

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10948

研究課題名(和文) 椎間可動性を温存した椎間制動システムの開発

研究課題名(英文) Development of dynamic stabilization

研究代表者

徳橋 泰明 (TOKUHASHI, Yasuaki)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：80188739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：椎間可動性を温存した椎間制動システムを考案し、耐久性と生体内安全性を評価した。1) 試作システムの疲労摩耗試験を行った。2) ミニブタ腰椎に可動性のあるスクリューと従来のスクリューの組み合わせで固定した。6カ月間飼育後にCT撮影を行い、椎間関節部の骨癒合評価を行い、スクリュー周囲の組織学的検査を行った。結果、摩耗試験でシステム破損はなく、ビタミンE入りポリエチレンの平均磨耗量は-0.01mgであった。ミニブタの可動性の新スクリュー間では、骨癒合を認めなかった。スクリュー周囲組織に摩耗紛を認めず、炎症細胞浸潤も少なかった。以上より、この新しいシステムは高い耐久性と生物学的安全性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊椎固定術は脊椎の様々な疾患からの変形や神経圧迫により、強い痛み、しびれ、麻痺等の際に行う非常に有効な手術法である。しかし、術後遅発性にADLを低下させる固定隣接椎間障害や椎体骨折発生の問題がある。本研究ではこれらを減少する目的で、新たに開発した椎間可動性を温存した制動型椎弓根スクリューの耐久性や生体反応と安全性について検討した。スクリューについて100万回の疲労摩耗試験とミニブタに設置後6月の生体内安全性を検討し、十分な耐久性と生体内安全性、椎間可動性が温存できることを証明できた。以上の結果より、新たに開発したスクリューの実用化により、患者のQOL、社会経済的に大きな効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We devised the dynamic stabilization system which kept intervertebral mobility and evaluated permanence and in vivo safety. Methods. 1) The fatigue abrasion test of the trial system. 2) Fixed it to the miniature pig lumbar vertebrae by the combination of movable screw and conventional screws. We conducted a CT scan after six months later and evaluated a bone union of the zygapophyseal joints and histologic status around the screw. Results. There was no implant failure and, in the abrasive test, the mean abrasion wear of the polyethylene with vitamin E was -0.01 mg. Between the mobile new screws of the miniature pig, there were no bone unions. There were little inflammatory cell infiltrates without metallosis around the screw. In conclusion, this new system had the high durability and biosafety.

研究分野：整形外科

キーワード：dynamic stabilization 椎弓根スクリュー ハイデンシテイポリエチレン ビタミンE

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、高齢化社会を反映し、脊椎変性疾患に対する手術例の増加、特に後期高齢者脊椎手術の増加が著しい。そして、脊椎内固定材料<sup>1)</sup>や手術手技の進歩によりかなりの脊柱変形矯正も可能となり、椎間不安定性に対する固定術の適応も拡大した。事実、高齢者の変性疾患に対する脊椎固定術の治療成績は、高齢者の高いレベルでの生活自立を可能にさせ、良好なことも今まで報告してきた<sup>2)</sup>。我が国の高齢者に対する健康寿命の延長(動ける高齢者)という点で、脊椎固定術の果たした役割は非常に大きい。

(2) 唯一の欠点として固定した隣接椎間に負荷が増大し、隣接椎間に脊柱管狭窄(隣接椎間障害)や隣接椎体の骨折<sup>3)4)</sup>が生じ、しばしば再手術に至り ADL の低下をもたらす。隣接椎間脊柱管狭窄の発生頻度は、無症候性を含めると術後 10 年以上では 100%、再手術は 5-10%隣接椎骨骨折も 10-20%と決して少なくない<sup>3)4)</sup>。

(3) 一方、自験例の調査から脊椎固定術後に無症候性の骨癒合しない偽関節例では、約 10 年にわたる長期でも無症候のまま、しかも良好な臨床成績であったことも報告した<sup>5)</sup>。すなわち、必ずしもがっちりした骨癒合が良好な臨床成績を約束するものでもなく、ある程度の椎間制動性で臨床的には十分な可能性は高い。近年、国内的にも国際的にも脊椎固定術が固定隣接椎間に及ぼす影響を最小限にする目的で、椎間を固定しないで椎間可動性を維持しながら、脊椎不安定性を治療する手術法が模索されてきた。その代表的なものに人工椎間板(四肢関節における人工関節をめざした術式)、人工髄核挿入術、動的制動システム(dynamic stabilization)<sup>6)7)</sup>がある。

(4) そこで、内固定金属である椎弓根スクリュー・ロッド接合部に長期に安定した可動性構造、すなわち四肢人工関節のような構造を有する新たな動的制動システム(完全なオリジナル：以下可動性椎弓根スクリューと称す)を開発した。また、接合部に超高分子ポリエチレンにビタミン E をブレンドした強化型超高分子ポリエチレンを使用して金属摩耗を防いでいる(図 1)。

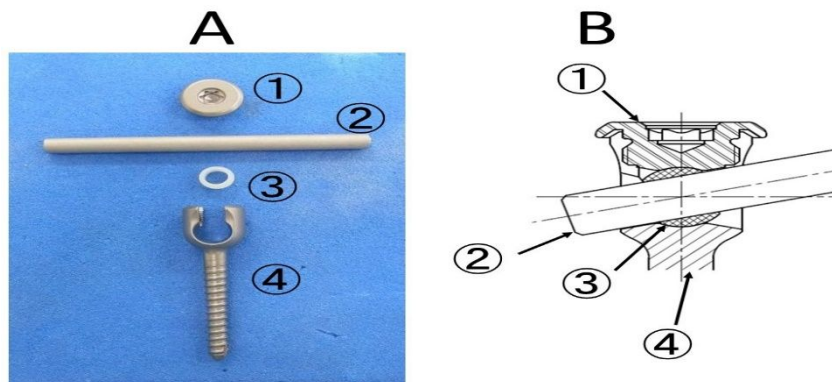


図 1 新しく開発した可動性椎弓根スクリュー

接合部にビタミン E をブレンドした強化型超高分子ポリエチレンのリングを使用

### 2. 研究の目的

(1) 近年、椎弓根スクリューなどの脊椎固定術の内固定具の進歩と良好な治療成績により脊椎固定術の適応範囲が年々増加した。一方、内固定具の椎間制動力の増大による影響で、遅発性の合併症である固定隣接椎間障害・椎体骨折も増加した。

(2) そこでこの合併症を減少する目的で、椎間を固定しないである程度椎間可動性を維持しながら、かつ脊椎不安定性を治療する手術法・機器の開発が期待されるようになった。我々も椎間を固定せずに制動して脊椎不安定性を解消する椎弓根スクリューを開発した。この新しい椎弓根スクリュー(可動性椎弓根スクリュー)を用いた椎間制動システムの耐久性試験と成豚にシステムを設置後の生体反応と安全性について検討した。

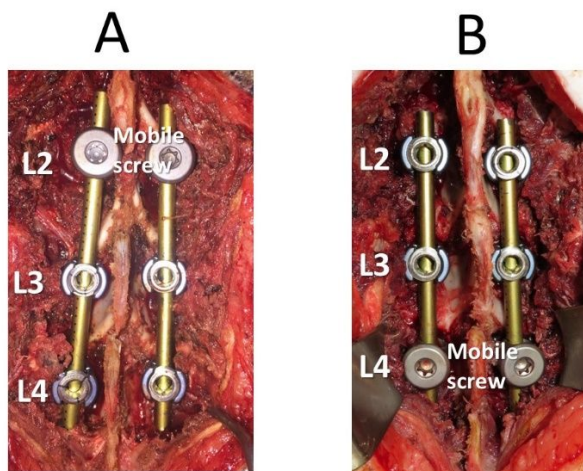
### 3. 研究の方法

(1) 本スクリューの耐久性試験として 100 万回以上の可動ストレスを加えてインプラントの耐

久性と摩耗粉の発生量について検討した(in vitro)。島津製電磁サーボ型疲労試験器に新しいロッド接合部可動椎弓根スクリーンの頭を固定して、ねじ部分を角度 $\pm 5^\circ$ 、変位量 $\pm 2.2\text{mm}$ 、周波数5 Hzでモーターにて回転負荷を加えた。繰り返し回数は $10^6$ 回(100万回)で、室温は25とした。試験は3本のスクリーンを同様に施行した。破損の有無と摩耗粉量を検討した。摩耗粉量は、疲労試験前後でのスクリーンの重量測定にて算出した。

(2)本可動性スクリーンと従来の接合部の固定型スクリーンの両者とロッドの組み合わせを成熟豚に設置して飼育し、従来のいわゆる固定椎間と固定せずに可動性接合部で制動した椎間を比較観察し、可動性スクリーンシステム周囲の生体反応(インプラント破損、骨癒合、摩耗粉、異物反応など)について検討した(in vivo)。動物モデルは、ミニ豚生後6ヵ月齢、体重100kg 4頭を用いた。全麻後それぞれのL2、L3、L4の両側椎弓根に図2のような組み合わせでスクリーンを刺入したモデルを作成した。作成後は家畜豚飼育の専門施設にて6ヵ月間飼育管理した。

図2 ミニ豚脊椎固定モデル



#### 4. 研究成果

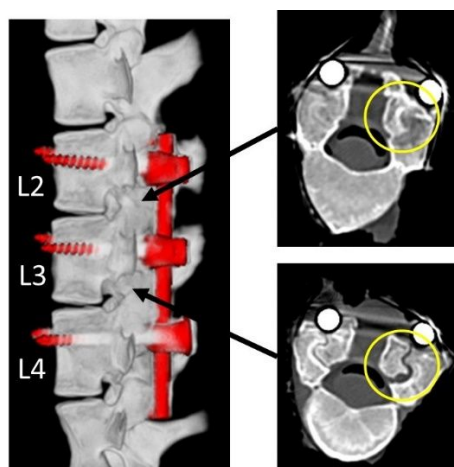
##### (1)本スクリーンの耐久性試験

試験前後でのポリエチレンの重量差は平均 $-0.01\text{mg}$ であった。3つのポリエチレンのうち2つの検体でセットスクリーンとの接触箇所にて圧痕を認めた、圧痕が認められた部位では、 $0.1\text{mm}$ 以下の凹みを認めた。ペディクルスクリーンとロッドとセットスクリーンには明らかな損傷を認めなかった。

##### (2)ミニ豚脊椎固定術後固定設置椎間の変化

従来のスクリーン間では椎間関節が骨癒合していることをCTにて確認した。一方、可動性を残した新しいスクリーンを用いた椎間では、椎間関節に骨癒合を認めないことを確認した(図3)。

図3 CTによるミニ豚脊椎固定術後固定設置椎間の変化

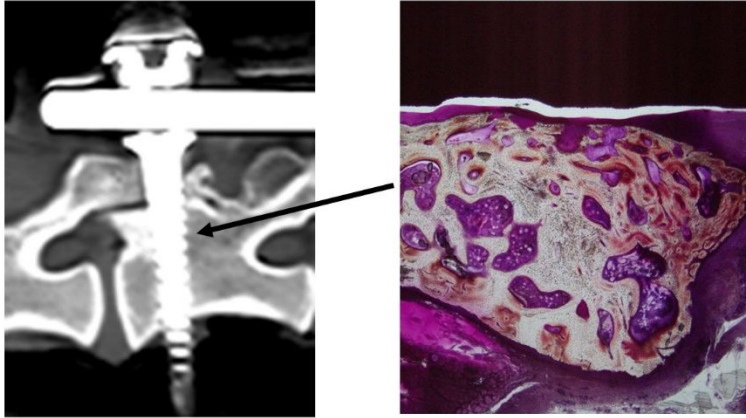


L3/4 椎間は骨癒合していない(下図)

### (3)可動型ペディクルスクリュー周囲の生物学的反応

スクリュー周囲の骨・軟部組織内にポリエチレンや金属摩耗粉は認めなかった。顕微鏡下にも可動型ペディクルスクリューと椎体の境界部において異常な骨吸収は認めず単球やマクロファージの浸潤もほとんど認めなかった。摩耗粉の反応性変化でみられるような Aseptic lymphocyte-dominant vasculitis-associated lesion(ALVAL)を示唆する所見は認めなかった(図4)。

図4 可動型ペディクルスクリュー周囲の組織学的所見



以上より摺動面にビタミン E 入りポリエチレンを用いた新しい可動性椎弓根スクリューは良好な耐久性と生物学的安全性を確認した。

#### <引用文献>

- 1) Yasuaki Tokuhashi, Hiromi Matsuzaki, Hiroshi Oda, Hiroshi Uei: Clinical course and significance of the clear zone around the pedicle screws in the lumbar degenerative disease. Spine 33:903-908, 2008.
- 2) Yasuaki Tokuhashi, Yasumitsu Ajiro, Natsuki Umezawa: Outcomes of posterior fusion using pedicle screw fixation in patients with lumbar spinal canal stenosis aged 70 Years and over. Orthopedics 31: 1096, 2008.
- 3) Yasuaki Tokuhashi, Yasumitsu Ajiro, Masashi Oshima, et al.: Vertebral fractures in the patients with post-menopausal osteoporosis after posterior lumbar fusion with pedicle screw fixation. Osteoporosis Jpn 17: 307-311, 2009
- 4) Yasuaki Tokuhashi, Yasumitsu Ajiro, Masashi Oshima: Vertebral fracture after posterior fusion with pedicle screw fixation for degenerative lumbar disease. The Journal of the Japanese Society For Spine Surgery And Related Research 20 : 746-750, 2009.
- 5) Yasuaki Tokuhashi, Yasumitsu Ajiro, Natsuki Umezawa: Follow-up of patients with delayed union after posterior fusion with pedicle screw fixation. Spine 33:786-791, 2008.
- 6) Nockels RP: Dynamic stabilization in the surgical management of painful lumbar spinal disorders. Spine 30: S68-S72, 2005.
- 7) Yasuaki Tokuhashi, Masashi Oshima, Yasumitsu Ajiro, Hiroshi Uei: A novel pedicle screw with mobile connection: A pilot study. Biomed Research International 2014; ID841958, 6 pages

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 Koji Matsumoto, Yasuaki Tokuhashi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Durability and biological response of a new posterior dynamic stabilization system using polyethylene with vitamin E	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Miomed Research International	6. 最初と最後の頁 on line
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2018/5785708	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Koji Matsumoto, Yasuaki Tokuhashi
2. 発表標題 Durability and biological response of new posterior dynamic stabilization system using polyethylene with vitamin E.
3. 学会等名 Joint Meeting of Istanbul Spine Masters & ISMISS Turkey 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本光司、徳橋泰明
2. 発表標題 新しいposterior dynamic stabilization system におけるビタミンE入りポリエチレンの有効性.
3. 学会等名 第27回日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本光司、徳橋泰明
2. 発表標題 ビタミンE入りポリエチレンを用いた新しいposterior dynamic stabilization system の耐摩耗性と生物学的安全性.
3. 学会等名 第48回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本光司、徳橋泰明
2. 発表標題 ビタミンE入りポリエチレンを用いた脊椎の後方制動システムの耐摩耗性と生物学的安全性.
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	大島 正史  (OSHIMA Masashi)  (20526090)	日本大学・医学部・専修指導医   (32665)	
研究分担者	上井 浩  (UEI Hiroshi)  (50451373)	日本大学・医学部・准教授   (32665)	