

平成 30 年 4 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19994

研究課題名(和文) 思春期特発性側弯症患者の3D椎体形態解析による椎体変形の可逆性についての検討

研究課題名(英文) In vivo 3D imaging analysis of plasticity of vertebral deformities in patients with adolescent idiopathic scoliosis

研究代表者

牧野 孝洋(Makino, Takahiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40724373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)： 思春期特発性側弯症では椎体形態の非対称性を認める。その機序の解明のため、3D骨形態解析を行った。

特発性側弯症患者の椎体隅角の輪状骨端の出現率に左右非対称性があり、凹側での骨端核の出現率は凸側に比べ低いことが明らかとなった。また、椎体の非対称性を、思春期特発性側弯症の後方矯正固定術前と術後と比較すると、側弯の矯正に伴って椎体の非対称性は改善されるが、頂椎付近では改善されにくいことが明らかとなった。思春期特発性側弯症と筋原性側弯症の骨形態を比較した結果、筋原性側弯症の椎体変形すなわち側弯変形の二次的変化として生じうる変形より、思春期特発性側弯症の椎体変形は強いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)： Our researches were aimed to reveal the mechanism of vertebral body deformities in patients with adolescent idiopathic scoliosis (AIS) by in vivo three-dimensional morphometric analysis. The appearance rates of the ossification center in the epiphyseal ring were lower at the concave side than at the convex side, except in the end vertebrae in AIS patients. This difference was more apparent around the apical vertebrae. The wedge deformity of vertebral bodies showed a reshaping potential towards a symmetrical configuration in the region other than end and apex, although no plasticity of the vertebrae was observed in the apical region even in skeletally immature patients with AIS. When compared to the wedging of the vertebral bodies around apical vertebrae in the major curve in neuromuscular scoliosis, which was caused by asymmetric loading, the wedge deformities in both the main and compensatory curves in AIS were more severe than would be expected.

研究分野： 整形外科

キーワード： 思春期特発性側弯症 三次元 骨形態 椎体 非対称性 CT 可逆性

1. 研究開始当初の背景

思春期特発性側弯症(AIS)患者における椎骨の非対称性に関しては、これまで椎弓根の形態を中心にいくつか報告されてきた。本研究代表者らは成人腰椎変性側弯症の患者においても左右の椎弓根に非対称性があることを見出し、椎弓根に対する荷重の左右非対称性による変化と推察した(Makino T, et al. J Neurosurg Spine 2012. 17: 256-22)。このように、側弯症においては椎骨にかかる荷重が左右非対称であったり、椎骨が存在する空間に左右差が生じたりするため、椎骨の非対称性が二次的に生じている可能性がある。

もし側弯症矯正手術による脊柱配列の改善および椎体の成長スペースの確保によって術後椎体の成長が生じ、凹側・凸側で椎体形態の変化に差が生じたりするのであれば、椎体の変形は外的要因からもたらされた二次的な事象である可能性があり、逆に術後も椎体の形態の変化が生じないのであれば、もともと椎体に部分的な(左右非対称な)成長が抑制されるような因子が内在している可能性がある。

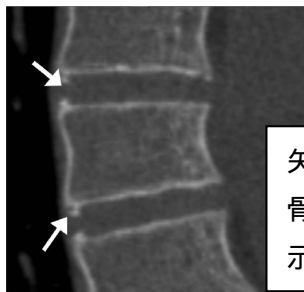
もし AIS において椎体形態の非対称性の可逆性の有無が明らかになれば、原因が明らかではない AIS の病態解明の一助となることが期待される。また、AIS に対する保存治療は現時点では装具治療のみであるが、本研究の結果から個々の椎体変形の可逆性を推察できるようになれば、装具治療の適応判断に対する一つの基準となりうる可能性がある。さらには成長しにくい椎体の特徴が明らかとなれば、手術加療における矯正すべき椎体の特定や、手術時期および手術範囲の決定の一助となる可能性がある。

2. 研究の目的

骨成熟前に AIS に対して外来で経過観察している症例、および矯正固定術を施行した症例の CT データから 3D 骨モデルを作成し、術後の椎体形態変化を検討すること、ならびに原因の明らかな筋原性側弯症の椎体形態と AIS の椎体形態を比較することで、荷重不均衡が椎体変形的主要原因である筋原性側弯と AIS の椎体変形の差異を明らかにすること。

3. 研究の方法

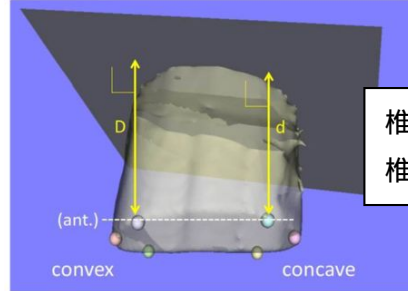
AIS(Lenke 分類 type1 または type2)に対し後方矯正固定術を施行した女児 29 名の術前 CT から、3D 再構成によって各椎体の前



矢印が骨端輪骨化核出現を示す

額断を作成し、椎体前方、椎体中央、椎体後方各々における椎体隅角の骨端輪骨化核の出現の有無を判定した。側弯凹側と側弯凸側に分類し、カーブの部位(主胸椎カーブ、腰椎カーブ)各々において側弯凹側凸側で骨端輪骨化核の出現頻度の差を比較検討した。

AIS に対し後方矯正固定術を施行した女児で、手術時の Risser grade が 3 以下の骨未成熟な患者 10 名を対象に、術直後・術後 1



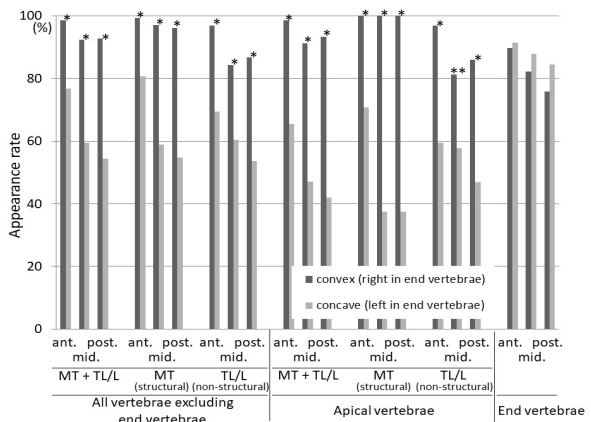
椎体高計測法と、椎体高比(VHR=d/D)

年の CT から椎体の 3D 骨モデルを作成し、側弯の凹側凸側における椎体高を椎体前方、椎体中央、椎体後方各々で計測。椎体の局在や手術によるカーブの矯正度による術前後の椎体高の凹側凸側比の変化の差異を比較検討した。

AIS に対し後方矯正固定術を施行した女児で、手術時 Risser grade3 以下の骨未成熟な患者 13 名と、筋原性側弯症 (Duchenne 型筋ジストロフィー) に対し後方矯正固定術を施行した男児 (いずれも Risser3 以下の骨未成熟な患者) 12 名を対象に、術前の CT から側弯の頂椎およびその頭側・尾側椎体の 3D 骨モデルを作成し、側弯の凹側凸側における椎体高を椎体前方、椎体中央、椎体後方各々で計測。両疾患の椎体高の凹側凸側比の差異を比較検討した。

4. 研究成果

骨端輪骨化核の出現率は、
 ・側弯の終椎を除いた椎体カーブの可撓性によらず凸側(convex)に比べ凹側(concave)の方が有意に出現率が低かった。
 ・側弯の終椎凹側・凸側とも出現率に差はなかった。



このことは、側弯のカーブ内において、左右非対称な椎体成長が起きていることを示唆していた。これは、椎体に対する荷重不均衡が一つの要因と考えられた。

側弯矯正に対する保存療法の一つに装具療法があるが、装具の効果によって側弯の矯正がなされると、荷重不均衡が是正されることで椎体成長の左右差が抑制される可能性がある。よって、骨端輪骨化核の評価が装具の治療効果判定の一助になりうる可能性があると考えられた。

椎体の凹側凸側の椎体高比（VHR:凹側[concave]椎体高/凸側[convex]椎体高）は以下のような結果であった。

・終椎

椎体の前方、中央、後方いずれにおいても術前後の椎体高比に変化なかった。

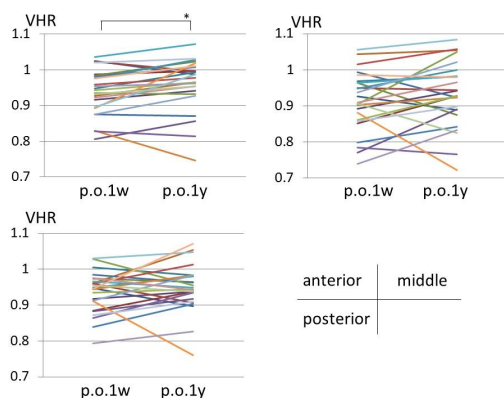
・頂椎

椎体の前方、中央、後方いずれにおいても術前後の椎体高比に変化なかった。

・その他の椎体

椎体前方において、椎体高比は術後1年に近づくように増加した。椎体中央においても有意差はないも、同様の傾向を示した。

その他の椎体（終椎・頂椎以外）の術直後-術後1年のVHRの推移

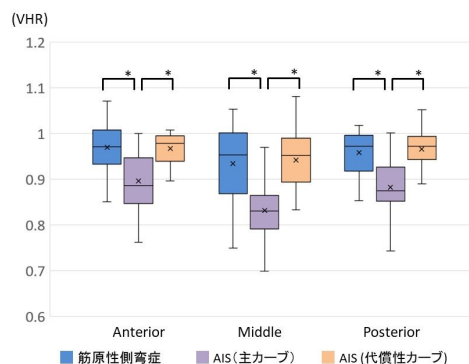


これらの結果から、AISにおける椎体変形の可逆性は、変形の強い頂椎では骨未成熟であっても失われていることが示唆された。すなわち、荷重不均衡が強い頂椎ではその二次的变化として骨成長能が失われている可能性がある。一方で、近年AISの疾患感受性遺伝子の中には骨格の異常をきたす働きをもつと考えられるものも報告されており、頂椎での変化は椎体そのものの内的な変化（一次的な変化）である可能性もあり今後の検討が必要である。

椎体の凹側凸側の椎体高比（VHR:凹側[concave]椎体高/凸側[convex]椎体高）は、椎体の前方、中央、後方いずれにおいても、筋原性側弯症に比べAISの主カーブでは有意に小さく、椎体の非対称性はAISの方が顕著

であった。また、これらのカーブの可撓性は同等であった。

一方、AISの代償性カーブでは、可撓性は



筋原性側弯症よりも大きかったにも関わらず、椎体のいずれの部位においても筋原性側弯症とVHRに差はなかった。

筋原性側弯症の椎体変形は椎体にかかる荷重不均衡によって生じる二次的变化と考えられ、側弯発症からの期間は筋原性側弯症とAISは大きな差異がないと考えられる。よって、両疾患の骨形態の差異はAISに特異的な変化によってもたらされている可能性がある。本研究の結果、筋原性側弯に比べ、側弯の頂椎付近ではAISでは椎体の非対称性が強かったが、このことは荷重不均衡のみならず、何らかの一次的な要因が関与している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Makino T, Sakai Y, Kashii M, Takenaka S, Sugamoto K, Yoshikawa H, et al. Differences in vertebral morphology around the apical vertebrae between neuromuscular scoliosis and idiopathic scoliosis in skeletally immature patients: A three-dimensional morphometric analysis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2017;18(1). doi: 10.1186/s12891-017-1801-0. (査読あり)
2. Makino T, Kaito T, Sakai Y, Takenaka S, Sugamoto K, Yoshikawa H. Plasticity of vertebral wedge deformities in skeletally immature patients with adolescent idiopathic scoliosis after posterior corrective surgery. BMC Musculoskeletal Disorders. 2016;17(1):1-9.doi:10.1186/s12891-016-1287-1. (査読あり)

3. **Makino T**, Kaito T, Sakai Y, Kashii M, Yoshikawa H. Asymmetrical ossification in the epiphyseal ring of patients with adolescent idiopathic scoliosis. Bone and Joint Journal. 2016;98(5):666-71. doi: 10.1302/0301-620X.98B5.37133. (査読あり)
4. **Makino T**, Kaito T, Kashii M, Iwasaki M, Yoshikawa H. Low back pain and patient-reported QOL outcomes in patients with adolescent idiopathic scoliosis without corrective surgery. SpringerPlus. 2015;4(1). doi: 10.1186/s40064-015-1189-y. (査読あり)

[学会発表](計 8 件)

1. **Takahiro Makino**, Takashi Kaito, Yusuke Sakai, Shota Takenaka, Masafumi Kashii, Hideki Yoshikawa, Kazuomi Sugamoto. A 3D Morphometric Analysis In The Difference Of Vertebral Morphology Around Apical Vertebrae Between Neuromuscular Scoliosis And Idiopathic Scoliosis. The ORS Annual Meeting. Mar 19-22, 2017. San Diego, US.
2. **牧野 孝洋**, 坂井 勇介, 柏井 将文, 菅本 一臣, 海渡 貴司. 筋原性側彎症と特発性側彎症における頂椎近傍椎体形態の比較 3次元骨モデルによる解析. 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2016.4.14-16 千葉.
3. **牧野 孝洋**, 海渡 貴司, 坂井 勇介, 柏井 将文, 村瀬 剛, 吉川 秀樹, 菅本 一臣. 筋原性側彎症と特発性側彎症における頂椎近傍椎体形態の比較 - 3次元骨モデルによる解析 -. 第 10 回日本 CAOS 研究会. 2016.3.24-25 犬山.
4. **Makino T**, Kaito T, Kashii M, Sugiura T, Sugamoto K, Yoshikawa H. Plasticity of wedge deformities of vertebral bodies in skeletal immature patients with adolescent idiopathic scoliosis who treated corrective spinal surgery. EUROSPINE 2015. Sep 2-4, 2015 Copenhagen.
5. **Makino T**, Kaito T, Kashii M, Sugiura T, Yoshikawa H. Asymmetric appearance in the ossification center of ring apophysis in patients with adolescent idiopathic scoliosis (Lenke type 1). EUROSPINE 2015. Sep 2-4, 2015 Copenhagen.
6. **牧野 孝洋**, 海渡 貴司, 松尾 庸平, 杉浦 剛, 柏井 将文, 村瀬 剛, 菅本 一臣, 吉川 秀樹. 骨未成熟な思春期特発性側

彎症において後方矯正固定術が椎体の形態に与える影響. 第 88 回日本整形外科学会学術総会. 2015.5.21-24 神戸.

7. **牧野 孝洋**, 海渡 貴司, 杉浦 剛, 柏井 将文, 岩崎 幹季. 思春期特発性側彎症 (Lenke type 1) における凸側凹側の椎体骨端輪骨化核の左右差. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会. 2015.4.16-18 福岡.
8. **牧野 孝洋**, 海渡 貴司, 杉浦 剛, 松尾 庸平, 柏井 将文, 岩崎 幹季, 菅本 一臣. 骨未成熟な思春期特発性側彎症において後方矯正固定術が椎体の形態に与える影響. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会. 2015.4.16-18 福岡.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧野 孝洋 (Makino Takahiro)

大阪大学大学院医学系研究科・器官制御外科学 (整形外科)・助教

研究者番号: 40724373

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

海渡 貴司 (Kaito Takashi)

大阪大学大学院医学系研究科・器官制御外科学 (整形外科)・助教

武中 章太 (Takenaka Shota)

大阪大学大学院医学系研究科・器官制御外科学 (整形外科)・助教

坂井 勇介 (Sakai Yusuke)

大阪大学医学部附属病院・リハビリテーション科・医員

吉川 秀樹 (Yoshikawa Hideki)

大阪大学理事・副学長