

学位論文題名

Risk factors and probability of vertebral body collapse
in metastases of the thoracic and lumbar spine

(胸椎および腰椎の転移性脊椎腫瘍における椎体圧潰発生の危険因子と予測確率)

学位論文内容の要旨

脊椎癌転移に続発する椎体圧潰は不安定性による疼痛、腫瘍や圧潰椎体組織の脊柱管内陥入による神経障害を引き起こし、末期癌患者のQOLを著しく低下させる。椎体圧潰の予防は放射線療法や脊柱再建術により達成されるが、適切な治療時期や治療法選択には椎体圧潰の切迫期を決定することが重要である。本研究では多重ロジスティックモデルを用い悪性腫瘍転移胸・腰椎における病的椎体圧潰の危険因子を分析し、切迫椎体圧潰の時期を予測した。

【対象・方法】転移性脊椎腫瘍を有する53患者(平均年齢59.7歳)から椎骨の全部または大部分が溶骨性転移巣で占められる胸椎・腰椎の100椎を対象とした。原発腫瘍の内訳は腎癌:17椎、乳癌:15椎、前立腺癌:15椎、肝細胞癌:13椎、肺癌:8椎、その他:32椎であった。転移椎は脊椎レベルにより50椎ずつ2群に分類した。すなわち、同名の肋骨が、直接、胸郭形成に関与するT1からT10までを胸椎群(T群)とし、同名の肋骨が自由端となるT11とT12および全腰椎を胸腰椎・腰椎群(L群)に分類した。

生体力学的観点から、椎体圧潰の危険因子として椎体の腫瘍占拠率:x1、椎弓根破壊:x2、後方要素破壊:x3、肋椎関節破壊:x4の4項目を選定した。x1はCTで計測し、x2~x4はCTとX線断層像で判定した。腫瘍占拠率(x1)は溶骨部の最大断面を通るスライスで溶骨部面積を計測し、これを予測正常椎体面積(上下隣接正常椎体の断面面積の平均値)で除して求めた。面積計測には画像解析ソフト Image 1.52 (National Institute of Health, MD)を用いた。椎弓根転移により椎体-後方要素間の連続性が断たれたものを椎弓根破壊(x2)、椎弓根以外の後方要素(椎間関節、椎弓、棘突起)が転移により破壊されたものを後方要素破壊(x3)、肋骨頭関節面を含む椎体部分が転移により破壊されたものを肋椎関節破壊(x4)とした。椎体圧潰とは終板骨折または椎体骨皮質の病的骨折により椎体高を減じたものとし、最低椎体高が予測正常椎体高(上下隣接正常椎体高の平均値)の90%未満である場合を椎体圧潰とした。

椎体圧潰の発生確率を p とし、前述のx1~x4を要因として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。各群ごとに全要因のオッズ比を算出し、椎体圧潰の危険因子を同定した。さらに各危険因子の有無による椎体圧潰の発生確率(p)を求め、これをもとに切迫椎体圧潰の診断基準を作成した。統計検定には統計ソフト JMP 2.0 (SAS institute Inc., NC)を用いた。

【結果】椎体圧潰に及ぼす影響度は、T群では(1)肋椎関節破壊(オッズ比10.17、 $p=0.021$)、(2)腫瘍占拠率(腫瘍占拠率10%増加毎のオッズ比2.44、 $p=0.032$)、(3)椎弓根破壊(オッズ比1.73、 $p=0.703$)、(4)後方要素破壊(オッズ比1.17、 $p=0.886$)の順に大きく、統計学的に有意な危険因子と判定されたのは(1)、(2)であった。一方、L群では、(1)腫瘍占拠率(腫瘍占拠率10%増加毎のオッズ比4.35、 $p=0.002$)、(2)椎弓根破壊(オッズ比297.08、 $p=0.009$)、(3)後方要素破壊(オッズ比0.03、 $p=0.027$)の順に影響度が大きかった。(1)、(2)は椎体圧潰発生の危

陰因子として統計学的に有意であったが、(3)は圧潰を起こりにくくする因子と判定された。

椎体圧潰の発生確率(p)はT群では、式) $p(T) = \exp(\lambda T) / \{1 + \exp(\lambda T)\}$ [$\lambda T = \text{logit } p(T) = 0.089x_1 + 0.546x_2 + 0.161x_3 + 2.319x_4 - 4.597$] から、L群では、式) $p(L) = \exp(\lambda L) / \{1 + \exp(\lambda L)\}$ [$\lambda L = \text{logit } p(L) = 0.147x_1 + 5.694x_2 - 3.609x_3 - 5.492$]から求められる。実際の癌転移脊椎を想定し、種々の転移状況における椎体圧潰の発生確率を求めると以下ようになる。胸椎では椎体の腫瘍占拠率が30%で他部位の骨破壊がない場合の椎体圧潰発生確率は0.13 (13%)であるが、腫瘍占拠率が30%でも肋骨関節破壊を伴う場合は0.57 (57%)となる。一方、胸腰椎・腰椎では、椎体のみの転移で他部位の破壊を伴わない場合、腫瘍占拠率が20%の椎体圧潰発生確率は0.07 (7%)、30%になると0.25 (25%)、40%では0.60 (60%)などと求められる。

椎体圧潰の発生確率が概ね 0.5 (50%)になる場合を切迫椎体圧潰と定義すると、切迫椎体圧潰の診断基準は、胸椎では腫瘍占拠率が50-60%のもの、占拠率25-30%でも肋骨関節破壊を伴うもの、一方、胸腰椎・腰椎では占拠率が35-40%のもの、20-25%でも椎弓根など破壊を伴うものとなる。

【考察】転移椎の生体力学的特性は、疼痛の程度、麻痺の原因と進行度、患者の全身状態、生命予後、転移椎数、治療感受性などと並び転移性脊椎腫瘍の治療法決定に際し重要な因子である。しかし、現状では転移椎の力学的特性、すなわち、転移による骨破壊の程度や局在の違いが椎体圧潰に及ぼす影響に関する知見はほとんど得られていない。生体力学実験では適切な溶骨型転移モデルが作製できないため有用な結論は出ていない。また、乳癌転移椎に関する臨床的研究からは椎体圧潰が終板骨折を契機に発生するが示されているが、終板骨折や椎体圧潰発生の危険因子は全く解明されていない。

本研究では、胸椎における椎体圧潰の危険因子は(1)肋骨関節破壊と(2)椎体の腫瘍占拠率であることを明らかにした。胸椎は肋骨関節を介して胸郭の一部に組み込まれていることにより高い力学的安定性を得ている。そのため胸椎では腫瘍の大きさそのものよりも肋骨関節破壊に伴った胸郭との解離（安定化機構の喪失）が椎体圧潰発生に大きな影響を及ぼす。また、胸郭と直接の関連のない椎弓根や他の後方要素破壊が椎体圧潰に影響しないこともこれを裏付けている。これまでに肋骨関節破壊が胸椎の安定性を損なうことや腫瘍による肋骨関節破壊の臨床的意義を明らかにした研究はなく、本研究の意義は大きい。

胸腰椎・腰椎における椎体圧潰の危険因子は(1)椎体の腫瘍占拠率と(2)椎弓根破壊であった。胸腰椎・腰椎では胸椎とは対照的に、転移巣の大きさそのものが椎体圧潰の発生を規定していた。また、椎弓根破壊の影響も大であった。椎弓根破壊は椎体に発生した転移巣が後方に拡大した結果起こり、骨破壊により力学的強度を減じた椎体が椎弓根による後方支持組織との連絡を絶たれ一層不安定となることが椎体圧潰を惹起する原因と考えられた。一方、後方要素破壊は椎体圧潰が生じにくくなる因子であった。これは後方要素転移例には同部が初発部位と考えられるものが多く、この場合、椎体の腫瘍占拠率が比較的小さいために一般に椎体圧潰は起こりにくくなるためと推察された。

胸椎と胸腰椎・腰椎では転移椎の力学的特性が異なっており、それにより切迫椎体圧潰の時期や転移パターンにも明らかな差がある。転移巣が椎体に限局している例でみると、切迫椎体圧潰といえるのは胸椎では腫瘍サイズが腫瘍占拠率で50-60%の例であるのに対し、胸腰椎・腰椎ではこれより小さな35-40%程度であった。胸腰椎・腰椎では転移成立後のより早い時期に切迫椎体圧潰となることがわかった。転移椎のレベルによって切迫圧潰の時期が異なることは临床上重要である。非圧潰期（切迫椎体圧潰以前の時期）と切迫圧潰期では、転移性脊椎腫瘍に対する治療は大きく異なる。悪性リンパ腫や乳癌などの放射線感受性腫瘍では、非圧潰期に放射線療法を行うことにより転移椎の安定性を再び獲得できる可能性は高く、不要な手術侵襲を加えなくとも良好な結果が得られる場合が多い。一方、放射線感受性腫瘍でも切迫圧潰期には脊柱再建術を施行しない限り、椎体圧潰は予防し得ない。放射線療法は安定性獲得に3カ月以上を要するとされ、切迫圧潰期における椎体圧潰予防効果は期待できな

いからである。また、椎弓切除術は転移性脊椎腫瘍による神経障害の治療法として広く行われているが、切迫圧潰期にこれを単独で行うことは転移椎の不安定性を増強させ、椎体圧潰を誘発する危険性が高いため禁忌である。切迫圧潰期においては強固な即時安定性を付与できるようなインストルメンテーション併用の脊柱再建術が適応となる。以上のように、切迫椎体圧潰という概念の導入と、その適切な診断は転移性脊椎腫瘍の治療法決定に重要な指針を与えるため、臨床上の有用性は高い。また、これにより適切な治療法とその施行時期の決定が可能となるため治療成績の向上が期待され、延いては患者の高いQOLの獲得・維持にもつながると考えている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之
副 査 教 授 金 田 清 志
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine

(胸椎および腰椎の転移性脊椎腫瘍における椎体圧潰発生の危険因子と予測確率)

脊椎癌転移に続発する椎体圧潰は不安定性による疼痛、腫瘍や圧潰椎体組織の脊柱管内陥入による神経障害を引き起こし、末期癌患者のQOLを著しく低下させる。椎体圧潰の予防は放射線療法や脊柱再建術により達成されるが、適切な治療時期や治療法選択には椎体圧潰の切迫期を決定することが重要である。本研究では多重ロジスティックモデルを用い悪性腫瘍転移胸・腰椎における病的椎体圧潰の危険因子を分析し、切迫椎体圧潰の時期を予測した。

悪性腫瘍転移胸・腰椎で椎骨の全部または大部分が溶骨性転移巣で占められる100椎を対象とした。転移椎は胸郭形成に関与するT1からT10までを胸椎群(T群)、T11とT12および全腰椎を胸腰椎・腰椎群(L群)の2群(各50椎)に分類した。生体力学的観点から、椎体圧潰の危険因子として椎体の腫瘍占拠率: x_1 、椎弓根破壊: x_2 、後方要素破壊: x_3 、肋椎関節破壊: x_4 の4項目を選定し、CTとX線断層像を用いて評価した。椎体圧潰を目的変数、 $x_1 \sim x_4$ を説明変数として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。各要因のodds比を算出し、椎体圧潰の危険因子を同定した。さらに各危険因子の有無による椎体圧潰の発生確率(p)を求め、切迫椎体圧潰の診断基準を作成した。

椎体圧潰の危険因子は、T群では肋椎関節破壊(odds比10.17、 $p=0.021$)と腫瘍占拠率(腫瘍占拠率10%増加毎のodds比2.44、 $p=0.032$)、L群では、腫瘍占拠率(腫瘍占拠率10%増加毎のodds比4.35、 $p=0.002$)、椎弓根破壊(odds比297.08、 $p=0.009$)と判定された。椎体圧潰の発生確率(p)はT群では、式) $p(T) = \exp(lT) / \{1 + \exp(lT)\}$ [$lT = \text{logit } p(T) = 0.089x_1 + 0.546x_2 + 0.161x_3 + 2.319x_4 - 4.597$] から、L群では、式) $p(L) = \exp(lL) / \{1 + \exp(lL)\}$ [$lL = \text{logit } p(L) = 0.147x_1 + 5.694x_2 - 3.609x_3 - 5.492$] から求められる。椎体圧潰の発生確率が概ね 0.5 (50%)になる場合を切迫椎体圧潰と定義すると、切迫椎体圧潰の診断基準は、胸椎では腫瘍占拠率が50-60%のもの、占拠率25-30%でも肋椎関節破壊を伴うもの、一方、胸腰椎・腰椎では占拠率が35-40%のもの、20-25%でも椎弓根など破壊を伴うものとなった。

転移椎の生体力学的特性は、患者の全身状態、生命予後、腫瘍の生物学的特性と並び治療法決定に必須の因子であるにもかかわらず、その特性は未知のままである。本研究では、胸

椎における椎体圧潰の危険因子は肋椎関節破壊と椎体の腫瘍占拠率であることを明らかにした。胸椎は肋椎関節を介して胸郭の一部に組み込まれていることにより高い力学的安定性を得ている。そのため肋椎関節破壊に伴う胸郭との解離（安定化機構の喪失）が椎体圧潰発生に大きな影響を及ぼす。これまでに肋椎関節破壊が胸椎の安定性を損なうことや腫瘍による肋椎関節破壊の臨床的意義を明らかにした研究はなく、本研究の意義は大きい。一方、胸腰椎・腰椎では胸椎とは対照的に、転移巣の大きさそのものが椎体圧潰の発生を規定していた。胸椎と胸腰椎・腰椎では転移椎の力学的特性が異なっており、それにより切迫椎体圧潰の時期や転移パターンにも明らかな差がある。転移巣が椎体に限局した場合の切迫椎体圧潰は胸椎では腫瘍占拠率が50-60%の例であるのに対し、胸腰椎・腰椎ではこれより小さな35-40%程度であった。これは胸腰椎以下では転移成立後より早期に切迫椎体圧潰となること意味しており、転移レベルによる切迫圧潰の時期の相違を示すものである。

本研究は胸椎、腰椎への転移性脊椎腫瘍における椎体圧潰の主要要因を多重ロジスティックモデルを用いて解析し切迫椎体圧潰の発現予測を行ったもので、胸椎と腰椎における各々の特徴を明らかにした。

公開発表において、会場から胸椎部不安定性における肋椎関節関与の大きさを裏付ける実験データについて、副査の宮坂和男教授から転移による後方要素破壊について、溶骨領域の計測法について、および急性麻痺例の手術法について、次いで副査の藤堂省教授から原発腫瘍の種類と椎体圧潰発生の関係について、骨粗鬆症の椎体圧潰に及ぼす影響について、および乳癌の脊椎転移例に対する実際の治療法選択についての質問があった。その後、副査の金田清志教授から胸腰椎と中下位腰椎における荷重分担の違いが椎体圧潰に及ぼす影響について、続いて主査の加藤紘之教授から切迫椎体圧潰の定義について、およびその臨床応用に関する質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究結果や過去の研究報告を引用し、論理的な考察と豊富な知識に基づいて明解に解答した。

以上、本研究は転移性脊椎腫瘍の生体力学的特性を明らかにした最初の独創的研究である。転移性脊椎腫瘍に対する適切な治療法選択の重要な指標を提示した点で高く評価でき、今後の終末期医療の発展に寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。