



表 1 骨粗鬆症性椎体骨折の病期分類

骨折～4週	4～12週	3～6ヶ月	6～12ヶ月	12ヶ月～
急性期	亜急性期	遅延治癒	癒合不全	偽関節
Acute	Sub-acute	Delayed union	Non union	Pseudoarthrosis

を継続しても骨癒合が期待できない状態をいう。実際は受傷から9ヶ月が経過し、3ヶ月にわたり治癒進行の可視的な兆候が認められない場合に偽関節と称することが多い。椎体骨折のクレフト形成の多くは、必ずしも偽関節を意味しない」とある。つまり、受傷（はっきりしない場合には疼痛発症）から9ヶ月経過して骨癒合が得られていない段階で偽関節になりそうだと疑われ、さらに3ヶ月間の経過をみて、ようやく1年後に偽関節と診断されるというのが現在の評価基準の定義である。

骨粗鬆症性椎体骨折は受傷からの時間的経過を経るごとに骨折型は通常悪化し、脊柱 alignment も悪化、場合によっては神経障害まで発生する可能性があり、治療成績もそれに準じて回復が困難になると想像される。したがって、この椎体骨折の治療成績は骨折からの経過や病期によって異なることが推測される。2013年11月に行われた骨粗鬆症性椎体骨折研究会主催のパネル討論では、椎体骨折の遅延治癒、癒合不全、偽関節という言葉について多くの発言があり、骨折治癒、骨代謝、英語表記、または前述の椎体骨折評価基準に矛盾しないという観点からも、表1のような病期分類に議論が落ち着いた。今後、この病期分類で議論がよりよく行えるかどうか、さらなる検証に期待したい。

#### 4. 今後の課題

超高齢社会である日本には、骨粗鬆症をベース

とした椎体骨折やそれに伴う神経障害、脊柱変形症例など多くの患者が存在する。また、骨粗鬆症治療薬も多数開発され、骨粗鬆症性脊椎に対する手術関連のデバイスや手術手技も発展している。学会、研究会では非常に熱を帯びた議論が交わされているが、使用する言葉の定義に対する理解が違っていると議論はかみ合わない。“同じ物差し”をもって臨床研究に挑んでこそ、よりよい発展が望める。

特に椎体骨折治療に関しては、椎体形成術の登場により、どこまでが椎体形成術単独で治療可能であるのかが議論となっている。その中で「椎体後壁損傷」のタイプや程度、骨折椎体の「圧潰」の定義、「破裂骨折」と「遅発性椎体圧潰」の相違など、まだまだ整理や分類が必要な言葉が多い。この領域の治療体系を科学的に検討するためには、議論に参加する医師が1つの病態に対して同じ言葉、“同じ物差し”を用いて討論できるのが望ましい。

#### 文 献

- 1) 森 諭史, 宗田 聡, 萩野 浩, 他: 椎体骨折評価基準 (2012年度改訂版). Osteoporosis Japan 21: 25-32, 2013
- 2) 村上直也, 中野哲雄: 骨粗鬆症性椎体骨折の画像診断. 整形外科最小侵襲手術ジャーナル 64: 9-13, 2012
- 3) 中野哲雄, 阿部靖之, 清水泰宏, 他: 新鮮脊椎圧迫骨折の単純 X 線像による正診率. 骨折 21: 586-588, 1999
- 4) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準 1996年度改訂版. 日骨代謝会誌 14: 219-233, 1997

## 骨粗鬆症性椎体骨折診断治療に役立つ 組織解剖・病理学的知識

戸川大輔\*

**Abstract** : 骨粗鬆症性椎体骨折は軽微な外傷でも受傷するので、ときに疼痛発症時期が明確ではなく、医療機関受診や診断が遅れる場合がある。骨折椎体内の組織像は受傷からの時期により異なるが、多くの症例では線維性組織のみならず、断片化した壊死骨周囲に仮骨形成、軟骨内骨化や骨髄線組織などが認められることから骨折治療能力が存在していることがわかる。また、骨粗鬆症性椎体骨折に対する椎体形成術では Polymethylmethacrylate (PMMA)、Calcium Phosphate Cement (CPC)、Hydroxyapatite (HA) など、様々な生体材料が用いられている。骨移植材料、バイオマテリアルを使用する部位においては、周囲の組織との反応、力学的負荷の影響などをよく認識し、母床の環境をよく理解したうえで、使用すべきである。

(J MIOS. No. 73 : 2-8. 2014.)

### はじめに

骨粗鬆症性椎体骨折は閉経女性に頻発する脆弱性骨折としてよく知られている。受傷を自覚しない患者や、疼痛が軽度の患者は椎体骨折の受傷を自覚しないまま経過することもあり、医療機関の受診が遅れる場合も少なくない。骨粗鬆症性椎体骨折は早期に診断され、適切に保存療法が行われれば骨癒合率も臨床成績も良好である<sup>1)~3)</sup>。しかし診断が遅れたり保存療法が適切に行われなかった場合には、骨折椎体の骨癒合が得られない場合もある<sup>4)5)</sup>。骨癒合が得られなかった骨折椎体がさらに圧潰し続けると脊柱としての支持性が失われるのみならず、生理的な脊柱アライメントも損なわれ、さらに椎体の一部または椎体骨折片の脊柱管内陥入により脊柱管にある神経組織(硬膜管、神経根、馬尾)を障害する場合もある<sup>6)7)</sup>。

近年、脊椎インストゥルメントの発展や脊椎外科技術の向上に伴って、骨粗鬆症のある高齢者にも積極的に手術治療が行われるようになった。特に骨粗鬆症性椎体骨折後の骨癒合不全で生じる体動時痛に対しては椎体形成術が行われるようになり、即時的かつ良好な疼痛緩和が報告されている<sup>8)~10)</sup>。椎体形成術では様々なバイオマテリアルが充填物として使用されているが、骨折椎体内の組織像、病理像を理解したうえでマテリアルを選択、使用することが望ましい。

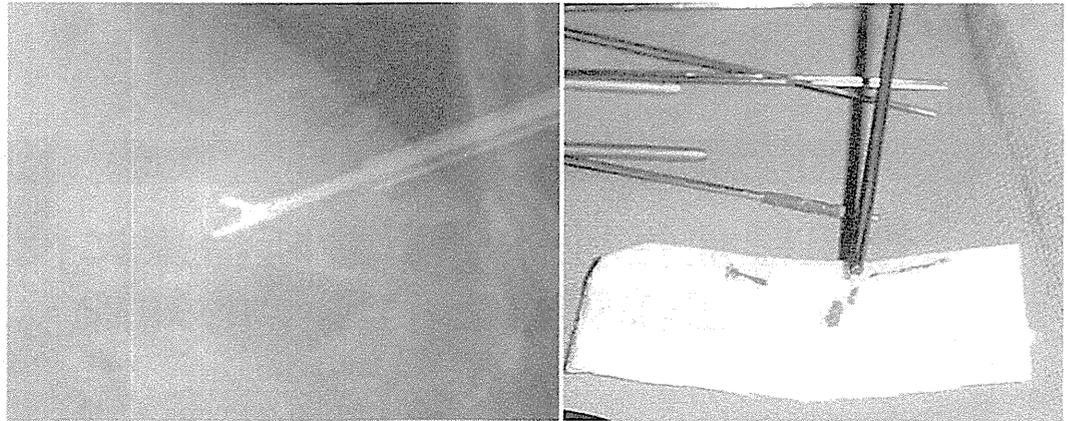
本稿では、骨粗鬆症性椎体骨折における椎体内の組織、病理像、椎体形成術後の病理像について述べる。

### 骨粗鬆症性椎体骨折における椎体内組織像

椎体骨折は骨粗鬆症以外にも骨髄腫、リンパ腫、転移性脊椎腫瘍など他の疾患が原因で病的に骨折

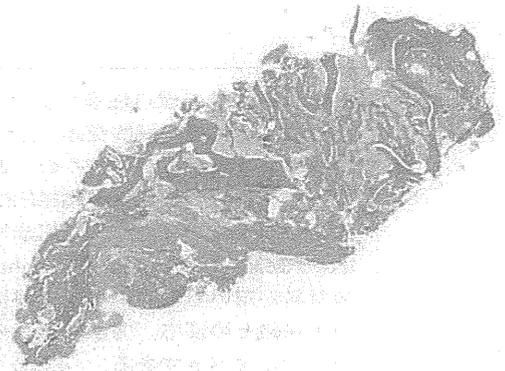
**Key words** : 骨粗鬆症 (osteoporosis) 椎体骨折 (vertebral fracture) 仮骨形成 (callus formation) 生検 (biopsy) 椎体形成術 (vertebral augmentation)

\* Togawa Daisuke, 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1 浜松医科大学整形外科教室, 診療助教



a | b  
| c

図 1.  
椎体内組織の生検  
画像診断(CT, MRI)で診断に有用な部位を確認し、生検実施時にはできる限りその部位に近い部位から十分な量の骨・軟部組織を確実に採取して、病理診断をより有用にすることが重要である。  
a : 術中 X 線側面像  
b : 生検組織  
c : 生検組織切片(ヘマトキシリン・エオジン染色)



する場合もあり、少しでも疑いがあれば生検を行うべきである(図1)。骨粗鬆症性椎体骨折内の組織像は、受傷からの時期により様々な異なった病理像を呈すると考えられる。142例に行った178椎体形成術の際に採取した生検組織を病理学的に検討すると、骨折から比較的早期と思われる椎体骨折では出血像やフィブリン沈着、炎症細胞の浸潤なども認められたが、一般に壊死した骨片と線維性組織、そして一部に骨髓組織などが見られることが多かった(図2)<sup>11)</sup>。また、壊死骨周囲には新生骨や仮骨形成、骨髓組織や軟骨内骨化の組織などが認められ、症例によって異なった骨折治癒過程と軟部組織の増生との混在した像を示しており、高齢者においても骨折治癒経過を認めていた(図3)。

また、これら術前診断が骨粗鬆症性椎体骨折であった142例のうち、生検の病理像から形質細胞増殖症と診断された症例が1例、骨粗鬆症症例と

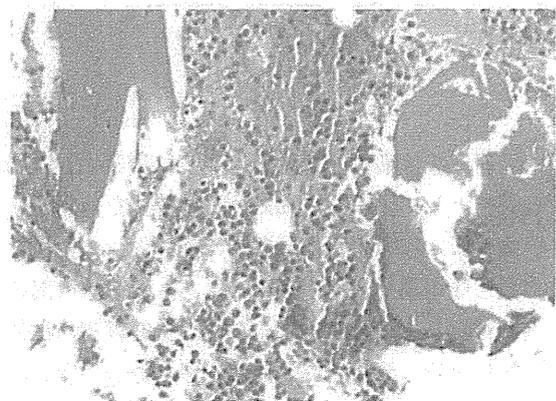


図 2. 椎体内骨髓組織

生検像の中では壊死骨や骨小腔に骨細胞を持つ viable bone も存在する。一部には骨髓組織も認める(×200, ヘマトキシリン・エオジン染色)。

して治療されている最中に骨髓腫の可能性も示唆され、生検像によって確定診断された症例が3例存在した。骨粗鬆症性椎体骨折症例の中にはこのような症例も存在するため、術中の生検術は非常に有用であることがわかる。

また高齢者の中には食事摂取不良、および日光

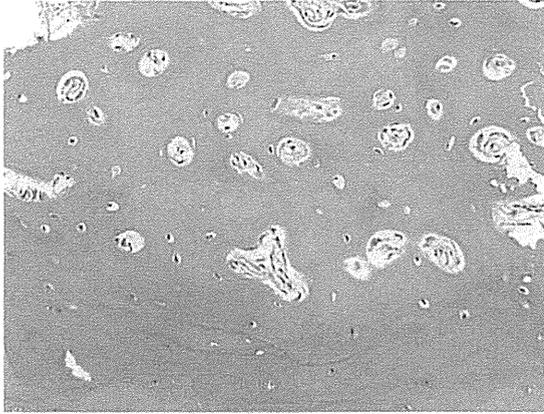


図 3. 骨リモデリング

未熟な骨組織が様々な段階の軟骨内骨化で骨折治療している像が認められる(×400, ヘマトキシリン・エオジン染色)。

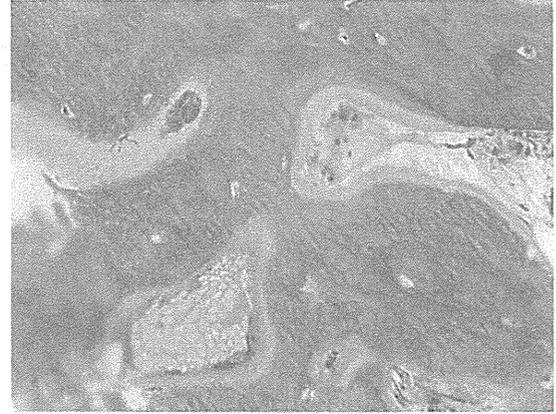


図 4. 仮骨形成

症例によっては非常に旺盛な仮骨形成を認め、骨化異常(骨軟化症)が疑われる症例も存在した(×400, ギムザ染色)。

への曝露が同時に不足するために骨軟化症になる病態も起こり得る。この142症例のうち25例には椎体形成術の術前にテトラサイクリンによるラベリングを2期に分けて行い、骨軟化症の鑑別診断を生検像で行った。25例中4例では旺盛な仮骨形成を認め(図4)骨軟化症が疑われたが、そのうちの1例でテトラサイクリンラベリングを認めなかった症例(mineralized defect)があり、この症例は骨軟化症と診断された。

#### 椎体形成術後の組織像

椎体形成術は、骨折椎体内に生体材料を注入、または充填し、不安定な骨折椎体を安定化させる。この骨折椎体の安定化により疼痛を緩和すると考えられている。しかし特に長期的に骨癒合が得られなかった癒合不全や偽関節症例では椎体内に多量の線維組織が存在する可能性もある。

ヒトにおいて骨セメントを用いた椎体形成術後の組織像も検討されている。骨セメントの問題点は、1)骨伝導能をほぼ持たない点、2)重合熱による影響、3)異物反応、4)血管塞栓、などである。

ヒトの骨セメントを用いた椎体形成術後に2椎体(術後2年と1年、1椎体ずつ)を切除した脊柱再建術後の1例と、心疾患で死亡した1患者から献上された椎体形成術1か月後の2椎体、計4椎体を病理組織学的に検討した結果について解説す

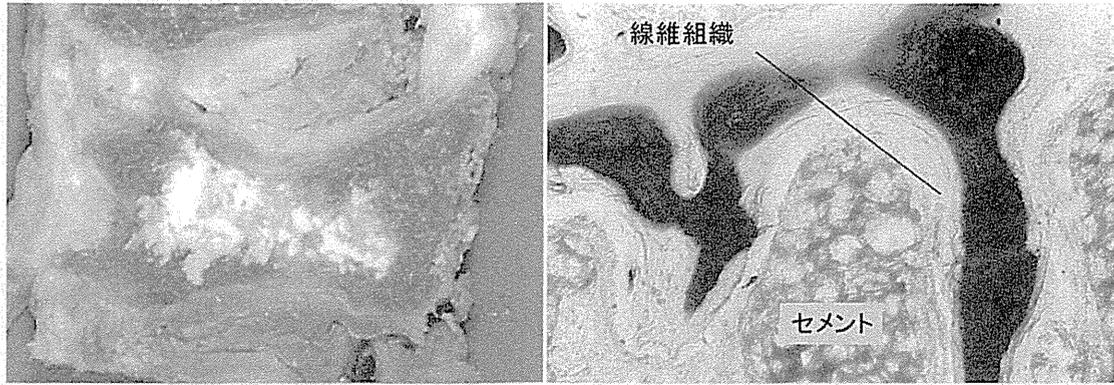
る<sup>12)</sup>。

#### 1) Bone Cement Interface

骨セメントは、良好な骨伝導能を持つ Hydroxyapatite や Calcium Phosphate Cement (CPC) と異なり、組織学的には骨と組織結合が得られない。ヒト検体で骨と骨セメントの境界を観察すると薄い線維組織で隔てられていることが多い。しかし検体断面図をみると骨セメントは椎体壁付近の海綿骨組織内に十分噛み込んでいる部位が多く、骨セメント塊が椎体内で不安定になる様相は認めない(図5)。椎体内不安定部位を固定することで、椎体不安定性を解消することが椎体形成術の目的であり、良好な臨床成績のためには欠かせないことである。

#### 2) 重合熱による影響

骨セメントは monomer と polymer が重合して固まるが、その時に発生する重合熱が組織に与える影響については以前より危惧がある。しかし多くの動物実験やヒト病理検体が示す通り、重合熱により重度の骨壊死は生じていない<sup>13)~15)</sup>。椎体形成術後のヒト検体の組織像を観察すると、骨セメントのエリア付近に壊死骨の骨片が存在することはあるが、ほとんどの壊死骨片はリモデリングしており、骨壊死が蔓延したり、拡大したりする像は認めない(図6)。重合熱による悪影響は、骨セメントが脊柱管に漏洩し、神経組織に与える影響



a : 検体断面図

b : ×400, ギムザ染色

図 5. 骨セメントを用いた椎体形成術後の椎体(屍体検体)

71歳女性の屍体から採取した椎体組織。骨セメントを用いた椎体形成術が行われているが、骨セメントは椎体内の海綿骨に噛み込んでおり、椎体内の骨セメント不安定性は認めていない。

として起こり得るが、椎体内骨組織に対しては、おそらく問題にならないだろう。

### 3) 異物反応

貪食細胞は異物を認識し自らの細胞にその異物を貪食することによってサイトカインを放出する。人工関節周囲の osteolysis は、摩耗したポリエチレンを貪食した細胞が放出するサイトカインによって骨吸収が起こると報告されている<sup>16)17)</sup>。椎体形成術を行った椎体内でも貪食細胞が認められることがある。特に骨セメント付近にある線維組織内では多くのマクロファージが骨セメント、および硫酸バリウムの粒子を貪食している様子が観察された(図7)。しかし周囲の骨に吸収像などは認めてはいなかった。

### 4) 血管塞栓

骨セメントで椎体形成術を行った椎体内には、多数、生体材料を内腔に含んだ血管が存在した(図8)<sup>12)</sup>。これらの血管は骨セメントの領域付近のみならず、少し離れた椎弓根付近の骨組織内にも存在した。電子顕微鏡でエネルギー分光法を解析すると、硫黄、酸素、バリウムが検出され、骨セメントに混和した硫酸バリウムの成分であることが判明した。

### 椎体形成術に用いられる主な生体材料

現在、椎体形成術で主に用いられる生体材料は、

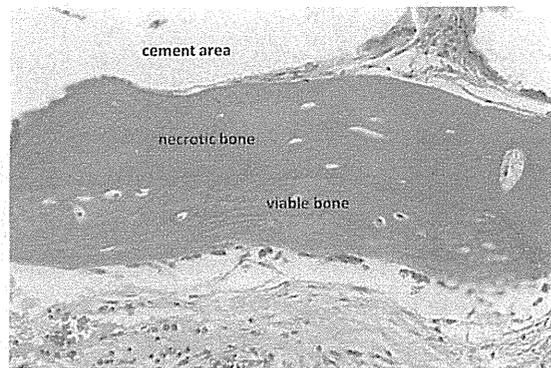


図 6. 骨セメントによる熱壊死に対する危惧  
骨セメントの重合熱により隣接する骨が壊死することが危惧されているが、椎体形成術後のヒト検体での組織学的検討では、骨セメント付近に断片的な骨壊死はあるものの、ほとんどがリモデリングしており、あらゆる検体、切片にて重度の骨壊死を認めることはなかった(×200, ヘマトキシリン・エオジン染色)。

Polymethylmethacrylate (PMMA), Calcium Phosphate Cement (CPC), Hydroxyapatite (HA) である。PMMA は CPC や HA と比較して骨伝導能が劣り、ほとんど骨組織と直接結合することはない。しかし、椎体内組織に十分に噛み込むように充填された場合には直接的に骨との連結 (direct bone apposition) が起こらなくとも安定化する場合も多く、必ずしも緩みを生じるわけではない(図5)。

CPC、および HA は良好な骨伝導能を持ち、直接骨組織と連結する<sup>18)~20)</sup>。しかし線維組織が生体

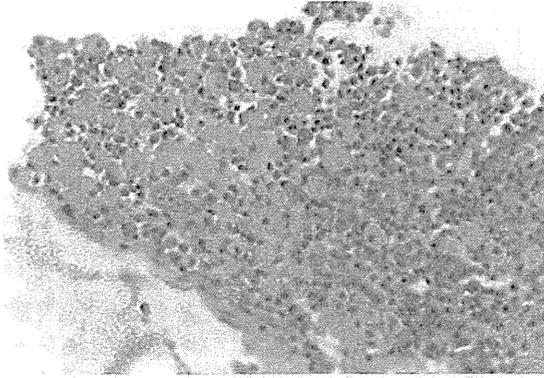


図 7. 異物反応

骨セメント周囲の線維組織内には多数の貪食細胞が骨セメント、または硫酸バリウム粒子を貪食している様子が認められた(×200, ヘマトキシリン・エオジン染色)。

材料と骨組織の間に介在すると直接的な骨連結が起こらず、生体材料には力学的負荷がかかり破綻する場合もある。良好な骨伝導能を十分に発揮するためには、生体材料の移植母床を整える必要があり線維組織の切除、デブリードメントをしっかりと行う必要がある。また、椎体形成術で用いられる HA Block も荷重のかかる椎体内で安定した状態で保たれないと新生骨が間に架橋する前に脆弱な椎体壁から HA Block が逸脱してしまう可能性もある。最近はこの現象を予防するために CPC と HA Block を Hybrid で用いる椎体形成術も行われている<sup>21)</sup>。

骨伝導能を持つ生体材料を椎体形成術で使用する場合には、骨母床作製が生体材料と骨との癒合の重要な要素となるため、念入りの線維組織の除去、デブリードメントを行うことが望ましい。

#### 骨粗鬆症性椎体骨折の病期

骨粗鬆症性椎体骨折の診断、治療成績を議論する上で重要な一つの項目として時間軸(受傷から初診、診断、治療開始までの期間、手術適応時期)がある。椎体骨折による疼痛が軽度であるために骨折を自覚しない場合も少なからずあるため、骨折受傷時期は時に判断が困難である。したがって病歴から転倒などの明らかな外傷起点があればその時期を、明らかな外傷起点がない場合には疼痛発症時を骨折時とみなすことが多い。骨折全般に

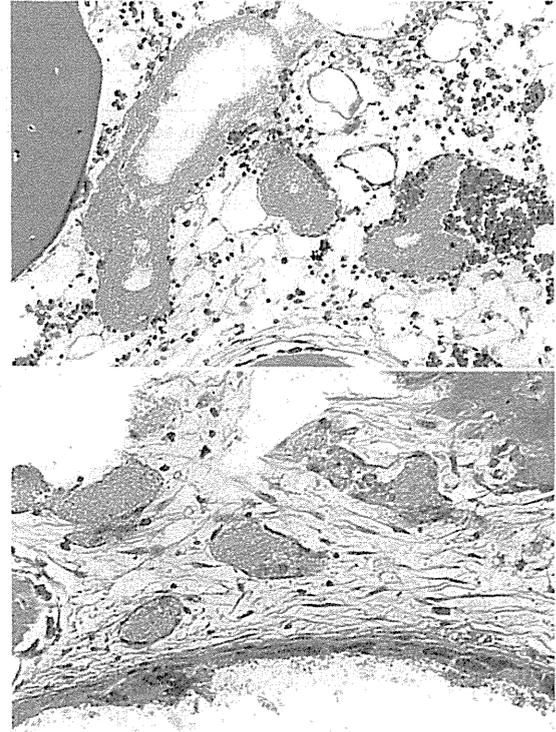


図 8. 骨セメント血管内塞栓

椎体内に充填した骨セメントが、セメントのない部分の椎体内血管にも骨セメント(または硫酸バリウム)が塞栓している様子が多数認められた(×400, ヘマトキシリン・エオジン染色)

骨折早期ほど整備が容易で、骨癒合率もよいとされているので、骨折発症からの時間軸ごとに診断方法、治療方法、治療成績が議論されることが望ましい。

椎体内にクレフトを認めた椎体骨折はその時点で骨癒合が得られていないため、“偽関節”と呼ばれることが多いが、特に椎体骨折に関しては長管骨の骨折と比較して偽関節という言葉が比較的受傷早期から使用されている印象がある。

椎体骨折評価基準(2012年版)<sup>22)</sup>によれば、偽関節とは保存療法を継続しても骨癒合が期待できない状態で、実際は受傷から9か月が経過し、3か月にわたり治癒進行の可視的な兆候が認められない場合であるとされており、クレフト形成の多くは必ずしも偽関節を意味するものではない。

骨粗鬆症性椎体骨折の治療体系の確立のためにも病期分類は必要である。今後は表1のように骨折後の経過時間により、対象とする椎体骨折がど

表 1. 骨粗鬆症性椎体骨折の病期分類

骨折～4週	4～12週	3～6か月	6～12か月	12か月～
急性期	亜急性期	遷延治療	癒合不全	偽関節
Acute	Sub-acute	Delayed union	Non union	Pseudoarthrosis

の段階での骨癒合不全なのかを明確にしたうえで、診断方法や治療成績を議論することが望ましいと考えている。

### まとめ

骨粗鬆症性椎体骨折の椎体内では、線維性組織も認められるが、断片化した壊死骨周囲に仮骨形成、軟骨内骨化や骨髄様組織なども認められ、多くの症例で骨折治療能力が存在している。

また、骨粗鬆症性椎体骨折に対する椎体形成術では Polymethylmethacrylate (PMMA)、Calcium Phosphate Cement (CPC)、Hydroxyapatite (HA) など、様々な生体材料が用いられ、今後も新たな生体材料が開発され使用されるようになるであろう。マテリアルを使用する部位においては、周囲の組織との反応、力学的負荷の影響などをよく認識したうえで使用すべきである。

### 文 献

- 1) 長谷川雅一：骨粗鬆症性新鮮椎体骨折に対する保存療法. MB Orthop, 26(3) : 1-6, 2013.
- 2) 戸川大輔, 金山雅弘, 重信恵一ほか：骨粗鬆症性椎体骨折の保存療法. 骨粗鬆症性椎体骨折保存治療後の骨折治癒と EuroQOL (EQ-5D) の相関性. 日整会誌, 85(12) : 928-933, 2011.
- 3) 千葉一裕, 吉田宗人, 四宮謙一ほか：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保存療法の指針策定 多施設共同前向き無作為化比較パイロット試験の結果より. 日整会誌, 85(12) : 934-941, 2011.
- 4) 種市 洋：骨粗鬆症性椎体骨折の予後と椎体圧潰・偽関節発生のリスクファクター. 関節外科, 29(5) : 537-542, 2010.
- 5) 中村博亮, 辻尾唯雄, 寺井秀富ほか：骨粗鬆症性椎体骨折偽関節発生の予測因子. 脊椎脊髄ジャーナル, 22(3) : 240-246, 2009.
- 6) 三石 桂, 南里泰弘, 林 博志ほか：遷延性脊椎・神経障害を伴う骨粗鬆症性椎体偽関節に対する内視鏡的椎体形成術. 中部整災誌, 51(2) :

- 235-236, 2008.
- 7) 森 英治, 弓削 至, 芝 啓一郎ほか：高度椎体圧潰を呈した胸腰椎破裂骨折に対する後方 short segment pedicle screw 法. 前方再建術併用に関する検討. 臨整外, 45(12) : 1111-1118, 2010.
- 8) Nakano, M., Kawaguchi, Y., Kimura, T., et al. : Transpedicular vertebroplasty after intravertebral cavity formation versus conservative treatment for osteoporotic burst fractures. Spine J. 14(1) : 39-48, 2014.
- 9) 星野雅洋, 大森圭太, 五十嵐秀俊ほか：骨粗鬆症性椎体骨折に対する HA block を使用した kyphoplasty. 脊椎脊髄ジャーナル, 22(3) : 274-282, 2009.
- 10) 戸川大輔：原発性骨粗鬆症性圧迫骨折に対する Balloon Kyphoplasty—日本の臨床試験成績. J Spine Res, 2(9) : 1485-1493, 2011.
- 11) Togawa, D., Lieberman, I.H., Bauer, T.W., et al. : Histological evaluation of biopsies obtained from vertebral compression fractures : unsuspected myeloma and osteomalacia. Spine, 30(7) : 781-786, 2005.
- 12) Togawa, D., Bauer, T. W., Lieberman, I. H., et al. : Histologic evaluation of human vertebral bodies after vertebral augmentation with polymethyl methacrylate. Spine, 28(14) : 1521-1527, 2003.
- 13) Nelson, C. G., Krishnan, E. C., Neff, J. R. : Consideration of physical parameters to predict thermal necrosis in acrylic cement implants at the site of giant cell tumors of bone. Medical Physics, 13(4) : 462-468, 1986.
- 14) Aebli, N., Goss, B. G., Thorpe, P., et al. : In vivo temperature profile of intervertebral discs and vertebral endplates during vertebroplasty : an experimental study in sheep. Spine (Phila Pa 1976), 31(15) : 1674-1678, 2006. discussion 9.
- 15) Urrutia, J., Bono, C. M., Mery, P., et al. : Early histologic changes following polymethylmethacrylate injection (vertebroplasty) in rabbit lumbar vertebrae. Spine (Phila Pa 1976), 33(8) : 877-882, 2008.

- 16) Maloney, W. J., Smith, R. L. : Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty : the role of particulate wear debris. *Instr Course Lect*, **45** : 171-182, 1996.
- 17) Harris, W. H. : Aseptic loosening in total hip arthroplasty secondary to osteolysis induced by wear debris from titanium-alloy modular femoral heads. *J Bone Joint Surg Am*, **73**(3) : 470-472, 1991.
- 18) Ooms, E. M., Wolke, J. G., van de Heuvel, M. T., et al. : Histological evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone. *Biomaterials*, **24**(6) : 989-1000, 2003.
- 19) Sarkar, M. R., Wachter, N., Patka, P., et al. : First histological observations on the incorporation of a novel calcium phosphate bone substitute material in human cancellous bone. *J Biomed Mater Res*, **58**(3) : 329-334, 2001.
- 20) Mao, K., Yang, Y., Li, J., et al. : Investigation of the histology and interfacial bonding between carbonated hydroxyapatite cement and bone. *Biomed Mater*, **4**(4) : 045003, 2009.
- 21) 星野雅洋 : 骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性障害に対する HA block と CPC 併用椎体形成術 後方インストゥルメンテーション施行. *J MIOS*, No. 64 : 43-50, 2012.
- 22) 森 諭史, 宗圓 聰, 萩野 浩ほか : 椎体骨折評価基準(2012年度改訂版). *Osteoporosis Japan*, **21**(1) : 25-32, 2013.

## 6. 脊椎椎体骨折偽関節例の治療\*

平野 徹 渡辺 慶 勝見敬一 遠藤直人 山崎昭義\*\*

[整形外科 65巻8号: 815~819, 2014]

### はじめに

脊椎椎体骨折は高齢者脆弱性骨折の中でもっとも頻度が高く、偽関節となって手術にいたる症例も少なくない。本稿では、遷延治癒や偽関節の定義、手術適応、各種手術法、およびその中でも特に後方アプローチについて、われわれが行っている後方固定併用椎体形成術〔(vertebroplasty (VP)+posterior spinal fusion (PSF))〕を中心に述べる。

### I 遷延治癒・偽関節の定義

脊椎椎体骨折は保存的治療により骨癒合が得られることが多いが、一部は通常の治癒過程が遅れる、または骨癒合が得られない、それが遷延治癒、または偽関節と呼ばれる状態である。椎体骨折評価委員会による評価基準(2012年度改訂版)では、「遷延治癒は当該骨折の部位と型における平均速度(通常3~6ヵ月)で治癒がすすんでいない状態、偽関節は保存的治療を継続しても骨癒合が期待できない状態で、実際は受傷から9ヵ月が経過し、3ヵ月にわたり治癒進行の可視的な徴候が認められない場合に偽関節と称することが多い」と記載されている<sup>1)</sup>。椎体内異常可動性やクレフトが存在しても、その後骨癒合が得られる症例は少なからず存在する<sup>2)</sup>。よって遷延治癒や偽関節は画像所見のみで診断されるべきではなく、骨折発生から一定期間以上が経過していることが前提となる。

### II 脊椎椎体骨折偽関節に対する手術適応

骨粗鬆症性椎体偽関節に対する手術は、麻痺を有する症例、耐えがたい疼痛を有する症例、後弯変形による姿勢異常のための症状が高度な症例などで考慮される。しかし、麻痺を有する症例でも保存的治療で回復する症例があること<sup>3)</sup>、非癌性疼痛に使用可能な薬剤も増えていることなどから、ハイリスクで手術を急がない例に対しては十分な保存的治療を行うことが重要である。

### III 脊椎椎体骨折偽関節に対する各種手術

脊椎椎体骨折偽関節に対する手術には、各種VP、後方手術、前方手術、これらの併用などさまざまな手術がある。VPはいわゆるballoon kyphoplasty (BKP)が主流となりつつあるが<sup>4)</sup>、充填材料としてリン酸カルシウム骨セメントやハイドロキシアパタイト(HA)ブロックを用いる方法もある<sup>5,6)</sup>。後方手術としては、インストゥルメンテーションを用いて骨折部の安定化を図るのみでなく、VPやなんらかの除圧操作(椎弓切除や椎体骨片の打ち込みなど)を併用するものもある<sup>7)</sup>。また、後方から骨折椎体や椎間板を摘出し、神経除圧、前方支柱再建、アライメント不良の改善などを獲得する手術も行われてきている(短縮術、ペディクルサブトラクション骨切り術、後方からの脊柱切除術など)<sup>8)</sup>。

一方、前方破綻が主因の本疾患に対して合目的であるとの考えから、前方からの除圧固定術を選択する施設

**Key words** : osteoporotic vertebral fracture, pseudarthrosis, posterior surgery

\* Treatment for pseudarthrosis of vertebral fracture

\*\* T. Hirano(講師), K. Watanabe(病院講師), K. Katsumi, N. Endo(教授):新潟大学大学院整形外科(Div. of Orthop. Surg., Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata); A. Yamazaki(院長):新潟中央病院整形外科。

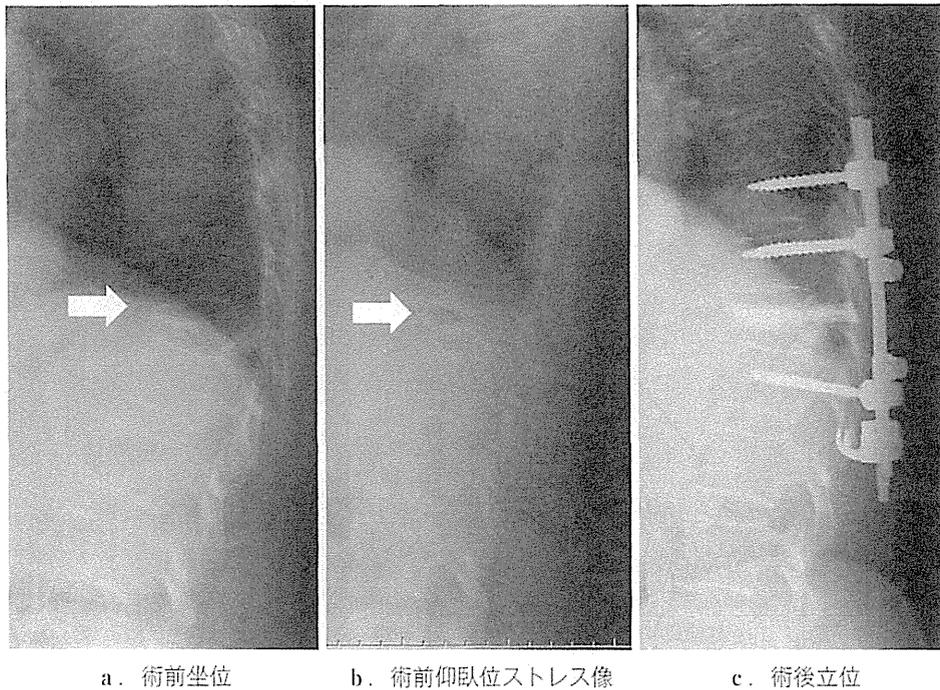


図 1. VP+PSF の典型例の X 線像. 73 歳, 女, 解離性大動脈瘤術後, 深部静脈血栓症などで抗凝固薬を複数内服していた. 術前坐位 X 線像で Th12 骨折を認め (a 矢印), 仰臥位ストレス撮影でクレフトを認める (b 矢印). 術前は歩行不能であったが, 術後 (c), 杖歩行可能となった. 入院中にクッシング症候群であることが判明した.

もある. また, 前方インプラントの固定性に不安がある症例において後方からの内固定を追加する目的や, 後方からの前方操作に伴うリスク (出血や神経障害など) を低減する目的から前後合併手術を選択している施設もある<sup>9,10)</sup>.

ひとくちに骨粗鬆症性脊椎骨折といっても骨粗鬆症の程度, 椎体破壊の程度, ほかの椎体骨折の有無, 矢状面バランスなど, 個々の症例で脊柱の状態は大きく異なるうえに, 年齢, 併存症, 活動性などの患者背景もさまざまである. 術式選択の際には患者のニーズ, 患者背景, 手術で得られる効果, 手術のリスクなど, さまざまな要素を考慮する必要がある.

#### IV われわれの治療方針

われわれは 2008 年に胸腰椎移行部での骨粗鬆症性脊椎骨折に対して, 過去に行われた術式を検討した. 術式は前方法, 後方法 (主に後方固定術併用の VP または脊柱短縮術), 前後合併法に分けられる. これらの群間で手術侵襲, 合併症, 神経障害の改善などを比較したところ, 後方法, 特に後方固定術併用の VP+PSF がほかの術式に比較して手術時間が短く, 出血量も少なく, 有意

に呼吸器合併症の発生が少ないこと, また神経症状の改善と骨癒合の獲得はほかの術式と同等であることがわかった<sup>11)</sup>. その結果をふまえ, 本骨折に対する手術として, VP+PSF (図 1) を標準術式とすべきと考え, 多施設で統一のプロトコルを作成して治療を行うこととした. そのプロトコルとは, 偽関節例を麻痺なし群と麻痺あり群に分け, 麻痺なし群 (疼痛のみ) に加え, 麻痺あり群で骨片脊柱管内占拠率 40% 未満例には原則として固定範囲を 2 above/1 below とした VP+PSF を行うものである. 麻痺あり群で骨片占拠率 40% 以上の症例, および 40% 未満であっても VP が安全に施行できないと判断される症例の術式選択は各施設に任せた. なお, 術式の詳細については共著者の文献を参照されたい<sup>12)</sup>.

#### V 治療成績

本稿では, 2008 年 4 月~2012 年 5 月に手術を施行した骨粗鬆症性脊椎骨折 67 例の結果を示す. 偽関節 67 例のうち 47 例 (70%) で標準術式, すなわち 2 above/1 below の VP+PSF が選択されていた. 非標準術式となった 20 例の理由は, 固定範囲における既存骨折の存在や高度な骨粗鬆症, 大きな骨片脊柱管占拠率, 椎体終

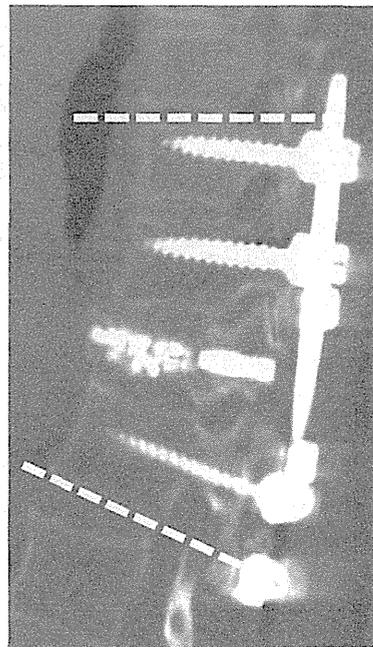
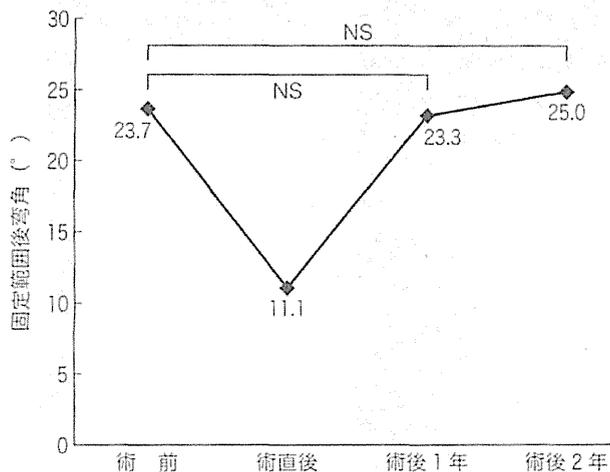


図 2. 固定範囲後弯角. X線像は術後2年時

表 1. 後弯矯正損失 (固定範囲内) の危険因子

候補危険因子	p 値
年齢	0.34
罹病期間	0.64
骨密度	0.49
HA ブロックの椎体外逸脱	0.66
後弯矯正角度	0.001
HA ブロック数	0.003
新規骨折	0.02

矯正損失群と維持群の比較

表 2. 新規骨折発生の危険因子

候補危険因子	p 値
年齢	0.44
罹病期間	0.52
HA ブロック数	0.21
骨密度	0.09
後弯矯正角度	0.02

新規骨折あり群となし群の比較

板の高度破壊などによる椎体形成困難などで、術式としては標準術式の固定範囲の延長8例、後方椎体置換5例であり、さらに最近の症例ではBKPが7例あった。

このうち、標準術式で椎体形成にHAブロックを使用し、経過観察が可能であった42 (男性9, 女性33) 例を評価対象とした。手術時年齢は平均77歳、罹病期間は平均5ヵ月、罹患椎はTh12とL1が各18例、その他6例で、観察期間は平均27ヵ月であった。受傷原因は転倒が26例と最多であったが、原因不明も7例と転倒に次いで多かった。手術時間、出血量、合併症、アライメント、術後経過中の新規骨折、骨癒合、腰痛 visual analogue scale (VAS)、麻痺の回復、再手術例の原因と術式を検討した。

手術時間は平均158 (105~293) 分、出血量は平均360 (100~998) mlであった。術中合併症として2例にHAブロックの脊柱管内逸脱を認め、1例で摘出術を

行った。早期合併症として5例にせん妄、1例に術後出血性ショック、晩期合併症として22例 (52%) に椎弓根スクリュー周囲の透亮像を認めた。固定範囲後弯角は術前23.7°が術直後11.1°と有意に改善したが、術後1年で12.2°、2年で13.5°の矯正損失を認め、ともに術前と差を認めなかった (図2)。矯正損失が12°以上の22例と12°未満にとどまった20例を比較したところ、2群で差を認めたのは後弯矯正角度、HAブロックの充填数、および新規骨折の発生の3項目であった (表1)。すなわち、HAブロックの充填数が多く、後弯矯正角度が大きく、新規骨折を発生していた症例で固定範囲での矯正損失が大きかった。また、新規骨折は術後1年で16例 (38%) に認め、頭側固定椎体と尾側隣接椎体が多かった。新規骨折を認めた16例と認めなかった26例で差を認めたのは、後弯矯正角度であった (表2)。すなわち、後弯矯正角度が大きい症例で、新規骨折の発生

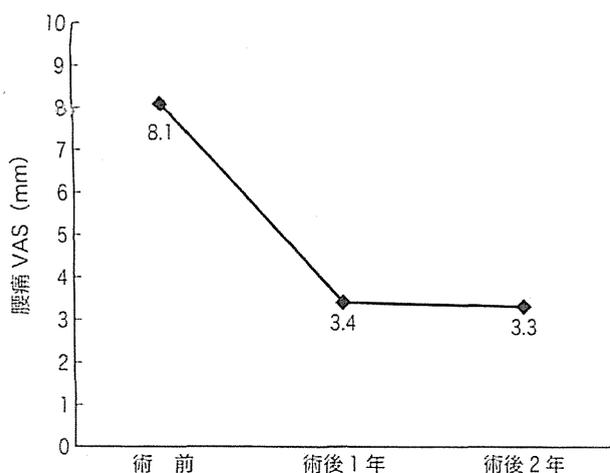


図 3. 腰痛 VAS

が多かった。また、骨密度の低い症例で新規骨折の発生が多い傾向があった(表 2)。椎体癒合は術後1年で79%、2年で95%、固定範囲全体の癒合は術後1年で45%、2年で64%で得られた。腰痛 VAS は術前 8.1 mm が、術後1年 3.4 mm、術後2年で 3.3 mm に改善していた(図 3)。麻痺は改良型 Frankel 分類で1ランク以上の改善が37例(88%)で得られ、歩行不能例は術前14例(33%)が、術後は1例(2%)のみとなった。再手術例はロッド折損に対する前後合併手術が1例、下位隣接椎間障害による神経障害に対する後方固定延長が1例、後弯進行によるインプラントの褥瘡に対する抜釘が1例の計3例であった。

## VI 考 察

われわれが標準術式としている VP+PSF の利点として、① 比較的低侵襲で、全身合併症をもつ症例でも大多数で施行可能である、② 合併症が少なく安全性が高い、③ 多くの症例で麻痺や疼痛の改善が得られる、④ 術式のピットフォールが少なく、比較的容易に施行可能である、⑤ 偽関節例の多くに適応可能であるなどの点あげられる。一方で、本術式の適応となる症例の中には、より低侵襲な BKP などの各種椎体形成術のみでも対応可能な症例が含まれることから、術式の使い分けについて、さらに詳細に検討していく必要がある。

本術式の欠点として、後弯矯正の損失があげられる。しかし、骨粗鬆症性脊椎骨折の手術における後弯矯正の意義は不明な点も多い。理論的には後弯を矯正すると矢状面バランスが改善し、続発性骨折の減少と生活の質(QOL)の向上、場合によっては生命予後の改善が期待

できる可能性がある<sup>13)</sup>。しかし、われわれの検討では後弯矯正が大きな症例で、続発性骨折の頻度が高かった。山崎も同様のことを指摘しており<sup>14)</sup>、後弯矯正の維持や損失とアウトカムとの関連について検討していく必要がある。

また本術式は、HA ブロックによる VP が困難と考えられる椎体壁の高度破壊例、後弯変形が高度で矢状面バランスを大きく改善させる必要がある症例などには限界があると思われる。しかし、どの程度の椎体破壊まで許容されるか、また、いかなる症例に矢状面バランス改善のための侵襲性の高い手術が必要となるかなどについても明らかにされているとはいえ、検討の余地がある。

最後に、骨粗鬆症性骨折の治療は局所の治療のみにとどまるべきではない。われわれの調査でも、本骨折手術の受傷前から骨粗鬆症治療が行われている症例は少なく<sup>15)</sup>、術後も骨粗鬆症治療が十分行われているとはいえない。全身的な評価とともに適切な骨粗鬆症治療を行い、脊椎も含めて全身の新規骨折予防に努めることも、われわれ整形外科医の重要な責務である。

## おわりに

骨粗鬆症性椎体骨折偽関節に対する手術的治療の適応、術式、特に後方手術について VP+PSF を中心に論述した。われわれが標準術式としている VP+PSF は汎用性があり、比較的低侵襲で手技が簡便なため安全で、有効性も高く、推奨される方法である。

## 文 献

- 1) 森 論史, 宗圓 聰, 萩野 浩ほか: 椎体骨折評価基準 (2012 年度改定版). *Osteopor Jpn* 21 : 25-32, 2013
- 2) 平野 徹, 石井 卓, 横田文彦ほか: 椎体内 vacuum cleft を認めた骨粗鬆症性椎体骨折の検討. *整形外科* 53 : 1265-1268, 2002
- 3) 俣田敏且: 遅発性神経麻痺を呈した骨粗鬆症性椎体圧潰に対する保存的治療. *日脊椎脊髓病会誌* 20 : 792-801, 2009
- 4) 戸川大輔, 松山幸弘: 骨粗鬆症性椎体骨折に対する balloon kyphoplasty. *MB Orthop* 26 (3) : 23-29, 2013
- 5) 武政龍一: リン酸カルシウム骨セメントを用いた椎体形成術と kyphoplasty. *脊椎脊髄* 25 : 197-202, 2012
- 6) 星野雅洋: 骨粗鬆症性椎体骨折後の変形—hydroxyapatite block と balloon kyphoplasty の使い分け. *整形外科* 64 : 862-869, 2013
- 7) Oda I, Fujiya M, Hasegawa K et al : Surgical treatment for pseudarthrosis of osteoporotic vertebral fractures : posterior decompression and vertebroplasty with instrumentation. *J Spine Res* 19 : 646-658, 2008
- 8) Kim WJ, Lee ES, Jeon SH et al : Correction of osteoporotic

otic fracture deformities with global sagittal imbalance. Clin Orthop 443 : 75-93, 2006

- 9) 草野和生, 大谷和之, 進藤重雄ほか: 胸腰椎移行部骨粗鬆症性椎体骨折に対する前方手術. MB Orthop 26 (3) : 38-44, 2013
- 10) 吉原永武, 松山幸弘, 加藤文彦ほか: 骨粗鬆症性椎体圧潰に対する手術治療成績——期的前方・後方手術. 骨・関節・靭帯 16 : 143-149, 2003
- 11) 平野 徹, 伊藤拓緯, 山崎昭義ほか: 骨粗鬆症性脊椎骨折における手術侵襲と合併症——術式別の検討. 第107回東北整形災害外科学会抄録集, p51, 2009
- 12) 勝見敬一, 山崎昭義: 骨粗鬆症性椎体骨折偽関節に対する後方固定併用椎体形成術. MB Orthop 26 (3) : 31-

37, 2013

- 13) Edidin AA, Ong KL, Lau E et al : Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the medicare population. J Bone Miner Res 26 : 1617-1626, 2011
- 14) 山崎隆志, 村上元昭, 小久保吉恭ほか: 陳旧性骨粗鬆症性圧迫骨折・偽関節に対する固定術後の他部位での新規骨折発生要因——大きく矯正すると他部位での新規骨折が多い. 整形外科 61 : 661-666, 2010
- 15) 平野 徹, 遠藤直人, 山崎昭義: 脊椎骨折手術前後における骨粗鬆症薬物利用の問題点. Osteopor Jpn 21 : 481-484, 2013

\*

\*

\*



## 脊椎外科書

南江堂

●著 清水克時

■A4判・156頁 2013.3.  
ISBN978-4-524-26769-9  
定価 (本体 7,500円+税)

脊椎外科診療における初診から診断, 治療方針の立て方, 手術の実際まで, 「考えなければならないポイント」を第一人者である著者の多くの経験に基づいて実践的に示した. 特に手術に関しては, 症例を豊富な写真や図を用いて多数紹介し, 著者の経験から知り得たコツを詳述. 脊椎専門医を目指す若手から脊椎診療に携わる非専門医まで, 臨床で指針となる実際書.

## 圧迫骨折を伴う骨粗鬆症の薬物治療\*

### 骨形成促進剤の視点から

高畑 雅彦\*\*

#### はじめに

骨粗鬆症性脆弱性椎体骨折は、ひとたび起こると連鎖的に発生することが多い(ドミノ骨折)。そのため、椎体骨折の負の連鎖を止める強力かつ即効性のある治療が必要である。現在、骨粗鬆症治療薬の中で唯一臨床使用可能な骨形成促進剤であるテリパラチドは、この目的に最も適した薬剤の1つといえる。本稿では、テリパラチドの作用や特性、骨粗鬆症に対する使用効果と使い方について述べる。

#### テリパラチドの不思議な作用

テリパラチドは、副甲状腺ホルモン(PTH)の活性部位であるN端側34個のアミノ酸で構成される。PTHは本来血中カルシウムの主要な調節因子であり、骨基質に貯蔵されているカルシウムを動員し、腎、腸管からのカルシウム吸収を促進する。そのため、副甲状腺機能亢進症による持続的なPTH高値では骨量は減少し、骨脆弱性が惹

起される。では、テリパラチドによる骨形成促進効果はどのようにして得られるのであろうか? その鍵は間欠的投与という用法にある。1980年Reeveら<sup>19)</sup>によって、PTHを間欠的に投与すると骨同化作用を示すことが報告された。テリパラチドの半減期は42分と非常に短く、2~3時間でほぼ血中から消失することから、1日1回の投与でもテリパラチドは骨に対し、脈波的に作用する。テリパラチドを持続的に投与すると骨形成は亢進せず骨吸収のみ亢進するが、間欠的に投与すると、骨吸収の亢進に比べ骨形成が優位に上昇する。すなわち、テリパラチドはこのPTHパラドックスと呼ばれる用法による効果の違いをうまく利用して開発に成功した稀有な薬剤の1つといえる。PTHパラドックスの機序は完全には解明されていないが、これまでの研究からインスリン様成長因子IGF-1/IRS-1経路や<sup>13,28)</sup>、cAMP/PKAシグナル経路、Wntシグナル調節因子Sfrp2、RANKL/OPGなどの関与が報告されている<sup>3)</sup>。

さて、テリパラチドの作用を組織、細胞レベルで見ると、最も顕著な変化は活性化骨芽細胞数の飛躍的な増加と旺盛な骨形成である<sup>3)</sup>。まず、骨芽細胞の前駆細胞である間葉系幹細胞や前骨芽細胞の分化、増殖を促し、骨芽細胞数を増加させる。この過程には、前駆細胞への直接作用のほかに、

#### Key words

骨粗鬆症 (osteoporosis)  
椎体骨折 (vertebral fracture)  
テリパラチド (teriparatide)

\* Anabolic Therapy for Osteoporosis and Vertebral Fractures

\*\* 北海道大学病院整形外科〔〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目〕/Masahiko TAKAHATA: Department of Orthopedic Surgery, Hokkaido University Hospital

骨細胞を介した間接的作用も関与する。すなわち、骨細胞から分泌されるスクレロスタチンの産生を減少させることで、Wnt シグナルを活性化し、骨芽細胞分化を促進させる<sup>7)</sup>。さらに、骨表面上の大部分を占める休止期骨芽細胞を刺激し、活性型骨芽細胞数を増加させる。また、骨芽細胞のRANKL 発現亢進により破骨細胞数も増加し、骨吸収も促進する。これらの作用により組織レベルでは、①リモデリングオステオンの増加や、②休止期の骨芽細胞の再活性化によるリモデリングオステオン(破骨細胞による骨吸収を伴わない骨形成)の出現がみられる<sup>10)</sup>。

## テリパラチドの骨粗鬆症に対する治療効果

骨粗鬆症治療薬の効果を考える際、主要な骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤を基準に考えることが多いが、その多くは欧米の用量より少ないため、海外データを用いた解釈には注意を要する。一方、テリパラチド連日投与製剤は本邦においても20 µg/日と世界共通の用量であり、海外データを直接日本人にも反映させて考えることができる。

テリパラチドの骨折予防効果に関する最も有名な研究はFracture Prevention Trial (FPT) 試験である<sup>17)</sup>。この閉経後骨粗鬆症患者を対象とした大規模臨床研究では、19カ月のテリパラチド使用により新規椎体骨折の相対リスクを66%下げ、特に中等度または重度の新規椎体骨折相対リスクを90%下げることが報告された。さらに重要なのは、多発性の既存椎体骨折や重症度の高い既存椎体骨折を有する高リスク患者の新規椎体骨折発生リスクも有意に下げる点である<sup>6)</sup>。非椎体骨折(大腿骨、橈骨、足関節、上腕骨、肋骨、足部、骨盤、その他の部位)の発生率も有意に低下させることが示されており、1つ以上の新規非椎体非外傷性骨折の相対リスクは、プラセボ群と比べて、テリパラチド20 µg 連日投与群では53%低下することが示されている<sup>17)</sup>。

このような高い骨折抑制効果が得られる理由は、即効性のある強力な骨量増加効果と骨質改善にある。骨折の危険性は、バランス機能や関節障害、筋力などの転倒リスクと骨強度によって既定されるが、テリパラチドには転倒リスクを下げる効果は確認されておらず、主に骨強度増加作用によるものと考えてよい。骨強度は骨量と骨質によって定義され、テリパラチドは両者にpositiveに働くが、より骨量増加への寄与度が高いとされている。テリパラチドによる骨量増加作用は前述のFPT 試験でも報告されているが、本邦における第Ⅲ相試験でも閉経後骨粗鬆症女性に投与した場合1年間で平均10.4%椎体骨密度が増加することが報告されている<sup>11)</sup>。また、注目すべきは投与開始後3カ月という早期から有意な増加がみられる点であり、ほかの骨粗鬆症治療薬と比較して即効性が期待できる<sup>11)</sup>。

テリパラチド投与早期から骨量が増加する理由は、骨形成促進作用と骨吸収促進作用発現までの時間的なずれによって説明されている。骨代謝マーカーの推移をみる限り、骨形成が投与開始後すみやかに上昇するのに対し、骨吸収は遅れて増加する。これによって投与後早期に骨形成がきわめて優位な期間(anabolic window)が形成される<sup>20)</sup>。すなわち、この間吸収を受けない新生骨がどんどん蓄積する。この作用機序から考えると、現在は安全性の観点から設定されている1.5ないし2年という投与期間は、効果の点から考えても妥当かもしれない。

これまではテリパラチド連日投与製剤(フォルテオ<sup>®</sup>)のデータを示してきたが、本邦においてのみ上市されている週1回製剤(テリボン<sup>®</sup>)の特性についても言及する必要がある。新規椎体骨折抑制効果については両薬剤とも既存のビスホスホネート製剤を上回る効果を示す。閉経後骨粗鬆症患者に毎日製剤を19カ月間、週1回製剤を18カ月間使用した後の新規椎体骨折(quantitative measurement [QM] 法+semi-quantitative [SQ] 法)発生相対リスクを比べてみると、それぞれ84%、82%低減することが示されており、ほぼ同

等の骨折抑制効果をもつことが証明されている<sup>16,17)</sup>。しかし、作用機序の項で述べたようにテリパラチドはその投与間隔によって作用が大きく異なるため、ビスホスホネート製剤のように蓄積性があり、投与間隔が違って作用が変わらない薬剤と同様に考えることはできない。実際に両薬剤の効果は骨代謝マーカーの動きや骨量増加効果をみる限り大きな違いがある<sup>12,16)</sup>。骨形成マーカーの1つであるインタクトI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) の変化をみると、毎日製剤は投与開始後1カ月で開始前の2倍、半年で3倍程度まで上昇し、その後高値が維持されるのに対し、週1回製剤は開始後1カ月で20~30%増加した後、減少に転じ、半年くらいでベースラインより低下する。一方、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX) は、毎日製剤では投与開始後3カ月くらいから有意な上昇を認め、開始後6カ月で50%程度増加するのに対し、週1回製剤では投与後早期から10%程度低下し、開始後1年で20%程度まで低下する。すなわち、骨代謝回転が飛躍的に高回転となる毎日製剤とは異なり、週1回製剤では骨代謝回転を亢進させずに骨形成優位な状態がつくられる。実際に週1回製剤の骨量増加効果は、毎日製剤の半分程度にすぎない<sup>5,14)</sup>。したがって、週1回製剤による高い骨折抑制効果は骨質改善効果によるところが大きいということになる。特に注目される骨質パラメータは、皮質骨の多孔化や骨基質成熟度の違いである。皮質骨骨髄側の多孔化は、毎日製剤を卵巣摘除サルに投与した際にも起こることが確認されているが、皮質骨厚の増加によってその効果が相殺され、力学的強度は低下しないと報告されている<sup>2,22)</sup>。一方、週1回製剤では骨吸収は亢進しないため、皮質骨の多孔化は起こらない。骨基質成熟度に関しては、毎日製剤では新生骨が急激に増えることにより、アパタイト結晶性の低下やコラーゲン未成熟架橋/成熟架橋比が増加することが明らかになっている<sup>18)</sup>。すなわち、骨量増加により骨の強度は上がるものの、骨の材料強度はやや低下すると考えられる。ただし、新

生骨は成熟(2次石灰化)が進むにつれ、やがて強度を増すことから、この材料特性の低下は一過性と考えられる。一方、週1回製剤は骨形成優位な状態をつくりつつ、代謝回転は投与前より下げる(閉経前の状態に近づく)ことにより骨基質の成熟度を上げると考えられる。

## テリパラチドの使い方について

テリパラチドの適応は“骨折の危険性の高い骨粗鬆症”となっており、添付文書上は低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴などの危険因子を有する患者とされている。しかし、その定義はあいまいで、現在は明確な基準がないまま医師の裁量で使用されている。日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準2012年度改訂版の中では、腰椎骨密度が $-3.3$  SD未滿、既存椎体骨折の数が2個以上、既存椎体骨折の半定量評価法によるグレード3などの条件が“骨折の危険性の高い骨粗鬆症”と提案されており、今後基準が設定されるものと考えられる。

テリパラチドの使用のタイミングや期間については、まだ一定のコンセンサスは得られていない。ラットがん原性試験において骨肉腫の発生が認められたが<sup>27)</sup>、サルにおける長期投与試験やすでに行われていた臨床試験の結果から、ヒトにおいては短期間であれば発症する可能性は低いとされ、フォルテオ<sup>®</sup>は24カ月、テリボン<sup>®</sup>は18カ月の投与期間(生涯における累積使用期間)が設定されている。しかし、閉経後生存期間平均34年という長期の骨粗鬆症予防期間において、どの時点でテリパラチドを使うかについては今後の検討課題である。

テリパラチドは原発性骨粗鬆症だけでなく、ステロイド性骨粗鬆症にもきわめて有効な薬剤である。現在、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインでは、ビスホスホネートが第一選択となっているが、アレンドロネートとテリパラチドの直接比較試験において、テリパラチドによる優位な骨量増加と新規骨折発生率の抑制が報告さ

れている<sup>24)</sup>。ステロイド性骨粗鬆症の主な病態が骨形成抑制作用であることを考えると、骨形成促進作用をもつテリパラチドはきわめて合目的な治療薬といえる。

テリパラチドの使用法について特筆すべきは、毎日製剤において開始後早期に効果判定予測が可能なことである。フォルテオ®投与開始後1カ月のPINP値の増加の程度(>10 µg/l)と1年後の骨量増加率が相関することが報告されている<sup>26)</sup>。比較的高価でかつ侵襲的なテリパラチドを長期継続するにあたり、早期に効果判定できれば患者のコンプライアンス向上の点でも非常に意味がある。

ほかの骨粗鬆症薬との併用療法は基本的には推奨されない。代表的な骨吸収抑制剤であるビスホスホネートと併用した場合、相反する効果により作用を打ち消し合うため、併用するメリットは少ない<sup>1)</sup>。ただし、フォルテオ®開始後9カ月からビスホスホネートを投与すると再びanabolic windowが形成され、さらなる骨量増加効果が得られたという報告もあり、投与時期を工夫すればメリットがあるかもしれない<sup>15)</sup>。選択的エストロゲン受容体調節薬SERMについては、若干の相加効果が認められるとされており、禁忌ではない<sup>1)</sup>。

テリパラチド投与終了後はすみやかに骨量が減少するため、ビスホスホネートなどの骨吸収抑制剤を投与する必要がある<sup>9)</sup>。これにより増加した骨量は維持あるいはさらなる増加が見込める。

脊椎外科の領域に関係する使用法として、椎体形成術後の隣接椎体骨折抑制を目的とした投与方法がある。PMMA骨セメントを用いた椎体形成術では術後早期に隣接椎体の骨折がしばしば発生する。この隣接椎体骨折の抑制には骨吸収抑制剤よりもテリパラチドが優れるとの報告がある<sup>23),25)</sup>。

## テリパラチドの椎体骨折治療促進効果について

主に齧歯類を用いた動物モデルにおいて、テリパラチドは骨修復過程を促進することが確認されている<sup>24)</sup>。ただし、その用量や用法はヒトとは大

きく異なっており、臨床における椎体骨折の治療にどの程度有効であるのかについてはまだコンセンサスは得られていない。明らかな椎体骨折治療促進効果が証明されれば、椎体骨折後の骨粗鬆症治療の第一選択薬となり得るが、医療経済的観点から考えても十分な検証が必要である。

## 文 献

- 1) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1207-1215, 2003
- 2) Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al: Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 16: 157-165, 2001
- 3) Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 357: 905-916, 2007
- 4) Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al: Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 20: 1905-1911, 2005
- 5) Fujita T, Inoue T, Morii H, et al: Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 9: 296-306, 1999
- 6) Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al: Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1583-1587, 2005
- 7) Kramer I, Keller H, Leupin O, et al: Does osteocytic SOST suppression mediate PTH bone anabolism? *Trends Endocrinol Metab* 21: 237-244, 2010
- 8) Li X, Liu H, Qin L, et al: Determination of dual effects of parathyroid hormone on skeletal gene expression in vivo by microarray and network analysis. *J Biol Chem* 282: 33086-33097, 2007
- 9) Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al: Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 164: 2024-2030, 2004
- 10) Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al: Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone*

- Miner Res* 21 : 855-864, 2006
- 11) Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al : The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18 : 18-23, 2003
  - 12) McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al : Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 165 : 1762-1768, 2005
  - 13) Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, et al : Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology* 142 : 4349-4356, 2001
  - 14) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, et al : Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study : 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 47 : 493-502, 2010
  - 15) Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, et al : Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 28 : 196-205, 2013
  - 16) Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al : Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 3097-3106, 2012
  - 17) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al : Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344 : 1434-1441, 2001
  - 18) Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, et al : Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide : new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 4644-4649, 2005
  - 19) Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al : Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis : a multi-centre trial. *Br Med J* 280 : 1340-1344, 1980
  - 20) Rubin MR, Bilezikian JP : The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 19 : 415-432, 2003
  - 21) Saag KG, Shane E, Boonen S, et al : Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357 : 2028-2039, 2007
  - 22) Sato M, Westmore M, Ma YL, et al : Teriparatide [PTH (1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res* 19 : 623-629, 2004
  - 23) Su CH, Tu PH, Yang TC, et al : Comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *J Spinal Disord Tech* 26 : 200-206, 2013
  - 24) Takahata M, Awad HA, O'Keefe RJ, et al : Endogenous tissue engineering : PTH therapy for skeletal repair. *Cell Tissue Res* 347 : 545-552, 2012
  - 25) Tseng YY, Su CH, Lui TN, et al : Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *Osteoporos Int* 23 : 1613-1622, 2012
  - 26) Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, et al : PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 48 : 798-803, 2011
  - 27) Vahle JL, Sato M, Long GG, et al : Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 30 : 312-321, 2002
  - 28) Yamaguchi M, Ogata N, Shinoda Y, et al : Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. *Endocrinology* 146 : 2620-2628, 2005

## V. 患者啓発ポスター