

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16768

研究課題名（和文）腰椎椎間板変性メカニズムにおけるアミロイドタンパク沈着の影響の解析

研究課題名（英文）Analysis of the Effect of Amyloid Protein Deposition on the Mechanism of Lumbar Disc Degeneration

研究代表者

中村 孝幸（Nakamura, Takayuki）

熊本大学・病院・特任助教

研究者番号：80759887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 400,000円

研究成果の概要（和文）：アミロイドーシス患者より採取した椎間板組織の解析で、健常者と比較してアミロイドの沈着が多い可能性を見いだした。また、腰椎手術において脊椎固定術の合併症に隣接椎間障害があるが、アミロイドーシス患者は健常者と比べて固定隣接椎間障害をきたす頻度が高いことがわかった。アミロイドーシス患者の場合は注意して術後フォローが必要と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腰椎手術において脊椎固定術の合併症に隣接椎間障害があるが、アミロイドーシス患者は健常者と比べて固定隣接椎間障害をきたす頻度が高いことがわかった。アミロイドーシス患者の場合は注意して術後フォローが必要と考える。

研究成果の概要（英文）：Analysis of intervertebral disc tissue collected from patients with amyloidosis revealed the possibility of increased amyloid deposition in comparison with healthy subjects. In addition, amyloidosis patients have a higher incidence of intervertebral disc injury adjacent to fixation compared to healthy subjects, which is a complication of lumbar spine surgery. We believe that postoperative follow-up should be done with caution in patients with amyloidosis.

研究分野：腰部脊柱管狭窄症

キーワード：アミロイドーシス 椎間板

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腰痛は我が国の有訴者率の首位であり、その腰痛をきたす疾患として腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症や変性すべり症などの腰椎変性疾患がある。腰椎の変性過程においては椎間板の変性が基軸となり、それに続き黄色靭帯や椎間関節の変性が進行するとされる。高齢化社会がすすむ我が国において、椎間板変性に関連した腰痛を有する患者割合は増加が予想される。

椎間板は無血管組織であり修復能に乏しい。椎間板変性には加齢、外傷、遺伝的要因など複数の要因が関与しているとされる。分子レベルでは炎症性サイトカインである IL-1 や TNF- α 、細胞外基質の分解能を有する Matrix metalloproteinases (MMPs) などの関与が示唆されている。しかしながら椎間板変性過程の病態は明らかではなく、椎間板変性の予防法、治療法は確立されていないのが現状である。

アミロイドーシスはアミロイドタンパクが様々な組織・臓器に沈着し機能障害を引き起こす疾患であるが、その前駆タンパクも約 30 種類報告されている。われわれは脊椎変性の一因である腰椎黄色靭帯の変性過程において transthyretin (TTR) amyloid が関与している可能性があることを発見した (Yanagisawa, A. Modern Pathology, 2015, 28.2: 201.)。また、硬膜外脂肪の腫大にも TTR amyloid が関与している可能性があることも報告した (Maeda, K. Scientific Reports, 2023, 13: 20019)。変性椎間板にもアミロイドの沈着が報告されているが (Figure1)、椎間板変性において病態形成に関与するアミロイド前駆体タンパクは不明であり、またアミロイド沈着が椎間板にどのような影響を与えるかは解明されていない。

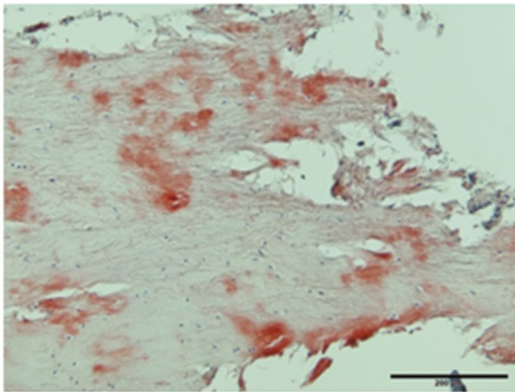


Figure1. アミロイドーシス患者の椎間板組織 (CongoRed 染色陽性)

2. 研究の目的

本研究ではアミロイドーシス患者に対する腰椎固定術後成績を明らかにすることを目的とし、解析を行った。

3. 研究の方法

腰部脊柱管狭窄症の手術成績は一般的には良好とされるが、アミロイドーシス患者における術後成績は不明である。今回アミロイドーシス患者の腰椎手術後の経過を検討した。

2018年4月から2022年7月までの間にアミロイドーシスと診断されており、腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症に対し手術を施行し術後2年以上あるいは再手術時までフォローしえた患者を対象とした。

腰椎椎体間固定術の際に摘出された椎間板組織を採取した。上記手術で摘出される椎間板組織は通常廃棄されるものであり、新たに患者の不利益が生ずることはない。

術後の固定椎間の障害、固定隣接椎間障害(ASD)、再手術の有無を調査した。アミロイドーシス患者の固定+除圧術を施行した群(アミロイド群)に対し基礎疾患のない患者で同手術を施行した患者(16例:非アミロイド群)を対象として術前術後の固定隣接椎間の椎間板高、後方開大角間可動角、椎間可動角の比較検討をおこなった。

4. 研究成果

対象患者は7例(男性4名,女性3,平均71.7歳)であった。

うち、5例は野生型トランスサイレチンアミロイドーシス(ATTRwt)

2例はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)であった。

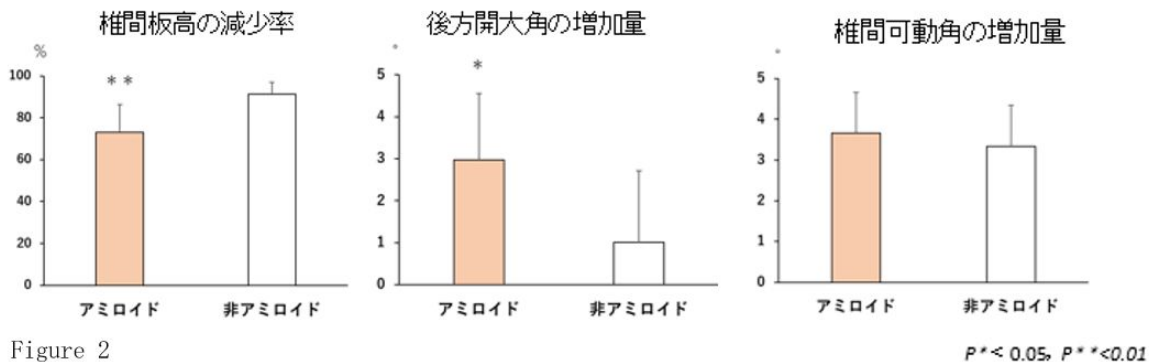
術式は5例が後方椎体間固定術+椎弓切除術(固定隣接椎間)、2例が後方椎体間固定術であった。除圧術のみの症例はなかった。

アミロイド群において、固定+除圧術および固定術のみの両方とも固定椎間の再狭窄や偽関節およびインプラント関連合併症の発生はなかった。症候性ASDは固定+除圧術患者で4例認め、うち3例が追加手術を要した(Table 1.)。固定術のみの患者では1例がASDによる追加手術を要した。

Table1. 固定+除圧例での症候性ASDの内訳

	ASD (-)	ASD (+)
アミロイド群	1例	4例
非アミロイド群	16例	0例

術前術後の固定隣接椎間の椎間板高の減少率・後方開大角間可動角の増加量はアミロイド群で有意に高かった。椎間可動角は2群間で有意な差はなかった(Figure 2)。



症例数が少なく今後症例数を増やして検討が必要だが、非アミロイドーシス患者では症候性 ASD を認めなかったが、アミロイドーシス患者では術後症候性 ASD をきたす患者が多かった。アミロイドーシス患者で固定 + 除圧術を施行された患者では術後椎間板高の減少や後方開大角の増加が非アミロイドーシス患者に比べて大きく、固定隣接椎間板の変性がよりすすんでいると考えられる。

アミロイドは黄色靭帯に肥厚することで腰部脊柱管狭窄症を引き起こす可能性が言われているが、アミロイドーシス患者の椎間板組織にもアミロイドが沈着していることが当科の先行研究でも判明している。アミロイドと椎間板変性の関連はわかっていないが、アミロイドーシス患者において症候性 ASD が多いことから、アミロイドが椎間板変性を促進することで ASD の発生に関与している可能性があり、今後基礎的研究も含め検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村 孝幸
2. 発表標題 アミロイドーシス患者における腰椎固定術後経過の検討
3. 学会等名 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2023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
---------	---------