

異位性骨化

臺大醫院 復健部 葉天忻 王蕙茜

引言

異位性骨化(heterotopic ossification, HO)，是在骨骼以外的組織出現成熟的骨小樑(trabecular bone)堆積，若堆積在肌肉內，亦可稱之為骨化性肌炎(myositis ossificans)；起始症狀可能包括疼痛、發燒、白血球上升、關節活動度受限等，且可能與蜂窩性組織炎、壞死性筋膜炎等難以區別。以下簡介之。

病理生理學

異位性骨化的形成需三要素：一、造骨前驅細胞(osteogenic precursor cells)，二、誘導物質 三、適當環境。在肌肉或軟組織創傷或撕裂傷後，出血所帶來的間葉細胞(mesenchymal cells)便存在於這些軟組織中，為日後異位性骨化埋下種子。這些間葉細胞有潛力發育成為各類細胞(如：軟骨、肌肉、或疤痕組織)，以幫助組織修復；但此時若遇上誘導其成為骨骼的物質(inducing agents, 如：bone morphogenetic proteins, BMP)，又搭配上適當環境，如偏鹼性的環境、缺氧的組織等，間葉細胞即可能分化為造骨細胞(osteoblast)和其他骨骼形成所需要的細胞，開始形成骨骼組織，也就是異位性骨化。由一開始類骨質間質(osteoid matrix)的產生，至骨化完成，形成成熟骨質，約需兩個月左右時間。除了創傷(包括：骨折、肌肉拉傷、關節脫位、手術等)，一些神經疾病患者亦有較高的發生率，如：脊髓損傷(發生於20-30%病人)、創傷性腦損傷(trumatic brain injury)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、腦瘤、脊髓腫瘤或感染…等。但單純中風、腦性麻痺(無合

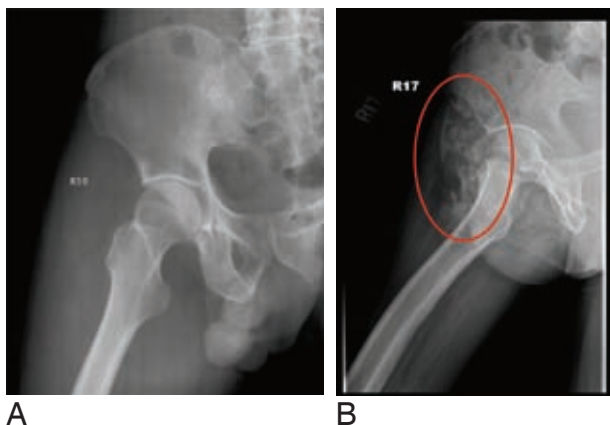
併手術或其他創傷)，則不會提高其發生率。其他危險因子尚包括基因HLA-B27陽性、男性(23%；相較於女性為10%)、過長的昏迷時間…等。

好發部位

異位性骨化通常發生於神經損傷側(neurologically impaired side)，且痙攣型癱瘓(spastic paralysis)比無力型癱瘓(flaccid paralysis)更好發異位性骨化。在脊髓損傷病人中，好發關節依序為：髖關節(90%)、膝關節及肘關節、肩關節。創傷性腦損傷病人中，一樣以髖關節最為常見，肘、肩與膝關節次之。而周邊小關節如：腕、踝及手部、足部關節，則幾乎很少發生。另據研究統計，不同病因造成髖關節異位性骨化的好發位置亦有所差異，如創傷性腦損傷較常發生於髖關節前外側與下內側、脊髓損傷於髖關節前內側、手術相關則可能出現於外展肌附近等。

臨床表現

異位性骨化好發於局部創傷之後兩個月左右，但亦可能在創傷後12個月才出現。大多數案例較輕微無臨床徵兆(subclinical presentation)；若是產生症狀，起始症狀常為疼痛、關節周圍局部發熱、腫脹，之後患肢可能出現更進一步的水腫。病人可能發燒、關節活動度逐漸受限。異位性骨化病人中，約10%關節活動度明顯受限，而妨礙病人日常生活自理與行動。疾病初期，需與深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis)、感染、創傷及壓瘡等作鑑別診斷。實驗室檢查方面，若患者無合併骨折與肝臟疾病，則鹼性磷酸酶(alkaline



圖一 A：症狀出現當天，X光未能顯現異常
B：症狀出現後約三個月，X光可見異位性骨質生成

phosphatase, ALP) 是一項可參考的指標。在異位性骨化患者血液中，受傷後約三週左右ALP開始上升超過正常值上限，受傷後十周達顛峰，可達正常上限之3.5倍。亦有研究指出肌酸激酶(creatine kinase, CK)有預測HO發生的價值。而血中鈣、磷值則與疾病無相關。

影像學檢查

因異位性骨化為動態發展的過程，隨疾病進展，骨化組織也逐漸成熟，可看到不同的影像學表現。

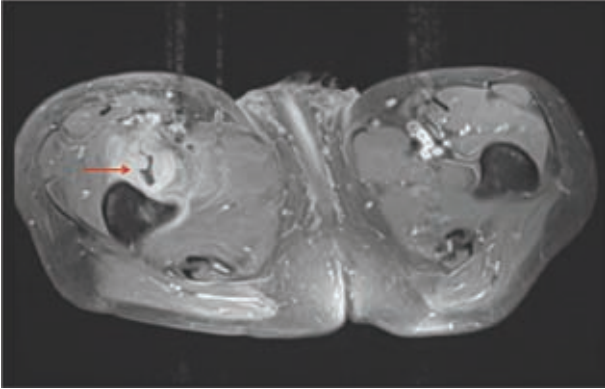
1. X光：疾病初期，X光無法顯示病灶(圖一A)；疾病中期可見未成熟骨骼；末期則可見成熟骨骼(圖一B)，平均在臨床症狀出現後約23天，才開始在X光上顯影，一般在四到八週時有較明顯的顯影，因此較適用於疾病後期。但因其方便，價格便宜，一般仍會用來做初步評估，排除其他可能問題。異位性骨化在X-光上的影像學分類(Brooker classification) 如表一。

髖關節大轉子(Greater trochanter)異位性骨化分類 (Brooker Classification)	
Class I	新生骨質形成分離的骨島 (bone island)
Class II	新生骨質形成互相靠近的骨刺(Bone Spur)，相距 ≥ 1 cm
Class III	兩側骨刺(Bone Spur)相距 < 1 cm
Class IV	骨刺相連以致於關節黏連 (Ankylosis)

表一 (編譯自J Am Acad Orthop Sur. 2009; 17(11): 689-97)

2. 三相骨骼掃描 (three phase bone scan)：

一般視為早期偵測異位性骨化的標準檢查 (standard criterion)。利用Tc-99m methylene diphosphonate會堆積在骨骼代謝較快及造骨細胞活性較高之區域的特性來顯像。在注射顯影劑後三個時間點照相：一、血流相 (blood flow phase，又名arterial phase)：注射顯影劑後立即照相，若局部血流灌注量增多，則在此相可見；二、血池相 (blood pool phase，又名venous phase)：注射後15分鐘照相，若有局部血液堆積，則此相會有較明顯顯影；三、延遲相 (delayed image，又名metabolic phase)：注射後4小時照相，骨骼代謝率升高的部位會顯影。血流相與血池相一般在受傷後2週左右便可見訊號不正常上升，而延遲相則約在受傷後三週可見訊號上升，數月後達顛峰。隨骨化漸達成熟，血流相與血池相逐漸回復正常；而延遲相則在骨化成熟後(6-12月)逐漸下降。故在追蹤時，若看到活性比率(activity ratio) 已達顛峰，且之後逐漸降低，則代表HO已達成熟，可做為日後決定開刀時機之參考。

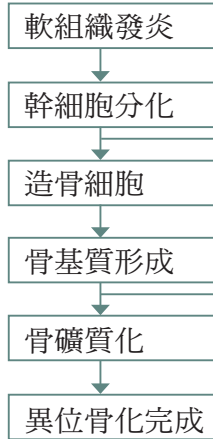


圖二 病人於症狀出現後約兩週之核磁共振影像，箭頭所示為顯影區中出現一明顯無顯影區

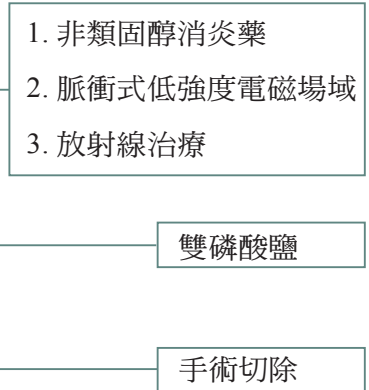
3. 核磁共振(MRI)：以往認為核磁共振較常應用在疾病末期的檢查，以用於開刀前評估解剖構造，但近年來一些研究指出，MRI顯影平均於症狀出現後第 13.4 ± 18.3 天出現，許多肌群有顯影劑增強 (contrast enhancement) 的現象，伴隨廣泛水腫(diffuse edema)。其中，尤以顯影區中出現一明顯無顯影區 (sharply defined lack of enhancement areas) 為異位性骨化的特徵 (圖二)，平均大小為 $2 \times 3.5 \times 5.8$ cm，此區代表局部肌肉壞死與出血。

4. 超音波：亦可用於輔助早期診斷，且由於方便、價格合宜與無放射線曝露之疑慮，適合追蹤骨化成熟狀況。由於骨化成熟為離心方向，愈外側愈早成熟，故會形成環帶現象(zone phenomenon, 圖三)，由內而外分別為：一、低回音區(echo-poor zone)，代表壞死與出血區域中快速增生的纖維母細胞(fibroblast)；二、礦化組織環(mineralized tissue ring)，代表近乎成熟的骨化(lamellar

機轉



治療



表二 (編譯自Teasell RW et al. Spinal Cord 2010; 1-10)

bone)區；三、透明區(lucent zone)，代表成熟骨骼組織 (lamellar bone) 與肌肉組織之空隙；四、正常肌肉層(muscle layer)。請參見Clinical Radiology 1991 (43), 190-196 一文所附圖檔。

綜言之，症狀出現後兩週，骨掃描與超音波可發現異常；症狀出現後2-4週，MRI有異常發現；X光則約需4-8週後，骨化較成熟時才清楚可見。

處置

針對異位性骨化發展過程 (表二)，其處置可分為預防與治療兩層面。

一、預防

1. 復健：過去對於異位性骨化發生時，是否可以繼續復健存有爭議；目前認為，早期開始作適度關節活動運動，有助於預防肌肉、軟組織攣縮與關節僵硬。

2. 非類固醇消炎藥(NSAID)：NSAIDs 中，Rofexocib與Indomethacin對於預防異位性骨化的形成有第一級證據(Level 1 evidence)。可選擇Rofexocib (COX-2 inhibitor) 來減少腸胃副作用。
3. 脈衝式低強度電磁場域 (pulse low-intensity electromagnetic field, PLIMF)：較新的選擇；利用磁場來增加局部血流，以增加發炎物質代謝與提高氧含量。亦有第一級證據。
4. 放射線治療 (radiation therapy)：有第四級證據證明可阻止原發性與繼發性異位性骨化症(於異位性骨化切除手術後24-36小時給予)持續惡化。
5. 其他：目前仍在試驗中的包括 (A) Noggin: 能抑制誘導異位性骨化形成的BMP (bone morphogenetic proteins)。(B) 自由基清除劑(free radical scavengers)；如Allopurinol及N-acetylcysteine, 有研究顯示比安慰劑與indomethacin更能抑制異位性骨化形成。

二、治療

1. 雙磷酸鹽 (bisphosphonate)：為FDA所核准，如disodium etidronate，其機轉乃阻擋非晶體磷酸鈣轉變為羥基磷灰石晶體(hydroxyapatite crystal)。在疾病初期，X光下尚未出現骨骼組織前給予，有第二級證據證明可阻止異位性骨化的進展。若在X光已發現異常才給予，則效果較不佳(第四級證據)。
2. 體外震波治療 (extracorporeal shock wave therapy, ESWT)：短期可顯著改善疼痛、關節屈曲角度、與增加行走距離。故可作為一輔助治療。
3. 手術：對於脊髓損傷病人，切除髖關節異位性骨化有第四級證據證明可改善關節活動度。通常待異位性骨化成熟後再行手術切除，其手術併發症與術後復發率較低。手術適應症為：(1)關節活動度顯著受限。(2)非急性期，即病人已無發燒、紅腫等。(3)骨掃描已顯示達成熟。術後復發率：雖80%病人可能復發，但只有17%-58%有臨床症狀。

結論

由於異位性骨化症的處理方式與其他類似表現疾病如靜脈栓塞、感染等不同，臨床上懷疑其產生時，初期可先照X光排除其他可能問題，並佐以軟組織超音波評估並追蹤其發展。約2星期後，骨掃描或核磁共振可偵測之。約4-8週，則可在X光上見成熟骨化。確定診斷後若能早期適當預防或治療，可將日後影響病人功能之後遺症減至最低。

參考文獻

1. Teasell RW, Mehta S, Aubut JL: A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 1-10
2. Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA: Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Sur.* 2009; 17(11): 689-97.
3. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB: Pelvic heterotopic ossification: MR

- Imaging characteristics. *Radiology* 2002; 222: 189-95.
4. Fransen M, Neal B: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD001160. Review.
 5. Casavant AM, Hastings H 2nd.: Heterotopic ossification about the: a therapist's guide to evaluation and management. *J Hand Ther.* 2006 ; 19(2): 255-66. Review.
 6. Chen HC, Yang JY, Chuang SS, Huang CY, Yang SY: Heterotopic ossification in burns: Our experience and literature reviews. *Burns.* 2009; 35(6): 857-62. Epub
 7. Cullen N, Perera J: Heterotopic ossification: pharmacologic options. *J Head Trauma Rehabil.* 2009; 24(1): 69-71.
 8. Durović A, Miljković D, Brdareski Z, Plavsić A, Jevtić M: Pulse low-intensity electromagnetic field as prophylaxis of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(1): 22-8.
 9. Kan L, Liu Y, McGuire TL, Berger DM, Awatramani RB: Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. *Stem Cells.* 2009; 27(1): 150-6.
 10. Singh RS, Craig MC, Katholi CR, Jackson AB, Mountz JM: The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(11): 1584-8.
 11. Wilkinson JM, Stockley I, Hamer AJ, Barrington NA, Eastell R: Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2003; 21(3): 529-34.
 12. Hudson SJ, Brett SJ: Heterotopic ossification--a long-term consequence of prolonged immobility. *Crit Care.* 2006; 10(6): 174.
 13. Argyropoulou MI, Kostandi E, Kosta P, Zikou AK, Kastani D, Galiatsou E, Kitsakos A, Nakos G: Heterotopic ossification of the knee joint in intensive care unit patients: early diagnosis with magnetic resonance imaging. *Crit Care.* 2006; 10(5): R152.
 14. Wick L, Berger M, Knecht H, Glücker T, Ledermann HP: Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Eur Radiol.* 2005; 15(9): 1867-75.
 15. Garland DE: A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; (263): 13-29.
 16. Thomas EA, Cassar-Pullicino VN, McCall

- IW: The role of ultrasound in the early diagnosis and management of heterotopic bone formation. *Clin Radiol.* 1991; 43(3): 190-6.
17. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD: Heterotopic ossification. *J Nucl Med.* 2002; 43(3): 346-53.
18. Stołtny T, Koczy B, Wawrzynek W, Miszczyk L: Heterotopic ossification in patients after total hip replacement. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007; 9(3): 264-72.
19. Genet F, Marmorat JL, Lautridou C, Schnitzler A, Mailhan L, Denormandie P: Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91(11): 1493-8.
20. Brissot R, Lassalle A, Vincendeau S, Polard JL, Fouché M, Ninubona D, Mahieux G, Chaperon J, Lobel B: Treatment of heterotopic ossification by extracorporeal shock wave: 26 patients. *Ann Readapt Med Phys.* 2005; 48(8): 581-9. 🇩🇪

