HOKKAIDO UNIVERSITY

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［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	岩田, 玲
Description	配架番号：2196
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12092号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61761
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Akira_Iwata_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　岩田　玲

学 位 論 文 題 名

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)

【背景と目的】

骨粗鬆症性脊椎椎体骨折は高齢者の生活の質の低下に大きく関与する．椎体骨折が生じると生命予後に影響を及ぼし、続発する椎体骨折が生じるとさらにその影響を増す。椎体骨折を生じた場合には続発する椎体骨折の発生を抑える事が必至である。一方椎体骨折そのものの経過が悪く、骨癒合が得られない場合(偽関節)では、耐えがたい背部痛を生じ、さらに骨折部が圧潰して神経障害を呈する場合には生命予後を増悪させる。神経障害を生じた場合、外科的介入をすると生命予後の改善が期待できるが、神経学的脱落所見を呈していない場合に比較してよくならない。骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の治療では偽関節を防ぐことが最も優先するべき治療目標となる。

本研究では、2007 年より日本に導入された骨粗鬆症治療薬テリパラチド(1-34 リコンビナント副甲状腺ホルモン製剤)を適宜選択する基準を定め、ビスフォスフォネートを基本とした骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の保存治療方針を検討したものである。まず従来の第一選択薬であるビスフォスフォネートに対してテリパラチドが骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合によい影響を与えるか調査した。次に骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合に及ぼす因子を調査し、新たに脊柱骨盤配列が骨癒合に影響を及ぼすか調査した。そしてビスフォスフォネートを導入した際に偽関節例を早期に予測できるかについて骨代謝マーカーを用いて検討した。最後にテリパラチドとビスフォスフォネートとの骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に対する骨癒合に関する前向き比較試験(一重盲検試験)の導入について検討し、調査を開始した。

【方法と結果】

・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)

1 椎体の骨粗鬆症性脊椎椎体骨折に保存治療を行った 98 人を対象としてアレンドロネート(ALN)を使用したビスフォスフォネート使用群(BP 群)とテリパラチド使用群(TPD 群)に分けて患者後ろ向き比較対照試験を行った。患者背景の違いを考慮して年齢、性別、腰椎骨密度、既存椎体骨折の有無、胸腰椎移行部の骨折であるか否か、椎体の後壁骨折の有無、受傷前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し、多変量解析を行った。最終経過観察時点では 2 群に有意差を生じなかったが、TPD 群は背景因子を考慮した多変量解析でも治療開始後半年の骨癒合率が有意に BP 群に比較し高かった。また Kaplan-Meier 生存曲線で TPD 群の骨癒合は BP 群よりも有意に早いかった。骨癒合を阻害する因子は骨折高位が胸腰椎移行部であること、腰椎骨密度が低いこと、椎体の後壁骨折があること、受傷前にビスフォスフォネート製剤を使用していることであった。骨折椎体の

変形の程度を椎体の高さと後弯角を計測したが、本研究では椎体骨折の変形の程度はTPD群とBP群では差を認めなかった。

・脊柱骨盤配列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

1椎体の胸腰椎移行部の骨粗鬆症性脊椎椎体骨折を生じた患者38例を対象にした。無作為にTPDとBPをランダムに振り分け、軟性コルセットを装着してリハビリを開始し骨癒合を調査した。受傷時の立位全脊柱側面像で骨盤固有角(PI)、胸椎後弯角(TK)、腰椎前弯角(LL)、骨盤傾斜角(PT)、第7頸椎椎体中央を通る鉛直線から仙骨椎体高上方までの距離(SVA)、第7頸椎椎体中央を通る鉛直線から骨折椎体中央までの距離(DSVA)を計測し、骨癒合群と非骨癒合群で比較検討した。PI,TK,LLには明らかな差を認めず、非骨癒合群のPT,SVAは大きい傾向があり、DSVAでは有意差を認め大きかった。薬剤選択の影響を検討してもDSVAは非骨癒合群で有意に大きく、ROC曲線で得られるカットオフ値は36mmであった。DSVA5cm以上の有無を一つの因子として他の骨癒合を阻害する因子と多変量解析をしたが、DSVA5cm以上は有意な骨癒合を妨げる因子であった。

・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

1椎体の胸腰椎移行部の骨粗鬆症性脊椎椎体骨折を生じた患者28人を対象にして、ALNを投与した。骨癒合群と非骨癒合群に分けて骨代謝マーカーの推移を調査した。非骨癒合群は19人、非骨癒合は9人であった。骨吸収マーカーである酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP5b)は投与開始時に有意差はなく、ALN投与後に骨癒合群では速やかに減少したが、非骨癒合群では減少が緩やかであり、$P<0.01$の有意差を投与後1か月で生じた。投与開始後1か月のTRAP5bに対して骨癒合するカットオフ値は16%であった。

・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)

本研究は1施設内で行う実薬を用いた比較対象研究で、登録できる人数に制限がある。また患者が剤型からどの薬剤を選択することがわかることから一重盲検試験で行う試験デザインとした。時期効果の高い病態であること、順序効果と持越し効果のある薬剤であることから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は厚生省の認可により制限があり漸増法試験や用量反応試験も不可となる。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盲検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%とし、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。

【考察】

本研究の結果からTPDはALNに対して骨粗鬆症性脊椎椎体骨折の骨癒合を有意に促し、治療開始後半年での骨癒合率および経過中の骨癒合速度を早めたことが確認されたが、テリパラチドの持つ骨形成作用が十分大きいことが示された。脊柱骨盤配列が骨癒合に及ぼす影響は第7頸椎椎体中央を通る鉛直線と骨折椎体中央までの距離であるDSVAに強く反映されたが、これは椎体前方への非対称の荷重が骨癒合を妨げるように影響を及ぼしたと考えられた。骨代謝マーカーを用いた骨癒合の予測に関してはTRAP5bが投与開始後1か月で16%以上減少すると骨癒合し易いことが示された。

【結論】

骨粗鬆症性椎体骨折の治療に、ビスフォスフォネート製剤が現在の第一選択であるが、受傷時の骨癒合を阻害する因子やビスフォスフォネート製剤投与後の骨代謝マーカーの推移を考慮しテリパラチドに変更するのが良い。