

機関番号：34417

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20602010

研究課題名 (和文)

難治性疼痛を有する脊椎圧迫骨折に対する椎体形成術の除痛機序の実験的解明

研究課題名 (英文) Experimental study on pain reduction mechanism of vertebroplasty for painful vertebral compression fracture

研究代表者

谷川 昇 (TANIGAWA NOBORU)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90227215

研究成果の概要 (和文)：脊椎圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術 (骨セメント注入術) の除痛機序の解明を目的として以下の実験を行った。すなわち、豚に対して椎体圧迫骨折を人工的に作成し、その圧迫骨折に対して 3 種類の異なった治療法を施行した。3 種類の治療法は骨セメント注入術、骨穿孔術、ワイヤー固定術であり、これら 3 種類の治療後の経過により治療効果の違いを観察、評価した。画像的結果と豚の術後経過観察中の飼育状況から得られた結果から総合的に判定すると、骨穿孔術群は無治療群と同等の効果しか得られなかった。また、脊椎圧迫骨折に対して初期除痛効果は金属コイルによる固定術が優れるが、4 日目以降は骨セメント治療と同等の状態になることが判明した。以上より脊椎圧迫骨折に対する椎体形成術の除痛機序として圧迫骨折を生じた椎体の除圧よりはむしろ金属ワイヤーあるいは骨セメントによる内固定が寄与していることが判明した。

研究成果の概要 (英文)：In order to clarify the mechanism of the pain reduction of percutaneous vertebroplasty (Bone cement injection method) the animal experiments described below were performed. The vertebral compression fractures were made for the pigs, and three kinds of treatments were enforced to the compression fractures. That is, the cement injection, the bone punch formation, and the wire fixation were performed, and the difference of the therapeutic effect was observed. The bone punch formation group achieved only the effect equal with the treatment free group when judged from the result of obtaining from the image result and pig's breeding situation overall. Moreover, the metal wire treatment became equal to the bone cement treatment after the fourth day, though the initial therapeutic effect was excellent. Therefore, it turned out that the fixation with the wire or the bone cement more effective than the decompression of the vertebral body.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：疼痛学、圧迫骨折、椎体形成術

1. 研究開始当初の背景

疼痛は、人の QOL (クオリティ・オブ・ライフ) を低下させる大きな要因であり、鎮痛は 21 世紀における医療の最大課題のひとつである。特に脊椎の椎体圧迫骨折に起因する疼痛はその原因の如何によらず、患者にとって多大な苦痛を伴うとともに QOL の著明な低下をきたし、引いては精神的障害をも生じてくる。さらに椎体圧迫骨折に起因する円背、および疼痛に伴う胸郭運動の制限により呼吸機能を低下させ、最終的には死亡率をも増加させる要因となっている。今後、人口の高齢化はさらに進み、その高齢化とともに骨粗鬆症患者はますます増加することは疑う余地もなく、骨粗鬆症性の椎体圧迫骨折患者はますます増加することが予想される。近年、このような椎体圧迫骨折に起因する背部痛に対して経皮的椎体形成術が開発された。経皮的椎体形成術は圧迫骨折を生じた椎体に対して経皮・椎弓根的に穿刺針を刺入し、骨セメント (polymethylmethacrylate: PMMA) を注入する手技である。その除痛効果には劇的なものがあり大いに期待される手技ではあるが、本手技の除痛機序の解明はなされていない。現在、除痛機序として、①骨セメントによる骨折椎体の不安定性の排除、②液体モノマーによる椎体骨膜に分布する感覚神経末端の破壊、③骨折椎体の骨髄内圧の低下などがあげられるが、除痛の本質的機序の解明には至っていない。

2. 研究の目的

今後増加すると予想される骨粗鬆症性圧迫骨折に対して新たに開発された経皮的椎体形成術に着目し、その除痛機序を解明することにより、難治性疼痛を有する患者に対して本手技の正確な適応を決定し、手技の改善を図り、最終的に治療成績の向上が

期待できる。さらに、本手技から発展したあらたな治療法、すなわち、骨セメントを使用しない椎体形成術の開発にも寄与するものと考えられる。

本研究申請者はこれまでに PMMA 系骨セメントを用いた経皮的椎体形成術について基礎的、臨床的研究を継続してきており、本法に関する新しい手技の開発、臨床成績、すなわち、本法の有効性に関するエビデンスの確立に寄与する報告を多数行ってきた。しかしながら、本法の治療効果が椎体内に注入した骨セメント量に依存しないこと、および同一手技を施行したにも関わらず治療効果に差異が生じることに着目し、本法の除痛機序に解明すべき課題が残されていることを見出した。すなわち、本手技の除痛機序として 前述のごとく、①骨セメントによる骨折椎体の不安定性の排除、②液体モノマーによる椎体骨膜に分布する感覚神経末端の破壊、③骨折椎体の骨髄内圧の低下などがあげられているがいずれも証明はなされていない。これらの仮説に基づき、実験モデルを作成し、機序を解明することは本治療法のさらなる発展、引いては難治性疼痛を有する椎体圧迫骨折患者にとって寄与するものと考えられる。本プロジェクトは経皮的椎体形成術の除痛機序の解明により、本治療法の成績の向上、および新たな治療法の開発を念頭に置いた研究を開始するものである。

3. 研究の方法

(1) 中動物 (豚) における実験的圧迫骨折の作成

ブタに対して全身麻酔下に X 線透視ガイド下で腰椎に圧迫骨折モデルを作成する。すなわち、目的椎体に対して経皮的に 11G のメタルエレベーター、あるいはバルーンカテーテルを経椎弓根的に挿入し、椎体内でメタル

エレベーターあるいはバルーンを拡張することにより椎体内の骨梁を破壊し圧迫骨折を作成した。その直後に MRI (T1 強調画像、T2 強調画像の軸位断と矢状断) を撮像し、腰椎の椎体内に骨髄内浮腫の存在および出血の有無を確認した。

(2) 中動物 (豚) における疼痛評価法の作成

圧迫骨折を作成した豚に対して椎体形成術 (骨セメント治療) を施行した群と無治療群について術後 8 日間の経過観察を行った。その際の治療効果の判定を目的として、以下の 6 項目について観察した。すなわち、活動性、覚醒時の姿勢、食欲、排便、排尿状態、および毛並みについて毎日 VAS スコアを用いて評価した。

(3) 仮説に基づいた圧迫骨折治療法の確立
圧迫骨折の除痛機序として①骨セメントによる骨折椎体の不安定性の排除、②金属ワイヤーによる骨折椎体の整復、③骨折椎体の骨髄内圧の低下があると仮定し、以下の 3 種類の治療を施行した。

①骨セメント治療：PMMA 系の骨セメントを圧迫骨折椎体内に注入し骨折部の固定を行った。

②ワイヤー固定術：圧迫骨折を作成した豚に対して、圧迫骨折椎体内に径 0.035 インチのステンレススチール製のコイルスプリングを挿入し、骨折部の固定を行った。

③骨穿孔群：圧迫骨折部位に 13G 骨穿刺針を刺入するが、骨セメントは注入しない。

4. 研究成果

(1) 中動物 (豚) における圧迫骨折の作成
豚の腰椎に圧迫骨折を作成した直後に MRI (T1 強調画像、T2 強調画像の軸位断と矢状断) を撮像し、腰椎の椎体内に骨髄内浮腫および出血が確認され、これらに所見は急性期の圧迫骨折と同等であった。

(2) 中動物 (豚) での疼痛評価法の作成
圧迫骨折を作成した豚に対して椎体形成術 (骨セメント治療) を施行した群と無治療群について術後 8 日間の経過観察を行った。その結果、手技翌日に無治療群のブタに活動性、食欲の低下が認められるとともに、姿勢及び毛並みに異常が認められた。このことより、圧迫骨折に対して骨セメント治療の有無により術後経過に差異が生じており、この判断基準を疼痛緩和のひとつの指標として使用できるものと考えられた。

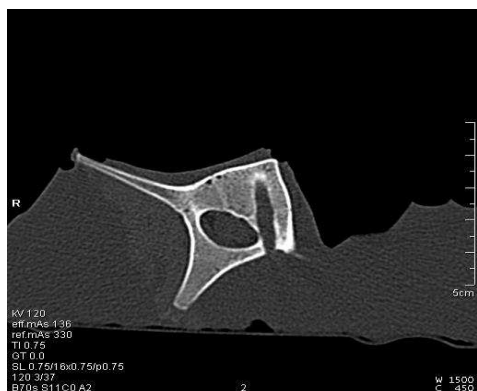
(3) 仮説に基づいた圧迫骨折治療法の確立
①骨セメント治療：PMMA 系の骨セメントを圧迫骨折椎体内に注入した群では、圧迫骨折椎体に注入された骨セメントが X 線透視、CT にて確認された。



②ワイヤー固定術：圧迫骨折を作成した豚に対して、圧迫骨折椎体内に径 0.035 インチのステンレススチール製のコイルスプリングを挿入し、骨折部の固定を行った。X 線透視画像および CT にて椎体内にワイヤーが確認された。



③骨穿孔群：圧迫骨折部位に13G骨穿刺針を刺入し、除圧孔を作成した群では、除圧孔がCTにて確認された。



(4)(3)の結果解析より経皮的椎体形成術の除痛効果の解明

骨穿孔術群は無治療群と同等の術後経過を示し、除痛に対しては無効との判断しか得られなかった。また、作成した脊椎圧迫骨折に対しての初期除痛効果は金属コイルによる固定術が優れるが、4日目以降は骨セメント治療群と同等の状態になることが判明した。以上より脊椎圧迫骨折に対する椎体形成術の除痛機序として圧迫骨折を生じた椎体の除圧のみでは十分な除痛効果は期待できず、金属ワイヤーあるいは骨セメントにより内固定を施行した群に除痛効果が得られた。すなわち、脊椎圧迫骨折に対する除痛機序は骨折椎体内の除圧ではなく内固定が寄与していることが判明した。

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2件)

1. Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Tokuda T, Nakatani M, Yagi R, Sawada S. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture with or without intravertebral clefts. 査読有 Am J Roentgenol 193(5):442-445, 2009

2. Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Komemushi A, Shomura Y, Tokuda T, Ueno Y, Kuwata S, Fujita A, Terada J, Sawada S. Improvement in respiratory function by percutaneous vertebroplasty. 査読有 Acta Radiologica 49(6):638-643, 2008

[学会発表] (計2件)

1. Tanigawa N, et al. Prospective analysis of respiratory function following percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures. 35nd Annual Scientific Meeting of The Society of International Radiology, March 13-18, 2010, Tampa, FL, U.S.A.

2. Tanigawa N, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture, First 500 levels of a single center: Long term evaluation of the technical and clinical outcomes. 34nd Annual Scientific Meeting of The Society of International Radiology, March 7-12, 2009, San Diego, CA, U.S.A.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷川 昇 (TANIGAWA NOBORU)
関西医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90227215

(2) 研究分担者

澤田 敏 (SAWADA SATOSHI)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号：80121937

狩谷秀治 (KARIYA SYUJI)
関西医科大学・医学部・講師
研究者番号：40368220

平成20年度
庄村裕三 (SHOMURA YUZO)
関西医科大学・医学部・助教
研究者番号：70298868