

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：87114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462318

研究課題名(和文) 思春期特発性側弯症の原因と進行に関わる因子の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Study of the factors associated with a cause and progression of idiopathic scoliosis

研究代表者

前田 健 (MAEDA, TAKESHI)

独立行政法人労働者健康福祉機構総合せき損センター(研究部)・その他部局等・研究員

研究者番号：80315077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：思春期特発性側弯症の原因や進行に関わる因子は殆ど解明されていない。側弯症患者の病態評価には主に冠状断での変形が用いられるが、病態の首座はあくまで椎体の回旋であり、CTでの身体軸断面が重要である。我々は側弯症患者のCobb角とCT軸断面での胸郭内蔵器位置の関係解析し、両者に有意な相関が存在することを明らかにした。また、胸郭前後径と側弯の発症および進行についてマウスを用いた実験を行い、胸郭前後径の發育障害が肋骨基部から椎体にかかる力学的不均衡の原因となり、椎体回旋による側弯発症の一つの要因であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The factors associated with a cause and progression of idiopathic scoliosis remain unclear. We examined the relationship between the anteroposterior chest dimension and the Cobb angle in thoracic scoliosis patients, and found that there was a significant correlation between them. We further demonstrated that a rib cage deformity with an imbalanced load to the vertebral body resulted in progressive structural scoliosis by using mice model.

研究分野：医歯薬学

キーワード：特発性側弯症

1. 研究開始当初の背景

思春期特発性側弯症の原因や進行に関わる因子は殆ど解明されていない。また、進行予防のために装具治療が行われるが、その効果に関して未だ議論が続いている。2013年のNew England Journal of Medicine誌に初めて信頼性の高い前向き研究結果が報告され、装具治療の有効性が再認識されつつあるのが現状である。また、思春期特発性側弯症の原因遺伝子探索研究も行われ、いくつかの候補遺伝子も報告されているが、単独の遺伝子変異での発症オッズ比は1.2から1.3倍程度であり、決して明らかな原因とは言いがたく、側弯の発症には複数の要因が複雑に絡んでいるものと推測される。また高度に側弯が進行した場合、美容的な問題のみならず、重度の胸郭変形による心肺機能障害が生じるため、側弯角度が50度程度を超えると変形矯正固定術が行われるが、その手術侵襲はきわめて大きく、側弯症患者にとっては非常に大きな負担になっている。側弯発症の要因や進行に関わる因子を発見することは研究上も臨床も非常に大きな意味合いを持つ。側弯研究が加速しない一つの要因として、正確に病態を反映させた動物モデルが存在しないことが挙げられる。これまでの側弯動物モデルは、手術により強制的に脊柱を変形させインプラントで固定したり片側の成長障害を誘発するモデルや、松果体摘出モデル、強制2足歩行モデルなど大きな侵襲を伴い、実際の病態とはかけ離れたものばかりであった。

2. 研究の目的

側弯症患者の病態評価には主に冠状断(coronal)での変形が用いられるが、病態の首座はあくまで椎体の回旋であり、CTでの身体軸断面(axial)が重要である。我々は側弯症患者のCT axial断面での胸郭内臓器と側弯の関係を明らかにすることを試みた。また、胸郭前後径が小さいほど椎体が回旋し側弯角度が大きくなることや、漏斗胸などの胸郭前後径の発育障害を来す疾患には側弯症の合併が多いことに着目し、胸郭前後径と側弯の発症についてマウスを用いて検討した。さらに、肋骨-椎体基部への左右の力学的不均衡が側弯発症に重要であることを見出し、片側肋骨基部切離という小侵襲手術が力学的不均衡を是正し側弯の進行を抑制できるかを検討した。

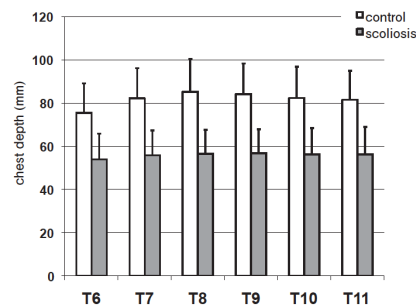
3. 研究の方法

思春期特発性側弯症患者22名(男性7名、女性15名、平均年齢16歳、平均Cobb角63度)と対照群として胸部疾患以外で胸部CT撮影を行った26名(男性9名、女性17名)を対象とし、胸部CT axial画像での胸郭前後径(椎体胸骨間最短距離)、大動脈左方変位(大動脈中心-肋骨頭基部距離)、椎体回旋角を計測し、対象患者と側弯患者でこれらのパラメータを比較した。また、健常者での潜

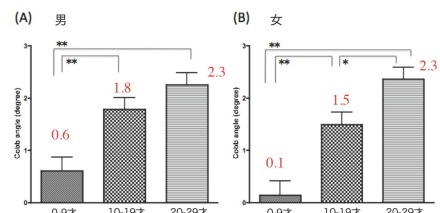
在的側弯を検討するため、非脊椎性疾患1200名(9歳以下、10代、20代の男女それぞれ200名ずつ)の立位胸部レントゲン写真を用いてT5-T12レベルのCobb角を計測した。また、健常成人での胸郭Axial変形と胸郭内臓器の関連を調査するため、20歳から40歳(平均33歳)のT8レベル胸椎CT axial像を用いて胸郭前後径、大動脈左方変位、胸郭回旋を計測した。マウスを用いた動物実験に於いては研究連携者である九州大学医学研究院准教授岡田誠司の研究室で行った。マウスは4週齢または8週齢のB6マウス(雌)を用いた。なお、動物実験に関しては九州大学動物実験規則に則り、動物実験委員会の承認を得た上で行った。

4. 研究成果

思春期特発性側弯症患者22名のaxial CT画像の検討で、胸郭回旋角や大動脈位置は健常者と比較して有意な差を認め、特にT8レベルであるT8-10で著明であった。とくに、胸郭前後径は有意に側弯症患者で小さいことが明らかとなった。



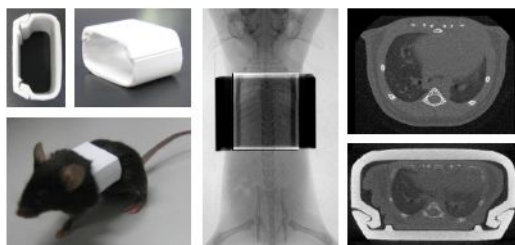
さらに、側弯患者に於いてこの3つのパラメータのそれぞれの相関関係を検討したが、T8レベルに於いて胸郭前後径-大動脈左方変位は相関係数 $r=0.49$, $P=0.02$ 、胸郭回旋-大動脈左方変位は相関係数 $r=-0.52$, $P=0.012$ と有意な相関を認めた。さらに、Cobb角と胸郭回旋は相関係数 $r=0.61$, $p=0.003$ と有意な相関を認めた。これらの結果は、側弯症の程度すなわちCobb角と胸郭内臓器の位置関係が有意に相関することを示している。一方、側弯症患者でのこれらのパラメータの早期からの追跡は困難であり、単に変形の終末像を示している可能性もある。しかし、健常者でこれらの位置関係のわずかな変化を捉えることが出来れば、側弯症の早期発見のみならず、発症要因を推測する手がかりになるのではないかと考えた。その結果、下図の如く10歳以上で健常人であっても潜在的なわずかなCobb角が存在することが明らかとなった。



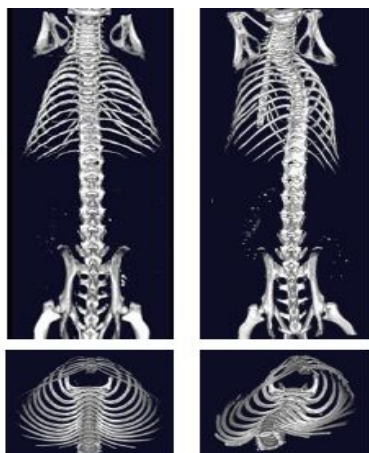
また、大動脈左方変位-胸郭前後径、胸郭回

旋角-大動脈左方変位、潜在的側弯角-大動脈左方変位、潜在的側弯角-胸郭回旋角の間にはそれぞれ相関係数 0.493、0.236、0.205、0.330 の有意な関係を認めた。すなわち、この結果は 10 代以降でわずかな胸郭の変化が潜在的な側弯を引き起こしている可能性を示唆している。考えられる仮説としては、思春期前後では胸郭より心臓や大血管の成長が優位であるため、胸郭前後径が小さい個体では心臓や大動脈の位置がより左方へ変位し、椎体に対して右回旋を引き起こす力学的負荷となり、側弯症発症の要因となっている可能性を考えた。

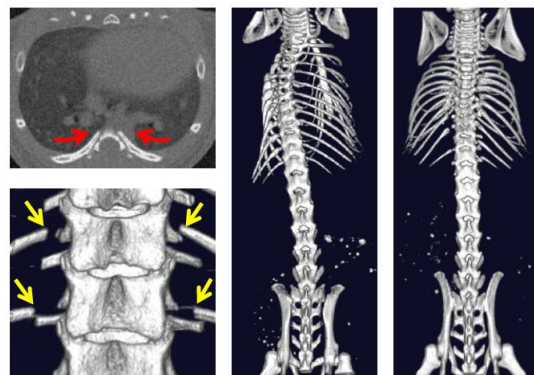
しかし、これらの結果では胸郭前後径が小さいために側弯が生じたのか、あるいは何らかの原因で側弯が生じた結果として胸郭前後径が小さいのかは不明である。そこで、マウスを用いた動物実験を行い、胸郭前後径の発育阻害が側弯の直接的な原因となりうるかを検討した。下図の如く、4 週齢若年マウスを用いてプラスチックコルセットを胸椎部に装着し、胸郭前後径のみの発育を阻害するという動物実験を行った。装具を装着しただけでは椎体の側弯や回旋は生じていないことをレントゲンならびに動物用 CT で確認した。



その結果装具装着直後は物理的な脊柱側弯は生じないが、装具を装着させたまま成長させていくとすべてのマウスに徐々に右凸胸椎側弯が発症し (N=10/10)、コルセットを除去した後もこの変形は持続していた。さらに、非常に興味深いことに、マウスの成長が完成する 10 週齢前後までは側弯角度の進行が認められたが、その後は側弯の進行は認められなかった。これは、世界初のマウスを用いた非侵襲的な発育性側弯モデルであり、真に病態を反映しているものと自負している (Kubota et al., JBJS, 2013)。



さらに、なぜこのモデルにおいて発育性側弯が生じたのかを胸部 CT や透視画像をもちいて検討した。その結果、椎体偏倚を促す力は、大動脈や心拍動と同期したタイミングではなく、呼吸性変動のタイミングにあわせて椎体に回旋変位力がかかっていることが明らかとなった。すなわち、心臓が直接的に椎体回旋力を生じさせる訳ではなく、左右の肋骨から椎体基部にかかる負荷力の左右差 (不均衡) が側弯の発症ならびに進行に重要であると考えられた。そこで下図の如く、若年マウスの両側肋骨期部を椎体から切離した状態で同様にコルセットを装着して観察したが、これらのマウスでは全く側弯は形成されず、さらに興味深いことに左側の肋骨基部のみを切離した場合には、先ほどとは真逆で、全てのマウスに左凸の胸椎側弯が認められた。この結果は、肋骨から椎体基部にかかる負荷力の左右差が側弯の発症ならびに進行に重要であることを明確に示している。

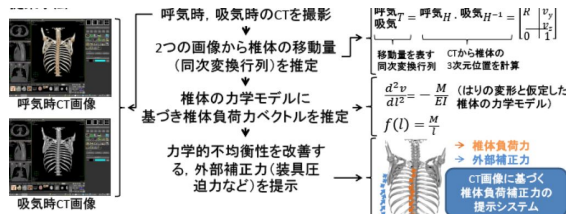


第4-13肋骨切断 左側肋骨切断 両側肋骨切断

以上の結果から、装具療法による側弯進行防止は、この椎体基部にかかる力学的不均衡を矯正する効果ではないかと我々は推測している。さらに、装具によってもこの力学的不均衡を強制できないような高度側弯患者の場合は装具治療の効果がなく、矯正固定手術が必要になるのではないかと考えている。しかし、力学的不均衡の矯正のみに焦点を当てた場合には現在のような侵襲の大きい変形部分の矯正固定手術ではなく、小皮切による肋骨部分切除のみで力学的不均衡を改善させ側弯の進行を予防できる可能性がある。そこで、上記のマウス側弯モデルを用いて、中等度側弯が形成された 6-8 週齢時点に於いて、最も力学的不均衡が大きい椎体レベルの肋骨を部分切除し、その後の側弯の進行を防止できるかを検討した。その結果、本動物モデルにおいては肋骨の一部を切離するのみで高度の側弯変形への進行を予防できることが明らかとなった。

本結果を臨床へ還元するためには、実際の側弯患者に於いて、この左右の肋骨頭から椎体にかかる力学的な不均衡を検出することが必要である。そこで、最大呼気時と吸気時の CT 画像を撮影し、この二つの画像をスーパーインポーズすることで椎体の三次元空

間的な移動量を算出し、この移動距離をベクトルに変換し、構造力学の基本である梁の変形プログラム（ベルヌーイ・オイラーの過程に基づく弾性曲線方程式）により椎体基部にかかる負荷力を算出できないかと試みた。



本研究計画に於いて健常者あるいは側弯患者に於いて計測する予定であったが、複数回にわたる3DCTの被爆量が問題となる可能性があるため、現在は透視画像での最大呼気/吸気で計測できないかを検討中であり、引き続きせき損センター医用工学部と連携し研究を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7件)

1. Mori E, Ueta T, Maeda T, Yugue I, Kawano O, Shiba K. Effect of preservation of the C-6 spinous process and its paraspinal muscular attachment on the prevention of postoperative axial neck pain in C3-6 laminoplasty. J Neurosurg Spine. 2015 Mar;22(3):221-9. doi: 10.3171/2014.11.SPINE131153.
2. Morishita Y, Maeda T, Ueta T, Naito M, Shiba K. Pathophysiological effects of lumbar instrumentation surgery on lumbosacral nerve roots in the vertebral foramen: measurement of local pressure of intervertebral foramen. Spine. 2014 Oct 1;39(21):E1256-60. doi: 10.1097/BRS.0000000000000520.
3. Kawano O, Maeda T, Mori E, Yugue I, Takao T, Sakai H, Ueta T, Shiba K. Influence of spinal cord compression and traumatic force on the severity of cervical spinal cord injury associated with ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine. 2014 Jun 15;39(14):1108-12. doi: 10.1097/BRS.0000000000000361.
4. Morishita Y, Maeda T, Ueta T, Naito M, Shiba K. Dynamic somatosensory evoked potentials to determine electrophysiological effects on the spinal cord during cervical spine extension: clinical article. J Neurosurg Spine. 2013

Sep;19(3):288-92. doi: 10.3171/2013.5.SPINE12933.

5. Takao T, Morishita Y, Okada S, Maeda T, Katoh F, Ueta T, Mori E, Yugue I, Kawano O, Shiba K. Clinical relationship between cervical spinal canal stenosis and traumatic cervical spinal cord injury without major fracture or dislocation. Eur Spine J. 2013 Oct;22(10):2228-31. doi: 10.1007/s00586-013-2865-7.
6. Hayashi T, Ueta T, Kubo M, Maeda T, Shiba K. Subarachnoid-subarachnoid bypass: a new surgical technique for posttraumatic syringomyelia. J Neurosurg Spine. 2013 Apr;18(4):382-7. doi: 10.3171/2013.1.SPINE12828.
7. Kubota K, Doi T, Murata M, Kobayakawa K, Matsumoto Y, Harimaya K, Shiba K, Hashizume M, Iwamoto Y, Okada S. Disturbance of rib cage development causes progressive thoracic scoliosis: the creation of a nonsurgical structural scoliosis model in mice. J Bone Joint Surg Am. 2013 Sep 18;95(18):e130. doi: 10.2106/JBJS.L.01381.

[学会発表](計 7件)

1. 前田 健、非骨傷性頸髄損傷における椎間不安定性の経時的変化と臨床経過、第42回日本脊椎脊髄病学会、2013.4.25、沖縄コンベクションセンター(沖縄県宜野湾市)
2. 前田 健、頸髄損傷患者におけるMRI画像と神経予後、第49回日本脊髄障害医学会、2014.9.11、旭川グランドホテル(北海道旭川市)
3. 前田 健、受傷後72時間以内に診断された重篤麻痺を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する保存的治療経過、第49回日本脊髄障害医学会、2014.9.11、旭川グランドホテル(北海道旭川市)
4. 前田 健、非骨傷性頸髄損傷における脊柱管狭窄が予後に与える影響、第49回日本脊髄障害医学会、2014.9.11、旭川グランドホテル(北海道旭川市)
5. 前田 健、当院における脊髄膜腫の術後成績、第50回日本脊髄障害医学会、2015.11.19、グランドプリンスホテル高輪(東京都)
6. 前田 健、胸椎椎間板ヘルニアに対する後方固定術の手術成績、第50回日本脊髄障害医学会、2015.11.19、グランドプリンスホテル高輪(東京都)
7. 前田 健、頸髄損傷患者における嚥下障害の危険因子、第50回日本脊髄障害医学会、2015.11.19、グランドプリンスホテル高輪(東京都)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://seki sonh. johas. go. jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 健 (MAEDA TAKESHI)

独立行政法人労働者健康安全機構総合せ
き損センター(研究部)・研究員

研究者番号: 80315077

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

岡田 誠司 (OKADA SEIJI)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号: 30448435