

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 10日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591890

研究課題名（和文） 骨粗鬆症性脆弱性脊椎骨折に対する骨代謝改善薬の適正使用に関する研究

研究課題名（英文） Experimental Study for Appropriate Medication for Osteoporotic Fragile Vertebral Fracture

研究代表者

鏡 邦芳 (ABUMI KUNIYOSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00159419

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症治療の主要な骨代謝改善薬であるビスホスホネート，選択的エストロゲン受容体調節薬，副甲状腺ホルモン製剤は，骨折や骨移植手術後の治癒様式を変化させるものの，骨癒合そのものには悪影響を及ぼすことはなかった．したがって，これらの薬物療法を骨折後や骨移植手術後に中止する必要はなく，新規骨折予防の必要性が高い場合には投与継続してよいと考えられた．

研究成果の概要（英文）：Animal studies showed that major osteoporosis medication including bisphosphonate, selective estrogen receptor modulator, and teriparatide affects mode of bone healing but does not alter outcomes of fracture union or spinal arthrodesis surgery, suggesting that it is not necessarily to cease these osteoporosis medication after fracture or spine arthrodesis surgery.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：osteoporosis, vertebral fracture, medication

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症の治療目的に投与される骨代謝改善薬は、脆弱性脊椎骨折や脊椎再建手術後の骨修復過程に影響を与える可能性があるが、現在、骨折後早期や術後早期の薬剤選択や使用法に関する指針は皆無である。しかし、骨の早期治癒と体幹支持性の獲得は、脊椎骨折や再建手術後の最優先課題であり、長期的な骨折予防のために骨修復過程が妨げられるようなことがあれば本末転倒といわざるを得ない。したがって、骨折後や脊椎再建手術

後の薬物療法の治療指針作成のためには、主要な骨代謝改善薬が骨の治癒に与える影響を包括的に調査する必要がある。

2. 研究の目的

脊椎骨折および脊椎固定手術の前臨床モデル（ウサギ，ラット）を用いて、主要な骨代謝改善薬であるビスホスホネート，選択的エストロゲン受容体調節薬，副甲状腺ホルモン製剤が脆弱性脊椎骨折や脊椎再建術後の骨修復過程に与える影響を調査し、骨修復期

の適切な薬物使用指針作成の礎とする。

3. 研究の方法

(1) ウサギ骨粗鬆症性脆弱性骨折モデルの作製. 卵巣を摘出し、エストロゲン欠乏による骨粗鬆症を誘発した。この卵巣摘出ウサギの腰椎椎間板と椎体を切除し、粉碎した移植骨を充填し、椎体骨折モデルを作製した。骨の治癒状態を調査し、モデルの妥当性を評価した。

(2) ウサギ骨粗鬆症性脆弱性骨折モデルに対する骨代謝改善薬の効果. (1)で作製したウサギ椎体骨折モデルに対し、アレンドロネート、塩酸ラロキシフェン、テリパラチドを投与し、骨折治癒過程に対する影響を調査した。

(3) ラット脊椎固定モデルを用いた移植骨治癒過程に対する骨代謝改善薬の効果. ラット腰椎後側方固定モデルに対し、アレンドロネート、塩酸ラロキシフェン、テリパラチドを投与し、治癒過程に対する影響を調査した。

4. 研究成果

(1) ウサギ骨粗鬆症性脆弱性骨折モデルの作製. 卵巣ウサギは骨量の有意な減少を示した。作製した骨折モデルは、適度な骨折部の不安定性を有し、40%程度の遷延治癒または偽関節を発症した。組織学的には椎体骨折の治癒様式に近い内軟骨性骨化中心の治癒過程を再現したことから、脆弱性脊椎骨折モデルとして適当なモデルを確立した。

(2) ウサギ骨粗鬆症性脆弱性骨折モデルに対する骨代謝改善薬の効果. アレンドロネート、塩酸ラロキシフェン、テリパラチド投与動物の骨折部の骨密度はいずれもコントロールと比較して密であり、癒合骨の骨量や骨質には明らかな影響があった。興味深いことに、テリパラチド投与群では骨癒合部の内部構造が健常部に似た厚い皮質骨と海綿骨に改変されており、組織形態学的には癒合骨の成熟に効果的に働いた。しかし、骨折後8週の骨癒合率（骨折部の可動性がなくなったもの）については、コントロール群と薬物投与群の間に有意な改善はなく、骨癒合そのものには明らかな影響は及ぼさなかった。このことから、骨折後にこれらの薬剤を中止する必要はないと考えられた。

(3) ラット脊椎固定モデルを用いた移植骨治癒過程に対する骨代謝改善薬の効果. アレンドロネート群では移植骨片が長く残存する傾向があったものの仮骨の形成は阻害されることなく、密な癒合骨塊が形成された。このことから、ビスホスホネート製剤は骨癒合そのものには負の影響を及ぼさないと考えられた。テリパラチド群では、術後早期に大

きな仮骨を誘導した後、癒合骨塊の改変スピードを早める効果が確認された。このことからテリパラチドは骨治癒過程早期のみでなく、癒合骨の改変時期にも有効に作用することがわかった。塩酸ラロキシフェン群では、癒合骨塊の形態、形状、時期には大きな変化はなかったことから、骨治癒過程には大きな影響を及ぼさないと考えられた。

骨癒合率は、テリパラチド群で改善傾向を認めたものの、コントロールや他の薬物療法群と比較して、有意な差はなかった。これらの実験結果から、骨移植後早期に起こる骨形成には、いずれの薬剤も悪影響は及ぼさず、脊椎再建手術後に骨代謝改善薬を休薬する必要はないと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Abumi K, Ito M, Sudo H., Reconstruction of the subaxial cervical spine using pedicle screw instrumentation., Spine, 査読有, 37, 2012, 349-356
- ② Abe Y, Ito M, Abumi K, Kotani Y, Sudo H, Minami A, A novel cost-effective computer-assisted imaging technology for accurate placement of thoracic pedicle screws. J Neurosurg :Spine, 査読有, 15, 2011, 479-85
- ③ Kotani Y, Abumi K, Ito M, Sudo H, Abe Y, Minami A, Mid-term clinical results of minimally invasive decompression and posterolateral fusion with percutaneous pedicle screws versus conventional approach for degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis., Eur Spine J, 査読有, 19 Suppl 2, 2011, S206-10
- ④ 伊東 学、須藤英毅、鑑 邦芳、小谷善久、三浪明男、頸椎部強直性脊椎骨粗鬆症増殖症における嚙下障害の病態とその対処、脊椎脊髄、24、2011、191-196
- ⑤ Abumi K, et al., Occipitocervical fusion, Eur Spine J, 査読有, 19, 2010, 355~356
- ⑥ Ito M, Abumi K, et al., Simultaneous double-rod rotation technique in posterior instrumentation surgery for correction of adolescent idiopathic scoliosis. J Neurosurg Spine, 査読有, 12, 2010, 293-300

- ⑦ Sudo H, Ito M, Abumi K, et al., One-stage posterior instrumentation surgery for the treatment of osteoporotic vertebral collapse with neurologic deficits., *Eur Spine J*, 査読有, 19, 2010, 907-915
- ⑧ Kotani Y, Abumi k, et al., Neurological recovery after surgical treatment of giant cervical pseudomeningoceles extending to lumbar spine associated with previous brachial plexus injury., *Eur Spine J*, 査読有, 19, 2010, S206-210
- ⑨ 鑑 邦芳, リウマチ頰椎の手術治療の展開, *リウマチ科*, 42, 2009, 320~328
- ⑩ 鑑 邦芳, 頰椎インプラントの現状, *整形外科*, 60, 2009, 757~768
- ⑪ 鑑 邦芳, 陳旧性胸椎・腰椎損傷に伴う後弯症, *脊椎脊髄ジャーナル*, 22, 2009, 592~597
- ⑫ 鑑 邦芳, 脊柱後弯症の矯正手術における instrumentation の選択, *脊椎脊髄ジャーナル*, 22, 2009, 482~485
- ⑬ 鑑 邦芳, 脊柱後弯症の病態と矯正手術の基本概念, *脊椎脊髄ジャーナル*, 22, 2009, 476~481

[学会発表] (計 9 件)

- ① Abumi K., Historical Perspective and Evolution of Cervical Pedicle Screw Fixation., 1st Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia-pacific Section (招待講演), 2010.4.24-25, Kobe International Conference Center, Kobe, Japan
- ② Abumi K., Reconstruction of the subaxial cervical spine using pedicle screw instrumentation., Combined Course of The 45th Annual Meeting of Scoliosis Research Society (招待講演), 2010.9.21-24, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- ③ Abumi K., Management of injury of the vertebral artery during surgery. Instructional Course of The 38th Annual Meeting of The Cervical Spine Research Society (招待講演), 2010.12.1, Charlotte, USA
- ④ 鑑 邦芳, シンポジウム: 胸椎後縦靭帯骨化症の手術治療, 第 44 回日本脊髄障害医学会, 平成 21 年 11 月 12-13 日, 東京国際フォーラム, 東京都

- ⑤ 鑑 邦芳, パネルディスカッション: 頰椎外傷に対する再建法, 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 平成 21 年 5 月 14-17 日, 福岡国際会議場, 福岡県
- ⑥ 鑑 邦芳, パネルディスカッション: 上位頰椎, 頰椎変形の治療, 第 43 回日本側弯症学会, 平成 21 年 11 月 27-28 日, 東京コンファレンスセンター, 東京都
- ⑦ Abumi K, Indirect nerve decompression at the CV junction by realignment of occipitocervical spinal using cervical pedicle screw fixation systems: review of 154 patients, 25th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society –European Section, June 10-13, 2009, Uppsala, Sweden
- ⑧ Abumi K, Complicaiton in cervical spine surgeries: vertebral artery injury, *Spine Across the Sea: Combined Meeting of the North American spine Society and Japanese Society for Spine Surgery and Related Reseach*, July 26-30, 2009, Maui, Hawaii, USA
- ⑨ Abumi K, Progression of subaxial lesion after occipitocervical fixation: Review of 154 patients managed by cervical pedicle screw fixation, 37th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society, Dec 2-5, 2009, Salt Lake City, Utah, USA

[図書] (計 6 件)

- ① Abumi K, Ito M, Kotani Y, *Stuttgar t-New York, Diagnosis, Pathology, Surgical Techniques.*, 2011, 110-128
- ② Abumi K, Ito M, Kotani Y, *Stuttgar t-New York, Diagnosis, Pathology, Surgical Techniques.*, 2011, 191-201
- ③ Abumi K, et al., *Stuttgart-New York, The Craniovertebral Junction: Diagnosis, Pathology, Surgical Techniques.*, 2011, 574
- ④ 鑑 邦芳, 中山書店, 最新整形外科学大系 第6巻 手術進入法と基本手術手技 –脊椎・脊髄, 2009, 12
- ⑤ Abumi K., Jaypee, *Emerging Techniques in Spine Surgery*, 2009, 12
- ⑥ Abumi K., Rothman Institute, *Cervical Spine Trauma*, 2009, 11

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鏡 邦芳 (ABUMI KUNIYOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00159419

(2) 研究分担者

放生 憲博 (HOJO YOSHIHIRO)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：60451423

大嶋 茂樹 (OSHIMA SHIGEKI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：90547613

安倍 雄一郎 (ABE YUICHIRO)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：80547604

高畑 雅彦 (TAKAHATA MASAHIKO)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：40374368

(3) 連携研究者

()

研究者番号：