

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09311

研究課題名（和文）脊柱変形における椎間板変性・Modic変性が起こるメカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of intervertebral disc degeneration and Modic changes in spinal deformity

研究代表者

赤澤 努（Akazawa, Tsutomu）

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：90375808

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：術後長期経過した脊柱変形患者において、椎間板変性の有病率は76.9%、Modic変性の有病率は66.7%であった。中高年期の7年間において、椎間板変性は進行し、矢状面アライメントは悪化していた。可動椎間板を3椎間以上残さないことは椎間板変性を悪化させる要因であった。脊柱変形女性患者の中年期における骨密度とT-scoreは、過去7年間において有意に低下しており、主胸椎カーブや腰椎カーブの側弯が大きいと年間Z-score変化量が低下していた。変形脊椎の有限要素法による構造解析では、従来の軌道より、スクリュースレッドが外側皮質骨を捉える軌道において、引き抜き強度が14%増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊柱変形の脊椎固定術において可動椎間板を3椎間以上残しながら良好な矢状面アライメントとすれば、長期的な椎間板変性を予防することができる。脊柱変形手術のより大きな側弯変形を残さないことで、中年期以降の骨粗鬆症の予防につながる。変形脊椎において通常軌道にこだわらず、より皮質骨を捉える軌道でスクリュースレッドができれば引き抜き強度を上げることが可能となる。これらは新たな脊柱変形矯正手技を開発できる可能性があることを示唆している。椎間板変性・Modic変性、骨強度と脊椎配列異常の関連性を解明したことで、脊柱変形患者の健康を長期的に維持する新たな矯正手術の開発へと繋げることができる。

研究成果の概要（英文）：In patients with spinal deformity who had a long postoperative course, the prevalence of intervertebral disc degeneration was 76.9%, and the prevalence of Modic changes was 66.7%. During the 7 years of middle age, disc degeneration progressed, and sagittal alignment worsened. Preserving no more than three mobile discs was a factor that worsened disc degeneration. Bone density and T-score in midlife for female patients with spinal deformity have significantly decreased over the past 7 years, and the larger the scoliosis of the main thoracic curve or lumbar curve, the lower the annual Z-score change. Structural analysis using the finite element method of deformed vertebrae showed that the pull-out strength was increased by 14% in the trajectory where the screw thread captured the outer cortical bone compared to the conventional trajectory.

研究分野：整形外科学

キーワード：椎間板変性 Modic変性 Modic changes 脊柱変形 側弯症

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

成人期の脊柱アライメント異常は腰痛や腰椎変性変化をともなう脊柱管狭窄症を呈することが知られるようになり、脊柱アライメント矯正は手術における重要な目標とされている。一方、脊柱変形の自然経過における脊柱アライメント異常の発生様式は明らかにされておらず、脊椎配列異常による応力の集中と腰椎変性変化の発生の関連性についての解明が望まれている。これまでは、腰椎変性変化については、椎間板変性に多くの注目が集まっていた。しかし、研究代表者らは、脊柱変形が長期に及んだ場合には、椎間板変性だけでなく椎体終板の変性とされる Modic 変性が発生することを発見した (Akazawa T, et al. Spine 2018)。研究代表者らは、腰椎カーブの凹側にこの変性変化が集中して起こることを世界に先がけて実証した。

Modic 変性は、椎体終板周囲の骨髄に起こる変性であり、MRI の信号パターンにより type 1 から type 3 まで分類される。Modic type 1 は MRI の T1 強調像：低信号、T2 強調像：高信号を示すため骨髄の浮腫性変化を反映し、type 2 は T1 強調像：高信号、T2 強調像：等～高信号を示すため脂肪変性を反映し、type 3 は T1 強調像：低信号、T2 強調像：低信号を示すため骨硬化を反映しているとされている。特に Modic type 1 および type 2 は、腰痛との関連が強いとメタアナリシスで報告されている (Herlin C, et al. PLoS One 2018)。研究代表者らは、腰椎 MRI・CT にて椎間板変性と Modic 変性を調べ、健常者と比較して脊柱変形の患者において、椎間板変性と Modic 変性を多く認め、Modic type 1 および type 2 を伴う患者に腰痛が多く発生していることを、すでに先行研究にて確認している (Akazawa T, et al. J Orthop Sci. 2018)。

腰椎カーブの凹側には、脊椎配列異常による応力が集中している。応力の集中が長期間におよぶとメカニカルストレスとなり、椎間板変性や Modic 変性が発生すると推察される。これらにより、腰痛や機能障害を呈すると考えられる。

### 2. 研究の目的

脊柱変形の椎間板変性・Modic 変性を予防するための新たな変形矯正手技の開発を目指し、脊柱変形において椎間板変性・Modic 変性が起こるメカニズムを解明することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 脊柱変形における脊椎配列異常と椎間板変性・Modic 変性の関連性の解明

1968 年から 1988 年において脊椎固定術を受けた思春期特発性側弯症を伴う脊柱変形患者 252 名を対象として調査を行なった。手術時年齢は平均 14.8 歳 (10-19 歳)、術前 Cobb 角は平均 68.3 度、術後 2 年 Cobb 角は平均 39.4 度であった。2014 年から 2016 年にかけての前回調査において、非応答者 62 名、住所不明 134 名、死亡 8 名、検査拒否 13 名であり、調査は 35 名に施行された。その後、2022 年に行われた最新調査では、非同意 13 名、延長固定 1 名であり、調査は 21 名に行われた。

2 回の調査を受けた 21 名について解析した。最新調査時の観察時年齢は平均 56.0 ± 5.2 歳 (47-67 歳) であり、術後からの経過期間は平均 40.9 ± 4.6 年 (34-51 年) であった。前回検査と最新調査の期間は 6.9 年 ± 0.5 (6-8 年) であった。女性が 18 名、男性が 3 名であった。

調査は、腰椎 MRI、全脊椎立位 XP、患者報告アウトカム尺度、骨密度検査を施行した。腰椎 MRI では、非固定腰椎椎間板について椎間板変性と Modic 変性を評価した。椎間板変性は Pfirrmann disc score で評価した。Disc score が 4、5 を変性ありとして有病率を調査した。Modic 変性は、type 1, 2, または 3 の有病率を調査した。全脊椎立位 XP は、正面および側面を含む脊椎全体の単純な X 線フィルムを立位で撮影した。正面像では、上位胸椎 (UT) カーブ、主胸椎 (MT) カーブ、および腰椎 (L) カーブを測定した。側面像では、胸椎後弯 (TK: T5-T12)、胸腰椎後弯 (TLK: T10-L2)、腰椎前弯 (LL: L1-S1)、pelvic incidence (PI)、pelvic tilt (PT) を測定、sagittal vertical axis (SVA: C7 からの垂線と S1 後角の間の距離) を測定した。患者報告アウトカム尺度には、Scoliosis Research Society-22 Questionnaire (SRS-22)、Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)、Oswestry Disability Index (ODI) を使用した。骨密度検査は、二重エネルギー X 線吸収測定法を使用して左大腿骨頸部の骨密度を測定した。Z-score は同年齢の女性の平均値と標準偏差値から計算され、T-score は若い女性の平均値と標準偏差値から計算した。T-score に基づく世界保健機関 (WHO) の診断基準によれば、診断カテゴリーは、正常 (T-score -1.0 以上)、骨減少症 (T-score -1.0 から -2.5 の間)、および骨粗鬆症 (T-score -2.5 以下) となる。Z-score の年間変化量は、(最新調査の Z-score - 前回調査の Z-score) / (前回調査と最新調査の経過年数) と定義した。T-score の年間変化量は、(最新調査の T-score - 前回調査の T-score) / 前回調査と最新調査の経過年数) と定義した。

#### (2) 変形脊椎の有限要素法による構造解析

脊柱変形の椎間板変性・Modic 変性を予防するための新たな変形矯正手技の開発のため、有限要素法を用いて脊柱変形患者の脊椎骨に刺入した椎弓根スクリューの引き抜き強度を解析した。有限要素解析を用いた骨強度計算をするソフトウェアである Mechanical Finder (Extended

Edition、計算力学研究センター、東京)を用いて、変形している第3胸椎のCTデータを用いて解析を施行した。スクリューヘッドを軸方向に強制変位で引き抜き、荷重変位曲線を作成した。刺入経路は、通常軌道である椎弓根を通る経路とスクリュースレッドが外側皮質骨を捉える経路とした。

#### 4. 研究成果

(1) 前回調査と最新調査を比較すると、Pfirrmann disc scoreは前回:3.2 ± 0.7であったのに対して、最新調査:3.5 ± 1.0であり、統計的に有意に変性が進行していた ( $p < 0.001$ )。椎間板変性の有病率は前回:66.7%であったのに対して、最新調査で:76.9%であり、統計的に有意差はないが増加していた ( $p = 0.520$ )。Modic変性の有病率は前回:47.6%であったのに対して、最新調査:66.7%であり、統計的に有意差はないが増加していた ( $p = 0.350$ )。

前回調査と最新調査を比較すると、UTカーブ、MTカーブ、Lカーブ、TK、LL、TLKについては、前回と最新調査で有意差はなかった。SVAは前回調査:21.9 ± 45.1 mmから最新調査:46.3 ± 49.0 mmに有意に増加し ( $p < 0.001$ )、PI-LLは前回調査:0.4 ± 21.0から最新調査:6.7 ± 24.1に有意に増加し ( $p = 0.010$ )、PTは前回調査:17.2 ± 13.3から最新調査:19.8 ± 14.6に有意に増加した ( $p = 0.043$ )。

SRS-22については、疼痛、およびメンタルのサブスケールでは、最新調査が前回調査と比較して有意に悪かった。一方、機能、自己イメージ、および満足度のサブスケールについては、有意差はなかった。RDQについては、前回調査:0.5 ± 0.9が、最新調査:2.1 ± 2.8に有意に悪化した。ODIについては、前回調査:7.6 ± 8.1が、最新調査:13.8 ± 10.2に有意に悪化した。

術後長期経過した脊柱変形患者において、椎間板変性の有病率は76.9%、Modic変性の有病率は66.7%であった。中高年期の7年間において、椎間板変性は進行していた。最近の7年間でSVA、PI-LL、PTは悪化していたので、椎間板変性が進行した結果、もしくは、加齢変化でこれらが悪化している可能性がある。LLとTLKは最近の7年間で有意に変化していないので、腰椎前弯が小さいこと、および胸腰椎後弯が大きいことは椎間板変性を悪化させる要因である。

(2) 最下位固定椎体(LIV)がL3以上とL4以下(L3群:LIVがL3以上の17例、L4群:LIVがL4以下の4例)を比較した。平均disc scoreは、L4群が有意に大きかった。Disc scoreの変化量は有意差がなかった。椎間板変性の有病率とModic変性の有病率は有意差がなかったが、L4群では椎間板変性の有病率とModic変性の有病率は100%であった。

XPは、UTカーブ、MTカーブ、Lカーブ、TK、TLK、SVAに両群に有意差がなかった。LLは、L4群が有意に小さかった。PI-LLとPTは、有意差はないがL4群が大きい傾向にあった。SRS-22の満足度は、L4群が有意に悪かった。それ以外のSRS-22のサブスケール、RDQ、ODIには両群間に有意差はなかった。

LIVがL4以下、つまりは、可動する椎間板を3椎間以上残さないことは椎間板変性を悪化させる要因である。よって、脊柱変形の脊椎固定術において長期的に椎間板変性を予防するには、可動する椎間板を3椎間以上残しながら、腰椎前弯を獲得した良好な矢状面アライメントを目指すべきである。

(3) 最新調査での女性患者の骨密度は、前回調査と比較して有意に減少していた(前回調査:0.802 ± 0.120 g/cm<sup>2</sup>、最新調査:0.631 ± 0.101 g/cm<sup>2</sup>、 $p < 0.001$ )。最新調査でのZ-scoreは、前回調査と比較して減少している傾向にあったが、有意ではなかった(前回調査:0.12 ± 1.09、最新調査:-0.14 ± 1.04、 $p = 0.070$ )。最新調査でのT-scoreは、前回調査と比較して有意に減少していた(前回調査:-0.70 ± 1.07、最新調査:-1.77 ± 1.11、 $p < 0.001$ )。WHOクライテリアによる骨粗鬆症の有病率は、前回調査と比較して最新調査では高かったが、有意ではなかった(前回調査:5.3%、今回調査:26.3%、 $p = 0.180$ )。骨量減少と骨粗鬆症の有病率は、最新調査で有意に高かった(前回調査:36.8%、今回調査:89.5%、 $p = 0.002$ )。骨密度の変化は、-0.172 ± 0.013 g/cm<sup>2</sup>であり、1年間に平均で29.4%低下していました。T-scoreの年間変化量は-0.15 ± 0.08であり、Z-scoreの年間変化量は-0.04 ± 0.09であった。

Z-scoreの年間変化量との相関では、MTカーブ( $r = -0.539$   $p = 0.017$ )と有意な中等度の負の相関、Lカーブ( $r = -0.410$   $p = 0.081$ )に中等度の負の相関を認めた。Z-scoreの年間変化量と残存する可動椎間板数( $r = -0.087$ 、 $p = 0.731$ )に相関はなかった。T-scoreの年間変化量との相関では、MTカーブ( $r = -0.411$ 、 $p = 0.081$ )と中等度の負の相関を認めた。T-scoreの年間変化量と残存する可動椎間板数( $r = 0.078$ 、 $p = 0.758$ )に相関はなかった。

脊柱変形女性患者の中年期における骨密度とT-scoreは、過去7年間において有意に低下していた。この患者らのZ-scoreが過去7年間において低下したことは骨密度の減少が一般人と比較して加速していることを意味している。MTカーブやLカーブの側弯が大きいと年間Z-score変化量が低下していた。中年期以降の骨粗鬆症を予防するには、脊柱変形手術により大きな側弯変形を残さないことが重要である。

(4) 有限要素解析を用いスクリューヘッドを軸方向に強制変位で引き抜き、荷重変位曲線を作

成した結果をグラフに示す (図 1)。最初の変曲点を迎えた時点のスクリューの引き抜き強度とすると、従来の軌道 (A) では 451 N であった。一方、スクリュースレッドが外側皮質骨を捉える軌道 (B) では 514 N と引き抜き強度が 14% 増加した。

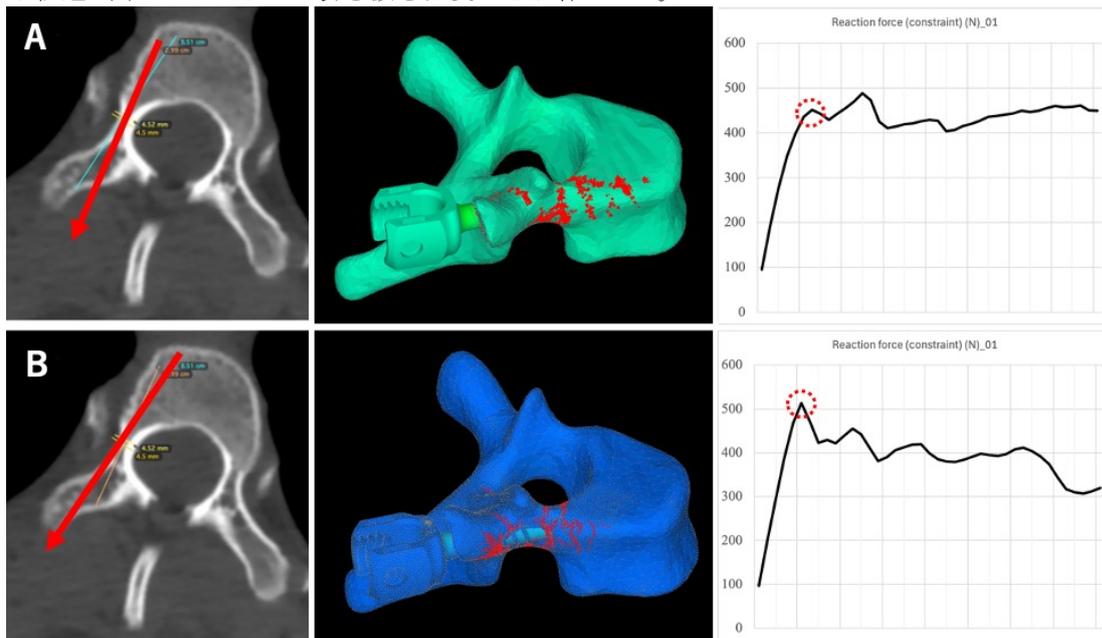


図 1 有限要素解析を用いスクリューヘッドを軸方向に強制変位で引き抜いた荷重変位曲線

この結果より、変形脊椎において通常軌道にこだわらず、より皮質骨を捉える軌道でスクリュー刺入ができれば引き抜き強度を上げることが可能となる。これは新たな変形矯正手技を開発できる可能性があることを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akazawa T, Kotani T, Sakuma T, Iijima Y, Torii Y, Ueno J, Umehara T, Iinuma M, Yoshida A, Tomochika K, Orita S, Eguchi Y, Inage K, Shiga Y, Nakamura J, Matsuura Y, Suzuki T, Niki H, Ohtori S, Minami S.	4. 巻 48
2. 論文標題 Health-Related Quality of Life of Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis at Least 40 Years After Surgery.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Spine (Phila Pa 1976)	6. 最初と最後の頁 501-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.0000000000004545.	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 Akazawa T, Kotani T, Sakuma T, Iijima Y, Torii Y, Ueno J, Yoshida A, Niki H, Ohtori S, Minami S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of the COVID-19 Pandemic on Middle-Aged and Older Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis Who Underwent Spinal Fusion: A Questionnaire-Based Survey.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus.	6. 最初と最後の頁 e34370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.34370.	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 -

1. 著者名 Akazawa T, Torii Y, Ueno J, Umehara T, Iinuma M, Yoshida A, Tomochika K, Ohtori S, Niki H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Accuracy of computer-assisted pedicle screw placement for adolescent idiopathic scoliosis: a comparison between robotics and navigation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Spine J.	6. 最初と最後の頁 651-658.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-022-07502-6.	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 Akazawa Tsutomu, Kotani Toshiaki, Sakuma Tsuyoshi, Iijima Yasushi, Torii Yoshiaki, Ueno Jun, Yoshida Atsuhiko, Eguchi Yawara, Inage Kazuhide, Matsuura Yusuke, Suzuki Takane, Niki Hisateru, Ohtori Seiji, Minami Shohei	4. 巻 34
2. 論文標題 Long-term changes in bone mineral density following adolescent idiopathic scoliosis surgery: a minimum 34-year follow-up	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology	6. 最初と最後の頁 425-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-023-03678-9	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 -

1. 著者名 Akazawa Tsutomu, Torii Yoshiaki, Ueno Jun, Umehara Tasuku, Iinuma Masahiro, Yoshida Atsuhiko, Tomochika Ken, Ohtori Seiji, Niki Hisateru	4. 巻 34
2. 論文標題 Learning curves for robotic-assisted spine surgery: an analysis of the time taken for screw insertion, robot setting, registration, and fluoroscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology	6. 最初と最後の頁 127-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-023-03630-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 -

1. 著者名 Akazawa Tsutomu, Torii Yoshiaki, Ueno Jun, Iinuma Masahiro, Yoshida Atsuhiko, Tomochika Ken, Hideshima Takahiro, Ohtori Seiji, Niki Hisateru	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparison of Radiographic and Patient-Reported Outcomes After Surgery in Adolescent Idiopathic Scoliosis Between Robotics and Navigation: An Analysis Using Propensity Score Matching	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e49061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.49061	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 赤澤努, 小谷俊明, 佐久間毅, 飯島靖, 鳥居良昭, 上野純, 吉田篤弘, 友近顕, 仁木久照, 稲毛一秀, 大鳥精司, 南昌平
2. 発表標題 手術後に中高年期に達した思春期特発性側弯症患者の椎間板変性: 手術後40年のMRI評価
3. 学会等名 第57回日本側弯症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤努, 小谷俊明, 佐久間毅, 飯島靖, 鳥居良昭, 上野純, 吉田篤弘, 友近顕, 仁木久照, 大鳥精司, 南昌平
2. 発表標題 術後34年以上経過した思春期特発性側弯症女性患者の骨粗鬆症: 中年期における骨密度変化
3. 学会等名 第38回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤努, 小谷俊明, 佐久間毅, 飯島靖, 鳥居良昭, 上野純, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 仁木久照, 大鳥精司, 南昌平
2. 発表標題 術後40年以上経過した思春期特発性側弯症患者の健康関連QOLの変化
3. 学会等名 第52回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤努, 鳥居良昭, 上野純, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 大鳥精司, 仁木久照
2. 発表標題 思春期特発性側弯症において脊椎手術支援ロボットによる椎弓根スクリューが逸脱する要因：ロボットで狭い椎弓根に挑戦すべきか？
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤努, 鳥居良昭, 上野純, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 大鳥精司, 仁木久照
2. 発表標題 思春期特発性側弯症における脊椎手術支援ロボットによる椎弓根スクリュー設置の正確性：従来型ナビゲーションとの比較
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤努, 小谷俊明, 佐久間毅, 飯島靖, 鳥居良昭, 上野純, 梅原亮, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 友近顕, 仁木久照, 稲毛一秀, 大鳥精司, 南昌平
2. 発表標題 術後40年以上経過した思春期特発性側弯症患者の健康関連QOL
3. 学会等名 第56回日本側弯症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤努, 鳥居良昭, 上野純, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 梅原亮, 友近顕, 大鳥精司, 仁木久照
2. 発表標題 ロボット支援による椎弓根スクリュー設置の正確性に影響する要因は、リファレンスフレームからの距離でなく狭い椎弓根である
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤努, 鳥居良昭, 上野純, 梅原亮, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 友近顕, 大鳥精司, 仁木久照
2. 発表標題 思春期特発性側弯症におけるロボット支援脊椎手術：術前CTナビゲーションと比較した椎弓根スクリューが逸脱する要因
3. 学会等名 第31回日本脊椎インストゥルメンテーション学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤努, 小谷俊明, 佐久間毅, 中山敬太, 飯島靖, 鳥居良昭, 上野純, 飯沼雅央, 吉田篤弘, 大鳥精司, 仁木久照
2. 発表標題 思春期特発性側弯症において胸椎フラットバックは術後の腰椎椎間板変性に関連する
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会
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
研究 分 担 者	鈴木 崇根  (Suzuki Takane)  (30513072)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授   (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松浦 佑介  (Matsuura Yusuke)  (60638336)	千葉大学・医学部附属病院・助教     (12501)	

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