

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：24402

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890203

研究課題名(和文) 骨形成蛋白(BMP)と局所注入療法を併用した新しい低侵襲脊椎固定術の開発

研究課題名(英文) Interspinous Process Fusion with an Injectable Composite Material Containing Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2

研究代表者

松本 富哉(Matsumoto, Tomiya)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・病院講師

研究者番号：50637014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：新しい低侵襲脊椎固定手術としてrhBMP-2の局所注入でのうさぎ棘突起固定術モデルの作成を行った。使用材料として高用量のrhBMP-2を使用し、16週までの長期経過で評価をおこなったが、X線評価で骨性架橋は得られず、また力学的評価で固定性は不良であった。原因としてはうさぎ棘間靭帯が非常に薄く、靭帯内にrhBMP-2を確実に注入し維持しておくことが困難であったことが考えられた。今回の結果からはうさぎでの局所注入での棘突起間固定術モデルの作成は困難であり、今後は棘間靭帯成分がしっかりしており、rhBMP-2を靭帯内に注入、維持可能な大型動物で実験をおこなっていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：We attempted to achieve an interspinous process fusion with an injectable composite material containing recombinant human bone morphogenetic proteins (rhBMPs) in a rabbit model. We could not achieve solid interspinous process fusion in experimental rabbit models even if we used high dose rhBMP-2 (150µg) and evaluated within a period of 16 weeks. The reason was thought that we could not inject rhBMPs in the interspinous process ligament, because the interspinous ligament in a rabbit was too thin. As a results in this study, it was difficult to make a rabbit spinous process fusion model in local injection. In the further study, we need to perform experiments using a large animal who have a thick interspinous ligament.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：整形外科学

キーワード：骨形成蛋白 低侵襲脊椎手術 棘突起間固定術 局所注入

1. 研究開始当初の背景

脊椎脊髄疾患は、国民有訴率の1位“腰痛”、2位“肩こり、頸部痛”との報告に見られるように非常に多くの患者が存在し、健康寿命に大きな影響をもたらす疾患といえる。このため、高齢化社会を迎えるにあたり脊椎疾患に対する外科的治療の機会は今後増えていくことが予想され、より低侵襲で確実な治療法の確立が課題となっている。脊椎脊髄疾患の外科的治療において、現在主に行なわれているのは脊椎除圧術および固定術である。自家腸骨の椎体間（椎体間固定術）もしくは椎弓後面への移植（後側方固定術）は、脊椎周囲組織の広範な展開を必要とし、採骨部痛、出血量の増加など問題点がある。また脊椎固定術の長期合併症の一つとして固定隣接椎間への負荷が増加することで生じる隣接椎間障害が存在し、それは強固過ぎる固定が原因であることが報告されている。このことから低侵襲脊椎固定術としては手術侵襲が少ないこと、隣接椎間障害を起こしにくいことが必要とされ、我々はこれらを満たす脊椎固定術として棘突起間固定術に着目した。そこで我々は骨形成蛋白(bone morphogenetic protein; BMP)を用いた小切開ウサギ脊椎棘突起固定モデルを確立し、その力学的評価を行い、隣接椎間への負荷が少ない低侵襲脊椎固定術であることを報告した。一方、BMPが発見されて以来、その良好な骨形成作用から脊椎外科分野においても脊椎固定術への応用が研究されている。現在、欧米では脊椎固定術における遺伝子組換えヒト(rh)BMP-2, 7の使用が、担体として使用されているウシ由来のコラーゲンとともに認可され、その骨癒合効果につき良好な臨床成績が報告されている。また我々は rhBMP-2 の局所注入 drug delivery system (DDS)を用いた骨延長の期間短縮に関する研究により局所注入可能な DDS を確立させた。そこで rhBMP-2 と DDS を用いて経皮的局所注入にて棘突起間固定術が行えれば、今後迎える高齢化社会に必要とされる低侵襲脊椎固定術となると考えた。

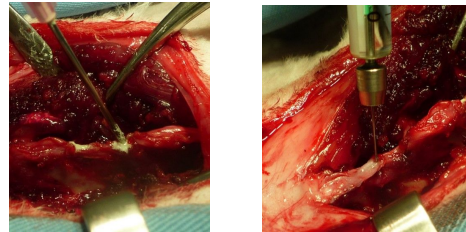
2. 研究の目的

脊椎の最後方要素である棘突起間を骨形成蛋白と薬物伝達系を用いて局所麻酔下での新しい低侵襲脊椎固定術の開発である。骨形成蛋白の局所注入での脊椎固定術モデルの作成が本研究の目的である

3. 研究の方法

実験動物としては日本白色家兔リタイアモデル(3.5-4.5kg)を使用。脊椎固定材料としては rhBMP-2 を使用し Polyethylene glycol (PEG)、β - リン酸三カルシウム(β-TCP) powder (particle size, <100 μm)を配合した担体を使用群と rhBMP-2 と phosphate buffered saline (PBS)のみを使用2群に分け

た。各々 BMP60μg、150μg 使用し BMP60μg+PEG200mg+β-TCP200mg、BMP150μg+PEG200mg+β-TCP200mg、BMP60μg+PBS60μg BMP150μg+PBS150μgの合計4群とした。BMPマテリアル注入には、は18G針、はマイクロシリンジ針を使用した。

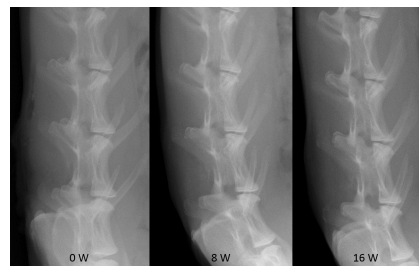


18G針 マイクロシリンジ針

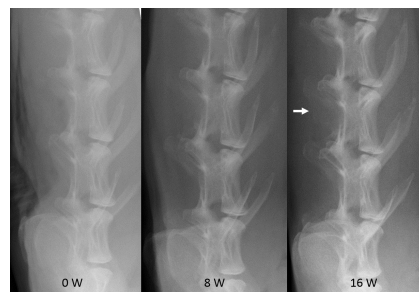
手術は第5,6棘突起直上からBMPマテリアルを経皮的に注入したが、再現性よく棘間靭帯内に局所注入することが困難であったため、第5、6腰椎棘突起から左右傍脊柱筋を剥離し展開し、直視下に棘間靭帯内にBMPマテリアルを注入する方法で行った。術後16週まで経時的に単純X線撮影。術後16週で屠殺し、力学試験(徒手脊椎固定評価、3点曲げ試験)を施行した。

4. 研究成果

単純X線での結果は、の2群ではβ-TCPは16週の経過で吸収されるが、棘突起間に骨化、骨癒合ともみとめなかった。の2群では16週の経過で一部靭帯内に異所性骨化をみとめたが、棘突起間を連続する骨癒合はみとめなかった。



レントゲン経時的变化 群



レントゲン経時的変化 群
: 異所性骨化

徒手固定評価での固定率は、 、 、 群
ともに 0%であった。3 点曲げ試験では各群間
に有意差をみとめなかった。

棘間靭帯内への経皮注入ではなく小切開で
rhBMP を棘間靭帯内に確実に注入し、靭帯
内に維持できれば合成ポリマーや β -TCP を
使用しなくても靭帯内骨化を誘導できるこ
とが分かったが、棘突起間に骨性架橋や、力
学的強度のある骨癒合を得ることはできな
い結果となった。その一番の原因はうさぎ棘
間靭帯が非常に薄いものであるため、マイク
ロシリンジ針を用いて直視下に手術を行っ
ても靭帯内に確実に BMP マテリアルを注入
することが困難であったためと考える。この
ことから局所注入による棘突起間固定モデル
作成にはうさぎより大型の動物を使用す
る必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1. 松本 富哉, 豊田 宏光, 寺井 秀富, 堂園 将, 堀 悠介, 中村 博亮. 硬膜内に脱出した腰椎椎板ヘルニアの 1 例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2013 56 巻 4 号 Page863-864 査読無
2. Takahashi S, Suzuki A, Toyoda H, Terai H, Dohzono S, Yamada K, Matsumoto T, Yasuda H, Tsukiyama K, Shinohara Y, Ibrahim M, Nakamura H. Characteristics of diabetes associated with poor improvements in clinical outcomes after lumbar spine surgery. Spine. 2013 Mar 15;38(6):516-22. 査読有
3. Matsumoto T, Toyoda H, Dohzono S, Yasuda H, Wakitani S, Nakamura H, Takaoka K. Efficacy of interspinous process lumbar fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered with a synthetic polymer and β -tricalcium phosphate in a rabbit model. Eur Spine J 2012 Jul;21(7):1338-45. 査読有

4. Yamada K, Terai H, Matsumoto T, Okabe T, Suzuki A, Toyoda H, Nakamura H. Effect of Spinal Fixation in Rabbits with Metastatic Tumor Using a Novel Spinal Fusion Model. J Spinal Disord Tech. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print] 査読有
5. Matsumoto T, Hoshino M, Tsujio T, Terai H, Namikawa T, Matsumura A, Kato M, Toyoda H, Suzuki A, Takayama K, Takaoka K, Nakamura H. Prognostic Factors for Reduction of Activities of Daily Living Following Osteoporotic Vertebral Fractures. Spine 2012 Jun 1;37(13):1115-21 査読有
6. Yasuda H, Yano K, Wakitani S, Matsumoto T, Nakamura H, Takaoka K. Repair of critical long bone defects using frozen bone allografts coated with an rhBMP-2-retaining paste. J Orthop Sci. 2012 May;17(3):299-307. 査読有
7. 豊田宏光, 松本富哉, 星野雅俊, 辻尾唯雄, 寺井秀富, 並川崇, 松村昭, 加藤相勲, 鈴木亨暢, 高山和士, 高岡邦夫, 中村博亮. 骨粗鬆症性椎体骨折後 QOL 低下に關与する因子についての調査研究 Osteoporosis Japan 20 巻 1 号 Page70-73(2012.02) 査読有

[学会発表](計 11 件)

松本富哉, 奥田真也, 前田一哉, 白隆光, 前野考史, 山下智也, 山崎良二 腰椎手術中に高度徐脈、心停止をきたした 2 例第 22 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2013/10/24-26 高知
松本 富哉, 寺井 秀富, 豊田 宏光, 堂園 将, 山田 賢太郎, 高橋 真治, 月山 国明, 篠原 良和, 万代 幸司, 中村 博亮 高齢者頸椎症性脊髄症に対する片開き式椎弓形成術の手術成績 第 86 回日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島
松本 富哉, 寺井 秀富, 豊田 宏光, 堂

園 将, 山田 賢太郎, 高橋 真治, 月山 国明, 篠原 良和, 万代 幸司, 中村 博亮 高齢者に対する腰椎手術の実態-当院における75歳以上の患者における周術期合併症、手術成績の調査- 第86回日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島
松本 富哉, 寺井 秀富, 豊田 宏光, 堂園 将, 山田 賢太郎, 高橋 真治, 月山 国明, 篠原 良和, 中村 博亮 高齢者頸椎症性脊髄症に対する片開き式椎弓形成術の手術成績 年齢による周術期合併症、手術成績の違いはあるのか 第42回日本脊椎脊髄病学会 2013/4/25-27 宜野湾
松本 富哉, 寺井 秀富, 豊田 宏光, 堂園 将, 山田 賢太郎, 高橋 真治, 月山 国明, 篠原 良和, 中村 博亮 Matched case-control studyを用いた後期高齢者腰部脊柱管狭窄症に対する手術成績の検討 第42回日本脊椎脊髄病学会 2013/4/25-27 宜野湾
松本富哉, 豊田 宏光, 寺井 秀富, 堂園 将, 堀 悠介, 中村 博亮. 硬膜内に脱出した腰椎椎板ヘルニアの1例 第120回中部整形外科災害外科学会 2013/4/5-6 和歌山
松本富哉, 寺井秀富, 豊田宏光, 堂園将, 中村博亮 高齢者頸椎症性脊髄症に対する片開き式椎弓形成術の手術成績 第119回中部整形外科災害外科学会 2012/10/5-6 福井
松本富哉, 寺井秀富, 豊田宏光, 堂園将, 中村博亮 高齢者に対する腰椎手術の実態-当院における75歳以上の患者における周術期合併症、手術成績の調査- 第119回中部整形外科災害外科学会 2012/10/5-6 福井
松本富哉, 豊田宏光, 堂園将, 安田宏之, 中村博亮, 高岡邦夫. rhBMP-2を用いた棘突起間固定術とその有効性 第19回BMP研究会 2012/7/22 東京
松本富哉, 佐藤 栄修, 百町 貴彦, 柳橋 寧, 安倍 雄一郎, 司馬 洋 診断に苦慮した腰椎後縦靭帯骨化症の1例 第123回北海道整形外科災害外科学会 2012/7/7-8 札幌
松本富哉, 佐藤 栄修, 百町 貴彦, 柳橋 寧, 安倍 雄一郎, 司馬 洋. L2/3腰椎椎間板ヘルニアの臨床的特徴 第41回日本脊椎脊髄病学会 2012/4/19-21 久留米

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 富哉 (Tomiya Matsumoto)
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50637014

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし