

201024032A

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

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成23年(2011年) 3月

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 23 年 (2011 年) 3 月

目 次

I. 班員構成

II. 総括研究年度終了報告

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

戸山芳昭

慶應義塾大学整形外科

III. 疫学研究

1. 頸椎後縦靱帯骨化症に関連する要因の検討：大規模一般住民コホートより

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

2. 胸椎黄色靱帯骨化症の有病率に関する研究

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

IV. 遺伝子解析

後縦靱帯骨化症の遺伝子解析

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

V. 基礎研究

1. 脊柱靱帯骨化症分子標的化合物に関する研究

永田見生

久留米大学整形外科

2. 脊椎靱帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価と骨化領域に関わる全身因子、 血中ミド酸値と脊椎靱帯骨化領域の関連

Serum level of 5,8,11-eicosatrienoic acid (20:3n-9) in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament and the ligamentum flavum

川口善治

富山大学医学部整形外科学

中野正人

富山大学医学部整形外科学

安田剛敏

富山大学医学部整形外科学

関 庄二

富山大学医学部整形外科学

堀 岳史

富山大学医学部整形外科学

浜崎 景

富山大学医学部公衆衛生学

木村友厚

富山大学医学部整形外科学

3. 脊柱靱帯の骨化におけるP2Y1の役割 — 過剰発現による解析

藤 哲

弘前大学整形外科

4. Cyclic tensile stress が脊柱靭帯骨化に細胞に及ぼす影響

彌山峰史	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
内田研造	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
Hong-Xin Cai	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
中嶋秀明	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
杉田大輔	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
馬場久敏	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域

5. OPLL 発症機序における PGE2 と BMP2 の関連に関する研究

小坂泰一	東京医科大学整形外科
澤地恭昇	東京医科大学整形外科
木村大	東京医科大学整形外科
遠藤健司	東京医科大学整形外科
山本謙吾	東京医科大学整形外科

6. 脊柱靭帯骨化に関する調査研究

千葉一裕	慶應義塾大学整形外科
松本守雄	慶應時塾大学整形外科

7. 慢性脊髄圧迫モデル(twy/twy)における microglia/macrophage の動態

中嶋秀明	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
内田研造	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
平井貴之	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
彌山峰史	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
Alexander Guerrero	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
渡邊修司	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域
馬場久敏	福井大学医学部	器官制御医学講座	整形外科学領域

8. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

江藤 智生	財団法人実験動物中央研究所	動物資源管理部
-------	---------------	---------

VI. ガイドライン

頸椎後縦靭帯骨化症診療ガイドライン改訂

岩崎幹季	大阪大学整形外科
------	----------

VII. 多施設臨床研究

1. 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

前向き再調査の最終報告

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学
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学

2. 頸椎後縦靭帯骨化(OPLL)を合併した重度頸髄損傷 一多施設後ろ向き調査一

筑田博隆	東京大学整形外科
星地亜都司	自治医科大学整形外科
中村耕三	東京大学整形外科

3. 痛みと通院に関する調査研究

藤原奈佳子	愛知県立大学看護学部
竹下克志	東京大学整形外科

4. 術中脊髄モニタリングにおける波形変化と MMT 低下の関係
-脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による前向き多施設調査-
-Relationship between Waveform Changes and Reduction in MMT in Intraoperative Spinal Cord Monitoring-

Multi center study of Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR).

松山幸弘	浜松医科大学整形外科
四宮謙一	東京医科歯科大学整形外科
安藤宗治	和歌山労災病院整形外科
川端茂徳	東京医科歯科大学整形外科
小島宗紀	山口大学整形外科
齋藤貴徳	関西医科大学整形外科
滝徳宗	杏林大学整形外科
谷口慎一郎	高知大学医学部整形外科
山本直也	東京女子医科大学八千代医療センター
里見和彦	杏林大学整形外科
石黒直樹	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
谷 俊一	高知大学医学部整形外科
伊藤全哉	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科

5. 頰椎後縦靱帯骨化症に対する頰椎前方手術合併症調査

木村 敦	自治医科大学整形外科
星地亜都司	自治医科大学整形外科
星野雄一	自治医科大学整形外科
井上泰一	自治医科大学整形外科
戸山芳昭	慶應大学整形外科
松本守雄	慶應大学整形外科
千葉一裕	慶應大学整形外科

VII. 画像解析・コンピューターシュミレーション

1. 頰椎後縦靱帯骨化症における骨化巣の 3 次元的体積解析に関する研究

遠藤直人	新潟大学整形外科
平野 徹	新潟大学整形外科 新潟大学
和泉智博	新潟大学整形外科

2. 頰椎 OPLL に対する脊髄誘発磁界測定法を用いた障害部位診断

大川 淳	東京医科歯科大学医歯学総合研究科整形外科学分野
------	-------------------------

3. 頰髄症における有限要素法を用いた髄内応力分布に関する研究 ー第1報ー

小澤浩司	東北大学大学院医学研究科整形外科学分野
坂元尚哉	東北大学大学院医工学研究科医工学専攻
嶺岸由佳	東北大学大学院医工学研究科医工学専攻
佐藤正明	東北大学大学院医工学研究科医工学専攻
井樋栄二	東北大学大学院医学研究科整形外科学分野

4. 胸椎 OPLL に対する後弯矯正を加えた後方除圧固定術が脊髄に及ぼす影響

ー有限要素モデルによる検討ー

土屋 弘行	金沢大学整形外科
-------	----------

Ⅸ. 治療法

1. 後縦靭帯骨化症に伴う脊髄症急性増悪および脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の治療効果
山崎正志 千葉大学大学院医学研究院整形外科
佐久間毅 千葉大学大学院医学研究院整形外科
高橋宏 千葉大学大学院医学研究院整形外科
加藤啓 千葉大学大学院医学研究院整形外科
橋本光宏 千葉大学大学院医学研究院整形外科
国府田正雄 千葉大学大学院医学研究院整形外科
大河昭彦 千葉大学大学院医学研究院整形外科
高橋和久 千葉大学大学院医学研究院整形外科
2. 脊髄圧迫に比して脊髄症状が軽度の症例に対する手術適応に関する研究
根尾昌志 京都大学大学院医学研究科整形外科
中村孝志 京都大学大学院医学研究科整形外科
3. 発症誘引の相違による後縦靭帯骨化症患者の術後成績に関する研究
持田讓治 東海大学医学部外科学系整形外科
4. 頸椎後縦靭帯骨化症重症例に対する宮崎式頸椎椎弓形成術の治療成績に関する研究
鈴木秀典 山口大学整形外科
加藤圭彦 山口大学整形外科
田口敏彦 山口大学整形外科
5. 占拠率 50%以上の頸椎 OPLL に対するレベル選択的前方除圧固定術の成績と髄液漏対策
谷 俊一 高知大学整形外科
6. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術における C1 切除に関する研究
野原 裕 獨協医科大学整形外科
7. 頸椎インストゥルメンテーション手術における術中 CT を用いたナビゲーション手術の有用性に関する研究
中原進之介 岡山医療センター 整形外科
伊藤康夫 神戸赤十字病院
8. 頸髄症（含む頸椎後縦靭帯骨化症）に対する上肢近位筋の術中モニタリング
里見和彦 杏林大学整形外科
高橋雅人 杏林大学整形外科
市村正一 杏林大学整形外科
長谷川雅一 杏林大学整形外科
滝 徳宗 杏林大学整形外科
9. 頸椎後縦靭帯骨化症術後患者満足度調査
藤森孝人 大阪大学整形外科
岩崎幹季 大阪大学整形外科
長本行隆 大阪大学整形外科
柏井将文 大阪大学整形外科
吉川秀樹 大阪大学整形外科

10. 頸椎後縦靱帯骨化症に伴う疼痛の治療法に関する研究
米延策雄 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター
11. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方進入前方除圧術に関する研究
鑑 邦芳 北海道大学体幹支持再建医学分野
伊東 学 北海道大学脊椎脊髄先端医学講座
須藤英樹 北海道大学脊椎脊髄先端医学講座
三浪明男 北海道大学整形外科学分野
12. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術の手術成績に関する研究
今釜史郎 名古屋大学整形外科
13. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方手術 ―超音波骨メスを用いた後方進入前方除圧法―
吉田宗人 和歌山県立医科大学整形外科

X. 進行性骨化性線維異形成症（FOP）

1. FOP の治療を目指した BMP シグナル抑制機構の解析に関する研究
片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
大手 聡 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門
2. 進行性骨化性線維異形成症患者の ADL・QOL に関する研究
芳賀信彦 東京大学リハビリテーション科
3. 進行性骨化性線維異形成症の母趾変形調査
中島康晴 九州大学整形外科
4. 進行性骨化性線維異形成症の乳幼児期早期診断のための指針に関する研究
神菌淳司 北九州市立八幡病院小児救急センター
5. 進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化発症前の骨格の特徴に関する研究
鬼頭浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
6. 進行性骨化性線維異形成症における口腔ケアに関する研究
須佐美隆史 東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科
7. 進行性骨化性線維異形成症における顎顔面形態・咬合に関する研究
須佐美隆史 東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科
8. 進行性骨化性線維異形成症における全身麻酔下での抜歯手技に関する研究
須佐美隆史 東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科

XI. 平成 22 年度班会議プログラム

XII. 研究成果の刊行に関する一覧表

I . 班員構成

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	教授
研究分担者	鑑 邦芳	北海道大学大学院医学研究科 体幹支持再建医学講座	教授
	藤 哲	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	教授
	井樋 栄二	東北大学医学部整形外科	教授
	星野 雄一	自治医科大学整形外科	教授
	野原 裕	獨協医科大学整形外科学	教授
	中村 耕三	東京大学医学部整形外科学教室	教授
	吉村 典子	東京大学医学部附属病院22世紀医療センター関節疾患総合研究講座	准教授
	大川 淳	東京医科歯科大学整形外科	准教授
	山本 謙吾	東京医科大学整形外科	教授
	里見 和彦	杏林大学医学部整形外科学教室	教授
	持田 讓治	東海大学医学部外科学系整形外科学	教授
	千葉 一裕	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	准教授
	松本 守雄	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	准教授
	山崎 正志	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	准教授
	遠藤 直人	新潟大学医学部整形外科学教室	教授
	木村 友厚	富山大学医学部整形外科	教授
	土屋 弘行	金沢大学医学部整形外科	教授
	内田 研造	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域	准教授
	松山 幸弘	浜松医科大学整形外科	教授
	今釜 史郎	名古屋大学医学部整形外科	助教
	藤原 奈佳子	愛知県立大学看護学部・大学院看護学研究科 看護管理学	教授
	森 幹士	滋賀医科大学整形外科学講座	助教
	中村 孝志	京都大学大学院医学研究科整形外科	教授
	吉川 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）	教授
	米延 策雄	国立病院機構大阪南医療センター	院長
	吉田 宗人	和歌山県立医科大学整形外科学教室	教授
	中原 進之介	国立病院機構岡山医療センター整形外科	診療部長
	谷 俊一	高知大学医学部整形外科	教授
	田口 敏彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学	教授
	永田 見生	久留米大学医学部整形外科学教室	教授
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院 整形外科学	教授
	芳賀 信彦	東京大学医学部附属病院医学系研究科リハビリテーション科	教授
須佐美 隆史	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科	准教授	
片桐 岳信	埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門	教授	
鬼頭 浩史	名古屋大学医学部整形外科	講師	
中島 康晴	九州大学医学部整形外科	講師	
神薮 淳司	北九州市立八幡病院小児救急センター	小児科部長	
江藤 智生	財団法人実験動物中央研究所・動物資源管理部	室長	
池川 志郎	理化学研究所 ゲノム医学研究センター 骨関節疾患研究チーム	チームリーダー	
研究協力者	岩田 玲	北海道大学病院 整形外科	
	長濱 賢	北海道大学病院 整形外科	
	須藤 英毅	北海道大学病院 整形外科	
	小野 睦	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	沼沢 拓也	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	山崎 義人	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	和田 簡一郎	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	田中 直	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	浅利 亨	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	原田 義史	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	陳 俊輔	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	熊谷 玄太郎	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	

田中 利弘	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座
古川 賢一	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座
前田 真吾	弘前大学大学院医療関節材料開発講座
小澤 浩司	東北大学病院整形外科
日下部 隆	東北大学病院整形外科
中村 豪	東北大学病院整形外科
相澤 俊峰	東北大学病院整形外科
星地 亜都司	自治医科大学整形外科
木村 敦	自治医科大学整形外科
井上 泰一	自治医科大学整形外科
遠藤 照顕	自治医科大さいたま医療センター
種市 洋	獨協医科大学整形外科学
並川 崇	獨協医科大学整形外科学
稲見 聡	獨協医科大学整形外科学
川口 浩	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
竹下 克志	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
筑田 博隆	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
大島 寧	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
森井 次郎	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
馬場 聡史	東京大学医学部附属病院医学系研究科整形外科・脊椎外科
緒方 直史	東京大学大学院医学系研究科 骨・軟骨再生医療寄付講座
岡 敬之	東京大学医学部附属病院22世紀医療センター関節疾患総合研究講座
村木 重之	東京大学医学部附属病院22世紀医療センター臨床運動器医学講座
阿久根 徹	東京大学医学部附属病院22世紀医療センター臨床運動器医学講座
加藤 剛	東京医科歯科大学整形外科
川端 茂徳	東京医科歯科大学整形外科
富澤 将司	東京医科歯科大学整形外科
榎本 光裕	東京医科歯科大学整形外科
吉井 俊貴	東京医科歯科大学整形外科
新井 嘉容	東京医科歯科大学整形外科
榊 経平	東京医科歯科大学整形外科
坂井 顕一郎	九段坂病院
市村 正一	杏林大学医学部整形外科学教室
渡辺 雅彦	東海大学医学部外科学系整形外科学
遠藤 健司	東京医科大学整形外科
小坂 泰一	東京医科大学整形外科
木村 大	東京医科大学整形外科
澤地 恭昇	東京医科大学整形外科
鈴木 秀和	東京医科大学整形外科
大河 昭彦	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
伊藤 拓緯	新潟市民病院整形外科
平野 徹	新潟大学医学部整形外科学教室
和泉 智博	新潟大学医学部整形外科学教室
佐野 敦樹	新潟大学医学部整形外科学教室
川口 善治	富山大学医学薬学研究部整形外科
関 庄二	富山大学医学薬学研究部整形外科
川原 範夫	金沢医科大学整形外科
村上 英樹	金沢大学整形外科
出村 諭	金沢大学整形外科
加藤 仁志	金沢大学整形外科
岡本 義之	金沢大学整形外科
馬場 久敏	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
彌山 峰史	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
中嶋 秀明	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域

平井 貴之	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
渡邊 修司	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
杉田 大輔	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
若尾 典充	名古屋大学医学部整形外科
伊藤 全哉	名古屋大学医学部整形外科
安藤 圭	名古屋大学医学部整形外科
田内 亮吏	名古屋大学医学部整形外科
平野 健一	名古屋大学医学部整形外科
村本 明生	名古屋大学医学部整形外科
松井 寛樹	名古屋大学医学部整形外科
松本 智宏	名古屋大学医学部整形外科
鶴飼 淳一	名古屋大学医学部整形外科
小林 和克	名古屋大学医学部整形外科
新城 龍一	名古屋大学医学部整形外科
中島 宏彰	名古屋大学医学部整形外科
山本 隆一郎	名古屋大学医学部整形外科
根尾 昌志	京都大学大学院医学研究科整形外科
竹本 充	京都大学大学院医学研究科整形外科
藤林 俊介	京都大学大学院医学研究科整形外科
岡本 健	京都大学大学院医学研究科整形外科
岩崎 幹季	大阪大学器官制御外科学 (整形外科)
柏井 将文	大阪大学器官制御外科学 (整形外科)
長本 行雄	大阪大学器官制御外科学 (整形外科)
池上 大督	大阪大学器官制御外科学 (整形外科)
藤森 孝人	大阪大学器官制御外科学 (整形外科)
藤原 啓恭	国立病院機構大阪南医療センター 整形外科
牧野 孝洋	国立病院機構大阪南医療センター 整形外科
山田 宏	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
橋爪 洋	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
南出 晃人	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
中川 幸洋	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
河合 将紀	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
岩崎 博	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
筒井 俊二	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
岡田 基宏	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
木岡 雅彦	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
石元 優々	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
長田 圭司	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
竹内 一裕	国立病院機構岡山医療センター整形外科
谷口 慎一郎	高知大学医学部整形外科
田所 伸朗	高知大学医学部整形外科
寒竹 司	山口大学大学院医学系研究科整形外科学
今城 靖明	山口大学大学院医学系研究科整形外科学
鈴木 秀典	山口大学大学院医学系研究科整形外科学
加藤 圭彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学
密川 守	久留米大学医学部整形外科学教室
山田 圭	久留米大学医学部整形外科学教室
津留 美智代	久留米大学医学部整形外科学教室
佐藤 公昭	久留米大学医学部整形外科学教室
松永 俊二	今給黎総合病院 整形外科
井尻 幸成	鹿児島大学大学院 運動機能修復学講座整形外科学
山元 拓哉	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 整形外科・リウマチ外科
竹之内 剛	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 整形外科・リウマチ外科
善明 美千久	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 整形外科・リウマチ外科

	森 良之 田村 和美 大手 聡 伊藤 守 唐杉 樹	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科 東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 財団法人実験動物中央研究所 実験動物研究部 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	
事務局	辻 崇 平野 里奈	慶應義塾大学医学部整形外科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5 TEL 03-5363-3812 FAX 03-3353-6597 e-mail tsujit@a6.keio.jp、rina1102@sc.itc.keio.ac.jp	

Ⅱ. 総括研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究代表者 戸山 芳昭 慶應義塾大学医学部整形外科 教授

研究要旨

本研究班では疫学調査、遺伝子解析、基礎研究、多施設共同臨床研究およびガイドライン策定などを行うことで、脊柱靱帯骨化症に対する診断・治療体制を確立し、広く国民にその研究成果を還元し、厚生労働行政に貢献することを目的としている。

疫学調査では、大規模住民コホート研究から後縦靱帯骨化症（OPLL）の X 線写真における有病率が 2.0%（男性 3.2%、女性 1.3%）であり、胸部 CT 検査を用いた調査から黄色靱帯骨化症の有病率が 19%（男性 21%、女性 17%）であることを明らかにした。また、OPLL の有無と関連のある因子は、骨密度高値、血漿ペントシジン高値であった。

遺伝子解析では、罹患同胞対 200pair の採取を終了し、マイクロサテライトマーカーを用いた、全ゲノムのマッピングを開始した。

基礎研究では、昨年度、知的財産権の申請を行った疾患特異的タンパク質の 3 次元構造の解析を行い、分子標的治療薬の開発および疾患マーカーへの応用を目指した研究に着手した。

多施設臨床共同研究では、1) 神経症状発現に関する横断的・縦断的調査から、無症状の OPLL が 5 年間の経過で新たに神経症状を生じる可能性は 25%であり、骨化占拠率 60%以上、脊椎可動域 50 度以上、骨化形態（外側偏倚型）、外傷の存在が神経症状発現の危険因子であること、2) 重度頸髄損傷例の 23%、非骨傷性脊髄損傷の 34%の症例が OPLL であること、3) QOL 調査から通院時に 42.7%の患者が身体的苦痛を感じていること、4) 脊髄障害を予防する術中モニタリングにおける新規アラームポイントが MEP の振幅のコントロール比 25%であること、5) 術後神経合併症の調査から、前方固定術後の上肢麻痺と下肢麻痺の頻度は各々 13.3%、2%であること等、臨床上有用な研究結果を明らかにした。

ガイドライン改訂作業は、研究班の研究成果も踏まえ、日本整形外科学会と日本脊椎脊髄病学会との共同作業で進捗させ、改訂版が完成し、H23 年中の発刊予定である。

進行性骨化性線維異形成（FOP）に関する基礎研究では、FOP の治療法への応用を目指して、BMP 活性を阻害するシグナルとして、ALK2 がリン酸化する転写因子の脱リン酸化反応を触媒することが報告されているホスファターゼ SCP1 の作用機序を解析した。

一方、臨床研究では、患者の ADL、QOL 調査を行いその臨床的特徴を明らかにした。FOP 症例の 93%の症例で何らかの母趾変形が認められ、母趾変形と頸椎の可動域制限が早期診断の有用なツールとなることを示した。さらに、口腔ケアハンドブックを作成し一般に公開した (<http://fop.umin.jp/>)。

研究分担者

中村 耕三・東京大学整形外科教授
吉川 秀樹・大阪大学整形外科教授
中村 孝志・京都大学整形外科教授
鏡 邦芳・北海道大学保健管理センター教授
藤 哲・弘前大学整形外科教授
井樋 栄二・東北大学整形外科教授
木村 友厚・富山大学整形外科教授
星野 雄一・自治医科大学整形外科教授
野原 裕・獨協医科大学整形外科教授
里見 和彦・杏林大学整形外科教授
持田 讓治・東海大学整形外科教授
山本 謙吾・東京医大整形外科教授
遠藤 直人・新潟大学整形外科教授
土屋 弘行・金沢大学整形外科教授
松山 幸弘・浜松医科大学整形外科教授
藤原奈佳子・愛知県立大学看護学部教授
吉田 宗人・和歌山県立医大教授
田口 敏彦・山口大学整形外科教授
谷 俊一・高知大学整形外科教授
永田 見生・久留米大学整形外科教授
小宮 節郎・鹿児島大学整形外科教授
池川 志郎・理化学研究所チームリーダー
内田 研造・福井大学整形外科准教授
大川 淳・東京医科歯科大整形外科准教授
千葉 一裕・慶應大学整形外科准教授
松本 守雄・慶應大学整形外科准教授
山崎 正志・千葉大学整形外科准教授
吉村 典子・東大 22 世紀医療センター准教授
米延 策雄・大阪南医療センター院長
中原進之介・岡山医療センター整形外科部長
今釜 史郎・名古屋大学整形外科助教
森 幹士・滋賀大学整形外科助教
江藤 智生・実験動物中央研究所室長

芳賀 信彦・東京大学リハビリテーション科教授
片桐 岳信・埼玉医大ゲノム研究センター教授
鬼頭 浩史・名古屋大学整形外科講師
中島 康晴・九州大学整形外科講師
神菌 淳司・八幡病院小児科部長
須佐美隆史・東京大学顎口腔外科准教授
(以上敬称略)

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症(後縦靭帯骨化症; OPLL、黄色靭帯骨化症; OLF) および進行性骨化性線維異形成; FOP) は異所性骨化を特徴とし、骨化巣増大に伴い多彩な神経症状や ADL 制限をもたらし、患者 QOL の低下、家族負担の増大に加えて、医療費など医療経済の面からも早急な対策が望まれている。本研究班は疫学・遺伝子解析・基礎研究・多施設共同臨床研究さらに診療ガイドラインの策定による啓蒙などを通じて、未だに治療の困難な面が多い本症に対する有効な診断と治療体制を確立し、国民に質の高い医療環境を整備し、厚生労働行政に貢献することを目的としている。

B. 研究方法

OPLL および OLF

1. 疫学調査

OPLL の疫学調査は我々が設立した一般住民コホートのデータベース(和歌山県の山村、漁村住民総数 1,690 人)の頸椎 X 線写真、血液検査結果、骨密度調査の結果からレコードリンクージュを行った。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。

OLF の疫学調査は胸部 CT 検査を受けた 15 歳以上の 1418 例のデータを用いてその有

病率を調査した。

2. 遺伝子解析

研究分担施設で OPLL 患者の兄弟姉妹を調査し、200 pair の OPLL 罹患同胞対を収集し、患者サンプル(血液検体)から genomic DNA を抽出して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。

3. 基礎研究

我々の同定した疾患特異的欠損タンパク質(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: 脊柱靱帯骨化症の疾患特異的バイオマーカー、出願日 : 2009/10/22) をターゲットとして iPS 由来薬物代謝実験から患者個別化に適応する 3D 分子構造決定を試みた。

4. 多施設共同臨床研究

(1) 症状発現に関する横断的・縦断的調査

神経症状発現に関与する因子を同定する為に、研究班の 17 施設から集められた OPLL 患者 156 例に関する横断的研究、および初診時に脊髄症状を認めなかった OPLL 患者 121 例を 5 年間追跡する縦断的前向きコホート研究を実施した。

(2) OPLL に合併した重度頸髄損傷に関する後ろ向き調査

本研究班34施設において 2000年1月から2006年6月までに、受傷後48時間以内に当該施設に搬送され、外傷性急性頸髄損傷と診断された453例を対象とした。調査項目は、年齢、性別、骨傷の有無、初診時Frankel分類、追跡期間、最終追跡時のFrankel分類とし、OPLL合併例については、受傷前のOPLLの診断の有無、受診状況、受傷機転、骨化型、最大脊柱管狭窄率、治療等についても調査を行った。

(3) 神経障害性疼痛と QOL の評価

OPLL 患者の日常生活支援のあり方を多面的に探るための研究の一課題として、通院状況の実態を把握するために、全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会所属の患者会員 1574 人を対象として郵送法質問紙調査を行った。質問内容は、①患者背景、②受診行動、③HLCS(Health Locus of Control 堀毛版)、④MPI-SCI (Multidimensional Pain Inventory- Spinal Cord Injury version)、⑤神経障害性疼痛評価質問票 (PainDETECT)、⑥Pain Catastrophizing Scale (PCS)、⑦HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)、⑧JOACMEQ (上肢・下肢機能のみ)、⑨健康関連 QOL 尺度 SF-8、⑩自由記載欄で構成した。

(4) 術中脊髄モニタリング調査

脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による多施設調査を全国的に施行し、各施設における過去 5 年間のモニタリング症例 7158 例を集計し、術中脊髄モニタリング (CMAP) における波形変化と MMT 低下の関係を検討した。

(5) 合併症調査

頸椎 OPLL 前方手術の合併症発生率に関する術前インフォームド・コンセントの基盤となる情報を構築するために、本研究班所属施設にアンケート調査を行った。選択基準は、2005 年 4 月から 2008 年 3 月の期間に頸椎前方手術を受けた頸椎 OPLL 全症例とし、手術高位は第一胸椎までの症例とした。除外基準は、手術日の 3 週間以内に明らかな外傷性頸髄損傷を発症した症例とした。

5. ガイドライン改訂

日本整形外科学会および脊椎脊髄病学会と共同でガイドラインの改訂作業を実施した。医学中央雑誌（採録年 2003-2009 年）、MEDLINE（出版年 2002-2009 年）、Cochrane（全年代）を対象データベースとして、選定されたキーワードをもとに文献を網羅的に検索した。

6. 臨床研究

脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF）を用いた神経保護療法について、Phase I/IIa 臨床試験を行った。直近 1 ヶ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて 2 点以上の悪化を認めた 12 例に対して、本人の自由意思による文書同意を得た後、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注投与した。投与後に有害事象の有無を確認し、運動・感覚麻痺の推移の評価を行った。

FOP

1. 基礎研究

FOP の治療法への応用を目指して、BMP 活性を阻害するシグナルとして、ALK2 がリン酸化する転写因子の脱リン酸化反応を触媒することが報告されているホスファターゼ SCP1 の作用機序を解析した。

2. 臨床研究

臨床データの蓄積および患者 ADL 調査（Barthel Index）および QOL 調査（SF-36）、早期診断に有効な身体的特徴および臨床像の検討、抜歯および口腔ケアに関する研究を実施した。

（倫理面への配慮）

遺伝子研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）」に従う。検体の提供に関しては、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について（平成 10 年厚生科学審議会答申）」に従い、臨床研究に関しては、「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）」および「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）」に従い、かつ個別に倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果およびD. 考察

OPLL および OLF

1. 疫学調査

ベースライン調査総参加者 1,690 人のうち、頸椎 X 線検査に参加し読影し得た 50 歳以上の男女 1,482 人 (男性 531 人、女性 951 人) について、OPLL の有病率を推定したところ、2.0% (男性 3.2%、女性 1.3%) となり、男性に有意に多かった ($p < 0.05$)。次に OPLL の有無との関連を、性、年齢、体格指数 (Body mass index, kg/m^2) を調整して解析したところ、骨密度が高い ($+1\text{g}/\text{cm}^2$; 腰椎骨密度、オッズ比 1.76、95% 信頼区間 1.24-2.49、 p 値 0.001、大腿骨頸部骨密度、1.65、1.12-2.44、0.011、total hip 骨密度、1.85、1.19-2.87、0.006)、血漿ペントシジン値が高値 ($+1\text{SD}$ 、1.24、1.01-1.51、0.035) がそのリスクを有意にあげていた。一方膝の medial mJSW が広いことはリスクを下げていることがわかった ($+1\text{mm}$ 、0.58、0.42-0.82、0.002)。

CT を用いた OLF の有病率は 19% (男性 21%、女性 17%) で単椎間の症例が 56%、多椎間の症例が 35% であった。OLF は下位胸椎に好発し、全体の 75% 以上が下位胸椎に認められた。多椎間罹患は OYL の約 35% にみられ、そのうち約 30% は非連続の病変であり注意を要することが判明した。

2. 遺伝子解析

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。サンプルは 210 サンプルに到達し、各サンプルについての、診断、臨床情報に関するデータシートを吟味し、診断 (OPLL の同胞であること) が確定し、付随する臨床情報 (年齢、性別、BMI など) が完備している 200 同胞対を選んだ。これに対して、約 400 個のマイクロサテライト・マーカー (マーカー密度、約 10 cM) で、全ゲノムをスクリーニングする。目下、マーカーのタイピング中である。

3. 基礎研究

スーパーコンピュータによるアミノ酸ホモロジー・モデリング後、タンパク質立体構造精密化を行い、疾患特異的欠損タンパク質の立体構造を決定した。さらに iPS 細胞による In Silico スクリーニングを行い、複合体解析、リード最適化を行った。

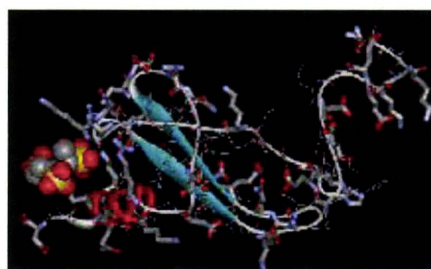


図 1 OPLL 疾患特異的欠損タンパク質

4. 多施設臨床研究

(1) 症状発現に関する横断的・縦断的調査

経過観察中に新たに脊髄症状が出現した患者が 30 名 (24.8%) であり、残りの 91 名は脊髄症状を発現しなかった。Kaplan-Meier 法による累積脊髄症状非発現率は 10 年で 82%、20 年で 62%、25 年で 50% であった。脊髄症状発現群と非発現群で初診時年齢、追跡期間、最終調査時年齢、

骨化型には有意差がなかった。最大脊柱管狭窄率は脊髄症状発現群が平均 45.2%、脊髄症状非発現群が平均 39.2%と脊髄症状発現群の狭窄率が大きかったが統計学的に有意なものではなかった。しかし、最大狭窄率 60%以上の症例では 7 例中 6 例 (86%) で追跡期間中に脊髄症状が発現していた。最大狭窄率 60%未満の症例に限って解析すると外傷誘因以外で脊髄症状が発現した症例は 108 例あったが全頸椎可動域が脊髄症状発現群では有意に大きかった。また CT における骨化型が外側偏倚型は感度 91%、特異度 62%で脊髄症状発現の予測因子であった。以上の結果から、神経症状発現の危険因子は、1) 骨化の脊柱管占拠率 60%以上、2) 全頸椎可動域 50 度以上、3) CT における骨化形態；外側偏倚型、4) 外傷の存在であることが判明した。

(2) OPLL に合併した重度頸髄損傷に関する後ろ向き調査

453 名 (男性 367 名、女性 86 名、平均年齢 59 歳) が選択規準をみたした。初診時の Frankel 分類は、A が 146 名、B が 105 名、C が 202 名であった。453 名のうち 274 名 (60%) が頸椎の骨折・脱臼などを伴わない非骨傷性頸髄損傷であった。OPLL は頸髄損傷例の 23%にあたる 106 名にみられた。OPLL 合併例 106 名中、96 名は非骨傷性頸髄損傷だった。非骨傷性頸髄損傷の中に OPLL 合併例の占める割合は 34%にのぼった。OPLL 合併例のうち、受傷前に OPLL の診断のついていたものは 26 名 (25%) で、49 名 (46%) は受傷前から歩行障害をきたしていた。OPLL を合併した非骨傷性頸髄損傷 94 名のうち、46 名が保存治療、48 名が手術治療を受けていた。94 名中、6 ヶ月以上のフォローが可能

であった 64 名について麻痺の回復に関して検討したところ、全体では手術群と保存群との間で麻痺の回復に有意な差はなかったが、受傷前から歩行障害がみられた症例 (n = 31) では、手術群が保存群に比べ麻痺の改善が良好であった (手術群 82%、保存群 44%、 $p=0.04$)。また最大脊柱管狭窄率が 57%以上の高度狭窄例 (n = 11) でも、手術群において麻痺の改善が良い傾向がみられた ($p=0.06$)。

(3) 神経障害性疼痛と QOL の評価

平成 22 年 6 月末の調査票の回収は、906 名 (回収率 57.6%) であった。本年度は調査項目のうち、通院に関する部分についての分析を終了した。

1. 医療機関への通院に際しての苦痛、負担

全年齢では 42.7%が身体的苦痛、17.9%が精神的苦痛を感じていた。年齢群別にみると 65 歳以上では身体的負担、64 歳以下では経済的負担、時間的負担を感じている者が多かった。

受診にかかる時間は、家から医療機関まで片道で平均 (±標準偏差) 52.7 (±48.6) 分 (n=834)、診察待ち時間は 74.0 (±55.5) 分 (n=825)、最近一年間の受診回数は 17.3 (±40.5) 回 (n=829) であった。

経費負担は、交通費 (受診 1 回、往復) が 2,325 (±4,184) 円 (n=648)、受診 1 回の自己負担金は特別の検査がない場合には 1,401 (±1,887) 円 (n=618)、特別の検査がある場合には 4,945 (±5,391) 円 (n=575) であった。

2. 通院時交通手段、付き添いなど

車で通院する者 (自分で運転 39.9%、他者が運転 21.4%、タクシー 16.1%) が多かつ

た。自宅から医療機関まで車いすを使用する者は自力使用が 2.6%、介助使用 5.9%であった。受診時に付き添いがなく本人のみ者は 68.4%、家族の付き添いが 29.7%であった。

3. 受診の際の状況など

診察待ち時間に体がいつもつらいと感じる者は 22.3%、横になることがある者は 5.0%であった。特に 65 歳以上では待合い椅子に手摺りがなく立ち上がりが困難と感じる者 (52.2%)、病院の広い空間で転倒の危険を感じる者 (45.2%) が多かった。

(4) 術中脊髄モニタリング調査

総麻痺筋数は 32 症例/103 筋であった。最終波形率が 25%以下の症例は 78 筋中 42 筋 (54%) で MMT 低下度が 2 以上であり、最終波形率が 25%以上の症例 (25 筋中 1 筋 (4%)) に比べ有意に MMT 低下度 2 以上の割合が高かった ($p < .005$)。最終波形率と MMT 低下度の相関を検討すると、低い相関が認められた。($r = -0.32$, $p < .001$)。

MMT 低下度を 1 と 2 以上で分けると、MMT1 低下群では永続的麻痺率が 60 筋中 16 筋 (27%) であったのに対し、MMT2 以上低下群では 43 筋中 32 筋 (74%) と有意に高かった ($p < .005$)。MMT5 低下群では 12 筋全例で 3 ヶ月以上の永続的麻痺を来していた。さらに、MMT1 低下群では術中波形消失は 60 筋中 36 筋 (60%) であったのに対し、MMT2 以上低下群では 43 筋中 39 筋 (91%) と高かったが有意差はなかった。またそれぞれの術中波形消失例が術後最終波形で少しでも amplitude が回復していた割合は MMT1 低下群では 36 筋中 11 筋 (31%: 平均 amplitude 回復度 78.6%) に対し、MMT2 以上低下群では 39 筋中 3 筋 (7.7%: 平均 amplitude 回復度

21.7%) と有意に低かった。(波形回復率: $p < .05$ 、平均 amplitude 回復度: $p < .001$)。

以上の結果から、CMAP の波形変化と MMT 低下の関係は低い相関を示し、術中に amplitude がコントロール波形の約 25%以下になると MMT2 が以上低下している可能性が示唆された。

(5) 合併症調査

27 施設より回答を得た。症例数は 150 名 (男 113 名、女 37 名) であった。術後の下肢麻痺悪化が 3 名 (2.0%)、上肢麻痺悪化が 20 名 (13.3%) に発生した。1 名の下肢麻痺、4 名の上肢麻痺が術前レベルまで回復しなかった。術前画像所見における上肢麻痺悪化の危険因子は、占拠率が高いことであった。

5. ガイドライン改訂

2009 年までの文献検索で収集した文献の一次選択の結果、和文論文 627 篇と英文論文 329 篇を得た。そのうち和文論文 173 篇と英文論文 103 篇の計 276 篇を査読し、さらにその経過にて追加した英文論文 6 篇を加え、各文献に批判的吟味を行い最終的には 200 篇に対して構造化抄録を作成した。クリニカルクエスションは初版のものを原則利用して改訂文を作成し、本委員会承認されたエビデンスレベルおよび推奨グレードをもとに修正作業を行った。改訂文を作成した後、日本整形外科学会理事・監事・代議員、日本脊椎脊髄病学会指導医にパブリックコメントを募集 (<http://www.joa.or.jp>) した結果、若干の修正を加えて最終案を出版社 (南江堂) に入稿し、H23 年度中に改訂版の出版を予定している。