

700500354 A

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療、介護
及びリハビリテーション等の確立に関する研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 戸山 芳昭

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療、介護及びリハビリテーション等の確立に関する研究 ----- 1

戸山 芳昭

II. 分担研究報告

1. 骨粗鬆性高齢者腰椎に対する新たな力学的評価法の確立に関する研究 ----- 23

中村 耕三

2. 腰部脊柱管狭窄診断基準ツールの開発に関する研究 ----- 36

菊地 臣一

3. 電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立に関する研究 ----- 45

四宮 謙一

4. 椎間板変性機序解明に関する生化学的・分子生物学的研究 ----- 53

千葉 一裕

5. 再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新しい治療法の開発に関する研究 ----- 66

持田 譲治

6. 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発に関する研究 ----- 146

武政 龍一

7. 腰痛疾患患者に対する新しい QOL 評価法 (JLEQ) の開発に関する研究 -----176

藤野 圭司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----178

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）

総括研究報告書

高齢者の腰痛症に係るより効果的かつ効率的な診断、治療、介護

及びリハビリテーション等の確立に関する研究

主任研究者：

戸山芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

分担研究者：

中村耕三 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座整形外科 教授

菊地臣一 福島県立医科大学整形外科 教授

四宮謙一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科先端医療開発学系脊椎髄神経外科学部門 教授

持田譲治 東海大学医学部医学科外科学系整形外科学 教授

千葉一裕 慶應義塾大学医学部整形外科 助教授

武政龍一 高知大学医学部生体機能感染制御学講座運動機能学教室 講師

藤野圭司 藤野整形外科医院 院長

研究要旨：高齢化社会に突入した我が国では、腰痛が国民生活に直接的、間接的に重大な影響を及ぼす問題となってきている。その病態と原因の解明、そして新たな診断、治療方法、さらにはリハビリテーションプログラムの確立について研究を進めた。1) マイクロ CT と有限要素法解析による骨強度シミュレーションが椎体骨折の予測可能であることが実証された。2) プライマリーケアレベルで腰部脊柱管狭窄症における馬尾障害を見逃さないために、その診断予測用のスコアリング・システムを作成した。3) ポータブル型表面電極による腰背部筋電図測定において、運動負荷による腹筋や腰背筋筋力の上昇が筋疲労の軽減に関与する可能性が示唆された。4) マイクロアレイを用いてラット椎間板に特異的に発現する遺伝子のスクリーニングをおこない、CD24 が髄核特異的な表面抗原マーカーであることが明らかになった。5) 自己間葉系幹細胞と細胞間接着を有する共培養法と自家血清を用いることで短期間に椎間板細胞を体外増幅するシステムを確立した。6) 椎体形成術モデルを用いた実験により、リン酸カルシウム硬化体の圧縮強度が注入時の諸条件により大きく変化することが証明された。7) 腰椎牽引法の手技と効果について JLEQ (Japan Low-back pain Evaluation Questionnaire) を用いて評価し、臨床現場における還元効果があることを示した。これらの解析結果をもとに高齢者腰痛症の原因となるさまざまな疾患に対する最適な治療とそのガイドライン、さらには社会復帰と生活自立に向けた効果的な介護、およびリハビリテーションプログラムが確立することで、本症に関わる膨大な治療費や介護費用の抑制による経済効果、および高齢者医療の質の向上と国民のアウトカム改善へ寄与することが期待できる。

A. 研究目的

高齢者における腰痛症の病態解明とその治療法の確立は、国民の生活機能からも緊急性を要する課題のひとつである。腰痛のために寝たきりや長期療養が必要となると、その治療費や介護費用は膨大なものとなる。また、患者自身の生活の質が大きく損なわれ老後の人生に極めて大きな制約が生じる。このため高齢者の腰痛を予防でき、また低侵襲の治療が行われ、加えて社会復帰、自立に向けた効果的な介護・リハビリテーションプログラムが確立できれば、患者自身にとどまらず社会にとっても大きなプラスとなる。そのため我が国の政策課題に即して多くの国民を救済すべく、エビデンスに基づいた医療の視点から、効果的な診断基準やガイドラインの作成、疫学データの蓄積、および最適な治療方法と後療法の開発が急務である。そこで現在、第一線で積極的に研究活動を行っている班員を招集して、その病態と原因の解明、そして新たな診断、治療方法、介護およびリハビリテーションプログラムを確立すべく研究をすすめた。

B. 研究方法

分担研究者が試作した骨強度予測解析法をもとに、脆性材料の圧壊評価、弾塑性、皮質骨と海綿骨のモデル化をおこない、骨粗鬆症性腰椎に応用できる方法へ改良した。すなわち、椎弓根より後方を除去し骨性終板と皮質シェルを温存したヒト摘出腰椎椎体ユニットを用い、得られた QCT データを解析ソフトウェアに転送し、1辺 2 mm の四面体要素からなる海綿骨の表面に 1 辺 2 mm、厚さ 0.4 mm の三角形平板を張り付けて皮質シェルを構築後、要素位置に対応する CT 値から骨密度を算出し材料特性に変換した。シミュレーションでの要素破壊の定義は、引っ張り側では最大主応力が臨界応力を越えた時にクラックが生じ、圧縮側では Drucker-Prager 相当応力が降伏応力を超えた時に降伏が生じ、最小主ひずみが $3000 \mu \epsilon$ 以下となった時に圧壊が生じるとした。このデータをもとに垂直圧縮荷重による実証試験をおこない、コンピュータシミュレーションで荷重値と実際の骨折部位について比較した。次に、高齢者腰痛症患者の臨

床症状から原因疾患をどの程度予測できるかについて臨床疫学的データを大規模に収集し、のうち下肢症状を有する 251 例に対して問診票による腰部脊柱管狭窄症の診断ツールの開発を行った。神経根症状を有する腰椎椎間板ヘルニアおよび腰部脊柱管狭窄症患者のカルテから、臨床症状と診察所見および MRI 所見のコード化をおこない、それぞれの症状や所見（単一あるいは組み合わせ）の感度と特異度を推定し、derivation セットを完成させた。また、65 歳以上の腰痛患者を対象に、第 1/2 および第 4/5 腰椎棘突起間レベルで両側多裂筋直上にポータブル型表面電極を取り付けて、立位安静時、座位安静時、歩行時、立位前後屈動作において腰部筋電図を測定し、腰痛症患者の日常生活指導や治療効果判定における他覚的評価法としての有用性を検討した。そして、腰下肢痛の原因となる椎間板変性機序を解明すべく、培養椎間板細胞における細胞外基質代謝を生化学的に解析し、退行性変性に関与する椎間板特異的な遺伝子発現をマイクロアレイによってスクリーニングした。また、不死化椎間板細胞株の樹立、または動物髄核細胞と自家同種骨髄間葉系幹細胞の共存培養、変性椎間板への *in vivo* における移植方法の検討をおこなった。そして、骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の新しい治療法を確立すべく、本邦独自のアイデアに基づきリン酸カルシウムセメント（CPC）を用いた椎体形成術を開発し、その安全性および有効性の検証と低侵襲手技への改良をおこなった。次に、骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の保存療法例における画像診断の有用性を解析し、QOL 評価によって臨床成績を左右する因子について経時的に検討した。また最適な腰椎牽引治療手技とその効果について JLEQ（Japan Low-back pain Evaluation Questionnaire）を用いて評価した。（倫理面への配慮）各施設の倫理委員会および実験動物に関する規則にそって計画し遂行した。

C. 研究結果

腰椎椎体ユニットを用いた実証試験では、椎体上方で圧縮ひずみの分布が増大しており実際の骨折部位と一致し、降伏荷重では相関係数 0.949、回帰直線の傾き 0.8614、骨折荷重では相関係数

0.987、回帰直線の傾き 1.1056 であった。そこで原発性骨粗鬆症患者に対し、マイクロ CT と有限要素法によるこの強度解析法が骨粗鬆症治療薬の介入による骨折リスク予測に有用かどうか、骨密度と最小主ひずみ絶対値について解析をすすめている。次に臨床疫学的データを蓄積し開発した腰部脊柱管狭窄症の診断ツールは、感度 84%、特異度 78%、positive prediction value 88%、test-retest reliability 87%と高く、プライマリーケアでのスクリーニングに有用であった。これまで高齢者腰痛症の診断基準がないため、漫然とした保存的治療や不必要な手術が行われている患者も少なくなかったが、本診断ツールを用いることによって適切な治療がおこなえる可能性がある。また、腰痛患者においては疼痛が誘発される姿勢を制限するために生理的筋活動量の増加と異なったパターンで筋活動が増加することがわかった。一方、腰痛の軽減する姿勢で筋活動は軽減する傾向にあり、腰痛と腰部筋活動量の相関関係が明らかとなった。さらに運動負荷による腹筋や腰背筋力の上昇が筋疲労軽減に関与する可能性が示唆されたことから、このポータブル型表面電極による腰部筋電図測定が腰痛患者の他覚的治療効果判定に有用かどうかの解析を継続している。生化学的分析による病態解明については、髄核が液性因子を発現することで椎間板の恒常性を保ち、加齢によるこれらの発現減少が細胞周囲基質代謝に影響を及ぼし椎間板変性の発端となる可能性が示唆された。マイクロアレイで椎間板特異的遺伝子をスクリーニングしたところ、CD24 が髄核特異的な表面抗原マーカーで、椎間板のみならず脊椎腫瘍における脊索由来細胞のマーカーとしての臨床的意義が示唆され、加齢性変性における意義とその機能解析をすすめている。マウス動物モデルを用いて骨髄間葉系幹細胞が変性椎間板に局在すること、さらには細胞間接着を介する共存培養系で活性化された髄核細胞が再挿入された変性椎間板内でその進行を抑制することを明らかにした。この共培養法は自家血清を用いることで短期間に椎間板細胞を体外増幅出来るため、患者同意のもと手術中に得られた椎間板検体 13 例を用いた検

証の結果、DNA 合成能・プロテオグリカン合成能ともに優れていた。自らの髄核細胞を体外で活性化して変性椎間板内に戻すこの手法は臨床応用の可能性が高いと考えられ、その実施に向けてのプロジェクトの基盤作りが分担研究者所属機関の倫理委員会の承認を得て進行中である。前段階として Beagle 犬を用いた in vivo 試験に着手し、単離培養した髄核細胞を透視下で経皮的に細胞移植する系を確立し、その変性抑制効果についての基礎データを解析している。CPC を用いた椎体形成術は早期除痛効果が得られ、椎体の楔状変形改善に有効であることが明らかになり、椎体形成術モデルを用いた実験によりリン酸カルシウム硬化体の圧縮強度が注入条件により大きく変化するかどうか検証するため、低粉液比、血液貯留条件下で圧縮強度を測定すると 34.0MPa と通常の半分以下に低下しており、圧縮強度を高く維持する条件は高粉液比と血液混入抑制であることが示された。JLEQ 評価により解析した腰椎牽引治療の至適牽引力は機器、体位により異なるが、体重の 40~45% が最も効果が高く、VAS スコアは治療後 4 週間で症例の 48% が改善し、悪化例は 4% にすぎないことを示した。

D. 考察

本研究によって、マイクロCTと有限要素法を用いた力学的評価が骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の予後予測に有用であることが実証され、疫学的データに基づいた高齢者腰痛症の診断基準の作成がすすみ、腰部表面筋電図による腰痛の他覚的評価法が検証され、生化学的手法で椎間板退行性変性の病態の一端が解明され、従来有効な治療法のなかった椎間板再生医療の臨床応用への可能性が示され、骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する本邦独自のバイオマテリアルを用いた新しい低侵襲治療手技が開発された。これらの結果をふまえ、今後はさらに大規模な患者対照研究への展開をすすめ、高齢者の腰痛症に対する具体的な診断・治療・リハビリテーションのガイドラインを作成し、本症に係る諸問題についての国内における研究基盤を整備することで、「腰痛に悩む国民の救済」という社会的インパクトに直結するような臨床現場への

有効な還元を目指す。

E. 結論

現在、第一線で積極的に研究活動を行っている班員を招集して、高齢者の腰痛症の病態と原因の解明、そして新たな診断、治療方法について研究を進めた。これらの解析結果をもとにさまざまな腰痛疾患に対する最適な治療とそのガイドライン、さらには社会復帰と生活自立に向けた効果的な介護、およびリハビリテーションプログラムの確立を目指す。

F. 健康危険情報

問題なし。

G. 研究発表

1. 論文発表：巻末に掲載
2. 学会発表：巻末に掲載

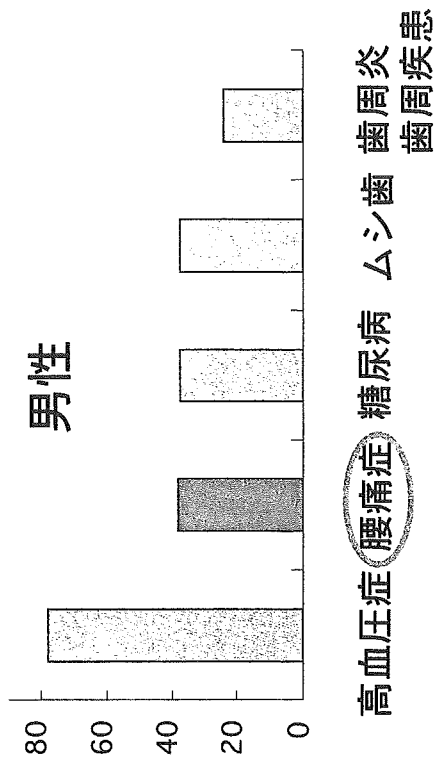
H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

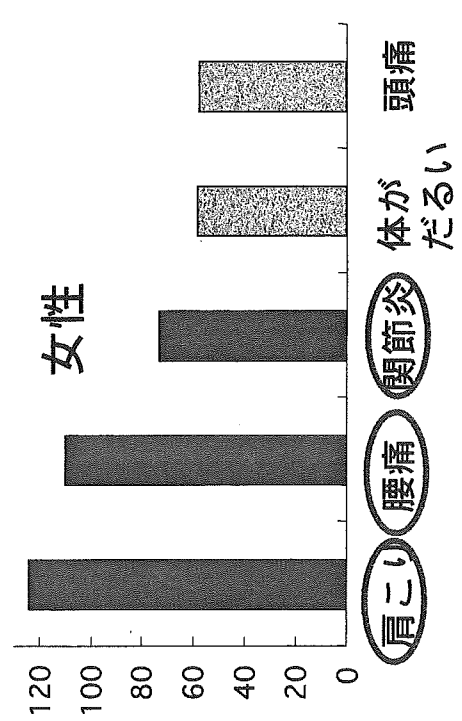
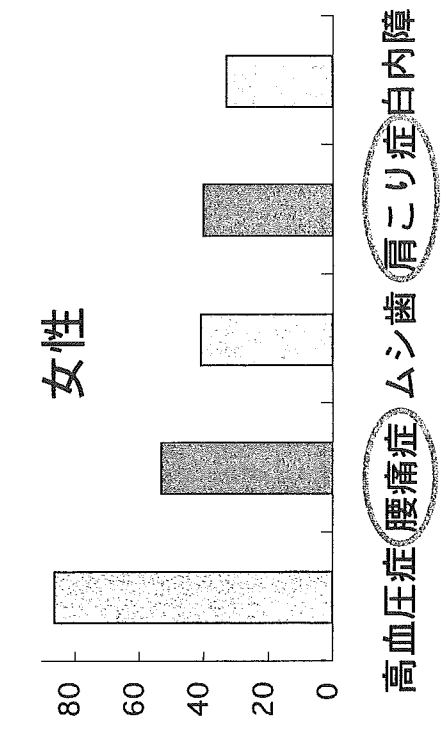
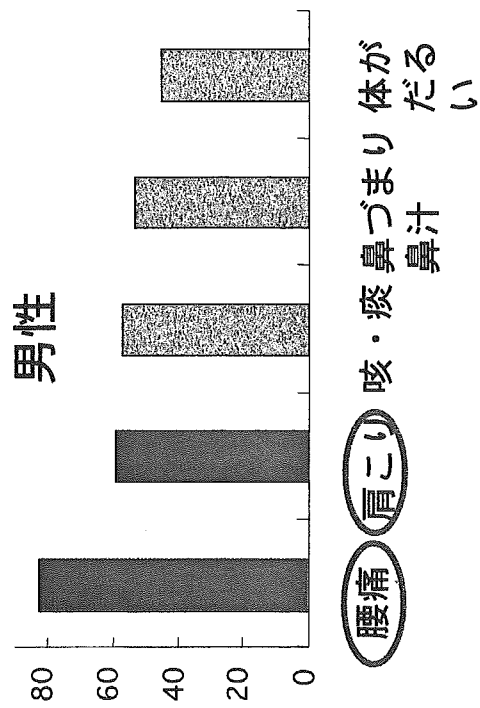
運動器医療の社会的ニーズ

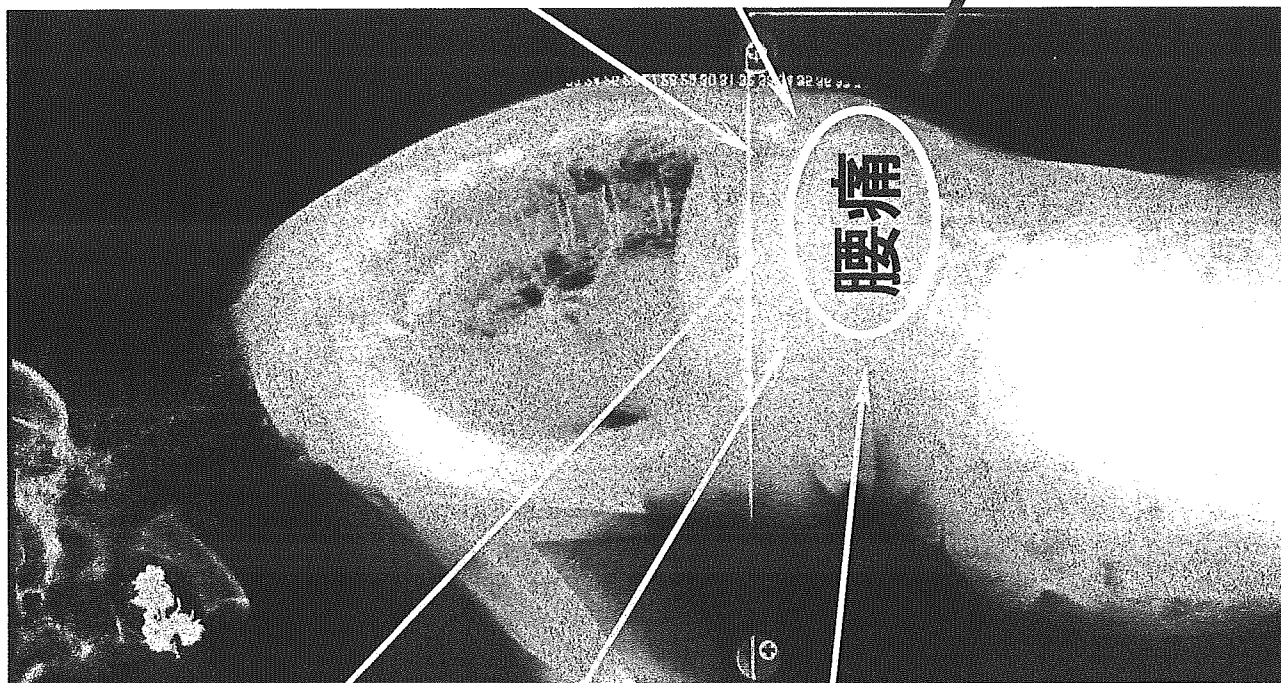
(厚労省国民生活基礎調査)

受診病名ベスト5



自覚症状ベスト5





退行性疾患

椎間板変性

筋力低下

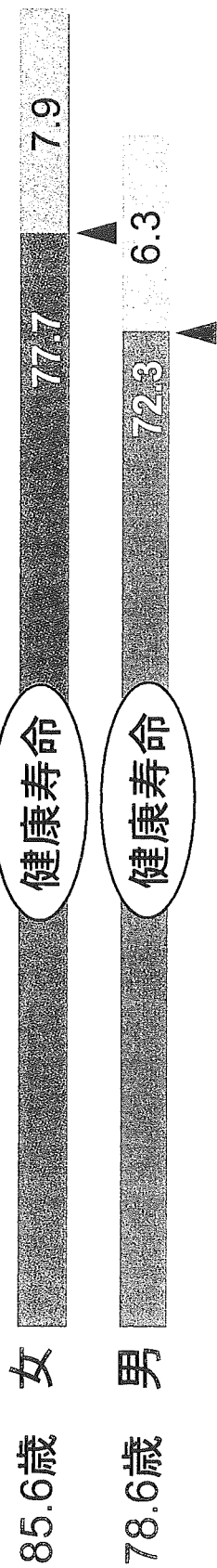
筋膜炎

姿勢異常

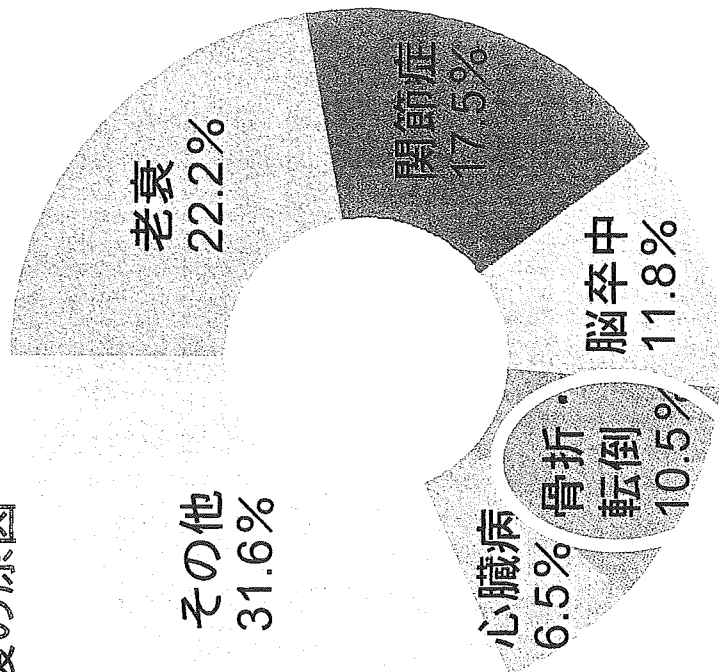
骨粗鬆症性椎体骨折

ADL, QOLの低下

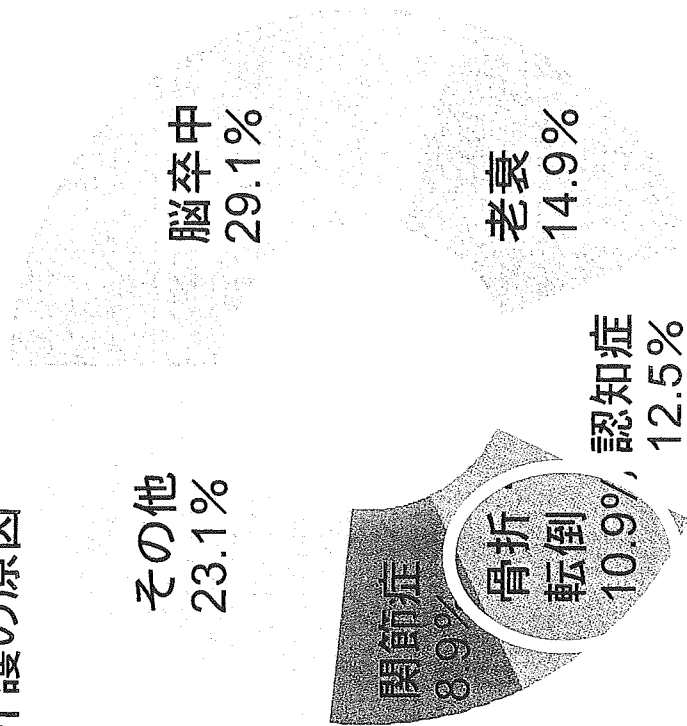
要支援・要介護の原因



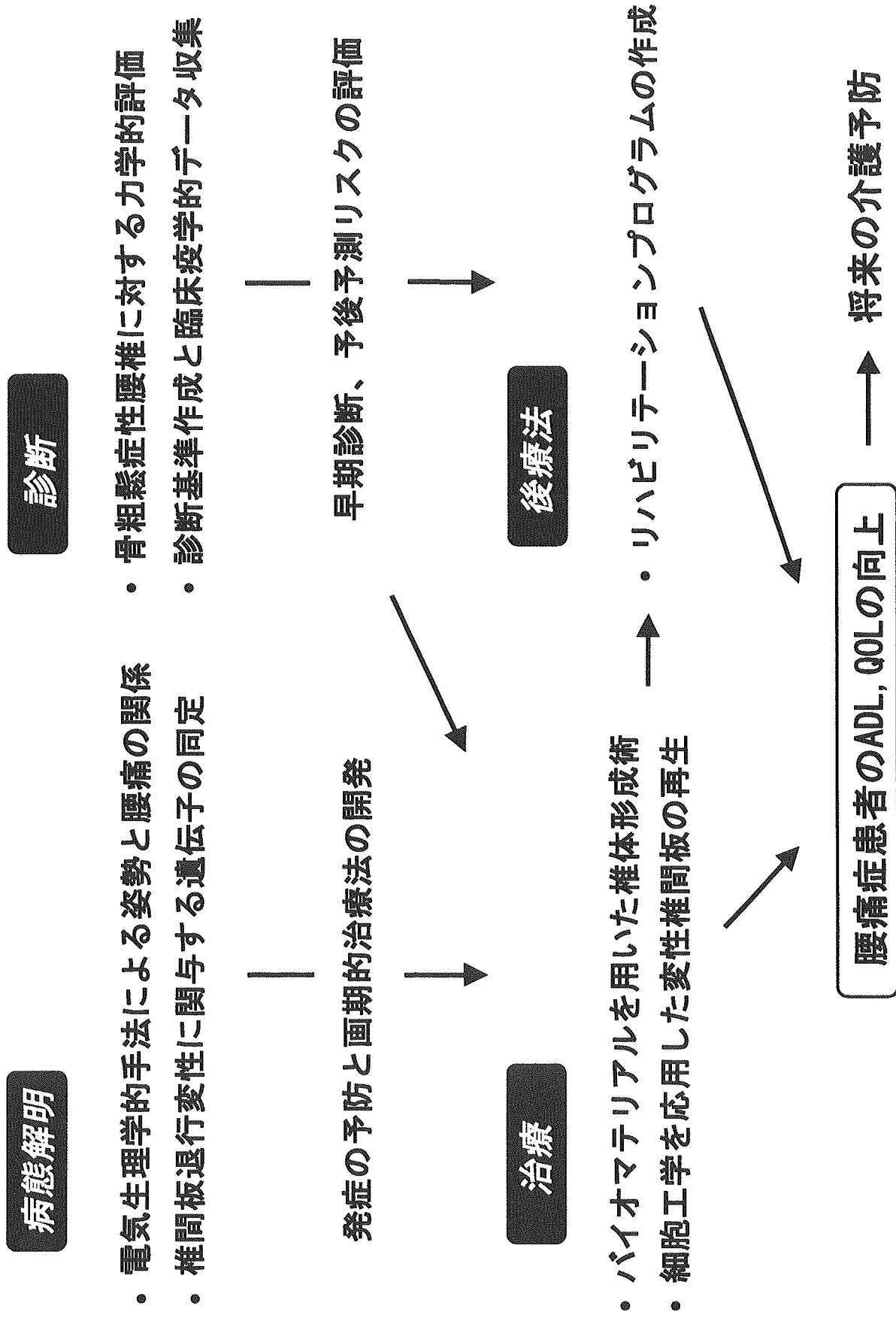
要支援の原因



要介護の原因



研究の流れ



研究課題と分担研究者

- 1) 骨粗鬆性高齢者腰痛に対する新たな力学的評価法の確立
東京大学大学院医学系研究科 感覚運動機能医学講座 整形外科学 中村耕三
- 2) 臨床疫学的調査に基づく高齢者腰痛症の診断基準の確立
福島県立医科大学医学部整形外科 菊地臣一
- 3) 電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 先端医療開発学系先端外科 四宮謙一
- 4) 高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変性に関する分子生物学的解析
慶應義塾大学医学部整形外科 千葉一裕
- 5) 再生医療による腰痛症に対する新たな治療法の開発
東海大学医学部医学科外科学系整形外科 持田譲治
- 6) 生体親和性バイオマテリアルを用いた新たな低侵襲治療法
高知大学医学部整形外科 武政龍一
- 7) 腰痛に対する予防検診および運動療法の効果
藤野整形外科 藤野圭司

椎間板ヘルニア原因遺伝子の解析

(Nat Genet 2005, 37:607)

- 患者群：腰椎椎間板ヘルニア患者467人
- 対照群：健常者645人

候補遺伝子coding region周辺のDNAシーケンスを解析し、遺伝子多型カタログを作成後、特定遺伝子の発現頻度をもとに相関解析を行った

CILP遺伝子 (Cartilage Intermediate Layer Protein)

p. I395Tに最も高い相関を認めた

軟骨基質の浅層と深層間に存在する蛋白
TGF- β と結合し軟骨基質代謝を調整？



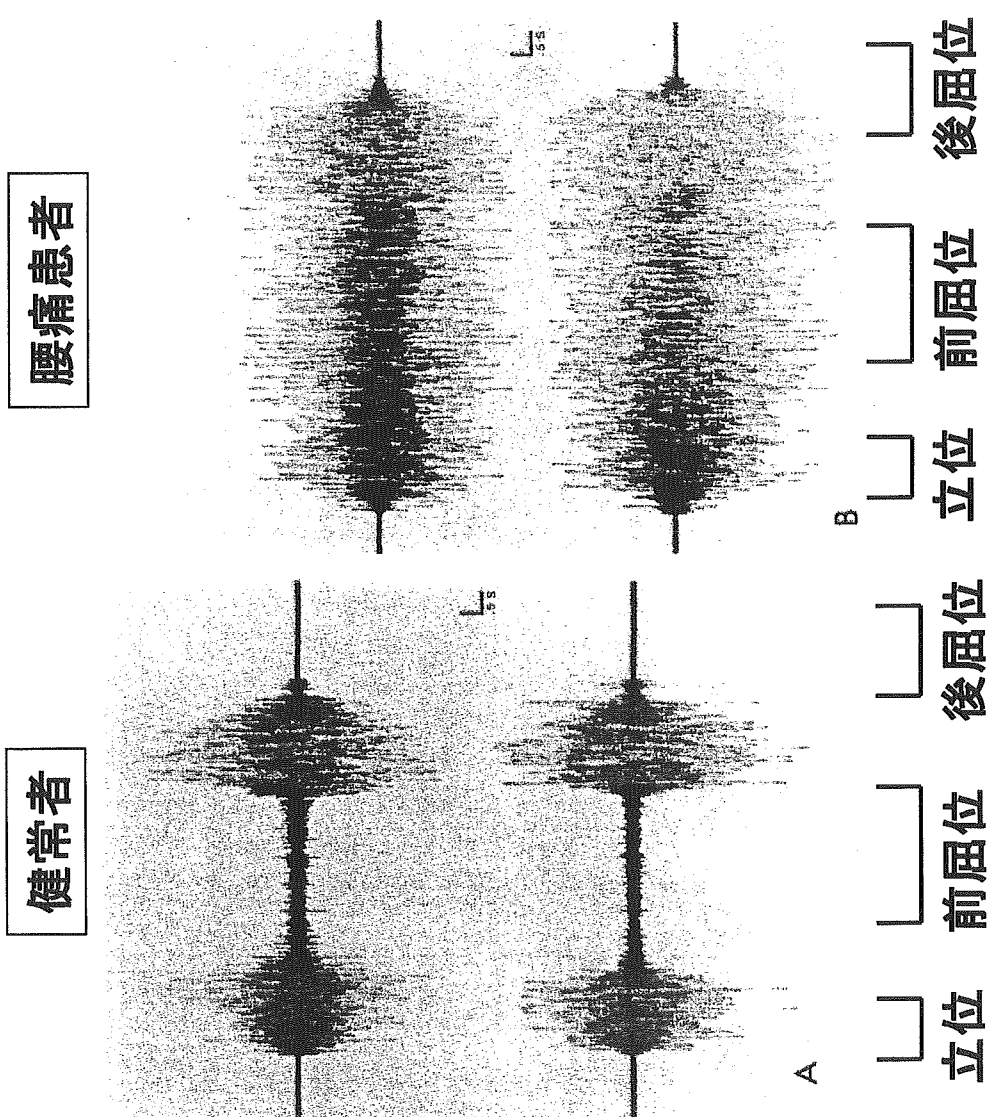
現在、詳細な機能解析研究を実施中

椎間板ヘルニアの発症にCILPの発現量が関与している可能性がある

電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立

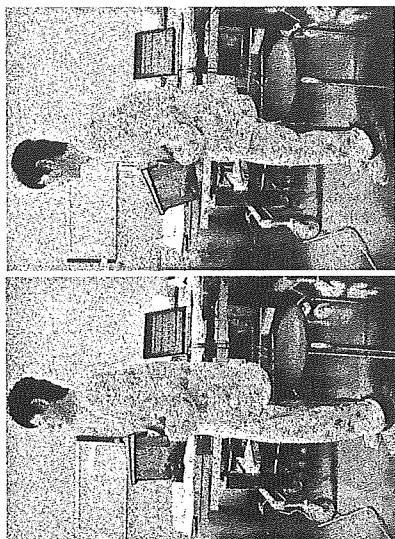
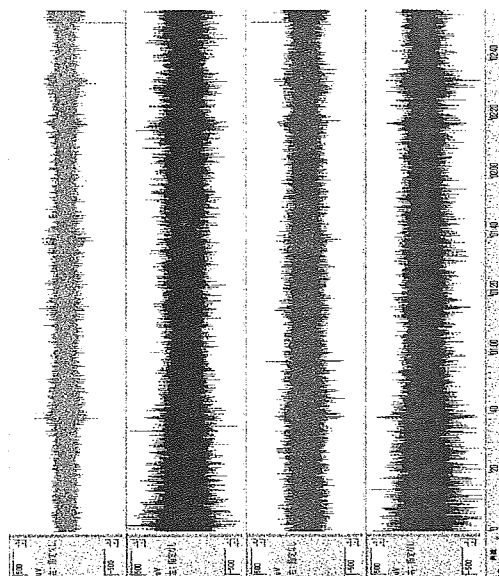
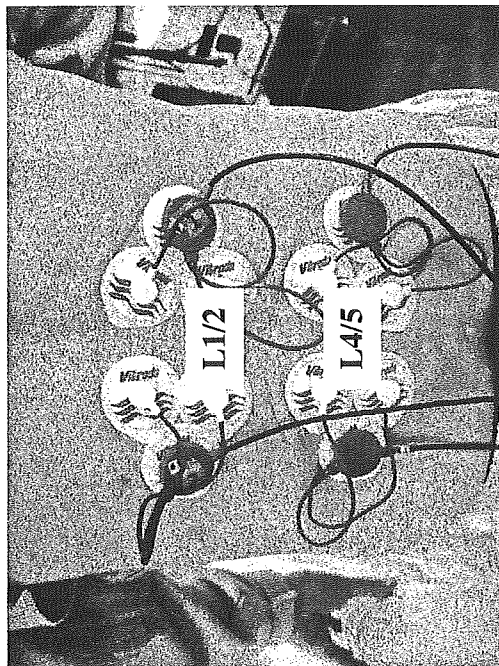
- Flexion-Extension test (腰部表面筋電図) -

腰痛患者では前後屈時にrelaxationが得られにくい



電気生理学的手法を用いた新たな高齢者腰痛診断法の確立

- 腰背部表面筋電図による腰部筋活動と腰痛との関連 -



0分 3分

荷物を持ち3分間起立し、MF（平均周波数）とMPF（平均パワー周波数）の変化を測定

	MF変化/分	MPF変化/分
腰痛群	-5.3%	-4.8%
対象群	0.56%	-0.14%

MPF変化/分/CH1 (d)	MPF変化/分/CH1 (d)
腰痛群 -7.4 Hz -8.6%	対象群 -1.4 Hz -2.1%

腰痛を有する患者では腰背筋の筋疲労度が大きい

高齢者腰部脊柱管狭窄の病態と診断法の確立

－ 馬尾型・混合型間欠跛行の診断サポートツール開発 －

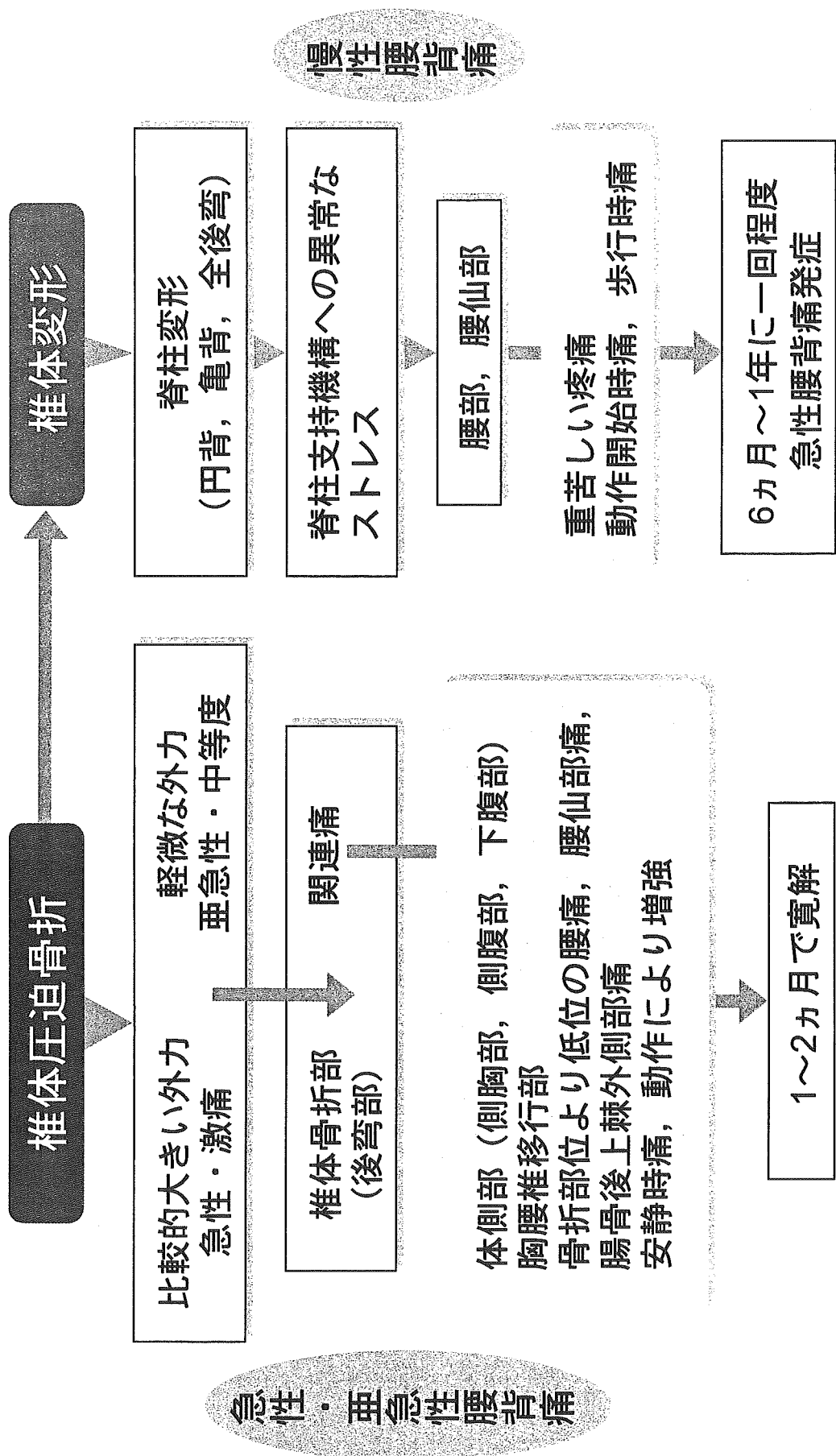
<input type="checkbox"/>	年齢	60才以上	2
<input type="checkbox"/>	女性		1
<input type="checkbox"/>	糖尿病なし		2
<input type="checkbox"/>	会陰部のしびれ		3
<input type="checkbox"/>	膀胱・直腸症状		3
<input type="checkbox"/>	臀部のほてり、歩行時の勃起		3
<input type="checkbox"/>	立位により下肢症状が悪化		2
<input type="checkbox"/>	前屈で下肢症状が軽快		2

合計 7点以上 馬尾障害あり

下肢症状を有する469症例の自覚症状・他覚所見およびMRI所見をデータシート化し、多変量解析の結果に基づき、馬尾障害を予測するためのスコアリング・システムを作成した。このシステムは感度と特異度が高いことから、本結果をもとに患者に分りやすい自記式問診票を作成し、大規模なvalidation studyを行う予定である。

骨粗鬆症に起因する腰背痛

(岸本英彰：CLINICAL CALCIUM 11:1582-8, 2001より改変)



有限要素法による脊椎椎体の圧縮強度解析について

－ 研究のバックグラウンド －

精度と再現性のある、立体的・定量的な骨強度測定法がない

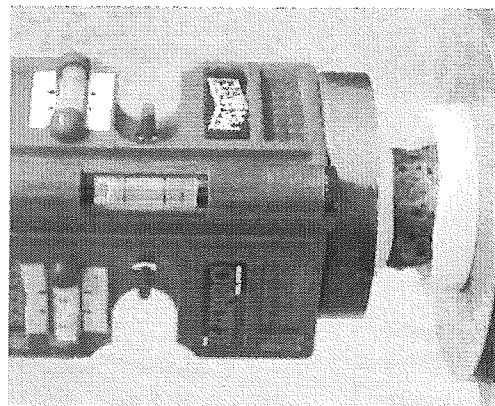
- これまでの骨粗鬆症の診断基準：X線写真、骨密度測定
- 骨折の危険予測を定量的に評価するための新しい方法が必要
- 有限要素法は複雑な形状の構造物の強度計算に最適な解析法である



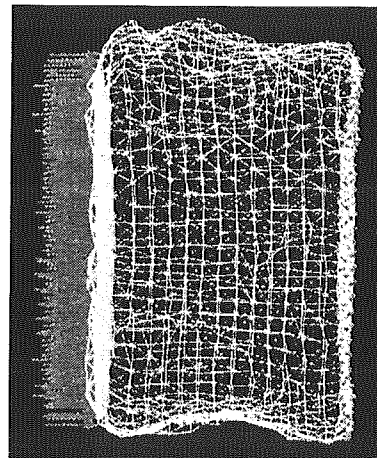
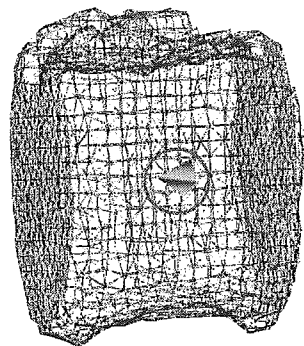
3次元骨画像/有限要素法を用いた骨強度解析の開発

有限要素法による脊椎椎体の圧縮強度解析について

圧縮試験モデル



解析モデル



先行実験

定量的CTによる撮像



3次元有限要素
モデル作成



荷重・拘束条件設定



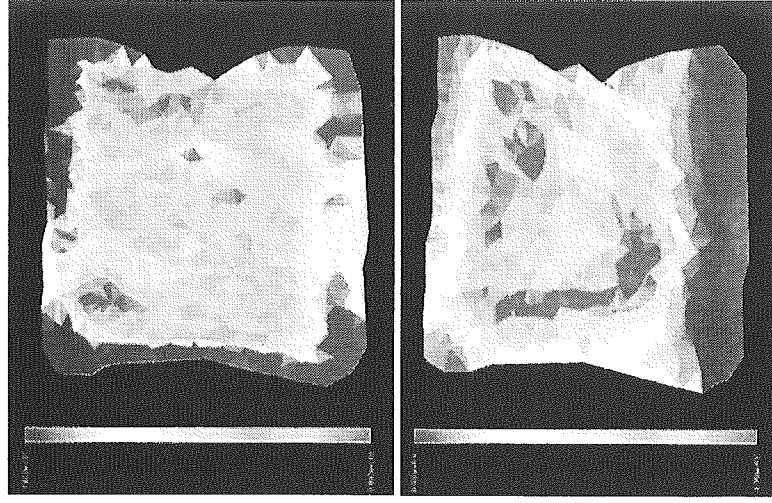
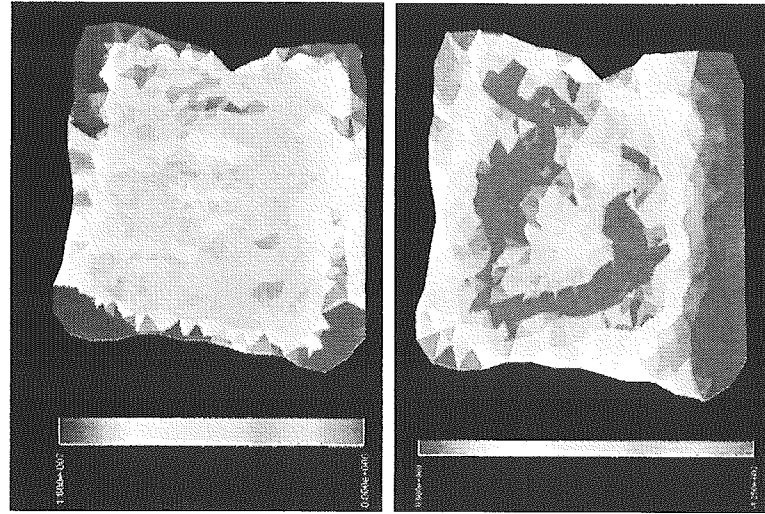
有限要素法による
非線形解析

CT/有限要素法 (FEM) の薬剤治療効果判定への応用

平均増加率：DEXA 3.7%, CT/有限要素法 (FEM) 解析値 7%

Risedronate 投与開始時

1年後



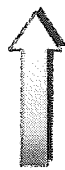
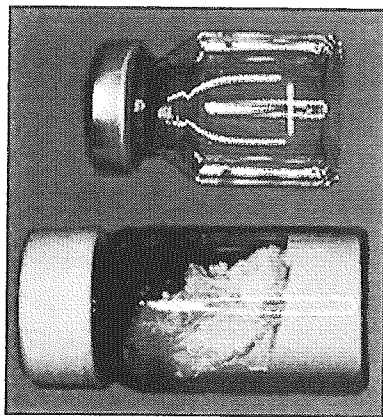
DEXA

FEMによる最小
主ひずみ分布

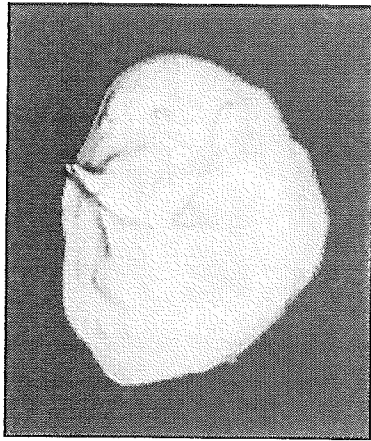
薬剤投与による変化は、骨密度変化よりもCT/有限要素法による強度解析値が高くなる傾向があった。骨密度の増加に比し強度解析値が大きく増加したのは、皮質骨シエル近傍の骨密度が増加したためであると考えられた。

骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折に対する新たな低侵襲治療法の開発

注入型ペースト



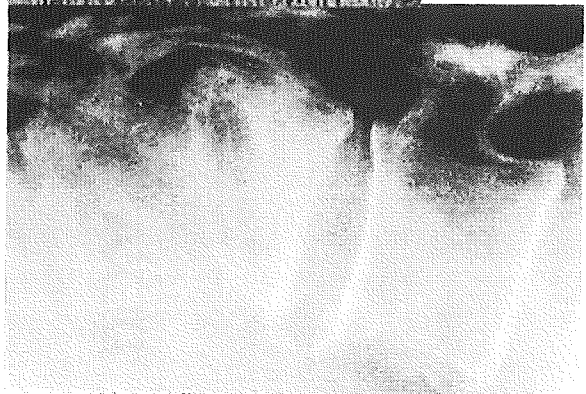
練和



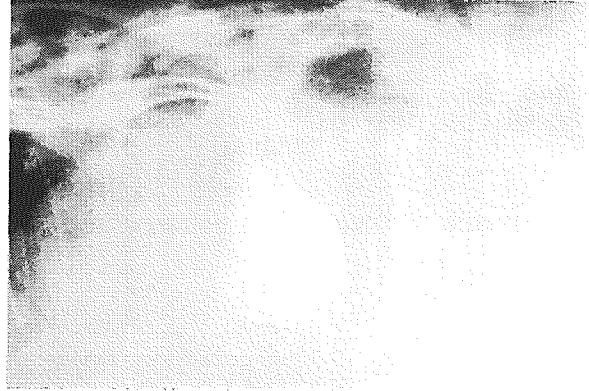
水和反応

HA

- 圧縮強度80MPa
- 生体活性
- 骨伝導能



preOp.



postOp.