

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/122783

発行日 平成21年8月27日(2009.8.27)

(43) 国際公開日 平成19年11月1日(2007.11.1)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 L 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 10 頁)

出願番号	特願2008-511947 (P2008-511947)	(71) 出願人	593022076 佐川印刷株式会社 京都府向日市森本町戌亥五番地の三
(21) 国際出願番号	PCT/JP2007/000233	(71) 出願人	504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(22) 国際出願日	平成19年3月16日(2007.3.16)	(71) 出願人	500433225 学校法人中部大学 愛知県春日井市松本町1200
(31) 優先権主張番号	特願2006-110546 (P2006-110546)	(74) 代理人	100098969 弁理士 矢野 正行
(32) 優先日	平成18年4月13日(2006.4.13)	(72) 発明者	中村 孝志 京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学 法人京都大学大学院医学研究科内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

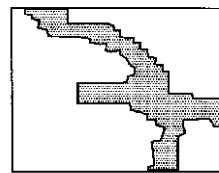
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工骨の製造方法

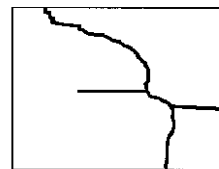
(57) 【要約】

外観的にも性質的にも生体骨に近似して骨伝導能及び骨誘導能に優れた人工骨を提供する。デジタル化された生体骨の三次元画像データにおいて海綿骨及び/又は皮質骨に相当する部分を抽出し(図1(a))、中心線を設定する抽出工程(図1(b))と、前記中心線に沿って一様な直径又は肉厚の梁又は壁を描くことにより、人工骨画像データを形成する画像形成工程(図1(c))と、前記人工骨画像データに基づいて、金属粉末をレーザー焼結し、焼結層を積み重ねる造形工程と、アルカリ処理した後、加熱する、又は必要に応じてアルカリ処理した後、加熱前に脱アルカリもしくは脱アルカリと同時に加熱する工程とを備えることを特徴とする。

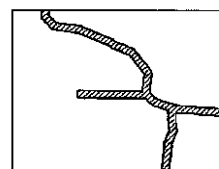
(a)



(b)



(c)



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

デジタル化された生体骨の三次元画像データにおいて海綿骨及び/又は皮質骨に相当する部分を抽出し、中心線を設定する抽出工程と、

前記中心線に沿って一様な直径又は肉厚の梁又は壁を描くことにより、人工骨画像データを形成する画像形成工程と、

前記人工骨画像データに基づいて、金属、樹脂及びセラミックのうちから選ばれる 1 種以上の粉末をレーザー焼結し、焼結層を積み重ねる造形工程とを備えることを特徴とする人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 2】

前記画像形成工程において、梁又は壁を描くとともに所定の中空部を埋めることにより、前記人工骨画像データを形成する請求項 1 に記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 3】

前記粉末が、金属の粉末である請求項 1 又は 2 に記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 4】

前記金属が、コバルト、タンタル、ジルコニウム、ニオブ及びチタン並びにそれらの合金のうちから選ばれる 1 種以上である請求項 3 に記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 5】

前記梁の交点の一部又は全部が、更に太く描かれている請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 6】

前記三次元画像データが、生体骨のコンピュータ断層撮影データの群から変換された STL 形式データである請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 7】

前記造形工程の後、1000 以上で焼成する焼成工程を更に備える請求項 3 又は 4 に記載の人工骨前駆体の製造方法。

【請求項 8】

請求項 3 又は 4 のいずれかの製造方法で得られた人工骨前駆体を、アルカリ処理した後、加熱することを特徴とする人工骨の製造方法。

【請求項 9】

前記アルカリ処理後、前記加熱と同時に又は前記加熱の前に、脱アルカリする請求項 8 に記載の人工骨の製造方法。

【請求項 10】

前記加熱後、擬似体液に浸ける請求項 8 又は 9 に記載の人工骨の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

この発明は、人工骨すなわち骨置換材料の製造方法に関し、特に骨伝導能及び骨誘導能に優れ且つ適切な機械的強度を備えた人工骨を製造する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

チタンは、体内における耐食性に優れ、生体になじみやすいことから、人工骨材料として期待されている。人工骨材料は、生体内に埋め込まれて生体骨を形成したり周囲の生体骨と結合したりする必要性から多孔体であることが望まれる。チタン多孔体は、チタン粉末を必要により気孔形成材と混合し、加圧成形した後、焼結することによって得られることが知られている（特許文献 1）。また、近年では、三次元デジタル画像データに基づいてチタン粉末をレーザー焼結し、焼結層を積み重ねる技術も提案されている（非特許文献 1）。

一方、チタンと生体骨とを結合しやすくする手段として、チタンをアルカリ処理した後、そのまま加熱し、あるいは脱アルカリし次いで加熱することにより、チタン表面にチタ

10

20

30

40

50

ン酸ナトリウム層あるいはアナターゼ層を形成する技術が知られている（特許文献2、3）。また、必要により続いて擬似体液に浸けることによりその上にアパタイト層を形成する技術も知られている（特許文献2、3）。

【特許文献1】特開2002-285203

【特許文献2】特許第2775523

【特許文献3】特開2002-102330

【非特許文献1】Biomaterials 27 (2006)955-963

【非特許文献2】http://www.nedo.go.jp/informations/koubo/171014_1/171014_1.html
、別添1

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

しかし、特許文献1や非特許文献1に記載の方法では気孔の形状や分布を制御することができないので、外観的には生体骨と近似していても弾性率や機械的強度などの性質的には全く異なるものとなり、人工骨装着者が著しく不快感を覚える。

それ故、この発明の課題は、外観的にも性質的にも生体骨に近似していても骨伝導能及び骨誘導能に優れた人工骨、並びにそのための人工骨前駆体を提供することにある。

なお、この明細書において、生体骨が存在する所に人工骨を埋め込んだ場合に人工骨の気孔内に生体骨が進入し人工骨と結合する現象を骨伝導能という。また、筋肉内に人工骨を埋め込んだ場合に人工骨の気孔内に生体骨が形成される現象を骨誘導能という。

【課題を解決するための手段】

【0004】

その課題を解決するために、この発明の人工骨前駆体の製造方法は、以下の抽出工程、画像形成工程及び造形工程を備えることを特徴とする。

まず、デジタル化された生体骨の三次元画像データにおいて、図1(a)に示すように海綿骨及び/又は皮質骨に相当する部分(図中のハッチング部分)を抽出し、図1(b)に示すように中心線を設定する(抽出工程)。次いで図1(c)に示すように前記中心線に沿って一様な直径又は肉厚の梁又は壁を描くことにより、人工骨画像データを形成する(画像形成工程)。ここで描かれる梁は海綿骨に対応する形状であり、壁は皮質骨に対応する形状である。その後、前記人工骨画像データに基づいて、金属、樹脂及びセラミックのうちから選ばれる1種以上の粉末をレーザー焼結し、焼結層を積み重ねる(造形工程)。

【0005】

なお、図1(a)~図1(c)は、モニターに表示される画像を示しているが、現実に画像形成工程においてモニターに表示される梁及び壁は、図1(c)に示すよりもはるかに多様な直径又は肉厚を有しているように映る。この理由を梁を例にとって説明すると次の通りである。図1(c)の画面をXY平面とすると、各梁は、抽出された各海綿骨に対応すべくXY平面内の不特定の位置に存在するだけでなく、Z方向にも高低差をもって存在する。一方、多数の断層データからなる三次元画像データのうちの一つの断層である。従って、梁の径方向断面図として図2(a)に示すように梁1と梁2とが同じ直径を有していてもZ方向の位置が互いに異なることから、断層3がモニターに映されているときは図2(b)に示すように梁1の直径は梁2のそれよりも小さく映る。この現象は、一つの梁内でも同様に生じる。

【0006】

この発明の方法によれば、生体骨の海綿骨及び/又は皮質骨相当部分を抽出した形状にレーザーが倣って照射されるので、形成された人工骨前駆体は外観が生体骨に近似しているだけでなく内部構造も生体骨に近似した網目構造となっている。そして、生体骨の海綿骨及び皮質骨が種々の直径や肉厚を有しているのに対して、抽出形状における各部の直径は、生体骨における対応部分と全く同一ではなく一様である。生体骨に完全に倣ってレーザーを照射すると、細すぎる部分ではレーザー照射量が不十分のために網目が途切れて金

10

20

30

40

50

属粒子が脱落することがあり、逆に太すぎる部分ではレーザー照射量が過剰のために焼結不要な周辺部分にまで熱伝導して焼結してしまうからである。

【0007】

生体骨の場合、多数の海綿骨同士あるいは海綿骨と皮質骨とで囲まれた非連通孔には骨髓が充たされてそれなりに機能を果たしている。人工骨の場合、梁同士あるいは梁と壁で囲まれた非連通孔は、体液の入り口を有しないために生体内にインプラント後も空洞のまま残る。そこで、中心線設定段階で図3(a)に示すように非連通孔となりそうな中空部hが発見された場合、画像形成工程において、梁又は壁を描くと共にそのような中空部を図3(b)に示すように埋めることにより、前記人工骨画像データを形成するとよい。これにより機械的強度が向上するからである。埋めるべき中空部は、コンピュータプログラム上で空洞の内径や閉塞率に基づいて設定される。

10

【0008】

前記粉末は、通常コバルト、タンタル、ジルコニウム、ニオブ及びチタン並びにそれらの合金のうちから選ばれる1種以上の金属である。また、ポリ乳酸、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートなどの樹脂や、アパタイト、TCP、酸化チタン、バイオガラス、結晶化ガラスA-Wなどのセラミックであってもよい。前記梁の交点の一部又は全部は、使用時に加わると想定される負荷に応じて図3(c)に示すように前記一様な直径よりも太く描かれていてもよい。前記三次元画像データは、例えば生体骨のコンピュータ断層撮影データの群から変換されたSTL形式データである。また、レーザースポット径をdとするとき、前記梁又は壁の直径又は肉厚がd以上3d以下であると好ましい。梁又は壁の直径又は肉厚をレーザースポット径より小さく描くと、人工骨画像データの構造と現実の焼結体の構造とが不一致となり、例えばデータ上では連通孔であるのに焼結体上では非連通孔となってインプラント後も空洞のまま残ることがあるからである。他方、梁又は壁の直径又は肉厚をレーザースポット径の3倍より大きく描くと、レーザーを何度も往復させなければならず、焼結に著しく時間がかかるからである。

20

【0009】

前記粉末が金属であるときは、前記造形工程の後、レーザー焼結体を1000以上で焼成してもよい。これにより、梁や壁の表面に存在する粒子が表面に強く結合するとともに、隣り合う粒子同士が結合して新たな微小孔を形成するからである。

この発明の人工骨の製造方法は、こうして得られた人工骨前駆体を、前記粉末が金属であるときは、アルカリ処理した後、加熱することを特徴とする。これにより表面にアパタイト形成能を有する金属酸塩が形成されるからである。表面にアナターゼ等の金属酸化物を形成するときは、アルカリ処理した後、加熱前に脱アルカリするかあるいは脱アルカリと同時に加熱するとよい。また、前記粉末がアパタイト、TCP、酸化チタンなどのように骨と結合しうるものであるときは、人工骨前駆体そのまま人工骨となるし、樹脂や他のセラミックであるときは、骨と結合しうる粉末を混ぜてレーザー焼結することにより、人工骨前駆体そのまま人工骨となる。

30

【発明の効果】

【0010】

この発明によれば、外観だけでなく内部も生体骨に近似した構造の人工骨が製造されるので、得られた人工骨には細胞や体液が進入しやすく、そのため生体骨が形成されやすい。また、中空部を埋めたり、梁の交点を特に太くしたりすることが可能であるから、人工骨装着者に適した機械的強度を実現することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】この発明の製造方法の各工程におけるデジタル画像を示す図であり、(a)は抽出工程前半、(b)は同後半、(c)は画像形成工程である。

【図2】デジタル画像データにおける梁を示し、(a)はその径方向断面図、(b)はモニターに映る一つの層の断面図である。

【図3】この発明の製造方法の各工程における別のデジタル画像を示す図であり、(a)

50

は抽出工程前半、(b)及び(c)は画像形成工程である。

【図4】実施形態1の人工骨前駆体の写真である。

【図5】実施形態2の人工骨前駆体の写真である。

【図6】実施形態3の人工骨前駆体の写真である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

- 実施形態1 -

ガスアトマイズ法により製造した酸素含有量0.12重量%、最大粒径45 μ mのチタン粉末を準備した。

並行して三次元マイクロコンピュータトモグラフィ装置を用いて健康なヒトの第4腰椎の断層写真を撮像した。CT装置の撮影条件は、管電圧50kV、管電流40 μ A、スライス厚83.5 μ mとした。得られた約500個のファイルからなるDICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) データを三次元画像処理プログラム(ラトック社製TRI/3D-BON)にてSTL (Stereo Lithography Triangulation Language) 形式データに変換し、海綿骨及び皮質骨に相当する部分を抽出した。そして、中心線を設定し、その中心線に沿って解像度83.5 μ m/pixelで0.35mmの直径又は肉厚の梁及び壁を描くことにより、人工骨画像データを作成した。

【0013】

前記チタン粉末をラピッドプロトタイピング装置 (Electro Optical Systems GmbH製EOSINT-M270) の粉末容器に充填し、1層当たり30 μ mの厚みで、輪郭部 (Contour部) と輪郭部内の積層面 (Hatch部) とで次のように異なるレーザービームを設定した。

輪郭部 (Contour部) : レーザスポット径100 μ m

積層面 (Hatch部) : レーザスポット径150 μ m

装置のプラットホームに粉末を1層分供給し、前記人工骨画像データに基づいてアルゴン雰囲気中でYbファイバーレーザー(=1060~1100nm)を照射した。プラットホームを1層分の厚みだけ下降させ、次の層となる粉末を供給し、同様にレーザーを照射した。このように粉末供給とレーザー照射を必要数だけ繰り返すことにより、人工骨前駆体を製造した。得られた人工骨前駆体のSEM写真を図4に示す。

【0014】

人工骨前駆体を60 \pm 5M水酸化ナトリウム水溶液に24時間浸け、続いて40 \pm 5M蒸留水に48時間(12時間毎に新しい蒸留水と交換した。)浸けた後、600 \pm 50で1時間加熱することにより、人工骨を製造した。X線回折によると人工骨の表面には結晶相としてアナターゼ相のみが形成されていた。

ヒトの体液とほぼ等しい無機イオン濃度を有する擬似体液(特許文献2、第6欄第43行~49行)に人工骨を7日間浸けたところ、人工骨の表面にアパタイト相が形成されていた。

【0015】

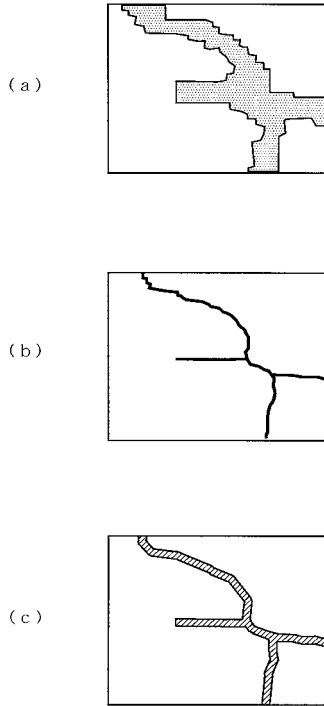
- 実施形態2 -

実施形態1におけるチタン粉末に代えてチタン合金(Ti6Al4V)粉末を用いた以外は、実施形態1と同一条件で人工骨前駆体を製造した。得られた人工骨前駆体の写真を図5に示す。

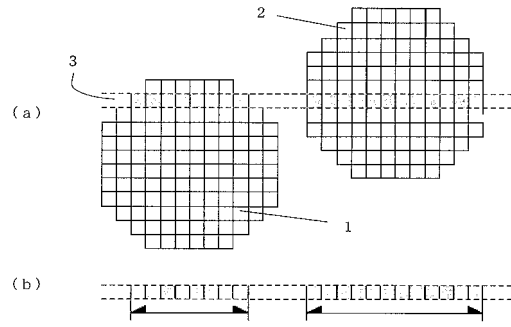
- 実施形態3 -

実施形態1におけるチタン粉末に代えてチタン合金(Ti15Mo5Zr3Al)粉末を用いた以外は、実施形態1と同一条件で人工骨前駆体を製造した。得られた人工骨前駆体の写真を図6に示す。

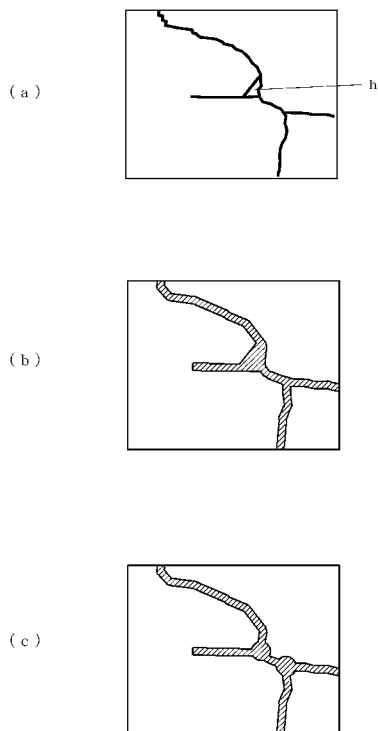
【 図 1 】



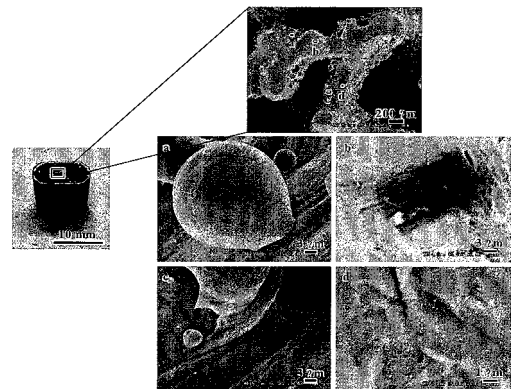
【 図 2 】



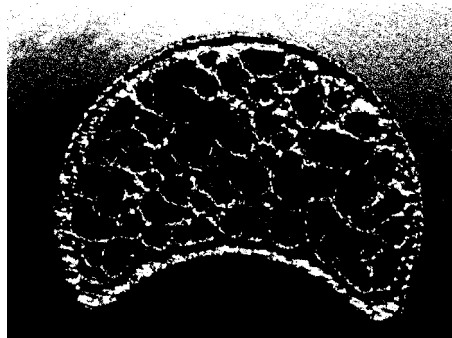
【 図 3 】



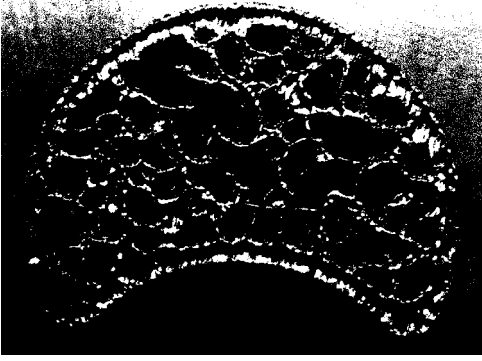
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2007/000233
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L27/00(2006.01)i, A61F2/28(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L27/00, A61F2/28 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPLUS/JMEDPLUS (JDream2), MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-038533 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 12 February, 2003 (12.02.03), Full text (Family: none)	1-10
A	HOLLANDER, D.A. et al, Structural, mechanical and in vitro characterization of individually structured Ti-6Al-4V produced by direct laser forming, Biomaterials, 2006, Vol.27, No.7, p.955-63	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 April, 2007 (03.04.07)		Date of mailing of the international search report 17 April, 2007 (17.04.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2007/000233									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L27/00(2006.01)i, A61F2/28(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61L27/00, A61F2/28											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPLUS/JMEDPLUS (JDream2) MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	JP 2003-038533 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2003.02.12, 全文 (ファミリーなし)	1-10									
A	HOLLANDER, D.A. et al, Structural, mechanical and in vitro characterization of individually structured Ti-6Al-4V produced by direct laser forming, Biomaterials, 2006, Vol.27, No.7, p.955-63	1-10									
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 03.04.2007		国際調査報告の発送日 17.04.2007									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子	4C 9829								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452								

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (2005年4月)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 小久保 正
愛知県春日井市松本町1200番地 学校法人中部大学内

(72)発明者 松下 富春
愛知県春日井市松本町1200番地 学校法人中部大学内

(72)発明者 藤林 俊介
京都府京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内

(72)発明者 西田 伸克
京都府向日市森本町戌亥5番地の3 佐川印刷株式会社内

Fターム(参考) 4C081 AB03 CA021 CA161 CA171 CF021 CF031 CF141 CG02 CG03 CG04
CG06 CG08 EA02 EA04

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。