

多施設研究

頸椎後縦靱帯骨化症における神経症状発現予測因子に関する大規模横断的研究

第1報：調査方法について

松永俊二（鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科）

林 協司（鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科）

小宮節郎（鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科）

【研究要旨】

頸椎後縦靱帯骨化を有する患者における脊髄症状発現を予測することは現時点では困難である。本研究では頸椎後縦靱帯骨化を有する患者における脊髄症状発現に関係する因子を検討する目的で多施設による大規模横断的研究を企画した。今回はこの研究を実施するために各研究施設に配布する調査用紙を作成し調査方法について検討した。

A. 研究目的

頸椎後縦靱帯骨化を有する患者では大きな骨化であっても脊髄症状を発現しない患者がいることは良く知られている。しかし、比較的小さな骨化でも脊髄症状が発現する場合も頸椎後縦靱帯骨化を有する患者では大きな骨化であっても脊髄症状を発現しない患者がいることは良く知られている。しかし、比較的小さな骨化でも脊髄症状が発現する場合もある。これまで脊髄症状発現について一般的には50%以上の脊柱管狭窄例では脊髄症状が発現するとされてきたが、これは古典的レ線撮影を用いた解析であり、CTあるいはMRIによる3次元解析は十分にはなされておらず診療ガイドラインにおけるエビデンスは低い。さらに本症において重篤な麻痺を起こす外傷による骨傷のない頸髄損傷発生の疫学についても詳細にはなされていない。脊髄症状発現の予測因子を確立できれば本症の手術適応のガイドライン作成に重要な情報を与える。本研究では頸

椎後縦靱帯骨化を有する患者における脊髄症状発現に関係する因子を検討する目的で多施設による大規模横断的研究を企画した。

B. 研究方法

多施設研究を行うための各研究所に配布する調査用紙を作成して記入方法や回収方法、そして統計学的な解析方法を検討した。

（倫理面での配慮）

研究対象者に対する人権擁護と研究対象者に対する不利益や危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）のための書類を作成し、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院臨床研究に関する倫理委員会において審査を受け研究の実施の許可を得た。

C. 研究結果

研究対象のエントリー基準

1. 頸椎に後縦靱帯骨化を認める
2. 最低5年以上追跡できた患者
3. 初診時の頸椎レントゲン写真がある

4. 患者情報の研究使用に同意された患者
調査項目 (表1)

1. 患者基本情報

年齢、性別、合併症、職種

頚椎の外傷歴、脊髄症状の有無

骨化発見から無症状の期間

2. 画像所見

頚椎単純レントゲン写真

頚椎 CT

頚椎 MRI

関連因子の解析

各因子と脊髄症状発現の関係を多変量解析で検討する。解析は専門施設に依頼して行う。

D. 考察

後縦靭帯骨化症は後縦靭帯の骨化に起因した脊髄あるいは神経根症状が認められた場合を意味しており、画像上確かな骨化が認められても無症状の場合は後縦靭帯骨化と呼ぶべきである。このような概念の背景には後縦靭帯骨化が認められても脊髄症状が実際に認められるのは外来受診時には30%から51%であり^{1) 4) 6)}、また長期的に患者を追跡しても初診時に脊髄症状がない患者で新たに脊髄症状が出現するのは17%であるといような報告がある²⁾。しかし、その一方でこの症例のように外傷を契機として骨傷のない頸髄損傷が起こり患者の予後に影響を与える症例があることも事実である^{3) 5)}。

頚椎後縦靭帯骨化を認める患者において将来その患者が脊髄症状を発現するか否かを予測することができれば手術適応の決定など臨床における貴重な情報となる。また後縦靭帯骨化症患者自身も症状悪化に対する不必要な不安を抱かなくても済む。従って本研究は班研究として重要な研究課題のひとつであると考えられる。今後実施に向けて早急に準備を整えていく予定である。

E. 結論

頚椎後縦靭帯骨化を有する患者における脊髄症状発現に関係する因子を検討する目的で多施設による大規模横断的研究を企画し調査用紙を作成した。

[参考文献]

1) 片岡 治 ほか：頚椎後縦靭帯骨化症の臨床像とその推移 厚生省特定疾患後縦靭帯骨化症調査研究班報告書 102-110、1978

2) Matsunaga S, Sakou T, Taketomi E, Yamaguchi M, Okano T: The natural course of myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine. Clin Orthop 305:168-177, 1994

3) Matsunaga S, Sakou T, Hayashi K, Ishidou Y, Hirotsu M, Komiya S: Trauma-induced myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. J Neurosurg (Spine) 97:172-175, 2002

4) 関 寛之 ほか：頚椎後縦靭帯骨化症 185 例の臨床的検討 整形外科 25 : 704-710、1974

5) 竹田 毅、有馬 亨：軽微な機転により四肢麻痺を来した頚椎後縦靭帯骨化症の症例。臨床整形外科 7:949-953, 1972

6) 手束昭胤 ほか：頚椎後縦靭帯骨化による radiculopathy, myelopathy の臨床像と治療 臨整外 9 : 762-771、1974

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsunaga S, Sakou T. Ossification of the posterior longitudinal ligament: Incidence, presentation, and natural history. Cervical Spine research Society Textbook 4th ed C. R. Clark ed. Lippincott Williams & Wilkins pp 1091-1098, 2004

2. N. G. Baldwin N. G, Matsunaga S, Ehni B. L. Spondylolisthesis: Sagittal plane lumbar

- spine deformity correction. Spine Surgery: Technique, Complication Avoidance, and management 2nd ed E.C.Benzel ed Elsevier Churchill-Livingstone Chapter 54 : 655-674, 2004
3. Matsunaga S, Sakou T, Taketomi E, Komiya S. Clinical course of patients with ossification of the posterior longitudinal ligament : a minimum 10-year cohort study. J Neurosurg 100: 245-248, 2004
 4. Matsunaga S, Yoshino S, Hayashi K, Yone K, Komiya S. Roles of cytokines on aging process of intervertebral discs of cervical spine. Int J Molecular Med 14: S14, 2004
 5. 松永俊二：頸椎後縦靱帯骨化症 今日の整形外科治療指針 第5版 二ノ宮節夫、富士川恭輔、越智隆弘、国分正一、岩谷 力 編 医学書院 590-591、2004
 6. 松永俊二：頸椎黄色靱帯石灰化症 今日の整形外科治療指針 第5版 二ノ宮節夫、富士川恭輔、越智隆弘、国分正一、岩谷 力 編 医学書院 592-593、2004
 7. 林 協司、米 和徳、松永俊二、泉 俊彦、嶋田博文、小宮節郎：頸椎椎弓形成術における神経合併症について-片開き式と棘突起縦割式の比較- 整形外科と災害外科 53(1): 88-90, 2004
 8. 松永俊二、林 協司、久木田 信、小宮節郎：『脊柱靱帯骨化症-病態解明と治療の最前線』頸椎後縦靱帯骨化症保存的治療例の臨床経過 別冊整形外科 45: 37-40, 2004
 9. 松永俊二、小宮節郎：特集『関節リウマチの頸椎病変-病態と治療-』RA 頸椎病変に対する手術治療とその予後 リウマチ科 31(2): 128-133, 2004
 10. 長友淑美、米 和徳、林 協司、松永俊二、小宮節郎：頸部神経根症に対する椎間孔拡大術整形外科と災害外科 53: 729-731, 2004
 11. 松永俊二、小宮節郎、森本典夫：椎間板変性とサイトカイン 日本整形外科学会誌 78(12) 923-928, 2004
 12. 林 協司、松永俊二、米 和徳、小宮節郎：胸椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓切除術の治療成績 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書 128-129, 2004
 13. Matsunaga S, Hayashi K, Naruo T, Nozoe S, Komiya S. : Psychologic management of brace therapy for patients with idiopathic scoliosis. Spine 30(5): 547-550, 2005
 14. 松永俊二、林 協司、米 和徳、小宮節郎：頸椎後縦靱帯骨化症患者の特定疾患申請に関する実態調査 臨床整形外科 40(3) : 253-256, 2005
 15. 米延策雄、藤村祥一、石井祐信、中原進之介、松永俊二、清水敬親、小田剛紀、松本守雄、武富栄二、小坪知明 関節リウマチ頸椎手術の多施設後ろ向き調査 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集 73-74, 2005
 16. 小田剛紀、米延策雄、藤村祥一、石井祐信、中原進之介、松永俊二、清水敬親：関節リウマチ頸椎手術の全国調査 臨床整形外科 40(1): 27-32, 2005
 17. 河村一郎、松永俊二、今村勝行、川畑直也、長友淑美、山元拓哉、林 協司、米 和徳、小宮節郎：頸椎黄色靱帯石灰化症の治療経験 整形外科と災害外科 54(1): 28-30, 2005
 18. 濱田裕美、武富栄二、石堂康弘、砂原伸彦、松永俊二、小宮節郎：ビタミン D 抵抗性クル病に環軸椎亜脱臼を合併した一例 整形外科と災害外科 54(1):46-49, 2005
 19. 有島善也、林 協司、山元拓哉、松永俊二、米 和徳、宮口文宏、河村一郎、小宮節郎：胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧術の治療成績

整形外科と災害外科 54(1):50-51, 2005

20. 松永俊二、林 協司、米 和徳、小宮節郎、武富栄二、砂原伸彦:自然経過の観点からみた関節リウマチ-上位頸椎病変に対する手術の影響 臨床整形外科 40(4): 387-392, 2005

21. 松永俊二、林 協司、山元拓哉、長友淑美、宮口文宏、米 和徳、小宮節郎:頸椎後縦靱帯骨化症の自然経過からみた治療戦略 脊椎脊髄ジャーナル 18(8): 848-852, 2005

2. 学会発表

1. Oda T, Yonenobu K, Fujimura Y, Ishii Y, Nakahara S, Shimizu T, Matsunaga S. Retrospective multicenter study for surgical treatment of the rheumatoid cervical spine. 31st annual meeting of Cervical Spine Research Society Boston, USA 2004/12/9

2. Hayashi K, Yone K, Matsunaga S, Kawamura I, Komiya S. A comparative study of open-door laminoplasty and French-window laminoplasty for the treatment of cervical multisegmental spondylotic myelopathy. 第 77 回日本整形外科学会学術集会 神戸 2004 年 5 月 20 日

3. 松永俊二、林 協司、米 和徳、小宮節郎:鹿児島県における頸椎後縦靱帯骨化症患者申請の実態調査 第 77 回日本整形外科学会学術集会 神戸 2004 年 5 月 20 日

4. 林 協司、木村松昌彦、米 和徳、松永俊二、長友淑美、河村一郎、小宮節郎:高齢頸椎症性脊髄症患者非手術例の検討 第 77 回日本整形外科学会学術集会神戸 2004 年 5 月 20 日

5. 林 協司、長友淑美、木村松昌彦、松野下幸弘、河村一郎、米 和徳、松永俊二、小宮節郎:高齢頸椎症性脊髄症患者手術例と非手術例における臨床症状推移の検討 第 33 回日本脊椎脊髄病学会 東京 2004 年 6 月 9 日

6. 松永俊二、大西敏之、林 協司、山元拓哉、小宮節郎:脊椎疾患の自然経過-各種頸椎疾患 自然経過の観点からみた関節リウマチ上位頸椎病変に対する手術の影響 第 33 回日本脊椎脊髄病学会 東京 2004 年 6 月 9 日

7. 河村一郎、松永俊二、長友淑美、林 協司、米 和徳、小宮節郎:頸椎黄色靱帯石灰化症の治療経験第 107 回西日本整形災害外科学会 小倉 2004 年 6 月 18 日

8. 有島善也、林 協司、松永俊二、米 和徳、河村一郎、小宮節郎:胸椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓切除術の治療成績 第 107 回西日本整形災害外科学会 小倉 2004 年 6 月 18 日

9. 今村勝行、林 協司、横内雅博、東福勝宏、中村和史、永田正仁、松永俊二、小宮節郎:胸椎後縦靱帯骨化を呈した多嚢胞性卵巣症候群の一例 第 107 回西日本整形災害外科学会 小倉 2004 年 6 月 18 日

10. Matsunaga S, Nagatomo Y, Hirota H, Yamamoto T, Hayashi, K. Yone K, Komiya S. Hypoplasia of atlas in patients with Down syndrome-An important risk factor for occurrence of myelopathy due to atlantoaxial instability. 21st Annual Meeting of CSRS Europe section Rome, Italy, 2005

11. Matsunaga S, Nagatomo Y, Yamamoto T, Setoguchi T, Miyaguchi F, Hayashi K, Yone K, Komiya S. Super-healthy elders; remaining healthy without suffering cervical symptoms-Its characteristics and clinical importance-32 nd annual meeting of Cervical Spine Research Society, Sandiego, USA, 2005

12. Oda T, Yonenobu K, Fujimura S, Ishii Y, Nakahara S, Matsunaga S, Shimizu T, Koakutsu T, Matsumoto M, Taketomi E. A retrospective multicenter study of the surgical treatment

for rheumatoid cervical spine. Part I, Surgical outcome and analysis of its affected factors 第 34 回日本脊椎脊髄病学会 仙台 2005 年 6 月 6 日 13. Koakutsu T, Oda T, Yonenobu K, Fujimura S, Ishii Y, Nakahara S, Matsunaga S, Shimizu T, Matsumoto M, Taketomi E. A retrospective multicenter study of the surgical treatment for rheumatoid cervical spine. Part II, ClinicAl Characteristics affecting survival 第 34 回日本脊椎脊髄病学会 仙台 2005 年 6 月 6 日

14. 小田剛紀、米延策雄、藤村祥一、石井祐信、中原進之介、松永俊二、清水敬親、小林知明、松本守雄、武富栄二：RA 頸椎手術後の生存率に影響する因子の解析 第 49 回日本リウマチ学会総会 横浜 2005 年 4 月 18 日

15. 林 協司、米 和徳、松永俊二、山元拓哉、宮口文宏、長友淑美、小宮節郎、肥後勝、吉野伸司、中村雅洋：小児期後頭骨頸椎固定術施行例の X 線学的検討第 78 回日本整形外科学会総会 横浜 2005 年 5 月 12 日

16. 小田剛紀、米延策雄、藤村祥一、石井祐信、中原進之介、松永俊二、清水敬親、小林知明、松本守雄、武富栄二：関節リウマチ頸椎手術の多施設後ろ向き研究第 78 回日本整形外科学会総会 横浜 2005 年 5 月 12 日

17. 米延策雄、里見和彦、戸山芳昭、田口敏彦、岩崎幹季、松永俊二、田中雅人：診療ガイドラインに何がもとめられるか？頸椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定を通じて-第 78 回日本整形外科学会総会 横浜 2005 年 5 月 12 日

18. 長友淑美、松永俊二、鶴 亜里沙、中村和史、宮口文宏、山元拓哉、林 協司、米 和徳、小宮節郎：頸椎後縦靱帯骨化症患者のおける術後のしびれの経過について-患者側からみた満足度 - 第 109 回西日本整形災害外科学会 久留米

2005 年 6 月 18 日

19. 宮口文宏、小宮節郎、米 和徳、松永俊二、林 協司、山元拓哉、中村和史、川内義夫、鮫島浩司：頸胸椎後縦靱帯骨化症に対する広範囲後方除圧術の適応-XP 上胸椎後彎角と脊柱管内の骨化部分の占拠率から-第 109 回西日本整形災害外科学会 久留米 2005 年 6 月 18 日

F. 知的財産の出願、登録状況

本研究について特許取得や実用新案登録の予定はない

胸椎後縦靭帯骨化症手術例の治療成績に関する多施設研究

分担研究者 松本守雄 慶應義塾大学整形外科
千葉一裕
戸山芳昭

研究要旨 胸椎後縦靭帯骨化症手術例の多施設における治療成績を検討した。本症の手術成績は日本整形外科学会の判定基準を用いた評価で、平均改善率 34.5%と必ずしも良好ではなかった。また、脊髄麻痺や術後髄液漏などの合併症発生率も約 60%と高率であった。本症の手術治療に関しては、手術法の選択や骨化巣の処理などさらに解決すべき点が多い。

A 目的

胸椎後縦靭帯骨化症（胸椎 OPLL）は種々の手術技術が進歩した現在に置いても、その手術治療に難渋することが多い。また、その発生頻度が少なく単一施設での施設の症例数が限られていることから、各種手術法の治療成績や、合併症の頻度を明らかにするには多施設研究が必要である。本研究の目的は胸椎 OPLL に対する各種手術法の治療成績と合併症の頻度を明らかにすることである。

B 方法

1998 年—2002 年の間に手術治療が行われた胸椎 OPLL 患者 198 名（男 73 名、女 114 名、不明 11 名、平均年齢 59 歳）の骨化形態、手術法、手術成績、合併症、その転帰などについて検討した。調査はアンケート用紙を多施設に送付し、回答を得る形で行われ、調査参加施設は計 34 施設であった。（倫理面への配慮）本研究は後ろ向き調査であり、氏名やカルテ番号など患者を特定しうるデータは質問票には記載しないようにして、個人情報保護に配慮した。

C 研究結果

骨化形態は線状 5.1%、嘴状 41%、連続波状 26%、連続棒状 16%、混合型 15%などであった。選択された手術法は椎弓切除 26%、椎弓形成術 31%、前方進入前方除圧術 14%、後方進入前方除圧術 20%、前後合併除圧

5%、胸骨縦割式前方除圧術 4%であった。脊椎インスツルメンテーションを併用例が 34%であった。術中脊髄モニタリングは 50%で併用され、術中超音波は 40.4%で行われていた。骨化巣の処置は摘出が 32%、浮上が 15%、未処置が 53%であった。

日本整形外科学会胸髄症治療判定基準（JOA score, 11 点満点）での評価は、術前平均 4.6 点、術後 3 年 6.9 点、調査時 7.2 点、平均改善率は 34.5%であった。手術法別では椎弓切除術が 41.3%、椎弓形成術 45.4%、前方進入前方除圧術 27.7%、後方進入前方除圧術 28.5%、前後合併除圧術 40%、胸骨縦割式前方除圧術 40.5%であり、術式間の改善率に有意差はなかった。また、骨化形態別、骨化巣の処置方法別の改善率にも有意差を認めなかった。しかし、脊椎インスツルメンテーションの有無で改善率を見ると、使用例では 48.6%、非使用例では 31.3%と前者で有意に改善率が良好であった。

周術期に合併症をみとめたものは 60.2%であった。脊髄・神経根損傷が 16%、硬膜外血腫が 4%、髄液漏 57%、深部感染 5%、呼吸器合併症 15%などであった。

術後脊髄症状が悪化したものは 35 例（18.3%）であり、発生時期は術直後 77%、術後 1 日 9%、3 日 3%、1 週以降 11%であった。術直後に麻痺を生じた 29 例中、麻痺の

転帰が明らかなものは25例であった。この25例中、17例で麻痺は自然回復し、8例では回復が得られなかった。術後麻痺発生に関する因子として有意なものは、骨化巢の処置の有無、術前JOA scoreであった。すなわち骨化巢の摘出を試みたもの(Odds比12.5)、浮上を試みたもの(同9.8)、術前JOA scoreの低いものでは術後麻痺発生リスクが高いと考えられた。

D 考察

今回の多施設後ろ向き調査で、胸椎後縦靭帯骨化症手術例の治療成績や治療上の問題点が明らかとなった。JOA scoreの改善率は34.5%であった。JOA scoreを1989-1993年度調査と比較すると前回は術前3.8点、調査時7.5点であるのに対し、今回は同4.6点、7.2点と、必ずしも治療成績がこの約10年で改善しているとは言い難い。もちろん母集団や調査期間が両調査で異なることもあり一概には比較できないが、手術手技やモニタリングの技術が進歩した現在であっても、胸椎OPLLの治療は困難なものであるといえる。

成績に関与する因子としては脊椎インスツルメンテーションの併用が挙げられた。すなわちインスツルメンテーションによる固定により、治療成績が有意に改善した。本症は従来静的な脊髄圧迫により症状が発症・増悪すると考えられていたが、脊椎の即時固定性が得られるインスツルメンテーション併用により治療成績が向上したことは、本症の病態に動的因子が関与していることが考えられる。また、後方インスツルメンテーションによる後弯矯正の効果も脊髄圧迫の軽減に寄与しているものと考えら

れた。

本治療では合併症発生率が約60%と高かった。髄液漏の発生が多かったが、脊髄神経根障害の発生も少なくなかった。術後脊髄麻痺悪化は約18%でみられた。このうちFrankel分類Aの重篤な麻痺を生じたものも6例含まれていた。脊髄モニタリングや術中超音波検査などが比較的高頻度に併用されているにもかかわらず、麻痺発生を完全には防ぎ得ないことも明らかとなった。骨化巢の摘出あるいは浮上を積極的に試みた症例で麻痺発生の頻度が高かったが、一方で術前麻痺の程度が高度な患者で麻痺の発生率が高かった。麻痺の高度な患者では脊髄除圧を得るためにより積極的に骨化巢の処置を要するために、術後麻痺の発生につながったものとも推察される。高度の脊髄圧迫を生じ、術前麻痺の重篤な患者に対する骨化巢の処置の是非については今後の検討を要する。

E 結論

胸椎OPLLの手術的治療にはなお、解決されるべき問題が多く残されている。骨化巢の状態、術前麻痺の程度などを考慮した最善の手術法の選択、合併症の予防法などを明らかにするために、今後も調査を続け、詳細な検討を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点ではなし

東京大学整形外科

竹下克志、星地亜都司、川口浩、中村耕三

名古屋市立大学看護学大学院看護学研究科

藤原奈佳子

研究要旨 痛み・しびれの実態調査ならびに影響因子の解明を目的とした多施設研究のためのデザインを作成した。近日、各班員に研究を要請する予定である。

A. 研究目的

OPLL 班会議はガイドライン作成やゲノム解析などの活動を通じて患者との関係がより密になってきており、昨年からは班会議に患者の会（全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会）の代表の方々が参加するようになっている。患者の会からの要望として“痛みや痺れを緩和する研究の推進”を示されることが多い。痛みの実態調査を行い、頸髄症をコントロールとして解析することで OPLL 患者が最上位に挙げる痛み・痺れの問題を探り、より高い QOL で生活することができる方策を検討することが研究のテーマである。

B. 研究方法

エンドポイントとして 1) OPLL 患者の痛みの実態を把握する。2) 骨化巣の病態・麻痺の程度・治療経歴・社会的背景・抑うつなどの心理的状況などが痛みにどう影響しているかを統計学的に解析する、とした。デザイン作成は東京大学整形外科ならびに名古屋市大看護学研究科にて調査項目の選定などを行った。

C. 研究結果

予定している調査期間は平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月とし、対象は OPLL が X 線で明確な患者あるいはすでに診断・治療を受けているである。除外項目は圧迫骨折による後弯変形、脳性麻痺や関節リウマチな

ど痛みに強い影響を与える他疾患合併などである。患者背景として年齢・身長・年齢・性・家族関係・治療経過を、痛みとしびれの評価として身体部位ごとに Numerical Rating Scale、頸部の痛みとして Neck Disability Index、全体の痛み評価として Chronic Pain Grade を、脊柱靱帯骨化症では骨化巣の形態と圧迫率を、神経障害の評価としては日整会頸髄症治療成績判定基準（旧 17 点法と平成 17 年度に開発されたもの）を、心理評価として気分を評価する代表的な質問表である miniPOMS (Profile of Mood States) を、全体的生活の質評価として最も世界的に使用されている SF-8 (The MOS 8-Item Short-Form Health Survey) を、さらに介護者や医師との関係と満足度を調査票にまとめ、患者ならびに医師に記載を依頼する。患者には帰宅後に記載してもらい郵送で回収する。データを名古屋市大にて解析する。

患者収集目標として各施設に OPLL 手術例 5 例・保存例 5 例、頸椎症性脊髄症（ヘルニアは除く）手術例 5 例・保存例 5 例、健常者 5 例を依頼する予定である。

倫理面での配慮としては自由意志による参加であること、不参加による不利益のないことなどを記した説明書とともに口頭でも説明して、筆記による自筆同意を得る。また連結可能匿名化を行う。なお東京大学倫理委員会で 2 月に承認予定である。

D. 考察

OPLL が引き起こす病態の中で、最も深刻な障害を引き起こすものは神経麻痺であり、これまでの OPLL 研究の多くが神経麻痺の予防あるいは治療を最終的な目標として行われてきた。しかし痛みや痺れがもたらす ADL/QOL の低下は看過できるものではない。

E. 結論

デザイン作成後、調査用紙も作成が終了した。今後各班員への協力のもと、データ収集と解析をおこなっていく。

G. 研究発表

当班会議などで発表の予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

V 分 担 研 究 報 告 書

網羅的遺伝子発現解析による後縦靭帯骨化症関連遺伝子同定

分担研究者 井ノ上 逸朗 東京大学・医科学研究所 客員助教授

研究要旨

脊椎後縦靭帯骨化症（OPLL）は進行性靭帯異所性骨化を特徴とする多因子疾患であり、脊髄神経圧迫によりさまざまな程度の脊髄神経症状をきたす。OPLL は後縦靭帯が骨化することが知られているが、どのようなメカニズムで骨化するのかは現在のところ不明である。本研究では骨芽細胞への分化機構を解明することにより OPLL の骨化制御機構の解明を目的とする。我々は、骨芽細胞への分化能を有するヒト間葉系幹細胞（human Mesenchymal Stem Cell; hMSC）、OPLL 患者および対照としてヘルニア患者から得られた靭帯細胞において骨芽細胞系への分化に伴う網羅的遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ解析で検討した。マイクロアレイ解析の結果、複数の遺伝子発現変化が観察された。すべての系において共通して発現上昇が見られ、OPLL 患者により発現上昇が確認された PLZF、逆に発現減少していた TSG-6 に注目した。hMSC および C2C12 細胞を用いた機能解析で、両遺伝子とも骨分化に関与する遺伝子であることが示され、異所性骨化という OPLL 病態形成に関与している可能性が推測される。

A. 研究目的

OPLL は脊柱管内の後縦靭帯が異所性骨化し、脊髄を圧迫することで神経障害をきたす疾患である。OPLL は後縦靭帯細胞が骨化することが知られているが現在のところその成
因機構は不明である。本研究では OPLL 由来靭帯細胞、骨芽細胞の前駆細胞であるヒト間葉系幹細胞（hMSC）を用いて、骨芽細胞への分化に関わる遺伝子、OPLL の骨化に関わる遺伝子を同定し、その遺伝子を制御す

ることで OPLL の治療へ結びつける成果を目指す。

B. 研究方法

OPLL 由来靭帯細胞の骨芽細胞系への分化に伴う網羅的遺伝子発現をマイクロアレイにより解析した。対照として頸椎症性脊髄症患者から得られた靭帯細胞を用いた。1万8千個の遺伝子に相当するオリゴヌクレオチドがスポットされたマイクロアレイ

(Agilent Human 1A Oligo Microarray Kit) を用い、網羅的遺伝子発現解析をおこなう。意義ある遺伝子の選択には GeneSpring (SiliconGenetics) software を用いた。骨芽細胞系への分化誘導には 0.1・M dexamethasone, 0.05 mM ascorbic acid-2-phosphate, 10 mM β -glycerophosphate を添加した。PLZF の発現を抑制する目的で 21 塩基の二本鎖 RNAi (RNAi) を 2ヶ所作成し、リポフェクトアミンで hMSC に取り込ませ、骨芽細胞分化への影響を観察した。マウス未分化細胞株である C2C12 細胞に PLZF を強制発現させて、骨芽細胞分化への影響を検討した。骨分化に伴い発現減少した遺伝子、TSG-6、の機能検討のためアデノウイルス系発現ベクターを構築し、hMSC での機能検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

東京大学倫理審査委員会で患者 DNA 採取および靭帯組織採取について承認を得ている。それぞれの臨床施設に個人情報管理者が置かれているおり、研究実施施設(東大医科研)における検体、ファイルには個人情報は一切存在しない。

C. 結果および考察

OPLL は靭帯の異所性骨化を特徴とする疾患であり、靭帯細胞が骨化傾向を示すなんらかの病態を有すると考えていい。われわれは後縦靭帯骨化症、対照として頸椎症患者から脊椎靭帯組織(非骨化部)を採取し、培養靭帯細胞を得、その遺伝子発現プロファイルと比較検討することにより、OPLL 靭

帯細胞の病態を捉えようと試みた。理想的には OPLL 患者の後縦靭帯の非骨化組織に病変に関連する遺伝子発現変化が存在するであろうが、患者、対照から後縦靭帯を得にくいこともあり多くは棘間靭帯を用いている。組織を細切し、遊走細胞を培養することにより、培養靭帯細胞を得ることができる。骨芽細胞誘導培地で培養すると、アルカリフォスファターゼ上昇など OPLL 由来靭帯細胞は対照細胞より強い骨化傾向を示す。すなわち OPLL 由来細胞にはすでに骨化傾向を示すなんらかの病態が存在していることを示す。近年、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現プロファイル解析が病態を知る手立てとして有用であることがよく知られるようになった。OPLL 由来細胞において骨化誘導に伴い上昇、減少する遺伝子の同定、また多分化能を有するヒト間葉系幹細胞(hMSC)を骨分化させ、時系列での遺伝子発現を検討した。対照と比較して2倍以上の遺伝子発現差を示しかつ統計的な有意差を認めた遺伝子を選択した。OPLL、hMSC で骨分化とともに顕著に発現上昇を認めた遺伝子の中で、転写因子 promyelotic leukemia zinc finger (PLZF)、発現下降する遺伝子の中で tumor necrosis factor- α stimulated gene 6 (TSG-6)に注目した。

PLZF はその名が示すとおり前骨髄性白血病の転座から同定された転写因子である。OPLL 患者由来靭帯細胞、ヒト間葉系幹細胞(hMSC)を骨芽細胞系へ分化させる際に発現上昇する遺伝子なので、骨代謝関連遺伝子への転写レベルでの調節が予想された。hMSC において siRNA により PLZF 発現をノック

クダウンすると OS 存在下でも骨分化抑制されることが示された。骨芽細胞分化能を有する C2C12 細胞において PLZF を過剰発現させると、さまざまな骨分化マーカーの発現上昇が観察される。特に骨芽細胞分化のマスター遺伝子である CBFA1 (RUNX2) 遺伝子の上昇が顕著であった。逆に CBFA1 を過剰発現させても PLZF 発現は変化しないので、PLZF は CBFA1 の上流において骨分化を調節していると考えられる。また骨芽細胞への分化促進作用がある BMP-2 を添加しても PLZF は変化しないので、BMP シグナリングが関与しない系として機能しているという特徴も明らかになった。

OPLL 細胞において骨芽細胞分化に伴い減少する遺伝子として TSG-6 を同定できた。TSG-6 はヒアルロンタン結合タンパクであり、関節リュウマチにおける関節腔滑膜液に発現し、軟骨保護作用を有するとされている。骨芽細胞分化過程で減少する遺伝子なので、骨分化への抑制的な作用が予想できた。hMSC へアデノウイルスベクター系で TSG-6 を過剰発現させると、OS, BMP-2 刺激による骨分化マーカーの上昇を抑えることができた。また TSG-6 は BMP-2 へ直接結合することができ、BMP シグナリングを阻害するものと考えられた。ヒアルロンタンの添加もしくはヒアルロンタン結合ドメインをなくした TSG-6 では BMP-2 との結合は阻害され、骨分化抑制作用もなくなった。すなわち TSG-6 が骨分化に重要な役割を果たすことが予想され、ヒアルロンタン結合と骨化との関連を含め、今後の研究進展が期待される。

D. 考察

OPLL は後縦靭帯細胞が骨化することがその病態であることから、OPLL 由来靭帯細胞の骨芽細胞系への分化に伴う遺伝発現を網羅的にマイクロアレイにより調べたところ PLZF の発現上昇、TSG-6 の減少が認められた。

PLZF は 9 つの zinc finger ドメインを有する転写因子であり、骨分化誘導と共に発現が上昇した。最近の研究で PLZF のノックアウトマウスの解析より、この遺伝子が四肢や軸性骨格のパターン形成に関与していることが判明している。今回、後縦靭帯細胞や hMSC が骨分化する過程においても、PLZF の発現上昇が重要な因子であることが示唆され、OPLL での異所性骨化との関連について、新たな展開が期待できる。このような遺伝子を靭帯細胞から骨分化の過程で制御できれば OPLL の新たな予防、治療への戦略となりうる。

TSG-6 はヒアルロンタン結合能を有する細胞外マトリックス構成タンパクである。ヒアルロンタン結合ドメインを介して BMP-2 との結合能を有し、BMP シグナリングを阻害すると予想される。まったく新たな骨分化抑制作用が示されたことにより、OPLL における靭帯異所性骨化に対する治療ターゲットを提供する可能性があり、それらの成果により治療法の開発に結実するであろう。

E. 結論

OPLL 靱帯細胞から骨分化に関連する遺伝子として PLZF, TSG-6 を同定できた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S, Sakamoto Y, Tanaka H, Furukawa-K, Inoue I. PLZF promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA1. *J Biol Chem* 280, 8523-8530, 2005.
2. Tsukahara S, Miyazawa N, Akagawa H, Forejtova S, Pavelka K, Tanaka T, Toh S, Tajima A, Akiyama I, Inoue I. COL6A1, the candidate gene for ossification of posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese. *Spine* 30, 2321-2324, 2005.
3. Nakajima T, Wooding S, Satta Y, Jinnai N, Goto S, Hayasaka I, Saitou N, Guan-Jun J, Tokunaga K, Jorde LB, Emi M, Inoue I. Evidence for natural selection in the HAVCR1 gene: high degree of amino-acid variability in the mucin domain of human HAVCR1 protein. *Genes Immun* 6, 398-406, 2005
4. Yamaguchi T, Park S-B, Narita A, Maki K, Inoue I. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *J Dent Res* 84, 255-259, 2005.
5. Inoue I, Tsukahara S. PLZF and TSG-6 identified by gene expression analysis play roles in the pathogenesis of OPLL. *J Pharmacol Sci* 2005 in press.
6. Inoue I. Genetic susceptibility to OPLL. In: Yonenobu K, Nakamura K, Toyama Y (eds) Ossification of the posterior longitudinal ligament. Springer, Tokyo, in press.
7. 井ノ上 逸朗 塚原聡 後縦靱帯骨化症と遺伝子 脊椎脊髄ジャーナル 三輪書店 印刷中
8. 井ノ上 逸朗 靱帯骨化症のゲノム学 ゲノム医学 メディカルレビュー社 印刷中
9. 井ノ上 逸朗 体系的一塩基多型 (SNP) 解析に基づく多因子病遺伝要因の解明 細胞工学 24 1292-1296、2005 秀潤社

2) 学会発表

1. Tajima, A., Sakamoto, Y., Mitsumori, R., and Inoue, I.: Systematic sequencing analysis discloses the

- pattern of nucleotide polymorphisms in human microRNA genes. ASHG 55th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah. October 25-29, 2005.
2. Sekigawa, T., Sakamoto, Y., Tajima, A., Matsune, S., and Inoue, I.: Gene-Expression profiles in human nasal polyp tissues from aspirin intolerant asthma patients. ASHG 55th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah. October 25-29, 2005.
 3. Akagawa, H., Onda, H., Kasuya, H., Kubota, M., Hata, A., Hori, T., Tajima, A., and Inoue, I.: Systematic screening of susceptibility for intracranial aneurysms on chromosome 7q11 using sliding window analysis and permutation test. ASHG 55th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah. October 25-29, 2005.
 4. Krischek, B., Yamada, H., Akagawa, H., Kasuya, H., Onda, H., Kubota, M., Hata, A., Hori, T., Tajima, A., and Inoue, I.: LOXL2 polymorphisms are associated with susceptibility to intracranial aneurysms. ASHG 55th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah. October 25-29, 2005.
 5. Narita, A., Tajima, A., and Inoue, I.: Mixed inheritance model-based method to implement linkage analysis for multiple genetic loci responsible for the complex diseases under threshold model. ASHG 55th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah. October 25-29, 2005.
 6. Takamiya, M., Sakamoto, Y., Tajima, A., Inoue, I., Tanake, K., Okada, J., Shichiri, K., and Tanaka, A.: Microarray-based gene-expression profiling of testicular biopsy specimens from patients with non-obstructive azoospermia. HGM2005. Kyoto, Japan, April 18-21, 2005.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

強直性脊椎炎の原因遺伝子同定に関する研究

研究者 森 幹士、猿橋康雄、高橋 忍、松末吉隆、滋賀医科大学整形外科
茶野徳宏、岡部英俊、滋賀医科大学臨床検査部
池川志郎、理化学研究所遺伝子多型センター

研究要旨 脊椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)、強直性脊椎炎(以下 AS)はともに脊柱靭帯の異所性骨化という共通の所見を示す。これら二つの疾患について「骨化」と言う観点からアプローチし原因遺伝子の同定を目指す。OPLL との強い関連が報告されている **nucleotide pyrophosphatase**(以下 NPPS)は、異所性の骨化の抑制物質であるピロリン酸 (pyrophosphate) を産生する酵素であるが、我々は、日本人 AS 患者では血清中の NPPS 活性が低下していることを示しており骨化関連因子における OPLL と AS の関連は十分に考えられる。また、我々は、これまでに候補遺伝子による関連解析で、CYP17 遺伝子と HLA-B27 陰性の AS を含む日本人男性の **seronegative spondyloarthropathy** との間に高い関連があることを示した。更に深く遺伝子解析を進めるために滋賀医科大学、順天堂大学等で収集した DNA サンプル、疾患関連情報を用いて、理化学研究所にてゲノム全体のスクリーニング(ゲノムスキャン)を行なっている。スクリーニングは段階スクリーニングを行なうが、目下、100-200 人の日本人患者 DNA サンプルで、1次スクリーニングを行なっている。疾患遺伝子が単離され、遺伝子レベルでの診断方法が確立されることは、目下、有効な診断方法のない AS という難病に苦しむ患者にとっていうまでもなく大きな福音である。さらに、AS の原因遺伝子の解析を通じて、同様な脊柱の靭帯骨化をきたす OPLL での骨形成の機構の解明も大いに期待できる。

A. 研究目的

本研究の目的は、強直性脊椎炎(以下 AS)の原因遺伝子の同定、及び原因遺伝子の同定に基づく、AS の遺伝子レベルでの診断、病態の解析、遺伝子診断システムの構築である。同時に、脊椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)、が AS と同じように示す「脊柱靭帯の異所性骨化」という観点に立ち AS での原因遺伝子解析を通じ、OPLL での異所性骨形成の機構の解明を目的とする。

B. 研究方法

滋賀医科大学、順天堂大学等で AS 患者の DNA サンプル、疾患関連情報を収集し、理化学研究所にて遺伝子多型のタイピングを行うが、候補遺伝子による解析ではなくゲノム全体のスクリーニング(ゲノムスキャン)を行なう。段階的スクリーニングにより遺伝子との関連を検討し、有意と思われる関連の得られたマーカーを起点に、連鎖不平衡マッピングを行ない、疾患遺伝子/責任遺伝子多型を同定する。同定した原因遺伝子、責任遺伝子多型の機能

解析(発現解析、プロモーター解析等)を行ない、AS の病態との関係を検討することにより、AS の分子病態を明らかにしていく。(倫理面への配慮)

医療従事者としての守秘義務を守る、採血後すぐにサンプルを記号化し、個人のデータが検査実施者に解らないように配慮するなど倫理面にも十分配慮し、滋賀医科大学、順天堂大学、理化学研究所など共同研究施設において倫理委員会の承認を得ており、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

理化学研究所にて既に収集している、SNP marker (約 5 万個)で、ゲノム全体のスクリーニング(ゲノムスキャン)を行っている。スクリーニングは段階スクリーニングを行なうが、目下、100-200 人の日本人患者 DNA サンプルで、1次スクリーニングを行なっている。

D. 考察

本研究の第一の特色は、ゲノム全体のスクリー

CT (ケルムスキャン) を行なう点にある。AS の原因遺伝子の同定において、過去に本研究のような複数の施設による大規模な case-control 相関解析を行なった研究はない。疾患遺伝子が単離され、遺伝子レベルでの診断方法が確立されることは、目下、有効な診断方法のない AS という難病に苦しむ患者にとっていうまでもなく大きな福音である。AS は「bamboo spine」と呼ばれる脊柱の異所性骨化を臨床的特徴とする。よって、AS の原因遺伝子の解析を通じて、同様な脊柱の靭帯骨化をきたす OPLL での骨形成の機構の解明も大いに期待できる。

E. 結論

AS の原因遺伝子の解析を通じて、同様な脊柱の靭帯骨化をきたす OPLL での異所性骨形成の機構の解明を目指している。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

猿橋康雄、高橋忍、田中政信、森幹士、尾立征一、松末吉隆、福田眞輔 当科における脊髄上衣腫の治療経験－9例の手術症例の検討－ 中部整災誌 2005 ; 48 : 815-818.

猿橋康雄、高橋忍、田中政信、江川雅章、松末吉隆 術中体外照射骨環納法にて再建を行った仙骨軟骨肉腫の1例 中部整災誌 2005 ; 48 : 613-614.

2. 学会発表

森 幹士、茶野徳弘、岡部英俊、松末吉隆、井上 久、池川志郎. 日本人血清反応陰性脊椎関節症における CYP17 多型. 第 15 回日本脊椎関節炎 (AS) 研究会 大阪市 2005. 9.10.

荒木勲、高橋忍、猿橋康雄、田中政信、松末吉隆 小児頸椎椎間板石灰化症の 2 例 第 105 回中部日本整形外科災害外科学会 米子市 2005. 10. 6-7

尾立征一、高橋忍、田中政信、猿橋康雄、

松末吉隆 発症早期に診断が困難であった胸髄梗塞の 3 例 第 105 回中部日本整形外科災害外科学会 米子市 2005. 10. 6-7

猿橋康雄、田中政信、高橋忍、松末吉隆、福田眞輔 当科における脊髄上衣腫の治療経験－9例の手術症例の検討－ 第 34 回日本脊椎脊髄病学会 仙台市 2005. 6. 10-11

高橋忍、猿橋康雄、田中政信、松末吉隆 術中 MR 画像を見ながら行なう脊椎脊髄手術 第 78 回日本整形外科学会学術総会 横浜市 2005. 5. 12-15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3. その他

該当するものなし。

脊柱靱帯骨化症に関する研究

(主任又は分担) 研究者 遠藤 直人 新潟大学大学院教授

研究要旨 後縦靱帯骨化症の遺伝解析研究

A. 研究目的

後縦靱帯骨化症の遺伝子解析研究への資料提供。ならびに、後縦靱帯骨化症の治療法の有効性に関する調査への協力。

B. 研究方法

兄弟もしくは姉妹で後縦靱帯骨化症に罹患している患者さんに十分な説明を行った後に血液を採取し、共同研究機関である理化学研究所に送付する
(倫理面への配慮)
新潟大学医学部遺伝子倫理診査委員会の承認を得、研究対象者に十分な説明を行った上で、同意書を得た。

C. 研究結果

現在のところ2家族の協力を得ることが決まり、それぞれ資料の作成や採血が始まっている。

D. 考察

今回は資料の提供だけのため、特別な考察はない。

E. 結論

共同研究として、遺伝子倫理委員会の承認を受けた上で、研究対象者に研究に対する十分な説明を行い、同意書を得た上で資料採取、送付を行った。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

脊柱靭帯骨化症に関する研究

分担研究者 阪本 桂造 昭和大学整形外科 教授

研究要旨：初年度は、脊柱靭帯骨化症の発生危険因子を探るため脊柱靭帯骨化を有する人のゲノム解析を実施するにあたり、昭和大学ゲノム委員会に研究の申請を行い、同委員会の承諾を得た上で、患者本人や同胞・家族にゲノム解析の必要性を説明し、了承を得た人達のゲノム解析を行う。また初年度においては過去5年間に当科で取り扱った男性7例・女性8例計15症例の脊柱靭帯骨化症の一般細目について分析を行った。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班(中村耕三主任研究者)の分担研究として脊柱靭帯骨化症の発生危険因子を解明するため、脊柱靭帯骨化症を有する患者・同胞のゲノム解析を行うことを本研究の最終目的とする。

B. 研究方法

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班の分担研究として脊柱靭帯骨化症を有する人の同胞・家族のゲノム解析を実施するにあたり、昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会に研究申請を行い、同委員会の承認を得た上で、ゲノム解析を行う。

(倫理面への配慮)

分析は匿名化するが個人情報管理者は昭和大学整形外科医局長が就任した。

C. 初年度研究結果

平成17年10月21日開催の昭和大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会において研究実施承認が得られたが、その承認以降平成17年12月末現在において脊柱靭帯骨化症を有する患者・同胞・家族よりゲノム解析の承諾が得られずゲノム解析はされていない。過去5年間の脊柱靭帯骨化症に関する一般分析では、男性7例・女性8例計

15症例で、頸椎後縦靭帯骨化症が14例・胸椎後縦靭帯骨化症が1例であった。最近診療後の経過で死亡例はなかった。

D. 考察

脊柱靭帯骨化症に限らずゲノム解析の重要性は理解できるが、ゲノムというかなり個人・家族の内面に立ち入った解析となるため同意の取得が極めて困難で数多くのゲノム解析は得られないと考えられる。

E. 結論

過去5年間の脊柱靭帯骨化症15例では診療経過後で全例生存しているためゲノム分析許可をえるため時間をかけ説得する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

阪本桂造他：骨粗鬆症に対する運動療法—片足起立訓練を中心に—。運動・物理療法16(1):2-7, 2005

2. 学会発表

阪本桂造：骨粗鬆症に起因した大腿骨頸部骨折予防に向けての運動療法。シンポジウム5「大腿骨頸部骨折を防ぐために」。第7回日本骨粗鬆症学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1996年(識別番号595005927)のみ。

2. 実用新案登録・3. その他はなし。

骨系統疾患と脊柱靭帯骨化を持つ症例の遺伝子異常に関する研究

分担研究者 安井 夏生 徳島大学大学院教授

研究要旨：頸胸椎後縦靭帯骨化症を持ち四肢均等型の骨系統疾患が疑われる 2 家系 3 症例に対して原因遺伝子解析を行った。既報告の collagen Type II 遺伝子異常や FGFR3 遺伝子変異 N540K、G380R は認めなかった。

A. 研究目的

骨系統疾患には原因遺伝子が特定されているものが少なくない。脊柱靭帯骨化を持つ骨系統疾患でその遺伝子異常が明らかになれば、脊柱靭帯骨化の原因遺伝子解析の一助となると考えられる。今回、脊柱靭帯骨化症があり、かつ骨系統疾患が疑われる 2 家系 3 症例をについて骨系統疾患についての遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

頸椎後縦靭帯骨化症による脊髄症を発症した四肢均等型の低身長をもつ 2 家系 3 症例について、全身のレントゲン撮影を行い、そこから疑われる既知の骨系統疾患の遺伝子異常について検索した。調査にあたっては当院の倫理委員会に承認されたインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

男性 2 例、女性 1 例で、2 症例は兄妹例であり、他の 1 例には家系内発症はない。いずれも身長は 120-135cm の四肢均等型の低身長であり、顔貌、手指変形など身体的な特徴は類似していた。レントゲン上、頸椎の混合型の OPLL と胸腰椎の bamboo spine 様の変形を認めたが、椎体の縦径横径比、椎弓根間距離の異常などは無かった（図 1）。骨盤低形成、iliac flaring, wine-glass appearance、大腿骨頸部短縮変形、小転子巨大化、四肢の関節の裂隙狭小化などの所見も類似していた。

以上より骨端異形成症や Kniesl 骨異形成症 hypochondroplasia の可能性を考え既報告の collagen Type II 遺伝子異常を検索したが一致する所見はなく、HLA B-27 も陰性であった。また、FGFR3 遺伝子変異 N540K、G380R を確認したがいずれも陰性であった。

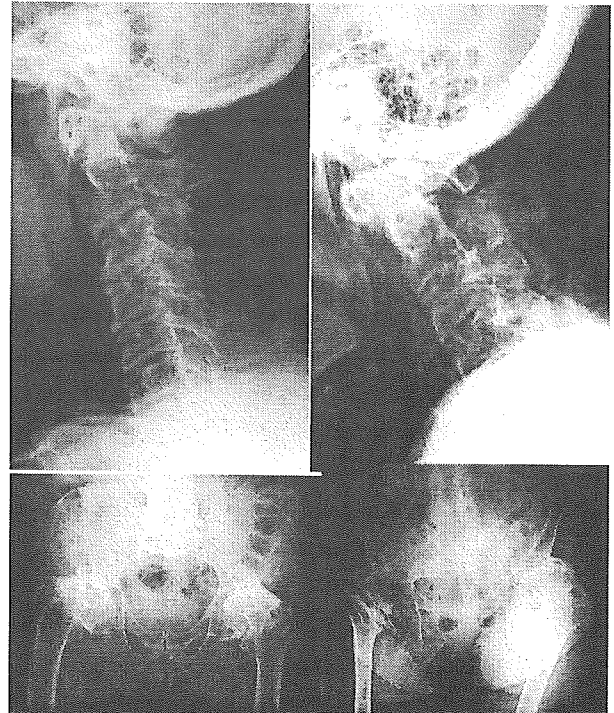


図 1 兄妹例（左：兄 5 4 才、右：妹 5 2 才）

D. 考察

今回の 3 症例は身体的およびレントゲン上の特徴から骨系統疾患である可能性は高いが現時点では確定診断に至っていない。骨系統疾患に脊柱靭帯骨化が偶然合併した可能性もあるが、今後も解析を進めていく価値が高いと考える。

E. 結論

頸胸椎後縦靭帯骨化症を持ち四肢均等型の骨系統疾患が疑われる 2 家系 3 症例に対して原因遺伝子解析を行った。既報告の collagen Type II 遺伝子異常や FGFR3 遺伝子変異 N540K、G380R は認めなかった。