

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10825

研究課題名(和文) 腰椎分離症の先天性(遺伝的)要因の解明

研究課題名(英文) Analysis of generating factors on lumbar spondylolysis

研究代表者

酒井 紀典 (SAKAI, Toshinori)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：80403731

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：腰椎分離症周囲の動脈分布の 패턴について解析した結果、第5腰椎分離症を持つ患者全例において第5腰椎の分節動脈は欠損しており、分離部への骨外動脈分布は主に頭尾側からの動脈の分枝によって供給されており、多岐に富んでいた。また、初期の分離症において、90%以上の症例で椎弓の背側に何らかの高輝度変化がみられることが判明したが、これは長管骨の疲労骨折における骨膜肥厚や骨膜周囲の浮腫と同様の所見ではないかと考えられ、今後超音波検査を導入できれば、現場でのscreeningも可能となるのではと期待し、解析を継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腰椎分離症の病態解明につながる研究であり、また今後の腰椎分離症患者のスポーツ現場での早期発見また治療成績の向上につながるpreliminaryな結果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：All the patients with terminal-stage spondylolysis had two separate arteries originating from the cranial and caudal sides that distributed to the superior and inferior articular processes, suggesting that the pars interarticularis is a posterior element containing a vascular watershed area. Extraosseous signal changes on MRI were detected in more than 90% patients before the occurrence of stress fracture in lamina (lumbar spondylolysis), which was considered similar to findings such as periosteal thickening/edema detected at the onset of stress fracture of the long bones. Although there are several limitations to this study, ESCs on MRI may be a significant finding accompanied with stress fracture in the lamina, which can be detected by ultrasonography.

研究分野：脊椎脊髄外科

キーワード：腰椎分離症 腰痛

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

これまで腰椎分離(すべり)症について、疫学的・生体力学的・形態学的・解剖学的検討な検討から、その病態の把握ならびに実際の治療は向上してきた。しかしながら、治療抵抗性や発生要因が不明な症例などもあり、未だ解明されていない点も多く、これまでの研究結果から分離症発生メカニズムに関しては、椎弓への血流支配を含めた骨形成に関わるなんらかの先天的要因(遺伝的要因)に、繰り返すストレス(疲労骨折)が加わって発生するものと考えてきた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、前記のように分離症発生に関与して、未だ解明されていない“なんらかの先天的(遺伝的)要因”について検討を行うことであった。

## 3. 研究の方法

### ・腰椎周囲の血流からみた分離症発生危険因子の同定

造影 CT を用いての解析：過去に、我々は腰椎分離症の病態解明のため腰椎椎弓への血流支配に注目し、分離症の好発高位である第 5 腰椎の後方要素(椎弓)への動脈分布が、一般人において主に 4 つの variation がみられることを報告した。まず、この点に関して血管造影 CT を用いて分離症を持つ患者群・持たない患者群との比較対照を行った。

超音波検査を用いての解析：本研究開始当初、これらの所見が分離症発生前に捉えることができれば、発生予防にも繋がると考え、実際の患者に超音波検査を用いることにより、まずは脊椎周囲の血流評価の可能性について検討したが、この解析方法では血管の描出に limitation を感じた。そこで解析の対象を変更し、初期の分離症患者における MRI で、90%以上の症例で椎弓背側の軟部組織に何らかの輝度変化がみられることを見出し、この所見をターゲットとして超音波検査を用いての解析をすることに変更した。

Step 1: 初期までの発育期分離症患者 69 名(9~17 歳)・84 分離(骨折部位)の初診時の MRI を後ろ向きに検討した。反対側に進行期・終末期の分離症をもつ症例、再発例は除外した。L2: 2 分離, L3: 9 分離, L4: 36 分離, L5: 37 分離であった。STIR の axial 像で、骨外の高輝度変化がみられないもの(invisible)、椎弓周囲のみにみられるもの(periosteal)、明らかに筋肉周囲に達するもの(perimuscular)の 3 群にわけて評価した。横突起を境界として背側・腹側として評価した。

Step 2: 上記結果を踏まえ、分離症と診断した患者に対して、超音波検査を行っている。

### ・腰椎分離症の遺伝子解析

近年、分離症の一つのタイプとされている dysplastic spondylolysis についての候補遺伝子が diastrophic dysplasia sulfate transporter gene 内の mutation によって引き起こされることが報告され、一般的な腰椎分離症についての検討はされていなかったため、本研究においては、まず一般的な腰椎分離症の中でも家族歴のある腰椎分離症患者・SBO を合併している腰椎分離症患者などについて上記 mutation の有無を確認しようとした。

#### 4 . 研究成果

造影 CT を用いての解析：

第 5 腰椎分離症を持つ患者 14 例全例において第 5 腰椎の分節動脈は欠損しており，分離部への骨外動脈分布は主に頭尾側からの動脈の分枝によって供給されており，多岐に富んでいた（右図：Tezuka F, et al. J Med Invest, 2020 より引用）。

Table 3. L5 lumbar spondylolysis and the arterial distribution to the posterior element of L5

Case No.	Age (y)	Sex	Right			Left		
			Spondylolysis	CRN	CAN	Spondylolysis	CRN	CAN
1	62	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	ILA
2	67	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	L4 SA
3	77	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	L4 SA
4	53	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	ILA
5	63	Male	L5	L4 SA	L4 SA	L5	L4 SA	L4 SA
6	79	Female	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	ILA
7	85	Female	L5	ILA	ILA	L5	L4 SA	ILA
8	51	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	ILA
9	61	Male	L5	L4 SA	L4 SA	L5	L4 SA	L4 SA
10	79	Male	L5	L4 SA	ILA	L5	L4 SA	L4 SA
11	63	Male	L5	L4 SA	-	L5	L4 SA	ILA
12	68	Male	L5	L4 SA	-	L5	L4 SA	L4 SA
13	59	Male	L5	L4 SA	L4 SA	L5	L4 SA	L4 SA

CRN : cranial nutrient, CAN : caudal nutrient, SA : segmental artery, ILA : ilio-lumbar artery

超音波検査を用いての解析について：

Step 1: 84 分離症の MRI において，6 分離は invisible であったが，計 78 分離（92.9%）の椎弓背側に何らかの高輝度変化がみられた。またこれらのうち 6 分離においては腹側にも輝度変化がみられた（右図）。内訳は，15 分離の periosteal に，63 分離の perimuscular に輝度変化がみられた。

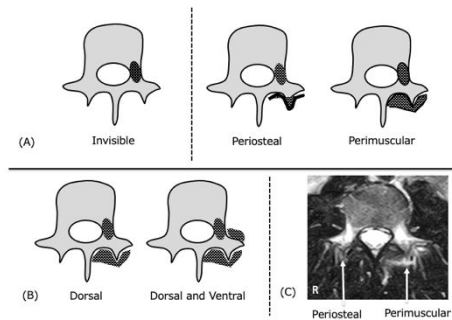


Figure 2

Step 2: MRI で同定された骨外病変は筋線維の乱れとして描出でき，骨膜肥厚像と思われる所見が捉えることができた（右図）。

（超）初期の分離症において，90%以上の症例で椎弓の背側に何らかの高輝度変化がみられることが判明したが，これは長管骨の疲労骨折における骨膜肥厚や骨膜周囲の浮腫と同様の所見ではないかと考えている。

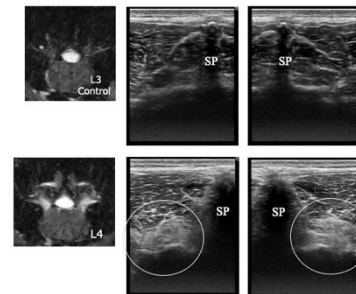


Figure 3

Limitation はいくつかあるものの，今後超音波検査を導入できれば，現場での screening も可能となるのではと期待し，解析を継続している。

腰椎分離症の遺伝子解析

倫理委員会には承認されているが，時間的・経済的制約により進行が遅れている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 酒井紀典 杉浦宏祐 後藤強 石濱嘉紘 眞鍋裕昭 山下一太 高田洋一郎 西良浩一
2. 発表標題 腰椎分離症（疲労骨折）発生時点でのMRIにおける骨外の輝度変化の再考
3. 学会等名 第48回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 手束文威 酒井紀典 山下一太 高田洋一郎 長町顕弘 西良浩一
2. 発表標題 腰椎疾患への超音波検査の導入について
3. 学会等名 第29回日本整形外科超音波学会
4. 発表年 2017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
研究分担者	西良 浩一  (SAIRYO Koichi)  (10304528)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授   (16101)	
研究分担者	高田 洋一郎  (TAKATA Yoichiro)  (20420549)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・特任准教授   (16101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	東野 恒作 (HIGASHINO Kosaku) (80380129)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・徳島大学専門 研究員  (16101)	
研究分担者	手束 文威 (TEZUKA Fumitaka) (40782470)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教  (16101)	