

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

可用於開發骨科/牙科組織再生系統之整合技術平台

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2622-E-038-002-CC3

執行期間：93年05月01日至94年07月31日

執行單位：臺北醫學大學通識教育中心

計畫主持人：潘力誠

計畫參與人員：應思漢,吳宗臨

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫為提升產業技術及人才培育研究計畫，不提供公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 29 日

國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果完整報告

(計畫名稱) 可用於開發骨科/牙科組織再生系統之整合技術平台

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 93-2622-E-038-002-CC3

執行期間： 94年 05月 01日至 95年 7月 31日

計畫主持人：潘力誠

共同主持人：楊良友(台北醫學大學醫學系)

曾繁根(清華大學工科系)

計畫參與人員：

應思漢(醫學系大學部學生)

吳宗臨(醫技學系大學部學生)

處理方式：完整報告內容因涉及專利、技術移轉案或其他智慧財產權，不予公開。

執行單位：臺北醫學大學通識教育中心

中 華 民 國 94年 10月 29日

國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果精簡報告

學門領域：工程處醫工學門

計畫名稱：可用於開發骨科/牙科組織再生系統之整合技術平台

計畫編號：NSC 93-2622-E-038-002-CC3

執行期間：94年05月01日至95年7月31日

執行單位：臺北醫學大學通識教育中心

主持人：潘力誠

參與學生：

姓名	年級 (大學部、碩士班、博士班)	已發表論文或已申請之專利 (含大學部專題研究論文、碩士論文)	工作內容
應思漢	大學部	已發表論文	動物實驗執行
吳宗臨	大學部	已投稿論文	組織量化分析

合作企業簡介

合作企業名稱：友力微系統製造股份有限公司

計畫聯絡人：王燕群

資本額：壹億元整

產品簡介：主要營業項目，包括光學儀器製造與研發、資料儲存及處理設備製造與研發、電子零組件製造與研發、資訊軟體服務業、產品設計、生物技術服務業。

電話：(03)516-9123

研究摘要(500字以內)：

最常被用來評估牙科/骨科用人工植體的植入手術成功與否的主要評估要點有：(一)植體在植入初期於骨接面上是否具備良好的緊密度；(二)植體植入後骨癒合過程中，埋入部分是否具有好的穩固度等。而植體與週圍組織的骨整合(osseointegration)程度是評估人工牙根成功與否的關鍵。

本計畫主持人之先期國科會研究計畫，曾針對金屬螺紋式植體設計出一非侵入式穩固度檢測裝置。該裝置工作原理是以直流制動馬達引發植震動，並於離體及動物模型中來推求植體系統共振頻率與固持度之相關性。為進一步提昇該技術的進步性，並於爾後開發出一可隨植體一並埋入的微型感測裝置(已獲國內專利)，以及用於開發植入材及其表面處理技術連續的細胞增生表面聲波感測器。

然而影響骨整合的設計因素則有對植體主體材料、表面處理方式、植體

結構特性等生物材料暨生物力學整合技術。但因本計劃將對目前國內所缺乏，開發此項技術所必需建立關鍵的細胞、離體以及動物等模型的牙科/骨科用人工植體整合開發技術平台，其中包括用於植入材生物相容性測試之表面處理細胞增生測試之連續檢測方法，以及監看植入後骨整合穩固度所需的感測器組合及評估的標準化流程等。

關鍵詞： 人工植體、骨整合、整合開發技術平台

The mechanical bounding strength between alveolar bone and implant is often used as the key property to evaluate whether or not a surgical implantation of a dental implant is successful. There were two reported points of interest that links the good mechanical stability and improved success rate: (1) a good initial fit, which caused mainly from the mechanical luck between fixture body and bone; and (2) a subsequent steady increase of stability, which come from the formation of new bone near and at the implant surface.

The work of our most recent NSC grand projects had justified the use of the natural frequency to provide information of the interfacial properties between dental implant and surrounding bone tissue in animal study (ROC patent granted). Based on the *in vitro* model obtained from the self-designed stability assessment device, a series of low frequencies (50 Hz~200 Hz) measurements had been taken during healing processes. It is concluded that vibration analysis is an effective method, which is able to provide quantitative measures for the assessment of dental implant for both first stage and second stage healing process. To improve the clinical feasibility, a technologically more advanced implantable MEMS based device has also been designed and testing (ROC patent granted). Also, a SAW device that runs on surface acoustic wave to monitor the cell proliferation and differentiation process is also under development. Together, with the sensors and assessment method we are in more of a better position for research and development of implantable systems both in area such as in biomaterial and in biomechanics aspects.

Factors that influence the osseointegration for orthopedic and dental implants include properties of the bulk material, surface treatment process, as well as the biomechanical consideration of the implant structure. However, procedure-wise, from early stage of biocompatibility of the bulk material to the tissue regeneration monitoring, the most needed technology, which serve the purpose of continuing from-design-to-testing platform, is not available. Therefore, it is the purpose of this project to provide the sensors design and the standard testing procures in systemic level to serve as the combined technological platform for the development of new implant system for orthopedic and dental applications.

Keywords : *Implant, Osseointegration, Combined-technological-development-platform*

人才培育成果說明：目前已有一名原醫學系大學部學生畢業後因參與本研究進而選責骨科為其專科醫師訓練專長，另有醫技系同學因此熟稀骨組織包埋與三維立體成像分析

技術研發成果說明：本計畫主持人前幾期國科會計畫，曾針對金屬螺紋式植入體設計出一非侵入式穩固度檢測裝置，並於離體及動物模型中來推求植體系統共振頻率與固持度之相關性(已獲國內專利)。為進一步提昇該技術的進步性，並於爾後開發出一可隨植體一並埋入的微型感測裝置(已獲國內專利)，以及連續細胞增生表面聲波感測器，對推動本計劃施行將有決定性助益

技術特點說明：

可利用之產業及可開發之產品：

技術提升指標

以模擬設計分析為理念，開發適合研發人員使用之操作介面。

以先期研發所得原型機為藍本進行改良，降低開發成本縮短

效益、實務應用與潛力

可滿足醫師內施行的方便性及病人於意外時的安全性考量。

可滿足在高階裝置中劇增之微小開化需求，並提高等級至醫用規格。

報告內容

前言：

目前臨床上對於人工牙根植入後是以放射線 X-Ray 影像的灰階密度為主要評估方法。但以 X-Ray 檢測人體硬組織流失程度卻有以下許多的限制與缺點。第一，X-Ray 影像並無法偵測 30% 以下的骨質或齒質流失，¹⁰ 因此無法作為早期診斷的工具，反而利用 X-Ray 來判斷骨質流失程度，往往延誤治療先機。第二，放射線影像在定量上有相當大困難，因此對於骨質的流失只能做定性觀察。第三，放射線影像的輻射線有害人體，是一種侵入性的診斷方法，因此不利於長時間的追蹤治療。第四，X-Ray 影像機屬於貴重儀器，價格高昂，其放射線源的取得必須統由原子能委員會列管，儀器操作人員亦需為受過專業訓練的人員，因此這項檢查有相當多的限制。

研究目的：

本研究計畫即基於自行研發之三項有關開發骨科/牙科植體所需檢測裝置，以前期所得之實驗模型為基礎，進一步於滿足提昇該技術可行性及量產性的考量下，針對此項檢測法之關鍵技術進行精密化及國產化，其中包括核心制動器的微型處理、導振片之精密加工、感測器組合之製工具設計及控制電路的標準化等。再行設計一動物實驗及其相對之組織量化學檢測法，以提供印證該植體植入後骨癒進行過程中，其穩固度與量測所得之振動頻率之準確性及可靠性。

本研究技術預定之提升指標將包括：（一）以表面聲波為主設計改良一可同時用於連續分析骨細胞增生及分化情形之感測系統，開發適用於研發不同植體材質及其表面處理使用之操作平台。（二）以已獲專利之骨癒合檢測裝置原型機為藍本進行改良，提供多種商用系統相容設計，以降低開發成本縮短開發進程。（三）設力動物實驗及其相對之組織量化學檢測法標準流程，以滿足獲取本國或他國主管機關生物科技類認證需求。

文獻探討：Noyes 及 Solt(1973)是首位利用振動理論探討自然正中切齒動搖度(mobility)的學者。Oka 等人(1989, 1990)利用相同的原理發展一套設備，用以偵測牙周韌帶狀態與牙齒的動搖度。Okazaki 等人(1996)則利用此理論比較分析自然牙周韌帶與各種人工牙周韌帶的振動特性。¹⁷ Lee 等人(1999)的研究是首次利用自然頻率為參數，體外探討自然牙周圍骨組織高度發生變化時自然頻率值的變化。在這個研究中，發現骨組織高度的變化與自然頻率之間幾乎呈現線性的關係，並證明利用自然頻率作為偵測牙齒周圍骨高度的優越性。

將振動理論應用在人工牙根的研究則是近幾年的事。Kanoko 利用脈衝產生器激勵人工牙根，並由其所引發的諧振響應(harmonic response)波形分析骨-牙根釘(bone-implant)界面鬆脫的問題。但其研究大多侷限於時域圖形的探討，對於共振頻率並未著墨。Meredith 等人(1996)則進一步利用正弦波激發人工牙根後所得到的共振頻率值分析 bone-implant 問題，他發現共振頻率和固持(fixation)程度有很大的關係。²⁴ 接著他並利用體內實驗加以驗證。

在實驗方法上，自然頻率是利用脈衝產生器或用正弦波來激發結構物的振動特性(諧振法, harmonic response method)，或利用衝擊槌一次激發所有的頻率(衝擊法, impulse response method)，再利用快速傅立葉轉換(Fast Fourier Transform)。Okazaki 等人(1996)是首次利用衝擊法研究牙齒振動特性的人，他們利用衝擊法激發牙齒，並由所得到的頻率響應(frequency response)圖形分析牙周韌帶(PDM)在力學上的角色，並藉此評估人工 PDM 在口腔內的表現，作為設計人工材料的重要指標。Elias 等人(1996)則是首位利用衝擊法來分析 bone-implant 界面的學者。

研究方法:

(a) 實驗動物/植體:

成年紐西蘭兔，體重 2.5 公斤至 3.5 公斤。每隻實驗兔植入不鏽鋼(SL316)人工植體長度 x 直徑為 6 mm x 4 mm，並以六角扳手將植體癒合上蓋連接。

(b) 手術步驟:

實驗開始先將後腿外側表皮毛剃除，股骨(femur)中段為將來植體植入處，在兩植體外緣距離約為~1.5mm 下單側共植入 2 支植體。手術按標準步驟以圓頭鑽針定位再陸續以 2.0 mm、2.5 mm、3.0 mm、3.3 mm、3.65 mm 鑽針(需小於植體 1 mm diameter)擴大，最後以反沉鑽針(contrasink)修形轉速 1500 r. p. m. 並以食鹽水加以冷卻，最後植體連同接連器以低速 15 r. p. m. 在食鹽水的浸潤下植入並使植體和骨頭的最上緣同高，而後再以扭力扳手確定植體和接連器之間扭力為 20 Ncm, 使接連器(6 mm)在骨頭之上，最後以 5-0 可吸收線(Dexon)將骨膜分層縫合。手術前後均注射 1.0 mL Lidocaine 以防止感染，手術完畢後二週內給予抗生素(Penlong XL) (Deporter & Friendland, 1986)，直到急性發炎反應穩定為止。

(c) 脫水方法詳述如下:

自固定液中取出包含植體之固定組織標本，經以下過程進行脫水:(I)以 70 % 酒精浸泡 10 min，後置入真空中抽 10 min，再留置 50 min，並在相同的酒精濃度下重覆以上步驟一次。(II)替換以 95 % 酒精重覆步驟 I 兩次。(III)替換以 100 % 酒精重覆步驟 I 兩次。(IV)替換以 100% xylene 重覆步驟 I 兩次。

(d) 樹脂包埋流程詳述如下:

首先將 resin (MARK Lab. Inc., USA)以 70°C 隔水加熱約 5 min 後加入 hardener 並將其攪拌混合均勻。再將標本固定於 15ml 離心瓶瓶蓋內側，使植體長軸與離心瓶身平行，如圖一所示。切開離心瓶瓶底，蓋上與植體固定在一起的離心瓶蓋，以最初步驟所混合溶液浸潤後置入真空皿中抽真空 5 min。取出以 70°C 隔水加熱 15 min 後置於室溫中自然冷卻凝固，並置入冰箱中保存。

(e) 切片流程詳述如下:

用低速切割機(ISOMET, BUEHLER Ltd. USA)沿著包埋塊內植體正中長軸(long axis)之垂直方向切割，每次切出 1200 μ m。切出片以 600WC 砂紙研磨，每次磨去 100 μ m，並借研磨機以絨布拋光。分別於染色前後以 300 萬畫素之數位像機拍照，如圖二所示。

(f) 染色方法詳述如下:

以 dH₂O 浸潤染色面。再以 0.1% formic acid 浸潤 30~45 秒後，以 dH₂O 沖洗。後以 10% methanol 浸潤 60 秒後，以 dH₂O 沖洗。緊接以 toluidine blue(1g toluidine blue + 1g sodium tetraborate + 100ml dH₂O) 染色 3~5 分鐘後，以 dH₂O 沖洗。最後風乾或者至於真空中乾燥後即可觀察。

(g) 撓性系統之數學模式:

一直流馬達的動態方程式可簡單示為： $E = L \frac{dI}{dt} + R_a I + K_b \frac{d\theta}{dt} = L \frac{dI}{dt} + R_a I + K_b \omega$ 及 $T = K_T I - T_f = J \frac{d^2\theta}{dt^2} + B \frac{d\theta}{dt} = J \frac{d\omega}{dt} + B\omega$ 其中 E 為馬達工作電壓(V)， L 為線圈電感(H)， I 為馬達電樞電流(A)， R_a 為馬達電樞電阻(Ω)， K_b 為馬達電壓常數(N-m/A)， ω 為馬達轉動角速度(rad/sec)， T 為馬達轉動力矩(N-m)， K_T 為馬達力矩常數(N-m/A)， T_f 為馬摩擦力矩(N-m)， J 為轉子轉動慣量(Kg-m²)， θ 為馬達轉動角度(rad)， B 為馬達黏滯係數(N-m-sec/rad)。當輸入一穩態電壓於馬達系統時，在系統運轉於穩定狀態下，電流與角度隨時間變化將為零，由此可將(1)式及(2)分簡化成： $E = R_a I + K_b \omega$ 及 $T_f = K_T I - B\omega$ 其中 (E , ω , I) 分別表示馬達的穩態輸入電壓，穩態轉速及穩態電流。再進一步令 $K_T \sim K_b$ 便可由任兩組測量而得的 (I ,

ω)代入上式中，解聯立方程式分別推算出(R_a , K_T , B , T_r)等四個系統參數。

結果與討論:本研究的目標之一是以實體組織切片光學數位影像為基礎的來進行 3D 組織生物力學分析。然而，以有限元素演算法為主的生物力學分析是建構在，由 2D 切片影像所建構三維輪廓向量座標點上。因此影響切片影像品質的因素，如相對於值體-骨界面中切片方向選定、切面的平整度、染料的選用等，將扮演重要的腳色。在本計畫中切割的方向選定是垂直於包埋離心管長軸，因此試樣切塊需由支架固定以利保持植體長軸平行於離心管長軸方向。

另外，因受限於切割片所需的損耗厚度 $500 \mu\text{m}$ ，以長為 6 mm 圓柱形植體，約可以取得三整段厚為 $1200 \mu\text{m}$ 切塊。換句話說，有 36 個截面可用於 3D 重建，且在 40 倍的放大倍率下有效的視窗範圍將可達 13 mm(約略小於離心管直徑 15mm)，截面的厚度則為手工研磨經度 $100 \mu\text{m}$ 。綜合上面各項條件可得知，若以內插補足切割片損耗總重建片數可累加至 46 張，且每張切片之術數位影像解析度為 3 百萬畫素，將遠高於現有 CT 或 MR 的影像解析度，因此本方法將可提供的軟組織、硬組織及金屬值體間體積比率的關係，將對骨癒合初期影響骨增生的外在因素及開發新的植體表面處理技術有重大的貢獻。

實驗的系統的架構圖如下圖所示，基本的操原則是縮短夾具間隙所產生的彈簧回彈力的大小，來模擬人工牙根邊界骨質變化對植體所產生穩固度的作用。因此較佳的骨整合機制將造成已鈣化的新增骨質與植體緊密接合，進而提升其穩固度，然而相對於本實驗設計，則以彈簧所產生的挾持力來代表系統的穩固度。換言之，高系統挾持力將表示良好的植體穩固度。

根據上述的系統鑑別方式將各驅動電壓下所量得的馬達轉速與電流由如上式，解聯立方程式，所得本實驗在不同系統穩固度下所算出之系統參數參數如表一、表二所示。當系統穩固度狀態降低時，馬達的電樞電阻及黏滯係數均微量增加、而力矩常數則些許下降，但馬達的摩擦力矩卻顯著的上揚，因此馬達在此條件下之負載扭矩的上升，進而降低馬達的轉矩與轉速。圖二為穩態下不同系統穩固度狀態所量得之馬達轉速與轉矩的曲線圖。其中所使用的挾持彈簧之彈性係數 $k = 2220.7 \text{ N/m}$ ，而藍色曲線則表示系統處於高邊界挾持力下；綠色曲線表示系統處於低邊界挾持力下。

本實驗的偏心振動馬達所需電源由降壓電路(圖二)提供。基本原理是以壓縮彈簧所產生的恢復力，來模擬振動系統所受的固持力。調整夾具間距 (d) 改變彈簧壓縮量，藉以改變系統所受之固持力。其中彈簧的彈性係數 $k = 2220.7 \text{ N/m}$ 。彈簧所受的固持力為 $2k \Delta L$ (ΔL : 一彈簧之壓縮量，即 $d = 2 \Delta L$)，在固定於特定固持力後，可依序調整電流大小，由 0.02 A 至 0.05 A 間隔 0.005 A，待馬達轉速穩定後，以轉速測定器測量轉速，同時由三用電表讀取記錄當時的電壓。如此依序量測 4.4414 ~ 41.305 N 各固持力下任一供電電流所能驅動的馬達轉速及電壓。

將圖三中的針對 280 rad/s, 300 rad/s, 330 rad/s, 350 rad/s, 380 rad/s, 400 rad/s 等轉速以內插法(經由兩已知點的線性近似)求得：系統維持在特定轉速下，系統固持力對電流關係以其相對的回歸線如圖四所示。馬達所消耗電流會隨著固持力的減小而升高，可能的原因：隨著固持力減小，系統的自由度增大，可能的運動形式亦增多(從純轉動至振動、移動以及轉動)；因此所需消耗的電流量增大。

低轉速下馬達固持力與消耗電流的線性關係度較高轉速時佳，可能的原因：可能潛在其他影響電流的因素，且此因素的效果隨著轉速增加而放大。

高轉速之回歸線斜率較低轉速大，可能的原因：負載轉矩

$$T_L = T_M + B\omega_m + T_c + T_w$$

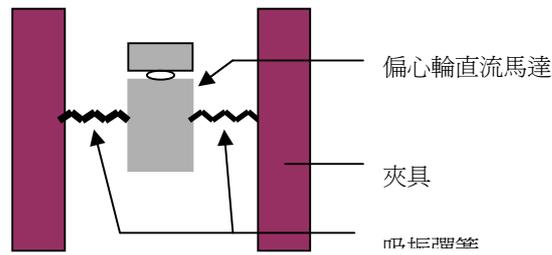
其中 T_w , T_c 可略*，故

$$T_L = T_M + B\omega_m$$

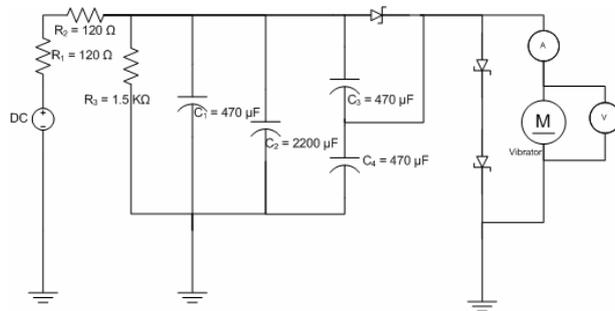
於某一穩定態（轉速維持在 5% 的變化內）下，馬達轉矩

$$T = T_M + B\omega_m$$

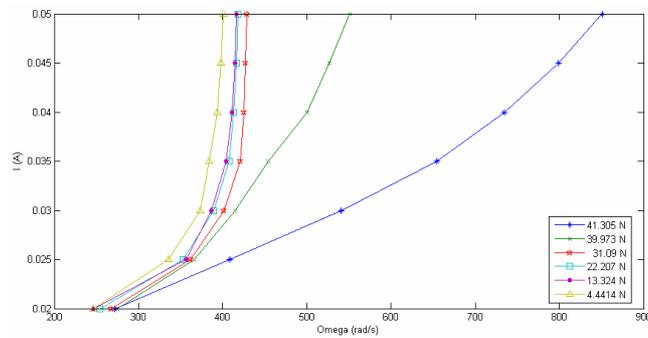
因此，當轉速越高時馬達轉矩越高，電流亦越高



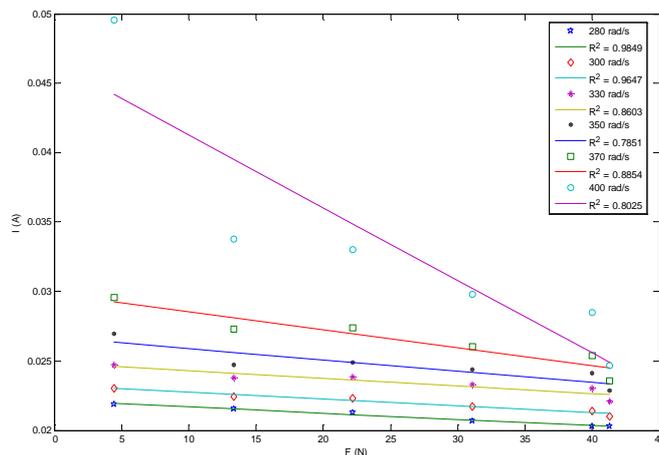
圖一、實驗裝置圖



圖二、實驗電路圖



圖三、各固持力作用下，系統所需電流對應之馬達轉速圖。



圖四、在特定的馬達轉速下，維持任一固持力所

表一、系統高穩固度時之直流馬達參數

名稱	參數	數值
馬達摩擦力矩	T_f	-4.6×10^{-5} (N-m)
馬達力矩常數	K_T, K_b	7.7×10^{-4} (V-sec/m)
馬達電樞電阻	R_a	14.19 (Ω)
馬達黏滯係數	B	2.0×10^{-7} (N-m-/s)

表二、系統低穩固度時之直流馬達參數

名稱	參數	數值
馬達摩擦力矩	T_f	-6.4×10^{-4} (N-m)
馬達力矩常數	K_T, K_b	7.2×10^{-4} (V-sec/m)
馬達電樞電阻	R_a	15.19 (Ω)
馬達黏滯係數	B	2.6×10^{-7} (N-m-/s)