

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

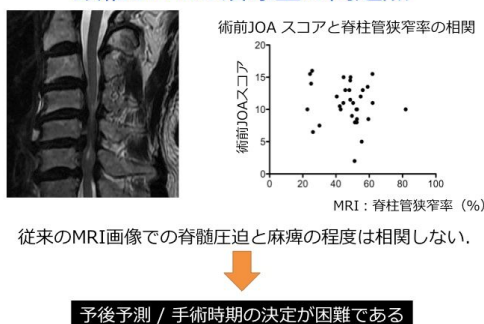
研究分担者 中村 雅也 所属機関名 慶應義塾大学整形外科

研究要旨 頸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。H30 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施行。当初予定していた症例 50 例以上を達成した。今後 Spinal cord toolbox を用い解析予定である。

A . 研究目的

頸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るべきかについ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)。

頸椎OPLLの治療上の問題点

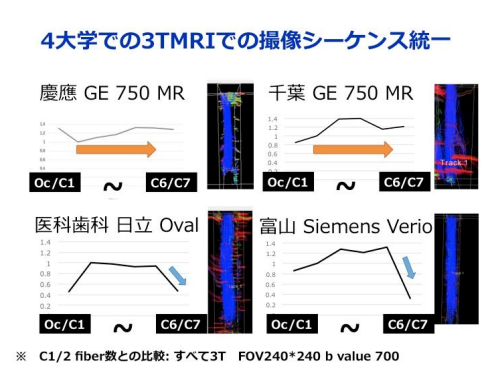


拡散テンソル投射路撮影(DTT)は、生体構造内の水分子の拡散の異方性に着目して可視

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、頸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。

H28 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 名の頸椎後縦靱帯骨化症患者に対する頸椎 DTT 撮像を 1.5TeslaMRI により行い、後縦靱帯骨化症に伴う頸髄麻痺において、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大学間で異なる 3TeslaMRI 装置間での撮像方法・シーケンスの統一を行った。H29 年度に多施設前向き研究が可能となる環境調整を終えた（下図）。



昨年度より同 3 Tesla 機器での多施設前向き研究を開始し、東京医科歯科大学、千葉大学、富山大学、慶応大学、京都大学、滋賀医科大学、名古屋大学の 7 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ている。

B. 研究方法

上記 7 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

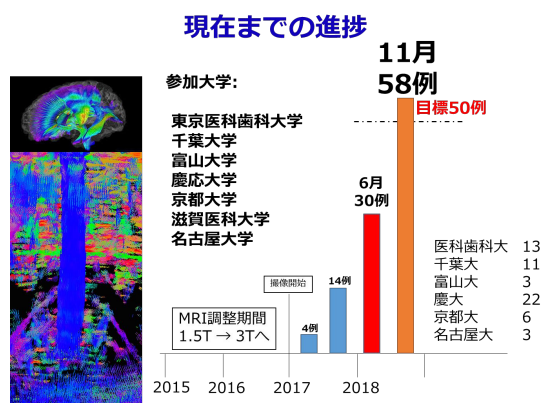
像には約 5 分間の撮像時間の追加を要し、DTT 撮像タイミングは術前の横断 1 点のみとした。術前臨床データとして身体所見・神経学的所見、JOA-CMEQ、JOA スコアを各施設で統一して計測し、得られた画像との相関を解析した。

（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、東京医科歯科大学、千葉大学、富山大学、京都大学、滋賀医科大学、名古屋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

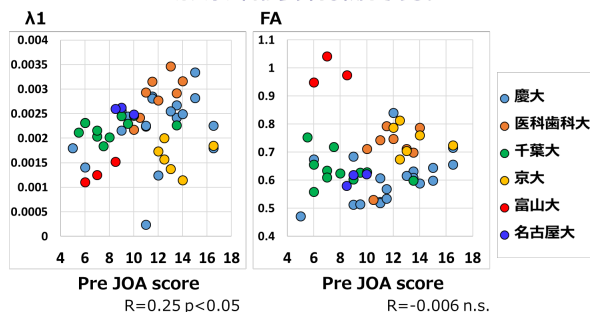
平成 30 年 12 月時点で合計 58 例の撮像を終えている（下図）。



本研究にエントリーされた 58 例の術前 DTT について解析を行った。

その結果、

今回の結果：全体的な傾向（C1/2の $\lambda 1$, FAがJOAscoreと相関）は大学に関わらず同じ傾向である。



上図の様に、全症例を含んだ相関解析では高い相関係数は得られてはいないが、各大学のデータの傾向は、大学にかかわらず同じ傾向となった（DTT パラメータ： $\lambda 1$ およびFAが、術前 JOAscore と正の相関を示す。）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。

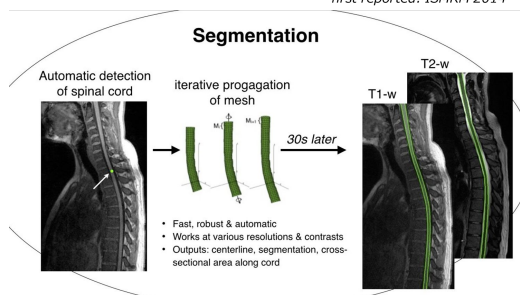
D．考察、

今回の検討により、大学間のデータのキャリブレーションが必要であると考えられ、

誤差を縮小する工夫：多施設研究用オープンソースライブラリ：

Spinal Cord Toolbox

<https://sourceforge.net/projects/spinalcordtoolbox/>
first reported: ISMRM 2014



検者内、検者間誤差、機種間誤差を最小限にするオープンソースライブラリ

：Spinal cord toolbox

[\(https://sourceforge.net/projects/spinalcordtoolbox/\)](https://sourceforge.net/projects/spinalcordtoolbox/)

を用いより確実な解析を今後試みる予定で

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おり、引き続き症例を重ね前向き研究を推進したい。

E．結論

頚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、術後 1 年経過時の臨床データを集積し術後改善率との相関解析を行い、頚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