

学 位 論 文 題 名

Does alendronate disturb the healing process of
posterior lumbar interbody fusion?
-A prospective randomized trial -

(アレンドロネートが腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程に及ぼす影響)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

目的：日本では、2015年には高齢化率が26%に達すると報告され、超高齢化社会へ突入しつつあり、骨粗鬆症患者数は1000万人を超えると推定されている。高齢者の骨粗鬆症に伴う骨折の予防は緊急の課題であり、骨粗鬆症の治療は非常に重要である。現在、その治療薬としてビスフォスフォネートが第一選択薬として広く用いられている。

それらの高齢者に対して、脊椎変性疾患に対する脊椎固定術などのインプラントを用いた手術加療が頻繁に行われているが、良好な術後成績を得るためには、しっかりとした骨癒合やインプラントの強固な固定性が必須であり、そのためには骨形成と骨吸収のバランスが保たれた骨リモデリングが非常に重要となってくる。ところが、術後経過中にビスフォスフォネートを内服した場合、その薬剤作用により骨吸収が抑制されるため、骨リモデリングのバランスが崩れることが指摘されており、「ビスフォスフォネートが術後成績に悪影響を与えるのでは？」との懸念がある。

しかしその一方で、脊椎固定術において、ビスフォスフォネート内服により椎体強度が増せば、インプラントの固定性の向上や隣接椎体骨折の予防などの、生体力学的利点が期待できる。そのため、ビスフォスフォネート内服により、骨リモデリングの阻害という生物学的悪影響と、骨質の改善という生体力学的利点が同時に生じることとなり、術前から骨粗鬆症に伴う骨脆弱性を有する患者に脊椎固定術を施行する場合、骨粗鬆症治療を優先し、骨質を改善させ骨強度を高めるべきか、もしくは、術後の骨癒合を優先し、骨癒合を阻害する可能性のある薬剤の使用を控えるべきか、臨床的な結論は出ていない。われわれは、アレンドロネートが腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程に及ぼす影響に対し、前向き無作為比較試験にて調査し、その結果を報告する。

方法：腰椎後方椎体間固定を施行した骨粗鬆症患者40例を、無作為にアレンドロネート群（フォサマック[®]35mg/週）と、対象群として活性型ビタミンD群（ワンアルファ[®]1 μ g/日）とに振り分けた。手術は椎弓根スクリューとカーボンケージを用い、移植骨は局所骨と β -TCP顆粒（オスフェリオン[®]）を使用した。画像評価は、単純X線にて椎間可動性、新規椎体骨折発生の有無、CTにてケージ沈下の有無、骨癒合状態の評価を行い、骨癒合の判定はGrade A（両側に架橋形成あり）、Grade B（片側に架橋形成あり）、Grade C（架橋形成を認めない）の3つのGradeに分類した。臨床的評価はOswestry Disability Index (ODI) を用い、生物学的評価は骨形成マーカーとして

bone alkaline phosphatase (BAP)、骨吸収マーカーとして血清、尿中 Type I collagen cross-linked N-telopeptides (NTX) を測定し、その推移と骨癒合との関連性を評価した。

結果：症例数はアレンドロネート群 19 例、対象群 17 例で、術前基礎データに有意差はなかった。臨床的評価では、アレンドロネート群で、両側に架橋形成を認めた Grade A が 12 例 (63%)、片側のみに架橋形成を認めた Grade B が 6 例 (32%)、架橋形成を認めなかった Grade C が 1 例 (5%)、対象群で、Grade A が 8 例 (47%)、Grade B が 3 例 (18%)、Grade C が 6 例 (35%) であった。架橋形成を認めなかった症例 (Grade C) は術後 3、6、9、12 ヶ月のどの期間においても、対象群でより多く認めた。最終の骨癒合率は、アレンドロネート群が 19 例中 18 例 (95%)、対象群が 17 例中 11 例 (65%) であり、有意差を持ってアレンドロネート群が良好な結果となった。ケージの沈下率は、アレンドロネート群が 19 例中 1 例 (5%)、対象群が 17 例中 5 例 (29%) であり、有意差は出なかったものの、アレンドロネート群で良好な結果となった。調査期間中の新規椎体骨折の発生は、アレンドロネート群では 1 例も認めず (0%)、対象群で 17 例中 4 例 (24%) 認め、有意差を持って対象群でより高い発生率となった。また、新規椎体骨折が生じた 4 例中 3 例で、最終的に骨癒合を認めず、さらにケージの沈下を認めた。臨床的評価において、両群の ODI の推移では、アレンドロネート群で対象群に比べ有意差はないものの良好な改善傾向を示した。生物学的評価では、骨形成マーカー (BAP) において、アレンドロネート群では、術後 1 ヶ月でピークに達した後徐々に減少し、術後 6 ヶ月以降で術前値を下回り、対象群では、術後どの期間においても術前値を上回った。一方、骨吸収マーカー (血清、尿中 NTX) において、アレンドロネート群では、術後早期より術前値を下回り、対象群では、術後早期で上昇し術後 3 ヶ月以降でほぼ術前値と同様の値となった。これらの結果より、アレンドロネートが術後早期より骨吸収を抑制し、また術後 6 ヶ月以降の骨形成を抑制することが示唆された

考察：脊椎固定術において、もっとも大きな問題の一つが骨粗鬆症に伴う骨脆弱性であり、術後のインプラントのゆるみや、隣接椎の椎体骨折の一番の原因となる。ビスフォスフォネート内服により骨質が改善し椎体強度が増せば、インプラントの固定性の向上や隣接椎体骨折の予防などの、生体力学的利点が期待できることが報告されてきた。しかしこれまでは、ビスフォスフォネートが術後の骨癒合過程に悪影響を与える可能性が指摘され、内服加療に慎重な意見が多かった。われわれの研究結果は、アレンドロネート内服により、術後のより良好な架橋形成、骨癒合が獲得でき、ケージの沈下、新規椎体骨折の発生が抑制されることを示した。生体力学的利点によりこれらの結果が導き出されたと考えられる。また、偽関節や新規椎体骨折が術後の臨床成績を下げる可能性が示唆され、それらの防止が临床上重要であることを改めて示した。骨代謝マーカーを用いた生物学的評価では、アレンドロネートが術後早期より骨吸収を抑制し、術後 6 ヶ月以降で骨形成を抑制することが示され、アレンドロネートにより術後の移植骨リモデリングが阻害され、生物学的悪影響が生じた可能性が示唆された。すべての結果より、腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程において、やはりアレンドロネートによる生物学的悪影響が生じる可能性はあるが、生体力学的利点はその影響を上回ることにより、最終的に良好な術後成績が得られることが示された。

結果：アレンドロネートが腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程に及ぼす影響を調査した。骨癒合過程においてアレンドロネートによる生物学的悪影響が生じる可能性はあるが、生体力学的利点が

その影響を上回ることにより、最終的に良好な術後成績が得られることが示された。われわれは、骨粗鬆症に伴う骨脆弱性を有する患者において、脊椎固定術を施行する際にはアレンドロネートを内服する利点が大きく、術直後より内服を開始することを推奨する。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 生 駒 一 憲
副 査 教 授 玉 城 英 彦
副 査 教 授 安 田 和 則
副 査 准教授 遠 山 晴 一
副 査 教 授 三 浪 明 男

学位論文題名

Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? -A prospective randomized trial -

(アレンドロネートが腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程に及ぼす影響)

本研究の目的は、アレンドロネート投与が腰椎後方椎体間固定に及ぼす影響に対し、前向き無作為試験にて調査し、その結果を報告することである。腰椎後方椎体間固定を施行した骨粗鬆症患者 40 例を、無作為にアレンドロネート投与群と、対照群としてビタミンD投与群とに振り分け術後経過を経時的に評価した。臨床的評価では、椎体間架橋の形成率は術後どの期間においても、アレンドロネート群でより多く認め、最終の骨癒合率においてもアレンドロネート群 95%、対照群 65%と有意差を持ってアレンドロネート群が良好な結果となったことが示された。また、調査期間中の新規椎体骨折の発生は、アレンドロネート群では 1 例も認めず、対照群で 24%認め、有意差を持って対照群でより高い発生率となったことが示された。臨床的評価では、両群の腰椎機能評価の推移において、アレンドロネート群で対照群に比べ有意差はないものの良好な改善傾向が示された。生物学的評価では、骨形成マーカーにおいて、アレンドロネート群では、術後 1 ヶ月でピークに達した後に減少し、術後 6 ヶ月以降で術前値を下回り、対照群では、術後どの期間においても術前値を上回った。一方、骨吸収マーカーにおいて、アレンドロネート群では、術後早期より術前値を下回り、対照群では、術後早期で上昇し術後 3 ヶ月以降でほぼ術前値と同様の値となった。これらの結果より、アレンドロネートが術後早期より骨吸収を抑制し、また術後 6 ヶ月以降の骨形成を抑制することが示された。

これらの結果から、アレンドロネート内服によって、術後のより良好な腰椎後方椎体間固定の架橋形成、骨癒合が獲得でき、新規椎体骨折の発生が抑制されることが示され、生体力学的利点によりこれらの結果が導き出されたと考えられた。また、偽関節や新規椎体骨折が術後の臨床成績を下げる可能性が示唆され、それらの防止が臨床上重要であることが改めて示された。骨代謝

マーカーを用いた生物学的評価では、アレンドロネートにより術後の移植骨リモデリングが阻害され、生物学的悪影響が生じた可能性が示された。従って、腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程において、アレンドロネートによる生物学的悪影響が生じる可能性はあるが、生体力学的利点があるがその影響を上回ることにより、最終的に良好な術後成績が得られることが示された。審査にあたり副査玉城教授から倫理問題に関し、被験者への説明方法に対する質問と、対照群の内服薬の選択方法に関する質問があった。申請者は、内服薬に関しそれぞれの薬剤のメリット、デメリットに対し被験者へ説明しており、その内容を学位論文に記載する旨を回答した。対照群の内服薬に関しては、プラセボとした方がより良い比較ができた可能性はあるが、先ほどの倫理的観点より骨粗鬆症患者に対し未治療とすることができなかつたと回答した。ビタミンD製剤に関しては、骨粗鬆症薬の中では、エビデンスレベルが低いと報告されており、対照群として妥当ではあると回答した。次いで副査安田教授から研究のパワーに関する質問があった。申請者は、この研究モデルでは症例数に関し限られた期間で集められる最大数で調査しており、パワーが足りないのは事実であると回答した。しかし、実験結果からは両群間に統計的有意差を認め、結果として意義のある研究となったことを回答した。次いで副査遠山准教授から骨代謝マーカーの推移に関し、一般的な内服後の推移と違うのではとの質問があった。申請者は、今回の骨代謝マーカーの推移は、腰椎固定術後という特殊な環境下であり、対照群の骨代謝マーカーの推移が一般的な術後の推移であり、それと比較してアレンドロネート群を評価したと回答した。次いで、副査三浪教授から術後骨癒合した移植骨の骨質に対する質問があった。申請者は、骨質に関しては、実際に組織学的評価を行うことが必要であり、臨床研究である本研究の限界であると回答した。骨質に関しては詳細が不明な点もあるが、臨床成績においてはアレンドロネート群でより良い結果を示していると回答した。最後に主査生駒教授から研究の今後の発展性に関する質問があった。申請者は、今後の発展に関しては単一施設では症例数に限界があり、この発表が元になり他の施設も含めたより大規模な研究が行われる可能性が考えられ、より詳細なメカニズムの解明を望むと回答した。

この論文はアレンドロネートが腰椎後方椎体間固定の骨癒合過程に及ぼす影響を、臨床における前向き無作為比較試験にて、画像的、臨床的、生物学的手法を用いて評価を行った非常に有用な研究であり、今後の骨粗鬆症患者に対する脊椎固定術の治療ガイドラインの作成への応用、ならびに治療成績の向上が期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受ける資格を有すると判定した。