



Title	腰椎変性疾患における新規治療と診断技術の開発〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	鈴木, 久崇
Description	配架番号 : 2908
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16416号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95409
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SUZUKI_Hisataka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鈴木 久崇

学 位 論 文 題 名

腰椎変性疾患における新規治療と診断技術の開発
(Novel therapeutic and diagnostic techniques in lumbar degenerative diseases)

【背景と目的】

脊柱は体幹を支える主要な器官であり、椎体や椎間板、筋肉、神経組織などで構成されている。腰部脊柱管狭窄症に代表される腰椎変性疾患により慢性腰痛や下肢神経症状を来し、健康的な日常生活を大きく損なうだけでなく寿命の短縮とも関連があるといわれている。そのため、急速に高齢化が進む社会において腰椎変性疾患に対する診断、治療戦略の重要性が高まっている。そこで、本研究では腰椎変性疾患における新規治療法の開発をテーマに1つ目の研究を行った。さらに、テーマ①を通して「これまでより簡便な手法・技術により革新的な診療へとつなげる」という着想を得たことから、腰椎変性疾患に対する新規診断技術の開発をテーマ②として研究を行った。

テーマ①：椎間板変性は慢性腰痛の主要な原因の一つであるが、既存の治療法は椎間板変性に直接アプローチするものではなく、根治的な治療法は開発されていない。骨髄由来間葉系幹細胞（Bone marrow mesenchymal stem cell; BMSC）は椎間板変性を抑制する可能性が指摘されており、新規治療法のキーとなることが予想されている。また、これまでに我々が開発した高純度硬化性アルギン酸（Ultra-purified alginate; UPAL）ゲルは外科的に椎間板へ埋植することで椎間板組織修復能と疼痛緩和効果をもつことが示されている。一方で、ゲル化させない UPAL の局所投与に関する知見はない。そこで、ゲル化させない UPAL と高純度で高性能の BMSC である REC（Rapid expansion clone）の混合液を椎間板内へ局所投与することで椎間板組織や疼痛関連行動に与える影響を明らかにすることを目的にテーマ①として本研究を実施した。

テーマ②：腰部脊柱管狭窄症は腰椎変性疾患の中で最も多い疾患であり、プライマリケア医や脊椎を専門としない整形外科クリニックを初診することがほとんどである。診断には MRI（Magnetic Resonance Imaging）が有用だが、施設に MRI がなかったり、読影が難しかったりする場合もある。さらに、進行性の神経障害を呈する場合には、回復が困難となることが危惧されるため早期の手術が必要となる。しかし、専門医へ紹介するタイミングの判断が難しく、時に紹介・治療が遅れてしまう状況に遭遇する。腰椎単純 X 線写真であればほとんどの医療機関で撮影可能であり、画像診断と相性の良い深層学習を用いることで自動診断ができる可能性がある。この課題を解決するため、腰椎単純 X 線写真から手術を要する腰部脊柱管狭窄症を自動診断する深層学習アルゴリズムを開発することをテーマ②として本研究を実施した。

【材料と方法】

テーマ①：ラット尾椎椎間板穿刺モデルを用いて、皮切のみの sham 群、穿刺のみの punch 群、UPAL を投与した UPAL 群ならびに REC と UPAL の混合液を投与した REC+UPAL 群を作成した（各時点、各群の椎間板 $n = 6$ ）。投与 1、7、28 日後に炎症性サイトカイン $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 と神経成長因子受容体 TrkA に対する免疫組織化学染色を実施し、髄核と線維輪における陽性細胞率を算定した。また、投与 28 日後に椎

間板の組織学的評価を行った。さらに、疼痛関連行動分析として Hargreaves test, von-Frey test, Tail flick test を実施した(各時点、各群 n=6)。

テーマ②: 単一施設で腰部脊柱管狭窄症に対し手術加療を受けた 150 例と他の 2 施設で手術を受けた 25 例の合計 175 例を対象とし、腰椎単純 X 線側面像と腰椎 MRI、患者情報をレトロスペクティブに収集した。1 症例につき腰椎 X 線側面像の L1/2 から L4/5 までの 4 椎間ずつ ROI (Region of interest) を抽出し、合計 700 枚のデータを得た。Annotation 1 として手術レベルか否かの 2 値分類、Annotation 2 として MRI で計測した脊柱管面積を連続変数として与えた。単一施設の 125 例 500 枚を内部検証に用いて Annotation 1, 2 に関する 5 分割交差検証を行った。次に残りの 25 例 100 枚のデータを用いて、外部検証を行い学習済み CNN モデルの予測性能を評価した。また、他施設 25 例 100 枚のデータを用いて追加外部検証を行った。さらに、特徴量の多い領域を可視化する Grad-CAM やマルチタスク学習、内部-外部クロス検証も行った。

【結果】

テーマ①: REC+UPAL 群、UPAL 群は髄核と線維輪いずれにおいても、punch 群に比べて TNF- α 、IL-6、TrkA 陽性細胞率が有意に低値であった。ただし、1 日目と 7 日目では REC+UPAL 群の TNF- α 、IL-6、TrkA 陽性細胞率は UPAL 群よりも有意に低値であった。また、REC+UPAL 群、UPAL 群では punch 群に比べて組織変性が有意に抑制された。疼痛関連行動分析では、REC+UPAL 群、UPAL 群はともに punch 群に比べて Hargreaves test と von-Frey test では潜時が有意に長く、Tail flick test では有意に短縮した。また、2 日目の Hargreaves test では REC+UPAL 群は UPAL 群より有意に潜時が長かった。

テーマ②: 外部検証で 5 つの学習済みモデルによって算出された手術レベルか否かの予測は、AUC が 0.90、精度 82% という結果であった。さらに、脊柱管の実際の面積と予測面積との相関係数は 0.69 であった。Grad-CAM では椎間板後方や椎間関節への集積が高かった。追加外部検証では、わずかに精度のばらつきがみられたものの、外部検証とほぼ同等の結果だった。また、マルチタスク学習や内部-外部クロス検証でも結果は同等であった。

【考察】

テーマ①: REC と UPAL の混合液や UPAL は椎間板組織損傷に起因する炎症性サイトカインや神経成長因子受容体の発現、および、椎間板組織変性を抑制することで、疼痛軽減にも作用した可能性が示唆された。REC+UPAL 群と UPAL 群の比較においては、REC+UPAL 群ではより早期から炎症性サイトカインや神経成長因子受容体の発現を抑制しており、疼痛関連行動の変化も抑制されていることから REC による上乘せ効果が生じていることが示唆された。

テーマ②: 腰椎単純 X 線から 80% 程度の確率で手術を要する脊柱管狭窄を診断しており、臨床応用が可能な水準と考えられる。Grad-CAM では椎間板後方や椎間関節に特徴量が多かったことから腰部脊柱管狭窄症の病因となる変性変化を適切に捉えている可能性が示唆された。また、追加外部検証やマルチタスク学習、内部-外部クロス検証でも同等の結果であり、汎用性の高いアルゴリズムである可能性が示唆された。

【結論】

REC と UPAL の混合液の局所投与は、椎間板組織変性の抑制だけでなく、椎間板性疼痛の軽減にも有用であると考えられた。この方法は外来で完結できる注射による治療法であり、慢性腰痛症に対する低侵襲な新規治療となり得ることが示唆された。

本研究で開発された深層学習アルゴリズムは、腰椎単純 X 線側面像から手術を要する腰部脊柱管狭窄症を 80% 程度の精度で自動診断可能である。この技術は、MRI のない施設や整形外科医へのアクセスが容易でない地方において、特に有用となることが期待される。また、専門医への紹介を後押しすることで診断や治療の遅れを解決する新技術となる可能性を秘めており、実用化が期待される。