

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18532

研究課題名（和文）エーラス・ダンロス症候群における脊椎病変の病態解明・治療法の確立

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology and treatment of spinal lesions in Ehlers-Danlos syndrome

研究代表者

上原 将志 (Uehara, Masashi)

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究者番号：30748108

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：当院で筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（mcEDS）と診断された患者を対象とした臨床的検討およびモデルマウス（Chst14^{-/-}）を対象とした基礎的検討を行った。臨床的検討として脊椎X線で、脊柱変形の程度を調査した。その結果、8例に側弯、7例で胸腰椎以降部後弯を認められた。

基礎的検討として、1歳齢マウス（Chst14^{-/-}：13匹、Chst14^{+/+}：15匹）の脊椎を組織学的に検討した。脊柱変形は、Chst 14^{-/-}で有意に多かった（ $p=0.044$ ）。椎間板変化は、Chst14^{-/-}で有意に多かった。骨梁比は、Chst14^{-/-}で有意に小さかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊柱維持にデルマタン硫酸が重要であり、椎間板や骨梁の異常が病態に関与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We conducted a clinical study on patients diagnosed with muscle contracture Ehlers-Danlos syndrome (mcEDS) at our hospital and a basic study on model mice (Chst14^{-/-}). For the clinical study, the degree of spinal deformity was investigated by spine X-ray. As a result, scoliosis was observed in 8 cases and posterior thoracolumbar kyphosis in 7 cases. As a basic study, the spines of 1-year-old mice (Chst14^{-/-}: 13 mice, Chst14^{+/+}: 15 mice) were examined histologically. Spinal deformities were significantly more common in Chst 14^{-/-} ($p=0.044$). Intervertebral disc changes were significantly more common in Chst 14^{-/-}. Bone-to-bone ratio was significantly smaller in Chst 14^{-/-}.

研究分野：整形外科

キーワード：エーラス・ダンロス症候群 脊柱変形

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

【EDSにおける脊柱変形】

脊柱変形は、EDSの様々な型において認められ、高度になると患者のQOL/ADL低下を招く。各型における脊柱変形の報告を以下に列挙する。後側彎型EDSでは、進行性で高度な脊柱変形が高頻度に生じる。関節可動亢進型EDSでは、軽度で柔らかい側彎が50%程度の患者に認められる。思春期まで進行するが、治療介入が必要となることは少ない。多発関節弛緩型EDSでは、側彎、前彎、後側彎などの変形が報告されている。脆弱角膜症候群では、40%程度に後側彎を認めている。脊椎異形成型EDSでは、4GalT7欠損において7名中1名に側彎、3GalT6欠損において47名中32名に先天性または生後1年以内に生じる後側彎を認めた。ミオパチー型EDSでは、報告された9名全例において先天的な後彎を認め、数例においては側彎が進行したと報告されている。しかし、各病型における脊椎病変の詳細(X線画像上の特徴、経年変化、手術状況など)は系統的調査が行われていなかった。

2. 研究の目的

様々なEDS病型における脊椎病変に対する治療指針を確立するために、EDSの各病型における脊柱変形の全貌を明らかにする。また、様々なEDS病型における脊椎病変の特徴を示し、その発症メカニズムを明らかにすることが目的である。

さらに、EDSの各病型における脊椎病変の変形部位、程度、硬さおよび椎骨形態等の特徴が示され、その発症メカニズムが明らかになれば、生物の脊椎系維持における普遍的メカニズムに関して理解が進むことを目的としている。

3. 研究の方法

【臨床的検討】

信州大学医学部附属病院・遺伝子医療研究センターに受診歴があり、病型が確定している全EDS症例のなかから、脊椎画像が撮影されている症例を対象とした。診療録より、病型以外に、年齢、性別、脊椎病変(頸椎・胸椎・腰椎)の特徴、経過、治療法、外科的治療が行われている症例では周術期・遠隔期の状況など詳細かつ包括的な臨床情報を収集した。画像検査(単純X線、dynamic X線、CT、MRI)に関しては、申請者が専用コンピュータを用いてCobb角、後彎角などを測定した。病型ごとの特徴をふまえた治療指針(経過観察、周術期の留意点など)を検討する。

【病態解析】

EDS脊柱変形に対する手術時、統一的なプロトコールで検体(椎体、靭帯など)を採取した。これらの検体に対して、病理学的分析(光顕、電顕)骨形態計測を行った。病理学的分析は、コラーゲンを含めた結合組織の形態学研究に豊富な経験を有する研究協力者・渡邊敬文博士(酪農学園大学・獣医学群獣医学類獣医解剖学ユニット)の支援を受けた。骨形態計測は、新潟骨の科学研究所(<http://www.aiko.or.jp/bone/>)にて実施され、解釈において同研究所の高橋榮明顧問(研究協力者)の助言を受けた。

4. 研究成果

・筋拘縮型EDSにおける脊柱変形の特徴

当院で筋拘縮型EDSと診断された12名(10家系)の患者(男性:5名、女性:7名、平均年齢13.4歳)を対象とした。全脊椎X線を含めた脊椎画像検査を行い、脊柱変形の程度及び継時的変化、その他脊椎病変の有無について調査を行った。

12例中8例(67%)に側彎を認めた。そのうち45°を超えるような側彎は1例のみであった。また12例中7例(42%)に胸腰椎以降部における後彎を認め、12例中3例で50°以上の高度胸腰椎移行部後彎を認めた。胸腰椎移行部高度後彎を認めた全例で胸椎前彎を認めた。自然経過では、成人後に後彎角20°未満であったが、その後後彎が増強した症例があった。頸椎についての検討では、12例中6例(50%)で頸椎後彎を認めた。20°以上の胸腰椎移行部後彎を認めた全例で頸椎後彎を認めた。12例中2例(17%)に環軸椎亜脱臼を認めた。12例中10例(83%)に頸椎の椎体縦長変形を認めた。また、手術症例の患者検体の骨形態解析の結果から、骨組織は形態学的に石灰化障害が無く、骨代謝回転が低下していることを明らかにした。これら研究結果より筋拘縮型EDSにおける進行性脊柱変形の病態として、石灰化異常を伴わない骨代謝回転の低下、結合組織脆弱性から推定される靭帯弛緩、が関与している可能性が示唆され、脊柱姿勢の維持においてデルマトン硫酸が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

・筋拘縮型EDSを伴う脊柱変形の手術症例の周術期管理に対する検討

症例:19歳女性。身長161cm、体重57kg。遺伝子診断にて筋拘縮型EDSと診断。進行性の後側彎症による腰痛と日常生活動作の低下を呈していた。術前の主胸椎カーブCobb角69度、胸腰椎移行部後彎角27度の後側彎症に対して、T4-L4後方矯正固定術を施行した。ポンテ骨切りは主

胸椎カーブの頂椎付近の 2 椎間に施行した。皮下出血予防に術前及び周術期にバソプレシンの経鼻投与を行った。手術時間 386 分、出血量は 2600g であった。術後の主胸椎カーブの Cobb 角は 26 度、胸腰椎移行部後弯角は 6 度となった。組織脆弱性のために出血量は 2600g と比較的多かったが、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの重篤な合併症は生じなかった。臨床症状は術後 1 年で軽減しており、患者は腰痛なく歩行可能となっている。

本症候群における手術は組織脆弱性による大量出血が問題となる。本症例では、出血量が増えてきた場合に備えて 2 期的に手術を行うことができるように手術日程を計画していた。結果として、出血量はやや多くなったものの、DIC を来すことなく 1 期的に手術を終了することができ、62% の側弯矯正率であった。

筋拘縮型 EDS の高度脊柱変形に対する後方矯正固定術は、組織脆弱性により大量出血になり得るため、出血量に注意し、2 期的手術含めた柔軟な手術計画を考慮する必要があることが示唆された。

・筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群モデルマウスを用いた脊柱変形の発生機序の検討 (基礎的研究)

mcEDS モデルマウスの放射線学的および病理学的評価により、脊柱変形の発症機序を検討した。28 匹の 1 歳マウス (Chst14^{-/-}: 12 匹、Chst14^{+/+}: 16 匹) を解析した。放射線学的解析のため、CT を用いて脊柱変形の有無を評価した。病理学的検査では、椎骨と椎間板の構造を染色して組織学的評価を行った。また、椎体の骨梁の面積比を測定した。

CT 評価において胸腰椎移行部後弯変形を Chst14^{-/-}: 6 匹 (50%)、Chst14^{+/+}: 2 匹 (12.5%) に認め、Chst14^{-/-} で有意に多かった ($p=0.044$)。病理学的評価において、椎間板変化は、Chst14^{-/-}: 7 匹 (58.3%)、Chst14^{+/+}: 3 匹 (18.8%) に認め、Chst14^{-/-} で有意に多かった ($p=0.049$)。放射線学的脊柱変形と組織学的椎間板変化の一致率は 89.3% であった。また、骨梁比は、Chst14^{-/-}: 24.6%、Chst14^{+/+}: 30.6% で、Chst14^{-/-} で有意に小さかった ($p=0.047$)。

Chst14 遺伝子ノックアウトマウスにおいて脊柱変形が生じやすい傾向があり、デルマタン硫酸が脊柱アライメントの維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、脊柱変形の発生機序に椎間板と骨梁の異常が関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Yasukawa Sako, Uehara Masashi, Suzuki Takako, Nakano Masaki, Kosho Tomoki, Nakamura Yukio, Takahashi Jun	4. 巻 5
2. 論文標題 The first experience of denosumab therapy on patients with Ehlers-Danlos syndrome and osteoporosis: detailed observation of two patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 377 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1799493	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 Yasukawa S, Uehara M, Suzuki T, Nakano M, Kosho T, Nakamura Y, Takahashi J.	4. 巻 -
2. 論文標題 The first experience of denosumab therapy on patients with Ehlers-Danlos syndrome and osteoporosis: detailed observation of two patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Rep.	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) 10.1080/24725625.2020.1799493.	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 Uehara M, Oba H, Hatakenaka T, Ikegami S, Kuraishi S, Takizawa T, Munakata R, Mimura T, Yamaguchi T, Kosho T, Takahashi J.	4. 巻 143
2. 論文標題 Anterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 454-461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.08.085.	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 高橋有希、吉沢隆浩、水本秀二、上原将志、渡邊敬文、小野史子、嶋田新、山田修平、高橋淳、古庄知己
2. 発表標題 疾患モデルマウスを用いた筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の包括的骨病変解析
3. 学会等名 第3回エーラス・ダンロス研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上原将志、古庄知己、大場悠己、畠中輝枝、高橋淳
2. 発表標題 デルマトン4-0-硫酸基転移酵素1欠損に基づくエーラスダンロス症候群 (mcEDS-CHST14) の高度脊柱変形に対する後方矯正固定術を施行した1例
3. 学会等名 第54回日本側彎症学会
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

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