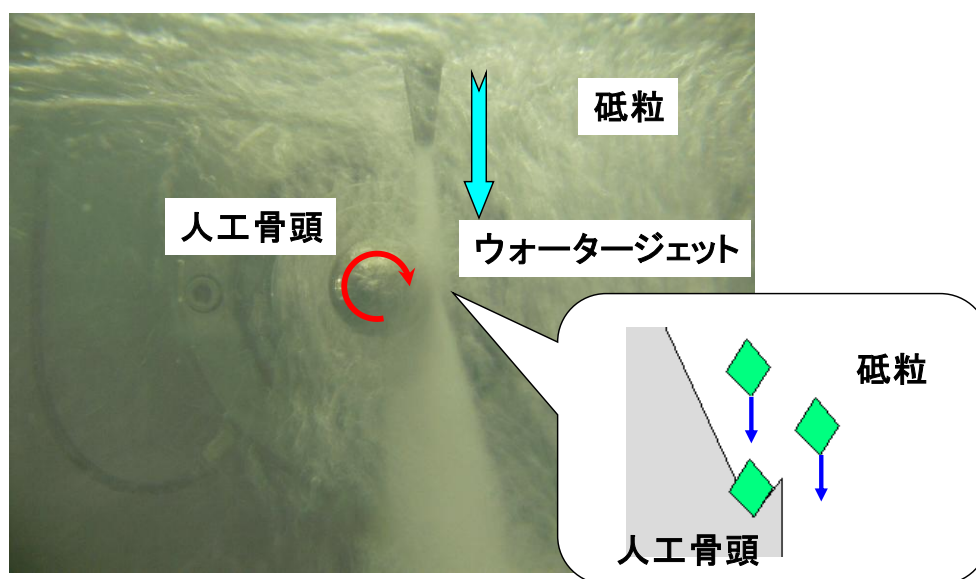


図 2-8 ウォータージェット技術を用いた人工関節研磨の原理

### 2-3-2 研究内容及び成果

平成 18 年度の本事業では、人工関節に対するウォータージェット加工の実用化に向けた装置の改良を行った。具体的には、原点出しに関して、試験装置を試作・試験を実施しセンサー部分の装置仕様を決定し、XY テーブルに関して必要とされる搬送速度において必要とされる装置条件を調査し装置設計を実施した。さらに、チャックに関してラボ装置のス핀ドル部偏振量の調査を行い、その対応策に関して設計を行った。

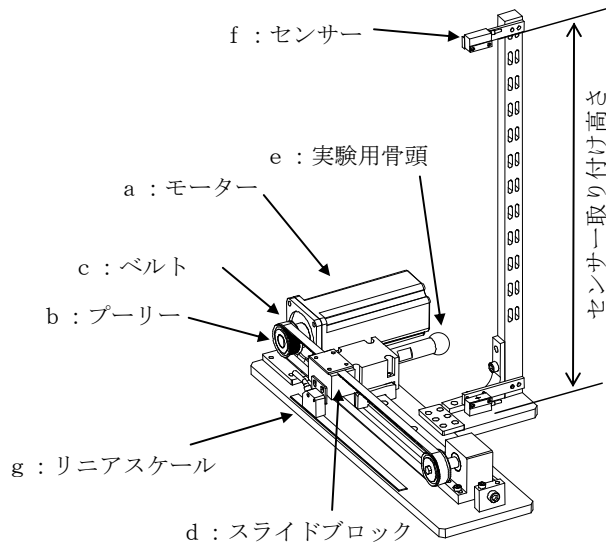
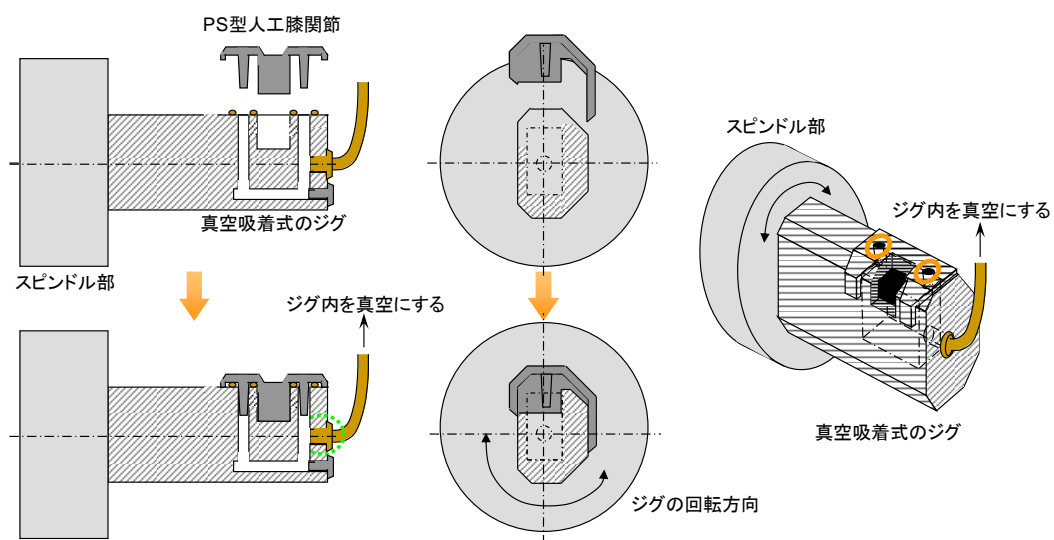
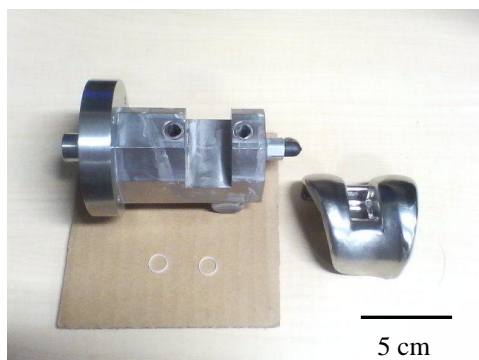


図 2-9 レーザーを用いた加工原点出し検討用試験装置

平成 19 年度の本事業では、機械加工後バレル研磨を施した人工骨頭に対して、種々の条件にてウォータージェット加工検討を行った。その結果、既存品および他社製品と比較して平滑でスクラッチのない表面性状を得ることができた。また、原点出し装置の導入、XY テーブルの動作速度の検討およびチャックの改良を行った。その結果、原点出しおよび取り付け精度の向上と加工時間の短縮を実現した。さらに、人工膝関節用の加工治具の検討・試作を行った。



(a) 概念図



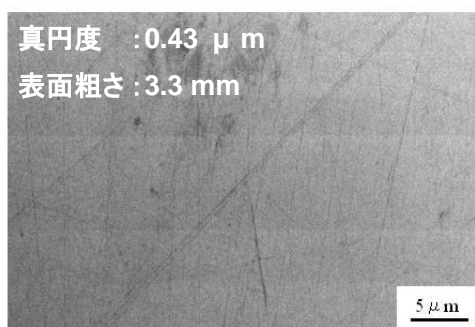
(b) 加工治具と人工膝関節



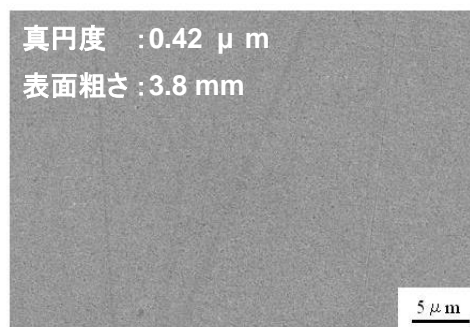
(c) 人工膝関節を取り付けた様子

図 2-10 人工膝関節用ウォータージェット加工治具

平成 20 年度の本事業では、改良したウォータージェット加工装置において加工条件の最適化を行った。その結果、研削加工後（ウォータージェット加工前）の高い真円度を維持した状態で研磨できていることが分かった。さらに、走査型電子顕微鏡(SEM)で試験片を観察した結果、ウォータージェット加工前の表面には研磨によるスクラッチ痕が確認できたが、加工後の表面ではそれらが消えていることが分かった。これらの結果は、改良を続けてきたウォータージェットによる研磨装置が、摺動部材を高精度に研磨する技術として有用であることを示している。



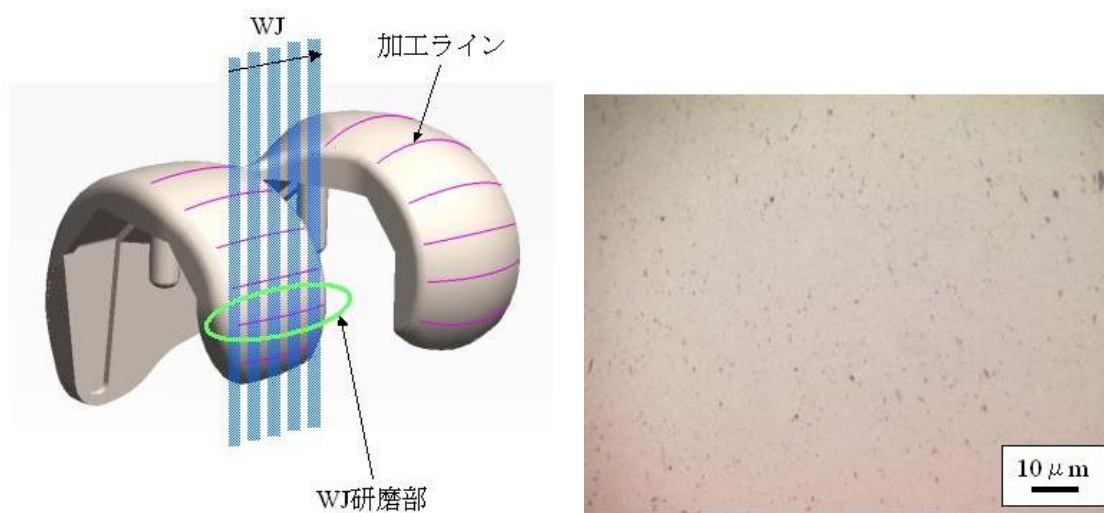
(a) ウォータージェット加工前



(b) ウォータージェット加工後

図 2-11 ウォータージェット加工前後の SEM 写真

人工膝関節に対してウォータージェット加工を施した。その結果、人工骨頭の場合と同様に、人工膝関節においてもウォータージェット加工装置を用いて研磨することができた。



(a) ウォータージェットによる研磨動作イメージ      (b) ウォータージェット加工後の表面写真

図 2-12 ウォータージェットによる研磨動作イメージとウォータージェット加工後の表面写真