

201025016A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四宮 謙一

平成 22 年 (2011 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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四宮 謙一

平成 22 年 (2011 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. 骨粗鬆症椎体骨折の保存療法に対する科学的根拠の解明に関する研究 -	9
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 -----	15
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 -----	17
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 -----	19
武政 龍一	
5. 骨粗鬆症 評価方法 -----	21
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 -----	23
大川 淳	
7. 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 -----	27
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 --	35
中村 博亮	
9. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発 -----	39
骨セメントを用いた椎体形成術に関する研究 (手術適応率の検討)	
戸川 大輔	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	51

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 非常勤講師

研究要旨 本研究は、骨粗鬆性椎体骨折に対する保存療法の指針作りと、保存療法が選択されるべき症例、手術治療が選択されるべき症例を明らかにすることである。同時に保存的治療法のガイドライン作成と、手術治療が選択される症例に対する有効で安全な各種の新たな低侵襲性椎体形成術の有効性を検討し、短期的な経過についても検討した。また、椎体偽関節部へ注入される補填剤の自家骨形成に関する基礎的研究も行っており、効率的な骨形成が認められることから。今後の臨床的な展開を考えている。

A. 研究目的

高齢者の骨粗鬆症を基盤とした脊椎圧迫骨折は、要介護状態の原因として頻度が高い運動器疾患の一つである。新鮮脊椎圧迫骨折は、急性麻痺がない限り、保存療法が第一選択で、その成績や予後は概ね良好であるが、保存療法の内容は施設や医師の経験により異なり、科学的根拠がないまま、治療法が選択されているのが実情である。従来は3～4週間のベッド上安静が一般的であったが、高齢者を長期臥床させることにより全身性の廃用、認知症などの弊害が生じることや、さらには長期療養病床の削減、介護制度の導入など医療政策の変化により、早期退院が奨励されるようになったため、近年では早期に装具を装用し、離床をする症例が増えている。また、使用する固定装具に関しても、既製の軟性装具、採型によるダーメンコルセット、プラスチック製の硬性装具、ギブスコルセットなど医師の経験や好みにより選択されてきた。また、一部の骨粗鬆症性椎体骨折では椎体圧潰による脊椎後弯変形をきたし、腰曲がりの原因となることがある。骨癒合不全、

偽関節へ進展することもあり、頑固な疼痛が遷延し、神経症状が生じることもある。ADLは極度に障害され、立位姿勢維持の困難や、歩行障害をきたし、寝たきりになる場合も少なくない。このような症例には保存的治療は無効で、観血的治療が必要になる。椎体骨折後偽関節に対する手術として従来、前方固定術や後方固定術、脊椎後方短縮術といった侵襲の大きい脊椎手術が行われてきた。もともと椎体骨折後偽関節は高齢者に多く、合併症を有することも多いため、侵襲が大きな手術が不可能なこともあった。このような状況の中、近年脊椎圧迫骨折に対するさまざまな低侵襲性手術法が開発され、行われている。

本報告で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）の結果を参考とし、骨粗鬆症椎体骨折に対する保存的治療の有効性と限界を検討した研究、そして手術療法が必要な症例に対し、有効で安全な各種低侵襲手術法の開発とその有効性について検討した研究について述べる。

B. 研究方法

1) 保存的治療の有効性

① 保存的療法の前向き研究 (永田見生)

保存的療法の前向き研究 (日整会プロジェクト研究) の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った。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。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。これら 3 群の臨床成績を比較検討した。

② 装具療法の有用性 (市村正一)

骨粗鬆症性椎体骨折に対して、後療法を同一とし、固定法を硬性型コルセットと軟性型コルセットの 2 群に分けて治療成績を前向きに比較検討した。

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) 充填法 (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 と隣接椎体強度との差異が少ない。

武政は直径 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 椎体形成術を行っている。

② CPC 挿入腔の形成を目的としてウロマチ

ックバルーンと内視鏡を応用した椎体形成術 (中村博亮)

骨粗鬆症に伴う椎体骨折後偽関節例に対して、偽関節部に存在する壊死組織、肉芽組織の搔爬と十分な CPC 挿入腔の形成と可能な限りの無血野で CPC を注入する目的で、ウロマチックバルーン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っている。

③ CPC を用いた、局所麻酔下 2-portal での経皮的椎体形成術経皮的 CPC 充填法 (大川淳)

局所麻酔下、経皮的に CPC セメントを注入する手術で、他の小切開手術との差を検討している。術式はリン酸カルシウムペースト (CPC) を用い、局所麻酔下、5mm の小皮切で 2-portal での経皮的椎体形成術を行っている。その際、内視鏡観察下で椎体内癒痕切除を併用し、その有効性、安全性を検討している。

④ ハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術 (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。またより低侵襲性術式に術式を改良している。

⑤ 骨セメント PMMA を用いた Balloon Kyphoplasty (BKP) (戸川大輔)

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) 低侵襲手術の有効性評価 (大川淳)

表面筋電図を用いて胸椎・腰椎圧迫骨折偽関節を有する患者の腰背筋筋活動測定し、外科的手術 (低侵襲椎体形成術) による脊椎アライメント変化と疼痛変化が筋活動にどのような影響を及ぼすかを解析した。

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」を用いて比較検討した。

(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

永田らの研究により、途中経過ではあるが、治療に関わらず約 80%の症例に変形が起こること、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 II 群では椎体変形が起こりにくいことが明らかになった。以上より、たとえ受傷初期に 3 週間ベッド上安静を取らせても、椎体変形や偽関節を予防できないため、早期の離床の妥当性が支持される結果となった。一方、固定方法については、ギプスによる強固な固定を行っても偽関節や椎体の変形を完全に防止することは出来ないもの、強固な固定の方が市販の半硬性装具よりも椎体の楔状化を防ぐことができる可能性があることが示唆された。本研究では約 30% 近くの症例が偽関節になったとの結果であり、従来の報告よりその発生頻度は高い。画像評価は第三者による客観的な評価ではあるが、単純レントゲン像のみによる評価であり、MRI を診断に使用していないことが若干偽関節率を高めている可能性がある。

市村らの研究によれば、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との結果であった。

2) 低侵襲手術法の開発

保存的治療が無効な約8週間経過した亜急性骨粗鬆性椎体骨折に対して以下のような低侵襲治療法の開発を行っている。

① リン酸カルシウムセメント(CPC)を用いた Biportal 椎体形成術 (武政龍一)

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。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。現在症例数を増やしてその有効性を確認している。

② CPC 挿入腔の形成を目的としてウロマチックバルーンと内視鏡を応用した椎体形成術 (中村博亮)

この方法ではCPC漏出の可能性が低くなり、安全性が高い。血液混入によってCPCの硬化強度が低下、術後矯正損失のため後弯変形の遺残などの問題点もバルーンを膨らませることで解消でき、一塊としてCPCセメントを注入できるので強度も強いと考えている。

③ CPCを用いた、局所麻酔下2-portalでの経皮的椎体形成術 (大川淳)

16例が終了しており、その半数で内視鏡下にセメントを注入した。現時点まで、セメントの分節化で矯正損失を起し疼痛の改善が得られなかった1例を除いて、入院期間も短く、術後の疼痛改善も図れている。神経合併症も認めていないが、手術椎体の異常可動性の残存が8例に認められた。いずれもCPCの分節化の関与が想定され、内視鏡使用により、椎体内部の癥痕組織除去が確実に行われることで、セメントの分節化は防止可能と思われる。

④ ハイドロキシアパタイトブロックによる椎体形成術 (徳橋泰明)

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。体位を伸展位にすることによる前方開大を引き起こすAlligator Type骨折はハイドロキシアパタイトブロックが椎体内にとどまらないために適応外とされている。現在症例集積と術後経過を観察中である。

⑤ 骨セメント PMMA を用いた Balloon Kyphoplasty (BKP) (戸川大輔)

戸川¹³は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PMMAを用いたBalloon Kyphoplasty (BKP)の臨床成績(全81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。危惧された骨セメントの周術期心肺合併症は臨床試験81症例に1例も認めなかった。BKPは正しい手術適応選択と、粘調性の高い骨セメントを用いた的確な手技に留意すれば安全かつ有効な低侵襲手術手技である。BKPは現在まで先進治療で行われていたが、承認申請が認められ2011年1月より基準を満たした施設で研修を受けた認定医師により手術を行うことができるようになった。今後、母集団を増やしてその有効性と問題点を提示できると考えている。

3) 侵襲手術に対する有効性評価 (大川淳)

椎体形成術後では、術前より腰背筋筋活動が低下し、筋疲労の改善も認めた。

この研究結果から、手術後の脊椎アライメ

ント変化による筋疲労改善による筋活動低下、疼痛軽減による筋活動低下の2つの原因が考えられており、今後は術前の椎体内ブロックによる筋電図変化を検討することにより、病態の解明を続けていく予定である。また筋活動とレントゲン、腰痛（VAS）との関連について検討を重ねる予定である。

4) 基礎的研究（千葉一裕）

千葉の研究では、椎体骨折の補填剤を用いた治療の効率化を目指した。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 β TCPを用い、マウスの筋層内に移植した後、 β TCP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。さらにPDGFに加えてBMP2を同時に投与することにより、骨形成能高進に加えて血管新生が豊富に認められ、より早期の骨癒合が得られることがわかってきた。今後の臨床的な研究が待たれる結果である。

D. 考察

2010年には高齢化人口は23%となり、さらに数年以内に4人に1人は高齢者の時代が来るといわれている。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おり骨粗鬆症人口は1200万人を超えるとも考えられている。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。本研究の成果は、骨粗鬆症椎体骨折に対する適切な保存的治療が行われるようになること、また、保存療法が無効な症例には低侵襲手術を行うことにより、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ことと考えている。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に加え、国民全体にとって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、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してより正確な保存的治療指針を作ることが重要で、新たな研究により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明らかになり、効率的な治療が普及していくと考えている。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、通常の骨粗鬆症性脊椎骨折に対する観血的治療法とのすみわけが明らかになると考えている。

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り、今後保存的治療法のガイドラインを作成できると考えている。低侵襲手術症例については、最終年度（平成23年度）での1年フォローアップが行われるので、各種低侵襲術式の成績が明らかとなり、適応基準を示すことができると考えている。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表 学会発表 特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 【四宮謙一取得済み特許】

- ① 【四宮謙一出願中の特許】 「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
- ④ 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 特許番号 4545015 (国内) 取得年月日 2010/7/9

【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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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

⑥ 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

⑦ 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

骨粗鬆症椎体骨折の保存療法に対する科学的根拠の解明に関する研究

研究分担者 永田 見生 久留米大学整形外科教授

研究要旨 骨粗鬆症の有病率は急増し、それを基盤とする脆弱性骨折も増加している。その中で、椎体骨折は最も頻度が高く、70歳代では30-40%に及ぶことが解っている。よって、骨粗鬆症性椎体骨折に対する科学的根拠のある適切な保存療法とその治療結果の評価方法を明確にすることで、高齢化社会で運動機能が低下することなく、健全な生活を営むことに貢献する。

A. 研究目的

骨粗鬆症椎体骨折に対して、現在、各施設が経験に基づき科学的根拠がない独自の治療が行われており、骨折部が骨癒合しない偽関節や椎体後壁が脊柱管内に突出して遅発性下肢麻痺を起こす症例が増加し、重大な社会問題となっている。しかし、偽関節や下肢麻痺の頻度が不明であり、高齢化社会に突入した我が国では、骨粗鬆症性椎体骨折の増加が予想され、科学的根拠に基づく治療法や評価法の確立が待望されている。

現在、骨粗鬆症性椎体骨折に対する根拠がある適切な保存療法も診療ガイドラインもなく、適切な治療法が確立されていない状況である。その理由として、骨癒合（偽関節）率が不明であること、結果、各々の施設が独自の基準・判断で治療しているのが現状である。また、骨粗鬆症椎体骨折の治療結果の一定の評価基準がないため施設間の治療成績を比較できない

そこで、今回、骨粗鬆症性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、初期治療の違いが骨癒合、偽関節、椎体変形進行等に及ぼす影響を探索的に検討した。

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判断した。

本格的臨床研究の実施が妥当と判断された場合、本探索的臨床研究の結果に基づき、本格的な多施設臨床試験のプロトコルを作成することを目的とした。

B. 研究方法

多施設共同無作為化前向き比較試験

(Randomized controlled trial: RCT)

- ・厳密な選択基準と除外基準設定
- ・3群の治療法別に無作為割り付け
- ・統一したリハビリテーションプログラム

ム・厳密なスケジュールに基づく評価

- ・第3者による画像評価、統計処理・目標

症例数：1群16例、合計48例

解析可能症例：43例、48週の経過観察を以下の三群に分け、前縁部圧縮率、中央部圧縮率、後縁部圧縮率、楔状率（椎体前縁高が後縁高に占める割合）を調べた。

I群：3週安静→半硬性コルセット 14例、平均75.5歳（67-86歳）

II群：ギプス→半硬性；15例、平均77.6歳（70-89歳）

III群：既製軟性コルセット；14例、平均77.6歳（69-88歳）

神経症状が発生した事例はなし

介護認定度に群間差なし

副次評価項目：偽関節 v s 骨癒合群

VASによる疼痛：NS

SF-36：Role Emotional で偽関節群が低い傾向にあった（ $p=0.073$ ）が、その他有意差のあるサブスケールは無かった

DXAによる骨量定量：NS

VASによる修正

（倫理面への配慮）

骨粗鬆症性椎体骨折に対する科学的根拠を解明することを目的とし、ベルモント原則、①**人格の尊重**、②**善行**、③**正義**を守り、被験者保護のために、研究の実施の指針となる倫理原則を明確にし、平成19年7月13日、「**骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存療法の指針作成のための探索的臨床研究**」として、主任研究者：永田見生、久留米大学医療に関する倫理委員会の承認を得た。

久留米大学倫理委員会は、久留米大学医の倫理に関する規程施行細則、久留米大学生命に関する倫理委員会内規、久留米大学医療に関する倫理委員会内規は、厚生労働省・臨床研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省・経済産業省、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省、疫学研究に関する倫理指針、文部科学省・生命倫理・安全に対する取組のなかの「医学研究等における個人情報の取扱いの在り方等について」この基本原則に則っている。

具体的には、被験者に対し、自由意思による同意に基づく研究への参加、インフォームド・コンセントに基づく研究への参加、対象者のプライバシーおよび秘密が保護されること、対象者には不利益な条件なしに研究の参加を取り止める権利があることを説明し、我が国のGCP第51条、ヘルシンキ宣言第22条に基づいた同意説明文書の説明、紙面上の

同意を得る。対象者のプライバシー、秘密の保護に関しては、久留米大学個人識別情報管理により、患者からの試料、個人情報はずべて、FDAの連邦規則第21条第11章(21CFR Part11)の基準から、フリーザーワークス（FDAのバリデーション：2004年整備）にて、情報の匿名化を厳守した。

評価項目

主要評価項目

骨癒合の有無 X線およびMRIで判定

偽関節の有無

椎体変形進行の有無 X線で判定

副次評価項目

VASによる疼痛

神経症状

SF-36

介護認定度

DXAによる骨量定量

【被検者選択基準】

- ・65歳以上90歳未満の女性
- ・第11胸椎から第2腰椎の範囲に骨折を有する患者
- ・腰背部痛発症後1週間以内で単純X線およびMRIで新鮮骨折と診断出来る患者
- ・原発性骨粗鬆症の診断基準を満たす患者
- ・下肢麻痺が無い患者
- ・本人あるいは代諾者の同意が得られた患者

【除外基準】

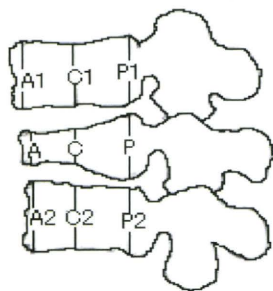
- ・病的骨折を有する患者
- ・悪性新生物を有する患者
- ・同意取得6ヶ月以内に他の骨粗鬆症関連の治験に参加した患者
- ・MRIが撮像不能な患者

- ・本骨折以前から歩行不能な患者
- ・治癒していない既存骨折を有する患者
- ・認知症や寝たきりの患者
- ・担当医師が不適切と判断した患者
- ・その他の重篤な合併症によってリハビリテーションが受けられない患者

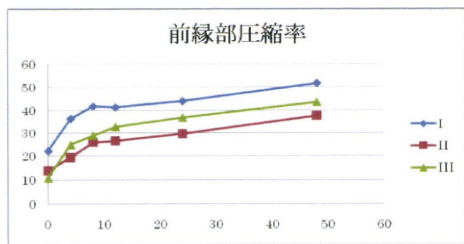
【単純 X 線側面像の計測方法】

初診時, 4, 8, 12, 24, 48 週時に計測

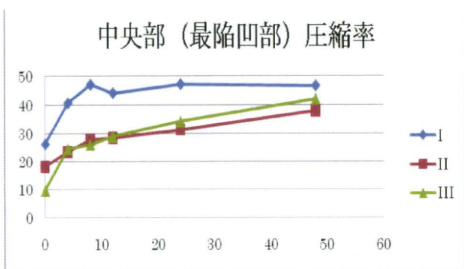
- ① 前縁部圧縮率 = $\{1-2A/(A1+A2)\} \times 100\%$
- ② 中央部(最陥凹部)圧縮率 = $\{1-2C/(C1+C2)\} \times 100\%$
- ③ 後縁部圧縮率 = $\{1-2P/(P1+P2)\} \times 100\%$
- ④ 楔状率 = $A/P \times 100\%$



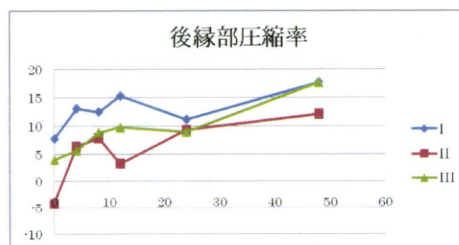
C. 研究結果



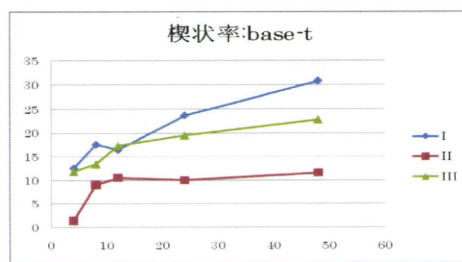
NS だが II 群は I 群, III 群に比し低い傾向にあった
 I v s II : p=0.17, II v s III: p=0.09



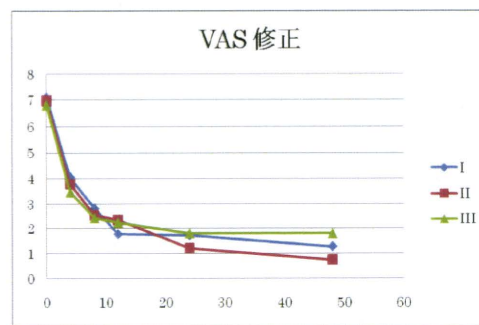
NS だが II 群は I 群に比し低い傾向にあった
 I v s II : p=0.088



NS



II 群は I 群に比し有意に低値、III 群に比し低い傾向にあった
 I v s II : p=0.029,
 II v s III: p=0.054



1. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存療法の本邦初めての RCT
2. いずれの治療法でも骨癒合率、偽関節発生率(平均 37%)に差はない
3. 安静群で骨癒合に時間を要する可能性がある
4. いずれの治療法も椎体圧潰の進行を完全に食い止めることは出来ない
5. 椎体変形は受傷後 4-8 週の早期である程度予後が決まる
6. ギプス固定群で椎体変形の程度が軽い
7. 臨床成績に群間差はない

8. 偽関節群で QOL のサブスケールが低くなる可能性がある

D. 考察

骨粗鬆症椎体骨折に対する保存療法の適応とその限界を明らかにするためには、今回、保存しているエックス線やMR I 所見と経過の再評価をする必要がある。また、今回の研究から大規模多施設研究へ進捗の必要性と、症例数、治療法の群分け、骨折高位の拡大、医療統計学的な必要数などの研究プロトコルの見直しが重要であると考えられる。

E. 結論

骨粗鬆症椎体骨折診療ガイドライン作成を目標とする科学的根拠のある保存療法の確定、保存療法適応外症例の判断法の確定には、今回のデータおよび解析を含めたより充実とした科学的見知での再検証が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 永田見生、佐藤公昭、津留美智代、松島哲郎. 頸椎症性筋萎縮症 (Keegan 型上肢運動麻痺) に対する保存療法の治療成績と限界. 脊椎脊髄ジャーナル. 2009, 22 (10), 1117-1123.
2. 津留美智代、永田見生. 腰椎椎間板再生遺伝子の発見. 臨床整形外科 45 巻 12 号 最新基礎科学／知っておきたい. 2010.
3. Fukushima N, Hiraoka K, Shirachi I, Kojima M, Nagata K. Isolation and characterization of a novel peptide, osteoblast activating peptide (OBAP), associated with osteoblast differentiation and bone formation. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Sep 10;400(1):157-63.
4. Matsugaki T, Zenmyo M, Hiraoka K, Fukushima N, Shoda T, Komiya S, Ono M, Kuwano M, Nagata K. N-myc downstream-regulated gene 1/Cap43 expression promotes cell differentiation of human osteosarcoma cells. Oncol Rep. 2010 Sep;24(3):721-5.
5. Yagi M, Sato N, Mitsui Y, Gotoh M, Hamada T, Nagata K. Hyaluronan modulates proliferation and migration of rabbit fibroblasts derived from flexor tendon epitenon and endotenon. J Hand Surg Am. 2010 May;35(5):791-6.
6. Nakama K, Gotoh M, Mitsui Y, Shirachi I, Higuchi F, Nagata K. Use of autologous fibrin sealants to treat ganglion cysts: a report of two cases. J Orthop Surg (Hong Kong). 2010 Apr;18(1):104-6.
7. Nago M, Mitsui Y, Gotoh M, Nakama K, Shirachi I, Higuchi F, Nagata K. Hyaluronan modulates cell proliferation and mRNA expression of adhesion-related procollagens and cytokines in glenohumeral synovial/capsular fibroblasts in adhesive capsulitis. J Orthop Res. 2010 Jun;28(6):726-31.
8. Yoshimitsu K, Shiba N, Matsuse H, Takano Y, Matsugaki T, Inada T, Tagawa Y, Nagata K. Development of a training method for weightless

- environment using both electrical stimulation and voluntary muscle contraction. *Tohoku J Exp Med.* 2010 Jan;220(1):83-93.
9. 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.
 10. 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. 学会発表
 1. 第13回北九州久留米会 (2009.3.16、小倉) 永田見生. 骨粗鬆症性脊椎骨折の病態と治療
 2. 第35回日本骨折治療学会 (2009.7.3-4、横浜) (シンポジウム) 永田見生. 骨粗鬆症性椎体骨折の治療 (日整会教育研修講演)
 3. Symposium on strategy for Sports and locomotive organs affection 外来診療とスポーツ障害 (2009.9.12、東京) 永田見生. スポーツによる脊椎の傷害・障害 (日整会教育研修講演)
 4. 第113回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 (2009.10.2-3、神戸) 永田見生. 骨粗鬆症性椎体骨折の病態と治療 (日整会教育研修講演)
 5. 13th Deutsch-Japanische Orthopädische und Unfallchirurgische Tagung 2009(第13回日独整形災害外科学会) (2009.10.21-24, Berlin) Nagata K. Surgical Results of Lumbar Spinal Stenosis -Outcomes and Related Clinical Issues-
 - H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
 1. 特許取得
 1. 名称：椎間板変性関連疾患感受性遺伝子およびその用途
発明者：津留美智代、永田見生
権利者：学校法人久留米大学
種類：特許
出願番号：特願 2009-002033
出願年月日：2009/1/7
国内外の別：国内出願
 2. 名称：脊柱靭帯骨化症のマーカーペプチド
発明者：永田見生、津留美智代
権利者：学校法人久留米大学
種類：特許
出願番号：特願 2009-254357
出願年月日：2009/11/5
国内外の別：国内出願
 3. 名称：椎間板変性関連疾患感受性遺伝子およびその用途
発明者：津留美智代、永田見生
権利者：学校法人久留米大学
種類：特許
出願番号：PCT/JP2010/050109
出願年月日：2010/1/7
国内外の別：PCT 国際出願
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
平成22年11月 日本学術振興会 科学研究費補助金審査委員表彰

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、硬性型と軟性型コルセットの治療成績を多施設前向き研究で比較・検討した。硬性型は軟性型より早期の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・検討することである。

B. 研究方法

昨年度よりも症例数を増やして、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（硬性群：以下H群または軟性群：以下S群）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群20例、S群20例である。治療は、骨折の疼痛が軽減するまで安静臥床としこの間装具を作成し、離床後から骨癒合まで装具を着用した。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、RDQ）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群74.7歳（男1、女19）、S群80.7歳（女20）で、S群で有意に高かった。身長、体重、BMI（22.1と22.7）に両群で差はなく、骨折から初診までの期間はそれぞれ平均3.3日と9.9日とS群で長い傾向にあった。初診時血清NTXは19.0nM/BCEと24.4で、S群で有意に高かった。平均臥床期間はH群12.6日、S群9.6日とH群で長い傾向にあったが、これは初診までの期間や装具完成までの時間が影響していたと考えられた。装具使用の平均期間はH群3.1ヵ月、S群4.2ヵ月とH群の方が有意に短かった。画像検査では、今回両群で偽関節が各1例発生していた。6ヵ月後の圧縮率はH群60.9%、S群48.9%で有意差はなかったが、H群で圧縮変形が軽度であった。また、6ヵ月後の後弯角はそれぞれ14.1度、17.2度で有意差はなかったが、S群で経過中に後弯が進行する傾向にあった。VASでは3ヵ月後までH群がS群よりも有意に改善するなど、全経過を通し

てH群で低い傾向にあった。RDQも同様に3ヵ月後までH群がS群よりも有意に改善していた。

D. 考察

結果的には昨年度と同様に、H群とS群で6ヵ月後では画像やQOL評価では有意な差はみられなかったが、3ヵ月後までH群は骨折椎体の変形（圧縮率や後弯角）がS群よりも軽度で推移し、また疼痛に関してもより改善傾向がみられた。

また今回、偽関節が各群に1例（5%）発生していたが、我々の以前の後ろ向き研究の偽関節発生率（H群約15%、S群約30%）よりも明らかに低かった。これは骨折初期の仰臥位の制限や、装具装着の指導を徹底し装具のコンプライアンスの向上に努めるなど、積極的な介入が要因と考えられた。

以上から、硬性型コルセットは軟性型より早期の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。

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向上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：骨粗鬆症性椎体骨折の治療戦略【骨粗鬆症性椎体骨折の保存療法】コルセットによる治療、関節外科 29 (5) : 554-560, 2010。

・長谷川雅一、市村正一、里見和彦：【SERMと骨】高齢女性の骨粗鬆症におけるラロキシフェンの有効性と各種骨代謝マーカーによる治療効果判定、Clinical Calcium 20(3):413-420, 2010。

2. 学会発表

・市村正一、長谷川雅一、丸野秀人、他：骨粗鬆症における骨折予防法 最近の進歩 ビスフォスフォネート長期投与(5年以上経過)における骨折例の検討。日本整形外科学会雑誌 84(4):S251, 2010。

・長谷川雅一、市村正一、滝徳宗、他：骨粗鬆症性椎体骨折の保存療法 骨粗鬆症性椎体骨折に対するコルセットを用いた保存療法。日本整形外科学会雑誌 84(3):S35, 2010。

・市村正一：骨粗鬆症の治療とその評価をどのように行うか 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症薬物療法の治療効果判定と管理。日本整形外科学会雑誌 84(3):S193, 2010。

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 1 月 31 日現在まで、適応基準に適合した症例 11 例に本法を施行した。年齢は 70～83 歳で、全例女性、L1 6 例、T12 3 例、T11 2 例であった。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、ハイドロキシアパタイトブロックの椎体外漏出を 3 例を認めたが、再手術を要するような合併症等の有害事象を認めた症例は現時点までない。いずれも術後経過観察中である。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 22 年 10 月 29 日、平成 23 年 1 月 8 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