

2004年4月

東海大学

医の倫理委員会 承認

課題名：自家骨髄間葉系幹細胞を用いた
ヒト髄核細胞の活性化実験

2007年3月

東海大学

医の倫理委員会 承認

課題名：自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された
椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究

2007年4月

厚生労働省

ヒト幹細胞臨床研究に関する申請

臨床研究名：自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された
椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究

2007年11月28日

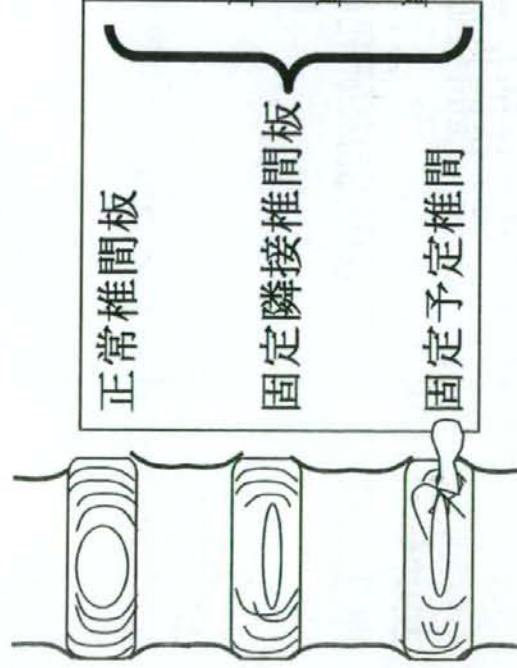
厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会
研究実施計画を了承

2008年1月21日

厚生科学審議会より答申

2008年1月24日

厚生労働大臣意見書発出



MRIでPfirrmann分類 (Spine, 2001) III あるいは Mochida分類 (JBJS-B, 2001)でmoderateの変性像

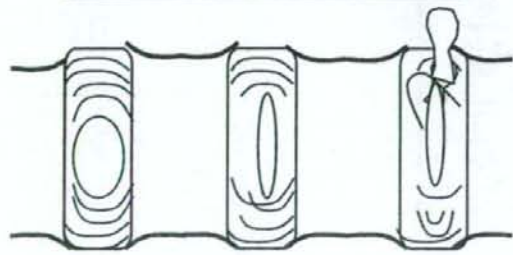
単純X線立位側面動態画像で15度以内の椎間可動性

単純X線立位側面中間位画像で5度以内の後方開大

単純X線立位側面画像で前方、後方すべりなし

被験者の選定基準

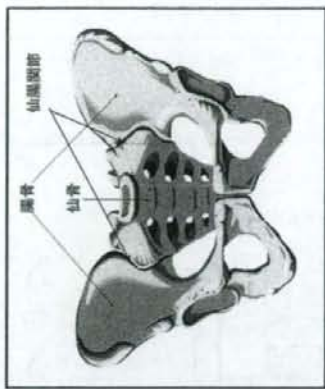
- 1) 年齢 20歳以上30歳未満 性別を問わない
- 2) 腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症のうち腰椎椎体間固定術が適応される症例
- 3) その固定隣接椎間板が固定術を必要としないが画像上の変性変化が4つの基準を満たす例



正常椎間板

固定隣接椎間板

固定予定椎間



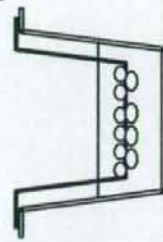
椎間板髓核細胞

4日間培養

骨髓穿刺

間葉系幹細胞

4日間培養

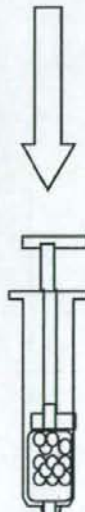


細胞間接着を伴う共培養

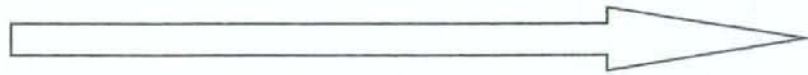
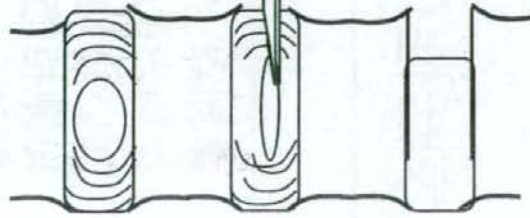
3日間

1×10^5 個以上/ $500 \mu\text{l}$

活性化髓核細胞移植



椎体間固定術



自家活性化髄核細胞使用の利点・問題点

●利点

生物学的に自然な元々ある細胞の復元
高い細胞学的安全性
組織拒絶反応なし
廃棄される髄核細胞の利用
中等度までの椎間板変性に対応可能
活性化髄核細胞保存法の確立による適応病態の拡大

●問題点

体外での細胞培養
感染、コンタミネーション
活性化程度の個人差
高費用
施設基準 (CPC, 専従技術員)

細胞に対する安全性検査

活性化髄核細胞の性状検討

髄核細胞及び骨髄間葉系幹細胞の
受け入れ試験、工程管理試験、
髄核細胞の最終製品試験（活性化終了髄核）

項目

- すべての試験時： 無菌試験（好気培養、嫌気培養）
- 最終製品試験時： エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験
ウイルス否定試験

髄核細胞の増殖特性、生存率

▲マイナス80℃凍結後活性化髄核
細胞表面マーカー検索、細胞コロニー形成試験

移植した活性化髄核細胞性状と画像上の変性抑制効果との対比

実施にあたり新たな問題点 (1)

細胞の受け入れ試験、工程管理試験、最終製品試験として予定していた細菌、ウイルス、マイコプラズマ、エンドトキシニンなどの検査委託先の大手試験検査企業がこの業務から撤退

同社から同検査に関する全ての技術移転を実施
東海大学医学部内に新たに検査実施施設の構築・検査担当の技術員の養成

実施にあたり新たに生じた問題点 (2)

髄核細胞の分散に用いるコロラゲナーゼの製造過程で、牛の特定危険部位から採取された成分を使用していないという保証が100%得られない



研究に使用してきたメーカーのコロラゲナーゼの使用を断念

新たなコロラゲナーゼ製品の検討

厚生労働省からの意見

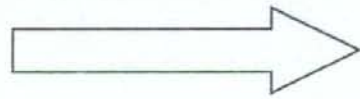
製造元、販売元からの製品情報入手、その分析

安全性が担保された製品による実験の追試

厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会への

変更申請書提出とその審議

審査委員会です承 現在事務手続き中



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者の腰痛症に係る効果的な効率的な診断、治療、リハビリテーション等の確立

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に関する研究

研究分担者 武政龍一 高知大学医学部整形外科講師

研究要旨：我々は骨粗鬆症性椎体骨折後の偽関節または遷延治癒症例に対し、骨伝導能を有するリン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた Biportal 椎体形成術を開発し、その安全性と有効性について全例の調査を行った。本法を施行した 62 例 66 椎体の手術時平均年齢は 80 歳、平均追跡期間は 15 ヶ月であった。1 椎体あたりの平均手術時間は 86 分、平均術中出血は 27ml と小侵襲であり、腰背部痛の Visual Analog Scale(100mm 法)では、平均で術前 82mm から調査時 17mm に改善し、平均椎体楔状率は術前 30%から調査時 76%と良好に矯正されていた。椎体の粉砕と不安定性が高度な症例と、CPC の自己硬化以前に早期荷重した症例に CPC の分節化が生じて追加手術を 2 例施行したが、それ以外に神経麻痺や肺塞栓、感染などの合併症を認めなかった。椎体外漏出を 4 例に認めたが無症候性であった。遅発性脊髄麻痺を合併した症例の中に椎体形成術で治療可能な場合があることも示された。本法は、全身麻酔を要するが高齢者でも安全に手術が施行可能であり、除痛効果と椎体変形矯正効果に優れるため、高齢者骨粗鬆症性椎体骨折の治療として有用な治療選択肢となりうる。

A.研究目的

我々は 1996 年に骨伝導能を有するリン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた独自の椎体形成術を開発し、主として骨粗鬆症性椎体骨折後の骨癒合不全すなわち偽関節または遷延治癒症例に対する治療法として用いてきた。しかし従来法では背部を 6・7cm 正中切開し、欧米で盛んな経皮的椎体形成術と比べると、椎体補強剤の漏出が少ないという安全性は確保されるものの、そのぶん侵襲が増すという欠点があった。このたび安全性を確保しながら、より低侵襲化した新しい術式を開発し臨床応用した

ので、その有用性、安全性を検証した。

B.研究方法

開発した術式は、罹患椎体両側椎弓根上に径 18mm の X 線透過性円筒レトラクターを設置し、その二つの portal を介して専用手術器具で経椎弓根的に椎体内処置を行う Biportal 法である。当科で本法を行った症例は骨癒合不全に陥って発症から平均 9.2 ヶ月を経過した 62 例 66 椎体であり、手術時平均年齢は 80 歳、平均追跡期間は 15 ヶ月であった。手術時間、術中出血量、腰背部痛に対する 100mm 法の Visual Analog Scale (VAS)、椎体変形矯正効果を調べる

指標として椎体楔状率(椎体前縁高が後縁高に占める割合)、術後 CT 評価による CPC の椎体外漏出の評価をふくめた周術期合併症の評価を行った。

(倫理面への配慮)

手術前に十分な説明をおこない、文書にてインフォームドコンセントを得た。

C.研究結果

1 椎体あたりの平均手術時間は 86 分、平均術中出血は 27ml であった。腰背部痛の VAS は、平均で術前 82mm から調査時 17mm に改善し、平均椎体楔状率は術前 30%から調査時 76%と椎体楔状変形は良好に矯正されていた。CT 評価で 66 椎体中 4 椎体に CPC の無症候性椎体外漏出を認めしたが、脊柱管内への漏出および経静脈性漏出は認めなかった。また、神経障害、深部感染、静脈・肺塞栓などの合併症は皆無であった。術前に高度の椎体扁平化を呈して椎体前側壁の骨欠損が著明であり、術後せん妄により CPC が十分硬化する前に荷重した 2 例と高度の粉碎と椎体内および椎体間不安定性を示した 1 例に CPC の fragmentation が生じて処置椎体が再圧潰し、そのうち 2 例には追加手術を行った。病態を考慮して厳選した遅発性脊髄・馬尾麻痺合併 14 例に椎体形成術を行い、そのうち 13 例に腰痛ばかりでなく麻痺の改善が得られた。

D.考察

全身麻酔を要し、術後 CPC 硬化時間の確保(72 時間が推奨される)などの課題はあるが、術直後から著明な除痛効果が得られるたば

かりでなく、椎体楔状変形の矯正が得られ、平均年齢が 80 歳という高齢者を対象としても重篤合併症を生じることなく手術が安全かつ低侵襲性に施行できていた。

E.結論

本法は、従来法で確立された安全性を保持しながら、より低侵襲性に除痛ならびに変形矯正効果が得られるため、高齢者の骨粗鬆症性椎体骨折、特に骨癒合不全例に対して良い適応のある有用な治療法である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

武政龍一：高齢者骨粗鬆症性椎体骨折の問題点と対策 日整会誌 80：957-969, 2006

武政龍一：骨セメント材料による骨粗鬆症性脊椎骨折の最小侵襲手術の現状と課題 バイオマテリアル 24：413-422, 2006

武政龍一、谷俊一、喜安克仁ほか：骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術 整・災外 49：795-805, 2006

武政龍一 喜安克仁 川崎元敬ほか：骨粗鬆症性椎体骨折癒合不全の簡易な画像診断法—仰臥位側面像撮影の有用性— 中部整災誌 49：705-706, 2006

Takemasa R, Kiyasu K, Toshikazu T, et al: Diagnosis of vertebral nonunion after osteoporotic compression fractures by functional radiography : Clinical

significance of lateral view in a supine position. Spine J 6 :61S, 2006

武政龍一：骨粗鬆症性椎体骨折に対する椎体形成術—リン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた修復術—日本整形外科学会企画・監修 整形外科卒後教育研修用ビデオ FXD-53, 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか：開創式の安全性および有効性を踏襲した小切開リン酸カルシウムセメント椎体形成術の開発 西日本脊椎研究会誌 32 :182-186, 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか：骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウムセメント椎体形成術—背筋温存小切開術式への移行— 中部整災誌 49 :971-972, 2006

喜安克仁 武政龍一 谷 俊一ほか：リン酸カルシウム骨セメントを用いた椎体形成術—治療成績と合併症— 中部整災誌 49 :961~962, 2006

Takemasa R, Tani T, Kiyasu K et al : Surgical complications and safety in mini-open transpedicular vertebroplasty using calcium phosphate cement for osteoporotic vertebral fractures Spine J 6 :29S, 2006

喜安克仁 武政龍一 谷 俊一ほか：血液と粉液比の違いがリン酸カルシウム骨セメント硬化体の圧縮強度に与える影響：椎体形成術モデルを用いた検討 Orthopaedic Ceramic Implants 25 :63-66, 2006

武政龍一：高齢者に対する骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術 脊椎脊髓 20:570-576, 2007

喜安克仁 武政龍一 谷 俊一：血液存在下における注入充填方法の違いがリン酸カルシウム骨セメント硬化体の圧縮強度に与える影響—椎体形成術モデルを用いた検討— 中部整災誌 50 :61~62, 2007

Takemasa R, Kiyasu K, Tani T et al. Validity of calcium phosphate cement vertebroplasty for vertebral non-union after osteoporotic fracture with middle column involvement. Spine J 7: 148S, 2007

武政龍一：椎体形成術—vertebroplasty と kyphoplasty— 日脊会誌 18:760-769, 2007

武政龍一：脊椎圧迫骨折、今日の治療指針 2008年版 2008, 803-804

2.学会発表

Takemasa R, Kiyasu K, Toshikazu T, et al : Diagnosis of vertebral non-union after osteoporotic compression fractures by functional radiography : Clinical significance of lateral view in a supine position. 33rd Annual meeting of international society for the study of lumbar spine in Bergen 2006

Takemasa R, Tani T, Kiyasu K et al : Surgical complications and safety in midline mini-open vertebroplasty using calcium phosphate cement for osteoporotic vertebral fractures

33rd Annual meeting of international society for the study of lumbar spine in Bergen 2006

Takemasa R, Kiyasu K, Toshikazu T, et al : Diagnosis of vertebral non-union after osteoporotic compression fractures by functional radiography : Clinical significance of lateral view in a supine position. North American Spine Society 21st annual meeting in Philadelphia 2006

Takemasa R, Tani T, Kiyasu K et al : Surgical complications and safety in mini-open transpedicular vertebroplasty using calcium phosphate cement for osteoporotic vertebral fractures North American Spine Society 21st annual meeting in Philadelphia 2006

Takemasa R Verberoplasty using calcium phosphate cement(CPC) —specific surgical technique and clinical results— Catholic international neurosurgery update in Soul, 2007-11-26

Takemasa R, Kiyasu K, Tani T et al. Validity of calcium phosphate cement vertebroplasty for vertebral non-union after osteoporotic fracture with middle column involvement. North American Spine Society 22nd annual meeting in Austin 2007

武政龍一 喜安克仁 川崎元敬ほか 骨粗鬆症性椎体骨折骨癒合不全の簡易な画像診断法—仰臥位側面像撮影の有用性— 第106回中部日本整形災害外科学会 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウムセメント椎体形成術—背筋温存小切開術式へ

の移行—第106回中部日本整形災害外科学会

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術—開窓術式から小切開背筋温存式への術式転換—第35回日本脊椎脊髄病学会 2006

骨粗鬆症性椎体骨折に対する買開創式リン酸カルシウム骨セメント椎体形成術における安全性の検証 武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 第35回日本脊椎脊髄病学会 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 脊髄・馬尾への圧迫を有する胸腰椎移行部骨粗鬆症性椎体圧潰に対する椎体形成術を併用した後方進入再建術 第35回日本脊椎脊髄病学会 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 骨粗鬆症性椎体骨折に対するリン酸カルシウム骨セメント椎体内注入術の合併症 第79回日本整形外科学会学術集会 2006

武政龍一 喜安克仁 谷俊一 血液存在下における注入充填法法の違いがリン酸カルシウム骨セメント硬化体の圧縮強度に与える影響—椎体形成術モデルを用いた検討— 第35回日本脊椎脊髄病学会 2006

武政龍一 骨粗鬆症性椎体骨折に対する最小侵襲手術—リン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術の実際とピットフォール— 第21回日本脊髄外科学会特別講演 2006

武政龍一 リン酸カルシウムペーストを用いた椎体形成術—低侵襲性と安全性確保の

ための工夫— 第 13 回日本脊椎・脊髄神経
手術手技学会 2006

武政龍一 リン酸カルシウムペーストを用
いた椎体形成術の手術手技 ワークショッ
プ第 13 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会
2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一ほか 単純 X
線機能撮影による骨粗鬆症性椎体骨折癒合
不全の診断—仰臥位側面像撮影の有用性に
ついて—第 35 回日本脊椎脊髄病学会
2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一 椎体形成術
モデルにおけるリン酸カルシウム骨セメン
トの圧縮強度—血液と粉液比の影響につい
て—第 35 回日本脊椎脊髄病学会 2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一ほか 単純 X
線機能撮影による骨粗鬆症性椎体骨折癒合
不全の診断—仰臥位側面像撮影の有用性に
ついて—第 79 回日本整形外科学会学術総
会 2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一ほかリン酸カ
ルシウム骨セメントを用いた椎体形成術—
治療成績と合併症—第 106 回中部日本整形
災害外科学会 2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一 リン酸カル
シウム骨セメント充填方法の違いが硬化体
圧縮強度に与える影響—椎体形成術モデル
を用いた検討—第 106 回中部日本整形災
害外科学会

喜安克仁 武政龍一 井上真輔ほか 椎体
後壁損傷を伴う骨粗鬆症性椎体骨折癒合不
全に対する椎体形成術 第 107 回中部日本
整形災害外科学会 2006

喜安克仁 武政龍一 谷俊一 骨粗鬆症性
椎体圧迫骨折後偽関節に対する椎体形成術
の椎体楔状変形矯正効果 第 40 回日本側
弯症学会 2006

武政龍一 谷俊一 喜安克仁ほか 高齢者
骨粗鬆症性椎体骨折癒合不全に対する安全
かつ侵襲の少ない椎体形成術 第 108 回中
部日本整形災害外科学会 2007

武政龍一 喜安克仁 谷俊一ほか 椎体後
壁破綻を伴う骨粗鬆症性椎体骨折後癒合
不全に対するリン酸カルシウムセメントを
用いた椎体形成術 第 36 回日本脊椎脊髄病
学会 2007

武政龍一 谷俊一 川崎元敬ほか 骨補填
材としてのリン酸カルシウム骨セメントに
おける課題 第 80 回日本整形外科学会学
術集会パネルディスカッション 2007

武政龍一 腰痛の病態と対策 第 40 回中
国四国整形外科学会教育研修講演 2007

喜安克仁 武政龍一 谷俊一 リン酸カル
シウム骨セメント充填方法の違いが硬化体
圧縮強度に与える影響—椎体形成術モデル
を用いた検討—第 22 回日本整形外科基礎学
術集会 2007

武政龍一 谷 俊一 喜安克仁ほか 高度
の楔状変形を呈する胸腰椎移行部骨粗鬆症
性椎体圧潰に対するリン酸カルシウムセメン
トを用いた Biportal 椎体形成術 第 13
回日本最小侵襲整形外科学会 2007

武政龍一 谷 俊一 喜安克仁ほか 神経
麻痺を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する
Instrumentation を併用したリン酸カルシ
ウムセメント椎体形成術の中長期経過 第

37 回日本脊椎脊髄病学会 パネルディス
カッション 2008

武政龍一 谷 俊一 喜安克仁ほか 骨粗
鬆症性椎体骨折骨癒合不全に対するリン酸
カルシウムセメントを用いた椎体形成術—

Biportal 手技の有用性と限界—第 81 回日
本整形外科学会学術総会 パネルディスカ
ッション 2008

武政龍一 谷 俊一 喜安克仁ほか 局所 1.

後弯および不安定性により遅発性脊髄麻痺
を生じた骨粗鬆症性椎体圧潰に対する椎体
形成術の適用 第 111 回中部日本整形外科
災害外科学会学術集会 2008

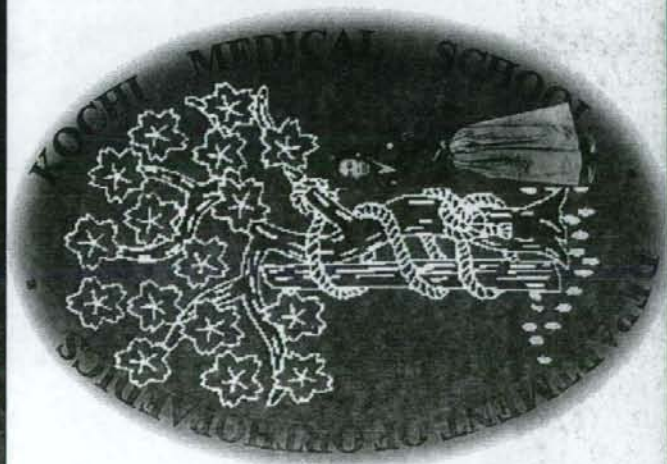
武政龍一 喜安克仁 谷脇祥通ほか 脊椎手
術におけるリン酸カルシウムセメントの臨
床応用—その有用性と課題—第 28 回整形
外科セラミック・インプラント研究会 シ
ンポジウム 2008

H.知的財産権の出願・登録状況

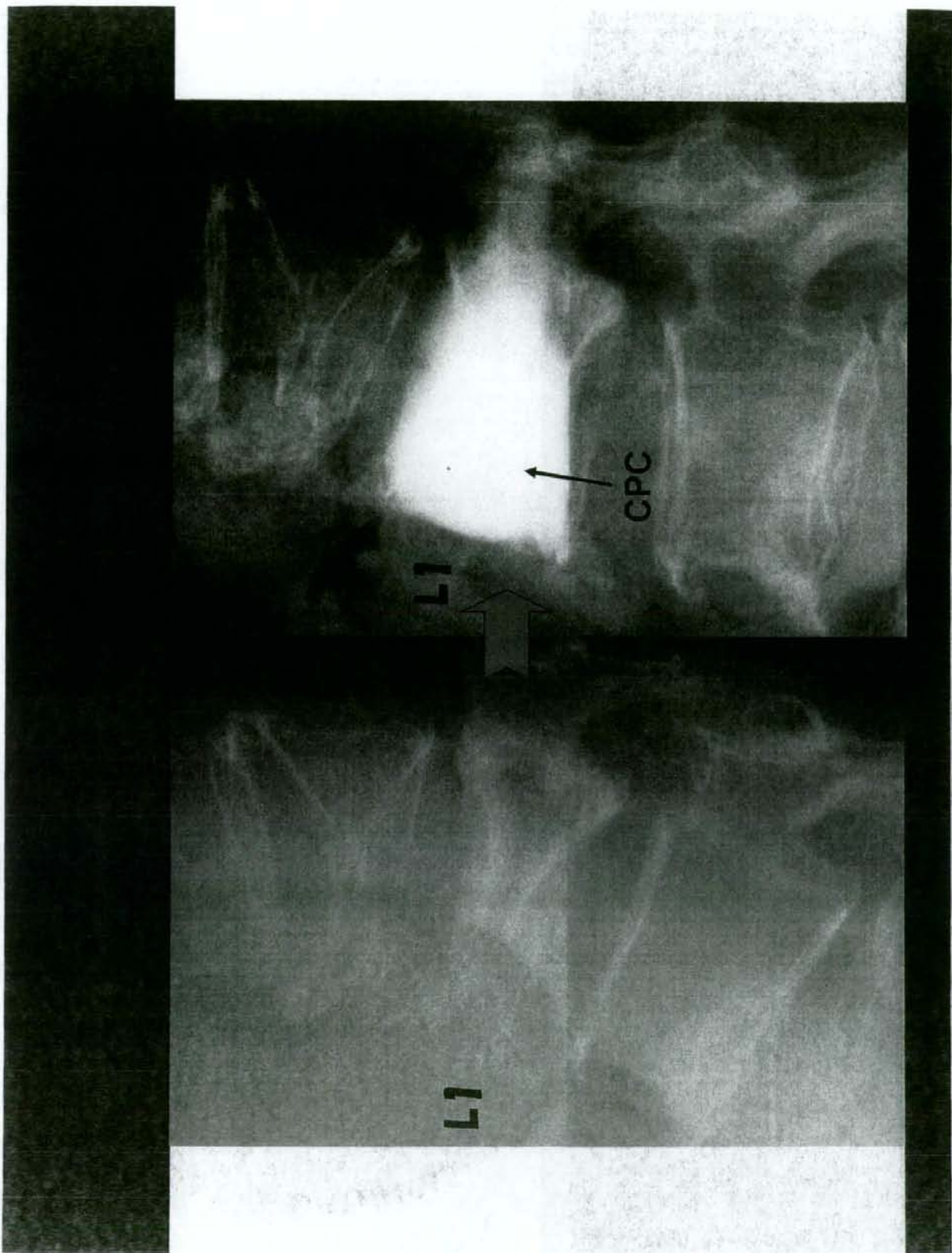
意匠登録

登録第 1301335 号 椎体内キュレット
2007.4.13

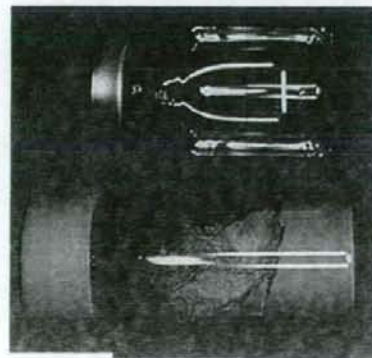
登録第 1301336 号 椎体内ラスプ
2007.4.13



分担研究者
高知大学医学部 整形外科
武政龍一



injectable paste



練和



水和反応
(非発熱性)

HA

■ 圧縮強度: 80MPa

粉体 溶解液

α -TCP

■ 生体活性

■ 骨伝導能

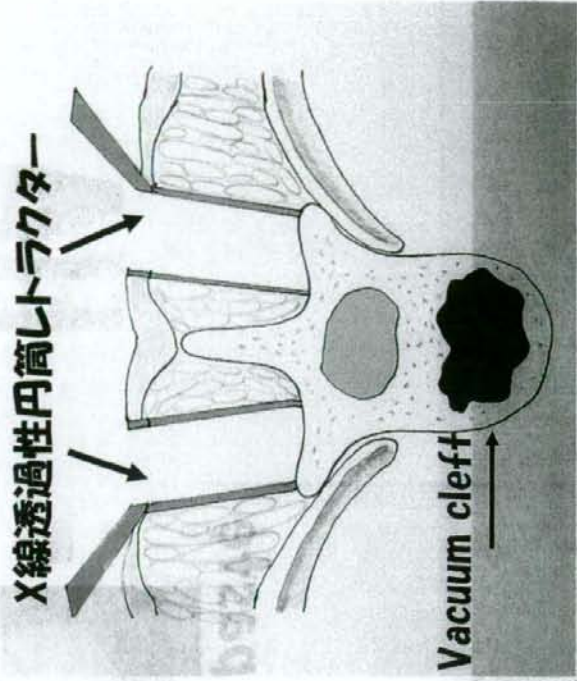
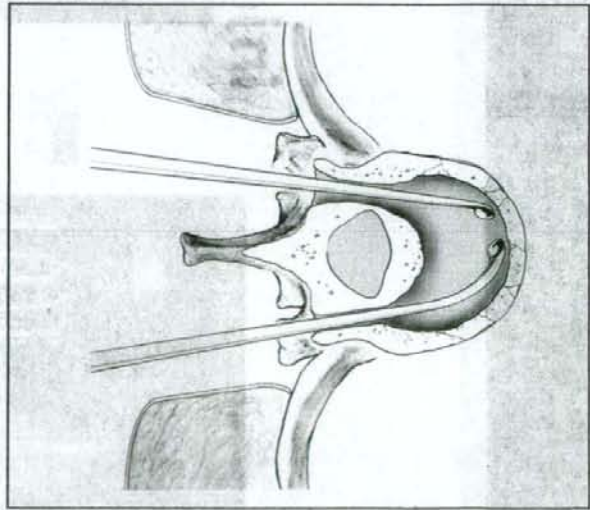
CPC 椎体形成術

1996.4~

開創式

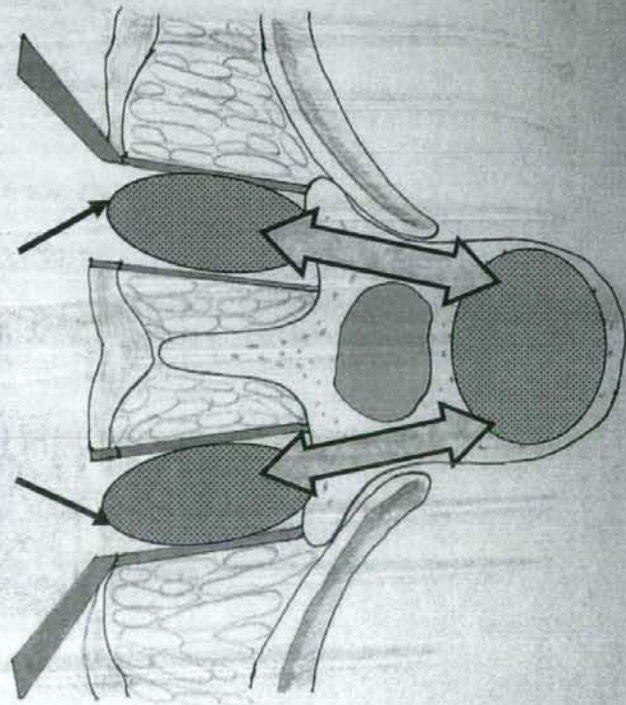
2005.6~

Biportal (2 portals)

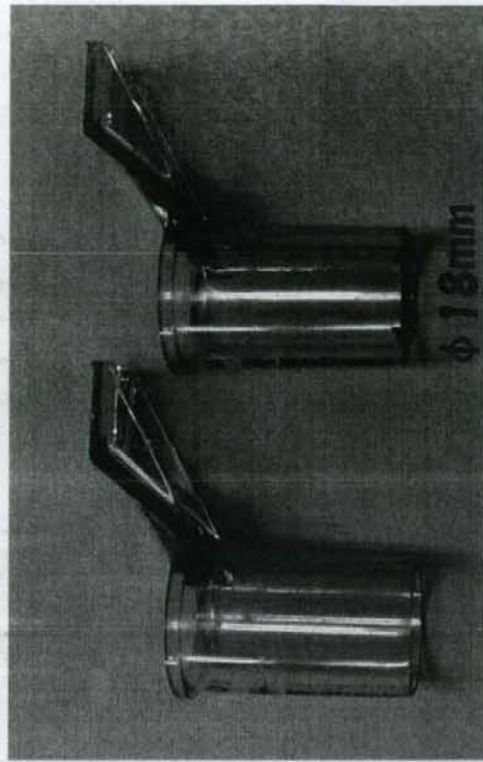


シトラクター内空間を
減圧腔および作業空間として利用

X線透過性円筒シトラクター



X線透過性円筒シトラクター

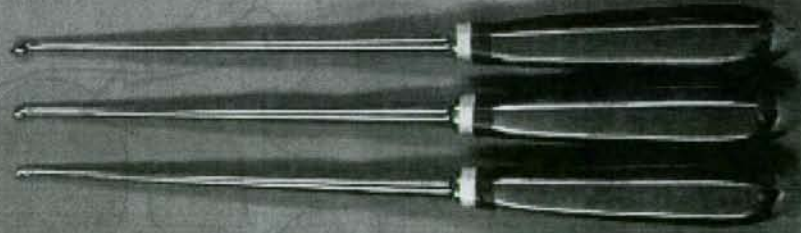




owl



Pedicle hole dilator



Curette



Rasp



Elevator



Syringe attachment



- Biportal法専用手術器具の開発および意匠登録
- CPC硬化後の圧縮強度に及ぼす因子の検討 (in vitro実験)
- 圧縮強度劣化を防ぐための注入充填方法の確立 (in vitro実験)
- 適応患者の選択に必要な簡易X線撮影法 (荷重位—仰臥位比較法) の有用性の評価
- 従来法と低侵襲化したBiportal法の術後疼痛、安全性、有効性の比較調査
- 全手術症例の追跡調査による有用性、安全性の臨床評価
- 新たな適応拡大および適応限界に関する検討
など