新鮮骨粗鬆性椎体骨折に対する ロモソズマブの治療経験

野村 裕 野村 茂治

要旨

はじめに:新鮮骨粗鬆性椎体骨折を伴う骨粗鬆症患者に対するロモソズマブの治療成績を報告する. 対象と方法:椎体骨折を契機にロモソズマブを用い、12ヶ月以上経過観察可能であった 60 例を対象とした。骨癒合は臥位と座位のレントゲン側面像における骨折椎体傾斜角の差および intervertebral cleft sign を用いて評価した。骨折椎体の治癒過程における経時的骨硬化が骨密度増加をきたすため、腰椎骨密度は骨折椎体以外の椎体を用いて解析を行った。腰痛は visual analog scale (VAS) を用いて、日常生活動作はRoland-Morris Disability Questionnaire (RDQ) を用いて評価した。

結果:治療開始 2,3 ヶ月後の椎体傾斜角の差は全例 5° 未満であった。12 ヶ月後の骨癒合率は約 96.3% であった。腰椎骨密度増加率は 6 ヶ月後が 11.7%,12 ヶ月後が 17.4% であった。12 ヶ月後の大腿骨骨密度増加率は 2.1% であった。VAS,RDQ ともに投与 1 ヶ月後から有意に低下した。

結語:新鮮椎体骨折へのロモソズマブ投与は骨密度を有意に増加させ有用であった.

キーワード:ロモソズマブ,新鮮骨粗鬆性椎体骨折,骨密度

はじめに

骨粗鬆症を背景とした脊椎椎体骨折や大腿骨近位 部骨折は自立障害や寝たきりの高齢者を増加させ医療・介護の経済的負担を膨張させる。現在の日本国 民の65歳以上の人口割合は29%であり、さらに 2035年には33%に達すると予測されている¹⁾.少子 高齢化が加速する現在、高齢者の骨折を予防し健康 寿命を延伸させることは喫緊の課題である。

スクレロスチンは骨細胞から産生される糖タンパク質で、Wntシグナル伝達を介して骨形成を抑制する²⁾. ロモソズマブはスクレロスチンに結合し Wntシグナル伝達を阻害することで骨形成作用と骨吸収抑制作用のデュアルエフェクトを発揮し、この骨モデリング作用を介して骨量と骨強度を増加させる³⁾. しかし、骨リモデリングは骨折治癒過程の一つであ

り⁴, 骨モデリング作用が優位であるロモソズマブを 新鮮骨粗鬆性椎体骨折へ適応することを懸念する声 もある.

我々は新鮮骨粗鬆症性椎体骨折を契機にロモソズマブを用いた症例の臨床成績について報告する.腰椎骨密度については、骨折椎体の経時的骨硬化や圧潰の増悪が骨密度増加に与える影響を考慮し、骨折椎体以外の椎体を用いて評価した.

対象と方法

2019年3月から2022年3月に新鮮骨粗鬆性椎体骨折を契機に当院でロモソズマブ(商品名:イベニティ,アムジェン株式会社,米国)を開始した79人の患者のうち,1年以上フォローアップ可能であった60人(男性:9人,女性:51人,患者年齢:62~96歳,平均年齢:80±7歳)を後ろ向き研究の

連絡先:野村 裕 (hiroshi20052002@yahoo.co.jp)

野村整形外科

受付日: 2022年10月26日,採用日: 2023年3月3日

Copyright © Journal of Spine Research

対象とした(フォローアップ率 76%). ロモソズマブ 治療継続不能であった19人の中止理由を以下に示 す;死亡:1人,脳梗塞:1人,転医:1人,脊椎手 術後のリハビリ長期化:1人, 遠方の施設への入 所:1人, 新たに癌治療開始:2人, 理由不明:11 人、本研究は施設内倫理委員会の許可を受け、各患 者からインフォームドコンセントを得て実施した. ロモソズマブは骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者. 即ち, 1) 腰椎骨密度が-3.3 SD 未満, 2) 腰椎骨密 度が-2.5 SD 以下でかつ既存椎体骨折が1または2 個存在, 3) 既存椎体骨折が2個以上存在, 4) 少な くともグレード3以上の骨折が1個以上存在5,を目 安に使用した. 新鮮椎体骨折の診断はレントゲン座 位側面像と臥位側面像にて行った. MRI 撮影が可能 であった症例には MRI 撮影を行い, 不顕性骨折の見 落としなどがないか確認した. 骨折椎体変形は半定 量的評価法 (Semiquantitative method: SQ 法) を用 いて評価し、SQ法にてGrade1から3に分類され たもの⁶と MRI 脂肪抑制 T1 強調画像にて高信号で あったものを新鮮椎体骨折と診断した. MRI 撮影は 60人中36人に行われた. 新規骨折椎体数は計83 個で、1 椎体:46人、2 椎体:7人、3 椎体:5人、 4 椎体:2人であった. 骨折椎体の高位レベルは以下 の通りである; T3:1個, T5:1個, T6:3個, T7: 1個, T9:4個, T10:1個, T11:5個, T12:20 個, L1:13 個, L2:10 個, L3:10 個, L4:7 個, L5:4個. 仙骨:3個. 受傷機転は以下の通りであ る;転倒,転落:19人,重量物挙上:7人,軽作業: 9人, 長距離ドライブ:1人, なし:24人. 既存椎体 骨折が存在した患者は48人,存在しなかった患者は 12人であった. ロモソズマブ治療以前の骨粗鬆症治 療歴は以下の通りである; ビスホスフォネート (BP): 12人, 副甲状腺ホルモン製剤から BP 切り替 え:3人、副甲状腺ホルモン製剤からデノスマブ切 り替え:1人, ビタミンD製剤:3人, カルシウム (Ca) 製剤:1人, なし:40人(いずれも治療歴の期 間については詳細不明). 全例, 骨癒合が得られるま で軟性コルセット装着とした. 骨癒合はレントゲン 側面座位像と臥位像にて評価した. その後, 胸椎と 腰椎のレントゲン検査は必要に応じて行った.また, ロモソズマブ終了時にはレントゲン側面像臥位を撮 影した. ロモソズマブ開始後, 全例でビタミン D 製剤の内服を併用した. ロモソズマブ終了後は逐次 療法としてデノスマブへ切り替えた.

レントゲン評価は仙骨を除いた80椎体で行った.

治療開始前の座位側面像と臥位側面像, 治療開始後 2.3ヶ月の座位側面像と臥位側面像および12ヶ月 後の臥位側面像を用いた. 評価は以下の3つを行っ た;1)治療開始前,2,3ヶ月後および12ヶ月後の骨 折椎体変形はSQ法を用いてGrade 0から3に分類 した。2)治療開始前と治療開始後2.3ヶ月のレント ゲンにおいて、それぞれの骨折椎体の臥位側面像と 座位側面像の椎体傾斜角(側面像にて椎体上縁を結 ぶ線と椎体下縁を結ぶ線がなす角)の差を計測し た". さらに. 2.3 ヶ月後の臥位側面像と 12 ヶ月後の 臥位側面像の椎体傾斜角の差を計測した. 3)治療開 始前、2、3ヶ月後および12ヶ月後の臥位側面像にて 骨折椎体内のガス像 (intervertebral cleft sign) の有 無を調べ、12ヶ月後の intervertebral cleft の長さを 計測した. Takahashi らの報告に準じ, 骨折椎体の臥 位側面像と座位側面像の椎体傾斜角の差が5°未満 であれば臨床的に骨癒合ありとし、コルセット脱着 許可の参考とした⁷⁾. intervertebral cleft sign を認め るものを骨癒合不全ありとした.

来院時に MRI 撮影を行った 36 症例 49 椎体の画像評価は Tsujio, Takahashi らの報告に準じ、骨折椎体を T1 強調画像 (T1WI) にて低信号限局型、低信号広範囲型、等信号の 3 群に、T2WI にて低信号限局型、低信号広範囲型、高信号限局型、高信号広範囲型、等信号の 5 群に分類した^{71,8)}.

腰椎骨密度は L1 から L4 の椎体正面像を用いて, 大腿骨骨密度は近位部全体を計測した. 骨密度と Tscore はロモソズマブ治療開始前,治療開始 6 ヶ月 後,12 ヶ月後に測定した. 骨密度増加率は治療開始 前と比較して算出した.

骨折リスク評価ツール(Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)は全例, 治療開始前に測定した. 10年間の主要な骨粗鬆症性骨折発生確率(FRAX 10-year probability of major osteoporotic fracture, %MO)と大腿骨近位部骨折発生率(FRAX 10-year probability of hip fracture, %HF)を評価した

過去に骨折椎体の経時的骨強度の増加や圧潰の増 悪が骨折椎体の骨密度を異常に増加させることが報 告されている⁹. 骨折椎体の影響を排除した骨密度の 解析結果を得るため、まず、全患者を"L1-4 あり群" (L1-4 椎体のいずれかの骨折を含む群、31 人、44 骨折椎体)と"L1-4 なし群"(L1-4 椎体の骨折を含ま ない群、29 人、39 骨折椎体)に分け、"L1-4 なし群" の骨密度、T-score、骨密度増加率を調べた、次に

表 1 骨折椎体変形の経時的変化

Semiquantitative 法を用いて各 Grade の骨折椎 体数とその経時的変化を示す.

| | 治療開始前 | 2, 3ヶ月後 | 12ヶ月後 |
|---------|-------|---------|-------|
| Grade 0 | 1 | 1 | 1 |
| Grade 1 | 26 | 12 | 12 |
| Grade 2 | 34 | 29 | 29 |
| Grade 3 | 19 | 38 | 38 |

"L1-4あり群"の各症例で、骨折椎体を除いた椎体の平均("非骨折椎体群")の骨密度、T-score、骨密度増加率を算出した、最後に"L1-4なし群"と"非骨折椎体群"の骨密度、T-score、骨密度増加率をそれぞれ合計し、全症例の骨密度、T-score、骨密度増加率とした。また、"L1-4なし群"と"L1-4あり群"間において、治療開始前の患者年齢、身長(cm)、体重(kg)、body mass index(BMI、kg/m²)、血清補正 calcium(Ca、mg/dL、補正 Ca は実測 Ca (mg/dL)+(4-albumin(g/dL)にて算出した)、血清 phosphorus(P、mg/dL)、血清 albumin(Alb、g/dL)、tartrateresistant acid phosphatase 5b (TRACP、mU/dL)、procollagen type I N-terminal propeptide(PINP、ng/mL)、25 (OH) ビタミン D (ng/mL)、%MO、%HF、腰椎および大腿骨骨密度を比較した.

Ca, TRACP および PINP について, ロモソズマブ 開始前, 6ヶ月後, 12ヶ月後の推移を調べた.

腰痛は visual analog scale (VAS, 0~10 点) を用いて, 日常生活動作は Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ, 0~24点) を用いて治療開始前から 12ヶ月の間,毎月評価した.

統計解析は SigmaPlot 14 for Windows (Microsoft Corp., Siattle, WA, USA) を使用した. 各因子の両群間の比較には Mann-Whitney U 検定を, 骨密度などの経時的変化は Wilcoxon 符号順位検定を使用し, P < 0.05 を有意差ありとした.

結 果

ロモソズマブ投与後,5症例で新規骨折が生じた.うち2例は胸椎の無症状の形態椎体骨折で,治療開始2,3ヶ月後のレントゲン検査にて指摘された.1 例は右大腿骨頚部骨折で人工骨頭置換術が行われた.1例は右恥骨骨折で,保存的に骨癒合した.もう1例はロモソズマブ投与後4ヶ月に転倒し左肘頭骨折を生じたため骨接合術が行われた.さらに転倒を繰り返し治療開始後10ヶ月にも右上腕骨外科頚骨

折が生じたが保存的に骨癒合した.治療を中断し本研究から除外した19例のうち,1例(97歳,女性)は治療開始後9ヶ月に脳出血にて死亡した.もう1例(86歳,男性)は治療開始後4ヶ月に軽い脳梗塞が生じたため,デノスマブに変更した.その他,重篤な有害事象が疑われる症例はなかった.

治療開始前、治療開始2,3ヶ月後、12ヶ月後の骨 折椎体変形の推移を表1に表す(表1). 治療開始前 と 2,3 ヶ月後の間で Grade が変化した椎体数は 80 個中26個(32.5%)であった. 治療開始前と2,3ヶ 月後間における骨折椎体変形の Grade 変化の詳細 を 示 す; Grade $1\rightarrow 2:7$ 個, Grade $1\rightarrow 3:7$ 個. Grade 2→3:12個. 2,3ヶ月後と12ヶ月後の間で Grade が変化した骨折椎体はなかった. 骨折椎体の 椎体傾斜角の推移を表2に示す(表2). 治療開始前 の座位と臥位の椎体傾斜角の差は平均 5.1° であった が、2,3ヶ月後は平均1°であった、2,3ヶ月後のレン トゲン評価にて、全症例で椎体傾斜角の差が5°未満 であり、臨床的骨癒合が得られたと判断し軟性コル セット脱着可とした. 2,3ヶ月後の臥位側面像と 12ヶ月後の臥位側面像の椎体傾斜角の間に有意差 はなく, 傾斜角の差は平均 0.3° であった. 12 ヶ月の 臥位側面像で80椎体中3椎体に小さなintervertebral cleft sign を認めた(骨癒合率 96.25%). intervertebral cleft の長さは6 mm, 12 mm, 18 mm でそれ ぞれの症例における2.3ヶ月後の臥位、座位側面像 の差は 0.6°, 3.5°, 3° といずれも 5° 未満であった. 治 療開始前の49骨折椎体のMRI分類を表3に示す (表 3). intervertebral cleft sign を認めた3椎体の うち2椎体で治療開始前に MRI 検査が行われてお り、この2椎体の MRI 分類は T1 強調低信号広範囲 型かつ T2 強調低信号限局型および T1 強調低信号 広範囲型かつ T2 強調高信号限局型であった.

全症例, "L1-4 なし群", "L1-4 あり群" ("非骨折椎体群")の3群における腰椎および大腿骨骨密度, T-score, 骨密度増加率の推移を表4に示す(表4). "対象と方法"に記したように, "L1-4 あり群"の腰椎骨密度は"非骨折椎体群"の骨密度を用いた. 3群の腰椎骨密度と T-score は全て6ヶ月後から有意に増加していた. 3群の大腿骨近位骨密度と T-score は12ヶ月後に有意差を認めた (表4).

全症例, "L1-4 なし群", "L1-4 あり群" ("非骨折椎体群")の患者背景と骨密度の比較を表 5 に示す (表5). 治療開始前の患者年齢, 身長, 体重, BMI, Ca, P, albumin, %MO, %HF の比較にて"L1-4 なし群"

表 2 骨折椎体の不安定性の推移

骨折椎体における椎体傾斜角の推移を示す. 椎体傾斜角の差が5°以上ある場合, 椎体不安定性ありとした. P値は全て Wilcoxon 符号順位検定にて解析した.

| | ①治療開始前 | ②2,3ヶ月後 | ③12ヶ月後 | P 値 ① vs ② | P 値 ② vs ③ |
|------------|----------------|----------------|----------------|------------|------------|
| A. 座位椎体傾斜角 | 14.8 ± 6.9 | 14.8 ± 7 | | P = 0.768 | |
| B. 臥位椎体傾斜角 | 9.6 ± 6.3 | 13.8 ± 6.7 | 13.7 ± 6.8 | P<0.001* | P = 0.052 |
| A と B の差 | 5.1 ± 3.3 | 1 ± 1.1 | | P<0.001* | |
| ②-Bと③-Bの差 | | | 0.3 ± 1 | | |

表 3 骨折椎体の MRI 分類

治療開始前の骨折椎体を T1 強調画像と T2 胸椎画像を用いて分類した.

| | T2 強調低信号限局型 | 低信号広範囲型 | 高信号限局型 | 高信号広範囲型 | 等信号 |
|-------------|-------------|---------|--------|---------|-----|
| T1 強調低信号限局型 | 18 | 0 | 1 | 0 | 8 |
| 低信号広範囲型 | 8 | 0 | 3 | 8 | 2 |
| 強調等信号 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

表 4 3 群の骨密度の推移

全症例, "L1-4 なし群", "L1-4 あり群"の腰椎と大腿骨の骨密度, T-score, 骨密度増加率の推移を示す. "L1-4 あり群"の腰椎骨密度は非骨折椎体の骨密度を解析した (= "非骨折椎体群"). P 値は全て Wilcoxon 符号順位検定にて解析した.

| | ①開始前 | ②6ヶ月後 | ③ 12 ヶ月後 | P 値 ① vs ② | P値 ① vs ③ | P値 ② vs ③ |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|--------------|--------------|
| 全症例 (N=60 人) | | | | | | |
| 腰椎骨密度 | 0.76 ± 0.2 | 0.83 ± 0.19 | 0.87 ± 0.18 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度 | 0.61 ± 0.11 | 0.62 ± 0.11 | 0.63 ± 0.11 | P = 0.125 | P<0.001* | P<0.001* |
| 腰椎 T-score | -2.74 ± 1.42 | -2.23 ± 1.31 | -1.99 ± 1.32 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨 T-score | -2.75 ± 0.81 | -2.73 ± 0.83 | -2.66 ± 0.82 | P = 0.068 | P<0.001* | P<0.001* |
| 腰椎骨密度増加率(%) | | 11.7 ± 14.8 | 17.4 ± 17.4 | | | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度増加率(%) | | 1 ± 6.2 | 2.1 ± 6.7 | | | P = 0.004* |
| "L1-4 なし群 "(N = 29 人) | | | | | | |
| 腰椎骨密度 | 0.69 ± 0.19 | 0.78 ± 0.17 | 0.79 ± 0.15 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度 | 0.59 ± 0.12 | 0.59 ± 0.13 | 0.6 ± 0.13 | P = 0.255 | P = 0.02* | P = 0.029* |
| 腰椎 T-score | -3.32 ± 1.36 | -2.67 ± 1.23 | -2.59 ± 1.09 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨 T-score | -2.89 ± 0.89 | -2.88 ± 0.95 | -2.82 ± 0.96 | P = 0.151 | P = 0.012* | P = 0.026* |
| 腰椎骨密度増加率(%) | | 14.9 ± 18.5 | 21.2 ± 23.5 | | | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度増加率(%) | | 0.71 ± 7.29 | 1.31 ± 8.12 | | | P = 0.28 |
| "L1-4 あり群" (N=31 人) | | | | | | |
| 腰椎骨密度 | 0.83 ± 0.19 | 0.89 ± 0.18 | 0.94 ± 0.17 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度 | 0.63 ± 0.1 | 0.64 ± 0.1 | 0.65 ± 0.09 | P = 0.312 | P = 0.01* | P = 0.002* |
| 腰椎 T-score | -2.19 ± 1.27 | -1.81 ± 1.26 | -1.47 ± 1.3 | P<0.001* | P<0.001* | P<0.001* |
| 大腿骨 T-score | -2.64 ± 0.73 | -2.6 ± 0.7 | -2.53 ± 0.67 | P = 0.211 | P = 0.018* | P = 0.002* |
| 腰椎骨密度増加率(%) | | 8.6 ± 9.22 | 14 ± 8.5 | | | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度増加率(%) | | 1.36 ± 5.09 | 2.79 ± 5.26 | | | P = 0.007* |

の患者群の方が "L1-4 あり群" の患者群より骨粗鬆症が重度である患者背景を有することが示唆され、このうち体重と%HF に有意差を認めた. "L1-4 なし群" において、治療開始前、6ヶ月後、12ヶ月後の腰椎骨密度と腰椎 T-score および12ヶ月後の大腿骨骨密度と大腿骨 T-score は "L1-4 あり群"より有

意に低かった.

TRACP, PINP および Ca の推移を図 1 に示す(図 1). TRACP は開始前から 12 ヶ月まで経時的に有意な低下を示した. PINP は開始前と比較すると 6 ヶ月後はやや高値であったが 12 ヶ月後には有意に低下していた. 補正 Ca は開始前から 12 ヶ月後までほ

表 5 "L1-4 なし群"と"L1-4 あり群"の患者背景と骨密度の比較

全症例, "L14 なし群", "L14 あり群" の患者背景と腰椎, 大腿骨骨密度と T-score の推移と, 各パラメー ターにおける "L1-4 なし群"と "L1-4 あり群"の統計学的比較を示す. P 値は全て Mann-Whitney U 検定 にて解析した.

| | ①全症例 (N=60 人) | ② "L1-4 なし群 " (N = 29 人) | ③ "L1-4 あり群 " (N=31 人) | P 値 ② vs ③ |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------|
| 治療開始時の年齢 | 80.2 ± 6.8 | 81.9 ± 6.6 | 78.7 ± 6.7 | P=0.073 |
| 身長 (cm) | 148.1 ± 8.2 | 146 ± 6.9 | 150 ± 8.9 | P = 0.054 |
| 体重 (kg) | 47.3 ± 9.2 | 44.4 ± 8.5 | 50 ± 9.2 | P = 0.018* |
| body mass index (kg/m²) | 21.4 ± 3.3 | 20.8 ± 3.7 | 22.1 ± 2.7 | P = 0.132 |
| 治療開始前 calcium(mg/dL) | 9.2 ± 0.4 | 9.2 ± 0.3 | 9.1 ± 0.4 | P = 0.476 |
| 治療開始前 phosphorus(mg/dL) | 3.4 ± 0.5 | 3.4 ± 0.5 | 3.4 ± 0.5 | P = 0.71 |
| 治療開始前 albmin(g/dL) | 3.9 ± 0.3 | 4 ± 0.3 | 3.9 ± 0.3 | P = 0.445 |
| 治療開始前 TRACP(mU/dL) | 506.6 ± 211.5 | 486.1 ± 172.3 | 525.8 ± 243.9 | P = 0.894 |
| 治療開始前 PINP(ng/mL) | 66.5 ± 32.8 | 63.1 ± 24.9 | 69.7 ± 38.8 | P = 0.819 |
| 25 (OH) ビタミン D (ng/mL) | 15.7 ± 7.7 | 15.8 ± 8.6 | 15.5 ± 6.8 | P = 0.965 |
| %MO | 32.6 ± 11.8 | 35.2 ± 12 | 30.2 ± 11.4 | P = 0.106 |
| %HF | 15.4 ± 9.9 | 18.6 ± 11.6 | 12.5 ± 7 | P = 0.016* |
| 腰椎骨密度 治療開始前(g/cm²) | 0.76 ± 0.2 | 0.69 ± 0.19 | 0.83 ± 0.19 | P = 0.002* |
| 腰椎骨密度 6 ヶ月後(g/cm²) | 0.83 ± 0.19 | 0.78 ± 0.17 | 0.89 ± 0.18 | P = 0.008* |
| 腰椎骨密度 12 ヶ月後(g/cm²) | 0.87 ± 0.18 | 0.79 ± 0.15 | 0.94 ± 0.17 | P<0.001* |
| 腰椎 T-score 治療開始前 | -2.74 ± 1.42 | -3.32 ± 1.36 | -2.19 ± 1.27 | P<0.001* |
| 腰椎 T-score 6 ヶ月後 | -2.23 ± 1.31 | -2.67 ± 1.23 | -1.81 ± 1.26 | P = 0.005* |
| 腰椎 T-score 12 ヶ月後 | -1.99 ± 1.32 | -2.59 ± 1.09 | -1.47 ± 1.3 | P<0.001* |
| 大腿骨骨密度 治療開始前(g/cm²) | 0.61 ± 0.11 | 0.59 ± 0.12 | 0.63 ± 0.1 | P = 0.211 |
| 大腿骨骨密度 6 ヶ月後(g/cm²) | 0.62 ± 0.11 | 0.59 ± 0.13 | 0.64 ± 0.1 | P = 0.178 |
| 大腿骨骨密度 12 ヶ月後(g/cm²) | 0.63 ± 0.11 | 0.6 ± 0.13 | 0.65 ± 0.09 | P = 0.044* |
| 大腿骨 T-score 治療開始前 | -2.75 ± 0.81 | -2.89 ± 0.89 | -2.64 ± 0.73 | P = 0.39 |
| 大腿骨 T-score 6 ヶ月後 | -2.73 ± 0.83 | -2.88 ± 0.95 | -2.6 ± 0.7 | P = 0.375 |
| 大腿骨 T-score 12 ヶ月後 | -2.66 ± 0.82 | -2.82 ± 0.96 | -2.53 ± 0.67 | P<0.001* |

%MO: FRAX 10-year probability of major osteoporotic fracture

%HF: FRAX 10-year probability of hip fracture

ぼ不変であった.

全症例. "L1-4 なし群" と "L1-4 あり群" の VAS および RDQ の推移を図 2 に示す(図 2). 全症例の VAS は治療開始前 7.1 ± 2.6 から1ヶ月後 4.1 ± 2.6 へ有意に低下し(P<0.001*),治療開始後3ヶ月頃よ り安定した. "L1-4 なし群"と "L1-4 あり群"の VAS も同様の傾向であった. 全症例の RDQ は治療開始 前 15.8 ± 5.4 から 1 ヶ月後 12.3 ± 5.6 へ有意に低下し (P<0.001*), 治療開始後3ヶ月頃より安定した. "L 14 あり群"も同様の傾向であったが、"L14 なし群" では RDQ は 1ヶ月で有意な改善が得られず, 2ヶ月 後に有意な改善を示した.

老察

過去にロモソズマブの国際多施設共同第 III 層臨 床試験 (FRAME 試験¹⁰⁾, ARCH 試験¹¹⁾, BRIDGE 試験¹²⁾, STRUCTURE 試験¹³⁾)が行われ, ロモソズマ ブが骨モデリング作用を介して閉経後骨粗鬆症患者 の腰椎と大腿骨頸部骨密度を増加させ、脊椎椎体骨 折や大腿骨近位骨折を含む骨粗鬆症性脆弱骨折を予 防することが証明された. 今回, 我々は新鮮骨粗鬆 性椎体骨折のある重度骨粗鬆症患者にロモソズマブ を用いた. SQ 法によるレントゲン評価では, 治療開 始後2,3ヶ月までに Grade 変化を伴う椎体圧潰進 行を認めた椎体は全体の32.5%であったが、治療開 始後2,3ヶ月から12ヶ月後までの間で圧潰が進行 した椎体はなかった. さらに、椎体傾斜角の評価に おいても2,3ヶ月以降に椎体不安定性を認めた椎体 はなかった. 80 骨折椎体中3 椎体(3.75%)で12 ヶ 月後のレントゲンで小さな intervertebral cleft を有 していたが、これらの3椎体でも椎体不安定性は明 らかでなかった. 但し, 受傷時の MRI 分類において 骨癒合不全が生じやすいと予測される T2 強調低信 号広範囲型や T2 強調高信号限局型^{71,8)}は少数(49) 椎体中3椎体)であったことより、もともと遷延治 癒の可能性が低い症例が多く含まれていたことも高 い骨癒合率の一因であると思われた. 先の第 III 層 臨床試験にて. 腰椎骨密度増加率はロモソズマブ投

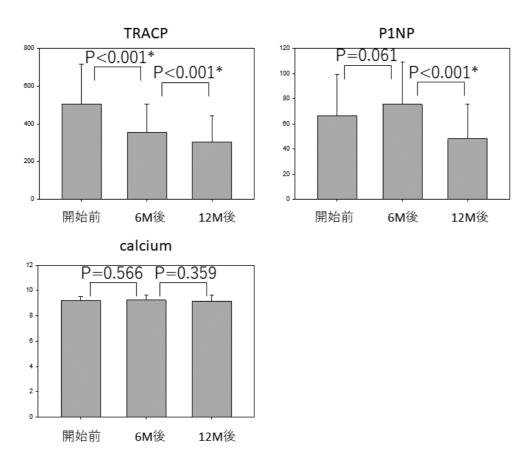


図1 TRACP. P1NP. calcium の推移

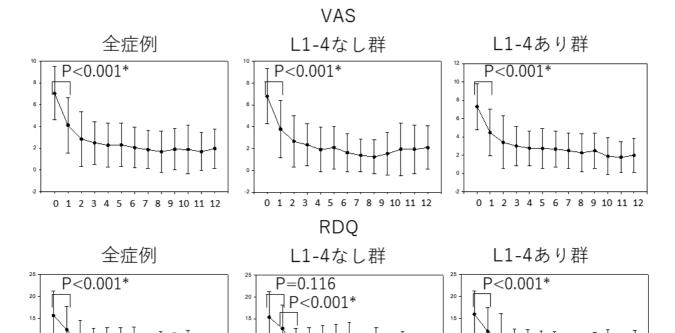
TRACP: tartrate-resistant acid phosphatase 5b, PINP: procollagen type I N-terminal propeptide

P値は全て Wilcoxon 符号順位検定にて解析した.

与 6 ヶ月後が 7.2~9.7%, 12 ヶ月後が 9.8~13.7% と 報告されている10)~13). 当スタディでは正確な腰椎骨 密度測定のために骨折椎体の影響を受けない "L1-4 なし群"と"非骨折椎体群"の骨密度を用いて全症 例の腰椎骨密度を算出した(表 4, 5). その結果, 骨 密度増加率は6ヶ月後が11.7%、12ヶ月後が17.7% であり、過去に報告された骨密度増加率よりやや高 値であった. 患者背景や治療開始前の骨密度を比較 検討したところ, "L1-4 なし群" の患者群の方が "L 14あり群"の患者群よりも骨粗鬆症が重症であった (表 5). これはロモソズマブ投与後の RDQ の改善に おいて、"L1-4 なし群"の方が "L1-4 あり群" より日 常生活動作の改善が遅れることにも反映されていた (図2). 12ヶ月後の腰椎骨密度増加率は "L1-4なし 群"が21.2%, "非骨折椎体群"が14%と解離してい るにも関わらず、実際の骨密度増加量は "L1-4 なし 群"と"非骨折椎体群"の間でほとんど変わってい ない(0.1 vs 0.11). つまり、骨密度増加率はベースラ インの骨密度の値に影響されることが示唆された. よりベースラインの骨密度が低い群、つまりより重 症な骨粗鬆症群の方が骨密度増加率は大きくなると

考えられ、このベースラインの骨密度の相違が過去の報告と当院の報告の骨密度増加率の違いを反映している可能性が挙げられる。しかし、当スタディでは骨密度増加率の標準偏差の開きが大きく、これは症例数が少ないことが影響している可能性も考えられた。さらに、当スタディは新鮮椎体骨折後の症例を評価しており、骨折椎体を排除して腰椎骨密度を評価してはいるが、隣接椎体を含む骨性架橋の形成や骨折後の後弯増強に伴う隣接椎体への力学的負荷が隣接椎体の腰椎骨密度増加に加担している可能性も無視できないと思われた。一方、大腿骨近位骨密度増加率は治療開始後12ヶ月で有意差を認めるものの、腰椎骨密度と比較して軽度であり、過去の報告と矛盾しなかった100~130.

FRAME 試験では PINP はロモソズマブ投与後 2 週までに大きく増加してその後徐々に低下し、骨吸収マーカーは治療開始前から 12 ヶ月にかけて経時的に低下することが報告されている10. 当院の結果においても P1NP と TRACPの経時的変化は FRAME 試験における骨形成/吸収マーカーの一連の動きと同様の傾向を示しており、これはロモソズ



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

図 2 全症例, "L1-4 なし群", "L1-4 あり群"の VAS および RDQ の推移

VAS: visual analog scale, RDQ: Roland-Morris Disability Questionnaire P 値は全て Wilcoxon 符号順位検定にて解析した.

マブの骨モデリング効果を支持する結果であった. また当院の補正 Ca の結果より, 少なくともビタミン D 製剤を併用することでロモソズマブの副作用の一つである低カルシウム血症は予防できることが示唆された.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

ARCH 試験にて、重篤な心血管系事象の発現率は ロモソズマブ投与後の方がアレンドロネート投与後 より多かったと報告されている(2.5% vs 1.9%)11). -方,2020年に公表されたデータによると、ロモソズ マブを使用中に脳卒中が生じた患者の割合は100人 中 0.16 人. 虚血性心疾患が生じた割合は 100 人中 0.1 人であり、これは日本の一般人口における脳卒中 (100人中0.4人) や虚血性心血管疾患の割合(100 人中 0.17 人) より低かったと報告されている14). 最近 の調査でも、ロモソズマブ投与後1年以内に生じた 重篤な心血管系有害事象は204人のうち1人(100 人中 0.5 人) に軽度の脳梗塞が生じたのみであった と述べられている15). 我々はロモソズマブ投与中に 2 例の脳卒中の症例を経験したが、一人は97歳の女 性でもう一人は86歳の男性であり、高齢者の自然経 過として発生した脳卒中の可能性も高く, ロモソズ マブとの明らかな関与は不明である.

当スタディの limitation として、単施設による後ろ向き研究であること、コントロール群がないこと、症例数が 60 例と比較的少ないこと、骨密度増加率における標準偏差の開きが大きいこと、治療前に椎体骨癒合不全となることが予想される症例が多く含まれていないことなどが挙げられる.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

結 語

新鮮骨粗鬆性椎体骨折を伴う骨粗鬆症患者へのロモソズマブ投与は骨密度を有意に増加させたことより,ロモソズマブは新鮮骨粗鬆症性椎体骨折を伴う重度骨粗鬆症治療の有力候補として挙げられる.

利益相反

本論文に関連し開示すべき利益相反はなし.

倫理委員会承認

野村整形外科倫理委員会 No. 001 にて承認された.

Informed Consent 所得の有無

あり

文 献

- Iihara N, Ohara E, Bando Y, et al: Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database. Biol Pharm Bull. 2019; 42: 778-785
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al: Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. EMBO J. 2003; 22: 6267-6276
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al: Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014; 370: 412-420
- Hegde V, Jo JE, Andreopoulou P, et al: Effect of osteoporosis medications on fracture healing. Osteoporos Int. 2016; 27: 861-871
- 5) Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al: American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. Endocr Pract. 2020; 26 (Suppl 1): 1-46
- 6) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8: 1137-1148
- Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, et al: Predicting delayed union in osteoporotic vertebral fractures with consecutive magnetic resonance imaging in the acute phase: a multicenter cohort study. Osteoporos Int. 2016; 27: 3567-3575
- 8) Tsujio T, Nakamura H, Terai H, et al: Characteristic radiographic or magnetic resonance images of fresh osteoporotic

- vertebral fractures predicting potential risk for nonunion: a prospective multicenter study. Spine (Phila Pa 1976). 2011; 36: 1229-1235
- Krege JH, Miller PD, Lenchik L, et al: New or worsening lumbar spine vertebral fractures increase lumbar spine bone mineral density and falsely suggest improved skeletal status. J Clin Densitom. 2006; 9: 144-149
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 375: 1532-1543
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med. 2017; 377: 1417-1427
- 12) Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al: A Phase III randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of romosozumab in men with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 3183-3193
- 13) Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390 (10102): 1585-1594
- Takeuchi Y: Romosozumab and cardiovascular safety in Japan. Osteoporos Sarcopenia. 2021; 7: 89-91
- 15) Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, et al: Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. Bone Rep. 2021; 14: 101068

1232

Clinical Outcome of Romosozumab for Fresh Osteoporotic Vertebral Fracture

Hiroshi Nomura Shigeharu Nomura

Nomura Orthopaedic Clinic

Abstract

Introduction: Herein, we investigated the clinical outcomes of patients with osteoporosis at high risk of fractures who were treated with romosozumab following fresh osteoporotic vertebral fractures (OVFs).

Methods: This study included 60 patients with osteoporosis who underwent romosozumab treatment at our clinic and whose follow-up period was >12 months. The bony union of the fractured vertebrae was diagnosed with a vertebral segmental angle (VSA) of the fractured vertebrae in the lateral views of the spine on regular radiographs, both in lateral and sitting positions, and the presence of an intervertebral cleft sign (ICS) in the lateral position 12 months after the treatment. To measure the correct bone mineral density (BMD) of the lumbar spine, all patients were divided into 2 groups: the "L1-4" group, comprising patients with L1, 2, 3, or 4 OVFs, and the "non-L1-4" group, comprising patients without L1-4 OVFs. The average BMD of the nonfractured vertebrae of L1, 2, 3, or 4, excluding the fractured vertebrae, was calculated in the "L1-4" group. The corrected BMD was then calculated using the values in the "non-L1-4" group and those of the nonfractured vertebrae in the "L1-4" group. Clinical assessment was measured using a visual analog scale (VAS) and the Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ).

Results: The difference between the lateral and sitting positions in VSA was within 5° in all cases and revealed excellent vertebral stability of the fractured vertebrae within 2-3 months of treatment. The ICS examination revealed that the bony union rate was 96.3% 12 months after the treatment. The BMD of the lumbar spine at 6 and 12 months and the proximal femur at 12 months were considerably higher than those before treatment. The BMD of the lumbar spine increased by 11.7% and 17.4%, and that of the proximal femur increased by 1% and 2.1% at 6 and 12 months, respectively. The VAS and RDQ of all patients considerably improved within 1 month of treatment.

Conclusions: Treatment with romosozumab considerably increased the BMD of the lumbar spine and proximal femur.

Key words: Romosozumab, fresh osteoporotic vertebral fracture, bone mineral density