

氏 名	藤井 賢吾		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	博甲第 8715 号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Ap-FGF コーティングスクリュー周囲骨形成の安定性と不良発生率の評価：Weibull 分析を用いた検討		
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	武川 寛樹
副 査	筑波大学教授	医学博士	坪井 康次
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	長谷川 雄一
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	坪井 洋人

論文の内容の要旨

藤井賢吾氏の博士学位論文は、Ap-FGF コーティングスクリューに対して、周囲骨形成（骨被覆率）および抜去トルクを評価して、臨床に有用なスクリュー創成の基盤的所見を得た研究である。その要旨は以下の通りである。

（目的）

本研究の目的は、Ap-FGF コーティング（線維芽細胞増殖因子-2 担持ハイドロキシアパタイトコーティング）の有無によるチタン製スクリューを使用した場合の、周囲骨形成および抜去トルクに関する定量的評価を行うこと、およびスクリューのゆるみのような低確率事象に対する Weibull 分析の有用性について動物実験で検討することである。

（対象と方法）

著者は、日本白色家兎 70 羽 140 肢の脛骨に経皮的にスクリューを刺入した創外固定モデルを実験に使用している。チタン製海綿骨スクリューを、線維芽細胞増殖因子-2（FGF-2）を混和した過飽和リン酸カルシウム溶液および FGF-2 を混和しない過飽和リン酸カルシウム溶液に浸漬し、共沈現象による Ap-FGF コーティングを作製した。脛骨に FGF-2 を含むコーティングを施したスクリューを刺入した FGF（+）群と FGF-2 を含まないスクリューを刺入した FGF（-）群を作製し比較した。刺入後 4 週後に屠殺し、抜去ピークトルクを計測した後、脛骨を摘出し HE 組織標本を作製している。炎症を認めない検体を選別し、スクリュー周囲の骨被覆率【（骨被覆長の合計）/（スクリュー辺縁長）】を測定している。また著者は、骨被覆率の Weibull 分析を行っている。骨被覆長およびスクリュー辺縁長、骨被覆率および Weibull プロットにおける回帰直線の検定にはステューデント t 検定を用いた。ヒストグラムに

おける分布の検定には F 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとしている。

(結果)

著者は、骨被覆率は FGF (+) 群において FGF (-) 群より優位に高値であることを明らかにしている (FGF (+) 群 : $88.6 \pm 4.4\%$ 、FGF (-) 群 : $83.0 \pm 9.5\%$ 、 $p = 0.017$)。骨被覆率の Weibull 分析において Weibull 係数は FGF (+) 群で有意に高値であった (FGF (+) : 22.6、FGF (-) : 9.42、 $p = 7.3 \times 10^{-34}$)。さらに FGF (-) 群における下位 5%にあたる 63.75%以下を骨被覆率不良と定義した場合、骨被覆不良検体の発生率は FGF (+) 群で 3.5×10^{-4} 、FGF (-) 群で 0.05 となった。骨被覆率に関するヒストグラムの F 検定において、FGF (-) 群では FGF (+) 群に対し有意に分散が大きかった ($p < 0.0001$)。一方、抜去トルクは FGF (-) 群と FGF (+) 群の間に有意差を認めなかった (FGF (-) 群 : $0.27 \pm 0.09\text{Nm}$ 、FGF (+) 群 : $0.27 \pm 0.11\text{Nm}$ 、 $p = 0.98$)。

(考察)

FGF-2 を含む Ap-FGF コーティング (FGF (+) 群) では、FGF-2 を含まない FGF (-) 群に対し有意に骨被覆率が高い結果が得られ、これは FGF-2 の体内での徐放作用によって骨形成が得られたと著者は考えている。骨被覆率に関して FGF-2 (+) 群のヒストグラムにおける特徴は、骨被覆率が低い 75%以下の部分の検体を認めなかった事であることから、FGF-2 の効果はもともと骨形成能が乏しい個体における骨形成能を促進・補填したのではないかと推察している。さらに、Weibull 分析において FGF (+) 群では Weibull 係数が高値であることから、骨被覆率がより安定して高値であることが示された。また Weibull 分析を用いて、FGF (+) 群では骨被覆不良発生率が低減されることが示された。スクリューのゆるみの発生率は、通常では 10%以下であるが、将来の臨床応用を目指すにあたり 10%の発生率は解決すべき大きな課題であると著者は考えている。しかし従来の平均値を比較する t 検定等の統計手法は、膨大な検体数を要するためにこのような低確率事象を効率的に分析するためには Weibull 分析が有用であると著者は判断している。一方、力学試験として行った抜去ピークトルクに関しては FGF-2 を含むコーティングの優位性が認められなかった。これは力学試験の手法に問題があった可能性があるとして著者は考えており、今後、力学試験での優位性を示すにあたり引き抜き試験を行うことが必要と考えている。

Ap-FGF コーティングでは骨内での FGF-2 の徐放による安定した骨形成作用があり、インプラント周囲の骨形成不良発生率を低減できる。また、骨形成不良発生率の評価において Weibull 分析は有用であった。Ap-FGF コーティングスクリューの力学試験での優位性に関して、今後実験モデルの改良により明らかにする必要があると著者は考えている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、日本白色家兎 70 羽を用いて Ap-FGF コーティングの有無によるチタン製皮質骨スクリューの有用性を検討した報告である。Ap-FGF コーティングの条件設定に関しても多くの実験を行っており、至適濃度、至適温度を設定している。骨被覆率は Ap-FGF コーティング (+) の方が有意に高かったが、骨被覆率の分散に差が出たことから、Weibull 分析にて比較検討を行った点は高く評価される。Ap-FGF コーティング (+) 群では、Weibull 係数も高く品質が安定していることが示されたことは、将来の臨床応用にとって重要な所見である。一方、抜去ピークトルクでは 2 群間に有意の差が出なかったが、その原因に関しては、著者は力学試験の手法の問題と考え今後は引き抜き試験の必要性を考えている。

平成 30 年 1 月 12 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。