

主論文の要旨

**Bisphosphonate treatment is associated with decreased
mortality rates in patients after osteoporotic
vertebral fracture**

〔ビスホスホネート治療は骨粗鬆症性椎体骨折後の
死亡率低減に関連する〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導：今釜 史郎 教授)

飯田 浩貴

【緒言】

骨粗鬆症性椎体骨折(osteoporotic vertebral fracture : OVF)は脆弱性骨折の中で最も多く、90%以上に保存治療が選択される。OVFの1年後死亡率は6.7~28%で、これは大腿骨近位部骨折と同等である。先行研究では、高齢、男性、活動性、併存疾患がOVF後の治療成績に関連することが報告されている。しかし、大腿骨近位部骨折と比べ、OVF後死亡率の関連因子を調査した報告は少ない。Troneらは、2回以上の椎体骨折の既往のある女性患者は死亡リスクが高いことが報告した。骨粗鬆症治療薬の一つにあるビスホスホネート製剤(BP)があり、アレンドロネート、リセドロネート、イバンドロネート、ゾレドロネートは椎体骨折のリスクを低減する。さらに、骨折予防に加えて、メカニズムは不明であるが、大腿骨近位部骨折患者や骨粗鬆症のフレイル患者の死亡率低減に寄与することが報告されている。さらにBPは動脈硬化を抑制する効果があることもわかっている。これらの事からBP投与はOVF後の死亡率を低下させる可能性がある。本研究の目的は、OVF後死亡率の関連因子及びBPとの関連を調査することである。

【方法】

研究デザインは後ろ向きコホート研究で、2011年1月から2019年12月の期間に入院加療を行ったOVF患者を対象に、2020年8月から12月にかけて電子カルテ情報と電話連絡により追跡調査を行った。得られた情報を基に対象をBP投与の有無で2群(BP群/非BP群)に分け患者背景、治療成績、死亡率の比較検討を行った。多変量解析により、OVF後の死亡率に影響する因子の検討を行った。OVF診断のため、全例に臥位でのX線フィルムとMRI(磁気共鳴画像装置)を実施し、急性OVFは、MRIによるT1-weight, T2-weight, STIRシーケンスでの椎体の骨折線と異常強度変化と定義された。MRIで硬膜外または傍椎体軟部組織腫瘍など病的骨折が疑われる症例は除外した。全患者に硬性コルセットを用いた疼痛コントロールと理学療法を行った。腎機能評価をCockcroft-Gault式により算出したクレアチニンクリアランス推定値で行い、栄養評価にGNRI(geriatric nutrition risk index)を用い、<92を栄養不良と定義した。Denis分類に従ってMiddle columnに及ぶ骨折は不安定性骨折とした。ADL評価には腰痛のJOA(Japanese Orthopaedic Association)スコアを用い、入院時と退院時点で評価を行った。骨格筋量の評価にはDXA(Dual Energy X-Ray Absorptiometry)を用いてSMI(skeletal muscle mass index)を算出し、アジアのサルコペニアの基準(男性、<7.00 kg/m²、女性、<5.40 kg/m²)に従って低骨格筋量を定義した。除外基準は、65歳未満例、手術症例、病的骨折、入院中死亡例、BP以外の骨粗鬆症治療薬使用例とした。

統計解析は、連続変数にはStudent's t test、カテゴリー変数にはPearson chi-squared testを用いた。OVF患者の死亡率について、BP投与の有無によるKaplan-Meier曲線を作成し、ログランク検定を実施した。さらにCox比例ハザード分析を行い、単変量解析でP<0.1であった因子を説明変数に、OVF死亡率を目的変数とした多変量解析を行った。すべての統計解析は、IBM SPSS v.23.0 for Windows(IBM Institute, Inc, Cary, NC,

USA)を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意性ありとした。この研究は、National Center for Geriatrics and Gerontology review board の承認を得ている。すべての実験は、改正ヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に従って行われた。本研究は、国立長寿医療研究センター(大府市)の倫理委員会の承認を得た(承認番号：No.1124)。

【結果】

535 例(男性 170 例、女性 365 例)が研究対象に該当し、163 例が BP 群に、372 例が非 BP 群に該当した(Figure 1)。平均年齢 82.6 ± 7.0 歳、平均追跡期間は 33.0 ± 25.8 か月(1~120 か月)であった。患者背景の比較において、BP 群は非 BP 群よりも低年齢で男性、認知症、低骨格筋量の割合と大腿骨頸部 T-score が低く、BMI、受傷前の自宅生活者の割合と GNRI が高かった。2 群間で SMI に差を認めなかったが BP 群において低骨格筋量に該当する割合が少なかった(Table 1)。治療成績の比較において、BP 群は非 BP 群よりも急性期病棟入院日数が短く、入退院時の JOA スコアが高く追跡期間が長かったが、急性期病棟からの自宅退院率は 2 群間で差がなかった(Table 2)。追跡期間中の死亡率は 20.7%(111 例)で、1 年死亡率は 6.0%(32 例)であった。BP 群は非 BP 群に比べ有意に死亡率が低かった(Figure 2)。多変量解析の結果、高齢、男性、栄養不良、BP 投与、退院時 JOA スコアが OVF 後死亡率と関連していた(Table 3)。

【考察】

OVF 後死亡率と高齢、男性、栄養不良、退院時の ADL が関連しており、先行研究の報告と一致していた。OVF 患者には栄養介入を検討する必要がある。身体活動は低強度であっても高齢者の死亡率を低下させるため、退院後もリハビリテーションを継続する必要がある。本研究は、複数の交絡因子(年齢、性別、BMI、栄養状態、大腿骨頸部 t-score、認知症、骨格筋量減少、退院時 JOA スコア、生活環境)の調整後も、BP 投与が OVF 後の死亡率低減に関連する独立した因子であることを明らかにした。

BP は、骨折抑制以外に動脈硬化抑制効果や炎症性サイトカイン分泌抑制、癌細胞の増殖、浸潤、接着、移動能の阻害作用を持つ。これらの positive な effect が OVF 後死亡率低減に影響した可能性があり、OVF 患者に対する BP 投与が推奨される。

発生頻度は稀ではあるが BP には非定型大腿骨骨折(atypical femoral fracture : AFF)や顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw : ONJ)などの合併症の懸念がある。AFF は 5 年以上 BP 治療を継続した症例に多くみられることから、長期に渡る BP 投与は避け、5 年以上継続する場合には他の骨粗鬆症治療薬の使用を検討すべきである。また ONJ 予防のために BP 投与前に口腔内の状態を評価することが推奨される。

本研究には limitation は以下の 3 つである。1. 対象患者の中には OVF 受傷前に BP 投与歴のある症例も含まれており、投与期間の影響が不明である。2. BP 投与の決定に主治医の選択 bias が影響した可能性がある。3. 骨粗鬆症治療の継続に重要と思われる、同居家族の有無についての検討がなされていない。

【結語】

高齢、男性、栄養不良(GNRI<92)、退院時のJOAスコアは、OVF後の死亡率上昇と関連した。BP投与は、OVF後の死亡率低減に関連していた。BP投与はOVF後の二次骨折予防のみならず治療成績にも有益な因子であると考えられる。臨床医は、OVF患者に対してBPを処方することが推奨される。