

Spinal reconstruction after total spondylectomy using recombinant human bone morphogenetic protein

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17319

骨形成蛋白質を用いた腫瘍脊椎骨全摘術後の椎体再建

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能再建学

(旧講座名：整形外科学)

(主任：富田勝郎教授)

茂 住 宜 弘

現在、腫瘍脊椎骨全摘術(total en bloc spondylectomy, TES)の椎体再建はチタンケージに自家腸骨を充填して行っているが、術後どれくらいで骨癒合が得られるかは不明であった。また自家骨移植には合併症の問題もあり、自家骨を用いずに脊柱再建が可能となれば、手術侵襲の軽減、患者の生活の質(quality of life, QOL)の向上にもつながる。そこで、本研究ではTES後の椎体再建において、自家骨移植による骨癒合、また自家骨移植を行わず、骨形成蛋白質(bone morphogenetic protein, BMP)を用いることでの骨癒合が術後どのくらいの期間で得られるのかを検討した。18頭の成犬を用い、第13胸椎を全摘出し、チタンケージで椎体再建する実験モデルを作成した。自家骨移植を用いて再建する自家骨群、ハイドロキシアパタイト(hydroxyapatite, HA)/リン酸三カルシウム(tricalcium phosphate, TCP)コラーゲンスポンジを用いるスポンジ群、ヒト組み換え型骨形成蛋白質2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)を染み込ませたHA/TCPコラーゲンスポンジを用いるBMP群の3群に分けて評価した。自家骨群ではチタンケージ内の移植骨と隣接椎体との骨癒合、リモデリングは椎体終板からチタンケージの中心に向かい膜性骨化を主体にして進み、術後16週までに完成することが明らかとなった。コントロールのスポンジ群では16週経過群でもケージ内の骨組織は大部分が線維性骨であった。しかし、BMP群では8週経過群ですでにチタンケージ内全体で骨組織は層板構造をとる成熟した骨組織となっていた。一方、いずれの群においても脊髄を圧迫する異所性骨形成は認めなかった。本研究の結果より、TES後の椎体再建へのBMPの応用の可能性が期待される。

Key words bone graft, bone morphogenetic protein, spinal reconstruction, total en bloc spondylectomy

当教室では1989年より長期予後の見込める単発性の脊椎悪性腫瘍や局所再発率の高い良性腫瘍の症例に対して、病巣を徹底的に切除し、局所再発を防止する目的で、腫瘍椎骨を一塊として摘出する腫瘍脊椎骨全摘術(total en bloc spondylectomy, TES)を行ってきた。腫瘍脊椎骨全摘術は脊椎腫瘍に対して、現在行われている中で腫瘍学的に最も根治的な手術であり、局所根治性は高まり、長期にわたる疼痛や麻痺の改善が得られるだけでなく、長期生存例もみられるようになってきている^{1)~8)}。

しかしこの手術では、脊椎周囲の筋肉、靱帯などの脊柱を支持する軟部組織を罹患椎体とともに脊椎から切り離してしまい、脊椎の連続性は完全に破壊され、脊柱は完全に不安定な状態となる。そのため、TESにおける脊柱再建には、強固な初期固定と同時に長期生存に耐え得る生物学的な骨癒合を獲得する必要がある。腫瘍脊椎骨切除後の椎体再建は本手術の非常に重要な要素となっている。

我々は、1995年からHarms titanium mesh cage(以下、チタンケージ)(Depuy AcroMed, Raynham, USA)⁹⁾¹⁰⁾に腸骨から採骨した海绵骨を充填し、これを前方再建に用い、これにより良好な術後成績を得ている。しかしながら、脊椎全摘術後の椎体再建には大量の移植骨が必要となるが自家骨移植では採取でき

る量に限界があること、採骨にかかわる出血など手術侵襲が大きくなること、採骨部痛などの合併症の問題があった^{11)~13)}。また術後の骨癒合の評価は画像診断で行っているが、画像診断ではチタンケージ内部の状態を正確に評価するのは困難であり^{14)~17)}、これまで椎体欠損部の骨癒合が術後どのくらいで得られるのかは証明されておらず、患者は術後長期間の外固定を必要としてきた。このような状況の中、長期間の生存に耐え得る、早期からの強固な固定の確立、採骨による侵襲の軽減が要求されるようになってきた。

近年、自家骨移植に代わる移植材料として骨形成蛋白質(bone morphogenetic protein, BMP)を含む骨誘導成長因子の研究が進められている。BMPは、1965年にUrist¹⁸⁾が発見した強力な骨誘導活性を有する成長因子であり、1988年にWozney¹⁹⁾がBMPのクローニングに成功してからは複数のBMPが同定され、骨代謝のみならず形態形成をはじめとするさまざまな生命現象において重要な役割を担う因子であることが明らかになってきている。骨代謝においてBMPは内軟骨性骨化を促進する。すなわち、未分化間葉系細胞を誘導、軟骨細胞に分化させ、次いで軟骨細胞は肥大化し、血管新生がはじまり、骨形成、リモデリングが行われ骨髄を伴う正常な骨組織を形成する²⁰⁾。特にヒ

平成20年12月2日受付、平成20年12月25日受理

Abbreviations: BMP, bone morphogenetic protein; HA, hydroxyapatite; QOL, quality of life; rhBMP-2, recombinant human bone morphogenetic protein-2; TCP, tricalcium phosphate; TES, total en bloc spondylectomy

ト組み換え型骨形成蛋白質2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) は、いろいろな動物モデルで、後側方固定術、椎体間固定術などの脊椎固定術において良好な成績が報告され^{21)~25)}、臨床応用もされている²⁶⁾²⁷⁾。このrhBMP-2を腫瘍脊椎骨全摘術後の椎体再建に応用し、術後早期から強固な固定が永続的に得られれば、採骨が不要となり、患者の生活の質(quality of life, QOL)の向上に大きく役立つこととなる。

本研究の目的は、犬を用いた腫瘍脊椎骨全摘術後の椎体再建モデルにおいて、自家骨移植による骨癒合がどのくらいで得られるのか、また自家骨移植を行わずrhBMP-2を用いることで、どの程度の強固な固定が術後どのくらいの期間で得られるのかを明らかにすることである。

対象と方法

1. 動物モデルの作成

体重10~12kgの雑種成犬18頭を使用した。ケタミン(2.5mg/kg)を傍脊柱筋に筋注した後、肘静脈に静脈用カテーテルを留置し、補液路とした。6.5mmのカフ付き挿管チューブを経口挿管し、人工呼吸器(R-10, AIKA社製、東京)に接続して50/50%の酸素/笑気混合気で調節呼吸を行った。吸入麻酔薬はハロセンを用い、非動化にはバンクロニウムの静脈内投与を適宜行った。麻酔導入後、セフトリアキソン(中外製薬 東京)1gを静脈注射した。動物を腹臥位とし、背側正中切開で第10胸椎から第3腰椎の椎弓を露出した。第11、12胸椎、第1、2腰椎椎体の横突起基部から対側の椎体側面に向けて直径5.0mmのMoss Miamiスクリュー(Depuy AcroMed, Raynham, USA)を各々挿入、直径5.5mmのロッドで脊柱を固定した。第12胸椎椎弓の尾側半椎弓、第13胸椎椎弓、第1腰椎椎弓の頭側半椎弓を切除した。第13胸髄神経根は両側とも結紮・切離した。腸腰筋と壁側胸膜を椎体から剥離した後、Thread wire saw(越屋、

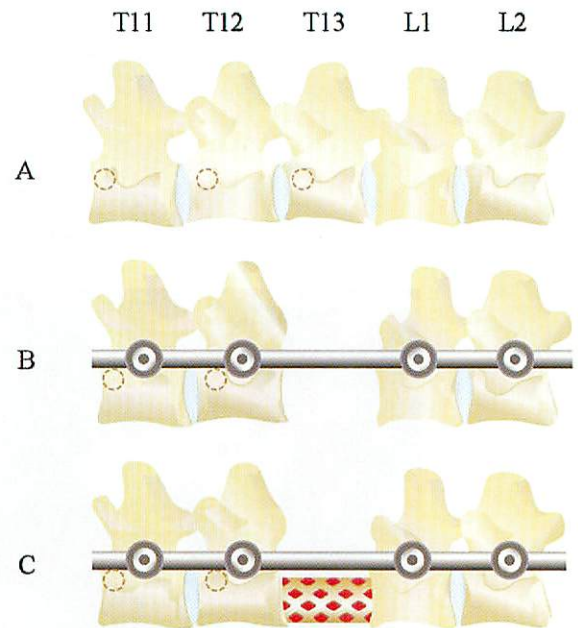


Fig. 1. Schematic illustration of the surgical procedure. (A) Vertebral column from T11 to L2. (B) Moss Miami(Depuy AcroMed, USA) screws were obliquely inserted into the vertebral body of T11, T12, L1 and L2 from the base of the transverse processes. Laminectomies were performed from the caudal region of T12 to the cranial region of L1. The vertebral body of T13 was resected en bloc using T-saw and adjacent discs including cartilaginous endplates were also completely resected using a curette to provide a bleeding vascular bed for placement of the graft. (C) A 12mm diameter Harms titanium mesh cage (Depuy AcroMed, USA) filled with graft materials was positioned as an anterior strut. Then compression force was applied to the titanium mesh cage by shortening maneuver between the screws inserted into T12 and L1.

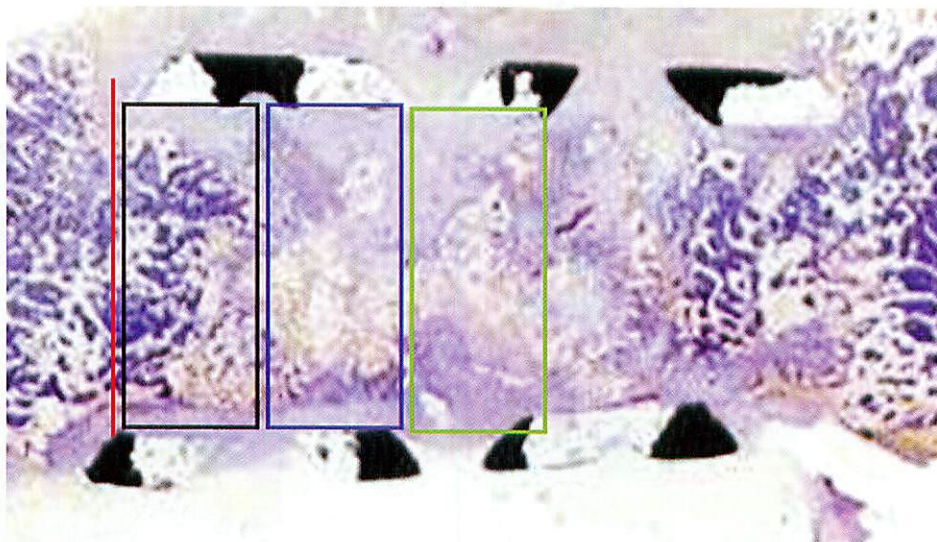


Fig.2

Fig. 2. Sagittal plane of the reconstructed vertebra. From the endplate (red line) of adjacent vertebra to the center of the titanium mesh cage was divided into three zones (black square, near zone; blue square, middle zone; green square, central zone), and fusion maturation was assessed in each zone (Villanueva bone stain).

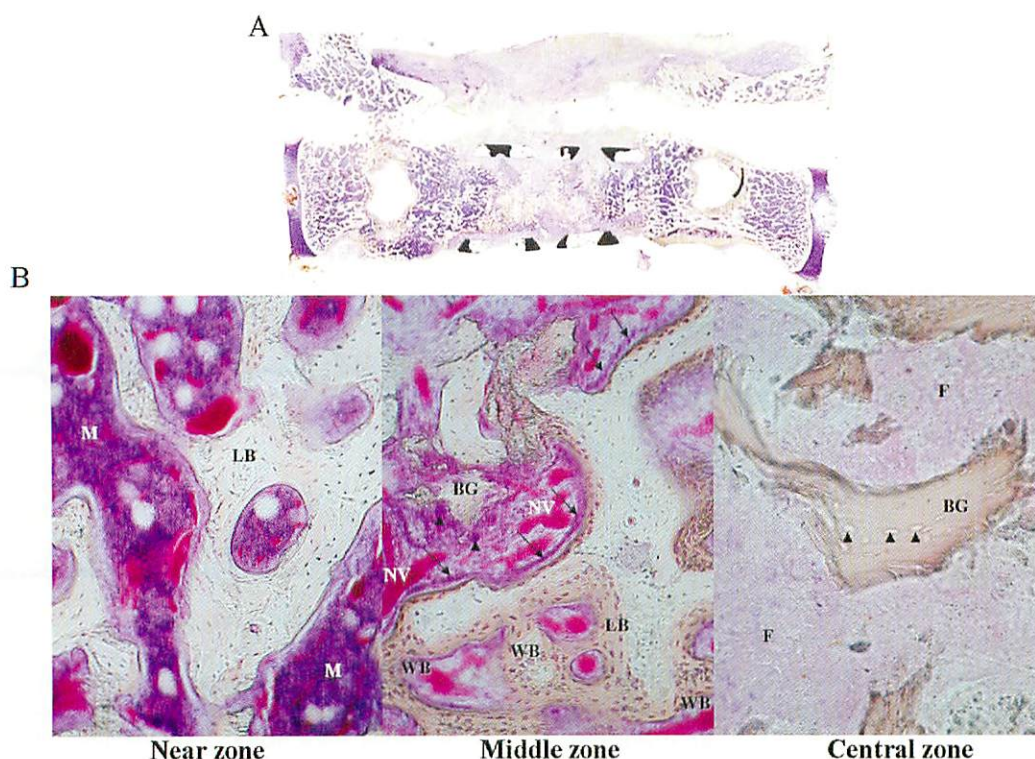


Fig. 3. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with autogeneous bone graft (killed 8 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Near zone; lamellar bone (LB) and marrow elements (M) are present. Middle zone; woven bone (WB) and lamellar bone (LB) are mixed. Neovascularization (NV), osteoclasts (arrowheads) absorbing the bone graft (BG) can be seen. Osteoblasts (arrows) line the bone surface. Central zone; bone grafts (BG) are still present. Arrowheads indicate empty lacunae. Abundant fibrous tissue (F) surrounds the fragments of bone graft.

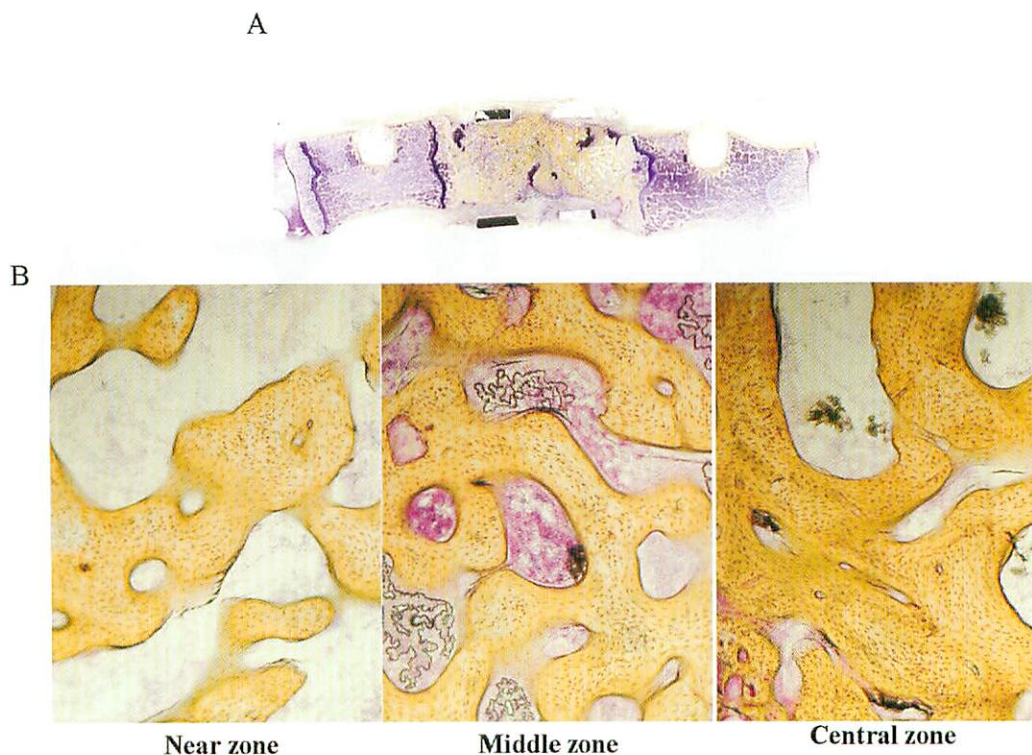


Fig. 4. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with autogeneous bone (killed 16 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Mature lamellar bone and bone marrow elements are present in all three zones (near zone, middle zone and central zone). Empty lacunae are not seen. Bony fusion and bone graft remodeling have been completed throughout the titanium mesh cage.

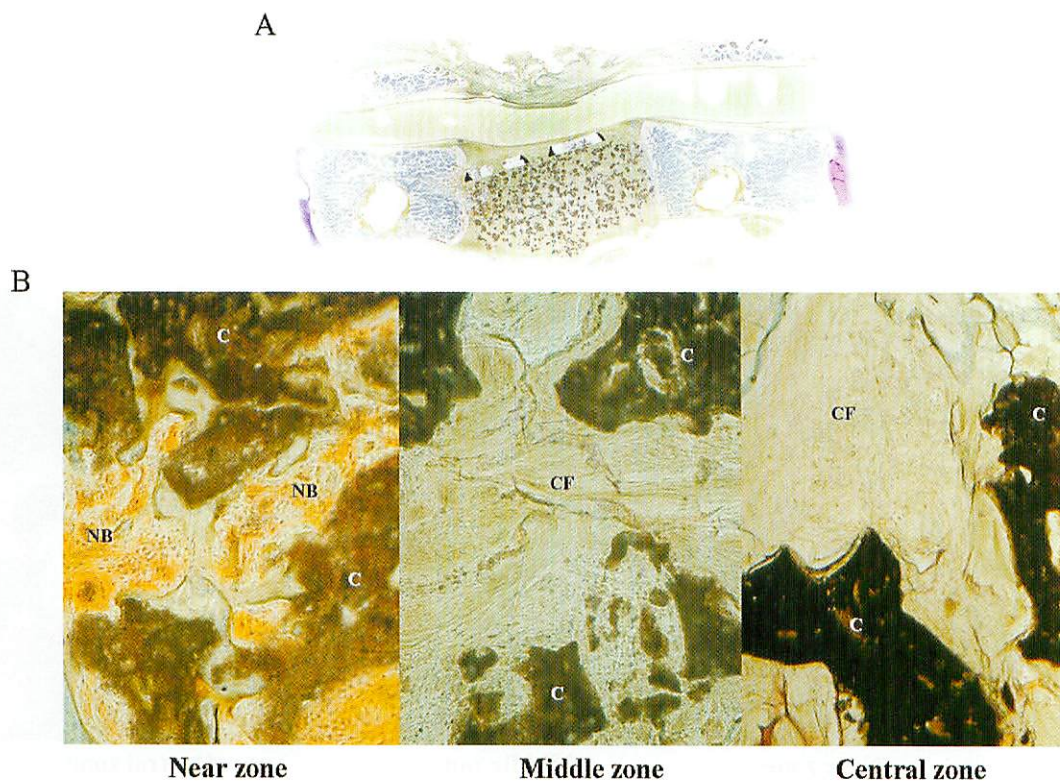


Fig. 5. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with HA/TCP collagen sponge (killed 8 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Near zone; Small amount of new bone (NB) formation in contact with HA/TCP ceramics (C) is seen. Middle and central zone; No bone formation is present. Areas between HA/TCP ceramics (C) show collagen fibers (CF).

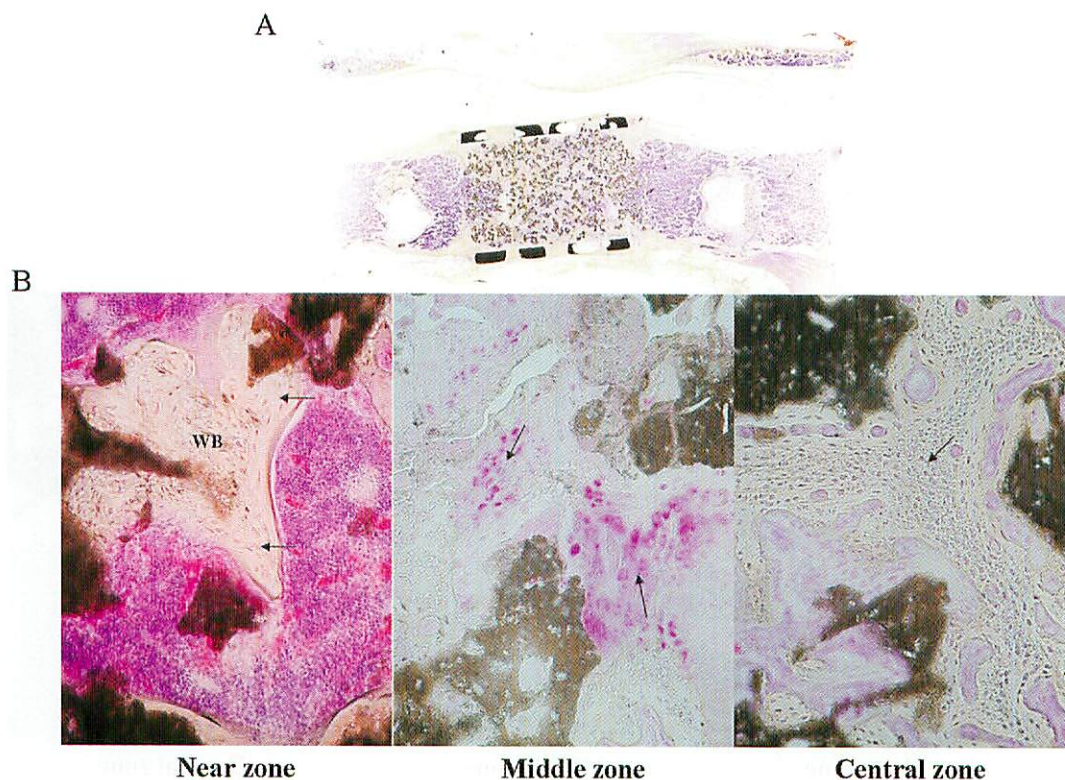


Fig. 6. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with HA/TCP collagen sponge (killed 16 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Near zone : Woven bone (WB) and small amount of lamellar bone (arrows) are present. Middle zone : Enchondral bone formation (arrows) is observed. Central zone : Immature bone (arrow) is present.

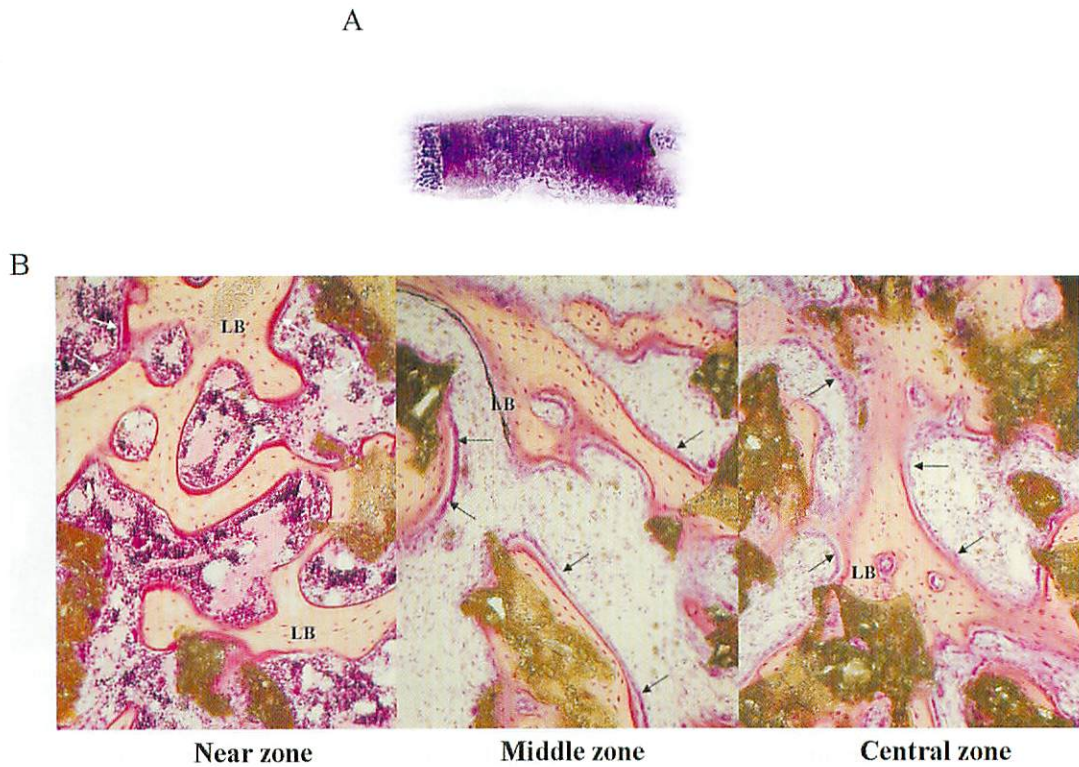


Fig. 7. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with HA/TCP sponge soaked with rhBMP-2 (killed 8 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Mature lamellar bone (LM) and bone marrow elements are present throughout the titanium mesh cage. Osteoblasts (arrows) line bone surface in all three zones (near zone, middle zone and central zone).

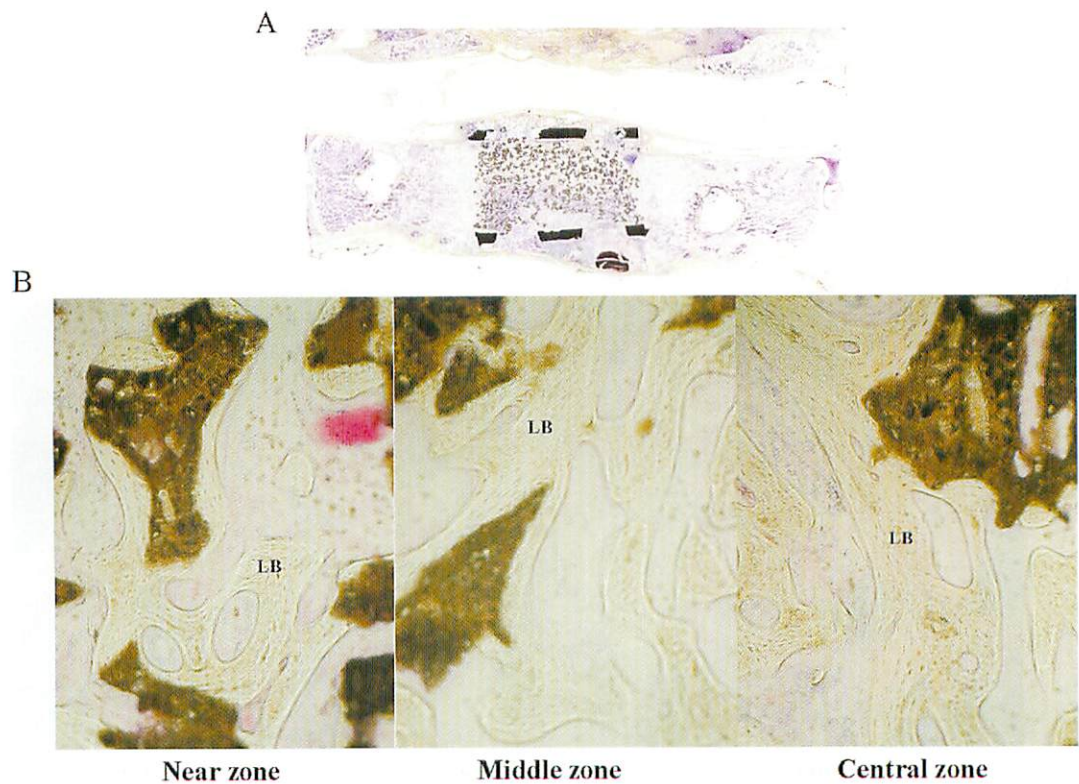


Fig. 8. (A) Sagittal section of the resected specimen reconstructed with HA/TCP sponge soaked with rhBMP-2 (killed 16 weeks after operation, Villanueva bone stain). (B) Higher power section of each area. Mature lamellar bone (LM) and bone marrow elements are present throughout the titanium mesh cage. Bony fusion and bone graft remodeling have been completed.

金沢)を用いてT12/L3, T13/L1椎間板を切断, 第13胸椎を一塊として切除した。上下隣接椎体の軟骨終板を鋭匙を用いて完全に切除し, 移植椎体に対して血流を有する母床を作成した。欠損部をチタンケージにて再建できる第13胸椎全摘術モデルを作成した。移植材料を充填した直径12mmのチタンケージ内を椎体欠損部に挿入し, 第13胸椎, 第1腰椎椎体に挿入したスクリュー間を短縮することで, チタンケージに圧迫力を加え固定した(図1)。傍脊柱筋膜, 皮膚をそれぞれ3-0絹糸で縫合し閉創した。術後, 自発呼吸が再開するまで人工呼吸管理を行い, 意識, 呼吸状態に問題がないと判断した時点で送管チューブを抜去した。本研究は「脊椎全摘術後の椎体再建に関する実験的研究」として, 金沢大学医学部動物実験倫理委員会の承認を受けた。

II. 移植材料

動物は3群に分け, 各群において以下に述べる移植材料をチタンケージ内に充填した。

1. 自家骨移植群(n=6).

切除した第13胸椎椎体を用いた。椎体から皮質骨を取り除き, 海綿骨を細かく砕いてチタンケージ内に充填した。

2. スポンジ群(n=6).

ハイドロキシアパタイト(hydroxyapatite, HA)/リン酸三カルシウム(tricalcium phosphate, TCP)コーラゲンスポンジ(Collagraft[®], Zimmer, Warsaw, USA)(45 x 10 x 3mm)を4分割しチタンケージ内に充填した。Collagraft[®]はHA65%と, TCP35%から成る気孔率70%のリン酸カルシウムセラミックと, コラーゲン線維により構成されている。コラーゲン線維はウシ真皮から抽出精製したもので, タイプIコラーゲン95%, タイプIIIコラーゲン5%より成っている。

3. BMP群(n=6).

HA/TCPコーラゲンスポンジ(Collagraft[®])(45 x 10 x 3mm)にrhBMP-2(アステラス製薬, 東京)0.8mgを染み込ませ, これを4分割してチタンケージに充填した。

III. 評価方法

各群3頭を術後8週(n=9), 16週(n=9)で屠殺した。パンクロニウムを静注し非動化した後, 1M塩化カリウム20mlを静注し安楽死させ, 屠殺後すぐに, 第10胸椎から第2腰椎までを一塊として摘出した。骨癒合を徒手検査, 組織学的に評価した。

1. 徒手検査

屠殺後, 摘出脊椎の第12胸椎と第1腰椎を持ち, 椎体再建部に伸張, 屈曲力を加え, まったく動きの無いもののみを骨癒合と判定した。

2. 組織学的検討

切除標本は70%エタノールで1週間固定した。固定後, 脊椎周囲の筋肉など軟部組織を取り除き, Villanueva bone stain液に7日間浸透させた。Villanueva bone stain液は, azure II, basic fuchsin135-5, fast green FCF, orange Gなどの成分からなり, 骨の柔らかい部分に染み込み, 類骨や軟骨を小豆色に, 骨芽細胞を紫色に染める。その後, 70%, 95%, 100%のエタノールに順次入れ脱水した。次いでアセトン, メチルメタクリレートモノマーの1対2の混合液を含んだ, メチルメタクリレートモノマー樹脂(和光, 東京)に浸透させ, 非脱灰で重合していった。重合したブロックをボーンソーで200ミクロンの暑さに切断し, プラスチック製のスライドに貼り付け, 研磨機(マルトー, 東京)を用いて, さらに50ミクロンの厚さにまで研磨し, Villanueva bone stainによる切片標本作製した。

成 績

I. 徒手検査

自家骨群, BMP群は全例で不安定性が無く, 骨癒合と評価したが, スポンジ群では8週, 16週群ともに固定椎体間に動きがあり, 骨癒合にいたっていないと判定した。

II. 組織学的検討

チタンケージ内を椎体終板から中心部への3つの部分に分け, 近傍部, 中間部, 中心部とし, それぞれの部位における骨形成, 骨組織を評価した。(図2)

1. 自家骨群

自家骨群8週経過群(図4-A, B)では, 近傍部の骨組織は層板骨となっており, 中間部では新生血管, 移植骨を吸収する破骨細胞, 骨面に並ぶ骨芽細胞がみられ, 骨組織は線維性骨, 層板骨が混在していた。骨形成は膜性骨化により頭尾側の椎体終板からチタンケージの中心に向かって進んでいることを示していた。中心部には骨組織を認めるものの, 骨小腔は空であり, リモデリング前の壊死骨であった。移植骨片間は線維芽細胞, 軟骨様組織, 新生血管が豊富に存在し, 内軟骨性骨化の関与も示唆された。

骨形成に伴い, 成熟骨髓組織も隣接椎体からチタンケージ中心に向かって認められた。

自家骨群16週経過群(図4-A, B)では, 頭尾側の隣接椎体から近傍部, 中間部, 中心部全体に連続する骨梁構造を認めた。骨小腔には骨細胞を認め, 壊死骨を認めなかった。骨髓組織もチタンケージ内全体にわたって存在した。

2. スポンジ群

スポンジ群8週経過群(図5-A, B)では, 近傍部にのみHA/TCPに接して形成された骨組織を認めたが, 中間部, 中心部には骨形成を認めなかった。

16週経過群(図6-A)では中心部にも未成熟な骨組織を認めた。その骨組織中には一部に層板構造を認めるものの, その他はすべて線維性骨であった。内軟骨性骨化による骨形成を認め, 肥大した軟骨から順に骨化し, 線維性骨が形成されていた(図6-B)。

3. BMP群

BMP群では8週ですでにチタンケージ内全体に及ぶ骨形成を認めた。8週群(図7-A, B)ではケージ中心部の骨組織は, 層板構造をとる成熟骨であった。ケージ内全体で骨面には骨芽細胞が並んでいた。

16週経過群(図8-A, B)ではケージ中心, 周囲においてともに8週経過群に比べ骨梁は太く, 骨が密に存在した。骨面に骨芽細胞はみられなかった。

自家骨群, スポンジ群, BMP群の各群3例のなかでの骨形成に差は認めなかった。また全群全例で, 硬膜を圧迫する脊柱管内への骨形成を認めなかった。

考 察

腫瘍脊椎骨全摘術により, 局所根治性が高まるだけでなく, 長期の高いQOLでの生命予後も期待できるようになった。ここで患者にとって, 最も重要なのは安定した, 長期にわたる脊柱の再建が得られることである。そのため術直後の安定した再建のみならず, それに引き続く生物学的な骨癒合を得ることが重要である。

これまでに臨床例において椎体間固定術、椎体切除術後のチタンケージ内の骨癒合状況を組織学的に評価した報告が散見されるが^{29)~30)}、脊椎骨全摘術後の骨癒合を組織学的に検討したのは臨床例において1例の報告があるのみである。Akamaruら³¹⁾は脊椎骨全摘術後16ヶ月の剖検例で、再建に用いたチタンケージ内の移植骨が隣接椎体と骨癒合し、さらにリモデリングされていたことを報告している。しかし脊椎骨全摘術後の骨癒合の経過を追った報告はなく、どのように骨癒合が進行するのかは不明であった。

本研究で犬の脊椎骨全摘術後の自家骨移植による再建では、骨癒合が得られ、さらに移植骨のリモデリングが完了するのは術後8週以降であるという結果が得られた。移植骨のリモデリングは隣接椎体終板からチタンケージの中心部に向かって進行していた。骨形成面では、骨芽細胞が骨表面に並び骨形成を行う膜性骨化を認めた。ただし、術後8週経過群のチタンケージ中心付近では移植骨片間に軟骨様の組織を認めた。自家骨移植を用いた脊椎固定術の癒合過程において、膜性骨化による骨形成が優位であるが、術後早期には癒合塊内に軟骨組織を認め、軟骨内骨化も脊椎固定術癒合過程に含まれるとの報告^{32)~34)}があり、今回観察された軟骨様の組織も骨形成に関与している可能性が示された。

今回の結果から、自家骨移植を用いた脊椎骨全摘術後の椎体再建において、チタンケージ内の移植骨と隣接椎体の骨癒合、移植骨のリモデリングはBodenら³²⁾³³⁾が報告するように内軟骨性骨化の関与の可能性はあるものの、椎体終板からチタンケージの中心に向かい膜性骨化を主体にして進むことが明らかとなった。

スポンジ群では、8週経過では骨組織を頭尾側の椎体終板近傍にのみ認めるだけであり、16週経過でも中心部で骨組織を認めるものの線維性骨であった。このため徒手検査でも不安定性を認めた。HA/TCP コラーゲンスポンジを用いた再建では、16週の時点でも内軟骨性骨化による骨形成が進行していたが、これにより形成される骨組織は線維性骨であり、この骨が成熟した層板構造をとるには吸収された後に膜性骨化が起こらなければならず、さらに長期間を要すると考えた。

BMP群では8週の時点で近傍部、中間部、中心部の全体にケージ内を通して骨組織を認め、徒手検査でも不安定性を全く認めなかった。骨組織は層板構造により形成されており、すでに成熟していた。16週では8週時に観察された骨梁表面の骨芽細胞の並びは消失しており、骨形成が完成したと考えられた。

BMPは未分化間葉系細胞に作用し、軟骨細胞、血管に分化させ、軟骨を骨に置換する。Bodenら³⁵⁾は脊椎後側方固定モデルにおける骨癒合の進展形式において、自家骨移植ではデコルチケーション領域からの血行、骨形成細胞の移動が骨癒合を促進しているが、自家骨移植にBMPを併用した場合や人工骨移植にBMPを併用した場合はデコルチケーション領域だけでなく、周囲の軟部組織からも間葉系細胞を誘導し、軟骨形成、骨形成細胞に分化させ骨形成を促進することを報告している。今回の実験結果からも自家骨群では椎体終板からの血行、骨形成細胞の移動が移植骨の置換を進めているため、骨組織、骨髄組織の成熟は終板近傍で早く完成し、チタンケージ中心部では時間がかかっていると考えた。それに対してBMP群では8週の時点でチタンケージ内全体に成熟した骨組織を認めた。これは骨形成細胞が椎体終板のデコルチケーション領域からだけでな

く周囲の軟部組織からも入り込み、BMPの作用で骨形成が進んだことを示唆しており、このためBMP群では自家骨群に比較して早期に骨癒合が得られたと考えた。

以上のように、旺盛な骨形成能を有するBMPを用いることによって、意図しないチタンケージ周囲にまで骨形成が及ぶ可能性が危惧される。しかし、本研究においては脊柱管に向かい脊髄を圧迫する骨形成を認めず、術後麻痺をきたした動物もいなかった。

Kandzioraら²²⁾はヒツジを用いた頸椎前方固定術モデルで、Zhangら³⁶⁾はブタを用いた胸椎前方固定術モデルにおいてBMPを用いているが、脊柱管内への骨形成による脊髄圧迫はなく、後縦靱帯が後方への骨形成を防ぐバリアになっていると考察している。またMeyerら³⁷⁾は、イヌの腰椎椎弓切除後の椎弓再建を行っているが、自家骨群、BMP群ともに脊髄圧迫を認めず、Poyntonら³⁸⁾はこの結果を神経組織の拍動が脊柱管狭窄を防いでいると考察している。われわれの脊椎骨全摘術モデルでは後縦靱帯だけでなく1椎体とその周囲の軟部組織をすべて切除しており、脊髄を保護する組織は存在しない。しかし脊髄を圧迫する骨形成が起こらなかったのは、硬膜の拍動、髄液内圧により骨形成を抑制したためと考えた。

結 論

イヌにおいて、チタンケージを用いた脊椎骨全摘術後の椎体再建を行い以下の結果を得た。

- 1) チタンケージ内の自家骨移植では骨癒合は近傍部から中心部に向かって膜性骨化により進み、16週までに完了していた。
- 2) チタンケージ内のrhBMP-2を染み込ませたHA/TCP コラーゲンスポンジの移植では、骨癒合、リモデリングは8週で完了していた。BMPの働きによりチタンケージ内の骨形成が部位に関係なく同時に進行したためと考えた。

以上から、BMPには強力な骨形成促進作用があり、腫瘍脊椎骨全摘術後の椎体再建という骨形成に不利な状況でも自家骨移植に比べ、骨癒合が完成するまでの期間を短縮し、今後の臨床への応用が期待できると考えた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師富田勝郎教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究に関し終始直接の御指導を戴きました川原範夫教授に心から感謝いたします。本実験の遂行に多大な御助言と御協力を戴きました金沢大学整形外科の諸先生方に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Nagata S, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastasis. *Int Orthop* 18: 291-298, 1994
- 2) Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Fujita T, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine* 22: 324-333, 1997
- 3) Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 26: 298-306, 2001
- 4) Tomita K, Kawahara N, Murakami H, Demura S. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the

technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* 11: 3-12, 2006

- 5) Kawahara N, Tomita K, Fujita T, Maruo S, Otsuka S, Kinoshita G. Osteosarcoma of the thoracolumbar spine: total en bloc spondylectomy. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 79: 453-458, 1997
- 6) Kawahara N, Tomita K, Tsuchiya H. Total en bloc spondylectomy: a new surgical technique for malignant vertebral tumors. *In* RG Watkins (ed), *Surgical approach to the spine*, 2nd ed, p309-325, Springer-Verlag, New York, 2003
- 7) Murakami H, Kawahara N, Abdel-Wanis ME, Tomita K. Total en bloc spondylectomy. *Semin Musculoskelet Radiol* 5: 189-194, 2001
- 8) Tomita K, Toribatake Y, Kawahara N, Ohnari H, Kose H. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. *Paraplegia* 32: 36-46, 1994
- 9) Harms J, Beele BA, Böhm H, Jeszensky DJ, Stoltze D. Lumbosacral fusion with Harms instrumentation. *In* JY Margulies (ed). *Lumbosacral and Spinopelvic Fixation*, 1st ed, p529-538, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996
- 10) Lowery L, Harms J. Titanium surgical mesh for vertebral defect replacement and intervertebral spacers. *In* JS Thalgot, M Aebi (eds) *The Manual of Internal Fixation of the Spine*, 1st ed, p127-146, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996
- 11) Sasso RC, LeHuec JC, Shaffrey C. Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment. *J Spinal Disord Tech* 18: S77-S81, 2005
- 12) Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine* 20: 1055-1060, 1995
- 13) Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 84: 716-720, 2002
- 14) Cizek GR, Boyd LM. Imaging pitfalls of interbody spinal implants. *Spine* 25: 2633-2636, 2000
- 15) Eck KR, Lenke LG, Bridwell KH, Gilula LA, Lashgari CJ, Riew KD. Radiographic assessment of anterior titanium mesh cages. *J Spinal Disord* 13: 501-509, 2000
- 16) Eck KR, Bridwell KH, Ungacta FF, Lapp MA, Lenke LG, Riew KD. Analysis of titanium mesh cages in adults with minimum two-year follow-up. *Spine* 25: 2407-2415, 2000
- 17) McAfee PC, Boden SD, Brantigan JW, Fraser RD, Kuslich SD, Oxland TR, Panjabi MM, Ray CD, Zdeblick TA. Symposium: A critical discrepancy-a criteria of successful arthrodesis following interbody spinal fusions. *Spine* 26: 320-334, 2001
- 18) Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 150: 893-899, 1965
- 19) Wozeney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsok LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 242: 1528-1534, 1988
- 20) Wozeney JM. Overview of bone morphogenetic proteins.

Spine 27: S52-S58, 2002

- 21) Akamaru T, Suh D, Boden SD, Kim HS, Minamide A, Ugbo JL. Simple carrier matrix modifications can enhance delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for posterolateral spine fusion. *Spine* 28: 429-434, 2003
- 22) Kandziora F, Bail H, Schmidmaier G, Schollmeier G, Scholz M, Knispel C, Hiller T, Pflugmacher R, Mittlmeier T, Raschke M, Haas NP. Bone Morphogenetic protein-2 application by a poly(D,L-lactide)-coated interbody cage: in vivo results of a new carrier for growth factors. *J Neurosurg* 97: 40-48, 2002
- 23) Lovell TP, Dawson EG, Nilsson OS, Urist MR. Augmentation of spinal fusion with bone morphogenetic protein in dogs. *Clin Orthop Relat Res* 243: 266-274, 1989
- 24) Sandhu HS, Kanim LEA, Kabo JM, Toth JM, Zeegen EN, Liu D, Seeger LL, Dawson EG. Evaluation of rhBMP-2 with an OPLA carrier in a canine posterolateral (transverse process) spinal fusion model. *Spine* 20: 2669-2682, 1995
- 25) Boden SD, Martin GJ Jr, Morone MA, Ugbo JL. Posterolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the nonhuman primate. *Spine* 24: 1179-1185, 1999
- 26) Dimer JR, Glassman SD, Burkus KJ, Carreon LY. Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft. *Spine* 31: 2534-39, 2006
- 27) Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, Heim SE. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine* 25: 376-381, 2000
- 28) Brodke DS, Willie BM, Maaranen EA, Bloebaum RD. Spinal cage retrieval and assessment of biologic response. *J Spinal Disord Tech* 15: 206-212, 2002
- 29) Togawa D, Bauer TW, Brantigan JW, Lowery GL. Bone graft incorporation in radiographically successful human intervertebral body fusion cages. *Spine* 26: 2744-2750, 2001
- 30) Klemme WR, Cunningham BW, Polly LD DW Jr. Microradiographic and histopathologic findings in a human cage explant after two-level corpectomy: a case report. *Spine* 27: E15-E17, 2002
- 31) Akamaru T, Kawahara N, Tsuchiya H, Kobayashi T, Murakami H, Tomita K. Healing of autologous bone in a titanium mesh cage used in anterior column reconstruction after total spondylectomy. *Spine* 27: E329-E333, 2002
- 32) Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. An experimental lumbar intertransverse process spinal fusion model. Radiographic, histologic, and biomechanical healing characteristics. *Spine* 20: 412-420, 1995
- 33) Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC, Chen MI. 1995 Volvo Award in basic sciences. The use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion. Part I: Biology of spinal fusion. *Spine* 20: 2626-2632, 1995
- 34) Thomas I, Kirkaldy-Willis WH, Singh S, Paine KW.

Experimental spinal fusion in guinea pigs and dogs: the effect of immobilization. Clin Orthop Relat Res 112: 363-375, 1975

35) Boden SD, Schimandle JH, Hutton WC. 1995 Volvo Award in basic sciences. The use of an osteoinductive growth factor for lumbar spinal fusion. Part II: Study of dose, carrier, and species. Spine 20: 2633-2644, 1995

36) Zhang H, Sucato DJ, Welch RD. Recombinant human bone morphogenic protein-2-enhanced anterior spine fusion without bone encroachment into the spinal canal: a histomorphometric

study in a thoracoscopically instrumented porcine model. Spine 30: 512-518, 2005

37) Meyer RA Jr, Gruber HE, Howard BA. Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. Spine 24: 747-754, 1999

38) Poynton AR, Lane JM. Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine. Spine 27: S40-S48, 2002

Spinal reconstruction after total spondylectomy using recombinant human bone morphogenetic protein Yoshihiro Mozumi, Department of Division of Cancer Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 Jusen Med. Soc., 117, 130 — 138 (2008)

Key words bone graft, bone morphogenetic protein, spinal reconstruction, total en bloc spondylectomy

Abstract

Spinal reconstruction after total spondylectomy is now performed using titanium mesh cage filled with autogeneous bone graft. However, the fusion process of bony fusion and remodeling using autogeneous bone graft after total spondylectomy was unclear. And autogeneous iliac crest bone graft has various complications. If spinal reconstruction can be achieved without autogeneous bone graft, surgical magnitude will be reduced and led patients to the better quality of life. The purpose of this experiment was to evaluate the process of bony fusion and remodeling using autogeneous bone graft after total spondylectomy and whether bony fusion would be achieved using bone graft substitute soaked with bone morphogenetic protein. 18 adult dogs underwent total spondylectomy of T13 and spinal reconstruction with titanium mesh cage filled with graft materials. The animals were divided into three groups (n=6 each) based on the graft material implanted into the titanium mesh cage; 1) autogeneous bone; 2) HA/TCP collagen sponge; 3) HA/TCP collagen sponge soaked with rhBMP-2 (0.8mg). The dogs were killed 8 and 16 weeks after surgery and explanted spines were subjected to manual testing and histologic examination to evaluate bony fusion and remodeling. Autogeneous bone graft group achieved bony fusion and graft remodeling by 16 weeks. Fusion maturation began from the decorticated endplate of the adjacent vertebral body and progressed toward the center of the cage with the mechanism of membranous bone formation. In the sponge group, most part of the bone inside the cage was woven bone. In the BMP group achieved bony fusion and graft remodeling by 8 weeks. Mature lamellar bone was observed throughout the cage. No ectopic bone formation compress the spinal cord was observed. From the result of this experiment, the possibility of rhBMP2 application to spinal reconstruction after total spondylectomy is expected.