

主論文の要旨

**Novel Intramedullary-Fixation Technique for Long Bone
Fragility Fractures Using Bioresorbable Materials**

〔長管骨脆弱性骨折に対する生体吸収性材料を用いた新規髄内固定技術〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
運動・形態外科学講座 手の外科学分野

(指導：平田 仁 教授)

西塚 隆伸

【目的】

急速な高齢化に伴い骨粗鬆症による脆弱性骨折が社会問題となりつつある。高齢者に対しても若年者と同じ金属材料を用いた骨接合術が行われているが、脆弱な高齢者の骨は硬い金属材料に負け、金属材料の脱転を生じる事があり、この問題を解決するには「骨質を高めつつ、金属材料を用いずに骨折部を固定する手術法」を開発する必要がある。

我々は、ポリ乳酸(PLLA)製のチューブとリン酸カルシウムセメント (CPC) ペースト、さらには破断強度 600%という高い伸展性を有する新規生体吸収性ポリマー「Polyhydroxyalkanoate(以下、PHA)」製の不織布を組み合わせる事で、上記の条件を満たす手術法 (IM-BM 法) を考案した。今回の研究の目的は、本法の有効性、安全性を強度試験及び動物実験で証明することである。

【方法】

我々が本法で用いる生体吸収性ポリマーの PHA は、3-hydroxybutyrate(3HB)と4-hydroxybutyrate(4HB)の共重合体であり、さらにエレクトロスピンニング法でこの PHA を不織布に加工すると従来の PLLA 等とは異なり 400%以上の伸張性を有するゴムのような膜を形成する(Figure 1)。この PHA 不織布を PLLA のチューブに巻き付けた後、髄内に挿入し、CPC ペーストの注入にて圧を掛けると不織布は大きく拡張しその表面にペーストを表出させることができる。これは骨折部から周囲組織への CPC の漏出を防止しつつ、最適な条件でのセメンティングを可能にしている(Figure 2,3)。PHA 不織布は直径 10 μ m の繊維から成り、厚さは 100 μ m 程度である (Figure 4)。

(A) 強度試験：二本の亚克力パイプを縦列に並べ骨折モデルとし、固定法により Group 1(IM-BM 群:PLLA チューブ+PHA 不織布+CPC ペースト)、Group 2 (PLLA チューブ+CPC ペースト)、Group 3(PHA+CPC ペースト)、Group 4(CPC ペースト単独)の4群に分け、n=5として三点曲げ試験を施行した (Figure 5)。最大曲げ強度や破壊エネルギーを算出、そのデータを分散分析を用いて解析し、p 値 0.05 未満を有意差ありと判定した。

(B) 動物実験：家兎骨粗鬆症モデルの大腿骨遠位骨幹端部に半周性骨折(不全骨折)を作成し、16羽を無作為に「IM-BM、PLLA チューブ+CPC ペースト、CPC ペースト単独、K-wire(2本)」の4つの方法に割り付け、固定した。各群間において、再骨折の頻度やレントゲン所見、組織学的所見等を比較した。

【結果】

(A) 強度試験：最大曲げ応力は、Group 1(IM-BM 群) : 2.71 ± 0.66 (MPa)に対し、Group 3: 0.79 ± 0.23 (MPa)、Group 4: 0.52 ± 0.2 (MPa)と有意に高値であり ($p < 0.001$)、さらに、破壊に要したエネルギーも Group 1(IM-BM): 1210 ± 334 (J/m²)は、Group 2:434

±63(J/m²)、Group 3:19.4±6.4(J/m²)、Group 4:5.5±5.7(J/m²)に対し有意に高値であり(p<0.001)、特に Group 3,4 に対しては約 60-200 倍の差を認めた(Table 1)。

Figure 6 は Group 1 及び Group 4 の代表的な stress-strain curve であるが、Group 1 においては緩やかに降伏点に達しその後も flat な状態がしばらく続くが、Group 4 においては降伏点に速やかに達し、その後 CPC の粉砕が起こる為 curve は急降下している。

(B) 動物実験：IM-BM 群では 4 例全てにおいて不全骨折部の再骨折は起こらず、術後 8 週以内に骨癒合したのに対し (Figure 7a, b)、PLLA+CPC 群では 4 例中 2 例が、CPC 群においては 4 例中 3 例が(Figure 7e, f)、K-wire 群においては同じく 4 例中 3 例が(Figure 7c, d)、再骨折を起こしていた (Table 2)。また、IM-BM 群では骨折部からの CPC の漏出や創離開などの術中術後合併症は無かったのに対し、PLLA+CPC 群の全例で CPC の漏出が (Figure 7e)、CPC 群の 4 例中 3 例に創離開が発生していた。

Figure 8a は IM-BM 群、術後 20 週の組織学検査所見である。PHA の層が拡張しつつ、内層にある CPC の流出を防いでいる。Figure 8b,c は同術後 52 週の組織学検査所見である。PLLA は分解されつつあり (Figure 8b)、PHA 不織布の層には貪食巨細胞と血管新生が確認された (Figure 8c)。

【考察】

CPC 等の生体活性骨ペーストは、骨折治療に利用可能なセメント材料として現在広く使われている。優れた骨伝導能を有し、周辺骨と直接結合する事ができるが、骨に近い強度まで硬化するにはアパタイト結晶の析出を待たねばならず、この間極めて脆く、容易に粉砕しやすいという欠点がある。脊椎のように主に圧縮ストレスに晒される部位への使用には適しているが、長幹骨の骨幹端のように大きな曲げや捻じれストレスに晒される部位への適用には問題があった。この問題に対処するため、今回我々は PLLA のチューブ、CPC ペースト、そしてセメントの漏れを防止するための PHA という新規生体吸収ポリマーの 3 つを組み合わせた骨接合法 (IM-BM 法) を考案した。

この PHA は 18%の 4HB と 82%の 3HB を組み合わせた共重合体で、特に 4HB の方が高い伸長性をもつ。PHA、ポリグリコール酸 (PLGA)、PLLA の不織布を用い以前我々が行った予備実験では、袋状にしたそれらの内部に CPC を注入すると、PHA の不織布だけが大きく拡張した。本動物実験のレントゲン検査や組織学的検査でも、PHA 不織布が拡張しさらに CPC の漏出を防止している所見が示された。

さらに本実験では、IM-BM 群は他の方法に比べ、顕著に強度を改善させることが証明された。まず強度試験では IM-BM 群は CPC+PHA 群や CPC 単独群に比し、60-300 倍の破壊エネルギーを有することが分かった。動物実験では、IM-BM 群は再骨折が

無く、術後 8 週以内に全例骨癒合したのに対し、CPC 単独群は 4 例中 3 例で再骨折を起こした(Figure 7a,b,e,f)。また、K-wire 固定群では 1 例の cutout を認めた。これは兎の粗鬆骨に対し、K-wire が硬すぎた事によるものと思われ、重度骨粗鬆症の骨折患者に対する髓内釘固定後の cutout に類似した状況と考えられた。IM-BM は材料が硬すぎない為このような cutout は発生しにくく、stress-strain curve の結果もその特性を示していた。組織学的検査において、52 週の段階でも PHA の吸収が完全ではなかったが、PHA 周囲に多核巨細胞や血管新生は存在しており、PHA の組織適合性は良好であると考えられた。長期的な PHA の吸収程度の観察は今後の課題としたい。

【結語】

3 つの生体材料を組み合わせた IM-BM 法は、強度試験、動物実験のいずれにおいても、長管骨骨幹端の不全骨折を速やかにかつ再骨折が発生しない程度に充分強く補強できる手術法であることが証明された。治療が難しいとされる重度骨粗鬆症患者の長管骨骨幹端脆弱性骨折の治療の一つのオプションになりうると考えた。