

学位論文題名

A Biomechanical and Histological Evaluation of a Bioresorbable Lumbar Interbody Fusion Cage

(生体内吸収性腰椎椎体間固定ケージの生体力学的組織学的研究)

学位論文内容の要旨

【はじめに】後方進入椎体間固定術 (以下 PLIF) は、その良好な短期成績から広く普及している。しかし、その長期成績には不明な点も多い。チタンをはじめとした金属製のケージはその剛性の高さ故、除負荷による骨形成への影響やケージの沈下が懸念される。また、ケージ内の骨癒合状況がレントゲンで確認できないという欠点もある。一方、カーボンファイバ製ケージ (以下 CFC) はレントゲン透過性であるが、カーボン粉末がもたらす問題も指摘されている。さらに、金属製ケージも CFC も生体活性がなく、ケージそのものは周囲の骨と化学的に結合することはない。1996年、未焼結のハイドロキシアパタイトとポリ L 乳酸を化合し特殊な鍛造製法により作成される高強度で生体活性と生体内吸収性を有する材料 (F-u-HA/PLLA) が開発された。F-u-HA/PLLA を用いた腰椎椎体間固定ケージに関する生体外実験ではその優れた生体力学的特徴が証明された。本生体内実験の目的はこの F-u-HA/PLLA ケージを従来法である自家腸骨移植 (以下 AIB) や CFC と比較して、レントゲン学的、生体力学的、組織学的にその椎間癒合能を評価することである。

【方法】成羊 25 頭にチタン製椎弓根スクリューシステムによる内固定を併用した 1 椎間 (L2/3) の後方進入腰椎椎体間固定術を施行した。椎体間に移植したインプラントにより AIB 群 (n=7)、CFC 群 (n=9)、F-u-HA/PLLA ケージ群 (n=9) の 3 群に分けた。3 種類とも外径は同一とし、そのうち 2 種類のケージ内には局所から採取した自家海綿骨を粉碎して充填した。全頭術後 120 日で屠殺し、腰椎を摘出した。併用した内固定金属を抜去した後、冠状断 CT を撮影した。3 次元的に骨癒合状態を評価できるように冠状断 CT 像を用いたスコア (CT fusion score) を考案し、ケージ内とその周囲の骨癒合状況を詳細に評価した。次に pure moment 負荷による固定椎間の角度可動域を測定した。さらに組織学的評価を行った。脱灰標本と非脱灰標本により骨癒合状況、インプラント界面、炎症細胞の有無などを詳細に観察した。

【結果】圧潰、脱転した F-u-HA/PLLA ケージはなかった。平均 CT fusion score は AIB 群 33.3、CFC 群 35.0、F-u-HA/PLLA ケージ群 33.6 であり、3 群間に統計学的有意差はなかった。pure moment 負荷下における固定椎間可動域についても 3 群間に統計学的有意差は無かった。椎間可動域と CT fusion score は強い相関関係にあった。脱灰標本における組織学的評価において CFC と F-u-HA/PLLA ケージ周囲に炎症細胞は認めなかった。F-u-HA/PLLA ケージは周囲の骨と直接に介在組織なしに接触していたのに対し、CFC は非炎症性の厚い線維性組織に覆われていた。非脱灰標本において F-u-HA/PLLA ケージの表面に骨稜の侵入している部分を認めた。

【考察】F-u-HA/PLLA は生体活性生体内吸収性であり、生体活性セラミックと高分子ポリマーの化合物としては最高の力学的強度を持つ。これらの特徴からこの材料の脊柱用イ

ンプラントへの応用が期待されてきた。既に行われている椎体間固定用 F·u·HA/PLLA ケージの生体外における力学試験において F·u·HA/PLLA ケージは圧縮・疲労試験の両方で広く臨床利用されている CFC を凌ぐことが示された。本生体内実験で F·u·HA/PLLA ケージは脊柱という生体力学的に高負荷の条件下においても F·u·HA/PLLA ケージは圧潰、脱転しないことが分かった。また、CT fusion score を用いたレントゲン学的評価において F·u·HA/PLLA ケージは AIB や CFC と同等の椎間癒合能を持つことが示された。固定椎間の可動域の計測により、生体力学的にも F·u·HA/PLLA ケージは AIB や CFC と同等の椎間癒合能を持つことが示された。組織学的評価において CFC は非炎症性の厚い線維性組織に覆われていたのに対し、F·u·HA/PLLA ケージは周囲の骨と直接に介在組織なしに接触しており、さらに注目すべきはそのケージの表面に骨稜の侵入を認めたことである。これは F·u·HA/PLLA の強い骨伝導能を示唆するものと考えられた。

【結論】F·u·HA/PLLA ケージの椎体間固定用インプラントとしての可能性が立証された。F·u·HA/PLLA ケージを用いた椎体間固定はレントゲン学的、生体力学的、組織学的に骨癒合が確認され、その椎間癒合能は AIB や CFC と同等あるいはそれを超えるものであった。また、周囲の骨組織と介在組織なしに接し、炎症反応を伴わずに緩徐に吸収され骨組織に置換される点において既存の CFC に勝ると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則
副 査 教 授 岩 永 敏 彦
副 査 教 授 三 浪 明 男

学 位 論 文 題 名

A Biomechanical and Histological Evaluation of a Bioresorbable Lumbar Interbody Fusion Cage

(生体内吸収性腰椎椎体間固定ケージの生体力学的組織学的研究)

学位論文は高強度生体活性生体内吸収性材料による脊椎椎体間固定ケージの生体内実験に関するものである。後方進入腰椎椎体間固定術（以下 PLIF）は、その良好な短期成績から広く普及しているが、金属ケージは高剛性であり、除負荷による骨萎縮やケージの沈下が懸念される。カーボンファイバーケージ（以下 CFC）は炭素粉末の問題が指摘されている。さらに、金属製ケージも CFC も生体活性がなく、周囲の骨と化学結合することはない。1996 年、未焼結のハイドロキシアパタイト（HA）とポリ L 乳酸（PLLA）を化合し特殊な鍛造製法により作成される高強度生体活性生体内吸収性材料（F-u-HA/PLLA）が開発された。F-u-HA/PLLA は生体活性セラミックと高分子ポリマーの化合物としては最高の力学的強度を持つ。本実験の目的はこの F-u-HA/PLLA ケージを従来法である自家腸骨移植（以下 AIB）や CFC と比較して、レントゲン学的、生体力学的、組織学的にその椎間癒合能を評価することである。成羊 25 頭に 1 椎間（L2/3）の PLIF を施行した。椎体間に移植したインプラントにより AIB 群（n=7）、CFC 群（n=9）、F-u-HA/PLLA ケージ群（n=9）の 3 群に分けた。3 種類とも外径は同一とし、そのうち 2 種類のケージ内には局所から採取した自家海綿骨を粉碎して充填した。全頭術後 120 日で屠殺し、腰椎を摘出した。3 次元的に骨癒合状態を評価できるように冠状断 CT 像を用いたスコア（CT fusion score）を考案し、ケージ内とその周囲の骨癒合状況を詳細に評価した。次に pure moment 負荷による固定椎間可動域（ROM）を測定した。さらに組織学的評価を行った。圧潰、脱転した F-u-HA/PLLA ケージはなかった。平均 CT fusion score は 3 群間に統計学的有意差はなかった。ROM についても 3 群間に統計学的有意差はなかった。組織学的評価にお

いて F-u-HA/PLLA ケージは周囲の骨と介在組織なしに直接接触し、ケージ表面に骨稜の侵入を認めたのに対し、CFC は非炎症性の厚い線維性組織に覆われていた。本生体内実験で F-u-HA/PLLA ケージは脊柱という生体力学的に高負荷の条件下においても圧潰、脱転しないことが確認された。また、レントゲン学的、生体力学的に F-u-HA/PLLA ケージは AIB や CFC と同等の椎間癒合能を持つことが示された。組織学的評価では F-u-HA/PLLA ケージの高い生体活性が証明された。これらの結果より F-u-HA/PLLA ケージの椎体間固定用インプラントとしての可能性が立証された。

学位論文公开发表では、副査の岩永敏彦教授から F-u-HA/PLLA の化学的組成についての質問があり、申請者は未焼結の HA と PLLA を化合し特殊な鍛造製法により作成される材料であると回答した。さらに F-u-HA/PLLA ケージの表面に骨組織の侵入を認めたことの意義について質問があり、申請者は強い骨伝導能を示唆すると回答した。最後に生体活性ケージの周囲にも部分的に線維性組織が介在することについての質問があり、申請者は微細運動により生じる線維性組織の可能性を述べ、材料特性としての生体活性は CFC と比較して検討するべきであると回答した。次いで主査の安田和則教授より椎体間固定の骨癒合様式についての質問があり、申請者はケージ内の骨癒合が完成した後ケージ外の骨癒合が起こると回答した。さらに、生体活性材料の吸収期間についての質問があり、申請者は Ishii らの家兎大腿骨内に埋入した同材料の長期観察研究を引用し、本ケージが完全に吸収されるには長期の時間を要すると回答した。最後に副査の三浪明男教授より HA と PLLA の化合比とその力学強度、吸収速度についての質問があり、申請者は化合比でそれらの材料特性が変化することを回答し、本実験に用いられている材料は質量比 40%の HA を含有するものであるとも回答した。さらに、最終的に骨に置換されることが本ケージの目的であるのかという質問があり、申請者はケージの第一の目的は安全・確実な椎体間癒合であり、その後骨に置換されることは生体力学的側面や臨床使用における合併症の減少等において有益であると回答した。

この論文は、高強度生体活性生体内吸収性材料を用いた椎体間固定用ケージの最初の生体内実験であり、椎体間固定用ケージのみならず脊椎インプラントへの臨床応用につながる重要な研究である点で高く評価され、今後臨床応用される可能性が高いことを考慮するにあたり、長期観察実験などさらなる研究が期待される。

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。