生体吸収性材料による機能的連続体の開発とその医療への応用

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2019-02-22
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 坂本, 二郎, Satakoto, Jiro
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00053223

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

生体吸収性材料による機能的連続体の開発とその医療への応用

（研究課題番号　１３６５００７９）

平成 13 年度～平成 14 年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書

金沢大学附属図書館

0300-02163-1

平成１５年４月

研究代表者　坂本二郎

（金沢大学　自然科学研究科　助教授）

KAKEN
2002
58

生体吸収性材料による機能的連続体の開発とその医療への応用

（研究課題番号　１３６５００７９）

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書

平成１５年４月

研究代表者　坂本二郎
（金沢大学　自然科学研究科　助教授）

研　究　成　果　目　次

はしがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
研究組織・研究発表等・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
研究成果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

研究成果概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4

第１部　生体吸収性材料からなる連続体おいて残留応力場が分解に及ぼす
　　　　影響とその応用について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

１章　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
２章　ＤＤＳと生分解性材料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
３章　試験材料の形状と製作方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
４章　リングを用いた溶解実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
５章　結言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
　　　参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51

第２部　脊椎再建構造における脊椎置換デバイスとその力学的評価・・・・・ 65

１章　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 66
２章　脊椎全摘術について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 68
３章　実験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 77
４章　有限要素解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 87
５章　結言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 123
　　　参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 124

今後の展望・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 134

はしがき

機能的連続体とは，従来は複数の機械要素をジョント接合して実現していた機構運動を，１つの連続体の弾性的変形により実現しようとするものである．摩擦・磨耗を伴う機械的接合部を持たず，製作の際に複雑な組み立て作業も必要としないため，マイクロマシンなどの超微小機械の構造として大いに期待されている．生体医療分野では，生体内における薬物送達システムやマイクロ手術器具などへの適用が考えられ，実際に内視鏡手術用のマイクログリッパなども試作されている．これらには生体適合性に優れた材料の使用が望まれるが，微小連続体製作上の制限から必ずしもその要求が満足されていないのが現状である．一方，生体吸収性材料は一定の期間を経過後，生体内で分解・吸収されて異物として残らないことから，極めて生体適合性の良い材料と言える．医療用としては手術の縫合糸や組織再生までの再建用材料として広く用いられてきた．しかし，一時的な生体代替材料として単純な用途にしか用いられておらず，機能を有する構造に用いられることは殆ど無かった．

生体吸収性材料を手術用や生体組織再建用に応用する研究は国内外を問わず数多く行われているが，その大部分は材料開発を目的としたものであり，この材料を機能的連続体に応用しようとする研究はかつて例を見ない．また，機能的連続体に関しては，国内では金沢大学の尾田らの研究，国外ではミシガン大学の菊池らの研究をはじめとして，近年様々な研究が行われてきているが，生体医療分野への応用までも視野に入れた研究は少なく，生体吸収性材料の適用を考えた研究は，未だ行われてはいない．

生体吸収性を有するマイクロマシンを作ることができれば，生体に安全なマイクロ手術器具や薬物送達システムを実現できる．それだけでなく，生体内での放置が可能なため，体外からのガイドを必要とせずに自律的に生体内を移動して作業を行うマイクロロボットの実現も夢ではない．そこで本研究では，生体吸収性材料からなる機能的連続体で実現するための設計および作製方法の開発を研究目的とする．研究期間内において，その設計法および作製法を確立し，有効性を検証した上で，実際の医療応用への可能性を明らかにする．

平成１５年４月

研究代表者　坂本二郎

研　究　組　織

研究代表者　：　坂本　二郎（金沢大学自然科学研究科助教授）
研究分担者　：　尾田　十八（金沢大学工学部教授）
研究分担者　：　酒井　　忍（金沢大学工学部助手）

交付決定額（配分額）　　（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合　計
平成１３年度	２，５００	０	２，５００
平成１４年度	１，６００	０	１，６００
総　計	４，１００	０	４，１００

研究発表

（１）学会誌等

1）　J. Sakamoto, J. Oda, T. Murakami, N. Kawahara, K. Tomita, Mechanical Evaluation of Reconstructed Structure after Total en Bloc Spondylectomy, Proc. 2001 Bioengineering Conference ASME, 50, 825-826, 2001.06

2）　J. Sakamoto, J. Oda, T. Akamaru, N. Kawahara, K. Tomita, A Study of Bone Remodeling Around Titanium Mesh Cage Using in Total en bloc Spondylectomy, Proceedings CD of 8th Congress of the International Society of Biomechanics, O467, 2001.07

3）　坂本二郎，ワークショップ：対話型筋骨格モデリングソフトウェア，日本機械学会 2001 年度年次大会講演資料集(VII), pp.325-326, 2001.8

4）　吉田　晃，川原範夫，村上英樹，富田勝郎，坂本二郎，尾田十八，仙骨全摘術後再建モデルにおける力学的研究，日本臨床バイオメカニクス学会誌, 22, 249-254, 2001.10

5）　尾田十八，坂本二郎，バイオメカニクスによる人工関節・脊椎の開発研究，金沢大学大学教育開放センター紀要，21，1-10，2001.10

6）　J. Sakamoto, J. Oda, Y. Nagashima, A. Yoshida, H. Murakami, N. Kawahara, K. Tomita, Mechanical Evaluation of Reconstructed Structures after Total Sacrectomy and Their Improvement, JSME International Journal, Series C, 44, 4,

1051-1058, 2001.12.

7） 坂本二郎，尾田十八，川原範夫，富田勝郎，脊椎疾患における診断と治療に関する生体力学的研究，金沢大学大学院自然科学研究科システム創成科学専攻紀要，3，19-26，2002.02

8） 坂本二郎，機械工学年鑑　バイオエンジニアリング　組織のバイオメカニクス，日本機械学会誌，105-1005，502，2002.08

9） H. Murakami, K. Tomita, N. Kawahara, A. Yoshida, J. Sakamoto, J. Oda, Biomechanical Evaluation of Reconstruction After Total Sacrectomy, Proceeding CD of 4th World Congress of Biomechanics, Normal 395, 2002.08

１０） J. Sakamoto, A. Kakuuchi, T. Akamaru, N. Kawahara, J. Oda, K. Tomita, Mechanical Evaluation of Spine Reconstruction After Total En Bloc Spondylectomy by Finite Element Analysis, Proceeding CD of 4th World Congress of Biomechanics, Normal 409, 2002.08

１１） J. Sakamoto, T. Sugimori, A. Kaneuji, M. Nishino, J. Oda, T. Matsumoto, Evaluation of Shape Accuracy in CT Based Femur Model for Prosthetic Stem Design, Proceeding CD of 4th World Congress of Biomechanics, Normal 606, 2002.08

１２） J. Sakamoto, T. Akamaru, N. Kawahara, J. Oda, K. Tomita, A Study about Influence of Mechanical Stress on Bone Fusion around Titanium Mesh Cage Using in the Total en bloc Spondylectomy, Proceeding CD of Int. Congress on Biological and Medical Engineering 2002, 107, 2002.12.

１３） 坂本二郎，尾田十八，覚内篤志，赤丸智之，川原範夫，富田勝郎，脊椎全摘術後再建法の力学的評価に関する研究，日本機械学会論文集（A 編）（特集 生体材料のバイオエンジニアリング），69, 677, 128-134, 2003.01

（２）口頭発表

1） 田原大輔，坂本二郎，尾田十八，松本忠美，連続的な骨密度分布を考慮した生体骨の有限要素解析について，日本機械学会 2001 年度年次大会，2001-8.

2） 出口洋樹，坂本二郎，山本晴久，細胞骨格モデル化のためのテンセグリティ構造とその力学的安定形状の解析，日本機械学会 2001 年度年次大会，2001-8.

3） 覚内篤志，坂本二郎，尾田十八，赤丸智之，川原範夫，富田勝郎，脊椎全摘術後再建法の力学的評価に関する研究（有限要素法による検討），日本機械学会第 12 回バイオエンジニアリング学術講演会・秋季セミナー，2001-10.

4） 西修一，坂本二郎，川端清士，パワーアシスト装着時における人体の動力学解析について，日本機械学会第 14 回バイオエンジニアリング講演会，2002-3.

5） 新村康範，坂本二郎，竹における残留応力分布の解析と計測，日本機械学会北陸信越支部第 39 期総会・講演会講演論文集，335-336，2002-3.

6） 田原大輔，坂本二郎，尾田十八，生体骨の非均質性を考慮した大規模有限要素解析，日本機械学会 2002 年度年次大会，2002-9.

7） 坂本二郎，迫田龍之介，残留応力を利用した生体吸収性材料の吸収速度コントロールに関する研究，日本機械学会 2002 年度年次大会，2002-9.

8） 坂本二郎，尾田十八，覚内篤志，赤丸智之，川原範夫，富田勝郎，脊椎全摘術後再建法の力学的評価に関する研究（チタンケージ周辺の応力について），日本機械学会 2002 年度年次大会，2002-9.

9） 新村康範，坂本二郎，竹における残留応力分布の計測とその考察，日本機械学会第 13 回バイオエンジニアリング学術講演会・秋季セミナー，2002-9.

１０）坂本二郎，新村康範，竹における節形状の違いが曲げ応力に与える影響について，日本機械学会第 13 回バイオエンジニアリング学術講演会・秋季セミナー，2002-9.

１１）坂本二郎，田原大輔，尾田十八，大規模計算力学システム ADVENTURE を用いた生体骨の有限要素解析，日本機械学会第 14 回計算力学講演会，2002-11.

１２）田原大輔，坂本二郎，尾田十八，骨の非均質性を考慮したイメージベースト有限要素法による応力強度比の評価，日本機械学会第 15 回バイオエンジニアリング講演会，2003-1.

１３）金澤秀泰，坂本二郎，粟森世里奈，羽藤泰三，村上英樹，川原範夫，尾田十八，富田勝郎，イメージベースト有限要素法による骨粗鬆症の脊椎骨折リスク評価に関する研究，日本機械学会第 15 回バイオエンジニアリング講演会，2003-1.

研究成果概要

本研究では，生体吸収性材料による機能的連続体の応用として，薬物送達システム（Drug Delivery System: DDS）を考えた．DDS で必要とされる材料の吸収時間を残留応力によってコントロールする方法について検討した．また，現在は生体親和性のチタン合金が用いられている脊椎再建構造における脊椎置換デバイスについて，将来は生体吸収性材料による機能的連続体に置き換えられる可能性も考慮して，その力学的評価を行った．以下に，その成果概要を述べる．

1．生体吸収性材料からなる連続体おいて残留応力場が分解に及ぼす影響とその DDS への応用について

DDS では副作用低減の観点から薬物を作用部位に安全かつ効果的に導くことが要求されており，薬物を封入したカプセルでこれを実現する場合，カプセルの分解速度を制御する必要がある．しかし，カプセルのサイズだけで任意の分解特性を得ることは困難である．そこで，本研究では DDS のカプセルを生体吸収性材料による機能的連続体と考えて形状を設計し，さらにはこれに予め残留応力を与えることで，分解速度や薬物放出時の挙動が調整できるものと考えた．この可能性を確認するため，生体吸収性材料であるポリ L 乳酸（PLLA）を用いて二次元的な機能的連続体を作製し，これに残留応力が作用するような加工を施した上で，ギ酸を生体内の環境と見たてて分解実験を行い，残留応力が分解時の挙動に及ぼす影響について検討した．具体的には，二次元の機能的連続体として部分によって厚さの異なる不等厚リングを PLLA で作製し，その一部を切り取ってできる断面を改めて接合して不等厚リングの全域にわたり残留応力を発生させる．リングの切り取る部分の大きさを変えることにより発生する残留応力も変化することができるが，材料力学における曲がりばりの理論を用いて，リングの切取り角と最大残留応力の関係を明らかにした．残留応力を作用させた不等厚リングと，そうでないものとでリングが破断するまでの分解の様子を比較した結果，残留応力を有するものの方が著しく分解速度が速く，破断時のリングの開き量もやや大きいという結果が得られた．これにより，生体吸収性材料で不等厚の連続体を作製し，厚さ分布と残留応力の大きさを変えることで，破断に至るまでの分解時間制御が可能で，DDS への応用における有効性が明らかとなった．

2．脊椎再建構造における脊椎置換デバイスとその力学的評価

脊椎は癌の転移の好発部位であり，腫瘍の増大は脊髄，神経根を圧迫し，患者に疼痛のみならず脊髄麻痺などを引き起こす．さらに椎体の損傷は支持性をも奪うことになる．これに対し，腫瘍切除後の除痛と脊髄神経症状の予防，回復および構造上の脊椎再建を目的とし，後方進入脊椎全摘術 (Total en bloc Spondylectomy) および再建術が考案されている．脊椎全摘術後の再建法としては，摘出した脊椎の上下それぞれ２つの脊椎を後方から器具により固定する多椎間後方固定と，上下それぞれ１つの脊椎を椎体側方と後方から固定する短椎間全周固定と呼ばれる方法が臨床的に用いられている．いずれの方法においても摘出した脊椎はチタン製の格子状の円筒に自家骨を充填したもので置換される．この充填した骨が上下の椎体と骨癒合することで再建構造はより強固なものとなる．もし，置換部が自家骨によって完全に置換され癒合が確立されるのであれば，異物として体内に残る金属製のデバイスは必ずしも必要ない．この置換デバイスとしては，自家骨による骨癒合が確立した後，吸収されて消滅する生体吸収性材料が使われることがより望ましい．しかし，骨癒合が起こるかどうか，またその後の骨再構築において骨癒合が維持されるかどうかは周囲の力学的環境に依存すると考えられている．そこで本研究では術後の長期固定性も含めた観点から，脊椎全摘術において脊椎置換デバイスや固定器具に発生する応力やひずみを実験的かつ解析的に求め，臨床で用いられている２つの固定方法について比較検討を行った．ここで比較したのは，置換する椎体の上下を前方と後方から固定する短椎間全周固定と，置換する椎体の上下複数の椎体を後方のみから固定する多椎間後方固定と呼ばれる方法である．実験および解析による検討の結果，前方固定の影響は大きく，その有無により脊椎置換デバイスに発生する応力に差が見られ，長期固定性を考慮した再建法としては多椎間後方固定が有利であるとの結果が得られた．脊椎置換デバイスを生体吸収性材料からなる連続体でおきかえる場合は，多椎間後方固定の方法がより望ましいと考えられる．

以下では，第１部で「生体吸収性材料からなる連続体おいて残留応力場が分解に及ぼす影響とその応用について」の研究を，第２部で「脊椎再建構造における脊椎置換デバイスとその力学的評価」の研究を，詳細に述べる．

第１部　生体吸収性材料からなる連続体おいて残留応力場が分解に及ぼす影響とその応用について

第１章　緒言

現在，生分解性材料が様々な製品に利用されつつあるが，その分解速度の制御が要求されるものとして DDS (Drug Delivery System) がある．DDS とは，薬物送達システムのことである．薬の薬理活性が高い場合，副作用低減の観点から，薬物を作用部位に安全にしかも効果的に導くことが要求されており，このような観点から生まれてきた薬物投与の概念が DDS である．身近な薬としては，カプセル剤をはじめとして，シップや高熱を下げるシートなどが挙げられる．薬物を封入したカプセルで DDS を実現する場合，カプセルの分解速度を制御する必要があるが，そのサイズや形だけで任意の分解特性を得ることは困難である．そこで本研究では，生分解性材料に予め残留応力を与えることで，分解速度が調整できるのではないか，また，それを DDS のカプセル等にも応用できるのではないかと考えた．この可能性を確認するために生分解性材料の１つであるポリＬ乳酸(PLLA)に残留応力が作用するような加工を施し，ギ酸を生体内の環境とみたて溶解実験を行い，応力がその分解に与える影響について検討する．

本論文は，以下のような構成になっている．第２章で，研究の背景として，生分解性材料と DDS について解説する．第３章で，本研究で用いた試験片の形状とその作製方法について説明し，第４章で，試験片を用いた溶解実験と実験

結果，およびその考察を述べる．最後に第５章で，本研究で得られた結果を結言としてまとめる．

第２章　生分解性材料とDDSについて

２．１　生分解性材料と生吸収性材料について

本研究では，主に生分解性という言葉を使用しているが，ここでは，生吸収性とは，同じ意味で使用している．厳密には，「生分解性」と「生吸収性」は，異なる意味で使われている場合が多い．この違いを以下に述べる．

本研究では生分解性材料を使用したが，生体内での分解，消滅を期待して，使用される材料は大きく，生分解性材料と生吸収性材料に分けられる．生分解性という用語は，一般に生物学的な力によって材料が分解して消滅する場合に用いられる．ここでいう生物学的とは，酵素や菌体のような微生物によるという意味があり，それ以外の要因，例えば非酵素的な加水分解や物理的な溶解によって消滅する場合は含めない．それに対して，生体吸収性という用語は，酵素的であれ非酵素的であれ，材料が生体内で消滅してしまうすべての場合に用いられる．本研究で用いたポリＬ乳酸は，生理食塩水中でも動物の体内でも，同じように分解が起こる．従って，本研究で使用したポリＬ乳酸は，生分解性でもあり生体吸収性でもある．なお，英語の biodegradable はどちらに対しても用いられる．[7]

2．2　生分解性材料について

生分解性材料にはプラスッチック，高分子化合物及びその配合物などが含まれる．生分解性プラスッチク研究会が定めた定義は，「自然界において，微生物が関与して，低分子化合物に分解されるプラスチック(高分子化合物及びその配合物)」となっている．[1]

生分解性材料は次のような分野で利用されている．農林水産業用資材や土木・建設資材などの環境中の分野，食品包装用フィルムなどの使用後の回収・再利用が困難な分野，また衛星用品や日用雑貨などの有機廃棄物のコンポスト化に有効な分野，さらには徐方性を用いた特殊な機能を活かした分野で利用されている．また，生分解性材料には次のような特徴がある．[1]

- 自然界に排出された場合，自然環境中に残留せずに水や二酸化炭素などに分解されるため，自然環境に影響を及ぼさない．
- 埋め立ててから一定時間経過後，水や二酸化炭素などに分解するため，埋立処理場の延命化に役立つ．
- 生ごみと一緒に処理してコンポスト化(堆肥化)することが可能．
- 既存のプラスチックよりも発熱量が低いため，焼却炉に与える負荷が小さい．

このように生分解性材料は，体内での利用以外にも様々な利用方法があり，これから益々注目される材料である．

2．3　ポリＬ乳酸(PLLA)について[1], [2]

ポリＬ乳酸は天然には存在せず，人工的に合成される．平均分子量が１万以下の低重合体は，乳酸の脱水縮合によって容易に合成できるが，高重合体となると，乳酸オリゴマーの熱分解によって得られたラクチドの開環重合によらなければ合成しないため，合成は非常に困難である．ポリＬ乳酸の構造式を図２－1に示す．

2．3．1　ポリＬ乳酸(PLLA)の特徴

ポリＬ乳酸は，高い融点を有する脂肪族ポリエステルであり，ポリエチレンテレフタレート(PET)あるいは，ポリスチレンと同等の引張強度，透明性を有する結晶性熱可塑性高分子である．しかし，ガラス転移温度が 60℃と比較的室温に近く，熱変形しやすい．また，耐衝撃性が低い．これらの欠点は延伸加工することにより大幅に改善され，延伸フィルムや繊維などの延伸加工されたPLLAは，非常に実用性の高い物性を有する．また，これらの成形品は，凡用の工業設備で製造することができる，微生物などにより二酸化炭素と水に分解される．さらに，DDSや医療器具などにも利用されている．

2．3．2　PLLAの分解性

ＰＬＬＡは，脂肪族エステル結合により構成されているが，環境中での分解速度が遅いほど他の脂肪族ポリエステルの生分解挙動とは異なっている．以下

に種々の条件でのPLLAの分解性について述べる．

PLLA は水の存在下で分解する．すなわち加水分解する．この加水分解は，ポリグリコール酸と同じく，人の体内では，酵素に無関係に起きる．ただし，土壌中とか海水中では，微生物のもつ酵素による触媒作用を受ける．以下に紹介するのは，生理食塩水中あるいは動物体内の分析結果である．

圧縮成形した PLLA 試料の分解速度は，表面よりも内部のほうが高いことが報告されている[2]．おそらく，圧縮成形した時に，内部の分子配列が表面より乱れているためと思われる．分解によって，PLLA 試料の内部が空洞の中空体が得られるのは，分解によって生成した酸性の乳酸が試料の内部ほど，外部へ拡散しにくいために内部に残留し，それが PLLA の加水分解の触媒として働くためと考えられている．中空体の写真を図 2－2 に掲載する[2]．また，水の滲透や分子量低下によって分子鎖が再配列しやすくなった結果，それらが改めて結晶化することも報告されている．以下にそれぞれの環境中での分解について詳しく述べる．また，PLLA の分解機構を図 2－3 に示す．

(a) 水中での加水分解

PLLA を構成しているエステル結合は，加水分解反応により切断されるが，水中での加水分解は，pH7.0，37℃では，30 日間で数％以内の分子量及び重量の減少しか観測されない．温度が高くなるにつれて加水分解が進行しやすくな

るが，ガラス転移点付近では，急激に加水分解反応が進み，分子量が 10%以下になる．これは，結晶化度にほとんど依存せず，結晶化度の高い試料でも非晶試料と同様の傾向が観測された．また，加水分解速度は pH にも大きく依存しており，アルカリ条件において加速される．さらに，PLLA の加水分解は，その分子量，形態，相構造，純度などに大きく左右される．加水分解の進行度は，分子量低下，強度低下，重量減少などによって表される．また，PLLA であっても，溶融体からの急冷によって結晶化を抑えた材料は，結晶化度の高い試料より速やかに加水分解する．その結果を図２－４に示す．このように，結晶化度が高いほど加水分解を受けにくいのは，試料内部に水分が滲透しにくいためである．PLLA は球晶を生成するが，その球晶の加水分解は球晶の中心から進行する．おそらく，そこの分子配列度がもっとも乱れているためだと考えられる．

(b) 酵素での分解

微生物分解においては，菌体外酵素の関与が重要である．酵素の触媒作用の特徴は，高い基質特異性を示すという点にある．酵素の基質特異性は，酵素を産生する微生物の種類に依存する場合が多い．PLLA の場合，糸状菌由来のリパーゼの他，プロテアーゼ K による分解が報告されている[5]．この酵素は特に PLLA を選択的に分解する．また，セリンプロテアーゼであるキモトリプシンによる分解も報告されている．このように，PLLA は，他の脂肪族エステルと

は異なり，タンパク質加水分解酵素により切断される．このことは，α－ヒドロキシ酸の重縮合体である PLLA において，α－アミノ酸の銃縮合体である蛋白質と類似の，加水分解酵素の認識機構があることを示唆しているのかもしれない．

(c) 微生物存在下での分解

現在，生分解性プラスチックの微生物分解の定量化が積極的に検討され，一，二年のうちにいくつかの方法が ISO 化される．微生物存在下での生分解性の定量法としては，材料の分解に必要な酵素消費量を調べる方法と，好気的条件で発生する炭酸ガス量を定量する方法が提案されている．また，微生物源としては，活性汚泥，土壌，堆肥が検討されている[5]．

PLLA は，常温での活性汚泥を用いた分解実験においては，分解が観測されない．これに対して，コンポスト条件下（58℃）では炭酸ガスの発生が，セルロースと同等量観測されている．分解挙動は，セルロースとは異なり，炭酸ガス発生までの誘導期間が観測された．この傾向は，非晶状態の PLLA においても同様である．さらに，45 日後の生分解度は，セルロースよりも大きいが，これは，セルロースの一部がエネルギー代謝されず，菌体等のバイオマスとして利用されているのに対し，PLLA の場合，分解され生成した乳酸は，微生物において効率よくエネルギー代謝され，炭酸ガスに変換されるためと考えられる．

(d) 体内での分解

体内で PLLA が分解されるときは，基本的には生体内の体液，すなわち水分と接触することにより非特異的に分解する．しかし，体内では酵素による分解も起きている．酵素分解は生体部位により酵素の種類や量が異なるため，分解速度を予測することが困難で，DDS などへの利用においては，あまり望ましくない．

2．3．2　生分解性材料を体内に入れるための条件

生分解性材料（医療用）の基本条件は，図 2－5 に示すように，生体内安全性，生体適合性，及び生体機能性の三つが挙げられる[1]．生体安全性は材料の非毒性と可滅菌性であり，医療材料にとって第一に不可欠な要素である．次に必要な特性は材料への生体適合性の付与である．生体適合性を明確に定義するのは難しいが，長期間にわたって生体に悪影響も強い刺激も与えず，本来の機能を果たしながら生体と共存できる材料の性質と定義するのが妥当であろう．生体適合性は界面的適合性とバルク的適合性の二つに大別される．前者は生体と人工材料のミクロな界面現象に関係する性質であり，後者は材料全体のデザインと力学的特性に関係している．この両者が満足されてはじめて生体適合性をもつ医療用の生分解性材料ということになる．

2．4　DDSについて[1], [2]

2．4．1　DDSの概要

薬の薬理活性が高い場合，薬物の副作用低減の観点から，薬物を作用部位に安全にしかも効果的に導くことが要求されており，薬物投与の最適か及び高度化が望まれる．このような点から生まれてきた薬物投与の 概念がDDSである．すなわち，DDSは必要な薬物量を作用部位のみに必要な時のみに供給するという薬物投与の最適化を究極の目的としている．DDSは薬物のみならず幅広い知識が必要となるため，薬学，医学，工学など幅広い分野の研究者によって研究が展開しつつある．

2．4．2　DDSの手法について

DDSについては3種類の手法がある．第1は作用部位への薬物供給制御で薬物の持続放出性を持った，多様な形状や複雑な内部構造をした徐放性薬剤である．これには生体内埋込型薬剤が含まれる．第2は生体表面で薬物を浸透させる方法で，経皮吸収型薬剤と呼ばれている．この薬剤の形状は一般には膜状で，経口薬剤に比べて長時間に薬物の血中濃度が持続され，しかも薬物が消化器官を通過しないため患者の負担も少ないという利点がある．第 3 は薬物に標的を指向する性質を与えた標的指向型薬剤ターゲッティイング療法と呼ばれている．薬物の標的指向化の方法としては，作用部位と非作用部位の酵素系の差異に注

目し，作用部位にのみ薬理活性を発現するようにする方法や，生体内に存在する作用部位の性質を修飾し，薬物到達性を改善する方法などがある．例えば，作用部位の酵素の違いに注目し，生分解性材料に，その酵素に反応する性質を与えておくものなどがある．

DDS において，ポリ L 乳酸(PLLA)など生分解性のオキシ酸ポリマーは，薬物の持続放出制御を目的とした生分解性の生体埋込型徐放性薬剤の担体としての利用が注目されている[1]．

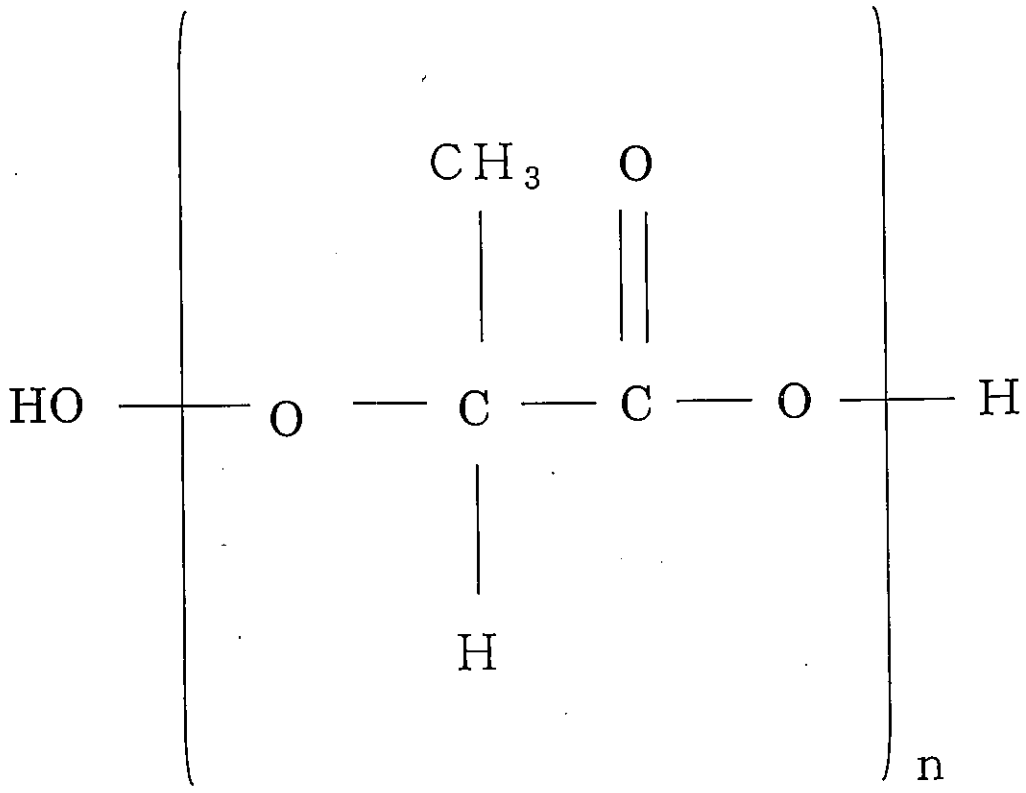


図 2－1　PLLA の構造式

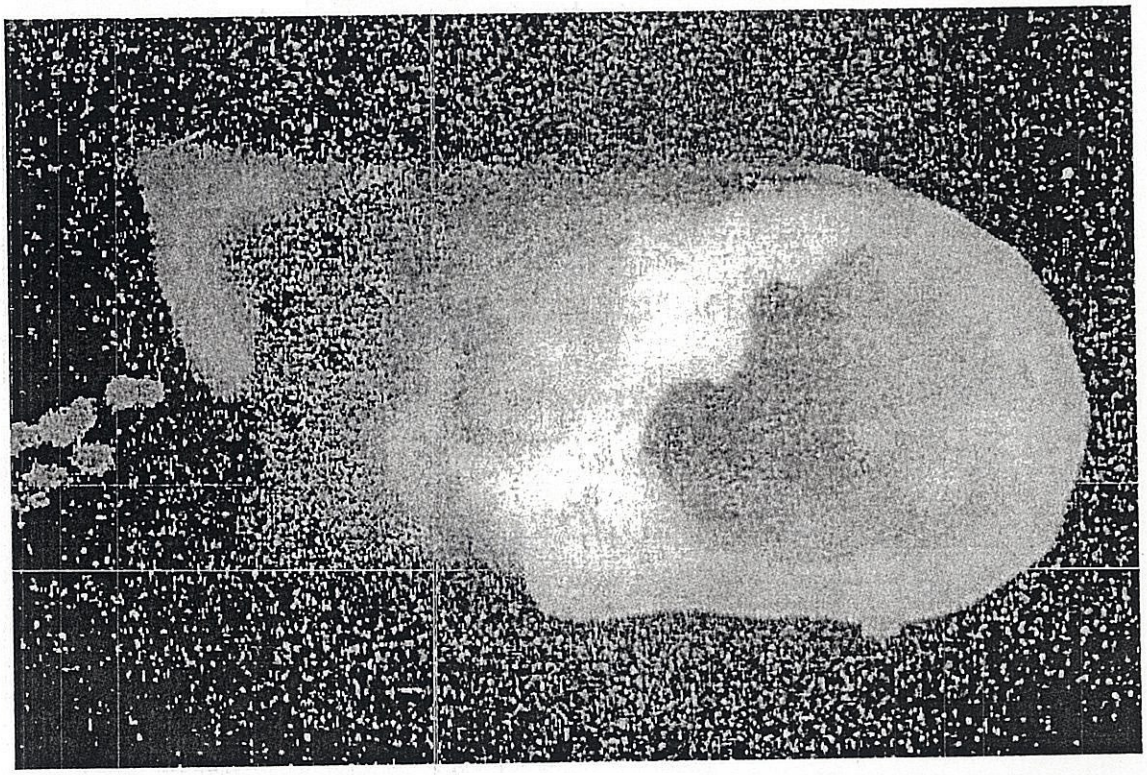


図２－２　生体内での分解によってできたPLLAの中空体

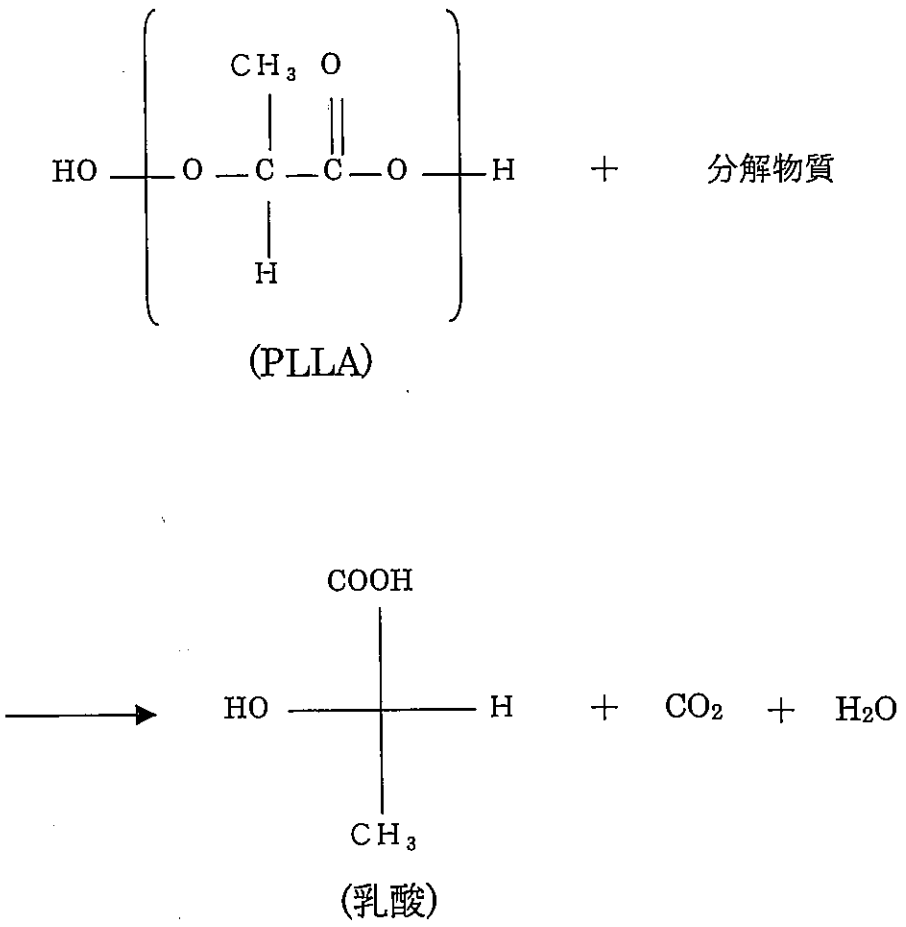


図 2－3　PLLA の分解機構：PLLA が分解物質と反応し，乳酸と二酸化炭素と水が生成される．

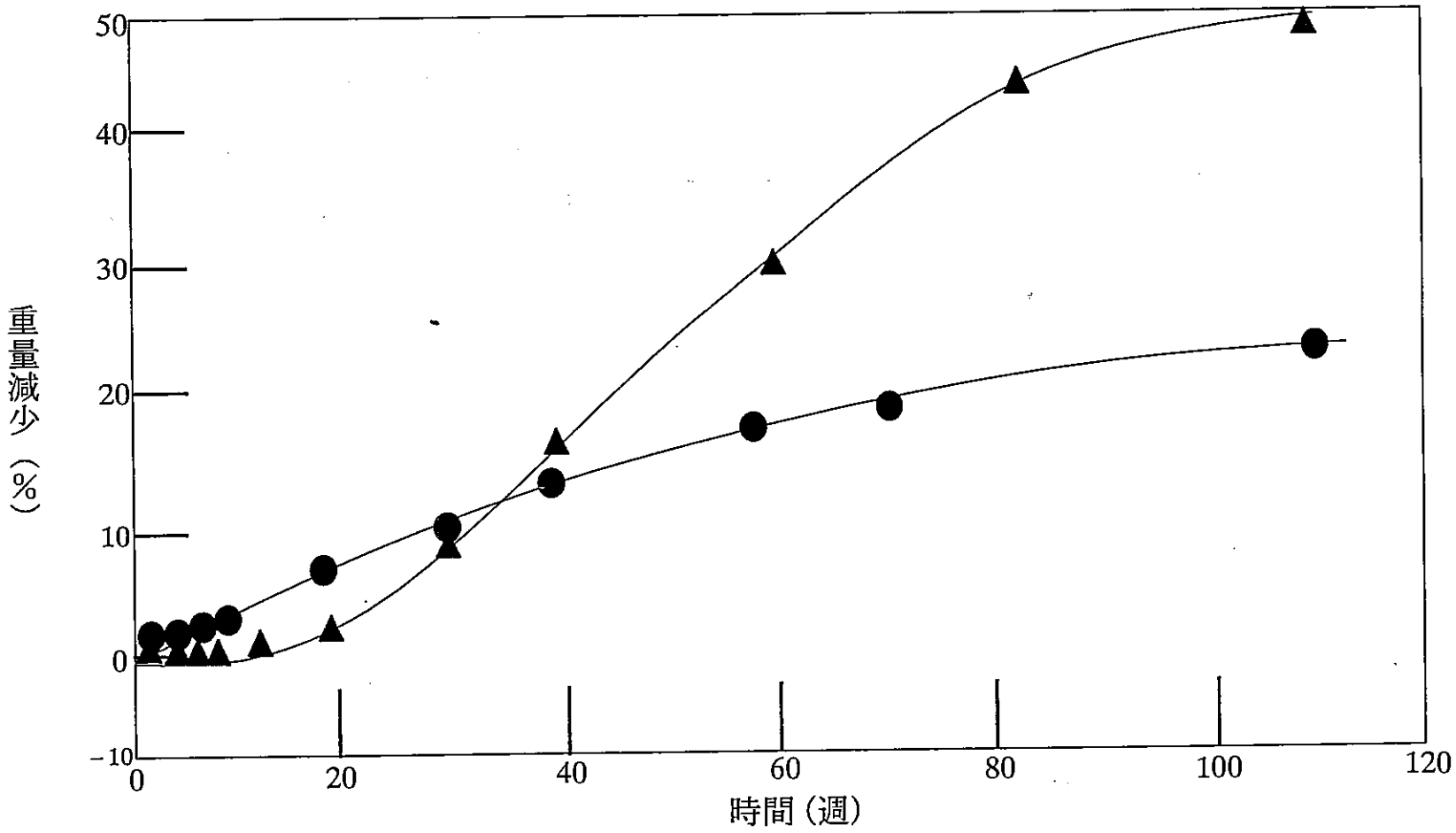


図 2−4　非晶性 PLLA(▲)と結晶性 PLLA(●)の加水分解に伴う性質変化

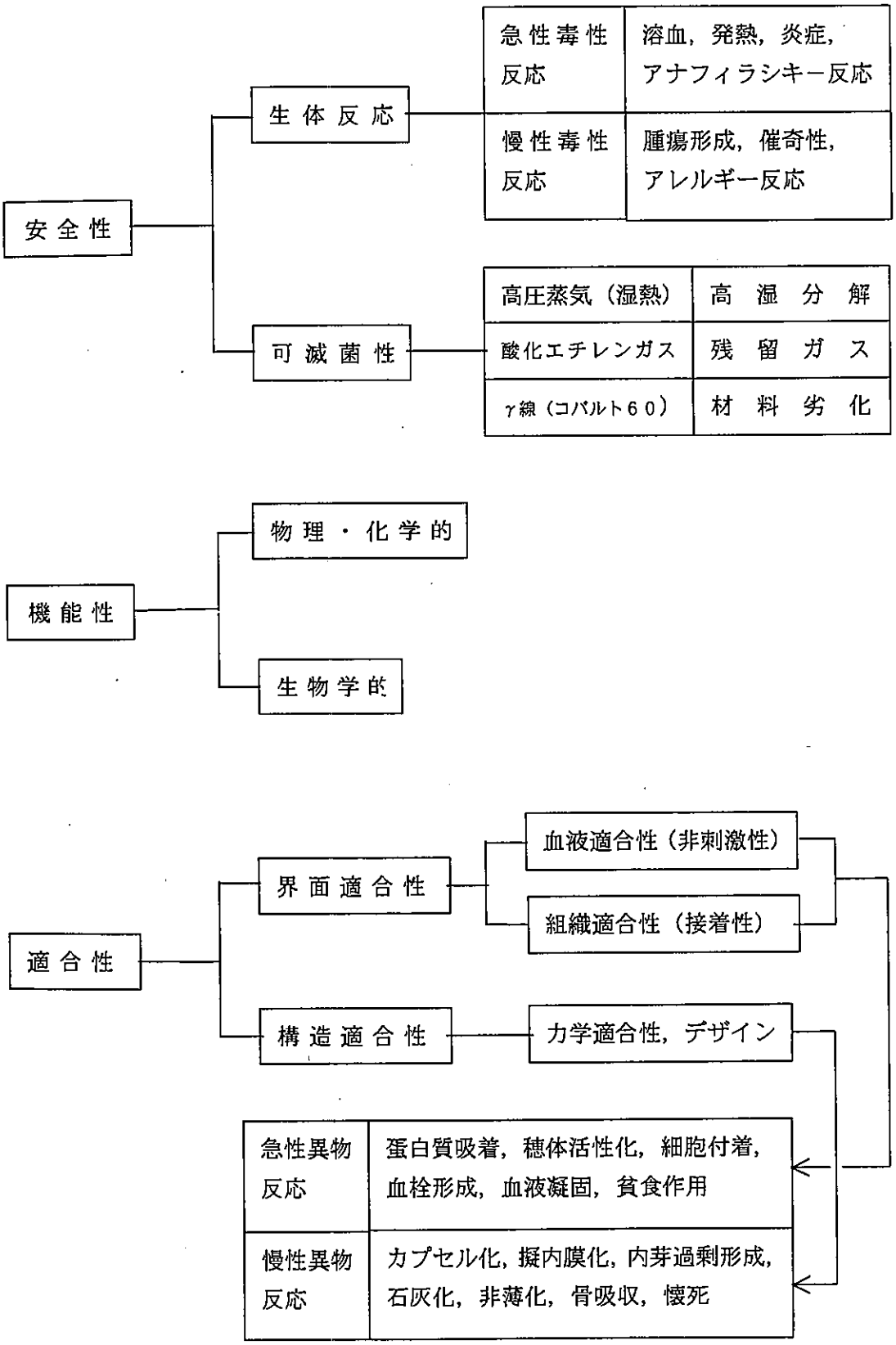


図2－5　医療用生分解性材料の要件

第３章　試験材料の形状と制作方法

前章で説明した生分解性材料であるポリＬ乳酸(PLLA)を用いて，残留応力持つ，試験片を作製し，残留応力がない場合の試験片と分解性に違いが出るかどうかを検討する．その際の試験片としては，作製が比較的容易で，残留応力を発生させるのに，特別な器材を必要とせず，また，発生させる残留応力もコントロール可能なものが望ましい．そこで本研究では，リング状の試験片を用いることとした．リングは，その１部を切り取ってから，断面を接着してやれば，簡単に残留応力を発生することができる．切り取る部分の大きさを変えると，残留応力の大きさも変化することができる．また，形も単純なので，鋳型の作成も容易である．ここでは，リングの半径方向の厚さが一定の等厚リングと厚さが場所により異なる変断面リングを考えた．以下にそれぞれの試験片と，応力を求める理論について述べる．

３．１　等厚リングにおける初期応力

等厚リングに初期応力を与えるため，図３－１のようにリングの一部($\overset{\frown}{ABC}$)を角度２θだけ切断し，その両側(A と B)を接着することにした．その時，切断部分中央と反対側の点 K に発生する応力を曲がりばりの理論より求めると以下のようになる．

上下の対称性より，図３－２のように，先端 A に集中荷重 P を受ける曲がりとして考える．荷重点 A からはりの任意断面までの距離をx，水平面からの角度を$\phi(\theta \sim \pi)$とすると，

$$x = -r\cos\varphi + r\cos\theta \tag{3-1}$$

が成り立つ．この任意の位置での曲げモーメントをMとすると

$$M = Px = Pr(-\cos\varphi + \cos\theta) \tag{3-2}$$

となる．荷重点の変位量をδとすると，カスティリアの定理より

$$\delta = \frac{\partial U}{\partial P} = \int_{\theta}^{\pi} \frac{M}{EI} \cdot \frac{\partial M}{\partial P} ds \tag{3-3}$$

ここでUは全ひずみエネルギ，Eは縦弾性係数，Iは断面二次モーメント，sははりの中立軸に沿った線素の長さである．式(3-2)より

$$\frac{\partial M}{\partial P} = r(-\cos\varphi + \cos\theta) \tag{3-4}$$

式(3-2)，(3-4)および$ds = rd\varphi$を式(3-3)に代入すると，

$$\begin{aligned}
\delta &= \frac{1}{EI}\int_{\theta}^{\pi} \mathrm{Pr}(-\cos\varphi + \cos\theta)\cdot(-\cos\varphi + \cos\theta) r d\varphi \\
&= \frac{Pr^3}{EI}\int_{\theta}^{\pi} (-\cos\varphi + \cos\theta)^2 d\varphi \\
&= \frac{Pr^3}{EI}\left(\frac{\pi}{2} - \frac{1}{4}\sin 2\theta - \frac{\theta}{2} + 2\sin\theta + \pi\cos^2\theta - \theta\cos^2\theta\right)
\end{aligned} \tag{3-5}$$

となる．ここで上式の括弧の中をBとおくと，

$$\delta = \frac{BPr^3}{EI} \tag{3-6}$$

で，点Aにおける荷重Pと変位δの関係が得られる．

なお，ここでは，はりのせん断応力および軸方向応力は無視できるものとして計算した．また，正確には，はりの先端に，たわみ角を 0 とするようなモーメントも与えて計算する必要があるが，ここでは簡単化のため省略した．

次に曲がりばりの応力であるが，各断面での最大曲げ応力は，次の式で与え

られる．

$$\sigma_{\max} = \frac{M(h-2e)}{Ae(2r-h)} \tag{3-7}$$

ここで，eは中立軸までの距離で，次式で求まる．

$$e = \frac{\kappa \cdot r}{\kappa + 1} \tag{3-8}$$

ただし，

$$\kappa = \frac{1}{A}\int_A \frac{z}{r-z}dA = \frac{r}{A}\int_A \frac{dA}{r-z} - 1 = \frac{r}{bh}\int_A \frac{bdz}{r-z} - 1$$

$$= \frac{r}{h}\int_{-\frac{h}{2}}^{\frac{h}{2}} \frac{dz}{r-z} - 1 = \frac{r}{h}\ln\frac{2r+h}{2r-h} - 1 \tag{3-9}$$

なお，ここでは，$b \times h$の長方形断面積を考え，$A=bh$，$dA=bdz$とした．具体的なリングの寸法を，r=25，h=5(mm)として，κを決定すると，

$$\kappa = \frac{25}{5}\ln\frac{50+5}{50-5} - 1 = 0.003353 \tag{3-10}$$

となり，これを式(3-8)に代入して，eを計算すると，e=0.0835 となる．さらに，式(3-7)に，A，h，r，eを代入して計算すると，

$$\sigma_{\max} = \frac{M(h-2e)}{Ae(2r-h)} = \frac{M(5-0.167)}{5\times5\times0.0835(50-5)} = 0.0514\times M \tag{3-11}$$

ここで，Mは，式(3-2)および(3-6)より

$$M = Px = \frac{\delta EI}{Br^3}x \tag{3-12}$$

である．なお，上式で r は，曲がりばりの中立軸の半径であるが，図心からの距離eは，r に比して小さいので，ここでは r の値に図心の半径を用いる．

上式で，Mが最大となるのは,$\varphi = \pi$ のときなので，r=25 とすると，そこで

の x_k は $x_k = r(1+\cos\theta)=49.9049$ である．また，$\delta = r\sin\theta$ なので，これらを式(3-11)に代入すると，

$$M_k = \frac{r\sin\theta EI}{Br^3} r(1+\cos\theta) = \frac{EI}{Br}\sin\theta(1+\cos\theta) \tag{3-13}$$

E, I はともに定数であり，B は，式(3-5)より θ の関数である．従って，M_k は切断角 θ の関数となる．E=3352(Mpa)，とし，$I=bh^3/12=625/12$ （ただし，b=5mm)，として，式(3-12)に代入し，これを，さらに式(3-10)に代入すると最大曲げ応力は

$$\sigma_{\max} = 0.0514 \times \frac{3352 \times \frac{625}{12}}{25} \cdot \frac{1}{B}\sin(1+\cos\theta)$$

$$= \frac{358.9433}{B}\sin\theta(1+\cos\theta) \tag{3-14}$$

となる．これより，最大曲げ応力が θ の関数として求まる．

3．2　変断面リングにおける初期応力

等厚リングを実際の溶解実験に用いる場合，全周が均等に溶けていくとすると，溶解終了の時間が明確にわからなくなる可能性が高い．また，実験後，試験片が全て消滅してしまうので，分解状態の評価も難しい．そこで，リングの一部のみが，溶解して分離するような，不等厚の変断面リングを考えた．変断面リングでは，厚さの薄い部分が溶解してしまうと，そこで分離してしまうので分離状態の違いが把握し易い．また，鋳型である円孔と円板の中心をずらすことにより，簡単に作成することもできるといった利点がある．

図 3－2 に，変断面リングの形状，寸法を示す．変断面リングは，断面の幅 h を ϕ の関数として計算する．この時は h は，式(3－15)で与えられる．

$$h(\varphi) = t\cos\varphi + \sqrt{t^2\cos^2\varphi - t^2 + r_2^2} - r_1 \tag{3-15}$$

と表される．なお，r_2は外周円の半径，r_1は内周円の半径，tは内周円と外周円の中心の距離，ϕは内周円の中心を基準に水平から時計まわりにとった角度とする．

Iはϕの角度によって変化するものとして，最大曲げ応力を計算する．荷重点から任意断面までの距離xは，

$$x = (r_1 + \frac{h_\theta}{2})\cos\theta - (r_1 + \frac{h_x}{2})\cos\varphi \tag{3-16}$$

となる．ただし，

$$h_\theta = t\cos\theta + \sqrt{t^2\cos^2\theta - t^2 + r_2^2} - r_1 \tag{3-17}$$

$$h_x = t\cos\varphi + \sqrt{t^2\cos^2\varphi - t^2 + r_2^2} - r_1 \tag{3-18}$$

である．この任意の位置での曲げモーメントをMとすると，

$$M = Px = P\left\{(r_1 + \frac{h_\theta}{2})\cos\theta - (r_1 + \frac{h_x}{2})\cos\varphi\right\} \tag{3-19}$$

となる．荷重点での変位量をδとすると，式(3-3)のようになる．また，式(3-19)より，

$$\frac{\partial M}{\partial P} = (r_1 + \frac{h_\theta}{2})\cos\theta - (r_1 + \frac{h_x}{2})\cos\varphi \tag{3-20}$$

式(3-19)，(3-20)および$ds = rd\phi$を代入すると，

$$\delta = \frac{P}{E}\int_\theta^\pi \frac{1}{I}\left\{(r_1 + \frac{h_\theta}{2})\cos\theta - (r_1 + \frac{h_x}{2})\cos\varphi\right\}^2 \cdot \frac{r_1 + t\cos\varphi + \sqrt{t^2\cos^2\varphi - t^2 + r_2^2}}{2} d\varphi \tag{3-21}$$

ここでrは，内周円の中心から図心軸までの距離とした．

積分は，数値積分のシンプソンの公式を使って求める．上式の微分項をCとおき，以下は同様に式(3-7)，(3-8)，(3-9)に従って計算を行う．ただし，r，h，ϕの関数である．κを求めると，κ=0.297となり式(3-10)に変わる式は，

$$\sigma_{\max} = \frac{M(h-2e)}{Ae(2r-h)} = 0.0006119 \times M \tag{3-21}$$

式(3-11)より最大曲げ応力は，

$$\sigma_{\max} = 0.0006119 \times \frac{E}{C}(r_1 + \frac{h_\theta}{2})\left\{(r_1 + \frac{h_\theta}{2})\cos\theta + \frac{r_1 + r_2 - t}{2}\right\} \tag{3-22}$$

これより，hをI=hb³／12に代入Cの値を求め，$\sigma_{\max}$を求める．

これより，変断面リングにかかる最大曲げ応力がθの関数として求まる．

3．3　切り取り角の決定

図3－5に式(3-13)で得られた等厚リングにおける最大曲げ応力と切り切断角θの関係を示す．また，図3－4に変断面リングにおける最大曲げ応力と切断角の関係を示す．なお，本実験で用いたラクティー(ポリL乳酸：PLLA)の引張強度58.3Mpaもあわせて図示した．

等厚リングの場合，図3－4よりθが25°を境に最大応力がラクティーの引張強度を超えるため，それ以上の切り取り角では破壊が起こる．これより安全率を1.17として，切り取り角度θは20°とした．これ以上の切り取り角にすると，加工段階で作用する一時的な力により破壊が起こる可能性もあるからである．

また，変断面リングでは，図3－5より，限界の切り取り角は33°であった．しかし，ここでも加工時に大きな力が作用すること，および接着面での強度を

考慮して，不等厚断面でも切り取り角度は20°とした．

3．4　初期応力を与えた変断面リングの作製方法

ラクティーで図3-6のような変断面リングを作成する．図3−7のように，円孔のあいた平板と円板からなるステンレス製の鋳型を準備した．円孔の直径は50mm，円板の直径は40mm，板圧は3mmである．まず，これらのステンレスの型にワックスを塗り，型からはずし易くするための前処理を行う．そこに直径2mm程度の粒子状のラクティーを5g程度入れ，送風定温恒温器内において，200℃で20分間加熱する．溶解したら取り出した型を水で急冷しラクティーを型から取り出す．これにより作製した試験片を図3−8に示す．初期応力を与える場合は，得られた試験片の一部を所定の角度だけ切り取る．切り取り方法としては，分度器で角度を測り，試験片にしるしを付け，金鋸で切り取った．切断角は20°とし，切り取り面は互いに，接着剤(共和電業，CC-33A)で接着する．接着時はマシンバイスで把持し，完全に接着された後，バイスからはずした．これにより，リング外周には引張，内周には圧縮の初期応力が作用することになる．作用する応力については，先に示した曲がりばりの理論のより求められる．

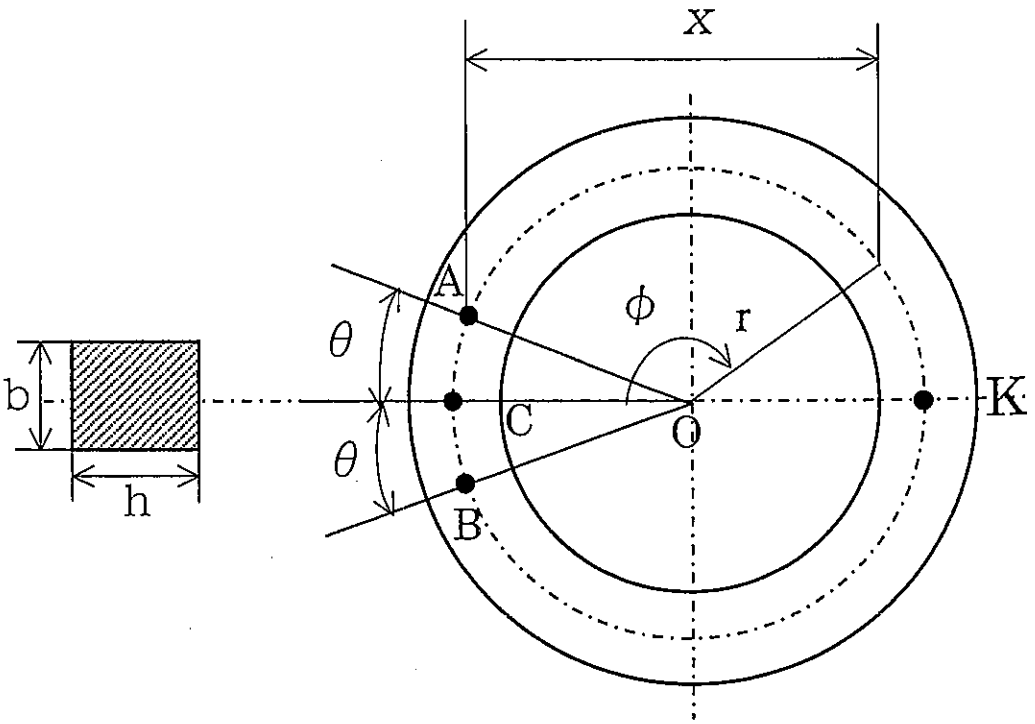


図３－１　初期応力を与える等厚リング

(r=25mm，θ=5°～30°，h=5mm，b=3mm)

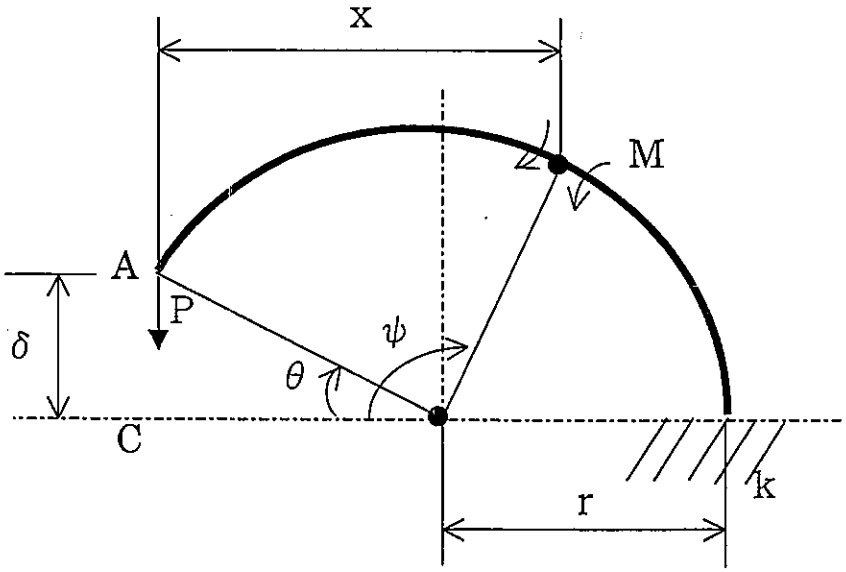


図３－２　曲がりばりの理論モデル

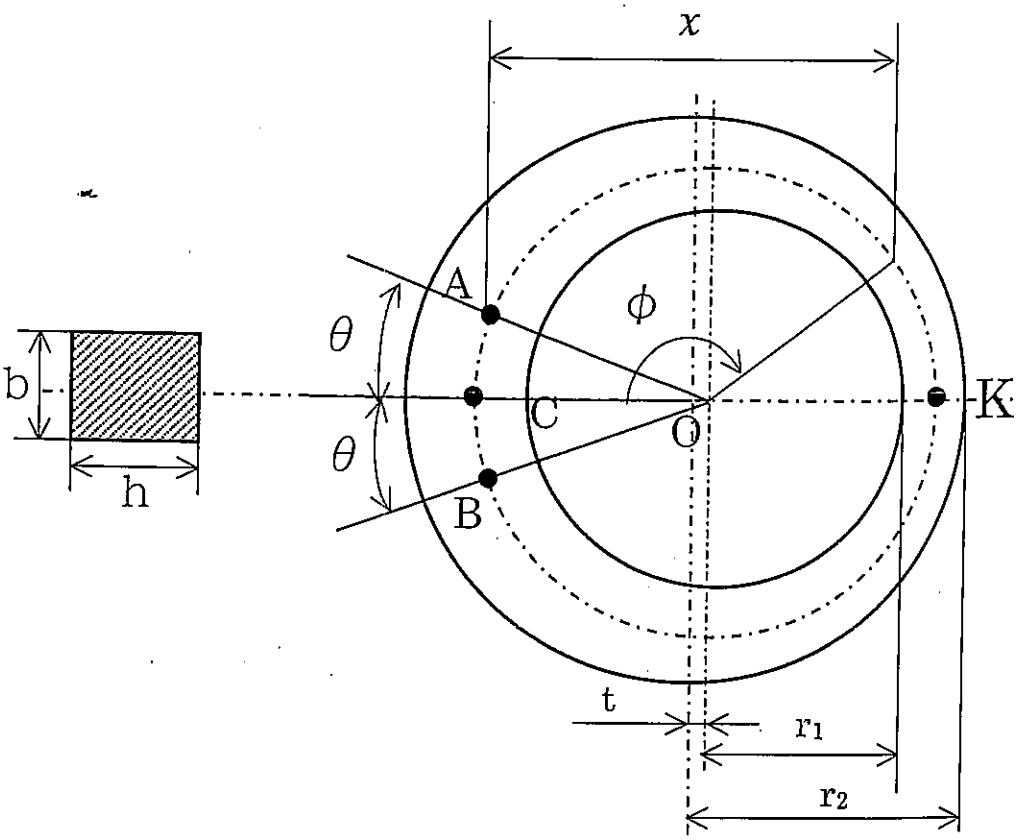


図３－３　初期応力を与える変断面リング

（θ=5°～30°，h=h(ψ)，b=3mm，t=3mm，r_1=40mm，r_2=50mm）

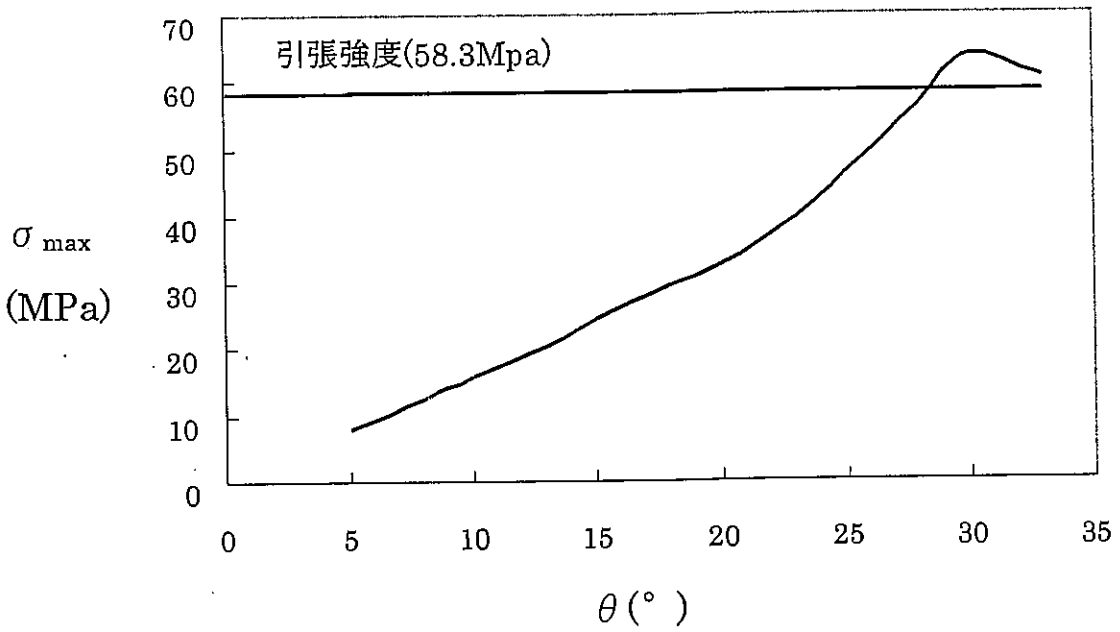


図３－４　等圧リングにおける最大曲げ応力と切断角θとの関係

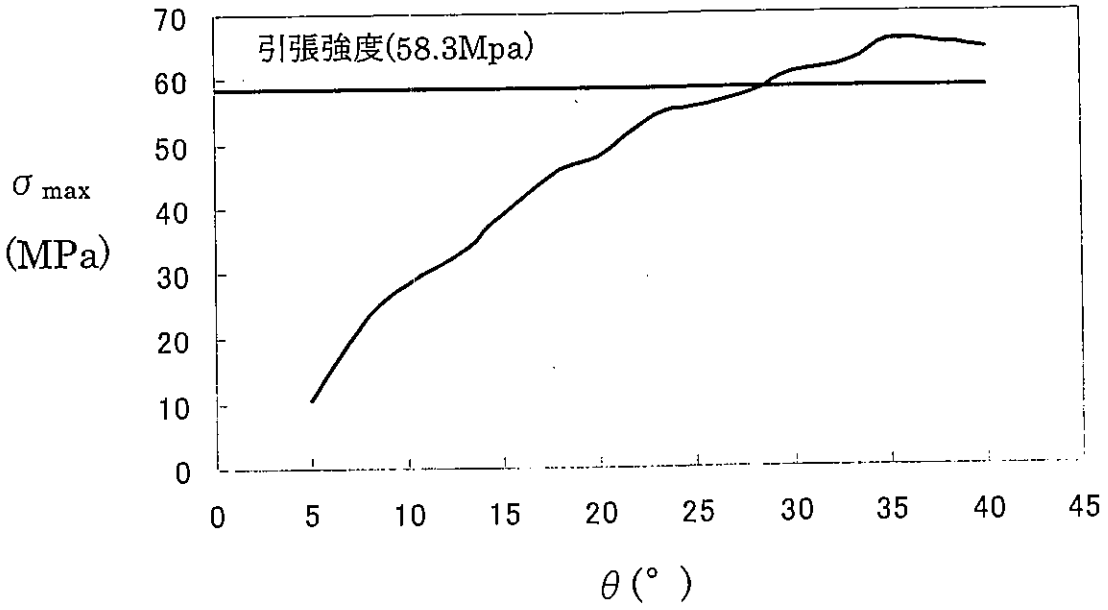


図３－５　変断面リングにおける最大曲げ応力と切断角θとの関係

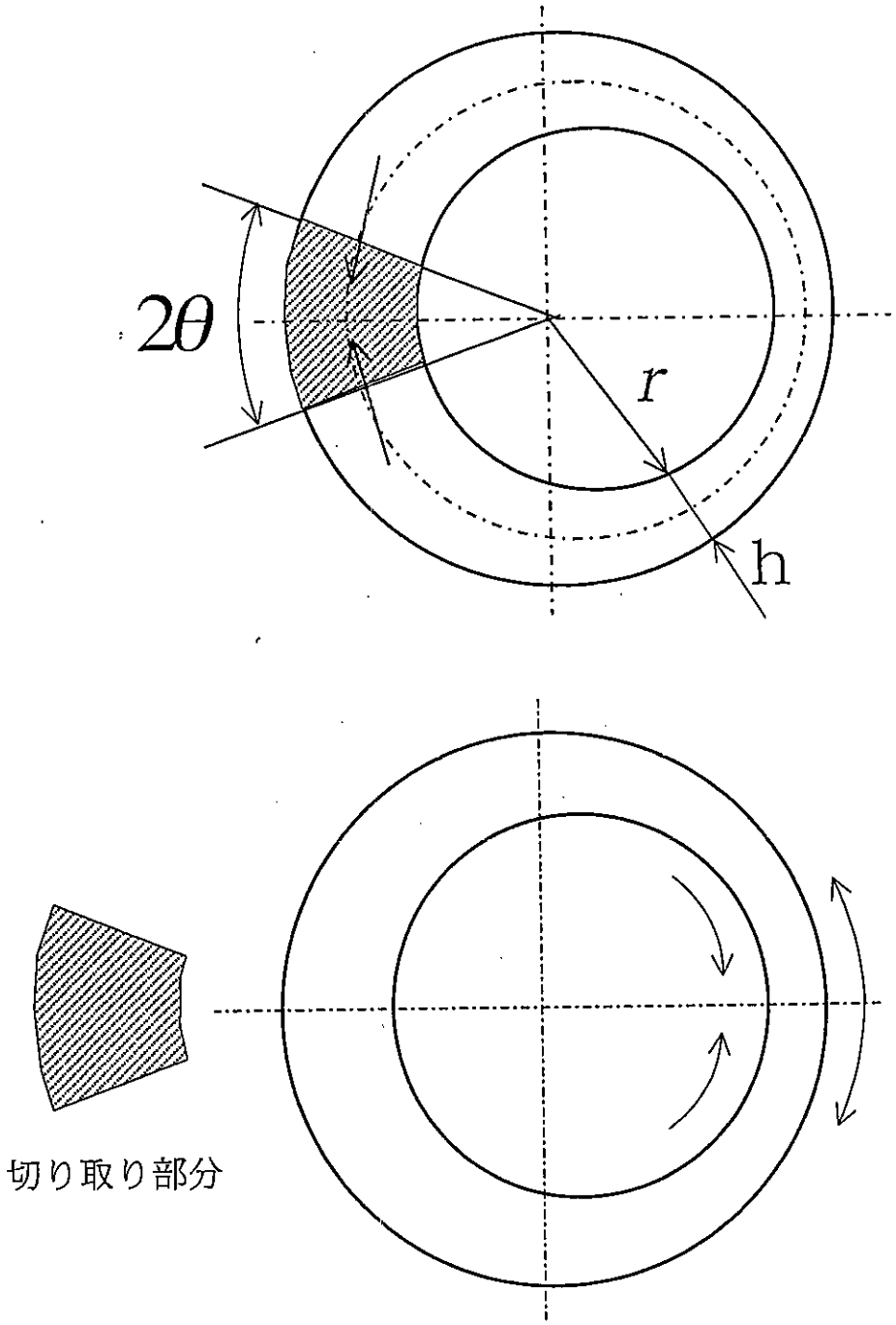


図３－６　生分解性材料で作成したリングと初期応力の発生方法

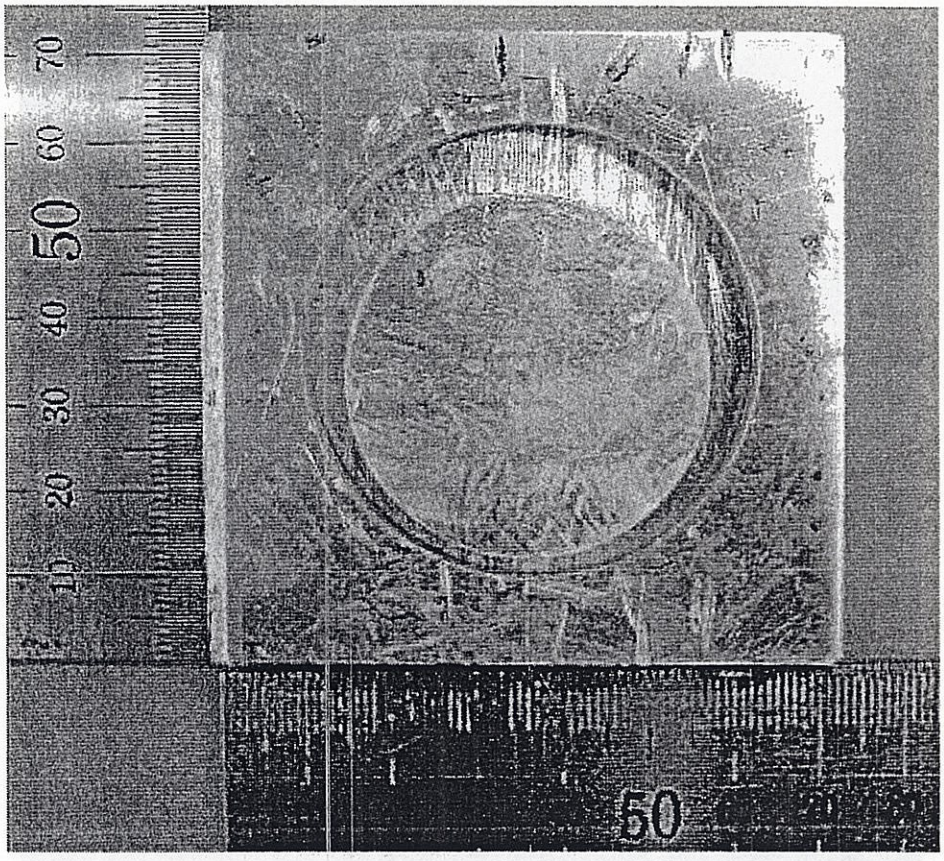


図 3－7　リング作製に用いた型(ステンレス)

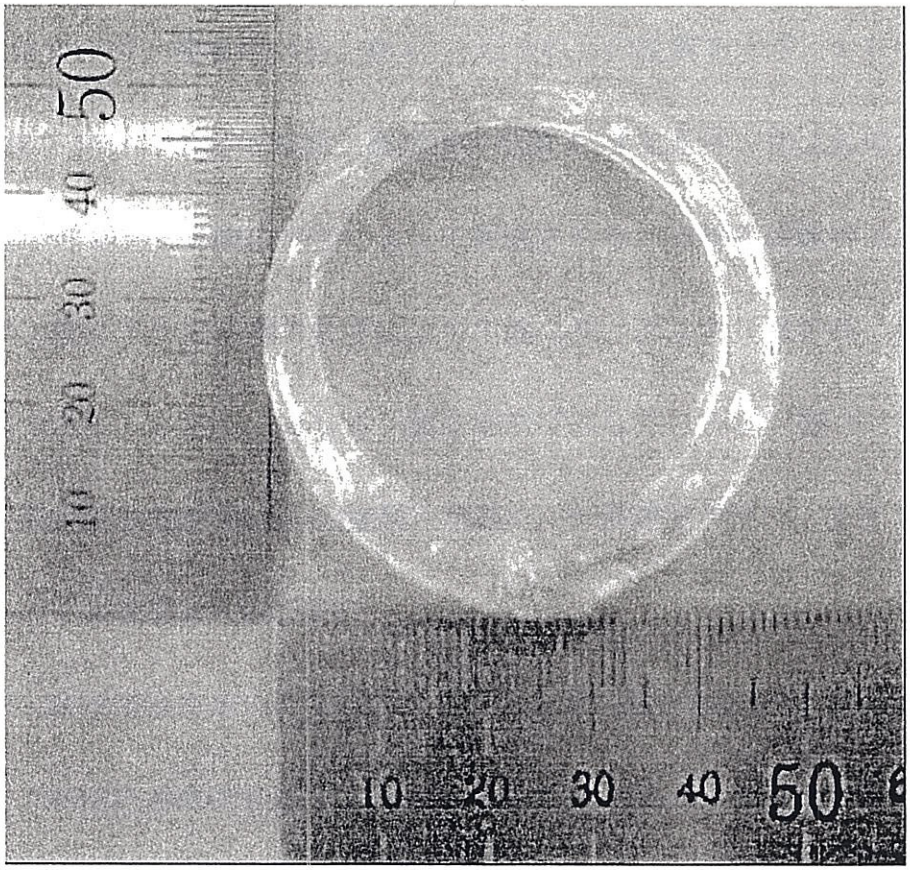


図 3－8　ラクティーで作成した変断面リング

第４章　リングを用いた溶解実験

４．１　実験の諸条件

(1)溶解液について

実験にはカルボン酸を用いる．表４－１にそれらの性質を示す．カルボン酸水溶液中での，PLLA の溶解時間と破断強度を図４－１に示す．PLLA の分解速度は水溶液中のカルボン酸の存在によって促進される．分解の促進度は水溶液中のカルボン酸のアルキル基の長さによって異なり，アルキル基の長いほうが分解速度は大きい．しかし，カルボン酸水溶液ではなくカルボン酸だけの場合はアルキル基が短い方が PLLA の溶解性が高く，分解速度が速い．また PLLA が溶解するモデルを図４－２に示す．

カルボン酸水溶液を用いた方が安全だがカルボン酸水溶液では PLLA が溶解するのに３時間と長時間を要するため本研究では，カルボン酸を直接使用する．カルボン酸として実験に使用する候補に上がったものは，酢酸，プロピオン酸，酪酸，ヘキサン酸そしてギ酸である．カルボン酸水溶液中での PLLA の分解速度は酪酸，プロピン酸，酢酸，ギ酸の順になる．しかし，カルボン酸中における PLLA の分解速度はギ酸，酢酸，プロピン酸，酪酸，ヘキサン酸（不溶）の順となる(表 ４－2)．従って本実験では，最も分解速度の早いギ酸を利用するこ

とにする.

(2) 生分解性材料ラクティー(PLLA)について

本研究では生分解性材料であるラクティー（島津製作所　LACTY9031）を使用する．その一般特性と物性データを以下の表 4－3 および表 4－4 に示す.

4．2　実験方法

溶解実験にはギ酸(カルボン酸：HCOOH，沸点 101℃，比重 1.2)を使用する．ギ酸を 70℃まで加熱し，リングを投入する．そこからさらに 90℃から 100℃まで加熱する．その際の溶解の様子を観察した．最も薄い部分が溶けて切断された時に実験を終了し，リングを取り出す.

4．3　実験結果と考察

(a)実験結果

表 4－5 にリングの溶解前と溶解後の変化，および溶解に要した時間を示す．図 4－3 と図 4－4 に残留応力なしと残留応力ありのリングの溶解前と溶解後の様子を載せる.

(b)実験の考察

単位時間当たりの溶解量は，残留応力なしでは 2.0(mg／sec)，残留応力ありでは 2.5(mg／sec)である．その差は 0.5(mg／sec)と小さいが溶解時間が長いと大きな差となる．残留応力をかけていたほうが切断される時間が早いのは，切

断された部分に引張応力がかかっているために，材料分子間の距離が伸ばされ，そこにギ酸が入り込み溶解が早まったと考えられる．さらに圧縮応力のかかっている方から切断されていないことから，金属の腐食は破壊の現象である，応力腐食割れ(SCC)に似たような現象が起きていると考えられる．

応力腐食割れとは，応力と腐食との共同作用によって起こる金属の脆性破壊と定義される．応力腐食破壊に影響するのは，引張応力であって圧縮応力では加速されない．

また，リングの開き方には，残留応力がかかっているほうが左右に開いている．しかし，これはギ酸から取り出す際に，材料が軟化しているため変形した可能性があるために確かではない．

表４－１　それぞれのカルボン酸の物理的性質

カルボン酸	沸点（℃）	融点（℃）	比重（水＝1）	水への溶解性	発火温度（℃）
酢酸	118	16.7	1.05	混和する	427
プロピオン酸	141	－21	0.99	非常によく溶ける	485
ヘキサン酸	164	－7.9	0.96	混和する	452
ギ酸	101	8	1.2	非常によく溶ける	520

表 4－2　カルボン酸への PLLA の溶解

カルボン酸	投入直後	冷却後
ギ酸	溶解	PLLA 乳酸析出
酢酸	溶解	PLLA 乳酸析出
プロピン酸	やや溶解	PLLA 乳酸析出
酪酸	不要	
ヘキサン酸	不要	

表 4－3　ラクティーの一般特性

分析事項	単位	分析方法	分析値
平均分子量	None		143,000
ガラス転移温度	℃	JIS　K7121	50.0
融点	℃	JIS　K7121	132.9

表 4－4　ラクティーの一般物性

試験項目	単位	試験方法	試験値
M.F.R	g／10min	JIS　K7210 試験条件：190℃，2.16kgf	6.3
引張強度	MPa	JIS　K7113 試験速度：5mm／min	58.3
引張破断伸び	%	JIS　K7113 試験速度：5mm／min	8.3
曲げ強さ	MPa	JIS　K7203 試験速度：1.5mm／min 支点間距離：60mm	98.5
曲げ弾性率	MPa	JIS　K7203 試験速度：1.5mm／min 支点間距離：60mm	3,129
アイゾット衝撃値	kJ／m^2	JIS　K7110 2号試験機	2.5

表 4－5　リングの溶解前と溶解後の変化

	溶解前の質量(g)	溶解後の質量(g)	溶解量（g）	溶解に要した時間(sec)
残留応力なし	4.4	2.5	1.9	949
残留応力あり	4.0	2.7	1.3	521

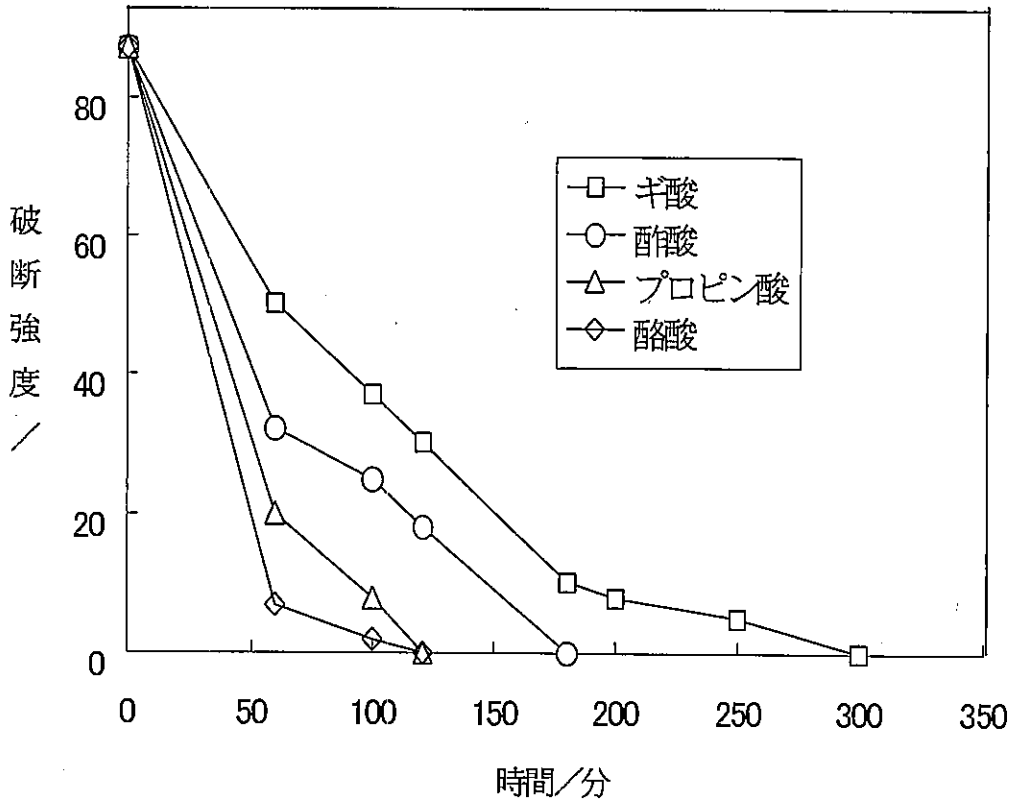


図4－1　3Mのカルボン酸水溶液（100℃）中でのPLLAの破断強度の経時変化

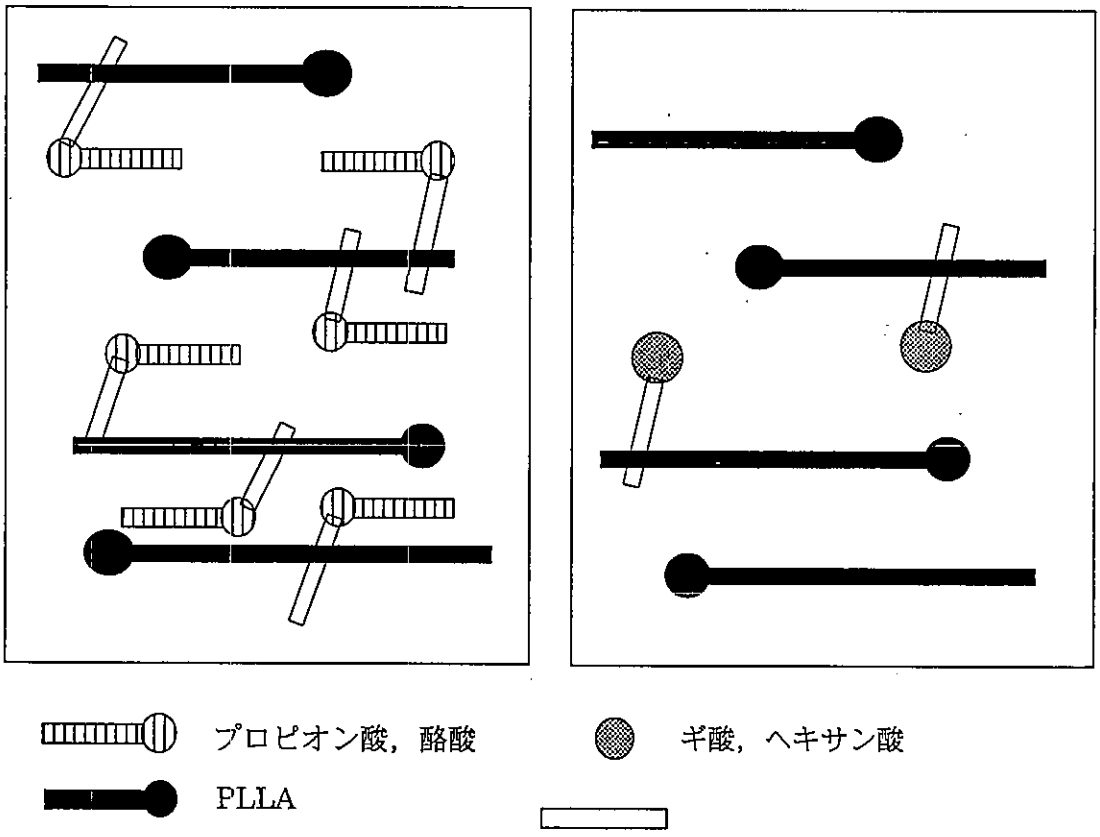
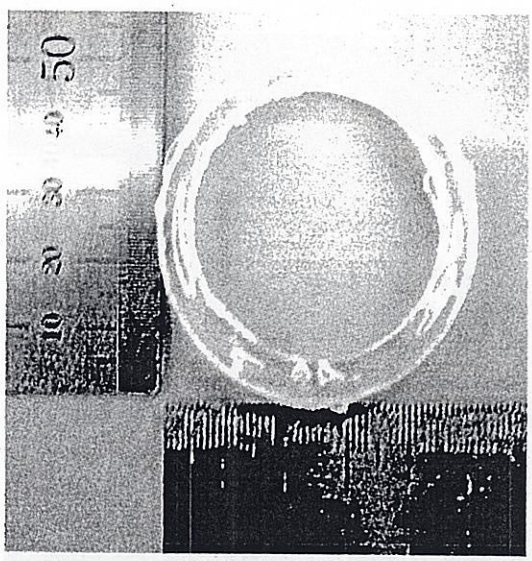
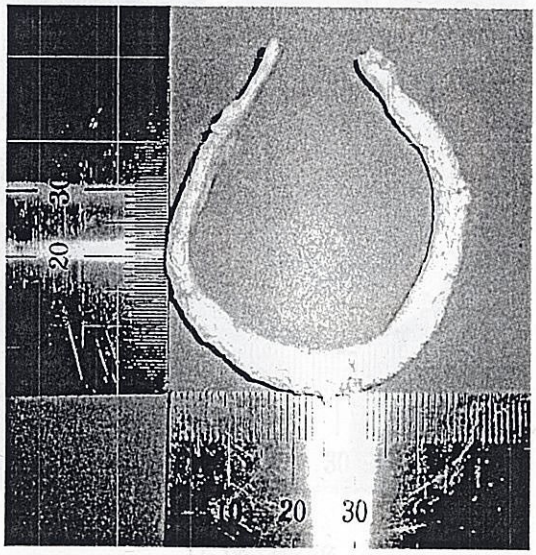


図４－２　カルボン酸が内部に浸透したポリ乳酸の溶解モデル

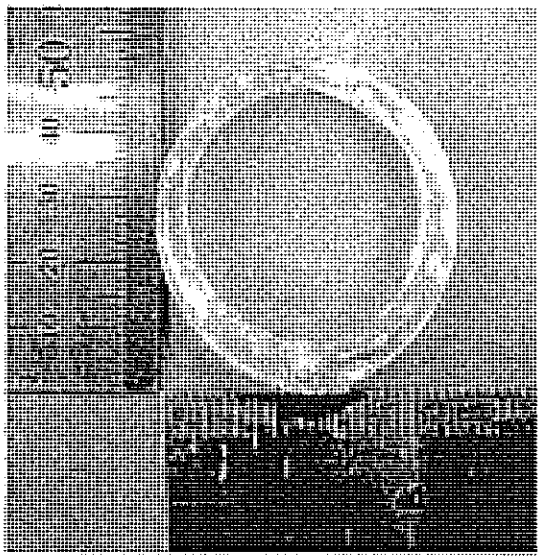


(a)溶解前

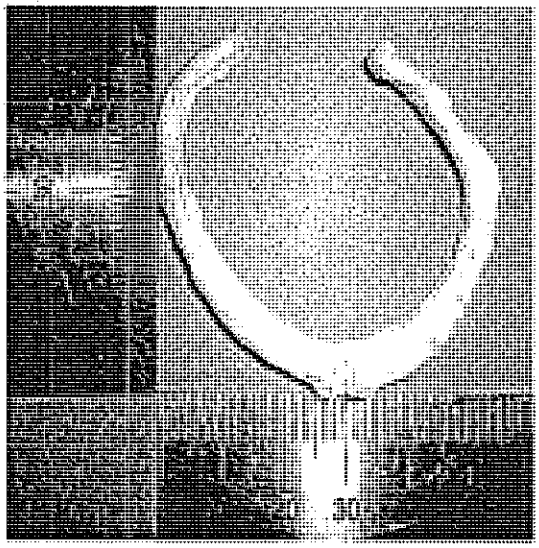


(b)溶解後

図４－３　変断面リングの溶解の様子(残留応力なし)



(a)溶解前



(b)溶解後

図 4－4　変断面リングの溶解の様子(残留応力あり)

第5章　結言

本研究では，材料にかけた初期応力が，生分解性材料の溶解にどのように影響するかを検討した．そのために変断面リングに初期応力を与え，溶解の溶解の様子を見た．結果として初期応力をかけておいた方が，溶解は早かった．これは，初期応力をかけたときに破断した部分には，引張応力がかかっており，分子間の距離が広まり，そこにギ酸が入り込んで応力腐食割れと似たような現象が起き，破断が早まったと思われる．

残留応力を作用させることにより，生分解性材料の溶解速度を加速させることが確認された．溶解時間を早めるためにギ酸を使用したが，ギ酸の PLLA を溶解する力が想像以上に強く，また熱による影響も大きかったことにより期待していたように，大きく破断するような現象を得ることは出来なかった．

今後の課題として，生体内で溶解する場合は，溶解時間の制御が必要不可欠となる．そのためには，PLLA の溶解メカニズムに与える残留応力の影響を，さらに検討する必要がある．検討方法として，薄板を製作し，引張応力と圧縮応力をかけて，溶解の違いを検討する方法がある..

参考文献

(1)土肥義治：生分解性プラスチックハンドブック，(1995)，生分解プラスチック研究会

(2)辻　秀人，筏　義人：ポリ乳酸－医療・製剤・環境のために－，(1997)，高分子刊行会

(3)日本臨床バイオメカにクス学会誌，Vol. 20，1999，Vol. 21，2000

(4)高田重行，小川泰亮：マイクロカプセル型注射用コントロールドリリース製剤の設計理論と実際，日本臨床 56 巻 3 号，(1998)

(5)小関英一：生分解性プラスチック(グリーンプラ)としてのポリ乳酸，島津評論，Vol. 53　No. 1，(1996)

(6)Ya Min, Hitoshi Sato, Isao Adachi, Isamu Horikoshi : Preparation and Characterization of Poly(lactic－co－glycolic acid) Microspheres for Targeted Delivery of a Novel Anticancer Agent, Taxol, Chem. Pharm. Bull. 44(10), (1996)

(7)筏　義人：生体材料科学，(1996)，産業図書株式会社

第２部　脊椎再建構造における脊椎置換デバイスとその力学的評価

第1章　緒言

脊柱は，日常生活動作や労働，スポーツなどにおいて様々な体位に対応し，体幹を支持する軸として機能している．ところが脊椎は癌の転移の好発部位であり，腫瘍の増大は脊髄，神経根を圧迫し，患者に疼痛のみならず脊髄麻痺などを引き起こす．さらに椎体が破損した場合は脊柱の支持性さえも奪われることになる．これに対し，腫瘍切除後の除痛と脊髄神経症状の予防，回復および構造上の脊椎不安定性の再建を目的とし，後方進入脊椎全摘術（Total en bloc Spondylectomy）および再建術が考案された[(1),(2)]．脊椎全摘術では，椎間板を腫瘍に対するバリアと考えて病巣部だけでなくその上下椎間板ごと一塊として切除する．この手術によって腫瘍椎体を切除した場合，脊柱の支持性が完全に失われるため，その再建方法は重要な問題である．脊椎全摘術後の再建法としては，摘出した椎体の上下それぞれ２つの椎体を後方から器具により固定する多椎間後方固定と，上下それぞれ１つの椎体を椎体側方と後方から固定する短椎間全周固定と呼ばれる方法が臨床的に用いられている[(3)]．いずれの方法においても摘出した椎体はチタン製の格子状の円筒（以後チタンケージと呼ぶ）に自家骨を充填したもので置換される．この充填した骨が上下の椎体と骨癒合することで再建構造はより強固なものとなる[(4)]．しかし，骨癒合が起こるかどうか，またその後の骨再構築において骨癒合が維持されるかどうかは周囲の力学的環境にも依存すると考えられている．そこで本研究では，術後の長期固定性も含めた生体力学的観点から脊椎再建構造の評価を行うため，脊椎全摘術後の再建構造においてチタンケージや固定器具に発生する応力やひずみを実験的に求め，両固定法について比較検討を行う．さらに実験モデルに対応した有限要素モデルを作成し，解析的手法を用いて，両者の力学的な比較をより詳細に行う．

本論文の概要は以下の通りである.

第2章では，脊椎全摘術について説明する．この手術を説明するにあたり，先に脊椎の構造，再建構造に使用される器具について述べる．そして脊椎全摘術後再建法として臨床的に用いられている多椎間後方固定と短椎間全周固定の2つの固定法について説明し，両者の相違点について述べる．

第3章では，死体椎体を用いて2つの固定法の脊椎再建モデルに直立姿勢を想定した負荷実験を行い，チタンケージや固定器具に発生する応力やひずみを求め，両固定法について比較検討を行う．

第4章では，脊椎再建モデルの有限要素解析を行う．有限要素解析のプリプロセスとして，実験モデルのCTスライス画像から実験モデルに対応した3次元有限要素モデルの作成方法について述べる．また作成した3次元有限要素モデルを用いて有限要素解析を行い，固定器具の各部に発生する詳細な応力を求め，両固定法について検討する．

第5章では，本研究で行った脊椎再建構造についての実験，3次元有限要素解析の結果に対する総合的評価を結言としてまとめて記す．

なお，本研究は金沢大学医学部整形外科との共同研究である．

第2章　脊椎全摘術について

2.1　脊椎の構造

人の脊柱を図2-1に示す[5]．人の脊柱は上から7つの頸椎，12の胸椎，5つの腰椎，5つの仙椎，3または4つの尾骨より構成されている．各椎骨間は椎間板と上下椎間関節を介してつながっており，さらに椎柱を取り囲むように靭帯が配置されている．椎骨を図2-2に示す[5]．脊椎骨は前方要素である椎体，後方要素である椎弓根，椎弓に大きく分けられ，椎弓は左右の横突起，上下関節突起，棘突起などで構成されている．脊椎骨の構造は，表面を厚さ1mm程度の硬い皮質骨が覆い，椎間板と接している面は終板と呼ばれる．内部は多孔質体の海綿骨がほとんどを占めている．椎弓も基本的には皮質骨と海綿骨に分かれているが，その境界が明瞭でない．椎間板は中央の水分に富んだゼラチン状の髄核を弾性線維が互い違いに重なり合った線維輪が取り囲む構造となっている．

2.2　再建に使用する器具

本研究の再建に使用されている器具は次のようなものである．椎体後方の椎弓から挿入するPedicle Screw（DEPUY-MOTECH,Inc.）は，ねじ部が直径6mm，長さが40mmと45mmのものを使用した．Pedicle Screwはねじの山が鋭く，谷の幅が広くなっていて，海綿骨スクリューと呼ばれる．前方要素に側方から挿入されるScrewは，ねじ部が直径6.25mm，長さが45mmと52.5mmのものを使用した．Pedecular Screwに対し，前方要素に挿入されるScrewは皮質骨スクリューと呼ばれる．Pedicle Screwを図2-3に，前方要素に挿入されるScrewを図2-4に示す．またPedicle Screwを後方から固定するSpinal Rod（DEPUY-

MOTECH,Inc.）は直径5.5mm，前方の固定に使用されるRodは直径6.25mm，左右のSpinal Rodを横につなぐための器具であるTransverse Connectorは直径3mmのものを使用した．なお再建に使用する器具は全てチタン製である．

チタンケージ（DEPUY-MOTECH,Inc.）はチタン製の格子状の楕円筒であり，その寸法は長径14mm，短径11mmで，厚さは0.89mmのものを使用した．長さは摘出部の長さに応じて，チタンケージを切断して調節する．チタンケージを図2-5に示す．椎体摘出部への挿入の際には，チタンケージの内側にリングを取り付け，椎体への沈み込みを防止する．

2.3 多椎間後方固定（Multi-Level Posterior Instrumentation）

脊椎全摘術および再建術後の脊椎の側面から撮影したレントゲン写真を図2-6に，多椎間後方固定の模式図を図2-7に示す．この固定方法では，腫瘍椎体とその上下椎間板を摘出し，チタンケージに自家骨を充填したもので置換する．この際，鋸歯状のチタンケージ両端は椎体終板に対し強固に固定される．さらに摘出した椎体の上下それぞれ2つの椎体の後方から左右1本ずつのPedicle Screwを挿入し，Spinal RodでPedicle Screwを固定する．また左右のSpinal Rodは2本のTransverse Connectorにより連結される．

2.4 短椎間全周固定（Short Posterior and Anterior Instrumentation）

短椎間全周固定の模式図を図2-8示す．この固定方法でも多椎間後方固定と同様に，腫瘍椎体とその上下椎間板を摘出し，チタンケージで置換する．短椎間全周固定では摘出した椎体の上下それぞれ1つの椎体を後方からPedicle ScrewやSpinal Rodなどの器具により固定する．さらに椎体左側方から2本ずつのScrew

を挿入し，2本のRodで固定することにより前方要素での固定も行う．この時，前方のScrewは前方要素を貫通し，前方の2本のRodは互いに固定される．多椎間後方固定との相違点は，後方から固定する椎体の数と椎体側方からの固定を行うことである．

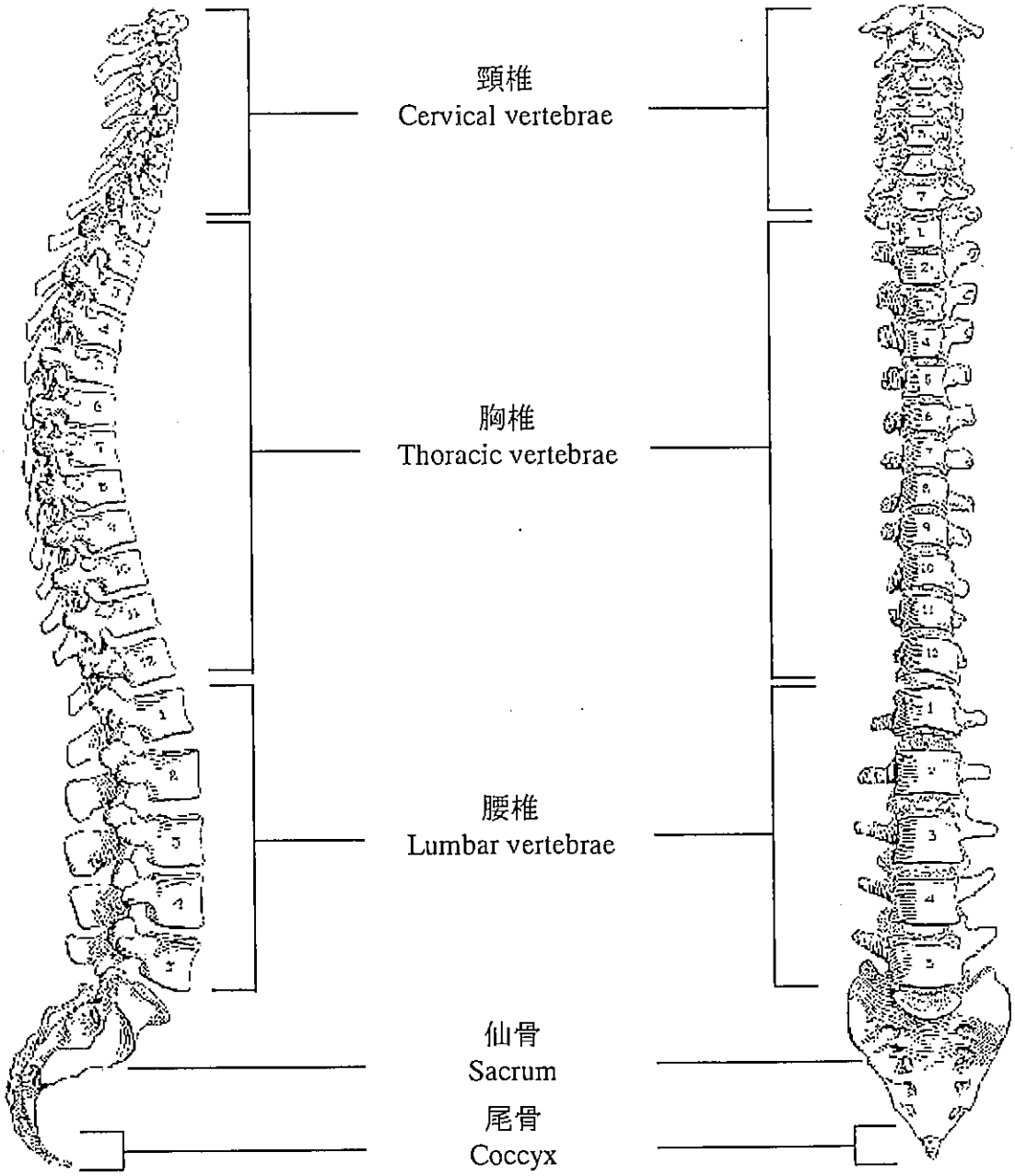
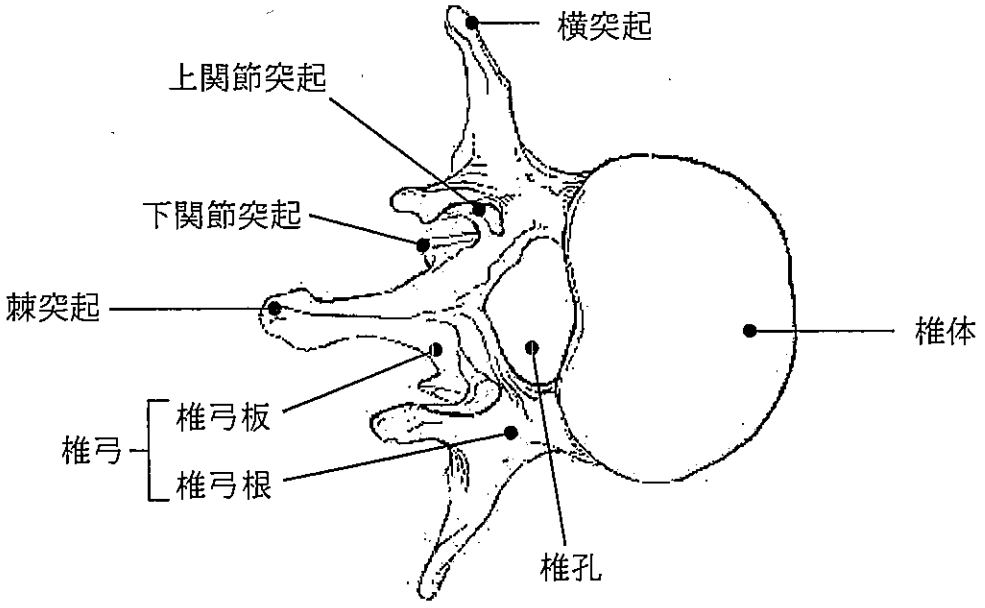
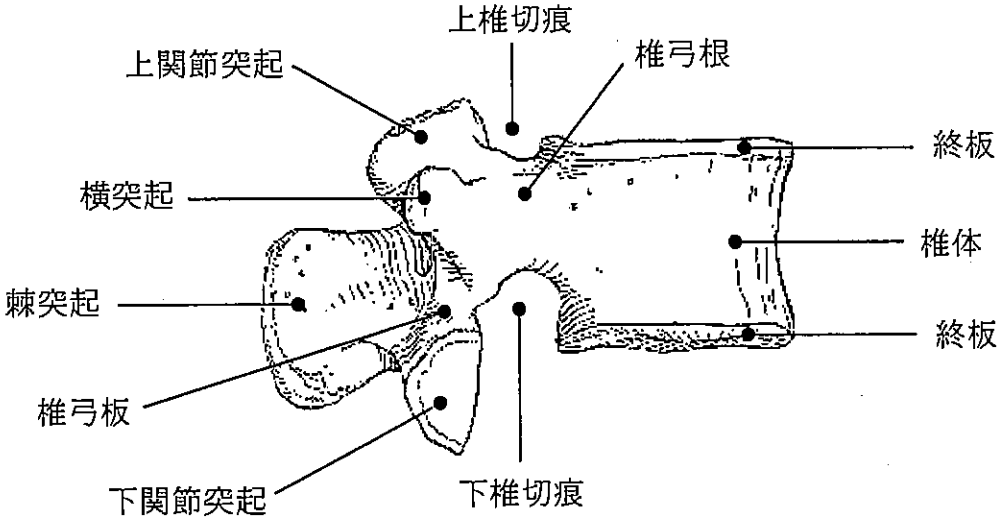

頸椎
Cervical vertebrae
胸椎
Thoracic vertebrae
腰椎
Lumbar vertebrae
仙骨
Sacrum
尾骨
Coccyx

図 2-1　人の椎柱



上面図



側面図

図 2-2　椎骨

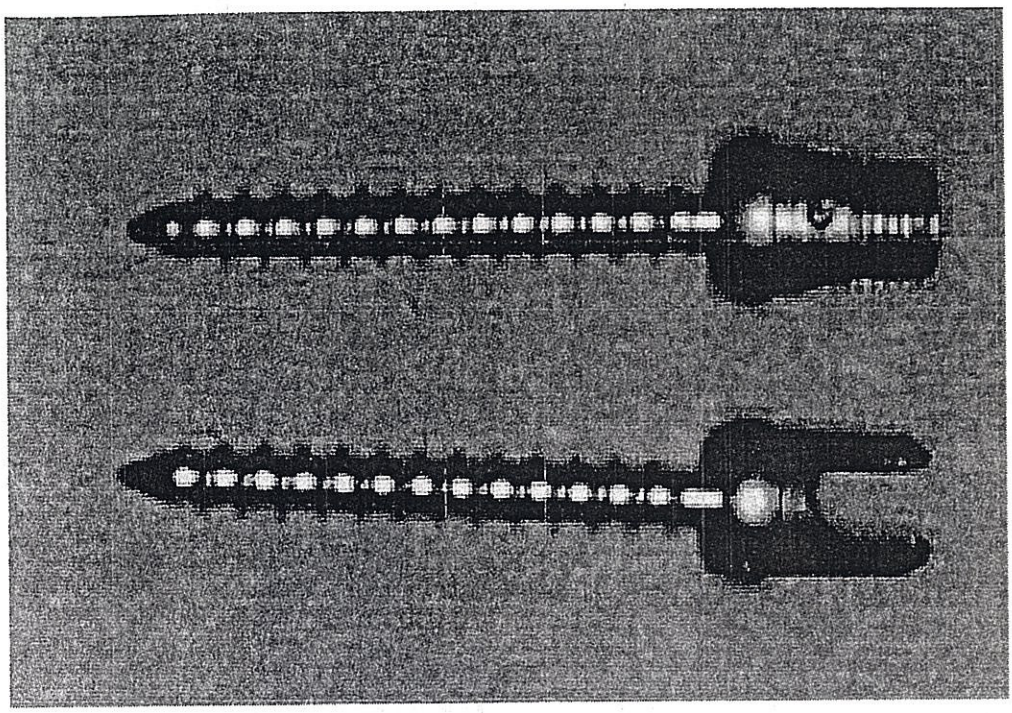


図 2-3　Pedicle Screw

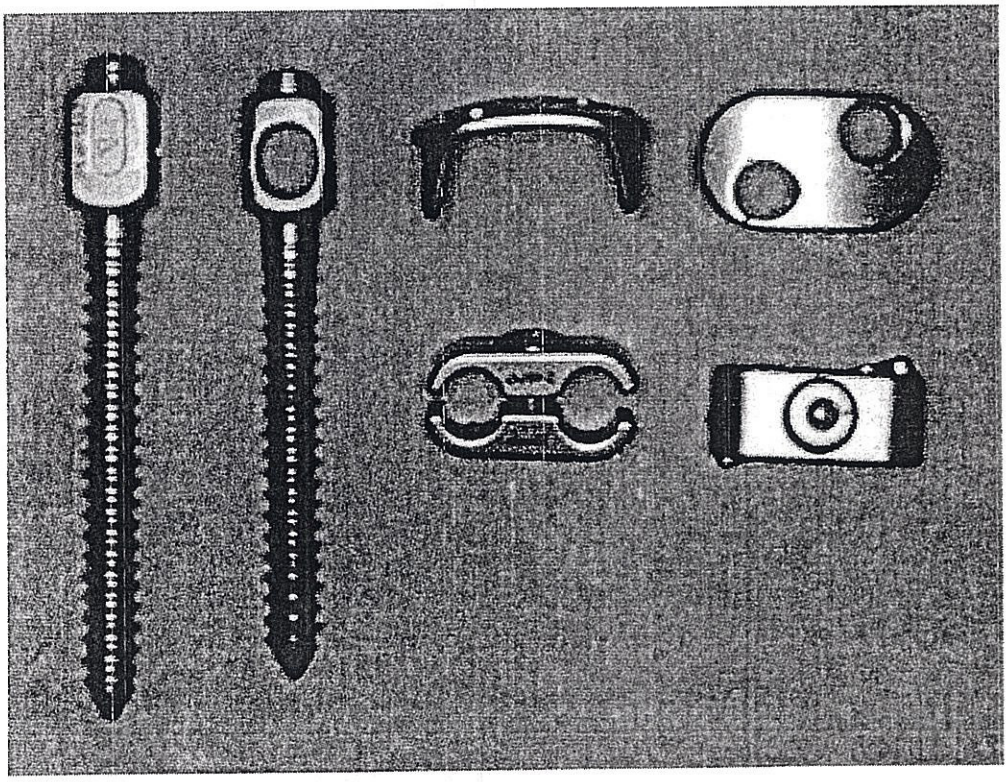


図 2-4　椎体前方に挿入される Screw

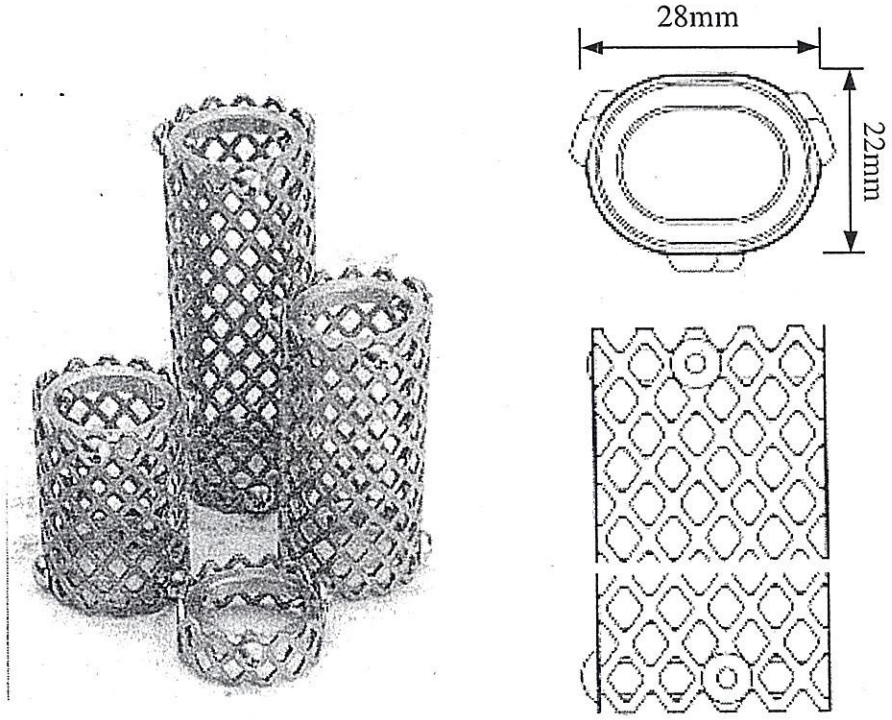


図 2-5　チタンケージ

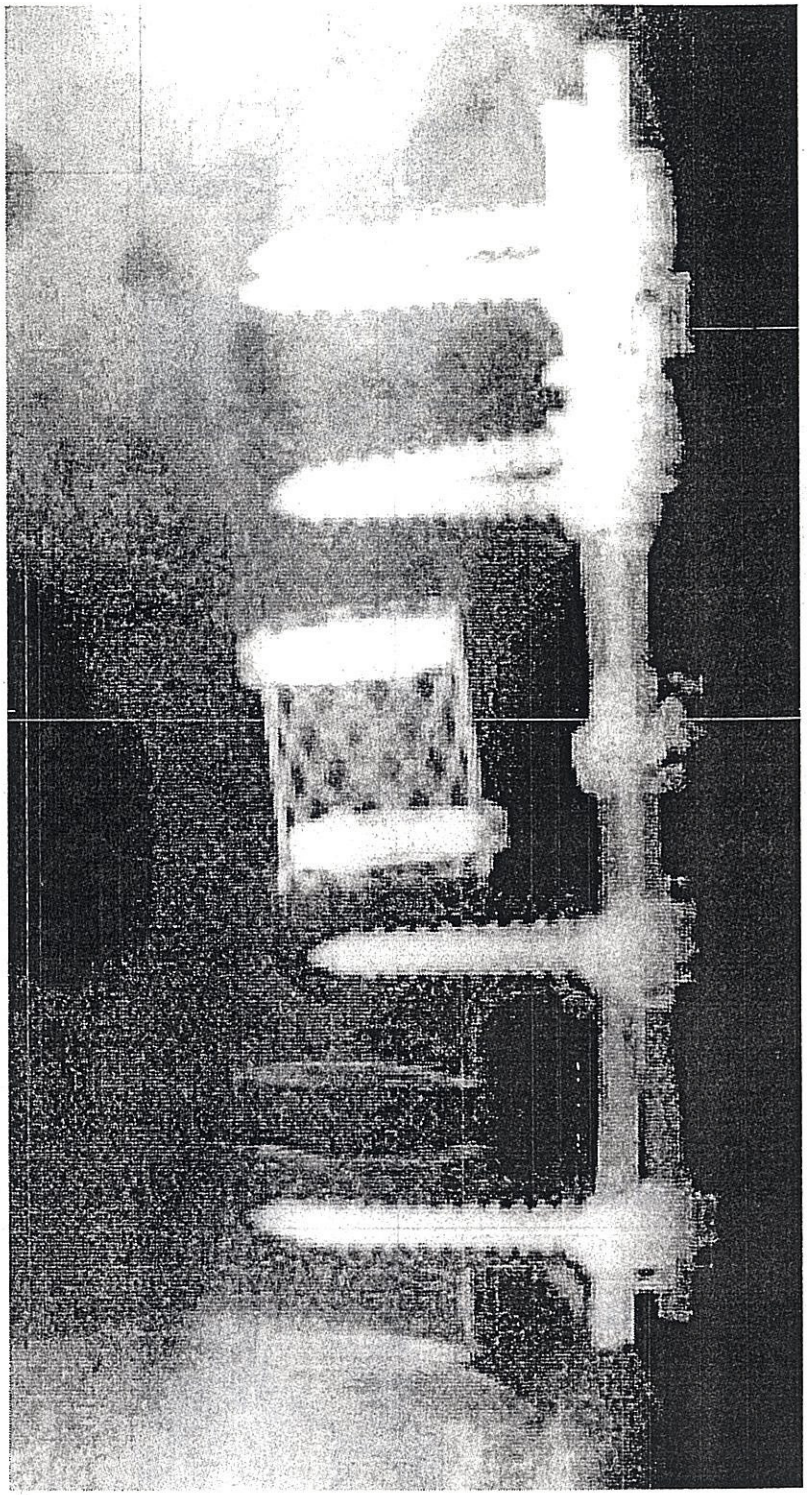


図 2-6　脊椎全摘術および再建術後のレントゲン写真

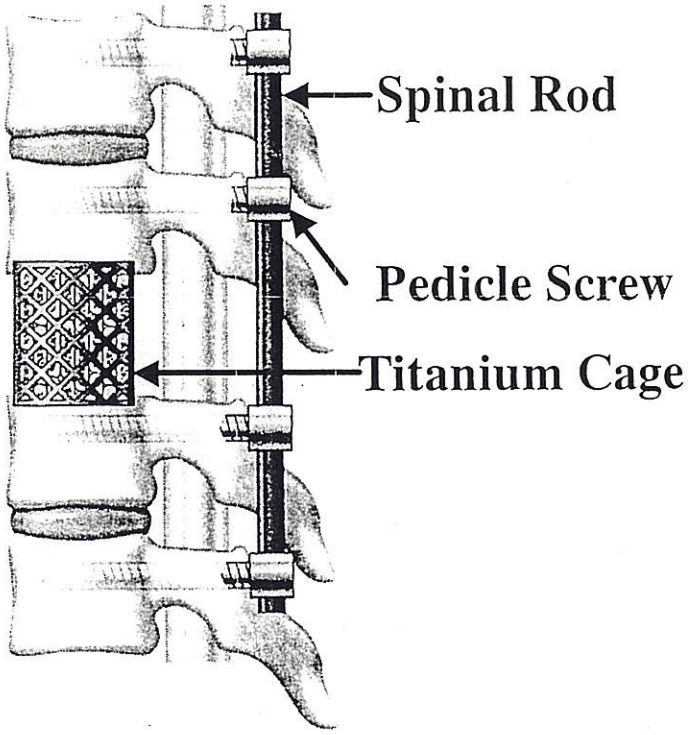


図 2-7　多椎間後方固定の模式図

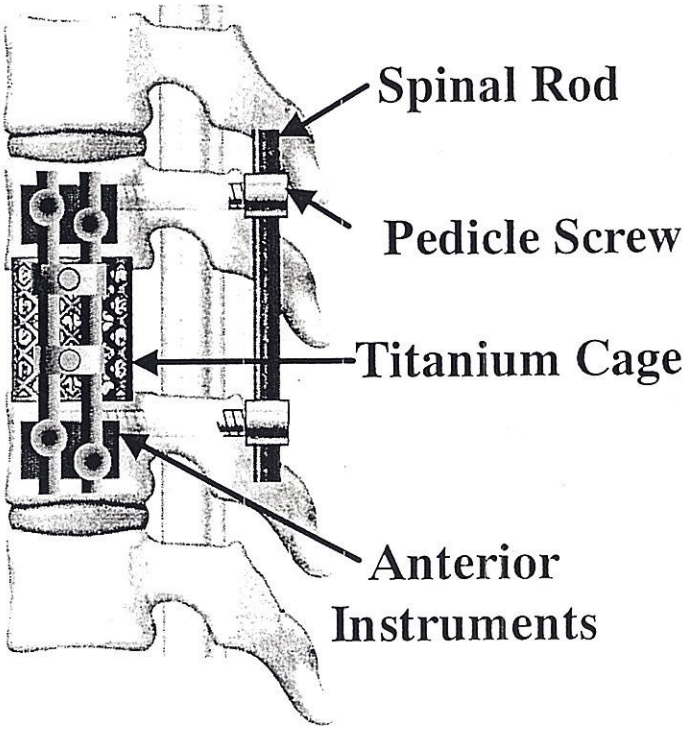


図 2-8　短椎間全周固定の模式図

第3章　実験

3.1　実験モデル

本実験では，試験標本としてホルマリン固定された死体脊椎（90代男性，第10胸椎～第4腰椎，以下T10-L4と呼ぶ）を用い，椎骨，椎間板，椎間関節，靭帯成分を残し，周りの筋肉や脂肪を取り除いた．手術はまずT10-L2で多椎間後方固定を行い，T12とその上下椎間板を全摘出し，チタンケージで置換した．初期固定時における力学的寄与は小さいことから，今回の実験ではチタンケージ内に自家骨を充填しなかった．さらに椎体を後方から見て左側方よりT11-L1間で前方固定も行った．この状態で前方固定しているRodをはずすことにより多椎間後方固定を，またT10とL2に挿入されたPedicle ScrewからSpinal Rodを解放することにより短椎間全周固定を実現した．ここで多椎間後方固定したものをモデルMLP（Multi-Level Posterior Instrumentation），短椎間全周固定したものをモデルSPA（Short Posterior and Anterior Instrumentation），多椎間後方固定してさらに前方を固定したものをモデルMPA（Multi-level Posterior and Anterior Instrumentation）とした．

3.2　実験方法

試験装置は万能試験機（島津製作所製：AGS-100D）を用い，摘出部へチタンケージと共に挿入したロードワッシャー（A.L.Design,Inc.：ALD-W-2）の出力，および左右のSpinal RodのPedicle Screw間に各3枚ずつ（上から1,2,3とする）後方に貼り付けた5mmのひずみゲージ（共和電業製：KFG-5-120-C1-11）の出力を2線式でデータロギングシステム（共和電業製：UCAM-10A）に取り込み測

定した．本実験では，直立姿勢状態における脊柱への荷重を想定した．人の脊柱は直立姿勢では胸椎下部から腰椎上部にかけて前方に彎曲していることを考慮して，図3-1に示すようにL2上面が約23°になるように後方に傾け，試料のL3,L4をバイスで把持した．さらにバイスの下に円柱を挟むことによって前後方向に自由度を与えた．また人の重心は側面から見るとL1上面の最前部を通る線上にあり，その鉛直上方より荷重をかけるためT10上面に梁（アルミニウム：直径20mm，長さ208mm）を取り付け，そこに圧縮荷重を負荷した．実験モデルの正面図を図3-2に，背面図を図3-3に，実験装置の全体図を図3-4，3-5に示す．試験はそれぞれのモデルに対し，2mm/minの準静的圧縮荷重を280Nまで5回ずつ負荷し，その5回の測定値の平均値を実験値とした．また実験は試験標本の状態を保つため試験標本をホルマリンで湿らせながら行い，24時間以内に終了した．

3.3 実験結果と考察

図3-6にモデルへの負荷に対してチタンケージに発生する荷重を示す．いずれの固定法でもほぼ線形的な増加傾向が認められる．モデルMLPでは，他の固定法に比べ大きな荷重がチタンケージに作用しているのがわかる．モデルSPAとモデルMPAを比較するとモデルMPAの方がチタンケージに作用する荷重が大きいが，その差は顕著ではない．このことからチタンケージに発生する荷重に対しては，後方固定している椎体の数よりも前方固定の有無による影響が極めて大きいことがわかる．

280N負荷時に左右のSpinal Rodに発生するひずみを各モデルごとに図3-7（T10-T11），図3-8（T11-L1），図3-9（L1-L2）に示す．ただし，モデルSPAではT10-T11，L1-L2にひずみが発生しないのでモデルMLPとモデルMPAの値のみ示している．いずれの固定法においてもT11-L1間のSpinal Rodのひずみが他

と比べて大きな値となったが，その大きさは固定法により大きく異なることが図3-8からわかる．また片側のみ前方固定しているモデルSPAとモデルMPAでは，左右のひずみの差も大きく異なる．図で前方固定をしたモデル（SPAとMPA）としないモデル（MLP）でひずみを比較すると，前者は後者の約半分もしくはそれ以下となっており，前方固定することでチタンケージだけでなくSpinal Rodにおいても作用する荷重が著しく低下することがわかる．前方固定では荷重の大部分を前方側面の器具が受け持ち，チタンケージや後方部の器具への負担が大きく減少したと考えられる．後方部の器具を破損させないという観点からはモデルSPAの方が有利である．しかし，骨にはある程度の刺激があったほうが骨形成が促進され，また骨再構築において骨量が維持されることが知られている．チタンケージ内に充填された自家骨がその上下の椎体と骨癒合し，その後長期にわたって固定性が維持されるかといった観点からはモデルSPAにおけるチタンケージ荷重の大きな減少は好ましいものではないと考えられる．

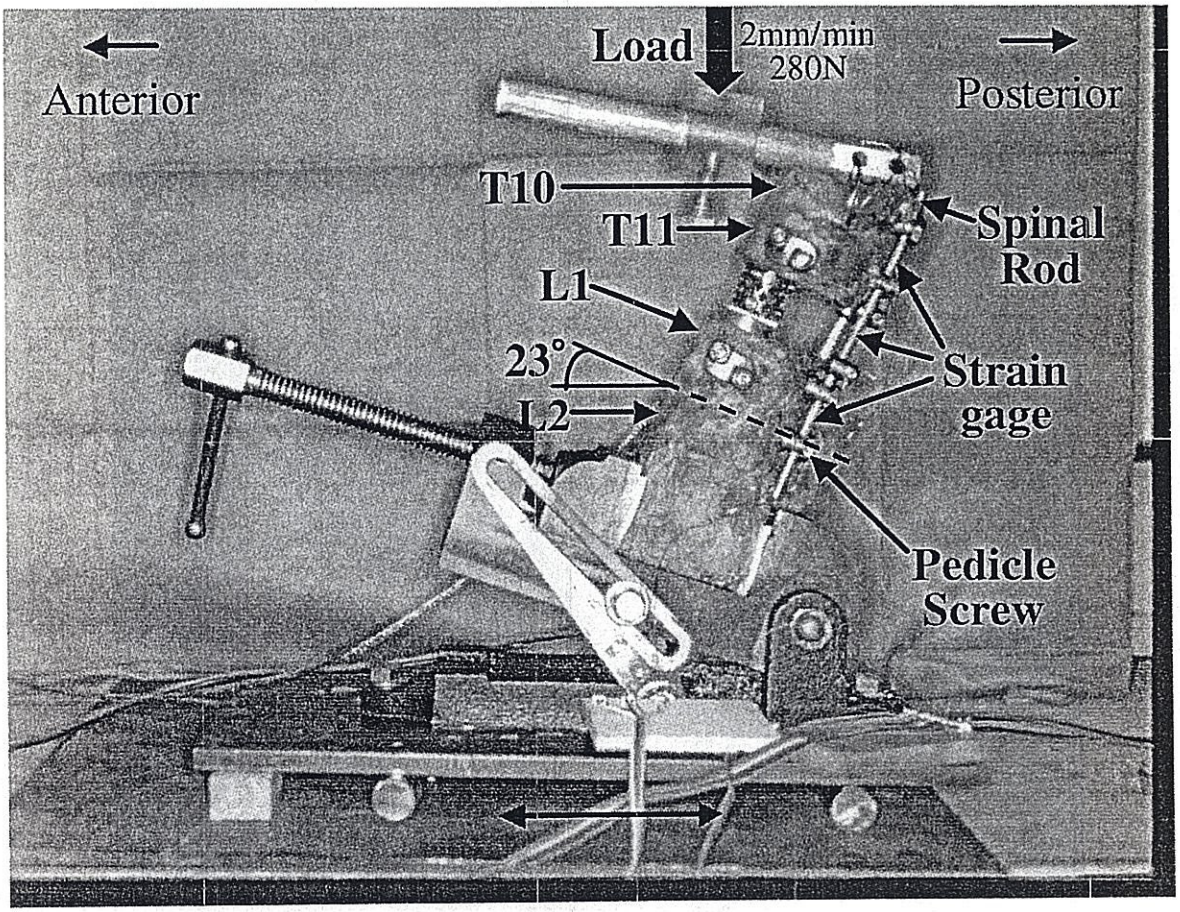


図 3-1　実験モデル（側面図）

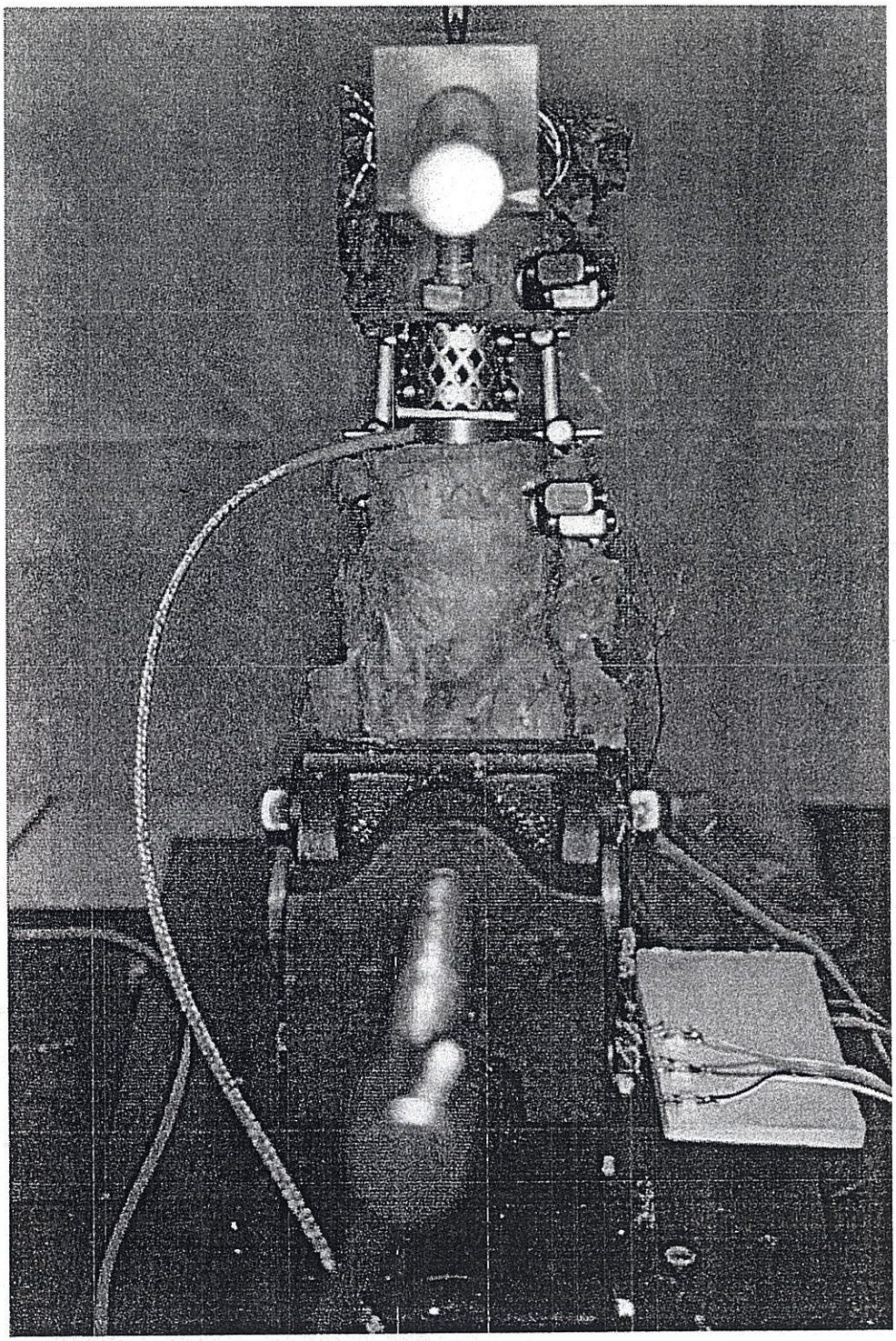


図 3-2　実験モデル（正面図）

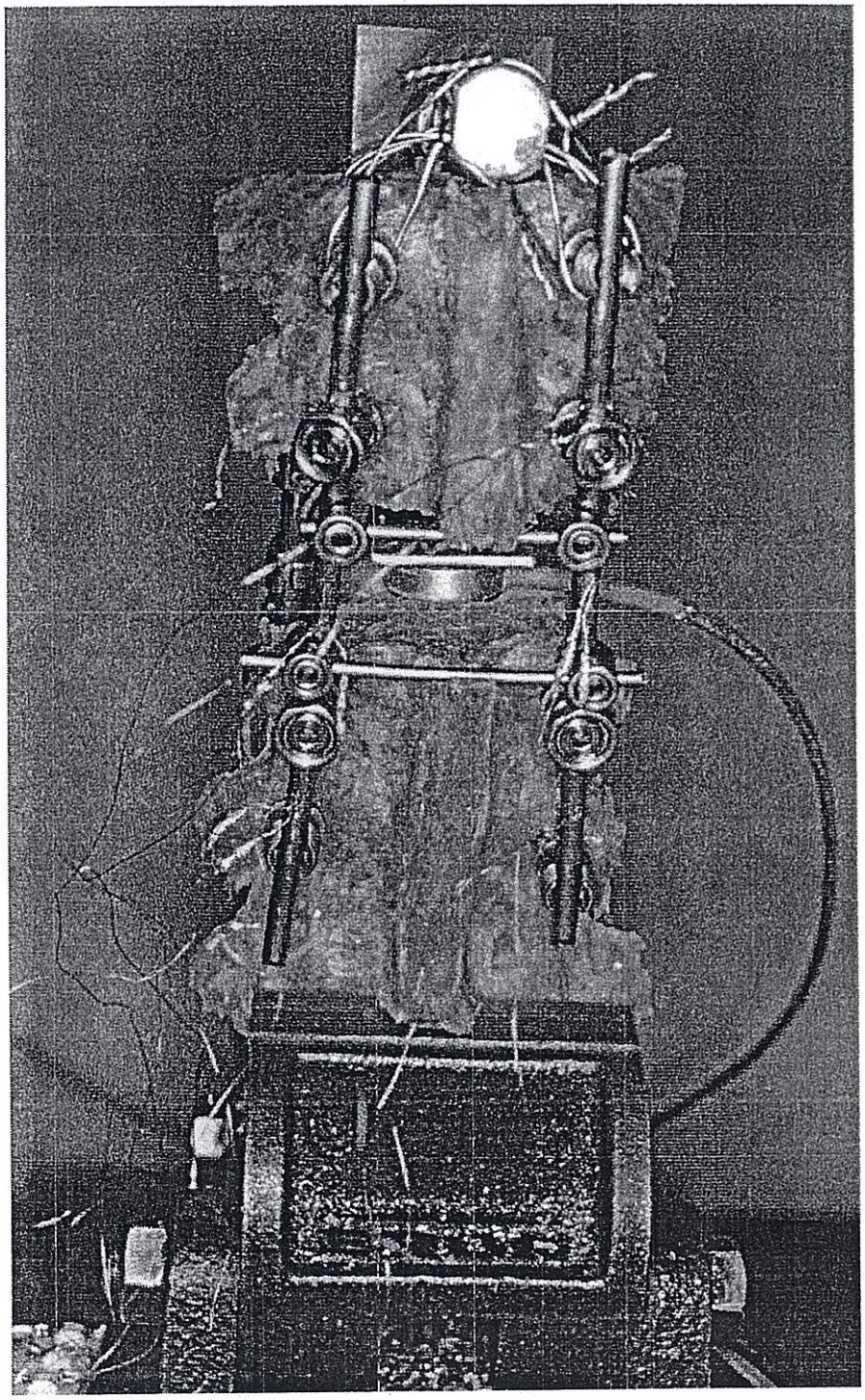


図 3-3　実験モデル（背面図）

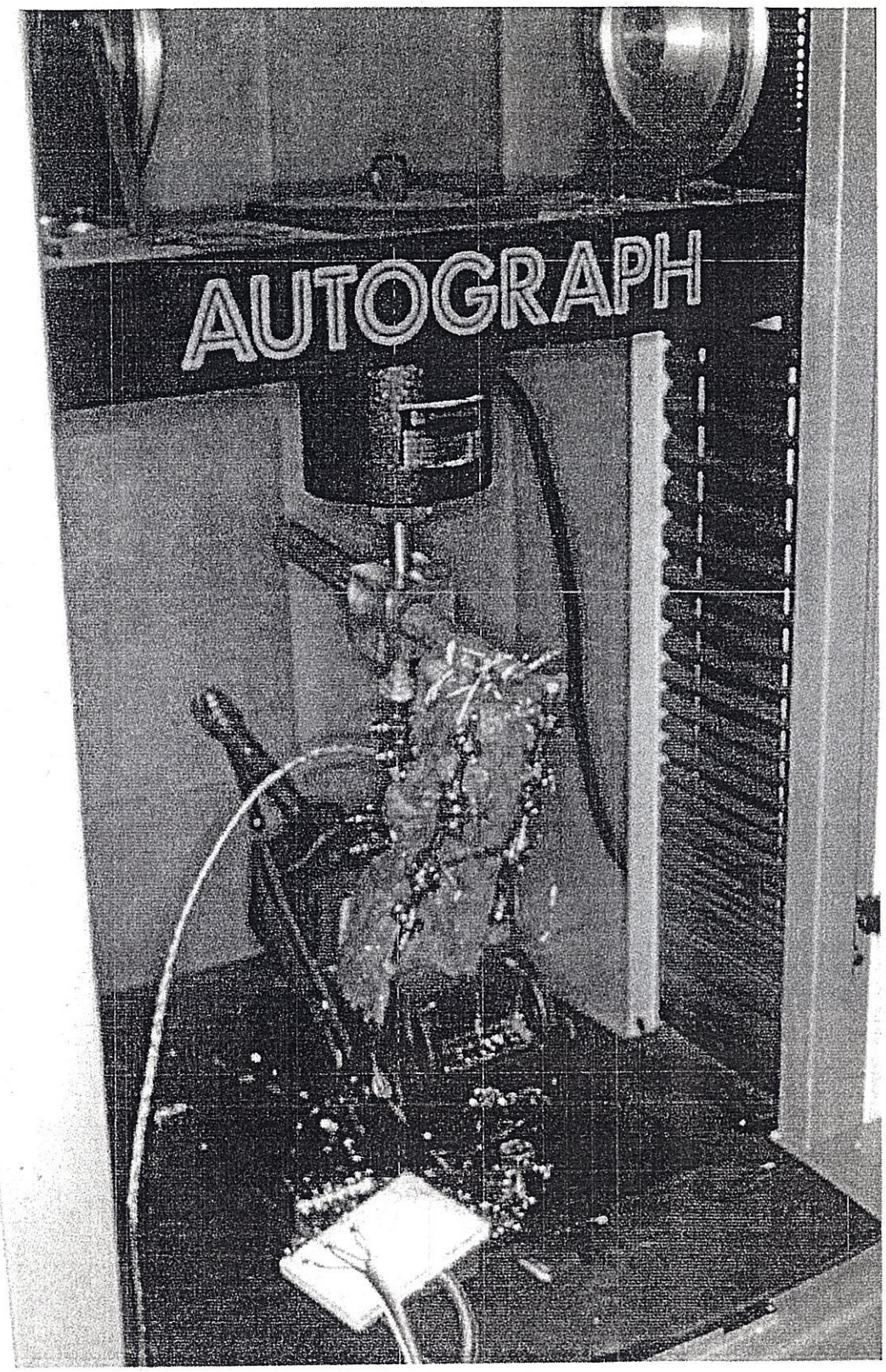


図 3-4　実験装置（1）

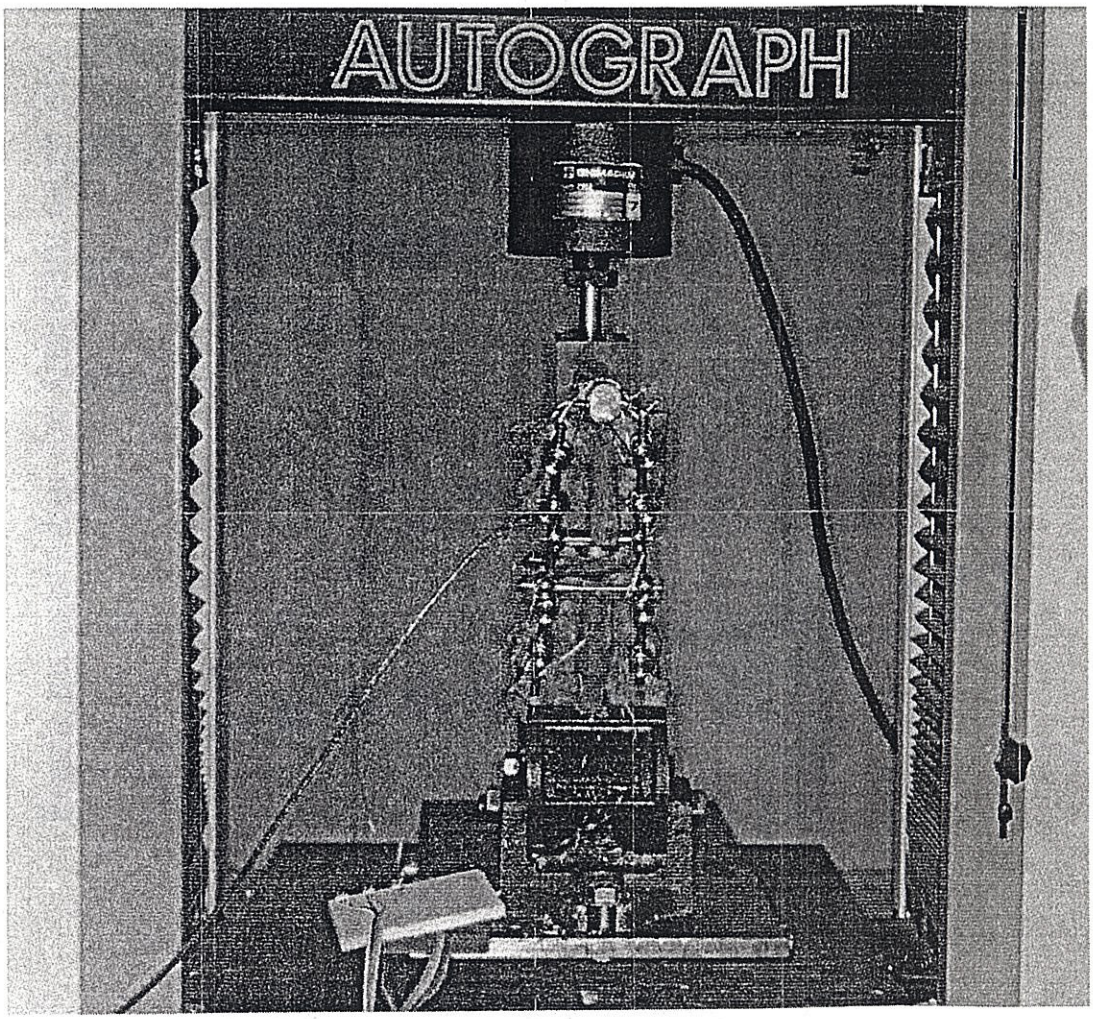


図 3-5　実験装置（2）

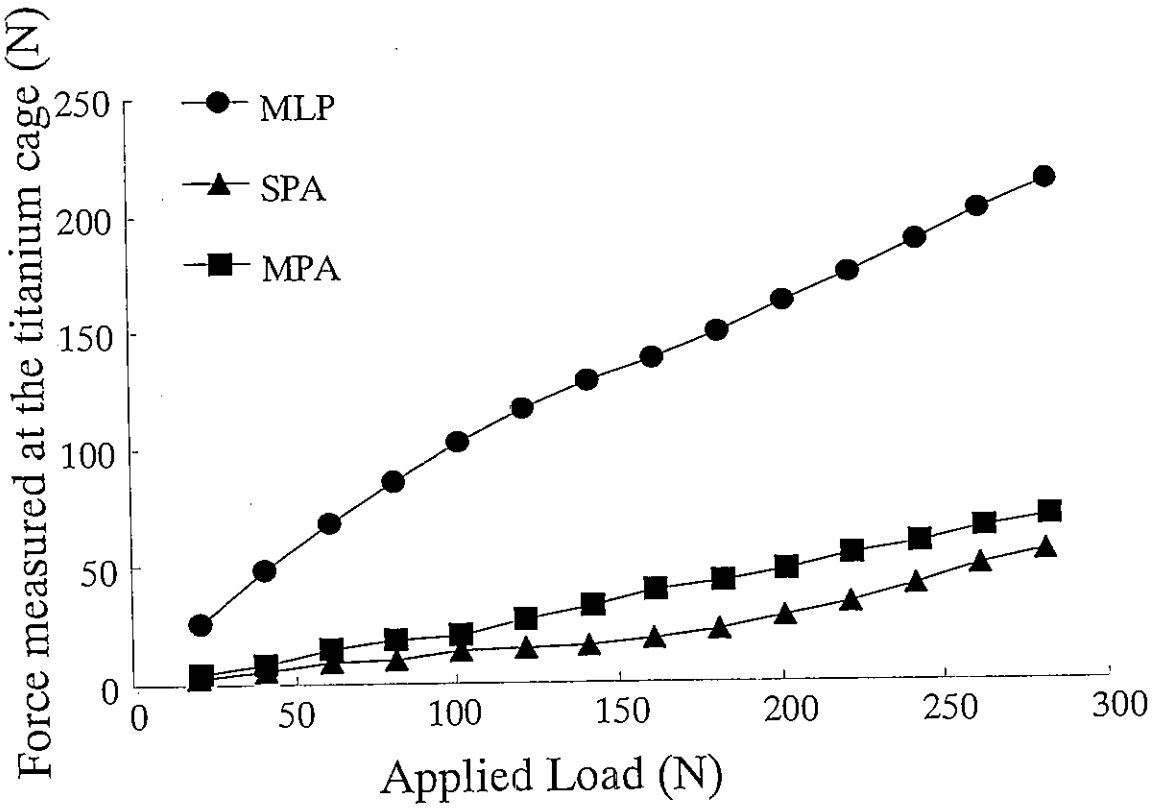


図 3-6　チタンケージにかかる荷重

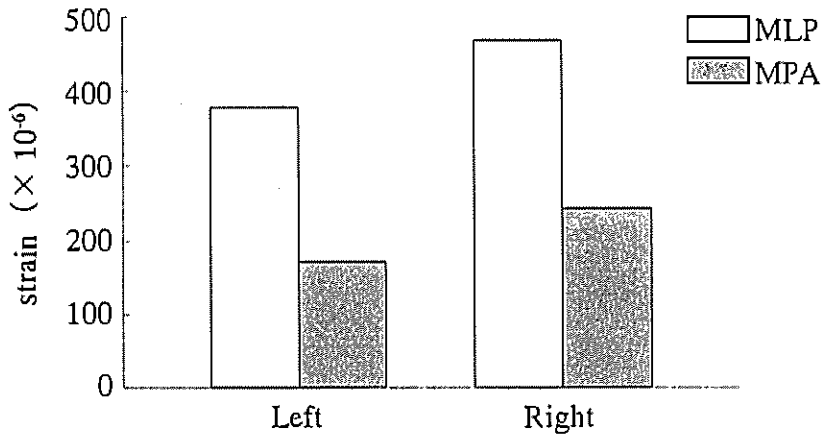


図 3-7　280N 負荷時に T10-T11 間の Spinal Rod に発生するひずみ

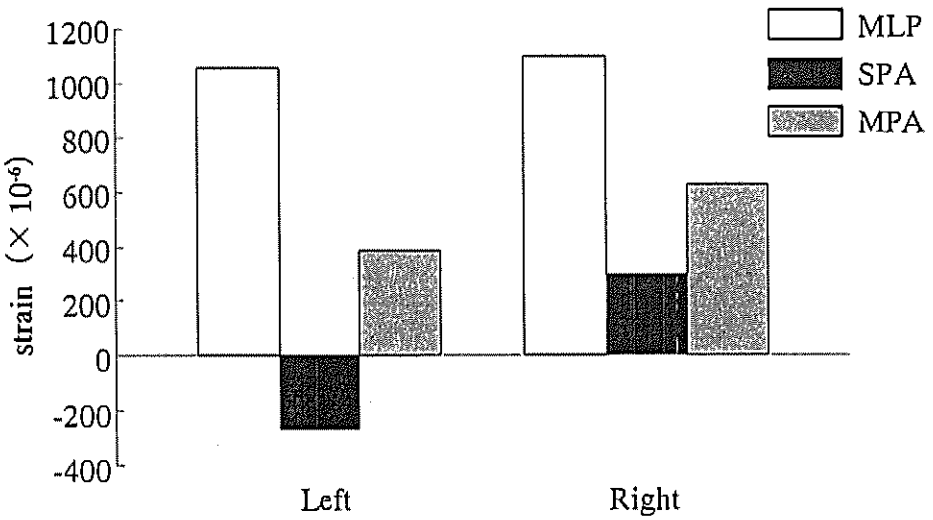


図 3-8　280N 負荷時に T11-L1 間の Spinal Rod に発生するひずみ

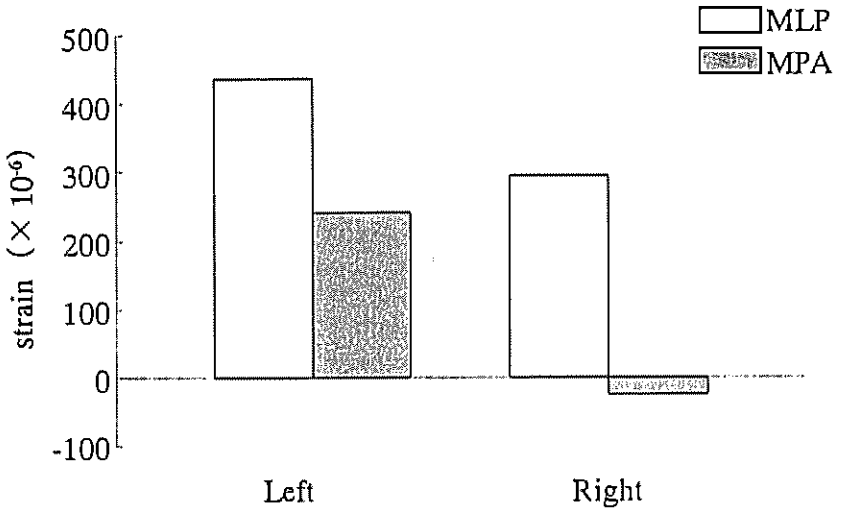


図 3-9　280N 負荷時に L1-L2 間の Spinal Rod に発生するひずみ

第4章　有限要素解析

4.1　3次元有限要素モデルの作成

4.1.1　実験モデルのCT撮影

実験後，3次元有限要素モデルを作成するにあたり，形状を把握するために実験モデル（MPA）を椎柱の軸方向に2mm間隔でX線CTスキャン撮影を行い，122枚のCT画像を得た．その一例（T10-L2）を図4-1～4-4に示す．またモデルMPAの3次元CT画像を図4-5（正面），図4-6（側面）に示す．

4.1.2　CT画像から3次元有限要素モデルへ

撮影したCT画像はDICOM（Digital Imaging and COmmunication in Medicine）形式であり，これらを汎用医用画像処理ソフトOSIRIS（University Hospital of Geneva）を用いてTIFF（Tagged Image File Format）形式に変換する．次にTIFFに変換したCT画像を画像解析ソフトScion Image（Scion Corporation）を用いて抽出した骨の輪郭線の座標を抽出する．それをもとにIGES（Initial Graphics Exchange Specification）形式のCADデータの中間ファイルを作成し，そのファイルを汎用有限要素解析ソフトMARC専用プリポストプロセッサMENTAT（MSC.Software）で読み込む．こうして抽出した骨の輪郭線を重ねていくことにより，モデル形状を3次元的に把握することができ，これをもとに3次元有限要素モデルを作成した．

4.1.3　3次元有限要素モデル

作成した3つの有限要素モデルの前方図，後方図を図4-7～12に示す．作成したモデルは4節点4面体，6節点5面体，8節点6面体の立体要素および2節点のはり要素からなり，モデルMLP，モデルSPA，モデルMPAの順に節点数14893，14947，15091で要素数12576，12600，12680である．要素は皮質骨，海綿骨，椎間板，チタンケージ，Posterior Instruments，Anterior Instruments，に分け，それぞれを等方弾性体として各々固有の材料定数を与えた[6][7][8][9]．各材料の材料定数を表4-1に示す．チタンケージは2節点のはり要素で作成し，予備実験として行ったチタンケージ単体の圧縮試験の結果に対応した材料特性とし，各部材座標系のx軸の向き，ねじり剛性等の幾何学的特性を与えた．骨とInstrumentの境界等の結合部は緩みがないものとし，モデル全体を連続体として仮定している．また，人の直立姿勢を想定してL2上面が23°になるようにモデルを後方に傾けた．

4.2　解析条件

座標軸は人体に対して水平方向をx，矢状方向をy，体軸方向をzとした．荷重条件としては実験と同様にモデルのT10上面にはり状の要素を加え，そこに鉛直下方へ280Nの点荷重を与えた．境界条件としてはモデルに前後方向の自由度を与えるためにモデル下面に剛体要素を取り付け，その底面をz方向支持し，対称線のみを水平方向（x方向）に拘束した．さらにT10上面に加えた荷重点は負荷方向に沿ってのみ動くものとした．解析条件を示したモデルMLPを図4-13に示す．以後はこれらの条件において解析を行うものとし，解析には汎用有限要素解析ソフトMARC（MSC.Software）を用いた．

4.3 モデルの妥当性について

本解析モデルの妥当性を確認するために，モデルにおいて椎体摘出部のチタンケージ下部にロードワッシャーに相当する要素を作成して，実験に対応した解析を行った．ロードワッシャーに相当する要素を加えた有限要素モデル（MLP）を図4-14に示す．ロードワッシャーに相当する要素は6節点5面体，8節点6面体の立方体要素からなり，等方弾性体とした．ロードワッシャーの材料特性については，予備試験として行ったロードワッシャー単体の圧縮実験の結果に対応した材料特性とした．また実験の状態を考慮して，ロードワッシャーとL1上面はすべりのある接触問題として取り扱うものとした．

解析後のロードワッシャーとL1上面に作用する接触力の分布を図4-15に，ロードワッシャーの接触面の拡大図を図4-16に示す．ロードワッシャーの前方部分がL1上面と接触していることがわかる．また解析により求めたロードワッシャーに作用する接触力と実験結果であるロードワッシャーの出力を比較したものを図4-17に示す．ロードワッシャーに作用する力は，解析結果のほうがわずかに大きい．次に左右のSpinal Rodに発生する最大（最小）主応力分布を図4-18に示す．椎体摘出部であるT11-L1間のSpinal Rodに大きな応力が発生している．実験でひずみゲージを貼った点を応力の評価点とし，解析により求めたSpinal Rodの後方部に発生する応力と実験結果であるSpinal Rodのひずみを応力に換算し比較したものを図4-19，20，21（T10-T11，T11-L1，L1-L2）に示す．Spinal Rodに発生する応力は，左右のSpinal Rodに差が見られるがいずれの評価点においてもほぼ同程度の値となった．左右Spinal Rodの応力値が違う原因としては解析モデルのSpinal Rodが左右対称なものであるのに対し，実験モデルは厳密には左右対称になっていないこと，ひずみゲージを貼付した位置に誤差があったことなどが考えられる．以上の結果を総合的に判断すると本解析モデル

は妥当なものであると考えられる.

4.4 解析結果と考察

この節で述べる解析は図4-7～12に示すようにチタンケージをT11下部の終板とL1上部の終板に接合させた臨床的なモデルを対象としたものである. 解析結果として, 側方から見たモデルMLP, モデルSPA, モデルMPAの変形図を図4-22, 23, 24に示す. モデルMLPとモデルMPAはよく似た挙動となり, 荷重方向に変形し, モデル下部が前方に移動した. それに対し, モデルSPAではT10-T11間の後方固定がされていないことからT10-T11間の椎間板前方が荷重方向に大きく変形した. またモデル下部の移動量はモデルMLPとモデルMPAより小さくなった.

後方から見たモデルMLP, モデルSPA, モデルMPAのミーゼス応力分布を図4-25, 26, 27に示す. いずれのモデルも荷重面であるT10上面の前方に高い応力が発生している. モデルMLPはほぼ左右対称な形状であるので, 応力分布もほぼ左右対称となっている. モデルMLPとモデルMPAではL1-L2間のSpinal Rodに高い応力が発生している. モデルSPAではSpinal Rodに大きな応力の発生は見られない.

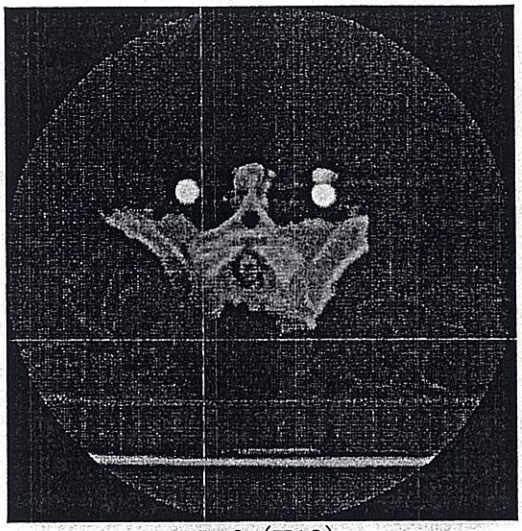
Spinal Rodに発生する最大（最小）主応力分布をモデルごとに図4-28, 29, 30（MLP, SPA, MPA）に示す. またSpinal Rod後方の2つのPedicle Screwの中間点を応力評価点とし, そこに発生する応力を比較したものを図4-31, 32, 33（T10-T11, T11-L1, L1-L2）に示す. ただし, モデルSPAはT10-T11間, L1-L2間ではひずみが発生しないのでモデルMLPとモデルMPAのみ示している. 図4-31, 32, 33よりモデルMLPではT10-T11間, T11-L1間, L1-L2間のいずれも左右のSpinal Rodにほぼ等しい応力が発生している. それに対し, T11-L1間に

おいてモデルSPAとモデルMPAでは左側より右側のSpinal Rodに大きな応力が発生しており，これは前方固定の影響であると考えられる．またモデルMPAではT10-T11，L1-L2間のSpinal Rodでは左側のRodに大きな応力が発生している．図4-32よりモデルSPAにおいてT11-L1間のSpinal Rodに発生する応力値はほかの固定法と比べ著しく小さく，負の値となっていることからT11-L1間が後方に反るような挙動となっていることがわかる．これはSPAにおいて荷重を受けるT10と器具との固定がされていないためSpinal Rodに曲げ応力が発生しにくいためと考えられる．以上の結果より後方器具の負担を減少させるという観点からはモデルSPAが有利であることが明らかとなった．

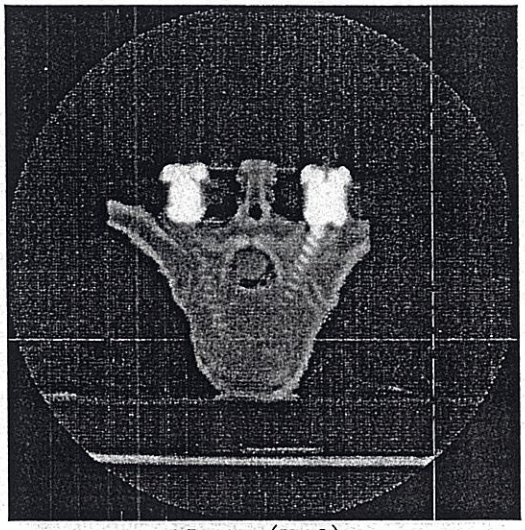
次に解析により求めたチタンケージの各下端点からL1上面に作用する軸方向の力を図4-34，35，36に示す．横軸はチタンケージの中心から見て前方を0°として左回りにとった角度である（図4-37）．モデルMLPではほぼ左右対称な値となっている．それに対しモデルSPAとモデルMPAでは前方固定が行われている左側の値が小さくなっている．このことより実験と同様にチタンケージに発生する力は前方固定の有無により大きく影響を受けることがわかった．またモデルSPAにおける後方での値は他の固定法より小さくなっているが，前方から右にかけての値はほかの固定法より大きくなっている．これはモデルSPAにおいてT10の器具による後方固定がされていないことからT11の前方に大きな荷重がかかったためと考えられる．

次に骨形成に影響を与える力学的環境の指標の1つであるひずみエネルギ密度について比較を行う．L1上面におけるひずみエネルギ密度の分布を各モデルごとに図4-38，39，40に示す．3つのモデルを比較するとモデルMLPの値はモデルSPAに比べ大きく，ほぼ左右対称に分布しているのに対し，モデルSPAでは前方固定されている左側の値が極めて小さくなっている．またモデルMPAではひずみエネルギ密度の最大値はモデルMLPに近い値となったが，その分布はモ

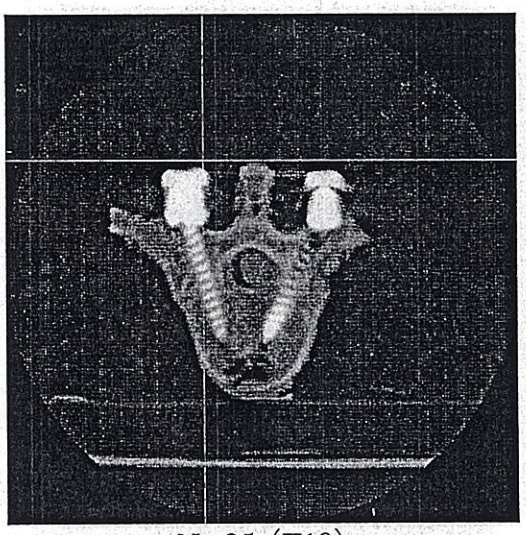
デルSPAと同様に左側の値が小さくなっている．骨にはある程度の力学的刺激があったほうが骨形成が促進され，また骨再構築においても骨量が維持されることが知られている[4]．チタンケージ内に充填された自家骨がその上下の椎体と骨癒合し，その後長期にわたって固定性が維持されるといった観点からはモデルSPAにおけるひずみエネルギ密度の減少は好ましいものではないと考えられる．



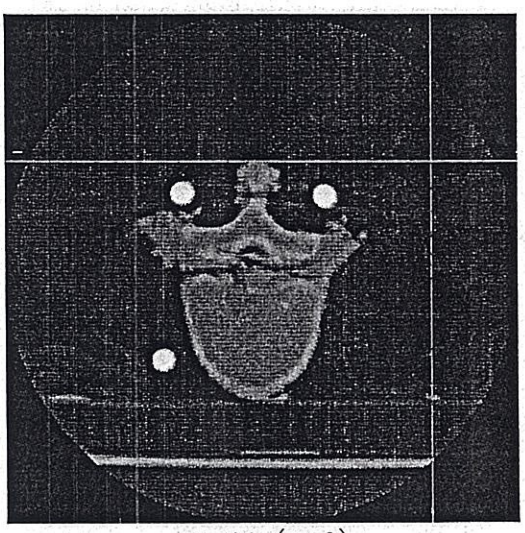
No.9（T10）



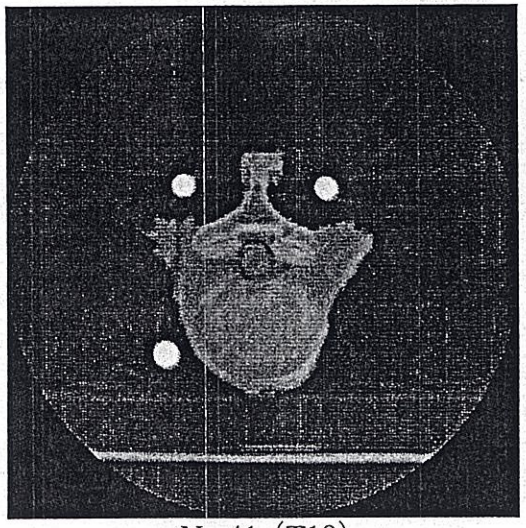
No.17（T10）



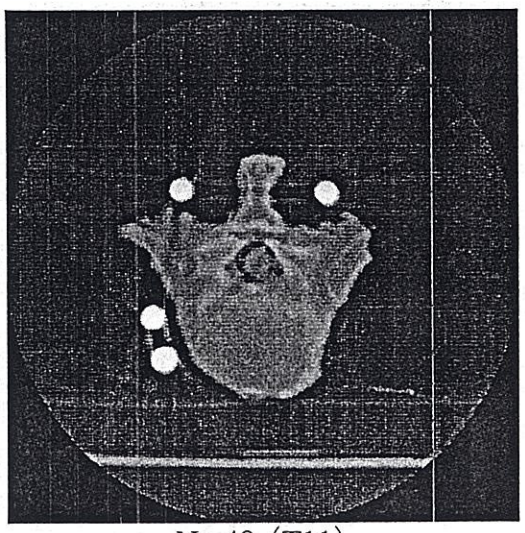
No.25（T10）



No.33（T10）

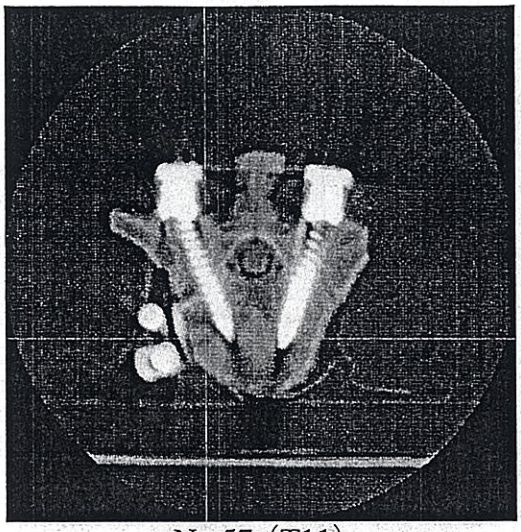


No.41（T10）

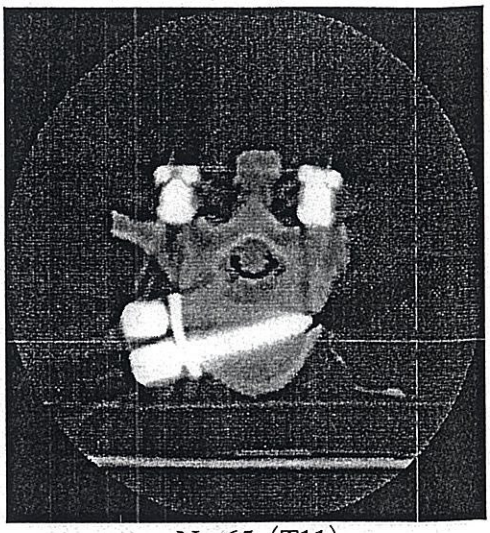


No.49（T11）

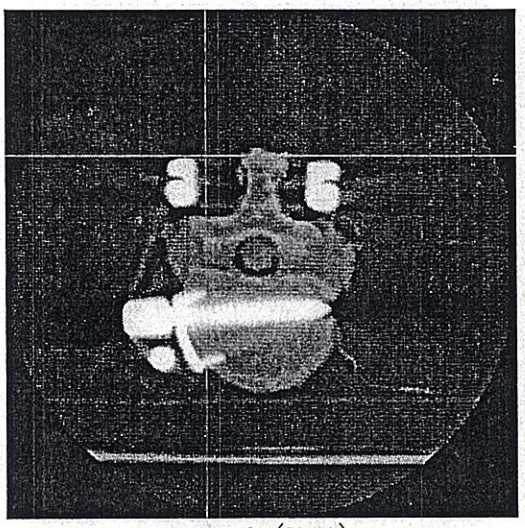
図 4-1　実験モデルの CT スライス画像 1



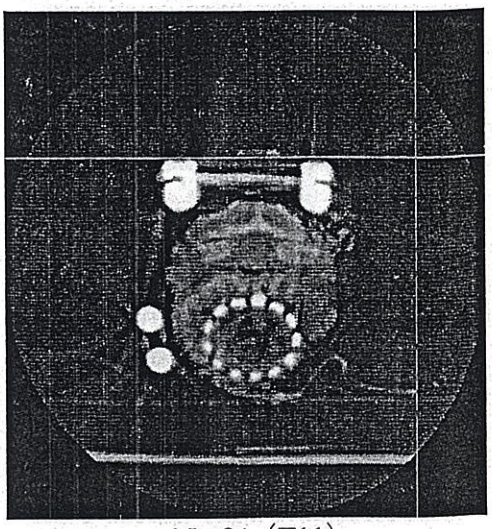
No.57（T11）



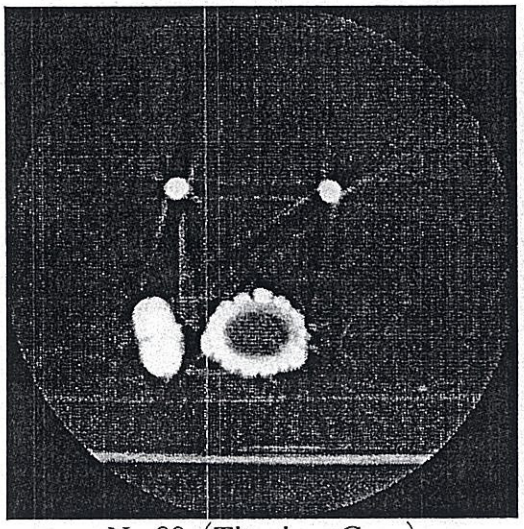
No.65（T11）



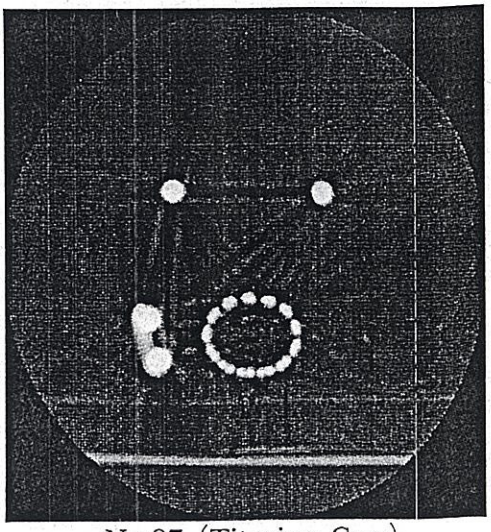
No.73（T11）



No.81（T11）

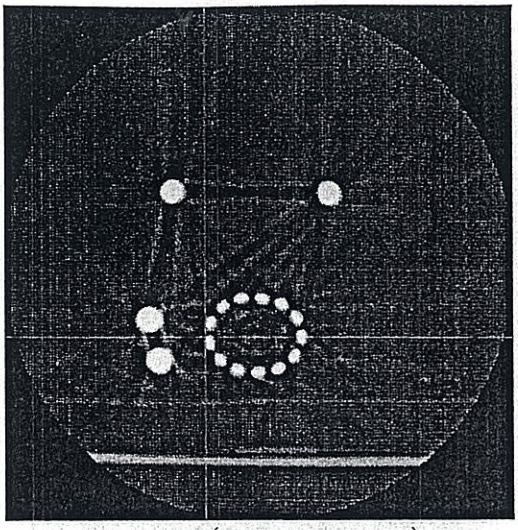


No.89（Titanium Cage）

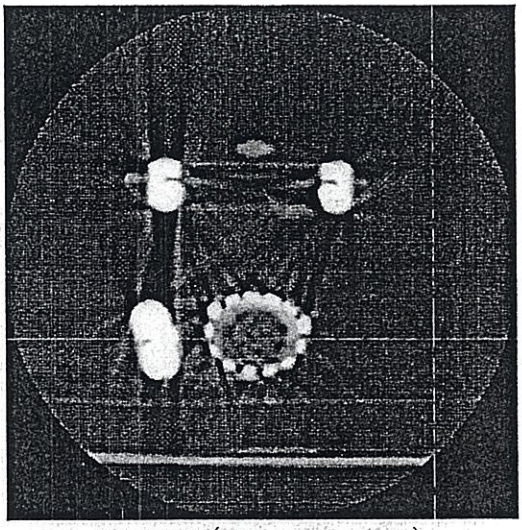


No.97（Titanium Cage）

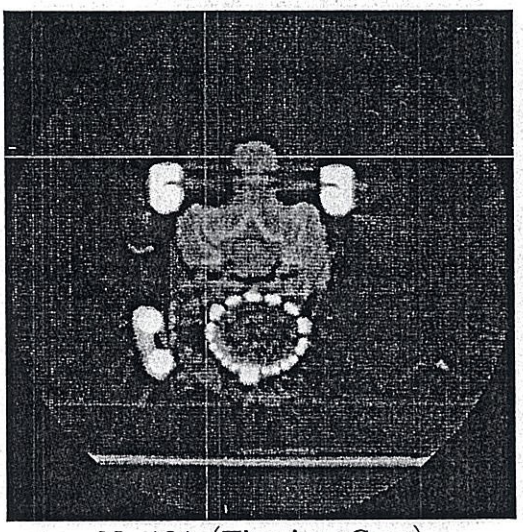
図 4-2　実験モデルの CT スライス画像 2



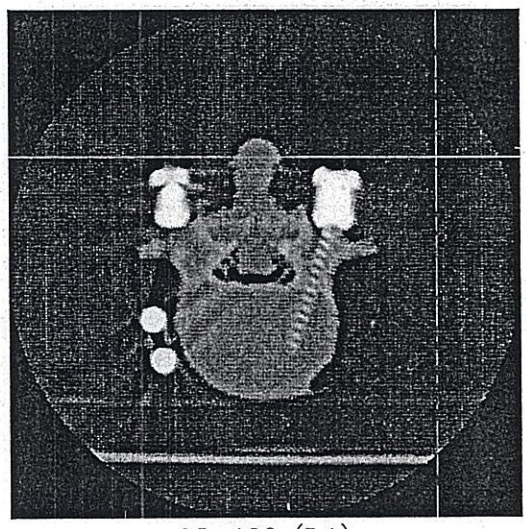
No.105（Titanium Cage）



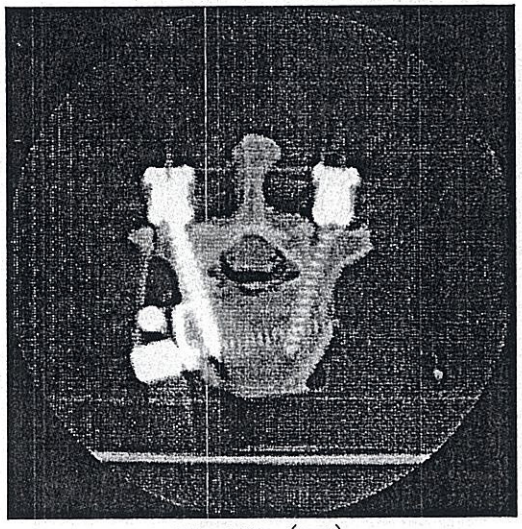
No.113（Titanium Cage）



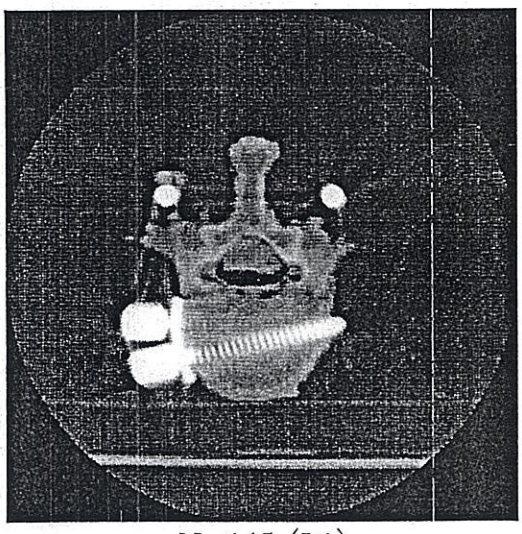
No.121（Titanium Cage）



No.129（L1）

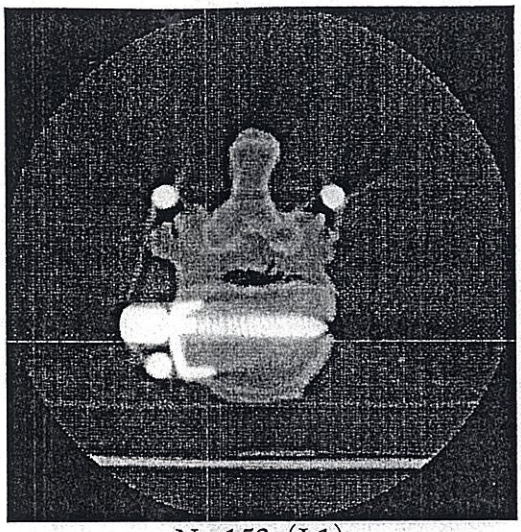


No.137（L1）

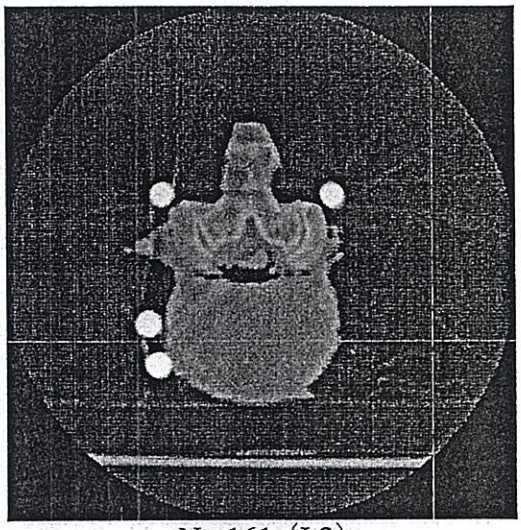


No.145（L1）

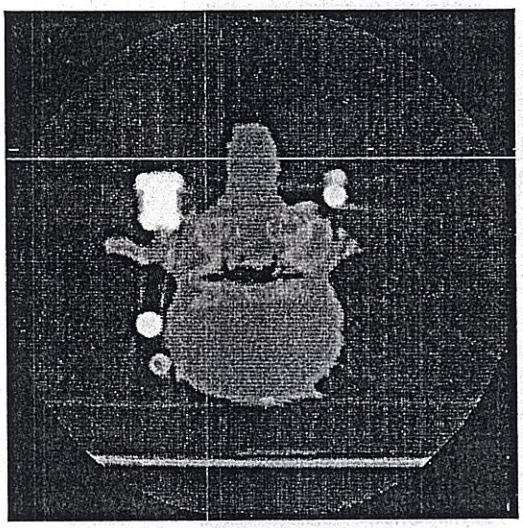
図 4-3　実験モデルの CT スライス画像 3



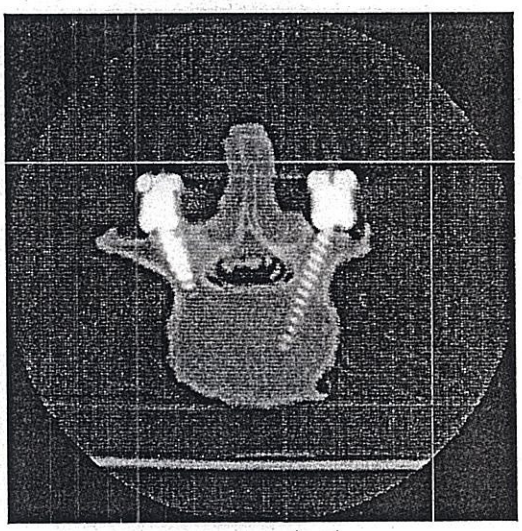
No.153（L1）



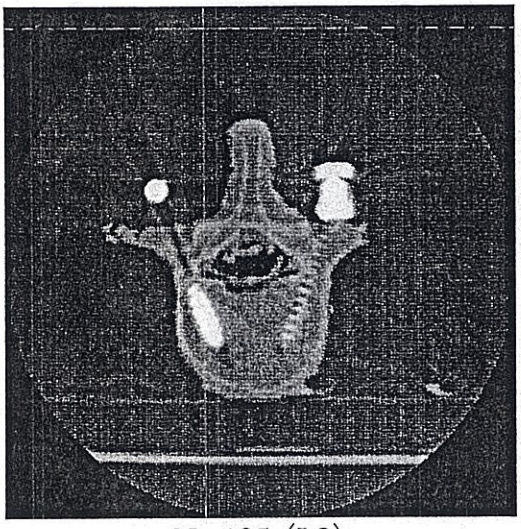
No.161（L2）



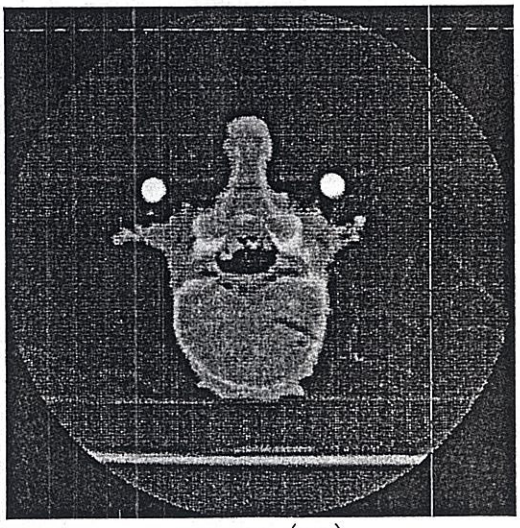
No.169（L2）



No.177（L2）



No.185（L2）



No.193（L2）

図 4-4　実験モデルの CT スライス画像 4

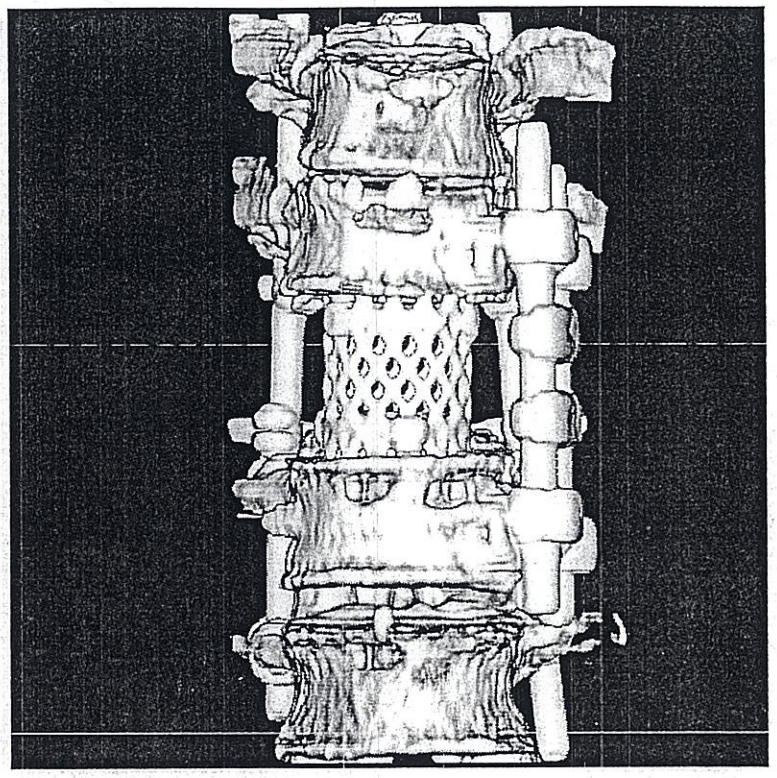


図 4-5　モデル MPA の 3 次元 CT 画像（正面）

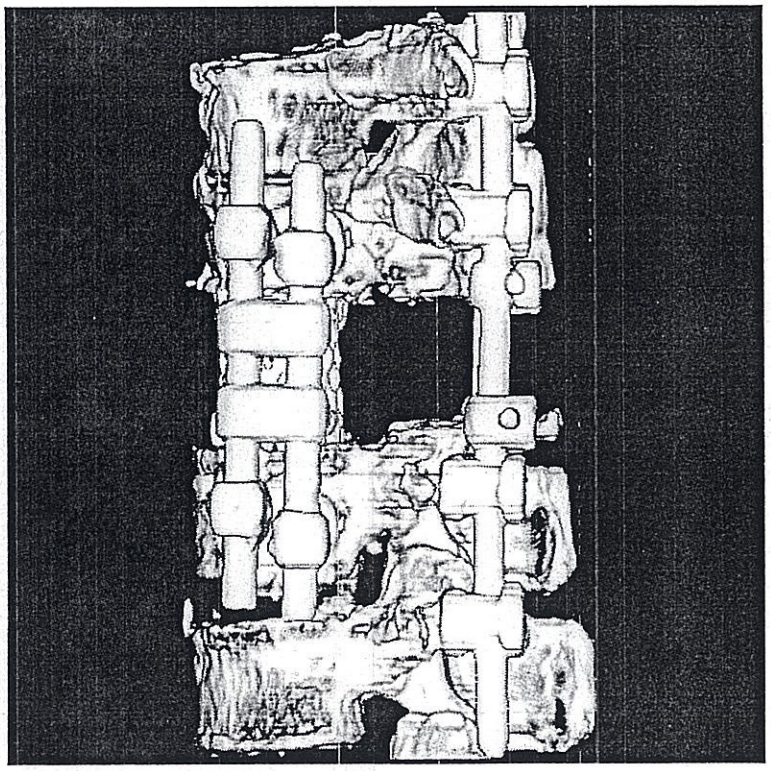


図 4-6　モデル MPA の 3 次元 CT 画像（左側面）

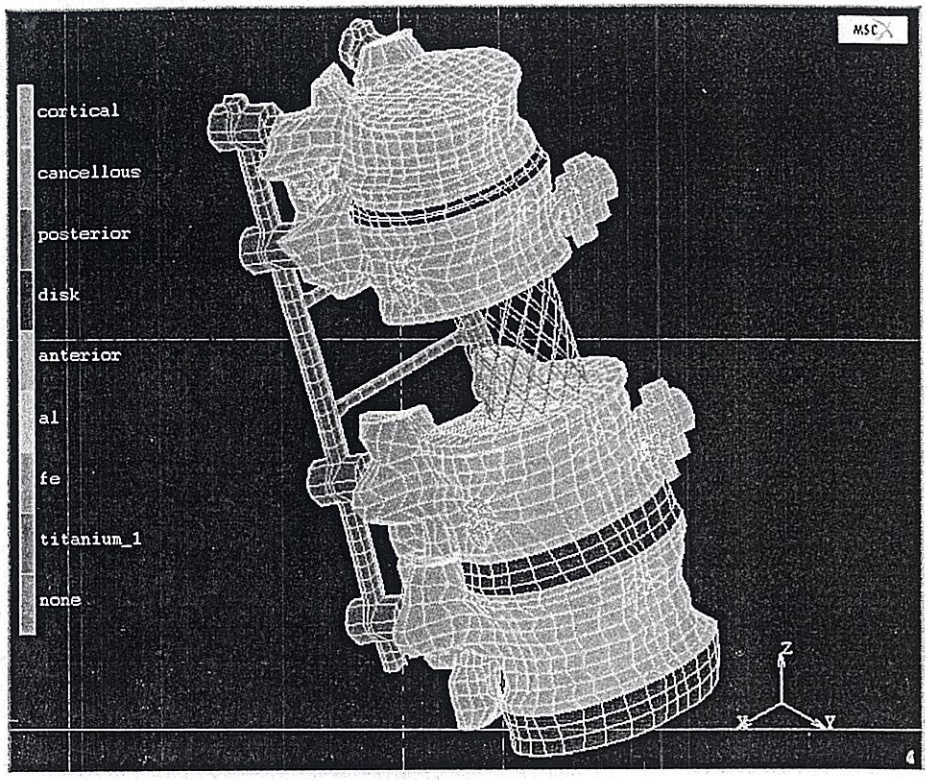


図 4-7　有限要素モデル MLP（前方図）

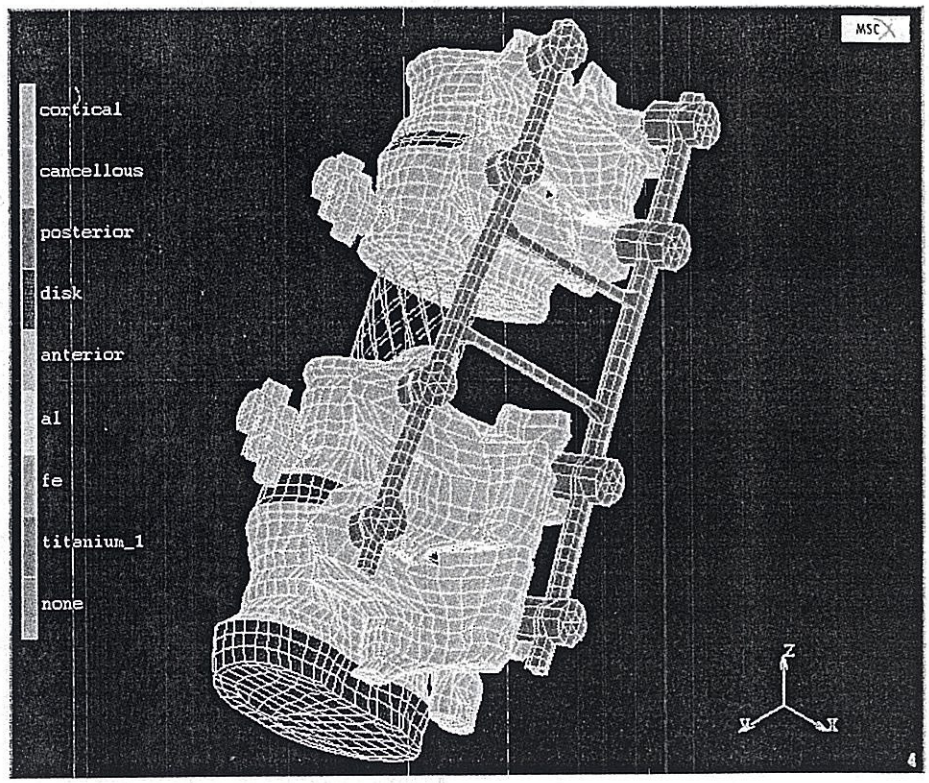


図 4-8　有限要素モデル MLP（後方図）

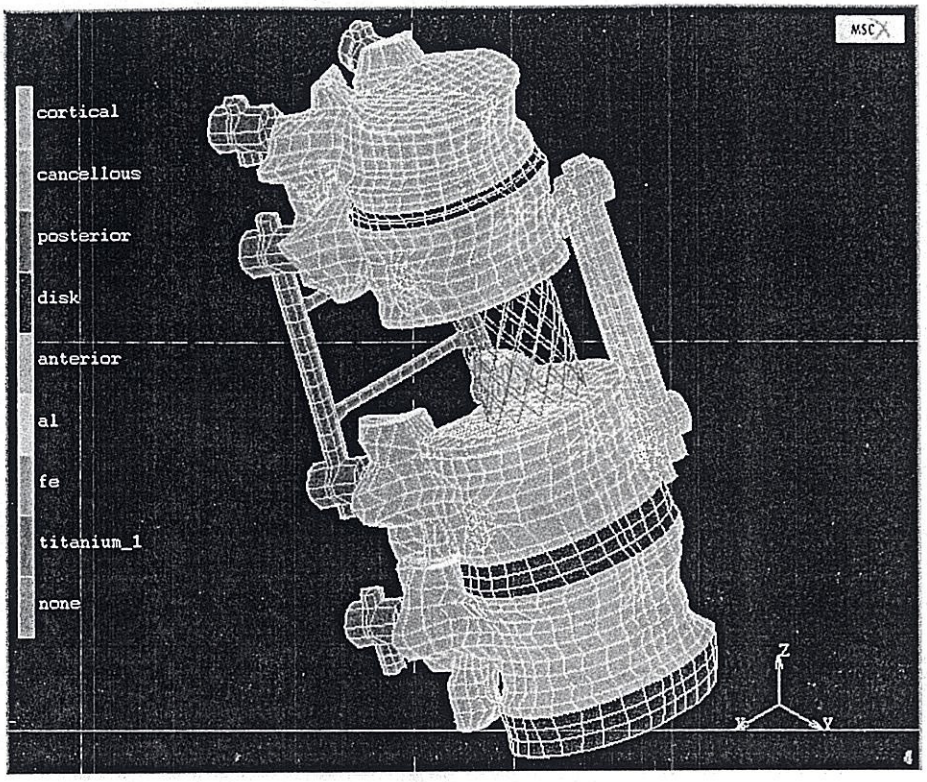


図 4-9　有限要素モデル SPA（前方図）

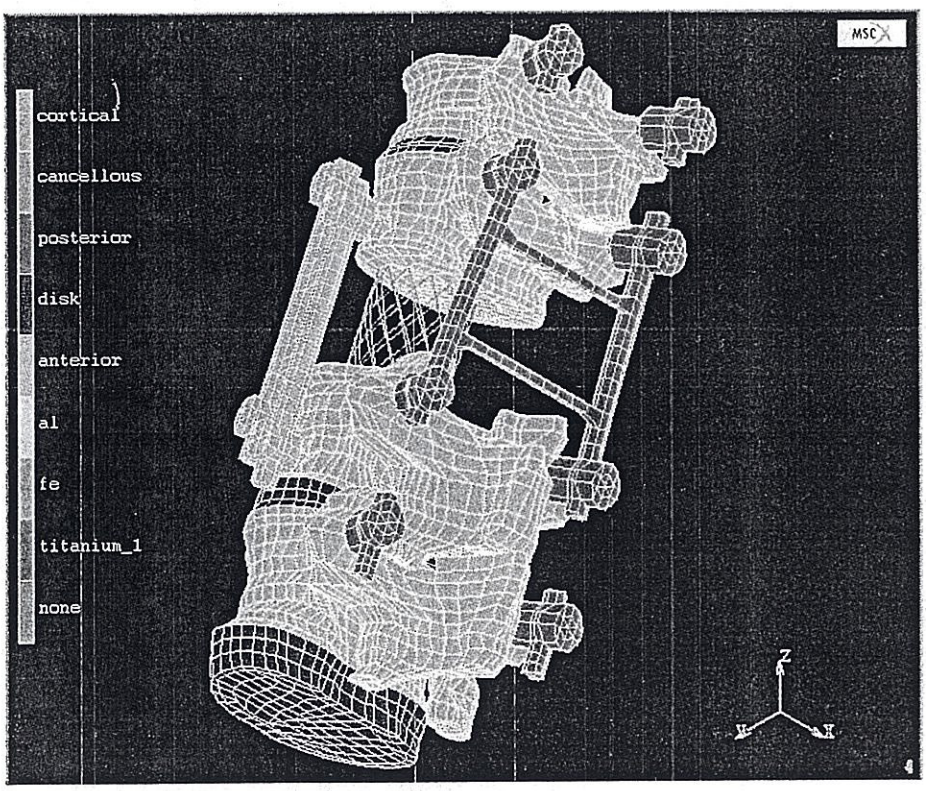


図 4-10　有限要素モデル SPA（後方図）

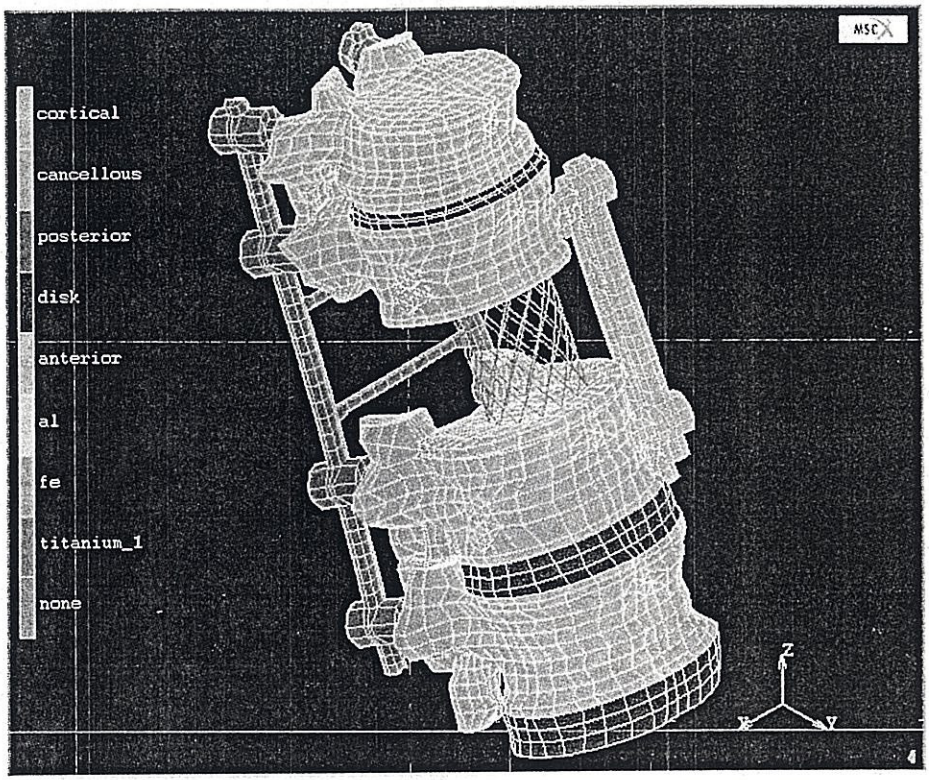


図 4-11　有限要素モデル MPA（前方図）

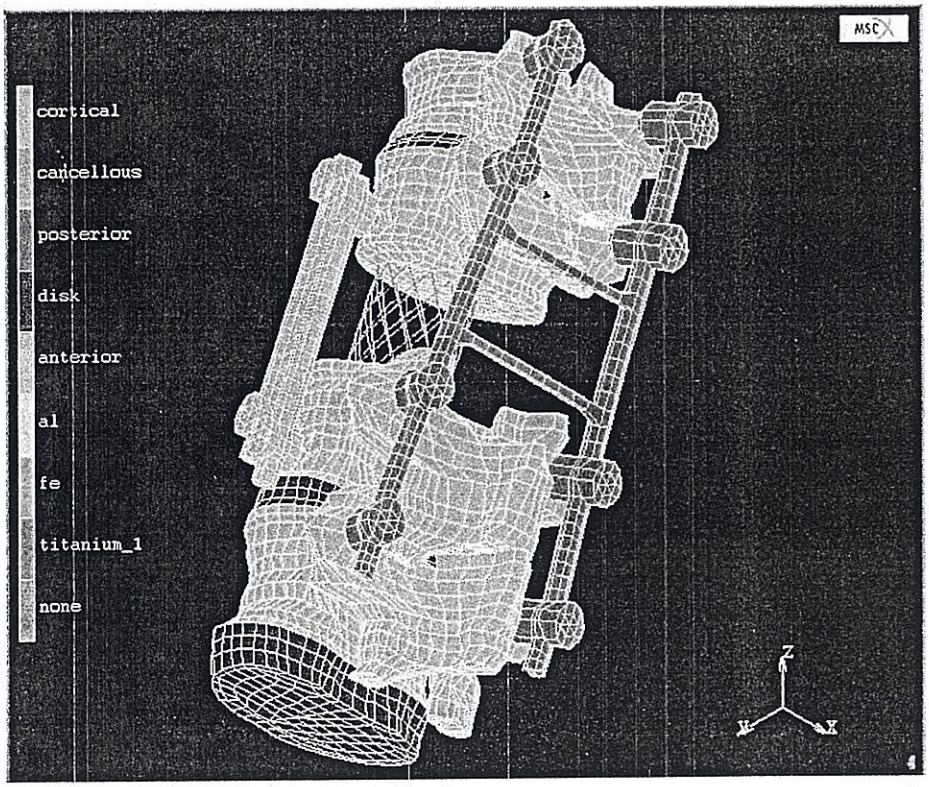


図 4-12　有限要素モデル MPA（後方図）

表 4-1　有限要素モデルの材料特性[6][7][8][9]

	Young's modulus (MPa)	Poisson's ratio
Cortical Bone	12000	0.3
Cancellous Bone	100	0.2
Intervertebral Disk	2.5	0.45
Titanium Cage	35000	0.3
Posterior Instrument	110000	0.3
Anterior Instrument	110000	0.3
Load Washer	357.5	0.3
Aluminum Beam	69000	0.3
Vise	209000	0.3

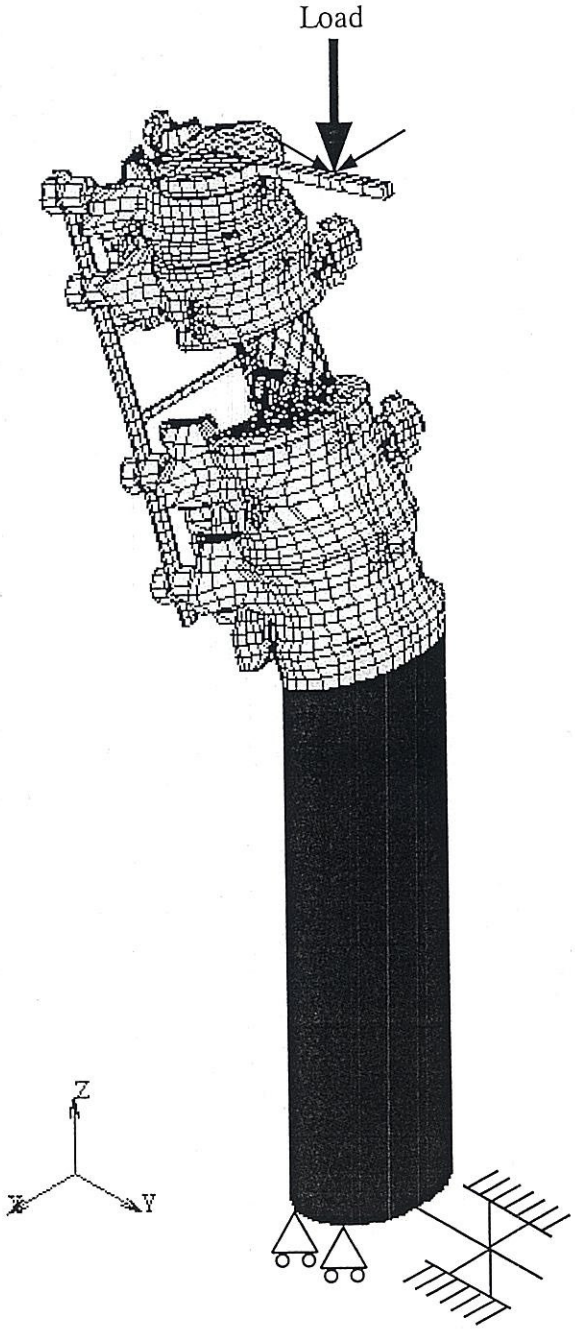


図 4-13　解析条件

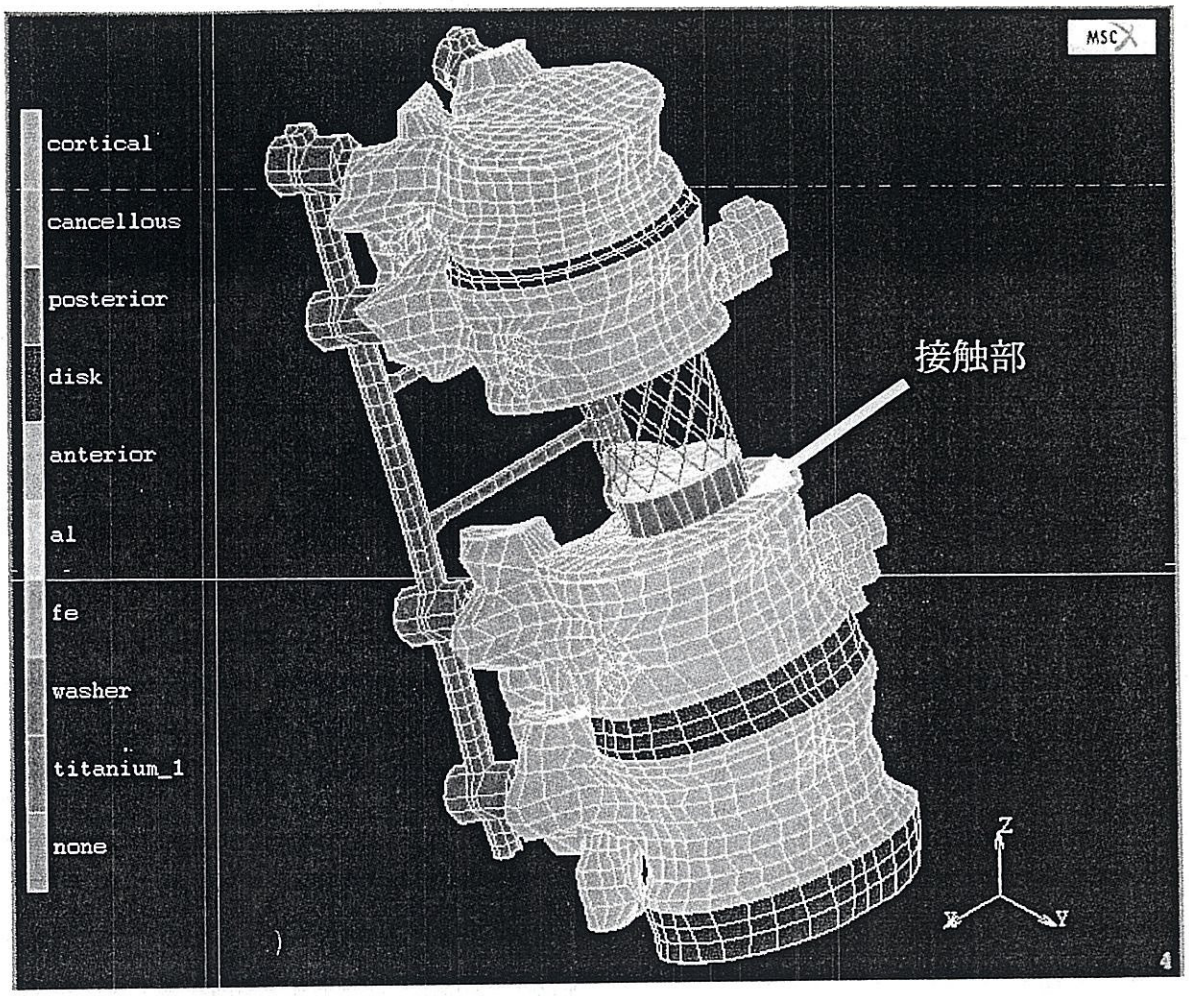


図 4-14　ロードワッシャー付きモデル（MLP）

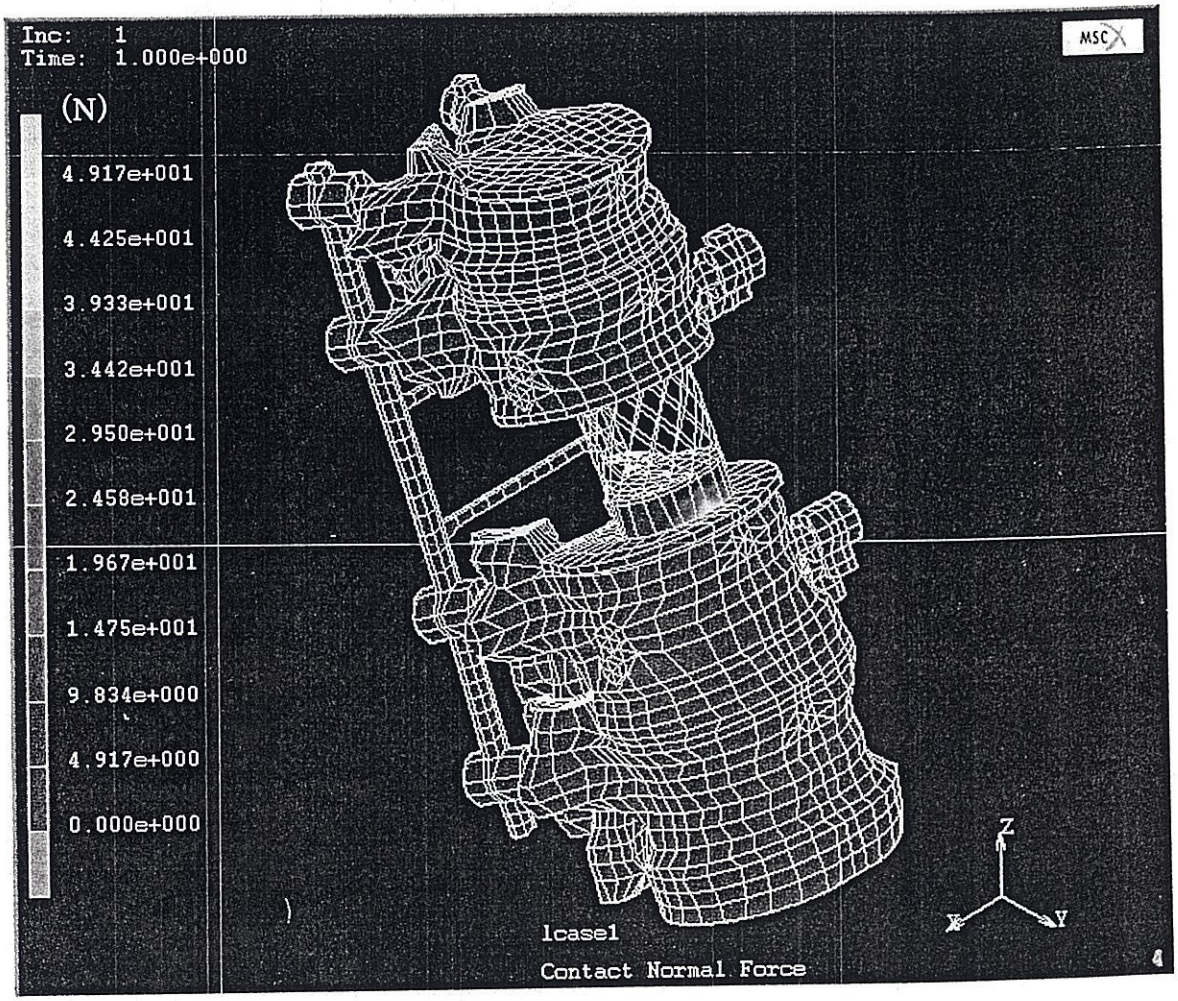


図4-15　ロードワッシャーとL1上面に作用する接触力の分布（MLP）

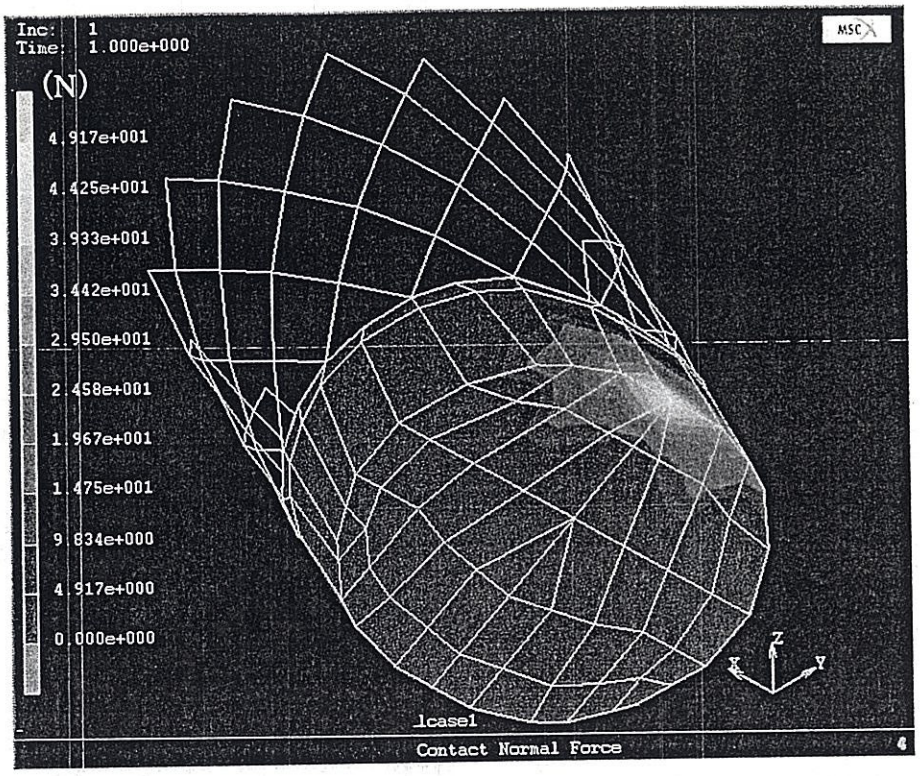


図 4-16　ロードワッシャー拡大図（下面）

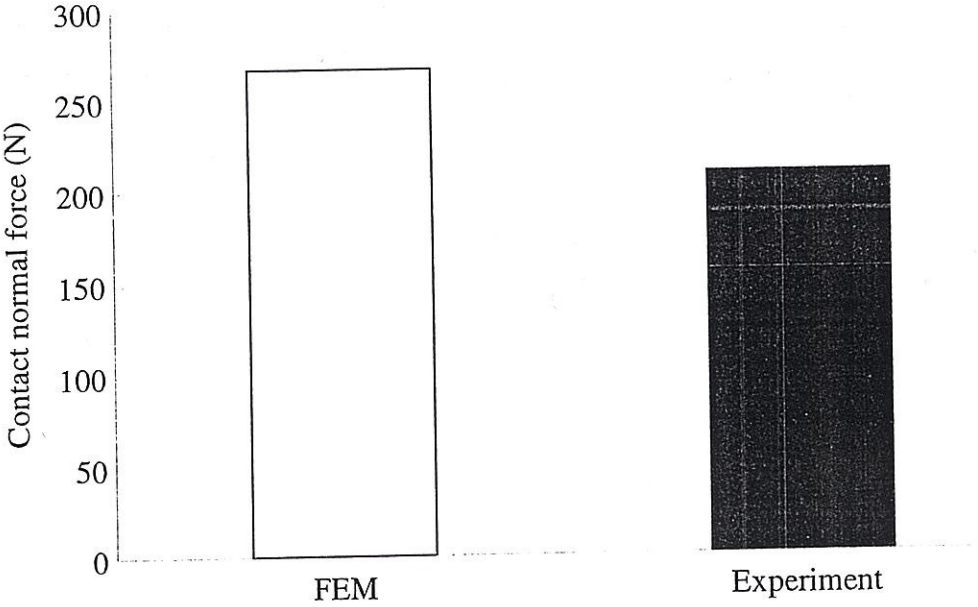


図 4-17　ロードワッシャーに作用する力

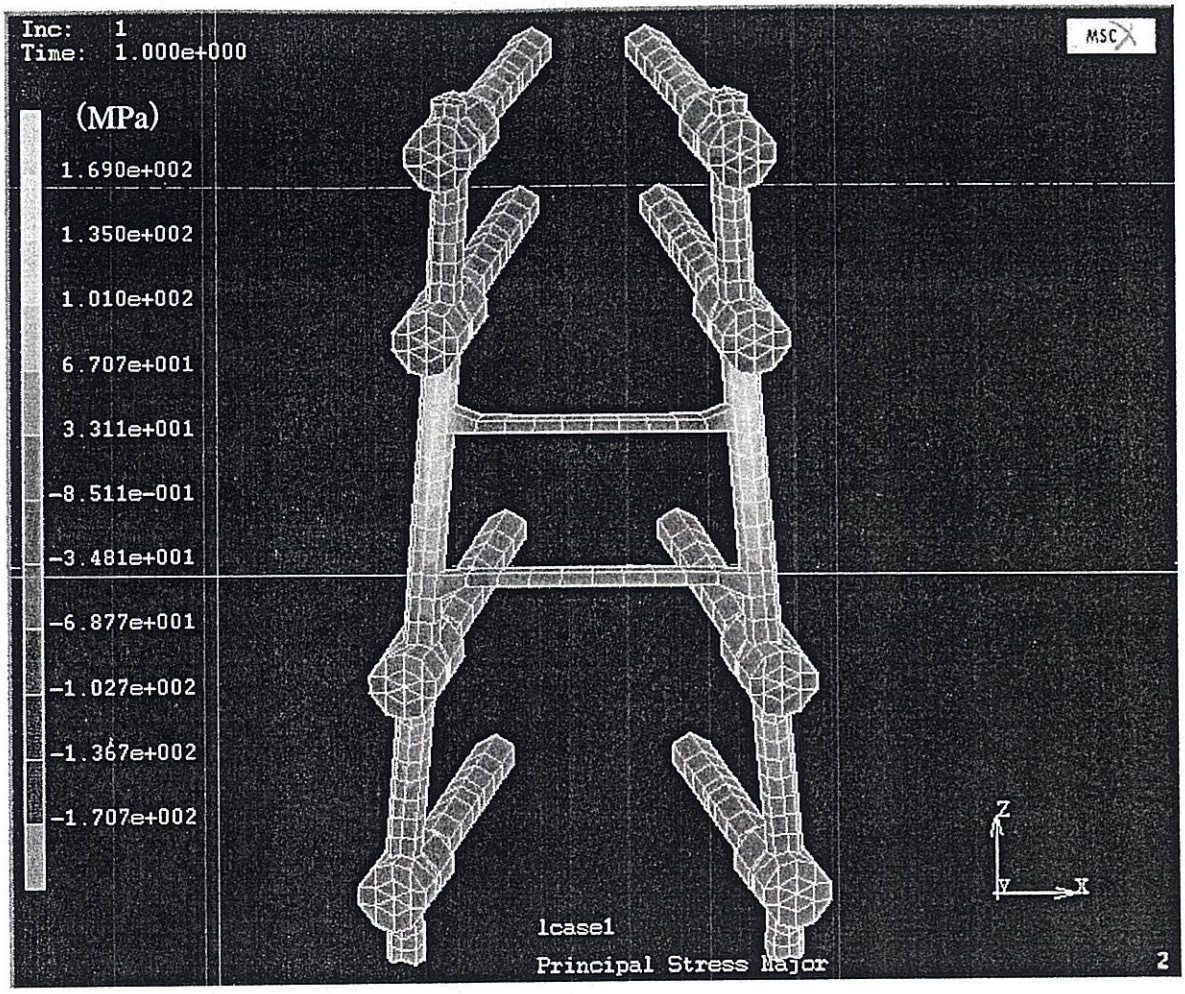


図 4-18　Spinal Rod の最大（最小）主応力分布

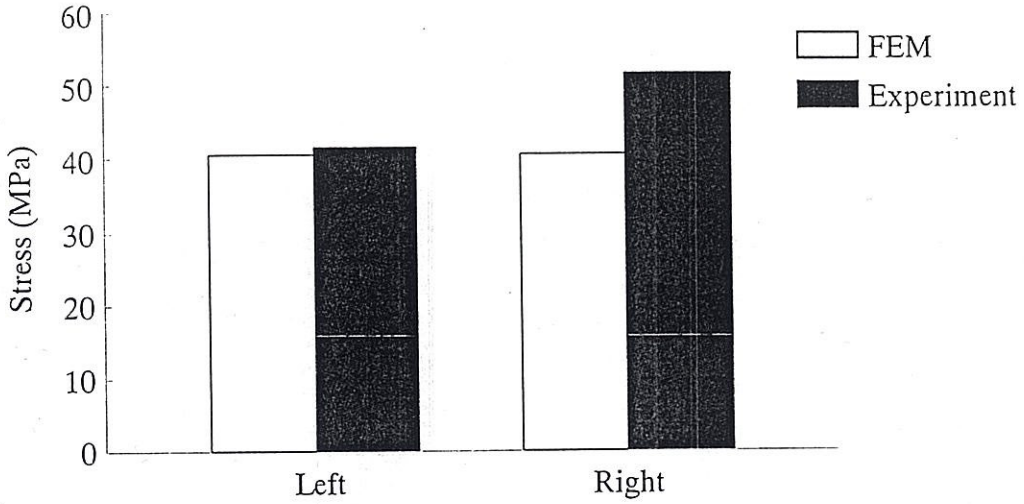


図 4-19　Spinal Rod の後方に発生する応力の比較（T10-T11）

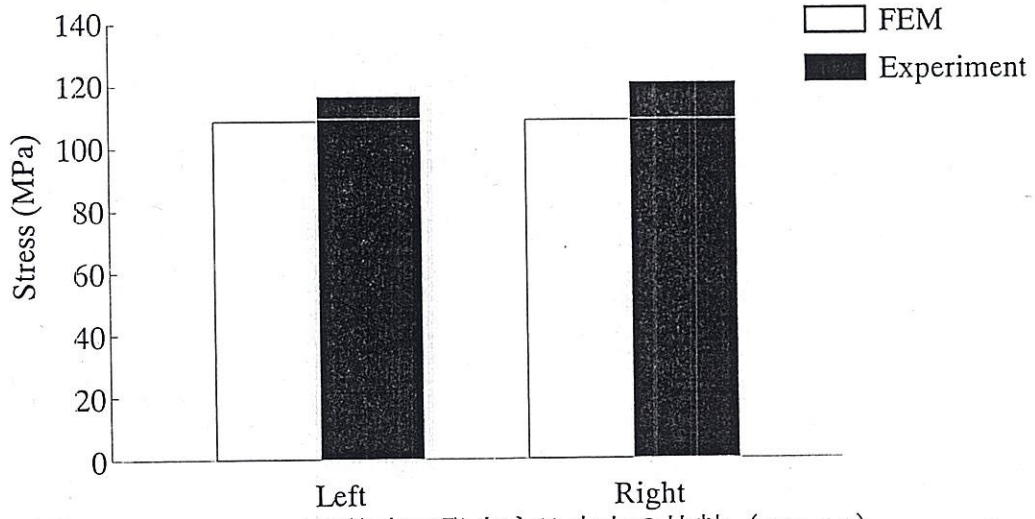


図 4-20　Spinal Rod の後方に発生する応力の比較（T11-L1）

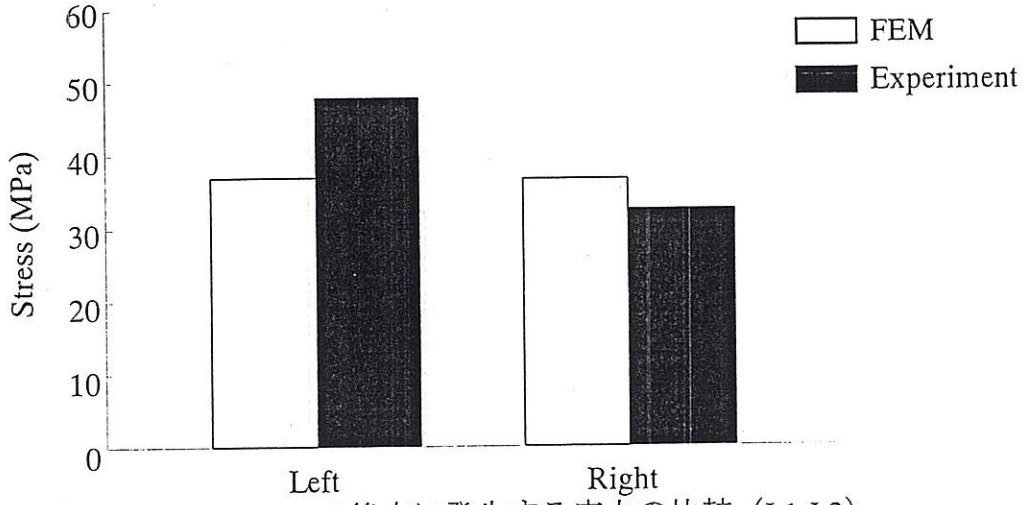


図 4-21　Spinal Rod の後方に発生する応力の比較（L1-L2）

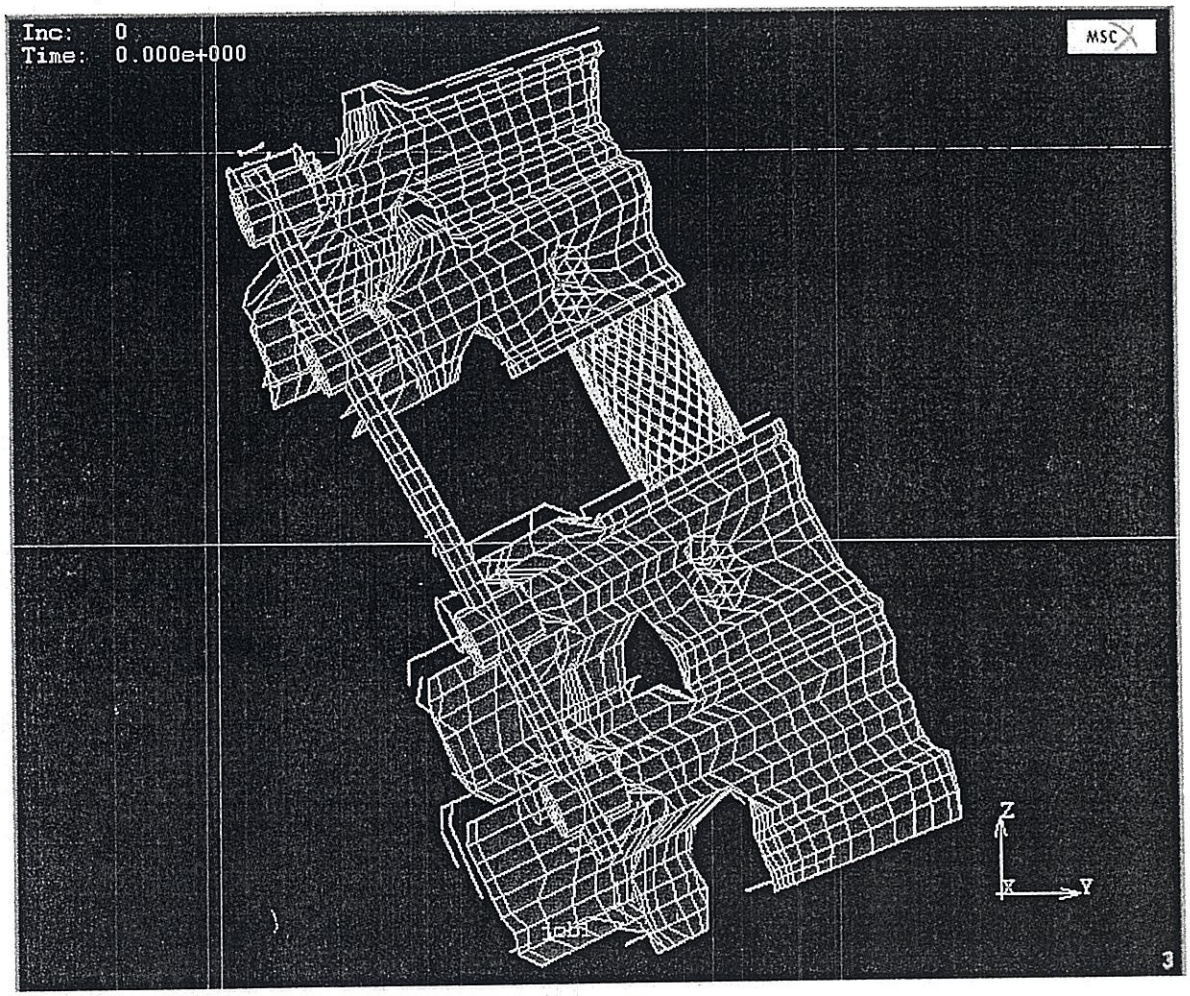


図 4-22　モデル MLP の変形図

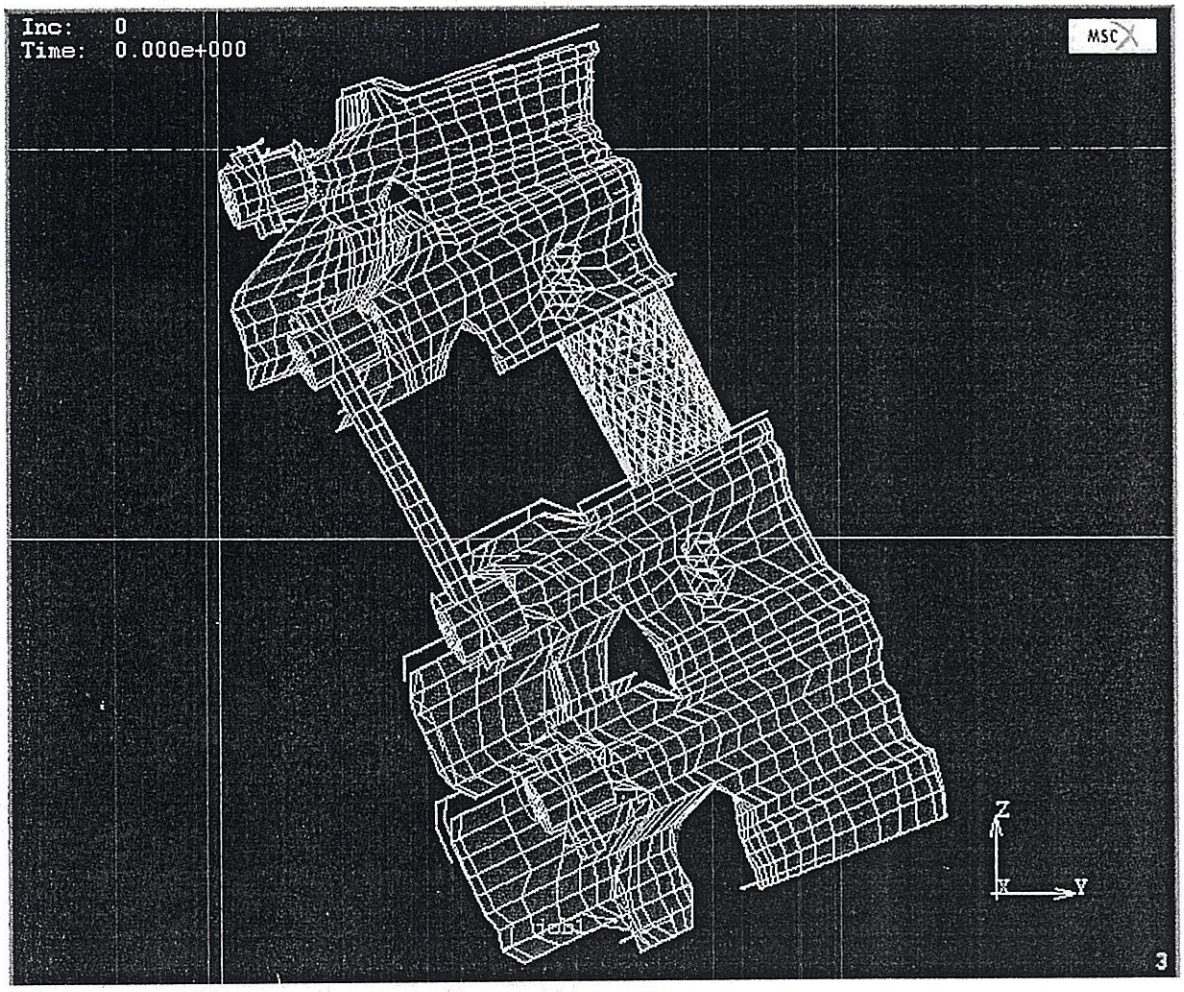


図 4-23　モデル SPA の変形図

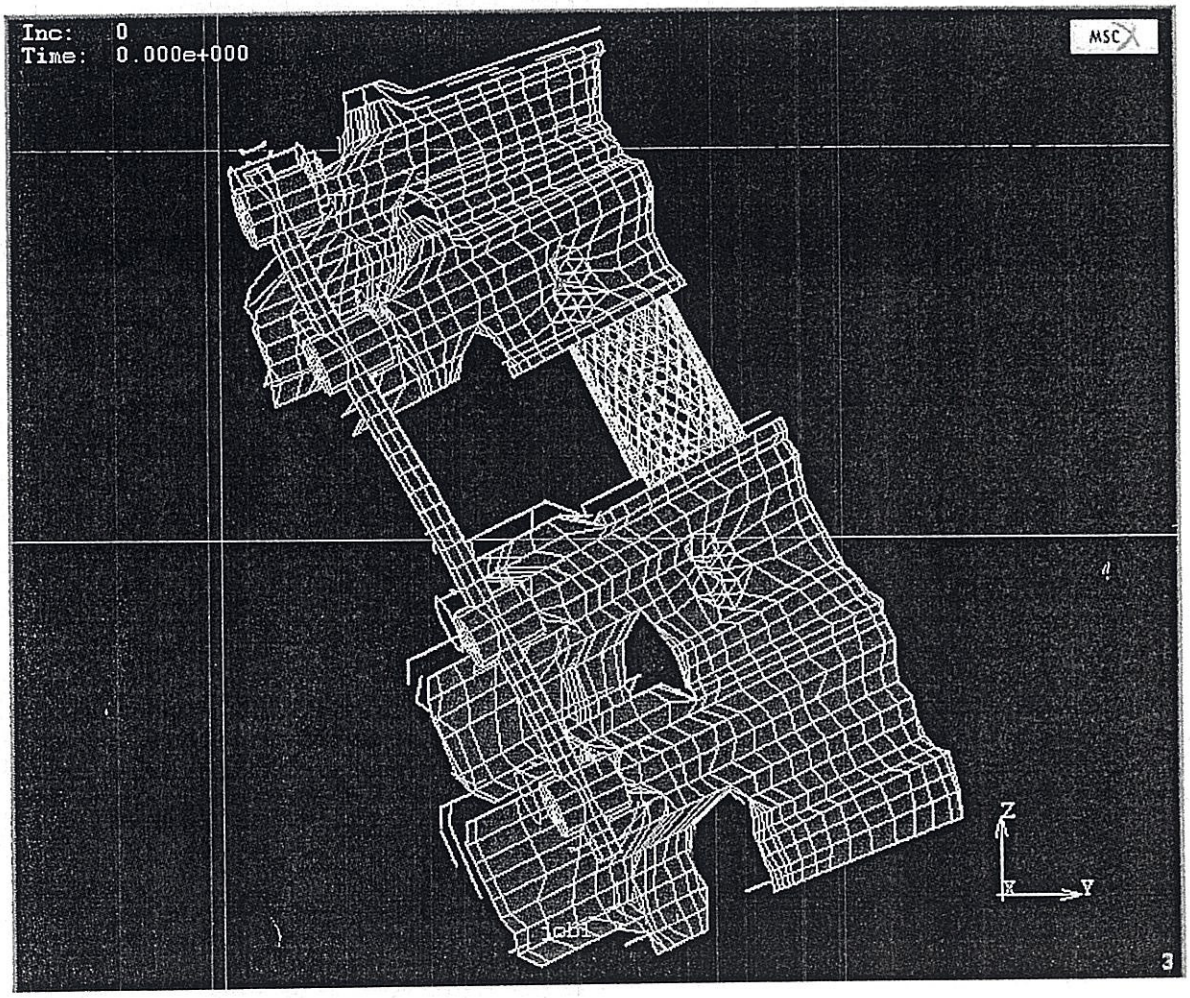


図 4-24　モデル MPA の変形図

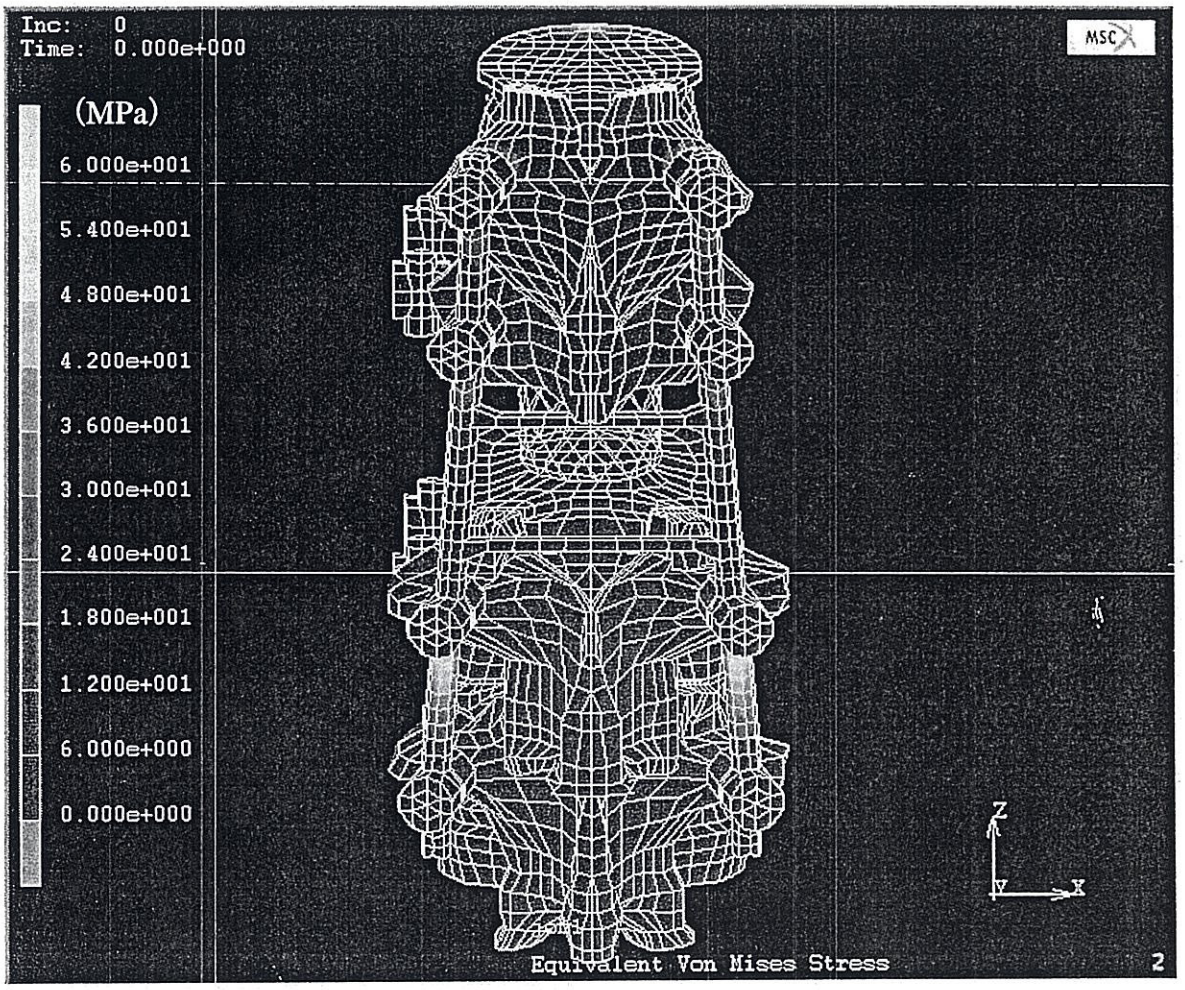


図 4-25　ミーゼス応力分布（MLP）

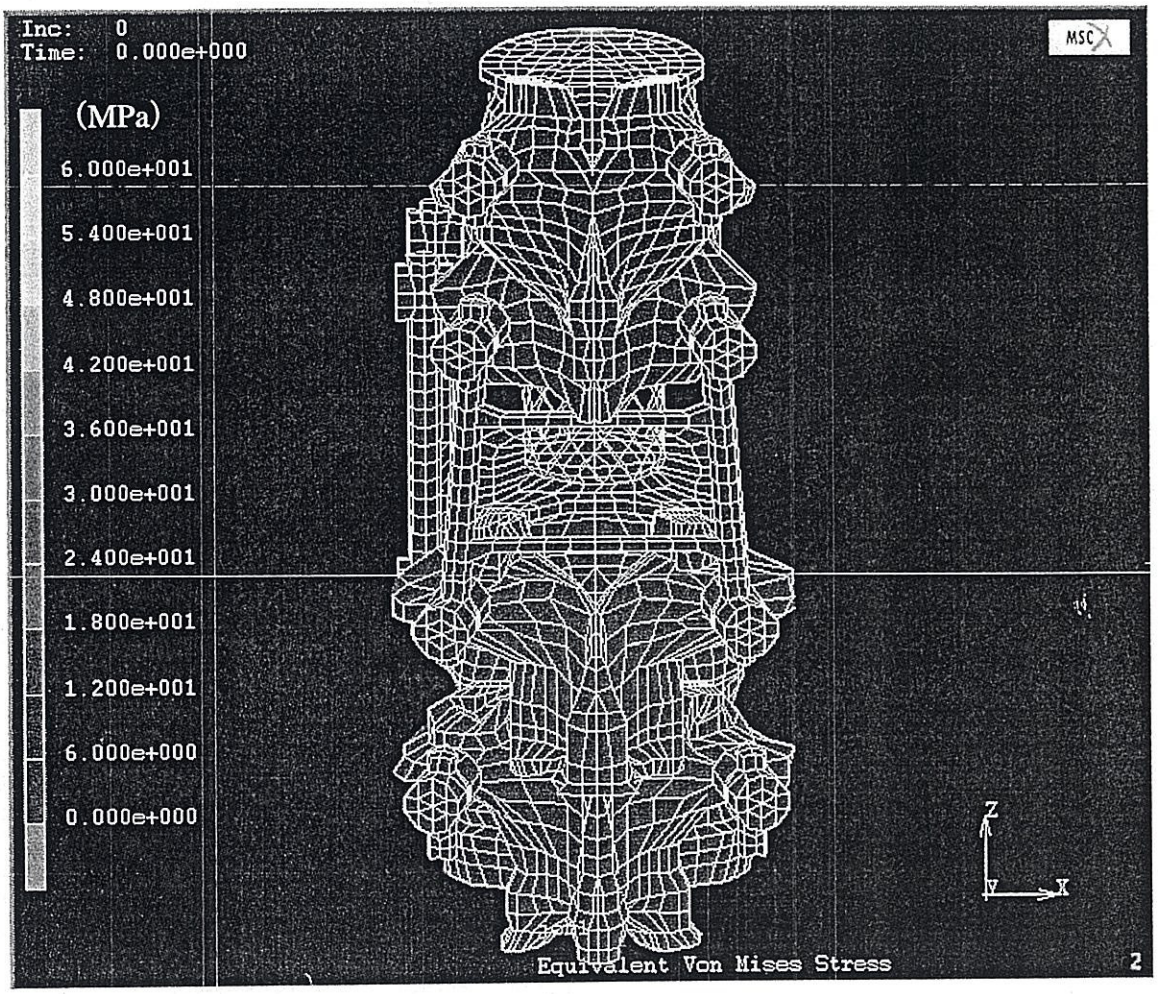


図 4-26　ミーゼス応力分布（SPA）

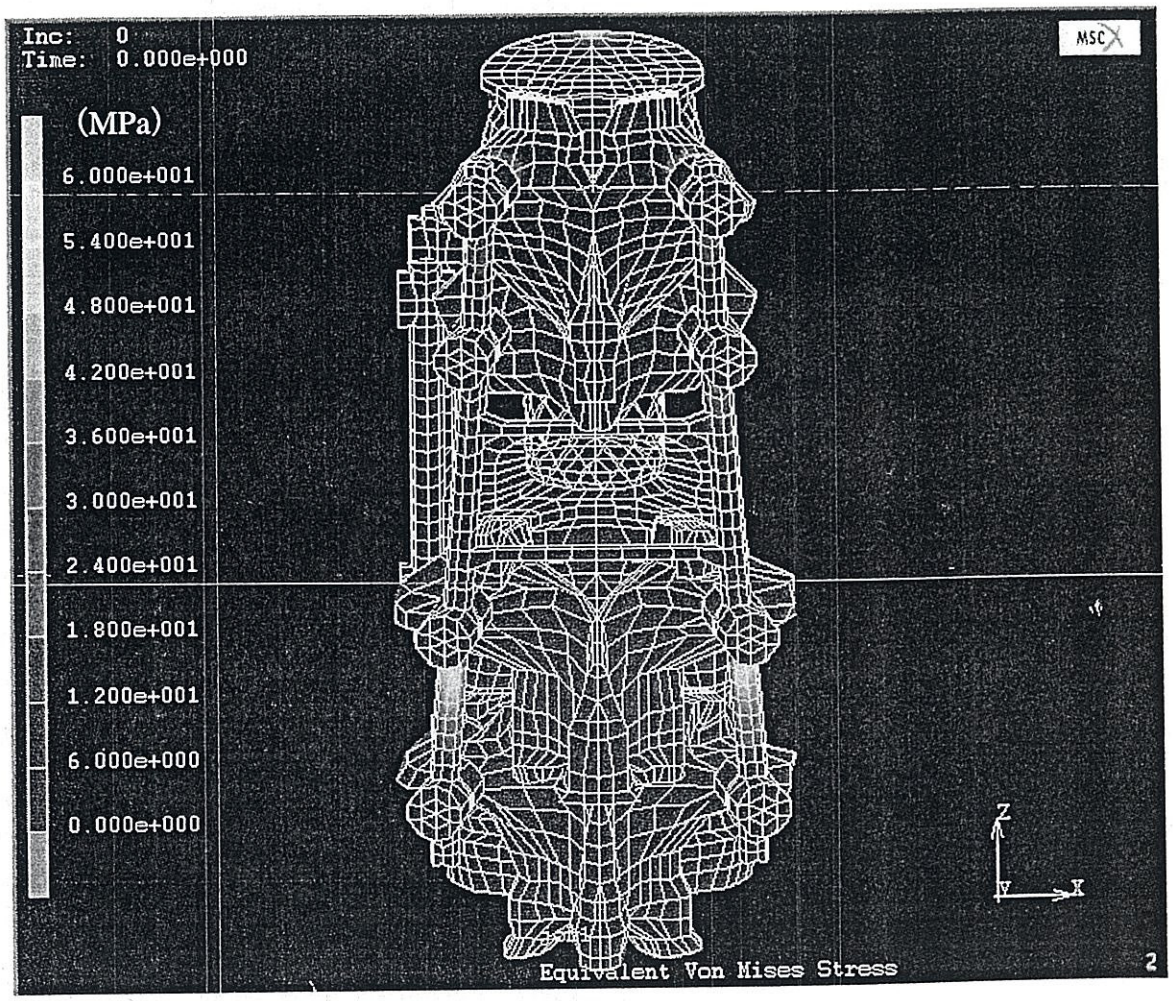


図 4-27　ミーゼス応力分布（MPA）

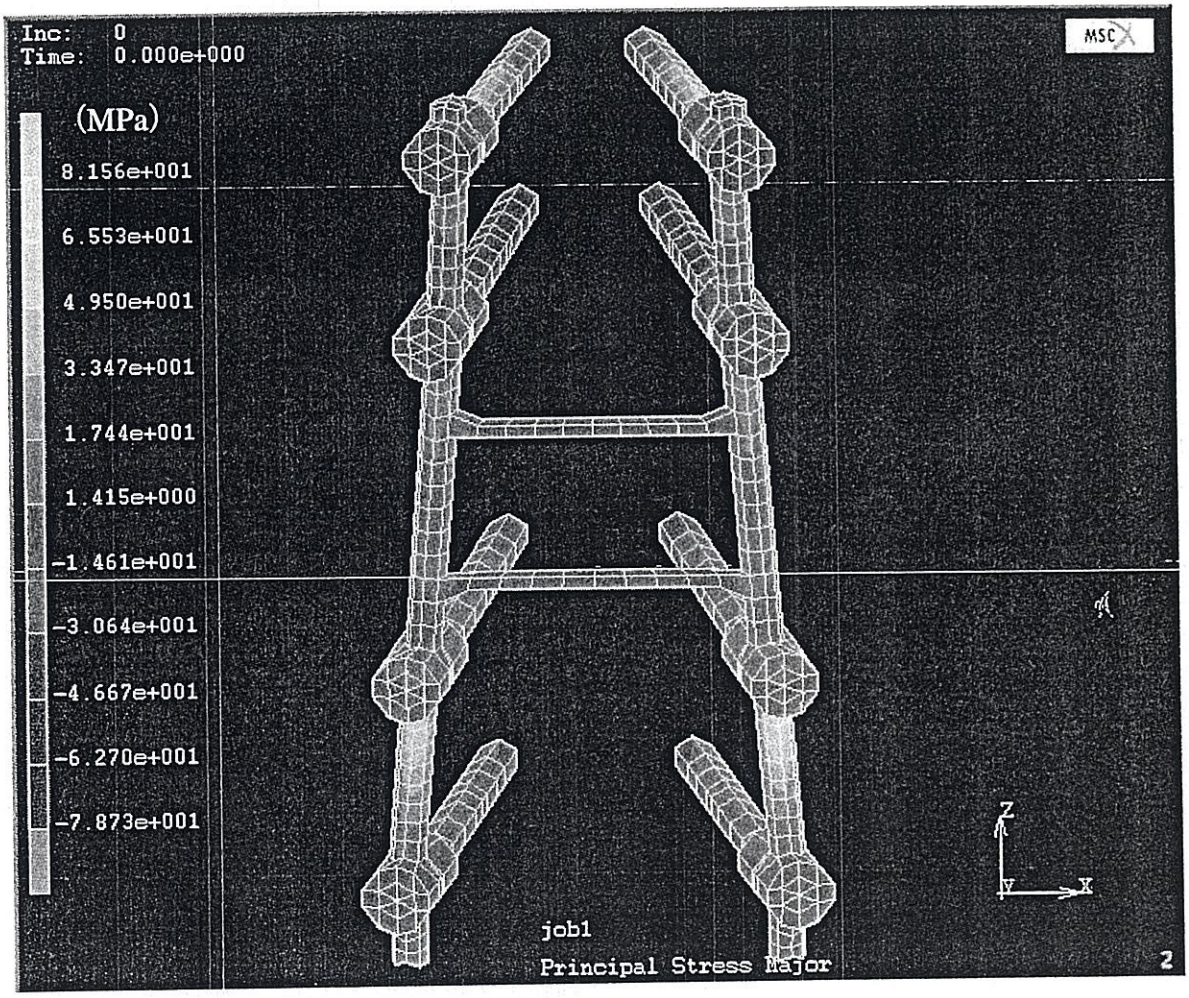


図 4-28　Spinal Rod の最大（最小）主応力分布（MLP）

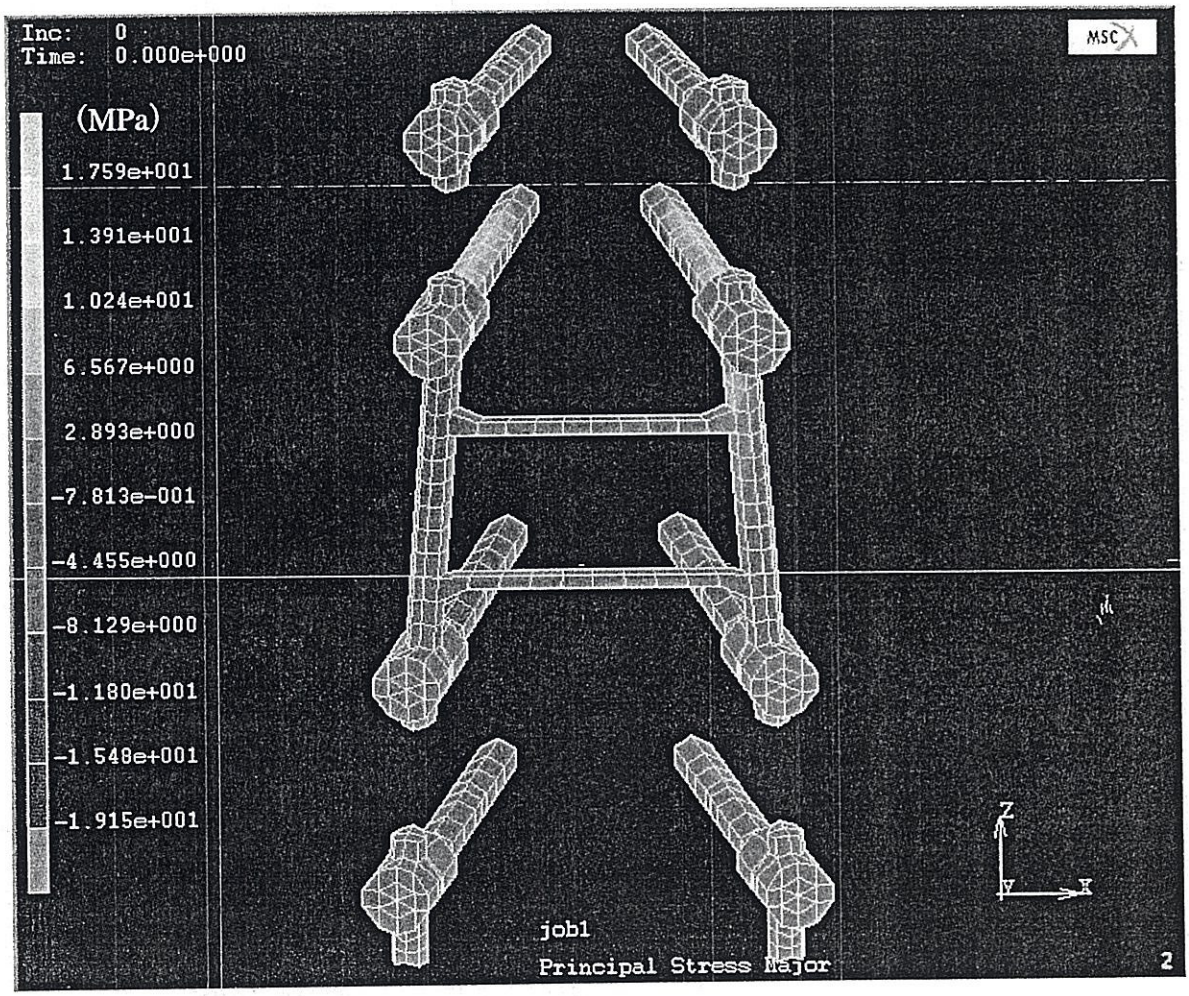


図 4-29　Spinal Rod の最大（最小）主応力分布（SPA）

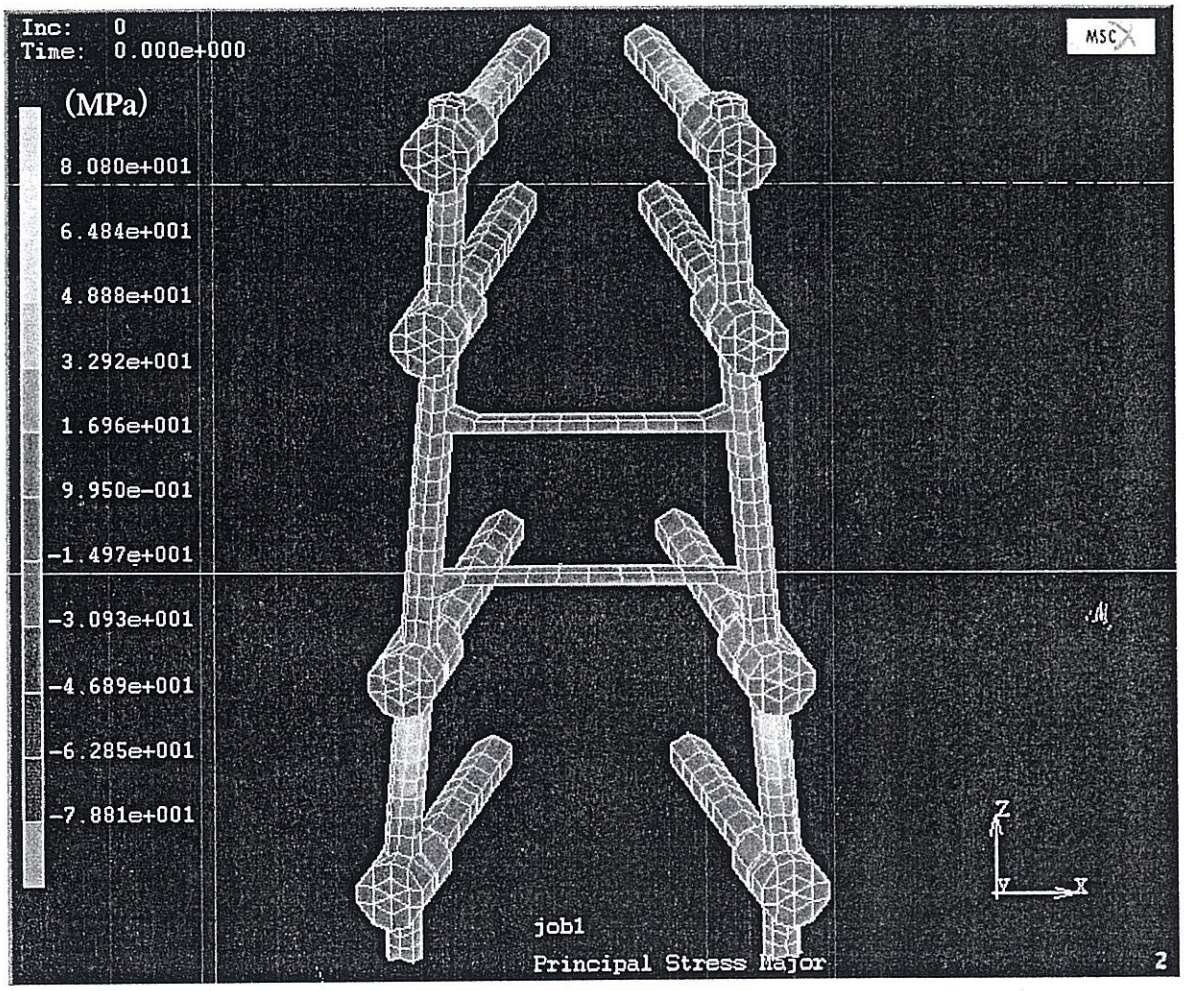


図 4-30　Spinal Rod の最大（最小）主応力分布（MPA）

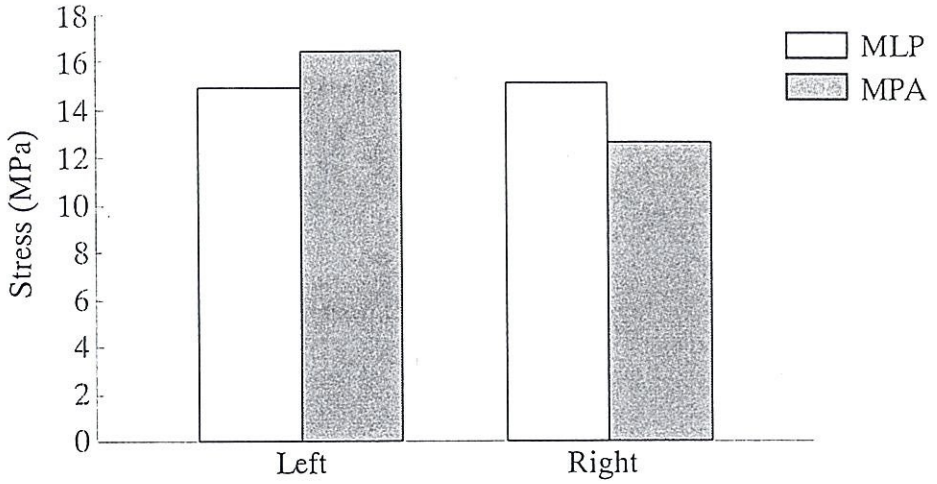


図 4-31　280N 負荷時に T10-T11 間の Spinal Rod に発生する応力

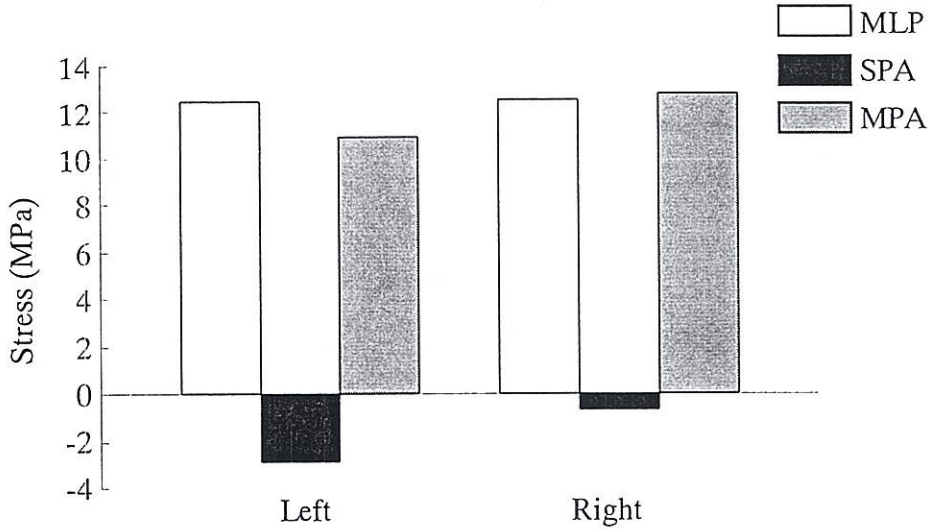


図 4-32　280N 負荷時に T11-L1 間の Spinal Rod に発生する応力

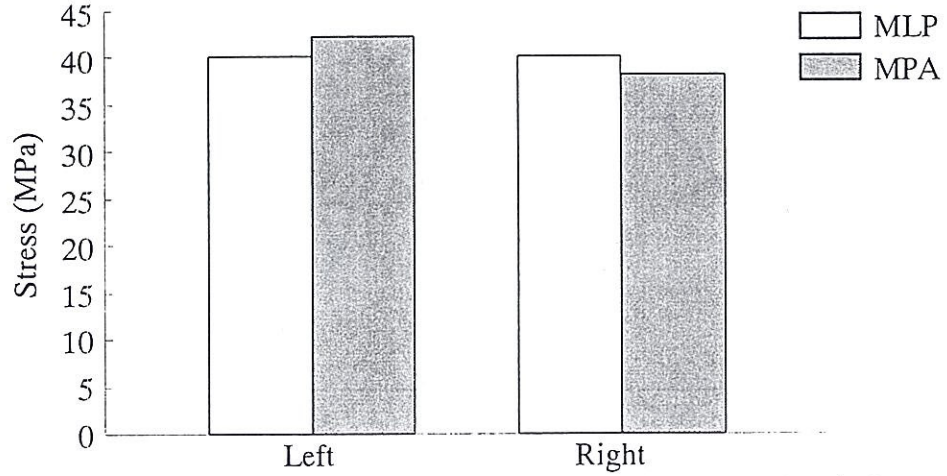


図 4-33　280N 負荷時に L1-L2 間の Spinal Rod に発生する応力

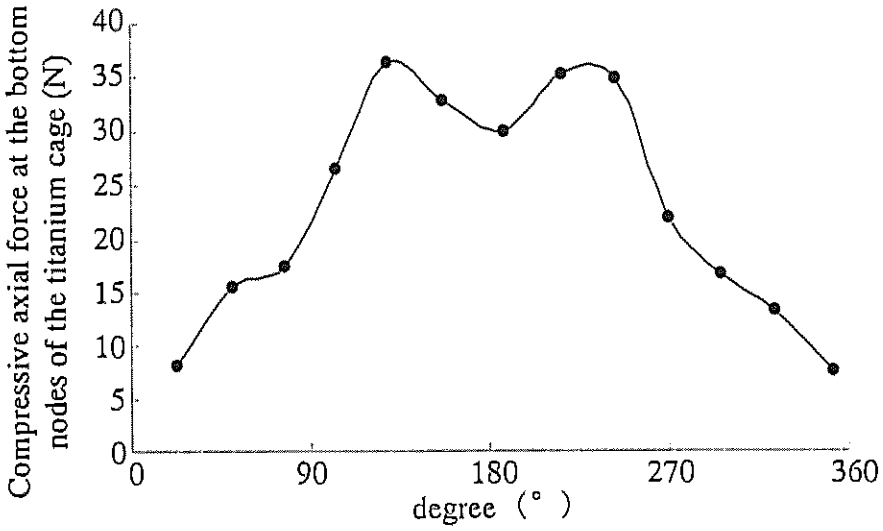


図 4-34　チタンケージ下端の点に作用する軸方向の力（MLP）

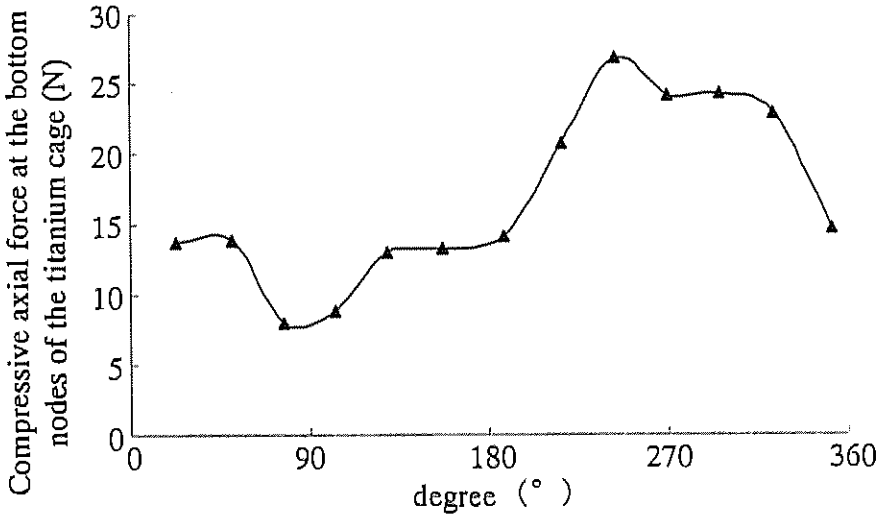


図 4-35　チタンケージ下端の点に作用する軸方向の力（SPA）

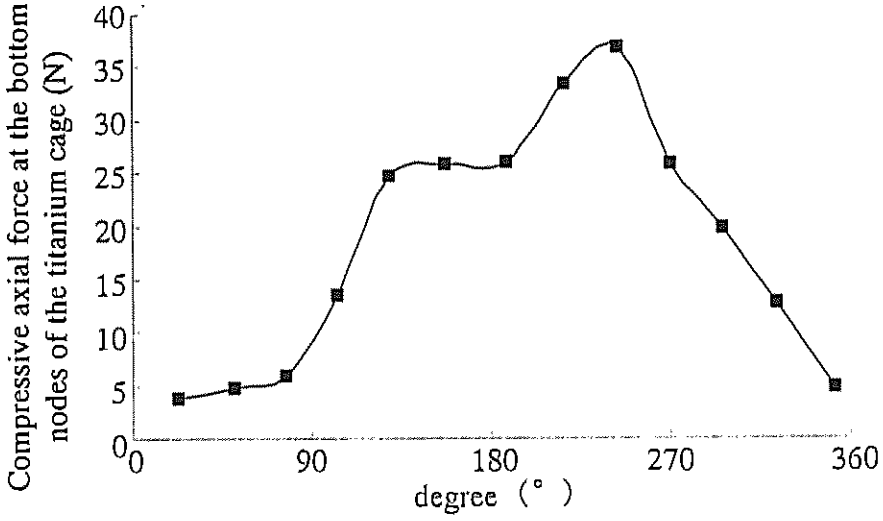


図 4-36　チタンケージ下端の点に作用する軸方向の力（MPA）

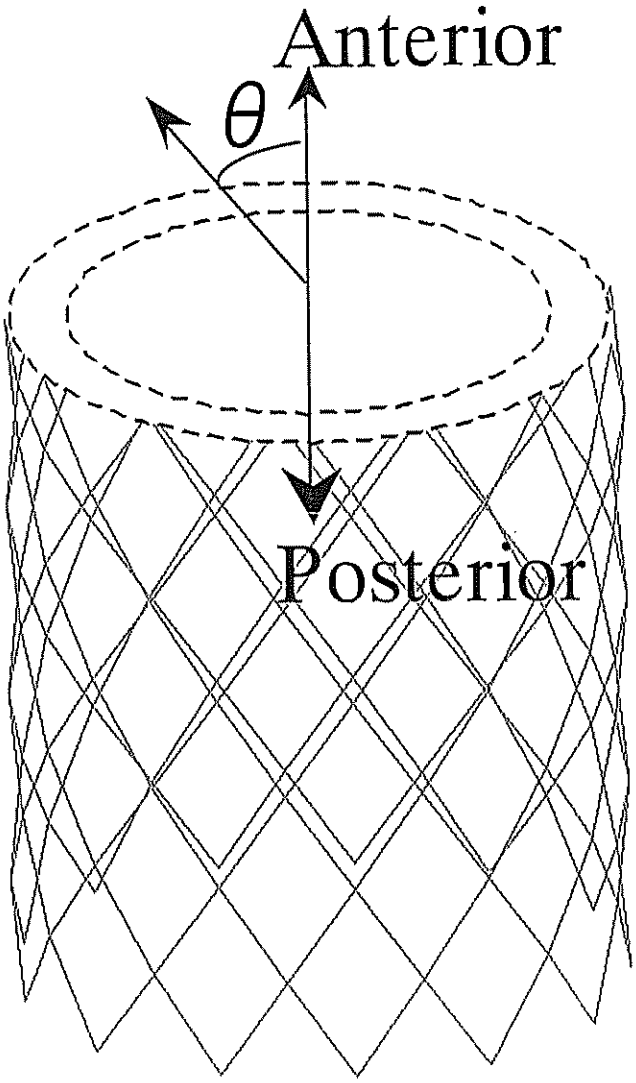


図 4-37　図 4-34，35，36 の横軸の角度 θ（°）

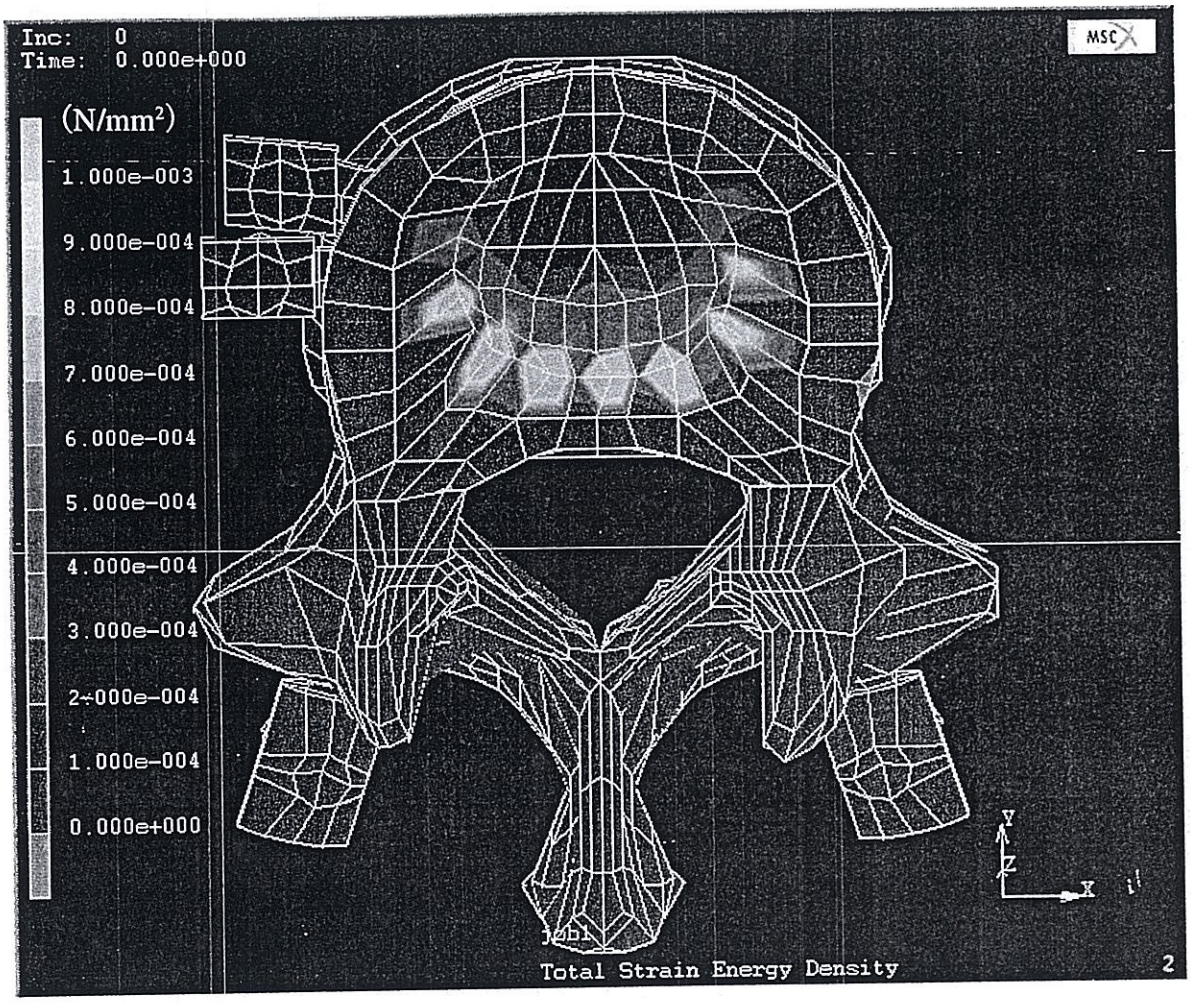


図 4-38　L1 上面におけるひずみエネルギ密度分布（MLP）

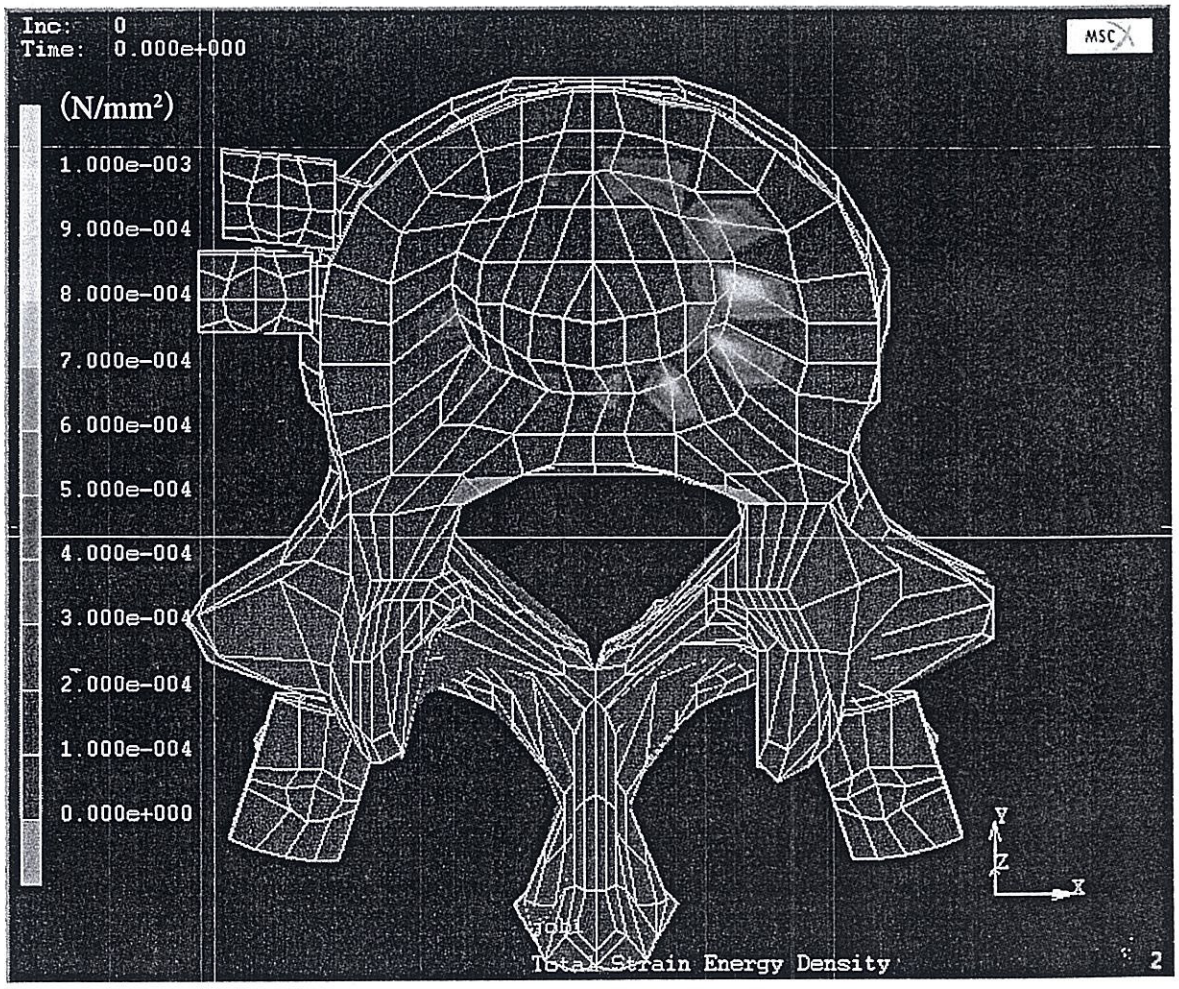


図 4-39　L1 上面におけるひずみエネルギ密度分布（SPA）

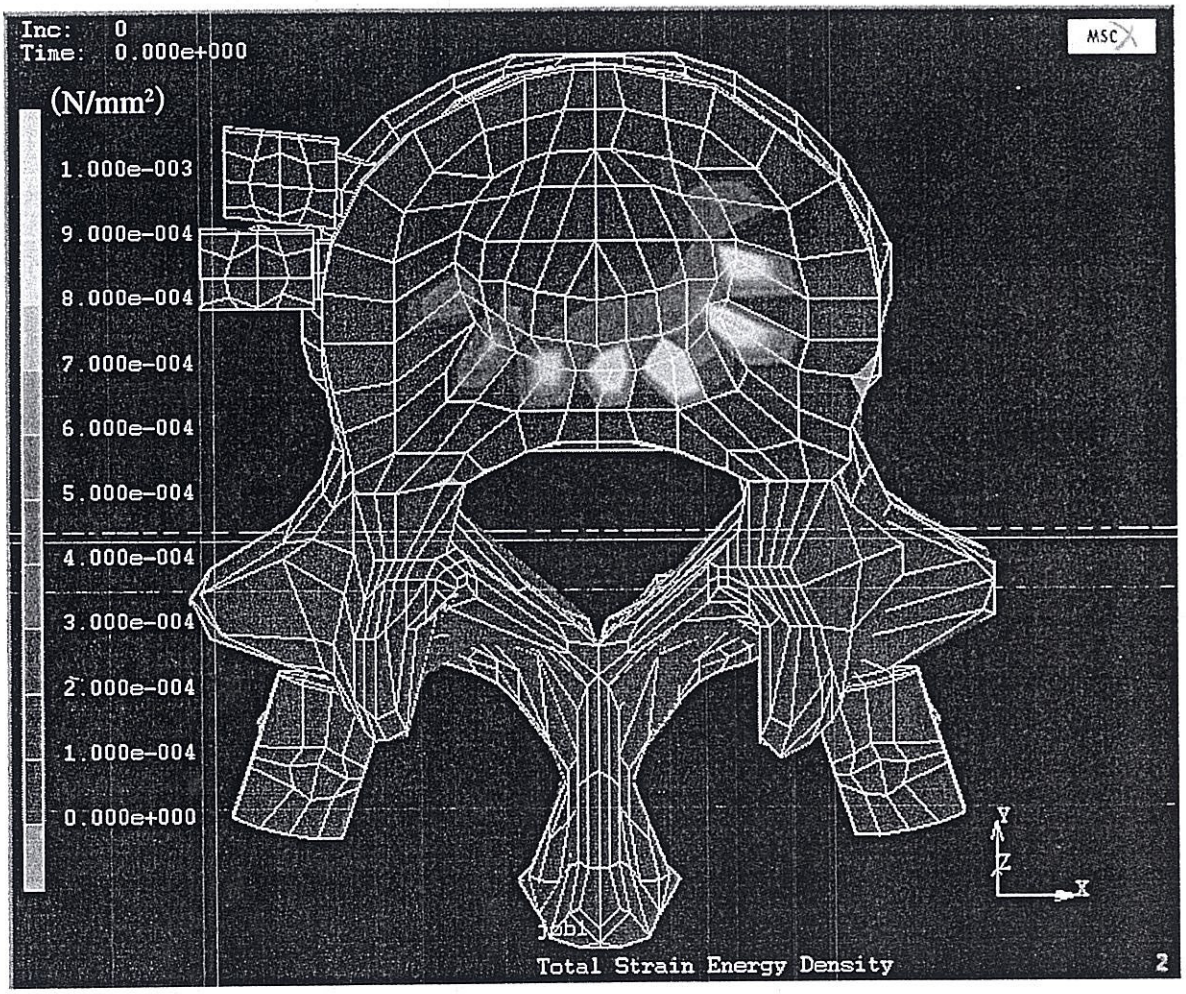


図 4-40　L1 上面におけるひずみエネルギ密度分布（MPA）

第5章　結言

本研究では脊椎全摘術後再建法について実験的･解析的手法を用いて力学的検討を行った結果，以下の結論を得た．

(1) 前方固定の影響は大きく，その有無によりチタンケージおよびSpinal Rodに発生する応力に差が見られた．

(2) 後方器具の負担を減少させるという観点からはモデルSPAが有利であると考えられる．

(3) 長期固定性を考慮した再建法としては多椎間後方固定が有利であると考えられる．

参考文献

(1) 尾田 他，日本機械学会論文集，63a-607（1997-3），650-655

(2) K.Tomita et al., Total En Bloc Spondylectomy, SPINE, 1997, Vol.22, Num3, 324-333

(3) I.Oda et al., The Stability of Reconstruction Methods After Thoracolumbar Total Spondylectomy, SPINE, 1999, Vol24, Num16, 1634-1638

(4) 尾田 他，日本機械学会論文集，60-579-B（1994-11），3775-3780

(5) J.E.Anderson, Grant's ATLAS OF ANATOMY Eighth Edition, 5-2,3, 医学書院，1984

(6) K.Takeuchi et al.,Study on Treatment with Respect to Idiopathic Scoliosis, JSME International Journal, Vol44, No.4, December, 2001, 1059-1064

(7) 長嶌 雄士，仙骨全摘出術後再建構造の力学的評価と最適化に関する研究，平成12年度金沢大学修士論文，2000, 10-30

(8) 日本機械学会，金属材料の弾性係数，1980, 169-176

(9) S.Kumaresan et al., Finite element analysis of anterior cervical spine interbody fusion, Bio-Medical Materials and Engineering, 1997, 221-230

今後の展望

DDS への機能的連続体の応用を想定した研究では，生体吸収性材料で不等厚の連続体を作製し，厚さ分布と残留応力の大きさを変えることで，破断に至るまでの分解時間制御が可能であることを明らかにした．今後の課題としては，本研究で得られた知見を基に，残留応力と分解速度の定量的な関係をより明確とし，その関係を考慮した理論モデルによる分解シミュレーションの技法を確立することが，DDS カプセル設計上の観点から必要となる．さらには，３次元的な不当厚カプセルを製作する方法や，それに残留応力を発生させる方法について検討し，生体吸収時間を任意に設定でき，しかも短時間に集中的に作用する DDS カプセルの設計・製造法の確立が望まれる．

脊椎再建デバイスの力学的評価に関する研究では，現在，臨床で実際に使用されている再建法について，デバイスおよびその周囲に作用する応力やひずみを評価し，長期固定性の観点からは多椎間後方固定がより有効であるとの結論を得た．従って，脊椎置換デバイスを生体吸収性材料からなる機能的連続体によっておきかえる場合においても，多椎間後方固定の方法が妥当と考えられる．今後の課題としては，生体吸収性による脊椎置換デバイスを使用した際の移植骨周囲の力学的刺激の計算と，それに基づく骨癒合プロセスのシミュレーション技法を確立することが，デバイス設計上の観点から必要となる．さらには，それらの方法を応用して，より骨癒合を促進し安定的な脊椎固定を実現するための脊椎置換デバイスの設計・製造法の確立が望まれる．