

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16657

研究課題名(和文) 思春期特発性側弯症患者の3D骨形態解析による椎体内骨密度左右差の可逆性の検討

研究課題名(英文) Laterality and plasticity of bone mineral density in vertebral bodies of 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：思春期特発性側弯症患者の3D骨形態解析による、椎体内骨密度左右差の可逆性の有無を検証した。椎体内骨密度の左右差が遺伝的要素に代表される一時的な変化であれば、椎体の配列異常から生じる椎体荷重不均衡を外的に是正しても、椎体内骨密度の左右差の是正は生じないということになるが、本研究の結果から外科的手術によって椎体配列が是正されることによって椎体内骨密度の左右差も是正された。すなわち、本研究の結果から、椎体内骨密度の左右差は椎体に対する荷重不均衡による二次的な要素が主であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年様々な遺伝的因子と側弯症の関連が報告され、骨形成にかかわる遺伝子発現に同一椎体内でも左右差があるといった報告もある。一方、実際に手術といった椎体に対する力学的負荷の変化が椎体の骨密度左右差に影響を与えるかどうかについては本研究が初めての報告である。

椎体内骨密度の左右差が一時的な変化であれば、椎体の配列異常から生じる椎体荷重不均衡を外的に是正しても、椎体内骨密度の左右差の是正は生じないということになるが、本研究の結果から外科的手術によって椎体配列が是正されることによって椎体内骨密度の左右差も是正された。すなわち、椎体内骨密度の左右差は椎体に対する荷重不均衡による二次的な変化と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this retrospective study was to investigate changes in the asymmetrical distribution of bone mineral density (BMD) in each vertebral body up to 1 year after posterior spinal corrective fusion surgery (PSF) in patients with adolescent idiopathic scoliosis (AIS). We analyzed 75 vertebrae within the non-instrumented lumbar spines of 27 female AIS patients who underwent PSF. The BMDs of the vertebral bodies were calculated from 1-week and 1-year postoperative quantitative computed tomography scans. The relationship between the asymmetrical distribution of BMD and the perioperative changes in spinal alignment were analyzed. Our results imply that the laterality of BMD in each vertebral body was changeable and disc wedging was significant factor for the laterality of BMD. Therefore, the laterality of BMD in each vertebral body in AIS patients was a plastic phenomenon, was deemed a secondary change due to external loading, and was related to the amount of disc wedging.

研究分野：整形外科学

キーワード：思春期特発性側弯症 骨密度 椎体 可逆性

### 1. 研究開始当初の背景

思春期特発性側弯症 (AIS) の患者において、椎体の骨密度減少が認められることが報告されている。また、側弯の凸側凹側で、同一椎体の中においても骨密度に左右差が生じ、凹側で骨密度が高いことが報告されている。一方で、AIS の原因についてはいまだ多くの部分が不明であり、この骨密度減少や骨密度の左右差が遺伝的背景による一次的な変化であるのか、彎曲によって椎体にかかる荷重不均衡による二次的な変化であるのか、また経時的に変化するものなのかについて、いまだ明らかにはなっていない。近年、AIS における骨密度減少は側弯進行の危険因子であるとも報告されており、椎体骨密度やその左右差の経時的な変化を明らかにすることは、AIS の自然経過や、装具治療および矯正手術後の側弯進行の予測にとって重要な指標となりうる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は AIS における椎体骨密度や椎体内骨密度の左右差の経時変化を、三次元 (3D) 骨形態解析を用いて詳細に検討することにより、側弯症治療に新たなエビデンスを確立することである。

### 3. 研究の方法

2017年2月～2019年8月に当科で AIS に対し後方矯正固定術を施行した女性のうち、手術時年齢が10歳～20歳であった連続30例を対象とした。このうち定量的CTを評価可能であった27例を調査した。これらの症例の、手術にて内固定材を刺入しなかった腰椎の椎体を抽出した。抽出椎体は合計75椎体であった。

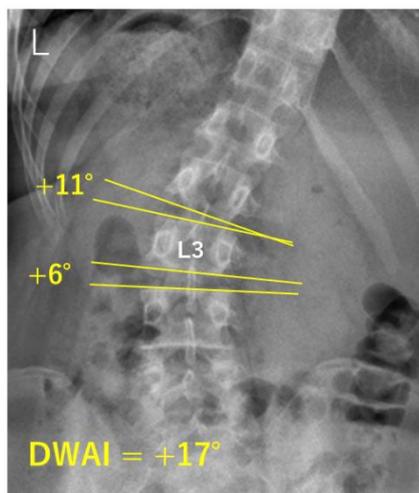
#### ① 患者背景

手術時年齢、術前 BMI、固定最尾側端椎体 (LIV) 高位、について診療録から調査した。

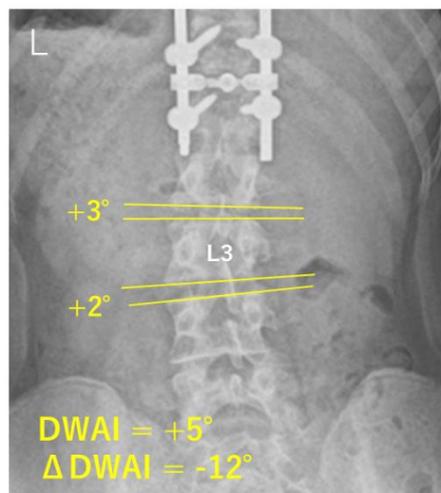
#### ② 画像評価 (単純X線)

側弯症の Lenke 分類、術前および術後1年の主胸椎カーブ・胸腰椎/腰椎カーブにおける Cobb 角、術前 Risser grade を評価した。

また、椎間板楔状角 (椎間板を挟んだ上位および下位椎体終板のなす角、左開きを+と定義) を、LIV より遠位の各椎体で計測した。さらに、disc wedging angle index (DWAI) を各椎体の上位椎間板楔状角と下位椎間板楔状角の和と定義し、腰椎の非固定椎体についてそれぞれ計測した (下図)。周術期の DWAI の変化量 ( $\Delta$  DWAI = 術後1年の DWAI - 術前の DWAI) を計算した (下図)。



Pre-operation

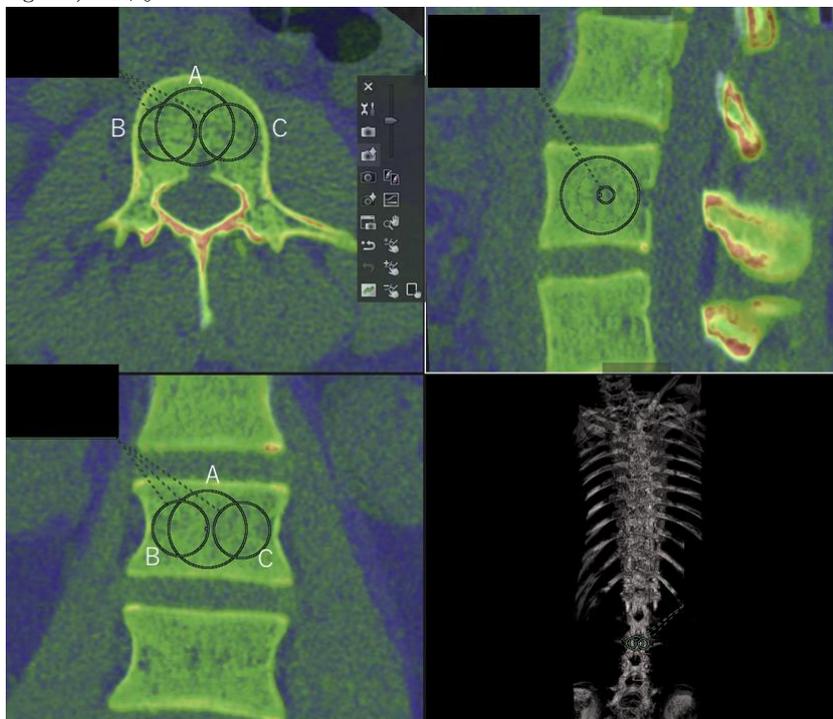


1-year post-operation

### ③ 画像評価 (CT)

患者の術後1週および術後1年にCT(使用機種: Discovery CT750 HD, GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan, または Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan)を撮像した。Scan parameter は以下の通りとした。slice 厚 0.625 mm (Discovery CT750 HD)、0.5 mm (Aquilion ONE)、管電圧 120kVp、マトリックス 512 × 512、アルゴリズム standard、管電流 automatic exposure control system。各々の CT 撮影時にファントム(B-MAS 200; Kyoto Kagaku Co., Ltd., Kyoto, Japan)を同時撮影し、定量化した。ファントムには5本のロッドが内包され各ロッドは 0, 50, 100, 150, and 200 mg/cm<sup>3</sup> hydroxyapatite (HA)から構成されていた。CT 画像は再構成ソフトにて 3D 再構成を行った (Synapse Vincent; FUJIFILM Medical Systems, USA, Inc., Lexington, MA)。

術後1週と術後1年のCTから、各非固定腰椎を抽出し半自動的に各椎体を重ね合わせて、各椎体内に関心領域 (ROI)を設定し(右図)、各ROIの中の椎体骨密度 (BMD)を計算した。ROI の中心は下記のように設定した。



- A)ROI 中心が椎体中央 (椎体全体)
- B)ROI 中心が椎体右半分
- C)ROI 中心が椎体左半分

ROI 内の BMD (mg/cm<sup>3</sup> HA)は、ROI の HU 値を各CTのファントムの HA 値から求めた線形回帰式に代入して計算した。

椎体内骨密度の左右不均衡の指標として、laterality index (LI) を計測した。  
 $LI = (\text{椎体右半分の BMD}) / (\text{椎体左半分の BMD})$

術後の LI の変化量 ( $\Delta LI$ ) についても次のように定義し計算した。  
 $\Delta LI = \text{術後1年の LI} - \text{術後1週の LI}$

## 4. 研究成果

### ① 椎体内骨密度について

椎体内骨密度は、椎体全体、椎体右半分、椎体左半分、いずれにおいても術後1週から術後1年にかけて減少した。

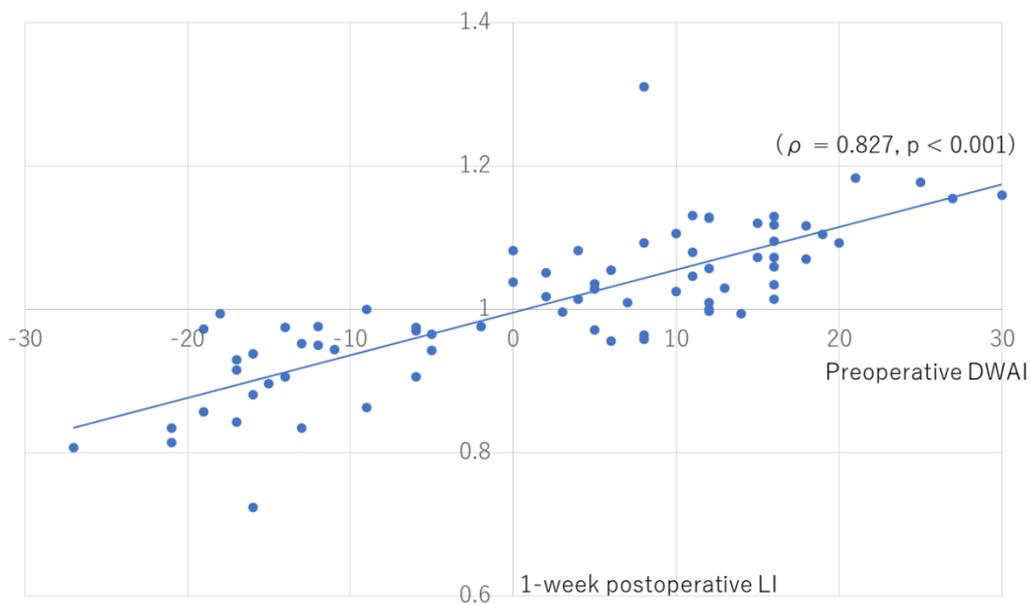
非固定腰椎部の椎体内骨密度(mg/cm<sup>3</sup> hydroxyapatite)

	術後1週	術後1年	P value
全体	230.9 (203.1-246.6)	211.3 (188.0-236.1)	<0.001
右半分	228.3 (201.8-251.0)	214.8 (186.9-241.0)	<0.001
左半分	229.6 (198.7-244.7)	206.3 (188.0-231.9)	<0.001

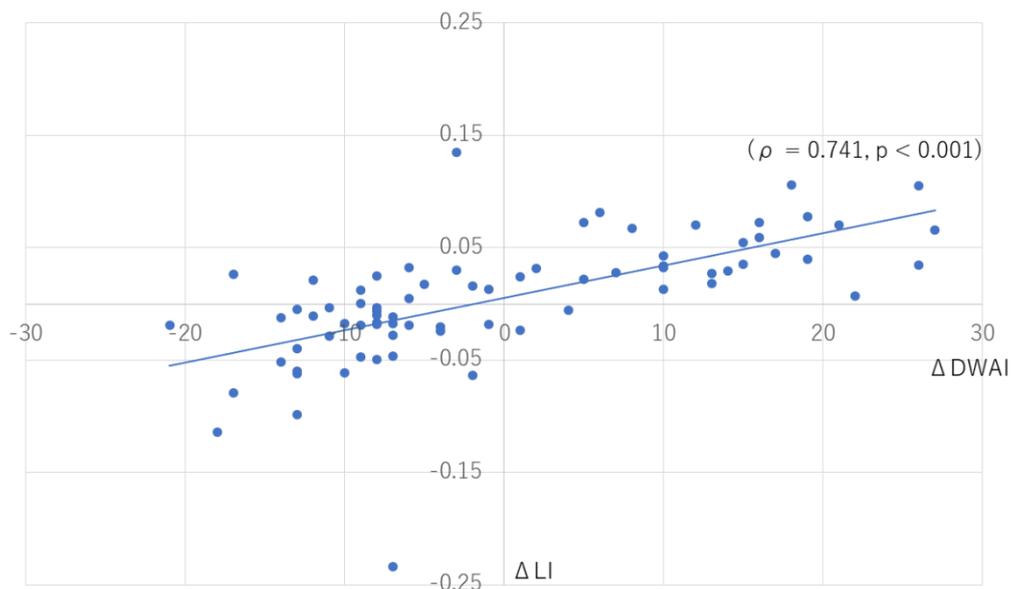
中央値 (四分位範囲) .

### ② 椎間板楔状角と椎体内骨密度の左右不均衡との関連について

術前の DWAI 中央値は 5.0 (四分位範囲; -12.0 - 13.0)、術後1週の LI 中央値は 1.01 (四分位範囲; 0.95 - 1.08)であった。術前 DWAI と術後1週の LI には正の相関を認めた ( $\rho = 0.827$ ;  $P < 0.001$ )。すなわち、術前の椎間板楔状角が強いほうが、椎体内骨密度の左右不均衡が顕著であった。



周術期 DWAI 変化量 ( $\Delta$ DWAI) 中央値は-4 (四分位範囲; -9 - 10) であり、周術期 LI 変化量 ( $\Delta$ LI) 中央値は 0.01 (四分位範囲; -0.02 - 0.03) であった。 $\Delta$ DWAI と  $\Delta$ LI にも正の相関を認めた ( $\rho = 0.741$ ;  $P < 0.001$ ). すなわち、手術による矯正で椎間板楔状角が是正するに従い、椎体内骨密度の左右不均衡も是正されることが明らかになった。



### ③ 本研究から得られた知見

近年様々な遺伝的因子と側弯症の関連が報告され、骨形成にかかわる遺伝子発現に同一椎体内でも左右差があるといった報告もある。一方、実際に手術といった椎体に対する力学的負荷の変化が椎体の骨密度左右差に影響を与えるかどうかについては本研究が初めての報告である。

椎体内骨密度の左右差が一時的な変化であれば、椎体の配列異常から生じる椎体荷重不均衡を外的に是正しても、椎体内骨密度の左右差の是正は生じないということになるが、本研究の結果から外科的手術によって椎体配列が是正されることによって椎体内骨密度の左右差も是正された。すなわち、椎体内骨密度の左右差は椎体に対する荷重不均衡による二次的な変化と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makino T, Kaito T, Sakai Y, Takenaka S, Yoshikawa H.	4. 巻 44(14)
2. 論文標題 Health-related Quality of Life and Postural Changes of Spinal Alignment in Female Adolescents Associated With Back Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Prospective Cross-sectional Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spine (Phila Pa 1976).	6. 最初と最後の頁 E833-E840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/BRS.0000000000002996.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牧野孝洋、武中章太、坂井勇介、海渡貴司
2. 発表標題 定量的CTを用いた思春期特発性側弯症の椎体内骨密度の左右差と可逆性の検討
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髓病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧野孝洋、坂井勇介、武中章太、海渡貴司
2. 発表標題 思春期特発性側弯症術前後の非固定椎体における椎体Hounsfield Unit値の検討
3. 学会等名 第47回日本脊椎脊髓病学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------