

氏名	大保 拓也
(ふりがな)	(おおぼ たくや)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第5号
学位審査年月日	令和3年7月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Biologic Agents Preserve the C-2 Pedicle in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Imaging Study Using Three-Dimensional Computed Tomography (生物学的製剤は関節リウマチ患者の C-2 椎弓根を維持する：3D-CT を用いた比較画像研究)
論文審査委員	(主) 教授 佐浦 隆一 教授 大須賀 慶悟 教授 荒若 繁樹

学位論文内容の要旨

《背景》

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) 患者は頸椎病変の罹患頻度が高く、四肢麻痺による機能障害を生じるだけでなく、生命予後にも影響を及ぼすため、外科治療の適応となることが多い。一般的に RA 頸椎病変の手術は、環軸椎間固定術、後頭頸椎間固定術、頸椎後方固定術など、Instrumentation を用いた固定術が選択されることが多い。その際、軸椎椎弓根螺子 (C-2 pedicle screw : C-2PS) は刺入後の力学的固定強度が大きく、Instrumentation を用いた頸椎固定手術の際に重要なアンカーとなる。しかし、C-2PS の刺入は方向を誤ると椎骨動脈 (Vertebral artery : VA) を損傷する危険性がある。VA 損傷は時に致命的となり得るが、RA では環軸関節破壊などにより C-2PS の刺入経路が狭

くなるため、C-2PS 刺入時の VA 損傷リスクが健常者よりも高いと報告されている。

従来の抗リウマチ薬は RA による関節破壊の進行を抑制することは困難であったが、2000 年以降に使用されるようになった生物学的製剤 (Biologic agent : BA) は、RA の関節炎を強力に沈静化させるのみでなく、抗炎症作用を介した間接的効果、抗サイトカイン作用を介した直接的効果により RA の関節破壊を抑制し、結果として関節周囲の骨組織の自然修復を促す可能性も報告されている。しかし、BA が頸椎病変に与える影響を調査した報告はない。そこで、本研究では、RA 患者の C-2 骨形態を 3 次元再構築 CT 画像で評価し、頸椎固定術において重要なアンカーとなり得る C-2PS の刺入経路に BA が及ぼす影響を検討した。

《対象・方法》

当院整形外科、またはリウマチ膠原病内科に通院中で、環軸椎を含む頸椎 CT 検査歴がある RA 患者の CT 画像を撮影日が新しいものから連続して過去に遡って調査した。最終的に、BA が 1 年以上投与されている RA 患者 50 名 (BA+群 : 男性 11 例、女性 39 例、平均年齢 69.3 歳) と BA 未使用 RA 患者 50 名 (BA-群 : 男性 12 例、女性 38 例、平均年齢 68.1 歳) を対象とした。

患者背景として、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、罹病期間、RA stage (Steinbrocker 分類)、血液検査所見、BA 投与期間、ステロイド (Prednisolone : PSL) やメトトレキサート (Methotrexate : MTX) 投与量、骨粗鬆症治療薬使用の有無 (ビスホスフォネート、副甲状腺ホルモン製剤) を抽出した。次に比較検討項目として、ナビゲーションシステムのプランニングソフトウェア (iPLAN Spine Software version 3.0.6, BrainLAB AG, Munich, Germany) により 3 次元再構築された CT 画像を用いて、皮質骨から逸脱することなく刺入できる C-2PS の最大径 (Maximum screw diameter : MSD) を計測し、体格差補正のために、C-3 椎体の前後径を椎体サイズの指標とした Screw-vertebra ratio (MSD [mm] / C-3 椎体前後直径 [mm]) を算出した。

なお、臨床的には C-2PS は 4mm 径を刺入することが最も一般的であるため、MSD が 4mm

以下の椎弓根をNarrow Pedicle、4mmより大きい椎弓根をWide Pedicleとし、その割合も調べた。また、環軸関節破壊の程度を3次元再構成CT画像で評価して3段階に分類し、以上の項目に関してBA+/-群の2群間の差違を統計学的手法を用いて検討した。

《結 果》

BA+群のMSDおよび体格差で補正したScrew-vertebra ratioは、BA-群に比べて両者とも有意に大きかった(MSD;BA+群 6.00mm、BA-群 5.13mm、 $p < 0.001$ /Screw-vertebra ratio ; BA+群 0.375、BA-群 0.306、 $p < 0.001$)。MSDに直接関連する椎弓根径およびC-2PSの経路決定因子として間接的に関連する環軸関節破壊の程度を検討したところ、BA+群ではMSD \leq 4mmであるNarrow Pedicleの割合は有意に少なく(BA+群 19%、BA-群 32%、 $p = 0.035$)、また、環軸関節破壊の程度もBA+群がBA-群に比して軽度であった($p < 0.001$)。さらに、BA+群内でサブグループ解析を行ったところ、Wide Pedicle群(MSD $>$ 4mm)はNarrow Pedicle群(MSD \leq 4mm)に比べて、RAの罹病期間は短く($p = 0.015$)、BAもRA診断後早期から導入されていた($p = 0.031$)。一方、椎弓根径の減少や骨破壊に関与する骨粗鬆化について調べるため、BA-群内での骨粗鬆症治療薬のMSDに対する影響を検討したところ、骨粗鬆症治療群ではMSDが維持される傾向が見られたが、統計学的に有意差はなかった($p = 0.080$)。

《考 察》

RA患者のC-2PS経路が狭くなる原因は、環軸関節の破壊や蛇行するVAによって粗鬆化した椎弓根が圧迫され椎弓根の細小化が起こるためと考えられているが、本研究の結果からBAはRAの環軸関節破壊や骨粗鬆症進行を抑制することによってC-2PS経路を維持する可能性が示された。

RAの環軸関節破壊は、多くの場合、環軸関節のRA滑膜炎による横靭帯の機能不全に伴う環椎前方亜脱臼(Atlantoaxial subluxation : AAS)から始まるが、一旦、AASが生じると頸部の運動に伴う正中環軸関節や外側環軸関節への機械的ストレス、頸部前屈位で頭

部にかかる重力モーメントなどの要因も加わって RA の活動性とは関係なく経時的に AAS が進行するため、AAS が生じる前に BA 導入など強力な治療実施が望ましいと報告されている。

本研究でも過去の報告と同様に、BA を RA 診断後早期に開始した患者では C-2PS 経路が保たれていることが明らかとなった。一方、RA の罹病期間と C-2PS 経路の減少に関連が認められたことから、BA が開始されても RA の疾患コントロールが不完全であったり、BA 開始時にすでに環椎横靭帯が弛緩、または破壊され AAS が生じている患者は、BA 投与開始後も RA の罹病期間に応じて C-2PS 経路が小さくなる危険性が高いことが示された。

前述の VA の蛇行が粗鬆化した椎弓根部に影響し、C-2PS 経路が狭小化するという仮説に基づくと、骨粗鬆症治療薬は骨の粗鬆化を防ぎ C-2PS 経路を維持できる可能性がある。しかし、骨粗鬆症非治療群と比較して、骨粗鬆症治療群の MSD は保たれていたが、2 群間に統計学的有意差はなかった。RA 患者の骨粗鬆症の進行は、RA の病勢のみならず、年齢や性別、ステロイド薬使用歴など、さまざまな影響を受けるため、骨粗鬆症治療薬が頸椎の形態の変化に及ぼす影響については今後、さらなる研究が必要であると考えている。

《結 論》

BA は RA による環軸関節破壊を抑制することでリウマチ性頸椎疾患の固定手術において重要なアンカーとなり得る C-2PS の経路を維持することができる。特に、C-2PS の経路維持のためには RA 診断後早期からの BA 導入が重要である。一方、RA 頸椎の骨粗鬆化に対する骨粗鬆症治療が C-2PS 経路に与える影響は現時点では明確ではなく、さらなる研究が必要である。

論文審査結果の要旨

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) に起因する頸椎病変の手術では、力学的強度が高い軸椎椎弓根螺子 (C-2 pedicle screw : C-2PS) はアンカーとして重要である。しかし、RA では環軸関節破壊などにより C-2PS の刺入経路が狭くなるため、刺入された C-2PS の逸脱による椎骨動脈 (Vertebral artery : VA) 損傷のリスクが高くなることが報告されている。近年、使用されるようになった生物学的製剤 (Biologic agents : BA) は、従来の抗リウマチ薬よりも関節炎を強力にコントロールして RA の関節破壊を抑制できることが示されているが、頸椎病変に対する効果は不明である。

そこで申請者は、RA 患者の C-2 骨形態を 3 次元的に評価し、C-2PS 経路に BA が及ぼす影響を調査した。環軸椎を含む CT 画像が撮影されている RA 患者を BA が投与されている患者 (BA+群) と投与されていない患者 (BA-群) に分け、ナビゲーションシステムのプランニングソフトウェアを用いて 3 次元画像で挿入できる C-2PS の最大径 (Maximum screw diameter : MSD) を計測した。また、通常刺入する C-2PS 径 (4mm) を基準に、MSD が 4mm 以下の椎弓根を Narrow Pedicle、4mm より大きい椎弓根を Wide Pedicle としてその割合を調査した。

その結果、BA+群の MSD が有意に大きく、Narrow Pedicle の比率が少ないこと、BA+群の中でも Wide Pedicle 群は RA の診断から BA 初回投与までの期間が有意に短かったことを明らかにした。そして、申請者はその理由として、BA が RA の環軸関節破壊や骨粗鬆症進行を抑制することで、蛇行する VA の圧迫により生じる椎弓根の細小化を防ぐ可能性を考察している。申請者は今回、BA 未使用下での骨粗鬆症薬が C-2PS 経路に与える影響を明らかにすることはできなかったが、BA を早期導入した患者は C-2PS 経路が保たれていたことを示し、頸椎病変の進行の面からも早期の BA 導入が望ましいことを提言した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

World Neurosurgery

149: e42-e50, 2021 May

doi: 10.1016/j.wneu.2021.02.096.