

# 学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野	氏 名	後藤 幹伸
<p>主論文の題名</p> <p>Osteoconductivity of bioactive Ti-6Al-4V implants with lattice-shaped interconnected large pores fabricated by electron beam melting (電子ビーム融解法で製造し生体活性処理を行った格子状巨大多孔体 Ti-6Al-4V 性インプラントの骨伝導能)</p> <p>Mikinobu Goto , Akihiko Matsumine , Seiji Yamaguchi , Hiroyuki Takahashi , Koji Akeda , Tomoki Nakamura , Kunihiro Asanuma , Tomiharu Matsushita , Tadashi Kokubo , Akihiro Sudo</p> <p>Journal of Biomaterials Applications. 2020 Oct 26 Published: October 26, 2020 doi: 10.1177/0885328220968218</p> <p>主論文の要約</p> <p>Introduction (導入)</p> <p>生体内に使用する金属製インプラントは様々存在する。近年レーザービーム溶解法や電子ビーム溶解法といった金属粉末からより複雑な造形物を作成する金属積層製造法(3D プリンター)の技術が確立しつつある。また生体内に使用する金属製インプラントと骨との結合性を高めるために様々な技術が発達してきた。また金属製インプラントはその形状よりもその多孔性が生体内での細胞結合性や血管新生、組織内殖に重要な役割を果たすと考えられている。</p> <p>Background (背景)</p> <p>外科医にとって荷重のかかる部位の巨大な骨欠損に対する再建術は困難である。例えば骨盤の悪性骨腫瘍に対する治療には広範囲な骨切除と再建術が必要である。今までいくつかの再建法が存在するが、人工物のインプラントのゆるみや脱臼、周囲の骨</p>			

の骨折や感染など多くの合併症が存在するため、治療成績は良好とは言えない。理想的なインプラントの素材としては欠損部との形状適合性がよく、早期に周囲の骨と癒合すること、骨盤と同程度の強度、弾性を持つこと、生体への悪影響がないことなどが挙げられる。そこで今回 3D プリンター技術とアルカリ・塩化カルシウム・温水による生体活性化処理 (NaOH, CaCl<sub>2</sub>, Heat, and water treatment; A Ca HW 処理) 技術に着目し新たなインプラントの作成、および臨床応用の可能性を検討した。

## Objectives (目的)

本研究の目的は将来的には骨腫瘍切除後に生じる広範囲骨欠損部にインプラントとして使用することを目標に、金属表面に生体活性処理した直径 5mm、長さ 15mm の円柱状チタン合金製多孔体試験片を電子ビーム金属粉末積層造形法 (EBM 法) により新たに作成し、この生体材料が骨インプラントとしての臨床応用に使用できるかどうかを判断するために、生体適合性と機械的特性を評価することである。

## Methods (方法)

Ti-6Al-4V 粉末から EBM 法にて直径 5mm 長さ 15mm の円柱構造で、格子状に平均孔系 0.75mm の連通孔を有する試験片を作成し、試験片の内部構造を micro-CT を用いて評価した。また試験片の機械的特性を調べるため JIS1608 を参照して圧縮試験を行った。また試験片を NaOH-CaCl<sub>2</sub> 溶液-加熱-温水処理 (アルカリ塩化カルシウム加熱温水処理: A Ca HW) による生体活性処理を行った Bioactive 群 (Bioactive group: BG)、未生体活性処理群を control 群 (Control group: CG) とし、疑似体液に 3 日間浸して骨形成能を電子顕微鏡 (SEM) およびエネルギー分散型 X 線分析 (EDX) で評価した。

また BG 群および CG 群それぞれの試験片を家兎大腿骨顆部の左右にそれぞれランダムに埋入後 4、8、12 週で摘出し、各試験片につき 2 つの硬組織切片標本を作成し、Villanueva Goldner stain を行い、試験片中心部への骨進入度、骨と金属との骨親和度 (Affinity index) を測定し、その結果を Mann Whitney-U テストで統計処理し、両群間の骨伝導能を比較検討した。

摘出後の試験片の表面観察のため SEM での観察およびエネルギー分散型 X 線分析 (EDX) を行った。骨結合能評価のため同一素材 (Ti-6Al-4V) 製の表面平滑な円柱を作成し BG 群および CG 群に分け、同様に家兎大腿骨顆部に埋入し 4 週、12 週で摘出し、押し出し試験を行った。また押し出し試験後の試験片に対しても表面の骨結合能評価に SEM-EDX 評価も行った。

## Results (結果)

SEM と micro-CT で EBM 製試験片がデザインどおりに作成されていることおよび 3 次元的連通孔を有していることを確認した。平均多孔率は 57.5% であり、機械的特性として最大荷重負荷は 78.9MPa で Young 率 3.57GPa とヒト皮質骨と同程度の強度および弾性係数を有していた。疑似体液に浸した試験片では SEM-EDX にて BG で



表面にアパタイト形成および骨の構成元素である Ca、P の存在を確認した。

組織学的検査では BG4 週で摘出した例から線維組織介入なしに直接金属表面と骨とが結合している像が認められ、8 週、12 週例でも同様であった。BG において SEM にて表面のアパタイト像も確認され EDX でも金属表面に Ca、P の存在が認められた。Affinity index は BG で 4 週、8 週、12 週 =  $27.7 \pm 5.3$ 、 $21.4 \pm 5.8$ 、 $31.7 \pm 9.4$ (%)、CG で  $10.1 \pm 2.7$ 、 $10.9 \pm 7.3$ 、 $16.4 \pm 7.7$ (%)であり BG は CG と比較して有意に高い結果( $p < 0.01$ )であった。一方骨侵入度は BG と CG に有意差は見られなかった。また押し出し試験で平均 peak load は 4 週例で BG:CG =  $320.4 \pm 54.9$ : $77.0 \pm 16.0$  (N)、12 週例で  $324.9 \pm 53.1$ : $283.4 \pm 33.7$  (N) と 4 週で有意に BG で高い結果であった。

また押し出し試験後の試験片表面にも SEM-EDX にて BG で骨組織の残存が確認された。

## Discussion (考察)

最近の報告では孔の大きさは  $600\mu\text{m}$  程度が骨形成に適していると言われている。一方で 3 次元プリント技術を用いて小さな孔を持つ金属性インプラントを作成することは未だ困難であり、特に EBM 法で作成する場合、小さな孔では金属粉末の残存、熱による目詰まりが問題となる。本実験結果より  $880\text{--}1400\mu\text{m}$  と比較的大きな連通孔を持つ金属製インプラントを EBM 法で作成し、micro-CT および SEM で内部に金属粉末の残存なく、計画どおりの連通孔を持たせることを確認した。

機械的特性としても、一般にヒト皮質骨の平均ヤング率は  $3\sim 20\text{GPa}$  程度、ヒト皮質骨の最大荷重量は  $100\text{MPa}$  程度との報告があり、本実験結果から本インプラントのヤング率  $3.57\text{GPa}$ 、最大荷重量は平均  $78.9\text{MPa}$  と強度、弾性度からも荷重部で使用する金属製インプラントとして対応しうる素材となりうることを確認された。

また一般に人工関節や歯科用インプラントにおいて短期間に金属と骨が自然に化学的に接合することは期待できない。金属表面と骨との結合性を高める方法としては表面を多孔構造にするファイバーメッシュコーティング法やハイドロキシアパタイトプラズマスプレー法などがあるが、これらの方法はインプラントの外表面にのみ有効であり、今回使用した ACaHW 処理は比較的簡便でインプラント内部の表面まで処理可能のため優位性があると考えられた。

Affinity index は早期 (4 週) から有意に処理あり群で高い結果で、また時間経過とともに増加が認められた。この結果から ACaHW 処理により EBM 法で作成した金属 (Ti-6Al-4V) でも早期に骨とインプラントとの結合性が高まることも確認された。一方 Bone ingrowth area ではどの期間でも有意差は見られず、また時間経過で減少していた。理由として今回のインプラントの連通孔が大きすぎるため辺縁から中央への骨伝導性が少ないことや、インプラント周囲の stress-shielding の影響が考えられた。すなわち生体活性処置により早期に辺縁部でインプラントと骨との結合性が高まったため、荷重がインプラント部にかかり周囲の stress-shielding を引き起こしたものと推察された。

押し出し試験結果から生体埋め込み後に、力学的にも ACaHW 処理群は骨との強い

結合力があることが示された。また押し出し試験後のインプラント表面を SEM-EDX で調べると A CaHW 処理群で骨が金属表面に多く残存していることが確認され、早期から強固に骨と金属が結合していることが示唆された。

#### Conclusion（結論）

EBM で作製した連通孔を持つ A CaHW 処理されたチタン合金製インプラントは従来の医療用材料に代わる優れた代替材料であることを示唆している。