



Title	骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対する保存治療の効果と骨癒合の予測 [全文の要約]
Author(s)	岩田, 玲
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12092号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/61762
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2196
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Akira_Iwata_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文 （ 要 約 ）

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対する保存治療の効果と骨癒合の予測

(The Effect of Conservative Treatment
and the Prospect of Union Status
for Osteoporotic Vertebral Compression Fracture)

2016 年 3 月

北海道大学

岩田 玲
(Akira Iwata)

目 次

緒言	1 頁
第一章		
緒言	2 頁
対象と方法	3 頁
結果	4 頁
考察	5 頁
第二章		
緒言	6 頁
対象と方法	7 頁
結果	8 頁
考察	9 頁
第三章		
緒言	10 頁
対象と方法	11 頁
結果	12 頁
考察	14 頁
第四章		
緒言	15 頁
対象と方法	16 頁
研究全体の考察	17 頁
総括および結論	19 頁

緒言

骨粗鬆症は低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増加する疾患である。日本の骨粗鬆症患者数は1280万人で男性300万人、女性980万人である。高齢化社会で骨粗鬆症患者は増加しており、70歳台で30-45%、80歳台で40-45%に達する。一方椎体骨折の発生は60歳台で8-13%、70歳台で30-40%、80歳台では60%に達する。椎体骨折後の生存率は3年でおおよそ50%、5年で30%、7年で10%であり生命予後に関わるが、続発する椎体骨折ではさらに生存率を下げる。続発する椎体骨折の発生リスクは新鮮椎体骨折を生じた最初の1年が1番高く5倍のリスクを持つ。2個以上の椎体骨折があると新規椎体骨折の発生リスクが12倍になりさらに生命予後を増悪させる。椎体骨折を生じると新規椎体骨折の発生を防ぐ治療が必要とされ、薬物療法が必須である。

椎体骨折そのものの経過でも、骨癒合が得られない場合(偽関節)では、耐えがたい背部痛や神経組織の圧迫による神経学的脱落所見の出現が生じる。疼痛が持続する場合や下肢痛・麻痺などの神経学的脱落所見が生じた症候性の椎体骨折の偽関節には外科的介入が必要であり約4割死亡を回避でき、手術は神経学的脱落所見を生じた椎体骨折患者の予後を改善する。神経学的脱落所見を呈する症例にはインストゥルメンテーションを用いた脊柱再建術が必要とされるが、神経学的脱落所見を呈していない場合に比較して、一度神経学的脱落所見を呈した場合には予後は悪い。椎体骨折の治療では神経学的脱落所見を呈することが無いように偽関節を防ぐことが最も優先すべき治療目標となる。

神経学的脱落所見を呈していない骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の治療方法は投薬を中心とした薬物療法になる。現在の第一選択薬はビスフォスフォネート製剤で、安価で効果が高い骨粗鬆症治療薬である。しかし同薬剤を使用しても椎体骨折が偽関節に陥ることは散見される。如何に骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対して医療資源を考慮した上で骨癒合を得られるか検討をする必要がある。

本研究ではこれに対して日本で2010年から導入された骨粗鬆症治療薬である副甲状腺ホルモン製剤(テリパラチド)を用いて椎体骨折に有用であることを明らかにした。また椎体骨折の骨癒合を阻害する因子が現在報告されているもの以外にないか、脊柱骨盤配列に着目して骨癒合との関係を調査した。そしてビスフォスフォネート製剤を使用しても骨癒合が得られない場合の予測が可能かを、同薬剤導入後の比較的早期に骨代謝マーカーの変動を調べることによって予測が可能であることを示した。本研究は骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の保存治療に関して医療経済を考慮しまた安全に遂行できるかを、ビスフォスフォネート製剤を基準にして病態に応じてテリパラチドをどの条件で選択するかに資することができる報告である。

第一章

テリパラチドが骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に及ぼす影響 (ビスフォスフォネート製剤との比較対照試験)

緒言

受傷時に神経学的脱落所見を呈していない骨粗鬆症性脊椎椎体骨折のうち骨癒合が得られない場合(偽関節)では、耐えがたい背部痛や神経組織の圧迫による神経学的脱落所見の出現が生じる。神経学的脱落所見を呈した骨粗鬆症性椎体骨折は予後を考慮すると手術治療の利点が大きいが、神経学的脱落所見や耐え難い背部痛が生じないようにするのに、保存的治療がどれほど有益なものであるのか未だ十分な報告がない。

骨粗鬆症治療に対して骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネート製剤が第1選択薬であるが、近年骨形成を促進させる副甲状腺ホルモン製剤(テリパラチド: TPD)が重度の骨粗鬆症に用いられている。骨折の治癒を妨げないように非荷重にできる部位の骨折では骨癒合速度を促した臨床研究があるが、日常生活を送るうえで荷重や屈曲・伸展・回旋などの応力を避けることができない脊椎椎体骨折にテリパラチドがどれほど有益であるか、未だ十分な報告がなされていない。骨粗鬆症性脊椎椎体骨折を治療する上で重要なことが耐え難い背部痛を生じることがある偽関節や椎体圧潰を生じて脊髄・神経根障害を生じさせないことが重要であるため、生命予後を悪化させないように脊椎椎体骨折の骨癒合率を改善することが最も重要なことである。

本研究ではテリパラチドは骨粗鬆症性脊椎椎体骨折において骨癒合を促進するという仮説を立て、テリパラチドが骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合に与える影響を調査した。椎体骨折が續発すると生命予後がさらに悪くなるため、倫理的観点からプラセボ群を比較対照にはせずに従来使用されてきたビスフォスフォネート製剤との実薬対照後ろ向き比較試験を行った。後ろ向き研究であるため、テリパラチドかビスフォスフォネート製剤の薬剤選択の要素以外に、骨癒合に影響を与える因子について調査した。薬剤選択の違いが骨癒合に与えるかについて背景因子の違いを調節するために多変量解析を行った。また副次項目として、骨折椎体の変形の程度、手術加療の有無も調査した。

対象と方法

対象は2010年10月から2012年3月までに入院した、1椎体の新鮮骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の患者のうち、テリパラチドもしくはアレンドロネートを使用して保存療法を行った98人(男12、女86歳、平均76.7歳(58-94歳)である。ステロイド性骨粗鬆症、GFR 30ml/min/m²以下の慢性腎不全、悪性腫瘍の罹患、半年以内に転院・施設等に移動した後骨癒合判定されないまま脱落した症例が除外されている。骨粗鬆症治療薬としてテリパラチド(FORTEO®, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA, approved by the U.S. Food and Drug Administration)20 μ g 毎日皮下注を行った群38人(TPD群)とアレンドロネート(FOSAMAX®, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, approved by the U.S. Food and Drug Administration)35mg 週1回経口投与(BP群)を行いTPD群とBP群の骨癒合率について比較検討した。

新鮮椎体骨折の診断はMRI(Signa HDxt1.5T Optima Edition, GE Healthcare Japan Company, Tokyo, Japan)のT1強調画像で低輝度、T2強調脂肪抑制画像で高輝度変化を同定することによって行った。骨粗鬆症は2006年度の骨粗鬆症の診断基準¹⁸を用いて、dual-energy x-ray absorptiometry (Delphy QDR system Toyo Medic Company, Tokyo, Japan)でYoung adult mean (YAM)で70%未満の骨密度(-2.5SDと同様)である場合とYAM70-80%の骨量減少状態(-1.5SDから-2.5SD)に骨折を生じたものとした。両群とも下肢機能の温存のため両群ともプラスチック製の体幹装具を入院後1週間以内に作成し、装着後すぐに立位歩行訓練を行った。

主要評価項目の骨癒合の判定はX線前後屈機能撮影によって骨折部の可動性がなく、CTで骨の連続性が確認されたものとし、受傷後6か月および最終経過観察時の調査を行った。副次項目は、骨折椎体の変形の程度として椎体高、後弯角の計測を行った。椎体圧潰の定義は受傷時から15%以上の椎体高の減少と10度以上の角度変化とした。また、臨床評価として手術加療を必要としたかを調査した。患者背景の年齢(80歳以上か80歳未満か)、性別、腰椎骨密度(-2.5SD未満か-2.5SD以上か)、既存椎体骨折の有無、胸腰椎移行部(第11胸椎から第2腰椎)の椎体骨折か否か、椎体の後壁骨折の有無、受傷時のビスフォスフォネート製剤の使用の有無について調査をした。平均経過観察期間は17.4ヶ月であった。

統計処理は有意差を危険率0.05未満として、統計ソフトにはJMP Pro 11(SAS Institute Incorporation, North Carolina, and America)を用いた。連続変数についてはt検定を、文字変数にはFisherの正確検定を用いた。骨癒合の背景因子を考慮して多変量ロジスティック解析を用いたが、有意な変数を選択するのに変数増減法としてStep Wise法を用いた。

結果

1. 薬剤選択が骨癒合に及ぼす影響について

骨癒合率は受傷後半年で TPD 群は 89%(34/38)、BP 群は 68%(41/60)で、TPD 群の骨癒合が有意に良好であった($P=0.026$, Fisher の正確検定)。最終経過観察時は TPD 群 97%(37/38)、BP 群 87%(52/60)であった($P=0.147$, Fisher の正確検定)。Kaplan-Meyer 生存曲線を骨癒合に用いると、有意に骨癒合が早くなる傾向がみられた($P<0.001$, Log-rank 検定)。骨折椎体に対して外科治療を要したのは 2 例あり、1 例は神経学的脱落所見が出現しインストゥルメンテーションを用いた後方除圧固定術を、もう 1 例は耐え難い背部痛が持続するために経皮的に骨セメントを充填する椎体形成術を行ったがいずれも BP 群であった。

患者背景を基に多変量解析を行った結果は、骨癒合は TPD 群の BP 群に対する背景因子で調節した Odds 比は 8.15(95%信頼区間は 2.02-43.33)、ハザード比は 1.78(95%信頼区間は 1.16-2.71)であった。

2. 骨癒合に影響を及ぼした背景因子について

本研究での骨癒合に影響を与える因子は、調節した Odds 比で表すと、椎体骨折が胸腰椎移行部の場合に比較してそうでない場合には 11.67 (95%信頼区間: 2.48 - 83.17)、腰椎骨密度が標準偏差の 2.5 倍以上ある場合にはそうでない場合に比較して 11.68(95%信頼区間: 2.48 - 83.17)、椎体の後壁骨折がない場合にはある場合に比較して 8.53(95%信頼区間: 2.25 - 42.23)、受傷時にビスフォスフォネート製剤を使用していない場合には使用している場合に比較して 4.86(95%信頼区間: 1.29 - 22.09)であった。

3. 椎体の変形について

TPD 群の骨折椎体の椎体高は受傷時 16.6 mm から最終経過観察時 13.2 mm に、BP 群は 16.9 mm から 13.0 mm に変化し有意な差を認めなかった($p=0.228$, paired t 検定)。骨折椎体の後弯角について TPD 群は受傷時 8.6° から 13.2°、BP 群は 10.8° から 14.6° に変化し後弯角の変化にも有意差を認めなかった($p=0.495$, paired t-test)。

4. 椎体圧潰を来した場合の骨癒合について

椎体圧潰を来したのは TPD 群 66%(25/38)、BP 群 60%(36/60)で有意差を認めなかった($p=0.670$, Fisher' 正確検定)。この椎体圧潰を来した場合の骨癒合率は TPD 群 84% (21/25)、BP 群は 61% (22/36)であった($P=0.086$, Fisher' s exact test)。Step Wise 法で変数選択をした調節 Odds 比は 7.80 (95%C. I. ; 1.41-70.35, $P=0.012$)で椎体圧潰を来した場合でも TPD 群は有意に BP 群に比較して骨癒合が有意に高かった。

考察

副甲状腺ホルモンは 84 個の塩基を持つ構造であるが、テリパラチドはその 1 番目から 34 番目の塩基配列構造を再現し、副甲状腺ホルモンと同様の作用を示す薬剤で、日本では 2010 年 10 月から導入された。副甲状腺ホルモンは持続投与で骨吸収に作用する。しかし全身への間欠投与では骨芽細胞の分化増殖を促し、骨芽細胞のアポトーシスを抑制し、骨芽細胞の活性を増加させ、骨形成の増加を促して骨折の発生を抑制する。これらの骨形成を促進させる作用が骨折の治癒も促進することが期待される。テリパラチドの骨癒合が早期になされた臨床研究や偽関節が骨癒合した症例報告が散見される。

本研究では治療後半年の骨癒合率はテリパラチド群 89%、ビスフォスフォネート群 68% であり、骨癒合期間もテリパラチドが有意に早かった。テリパラチドはビスフォスフォネート製剤に比較して早期に骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合を促した。しかし骨折椎体の後弯変形はビスフォスフォネート製剤を使用した場合と違いはなかった。骨折椎体の強度を得るには数か月はかかるが、椎体の変形は主に最初の数週間から数か月で変化する。そのため、テリパラチドは骨癒合率や骨癒合期間を短縮させることが示されたものの、骨折椎体の変形は阻止できなかったと考えられる。

椎体の圧潰を来した場合に両群とも骨癒合率は低下したが、椎体圧潰を来してもテリパラチドはビスフォスフォネートよりも有意に骨癒合率が高かった。本研究では手術を要する例はビスフォスフォネート製剤を使用した 2 例でテリパラチドを使用した場合には発生していなかった。手術に至る場合の発生率が低い為に今後更なる検討を要するが、テリパラチドは椎体圧潰を起こした場合でも骨癒合率を高く保つため、激しい疼痛が持続する偽関節や神経組織を圧迫して神経障害が発生することを阻止したのではないかと考えられた。

本研究の制限：後ろ無研究であり、患者背景を調節するために多変量解析を用いているが、前向きのランダム化試験が望ましい。臨床評価として手術治療の有無について評価したが、臨床的には椎体骨折発生後に生じる疼痛の程度とその経過も重要な指標であり、これを含めた研究が望まれる。本研究の骨癒合の評価には X 線と CT を用いたが、生物学的な骨癒合過程を観察するために、骨代謝マーカーの使用や MRI での骨折椎体の信号変化などで評価するのもよいと思われる。手術症例を抑制する効果に対しては、手術症例数の発生率が少なく本研究の対象症例数では評価できない。

第二章

脊柱骨盤アライメントが胸腰椎移行部の骨粗鬆症性椎体骨折の骨癒合に及ぼす影響

緒言

骨粗鬆症性椎体骨折とこれに関連する問題は高齢者の生活の質や予後に大きな影響を与える。椎体骨折受傷後には骨折が無い場合の4-7倍の椎体骨折が生じるが、これは椎体骨折のカスケードと言われる。この椎体骨折のカスケード以外に、椎体骨折そのものも骨癒合が得られない場合には椎体が圧潰し高度の後弯変形を背景とした耐えがたい背部痛が持続し、神経障害を呈することもある。耐え難い背部痛が持続する場合には椎体形成術、そして神経学的脱落所見を呈する椎体圧潰にはインストゥルメンテーションを使用した脊柱再建術が必要とされる。椎体骨折の最も優先すべきものは偽関節を防ぐことである。

第一章において骨癒合に影響を与える因子は、薬剤の選択以外に椎体骨折が胸腰椎移行部の場合、腰椎骨密度が-2.5SDより低い場合、椎体の後壁骨折がない場合受傷時にビスフォスフォネート製剤を使用していない場合であった。しかし、この後ろ向き比較対照試験において調査した患者背景には脊柱骨盤配列については調査されていない。

脊柱が前方に傾くと脊柱の荷重は増大し、新規椎体骨折の発生例には胸椎の後弯が大きいことを含めて脊柱配列が新規椎体骨折の発生と関与していると報告がある。しかし脊柱骨盤配列と骨癒合の関係については未だ報告がない。

本研究は矢状面の脊柱骨盤配列が胸腰椎移行部椎体骨折の骨癒合に影響する因子であることを示したものである。

対象と方法

対象は平成 24 年 4 月から平成 26 年 3 月までに第 10 胸椎から第 3 腰椎の新鮮な 1 椎体の胸腰椎移行部椎体骨折を受傷した患者のうち、骨粗鬆症に未治療の患者で調査に同意した 38 人（女性 31 人、男性 7 人、年齢は 73.5 ± 6.6 歳）である。除外診断は認知障害、パーキンソン病、腎不全（クレアチニンクリアランスが 30ml 毎分未満）、ステロイド使用（プレドニゾロン換算で 5mg 毎日）、悪性腫瘍の罹患とした。骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の診断は軽微な外傷で生じた椎体骨折で、MRI (Signa HDxt1.5T Optima Edition, GE Healthcare Japan Company, Tokyo, Japan) の T1 強調画像で低輝度および T2 強調脂肪抑制画像で高輝度変化があり、骨密度が $-1.5SD$ より低いことであるとした。骨密度測定は二重 X 線吸収撮影 (Delphy QDR system Toyo Medic Company, 東京、日本) で腰椎および大腿骨頸部で測定した。薬剤の選択はランダムにアレンドロネートを 1 週間に 1 度 35mg の経口投与と、テリパラチド $20 \mu g$ を 1 日 1 回皮下注射に振り分けた。入院後 1 週以内に軟性コルセットを作成し、立位歩行および下肢筋力訓練を行った。骨癒合は治療後半年で評価し、胸腰椎移行部の前後屈機能撮影で骨折部の異常可動性が無いことおよび CT で骨折部の連続性が確認されていることを条件として、3 人の脊椎外科専門医がそれぞれ独立して判定した。

X 線計測は立位全脊柱側面像で行った。測定項目は骨盤固有角（脊柱骨盤配列で使用されるパラメーターとして大腿骨頭中心から仙骨椎体の二等分線と仙骨椎体終板と垂直に交わる線とのなす角）、骨盤傾斜角（大腿骨頭中心と散骨椎体の二等分線と鉛直線とのなす角）、腰椎前弯角（第 1 腰椎椎体と仙骨椎体終板とのなす角）、胸椎後弯角（第 5 胸椎から第 1 腰椎上位終板のなす角）、および脊柱前方偏位（第 7 頸椎の鉛直線 (SVA 線) から仙椎椎体後上方までの距離）に加えて、本研究では DSVA（SVA 線から骨折椎体の中心までの距離）を定義し測定した。

X 線測定項目を骨癒合群と非骨癒合群で比較検討した。正規分布とみなされる連続値は平均値±標準偏差で表記した。正規分布とみなされる連続値には t 検定を用い、文字データにはフィッシャーの正確検定を用いた。薬剤選択が本研究で大きく異なる点であるので患者背景因子に薬剤選択も導入し、骨癒合群と非骨癒合群について多変量解析をした。統計は JMP Pro 11 (SAS Institute Incorporation, North Carolina, America). 統計学的有意差は危険率 0.05 未満とした。連続変数のうち有意差を生じたものについてカットオフ値を Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線) を用いて計算した。またカットオフ値を参考に二値変数を設け、骨癒合を阻害する因子に対しても脊柱骨盤配列が有意な計測項目か多項ロジスティック解析を用いて検討した。この解析にはサンプルサイズが少ないためステップワイズ法を用いた変数増減法による変数選択を併用した。

結果

1. 患者背景について

治療開始後半年で23例が骨癒合し(骨癒合群; 11例が TPD 使用、12例が BP 使用)、15例が非骨癒合(非骨癒合群; 7例が TPD 使用、8例が BP 使用)であった。骨癒合群と非骨癒合群の患者背景を表1に示す。年齢、性別、骨密度、椎体骨折の高位といった背景因子には骨癒合群と非骨癒合群に有意差を認めなかった。またいずれの群も手術を要しなかった。

2. 計測値の結果

骨盤固有角は骨癒合群 $55.6 \pm 2.6^\circ$ で遷延癒合群は $57.5 \pm 3.2^\circ$ であった ($P=0.658$, t-検定)。骨盤傾斜角は骨癒合群 $22.0 \pm 2.0^\circ$ で非骨癒合群は $27.5 \pm 2.5^\circ$ であった ($P=0.096$, t-検定)。腰椎前弯角は骨癒合群 $37.9 \pm 3.3^\circ$ で非骨癒合群 $29.8 \pm 4.1^\circ$ であった ($P=0.131$, t-検定)。胸椎後弯角は骨癒合群 $36.4 \pm 2.8^\circ$ で非骨癒合群 $40.0 \pm 0.4^\circ$ であった ($P=0.476$, t-検定)。脊柱前方偏位は骨癒合群 4.5 ± 0.9 cm で非骨癒合群 6.8 ± 1.1 cm であった ($P=0.128$, t-検定)。DSVA は骨癒合群 4.1 ± 0.8 cm で非骨癒合群 7.4 ± 1.0 cm であった ($P=0.016$, t-検定)。薬剤選択の違いを加えて検討しても DSVA は非骨癒合群に比較して骨癒合群は有意に小さかった ($P=0.014$, t 検定)。DSVA のカットオフ値は ROC 曲線 (area under the curve 0.765) を用いると 36.0 mm で、このときには骨癒合は感度 0.933、特異度 0.565 であった。

3. DSVA の有用性について

骨癒合に対する DSVA の ROC 曲線は Area Under the Curve が 0.765、カットオフ値 36mm は感度 57% で高くはなく、カットオフ値としては不十分である。N 数を考慮した切りの良い数値として $DSVA > 5$ cm を採用し、他の骨癒合を阻害する因子に対して $DSVA > 5$ cm がどれほど骨癒合を阻害する影響を与えるかを解析した。年齢、性別、腰椎骨密度、骨粗鬆症薬の選択、既存椎体骨折の有無といった骨癒合を阻害する因子の中でも $DSVA > 5$ cm は有意な骨癒合を阻害する因子であった。

考察

本研究では、非骨癒合群は比較的小さい腰椎前弯、大きい骨盤傾斜、大きい脊柱前方偏位を示す傾向がみられたが、有意差を生じたのはDSVAであった。DSVAは第7頸椎の鉛直線と骨折椎体中心からの水平距離であり、骨折椎体に加わる屈曲モーメントの大きさを他の計測値よりも正確に表している。そして本研究では多変量解析を用いて脊柱骨盤配列のDSVA>5cmが他の骨癒合を阻害する因子と一緒に多変量解析を用いて検討しても、有意な骨癒合を妨げる因子であることを示した。

我々は矢状面配列でのバランスの崩れは非骨癒合の重要な危険因子であると考えた。DSVAは骨折椎体の中心から骨折部よりも上にある身体の重心までが作る屈曲モーメントの距離を脊柱前方偏位(SVA)よりも正確に反映され、脊柱が傾いたときの骨折椎体の圧迫力と剪断力を反映することになる。

脊柱の荷重は脊柱が傾くことによって増加することがすでに報告されている。実験では椎体前方に非対称の荷重が新規椎体骨折の発生を促し、胸腰椎移行部の前方凸の楔状椎体の形態をとるようになることが報告されている。脊柱の前方傾斜が直接楔状椎体骨折に影響を及ぼす。

臨床では、椎体骨折の発生に関しては脊柱配列と関連があると報告され、異常な脊柱配列が椎体骨折の発生を予測する因子であると報告され、大きな胸椎後弯角を呈していることが椎体骨折を発症した患者では多く、大きな胸椎後弯角が独立した新規椎体骨折の予測する因子であるとされている。

静止時の脊柱側面形態に加えて、脊柱が前方傾斜している患者はバランスを取るのが難しい。脊柱前方傾斜が大きい患者では脊柱の揺れが通常の脊柱配列の人よりも頻度や大きさが大きいことが予測され、また揺れに対して体幹筋力の活動も大きくしてバランスを保つ。脊柱配列異常がある椎体骨折患者ではバランスを取ることが難しくなっていることも骨癒合を得られ難くする原因の一つと考えられる。

結語：本研究では脊柱骨盤配列に注目して骨粗鬆症を背景とする胸腰椎移行部脊椎椎体骨折の骨癒合に影響を及ぼす因子を調査した。骨癒合に影響を及ぼすのは脊柱骨盤配列のうちでも局所の脊柱配列の異常ではなく骨折部に対する脊柱全体の前方傾斜(DSVA)が危険因子であった。DSVA>5cmは他の骨癒合を妨げる因子の中でも有意な骨癒合を阻害する因子であった。

第三章

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折にビスフォスフォネート製剤を使用した場合の 骨代謝マーカーを用いた骨癒合予測

緒言

ビスフォスフォネート製剤は安価で効果が高い第1選択の骨粗鬆症治療薬である。ビスフォスフォネート製剤は、破骨細胞の活動を抑えて骨吸収を阻害することによって骨量を増加させ、新規椎体骨折の発生を防ぐ効果が高い。骨折に対しては骨折部に生じる仮骨を増加させて強度を増加させる。その一方で一次骨化も二次骨化も抑制するために骨の再構築の過程を防ぐことが懸念されている。現在のところ前向きランダム化研究の meta-analysis では臨床において骨癒合を阻害していないと結論しており、臨床的には新鮮椎体骨折にビスフォスフォネート製剤を導入することは有益である。

脊椎椎体骨折は非荷重にできない骨折で、屈曲・伸展・回旋運動を日常生活動作で強いられる。そのため骨癒合が他の部位の骨折よりも得られにくく、第一章で示したようにビスフォスフォネート製剤の骨癒合率は最終経過観察時点で87%であったが、半年では68%にとどまる。椎体骨折が偽関節に陥る場合には耐えがたい背部痛を生じ、椎体圧潰が後に生じてくると神経障害を呈する場合もあり、椎体形成や脊柱再建術が必要とされる。

第一章で骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対して治療効果を検討したテリパラチドは骨癒合率をビスフォスフォネート製剤に比較して有意に高くするが、経口投与ではなく皮下注射の手技であること、治療費も現在のところビスフォスフォネート製剤に比較してかなり高価であることから、全例にテリパラチドを導入することは患者負担も医療経済上からも望ましくはない。経口ビスフォスフォネート製剤を投与しても骨癒合が得られない患者に、テリパラチドを含めた骨癒合をより促す治療へ移行するか予め手術加療を選択する等のより強化した治療を早期に選択できるようになることが望ましい。そのためには骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対してビスフォスフォネート製剤を投与した時に骨癒合が得られないことを早期に同定できる目安が必要である。

酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (tartrate resistant acid phosphate type 5b: TRAP5b) は破骨細胞に特異的で、骨代謝のうち骨吸収の強さを示すマーカーの一つである。血清 TRAP5b はビスフォスフォネート製剤を導入した後の治療効果を表す指標になる。一方椎体骨折後の骨代謝マーカーの変動に関しての報告はあるものの、骨癒合を予測する十分な指標になるという報告はない。

本研究では骨粗鬆症性脊椎椎体骨折後に経口ビスフォスフォネート製剤を導入した場合の骨代謝マーカーの反応を骨癒合する場合と骨癒合しない場合に分けて調査し、骨代謝マーカーが骨癒合の予測に使用可能かを検討した。

対象と方法

対象は平成 24 年 4 月から平成 26 年 10 月までに第 10 胸椎から第 3 腰椎の 1 椎体の胸腰椎移行部椎体骨折を受傷した患者のうち、骨粗鬆症に対して未治療で、受傷時に神経障害を呈していないことが確認され、経口ビスフォスフォネート製剤を導入した患者 28 人(女性 24 人、男性 4 人、年齢 74.0 ± 7.0 歳)である。除外診断は認知障害、パーキンソン病、腎不全(クレアチニンクリアランスが 30ml 毎分未満)、ステロイド使用(プレドニゾロン換算で 5mg 毎日)、担癌状態とした。骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の診断は軽微な外傷で生じた椎体骨折で、MRI の T1 強調画像で低輝度および T2 強調脂肪抑制画像で高輝度変化があり、骨密度が標準偏差の-1.5 倍以下であるとした。骨密度測定は二重 X 線吸収撮影(Delphy QDR system Toyo Medic Company、東京、日本)で腰椎および大腿骨頸部で測定した。入院後座位が可能になった段階でアレンドロネート(ALN) 35mg を週 1 回経口投与し、軟性コルセットを装着して立位歩行訓練を行った。

骨代謝マーカーは初診時とアレンドロネート投与後 1 か月、2 か月、3 か月、6 か月後に TRAP5b (mU/dL) および骨型アルカリフォスファターゼ (bone-specific alkaline phosphatase: BAP) ($\mu\text{g/mL}$) を測定した。TRAP5b は定量的酵素免疫測定(enzyme immunoassay: EIA)法(DS ファーマメディカル株式会社、大阪)、BAP は化学発光酵素免疫測定(chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA)法(SRL 社、東京)で測定された。同時期の立位 X 線側面像における骨折椎体の椎体高と後弯角及び MRIT2 強調脂肪抑制画像(T2FS)と T1 強調画像(T1WI)における骨折椎体の輝度を測定した。骨癒合はアレンドロネート投与開始後 6 か月で評価し、胸腰椎移行部の前後屈機能撮影で骨折部の異常可動性が無いことおよび CT で骨折部の連続性があることを条件に、3 人の脊椎外科専門医がそれぞれ独立して判定した。

骨癒合と判断された骨癒合群と骨癒合をしていないと判断された非骨癒合群に分け骨代謝マーカーと X 線および MRI での計測項目を比較検討した。

正規分布とみなされる連続値は平均値±標準偏差で表記した。正規分布とみなされる連続値には t 検定を用い、文字データにはフィッシャーの正確検定を用いた。統計は JMP Pro 11 (SAS Institute Incorporation, North Carolina, America)。統計学的有意差は確率 0.05 未満とした。連続変数のうち有意差を生じたものについて最適なカットオフ値を Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線)を用いて計算した。

結果

1. 本研究の患者背景

骨癒合群は19人、非骨癒合群は9人であった。この患者背景を表4に示す。男女比には有意差を認めなかったが、年齢は骨癒合群 71.6±1.5 歳、非骨癒合群 77.8±2.1 歳で非骨癒合群は年齢が有意に高かった (P=0.024, t 検定)。また腰椎骨密度は骨癒合群 0.808±0.044、非骨癒合群 0.686±0.034 (g/cm²) で腰椎骨密度が有意に低かった (P=0.041, t 検定)。これが本研究での椎体骨折に対してビスフォスフォネート製剤を投与したときの骨癒合を阻害する因子であった。

2. ビスフォスフォネート製剤導入前値の比較

ビスフォスフォネート製剤導入前の骨代謝マーカーの値を図7に示す。TRACP5b は骨癒合群 432±62 (mU/dL) で非骨癒合群 585±43 (mU/dL) であった (P=0.053, t 検定)。BAP の骨癒合群は 20.9±2.0 (μg/ml) で非骨癒合群は 17.3±3.0 (μg/ml) であった (P=0.320, t 検定)。

3. ビスフォスフォネート製剤導入後の経過

ビスフォスフォネート製剤導入前の骨代謝マーカーの値を基準値として、骨代謝マーカーの推移を以下に示す。TRAP5b の変化は1か月で骨癒合群 -39±5% に対して非骨癒合群 -1±8% で (P<0.001, t 検定)、2か月で骨癒合群 -41±5% に対して非骨癒合群 -2±8% (P<0.001, t 検定)、3か月で骨癒合群 -45±6% に対して非骨癒合群 -3±9% (P<0.001, t 検定)、6か月で骨癒合群 -48±6% に対して非骨癒合群 -22±9% (P=0.022, t 検定) であった。骨癒合群の TRAP5b は投与開始後1か月から速やかに減少したが、非骨癒合群は3か月間ほぼ減少せず6か月で減少し始めた。TRAP5b の変化はビスフォスフォネート製剤導入1か月後から骨癒合群と非骨癒合群に顕著な差を呈した。

骨癒合群と非骨癒合群は異なる経時的変化を示し、骨癒合群の TRAP5b は投与開始後1か月から速やかに減少したが、非骨癒合群はアレンドロネート導入後も3か月減少しなかった。BAP の受傷時からの変化は1か月で骨癒合群と非骨癒合群ではそれぞれ 2±9% と 34±13% (P=0.049*, t 検定)、2か月で -13±7% と 5±10% (P=0.153, t 検定)、3か月で -24±8% と -1±11% (P=0.113, t 検定)、6か月で -34±7% と -25±10% (P=0.504, t 検定) であった。BAP は BP を投与後でも一度上昇してから減少したが、非骨癒合群では骨癒合群よりもそのピークが高くそして遅れる傾向がみられたが、2群に大きな差を認めなかった。ビスフォスフォネート製剤導入後1か月で TRAP5b も BAP のいずれも骨癒合群と非骨癒合群に違いが有意にあり、特に TRAP5b では顕著であった。ビスフォスフォネート製剤導入後1か月の BAP は導入後1か月の TRACP5b と中等度の正の相関 (R=0.451) があった。

4. ビスフォスフォネート製剤導入後1か月の骨代謝マーカーの変化における骨癒合予測

TRAP5b がビスフォスフォネート製剤導入後1か月で骨癒合群が速やかに低下するが、非骨癒合群は低下しないことに対して ROC 曲線 (area under the curve=0.914) を作成した。カットオフ値は TRAP5b が 16% の時で、TRAP5b がビスフォスフォネート製剤導入後1か月で 16%

以下低下しない場合には感度 89.5%, 特異度 87.5%で骨癒合が得られない。

5. 骨折椎体の形態変化

椎体高は、投与開始前は骨癒合群と非骨癒合群で椎体高に有意差を生じていないが、ビスフォスフォネート製剤導入後1ヶ月で有意に低下($P<0.01$, t検定)し、2か月でも大きな有意差があった($P=0.013$, t検定)。椎体高の変化は両群とも最初の1か月は大きいですが、非骨癒合群は2か月でも大きかった。

後弯角はビスフォスフォネート製剤開始前で非骨癒合群はすでに有意に大きい($P<0.01$)。またその後6か月の経過中で後弯角は非骨癒合群で有意に大きかった($P<0.01$)。後弯角の変化は、骨癒合群はその変化のピークは最初の1か月であるが、非骨癒合群は2ヶ月でピークが生じており、導入後2ヶ月での後弯角の変化が非骨癒合群では有意に大きかった($P=0.038$, t検定)。導入後3ヶ月以降では後弯角には変化はほとんど見られなかった。

投与後1か月のTRAP5b(ビスフォスフォネート導入時を基準とした変化)は投与後1ヶ月から2ヶ月での椎体高の変化と中等度の相関($R=0.456$)を認め、後弯角の1ヶ月から2ヶ月の変化とも中程度の相関($R=0.482$)を認めた。

6. MRIの輝度変化

MRIの椎体内の輝度は、T1強調画像では非骨癒合群の輝度が低下している傾向があるが、非骨癒合群では輝度の低下が回復するのが遅く、2ヶ月、6ヶ月の時点で有意差を生じている($P<0.01$) (図13 a.)。一方T2強調脂肪抑制画像では有意な差を生じていなかった。T1強調画像では受傷後1か月のTRAP5bの変化とは相関を認めなかったが、T2強調脂肪抑制画像では中等度の相関を認めた。

考察

骨代謝マーカーは骨折が生じたときに誘導されることはすでに報告されている。骨折の治癒過程において、ミネラルが沈着する前の仮骨の増成をする時期(受傷後 2 から 4 週)には骨代謝マーカーは高いが、仮骨にミネラルが沈着する頃(受傷後 4 から 8 週)には骨代謝マーカーは減少する。その後の骨代謝マーカーは全身の骨代謝の状態を強く反映し骨折で生じた変化はマスクされ、骨代謝マーカーの推移は骨癒合過程と関連しなくなる。臨床でも、椎体骨折後 2 週から 4 週で骨代謝マーカーはピークを迎え、その後減少して損傷後 48 週で受傷前の値に戻る。つまり骨代謝マーカーの変化は骨折が生じた時に変化するが、その後比較的早期に消失してしまう。

本研究での骨癒合群はビスフォスフォネート導入後 1 ヶ月で BAP は増加したが、その後減少に転じ、TRAP5b は導入後 1 ヶ月で 40%減少しその後ほぼ変化を認めなかった。骨癒合群の骨代謝マーカーの変化は 1 カ月で BAP に少し変化が確認された程度で、導入後 2 カ月移行はほぼ椎体骨折の影響を受けずアレンドロネートを導入した全身状態の骨代謝の状態を反映していると思われる。これはアレンドロネートを骨粗鬆症患者に投与すると、骨吸収マーカーである TRAP5b が破骨細胞の活性を抑制して治療効果の指標となり、椎体骨折の無い骨粗鬆症患者に用いると 3 か月で 40%減少するからである。

一方非骨癒合群ではアレンドロネートを導入しても TRAP5b は抑制されず 3 ヶ月は導入前程度にとどまり、その後低下した。

骨折椎体のアレンドロネート導入後 1 から 2 か月の間に骨癒合群と非骨癒合群で有意差を示したのは、椎体高の変化と後弯角の変化であり、MRI には反映されなかった。MRI は T1 強調画像で時間経過してから骨癒合群と非骨癒合群に差を生じた。アレンドロネート導入後 1 ヶ月から 2 ヶ月の椎体高と後弯角の変化は TRAP5b の 1 か月の減少と中程度の相関が認められ、椎体の形態の変化が TRAP5b に反映されていた。アレンドロネートを導入しても非骨癒合群で 3 か月ほど TRAP5b が抑制されなかったのは、微小な骨折を繰り返して骨折椎体の形態変化が持続していることを反映しており、非骨癒合群ではアレンドロネートを投与していてもこの微小な骨折に TRAP5b が反応して減少しなかったと推測する。

本研究では受傷後 1 か月の TRAP5b が十分骨癒合群と非骨癒合群で異なり、骨癒合の予測に使用できると考えられた。本研究ではアレンドロネート導入後 1 ヶ月の TRAP5b が投与前を基準として 16%以上減少しないものは感度 89.5%、特異度 87.5%(area under the curve=0.914)で骨癒合が得られなかった。

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折後にビスフォスフォネート製剤を投与した場合、骨粗鬆症患者へ投与した場合とほぼ同様の経過をたどり全身の骨代謝回転を抑制し、骨代謝マーカーを減少させる。しかし、非骨癒合群では骨折の影響と考えられる骨代謝マーカーが一過性に上昇する反応が遷延した。椎体の形態変化が持続することは椎体の圧潰を示すが、椎体圧潰は偽関節の過程である。ビスフォスフォネート製剤を導入しても 1 ヶ月で TRAP5b が抑制されない症例は高率に偽関節に陥る。骨粗鬆症性椎体骨折にビスフォスフォネート製剤を導入した場合の骨癒合の予測にビスフォスフォネート投与後 1 か月の TRAP5b が有用であると考えられた。

第四章

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対するテリパラチドの治療効果 (ビスフォスフォネート製剤との前向き比較対照試験)

緒言

第一章では、骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対してテリパラチドを使用した場合とビスフォスフォネート製剤を使用した場合の骨癒合に及ぼす影響について後ろ向きに比較検討した。骨癒合を得るのにテリパラチドを選択するとビスフォスフォネートに比較してOdds比で8.15(95%信頼区間は2.02-43.33)、ハザード比で1.78(95%信頼区間は1.16-2.71)が期待される。また、骨癒合に影響を与える他の因子は、調節したOdds比で表すと、椎体骨折が胸腰椎移行部の場合に比較してそうでない場合には11.67(95%信頼区間: 2.48 - 83.17)、腰椎骨密度が標準偏差の2.5倍以上ある場合にはそうでない場合に比較して11.68(95%信頼区間: 2.48 - 83.17)、椎体の後壁骨折がない場合にはある場合に比較して8.53(95%信頼区間: 2.25 - 42.23)、受傷時にビスフォスフォネート製剤を使用していない場合には使用している場合に比較して4.86(95%信頼区間: 1.29 - 22.09)であった。

しかし後ろ向き研究には限界があり、多変量解析を行って患者背景の違いを調節して計算することができても、第二章でしめした脊柱骨盤配列の違いなど把握できていない背景因子が存在する可能性がある。テリパラチドの骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対する効果をより正確に判定するために、臨床試験第Ⅲ相に相当する有効性の確認を行う試験に準じて検討したい。薬価と投与経路を考慮すると、優越性の検証を行うことが必要とされる。プラセボとの比較試験で行う前向きの二重盲検試験が望ましいが、骨粗鬆症性椎体骨折が生じると続発する椎体の骨折の発生は最初の1年で20%になり、椎体骨折の無い人に比較して4から7倍に上昇させる。そして続発する椎体骨折を生じると生存率を下げる。対照群にプラセボではなく治療薬を使用するとその治療効果が高い場合には有意差を生じるのに必要な目標登録症例数が多くなり試験がより難しくなることから、コントロール群としてはプラセボ群であることが望ましいが、骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対しては倫理的な観点から非投与群を設けられない。本研究では、骨粗鬆症に対して現在の第1選択となっているビスフォスフォネート製剤を標準治療と考え、これに対しての優越性の検討を行う試験デザインを作成した。

対象と方法

本研究では1施設内で行う実薬を用いた研究で、治療者は患者がどの薬剤を使用しているかわかること、また患者は剤型からどの薬剤を選択したかわかることから二重盲検試験は不可能である。比較的症状の安定している慢性疾患ではない(骨折の治癒過程は時間に依存する要素が大きい;時期効果)ことや、テリパラチドが骨形成を促す一方でビスフォスフォネートは骨吸収を抑制し、この相反する効果のために使用する順番によって骨に与える影響が異なる(先にテリパラチドを使用することが有利に働く可能性が高い;順序効果と持越し効果)ためにクロスオーバー試験のデザインはふさわしくない。また薬剤の投与量や投与回数の変更は厚生省の認可した治療と異なる事になり漸増法試験や用量反応試験は不可能である。また相加・相乗効果がある二剤ではないため上乘せ試験も不可能である(却って効果を打ち消しあう可能性が高い)。我々は本研究の試験デザインを被検薬群と対照薬群の割り当てを無作為化した一重のランダム化実薬対照試験とした。

サンプルサイズの計算は、後ろ向き研究での骨癒合率を用いテリパラチド89%、ビスフォスフォネート製剤68%であった。テリパラチドの投与形態は皮下注射であること、費用負担が大きいことを考慮すると、ビスフォスフォネート製剤に対して非劣勢を示すものではなく優性であることを示す必要がある。検出力を0.80と計算すると片側37例(両側74例)となる。目標登録症例数を100例に定めて平成24年4月1日から試験を開始した。

以下にテリパラチドとビスフォスフォネート製剤の前向き無作為化実薬対照比較試験を行うにあたり作成した資料を示す。本研究は平成27年10月現在70例の登録であり、目標症例数100例に達したら解析に入る予定である。

研究全体の考察

椎体骨折の保存治療体系を考慮するとき、我々が行う主たる選択は薬剤の選択であるが、本研究は現在の骨粗鬆症治療の第1選択薬であるビスフォスフォネート製剤を基準とした治療体系を検討したものである。テリパラチド(1-34リコンビナント副甲状腺ホルモン)は骨癒合に優位に働くが、その投与経路と経費を考慮するとすべての症例に用いることは避けるべきであると思われ、ビスフォスフォネート製剤を基準の投薬として、骨癒合を阻害する因子、そして経過中に偽関節になる経過を辿る場合に適宜テリパラチドを選択することを考慮している。

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折において、テリパラチドがビスフォスフォネート製剤に対して有効な薬剤であるのかを検討したのが第一章である。間欠投与で骨芽細胞の分化増殖を促し、骨芽細胞のアポトーシスを抑制し、骨芽細胞の活性を増加させ、骨形成の増加を促して骨折の発生を抑制することにより骨折の治癒を促進することが期待される。脊椎椎体骨折以外のランダム化試験の研究や偽関節例を治癒させた症例報告から骨癒合に有利であることは十分推測できる。しかし脊柱は荷重を避けることができず、捻じれ、軸圧、屈曲力が頻回に加わる部分で、四肢の骨折のように安安静にはできない。同部位でのテリパラチドを使用した場合にどれほど治療効果が得られるかはまだ不明である。第一章ではテリパラチドはビスフォスフォネート製剤に比較して骨癒合を有意に早めて、受傷後半年の骨癒合率を上昇させたことが示され、骨癒合が得られないために手術加療を要した症例がいなかった。しかし骨折椎体の変形の程度はビスフォスフォネート製剤と差を認めなかった。これは椎体の変形が受傷後数週間から数か月で生じ、薬剤の効果が十分発揮される前であるからと推測される。しかし椎体が高度に変形した状態であっても、骨癒合を有意に改善した。これは激しい背部痛の持続や神経障害を呈する椎体圧潰といった手術加療を要する状態になることを防ぐという観点から非常に大事な点である。

第一章で明らかとなった骨癒合を阻害する因子は胸腰椎移行部の椎体骨折、腰椎骨密度が $-2.5SD$ 未満であること、椎体の後壁骨折がある場合、受傷時にビスフォスフォネート製剤を使用している場合であった。第二章では、骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合に及ぼす因子の検討の一つとして、第一章での多変量解析から求められた骨癒合を阻害する因子以外に、脊柱骨盤配列が骨癒合を阻害する因子になりえるかについて検討をした。脊柱の荷重は前方傾斜で増加することがすでに報告されている。実験では椎体前方に非対称の荷重が新規椎体骨折の発生を促し、胸腰椎移行部の前方凸の楔状椎体の形態をとるようになることが報告されている。臨床では、椎体骨折の発生が脊柱配列と関連があると報告され、異常な脊柱配列が椎体骨折の発生を予測する因子であると報告され、椎体骨折を発症した患者では大きな胸椎後弯角を呈していることが多く、大きな胸椎後弯角が独立した新規椎体骨折の予測する因子であるとされている。また動的因子の関与として、脊柱が前方傾斜している患者はバランスを取るのが難しく、バランスを取るのに大きく揺れてしまう。本研究ではDSVAというパラメーターを導入した。これは第7頸椎の鉛直線と骨折椎体中心からの水平距離であり、骨折椎体に加わる屈曲モーメントの大きさに関して骨折部までの距離に比例しやすい値となる。骨癒合が得られなかった群でDSVAは有意に大きく、 $DSVA > 5\text{cm}$ は他の骨癒合を阻害する因子と多変量解析を行っても骨癒合を阻害する有意な因子であることが示された。

第一章では骨粗鬆症性椎体骨折にもテリパラチドはビスフォスフォネート製剤に比較して有用であることが示されたが、テリパラチドは皮下注射であること、費用負担が大きいこと、ビスフォスフォネート製剤を用いても骨癒合が得られない場合に使用を考慮したい。第三章では、ビスフォスフォネート製剤を用いて骨粗鬆症性脊椎椎体骨折を治療した場合に骨癒合を予測する因子として骨代謝マーカーを用いることができるか検討をした研究である。骨癒合をする場合と骨癒合しない場合の骨代謝マーカーの変動が異なり、特に TRAP5b ではその差が顕著でビスフォスフォネート製剤導入後 1 か月ですでに大きな差が確認できた。ビスフォスフォネート製剤導入前を基準値とし、投与後 1 か月の TRAP5b の減少が 16%以上減少しないものは感度 89.5%、特異度 87.5%(area under the curve=0.914)で偽関節になることが計算された。骨代謝マーカーは全身の骨代謝にマスクされて骨癒合過程では骨癒合の推移に相関しなくなるが、椎体骨折では、椎体骨折後 2 週から 4 週で骨代謝マーカーにピークがあることが示されている。本研究ではアレンドロネートを導入することによって、全身の骨代謝マーカーを抑えることにより骨折後に短期間に生じる骨代謝マーカーの反応を顕在化させた。骨癒合しない場合には椎体の形態変化が継続(微小な椎体骨折が断続)し椎体圧潰に至り骨癒合を得ることが難しくなっているが、この微小な骨折の繰り返しが骨代謝マーカーを継続して上昇させていると考えられた。

第四章は、テリパラチドのビスフォスフォネート製剤に対する脊椎椎体骨折の治療効果の高さを検討する無作為化前向き比較試験についてである。薬剤の効果を正確に把握するには後ろ向き比較試験では十分比較検討できない要素がある。テリパラチドの投与方法の侵襲性および薬価、テリパラチドとビスフォスフォネート製剤には相加・相乗効果が期待できないこと、椎体骨折が時間依存性の疾患であること等を加味して本研究の試験デザインを被検薬群(テリパラチド)と対照薬群(ビスフォスフォネート製剤)の割り当てを無作為化した一重のランダム化実薬対照試験とした。本研究は平成 27 年 10 月現在 70 例登録された。サンプルサイズの計算では 74 例必要であるが、目標症例数 100 例に達したら解析に入る予定である。また後ろ向き研究の際に検討できなかった項目として疼痛の程度の把握、MRI を用いた癒合過程の評価、骨密度の推移を含めて評価をしている。

受傷時にすでに神経障害を呈している骨粗鬆症性脊椎椎体骨折への保存治療には限界がある。しかし受傷時に神経障害を呈していない骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対して手術を要する状態にならないように適切な保存治療を行うことが大事である。患者背景を考慮し予め薬剤の選択を定めること、治療の経過観察中に偽関節になる特徴を見極め骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の治療方針を再検討すること、そして保存治療で治せない限界を知り適宜手術加療を遅滞なく導入することが理想的であると考えられる。この答えを出せるように引き続き骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対して研究を継続していきたい。

総括および結論

- 我々は骨粗鬆症治療薬テリパラチドの骨形成促進作用が骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合に有利に作用するか、骨粗鬆症治療薬の第1選択となるビスフォスフォネート製剤と比較して検討した。
- テリパラチドはビスフォスフォネート製剤に比較して骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合を早期に促し、受傷後半年後の骨癒合率を有意に高めた。
- 骨折椎体の変形の程度はテリパラチドを使用した場合とビスフォスフォネート製剤を使用した場合とに差を認めなかった。しかし椎体の変形が大きい場合であってもテリパラチドの骨癒合は有意に高かった。
- 骨粗鬆症性脊椎椎体骨折を阻害する因子として骨折高位が胸腰椎移行部であること、腰椎が低骨密度であること、椎体の後壁骨折があること、受傷時にビスフォスフォネート製剤を使用していることが挙げられた。
- 胸腰椎移行部の骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合阻害因子を、脊柱骨盤配列に注目して検討した。
- 第7頸椎椎体中央からの鉛直線から骨折椎体中央までの距離をDSVAと定義し、DSVAが大きい程骨癒合が獲得できないことを示した。DSVA>5cmは他の因子と比較しても有意な骨癒合を阻害する因子であった。
- 骨粗鬆症治療の第一選択薬であるビスフォスフォネート製剤を骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に導入した場合に、骨癒合が得られる場合と骨癒合が得られない場合に分けて骨代謝マーカーを調査した。そして骨代謝マーカーの比較的早期の推移が脊椎椎体骨折の骨癒合を予測ができる検討した。
- 骨代謝マーカーの変動は、骨癒合した場合には速やかに低下したが非骨癒合群では骨代謝マーカーの低下が遅れた。特に酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP5b)で顕著であった。
- 骨吸収マーカーの酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP5b)がビスフォスフォネート製剤を投与後1か月経過しても16%以上抑制されない場合には感度89.5%、特異度87.5%で骨癒合が得られないことを示した。
- ビスフォスフォネート製剤を投与後に骨代謝マーカーが低下しない場合には椎体圧潰が生じていると考えられ、偽関節に至らないように治療方法を再検討するべきであるとする。

- テリパラチドの骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対する効果をより正確に判定するために、我々は対照群にビスフォスフォネート製剤を用いた前向き無作為化実薬対照試験の試験デザインを作成し、目標登録症例数を100例に定めて平成24年4月1日から試験を開始している。