

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10937

研究課題名(和文) 脊椎変性疾患の危険因子および頸部痛・腰痛の原因の解明による健康寿命の増進

研究課題名(英文) Investigation of the risk factor for spinal degenerative disease and neck complaint and low back pain.

研究代表者

寺口 真年 (Teraguchi, Masatoshi)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00554544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：腰椎のModic変化は腰痛の原因とされている椎間板変性や髄核変位を除外しても、タイプⅠのModic変化が腰痛と有意かつ独立して関連していることを明らかにした。さらに、腰痛のVASスコアは、タイプⅠのModic変化のある被検者がModic変化のない被検者よりも高く、タイプⅠのModic変化がより重度の腰痛と関連していることを示した。タイプⅠのModic変化は、椎間板の変性や髄核変位とは別に腰痛に影響するため、独立した腰痛の因子になり得ることや、他のタイプよりも炎症性の疼痛に関与することを研究成果として国際雑誌に掲載した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腰痛は本邦での罹患疾病の上位である。慢性腰痛による社会的損失は大きい。明らかな腰痛を引き起こす原因は不明である。本研究の成果として、椎間板周囲の終板変化(Modic変化)は腰痛の原因とされて他因子を除いても、強い腰痛との相関がみられたため腰痛の原因の一つであることが大規模一般住民コホート研究において証明された。この結果は社会的に大変意義のある研究であると考えており、引き続き継続していきたいと思えます。

研究成果の概要(英文)：We revealed that the Modic change of the lumbar spine was significantly and independently associated with the low back pain after adjustment for the disc degeneration and the nucleus pulposus displacement, which are the causes of the low back pain. In addition, the VAS score for low back pain was higher in subjects with Type I Modic changes than in subjects without Modic changes. Therefore, this results indicated that Type I Modic changes were associated with more severe low back pain.

It was published in an international journal as a research result that it can be a factor of inflammatory pain and that it is more involved in inflammatory pain than other types.

研究分野：慢性腰痛症

キーワード：慢性腰痛 椎間板変性 終板変化 一般住民コホート研究

1. 研究開始当初の背景

腰痛は厚生労働省の国民基礎調査によると本邦で第1位の愁訴であり国民病とも言える。しかしながら、約8割の腰痛は原因が解明されておらず非特異的腰痛に分類されている。そのため非特異的腰痛の原因解明が問題であるが、現在までの報告として身体的負荷が大きい重労働、心理社会的因子、喫煙もしくは肥満などが腰痛と関係していると言われていたが、エビデンスレベルの高い報告は少ない。

その非特異的腰痛の一因として椎間板、椎体終板組織、椎間関節および傍脊柱筋などの変化が挙げられる。しかし、これらの組織の変化は加齢によるものが多く、無症候性の場合も多い。特に椎間板変性、椎体終板の信号変化またはシュモール結節はMRI撮像が一般化されてから腰痛との関係が取り立たされているが、本当にそれらが影響しているかは今のところ不明である。これらの関係を解明する一つの方法として、大規模一般住民を対象とした疫学コホート研究が有用である。疫学研究は要因と疾病発生の関連を調べる観察的研究で、大規模一般住民を対象とすることにより地域代表性を持ち、共通の尺度を使い追跡調査を行うことにより腰痛の危険因子をより詳細に解明することが当初の背景である。

2. 研究の目的

椎間板は脊椎の可動性・安定性に重要な役割を果たす臓器であり、椎間板変性と腰痛との関連が示唆されている。また近年、椎間板変性を起点として脊椎加齢性変化は始まり、変形性脊椎症や脊柱管狭窄症などの脊椎変性疾患に至り、四肢のしびれや痛みなど種々の症状を惹起すること(Boo et al. Spine 2002)が報告されている。椎間板変性の段階で脊椎加齢性変化が進行する危険性の高い集団を抽出して進行を予防することが出来れば、健康増進に大きな役割を果たすものと考えられるが、過去の報告においては解析対象となる集団に偏りが存在するため、結果が一般化されるには至っていない。

また椎間板変性を含め脊椎変性疾患はMRIによる診断に頼ることが多い、しかしながら現在までレントゲンをを用いた研究が多く、全脊柱MRIを用いた研究は少ないことが問題となっている。従来の椎間板変性および変性脊椎疾患に関する疫学研究において、一時点の横断研究にてレントゲンをを用いた調査が多く、全脊椎を非常に多くの情報を得ることが出来るMRIを用いた10年間の追跡評価した報告は存在しない。そのため下記に示すように1000名を超える一般住民を対象に全脊柱MRIかつ多様な検査を用いた10年目の追跡調査を行なうことによって脊椎変性疾患に関する新たなデータを得ることができ、高いエビデンスを構築し将来の国民の健康寿命(健康上の問題がない状態で日常生活を送れる期間)を増進させ、医療費の抑制に貢献することが出来る。

本研究の目的は、

- (1) 腰椎終板 Modic 変化は腰痛と関連するといった報告は散見されるが、いずれも疫学調査では横断研究であり、大規模住民コホートを用いた Modic の経時的な変化は不明である。今回、大規模住民コホートで4年間追跡し、Modic type の変化を検討した。
- (2) 脊椎退行性疾患と腰痛および頸部痛の関連、そして椎間板変性や終板変化などのMRI変化との関連を調べるためにMRIの画像変化(Phenotype)の新たな分類を作成し、腰痛と頸部痛との関連を統計解析を行うことが目的である。

3. 研究の方法

- (1) 2012年と2016年に和歌山県T町で実施した脊椎MRI検診に両方とも参加した住民532名(男性155名、女性379名、201年調査時平均年齢 67.2 ± 11.5 歳;追跡率65.2%)を対象とした。L1/2からL5/S1までの5椎間においてModic type 1(T1W;高信号,T2W低信号), type 2(T1W;高信号, T2W;高信号), type3(T1W;低信号,T2W;低信号)で4年間での変化について検討した。各椎間でのtypeの変化率を解析した。
- (2) 第2次WSS調査の952名の参加者のうち、814名(男性246名、女性568名、平均年齢63.6歳)がこの研究に含まれた。MRIの終板の変化は、新たに作成したModic分類に従ってタイプ分けを施行した。腰痛は、過去1か月の少なくとも48時間の継続的な腰痛として定義した。まず腰椎におけるModic変化の有病率を評価した。多変量ロジスティック回帰分析を実施して、新規Modicの変化のタイプとLBPとの関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 腰椎全体の Modic 変化は、ベースライン時にすべての被験者の 61.2% (n = 412) で認められた。その中で、腰椎全体のタイプ I、II、および III は、それぞれ 18.6% (n = 125)、39.8% (n = 268)、および 2.8% (n = 19) であった。腰椎全体の Modic 変化は、ベースラインにすべての被験者の 62.7% (n = 419) で認めた。その中で、腰椎全体のタイプ I、II、および III は、それぞれ 7.7% (n = 52)、50.5% (n = 340)、および 4.0% (n = 27) で観察された。合計で、3,365 個の終板が分析に含まれ、ベースラインでは腰椎全体のタイプ I、II、および III の Modic 変化が、それぞれ 83 例 (2.4%)、375 例 (11.1%)、および 7 例 (2.3%) の対象者で認めた。フォローアップ時に、腰椎全体のタイプ I、II、および III の Modic 変化が、それぞれ 58 例 (1.7%)、736 例 (21.7%)、および 108 例 (3.2%) の対象者で認めた。

腰椎全体での Modic 変化の発生率は全体で 37.0% であり、追跡調査では男性で 41.7%、女性で 35.6% でした。腰椎全体で 3 年間にわたる Modic 変化の進行率は、全体で 6.8%、男性と女性でそれぞれ 4.9% と 7.5% で観察されました。腰椎全体の Modic 変化の退行率は、全体で 0.3%、男性と女性でそれぞれ 0.5% と 0.2% で観察されました。(図 1)(Tamai H, Teraguchi M, A Prospective, Three-Year Longitudinal Study of Modic changes of the Lumbar Spine in a Population-Based Cohort: the Wakayama Spine Study. SPINE 2022)。

(2) まず腰椎の Modic 変化は腰痛の原因とされている椎間板変性や髄核変位を除外しても、タイプ I の Modic 変化が腰痛と有意かつ独立して関連していることを明らかにした。さらに、腰痛の VAS スコアは、タイプ I の Modic 変化のある被験者が Modic 変化のない被験者よりも高く、タイプ II の Modic 変化がより重度の腰痛と関連していることを示した(Mera Y, Teraguchi M, Association between types of Modic changes in the lumbar region and low back pain in a large cohort: The Wakayama Spine Study. European Spine Journal 2021)。タイプ I の Modic 変化は、椎間板の変性や髄核変位とは別に腰痛に影響するため、独立した腰痛の因子になり得ることや、他のタイプよりも炎症性の疼痛に関与することが示唆された。これは、他のタイプの Modic 変化が腰痛と関連していないにもかかわらず、タイプ II は活発な終板の炎症と痛みの発生を示し、独自の病理学的経過を表している可能性がある。したがって、Modic 変化は、より正確な診断と新しい治療方法に役立つ可能性があることを本論文では証明した。

さらに、腰椎のさまざまなタイプの Modic 変化と腰痛との関連は不明なままであったが、本研究のコホートにおいて、腰椎の Modic 変化の有病率と腰痛との関連を明らかにするために、新たに Modic 変化の画像分類を作成し(図 2)、814 人の対象者において Modic タイプ I と I/II (モザイク型) が最も多く観察された。タイプ I および I/II も腰痛の存在と有意に関連していることが判明したが、Modic タイプ I/II は、タイプ I よりも腰痛強度との強い関連性を示した。(Teraguchi M, et al. Extensive Subphenotyping of Lumbar Modic Changes and their Association with Low Back Pain in a Large Population-Based Cohort: the Wakayama Spine Study. Pain and Therapy 2022)。

以上の結果を国内外の学会で報告し、最終的には査読のある国際雑誌に掲載された。

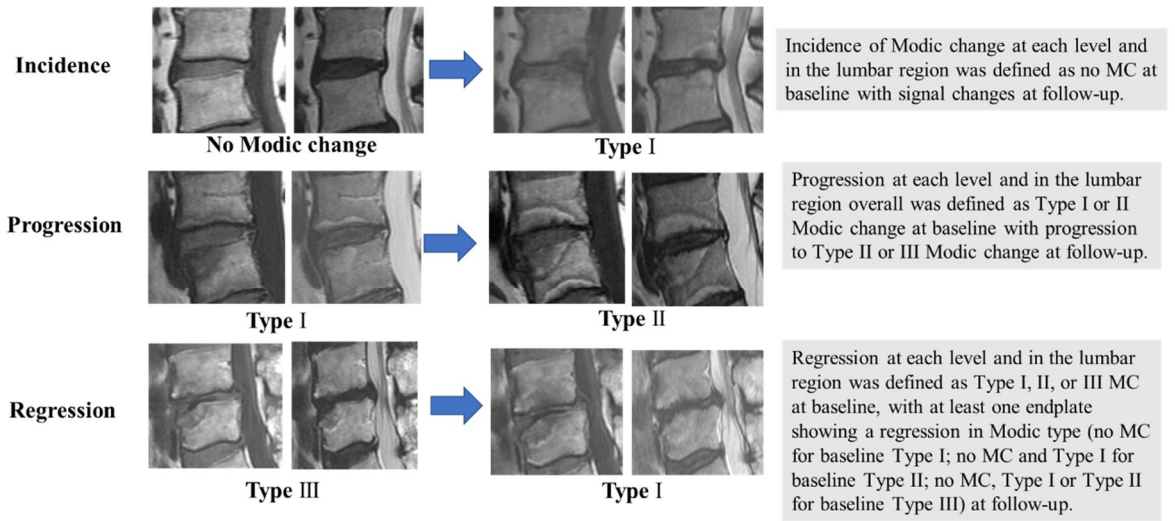


Fig1. Incidence, progression and regression of Modic change.

図1、腰椎Modic変化における3年間での変化

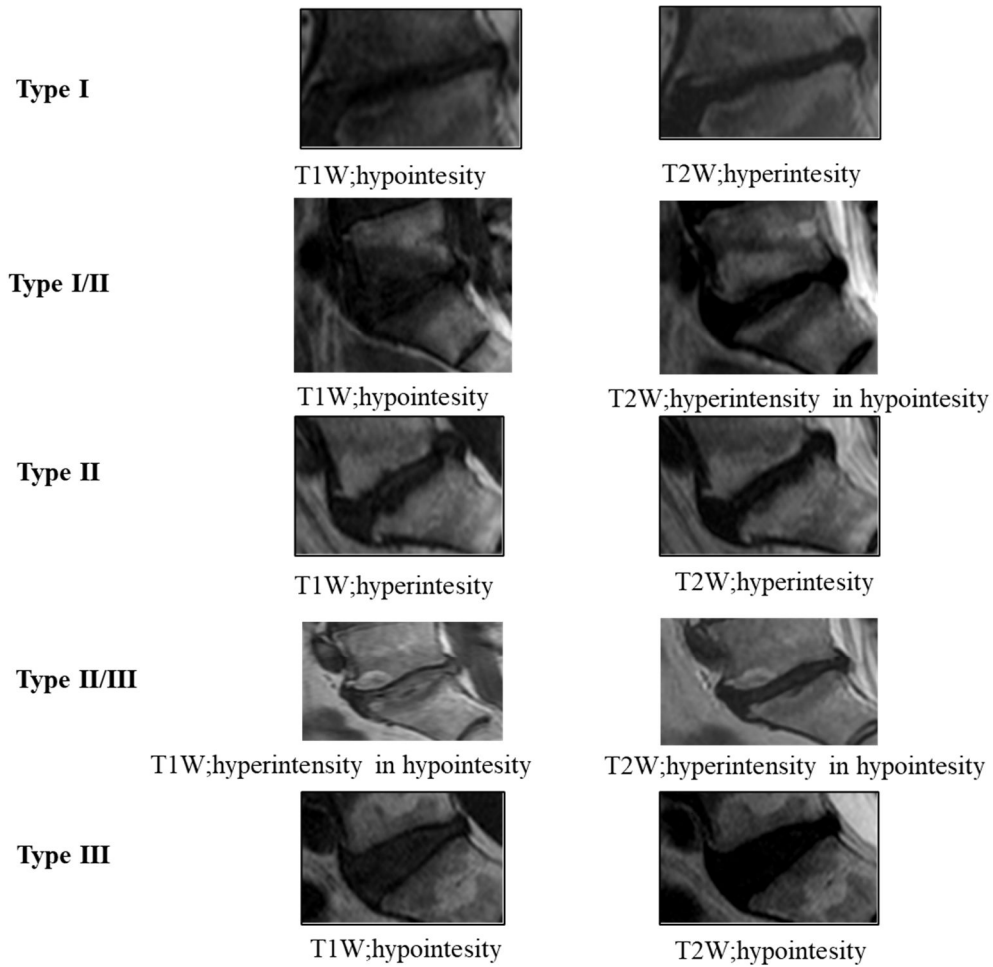


図2 新たなModic変化の分類

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mera Y, Teraguchi M, Hashizume H, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Association between types of Modic changes in the lumbar region and low back pain in a large cohort: the Wakayama spine study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 1011-1017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00586-020-06618-x. Epub 2020 Oct 9.	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 該当する
1. 著者名 Masatoshi Teraguchi	4. 巻 in Press
2. 論文標題 Lumbar high-intensity zones on MRI: imaging biomarkers for severe, prolonged low back pain and sciatica in a population-based cohort.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Spine Journal	6. 最初と最後の頁 in Press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.spinee.2020.02.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Shinto Kazuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Prevalence of Facet Effusion and Its Relationship with Lumbar Spondylolisthesis and Low Back Pain: The Wakayama Spine Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 3521-3528
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JPR.S227153. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsuo Sachika	4. 巻 in Press
2. 論文標題 Clinical Features of Sarcopenia in Patients with Lumbar Spinal Stenosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 in Press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/BRS.0000000000003498.	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 該当する

1. 著者名 Mlnetama Masafumi	4. 巻 in Press
2. 論文標題 Therapeutic Advantages of Frequent Physical Therapy Sessions for Patients with Lumbar Spinal Stenosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 in Press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000003363.	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 該当する

1. 著者名 Rie Kodama	4. 巻 36
2. 論文標題 Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 246-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0834-7	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 -

1. 著者名 R Kodama, S Muraki, T Iidaka, H Oka, M Teraguchi, R Kagotani, Y Asai, H Hashizume, M Yoshida, H Kawaguchi, K Nakamura, T Akune, S Tanaka, N Yoshimura	4. 巻 36
2. 論文標題 Serum levels of matrix metalloproteinase and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 246-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 寺口 真年	4. 巻 68
2. 論文標題 椎椎間板変性の新規発生の危険因子について -The Wakayama Spine Study-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 雑誌 和歌山医学	6. 最初と最後の頁 148-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 M Teraguchi, N Yoshimura, H hashizume, H Yamada, H Oka, A Minamide, K Nagata, Y Ishimoto, R Kagotani, H Kawaguchi, S Tanaka, T Akune, K Nakamura, S Muraki, M Yoshida	4. 巻 25
2. 論文標題 Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Osteoarthritis and Cartilage	6. 最初と最後の頁 1122-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 M Teraguchi, H Hashizume, H Oka, J Cheung, D Samartzis, H Tamai, S Muraki, T Akune, S Tanaka, M Yoshida, N Yoshimura, H Yamada	4. 巻 11
2. 論文標題 Detailed Subphenotyping of Lumbar Modic Changes and Their Association with Low Back Pain in a Large Population-Based Study: The Wakayama Spine Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain and Therapy	6. 最初と最後の頁 57 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40122-021-00337-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Teraguchi Masatoshi
2. 発表標題 AGEs are associated with the intensity of back pain symptoms in patients with lumbar spinal stenosis
3. 学会等名 ISSLS (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masatoshi Teraguchi
2. 発表標題 Sagittal imbalance of the spine-pelvis-lower extremity axis is associated with back-related disability in inhabitant volunteers
3. 学会等名 Biospine Japan 1st meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Teraguchi, J. Cheung, J. Karppinen, C. Bow, H. Hashizume, K. Luk, K. Cheung, D Samartzis.
2. 発表標題 Lumbar high-intensity zones on MRI: imaging biomarkers for severe, prolonged low back pain and sciatica in a population-based cohort
3. 学会等名 International society for study of lumbar spine (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Teraguchi, M. Kawakami, N. Moriguchi, Y. Ishimoto
2. 発表標題 Efficacy of blood injection therapy for stopping cerebrospinal fluid leakage after lumbar spine surgery.
3. 学会等名 The 17 th Annual Meeting of the Pacific and Asian Society of Minimally Invasive Spine Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M Teraguchi, H Hashizume, H Oka, J Cheung, D Samartzis, H Tamai, S Muraki, T Akune, S Tanaka, M Yoshida, N Yoshimura, H Yamada
2. 発表標題 Detailed Subphenotyping of Lumbar Modic Changes and Their Association with Low Back Pain in a Large Population-Based Study: The Wakayama Spine Study
3. 学会等名 International society for study of lumbar spine (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------