厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発

分担研究者：武政龍一　高知大学医学部整形外科　講師

A. 研究目的

近年欧米諸国において、脊椎圧迫骨折の最小侵襲手術法として、骨折椎体内に PMMA セメントを経皮的に注入し、即時の除痛効果を得る「椎体形成術」が盛んに行われ、良好な短期臨床成績が報告されている。しかし PMMA は強度に優れる反面、高い重合熱の発生や骨との親和性に不安がある。本邦独自に開発された Calcium Phosphate Cement (以下 CPC)は、粉剤と溶解液との練和により、注入が可能なペースト状となる。そして非発熱性の水和反応にてハイドロキシアパタイトに組成を変えながら自己硬化し、3 日で約 80MPa もの圧縮強度に至る生体活性セメントである。我々は、基礎実験や臨床治験を経て、この CPC を用いた椎体形成術を開発し、臨床成績を省みながら術式、後療法に改良を加えてきている。本研究の目的は CPC を用いた安全かつ低侵襲の新しい骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の治療法を確立する事である。

B. 研究方法

術式は変遷を重ね、現在、全身麻酔下に約 6cm の皮膚切開と、傍脊柱筋の剥離を行って、椎弓根を露出し、椎体内に CPC 注入のためのスペースを確保し、debris を完全に取り除いた空間に、できるだけ血液の混入を避けながら、高い粉液比で練和した CPC を専用セメントガンを用いて素早く充填する方法としている。腰背部痛が主訴で、椎体後壁の脊柱管内の突出がないかあるいは軽度で脊髄圧迫が無い場合には CPC 注入単独で対処し、脊柱管内骨片が脊髄を圧迫する場合には、instrumentation を併用した後側方固定術を追加し、更に脊髄圧迫が大きく遅発性神経障害を合併している場合には、神経除圧手技を加えている。これまで臨床応用を行った症例の術後成績を調査した。

C. 研究結果

以前の用手充填法を施行した症例を含め、79 例 90 椎体に CPC 椎体形成術を施行した。手術時年齢は平均 72 歳であり、新鮮骨折が 27 椎体、偽関節が 63 椎体であった。椎体後壁の破綻が大きく、MRI で脊髄圧迫所見のある 22 例には instrumentation と後側方固定術を併用した。VAS で評価した腰背部痛は、術前が平均 7.7 であり、術後 1.0 へと著明に改善し、最終調査時にも 1.4 と改善を維持していた。椎体前縁高が後縁高にしめる割合を椎体楔状率と定義すると、CPC 注入術のみを行った 65 椎体の評価では、新鮮骨折に対しては、術前が 61%、術直後が 84%であり、術後 1 カ月時まで、主に CPC の非注入部での矯正損失を認めたが、最終調査時 78%を維持していた。偽関節は、術前が 33%と高度の圧潰があったが、術直後 65%まで回復し、術後 3 カ月時まで矯正損失がみられたものの、最終調査時 59%を維持していた。合併症として椎弓根基部から僅かに CPC が脊柱管内に漏出したものが 5 椎体 6%、CPC が fragmentation を起こして椎体が再圧潰したものが 2 椎体 2%に認めた。その他、感染を 2 例に認めたが、静脈塞栓や肺梗塞、神経障害を発生したものはなかった。

D. 考察

現行の術式になり成績が安定し、早期に著明な除痛が得られ、椎体の楔状変形も改善した。しかし、以下の幾つかの限界あるいは問題点も明らかとなった。すなわち①CPC への血液混入による自己硬化能および圧縮強度の劣化があり、CPC が fragmentation を起こして椎体が再圧潰する可能性があるが、どの程度の血液混入が critical で

あるのか不明であること。②粉液比が異なれば、硬化後の最大圧縮強度だけでなく、流動性や血液との混じりやすさ、水和により生じるアパタイトの結晶の大きさも異なり、物性に大きな違いが現れてくるため、その選択が臨床的には重要となる。しかし、椎体形成術を行う上で最も適切な粉液比が未定であること。③圧縮変形をした椎体の整復が症例によっては不十分な場合があり、主として手術体位による現行の変形整復法を、更に工夫する必要があること。④現在の術式では、合併症の発生率は低く、安全性は高いといえるが、それは約 6cm ではあるが皮膚切開を加える open surgery のためである可能性が高い。しかし、安全性と有効性を維持しながら、この手技を経皮的に行えればより望ましい結果が得られる等の点である。今後の研究課題として、作成した CPC ペーストに血液が混入した場合に、硬化時間と圧縮強度がどの程度延長および劣化するかについて、粉液比別に調べること、また現行法の術式を更に小侵襲にする目的で、経皮的 CPC 椎体形成術システムの開発があげられる。この 2 点については、現在研究が進行中である。

E. 結論

骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対するリン酸カルシウム骨セメントを用いた椎体形成術は、早期除痛効果と椎体変形の整復が得られる低侵襲治療法となりうる。さらに安全かつ有効に、低侵襲的に施行するために更なる改良が必要である。

健康危険情報

問題なし。

F. 研究発表

第 24 回整形外科セラミックインプラント研究会. 平成 16 年 12 月 4 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者脊椎圧迫骨折患者の介護およびリハビリテーションプログラムの確立

分担研究者：市村正一　杏林大学医学部整形外科　助教授

A. 研究目的

高齢者の急性腰痛症の主因である骨粗鬆症性椎体骨折は増加傾向にあり、骨折後の早期社会復帰や医療費の効率化を図るうえで早期からの系統的なリハビリや介護が必要である。本骨折の予後は良好とされていたが、近年手術成績の報告が増大している。一方で保存療法について十分な検討がされておらず、質の高い evidence が存在しないのが現状である。今回保存療法例の検討から、骨粗鬆症性椎体骨折の初期治療について検討することが目的である。

B. 研究方法

受傷から 2 週間以内に来院し X 線と MRI により新鮮骨粗鬆症性椎体骨折と診断され、6 か月以上経過観察した 64 例、男性 7 例、女性 57 例、平均 75.5(59~90)歳である。初診時に X 線、CT、MRI、BMD、骨代謝マーカー(尿中 NTX、BGP)を測定し、X 線、MRI、尿中 NTX は経時的(初診後 1、2、4、6 か月)に測定した。治療は約 2 週間のベッド上安静とし、この間も下肢筋力訓練等を行った。安静時痛が消失後硬性型フレームコルセットを装着し起立、歩行を行い骨癒合まで装着した。検討項目は、1.受傷高位、2.骨癒合率(偽関節の有無)、3.X 線像の推移、4.MRI(marrow contrast)の推移、5.尿中 NTX の推移、6.成績不良因子の検討である。偽関節は X 線像上 vacuum cleft を認めるものとした。

C. 研究結果

受傷椎体高位は、第 1 腰椎が最多で胸腰椎移行部と中位腰椎の 2 峰性を示した。骨癒合群は 64 例中 56 例(87.5%)で、偽関節群は 64 例中 8 例(12.5%)であった。両群間の年齢、BMD に有意差はなかった。X 線像上の圧縮率の推移は骨癒合群が初診時 68.1%、以後 68.1%、65.1%、63.7%、63.2%と推移し、偽関節群は初診時 74.5%、以後 75.2%、71.3%、64.0%、65.0%と推移し両群間に有意差はなかった。Marrow contrast の推移は T1 強調像で骨癒合群は初診時低信号を示し、1 か月後亢進した後徐々に減少し等信号へ集束した。一方で偽関節群は初診時より低信号化が強く 6 か月後においても有意に低信号が持続していた。T2 強調像においても偽関節群は低信号を示し骨癒合群と比し初診時より有意に低信号であった。尿中 NTX は骨癒合群において受傷後 2 週でピーク値を示し、以後減少し 6 か月で骨折前値に復帰していた。また偽関節群は初診時より高値を示し 6 か月時においても骨癒合群と比し有意に高値であった。成績不良因子の検討では多椎体損傷、Ⅲ度骨粗鬆症度、CT 像上の後壁損傷例で有意に偽関節の発生が多く予後不良因子であった。一方、胸腰椎移行部損傷は偽関節の不良因子ではなかった。

D. 考察

硬性型フレームコルセットを用いても 12.5%に偽関節を生じたが、遅発性神経障害例は認めず適切な初期治療であったと考えられる。しかし、さらに骨癒合率を向上させる方法を検討する必要がある。骨折治療経過のモニターとして X 線像での vacuum cleft 評価は可能である。圧縮率からの予測は困難であったが、骨癒合群に比し偽関節群で圧縮率の増大率は高く不安定性を示す要因と考えられる。MRI による marrow contrast は骨髄領域の骨折修復が確認でき骨折予後の判定に有用であった。NTX は、偽関節例において骨代謝亢進の状態が持続し NTX 高値が持続し骨折予後モニターとして有用である可能性が示唆された。成績不良因

子の検討では多椎体骨折、Ⅲ度骨粗鬆症、後壁損傷といずれも骨折不安定性を増大させる因子であった。胸腰椎移行部損傷は受傷頻度も高く偽関節発生例は多いが、非胸腰椎部損傷と比し偽関節の発生率に差はなく不良因子にならなかったと考えられる。今後の検討課題は、ギプス固定など他の外固定による治療成績の検討、至適臥床期間の検討、早期リハビリテーションの試みなどにより骨折治癒成績、患者 ADL が向上するよう研究を進める予定である。

E. 結論

骨粗鬆症性椎体骨折の初期治療として硬性型フレームコルセットは有用であった。MRI marrow contrast、尿中 NTX は骨折治癒モニターとして有用であった。多椎体骨折、Ⅲ度骨粗鬆症度、後壁損傷例が成績不良因子であった。

健康危険情報

問題なし。

F. 研究発表

1. 長谷川雅一, 市村正一, 里見和彦, 寶亀登*, 児玉隆夫*, 中川智之*（杏林大学整形外科, 国立療養所東埼玉病院・整形外科*）：骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の保存療法における X 線像の検討：第３３回日本脊椎脊髄病学会. 東京. 日本脊椎脊髄病学会雑誌 Vol 15. No1. p192. 2004.

2. 長谷川雅一, 市村正一, 里見和彦, 寶亀登*, 中川智之*, 児玉隆夫**（杏林大学整形外科, 国立療養所東埼玉病院・整形外科*, さいたま市立病院・整形外科**）：骨粗鬆症性椎体骨折患者の骨吸収マーカー(NTX)の変化：第１９回日本整形外科学会基礎学術集会. 東京. 日本整形外科学会雑誌 Vol 78. No8. pS1061. 2004.

G. 知的財産権の出願･登録状況

予定していない。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

腰痛疾患患者に対する新しいQOL評価法（JLEQ）の開発

分担研究者：藤野 圭司　藤野整形外科　院長

A. 研究目的

近年、EBM(Evidence Based Medicine)の概念が主流になるにつれ、治療のアウトカムをより客観的かつ包括的に評価する必要性が求められている。その中で、QOL(Quality of Life)評価は重要なアウトカム評価の一つであるが、腰痛疾患においてはRoland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)が global standard になりつつある。しかし、この評価法はわずか単純な 24 問の設問に対して回答するものであり、かつ選択枝も「はい」、「いいえ」の二者択一と範囲は狭い。さらに、個々のQOLは国、人種、文化など多彩な要因に影響されるものであり、RDQ が本邦の腰痛疾患患者に直接当てはまるとは言い難い。本報告の目的は、本邦独自の文化・慣習に即し、かつ症状の軽重を問わずに微細な評価が可能な新しい QOL 評価法を開発し、その妥当性と信頼性を検証することである。

B. 研究方法

研究に先立ち、新しい QOL 評価法として JLEQ (Japan Low-back pain Evaluation Questionnaire) を作成した。この QOL 評価法は、本邦の腰痛患者の状態を詳細に把握するために有用で、より具体的な 30 問の設問からなる。症状の軽重、経時的な推移を詳細に把握・評価すべく、回答は各々5段階に細かく分類されている。次に、腰痛患者を対象として RDQ と JLEQ を同時に回答させ、JLEQ の妥当性・信頼性検証を施行した。被験者は、インターネットを用いて日本臨床整形外科医学会会員に募集した 100 名（男 64 名、女 36 名；平均年齢 42.5 歳）の腰痛患者である。

C. 研究結果

RDQ と JLEQ の評価に要する実際の時間は、両者共に同じであり、統計学的有意差は無かった。QOL評価法としての JLEQ は、RDQ と同程度の信頼性を有し、両者の有用性に統計学的有意差は無かった。一方、RDQ に比し、JLEQ の方がより詳細な腰痛評価が可能であった。

D. 考察

本研究により、JLEQ は本邦における腰痛患者のQOL 特性を極めて鋭敏に、かつ客観的・定量的に反映することが判明した。JLEQ は、RDQ と共に本邦における腰痛患者の QOL 評価として今後頻用され、標準的な評価法となることが期待される。

E. 結論

腰痛疾患患者に対する新しいQOL評価法（JLEQ）を開発した。本法は日本における腰痛治療の客観的アウトカム評価法として有用と考える。

健康危険情報

問題なし。

F. 研究発表

第７８回日本整形外科学会. 白土修ほか. 慢性腰痛に対する運動療法の効果. 2005 年５月

G. 知的財産権の出願・登録状況

日本整形外科学会. 日本臨床整形外科医会. 日本運動器リハビリテーション学会

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
別所雅彦，大西五三男，佐藤和強，松山順太郎，岡崎裕司，中村耕三	CT を利用した有限要素法による大腿骨頸部の強度・骨折部位評価	日本整形外科学会雑誌	78 巻 4 号	S429	2004. 04
紺野慎一，菊地臣一	最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル-腰部脊柱管狭窄症の概念と分類	Orthopaedics	17 巻 5 号	1-5	2004. 05
菊地臣一	診療ガイドラインの方向性，臨床に役立つガイドラインとは-腰部椎間板ヘルニア　海外の診療ガイドラインの動向	臨床整形外科	39 巻 8 号	1053-1056	2004. 08
菊地臣一	腰椎椎間板ヘルニアの診療ガイドライン-海外の腰痛診療ガイドライン策定の考え方	脊椎脊髄ジャーナル	17 巻 10 号	945-950	2004. 10
紺野慎一，菊地臣一	臨床研究に必要な Study Design 腰痛関連モデルの開発とアウトカムの検討	日本整形外科学会雑誌	78 巻 8 号	S941	2004. 08
星野優子，小森博達，川端茂徳，大久保治修，富澤将司，四宮謙一	脊髄虚血障害，冷却時の脊髄誘発電位および誘発筋電図の変化-大動脈置換術症例の術中モニタリングにおける検討	日本整形外科学会雑誌	78 巻 8 号	S899	2004. 08
久留水彩，小森博達，川端茂徳，大久保治修，福岡優子，富澤将司，四宮謙一	胸椎及び胸腰移行部手術例における術前下肢運動機能評価と術中下肢誘発筋電図との関連	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15 巻 1 号	163	2004. 05
Sato M, Yamamoto Y, Sakai D, Mochida J.	Characterization of Intervertebral disc - Disc cells and Pericellular microenvironment	Clin Calcium	14(7)	1084-9	2004 Jul
Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Toh E, Iwashina T, Miyazaki T, Inokuchi S, Ando K, Hotta T.	Immortalization of human nucleus pulposus cells by a recombinant SV40 adenovirus vector: establishment of a novel cell line for the study of human nucleus pulposus cells	Spine	29(14):	1515-23	2004 Jul
Yamamoto Y, Mochida J, Sakai D, Nakai T, Nishimura K, Kawada H, Hotta T	Upregulation of the viability of nucleus pulposus cells by bone marrow-derived stromal cells: significance of direct cell-to-cell contact in coculture system	Spine	29(14)	1508-14	2004 Jul
酒井大輔，中井知子，持田譲治	幹細胞から髄核，線維輪細胞への in vitro での誘導に関する研究	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15 巻 1 号	127	2004. 05

酒井大輔，持田譲治，山本至宏，岩品徹，宮崎武志，西村和博，野村武	変性椎間板内に移植された間葉系幹細胞は増殖，分化し，髄核細胞マーカーを発現する	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15巻1号	125	2004.05
山本至宏，酒井大輔，宮崎武志，岩品徹，中井知子，西村和博，持田譲治	間葉系幹細胞との細胞間接着共培養法により活性化した髄核細胞再挿入術の検討	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15巻1号	124	2004.05
武政龍一，谷俊一，北岡謙一，喜安克仁，山本博司	骨粗鬆症性椎体偽関節による遅発性脊髄・神経麻痺に対するリン酸カルシウム骨セメントを応用した脊柱再建術	中国・四国整形外科学会雑誌	16巻1号	115-121	2004.05
武政龍一，山本博司，谷俊一，北岡謙一	骨粗鬆性脊椎骨折の治療，生体活性リン酸カルシウム骨セメントの椎体内注入補填による骨粗鬆症性椎体骨折修復術	日本整形外科学会雑誌	78巻5号	237-242	2004.05
辻崇，千葉一裕，今林英明，藤田貴也，三尾太，戸山芳昭	家兎椎間板の TIMP-3 発現における加齢性変化，	日本整形外科学会雑誌	78巻8号	S1093	2004.08
Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y	Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis	J Bone Miner Metab	22(5)	500-8	2004
市村正一，宮本隆，里見和彦	整形外科疾患における骨代謝マーカーの応用　骨粗鬆症における骨代謝マーカーの適正使用について	東日本整形災害外科学会雑誌	16巻3号	449	2004.08
市村正一，宮本隆，長谷川雅一，里見和彦	骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療の効果判定　骨密度から骨折予測まで　骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動について	Osteoporosis Japan	12巻2号	214-218	2004.04
長谷川雅一，市村正一，里見和彦，寶亀登，中川智之，児玉陸夫	骨粗鬆症性椎体骨折患者の骨吸収マーカー(1型コラーゲンNテロペプチド:NTX)の変化	日本整形外科学会雑誌	78巻8号	S1061	2004.08
市村正一，里見和彦	病態と治療-基礎からみた進歩骨粗鬆症　骨粗鬆症における骨代謝マーカーの発展と臨床応用	日本整形外科学会雑誌	78巻8号	S970	2004.08
市村正一，小川潤，里見和彦，朝妻孝仁	骨吸収マーカーによるビスフォスフォネート治療の早期効果判定	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15巻1号	330	2004.05
長谷川雅一，市村正一，里見和彦，寶亀登，児玉陸夫，中川智之	骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の保存療法におけるX線像の検討	日本脊椎脊髄病学会雑誌	15巻1号	192	2004.05
市村正一	骨粗鬆症の薬物療法，その選択と効果判定骨粗鬆症治療のモニターと効果判定　骨代謝マーカーの利用法	整形・災害外科	47巻4号	327-336	2004.04

紺野慎一, 菊地臣一	【最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル】腰部脊柱管狭窄症の概念と分類	Orthopaedics	17巻5号	1-5	2004.05
菊地臣一	【診療ガイドラインの方向性, 臨床に役立つガイドラインとは】腰部椎間板ヘルニア　海外の診療ガイドラインの動向	臨床整形外科	39巻8号	1053-1056	2004.08
菊地臣一	【腰椎椎間板ヘルニアの診療ガイドライン】海外の腰痛診療ガイドライン策定の考え方.	脊椎脊髄ジャーナル	17巻10号	945-950	2004.10
紺野慎一, 菊地臣一	臨床研究に必要な Study Design 腰痛関連モデルの開発とアウトカムの検討	日本整形外科学会雑誌	78巻8号	S941	2004.08