

## 報告書

医療技術の名称	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折等に用いる骨セメント
対象疾患、使用目的	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、原発性および転移性椎体骨腫瘍、外傷性椎体圧迫骨折
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	<p>① SpinePlex ( + P C D 骨セメント注入器 ) ( 日本ストライカー 株式会社 )</p> <p>② OSTEOPAL V ( オリンパス・テルモ・バイオマテリアル株式会社 )</p> <p>③ 椎体用骨セメント ( H V - R ) + インフレイタブル・ボーン・タンブ ( I B T ) ( カイフォン日本株式会社 )</p>
外国承認状況	<p>① SpinePlex ( + P C D 骨セメント注入器 ) ( 日本ストライカー株式会社 )</p> <p>2003 年欧州で認可。2004 年米国で 510(k)(K032945) 取得。</p> <p>適応：経皮的椎体形成術 (vertebroplasty) または kyphoplasty による病的 ( 有痛性 ) 椎体圧迫骨折の固定。有痛性椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、血管腫、悪性腫瘍、骨髄腫など。</p> <p>② OSTEOPAL V ( オリンパス・テルモ・バイオマテリアル株式会社 )</p> <p>2004 年欧州で認可。2005 年米国で 510(k) ( K050085 ) 取得。</p> <p>適応：経皮的椎体形成術または kyphoplasty による病的椎体圧迫骨折の治療。病的椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、転移癌、良性病変など。</p> <p>③ 椎体用骨セメント ( H V - R ) + インフレイタブル・ボーン・タンブ ( I B T ) ( カイフォン日本株式会社 )</p> <p>1998 年 Kyphon IBT として米国で骨折の整復および海面骨内のキャビティ形成で認可 510(k)K981251 。同様の適応で 2000 年欧州で CE マーク (No.:0123) 取得。2001 年米国で脊椎、手、脛骨、橈骨及び踵骨骨折の整復および海面骨内のキャビティ形成で認可 510(k)K010246 。2004 年米国で KyphX HV-R Bone Cement を用いる Balloon Kyphoplasty による上記適応で追加認可 510(k) K041454) される。</p> <p>kyphoplasty 専用のセメント H V - R は 2002 年に CE マーク (CE No.:0473) と 2004 年に 510(k) (No.:K041584) を取得している。2002 年欧州で kyphoplasty を用いる椎体の圧迫骨折の固定材料としてで認可され CE マーク取得 ( CENo.0473 ) 。カナダでも 2004 年認可 ( LicenceNo.66846 ) されている。</p> <p>適応は kyphoplasty を行う病的椎体圧迫骨折の治療。病的椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、癌、良性病変など。癌には多発性骨髄腫や乳癌、肺癌ならびにリンパ腫などの転移癌を含み、良性病変には血管腫、巨細胞腫を含む。</p>

## 【対象医療機器の概要】

### ① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）

メタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とした骨セメント粉末とメタクリル酸メチルを主とした液体モノマーから構成される。これらを混合し、軟質で柔軟な練り生地状態として椎体内に注入され、発熱しつつ硬質な重合体（PMMAセメント）が形成される。注入にあたってのレントゲン透視下での可視性の向上のために硫酸バリウム30%量を含有している。注入にはPCD骨セメント注入器の使用が推奨されているが、日本での発売にPCD骨セメント注入器がキット化されるかどうかは現在のところ不明のようである。

### ② OSTEOPALV

欧州ヘラエウス社で製造販売されている低粘度、早固性のvertebroplasty用の骨セメントであり、①と同様メタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とした骨セメント粉末とメタクリル酸メチルを主とした液体モノマーから構成される。レントゲン透視下での可視性の向上のために酸化ジルコニウム45%量を含有している。注入にはOptiMed社のセメントガンあるいはSomatex社のCIS System Injection Systemを用いる。

### ③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）

インフレイタブル・ボーン・タンブ（IBT）を経皮的に椎弓根部を経て椎体内に挿入し、圧力ゲージ付インフレーションシリンジを用いて加圧膨張（BKP, Balloon Kyphoplasty）させる。それによって圧縮された椎体高を再獲得し、局所的に発生している後弯変形を矯正するとされる。またインフレーションシリンジによりバルーン拡張容量が示される。ついでIBTを抜去し、相当量のHV-Rを専用のボーンフィラーデバイスを用いて用手的に注入する。レントゲン透視下での可視性の向上やセメントの軟塊時の作業時間の延長をめざしてHV-Rをkyphoplasty専用として開発したとされているが、提出された資料を見る限りメタクリル酸メチルスチレンコポリマーを主成分とし、硫酸バリウム30%量を含有しており、①との相違は見られない。①②とは異なりIBTによって椎体内に形成されている腔内にセメントを注入することで漏出を引き起こす原因となるセメントの高圧注入を避け、また注入量を制御しながら高粘度のセメントをゆっくりと充填することで漏出リスクを低減させることが可能になったとされる。ちなみに（1）によると漏出頻度はvertebroplastyの41%に比較してkyphoplastyでは9%と低い。

申請書によると脊柱管内漏出など緊急対応を必要とする場合が起こりうることを考慮すると、脊椎手術に習熟した医師がkyphoplastyを実施する事が望ましいと述べている。

## 【対象疾患について】

- 経皮的椎体形成術 1987年 Galibertらによって椎体血管腫に対して始めて施行された。Kyphoplastyが導入されたのは1998年である。欧米ではこれまで骨粗鬆症、多

発性骨髄腫やリンパ腫を含む転移癌、良性腫瘍などによる有痛性の病的椎体圧迫骨折を適応としている。日本では、骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、原発性および転移性椎体骨腫瘍、外傷性椎体圧迫骨折等への適応が要望されている。

- 日本では従来、上記疾患群に対し、PMMA骨セメントを適応外に使用してきたが、それらだけではなく既に薬事承認されている椎体形成術専用ハイドロキシアパタイト小ブロック（HAブロック）（アパタイトブロックとして承認1988年2月、販売開始2002年1月）<sup>(2)</sup> や注入後骨組織と置換される可能性のあるリン酸カルシウム骨ペースト（CPC）（承認1999年11月19日、承認番号21100BZZ00722）<sup>(3)</sup> などが用いられてきている。CPCは重合体の硬度は骨セメントに劣るが硬化時にほとんど発熱せず、また骨が入り込み置換しうるとされている。
- ここでは日本における経皮的椎体形成術の適応病態を考察し、その場合に現存するHAブロックやCPCでは対応困難な病態があるかどうか、またこれらに替わってPMMA骨セメントやIBTシステムを導入することにより患者や社会コスト的に有意にメリットを及ぼす病態があるかどうかを考察する。

#### 1. 外傷性椎体圧迫骨折

- (ア) 交通事故や労災事故などによる比較的若年者の高エネルギー骨折の場合、単一椎体の圧壊であれば入院の上、体幹伸展位で骨折を整復し、ギプスを装着することにより、あるいは圧壊が軽度であれば当初より体幹装具を装着することにより疼痛の除去、骨折の整復と固定を図る事ができる。固定期間が充分であれば後述する偽関節を生じることはない。
- (イ) 体幹の初期固定や固定期間が不十分な場合に、まれに椎体骨癒合は遷延し、異常可動性を伴う偽関節を生じることがありうる。もし保存的治療が行われずに治癒が遷延している場合はまず上記のような保存的治療が再度行われるべきである。そして保存的治療が行われたにもかかわらず、受傷後3ヶ月経過しても偽関節が存在し、この部位由来の疼痛によって患者のADLが大きく妨げられている場合には椎体形成術の適応がある。しかし骨セメントがHAブロックやCPCに対してメリットを有するというデータはない。
- (ウ) 高エネルギー外傷により、椎体の圧壊のみならず骨軟部損傷により脊柱の不安定性をも生じている場合、あるいは圧壊が高度で偽関節部の不安定性が顕著な場合は治療の主眼は単なる疼痛除去にではなく脊柱全体の安定化にむけられ、骨移植による椎体間固定あるいは脊椎短縮とともに金属インスツルメントなどの内固定材料の使用が必要になる。この場合偽関節部への単なるセメント注入だけの経皮的椎体形成術は治療とはなりえない。

#### 2. 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折

- (ア) 骨粗鬆症が基盤にあって比較的低エネルギーで引き起こされる脆弱性椎体圧迫骨折は、特に高齢社会となったわが国でその絶対数が増加しつつある。骨折による急性の疼痛は一時的な入院安静と体幹ギプス、あるいは体幹装具による固定により鎮静化し、およそ1-2ヶ月で骨折は骨癒合する。日本において硬性体幹コルセットによる治療による偽関節の発生率は、陳旧例や骨萎

縮の高度な例、多椎体骨折例といった条件の悪い例も含めて全体で 106 例中 17 例（16%）という報告がある（4）。また欧米においても、高エネルギー骨折を含めるが躯幹伸展装具やギプスで治療され、しかも入院期間は平均 5.9 日という短期間で何ら問題なく治癒し、平均 3 年間の経過で結果に不満足であった症例は 26 例中 1 例 4% であったとの報告もある（5）。

- (イ) このように主に整形外科医によってであるが、保存的治療で 8 ～ 9 割の患者を治癒せしめてきている。そのように比較的安全な治療法が存在する状況で治療当初から骨セメントを骨折部に注入する技術を我が国でしかも緊急に導入しなければならない根拠は見当たらない。すなわち骨折治癒が遅延し、異常可動性を伴う疼痛性偽関節となりつつある場合、一旦上記のような保存的治療が一定期間行われ、かつそれらが奏功しない場合にのみ、除痛手段としての経皮的椎体形成術は適応となりうる。
- (ウ) 注入材料は今回申請されているアクリル系骨セメントに限らず、わが国では上述のアパタイトブロックやリン酸カルシウム骨ペースト（CPC）なども利用可能である。高齢屍体椎体標本を用いて比較試験が行われ、強度では骨セメントや CPC が優れ、整復率では HA ブロックが優れていたという報告がある（6）。
- (エ) 高エネルギー外傷におとらず骨粗鬆症の椎体においても骨折時には当然骨皮質や骨梁の破断が存在し、さらに終板や前・後縦靭帯など周囲軟部組織の損傷を伴っている可能性も高く、破断部分からの椎間板内や脊柱管内へのセメントの漏出が起こりやすい状況と考えられる。また造影剤の骨折部注入により流出静脈造影像が得られるように（7）、骨折面からの樹脂やモノマーの静脈内流入の危険性が常にあり、高齢者であればそれらによる心臓・循環器系への悪影響は一層大きいはずである。すなわち受傷からの期間が短ければ短いほど、セメント充填圧を高圧にすればするほど漏出や流入の危険性は増す。（1）によれば漏出頻度は vertebroplasty で 41% に達するのである。また非常に硬い重合体が椎間板内へ漏出することによって、もろい隣接椎体に新しい骨折を引きおす有意の関連性も報告されている（8）。また漏出した場合には機械的圧迫障害のみならず、60～100 度の重合熱によって神経組織や腸管など他の組織が熱障害をうける危険性も存在する。この点で CPC では静脈内流入や漏出の危険性は骨セメントと変わらないが重合熱の影響は無視できる。いずれにしても骨セメントや CPC を用いた椎体形成術は骨折急性期には施行されるべきではない。
- (オ) BlueCross BlueShield of North Carolina によるもっとも新しい 2007 年 5 月の BCBSA Corporated Medical Policy（9）は、経皮的椎体形成術や Kyphoplasty の適応を 6 週間の基準治療に殆ど反応しないか全く反応しない場合と定めている。
- (カ) 平成 15 年 6 月 25 日に「項番 57：腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術」として本法は高度先進医療として指定され、一部の医療機関において実施されている。そして注入直後に血圧低下、ショッ

ク状態に陥り、死亡したとの事例が報告されている。そのため医薬品・医療機器等安全性情報 No.216（平成17年8月）においても、欧米における安全性情報の紹介とあわせて、情報提供されている。

- (キ) 脆弱で不安定な椎体に生体適合性のない物質を注入するだけでは、たとえ一時的に除痛は得られたとしても経時的にセメント硬化体やアパタイトブロックと骨との間には必ず線維組織が侵入し硬化体は不安定化する。そして局所の後弯や陳旧性の多発骨折による円背の存在など不利な力学的条件下で硬化体周囲に残存する骨梁は徐々に破壊されてゆき、また隣接椎体の圧壊も保存的治療と同頻度で発生する。そして後弯が増悪すれば当然、セメントやアパタイトの後方への再脱出とそれに伴う麻痺症状の出現もまれではない。そのためセメント注入による椎体形成術ではなく、当初から骨移植を行い同時に金属インスツルメントによる内固定を加えた方がよい場合も少なくない。また注入時に、あるいは経過中にセメントやブロックなどが脊柱管内などに脱出して、もしも麻痺や脊髄症状、馬尾症状、神経根症状などを発症した場合、緊急に脊柱管を開創し除圧などを図らねばならない。そのため経皮的椎体形成術を行うにしても全身麻酔下に直ちに脊椎開創手術を行える施設で、それを行える医師が行うべきである。あるいはそれを行える医師との連携が確立している場合にしか行われてはならないことは当然である。(9)のBCBSA Policyでも脊椎外科医との連携のない経皮的椎体形成術は支払いの対象にならないとはっきりとうたわれている。

### 3. 脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折

- (ア) 原発性あるいは転移性悪性腫瘍が椎体に存在し、椎体脆弱性に基づく骨折や不安定性により非常な疼痛がもたらされている場合、無痛寿命の延伸を図るべき緊急性を鑑み、疼痛除去を目的とした経皮的椎体形成術の適応がある。
- (イ) この場合 HA ブロックやCPCに比してPMMAアクリル系セメントを使用する優位性は明らかではない。骨セメントの高い重合熱によって周囲の腫瘍細胞を死滅させうる可能性はあるが当然健常組織も死滅し、一層多量の瘢痕性の繊維組織が周囲に形成され中長期の不安定化につながる。
- (ウ) 悪性腫瘍が充満している椎体へのカイフォンIBTなどによるキャビティ形成、あるいはvertebroplastyのセメントの圧入は静脈系を通じて腫瘍細胞を肺などに播種させる危険があり、生命予後などに関して嚴重なインフォームドコンセントが必要である。
- (エ) 高度な疼痛のある場合でも椎体が圧壊されないで腫瘍が椎体内に充満・膨隆しているような場合は疼痛が腫瘍細胞の神経組織への浸潤によるものか、あるいは椎体病的骨折によるものかの判断は困難である。
- (オ) 脊柱管内に腫瘍が波及している場合は注入により脊髄圧迫症状を増悪させる危険があり欧米においてもセメント注入は禁忌となっている。ただし既に麻痺状態の回復が望めない場合はこの限りではないと考える。

- (カ) 良性腫瘍、あるいは腫瘍性病変による病的骨折の場合、除痛だけではなく長期にわたって脊柱の安定性を確保することを目的とする手術手技が望ましい。

【医療上の有用性および安全性について】

- ① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー株）  
申請書類によると2004年6月以降2007年5月まで米国におけるSpinePlexの使用不具合のうち患者への有害事象は6例報告され、肺塞栓（2例）、感染ショック、血管内へのセメント漏出、右下肢症状、激しい痛みを引き起こした椎体破壊（各1例）などである。いずれの症状も重篤ではなく一過性とされ、当局への報告はしていないと記載されている。また製品に関する報告は31件、PCD骨セメント注入器に関する不具合情報は293件と多数報告されている。
- ② OSTEOPALV（オリンパス・テルモ・バイオマテリアル株）  
2005年よりヨーロッパで発売されてからすでに1200例に使用されているという。本品に関連する重篤な不具合などの報告は受けていないと記載されている。また米国においては40年間PALACOSシリーズとして発売されており、長年の使用実績と共通技術のもとに開発された製品であるため本品の治験は不要であったと述べられている。提出文献には多発性骨髄腫への有効性が述べられたもの（10）、および骨折受傷後5年経過した陳旧例に施行したものが（11）などが挙げられている。
- ③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ポーン・タンブ（IBT）（カイフォン日本株）  
申請書類によると2007年3月末現在、世界の40をこえる国や地域で市販され31万人に使用されたとされる。米国FDAに報告されたものとしてHV-R以前セメント漏出21件（うち死亡1件）、HV-Rでは漏出33件（うち死亡3件）はじめセメント関連で心停止1、血圧低下4、感染8、隣接椎体骨折6、治療椎体再骨折4などがあげられているが、IBTに起因する合併症としてバルーンの破損15、心停止4、硬膜外血腫3、ほか脊髄浮腫、椎弓根骨折、血圧低下、イレウスなど重篤な合併症の報告がなされている。
- ①②では椎弓根に挿入するカニューラは十分細いもの（11ゲージ以下）で施行可能であるが、③ではバルーンシステムを挿入するために太いカニューラ（8ゲージ）を使用するとされている。そのために技術的な限界があり、上記のような椎弓根骨折、あるいはバルーン破損など本品に特徴的な合併症が少なくない。申請書類によるとそれに対応してkyphoplasty実施希望者はKyphon社で開催される屍体を用いたトレーニングコース受講が義務付けられており、コース修了者のみが施行できるシステムが構築されているとし、また脊椎手術に習熟した医師が実施する事が望ましいと述べている。

【諸外国における使用状況について】

- ① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー株）  
2003年欧州で取得。2004年米国で510(k)(K032945)取得。

(12)によると SpinePlex はvertebroplastyの世界市場ではトップの29%のシェアを有する。本品がkyphoplastyに使用されている実績はないようである。適応としては経皮的椎体形成術 (vertebroplasty) またはkyphoplastyによる病的 (有痛性) 椎体圧迫骨折の固定。有痛性椎体圧迫骨折の原因としては、骨粗鬆症、血管腫、悪性腫瘍、骨髄腫などを挙げている。

② OSTEOPALV (オリンパス・テルモ・バイオマテリアル(株))

2005年よりヨーロッパで発売されてからすでに1200例に使用されているとされる。適応は①と同じである。

③ 椎体用骨セメント (HV-R) + インフレイタブル・ボーン・タンブ (IBT) (カイフォン日本(株))

(11)によると世界の市場で2006年度、HV-Rはkyphoplastyでは100%、vertebroplastyとkyphoplastyを合わせると85%のシェアを有する。2007年3月末現在、世界40をこえる国や地域で市販され31万人に使用されたとされる。適応としては基本的に①②と同様である。

- 米国においては、経皮的椎体形成術に使用される骨セメントはPMA (Pre-market authorization) が必要な医療機器であった。しかし、2003年のReclassificationにより、既に製造販売されている骨セメントと同等性を証明できれば製造販売が可能となる医療機器とされたため、現在、米国では、製造販売承認に際して臨床試験が求められることは少なくなっている。
- その一方、米国FDAは2004年5月に安全性情報(13)を発出している。そこには骨粗鬆症などによる脊椎圧迫骨折に対するVertebroplasty法及びKyphoplasty法のために骨セメントあるいはbone void fillerが使用された患者で、それらの漏出に伴う神経根の疼痛や圧迫とともに軟部組織の損傷が、あるいは肺塞栓症、心肺不全、イレウス、死亡例等が報告されていると述べられている。そしてbone void fillerは非荷重部に使用する事で承認されており、理想的な場合は吸収されて骨と置換しうるが、圧壊椎体のような荷重部に使用された場合の新生骨のfiller内への増生に関しては不明であることが述べられている。また医師に向けてこの治療専門に開発承認されて510(k)に記載された材料以外の骨セメントやfillerを用いる場合は患者の選択、手術手技、合併症、そして患者モニタリングなどに特に留意すべきであると警告している。またこの治療に関する文書類や専門団体の推奨事項などに注意を払うべきであると述べ、またほかのセメントやfillerを用いる場合、さまざまなmodificationたとえばX線画像の鮮明化のために造影剤を混合する配合比率などに個々の違いがあり、硬化時間や強度及び安全性などのガイドラインは確立されていないことなどが記載されている。
- さらにFDAは2004年10月に企業とFDAスタッフ宛のガイダンスとしてClinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures(14)を発出している。それによると将来吸収性ポリマーや新しいタイプの注入材料が開発される可能性もあり、新ガイダンスは骨セメントに関する治験ガイダンスを

補強するものであるとされている。また臨床治験におけるコントロール群の重要性が述べられ、コントロール群としては薬物とbrace治療群も含まれること、臨床治験は保存治療が施行された8週以降の例で行われるべきであり、保存的治療として鎮痛剤、ベッド安静、体幹装具、そして理学療法などが含まれること、治験のフォロー期間としては使用されたものを脊椎の永久インプラントであると認識して2年間必要であることなどを勧めている。

#### 【我が国における開発状況】

- 我が国においては2003年6月「腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術」として高度先進医療として指定されている。そのために一部の医療機関においてではあるが相当数の症例が蓄積されているはずである。そして既に適応外使用で注入直後に血圧低下、ショック状態に陥り、死亡したとの事例が報告され、医薬品・医療機器等安全性情報 No.216（2005年8月）においても、上記の欧米における安全性情報の紹介とあわせて、情報提供されていることは上述した。以下に我が国における開発状況を企業の提出書類を中心に記す。

##### ① SpinePlex（＋PCD骨セメント注入器）（日本ストライカー㈱）

2006年5月 対面助言（PMDA）をうけ、その助言の基づいて、椎体圧迫骨折患者に対して既存の保存療法およびPVP療法をそれぞれ別途実施し、それらを比較検討する予定である。主要評価項目は疼痛である。2006年12月に保存療法群のエントリーを開始している。2007年7月新たな知見を踏まえた治験計画の妥当性について追加対面助言をうけ、本機器群の治験開始に向けた準備を行っている。

##### ② OSTEOPALV（オリンパス・テルモ・バイオマテリアル㈱）

国内開発状況ならびに国内治験計画に関する記載は無い。

##### ③ 椎体用骨セメント（HV-R）＋インフレイタブル・ポーン・タンブ（IBT）（カイフォン日本㈱）

2005年2月治験相談を行っており、その結果、欧米でHV-Rセメントを使用したIBTと保存療法を比較した2年以上の長期安全性データがないために、国内で2年以上の長期的データが必要とされている。これを受けて、2005年8月に保存療法との比較も含めて治験を開始し2007年3月に81例の登録が完了し2年間のフォローアップを行っている。重要な安全性評価項目の一つとして機構から挙げられた隣接椎体の新規骨折について、これまでのさまざまな調査で3ヶ月以内に80%が発生していることなどを根拠に、まずは術後3ヶ月のデータで審査申請するとしている。

#### 【検討結果】

1. わが国において女性の閉経後の椎体圧迫骨折は70歳代以降より急激にその発生率が増加する。しかも世界に先駆けて急速に高齢社会が進行する日本では、さまざま



まな予防運動や予防治療により骨折頻度は横ばいとなったものの椎体圧迫骨折の総数は今後も増加してゆくと考えられる。欧米では、アクリル系骨セメントを用いた適応外の経皮的椎体形成術が主としてIVR医を中心に一部の整形外科医あるいは脳神経外科医などにより積極的に行われるようになってきている。これに呼応して近年日本においても、経皮的椎体形成術の有効性を主張する文献が散見されるのは、保存的治療における初期の入院臥床すら高齢者の全身状態を悪化させ、骨粗鬆症を進行させてさらなる骨折を招き悪循環に陥らせるとして、それに対して経皮的椎体形成術の即時的疼痛除去効果、安全性、あるいは在院日数の短縮を期待していると思われる。

2. 経皮的椎体形成術の急速な普及には、在院日数が医療保険会社によって厳しく制限されている米国の医療保険事情もその背景にあることを理解せねばならない。そもそも腫瘍性病変に対して開発された本法が、即時除痛、外来処置、超短期退院を可能にする技術として骨粗鬆症性骨折に対しても広範に行われるようになってきたのである。(15)によると米国ではたとえば2001年から2002年にかけての1年間で施行件数が38000件から48000件に28%増加し、Kyphoplastyは倍増して16000件になったという。またvertebroplastyは外来手術で行われるが、Kyphoplastyは1泊入院して全身麻酔で行われることが多いためコストは2.5倍かかるという。しかし技術や製品のコストは高くても日本の数十倍という高額の入院費用を勘案すると米国では充分安いのである。
3. 一方、日本では保険診療において数週間の入院加療が許されている。しかも米国のように鎮痛薬だけではなく、体幹ギプスあるいは体幹装具を装着するより低コストで安全な保存的治療体系が、整形外科医による圧迫骨折治療の主流として実施されている。
4. これまで保存的治療との比較試験を前向きに行った報告は極めて少ない。散見されたものはいずれもnon-randomized trialであり、急性例で経皮的椎体形成術群と保存的治療群と比較し、24時間では痛みは53%軽減し活動性は29%増加したが6週間では両群とも変わらなかったという報告や(16)や、保存的治療が当初の成果をあげていない受傷後6週経過例や(17)、あるいは骨折後1年以上経過した例でそのまま保存的治療を継続するか椎体形成術を行うか患者に選択させてその結果を比較したもの(18)程度である。(4)(5)のような体幹装具を用いてしっかりと施行された保存的治療の有効性に優るデータとは言いがたい。
5. 欧米では経皮的椎体形成術導入当初には(16)のように急性例も扱っていたと思われる。しかし2004年のFDAによる勧告(13)(14)もあり、最近の文献で急性期への施行報告は見られない。中には例外的に以前施行して奏功した例が再骨折した時にだけ急性期でも施行することを患者に提案しているという報告がある位である(19)。
6. 前述しているがBlueCross BlueShield of North Carolinaの2007年5月のBCBSA Policy(9)によると椎体形成術やKyphoplastyの場合6週間の「基準治療」を行ってそれに殆ど反応しないあるいは全く反応しない症例に施行されたものを対象として

いる。しかしその基準治療は初期のベッド上での安静とその後の運動訓練、そして narcotic あるいは non-narcotic の鎮痛薬の二つの手段だけであり、FDA が 2004 年に認めていた (14) 体幹装具の処方すら昨年 9 月の Policy で治療行為から削除されている。また米国の保険支払い側の policy であるから当然であるが入院加療という概念は存在しない。ちなみに海綿骨の多い血流の豊富な椎体は長管骨に比して癒合しやすい骨である。急性骨折の場合、しばらくベッド上で安静を保ち、体幹装具を装着して離床し、全身合併症にさえ注意すれば通常の圧迫骨折であれば疼痛は 2 - 3 週で消失する。上記 B C B S A Policy にもその骨折治療の常識や (15) の 6 週目では保存療法も椎体形成術も患者の活動性は変わらなかったというデータが勘案されたのかもしれない。

7. 日本では疼痛改善に要する上記の 2 - 3 週間という期間は入院していることが多いため、受傷当初から入院治療された症例からは経皮的椎体形成術の適応例はほとんど発生しないといっている。
8. 椎体が偽関節に陥っているかどうかの診断には上記の B C B S A policy に規定されている 6 週間と言う期間は短すぎると思われる。FDA ガイダンス (14) では保存治療観察期間は 8 週間である。四肢長管骨では骨折が偽関節になったかどうかは 3 ~ 6 ヶ月以降にしか判断できない。元来骨癒合しやすい椎体であるので骨折治療が遅延して偽関節が成立するためには、早期からのよほどの無理な荷重と異常な可動ストレスが継続することが必要である。そのため遅延治療状態で医家を初診された場合はまず入院を含めて体幹装具や鎮痛薬などによってしっかりとした保存治療が図られるべきであり、それが無効かどうかの判断はさらに先に延ばされるべきである。少なくとも受傷後 3 ヶ月以前に偽関節の診断を行ってはならないと考える。
9. 明らかな偽関節が認められた場合でも、その疼痛に対してまず上記のように入院を含めた保存的治療が行われるべきである。そして既存の保存的療法では骨癒合傾向も疼痛改善も見られない場合のみ、さまざまな条件付きではあるが経皮的椎体形成術を実施することとなる。
10. その場合でも申請 3 社の製品に限らず日本には既に CPC や HA ブロックなどが認可されており、脊椎外科専門医が椎体内にまず腔を作成してからそれらを注入するなどしてより安全に施行することも可能である。申請製品で比較するとすれば①②に比べると椎体内にまず腔を作成する点で③は比較的安全である可能性があるが、バルーンを通過させるための太いカニューラを使用するため、胸椎では椎弓根外アプローチが必要になることや、バルーンによる椎体や椎弓の破壊も報告され、技術的な問題による致死性合併症が①②に比し多いことに留意すべきである。
11. 上記 8 で日本では初期から入院治療された症例では経皮的椎体形成術の適応例はほとんどないといっている。FDA Public Health Web Notification(13) によると米国では年間 70 万の骨折が発生し、うち 27 万が有痛性で骨折との診断をうけるといっている。日本においても 2/3 は無症候性骨折と考えられている。もしも積極的な保

存療法が何も行われず、いつ骨折したのかわからないような、円背を呈する骨折多発例が慢性背部痛を訴えて受診した場合、陳旧性骨折と診断されて経皮的椎体形成術の適応として、大々的にしかも複数椎体に施行されてしまう可能性がある。このような多発椎体への注入は重篤な合併症の発生率も高く（14）、FDAと同じくわが国においても認めてはならないと考える。

開発協力企業からの提出資料及び公開資料に基づいて、

- 当該医療機器を我が国に導入すべきかどうか
  - 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、外傷性椎体圧迫骨折に対しては当該機器を使用する以外の医用材料や治療方法が存在する。それらの病態において、わが国で保存的治療との比較試験結果が明らかになるまでは患者への生命のリスクを無視できない当該機器を導入することには慎重であるべきである。
  - 当該技術は応力を受ける部位が変わることによる新規骨折、骨伝導能を有していないことによる再骨折、骨セメントの漏出に伴う神経根の疼痛や圧迫とともに軟部組織の損傷、肺塞栓、心肺不全、イレウスや死亡など安全性に関して十分に検討すべきリスクも有しており、リスクベネフィット評価を行った上でベネフィットがリスクを上回るような適応から本機器を導入すべきである。特に本機器はニーズ機器として位置づけて考える上では、効果的な治療法がなく医療上の有用性が高い領域を優先して開発することが望ましい。
  - 以上のことから、適応は次の適応条件を満たす症例と考える。
    - ・ 悪性の腫瘍性病変が椎体に存在し、激痛が腫瘍の増殖・膨大・神経浸潤によるものではなく、病的骨折や不安定性によると考えられるもの。腫瘍が脊柱管内に波及している場合は行ってはならない。ただし四肢体幹の麻痺が完成しており、もはや回復の見込みのないものはこの限りではない。また施行するにあたり腫瘍細胞の播種など生命予後に関する十分なインフォームドコンセプトの取得が必要である。
    - ・ 骨粗鬆症による脆弱性椎体骨折、あるいは外傷性の椎体骨折の場合、入院加療を含めた積極的保存治療を行ったにも関わらず、受傷後3ヶ月以上経過してなお偽関節などによる疼痛を生じているもの。ただし施行椎体は1椎体に限定し、椎体高は1/2以上残存しているもので、かつ当該椎体以外に有している既存の脊椎圧迫骨折は2椎体以下のものとする。
    - ・ 感染性病巣を有するもの、高度の心臓・肺疾患を有するもの、血液凝固能異常を有するものには行ってはならない。
- 導入するに当たって、我が国で改めて試験をする必要があるか
  - 本機器は、一部、高度先進医療として本邦でも実施されつつあるが、一般的には未だ定着していない新しい治療法である。本機器は施行後の新規骨折などを含め多発骨折に伴う局所後彎や円背の増悪によるセメントの長期不安定性など、お

そらく骨粗鬆症の程度が強い日本人特有の合併症の内容や頻度が当然問題となる。ついては、現在進行中とされる海外の治験データや報告を安易に持ち込むことなく、我が国の医療実態に適用しうるものであるかを評価するために、わが国における治験が必要である点は①②③についても同様である。隣接椎体の新規骨折率や背部痛や復元率に関わる短期の分析のみではなく、機構から助言された通り2年間程度の長期的なデータが承認審査の段階で必要となる

対象を通常の保存療法が適応される対象とするのであれば、比較臨床試験を行い、本品が有効性において有意に優り、安全性については同程度であることを検証することとなるがそれはニーズ機器の定義に合致するとは言えない。

対象を通常の治療法では十分な効果が得られず、上記骨粗鬆症による脆弱性椎体骨折、あるいは外傷性の椎体骨折の場合の適応を満たすような、比較対照の設定が困難な重篤な患者とするのであれば、選択基準を明確にしたうえで、単腕試験の妥当性を検討する。その際には、通常の治療法では効果がないことについてのバックグラウンドデータが必要である。

現時点では既存の保存療法を継続した場合の予後について、科学的なデータが存在しない状況であり、その点では①で進行中の保存療法による臨床試験は、本機器の比較対照としてのデータ集積を始めた点で評価できる。なお、保存療法の内容が入院加療を含めたものであるかどうか確認されたい。

本法施行後、時間の経過と共に隣接椎体の新規骨折による後彎変形の進行や椎体不安定性の増大などによってセメントが脱出する可能性があり、それによる神経症状の発生や治療対応、無痛寿命などを含め、施行後の中長期の安全性を市販後調査として全例の予後を把握することが必要である。

一方、悪性の腫瘍性病変による病的骨折と激しい痛みに対しては、現時点では治験計画は立てられていないが、その緊急性と生命予後を鑑み、厚労省がん研究助成金等で実施されている臨床試験の結果や、前述の国内治験の結果を確認した上で、除痛効果や副作用など治験で評価すべき内容を検討すべきと考えられる

③の Kyphoplasty に関しては欧米でもそのカニューラのサイズの太さやバルーンを拡大させるという製品機構に伴う特徴的な合併症が多発しており、特に体格の小さい日本人に施行する場合の技術的問題があらたに発生すると想像される。装置的・技術的合併症について、日本人に使用された治験結果を詳細に分析し、本邦における適正使用のための情報収集を行い、その内容をトレーニングメニューに反映するなどの方策を講じることにより慎重に導入すべきである。

- 導入するに当たって、承認後に適正使用を確保するためには何をすべきか
  - 導入にあたっては、入院加療を原則として認めないなどの欧米の保存治療と体系が著しく異なる日本で、また注入材料がアクリル系骨セメントに限られない日本では、関係学会の協力を得て、医師及び施設等に係る要件を含めた使用に関する日本独自の基準の策定が必要である。

- ・ 本医療機器についての安全性を確保する観点から、整形外科専門医による使用、あるいは整形外科専門医との連携が確保されるべきである。
- ・ ③において Kyphon 社で実施されているトレーニングコース受講の義務付けのような技術修練・ブラッシュアップの課程が①②も含めて日本においても行われるべきである。これらの研修には、関係学会の協力も得るべきである。
- ・ 施設については、麻酔科医及び整形外科医が常勤し、合併症発生時などに連携して循環器・呼吸器系の管理や脊柱管除圧開窓術などの緊急治療に当たることができる施設であること、また悪性腫瘍に適応する場合は悪性腫瘍細胞の播種に対して全身的・局所的化学療法などを安全に行える施設であることが確保されるべきである。

(1) Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine*. 31: 1983-2001, 2006.

(2) 松崎浩巳 . Hydroxyapatite (HA block) を用いた椎体骨折に対する新しい Transpedicular Kyphoplasty. *骨・関節・靭帯* 15:247-253, 2002.

(3) Nakano M, Hirano N, Ishihara H, et al. Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures: a matched case-control study. *J Neurosurg Spine*. 4:110-117. 2006.

(4) 長谷川雅一, 市村正一ほか, 骨粗鬆症性椎体骨折の治療成績と X 線所見における予後不良因子の検討 . 硬性型フレームコルセットを用いて . *骨・関節・靭帯*, 18 : 383-388, 2005 .

(5) Chow GH, Nelson BJ, Gebhard JS, et al. Functional outcome of thoracolumbar burst fractures managed with hyperextension casting or bracing and early mobilization. *Spine*. 22 :1421-1422. 1997.

(6) Okawa A, Matsuzaki H, Wakabayashi K et al. A comparative biomechanical study of HA block kyphoplasty for osteoporotic vertebral fractures. *Key Engineering Materials Vols. 309-311(May 2006):1367-1370,2006.*

(7) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al. Intraosseous venography with carbon dioxide contrast agent in percutaneous vertebroplasty. *Am J Roentgenol*. 184:567-570. 2005.

(8) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture: multivariate study of predictors of new vertebral body fracture. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 29:580-585. 2006.

(9) BlueCross BlueShield of North Carolina, Corporate Medical Policy, Vertebroplasty and Kyphoplasty Percutaneous, Policy Number: RAD5137, Last Review 5/2007

(10) Ramos L, de Las Heras JA, Sánchez S, et al. Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 77:7-13. 2006.

(11) Irani FG, Morales JP, Sabharwal T, et al. Successful treatment of a chronic post-traumatic 5-year-old osteoporotic vertebral compression fracture by percutaneous vertebroplasty. *Br J Radiol*. 78:261-264, 2005

(12) Millennium Research Group (Canada) , Global market for minimally invasive vertebral compression

fracture treatments 2006.

- (13) FDA Public Health Web Notification\*: updated:May 7, 2004 Complications Related to the Use of Bone Cement and Bone Void Fillers in Treating Compression Fractures of the Spine  
<http://www.fda.gov/cdrh/safety/bonecement.html>
- (14) Guidance for Industry and FDA Staff Document issued on: October 24, 2004 Clinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures  
<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1543.html>
- (15) Health Research Institute. U.S.Markets for adjunctive and non-fusion spine technologies. Medtech Insights 2003; Report#103-1-US-0103
- (16) Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. Am J Med. Mar;114(4):257-65, 2003.
- (17) Kasperk C, Hillmeier J, Nöldge G et al. Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. J Bone Miner Res. 20(4):604-12. 2005.
- (18) Alvarez L, Alcaraz M, Pérez-Higueras A et.al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. Spine. 31:1113-1118. 2006.
- (19) Anselmetti GC, Corrao G, Monica PD et al. Pain relief following percutaneous vertebroplasty: results of a series of 283 consecutive patients treated in a single institution. Cardiovasc Intervent Radiol.;30:441-7, 2007.