

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 25 年 6 月 21 日現在

機関番号： 14101
 研究種目： 基盤研究 (C)
 研究期間： 2010 ～ 2012
 課題番号： 22591367
 研究課題名 (和文) ラジオ波凝固による骨粗鬆症モデルへのビスフォスフォネート製剤の椎体内注入
 研究課題名 (英文) The Effect of intra-vertebral injection of Bisphosphonate: An Experimental Study in an Osteoporotic Rabbit Lumbar Spine Model following Radiofrequency Ablation
 研究代表者
 中塚 豊真 (NAKATSUKA ATSUHIRO)
 三重大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号： 70303740

研究成果の概要 (和文) : ビスフォスフォネート製剤の従来投与方法である全身投与と比べ、実験モデルにおけるラジオ波焼灼術後の椎体内局所注入は実行可能かつ安全で、得られる局所効果も同等な為、癌患者への治療に応用可能であると思われるが、従来型骨粗鬆症モデルの腰椎への針穿刺後には圧迫骨折の合併があり、骨粗鬆症患者での腰椎の針穿刺は慎重に適応を考慮する必要がある。

研究成果の概要 (英文) : Bone strength in ablated lumbar spines was significantly fragile as compared with control group due to bony microarchitectural destruction of the trabeculae. Both effects of intra-venous and intra-vertebral injection of Bisphosphonate were found to be similar in changing in both bone strength and bony micro-architecture.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2011 年度 | 400,000 | 120,000 | 520,000 |
| 2012 年度 | 400,000 | 120,000 | 520,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：ラジオ波焼灼術・椎体形成術・骨粗鬆症・マイクロ CT・ビスフォスフォネート

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会では骨粗鬆症患者が増加し、骨折を来すと寝たきりとなるリスクが増す。

椎体圧迫骨折の頻度は高く、QOL の低下のみならず、生命予後をも悪化させる。

骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネート (BP) 製剤は、経口投与では投与量の 10-30% が、静脈投与ではその 70% のみが骨に分布し破骨細胞を抑制して骨強度を高め

る。

一方、ラジオ波焼灼術 (RFA) は 17G の電極針を腫瘍等へ刺入し、針先より電磁波 (ラジオ波) を発生させて、組織を発熱させる事で凝固壊死が得られる。

RFA により正常骨組織は、骨粗鬆症類似の骨梁破壊を来し、骨強度が低下する (論文 1)。

2. 研究の目的

- (1) 骨 RFA により骨粗鬆症類似の実験モデルが作成可能か否か。
- (2) BP 製剤の椎体内注入の安全性および至適投与量の決定。
- (3) BP 製剤の静脈投与と比較して、BP 製剤の椎体内注入の治療効果の優位性。

3. 研究の方法

- (1) イソフルラン麻酔下に、X線透視を用いて兎の腰椎へ RFA 電極針を刺入し、5分間通電後、犠牲死させ、マイクロ CT を撮影後、摘出した腰椎の骨強度を工学部で計測する。
- (2) RFA 後の骨粗鬆症兎腰椎モデルの椎体内へ BP 製剤を注入し、1,2,4 週後に犠牲死させ、マイクロ CT 撮影後、摘出した腰椎の骨強度を工学部で計測する。
- (3) 対照群として、RFA 後の骨粗鬆症モデルに BP 製剤を静脈投与して、1,2,4 週後に犠牲死させ、マイクロ CT 撮影後、摘出した腰椎の骨強度を工学部で計測し、比較。

4. 研究成果

(1) 骨粗鬆症類似モデルの作成

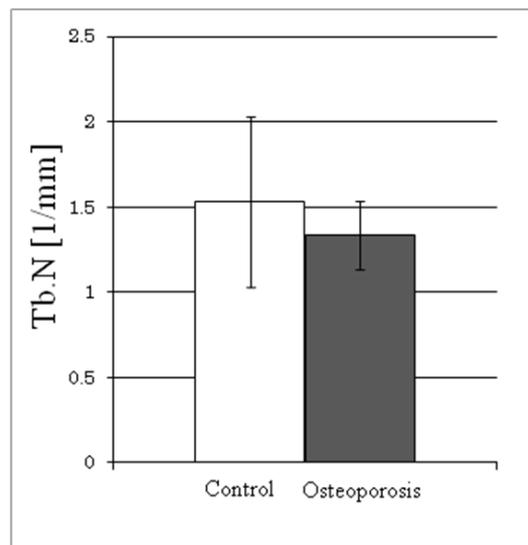
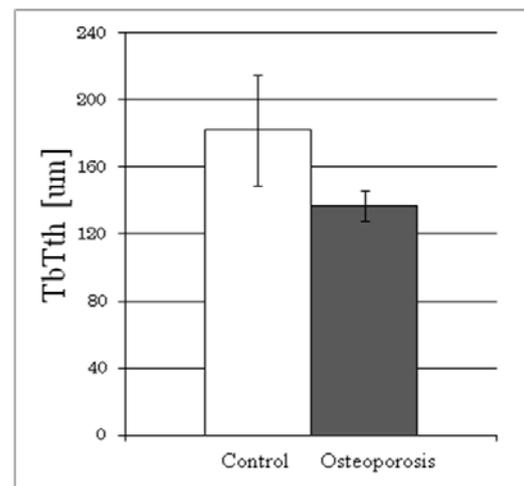
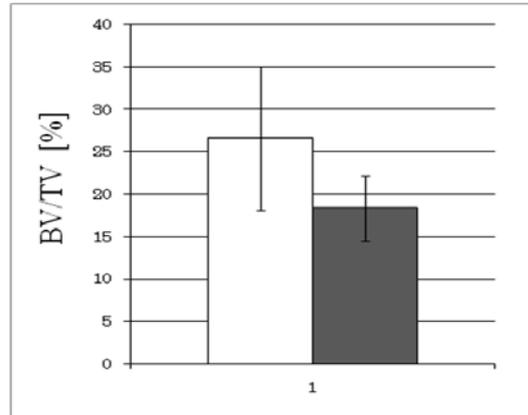
- ・兎の腰椎 (L4-7) に対するラジオ波焼灼術 (RFA) は実行可能であるが、全例で術後に下肢神経麻痺を合併。
- ・RFA 後の腰椎の骨強度 (MPa) は、コントロール群 (9.7 ± 0.9) と比べ、1,2 週間後の骨強度 (4.8 ± 1.1 , 6.1 ± 0.4) は有意に低下したが ($P < 0.001$, $P < 0.001$)、4 週間後には回復 (11.2 ± 0.4)。

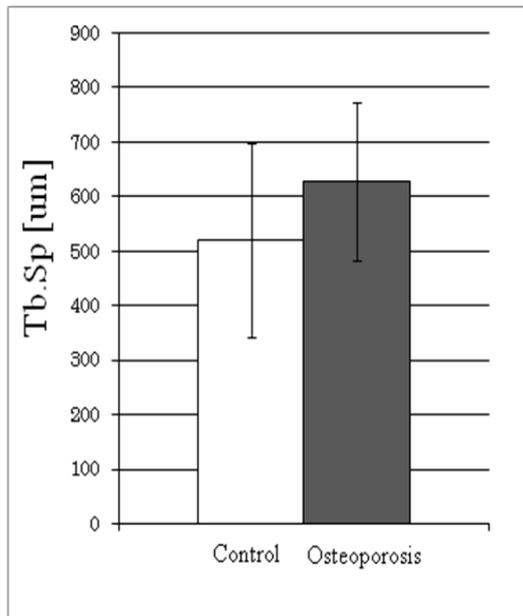
- ・マイクロ CT から求めた複数の骨微細構造のパラメーター (骨密度、骨梁厚み、骨梁数、骨梁間距離) は、骨粗鬆症での変化に一致し、骨強度の経時的変化と相関した。

【骨梁構造計測結果】

図はそれぞれ正常モデル (n=3) と骨粗鬆症類似モデル (n=3) の骨密度、骨梁厚さ、長軸に垂直な方向の単位長さ当たりの骨梁数、骨梁間距離を示す。RFA の前後で骨密度は平均

26.6(%)から 18.4(%)に 8.2[-]減少し、平均骨梁厚さは 181.8[um]から 137.0[um]に 24.6(%)減少し、長軸に垂直な方向への単位長さ当たりに含まれる平均骨梁数は 1.53[1/mm]から 1.34[1/mm]に 13.0(%)減少し、平均骨梁間距離は 521[um]から 627[um]に 20.5(%)増加した。





・病理所見では、RFAの熱凝固による骨梁の断裂や骨梁幅の狭細化などの骨梁構造破壊を認めた。

(2) 骨粗鬆症類似モデルに対するビスフォスフォネート(BP)製剤の投与効果

・RFAの1週間前に静脈投与を行う全身投与群とRFA直後に椎体へ局所注入する椎体投与群の2群とも実行可能で、副作用は見られず、非投与群と比べて、RFAの1週間後には骨強度が有意に低下していたが(4.8±0.8, 4.8±2.7, P<0.001, P<0.001)、2,4週間後には回復し(9.5±1.7, 11.8±1.6, P=0.9, P=0.2)、マイクロCT所見も骨強度の変化と相関した。

(3) 両側卵巣摘出による従来型骨粗鬆症モデルへの局所注入手技

・従来型骨粗鬆症モデルの腰椎への針穿刺1週間後に数例で圧迫骨折を合併した。

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 Atsuhiko Nakatsuka, Koichiro Yamakado, et al. Changes in Bone Structure and Strength following Radiofrequency Ablation with and without Vertebroplasty:

an ex vivo Study in Swine Spine Journal of Biomedical Science and Engineering, 査読有, 2013

② 上田 怜, 中塚豊真, 稲葉忠司, 他、増骨剤の治療効果に関する生体力学的評価、三重大学工学部修士論文集、査読無、2011

[学会発表] (計3件)

① 中塚豊真, 山門亨一郎, 他6名、兔の腰椎におけるRFA後のビスホスホネートの効果に関する実験的検討、日本INTERVENTIONAL RADIOLOGY学会 第32回中部・第31回関西合同地方会、平成24年2月18日、大阪府、大阪市北区堂島、ホテルエルセラード大阪

② Atsuhiko Nakatsuka, Koichiro Yamakado, Kan Takeda, et al., Effect of Intra-venous Versus Intra-vertebral Injection of Bisphosphonate in an Rabbit Lumbar Spine Model weakened by Radiofrequency Ablation: Changes in Physical Properties and Micro CT-Histopathologic Correlation, 第97回北米放射線科学会(97th Annual Meeting, Radiological Society of North America)平成23年11月27日-12月2日、米国、シカゴ、マコーミックプライス・コンベンションセンター

③ Atsuhiko Nakatsuka, Koichiro Yamakado, Ray Ueda, Kan Takeda, et al. Osteoporotic Rabbit Lumbar Spine Model following Radiofrequency Ablation; Evaluation of Physical Properties and Micro CT-Histopathologic Correlation, 2011 Society of Interventional Radiology, 2011.3.30, Chicago, USA

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中塚 豊真 (NAKATSUKA ATSUHIRO)
三重大学・医学部附属病院・助教
研究者番号： 70303740

(2) 研究分担者

竹田 寛 (TAKEDA KAN)
三重大学・医学部附属病院・病院長
研究者番号：70106988

山門 亨一郎 (YAMAKADO KOICHIRO)
三重大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：20263022

(3) 連携研究者

()

研究者番号：