

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 30 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860419

研究課題名(和文)びまん性特発性骨増殖症の予後と脊椎椎体骨折との関連：住民コホートの追跡

研究課題名(英文) Association between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, aprognosis and vertebral fracture: population based cohort

研究代表者

籠谷 良平 (Kagotani, Ryohei)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：00597081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は平成17-18年にベースライン調査にて撮影した和歌山県の山村・漁村住民1690人の全脊柱X線写真の読影を行い、Resnickの診断基準を用いて(Resnick D, et al. Radiology, 1975) DISHの有病率が10.3%(男性21.35%、女性4.55%)であり決して稀な疾患で無い事を明らかにした(Kagotani et al. JBMM, 2014)。また、DISHとCTX- と関連がある事、追跡調査のデータを用いて胸椎過後弯と関連がある事を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This cross-sectional study was part of a large-scale population based Japanese cohort study named Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) from 2005-2007. Of the 1,690 inhabitants who underwent radiographic spinal examination, 1647 inhabitants (573 men and 1074 women, mean age 65.3 years) were finally included. The overall prevalence of DISH was 10.41% and was significantly higher in men (21.35% in men, 4.55% in women;  $p < 0.0001$ ). We clarified that DISH was related to CTX- and thoracic hyperkyphosis using follow up survey.

研究分野：脊椎脊髄外科

キーワード：びまん性特発性骨増殖症 CTX-2 胸椎後弯 脊椎アライメント

### 1. 研究開始当初の背景

DISH は、椎体前面にある前縦靭帯 (Ossification of anterior longitudinal ligament: OALL) の骨化が連続して起こることにより脊椎の可動性が低下する病態である。体幹の柔軟性が失われるのみならず、OALL の連続性が途絶えている部位に体動時の応力が集中するため軽微な外傷で脊椎椎体骨折 (vertebral fracture: VF) が生じる。脊椎椎体骨折は通常の脊椎骨折と違い四肢の長管骨のような横断した骨折が生じ脊椎が椎体から後方成分まで連続した骨折 (図 1) を引き起こすため脊髄損傷を引き起こしやすく重篤な脊髄麻痺が生じる (Westerveld et al. Eur Spine J, 2009)。また、初診時脊椎骨折があるが重篤な神経症状を生じなかった症例においても骨折部の不安定性が強い事に加え骨折部にストレスが集中する事による骨癒合不全を引き起こし、遅発性の脊髄麻痺が続発することが問題となる。高齢者の増加に伴い近年臨床における報告が増加の一途をたどるが、未だに一般整形外科医の中でも認識が薄く VF と診断されるも漫然と保存加療を受け骨折部の不安定性による遅発性麻痺を引き起こし、初めて高次医療機関に紹介受診される症例も少なくない。今後社会問題となり得る DISH の病態を把握するためには疫学調査が必要となるが、DISH と VF の関係はもとより、DISH の有病率や発生率等の基本的な疫学的指標さえ全く分かっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究ではベースライン調査のデータのリンケージを行うことにより VF や骨粗鬆症 (osteoporosis: OP) との関連を明らかにする。さらに対象者の追跡調査を行い、DISH の予後、特に VF や OP の発生の関連や DISH による骨折の予後及びそれに関連する要因を解明し DISH 有病者の生活の質 (quality of life: QOL) に貢献する事を目的とする。

### 3. 研究の方法

平成 17-18 年度のベースライン調査のデータ解析を行うことにより形態学的 VF や OP やその関連因子を明らかにする。さらに対象者の追跡調査を行い、DISH の長期的な予後、特に VF や OP の発生の関連や DISH による骨折の予後及びそれに関連する要因を解明し DISH 有病者の QOL に与える影響を明らかにする。ベースラインデータに加え VF の有無の読影を行い、一般住民における DISH 症例の形態学的 VF の頻度を明らかにする。さらにベースライン調査の骨密度検査結果、生活習慣項目、身体・運動機能検査、ADL 項目、QOL 項目、神経学的診察結果を合わせて解析し、関連因子を明らかにする。

次に DISH と判定した対象者について、追跡調査を行う。調査項目は全脊椎 X 線撮影、骨密度測定、生活習慣や ADL、QOL、要介護に関

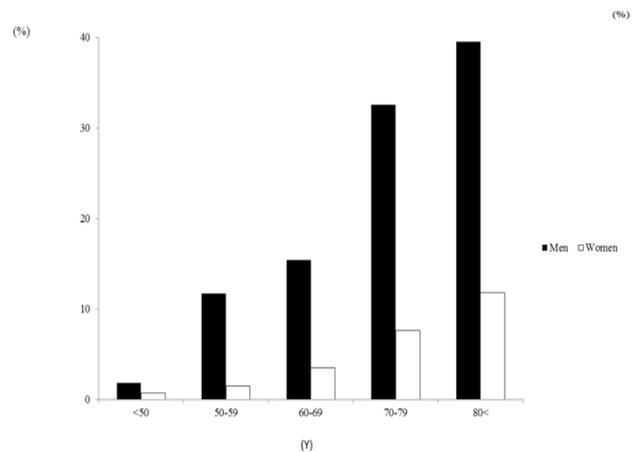
する問診票調査、身体・運動機能検査、神経学的診察である。これにより DISH の予後、DISH による骨折者の予後、危険因子を明らかにする。これらを総合して DISH の疫学的実態を解明する。

### 4. 研究成果

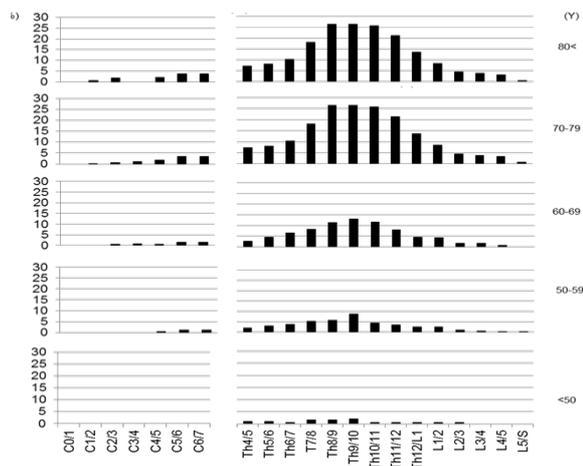
申請者は平成 17-18 年にベースライン調査にて撮影した和歌山県の山村・漁村住民 1690 人の全脊椎 X 線写真の読影を行い、Resnick の診断基準を用いて (Resnick D, et al. Radiology, 1975) DISH の有病率が 10.3% (男性 21.35%、女性 4.55%) であり決して稀な疾患で無い事を明らかにした (Kagotani et al. JBMM, 2014)。

また、OALL の年代別骨化分布を調べ、OALL は下位胸椎から発生し加齢が進むにつれ上下位の椎間に骨化が進むことを明らかにした。

DISHの年代有病率



OALLの年代別分布



申請者はさらに DISH と OP とも関連を調べるため、DISH と大腿骨及び腰椎骨密度との関連を明らかにした。また、代謝マーカーとして CTX-2 との関連を明らかにした。

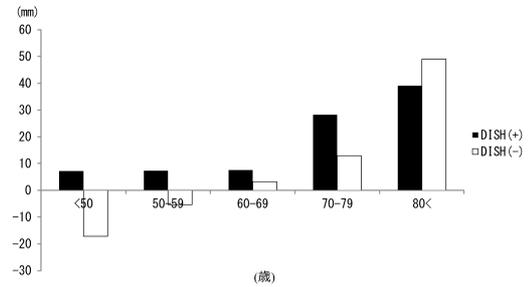
DISHの有無は腰椎骨密度と有意な関連を認め(odds ratio [OR], 1.63; 95% confidence interval [CI], 1.00-1.12,  $p < 0.0001$ )、大腿骨骨密度とは有意な関連は認めなかった(OR, 1.09; 95%CI, 0.89-1.34,  $p=0.385$ )。また、CTX2と有意な関連を認めた(OR, 1.28; 95% CI, 1.10-1.29,  $p = 0.001$ )という結果が得られ DISH に伴う腰椎の見かけ上の骨密度は増加するが、靭帯骨化の影響をさほど受けない大腿骨の骨密度には関連が無い事がしめされた。また、CTX-2がDISHの関連因子であること明らかにする事ができている。

Explanatory Variance	Reference	Logistic regression analysis I			Logistic regression analysis II		
		OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Lumbar (L2-4) BMD	+1g/cm <sup>2</sup>	1.63	1.36-1.95	<0.0001*			
Femoral neck BMD	+1g/cm <sup>2</sup>				1.09	0.89-1.34	0.385
CTX-II	+1ug/m mol Cr	1.24	1.08-1.44	0.003*	1.28	1.11-1.49	0.001*

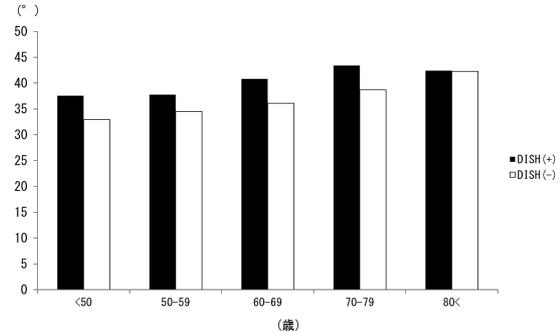
OR=odds ratio, CI=confidence interval, N=number, p<0.05

さらに、平成 24 年から 26 年にかけて行った追跡調査時に 1464 人(男性 467 人女性 997 人平均年齢 65.7 歳)に対し全脊柱での立位でのレントゲン撮影を行い、DISHの有無及び全脊柱のアライメント及びバランスとの関連を明らかにしている。脊椎矢状面アライメント不良(以下 PSI)は C7 sagittal vertical axis が 50mm 以上、thoracic hyperkyphosis(以下 THK)は胸椎後弯角(Th5-12)が 40° 以上、loss of lumbar lordosis(以下 LLL)は腰椎前腕角が 10° 以下と定義した。結果は PSI 及び THK を有する症例は DISH 群(21.7%;51.74%)が非 DISH 群(13.0%,  $p=0.001$ ;36.0%, $p<0.001$ )に対し有意に多く、LLL は DISH 群(5.7%)及び非 DISH 群(3.1%,  $p=0.075$ )に有意な差は認めなかった。DISHの有無を目的変数、PSI 及び THK を説明変数として、性、年齢、BMI で補正しロジスティック回帰分析にて解析を行ったところ、THK は DISH と有意な関連を認めるという結果であった(オッズ比 (OR) 1.64, 95% 信頼区間(CI)1.2-2.3,  $p=0.002$ )。その事により THK により下位胸椎への力学的ストレスが DISH の発生に関連している可能性が示唆された。

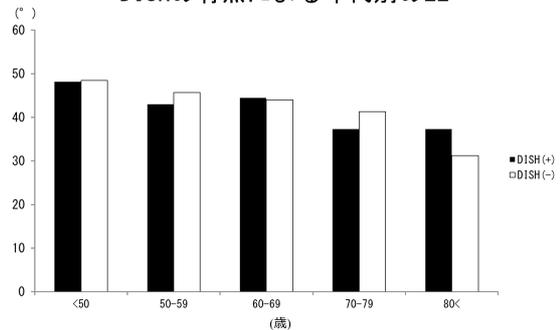
DISHの有無による年代別のSVA



DISHの有無による年代別のTK



DISHの有無による年代別のLL



DISHの有無と脊椎パラメータの関連

Explanatory Variance	Reference	Logistic regression analysis		
		OR	95%CI	p value
PSI	1:PSI, 0: noPSI	1.1	0.70-1.67	0.6689
THK	1:THK, 0: no THK	1.64	1.20-2.26	0.0019
LLL	1:LLL, 0:no LLL	1.09	0.49-2.34	0.8315

OR=odds ratio, CI=confidence interval,

年齢、性、BMIで補正

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1件)

Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study., JBMM, 2014, 221-229

[学会発表](計9件)

発表者 籠谷 良平  
Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its association with knee osteoarthritis: population-based cohort: 第43回脊椎脊髄病学会学術集会  
2014年4月17日~4月19日 京都市

発表者 籠谷 良平  
Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its association with knee osteoarthritis: population-based cohort 第87回日本整形外科学会学術集会  
2014年5月22日~25日 神戸市

発表者 籠谷 良平  
びまん性特発性骨増殖症と変形性腰椎症及び変形性膝関節症との関連  
Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: population-based study  
第29回日本整形外科学会基礎学術集会  
2014年10月9日~10日 鹿児島市

発表者 籠谷 良平  
Association between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, bone mineral density, and CTX2: The ROAD study  
American Academy of Orthopaedic Surgeons 2015  
2015年3月24日~28日 ラスヴェガス(アメリカ)

発表者 籠谷 良平  
びまん性特発性骨増殖症とQOLとの関係  
第44回脊椎脊髄病学会学術集会  
2015年4月16日~18日 福岡市

発表者 籠谷 良平  
びまん性特発性骨増殖症と骨密度及びCTX2との関係  
第88回日本整形外科学会学術集会  
2015年5月21日~24日 神戸市

発表者 籠谷 良平  
Sagittal Spinal Alignment and Balance in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: A population based Cohort Study  
American Academy of Orthopaedic Surgeons 2016  
2016年3月1日~5日 オーランド(アメリカ)

発表者 籠谷 良平  
びまん性特発性骨増殖症の有病率と脊椎矢状面アライメントとの関連:  
population-based cohort  
第45回脊椎脊髄病学会学術集会  
2016年4月14日~16日 幕張

びまん性特発性骨増殖症の有病率と脊椎矢状面アライメントとの関連:  
population-based cohort  
第89回日本整形外科学会学術集会  
2016年5月12日~14日 横浜

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者  
籠谷 良平 (Ryohei Kagotani)  
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教  
研究者番号: 00597081

(2)研究分担者  
( )

研究者番号:

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )