

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09632

研究課題名（和文）地域住民コホート研究による脊柱後弯症の自然経過の解明

研究課題名（英文）Natural history of spinal kyphosis in a large population-based study

研究代表者

高見 正成（Takami, Masanari）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40423959

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）：本研究にて、上位腰椎でModic変化の新たな発生率が高く、下位腰椎でModic分類のtypeIからtypeIIやIIIへの変異が起こることと、脊椎全体にわたる終板輝度変化と椎間板変性の有病率・分布とこれらModic変化と椎間板変性がPI-LLミスマッチと有意に関連していることを明らかにした。Modic変化のプロファイリングが、成人脊柱変形に伴う腰痛治療の改善に役立つ可能性を示した。また、脊柱後弯症の一因ともなりうる腰椎変性すべり症の縦断的追跡調査を行い、一般住民における腰椎変性すべり症の累積発生率は20.3%（男性：18.1%、女性：21.3%）であり、性、年齢、地域に関連しないことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究を通じて、当初の研究目的である、大規模一般地域住民コホートを用いた脊柱後弯症の縦断的追跡調査を行い、これまでに明らかになっていない、新規発生率、自然経過、予後は一定程度明らかにできた。すなわち、これまでの研究では類を見ない本研究の特徴である全脊椎MRIの調査を含めた、多くの大規模データを解析することで、これまで明らかになっていなかった椎間板変性と脊柱パラメータの関連や脊柱後弯症に関連する腰椎変性すべり症の累積発生率を明らかにすることができた。これらの新発見をもとに今後も研究を継続することで、脊柱後弯症の危険因子および新たな治療指針に近い将来解明されることは確実である。

研究成果の概要（英文）：The results of this study revealed a high prevalence of new Modic changes in the upper lumbar spine and transformation from Modic classification type I to types II and III in the lower lumbar spine, as well as the prevalence and distribution of endplate intensity changes and disc degeneration throughout the spine, and that these Modic changes were significantly associated with PI-LL mismatch. This indicates that profiling of Modic changes in the intervertebral discs may help improve the treatment of low back pain associated with adult spinal deformity. Furthermore, longitudinal follow-up study of lumbar degenerative spondylolisthesis, which can also cause spinal kyphosis, showed that the prevalence of lumbar degenerative spondylolisthesis in the general population was 20.3% (men: 18.1%, women: 21.3%) and was not associated with sex, age, or region.

研究分野：脊椎外科

キーワード：脊柱後弯症 縦断研究 一般住民コホート研究 自然経過 疫学調査

1. 研究開始当初の背景

ヒトの一生で脊柱後弯変形、いわゆる腰曲がりとは不可避の現象である。近年、脊柱後弯症は難治性腰痛および歩行障害を惹起させ、高齢者の日常生活動作(Activities of Daily Living:以下 ADL)や生活の質(Quality of Life:以下 QOL)を著しく低下させる疾患であることが判明し(Glassman SD et al, Spine 2005)、医療・福祉のみならず社会経済的にも対策が重要な運動器疾患との認識が広がりつつある。

この脊柱後弯症による筋疲労性軸性疼痛は、従来の医学教育や医療現場における治療指針には存在しない新しい疾患概念であった。レッドフラッグと称され治療に緊急を要する外傷・腫瘍・感染・血管/内臓由来の腰痛疾患でなく、また下肢の神経症状も有さない本疾患は、予後良好な非特異的腰痛と認識され、過去には治療上あまり重要視されて来なかった。一般の医療機関では薬物療法や心理療法、運動療法を選択し、対症療法が行われているものと推測されるが、その機序を考慮すると筋疲労性軸性疼痛には一切の薬物療法や心理療法は無効である。運動療法は、脊柱起立筋萎縮を改善し、姿勢矯正に基づく除痛効果を期待できるが、高度の後弯変形に効果は限定的であろう。理論上、保存的治療としては杖・歩行器の使用が最も有効で、手術療法は根治的と言えるが、高齢者脊椎脊髄手術は合併症リスクが高く、現時点では手術適応についてのコンセンサスは確立されていない。しかし、無効な医療を漫然と継続することは貴重な医療資源の浪費と言わざるを得ない。

国民医療費は、右肩上がりで年々増加し、2013年度にはついに40兆円を突破し、2015年度に前年度比3.8%増の42兆3,644億円に到達したという由々しき事態を鑑みると、腰痛疾患にかかる医療費の高騰と経済損失額の増大がすでに社会問題化している(Luo X et al., Spine 2004)欧米同様、本邦においても医療費削減は社会における最重要課題の一つである。限りある医療資源を有効活用するためには、臨床の現場において、医療従事者が多々ある診断技術や治療法の選択肢の中から、個々の患者にとって最適な治療法を選択するための判断材料となる治療指針の確立が必要である。

高齢者が安心して生涯を過ごせるような、介護予防やQOLの維持・改善を可能とする社会の実現のためには、本疾患の予防に向けた具体的な公的施策の確立が喫緊の課題であると考え、疾病予防に必要なエビデンスレベルの高い疫学研究は皆無に近いのが現状であった。すなわち、一般地域社会における有病率や年間新規発生率、自然経過および予後が不明であるがゆえ、地域間や医療者間で統一された治療指針は存在せず、個々の医療者の経験や権威者の推奨に基づいた多種多様な治療が実践されてきたのが本邦における脊柱後弯症に対する診療の実態である。

今後、脊柱後弯症に対する診療をより良きものにするためには患者集団での診断・予後・治療などに関するデータを定量的に解析し、脊柱後弯症の自然経過を解明し、有効な診断・治療法や予防医学の確立を行い、得られた結果を適宜現場へフィードバックしていかねばならない。このために、脊柱後弯症に関する本地域住民コホート研究を継続して追跡調査していくことには非常に大きな意義があると考え、申請者らは和歌山県立医科大学と東京大学とが共同で設定した和歌山県地域住民コホート(本体コホート)のサブコホートである脊椎脊髄疾患の研究に主眼をおいた the Wakayama Spine Study の研究開始初年度から脊椎疾患診察医として参加していることから、脊柱後弯症についての本調査を企画した。

2. 研究の目的

(1)本研究の目的：大規模一般地域住民コホートを用いて脊柱後弯症の縦断的追跡調査を行い、これまでに明らかになっていない、その新規発生率、自然経過、予後、危険因子を解明し、脊柱後弯症の新たな治療指針を策定することである。

(2)学術的独自性と創造性：

大規模住民コホートを用いた脊柱後弯症による筋疲労性軸性疼痛の縦断的な疫学的実態を調査した報告は過去に存在しない。本コホート研究において、一般地域住民における世代ごとの脊柱アライメントの計測を行い、日本人の正常値が、過去に報告された欧米における脊柱矢状面アライメントの正常値(Schwab F et al. Spine 2009)と異なり、10度程度の後弯を許容するという新知見を提示した(Asai Y et al. PLoS ONE 2017)。すなわち中年層の小規模データを利用した従来の欧米発の基準は、本邦の高齢者脊柱後弯症の指標としては不適切であると考えられる。日本人にあわせた正常値の使用により、脊柱後弯症手術時のアライメント矯正の目標設定値が低侵襲の方向に傾くため、生物学的脆弱性を有する高齢者に対し、より安全で効率的な治療の提供が可能になるとともに、手術時のインプラント類の使用が抑制され医療経済的にも有利であると考えられるが、横断的研究にて設定した基準値のみでは、自然経過が理解されえず限界点があった。

以上を踏まえ、以下のような縦断的疫学研究を立案した。本研究では、これまで示されたことがない高齢者脊柱後弯症の新規発生率、自然経過、予後、危険因子が明らかにしようとし、脊柱後弯症治療で優先されるべき、保存加療の適応基準やその方法、治療の目標設定を樹立できる可能性がある。さらに危険因子の解明により、病態の進行に対する予防法を確立するための一助となると考えられる。本研究の成果により、二次予防・三次予防がすすめば病状の進行が抑制されるとともに、手術適応や術式に関してもパラダイムシフトが起こり、より低侵襲な手術を選択できる可能性や治療成績の向上が期待できる。

3. 研究の方法

(1)申請者の所属する和歌山県立医科大学整形外科と分担研究者である岡が所属する東京大学22世紀医療センターは、共同で2005-2007年にかけて和歌山県山村部と漁村部に大規模住民コホートを立ちあげ、40歳以上の中老年男女住民の参加を得て問診票調査、運動機能調査、および膝、腰椎X線検査を施行した(本体コホート)。脊椎脊髄疾患の研究に主眼をおいたサブコホートであるthe Wakayama Spine Studyには上記2地域の住民1011人が参加を表明し、申請者らは車両搭載型MRIを用いた全脊柱の撮影を中心とした検診を行った。検診時には、申請者らを中心に整形外科専門医が参加者を全て診察し、臨床症状と理学所見および神経学的異常の有無を記録した(基盤研究C、課題番号22591639)。得られた横断的研究結果から、頸髄症、腰部脊柱管狭窄症の疫学的実態を明らかにした(Ishimoto Y, et al, OARSI 2012, 2013, Nagata, K, et al, JBMM 2014)。2013年度に開始し、縦断的研究を目的とした2次検診(基盤研究C、課題番号25462305)には、頸髄症、腰部脊柱管狭窄症に及ぼす脊柱アライメントの影響を評価することを目的に、全脊柱X線撮影を追加した。これを用いて得られた脊柱後弯変形に関する横断的な疫学研究結果として、前述のごとく各世代別の脊椎矢状面アライメントの正常値を算出した。さらに、2018年の施行予定である第3次検診においても、全脊柱X線撮影を予定しており、得られたデータは本研究における縦断的疫学研究に応用可能な状態である。本研究期間内に予定している研究到達目標は以下の通りである。

(2)第3次追跡調査の解析

2013年第2次検診時に得られた腰椎検診およびMRI検査結果と、すでに本体コホートの検診で得られているX線調査結果をレコードリンケージすることにより、脊柱後弯症に関連する解析を検討しているが、2018年第3次検診でも同様の手法を用いた研究を実施する。

本体コホートのデータ抽出と腰椎検診データへの結合(岡)

和歌山県骨関節疾患予防検診本体コホートのベースライン調査時の調査項目は次の通りである。問診票より性、年齢、既往歴、運動歴、食生活習慣、嗜好品、転倒、痛みに関する自覚症状、ADL評価(Barthel index)、QOL関連項目(SF36)など、身体測定項目より身長、体重、翼幅、握力など、血液検査項目より、血算、腎機能、肝機能、糖・脂質・尿酸代謝、炎症マーカー等、尿検査より潜血、糖、蛋白検査等である。腰椎検診の画像評価は、画像評価(立位全脊柱X線冠状面; Cobb角、矢状面;健康関連QOLに關与するSagittal Vertical Axis(SVA)、Pelvic Incidence(PI)、Lumber Lordosis(LL)、Pelvic Tilt(PT)をはじめThoracic Kyphosis(TK)、Sacral Slope(SS)、新規圧迫骨折等、MRI;椎間板変性の程度(Pfirrmann分類)、各椎間のModic分類、背筋面積(L4/5高位)等を予定している。レコードリンケージの同意を得られた検診参加者について、これらの項目から脊柱後弯症に影響を及ぼす候補要因を選出し結合後、データベース化する。

レコードリンケージ後の腰椎検診データの解析

完成したデータベースを解析し、脊柱後弯症の有無に影響を及ぼす要因を明らかにする。特に、脊柱後弯症の症状(Visual Analogue Scale;以下VAS)の推移や予後、生活習慣やADLおよびQOLについては、5年間での変化量を検討する。

(3)脊柱後弯症の疫学的実態の解明

脊柱後弯症の自然経過の解明

2013年の第2次検診時すでに脊柱後弯症であった対象者を調査する。腰痛の重症度はVAS値を用いて、対象者を軽度、中等度、重度に分類したうえで、各々の自然経過を明らかにする。また、画像評価の変化や症状の進行の程度や予後の関係についても検討する。さらに精査、年齢差、地域差を明らかにしつつ、自然経過、予後を解明することで今後の予防策や長期的な治療目標設定を立てる。

脊柱後弯症の危険因子の解明

2013年のデータと比較することにより、脊柱後弯症の新規発症率を算出する。さらに脊柱後弯症の新規発症例の発症要因を未発症例と統計学的に比較検討することにより危険因子を抽出する。

得られた結果を積極的に国内および国際的な学会会議や学術誌に報告し、エビデンスレベルの高い脊柱後弯症に関する疫学的データの情報伝達に努める。

有識者と情報交換を行い、本邦における脊柱後弯症の新たな治療指針を策定する。

(4) 脊柱後弯症危険因子の地域へのフィードバック

(3) により得られた結果を脊柱後弯症の危険因子として抽出し、地域保健の現場にフィードバックすることにより、一般住民の脊柱後弯症の早期発見につながり、予防策を講じることにより、地域住民の要介護予防に貢献することが見込まれる。

最終的な目標は、これら疫学的データを地域社会に積極的に還元することにより、脊柱後弯症に対する適正な医療が提供できる社会環境作りに貢献する。また、地域社会全体の脊柱後弯症に対する啓発活動や予防法・改善策の普及にも努め、高齢者の ADL および QOL の維持増進に寄与することである。

4 . 研究成果

本研究の成果として、上位腰椎で椎間板における Modic 変化の新たな発生率が高く、下位腰椎で Modic 分類の type I から type II および III へのトランスフォーメーションが起こることと、脊椎全体にわたる終板輝度変化と椎間板変性の有病率および分布とこれら Modic 変化と椎間板変性が PI-LL ミスマッチと有意に関連していることが明らかになったため、これを論文化した。これにより、椎間板における Modic 変化のプロファイリングが、成人脊柱変形に伴う腰痛の標的治療の改善に役立つ可能性を示した。さらに、脊柱後弯症の一因ともなりうる腰椎変性すべり症の縦断的追跡調査を行い、一般住民における腰椎変性すべり症の累積発生率は 20.3% (男性: 18.1%、女性: 21.3%) であり、性、年齢、地域に関連しないことを見いだした。これに関して、国内の学会で発表を行い、論文化も行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Teraguchi M, Hashizume H, Asai Y, Oka H, Nagata K, Ishimoto Y, Iwasaki H, Tsutsui S, Takami M, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between modic changes, disc degeneration, and pelvic incidence-lumbar lordosis mismatch in a large population based cohort: the Wakayama spine study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Spine J.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00586-023-07702-8.	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 Teraguchi Masatoshi, Hashizume Hiroshi, Oka Hiroyuki, Cheung Jason P. Y., Samartzis Dino, Tamai Hidenobu, Muraki Shigeyuki, Akune Toru, Tanaka Sakae, Yoshida Munehito, Yoshimura Noriko, Yamada Hiroshi	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 Tamai H, Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Cheung JPY, Samartzis D, Muraki S, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H.	4. 巻 47
2. 論文標題 A Prospective, 3-year Longitudinal Study of Modic Changes of the Lumbar Spine in a Population-based Cohort: The Wakayama Spine Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Spine	6. 最初と最後の頁 490-497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/BRS.0000000000004301.	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 Arita S, Ishimoto Y, Hashizume H, Nagata K, Muraki S, Oka H, Takami M, Tsutsui S, Iwasaki H, Yukawa Y, Akune T, Kawaguchi H, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H	4. 巻 17
2. 論文標題 Is radiographic lumbar spinal stenosis associated with the quality of life?: The Wakayama Spine Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0263930.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋爪洋、長田圭司、岡敬之、石元優々、寺口真年、岩橋弘樹、佐々木貴英、浅井芳樹、高見正成、筒井俊二、岩崎博、田中栄、吉田宗人、吉村典子、山田宏 .
2. 発表標題 一般住民における PI-LL, サルコペニアと腰痛の関係 The Wakayama Spine Study .
3. 学会等名 第52回脊椎脊髄病学会学術集会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田圭司、・・・、高見正成、・・・、山田宏
2. 発表標題 脊柱起立筋脂肪変性および多裂筋萎縮は成人脊柱変形進行の危険因子である 大規模住民コホート6年間の追跡調査結果から
3. 学会等名 第52回脊椎脊髄病学会学術集会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田圭司、・・・、高見正成、・・・、山田宏
2. 発表標題 成人脊柱変形進行の単純X線上の予測因子 大規模住民コホート6年間の追跡調査結果から
3. 学会等名 第52回脊椎脊髄病学会学術集会（札幌）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋爪洋、吉村典子、岡敬之、寺口真年、長田圭司、石元優々、岡田基宏、高見正成、筒井俊二、岩崎博、南出晃人、湯川泰紹、松平浩、田中栄、吉田宗人、山田宏
2. 発表標題 一般住民コホートにおけるOswestry Disability Index 7年間の変化と予後予測因子 The Wakayama Spine Study.
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋爪洋, 寺口真年, 岡敬之, 石元優々, 長田圭司, 籠谷良平, 岩橋弘樹, 岡田基宏, 高見正成, 筒井俊二, 岩崎博, 南出晃人, 湯川泰昭, 吉田宗人, 吉村典子, 山田宏
2. 発表標題 椎間板変性と胸腰椎移行部の椎体骨折はADL障害を伴う慢性腰痛の危険因子である: The Wakayama Spine Study 7年間の追跡データより.
3. 学会等名 第49回日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋爪洋, 寺口真年, 岡敬之, 石元優々, 長田圭司, 籠谷良平, 岩橋弘樹, 高見正成, 筒井俊二, 岩崎博, 湯川泰昭, 吉田宗人, 吉村典子, 山田宏
2. 発表標題 ADL障害を伴う慢性腰痛のMR画像上の危険因子: The Wakayama Spine Study 7年間の追跡データ.
3. 学会等名 第28回日本腰痛学会
4. 発表年 2020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	岡 敬之 (Oka Hiroyuki) (60401064)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	
研究分担者	山田 宏 (Yamada Hiroshi) (70275361)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	

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
---------	---------