

平成 23 年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「高生体適合性脊椎インプラントの加工技術の開発」

研究開発成果等報告書

平成 25 年 1 月

委託者 関東経済産業局

委託先 東海部品工業株式会社

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.....	2
1-1-1	研究開発の背景.....	2
1-1-2	研究目的及び目標.....	2
1-2	研究体制.....	4
1-2-1	研究組織(全体).....	4
1-2-2	管理体制.....	4
1-2-3	管理員及び研究員.....	6
1-2-4	経理担当者及び業務管理者の所属、氏名.....	7
1-2-5	他からの指導・協力者.....	8
1-3	成果概要.....	8
1-4	当該研究開発の連絡窓口.....	9
第 2 章	本論.....	10
2-1	インプラント用(高品質・少量・多様な医療用)部材製造技術の開発.....	17
2-1-1	高生体適合性Ti合金の電子ビーム熔製技術の開発.....	17
2-1-2	高生体適合性チタン合金の鍛造技術の開発.....	17
2-1-3	高生体適合性Ti合金の機械的性質、ミクロ組織、疲労特性、耐食性.....	18
2-1-4	生物学的安全性評価.....	26
2-2	患者に最適な脊椎インプラントの設計・加工技術の開発.....	27
2-2-1	骨格構造に最適なインストゥルメンテーションの設計・加工技術の開発.....	29
2-2-2	固定性に優れたペディクルスクリューの開発.....	32
2-3	患者に最適な脊椎インプラントの性能評価.....	33

2-3-1	ねじ込みトルク試験.....	34
2-3-2	引き抜き強度試験.....	34
2-3-3	脊椎ロッドの耐久性試験.....	34
第 3 章	全体総括	35
3-1	研究開発後の課題	35
3-2	事業化の見通し	35
	学会発表および誌上発表.....	36
	検索文献リスト	37

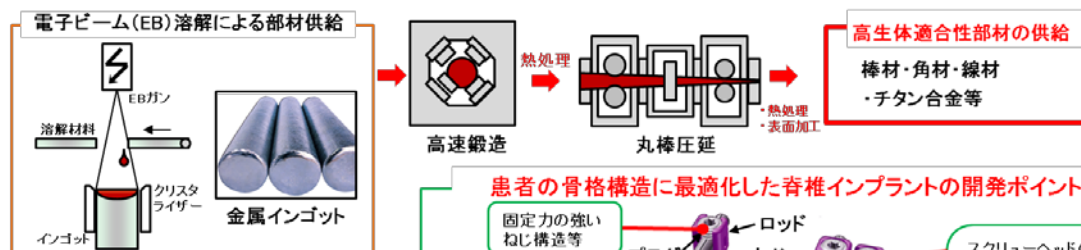
第1章 研究開発の概要

整形外科分野の治療に用いられる材料には、強度、延性、耐久性、加工性等の観点から金属材料が多く使用され、生体適合性の高い金属には、チタン(Ti)、ジルコニウム(Zr)、ニオブ(Nb)やタンタル(Ta)等の高融点金属が多い。これらの高融点金属を使い、高品質・少量・多種であるインプラント用部材の製造技術を開発する。特に、高融点金属を含んだ Ti 合金は、偏析なしで溶解することが困難な場合が多いため、母合金化技術の可能性を検討し、低コストで高生体適合性 Ti 合金を溶製する技術を開発した。また、少量のインゴットでも高品質に鍛造成形する技術、丸棒等へ圧延加工する技術、高価な高融点金属のリサイクル技術等を併せて検討した。

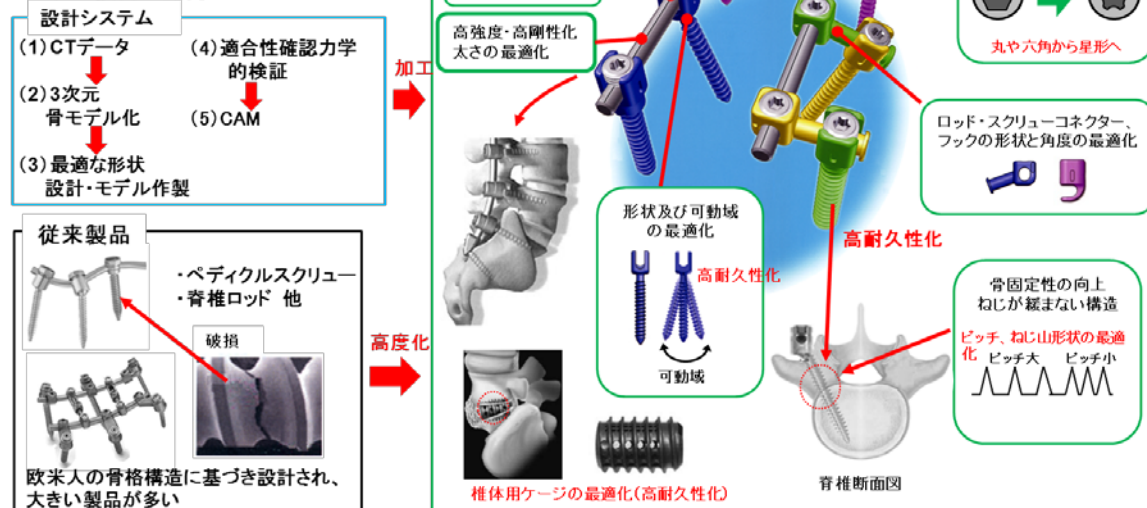
また、患者に最適な治療を実現するため、患者の CT 画像から、脊椎の構造に最適化したインプラントを設計・加工する技術を開発した。脊椎インプラント治療では、ロッドとねじを組み合わせる固定するため、脊椎の狭い場所でも固定性に優れ、また、脊柱に負荷される高応力下でも曲がらず緩みにくい構造が求められている。自動車分野のマイクロねじ加工技術等を応用し、脊椎の骨質の状態に応じて固定性と耐久性に優れた金属製骨ねじ及び脊椎ロッド等を加工する技術を開発した。

<本研究開発の概念図>

(1) 高品質・多種・少量部材製造技術の開発



(2) 患者に最適な脊椎インプラントの設計・加工技術の開発



1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1-1-1 研究開発の背景

医療分野では、急速な用途の多様化に伴い、3000 種類以上に製品の種類が拡大し、高品質・少量・多種のものづくり技術を活用した新たな展開が急務となっている(図 1-1-1 参照)。大企業(大量生産方式)からの部材供給では、部材の種類、供給量及び納期が制限され、十分に対応できないため、中小企業のものづくり技術を活用した材料供給体制を確立し、低コストで実現することが必要となる(図 1-1-2 参照)。この部材供給を被災地にある企業と連携して確立することが本研究開発の目的の一つでもある。経済産業省においても、2008 年度から 3 年間「医療機器分野への参入部材供給の活性化に向けた研究会」において報告書が取りまとめられ、部材供給の必要性が示されている。

個別化医療(カスタムメイドインプラントを用いた治療)の実現に向けて、次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討会(経済産業省)の合同事業において、患者の症例及び骨格構造などに最適化したカスタムメイド治療機器に対して「審査基準」及び「開発ガイドライン」の策定が積極的に行われている。これらの個別化医療の早期実現には、医師と中小企業が連携し、患者に適合する脊椎インプラントの設計・加工技術の高度化が必要で、臨床医との連携により、それらを実現することを目標とする。

医療分野で使用量が最も多い金属系生体材料を中心に、有限会社日下レアメタル研究所で開発された高融点・高純度金属の製造技術である電子ビーム溶解技術等を用いて、高品質で信頼性の高い医療(治療機器)用部材供給を実現する。また、東海部品工業株式会社においては、これらの部材を用いて、患者の骨格構造に最適な脊椎インプラント(インストゥルメンテーション)を設計・加工する技術を開発する。臨床的な助言と評価に関しては、帝京大学医学部及び横浜市立大学医学部と連携して行い、脊椎インプラント(インストゥルメンテーション)の性能評価は、文献調査を含めて産業技術総合研究所が中心となり行う。

1-1-2 研究目的及び目標

本研究開発の目的は、インプラント治療分野では、輸入に依存し、患者の骨格構造に最適なインプラント及びインプラント用部材が供給されにくいという課題を解決するため、電子ビーム溶解技術等を活用して、高生体適合性 Ti 部材供給を実現することである。また、開発する高生体適合性チタン部材を用い、高齢者及び若年者の患者が増加傾向にある脊椎疾患治療に用いる脊椎インプラントを、患者の骨格構造に最適な製品として設計・加工する技術を確立する。

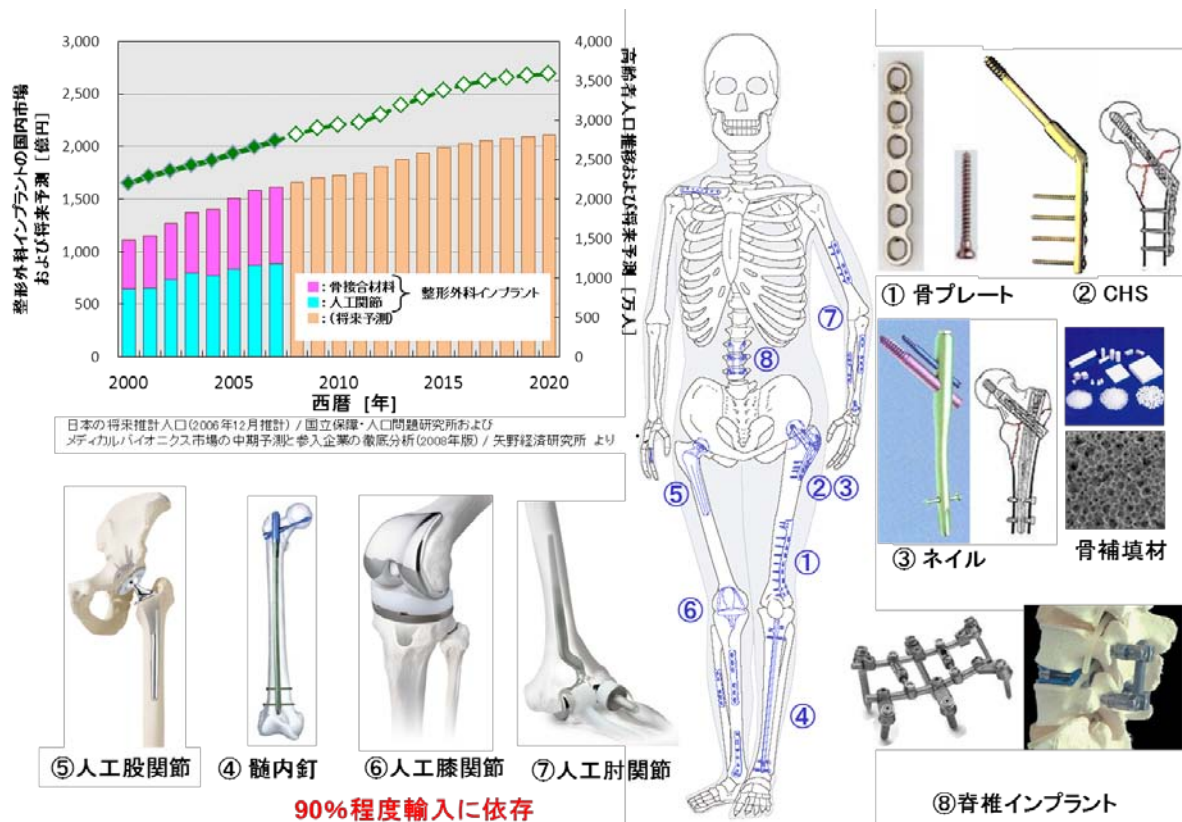


図1-1-1: 超高齢化社会を向かえ急増する整形インプラント製品

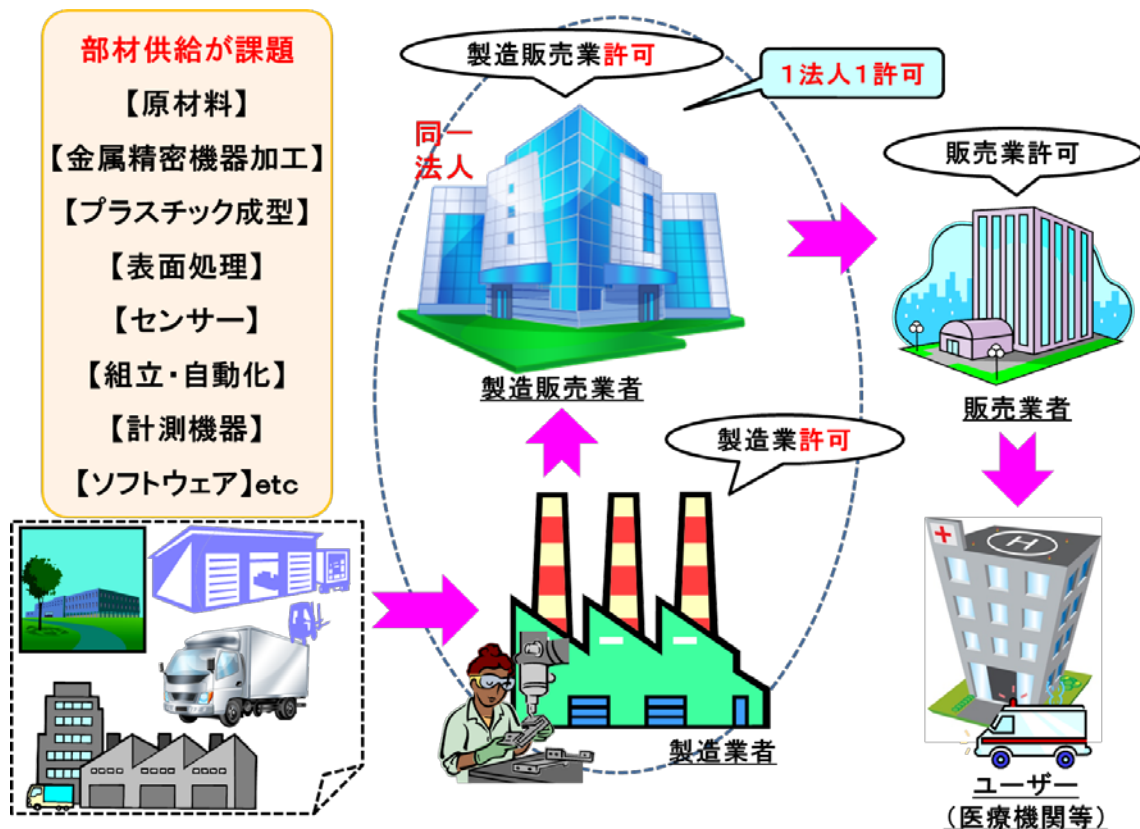
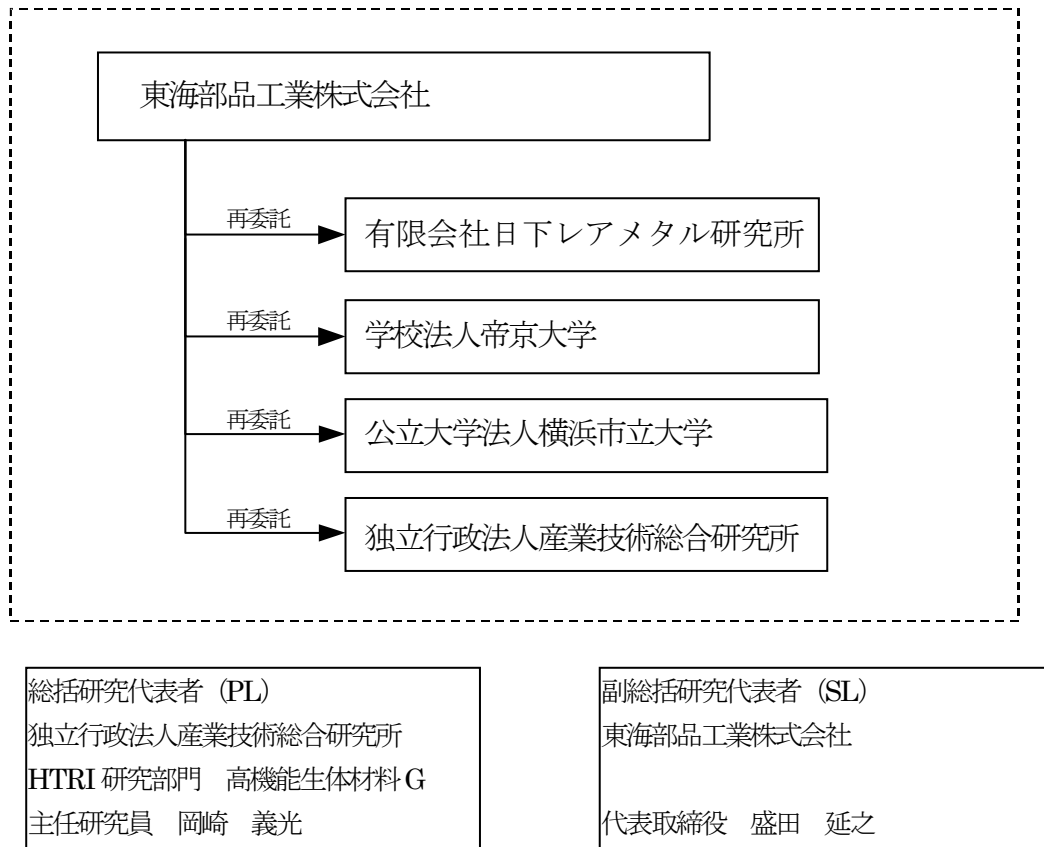


図1-1-2: 治療機器用部材供給の必要性

1-2 研究体制

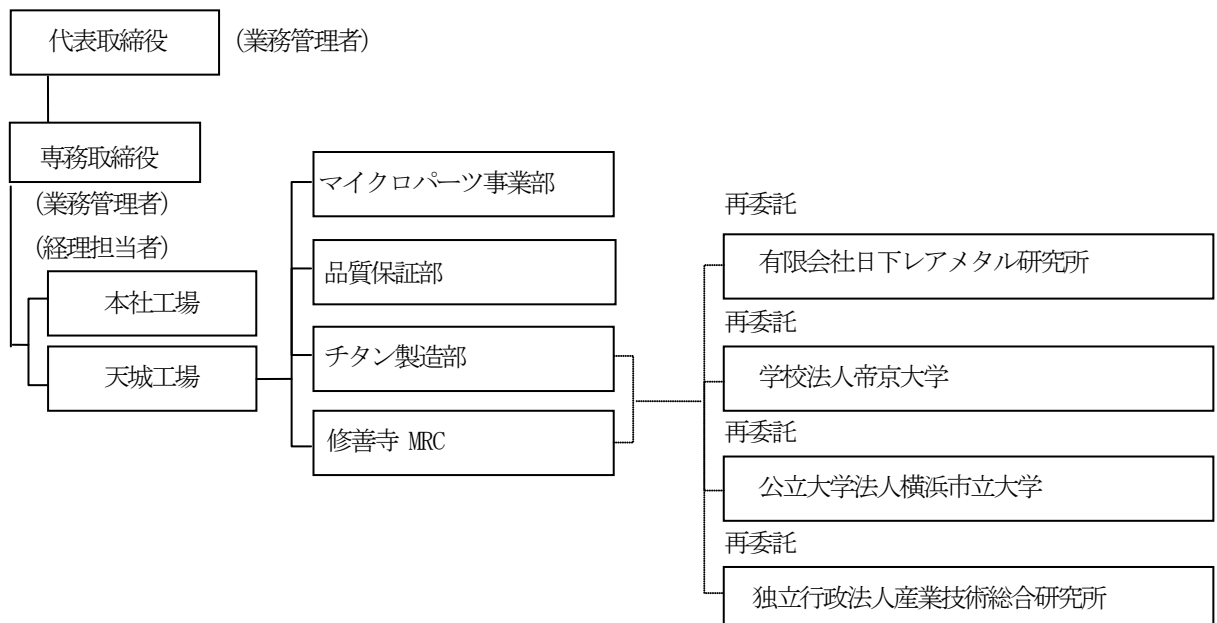
1-2-1 研究組織(全体)



1-2-2 管理体制

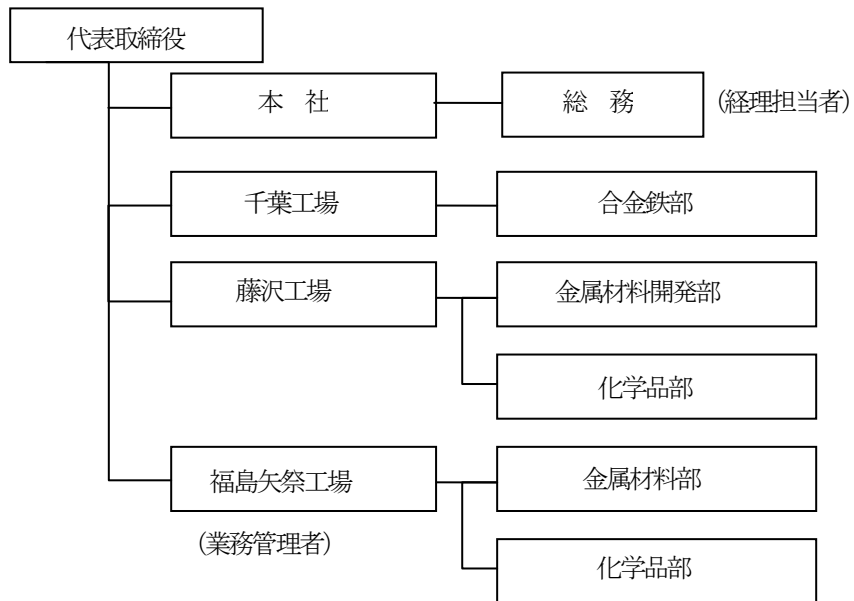
①事業管理機関

[東海部品工業株式会社]

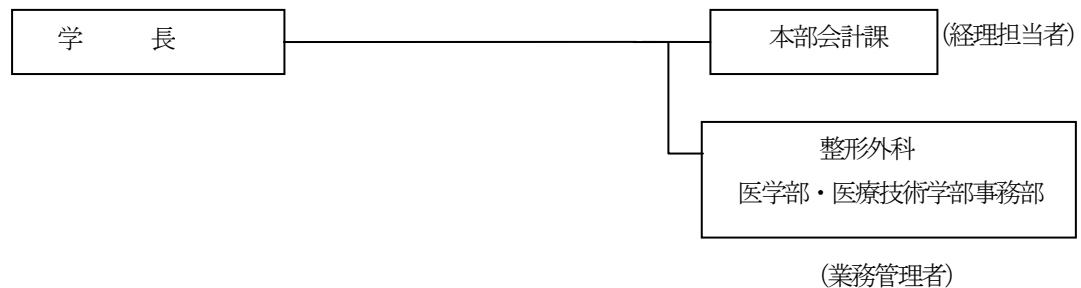


② 再委託先

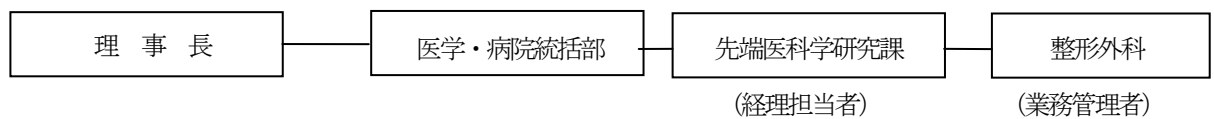
[有限会社日下レアメタル研究所]



[学校法人帝京大学]



[公立大学法人横浜市立大学]



[独立行政法人産業技術総合研究所]



1-2-3 管理員及び研究員

【事業管理機関】 東海部品工業株式会社

① 管理員

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
盛田 延之	代表取締役	④
伊藤 泰之	専務取締役	④

② 研究員

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
盛田 延之（再）	代表取締役	①②③
平野 光輝	天城工場工場長	①②③
杉山 崇之	天城工場チタン事業部部長	①②③
杉本 剛	天城工場修善寺MRC長	①②③
向井 一馬	天城工場チタン事業部	①②③
浅田 卓也	天城工場チタン事業部	②
植田 和也	天城工場チタン事業部	②
宇田川 達也	天城工場修善寺メディカルセンター	②
宮代 佳奈	天城工場修善寺メディカルセンター	②

【再委託先】

（研究員）

有限会社日下レアメタル研究所

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
山本 豊司	福島矢祭工場 工場長	①
菊池 義雄	福島矢祭工場 次長	①
堀 圭介	福島矢祭工場 金属材料部 係長	①
吉田 亮	福島矢祭工場 金属材料部	①

学校法人帝京大学

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
松下 隆	整形外科教授	②

公立大学法人横浜市立大学

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
齋藤 知行	整形外科教授	②

独立行政法人産業技術総合研究所

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
岡崎 義光	HTRI 研究部門高機能生体材料G 主任研究員	③

1-2-4 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

(事業管理機関)

東海部品工業株式会社

(経理担当者)	専務取締役	伊藤 泰之
(業務管理者)	代表取締役	盛田 延之
	専務取締役	伊藤 泰之

(再委託先)

有限会社日下レアメタル研究所

(経理担当者)	総務 課長	松崎 理恵子
(業務管理者)	福島矢祭工場 工場長	山本 豊司
	福島矢祭工場 次長	菊池 義雄

学校法人帝京大学

(経理担当者)	本部会計課	阿部 直美
(業務管理者)	整形外科教授	松下 隆
	医学部・医療技術学部事務部 事務長	千葉 隆

公立大学法人横浜市立大学

(経理担当者)	医学・病院統括部 先端医科学研究課 研究推進担当	柳沼さおり
(業務管理者)	整形外科教授	齋藤 知行
	整形外科准教授	青田 洋一

独立行政法人産業技術総合研究所

(経理担当者)	総務本部財務部経理室長	井佐 好雄
(業務管理者)	高機能生体材料G 主任研究員	岡崎 義光
	HTRI 研究部門 部門長	赤松 幹之

1-2-5 他からの指導・協力者

研究開発推進委員会 委員

氏名	所属・役職	備考
岡崎 義光	独立行政法人産業技術総合研究所 HTRI 研究部門高機能生体材料G 主任研究員	委 PL
盛田 延之	東海部品工業株式会社 代表取締役	委 SL
山本 豊司	有限会社日下レアメタル研究所 福島矢祭工場長	委
松下 隆	学校法人帝京大学医学部 整形外科教授	委
齋藤 知行	公立大学法人横浜市立大学医学部 整形外科教授	委
勝呂 徹	学校法人東邦大学医学部 整形外科教授	アドバイザー
星野 彬	センチュリーメディカル株式会社 代表取締役社長	アドバイザー
中村 信之	株式会社古河テクノマテリアル 代表取締役社長	アドバイザー
山田 貴幸	豊通マテリアル株式会社 製品・部品部	アドバイザー
山田 潤	株式会社遠藤製作所 ゴルフ製造部	アドバイザー
折井 敬	大同特殊鋼株式会社 チタン部材部部长	アドバイザー
新藤 裕一郎	JX 日鋼日石金属株式会社 技術開発センター磯原分室長	アドバイザー
末永 博義	J F Eテクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター	アドバイザー
岡部 三郎	岡部技研株式会社 代表取締役社長	アドバイザー
井上 静徳	株式会社高鍛 代表取締役会長	アドバイザー

1-3 成果概要

インプラント治療分野では、輸入に依存し、患者に最適なインプラント及びインプラント用部材が供給されにくいという課題を解決するため、電子ビーム溶解技術等を活用して、高生体適合性 Ti 合金の部材供給を可能とした。また、患者の最適な脊椎インプラントを製品として設計・加工する技術を確立した。

口頭発表としては、4 件、誌上公表としては 3 件を行った。

今後の展開としては、サイズバリエーション毎の性能評価を充実させるとともに手術器具を開発し、脊椎分野は、薬事取得が困難とされているが、医師と連携して優れた加工技術を駆使して取得を目指して粘り強く対応することを予定している。

製品化に係る課題としては、脊椎インプラント(ペディクルスクリュー、ロッド、プラグ、コネクタ)のサイズバリエーションの設定、カスタムメイドインプラントの実用化に際し、カスタム化の範囲(形状や寸法)の設定、およびインプラント固定術に必要な手術器械の設計

開発に関しては、医師との連携が重要であり、使いやすくシンプルであることを目指すことが重要となる。

治療機器用部材の生物学的安全性試験項目が 2012 年 3 月に追加されたため、試験費用が膨大となることが懸念される。そのため、薬事承認申請では、医薬品医療機器総合機構との密な相談が必要となる。平成 27 年度に薬事承認申請を提出し、平成 28 年度中の上市を目指す。

以下に研究開発実施項目ごとに達成度を示す。

整形外科分野で期待される高融点金属を含んだ高生体適合性 Ti 合金(Ti-Zr-Nb-Ta 合金等)の製造技術を確立し、Nb と Ta 量を 5%以下の合金を製造することに関しては、Ti に Zr を 15~17%、Nb 量を 3.8~4.2、Ta 量を 0.8~1.2%添加した Ti 合金の製造を達成した。化学組成、ミクロ組織、強度、延性がインプラント用材料の規格値を満足し、疲労試験を実施し、10 年使用に相当する 1000 万回の疲労強度 700~900 MPa を達成し、400 MPa 以上の目標をクリアした。

GLP 準拠下での生物学的安全性試験(細胞毒性試験、骨埋植試験)では、細胞毒性は、陰性で、細胞毒性無、骨組織適合性が良好となり目標を達成した。

患者の骨格構造に最適化するための基準となるインプラント製品群を設計開発では、CT 画像に最適化したインプラントを設計・供給するシステムを開発し、基本となるロッド、ペディクルスクリュー、プラグ、コネクタの設計・加工を完了した。また、CT 画像を元にインプラントのパラメータを変更し、最適な製品群の設計を完了した。

設計した脊椎インプラント製品を用いて、JIS 規格準拠下での耐久性試験、ねじ込みトルク試験、引き抜き強度試験にて、従来品と同等以上の成績を達成できた。ロッド連結部の緩み防止機構の開発では、プラグをのこ刃形状(のこ刃角 3 度)にし、連結部の緩みを防止し、通常のねじ形状に比べて、ヘッド部を広げる力を 12%に低減できた。また、ペディクルスクリューのねじ山高さを従来品に比べ 17%大きくし、ねじ谷径を徐々に高くする構造で固定性の向上を図り、ペディクルスクリューの固定強度を 1.2~1.5 倍に向上させた。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

東海部品工業株式会社

代表取締役 盛田 延之

TEL 055-921-4174

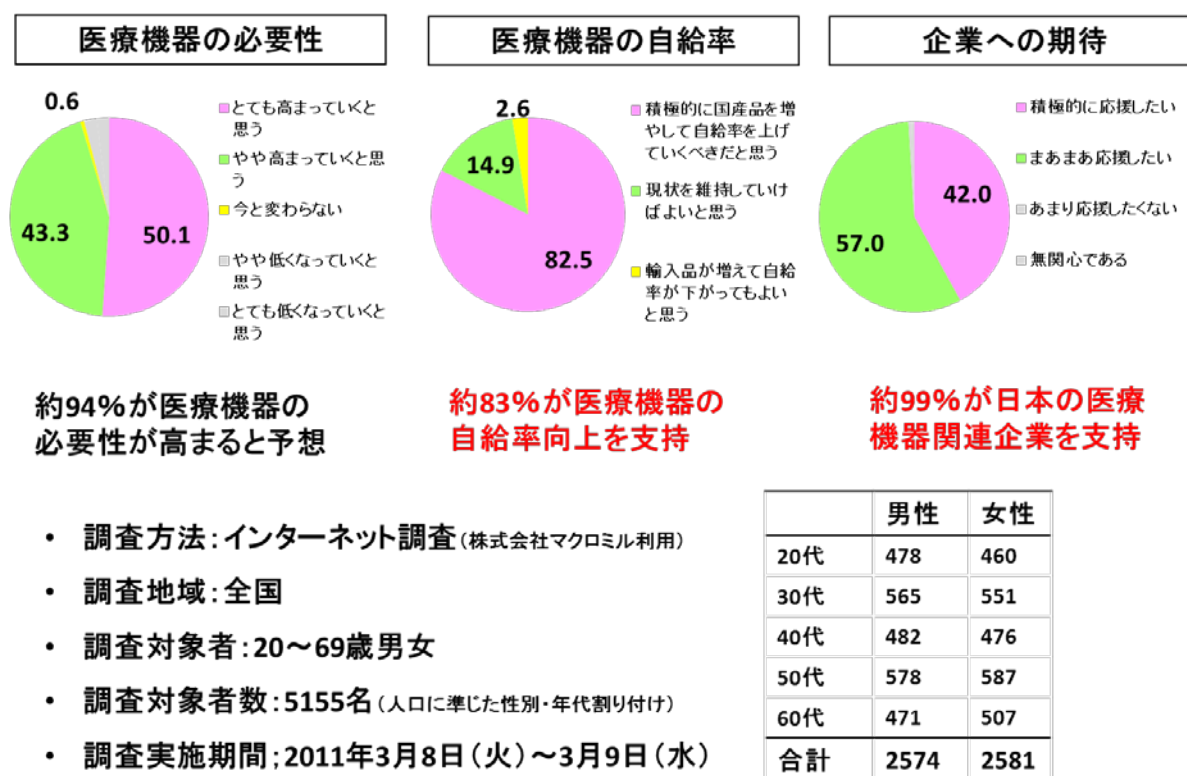
FAX 055-924-0784

E-mail infotokabuko@tokaibuhin.co.jp

第2章 本論

【医療機器開発に対する国民の期待】

医療機器開発に対する国民へのアンケート調査のまとめを図 2-1-1 に示す。インプラント分野は、輸入依存度が 9 割近くを占め、医療機器の自給率の向上が期待されている。また、国民の約 99%で日本の医療機器開発関連企業を応援したいと考えている。



文献: 医薬品・医療機器薬事戦略懇談会資料5-2

図 2-1-1: 医療機器開発に対する国民の期待

【脊椎インプラントの薬事法でのクラス分類】

脊椎インプラントの開発では、一般工業製品と大きく異なり、薬事製造認可を取得することが求められる。薬事製造認可を取得するためには、薬事法における医療機器のクラス分類を理解することが必要となる。医療機器のクラス分類を図 2-1-2 に示す。不具合が生じたときの生体へのリスクから 4 つのクラスに分類され、クラスが高いほど不具合が生じたときのリスクが高くなる。脊椎インプラントは、クラスⅢに位置し、厚生労働大臣による承認が必要となり、大臣認可のためには、医薬品医療機器総合機構での審査が必要となる。薬事審査で求められる安全性のレベルと製造企業が考えるレベルとの差が非常に大きく、日本では、製品開発より薬事製造承認を取得することの方が非常に困難な状況となっている。これらに対しては、一企業では、対応しきれないことが多く、国策としてオールジャパンでの対応が必須となる。

クラス	分類	例	薬事申請での分類	
I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いもの。	血液分析装置等体外診断装置、X線フィルム、メス・ハサミ等、歯科技工用用品等	一般医療機器 承認不要	
II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いもの。	MRI等画像診断機器、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金等	管理医療機器 厚生労働大臣が基準を定めた品目 ↓ JIS等基準のない承認対象品目 ↓	
III	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いもの。	整形インプラント、透析器、バルーンカテーテル、コンタクトレンズ等	高度管理医療機器 ↓	
IV	不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの。	人工心臓弁、ペースメーカー、ステント、ステントグラフト等	厚生労働大臣による承認 (医薬品医療機器総合機構での審査)	

・ 開発から認可までの費用の削減および効率化が重要 (優れたものづくり技術の活用)

図 2-1-2: 薬事法での医療機器のクラス分類

【脊椎インプラントの不具合調査】

現状の脊椎インプラント(インスツルメンテーション)の問題点を把握するため、破損等の不具合に関する調査を行った。不具合件数および破損件数の推移を図 2-1-3～図 2-1-5 に示す。全体的にはスクリューの破損が多く、埋入から 2 年以内で破損することが多かった。破面は、図 2-1-5 に示すように疲労破面を呈しており、室温強度に加えて疲労特性の向上が必要となることが明らかとなった。また、脊椎インプラントでの金属アレルギーが、他の整形インプラントに比べて多く、特に、生体適合性の向上が必要となることがわかった。脊椎インプラントの破損に関する文献調査および力学的評価方法に関する文献調査で有用と考えられた文献リストを末尾に示す。

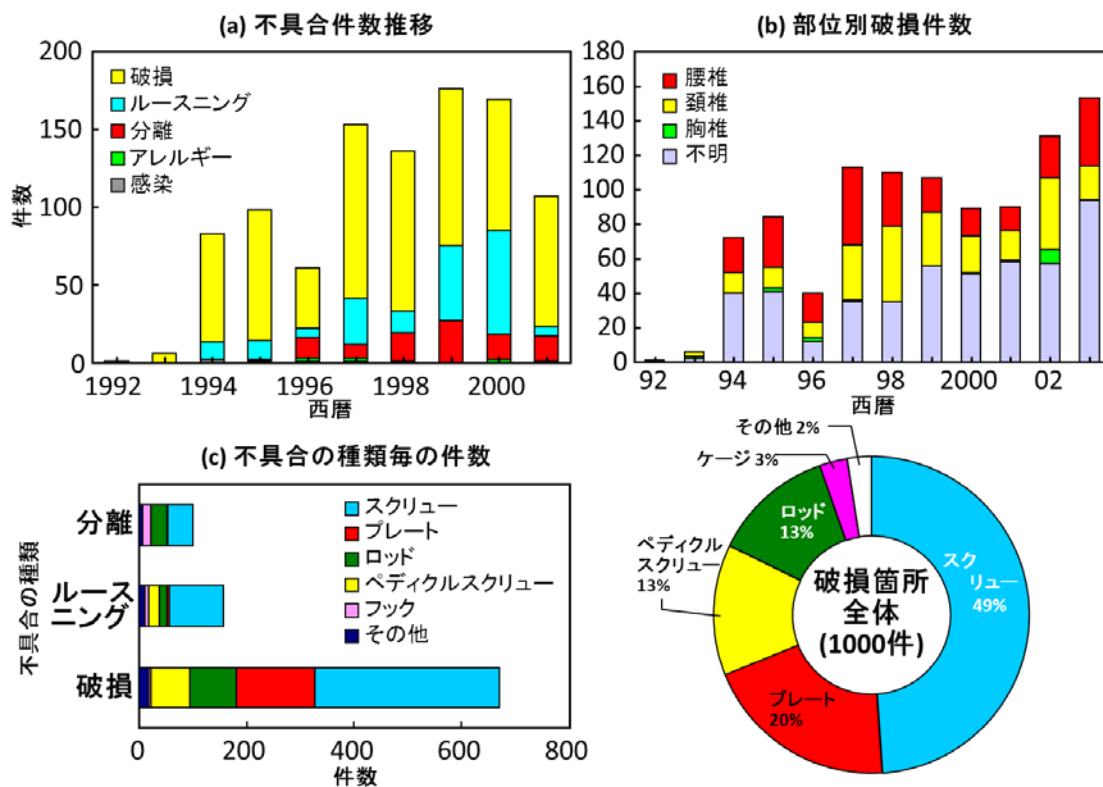


図2-1-3: 脊椎インプラントの不具合

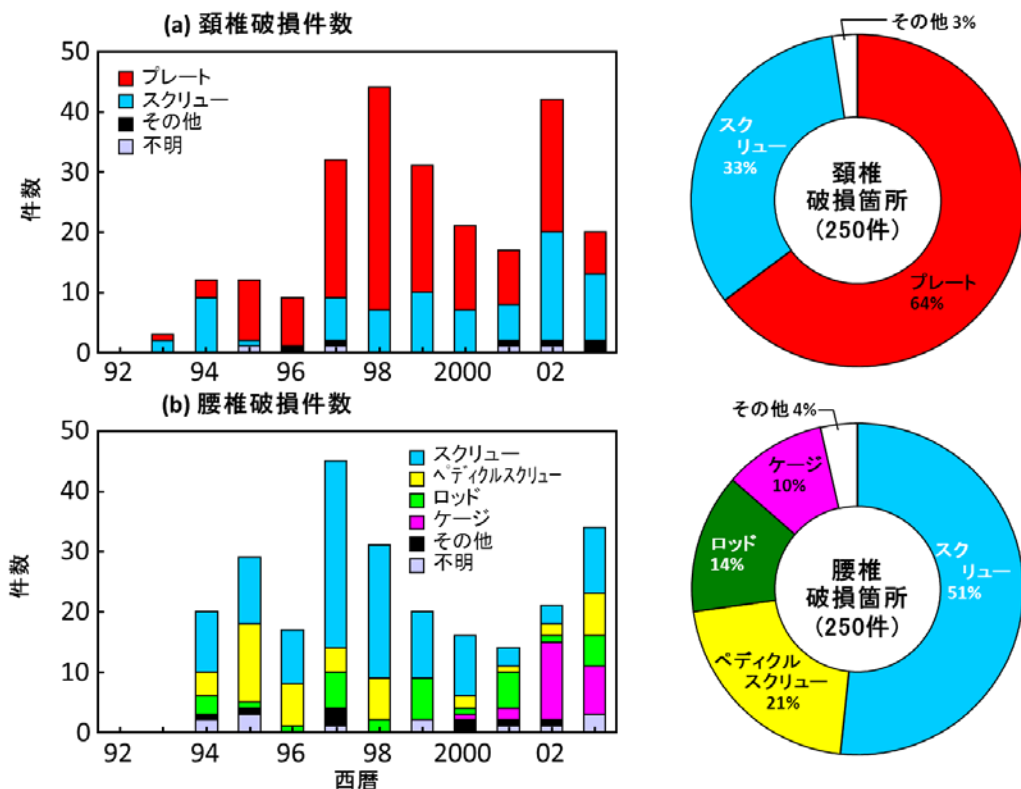


図2-1-4: 頸椎および腰椎の破損箇所

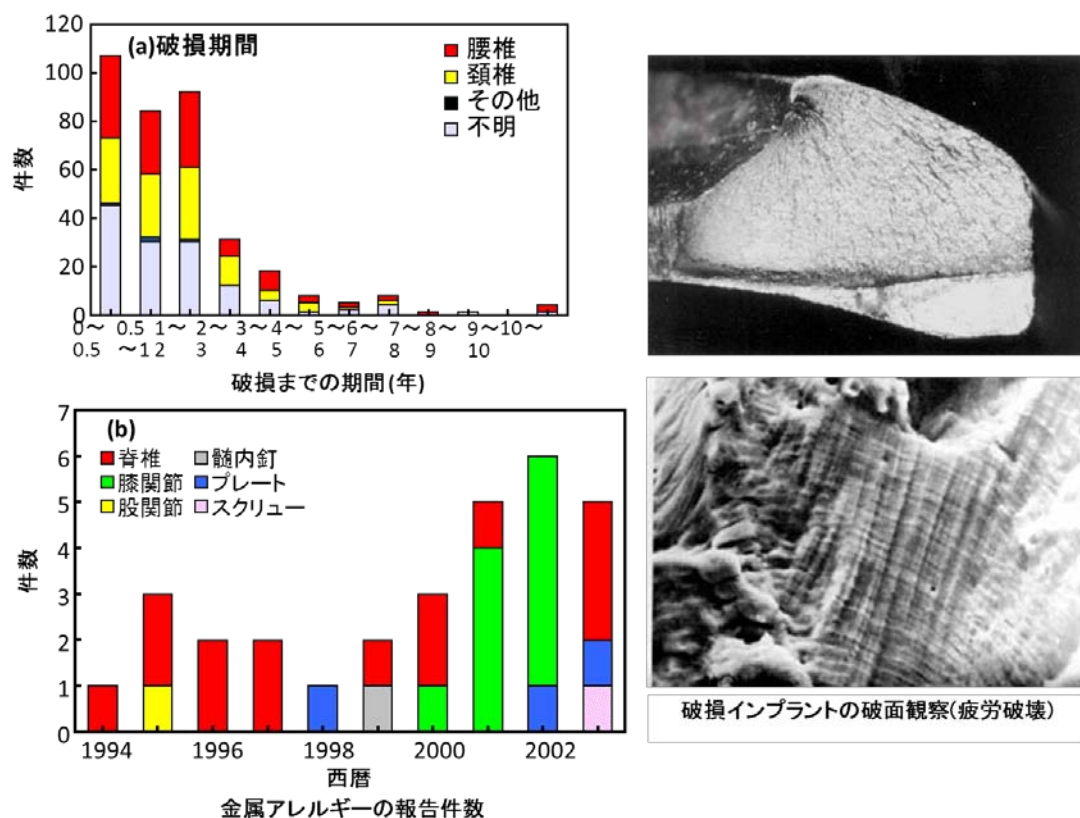


図 2-1-5: 脊椎インプラントの破損期間および金属アレルギー

【高生体適合性 Ti 合金開発の必要性】

細胞内の金属イオンの取り込みによる毒性発現のメカニズムとしては、図 2-1-6 に示すことができる。図 2-1-6(1)に示したように金属イオンは、アミノ酸やたんぱく質と結合して細胞膜を通過して細胞内に取り込まれる。金属イオンを含んだ培養液中で培養した時に金属イオンの培養時間とマウス皮下細胞由来 L929 細胞およびマウス骨由来 MC3T3-E1 細胞内に取り込まれた金属イオン量の関係を図 2-1-6(2)に示す。L929 細胞では、培養時間の増加により、Mo イオンで顕著なように一旦細胞内に取り込まれ後に排出されることがわかった。また、さまざまな金属イオンを含んだ培養液中で培養した時に細胞内へ取り込まれた金属イオンの量を測定した結果を図 2-1-6(3)に示す。培地中の金属濃度が増加するにつれて取り込まれる金属イオンの量が増加し、特に、V イオンでは、低濃度でも L929 細胞および MC3T3-E1 細胞の両方の細胞内に多く取り込まれることが明らかとなった。さらに、この V イオンは、キサンチンと結合して細胞内に取り込まれる[図 2-1-6(4)参照]。

金属の毒性と生体適合性は、図 2-1-7 に示すように整理できる。V イオンの細胞毒性は強く、図 2-1-7(d)に示すように鉛や Co イオンより強いことが明らかとなっている。一方、生体適合性の優れる元素として Zr、Nb、Ta がある。これらの元素を Ti に添加した高生体適合性 Ti 合金がインプラント用合金として期待されている。金属素材と各種特性の比較を図 2-1-8 に示す。ステンレス鋼と Co-Cr-Mo 合金に比べて、生体適合性が優れる Ti 合金では、Zr、Nb、Ta などを添加することで、工業用純 Ti に比べ、耐食性と生体適合性が高くなる。さらに、鍛造プロセスの条件および図 2-1-8(b)~(d)に示したように熱処理(過時効処理、時効処理など)の条件を変化させることで、素材の疲労特性が増加する。

インプラント用 Ti 合金では、図 2-1-9 に示すように $\alpha(\text{hcp})$ 相と $\beta(\text{bcc})$ 相の 2 相組織を有する $\alpha\text{-}\beta$ 型 Ti 合金が主力となっている。インプラント分野では、 $\alpha\text{-}\beta$ 型合金の代表である Ti-6Al-4V 合金が広く使用されている。このタイプの合金は、 $\beta(\text{bcc})$ 相を主力とする β 型合金に比べ、疲労特性に優れており、単純な焼鈍処理により α 相と β 相の 2 相組織が得られる。同様な $\alpha\text{-}\beta$ 型の合金として、生体適合性に優れた元素から成り、耐食性と疲労特性に優れ、長期インプラント用合金として開発された高生体適合性 Ti 合金[Ti-15Zr-4Nb-(1~4)Ta 合金]が JIS T 7401-4 にあり、本研究開発ではこの高生体適合性 Ti 合金の早期実用化を目指す。

インプラント開発で求められる性能を図 2-1-10 に示す。薬事製造承認を取得するためには、生物学的適合性と力学的適合性が必要となり、それぞれ非常に多くの試験が必要となる。部材レベルでの評価では、材料強度、疲労特性、耐食性等、インプラント製品では、耐久性を評価する必要がある。生物学的適合性では、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、全身急性毒性、亜急性試験、遺伝毒性および埋植試験などが求められる。各種生物学的試験の感度から Ti 合金では全て陰性となるが、企業が新規で製造承認を取得する場合は必須となる場合が多く、その試験費用は膨大となる。国際的な動物愛護の観点からは、試験結果が陰性となるのが他の代替試験により明らかな場合には省略すべきと考えられる。

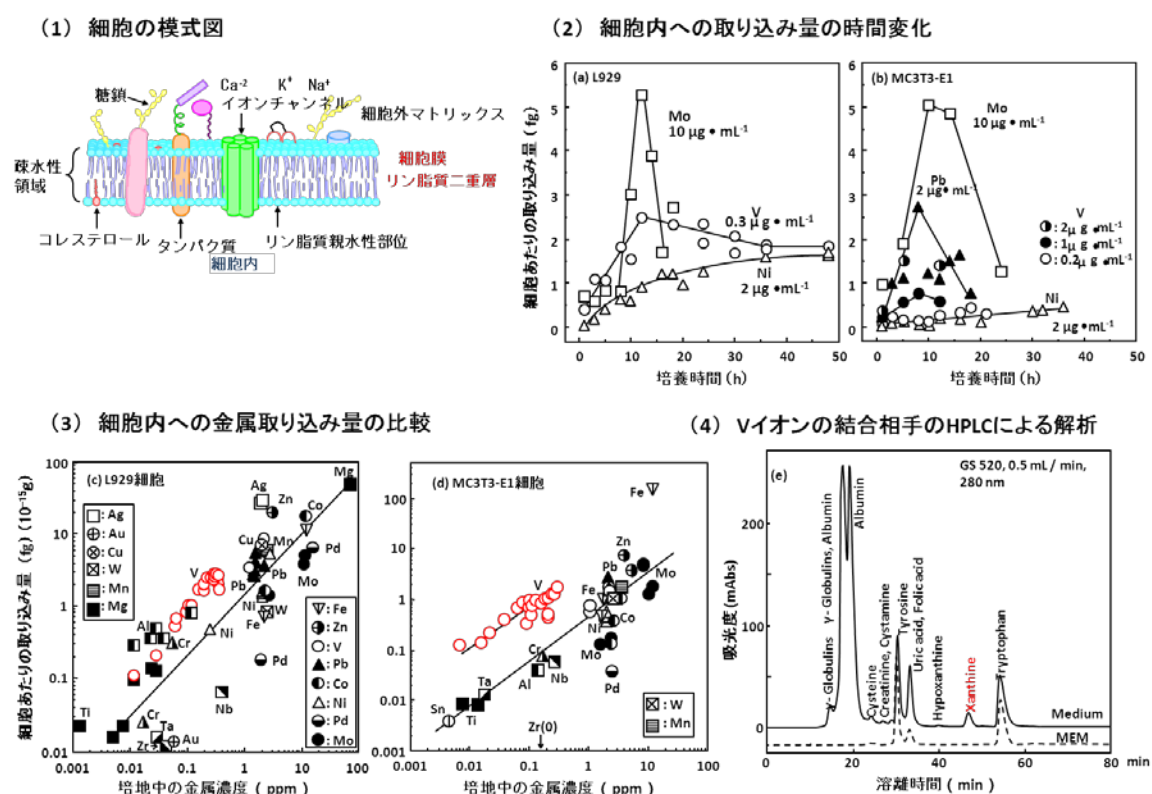


図 2-1-6: 金属イオンの細胞内への取り込みと毒性発現のメカニズム

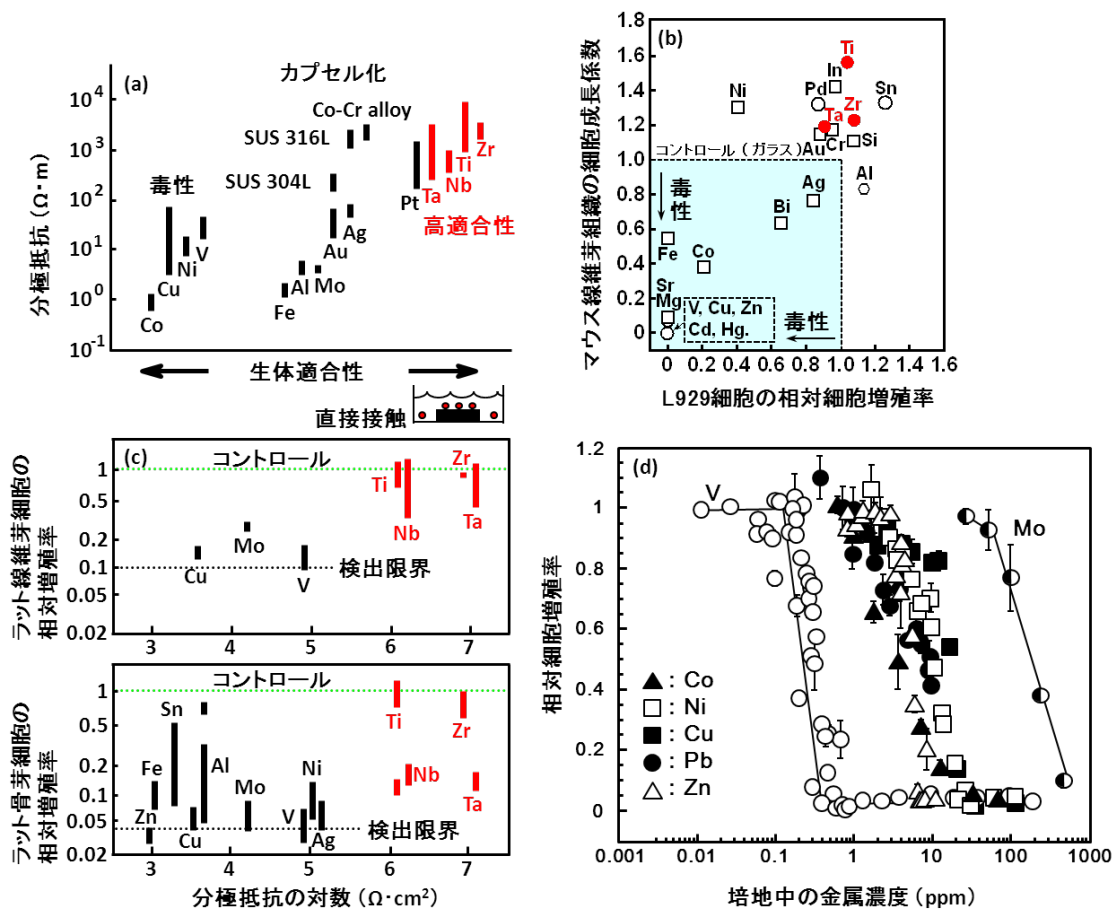


図 2-1-7: 金属の毒性と生体適合性

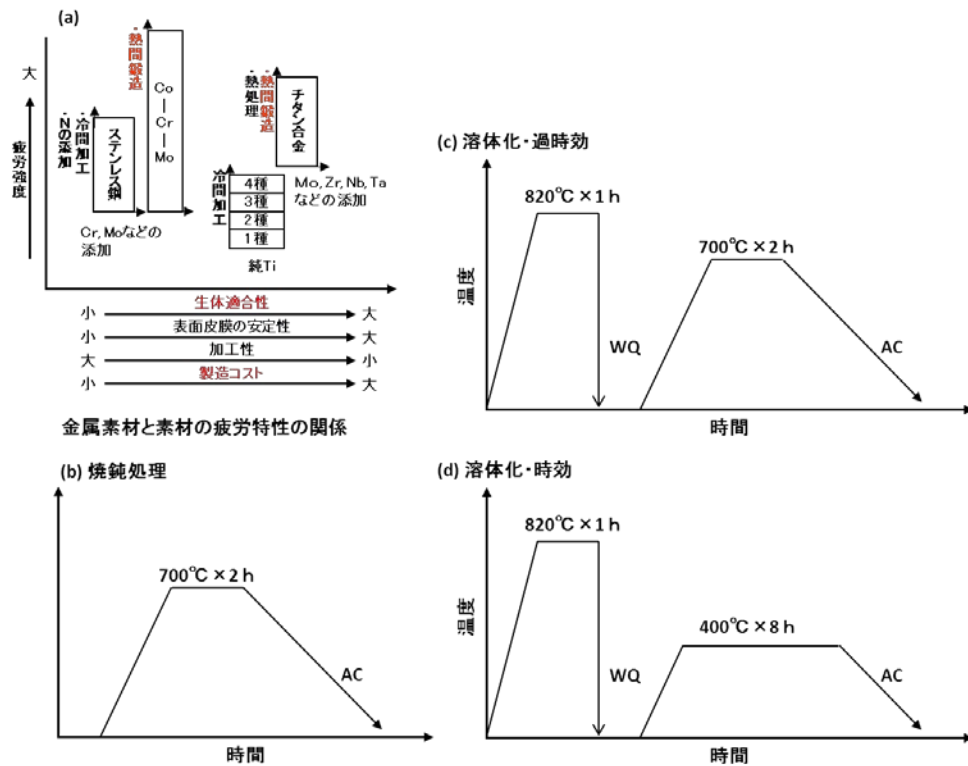


図 2-1-8: 金属素材と各種特性比較

α構造(hcp)	α-β構造	β構造(bcc)
大 ← α安定化元素 [Al, O等]		β安定化元素 → 大 (Mo, Fe, Nb, Ta 等)
	大 ← 疲労特性 冷間加工性 → 大	
工業用純Ti (JIS T 7401-1)	Ti-6Al-4V (JIS T 7401-2) Ti-6Al-2Nb-1Ta (JIS T 7401-3) Ti-6Al-7Nb (JIS T 7401-5) Ti-15Mo-5Zr-3Al (JIS T 7401-6) Ti-13Zr-13Nb (ASTM F 1713) Ti-15Zr-4Nb-4Ta (JIS T 7401-4)	Ti-15Mo (ASTM F 2066) Ti-12Mo-6Zr-3Fe (ASTM F 1813)

図2-1-9: インプラント用Ti 合金の分類

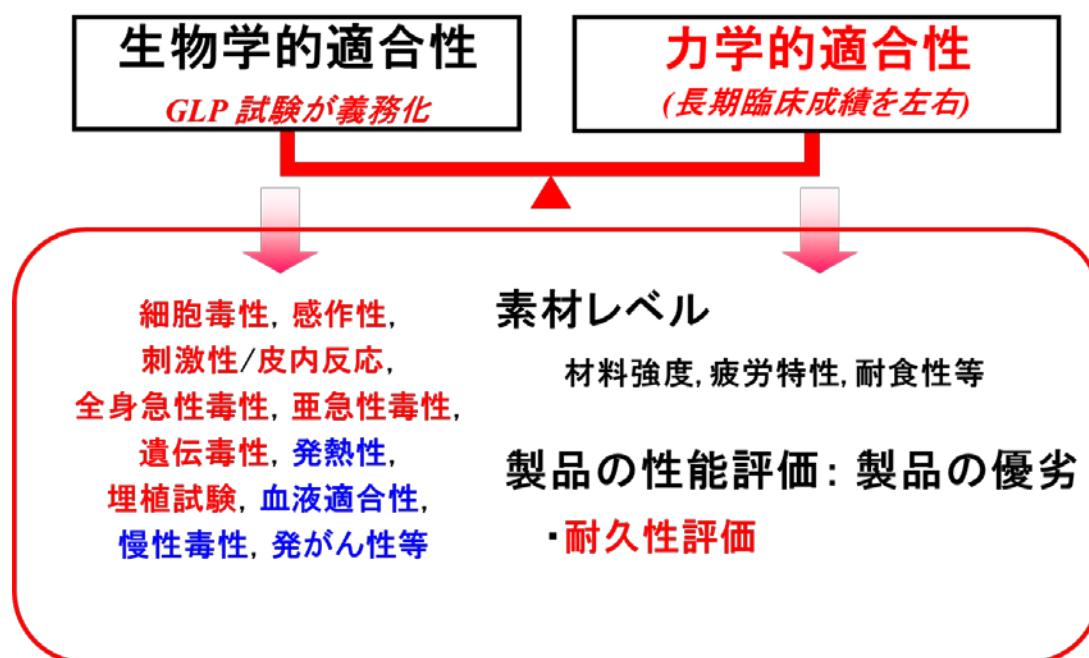


図2-1-10: インプラントに求められる性能

2-1 インプラント用(高品質・少量・多様な医療用)部材製造技術の開発

2-1-1 高生体適合性Ti合金の電子ビーム熔製技術の開発

【概要】

高品質・少量・多様なインプラント用部材製造技術の開発を目的とし、電子ビーム溶解技術等を用いて、整形外科分野で期待される高融点金属を含んだ高生体適合性チタン合金(Ti-Zr-Nb-Ta 合金等)の製造技術を確立するため、高融点金属であるニオブとタンタル量 5%以下の合金について検討する。

具体的には、ニオブ、タンタル等の高融点金属をチタン合金に合金元素として添加し、Ti合金を溶解可能とするため、Zr と Ta を含有する 2 元系共晶母合金(Zr-Nb, Zr-Ta, Nb-Ta)の組成、溶製条件を検討する。Ti 粉末と母合金粉末を目的とする Ti 合金の化学組成になるように配合し、圧縮成型により棒状の溶解電極を作製する。この溶解電極を用いて、高真空条件下で溶解を行う。溶解電流量、溶解速度を最適化することで、溶け残り等偏析のないインゴットとする。

【実施内容】

高品質・少量・多様なインプラント用部材製造技術の開発を目的とし、電子ビーム溶解技術を用いて、整形外科分野で期待される高融点金属を含んだ高生体適合性 Ti 合金(Ti-Zr-Nb-Ta 合金等)の製造技術を確立するため、高融点金属である Nb と Ta 量 5%以下の合金について製造条件を検討した。具体的には、Nb、Ta 等の高融点金属をチタン合金に合金元素として添加し、Ti 合金を溶解可能とする技術を開発した。Ti 粉末と合金粉末を目的とする Ti 合金の化学組成になるように配合し、電子ビーム溶解を行った。溶解電流量、溶解速度を最適化することで、溶け残り等のないインゴットとすることができた。また、インゴットは、粗鍛造後、丸棒へ鍛造することができた。溶解インゴットの化学組成は、インプラント用規格値を満足し、ミクロ組織も規格を満足した。強度と延性は、規格値に比べ高くなることがわかった。母合金化の組成としては、Zr-20 mass%Ta、Ti-20 mass%Ta および Nb-20 mass%Ta を使用すればよいことがわかったが、粉末化或いはリボン化の費用が高いことも分かり、スクラップ Ti を用いた方が低コスト化には効果的であることが判明した。

2-1-2 高生体適合性チタン合金の鍛造技術の開発

【概要】

電子ビーム溶解技術等で溶製された溶解インゴットを、1200～1250℃程度の高温で、5 時間以上保持する均質化処理と高温で鍛造することで、鑄造組織を完全に破壊する。さらに、最適な均一組織を得るため、低温域での鍛造を行う。低温域での鍛造後、所定の大きさの丸棒等に圧延できる条件を検討する。部材ごとに最適な鍛造条件(鍛造開始温度、鍛造比、圧下量)及び圧延条件(圧延開始温度、圧下量、圧延速度)を検討することで、インプラント用素材の規格値を満足する製造条件を確立する。さらに、丸棒化処理条件、熱処理条件、洗浄条件等も検討する。

最終部材の化学組成、ミクロ組織、強度、延性、耐食性を調査し、国内外のインプラント用材料の規格値を満足することを検証し、生体内模擬環境下での疲労試験を実施し、10⁷ 回疲労強度を 400 MPa 以上を目指す。

【実施内容】

Ti インゴット(鋳塊)は、合金組成となるように配合された電極等を作製し、真空アーク溶解或いは電子ビーム溶解によりインゴットを作製した。目的組成となるように金属粉末をプレスした電極を薬事製造認可の前例がある真空アーク溶解技術で溶解した高生体適合性 Ti 合金を溶解した。溶解インゴットを、1200~1250℃程度の高温で、5 時間以上保持する均質化処理後、この温度で鍛造を開始(分塊鍛造)し、鑄造組織を完全に破壊した。また、均一な組織を得るため、 β 鍛造の温度を 1000~1100℃に下げて鍛造することで β 相を微細化した。最適な鍛造条件(鍛造開始温度、鍛造比、圧下量)及び圧延条件(圧延開始温度、圧下量、圧延速度)を検討した。

さらに、本研究では、鍛造から丸棒までの製造技術の低コスト化を目指して、低温域での鍛造後、所定の大きさの丸棒等に圧延できる条件を検討した。高生体適合性 Ti 合金の金属組織は、図 2-1-13 に示すように高温での熱処理により連続的に変化した。熱処理温度が上昇するにつれて fcc 構造を有する α 相が減少し、bcc 構造を有する β 相が増加し、鍛造中にこの α 相と β 相の体積率を変化させることで部材の金属組織、強度、延性、疲労特性が変化する。100 vol% β 相となる温度が β トランザス(T_β)と定義され、最終的には α 相と β 相の 2 相組織を有する $T_{\beta-}$ (30~60)℃の温度域での α - β 鍛造を行うことで、強度・延性、疲労特性に優れた α - β 型 Ti 合金とすることができた。この際の β 相の体積率は、10~50 vol%で最適な組織となった。丸棒圧延プロセスを用いることで短時間・低コストで Ti 合金丸棒を製造でき、材料の歩留りを向上できた。さらに、熱処理条件、ピーリング等の表面加工条件も検討した。 T_β を基準にすると Ti-6Al-4V 合金と同じ組織変化を示すことから高生体適合性 Ti 合金と Ti-6Al-4V 合金の製造プロセスは同等となる。

これらの一連の検討により、高生体適合性 Ti 合金丸棒材の化学組成、ミクロ組織、強度、延性、耐食性が国内外のインプラント用材料の規格値を満足し、疲労試験を実施し、10 年使用に相当する 10^7 回疲労強度 700~900 MPa が得られ、400 MPa 以上の目標を達成した。

2-1-3 高生体適合性Ti合金の機械的性質、ミクロ組織、疲労特性、耐食性

高生体適合性 Ti 合金の丸棒材の化学組成、ミクロ組織、強度、延性、耐食性を調査し、国内外のインプラント用材料の規格値を満足し、10 年使用に相当する 10^7 回疲労強度を 700 MPa 以上を達成した結果について以下に示す。

【高生体適合性 Ti 合金の融点測定】

赤外線ランプ加熱による測定結果では、高生体適合性 Ti 合金の融点は Ti-6Al-4V 合金に近かった。

【高生体適合性 Ti 合金の機械的性質】

高生体適合性 Ti 合金の室温から高温までの機械的性質を測定した結果を図 2-1-11 に示す。鍛造成型技術を用いて、組織制御、高温変形および成形を同時に行うことで、力学特性が向上させることができた。ステンレス鋼に比べて、高温領域では高温強度が低くなるため Ti 材料の方が高温変形性に優れる。また、 T_β 基準にすると同じ強度変化を示すため、高生体適合性 Ti 合金と Ti-6Al-4V は同一プロセスと判断できる。代表的な高生体適合性 Ti 合金のミクロ組織を図 2-1-12 に示す。高生体適合性 Ti 合金の焼鈍組織を示し、図 2-1-12(b)には、高生体適合性 Ti 合金焼鈍材の透過電子顕微鏡(TEM)組織を示す。比較のため、図 2-1-12(c)

および(d)には、Ti-6Al-4V 合金焼鈍材の光学顕微鏡組織および TEM 組織(α 相と β 相の2相組織)を示す。Ti-6Al-4V 合金に比較して、微細な α 相と β 相の2相の組織となっている。切削抵抗は、Ti-6Al-4V 合金に近いことがわかった。規格の成分範囲内で高価でしかも高融点元素である Ta 量を減らした高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-1Ta 合金でも同様となった。

今回得られた高生体適合性 Ti 合金の室温強度および延性との比較を図 2-1-13 に示す。本研究で開発した高生体適合性 Ti 合金の強度と延性は、現在使用されているインプラント用 Ti 合金に比べて優れた特性を示すことがわかった。

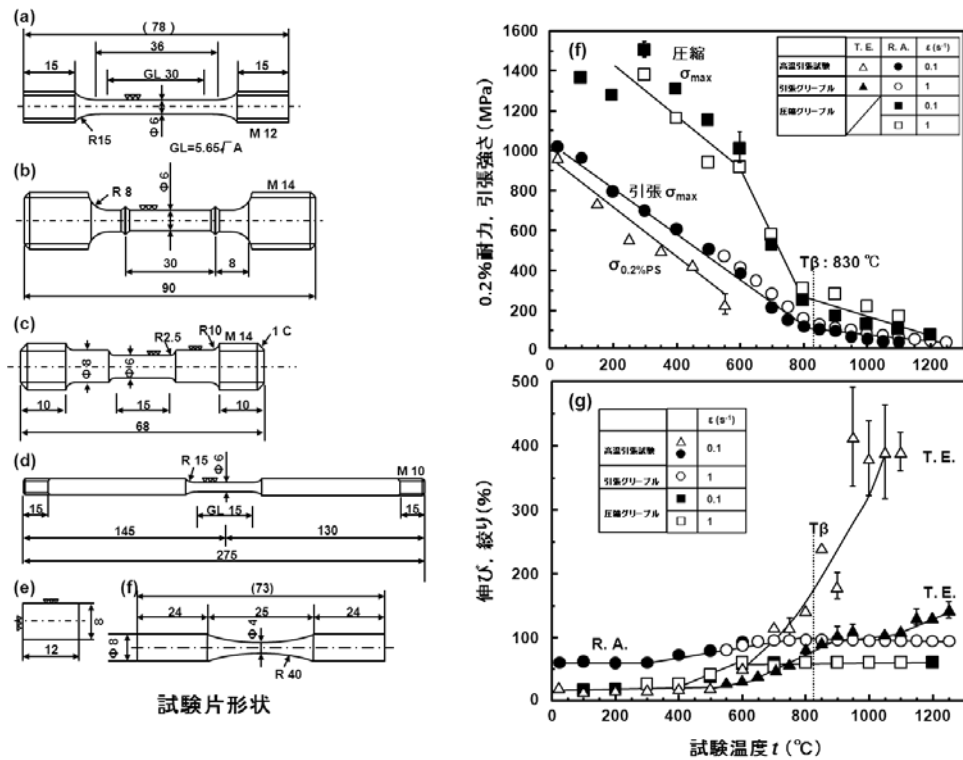
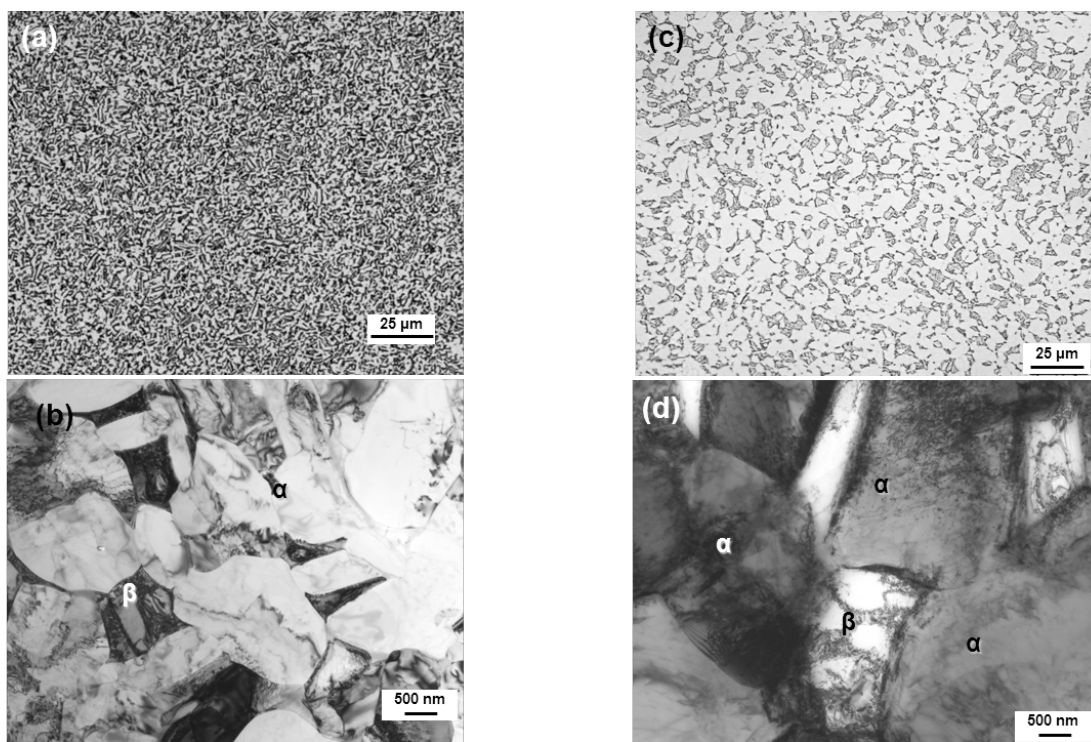


図 2-1-11: 高生体適合性 Ti 合金の室温から高温までの機械的性質



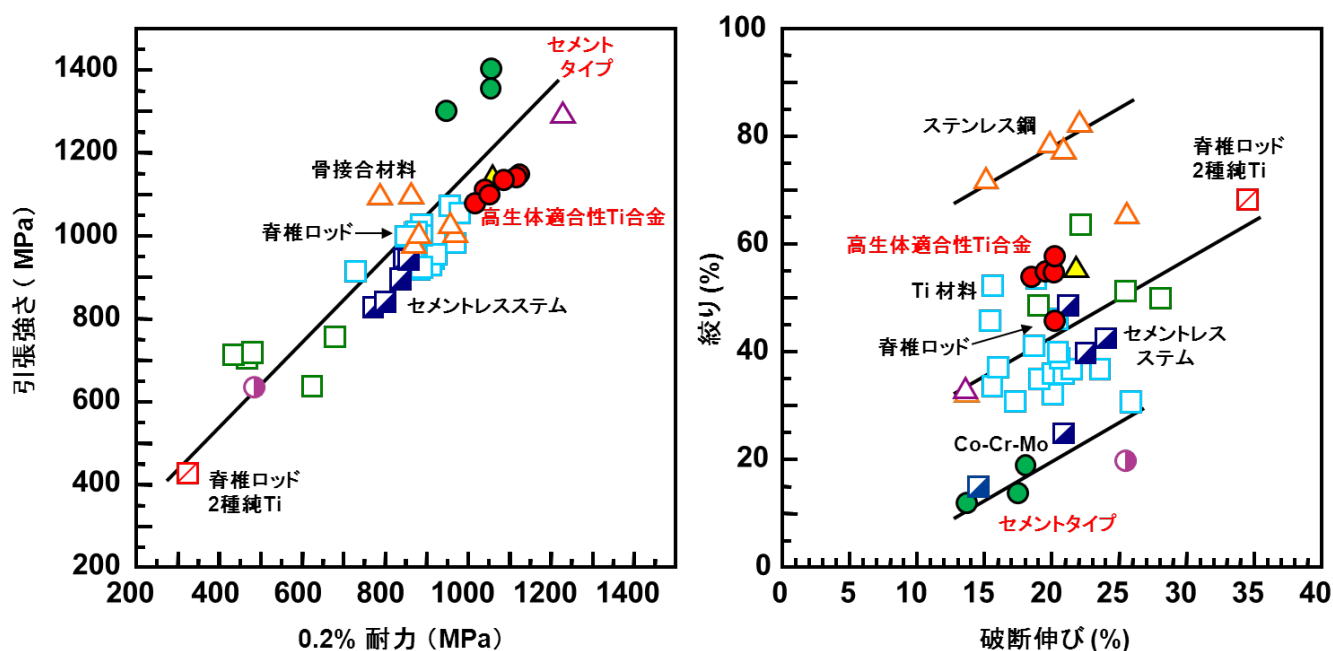
高生体適合性Ti合金のミクロ組織

(a): 焼鈍組織, (b): 焼鈍材のTEM組織(α相とβ相の2相組織)

Ti-6Al-4V合金のミクロ組織

(c): 焼鈍組織, (d): 焼鈍材のTEM組織(α相とβ相の2相組織)

図 2-1-12: 高生体適合性Ti合金の高温での組織変化



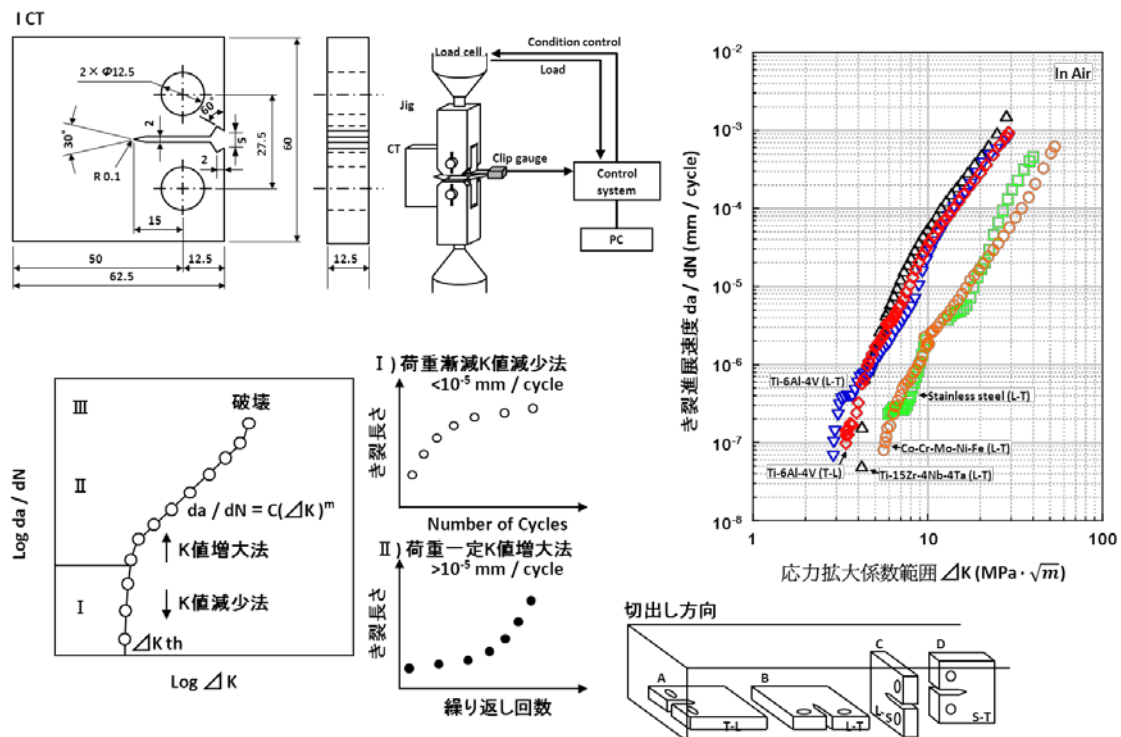
骨接合材料		人工股関節ステム	
△: ステンレス鋼	▲: ステンレス鋼	●: Co-Cr-Mo合金	セメント
△: 高Nステンレス鋼	●: Co-Cr-Mo合金	■: Ti-6Al-4V	
□: Ti-6Al-4V	■: Ti-6Al-4V	●: Co-Cr-Mo合金	セメントレス
□: 4種純チタン	●: Co-Cr-Mo合金		

図 2-1-13: インプラント用金属材料との室温強度特性の比較

【高生体適合性 Ti 合金の疲労特性評価】

最小直径 4.5 mm の砂時計タイプの丸棒試験片を用い、応力比（最小応力/最大応力）=0.1、10 Hz のサイン波を用い、JIS T 0309 に準じて測定した S-N 曲線を測定した。図 2-1-20(b)において 10 年使用に相当する 10^7 回の疲労強度 $\sigma_{\max}$ が疲労強度(疲労限)となる。また、S-N 曲線の横軸は、対数目盛りで示されているため、10 年使用に相当する 10^7 回から 100 年使用分に相当する 10^8 回での疲労強度の予測が可能となる。さらに、溶体化・時効処理により、疲労強度が向上することがわかった。

このように疲労強度の高い Ti 合金を積極的に用いることで信頼性と安全性の高い製品の開発や欧米人に比べて小柄な東洋人骨格構造に最適な製品の開発が十分可能となる。高生体適合性 Ti 合金の疲労亀裂進展速度の測定結果を図 2-1-14 に示す。Ti-6Al-4V 合金と比較しても優れた疲労亀裂進展速度を有することがわかった。



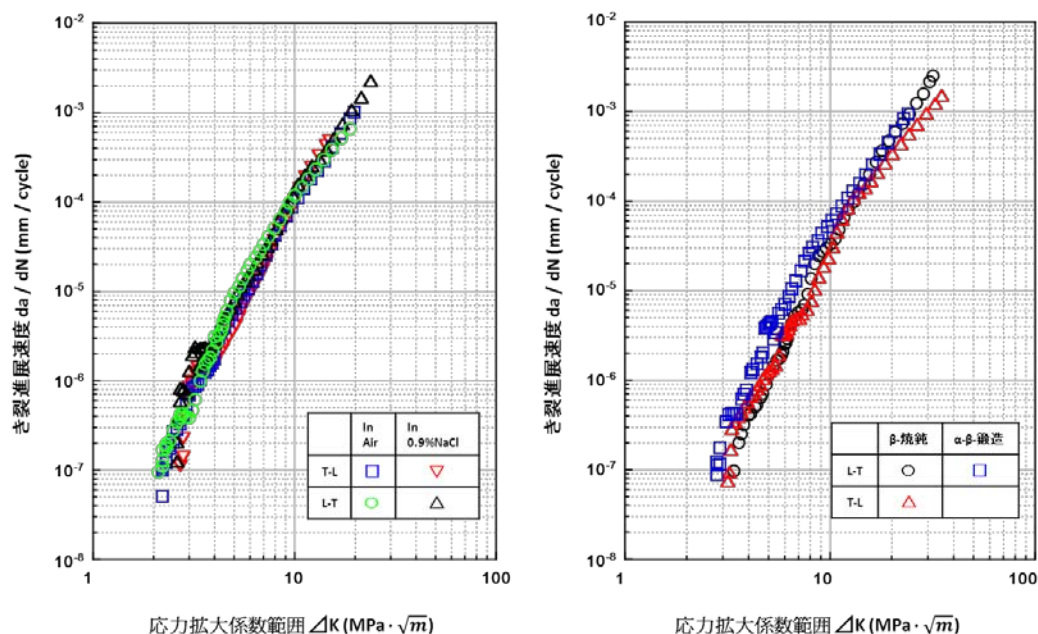


図 2-1-14 高生体適合性 Ti 合金の疲労亀裂進展試験結果

【高生体適合性 Ti 合金の耐食性評価】

生体内では、塩化物(Cl)イオンの存在により金属材料では腐食が進行する。図 2-1-15 に示すように材料表面に生成する酸化皮膜(厚さ数ナノメートル)が緻密で強固であるほど、皮膜が溶解しにくく、また、皮膜を通過して溶出する金属イオンの量が少なくなるため、生体適合性が向上する。この酸化皮膜の強固さと安定性の度合により金属材料の生物学的安全性が変化する。そのため、酸化皮膜の安定性評価試験は、生物学的安全性試験の代替試験として有用となる。

この酸化皮膜は、電子顕微鏡観察技術の急速な進歩[集束イオンビーム(FIB)加工で調製後の電界放射型透過電子顕微鏡(FE-TEM)]により直接観察した。細胞培養液中で 0 V vs. SCE までアノード分極した後の酸化皮膜の FE-TEM 組織を図 2-1-16 に示す。図 2-1-16(b)には、酸化皮膜の EDX を用いた組成分析結果を示す。角度分解 XPS の原理を図 2-1-15(4)に示す。入射軟 X 線に対して、試料を回転させ光電子の検出角度 (θ) を変化させ、分析深さ d_A を変化させて測定した。次式の関係により、得られる深さ情報が変化する。

$$d_A = 3\lambda \sin\theta$$

非弾性平均自由工程(IMFP) λ (例えば、 TiO_2 の $\lambda: 2 \text{ nm}$)を算出し、酸化皮膜の厚さ d を算出した。 λ の計算に際しては、例えば、 TiO_2 の密度: 4.23 g/cm^3 、 TiO_2 の価電子数: 16、バンドギャップに関しては、アナターゼで 3 eV、ルチルで 3.2 eV であり、約 3 eV で計算した。高生体適合性 Ti 合金を用いて、イーグル培養液中で 0 V vs. SCE までアノード分極した後の酸化皮膜の角度分解 XPS 結果を図 2-1-16(c)~(f)に示す。図 2-1-16(c)~(f)には、各元素の狭領域スキャン(ナロースキャン)を示し、検出角度が 90° の場合には、メタルのピークが僅かにみられるが、 40° および 20° の検出角ではみられない。

酸化皮膜の強さと安定性の度合を、図 2-1-17 に示した JIS T 0302 に準じたアノード分極試験によって評価した。測定溶液は、図 2-1-17 に示した。アノード分極試験では、自然浸漬電位からアノード(+)側に電位を付加することで、酸化皮膜を通過する電子の量を把握するため、アノード分極曲線の電流値が低いほど酸化皮膜が強固で安定となる。高生体適合性 Ti 合金のアノード分極曲線を図 2-1-18 および図 2-1-19 に示した。Ti-6Al-4V 合金に比べて電気化学的に酸化皮膜が安定であることがわかった。また、アノード分極試験において得られるアノード分極曲線で、0 V vs. SCE を示す電流密度および $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位などを比較することで高生体適合性 Ti 合金の皮膜の強さを他のインプラント用合金と比較した結果を図 2-1-19(c)および(d)に示す。具体的には、Ti 合金(Ti-6Al-4V および高生体適合性 Ti 合金)、Co-28Cr-6Mo 合金、Zr-2.5Nb 合金(ASTM F 2384)、ステンレス鋼(JIS T 7403-1)を用い、アノード分極曲線において $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位(E_{10})の pH による変化を図 2-1-19(d)に示す。ISO 16428 および ISO 16429 に規定された溶液を含め、0.9%NaCl(pH=5.6)、リンゲル液(pH=5.5)、細胞培養液(イーグル MEM, pH=7.5)、PBS(−)(pH=7.5)、1.8%NaCl、2.7%NaCl、3.6%NaCl、4.5%NaCl、0.9%NaCl 溶液に HCl を加え pH を 1、2、3、4、5 および 6 に調製した水溶液、0.01%乳酸(pH=3.5)、0.05%乳酸(pH=3)、1%乳酸水溶液(pH=2)、0.01%HCl(pH=2)、子牛血清(pH=7.4) および人工唾液(pH=6.4)の各種溶液中で測定したアノード分極曲線から、 $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位を測定した。高生体適合性 Ti 合金の $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位は、ステンレス鋼および Co-28Cr-6Mo 合金に比べ高く、不動態皮膜が強固となる。また、Ti 合金間の比較では、Ti-6Al-4V に比べて、高生体適合性 Ti 合金では、酸化皮膜が強固で長期生体内での生体適合性が優れることが明らかとなった。

さらに、酸化皮膜の強さは、図 2-1-15(3)に示したようにインピーダンス試験により抵抗値としても評価できる。

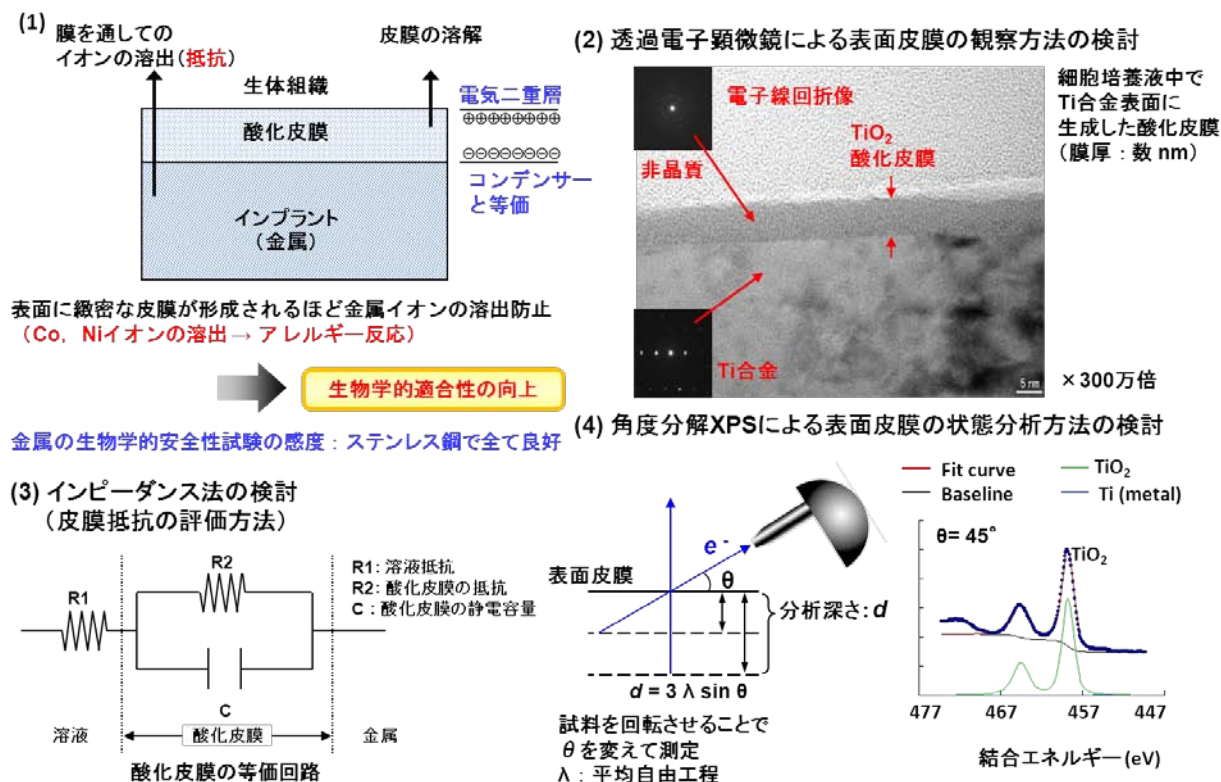


図 2-1-15: 高生体適合性 Ti 合金の耐食性評価

高生体適合性Ti合金表面の酸化皮膜のFE-TEM組織

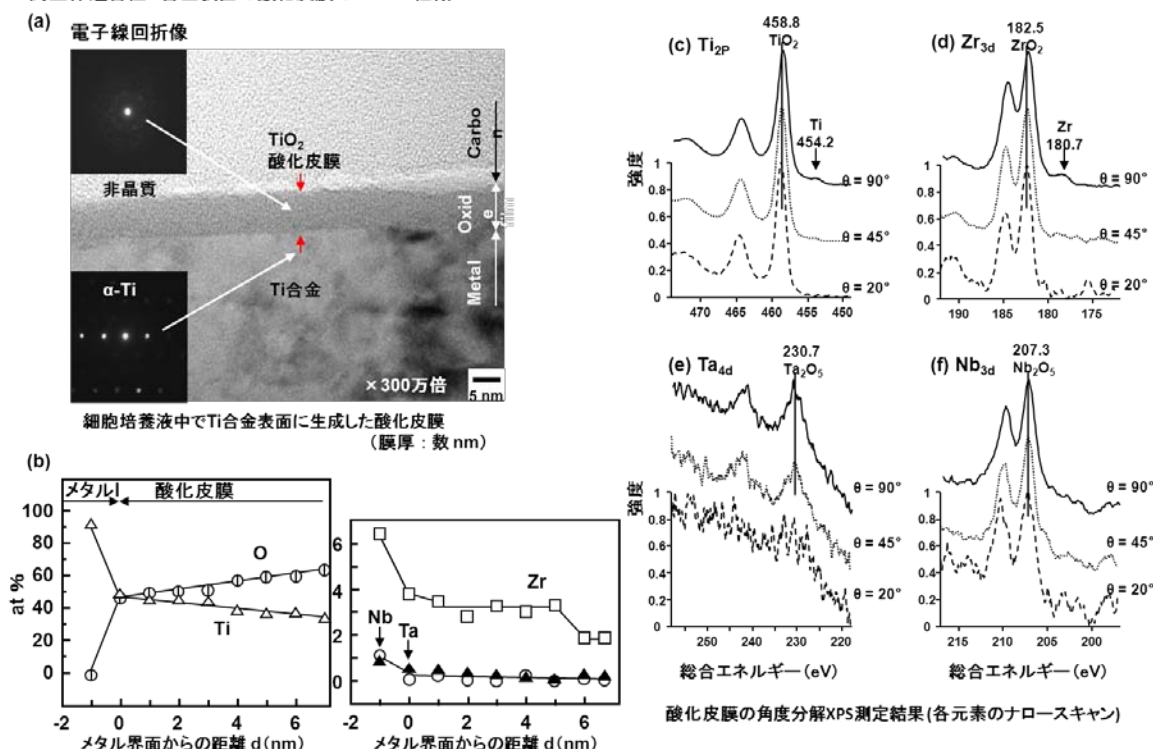


図2-1-16: 高生体適合性Ti合金の不動態皮膜のFE-TEM組織およびXPSによる組成解析

JIS T 0302: 金属系生体材料のアノード分極試験により評価。

測定溶液にISO16428 及び ISO 16429に推奨されている加速試験溶液を加えて評価。

- ・ リンゲル液 (pH = 6.4)
- ・ PBS(-) (pH = 6.9)
- ・ 子牛血清 (pH = 7.5)
- ・ イーグル培養液 (pH = 7.5)
- ・ 0.9% NaCl (pH = 5.6)
- ・ 0.9% NaCl + HCl (pH = 1, 2, 4, 6)
- ・ 1.8% NaCl (pH = 5.6)
- ・ 2.7% NaCl (pH = 5.6)
- ・ 3.6% NaCl (pH = 5.9)
- ・ 4.5% NaCl (pH = 5.7)
- ・ 1% 乳酸 (pH = 2.1)



図2-1-17: 高生体適合性Ti合金表面に生成する不動態皮膜の電気化学的安定性の評価

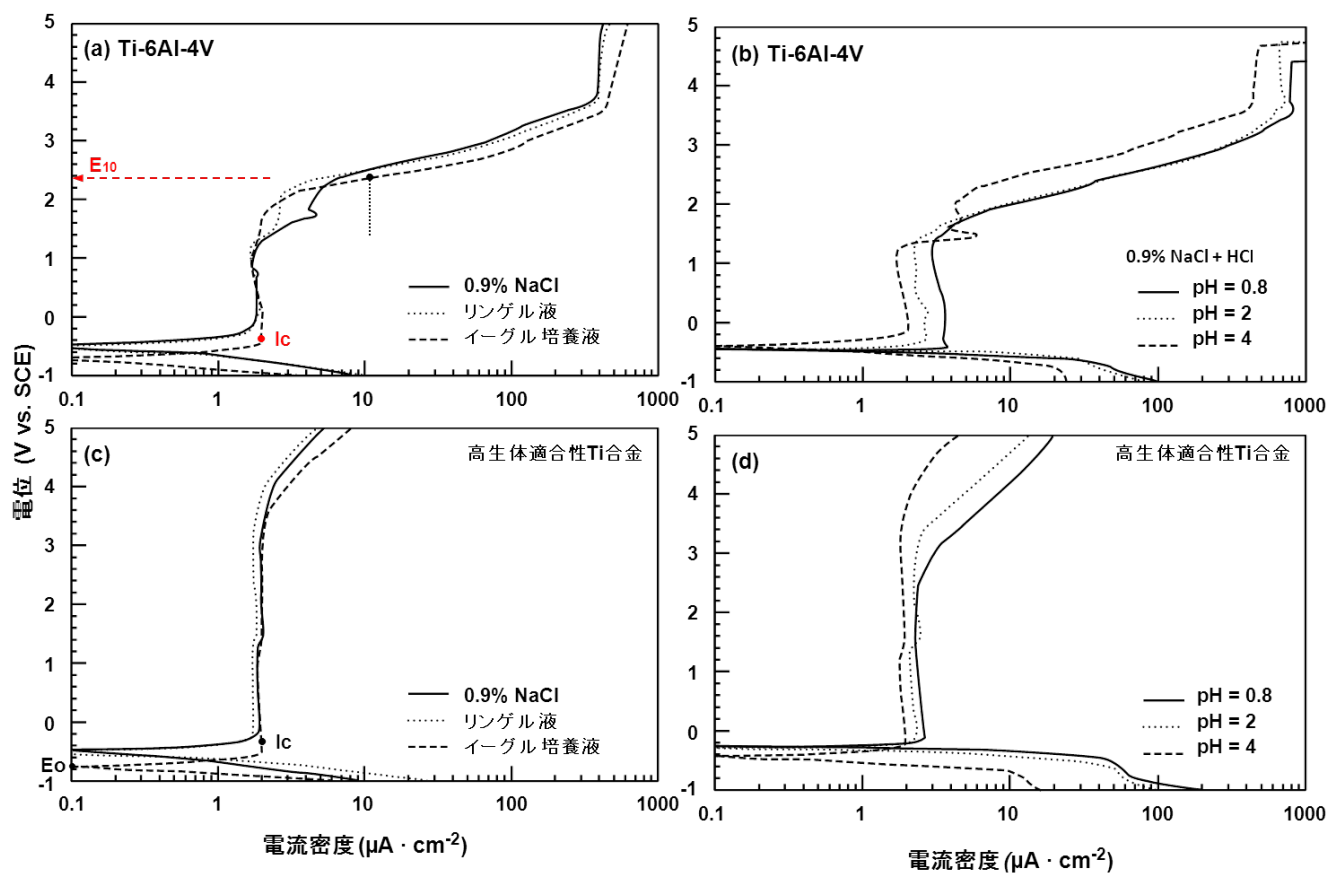


図 2-1-18: 高生体適合性 Ti 合金のアノード分極曲線の比較

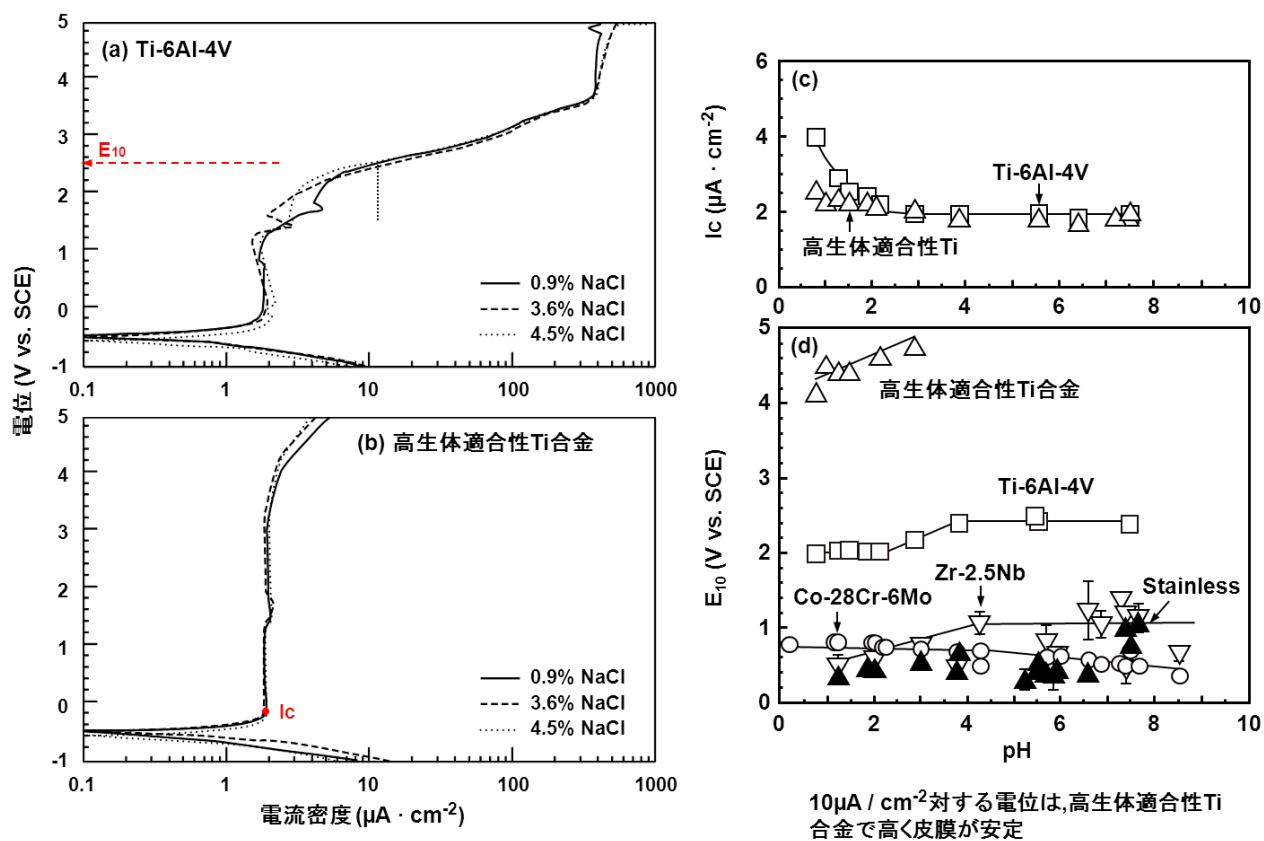


図 2-1-19: 高生体適合性 Ti 合金のアノード分極曲線による耐食性評価

2-1-4 生物学的安全性評価

【概要】

GLP(Good Laboratory Practice)準拠下での生物学的安全性試験(細胞毒性試験、骨内埋植試験)を実施する。骨内埋植試験は、ラットの大腿骨に埋植し、薄切標本による病理組織学的な解析を実施する。

【実施内容】

細胞毒性は、陰性で細胞毒性無し、高生体適合性 Ti 合金の骨組織適合性は、良好であることが明らかとなった。以下に得られた結果を示す。

直径 1.2 mm、長さ 2.5 mm の丸棒および 2 cm×2 cm×1 mm の板材(裏表面積: 8 cm²/枚)を用いて、生物学的安全性試験を実施した。なお、表面は、1000 番の耐水研磨後、エタノールに浸漬し超音波洗浄した。試料は、121℃で 15 分間の高圧蒸気滅菌を行った。

培養細胞を用いる細胞毒性試験では、試料を 121℃で 15 分間の高圧蒸気滅菌を実施した。被験試料 6 cm²当たり 1 mL の細胞培養液を加えて、37℃で 24 時間抽出した。ラットを用いた骨内埋植試験では、高圧蒸気滅菌を実施した後、10 匹以上のラットを用いて、被験試料又は対照試料(コントロール)を左右の大腿骨に 1 箇所ずつ埋植した。病理組織解析は、非脱灰標本によるビラヌエバ・ゴールドナー染色後に病理組織観察を行った。

ISO で規定されている埋植試験期間および骨組織適合性の評価方法を図 2-1-20 に示す。図 2-1-20(a)~(c)に示したようにインプラント周囲に形成した骨形成率、新生骨の厚さ、骨接触率が、骨組織適合性の評価指標となる。埋植材料の周囲には、新生骨が生成し、Ti-6Al-4V および高生体適合性 Ti 合金間では、顕著な有意差はみられなかった。

生物学的安全性評価

動物	埋植期間(週)				
	12	26	52	78	(104)
ラット	○	○	○		
モルモット	○	○	○	○	
うさぎ	○	○	○	○	○
犬	○	○	○	○	○

(TST 0011 骨組織の薄切標本の作製方法に準拠)

材料

純金属 : V, Al, Zr, Nb, Ta

合金 : Ti-Ni, Ti-6Al-4V,

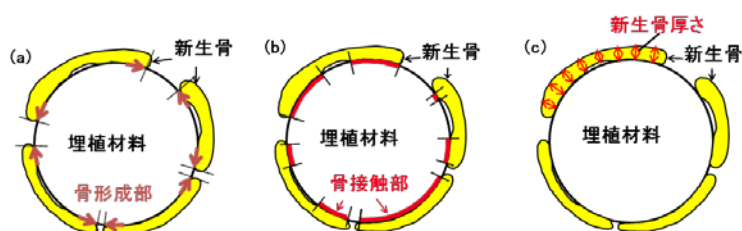
高生体適合性Ti合金

ラット大腿骨内に埋植

骨形成能を評価

埋植期間

4 W, 12 W, 26 W



非脱灰標本により骨形成能を評価

(a) 骨形成率 (%) = (骨形成部の長さの合計) / (埋植材料の周囲長) × 100

(b) 骨接触率 (%) = (骨接触部の長さの合計) / (埋植材料の周囲長) × 100

(c) 新生骨厚さ (%) = (新生骨の面積) / (骨形成部の長さ)

図 2-1-20: 埋植試験期間および骨組織適合性の評価方法

2-2 患者に最適な脊椎インプラントの設計・加工技術の開発

近年、脊柱変形(脊柱の弯曲異常で、側弯症、前後弯症)、変形性椎間板症(椎間板の変性で、椎間板ヘルニア等)、脊椎骨折(脊椎圧迫骨折等)、脊柱管狭窄症(脊柱管内が狭くなり、神経根が圧迫される状態)、脊椎すべり症(上位の椎体が下位の椎体より前方に移動した状態)及び脊椎腫瘍(脊椎に発生した腫瘍)等の脊椎疾患患者が増加する傾向にある。

これらの脊椎疾患の手術においては、脊椎インプラント(インストゥルメンテーション)が広く用いられる。まず、主要な脊椎疾患と主な手術手技についてまとめ、現状の脊椎インプラントの問題点について考察する。

なお、本節にて取り上げる脊椎の位置や椎骨各部の名称は、図 2-2-1 及び図 2-2-2 を適宜参照のこと。

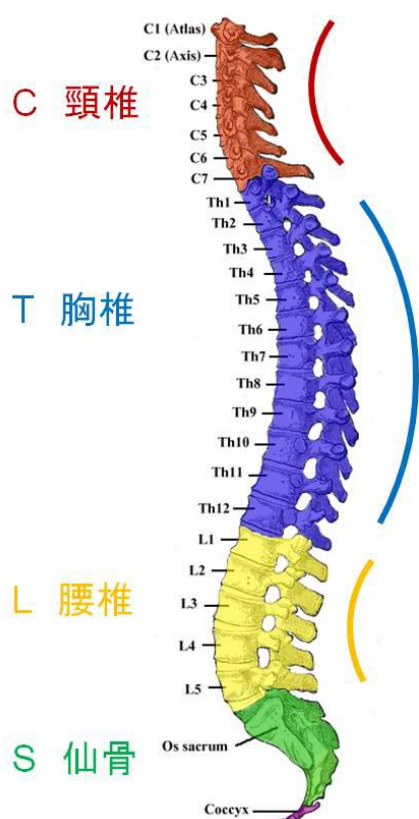


図 2-2-1: 脊椎各部の名称

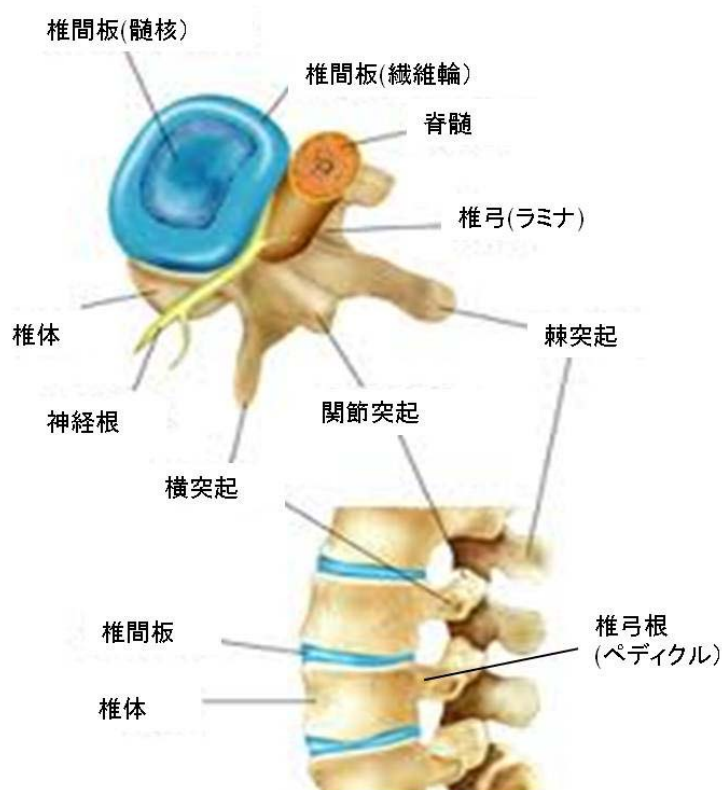


図 2-2-2: 椎骨各部の名称

【主要な脊椎疾患と手術手技】

● 脊柱変形

脊柱が異常弯曲する疾患で側弯症、前弯症、後弯症がある。側弯症は脊柱が横に曲がる症例で、多くは脊柱自体のねじれを伴う。症例数は年 5,000 例程度で、多くの患者は思春期の女兒である。

外科的療法としては、後方固定インプラントをロングに固定し、脊椎の弯曲を矯正する手技が行われる。

- 変形性椎間板症

椎間板の変性による疾患で、椎間板ヘルニアが代表的である。椎間板ヘルニアは髄核や繊維輪等が脊柱管内に突出又は脱出した状態であり、腰痛、坐骨神経痛を伴う。

外科的療法としていくつか手法があるが、なかでも Love 法が一般的である。Love 法は後方アプローチで椎弓の一部を切除ののち突出している髄核等を摘出する手術であり、9 割方の椎間板ヘルニアが根治するとされている。

- 脊椎骨折

脊椎骨折、特に椎体圧迫骨折は、高齢化社会を迎えている日本において非常に増加している症例である(年 37,000 症例)。これは、加齢により骨密度が低下した高齢者の骨粗鬆症患者が増加していることが原因である。

外科的療法としては、圧潰した椎体にセメントを充填し整復と固定を行う椎体形成術が行われる。その後の脊椎の固定を得るため、後方固定インプラントが同時に用いられる。

- 腰椎脊柱管狭窄症

脊柱管狭窄症は様々な原因により脊柱管が狭くなり脊髄神経が圧迫される症例である。腰痛や下肢神経症状を伴う。

外科的療法としては、狭窄している脊柱管の椎弓を切除し圧迫を緩和する除圧術の後、不安定化した脊椎を固定するため固定術が行われる。

- 脊椎すべり症

すべり症は上位椎骨が下位椎骨上を前方に転移する症例で、下部腰椎(L4、L5)レベルで発生する。腰痛や下肢神経症状を伴う。さらに、放置すると荷重の懸かり方がずれているため脊柱前弯症や骨盤の後傾につながる。(年 10,000 症例)

外科的療法として多く適用されているのは、後方椎体間固定術(PLIF : Posterior Lumbar Interbody Fusion)である。PLIF はすべりの発生している椎体間をケージと呼ばれるインプラントで一体に固定する手法で、同時に後方固定インプラントでの固定が行われることが多い。

- 脊椎腫瘍

脊椎を原発とする(転移性でない)腫瘍の大部分は椎体から発生する。この腫瘍の大部分は良性の腫瘍である。(年 4,000 症例)

外科的療法は化学的療法や放射線療法と併用され、手術としては前方アプローチの手術が多い。

このように、脊椎疾患の外科的療法には特に日本においては後方固定型の脊椎インプラントが使用されるケースが多い。インプラントの適切な組み合わせによってさまざまな脊椎疾患に適応があり、実際に使用されている後方固定型の製品群を用意する事は、脊椎外科の市場に進出するためには必須となる。よって本研究では、市場性の高いこのタイプの脊椎インプラントを中心に設計開発及び加工技術の開発を行った。

【現状の脊椎インプラントの問題点】

現状の整形インプラント治療では、高齢者の骨折など高齢化社会の到来に伴い使用量は急増しているが、整形インプラントの約 90%が欧米からの輸入に依存する傾向が続いている。そのため、欧米人の平均的な体形及び身体の動きに基づき、インプラントが設計されており、東洋人と欧米人では骨格構造が異なり、患者の骨格構造及び症例に不適合な部分が存在し、患者の骨をインプラントに合わせて削ることで生体に適合させ対応することが多い。つまり、患者の骨格および骨形状には個体差があり、生体との不適合問題を解決することが急務となる。また、インプラントを構成する材料もインプラント用に開発された材料ではなく一般工業用材料を転用されることで対応しているケースが多い。

このような材料に起因する問題、欧米人と東洋人との体軀や骨格構造の違いに起因する生体との不適合性の問題に加え、上半身の体重を常に支え続ける脊椎インプラントは、その使用方法に起因する加重部に特有の問題がある。脊椎インプラントは、変形、骨折や手術により不安定化した脊椎同士を固定し、適切な位置に整列させ、脊椎の安定化を図る役割を担っている。そのため、緩み等で手術時に敷設した位置からインプラントが移動してしまうとその本来の役割を果たさなくなり、脊椎の不安定化を招くこととなる。特に骨粗鬆症患者においては、ペディクルスクリューのバックアウトによる骨/インプラント間の固定性の低下が問題となっている。また、ロッド/スクリュー連結部の緩みも不安定化を誘発する原因の一つである。

【本研究開発の目標】

上述のような現状の脊椎インプラントの問題点を解決するため、本研究開発では、以下のような目標を設定した。

- ・ 生体との不適合を解消し患者に最適な治療を実現するため、患者の CT 画像から患者の脊椎の構造に最適化したインプラントを設計・加工する技術を開発する。
- ・ 生体適合性の高い材料を使用し、固定性に優れ、脊柱に負荷される高応力下でも曲がらず緩みにくい構造の脊椎インプラントを設計開発し、最適化を行う脊椎インプラントの基準とする。

2-2-1 骨格構造に最適なインストゥルメンテーションの設計・加工技術の開発

【概要】

患者の X 線 CT 画像に基づき、骨格構造、脊椎の動き及び症例に最適化した脊椎インプラントを設計・加工する技術を確立する。具体的には、CT 画像等から脊椎の内・外側皮質骨の骨輪郭を抽出し構築した 3 次元骨モデルに基づき、接触する骨形状に最適化したインプラントを臨床医と連携して設計する。設計の際には、脊椎の骨形状に最適な太さと大きさとし、脊柱にかかる負荷に対して、ロッドとスクリューの連結部が滑らない構造とし、固定力不足を解消する。強度・剛性不足による破損と湾曲を防止した製品とする。素材の疲労強度、製品のデザイン、製品にかかる負荷荷重等から製品の耐久性等を検討し、力学的安全性を検証する。検証後、インプラントの設計デザインを 3 軸又は 5 軸加工機に転送し、脊椎インプラントを試作する。

【実施内容】

生体との不適合を解消し患者に最適な治療を実現するため、患者の CT 画像から患者の脊椎の構造に最適化したインプラントを設計・加工する技術を開発する。患者の CT 画像に最適化するためのベースとなるインプラントの設計開発については次項「2-2-2 固定性に優れたペディクルスクリューの開発」に譲り、本研究においては、CT 画像から骨形状を抽出するシステムの構築、骨格構造に最適化したカスタムメイド製品の設計開発、カスタムメイド製品の製造技術の開発、及び医師から患者の CT 画像等を提供していただき、最適化したインプラントを供給するための全体のシステムとなるカスタムメイドインプラント設計支援システムの開発を行った。

2-2-1-1 CT画像から骨形状を抽出するシステムの構築

第 11 胸骨から仙骨までを 1mm ピッチで撮影した CT 画像を用い、骨形状の抽出を行った。実際に行った処理を以下に示す。

- (1) Dicom 画像を読み込み、Thresholding により CT 画像上の骨部分のみを抽出する。
- (2) 抽出部をまとめて 3D オブジェクトを作成する。
- (3) セグメンテーションを行い、1 つの椎骨を抽出する。
- (4) ラッピングを行い、椎骨の表面形状を整える。
- (5) (3)、(4)を繰り返し、必要な椎骨すべてを抽出する。

2-2-1-2 骨格構造に最適化したカスタムメイド製品の設計開発

抽出し 3D 化した脊椎の骨モデルにあわせ、基準となる脊椎インプラントの設計パラメータを変更し、骨モデルへの最適化を行った。本研究では、第 2 腰椎(L2)の椎体骨折に椎体再形成術を行い、そののち後方固定インプラントにより上 2 下 2(T12、L1、L3、L4)の固定術を行う手術を仮定し最適化を行った。実際に行った処理を以下に示す。

- (1) 椎弓根(ペディクル)の中心を通る軸をとりペディクルスクリューの軸を決定する。椎弓根の径に合わせペディクルスクリューの径を決定する。(図 2-2-3)
- (2) 生理的湾曲に合わせロッドの中心軸の曲がりを決定する。
- (3) ロッドを設置し、ロッドの軸を中心とする円筒と(1)の軸との交点を、ペディクルスクリューのスクリューヘッド位置とする。(図 2-2-4、図 2-2-5)
- (4) 椎体の大きさに合わせペディクルスクリューの長さを決定する。



図 2-2-3: ペディクルスクリュー挿入図(L4)

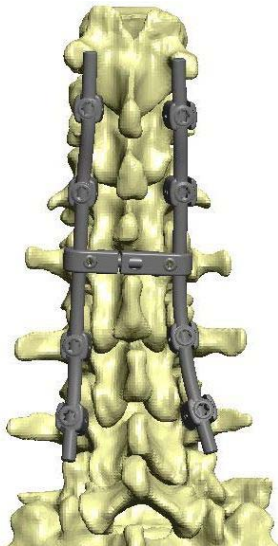


図 2-2-4: アセンブリ背面図

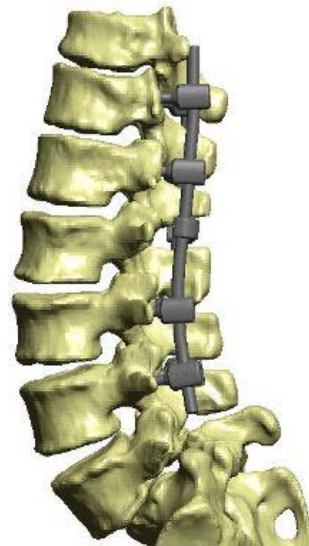


図 2-2-5: アセンブリ側面図

2-2-1-3 骨格構造に最適化したカスタムメイド製品の製造技術の開発

CT 画像に合わせて設計パラメータを変更したインプラントを実際に加工するために、設計者は必要なインプラントの部品リストとともに、設計パラメータを反映した製造用図面を製造側に渡す。

製造側で CAM を使用した場合、インプラントの 3D モデルを変更し、モデルに合わせてパスを変更し、パスに合わせ NC プログラムを生成して加工機に転送する作業が必要となるが、脊椎インプラントのように部品点数が多くなるとこの手間が無視できない時間ロスとなる。そのため本研究では、もっとプリミティブに NC プログラムを直接変更する事とした。例えばペディクルスクリューでは、最適化設計によってねじ山径、ねじ谷径、全長、ねじ長さ、ねじの切り上がりの始まる位置が変更されるが、このうち独立して変更できるのはねじ山径と全長の 2 パラメータが主である。そこで、この独立なパラメータを NC プログラムのヘッダーで入力できるようにし、それを参照してパスが自動的に変動するように NC プログラムを製作した。これにより、CAM を介することなく加工機上でオペレータが即座に設計変更を反映できるようになった。

2-2-1-4 カスタムメイドインプラント設計支援システム

CT 画像から骨形状を抽出する工程、骨格構造に最適化したカスタムメイド製品の設計を行う工程、及び医師から患者の CT 画像等を提供していただき最適化したインプラントを供給するまでの全体のフローをまとめ、カスタムメイドインプラント設計支援システムを開発した。本交通事故、落下事故等の救急の脊椎損傷には対応できないが、慢性疾患の多い脊椎外科においては医師の要望を十分に満足する納期が達成できたと考えられる。

2-2-2 固定性に優れたペディクルスクリューの開発

【概要】

脊柱側弯症を中心としたペディクルスクリューを開発する。ペディクルスクリュー固定プラグヘッドの形状は、星形状等、ねじの断面は、固定力の高い構造とし、従来品よりもロッドへの押しつけ力を向上させ、少ないトルク力で確実に固定する構造とする。

また、骨が脆い骨粗鬆症患者等に対して固定性を向上させるため、ねじ山の形状、ねじ山の曲率、ピッチ、ねじ山高さ、谷形状等を改良し、破損せず固定性に優れたスクリューを設計・加工することで、固定強度を 1.2～1.5 倍程度に向上させる。また、骨粗鬆症等の患者の骨状態に応じた固定性に優れたスクリューを開発する。

【実施内容】

前項「2-2-1 骨格構造に最適なインストゥルメンテーションの設計・加工技術の開発」では、生体との不適合を解消し患者に最適な治療を実現するため患者の CT 画像から患者の脊椎の構造に最適化したインプラントを設計・加工する技術について述べたが、これを実現するためには患者の CT 画像に最適化するためのベースとなるインプラント製品が必要である。本項においては、このベースとなるインプラントの設計開発について記載する。

2-2-2-1 アセンブリ

本研究では、第 2 腰椎(L2)の椎体骨折に椎体形成術を行い、そののち後方固定インプラントにより上 2 下 2(T12、L1、L3、L4)の固定術を行う手術を仮定しインプラント群の設計開発を行った。

設計開発を行ったインプラントはペディクルスクリュー、ロッド、プラグ及びコネクタである。すべての部品の製造に「2-1 インプラント用(高品質・少量・多様な医療用)部材製造技術の開発」にて開発した高生体適合性 Ti 合金の丸棒を使用し、生体適合性の向上を図った。実際に製造した製品群は脊椎の模擬骨に設置し、操作性、固定性等に問題がないことを確認した。

2-2-2-2 ペディクルスクリュー

ペディクルスクリューは椎骨後部の椎弓根(ペディクル)の中心を通し、椎体までを固定するスクリューである。骨/インプラントの固定性を決める重要な部品となる。ペディクルスクリューはスクリュー部、ヘッド部、プレート部の 3 部品で構成される。主要な設計パラメータは表 2-2-1のとおり。

表 2-2-1: ペディクルスクリューの設計パラメータ

パラメータ	サイズ	最適化設計で変更可
ねじ山径	φ 6.0mm	○
ねじ谷径	φ 4.0mm	○
ねじ有効長さ	45mm	○
ねじピッチ	2.5mm	
ドライバサイズ	Hexalobular No.20	
ロッド径	φ 5.0mm	
ヘッド部サイズ	10mm×10mm×高さ 13mm	
首振り角度	25 度	

椎体は内側がスポンジ状の海綿骨(キャンセラス)、外側が緻密で強固な皮質骨(コーティカル)で構成される。椎弓根は皮質骨で構成される。したがって、ペディクルスクリューは先端部が椎体内の海綿骨を固定し、ヘッドに近いスクリュー基部は椎弓根の皮質骨を固定することとなる。

2-2-2-3 ロッド

ロッドはそれぞれのペディクルスクリューをつないで脊椎を整列させ、荷重を受けるインプラントの基幹部品である。主要な設計パラメータは表 2-2-2のとおり。

表 2-2-2: ロッドの設計パラメータ

パラメータ	サイズ	最適化設計で変更可
ロッド径	φ5.0mm	
全長	200mm	○
曲がり	R500mm	○

2-2-2-4 プラグ

プラグはペディクルスクリューとロッドを連結する部品である。連結部の緩みはインプラントと脊椎の不安定化につながるため、固定力が重要である。主要な設計パラメータは表 2-2-3のとおり。

表 2-2-3: プラグの設計パラメータ

パラメータ	サイズ	最適化設計で変更可
ねじ外径	φ8mm	
ねじピッチ	1mm	
ドライバサイズ	Hexalobular No.25	

2-2-2-5 コネクタ

コネクタはロッド/ロッド間を連結しインプラント全体の固定の安定化を図る部品である。主要な設計パラメータは表2-2-4のとおり。

表 2-2-4: コネクタの設計パラメータ

パラメータ	サイズ	最適化設計で変更可
ロッド径	φ5.0mm	
ロッドーロッド間隔	33mm～48mm	
連結部の径	φ4.5mm	

2-3 患者に最適な脊椎インプラントの性能評価

【概要】

脊柱側弯症を中心とした脊椎ロッドとペディクルスクリューを中心に実施する。耐久性試験及び模擬骨を用いた性能評価試験を実施した。脊椎ロッド及びねじ部の耐久性に関しては、医療用 JIS 規格に準じた 4 点曲げ試験により、強度、剛性、耐久性試験を実施し、従来品と同等以上の性能とする。また、模擬骨へのスクリューのねじ込み試験を行い、最大ねじ込

みトルク力を評価する。また、ねじ込み後の引き抜き強度試験により、最大引き抜き荷重を評価する。

2-3-1 ねじ込みトルク試験

ペディクルスクリューのねじ込みトルクは医師の手術のしやすさに影響する。ねじ込みトルクが小さければ、手術時間の短縮や術中の事故の防止につながり、ひいては患者の負担軽減に寄与することとなる。

〈試験方法〉

金属製骨ねじの機械的試験方法 (JIS T 0311) に準拠。

試験用模擬骨として、Sawbones 社製 Solid Rigid polyurethane 20 pcf を使用した。

模擬骨にφ4.2 の下穴をあけ、試験検体 5 ピッチ分をねじ込み、ねじ込み最大トルクを測定した。

〈試験結果〉

結論として、今回開発品は比較製品に比べ医師の手術のしやすさが向上している。つまり手術時間の短縮や術中の事故の防止につながり、ひいては患者の負担軽減が期待できる。

2-3-2 引き抜き強度試験

ペディクルスクリューの引き抜き強度はインプラントと骨との固定性に大きく影響する。特に骨粗鬆症患者においてはペディクルスクリューのバックアウトによる固定性の低下、不安定化が問題となっており、スクリューの引き抜き強度を確保する事は今後の販売戦略上、大きなメリットになり得る。

〈試験方法〉

金属製骨ねじの機械的試験方法 (JIS T 0311) に準拠。試験検体や模擬骨は、前項「2-3-1 ねじ込みトルク試験」で使用した物と同一である。ねじ込み試験後の検体をそのまま使用し、10 mm/min の速度で引き抜き、最大引き抜き荷重を測定した。

〈試験結果〉

結論として、今回開発品の骨/インプラントの固定力は良好であった。

2-3-3 脊椎ロッドの耐久性試験

脊椎固定用スクリュー、プレートおよびロッドの曲げ剛性、曲げ強度および耐久性は、JIS T 0312 に準じた 4 点曲げ試験法により評価できる。試験条件としては、荷重ローラ間距離：36 mm、支持ローラ間距離：109 mm、荷重ローラ間距離：支持ローラ間距離=1：3、波形：サイン波、応力比(最小荷重/最大荷重)R=0.1、周波数：3 Hz で行った。L-N(縦軸に最大荷重、横軸に破断までの繰り返し回数を対数表示)曲線を用いて、耐久性を評価した。疲労強度の高い高生体適合性 Ti 合金製脊椎ロッドは、高い耐久性を示すことが明らかとなった。

第3章 全体総括

3-1 研究開発後の課題

本事業では第2章でまとめた研究開発を行ってきたが、世界一厳しい薬事製造承認の取得および上市に至るまでにはいくつかの課題が残されている。

1. 本事業では、平均的なサイズの脊椎インプラントを設計し試験を行っている。そこでペディクルススクリュー、ロッド、プラグ、コネクタについては、サイズバリエーションを詳細に設定する必要がある。
2. サイズバリエーションを設定した後、脊椎インプラント固定術に必要な手術器械を複数の医師との連携により設計開発する必要がある。また、使いやすくシンプルであることが必須となる。
3. カスタムメイドインプラントの実用化に際して、形状や寸法といったカスタム化の範囲を設定する必要がある。
4. 薬事製造認可のためには、試験費用が多くかかる生物学的安全性試験の充実を図る必要がある。
5. 医薬品医療機器総合機構との密な相談と薬事承認の取得が、かなり高いハードルとなる。

3-2 事業化の見通し

平成27年度に薬事承認申請を提出し、平成28年度中の上市(販売)を目指していく。
さらに、経済産業省が支援している下記の「医療の国際化事業」と連携することで市場の拡大を図る。

学会発表および誌上発表

【学会発表】

- (1) 宮代佳奈：“カスタムメイドインプラントの力学的安全性検討法の開発”，第 2 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会，(2012.9)
- (2) 宮代佳奈，盛田延之，岡崎義光，叶新華：“高生体適合性材料を用いたカスタムメイドインプラントの開発”，第 25 回バイオエンジニアリング講演会，(2013.1)
- (3) 宮代佳奈，盛田延之，岡崎義光，叶新華：“カスタムメイドインプラントの設計支援システムの開発”，第 39 回日本臨床バイオメカニクス学会，(2012.11)
- (4) 岡崎義光：“カスタムメイド医療機器について”，産総研オープンラボ 医療機器レギュラトリーサイエンス研究会講演会「医療機器開発のためのレギュラトリーサイエンスの展開」，(2012.10)

【誌上発表】

- (1) Y. Okazaki: On the effects of hot forging and hot rolling on the microstructural development and mechanical response of a biocompatible Ti alloy, Materials, Vol.5 No.8, (2012), p.1439-1461.
- (2) Y. Okazaki: Comparison of fatigue properties and fatigue crack growth rates of various implantable metals, Materials, Vol.5 No.12 (2012), p.2981-3005.
- (3) 岡崎義光： 整形外科用インプラントのミクロ組織と機械的性質，材料試験技術，Vol.58 No.1, (2013), p.19-26.

【参考文献】

- (1) ASTM F2384, Specification for Wrought Zirconium-2.5Niobium Alloy for Surgical Implant Applications.
- (2) 平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発 0301 第 20 号 「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」

検索文献リスト

1. 脊椎インプラント開発関連(国内文献)

(ロッド・ペディクルスクリュー・人工椎体・スペーサー・頚椎・腰椎・胸腰椎等)

- [1] 野田 智之, 原 政人, 中島 康博, 服部 新之助, 吉田 純, 頭蓋頚椎移行部病変に対する後方固定術-C1 外側塊スクリュー/C2 椎弓根スクリューの有用性, 日本脊椎外科研究会機関誌, 21(1), p. 11-18, 2007.
- [2] 松下 富春, 小久保 正, D. K. Pattanayak, 山口 誠二, 竹本 充, 藤林 俊介, 中村 孝志, 土井 研児, 北垣 壽, チタン多孔体を用いた脊椎固定術用椎間スペーサーの開発, 生命健康科学研究所紀要, 5, p. 20-29, 2009.
- [3] 川原 範夫, 富田 勝郎, 村上 英樹, 羽藤 泰三, 腰椎変性すべり症の staging 分類と腰痛, 日本腰痛会誌, 10(1), p.46-55, 2004.
- [4] 杉田 誠, 武井 寛, 橋本 淳一, 仲野 春樹, 荻野 利彦, 超高分子量ポリエチレンケーブルを用いた G-rod segmental spinal instrumentation(SSI) 法の強度特性, 臨床整形外科, 43(6), p. 573-578, 2008.
- [5] 尾田 十八, 坂本 二郎, バイオメカニクスによる人工関節・脊椎の開発研究, 金沢大学大学教育開放センター紀要, 21, p. 1-10, 2001.
- [6] 但野 茂, 人工股関節置換大腿骨と前方固定脊椎の三次元リモデリングシュミレーション, 日本機械学会論文集 (A 編), 64(622), p. 310-317, 1998.
- [7] 赤丸 智之, 川原 範夫, 安竹 秀俊, 村上 英樹, 羽藤 泰三, 栗森 世里奈, 上原 健治, 渡部 公正, 庭田 満之, 久門 弘, 富田 勝郎, 頚椎椎弓根スクリューの合併症と挿入精度に関する臨床的検討, 日本脊椎脊髄病学会雑誌, 15(1), p. 174, 2004.
- [8] 野尻 賢哉, 日本人脊椎骨の解剖学的、放射線学的研究, 慶應医学, 83(1), p.23, 2006.
- [9] 曾雌 茂, 丸毛 哲史, 茶藪 昌明, 井上 雄, 木田 吉城, 牛久 智加良, 篠原 光, D. M. Spengler, われわれの試作した横孔つき pedicle screw を用いた PMMA augmentation の効果 骨粗鬆症におけるスクリュー引き抜き強度についての検討, 日本脊椎脊髄病学会雑誌, 2(10), p. 1663-1667, 2011.
- [10] 成田 健吾, 新家 光雄, 仲井 正昭, 赤堀 俊和, 織部 一弥, 田村 貴志, 小塚 慎治, 佐藤 静磨, 脊椎固定用低弾性率 β 型 Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr 合金製インプラントロッドの機械的性質, 日本金属学会誌, 72(9), p. 674-678, 2008.
- [11] 高玉 博朗, 木付 貴司, 松下 富春, 小久保 正, 人工関節用チタン金属への生体活性と抗菌性の付与, 生命健康科学研究所紀要, 7, p. 61-66, 2010.

2. 脊椎インプラント開発関連文献(海外文献)

- [1] C. Birkenmaier, B. Wegener, V. Jansson, How to connect a pedicle screw construct to a Ransford Loop: technical note, Eur. Spine J., 19, p. 147-149, 2010.
- [2] D. Kok, M. Grevitt, F. H. Wapstra, A. G. Veldhuizen, The memory metal spinal system in a posterior lumbar interbody fusion (PLIF) procedure: a prospective, non-comparative study to evaluate the safety and performance, Open Orthop. J., 6, p. 220-225, 2012.
- [3] K. M. Cheung, J. P. Cheung, D. Samartzis, K. C. Mak, Y. W. Wong, W. Y. Cheung, B. A. Akbaria, K. D. Luk, Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series, Lancet, 379(9830), p. 1967-1974, 2012.

- [4] C. Yang, X. Wei, J. Zhang, D. Wu, Y. Zhao, C. Wang, X. Zhu, S. He, M. Li, All-pedicle-screw versus hybrid hook-screw instrumentation for posterior spinal correction surgery in adolescent idiopathic scoliosis: a curve flexibility matched-pair study, *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 132(5), p. 633-639, 2012.
- [5] A. L. Carl, S. G. Tromanhauser, D. J. Roger, Pedicle screw instrumentation for thoracolumbar burst fractures and fracture-dislocations, *Spine(Phila Pa 1976)*, 17(8 suppl), p. S317-S324, 1992.
- [6] S. D. Cook, J. Barbera, M. Rubi, S. L. Salkeld, T. S. Whitecloud 3rd, Lumbosacral fixation using expandable pedicle screws: an alternative in reoperation and osteoporosis, *Spine J.*, 1(2), p. 109-114, 2001.
- [7] M. Tabesh, V. Goel, M. H. Elahinia, Shape memory alloy expandable pedicle screw to enhance fixation in osteoporotic bone: Primary design and finite element simulation, *J. Med. Devices.*, 6(3), p. 034501.1-034501.8, 2012.
- [8] M. Chiba, R. F. McLain, S. A. Yerby, T. A. Moseley, T. S. Smith, D. R. Benson, Short-segment pedicle instrumentation. Biomechanical analysis of supplemental hook fixation, *Spine(Phila Pa 1976)*, 21(3), p. 288-294, 1996.
- [9] Q. D. Yin, Z. G. Zheng, J. P. Cai, Pedicle screw fixation with translaminar facet joint screws for the treatment of thoracolumbar fracture, *Chin. J. Traumatol.*, 7(6), p. 354-357, 2004.
- [10] B. G. Santoni, R. A. Hynes, K. C. McGilvray, G. Rodriguez-Canessa, A. S. Lyons, M. A. W. Henson, W. J. Womack, C. M. Puttlitz, Cortical bone trajectory for lumbar pedicle screws, *Spine J.*, 9(5), p. 366-373, 2008.
- [11] F. B. Christensen, M. Dalstra, F. Sejlting, S. Overgaard, C. Bünger, Titanium-alloy enhances bone-pedicle screw fixation: mechanical and histomorphometrical results of titanium-alloy versus stainless steel, *Eur. Spine J.*, 9(2), p. 97-103, 2000.
- [12] S. Vishnubhotla, W. B. McGarry, A. T. Mahar, D. E. Gelb, A titanium expandable pedicle screw improves initial pullout strength as compared with standard pedicle screws, *Spine J.*, 11(8), p. 777-781, 2011.
- [13] H. J. Rack, J. I. Qazi, Titanium alloys for biomedical applications, *Mat. Sci. Eng. C*, 26(6) p. 1269-1277, 2006.
- [14] P. Laheurte, F. Prima, A. Eberhardt, T. Gloriant, M. Wary, E. Patoor, Mechanical properties of low modulus β titanium alloys designed from the electronic approach, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 3(8), p. 565-573, 2010.
- [15] S. B. Kim, K. H. Bak, J. H. Cheong, J. M. Kim, C. H. Kim, S. H. Oh, Biomechanical testing of anterior cervical spine implants: Evaluation of changes in strength characteristics and metal fatigue resulting from minimal bending and cyclic loading, *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 37, p. 217-222, 2005.
- [16] X. N. Gu, W. R. Zhou, Y. F. Zheng, Y. Cheng, S. C. Wei, S. P. Zhong, T. F. Xi, L. J. Chen, Corrosion fatigue behaviors of two biomedical Mg alloys – AZ91D and WE43 – In simulated body fluid, *Acta Biomater.*, 6(12), p. 4605-4613, 2010.
- [17] R. A. Antunes, M. C. de Oliveira, Corrosion fatigue of biomedical metallic alloys: mechanisms and mitigation, *Acta Biomater.*, 8(3), p. 937-962, 2012.
- [18] C. J. Boehlert, C. J. Cowen, C. R. Jaeger, M. Niinomi, T. Akahori, Tensile and fatigue evaluation of Ti-15Al-33Nb (at.%) and Ti-21Al-29Nb (at.%) alloys for biomedical applications, *Mat. Sci. Eng. C.*, 25(3), p. 263-275, 2005.

- [19] C. J. Boehlert, C. J. Cowen, J. P. Quast, T. Akahori, M. Niinomi, Fatigue and wear evaluation of Ti-Al-Nb alloys for biomedical applications, *Mat. Sci. Eng. C*, 28(3), p. 323-330, 2008.

3. 脊椎ロッド破損関連(国内文献)

- [1] 赤澤 努, 小谷 俊明, 根本 哲治, 古志 貴和, 南 昌平, 脊柱変形手術におけるインプラント破損, *日本脊椎脊髄病学会雑誌*, 2(3), p. 613, 2011.
- [2] 赤澤 努, 南 昌平, 高橋 和久, 小谷 俊明, 塙 隆夫, 側弯症患者より抜去した脊椎インプラントの腐食に関する検討, *千葉医学雑誌*, 80(4), p. 180, 2004.
- [3] 細金 直文, 渡辺 航太, 辻 崇, 石井 賢, 中村 雅也, 千葉 一裕, 戸山 芳昭, 松本 守雄, 脊椎全摘術後の遅発性 Instrumentation failure, *日本脊椎脊髄病学会雑誌*, 2(3), p. 547, 2011.
- [4] 伊藤 圭吾, 出口 正男, 折損した Luque rod が直腸へ突破した1例, *日本脊椎脊髄病学会雑誌*, 13(1), p. 187, 2002.

4. 脊椎ロッド破損関連(海外文献)

- [1] J. S. Yang, P. D. Sponseller, G. H. Thompson, B. A. Akbarnia, J. B. Emans, M. Yazici, D. L. Skaggs, S. A. Shah, P. Salari, C. Poe-Kochert, and Growing Spine Study Group, *Spine(Phila Pa 1976)*, 36(20), p. 1639-1644, 2011.
- [2] J. S. Smith, C. I. Shaffrey, C. P. Ames, J. Demakakos, K. M. Fu, S. Keshavarzi, C. M. Li, V. Deviren, F. J. Schwab, V. Lafage, S. Bess, Assessment of symptomatic rod fracture following posterior instrumented fusion for adult spinal deformity, *Spine Affiliated Society Meeting Abstracts*, p. 64-65, 2011.
- [3] T. Okamoto, M. Neo, S. Fujibayashi, H. Ito, M. Takemoto, T. Nakamura, Mechanical implant failure in posterior cervical spine fusion, *Eur. Spine J.*, 21(2), p. 328-334, 2012.

5. ペディクルスクリュー破損関連(国内文献)

- [1] 須田 浩太, 中下位頸椎損傷に対する手術治療, *北整・外傷研誌*, 27, p.79-82, 2011.
- [2] 力丸 俊一, 井口 貴裕, 佐々木 宏介, 前 隆男, 佛坂 俊輔, 野口 康男, 腰椎 pedicle screw 折損防止の工夫, *整形外科と災害外科*, 60(1), p. 109-111, 2011.

6. ペディクルスクリュー破損関連(海外文献)

- [1] C. S. Chen, W. J. Chen, C. K. Cheng, S. H. Jao, S. C. Chueh, C. C. Wang, Failure analysis of broken pedicle screws on spinal instrumentation, *Med. Eng. Phys.*, 27(6), p. 487-496, 2005.
- [2] Y. C. Chiu, S. C. Yang, S. W. Yu, and Y. K. Tu, Pedicle screw breakage in a vertebral body: a rare complication in a dynamic stabilization device, *Formosan Journal of Musculoskeletal Disorders*, 2(4), p. 143-146, 2011.
- [3] J. S. Kirkpatrick, R. Venugopalan, P. Beck, J. Lemons, Corrosion on spinal implants, *J. Spinal Disord. Tech.*, 18(3), p. 247-251, 2005.

7. 脊椎インプラント耐久性試験方法関連(国内文献)

- [1] 伊東 学, 安倍 雄一郎, 鎧 邦芳, 藤崎 和弘, Remel Salmingo, 但野 茂, 小谷 善久, 須藤 英毅, 長濱 賢, 岩田 玲, 三浪 明男, 特発性側弯症後方矯正手術時における脊椎インプラントの応力評価, *日本脊椎脊髄病学会雑誌*, 2(3), p. 609, 2011.

- [2] 松崎 剛, 佐野 茂夫, 木村 雅弘, 岩崎 元重, 門野 夕峰, 上田 直哉, 各種脊椎 instrument の力学試験 (rod 曲げ試験), 東日本整形災害外科学会雑誌, 12(2), p. 183-187, 2000.
- [3] 池淵 公博, 脊椎全摘術における脊椎再建に関する生体力学的検討, 金沢大学十全医学会雑誌, 107(6), p. 537-546, 1998.
- [4] 赤丸 智之, 川原 範夫, 坂本 二郎, 吉田 晃, 村上 英樹, 南部 浩史, 上田 康博, 富田 勝郎, 脊椎全摘出後の再建方法に関する力学試験および有限要素法解析後方インスツルメンテーション Vs. 前方+後方インスツルメンテーション, 日本脊椎脊髄病学会雑誌, 13(1), p. 350, 2002.
- [5] 高田 尚, 税田 和夫, 関矢 仁, 中間 季雄, 刈谷 裕成, 星野 雄一, 粗鬆骨における脊椎後方固定手術の力学強度に関する研究, 自治医科大学整形外科雑誌, 27, p. 45-53, 2004.
- [6] 柴 佳奈子, 種市 洋, 並川 崇, 稲見 聡, 竹内 大作, 岩井 智守男, 加藤 仲幸, 北原 恒, 塚原 紘也, 野原 裕, 成長期脊椎に設置した椎弓根スクリューのインプラントー骨界面の力学的・組織学的検討ーブタ幼獣モデルを用いた in-vivo 実験, 日本脊椎脊髄病学会雑誌, 2(3), p. 642, 2011.

8. 脊椎インプラント耐久性試験方法関連(海外文献)

- [1] F. T. Trautwein, G. L. Lowery, N. D. Wharton, J. A. Hipp, R. J. Chomiak, Determination of the in vivo posterior loading environment of the Coflex interlaminar-interspinous implant, Spine J., 10(3), p. 244-251, 2010.
- [2] T. L. Johnston, E. E. Karaikovic, E. P. Lautenschlager, D. Marcu, Cervical pedicle screws vs. lateral mass screws: uniplanar fatigue analysis and residual pullout strengths, Spine J., 6(6), p. 667-672, 2006.
- [3] H. Serhan, K. Hammerberg, M. O'Neil, P. Sturm, S. Mardjetko, A. Crawford, Intraoperative techniques to reduce the potential of set-screw loosening in long spinal constructs: a static and fatigue biomechanical investigation, Spinal Disord. Tech., 23(7), p. e31-e36, 2010.
- [4] R. E. Stanford, A. H. Loeffler, P. M. Stanford, W. R. Walsh, Multiaxial pedicle screw designs: static and dynamic mechanical testing, Spine(Phila Pa 1976), 29(4), p. 367-75, 2004.
- [5] A. Cordista, B. Conrad, M. Horodyski, S. Walters, G. Rehtine, Biomechanical evaluation of pedicle screws versus pedicle and laminar hooks in the thoracic spine, Spine J., 6(4), p. 444-449, 2006.
- [6] R. W. Gaines, Jr., The use of pedicle-screw internal fixation for the operative treatment of spinal disorders, J. Bone Joint Surg., 82-A(10), p. 1458-1476, 2000.
- [7] M. Wedemeyer, S. Parent, A. Mahar, T. Odell, T. Swimmer, P. Newton, Titanium versus stainless steel for anterior spinal fusions: an analysis of rod stress as a predictor of rod breakage during physiologic loading in a bovine model, Spine(Phila pa 1976), 32(1), p. 42-48, 2007.
- [8] F. D. Faro, K. K. White, J. S. Ahn, R. S. Oka, A. T. Mahar, M. Bawa, C. L. Farnsworth, S. R. Garfin, P. O. Newton, Biomechanical analysis of anterior instrumentation for lumbar corpectomy, Spine(Phila pa 1976), 28(22), p. E468-E471, 2003.
- [9] V. K. Goel, M. M. Panjabi, A. G. Patwardhan, A. P. Dooris, H. Serhan, Test protocols for evaluation of spinal implants, J. Bone Joint Surg., 88-A(2 suppl), p. 103-109, 2006.
- [10] R. K. Ponnappan, H. Serhan, B. Zarda, R. Patel, T. Albert, A. R. Vaccaro, Biomechanical evaluation and comparison of polyetheretherketone rod system to traditional titanium rod fixation, Spine J., 9(3), p. 263-267, 2009.