

金属積層造形法による骨基質配向化誘導を可能とした脊椎固定用デバイスの  
開発と製品化

Development and Productization of an Additively Manufactured Spinal Fixation Device  
that Enables Bone Matrix Orientation Guidance

高橋 広幸・渡邊 稜太・Hoffmann Ilona・横田 勝彦

中島 義雄・伊東 学・中野 貴由

Hiroyuki TAKAHASHI, Ryota WATANABE, Ilona HOFFMANN, Katsuhiko YOKOTA,  
Yoshio NAKASHIMA, Manabu ITO and Takayoshi NAKANO

# 金属積層造形法による骨基質配向化誘導を可能とした脊椎固定用デバイスの開発と製品化

## Development and Productization of an Additively Manufactured Spinal Fixation Device that Enables Bone Matrix Orientation Guidance

高橋 広幸\*・渡邊 稜太\*・Hoffmann Ilona\*・横田 勝彦\*

中島 義雄\*・伊東 学\*\*・中野 貴由\*\*\*

Hiroyuki TAKAHASHI, Ryota WATANABE, Ilona HOFFMANN, Katsuhiko YOKOTA, Yoshio NAKASHIMA, Manabu ITO and Takayoshi NAKANO

(Received 28 February 2023, Accepted 15 May 2023)

Due to the increasingly aging population, the number of spinal fixation surgeries is on the rise. A spinal fixation device is intended to bring the upper and lower vertebral bodies of an affected part of the spine into contact with each other and ultimately integrate them by bony fusion. In order to control the migration and extension of osteoblasts in the inner space of the spinal fixation device, we designed and fabricated a new spinal spacer with grooves in the craniocaudal direction. The efficacy was verified through implantation tests in a large animal model (sheep). We have successfully developed and put into practical use a spinal fixation device (UNIOS® PL Spacer) that enables the orientation of newly formed bone tissue. UNIOS® PL Spacer is increasingly used in clinical applications.

**Key Words:** Spinal Cage, Through-Pore Grooved Surface Structure, Trabecular Architecture, Collagen/Apatite Orientation, Additive Manufacturing

### 1. 緒言

『世界人口推計 2022 年版』によると、65 歳以上の高齢者が世界人口に占める割合は、2022 年の 10% から 2050 年には 16% に上昇すると見込まれており、2050 年には先進国の全体でも 27%、日本では 38% になると推計されている<sup>1)</sup>。この高齢者人口が増加するに伴い、課題となっているのが要介護に関わりのある運動器疾患であり、代表的には下肢の変形性関節症と脊椎疾患が挙げられる。さらに、高齢者の加齢による運動機能低下と骨粗鬆症の関係から、骨折リスクが高くなることも懸念されている。脊椎疾患の治療では、膝や股関節の関節疾患に比べて、脊髄や神経に起因する痛みやしびれ、麻痺などが起こり易く、受傷後に寝たきり状態になる場合がある。そこで、認知症予防のためにも早期離床し、健全な日常生活に復帰可能とする新しい脊椎固定用デバイスの開発が臨床現場より求められている。脊椎固定用デバイスの治療目的は、脊椎患部の上下椎体と接触させ、最終的には骨癒合によって互いに一体化させるこ

とである。既存製品では、骨形成促進のためにデバイス内部に自家骨（自分の骨盤腸骨等から採取した骨）を移植する手術方法が主流となっている。しかし、自家骨採取によって侵襲を加えた患部では、採骨部痛の発生や、骨／脊椎固定用デバイス間の固定性が不十分な場合に、脊椎固定用デバイスが椎間から移動もしくは脱転したり、脊椎全体のアライメント異常や神経圧迫が再発したりするような課題が発生している。

そこで、我々は上述の課題を解決するため、金属積層造形技術を活用し、材料工学的な概念である骨基質配向性に着目した治療法を世界で初めて導入し、“骨移植を不要とし、かつ骨基質配向化誘導を可能”とする「UNIOS® PL スパサー」の製品化を実現した<sup>2),3)</sup>。本開発品は、PMDA（医薬品医療機器総合機構）の薬事承認取得後、2022 年 9 月より一般販売を開始している（Fig. 1）。

本開発品を製品として実現するためには、新しい多孔体の開発が必要であり、大阪大学／中野貴由教授（異方性カスタム設計・AM 研究開発センター長）らの研究グループ

\* 帝人ナカシマメディカル株式会社 研究部（〒701-1221 岡山県岡山市北区芳賀5322）

Reserch Department, Teijin Nakashima Medical Co., Ltd. (5322 Haga, Kita-ku, Okayama, Okayama 701-1221, Japan)

\*\* 国立病院機構北海道医療センター（〒063-0005 北海道札幌市西区山の手5条7-1-1）

National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center (5-7-1-1 Yamanote, Nishi-ku, Sapporo, Hokkaido 063-0005, Japan)

\*\*\* 大阪大学大学院工学研究科 マテリアル生産科学専攻（〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1）

Division of Materials and Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, Osaka University (2-1 Yamada-Oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)

が推進している骨基質配向性の技術を活用している。中野らは、骨の力学機能は骨量・骨密度だけでは決まらず、特に再生骨では骨のコラーゲン／アパタイト配向性（骨配向性）によって強く支配されることを、材料工学の視点から世界に先駆けて提唱した<sup>4),5)</sup>。しかしながら、骨基質配向性を考慮した脊椎固定用デバイスの製品化は、これまで前例が存在しないことから、チャレンジングな製品開発テーマとなった。そこで、我々は、臨床面では北海道医療センター／伊藤学統括診療部長、工学面では上述の大阪大学／中野貴由教授、製品化については帝人ナカシマメディカルが担当し、共同開発体制にて次世代脊椎スペーサーの製品開発に臨んだ。

本稿では、金属積層造形技術を活用し、材料工学的手法を駆使した世界初の骨質治療用デバイスとしての脊椎固定用製品「UNIOS® PL スペーサー」の研究・開発と臨床応用に至るまでの製品化経緯について紹介する。

## 2. 次世代脊椎スペーサー製品化のための開発要求事項

### 2.1 次世代脊椎スペーサーに求められる機能特性

本開発品に求められる機能特性は、①自家骨充填不要とすること、②レーザ金属積層造形技術（金属粉末床溶融結合法：PBF-LB/M）を駆使して一体造形された Ti-6Al-4V 合金製であること、③骨基質配向性を早期に健全化するための“Honeycomb Tree Structure”（以下、HTS）の導入、の3点にある。まず、健全な椎体では頭尾軸方向への骨基質配向性が認められており<sup>6)</sup>、この骨基質配向性は、生体骨を構成する六方晶系アパタイト結晶 c 軸とコラーゲン線維の3次元配列（原子配列の3次元優先配向方向とその度合い）であることから、コラーゲン／アパタイト配向性を頭尾軸方向に制御する新しい多孔体の開発が重要となる。さらに、次世代脊椎スペーサーでは、スペーサー内部への自家骨移植を不要とし、埋入初期より健全な頭尾軸方向への骨基質配向性が誘導され、短期から長期にわたって高い固定性を実現するデバイス開発が求められる。

これまで中野らは、溝を付与した基板上において骨芽細胞の遊走・伸展方向が形成される細胞外基質の優先配向性を決定することを実証した<sup>7),8)</sup>。さらに、表面最適化によって骨配向性が応力の負荷により骨が健全に保たれることを

発見している<sup>9),10)</sup>。しかしながら、実際の脊椎スペーサーに実装するには、脊椎周辺環境下において骨基質配向化誘導を発揮するための多孔体デザインの最適化が不可欠になることから、階層的な骨基質配向化設計を、脊椎スペーサーの HTS の構造デザインに反映させた。以上の事項から、デバイス埋入初期の非荷重下においては骨芽細胞の配向化誘導を行い、多孔体内部における骨髄液流動性を制御し、中長期において健全な骨質維持が可能となる階層性骨基質配向化設計によって、Fig. 2 に示す HTS を考案した。本デザインは、異方性基板上での骨芽細胞配列化と骨基質配向化、さらには骨中の応力センサー細胞であるオステオサイトの応力感受シグナルの発現機構の知見<sup>11),12)</sup>も生かした基本原理に基づいている。

### 2.2 大型動物試験による骨基質配向化誘導の評価

骨基質配向化誘導の評価を実施するため、ヒツジを用いた大型動物試験によって実証した。本試験では、ヒト臨床と同様手術法にて椎間へ試験体を埋植しており、既存製品である自家骨埋入の試験体と、HTS を内包する試験体の2種類を使用して、埋植 8 週間後の骨基質配向性（ $\mu$ XRD と複屈折定量法）にて測定と、押出試験による初期固定性の比較評価を実施した。その結果、HTS 内包の試験体においては、従来型試験体の約 5 倍程度の押出強度を発揮し（Fig. 3 上図）、HTS の試験体内部にまで誘導された骨組織が見られ、HTS の構造に沿って形成された骨は正常骨と類似した海綿骨梁様の形態を示している。一方、自家骨埋入の従来型試験体では、内部に充填した自家骨が残存しており、ランダムな骨配向となっている（Fig. 3 下図）。さらに、複屈折定量法の結果から、HTS では頭尾軸方向にコラーゲンが一軸優先走行しており、健全骨に類似した頭尾軸方向への強い骨基質配向化誘導を呈していることが確認された（Fig. 4）。次に、頭尾軸に沿ったアパタイト c 軸配向性の部位依存性を Fig. 5 に示す。HTS では、試験体内部も外部の正常骨と同程度の骨配向度を示しており、HTS の優れた配向化誘導能が実証された。結果として、高配向な健全性の高い骨組織で界面が連続的に結合し、HTS の多孔体を通じて椎体間の構造的・機能的癒合が達成されたと考えられる。一方、自家骨移植を行った場合、コラーゲンと同様に試験体内部ではランダムな骨配向性を示しており、試験体の外側



Fig. 1 The world's first Ti alloy spinal fixation device capable of guiding the bone matrix.

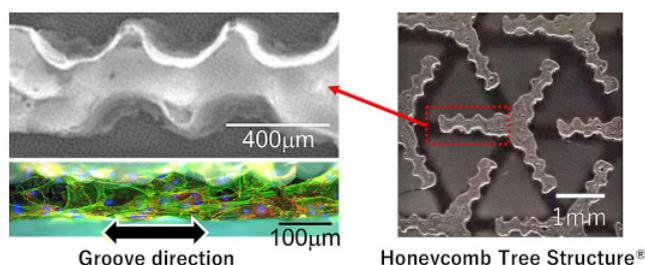


Fig. 2 The grooves in the HTS structure guide the orientation of osteoblasts.

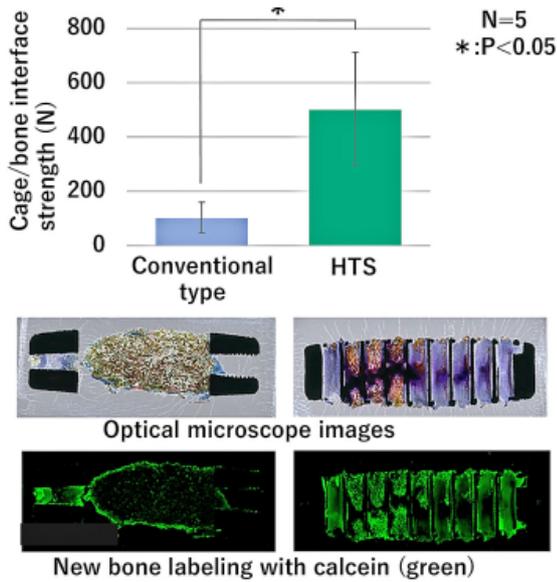


Fig. 3 HTS achieves a significantly higher fixation strength and higher amount of new bone formation than the conventional type.

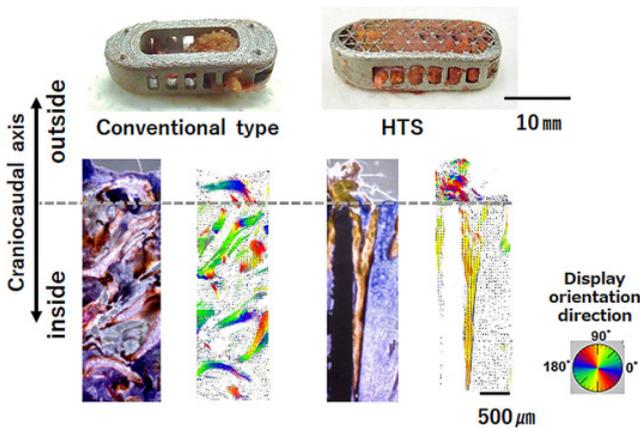


Fig. 4 Bone orientation in the craniocaudal direction is only seen in specimens with HTS.

1 mm 程度まで低い骨配向化が生じていた。これらの骨配向性の差異により、界面強度の差となり、上述の押出強度差となったと考えられた。

以上より、高配向化した骨を誘導する新たなコンセプトと HTS の機能特性が実証され、世界初の骨質治療用脊椎固定デバイスの基本原理が構築された。これまでゴールドスタンダードとされてきた自家骨移植に頼った骨癒合が、骨再生さらには配向化骨形成を大きく遅延させ、HTS は健全な骨質回復を実現していることが示された。

### 2.3 原材料の物理学的特性データの取得

本開発品は、積層造形によって製作されており、造形欠陥による疲労強度への影響は避ける必要がある。そのため、疲労強度を向上させるため、Hot Isostatic Pressing (以下、HIP) 処理を実施している。本開発品は、レーザー金属積層造形によって造形されており、 $10^6$  K/s 程度のバルクへの超

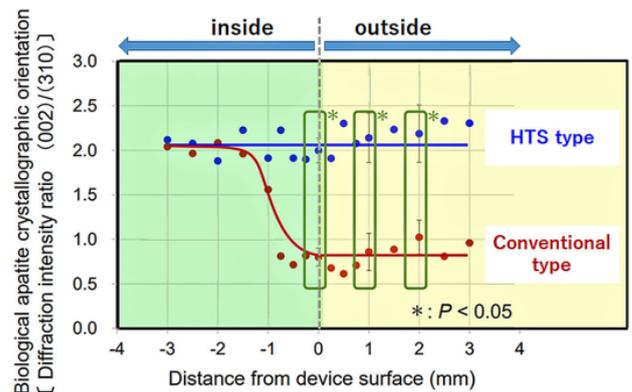


Fig. 5 With HTS the preferential apatite c-axis orientation stays aligned with the cephalocaudal axis both inside (green) and outside (beige) of the spacer at 8 weeks post-implantation.

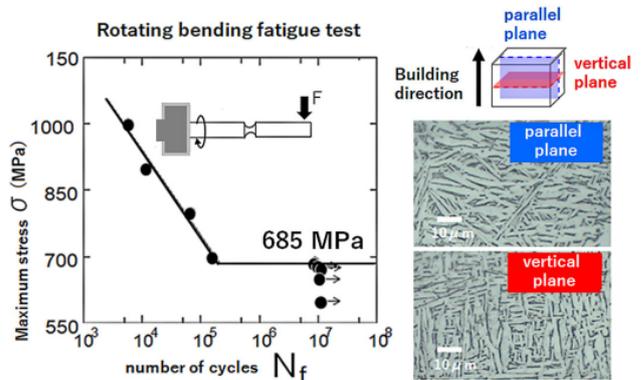


Fig. 6 Rotating bending fatigue test results of additively manufactured Ti-6Al-4V alloy after HIP treatment (left) and microstructure (right)<sup>13</sup>.

急冷プロセスを経ている。そのため、造形による残留応力除去と強度-延性のバランスを最適化した HIP 処理を実施することによって、 $\alpha/\beta$  トランザス遷移温度付近 (詳細は非公開) の組織制御を行った結果、回転曲げ疲労試験において 685 MPa もの高い疲労強度を達成した (Fig. 6)。これは、従来材料と比較しても高い疲労強度を有していることから、本開発品の安全性を担保し、かつ最終製品のサイズバリエーションを含めた設計強度を十分に確保することが出来た。そのため、薬事承認申請に必要な力学的安全性評価試験である ASTM F2077 および F2267 に準拠した試験を実施する必要があったが、上述の通りの HIP 処理によって原材料は高い疲労強度を有しているため、全ての試験を安全にクリアすることが出来た。

### 3. 薬事承認取得から大規模臨床応用へ

献体を使用した非臨床試験を実施するため、獨協医科大学 Cadaver Surgical Training Room において、上述の力学的安全性評価試験を通過した最終製品と患部へ埋植する専用手術器械を準備し、製品としての最終評価を行った。本評価においては、実臨床における種々の手術アプローチに対

応するため、5種類の手術アプローチ（1. Bilateral PLIF、2. Unilateral PLIF、3. TLIF Oblique、4. LPI、5. PLIF Rotation）によって患部へ侵入し、想定した椎間患部へ開発した脊椎スペーサーを設置し、実際の手術同様にペディクルスクリューとロッドによる脊椎後方固定も実施した。この様な献体を使用した手術評価によって、開発した脊椎スペーサーおよび専用手術器械の設置性や操作性が既存製品と比較して良好であったことを確認した。さらに、HTS搭載の脊椎スペーサーの強度および初期固定性は、既存製品と比較しても、高い完成レベルであることを確認した。

本開発品は、2021年4月にPMDA承認を受け、2021年6月に保険収載され、2021年7月より初期臨床応用を5つの拠点病院（北海道医療センター、獨協医科大学、浜松医科大学、大阪大学、慶応義塾大学）にて実施し、本脊椎スペーサーの優れた骨癒合性と良好な術後経過を得ている。

#### 4. 今後の展望

本開発品は、骨基質配向化誘導を実現する新しい製品コンセプトであり、過去に製品化事例が存在しない新しい提案となった。そのため、本脊椎固定用デバイスの製品化は新規性が高く、世界的にも製品普及されることが期待される。さらに、本開発品のコア技術であるHTSは、骨基質配向化を必要とする全てのインプラント/生体骨界面に適用可能なポーラス構造であり、膝や股関節等の主要な整形外科用インプラントへの応用が可能である。近年、金属の三次元積層造形の技術発展に伴い、AM技術を活用した整形外科用インプラントの臨床応用が世界中で盛んに実施されており、カスタムインプラントの様な個別化医療分野への臨床応用も確実に進んでおり、HTSの活用が期待される。

今回、製品化された「UNIOS® PL スペーサー」は、日本発の金属積層造形の高い技術水準を象徴する1事例となり、従来指標である骨量・骨密度から骨質（骨基質配向性）を考慮した新しい治療へと導く、世界に向けての第一歩の製品となるものと確信している。

#### 謝辞

本開発は、JSPS 科学研究費 基盤研究 (S) 「骨異方性誘導のための「異方性の材料科学」の構築」(JP18H05254) およびAMED 戦略的イノベーション創出推進プログラム (S-イノベーション) (JP20im0502002) の支援により実施された。ここに謝意を示します。

#### 参考文献

- World Population Prospects 2022: Summary of Results, **3** (2022).
- T. Ishimoto, Y. Kobayashi, M. Takahata, M. Ito, A. Matsugaki, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Hanawa, K. Yokota, Y. Nakashima and T. Nakano: “Outstanding in vivo mechanical integrity of additively manufactured spinal cages with a novel “honeycomb tree structure” design via guiding bone matrix orientation”, *The Spine Journal*, **22** (2022), 1742-1757.
- A. Matsugaki, M. Ito, MD, Y. Kobayashi, T. Matsuzaka, R. Ozasa, T. Ishimoto, H. Takahashi, R. Watanabe, T. Inoue, K. Yokota, Y. Nakashima, T. Kaito, S. Okada, T. Hanawa, Y. Matsuyama, M. Matsumoto, H. Taneichi and T. Nakano: “Innovative design of bone quality-targeted intervertebral spacer: accelerated functional fusion guiding oriented collagen and apatite microstructure without autologous bone graft”, *The Spine Journal: The Spine Journal*, **23** (2023), 609-620.
- T. Nakano, K. Kaibara, Y. Tabata, N. Nagata, S. Enomoto, E. Marukawa and Y. Umakoshi: “Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system”, *Bone*, **31** (2002), 479-487.
- T. Ishimoto, T. Nakano, Y. Umakoshi, M. Yamamoto and Y. Tabata: “Degree of biological apatite c-axis orientation rather than bone mineral density controls mechanical function in bone regenerated using recombinant bone morphogenetic protein-2”, *J. Bone Miner. Res.*, **28** (2013), 1170-1179.
- T. Ishimoto, K. Yamada, H. Takahashi, M. Takahata, M. Ito, T. Hanawa and T. Nakano: “Trabecular health of vertebrae based on anisotropy in trabecular architecture and collagen/apatite micro-arrangement after implantation of intervertebral fusion cages in the sheep spine”, *Bone*, **108** (2018), 25-33.
- A. Matsugaki, G. Aramoto and T. Nakano: “The alignment of MC3T3-E1 osteoblasts on steps of slip traces introduced by dislocation motion”, *Biomaterials*, **33-30** (2012), 7327-7335.
- Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada and T. Nakano: “Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly”, *Biomaterials*, **209** (2019), 103-110.
- A. Takase, T. Ishimoto, R. Sukanuma and T. Nakano: “Surface residual stress and phase stability in unstable  $\beta$ -type Ti-15Mo-5Zr-3Al alloy manufactured by laser and electron beam powder bed fusion technologies”, *Additive Manufacturing*, **47** (2021), 102257.
- K. Hagihara and T. Nakano: “Control of Anisotropic Crystallographic Texture in Powder Bed Fusion Additive Manufacturing of Metals and Ceramics—A Review”, *Journal of Metals*, **74-4** (2022), 1760-1773.
- T. Ishimoto, K. Kawahara, A. Matsugaki, H. Kamioka and T. Nakano: “Quantitative Evaluation of Osteocyte Morphology and Bone Anisotropic Extracellular Matrix in Rat Femur”, *Calcif. Tissue Int.* **109** (2021), 434-444.
- T. Matsuzaka, A. Matsugaki and T. Nakano: “Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E2 signaling under oscillatory fluid flow stimuli”, *Biomaterials*, **279** (2021), 121203.
- H. Takahashi, T. Inoue, Y. Nakashima, K. Yokota, M. Ito, A. Matsugaki and T. Nakano: “Development and Clinical Application of a Spinal Fusion Device (UNIOS® PL spacer) that Promotes Bone Matrix Orientation”, *Materia*, **62** (2023), 58-60.

#### 代表者メールアドレス

高橋広幸 h.takahashi@teijin-nakashima.co.jp