

学位論文題名

Bone Ingrowth Fixation of Artificial Intervertebral Disc
Consisting of Bioceramic Coated Three-dimensional Fabric

(生体活性セラミックス処理三次元立体織物型人工椎間板と
椎体の結合に関する実験的研究)

学位論文内容の要旨

【緒言】

現在、不安定性脊柱の治療に最も汎用されている脊椎固定術は可動性を犠牲にし支持性のみを再建するため長期的には隣接椎間の変性を助長することが明らかとなってきた。そのため、脊柱が本来もつ可動性と支持性という二つの機能を同時に再建する方法として人工椎間板の開発が期待されている。

人工椎間板には多種多様な条件が必要とされる。なかでも人工椎間板と椎体との間に強固でかつ耐久性をもった固定を得ることは臨床応用に際し最も重要な条件と考えられる。われわれが開発を進めている三次元立体織物型人工椎間板(Three-dimensional fabric disc:以下3-DF disc)は、ヒト椎間板類似の生体力学的特性や優れた耐久性、生体適合性をもつことがすでに証明されている。これまでの動物実験では、生体活性セラミックスで処理したdisc表面に新生骨が進入し椎体と生物学的に癒合することが確認されているが、実際の固定強度やその耐久性についての検討はなされていない。

本研究の目的は1)ヒツジモデルを用いて3-DF discと椎体の結合強度を測定し、すでに椎体置換用インプラントとして臨床応用され高い骨結合能をもつことが報告されているApatite-Wollastonite含有ガラスセラミック(以下A-WGC)と椎体の結合強度と比較すること、2)椎間運動を許容した状態(動的環境下)における固定状態の変化を検討することである。

【材料と方法】

3-DF disc :

超高分子量ポリエチレン繊維束を直鎖状低密度ポリエチレンで被覆した生体適合性微細繊維(直径約400 μ m)を作製し、これをヒツジ椎間板の形状に合わせて三次元的に織り上げた(20 \times 17 \times 10mm)。さらに上下面には3mmの深度まで焼結水酸化アパタイト微小粉体(平均直径2.88 μ m)の吹きつけ処理を行った。

動物実験 :

実験には成羊20頭を使用し、うち16頭に3-DF discを用いた人工椎間板全置換術を(Group I)、4頭に固定強度の比較対照としてA-WGCブロック(20 \times 11 \times 10mm)を用いた椎体間固定術を行った(Group II)。手術は後腹腔腔進入にて腰椎を展開し、L2-L3およびL4-L5高位の2椎間について、それぞれのインプラントを用いた椎間板全置換術を行った。各椎間には初期固定としてKaneda SR one-rod systemを用いた内固定を行ったが、Group Iのうち6ヵ月以上経過観察した8頭16椎間(Group I-b)については固定が一時的なものとなるよう高強度吸収性ロッド(生体内移植後6ヵ月程度で強度が低下し折損する)で固定した。術後経時的に単純X線写真撮影を行い、インプラントの脱転や緩みの有無を観察した。Group Iは術後4,6ヵ月(Group I-a)、術後15, 24ヵ月(Group I-b)、Group IIは術後6ヵ月でそれぞれ4頭を屠殺した。各動物2椎間のうち1椎間を結合強度評価に、もう1椎間を界面の組織学的観察に無作為に振り分けた。

1. 結合強度評価 :

3-DF discと椎体の結合強度は引張り試験により評価した。試験は椎体-インプラント-椎体複合体について行い、MTS試験機を用いて上下の椎体を反対方向へ0.5mm/secの速度で垂直に引張り、得られた荷重-変位曲線から最大破断荷重を測定した。各群間の比較には最大破断荷重を破断面積で除した引張り強さ(MPa)を用いた。

統計学的検討はGroup I-a, I-bにおける経過観察期間毎の比較およびGroup I-a(3-DF群)6ヵ月とGroup II(A-WGC群)6ヵ月の比較について行った(unpaired t-test)。

試験後に矢状断面の肉眼的観察および走査型電子顕微鏡による破断面の観察を行い、破断様式を検討した。

2. 界面の組織学的観察：

非脱灰研磨硬組織矢状断標本を作製し、骨進入の有無、緩みの発生について光学顕微鏡による観察、評価を行った。

【結果】

経過観察中にインプラントの脱転や明らかな緩みを認めた例はなかった。Group I-bでは全例で内固定に用いた吸収性ロッドの折損と手術椎間の可動性が確認された。

1. 結合強度：

Group I-aの引張り強さ(Mean±SD)は術後4, 6ヵ月でそれぞれ 1.77 ± 0.61 , 1.79 ± 0.32 MPaと2ヵ月の間に有意な増減を認めなかった。Group I-a(3-DF群)6ヵ月の引張り強さはGroup II(A-WGC群)6ヵ月の引張り強さ 0.15 ± 0.04 MPaと比較すると有意に高かった($P < 0.05$)。Group I-bでは術後15ヵ月から24ヵ月にかけて 3.04 ± 1.00 MPaから 2.78 ± 0.11 MPaと若干の減少を認めたが、有意な変化ではなかった。Group I-b 15ヵ月の引張り強さはGroup I-a 6ヵ月の強さと比較し1.7倍高値であった。

破断様式は、3-DF群15ヵ月において椎体内での骨折を示した例が1例あったが、それ以外は全例界面での破断であった。走査型電子顕微鏡による観察では破断面に骨組織が観察され、人工椎間板の繊維間隙への進入が確認された。

2. 界面の組織学的観察：

接触面の50%以上で骨進入が認められたのは、Group I-a 4ヵ月では2/4例、6ヵ月では3/4例、Group I-b 15ヵ月、24ヵ月では全例であった。骨進入はセラミックスコーティングされた3-DF disc表面の数層以内にとどまり、3-DF disc内部の繊維間隙は線維性結合組織で充填されていた。

【考察】

これまでに開発された人工椎間板では、移植後に脱転や転位を起こすことが問題となっており、人工椎間板の開発においては結合強度の評価とその耐久性についての検討が不可欠と考えられる。

本実験により得られた3-DF discと椎体の結合強度は、A-WGCと椎体の結合強度や過去に報告された他の生体材料と骨との結合強度と比較しても高かった。また、経過観察期間中に脱転や大きな転位を起こした例はなかった。以上から、3-DF discは臨床応用に足る固定強度を獲得できる可能性が示唆された。

本実験の結果で興味深い点は、動的環境下においても結合強度が保たれ、組織学的にも界面の骨成熟が進んだことである。これらは界面における荷重増加に対応した骨リモデリングが起こったことを示していると考えられた。

3-DF discと椎体の結合様式は、内部へ三次元的に進入した骨組織と3-DF discの繊維とのメカニカルインターロッキングと考えられる。この結合様式により高い結合強度の獲得と、接触面積の増加による応力集中の回避が可能となる。その結果、長期的な固定性が期待できると考えられた。

本実験結果は3-DF discの臨床応用の可能性を十分裏付けるものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 三 浪 明 男

副 査 教 授 杉 原 平 樹

学 位 論 文 題 名

Bone Ingrowth Fixation of Artificial Intervertebral Disc Consisting of Bioceramic Coated Three-dimensional Fabric

(生体活性セラミックス処理三次元立体織物型人工椎間板と
椎体の結合に関する実験的研究)

椎間板機能を回復させるインプラントとして開発された生体活性セラミックス処理三次元立体織物型人工椎間板(Three-dimensional fabric disc:以下3-DF disc)は、椎体と生物学的に癒合することが確認されているが、その固定強度や耐久性についてはわかっていない。本研究の目的は、ヒツジモデルを用いて3-DF discと椎体の結合強度を測定し、すでに臨床応用され高い骨結合能をもつことが報告されているApatite-Wollastonite含有ガラスセラミック(以下A-WGC)と椎体の結合強度と比較すること、また動的環境下における固定状態の変化を検討することである。実験には成羊20頭を使用し、うち16頭に3-DF discを用いた人工椎間板全置換術を(Group I)、4頭に比較対照としてA-WGCブロックを用いた椎体間固定術を行った(Group II)。手術は左後腹膜腔進入にて腰椎を展開し、L2-L3およびL4-L5高位の2椎間について椎間板全置換術を行った。各椎間には初期固定としてKaneda SR one-rod systemを用いた内固定を行ったが、この際、Group Iのうち経過観察期間が6ヵ月以内の8頭16椎間(Group I-a)およびGroup IIは通常チタン製ロッドで、6ヵ月以上経過観察した8頭16椎間(Group I-b)は高強度吸収性ロッドで固定した。Group I-aは術後4、6ヵ月で、Group I-bは術後15、24ヵ月で、Group IIは術後6ヵ月でそれぞれ4頭を屠殺し、各動物1椎間を結合強度評価に、もう1椎間を界面の組織学的観察に無作為に振り分けた。結合強度評価は、引張り試験により行い、椎体-インプラント-椎体複合体を反対方向へ0.5mm/secの速度で垂直に引張り、得られた荷重-変位曲線から最大破断荷重を測定した。各群間の比較には最大破断荷重を破断面積で除した引張り強さ(MPa)を用いた。試験後に実体顕微鏡及び光学顕微鏡を用いて破断部位を確認し、走査型電子顕微鏡による破断面の観察も行った。界面の組織学的観察は非脱灰研磨硬組織矢状断標本を作製し、骨進入の有無、緩みの発生について光学顕微鏡による観察、評価を行った。経過観察中にインプラントの脱転や明らかな緩みを認めた例はなかった。引張り強さ(Mean±SD)は、

Group I-aでは術後4, 6ヵ月でそれぞれ 1.77 ± 0.61 , 1.79 ± 0.32 MPaと有意な増減を認めず, Group II 6ヵ月の引張り強さ 0.15 ± 0.04 MPaと比較して有意に高かった($P < 0.05$). Group I-bでは術後15ヵ月から24ヵ月にかけて 3.04 ± 1.00 から 2.78 ± 0.11 MPaと若干の減少を認めたが, 有意な変化ではなかった. 破断様式は, 3-DF群15ヵ月において椎体内での骨折を示した例が1例あったが, それ以外は全例界面で破断した. 走査型電子顕微鏡による観察では破断面のポリエチレン繊維間隙に骨組織の残存が確認された. 界面の組織学的観察において骨進入ありと判断されたのは, Group I-a 4ヵ月の2/4例, 6ヵ月の3/4例, およびGroup I-b 15ヵ月, 24ヵ月の全例であった. 骨進入は3-DF disc表層にとどまり, 内部の繊維間隙は線維性結合組織で充填されていた. 本実験における3-DF discと椎体の結合強度は, A-WGCと椎体の結合強度や過去に報告された他の生体材料と骨との結合強度と比較しても高値であり, 経過観察期間中に脱転や大きな転位を起こした例はなかったことから, 臨床応用に足る固定強度が得られている可能性が示唆された. 興味深い実験結果は, 動的環境下においても結合強度が保たれ, 組織学的にも界面の骨成熟が進んだことである. これは界面の荷重増加に対応した骨リモデリングによるものと考えられ, 生物学的癒合の有用性を支持する所見と考えられた. 組織学的には, 3-DF discと椎体の結合様式は内部へ三次元的に進入した骨組織と3-DF discの繊維とのメカニカルインターロッキングと考えられ, 高い結合強度と応力集中回避による骨吸収の抑制を可能にすると考えられた.

審査にあたり, 副査杉原教授より人工椎間板の生体内における剛性の変化について, 副査三浪教授より初期固定にかわる人工椎間板設計について, また, 主査安田(和)教授より人工椎間板自体の耐久性および臨床応用の見通しについて質問があった. これらに対して申請者は自己の研究結果と文献的知識に基づいて概ね妥当な回答を行った.

以上, 本研究は新しい人工椎間板と椎体の固定に関する独創的な研究であり, 人工椎間板臨床応用の可能性を明らかにした点で脊柱再建の分野に大きく寄与した. この実験結果を踏まえて, さらなる追加試験が行われれば, この人工椎間板の臨床応用が期待される.

審査員一同は, これらの成果を高く評価し, 大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した.