

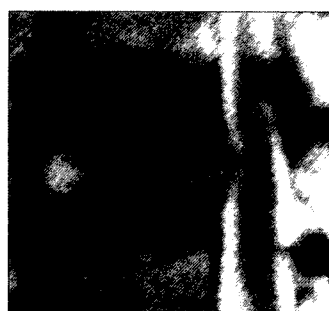
表 1 骨癒合群と偽関節群の受傷原因の比較

	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%)

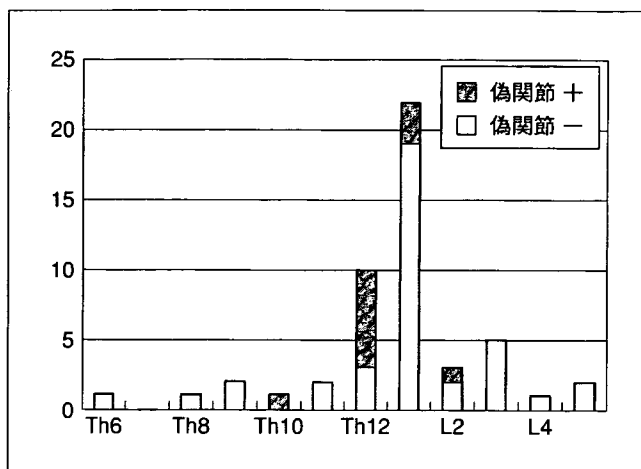


図 4 椎体骨折レベル別総数と偽関節数
偽関節例は胸腰椎移行部に多く、特に Th12 において 7 例と最多であった。

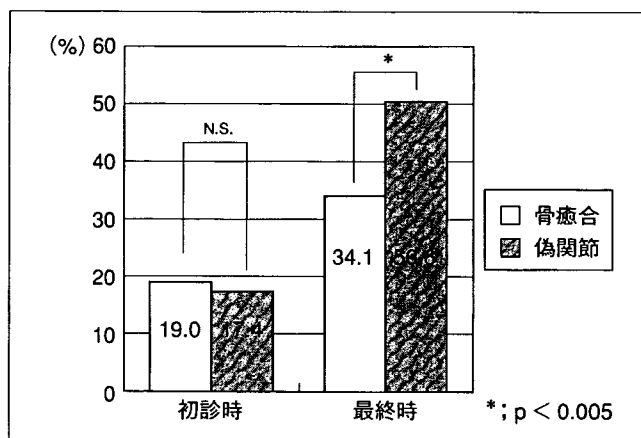


図 5 平均前方椎体圧潰率

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

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の問題点は少ない. 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⁴⁾が約 10~14%に生じるという報告^{8,15)}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¹⁵⁾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)

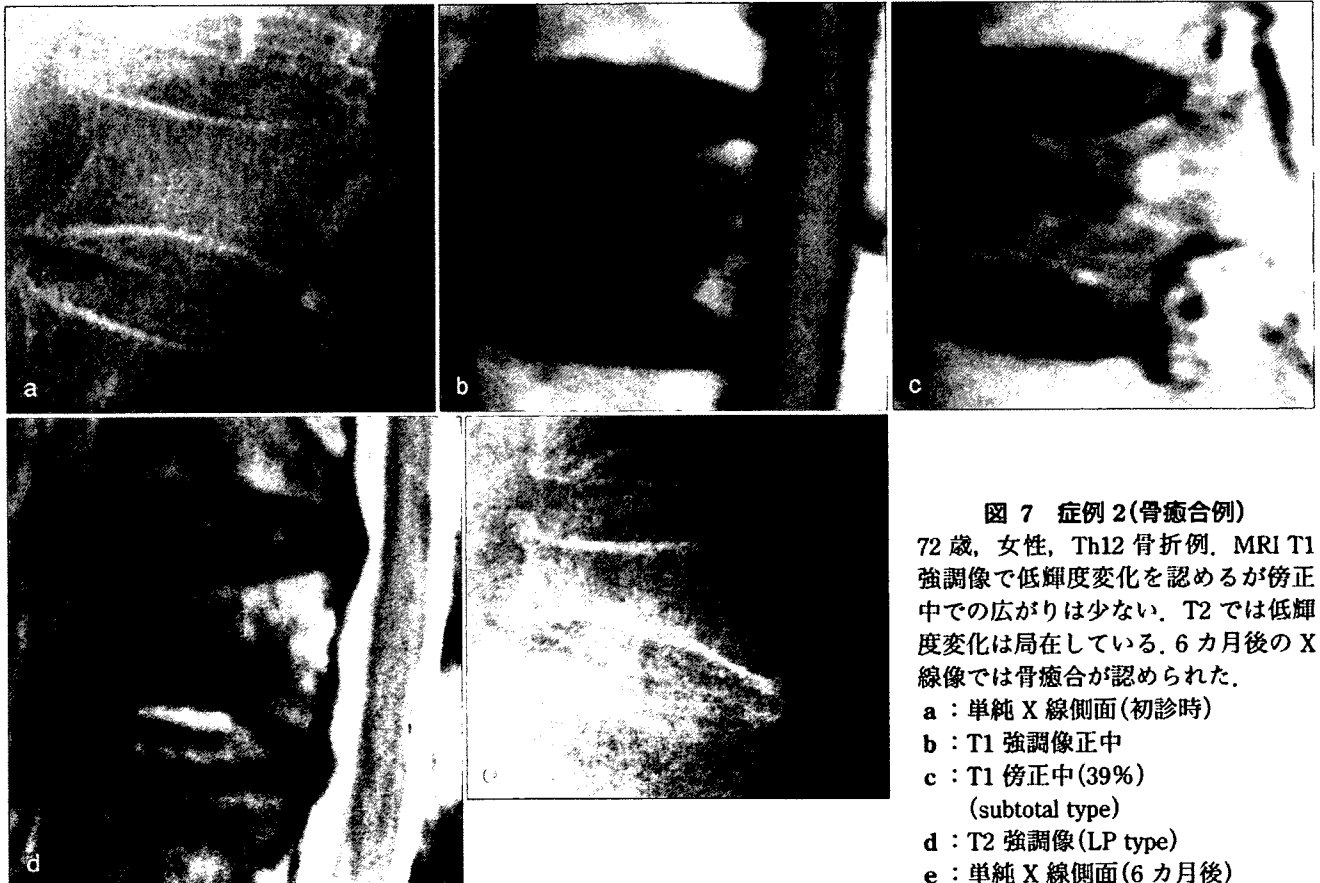


図 7 症例 2(骨癒合例)

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⁹⁾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⁶⁾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^{2,7,16)}。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¹⁴⁾。しかし、Kanchikuら⁶⁾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な血腫が示唆される。これは広範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¹⁰⁾。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くみられた。

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

Factors predictive of pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture -A prospective multicenter study-

Hiroaki Nakamura, Hidetomi Terai, Tadao Tsujio, Masatoshi Hoshino, Akira Matsumura, Takashi Namikawa, Akinobu Suzuki, Kazushi Takayama, Kunoio Takaoka
Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City General Hospital
Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

key words: Osteoporosis, Vertebral Fracture, Prognosis

【Introduction】

In osteoporotic vertebral fracture, severe back pain usually improves with progression of bone union. However, pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture has been reported as a cause of prolonged and intractable back pain. In patients with the latter condition, activities of daily living (ADL) are markedly restricted because of severe pain. However, neither the percentage of patients developing pseudoarthrosis nor the prognostic factors associated with pseudoarthrosis on imaging examination have been clearly determined. We therefore performed a prospective multicenter cohort study to elucidate the prognostic factors associated with pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture. The purpose of the study was to determine how frequently non-union occurs following osteoporotic vertebral fracture. In addition, we attempted to determine the prognostic factors associated with non-union on imaging modalities such as MRI.

【Methods】

One hundred and forty-five patients with 150 osteoporotic vertebrae fracture from twenty-five institutions who had completed six-month follow-up were enrolled in this study. Twenty-four were men and 121 were women. Age at time of entry ranged from 65 years to 90 years, with a mean of 76.2 years. At time of entry, the patients underwent plain X-ray examination and Magnetic Resonance Imaging (MRI). Bone mineral density in each patient was measured with quantitative ultrasound measurement of the heel bone. At 6-month

follow-up, all patients were examined again with plain X-ray and MRI. Based on X-ray findings, patients were classified into two groups: a bone union group and a non-union group. For purposes of classification, non-union was defined as the presence of an intravertebral cleft on plain X-ray (Fig.1).

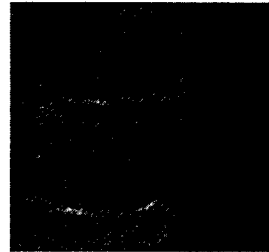


Fig. 1 Vertebral body exhibiting intravertebral cleft, defined as non-union following osteoporotic vertebral fracture.

Plain X-ray and MRI findings at time of entry were evaluated in both groups to elucidate prognostic factors associated with non-union after osteoporotic vertebral fracture.

【Results】

A total of 129 cases were classified in the bone union group and 21 in the non-union group, yielding a non-union rate at 6-month follow-up of 14.0%. Age at time of entry was 75.6 years in the bone union group and 75.7 years in the non-union group. Bone mineral density on quantitative ultrasound measurement was 1475 m/S in the former group and 1472.0 m/S in the latter without significant difference between groups. Old fracture was noted in 40.3% of cases in the bone union group and 42.8% in the non-union group (Table 1).

Table 1 Age, bone mineral density, and old fractures in each group

	Bone union	Non-union
Age(years)	75.6±5.0	75.7±46.4
BMD(m/s)	1475.0±24.3	1472.0±22.3
Old Fracture(%)	40.3%	42.8%

The level of distribution of osteoporotic vertebral fracture is shown in Fig. 2.

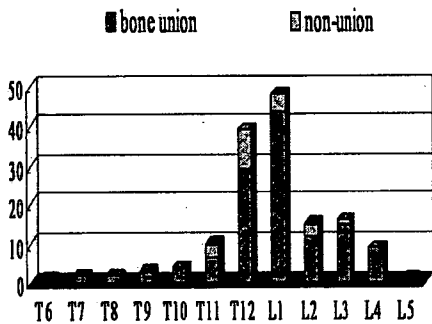


Fig. 2 Distribution of levels of osteoporotic vertebral fracture and those of non-union.

This type of fracture was most common at the level of the thoraco-lumbar junction, especially at L1. All of the cases of non-union were associated with fracture at the thoraco-lumbar level, and the most frequent level of fracture was T12.

Change in intensity of the fracture on T1-weighted images at the time of entry could be classified into two patterns, low intensity-total type and low intensity-local type. Type of intensity change on T1-weighted images was not related to prognosis (Fig. 3).

On the other hand, type of intensity change on T2-weighted images could be classified into five patterns: 1) low intensity-total type, 2) low intensity-local type, 3) high intensity-total type, 4) high intensity-local type, and 5) no change.

intensity-local type, and 5) no change.

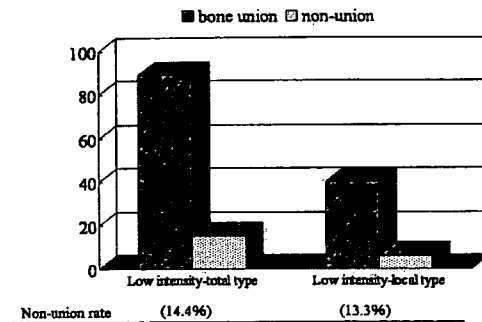


Fig. 3 Relationship between intensity change on T1-weighted MRI and prognosis.

Of these five patterns, high intensity-local type fractures most commonly exhibited non-union (70.0%). Low intensity-total type fractures had the next highest rate of development of non-union (25.5%) (Fig. 4).

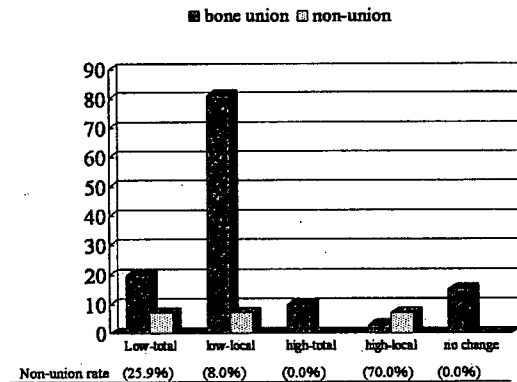


Fig. 4 Relationship between intensity change on T2-weighted MRI and prognosis.

Of fractures with middle column injury, 23.9% exhibited non-union group, while of fractures without middle column injury 9.6% exhibited non-union. This difference was statistically significant (Fig. 5).

non-union following osteoporotic vertebral fracture

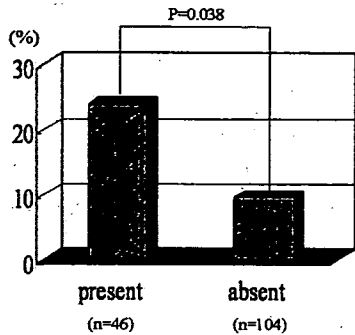


Fig. 5 Percentage presence or absence of middle column injury.

Visual Analogue Scale (VAS) score for pain decreased not to a significant extent (Fig. 6).

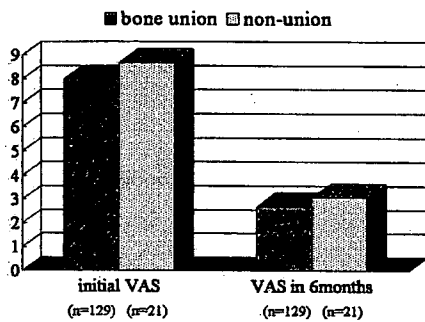


Fig. 6 Change in Visual Analogue Scale score over time in bone union and non-union groups.

【Discussion】

Intravertebral vacuum phenomenon following osteoporotic vertebral fracture has been considered as the results of avascular necrosis or pseudoarthrosis (1) (2). This type of lesion is associated with intravertebral instability and can be the cause of prolonged back pain aggravated by standing or walking, but is improved with bed rest.

Vertebroplasty has been reported as a minimally invasive and effective method for (Table3) (2) (5) (6) (7).

Table 2 Previous reports on rate of

Author	date	Journal	Rate (%)
Taneichi H, et al	2002	Rinshoseikeigaku	13.9
Kim DY, et al	2004	J Neurosurg, Spine	10.6
Wu CT, et al	2006	J Clinical Neuroscience	34.8
Fukuda F, et al	2006	Beisatu Seikeigaku	18.3
<i>Present study</i>	2007		14.0

However, these were all retrospective studies. The 14.0%, a percentage consistent with those previously reported.

Few reports have described local high-intensity change or overall low-intensity change on T2-weighted images were risk factors for non-union.

However, Visual Analogue Scale scores did not differ between the bone-union and non-union groups. Hashidate et al reported that back pain decreased in 66.7% of patients naturally despite the presence of vertebral instability in cases of vertebral pseudoarthrosis. Thus, not all patients with non-union exhibit prolonged and intractable back pain.

The present study revealed factors predictive of pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture. However, the number of cases examined was limited. This prospective study thus needs to be continued to elucidate the factors predictive of pseudoarthrosis and which types of pseudoarthrosis are causes of intractable and prolonged back pain following fracture.

【Conclusions】

1. The rate of non-union following osteoporotic vertebral fracture was 14.0% in the present prospective study.

2. Fracture in the thoraco-lumbar area, middle column injury, and local high-intensity change or overall low-intensity change on T2-weighted

images were factors predictive of non-union.

3. At 6-month follow-up, VAS in the non-union group did not differ significantly from that in the bone union group. Thus, not all patients with non-union exhibited severe back pain.

【References】

1. Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S, et al. Vertebral pseudoarthrosis in the osteoporotic spine. *Spine* 1998; 23:2201-2206.
2. 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* 2004; 100 (Spine1):24-31.
3. Jang JS, Kim DY, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty in the treatment of intravertebral pseudoarthrosis associated with noninfected avascular necrosis of the vertebral body. *Spine* 2003;1588-1592.
4. Hoshino M, Nakamura H, Konishi S, et al. Endoscopic vertebroplasty for the treatment of chronic vertebral compression fracture. *J Neurosurg Spine* 2006; 5: 461-467.
5. Taneichi H, Kaneda H, Oguma T, et al. Risk factor analysis for osteoporotic vertebral collapse and pseudoarthrosis. *Rinsho seikeigeka* 2002; 37: 437-442 (in Japanese).
6. Wu CT, Lee SC, Lee St, et al. Classification of symptomatic osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 31-38.
7. Fukuda F, Otsuka H, Matsumoto S, et al. Prognosis of the conservative treatment in osteoporotic vertebral fracture according to the difference at the beginning of the treatment. *Bessatsu seikeigeka* 2006; 50: 117-119 (in Japanese).
8. Hashidate H, Kamimura M, Nakagawa H, et al. Pseudoarthrosis of vertebral fracture: radiographic and characteristic clinical fractures and natural history. *J Orthop Sci* 2006;11:28-33.

脳₂₁

Vol.10 No.2 2007 (抜刷)

平成19年4月
金芳堂

関節リウマチおよびその脊髄病変

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折による
遅発性脊髄麻痺に対する手術療法つじおただお なかわひろあき てらいひでとよ まつむら あきら ほしのまさとし たかおかくにお
辻尾唯雄, 中村博亮*, 寺井秀富, 松村 昭, 星野雅俊, 高岡邦夫* 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学 (〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1丁目4番3号) E-mail t-tsujo@siren.ocn.ne.jp
* 大阪市立総合医療センター整形外科

SUMMARY

骨粗鬆症性椎体骨折の治療として一般的に、保存療法が行われ、多くの症例では骨癒合とともに疼痛は軽快することが多い。しかし、一方では高度な椎体圧潰や椎体偽関節を生じ、さらには遅発性に神経症状を発症するものがある。

それらに対する手術術式として、脊柱再建と前方除圧が短椎間固定で行える前方除圧固定が最も理にかなっている。しかし、本症の対象患者は高齢者で多発骨折例も多いためにその適応を狭めている。

我々は、腰背部痛を主症状とし下肢神経症状が軽微なものには椎体形成術のみ行い、下肢神経症状が高度なものには椎体形成術と後方除圧固定術の併用を行っている。一方椎体骨折が高度に圧潰したまま癒合し局所後弯による神経要素の圧排が強い場合には、脊椎後方短縮術を行っている。治療対象となる症例は内科的合併症を有することが多く、骨脆弱性をも有するため手術適応の決定とその方法の選択には慎重でなければならない。

KEY WORDS

骨粗鬆症
脊椎椎体骨折
遅発性脊髄麻痺
椎体形成術
脊椎後方短縮術

はじめに

高齢化社会の到来とともに、骨粗鬆症の有病者数は増加し、日本国内で1,000万人を超えるといわれている。骨粗鬆症が臨床的に問題となるのは、骨脆弱性骨折を併発した場合であるが、それらのなかで脊椎椎体骨折は最も頻度の高い骨折である。

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、安静臥床及びその後のコルセット装着による保存療法²⁾が行われ、多くの症例では骨癒合とともに骨変形が残っても疼痛は軽快することが多い。しかし一方では椎体の骨壊死に続発する高度な椎体圧潰や椎体偽関節³⁾を生じることもある。椎体偽関節の発生率は10から14%との報告^{4,5)}もされているが、現在にいたるまでprospectiveなstudyは存在せず、実際の発生率は不明である。X線やMRIの画像所見からいくつかの危険因子⁶⁻⁸⁾が指摘されているが、まだ完全には解明されておらず、さらなる検討が必要である。また、高度な圧潰に伴う椎体後壁の脊柱管内突出により、遅発性に神経症状を発症するものがある。種市らは神経障害の合併により手術が必要であった症例の頻度は3%と報告⁵⁾しているが、これに關しても現在まで信頼度の高い疫学調査はない。



I. 手術方法の変遷と我々の手術選択

神経症状を認める骨粗鬆症性椎体骨折に対して、従来は椎弓切除術が行われていた⁹⁾。しかし前方からの圧迫が残ることと、脊椎の安定性が損なわれることから、有効な改善を得るにはいたらなかった。その後、Luqueなどのinstrumentを用いた広範囲の後方除圧固定¹⁰⁾が行われるようになり、続いて前方からの除圧が確実に行える前方除圧固定術¹¹⁾が行われるようになった。本法は手術侵襲がやや高くなる点が欠点であるが、骨強度が比較的保たれている症例においては、脊柱再建と前方除圧が短椎間固定で行える利点がある。しかし、本症の対象患者において内科的合併症が多いことや、多発骨折例が多いことがその適応を狭めている。

近年、腰背部痛を主訴とする椎体偽関節例に対して、侵襲の少ない治療方法として椎体形成術¹²⁻¹⁶⁾が行われ、次第に普及してきている。これらに対して、我々は、腰背部痛を主症状とし下肢神経症状がFrankel D以上の軽微なものには椎体形成術のみ行い、下肢神

経症状が高度なものには椎体形成術と後方除圧固定術の併用を行っている。一方椎体骨折が高度に圧潰したまま癒合し局所後弯による神経要素の圧排が強い場合には、脊椎後方短縮術が適応になる。本稿ではそれぞれの手術方法とその特徴について述べる。



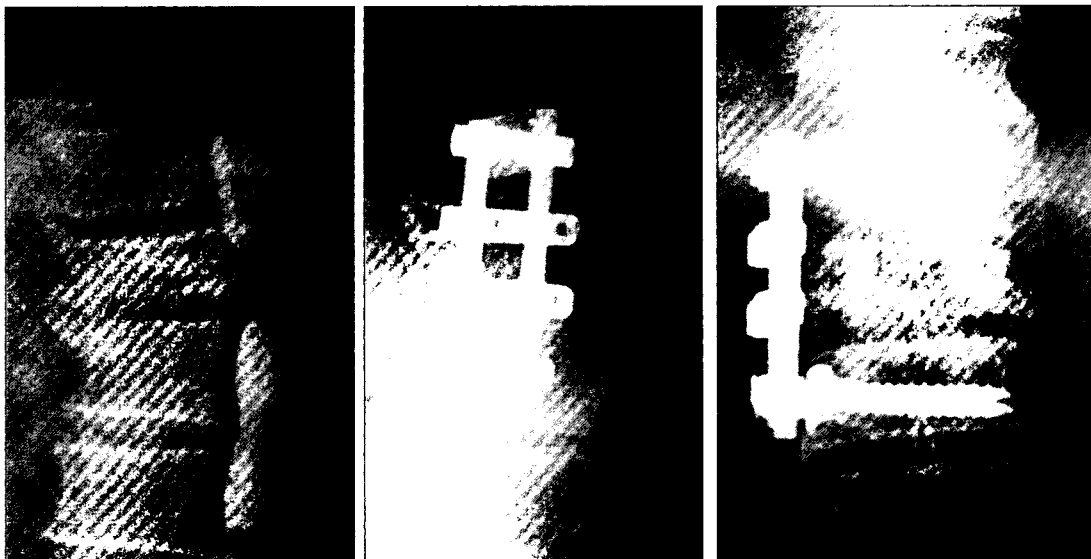
II. 各手術方法

1. 前方除圧固定術 (図1)

本疾患の病態は前方からの神経圧迫と前方支持機構の破綻にある。前方固定術はこの病態への直接的なアプローチになり、脊柱管内へ突出した椎体後壁の除去と同部の骨移植を行う方法である。金田らは前方instrumentを併用しその良好な成績¹¹⁾を報告している。

【手術方法】

胸腰椎移行部が罹患椎の場合、椎体側方への到達は大動脈、大静脈、肝臓との位置関係から右下側臥位の体位を取り、左側より進入する。通常は胸膜外後腹膜腔進入で椎体側壁に到達する。一方、L2以下の腰椎部へは後腹膜腔経路で到達する。ノミや鋭匙等を用いて圧潰椎体を亜全摘し神経圧迫に対する除圧を行う。



術前 脊髄造影 側面像

術後 X線側面像

術後 X線正面像

図1 74歳、男性。Th12椎体骨折後偽関節例

腰背部痛、下肢筋力MMT4で歩行困難であった。膀胱直腸障害も認めた。前方除圧固定術施行。術後、杖歩行可能となったが膀胱直腸障害残存し自己導尿を行っている。

上下の椎体に前方用のプレート、スクリューを設置し、椎体欠損部に腸骨や腓骨から採取した自家骨あるいは椎体ケージを支柱として挿入する。最後にロッドをスクリューに装着し、移植骨に圧迫力を加えて固定を完了する。

【本法の特徴】

神経要素の圧迫原因となっている椎体後壁を直接的に除圧できること、前方支柱が再建できること、また短椎間で固定が可能であることが本法の長所となる。

一方欠点は手術侵襲が大きいこと、多椎体骨折例では施行できないことなどがあげられる。また、椎体が脆弱であるため前方手術単独では強固な固定が得られず、二期的に後方手術が約半数の症例で必要であった¹⁷⁾との報告もある。

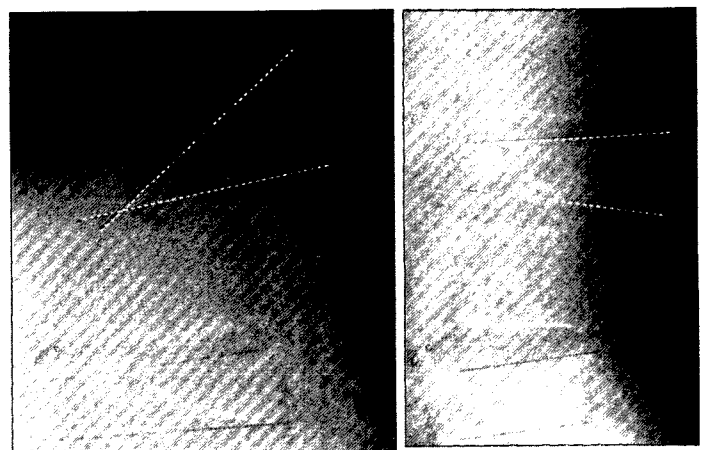
2. 椎体形成術 (図2)

椎体形成術は、1987年に血管腫に対して行ったGalibertら¹⁸⁾の報告にはじまる。その後1997年にJensenら¹⁹⁾が骨粗鬆性椎体骨折に応用して以来、盛んに行われるようになってきた。手術適応は腰背部痛があり、骨折椎体のX線側面前後屈像で椎体内異常可動性を有する椎体偽関節例である。我々は、椎体内にCalcium phosphate cement (以下CPC) を注入しているが、近年では脊柱管内に後壁骨片の陥入を認めても、

下肢神経症状がFrankel D以上の症例に対しても適応を広げて施行している。

【手術方法】

我々が行っている椎体形成術を紹介する。骨折椎の左右椎弓根上に約2cmの小皮切を加えた後、プローベ、タップを用いて経椎弓根的に椎体内に到達する。ウロマチックバルーンを経椎弓根的に椎体内に挿入し、これを膨らませることで椎体内に空隙を作成する。膝関節鏡を片側椎弓根から挿入し、対側椎弓根から鉗子を挿入して偽関節腔内肉芽組織を可吸的に搔爬する。片側椎弓根より生理食塩水を注入し反対側の孔



術前 脊髄造影 側面前屈位

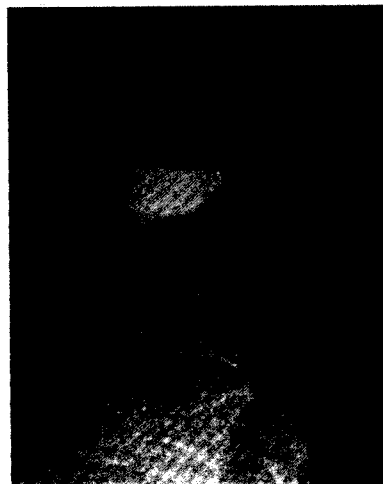
術前 脊髄造影 側面後屈位



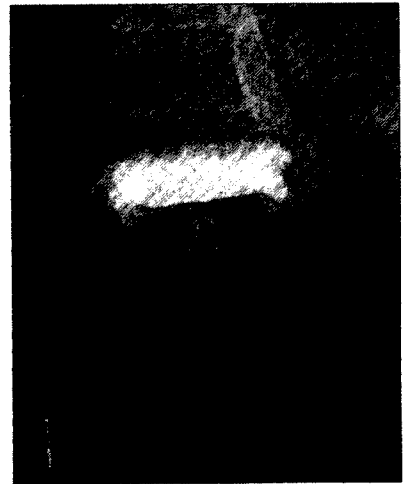
術前 MRI T1 強調像



術前 MRI T2 強調像



術後 X線側面像



術後 X線正面像

図2 80歳、女性。L1椎体骨折後偽関節例

腰背部痛と膀胱直腸障害を認めた。L1椎体の異常可動性とMRIで椎体内に液体貯留を認めた。L3, 4にも椎体骨折を認めた。椎体形成術施行。腰背部痛軽減し、杖歩行が可能となった。膀胱直腸障害も改善し、尿管も抜去可能となった。

からの流出を確認し両側の椎弓根孔が椎体内の偽関節腔を通じて交通していることを確認してから、専用セメントガンを用いて高粘液比CPCの椎体内への注入を行う。

【臨床成績】

本法を施行したのは4例（男性1例，女性3例，平均年齢69.5歳）であった。

骨折椎はTh12，L1が2例ずつであった。神経障害はModified Frankel分類で術前D1の3例がそれぞれD2，D3，Eに，D3の1例もEへと改善を認めた。

腰背部痛のVisual analogue scale（VAS）は術前平均66が術後平均9.3と低下した。

【本法の特徴】

神経組織の直接的な除圧操作を行わないために，神経症状の回復が不確実であること，またCPCの脊柱管内への漏出の可能性があることが欠点となる。一方他方法と比較してその侵襲はきわめて少なく，合併症を有する高齢者にも応用可能である。

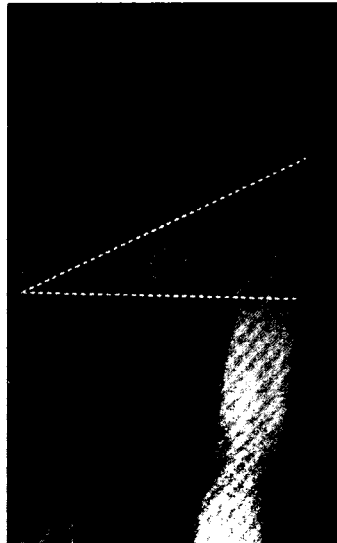
3. 椎体形成術+除圧固定（図3）

骨折椎体に異常可動性を示し，脊柱管内に後壁骨片を認め高度な神経圧迫を認める例が適応となる。偽関節例においては後屈位でも椎体後壁の脊柱管内への突出が著明で，下肢神経症状も強く，除圧を必要とする

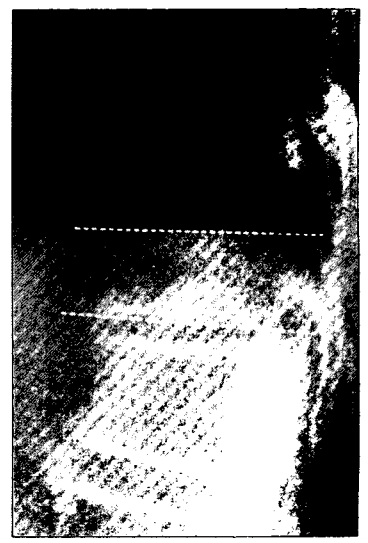
ものが対象となる。

【手術方法】

皮切は後方正中で行い，骨折椎の頭尾側1または2椎弓を展開する。頭尾側の椎体に椎弓根スクリューを挿入した後圧迫部位の除圧を行い，後方から突出した椎体後壁骨片を前方へ叩き込む。椎体偽関節部に関節鏡とバルーンを用いて偽関節腔内肉芽組織の可及的搔爬と充填腔の確保を行い，経椎弓根的にCPCを注入



術前 脊髓造影 側面前屈位



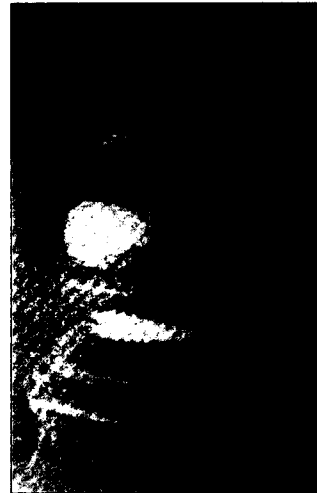
術前 脊髓造影 側面後屈位



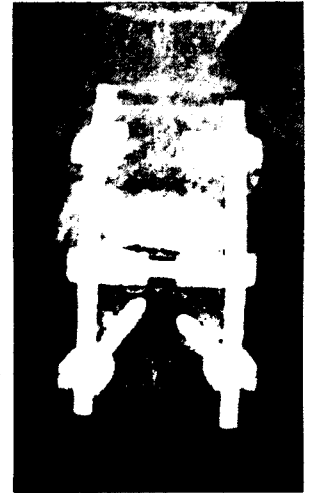
術前 MRI T1 強調像



術前 MRI T2 強調像



術後 X線側面像



術後 X線正面像

図3 74歳，女性．Th12椎体骨折後偽関節例

腰背部痛も認めるが下肢筋力MMT3で歩行不可能であった。Th12椎体の異常可動性とMRIで椎体内に液体貯留を認めた。Th12の椎体形成術とTh11からL1までの除圧固定を施行。下肢筋力MMTほぼ5まで回復するが下肢シビレが残存し歩行器歩行を行っている。

し前方椎体再建を行う。椎弓根スクリュー間をロッドで締結し固定を行う。骨脆弱性のため椎弓根スクリューの loosening が危惧される場合、HA ステックをスクリュー孔に挿入充填して、その予防を行う。

【臨床成績】

本法を施行したのは5例（男性1例，女性4例，平均年齢71.2歳）であった。骨折椎はL2が2例のほか、

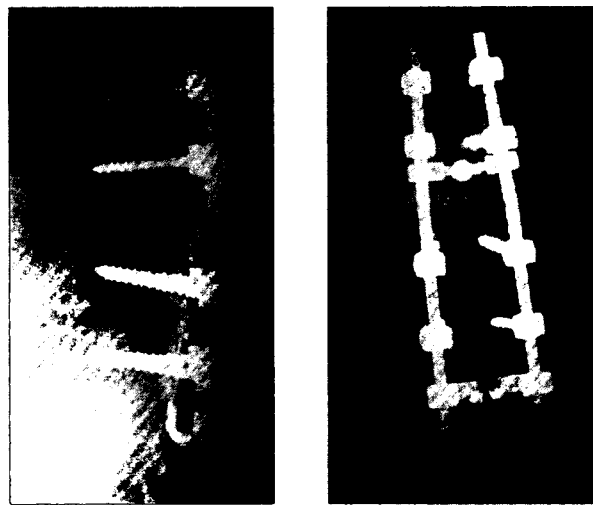
Th12, L2, L3が1例ずつであった。神経障害はModified Frankel分類で術前Cの1例がD1と改善不良であった以外は、Cの1例，D1の2例，D3の1例はEへと改善し杖歩行可能となった。

【本法の特徴】

侵襲の少ない後方からのアプローチで除圧が可能であること、前方支持機構の再建ができることが利点と



術前 脊髓造影 側面中間位 術前 MRI T1 強調像 術前 MRI T2 強調像



術後 X線側面像 術後 X線正面像

図4 73歳，女性．Th11椎体骨折後脊髄麻痺例

下肢筋力MMT4であるが、下肢の痙性が強く歩行不可能であった。Th11椎体に可動性がなく、MRIで椎体内に液体貯留を認めなかった。Th11の脊椎短縮術とTh9からL1までの除圧固定を施行。下肢の痙性が残存するものの歩行器歩行が可能となった。

なる。しかし、骨粗鬆症椎体ではHAスティックの補強のみでは loosening の予防には不十分で、スクリー周囲に clear zone が出現する症例が存在する。

4. 脊椎後方短縮術 (図4)

高度な椎体圧潰により局所後弯が強くなり脊柱管内へ突出した椎体後壁により神経要素の圧排が強くと見られる症例が適応となる。Saitaらは脊椎後方部分を切除して脊柱後弯を減少させる本法²⁰⁾による良好な成績を報告している。

【手術方法】

皮切は後方正中で行い、骨折椎の頭尾側2椎弓を展開する。骨折椎では横突起側方まで展開し、椎弓と椎間関節を切除する。椎弓切除を外側に延長して骨皮質をすべて除去し海綿骨を目印にしながらいち椎弓根を確実に同定したのち切除する。硬膜管の左右外側から椎体後壁を切除し、最終的には硬膜管の前方部分も除去する。頭尾側2椎に設置した椎弓根スクリューに徐々に圧迫力を加え、短縮固定すると、上下の終板が近接する。この操作により骨折椎体を挟んで上下椎は水平に近づき脊柱後弯は減少する。短縮後に硬膜前方に突出した骨片がないかを再度確認する。

【本法の特徴】

前方に硬化した血管成分が存在する場合でも、本法では負荷をかけずに安全に矯正操作が可能である。しかし固定範囲は長くなり隣接部に新規椎体骨折である adding-on 骨折が発生しやすくなる。



おわりに

高齢者の増加とともに骨粗鬆症性脊椎椎体骨折は増加の一途にある。それに伴い遅発性脊髄麻痺に対する手術的治療の頻度が増加する可能性が高い。治療対象となる症例は内科的合併症を有することが多く、骨脆弱性をも有するため手術適応の決定とその方法の選択には慎重でなければならない。厳密な評価に基づいた手術成績の蓄積により、本疾患に対する治療体系が確立されることが望まれる。

参考文献

- 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 巻, 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(7): 35-44, 2005.
- 3) Hasegawa K, et al: Vertebral Pseudarthrosis in the Osteoporosis Spine. Spine 23: 2201-2206, 1998.
- 4) Kim DY, et al: Intravertebral vacuum phenomenon in osteoporotic compression fracture: report of 67 cases with quantitative evaluation of intravertebral instability. J Neurosurg 100(Spine 1): 24-31, 2004.
- 5) 種市 学, 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.
- 6) Sugita M, et al: Classification of vertebral compression fractures in the osteoporotic spine. J Spinal Disord Tech 18: 376-381, 2005.
- 7) Kanchiku T, et al: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Osteoporotic Vertebral Fracture. Spine 28: 2522-2526, 2003.
- 8) 辻尾唯雄, 他: 早期 MRI からみた骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の予後不良因子. 骨・関節・靭帯 20: 45-53, 2007.
- 9) Kempinsky WH, et al: Osteoporotic Kyphosis with paraplegia. Neurology 8: 181-186, 1958.
- 10) 大橋浩太郎, 他: 脊椎骨粗鬆症患者の椎体骨折後の遅発性脊髄麻痺に対する手術治療経験. 整外と災害 38: 1654-1656, 1990.
- 11) Kaneda K, et al: The treatment of osteoporotic-posttraumatic vertebral collapse using the Kaneda device and a bioactive ceramic vertebral prosthesis. Spine 17: S295-S303, 1992.
- 12) John D, et al: Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine 25: 923-928, 2000.
- 13) Steven R, et al: New Technologies in spine. Kyphoplasty and Vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fracture. Spine 26: 1511-1515, 2001.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Masatoshi H, et al: Endoscopic vertebroplasty for the treatment of chronic vertebral compression fracture. J Neurosurg Spine 5: 461-467, 2006.
- 17) 種市 洋: 骨粗鬆症性胸腰椎椎体圧潰 (偽関節) に対する手術療法. 整・災外 49: 807-813, 2006.
- 18) Galibert P, et al: Note préliminaire sur le traitement des angines vertebraux par vertebroplastique acrylique percutanée. Neurochirurgie 33: 166-168, 1987.
- 19) Jensen ME, et al: Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fracture: technical aspects. Am J Neuroradiol 18: 1897-1904, 1997.
- 20) Saita K, et al: Posterior spinal shortening for paraplegia after vertebral collapse caused by osteoporosis. Spine 25: 2832-2835, 2000.

Enhancing Effects of a Prostaglandin EP4 Receptor Agonist on Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Mediated Spine Fusion in a Rabbit Model

Takashi Namikawa, MD, Hidetomi Terai, MD, PhD, Masatoshi Hoshino, MD,
Minoru Kato, MD, Hiromitsu Toyoda, MD, PhD, Koichi Yano, MD,
Hiroaki Nakamura, MD, PhD, and Kunio Takaoka, MD, PhD

Enhancing Effects of a Prostaglandin EP4 Receptor Agonist on Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Mediated Spine Fusion in a Rabbit Model

Takashi Namikawa, MD, Hidetomi Terai, MD, PhD, Masatoshi Hoshino, MD, Minori Kato, MD, Hiromitsu Toyoda, MD, PhD, Koichi Yano, MD, Hiroaki Nakamura, MD, PhD, and Kunio Takaoka, MD, PhD

Study Design. An experimental animal study aimed at achieving posterolateral intertransverse process fusion with rhBMP-2 in combination with the local delivery of an EP4 receptor agonist.

Objective. To determine whether an EP4 receptor agonist (EP4A) can reduce the amount of BMP required to achieve posterolateral spinal fusion in rabbits.

Summary of Background Data. In the clinic, BMP retaining implants are used for spinal fusion and the treatment of pseudarthrosis after long bone fracture. However, the requirement of high doses of BMP-2 for bone formation in humans makes the implants expensive and limits their use in the clinic. Previous studies in our laboratory using a new delivery system involving a synthetic polymer/ β -TCP powder composite had shown it was possible to reduce the total BMP-2 amount to 30 μ g per fusion in a rabbit model. To further reduce the dose of BMP required for a successful fusion, we explored the use of a chemical compound to enhance the bone-inducing action of BMP-2.

Methods. In order to prepare 1 implant to bridge the unilateral L5 and L6 transverse processes, 300 mg of polymer gel (PLA-DX-PEG block copolymer), 300 mg of β -TCP powder, rhBMP-2 (7.5, 3.75, or 0 μ g) with or without EP4A (45 μ g) were mixed and manually shaped to resemble a rod. Through a posterolateral approach, 2 implants were placed on both sides (1 per side) by surgery in order to bridge the transverse processes of adult New Zealand white rabbits ($n = 48$). The lumbar vertebrae were recovered 6 weeks after surgery. The posterolateral fusion was examined by manual palpation, radiography, biomechanical testing and histology.

Results. All of 8 rabbits that received 7.5 μ g of BMP-2 and EP4A consistently showed fusion by significant amount of new bone formation. However, solid fusion was seen in only 3 of 8 rabbits that received 7.5 μ g of BMP-2 without the EP4 receptor agonist.

Conclusion. Local administration of an EP4 receptor agonist enhanced the bone-inducing activity of BMP-2 in

a rabbit posterolateral lumbar spinal fusion model and as a result, the dose of BMP-2 required for this outcome was reduced by 50% compared with our previous report. The coadministration of this compound via a local delivery system may help to reduce the costs of spine fusion with use of BMP-2 in the clinic.

Key words: animal model, bone morphogenetic protein, EP4 receptor agonist, spinal fusion. *Spine* 2007;32:2294-2299

Autogenous bone grafting is a routine method to achieve posterolateral lumbar spinal fusion. However, nonunion is a major problem with this method, especially when used in the absence of fixation devices.^{1,2} Additional problems associated with bone graft harvesting are pain, skin scars, and deformity at donor site.^{3,4} To overcome these problems, a new technology or approach to promote bone formation in order to achieve secure solid spinal fusion without bone grafting is desired. To this end, bone graft substitutes with the capacity to promote new bone formation have been devised using bone morphogenetic proteins (BMPs) produced by DNA recombination technology. Bone morphogenetic protein (BMP-2) retaining implants (e.g., INFUSE) are the forefront products and clinical studies have demonstrated their efficacy for interbody spinal fusion.^{5,6} However, the challenges limiting the widespread use of BMPs in the clinic are the cost and performance of the protein together with the availability of a safe, convenient delivery system.

In terms of a delivery system for BMP, bovine collagen is currently used, but this material retains the potential risk of immunologic reaction from the host and transmission of diseases such as variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD).^{7,8} To solve these issues, various synthetic polymers have been developed.^{9,10} We have also created new biodegradable synthetic polymer based on poly-D,L-lactic acid with a random insertion of a p-dioxanone/polyethylene glycol block copolymer (PLA-DX-PEG).¹¹⁻¹⁶ These synthetic carrier materials have the potential to replace collagen as a delivery vehicle for BMPs.

The high cost of the BMPs is another barrier that limits the wider use of BMP-based implants in the clinic. For example, due to the low responsiveness to BMPs in humans, milligram quantities of these proteins are required to achieve a single level of spinal fusion. To reduce

From the Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Acknowledgment date: July 25, 2006. First revision date: February 26, 2007. Acceptance date: April 11, 2007.

Supported by a grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (Project Grant Nos. 16790853 and 16109009).

The legal regulatory statutes of the device(s)/drug(s) that is/are the subject of this manuscript is not applicable in my country.

Other funds were received in support of this work. No benefits in any form have been or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this manuscript.

Address correspondence and reprint requests to Takashi Namikawa, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahi-machi Abeno-ku Osaka City, Osaka, Japan; E-mail: namikawa@msic.med.osaka-cu.ac.jp

the expense involved with the use of BMP in the clinic, the enhancement of BMP action as well as reduction in the production cost of the recombinant BMP are 2 possible approaches. Consequently, the development of a more sophisticated delivery system and the use of drugs to enhance BMP action would ultimately lead to more cost effective BMP-based therapeutics.¹¹⁻¹⁶

In a previous report from our laboratory, the PLA-DX-PEG polymer/ β -tricalcium phosphate (β -TCP) powder mixture showed successful posterolateral spinal fusion with a low dose of rhBMP-2 (15 μ g/side). This amount was approximately one sixth of that used previously with various carrier materials in the rabbit model.¹⁷

We have also reported previously that a prostaglandin E2 (PGE2) EP4 receptor selective agonist (EP4A) compound (ONO-4819) specifically enhanced BMP-induced bone formation in *in vivo* experiments.^{18,19} Therefore, we concluded that addition of the ONO-4819 into the BMP-2 retaining PLA-DX-PEG/ β -TCP composite implants might help to reduce the BMP dose required to achieve consistent spinal fusion.

Therefore, the purpose of this study was to evaluate the ability of an EP4 receptor agonist (ONO-4819) to enhance BMP-2 action and thereby reduce the amount of BMP required to achieve posterolateral spinal fusion in rabbits.

Materials and Methods

EP4A. The PGE2 receptor EP4-selective agonist (ONO-4819); methyl 7-[(1R, 2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E)-(3S)-3-hydroxy-4-(m-methoxymethylphenyl)-1-butenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-thiaheptanoate (Patent Cooperation Treaty No. WO 00/03980) was obtained from Ono Pharmaceuticals Co. (Osaka, Japan).

rhBMP-2. RhBMP-2 was produced by Genetics Institute (Cambridge, MA) and donated to us through Astellas Pharma Inc. (Tokyo, Japan).

PLA-DX-PEG Polymer. Poly-D, L-lactic acid with a random insertion of p-dioxanone/polyethylene glycol block copolymer (PLA-DX-PEG, MW; 12,400, LA/DX/EG molar ratio; 42/14/44), was produced and provided to us by Taki Chemical Co. (Kakogawa, Japan). The details of the chemical formula, physicochemical characteristics and efficacy as a carrier material for rhBMP-2 of the PLA-DX-PEG have been reported previously.^{7,8}

β -TCP Powder. Biodegradable β -TCP powder (<100 μ m particle diameter) was manufactured and provided to us by Olympus Biomaterial Corp. (Tokyo, Japan).

Preparation of Bone-Inducing Implants for Spinal Fusion. In order to prepare 1 implant to bridge unilateral L5 and L6 transverse processes, 300 mg of β -TCP powder, 300 mg of PLA-DX-PEG block copolymer, 45 μ g of EP4A, and either of 2 dosages of rhBMP (7.5 and 3.75 μ g) were mixed and stirred with a metal rod at 50°C for several minutes. The amount of EP4A was determined based on our previous study.¹⁹ The resultant paste was then cooled and fabricated by hand to form a rod-shaped implant. The rod implants were stored at -30°C

Table 1. Implant Assignment

Group	n	EP4A (μ g)	rhBMP-2 (μ g)	β -TCP (mg)	PLA-DX-PEG (mg)
EP4A + BMP7.5	8	45	7.5	300	300
BMP7.5	8	0	7.5	300	300
EP4A + BMP3.75	8	45	3.75	300	300
BMP3.75	8	0	3.75	300	300
EP4A + BMP0	8	45	0	300	300
BMP0	8	0	0	300	300

until use. Standard implants made of β -TCP powder (300 mg)/PLA-DX-PEG (300 mg)/rhBMP-2 (7.5 or 3.75 μ g) without EP4A were prepared in the same manner. Control implants consisting of 300 mg of β -TCP powder, 300 mg of PLA-DX-PEG, 0 or 45 μ g of EP4A without rhBMP-2 were also prepared in the same manner.

Surgery and Experimental Protocols. Forty-eight New Zealand white rabbits (age, 1-2 years old; weight, 3.5-4.5 kg) were divided randomly into 6 groups depending on based on the type of implant placed into the intertransverse processes space. Before surgery, the animals were anesthetized with an intramuscular injection of ketamine (30 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Cefazolin (100 mg) was administered subcutaneously as a prophylactic antibiotic. Each rabbit underwent surgery for a single level posterolateral intertransverse process fusion at L5-L6.^{17,20} A dorsal midline skin incision was made over L5-L6, followed by 2 paramedian fascial incisions. The intermuscular plane between the multifidus and longissimus muscles was retracted to expose the transverse processes of L5 and L6 and the intertransverse membrane. An electric-driven burr (Stryker, Kalamazoo, MI) was used to decorticate posterior cortex of the respective transverse process. One of the implant materials listed in Table 1 was placed to bridge the transverse processes. The wounds were then closed with 3-0 absorbable and 3-0 nylon sutures. Six weeks after surgery, the animals were killed by an overdose of anesthetics and the L4-L7 lumbar spines were harvested and processed for further examination. This protocol was approved by the Institutional Committee for Animal Care and Experiments of Osaka City University Medical School.

Radiologic Evaluation. The L5-L6 spines from each group animals were examined by posteroanterior plain radiographs sequentially at 2, 4, and 6 weeks after surgery. From the harvested lumbar spine samples, soft tissues were removed and plain radiographs were repeated.

Manual Palpation. The harvested lumbar spines were manually palpated by stressing flexion and extension at the fusion level and comparing with the adjacent levels. Each motion segment was graded as solid or not solid.

Biomechanical Testing. Biomechanical testing to evaluate the solidity of the L5-L6 fusion site was performed by a 3-point flexion bending test using a materials testing machine (EZ Graph, Shimadzu Corp., Kyoto, Japan). Three-point bending tests were performed with a 30-mm intersupport distance and a 1-mm/min head speed of the detector. The bending load at 1 mm middle-span deflection was determined from the load-deflection curves.

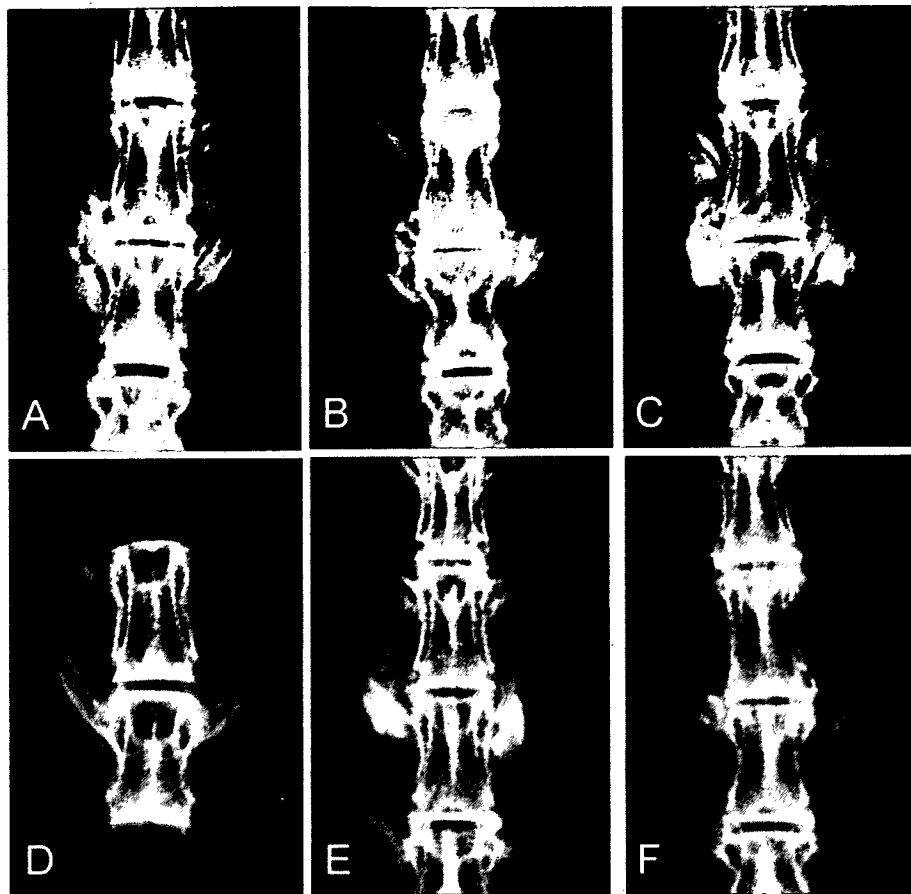


Figure 1. Harvested lumbar spine 6 weeks after surgery. EP4A + BMP7.5 (A), BMP7.5 (B), EP4A + BMP3.75 (C), BMP3.75 (D), EP4A + BMP0 (E), BMP0 (F). Fusion mass is visible between the L5–L6 transverse process in the case of EP4A + BMP7.5, BMP7.5, and EP4A + BMP3.75 groups. Residual β -TCP powder is visible in the case of EP4A + BMP0 and BMP0 groups.

Histologic Examination. The harvested specimens were fixed in 10% formalin in neutral buffer solution and decalcified in 10% formic acid solution, dehydrated in a gradient ethanol series, and embedded in paraffin. Sections from the intertransverse process region, cut at 4 μ m thickness in a sagittal plane, were stained with hematoxylin and eosin. Using a light microscope, the sections were examined for evidence of bony fusion between the newly formed bone and the original transverse processes.

Statistical Analysis. Comparisons of biomechanical testing of spines in each group were made using Kruskal-Wallis test. The *post hoc* Scheffé test was performed to determine significant differences between groups. Significance for all tests were defined as $P < 0.01$.

■ Results

Radiologic Evaluation

An opaque shadow of β -TCP was noted at the operation site on radiographs immediately after surgery. Radiographs at 6 weeks showed homogeneous calcified shadows between the transverse processes in all animals of the EP4A + BMP7.5 and in some of the BMP7.5, EP4A + BMP3.75 groups (Figure 1).

Manual Palpation

In all samples of the EP4A + BMP7.5 group, bony hard masses at the intertransverse process were palpable and the passive bending between the vertebrae was significantly restricted. Four of the 8 samples from the EP4A +

BMP3.75 group were evaluated as solid fusion outcomes. In contrast, none of the samples from the EP4A + BMP0 group achieved solid fusion (Table 2).

Biomechanical Testing

The results from biomechanical testing in each of the experimental groups are shown in Figure 2. The bending load at 1-mm middle-span deflection of the BMP7.5 + EP4A group was significantly larger than in the BMP3.75, EP4A + BMP0, BMP0 groups.

Histologic Examination

Lower magnification views of sagittal sections (hematoxylin and eosin staining) of fusion mass in an animal from the EP4A + BMP7.5 group showed bone mass with peripheral cortical bone bridging the transverse processes. Higher magnification of the bridging bone mass revealed woven bone. Tiny remnants of the β -TCP powder were also recognized (Figure 3).

Table 2. Fusion Rate Based on Manual Palpation

Group	Solid Fusion	Fusion Rate (%)
EP4A + BMP7.5	8/8	100
BMP 7.5	3/8	37.5
EP4A + BMP3.75	4/8	50
BMP3.75	0/5	0
EP4A + BMP0	0/5	0
BMP0	0/5	0