

電子ビーム積層造形法による 骨類似機能化した人工関節の開発

福田英次^{*1)1)} 高橋広幸^{*} 中川誠治^{*3)}
中島義雄^{*4)} 中野貴由^{*2)}

1. はじめに

超高齢化社会の到来に伴い、骨格系疾患を患う患者数は増大し、変形性関節症や関節リウマチ、さらには骨粗鬆症にともなう骨折リスクの増加が社会問題になっている⁽¹⁾。こうした骨格系疾患、とりわけ関節疾患は、患者の Quality of Life を低下させ、寝たきり状態になった場合には、平均余命をも低下させる。こうした問題点を解決するためには、機能低下した関節を、人工関節へと置換することで関節機能を再建する方法、いわゆる人工関節置換術の適用が一般的になってきた。現在、我が国だけでも、人工関節置換術が年間約17万件行われており⁽²⁾、その適応症例数は、年々増加の一途をたどっている。一方、人工関節の寿命は、約15年と言われており、人工関節の再置換術は年間約3000件も行われている⁽²⁾。したがって、人工関節の再置換率の低減のために人工関節の長寿命化は、早急に解決すべき重要課題であり、人工関節の寿命を30年以上にするのが一つの目標となっている。

長寿命化を妨げる一つの要因は、人工関節と生体骨との間の力学特性の著しい乖離にある。従来の人工関節の多くは、強度、靱性および耐久性に優れた信頼性の高い金属材料が使用されているが、周囲骨と金属材料の弾性率差に起因した応力遮蔽は、骨萎縮や骨劣化の原因となり、人工関節の緩み(ルースニング)へとつながる。その上、生体骨はコラーゲンと六方晶系の生体アパタイトからなることから⁽³⁾、生体骨で

は高い衝撃吸収性と一軸異方性を備えている。したがって、人工関節の長寿命化には、人工関節そのものに骨類似機能を与えることが不可欠であり、あたかも生体骨として振る舞うような人工関節の開発が不可欠である。

こうした未来型人工関節の具現化には、合金設計に代表される「材質パラメータ」の制御のみならず、外形状の最適設計や多孔化などによる種々のスケールでの「構造パラメータ」の制御が有効であり、骨類似機能としての低弾性化、高衝撃吸収性化を人工関節に付与し、生体機能化を図ることが究極の方策である。そこで、高速かつ3次元自由造形体の作製が可能であり、「構造パラメータ」を人為的に制御可能な電子ビーム積層造形(EBM: Electron beam melting)法に注目した。

本稿では、電子ビーム積層造形技術を駆使し、低弾性と高衝撃吸収性を兼ね備えた骨類似機能化した未来型人工股関節の開発に成功したので報告する。

2. 電子ビーム積層造形法による低弾性率インプラントの開発

電子ビーム積層造形法は、自由成形法の一つで、電子ビーム走査により金属粉末を選択的に溶融、凝固させた層を繰り返して積層することで、3次元構造体を作製する新規技術である。従来、加工では困難であった複雑形状の3次元構造体や多孔質体あるいは傾斜構造体をニアネットシェイプで作製可能であるため、医療機器材料や航空宇宙機器材料の新たな製造方法として期待される⁽⁴⁾。著者らは、第一段階として、「構造パラメータ」制御により骨に近い低弾性率、さらには周囲からの間葉系幹細胞や体液の循環が可能な円柱形かご状インプラントを設計した(図1(a))。この際、弾性率は円柱の上下方向に、長管骨皮質骨類似の30 GPaを目指し設計を行った。設計した円柱形かご状インプラントは、整形外科インプラントとして医療認可されている実績のあるTi-6Al-4V ELI(ELI: Extra Low Interstitial)合金粉末を出発材料として、電子ビーム積層造形法にて造形した。その結果、図1(b)に示すような目標の円柱形かご状インプラントの作製に

* ナカシマメディカル株式会社

1)開発部開発グループ主任研究員

2)開発部設計グループ課長

3)開発部長 4)代表取締役社長

** 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻

1)博士後期課程2年 2)教授

Development of Artificial Hip Joint with Bone-like Bio-function Fabricated by Electron Beam Melting (EBM); Hidetsugu Fukuda***, Hiroyuki Takahashi*, Seiji Nakagawa*, Yoshio Nakashima*, Takayoshi Nakano** (*Nakashima Medical Co., Ltd. **Division of Materials & Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University)

2012年10月29日受理

成功した。さらに、酸素や窒素との反応性の高いチタン系金属材料では造形が困難である ELI グレードでの造形に成功したことは、不純物の少ないより高性能なインプラントが提供できることを示唆している。

実際にウサギ尺骨を用いて、応力遮蔽の抑制効果を検討したところ⁽⁵⁾、図 1(c)に示すように、造形円柱形かご状インプラントは異物反応を引き起こすことなく尺骨欠損部に固定され、その中には旺盛な新生骨の形成が見られた。同時に、図 2 に示すように骨形成のための骨芽細胞や応力感受細胞としてのオステオサイトの源となる骨髄ならびに骨髄腔の形成が認められた(図 2(b))。骨欠損のみを導入した対照群(図 1(d))では新生骨による欠損部の連結が認められないのに対して、円柱形かご状インプラント内では、骨形成および骨連結が達成され、さらに、骨密度以上に骨力学特性に重要な支配因子である骨アパタイトの配向性も正常に近い状態へと回復が進んでいた。応力遮蔽の骨質指標として、六方晶系の生

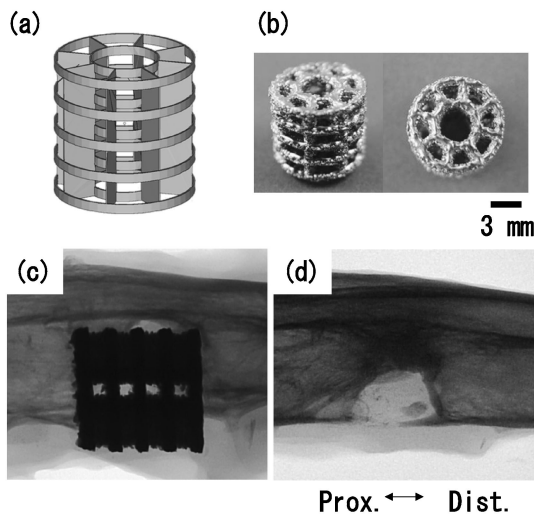


図 1 電子ビーム積層造形法によって開発された低弾性化円柱形かご状インプラントとウサギ尺骨欠損部への埋入試験；(a) 円柱形かご状インプラントの 3 次元 CAD モデル、(b) 円柱形かご状インプラントの造形体、(c) 円柱形かご状インプラント造形体を埋入したウサギ尺骨欠損部(12週)、(d) (c) に対する対照群。

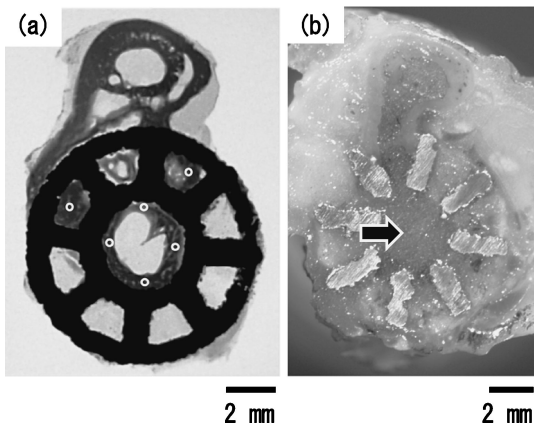


図 2 低弾性化円柱形かご状インプラントに形成された新生骨と骨髄の形成；(a) 断面内レントゲン像(○部分は高骨質の骨再生部)、(b) 円柱形かご状インプラント内での骨髄の形成(矢印部分は骨髄腔)。

体アパタイトの結晶学的配向性が支配的な指標となる⁽⁶⁾が、こうした低弾性率設計においてその有効性を明確に示すことができた。

3. 逆転の発想による積層造形体への高衝撃吸収性の付与と特許取得状況

第二段階として、積層造形体への高衝撃吸収性の付与に取り組んだ。通常、積層造形法は不要な金属粉末を取り除き、造形体骨格だけを用いる。こうした発想を転換して、本来除去すべき金属粉末を造形体の中に閉じ込め、さらに適切な熱処理を実施し、粉末間のネック形成により、低弾性に加え、衝撃吸収性を兼ね備える積層造形体の作製を試みた。同時に、生体骨が持つ一軸異方性を発揮する様な、造形体骨格を設計し、骨類似化を図った⁽⁷⁾。図 3 の応力-ひずみ曲線に示すように、造形のままでは衝撃吸収性は低く、低弾性を示すだけであったが、 α/β トランザス温度以下の熱処理により、未熔融・凝固部のネック形成を進行させることができ、さらにはプラトー領域が発現し、衝撃吸収性や降伏応力を向上することも可能であった。その上、初期粉末充填率が 50%程度であることから、熱処理は体積拡散によるネック形成だけに留まり、結果として、弾性率の上昇は抑制された。こうして作製された低弾性・高衝撃吸収性を兼ね備し骨類似化が図られた構造体は、「パウダー/ソリッド(P/S: Powder/Solid)複合体」として命名され、国際特許の申請(米国、欧州、中国、シンガポール)を含め、既に国内では特許化されている⁽⁷⁾。すなわち、新規積層造形体の概念は、広範囲を網羅する基本特許、さらには周辺特許⁽⁸⁾として確保している。こうして生体力学機能を模擬した低弾性・高衝撃吸収性を兼ね備えたこれまでにない独創的なインプラントの製品化への道筋が整った。

4. パウダー/ソリッド(P/S)複合造形体を用いた人工股関節の開発

第三段階として、低弾性・高衝撃吸収性を兼ね備える P/S

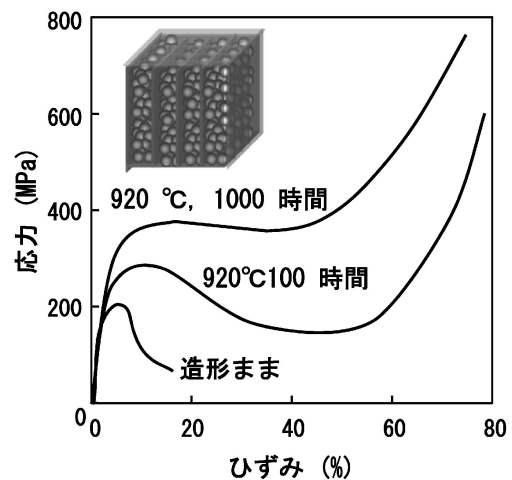


図 3 一軸異方性を発揮するパウダー/ソリッド(P/S)複合造形体の応力-ひずみ曲線。

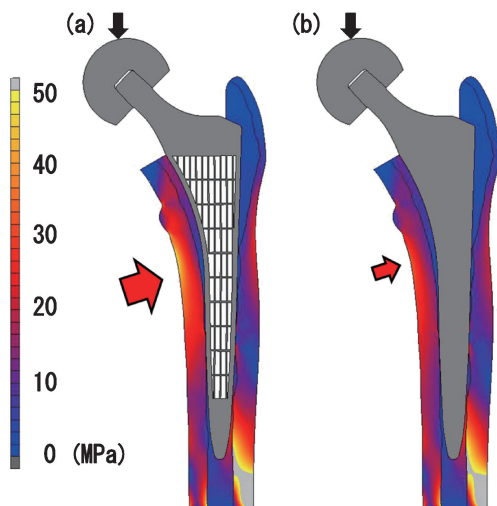


図4 有限要素解析(FEM)による応力解析結果；(a)低弾性・高衝撃吸収性を兼備するP/S複合人工股関節、(b)既存の緻密体人工股関節。P/S複合人工股関節による生体骨(赤矢印で示す大腿骨近位内側部付近)への応力伝達。

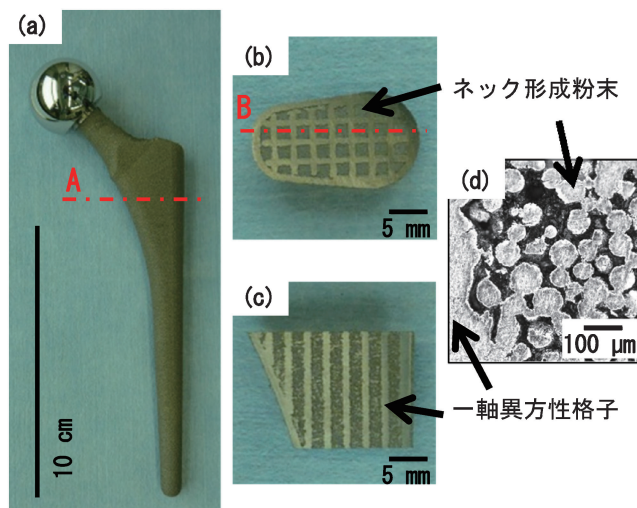


図5 開発した低弾性・高衝撃吸収性を兼備するP/S複合人工股関節；(a) P/S複合人工股関節造形体の外観、(b) A断面、(c) B断面、(d) ネック形成した内包粉末部。

複合造形体を基に、P/S複合人工股関節の開発を行った。まず、人工股関節の外形状を設計した後、その内部に骨類似の一軸異方性を発揮するための大腿骨の骨軸に沿った壁面格子構造を設計した。次に、設計したP/S複合人工股関節と大腿骨モデルのデータを基に、有限要素法(FEM)による応力解析を行い、応力遮蔽が生じやすい大腿骨近位内側部への応力伝達が、従来の緻密体人工股関節と比較して増大していることを確認した(図4)後、電子ビーム積層造形法によりP/S複合造形体人工股関節を造形した。続けて熱処理により内包粉末のネック形成を行い、高衝撃吸収性を付与した(図5)。こうして外形状(cm)、内部一軸異方性格子(mm)、ネック形成粉末(μm)のマルチスケール階層構造からなる低弾性・高衝撃吸収性を兼備した未来型人工股関節の開発に成功した。内包したネック形成粉末の生体為害性作用については、ネック形成粉末の細胞取り込みによるネクロシスやアポトーシスは発現しないことを確認している。低弾性・高衝撃吸収性を兼備するP/S複合人工股関節の開発は、世界でも実現例がなく、積層造形品の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)での承認基準が存在しない。そこで先端医療開発特区(代表者：ナカシマメディカル(株)中島義雄)の「開発段階からの薬事相談」や「優先的承認審査」などの優先性を利用して、臨床製品としての薬事承認申請段階に入っている。「構造パラメータ」に注目した材料工学技術に基づき開発された新規概念からなる人工股関節は、骨類似機能化し、生体骨と長期にわたって融合可能となることが期待される。こうした次世代の人工股関節をいち早く日本さらには海外市場に投入することで、年間約100億米ドル(2009年)⁽⁹⁾と呼ばれる国内外マーケットでのシェア拡大を目指している。

5. ま と め

本稿では、電子ビーム積層造形法を用いて、従来の積層造形法の既成概念を覆す手法により完全溶融緻密部(ソリッド部)と内包した金属粉末部を巧みに利用し、低弾性・高衝撃吸収性を兼備した未来型人工股関節の開発について紹介した。本開発人工股関節は、人工股関節として医療認可されている実績のあるチタン合金を使用しており、完全溶融緻密部の構造と内包した金属粉末のネック形成を利用することで、生体骨機能を模倣した低弾性・高衝撃吸収性を付与することを可能にした。さらに、電子ビーム積層造形技術を用いることにより、外形状を患者毎の骨格形状にフィットしたカスタムメイド人工股関節を、短納期かつ低コストにて実現することも可能となる。本開発人工股関節は、初期固定性および長期安定性に優れたこれまでにない独創的な人工股関節であり、今後の整形外科領域治療において大きく貢献できるものと確信している。

文 献

- (1) W. J. Landis: Bone, **16**(1995), 533.
- (2) 矢野経済研究所：2010年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析, (2011), 249.
- (3) 塙隆夫監修：医療用金属材料概論, (株)日本金属学会, (2010).
- (4) L. E. Murr, S. M. Gaytan, F. Medina, E. Martinez and J. L. Martinez: Mater. Sci. Eng. A, **527**(2010), 1861-1868.
- (5) T. Nakano, W. Fujitani, T. Ishimoto, J.-W. Lee, N. Ikeo, H. Fukuda and K. Kuramoto: ISIJ Int., **51**(2011), 262.
- (6) T. Nakano, K. Kaibara, T. Ishimoto, Y. Tabata and Y. Umakoshi: Bone, **51**(2012), 741.
- (7) 特願2009-298803/特許第4802277号(2011年8月12日登録)；PCT/JP2010/067146.
- (8) 特願2009-203230, 特願2011-239427.
- (9) William Blair & Company, L. L. C.: 2011 Orthopedic Outlook, (2011), 4.