

センター的施設のみが参加したこと、5年間の間の手術手技の進歩などが考えられた。一方で、多変量解析の結果として、術式なども含め手術成績との有意な成績関連因子は見いだせなかった。ただし、前方進入前方固定、全周囲除圧固定は後方除圧固定術と比較して成績が良好な傾向が見られた。すなわち習熟した手技で行えば直接的な脊髄除圧となる前方からの除圧法は良好な成績が得られることが示唆された。しかしもっとも広く行われた後方除圧固定術でも 39.4%の改善度が得られており、技術的な難易度や神経合併症のリスクが低く、術後管理が容易な本法も胸椎 OPLL に対する有用な手術法と言えた。

(5) 分担研究

分担研究では特に基礎研究で進展が認められた。OPLL患者61例の血液を用いた疾患特異的タンパク質の同定を目指した研究において、プロテオミクス（プロテインチップ）、質量分析、タンパク精製（高速クロマトグラフィー）により、疾患特異的減少タンパク質を同定することが出来た。これらについては特許申請を済ませ、（特許取得、出願番号：特願 2009-254357、発明者：永田見生、津留美智代、特許名称：脊柱靭帯骨化症の疾患特異的バイオマーカー、出願日：2009/10/22）今後早期診断や創薬の可能性についても研究を行う予定である。

画像解析に関しては、これまで骨化巣の評価分類には主に単純レントゲンを用いた評価がなされてきたが、multidetector CT を用いた評価が複数の施設から報告された。

全脊椎における評価や動的因子の関与の評価がこれまで以上に詳細に可能となったことが示され、今後CTを用いた骨化巣の再評価および分類に関するワーキンググループが立ち上がることになった。

FOP

(1) 基礎研究

DRAGON は、BMP の構成的活性型受容体である ALK2(Q207D) と共に筋芽細胞で発現させると、ALK2 によって誘導される ALP 活性を抑制した。DRAGON による BMP 活性の抑制ドメインを解析したところ、シグナルペプチドを含む分泌型 DRAGON に抑制活性が認められ、他の分泌タンパク質のシグナルペプチドと置換しても、強い抑制活性が認められた。また、Smad のホスファターゼ PPM1A は、抑制に必要と考えられる C 末端の BMP 受容体によるリン酸化部位に変異を導入した Smad1 変異体の活性も抑制し、Smad1 と PPM1A を共発現させると、Smad1 の発現量が低下することが、免疫染色法とウエスタンブロット法で確認された。以上より、DRAGON と PPM1A は、構成的活性型 BMP 受容体を抑制したことから、これらの発現亢進を促すことにより、FOP における BMP シグナルも阻害できる可能性が考えられた。

一方治療薬の候補として 2 種類のカルシウムチャンネルブロッカーが *Id1* のプロモーターを抑制しうる薬剤であることを確認した。両薬剤ともに、濃度依存性に *Id1* のプロモーター活性および mRNA の発現を抑制した。また ALP 活性も同様に、これらの薬剤により濃度依存性に低下した。

(2) 臨床研究

1. アンケート調査

アンケートを依頼した 28 名中 23 名（男性 8 名、女性 15 名、年齢 6-50 歳：平均 24 歳）より回答を得た（回収率 82%）。

移動能力は、小学校入学時には全員が独歩、中学校入学時には 18 名中 1 名の車椅子を除いて独歩であったが、成人の 14 名では、独歩 5 名、杖・装具 4 名、車椅子 4 名、ストレッチャー 1 名であり、経時的な移動能力の低下が示された。移動の際の支援は中学校で多くなっており、階段の手すりやエレベーターの設置が含まれていた。日常生活動作の支援の必要性も中学校で多くなっており、中でも排泄に関する支援の必要性が多く、トイレでの介助や洋式トイレの設置が含まれていた。体育に関しては部分的な参加、あるいは全面的不参加が多かった。

2. 母趾変形の調査

母趾の短縮は高頻度に認められ、28 足中 24 足 85.7%で認めた。また外反母趾も 28 足中 23 足 82.1%に存在していた。肉眼上明らかな短縮や外反変形を認めなかった例は 10 歳女兒の 1 例 2 足のみであった。X 線学的検討では、母趾に変形を認めた全例（13 例 26 足）で基節骨の異常が存在していた。その変形は一様ではなく、三角状に変形するものから台形の形状を示すものまでさまざまであった。中足骨の短縮は 18 足で、遠位端での変形が多く、先細り状になっているものが多いことが明らかとなり、早期診断に役立つ有用な情報であることが示された。

3. 薬物治療の臨床経験

幼児 FOP2 例の Flare up 時に Bisphosphonate と PSL の併用療法を実施し

たところ、約 7 日後に CT 上 Flare up の改善を認め、その後の骨化の進行を食い止めることが可能であった。

4. 抜歯プロトコール

歯科治療では、FOP 患者は開口制限を呈し、抜歯がこんなんであるとともに不用意な抜歯操作で骨化を進行させる。本プロトコールにより安全な抜歯が行う事が可能であった。

D. 結論

本年度は疫学調査における OPLL の有病率の調査を行い、その発生頻度を示した。

遺伝子研究に関しては、採血収集体制を一新することにより今年度は大幅にサンプル数の増加につなげることが出来た。今年度に罹患同胞対法による連鎖解析を行うことで原因遺伝子に関する新たな知見が得られるものと考えられる。

ガイドライン改訂作業は日本整形外科学会との共同作業で文献検索および構造化抄録の作製が終了し、改訂版発行までのロードマップが示されている。

多施設共同の臨床研究の結果、自然経過における脊髄症発症の割合（約 20%）、術中モニタリングにおける新たなアラームポイントの提唱（MEP の振幅が 30%にまで低下した時点）、頸椎椎弓形成術後の下肢麻痺の発生頻度（3.1%）などの新たな知見を示すことが出来た。これらの知見は、治療成績の向上へ有用な情報となることが期待される。

さらに、OPLL 疾患特異的タンパク質が新たに同定され、知的財産の申請を行った。今後、疾患のマーカーおよび治療への応用が期待される。

進行性骨化性線維異形成に関しては、非常に稀な疾患であり、いまだ明確な治療法は確立されていないが、治療法の開発を目指して、シグナルを解析や 2 種類のカルシウムチャンネルブロッカーが治療候補薬として示された。またアンケート調査の結果、FOP 患者の自然経過 (QOL) が明らかとなり、早期診断に有用な母趾変形の頻度と特徴、ビスフォスフォネートおよびステロイドによる治療経験、歯科治療のプロトコール

など新たな知見が集積された。今後も、基礎的アプローチによる病態解明を行いながら、本疾患の自然経過を明らかにしながら集学的治療の構築を目指していく。

E. 研究発表

1. 論文発表 別紙
2. 学会発表 別紙

III. 疫学研究

大規模一般住民コホートからみた頸椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定

研究分担者 吉村 典子 東京大学大学院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座
阿久 根徹 東京大学大学院 22 世紀医療センター臨床運動器医学講座
岡 敬之 東京大学大学院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座
村木 重之 東京大学大学院 22 世紀医療センター臨床運動器医学講座

研究要旨

慢性に進行し、発生機転の明らかでない脊柱靭帯骨化症(OPLL)の発生や進行の予防のためには、まず対象疾患の実態把握を行い、記述疫学的手法で関連要因について仮説を立てることが予防の第一歩となる。OPLL の実態把握を地域代表性のある一般住民で行うのは極めて困難であった。そこで今回、まず脊柱靭帯骨化症の有病率を把握し、今後の進行の観察を可能とするために、我々が設立した一般住民コホートのデータベースから頸椎 X 線写真の読影を行った。

対象は、和歌山県の山村、漁村住民総数 1,690 人（男性 596 人、女性 1,094 人）である。参加者には、コホートのベースライン調査として脊椎、股関節、膝の X 線撮影および、生活習慣に関する問診票調査、運動機能調査、骨密度測定、整形外科医師による診察を行った。

ベースライン調査総参加者 1,690 人のうち、50 歳以上の男女 1,360 人（男性 466 人、女性 894 人）について、頸椎 X 線をもとに頸椎後 OPLL の有病率を推定したところ、2.1%（男性 2.8%、女性 1.7%）となり、男性に多い傾向があったが有意差はなかった。

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症、なかでも頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）は、1975 年に当時の厚生省の特定疾患に指定され、調査研究班により組織化された研究が行われるようになった。さらに 2005 年には日本整形外科学会診断ガイドライン¹⁾も出版され、現在までの研究から得られたエビデンスについて systematic review による評価が行われている。

疫学的にみても、わが国における本疾患の報告は他の整形外科学的疾患と比べて多くなされている疾患であるといえる。1967 年 Okamoto が外来患者 1,000 例の頸椎 X 線写真で約 2.1%の発生頻度を報告したのが本疾患の疫学調査の第一歩²⁾であったが、その後、厚生省研究班の疫学研究により疾病登録が行われ、年間の OPLL 患者の発生

率が人口 100 万人当たり 63.3 人の発生頻度（登録者 0.0063%）であったと報告されている³⁾。

しかし筆者らの知る限り、ここ 10 年以上わが国の一般住民を対象とした OPLL の頻度報告はなく、そのため有病頻度や発生頻度の推移は不明であり、それに影響を及ぼす危険因子についても明らかになっていない。

そこで、我々は、わが国の頸椎 OPLL の基本的疫学指標を明らかにするために、一般住民を対象とした大規模臨床統合データベースから頸椎 X 線の解析を行った。

B. 研究方法

我々は、山村部として和歌山県 H 町、漁村部として和歌山県 T 町を選び、各地域における中高年男女住民の参加を得て、脊椎、

股関節、膝の X 線撮影および、生活習慣に関する問診票調査、運動機能調査、骨密度測定、整形外科医師による診察を行った（ベースライン調査）。

問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、既往歴、嗜好品（たばこ、コーヒー、食事、飲酒）、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL (SF-8, EQ5D)、下肢機能 (WOMAC)、転倒など約 400 項目からなる。

OPLL の診断は、頸椎側面 X 線像を整形外科医が読影し、OPLL ありとしたものから、一般住民における X 線上の頸椎 OPLL の有病率を推定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「骨軟骨変性疾患の危険因子に関する研究」として平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。また、本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改定）、

臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）および、東京大学医学部研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して遂行した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

山村 864 人、漁村 826 人が参加するベースライン調査が終了し、骨関節疾患予防を目的とした総数 1,690 人（男性 596 人、女性 1,094 人）からなる大規模住民データベースが完成した。

参加者の身体特性を表に示す(表)。平均年齢は男性 66.3 歳、女性 64.7 歳となっており、男性に有意に高い傾向にあった ($p < 0.01$)。また身長も体重も男性の方が高く、BMI も男性の方に高い傾向にあった ($p < 0.05$)。地域別にみると、漁村の参加者の方が山村の参加者より年齢が若いことから、身長も体重も高い傾向にあったが (いずれも $p < 0.001$)、BMI は地域による差を認めなかった。

表 1. コホート調査参加者の身体特性

年齢 (歳)	男性			女性		
	総数	山村	漁村	総数	山村	漁村
-39	14	2	12	31	7	24
40-49	44	7	37	105	17	88
50-59	107	36	71	209	67	142
60-69	157	93	64	325	183	142
70-79	220	150	70	319	196	123
80-	54	31	23	105	75	30
総数	596	319	277	1094	545	549
年齢 [歳]	66.3 (11.7)	69.5 (9.1)	62.6 (13.2)	64.7 (12.1)	68.6 (10.4)	60.8 (12.5)
身長 [cm]	163.4 (7.2)	161.4 (6.9)	165.8 (6.8)	150.7 (6.9)	148.2 (6.7)	153.2 (6.2)
体重 [Kg]	62.2 (10.9)	60.0 (10.2)	64.8 (11.0)	52.0 (8.8)	50.5 (8.6)	53.5 (8.8)
BMI [Kg/m ²]	23.2 (3.2)	23.0 (3.0)	23.5 (3.4)	22.9 (3.5)	23.0 (3.4)	22.8 (3.6)

BMI: body mass index

次に 50 歳以上の男女 1,360 人（男性 466 人、女性 894 人）について、X 線上頸椎 OPLL

と診断されるものの割合を求めると、2.1%（男性 2.8%、女性 1.7%）となり、男性に

多い傾向にあったが有意差はなかった。またこれを年代別にみると、50歳未満では有病者は認められず、50歳代 2.4%、60歳代 2.4%、70歳代 1.9%、80歳以上 0.7%となった。50歳以上における有病率の年代別差異は認められなかった。

D. 考察

OPLL の頻度把握のための第一段階として、山村と漁村の 1,690 人からなる住民コホートのデータベースから頸椎 X 線読影を行い、OPLL の有病率を推定した。今回の結果は男性に多く中年で発症するとしたガイドラインの疫学記述と合致しているが、男女、年齢には有意な差は見られなかった。今後このコホート集団は少なくとも 10 年の追跡を予定しており、その結果により OPLL の有病率の推移と発生率を明らかにする予定である。またこれら疫学的指標に影響を及ぼす要因についても明らかにしていきたい。

E. 結論

山村、漁村住民からなるコホートのベータスラインから OPLL の有病率が 50 歳以上で約 2%であることを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

文献

- 1) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会頸椎後縦靭帯骨化症ガイドライン策定委員会 (編集), 厚生労働省特定疾患対策研究事業「脊柱靭帯骨化症に関する研究」班 (編集) 頸椎後縦靭帯骨化症診療ガイドライン、南江堂、2005
- 2) Okamoto Y, Yasuma T: Ossification of the posterior longitudinal ligament of cervical spine with or without myelopathy. 日整会誌 1967; 40 (10) : 1349-1360
- 3) 佐々木隆一郎, 青木国雄, 水野正一ほか: 脊柱靭帯骨化症の全国疫学調査—全国有患者数. 厚生省特定疾患/脊柱靭帯骨化症調査研究班 昭和 60 年度研究報告書 1986: 43-48

G. 研究発表

I. 論文発表

a) 雑誌 (原著)

1. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. Arthritis Care & Research (Arthritis Rheum) 61:779-786, 2009
2. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in the elderly of population-based cohorts: the ROAD study. Ann Rheum Dis 68, 1401-1406, 2009
3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 27, 620-628, 2009
4. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M: Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. Int J Cancer 125, 2697-2703, 2009
5. Oka H, Akune T, Muraki S, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Low dietary vitamin K intake is associated with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. J Orthopaedic Science 14, 687-692, 2009
6. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD (research on osteoarthritis against disability) study. Osteoarthritis Cartilage 17, 1137-1143, 2009
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis

Against Disability (ROAD) Study. Int J Epidemiol, in press

8. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Maekita T, Inoue I, Ueda K, Utsunomiya H, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Inada K, Takeshita T, Ichinose M: Preventive effect of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. Int J Cancer, in press
9. Yoh K, Takata S, Yoshimura N, Hashimoto J: Efficacy, tolerability and safety of risedronate in Japanese patients with Paget's disease of bone. J Bone Miner Metab, in press
10. 吉村典子, 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、Edith MC Lau、Anthony Kwok、Ping-chung Leung: アジア諸国における脊椎椎体骨折有病率の比較: The Asian Vertebral Osteoporosis Study (AVOS). Osteoporos Jpn 17, 241-243, 2009
11. 吉村典子, 村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹: 腰痛の疫学-大規模疫学調査 ROAD から. 日整会誌, in press

b) 著書

1. 吉村典子: トピックス: 変形性関節症の大規模疫学調査-ROAD プロジェクト. 変形性股関節症の基本と Up to Date, 南江堂、東京、in press
2. 吉村典子: 老いを内包する膝-早期診断と早期治療-序幕 4 場: 変形性関節症を俯瞰する「有病率の話をする」全日本病院出版会、東京、in press
3. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. 骨粗鬆症のマネジメント、医薬ジャーナル社、大阪、in press
4. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学. ロコモティブシンドローム診療ガイド (日本整形外科学会編)、文光堂、東京、in press

c) 総説

1. 村木重之、吉村典子: 骨粗鬆症治療薬. 新薬展望 2009 医薬ジャーナル増刊号 45 S-1, 443-447, 2009
2. 吉村典子: ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドローム: 大規模コホート研究 ROAD プロジェクトより. メディ

カル朝日 2009(3), 22-23, 2009

3. 吉村典子: 日本における骨粗鬆症の現状と特徴. 臨床栄養 114 (5), 464-472, 2009
4. 吉村典子: 変形性関節症の大規模住民追跡調査. 日本医事新報 4430,113-115, 2009
5. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学を知る. 内科 104(3), 418-423, 2009
6. 吉村典子: 変形性関節症の疫学研究: 大規模コホート研究 ROAD プロジェクトより. Clinical Calcium 19, 1572-1577, 2009
7. 川口浩、阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、吉村典子: 変形性関節症の疫学研究の現状と問題点: ROAD (The Research on Osteoarthritis Against Disability) 研究. 日本整形外科学会雑誌 83, 978-981, 2009
8. 吉村典子: 肥満症 10. 骨・関節疾患. 日本臨床, in press
9. 吉村典子: ロコモティブシンドローム 4. 一般住民における運動器障害の疫学-大規模疫学調査 ROAD より. The Bone, in press
10. 吉村典子: コホート調査からみえるロコモティブシンドローム: 大規模住民調査 ROAD より. Modern Physician, in press
11. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学的実態: 大規模住民調査 ROAD より. 運動療法と物理療法 20(4), in press

II. 学会発表

a) 国際学会等

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Osteoarthritis, osteoporosis and cognitive impairment: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability (ROAD) study. The 36th European Symposium on Calcified Tissues (ECTS). Vienna, Austria, 2009.5.23-27.
2. Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Full-automatic quantification of hip geometry on plain radiographs by a novel computer-assisted system. The 36th European Symposium on Calcified Tissues (ECTS). Vienna, Austria, 2009.5.23-27.
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with vertebral fracture, knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and other chronic diseases, as well as low back pain and knee pain, in a population-based cohort study in Japan: the ROAD study. The 31th Annual Meeting of the American Society for

Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009.9.11-15.

4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with mild cognitive impairment: the ROAD study. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Denver, USA, 2009.9.11-15.

5. Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Automated quantification and diagnosis of the severity of the knee on plain radiographs: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2009 World Congress on Osteoarthritis. Montreal, Canada, 2009.9.10-13.

6. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic severity of lumbar spondylosis with low back pain and related disabilities: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2009 World Congress on Osteoarthritis. Montreal, Canada, 2009.9.10-13.

b) シンポジウム, 学術講演等

1. 吉村典子: 腰痛の危険因子-大規模疫学調査 ROAD から. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 2009.5、福岡県福岡市 (シンポジウム)

2. 吉村典子: 骨いきいきと、関節なめらかに-要介護にならないためのロコモティブ症候群の予防. 東京骨を守る会第 20 回講演会 2009.6.20 東京都日本女子大学新泉山館 (市民講座)

3. 吉村典子: わが国における骨関節疾患の疫学: OA と OP の一次、二次予防のために. 第 9 回第 1 第 2 整形外科合同カンファレンス. 2009.7.8、愛知県名古屋市、名鉄ニューグランドホテル (学術講演)

4. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、阿久根徹: 変形性関節症と関節リウマチの疫学 第 27 回日本骨代謝学会学術集会(シンポジウム) 2009.7.23-25、大阪市

5. 吉村典子: 変形性関節症の疫学. 変形性関節症の疫学と動物モデル開発およびマーカーによる評価. 技術情報協会セミナー NO909144. 2009.9.25、東京都五反田ゆうぽうと (セミナー)

6. 吉村典子: ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症-大規模疫学研究 ROAD より-. 第

8 回三重骨粗鬆症研究会. 2009.10.8 三重県津市、津都ホテル (特別講演)

c) 全国学会

1. 川口浩、阿久根徹、岡敬之、村木重之、中村耕三、吉村典子: OA の病態と診断 変形性関節症の疫学研究の現状と問題点 ROADプロジェクト 第 53 回日本リウマチ学会総会学術集会 東京、2009.4.23-26.

2. 山田治基、森田充浩、伊達秀樹、金治有彦、早川和恵、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三、増田広之: OA の病態と診断 関節マーカーによる OA の変形性関節症の診断と評価 第 53 回日本リウマチ学会総会学術集会 東京、2009.4.23-26.

3. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹: 生活習慣病と腰痛 早期予防・早期対策に向けて 腰痛の危険因子 大規模疫学調査 ROAD より 第 82 回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

4. 岡敬之、阿久根徹、村木重之、吉村典子、中村耕三、川口浩: X 線画像における変形性膝関節症患者の外側関節裂隙狭小は膝痛増悪を予見する Osteoarthritis Initiative(OAI)Database 解析 第 82 回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

5. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子: 変形性膝関節症の X 線学的重症度と膝症状および下肢機能との関連 ROADプロジェクト 第 82 回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

6. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子: 腰椎圧迫骨折や変形性関節症は、高齢者の QOL に対して脳梗塞や心疾患と同程度の強い影響がある ROAD プロジェクト 第 82 回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

7. 延與良夫、吉田宗人、山田宏、吉村典子、阿久根徹、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三: 山村地域における頸椎症性神経根症の疫学調査 有病率と頸椎症性変化との関係 ROAD プロジェクト 第 82 回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

8. 山田治基、森田充浩、伊達秀樹、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三: 変形性関節症の診

断・評価法についての最近の進歩 関節マーカーによる変形性関節症の診断、評価 第82回日本整形外科学会学術総会 福岡、2009.5.14-17.

9. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折や変形性関節症のQOLに対する影響—他疾患との比較— 第29回日本骨形態計測学会 大阪、2009.5.29-30.

10. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折および変形性関節症のQOLへの影響：the ROAD study 第27回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2009.7.23-25.

11. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：変形性関節症、骨粗鬆症と軽度認知障害の関連：the ROAD study 第27回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2009.7.23-25.

13. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性腰椎症と腰痛および運動機能との関連：the ROAD study 第27回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2009.7.23-25.

14. 岡敬之、阿久根徹、村木重之、中村耕三、川口浩、吉村典子：X線学的変形性膝関節症の重症度定量化と自動診断に関する検討—ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability)プロジェクト— 第27回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2009.7.23-25.

15. 吉村典子、岡敬之、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：Longitudinal course of osteopenia and its role as a risk factor for osteoporosis and osteoporotic fractures: a 10 year follow-up of the Miyama cohort. 第11回日本骨粗鬆症学会 名古屋、2009.10.14-16.

16. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：Health-related quality of life in subjects with vertebral fracture, lumbar spondylosis, knee osteoarthritis and other chronic diseases, as well as low back pain and knee pain, in a population-based cohort study in Japan: the ROAD study. 第11回日本骨粗鬆症学会 名古屋、2009.10.14-16.

17. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：Association of osteoporosis, knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and their combination with

physical function: the ROAD study. 第11回日本骨粗鬆症学会 名古屋、2009.10.14-16.

18. 岡敬之、阿久根徹、村木重之、吉村典子、中村耕三、川口浩：変形性膝関節症患者の疼痛増悪予測因子に関するX線学的検討—Osteoarthritis Initiative (OAI) データベース解析— 第25回日本整形外科基礎学術集会 横浜、2009.11.5-6.

19. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰痛は膝痛よりもQOLをより低下させる—the ROAD study— 第25回日本整形外科基礎学術集会 横浜、2009.11.5-6.

G. 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

IV. 遺伝子解析・ガイドライン

後縦靭帯骨化症の遺伝子解析

研究分担者 池川 志郎 理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム

研究要旨 後縦靭帯骨化症（Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: OPLL）の原因の解明、分子病態の解明、そして画期的な治療法の創出のために、その遺伝的要因を明らかにしようとしている。本班会議で収集する患者サンプルを用いて、罹患同胞対法（sib-pair linkage analysis）による連鎖解析（linkage analysis）、相関解析（association analysis）を行い OPLL の疾患感受性遺伝子を同定する。

A. 研究目的

OPLL の遺伝的要因（疾患感受性遺伝子）、分子病態を明らかにすること。

B. 研究方法

本班会議の臨床医が収集した患者サンプル（血液検体等）から genomic DNA を抽出する。これを用いて遺伝子解析を行なう。

1. OPLL 罹患大家系のサンプルで、non-parametric linkage analysis を行い、遺伝子座位を同定する。

2. OPLL 罹患同胞のサンプルで、罹患同胞対法による連鎖解析を行う。既に、過去の厚生労働省特定疾患対策研究事業にて、鹿児島大、弘前大を中心に収集済みの 140 罹患同胞対（pair）に加えて、新たに、日本全国の約共同研究機関より、200 pair の OPLL 罹患同胞対を収集する。non-parametric linkage analysis を行い、遺伝子座位を同定する。

3. 罹患同胞対法により限局化したゲノム上の領域の候補遺伝子、及びモデル疾患、モデル動物などの既存の知識を元に決定した候補遺伝子について、相関解析（case-control association study）を行う。相関の得られた遺伝子について、高密度遺伝子多型地図を作成し、連鎖不平衡マッピング（linkage disequilibrium mapping）を行い、疾患感受性多型を同定する。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）に従っている。検体の収集を含めた研究計画については、理

化学研究所、及び各検体の収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集している。

C. 研究結果

連鎖解析の基盤となるゲノム全域をカバーする多型マーカーについては、新たに日本人特異的な多型マーカーのセットを整備した。この多型マーカーのセットの有用性は、家族性の変形性関節症に対する連鎖解析でこれを用いて、遺伝子座位を同定できたことで検証済みである。サンプルの収集には 36 施設が登録されている。目下、下記の 34 施設に協力頂いている。サンプルの到着状況は下記のとおり。

参加施設／大学	罹患同胞対 サンプル数
慶應義塾大学	23
福井大学	12
国立病院岡山医療センター	11
山口大学	9
東京大学	8
富山大学	8
高知大学	8
北海道大学	8
自治医科大学	8
鹿児島大学	7
東京医科大学	6
東海大学	6
新潟大学	6

金沢大学	6
東北大学	5
千葉大学	5
昭和大学	4
久留米大学	4
東京医科歯科大学	4
聖マリアンナ医科大学	3
大阪南医療センター	3
杏林大学	2
獨協医科大学	2
筑波大学	2
和歌山県立医科大学	2
弘前大学	2
滋賀医科大学	2
大阪大学	1
京都大学大学院	1
徳島大学	1
名古屋大学	1
日本大学	1
九州大学	1
岐阜大学	1
計	173

(平成22年1月18日の時点で理研に到着しているサンプルをカウントした)

D. 考察

OPLL の遺伝子解析における、罹患同胞対法による連鎖解析の有効性については、我々のグループも参加した先行研究 (Tanaka T, et al. Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses identify col6a1, on chromosome 21, as the locus for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Am J Hum Genet, 2003.) により証明済みである。

解析に十分な数のサンプルの収集が本法の最大の難関であり、目標の 200 ペア

ーまであと 27 ペアとなった。

E. 結論

患者サンプル (同胞対、大家系) の収集を引き続き行い、目標サンプル数に到着後、全ゲノムレベルのマイクロサテライト・マーカのタイピングを実施する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(招待講演のみ)

池川志郎, 骨・関節の疾患のゲノム解析. 理化学研究所・東京大学医科学研究所合同セミナー, 東京, 2009 年 4 月 7 日.

Ikegawa S, Molecular genetics of skeletal dysplasia - How to identify the new genes. Invited Seminar, Nanjing, May 4, 2009.

Ikegawa S, Integrated Approach toward Bone & Joint Diseases using Human and Mouse Genetics. Yokosuka Science Festa 2009 (Joint Conference of 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium (PPCTSS), 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Connective Tissue Research (JSCTR), and 56th Annual Meeting of the Japan Matrix Club (JMC) Concurrent Meeting: Yokosuka International Conference on Cancer Microenvironments (YICCM)), Yokosuka, June 8, 2009.

池川志郎, 骨・関節疾患のゲノム解析. 日本人類遺伝学会 第 54 回大会, 東京, 2009 年 9 月 24 日.

池川志郎, 骨・関節疾患のゲノム解析. 第 11 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会, 名古屋, 2009 年 10 月 15 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

強直性脊椎炎における骨化関連遺伝子に関する研究

研究分担者 森 幹士 滋賀医科大学整形外科
松末 吉隆 滋賀医科大学整形外科
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)と強直性脊椎炎(以下 AS)とは脊柱靭帯の骨化を来するという共通の特徴がある。この「骨化」という点に着目し、この二つの疾患の原因遺伝子特定を目指している。骨化(石灰化)関連遺伝子を対象とした候補遺伝子アプローチによりホメオボックス転写因子である *msh homeobox homolog 2 (MSX2)* を新規感受性遺伝子として同定した。

A. 研究目的

強直性脊椎炎(以下 AS)の骨化に関連する感受性遺伝子の同定を通じて、脊椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)の原因遺伝子の特定に役立てること。

B. 研究方法

我々がすでに収集済みである AS 症例 278 例(平均年齢 41.2 歳、HLA-B27 陽性 83.3%)とコントロール 746 例(平均年齢 48.5 歳)とを用いて検討した。

異所性骨化(または石灰化)に關与する 8 遺伝子[*bone morphogenetic protein 4 (BMP4)*、*msh homeobox homolog 2 (MSX2)*、*zinc finger protein 145 (ZNF145)*、*chondroitin sulfate proteoglycan 2 (CSPG2)*、*cystatin C (CST3)*、*endothelin 1 (EDN1)*、*snail homolog 1 (SNAI1)*、*SNAI2*]を調査対象とし、これら遺伝子内の SNPs を Invader assay と TaqMan assay とを用いて調査し、統計学的解析を行った。

(倫理面での配慮)

医療従事者としての守秘義務を守る、採血後すぐに背番号化するなど個人を特定でき

るデータが解らないようにするなど配慮し、滋賀医科大学、理化学研究所をはじめ、全ての共同研究施設において倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

新規の候補遺伝子である *MSX2* (*IVS1+996G>A*) に最も有意な相関 ($p=0.0030$) を示す SNP を発見した。

D. 考察

MSX2 は骨芽細胞分化、および異所性石灰化に關与するホメオボックス転写因子である。*MSX2* はゲノムワイドアプローチにおいて AS 感受性遺伝子領域のひとつに数えられている chromosome 5q に存在する。*MSX2* 内に存在する SNP について haplotype 解析の結果、*MSX2* を AS の新規感受性遺伝子とした。

E. 結論

MSX2 を AS の新規感受性遺伝子として同定した。今後の OPLL 原因遺伝子特定の際にも、*MSX2* は候補遺伝子の 1 つとなり得る。

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

- ① Furuichi T, Mori K, Ikegawa S, *et al.* Association of the MSX2 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in Japanese. *J Hum Genet* 2008; 53: 419-24.
- ② Mori K, Imai S, Omura K, Saruhashi Y, Matsusue Y, Hukuda S. Clinical output of the rheumatoid cervical spine in patients with mutilating-type joint involvement: For better ADL and longer survival. *Spine (in press)*
- ③ Nishimura I, Mori K, *et al.* Balance between S6K-S6 and 4E-BP1 depends on Erk activity in developing neurons. *Curr Signal Transduct Ther (in press)*
- ④ Kubo M, Mori K, *et al.* Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. *Life Sci* 2009; 85: 477-83.
- ⑤ Mori K, *et al.* Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) stimulates bone-associated tumors through functional RANK expressed on bone-associated cancer cells? *Histol Histopathol* 2009; 24: 235-42.

2. 学会発表

- ① 森 幹士. AS の病態に関する新知見.

第 21 回中之島リウマチセミナー 大阪市 2009, 12, 12-13.

- ② 森 幹士ら. ムチランス型リウマチ頸椎炎に対する非手術 vs 手術治療の臨床成績. 第 12 回比叡 RA フォーラム 京都市 2009, 9, 19.
- ③ 森 幹士ら. 胸腔鏡手術により摘出し得た第 9 胸椎椎体に発生した periosteal osteoid osteoma の 1 例 第 16 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会 東京都 2009, 9, 11-12.
- ④ Mori K, *et al.* Clinical output and life prognosis of the patients with rheumatoid arthritis with mutilating-type joint involvement managed by surgical or non-surgical treatment for their grave cervical lesions. *Spine Across the Sea 2009 Maui (Hawaii)* 2009, 7, 26-31.
- ⑤ Mori K, *et al.* Clinico-pathological features of surgically treated spinal cord tumors in children less than 15 years old. 10^{me} Réunion de l' AFJO, Okinawa 29-30 May 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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
特記すべきことなし。

頌椎後縦靱帯骨化症骨化分類に基づく骨分化能の遺傳的背景の違いに関する研究

研究分担者 藤 哲 弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座

研究要旨：黄色靱帯由来細胞を用いて、骨分化を誘導した際の骨化関連遺傳子の発現と ALP 活性を骨化型別に調べた。連続型・混合型 OPLL では、分節型・局所型 OPLL に比べて骨分化を誘導する BMP2 や ALP の mRNA の発現ならびに ALP 活性が有意に高く、骨分化抑制遺傳子と考えられている TSG6 の mRNA 発現が有意に低かった。連続型・混合型 OPLL 患者の細胞は分節型・局所型 OPLL 患者の細胞に比べより高い骨分化能を有することが明らかとなった。

A. 研究目的

頌椎後縦靱帯骨化症（OPLL）の骨化分類（連続型、分節型、混合型、局所型）別に脊柱靱帯由来細胞における骨化関連遺傳子の発現を調べ、骨分化能における遺傳的背景と骨化分類との関係を明らかにすること。

B. 研究方法

頌椎椎弓形成術時に患者の同意を得て採取した黄色靱帯組織片を約 0.5mm³角に刻み、10% fetal bovine serum (FBS) + Dulbecco' Modified Eagle Medium (DMEM) 中で培養し、遊走してきた細胞を継代・培養し第 5 継代の細胞を実験に用いた。

60mm dish に 2×10⁵個ずつ培養した細胞がコンフルエントに達した時点で、培地をコントロール群 (DMEM+1%FBS) と骨化誘導群 (DMEM+1%FBS+0.1 μM dexamethasone) の 2 群へ分けて培養を継続し、24 時間、48 時間、3 日、7 日間それぞれ培養した。それぞれの時間において、細胞から total RNA を回収し、RT 反応、real-time PCR を行い骨化関連遺傳子の mRNA 発現を調べた。また、0 日目、3 日目、7 日目において ALP 活性染色を行い、ALP 活性染色陽性の細胞面積を

Image J を用いて定量化した。

頌椎症性脊髄症 (CSM) 群 (n=7)、OPLL 分節型群 (分節型・局所型) (n=6)、OPLL 連続型群 (連続型・混合型) (n=6) の 3 群について、それぞれコントロール群に対する骨化誘導群の黄色靱帯由来細胞における骨化関連遺傳子 (BMP-2 [Bone morphogenic protein-2]、morphogenic、Osteocalcin、ALP、TSG-6[tumor necrosis factor α-stimulated gene-6]) の mRNA 発現を比較した。また、ALP 活性染色陽性細胞の面積を比較・検討した。

(倫理面での配慮)

本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て、被検者に対する十分なインフォームドコンセントを経て行った。

C. 研究結果

1. CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群における骨化関連遺傳子の mRNA 発現

骨化誘導を行わなかったコントロール群では、BMP-2、Osterix、Osteocalcin の mRNA 発現は CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群のいずれも有意な差はみられなかったが、OPLL 連続型群で発現比が高い傾向にあった。

骨化誘導培地で培養すると、BMP-2 は OPLL 連続型群・分節型群では 1.8~1.9 倍と mRNA 発現が増加する傾向がみられたが、CSM 群では 1.5 倍程度の増加にとどまり、Osterix の mRNA は OPLL 連続型群のみで増加する傾向がみられた。骨化誘導培地下での Osteocalcin の mRNA 発現は、CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群で有意差はみられなかった。しかし、ALP についてはコントロール群において OPLL 連続型群で有意に ($p < 0.05$) mRNA 発現レベルが高く、骨化誘導 7 日目には CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群でいずれもコントロール群に比較して有意に ($p < 0.001$) 発現レベルの増加がみられ、OPLL 連続型群で約 13 倍、OPLL 分節型群で約 9 倍、CSM 群で約 5 倍の ALP mRNA 発現の増加を認めた。

間葉系幹細胞において骨分化抑制遺伝子として知られている TSG-6 の mRNA 発現は、コントロール群において OPLL 分節型群、OPLL 連続型群は、CSM 群に比べて低い傾向にあったが、骨化誘導により OPLL 分節型群・連続型群における TSG-6 mRNA 発現は CSM 群に比較して有意な減少を認めた。骨化誘導 7 日後の TSG-6 の mRNA 発現は、CSM 群で約 0.4 倍、OPLL 分節型群・連続型群では約 0.2 倍まで減少していた。

2. CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群における ALP 活性染色結果

各群において、鏡検 1 視野中の ALP 活性染色陽性細胞数を Image J を用いて計測すると、コントロール群では、CSM 群、OPLL 分節型群、OPLL 連続型群の順に ALP 活性染色陽性細胞数が多く、CSM 群に比べて OPLL 分節型群 ($p < 0.05$)、OPLL 連続型群 ($p < 0.01$) それぞれ有意差を認めた。また、骨分化誘

導 3 日目、7 日目には各群とも ALP 活性染色陽性細胞数の増加は認められたが、分化誘導 7 日目には OPLL 連続型群における ALP 活性の増加率が最も高く、CSM 群と比較してその差はより大きな差 ($p < 0.001$) がみられた。

D. 考察

これまでの報告では、混合型または連続型 OPLL が骨化伸展の危険因子であるとの報告^{1) 2) 3)}や、OPLL 骨化前線における組織学的検討では混合型 OPLL には肥大化した軟骨様細胞が多く、局所型 OPLL では少ないとの報告⁴⁾があり、連続型・混合型 OPLL では分節型・局所型 OPLL に比べて骨化傾向がより強い可能性が示唆されている。

本研究では、黄色靭帯由来細胞を用いて、骨化型別に骨分化誘導に対する反応の違いを調べた結果、連続型・混合型 OPLL では分節型・局所型 OPLL に比較して骨分化を誘導する BMP2、ALP の mRNA 発現が増加し、骨分化を抑制する TSG-6 の mRNA 発現が減少していた。また、細胞の ALP 活性染色では、連続型・混合型 OPLL ではより強い ALP 活性を示し、骨分化誘導に対する反応性が最も高かった。これらの結果より、連続型・混合型 OPLL 患者の細胞ではより高い骨分化能を有している可能性が考えられた。

E. 結論

OPLL 患者の黄色靭帯由来細胞は非 OPLL に比較して骨分化能が高く、さらに OPLL 連続型・混合型は分節型・局所型に比べてより高い骨分化能を有している。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kudo H, Yokoyama T, Ono A, Numasawa T, Wada K, Ueyama K, Motomura S, Tho S, Furukawa K ; Genetic differences in osteogenic differentiation potency based on the classification for the ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine ; Spine (submitted)

2. 学会発表

1) Kudo H et al, Genetic difference based on the classification of the ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine; J of Pharmacological Sci.109 (Supplement 1), 242P, 2009

2) 工藤 整 ほか, 頰椎後縦靱帯骨化症分類による骨分化能の違い ; 日整会誌, 83(8), 2009

3) 工藤 整 ほか, 頰椎後縦靱帯骨化症分類による骨分化能の違い ; 第 27 回 日本骨代謝学会学術集会 プログラム抄録集, P255, 2009

G. 文献

1) 進藤重雄 ら, 臨整外, 2004

2) kawaguchi Y et al, J Bone Joint Surg Am, 2001

3) Hori T et al, Spine, 2006

4) Sato R et al, J Neurosurg Spine, 2007

V. 多施設臨床研究

多施設研究

頸椎後縦靭帯骨化症患者における神経症状発現予測に関する多施設研究
前向き再調査の中間報告

研究分担者 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
松永 俊二 今給黎総合病院
井尻 幸成 鹿児島大学大学院運動機能復学講座整形外科

研究要旨 頸椎後縦靭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を目的として多施設研究を行ってきたが今回は前向き調査として再度調査を行った。現在まだ対象患者の登録段階であるが既に 11 研究施設から 87 名の登録が終了し解析に入る予定である。

A. 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）患者における脊髄症状発現の機序は解明されていない。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 次元的な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。そのため頸椎後縦靭帯骨化を発見した際にその患者が将来において神経症状を発症するか否かを予見することは難しい。本研究班における昨年までの多施設横断的研究の結果では OPLL 患者における脊髄症状発現予測に有用な画像的因子を見出すことができた。本研究では本症における神経症状発現の予測因子の確定を目的として前向き調査として再調査する。

B. 研究方法

多施設研究を行うための各研究施設に配

布する調査用紙は前回調査時に使用したものを改変し、全班員の研究施設に配布した。研究対象のエントリー基準は以下とした。

1. 単純レントゲン写真で頸椎に後縦靭帯骨化を認める
 2. 初診時脊髄症状が認められず最短 5 年臨床経過を観察できた症例かもしくは経過観察中に新たに脊髄症状の発現を認めた症例
 3. 画像情報として頸椎レントゲン写真と頸椎 CT もしくは MRI がある
 4. 患者情報の研究使用に同意された患者
- 平成 21 年 12 月 14 日現在、下記の全国 11 医療施設から 87 名の頸椎 OPLL 患者の調査用紙を回収することができた。

【研究参加施設】

弘前大学医学部整形外科
東京大学医学部整形外科
杏林大学医学部整形外科
大阪大学医学部整形外科
慶応義塾大学医学部整形外科
東京医科歯科大学整形外科
富山大学整形外科