

2009 21 038 A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四宮 謙一

平成 21 年（2010）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四宮 謙一

平成 21 年 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究 -----	1
四宮 謙一	
II. 分担研究報告	
1. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存療法の指針策定のための探索的研究--	7
永田 見生	
2. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する装具療法の有用性に関する研究-----	11
市村 正一	
3. 骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究-----	13
徳橋 泰明	
4. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究 -----	17
武政 龍一	
5. 骨粗鬆症 評価方法 -----	19
大川 淳	
6. 骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究-----	21
大川 淳	
7. 椎体形成術における補填材料の生物活性の検討に関する研究-----	23
千葉 一裕	
8. リン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた椎体形成術に関する研究	25
中村 博亮	
9. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲治療法に関する研究-----	29
（骨セメントを用いた経皮的椎体形成術：Balloon Kyphoplasty）	
戸川 大輔	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	41

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究

研究代表者 四宮 謙一 東京医科歯科大学 整形外科学 教授

研究要旨 本研究の概要は、日整会主導のプロジェクト研究（骨粗鬆性椎体骨折に対する保存療法の指針策定のための探索的臨床研究）の結果を主に参考として、保存療法が選択される症例、手術治療が選択される症例を明らかにし、同時に手術治療が選択される症例に対しての有効で安全な低侵襲性椎体形成術の開発をすることである。また椎体偽関節部へ注入される補填剤内での自家骨形成の効率化を計るべく研究を行っている。

A. 研究目的

骨粗鬆症椎体骨折は要介護状態の原因として最も頻度が高い運動器疾患の一つである。本研究の最初の目的は、保存的治療法の適応基準設定と安全で低侵襲な手術法を開発することにより、寝たきり状態の撲滅を目指すものである。

B. 研究方法

1) 保存的治療法の解析

①保存的療法の有効性（永田見生）

共同研究者の市村らの研究により、初診までの期間が長い、多椎体損傷、高度な骨粗鬆化、椎体後壁損傷などが、予後不良因子であることが報告されている。永田は各種保存的療法の前向き研究（日整会プロジェクト研究）の主任研究者である。今回は日整会プロジェクト研究結果より保存的治療法に抵抗して偽関節へと移行する症例の解析を行う。

②保存的療法の有効性と限界（市村正一）

硬性型フレームコルセットと軟性型コルセットを用いて、コホート研究を行う。治療成績には画像、骨代謝マーカーや自覚的評価も加味した多方面から評価する。本研究により椎体骨折の予後をより正確に予測

でき、早期手術療法の適応についても有益な情報が得られると考えている。

2) 各種低侵襲性手術法の開発

①リン酸カルシウムセメント（CPC）（武政龍一）

CPCは生体活性を有し、骨親和性が高いペースト状人工骨である。PMMAセメントと比べ硬化時に発熱せず、最圧縮強度が80MPaと隣接椎体への悪影響が少ない。現状では体位による骨折変形の矯正、両側椎弓根直上ポータルの作成、椎体内癒痕壊死組織の搔爬・摘出、CPCをセメントガンで充填する。今後、一層の低侵襲化のため手術器材の開発と、手術方法について開発を行う。

②CPC（中村博亮）

バルーンを使用した椎体内空隙作成および可及的椎体高整復と内視鏡観察下椎体内癒痕切除を併用した椎体形成術を行う。このため、CPC漏出の可能性が低くなり、安全性が高い。また骨粗鬆症椎体骨折の予後不良因子は、胸腰椎移行部骨折、椎体後壁損傷、受傷時のT2MRI像での特徴的な輝度変化などを報告してきたが、受傷後早期に低侵襲性椎体形成術を施行し、成績を

検討する。

③経皮的 CPC (大川淳)

経皮的に CPC セメントを注入。小切開手術との差を検討する。

④ハイドロキシアパタイト (徳橋泰明)

小切開で HA ブロックを 30 ケース以上使用、椎体欠損充填率 80% を目標とする。術前後の HA 充填率、整復率は体積表示で行い、その測定には 3DCT で行う。術前 MRI の評価も参考にし、新鮮例、偽関節例に分けて検討する。術後の経時的な骨癒合、椎体高の変化につき評価する。またより低侵襲製術式を開発する。

⑤骨セメント (戸川大輔)

高度先進医療でのみ認められている PMMA を用いた経皮的椎体形成術の手術手技に用いる最適な手術器具を開発・検討し、母床作製の必要性、手術室の最適温度、PMMA の混合時間、最適な粘調度、透視下での視認性と椎体外への PMMA 漏洩の頻度との関連性を検討する

3) 有効性評価 (大川淳)

骨癒合のみならず隣接椎体の骨折発生についても観察する。さらに疼痛評価として日整会腰痛評価診断基準、SF36、VAS を行う。腰背筋の動作表面筋電図法により、姿勢の改善、疼痛の改善が筋電図学的にとらえられるので、術前後の評価を行う。

4) 基礎的研究 (千葉一裕)

骨セメント、CPC、HA、 β -TCP などの骨伝導能を含めた生体親和性を「EGFP マウスの骨髄から FACS で単離した造血幹細胞と間葉系幹細胞を骨髄移植したレシピエントマウスの皮下で異所性骨化をみる系」を用いて比較検討する。

(倫理面への配慮)

永田見生共同研究者の日整会プロジェクト研究は久留米大学倫理委員会で受理、共同研究者の各大学の倫理委員会でも同意を得ている。その上で説明書を用意してインフォームドコンセントを取得した患者にのみ施行した。

市村正一共同研究者の前向き研究は杏林大学の倫理審査委員会に提出予定(2009. 2. 4)である。またインフォームドコンセントを用意して、同意を得られた患者にのみに施行する。

千葉一裕共同研究者の基礎的研究に関しては、慶應義塾大学医学部動物実験委員会に提出して実験許可を得ている。

戸川大輔共同研究者の研究に関しては高度先進医療に属するもので、施設で許可された臨床研究であり、研究に同意した患者にのみおこなわれた。

東京医科歯科大学においては本研究全体について倫理委員会ならびにCOI委員会へ申請を行い、承認を得ている。

C. 研究結果

1) 保存的治療

現状での骨粗鬆症性椎体骨折に対しての保存療法の間接結果は、硬性型コルセットは軟性型コルセットより疼痛の改善や骨折椎体の圧潰進行の予防に優れていることが示唆された。また胸腰椎移行部の骨折は、治療法にかかわらず約 80% に変形が起これ、脊柱変形の予後は受診後最初の 4 週以内に起こる変形の程度で決まる。できるだけ嚴重な外固定をした方が変形が少ないと考えられる。

2) 低侵襲手術法の開発

①リン酸カルシウムセメント(CPC)(武政龍一)

リン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術を研究班プロトコールに従い、発症後 8 週以上の保存療法が無効であった骨粗鬆症性椎体骨折に対して施行した。初年度の対象患者は 4 例であった。腰背部痛および椎体の楔状変形は、術後に著明に改善し、合併症も認めなかった。今後症例数を増やして報告する予定である。

②CPC（中村博亮）

偽関節部に存在する絵師組織、肉芽組織の搔爬と十分なCPC挿入腔作成を目的として、ウロマチックバルーンと内視鏡を使用した椎体形成術を行っている。現在までの結果では、CPC漏出の可能性が低くなり、安全性が高いと考えている。

③CPSセメント（大川淳）

骨粗鬆症椎体骨折に対する治療方法として、保存療法が選択される症例、手術治療が選択される症例を明らかにしていくうえで、手術治療が選択される症例に対しての有効で安全な低侵襲性椎体形成術の開発を行う。我々は、リン酸カルシウムペースト（CPC）を用い、局所麻酔下、2-portalでの経皮的椎体形成術を行って、その有効性、安全性を検討している。現在まで 8 症例を行い、経過を観察中である。

④ハイドロキシアパタイト（徳橋泰明）

小切開でHAブロックを30ケース以上使用、椎体欠損充填率80%を目標とする。術前後のHA充填率、整復率は体積表示で行い、その測定には3DCTで行う。日本整形外科学会のプロジェクト研究「骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存的療法の指針策定のための探索的臨床研究」を基礎的エビデンスとし、有効で安全な低侵襲治療法を開発することを目的として、前向き多施設比較

研究でハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術を施行し、その有用性について評価している。

⑤PMMA骨セメント（戸川大輔）

2005年8月から施行してきた骨粗鬆症性椎体骨折に対する骨セメントを用いたBalloon Kyphoplasty(BKP)の臨床成績（全81症例、および当院で施行した26症例）の検討とともに、最適な手術介入時期を検討するための保存治療の臨床成績を検討した。

3）有効性評価（大川淳）

骨癒合のみならず隣接椎体の骨折発生についても観察している。さらに疼痛評価として日整会腰痛評価診断基準、SF36、VASを行っている。腰背筋の動作表面筋電図法により、姿勢の改善、疼痛の改善が筋電図学的にとらえられるので、術前後の評価を行っている。

4）基礎的研究（千葉一裕）

本研究では、椎体骨折の補填剤を用いた治療の効率化を目指す。そのため、補填剤内へ動員される細胞種を特定し、その特徴を明らかにすることで、補填剤内での自家骨形成の効率化を計ることを目的に研究を行った。補填剤としてはβTCPを用い、マウスの筋層内に移植した後、βTCP内に動員された細胞を解析したところ、PDGF受容体を発現する細胞を同定することが出来た。

D. 考察

骨粗鬆症は60歳以上の女性の30%以上が罹患しているといわれている。さらに骨粗鬆症椎体骨折は80歳では20人に1人が受傷しており、不適切な治療により要介護状態になる危険性の高い疾患である。その

ため早期診断と適切な保存療法を確立し、その一方で手術適応が選択されるべき症例を早期に診断できることが望まれる。本研究の成果として、骨粗鬆症椎体骨折に対する適切な保存的治療、低侵襲手術による臥床期間の短縮、運動機能の低下の防止と再獲得、痴呆防止などが実現できると考えている。その結果、無駄な保存治療と無意味な入院期間を回避できるため入院期間の短縮が期待でき、寝たきりが防止され、さらには寝たきりのために生じる合併症の治療も不必要となる。この意味で高齢化に伴って急激に増え続ける医療費の削減に大きく貢献すると考えられる。また現状では要介護状態に移行する患者を劇的に減少させることができるため、介護面でも財政支出を減少でき、また患者家族の苦しみをも軽減すると考えられる。

しかし何よりも特筆すべき点は、現在では椎体骨折に苦しんでいる高齢者が、本研究により良好な QOL を再獲得でき、明るい健康寿命を享受することができるようになることである。すなわち本研究は医療経済上の効果のみならず、国民全体に老後に不安のない明るい健康生活をもたらす可能性の高い、期待される成果がきわめて大きな研究と考えられる。

今後の研究の進め方としては、日整会プロジェクト研究（保存的治療のパイロットスタディー）の最終結果を検討したうえで、保存的治療の大規模スタディーを計画する必要があると思われる。これにより保存的治療の EBM が出来上がると考え大きく治療体系に貢献することになる。保存的治療適応外症例については現在症例集積中の各種低侵襲手術の適応症例が徐々に明らか

になると考えている。さらには低侵襲手術の適応除外症例も必ず同定されてくるので、侵襲手術とのすみわけを明らかにしたい。

E. 結論

骨粗鬆性椎体骨折症例に対する保存的治療の基本的な治療体系がパイロットスタディーにより解明されつつある。初年度であり、手術症例が未だ少数であるので、各種低侵襲手術の適応症例がいまだ明らかではないが、少数例ではあるが有効であることが証明されてきた。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

学会発表

1. 第 112 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 国立京都国際会館（京都府）教育研修講演 4「人工骨使用の現況と将来」2009/4/9
2. 東京医科歯科大学医師会産業医研修会 東京医科歯科大学 5 号館講堂（東京都）「職場の腰痛対策」2009/5/4
3. 伊藤・近藤メモリアルレクチャー（第 31 回）ホテルグランヴィア京都（京都府）「頸椎後縦靱帯骨化症の観血的治療について」2009/6/13
4. 第 27 回二豊整形外科フォーラム マリエールオークパイン中津（大分県）特別講演「人工骨を用いた骨再生の現状と未来」2009/7/10
5. 名古屋脊椎脊髄セミナー2009 名古屋大学病院 第 1 研究棟地下 1 階（愛知県）教育講演「術中脊髄モニタリングの現状と未来」2009/7/11
6. 第 24 回福岡運動器カンファレンス

タクラホテル福岡（福岡県）特別講演「頸椎後縦靱帯骨化症に対する治療戦略」2009/10/17

7. Taiwan Orthopaedic Association Medical Campus of National Taiwan University（台湾）「Surgery for Cervical Myelopathy Caused by OPLL」2009/10/24

8. 西多摩・北多摩整形外科医会 合同セミナー ザ・クレストホテル立川（東京都）特別講演「脊椎OPLLの観血的治療法」2010/2/6

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 【四宮謙一取得済み特許】

- ① 「複合生体材料」早乙女進一、四宮謙一他 学外組織 科学技術振興機構、産業技術総合研究所、物質・材料研究機構 特許番号 3770555(国内) 取得年月日 2006/2/17, 特許番号 2467252(カナダ) 取得年月日 2008/12/2, 特許番号 7494669 (アメリカ合衆国) 取得年月日 2009/2/24
- ② 多孔質複合材料の製造方法」早乙女進一、四宮謙一他 学外組織 科学技術振興機構、産業技術総合研究所、物質・材料研究機構 特許番号 3727059 (国内), 7163965 (アメリカ合衆国) 取得年月日 2005/10/7 (国内), 2007/1/16 (アメリカ合衆国)
- ③ 生体内薬物徐放材料, 早乙女進一、四宮謙一他 学外組織 科学技術振興機構、産業技術総合研究所、物質・材料研究機構 特許番号 4204772 (国内) 取得年月日 2008/10/24

【四宮謙一出願中の特許】

- ① 生体組織補填体の製造方法, 四宮謙一、早乙女進一、折井久弥他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2003-402541 2003/12/2
- ② 生体組織補填体の製造方法, 四宮謙一、早乙女進一、折井久弥他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2003-402540 2003/12/2
- ④ 細胞の分離方法, 四宮謙一、早乙女進一、折井久弥他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2003-402539 2003/12/2
- ⑤ 生体組織補填材、生体組織補填体およびその製造方法, 四宮謙一、早乙女進一他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2005-051996 2005/2/25
- ⑥ 骨移植片製造装置, 四宮謙一、早乙女進一他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2005-049014 2005/2/24
- ⑦ 海綿骨採取装置、四宮謙一、早乙女進一他 大学、オリンパス株式会社 特許出願 2005-244101 2005/8/25
- ⑧ 早乙女進一、四宮謙一他（物・材研）学外組織 物質材料研究機構 特許出願 2005-236992 2005/8/17
- ⑨ 早乙女進一、四宮謙一他（物・材研）学外組織 物質材料研究機構 特許出願 2005-263104 2005/9/9

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存療法の指針策定のための探索的研究

研究分担者 永田見生 久留米大学整形外科教授

研究要旨：骨粗鬆症椎体骨折新鮮例に対する適切な保存療法を確立するため、初期治療が異なる3群の無作為化比較試験を実施した。途中経過ではあるが、治療法に関わらず約80%の症例に変形が起ること、治療開始後の4週間で脊柱変形の予後が決まること、嚴重な外固定を行った群では椎体変形が起りにくいことが明らかになった。

A.研究目的

骨粗鬆症椎体骨折新鮮例に対する適切な保存療法を確立するため、初期治療の違いによる骨癒合、偽関節、椎体変形進行等への影響を探索的に検討することを目的とした。本探索的臨床研究の結果により、本格的臨床研究実施の妥当性を検討し、本格的臨床研究の実施が妥当と判断された場合、本格的臨床研究の最適なプロトコルを作成するため、本探索的臨床研究の結果を参考とする予定である。

B.研究方法

研究デザインは、多施設共同、無作為化比較試験とした。被験者の選択基準としては、65歳以上90歳未満の原発性骨粗鬆症の女性で、画像上第11胸椎から第2腰椎の新鮮骨折があり、腰背部痛が発症して1週以内に麻痺を伴わない患者を対象とした。無作為に治療法の

C.研究結果

解析が可能であった33例（I群10例、II群

異なる3群に分類し、症例数を各群16例、経過観察期間を48週間とした。各群の治療法は以下のように設定した。I群では治療開始から3週間は安静とし、その後9週間は半硬性体幹装具を装着した。II群では、治療開始から体幹固定装具を12週間装着した（ただし治療開始から4週間はギプス包帯固定とした）。III群では既製の体幹装具を12週間装着した。

主要評価項目は、X線とMRIで骨癒合・偽関節を判定し、椎体変形の進行を計測することとした。また副次評価項目は、疼痛の程度、神経症状、QOL、介護認定度、骨量とした。

（倫理面への配慮）本研究の意義や目的を十分説明し、個人情報管理を徹底すること、不参加でも不利益が生じないこと、同意後でも随時撤回できることを理解してもらい、同意文書が得られた患者を被験者として選択した。

12例、III群11例）の経過観察期間24週までのX線計測の結果では、治療法にかかわら

ず約 80%に変形が発生し、脊柱変形の予後は治療開始から 4 週以内に起こる変形の程度で決定し、楔状変形の程度は嚴重な固定群（Ⅱ群）が最も軽度であった。

D. 考察

椎体骨折は骨粗鬆症による骨折の中で最も発生しやすく、脊柱変形が起これと消化器・呼吸器系の機能障害や慢性の腰背部痛により高齢者の QOL が著しく低下し、生命予後も悪化する。また、近年では椎体骨折が治癒せず、偽関節や骨片の脊柱管内突出による下肢麻痺のために手術を要する症例が増加している。このため、骨粗鬆症性椎体骨折に対する適切な治療法の確立が望まれる。本探索的研究の中間報告として、椎体の変形は嚴重な固定をした方が最小限に抑えることができるが、どのような治療法を選択しても発生し、その程度は治療初期に決定することが明らかになった。今後、偽関節の発生や副次調査項目の解析結果も参考にして検討する必要がある。

E. 結論

- 1) 粗鬆症椎体骨折新鮮例に対して、初期治療が異なる 3 群の無作為化比較試験を実施し、解析が可能であった 33 例、経過観察期間 24 週までの X 線計測の結果を検討した。
- 2) 胸腰椎移行部の骨折は、治療法にかかわらず約 80%に変形が起こる。
- 3) 脊柱変形の予後は受診後最初の 4 週以内に起こる変形の程度で決まる。
- 4) 楔状変形の程度は、嚴重な固定をした方が軽度である。

【発表業績等】

Yoshida T, Park JS, Yokosuka K, Jimbo K, Yamada K, Sato K, Takeuchi M, Yamagishi S, Nagata K. Up-regulation in receptor for advanced glycation end-products in inflammatory circumstances in bovine coccygeal intervertebral disc specimens in vitro. *Spine*. 2009 Jul 1; 34(15): 1544-8.

1. Mitsui Y, Yagi M, Gotoh M, Inoue H, Nagata K. Irreducible Galeazzi-equivalent fracture in a child: an unusual case. *J Orthop Trauma*. 2009 Jan;23(1):76-9.
2. Kometani T, Fukuda T, Kakuma T, Kawaguchi K, Tamura W, Kumazawa Y, Nagata K. Effects of α -Glucosylhesperidin, a bioactive food material, on collagen-induced arthritis in mice and rheumatoid arthritis in humans. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2008, 30; 117-134.
3. Yoshida T, Park JS, Yokosuka K, Jimbo K, Yamada K, Sato K, Nagata K. Effect of a nonprotein bioactive agent on the reduction of cyclooxygenase-2 and tumor necrosis factor-alpha in human intervertebral disc cells in vitro. *J Neurosurg Spine*. 2008 Nov;9(5):411-8.
4. Hiraoka K, Zenmyo M, Watari K, Iguchi H, Fotovati A, Kimura YN,

- Hosoi F, Shoda T, Nagata K, Osada H, Ono M, Kuwano M. Inhibition of bone and muscle metastases of lung cancer cells by a decrease in the number of monocytes/macrophages. *Cancer Sci*. 2008 Aug;99(8):1595-602.
5. Yoshida S, Higuchi F, Ishibashi Y, Goto M, Sugita Y, Nomura Y, Karube K, Shimizu K, Aoki R, Komatani H, Hashikawa K, Kimura Y, Nakashima M, Nagata K, Ohshima K. Downregulation of RCAS1 and upregulation of cytotoxic T cells affects synovial proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis.
 6. Inoue H, Hiraoka K, Hoshino T, Okamoto M, Iwanaga T, Zenmyo M, Shoda T, Aizawa H, Nagata K. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone*. 2008 Jun;42(6):1102-10. Epub 2008 Feb 20.
 7. Yokosuka K, Park JS, Jimbo K, Yoshida T, Yamada K, Sato K, Takeuchi M, Yamagishi S, Nagata K. Immunohistochemical demonstration of advanced glycation end products and the effects of advanced glycation end products in ossified ligament tissues in vitro. *Spine*. 2007 May 15;32(11):E337-9.
 8. Yamada T, Gotoh M, Nakama K, Mitsui Y, Higuchi F, Nagata K. Effects of Hyaluronan on Cell Proliferation and mRNA Expression of Procollagens {alpha}1 (I) and {alpha}1 (III) in Tendon-Derived Fibroblasts From Patients With Rotator Cuff Disease: An In Vitro Study. *Am J Sports Med*. 2007 Aug 8.
 9. Mitsui Y, Gotoh M, Yoshida T, Hirai Y, Shinozaki T, Nakama K, Higuchi F, Nagata K. Osteoid osteoma of the proximal humerus: A misleading case. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007 Oct 9.

【受賞】

平成 18 年 6 月アストラゼネカ・リサーチ・グラント受賞「骨転移特異的タンパク質の発見とその臨床的有用性」

【特許権等知的財産権の取得】

- 特許名称：脊柱靱帯骨化症の疾患特異的バイオマーカー、発明者：永田見生、津留美智代、出願人：学校法人久留米大学、出願日：2009/10/22、出願番号：特願2009-254357
- 特許名称：Novel bone metastasis marker peptide and method of diagnosing bone metastasis by using the same. 発明者：津留美智代、永田見生、佐田通夫
2009 年 米国、欧州移行、出願人：学校法人久留米大学

科学研究補助金

- 基盤研究（B）課題番号：16390445
／期間：平成 15 年度から平成 19 年度／ヒト骨転移腫瘍における特異的標的タンパク質の発見と新しい予防的治療戦略の構築／研究代表者：永田見生、研究経費：1,350 万円

科学研究補助金以外

- 文部科学省 私立大学学術研究高度化推進事業（ハイテク・リサーチ・センター整備事業）／期間：平成 8 年度から平成 22 年度／研究課題：先端的な癌治療研究の拠点形成／研究分担者：永田見生／研究経費：5,000 千円／1 年（1/2 以内補助）
- 文部科学省 中核的研究拠点（21 世紀 COE）育成 拠点番号 F35／期間：平成 15 年度から平成 20 年度／研究課題：先端的な癌治療研究の拠点／研究分担者：永田見生／研究経費：125,000 千円／1 年（平成 15 年度）
2005 年 10 月中間評価における「総括評価」：当初目的を達成するには、助言等を考慮し、一層の努力が必要と判断される
- 文部科学省 科学研究調整費 新興分野人材養成／期間：平成 15 年度から平成 20 年度／研究課題：クリニカルバイオスタティスティクスコア人材養成ユニット／研究分担者：永田見生／研究経費：90,400 千円／1 年（平成 15 年度）
- 厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（特定疾患対策研究事業）NO.33 H14-特疾-33／期間：平

成 15 年から現在まで／研究課題：脊柱靱帯骨化症に関する調査研究／研究分担者：永田見生／研究経費：41,500 千円／1 年、分担研究費：80 万円／1 年

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

骨粗鬆症性椎体骨折に対する装具療法の有用性に関する研究

研究分担者 市村 正一 杏林大学医学部整形外科臨床教授

研究要旨 骨粗鬆症性椎体骨折に対して、硬性型コルセットと軟性型コルセットの治療成績を前向きに比較検討した。硬性型は軟性型より疼痛の改善や骨折椎体の圧潰進行の予防に優れていることが示唆された。また、積極的な装具療法への介入は装具のコンプライアンスを改善し、偽関節の発生を低下させるなど治療成績を向上させる可能性がある。

A. 研究目的

骨粗鬆症性椎体骨折の治療の原則は保存治療であり、装具療法はその中核をなすものである。しかしながら、その治療効果を評価したレベルの高いエビデンスは少ない。本研究は本骨折に対する初期治療として汎用されている硬性型コルセットと軟性型コルセットの有用性を多施設前向き研究で比較することである。

B. 研究方法

原発性骨粗鬆症の1ヵ月以内の新鮮椎体骨折患者について、施設毎に決められた装具（硬性型：以下H型または軟性型：以下S型）を使用して共通のプロトコールに従って治療を行い評価する。今回の対象は、6ヵ月以上経過観察したH型10例（A施設）、S型10例（B施設）である。骨折の疼痛が軽減するまで安静臥床とし、離床後から骨癒合まで装具を着用する。評価項目は1）骨癒合期間、2）偽関節発生率、3）X線画像による圧縮率と後弯角の推移、4）疼痛評価（VAS、Denis pain scale、RDQ）、5）QOL評価（SF-36）である。

（倫理面への配慮）

各施設の臨床疫学審査をパスし、インフォームドコンセントが得られた患者を対象とし、患者の希望により装具療法の中止や変更をする。

C. 研究結果

平均年齢はH型77.5歳（男1、女9）、S型82.8歳（女10）で、初診までの期間はそれぞれ平均1.3日と8.6日、BMIは23.9および23.9、血清NTXは21.3nM/BCEと23.5であった。平均臥床期間はH型15日、S型5日とH型で長い傾向にあった。平均骨癒合期間はH型3.1ヵ月、S型3.3ヵ月と差はなく、今回の両群で偽関節の発生はなかった。6ヵ月間の圧縮率の変化はH型12.3%、S型9.3%で有意差はなかった。後弯角の変化もそれぞれ2.6度、17.4度で有意差はなかったが、H型はほぼ一定していたのに対して、S型は1ヵ月以降急速に後弯が進行していた。VASでは3ヵ月後の時点でH型がS型よりも有意に改善するなど、全経過を通してH型群で低い傾向にあった。RDQは全経過を通して改善していたが有意な差はなかった。また、6ヵ月後のSF36の各下位尺度点数では両群間とも国民標準値と同

程度まで改善していたが、有意差はなかった。

D. 考察

我々の以前の後ろ向き研究では原発性骨粗鬆症の椎体骨折後の偽関節発生率は H 型で約 15%、S 型で約 30%であった。しかし今回症例数は少なかったが、全例に骨癒合がみられた。これは骨折初期の仰臥位を制限したことや、装具装着の徹底を指導してコンプライアンスの向上に努めるなど、積極的な介入も要因と考えられた。今回、H 型と S 型で QOL 評価では明らかな差はみられなかったが、H 型では骨折椎体の変形（圧縮率や後弯角）が S 型よりも軽度で推移しており、また疼痛に関しても H 型でより改善傾向がみられた。今後症例数が増加することにより両群の相違がより顕著になることが予想される。

E. 結論

積極的な装具療法の介入によるコンプライアンスの向上が骨粗鬆症性椎体骨折の治療成績を改善させる可能性がある。また、硬性型コルセットは軟性型コルセットよりも疼痛の改善が良好であることが示唆された。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・長谷川雅一、市村正一、里見和彦：フレームコルセットの概要と骨粗鬆症性椎体骨折に対する治療成績、脊椎脊髄ジャーナル 22: 875-879, 2009。

2. 学会発表

・長谷川雅一、市村正一、五十嵐一峰、他：コルセットを用いた骨粗鬆症性椎体骨折の治療成績と QOL 評価。第 38 回日本脊椎脊髄病学会、日本脊椎脊髄病学会雑誌 20(1):122, 2009。

・長谷川雅一、市村正一、高橋雅人、他：骨粗鬆症性椎体骨折に対するコルセット療法の治療成績。第 22 回日本臨床整形外科学会学術集会：日本臨床整形外科学会雑誌 20(プログラム・抄録集):74, 2009。

・長谷川雅一、市村正一、滝 宗徳、他：骨粗鬆症性椎体骨折に対するコルセット療法後の QOL 評価。第 11 回日本骨粗鬆症学会、Osteoporosis Japan 17(Suppl 1):236, 2009。

・長谷川雅一、市村正一、滝 宗徳、他：骨粗鬆症性椎体骨折に対するコルセット療法の治療成績。第 17 回日本腰痛学会、日本腰痛学会雑誌 17(プログラム・抄録集):62, 2009。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究

研究分担者 徳橋 泰明 日本大学整形外科教授

研究要旨 日本整形外科学会のプロジェクト研究「骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存的療法の指針策定のための施策的臨床研究」において、有効で安全な低侵襲治療法を開発することを目的として、前向き多施設比較研究でハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術を施行し、その有用性について評価する。

A. 研究目的

日本整形外科学会が、全国の施設で治験を行っているプロジェクト研究「骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存的療法の指針策定のための施策的臨床研究」を基礎的エビデンスとし、低侵襲治療法の開発を図る。当施設においては、その一つとしてハイドロキシアパタイトブロックを用いた椎体形成術を行い、その有効性について検討する。

B. 研究方法

前向き多施設比較研究で、当施設では、ハイドロキシアパタイトブロックを用いた椎体形成術を適応基準に適合した 20 例に行う。評価は、術前、術後 2 週、4 週、12 週、24 週、48 週で、日本整形外科学会腰痛治療判定基準 JOA-BPEQ、VAS、SF-36 を用いて行う。副次評価として、神経学的所見の他、単純 X 線撮影、MRI による椎体骨癒合一偽関節、椎体変形進行、骨量、合併症について調査した。

（倫理面への配慮）

当院の倫理審査委員会にて審査を受け、承認をうけて行っている。研究目的、方法、手術の効果と不利益、個人情報保護等について十分にインフォームドコンセントを行

って、本人の同意を文章で得ている。

C. 研究結果

平成 22 年 3 月 31 日現在まで、適応基準に適合した症例 5 例に本法を施行した。術後経過は、形態的には術直後より圧潰の進行を認める症例もあったが、全例に術前に比較して有意の疼痛改善を認めた。また、合併症等の有害事象を認めた症例は現時点まではない。その途中の結果は、「骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究」班会議で平成 21 年 11 月 21 日、平成 22 年 1 月 30 日の 2 回にわたり報告した。

D. 考察

ハイドロキシアパタイトを用いた椎体形成術により、疼痛に関しては術後良好な経過を得ている。現在、疼痛発生から 8 週間経過しても改善を認めない腰背部痛を適応としているが、それまでの間、疼痛でリハビリテーションも進まず、四肢や体幹筋力が低下し、術後のリハビリテーションに時間を要する症例が多く認められる。そのため、保存的療法に抵抗性な症例の見極めと、手術適応症例の時期については今後の詳細

な検討の予定である。

E. 結論

骨粗鬆症性脊椎骨折後に偽関節となった症例に対して現在までのところ、ハイドロキシアパタイトブロックを用いた椎体形成術により、良好な術後の経過を得ている。

F. 健康危険情報

現在までの時点では認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) MatsukiKenichi, NakahashiMasahiro, UeiHiroshi, AjiroYasumitsu, HoshinoMasahiro, TokuhashiYasuaki, MatsuzakiHiromi. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する HA ブロック椎体形成術 70 例における臨床成績 (HA Block Vertebroplasty for Osteoporotic Vertebral Fractures: Clinical Results for Seventy Patients): 日本脊椎脊髄病学会雑誌 19 巻 3 号 Page639-641 (2008. 11)

2) 星野雅洋, 大森圭太. 【高齢者骨折に対する私の治療法】 骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折(偽関節も含む) 手術的治療 骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性障害に対する手術的治療 後方インストゥルメントを併用したハイドロキシアパタイトブロックによる kyphoplasty. : 別冊整形外科; 52 号 Page110-116 (2007. 10)

3) 松崎浩巳. 【骨粗鬆症性椎体圧迫骨折に対する低侵襲手術 私はこうしている】 骨粗鬆症性椎体骨折に対する HA ブロックを

用いた椎体形成術: 日本腰痛学会雑誌 12 巻 1 号 Page99-106 (2006. 10)

4) 松崎浩巳. ワンポイントレクチャー Vertebroplasty の手技上のポイント

日本脊椎脊髄病学会雑誌 16 巻 2 号 Page557-561

5) 網代泰充、徳橋泰明、松崎浩巳: 骨粗鬆症性脊椎骨折に対する低侵襲 vertebroplasty. In 馬場久 (編): OS NOW Instruction No.10 脊椎の低侵襲手術. メジカルビュー社, 東京, pp60-66, 2009

6) Masashi Oshima, Hiromi Matsuzaki, Yasuaki Tokuhashi, Akihiro Okawa: Evaluation of biomechanical features of vertebrae following vertebroplasty using hydroxyapatite blocks, Orthopedics 33: 89, 2010

7) 網代泰充: 椎体形成術. 脊椎脊髄 23: 469-473, 2010

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

1) 松木健一(東松山市立市民病院 整形外科), 西津真平, 立川裕一郎, 大島正史, 網代泰充, 植松義直, 徳橋泰明, 松崎浩巳, 星野雅洋. 骨粗鬆症性椎体骨折に対し HA block を用いた椎体形成術の検討: 関東整形災害外科学会雑誌 40 巻 4 号 Page261 (2009. 08)

2) 松木健一, 立川裕一郎, 中島伸哉, 大島正史, 網代泰充, 植松義直, 星野雅洋, 徳橋泰明, 松崎浩巳. 骨粗鬆症性椎体骨折に対し HA block を用いた椎体形成術の検討: 日本脊椎脊髄病学会雑誌 20 巻 1 号 Page57 (2009. 03)

3) 松木健一, 立川裕一郎, 中島伸哉, 大島正史, 網代泰充, 植松義直, 星野雅洋, 徳橋泰明, 松崎浩巳. 骨粗鬆症性椎体骨折に対し HA block を用いた椎体形成術の検討. 日本整形外科学会雑誌 83 巻 2 号 PageS280 (2009. 02)

4) 大島正史, 松崎浩巳. HA ブロックにより椎体形成術を施行した椎体の早期における力学的強度の検討 イヌの脊椎 micro fracture モデルを用いて: 移植 39 巻 3 号 Page355 (2004. 06)

5) 星野雅洋, 古賀昭義, 西村太一, 松崎浩巳. 私の手術のポイント 胸腰椎椎体骨折に対する HA ブロックを用いた kyphoplasty.: 関東整形災害外科学会雑誌 35 巻 4 号 Page261 (2004. 08)

6) 大島正史, 松崎浩巳, 徳橋泰明, 若林健, 大川章裕, 小田博. HA ブロックにより椎体形成術を施行した椎体の力学的強度と組織学的検討 犬の脊椎 Micro Fracture モデルを用いて: 日本整形外科学会雑誌 7 巻 8 号 PageS1179 (2003. 08)

7) 松崎浩巳, 星野雅洋, 徳橋泰明, 大川章裕, 岩橋正樹, 小田博, 大森圭太. 圧迫骨折に対する HA ブロックを用いた Transpedicular Kyphoplasty: 整形外科セ

ラミック・インプラント研究会プログラム・抄録集 22 回 Page30 (2002. 12)

8) 上井 浩, 大島正史, 徳橋泰明. 骨粗鬆症椎体骨折に対するハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術 (第 1 報). 平成 21 年度第 2 回「骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究」班会議 (東京). 2009. 11. 21

9) 大島正史, 上井 浩, 徳橋泰明. 骨粗鬆症椎体骨折に対するハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術 (第 2 報). 平成 21 年度第 3 回「骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発に関する研究」班会議 (東京). 2010. 1. 30

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

骨粗鬆症性椎体骨折に対する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 我々はリン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術を研究班プロトコールに従い、発症後 8 週以上の保存療法が無効であった骨粗鬆症性椎体骨折に対して施行した。初年度の対象患者は 4 例であった。腰背部痛および椎体の楔状変形は、術後に著明に改善し、合併症も認めなかった。今後症例数を増やして報告する予定である。

A. 研究目的

発症後 8 週以上の保存療法が無効であった骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲手術として施行したリン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた椎体形成術の臨床的有用性および安全性を調べ、他の治療法と比較することを目的として、同一プロトコールにて治療成績の評価を行った。

B. 研究方法

当施設では、直径 18mm の X 線透過性円筒レトラクターを 2 個、傍脊柱筋内椎弓根直上部に設置して 2 つの portal を確保し、その portal を介して経椎弓根経路で椎体内に空間を作成し、それを CPC で充填するという Biportal 椎体形成術を行い、安全性および臨床的有用性について検証した。

（倫理面への配慮）

患者および家族に十分な説明を行い、文書によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

初年度は 4 例 5 椎体に手術を施行できた。4 例とも周術期の合併症の発生は認めなかった。無症候性の CPC の隣接椎間板内への

突出を 1 椎体に認めた。全例に腰背部痛の緩和効果を認めた。椎体変形の矯正も良好であり、隣接椎体骨折の発生も認めていない。現在術後 3 ヶ月までの 3 例、1 ヶ月までの 1 例の追跡調査が終了しているが、症状悪化例はなく、有害事象の発生は認めなかった。

D. 考察

当科ではこれまで主として椎体骨折後の偽関節や遷延癒合などの骨癒合不全に陥った症例に対して本法を適用してきた。発症後 2 ヶ月過ぎの亜急性期骨折症例に対する本法の成績は、まだ短期間ではあるが、骨癒合不全症例を対象とした場合と同等以上の効果および安全性が得られている。

E. 結論

これまでの短期における臨床成績評価では、CPC を用いた Biportal 椎体形成術は、その除痛および椎体変形に対する矯正効果も良好であり、高齢者における骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲治療法として、安全かつ臨床的に有用であった。

F. 健康危険情報
なし