

図2 術中体位, 器具の配置

4点支持フレーム(Hall frame)使用による腹臥位で行う。イメージ透視で罹患椎が前後像, 側面像とも正確に確認できるように4点支持フレームの位置を調節する。

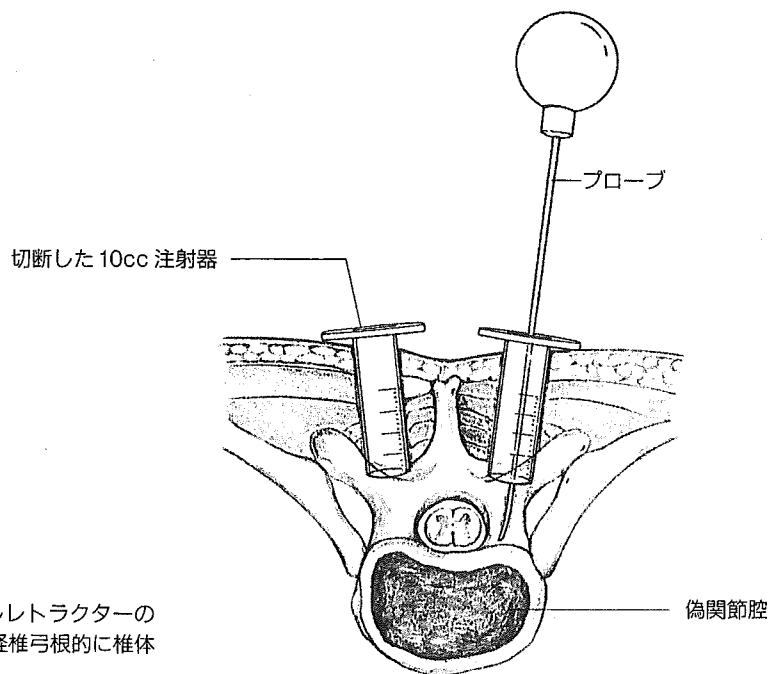


図3 アプローチ

10ccの注射器を創部の深さに合わせて切断しレトラクターの代わりに設置する。ペディクルプローブにて経椎弓根的に椎体内に到達する。

次いでイメージ透視を側面像に変更してペディクルプローブで椎弓根から椎体内に到達する。タッピングを行い椎弓根部の孔径を拡大する。同様の操作を反対側椎弓根にも行う(図3)。

◆バルーン挿入・椎体矯正

両側の経椎弓根椎体開通孔に連続性があることを確認するため, 片側から生食水を注入し, 反対側の孔からの流出を確認する。この流出があれば両側の椎弓根孔が, 椎体内の偽関節腔を通じて交通したことを示す。その後, 片側より経椎弓根的に8Fr.ウロマチックバルーンを椎体内に挿入し, イソビストの注入によってバルーンを膨らませ, バルーン的位置, 膨大状況, 椎体高の増大をイメージ下に観察する(図4)。

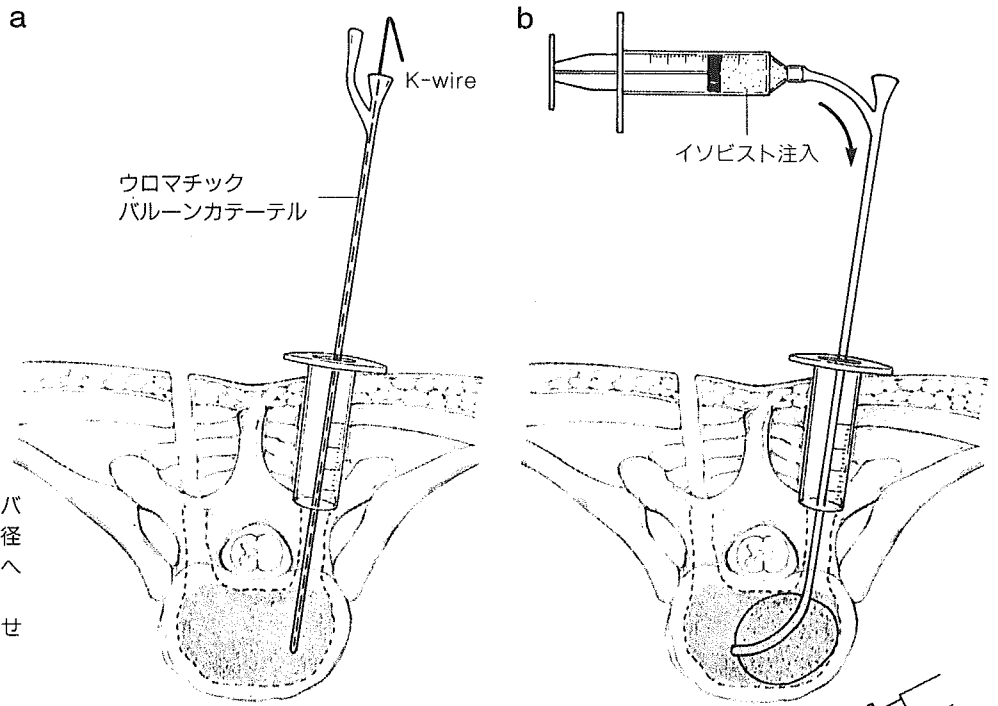


図4 バルーン挿入・椎体矯正

a: 経椎弓根的に8Fr.ウロマチックバルーンを椎体内に挿入する。管腔内に径0.8mmのK-wireを挿入し、椎体内への挿入を図る。

b: イソピストにてバルーンを膨らませる。

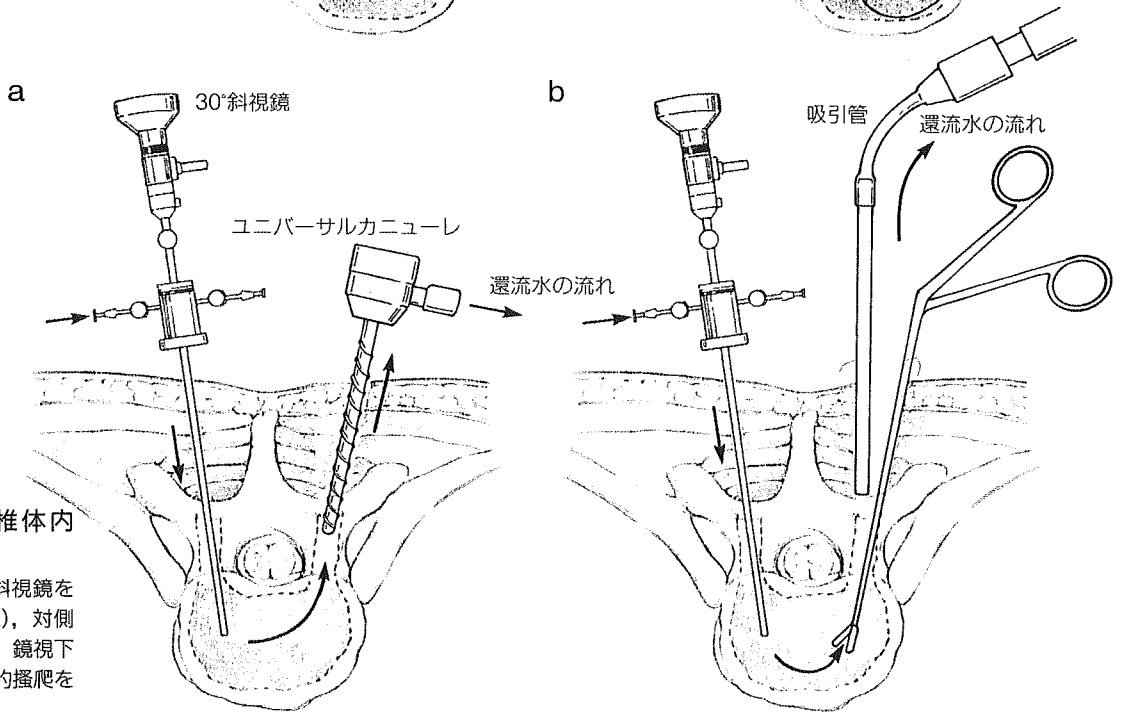


図5 内視鏡挿入・椎体内搔爬

膝関節鏡に用いる30°の斜視鏡を片側椎弓根から挿入し(a), 対側椎弓根孔から鉗子を入れ、鏡視下に偽関節腔内組織の可及的搔爬を行う(b)。

◆内視鏡挿入・椎体内搔爬

バルーンを抜去して、膝関節鏡に用いる30°の斜視鏡を片側椎弓根から挿入し、対側椎弓根孔から鉗子を入れ、鏡視下に偽関節腔内肉芽組織を可及的に搔爬する。以上の操作を対側椎弓根からも行う(図5)。

◆椎体造影, CPC挿入

イソピストを椎体内に直接注入し、イメージ下に椎体外への漏れがないことを確認した後、専用セメントガンを用いて、CPCを挿入し、手術を終了する。CPCは、粉剤12gに対して液量2.8~3.0mlとし、通常より粘度を上げて使用する(図6)。

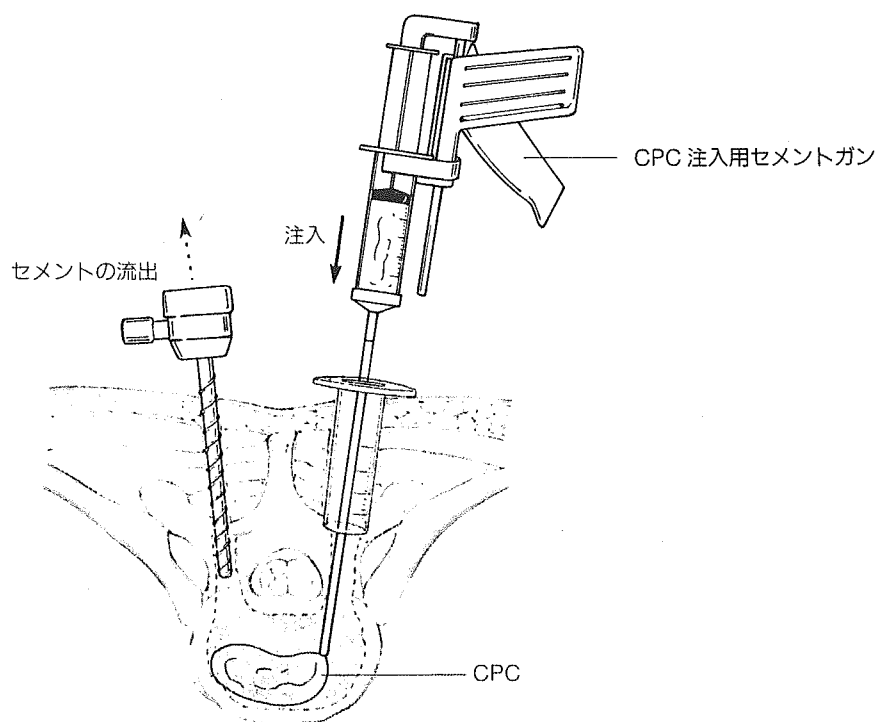


図6 CPC 挿入

造影剤の椎体外への漏れがないのを確認した後、専用セメントガンを用いて、CPCを挿入し手術を終了する。

【手術のコツ、注意点】

- ①経皮的な手技を避け、必ず約2cmほどの皮切を椎弓根直上におく。骨粗鬆症の強い症例では経皮的にブラインドで経椎弓根的な作業を行うと、椎弓根部の骨皮質を貫通する危険性があり、これを避けるためである。
- ②ペディクルプローブで経椎弓根的に椎体内へ進入する場合、イメージによる透視方向を側面とし、椎体前面をプローブが貫通しないように注意する。通常前方骨皮質の骨性抵抗のため、このような貫通は起こりにくい。骨粗鬆症による骨折の場合、その骨欠損や骨脆弱性のため発生しうる。
- ③ウロマチックバルーンカテーテルを椎弓根内に挿入する場合、管腔内に先端が鈍な径0.8mmのKirschner鋼線(以下、K-wire)を挿入し、椎体内に至る。またバルーン先端に5mmほどの膨らまない部分があるため、椎体内の前方部にバルーンが十分に入らない場合には、この部分をはさみで切断する。
- ④関節鏡で椎体内を観察する場合、生食水を灌流し続けることが必要で、作業当初は被切除部が見えにくい場合でも、徐々に観察が容易になる。
- ⑤骨セメントを実際に注入する場合には、その前に必ずイソピストを注入し、椎体外への漏れがないかを確認する。硬膜外への漏れが認められた場合は、顆粒状アパタイトの充填など、ほかの術式に切り替えることが必要である。
- ⑥骨セメント注入時には、直前まで椎体内偽関節部を生食水で洗浄し、セメント内への血液の混入を防ぐようにする。
- ⑦対側の椎弓根にユニバーサルカニューレを椎体後縁レベルまで挿入し、この部から余分なセメントの流出することを確認する。こうすることで、万一椎弓根内側に小孔があいていた場合でも、脊柱管内へのセメント漏出は予防できる。

後療法

術翌日より自力体交を許可する。創は2.0~2.5 cmと小さく、吸収糸で埋没縫合を行っているため抜糸は行わない。CPCが最高強度に達するとされる術後3日目に、硬性装具を装着させ、起立歩行訓練を開始する。その後硬性装具は約3カ月装着させる。

手術成績

当科において、この手技で椎体形成術を行った骨粗鬆症性椎体骨折偽関節症例は9例10椎体(男性3例, 女性6例, 平均年齢72歳)である。椎体骨折発生から手術までの期間は平均5.7カ月, 術後追跡期間は平均7.6カ月, 罹患椎はTh12が6椎体, L2が2椎体, L1, L4がそれぞれ1椎体であった。術前後のX線学的観察は, 6カ月以上経過観察できた7例8椎体(男性3例, 女性4例, 追跡期間平均8.9カ月)について行った。%椎体高(罹患椎の前壁高または後壁高/上下正常椎体の前壁高または後壁高×100), および, 局所後弯角を, 手術前, 手術直後, 最終経過観察時に計測した。

手術時間は平均181分(135~215分), 出血量は平均101 ml(10~250 ml)であった。術直後より, 疼痛の著明な改善が得られ, 術前6例が寝たきり, 1例が車椅子移動, 2例が歩行器歩行であったが, 術後全例において独歩が可能となった。%椎体高は平均値で, 前壁で術前47%, 術後86%, 最終72%であり, 後壁で術前81%, 術後90%, 最終82%であった。局所後弯角は術前17°, 術後5.5°, 最終観察時11°であった。合併症として, 肺塞栓症を代表とする全身合併症は1例も認められなかった。プローブにより椎弓根内側壁を貫通した症例が1例あり, この部からのセメント漏出がみられた。

考察

CPCは血液の混入によって硬化体の力学的強度が低下すると報告されているが⁴⁾, 生体内での硬化状況の詳細は不明である。椎体内での無血野の獲得は不可能であるため, CPCの硬化を促すには注入前に十分に腔を形成し, セメント注入直前まで生食水による同部の洗浄を行うことが必要と考える。また, 十分な腔の形成により, CPCの低圧注入が可能となり, 高圧注入に伴う椎体外へのセメント漏れや, 後壁骨片の脊柱管内への突出を予防でき, また偶発する肺塞栓症の予防にも有効である。また, 高齢者椎体骨折による局所後弯変形は頑固な腰背部痛の原因となることがあり, また可及的に良好な脊柱アライメントを保持することは上下椎体の骨折発生の予防に重要である。

関節鏡を応用し, 鏡視下に椎体内偽関節内壊死組織の搔爬を行うことで, 骨伝導能をもつCPCと母床骨を直接結合させれば, 早期に椎体安定性が獲得でき, 矯正の保持に有利と考える。

本法では, 特殊な器具を用いず, 汎用されているウロマチックバルーンカテーテルを使用して, 椎体高の開大と腔の作製を図った。短期成績であるが, 本法は骨粗鬆症性椎体骨折偽関節例に対して有用な手技であると考え。今後は, さらに利便性を高めるための椎体内搔爬器具の開発や, 骨形成因子の付加による骨癒合促進などが課題である。

症 例 提 示

77歳，男性。第12胸椎骨折。体をひねった後，腰背部痛出現，保存療法を行ったが症状が改善せず，発症後6カ月に本法による手術を行った。術前は強度の腰痛のため，寝たきりであった。椎体形成術によって椎体前縁

の%椎体高は術前27%が，術直後100%に矯正され，術後1年においても80%に保持されていた。局所後弯角は，25°，8°，16°と推移した。現在，独歩が可能である(図7)。

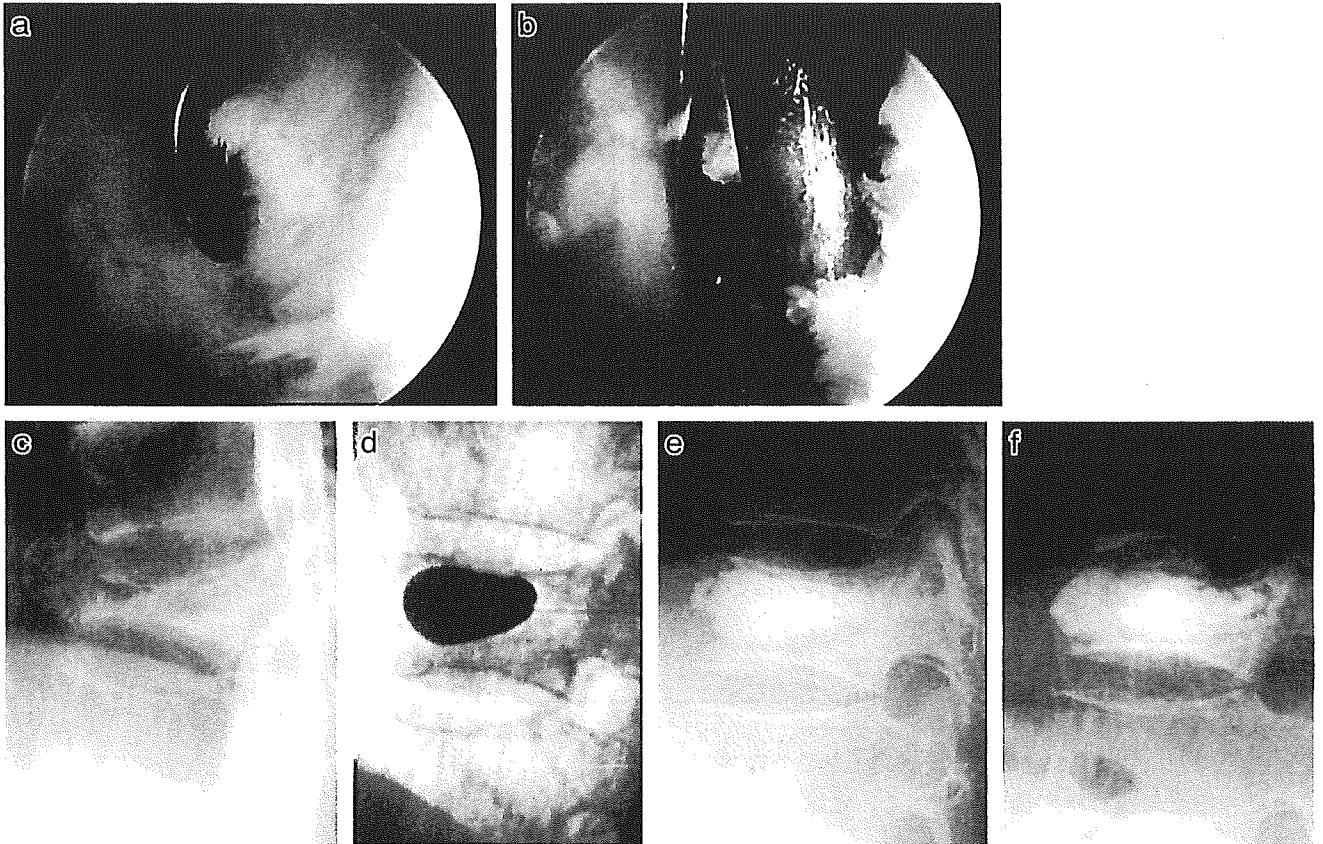


図7 症例提示

a, b: 椎体内鏡視像。鋭匙，鉗子を使って，椎体内の偽関節内腔壊死組織を可及的に搔爬する。
 c: 術前X線像(受傷後6カ月・偽関節)。d: 術中イメージ像(バルーン挿入)。e: 術直後X線像(CPC挿入後)。f: 術後1年X線像。
 c~f: 椎体形成術によって椎体前縁の%椎体高は術前27%が，術直後100%に矯正され，術後1年においても80%に保持されていた。

●文献

- 1) 種市 洋ほか：骨粗鬆症性椎体圧潰(偽関節)発生のリスクファクター解析. 臨床整形外科, 37(4): 437-442, 2002.
- 2) 武政龍一ほか：骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウム骨ペースト注入による椎体内修復術. 臨床整形外科, 37(4): 457-465, 2002.
- 3) Nakano M, et al: Percutaneous transpedicular vertebroplasty with calcium phosphate cement in the treatment of osteoporotic vertebral compression and burst fractures. J Neurosurg Spine, 97(3): 87-93, 2002.
- 4) 武者芳朗ほか：リン酸カルシウム骨セメントへの血液混入の影響に関する検討. 整形外科, 55(2): 227-232, 2004.

新

27

NOW
ORTHOPAEDIC SURGERY

新世代の整形外科手術

整形外科最新技術 —手技のポイントとコツ

■担当編集委員

高岡邦夫

大阪市立大学大学院医学研究科
整形外科教授

■編集委員

高岡邦夫

大阪市立大学大学院医学研究科
整形外科教授

岩本幸英

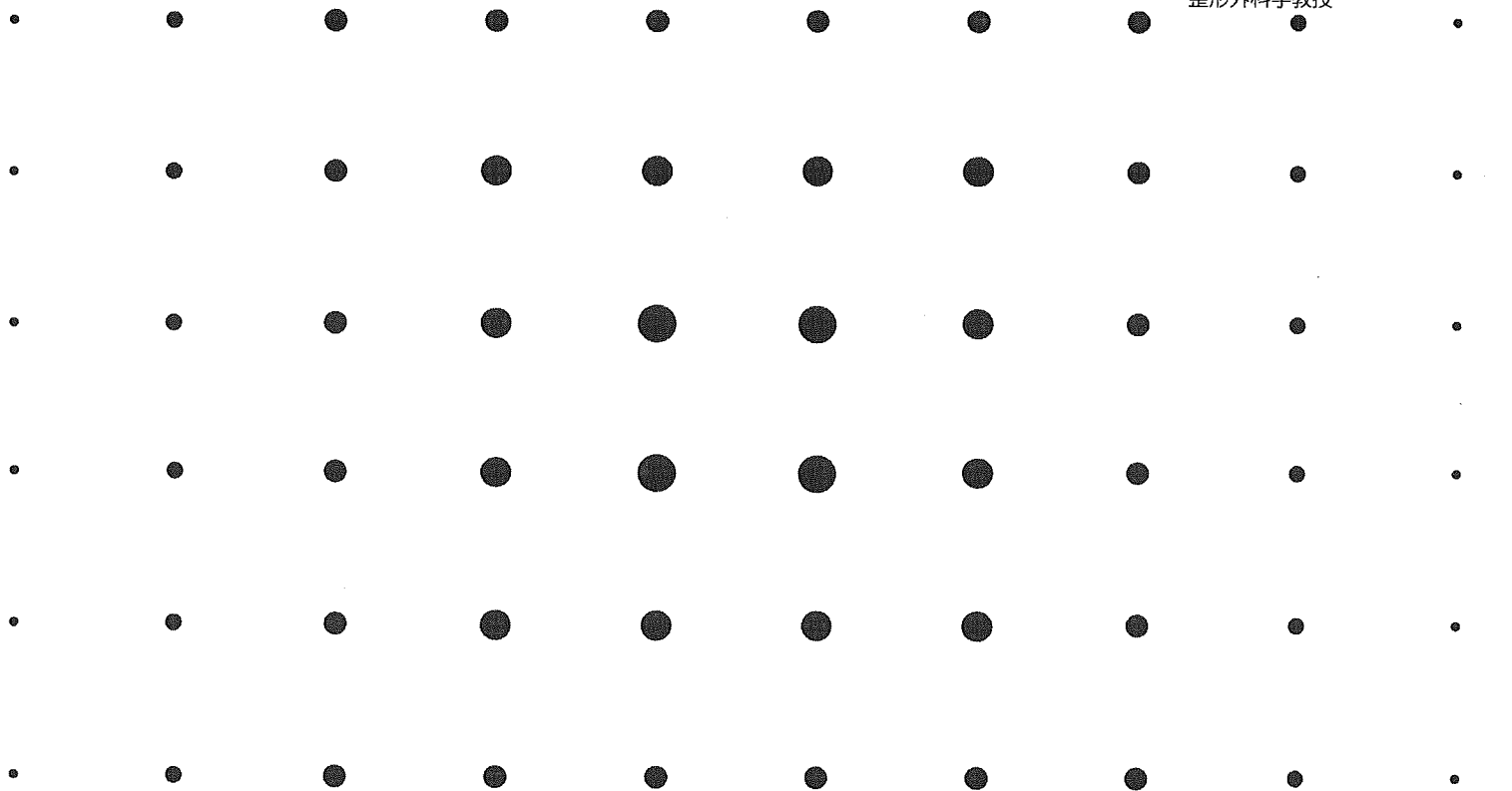
九州大学大学院医学研究院
整形外科教授

落合直之

筑波大学大学院
人間総合科学研究科教授

清水克時

岐阜大学大学院医学研究科
整形外科学教授



脊椎

腰椎変性すべり症に対する 後腹膜鏡下前方固定術

大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

助教授 中村博亮

大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

教授 高岡邦夫

1991年にObenchain¹⁾が初めてL5/S間の椎間板ヘルニアの切除に内視鏡を応用して以来、内視鏡の脊椎手術への応用は現実的なものとなった。またわが国でも1996年以降内視鏡を用いた脊椎手術が臨床応用され、報告されている²⁻⁷⁾。著者らも1997年以降腰椎変性疾患、とくに変性すべり症に対して、後腹膜鏡視下に前方固定術を施行してきた⁸⁾。本法はminimally invasive techniqueであると同時に、前縦靭帯、後縦靭帯、椎間関節などの腰椎支持組織を温存でき、一方では損傷のみられる椎間板組織を切除することができる方法である。ここではその手技の詳細について述べる。

手術適応

腰椎変性疾患に対する椎体間固定術の適応については統一された見解がないが、前屈時後方開大のみられる例、すなわち角状不安定性の強い症例に椎体間固定術を行うとする報告が多い⁹⁻¹¹⁾。腰椎変性すべり症で不安定性のみられるもの、とくに前屈時に5°以上の後方開大のみられる症例を本法の適応とした。

術前準備

造影CTを施行し総腸骨動脈の分岐部の位置を確認する。本法ではL4/5間に左側側方からアプローチすることが多いが、総腸骨動脈分岐部が通常よりも高位にある場合にはこれが進入路の邪魔になり、アプローチが困難になる。これを確認するためには三次元CTを構築すると容易に判断できる。また、下位腰椎では腸腰筋の容積が大きくなっており、手技上の問題点となるため術前に確認しておく。腸腰筋の前縁が椎体の前縁を越えて存在する場合には、本法は適応しにくい。

また、気腹法で行うため術中に後腹膜腔内にCO₂ガスを充満させ視野を確保するが、高炭酸ガス血症を誘発する可能性があり^{12,13)}、この際には呼吸回数を増加させる必要がある。この点について術前に担当の麻酔科医師と十分に協議しておく。

手術手技

◆体位および術者の位置

手術は右下側臥位で行い、腋窩および腋窩～大転子下にクッションを挿入する。この際、目的とする椎間(通常L4/5間)が真側面に描写されるように注意を要する。術者は患者の腹側に立ち、第1助手も同様に腹側に立つ。これは第1助手が鏡像イメージを見ることを

避けるために重要である。手術用モニターを術者の正面に置き、できれば第2助手用にもう1つのモニターを患者の頭側に置く。また術中に使用するイメージをモニターの側方に位置しておく(図1)。

◆ポートの作製および後腹膜腔の展開

ポートは通常左側壁に4つ作製し、互いの位置関係は菱形になるようにする(図2)。最初のポートの作製は1の位置に行くが、目標とする椎間の直上に小皮切をおき、open methodで行う。側腹壁には図3に示すように、外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋が存在するが、各々筋線維の方向に剝離し、後腹膜腔に到達する。腹横筋を横方向に剝離後、通常は豊富な脂肪組織が確認でき、これが後腹膜腔の指標になる(図4)。

後腹膜腔を示指先端で可及的に展開後、バルーンを挿入し、後腹膜腔をさらに展開する(図5)。この第1ポートにトロカーを挿入し、気腹法によって作製した後腹膜腔空間を保持し、内視鏡を挿入して後腹膜腔内を観察する。第2~4のポートの作製は、オプティカルトロカー(先端部の抵抗がある場合のみ刃先が突出する)を用いて行う。この際、トロカー先端が後腹膜腔内に挿入される様子を内視鏡下で観察しながら挿入する。

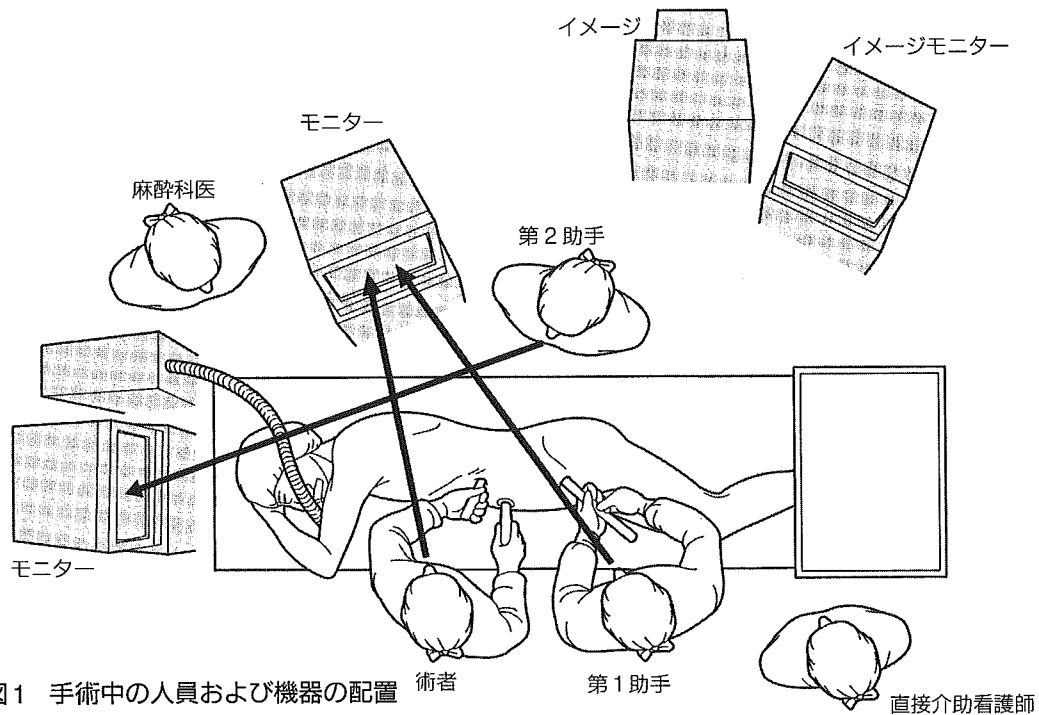


図1 手術中の人員および機器の配置

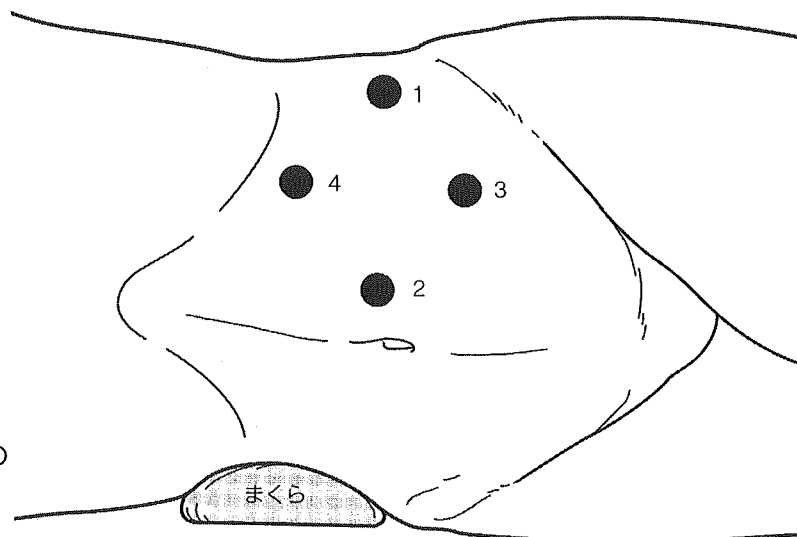


図2 それぞれのポータルの位置関係

◆大腰筋の露出および後方への圧排

バルーンで十分に後腹膜腔を拡大しておくと、通常は大腰筋の側面が観察できる。鈍的に後腹膜を前方へ剥離し、大腰筋の前面および椎体側面、大動脈から左総腸骨動脈を露出する(図6)。

次に、大腰筋を後方へ圧排するが、そのために著者らは特別な工夫をしている(psoas strapping technique, 図7)¹⁴⁾。前腹壁のポートから後腹膜腔内に血管テープを挿入し、挿入した血管テープの一端を鉗子で把持する。これを大腰筋のできるだけ椎体寄りに挿入した後、後方の皮膚外へ引き抜く。同一テープの他端を大腰筋に挿入せずに同一孔から後方皮膚外へ引き抜く。テープの両端を後方へ引っ張ることで、大腰筋の圧排が可能になる。この方法は鏡像イメージしか観察することのできない第2助手が間欠的に、また容易に大腰筋の圧排を行うことができるため有用である。

◆椎間板の掘削

大腰筋の圧排が完了したら、イメージで目的とする椎間に誤りがないかを確認する。次に、ハーモニックスカルフェルあるいは電気メスで椎間板組織に切開を入れる。椎間板前

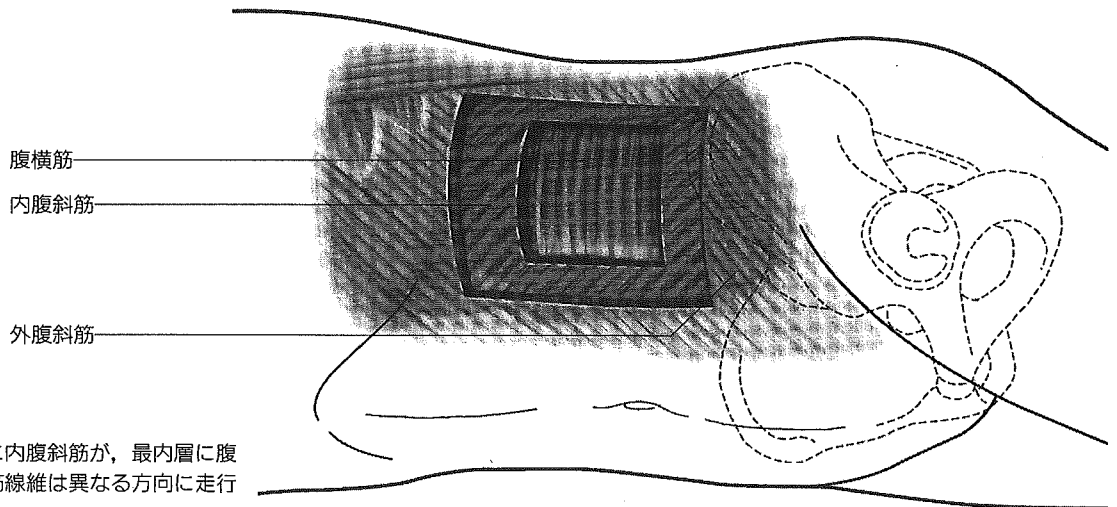


図3 側腹壁の筋層

最外層に外腹斜筋が、中間層に内腹斜筋が、最内層に腹横筋が存在する。それぞれの筋線維は異なる方向に走行している。

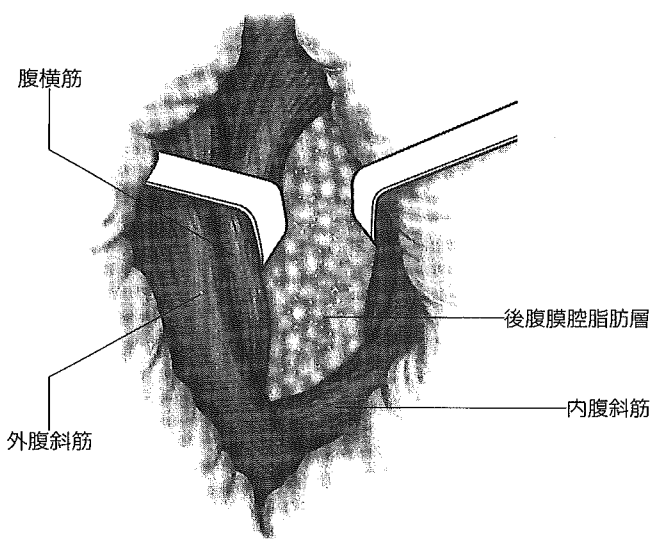


図4 後腹膜腔の展開

外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋をその筋腹の方向に筋鉤で分けていくと、脂肪層が確認できる。この脂肪の存在が後腹膜腔へ到達した指標になる。

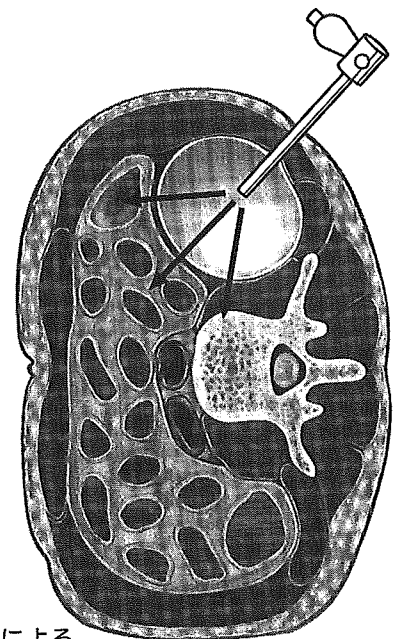


図5 バルーンによる後腹膜腔の拡大

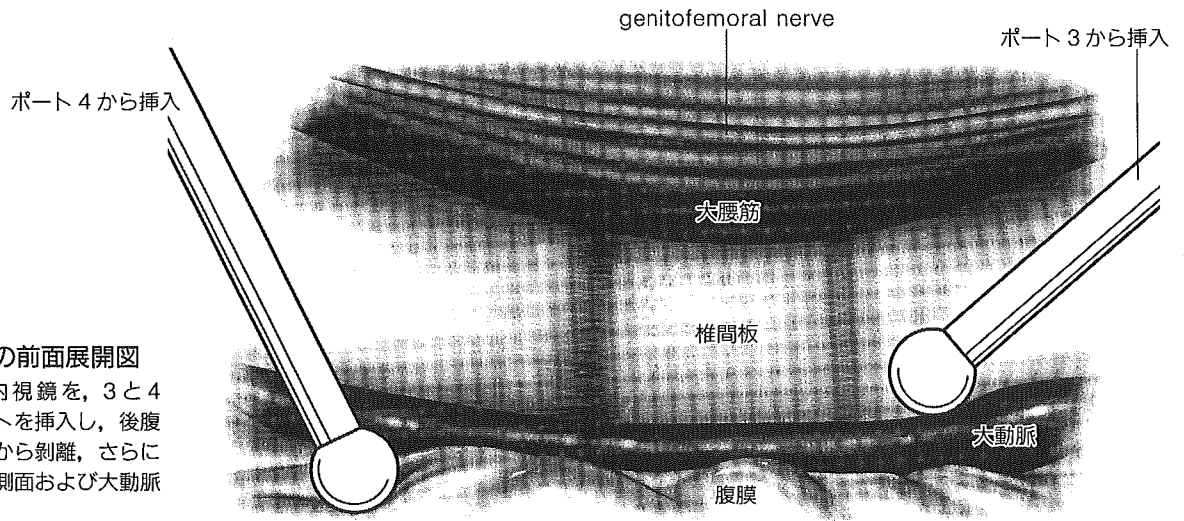


図6 大腰筋の前面展開図

ポート2から内視鏡を、3と4からページェットを挿入し、後腹膜を大腰筋前面から剥離、さらには椎体、椎間板側面および大動脈を確認する。

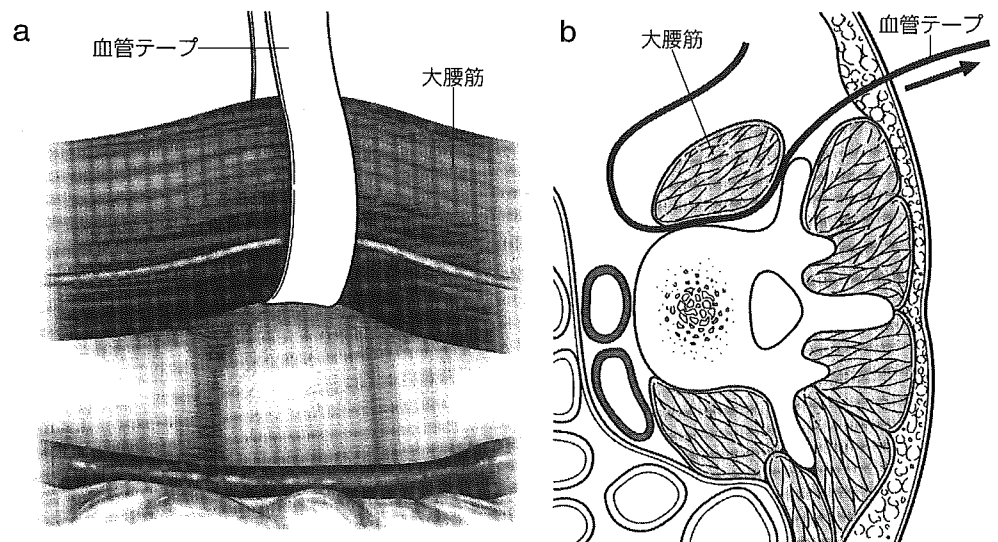


図7 大腰筋の圧排

ポート3の位置から内視鏡を挿入し、後腹膜腔内を観察しながら、鉗子先端に血管テープを把持し、これを大腰筋の椎体寄りに挿入、後方皮膚外へテープ先端を引き抜く。同一血管テープの他端を同様に鉗子で把持し、今度は大腰筋を貫かずに同一孔から後方皮膚外へ引き抜く。この血管テープの両端を引くことで、容易に大腰筋の圧排が可能になる。

方には交感神経節が観察できるがこれを傷害しないよう前方によけ、神経節の後方の椎間板からその掘削を開始する。切開後は鋭匙と鋭匙鉗子を交互に使用し、椎間板を切除する(図8)。とくに上下のendplateの軟骨性部分を鋭匙で十分に切除する。

◆椎間ケージの挿入

椎間板組織が十分に掘削できたら、次に椎間ケージを挿入する。まずケージの径に合ったタングレトラクターを椎間に設置する。当初は当該椎間に1つのケージを側方から挿入していたが、現在では手技が習熟したことと、生体力学的観点から2つのケージを挿入している。タングレトラクターを椎間に設置後、タングレトラクターの形状が正円に写るように、レトラクターの向きを調節し、レトラクターの椎間板前後方向に対する位置をよく確認する。ケージを2つ挿入する場合は前方寄りに最初のケージを挿入する必要がある。

まず、ケージと同サイズのドリルでドリリング、次にタッピングを施行し、最後にケージを挿入する(図9)。これらの操作は、すべてイメージ透視下で腰椎正面像を確認しながら行い、ケージが椎間板のほぼ中央部に位置するように注意を払う。

◆ケージ内への骨移植

最初に作製したポートを腸骨側にずらし、新たな皮切をおくことなく腸骨を採取する。採取した腸骨は主として海綿骨の部分をチップ状として、骨移植用の筒状デバイスに充填

し、ケージ内に移植する。

◆創の閉鎖

最初に open 法で作製したポートについては、腹横筋、内腹斜筋、外腹斜筋それぞれの筋を縫合するが、その他の創については皮膚のみ1~2針の縫合とする。

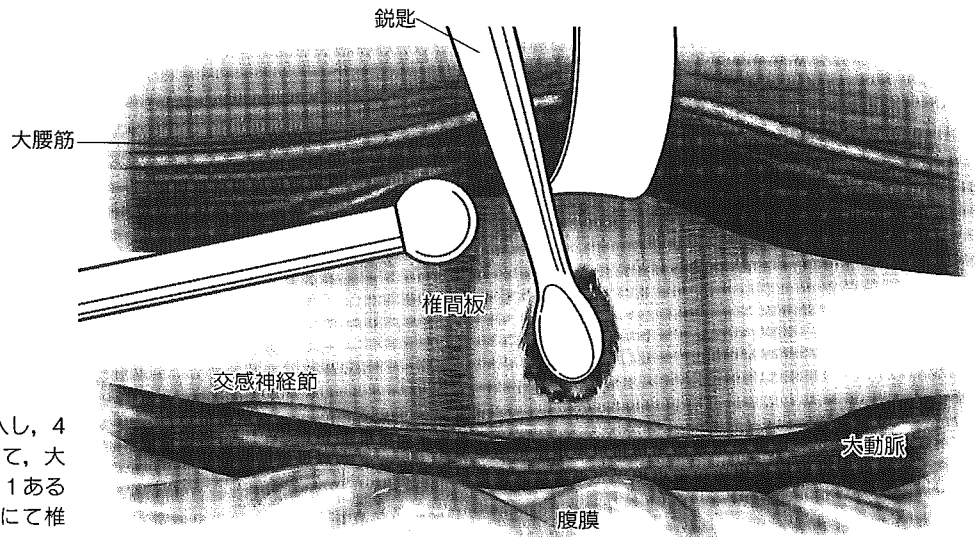


図8 椎間板の掘削

ポート3の位置から内視鏡を挿入し、4の位置からペーজেットを挿入して、大腰筋前面を後方へ圧排しながら、1あるいは2の位置から挿入した鋭匙にて椎間板を掘削する。

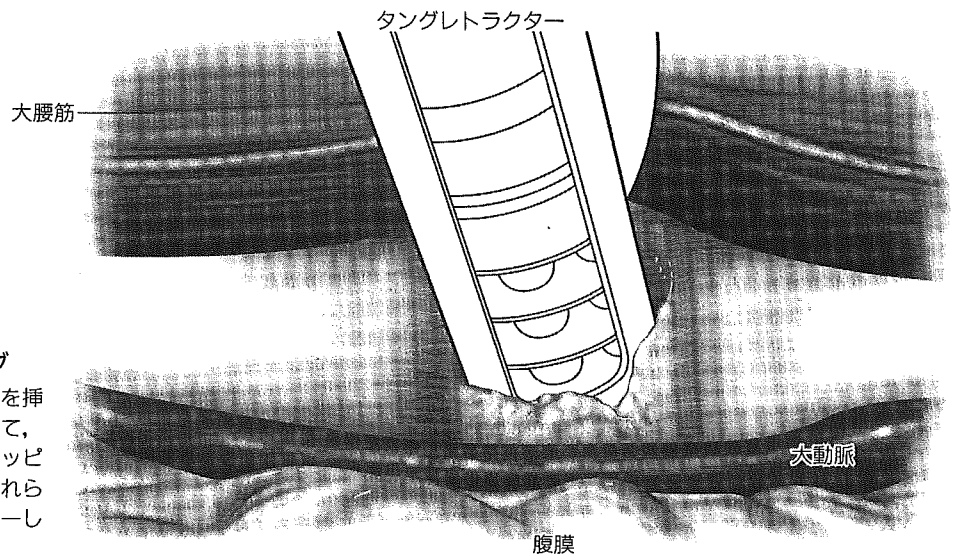


図9 ドリリング，タッピング

ポータル1からタングレトラクターを挿入し、3の位置から内視鏡を挿入して、術野を観察しながらドリリング，タッピング，またケージの挿入を行う。これらの操作はイメージで正面像をモニターしながら施行する。

【手術のコツ、注意点】

- ①術中にケージを挿入する際、左側方向からのケージ挿入となる。とくに2つのケージを挿入する場合には、できるだけ正確な側方向からのケージ挿入が望ましい。そのために手術体位をとる際には、イメージにて椎体の endplate 像がずれていないか、椎体後縁が二重に写っていないかを十分に確認し、真側面像をモニターできるように工夫しておく。
- ②術中は皮切部からの CO₂ ガスの漏出があると、視野が確保しにくくなる。その際には再度 CO₂ ガスが後腹腔に充満するのを待って、十分に術視野を確保してから作業を進める。
- ③持続的に腸腰筋を圧排すると、genitofemoral nerve の支配領域に術後疼痛が生じることがあるため、圧排する必要のないときは、これを弛めるようにする。

平均手術時間、出血量など

内視鏡手術は二次元画像を見ながら操作を進めるため、learning curve が存在する。施行当初は内視鏡下手技に時間を要したが、徐々にその時間は短縮し、現在では約3時間程度で後方からの同時手術が可能となった。出血量は平均179.0 ml で、後方からの手技と比較して有意に少なかった。

術後の注意点、後療法

術直後は腸管の動きに注意を払い、腸管蠕動音が微弱であるときには蠕動を亢進するよう薬剤を投与する。現在本術式の後療法はクリニカルパスを作成し、これに準じて行っており、術後3日目に離床し、2週目に退院している。

術後成績

著者らはこれまで28例の変性すべり症に対して、後腹膜鏡視下前方固定術を施行してきた。

当初の10例は後方からの除圧術とペディクルスクリューを用いたインストゥルメンテーションを先行させ、約3週間後に前方から後腹膜鏡視下前方固定術を施行した(第1群)。次の10例に対しては、後腹膜鏡視下に椎間ケージを斜め方向に1つ挿入した後、一次的に後方から片側進入両側除圧術、両側椎間関節の PLLA スクリューによる固定術を施行した(第2群)。また、21例目以降の症例に対しては、後腹膜鏡視下に前方に2つのケージを挿入し、後方からは片側進入両側除圧術のみを施行した(第3群)。

経過観察期間は平均で第1群62.1カ月、第2群31.9カ月、第3群11カ月であった。JOAスコアの改善率はそれぞれ78.4±8.8%、74.7±16.0%、76.7±11.6%で各群間の差は認められなかった。X線学的検討では、すべり率は第1群で術前平均17.0%が術直後11.1%に矯正され、経過観察時12.2%に変化した。第2群ではこれらの値は16.9%、10.9%、13.7%と推移し、第3群では15.8%、11.1%、11.2%と推移した。第3群の代表的な1例の術前後X線像を図10に示す。

考察

内視鏡視下手術は、整形外科領域でもとくに後方法を主として施行されるようになってきている。著者らは、腰椎変性疾患に対して後腹膜鏡視下に前方固定術を施行してきた。本法では大血管への操作が不要で、腰椎の力学的構成要素である前縦靭帯、後縦靭帯を温存でき、また後方要素では、力学的安定性に最も関与している椎間関節を温存できる。手技への習熟には訓練を要するが、後方からの椎体間固定術と比較して、その手術的侵襲は少なく、今後内視鏡や周辺機器の発達とともにさらなる発展が期待できる。

症例提示

第3群の代表的症例を図10に示す。

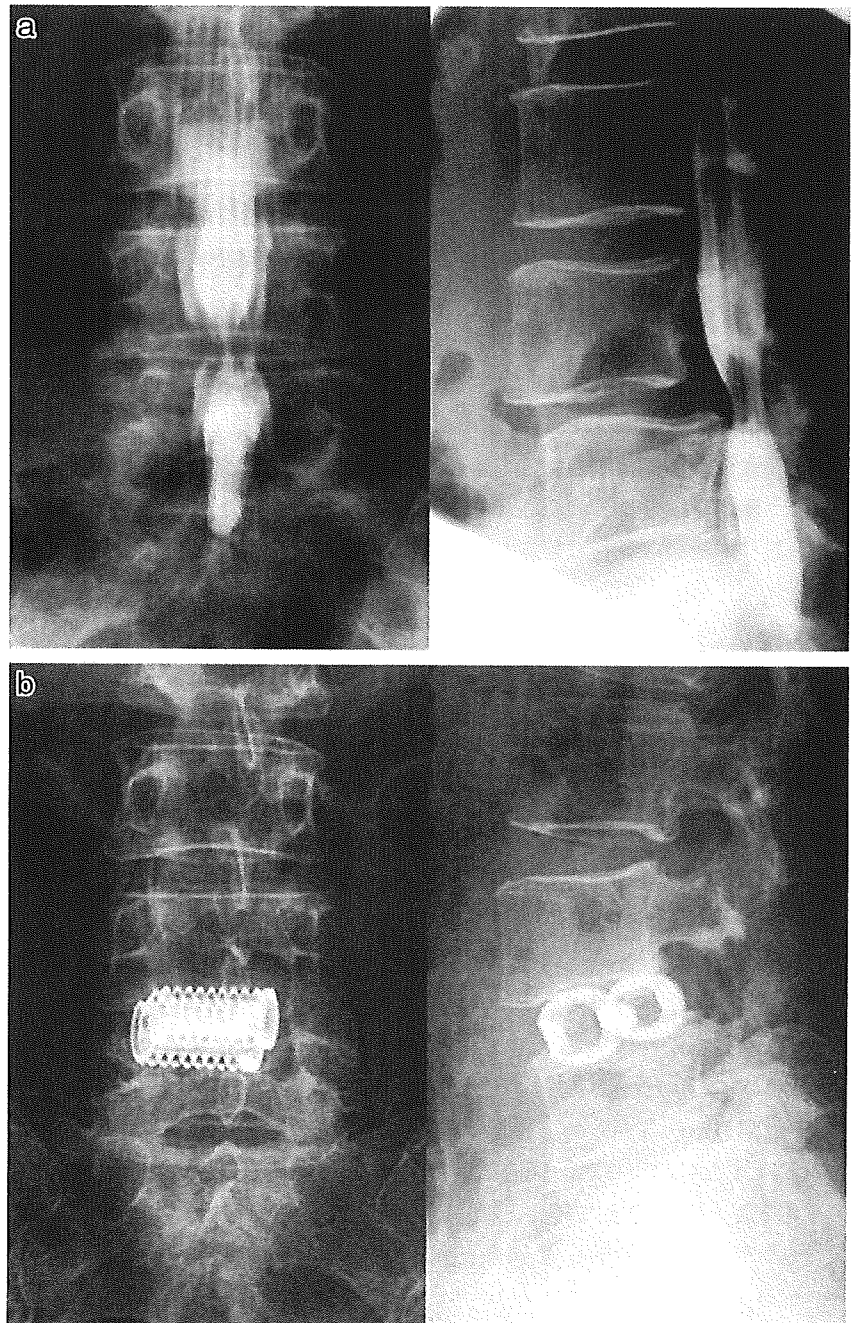


図10 症例

54歳，女性。

a：L4の変性すべりがみられ，同部で硬膜管は圧排を受けている。

b：前方に径16mmのケージ，後方に14mmのケージを挿入し，前弯の形成を図った。

●文献

- 1) Obenchain T : Laparoscopic lumbar discectomy ; Case report. J Laparoendosc Surg, 1 : 145-149, 1991.
- 2) 出沢 明, 草野信一 : 脊椎内視鏡の歴史と現状と展望 ; 内視鏡前方固定術から内視鏡椎間板ヘルニア日帰り手術まで . 脊椎脊髄ジャーナル, 17 : 620-625, 2004.
- 3) 山縣正庸ほか : 最小侵襲手術の実際 ; 脊椎シースを用いた鏡視下腰椎前方固定術の手術手技 . 脊椎脊髄ジャーナル, 17 : 57-60, 2004.
- 4) 平泉 裕 : イラストレイテッドサージェリー手術編 胸椎椎間板ヘルニア 内視鏡を用いた前方摘出術 . 脊椎脊髄ジャーナル, 16 : 891-899, 2003.
- 5) 矢吹省司ほか : 手術手技私のくふう ; 脊髄砂時計腫に対する鏡視下手術の応用 . 臨床整形外科, 37 : 827-832, 2002.
- 6) 夏山元伸 : 顕微鏡対内視鏡脊椎手術 ; 胸腔鏡視下脊椎手術の適応と実際 . 整形外科最小侵襲手術ジャーナル, 19 : 16-25, 2001.
- 7) 夏山元伸, 熊野 潔 : 腰椎椎間板症に対するチタンケージを用いた内視鏡下腰椎椎体間固定手術 . 関節鏡, 25 : 147-151, 2000.
- 8) 中村博亮ほか : 最小侵襲による脊椎外科 ; 腹腔鏡を応用した腰椎前方固定術の経験 . 日本整形外科学会雑誌, 73 : 604, 1999.
- 9) Bridwell KH : Acquired degenerative spondylolisthesis without lysis. The textbook of spinal surgery, Second edition, edited by Bridwell KH and Dewald RL. Lippincott-Raven Publishers, 1997, p1299-1315.
- 10) 金田清志 : 腰椎すべり症の分類, 病態と再建固定術, Anterior column support の概念から . 脊椎脊髄, 13 : 682-685, 2000.
- 11) 須田浩太ほか : 腰椎変性疾患固定術における anterior column support の要否 . 脊椎脊髄, 13 : 180-184, 2000.
- 12) 出沢 明, 斉藤竜太郎 : 基本手技シリーズ ; 後腹膜鏡視下脊椎手術手技と高二酸化炭素血症 . 内視鏡外科, 5 : 486-493, 2000.
- 13) 小坂橋俊哉ほか : 内視鏡併用脊椎前方固定術中に高二酸化炭素血症をきたした一例 . 臨床麻酔, 24 : 1817-1818, 2000.
- 14) Nakamura H, et al : Psoas strapping technique ; A new technique for laparoscopic anterior lumbar interbody fusion. I Am Coll Surg, 191 : 686-688, 2000.

骨再生医療と骨形成蛋白 (BMP)

寺井秀富 高岡邦夫

はじめに

整形外科領域では骨欠損部修復や骨折後偽関節部の骨再生促進法として、自家骨移植術をしばしば行う。自家骨移植が現時点でのもっとも効果的な骨再生促進法であることによる。しかし、自家骨移植に伴う合併症（採骨のための新たな手術創、採骨部の疼痛、知覚鈍麻、変形など）や採骨量に限界があることなどから自家骨移植にかわる、より効果的な骨再生促進技術が求められている。

昨今、整形外科領域の手術において小皮切や内視鏡併用による低侵襲手術 (minimum invasive surgery) の発展にみられるように、骨再生についても採骨しない低侵襲かつ効果的な方法が望ましい。そのためにセラミックやハイドロキシアパタイトなどの骨移植代替材料の開発が盛んに行われ、整形外科手術における骨充填材料として受け入れられている。しかし、これらの材料は骨伝導能を有するものの、自家骨移植にみられる骨形成促進作用は期待できないため、骨再生能力に限界がある。もし、これらの人工材料に骨形成促進活性を付与できれば、自家骨に勝る生体材料となるであろう。そのような骨形成促進効果が期待できるのが骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein : BMP) を用いる方法である。現在 BMP (BMP-2, BMP-7) は遺伝子組換えによって合成され供給可能となっている。現時点での問題点は BMP をい

かに有効に生体材料と複合するかである。

本稿では BMP について解説し、BMP を用いた骨再生医療の近未来的な可能性について論述する。

1 BMP とは

BMP は骨芽細胞系細胞で産生、分泌されている一群の生理活性ペプチドである。その生物学的活性の特徴は、未分化間葉系細胞に作用して軟骨細胞または骨芽細胞へ分化誘導することである。歴史的には BMP は 1965 年に Urist¹⁾ によって塩酸脱灰した骨基質に存在することが発見され、その後長期の研究発展の結果、1988 年 Wozney ら²⁾ によって 2 種類の BMP (BMP-2, BMP-4) 遺伝子 (cDNA) がクローニングされて、その分子構造が明らかになった。その後、生命科学基礎的研究の発展に伴い BMP は *in vivo* での異所骨形成能や *in vitro* での未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化促進作用以外に、個体発生過程での体軸決定をはじめほかのさまざまな臓器の形成過程にも関与していることが明らかにされている³⁾。出生後の骨折治療過程でも、局所的に遺伝子発現の亢進によって仮骨形成に関与していることが報告されている^{4,5)}。

BMP の骨形成能を臨床的に応用するための研究としては、BMP の遺伝子導入や細胞工学的な方法への応用も考えられる。しかし研究の進捗状況からみて、BMP 遺伝子産物である遺

Key words : bone, BMP, drug delivery system

* Bone regeneration by bone morphogenetic protein (BMP)

** H. Terai (講師), K. Takaoka (教授) : 大阪市立大学整形外科 (Dept. of Orthop. Surg., Osaka City University School of Medicine, Osaka).

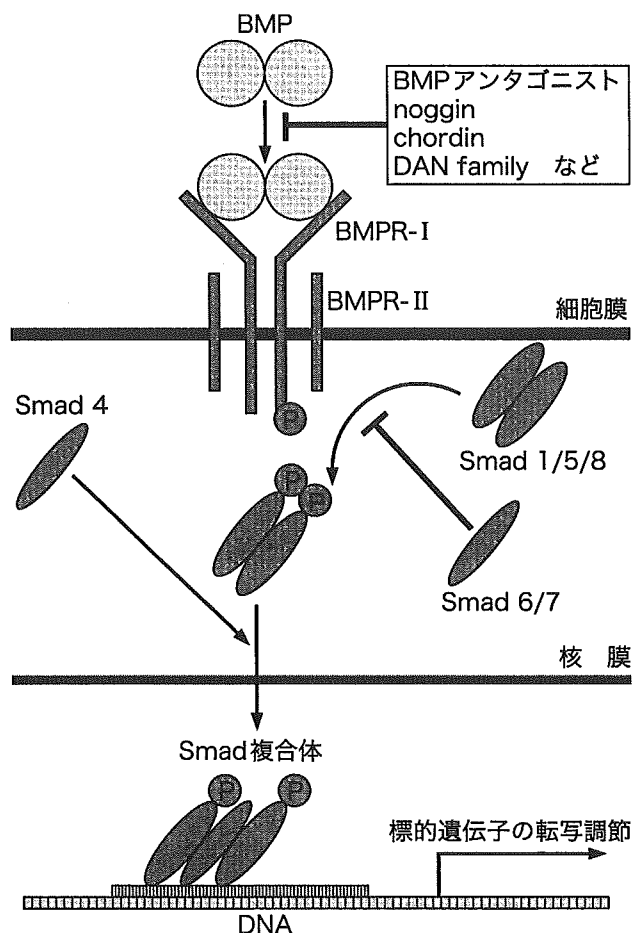


図 1. BMP のシグナル伝達. 細胞膜上にある BMP 受容体 (BMPR-I 型および BMPR-II 型) に BMP が結合すると, I 型レセプターがリン酸化され活性化される. 活性化された I 型レセプターにより R-Smads (Smad 1/5/8) のリン酸化が起り, 引き続いて Co-Smads (Smad 4) と複合体を形成して核内に移行, ほかの転写因子や転写共役因子とともに標的遺伝子の発現を誘導する. I-Smads (Smad 6/7) は R-Smads のリン酸化を阻害して BMP のシグナル伝達を抑制する.

伝子組換え体 BMP (recombinant BMP: rhBMP) を用いるのがもっとも簡便で有望である. 欧米諸国ではすでに脊椎固定術や偽関節など限定された対象に BMP の使用が認可され, 臨床応用が開始されている⁶⁾. しかし, その使用については BMP を局所的に作用させるのに適した薬物伝達系 (drug delivery system: DDS) や BMP 使用量の至適化などの問題が残されており, 今後は BMP のさらに有効かつ安全な使用方法を確立することが重要な課題である. BMP の効果的使用法が確立されれば, 自家骨移植にかわる新しいタイプの骨形成手段が得られ, 偽関節の治療, 脊椎固定術に限

らず腫瘍切除後の骨欠損再建, 人工関節再置換での骨欠損部の修復など整形外科領域での広い範囲に応用可能となるであろう.

2 BMP 分子の特性とシグナル伝達

広く臨床利用される可能性が高い BMP は一群の BMP 分子群のうち BMP-2, BMP-7 である. その分子量は 30 K 前後の 2 量体の中性蛋白である. 分子内に cystine-knot 構造があり, 2 量体分子の構造はきわめて安定である. たとえば 90°C, 15 分間の熱処理でも生物活性は保たれる.

BMP は標的細胞の細胞膜上に存在する BMP に特異的な I 型と II 型の 2 種類のセリン/スレオニン型受容体 (BMPR-I, BMPR-II) を介してそのシグナルを細胞内に伝達する. BMP が I 型および II 型受容体と結合し複合体を形成すると, 細胞内伝達物質である Smad のリン酸化が起る. 現在までに哺乳類では 8 種類の Smad が同定されており, その役割によって特異型 Smad (receptor regulated Smads: R-Smads), 共通型 Smad (common mediator Smads: Co-Smads), 抑制型 Smad (inhibitory Smads: I-Smads) に分類されている. BMP の結合により活性化された I 型受容体により, R-Smads である Smad 1/5/8 がリン酸化され, 引き続き共通型 Smad である Smad 4 と複合体を形成し細胞質から核内に移行する. Smad の複合体は核内で種々の転写因子と結合, あるいは直接的に DNA と結合することにより BMP 標的遺伝子の転写が活性化されると考えられている³⁾ (図 1). 最近, 骨芽細胞分化においては MAPK (mitogen-activated protein kinase) など, Smad を介さない経路の存在も指摘されている⁷⁾.

3 BMP の DDS

BMP を用いて骨折部や骨欠損部の修復を促進させたり脊椎固定術に用いたりする場合には, BMP を目的の局所にとどめて有効に作用させる工夫が必要である. これによって BMP の有効利用が可能となり, BMP 使用量も少なくて済む.

ラット大腿骨骨折モデルを作製し, 80 μg も

の比較的高用量の rhBMP-2 を局所注射することで骨折治癒促進効果が認められたという報告がある⁹⁾。しかしこの用量でも再現性が得られない。一方、ラット大腿骨骨欠損モデルにおいてリン酸カルシウムセメントを担体（キャリアー）として用いた場合、比較的低用量（6.28 μg ）の BMP で完全な骨修復が得られたと報告されている⁹⁾。このように BMP の効果を再現性よく得るためには、BMP を局所にとどめて徐放し、かつ骨形成の足場となる担体との複合使用が必要であることが知られている。すなわち、適切な BMP の DDS が必要であることを意味している。この担体の選択が BMP の臨床応用にさいして大きな問題となってきた。担体物質に求められる特性として、① 生体親和性がよく異物反応、炎症反応を起さないこと、② 一定時間に生体内で吸収されること、③ 免疫原性がないこと、④ BMP の骨誘導活性を損なわないこと、⑤ 可塑性があり、BMP によって形成される骨の形状制御をしやすいことなどがあげられる。これまでさまざまな物質が BMP の担体として実験的に研究されてきたが、一般的にはウシ脱灰骨基質やウシ由来精製 I 型コラーゲンが使われてきた。ヒトの脊椎固定に米国ではウシ由来精製 I 型コラーゲンを BMP の担体として用いている。しかし I 型コラーゲンはウシ由来の蛋白であり、ヒトに用いると低いながらも抗原性があること、BSE (bovine spongiform encephalopathy) などの病原体混入の危惧があること、力学的強度に欠けることなどの問題点があり、それにかわる理想的な担体の開発が望まれてきた¹⁰⁾。

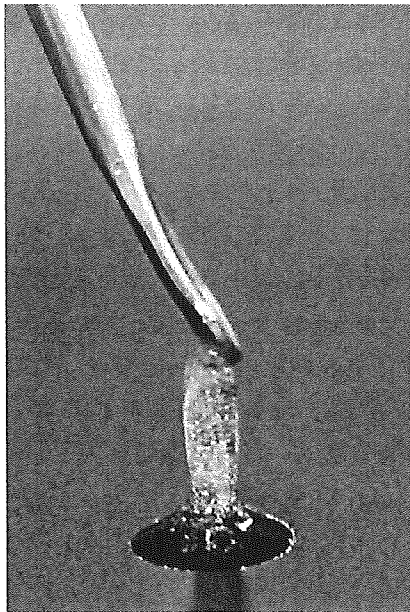
4 BMP のための新しい合成 DDS

われわれは生体内分解性を有する合成担体（高分子化合物、ポリマー）を開発し、動物実験に用いてその有効性を示してきた。この合成担体はポリ乳酸ポリエチレングリコールブロック共重合体（PLA-PEG）であり、生体内で分解、吸収される。さまざまな組成や分子量の組合せの PLA-PEG ポリマーを用いて BMP の担体としての至適化を行った結果、分子量が 9,500、組成が PLA : PLG で 68 : 32 の化合物がもっとも骨形成に適していることを明らかに

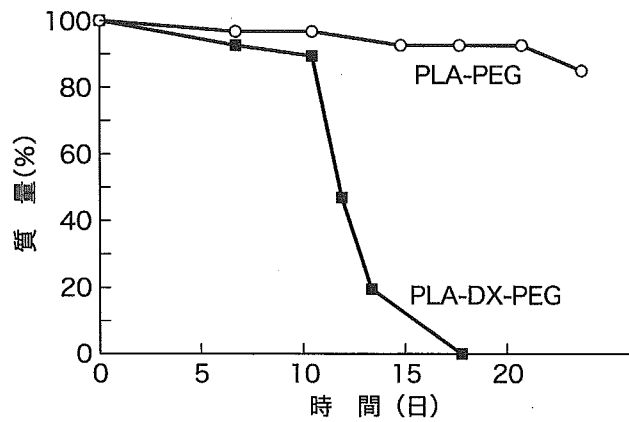
した。PLA-PEG の *in vitro*、リン酸緩衝液中の分解特性は時間経過と比例する¹¹⁾。さらに分解速度を速めるために、ポリ乳酸鎖にジオキサノンランダムに組み込んだ共重合体ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール共重合体（PLA-DX-PEG）を開発した。PLA-DX-PEG はリン酸緩衝液中では 17 日で完全に分解される。これを用いることによって BMP の徐放速度を適正化できるようになり、さらに有効な骨形成が得られるようになった（図 2）¹²⁾。このような BMP の DDS を単独、またはほかの生体材料と複合して用いることによって、より低用量の BMP で効率的で再現性のよい骨形成が可能となっている。家兎やイヌの長管骨欠損モデルや脊椎固定（後側方固定）モデルでの BMP・ポリマー複合体の有効性についてはすでに報告している¹³⁻¹⁵⁾。

5 BMP での骨再生医療に残された問題点と未来

巨大骨欠損や偽関節など骨再生活性を強く賦活することが必要なときに BMP を有効に利用すれば、骨移植なしに骨再生修復が可能であることはほぼ間違いない。しかし現時点で BMP が汎用されるにいたっていないのは事実である。BMP の利用が遅れている理由がいくつか存在している。第一にヒトは BMP に対する応答性が低いために多量の BMP (rhBMP) が必要であり、その結果高価な治療法となっている点である。その解決策として、優れた DDS を開発して BMP 用量を下げる工夫、さらに BMP の骨誘導活性を増幅する薬剤を開発することによる BMP の低用量化、BMP 合成法改良による BMP 自体の低コスト化などがある。これらの問題が解決されれば、BMP による骨再生技術は広く普及するものと期待される。われわれはすでに上記ポリマーと生体吸収性である β -リン酸三カルシウム (β -TCP) の混合体を担体とすることで BMP 低用量化が可能であることを報告している（図 3）^{16,17)}。さらに BMP の生物活性を増強する薬剤として phosphodiesterase 阻害薬 [ペントキシフィリン (Rolipram)]¹⁸⁾ やプロスタグランジン E 2 (PGE2) の受容体の 1 つである EP 4 のアゴニスト



a. PLA-DX-PEG. 無色透明な高分子化合物。室温では粘稠である。



b. 37°C, リン酸緩衝液中での分解性を示すグラフ。PLA-DX-PEG は17日間で完全に分解される (文献12より引用)。

図2. 生体内分解性を有する合成担体

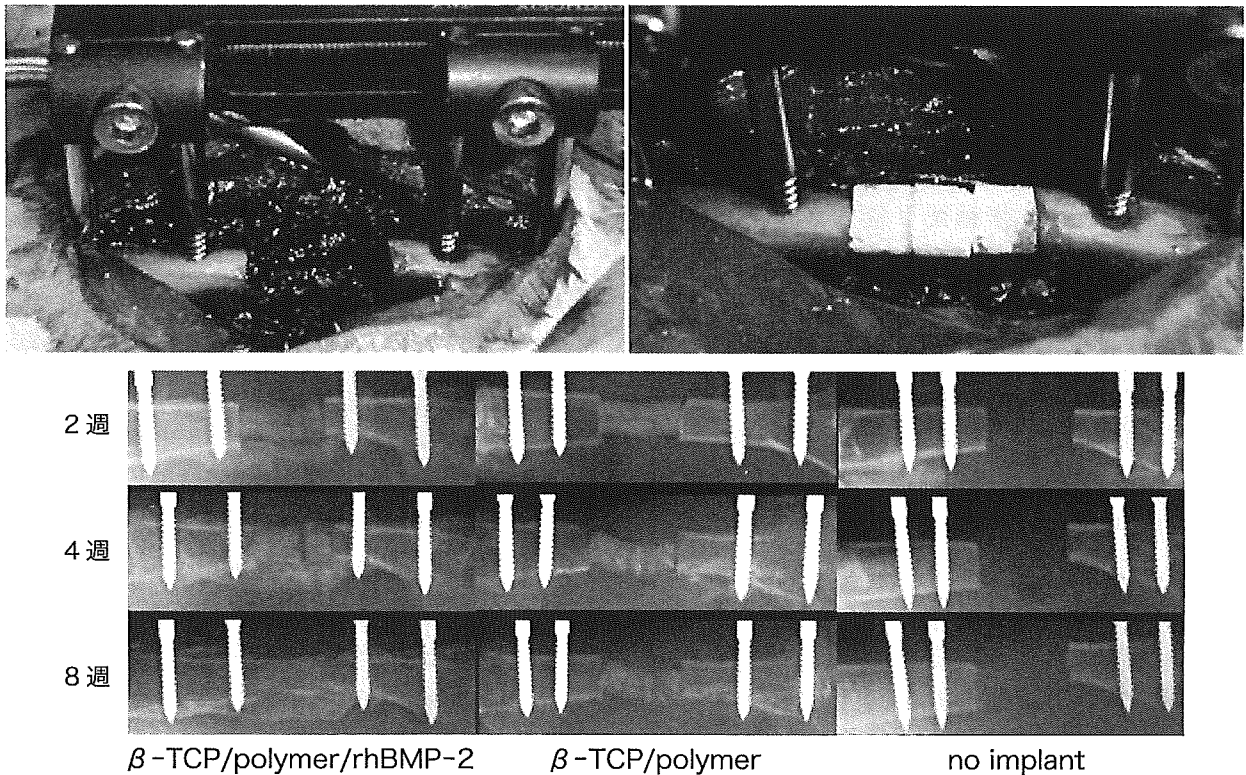
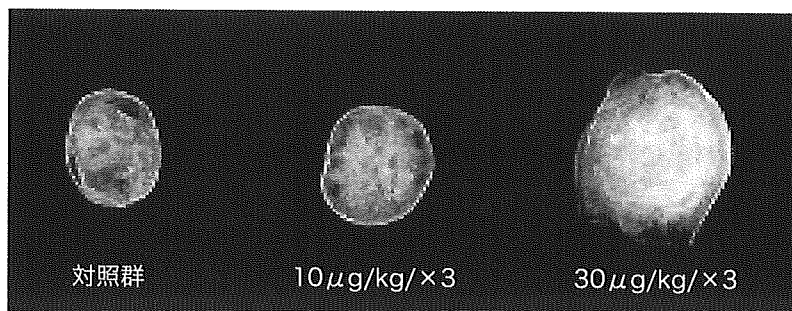


図3. 家兎大腿骨欠損モデルにおける β -TCP/Polymer/rhBMP-2 複合体による骨欠損の修復。大腿骨中央部で長さ15mmの骨欠損を作製し創外固定を設置し、骨欠損部にrhBMP-2を含んだインプラント (β -TCP直径5×5mm3個, PLA-DX-PEG 250mg, rhBMP-2 50 μ g) を移植する (上段)。rhBMP-2を含まないもの、欠損部のままにしておくものを比較対照群とした。BMP使用群では4週までに仮骨形成が認められ、術後8週で新生骨による欠損部の完全な架橋が認められる (下段)。修復された長管骨は創外固定をはずしても、長期間にわたり形状・機能ともに保たれている (文献17より引用)。



a. 軟X線像

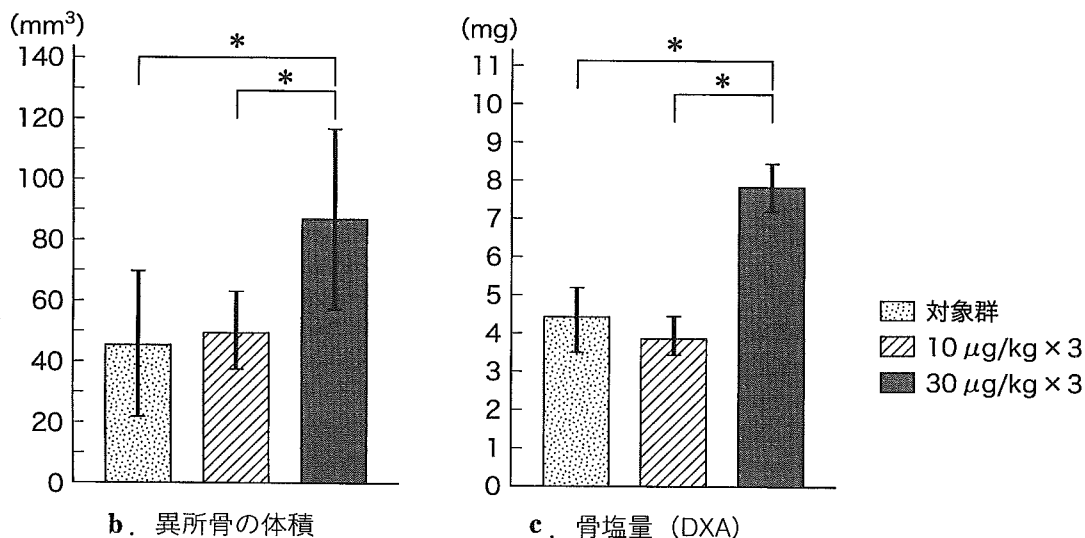


図 4. BMP による異所骨形成に対するプロスタグランジン E EP4 アゴニスト (ONO-4819) の効果. rhBMP-2 含有コラーゲンペレットをマウス背筋筋膜下に埋植し, 異所骨の形成を調べる実験系においてプロスタグランジン E EP4 アゴニスト (ONO-4819) を皮下注投与したさいの骨形成能への影響を調べた. 1日3回30 μg/kg 投与により異所骨のサイズ, 骨塩量ともに増大している (文献20より引用).

(EP4 A, ONO-4819) [図4]^{19,20}, ヘパリン²¹) などが BMP の活性を特異的に増幅する作用があることを確認している. その他いくつかの BMP 活性増幅作用の有する薬剤の存在が示されている. これらと BMP を併用することによって BMP の低用量化と骨形成作用のさらなる促進が期待できる.

さらに将来, 広く BMP の臨床応用を進展させる方向性として, rhBMP の利用以外に BMP 遺伝子を用いた遺伝子治療も可能性がある²². しかし現在のところは遺伝子導入のための安全かつ有効な発現ベクターを模索しているのが実状であり, まだ骨再生の領域では実用には時間が必要と思われる²³.

Ex vivo で患者の未分化細胞を培養で増殖させ, BMP によって軟骨や骨芽細胞に分化誘導して移植する方法, いわゆる組織工学 (tissue

engineering) に関しても研究が行われており, 理論的には実現可能である²⁴. しかし実用化の面からみると大がかりな設備, 厳重な無菌環境での培養やそれに要する時間と手間, 安全性, 経済性, 有効性などの面で多くの問題があり, 実用化が困難ではないかと危惧される. 近未来的には rhBMP の有効利用による臨床応用が遺伝子治療や組織工学方法に先駆けて汎用されることになるものと推測される.

おわりに

BMP についての基礎的知識として BMP 分子の特性, シグナル伝達制御機構, BMP の実用化のための DDS, BMP 活性増幅方法, さらに遺伝子治療, 組織工学への応用の可能性について私見を混ぜて述べた.

今後の BMP の研究発展によって新しい骨再