201231048A

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24年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　戸山　芳昭

平成25年（2013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24年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　戸山　芳昭

平成25年（2013年）　3月

目　　次

Ⅰ．班員構成

Ⅱ．総括研究年度終了報告

脊椎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．疫学調査研究

頚椎後縦靱帯骨化症の発生率と有病所見の経過：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

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．多施設臨床研究・大規模調査研究

１．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

２．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

３．術中脊髄モニタリングのアラームポイント
～脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワーキンググループによる多施設前向き研究～

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
山田圭　　久留米大学整形外科
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

4．胸椎後縦靱帯骨化症手術に関する多施設、前向き研究(中間報告)
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
安藤　圭　　名古屋大学整形外科病院

5．当院胸部CT受験者からみた胸椎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

Ⅵ. 基礎研究

1．脊柱靱帯骨化における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．幹細胞由来靱帯組織発現メカニズムに関する研究
永田見生　　久留米大学

3．慢性圧迫脊髄(*twy/twy*)における脊髄内activated microglia/macrophageの極性変化と
生理学的意義
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
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
Alexander Rodriguez Guerrero
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
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
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

4．後縦靱帯骨化症患者の骨代謝動態の検討　-血清Sclerostin/Dkk-1濃度との関連について-
柏井将文　　大阪大学整形外科
藤森孝人　　大阪大学整形外科
長本行隆　　大阪大学整形外科
海渡貴司　　大阪大学整形外科
岩崎幹季　　大阪大学整形外科
吉川秀樹　　大阪大学整形外科

5．脊柱靱帯骨化における基質変性と骨芽細胞の誘導
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

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
坂本拓己　　福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
本定和也　　福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域
山岸淳嗣　　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．後縦靱帯骨化症に対するメタボローム解析に関する研究
辻　　崇　　北里研究所病院整形外科
千葉一裕　　北里研究所病院整形外科
岩波明生　　慶應義塾大学整形外科
中村雅也　　慶應義塾大学整形外科
松本守雄　　慶應義塾大学整形外科
戸山芳昭　　慶應義塾大学整形外科

Ⅶ．画像・電気生理・コンピューター解析

1．頚椎後縦靱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　　新潟中央病院
勝見敬一　　新潟大学整形外科医員

2．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3報－
高橋康平　　東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野
小澤浩司　　東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野
相澤俊美　　東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野
坂元尚哉　　川崎医療福祉大学医療技術学部臨床工学科
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系研究科整形外科学分野

3．圧迫性頚髄症患者を対象とした経頭蓋刺激筋誘発電位による術中モニタリングのアラームポイントに関する研究
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

4．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2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

5．有限要素法を用いた胸椎後縦靱帯骨化症の応力解析に関する研究
西田周泰　　山口大学整形外科
田口敏彦　　山口大学整形外科
寒竹　司　　山口大学整形外科
今城靖明　　山口大学整形外科
鈴木秀典　　山口大学整形外科
吉田佑一郎　　山口大学整形外科

Ⅷ．外科的治療-頚椎

１．頚椎後縦靱帯骨化症に対する前方除圧固定術の中長期成績

公文雅士　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
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

２．頚椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓形成術における大量出血例の危険因子に関する研究

加藤　壯　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
竹下克志　東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科
川口　浩　東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科
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
星野雄一　自治医科大学整形外科

3．頚椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓形成術の長期成績　-20年以上の経過観察を経て-
Long-term results of cervical laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament: more than 20 years follow-up

川口善治　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
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
木村友厚　富山大学医学部整形外科学

4．後弯を伴う頚椎後縦靱帯骨化症の矯正による脊髄除圧

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
長濱　賢　北海道大学病院整形外科
平塚重人　北海道大学病院整形外科

5．頚椎インストゥルメンテーション手術における O-arm ナビゲーションの有用性に関する研究

野原　裕　獨協医科大学整形外科

6．K-line(-)型頚椎後縦靱帯骨化症に対する手術成績：前方除圧固定術，椎弓形成術および後方除圧固定術の比較

山崎正志　筑波大学医学医療系整形外科
大河昭彦　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
古矢丈雄　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
稲田大悟　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
神谷光史郎　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
池田　修　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
高橋和久　千葉大学大学院医学研究院整形外科学
望月真人　沼津市立病院整形外科
小西宏昭　長崎労災病院整形外科

Ⅸ．外科的治療−その他

１．椎弓根スクリュー挿入用カスタムガイドの胸椎 OPLL 手術症例への応用
　　藤林俊介　　京都大学整形外科

２．びまん性特発性骨増殖症患者（DISH）に発生した脊椎損傷に関する研究
　　吉田宗人　　和歌山県立医科大学整形外科

３．骨性強直を呈した脊椎骨折の手術治療に関する研究
　　渡辺雅彦　　東海大学整形外科学

Ⅹ．進行性骨化性線維異形成症（ＦＯＰ）

１．FOP における筋損傷に伴う異所性骨化の機序に関する研究
　　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

２．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

３．小児一過性頸椎椎間板石灰化症における炎症性石灰化パターンと治療経過の特徴
　FOP における骨化進行の制御の可能性に関する研究
　　神薗淳司　　北九州市立八幡病院　小児救急センター

４．進行性骨化性線維異形成症に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験
　　鬼頭浩史　　名古屋大学整形外科

５．FOP variant 症例における臨床所見に関する研究
　　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

６．進行性骨化性線維異形成症に対するビスフォスフォネート投与の有効性に関する研究
　　中島康晴　　九州大学整形外科

ＸⅠ．平成２４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	教授
	石橋　恭之	弘前大学大学院医学研究科	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	准教授
	辻　崇	北里大学北里研究所病院整形外科	医長
	山崎　正志	筑波大学医学医療系整形外科	教授
	持田　譲治	東海大学医学部外科学系整形外科学	教授
	渡辺　雅彦	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	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	講師
	藤林　俊介	京都大学大学院医学研究科整形外科	講師
	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	学長
	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	九州大学整形外科	准教授
	神薗　淳司	北九州市立八幡病院小児救急センター	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	チームリーダー

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	
	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	
	澤田　利匡	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	
	千葉　紀之	弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座	
	大石　和生	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	
	沼沢　拓也	公立野辺地病院	
	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	
	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	
	乗茉　祐佐	自治医科大学整形外科	
	井上　泰一	自治医科大学整形外科	
	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	
	竹内　大作	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	
	司馬　洋	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	
	馬場　聡史	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	
	大津　　洋	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 臨床試験データ管理学	
	住谷　昌彦	東京大学医学部附属病院 麻酔科	
	小山　友里江	国立看護大学校	
	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	
	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	
	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	
	山田　剛史	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科	
	齋藤　正徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科	
	角谷　智	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科整形外科	
	小柳津　卓哉	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	
		西村　浩輔	東京医科大学整形外科	
		田中　英俊	東京医科大学整形外科	
		高橋　雅人	杏林大学医学部整形外科学教室	
		渡辺　航太	慶應義塾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	
		渡辺　雅彦	東海大学医学部外科学系整形外科学	
		長井　敏洋	東海大学医学部外科学系整形外科学	
		檜山　明彦	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	
		勝見　敬一	新潟大学医歯学総合病院整形外科	
		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	
		吉岡　克人	金沢大学整形外科	
		岡山　忠樹	金沢大学整形外科	
		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	
		坂本　拓己	福井大学医学部器官制御医学講座整形外科学領域	
		本定　和也	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	
		戸川　大輔	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	
		伊藤　研悠	名古屋大学整形外科	
		石川　喜資	名古屋大学整形外科	
		松下　雅樹	名古屋大学整形外科	
		西澤　和也	滋賀医科大学整形外科	
		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	
		海渡　貴司	大阪大学大学院医学系研究科整形外科	
		長本　行隆	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 筒井　俊二 遠藤　徹 岡田　基宏 木岡　雅彦 石元　優々 長田　圭司 竹内　一裕 寒竹　司 今城　靖明 鈴木　秀典 木田　和伸 田所　伸朗 津留美智代 佐藤　公昭 松永　俊二 井尻　幸成 山元　拓哉 前田　真吾 田邊　史 川畑　直也 楠松　昌彦 河村　一郎 緒方　直史 中原　康雄 焦　爽 張　雅素 森　良之 宇波　和美 大手　聡 福士　純一 大石　正信	和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 和歌山県立医科大学整形外科学教室 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター整形外科 山口大学大学院医学系研究科整形外科学 山口大学大学院医学系研究科整形外科学 山口大学大学院医学系研究科整形外科学 高知大学医学部整形外科 高知大学医学部整形外科 久留米大学医学部整形外科 久留米大学医学部整形外科 今給黎総合病院　整形外科 鹿児島大学大学院　運動機能修復学講座整形外科学 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 鹿児島大学大学院　医療関節材料開発講座(寄附講座) 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 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 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 鹿児島大学大学院　運動機能修復学講座整形外科学 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 東京大学大学院医学系研究科 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 九州大学病院整形外科 九州大学病院整形外科	
事　務　局	岩波　明生 松崎　佳美	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　iwanami@1998.jukuin.keio.ac.jp ysm.m@a5.keio.jp	
経理事務担当者	光永　明弘	慶應義塾大学医学部信濃町研究支援センター ＴＥＬ　03-5363-3879 ＦＡＸ　03-5363-3507 e-mail　ras-shinanomachi-kourou@adst.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（難治性疾患等克服研究事業）
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、一般住民コホート(1690 名)で初回ベースライン調査とその 3 年後の第 1 回追跡調査において頚椎X線検査を行い、読影と測定を行った結果、初回調査で頚椎後縦靭帯骨化症(OPLL)を認めず、3 年後に新たに頚椎 OPLL を認めたのはわずか 1 人であった。また、初回調査時から頚椎 OPLL を指摘された 23 人（男性 14 人、女性 9 人）について、最大罹患部位における OPLL の長さと幅の測定結果の平均値（標準偏差）の変化をみたところ、長さは平均 1.7 mm(27.7 mm から 29.4 mm)に増加し、幅も 0.5 mm(3.1 mm から 3.6 mm)増加していた。また、胸部 CT 受験者 3013 名による有病率調査では、胸椎黄色靭帯骨化症（OYL）が 36%に、胸椎 OPLL が 1.9%に認められ、OYL は男性に多く、頚椎 OPLL は女性に有意に多いことが分かった。

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 214 pair を用いた解析を継続し、同胞が共に 2 椎間以上の頚椎 OPLL を持つ同胞対に限って解析を行った結果、染色体 1p21、2p25、5q11、20p11 の 4 つの領域で有意な連鎖を認めた。

多施設臨床研究・大規模調査研究では、1）OPLL 患者の日常生活動作とその支援に関するアンケート調査を行い、患者が「介助してほしいが現在は自力で行っている」動作は、階段の下りがもっとも多く 19.3%であることが分かった。また、患者の社会資源利用は、特定疾患医療受給者証を受けている者は 62.4%、身体障害者手帳保持者は 34.9%、難病患者等居宅生活支援事業（市町村）の利用は 7.9%、訪問看護の利用は 6.7%、ホームヘルプサービスの利用は 8.2%であった。2）術中脊髄モニタリングのアラームポイントに関する研究では、MEP のアラームポイントを振幅の 70%低下と定め、モニタリング総数 959 例の多施設前向き研究を行ったところ、感度 95%、特異度 91%と良好な精度が得られた。3）胸椎 OPLL の手術成績に関する多施設・前向き研究では、稀少な症例にも関わらず、8 症例がエントリーされた。後方除圧固定術後、一定症状の回復は得られたものの、術後運動麻痺や感染などの合併症も認められた。

基礎研究では、脊柱靭帯から脊柱靭帯由来幹細胞の同定・単離を行い、その局在や靭帯組

織発現のメカニズムについて解析を行った。また OPLL 患者由来の血液を用いて骨代謝動態やメタボロームの解析を行い健常人と比較した。

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、CT の DICOM データを用いて骨化巣の三次元モデルを作成した。頚椎 OPLL の保存加療例、除圧手術例、固定手術例の三群で骨化巣の増加率を比較検討し、固定術では骨化巣の年毎の増加率が明らかに低いことを示した。

進行性骨化性線維異形成（FOP）に関する基礎研究では、筋損傷に伴う異所性骨化の機序について、マウス前脛骨筋に cardiotoxin を投与して筋再生を誘導し、BMP の II 型受容体の発現の変化を調べたところ、筋損傷後 BMP II 型受容体の発現が増加し、これが変異 ALK2 をリン酸化することによって活性化することが示唆された。

一方臨床研究では、典型的 FOP の臨床所見とは異なる FOP variant 例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った結果、世界で２例目の L196P (587 T>C) mutation を同定した。口腔外科領域では、FOP 患者の顎顔面骨格形態・咬合を調べ、顎関節・筋突起の形態異常、小下顎、上顎前突がみられたことから、これらの症状が FOP の２次的症状である可能性を示した。

研究分担者

鐙　邦芳・北海道大学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学講座教授
石橋恭之・弘前大学大学院医学研究科教授
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准教授
辻　　崇・北里大学北里研究所病院整形外科医長
山崎正志・筑波大学医学医療系学部整形外科学教授
持田譲治・東海大学医学部外科学系整形外科学教授
渡辺雅彦・東海大学整形外科学教授
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学診療教授
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教授
森　幹士・滋賀医科大学整形外科講師
藤林俊介・京都大学大学院医学研究科整形外科講師
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・久留米大学学長
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・九州大学整形外科准教授
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ﾘｰﾀﾞｰ

（以上敬称略）

A. 研究目的

脊柱靱帯骨化症（後縦靱帯骨化症; OPLL, 黄色靱帯骨化症; OYL 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ならび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

後縦靱帯骨化症および黄色靱帯骨化症

1．疫学調査

頚椎 OPLL の疫学調査は和歌山県の山村、漁村に設定した総数 1,690 人(男性 596 人、女性 1,094 人)からなる住民コホートのうち、ベースライン調査および第 1 回追跡調査のいずれにおいても頚椎 X 線検査に参加し、そのフィルムを読影し得た 50 歳以上の男女 1,119 人(男性 371 人、女性 748 人)を用いて行った。これらの中で、これらの中で、ベースライン調査で頚椎 X 線で OPLL 所見を認めず、3 年後の調査で新たに OPLL を認めた人数を調べた。また、ベースライン、第 1 回追跡調査いずれにも参加し、初回調査時から OPLL を指摘された 23 人（男性 14 人、女性 9 人）について、最大罹患部位における OPLL の長さと幅の測定結果の平均値(標準偏差)の変化をみた。また、胸部 CT 受験者からみた胸椎靱帯骨化症の有病率に関する研究では、胸部疾患、またはその疑いのために施行された胸部 CT 検査のうち、15 歳以下の小児、脊椎手術の既往が有るもの、全胸椎の評価が不可能であるものを除く連続症例を対象とした。胸部 CT 撮影データをソフトウェア(AquariusNet Viewer, TeraRecon, Inc., CA) を用いて骨条件に変換し、OYL および OPLL の有無、罹患形態などについて調査した。

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、214 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 を抽出して全ゲノムをカバーする 392 個のマイクロサテライト・マーカーをタイピングし、non-parametric linkage analysis を行なった。さらに、症例の inclusion criteria を厳しくして、同胞が共に 2 椎間以上の頚椎 OPLL を持つ同胞対に限って解析を行った。

3．多施設臨床研究・大規模調査研究

1) 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

全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会および本研究班班員が所属する医療機関の協力の下で、OPLL 患者および同居者を対象にアンケート形式で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を質問し集計・解析した。

2) 術中脊髄モニタリングのアラームポイントに関する研究

2010 年 4 月～2012 年 4 月に OPLL、脊髄腫瘍、側弯症手術を行い、術中モニタリングを行った症例 959 例に対してアンケートを各施設に送付し、1 年間におけるモニタリング症例を前向きに調査・集計した。全 16 施設からアンケートを回収し、以下の検

討項目に関して解析を行った。1:モニタリングの種類、2:疾患名及びその数、3:施行した各モニタリングの刺激条件、導出筋・筋数、4:合併症、5:波形変化があった症例とFalse negative となった症例の疾患名、術式、導出部位・筋数、術前・術後の徒手筋力テスト（MMT）、術後感覚障害の有無、術後麻痺の期間、術中・術後波形。

3）胸椎後縦靱帯骨化症手術に関する多施設・前向き研究

参加施設において胸椎 OPLL 手術決定時に症例を登録し、必要な検査などを施行後、手術後の症状経過について最低 2 年間経過観察し、手術成績、合併症、脊髄症状や運動麻痺の回復程度を評価した。

4．基礎研究

1）靱帯由来幹細胞の単離・同定とその局在

脊柱靱帯骨化症患者 7 例（骨化症群）および非骨化症患者 7 例（対照群）の術中に得られた黄色靱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した。第 1 継代細胞から間葉系幹細胞(MSCs)に特徴的な細胞表面マーカーである CD34 陰性、CD105 陽性を満たす細胞を選別した。これらの骨・脂肪・軟骨分化能およびコロニー形成能を調べ 2 群間で比較した。

一方骨化症群と対照群の組織をそれぞれ免疫組織学的に解析し MSCs の局在について調べた。

2）幹細胞由来靱帯組織発現メカニズムに関する研究

OPLL 靱帯組織と骨化を呈しない靱帯組織を蛍光二次元電気泳動法にて、発現タンパク質の発現誘導プラスミドベクターを幹細胞に導入した。同じく shRNA ベクターではタンパク質のノックダウンを行い、検証した。幹細胞由来靱帯組織は、mRNA 解析、プロトアレイ解析を実施し、パスウエイ解析を行った。

3）後縦靱帯骨化症患者の骨代謝動態の検討

OPLL 患者 78 名(平均年齢 66 歳 男性 52 例・女性 26 例)と年齢・性別をマッチさせた対象患者 39 例を対象とした。患者血清より ELISA 法で血清 Sclerostin・Dkk-1 を測定し、OPLL 群と対象群での比較検討を行った。OPLL 患者ではその他の骨代謝マーカーとの関連についても調査し、Xp/CT より得られた OPLL の局在や骨化椎体数との関連についても検討した。

5．画像解析

頚椎 OPLL の保存的治療例および手術治療例において約 1 年毎に撮影している CT(0.5～1.0mmスライス)の DICOM データを基に、画像解析ソフトを用いて骨化巣を抽出して 3 次元モデルを作成し形態の経時的変化を観察するとともに、体積を定量的に評価して年毎の体積増加量や増加率を治療法別に算出した。また、既に報告のある骨化巣増大に影響を与える様々な危険因子を検討した。さらに骨化巣を重ね合わせることで経時的な骨化巣の増大部位を解析した。

進行性骨化性線維異形成症(FOP)

1．基礎研究

FOP は、骨形成を促す BMP の I 型受容体 ALK2 の機能獲得型変異によって発症すると考えられる。FOP では、骨格筋組織の損傷が局所的な異所性骨化を誘発する。この機序を調べるため筋損傷・再生モデルを用いて以下の解析を行った。筋再生は、マ

ウスの前脛骨筋に cardiotoxin を投与して誘導した。投与3日後に前脛骨筋を抽出し全 RNA を抽出した後、cDNA に逆転写した。BMP の II 型受容体(BMPR-II, ActR-II, および ACTR-IIB) の発現は、SYBR Green 法によるリアルタイム PCR で定量化した。野生型および R206H 変異を導入した ALK2 のリン酸化レベルは、細胞抽出液を Phos-tag を添加した条件下でポリアクリルアミド電気泳動を行い、抗 V5 抗体を用いた Western blot 法で検出される ALK2 の移動度で解析した。ALK2 の活性は、C2C12 細胞におけるアルカリホスファターゼ（ALP）の誘導活性を指標に定量化した。

2．臨床研究

1) 出生後正常発達で 16 歳までは特に関節や体幹の可動域制限はなかったが、17 歳時に打撲により異所性骨化が出現した FOP variant 症例の病歴調査、臨床所見の検討を行い、遺伝子診断を行った。

2) 開口障害を示す男性 FOP 患者について、8 歳から 21 歳までの成長に伴う変化を調べた。資料は診療上採取した顔面・口腔内写真、歯列模型、頭部 X 線規格写真とした。

（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。

C. 研究結果　および　D. 考察

後縦靱帯骨化症および黄色靱帯骨化症

1．疫学調査

ベースライン調査において、頚椎 X 線で OPLL 所見を認めず、3 年後の調査で新たに OPLL を認めたのはわずか 1 人（男性 0%、女性 0.14%/3 年）であった。ベースライン、第 1 回追跡調査いずれにも参加し、初回調査時から OPLL を指摘された 23 人（男性 14 人、女性 9 人）について、最大罹患部位における OPLL の長さと幅の測定結果の平均値(標準偏差)の変化をみたところ、長さは平均 1.7mm(27.7mm から 29.4mm)に増加し、幅も 0.5mm (3.1mm から 3.6mm)増加していた。長さと幅の変化はベースライン調査時の年齢、性、体格指数、握力、最大罹患部位とは有意な関連を認めなかった。一方、約 3000 例の胸部 CT 検査結果から求めた胸椎 OYL、OPLL の有病率は、それぞれ 36%、1.9%であった。OYL は男性に、OPLL は女性に有意に多かった。

OYLにおいては、CTでのOYLの形態を詳細に検討し、新たな形態分類を提唱した。

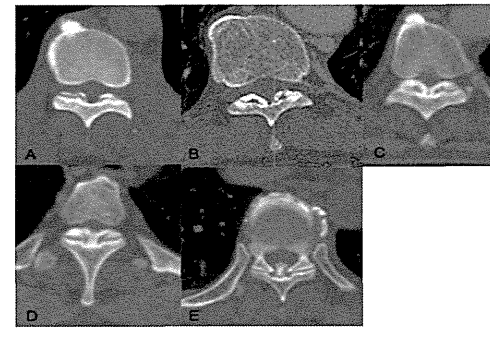

図 1. CT での黄色靱帯骨化の形態分類
A: small, B: medium, C: large, D: huge, E: central

2．遺伝子解析

登録されている研究班の協力施設36施設中、32施設から協力を得た(下記)。

参加施設／大学	罹患同胞対サンプル数
慶應義塾大学	35
国立病院岡山医療センター	13
福井大学	13
高知大学，北海道大学	10
14 施設	5-9
13 施設	1-4
計	217

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 (Body Mass Index)など）が完備している 196 家族、214 同胞対を選んだ。これを用いて、全ゲノムをカバーする 392 個のマイクロサテライト・マーカーをタイピングし、non-parametric linkage analysis を行なったが、有意な連鎖を示すマーカーはなかった。

そこで、症例の inclusion criteria を厳しくして、同胞が共に２椎間以上の頚椎 OPLL を持つ同胞対に限って解析を行った。その結果、染色体 1p21、2p25、5q11、20p11 の４つの領域で有意な連鎖を認めた。最も連鎖が強いのは、1p21 の D1S206 で、P値は 0.0053 であった。4 領域と過去に報告された領域とのオーバーラップはなかった。

3．多施設臨床研究・大規模調査研究

1）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

回収された質問紙は、患者用が 711 名分と同居者用が 511 名分であった。これらのうち、患者と同居者のペアは 475 対であった。

患者が「介助してほしいが現在は自力でおこなっている」動作としては、階段下りが最も多く 19.3%であった。患者の社会資源利用は、特定疾患医療受給者証を受けている者は 62.4%、身体障害者手帳保持者は 34.9%、難病患者等居宅生活支援事業（市町村）の利用は 7.9%、訪問看護の利用は 6.7%、ホームヘルプサービスの利用は 8.2%であった。介助に関する同居者の認知的評価は、患者が重症になるにつれ、社会活動制限感、介護継続不安感、関係性における精神的負担感が増加している傾向にあったが、介護役割充足感、高齢者への親近感、自己成長感については患者の重症度とはほとんど関係なく一定である傾向を示した。

2）術中脊髄モニタリングのアラームポイントに関する研究

対象疾患は 959 例中、脊髄腫瘍 360 例と側弯症 282 例、OPLL 317 例であった。難治性疾患である胸椎 OPLL は 114 例（11.9%）であった。959 例中 true positive は 38 例、false positive は 78 例、false negative は 2 例にあった。術中にモニタリング波形の変動があり、最終波形までに回復したリカバリー症例を要検討例とした。モニタリングの精度は感度 95%、特異度 91%、陽性的中率 32.8%、陰性的中率 99.7%、偽陽性率 9%、偽陰性率 5%であっ