

骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存的初期治療の指針策定に関する研究

研究代表者 大川 淳 東京医科歯科大学大学院整形外科学教授

研究要旨： 骨粗鬆症性椎体骨折に対する先行研究にて、骨折後遺残変形防止にはより強固な固定を行う方がよいことが判明し、新規骨折に対していかに発症初期に適切な治療を行うかが重要とされた。本研究では、全国多施設のランダム化比較試験にて、硬性装具と軟性装具での治療効果を比較検討し、骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存的初期治療のエビデンスの確立のうへ、標準化指針を策定する。

A. 研究目的

骨粗鬆症性椎体骨折は高齢者において高頻度に発生する骨折であり、腰背部痛、姿勢異常の遺残により、高齢者の QOL を著しく低下させる。さらに、円背・後弯変形は歩行障害のみならず心肺機能の低下、逆流性食道炎などの内臓疾患、また椎体圧潰による遅発性神経麻痺などをおこし、要介護状態の原因として最も頻度が高い運動器疾患の一つといえる。

本骨折に対する治療は基本的に保存的に行われるが、安静臥床や体幹固定の期間、方法に関するエビデンスは国内外を通じて十分とは言えず、治療法も標準化されていないのが現状である。

そこで、先行研究として、日本整形外科学会プロジェクト「骨粗鬆症椎体骨折に対する保存療法指針策定のための探索的臨床研究」および、厚生労働省長寿科学研究「骨粗鬆症椎体骨折に対する低侵襲治療法の開発」を行い、少数例の介入試験において装具治療の必要性、有効性を検討してきた(千葉一裕、永田見生ら:日整会誌 85(12):934-941, 2011.)。それによれば、受傷から1年後には8~9割の患者の疼痛が軽減して受傷前の QOL・ADL を獲得することが可能であり、また、装具の種類により疼痛軽減の

差はないものの、椎体圧潰の程度に関しては明らかに硬性装具がよかった。しかし、偽関節率に関しては一定の結論が得られない、ということがわかった。

こうした結果に基づき、本研究では、全体で数百例に及ぶ症例を対象とする全国複数大学およびそれぞれの関連施設における多施設共同の大規模介入試験を行い、保存的初期治療法の指針を策定することを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象患者

(1) 選択基準

全国の本研究参加施設を受診した胸腰椎移行部の骨粗鬆症性椎体骨折患者のうち、以下の基準を満たす患者で、本試験への参加に同意した者を対象とする。

1. 65歳以上85歳未満の女性
2. 第10胸椎から第2腰椎の範囲に単独新鮮骨折を有するもの
3. 腰背部痛発症後4週間以内で、単純X線あるいはMRIにて新鮮骨折と診断できる骨折であること

(2) 除外基準

1. 既存の骨粗鬆症性椎体骨折を上記範囲に2個以上有するもの

2. 下肢麻痺または膀胱直腸障害を呈するもの
3. 意識障害、認知症等により装具装着保持ができないもの
4. 意識障害、認知症などによりアンケートに回答困難なもの

2) 患者登録

全国の本研究参加施設において、本研究について各施設倫理審査委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行うことにより理解と同意が得られた場合、その患者を本試験の対象（被検者）として登録し、中央試験管理部署（東京医科歯科大学整形外科内）へと連絡する。

登録目標数は、本研究統計専門分担者に算出を依頼した。先行研究論文（J. Jpn. Orthop. Assoc. 85(12):938）の椎体骨折偽関節発生率の最終結果（硬性装具群 29%、軟性装具群 40%）を利用して 2 群の比率の比較のためのサンプルサイズ算出を行い、有意水準 5%、検出力 80%、片側検定にて 249 例ずつと算出されたため、本研究では各群 250 例、両群で 500 例の検定が必要と設定、ただし、登録目標数は脱落例などを加味して 600 例とした。

本研究分担者である統計専門家の関与する、「大学病院臨床試験アライアンス University Hospital Clinical Trial Alliance (UHCT Alliance) 臨床研究支援システム: ACRess」

<http://plaza.umin.ac.jp/UHCTA/index.html> を使用することとした。分担研究者および研究協力者の病院および個人 ID を登録したうえで、患者を匿名化してオンライン

で登録し、短時間に本研究のラインダム割り付けの結果を得ることができる。登録および割付データは、非連結匿名化の状態ですべて東京医科歯科大学整形外科内の鍵のかかる部屋に所持する本研究専用のパソコンにて、本研究に専有の秘書がパスワードを用いて管理する。

3) 割り付け

上記システムにより、治療法別に以下の 2 群に無作為に分けて割り付けする。

- 1 群) 発症後 4 週間以内の出来る限り早期に、患者本人用に作製した胸腰椎硬性装具（完成するまでは既成の体幹装具：腰部固定帯など）を治療開始後 12 週まで継続する。
- 2 群) 発症後 4 週間以内の出来る限り早期に、患者本人用に作製した胸腰椎軟性装具（完成するまでは既成の体幹装具：腰部固定帯など）を治療開始後 12 週まで継続する。

なお、いずれの群も入院あるいは外来治療を問わず、共通治療として、活性型ビタミン D の内服および運動器リハビリテーションを実施する。

4) 主要評価および実施時期

- (ア) 椎体骨癒合 - 偽関節発生率
- (イ) 椎体変形進行：椎体楔状率、局所後弯角

それらの評価時期は、

- Xp: 開始時、12、24、48 週時
- MRI: (開始時)、48 週時

ア)イ) に関する評価は画像読影専門医師に依頼する予定。

単純 X 線は側面像（毎回同条件での立位

または座位と背臥位)を撮影し、治療開始後 12 週以降は立位機能写撮影を加える。

5) 副次評価および実施時期

(ア) 日本整形外科学会腰痛治療成績判定基準 JOA-BPEQ (VAS を含む)

(イ) 自己評価型アンケート (EQ-5D)

(ウ) 合併症 神経学的所見

(エ) 装具コンプライアンス

(オ) 既存骨粗鬆症治療薬

(カ) 要介護度

(キ) 鎮痛剤使用量

それらの評価時期は、

- JOA-BPEQ, VAS, EQ-5D: 開始時、12、48 週時
- 合併症、神経学的所見: 開始時、4、8、12、24、48 週時
- 装具コンプライアンス: 4、8、12、(24) 週時
- 既存骨粗鬆症治療薬: 開始時
- 要介護度: 開始時、48 週時
- 鎮痛剤使用量: 4、8、12、24、48 週時

6) 今年度の経過

(ア) 研究代表者は分担研究者とともに、班会議などで研究プロトコルの確認、修正などをおこない、全国からの登録開始の準備を行う。

(イ) 各分担研究者が、それぞれの地域にある関連施設へ積極的に呼び掛け、本疾患に対する患者啓発活動を行って、本疾患への意識の浸透、それに伴う受診率の増加、そして骨折早期発見へと拡がらせるキャンペーンを行う。

(ウ) 分担研究者の大学では、各地域の各関連施設に 10 例程度の症例エントリーを

目指して、それぞれ協力依頼を行う。

7) 今後の予定

分担研究者の各大学でそれぞれの関連施設も含め 40~50 症例程度を、平成 26 年 9 月から平成 27 年 12 月までに登録を行い、最終的に 600 例の総数を目標としている。患者登録後、1 年間の保存的加療の経過観察期間ののち、症状および画像などの調査項目を中央の主任研究者の元に集積し、平成 29 年 3 月までに中央で解析を行って報告書を作成する。最終的に、症状、遺残変形のもっとも少ない、保存治療プロトコルを策定する。

(倫理面での配慮)

臨床研究に関して、「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」および「疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)」に従い、かつ個別に倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、すでに一般に行われている治療法に関して比較検討を行ったものであり、実験的な介入は行われていない。また、Web 登録システムにおけるデータ登録、画像解析では匿名化した番号によるコード化を行っており、個人情報の拡散に特に留意している。

参加患者には、治療は厚生労働省が認可した内容であるため患者自身の健康保険でカバーされ、当方からは特別な謝金などの支払いはないことを確認しており、本研究が臨床研究補償に加入していること、参加の有無は患者の自由意思で決定され、同意がなくても不利益は生じないこと、一旦同意しても途中撤回は可能であることを説明

している。また、参加後であっても同意の撤回があれば、研究への参加を中止することも可能であることを確認した。

C . 研究結果

班会議の開催

開催日：2014年7月25日

開催場所：東京医科歯科大学 M&D 7F-2 階

開催日：2014年11月15日

開催場所：TKP ガーデンシティ幕張

患者啓発ポスター作成を行い、全国協力施設に配布すべく、現在印刷中である。

平成26年9月から、それぞれの倫理委員会で承認を得た施設より、症例登録を開始することとなった。症例記録管理用患者登録ファイルを作成し、配布済みである。各協力施設にて管理して、随時中央に送り、データ処理を行うこととなっている。

現在までに、全国57施設で登録開始の準備が整い(今後80施設程度まで増加の見込み)研究に携わる医師の登録も現在123名で、今後約100名が追加検討中となっている。平成27年2月28日現在の症例登録数は47例である。

D . 考察

本研究は全国多施設の共同試験であり、すでに、全国の施設で症例登録が始まっている。患者への啓発活動もポスターを、各施設に送付を予定している。

本研究により骨粗鬆症性椎体骨折の保存治療に関するエビデンスレベルの高い結果が得られれば、明確な治療指針が提言できる。それに基づき、適切な保存的治療を行うことで、長期入院臥床の減少、入院期間

の短縮、寝たきり防止、さらには寝たきりのために生じる合併症の回避につながると考える。また、慢性期に後弯変形や偽関節のために手術療法を余儀なくされる症例が減少することも期待できる。その結果、高齢化に伴って急激に増え続ける医療費の削減に大きく貢献できる。

課題としては、現時点でようやく倫理委員会を通過できた施設が7割を超えた状況であり、ランダム化比較試験の実施の困難さが挙げられる。ただ、インターネットの進歩と東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターが作成した臨床研究支援システムUHCTAcessを利用することで、Webベースで症例登録、割付ができるので、今後急速に症例数の増加するものと考えている。

E . 結論

骨粗鬆症性椎体骨折に対する保存治療の指針を策定すべく、全国多施設前向き介入研究にて、硬性装具と軟性装具での治療効果の比較検討研究を開始した。現在までに全国57施設で協力体制が整い、47例の症例登録が行われた。

F . 健康危険情報 特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

別紙参照

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし