

5. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg* 1988; 69:399-402.
  6. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord* 2001; 39:654-656.
  7. Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Schildhauer T et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology*. 2014;83(5):474-4.
  8. Sakakima H, Ijiri K, Matsuda F et al. A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: A case report. *Case Reports in Orthop*. 2013; 2013:621405.
  9. Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17(1):3-11.
  10. Belda-Lois M, Horno D, Bermejo-Bosch I, Moreno C, Pons L, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil*. BioMed Central Ltd; 2011 Dec 13;8(1):66.
  11. Imagama S, Matsuyama Y, Yukawa Y et al: C5 palsy after cervical laminoplasty; a multicenter study. *J Bone Joint Surg*. 2010; 92-B:393-400
  12. Hashimoto M, Mochizuki M, Yamazaki M et al: C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases. *Eur Spine J*. 2010; 19(10):1702-10
- F. 研究発表
- 論文発表
1. Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26274528.
  2. Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T. Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion

- surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports. BMC Res Notes. 8: 133, 2015.
3. Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M. Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery. Eur Spine J. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]
  4. 門田 領, 望月 真人, 相庭 温臣, 国府田 正雄, 山崎 正志. 長範囲 Hybrid 頸椎前方固定術の ACDF 椎間に使用した自家骨と PEEK ケージの差の検討. J Spine Res 6(7): 1119-1122, 2015
  5. 新契 正明, 石川 哲大, 萬納寺 誓人, 國
  6. 府田 正雄, 古矢 丈雄, 山崎 正志. 頸椎前方椎弓根螺子固定術の実際. 整形・災害外科 58(4): 401-408
  7. 山崎正志. 難治性脊椎疾患に対する治療 : 最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験. 日整会誌 89(4): 236-246, 2015.
  8. 山崎正志. 治療. 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 頸椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編, 南江堂, 東京, pp49-76, 2015.
  9. 山崎 正志. ロコモティブシンドロームを構成する疾患 脊椎疾患 頸椎椎間板ヘルニア. 日本医師会雑誌 144(1): S157-S159, 2015
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷に関する研究  
研究分担者 松本守雄 慶應義塾大学整形外科 教授

研究要旨 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。今後さらに参加施設で治療を受けた本損傷患者の臨床データおよび治療成績を前向きに集積し、本損傷に対する治療のストラテジーを確立する。

#### A. 研究目的

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。びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷の病態を明らかにするとともに、適切な治療方法の選択について検討・評価を行う。

#### B. 研究方法

平成 26 年 11 月に慶應義塾大学医学部倫理委員会より、準じて本研究参加した各施設の倫理委員会の承認を得た。多施設後ろ向き研究として 2005 年より 2015 年までに参加施設で治療を行った患者を対象として調査を行った。取り込み基準は 1) 4 椎体以上連続する脊椎強直を認めること、2) 脊椎強直部位で脊椎損傷を認めることとした。

本損傷に対して治療を行った 237 例(男性 186 例、女性 51 例)、受傷時平均年齢 75.5±9.3 歳を対象とした。受傷形態、骨

折高位、受傷時麻痺 (Frankel 分類)、遅発性麻痺の発生、診断の遅れ(受傷後 24 時間以内)、治療方法について検討した。

(倫理面での配慮)

X 線および CT 検査には放射線被曝を伴うが、本検査は骨折の正確な診断と経過観察に必要不可欠であり、通常の診療の一環として行われる。

#### C. 研究結果

受傷形態は立位もしくは座位からの転倒が 51.9%と最も多く、転落 25.7%、交通事故 12.2%、その他 3.0%であり、7.2%では外傷の既往がなかった。高エネルギー外傷は 15.6%と少なく、多くは低エネルギー損傷(77.2%)であった。骨折高位は頸椎 20.2%、胸椎 50.6%、腰椎 29.1%と胸椎で最も多かった。受傷時の神経症状は A 11.4%、B 5.1%、C 14.8%、D 11.8%、E 57.0%であったが、遅発性麻痺による神経症状の悪化を 40.9%に生じた。診断の遅れは 27.4%に認め、理由は“整形外科医に受診したものの違う

診断となった”(35.4%)が最も多く、次いで“痛みはあったものの病院に受診しなかった”(29.2%)であった。治療は手術が86.5%で、保存治療は13.5%で選択されていた。手術は後方固定が72.6%と最も多く、次いで前後方合併固定の6.3%であった。周術期合併症は34.6%に生じ、術後3か月以内に2.9%が死亡していた。

#### D. 考察

本損傷は高齢者に多く、受傷時には麻痺は少ないものの、高率に遅発性麻痺を発症していた。特殊な損傷形態であるために診断の遅れが多く、整形外科医に受診したものの、診断が正しくできない症例も見られた。今回の調査は後ろ向きの研究であるため、本研究で得られた結果のvalidationのためにはさらに前向き研究が必要である。

H27年12月より、各参加施設で治療を受けた本損傷患者の基礎的データおよび治療成績を前向きに集積し分析し、重篤な神経障害を惹起する可能性がある本損傷に対する治療戦略の確立を目指す。

#### E. 結論

本損傷は高齢者に低エネルギー外傷によって受傷し、胸椎に多く、受傷時には麻痺は少ないものの、遅発性麻痺の頻度が高かった。初診時には正確な診断が行われなことが多く、本損傷に対する十分な認識が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

無し

##### 2. 学会発表

①岡田英次朗、手塚正樹、小川潤、加藤 雅敬、金子慎二郎、清水健太郎、石井賢、松本守雄 びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷——損傷部位からみた病態の検討—— 圧迫性脊髄症研究会 2015

②岡田英次朗、加藤 雅敬、金子慎二郎、清水健太郎、石井賢、松本守雄 びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷——損傷部位からみた病態の検討—— 日本脊髄障害医学会 2015

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

予定なし

##### 2. 実用新案登録

予定なし

##### 3. その他

予定なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する検討  
—多施設後ろ向き研究—

研究分担者 竹下 克志 自治医科大学整形外科教授

研究協力者 木村 敦 自治医科大学整形外科准教授

研究要旨 圧迫性頸髄症患者の術前後1年間の転倒・転落と、これに伴う自覚症状悪化の頻度を後ろ向きに検討した。対象患者は350名(OPLL125名)で、1年間に1回以上の転倒を経験した患者は、術前171名(49%)が、術後98名(28%)と有意に減少した。転倒時に症状の悪化を自覚した患者は、術前102名(29%)が、術後28名(8%)と有意に減少していた。疾患別の比較では、術前の転倒者の割合がOPLLでは56%(70名)であり、CSMの45%(110名)よりも有意に高かったが、両方で症状悪化の頻度には差がなかった。

A. 研究目的

OPLL症例を含む圧迫性頸髄症患者においては、脊柱管狭窄部位における脊髄の易損性が存在し、転倒などの比較的軽微な外力で急速な症状の悪化をきたすことが問題となる。本研究の目的は、1. 頸髄症患者の転倒・転落と、これに伴う症状悪化の頻度はどの程度であるのか、2. 手術は転倒による症状悪化を予防するのか、3. OPLL患者と頸椎症性脊髄症(CSM)患者では転倒に関する違いがあるか、の3点を明らかにすることである。

B. 研究方法

全国13ヶ所の協力施設において、後ろ向きの調査を行った。対象は2012年1月から2年間に圧迫性頸髄症に対して手術を行い、術後1年以上経過観察できた患者である。年齢、身長、体重などの基本情報に加え、アンケート調査によって手術前後1年間の転倒・転落の回数と、これによる自覚症状悪化の有無を調査した。研究の実施にあたって、各施設の臨床研究倫理審査委員会の

承認を得た。

C. 研究結果

対象症例は合計350名であった(平均年齢67歳、OPLL患者125名)。1年間に1回以上の転倒・転落を経験した患者の割合は、術前171名(49%)から術後98名(28%)と有意に減少した( $P < 0.001$ )。転倒の際に症状の悪化(感覚障害のみ悪化を含む)を自覚した患者は、術前102名(29%)であったが、術後28名(8%)と有意に減少した( $P < 0.001$ )。特に運動障害の悪化を自覚した患者は、術前の64名(18%)から術後6名(2%)と大きく減少した。疾患別の比較では、術前の転倒者の割合がOPLLでは56%(70名)で、CSMの45%(110名)よりも有意に高かったが( $P = 0.046$ )、両方で症状悪化の頻度には差がなかった。

D. 考察

頸髄症術前の転倒・転落に伴う自覚症状悪化の発生率は29%と稀ではなかったが、術後にこれが有意に減少した。手術治療は

外傷を契機とした症状の悪化を予防することが確認された。OPLL 患者では転倒の頻度が有意に高かったが、その背景を明らかにするためには、今後前向きな検討が必要とされる。

#### E. 結論

圧迫性頸髄症患者の 49%が術前の 1 年間に 1 回以上の転倒・転落を経験しており、これに伴う自覚症状の悪化は全体の 29%に発生していた。手術治療は転倒の頻度だけではなく、自覚症状悪化の頻度も有意に減少させていた。OPLL 患者は CSM 患者に比べて転倒の頻度が有意に高かった。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 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。

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 今釜 史郎 名古屋大学整形外科講師

研究要旨 後縦靱帯骨化症 (OPLL) の中でも胸椎 OPLL は合併症が多く、手術後の麻痺などがあり未だ術式も確立されていない。胸椎 OPLL の手術成績を多施設、前向きに調査し評価しているが、合併症は 50%近く、中でも術後運動麻痺は 40%近い症例で発生していた。しかし合併症は一過性で治癒しているものがほとんどであり、手術成績は向上している。至適な治療法確立にはさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

後縦靱帯骨化症 (OPLL) の中でも頸椎より頻度が少ない胸椎 OPLL の手術成績を多施設、前向きに調査し、至適な手術方法を決定すること。

B. 研究方法

脊髄圧迫に伴う脊髄症状を呈し手術に至った胸椎 OPLL 患者の症状、理学所見、画像所見を集積し、術後成績を評価して、胸椎 OPLL に対する最適な手術方法を検討する。参加施設においては胸椎 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も最低 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する。

(倫理面での配慮)

患者データ使用にあたっては患者および家族の同意を得ており、データの扱いに関しても個人情報の遵守に努めている。

C. 研究結果

2011年11月以降の胸椎OPLL手術70例(男性34例、女性36例、手術時平均年齢54歳)が登録された。Body mass index (BMI)は平均30であった。術式は前方除圧固定4例(5.7%)、後方手術

は後方固定術4例(5.7%)、椎弓切除術6例(8.6%)、後方進入前方除圧固定術7例(10%)、後方除圧固定術(矯正固定術含む)49例(70%)であった。JOAスコア改善率は術後徐々に改善し術後1年では平均54%であった。術式別JOA改善率(1年)は有意差がなかった。術後半年のJOAスコア改善率は術中エコーでの脊髄浮上した症例で有意に高かった( $p < 0.05$ )。術中術後合併症は34例(49%)で、一過性を含む術後麻痺発生は26例(37%)に及び、脊髄モニタリングの電位低下は17例に認めた。術後麻痺のうち16例は自然回復、9例は追加手術により回復したが1例は麻痺が残存した。再手術は12例(17%)であった。麻痺出現群では有意にOPLL椎間数が多く( $p < 0.01$ )、術前JOAスコアが低く( $p < 0.05$ )、術前体位による症状悪化( $p < 0.01$ )、術中脊髄モニタリング電位低下( $p < 0.0001$ )を認めた。

D. 考察

胸椎 OPLL に対しては implant を用いた後方除圧固定術が行われることが多いが、その他の術式も同様の手術成績であり一定の術後回復を示していた。一方、術後運動麻痺を 37%に認め、いずれも未だ安全かつ十分な手術法とは言えない。一方で、いずれ

も良好な回復を示しており術後 1 年での手術成績は以前より改善したともいえる。手術方法に関しては脊髄を完全に除圧した方が手術成績が良い傾向を認めたが、手術侵襲の大きさとともに患者利益を検討すべきである。今後更に症例を集積し検討を行う。

#### E. 結論

胸椎 OPLL の手術症例を、多施設前向きに 70 例登録し、術前の症状、画像変化、術後経過を検討した。理想的には脊髄を完全に除圧することが望ましいが手術侵襲の問題があり、術前症状や骨化形態に応じ術式を選択する必要も示唆される。更なる研究で術式選択に関する知見を得る必要があり、現在も症例登録継続中である。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

都島幹人「強直性脊椎疾患を伴う脊椎外傷の臨床像—下位頸椎と胸腰椎移行部での発生部位での比較—」

第 124 回中部日本整形外科災害外科学術集会 2015 年 4 月 10 日～11 日 金沢

今釜史郎「胸椎後縦靭帯骨化症手術に関する多施設前向き研究(第 1 報)」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日～18 日 福岡

安藤圭「胸椎後縦靭帯骨化症に対する Ponte osteotomy 併用後弯矯正固定術」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日～18 日 福岡

伊藤研悠「脊髄断面積変化量は頸椎後縦靭帯骨化症の術前重症度と術後改善率に影響を及ぼす」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日～18 日 福岡

都島幹人「Cervical spinal fractures in patient with diffused idiopathic skeletal hyperostosis: A multicenter study」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日～18 日 福岡

今釜史郎「高度占拠率胸椎 OPLL に対する治療戦略」～後方除圧矯正固定術と後方進入脊髄前方除圧術」(シンポジウム)

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日～24 日 神戸

安藤圭「胸椎後縦靭帯骨化症後方手術後骨化形態の画像経過と臨床成績との関連—術前頭尾側骨化不連続部分癒合と機能回復は関連する—」

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日～24 日 神戸

都島幹人「びまん性特発性骨増殖症を伴う脊椎外傷の臨床像—下位頸椎と胸腰椎移行部での発生部位での比較—」

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日～24 日 神戸

伊藤研悠「Dynamic changes of spinal cord cross-sectional area in patients with myelopathy due to cervical ossification of posterior longitudinal ligament.- Which is more compressed, flexion or extension? -」

第 31 回 Cervical spine research Society European Section

2015 年 5 月 27 日～28 日 London

今釜史郎「多施設前向き研究による胸椎後縦靭帯骨化症の手術成績」

第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会

2015 年 11 月 6 日～7 日

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M.

Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter

AOSpine International Study on 479 Patients.

15th Canadian Spine Society Meeting

2015 年 2 月 25 日～28 日 Halifax, NS, Canada,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study

on 479 Patients.

SpineFEST,

2015 年 6 月 Toronto, ON, Canada,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study on 479 Patients.

Congress of Neurological Surgeons (CNS) Annual Meeting

2015 年 9 月 26 日～30 日. New Orleans, LA, America,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study on 479 Patients.

North America Spine Society (NASS) Annual Meeting, 2015 年 10 月 14 日～19 日 Chicago, LA, America,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M.

Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter

AOSpine International Study on 479 Patients.

Cervical Spine Research Society Annual Meeting. 2015年12月3日～5日  
San Diego, CA, America

都島幹人「Spinal trauma in patients with ankylosing spinal disorders - a multicenter study, Nagoya Spine Group-」  
Euro Spine  
2015年9月2日～4日  
Copenhagen, Denmark

都島幹人「胸椎後縦靱帯骨化症に対する除圧術後再手術を要した1例」  
東海脊椎脊髄病研究会  
2015年12月5日 名古屋

#### H. 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

胸部 CT 受験者からみた胸椎脊柱靱帯骨化症の関連性に関する研究  
研究分担者 森 幹士 滋賀医科大学整形外科講師

研究要旨 脊柱靱帯は骨化することが知られている（後縦靱帯骨化症：OPLL、黄色靱帯骨化症：OLF）。前縦靱帯の骨化は、脊柱以外の骨化傾向も含め、びまん性特発性骨増殖症（DISH）と呼ばれ、OPLL や OLF は DISH の部分症との考えがあるが、詳細については良く解っていない。本研究では、当院で施行済みの 3013 名の胸部 CT 検査結果を用いて調査したこれら 3 疾患の有病率から脊柱靱帯骨化症（OPLL、OLF、DISH）の関連性について調査した。

A. 研究目的

後縦靱帯骨化症（OPLL）、黄色靱帯骨化症（OLF）とびまん性特発性骨増殖症（DISH）との関連性について有病率などの疫学的データから調査すること。

的に解析してこれら 3 疾患の関連性について検討した。統計には t 検定や Welch 検定、カイ二乗検定を必要に応じて使用し、解析には SPSS ver. 22.0（SPSS Institute, Chicago, IL）を使用した。

B. 研究方法

当院にて呼吸器疾患、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、DISH の有無や骨性架橋椎間数などについて調査した（図 1）。

DISH の診断には Resnick の診断基準を用いた。OPLL は厚さ 3mm 以上の骨化とし、椎間板レベルに限局する hard disc type は除外した。OLF については確立された CT 分類が無いために独自に設けた基準（Mori *et al.* Spine 2013）に従って評価した。

有病率や年齢分布、男女差などを統計学

（倫理面での配慮）

調査にあたっては、個人を背番号化するなど、個人を特定できないように配慮している。本研究は、当施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

3013 名（男性 1752 名、女性 1261 名、平均年齢 65 歳）についての調査が可能であった。この集団における OPLL、OLF、DISH の有病率はそれぞれ 1.9%、36%、8.7%であった。DISH を認めた患者での OPLL および OLF の有病率は、それぞれ 7.7%、38%であった。OPLL または OLF を認めた患者での DISH の有病率はそれぞれ 36%、9.0%であった。これら 3 疾患の特徴を表 1 に、年代別有病率を図 1 に示す。

	DISH	OPLL	OLF
性別	男	女	男
平均年齢	高齢(男・女)	高齢(男)	高齢(男)
年齢のピーク	70s	60s	30s→***
BMI	高(男・女*)	高(男・女*)	ND

表 1. DISH, OPLL, OLF の特徴  
 ND: no difference, BMI: body mass index  
 女\*: 有意差は無いが傾向あり  
 30s→\*\*\*: 30s 以降はほぼ一定

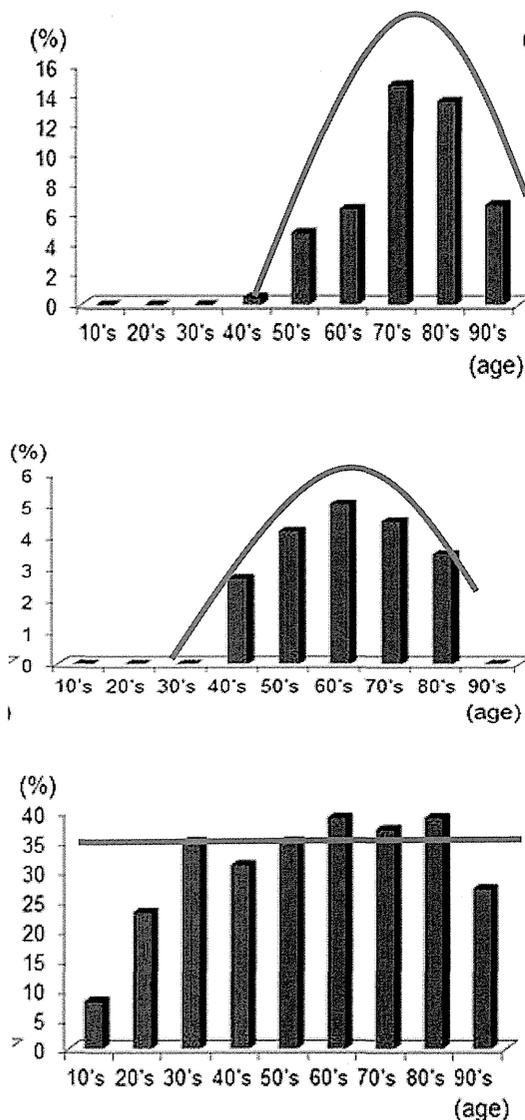


図 1. DISH(上段)、OPLL(中斷)、OLF(下段)の年代別有病率の分布

統計学的な解析では、DISH があると OPLL の存在する相対危険度 (RR) は 5.9 倍と有意に増加した (95% CI: 3.4-10)。一方、DISH がある場合の OLF の RR は 1.0 倍であり有意な関連性を認めなかった (95% CI:

0.88-1.2)。OPLL と OLF について検討すると、OPLL があると OLF の RR は 1.8 倍と有意に増加した (95% CI: 1.4-2.2)。そこで、OPLL の有無により DISH と OLF との関連性を再評価した。OPLL がある場合、DISH があると OLF の RR は 1.2 倍 (95% CI: 0.81-1.8)、OPLL が無い場合のそれは 0.97 倍 (95% CI: 0.81-1.2) となり、いずれも有意な関連性を認めなかった。

#### D. 考察

これまでの報告において、OPLL や OLF 患者の脊椎外病変の分布や形態が DISH のそれと類似していることなどから、OPLL や OLF は DISH の一部分症であるとの指摘や (Hukuda *et al. Skeletal Radiol* 1983)、DISH の 25%~50%に OPLL が認められる (Ehara *et al. Eur J Radiol* 1998) とするなど、これら 3 疾患には関連性を認めるとの報告があった。しかし、既存の報告は、対象がほぼ手術症例に限られていたり、サンプル数が少なかったりと調査に限界があった。我々が渉猟しえた限りでは、これまでに非手術症例の幅広い年齢層を対象として、これら 3 疾患の関連性について検討した報告はない。

今回の調査からは、OPLL と OLF が DISH に含まれるとは言えなかったが、DISH と OPLL とは有意な関連性を認めた。しかし、ひとつの横断研究の結果のみで、これら 3 疾患の関連性を結論づけることは出来ない。

これまでに、これら 3 疾患の病因について、代謝・内分泌や遺伝子、変性、メカニカルストレスの関与が報告されているが、解明には至っていない。病因が明らかになれば、これら 3 疾患の関連についても答え

に近づけるものと考えている。

#### E. 結論

胸部 CT データから調査した DISH、OPLL、OLF の有病率からみたこれら 3 疾患の関連性の検討では、DISH と OPLL、および OPLL と OLF に有意な関連性を認めたが、DISH と OLF には有意な関連性は認められなかった。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mori K, Imai S, Nishizawa K, Matsusue Y. Cervical myelopathy due to calcification of the posterior atlantoaxial membrane associated with general articular deposition of calcium pyrophosphate dehydrate. A case report and review of the literature. *J Orthop Sci.* 2015 Nov;20(6):1136-41.

##### 2. 学会発表

森 幹士. OPLL, OLF, DISHの頻度と関連性—胸部CT受験者からみた胸椎靭帯骨化症の調査— 第88回 かきねの会 米原市 2015 4 4-5.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二. 当院胸部 CT 受験者からみた胸椎後縦靭帯骨化症の有病率 第124回中部日本整形外科学会災害外科学会・学術集会 金沢市 2015 4 10-11.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二、松末吉隆. 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有

病率 第44回日本脊椎脊髄病学会学術集会 福岡市 2015 4 16-18.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二、松末吉隆. 当院胸部CT受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有病率 第88回日本整形外科学会学術総会 神戸市 2015 5 21-24.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二. 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 (DISH) の有病率 第125回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 名古屋市 2015, 10, 2-3.

森 幹士. OPLL、OLF は DISH の一部か? —胸部 CT study の結果より—厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成27年度 第2回班会議 東京 2015, 11, 28

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

該当するものなし。

びまん性特発性骨増殖症に関する研究

研究分担者 吉田 宗人 和歌山県立医科大学大学整形外科教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)と変形性腰椎症 (lumbar spondylosis:LS)や変形性膝関節症 (knee osteoarthritis:KOA)は共に骨増殖性疾患であり互いに関連していると考えられるが、その関連を示した報告はほとんど存在しない。今回我々は一般住民を対象としたコホートを用いて DISH と LS 及び KOA との関連を明らかにした。

A. 研究目的

びまん性特発性骨増殖症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)と変形性腰椎症 (lumbar spondylosis:LS)や変形性膝関節症 (knee osteoarthritis:KOA)との関連を明らかにする事。

B. 研究方法

2005-2006 年度に和歌山県の山村・漁村地域で実施した Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability(ROAD)Study に参加した一般住民 1690 人にレントゲン全脊柱側面像及び両膝立位正面像を撮影し、読影困難であった 43 人を除外し 1647 人(男性 573 人、女性 1074 人、平均年齢 65.3 歳)を対象とし解析を行った。DISH の有無の診断は Resnick の診断基準を用いて行い、腰椎及び両膝関節は Kellgren-Lawrence 分類を用いて評価を行った。DISH の有無を目的変数、LS 及び KOA を説明変数として、性、年齢、BMI、地域、喫煙の有無、飲酒の有無で補正しロジスティック回帰分析にて解析を行った。

(倫理面での配慮)

データベースの構築は、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。調査票、診療記録からの情報収集については、文書で同意をとってから行っているが、その際に研究参加後も患者の意思で自由に中止してよいこと伝え、同意取得には強制にならないよう配慮している。個人情報にはコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることは決していない。

C. 研究結果

LS は DISH と有意な関連を認め (KL=2 Odds ratio [OR] 5.50, 95% CI 2.81-10.8, KL34 4.09, 2.08-8.03, vs. KL01)、KOA においても DISH と有意な関連を認めた (KL34 OR 1.89 95% CI 1.13-3.10 vs. KL01)。

D. 考察

DISH と LS 及び KOA は類似疾患であり共通の遺伝的素因が関連しているのではないかと考えられた。

## E. 結論

DISH と LS 及び KOA は有意な関連を認めた。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ryohei Kagotani, Munehito Yoshida, Shigeyuki Muraki, Hiroyuki Oka, Hiroshi Hashizume, Hiroshi Yamada, Yoshio Enyo, Keiji Nagata, Yuyu Ishimoto, Masatoshi Teraguchi, Sakae Tanaka, Kozo Nakamura, Hiroshi Kawaguchi, Toru Akune, Noriko Yoshimura 。 Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2015 ; 33 : 221-229.

### 学会発表

第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会

びまん性特発性骨増殖症と変形性腰椎症  
及び変形性膝関節症との関連

## H. 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

頸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

研究分担者 遠藤直人 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 教授  
平野 徹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 准教授  
渡辺 慶 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 講師  
勝見敬一 新潟大学整形外科 大学院生  
新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院  
和泉智博 新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター副センター長

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)はわが国で発見された原因不明で、進行すると四肢麻痺を引き起こす重篤な疾患である。外科治療を含む治療が困難であることから我が国では特定疾患とされ、病態解明・治療法開発に向けて様々な研究が行われてきた。これまでの報告では病巣である後縦靭帯骨化巣の X 線や CT 等、2 次元な解析の報告しかなく、経年的な形態や体積の検討は詳細には行えなかった。そのため、我々は患者の CT の画像から骨化巣を 3 次元的に抽出し形態や体積を解析する技術を開発した。本研究の目的は、上記の解析方法を用いて、骨化巣体積増加の危険因子の特定や、手術法の違いによる骨化巣進展の変化を検証することである。

A. 研究目的

当科で治療中の頸椎後縦靭帯骨化症の患者を対象として自然経過例や手術例の術前術後の頸椎 CT 撮影を行う。撮影間隔としては 1 年をめぐりに撮影を行い、骨化巣の形態の経時的変化を 3 次元画像で解析し、体積から骨化巣の増加率や年毎の体積増加率を算出する。

B. 研究方法

現在以下に記載する 3 点を主に研究している。

- ① 自然経過例の骨化巣を経年的に計測し、それぞれの患者パラメーター(年齢・性別・OPLL 分類・OPLL 家族歴・糖尿病既往・頸椎アライメント(C2-7 角)・頸椎可動域(C2-7 ROM)・

骨化巣占拠率など)を解析することで、骨化巣増大の危険因子を明らかにする。

- ② 現在一般的に行われている後方除圧術(椎弓形成術)群と、除圧固定術群の骨化巣経年変化を比較する。これまでの解析では、除圧固定術例では骨化巣の増大が除圧術例より少ない例が多く、減少した例も見られるため、固定術が骨化巣増加率を抑制するか検証する。
- ③ 経時的に CT を撮影し骨化巣を 3 次元的に重ねることで、骨化巣の体積増加部位を解析する。  
(倫理面での配慮)  
当院の倫理委員会より承認されて

おり、患者に説明書にて説明し、書面による同意を得た上で CT データを収集している。

### C. 研究結果

①OPLL 自然経過例 34 例の年毎の骨化巣増加率に対する関連因子の検討では、単変量解析にて年齢 ( $r=-0.53, P<0.001$ )、C2-7 ROM ( $r=0.30, p<0.05$ )とされたが、多変量解析では年齢のみが抽出された ( $R^2=0.30, p<0.05$ )。

②年齢、性別、経過観察期間、OPLL 分類をマッチングさせた除圧術 22 例、固定術 19 例と比較すると、除圧術例の年毎の骨化巣増加率(%/年)は平均  $7.5\pm 5.6\%$ /年であったのに対し固定術例では平均  $2.0\pm 1.7\%$ /年と固定術例で有意に低い結果となった。また、固定術例は年毎の骨化巣増加率が経時的に減少していた。

③初回の骨化巣と最終調査時の骨化巣を重ね合わせ、3 次元的に引き算することで、骨化巣の増加部位を同定し増加部位や傾向を解析している。これまでは撮影時の頸椎アライメントが異なるため、完全に重ねることが困難であったが、骨化巣を重ね合わせる技術が確立できたため、現在 12 例に計測を行っており、OPLL 増加部位や増加率を計測している。手術例、非手術例や混合型、分節型、連続型 OPLL でも計測が可能であることを確認している。今後も解析を進める。

### D. 考察

Tanno らは、*in vitro study*にて靭帯細胞への伸展刺激が、骨芽細胞への誘導、BMP (Bone morphogenetic protein) を活性化させることを示し、本病態の発生・進展に

機械的刺激の関与を指摘した (Tanno et al. Bone 2003)。同様に、動的要因が骨化進展を刺激し、安定化が骨化進展を抑制する可能性を述べた報告が複数存在していたが、明確には証明されていなかった。また、これまでの骨化巣進展の報告は、X 線や CT 等の 2 次元画像解析によるもので、3 次元である骨化巣の正確な体積を計測することは困難であった。本研究において、椎弓形成群と比し除圧固定群で骨化巣の年毎増加率は有意に低値であり、さらに経時的に減少していた。このことは、固定術の追加が骨化巣の進展を抑制したと考えられ、固定により可動性の減少・制動が寄与した可能性が考えられる。この結果は固定術が頸椎後縦靭帯骨化症の術後長期成績に好影響を及ぼす可能性を示唆していると思われる。

現在、骨化巣の重ね合わせによる増加部位の解析も進めており、この解析が進めば増加の部位や方向などの傾向が解析できる可能性がある。

### E. 結論

固定術により骨化巣進展を抑制することが可能であった。このことは OPLL 術後の長期成績に好影響を及ぼす可能性がある。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 2. 学会発表

・頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展は 脊椎固定術により抑制される - 椎弓形成術と除圧固定術の比較 - . 2015 年 第 44 回 日本脊椎脊髄病学会で発表

・脊椎固定術は頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展を抑制するか ～3次元画像解析による椎弓形成術と除圧固定術の比較～.  
2015年 第88回 日本整形外科学会で発表。

・脊椎固定術は頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展を抑制する ～3次元画像解析による椎弓形成術と除圧固定術の比較～. 2015年 Summer Forum for Practical Spinal Surgery 2015 で発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症骨化巣進展の画像評価. 2015年 脊柱靭帯骨化症研究班 班会議で発表。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

後縦靭帯骨化症原因候補遺伝子の組織学的発現解析

研究分担者 小宮 節郎 鹿児島大学整形外科 教授  
研究協力者 河村 一郎 鹿児島大学整形外科

研究要旨 後縦靭帯骨化症(OPLL)の原因候補遺伝子について、我々は全ゲノム関連解析(GWAS)プロジェクトに参加することによって疾患感受性ゲノム領域を絞るに至った。しかし実際の OPLL 病理に関わっているかは、候補遺伝子各々について少なくとも後縦靭帯や OPLL 組織におけるコード蛋白の発現を確認する必要がある。今年度はその組織採取の為の情報収集と免疫染色の為の準備を行った。

A. 研究目的

OPLL 原因候補遺伝子コード蛋白の OPLL 組織発現を検討し、GWAS 及び我々独自の知見から抽出した候補遺伝子の OPLL 病理への関わりを予想する事。その為、OPLL 及び対照症例を選定し、組織をどのように採取するか戦略を練りその計画を立てる。

B. 研究方法

GWAS 候補遺伝子のうち PLCB1、CDC5L、CCDC91、RSPON2、STK38L、及び我々の過去の知見から内軟骨性骨化に重要と考えられる SnoN (Kawamura I, et al, *J Biol Chem*, 287:29101-29113, 2012)と Smpd3 (Kakoi H, et al, *J Biol Chem* 289: 8135-8150, 2014)について、免疫組織化学染色を行う。免疫染色の実際については、マウス軟骨サンプルにおいて熟練しているが、抗体が人サンプルにおいても有効か、ヒト細胞株を用いた細胞免疫染色やウエスタンブロットを前もって施行する。OPLL 組織に関しては頸椎前方固定術適応症例の選定を行い、症例が少なければ近似疾患である腰椎黄色靭帯骨症

(OYL)の組織サンプルも考慮する。本研究班の他施設との連携を無駄なく行う為の方法論を練るために、研究班班会議に参加して情報収集と議論を交わす。また、拡大 GWAS の為の新たな採血に向けて、症例のリストアップを行う。

(倫理面での配慮)

組織採取、及び採血に関しては、全て学内臨床研究倫理委員会及び共同研究を予定している鹿児島赤十字病院の承認を得る予定であり、現在提出している。十分なインフォームドコンセントを行い、サンプルと情報の管理に間違いや漏洩がないように細心の注意を払う。

C. 研究結果

現時点は、OPLL 及び OYL 組織、採血の為の症例選定を行っているところである。PLCB1、CCDC91、STK38L のについてヒト軟骨細胞株における蛋白発現の確認を行い、検出できた。従って抗体の有効性と至適条件を把握できた。

#### D. 考察

今後共同研究を予定している鹿児島赤十字病院とともに対象症例について臨床倫理委員会に研究申請中の状態にあり、研究の進行が期待出来る。臨床サンプル採取が可能になれば、すぐに実験に移行できる条件が整っている。

#### 結論

本年度は、本研究対象症例抽出と情報収集を行い、研究遂行の為の準備を推進した。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 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