

医工連携で注目を集める

チタン製カスタムメイド インプラント



チタン合金製人工股関節ステムを
つくりこむ型鍛造の様子



痛みを取り除き正常な関節の動きで
歩行能力を改善する人工股関節置換(イメージ)
(クレジット: ゲットイ イメージズ)

高齢化に伴って身体機能を補うため、生体内に人工関節などのインプラントを埋入する整形外科手術が急速に増加している。インプラントの材料には、生体適合性が要求されることから、チタンが広く適用されている。患者個々の骨格構造や症状などに適合化したカスタムメイド医療が求められているなか、医工連携によってインプラント製造技術が進化し、チタンの可能性が広がっている。

(左「型鍛造写真」出典: (独)産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門
高機能生体材料グループ 岡崎義光 上級主任研究員
「医療用チタンの薬事申請について」(平成26年度夏季賛助会員総会))

インプラントの約90%を海外に依存

総務省統計局の調べによれば、日本の65歳以上の人口が2013年に3,186万人となり、総人口に対する割合が25%を初めて超えた。類を見ない高齢化社会の到来に伴って、整形外科で入院・手術が必要となる運動器疾患が急増している。疾患内容は背骨(脊椎)の圧迫骨折や足の付け根(大腿骨頸部)の骨折といった骨粗鬆症が関連する骨折、椎間板の変性による変形性脊椎症、腰部脊柱管狭窄症など背骨の疾患である。これらの骨折や疾患は起立や移動を困難にし、生活機能を大幅に低下させる。こうした運動器疾患対策として関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に、人工関節・骨接合用材料などの整形インプラントが用いられている(図1)。

整形インプラントは、その有効性や安全性が認められ、術後10~20年間の耐久性が示されてきた。部材は強度と延性のバランスが優れた金属材料がほとんどを占め、ステンレス鋼、Co-Cr-Mo合金およびチタン合金材料が使われている。整形インプラントではニッケルを含有する合金でもニッケルの溶出量が少なく、アレルギーなどの問題はほとんど見られないが、ニッケルを含むステンレス鋼の使用は減少している。Co-Cr-Mo合金は、人工股関節の骨頭、人工膝関節の大腿骨側摺動部材を中心に使用されている。またニッケルと鉄が添加されたCo-Cr-Ni-Mo-Fe

合金は加工性に優れ、脊椎固定具や人工骨などの硬組織に埋入されるワイヤー製品に使われている。

整形インプラント分野の世界的市場規模は9,000億円に達し、年率5%以上の伸びで推移している。チタン合金材料も整形インプラントを中心に持続的な成長が見込まれている(図2)。こうしたなか、日本では整形インプラント製品の約90%を海外製品に依存しており、製品に使用する素材までも輸入に依存する傾向が強まっている。海外製品は欧米人の平均骨格形状や生活様式に基づいた設計による画一的なサイズのみで、日本人の骨格形状や生活様式への不適合が存在する。これまで海外製品の形状に合わせて整形外科医が患者の骨を削ることで対応してきたが、患者のQOL(生活の質)を向上させるため、これからは個々の骨格構造および症例に最適化したカスタムメイドインプラントを用いた治療の実現が求められている。

デバイスラグを生む薬事法の壁

厚生労働省の薬事工業生産動態統計によれば、日本の医療機器市場は、2013年に約2.7兆円となり過去最大規模となった。製品別にみると整形インプラントが大きく、冠動脈疾患の治療などに用いられるステントが急激に伸びている。歯科充填材料については、整形インプラントの4分の1程度の生産金額だが、

国内製品がほぼ100%のシェアを占めているのが大きな特徴だ。

整形インプラントは市場規模が大きく、医療機器自給率の向上と国内産業の活性化が期待されているにもかかわらず、海外企業による独占状態が続き、国内製品の普及が進まなかった。その要因の1つに、薬事製造承認の取得があげられている。日本では整形インプラントの開発は、一般工業製品と異なって、薬事製造許可を取得しなければならない。薬事法では不具合が生じた場合に人体のリスクが比較的高いクラスⅢおよびクラスⅣに分類され、高度管理医療機器に位置付けられている。そのため厚生労働大臣による承認と、大臣認可のためPMDA（医薬品医療機器総合機構）での審査が必要だ。日本では国が品質や有効性、安全性などを保証する体制が確立されている。しかし第三者機関が承認する欧米に比べ、薬事申請までに生じる開発ラグと薬事審査に要する時間により生じる審査ラグが課題となり、医療機器の承認・認証をめぐる国際的な時差（デバイスラグ）が指摘されてきた。

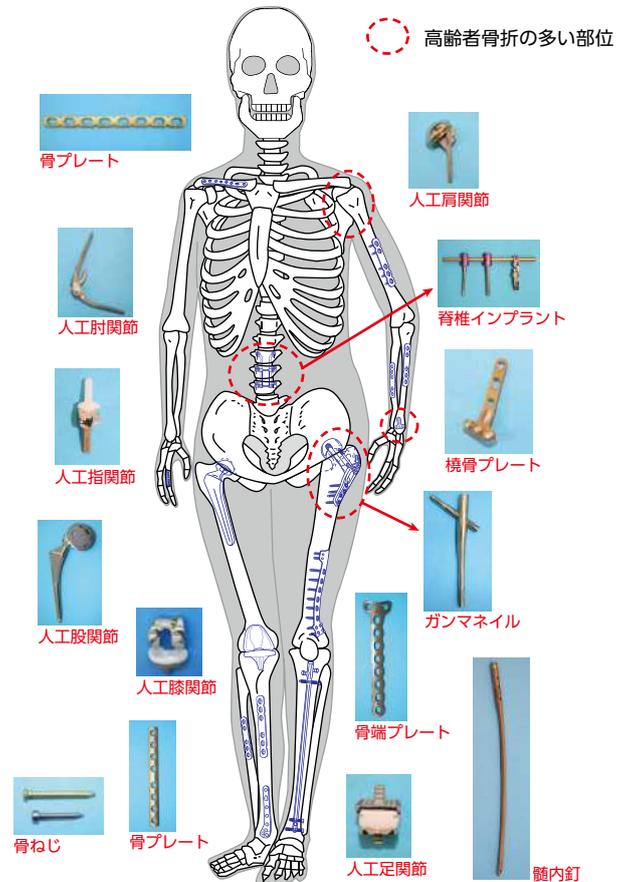
医工連携でカスタムメイドを目指す

こうしたなか、国内製品普及のためにオールジャパンでの対応を後押しする政策が展開されている。まず2005年から第三者認証制度に従いJISを引用した認証基準で審査され、製造承認の審査過程が透明化・迅速化された。チタン合金では引張強度800MPa以上、伸び12%以上の合金がJIS化され、耐食性を向上させる元素であるジルコニウム、ニオブ、タンタルを複合添加した日本独自のチタン合金として開発されたTi-15Zr-4Nb-4Ta合金も規格化された。JIS原案作成委員会などの場で医工連携が促進され、臨床的に要望の強い骨格構造に最適化した製品を実用化する機運が高まった。

また2014年11月25日に薬事法が改正された。医療機器の製造業については許可制から登録制に改められ要件が簡素化されるとともに、民間の第三者機関による認証制度を高度管理医療機器に拡大する措置が取られ医療機器の迅速な実用化が期待され、ビジネスチャンスが広がった。さらにレギュラトリーサイエンス(RS)の振興を規定した健康・医療戦略推進法が2014年5月23日に参議院本会議で可決され、法律として制定された。RSとは品質、有効性および安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価、判断することに関する科学のことで、医療機器の開発・実用化促進のためのガイドライン策定を推進していくことが規定されたことになる。

患者の骨格構造および症例に最適化したカスタムメイドインプラントの開発ガイドラインの策定は、次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）と医療機器開発ガイドライン評価検討会（経済産業省）の合同事業として行われている。医療機器開発

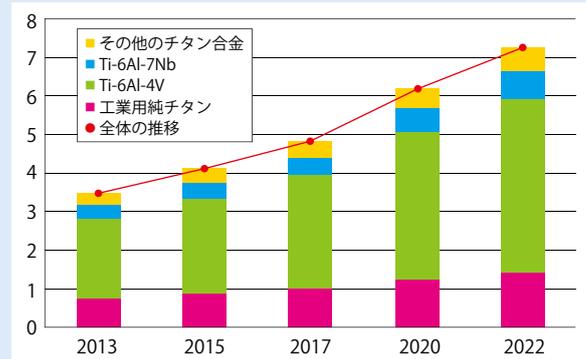
●患者のQOLを向上させる整形インプラント(図1)



(出典：(独)産業技術総合研究所ヒューマンテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ 岡崎義光 上級主任研究員作成資料)

●医療用チタン合金材料市場の予測(図2)

(千億円)



ステンレス鋼やコバルト合金に比べ、生体適合性に優れるチタン合金材料は、世界的に見ても、整形インプラントを中心に医療用分野で持続的な成長が見込まれている。なかでもTi-6Al-4V合金の使用量が、今後とも伸びると予測されている。

(出典：2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report (1ドル100円換算))

ガイドラインについては、これまで次世代（高機能）人工股関節、ハイブリッド型人工骨・骨補填材、カスタムメイド骨接合材料、カスタムメイド人工股関節、カスタムメイド人工膝関節が策定され、経済産業省や(独)産業技術総合研究所のホームページに掲載されて

いる。審査ガイドラインについても厚生労働省やPMDAのホームページに掲載されており、開発段階から活用することで、カスタムメイドインプラントを用いた治療の実用化への期待が高まっている。

こうして製造されたチタン合金は、力学的安全性を検証した後、整形インプラントの設計デザイン通りに機械加工されていくのが、代表的な方法である。

進化する型鍛造成型技術

カスタムメイドインプラントを用いた治療を実現するため、整形インプラントの製造プロセスの高度化については、型鍛造成型技術と積層造形技術の開発が進んでいる(図3)。

チタン合金材料の型鍛造成型技術は、合金のマイクロ組織制御と製品形状成形を同時に行うことで、製品の強度、延性、疲労特性などの素材強度が鋳造材あるいは鍛造材の加工品に比べて高まり、品質と力学的安全性が向上する。ステンレス鋼に比べて高温変形性に優れるチタン合金の溶製プロセスは、まず目的組成となるようにスポンジチタンをプレスした電極を、真空アーク溶解技術で1次溶解した高生体適合性チタン合金を2次溶解する。2次溶解したインゴットを1,200~1,250℃程度で高温で5時間以上保持する均質化処理を施した後、分塊鍛造によりスラブを製造する。その後、丸棒圧延プロセスなどを用いて短時間・低コストでチタン合金丸棒を製造し、丸棒を切断し鍛造温度まで加熱後、型鍛造成型することによって材料の歩留りも向上する。

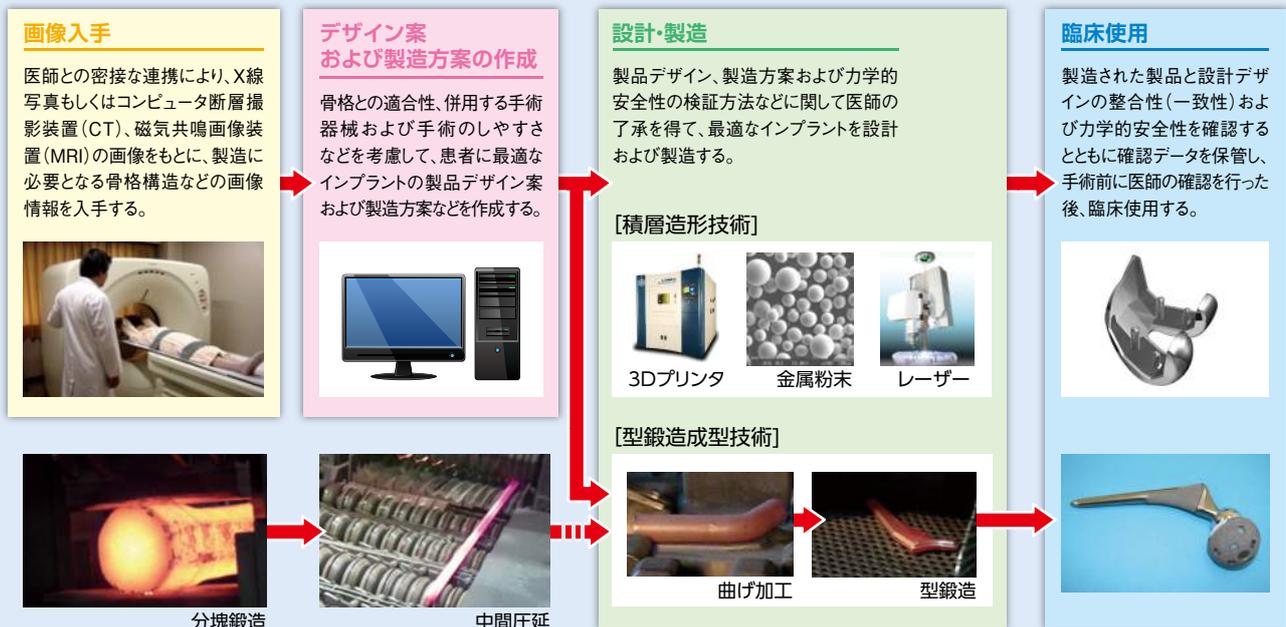
チタン合金丸棒材の化学組成、マイクロ組織、強度、延性、耐食性は、国内外のインプラント用材料の規格値を満たしている。疲労試験では約10年間の使用に相当する10⁷回疲労強度700~900 MPaが得られ、400 MPa以上の目標を達成している。

積層造形技術への挑戦

一方、積層造形技術は、三次元CADデータを基に層状に立体造形するもので、加工方法の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、従来と比較して大幅な製造期間の短縮とコスト低減が可能となる。形状形成では海綿骨形状、多孔体構造、三次元内部構造、中空構造、緻密体と多孔体の一体構造などの複雑形状でも、自由に短期間で製造することができる。またカスタム化が容易なため、骨欠損を伴う部位の各種人工関節(腫瘍、関節リウマチに伴う骨欠損など)の製造に利点がある。ただし考慮すべき点としては、力学強度の担保、空隙の形成、構造欠陥形成の可能性、異方性および残留応力の発生、表面の平滑化が困難なこと、残留粉末の除去処理、寸法精度、積層造形に最適な粉末の開発、推奨すべき粉末仕様などがあげられる。例えば粉末原料について見ると、チタン合金の融点は1,600~1,700℃、コバルトクロム合金は1,400℃で、チタン合金を溶かす方が多くのエネルギーを必要とするため、材料と供給できる粉末の大きさによって仕様を選択しなければならない。

こうした考慮すべき点を克服するため、さらなる技術革新が求められるが、金属粉末の三次元積層造形装置は現在その大半が海外製品に依存している。経済産業省は2014年度から

●カスタムメイド整形インプラントの製造プロセス(図3)



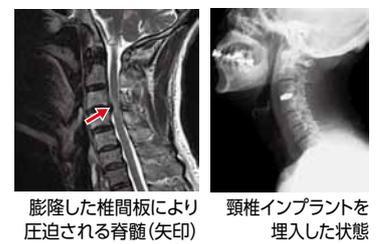
TOPICS¹ 脊椎用カスタムメイドインプラントの研究開発例

京都大学医学部整形外科グループは、選択的レーザー溶融(SLM)法を用いた脊椎用カスタムメイドインプラントを開発し、京大医の倫理委員会の承認を得て、医学部附属病院で臨床試験を行っている。

SLM(Selective laser melting)とは、設計図に従いチタン粉末をレーザー照射で溶融し、この操作を繰り返して積層させることで三次元的な構造体を造形する3Dプリンタ(三次元積層造形)技術の1つだ。100 μm単位の微細な構造を造形でき、表面の化学処理を組み合わせることで、チタン金属を生体骨と埋植早期に強固に結合させることが可能となる。微細構造の造形によりインプラント外形状の精度は向上し、インプラント内部にも周囲の骨から新生骨が侵入しやすい格子状構造を造形できる。表面処理はすでに人工股関節で臨床応用されており、安全性と有効性が確認されている。

この技術を脊椎疾患に用いることにより、手術侵襲が低減するとともに

に手術の正確性・安全性が向上し、早期社会復帰が可能となる。また同時に、この技術は九州大学病院顎顔面口腔外科で歯槽骨欠損に対する歯槽



骨造成術および顎骨腫瘍切除後の顎骨再建術にも応用されている。研究開発は経済産業省の支援を受け、京都大学と九州大学がインプラントのデザインと臨床試験、中部大学がインプラントの力学試験や表面処理技術の開発、佐川印刷(株)が研究の総括および造形技術の開発を担う共同体制で行われている。

TOPICS² 三次元曲面加工技術を適用した人工関節の開発例

ナカシマメディカル(株)(岡山県岡山市)では、船舶のプロペラ製造で培った複雑な三次元曲面加工や、職人技を要する鏡面研磨の技術を人工関節のインプラント製造に応用している。メディカル事業を開始した経緯は、ある医師から「チタン合金でプロペラを製造できるなら、同じような技術を要する人工関節に『生体親和性の高いチタン合金』と『曲面加工の技術』を活かしたらどうか」とアドバイスされたことに始まる。

人工関節の製品寿命は一般に約15年と言われている。製品を長寿命化するためには摺動面の摩耗を小さくしなければならない。摺動面は形状が複雑なため研磨は困難を極めたが、同社では鏡面に磨き上げることに成功した。さらに5軸複合旋盤を用いた製造工程を構築し自動化を図り、リードタイムの短縮や多品種少量の生産体制を強化した。また金属摺動部材の相手材になる超高分子

量ポリエチレン製摺動部材の力学特性の改善や耐酸化特性を向上させることで材料安定性を高め、耐摩耗性を向上



5軸複合旋盤を導入し加工から研磨まで自動化

させる開発が行われている。これにより手術適応年齢の引き下げや再置換回数の低減などを可能にし、患者のQOL向上を図っている。



ビタミンEを添加した摺動部材で耐久性を高めた人工膝関節

「三次元造形技術を核としたものづくり革命プログラム(次世代型産業用3Dプリンタ技術開発及び超精密三次元造形システム技術開発)」を実施している。委託先に近畿大学が選定され、東北大学も参画する。ビーム光源メーカー、積層造形装置メーカー、金属粉原料メーカー、航空・宇宙関連メーカー、医療機器メーカー、自動車関連メーカーなど、日本の企業・団体の英知を結集し、5年間の予定で三次元積層造形技術や粉体材料の多様化・高機能複合化の技術開発などを行い、2020年にも最高水準の国産3Dプリンタの開発を目指している。

高まるチタン需要への対応

新しい材料や技術を用いると、一般的に普及している材料や技術を使う場合に比べて製造コストが高くなる。またカスタムメイドの整形インプラント製品は、個人の症例に合わせて設計・製造するため、既製品に比べて製造コストが増大する。そのため鍛造技術と

積層技術をうまく組合せて低コスト化を図ることなどが必要だ。

高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、医療機器の世界市場は約8%の成長率を維持しており、今後も拡大すると予測されている。日本の医療サービスと機器一体となった海外展開を官民一体で推進することにより、開発した整形インプラント製品の輸出の拡大を図ることが可能だ。さらに国内で素材供給から整形インプラント製品まで一貫した生産体制が構築されれば、素材であるチタン需要も拡大する。

医療現場のニーズ把握、薬事法対応、販路開拓などハードルの高い多数の課題が存在するものの、現在、関係各省や関連機関、企業、地域援機関の医工連携が着実に進んでおり、開発初期段階から事業化に至るまで切れ目なく支援するネットワークが構築されようとしている。素材供給が十分でないところでの新たな製品開発は難しい。高品質・少量多品種生産にも柔軟に対応する鉄鋼メーカーのものづくり力に、大きな期待が寄せられている。

- 取材協力(独)産業技術総合研究所、京都大学医学部、ナカシマメディカル(株)
- 文 杉山香里