

氏名	檜山 秀平
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 844号
学位授与年月日	令和 5年 2月 9日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	単純 X 線画像での骨欠損長と偽関節予測スコアを組み合わせることで、 脛骨骨幹部骨折の遷延癒合を予測できるか？
論文審査委員	(委員長) 教授 秋山 達 (委員) 教授 菅原 斉 教授 松木 充

論文内容の要旨

1 研究目的

脛骨骨幹部骨折は一般的な長管骨骨折であり、年間発生率は1万人あたり2~20人とされている。そのうち偽関節率は5%と報告され、頻度の高い合併症となっている。治療費においても、遷延癒合もしくは偽関節を合併した脛骨骨幹部骨折は問題なく治療を完遂できた場合に比べて約11,000アメリカドル以上コストがかかるとされている。そのため、遷延癒合や偽関節を予測するいくつかの方法論が報告されてきた。しかし、これまでの予測ツールは術後数か月経過した時点での仮骨形成に応じて遷延癒合・偽関節を予測するため、治療介入のタイミングを逃したり、予測精度がやや低いことなどの問題が議論されていた。そんな中 2016年に、脛骨骨幹部開放骨折患者に対して髄内釘手術を行った後の単純 X 線写真正面・側面像における骨欠損部位の大きさから偽関節率を予測する Radiographic apparent bone gap (RABG) と脛骨骨幹部骨折髄内釘手術患者における術前併存疾患と患者背景、髄内釘術後所見のスコアから偽関節リスクを予測する nonunion risk determination score (NURDS) が報告された。それぞれの偽関節予測精度は高くないものの術前後早期にリスクを簡便に評価し治療につなげていくことができる報告であった。本研究の目的は RABG と NURDS を組み合わせることで、脛骨骨幹部骨折に対して一般的な手術治療である髄内釘による手術加療を行った患者の遷延癒合リスクを精度高く予測することができるかを検討することである。

2 研究方法

2006年4月から2019年9月までの間に脛骨骨幹部骨折を生じ、12カ月以上フォローアップできた患者を対象とした後ろ向き観察研究 (retrospective cohort study) を実施した。RABG、NURDS を測定できなかった患者はならず、遠方への転院などでフォローできなかった症例、フォロー中に筋骨格系疾患と関連がなく死亡した症例、ギプス固定による保存治療や髄内釘以外のインプラントで内固定手術を行った症例は除外した。

179例の脛骨骨幹部骨折患者から65例の患者が除外基準に従って除外され、最終的に脛骨骨幹部骨折に対して髄内釘で治療した114例(116肢)を対象とした。

脛骨骨幹部骨折は Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO)/Orthopedic Trauma Association (OTA) 分類に従って分類し、開放骨折は Gustilo Anderson 分類に従って分類した。

その他評価項目として骨癒合までの期間、骨折部位、RABG、および NURDS (受傷機転、骨折型、術後皮質骨接触率、性別、開放骨折の有無、米国麻酔科学会クラス、C 型慢性肝炎ウイルス感染/ヒト免疫不全ウイルス感染/糖尿病既往の有無、皮弁を要するコンパートメント症候群の有無によるスコアリング) を用いた。遷延癒合の定義として、米国食品医薬品局 (FDA) に従い、手術後に治癒の兆候がなく、最低 6 ヶ月間骨癒合が得られない期間が持続する骨折とした。

3 研究成果

脛骨骨幹部骨折 114 例の男女比は 85 例 (74.6%) : 29 例 (25.4%)、年齢は中央値 46.5 (IQR : Interquartile Range 28 - 63) であった。AO/OTA 分類により、タイプ A59 例、タイプ B43 例、タイプ C14 例に分類された。閉鎖骨折は 43 例 (37%)、開放骨折は 73 例 (63%) であった。開放骨折は Gustilo-Anderson 分類により grade I 18 例、grade II 17 例、grade IIIA 25 例、grade IIIB 13 例と分類された。骨癒合率は 85% (99 例)、遷延癒合率は 15% (17 例)、追加手術が必要であった偽関節は 4% (遷延癒合 17 例中 5 例) であった。全体の中央値(IQR)は、RABG : 3.0 (2.0 - 6.0)、NURDS : 6.0 (5.0 - 7.0) であり、骨癒合群・遷延癒合群それぞれの RABG 中央値(IQR) は、骨癒合群 : 2.75 (2.0 - 19.5)、遷延癒合群 : 8.5 (5.75 - 29.0) であり、両群間に有意差が認められた ($P < 0.001$)。骨癒合群・遷延癒合群でそれぞれの NURDS 中央値(IQR)は、骨癒合群 : 6.0 (4.0 - 7.0) 遷延癒合群 : 7.0 (6.0 - 8.0) であり、NURDS も両群間に有意差が認められた ($P < 0.001$)。

ROC 曲線を解析した結果、5.0 mm 以上の RABG は有意な遷延癒合の予測因子であることが示され (オッズ比 [OR] : 1.28、95% confidential interval [CI] : 1.13-1.45、 $P < 0.001$)、NURDS が 8.0 点より大きい場合も、有意な遷延癒合予測因子になることがわかった (OR : 1.55、95%CI : 1.12-2.15、 $P = 0.0084$)。

RABG のカットオフ値 5.0 mm を本症例に適用した場合、RABG の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 82.3%、76.0%、36.8%、96.2% となり、NURDS のカットオフ値である 8.0 を適用した場合、NURDS の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 47.1%、82.0%、30.8%、90.1% であった。さらに、RABG と NURDS の値がそれぞれのカットオフ値より高い場合の感度と陽性的中率はそれぞれ 90.0% と 56.3% であり、RABG と NURDS の値がそれぞれのカットオフ値より低い場合の特異度と陰性的中率はそれぞれ 90.1% と 98.5% であった。一方、NURDS のみがカットオフ値以上 (RABG はカットオフ値未満) の場合の感度は 20.0%、陽性的中率は 15.3% であり、NURDS のみがカットオフ値未満 (RABG はカットオフ値以上) の場合の特異度は 62.1%、陰性的中率は 69.2% であった。

4 考察

本研究の結果、RABG と NURDS の組み合わせは、脛骨骨幹部骨折に対して髓内釘固定術後の遷延癒合の予測に寄与し、これまでの報告よりも正確に骨癒合を予測できる可能性があることがわかった。

RABG は脛骨骨幹部開放骨折のみを対象にした研究で、骨欠損の数値が 25 mm を超えると、

60 %以上の症例が偽関節となる可能性が報告されている。NURDS は0~5、6~8、9~11、>12点の場合、それぞれ2 %、22 %、42 %、61 %の症例が偽関節となる可能性があるとして報告されている。本研究ではRABG > 5 mm、NURDS > 8点がカットオフ値として示されたが、原著と異なる点として、本論文では開放骨折だけでなく閉鎖骨折も症例に加えていること、症例の割合ではなくカットオフ値を算出していることで原著と数値が大きく異なっていると考えられる。実際の症例を考慮した場合も、単純X線画像で25 mmの骨欠損をそのままにして手術を終了することは考えにくく本論文の数値の方が臨床に沿った数値であると考えられる。RABGとNURDSを組み合わせて術直後に解析した場合、感度、特異度、陰性的中率がこれまでの報告よりも高いことが判明した。一方、RABG、NURDSのどちらかがカットオフ値以上、どちらかがカットオフ値未満の場合、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率がそれぞれ低下することも分かった。特にRABGがカットオフ値を超えるかどうかに応じて数値が大きく変化するため、NURDSよりもRABGをより良い指標として考える必要がある。

これらの結果より、脛骨骨幹部骨折の遷延癒合の予測には、脛骨髄内釘固定術直後のRABGを中心にNURDSを組み合わせて評価することで、術後数ヶ月の時間を要する従来の方法論よりも早期かつ正確に遷延癒合を予測できる可能性があると考えられた。術後すぐにRABGとNURDSを評価することで、遷延癒合リスクが高い患者を特定し、慎重にフォロー継続を行うことができるようになる。その結果、術後早期から骨癒合を促進するための治療介入の検討を行い、追加の外科的治療介入なしに骨癒合を獲得する可能性を高めることができる。一方、骨癒合する可能性が非常に高いと考えられる症例に対しては、外来でのフォロー間隔をあけて、画像検査の頻度も少なくすることで患者負担を軽減できると考えられる。

最も重要なことは、癒合遅延のリスクそのものを軽減することであるのは間違いない。しかし、最適な治療を行っても遷延癒合症例は発生してしまうことが少なからずあるため、高リスク症例に対する早期治療介入を検討したり低リスク症例の負担を軽減することができるのは、患者・医療者どちらにとっても非常に有益であると考えられる。

5 結論

手術直後にRABGとNURDSの評価を組み合わせることで、術者は遷延癒合リスクが高い患者を特定し、これらの患者の慎重なフォローアップと追加治療の検討を早期から行うことができると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は後方視的解析手法を用いて、単純レントゲン画像から脛骨骨幹部骨折の骨癒合遷延傾向を予測する方法を明らかにすることを目的として解析した結果の報告である。脛骨骨幹部骨折において偽関節もしくは骨癒合遷延傾向はしばしば問題となり、予測対応することができれば実臨床において患者に対する利益は大きなものとなる。既存の予測因子を組み合わせより精度の高い方法を生み出そうとすることについて、新規性や独創性はやや劣るものの、臨床上の意義は高く十分に学位に値する。問題点としては主に統計学的処理の精密性の欠落、記載方法がデータの恣意的処理ととられかねない点、偽関節傾向が明らかになった症例に対する具体的な対応方法についての記載不十分などが挙げられる。これらの点は十分に修正可能なものであり、学問的価値を損なうものではない。よって、各審査員から提示された修正点に対し真摯に対応することで十分合格に値すると考える。修正論文をもって、学位論文として合格することを認める。審査員 A・B の意見と審査委員長からの意見を記載するので、できる限り対応すること。対応困難なものについてはその理由を付記してください。

審査員 A 檜山秀平氏 学位審査意見

1. 表 3 で、RABG(+)、NURDS(-)の特異度、陰性的中率、RABG(-)、NURDS(+)
の感度、陰性的中率を記載してください。
2. RABG(±)、NURDS(±)4 群が、各々何例含まれるのか記載してください。その割合をみて、RABG(+)、NURDS(-)群、RABG(-)、NURDS(+)
群を今後どのように対応すべきか、将来展望として記載ください。
3. スライドで説明されたように RABG、NURDS カットオフ値以下では、過度な検査、加療は必要ないことを明記ください。
4. 今回は、ふたつの基準を用いているため、RABG、NURDS の結果より凌駕しているとは言えません、その点を考慮して、修正ください。

今回の研究は、デザインから結果が想像できるものと思います。しかし、今回は結果から恣意的に表現したと誤解されます。檜山先生自身が、今回の研究を通じて、研究デザインの重要性和結果に対して真摯に向き合うことを理解していただければと思います。しかし、症例数が少ないなりに自身で検討し、*journal of orthopaedic science* に掲載され、その努力は評価に値します。よって、学位論文としての可否については、秋山教授にお任せします。

審査員 B 檜山秀平氏 学位審査意見

Major Points

1. スタディデザインが、**Single Center Retrospective Cross-sectional study (Observational study)**なので、”**STROBE (STROBE Statement) Statement**” に則って記載す

る必要があります。

<https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE-Japanese.pdf>

- タイトルまたは抄録のなかで、試験デザインを一般に用いられる用語で明示して下さい。
- 変数：RAGB, NURDS の説明変数を文章で明記して下さい。
- **Primary outcome** を明示してください。
- バイアス：**Primary outcome** の判定者が誰で、盲検化されているかを明示して下さい。
- 交絡因子（年齢、栄養状態：アルブミン、腎不全：BUN・クレアチニン・透析、骨粗鬆症、Ca・P代謝など、内服薬、骨折原因、腓骨骨折の合併の有無など）をどのように排除したのかどうかを記載して下さい。
 - 研究サイズについては、効果量で述べているが、**G-power** のどのプラットフォームを使用したのか、用いた変数を明記してください。
- 2. ノンパラメトリック解析なので、**T** 検定ではなく、**U** 検定し、平均値と標準偏差ではなく、中央値と四分位範囲を記載してください。
- 3. 頻度については、**Fisher** 検定または χ^2 検定している筈ですので明示して下さい。
- 4. **RAGB, NURDS** の説明変数の欠損値の扱いについて記載してください。**RAGB, NURDS** の説明変数の中央値と四分位範囲または頻度を追記して下さい。
- 5. 一般化可能性については、**TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis)**を参考（チェックリスト：<chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.tripod-statement.org/wp-content/uploads/2020/01/primarycarevol2no4TRIPOD.pdf>, 原著：<https://www.tripod-statement.org/>) に、可能であれば内的妥当性と外的妥当性を検証してください。

内的妥当性：Bootstrap 法で検証

外的妥当性：2019年10月以降のデータセットを作成し検証

- 6. **RAGB** と **NURDS** とを合わせた **ROC** がどのようになるのかを示して下さい。その際、ロジスティック回帰分析で掲載すべきパラメーター（切片、回帰係数(β)、**SE**(β)、**z** 値、**p** 値、オッズ比、95%信頼区間、**AUC** (C 統計量)、**AUC** の 95%信頼区間) を記載して下さい。

Minor Points

- 1. **IRB** の承認番号を追記してください。
- 2. **Funding** について追記してください。
- 3. **Journal of Orthopaedic Science** の **Figure 2** または **Figure 3** のどちらかは誤りではないでしょうか。

Journal of Orthopaedic Science に **Accept** された論文なので、学位論文としての可否については、委員長の秋山教授にお任せします。

審査委員長の意見

統計学的には審査員 A・B の内容で言い尽くされていると思います。整形外科医が実際にこの計算式を用いて骨癒合遷延が予測された場合の対応方法と、実際の対応症例があればその提示をお願いいたします。それに付随して PTH 製剤などの使用や骨移植、偽関節手術などの治療を行った症例があれば症例数、骨癒合傾向に対する影響を示してください。

試問の結果の要旨

発表内容と統計学的な問題など、内容自体は学位論文において述べたことと同じである。諮問においては発表におけるデータ提示が恣意的にデータを解釈しているように見える点、統計学的な解析の問題、骨癒合遷延傾向が明らかになった場合の対応方法が述べられていない点などが指摘された。発表において申請者もそれらの問題点は認識できており、発表における質疑応答は真摯であったと評価できる。また、発表内容の学問的な価値に関しては論文において述べたように十分価値のあるものである。よって、試問そのものは合格であり、試問において指摘された内容を学位論文として最終的に修正することで合格とすることでよいと思われる。