

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17201  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K12786  
研究課題名(和文) 銀 - ハイドロキシアパタイト複合体をコーティングした新規脊椎インプラントの開発

研究課題名(英文) Development of a silver-coated spinal implant

研究代表者  
森本 忠嗣 (Tadatsugu, Morimoto)  
佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：10448467  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腰椎椎体間固定術後の感染を低減させるため、椎体間ケージに銀 - ハイドロキシアパタイト(Ag-HA)をコーティングした。本研究では、脊椎椎体間における銀の骨伝導能への影響と脊髄神経への毒性について調査した。非コーティング、HAコーティング、Ag-HAコーティングの3種のケージを用意し、10週齢Sprague-Dawleyラットに腰椎前方固定術を行った。術後8週で屠殺しマイクロCTおよび病理組織検査で骨伝導能を調査した。神経毒性の評価は、術前および術後1,2,4,8週に神経学的検査を行った。Ag-HAコーティングは椎体間において術後の骨伝導能を阻害せず、銀による神経毒性も認めなかった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Ag-HAコーティング椎体間ケージの安全性および骨伝導能を評価したものである。研究結果は、脊椎手術の術後感染への対策の一つとして、Ag-HAコーティング椎体間ケージが利用できる可能性を示唆するものであった。今後、椎体間におけるAg-HAの抗菌性について詳細な検討が必要である。また、本研究で用いたラット腰椎前方固定モデルは、人間に対する腰椎椎体間固定術と近い形での動物実験を小型動物で再現できた点で新規性を有するものである。中型、大型動物に比べて倫理的問題が少なく経済的であり、今後の脊椎分野における基礎研究にも使用できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：One of the most common complications in spinal surgery is postoperative infection after lumbar interbody fusion. We prepared a silver-containing hydroxyapatite (Ag-HA), which consists of highly osteoconductive HA interfused with silver, using the thermal-spray method. We aimed to evaluate the osteoconductivity and neurotoxicity of an Ag-HA coated cage in a rat anterior lumbar interbody fusion model. In this study, 8 weeks after implantation of the Ag-HA coated titanium cage into the lumbar intervertebral space of rats, micro-computed tomography (CT) showed that Ag-HA coated cages promote bony fusion as well as titanium- and HA-coated cages. Behavioral examination demonstrated that there were no neurotoxic effects caused by Ag-HA. Therefore, the Ag-HA coated cage is osteoconductive and may be safe for utilization in the intervertebral space.

研究分野：整形外科学

キーワード：脊椎 インプラント 銀 ハイドロキシアパタイト 骨伝導能 神経毒性

## 1. 研究開始当初の背景

腰椎椎体間固定術は脊椎の変性疾患や外傷、腫瘍などの様々な疾患に対する効果的な手術方法であり、変性疾患に対する腰椎固定術の手術件数は2004年から2015年にかけて62.3%増加したと報告されている。高齢化に伴って、今後も手術件数の増加が予想されている。一方で、脊椎手術の術後感染は深刻な合併症であり、椎体間固定術後の感染率は1.5~7.2%と報告されている。感染によりインプラントの抜去が必要となることもあり、身体的、経済的に大きな負担となる。術後感染を予防するために、インプラントに抗菌性を有する物質をコーティングする試みがなされているが、我々は銀に着目した。しかし銀は骨芽細胞に対して毒性があり、術後の骨形成には不利と考えられていた。当科では、銀をハイドロキシアパタイトと合わせてチタンインプラントに溶射することで、銀の抗菌作用とハイドロキシアパタイトの骨伝導能を併せ持つコーティングを可能にした。これまで人工股関節にこの技術を用い、優れた成績を報告してきた。

ついで、この技術の脊椎領域への応用を考え、銀ハイドロキシアパタイト(Ag-HA)をコーティングした腰椎椎体間ケージを開発した。

## 2. 研究の目的

本研究では、ラットモデルを用いて、Ag-HAをコーティングした椎体間ケージの骨伝導能と神経毒性を調査した。

## 3. 研究の方法

### (1) ラットに対する手術

Sprague-Dawley (SD) ラット (10 週齢、雄) 48 匹を用い、無作為に 16 匹ずつチタンケージ群、ハイドロキシアパタイト (HA) コーティングチタンケージ群、Ag-HA コーティングチタンケージ群の 3 群に分類した。三種混合麻酔薬による腹腔内麻酔および術前抗菌薬の投与を行ったのち、腹部正中を切開して展開した。腹腔内臓器をよけ、腰椎椎体に前方からアプローチし、椎間板および椎体終板を切除後、椎体間ケージを椎間板腔に挿入し、前方よりプレートで椎体間固定を行った (図 1)。腹膜および皮膚を縫合し手術を終了した。



図 1. 術中写真

### (2) 骨伝導能の評価

術後 4 週で各群 3 匹を、術後 8 週で残りの各群 13 匹を屠殺し、固定した範囲の腰椎を摘出、マイクロ CT を撮影した。椎体間ケージ周囲に領域を作成し、領域内の骨体積の比率 (BV/TV, Bone volume/Total volume) を測定した。また、術後 8 週経過観察したラットから各群 3 匹に対して病理組織検査を行い、矢状断におけるケージ周囲の骨接触率ならびに骨形成率を計測し、比較を行った。

### (3) 神経毒性の評価

術前および術後 1, 2, 4, 8 週の各段階で神経学的評価を行った。運動機能評価として、傾斜面に対する姿勢保持を評価する Inclined plane test を、感覚機能評価として、後肢の刺激に対する反応を評価する Toe pinch test を行った。また、術後 8 週で屠殺したラットの脊椎、脊髄の病理組織検査も行った。

## 4. 研究成果

術後 4 週および 8 週のマイクロ CT で BV/TV を測定したところ、3 群間で有意差は認められなかった (図 2)。術後 8 週の病理組織検査では、HA 群および Ag-HA 群において、Ti 群に比べケージ周囲の骨接触率が有意に高かった。骨形成率は 3 群間に有意差は認められなかった (図 3, 4)。

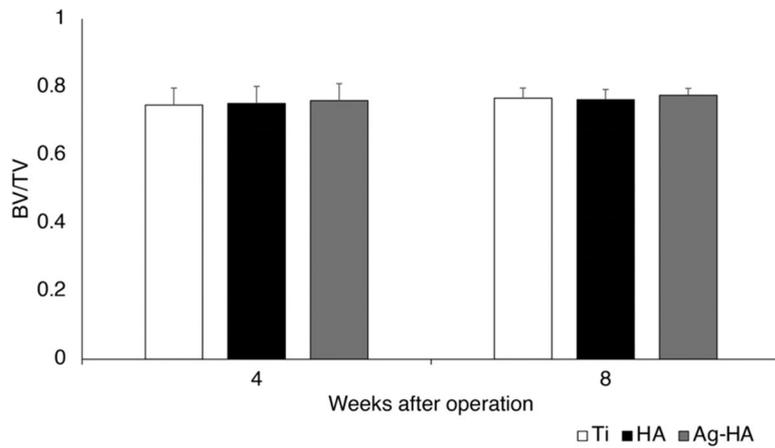


図 2. 術後 4 週、8 週における BV/TV (骨体積/総体積) の比較

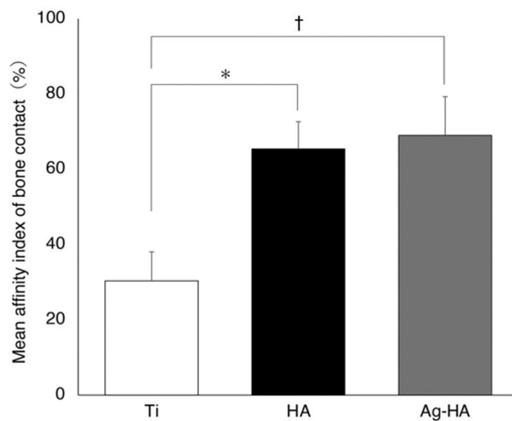


図 3. 術後 8 週 ケージ周囲の骨接触率

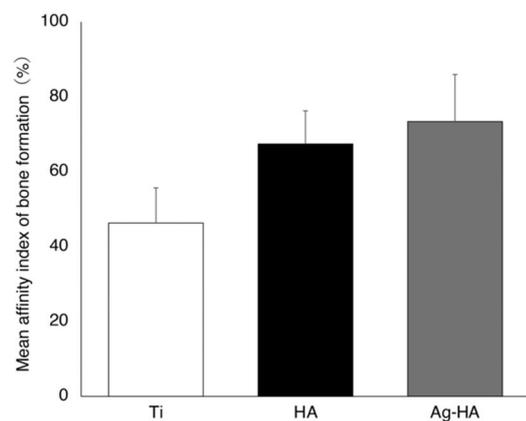


図 4. 術後 8 週 ケージ周囲の骨形成率

神経毒性について、Inclined plane test および Toe pinch test では検査したそれぞれの週数で、3 群間に有意差を認めなかった。また、病理組織検査においても、脊髄に変性や壊死、銀の沈着などの所見は認めなかった (図 5)。

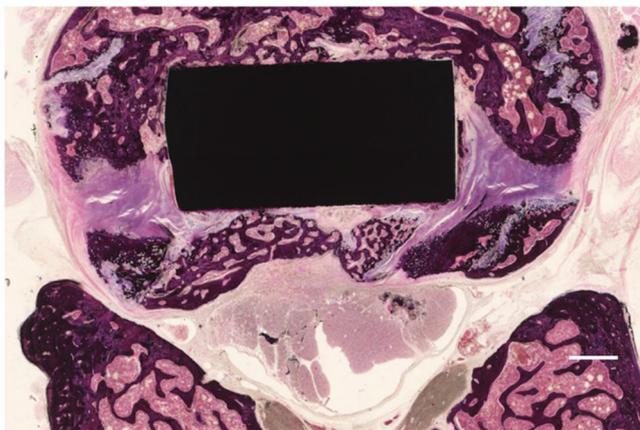


図 5. 術後 8 週 病理組織画像

以上の結果より、Ag-HA コーティング椎体間ケージは、椎体間において良好な骨伝導性を有しており、かつ銀による直接的な神経への毒性も認められなかった。Ag-HA コーティングの抗菌性については長管骨において既に証明してきており、Ag-HA コーティング椎体間ケージは、脊椎椎体間固定術後の感染を低減しうる可能性がある。今後、腰椎椎体間における抗菌性についてもさらなる研究を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morimoto Tadatsugu, Hirata Hirohito, Eto Shuichi, Hashimoto Akira, Kii Sakumo, Kobayashi Takaomi, Tsukamoto Masatsugu, Yoshihara Tomohito, Toda Yu, Mawatari Masaaki	4. 巻 58
2. 論文標題 Development of Silver-Containing Hydroxyapatite-Coated Antimicrobial Implants for Orthopaedic and Spinal Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 519 ~ 519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina58040519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 8件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Nakashima T, Morimoto T, Tsukamoto M, Hashimoto A, Kii S, Miyamoto H, Sonohata M, Mawatari M
2. 発表標題 Osteoconductivity And Neurotoxicity Of Silver-containing Hydroxyapatite Coating Cage For Rat Spinal Inter Body Fusion
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2022 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本忠嗣、前田和政、吉原智仁、中島武馬、平田寛人、小林孝巨、馬渡正明
2. 発表標題 抗菌性を有する新規脊椎椎体間ケージの開発
3. 学会等名 第140回 西日本整形災害外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本忠嗣、前田和政、吉原智仁、中島武馬、平田寛人、小林孝巨、馬渡正明
2. 発表標題 抗菌性を有する新規脊椎椎体間ケージの短期治療成績
3. 学会等名 第14回 東北MIS研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣、塚本正紹、吉原智仁、馬渡正明
2. 発表標題 抗菌インプラントの開発から商品化まで
3. 学会等名 第30回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和政、森本忠嗣、吉原智仁、馬渡正明
2. 発表標題 腰椎後方椎体間固定術におけるAg-HAコーティングチタンケージの短期成績
3. 学会等名 第94回 日本整形外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本正紹、森本忠嗣、吉原智仁、前田和政、會田勝広、馬渡正明
2. 発表標題 銀含有ハイドロキシアパタイト（Ag-HA）コーティングケージを使用した腰椎後方椎体間固定術の短期成績（会議録）
3. 学会等名 第143回 西日本整形災害外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島武馬、記伊祥雲、橋本哲、森本忠嗣、園畑素樹、馬渡正明、宮本比呂志
2. 発表標題 銀ハイドロキシアパタイトをコーティングした椎体間ケージの腰椎椎体間における骨癒合能と神経毒性の検討
3. 学会等名 第36回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 整形外科領域における抗菌インプラントReview：術後感染と骨粗鬆症対策
3. 学会等名 大分県脊椎外科症例検討会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 脊椎疾患と股関節疾患の関連：Hip-spine syndromeから感染対策まで
3. 学会等名 第65回 北海道脊椎脊髄疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 新規脊椎椎体間ケージの開発
3. 学会等名 第36回 日本脊髄外科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 当科の脊椎外科診療の最近の取り組み：抗菌とXR技術を中心に
3. 学会等名 第7回 九州大学筑後脊椎外科研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島武馬、記伊祥雲、橋本哲、森本忠嗣、園畑素樹、馬渡正明、宮本比呂志
2. 発表標題 銀ハイドロキシアパタイトをコーティングした椎体間ケージの腰椎椎体間における骨癒合能と神経毒性の検討
3. 学会等名 第36回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakashima T, Morimoto T, Tsukamoto M, Hashimoto A, Kii S, Miyamoto H, Sonohata M, Mawatari M
2. 発表標題 Osteoconductivity And Neurotoxicity Of Silver-containing Hydroxyapatite Coating Cage For Rat Spinal Inter Body Fusion
3. 学会等名 Orthopaedic Research Society 2022 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本忠嗣、前田和政、吉原智仁、中島武馬、平田寛人、小林孝巨、馬渡正明
2. 発表標題 抗菌性を有する新規脊椎椎体間ケージの短期治療成績
3. 学会等名 第14回 東北MIS研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣、塚本正紹、吉原智仁、馬渡正明
2. 発表標題 抗菌インプラントの開発から商品化まで
3. 学会等名 第30回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和政、森本忠嗣、吉原智仁、馬渡正明
2. 発表標題 腰椎後方椎体間固定術におけるAg-HAコーティングチタンケージの短期成績
3. 学会等名 第94回 日本整形外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚本正紹、森本忠嗣、吉原智仁、前田和政、會田勝広、馬渡正明
2. 発表標題 銀含有ハイドロキシアパタイト（Ag-HA）コーティングケージを使用した腰椎後方椎体間固定術の短期成績（会議録）
3. 学会等名 第143回 西日本整形災害外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 整形外科領域における抗菌インプラント Review: 術後感染と骨粗鬆症 対策
3. 学会等名 大分県脊椎外科症例検討会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 脊椎疾患と股関節疾患の関連：Hip-spine syndromeから感染対策まで
3. 学会等名 第65回 北海道脊椎脊髄疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 新規脊椎椎体間ケージの開発
3. 学会等名 第36回 日本脊髄外科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本忠嗣
2. 発表標題 当科の脊椎外科診療の最近の取り組み：抗菌とXR技術を中心に
3. 学会等名 第7回 九州大学筑後脊椎外科研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島武馬、橋本哲、森本忠嗣、園畑素樹、馬渡正明、宮本比呂志
2. 発表標題 ラットでの腰椎前方固定術モデルの開発
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山田浩司、一般社団法人OrthoSupport（分担執筆 森本忠嗣）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 OrthoSupportの 整形外科手術部位感染対策	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮本 比呂志  (Miyamoto Hiroshi)  (40229894)	佐賀大学・医学部・教授    (17201)	
研究分担者	東藤 貢  (Todo Mitsugu)  (80274538)	九州大学・応用力学研究所・准教授    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関