



Title	腰椎固定術における骨代謝マーカーの推移に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	百貴, 亮太
Description	配架番号 : 2622
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14501号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81724
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryota_Hyakkan_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 百貫亮太

学 位 論 文 題 名

腰椎固定術における骨代謝マーカーの推移に関する研究

(Study on temporal profile of serum bone metabolic markers after lumbar spinal fusion surgery)

【背景と目的】 脊椎固定術は主に腰椎変性すべり症や分離症、脊柱管狭窄症などの脊椎の支持機構が破綻した病態に対して用いられる治療法であり、生物学的な骨修復反応を利用した手術方法である。偽関節症は、腰椎手術の最も一般的な合併症の一つである。骨癒合が長期治療成績に大きな影響を与えることも報告されており、偽関節による神経症状、腰痛が強い症例では再手術を必要とする場合もあるが、その手術は技術的に難しく、さらなる合併症も多い。現在、骨癒合の判定方法として、X線やCTによる画像検査が一般的であるが、骨癒合を判定できるまで数ヶ月以上の時間を要し、骨癒合における骨代謝の状況を即時的に反映しているものではない。よって、臨床現場では、骨癒合の状態を評価するための代替方法が必要とされている。一方、骨代謝マーカーは血液検査にて簡便に測定することができ、骨代謝の状態を即座に反映することから骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の診断、治療効果判定に広く使用されている。腰椎固定術における骨癒合は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収の適切な代謝バランスによって達成されるため、その骨癒合過程を評価する指標となる可能性がある。しかしながら、これまで、術後の骨代謝マーカーの経時的な動態を明らかにした報告はない。脊椎固定術後の骨代謝マーカーの動態が解析されれば、骨粗鬆症のある患者で骨形成促進薬などを導入した際の治療効果判定に応用できる可能性がある。また、これらのマーカーによって術後早期に偽関節の高リスク患者を判定することができれば、安静期間の延長や再手術、骨形成促進薬の導入などの適切な治療介入によって良好な結果に繋がることが予測される。そこで、我々は基礎となるデータを出すために、骨粗鬆症のない患者を対象にした前向き縦断研究を行った。本研究の目的は、骨粗鬆症のない患者において腰椎固定術後の骨代謝マーカーの動態を明らかにし、その関連を検討することである。

【対象と方法】 本研究は、2017年6月から2020年9月に、第1腰椎から仙椎までの範囲で1椎間または2椎間の腰椎後方椎体間固定術の候補となった30歳から79歳までの非骨粗鬆症患者を対象とした。手術は、腰椎変性疾患を対象に行った。患者背景として、年齢、性別、術前BMI、固定椎間数を調査した。骨癒合はコンピュータ断層撮影(CT)により評価された。ビタミンDの充足状態とカルシウム代謝を評価するために、手術前に血清25(OH)Dとintact PTHを測定した。脊椎固定術後の骨形成と骨吸収の状態を調べるために血清骨代謝マーカーを測定した。骨形成を評価するために血清BAP、P1NP、OCを測定し、骨吸収を評価するために血清TRACP-5bを測定した。血液採取は手術前(基準値)と手術後1、2、4、8、13、26、39、52週目に採取した。術後のデータは、基準値からの変化率(%)として計算した。術後の臨床成績を評価するために、腰痛と下肢痛のVAS、ODI、RDQ、JOAスコア、満足度を用いて評価した。JOAスコアについては、平林法によるJOA改善率を算出した。

【結果】 合計で83例の患者が本研究に参加した。研究期間中に、手術部位の感染(1人)、1年

以内に行われた脊椎の追加手術（2人）、入院治療を必要とする別の疾患（2人）のために、5人の患者が最終の解析から除外された。よって、78人の患者（男41人、女37人）が最終解析に含まれた。平均年齢は65.6歳（46～78歳）で、固定椎間数は平均1.29椎間であった（1椎間固定55人、2椎間固定23人）。骨癒合群と偽関節群の人口統計学的データには有意差はなかった。骨癒合評価では、52週目に71例（91.0%）で骨癒合と判定され、7例（9.0%）が偽関節と診断された。術前の intact PTH、25(OH)D、BAP、P1NP、OC、TRACP-5b に関して、骨癒合群と偽関節群との間に有意差はなかった。骨形成マーカーに関して、BAP は術後1週で一旦低下し、術後4週でピークレベル（+35%）に達し、その後は52週まで高値を維持していた（52週： $p<0.0001$ ）。P1NP は術後4週にピークレベル（+95%）まで上昇し、その後52週かけて徐々に基準値に近づいていった。OC は術後1週で低下し、13週で上昇してピークレベル（+3%）に達し、その後再び低下し、52週では基準値よりも低い値となった（52週： $p<0.0001$ ）。一方、骨吸収マーカーに関して、TRACP-5b は、術後1週で一旦低下し、術後8週でピークレベル（+39%）に達し、その後は徐々に基準値に近づいていった。BAP は両群とも4週でピークレベルに達していたが（骨癒合群+35%、偽関節群+77%）、偽関節群で高い値であった（4週： $p=0.030$ ）。P1NP では、両群とも4週にピークレベルを迎えたが（+95%、+170%）、偽関節群では4週以降も骨癒合群よりも高い値を維持し（52週： $p=0.0007$ ）、基準値に達しなかった。OC では、偽関節群において27週でピークレベルに達し（+12%）、骨癒合群よりも遅かった。偽関節群のOC値は39週で一度低下したが、52週には再び上昇した（52週： $p=0.046$ ）。TRACP-5b は両群間で同様の動きを示したが、8週のピークレベルは偽関節群の方が高い傾向にあった（+39%、+53%）。術前の臨床スコアは、骨癒合群と偽関節群で有意差はなかった。術後1年の臨床スコアは、JOAスコア、JOAスコア改善率、ODI、RDQ、満足度で偽関節群が有意に劣っていた。術後のVAS（腰痛・下肢痛）については、両群間で有意差はなかった。

【考察】 本研究は、腰椎固定術後の骨代謝マーカーの経時的変動を明らかにした初めての研究である。骨癒合群では、術後1週間で骨代謝マーカーが一時的に減少した。減少の理由の一つとして、手術直後の血清グルココルチコイドの増加が考えられた。術後2週間後には、すべての骨代謝マーカーのレベルが著しく上昇し始めた。BAP と P1NP は術後4週目にピークを迎え、続いて TRACP-5b、OC は8週目にピークを迎え、この間に固定椎間の骨癒合が最も進行していることが示唆された。OC のピークが P1NP や BAP のピークに比べて遅れているが、これは、P1NP と BAP が骨芽細胞の初期段階のマーカーであり、OC が成熟した骨芽細胞のマーカーであるためと考えられた。P1NP と TRACP-5b はピークレベルに達した後、52週までに徐々に基準値に戻ったが、BAP は52週でも高値を維持した。このことから BAP は他の骨代謝マーカーよりも骨癒合の期間を正確に反映している可能性があると考えられた。骨癒合群と偽関節群を比較すると、BAP、P1NP、TRACP-5b のピークレベルは偽関節群の方が高く、52週まで高値を維持していた。これらは、偽関節となる患者においても、骨癒合を達成する生物学的反応があること示唆する。よって、偽関節になる運命の患者を早期に特定できれば、適切な治療介入（長期安静や追加手術など）を行うことで骨癒合が得られる可能性があることが示唆された。

【結論】 本研究では、腰椎固定術後の血清骨代謝マーカーの経時変化を示した。骨代謝マーカーは放射線検査よりも早期に偽関節を診断できる可能性がある。さらに、本研究は、骨粗鬆症治療薬の使用における骨代謝の評価や、脊椎固定術への影響を決定するための基礎データを提供するものである。本研究のデータは、脊椎固定術における診断機能としての骨代謝マーカーの大きな可能性を示している。