

特集号
招待論文

3Dプリンタ技術の生体材料製造に向けた活用

西村 直之^{†1}

^{†1} 帝人ナカシマメディカル (株)

高齢化社会の到来とともに関節疾患の増加がみられる。その治療の1つとして人工関節が活用されているが、さらに個別患者特有の骨格に対応するためにカスタムメイド人工関節の研究開発を進めており、すでに実用域にある。カスタムメイド人工関節製造プロセスでは、コンピュータを活用した術前計画が行われ、また3D-CADによる3Dモデルを活用して医療機関の承認を得た後、3D-CADデータから3Dプリンタ技術の1つである電子ビーム金属積層造形技術を通じてカスタムメイド人工関節を製造し、患者に適用する。本稿では、研究開発段階から3Dプリンタ技術を適応した実践的な製造プロセスについて説明する。

1. はじめに

3Dプリンタ技術は、医療機器製造への活用が始まりつつあり、特に研究開発現場で多く活用されている。他方で、骨関節インプラントのように生体材料の製造については、薬事法の規制の下で薬事承認に向けた活発な動きがあり、いくつかについては薬事申請中である。そのため、整形外科カスタムインプラントに関する評価指標、3D積層技術評価指標、カスタムメイド人工関節の開発ガイドライン等も含めた生体安全性へのガイドラインに従った開発をする必要がある。

生体材料の1つであるカスタムメイド人工関節製造に向けた研究開発に焦点を当てた3Dプリンタ技術として、電子ビーム積層造形技術活用におけるプラクティスについて次のとおり説明する。まずカスタムメイド人工関節の必要性について説明し、薬事申請下の研究開発では、具体的な3Dプリンタ技術の活用に向けた技術開発結果が、製造プロセス構築の1つとして捉えられることを示す。その上で3Dプリンタ技術による製造プロセスの実践状況を示し、今後の展望について述べる。なお、電子ビーム積層造形技術の説明については、筆者らによる文献[1]にさらに詳細な内容を記載している。

2. カスタムメイド人工関節

高齢化社会になり、変形性関節症、関節リウマチ、骨折などの関節疾患が増加している。変形性関節症は高齢化に伴う筋力の低下や肥満などのため、関節の機能が低下して起こる。軟骨部分の変性や適合性の悪化から変形・

炎症を起こして最終的には歩行困難となる。図1のとおり、厚生労働省による平成20年患者調査[2]では、平成8年に比べ特に女性患者について大幅に増加がみられる。

この状況下で股関節や膝関節に人工関節置換術を行う患者数が増加している。人工関節(図2, 図3)は、ソケットをプラスチック(ポリエチレン)、金属、セラミックスで構成し、ヘッドをセラミックス、金属で製造しており、この部分が滑ることで関節の機能を果たしているが、既製品の人工関節では臨床に対応できないことがある。たとえば関節の骨形状、骨欠損、変形が起こっている場合、個々の患者に対して設計されるカスタムメイド人工関節が必要となる。カスタムメイド人工関節の優位性に関してはガイドライン等で示されており、特に下肢関節である股関節については、人の生活の基礎となる体

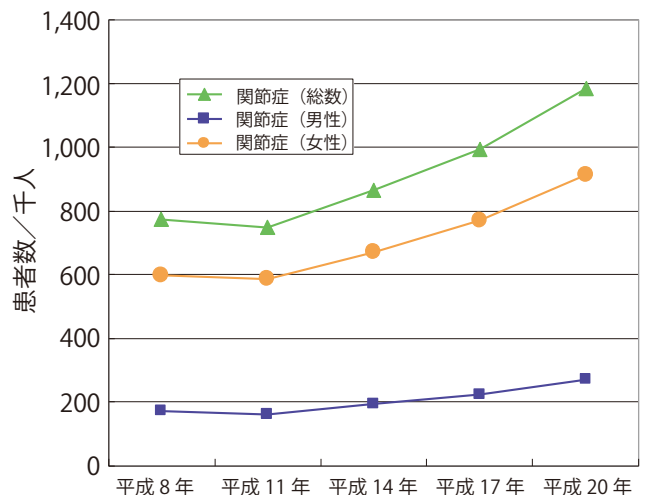


図1 関節症患者数の増加 (文献[2]より帝人ナカシマメディカルが作成)



図2 人工関節



図3 従来の加工法による人工膝関節の例

幹の支持，歩行確保などに欠くことができないものである。また，医療機器メーカー側としては，従来の加工方法での患者別受注生産は生産コストが見合わない，骨と融合する部分の多孔質は同時に製造することができない等の課題があった。

人工関節を設置する手術では，多くの手術器械を駆使し，骨切除量やインプラント設置位置の確認に時間がかかる問題があるが，他方で Navigation System（コンピュータ支援手術）では，導入に多額の費用が必要である。これを改善するために，パーソナライズドカッティングガイドを開発している。患者のCTデータを基にコンピュータ上で術前計画を行い，患者個々の骨形状に合わせて骨切除用に作製される。症例数が少ない医療従事者にとっては，手術器械の取り扱いがある程度容易で，かつ臨床成績が得られる器械として期待されている。既製品を用いた治療について優れた臨床成績を得られ，患者のQOL（Quality Of Life）向上および医療従事者の負担軽減を含め医療経済上においても有益になっていると考えられる。

3. 3D プリント技術のカスタムメイド人工関節への実践的活用

3.1 3D プリント技術の研究開発利用と造形プロセスについて

3.1.1 金型を使用しないラピッド・プロトタイピング造形について

カスタムメイド人工関節は個々の患者の骨格形状に最適化されたインプラントとして製造することになるため，高コストになることが多く，普及を阻害する要因となっている。しかし技術の著しい進歩がみられるレーザーや電子ビームを使った3Dプリント技術を用いることで，製造時にどうしても必要だった金型等を必要としないラピッド・プロトタイピング・プロセスが開発・実用化されている。3Dプリント技術を活用することにより経済上妥当なコストで安全かつ優れたカスタムメイド人工関節の製造が可能となりつつある。

3.1.2 カスタムメイド人工関節の適用手順について

人工関節の素材は主としてチタン合金やCoCr合金を使用している。各社の3Dプリント技術を用いた造形機はこれらの材料に対してさまざまなプロセスにより造形を行っている。たとえばCoCr合金等のカスタムメイド人工関節について，我々は次のような手順によりそのサイズ，形状を決定し，患者に適用する。

- 医療機関において患者のCTデータを基に術前計画を実施し，患部の骨切除形状などを決定する。
- 医療機関での決定データを基に医療機器メーカーでインプラント形状を決定し，医療機関の承諾を得る。
- 医療機器メーカーは医療機関の承諾の下，カスタムメイド人工関節を製造し医療機関に届ける。
- 医療機関はカスタムメイド人工関節を患者に適用する。

3.1.3 カスタムメイド人工関節の承認範囲について

医療機器全般は薬事法に従って安全性を確保するために適用範囲が定められている。ガイドラインによると，現在承認を受けているカスタムメイド人工関節は，既承認品の承認の下，必要最小限のカスタム形状が認められているが，たとえば人工膝関節の摺動面の形状の変更などは特別な場合を除いて認められていない。概略を表1に示す。現在のところすべての形状を自由に作製するの

表1 人工関節カスタム化のガイドライン概略

| 項目 | 内容 |
|--------------------|---|
| 股関節 膝関節 プレート | <ul style="list-style-type: none"> • 既存製品を基礎として患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の形状付与することによって生体適合性，固定性などを向上させた人工膝関節とする。 • 摺動面の形状変更は既存品との形状の相似性を保つ場合を除き対象としない（膝関節）。 |
| 3D 積層造形関係 | <ul style="list-style-type: none"> • 基礎となる既製品に対して患者個々の骨形状に合わせて必要となる形状変更を行い，特定患者への生体適合性，固定性を向上させることを目的とした，3D積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラントおよび手術支援ガイドを対象とし，患者の画像データを利用して3D形状（骨または軟骨を含む関節形状）を再現する。 |

ではなく、既承認品の一部を変更したセミカスタム品とすることで、安全性を担保している。

3.1.4 チタン合金を用いた金属電子ビーム積層造形について

電子ビームによりチタン合金を直接積層造形できる金属造形装置を活用する。当該装置においてチタン合金は酸素との親和性が高く、溶解する場合には特に酸素ピッキングを避ける必要がある。0.1%の酸素不純物量の増加でチタン合金の機械的な特性は大きく異なってしまう。このため造形時、装置は真空中に保たれた中で電子ビームを用いて造形する。なお、CoCr合金を造形することも可能である。

3.1.5 研究開発利用と造形プロセスについて

金属造形機は金型が不要であるため、CADデータから直接金属材料を得ることが可能である。さらに機械加工では作製することができない多孔質材料を製造することもできる。この機能により、生体親和性（骨誘導能）などへの適用が期待できる。骨誘導を示す表面処理は人工関節メーカー各社がさまざまな開発を行い、各社各様の表面処理形状を作製し製品に適用している。これらには金属メッシュ材料や金属ビーズの拡散接合（表面多孔質形状）を用いたものやブラストなどで表面の粗度を大きくしたものなどが適用される。主要な機械特性においては、従来の製造方法である鋳造品とほぼ類似の特性を示すことが分かっている。さらに疲労特性、溶出特性なども鋳造以上の特性を保有していることが分かっている。

研究開発現場では、以上の技術を活用し、金属造形機向けデータパッケージを開発する。データパッケージを活用して量産試作品を造形し、薬事承認を受けることになる。他方で、データパッケージが得られれば、実際の製品の造形プロセスでこれらを製造するために必要な設備を導入する必要はない。金属造形機により一括で製造できる。

3.1.6 補足事項

3Dプリンタ技術の1つである樹脂光造技術の発達によりポリスチレンなどの材料を造形し、これに塗型、焼成（消失鋳型法）することで金型を持たなくても鋳造する技術も確立されている。これらは従来の製造設備をそのまま使用するため、非常に安価でかつ短い納期で人工関節を製造することが可能である。しかし、さまざまな形状に対して鋳造を行うため、溶湯の湯流れなどかなりの経験とノウハウが必要となる可能性が高いと考えられる。

また金型を光造形する技術もあるが、現時点ではその

適用材料は限られており、チタン合金の精密鋳造のように何層もの機能の異なった鋳型材料を重ねて塗型する技術にはまだ対応できていないものと考えている。しかし、今後の技術開発の進展に期待できるだろう。電子ビーム積層造形のための装置にも次の問題点がある。

- 電子ビームを使用する際は真空中で使用することが必須である。しかし、電子ビームを照射した表面は真空中で熔融されるため非常に高温に晒される。材料組成で蒸気圧の高い材料が含有されていると、電子ビームでの溶解中に蒸発する可能性がある。このため通常の工業グレードの材料をアトマイズした粉末を使用する場合には、蒸発により材料組成が若干変動する可能性がある。
- 電子ビームを用いていることより、材料粉末の表面組成（特に酸化膜）には、非常に注意を要する。酸化膜が厚くなると、電子ビームで熔融中に表面に電荷をためる場合がある。そのため金属造形機が動作停止になる可能性がある。

3.2 カスタムメイド人工関節の造形プロセスについて

カスタムメイド人工関節の造形プロセスは次のとおりである（図4参照）。

- (1) 患部のCTデータを基にコンピュータ上で術前計画を行う。術前計画により医療機関が患部の骨切除形状を決定する必要がある。
- (2) 医療機関の決定データに基づき、医療機器メーカーは3D-CADを活用し、3Dモデルによりインプラント形状を作製する。人工関節への3Dプリンタ技術の活用のためには、人工関節の3Dモデルを構築するためのノウハウがあることが前提となる。最近では3Dテンプレートシステムも用意され、CTデータから詳細な3D骨モデルの作製等にも役立っている。
- (3) 医療機関がインプラント形状を承認する。



図4 電子ビーム金属積層造形

- (4) 3Dモデルの実装である3D-CADデータよりスライスデータを作成する。
- (5) このスライスデータと電子ビーム金属積層造形のためのデータパッケージに基づき、チタン合金粉末から電子ビーム積層造形装置を活用して得られた造形材を作製し、仕上げ工程を経て、カスタムメイド人工関節製品に仕上げる。
- (6) 病院に届けられたカスタムメイド人工関節を医療機関が患者に適用する。

以上のオーダーメイドインプラントの作製方法を図5に示す。

3.3 実践例

人工関節および骨接合用部材に適用、試作した事例を示す。現在臨床研究などに使用する予定であり、医療機器の製造はもちろんのこと、その有効性、安全性に関しても検討を進めている。

これまでの人工関節と骨接合部材を中心とした適用事例を図6に示す。これらの製造においては、先に示したようにカスタムメイドインプラントのガイドラインが示されており、これらに従った改良を行っている。既承認品を基本的な形態として、患者個々に対してガイドラインの中で可能な範囲で形状の変更を行うものである。

骨接合材料では変形骨折治癒を対象としたものや、橈骨遠位端での骨折部材などを中心として適用を行っている。変形骨折治癒などの場合には個々の形態がさまざま

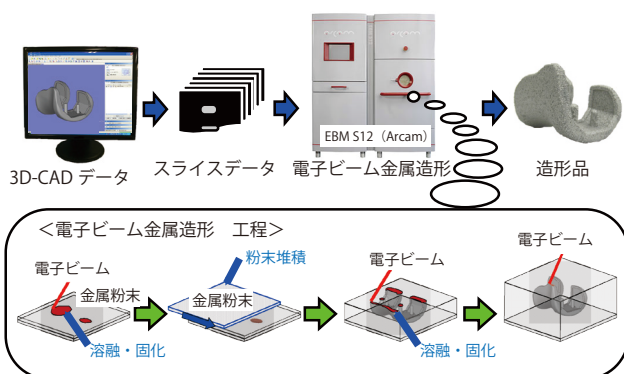


図5 電子ビーム金属積層造形法によるオーダーメイドインプラントの作製方法

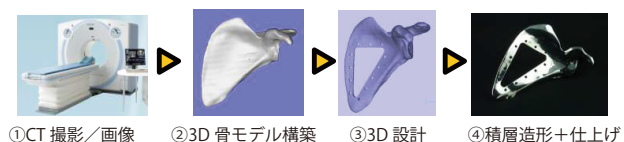


図6 積層造形プロセスで製作したオーダーメイドインプラントの例(骨髄造形)

まであり、コンピュータ上で形状復元の術前計画を行い、カスタムメイドカッピングガイドを含め骨接合材を併せて設計するものである。

人工関節では主として人工股関節の大腿骨ステムの試作などを行っている。大腿骨システムにおいては髄内充填率を重視したものや骨への応力を考慮したものなどさまざまなタイプの股関節ステムを試作している。

4. 今後への期待

現在までに人工関節本体については、機械的な加工が複雑な形状の製品をすでに製造している。カスタムメイドの人工骨については、たとえばCTなどで骨形状を計測して複雑材料として提供できるレベルにある。このようにカスタムメイド人工関節は実用域に入っており今後その普及が期待される。従来の鋳造などを中心とした製造プロセスに対して、電子ビーム金属積層造形ではその特長を活かして、カスタムメイド人工関節の製造プロセスの一翼を担うものと考えている。またそうすることが医療機器メーカーの使命と考えている。

これまで、平成20年度先端医療開発特区(スーパー特区)「生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築」、JST研究成果最適展開支援プログラム「未来型運動器インプラントの3次元手術部材およびシステム」等の国の支援を受けつつ、先端的研究開発を実施している。これらの展開のほかに骨腫瘍などの大きく骨欠損が発生する症例の適用などがある。また材料面ではMRI等の検査を前提とすると、アーチファクト発生などの画像診断への対応が必要となる。それらに向けた研究開発も必要としている。

今後安心・安全を中心とする国民生活に寄与するため、若中年層への生涯にわたるQOL向上をめざし、実用ベースでの骨腫瘍用人工関節/人工骨の提供を継続していきたい。

参考文献

- 1) 西村直之, 福田英次, 石井力渡他: 電子ビーム積層造形からの生体材料製造, 薬形材, Vol.54, No.3, pp.22-26, 薬形材センター(2013).
- 2) 厚生労働省: 平成20年患者調査, <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>
- 3) 厚生労働省: 薬食機発1215第1号(平成22年12月15日)次世代医療機器評価指標の公表について(骨折接合)/薬食機発1207第1号(平成23年12月7日)次世代医療機器評価指標の公表について(人工股関節)/薬食機発1120第1号(平成24年11月20日)次世代医療機器評価指標の公表について(人工膝関節)/薬食機参発0912第2号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知 別紙3号.

- 4) (独) 科学技術振興機構：研究成果最適展開支援プログラム,
<http://www.jst.go.jp/a-step/kadai/h21honkaku.html>
- 5) 内閣府：先端医療開発特区（スーパー特区）, <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/tokku/>

西村直之（非会員） n.nishimura@teijin-nakashima.co.jp
帝人ナカシマメディカル（株）製造部生産技術グループ課長。
同社において、金属用 3D プリンタを用いた人工関節の開発に従事。

採録決定：2015 年 11 月 27 日

編集担当：藤瀬哲朗（(株) 三菱総合研究所）
