

研究代表者 大川 淳 東京医科歯科大学大学院整形外科学 教授

研究要旨 研究班の最終的な目標は、疫学、診断、画像、治療、予後に関する科学的根拠を蓄積し、診療ガイドライン改訂に反映させることにある。多施設共同かつ、前向きのデータ収集を行うことを基本的な方針とした。研究計画は班会議で提案され、研究分担者および協力者の議論を経て採用されたもので、疫学的な検討、手術成績、新たな診断技法などに関するプロジェクトが開始された。

A . 研究目的

脊柱に靭帯骨化をおこす、後縦靭帯骨化症(OPLL)、黄色靭帯骨化症(OYL)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)(=強直性脊椎骨増殖症(ASH))、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の診断基準、重症度分類の作成、診療ガイドライン(GL)の作成、改訂を目標として、各疾患に対する多施設研究を中心に臨床研究を行う。疫学、診断、画像、治療、予後に関して、研究の結果得られる質の高い科学的根拠を蓄積し、次回の診療GL改訂に反映させることを目的としている。

B . 研究方法と結果

本年度は新プロジェクトの立案と計画とともに、既出のプロジェクトのまとめも行われた。

1) 術中脊髄モニタリングのアラームポイント

日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワーキンググループ関連施設 16 施設を対象として、2010年4月～2013年4月に後縦靭帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術において行

われた術中モニタリングについて調査を行った。振幅の70%低下をMEPのアラームポイントとし、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・術後波形などについて検討した。

結果としては、対象疾患は1636例(脊髄腫瘍571例と側弯症551例、OPLL415例)で、True positiveは72例、false positiveは126例、False negativeは5例にあった。モニタリングの精度は感度94%、特異度92%、陽性的中率36%、陰性的中率99.6%、偽陽性率8%、偽陰性率6%であった。モニタリングで警告され、術後麻痺が出現したTrue positive症例は髄内腫瘍が多く72例中22例(31%)、髄外腫瘍は19例(26%)、胸椎OPLLは13例(18%)、頸椎OPLLは4例(6%)であった。

MMT2段階以上低下した重度の麻痺では全

での症例で振幅 70%以下に低下していた。モニタリングで警告され、最終波形が回復したレスキュー症例では術後麻痺例はなかった。この 82 例のレスキュー症例こそモニタリングの使用意義があったと考えられた。

2) CT を用いた頸椎後縦靭帯骨化症における骨化巣の新分類

頸椎 OPLL の骨化巣に対する CT を用いた新分類を、骨化巣の矢状面の厚みを 2mm 以上有するものとした。新分類は汎用性を重視した A 分類とすべての骨化巣の明示を試みた B 分類から構成される。

頸椎 OPLL 患者 144 例（男性 90 例、女性 54 例、平均年齢は 67.5 歳）を対象とし、分類案に基づいてそれぞれに 7 人の研究協力者が blind で評価を行い、検者間および検者内の一致率を分析した。

検者間の一致率は 0.43 ± 0.26 であり、検者内は $72.4 \pm 8.8\%$ (95% 信頼区間 67.5-76.8) であった。A 分類では 54 人 (37.5%) が架橋型であった。また axial 分類では、102 人が中央型であった。

今後さらに全身の脊椎を撮影した CT により、骨化巣の頻度、形態、臨床像を解析する方向性で研究を進めていく予定である。

3) びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷

びまん性特発性骨増殖症は靭帯骨化を基盤に中高齢者に発症する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。本症では可撓性のない脊椎となるために、転倒などの軽微な外傷により脊椎損傷をきたすことが知られている。先行研究の結果、本損傷は高

齢者に多く、遅発性麻痺を発症する傾向があった。全例で脊椎前方要素の骨折を認め、後方要素損傷があるものは神経症状の悪化をきたす可能性が高かった。慶應義塾大学医学部倫理委員会にて承認され、今後全国 12 大学を中心に臨床データおよび治療成績を前向きに集積する予定である。CT 画像をベースとした画像重症度分類を作成し、診療 GL に反映されるような治療指針を策定する。

4) 頸椎後縦靭帯骨化症に対する Diffusion Tensor Tractography

頸椎後縦靭帯骨化症では、脊髄圧迫が緩徐に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻痺は軽度な症例が存在する。従来の MRI では脊髄内の投射路に関する情報はほとんど得られないため、通常の MRI 画像のみでは、手術治療を行うべきかどうかの判定はできなかった。そこで、新しい画像評価法である Diffusion Tensor Tractography (DTT) を用いて、脊髄圧迫による脊髄の微細な変化の早期診断が可能であるかを検討し、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の予後予測や手術治療のタイミング判定に有用かどうかを検討した。

術後 2 年経過した OPLL 患者 21 名の術前後の画像を比較すると、DTT での Tract Fiber Ratio (最狭窄部での Fiber 数/C2 高位の Fiber 数) が、JOA score と正の相関をなし、狭窄率とも密接に関わっていることが分かった。今後、3 施設を加えて同様の研究を前向きに行い、DTT の有用性を検証する。

5) 転倒による症状悪化に対する手術の影響

圧迫性頸髄症患者では、歩行バランスの低下による転倒の危険性が増大しており、転倒時の比較的軽微な外力による神経症状悪化が問題となる。手術治療の転倒への影響を2012年1月から2年間に手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者(頸椎症性脊髄症を含む)を対象とする。エントリー期間は倫理委員会での承認後、2014年11月から1年間で、手術治療前後の転倒の頻度、および転倒時に伴う神経症状悪化の頻度を全国11施設で調査する。

6) 胸椎後縦靭帯骨化症の手術成績

胸椎 OPLL は頻度が低いものの、手術後の麻痺など問題があり未だ術式の確立が成されていない。2011年11月から3年間で行われた手術を前向きに登録し、手術成績を調査した。

平均54歳の59例に対し、胸椎後方除圧固定術40例、後方固定術4例、後方除圧術6例で、後方侵入脊髄前方除圧術2例、前方除圧固定術1例が行われていた。術後麻痺悪化なし32例であったが、麻痺悪化(一過性含む)に23例(42%)に認め、このうち9例(16%)は追加手術を要した。この運動麻痺の回復に要した期間は平均2.7ヶ月であった。手術成績判定基準であるJOAスコアは術前平均4.4点が退院時5.4への改善にとどまっていたが、術後1年では8.0点まで更に改善していた。

一過性にせよ、術後麻痺悪化例が少なからず存在し、今後も症例集積を継続して、悪化可能性の高い症例の特徴を明らかにする。

7) 進行性骨化性線維異形成症患者の症状経過と身体機能

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP)は、進行性の異所性骨化により四肢関節拘縮、脊柱変形、開口障害を生じADLやQOLが低下する疾患である。患者12名(男5名、女7名、10~45歳)を対象とし、病状の内容と今までの変化、Health Assessment Questionnaire日本語版(JHAQ)を調査した。

FOPの診断時年齢は平均5歳11ヶ月(6ヶ月~11歳5ヶ月)であり、年齢が上がるにつれて点数が高くなり、身体機能障害の関係が増悪していた。今後症例を集積し、異所性骨化出現前の診断を主たるターゲットとした診断基準の策定を目指す。

C. 考察

本年度から靭帯骨化症研究班は新体制となり、これまで継続されてきた研究結果に基づいた新たな研究計画を立案した。

研究班の最終的な目標は、疫学、診断、画像、治療、予後に関する科学的根拠を蓄積し、次回の診療GL改訂に反映させることにある。多施設共同かつ、前向きのデータ収集を行うことを基本的な方針とした。

今年度の総括では、これまでの成果とともに、今後の方向性を示した。脊柱に靭帯骨化をおこす、後縦靭帯骨化症(OPLL)、黄色靭帯骨化症(OYL)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)(=強直性脊椎骨増殖症(ASH))、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の各疾患において、疫学的な検討、手術成績、新たな診断技法などの研究が進行中である。研

究計画は班会議で提案され、研究分担者および協力者の議論を経て採用されたものである。また、多くのプロジェクトは10か所以上の医療機関の研究協力を得ており、全国レベルの研究体制を整えることができた。今後2年間で一定の成果を得ることで、靱帯骨化症に対する臨床上的エビデンスを追加できると考えている。

D. 結論

難治性疾患政策研究事業として、靱帯庫化症調査研究班が新体制のもと発足した。多施設共同で、前向きの臨床データを集積することで質の高いエビデンスを得ることを目標としている。

E. 健康危険情報

特記すべきことはないが、すべての研究プロジェクトは倫理委員会から承認を受けたうえで開始されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究班体制のもとでの発表はない。

2. 学会発表

本研究班体制のもとでの発表はない。

G. 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