

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

頤椎後縦靱帯骨化症に対する 3Tesla MRI を用いた拡散テンソル投射路撮影の有効性に関する多施設研究

研究分担者 中村 雅也 慶應義塾大学整形外科 教授

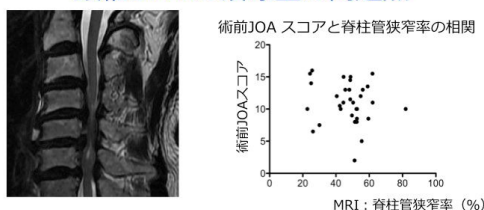
研究要旨 頤椎後縦靱帯骨化症患者に対して、拡散 MRI を用いた撮像法である Diffusion Tensor Tractography (DTT)を用いて、従来の MRI で捉えられなかった脊髄圧迫による脊髄の微細な変化を定量化し、至適手術のタイミング及び手術の予後予測が可能であるかを検討する。H29 年度は高磁場 3TeslaMRI による撮像プロトコルを各施設の MRI 機種間で調整及び統一し、術前 DTT 画像データと術前後の麻痺改善度との間の相関を解析する前向き多施設研究を開始した。

A . 研究目的

頤椎後縦靱帯骨化症では、脊髄圧迫が緩徐に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻痺は軽度な症例が存在する。このような症例に対して、どこまで保存療法を行い、どのタイミングで手術適応を考慮すべきかに関してはいまだ意見の一致を見ていない。従来の MRI では、脊髄内の投射路に関する情報はほとんど得られず、脊髄圧迫と麻痺の程度が相関しないこともこれまでの治療上の問題点の 1 つである(下図)。

脊髄症における DTT の有用性を報告してきた(Fujiyoshi et al., J Neurosci 2007, Takano et al., Spine 2012)。即ち、DTT の tract/fiber 比 (TFR)と残存神経線維数、MRI の狭窄率と運動機能評価はそれぞれ有意な相関があることを報告してきた。そこで、本研究の目的は、頤椎後縦靱帯骨化症の患者に対して、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の予後予測や手術治療のタイミング判定に有用であるかどうかを、多施設前向き研究によりその臨床的意義の検証を行うことである。

頤椎OPLLの治療上の問題点



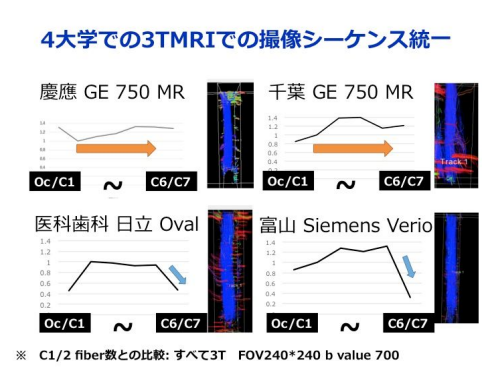
従来のMRI画像での脊髄圧迫と麻痺の程度は相関しない。

予後予測 / 手術時期の決定が困難である

拡散テンソル投射路撮影(DTT)は、生体構造内の水分子の拡散の異方性に着目して可視化した新しいイメージング法である。我々は、過去にサル脊髄損傷モデルや、慢性脊髄圧迫モデルマウスを用いて、脊髄損傷や

昨年度までの本研究班(平成 26-28 年度)において、我々は単一施設での 32 名の頤椎後縦靱帯骨化症患者に対する頤椎 DTT 撮像を 1.5TeslaMRI により行い、後縦靱帯骨化症に伴う頤髄麻痺において、DTT から得られた TFR は術前患者の麻痺を表す JOA score と正の相関をなし、狭窄率とも密接に関わっていることを示した。TFR と術後 JOA 改善率との間にも正の相関があることから、術前 DTT は術前患者の予後予測にも有用であると考えられた。また近年、より高磁場で解像度の高い 3TeslaMRI が普及しつつあることから、慶應義塾大学、千葉大

学、東京医科歯科大学、富山大学の4大学において、異なる3TeslaMRI装置間での撮像方法・シーケンスの統一を行い、多施設前向き研究が可能となる環境調整を終えている(下図)。



今年度は上記4大学に京都大学を加えた5大学にて、各大学間で確立されたDTT撮像法を用いて、実際に手術を行う頸椎後縦靭帯骨化症患者さんで術前DTT撮像を行い、術前のDTT各パラメータと術後改善度との相関解析を行い、DTTの有用性について検証を行った。(京都大学のMRI機種は千葉大学と同じものであったため、千葉大学での撮像プロトコルを使用した)。

B. 研究方法

慶應義塾大学、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学、京都大学の5大学において、それぞれのMRIを用いて頸椎後縦靭帯骨化症で手術を受けられる患者さんの術前DTT撮像を行う。術式については各施設の裁量で選択・決定を行う。術前に従来の診療で撮像する頸椎Xp前後屈像、単純CT、ルーチンで撮像するMRIに加えDTT撮像を追加した。DTT撮像には約5分間の撮像時間の追加を要し、DTT撮像タイミングは術前の横断1点のみとした。術前臨床データとして身体所見・神経学的所見、

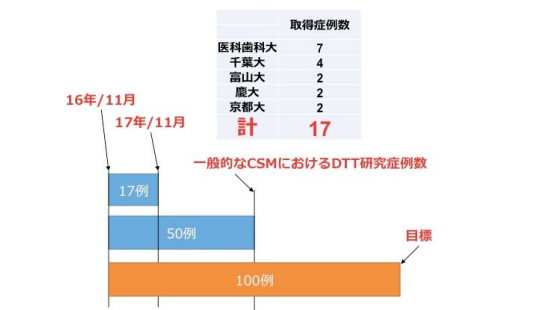
JOA-CMEQ、JOAスコアを各施設で統一して計測し、得られた画像との相関を解析した。

(倫理面での配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会における厳正なる審査を受け、承諾済みとなっている。その後、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学、京都大学での倫理申請が承認されている。従来の頸椎MRI撮像時間に加えて約5分間の追加撮像時間を要するため、すべての患者に対して、本研究の意義を十分に説明し、書面にて同意を頂き、了承された上で行っている。

C. 研究結果

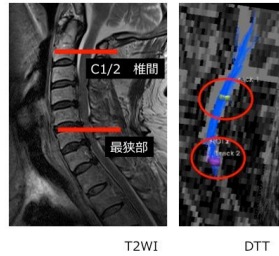
平成29年11月時点で合計17例の撮像を終えている(下図)。



本研究にエントリーされた17例の術前DTTについて解析をまず行った。DTTパラメータとして、FA値、ADC値、1値、及びfiber track数を解析に用いた。各パラメータ計測を、靭帯骨化による狭窄を認めないC1/2高位と最狭部の2箇所で行い、最狭部とC1/2椎間での比も計測した。

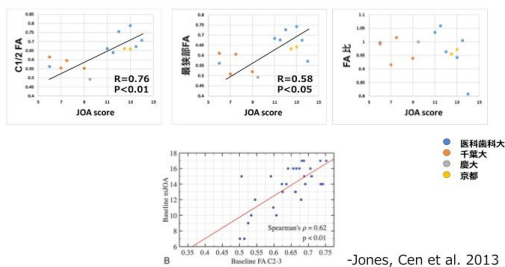
DTTパラメータ

- ✓ FA, ADC, $\lambda 1$ および Fiber track数を
- C1/2椎間および最狭部にて計測した。
- ✓ C1/2椎間および最狭部での各パラメータの比も計測した。



その結果、C1/2 高位及び最狭部ともに FA 値は術前 JOA-score と相関しており(下図)、これは頸椎症性脊髄症(CSM)における過去の報告と同様の結果であった(Jones C, et al. 2013)。

C1/2,最狭部ともにFAは術前JOA scoreと相関する

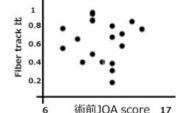


CSMにおける結果と同様である

また、Fiber track 比(最狭部 Fiber track 数 / C1/2 高位 Fiber track 数)は有意差は無いものの術前 JOA スコアと負の相関の傾向を呈しており、これらは平成 26-28 年度に我々が後ろ向き検討で得た傾向と同様であった(下図)。今後は症例数を増やして、ADC 値、 $\lambda 1$ 値、及び Fiber track 数と術前 JOA-score との関係を検討する予定である。

ADC, $\lambda 1$ およびFiber track数は術前JOA と相関しない

	C1/2		最狭部		比	
	R	p value	R	p value	R	p value
JOA score vs.						
ADC	0.086	ns	-0.029	ns	-0.26	ns
$\lambda 1$	0.11	ns	0.09	ns	-0.13	ns
Fiber track数	-0.21	ns	-0.38	ns	-0.22	ns
					-0.24	ns

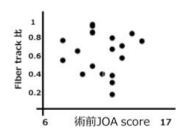


後ろ向き検討で得た傾向と同傾向であった

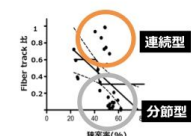
これまでに頸椎後縦靭帯骨化症の術後成績と、骨化型及び後弯の程度は関連すると言われており、また我々の後ろ向き研究の結果より最狭部と C1/2 高位での Fiber track 比は骨化型によって傾向が異なることも分かっており、今後 FA 値以外の DTT パラメータと術後成績との関係について、まずは術後 1 年時の各症例のデータを蓄積し解析を行う予定である。

骨化型や後弯の程度は術後成績と関連する

他パラメータは
術後JOA score/JOACMEQの予測に有用な可能性
術後成績とさらなる症例数の集積を要する



後ろ向き検討で得た傾向と同傾向であった



Fiber track比は骨化型の影響を受ける

前向き研究を開始して、術後 1 年フォローにまだいずれの症例も達していないため、逐次術後の臨床パラメータの集積を進め、引き続き解析を継続する予定である。5 大学で合計 50 症例を目指し、現在症例エントリー継続中である。

D. 考察、

今回の検討により、異なる機種種の 3

TeslaMRI を用いての安定した DTT 画像データが各施設から得られており、引き続き多施設研究を進めて行く予定である。各パラメータと術後成績との関連、更には骨化型ごとの傾向が判明すれば、DTT が手術適応のタイミングの指標として活用できる可能性があると考えている。引き続き症例を重ね前向き研究を推進したい。

E . 結論

前向き研究の preliminary な結果から、後ろ向き研究と同様の傾向が得られており、頸椎後縦靭帯骨化症の麻痺重症度・術後の予後予測判定に DTT は有用である可能性が示された。引き続き多施設共同前向き研究を進め、頸椎後縦靭帯骨化症の新たな手術適応のタイミング指標としての DTT の有用性を検証する予定である。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G . 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他