

平成 26 年 2 月 24 日

高齢者骨粗鬆症患者脊椎固定に対する多血小板血漿 (platelet-rich plasma : PRP)、 テリパラチド (ヒト副甲状腺ホルモン) 使用による骨癒合促進効果に関する多 施設・前向きランダム化・臨床研究

研究代表者

千葉大学 大学院医学研究院 整形外科 講師 大鳥精司

共同研究者

千葉大学 大学院医学研究院 整形外科 大学院 久保田剛

千葉大学 大学院医学研究院 整形外科 助教 折田純久

千葉大学 大学院医学研究院 整形外科 特任助教 山内かづ代

千葉大学 大学院医学研究院 整形外科 教授 高橋和久

[まとめ]

高齢者骨粗鬆症患者の脊椎固定術は、骨癒合不全を伴い治療に難渋する。本研究では骨癒合を促進させる因子である、テリパラチド、多血小板血漿 (platelet-rich plasma : PRP) を用いて脊椎固定術の骨癒合を検討した。その結果、インプラント+局所骨群の骨癒合までの期間は平均 8.0 ヶ月、インプラント+局所骨+ テリパラチド群、インプラント+局所骨+ PRP 群では平均 6.0 ヶ月であった。有意を以て、テリパラチド、PRP 使用は、骨癒合を短縮させた。以上の結果はテリパラチド、PRP 使用は、高齢者骨粗鬆症患者の脊椎固定術への有用性を示した。

1、研究の目的

高齢化社会に伴い、腰部脊柱管狭窄症に罹患している患者数は 500 万人以上と推定されている。保存療法で軽快しない場合、手術療法が選択される。脊椎不安定性がある場合、インプラントと腸骨採骨による自家

骨移植を用いた固定術が併用される。しかしながら、腸骨の採骨部痛、骨癒合の遷延等の成績不良例が存在し、その結果再手術が 5-10%に施行され治療に難渋する。現在のところ米国ではこれらを克服すべく脊椎固定術に Bone morphogenetic protein が使用されるが非常に高価であり、また、癌化の問題点等、本邦での使用は認可されていない。

骨粗鬆症薬として本邦に導入された、テリパラチド (ヒト副甲状腺ホルモン製剤) は、骨質、骨密度を上昇させる一方で、骨形成としての作用が強いことが知られている。多血小板血漿 (platelet-rich plasma : PRP) は様々な作用を有することが知られている。特に、血小板の α 顆粒中には、創傷治癒に効果的な成長因子が多く含まれて、局所に移植することによって組織再生を促進する事が報告されている。しかしながら、脊椎固定の骨癒合に使用した報告は少ない。本

研究は容易な自己血採血のみであり、また、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチとして千葉大学医学部に平成 21 年 3 月に認可された。以上より本臨床試験は脊椎固定術の際、局所骨（脊椎の除圧時の骨）にテリパラチドもしくは、PRP を添加することで、骨癒合の促進と、臨床成績の向上、副作用を明らかにすることを目的としている。

2、研究の方法と経過

2-1 選択基準

インフォームド・コンセントにより同意を得られた患者で、疾患名は腰部脊柱管狭窄症であった。30 症例（3 群に）に本試験を行った前向き非盲検ランダム化試験である。臨床治験部により、割付因子*（年齢、性別）を用いた最小化法により症例を以下の 2 群に割り付けた。

- (1) インプラント+局所骨群、
(1) インプラント+局所骨群+テリパラチド皮下注射（1 2 か月間）、
(2) インプラント+局所骨+自己血 400ml から作成した PRP 群であった。

2-2 テリパラチド注射

20 μ g のテリパラチドを手術 3 か月前から術後 9 カ月の計 1 2 か月間用いた。

2-3 PRP の採取と手術方法

当日に自己血 400ml 採取し、遠心分離（800G : 3 分、3750G : 6 分）で PRP を採取した。手術の際に、PRP に 1/10 量のトロンビンと 5%CaCl₂ を添加しフィブリンゲル状の PRP を作成し直接術野に添加した。PRP 作

成時の血球成分は術後戻し輸血とした。

2-4 臨床成績（有害事象を含む）

手術後の骨癒合能、臨床成績（腰痛、下肢痛）、有害事象を検討した。また、術後外来通院期間は 2 年とした。

評価項目：

- (1) 主要評価項目

主評価項目はレントゲン、CT による骨癒合であった。

- (2) 副次的評価項目（Secondary endpoint）

腰痛、下肢痛スコアに関して Visual analogue scale（VAS）を用いた。

- (3) 有害事象

合併症は、感染、発熱、臓器機能障害等であり、術後 2 週まで体温測定と血液検査を行った。

2-5 倫理的観点

人権への配慮として被験者の秘密保護に十分配慮すること、安全性・不利益への配慮として有害事象発生時の対処方法は速やかに適切な診察と処置を行うこととした。

3、研究の成果

3-1 患者選択

3 群 30 症例で年齢、症状、画像所見において有意差はなかった（ $p>0.05$ ）。

3-2 テリパラチド注射

全ての患者で 1 2 か月の投与を行い、有害事象は無かった。

3-3 PRP の作成

インプラント+局所骨+ PRP 群、20 症例にて PRP を作成した。全症例において固形で、鑷子で把持可能な良好な PRP を作成可能であった。すべての症例で術野に移植した。

3-4 臨床成績（有害事象を含む）

骨癒合判定では、インプラント+局所骨群の骨癒合までの期間は平均 8.0±1.5 ヶ月、インプラント+局所骨+テリパラチド群の骨癒合までの期間は平均 5.5±1.5 ヶ月、インプラント+局所骨+ PRP 群では平均 6.2±1.5 ヶ月であった。有意にインプラント+局所骨+テリパラチド群、インプラント+局所骨+ PRP 群で短縮していた ($p<0.05$)。インプラント+局所骨+テリパラチド群とインプラント+局所骨+ PRP 群では有意差が無かった

($p>0.05$)。VAS による疼痛の評価では 3 群に有意差はなかった ($p>0.05$)。有害事象では、3 群共に感染、発熱、臓器機能障害等はなかった。

3-5 倫理的観点

倫理的観点で問題となる事象はなかった。

4、今後の課題

本研究の結果、成長因子を多量に含んだ PRP を作成可能であり、脊椎固定術の際、局所骨に PRP を添加することで、骨癒合の促進が認められた。PRP 中の血小板濃度は、血液中の約 13 倍、骨形成に関与する PDGF、TGF β に関しては血中の約 50 倍の濃度であった。PRP を使用するに当たり、感染、発熱、臓器機能障害等の有害事象はなかった。さらにテリパラチドを用いても骨癒合の促進が認められた。しかしながら PRP は作成

後数時間程度と寿命が短く用事調製が必要であるため、汎用性として問題点を残した。PRP の持つこのような問題点を克服するため、PRP を凍結乾燥することで長期保存を可能とする凍結乾燥 PRP 等の開発が必要であろう。

5、研究成果の公表

1. Kamoda H, Ohtori S, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, Sakuma Y, Oikawa Y, Kubota G, Orita S, Eguchi Y, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, Hatano M, Takahashi K. The effect of platelet-rich plasma on posterolateral lumbar fusion in a rat model. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jun 19;95(12):1109-16. doi: 10.2106/JBJS.L.00320.
2. Kamoda H, Yamashita M, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, Eguchi Y, Orita S, Sakuma Y, Oikawa Y, Inoue G, Ozawa T, Toyone T, Wada Y, Takahashi K, Ohtori S. Platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite for lumbar interbody fusion promoted bone formation and decreased an inflammatory pain neuropeptide in rats. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 Sep 15;37(20):1727-33.
3. Kubota G, Ohtori S, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, Sakuma Y, Oikawa Y, Orita S, Eguchi Y, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, Takahashi K. Efficacy of platelet-rich plasma in posterolateral lumbar fusion: A clinical randomized controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 in submission.