

厚生労働科学研究費補助金 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

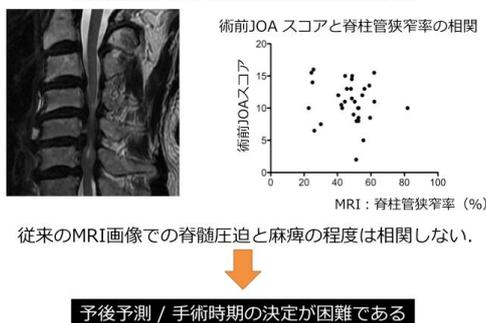
研究分担者 中村 雅也 慶應義塾大学整形外科 教授

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。H31(R1)年度は高磁場 3TeslaMRI による撮像プロトコールを各施設の MRI 機種間で調整及び統一し、半自動関心領域 templating software: Spinal Cord toolbox を用い画像所見と術後の臨床症状との相関解析を施行した。結果 DTT パラメータが術後 JOA score を示しうる可能性を得た。

A . 研究目的

頸椎後縦靱帯骨化症では、脊髄圧迫が徐々に進行するため、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）。

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。

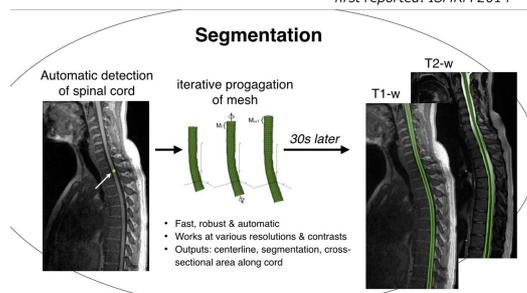
H29 年度より同 3 Tesla 機器での多施設前向き研究を開始し、東京医科歯科大学、千葉大学、富山大学、慶応大学、京都大学、滋賀医科大学、名古屋大学、浜松医科大学の 8 大学にて各大学間で確立された DTT 撮像法を用いて、実際に手術を行う頸椎後縦

靱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っている。結果これまでに 67 例の症例を得た。

誤差を補正する工夫：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



また、これまでの DTT 画像研究の limitation として、検者間、検者内誤差の問題があった。同問題の解決のために、半自動関心領域 templating software: Spinal Cord toolbox (SCT) を用い解析を行う。

B. 研究方法

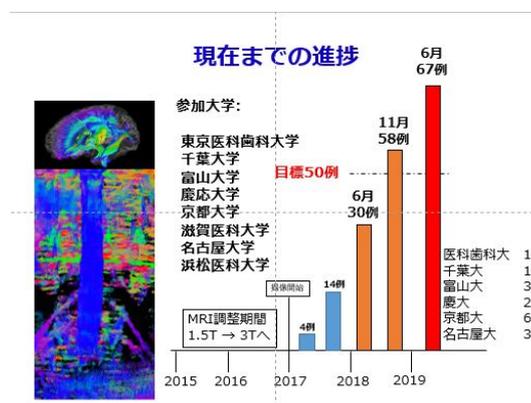
上記 8 大学において、それぞれの MRI を用いて頰椎後縦靱帯骨化症で手術を受けられる患者さんの術前 DTT 撮像を行う。術式については各施設の裁量で選択・決定を行う。術前に従来の診療で撮像する頰椎 Xp 前後屈像、単純 CT、ルーチンで撮像する MRI に加え DTT 撮像を追加した。DTT 撮像には約 5 分間の撮像時間の追加を要し、DTT 撮像タイミングは術前の横断 1 点のみとした。術前臨床データとして身体所見・神経学的所見、JOA-CMEQ、JOA スコアを各施設で統一して計測し、得られた画像との相関を解析した。また術後 1 年をめどに再度臨床データを取得し、術前 DTT パラメータが術後臨床成績を予測しうるか検討した。

(倫理面での配慮)

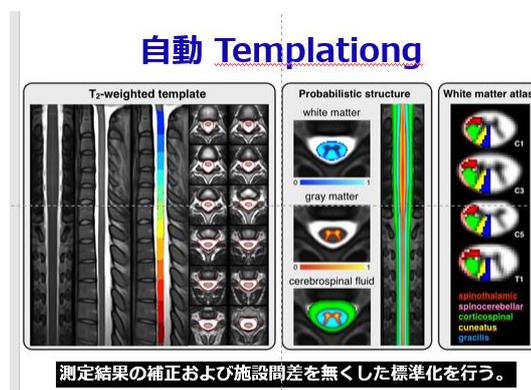
本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会における厳正なる審査を受け、承諾済みとなっている。その後当多施設研究に参加している大学にて倫理承認されている。従来の頰椎 MRI 撮像時間に加えて約 5 分間の追加撮像時間を要するため、すべての患者に対して、本研究の意義を十分に説明し、書面にて同意を頂き、了承された上でやっている。

C. 研究結果

現在までに合計 67 例の撮像を終えている (下図)。



本研究にエントリーされた 67 例の術前 DTT について解析を行った。



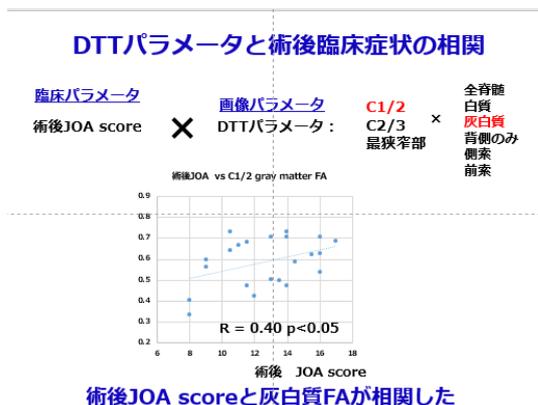
通常に関心領域 (Region of interest) 設定では、見た目による作業となるため一症例あたり数個の設定が限界である。一方 SCT を

用いると上図の様に、自動であらゆる椎体レベル、解剖学的脊髄投射路に ROI を設定できるため一度プログラムを組めば大幅に時間を削減できるため、従来法とは異なるより深い考察が可能になる。これまでに 58 例の ROI 設定が終了し解析を行った。

今回臨床パラメータとして術後 JOA score を取得し、画像パラメータとして FA および ADC を取得した。

ROI 設定位置として、C1/2、C2/3 および最狭部における、全脊髄、白質、灰白質、脊髄背側のみ、側索、前索すなわち、3 レベル * 6 か所 = 18 個の ROI を設定し解析を行った。

その結果、術後 JOA score と、C1/2 高位における灰白質 FA が相関を示し、当手法を用いると術前 DTT パラメータより OPLL における術後臨床成績を予測出来る事が判明した。



D . 考察

今回の検討により、検者間、検者内誤差を可能な限り無くす工夫を施すことで画像

により術後の臨床成績を予測できることが示された。

今後の問題点として、そもそもの撮像方法を今回当研究グループが提案した手法により行ったが、グローバルにコンセンサスが得られているものではない。近年、2018年に国際MRI学会(ISMRM)で発表された多施設研究用の撮像 protocol (<https://openneuro.org/datasets/ds001919/versions/1.0.2>) を用いることでより精度の高い多施設研究をデザインする必要がある。

E . 結論

頚椎後縦靭帯骨化症の術後予後予測判定に DTT は有用である可能性が示された。これまでの研究結果を学術報告の形としてまとめ、引き続き本邦での質の高い多施設共同前向き研究を継続する予定である。

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