

学位論文題名

ハイブリッド型人工靭帯のための生体吸収性
人工繊維の評価に関する基礎的研究

学位論文内容の要旨

【目的】

現在損傷した靭帯を再建するために関節内、骨内、および骨外筋層下という異なる環境に対して、それぞれ最適な材料配置されるような非吸収性ハイブリッド型人工靭帯という概念が提唱され、臨床応用されている。その自家腱部は手術後6から12週で新生したSharpy繊維様組織によって骨と強固に固定される。このことは、ハイブリッド型人工靭帯の繊維部が骨内で永久的強度を保つ必要がなく、吸収性人工繊維に代えることのできる可能性を示唆している。しかし、これまで臨床使用されている吸収性人工繊維は短期で劣化してしまうので、人工靭帯には適さない。そこで、新しい吸収性人工繊維の開発が必要となる。その基礎として生体内劣化に関する研究が必要となるが、従来、生体内劣化に関する研究は、主として皮下に埋植する方法によってのみ行われており、骨内や関節内での調査はない。また、様々の径の繊維が用いられており、繊維の直径が劣化速度に与えられる影響も知られていない。本研究の目的は、第一に生体内埋植部位により吸収性高分子繊維の劣化速度が異なることを明らかにすること。第二に、臨床応用されている吸収性高分子繊維であるPolydioxanone繊維に関し、繊維径が劣化速度に与える影響を明らかにすること、第三にハイブリッド型人工靭帯に組み込んだPolydioxanone繊維が骨孔内治癒に与える影響を明らかにすることであり、これらを通して最終的に吸収性ハイブリッド型人工靭帯開発を見据えた新しい吸収性人工繊維の基礎的評価システムを確立することである。

【方法】

研究1：生体吸収性高分子繊維の劣化特性を評価するための計測システムの開発

生体内に埋植された材料の試験が可能な高精度の計測システムを開発し、臨床使用されているPolydioxanone系およびPolygractine系の処女材の破断荷重を調査した。また、加水分解による劣化特性を知るために、24本ずつを生理食塩水中に浸漬し、浸漬後1, 2, 3および6週で6本ずつ力学試験を行った。

研究2：生体内埋植部位が吸収性高分子繊維の劣化速度に与える影響。

雌成熟日本白色家兎48羽を使用した。第一のグループ24羽には3-0 Polydioxanone系を、第二のグループ24羽には3-0 Polygractine系を埋植した。同種の繊維が異なる生体内環境である皮下、関節内、骨内に埋植された。埋植後、1, 2, 3および6週で6羽ずつ屠殺し力学試験に供した。

研究3：吸収性人工高分子繊維の繊維径が劣化速度に与える影響。

雌成熟日本白色家兎48羽を使用した。24羽には3-0 Polydioxanone繊維を、皮下、関節内、骨内に埋植し、術後1, 2, 3および6週で6羽ずつ屠殺し力学試験に供した。繊維径の影響明らかにするため、残った24羽を使用し、12羽ずつの二つのグループに分け、グループIには、繊維径 $0.3 \pm 0.01\text{mm}$ のPolydioxanone繊維を骨髄内と皮下に埋植、グループIIには繊維径 $0.61 \pm 0.01\text{mm}$ のPolydioxanone繊維を同じ場所に埋植した。術後3および6週で6

羽ずつ屠殺し力学試験を行った。

研究4: Polidioxanone 繊維を組み込んだハイブリッド型人工靭帯の骨内挙動。

ビーグル成犬 12 頭を用いた。浅趾屈筋腱を採取し、二重折りにした端に Polydioxanone 糸で構成される2種類の人工靭帯のどちらか一方を通し、2種類のハイブリッド型靭帯を作成した。ハイブリッド型靭帯 A (A 群) には直径 0.01mm の Polydioxanone 糸を平織りにした幅 10mm のテープ状人工靭帯を用い、ハイブリッド型靭帯 B (B 群) には直径 0.6mm の Polydioxanone 糸 6 本を束ねた人工靭帯を用いた。各動物の左膝にハイブリッド型靭帯 A を、右膝には同 B を用い、ACL 再建術を行った。脛骨側は骨孔を作成し、自家腱部 15mm と人工靭帯部 20mm が通るようにした。直後に 5 頭を屠殺し、大腿骨-移植腱-脛骨複合体を摘出し、初期強度に関する力学的評価を行った。残りの 7 頭は、6 週後に屠殺し 5 頭を X 線学的評価と力学的評価に、2 頭を組織学的評価に供した。

【結果】

研究1: 繊維用把持具を開発し、延びも測定できる実験系を確立した。処女材の最大破断強度は Polydioxanone 糸 $36.5 \pm 1.2\text{N}$ 、Polygractine 糸 $42.8 \pm 1.0\text{N}$ であった。高分子吸収性繊維は生理食塩水中において経時的に劣化し、繊維の種類によって速度に差があった。

研究2: Polydioxanone 繊維の最大荷重は移植部位により劣化速度が異なり、骨内に埋植した繊維は、関節内、皮下に埋植した繊維と比較し有意に最大荷重が小さかった。Stiffness に関しても 1 週を除いて同様であった。生体内に埋植した繊維の最大荷重は生理食塩水中に浸漬した繊維と比較し、有意に小さかった。Polygractine 糸を生体内に埋植し 6 週経たものは劣化が激しく力学試験不可能だった。最大荷重は、2 週を除いて Polydioxanone 糸と同様であった。

研究3: Polydioxanone 繊維の最大破断強度は、時間および埋植部位に影響を与えられた。すなわち、各部位に埋植された Polydioxanone 繊維は有意に時間とともに劣化し、6 週時、骨内、皮下、関節内に埋植した繊維の最大破断強度は有意に生理食塩水中に浸漬した繊維と比較して小さかった。骨内に埋植した繊維の最大破断強度は、有意に他の部位より小さかった。細い繊維は太い繊維より劣化の割合が速かった。

研究4: A 群の人工靭帯部の骨孔面積は B 群より有意に大きかった。最大荷重、Stiffness とも両群に差がなかった。人工靭帯周囲に A 群では扁平な核を持つ密な繊維性肉芽組織の形成を認め、人工靭帯間には多数の多核巨細胞が浸潤していた。B 群では多核巨細胞を認めなかった。また B 群では、骨孔壁から中心部への広範囲な骨新生が認められた。

【考察】

人工靭帯を靭帯再建のために臨床応用する際骨内を通過させることが不可避である。したがって、骨内における劣化速度が皮下や関節内より有意に速いという本研究結果は、人工繊維の埋植実験に重要な情報を提供した。今後、靭帯再建術への臨床応用を意図した人工繊維の生体内劣化を評価する際には、皮下だけではなく、少なくとも骨内を含めた複数の環境において埋植試験を行うべきと考えられた。また、生体内は生理食塩水中に浸漬された繊維より劣化速度が速かったことより、生体内には吸収性人工繊維の加水分解を促進する何かが存在し、それが部位によって差があることが示唆された。繊維径に関しては、細い繊維の方が太い繊維より劣化割合が大きい事が明らかとなった。これは、劣化速度を速めるものが繊維の表面から芯に向かい影響を与えていることを示す。さらに、人工靭帯の強度を高めることを意図した時に、細い繊維を多量に使用するよりは、太い繊維を用い強度を高めた方が劣化には有利と考えられ、生体内に應用した際の骨内挙動よりも同様の結果が得られた。これらを通して吸収性ハイブリッド型人工靭帯開発を見据えた新しい吸収性人工繊維の基礎的評価システムを確立できた。

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 清 水 宏

学 位 論 文 題 名

ハイブリッド型人工靭帯のための生体吸収性 人工繊維の評価に関する基礎的研究

損傷した靭帯を再建するために最適な材料配置されるような非吸収性ハイブリッド型人工靭帯が開発され、臨床応用されている。その自家腱部は術後6から12週でSharpy 繊維組織によって骨と強固に固定される。このことは、ハイブリッド型人工靭帯の繊維部が骨内で永久的強度を保つ必要がなく、吸収性人工繊維に代えることのできる可能性を示唆している。しかし、臨床使用されている吸収性人工繊維は短期で劣化し、人工靭帯には適さない。そこで、新しい吸収性人工繊維の開発が必要となる。その基礎として生体内劣化に関する研究が必要となるが、従来、生体吸収性人工繊維の吸収速度は移植部位および繊維径にかかわらず一定であると考えられ、その評価は皮下埋植試験のみによって行われてきた。申請者は、関節内から骨孔内に移植されるハイブリッド型人工靭帯に組み込む生体吸収性人工繊維の評価システムを開発することを最終目的として、以下の基礎実験を行った。

生体内埋植部位が吸収性高分子繊維の劣化速度に与える影響を明らかにするため、雌成熟日本白色家兎48羽を使用した。第一のグループ24羽にはPolydioxanone 繊維を、第二のグループ24羽にはPolygractine 繊維を埋植した。各繊維を皮下、関節内、骨内に埋植し、埋植後、1, 2, 3 および6週で6羽ずつ屠殺し力学試験に供した。さらに加水分解と比較するため各繊維を37℃恒温生理食塩水中に浸漬し、同じ期間浸した後、6本ずつ取り出し力学試験を施行した。Polydioxanone 繊維の最大荷重は移植部位により劣化速度が異なり、骨内に埋植した繊維は、関節内、皮下に埋植した繊維に比較し有意に最大荷重が小さかった。Stiffness に関しても同様であった。生体内に埋植した繊維の最大荷重は生理食塩水中に浸漬した繊維と比較し、有意に小さかった。Polygractine 繊維に関しても、Polydioxanone 繊維とほぼ同様であった。次に、吸収性人工高分子繊維の繊維径が劣化速度に与える影響を調べるため、雌成熟日本白色家兎24羽を使用し、12羽ずつの二つのグループに分け、グループIには、繊維径 $0.3 \pm 0.01\text{mm}$ のPolydioxanone 繊維を骨内と皮下に埋植、グループIIには繊維径 $0.61 \pm 0.01\text{mm}$ のPolydioxanone 繊維を同じ場所に埋植した。術後3および6週で6羽ずつ屠殺し力学試験を行った。劣化割合は、3週、6週いずれの時期、皮下および骨内いずれの埋植部位においても、細い繊維は太い繊維より劣化速度が速かった。さらに、ビーグル成犬12頭を使用し、径の異なるPolygractine 繊維を組み込んだハイブリッド型人工靭帯を作成して移植実験を行い、繊維径の差が骨孔内治療に与える効果を調べた。ハイブリッド型人工靭帯移植に際しては、太径(0.6mm)の繊維周囲の骨孔内骨形成(治療)は細径(0.01mm)のそれより良好であった。

人工靭帯を靭帯再建のために臨床応用する際、骨内を通過させることが不可避である。したがって、骨内における劣化速度が皮下や関節内より有意に速いという本研究結果は、人工繊維の埋植実験に重要な情報を提供した。今後、靭帯再建術への臨床応用を意図した人工繊維の生体内劣化を評価する際には、皮下だけではなく、少なくとも骨内を含めた複数の環境において埋植試験を行うべきと考えられた。また、生体内は生理食塩水中に浸漬された繊維より劣化速度が速かったことより、生体内には吸収性人工繊維の加水分解を促進する何かが存在し、それが部位によって差があることが示唆された。繊維径に関しては、細い繊維の方が太い繊維より劣化割合が大きい事が明らかとなり、これまでの高分子材料学的常識を覆すものだった。さらに、臨床応用を考慮し、人工靭帯の強度を高めることを意図した時に、細い繊維を多量に使用するよりは、太い繊維を用い強度を高めた方が骨孔内骨形成（治癒）には有利と考えられた。

口頭発表の後、清水宏教授からは、骨内で吸収性繊維の劣化が早かった理由などについて、次いで、三浪明男教授からは、実験材料を選択した根拠などについて質問があった。さらに主査（安田）は、今後開発すべき人工繊維の必要条件などについて質問した。いずれの質問に対しても、申請者は自己の研究結果と参考文献を引用し、概ね妥当な解答を行った。

本研究は生体吸収性人工繊維の生体内劣化速度が埋植部位や繊維径に影響されること、繊維の早期吸収がそのまま骨孔内骨形成（治癒）をもたらすものではないことなど、従来の常識を覆す事実を発見し、今後の生体吸収性人工繊維の評価システムの開発に重要な情報を与えたと考えられる。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。