

# レーザープロセッシングによる純チタンを用いた トータルマウスリコンストラクションシステムの構築

九州大学病院 顔面口腔外科

講師 住田 知樹

(平成 28 年度 重点研究開発助成 B 課題研究 AF-2016204)

キーワード: レーザプロセッシング, 工医連携, テレメディシン

## 1. 研究の目的と背景

チタンは生体への親和性の高さから、血管内人工ステント、人工関節、顎顔面骨折治療プレートなど医療用生体材料として幅広く使用されている。特に顔面口腔外科領域では骨と強固に結合する特徴を応用して、骨折の整復プレートや歯科インプラント、顎骨再建プレートとして普及している。現在、口腔領域においては治療により骨欠損を来す疾患が増加している。小規模欠損は抜歯や良性腫瘍摘出後などに生じ、その後の補綴治療などを困難にする。また、大規模欠損は年々増加傾向にある悪性腫瘍や交通事故による受傷、そして近年、問題となっている薬剤関連性顎骨壊死をはじめとした骨髄炎患者等も増加の一途をたどり、その疾患患者は拡大している。

我々は、このような顎骨欠損に対して、以前より Computer aided design (CAD) の技術と、チタンを材料とした Selective laser melting (SLM) 法を用いて、新しい骨造成デバイスの作製を行ってきた。材料は生体親和性を考慮して純チタンを使用し、我々が患者それぞれに最も適した形をデザインしたカスタムメイド顎骨再建システムの構築を試みてきた。顎骨欠損再建のデバイス開発と臨床試験を終えれば、ハードルはやや高いものの一般の患者に対してもこの技術を応用でき、広く患者の生活の質 (QOL: Quality of Life) を向上できると考えられた。特に口腔外科分野で扱う疾患の多くは治療により、歯及びそれを支える歯槽骨 (小規模、大規模) を失うこととなる。このような状態になると、その後、術前の状態とほぼ同様に食べ物を摂取できなくなる。しかし、このような状態を改善しない限り本当の意味での治療は完結しないと言える。

そのためには失われた歯槽骨を回復する必要があるため、我々は、いくつかの規格化された形状のサンプルと共に実際の患者に適合するいわゆるカスタムメイドのチタン人工骨の造形を試みてきた。また、その精度を検証するとともに、どの程度の正確性を持った複雑な形状のカスタムメイドチタンデバイスを作製することができるか、作製物の精度検証を行い臨床応用可能かどうかについても検討してきた。最終的にはこの研究を社会に還元することによって初めて目的が達成できると考えており、今回は特に工医連携体制の確立を目的とした。

また、従来は患者の Computed tomography scan (以下 CT) から Digital Imaging and COmmunication in Medicine (以下

DICOM) データを書留郵便、またはインターネットの大容量データ転送サービスにて受け取っていた。これを元に FreeForm®ソフトウェア及び Biona®ソフトウェアを用いて CAD を行い、依頼医の承認を得て、Stereolithography (STL) file に変換していた。そして、株式会社大阪冶金工業 (大阪市) に、データを送り造形を行っていただいた。しかし、当然のことにこれではセキュリティの確保が十分とは言えない。この点は早急に改善が必要であるため、テレメディシンの専門家と協力し、安全な環境作りを行う必要が急務であった。医療応用に関しては個人情報に十分留意した Network 構築が欠かせないため、適切なプラットフォームを有する歯科関係業者に協力を仰ぎ、早急にネットワーク整備を行う必要があった。また、これら人工骨デバイスは医療者、すなわち顧客の元に届いて初めて患者の治療に寄与する。したがって、迅速でかつ円滑な製品供給を実現しなければならない。独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との話し合いも進行させつつ、実用化可能な状態へもっていき、和田精密歯研を通じ、個人情報を含む情報伝達網の確立、製品供給ルートの確立を進めることも本研究の一つの大きな目標とした。

## 2. 小規模顎骨欠損デバイス作製と臨床応用<sup>1, 2)</sup>

### 2. 1. 小規模顎骨欠損デバイス作製

これまでの研究方法を踏襲し、骨造成を必要とする患者の CT データを用いて CAD を行った。CAD は Geomagic®Freeform® (3D Systems, Rock Hill, SC) を用いたが、患者により顎堤の形が異なるため、それぞれ異なる遮蔽膜が設計された。造形データはこれも同じくファイル変換後、3次元造形機 EOSINT®M270 (Eos GmbH, Krailling, Germany) プリンターを用いて行った。チタンデバイス作製の基本的流れを図1に示す。

3次元試験片は X 軸方向、Y 軸方向については高い寸法精度を示した。Z 軸方向については IS02767-1 の許容範囲内ではあったが、誤差を最も呈する結果となった。3次元試験片の気孔径の設計はそれぞれ 600  $\mu\text{m}$  とした。検証の結果、3次元試験片の気孔径の平均は 618.55  $\mu\text{m} \pm 21.06 \mu\text{m}$  を示し、同様に IS02768-1 に基づいて評価を行うと、結果、3次元元試験片の気孔径は高い造形精度を示した。気孔率

は、3次元試験片の外寸体積における気孔体積の割合を示すが、Freeform®を用いて約65%に設計した。各試験片の実際の気孔率を測定し、その平均は67.8%を示した。スキャンによる造形精度の検証では精度は非常に高く、誤差は最大でも150  $\mu$ m以下であった(図2)

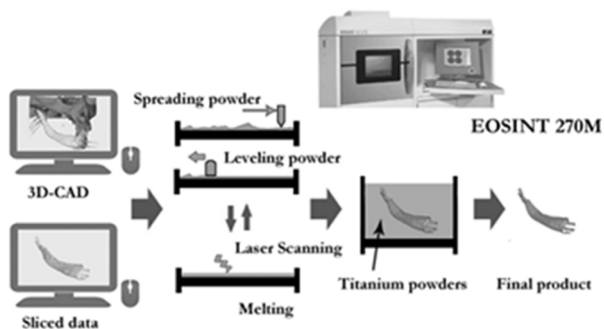


図1. チタンデバイス作製の基本的流れを示している

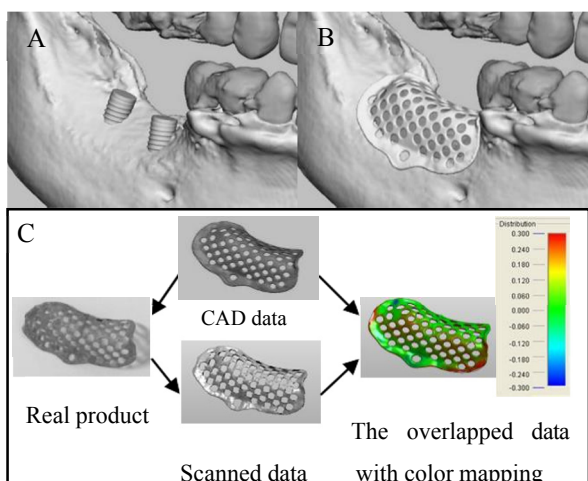


図2. 造形精度は非常に高く、誤差は最大でも150  $\mu$ m以下であった

## 2. 2. 小規模顎骨欠損デバイスの臨床応用

九州大学病院臨床倫理審査委員会の承認を得て、13人の患者顎骨データからのCADによるデバイス設計を行い(図3-A)、実際に骨増生手術を行った(図3-B)。

カスタムメイドデバイスはあらかじめデバイスが準備されているということもあり、手術時間が従来法(チタンメッシュデバイスの術中ベンディング法)に比較して優位に短かった。カスタムメイドグループ13例の手術時間平均は75.4 $\pm$ 11.6 minであり、術中ベンディンググループの平均手術時間は111.9 $\pm$ 17.8 minであった( $p < 0.01$ )。

その他、感染に直結する粘膜裂開に関して有意差はなかったものの、カスタムメイドグループ13例中1例(7.7%)、術中ベンディンググループ13例中3例(23.1%)であった( $p=0.27$ )。

また、術中ベンディンググループに使用する既存チタンプレートは0.1 mm厚であり、カスタムメイドグループは0.3 mmと強度においても優れているため、固定スクリューの数も有意に少なかった( $p < 0.01$ )。

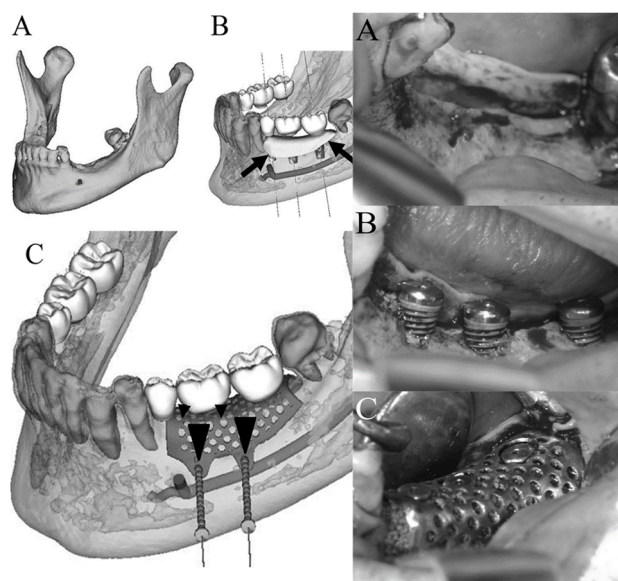


図3-A

図3-B

図3-A.患者顎骨データからのCADによるデバイス設計

図3-B.当該患者への臨床応用

## 3. 大規模顎骨造成デバイスの開発と臨床応用<sup>3, 4)</sup>

大規模な顎骨欠損に対しては、デバイス作製は同様の手法で行えるものの、口腔内は常に不潔な環境にさらされるといってもよく、手術法に関しては工夫が必要であった。大規模デバイスを必要とするような症例は、1回目の手術の際に既に口腔内だけでなく皮膚切開が大きく入っている症例が全てと言ってもよく、その切開線を利用することによって新たな切開線を増やすことなく、しかも他科領域と変わらない清潔度で手術に臨むことが可能であった。

顎骨再建の分野ではいくつかの文献があるが、いずれの方法にも欠点があった。一つは周りを囲む軟組織と金属のインテグレーションの問題である。これまでの報告ではメッシュ構造をとっている物はなく、軟組織との調和ははかかれていないようであった。また、他の文献では、人工顎骨と人工歯根が一体化した設計をしており、ひとたび人工歯根の周囲に炎症が起きると、そのまま人工顎骨全体が感染を起こしてしまう可能性があった。このような場合は最悪では再手術による人工骨の除去を余儀なくされる。

このような背景を踏まえて我々は、顎骨を再建する際に、3mmの安全域を設けてCADを行った(図4)。このような設計であれば、インプラント周囲炎が起きた場合でも、即座に抜き、骨の治癒を待ってから、再度人工歯根埋入が可能となる。

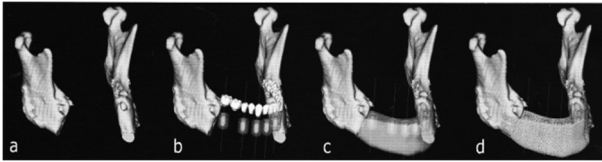


図4. 欠損部に既にインプラント(人工歯根)の配列を予測し設計を行う。インプラントの安全域を3 mm に設定し大規模デバイス辺縁から離すことにより感染を避けている。

また、造形のための CAD 最終イメージと大規模デバイスを図5に示す。

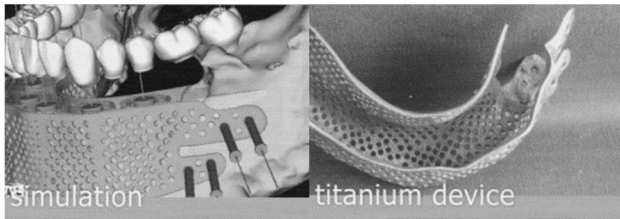


図5. 人工歯根とメッシュ間に 3 mm の安全域を設定したチタンデバイスの設計とインプラント治療に配慮した純チタン積層造形物。

また、本デバイスのもう一つの、そして最大の特徴は、CT 軟組織モードを活用することによる顔面軟組織の審美回復予測であった(図6)。軟組織ボリュームの考慮は顔面領域という審美性の考慮が欠かせない部位において不可欠であり、ここにもソフトウェア上にてのシミュレーションからの予測は十分に可能であった。これらのことは視覚に直接訴えるため、患者説明や治療イメージの把握に直結するものと考えられた。



図6. 軟組織の審美回復も考慮している

#### 4. 医療応用の Network 構築

基本的に患者データから各種デバイスを設計、作成する手順はこれまでに確立してきた方法を踏襲することが基本となる。先にも述べたがこれら人工骨デバイスのデザインはわれわれ手術を行う医療者が中心となって行い、造形を大阪冶金工業にて行う仕組みとなっていた。

しかし、実用化にあたっては、最終的にはこれら上記研究で開発を行った各種人工骨デバイスを速やかに患者の元に届けてはならない。これが以前からの課題であった。これに関しては供給ルート(販売網)を作る必要があった。そこで患者デ

ータからデバイス完成まで個人情報を保護した安全な供給路の確立を図った。これには株式会社和田精密歯研の協力を得た。

まず、シミュレーションソフトである BioNa<sup>®</sup>をプラットフォームとして CAD データのやりとりを試みた(図7)。どれくらいの領域の骨を回復させるのかを医療現場と和田精密歯研 Bionic 事業部オペレーターの間でオンライン上の打ち合わせを行いながら、BioNa<sup>®</sup>上で設計した。設計した増骨予定部位を大阪冶金工業にて造形し、製品を納入する形を試験的に行った。完成までの流れを表1に示している。

表1

1	骨の 3 次元化
	↓
2	BioNa <sup>®</sup> 上でシミュレーション
	↓
3	Bionic 事業部と web 上で打ち合わせ
	↓
4	増骨予定部位を CAD
	↓
5	増骨予定部位の RP データ完成
	↓
6	チタンの積層造形
	↓
7	製品の納入

データのやりとりに際して通信の保護は最も大切なことであるが、この部分に対しても対策を行った。データは 256 ビット AES などの暗号化を行った上でやりとりした。詳細は記せないが、安全性の高い日本国内のデータセンターで運用し、サーバーには通常、接続ログ(グローバル IP や日時)以外の情報は保存しなかった。オペレーターとオンラインサポートサーバー間、顧客とオンラインサポートサーバー間のいずれも暗号化通信の対象とし、ログ、操作記録も暗号化して保存した。Bionic 事業部のホームページ上に載せてあるイメージを図8に示している。当然、まだ試験運用の段階ではあるが、相当数のデータのやりとりを行い、現在まで不適切な情報漏洩などの事案は発生していない。

これらの環境はインターネットに接続された PC があれば、すぐに利用可能であり、リモートサポートを利用することができる。ファイヤーウォールや NAT 等の設定も原則不要である。当然、オンラインサポートセキュリティ FAQ なども Web サイトにしっかりと記載されユーザーに配慮した通信網が確立されている(図9)。

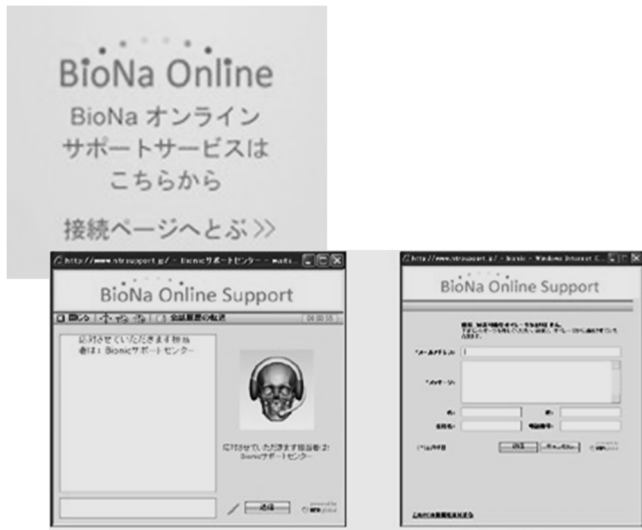


図7. Web サイトからの通信システム立ち上げ



図8. 和田精密歯研 Bionic 事業部との協力による Web 受託システムのイメージ図

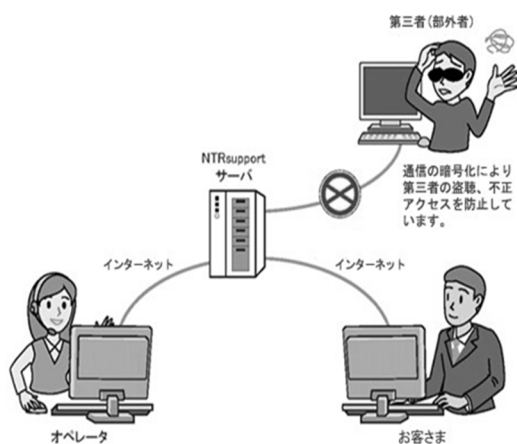


図9. 通信システムにおけるセキュリティ確保のイメージ図

## 5. 考察

デバイス作製に関し、本研究で得られた結果は、医療应用到に許容とされるレベルのものであると考えられた。図1にも示してあるが、本研究でSLM法を応用した3次元造形機として用いた EOSINT<sup>®</sup>M270 は多くの実験で採用されており、一貫して高品質の結果が得られている。EOSINT<sup>®</sup>M270 は、造形テーブルに敷き詰めた純チタン粉末層をレーザービームで焼結融解する。1層焼結融解する毎に Z 軸方向に 30  $\mu\text{m}$  ずつ積層造形していくことで、任意の複雑な形状の純チタン構造物を造形することができる。多くの金属積層造形機を使いこなすことは現実には難しく、大阪冶金工業が所有するこの機種を一貫して使用してきたことも安定した造形物作製に役立っていると思われる。

小規模デバイスであるカスタムメイド型チタンメッシュ試験片の凹凸誤差は Geomagic<sup>®</sup>XOM を用いて検証したが、臨床応用を想定した場合、十分な精度を有していることが確認された。メッシュ CAD データとメッシュスキャンデータの平均凹凸誤差は、全てのデバイス、全ての部位において 150  $\mu\text{m}$  以下であった。また、図2C に示すよう、最大凹凸誤差は各デバイスの辺縁に認められた。この凹凸誤差の差異は SLM 法の造形過程に起因している可能性が考えられた。したがって、CAD-SLM 技術による造形は、平面状の体部より湾曲した縁部の形状を得ることが困難だと考えられた。しかし、通常の骨造成治療において、患部以外の部位から採取した自家骨や骨補填材が用いられるが、その顆粒径を考慮するとこの誤差はあまり重要ではないと考えられた。メッシュ構造から漏れ出すことなく保持されれば特に問題はないからである。また、通常、骨造成治療は骨が濡れた状態で施行し吸収性のメンブレンで覆うので、その最大凹凸誤差が 300  $\mu\text{m}$  であれば、カスタムメイド型チタンメッシュは自家骨や骨補填材を十分覆うことができると予想された。実際に臨床応用症例では不具合は見られなかったとともに、合併症の発症においても、既成チタンメッシュグループと比較し優位性が示された。

一方、大規模デバイスにおけるチタンメッシュ作製にあたっては、非常に多くの工夫を要した。まず、造形精度はデバイスが大きくなるほど問題となることが予想された。しかし、これは顎骨、特に再建の対象となる下顎骨が一骨二関節という人体の中でも唯一の構造をとっていることが有利に働いた。再建前の顎骨形態も再建後と比較してみたが、やはり mm 単位のずれが生じていた。しかし、この二関節構造がうまくそのずれを吸収し、上下の咬合関係に影響を与えることはなかった。ましてその中にインプラントを埋入し、新しい咬合を作ることになるため、よりは是正が容易であった。

もう一つはそのインプラント埋入に関してであるが、顎骨欠損のない患者でもその後のメンテナンスは難しいとされる。この部分は非常にクリティカルな問題であった。大規模デバイスの

場合、そこに感染が及ぶと最悪の場合、装置全体の除去手術が必要になるからである。したがって、CADにあたってはインプラントの感染でとどめ、かつインプラントの再度の埋入が可能なように適切な安全域を設けることで対処した。これは功を奏し、ブランクコントロールのより難しいインプラント周囲のコントロールが容易であった。

これらの基礎技術を普及させることは容易ではないが、今回その導入はできたと自負している。先にも述べたように、診療室からの情報のフィードバックを試み、一種のモデルが確立できそうである。この部分は企業の協力は必要であったが、個人情報を守りつつインターネットを通じた情報の共有、デバイス設計から製造、配給までを管理するモデルの確立は何とか可能であった。

そもそも、歯槽骨造成治療は1990年代初頭にSimonらにより初めて報告され、重度歯槽骨吸収症例に対し、インプラントとチタン製非吸収性膜を用いて施行された<sup>5)</sup>。その後、Canoらにより仮骨延長術を用いた骨造成治療が報告された<sup>6)</sup>。近年、3次元造形機を用いた歯科治療への応用について諸家の報告がされるようになったもののまだ未開の分野といえる。我々の強みは、報告されている他の研究と比較して、CAD-SLM技術プロトコールに基づいた高い造形精度を達成しているところにある。我々の作製したデバイスの形状は、他の研究と比べて湾曲し気孔を有した形状にもかかわらず、高い造形精度を示している。したがって、次のステップとして、このデバイスを如何にして必要な現場に届けるかがこれからの課題となり、そのカギはテレメディシンの発展が握っているといえる。実際にはこの部分をもう少し確立しつつ、臨床例を積み上げていくことでしか、トータルマウスリコンストラクションシステムの構築は成しえないと考えられた。

## 6. まとめ

小規模人工骨デバイス、大規模人工骨デバイスの作製及び臨床応用は十分に可能であり、口腔疾患により顎骨を失った患者の機能、審美面での回復に大きく寄与することが示された。

また、これらの人工骨デバイス作製にあたり、患者のデータ管理、デバイス設計、デバイスの供給をWeb上で一元管理することが可能であった。迅速で安全な医療機器として患者の手元に高品質なデバイスを広め、さらに展開することにより、通常の医療機器供給網にこのシステムを組み込み、汎用技術として広めていくことが出来ればその意義は大きいものと考えられた。

## 謝 辞

口腔内デバイスのデザインから作製にあたり、株式会社和田精密歯研、株式会社大阪冶金工業に感謝いたします。また、本研究を支援していただきました公益財団法人天田財団に深く謝意を表します。

## 参考文献

- 1) Sumida, T. Otawa, N. Kamata, YU. Kamakura, S. Mtsushita, T. Kitagaki, H. Mori, S. Sasaki, K. Fujibayashi, S. Takemoto, M. Yamaguchi, A. Sohmura, T. Nakamura, T. Mori, Y. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Clinical application and the comparison with conventional titanium mesh. *J Craniomaxillofac. Surg.* 43 (2015) 2183-8.
- 2) Otawa, N. Sumida, T. Kitagaki, H. Sasaki, K. Fujibayashi, S. Takemoto, M. Nakamura, T. Yamada, T. Mori, Y. Matsushita, T. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: Modeling accuracy of titanium products constructed with selective laser melting. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 43 (2015) 1289-95
- 3) Kobayashi, Y. Sumida, T. Ishikawa, A. Mori, Y. The contribution of dental implants to functional artificial restoration after treatment of oral cancer. *Anticancer Res.* 36 (2016) 3053-6.
- 4) Sumida, T. Nakano, H. Hamakawa, H. Mori, Y. Dental implants in oral rehabilitation of a maxillary cancer reconstruction: A case report. *J. Oral Implantol.* 41 (2015) 737-9.
- 5) Simion, M. Trisi, P. Piattelli, A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 14 (1994) 496-511.
- 6) Cano, J. Campo, J. Moreno, LA. Bascones, A. Osteogenic alveolar distraction: A review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101 (2006) 11-28.