

200500354 B

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16～17年度 総合研究報告書

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	28
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	43
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	54
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	64
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	82
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	164
武政 龍一	
7. 高齢者脊椎圧迫骨折患者の介護およびリハビリテーションプログラムの確立に関する研究	196
市村 正一	
8. 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	198
藤野 圭司	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	201
---------------------	-----

研究要旨：人口動態の変化や社会環境の変化に伴い、高齢化社会に突入した我が国では、高齢者の腰痛が大きな問題となってきており、その病態と原因の解明、そして新たな診断、治療方法、さらには介護やリハビリテーションプログラムの確立が急務である。そこで、まず疫学的調査に基づき高齢者腰痛症の診断基準を設定し、次に有限要素法に基づいた脊椎骨強度の正確性を実証試験によって評価した。また病態解明を目的に、電気生理学的手法を用いて姿勢と腰痛の関係を検討し、椎間板退行変性に関与する分子について生化学的・分子生物学的解析をおこなった。さらに、細胞工学の応用による変性椎間板再生の予備実験をおこない、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を検証し、脊椎圧迫骨折保存療法を臨床評価することによって、最適な介護およびリハビリテーションプログラムの作成をおこなった。

A. 研究目的

腰痛の原因は、退行性疾患、椎間板変性、筋力低下、姿勢異常など多岐にわたる。過去におこなわれた国民生活基礎調査では、実に国民の 1/3 以上の人が何らかの腰痛に悩まされており、腰痛は国民生活に直接的、間接的に重大な影響を及ぼしていると考えられる。本症を有する多くの国民を救済すべく、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、さらには介護や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。

B. 研究方法

有限要素法解析モデルを用いた非侵襲の骨強度予測評価と、胸腰椎圧迫骨折患者における電気生理学的手法の有用性を検証し、生化学的、分子生物学的的手法による椎間板変性の病態解明を行った。また、腰部脊柱管狭窄と腰椎椎間板ヘルニアについて臨床疫学的データを収集し、診断基準作成の一助とした。変性椎間板に対する再生医療の基礎

検討、脊椎圧迫骨折に対するバイオマテリアルを用いた新しい椎体形成術の開発を行った。さらに、脊椎圧迫骨折保存療法例について臨床評価を行い、最適な初期治療と、介護およびリハビリテーションのプログラムを作成し、腰痛に対する予防検診および運動療法の効果を検討した。

C. 研究結果

腰痛患者の臨床症状から疾患予測についての臨床疫学的データを大規模に収集した。また、独自に試作した骨強度予測解析法を骨粗鬆性腰椎に応用できる方法へ改良した。その結果、マイクロ CT より構築した椎体中央部の矢状断および冠状断像では明瞭に椎体上方に骨折線がみられ、最小主ひずみ分布では椎体上方で圧縮ひずみが増大し、実際の骨折線部と一致していた。実証試験による骨折部位は、連続性がないため骨折線は表現していないが実際の骨折線上にあった。腰背部表面筋電図と経頭蓋磁気刺激・下肢誘発筋電図測定により胸腰椎圧迫骨折に伴う腰痛の原因は神経性ではなく筋肉性であることが明らかになった。平地歩行

での筋活動パターンでは、腰痛のない対照群では二重支配期となる立脚期初期と後期に活動のピークが見られ、左右交互のパターンを示したが、腰痛群では立脚期中期と遊脚期にも筋活動が盛んに起こり、左右交互の筋活動パターンは消失する傾向にあった。3次元培養法を用いて髄核細胞と線維輪細胞との基質代謝様式の違いを生化学的に解析すると、両細胞の基質代謝様式は異なり、加齢とともにTGF β やTIMPの発現量は減少することが明らかになった。自家、同種骨髄間葉系幹細胞との共存培養法、in vivoでの変性椎間板内への挿入法の確立、不死化椎間板細胞株の樹立に成功した。本邦独自の新しいコンセプトに基づき、リン酸カルシウムセメントを用いた椎体形成術を開発した。脊椎圧迫骨折保存療法例についての臨床データを収集しQOL評価をおこなうと、多椎体骨折、Ⅲ度骨粗鬆症、後壁損傷が骨折不安定性を増大させる成績不良因子であり、初期治療として硬性型フレームコルセットが有用であった。またQOL評価法としてのJLEQ(Japan Low-back pain Evaluation Questionnaire)は、RDQ(Roland-Morris Disability Questionnaire)と同程度の信頼性を有し、さらに詳細な腰痛評価が可能であった。

D. 考察

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で、患者自身の生活の質が大きく損なわれる。このため、高齢者の腰痛が予防でき、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、国にとっても大きなプラスとなり、また新たな労働力としての価値も生まれると考えられる。次年度は、ヒト腰椎新鮮

標本を用いた強度予測評価に基づき、骨粗鬆症患者を対象とした医師主導の自主臨床試験を行う。電気生理学的データを画像評価と比較対照し、姿勢と筋疲労の関係、神経障害の関与について検討する。椎間板の加齢、変性に関与する新規遺伝子をラットから採取した椎間板細胞を用いてマイクロアレイで網羅的にスクリーニングする。腰部脊柱管狭窄症の臨床症状と診察所見およびMRI所見をコード化し、感度と特異度の推定を行い、腰痛に関するアンケート調査を蓄積する。マウス動物モデルを用いて骨髄由来幹細胞が変性椎間板に局在すること、間葉系幹細胞との共存培養が髄核細胞を活性化することを明らかにする。リン酸カルシウムセメントを安全かつ効果的に椎体内に注入する方法の考案と、最適粉液比の決定をおこなう。その一方で、新しいQOL評価法として開発されたJLEQは、本邦における腰痛患者のQOL特性を極めて鋭敏に、かつ客観的・定量的に反映することが判明した。高齢者の脊椎圧迫骨折新鮮例に対する臨床調査を継続し、最適な初期治療法の確立と、その後のリハビリテーションプログラム、および全身的な介護プログラムの作成をめざす予定である。

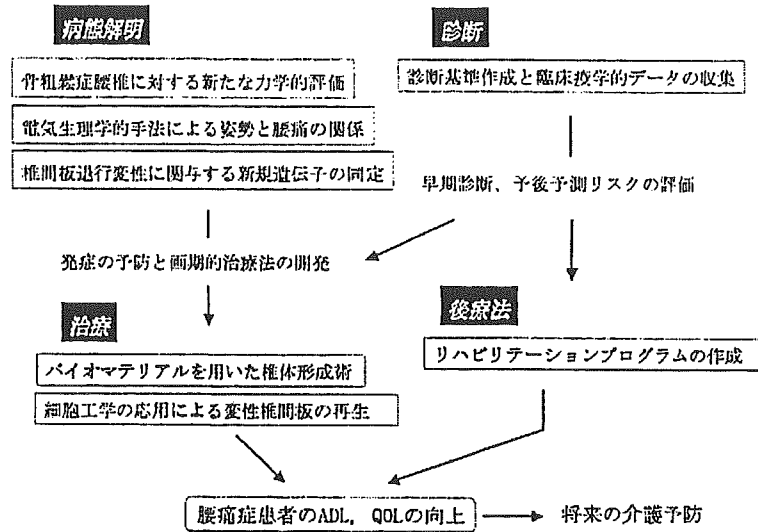
E. 結論

本研究班におけるこれらの成果を統合することによって、高齢者の腰痛が予防でき、また低侵襲の治療に加えて、社会復帰、自立に向けた効果的な指針を作成することで、国民の生活機能改善への一助とする。

F. 健康危険情報

特になし。

- 研究の概要 -



G. 研究発表

1. 論文発表

1. 別所雅彦, 大西五三男, 佐藤和強, 松山順太郎, 岡崎裕司, 中村耕三, CT を利用した有限要素法による大腿骨頭部の強度・骨折部位評価, 日本整形外科学会雑誌 78 巻 4 号 PageS429 (2004. 04)
2. 紺野慎一, 菊地臣一, 最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル-腰部脊柱管狭窄症の概念と分類, Orthopaedics 17 巻 5 号 Page1-5 (2004. 05)
3. 菊地臣一, 診療ガイドラインの方向性, 臨床に役立つガイドラインとは-腰部椎間板ヘルニア海外の診療ガイドラインの動向, 臨床整形外科 39 巻 8 号 Page1053-1056 (2004. 08)
4. 菊地臣一, 腰椎椎間板ヘルニアの診療ガイドライン-海外の腰痛診療ガイドライン策定の考え方, 脊椎脊髄ジャーナル 17 巻 10 号 Page945-950 (2004. 10)
5. 紺野慎一, 菊地臣一, 臨床研究に必要な Study Design 腰痛関連モデルの開発とアウトカムの検討, 日本整形外科学会雑誌 78 巻 8 号 PageS941 (2004. 08)
6. 星野優子, 小森博達, 川端茂徳, 大久保治修, 富澤将司, 四宮謙一, 脊髄虚血障害, 冷却時の脊髄誘発電位および誘発筋電図の変化-大動脈置換術症例の術中モニタリングにおける検討, 日本整

形外科学会雑誌 78 巻 8 号 PageS899 (2004. 08)

7. 久留水彩, 小森博達, 川端茂徳, 大久保治修, 福岡優子, 富澤将司, 四宮謙一, 胸椎及び胸腰移行部手術例における術前下肢運動機能評価と術中下肢誘発筋電図との関連, 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page163 (2004. 05)
8. Sato M, Yamamoto Y, Sakai D, Mochida J. Characterization of Intervertebral disc - Disc cells and Pericellular microenvironment. Clin Calcium. 2004 Jul;14(7):1084-9.
9. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Toh E, Iwashina T, Miyazaki T, Inokuchi S, Ando K, Hotta T. Immortalization of human nucleus pulposus cells by a recombinant SV40 adenovirus vector: establishment of a novel cell line for the study of human nucleus pulposus cells. Spine. 2004 Jul 15;29(14):1515-23.
10. Yamamoto Y, Mochida J, Sakai D, Nakai T, Nishimura K, Kawada H, Hotta T. Upregulation of the viability of nucleus pulposus cells by bone marrow-derived stromal cells: significance of direct cell-to-cell contact in coculture system. Spine. 2004 Jul 15;29(14):1508-14.
11. 酒井大輔, 中井知子, 持田誠治幹細胞から髄核, 線維輪細胞への in vitro での誘導に関する研

- 究. 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page127(2004.05)
12. 酒井大輔, 持田譲治, 山本至宏, 岩品徹, 宮崎武志, 西村和博, 野村武彦性椎間板内に移植された間葉系幹細胞は増殖, 分化し, 髄核細胞マーカーを発現する. 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page125(2004.05)
13. 山本至宏, 酒井大輔, 宮崎武志, 岩品徹, 中井知子, 西村和博, 持田譲治間葉系幹細胞との細胞間接着共培養法により活性化した髄核細胞再挿入術の検討, 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page124(2004.05)
14. 武政龍一, 谷俊一, 北岡謙一, 喜安克仁, 山本博司. 骨粗鬆症性椎体偽関節による遅発性脊髄・神経麻痺に対するリン酸カルシウム骨セメントを応用した脊柱再建術. 中国・四国整形外科学会雑誌 16 巻 1 号 Page115-121(2004.05)
15. 武政龍一, 山本博司, 谷俊一, 北岡謙一, 骨粗鬆症性脊椎骨折の治療, 生体活性リン酸カルシウム骨セメントの椎体内注入補填による骨粗鬆症性椎体骨折修復術. 日本整形外科学会雑誌 78 巻 5 号 Page237-242(2004.05)
16. 辻崇, 千葉一裕, 今林英明, 藤田貴也, 三尾太, 戸山芳昭. 家兎椎間板の TIMP-3 発現における加齢性変化, 日本整形外科学会雑誌 78 巻 8 号 PageS1093(2004.08)
17. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y., Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis., J Bone Miner Metab. 2004;22(5):500-8.
18. 市村正一, 宮本隆, 里見和彦, 整形外科疾患における骨代謝マーカーの応用 骨粗鬆症における骨代謝マーカーの適正使用について, 東日本整形災害外科学会雑誌 16 巻 3 号 Page449(2004.08)
19. 市村正一, 宮本隆, 長谷川雅一, 里見和彦, 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療の効果判定骨密度から骨折予測まで 骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動について, Osteoporosis Japan12 巻 2 号 Page214-218(2004.04)
20. 長谷川雅一, 市村正一, 里見和彦, 寶龜登, 中川智之, 児玉隆夫, 骨粗鬆症性椎体骨折患者の骨吸収マーカー(1 型コラーゲン N テロペプチド:NTX)の変化, 日本整形外科学会雑誌 78 巻 8 号 PageS1061(2004.08)
21. 市村正一, 里見和彦病態と治療-基礎からみた進歩 骨粗鬆症 骨粗鬆症における骨代謝マーカーの発展と臨床応用, 日本整形外科学会雑誌 78 巻 8 号 PageS970(2004.08)
22. 市村正一, 小川潤, 里見和彦, 朝妻孝仁, 骨吸収マーカーによるビスフォスフォネート治療の早期効果判定, 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page330(2004.05)
23. 長谷川雅一, 市村正一, 里見和彦, 寶龜登, 児玉隆夫, 中川智之, 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の保存療法における X 線像の検討, 日本脊椎脊髄病学会雑誌 15 巻 1 号 Page192(2004.05)
24. 市村正一, 骨粗鬆症の薬物療法, その選択と効果判定骨粗鬆症治療のモニターと効果判定 骨代謝マーカーの利用法, 整形・災害外科 47 巻 4 号 Page327-336(2004.04)
25. 紺野慎一, 菊地臣一【最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル】腰部脊柱管狭窄症の概念と分類. Orthopaedics(0914-8124)17 巻 5 号 Page1-5(2004.05)
26. 菊地臣一【診療ガイドラインの方向性, 臨床に役立つガイドラインとは】腰部椎間板ヘルニア 海外の診療ガイドラインの動向. 臨床整形外科 (0557-0433)39 巻 8 号 Page1053-1056(2004.08)
27. 菊地臣一【腰椎椎間板ヘルニアの診療ガイドライン】海外の腰痛診療ガイドライン策定の考え方. 脊椎脊髄ジャーナル(0914-4412)17 巻 10 号 Page945-950(2004.10)
28. 紺野慎一, 菊地臣一. 臨床研究に必要な Study Design 腰痛関連モデルの開発とアウトカムの検討. 日本整形外科学会雑誌(0021-5325)78 巻 8 号 PageS941(2004.08)

2. 学会発表

1. 今井一博, 大西五三男, 中村耕三ほか: CT を用いた有限要素解析による脊椎椎体の骨折予測, 臨床応用に向けて精度の検討, 第 24 回骨形態計

測学会, 2004 年 6 月

2. 今井一博、大西五三男、中村耕三ほか：有限要素法非線形解析による脊椎椎体の圧縮強度予測, 第 6 回日本骨粗鬆症学会, 骨密度測定との比較, 2004 年 11 月

3. 松本卓也、大西五三男、中村耕三ほか：非線形有限要素解析は脊椎椎体骨折を予測できる, 第 13 回日本コンピューター外科学会 2004 年 12 月

4. 辻崇、千葉一裕、他：家兎椎間板の TIMP-3 発現における加齢性変化 第 17 回日本軟骨代謝学会 (2004. 3. 12-13, 東京)

5. 辻崇、千葉一裕ほか：家兎椎間板の TIMP-3 発現における加齢性変化, 第 19 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2004. 10. 21-22, 東京)

6. Tsuji, T, Chiba K, et al: Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 maintain the intervertebral disc homeostasis. The 44th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2005. 2. 19-23, Washington DC)

7. Konno S, Kikuchi S et al: Diagnostic tool for lumbar spinal canal stenosis. The 6th WHO Collaborating Center International Symposium Musculoskeletal Diseases in the Elderly - *New Strategies for the Prevention and Treatment* - October 8, 2004 Sendai, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

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た。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、そ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背部筋電図を測定し、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、腰痛と腰背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背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、腰背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

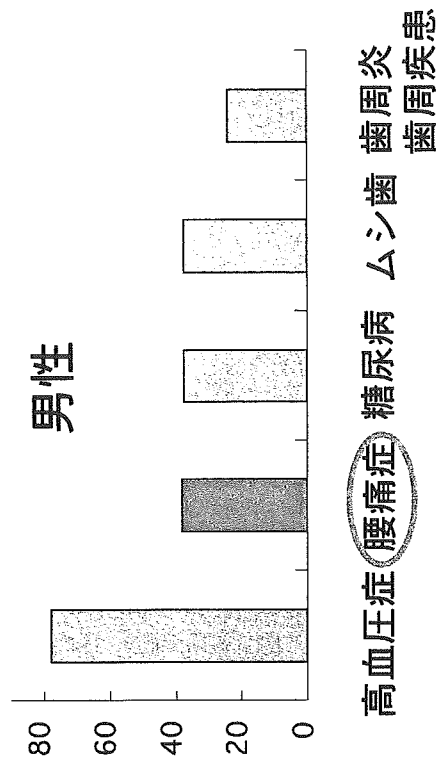
H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

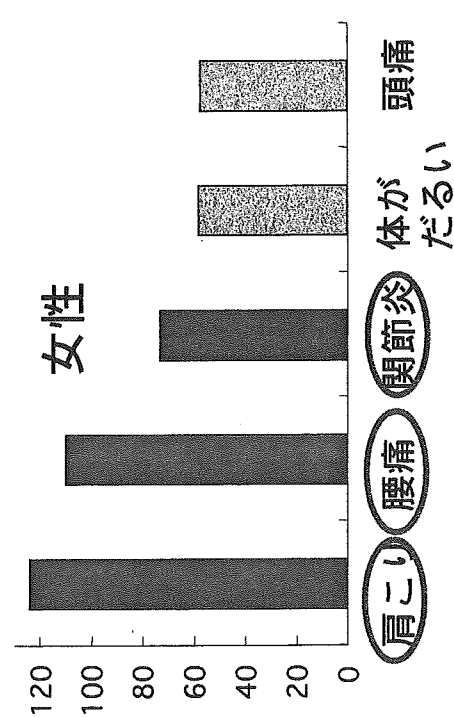
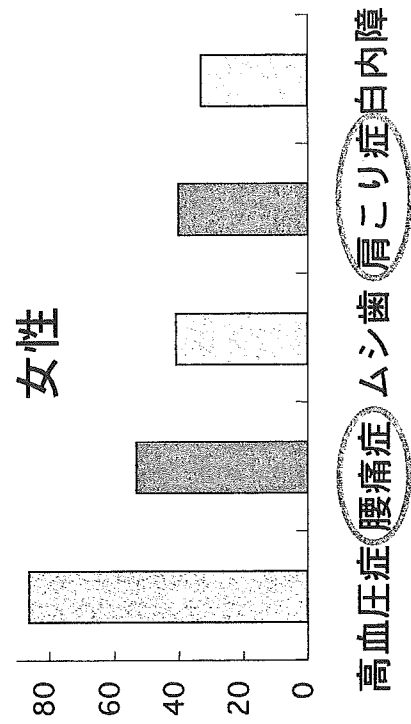
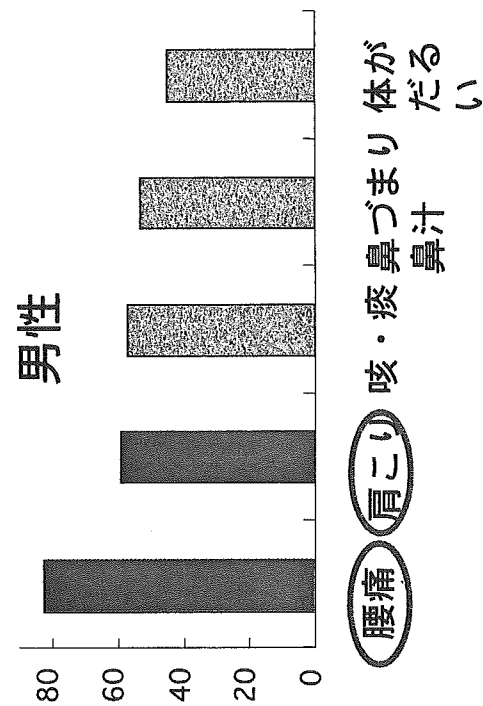
運動器医療の社会的ニーズ

(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

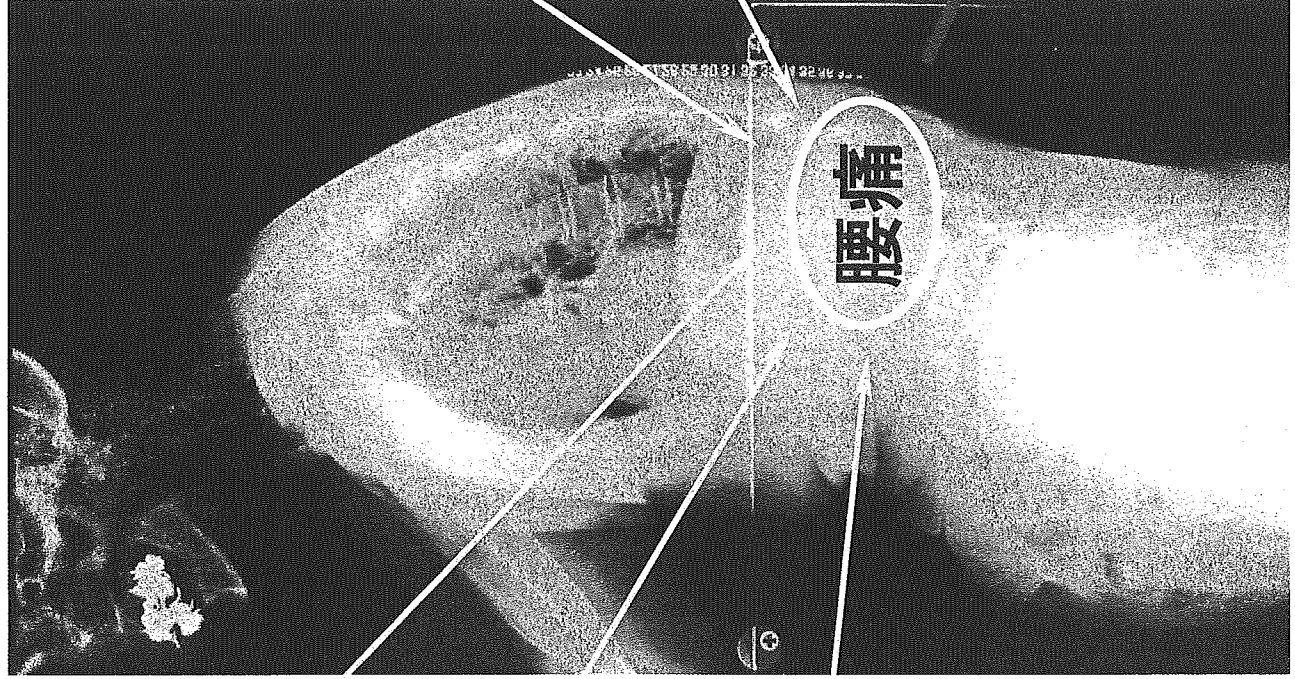
筋力低下

筋膜炎

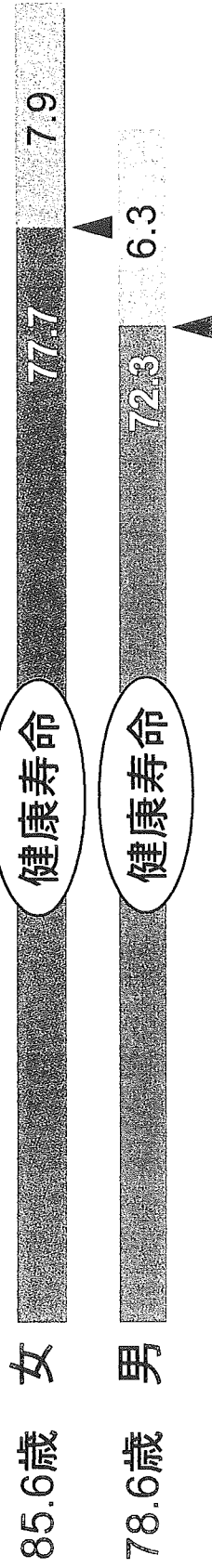
姿勢異常

骨粗鬆症性椎体骨折

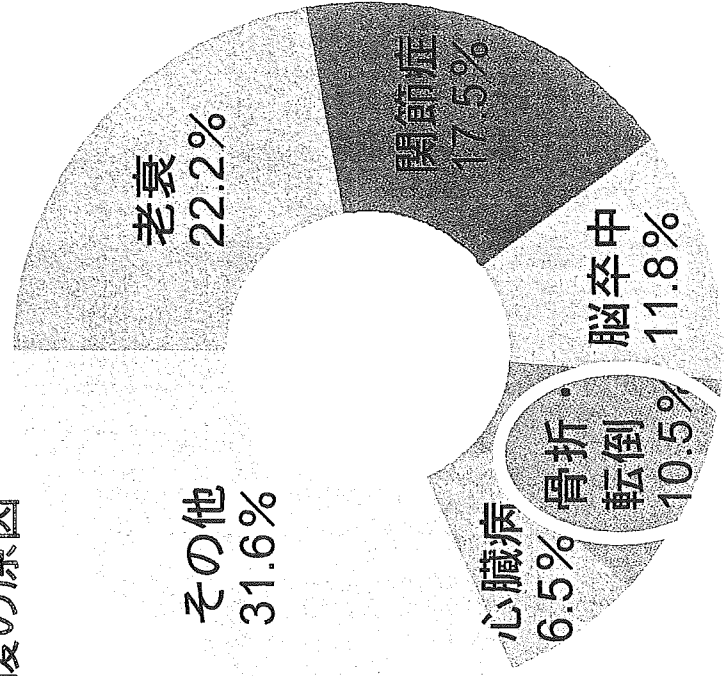
ADL, QOLの低下



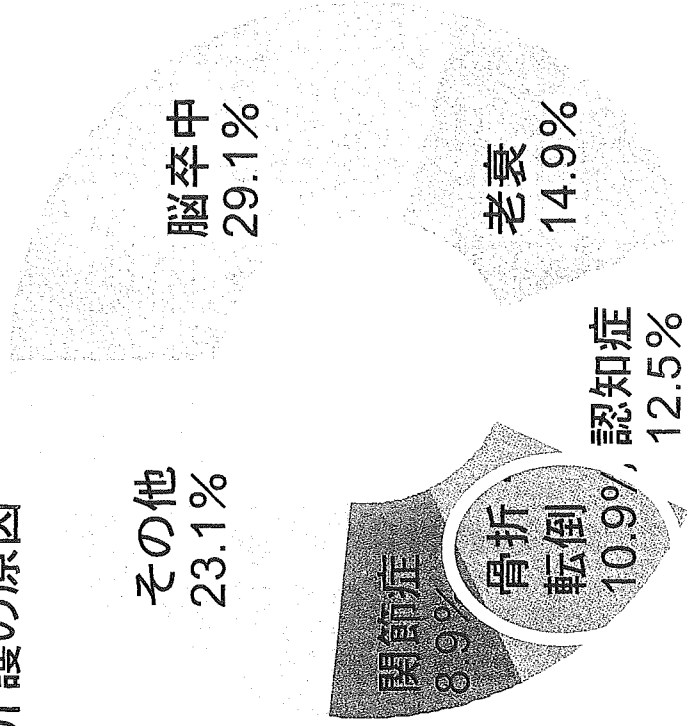
要支援・要介護の原因



要支援の原因

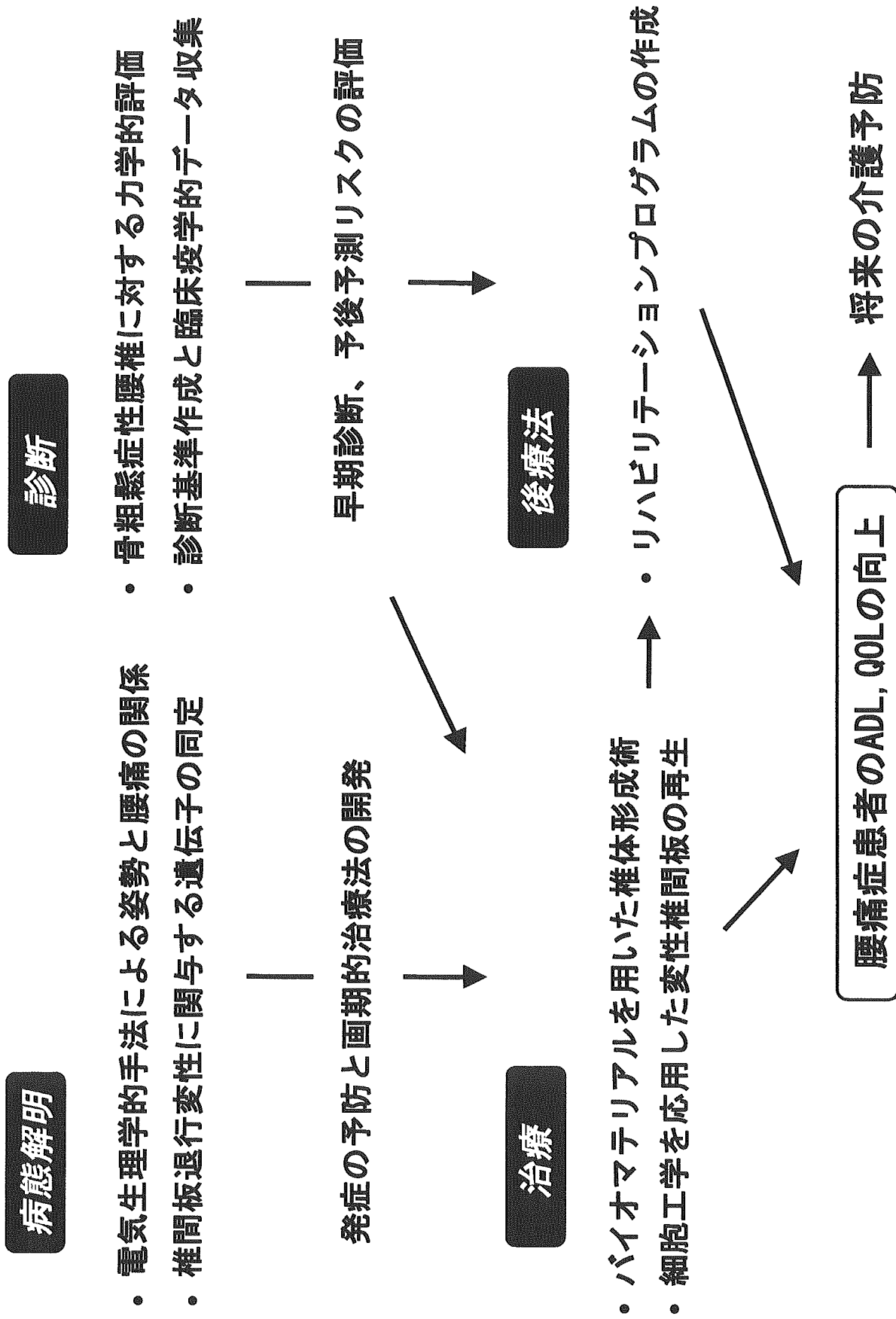


要介護の原因



(平成16年度厚労省国民生活基礎調査)

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？



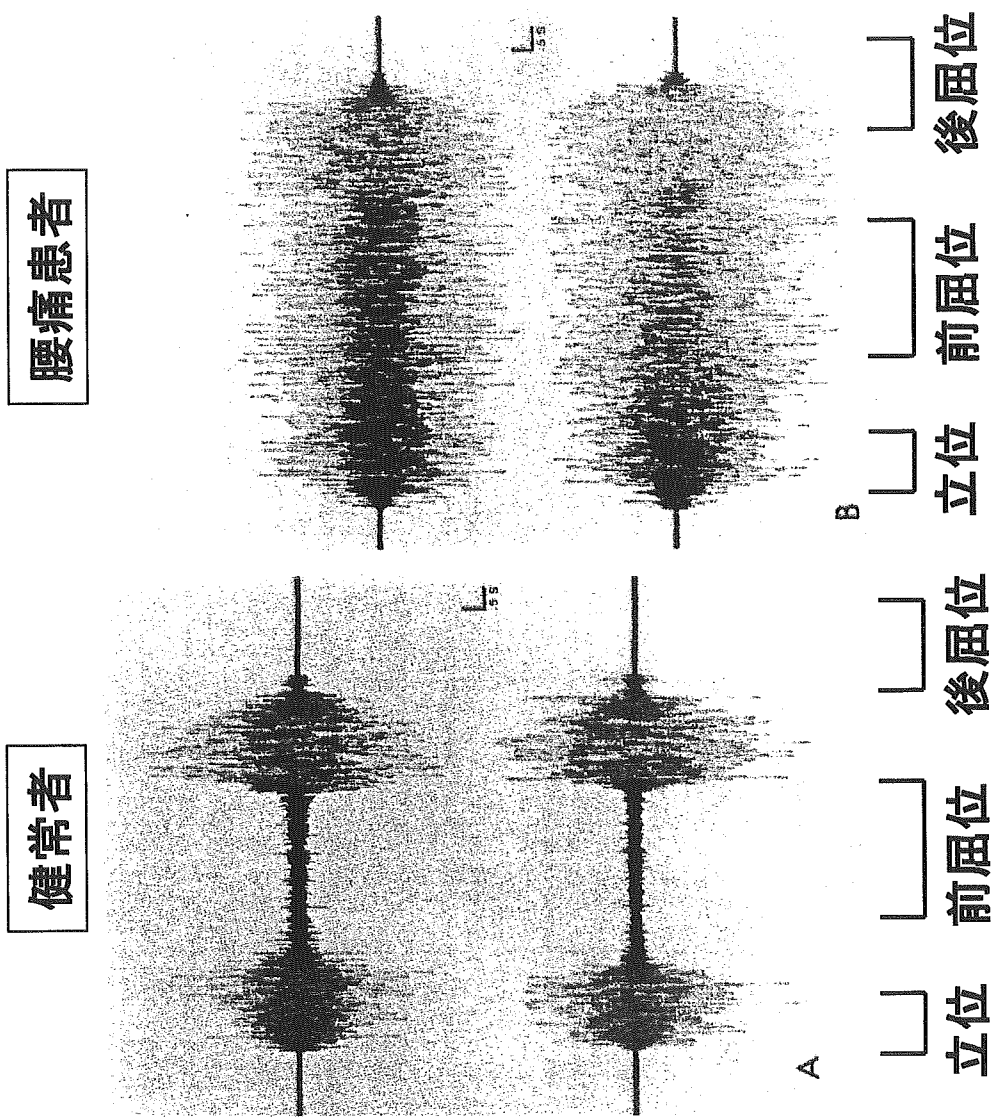
現在、詳細な機能解析研究を実施中

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

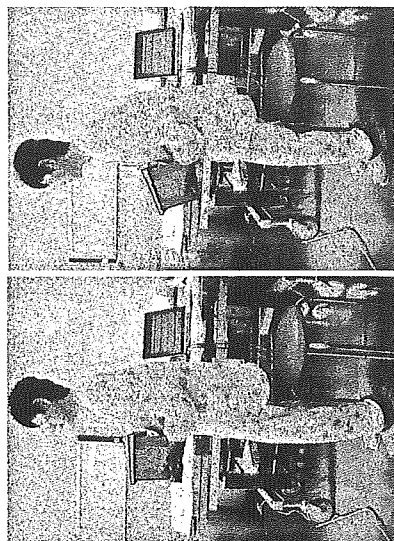
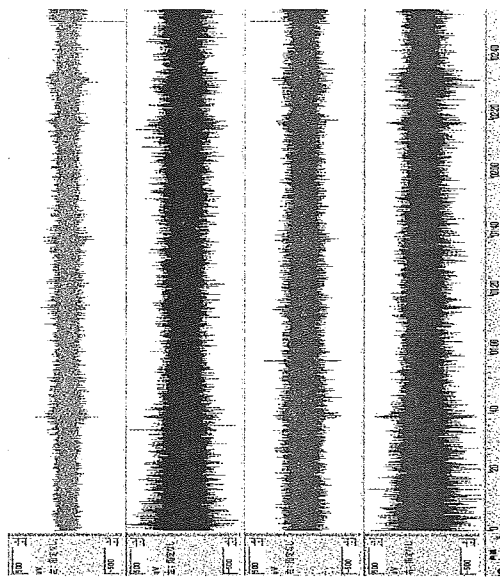
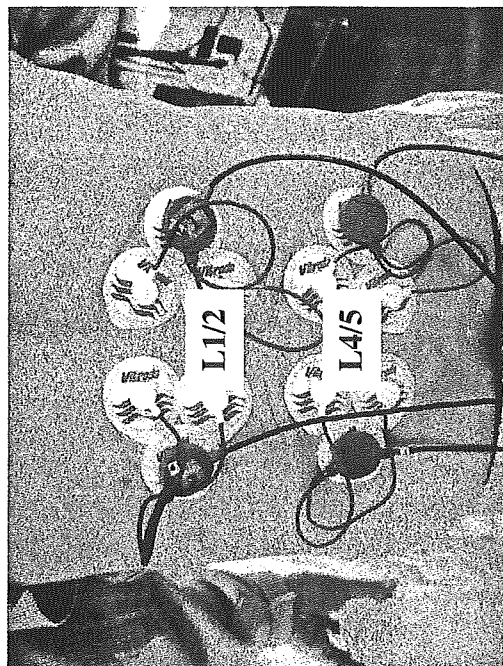
- Flexion-Extension test (腰部表面筋電図) -

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（平均パワー一周波数）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 (L)	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。