

図7 症例2:77歳, 女性, L1骨折(偽関節例)

77歳女性, L1骨折例である. MRIのT1強調像で広範囲低輝度変化, T2強調像で局所の高輝度変化が認められる. 6カ月後の単純X線では椎体内にCleft像がみられ, 偽関節像を呈している.

今回, われわれはT1強調矢状断像の椎体中央の低輝度領域の評価に加え, 傍正中部での輝度変化についても検討を加えた. 正中部低輝度性変化が広範囲に認められる症例においても, 傍正中にこれらの変化が存在しない場合には, 損傷を免れた椎体部分が残存しており, 偽関節へと移行する症例は少なかった. 椎体中央部のみならず, 傍正中にも低輝度性変化が及んでいる場合, 椎体全体の損傷が大きく, 高度な圧潰や偽関節が生じやすいと考えられた. 一方, T2強調像における検討でも, 広範囲に低輝度を呈する症例で偽関節への移行が多かった. 従来, 椎体骨折の新鮮例はT2強調像で高輝度を呈すると報告されてきた<sup>17)</sup>. しかし, Kanchikuらは新鮮な椎体骨折49例中6例にT2強調像でも低輝度を

認めたと報告<sup>13)</sup>していた. 今回の検討では, T2強調像において, 低輝度例は41椎体と半数以上に認められた.

椎体骨折後早期MRIにおける輝度変化と組織学的な変化の対比を試みると, T2強調像における部分的な低輝度は骨折線, 全体的な高輝度は椎体内浮腫と考えられその予後は良好であると考えられる.

一方T1, T2強調像でともに低輝度変化が広範囲である場合, デオキシヘモグロビンを含んだ椎体内の広範囲血腫が示唆され, これは広範囲に椎体内の骨梁が損傷された結果と考えられる. T2強調像で高輝度変化を境界明瞭に局所に認めたものは, 水分含量が多い血腫の亜急性期像を観察している可能性がある(表4). MRIによる血腫の信号は, 出血の時

表4 MRIにおける輝度変化と組織学的変化との関係

T1輝度	T2輝度	組織との比較	予後
低輝度	広範囲低輝度	急性期の血腫？	不良
低輝度	部分的低輝度	骨折線	良
低輝度	全体的な高輝度	椎体内浮腫	良
低輝度	局所高輝度	亜急性の血腫？	不良

期、ヘモグロビンの状態、部位による酸化の違いにより多彩であり、椎体内での酸化の進行程度は不明である。椎体内の高範囲な骨梁の損傷や血腫が存在すると骨癒合不全の原因となり、偽関節へ移行する危険が高まると考えられる。

高齢者の骨粗鬆症性椎体骨折後の偽関節は複数の要因により生じると考えられ、その予測は困難である。しかし、今回、受傷後早期に撮影されたMRIに対する検討から、T1強調像で低輝度性変化が広範囲にみられ、T2強調像でも広範囲に低輝度を呈する場合やまたはT2強調像では限局した高輝度を呈する場合は偽関節へ移行する因子として高いオッズ比を示し、偽関節発生を予測するうえで有用であった。

### まとめ

1) 骨粗鬆症に伴う椎体骨折後6カ月以上経過観察が可能であった58例62椎体に対して早期MRI所見と偽関節発生との関係を検討した。

2) 早期MRIで椎体内の広範な血腫を示すと考えられるT1、T2強調像における低輝度変化の広がりや水分含量の多い血腫を示すと考えられるT2強調像での局所の高輝度変化は骨粗鬆症性椎体骨折後に偽関節を生じる危険因子であった。

### 文献

- 1) 曾根照喜, 福永仁夫: 我が国における骨粗鬆症有病率と国際比較. 日本臨床62増刊2: 197-200, 2004
- 2) 佐々木邦夫: 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の保存的治療. MB Ortho 18: 35-44, 2005
- 3) John D, Bar MD, Michelle S et al: Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine 25: 923-928, 2000
- 4) Steven R. Garfin, Hansen A et al: New Technologies in spine. Kyphoplasty and Vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fracture. Spine 26: 1511-1515, 2001
- 5) 武政龍一, 山本博司, 谷 俊一, 他: 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. 臨整外37: 457-465, 2002
- 6) 星野雅俊, 中村博亮, 高岡邦夫: 骨粗鬆症性椎体骨折に対する内視鏡とバルーンを用いた椎体形成術. 新OS NOW 27: 84-90, 2005
- 7) Hoshino M, Nakamura H, Konishi S et al: Endoscopic vertebroplasty for the treatment of chronic vertebral compression fracture. J Neurosurg Spine 5: 461-467, 2006
- 8) Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S et al: Vertebral Pseudarthrosis in the Osteoporosis Spine. Spine 23: 2201-2206, 1998
- 9) Kim DY, Lee SH, Jang JS et al: Intravertebral vacuum phenomenon in osteoporotic compression fracture: report of 67 cases with quantitative evaluation of intravertebral instability. J Neurosurg (Spine 1): 100: 24-31, 2004
- 10) 種市 学, 金田清志, 小熊忠数, 他: 骨粗鬆症性椎体圧潰(偽関節)発生リスクファクター解析. 臨整外37: 437-442, 2002
- 11) 辻尾唯雄, 中村博亮, 星野雅俊, 他: 骨粗鬆症

性脊椎椎体骨折における予後不良因子の検討.  
臨整外41:499-506, 2006

- 12) 中野哲雄, 阿部靖之, 清水泰宏, 他: 麻痺のない骨粗鬆症の圧迫骨折はどのように治療すべきか. 別冊整形外科37:177-180, 2000
- 13) Kanchiku T, Taguchi T, Kawai S et al: Magnetic resonance imaging diagnosis and new classification of the osteoporotic vertebral fracture. J Orthop Sci 8:4634-4666, 2002
- 14) Cho T, Matsuda M, Sakurai M: MRI findings on healing process of vertebral fracture in osteopo-

rosis. J Orthop Sci 1:16-33, 1996

- 15) Kanchiku T, Taguchi T et al: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Osteoporotic Vertebral Fracture. Spine 28:2522-2526, 2003
- 16) 山口 研, 大谷晃司: 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折におけるMRI像と椎体変形の予後との関連. 臨整外38:1409-1503, 2003
- 17) 滝野哲也, 高橋啓介, 宮崎俊聡, 他: 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対するMRIの診断価値. 整形・災害37:817-823, 1994

\*

\*

\*

# BMPの骨再生医学への応用

寺井 秀富\*<sup>1)</sup> 高岡 邦夫\*<sup>2)</sup>

臨床領域での bone morphogenetic protein (BMP) 研究の主たる目的は、BMP が持つ骨誘導能を利用して効果的能率的に骨再生修復する新技術を開発することである。そのための具体的課題として、有効な BMP の担体の開発、BMP の骨形成作用の促進と効率化の技術の開発があげられる。これらの新技術が開発されれば、現在広く行われている自家骨移植に代わる有効な骨形成促進技術となり、さらに、骨折治癒の促進、偽関節の治療、脊椎固定、腫瘍切除後の骨欠損再建、人工関節再置換での骨欠損補填、骨形成活性を備えた人工材料の開発等、整形外科領域での幅広い応用と臨床応用の普及が期待できる。

## *Application of Bone Morphogenetic Protein (BMP) in Regenerative Medicine of Bone.*

*Osaka City University Graduate School of Medicine, Department of Orthopaedic Surgery*

*Hidetomi Terai, Kunio Takaoka*

Main purpose of bone morphogenetic protein (BMP) related research in clinical setting is the development of new efficient technologies to regenerate bone tissue effectively by utilizing BMP's osteoinductivity. Problems to be solved for that purpose are the development of efficient carrier system for BMP and the exploitation of methods to promote efficacy of BMP's bone forming activity. These new technologies will enable orthopaedic surgeons to replace currently used autografts with BMP combined implants. Additionally, they are also applicable for the acceleration of bone healing, treatment of non-union, spinal fusion, reconstruction of bone defects after the resection of bone tumor or arthroplasty. Thus, these new technologies are expected for the breakthrough in clinical applications of BMP.

### はじめに

自家骨移植術は、骨欠損修復や骨折治癒、脊椎

固定を目的として行われるが、それは、自家骨移植が現時点で最も効果的な骨再生修復促進法であ

\*大阪市立大学大学院医学研究科整形外科 <sup>1)</sup>講師(てらい・ひでとみ) <sup>2)</sup>教授(たかおか・くにお)

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）や採骨量の制限などから、自家骨移植に代わる、より効果的な骨再生促進技術が求められてきた。欧米で広く使用されている同種骨は余分な手術侵襲がなく、手術時間も短縮できるなどの利点があるが、免疫反応や病原体伝播の危険性があり、本邦では供給体制も充分でなく普及していない。そこで、本邦では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てきた。これらの人工骨は骨伝導能を有し、安定して供給できること、生体親和性があり、移植材料としての安全性が確立されていることなどの利点があり、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きた。しかし、決定的な欠点として、骨形成細胞や増殖因子などの生物学的活性を欠くために、人工骨単独での骨修復促進作用は期待できない。

現在、最も確実かつ簡便に骨形成促進効果を期待できるのが骨形成タンパク（bone morphogenetic protein：BMP）を用いる方法である。現在BMP（BMP-2、BMP-7）は遺伝子組み換えによって合成され供給されており、本邦以外においては既に脊椎固定術や骨折後偽関節の修復に対し、いわゆるサイトカイン療法として、BMP局所投与による臨床応用が始まっている<sup>1)2)</sup>。その臨床結果から、BMP使用による骨癒合効果が自家骨移植に匹敵することが証明されているが、BMP自体が高価であることによる治療の高コスト性、担体の安全性など未解決の問題も多い。

本稿では、BMPの臨床応用を考えた場合に解決すべき課題と、その解決に向けた研究を中心に解説する。

### ■ BMPのドラッグデリバリーシステム（DDS）

BMPの持つ骨誘導能を生体内で再現性よく効果的に発揮させるためには、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が必要であることが知られている。すなわち、適切なBMPのdrug delivery system（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の臨床応用に際して大きな課題となってきた。

BMPの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、炎症反応を起こさないこと、②一定時間内に生体内で吸収されること、③免疫原性がないこと、④BMP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がしやすいこと、⑥生体内でのBMP徐放速度を制御できること、などがあげられる。

これまで様々な物質が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BMPを含む脊椎固定用材料でも米国ではウシ由来精製I型コラーゲンをキャリアーとして用いている。しかし、I型コラーゲンはウシ由来のタンパクであり、ヒトに用いると低いながらも抗原性があること、bovine spongiform encephalopathy（BSE）などの病原体混入の危険があること、力学的強度に欠けることなどの問題点があり、さらに理想的な担体の開発が望まれてきた。

### ■ 新しいBMPのDDSの開発

我々は生体内分解性を有する人工合成担体（高分子化合物、ポリマー）を開発し、BMP担体としての有効性を実験的に証明してきた。ポリ乳酸-ポリエチレングリコール（PLA-PEG）やポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール（PLA-DX-PEG）などである（図1）。これらのポリマーは先にあげたBMP担体としての特性をすべて満たしており、I型コラーゲンと比較しても、より低用量のBMPで有効な骨形成が得られることが証明されている（図2）<sup>3)4)</sup>。

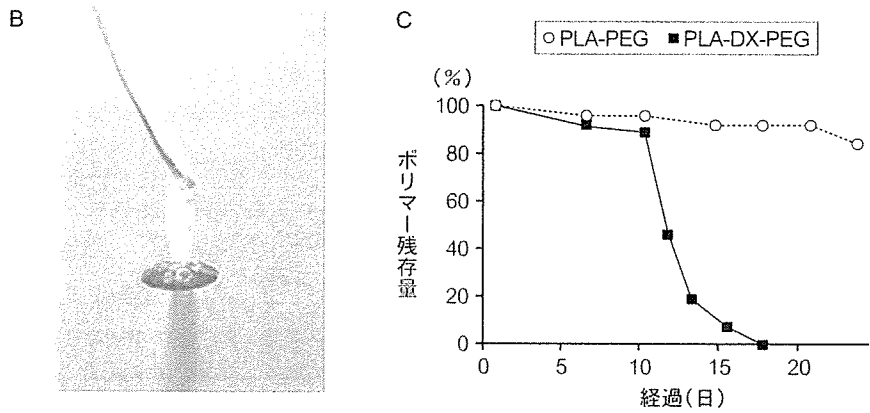
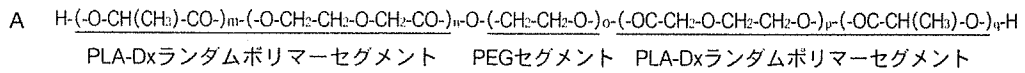


図1 人工合成担体 PLA-PEG, PLA-DX-PEG の構造と性状および分解特性

- A : PLA-DX-PEG はランダムに dioxanone が挿入された疎水性のポリ乳酸セグメントとポリエチレングリコールセグメントからなる。
  - B : PLA-DX-PEG の外観。室温で無色透明のゲル状のものを主に用いているが、組成を調節することにより、固体～液体状へと形状を制御できる。
  - C : 37 °C, リン酸緩衝液中での PLA-PEG と PLA-DX-PEG の分解特性を示す。PLA-DX-PEG では先に PLA に挿入された dioxanone 部分での分解が進むために、PLA-PEG よりも急速な分解が得られる。このようにポリマーの分解速度を制御できることは薬物伝達システムの特長として重要である。
- PLA-PEG : ポリ乳酸-ポリエチレングリコール, PLA-DX-PEG : ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール

(文献 3 より)

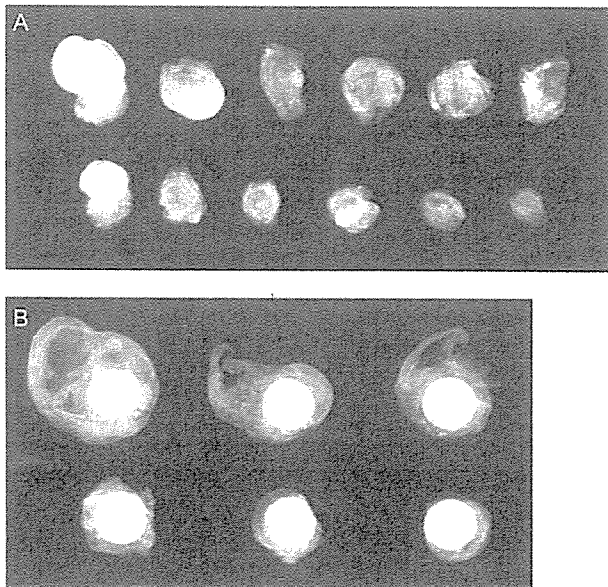


図2 BMP による異所骨形成試験における薬物伝達システム (ポリマー) の効果

- A : rhBMP-2 (20 µg) の薬物伝達システムとして PLA-DX-PEG (上段) と I 型コラーゲンを用いた場合の骨形成の違い。マウス背筋筋下埋植モデル (3 週) での検討結果。
- B : rhBMP-2 (5 µg) の薬物伝達システムとして β-TCP ディスク / PLA-DX-PEG 複合体 (上段) と β-TCP 単独 (下段) を用いた場合の骨形成の違い。マウス背筋筋下埋植モデル (3 週)。ポリマーを使用した場合の方が有意に大きな骨形成が得られた。

BMP : bone morphogenetic protein, rhBMP : ヒト型リコンビナント BMP, PLA-DX-PEG : ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール, β-TCP : β-tricalcium phosphate

(A : 文献 4 より改変, B : 筆者ら提供)

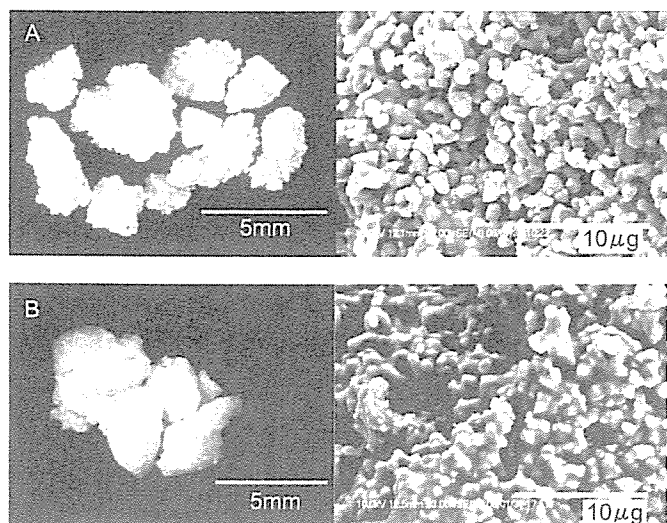


図3 PLA-DX-PEG による  $\beta$ -TCP の表面コーティング処理

A : コーティング前の顆粒状  $\beta$ -TCP の全体像と走査電顕写真。

B : コーティング処理後。  $\beta$ -TCP 表面に一様に BMP を含有した PLA-DX-PEG のコーティングが可能であり、骨伝導能を持つ  $\beta$ -TCP に BMP の骨誘導能を付加することができる。

PLA-DX-PEG : ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール,  $\beta$ -TCP :  $\beta$ -tricalcium phosphate, BMP : bone morphogenetic protein

(文献 5 より)

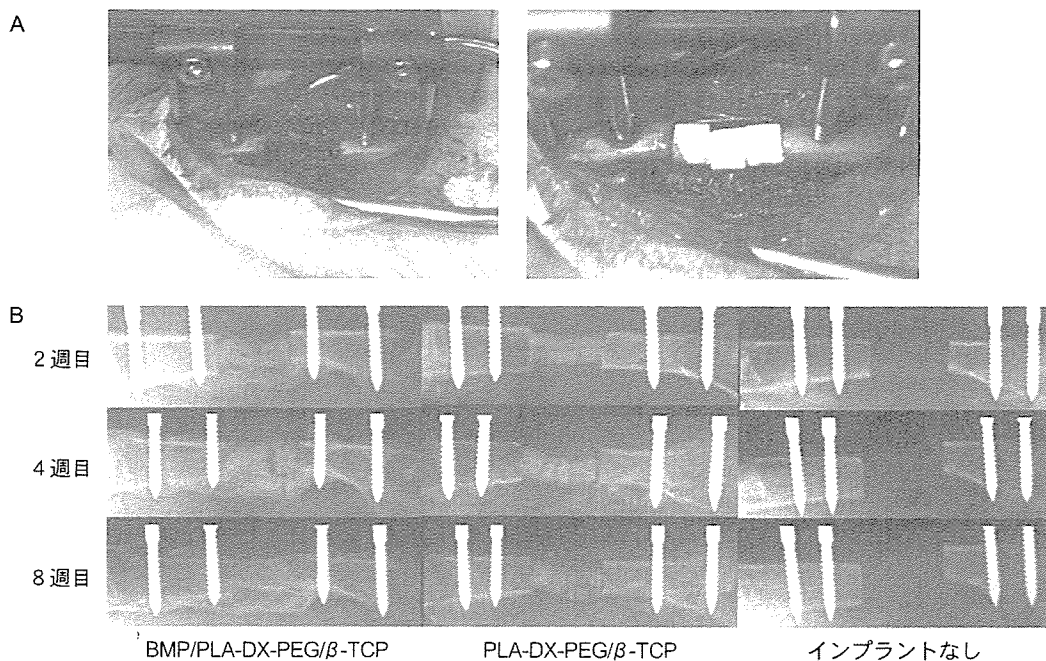


図4 家兎大腿骨骨幹部を用いた BMP/ポリマー/ $\beta$ -TCP 複合体による骨欠損修復実験

A : 家兎大腿骨骨幹部に作製した 1.5 cm の骨欠損 (左) と BMP/ポリマー/ $\beta$ -TCP 複合体を埋植したところ (右)。創外固定器を装着している。

B : 術後の経時的变化。BMP/PLA-DX-PEG/ $\beta$ -TCP 群でのみ骨癒合が得られた。

BMP : bone morphogenetic protein,  $\beta$ -TCP :  $\beta$ -tricalcium phosphate, PLA-DX-PEG : ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール

(文献 7 より改変)

これらのポリマーは常温でゲル状であるが、有機溶媒に溶解し、人工骨やインプラント表面に付加させることができるという特徴がある(図3)。我々は、生体吸収性の人工骨である $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP)をポリマーと組み合わせることにより、新しいBMP担体として用いている<sup>5)</sup>。このBMP/ポリマー/ $\beta$ -TCP複合体は、ポリマー単独の特性に加えてインプラントとしての容量を増やせること、操作性がよいこと、形状を維持できること、生体内に埋植後X線撮影によって追跡可能であることなどの特性が加わっており、より臨床応用に近いBMPの人工合成担体であるといえる。

我々はBMP/ポリマー/ $\beta$ -TCP複合体を用いて、脊椎固定<sup>6)</sup>や大腿骨欠損修復<sup>7)</sup>、感染性骨欠損修復<sup>8)</sup>などを想定したモデル動物を作成し、そのBMP担体としての効果を実証している(図4)。

### BMPの骨誘導活性の促進

BMPの臨床応用に際しての課題のひとつに、ヒトではBMPに対する応答性が低いということがあげられる。そのためヒトでは高用量のBMPが必要となり、効果は確実にあるものの高価な治療法になるため、BMPの臨床応用の普及に障壁となっている。その解決策として、優れたDDSの開発のほかに、BMPの骨誘導活性を増幅する薬剤との併用や、BMP合成法改良によるBMP生産の低コスト化などが考えられている。

最近の研究報告ではホスホジエステラーゼ阻害薬(ペントキシフィリン、'ロリプラム)<sup>8) 9)</sup>、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の受容体のひとつであるEP4のアゴニスト(EP4A, ONO-4819)<sup>10)</sup>、sulfated polysaccharides<sup>11)</sup>、vascular endothelial growth factor(VEGF)<sup>12)</sup>や人工的に作成されたある種のペプチドであるB2A2<sup>13)</sup>などがBMPの骨誘導活性を特異的に増幅する作用を持つことが報告されており、将来的に、これらの薬剤を臨床応

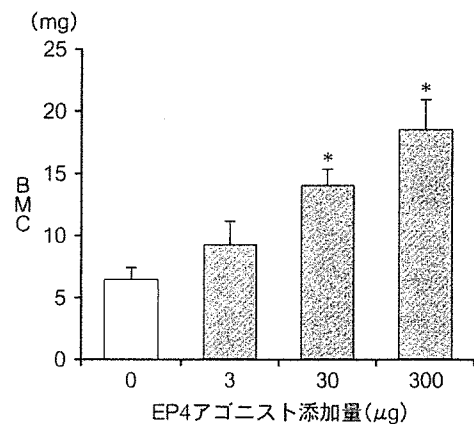


図5 EP4アゴニストの骨形成促進効果

マウス異所性骨化モデルを用いてプロスタグランジンEのレセプターであるEP4の特異的アゴニスト(ONO-4819)を段階的に添加し、骨形成に及ぼす作用を検証した。PLA-DX-PEG 30mg/rhBMP-2 5μg使用。EP4アゴニスト用量依存的にBMCは増大した。

PLA-DX-PEG: ポリ乳酸-パラジオキサノン-ポリエチレングリコール, BMP: bone morphogenetic protein, rhBMP: ヒト型リコンビナントBMP, BMC: 骨塩量 (文献10より)

用することにより効果的・効率的な骨組織の再生が可能になると考えられる。これらの薬剤と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促進効果が期待できる(図5)。

### 遺伝子導入による骨再生, 細胞を用いた組織工学など

骨再生について広くBMPの臨床応用という面で見ると、リコンビナントBMPを用いたサイトカイン療法以外に、BMP遺伝子を用いた遺伝子治療も将来的に可能性がある<sup>14) 15)</sup>。しかし、遺伝子導入のための安全かつ有効な発現ベクターの開発や、骨組織再生が必要な限局した部位における遺伝子発現制御方法など、解決すべき課題が多く、まだ実用には時間が必要と思われる。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<sup>16)</sup>。しかし、実用化の面から見ると、大掛かりな設備、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課題が残されている。

## ■ おわりに

本稿では我々の研究結果を中心に、BMPの骨再生医学への応用について述べた。様々な骨再生を目指した基礎的研究が進行中であるが、遺伝子組み換え体サイトカインであるrhBMPを用いた骨再生医療は、実用化の面からはより先行した技術であると考えている。それによって近い将来には自家骨移植が不要となり、治療期間短縮とともに、効率よい骨再生が可能となって、より高度な整形外科治療が実現できることが期待できる。

## 文 献

- 1) Boden SD, Kang J, Sandhu H, et al : Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial : 2002 Volvo Award in clinical studies. *Spine* 27 (23) : 2662-2673, 2002.
- 2) Govender S, Csimma C, Genant HK, et al : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures : a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 84-A (12) : 2123-2134, 2002.
- 3) Saito N, Okada T, Horiuchi H, et al : A biodegradable polymer as a cytokine delivery system for inducing bone formation. *Nat Biotechnol* 19 (4) : 332-335, 2001.
- 4) Kato M, Toyoda H, Namikawa T, et al : Optimized use of a biodegradable polymer as a carrier material for the local delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Biomaterials* 27(9) : 2035-2041, 2006.
- 5) Matsushita N, Terai H, Okada T, et al : A new bone-inducing biodegradable porous beta-tricalcium phosphate. *J Biomed Mater Res A* 70 : 450-458, 2004.
- 6) Namikawa T, Terai H, Suzuki E, et al : Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered by a synthetic polymer and beta-tricalcium phosphate in a rabbit model. *Spine* 30(15) : 1717-1722, 2005.
- 7) Yoneda M, Terai H, Imai Y, et al : Repair of an intercalated long bone defect with a synthetic biodegradable bone-inducing implant. *Biomaterials* 26 (25) : 5145-5152, 2005.
- 8) Suzuki A, Terai H, Toyoda H, et al : A biodegradable delivery system for antibiotics and recombinant human bone morphogenetic protein-2 : A potential treatment for infected bone defects. *J Orthop Res* 24 (3) : 327-332, 2006.
- 9) Sugama R, Koike T, Imai Y, et al : Bone morphogenetic protein activities are enhanced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate through suppression of Smad6 expression in osteoprogenitor cells. *Bone* 38 (2) : 206-214, 2006.
- 10) Toyoda H, Terai H, Sasaoka R, et al : Augmentation of bone morphogenetic protein-induced bone mass by local delivery of a prostaglandin E EP4 receptor agonist. *Bone* 37 (4) : 555-562, 2005.
- 11) Takada T, Katagiri T, Ifuku M, et al : Sulfated polysaccharides enhance the biological activities of bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 278 (44) : 43229-43235, 2003.
- 12) Huang YC, Kaigler D, Rice KG, et al : Combined angiogenic and osteogenic factor delivery enhances bone marrow stromal cell-driven bone regeneration. *J Bone Miner Res* 20 (5) : 848-857, 2005.
- 13) Lin X, Zamora PO, Albright S, et al : Multidomain synthetic peptide B2A2 synergistically enhances BMP-2 *in vitro*. *J Bone Miner Res* 20 (4) : 693-703, 2005.
- 14) Yang IH, Kim H, Kwon UH, et al : De novo osteogenesis from human ligamentum flavum

- by adenovirus-mediated bone morphogenetic protein-2 gene transfer. *Spine* 30(24):2749-2754, 2005.
- 15) Park J, Ries J, Gelse K, et al: Bone regeneration in critical size defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer : a comparison of adenoviral vectors and liposomes. *Gene Ther* 10 (13) : 1089-1098, 2003.
- 16) Kasten P, Luginbuhl R, van Griensven M, et al: Comparison of human bone marrow stromal cells seeded on calcium-deficient hydroxyapatite, beta-tricalcium phosphate and demineralized bone matrix. *Biomaterials* 24 (15) : 2593-2603, 2003.

特集 脊椎脊髓病学 最近の進歩 2006

# 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折における予後不良因子の検討

辻尾 唯雄   中村 博亮   星野 雅俊   寺井 秀富   高岡 邦夫

臨 床 整 形 外 科

第41巻 第4号 別刷

2006年4月25日 発行

医学書院

## 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折における予後不良因子の検討\*

辻尾 唯雄\*\* 中村 博亮\*\* 星野 雅俊\*\*  
寺井 秀富\*\* 高岡 邦夫\*\*

## Evaluation of Prognostic Factors for Osteoporotic Vertebral Fractures

Tadao Tsujio, Hiroaki Nakamura, Masatoshi Hoshino, Hidetomi Terai, Kunio Takaoka

臨整外 41:499~506, 2006

●Key words : osteoporosis(骨粗鬆症), vertebral fracture(椎体骨折), magnetic resonance imaging(磁気共鳴画像)

高齢者の骨粗鬆症性椎体骨折後の骨癒合例と偽関節例における受傷機転、骨折高位、画像所見の相違について検討を行った。骨粗鬆症に伴う新鮮椎体骨折例で、44例50椎体を対象とした。性別の内訳は男性12例、女性32例で、受傷時年齢は、平均73.3歳であった。検討項目は、受傷原因、骨折高位、MRIのT1、T2強調矢状断像での輝度変化について行った。偽関節へ移行するものは、外傷機転が明らかでない症例、胸腰椎移行部レベルの骨折例、椎体の後壁損傷例、T1、T2強調矢状断像で広範囲に低輝度変化を示す例が多かった。

The present study evaluated prognostic factors for osteoporotic vertebral fractures. Forty-four patients, 12 men and 32 women, with 50 osteoporotic vertebral fractures were enrolled in the study. The average patient age at the time of injury was 73.3 years. Bony union was obtained in 38 cases, and pseudoarthrosis was observed in 12 cases. In each group, the cause of the fracture, the fracture level, and imaging characteristics (including MR images) were evaluated. In the pseudoarthrosis group, the trauma that induced the fracture tended to be much less severe than that in the bone-union group. The ratio of vertebral collapse was not a factor inducing non-union, but injury of the posterior wall of the body may be a factor causing non-union. Large low-intensity changes both on T1- and T2-weighted images suggesting acute hematoma within the vertebral body may be a predictor of pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture.

## はじめに

高齢者人口比率の増加に伴い、骨粗鬆症の有病者数も増加し、日本国内で1,000万人を超えている<sup>12)</sup>。骨粗鬆症に伴う骨折のなかで脊椎椎体骨折は最も頻発する骨折である。超高齢化社会を迎えるに当たって、今後ますますその頻度が増加する可能性がある。現在、椎体骨折は高齢

者の寝たきりの原因の上位を占め、世界一の長寿国となった日本にとって、当該症例の寝たきりを防止することは重要な問題である。

現在、骨粗鬆症性椎体骨折の治療として確立された治療指針はなく、一般的に、安静臥床およびその後の体幹ギプス固定、コルセット装着による保存療法<sup>11)</sup>が行われ、多くの症例では疼痛が軽快する。しかし、長期間の保存治療にもかかわらず、

\* 2005.12.1 受稿

\*\* 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科〔〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3〕Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

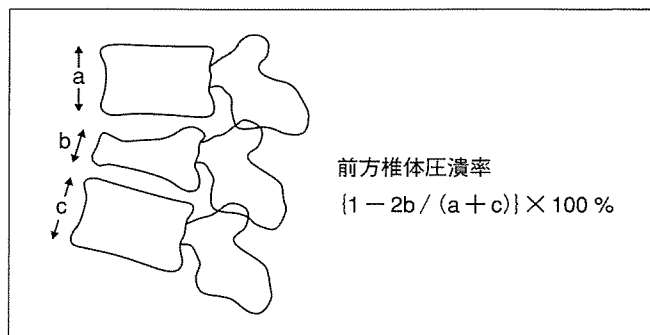


図 1 前方椎体圧潰率  
単純 X 線側面にて計測

骨癒合が得られず椎体偽関節を生じ、椎体部での異常可動性によって生じられると思われる強い疼痛によって、寝たきりを余儀なくされることもある。高齢者が一度寝たきりになった場合、再び離床させることは困難で、肺炎などの重篤な合併症が危惧される。

近年、骨粗鬆症性椎体骨折偽関節例に対して、侵襲の少ない椎体形成術<sup>1,3,5,13)</sup>が広く行われ、その優れた除痛効果などが報告されている。椎体骨折後早期に偽関節の危険因子を同定できれば、不必要な保存的治療の期間を短縮することができ、寝たきり状態を防ぐことが可能である。今回われわれは椎体骨折後の予後不良因子を解明すべく、骨癒合例と偽関節例へ移行する症例群の疫学および画像的差異を検討したので報告する。

## 対象および方法

対象は、当大学または関連施設を受診し新鮮な椎体骨折を認めた 85 例中、6 カ月以上経過を観察することができた 44 例 50 椎体とした。

性別の内訳は、男性 12 例、女性 32 例で、いずれの症例も骨粗鬆症を有していた。受傷時年齢は、57～92 歳の平均 73.3 歳であった。

受傷後 6 カ月の時点で、単純 X 線側面像にて受傷椎体に vacuum cleft といわれる透亮像を認めるものか、前後屈にて可動性を認めるものを偽関節例(以下、偽関節群)とし、骨癒合がみられた症例(以下、骨癒合群)と比較検討を行った。まず両群の受傷時年齢の差異について検討した。受傷原因について、外傷歴がはっきりしない症例と転倒な

ど外傷歴が明白な症例に分類した。さらに、外傷機転を自己転倒などの軽度なものと、階段からの転倒などの重度なものに分類して検討した。

次に単純 X 線側面像において、骨折高位と骨折椎体上下の前縦靭帯骨化の有無を検討した。また隣接椎体の前方椎体高に対する骨折椎の前方椎体高の比率を算出し、前方椎体圧潰率として検討を加えた(図 1)。

全例、受傷早期に MRI を実施していたが、受傷日から MRI 撮影までの日数は平均 11.2 日で、44 例中 28 例は 1 週間以内に行われていた。

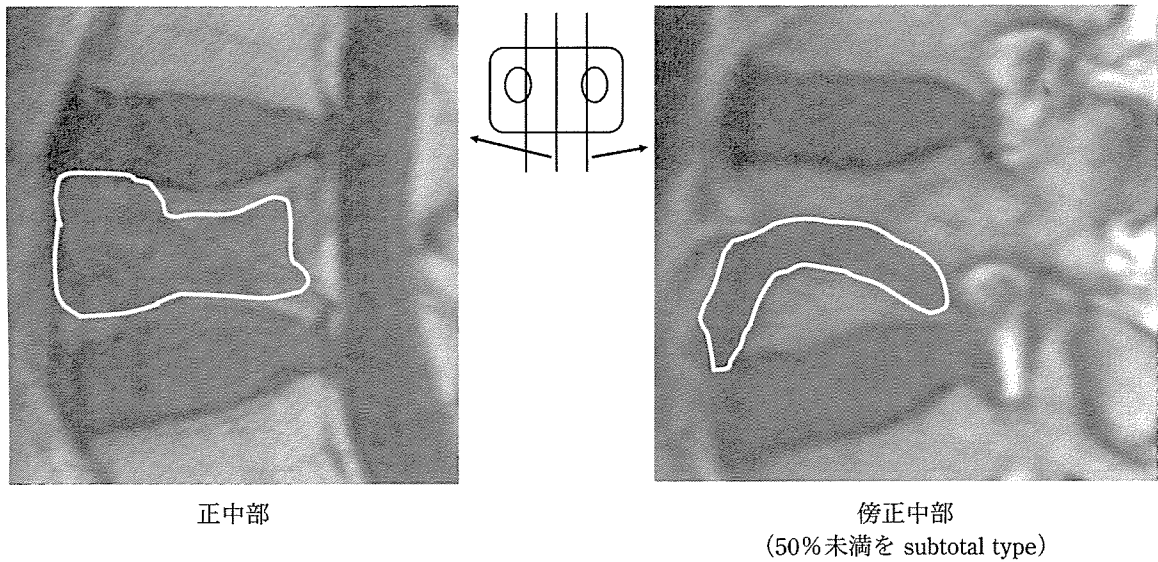
MRI T1 強調矢状断像の椎体正中像における低輝度領域にて 3 タイプに分類を行った。低輝度領域が限局しているのを部分型 partial type とし、椎体全体に変化が及んでいる症例群においては、傍正中部での輝度変化の広がりによってさらに分類を行った。正中部とそれより 2 スライス辺縁の傍正中部における低輝度領域を NIH image を用いて面積を測定し、低輝度領域の面積が正中部の変化と比較して 50%以上の症例を total type、50%未満を subtotal type として検討を加えた(図 2)。

さらに T2 強調矢状断像においては、椎体中央での輝度変化、領域にて 4 タイプに分類を行った。椎体に輝度変化を認めない N type、高輝度変化のものを H type とした。低輝度変化を認めるものを局所的なものとして広範囲にみられるものに分類し、それぞれ LP type、LW type とした(図 3)。椎体後壁損傷の有無に対する検討は、T2 強調矢状断正中像で行い、受傷椎体の後壁が椎体上下端から明らかに膨隆しているものを後壁損傷ありとした。

統計学的検討には Mann-Whitney の U 検定を用いて危険率 5%未満で有意差ありとした。

## 結果

骨癒合群は 34 例 38 椎体に認め、偽関節群は 11 例 12 椎体に認められた。受傷時の平均年齢はそれぞれ 72.9 歳、76.2 歳で、後者のほうが高齢であったが有意な差は認めなかった。またそれぞれの症例群の中で 70 歳以上の占める割合は、骨癒合群で 22 例(65%)、偽関節群で 9 例(82%)で



**図 2 MRI T1 強調矢状断像での分類, 評価**  
 正中部とそれより 2 スライス辺縁の傍正中部における低輝度領域の面積を NIH image を用いて測定する。低輝度領域の面積が正中部の変化と比較して 50% 以上の症例を total type, 50% 未満を subtotal type と分類した。



**図 3 MRI T2 強調矢状断像での分類**  
 椎体中央矢状断像での輝度変化, 領域にて 4 型に分類した。  
 a : 変化なし (N type)  
 b : 高輝度型 (H type)  
 c : 低輝度局所型 (LP type)  
 d : 低輝度広範囲型 (LW type)

あった。

偽関節群には、既往歴として、軽度の慢性腎不全、喘息、糖尿病を持つものを 1 例ずつ含むが、

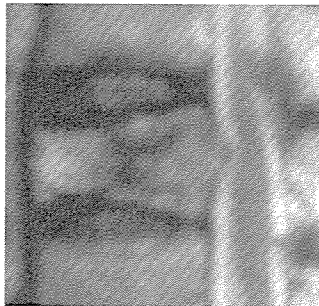

ステロイドの治療歴や骨代謝疾患を有するものはなく、骨癒合群と比べて、特に骨癒合を遅延させる要因を持つものはなかった。

表 1 骨癒合群と偽関節群の受傷原因の比較

	外傷歴あり		
	外傷歴なし	軽度 (自己転倒など)	重度 (階段などで転倒)
骨癒合群	9 (26.5)	14 (41.2)	11 (32.3)
偽関節群	8 (72.7)	3 (27.3)	0

( )内は%を示す

表 2 椎体後壁損傷の有無と偽関節発生の割合

後壁損傷の有無	偽関節率
	あり 7/11(63.6%)
	なし 5/39(12.8%)

受傷機転についての検討結果では、骨癒合群において自己転倒などの軽度のものが14例、階段からの転倒などの重度の受傷例が11例と受傷原因が明白な例が25例(73.5%)にみられた。一方、偽関節群では受傷原因が明白なものが3例(27.3%)のみで、その他の症例については明らかな受傷原因は不明であった(表1)。

椎体骨折はL1レベルで22例と最も多く、Th11からL2までの胸腰椎移行部では37例(74%)を占めた。偽関節群12例では、1例を除き11例で胸腰椎移行部レベルであった。特に、Th12では10例中7例(70%)と高い割合で偽関節となっていた(図4)。

骨折椎体上下での前縦靱帯骨化を4例に認め

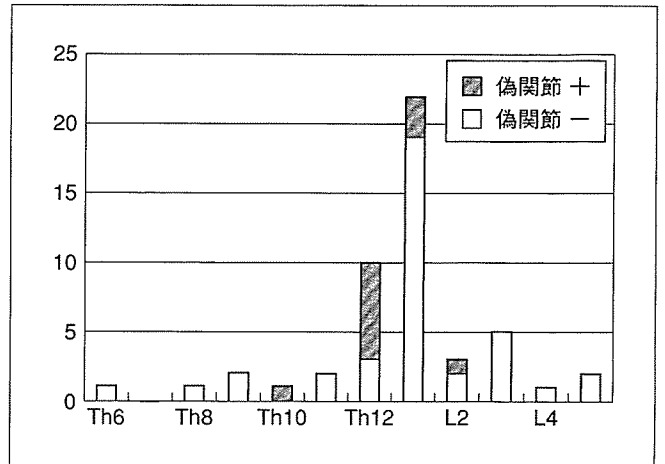


図 4 椎体骨折レベル別総数と偽関節数  
偽関節例は胸腰椎移行部に多く、特にTh12において7例と最多であった。

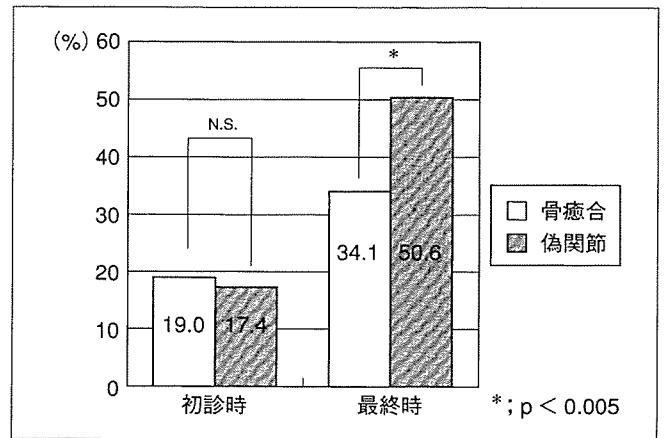


図 5 平均前方椎体圧潰率

た。骨折椎体の上位で骨化があった1例と、連続した骨化の途絶部の椎体で骨折した1例で偽関節となった。

骨癒合群と偽関節群の初診時での平均前方椎体圧潰率には、19.0%と17.4%とほとんど差はなかったが、最終時には、骨癒合群の圧潰率34.1%に対して、偽関節群は50.6%と後者において椎体圧潰はより高度であった(図5)。

椎体の後壁損傷がなかった39椎体中で偽関節へ移行したのは5例(12.8%)のみであったが、損傷があった11椎体では7例(63.6%)と、高い割合で偽関節となった(表2)。

MRI T1強調像における低輝度領域と偽関節発生の検討では、partial typeでは14椎体中偽関節を

表 3 MRI T1 強調矢状断像における低輝度領域と偽関節発生の割合

	Partial	Subtotal	Total
偽関節数 (偽関節率%)	0 (0)	1 (8.3)	11 (45.8)
総数	14	12	24

認めず、subtotal type も 1 例に認められたのみであったが、total type では 24 椎体中 11 例 (45.8%) に偽関節を認めた (表 3)。

T2 強調像における輝度変化、領域と偽関節発生の検討では、低輝度局所型である LP type では 20 椎体中 1 例のみに偽関節を生じたのに対して、低輝度広範囲型である LW type では 13 椎体中 8 例 (61.5%) と半数以上に偽関節を認めた。また、高輝度型である H type では、8 椎体中 2 例に偽関節を認めた (表 4)。

T1, T2 の輝度変化をともに考慮して偽関節発生の検討を行うと、T1 の低輝度変化が椎体内に広範にみられる total type で、T2 の低輝度変化が広範にみられる症例群においては 10 例中 8 例 (80%) の症例で偽関節を生じていた (表 5)。

## 症 例

### ■症例 1：71 歳，女性

自宅で転倒し腰背部痛が出現した。同日に近医を受診し Th12 の椎体骨折を指摘された。受傷 3 日後の MRI, T1, T2 強調像で広範囲に低輝度変化を認めた。受傷 6 カ月後の単純 X 線側面では vacuum cleft が形成されており、偽関節例であった (図 6)。

### ■症例 2：72 歳，女性

自宅で転倒し同日に近医を受診したところ、Th12 の椎体骨折を指摘された。受傷 7 日後の MRI, T1 強調像では subtotal type で、T2 強調像では局所の低輝度変化を認めた。6 カ月後の経過観察時には骨癒合が得られていた (図 7)。

表 4 MRI T2 強調矢状断像椎体中央での輝度変化、領域と偽関節発生の割合

	N type	H type	Low	
			partial	wide
偽関節数 (偽関節率%)	1 (11.1)	2 (25)	1 (5)	8 (61.5)
総数	9	8	20	13

表 5 MRI T1, T2 強調像における偽関節発生

T1	T2			
	N	H	LP	LW
Partial	0/2	0/3	0/8	0/1
Subtotal	1/4	0/2	0/3	0/2
Total	0/3	2/3	1/9	8/10

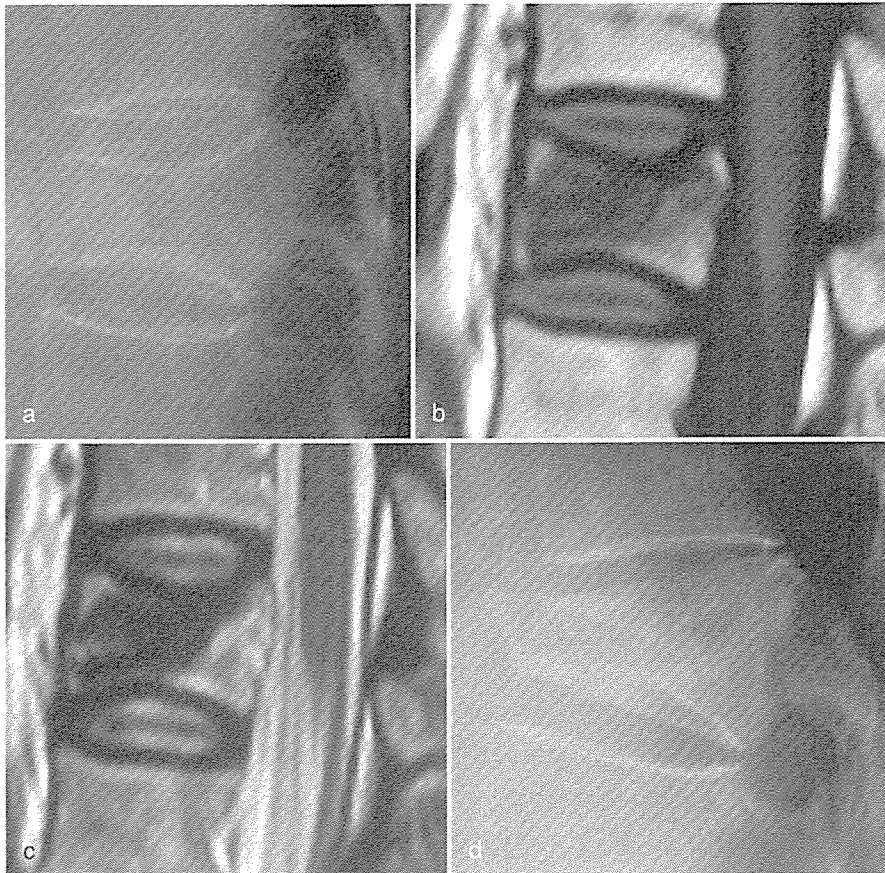
## 考 察

骨粗鬆症に併発する骨折の中で脊椎椎体骨折は、局所の変形を惹起するものの経時的に骨癒合は進行し、ほとんどの症例では臨床上的問題点は少ない。しかし、椎体不安定性による神経障害や持続性疼痛を惹起する椎体偽関節<sup>4)</sup>が約 10~14% に生じるという報告<sup>8,15)</sup>もある。

今回、われわれの行った検討では、偽関節例においては明らかな外傷歴を認めたものは約 27% しかなく、多くの症例では受傷原因が不明であった。種市ら<sup>15)</sup>も偽関節発生の危険因子として、日常生活動作レベルの極めて軽微な受傷をあげている。骨塩定量がルーチンに施行されておらず、客観的データに基づく裏づけは存在しないが、偽関節例は骨癒合例と比べてより骨脆弱が強い可能性が存在し、立ち上がりや腰を捻ったりといった、ごく普通の日常生活動作レベルで腰背部痛が出現したと考えられる。これらの症例では骨折の発生時点が明確でないため、強い疼痛を自覚した後に医療機関を受診することとなる。したがって治療開始が遅れている可能性も潜在する。

偽関節群と骨癒合群との初診時の前方椎体圧潰率はどちらも約 20% 弱と差がなかった。したがっ





**図 6 症例 1(偽関節例)**

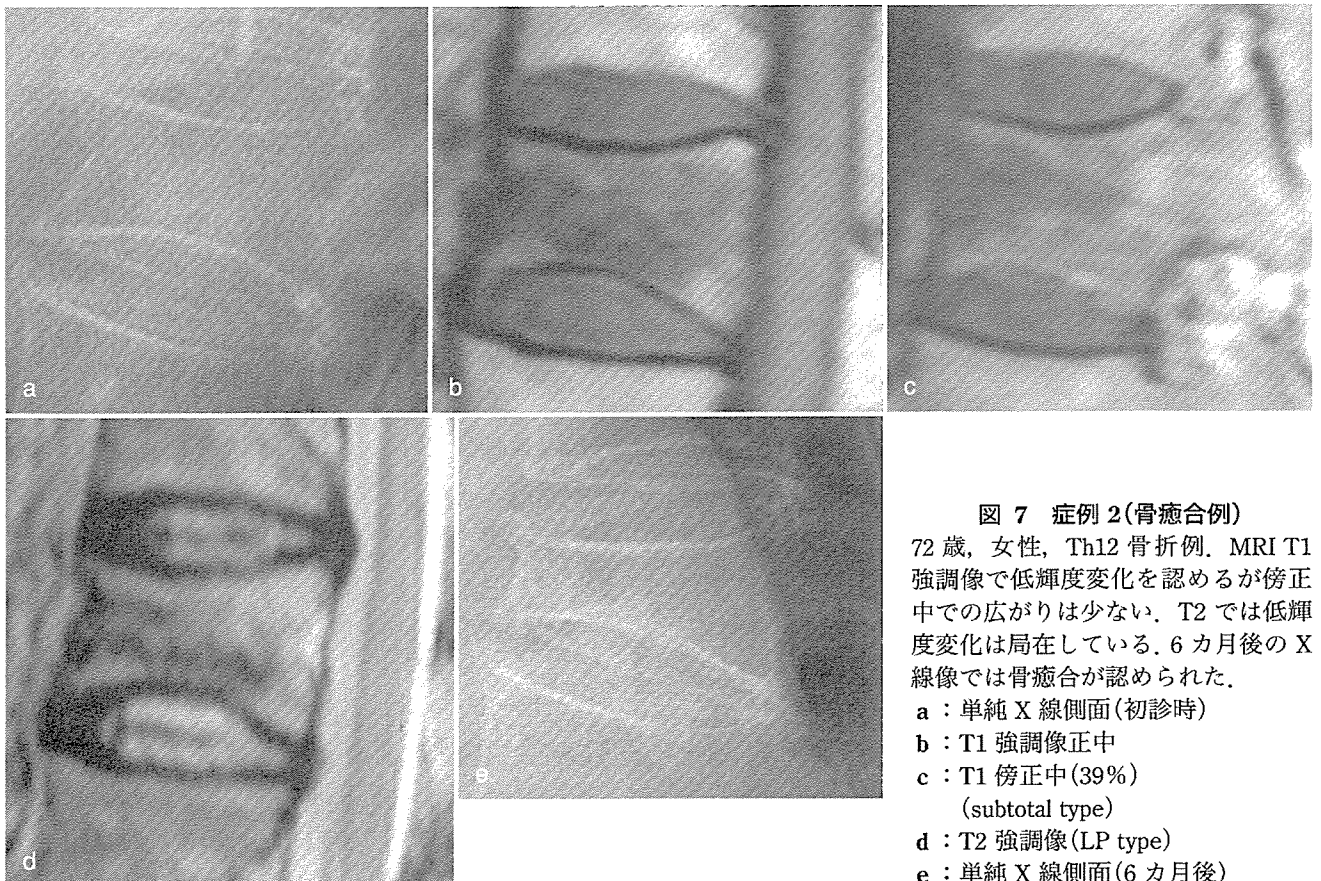
71 歳, 女性, Th12 骨折例である. MRI の T1, T2 強調像とともに広範囲低輝度変化が認められる. 6 カ月後の単純 X 線では椎体内に cleft 像がみられ, 偽関節像を呈している.

a : 単純 X 線側面(初診時)

b : T1 強調像(T type)

c : T2 強調像(LW type)

d : 単純 X 線側面(6 カ月後)



**図 7 症例 2(骨癒合例)**

72 歳, 女性, Th12 骨折例. MRI T1 強調像で低輝度変化を認めるが傍正中での広がりはない. T2 では低輝度変化は局在している. 6 カ月後の X 線像では骨癒合が認められた.

a : 単純 X 線側面(初診時)

b : T1 強調像正中

c : T1 傍正中(39%)

(subtotal type)

d : T2 強調像(LP type)

e : 単純 X 線側面(6 カ月後)

て受傷時の椎体圧潰程度は予後予測には役立たない。一方、椎体後壁損傷がある場合は、60%以上の症例において偽関節への移行がみられた。したがって、受傷時の画像変化を検討する場合、骨折椎体の圧潰程度よりも後壁損傷の有無を検討すべきである。

最近では骨粗鬆症性椎体骨折の評価としてMRIも広く用いられている。中野ら<sup>9)</sup>はこれらの症例に対して、MRIのT1強調矢状断像の椎体中央の低輝度領域により3 typeに分類し報告している。また、Kanchikuら<sup>6)</sup>も6 typeに分類し、低輝度領域が椎体全体に認めるtotal typeや、それが後方に限局して認めるposterior typeでは椎体の圧潰が進行する可能性があるとして指摘している。また、最近、椎体骨折の受傷早期に造影MRIやdynamic MRIを行い、損傷椎体の圧潰の進行の予測に対して有用であるという報告もされている<sup>2,7,16)</sup>。しかし、骨粗鬆症性椎体骨折全例に造影MRIを行うことは実際の診療の現場においては難しい。

今回、われわれはT1強調矢状断像の椎体中央の低輝度領域の評価に加え、傍正中部までの検討を行った。T1強調矢状断像において、椎体中央全体が低輝度で、それが傍正中にも存在すれば椎体全体の損傷が大きく、高度な圧潰や偽関節が生じやすいと考えられた。正中部低輝度性変化の認められる症例においても、傍正中にこれらの変化が存在しない場合には、損傷を免れた部分が残存している可能性が高く、この場合、高度な圧潰、偽関節は免れている。今回、偽関節を認めた症例群では12椎体中1例を除き、傍正中まで低輝度性変化を認めていた。椎体中央レベルで全体に低輝度を認め、それが傍正中まで広がりをもつものは偽関節を生じるリスクが高いと考えられた。

一方、T2強調像における検討でも、広範囲に低輝度を呈する症例で偽関節への移行が多かった。従来、椎体骨折の新鮮例はT2強調像で高輝度を呈すると報告されてきた<sup>14)</sup>。しかし、Kanchikuら<sup>6)</sup>は新鮮な椎体骨折49例中、6例にT2強調像で低輝度性変化を認めたと報告した。今回の検討では、T2強調像において、低輝度例は33椎体と半数以上に認められた。

表6 MRIにおける輝度変化と組織学的変化との関係

T1 輝度	T2 輝度	組織との比較	予後
低輝度	部分的低輝度	骨折線	良
低輝度	広範囲低輝度	急性期の血腫?	不良
低輝度	全体的な高輝度	椎体内浮腫	良
低輝度	局所高輝度 (2例のみ)	亜急性期の血腫?	不良?

椎体骨折後早期MRIにおける輝度変化と組織学的な変化の対比を試みると、T2強調像における部分的な低輝度は骨折線、全体的な高輝度は椎体内浮腫と考えられその予後は良好であると考えられる。一方、T1、T2強調像とともに低輝度変化が広範囲である場合、デオキシヘモグロビンを含んだ椎体内の広範囲な血腫が示唆される。これは広範囲に椎体内の骨梁が損傷された結果で、偽関節へ移行する危険因子の1つと考えられる。T2高輝度変化を認めた症例群の中で偽関節に移行したものを2例認めた。これらはいずれも局所に高輝度を認めたが、MRI撮影時期が受傷後2週であり、他症例よりも撮像時期が遅いため、血腫の亜急性期像を観察している可能性がある(表6)。

MRIによる血腫の信号は、出血の時期、ヘモグロビンの状態、部位による酸化の違いにより多彩である。出血後1~3日ではデオキシヘモグロビンによりT2強調像で低輝度を示すといわれている<sup>10)</sup>。しかし、椎体内での酸化の進行程度は不明で、長く低輝度を示す可能性もある。

今回の検討から、骨粗鬆症性椎体骨折後の予後不良因子は、明らかな外傷機転のない症例、胸腰椎移行部レベルの骨折例、椎体後壁損傷を伴うもの、MRI T1、T2強調像ともに広範囲な低輝度性変化を伴う症例と考えられた。

## 結語

1. 骨粗鬆症に伴う椎体骨折後6カ月以上経過観察が可能であった44例50椎体に対して予後不良因子の検討を行った。
2. 明らかな外傷のない症例、胸腰椎移行部レベルの椎体骨折例で偽関節への移行が多岐みられた。

3. 初診時の椎体圧潰の程度は予後予測因子とはなりえなかったが,受傷時の椎体後壁損傷例では偽関節に移行する症例が多かった,また経過観察時に,偽関節となった椎体ではより高度な圧潰を示した.
4. 椎体内の広範な血腫を示すと考えられる T1, T2 強調矢状断像における低輝度変化の広がり骨粗鬆症椎体骨折後に生じる偽関節を予測させる所見であった.

#### 文 献

- 1) Bar JD, Barr MS, Lemley TJ, et al : Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* **25** : 923-928, 2000
- 2) Cho T, Matsuda M, Sakurai M : MRI findings on healing process of vertebral fracture in osteoporosis. *J Orthop Sci* **1** : 16-33, 1996
- 3) Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA, New Technologies in spine. Kyphoplasty and Vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fracture. *Spine* **26** : 1511-1515, 2001
- 4) Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S, et al : Vertebral pseudarthrosis in the osteoporosis spine. *Spine* **23** : 2201-2206, 1998
- 5) 星野雅俊, 中村博亮, 高岡邦夫 : 骨粗鬆症性椎体骨折に対する内視鏡とバルーンを用いた椎体形成術. *新 OS NOW* **27** : 84-90, 2005
- 6) Kanchiku T, Taguchi T, Kawai S, et al : Magnetic resonance imaging diagnosis and new classification of the osteoporotic vertebral fracture. *J Orthop Sci* **8** : 4634-4666, 2002
- 7) Kanchiku T, Taguchi T, et al : Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of osteoporotic vertebral fracture. *Spine* **28** : 2522-2526, 2003
- 8) Kim DY, Lee SH, Jang JS, et al : Intravertebral vacuum phenomenon in osteoporotic compression fracture : report of 67 cases with quantitative evaluation of intravertebral instability. *J Neurosurg* **100** : 24-31, 2004
- 9) 中野哲雄, 阿部靖之, 清水泰宏・他 : 麻痺のない骨粗鬆症の圧迫骨折はどのように治療すべきか. *別冊整形外科* **37** : 177-180, 2000
- 10) 大久保敏之 : 脳内血腫における MRI 所見の特徴. *臨床画像 SPECIAL. MRI 診断の基礎知識 Q & A*. 62-62, 1994
- 11) 佐々木邦夫 : 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の保存的治療. *MB Ortho* **18**(7) : 35-44, 2005
- 12) 曾根照喜, 福永仁夫 : 我が国における骨粗鬆症有病率と国際比較. *日本臨床* **62**(増刊 2) : 197-200, 2004
- 13) 武政龍一, 山本博司, 谷 俊一・他 : 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. *臨整外* **37** : 457-465, 2002
- 14) 滝野哲也, 高橋啓介, 宮崎俊聡・他 : 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する MRI の診断価値. *整・災外* **37** : 817-823, 1994
- 15) 種市 学, 金田清志, 小熊忠数・他 : 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. *臨整外* **37** : 437-442, 2002
- 16) 山口 研, 大谷晃司 : 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折における MRI 像と椎体変形の予後との関連. *臨整外* **38** : 1409-1503, 2003