

200718046A

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効果的な診断・治療・  
リハビリテーション等の確立に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 戸山 芳昭

平成 20(2008)年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

高齢者の腰痛症に係る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

戸山 芳昭

### II. 分担研究報告

1. 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

中村 耕三

2. 高齢者の腰痛症に係る効果的な診断、治療、リハビリテーション等の確立に関する研究

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

四宮 謙一

4. 高齢者腰痛症の一因を成す椎間板変形に関する分子生物学的解析

千葉 一裕

5. 再生医療を用いた高齢者腰痛症に対する新たな治療法の開発

持田 讓治

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

武政 龍一

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

# 総合研究報告

「高齢者の腰痛症に係る効果的な診断・治療・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

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た。そこで、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製、蓄積した疫学的データの解析、および新たな治療方法の開発とリハビリテーションプログラムの確立が急務である。本年度は、1) CT/有限要素法による日常生活動作条件での骨強度評価、2) 腰部脊柱管狭窄症に対する自記式診断サポートツールの開発、3) 神経誘発磁界による馬尾神経活動の測定、4) 椎間板代謝に対するエストロゲンの作用、5) ヒト椎間板髄核と骨髄間葉系幹細胞の共存培養の確立、6) 低侵襲性椎体形成術の開発をおこない、高齢者の腰痛症についての臨床研究基盤の確立をすすめた。

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

1) 未治療の原発性骨粗鬆症女性患者 39 名（平均年齢 72 歳）の第 2 腰椎の定量的 CT データから 3 次元骨強度解析モデルを作製し、立位荷重と前屈位荷重をシミュレーションし、骨強度予測をおこなった。荷重条件・拘束条件は、椎体上面を垂直圧縮し、椎体下面を完全拘束した単軸圧縮モデル、および立位・前屈位における椎体への過重負荷分布を応用した。

2) 15 項目からなる質問表を患者に配付し、単変量解析によって、Odds 比から临床上重要な質問項目を選択し、Logistic 解析による多変量解析をおこない、 $\beta$  相関係数から各因子の重み付けを検定した。さらにカットオフ値、感度、特異度、陽性尤度比、および陰性尤度比を求めた。

3) 同意を得た健常成人 5 名に対して、総腓骨神経を電気刺激し、105 channel 超伝導量子干渉素子 (SQUID) 磁束計を用いて腰椎背側 (L2-L4) の皮膚上から、神経誘発磁界を測定した。

4) 8 週齢ラットを用いて卵巣摘出モデル (OVX 群) を作成し、椎間板の経時的な組織所見および尾椎由来の髄核・線維輪の II 型コラーゲン mRNA 発現量を解析した。

5) 同意を得て手術患者 (38 例) より採取した椎間板髄核細胞と自家骨髄間葉系細胞を共存培養に供し、免疫不全マウスへの移植実験をおこない、髄核細胞の表現型、染色体異常と腫瘍化の有無など安全性項目について検討した。

6) Biportal 法によるリン酸カルシウムセメント (CPC) 椎体形成術 (40 例 44 椎体) について、手術時間・術中出血量・腰背部痛の VAS・椎体楔状率・

CPCの椎体外漏出・周術期合併症の評価を行った。

### C. 研究結果

1) 単軸圧縮、立位条件によって、椎体は中央部が陥凹する魚椎体様の変形を呈し、前屈条件では前方が圧壊す楔状変形を呈する傾向にあった。骨折部位は椎体の上部に多く分布し、前屈位では前方に集中していた。

2) カットオフ値を13点としたところ、感度は92.7%、特異度84.7%、陽性尤度比6.074、陰性尤度比0.087であった。ROC曲線下面積は0.928で、腰部脊柱管狭窄症の識別力は高かった。

3) 等磁場線図では、四重極子パターンを呈する磁界が尾側から頭側に向けて脊椎正中に沿って伝搬され、磁界ピークから計算される伝導速度は約60m/sで生理学的神経伝導速度に一致していた。

4) 術後3ヶ月、7ヶ月のOVX群では、髓核細胞、線維輪細胞数が有意に減少し、終板の変性像が認められた。II型コラーゲンのmRNA発現量は髓核と線維輪ともOVX群で術後2週以降は有意に減少していた。ER $\alpha$ とER $\beta$ は髓核・線維輪・椎体終板軟骨・成長板軟骨に発現しており、いずれもその局在は核内であった。

5) 骨髄間葉系細胞によって活性化した髓核細胞は染色体異常、腫瘍化とも認められなかったが、8継代まで継続すると染色体の倍数体が1/12の割合で出現した。細胞調整室での受け入れ、培養過程から工程管理のすべてにおいて、安全性検査項目、品質検査項目の基準値のすべてを満たすことができた。

6) 1椎体あたりの平均手術時間は88分、平均術中出血は21ml、腰背部痛のVASは、平均で術前80mmから調査時18mmに改善し、平均椎体楔状率は術前27%から調査時74%と良好に矯正されていた。CT評価で44椎体中2椎体にCPCの前側方に無症候性椎体外漏出を認めたが、脊柱管内および経静脈性漏出は認めなかった。また、神経障害、深部感染、静脈・肺塞栓などの合併症は皆無であった。

### D. 考察

本年度の研究結果から、以下が明らかとなった。

- 1) 日常生活動作における骨折リスクをCT/有限要素法で評価し、患者固有の脊椎アライメントから荷重方向を見極め、骨折リスクを考慮した生活指導が出来れば骨脆弱性に起因する非外傷性骨折を予防でき、国民の生活機能改善への一助となりうる。
- 2) 今回、開発された感度と特異度の高い馬尾障害診断サポートツールを用いることにより、腰部脊柱管狭窄の大規模な疫学調査や患者の自己診断による早期治療が可能となった。
- 3) 健常者における馬尾神経活動が誘発磁界によって測定され、腰部脊柱管狭窄症患者への臨床応用が示唆された。
- 4) エストロゲンは、ラット椎間板細胞の恒常性維持に寄与しており、閉経後骨粗鬆症患者における椎間板変性の機序のひとつが明らかになった。
- 5) ヒト椎間板変性の抑制、再生医療として活性化髓核細胞移植が臨床現場に還元される可能性が示された。
- 6) 専用の手術器具を用いたシステムへの改良によって、椎体形成術は高齢者に対して低侵襲で良好な成績が得られる、さらに安定した術式となった。

今後、さらにエビデンスのある臨床データと病態解明につながる基礎的知見を蓄積し、疫学的アプローチで高齢者の腰痛を予防し、低侵襲の治療に加えて社会復帰、自立に向けた効果的なリハビリテーションプログラムを確立することで、患者自身にとどまらず、社会、国にとって有効な還元効果が期待できる。

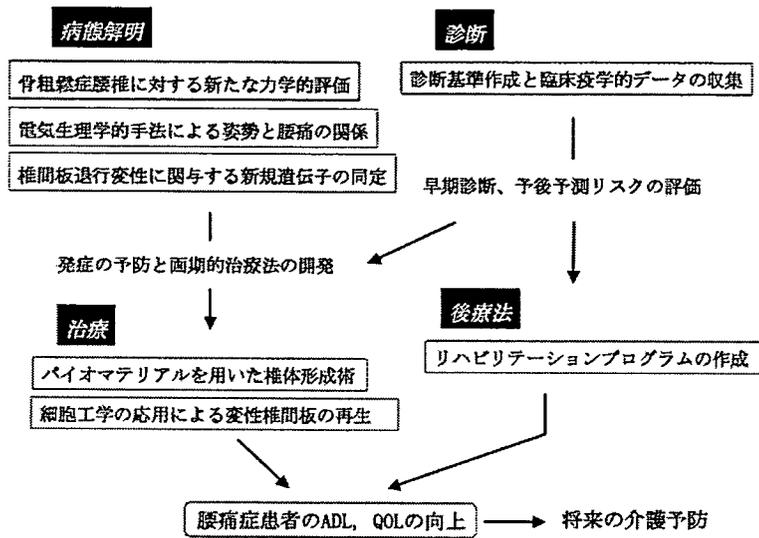
### E. 結論

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

研究成果の刊行に関する別紙レイアウト参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

# 分担研究報告

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効果的な診断、治療、リハビリテーション等の確立  
分担研究報告書  
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  
分担研究者:中村 耕三 東京大学大学院医学部整形外科 教授

研究要旨:近年、高齢者の人口比の増加に伴い骨粗鬆症の発症予防と診断方法の確立が急務となっている。2000年のNIHコンセンサス会議(2000年)において『骨粗鬆症は骨強度の低下によって、骨折のリスクが高くなる骨の障害』と定義されているにも関わらず依然として骨強度として行われている検査は、X線写真およびQCTやDXAにのみである。これらの検査法は骨の立体的構造強度を定量評価できないという限界があり骨粗鬆症の診断率は約7割程度である。真の骨折危険度は骨の構造強度に相関するため、易骨折性を有する患者を必要十分に正確に診断するには不十分である。骨強度を十分な精度と再現性で定量的に評価するための新しい方法論が求められている。こうした背景から行われた、新鮮死体標本を用いた有限要素法力学的骨強度評価が実証実験と高い相関関係が示されたので、これを臨床応用し、日常生活動作における荷重条件での骨強度評価を行うことを目的とした。

#### A. 研究目的

高齢者の腰痛の原因の一つとして骨粗鬆症による脊椎の圧迫骨折が挙げられる。現在、骨粗鬆症の診断にはX線写真と骨密度測定が用いられているが、立体的・定量的に骨強度が測定できないという限界があり、精確に骨強度を定量的に評価することができない。我々は、構造物の強度計算にすぐれた方法である、有限要素法に着目しCTを用いた有限要素法による骨強度解析の開発を行い、日常生活動作における骨強度解析を行った。

#### B. 研究方法

対象は未治療の原発性骨粗鬆症女性患者39名、平均年齢72歳(range, 51-88)。倫理委員会の承認のもと、患者の同意を得て、第2腰椎のQCT撮影を行い、CTのdicomデータより有限要素法による強度解析を行った。CT/有限要素法による強度解析は定量的CTのDICOMデータから、3次元骨強度解析モデルを作成した。荷重条件・拘束条件は、椎体上面を垂直圧縮し、椎体下面を完全拘束した単軸圧縮モデル(Imai, 2006)、立位・前屈位における椎体への過重負荷分布(Pollintine, 2004)を応用した、すなわち立位時には椎体の前方1/3:中央1/3:後方1/3を19:31:41に、前屈時には59:48:38に分配した荷重を椎体上面に、椎体下面を完全拘束した立位荷重、前屈位荷重モデルについてシミュレーションを行い、骨強度予測を行った。(図1)

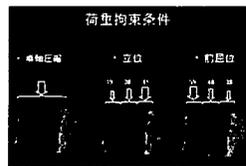


図1 荷重拘束条件

#### C. 研究結果

骨折荷重時の変形を示す。単軸圧縮、立位条件は中央部が陥凹する魚椎体様の変形を呈するが、前屈条件では前方が圧壊す楔状変形を呈する傾向にある(図2)。



図2 変形図 (変形率5倍)

単軸圧縮と立位荷重の条件における予測骨折荷重の回帰直線は $y = 0.894x + 19.338$  相関係数 $R=0.956$ (図3)、単軸圧縮と前屈位荷重の条件では回帰直線は $y = 0.6932x + 54.839$  相関係数 $R=0.861$  (図4)であった。

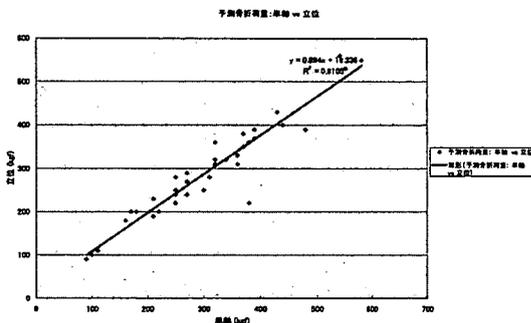


図3 相関:単軸・立位

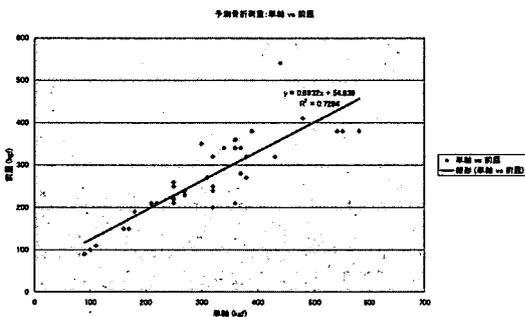


図4 相関:単軸・前屈

骨折部位の分布は図5の如くになっており、椎体の上部に多く分布するが、前屈位では前方に集中する傾向がある。

### 骨折部位分布

		前屈 Cranial	単軸	立位
Anterior		30	7(2)	4
		6	17(3)	16(4)
Posterior			4	7(1)
		1	5	3(2)
Caudal		1	6(3)	9(1)
				2

\* ( ) は同時に2ヶ所圧壊を起こしているため重複している症例数

図5 骨折部位分布

### D. 考察

骨粗鬆症における椎体の骨折リスクは、骨密度分布や骨形態などの骨強度だけでなく、椎体に掛かる荷重方向によって変化する。しかし、日常生活で椎体に掛かる荷重分布は明らかになっていない。本研究により立位荷重、前屈位荷重における予測強度は単軸圧縮における予測強度と高い相関を示しており、単軸圧縮シミュレーションが日常生活動作における骨強度評価を代表できる可能性がある。日常生活動作における椎体荷重分布の研究がより一層深まれば本研究の解析条件も精度高く設定することが可能で、より生体内の条件に近い解析が可能となる。

日常生活の荷重では骨粗鬆症の椎体の骨折

リスクは説明できない(Homminga J, Bone, 2004)との報告にあるように、日常生活動作における骨折リスクをCT/有限要素法で評価し、骨折が起こりやすい荷重方向を見極め、骨折リスクを考慮した生活指導が出来れば骨脆弱性に起因する atraumatic fracture の予防をすることとなり国民の生活機能改善への一助となりうる。

### E. 結論

CT/有限要素法による強度解析は日常生活動作における骨強度評価に応用できる可能性がある

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. M. Bessho, I. Ohnishi, J. Matsuyama, T. Matsumoto, K. Nakamura, EVALUATION OF THE EFFICACY OF AN OSTEODYNAMIC AGENT BY PREDICTING THE STRENGTH OF THE PROXIMAL FEMUR USING A CT-BASED FINITE ELEMENT METHOD. 53<sup>rd</sup> Meeting of Orthopaedic Research Society. Chicago 2007 (1269) Transactions Vol.32,

2. Masahiko Bessho, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Takuya Matsumoto, Kazuhiro Imai, Kozo Nakamura, Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method, Journal of Biomechanics 2004 40(8):1745-53

#### 2. 学会発表

1. 松本卓也、大西五三男、中村耕三ほか：CT/有限要素法による大腿骨外傷後骨欠損例の骨強度評価、日本創外固定・骨延長学会、2007年2月

2. 松本卓也、大西五三男、中村耕三ほか：CT/有限要素法による大腿骨外傷後骨欠損例の骨強度評価—後療法への応用—、骨折治療学会 2007年6月

3. 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋暁、飛田健治、中村耕三：CT/有限要素法による骨強度評価 - 薬剤投与による大腿骨近位部の強度の変化について -、骨折治療学会 2007年6月

4. 松本卓也、大西五三男、中村耕三ほか：CT/有限要素法による骨強度評価の臨床応用—大腿骨変形治療例に対する歩行荷重管

理一、日本コンピューター外科学会,2007 年  
10 月

5. 別所雅彦、大西五三男、大橋暁、松本卓也、松山順太郎、中村耕三:新鮮死体標本のCT/有限要素法による予測骨折荷重の正確性の検証

6. 松本卓也、大西五三男、中村耕三ほか:CT/有限要素法による脊椎椎体の圧縮強度解析について一日常生活における骨強度評価への応用一,骨粗鬆症学会 2007 年 10 月

7. 別所雅彦、大西五三男、大橋暁、松本卓也、松山順太郎、中村耕三:CT 画像を用いた有限要素法非線形解析による大腿骨近位部の骨強度評価 - 荷重・拘束条件の相違による予測骨強度の相違について -,骨粗鬆症学会 2007 年 10 月

8. M. Bessho; I. Ohnishi; S. Ohashi; J. Matsuyama; T. Matsumoto; K. Nakanura, EVALUATION OF THE EFFICACY OF AN OSTEODYNAMIC AGENT BY PREDICTING THE STRENGTH OF THE PROXIMAL FEMUR USING A CT-BASED FINITE ELEMENT METHOD -A PRELIMINARY STUDY- 53rd Meeting of Orthopadic Research Society , 1269, San Diego, CA, 2007

9. M. Bessho; I. Ohnishi; S. Ohashi; J. Matsuyama; T. Matsumoto; K. Nakanura, EVALUATION OF THE EFFICACY OF AN OSTEODYNAMIC AGENT BY PREDICTING THE STRENGTH OF THE PROXIMAL FEMUR USING A CT-BASED FINITE ELEMENT METHOD - A PRELIMINARY STUDY- 8th EFORT congress, Florence, Italy, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

予定していない。

## 背景

- 高齢者の増加 → 骨粗鬆症性椎体骨折の急増
- 骨粗鬆症の骨脆弱度評価  
薬剤投与効果の評価 } 骨強度の評価が必須
- 十分な精度と再現性のある定量的な骨強度測定法がない

骨脆弱度評価：X線写真、骨密度測定(DXA, QCTなど)

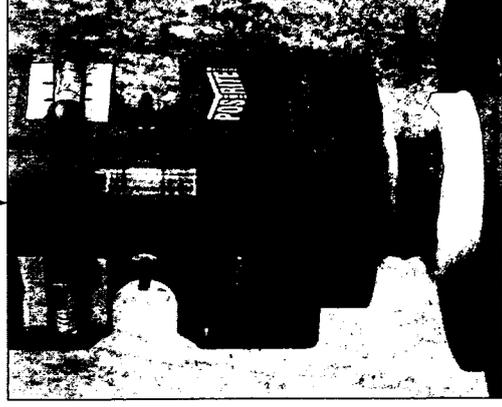
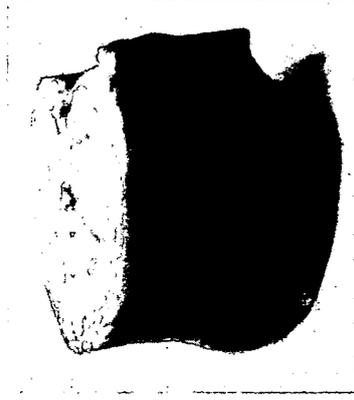
薬剤効果評価：DXAでの骨密度の増加、骨折発生抑制率



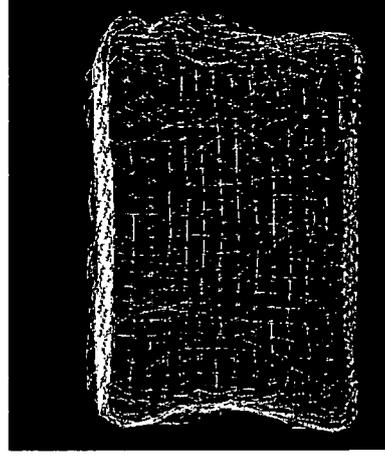
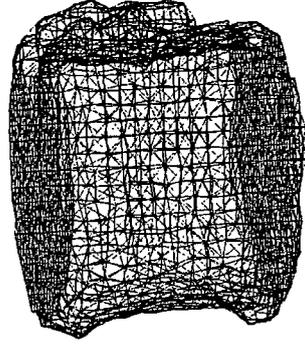
**精度と再現性をもつ定量的な骨強度測定法の  
開発が必要**

# 先行実験

圧縮試験モデル



解析モデル



↓  
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

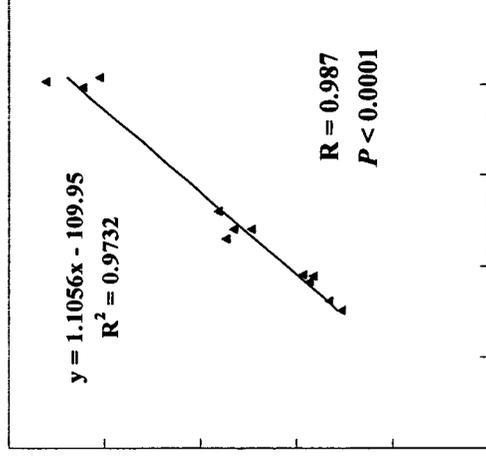
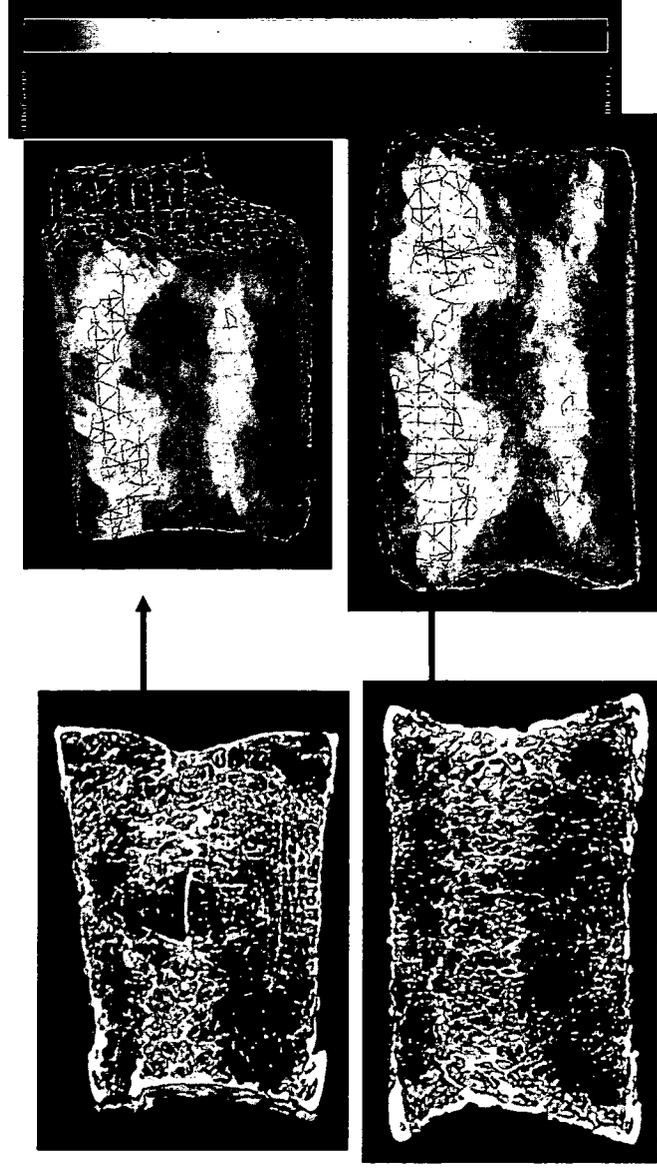


有限要素法による  
非線形解析

# 先行実験 結果

Micro CT

最小主ひずみ分布



# 目的

CT/有限要素解析モデルの臨床応用として  
日常生活動作における骨強度評価の試み

# 対象・方法

- 対象
  - 症例 39例 平均72歳(51~88) 女性
  - 未治療の原発性骨粗鬆症
- 方法
  - CT/有限要素解析(FEM)
    - 単軸圧縮
    - 立位シミュレーション
    - 前屈位シミュレーション

# 評価項目

- ・単軸圧縮
- ・立位シミュレーション
- ・前屈位シミュレーション

3群の比較

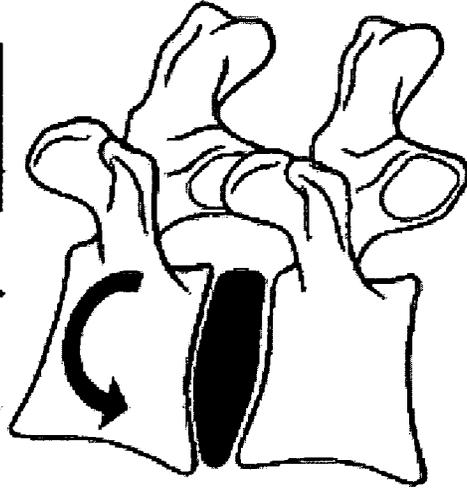


- ・変形図
- ・骨折部位分布
- ・骨折荷重

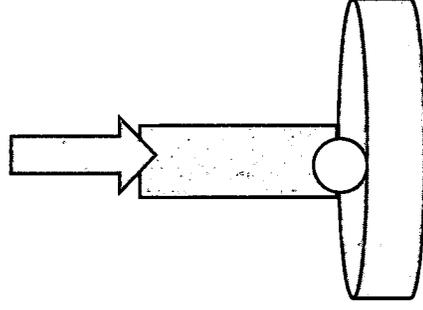
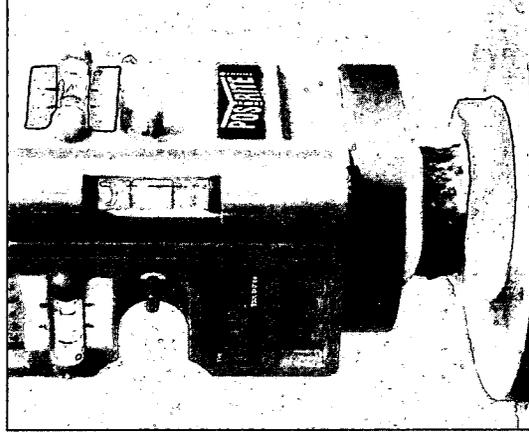
# 荷重条件

• 前屈位

59% 38%

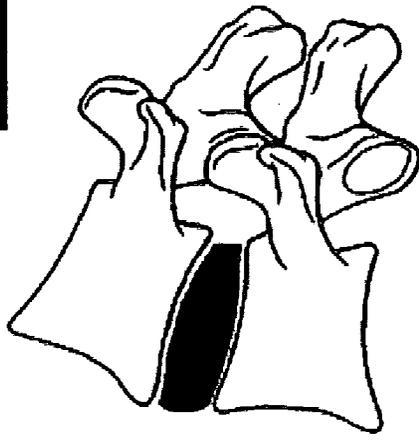


• 単軸圧縮



• 立位

19% 41%



Pollintine, Spine 2004

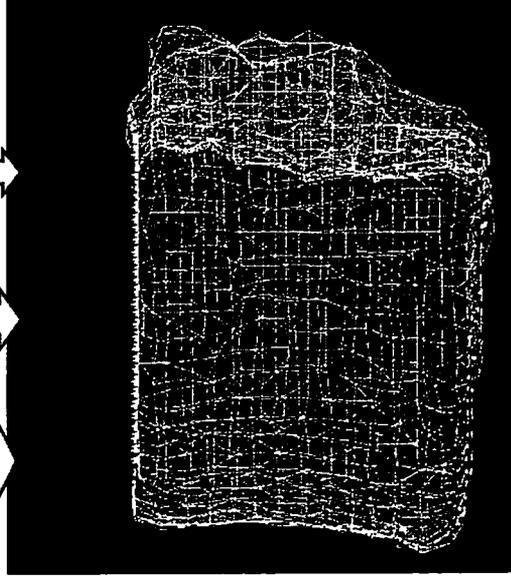
Imai, Spine 2006

Pollintine, Spine 2004

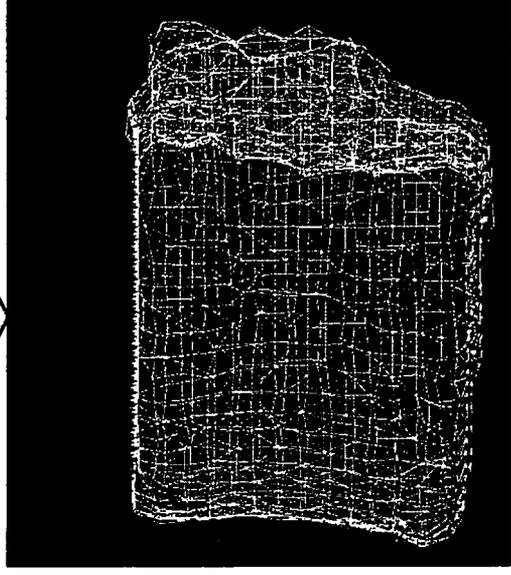
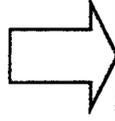
# 荷重拘束条件

- 前屈位

59 : 48 : 38

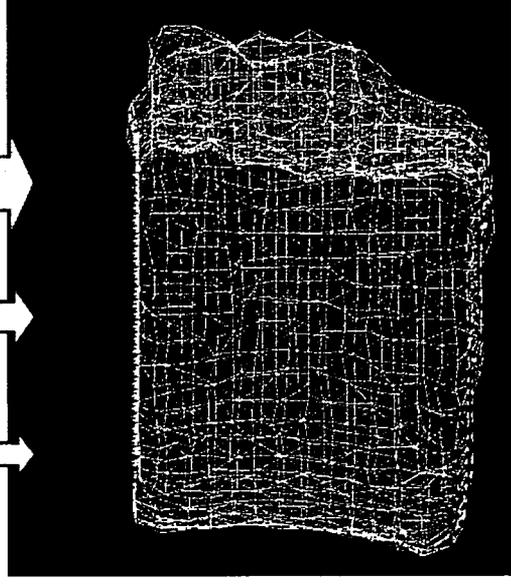


- 単軸圧縮



- 立位

19 : 30 : 41

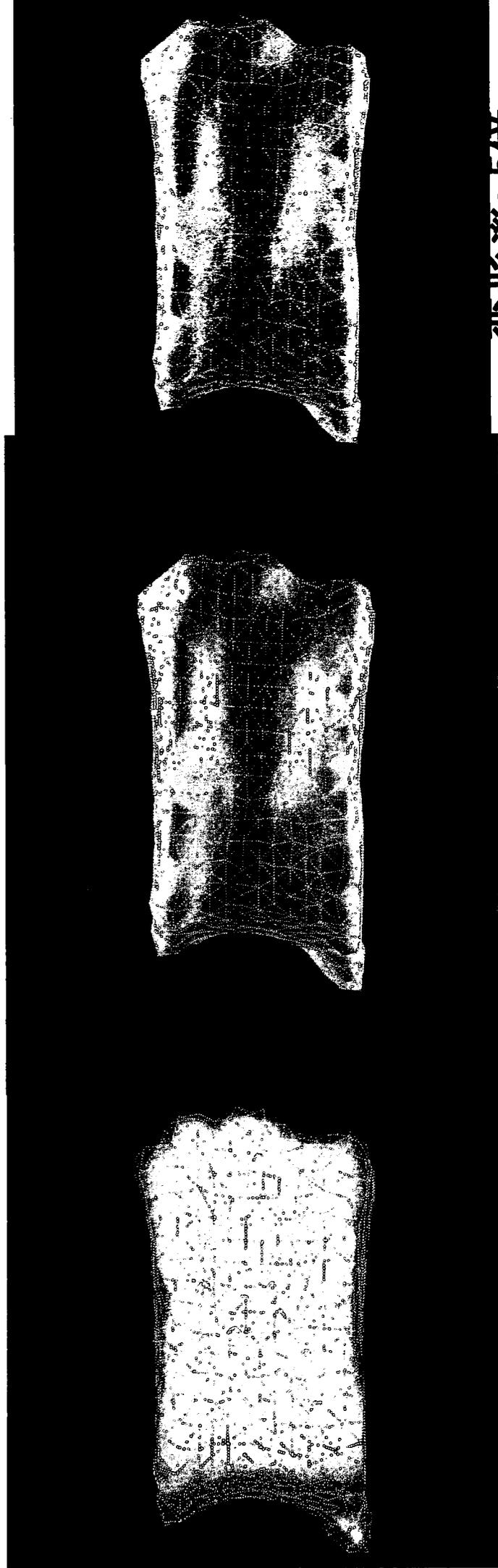


# 結果：変形図

• 前屈位

• 単軸圧縮

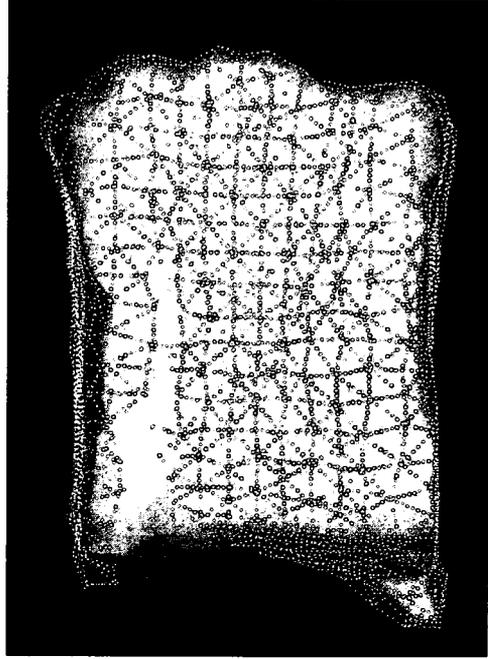
• 立位



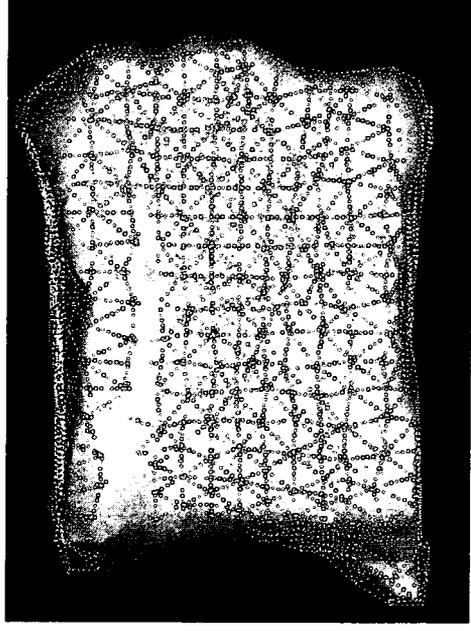
変形率：5倍

# 結果：変形図

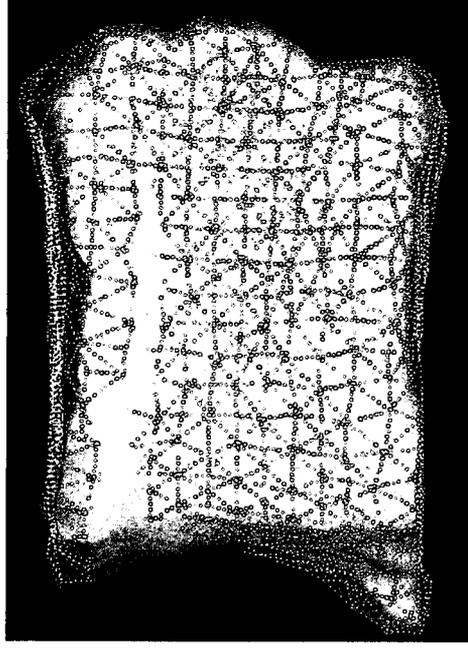
• 前屈位



• 単軸圧縮



• 立位



変形率：5倍