

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10812

研究課題名(和文) 動的安定性と抗感染性を有する長寿命型脊椎固定インプラントに関する基礎検討

研究課題名(英文) Basic research for a long-life spinal implant providing dynamic stability and anti-infective property

研究代表者

大島 寧 (Oshima, Yasushi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50570016

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、「動的スクリューによるメカニカルストレスに対する衝撃耐久性」と「MPCポリマーの表面処理による耐摩耗性と表面の細菌付着・バイオフィーム形成抑制効果」を有する長寿命型脊椎固定インプラントを創出するための基礎研究を行った。具体的には、インプラントを構成する部品及び組み立て品の機械的特性、摩擦・耐摩耗特性、耐久性の評価を行い、何れも製品に求められる特性を満たしていることを確認した。また、MPC処理により摩擦・耐摩耗特性が劇的に改善すること、細菌付着・バイオフィーム形成が抑制されることを明らかにした。以上の研究成果は、本技術の実用化を推進する確信を得るに十分な結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の到来に伴い、腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症、骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折に代表される脊椎変性疾患の患者数は増加の一途をたどっており、脊椎インプラントによる脊椎固定術の重要性が高まっている。本研究成果により、1) 脊椎固定術後の椎体骨折や隣接椎間の破綻、2) インプラントの「脱転・破損」、3) 表面への細菌付着に続発する「感染」といった脊椎固定術の深刻な合併症を防ぐことが可能となり、患者のADL・QOLを改善し、健康寿命を延伸する医療機器となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：To create a long-life spinal implant providing dynamic stability and anti-infective property, we have proposed a new and safer method for constructing a nanometer-scale modified surface by the photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC). In this study, we have successfully demonstrated, wear-resistance and anti-infectiousness of the novel spinal implant surface. From the results of this study, we concluded that the MPC-grafting will bring a novel spinal implant in the field of spine surgery.

研究分野：医歯薬学

キーワード：医療・福祉 運動器 脊椎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 【社会的背景】

超高齢社会の到来に伴い、腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症、骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折に代表される脊椎変性疾患の患者数は増加の一途をたどっている。我が国の平成 25 年度国民生活基礎調査によると、国民の有訴率において腰痛が男性で第 1 位、女性で第 2 位であり、相当数の脊椎変性疾患罹患患者がいると考えられている。さらに、要支援者の 20.7%が関節疾患(第 1 位)および 14.6%が骨折・転倒(第 3 位)であり、脊椎変性疾患や骨粗鬆症といった運動器疾患が高齢者の ADL・QOL 低下の重要な原因として位置付けられている。したがって、これらの疾患への対策は社会的にさらに重要となっていくことが予想される。

脊椎変性疾患に対する治療は、鎮痛剤や神経ブロック療法などの対症療法が第一選択であるが、これらの治療で限界がある場合には手術治療が行われる。麻酔や周術期管理の進歩に伴い、近年では 70 代後半から 80 代の患者に対して手術治療を行うことも珍しくなくなってきた。手術治療の最大のメリットとしては腰痛、下肢痛などの疼痛を緩和し、下肢筋力を増加しうることである。さらに、骨粗鬆症による椎体骨折がある場合や、すべり症あるいは変性側弯症などの脊椎不安定性を伴う場合などには、インプラントを用いた脊椎固定術を行うことで強固な脊椎支持性を得ることができる。このため、患者の ADL・QOL を改善し、健康寿命を延伸する優れた術式として手術件数が増加しており、国内の市場規模は約 350 億円と、人工股関節、人工膝関節と同等のレベルまで急伸している。一方、1)脊椎固定術術後の椎体骨折や隣接椎間の破綻、2)インプラントの「脱転・破損」、3)表面への細菌付着に続発する「感染」は深刻な合併症である。

### 【国内・国外の研究動向及び位置づけ】

脊柱は本来可動性を有し、日常生活動作で脊柱にかかるメカニカルストレスを緩衝しているが、脊椎固定術では椎体間を完全に固定するため、応力が椎体、スクリュー、スクリュー/ロッド締結部に集中しやすい。結果として隣接椎間の力学的破綻やインプラントの「脱転・破損」がしばしばみられる(Goldstein et al. Neurosurgery, 2015)。また、骨粗鬆症により骨の弱くなった患者では過度のストレスにより椎体自体や、隣接椎体の骨折が懸念される(Karthikeyan et al. Spine J, 2011)。

インプラントの感染は、表面への細菌付着とこれに続発するバイオフィーム形成によって惹起される。細菌はバイオフィーム内において抗菌薬や免疫反応から保護されるため、定着した菌を外科的に除去するまでは感染を繰り返すことが多い(Costerton et al. Science, 1999)。日本整形外科学会学術プロジェクト研究の結果では脊椎インストゥルメンテーション手術での感染の発生率は 3.73%と、人工関節のそれと比較して数倍高値となっている。感染の沈静化に難渋するばかりでなく、脊椎変形や神経症状の出現を来す恐れがある重篤な合併症である。

これらの合併症への対策として、前者については、スクリューヘッドを可動式にする(Chilling et al, Euro Spine J, 2011)、あるいは柔らかい素材を用いる(Gornet et al, J Biomech Eng, 2011)ことなどで、強度を弱くして固定する方法が報告されているが、そのバランスが難しく、また、スクリューヘッド可動部での摩耗が問題になっている。後者については、銀イオン(Konishi et al, J Mater Sci Mater Med, 2013)やヨード(Tsuchiya et al, J Orthop Sci, 2011)などのコーティングによる抗菌作用が報告されており、臨床試験が行われている。

## 2. 研究の目的

申請者らは平成 9 年度基盤研究 B を通じて、生体細胞膜類似構造を有する合成リン脂質、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーを創出し、1)生体親和性に優れ、異物反応を惹起しないこと、2)細胞接着と活性化・タンパク質吸着を抑制すること、3)表面に水和潤滑ゲル層を形成し潤滑特性に優れること(Nature Mater, 2004)を明らかにした。これらの特質を生かし、様々な先端医療デバイスへの応用研究を行っているが、例えば MPC をポリエチレン表面に結合させる技術(MPC 処理)を搭載した人工股関節は、2011 年より実用化し、既に 5 万 3 千件以上の手術が行われている。治験症例は手術後 10~12 年を経過し、良好な摩耗特性を示すとともに、感染を含むインプラントに由来する合併症を起こしていない(J Orthop Res, 2017)。申請者らは、この人工股関節の臨床成績により実証された MPC の潤滑特性を可動性脊椎インプラントの摺動部に応用することで、「動的インプラントの摩耗」の問題を克服できると着想した。また、MPC の細胞接着・蛋白質吸着を抑制する効果により、インプラント表面への細菌付着とバイオフィーム形成を阻止できると考えた。

本研究の目的は、脊椎インストゥルメンテーション手術に用いるインプラントの耐用年数(寿命)を延長するイノベーションとして、「動的スクリューによるメカニカルストレスに対する衝撃耐久性」と「生体親和性ポリマーによるナノ表面処理による摺動面の耐摩耗性とインプラント表面の細菌付着・バイオフィーム形成抑制効果」を有する長寿命型脊椎固定インプラントを創出するための基礎研究を行うことである。医工・産学の連携研究により、患者の ADL・QOL

を改善し、健康寿命を延伸する医療機器の創出を目指す。

### 3. 研究の方法

#### インプラントの機械的特性の評価

##### 1) 樹脂材料の評価：

インサート、セットスクリューに用いる樹脂材料について、材料の引張特性(ISO 527)、表面硬度(ASTM D2240)、クリープ変形特性(ASTM D621)から、機械的特性を評価した。

##### 2) 摩擦・耐摩耗特性の評価(ASTM F732-00)：

ボーンスクリューヘッドの金属材料と MPC 処理/未処理の樹脂材料を組み合わせ評価した。

##### 3) インプラントに求められる力学的特性の評価：

ロッド/スクリューアセンブリ間の固定性、ボーンスクリューの可動性、組立品の繰り返し曲げに対する耐久性などを評価した。

#### インプラントの形状・デザインの検討

##### 1) 三次元 CAD ソフトウェアを用いた設計・評価：

インプラント形状のデザイン、有限要素解析(FEA)のための腰椎モデルを作製して評価を行った。

##### 2) インプラント実機を用いた試験：

実機のモデルを作製し、セットスクリューの締結トルクについて検討した。

#### インプラント表面の細菌付着・バイオフィーム形成抑制効果の検討

PE、架橋 PE(CLPE)、ビタミン E 添加 CLPE(CLPE+E)、PEEK、チタン合金製のディスク(MPC 処理有/無)を作製した。24 穴プレート中に試験片を配置し、細菌を播種した。37 °Cにて静置環境下/流動環境下で培養後試験片を回収し、細菌付着・バイオフィーム形成抑制効果を評価した。

### 4. 研究成果

#### インプラントの機械的特性の評価

##### 1) 樹脂材料の評価：

システムに用いる樹脂材料の候補として、未処理の PE、CLPE、CLPE+E、PEEK ならびに MPC 処理を施した CLPE、CLPE+E、PEEK の計 7 群について、何れも製品に求められる機械的特性を満たしていることを確認した。

##### 2) 摩擦・耐摩耗特性の評価(ASTM F732-00)：

ボールオンプレート摩擦試験機を用いた往復摺動試験により静摩擦係数・動摩擦係数を計測して摩擦特性を、ピンオンディスク摩耗試験機を用いた多方向摺動試験における重量摩耗測定、デジタルマイクロスコープ・走査型レーザー顕微鏡(LSM)観察、非接触式超精密表面性状測定、マイクロ CT 解析により耐摩耗性を評価した。製品に求められる耐摩耗特性を有すること、MPC 処理により耐摩耗特性が劇的に改善することを明らかにした。

##### 3) インプラントに求められる力学的特性の評価：

a) 万能試験機を用いて、ロッド/スクリューアセンブリ間に対して静的押し出し力を負荷し、ロッドの固定性を評価した(ASTM F1798)。

b) 万能試験機を用いて、ボーンスクリューに対して静的回転力を負荷し、ボーンスクリューが回転するときの荷重によってボーンスクリューの可動性を評価した(ASTM F1798)。

c) 「模擬骨を用いた繰り返し曲げ試験」の試験系にインプラントの試作品を用い、屈曲-伸展モーメント、屈曲-伸展可動域、模擬骨からの引き抜き強度などを評価することで、組立品に求められる力学的特性を評価した。さらに、ボーンスクリューの繰り返し曲げ運動に対する耐摩耗性を評価した。以上の試験により、組立品に必要な力学的強度を有すること、動的スクリューにより模擬骨の破壊が抑制されることを確認した。

#### インプラントの形状・デザインの検討

##### 1) 三次元 CAD ソフトウェアを用いた設計・評価：

a) ボーンスクリューの可動範囲が  $\pm 20^\circ$  以上となるようにインプラントの形状を設計した。

b) L1 から L5 までの椎体および椎間板を組み合わせた腰椎の三次元モデルを準備した。また、隣接する 2 椎体に対して、スクリュー 4 本とロッド 2 本を用いて、後側方固定術を模擬した状態の CAD データを作成した。

c) a)b)のデータを用い腰椎の可動範囲をコンピューター上でシミュレーションした。また、インプラント、椎体、椎間板にかかる応力を評価した。

##### 2) インプラント実機を用いた試験：

樹脂製のセットスクリューが、ロッドの固定に必要な締結トルクを負荷できることを確認した。トルクドライバーを用いて 1.0 N・m のトルクでセットスクリューを締結後に弛めて取り外し、セットスクリューの破損が無いことを確認した。

#### インプラント表面の細菌付着・バイオフィーム形成抑制効果の検討

##### 1) 細菌付着抑制効果：

インプラント感染の病原菌である、バイオフィーム形成黄色ブドウ球菌、バイオフィーム形成メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、表在ブドウ球菌、緑膿菌を *in vitro* 感染症モデルに用いて評価した。a) 付着生菌数測定、b) 蛍光顕微鏡観察、c) 走査型電子顕微鏡(SEM)観察を行い、MPC 処理によって細菌の付着が 90%以上抑制されることを明らかにした。

##### 2) バイオフィーム形成抑制効果：

インプラント感染の主要起因菌である、バイオフィーム形成黄色ブドウ球菌などを、流動環境下における *in vitro* 感染モデルに用いて、システムを構成する材料の表面に予めバイオフィームを形成させた後、抗菌薬を作用させ、バイオフィーム形成抑制効果とこれに伴う抗生剤の抗菌作用を付着・浮遊生菌数測定、蛍光顕微鏡観察、走査型電子顕微鏡観察などにより評価した。未処理群ではバイオフィームが形成されるため抗菌薬が効果を発現しないのに対し、MPC 群ではバイオフィーム形成が抑制されるため、抗菌薬の効果が発現することを確認した。

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1) Kato S, Oshima Y, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Tanaka S, Takeshita K: Minimum clinically important difference in outcome scores among patients undergoing cervical laminoplasty. *Eur Spine J* (in press) doi: 10.1007/s00586-019-05945-y.
- 2) Ogihara S, Yamazaki T, Inanami H, Oka H, Maruyama T, Miyoshi K, Takano Y, Chikuda H, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Oshima Y, Morii J, Okazaki R, Takeshita Y, Tanaka S, Saita K: Risk factors for surgical site infection after lumbar laminectomy and/or discectomy for degenerative diseases in adults: A prospective multicenter surveillance study with registry of 4027 cases. *PLoS One* 13(10): e0205539, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0205539.
- 3) Inanami H, Saiki F, Oshima Y: Microendoscope Assisted Posterior Lumbar Interbody Fusion (ME-PLIF): A Technical Note. *J Spine Surg* 4(2): 408-13, 2018. doi: 10.21037/jss.2018.06.08.
- 4) Horii C, Yamazaki T, Oka H, Azuma S, Ogihara S, Okazaki R, Kawamura N, Takano Y, Morii J, Takeshita Y, Maruyama T, Yamakawa K, Murakami M, Oshima Y, Tanaka S: Does intrawound vancomycin powder reduce surgical site infection after posterior instrumented spinal surgery? A propensity score-matched analysis. *Spine J* S1529-9430(18): 30188-8, 2018. doi: 10.1016/j.spinee.2018.04.015.
- 5) 茂呂徹, 石原一彦, 高取吉雄: MPC ポリマーと運動器疾患に対する応用. *日本整形外科学会誌* 92(10): 765-76, 2018.
- 6) Tonosu J, Oshima Y, Shioi R, Hayashi A, Takano Y, Inanami H, Koga H: Consideration of proper operative route for interlaminar approach for percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *J Spine Surg* 2(4): 281-288, 2016. doi: 10.21037/jss.2016.11.05.

##### 〔学会発表〕(計 12 件)

- 1) 茂呂徹: シンポジウム 62 整形外科と工学の融合 生体親和性高分子バイオマテリアルの整形外科疾患に対する応用. 第 92 回日本整形外科学会学術総会. 横浜, 2019.5.
- 2) 尾市健, 大島寧, 筑田博隆, 大谷隼一, 谷口優樹, 松林嘉孝, 康永秀生, 田中栄: 90 歳以上の超高齢者の脊椎手術周術期リスク DPC 大規模データによる解析. 第 91 回日本整形外科学会学術総会, 神戸, 2018.5.
- 3) 荻原哲, 山崎隆志, 税田和夫, 稲波弘彦, 丸山徹, 三好光太, 高野裕一, 東成一, 河村直洋, 大島寧, 田中栄: 多施設手術部位感染(SSI)サーベイランスの手法を用いた成人腰椎後方除圧術・椎間板ヘルニア切除術における SSI 危険因子の検討. 第 91 回日本整形外科学会学術総会, 神戸, 2018.5.
- 4) 大島寧, 田中栄: 頸椎変性疾患に対する手術治療 低侵襲化への工夫. 第 91 回日本整形外科学会学術総会, 神戸, 2018.5.
- 5) 佐藤慧, 荻原哲, 山崎隆志, 稲波弘彦, 丸山徹, 三好光太, 東成一, 大島寧, 河村直洋, 山川聖史, 原慶宏, 森井次郎, 熊野洋, 竹下祐次郎, 田中栄, 税田和夫: 多施設手術部

位感染(SSI)サーベイランスの手法を用いた脊椎骨折に対する後方インストゥルメンテーション手術における SSI リスクファクターの検討.第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 神戸, 2018.4.

- 6) 荻原哲, 山崎隆志, 稲浪弘彦, 丸山徹, 三好光太, 東成一, 大島寧, 河村直洋, 山川聖史, 森井次郎, 熊野洋, 竹下祐次郎, 岡崎廉太郎, 藤本陽, 田中栄, 税田和夫: 多施設脊椎手術部位感染(SSI)サーベイランス 12990 例のデータベースを用いた SSI 連続 147 症例の検討.第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 神戸, 2018.4.
- 7) 尾市健, 大島寧, 筑田博隆, 大谷隼一, 谷口優樹, 松林嘉孝, 康永秀生, 田中栄: 90 歳以上の超高齢者の脊椎手術周術期リスク DPC 大規模データによる解析.第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 神戸, 2018.4.
- 8) 大谷隼一, 大島寧, 筑田博隆, 尾市健, 田中栄: 術中ナビゲーションは脊椎固定術後のインプラント関連合併症に対する早期再手術を防ぐことができるか? 第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 神戸, 2018.4
- 9) 大島寧: 脊椎低侵襲手術における有効性と合併症.第 129 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 富山, 2017.10.
- 10) 茂呂徹: MPC ポリマーと運動器疾患に対する応用. 第 90 回日本整形外科学会学術総会. 仙台, 2017.5.
- 11) 熊野洋, Ivan Cheng, 大島寧, 筑田博隆, 田中栄: 1 から 3 椎間の腰椎側方椎体間固定における椎弓根スクリューの数は安定性に影響を及ぼすか? 三次元 CT/有限要素法を用いて. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会, 札幌, 2017.4.
- 12) 大島寧: 脊椎疾患における痛み 慢性疼痛から低侵襲手術まで. 第 57 回関東整形災害外科学会学術集会, 東京, 2017.3.

〔図書〕(計 0 件)

該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 脊椎用スクリューアセンブリ

発明者: 京本政之、渡辺健一、雑賀健一、茂呂徹、大島寧、田中栄

権利者: 京セラ株式会社、国立大学法人 東京大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-10305

出願年: 2016

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 石原 一彦

ローマ字氏名: ISHIHARA Kazuhiko

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院工学系研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90193341

研究分担者氏名: 高取 吉雄

ローマ字氏名: TAKATORI Yoshio

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 客員研究員

研究者番号(8桁): 40179461

研究分担者氏名： 茂呂 徹  
ローマ字氏名： MORO Toru  
所属研究機関名： 東京大学  
部局名： 医学部附属病院  
職名： 特任准教授  
研究者番号(8桁)： 20302698

研究分担者氏名： 谷口 優樹  
ローマ字氏名： TANIGUCHI Yuki  
所属研究機関名： 東京大学  
部局名： 医学部附属病院  
職名： 助教  
研究者番号(8桁)： 80722165

研究分担者氏名： 大嶋 弘文  
ローマ字氏名： OHSIMA Hirofumi  
所属研究機関名： 東京大学  
部局名： 医学部附属病院  
職名： 特任助教  
研究者番号(8桁)： 00622359

(2017年度より、退職による交代。2018年度まで、退職による交代。)

研究分担者氏名： 筑田 博隆  
ローマ字氏名： CHIKUDA Hirotaka  
所属研究機関名： 群馬大学  
部局名： 大学院医学系研究科  
職名： 教授  
研究者番号(8桁)： 30345219  
(2016年度まで、退職による交代。)

(2)研究協力者  
該当なし