



Title	脊柱側弯症におけるロッド曲線形状が3次元体表面に与える影響
Author(s)	小甲, 晃史
Description	配架番号 : 2606
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14488号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14488
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81873
Type	doctoral thesis
File Information	Terufumi_Kokabu.pdf



学 位 論 文

脊柱側弯症におけるロッド曲線形状が3次元体表面に与える影響

(Impact of the rod shape in scoliosis surgery on the back surface)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

小 甲 晃 史

Terufumi Kokabu

学 位 論 文

脊柱側弯症におけるロッド曲線形状が3次元体表面に与える影響

(Impact of the rod shape in scoliosis surgery on the back surface)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

小 甲 晃 史

Terufumi Kokabu

目 次

発表論文目録および学会発表目録	．．．．．	1 頁
要旨	．．．．．	3 頁
略語表	．．．．．	7 頁
緒言	．．．．．	9 頁
第一章 3D 非対称性解析による革新的脊椎側弯症検診システムの研究開発		
緒言	．．．．．	11 頁
実験方法	．．．．．	12 頁
実験結果	．．．．．	24 頁
考察	．．．．．	28 頁
第二章 3D 非対称性解析による新規側弯症検出システム（SCOLIOMAP®）に 関する前向き多施設臨床研究		
緒言	．．．．．	30 頁
実験方法	．．．．．	31 頁
実験結果	．．．．．	35 頁
考察	．．．．．	39 頁
第三章 3D デプスセンサーと人工知能による側弯症コブ角の予測精度		
緒言	．．．．．	41 頁
実験方法	．．．．．	42 頁
実験結果	．．．．．	47 頁
考察	．．．．．	51 頁
第四章 思春期特発性側弯症におけるロッド曲線形状の類似分析手法の開発		
緒言	．．．．．	54 頁
実験方法	．．．．．	55 頁
実験結果	．．．．．	60 頁
考察	．．．．．	63 頁

第五章 特発性側弯症矯正術における椎間関節切除術の

椎間 destabilization 効果

緒言	．．．．．	65 頁
実験方法	．．．．．	66 頁
実験結果	．．．．．	70 頁
考察	．．．．．	73 頁

結論	．．．．．	75 頁
謝辞	．．．．．	77 頁
利益相反	．．．．．	78 頁
引用文献	．．．．．	79 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した.

1. Terufumi Kokabu, Satoshi Kanai, Yuichiro Abe, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo

Identification of optimized rod shapes to guide anatomical spinal reconstruction for adolescent thoracic idiopathic scoliosis.

The Journal of Orthopaedic Research, 36(12):3219-3224, (2018)

2. Hideki Sudo, Terufumi Kokabu (equal contribution as first author), Yuichiro Abe, Akira Iwata, Katsuhisa Yamada, Yoichi M Ito, Norimasa Iwasaki, Satoshi Kanai

Automated noninvasive detection of idiopathic scoliosis in children and adolescents: A principle validation study.

Scientific Reports, 8(1):17714, (2018)

3. Terufumi Kokabu, Noriaki Kawakami, Koki Uno, Toshiaki Kotani, Teppei Suzuki, Yuichiro Abe, Kenichiro Maeda, Fujio Inage, Yoichi M Ito, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo

Three-dimensional depth sensor imaging to identify adolescent idiopathic scoliosis: a prospective multicenter cohort study.

Scientific Reports, 9(1):9678, (2019)

4. Terufumi Kokabu, Yuichiro Abe, Katsuhisa Yamada, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo

Impact of multilevel facetectomy on segmental spinal flexibility in patients with thoracic adolescent idiopathic scoliosis

Under submission

5. Terufumi Kokabu, Satoshi Kanai, Noriaki Kawakami, Koki Uno, Toshiaki Kotani, Teppei Suzuki, Hiroyuki Tachi, Yuichiro Abe, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo

An algorithm for using deep learning convolutional neural networks with three dimensional depth sensor imaging in scoliosis detection

Under submission

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1. 小甲晃史, 金井理, 安倍雄一郎, 岩崎倫政, 須藤英毅
思春期特発性側弯症におけるロッド曲線形状の類似分析手法の開発
第 91 回 日本整形外科学会学術集会
2018 年 5 月 24-27 日
神戸国際展示場 (神戸市)
2. Terufumi Kokabu, Satoshi Kanai, Yuichiro Abe, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo
Identification of optimized rod shapes to guide anatomical spinal reconstruction for adolescent thoracic idiopathic scoliosis.
Orthopedic Research Society 2019 Annual Meeting
February 2-5, 2019
Austin, TX, USA.
3. 小甲晃史, 須藤英毅, 金井理, 安倍雄一郎, 岩崎倫政
3D 非対称性解析を用いた側弯症検出システムにおける同一被検者に対する再現性
第 92 回日本整形外科学会学術集会
2019 年 5 月 9-12 日
パシフィコ横浜 (横浜市)
4. 小甲晃史, 須藤英毅, 金井理, 安倍雄一郎, 岩崎倫政
3D 非対称性解析を用いた側弯症検出システムにおける同一被検者に対する再現性
第 48 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
2019 年 4 月 18-20 日
パシフィコ横浜 (横浜市)

5. Kokabu Terufumi, Noriaki Kawakami, Koki Uno, Toshiaki Kotani, Teppei Suzuki, Yuichiro Abe, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo
Three-dimensional depth sensor imaging to identify adolescent idiopathic scoliosis: a prospective multicenter cohort study.
Orthopedic Research Society, 2020 Annual Meeting
February 8-11, 2020
Phoenix, AZ, USA.
6. Kokabu Terufumi, Noriaki Kawakami, Koki Uno, Toshiaki Kotani, Teppei Suzuki, Yuichiro Abe, Norimasa Iwasaki, Hideki Sudo
Three-dimensional depth sensor imaging to identify adolescent idiopathic scoliosis: a prospective multicenter cohort study.
American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2020 Annual Meeting
Virtual conference (The meeting at Orland, FL was Cancelled due to COVID-19)
7. 小甲 晃史, 川上 紀明, 宇野 耕吉, 小谷 俊明, 鈴木 哲平, 安倍 雄一郎, 岩崎 倫政, 須藤 英毅
3D 非対称性解析による新規側弯症検出システム (SCOLIOMAPTTM) に関する前向き多施設臨床研究.
第 92 回日本整形外科学会学術集会
2020 年 6 月 11 日-8 月 31 日
オンライン学術総会
8. 小甲 晃史, 川上 紀明, 宇野 耕吉, 小谷 俊明, 鈴木 哲平, 安倍 雄一郎, 岩崎 倫政, 須藤 英毅
3D 非対称性解析による新規側弯症検出システム (SCOLIOMAPTTM) に関する前向き多施設臨床研究.
第 49 回日本脊椎脊髄病学会学術集会
2020 年 9 月 7-9 日
神戸コンベンションセンター (神戸市)

要 旨

【背景と目的】

特発性側弯症は、脊柱に三次元的な変形をもたらす小児筋骨格系疾患であり、側弯症における変形の程度は、立位全脊柱 X 線正面像のコブ角により定量的に評価される。コブ角が 25°から 40°程度の進行性の特発性側弯症の場合は装具治療が適応され、コブ角が 40°を超える重度の特発性側弯症患者には、将来的な腰痛、更には呼吸機能低下などの併存症を防ぐために矯正手術が行われる。

特発性側弯症の早期発見は適切な治療のために不可欠であるが、側弯検診の現状として、効率的で客観的に側弯症を検知できる機器はない。手術治療に関しては、冠状面の矯正だけでなく、矢状面配列の改善や維持も非常に重要であるが、手術時に行われるロッド曲げ形成は、術者の経験や勘に依存しており、また曲げ形成によりできる **notch** はロッドの耐久性を著しく低下させる。椎間関節切除術は、変形矯正だけでなく矯正時のロッド変形やロッド折損の防止に有効であるが、椎間関節切除術の効果を評価した *in vitro* または *in vivo* の生体力学的研究はほとんどない。

本研究では、3D デプスセンサーを用いた画像評価により背表面の非対称性を検出できる側弯症検出機器の開発を行い、原理検証試験および多施設臨床試験を行った。また、手術に用いたロッド形状を分類することにより、曲げ加工不要なプリベントロッドを開発し、そのロッドを使用する際に必要となる脊柱可動性に対する椎間関節切除の効果を検証した。

【対象と方法】

実験 1

前屈位背表面の非対称性を検出するアルゴリズムを開発した。原理検証試験としてソフトウェアをインストールしたノートパソコンと 3D デプスセンサーで構成されたシステムによって、特発性側弯症疑いで紹介された 76 名を撮影解析した。被検者は前屈位で撮影解析され、背表面の非対称性の程度を数値化した非対称性指数が得られる。非対称性指数と主カーブコブ角との相関関係を評価した。このシステムの撮影解析の再現性と体幹回転の影響をファントムモデルにて評価し、また、30 人の被検者で体位による再現性評価も行った。

実験 2

実験 1 のシステムを用いて、本邦 5 施設において前向き試験を行った。先行研究からサンプルサイズを 170 例とし、非対称性指数と主カーブコブ角との相関関係を評価した。

実験 3

実験 1, 2 における撮影データから背表面の左右高低差データを抽出し、回帰型畳み込みニューラルネットワークに学習させた。実験 1, 2 において、3D 画像データが回収可能であった 160 例を対象とした。5 分割交差検証にてコブ角予測精度を評価した。

実験 4

胸椎特発性側弯症の解剖学的脊柱再建術に使用された 46 例のロッド形状を解析した。ロッドの中心点群を抽出し、中心点群間の類似性評価に **iterative closest point (ICP)** 法を使用した。30 mm ごとの長さ別グループを作り、そのグループ内で ICP 処理を行い、算出されたロッド間の差分値を用いて、階層クラスタ解析にてクラスタ分けを行った。

実験 5

後方矯正固定術を受けた胸椎特発性側弯症患者 20 名を対象とした。術中にスクリューネックコンプレッサー、スクリューネックディストラクターのハンドルに 50N の負荷をかけて、T7 から T11 に挿入された椎弓根スクリューの首部に圧縮力または伸延力を加えた。負荷時と無負荷時におけるスクリュー間の距離から各椎間の可動率を算出した。椎間関節切除術の前後で可動率を算出し、その変化量を評価することで椎間関節切除術の効果を評価した。

【結果】

実験 1

非対称性指数とコブ角との相関係数は 0.88 であった。各ファントムモデルにおいて、中間位、 $\pm 5^\circ$ 回転位でそれぞれ 10 回ずつ撮影したところ、回転位間には非対称性指数に有意な差があったが ($p < 0.05$)、変動係数は 1~4% で、再現性は非常に良好であった。被検者の同一体位に対する再現性の評価においても、級内相関係数は 0.995 であり、非常に良好な結果であった。

実験 2

コブ角と非対称性指数との相関係数は 0.85 ($n = 170$, $p < 0.01$) であった。特発性側弯症の診断となるコブ角 10° 以上における非対称性指数のカットオフ値は 1.268 であった。コブ角 10° 以上を予測した場合の感度は 0.97、特異度は 0.93、陽性的中率は 0.99、陰性的中率は 0.72、精度は 0.97、陽性尤度比は 13.55、陰性尤度比は 0.04 であった。

実験 3

5 分割交差検証を 10 回行ったところ、予測コブ角と実コブ角との相関係数の範囲は 0.87 から 0.89 であった。10 回目の予測コブ角の平均値と実コブ角との相関係数は 0.91 であった。実コブ角と 10 回の予測コブ角の平均値における平均絶対誤差と二乗平均平方根誤差は、それぞれ 4.0° と 5.4° であった。

実験 4

ロッド長 30mm 毎の各グループでクラスター解析を行ったところ、10 種類の代表的ロッド形状が得られた。各クラスター内の最大差分値は 6.0mm 以下であった。

実験 5

椎間可動率の絶対値は、圧縮力と伸延力ともに、椎間関節切除術後に有意に増加していた（すべて $P < 0.01$ ）。可動率の変化量の絶対値は、圧縮力と伸延力ともに、凸側よりも凹側の方で有意に大きかった（ $P < 0.01$, $P = 0.046$ ）。

【考察】

実験 1, 2, 3

非対称性指数とコブ角との相関係数は、実験 1 の原理検証試験では 0.88、実験 2 の多施設前向き臨床試験では 0.85 であり、開発したアルゴリズムがコブ角予測に優れた性能を有していることを示唆している。更に、開発したアルゴリズムに回帰型畳み込みニューラルネットワークを組み込むことで、予測コブ角と実コブ角との相関係数が 0.91 に向上していた。現在、側弯検診で最も用いられているスコリオメーターで測定した値とコブ角との相関係数は 0.68 と報告されており、本システムは現行の検診システムに代わる検診機器となる可能性がある。今後、学校検診における有用性を証明するために、学校検診における大規模臨床試験を予定している。

実験 4

特発性側弯症手術に使用されたロッド形状を解析し、ロッドの長さを考慮して 10 種類のロッド形状が導出された。このわずかな差分は、椎間関節切除術により生じる可動性により、術後の脊柱アライメントに影響を与えないと考えられ、形状が 10 種類であることはプリベントロッドを製造する際には適切であると考えられる。

実験 5

椎間関節切除術は、生体内において脊柱可動性を増加させることが示唆された。また、可動性率の変化量は凸側よりも凹側の方が有意に大きく、多椎間椎間関節切除術が凸側よりも凹側の方に、より大きな可動性増加効果を及ぼすことを示唆している。

【結論】

3D デプスセンサーで撮影した背表面画像において、非対称性を認識して迅速に特発性側弯症を検出するシステムを開発した。本システムは特発性側弯症検出に非常に有効であることが示されたが、回帰型畳み込みニューラルネットワークを組み込むことで更にコブ角予測精度が向上していた。また、特発性側

弯症に対して、至適ロッド形状 10 種類を導出した。プリベントロッドにより、ロッド折損のリスクだけでなく、患者の負担も軽減することができると考えられた。また、椎間関節切除術後により脊柱可動性が有意に増加しており、プリベントロッドの差分値を許容する可動性獲得に有用な手技であると考えられた。

略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

AE	absolute error
AIS	adolescent idiopathic scoliosis
BMI	body mass index
CNN	convolutional neural network
DLA	deep learning algorithm
ICC	intraclass correlation
JPEG	Joint Photographic Experts Group
MAE	mean absolute error
NLR	negative likelihood ratio
NPV	negative predictive value
PLR	positive likelihood ratio
PPV	positive predictive value
RMSE	root mean square error
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	region of interest

緒 言

特発性側弯症 (adolescent idiopathic scoliosis : AIS) は、脊柱に三次元的な変形をもたらす小児筋骨格系疾患である(Rogala et al., 1978). 通常立位全脊柱 X 線正面像から、カーブの程度や進行の有無を評価し、治療方針を決めていく(Komeili et al., 2014). コブ角が 25°から 40°程度の進行性の AIS の場合は、更なる進行を予防するために装具治療が適応となる. コブ角が 40°を超える重度の AIS 症例では、将来的な腰痛、更には呼吸機能低下などの併存症を防ぐために矯正手術が行われる(Hresko, 2013 ; Little et al., 2000 ; Sharma et al., 2015).

AIS を早期発見することは適切な側弯症治療を行うのに不可欠であり、また成長期における AIS 進行を判断するためには、定期的な X 線撮影が必要ある(Weinstein et al., 2013). しかし、側弯検診の現状として、効率的で客観的に側弯症を検知できる機器はなく、学校医の負担が課題となっている. 現在最も行われているのは、Adams の前屈テストをスコリオメーターで計測する方法である(Grivas et al., 2008a ; Kotwicki et al., 2007 ; Sapkas et al., 2003). この検査方法は高い感度(83.3%)と特異的(86.8%)が報告されているが(Grivas et al., 2008a) (Kotwicki et al., 2007), 得られた値とコブ角との相関関係は十分なものではない($r = 0.677$) (Sapkas et al., 2003). また、検者がスコリオメーターの設置位置を自分で判断し、手動で測定しなければならず、限られた時間内で多くの児童を計測する際の問題もある. さらに、側弯症患者は平均 24.7 回の定期 X 線撮影を受け、この放射線被爆により乳癌の死亡リスクが 1.7 倍に増加すると報告されている(Doody et al., 2000 ; Knott et al., 2006). 以上の背景から、コブ角を高い精度で予測することができ、放射線被爆を回避することができる機器の開発が期待されている.

手術治療に関しては、解剖学的冠状面における矯正だけではなく、矢状面アライメントの改善や維持も非常に重要であり(Newton et al., 2010), 背表面の対称性獲得につながる. そのための手技として、術後の胸椎後弯や腰椎前弯を想定して行うロッド曲げ形成や椎間関節切除術がある(Sudo et al., 2016b ; Kokabu et al., 2016 ; Sudo et al., 2018a). 手動で行うロッド曲げ形成の技術は術者の経験や勘に大きく依存しており、ロッド形状が適合しない場合、十分な矯正が得られないだけではなく、椎体やインプラント自体に過大な応力が負荷され、折損につながることになる. さらに、曲げ形成によりロッドに生じる多く notch もロッド自体の耐久性を著しく低下させる原因となる(Lindsey et al., 2006). 以上の背景から、notch のない生体適合性の高いプリベントロッドの作成が期待されている.

一方で椎間関節切除は胸椎後弯が減少した AIS 患者において、術後胸椎後弯形成のみならず矯正時におけるロッドの変形や術後のロッド破損防止に有効であると報告されている(Sudo et al., 2016b ; Kokabu et al., 2016). しかし、脊柱可動

性に対する椎間関節切除術の効果を評価した *in vitro* または *in vivo* の生体力学的な研究はほとんどない(Sangiorgio et al., 2013 ; Oda et al., 2002 ; Mannen et al., 2017 ; Seki et al., 2018).

本研究では、3D デプスセンサーを用いた画像解析により背表面の非対称性を検出できることを仮説として側弯症検出機器の開発を行い、原理検証試験および多施設臨床試験を行った。また、手術に用いたロッド形状を分類することにより、曲げ加工不要なプリベントロッド形状を導出し、そのロッドを使用する際に必要となる脊柱可動性が椎間関節切除により獲得できるということを仮説として、側弯症手術のインプラント開発を行うとともに椎間関節切除が側弯症矯正手術における生体内効果を検証した。

第 一 章

3D 非対称性解析による革新的脊椎側弯症検診システムの研究開発

緒 言

AIS は脊柱に三次元的な変形をもたらす小児筋骨格系疾患である(Rogala et al., 1978). AIS を早期発見することは適切な側弯症治療を行うのに不可欠であり, また成長期における AIS 進行を判断するためには, 定期的な X 線撮影が必要である(Weinstein et al., 2013). 側弯検診における側弯症検出の方法として, Adams の前屈テストにおけるスコリオメーターの使用(Grivas et al., 2008a ; Kotwicki et al., 2007 ; Sapkas et al., 2003), 3D 超音波検査(Zheng et al., 2016a ; Zheng et al., 2016b), モアレ検査(Daruwalla and Balasubramaniam, 1985 ; Patias et al., 2010 ; Ueno et al., 2011 ; Chowanska et al., 2012) がある. しかし, スコリオメーターや 3D 超音波検査は手動で設置位置を決めるため, 限られた時間内で多くの児童を計測する際の問題がある. また, モアレ検査は, 光源を背表面に垂直に当てる必要があるため, 前屈位の撮影は不可能であり, 結果的に偽陽性率が高くなることが報告されている (Daruwalla and Balasubramaniam, 1985 ; Patias et al., 2010 ; Ueno et al., 2011 ; Chowanska et al., 2012) . この様に側弯検診の現状として, 効率的で客観的に側弯症を検知できる機器はなく, 学校医の負担が課題となっている. また, 側弯症患者は平均 24.7 回の定期 X 線撮影を受け, この放射線被爆により乳癌の死亡リスクが 1.7 倍に増加すると報告されている (Doody et al., 2000; Knott et al., 2006) . 以上の背景から, コブ角を高い精度で予測することができ, 放射線被爆を回避することができる機器の開発が期待されている.

第一章では 3D デプスセンサーを用いた画像解析により背表面の非対称性を検出できることを仮説として側弯症検出機器の開発を行い, 原理検証試験により概念実証することを目的とした.

実 験 方 法

このシステムは、市販の 3D デプスセンサー(Xtion Pro Live, ASUSTeK Computer Inc. 台北, 台湾)と開発したアルゴリズムを基に作成したプログラムがインストールされたノートパソコン(Core-i7, 7200U-16 GB CF-SZ5, パナソニック社, 東京, 日本)で構成されている。デプスセンサーは 0.8 から 3.5 m の深さの測定範囲があり, 水平, 垂直, 斜めの視野角はそれぞれ 58°, 45°, 70° である。奥行き画像サイズは 320 × 240 ピクセル (QVGA) および 640 × 480 ピクセル (VGA) である。このシステムでは, 数分で 3D デプスセンサー含めた機器を設置して使用が可能である (図 1)。このデプスセンサーは, 1 度のみキャリブレーションを行う。

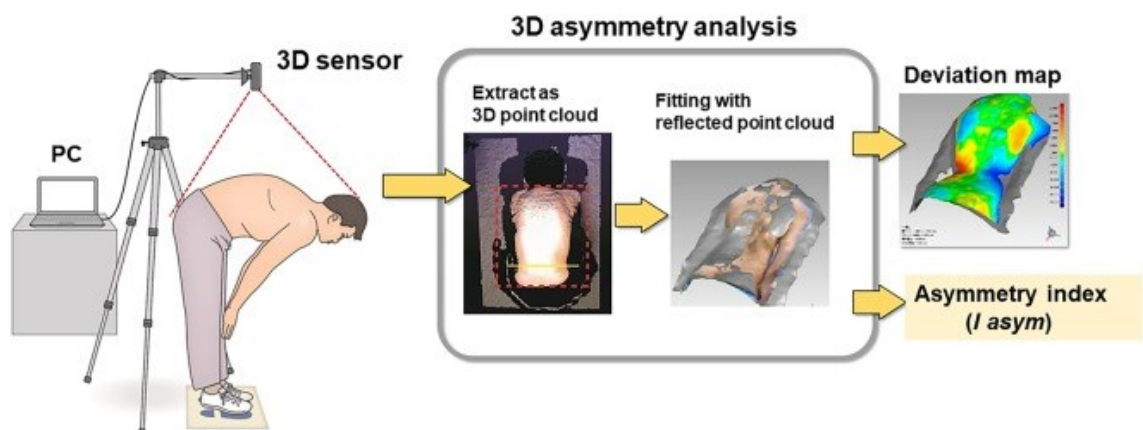


図 1. 3D 非対称性検出のための機器とアルゴリズム。このシステムは 3D デプスセンサーとノートパソコンで構成されている。被験者が前屈姿勢になり, 背表面をデプスセンサーで撮影する。

【非対称解析アルゴリズム】

3D 非対称性を検出するための, 完全自動化されたアルゴリズム概要を図 1 に示す。非対称性解析における非対称性指数 (I_{asym}) は下記のように計算される。

ステップ 1: 被検者背表面点群の取り込み

被検者の背表面は, 被検者のウエストラインがコンピュータモニタ上の推奨線と概ね一致するようにしてデプスセンサーで撮影する。背部, 臀部, 頸部, 後頭部および床を含む 3D 点群 $P^0(=\{P_i^0\})$ が取り込まれ, P_i^0 は点群 P^0 に含まれる点を表す。

P^0 内の初期位置の点群には通常、無視できない誤差が生じているため、最初に移動最小二乗法(Alexa et al., 2003)による平滑化処置を点群 P^0 に行い、平滑化された点群 P^1 を生成する (図 2A) .

ステップ 2: 被検者の点群の抽出

元の点群 P^1 には床などの不要な点群が含まれており、 P^1 から背面点群 P^2 のみを選択的に抽出する. 主成分分析で P^1 の法線 n^1_i を推定する. 次に、最大点間距離と最大法線間角度を成長条件とする **Region Growing** のアルゴリズムを用いて(Rabbani et al., 2006), P^1 は複数の点群領域に分割される (図 2A) . 背部, 臀部, 頸部, 後頭部を含む表面点群 P^2 が抽出される.

ステップ 3: 近似正中矢状面の推定

点群 P^2 に主成分分析が行われ、第一・第二主軸が x, y 軸 (xy 面が冠状面, x 軸が中央軸) 第三主軸が z 方向となるような整列背面点群 P^3 が P^2 から作成される. また x 軸方向と z 軸方向における近似正中矢状面が生成される (図 2B) .

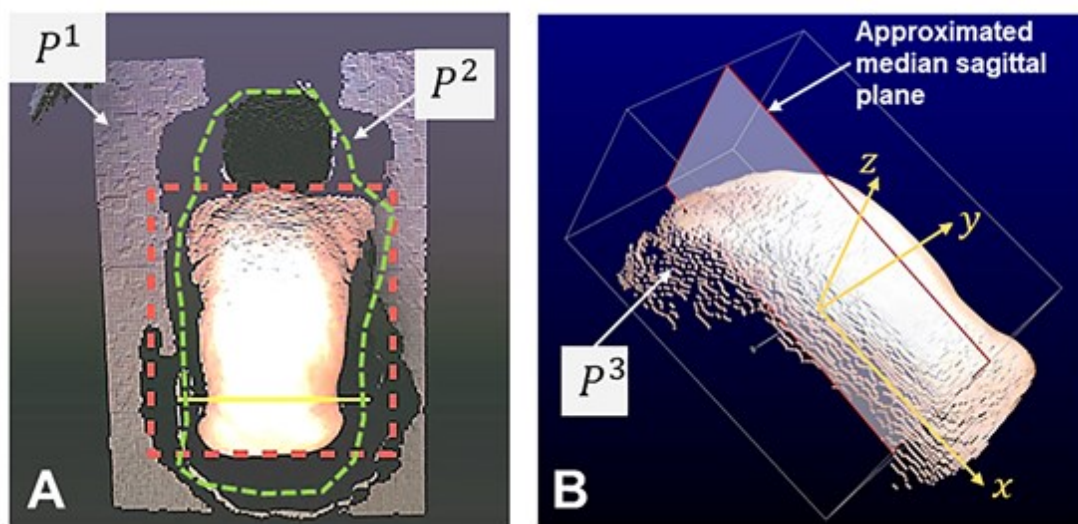


図 2. 被検者の背表面点群の取り込み, 点群の分割, および近似正中矢状面の推定. (A)元の点群 P^1 と背中, 臀部, 頸部, 後頭部を含む点群 P^2 . (B)位置が正規化された点群 P^3 と近似正中矢状面.

ステップ 4: 背表面境界の推定

P^3 には臀部、頸部、後頭部の表面の点群が含まれるが、それらは背表面非対称性解析には必要ないため、除去する必要がある．最初に xy 平面に投影され、二値画像が生成される（図 3A）．

$$I^3 = \left\{ b(i, j) \mid i = \left\lfloor \frac{x - x_{min}}{\Delta x} \right\rfloor \in \{0, i_{max}\}, \quad j = \left\lfloor \frac{y - y_{min}}{\Delta y} \right\rfloor \in \{0, j_{max}\}, \quad b \in \{0, 1\} \right\}$$

ここでは、黒画素 ($b(i, j)=1$) は少なくとも 1 つの投影点を含み、白画素 ($b(i, j)=0$) は投影点を含まない． Δx および Δy は、 x 方向および y 方向のピクセル解像度を表し、 x_{min} , x_{max} , y_{min} , y_{max} は P^3 内の点の x , y 座標の範囲を示す． $\lfloor x \rfloor$ は x を超えない最大整数を対応付ける床関数を表す．次に、黒画素領域の幅は、 I^3 において x の各点に対応する y 方向の距離を表す関数として評価される．

$$w_d(x) = \sum_{j \in \{0, j_{max}\}} b(\lfloor (x - x_{min})/\Delta x \rfloor, j).$$

最後に、 x_{min} と x_{max} の間の $W_d(x)$ に高次多項式 $W_y(x)$ を当てはめる．ここでは 10 次多項式を $W_y(x)$ として採用している．次に、多項式 $W_y(x)$ のいくつかの局所的最小値から、背部と頸部、背部と臀部の境界を特定し、臀部、頸部、後頭部を除去し、非対称性解析に適した I^3 から長方形領域 I^4 を抽出する（図 3B）． I^4 内にのみ含まれる P^3 内の点群を非対称性解析のための P^4 点群として抽出する．

ステージ 5: 鏡面像点群の生成

非対称解析のために、近似正中矢状(xz)面に対する鏡面像点群 P^{4r} が生成される（図 3C）． P^4 および P^{4r} の外側の境界に近い点は中央部に比べて測定誤差が大きくなる可能性があるため、 P^4 と P^{4r} から y 方向両側 90% 範囲とした P^5 と P^{5r} が抽出される．点群 P^5 と点群 P^{5r} は iterative closest point (ICP) 法によるベストフィットする位置合わせ処理に用いられる．

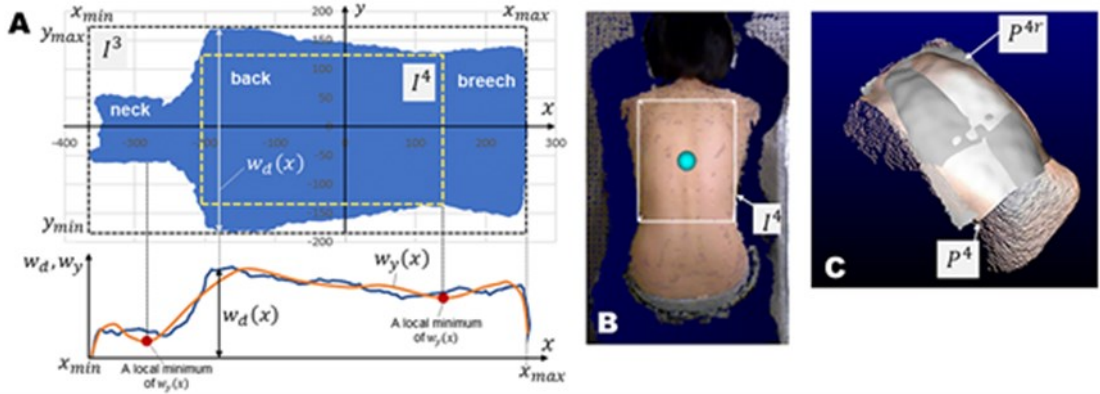


図3. 背表面境界の推定. (A) 二値画像の I_3 から背表面の境界線を推定し、高次多項式 $W_y(x)$ 、局所的最小値、長方体領域 I_4 を求める. (B) 自動検出された長方体領域 I^4 の1例. (C) 非対称性解析のための点群 P^4 および近似正中矢状面における鏡面像点群 P^{4r} .

ステップ6: 2つの点群間のベストフィット位置

ICP アルゴリズム(Chen & Medioni, 1991)は P^5 とベストフィットする P^{5r} の至適位置方向 $\langle R, t \rangle$ を得るために行われる (図4A). ICP において、最適な R, t は下記式 (1) で定義され、最小化されたときの解として算出される.

$$\underset{\langle R, t \rangle}{\text{minimize}} \frac{1}{|\{(p_{c(i)}^5, p_i^{5r})\}|} \sum_{p_{c(i)}^5 \in P^5, p_i^{5r} \in P^{5r}} |n_{c(i)}^5 \cdot (Rp_i^{5r} + t - p_{c(i)}^5)|^2 \quad (1)$$

ここで、 $(p_{c(i)}^5, p_i^{5r})$ は P^5, P^{5r} 上の最も近接している点同士、 R は 3×3 の回転行列、 t は鏡面像点群 P^{5r} を移動するための3次元並進ベクトルを表す. $|\{(P_{c(i)}^5, P_i^{5r})\}|$ は、最も近接した点同士のペア数を示している. P^5 の各点 p_i^5 の法線ベクトル n_i^5 と曲率半径 ρ_i^5 、 P^{5r} の各点 p_i^{5r} における法線ベクトル n_i^{5r} と曲率半径 ρ_i^{5r} は、近傍点の集合 $N(p_i^5, r^5)$ と $N(p_i^{5r}, r^5)$ を用いた主成分分析により事前計算される. この時 $N(p, r)$ は p を中心とした半径 r の小さな球体に含まれる点の集合であり、 $r^5 = 25 \text{ mm}$ で十分な結果が得られることが示されている.

式(1)を評価する際に、不適切な(対応していない)点のペア $(p_{c(i)}^5, p_i^{5r})$ を取ることを避けるために、最も近い点のペア $(n_{c(i)}^5, n_i^{5r})$ の法線ベクトル間の角度が閾値 (50°) を超える場合、点のペアは無効として扱われ、(1)式を最小化する際に無視される. 式(1)から導かれる $\langle R, t \rangle$ は、 P^5 に対する P^{5r} の初期位置によってわずかに変化する可能性があり、非対称性解析において無視できないほどの誤差を生じる可能性がある. これを避けるために、 P^{5r} の初期位置における x 軸と y 軸に対し 1.25° の間隔で -5° から 5° までの小さな回転を行い、式(1)の ICP を数回行

う．初期位置からの各処理は 50 回反復して行われる．最終的に，式(1)の値が最小となるようにベストフィットした $\langle R, t \rangle$ を， P^{5r} に対する最適な回転および並進の $\langle R^*, t^* \rangle$ として採用される（図 4B）． $\langle R^*, t^* \rangle$ を元の鏡面像点群 P^{4r} に適用することで，元の点群 P^4 に最もフィットした最適な鏡面像点群 P^{6r} が生成される（図 4C）．

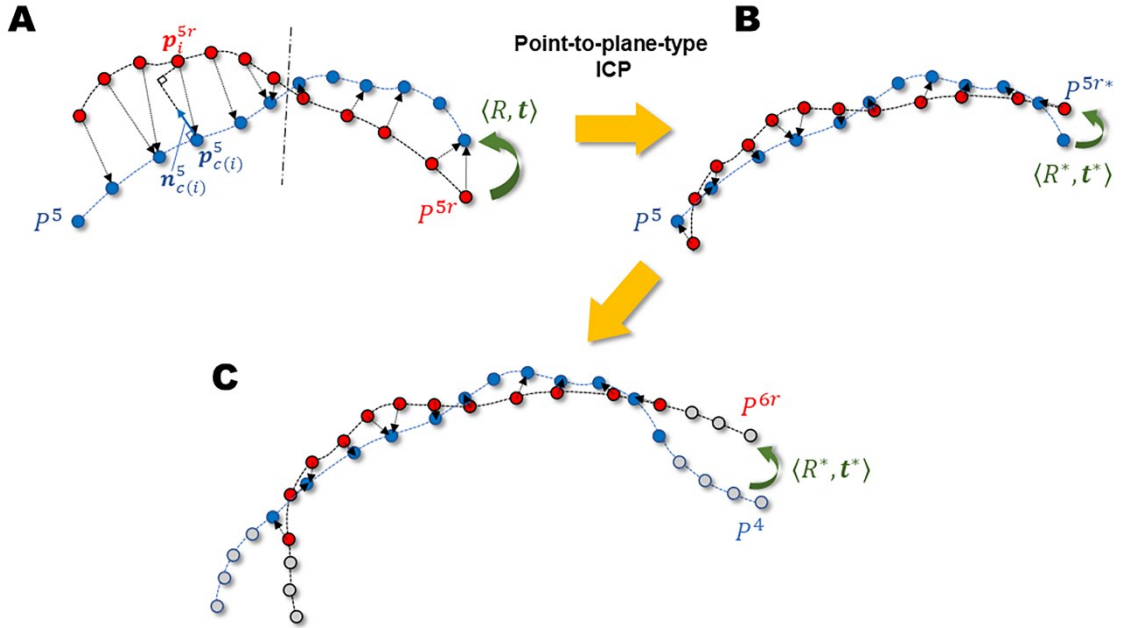


図 4. ICP 法を用いた 2 つの点群のベストフィット位置の特定. (A) 点群 P^5 と鏡面像点群 P^{5r} の初期位置. (B) P^{5r} に対する最適な回転および並進の $\langle R^*, t^* \rangle$ により P^5 とベストフィットした P^{5r*} が生成される. (C) $\langle R^*, t^* \rangle$ を元の鏡面像点群 P^{4r} に適用することで，元の点群 P^4 に最もフィットした最適な鏡面像点群 P^{6r} が生成される

ステップ 7: カラーマップ描出のための偏差抽出

点群 P^4 に対する点群 P^{6r} の位置の差を評価し，その差の分布をカラーマップとして描出する（図 5）．点群 P^{6r} から三角形のメッシュ面 M^{6r} が生成される．点群 P^4 内の点 p_i^4 から， p_i^4 における法線ベクトル n_i^4 に沿って， p_i^4 に最も近い M^{6r} 上の点までの距離 d_i^4 を評価する．距離 d_i^4 は閾値（100mm）を超えると，無視される．最後に，距離 $\{d_i^4\}$ の分布は，被検者の背表面がその理想的な対称形状からどれだけ逸脱しているか，どこに顕著な逸脱があるかを表す P^4 上のカラーマップとして描出される．

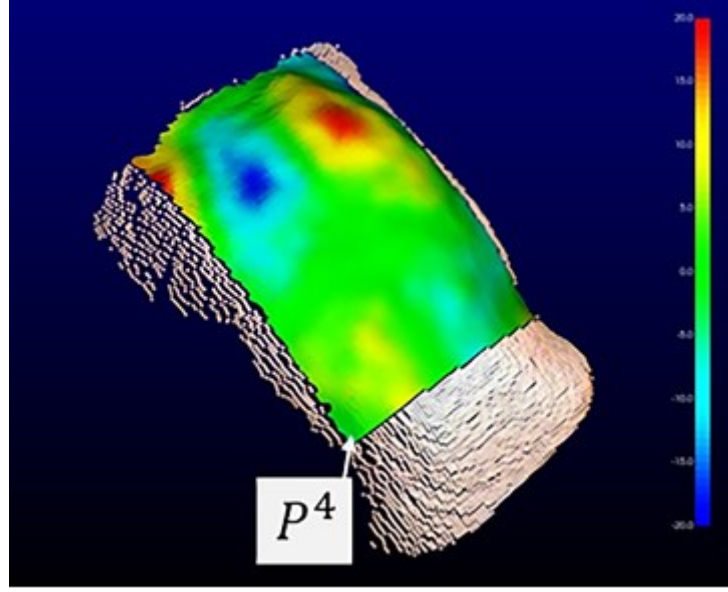


図 5. 点群 P^4 に対する点群 P^{6r} の距離 $\{d^{4i}\}$ の分布から作成した P^4 上のカラーマップ

ステップ 8: 正確な偏差の抽出および非対称性指数の推定

最後に、被検者の背表面の幾何学的形状が完全な対称性から、どの程度逸脱しているかを示す非対称性指数が算出される。そのために、点群 P^{6r} と P^4 による重心と主軸が算出され(図 6A)、点群 P^4 , P^{6r} は x y 平面を冠状面に合わせ、 y 軸を頭尾側軸に方向を合わせた x , y , z 軸が主軸になる点群 P^7 , P^{7r} に変換される。2 つの点群 P^7 , P^{7r} は、その新しい座標の中で、 x 軸、 y 軸方向に対して Δx , Δy ごとに再度それぞれの点が抽出される (図 6B)。 xy 平面上におけるそれぞれ点座標を (l, m) とすると、2 つの再抽出された点群が下記のように表される。

$$P^8 = \left\{ p_{l,m}^8 = (p_{x,l,m}^8, p_{y,l,m}^8, p_{z,l,m}^8) \mid l = \left\lfloor \frac{x}{\Delta x} \right\rfloor, m = \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \right\}$$

$$P^{8r} = \left\{ p_{l,m}^{8r} = (p_{x,l,m}^{8r}, p_{y,l,m}^{8r}, p_{z,l,m}^{8r}) \mid l = \left\lfloor \frac{x}{\Delta x} \right\rfloor, m = \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \right\}$$

我々は、デプスセンサーの空間サンプリング分解能に基づいて、 Δx , Δy には 3mm を採用した。通常、再抽出された点 $p_{l,m}^8, p_{l,m}^{8r}$ は P^7 , P^{7r} の点上に正確に位置するわけではない。そこで、 xy 平面上の投影された $(p_{x,l,m}^8, p_{y,l,m}^8, 0)$ に最も近い P^7 内の点 p_j^7 を見つけ、 p_j^7 を通過し p_j^7 における法線ベクトル n_j^7 と曲率半径 ρ_j^7 を有する小さな球面 S が生成される。 $(p_{x,l,m}^8, p_{y,l,m}^8, 0)$ を通る垂線と球面 S が交わる点 $P_{l,m}^8$ を抽出する。 P^{7r} に対する点 $p_{l,m}^{8r}$ も同様に抽出する(図 6C)。

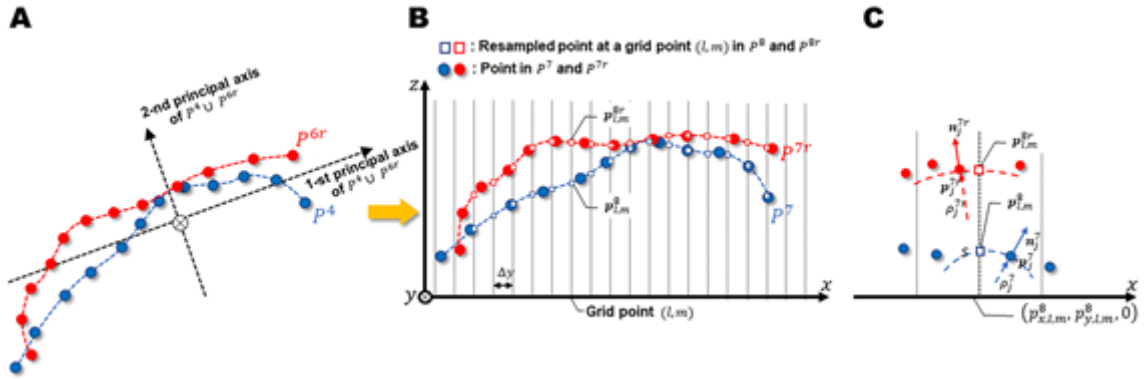


図 6. 偏差の抽出と非対称性指数の推定. (A) 点群 P^4 と点群 P^{6r} の初期位置. (B) P^7 と P^{7r} における新しい座標軸における点の再抽出. (C) 再抽出される $p_{l,m}^8$ と $p_{l,m}^{8r}$ の算出.

P^7, P^8 の例を図 7 に示す. ある点 (l, m) における再抽出された点 $p_{l,m}^8$, $p_{l,m}^{8r}$ の両方が, P^8, P^{8r} の有効範囲内にあれば, 格子点 (l, m) は有効なものとして扱われ, 有効格子点集合 G_E に含まれる.

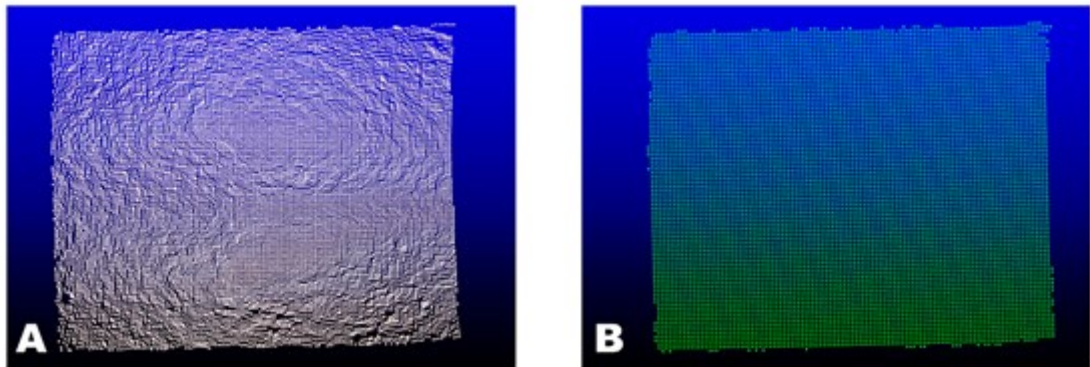


図 7. 非対称性指数算出のための点群. (A) 再抽出前の非対称性指数算出のための点群. (B) 再抽出後の非対称性指数算出のための有効点集合における有効点.

図 8 に示すように, 隣接した点集合 $N(p_{l,m}^8, r^8)$ の主成分分析を用いて, $p_{l,m}^8$ における新たな法線ベクトル $n_{l,m}^8$ を推定する. $p_{l,m}^8$ を通過し, 法線ベクトル $n_{l,m}^8$ を持つ平面 S' を生成し, 平面 S' と $p_{l,m}^{8r}$ との距離 $d_{l,m}$ を再抽出した点における偏差として評価される. $r^8=25\text{mm}$ で十分な結果が得られる. しかし, 点 (l, m) が有効点集合 G_E に含まれていたとしても, (l, m) が P^8 の境界に近い位置にある場合には, デプスセンサーの入射角が大きくなるため, 再抽出された点 $p_{l,m}^{8r}$ や $p_{l,m}^8$ では相対的に大きな測定誤差がでる可能性がある. したがって, 偏差

$d_{l,m}$ は、 G_E に含まれているが P^8 の境界近くには存在しない有効な点 (l, m) のみで評価しなければならない。

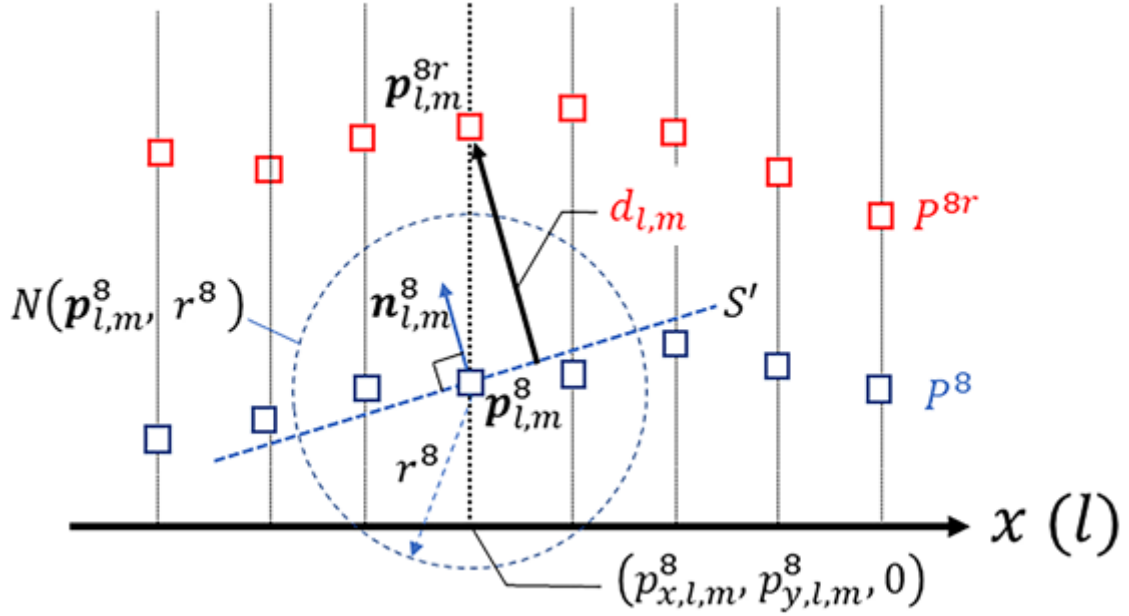


図 8. 新しい法線ベクトルは、隣接する点集合の主成分分析を用いて推定される。

そのためには、図 9 に示すように、点 (l, m) は $M_{\min}(l) + 0.5(1-\alpha)W(l) \leq m \leq M_{\max}(l) - 0.5(1-\alpha)W(l)$ のように、正中矢状面の周辺に位置する有効範囲内にある場合にのみ有効な点として採用される。ここで $M_{\min}(l)$ と $M_{\max}(l)$ は G_E に含まれる x 座標が l の時の y 座標の最小値と最大値であり、 $W(l) = M_{\max}(l) - M_{\min}(l)$ である。 $\alpha \in [0, 1]$ は、最終的な非対称性解析のために、 G_E に含まれる点をどの程度有効なものとして採用するか判断され、変更することができる。

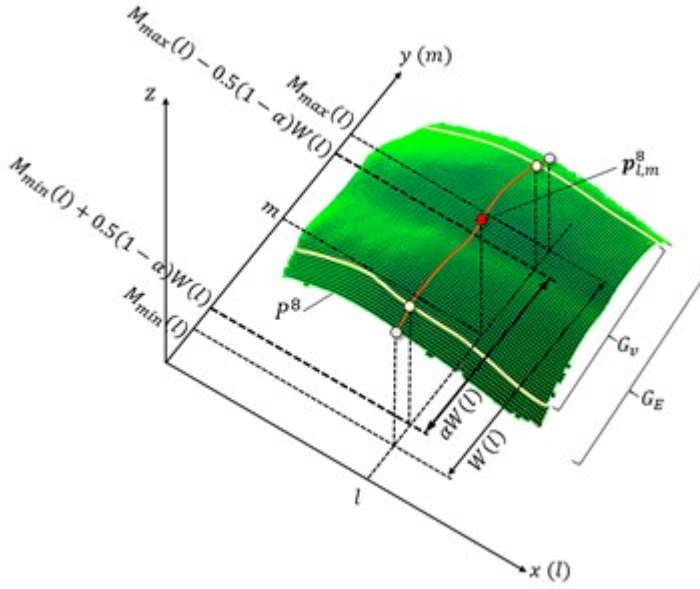


図 9. 点 (l, m) は $M_{\min}(l) + 0.5(1-\alpha)W(l) \leq m \leq M_{\max}(l) - 0.5(1-\alpha)W(l)$ のように、正中矢状面の周辺に位置する有効範囲内にある場合にのみ有効な点として採用される． $M_{\min}(l)$ と $M_{\max}(l)$ は G_E に含まれる点内の x 座標が l における y 座標の最小値と最大値であり， $W(l) = M_{\max}(l) - M_{\min}(l)$ で表され， $\alpha \in [0, 1]$ は， G_E に含まれる点をどの程度有効なものとして採用するか判断され，変更することができる．

この基準に基づいて，ある点 (l, m) が有効とみなされた場合，その点は有効点集合 G_v に含まれる．最後に，有効な点における被検者の背表面点群 P^8 とベストフィットした鏡面像点群 P^{8r} との間の偏差分布を $D = \{ d_{l,m} | l = [x/\Delta x], m = [y/\Delta y], (l, m) \in G_v \}$ として算出する．分布 D に基づいて，非対称性指数 I_{asym} は，有効な点集合 G_v に含まれる点の平均偏差として算出され（下記式(2)），非対称性の程度を定量的に表すことができる．

$$I_{asym} = \frac{1}{|G_v|} \sum_{(i,j) \in G_v} d_{i,j}, \quad (2)$$

ここで， $|G_v|$ は有効な点の数を表す． G_v における背面形状が近似正中矢状面に対してより対称であれば， I_{asym} の指数は 0 となる．逆に背面形状が完全な対称性から逸脱するほど， I_{asym} は大きくなる．

撮影時の体勢と位置

この 3D 非対称性検出のためのアルゴリズムにおいて，被検者は前屈位で撮影される．前屈位により背面隆起が最も容易に観察され，側弯検診において

Adams の前屈テストとして行われている(Grivas et al., 2008a ; Kotwicki et al., 2007). 撮影時に被検者の背部が入らないなどの被験者の不良姿勢を防ぐため、下記のことを行う。(1)被検者の足を置く位置を事前に設定するが、その他に画面内にも推奨位置を示すボックスが表示される。被検者の位置はこのボックスにより、X 軸方向(左右)、Y 軸方向(頭尾側)において推奨された位置に誘導され、さらに Z 軸の回転角が得られる。(2)被検者背表面 3D 点群の近似矢状面と 3D センサーの撮影方向との角度差が算出され、x 方向に沿った回転角度が $\leq \pm 7.5^\circ$ 、y 方向に沿った角度回転が $\leq \pm 15^\circ$ となるのが推奨される位置となる。

被検者

インフォームド・コンセントは、すべての保護者または法的後見人から取得され、研究倫理審査委員会のガイドラインおよび「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に準じて行われた。研究実施計画書は北海道大学病院の機関審査委員会によって承認された(登録番号: 016-0236)。特発性側弯症の疑いで紹介された患者において、対象者は下記条件を満たした者とした; (i)7 歳から 18 歳, (ii) X 線撮影により診断が確定している者, (iii)インフォームド・コンセントの取得している者。診療記録から年齢、性別、体格指数(body mass index : BMI), X 線画像から測定された主カーブコブ角の情報を取得した。76 名がこの研究に参加し、平均年齢は 13.8 歳(7~18 歳)であった。BMI とコブ角の平均は、それぞれ 18.6(13.4~27.0)と 21.2°(0°~64°)であった。コブ角が 0°の被検者を除いた場合、胸椎シングルカーブ(n=33)、胸椎および胸腰椎/腰椎のダブルカーブ(n=19)、胸腰椎/腰椎シングルカーブ(n=17)の平均コブ角はそれぞれ、22.7°(4°から 64°)、29.1°(18°~43°)と 25.2°(12°~41°)、18.2°(8°~35°)であった。

撮影解析の再現性と体幹回転の影響の評価

このシステムにおける体幹回転の再現性と影響を評価するために、胸椎シングルカーブ、胸椎・胸腰椎のダブルカーブ、胸腰椎シングルカーブのファントムモデルを、側弯症患者の装具採型時の石膏鋳型から作成した。ファントムモデルの正面、時計回り 5 度、反時計回り 5 度を、それぞれ 10 回ずつ撮影し、評価した。

被検者内の再現性評価

被検者の前屈姿勢における再現性の評価するために、繰り返し試験に同意した 30 人の被検者に対して、同じ位置で 2 度前屈をしてもらい、それぞれ撮影解析を行った。

平滑化処理が点群に及ぼす影響

平滑化処理の精度を評価するため、高精細非接触 3D デジタイザー(Vivid 910, コニカミノルタ株式会社, 東京)と今回用いた 3D デプスセンサーで、それぞれファントムモデルを撮影解析し、非対称性指数を比較した。高精細非接触 3D デジタイザーの撮影範囲は 0.6~2.5m であり、撮影距離 2.5 m において水平方向および垂直方向の撮影範囲は、それぞれ 823 mm および 618 mm である。水平方向、垂直方向、奥行き方向の測定精度は、中間測定モードにおける基準面に対して ± 0.38 mm, ± 0.31 mm, ± 0.20 mm である。ファントムモデルの 1 回の撮影で約 98,000 の密な点群が得られており、非接触 3D デジタイザーの精度は 3D デプスセンサーよりもはるかに優れ、デジタイザーで測定された点群は参考データとして十分に扱うことができると考えられる。ファントムモデルは胸椎シングルカーブ (T5-T11 : 31°) の患者から得られおり、それぞれの機器で正面から 3 回撮影解析した。3D デジタイザーと今回の 3D デプスセンサーで撮影した際の平滑化処理前後の非対称性指数に関して評価した。

統計学的解析手法

非対称性指数とコブ角の関係を評価するために、ピアソンの相関係数を用いた。2 つの相関係数の差を検定するのには、フィッシャー r - z 変換を用いた。受信者操作特性 (Receiver Operating Characteristic : ROC) による解析にて、コブ角 15° , 20° , 25° 以上を予測するのに最も有効な非対称性指数のカットオフ値を推定した。非対称性指標の予測精度は ROC 曲線の曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) を用いて評価した。AUC は、有効性なし ($AUC = 0.50$), 軽度の有効性 ($0.7 \leq AUC < 0.8$), 優れた有効性 ($0.8 \leq AUC < 0.9$), および顕著な有効性 ($AUC \geq 0.9$) に分類される (Hosmer et al., 2000)。カットオフ値の決定には、「感度 + 特異度 - 1 の最大値」として定義される Youden index を用いた (Yin et al., 2016)。カットオフ値に基づいて、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度、尤度比を算出した。One-way ANOVA 解析は、ファントムモデルにおける回転差を比較するのに用いられた。再現性は変動係数 (CV) にて評価された (Yasutaka et al., 2017)。CV が 10% 未満は very good, $10\% < CV \leq 20\%$ は good, $20\% < CV \leq 30\%$ は fair/moderate, $CV > 30\%$ は poor とした (Madelin et al., 2015)。また、級内相関係数 (intraclass correlation : ICC) にて被検者の姿勢による再現性を評価した。ICC 値が 0.5 未満の場合は poor reliability, 0.5 ~ 0.75 の値は moderate reliability, 0.75 ~ 0.9 の値は good reliability, 0.90 より大きい値は excellent reliability とした (Koo and Li, 2016)。ICC を除くデータは、Windows 用の JMP 統計ソフトウェア (バージョン 12 ; SAS, キャリー, ノースカロライナ州, 米国) で解析した。ICC は、Windows 用 SPSS ソフトウェア (バージョ

ン 23 ; IBM, シカゴ, イリノイ州, 米国)で解析した. 統計学的有意水準を $P < 0.05$ とした.

実験結果

背表面の非対称性評価

登録基準を満たした 76 人の被検者(男性 18 人, 女性 58 人)を 3D デプスセンサーで撮影し, 3D 点群データを取得した. 撮影から分析結果が出るまでの時間は, 平均 1.5 ± 0.4 秒(0.4 - 2.8 秒)であった. 非対称性指数は近似正中矢状面から関心領域内の左右 $\alpha=0.5, 0.7, 0.9$ における値で評価し, それぞれコブ角との相関係数を算出した. $\alpha=0.9$ を採用した場合, 相関係数は 0.88 と最も高値であった(図 10). この結果に基づいて, 下記のすべての検証には $\alpha=0.9$ を採用した.

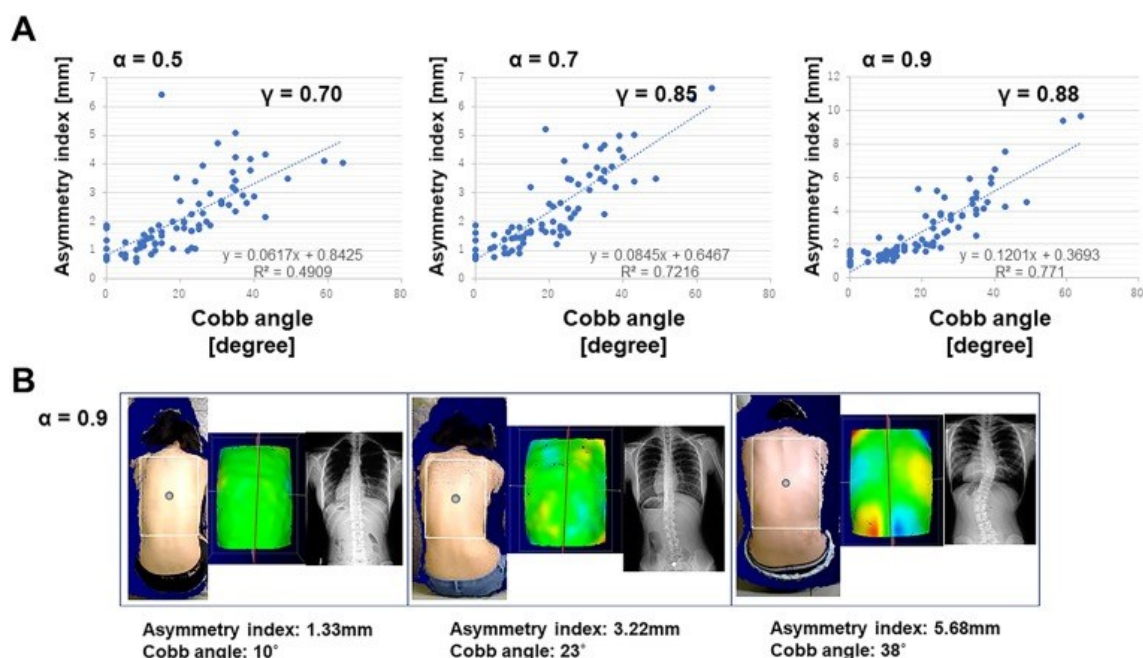


図 10. 非対称性指数とコブ角の相関関係. (A) ウエストの最も狭い部分から中心線までの距離は $\alpha=1.0$ と定義される. (B) X 線画像との比較. このシステムでは, 患者さんの背面形状が理想的な対称性からどの程度逸脱しているかを評価しており, 偏差が大きいほど色が変わる.

男性の相関係数は 0.92, 女性の相関係数は 0.86 であり, 男女の相関係数には有意差はなかった($p=0.26$). 非対称性指数と BMI の相関係数は 0.10 であり, 有意な相関はなかった($p=0.40$). コブ角が 0° の被検者を除いた場合, シングルカーブ($n=50, r=0.89$)とダブルカーブ($n=19, r=0.85$)で相関係数に有意差はなかった($p=0.49$). しかし, 胸椎シングルカーブ($n=33, r=0.92$)と胸腰椎/腰椎シングルカーブ($n=17, r=0.68$)には相関係数の有意差があった($p=0.02$).

側弯症の予測精度

特発性側弯症の予測精度を表 1 に示す．装具治療を必要とするコブ角 25°以上の場合，非対称指数の ROC 解析および Youden index を用いたカットオフ値は 3.28 であった．その際，AUC は 0.96，感度は 0.97，特異度は 0.88，陽性的中率は 0.82，陰性的中率は 0.98，精度は 0.91，陰性尤度比は 0.04 であった．この AUC 値は本システムが著明に有効であることを示している．コブ角 15°と 20°の結果，およびカーブタイプ別の結果も表 1 に示す．

表 1．各コブ角における ROC 解析

Curve Type	Cobb angle	Cut-off value	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	PLR	NLR
Total subjects	15 °	2.67	0.92 (0.85, 0.96)	0.79	0.92	0.93	0.76	0.84	9.99	0.23
	20 °	2.79	0.94 (0.88, 0.97)	0.89	0.91	0.91	0.89	0.90	10.20	0.10
	25 °	3.28	0.96 (0.91, 0.99)	0.97	0.88	0.82	0.98	0.91	8.00	0.04
Single thoracic curve	15 °	1.63	0.99 (0.90, 1.00)	1.00	0.93	0.95	1.00	0.97	14.00	0.00
	20 °	1.82	0.96 (0.78, 0.99)	1.00	0.88	0.89	1.00	0.94	8.50	0.00
	25 °	1.82	0.93 (0.76, 0.98)	1.00	0.83	0.83	1.00	0.91	6.00	0.00
Double thoracic and thoracolumbar/lumbar curve	15 °	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	20 °	2.45	0.98 (0.73, 1.00)	0.94	1.00	1.00	0.75	0.95	∞	0.06
	25 °	3.75	0.96 (0.78, 1.00)	0.83	1.00	1.00	0.78	0.90	∞	0.17
Single thoracolumbar /lumbar curve	15 °	1.86	0.79 (0.43, 0.95)	0.90	0.71	0.82	0.83	0.82	3.15	0.14
	20 °	1.97	0.82 (0.52, 0.95)	0.88	0.78	0.78	0.88	0.82	3.94	0.16
	25 °	2.50	0.97 (0.62, 1.00)	0.67	1.00	1.00	0.93	0.94	∞	0.33

AUC= area under the curve, PPV= positive predictive value, NPV= negative predictive value, PLR= positive likelihood ratio, NLR= negative likelihood ratio, - = not applicable, ∞ = infinity.

体幹回転による再現性と影響

各ファントムモデルをそれぞれの回転位で 10 回ずつ撮影した際の非対称性指数と CV を表 2 に示す．各モデルにおいて中間位と±5°回転位との間には，非

対称性指数に有意な差があった($p < 0.05$). しかし、これらは同一体位における再現性の高さによる標準偏差低値が起因していた. CV は 1~4%で、再現性は very good に分類された.

表 2. 各モデルにおける非対称性指数および C V

	Front	Clockwise 5°	Counterclockwise 5°	Overall <i>P</i> value	Tukey <i>P</i> value		
					Front vs Clockwise	Clockwise vs Counterclockwise	Front vs Counterclockwise
Thoracic single curve (T7-L2, 40°)							
Asymmetry index (mm)	2.13 ± 0.04	2.16 ± 0.02	2.19 ± 0.03	0.005	0.004	0.089	0.389
Coefficient of variation (%)	2	1	1				
Thoracic Thoracolumbar/lumbar double curve (T6-L1-L4, 38°-25°)							
Asymmetry index (mm)	2.10 ± 0.09	2.14 ± 0.07	2.21 ± 0.05	0.031	0.448	0.282	0.024
Coefficient of variation (%)	4	3	2				
Thoracolumbar/lumbar single curve (T11-L4, 38°)							
Asymmetry index (mm)	2.89 ± 0.02	2.95 ± 0.03	2.98 ± 0.04	<0.001	0.003	0.075	<0.001
Coefficient of variation (%)	1	1	1				

The values of asymmetry index are given as the average and the standard deviation.

被検者前屈位における再現性

被検者の同一体位に対する再現性の評価において、ICC は 0.995(95%信頼区間:0.989~0.997)であり、excellent reliability に分類された.

平滑化処置が点群に及ぼす影響

高精細非接触 3D デジタイザーから得られた点群において平滑操作前後の非対称性指数に有意差なかったが、今回の 3D デプスセンサーを使用した場合は非対称性指数に有意差があった. 高精細非接触 3D デジタイザーと今回の 3D デプスセンサーの非対称性指数にも有意差があった(表 3).

表 3. 高精細深度センサーと今回のセンサーから得られた点群における平滑化処理前後の非対称性指数

	High-definition depth sensor			Consumer-grade depth sensor		Vivid (Before filtering)	
	(Vivid)			(Xtion)		vs Xtion (After filtering)	
	Before	After	<i>P</i> value	Before	After	<i>P</i> value	<i>P</i> value
	filtering	filtering		filtering	filtering		
Asymmetry index (mm)	1.72 ± 0.01	1.73 ± 0.03	0.74	2.63 ± 0.01	2.15 ± 0.04	< 0.01	< 0.01

考 察

近年、3D 超音波装置を用いた AIS 患者のコブ角測定が報告されている (Zheng et al., 2016a ; Zheng et al., 2016b). この手法におけるコブ角測定は非常に高い再現性が報告されているが、プローブを手動で体に当てて使用するため、主観的であり、比較的時間も必要と考えられる (Zheng et al., 2016a ; Zheng et al., 2016b). Surface topography asymmetry maps は、AIS 患者の進行をチェックする非接触型機器であるが (Komeili et al., 2014 ; Komeili et al., 2015a ; Komeili et al., 2015b), 上肢、腰部、頭部、頸部の点群を手動で削除する必要があり、得られた非対称マップと X 線画像で測定されたコブ角との相関関係に関して更なる検証が必要であると考えられる。

我々のアルゴリズムでは、鏡面像点群の初期位置は、近似正中矢状面を基に生成される。次に、元の点群と鏡面像点群の対応する点から平方距離を算出し、ICP 法にて繰り返し最小にする処理を行うことにより (Chen & Medioni, 1991), 初期位置に関係なく安定した結果を出すことができる。したがって、このアルゴリズムでは被検者の厳密な位置調整の必要はない。このシステムは患者の姿勢が結果に影響し、厳密な位置調整が必要とするように開発されたものではなく、患者の位置や姿勢に多少のばらつきが生じることも考慮されて開発されている。このアルゴリズムでは、この鏡面像点群と元の点群が最も近接するよう 3 次元変換が行われる。すなわち、2 つの曲面上の対応点間距離の 2 乗和が最小となるように、鏡面像点群に対して、最適な 3 次元の回転角および並進ベクトルが算出される。このアルゴリズムは、鏡面像点群が元の点群に対してベストフィットする位置に並進と回転をさせて、元の点群と鏡面像点群の差により 3D 非対称性指数が算出される。したがって、患者背部の点群が左右に傾いている場合でも、前述のベストフィット処理が行われると、鏡面像点群も回転し、元の点群とベストフィットする。その結果、非対称性指数算出のための鏡面像点群の位置は、元の点群にのみに依存するため、患者の位置や向きによつては、ほとんど影響を受けない。

前述のように、様々に対策され作られたアルゴリズムによってデータの信頼性が保証されている。しかし、点群の位置合わせ処理は 3D デプスセンサーから得られた点群データの品質に依存する。したがって非対称指数は、中心から左右 90%までの 3D 点群データが使用されている。

立位における体表面測定はコブ角とほとんど相関がなく、異なる平面上で測定された指標同士も相関しないと報告されている (Patias et al., 2010). また指標によって、誤差、精度、感度、特異性が異なることも報告されている (Patias et al., 2010). 被検者の不良姿勢や解剖学的目印の曖昧さが、大きな誤差となる主

因と考えられる(Patias et al., 2010). 立位における体幹非対称性と側弯症とは、有意な相関関係がないため(Grivas et al., 2008b ; Grivas et al., 2008c), Adams の前屈テストが、不良姿勢なのか、実際の側弯症なのかを判断するために行われている(Labelle et al., 2013).

我々が新しく開発したシステムは、非対称性指数と偏差マップを自動的に算出することができ、検者が追加の X 線撮影が必要かを判断するのに非常に有効であると考えられる. 被検者を繰り返し測定する再現性評価において、級内相関係数は 0.995 であり、2 回の撮影解析における非対称性指数にも有意差がなかった. 更に本システムの特異性と感度は、胸腰椎/腰椎シングルカーブの場合を除いて、カーブタイプやカーブの大きさに左右されることはなかった. 本システムの胸腰椎/腰椎シングルカーブにおける非対称性指数とコブ角との相関係数 0.68 は、先行研究におけるコブ角とスコリオメーターで測定した値との相関係数 0.677 と同等であった (Sapkas et al., 2003). したがって、胸腰椎/腰椎シングルカーブを検出するのに限界があることを示唆している.

本研究では、高精細非接触 3D デジタイザーから得られた点群において平滑化処理前後の非対称性指数に有意差はなかった. これは 3D デジタイザーによる測定では偶発的な誤差が少なく、平滑化処理は非対称性指数に影響しないことを示している. 一方、本システムの 3D デプスセンサーでは、平滑化処理により非対称性指数に有意な差があった. また、本システムの 3D デプスセンサーにおける点群の平滑化処理後の非対称性指数は、平滑化処理前の値よりも 3D デジタイザーの値に近かった. このことは、本システムの 3D デプスセンサーには測定時に無視することのできない誤差があるが、点群の平滑化処理が非対称性指数算出の誤差を減らすために有効であることを示唆している. また、本システムの 3D デプスセンサーでは、非対称性指数とコブ角との間の相関係数は非常に高かったが($r=0.88$), 高精細非接触 3D デジタイザーと本システムの 3D デプスセンサーの間には非対称性指数値に有意差があった. この非対称性指数の差は、本システムの 3D デプスセンサー固有の避けられない誤差に起因すると考えられる. このことは、このシステム内でデプスセンサーの種類や精度が変更された場合、スクリーニングのための非対称性指数のカットオフ値を再考する必要があることを示唆している.

第 二 章

3D 非対称性解析による新規側弯症検出システム（SCOLIOMAP®）に関する 前向き多施設臨床研究

緒 言

第一章において、3D デプスセンサーを使用して、背形状の対称性からのずれ量から側弯症を検出するシステムを開発し、平均 1.5 秒程度で高速・高感度の非侵襲な自動解析ができ、主カーブコブ角と高い相関（相関係数 0.88）があることを報告した(Sudo et al., 2018b).

第二章では本システムが側弯症における主カーブコブ角の客観的な計測機器として高い予測精度があるという仮説のもとに、本邦 5 施設において前向き臨床試験を行い、本システムの予測精度に関して検証した.

実 験 方 法

被検者

本研究は、2018 年 6 月から 2018 年 12 月までの間に、側弯症診療を行っている本邦 5 施設で行われた。北海道大学では全被検者のデータの管理を行った。すべての参加施設（北海道大学病院、えにわ病院、名城病院、神戸医療センター、聖隷佐倉市民病院）において、施設審査委員会の承認を得た。本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施され、独立した機関による監査も行われた。

被検者は AIS の疑いで各施設に紹介され、以下の基準を満たすものとした (Sudo et al., 2018b)。(i)年齢 7～18 歳、(ii)X 線画像により診断が確定された者、(iii)装具治療歴がない者、(iv)書面によるインフォームド・コンセントまたはインフォームド・アセントに対し、同意する意志がある者。インフォームド・コンセントとアセントは、それぞれ高校生（16～18 歳）、小・中学生（7～15 歳）から取得した。さらに、すべての保護者からインフォームド・コンセントを取得した。日本の学校保健安全法では、小学校（7 歳）から高校（18 歳）までの間で側弯症検診を行うことが義務付けられており、また一般的なガイドラインでは、女性は 10 歳と 12 歳、男性は 13 歳の検診が推奨されていることから、適応年齢範囲を決めた。除外基準は、症候性側弯症、神経筋性側弯症、先天性側弯症とした。参加者には手順についての説明がなされ、理解が得られた上で、書面によるインフォームド・コンセントを取得した。同意取得後に被検者の診療記録から、年齢、性別、X 線画像におけるコブ角の情報を取得した。コブ角の測定は脊椎専門医 1 名が 3 回行い、その平均値を用いた。

3D デプスセンサーによる画像

システムは、市販されている 3D デプスセンサー（Xtion Pro Live, ASUSTeK Computer Inc. 台北, 台湾）とノートパソコン（Core-i5, 7200U-4 GB HP pavilion-15-au105tu, HP Inc. カリフォルニア州, アメリカ合衆国）で構成されている (Sudo et al., 2018b)。本システムにおいて 3D デプスセンサーの設定は数分で可能であり、すぐに利用可能である (Sudo et al., 2018b)。また、3D デプスセンサーのキャリブレーションも 1 回のみである (Sudo et al., 2018b)。

この 3D 非対称性を検出するための完全自動化されたアルゴリズムは、詳細を実験 1 にて報告した (Sudo et al., 2018b)。このアルゴリズムには、簡潔的には以下の手順が含まる。

1. 体表面からの点群の識別

被検者のウエストラインがコンピュータモニタに表示されている推奨線とほぼ一致するように、被検者背表面を 3D デプスセンサーで撮影する．これを 3 次元点群 P1 とする．

2. 近似正中矢状面と関心領域の抽出

関心領域は、ウエストラインから両肩にかけて生成された矩形の箱として定義される（図 11）．点群 P1 に対して主成分分析を行い、点群 P1 から近似正中矢状面をもつ位置正規化された点群 P2 を得る．

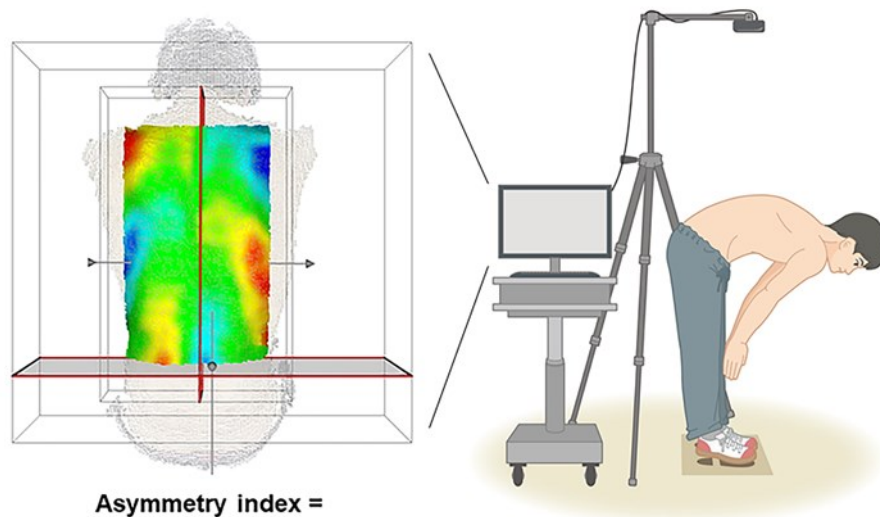


図 11. 3 次元非対称性の検出．被検者が前屈姿勢になり、背表面を 3D デプスセンサーで撮影する．適切な位置に両足のテンプレートを置く．近似正中矢状面および被検者のウエストラインから両肩までの矩形ボックスとして定義された関心領域を抽出する．

3. 鏡面像点群の生成

非対称性解析を行うために、近似正中矢状面を基準とした P2 の鏡面投影により、鏡面像点群 P2r を生成する．

4. 元の点群と鏡面像点群のベストフィット

ICP 法を用いて、P2 にベストフィットした P2r の最適な位置と方向を求める．

5. 非対称性指数の計算

P2 に対してベストフィットした P2r との位置の差が算出され、その差の分布がカラーマップとして描出される。また、元の点群とベストフィットした鏡面像点群との平均偏差に基づいて非対称性指数を算出される。

被検者は上着を脱いだ後、Adams の前屈テストを行い(Grivas et al., 2008a ; Kotwicki et al., 2007), デプスセンサーで撮影される(Sudo et al., 2018b)。モニターに被検者の背部が写っていない場合など、明らかに推奨姿勢から逸脱を避けるため次のような対応している(Sudo et al., 2018b)。(1)被検者が足を置くべき位置を示したテンプレートを適切な位置へ置く(図 11)(Sudo et al., 2018b)。また、撮影時には、推奨される位置を指定するボックスがモニターに表示される(Sudo et al., 2018b)。被検者の位置は、このボックスにより X 軸方向(左右)、Y 軸方向(頭尾側)において推奨された位置に誘導され、さらに Z 軸の回転角が得られる(Sudo et al., 2018b)。(2)撮影時には、被検者背表面 3D 点群の近似矢状面と 3D センサーの撮影方向との角度差が算出される(Sudo et al., 2018b)。3D データの解析時に、x 方向の角度が $\leq \pm 7.5^\circ$ 、y 方向の角度が $\leq \pm 15^\circ$ となるのが推奨される位置となる(Sudo et al., 2018b)。女性の医療秘書を検者としたが、このシステムに関する特別なトレーニングは行わなかった。撮影から解析結果が出るまでの平均時間は 1.5 秒であった(Sudo et al., 2018b)。

統計学的解析手法

サンプルサイズは下記のようにして決めた。実験 1 では、非対称性指数とコブ角の相関係数は 0.882 であった(Sudo et al., 2018b)。また、スコリオメーターによる値とコブ角との相関係数は 0.6778 であったと報告されている(Sapkis et al., 2003)。本研究の相関係数が 0.8 以上になると仮定すると、第 2 種誤差である β を 0.2 として、非対称性指数とコブ角との相関係数がスコリオメーターによる値を有意に 0.7 以上となるためには、Fisher r-to-z 変換にてサンプルサイズが 150 例と算出された。撮影ミスなどのケースを考慮して、最終的にサンプルサイズを 170 例に決めた。

コブ角と非対称性指数との関係を評価するためにピアソンの相関係数を用いた(Sudo et al., 2018b)。性別やカーブタイプによる相関係数の差を検定するため、フィッシャーの r-to-z 変換を用いた(Sudo et al., 2018b)。コブ角 10° 、 15° 、 20° 、 25° を予測する際の非対称性指数のカットオフ値を推定するために、ROC 解析を用いた(Sudo et al., 2018b)。非対称性指数のコブ角予測性能は、AUC を用いて評価した(Sudo et al., 2018b)。AUC の評価は次のように分類される(Sudo et al., 2018b) : no discrimination ($AUC = 0.50$) , acceptable discrimination ($0.7 \leq AUC < 0.8$) , excellent discrimination ($0.8 \leq AUC < 0.9$) , outstanding discrimination (AUC

≥0.9) (Hosmer et al., 2000). 最適なカットオフ値を決めるのに、カットオフポイントとして「感度+特異度-1 の最大値」として定義される Youden の指数を用いた(Sudo et al., 2016b ; Yin et al., 2016). カットオフ値に基づいて、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度、陽性尤度比、陰性尤度比が算出された(Sudo et al., 2018b).

ベイズの定理から、非対称性指数のカットオフ値における陽性尤度比、陰性尤度比を用いて、陽性または陰性となった際の検査後確率を算出した。検査後確率 (Ppost) は、検査前確率 (Ppri) と尤度比 (LR) を用いて、以下の式のように計算される。

$$Ppost/(1-Ppost) = LR \times Ppri/(1-Ppri)$$

10°以上の AIS 有病率は 3.5%と報告されているため(Fong et al., 2015), この有病率を検査前確率とした。

データ解析は、Windows 用統計ソフト JMP (バージョン 12 ; SAS, キャリー, ノースカロライナ州, 米国)で行った。P < 0.05 を統計学的有意水準とした。

実験結果

170名の被検者（男性21名，女性149名）からデータを得ることができた．平均年齢は14.3歳（8～18歳）であった．平均コブ角は 25.2° （ $0^{\circ}\sim 60.7^{\circ}$ ）であった．コブ角が 0° の被検者を除いた場合(Sudo et al., 2018b)，胸椎シングルカーブ($n=70$)，胸椎・胸腰椎/腰椎ダブルカーブ($n=47$)，胸腰椎/腰椎シングルカーブ($n=49$)の平均コブ角はそれぞれ， 24.9° ($3.1^{\circ}\sim 59.5^{\circ}$)， 31.6° ($13.5^{\circ}\sim 60.7^{\circ}$)， 20.7° ($6.7^{\circ}\sim 54.4^{\circ}$)であった．また，各カーブタイプの実験の結果を図12に示す．平均非対称性指数は3.086（0.737～8.699）であった．

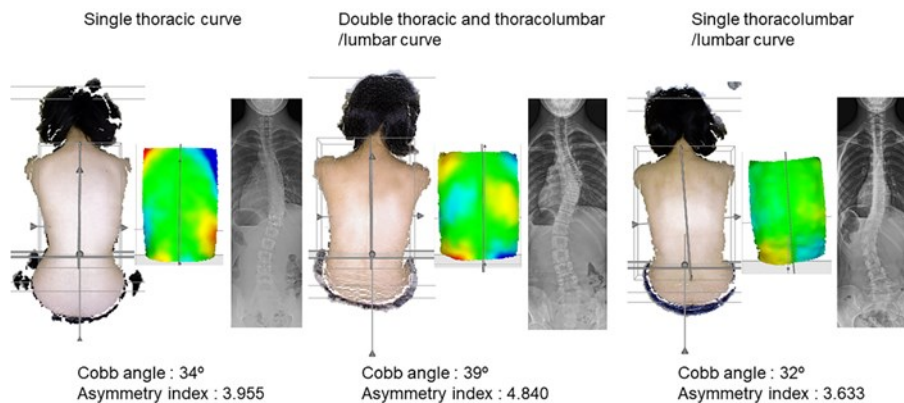


図12. それぞれのカーブタイプにおける実験の結果

Fisher r-to-z 変換を用いた相関係数同士による比較では，男性($n=21$, $r=0.89$)と女性($n=149$, $r=0.85$)の間に有意差はなかった($p=0.42$)．性別における有意差がなかったため，さらなる分析では性別で分けずに行った．コブ角と非対称性指数との相関係数は0.85($n=170$, $p<0.01$)であった(図13)．コブ角 0° の被検者を除いた場合(Sudo et al., 2018b)，胸椎シングルカーブ($n=70$, $r=0.87$)，胸椎・胸腰椎/腰椎ダブルカーブ($n=47$, $r=0.81$)，胸腰椎・腰椎シングルカーブ($n=49$, $r=0.88$)との間に，相関係数の有意な差はなかった($p=0.40$)．

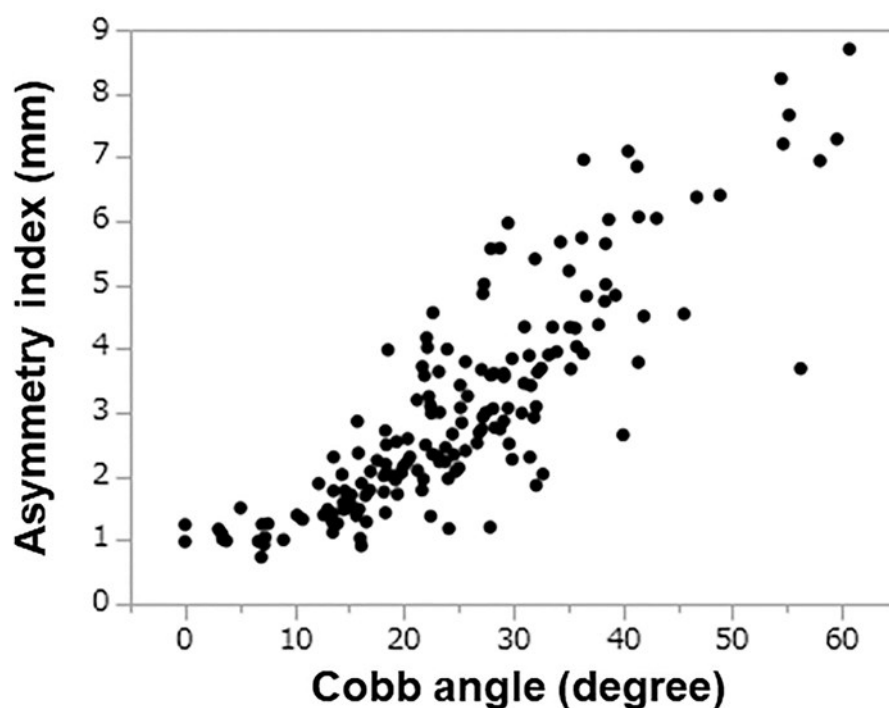


図 13. 非対称性指数とコブ角との相関図

特発性側弯症の予測能力

このシステムの AIS 予測能力を表 4 に示す．非対称性指数による ROC 曲線を作成したところ（図 14），AIS の診断となるコブ角 10°以上における非対称性指数のカットオフ値は 1.268 であった．コブ角 10°以上を予測した場合の AUC は 0.98，感度は 0.97，特異度は 0.93，陽性的中率は 0.99，陰性的中率は 0.72，精度は 0.97，陽性尤度比は 13.55，陰性尤度比は 0.04 であった．AUC から優れた予測能力（outstanding discrimination）を有していることが示された．コブ角 15°，20°，25°の結果およびカーブタイプ別の ROC 解析の結果についても表 4，図 14 に示す．また，検査後確率の結果を表 5 に示す．非対称性指数が 3 回連続で 1.268 以上を呈した場合，コブ角 10°以上の側弯症がある検査後確率は 98.9%であった．

表 4. 各コブ角に対しての ROC 解析

Curve type	Cobb angle	Cut-off value	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	PLR	NLR
Total subjects (n=170)	10°	1.268	0.98 (0.94, 0.99)	0.97	0.93	0.99	0.72	0.97	13.55	0.04
	15°	1.893	0.95 (0.91, 0.97)	0.88	0.94	0.98	0.63	0.89	13.60	0.13
	20°	2.081	0.94 (0.89, 0.97)	0.93	0.83	0.91	0.86	0.89	5.48	0.09
	25°	2.514	0.92 (0.86, 0.95)	0.92	0.80	0.80	0.92	0.86	4.67	0.10
Single thoracic curve (n=70)	10°	1.568	0.98 (0.90, 1.00)	0.97	1.00	1.00	0.78	0.97	∞	0.03
	15°	1.893	0.97 (0.90, 0.99)	0.92	1.00	1.00	0.67	0.93	∞	0.08
	20°	2.231	0.94 (0.84, 0.98)	0.96	0.78	0.90	0.90	0.90	4.40	0.05
	25°	2.514	0.91 (0.81, 0.96)	0.97	0.74	0.79	0.96	0.86	3.78	0.04
Double thoracic and thoracolumbar /lumbar curve (n=47)	10°	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	15°	1.862	0.96 (0.96, 0.96)	0.96	1.00	1.00	0.33	0.96	∞	0.04
	20°	2.746	0.88 (0.73, 0.95)	0.73	1.00	1.00	0.35	0.77	∞	0.27
Single thoracolumbar /lumbar curve (n=49)	25°	2.746	0.84 (0.69, 0.93)	0.84	0.80	0.90	0.71	0.83	4.22	0.20
	10°	1.268	0.98 (0.89, 1.00)	0.93	1.00	1.00	0.63	0.94	∞	0.07
	15°	1.787	0.87 (0.74, 0.94)	0.77	0.89	0.92	0.70	0.82	6.97	0.25
	20°	2.081	0.93 (0.78, 0.98)	0.91	0.93	0.91	0.93	0.92	12.27	0.10
	25°	3.430	0.96 (0.87, 0.96)	0.91	0.95	0.83	0.97	0.94	17.27	0.10

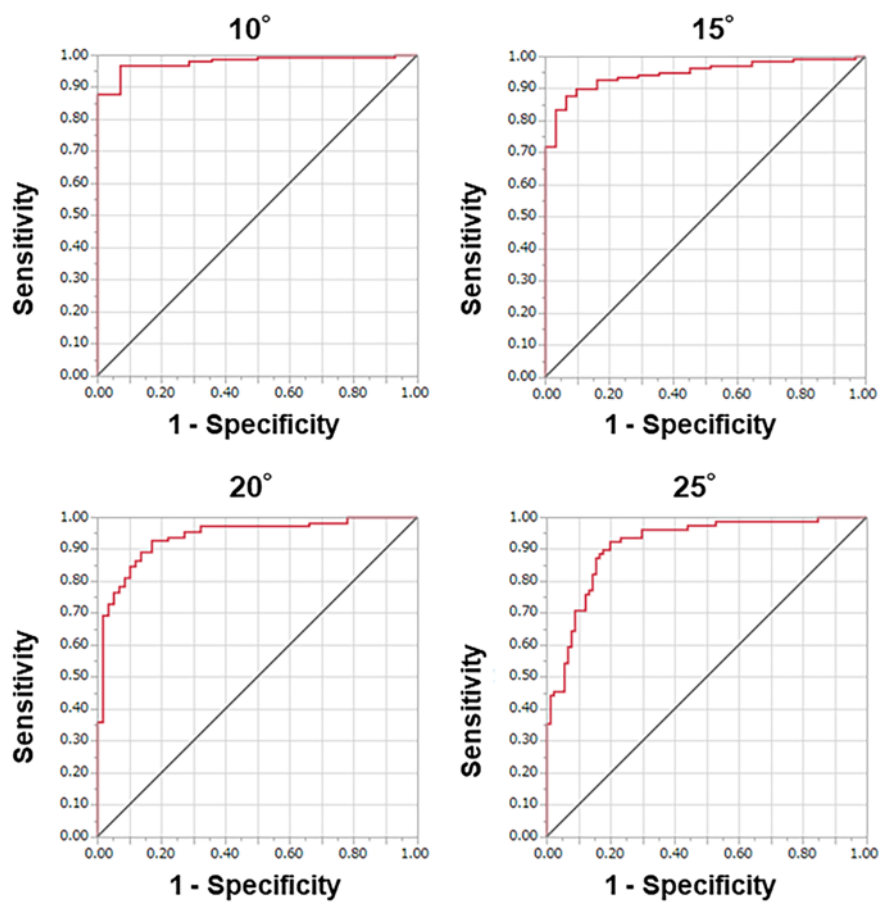


図 14. 非対称性指数による ROC 曲線

表 5. 非対称性指数のカットオフにおける検査後確率

Asymmetry index	Expected Cobb angle	One-time (%)	Two-time (%)	Three-time (%)
≤ 1.268	$\leq 10^\circ$	0.14	0.006	0.0002
$1.268 \leq$	$10^\circ \leq$	33.0	86.9	98.9

考 察

3D デプスセンサーの側弯症検診への活用は以前にも報告されていた(Komeili et al., 2014 ; Komeili et al., 2015b). Komeili ら(Komeili et al., 2014 ; Komeili et al., 2015b)は、体幹の非対称性を評価するため、3D marker less 法を開発し、AIS 患者非対称性の特徴的なパターンを同定した. 彼らの方法では、4 台の高解像度レーザースキャナーを正方形の空間の隅に設置し、被検者はスキャナーに対する相対的位置を正規化するため、そのフレームの中に立たなければならず、その結果は初期位置に大きく依存していた. 逆に、我々のシステムは厳密な位置決めを必要とせず、広く利用されている単一のセンサーを使用しているため、キャリブレーションに関しても問題にならないという利点がある.

本研究では、コブ角と非対称性指数の相関係数が 0.85 であり、Adams の前屈テストにスコリオメーターを用いた手法による相関係数 0.677 を上回る結果となった(Sapkas et al., 2003). また、コブ角 10°以上における ROC 解析において、AUC は 0.98、感度は 0.97、特異度は 0.93 であり、側弯症診断確定のための X 線撮影が必要かどうかを判断する能力に優れていることが示された. これらの結果は、実験 1 の結果と同程度であった(Sudo et al., 2018b). また、非対称性指数が 3 回連続して 1.268 以上を呈した場合、10°以上のコブ角がある検査後確率は 98.9%であった. このシステムにてコブ角 10°以上の AIS が疑われる場合（非対称性指数>1.268）には、さらに 2 回の検査を受けることで、AIS 診断の X 線撮影さえも不要となる可能性がある.

1950 年代には、側弯症検診プログラムが開始された(Hines et al., 2015). しかし、学校における側弯症検診の有用性については、誤診や過剰な費用から一定の見解が得られていない(Sudo et al., 2018b ; Hines et al., 2015 ; Fong et al., 2010). 2004 年に United States Preventative Services Task Force は、無症状の学童に対する定期的 AIS 検診に反対する声明を出した(Sudo et al., 2018b ; United States Preventive Services Task Force, 2004 ; Labelle et al., 2013). これは当時、革新的で費用対効果の優れた検診機器がなかったことに起因したと考えられる. しかし、American Academy of Orthopaedic (AAOS) , Scoliosis Research Society (SRS) , Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA) , American Academy of Pediatrics (AAP) は、このようなプログラムの重要性を喚起する立場の声明を発表した(Hresko et al., 2016). さらに、これらの組織は効果的な検診には、前屈テストにおけるスコリオメーターによる測定において AIS であるかを正しく判断し、適切に医療機関に紹介する検診担当者育成が必要であるとも述べている(Hresko et al., 2016).

立位における体幹の非対称性評価は側弯症と有意な相関はないと報告されている(Grivas et al., 2008b ; Grivas et al., 2008c), 立位姿勢では, 判断基準の1つとなる hump が目立たないため, 側弯症検出に明らかな限界がある(Sudo et al., 2018b). Adams の前屈テストは, 不良姿勢と実際の AIS を区別するために行われる(Sudo et al., 2018b ; Labelle et al., 2013). つまり, Adams の前屈テストにスコリオメーターを用いることは, 側弯症スクリーニングにおいては最良の機器とされていた(Sudo et al., 2018b ; Labelle et al., 2013 ; Hresko et al., 2016).

我々が新たに開発したシステムも, 前屈姿勢で行うが, 偏差マップに加えて非対称性指数も自動的に算出されるため, このシステムは従来のスコリオメーターに代わるものになる可能性がある.

ハムストリングスが固い子供は, 左右対称に前屈しないこともある. 中には, 片膝を曲げたまま前屈してしまい, 体幹が非対称であるかのようにみえる被検者もいる. しかし, 本システムでは, 患者の背部が少し左右に傾いていても, ベストフィット処理により, 元の点群と鏡面像点群のベストフィット位置が維持される(Sudo et al., 2018b). そのため, 患者の姿勢や向きに影響されることはほとんどないと考えられる(Sudo et al., 2018b).

再現性と体幹回転(時計回り 5°, 反時計回り 5°)の影響に関して研究した実験 1 では, 各ファントムモデル 10 回撮影における変動係数は 1~4%であり, 非常に良好な再現性であった(Sudo et al., 2018b). そのため, 本臨床試験では再現性を評価する級内相関係数の算出は行っていない.

本研究の強みの一つは, 多施設で行われたものであることである. 異なる施設で行い一定の結果が出ているということは, このシステムの一般運用が可能であることを証明している. 逆に, 本研究の重大な限界点の一つは, この研究では, AIS が疑われ, 紹介された患者のみが被検者とされている点である. これは, 170 人のうち 4 人だけが側弯症のない被検者であったため, 選択バイアスがある可能性がある. これはコブ角と非対称性指数の相関関係を算出する場合には問題ないが, クリニックや学校のスクリーニングで使用する場合は真の感度と特異度を過大評価している可能性がある. この機器が本当にスコリオメーターよりも感度が高く, 特異性が高いかどうかを判断するためには, 学校における側弯症スクリーニングを対象とした大規模な臨床試験が必要となると考えられる.

第 三 章

3D デプスセンサーと人工知能による側弯症コブ角の予測精度

緒 言

第一章において、3D デプスセンサーを使用して、背形状の対称性からのずれ量から側弯症を検出するシステムを開発し、平均 1.5 秒程度で高速・高感度の非侵襲な自動解析ができ、主カーブコブ角と高い相関（相関係数 0.88）があることを報告した(Sudo et al., 2018b). 更に、第二章では、本邦 5 施設において前向き多施設研究を行い、第一章の原理検証試験と同等の結果（相関係数 0.85）であったことを報告した(Kokabu et al., 2019).

深層学習は、大規模なデータセットの中から高度に複雑なパターン識別する能力を持つ機械学習の 1 つである(Zou et al., 2019). 特に、畳み込みニューラルネットワーク（convolutional neural network : CNN）は、畳み込み層、プーリング層、連結層などの複数の層を用いて、画像データから誤差逆伝播法によって特徴を学習するように設計されている(Yamashita et al., 2018 ; Maki et al., 2020). CNN によるディープラーニングアルゴリズム(deep learning algorithm : DLA)を用いて AIS を検出するシステムとしては、2 次元の写真(Yang et al., 2019)や人の背部に等高線を投影するモアレ画像を用いたシステム(Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018 ; Watanabe et al., 2019)が報告されている. これらのシステムは側弯症を重症度別に分類したり、各椎体の位置を推定したりすることはできるが、コブ角予測にはまだ大きな限界がある. 我々は、前屈位 3D 背面画像データが、写真やモアレ画像のような 2 次元データより、CNN のコブ角予測に必要な情報を多く含んでおり、我々の開発したシステムに回帰型 CNN を組み入れることにより、コブ角予測精度を更に向上させることができるという仮説を立てた. 本研究の目的は、第一章、第二章で取得したデータを使用し、回帰型 CNN を組み込んだアルゴリズムのコブ角予測性能を評価することである.

実 験 方 法

対象者

我々は、第一章、第二章において収集されたデータを後ろ向きに解析した (Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019). すべての参加施設において研究倫理審査委員会の承認を得て、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行われた。被検者は、AIS 疑いで病院に紹介された患者であり、以下の基準を満たすものとした (Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019). (i)年齢が 7~18 歳, (ii)X 線画像による確定診断を受けた紹介されている者, (iii)装具による治療歴ない者, (iv)書面によるインフォームド・コンセントおよび/またはインフォームド・アセントに対し、同意する意志がある者。インフォームド・コンセントは高校生から、インフォームド・アセントは小中学生から取得した。さらに、すべての保護者からインフォームド・コンセントを取得した。除外基準は、症候性側弯症、神経筋性側弯症、先天性側弯症とした。この研究には 160 人の被検者（男性 23 人、女性 137 人）が参加した。診療記録から年齢、性別、X 線画像から測定したコブ角の情報を取得した。

3D デプスセンサーによる画像

このシステムは 3D デプスセンサー (Xtion Pro Live, ASUSTeK Computer Inc. 台北, 台湾) とノートパソコン (Core-i5, 7200U-4GB HP pavilion-15-au105tu, HP Inc. カリフォルニア州, アメリカ合衆国) から構成されている。被検者は上半身の衣類を脱いだ状態で Adams の前屈テストの姿勢 (Grivas et al., 2008a ; Kotwicki et al., 2007) をとるように指示される。その後、被検者の 3 次元表面点群を 3D デプスセンサーで撮影する (Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019)。

以前開発したアルゴリズムによるコブ角予測

以前開発した背部非対称性検出のアルゴリズムの詳細については、第一章で報告している (Sudo et al., 2018b)。このアルゴリズムは簡潔的には以下のステップが含まれる (図 15) (Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019)。

1. 1. 背表面表点群の撮影

左右ウエストラインがモニター上の推奨ラインとほぼ一致するように、患者背表面を 3D デプスセンサーで撮影する。そこから 3 次元点群 P 1 を得る (Kokabu et al., 2019 ; Sudo et al., 2018b)。

1. 2. 近似正中矢状面と関心領域の推定

主成分分析を用いて、近似正中矢状面が配置された P1 から位置正規化された点群 P2 を求める。関心領域（region of interest : ROI）は腰のラインから両肩にかけて生成されたボックスと定義し、ROI の点群を P3 として求める(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019).

1. 3. 鏡面像点群の生成

非対称性解析を行うために、最初に近似正中矢状面に対する P3 の鏡面投影から鏡面点群 P3r を求める(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019).

1. 4. 元の点群と鏡面点群のベストフィッティング

ICP 法を用いて、P3 にベストフィットする P3r の最適な位置と方向を決める(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019).

1. 5. 非対称性指数の計算とコブ角予測

P3 に対してベストフィットした P3r との差を評価し、その差の分布をカラーマップとして描出する。また、元の点群とベストフィットした鏡面像点群との平均偏差から非対称性指数を計算する(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019). 最後に、実際のコブ角と非対称性指数との散布図を用いて、コブ角を予測するため、三次関数の近似式を算出した。

2. CNN を用いた新しい DLA を用いたコブ角の予測

2. 1. 入力データ

P3 と P3r の位置合わせ処理前の差分値（上記アルゴリズムのステップ 3 と同様）を CNN による DLA のデータセットとして用いた（図 15）。差分値は、近似正中矢状面を基準としたときの左右の高度差を表していることになる。データは 159 行 159 列から成る CSV ファイルに変換される（図 16）。選択バイアスを避けるために 5 分割交差検証を行った。160 ある CSV ファイルを 5 つのデータセットに無作為振り分けし、32 個の CSV ファイルを作成した（データセット 1,2,3,4）。1 つのデータセットを検証用データセットとして使用し、他の 4 つのデータセットを学習用データセットとして使用した。検証と学習は、データセットを交換して 5 回実施した。

さらに、より強固な訓練を行わせるために、学習用データセットに対して、データ拡張を行った。専用アプリケーションを使用してウエストラインの設定位置を、許容できる上限、中央、下限の 3 つに移動させて ROI の異なる CSV ファイルを生成した（1 つのオリジナルファイルにつき、3 つの CSV ファイルを作成）。学習用データセットには合計 384 ファイルとなった。検証用データ

1.1. P1, P2

1.2. P2, P3

Approximated median sagittal plane

1.3. P3

1.4. Approximated median sagittal plane

P3r Best fit position

1.5. Previous algorithm

- Asymmetry index
- Predicted Cobb angle

2.1. Deep learning algorithm

- Predicted Cobb angle

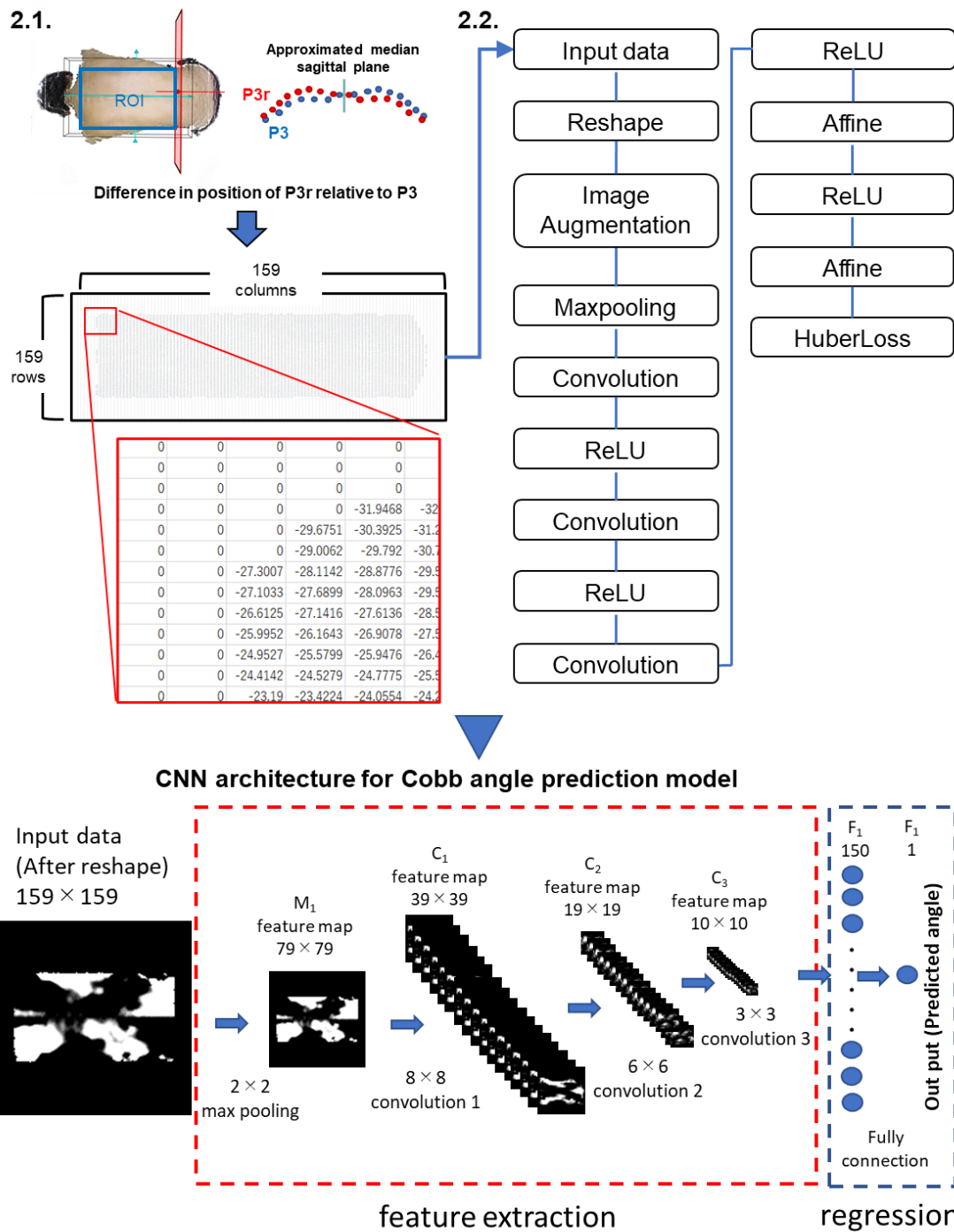


図 16. インプットデータとしての CSV ファイルと CNN の構造

CSV ファイルは関心領域内の点群データ P3 と P3r の差として、159 の行と列から成り、空欄には 0 が挿入されている。

2. 2. 畳み込みニューラルネットワークモデル

CNN の構造を図 16 に示す。Neural Network Console（ソニーネットワークコミュニケーションズ，東京）を用いて，「ImageAugmentation」という層を加えた CNN を構築した。この層は，各エポックにおける学習用データセット画像に回転，拡大縮小，反転の処理することで，強固な学習ネットワークを構築する役割を果たす。各画像は， -0.1rad から 0.1rad までの回転，1.1 倍以内に拡大縮小した後の画像切り取り，水平反転，垂直反転から各エポックでランダムに選択され画像に適応される。ImageAugmentation 層の後に，MaxPooling 層と 3 つの畳み込み層を組み合わせた。出力層としては，データ中の外れ値の影響を受けにくい HuberLoss 層を選択した。各被検者の最大コブ角を出力データとし，学習・検証を行った。また，カーブの位置やそれぞれのカーブのコブ角を予測できるか評価するために，胸椎カーブおよび胸腰椎/腰椎カーブのコブ角を出力データとする検証も行った。胸椎シングルカーブの場合は，胸腰椎/腰椎カーブのコブ角を 0° とし，逆に，胸腰椎/腰椎シングルカーブの場合には，胸椎カーブを 0° とした。ダブルカーブの場合は，胸椎カーブおよび胸腰椎/腰椎カーブのコブ角をそれぞれ使用した。

バッチサイズを 16 として，Adam Optimizer を設定した(Diederik et al., 2015)。学習用データセットは，ImageAugmentation 層によって各エポックでわずかに画像が変化するため，エポック数は 5000 とした。コンピュータには，Core i7-9750H（Intel）の中央処理装置，GeForce RTX 2070（NVIDIA）の画像処理装置，32GB のメモリが搭載されている。

統計学的解析手法

実際のコブ角と予測されたコブ角との間の関係は，ピアソンの相関係数を用いて計算した。ネットワークモデルの予測性能は，実際のコブ角と予測コブ角の間の平均絶対誤差（mean absolute error : MAE）と二乗平均平方根誤差（root mean square error : RMSE）を用いて評価した。10 回の無作為抽出で算出された予測コブ角の絶対誤差（absolute error : AE）に差があるかを評価するため，One-way ANOVA を用いた。感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率，精度，陽性尤度比，陰性尤度比は，実際のコブ角が 10° ， 15° ， 20° ， 25° をカットオフとしたときの値を求めた。

データ解析は，Windows 用の JMP 統計ソフトウェア（バージョン 14; SAS, Inc.）を用いて行った。P < 0.05 を統計学的有意水準とした。

実 験 結 果

平均年齢は 14.7 ± 2.4 歳，平均最大コブ角は 30° ($0^\circ \sim 64^\circ$) であった．学習後に，検証用データセットのコブ角を予測するまでの時間は 2.4 ± 0.4 秒（範囲：1 ～3 秒）であった．10 回の 5 分割交差検証における相関係数と決定係数は表 6 に示す．10 回の 5 分割交差検証における相関係数はいずれも 0.87 から 0.89 であり，決定係数は 0.76 から 0.79 であった．10 回の予測コブ角の平均値と実際のコブ角との相関係数は 0.91 であった（図 17）．

表 6. 10 回の 5 分割交差検証における相関係数と決定係数

		Dataset 1	Dataset 2	Dataset 3	Dataset 4	Dataset 5	Total
1	r	0.94	0.78	0.85	0.88	0.95	0.89
	R ²	0.88	0.60	0.73	0.77	0.90	0.79
2	r	0.84	0.92	0.90	0.84	0.90	0.88
	R ²	0.71	0.84	0.81	0.71	0.81	0.77
3	r	0.94	0.92	0.90	0.77	0.88	0.89
	R ²	0.88	0.85	0.81	0.59	0.78	0.79
4	r	0.85	0.88	0.89	0.88	0.87	0.87
	R ²	0.72	0.78	0.80	0.78	0.76	0.76
5	r	0.91	0.87	0.83	0.91	0.88	0.88
	R ²	0.83	0.76	0.70	0.82	0.77	0.77
6	r	0.87	0.88	0.94	0.84	0.84	0.88
	R ²	0.75	0.78	0.89	0.71	0.70	0.77
7	r	0.89	0.78	0.95	0.92	0.85	0.89
	R ²	0.79	0.60	0.89	0.85	0.73	0.79
8	r	0.90	0.83	0.87	0.92	0.87	0.88
	R ²	0.81	0.70	0.76	0.84	0.76	0.78
9	r	0.84	0.89	0.80	0.93	0.84	0.87
	R ²	0.71	0.80	0.64	0.87	0.70	0.76
10	r	0.88	0.84	0.84	0.92	0.82	0.88
	R ²	0.77	0.70	0.71	0.85	0.67	0.78

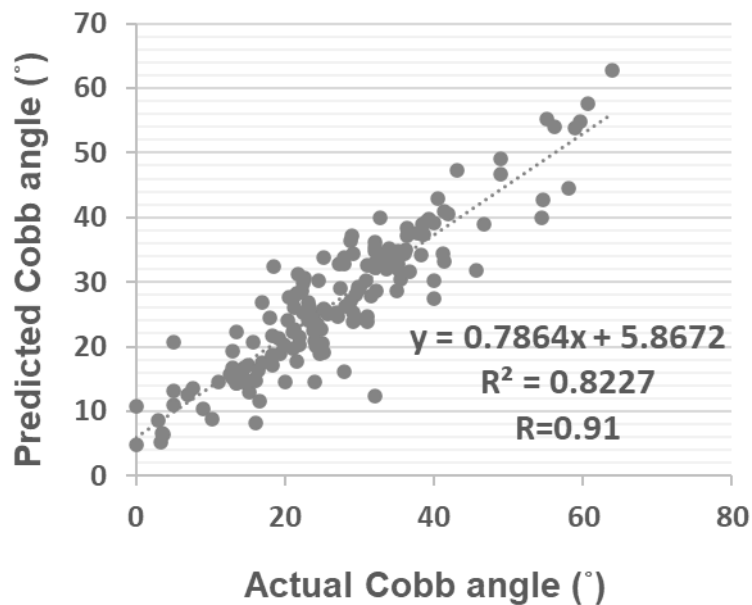


図 17. 実際のコブ角と 10 回の予測コブ角の平均値との散布図

MAE および RMSE は表 7 に示す. 10 回の 5 分割交差検証における MAE はいずれも 4.4° から 4.7° であり, それぞれの絶対誤差の間には有意な差がなかった ($P=0.43$). 10 回の 5 分割交差検証における RMSE はいずれも 5.8° から 6.3° であった. 10 回の予測コブ角の平均値と実際のコブ角との MAE および RMSE はそれぞれ, 4.0° と 5.4° であった.

表 7. 10 回の 5 分割交差検証における MAE および RMSE

		Dataset 1	Dataset 2	Dataset 3	Dataset 4	Dataset 5	Total
1	MAE (degree)	3.3	5.0	5.0	4.7	3.7	4.4
	RMSE (degree)	4.6	6.4	6.6	6.4	4.6	5.8
2	MAE (degree)	4.5	4.2	3.6	6.1	4.1	4.5
	RMSE (degree)	5.9	5.3	4.8	8.1	5.8	6.1
3	MAE (degree)	4.2	4.4	4.1	5.2	4.3	4.4
	RMSE (degree)	5.2	5.5	6.0	6.7	5.8	5.9
4	MAE (degree)	4.5	4.4	4.2	5.3	4.3	4.5
	RMSE (degree)	5.9	5.9	6.3	6.8	6.0	6.2
5	MAE (degree)	4.5	4.5	5.1	4.0	5.0	4.6
	RMSE (degree)	5.7	6.2	6.7	4.8	7.0	6.1
6	MAE (degree)	5.6	4.1	3.6	4.7	5.1	4.6
	RMSE (degree)	7.2	5.4	4.6	6.3	6.8	6.1
7	MAE (degree)	5.0	4.6	3.2	4.3	5.2	4.4
	RMSE (degree)	6.0	5.7	4.2	5.6	7.3	5.8
8	MAE (degree)	4.4	4.4	5.4	4.8	4.5	4.6
	RMSE (degree)	5.7	6.0	6.4	6.2	6.0	6.0
9	MAE (degree)	5.1	5.3	5.5	4.0	4.3	4.7
	RMSE (degree)	6.5	6.8	7.3	5.3	6.2	6.3
10	MAE (degree)	4.5	5.6	4.0	4.9	4.4	4.4
	RMSE (degree)	5.9	7.7	5.4	6.2	5.9	5.9

表 8 に 10°, 15°, 20°, 25°におけるコブ角予測性能を示す。各角度における精度は 0.84 から 0.94 であった。側弯症診断となるコブ角 10°において、10 回の予測コブ角の平均値では、感度 9.9, 特異度 0.42, 陽性的中率 0.95, 陰性的中率 7.1, 精度 0.94, 陽性尤度比 1.69, 陰性尤度比 0.03 であった。

表 8. 10°, 15°, 20°, 25°におけるコブ角予測性能

	Cobb angle	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	PLR	NLR
Mean predicted Cobb angle	10°	0.99	0.42	0.95	0.71	0.94	1.69	0.03
	15°	0.94	0.65	0.93	0.68	0.89	2.72	0.09
	20°	0.93	0.80	0.92	0.81	0.89	4.55	0.09
	25°	0.89	0.78	0.81	0.87	0.84	4.04	0.14

PPV= positive predictive value, NPV= negative predictive value, PLR= positive likelihood ratio, NLR= negative likelihood ratio.

最後に、カーブの部位や頂椎に基づき（表 9）、本研究における DLA がカーブの場所を予測してコブ角を予測できるか検証した。胸椎カーブにおける予測コブ角と実際のコブ角との相関係数は 0.78 から 0.83 であり、決定係数は 0.61 から 0.70 であった。胸椎カーブにおける予測コブ角と実際のコブ角との MAE は 7.4° から 18.5° であった。胸腰椎/腰椎カーブにおける予測コブ角と実際のコブ角との相関係数は 0.50 から 0.66 であり、決定係数は 0.25 から 0.43 であった。胸椎カーブの予測コブ角と実際のコブ角との MAE は 8.7° から 16.8° であった。

表 9. カーブの部位および頂椎

	Thoracic curve (N=71)	Thoracolumbar /Lumbar curve (N=41)	Double curves (N=46)	
			Thoracic curve	Thoracolumbar /Lumbar curve
T3	2	NA	0	NA
T4	2	NA	1	NA
T5	1	NA	1	NA
T6	0	NA	3	NA
T7	8	NA	10	NA
T8	22	NA	16	NA
T9	22	NA	13	NA
T10	13	NA	2	NA
T11	1	NA	0	NA
T12	NA	14	NA	4
L1	NA	17	NA	18
L2	NA	9	NA	21
L3	NA	1	NA	3

NA=Not applicable

Note: Data are presented as number.

考 察

DLA を用いたコブ角の予測については、いくつかの先行研究がある(Yang et al., 2019 ; Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018 ; Watanabe et al., 2019). Choi ら(Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018)や Watanabe ら(Watanabe et al., 2019)は CNN を用いて、椎体の位置を推定している. 同一被検者からのモアレ画像と X 線画像から CNN による機械学習を行い、モアレ画像において 17 個の椎体の位置を推定した(Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018 ; Watanabe et al., 2019). コブ角を予測するために、17 個の椎体中央部を 3 次元の B スプライン曲線で結び、その角度を計算している(Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018 ; Watanabe et al., 2019). 著者らは、DLA により高い精度でコブ角が予測できたと報告しているが、データ処理工程が多く、処理工程の都度、誤差が発生していくと考えられる. その結果、報告された MAE は 2.7° から 10.6° とばらつきが大きい. また、相関係数も不明確である(Choi et al., 2017 ; Choi et al., 2018 ; Watanabe et al., 2019). Yang ら(Yang et al., 2019)は、2 次元の立位背面写真を用いて側弯症を自動検出する DLA を開発した. この DLA において 10° 以上および 20° 以上の側弯症を検出する際の正確度はそれぞれ 0.75 および 0.87 であった(Yang et al., 2019). しかし、このシステムの最大の限界点は、分类型 CNN に基づいているため、コブ角を予測できていないことである(Yang et al., 2019).

今回の研究では、相関係数は 0.91 であり、回帰型 CNN により、以前開発したシステムの予測精度 ($r = 0.85$) (Kokabu et al., 2019)を向上させることが示唆された. また、MAE は 4.4° から 4.7° であり、側弯症の検出精度は、 10° 以上および 20° 以上のカーブでは、それぞれ 0.94, 0.89 であった. これらの結果から、我々が開発した DLA は、3 次元背面画像を回帰型 CNN で学習させ、コブ角を、より正確に予測することができた初めてのものであると考えられる. モアレ画像や立位の背面写真と比較して、DLA の入力データが 3 次元画像であるため、側弯症検出のための情報量が多く含まれていると考えられる. また、本システムでは 3D デプスセンサーで撮影された画像から背面の左右の高低差に関するデータが数値化されている. その結果、部屋の照明や人の肌の色などの撮影条件に関係なく、コブ角予測できると考えられる. 特定のサンプルにおいて学習して検証を行った DLA は、異なる検証サンプルで一般運用した場合には、同様の精度で機能しない可能性があるといわれている(Jiao et al., 2020). 実際、Yang ら(Yang et al., 2019) による DLA の精度は、内部データセットよりも外部データセットの方が低く、カーブ $\geq 10^{\circ}$ の側弯症を検出する場合、ROC 曲線における AUC は 0.95 から 0.81 に減少していた(Yang et al., 2019).

本研究の入力データは、撮影時のすべての点群を直接使用せず、ウェストラインから両肩までの ROI を抽出する予備処理を行っていた。本研究ではサンプルサイズが小さかったが、データの定量化だけでなく、この予備処理が効率的な学習・検証に有効であったと考えられた。深層学習では、モデルの複雑さを軽減し、精度を向上させる目的で特徴選択の手技が頻繁に行われる。特徴選択は入力時に重複して無関係な特徴を除去することで、有効な特徴から結果を導き出す、基本的な仕組みを学習させるに役立つとされている(Lee et al., 2020)。我々の DLA における入力データは、より多くの特徴量のある体の本質的部位に焦点が当てるように予備処理されており、データの次元性を小さくすることで、少ないサンプルサイズの学習用データセットで高い性能を生み出すことが可能であったと考えられた。

また、カーブの部位や頂椎に基づき、本研究における DLA がカーブの場所を予測してコブ角を予測できるか検証した。その結果から、カーブの部位特定が、ある程度可能であることが分かった。しかしながら、本システムは最大コブ角を予測することにより、側弯検診で活用するために開発されているが、それぞれのコブ角を予測する点においては限界があった。

今回の研究の強みの一つは、多施設臨床試験のデータを使用したことである。異なる機関におけるデータを使用しているということは、本システムが一般運用できることを示している(Kokabu et al., 2019)。本研究の最も大きな限界点は、以前集められたデータを後ろ向きに検証しているため(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019)、外部の検証用データセットを用意できなかったことである。同様に外部の検証データセットを用意できていない研究はいくつかあるが(Maki et al., 2020 ; Kautzky et al., 2020 ; Ceschin et al., 2018 ; Deepak and Ameer, 2019)、将来的には、独立した外部の検証用データセットを用いて、DLA の性能を評価すべきと考えられる。2 つ目の限界点は、本研究が AIS 疑いで紹介された患者のみを検証していることである(Sudo et al., 2018b ; Kokabu et al., 2019)。側弯症のない対象者が 160 名中 12 名のみであり、このことは選択バイアスが生じている可能性もある。今回の母集団では予測コブ角と実際のコブ角の相関を確認するには問題ないが、あまり側弯症患者のいない学校検診で使用する場合には、感度や特異度が異なる可能性がある(Kokabu et al., 2019)。最後の限界点は、コブ角予測の性能を検証するために k 分割交差検証が使用されていることである。k 分割交差検証はアルゴリズムの過学習を防ぐのに役立つが、もともとの母集団固有の分布と学習する母集団の分布の差など、データセットに内在するバイアスを完全に排除できるわけではない(Ceschin et al., 2018)。また、ホールドアウト検証を用いた場合には、学習用データが正常ではない構成となることもあり、その際には学習プロセスが阻害されることになる

(Ceschin et al., 2018). 我々の DLA の結果はオーバーフィットしている可能性があるため、学校における側弯症スクリーニングを対象とした、更なる大規模臨床試験を予定している(Kokabu et al., 2019).

側弯症患者は、クリニックや学校における検診では見逃される可能性があり、臨床的有用性の観点から、このシステムは側弯症のスクリーニングに使用されることが期待される。しかし、このシステムはカーブ進行をモニターするための機器として X 線の代用となる可能性もあり、軽度の側弯症患者に不必要な X 線撮影を防ぐことにも期待できると考えられる。

第 四 章

思春期特発性側弯症におけるロッド曲線形状の類似分析手法の開発

緒 言

胸椎 AIS 患者は側弯症のない正常人より、胸椎後弯が減少している(Newton et al., 2010). そのため、胸椎カーブの冠状面における矯正だけでなく、解剖学的矢状面アライメントの改善や維持も、胸椎 AIS 患者の手術戦略において非常に重要である(Newton et al., 2010). 術中に曲げ形成されたロッドの形状は術後の胸部後弯に大きく影響することが報告されており (Salmingo et al., 2014 ; Kokabu et al., 2019), 解剖学的 3 次元的矯正および背面形状の対称性獲得に重要であると考えられる(Sudo et al., 2018a).

しかし、このロッド曲げ形成の技術は術者の経験や勘に大きく依存しており、ロッド形状が脊柱変形と適合しない場合、十分な矯正が得られないだけでなく、椎体やインプラント自体に過大なストレスが係ることになる。また、術中の曲げ形成の結果、ロッドには多く notch ができることになり (図 18), ロッドの耐久性を著しく低下させる(Lindsey et al., 2006).

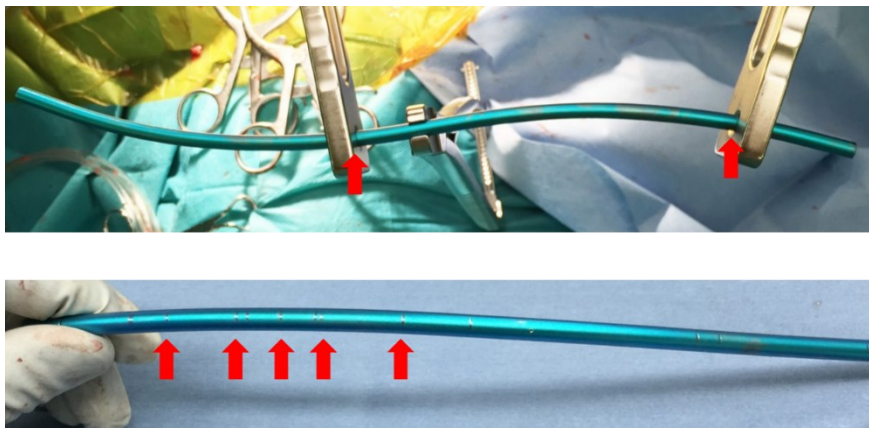


図 18. ロッド曲げ形成した際にできたたくさんの notch (矢印)

今まで、解剖学的な脊柱再建のための適切なロッド形状がわかっていなかったため、AIS 手術に適用できる notch のないプレベントロッドは存在しなかった。本研究では、胸椎 AIS 患者の解剖学的脊柱再建に使用されたロッド形状から、至適ロッド形状を導出できるという仮説のもと、ロッド形状の類似性を解析して、至適プレベントロッド形状導出を行った。

実験方法

対象

この研究は、研究倫理審査委員会に承認され、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施されている。インフォームド・コンセントは、すべての患者の保護者から得られている。2009年から2016年の間に、胸椎シングルカーブ（Lenke 1）または胸椎ダブルカーブ（Lenke 2）で矯正手術を受けた患者46名（男性1名、女性45名）のロッド形状データを評価した。除外基準は、症候性側弯症、神経筋性側弯症、先天性側弯症、他のダブルカーブやトリプルカーブ、胸腰椎/腰椎カーブとした。手術時の平均年齢は 16.5 ± 3.2 歳（12～33歳）、Risser signの平均は 4.0 ± 0.8 （1～5）、平均身長は 156.8 ± 5.3 cm（144～171cm）であった。

手術手技

脊椎後方まで展開した後、サイドローディングの椎弓根スクリュー（USS II Polyaxial, DePuy Synthes, Raynham, MA）を挿入した。偽関節を避けるため、最下端固定椎間以外の椎間関節を最上端固定椎間まで切除した。同一長の2本のチタン合金ロッドを、術中の冠状断アライメントに関係なく、術後の理想的な解剖学的胸部後弯を想定して曲げ形成を行った。解剖学的胸椎後弯の頂点はT6-T8に位置すると報告されており（Hasegawa et al., 2017）、術後の胸椎後弯の頂点がこれらの位置に来るように想定して曲げ形成がなされた。ロッドの形状は、最下端固定椎がL1以上の場合、胸椎後弯の頂点がT6-T8レベルとなるシングルカーブタイプとして、胸腰椎部は直線形状のままとした。最下端固定椎がL2またはL3の場合は、ダブルカーブタイプとして、シングルカーブと同様の位置に胸椎後弯の頂点に来るようにした。2本のロッドをすべてのスクリューヘッドに設置した後、2本のロッドを同時に回転させて矯正した。*In-situ* ベンディングは行わなかった。

ロッド形状を解析するアルゴリズム

ステージ1：ロッド形状の取得とその中心点群の生成

術中のロッド曲げ形成後、ロッドをスクリューヘッドに設置する前に、術者はロッド形状を紙にトレースした（Kokabu et al., 2016）。トレースした形状は、Joint Photographic Experts Group（JPEG）ファイルなどの電子データに変換された。Solidworks CAD ソフトウェア（Dassault Systèmes, Paris, France）と AutoCAD 2016（Autodesk, Inc, San Rafael, CA）を使用して、各ロッド形状の中心線の形状を円弧と直線を組み合わせたもの、またはスプライン曲線として近

似した．次に，中心線データを EXCEL ファイルに変換した後，MATLAB (The Mathworks, Natick)で独自にコード化したプログラムにて，各ロッド R_i ($i = 1, 2, \dots, 46$)の近似中央線上に配置される点群 P_i ($i = 1, 2, \dots, 46$)を生成した(図 19a)．

ステージ 2：ロッドの長さによるグループ化

ロッドの長さは 206mm から 355mm であったため，長さ 30mm ごとの間隔 (200-230, 230-260, 260-290, 290-320, 320-350, 350-380mm) で，6 つのグループ ($G_k : k=1, 2, \dots, 6$) に分割した．

ステージ 3：ICP 法によるロッド点群間のベストフィットと形状差分の評価

各グループ G_k に含まれるロッド点群 P_i の位置と方向は，まだ点群同士で決められてないので，ロッド形状の違いを評価するために，まずでロッド同士の最適な位置と方向を合わせる必要がある．このため，ICP 法にて(Besl et al., 1992)，もととなる点群 P_s の最適な位置と方向を求め，ターゲットの点群 P_t にベストフィットさせた．

各グループ G_k において ICP を施行する前に，長い方のロッドの点群を P_t とし，その位置と方向を基準として固定した．第 2 に，短いロッドの点群をソース点群 P_s とした (図 19a)． P_s がベストフィットする時の最適な位置と方向は，ICP 法によって算出される．このベストフィット処理は MATLAB でコード化されている．

ICP では，初期の位置と方向における P_s 内の各点 P_i に対して， P_i に最も近い P_t 内の点 $P_{c(i)}$ が導出される (図 19b)．その後， P_s の最適な位置と方向 R' , t' は，下記の式 (1) および式 (2) のように，最も近い対となる点間 (P_i , $P_{c(i)}$) の二乗平均平方根距離を最小にすることにより求められる．

$$\langle R', t' \rangle = \arg \min_{\langle R, t \rangle} D_{\text{rms}}^2 \quad (1)$$

$$D_{\text{rms}} = \sqrt{\frac{1}{|P_s|} \sum_{p_i \in P_s} \|Rp_i + t - q_{c(i)}\|^2} \quad (2)$$

ここで， R はソース点群 P_s の 3×3 の回転行列であり， t は並進ベクトルを表している． $|P_s|$ は点群 P_s の点の数を表している．次に，式 (1)，式 (2) および式 (3) で与えられた最適な位置と方向 R' , t' を適用して，各点 P_i の位置が更新される (図 19c)．

$$p_i \leftarrow R' p_i + t' \quad (3)$$

これらの最小化と位置更新の処理は、 D_{rms}^2 が完全に収束するまで繰り返され、最終的に P_s が P_t とベストフィットされ、その際の至適な位置と方向 R' , t' が決定される。

しかし、(1) と (2) から導かれる R' , t' は、 P_s の P_t に対する初期の位置と方向によって、わずかに変わる可能性があり、2 つのロード形状の違いを解析する際に、無視できない程の誤差を生じさせる可能性もある。これを回避するために、オリジナルの ICP アルゴリズムを改良した。 P_s の初期の位置と方向に小さな回転と並進を与え、その位置と方向に対して、式 (1) から (3) の ICP 処理を数回実施した (図 19d)。前記の最適な位置合わせ処理は 15 回を行われた。最終的に、 D_{rms} の値が最小となる R' , t' を、 P_s の至適な回転と並進 R^* , t^* として適用した。 R^* , t^* をソース点群 P_s に適用することで、 G_k 内のターゲット点群 P_t にベストフィットする至適なソース点群 P_s^* が得られる (図 19c)。下記 (4) のように、点群 P_s^* と P_t との間で最も離れた距離 D_{max} はベストフィットされた位置で算出される。

$$D_{\max} = \max_{p_i \in P_s^*} \{ \|R^* p_i + t^* - q_{c(i)}\| \} \quad (4)$$

ベストフィットした位置と方向における D_{rms} は、点群 P_s と P_t によって表される 2 つのロード中心線の類似性を示しているため、階層クラスター解析において差分値として用いられた。

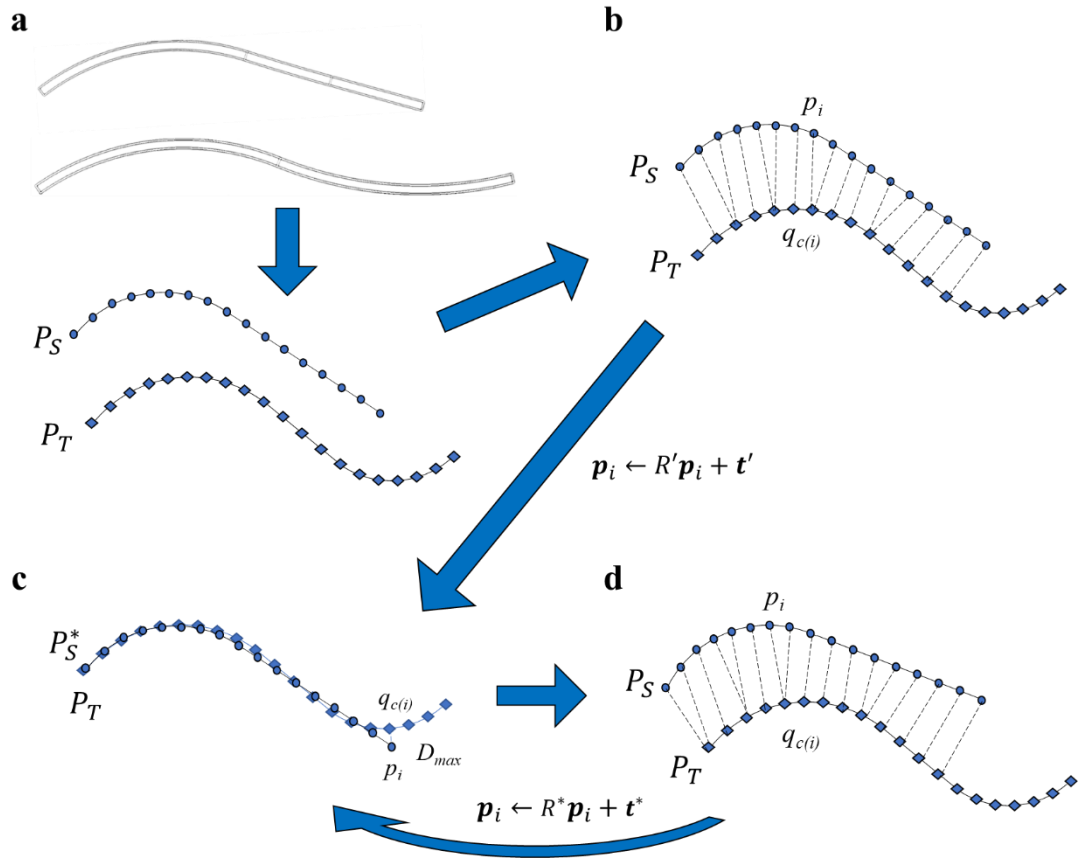


図 19. ロッド形状の取得と中心点群の相違の評価

(a)トレースしたロッドを JPEG などの電子データに変換し、ソフトウェアを用いてロッドの中心点群抽出を行った。長い方の点群を P_t とし、短い方の点群を P_s とした。(b)初期の位置と方向における P_s 内の各点 P_i に対して、 P_t 内の P_i に最も近い点 $P_{c(i)}$ が導出される。(c) D_{rms} の値を小さくすることで、各点 P_i の位置を調節する。 D_{rms} の値が最も小さい値となるベストフィットした R^* 、 t^* により P_i は移動する。 D_{max} は、 D_{rms} の値が最小となる至適な位置における点群 P_s^* と点群 P_t との間で最も離れた距離として定義される。(d) P_s の初期の位置と方向に小さな回転と並進を与え、その後、ICP が繰り返し行われる。

ステージ 4：ロッド形状の階層的クラスター解析とクラスター分類

グループ内ロッド形状の類似性を定量化し、類似した形状ロッドからなるクラスターを特定するために、MATLAB にて、完全連結法による階層的クラスター解析を行った(Johnson, 1967)。クラスター解析における 2 本のロッドの形状差については、ステージ 3 で算出した 2 本のロッド形状の差分値を用いた。解析結果は、デンドログラムとして作成される。2 本のロッド差分値の閾値を指定す

ると、いくつかのクラスターが決まる．クラスターの数、許容される差分値を考慮して決めることができる．

ステージ5：クラスター内の代表的なロッド形状の推定

ステージ3と同様のICPを実行することで、クラスターに含まれる点群すべてを互いにベストフィットさせ、ベストフィットされた点群集合体 PA を作成する．各クラスター内の点群集合体 PA において、二乗和を最小する次数6のBスプライン曲線が導出される．このベストフィットした滑らかなスプライン曲線は、MATLABのCurve Fitting Toolboxの最小二乗スプライン近似の関数によって推定される．この滑らかなスプライン曲線は、クラスターに含まれる全てのロッド中心線の代表曲線とみなすことができ、代表ロッド形状は、代表曲線に沿ってロッドの直径を有する円を掃引したものとして表すことができる．最後に、代表曲線の3次元形状のデータを生成するために、ユーザが指定したロッド径（本研究では5.5mm）に対して、掃引した表面形状を多面体として近似する3次元三角形メッシュを独自のMATLABコードにて導出する．得られた三角形メッシュデータをSTLファイルとして保存し、実際のプレベントロッドを作成した．STLファイルの可視化には、eDrawings 2017 × 64 Edition (Dassault Systèmes SolidWorks Corp) を使用した．

実験結果

Gkにおけるロッドの数はそれぞれ、200～230mm が 8 本、230～260mm が 11 本、260～290mm が 10 本、290～320mm が 7 本、320～350mm が 8 本、350～380mm が 2 本であった。クラスター解析によるデンドログラムを図 20 に示す。200～230mm のデンドログラムでは、差分値が 3.5mm 以下であり、代表曲線は単一カーブの曲線であることが示された。また、350～380mm のデンドログラムでは、2 つカーブからなる曲線で構成されており、2 本のロッドの差分値は 3.2mm であった。それ以外のグループでは、各デンドログラムの差値の 5mm 以内で、2 つのクラスターに分かれ、一方のクラスターでは単一カーブの曲線を呈し、他方のクラスターでは 2 つのカーブから成る曲線を呈していた。

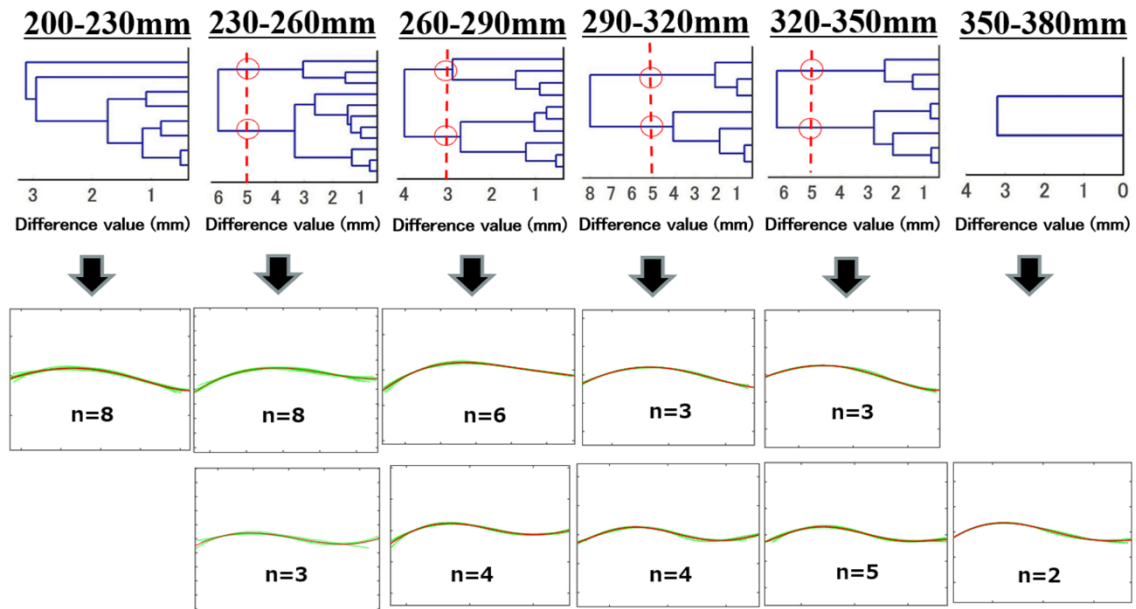


図 20. 各ロッド長におけるデンドログラムと代表曲線

各ロッド長における最大差分値と D_{max} を表 10 に示す。差分値（ロッド中心点間の平均的な離れ距離）は 2.0mm～4.0mm, D_{max} （ロッド中心点間の最大の離れ距離）はそれぞれ 5.5mm～12.0mm であった。

表 10. 各ロッド長における最大差分値と D_{max}

Rod length (mm)	Rod shape with single curve		Rod shape with double curve	
	Difference value (mm)	D_{max} (mm)	Difference value (mm)	D_{max} (mm)
200-230	3.1	10.3	NP	NP
230-260	3.3	9.7	3.0	9.8
260-290	2.7	7.3	2.9	12.0
290-320	2.0	5.9	4.0	9.5
320-350	2.4	5.5	2.8	7.8
350-380	NP	NP	3.2	7.7

NP means not applicable.

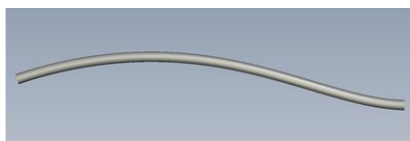
これらのクラスターを基に、10 個の代表的なロッド形状が得られた。各クラスター内の代表形状となるベストフィット点群と他の点群との最大差分値および D_{max} を表 11 に示す。最大差分値は 1.3mm から 2.2mm, D_{max} は 3.3mm から 6.0mm であった。最後に、STL 画像にした 3 次元代表ロッド形状を図 21 に示す。

表 11. 各クラスター内の代表形状となるベストフィット点群と他の点群との最大差分値と D_{max}

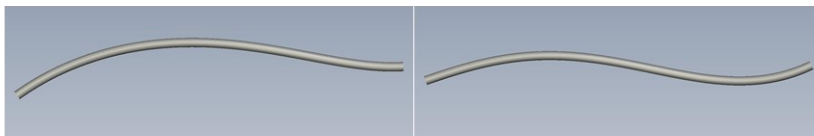
Rod length (mm)	Rod shape with single curve		Rod shape with double curve	
	Difference value (mm)	D_{max} (mm)	Difference value (mm)	D_{max} (mm)
200-230	1.6	5.5	NP	NP
230-260	1.6	3.8	2.1	6.0
260-290	1.4	4.9	1.6	5.4
290-320	1.3	3.3	1.9	4.0
320-350	1.7	3.5	1.8	5.6
350-380	NP	NP	2.2	4.8

NP means not applicable.

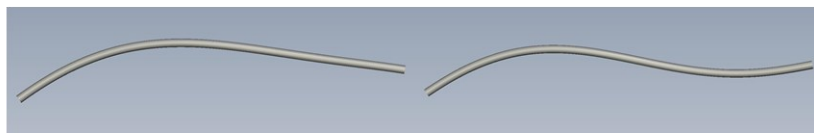
200-230mm



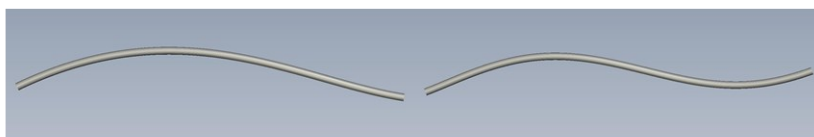
230-260mm



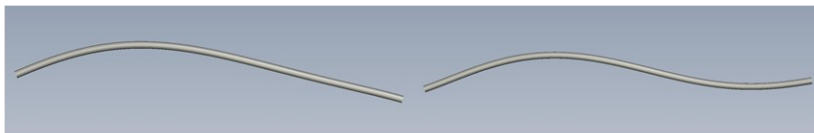
260-290mm



290-320mm



320-350mm



350-380mm

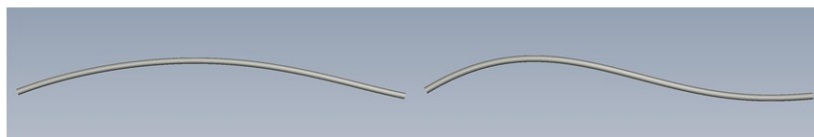


図 21. 代表ロッドの STL 画像

考 察

軟部組織や椎間関節切除によって、脊柱に可動性を持たせることは、側弯症矯正の際にロッド折損や椎体骨折を防ぐために重要であると考えられるが(Kokabu et al., 2016 ; Abe et al., 2015), ロッド折損によって、偽関節が生じるため(Dick and Bourgeault, 2001), 疲労強度を維持するために、ロッドの notch 形成を避けることも重要である。ロッド折損は応力が初めに係った位置で発生するため、形成された notch によって応力集中が起こり、疲労強度に大きな影響を及ぼす。この特性は脊柱側弯症手術では特に重要と考えられるが、側弯症手術用に notch のないプリベントロッドが存在しなかったため、術中にロッドは常に手で曲げられ notch が形成されていた(Lindsey et al., 2006)。

本研究では、胸椎 AIS の解剖学的再建に使用されたロッド形状(Sudo et al., 2018a)を、術中にトレースして解析した。差分値を 5mm で許容とした場合、ロッドの長さを考慮して、10 種類のロッド形状が導出された。差分値を 5 mm 以下で許容としなければならない場合、形状パターン数は数十パターン以上となる。このわずかな差分は、椎間関節切除術により生じる可動性のため、術後の脊柱アライメントに影響を与えないと考えられ(Sudo et al., 2018a), 形状が 10 種類であることはプリベントロッドを製造する際には適切であると考えられる。トレースされたロッドの形状は、他の人種（アジア人を除く）に比べて低身長日本人から得られたものであるが、至適ロッド形状を得るために用いられたこのアルゴリズム自体は、すべての AIS 患者に広く適用可能である。

本研究ではチタン合金ロッドの術中トレースデータを用いた。チタン合金はステンレスと比較して、非常に notch 形成による影響が大きい(Lindsey et al., 2006 ; Gore et al., 2005), チタン合金の他の材料特性、特にその高い強度重量比と磁気共鳴画像法 (MRI) の適合性は、ステンレスの代わりに使用されている一因である。コバルトクロムは、近年、脊椎再建術においてチタン合金の代わりに用いられている。この材料は MRI との適合性があり、曲げ形成したロッドの疲労強度やヤング率はチタン合金のロッドよりも大きいとされている(Lindsey et al., 2006 ; Gore et al., 2005 ; Nguyen et al., 2011)。MRI との適合性と曲げ形成したロッドの疲労強度に基づいて、プレベントロッドにはチタン合金よりコバルトクロム合金を用いたほうが適切である可能性がある(Nguyen et al., 2011)。至適ロッド形状曲線、直径、および材料と組み合わせ、notch のないプレベントロッドをインプラントメーカーから直接供給することができれば、側弯症手術に革新的な変化をもたらす可能性がある。

この研究の限界点は、胸椎 AIS 患者のロッド形状だけを分析したことにある。胸椎 AIS 患者を選択したのは胸椎後弯が減弱しており、ロッド形状が術後

の胸椎後弯に大きく影響するためである(Newton et al., 2010 ; Sudo et al., 2016b ; Kokabu et al., 2016 ; Sudo et al., 2018a). 加えて, 術者によって曲げ形成したロッド形状は胸椎 AIS 患者の矯正時に, 真っすぐ形状に戻る傾向にある(Kokabu et al., 2016 ; Cidambi et al., 2012). 矯正時にロッド形状がもとの形状にもどろうとする現象は「spring-back」と呼ばれ, 脊柱矢状面アライメントを変化させ, 結果的に臨床結果へ影響を与える可能性がある(Kokabu et al., 2016 ; Cidambi et al., 2012). しかし, ロッドの初期形状が矯正後の矢状面アライメントに影響するため, プリベントロッドは有用であり, 更に手術時間短縮により患者の負担を軽減できると考えられる. また, 至適ロッド形状を得るためのこのアルゴリズムは, 胸腰椎/腰椎 AIS 患者に対する short fusion にも適用できると考えられる.

第 五 章

特発性側弯症矯正術における椎間関節切除術の椎間 destabilization 効果

緒 言

AIS 患者は側弯のない人と比べ、胸椎後弯が減少しており、手術時には冠状面における矯正だけでなく、矢状面アライメントの改善や維持が、胸椎 AIS 患者の手術戦略において非常に重要である(Lonstein, 1994 ; Newton et al., 2010). 椎間関節切除は、胸椎後弯が減少した AIS 患者において、術後胸椎後弯形成に有用であることや(Sudo et al., 2016b), 椎間関節切除術により得られた可動性により、術中および術後のインプラント折損や spring-back 現象といわれるロッド変形を防止できることが報告されている(Kokabu et al., 2016).

第四章では、最大差分値 2.2 mm以内、ロッド間最大離れ距離 6.0mm 以内でプリベントロッド作成が可能であるとしている(Kokabu et al., 2018). 本章では、そのプリベントロッドを使用する際に必要となる脊柱可動性が椎間関節切除により獲得できるということを仮説として、椎間関節切除の椎間可動性獲得効果に関して検証した.

実験方法

デジタルフォースゲージによる実際のスクリューネックへの負荷の検証

スクリューネックへの負荷は、デジタルフォースゲージ (Extech475040, Extech Instruments Corp, MA, USA) を使用して、スクリューネックコンプレッサーまたはスクリューネックディストラクター (DePuy Synthes, Raynham, MA, USA) を通してかけらる。まず、デジタルフォースゲージの数値表示と実際のスクリューネックへの負荷との関係を検証するために、椎弓根スクリューを模した2つのポールとロードセルから構成される負荷測定器(Yamada et al., 2014)を作成した (図 22)。スクリューネックコンプレッサーおよびスクリューネックディストラクターのハンドルにデジタルフォースゲージで 10N, 20N, 30N, 40N, 50N の負荷をかけた。隣接する 2 本のスクリュー間の距離を、ポール中央の距離と見做した。負荷がポール間距離に依存しないことを確認するため、ポール間距離 15mm, 25mm, 35mm で、それぞれ 20 回測定した。

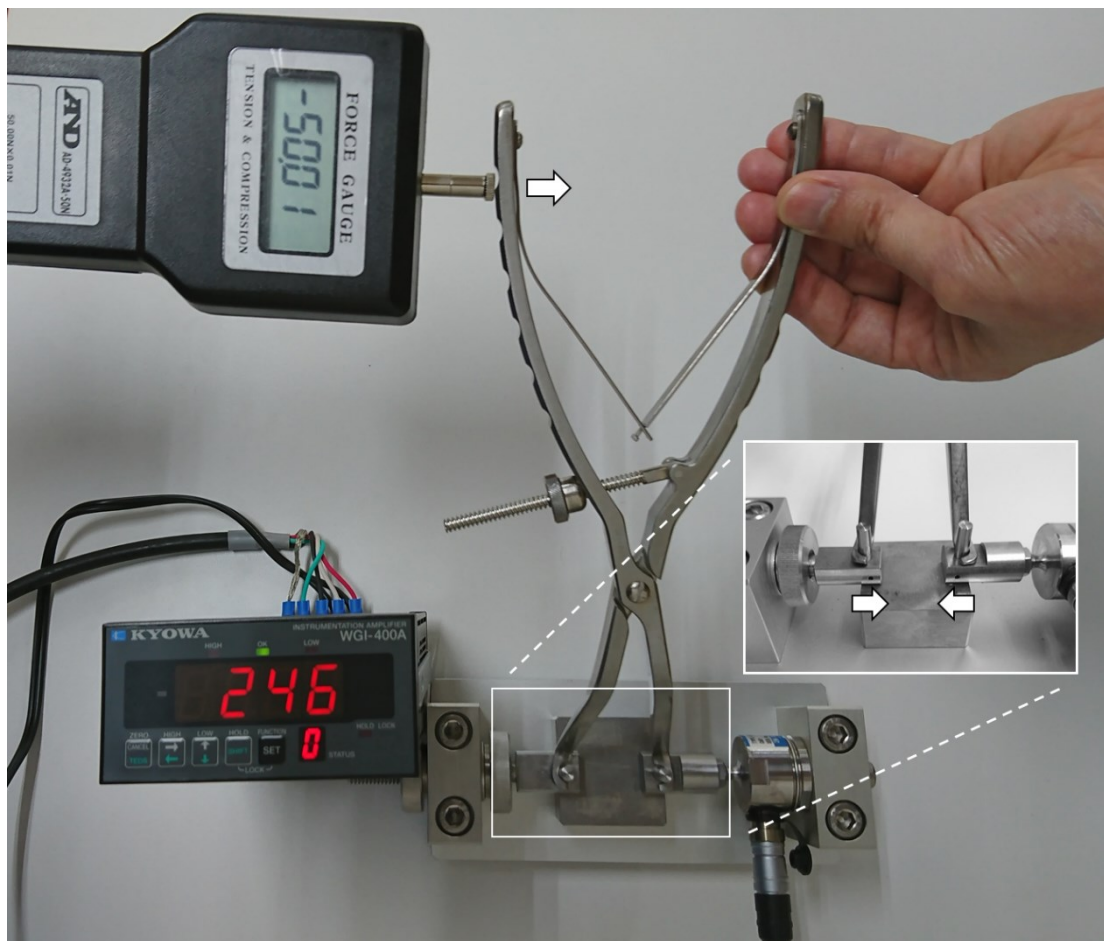


図 22. デジタルフォースゲージと実際にスクリューネックに係る負荷の検証.

椎弓根スクリューを模した 2 つのポールおよびロードセルから構成される負荷測定器を使用して、デジタルフォースゲージの数値表示と実際のスクリューネックへの負荷との関係を検証した。

対象

本研究は、研究倫理審査委員会（IRB 番号：111）から承認を得て、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施された。参加者全員からインフォームド・コンセントを取得した。2014 年 12 月から 2016 年 3 月までの間に胸椎 AIS カーブに対して後方矯正術を受けた患者 20 名（男性 1 名，女性 19 名）を評価した。対象患者は以下の 3 基準を満たすものとした；i) Lenke タイプ 1 またはタイプ 2 のカーブを有する AIS 患者，ii) 胸椎主カーブの頂椎が T9，iii) T7 から T11 までの各椎体に神経根スクリューが設置されている。胸椎 AIS 患者の胸椎カーブの頂椎で最も多いのは T9 であるという報告に基づき (Alam et al., 2013 ; Sudo et al., 2018a)，患者背景を均一化するために、頂椎が T9 に位置する患者を選択した。除外基準には、他のダブルカーブやトリプルカーブ、症候性側弯症、先天性側弯症、神経筋側弯症とした。手術時の平均年齢は 15.0 歳，Risser sign は 3.8 歳であった。

X 線検査における評価

立位全脊柱 X 線画像にて各パラメーターを測定した。術前と術後 2 週目における胸椎主カーブのコブ角，胸椎後弯角，T7-T11 カーブ角度を測定した。胸椎主カーブの終椎高位は術前 X 線画像で決め，統計比較の一貫性を保つために術後 X 線画像でも同レベルで測定した (Sudo et al., 2016b)。胸椎後弯角は T5 から T12 までの角度を測定した (Sudo et al., 2014) (Sudo et al., 2016a)。術前カーブの flexibility rate は，トラクション法に基づいて，背臥位 X 線画像を用いて評価した (Hamzaoglu et al., 2005)。

手術手技

棘上，棘間靱帯，棘突起，両側下関節突起を切除した後，神経根スクリュー (USS II Polyaxial, DePuy Synthes, Raynham, MA, USA) を挿入した。術中イメージを用いて各スクリューの設置位置を確認した後，上関節突起の先端，関節包，黄色靱帯を切除した。ロッドをスクリューヘッドに設置し，ロッドを回転することにより矯正を行った (Sudo et al., 2016b ; Kokabu et al., 2016 ; Sudo et al., 2018a ; Sudo et al., 2016a)。

椎間可動率の測定

生体内における術中測定として、隣接する2つのスクリューヘッド間の距離を圧縮力または伸延力をかけた状態で測定した。スクリューネックコンプレッサーまたはディストラクターの右ハンドルに、デジタルフォースゲージを用いて50Nの負荷をかけた(図23)。検証試験の下記結果から50Nの力を選択した。

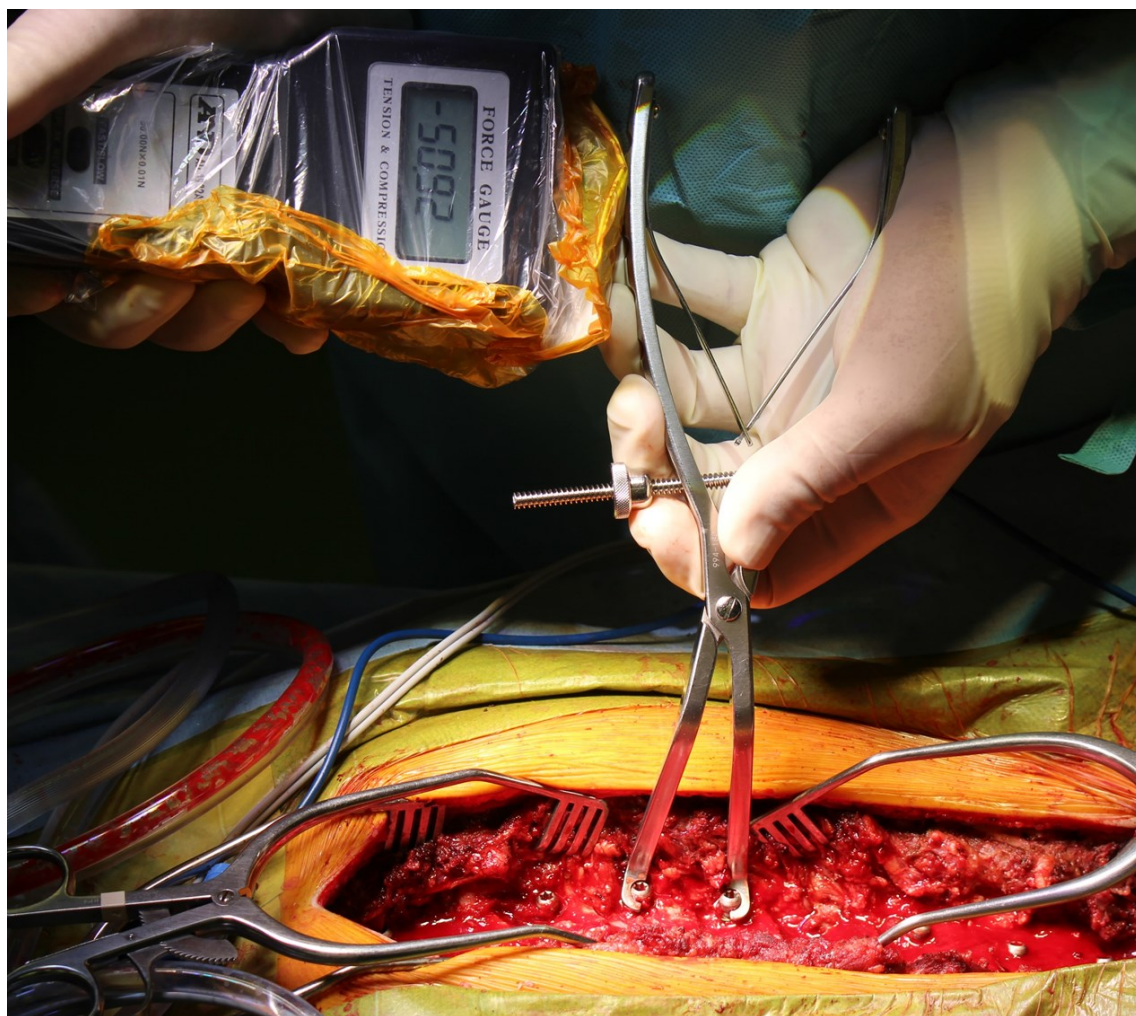


図 23. 術中コンプレッサーを通して、スクリューネックに圧縮力をかけている様子

無負荷状態における距離をD1、負荷状態における距離をD2と定義した(図24)。可動率は以下の(1)のように定義し、椎間関節切除術施行前と施行後における可動率を算出した。

$$\text{可動率} = (D2 - D1) / D1 \quad (1)$$

凹側と凸側の可動性を比較するために、凹側と凸側それぞれ可動率を算出した。椎間関節切除前後における可動率の変化量は圧縮力、伸延力ともに評価した。また、頂椎周囲の椎間（T8/T9 および T9/T10）と頂椎非周囲の椎間（T7/T8 および T11/T12）における可動率の差も評価した。

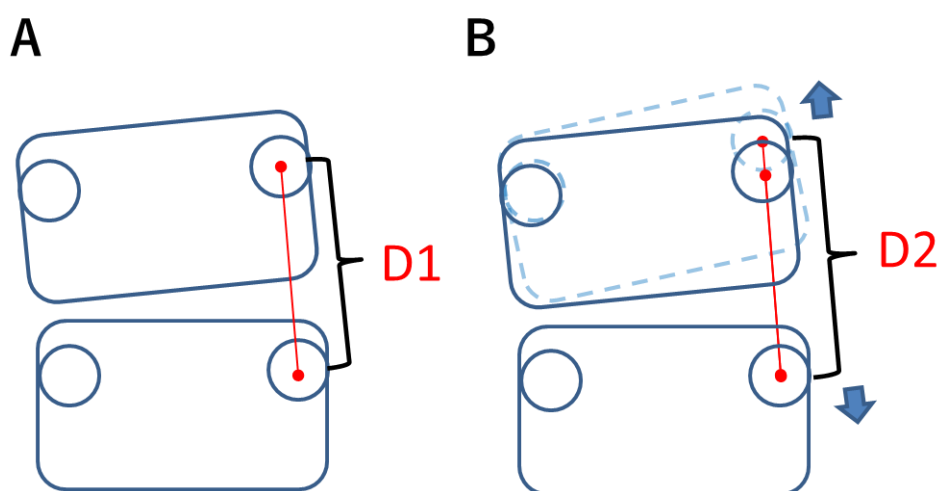


図 24. 隣接したスクリー間距離の測定

(A) D1 は無負荷の時の距離 (B) D2 は負荷をかけた時の距離

統計学的解析手法

胸椎主カーブコブ角，胸椎後弯角，椎間関節切除前後の可動率の変化に関しては対応のある t 検定を用いて評価した。凹側と凸側，頂椎周囲の椎間

（T8/9，T9/10）と非周囲の椎間（T7/8，T10/11）の可動率の変化量を比較する際には，2 標本の t 検定を用いた。可動率の変化量と術前コブ角や術前 T7 から T11 における flexibility rate との関係を評価するのには，スピアマンの相関係数を用いた。3 つのポール間距離（15mm，25mm，35mm）で係る力を比較する時には，One-way ANOVA を用いた。検証試験における再現性は，変動係数

（CV）にて評価した(Yasutaka et al., 2017)。CV は，第一章と同様に， $CV \leq 10\%$ であれば非常に良好（very good）， $10\% < CV \leq 20\%$ であれば良好（good）， $20\% < CV \leq 30\%$ であれば中等度（fair/moderate）， $CV > 30\%$ であれば不良（poor）とした(Madelin et al., 2015)。データ解析は，Windows 用統計ソフト JMP（バージョン 14 ; SAS, Inc.）で行い， $P < 0.05$ を統計的有意水準とした。

実験結果

デジタルフォースゲージによる値と実際のスクリーネックへの負荷との関係

コンプレッサーおよびディストラクターのハンドル上に 10N, 20N, 30N, 40N, 50N をかけた時のスクリーネック間に係る圧縮力または伸延力を図 25 に示す。50N の力をコンプレッサーおよびディストラクターのハンドルに加えた際には、スクリーネック間にそれぞれ、平均 245N の圧縮力と平均 214N の伸延力がかかった。3 次元有限要素法解析では、側弯症矯正時に頂椎の凹側スクリーにおいて 218N の力が係っていることが報告されており (Abe et al., 2015), 以下の生体内実験ではハンドルに 50N の力を加えることとした。

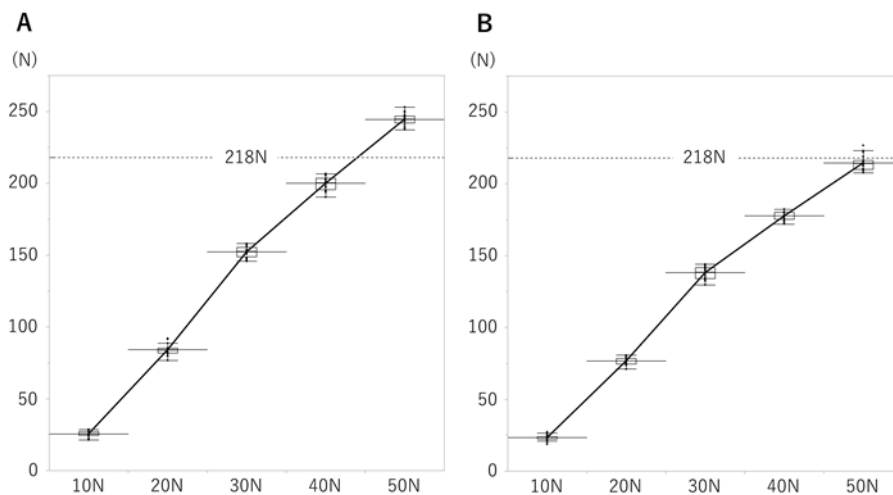


図 25. デジタルフォースゲージと実際にスクリーネックに係る負荷との関係

コンプレッサーおよびディストラクターのハンドルにデジタルフォースゲージで 10N, 20N, 30N, 40N, 50N かけた際のスクリーネックに係る負荷。(A) コンプレッサーで圧縮力をかけた時。(B) ディストラクターで伸延力をかけた時。

隣接する 2 本のスクリー間距離とスクリーネックに係る負荷の関係

ポール距離 15mm, 25mm, 35mm でハンドルに 50N の力を加えた時のスクリーネックに係る平均圧縮力および平均伸延力を表 10 に示す。平均圧縮力および平均伸延力の範囲は、それぞれ 243.9~245.5N, 213.8~215.4N であった。スクリーネックに係る圧縮力および伸延力には、3 つの距離間で有意な差はなかった ($P=0.83$, $P=0.86$)。CV の範囲は 3.0~4.5 であり、非常に良好な再現性 (very good) と考えられた (表 12)。

	Mean $\pm$ standard deviation (N)	Coefficient of variation (%)
Compressive loaded force		
15 mm	245.5 $\pm$ 7.4	3.0
25 mm	244.4 $\pm$ 8.7	3.6
35 mm	243.9 $\pm$ 8.3	3.4
Distractive loaded force		
15 mm	215.4 $\pm$ 8.7	4.0
25 mm	213.8 $\pm$ 9.5	4.5
35 mm	214.3 $\pm$ 8.6	4.0

表 12. ポール間 15 mm, 25 mm, 35 mmにおいて, ハンドルに 50N をかけた際のスクリュウネックへの負荷

生体内における力の測定

術前の胸椎主カーブコブ角の平均値は 55.7°であり, 術後 12.3°へと有意に改善していた ($P < 0.01$). 術前の平均胸椎後弯角は 14.9°であり, 術後 25.5°へと有意に改善した ($P < 0.01$). T7-T11 における術前の平均 flexibility rate は 40.2 $\pm$ 2.5%であった.

隣接するスクリュウ間の平均距離は 25.4 $\pm$ 3.7mm (範囲: 14~36mm) であった. 椎間関節切除術前後の可動率の変化を表 13 に示す. スクリュー間に圧縮力をかけた際の可動率は椎間関節切除術後に全ての椎間で有意に低下していた. 逆に, スクリュー間に伸延力をかけた際の可動率は, 多椎間椎間関節切除術後にすべての椎間で有意に上昇した. また, 凹面側では, 圧縮力による可動率の平均変化量は-5.7%, 伸延力による可動率の平均変化量は 4.7%であった. 凸側では, 圧縮力による可動率の平均変化量は-3.6%, 伸延力による可動率の平均変化量は 3.5%であった. 可動率変化量の絶対値は圧縮力, 伸延力ともに凸側に比べて凹側の方が有意に高くなっていた (圧縮力: $P < 0.01$, 伸延力: $P = 0.046$). また, 頂椎周囲の椎間と頂椎非周囲の椎間の間で, 可動率の変化量に有意な差はみられなかった (表 14). 可動率の平均変化量と術前のコブ角または T7-T11 における術前 flexibility rate との間には有意な相関関係はなかった (表 15).

表 13. 椎間関節切除前後における各椎間の可動率

	Concave side						Convex side					
	Compressive loaded force			Distraction loaded force			Compressive loaded force			Distraction loaded force		
	Before	After	P value	Before	After	P value	Before	After	P value	Before	After	P value
T7/8 (%)	-3.1 ± 3.6	-8.8 ± 2.0	< 0.01	3.5 ± 3.6	7.8 ± 3.7	< 0.01	-2.7 ± 2.0	-6.4 ± 2.0	< 0.01	1.9 ± 1.4	5.2 ± 1.2	< 0.01
T8/9 (%)	-2.7 ± 2.1	-8.5 ± 2.4	< 0.01	3.2 ± 1.6	8.0 ± 2.3	< 0.01	-2.8 ± 1.9	-6.3 ± 2.4	< 0.01	1.7 ± 1.9	5.5 ± 1.9	< 0.01
T9/10 (%)	-3.4 ± 2.5	-9.6 ± 2.3	< 0.01	3.3 ± 1.8	7.6 ± 3.0	< 0.01	-3.3 ± 2.4	-7.1 ± 2.3	< 0.01	1.6 ± 1.6	5.7 ± 2.1	< 0.01
T10/11 (%)	-2.8 ± 1.6	-7.8 ± 2.7	< 0.01	3.2 ± 1.4	6.9 ± 1.9	< 0.01	-2.8 ± 1.6	-6.9 ± 2.7	< 0.01	2.0 ± 1.4	5.0 ± 1.9	< 0.01
Total (%)	-3.0 ± 1.8	-8.6 ± 3.3	< 0.01	3.3 ± 1.6	7.6 ± 1.8	< 0.01	-3.1 ± 1.7	-6.7 ± 1.9	< 0.01	1.8 ± 1.0	5.4 ± 1.1	< 0.01

表 14. 頂椎周囲の椎間と頂椎非周囲の椎間の可動率の平均変化量

	Apex segments	Non-apex segments	P value
Compressive loaded force			
Concave side (%)	-6.0 ± 0.6	-5.3 ± 0.6	0.40
Convex side (%)	-3.6 ± 0.4	-3.6 ± 0.4	0.96
Distraction loaded force			
Concave side (%)	4.5 ± 0.4	4.0 ± 0.42	0.34
Convex side (%)	3.9 ± 0.3	3.1 ± 0.3	0.07

表 15. 可動率の平均変化量と術前のコブ角または術前 flexibility rate (T7-T11)の相関関係

	Concave side				Convex side			
	Compressive loaded force		Distraction loaded force		Compressive loaded force		Distraction loaded force	
	rs	P value	rs	P value	rs	P value	rs	P value
Preoperative Cobb angle	0.106	0.66	-0.010	0.97	-0.006	0.98	-0.039	0.87
Preoperative curve flexibility	0.113	0.64	0.388	0.09	0.122	0.61	-0.212	0.37

考 察

椎間関節切除術によって得られた脊柱可動性が AIS 手術の矯正率を向上させるかどうかは、まだ議論の余地がある。Samdani ら(Samdani et al., 2015)は、矯正手術を受けた Lenke 1A と 1B の患者で、椎間関節切除術を行うことによりコブ角および術後胸椎後弯が有意に改善されており、変形の大きい症例に対しても矯正率向上が得られたことを報告している。逆に、Halanski ら(Halanski and Cassidy, 2013)は、胸椎 AIS の矯正手術において、椎間関節切除術と下関節突起のみの切除術との間に、冠状面における矯正率に有意な差がないことを報告している。しかし、Halanski ら(Halanski and Cassidy, 2013)は、極端に硬いカーブを持つ症例などでは、椎間関節切除術が矯正率向上に有用であることを示唆している。

今回の研究では、各椎間の可動率の絶対値は、圧縮力、伸延力ともに、椎間関節切除術後に有意に増加したが、椎間関節切除術前後の可動率の変化量と術前の胸椎主カーブコブ角あるいは術前の flexibility rate との間には有意な相関関係は見られなかった。これらの結果は、椎間関節切除術が術前カーブの大きさや柔軟性とは無関係に、生体内において脊柱可動性を増加させることを示唆している。また、可動性率の変化量は凸側よりも凹側の方が有意に大きく、椎間関節切除術が凸側よりも凹側の方に、より大きな可動性増加の効果を及ぼすことも示唆している。Kokabu ら(Kokabu et al., 2016)は、胸椎 AIS 患者を対象に、椎間関節切除術が矯正時に起こるロッド形状変化に及ぼす影響を評価した。ロッドの変形は凸側よりも凹側の方が大きく、椎間関節切除術には、術後胸椎後弯減少につながる凹側のロッド形状変化を減少させる効果があるとしており(Kokabu et al., 2016)、今回の結果を支持するものと考えられる。

この研究では、ハンドルにかかる負荷を 50N とし、その結果、平均 245N の圧縮力と平均 214N の伸延力がスクリューネック間に係っていた。これらの力は、胸椎 AIS の矯正手術における頂椎に係る力と同等である(Abe et al., 2015)。Pankowski ら(Pankowski et al., 2019)は、10 体の若いカダバーを使用して、スクリュー挿入後の胸椎において、回転運動によるトルク強度を評価した。彼らの報告によると、骨折（椎弓根骨折など）までの平均トルクは $73 \pm 5.5 \text{ Nm}$ （範囲：51～116Nm）であり、またロッドは椎体の中心部（回転軸）から 47mm～51mm の距離に位置していた。このことは、骨折の瞬間にスクリューネックにかかる負荷は 998N 以上であったことを示している(Pankowski et al., 2019)。先行研究(Abe et al., 2015) (Pankowski et al., 2019)に基づき、矯正時と同等で、骨折を起こさない負荷として、50N のハンドルへの負荷は適切であると考えられ

た．実際に今回の研究では，椎弓根スクリューの緩みや椎弓根の骨折は起きていなかった．

我々の研究にはいくつかの限界がある．第一に，4つの椎間のみで椎間関節切除術の効果が評価されている点である．今後の研究では，より多くの椎間で評価すべきと考えられる．第二に，回転方向における脊柱可動性が評価されていない点である．今回の結果を，より臨床に適用するためには，複数の異なる条件で脊柱可動性の評価をすべきであると考えられる．

結 論

- 3D デプスセンサーで撮影した背表面画像において、非対称性を認識して、迅速に特発性側弯症を検出するシステムを開発した。
- このシステムは背面を撮影し、数秒で背部の対称性を評価することができていた。
- このシステムは専門的な知識を必要とせず、客観的に特発性側弯症の評価ができると考えられる。
- 相関係数は 0.8 を超えており、本システムは過去の検診機器に代わり、活用されうることが示された。
- このシステムにより、健常者や軽度の特発性側弯症患者への不要な X 線被爆を防ぎ、学校検診で見逃されていた中等度以上の特発性側弯症検出に有用である可能性が示唆された。
- 開発したシステムに回帰型畳み込みニューラルネットワークを組み込むことで、更に思春期特発性側弯症のコブ角予測精度が向上していた。
- 学校検診における有用性を証明するために、更に学校検診における大規模臨床試験を予定している。
- 胸椎思春期特発性側弯症に対して、解剖学的な脊椎再建を行うための至適ロッド形状を同定した。
- 長さを考慮して、10 種類のロッド形状が導出された。
- プリベントロッドにより、ロッド折損のリスクだけでなく、患者の負担も軽減することができると考えられた。
- 今後は特発性側弯症の胸腰椎/腰椎カーブや成人脊柱変形のロッド形状も解析し、それらのプリベントロッドも開発予定である。
- 椎間関節切除術が脊柱可動性に及ぼす影響を *in vitro* または *in vivo* で調査し

た生体力学研究はほとんど行われていなかった。

- 椎間関節切除術後に、圧縮力および伸延力による脊柱可動性が有意に増加していた。
- 生体力学的観点から、椎間関節切除術は脊柱可動性を増大させ、特発性側弯症後方矯正手術の矯正率を向上させる可能性が示唆された。
- 椎間関節切除により、解剖学的脊柱再建のためのプリベントロッド使用に必要な脊柱可動性を獲得できることが示唆された。

謝 辞

この研究は、Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) 18he1302026h0003 からの助成を受けたものである。

本論文は、筆者が北海道大学大学院医学研究院専門医学系部門機能再生医学分野整形外科学教室博士課程在学中に行った研究をまとめたものです。本研究に関して、ご指導ご鞭撻を頂きました整形外科学教室岩崎倫政教授を始め、教室の諸先生に深謝致します。

本研究を行うにあたり、情報工学的解析手法のご指導やプログラミングをして頂いた北海道大学大学院情報科学研究科システム情報科学専攻デジタル幾何処理工学研究室の金井理教授に深く感謝申し上げます。

最後に、これまでの研究課程において直接のご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院脊椎・脊髄先端医学分野の須藤英毅特任准教授、えにわ病院の指導教官の安倍雄一郎先生に心よりの感謝を申し上げます。

利 益 相 反

本研究では，利益相反関係にある企業，組織等はありません．

引用文献

Abe, Y., Ito, M., Abumi, K., Sudo, H., Salmingo, R., and Tadano, S. (2015). Scoliosis corrective force estimation from the implanted rod deformation using 3D-FEM analysis. *Scoliosis*. 10, S2.

Alam, M., Newton, P.O., Yaszay, B., and Bastrom, T.P. (2013). Are Thoracic Curves With a Low Apex (T11 or T11/T12) Really Thoracic Curves? *Spine Deform*. 1, 139-143.

Alexa, M., Behr, J., Cohen-Or, D., Fleishman, S., Levin, D., and Silva, C.T. (2003). Computing and rendering point set surfaces. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*. 9, 3-15.

Besl, P.J., McKay, H.D., (1992). A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell*. 14, 239– 235.

Ceschin, R., Zahner, A., Reynolds, W., Gaesser, J., Zuccoli, G., Lo, C.W., Gopalakrishnan, V., and Panigrahy, A. (2018). A computational framework for the detection of subcortical brain dysmaturity in neonatal MRI using 3D Convolutional Neural Networks. *Neuroimage*. 178, 183-197.

Chen, Y. & Medioni, G. (1991). Object modeling by registration of multiple range images. *IEEE International Conference on Robotics and Automation*. 2724–2729

Choi, R., Watanabe, K., Fujita, N., Ogura, Y., Matsumoto, M., Demura, S., Kotani, T., Wada, K., Miyazaki, M., Shigematsu, H., *et al.* (2017). CNN-based Spine and Cobb Angle Estimator Using Moire Images. *IEEE Trans. on Image Electronics and Visual Computing*. 5, 135–144.

Choi, R., Watanabe, K., Jinguji, H., Fujita, N., Ogura, Y., Demura, S., Kotani, T., Wada, K., Miyazaki, M., Shigematsu, H., *et al.* (2018). Measurement of Vertebral Rotation from Moire Image for Screening of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *IEEE Trans. on Image Electronics and Visual Computing*. 6, 56–64.

Chowanska, J., Kotwicki, T., Rosadzinski, K., and Sliwinski, Z. (2012). School screening for scoliosis: can surface topography replace examination with scoliometer? *Scoliosis*. 7, 9.

Cidambi, K.R., Glaser, D.A., Bastrom, T.P., Nunn, T.N., Ono, T., and Newton, P.O. (2012). Postoperative changes in spinal rod contour in adolescent idiopathic scoliosis: an *in vivo* deformation study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 37, 1566-1572.

Daruwalla, J.S., and Balasubramaniam, P. (1985). Moiré topography in scoliosis. Its accuracy in detecting the site and size of the curve. *J. Bone Joint Surg. Br.* 67, 211-213.

Deepak, S., and Ameer, P.M. (2019). Brain tumor classification using deep CNN features via transfer learning. *Comput. Biol. Med.* 111, 103345.

Dick, J.C., and Bourgeault, C.A. (2001). Notch sensitivity of titanium alloy, commercially pure titanium, and stainless steel spinal implants. *Spine (Phila Pa 1976)*. 26, 1668-1672.

Diederik, P.K, and Jimmy, L.B. (2015). Adam: A method for stochastic optimization. <https://arxiv.org/pdf/1412.6980v8.pdf>. Accessed 13 June 2020.

Doody, M.M., Lonstein, J.E., Stovall, M., Hacker, D.G., Luckyanov, N., and Land, C.E. (2000). Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 25, 2052-2063.

Fong, D.Y., Cheung, K.M., Wong, Y.W., Wan, Y.Y., Lee, C.F., Lam, T.P., Cheng, J.C., Ng, B.K., and Luk, K.D. (2015). A population-based cohort study of 394,401 children followed for 10 years exhibits sustained effectiveness of scoliosis screening. *Spine J.* 15, 825-833.

Fong, D.Y., Lee, C.F., Cheung, K.M., Cheng, J.C., Ng, B.K., Lam, T.P., Mak, K.H., Yip, P.S., and Luk, K.D. (2010). A meta-analysis of the clinical effectiveness of school scoliosis screening. *Spine (Phila Pa 1976)*. 35, 1061-1071.

Gore, D., Frazer, R.Q., Kovarik, R.E., and Yepes, J.E. (2005). Vitallium. J. Long Term Eff. Med. Implants. 15, 673-686.

- Grivas, T.B., Vasiliadis, E.S., Mihas, C., Triantafyllopoulos, G., and Kaspiris, A. (2008a). Trunk asymmetry in juveniles. *Scoliosis* 3, 13.
- Grivas, T.B., Vasiliadis, E.S., and O'Brien J, P. (2008b). Suggestions for improvement of school screening for idiopathic scoliosis. *Stud. Health Technol. Inform.* 140, 245-248.
- Grivas, T.B., Vasiliadis, E.S., and O'Brien, J.P. (2008c). How to improve the effectiveness of school screening for idiopathic scoliosis. *Stud. Health Technol. Inform.* 135, 115-121.
- Halanski, M.A., and Cassidy, J.A. (2013). Do multilevel Ponte osteotomies in thoracic idiopathic scoliosis surgery improve curve correction and restore thoracic kyphosis? *J. Spinal Disord. Tech.* 26, 252-255.
- Hamzaoglu, A., Talu, U., Tezer, M., Mirzanli, C., Domanic, U., and Goksan, S.B. (2005). Assessment of curve flexibility in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 30, 1637-1642.
- Hasegawa, K., Okamoto, M., Hatsushikano, S., Shimoda, H., Ono, M., Homma, T., and Watanabe, K. (2017). Standing sagittal alignment of the whole axial skeleton with reference to the gravity line in humans. *J. Anat.* 230, 619-630.
- Hines, T., Roland, S., Nguyen, D., Kennard, B., Richard, H., Hughes, C.W., McClintock, S.M., Ramo, B., and Herring, T. (2015). School Scoliosis Screenings: Family Experiences and Potential Anxiety After Orthopaedic Referral. *Spine (Phila Pa 1976)*. 40, E1135-1143.
- Hosmer, D.W., and Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression*. Hoboken. (NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.)
- Hresko, M.T. (2013). Clinical practice. Idiopathic scoliosis in adolescents. *N. Engl. J. Med.* 368, 834-841.
- Hresko, M.T., Talwalkar, V., and Schwend, R. (2016). Early Detection of Idiopathic Scoliosis in Adolescents. *J. Bone Joint Surg. Am.* 98, e67.

- Jiao, S., Gao, Y., Feng, J., Lei, T., and Yuan, X. (2020). Does deep learning always outperform simple linear regression in optical imaging? *Opt Express* 28, 3717-3731.
- Johnson, S.C. (1967). Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika* 32, 241-254.
- Kautzky, A., Vanicek, T., Philippe, C., Kranz, G.S., Wadsak, W., Mitterhauser, M., Hartmann, A., Hahn, A., Hacker, M., Rujescu, D., et al. (2020). Machine learning classification of ADHD and HC by multimodal serotonergic data. *Transl. Psychiatry*. 10, 104.
- Knott, P., Mardjetko, S., Nance, D., and Dunn, M. (2006). Electromagnetic topographical technique of curve evaluation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 31, E911-915; discussion E916.
- Kokabu, T., Kanai, S., Abe, Y., Iwasaki, N., and Sudo, H. (2018). Identification of optimized rod shapes to guide anatomical spinal reconstruction for adolescent thoracic idiopathic scoliosis. *J. Orthop. Res.* 36, 3219-3224.
- Kokabu, T., Kawakami, N., Uno, K., Kotani, T., Suzuki, T., Abe, Y., Maeda, K., Inage, F., Ito, Y.M., Iwasaki, N., et al. (2019). Three-dimensional depth sensor imaging to identify adolescent idiopathic scoliosis: a prospective multicenter cohort study. *Sci. Rep.* 9, 9678.
- Kokabu, T., Sudo, H., Abe, Y., Ito, M., Ito, Y.M., and Iwasaki, N. (2016). Effects of Multilevel Facetectomy and Screw Density on Postoperative Changes in Spinal Rod Contour in Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery. *PLoS One*. 11, e0161906.
- Komeili, A., Westover, L., Parent, E.C., El-Rich, M., and Adeeb, S. (2015a). Correlation Between a Novel Surface Topography Asymmetry Analysis and Radiographic Data in Scoliosis. *Spine Deform.* 3, 303-311.
- Komeili, A., Westover, L., Parent, E.C., El-Rich, M., and Adeeb, S. (2015b). Monitoring for idiopathic scoliosis curve progression using surface topography asymmetry analysis of the torso in adolescents. *Spine J.* 15, 743-751.
- Komeili, A., Westover, L.M., Parent, E.C., Moreau, M., El-Rich, M., and Adeeb, S. (2014). Surface topography asymmetry maps categorizing external deformity

in scoliosis. *Spine J.* 14, 973-983.e972.

Koo, T.K., and Li, M.Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* 15, 155-163.

Kotwicki, T., Kinel, E., Stryla, W., and Szulc, A. (2007). Discrepancy in clinical versus radiological parameters describing deformity due to brace treatment for moderate idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2, 18.

Labelle, H., Richards, S.B., De Kleuver, M., Grivas, T.B., Luk, K.D., Wong, H.K., Thometz, J., Beauséjour, M., Turgeon, I., and Fong, D.Y. (2013). Screening for adolescent idiopathic scoliosis: an information statement by the scoliosis research society international task force. *Scoliosis.* 8, 17.

Lee, S.H., Han, P., Hales, R., Voong, K.R., Noro, K., Sugiyama, S., Haller, J.W., McNutt, T., and Lee, J. (2020). Multi-view radiomics and dosiomics analysis with machine learning for predicting acute-phase weight loss in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 65, 195015.

Lindsey, C., Deviren, V., Xu, Z., Yeh, R.F., and Puttlitz, C.M. (2006). The effects of rod contouring on spinal construct fatigue strength. *Spine (Phila Pa 1976).* 31, 1680-1687.

Little, D.G., Song, K.M., Katz, D., and Herring, J.A. (2000). Relationship of peak height velocity to other maturity indicators in idiopathic scoliosis in girls. *J. Bone Joint Surg. Am.* 82, 685-693.

Lonstein, J.E. (1994). Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet* 344, 1407-1412.

Madelin, G., Babb, J., Xia, D., and Regatte, R.R. (2015). Repeatability of quantitative sodium magnetic resonance imaging for estimating pseudo-intracellular sodium concentration and pseudo-extracellular volume fraction in brain at 3 T. *PLoS One.* 10, e0118692.

Maki, S., Furuya, T., Horikoshi, T., Yokota, H., Mori, Y., Ota, J., Kawasaki, Y., Miyamoto, T., Norimoto, M., Okimatsu, S., *et al.* (2020). A Deep Convolutional Neural Network With Performance Comparable to Radiologists for Differentiating Between Spinal Schwannoma and Meningioma. *Spine (Phila Pa 1976).* 45, 694-700.

- Mannen, E.M., Arnold, P.M., Anderson, J.T., and Friis, E.A. (2017). Influence of Sequential Ponte Osteotomies on the Human Thoracic Spine With a Rib Cage. *Spine Deform.* 5, 91-96.
- Newton, P.O., Yaszay, B., Upasani, V.V., Pawelek, J.B., Bastrom, T.P., Lenke, L.G., Lowe, T., Crawford, A., Betz, R., and Lonner, B. (2010). Preservation of thoracic kyphosis is critical to maintain lumbar lordosis in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 35, 1365-1370.
- Nguyen, T.Q., Buckley, J.M., Ames, C., and Deviren, V. (2011). The fatigue life of contoured cobalt chrome posterior spinal fusion rods. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* 225, 194-198.
- Oda, I., Abumi, K., Cunningham, B.W., Kaneda, K., and McAfee, P.C. (2002). An *in vitro* human cadaveric study investigating the biomechanical properties of the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 27, E64-70.
- Pankowski, R., Roclawski, M., Ceynowa, M., Mazurek, T., Ciupik, L., and Kierzkowska, A. (2019). Cadaveric biomechanical testing of torque - to - failure magnitude of Bilateral Apical Vertebral Derotation maneuver in the thoracic spine. *PLoS One*. 14, e0221494.
- Patias, P., Grivas, T.B., Kaspiris, A., Aggouris, C., and Drakoutos, E. (2010). A review of the trunk surface metrics used as Scoliosis and other deformities evaluation indices. *Scoliosis* 5, 12.
- Rabbani, T.A., Heuvel, F.A., and Vosselman, G. (2006). Segmentation of point clouds using smoothness constraints. *Proc. ISPRS Commission V. Symp.* 35:248–253.
- Rogala, E.J., Drummond, D.S., and Gurr, J. (1978). Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 60, 173-176.
- Salmingo, R.A., Tadano, S., Abe, Y., and Ito, M. (2014). Influence of implant rod curvature on sagittal correction of scoliosis deformity. *Spine J.* 14, 1432-1439.

Samdani, A.F., Bennett, J.T., Singla, A.R., Marks, M.C., Pahys, J.M., Lonner, B.S., Miyanji, F., Shah, S.A., Shufflebarger, H.L., Newton, P.O., *et al.* (2015). Do Ponte Osteotomies Enhance Correction in Adolescent Idiopathic Scoliosis? An Analysis of 191 Lenke 1A and 1B Curves. *Spine Deform.* 3, 483-488.

Sangiorgio, S.N., Borkowski, S.L., Bowen, R.E., Scaduto, A.A., Frost, N.L., and Ebramzadeh, E. (2013). Quantification of Increase in Three-dimensional Spine Flexibility Following Sequential Ponte Osteotomies in a Cadaveric Model. *Spine Deform.* 1, 171-178.

Sapkas, G., Papagelopoulos, P.J., Kateros, K., Koundis, G.L., Boscainos, P.J., Koukou, U.I., and Katonis, P. (2003). Prediction of Cobb angle in idiopathic adolescent scoliosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 32-39.

Seki, S., Yahara, Y., Makino, H., Kawaguchi, Y., and Kimura, T. (2018). Selection of posterior spinal osteotomies for more effective periapical segmental vertebral derotation in adolescent idiopathic scoliosis-An in vivo comparative analysis between Ponte osteotomy and inferior facetectomy alone. *J. Orthop. Sci.* 23, 488-494.

Sharma, S., Londono, D., Eckalbar, W.L., Gao, X., Zhang, D., Mauldin, K., Kou, I., Takahashi, A., Matsumoto, M., Kamiya, N., *et al.* (2015). A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females. *Nat. Commun.* 6, 6452.

Sudo, H., Abe, Y., Abumi, K., Iwasaki, N., and Ito, M. (2016a). Surgical treatment of double thoracic adolescent idiopathic scoliosis with a rigid proximal thoracic curve. *Eur. Spine J.* 25, 569-577.

Sudo, H., Abe, Y., Kokabu, T., Ito, M., Abumi, K., Ito, Y.M., and Iwasaki, N. (2016b). Correlation analysis between change in thoracic kyphosis and multilevel facetectomy and screw density in main thoracic adolescent idiopathic scoliosis surgery. *Spine J.* 16, 1049-1054.

Sudo, H., Abe, Y., Kokabu, T., Kuroki, K., Iwata, A., and Iwasaki, N. (2018a). Impact of Multilevel Facetectomy and Rod Curvature on Anatomical Spinal Reconstruction in Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 43, E1135-e1142.

Sudo, H., Ito, M., Abe, Y., Abumi, K., Takahata, M., Nagahama, K., Hiratsuka, S., Kuroki, K., and Iwasaki, N. (2014). Surgical treatment of Lenke 1 thoracic adolescent idiopathic scoliosis with maintenance of kyphosis using the simultaneous double-rod rotation technique. *Spine (Phila Pa 1976)*. 39, 1163-1169.

Sudo, H., Kokabu, T., Abe, Y., Iwata, A., Yamada, K., Ito, Y.M., Iwasaki, N., and Kanai, S. (2018b). Automated noninvasive detection of idiopathic scoliosis in children and adolescents: A principle validation study. *Sci. Rep.* 8, 17714.

Ueno, M., Takaso, M., Nakazawa, T., Imura, T., Saito, W., Shintani, R., Uchida, K., Fukuda, M., Takahashi, K., Ohtori, S., *et al.* (2011). A 5-year epidemiological study on the prevalence rate of idiopathic scoliosis in Tokyo: school screening of more than 250,000 children. *J. Orthop. Sci.* 16, 1-6.

United States Preventive Services Task Force. (2004). Screening for Idiopathic Scoliosis in Adolescents: Recommendation statement. United States Preventive Services Task Force, <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/scoliosis/scoliors.pdf> Accessed May 9, 2017

Watanabe, K., Aoki, Y., and Matsumoto, M. (2019). An Application of Artificial Intelligence to Diagnostic Imaging of Spine Disease: Estimating Spinal Alignment From Moiré Images. *Neurospine*. 16, 697-702.

Weinstein, S.L., Dolan, L.A., Wright, J.G., and Dobbs, M.B. (2013). Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N. Engl. J. Med.* 369, 1512-1521.

Yamada, K., Sudo, H., Iwasaki, K., Sasaki, N., Higashi, H., Kameda, Y., Ito, M., Takahata, M., Abumi, K., Minami, A., *et al.* (2014). Caspase 3 silencing inhibits biomechanical overload-induced intervertebral disk degeneration. *Am. J. Pathol.* 184, 753-764.

Yamashita, R., Nishio, M., Do, R.K.G., and Togashi, K. (2018). Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights Imaging*. 9, 611-629.

Yang, J., Zhang, K., Fan, H., Huang, Z., Xiang, Y., Yang, J., He, L., Zhang, L., Yang, Y., Li, R., *et al.* (2019). Development and validation of deep learning algorithms for

scoliosis screening using back images. *Commun. Biol.* 2, 390.

Yasutaka, T., Naka, A., Sakanakura, H., Kurosawa, A., Inui, T., Takeo, M., Inoba, S., Watanabe, Y., Fujikawa, T., Miura, T., *et al.* (2017). Reproducibility of up-flow column percolation tests for contaminated soils. *PLoS One*. 12, e0178979.

Yin, J., Samawi, H., and Linder, D. (2016). Improved nonparametric estimation of the optimal diagnostic cut-off point associated with the Youden index under different sampling schemes. *Biom. J.* 58, 915-934.

Zheng, R., Young, M., Hill, D., Le, L.H., Hedden, D., Moreau, M., Mahood, J., Southon, S., and Lou, E. (2016a). Improvement on the Accuracy and Reliability of Ultrasound Coronal Curvature Measurement on Adolescent Idiopathic Scoliosis With the Aid of Previous Radiographs. *Spine (Phila Pa 1976)*. 41, 404-411.

Zheng, Y.P., Lee, T.T., Lai, K.K., Yip, B.H., Zhou, G.Q., Jiang, W.W., Cheung, J.C., Wong, M.S., Ng, B.K., Cheng, J.C., *et al.* (2016b). A reliability and validity study for Scolioscan: a radiation-free scoliosis assessment system using 3D ultrasound imaging. *Scoliosis Spinal Disord.* 11, 13.

Zou, J., Huss, M., Abid, A., Mohammadi, P., Torkamani, A., and Telenti, A. (2019). A primer on deep learning in genomics. *Nat. Genet.* 51, 12-18.