

氏 名	なかしま みつはる 中島 光晴
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 873 号
学位授与年月日	令和 6 年 12 月 23 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	骨折治療における低出力超音波パルス照射療法のアドヒアランス不良に関する患者要因-後ろ向き観察研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 松 村 正 巳 (委 員) 教 授 秋 山 達 教 授 菅 原 斉

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

骨折はありふれた疾患であり、50 歳以上の女性では 3 人に 1 人、男性では約 5 人に 1 人が罹患する。骨折治療の目的は、速やかに骨癒合を獲得し、患者を早期に日常生活や仕事へ復帰させることである。多くの骨折は自然に骨癒合するが、さまざまな原因により骨癒合が遅延する場合（遷延癒合）や、最終的に骨癒合しない場合（偽関節）もあり、骨折患者全体の 5～10%が遷延癒合や偽関節になるといわれている。遷延癒合や偽関節になると、骨折部の慢性的な痛みや機能障害が残存し、日常生活や仕事への復帰が妨げられる。そのため、骨癒合を促進させ、骨癒合期間を短縮させることが骨折治療において大変重要である。

骨癒合を促進させる手段として、患者指導の他に超音波治療や体外衝撃波などの補助療法があり、その中で現在最も使用されているのが低出力超音波パルス（low-intensity pulsed ultrasound, 以下 LIPUS）照射療法である。LIPUS 照射療法は超音波による微細な機械的刺激が細胞内で生化学的反応を引き起こし、骨再生と血管新生を促すことで骨癒合を促進する。受傷から間もない新鮮骨折に対しては骨癒合までの期間を短縮する目的で、遷延癒合や偽関節に対しては骨癒合を得る目的で使用されている。

LIPUS 照射療法は、痛みや合併症がほとんどなく、入院の必要もないため、患者だけでなく医師にとっても実施しやすい。非侵襲的で利便性の高い治療ではあるが、患者主体の治療法であるため、確実にその効果を発揮するための注意点が二つある。一つ目は、医師が想定しているよりアドヒアランスが悪い場合があることである。超音波を照射し忘れても骨折部の痛みが増強するわけではないため、患者は治療効果を実感しにくく、アドヒアランスが悪化しやすい危険性がある。二つ目は、骨折部位に適切に照射できていない場合があることである。超音波は治療器から直線的に照射され、放射状に照射されることはない。そのため、骨折部を正確にマーキングすることが重要であるが、正確なマーキングができていないことも多い。

アドヒアランスに関する先行研究で LIPUS の使用率が 72%を超えると骨折治癒促進効果が得られたが、それ未満では効果が得られなかったと報告されている。アドヒアランスの向上は治療効果に直結するため、カレンダー機能を搭載し患者自らが毎日使用率を確認できる新機種が開発された。この新機種を用いることで旧機種よりもアドヒアランスが向上できたとの報告がある。し

かし、新機種を使用してもアドヒアランスが不良の症例を経験した。アドヒアランス不良に関する患者要因を明確に把握できれば、さらなるアドヒアランスの向上につながると予想されるが、詳細に検討されていない。本研究の目的は LIPUS 照射療法におけるアドヒアランス不良の患者要因を明らかにし、LIPUS 照射療法の治療効果をより一層高めることである。

## 2 研究方法

本研究は後ろ向き観察研究であり、2010 年 1 月から 2019 年 5 月までの間に自治医科大学付属病院で四肢長管骨に対する手術後に LIPUS 照射療法を受けた患者 129 名を対象とした。除外基準を満たした 33 名を除き、最終的に 96 名を分析対象とした。LIPUS の使用率を基にアドヒアランスを評価し、72%以上を良好群、72%未満を不良群とした。その 2 群間において、下記の評価項目を比較検討した。評価項目は年齢、性別、保険請求項目、使用部位（上肢/下肢）、使用期間、自己負担の有無、生活環境（独居/同居）、機種（新機種/旧機種）、通院習慣の有無、職業（定職・学生/無職）とした。カテゴリー変数はフィッシャー検定、連続変数はマン・ホイットニー U 検定を用いて単変量解析を行った。さらに、単変量解析で有意差があった変数を説明変数として多変量解析を行った。

## 3 研究成果

96 名中、良好群は 74 名、不良群は 22 名であった。良好群、不良群、全症例の LIPUS の使用率の中央値はそれぞれ 95%、47%、および 91%であった。不良群の年齢の中央値は良好群と比べて有意に低く（28 歳対 54 歳、 $P<0.001$ ）、通院習慣の無い患者の割合も不良群で有意に高かった（ $P=0.024$ ）。その他の要因には有意差はなかった。LIPUS の機種に関しても、不良群の方が良好群より旧機種を使用する割合が高かったが（91%対 73%）、有意差はなかった。多変量解析は、単変量解析で有意差があった年齢と通院習慣の有無で行った。その結果、年齢がアドヒアランス不良の唯一の独立した要因であることが分かった（オッズ比：8.570、95%信頼区間：2.770～26.50）。ROC 曲線解析によると、年齢のカットオフ値は 41 歳であり、ROC 曲線下面積は 0.752（95%信頼区間：0.622～0.882）であった。さらに超音波骨折治療法と難治性骨折超音波治療法における良好群と不良群の単変量サブ解析を行った。どちらも、不良群の年齢の中央値は良好群よりも有意に低かったが、他の要因に有意差はなかった。

## 4 考察

本研究の結果、LIPUS 照射療法におけるアドヒアランス不良の患者要因は若年者と関連があり、その年齢のカットオフ値は 41 歳であることが示された。

先行研究において、アドヒアランスと治療効果は直結することが報告されている。アドヒアランス向上を目的とした新機種の導入により、アドヒアランスが有意に向上したとの報告がある。本研究では機種間に有意差は認められなかったが、新機種は旧機種よりも高い使用率を示しており、新機種の導入はアドヒアランス改善の手段として有効である可能性がある。

糖尿病患者が行うインスリン療法も自宅で患者自身が毎日実施する治療であり、治療効果を実感しにくい点で LIPUS 照射療法と類似している。先行研究によれば、若年者、糖尿病に関する知識の欠如、社会的地位の低さがインスリン療法におけるアドヒアランス不良の要因であり、若年者は高齢者と比べて糖尿病に対する病識が低いため、アドヒアランスが低かったのではないかと考

察されている。

LIPUS 照射療法においても、若年者の治療への関心の低さがアドヒアランスの低さに影響している可能性がある。意識調査の結果、照射を面倒に感じる、あるいは照射の時間帯が不定期である患者は若年者に多いことが示された。しかし、若年者は働き盛りの世代であり、骨癒合の達成のみならず、達成までの時間も非常に重要である。早期に骨癒合を獲得し、迅速に社会復帰することが求められるため、若年者のアドヒアランスを向上させ、より効果的に骨癒合を促進することは臨床的に介入すべき課題である。一方で、本研究では年齢がアドヒアランスの独立した因子であると示されたものの、年齢のみでアドヒアランスを評価するには限界があり、個々の患者背景をより詳細に把握し、多角的に分析する必要があると考えられる。

LIPUS 照射療法への意識を高め、アドヒアランスを向上させるためには、患者教育が重要である。定期的な外来診察の中で X 線画像の変化を丁寧に説明し、治療効果を実感させることで、患者のモチベーションを高めることが必要である。LIPUS 照射療法にエコーを活用することは、アドヒアランス向上と骨折部への適切な照射の両面で非常に有用である。従来、照射部位のマーキングには X 線撮影や透視が使用されてきたが、エコーを利用することで正確な照射が可能となり、骨癒合率が改善することが報告されている。

## 5 結論

骨折治療における LIPUS 照射療法のアドヒアランス不良の患者要因は若年者と関連があり、その年齢のカットオフ値は 41 歳であった。

# 論文審査の結果の要旨

## 論文の内容

本研究は、長管骨骨折患者への LIPUS 照射療法導入における、アドヒアランス不良の要因を明らかにすべく実施された。結果としてアドヒアランス不良は、患者が若年であることと関連していた。しかし、アドヒアランス不良が治療結果に影響を及ぼしていたかについては明らかにならなかった。

## 評価とそれに対する応答

内容は既に論文として *J Orthop Sci* 誌に受理されている ( *J Orthop Sci* 28; 2023: 239-43 )。評価したのは、タイトル、研究方法の記述、統計、研究結果から述べられることと、その限界等であった。以下にそのポイントを示す。

- ・タイトルに研究デザイン（後ろ向き観察研究）を追記することを求めた。  
→「骨折治療における低出力超音波パルス照射療法のアドヒアランス不良に関する患者要因-後ろ向き観察研究」と修正された。

・研究結果である若年者のアドヒアランス不良が臨床において問題であるという具体的な根拠を挙げていただくよう求めた。

→ 考察に追記がされた。

・アドヒアランス不良が多い若年者でありながらアドヒアランス良好であった症例に関する因子と、高齢者でありながら不良であった症例に関する因子はいかなるものか考察するように求めた。

→ 考察に追記がされた。

・臨床においてアドヒアランス不良の患者にどのような現実的な対応をするのかについて問うた。

→ これからの解決すべき課題であるとの返答であった。

・アドヒアランス良好群では、骨融合まで期間短縮や遷延癒合、偽関節が減ったといった臨床的意義があったのか問うた。

→ アドヒアランスの良好および不良と骨癒合促進効果との関連を統計的に検討しようと試みたが、本研究では臨床的意義について十分に示すことができなかった。

・研究結果の一般化の限界については、述べられておらず追記を求めた。

→『本研究では内的・外的妥当性の検証ができておらず、特定の集団における関連性を調査したものであり、他の集団にも適用可能かどうかを判断するにはさらなる研究が必要である』と追記がされた。

・患者背景の各項目について、さらなる限り詳しい説明を求めた。

・解析に用いられた統計手法について幾つか問い、追記を求めた。

→ それぞれ追記された。

## 結 論

上記の修正および追記が必要と判断し、中島氏へフィードバックした。指摘に沿って適切に改変され合格とした。

## 試問の結果の要旨

### 発表の内容

本研究は、長管骨骨折患者への LIPUS 照射療法導入における、アドヒアランス不良の要因を明らかにすべく実施された。結果としてアドヒアランス不良は、患者が若年であることと関連していた。しかし、アドヒアランス不良が治療結果に影響を及ぼしていたかについては明らかにならなかった。

## 具体的質疑とそれに対する応答

以下に一部を示す。

- ・LIPUS 照射療法のアドヒアランス良好群では、骨融合まで期間短縮や遷延癒合、偽関節が減少したのか問うた。

→アドヒアランスの良好および不良と骨癒合促進効果との関連を統計的に検討しようと試みたが、その傾向は示すことができなかったとのことであった。

- ・研究結果から明らかにできることについて幾つか確認した。

→適切に返答された。

## 合否の判断

中島氏は質問に対し、真摯かつ適切に答えられた。研究結果から分かることの限界はあったものの、試問は合格とした。