201128188A

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

平成23年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　戸山　芳昭

平成24年（2012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

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

平成23年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　戸山　芳昭

平成24年（2012年）　3月

目　　次

Ⅰ．班員構成

Ⅱ．総括研究年度終了報告

脊椎靭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．　疫学調査研究

１．頸椎後縦靭帯骨化症の形態学的特徴：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．脊柱靭帯骨化症に関する疫学調査－臨床調査個人票 24502 例を用いた検討－
辻　崇　　慶應義塾大学整形外科
千葉一裕　　慶應義塾大学整形外科
松本守雄　　慶應義塾大学整形外科
中村雅也　　慶應義塾大学整形外科

Ⅳ．遺伝子解析

後縦靭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．多施設臨床研究・大規模調査研究

１．脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頚髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験
筑田博隆　　東京大学整形外科

２．脊柱靭帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対する G-CSF 神経保護療法
山崎正志　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
佐久間毅　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
高橋　宏　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
加藤　啓　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
古矢丈雄　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
国府田正雄　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
大河昭彦　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
高橋和久　　千葉大学大学院医学研究院整形外科学

３．後縦靭帯骨化症の受診状況と神経障害性疼痛（第１報）
竹下克志　　東京大学整形外科
藤原奈佳子　　愛知県立大学看護学部
中村耕三　　国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局

4．後縦靱帯骨化症患者の日常生活動作とその支援に関する研究
藤原奈佳子　愛知県立大学看護学部

5．頚椎後縦靱帯骨化症患者の疼痛治療に関する考え方の研究
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

6．術中脊髄モニタリングのアラームポイント ～脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による多施設前向き研究～
Alarm point of transcranial electrical stimulation motor evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring. A prospective multicenter 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	横浜市立みなと赤十字病院
川端茂徳	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
寒竹司	山口大学整形外科
齊藤貴徳	関西医科大学整形外科
高橋雅人	杏林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
村本明生	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
藤原靖	広島安佐市民病院整形外科
木田和伸	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整形外科
里見和彦	久我山病院
谷俊一	高知大学医学部整形外科
小林祥	浜松医科大学整形外科

Ⅵ．基礎研究

1．ヒト脊柱靱帯由来幹細胞の同定・単離および脊柱靱帯骨化症の発症・進展における役割の解明
藤　哲　弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座

2．脊柱靱帯骨化症特異的タンパク質による人工靱帯組織の作製と in vitro による創薬研究
永田見生　久留米大学医学部整形外科

3．後縦靱帯骨化症（OPLL）細胞における、PGE2/EP4 経路と SOX9 についての研究

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

4．胸椎黄色靭帯骨化の内軟骨性骨化における Wnt/β-catenin signaling と細胞分化制御

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
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
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
吉田　藍	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．慢性脊髄圧迫モデル(*twy/twy*)における microglia・macrophage の役割
－急性損傷との相違と生理的意義－

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
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
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
渡邉修司	福井大学医学部 器官制御医学講座 整形外科学領域
竹浦直人	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

6．脊髄損傷後の機能的神経筋電気刺激治療動物モデルの確立に関する研究

寒竹　司	山口大学医学部整形外科

Ⅶ. 画像・電気生理・コンピューター解析

1．頚椎後縦靭帯骨化症における骨化巣体積増加量計測

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

2．頚椎後縦靭帯骨化症における骨化巣の３次元的解析に関する研究

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

3．黄色靭帯骨化症の骨化形態に関する研究

森　幹士	滋賀医科大学整形外科

4．後縦靭帯骨化症における経頭蓋電気刺激誘発筋電位を用いた術中脊髄モニタリングの有用性に関する研究

木田和伸	高知大学医学部整形外科
谷　俊一	高知大学医学部整形外科
公文雅士	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

5．頚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　－第2報－

高橋康平　東北大学大学院医学研究科整形外科学分野
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

6．無線超小型3軸加速度センサを用いた頚椎症性脊髄症に対する歩行時解析（第1報）

西村浩輔　東京医科大学大学整形外科
遠藤健司　東京医科大学大学整形外科
鈴木秀和　東京医科大学大学整形外科
宍戸孝明　東京医科大学大学整形外科
山本謙吾　東京医科大学大学整形外科

7．リーチング運動を用いた頚髄症患者の近位筋運動の簡易的機能評価の開発

市村正一　杏林大学整形外科
五十嵐一峰　杏林大学整形外科
高橋雅人　杏林大学整形外科
佐野秀仁　杏林大学整形外科
長谷川雅一　杏林大学整形外科

Ⅷ．外科的治療-頚椎

1．頚椎症性脊髄症に対する前方除圧固定術と後方椎弓形成術の比較

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

2．頚椎後縦靱帯骨化症に対する術後成績に関する研究-前方法と後方法を比較して-

持田　譲治　東海大学医学部外科学系整形外科

3．脊髄圧迫に比して脊髄症状が軽微な症例に対する頚椎椎弓形成術単一術者による適応、成績、患者満足度

根尾昌志　京都大学整形外科

4．頚椎椎弓形成術における術中超音波の定量的動態解析に関する研究

木村　敦　自治医科大学整形外科

5．頚椎後縦靱帯骨化症に対する手術術式－椎弓形成術後の前方固定術の成績に関する研究

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
木村友厚　富山大学医学部整形外科学

6．頚椎黄色靱帯骨化症に関する研究

野原　裕　獨協医科大学整形外科

Ⅸ. 外科的治療-胸椎

１．胸椎後縦靱帯骨化症に対する手術成績の安定化―後方除圧固定術と後方進入全周性除圧術の使い分け―
　　鐙　邦芳　　北海道大学体幹支持再建医学分野
　　高畑雅彦　　北海道大学病院整形外科
　　伊東　学　　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

２．胸椎後縦靱帯骨化症に対する脊髄全周除圧術後の中長期成績に関する研究
　　土屋弘行　　金沢大学整形外科

３．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
　　伊藤全哉　　名古屋大学整形外科

４．胸椎黄色靱帯骨化症に対する内視鏡下手術の試みに関する研究
　　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．進行性骨化性線維異形成症（FOP）の治療を目指したBMPシグナル抑制因子Zranb2の同定と機能解析
　　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．マレイン酸ペルヘキシリンの骨化抑制効果に関する臨床研究
　　鬼頭浩史　　名古屋大学整形外科

３．進行性骨化性線維異形成症（FOP）の臨床データベース構築と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
　　中原康雄　　東京大学リハビリテーション部

４．中国で発表された進行性骨化性線維異形成症の症例報告レビューに関する研究
　　芳賀信彦　　東京大学リハビリテーション科
　　焦　爽　　東京大学リハビリテーション科

５．腸腰筋へのFlare-upで著名な股関節屈曲拘縮をきたした進行性骨化性線維異形成症（FOP)の画像所見
　　中島康晴　　九州大学人工関節・生体材料学講座

６．進行性骨化性線維異形成症(FOP)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

ⅩⅠ. 平成23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

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班

区　　分	氏　　名	所　　属　　等	職　　名
研究代表者	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	鐙　邦芳	北海道大学大学院医学研究科体幹支持再建医学分野	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
	小澤　浩司	東北大学医学部整形外科	准　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
	川口　浩	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科	准　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	特任准教授
	大川　淳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科	教　　授
	山本　謙吾	東京医科大学整形外科	教　　授
	市村　正一	杏林大学医学部整形外科学教室	教　　授
	千葉　一裕	北里大学北里研究所病院整形外科	部　　長
	松本　守雄	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	准　教　授
	中村　雅也	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	講　　師
	辻　　崇	慶應義塾大学医学部整形外科学教室	助　　教
	山崎　正志	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	准　教　授
	持田　譲治	東海大学医学部外科学系整形外科学	教　　授
	遠藤　直人	新潟大学医学部整形外科学教室	教　　授
	川口　善治	富山大学医学部整形外科	准　教　授
	土屋　弘行	金沢大学整形外科	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	助　　教
	根尾　昌志	京都大学大学院医学研究科整形外科	准　教　授
	吉川　秀樹	大阪大学大学院医学系研究科整形外科	教　　授
	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	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	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター整形外科	部　　長
	田口　敏彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学	教　　授
	谷　　俊一	高知大学医学部整形外科	教　　授
	永田　見生	久留米大学医学部　整形外科	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	名古屋大学整形外科	講　　師
	中島　康晴	九州大学大学院医学研究院人工関節生体材料学講座	准　教　授
	神薗　淳司	北九州市立八幡病院小児科	部　　長
	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	ﾁｰﾑﾘｰﾀﾞｰ

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班

区　　分	氏　名	所　　属　　等
研究協力者	須藤　英毅	北海道大学大学院医学研究科脊椎・脊髄先端医学講座
	高畑　雅彦	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
	岩田　　玲	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
	田中　利弘	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
	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
	田中　　直	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座
	浅利　　享	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
	千葉　紀之	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病態薬理学講座
	相澤　俊峰	東北大学医学部整形外科
	小圷　知明	東北大学医学部整形外科
	中村　豪	東北大学医学部整形外科
	星地亜都司	自治医科大学整形外科
	遠藤　照顕	自治医科大学整形外科
	斉藤　貫洋	自治医科大学整形外科
	木村　敦	自治医科大学整形外科
	東　高弘	自治医科大学整形外科
	佐藤　貫洋	自治医科大学整形外科
	秋山　達	自治医科大学附属さいたま医療センター整形外科
	種市　洋	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
	並川　崇	獨協医科大学整形外科学
	加藤　仲幸	獨協医科大学整形外科学
	岩井智守男	獨協医科大学整形外科学
	竹下　克志	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	筑田　博隆	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	小野　貴司	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	大島　寧	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	増田　和浩	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	馬場　聡史	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	杉田　守礼	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	竹下祐次郎	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	松林　嘉孝	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	唐司　寿一	東京大学医学部附属病院　整形外科・脊椎外科
	緒方　徹	国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部
	川端　茂徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	加藤　剛	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	榎本　光裕	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	富澤　將司	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	吉井　俊貴	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	榊　　経平	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	猪瀬　弘之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	谷山　崇	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	請川　大	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科
	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
	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
	長谷川雅一	杏林大学医学部整形外科学教室
	高橋　雅人	杏林大学医学部整形外科学教室

細金	直文	慶應義塾大学医学部整形外科学教室
岩波	明生	慶應義塾大学医学部整形外科学教室
近藤	泰児	東京都立多摩総合医療センター
苅田	達郎	東京都立多摩総合医療センター
東川	晶郎	関東労災病院整形外科脊椎外科
笹生	豊	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
鳥居	良昭	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
小島	敦	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
森岡	成太	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
金子	天哉	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
藤井	厚司	聖マリアンナ医科大学病院　整形外科学講座
大島	正史	日本大学医学部整形外科学系整形外科学分野（日本大学医学部附属板橋病院）
德橋	泰明	日本大学医学部整形外科学系整形外科学分野（日本大学医学部附属板橋病院）
上井	浩	日本大学医学部整形外科学系整形外科学分野（日本大学医学部附属板橋病院）
大河	昭彦	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
加藤	啓	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
古矢	文雄	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
渡辺	雅彦	東海大学医学部外科学系整形外科学
平野	徹	新潟大学医歯学総合病院整形外科
渡邊	慶	新潟大学医歯学総合病院整形外科
和泉	智博	新潟大学医歯学総合病院整形外科
佐野	敦樹	新潟大学医歯学総合病院整形外科
中野	正人	富山大学医学部整形外科
安田	剛敏	富山大学医学部整形外科
関	庄二	富山大学医学部整形外科
堀	岳史	富山大学医学部整形外科
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
岡山	忠樹	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
渡邉	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
竹浦	直人	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
吉田	藍	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
長谷川	智彦	浜松医科大学整形外科
大和	雄	浜松医科大学整形外科
小林	祥	浜松医科大学整形外科
安田	達也	浜松医科大学整形外科
伊藤	全哉	名古屋大学整形外科
安藤	圭	名古屋大学整形外科
田内	亮吏	名古屋大学整形外科
平野	健一	名古屋大学整形外科
村本	明生	名古屋大学整形外科
松井	寛樹	名古屋大学整形外科
松本	智宏	名古屋大学整形外科
鵜飼	淳一	名古屋大学整形外科
小林	和克	名古屋大学整形外科
新城	龍一	名古屋大学整形外科
中島	宏彰	名古屋大学整形外科
八木	秀樹	名古屋大学整形外科
飛田	哲朗	名古屋大学整形外科
竹本	充	京都大学医学部附属病院整形外科
藤林	俊介	京都大学医学部附属病院整形外科
井関	雅紀	京都大学医学部附属病院整形外科
岩﨑	幹季	大阪大学大学院医学系研究科整形外科
柏井	将文	大阪大学大学院医学系研究科整形外科

	長本　行隆	大阪大学大学院医学系研究科整形外科
	藤森　孝人	大阪大学大学院医学系研究科整形外科
	海渡　貴司	独立行政法人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
	遠藤　徹	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	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター整形外科
	加藤　圭彦	山口大学大学院医学系研究科整形外科学
	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
	木田　和伸	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
	吉松　弘喜	久留米大学医学部整形外科
	津留美智代	久留米大学医学部整形外科
	佐藤　公昭	久留米大学医学部整形外科
	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
	前田　真吾	鹿児島大学大学院　医療関節材料開発講座(寄附講座)
	田邊　史	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
	川畑　直也	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
	緒方　直史	東京大学医学部附属病院リハビリテーション部
	中原　康雄	東京大学医学部附属病院リハビリテーション部
	四津　有人	東京大学大学院医学系研究科
	戸島美智生	東京大学大学院医学系研究科
	焦　爽	東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
	張　雅素	東京大学医学部附属病院リハビリテーション科
	森　良之	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
	宇波　和美	東京大学医学部附属病院顎口腔外科・歯科矯正歯科
	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
	福士　純一	九州大学病院整形外科
	大石　正信	九州大学病院整形外科
	唐杉　樹	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
	中嶋　正宏	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学教室 〒160-8582 東京都新宿区信濃町３５ ＴＥＬ　03-5363-3812 ＦＡＸ　03-3353-6597 e-mail　tsujit@a6.keio.jp rina@z8.keio.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

脊柱靭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

研究要旨

本研究班では疫学調査、遺伝子解析、多施設共同臨床研究、基礎研究およびガイドライン策定などを行うことで、脊柱靭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靭帯骨化症の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、男性に優位に多く、年代間（50歳代2.2%、60歳代、1.9%、70歳代2.1%、80歳代1.3%）に有意差は認めないこと、罹患高位はC4が最も多く、次いでC5、C3の順であることを明らかにした。さらに臨床調査個人票24502例（新規申請4114例および更新申請20388例）を対象とした調査では、新規申請における平均年齢は、発病時61歳、申請時64歳で、症状出現から平均3年で申請がなされていた。男女比は2.7:1、家族歴は、あり5.3%、なし51.5%、不明43.3%であった。単純X線で評価した骨化巣は重複を含めて、頸椎89.6%、胸椎15.5%、腰椎8.1%に認められた。一方、更新申請における平均年齢は、発病時60歳、申請時69歳、男女比は2:1であった。単純X線で評価した骨化巣は重複を含めて、頸椎75.9%、胸椎21.1%、腰椎12.4%に認められた。複数回の手術を要した症例は、手術2回9.3%、3回1.8%、4回0.4%、5回0.2%であり、全体の11.7%の症例が複数回の手術を受けていた。

遺伝子解析では、研究班の32施設から収集された罹患同胞対214pairを用いて、全ゲノムをカバーする約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）をタイピングし，タイピングのquality controlを行った後、GENEHUNTER 2.1と1.3を用いて、non-parametric linkage analysisを行なった。その結果、これまでの報告とは異なる1番染色体長腕と2番染色体長腕にOPLLと強く連鎖する領域を発見した。

多施設臨床研究および調査研究では、1）脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頚髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験として、脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頚髄損傷に対する早期手術（搬送後24時間以内の手術）と待機治療（受傷後2週間保存療法を行った後に手術）の全国多施設ランダム化比較試験（OSCIS study）を計画し、平成23年12月より症例登録を開始した。2）脊柱靭帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対するG-CSF神経保護療法では、急性期脊髄損傷患者（受傷後48時間以内）および圧迫性脊髄症急性増悪患者を試験に登録し、G-CSF群（G-CSF 10μg/kg/日を連続5日間点滴静注）および対照群（G-CSF投与なし）に振り分けるPhase IIb臨床試験（多施設前向き比較対照試験）を施行し、G-CSF神経保護療法は急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者における脊髄障害を

軽減させ、G-CSF が脊柱靱帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対する新たな治療薬となり得る可能性を明らかにした。３）全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会と連携した調査研究では、脊柱靱帯骨化症患者における治療受診のパターンと満足度、神経障害性疼痛を調査し、靱帯骨化症の診断を受けた科は整形外科が 84.6%と最も多くをしめ、次いで脳外科 16.1%、内科 2.7%、ペイン科 0.5%、リハ科 0.1%、外科 0.1%であること、治療歴は 87.3%にあり、病院 87.0%、マッサージ 13.3%、鍼 12.6%、接骨院 9.5%、カイロプラクティック 4.4%であることを明らかにした。疼痛強度（10 点満点）は平均 4.3±2.7 点で 5 点以上が 48.8%に見られ、45%の人が痛み・しびれ両方に困っていた。painDETECT 質問票評価による神経障害性疼痛の割合は疑い 29.8%、あり 28.7%で疑い以上が 58.5%を占めた。さらに、次年度の調査研究として、日常生活動作における介助の必要性や社会資源の利用状況と、同居者の介助に関する認知的評価を把握し、支援のニーズを明らかにする質問紙調査研究の質問票配布を H23 年 12 月から開始した。

基礎研究では、脊柱靱帯組織由来の幹細胞を単離・同定し、表面マーカーの解析から間葉系幹細胞の特徴を有することを明らかにし、靱帯組織特異的な遺伝子を DNA ベクターに挿入して幹細胞にトランスフェクションし継続培養を行ったところ靱帯様組織の作成に成功した。

画像解析では、これまでの X 線評価の問題点を克服するために、CT を用いた 3 次元的評価を行い、骨化巣進展長は 1.5mm/ 年、体積増加量は 484mm^3/年であることを明らかにし、大きな頚椎の可動域と若年齢は骨化巣増大の危険因子であった。

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「頚椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン 2011」を発刊した。

進行性骨化性線維異形成（FOP）に関する基礎研究では、発症原因と考えられる BMP の細胞内シグナルを阻害す新規分子を探索した。その結果、BMP シグナルを伝達する Smad の新規抑制因子 Zranb2 を同定し、その作用機序を解析した。

一方、臨床研究では、日本人臨床データの蓄積および患者 ADL・QOL 調査を継続すると共に、新たに就労に関する調査を追加した。関連研究者による症例検討会を初めて実施し、情報の共有を図った。また、人口の多い中国における症例報告を集積し、日本、欧米での報告との比較検討を行った。また、歯科口腔外科領域の研究として顎顔面骨格形態と咬合を調査した。

研究分担者

鐙　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
小澤浩司・東北大学整形外科准教授
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
川口　浩・東京大学整形外科教授
吉村典子・東京大学 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座特任准教授
大川　淳・東京医科歯科大学教授
山本謙吾・東京医大整形外科教授
市村正一・杏林大学整形外科教授
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
中村雅也・慶應大学整形外科講師
辻　　崇・慶應大学整形外科助教
山崎正志・千葉大学整形外科准教授
持田譲治・東海大学整形外科教授
遠藤直人・新潟大学整形外科教授
川口善治・富山大学整形外科准教授
土屋弘行・金沢大学整形外科教授
内田研造・福井大学整形外科准教授
松山幸弘・浜松医科大学整形外科教授
今釜史郎・名古屋大学整形外科助教
藤原奈佳子・愛知県立大学看護学部教授
森　幹士・滋賀大学整形外科助教
根尾昌志・京都大学整形外科准教授
吉川秀樹・大阪大学整形外科教授
米延策雄・大阪南医療センター院長
吉田宗人・和歌山県立医大教授
中原進之介・岡山医療センター整形外科部長
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
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
神薗淳司・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
池川志郎・理化学研究所チームリーダー

（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

後縦靭帯骨化症および黄色靭帯骨化症

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）のうち 50 歳以上の参加者 1496 人の中で、フィルムを読影しえた 1482 人から OPLL の有病率、性差、年代別有病率、罹患高位、形態学的特徴を調査した。

また、厚生労働省健康局疾病対策課に申

請し使用許可の得られた臨床調査個人票24502例（新規申請4114例および更新申請20388例）を用いて、年齢、性別、発病から申請までの期間、家族歴（新規申請）、単純X線による骨化症の部位、手術回数（更新申請）を検討した。

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以上の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)を行った。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した。

3．多施設臨床研究・調査研究

（1）脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頚髄損傷に対する早期手術と待機治療の全国多施設ランダム化比較試験

20歳以上80歳未満で、受傷後48時間以内に研究参加施設に搬送された急性外傷性頚髄損傷（C5レベル以下）患者を早期治療群（搬送後24時間以内に除圧手術を行う）および待機治療群（受傷後2週間の保存的治療を行った後に除圧手術を行う）の2群に無作為に割り付けし、受傷一年後の1)ASIA motor scoreの増加、2)自立歩行可能となった割合、3)Spinal Cord Independence Measure (SCIM)を主要評価項目とした。また、福次評価項目として、Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI)、SF36、EQ-5D、Neuropathic Pain Symptom Inventoryそれぞれ歩行能力、QOL、効用値、神経障害性疼痛について評価した。

（2）脊柱靱帯骨化症に伴う重度脊髄障害に対するG-CSF神経保護療法

試験デザインは、オープンラベル多施設前向き比較対照試験とし、選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者を試験の対象とした。

急性期脊髄損傷例

2009年8月以降、対象患者を試験に登録し、施設ごとにG-CSF群(G-CSF 10μg/kg/日を連続5日間点滴静注)および対照群（G-CSF投与なし)に振り分けた。対照群ではG-CSFを投与しない以外は、G-CSF群と同等の治療を行った。G-CSF群および対照群のいずれの症例に対しても、メチルプレドニゾロン大量投与療法は行わなかった。

受傷時、受傷後3ヵ月時の運動麻痺の程度をAmerican Spinal Injury Association (ASIA)スコアを用いて評価した。また、脊髄損傷の重症度の評価は、ASIA Impairment Scale (AIS)における5段階評価で行った。

圧迫性脊髄症急性増悪例（脊髄症例）

2010年4月以降、対象患者を試験に登録し、施設ごとにG-CSF群(G-CSF 10μg/kg/日を連続5日間点滴静注)および対照群（G-CSF投与なし）に振り分けた。G-CSF投与（観察開始）から1ヵ月間は、基本的には手術を行わない方針とした。G-CSF投与（観察開始）から手術までの期間は、両群とも保存療法を同等に行った。

主要評価項目は、G-CSF投与(観察開始)

後、1ヵ月間の神経症状の推移とし、日本整形外科学会頚髄症治療判定基準（JOAスコア）で評価した。

（3）後縦靱帯骨化症の受診状況と神経障害性疼痛

全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会（以下、患者会）に調査を依頼し、所属患者会員を対象とした郵送法質問紙調査を計画した。

質問紙は、1)患者背景、2)受診行動(藤原の報告書を参照)、3)診療内容と満足度（診断を受けた診療科、受けた診療機関、最も効果のあった治療内容、治療による変化、治療に対する満足度)、4)疼痛・しびれ強度；Numerical Rating Scale (NRS)、5)神経障害性疼痛評価質問票（painDETECT)、6)Pain Catastrophizing Scale (PCS)；痛みに対するコーピング認知のうち破局感を調べる調査票、7)HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)；不安とうつを調査する質問票、8)HLCS(Health Locus of Control 堀毛版)；健康に対する問題を克服する際の主体の所在、9)健康関連 QOL 尺度 SF-8、10)MPI-SCI (Multidimensional Pain Inventory- Spinal Cord Injury version)、11)JOACMEQ（上肢・下肢機能のみ)、12)自由記載欄から構成した。

（4）後縦靱帯骨化症患者の日常生活動作とその支援に関する研究

質問紙調査による横断研究とし、質問内容は患者用と同居者用で別々に作成した。

患者用に含まれる項目は、属性(性、年齢など)、JOACMEQ、日常生活動作での介助の必要性(食事、整容、入浴、歩行など)、社会資源利用状況などである。同居者用に含まれる項目は、属性(性、年齢など)、介助の状況、介助の認知的評価尺度とした。

4．基礎研究

(1) 靭帯由来幹細胞の単離・同定

脊柱靭帯（後縦靭帯、黄色靭帯）をコラゲナーゼで処理し、ストレーナーで濾過した後、得られた細胞を培養に供した。第2継代細胞を骨・脂肪・軟骨誘導培地で培養し、それぞれへの分化を誘導した。

各誘導開始後day21で組織特異的染色であるAlizarin Red染色（骨組織）、Oil Red O染色（脂肪組織）、Toluidine Blue染色（軟骨組織）を行った。さらにday7、day14、day21でtotal RNAを回収し、RT反応、Real-time PCRを行い、骨（BMP2、Runx2、ALP）、脂肪（PPARγ2、LPL）、軟骨（Sox9、COL2A1、COL10A1）関連の遺伝子のmRNAの発現を調べた。さらにFlowcytometryを行い、間葉系幹細胞表面マーカー発現（陽性：CD73、CD90、CD105、陰性：CD11b、CD19、CD34、CD45、HLA-DR）を調べた。

(2) 幹細胞を用いた脊柱靭帯骨化症疾患特異的タンパク質による靭帯組織の作成

靭帯組織特異的な遺伝子をDNAベクターに挿入し、プラスミドを作成した。このプラスミドDNAを幹細胞にトランスフェクションし、幹細胞培養上清のタンパク質の発現を確認した。さらに継代培養を行い組織作成を試みた。

（3）Wnt/β-catenin signalingと細胞分化制御

採取した黄色靭帯は骨組織を切除した後に細切し、explant 法にて細胞を遊走させ、5 継代培養して実験を行った。Cyclic tensile strain は Flexercell FX-3000 を用いて行い、ストレス反応時間は 0、6、12、24 時間とした。この際の Wnt 5a、Wnt 7a、β-catenin、Runx2、Osterix の発現を免疫組織化学的染色、Real-time RT-PCR、Western blotting 法にて評価した。
また骨化靭帯の一部は脱灰固定して薄切標本を作製し、上記の因子について免疫組織化学染色を行った。

5．画像解析

Thin slice CT の volume data を DICOM データとして取得し、Viewer 上で３次元骨モデルを作成した。術前モデルと術後モデルを Voxel-based registration にて重ね合わせ、骨化巣を同じ境界で切り取り、体積を比較した。また、骨化巣進展をカラー等高線で表示し視覚化した。また骨化巣増大に対する危険因子の検討を行った。

6．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。

進行性骨化性線維異形成症（FOP）

1. 基礎研究

FOP は、BMP 受容体の変異により活性が亢進し、発症すると考えられる。そこで、治療法開発への応用を目指し、BMP 活性の阻害因子を探索した。

2. 臨床研究

日本人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）を継続すると共に、新たに就労に関する調査を追加した。また、関連研究者による症例検討会を初めて実施し、情報の共有を図った。また、人口の多い中国における症例報告を集積し、日本、欧米での報告との比較検討を行った。また、歯科口腔外科領域の研究として顎顔面骨格形態と咬合を調べ、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突を明らかにした。

（倫理面への配慮）

遺伝子研究は、「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、検体の提供は、「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、臨床研究は、「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、個別に倫理委員会の承認を得ている。