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)
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　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　本研究班の最終的な目標は、脊柱靭帯骨化症に関する疫学、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。本研究班として最終年度として、複数の多施設臨床研究のデータ収集、解析を順調に進めることができた。集積されたデータに基づき複数の発表が行われ、権威ある専門雑誌に複数の論文が掲載された。

A.　研究目的

脊柱に靭帯骨化をおこす、後縦靱帯骨化症（OPLL)、黄色靭帯骨化症（OLF)、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とした臨床研究を行っている。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

ここでは本年度の計画に基づいて、多施設共同で研究を行ったプロジェクトについて掲載する。多施設研究は全て各施設の倫理委員会の承認のもと行っている。班員個別の研究テーマもあり、それについては個々の報告書を参照されたい。

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-キンググループと協同して、16 施設を対象として、2010 年 4 月から 2016 年 3 月までにハイリスク脊椎手術症例（2432 例）である、脊柱後縦靭帯骨化症、脊髄腫瘍 、側弯症手術に対して行った術中モニタリングに関して調査を行った。2010 年 4 月～2015 年 4 月に行われた後縦靭帯骨化症手術の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たところ、モニタリングの精度は感度 94.2%, 特異度 90.6%、陽性的中率 32.8%、陰性的中率 99.7%、偽陽性率 9.4%、偽陰性率 5.8%であった。頚椎 OPLL は術中波形回復する割合が比較的高く（86.2%)、術中モニタリングの有用性が示された．一方で胸椎 OPLL は術中波形回復する割合が低く（44.4%)、これらの症例ではアラームとならないような，慎重な手術手技が必要であると考えられた。

２）CT を用いた脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価

頸椎 OPLL の骨化巣に対する CT を用いた新分類を提唱した富山大学川口先生をプロジェクトリーダーとして、20 施設が参加した。頸椎 OPLL 患者の全脊柱を CT 撮影し、OPLL、黄色靭帯骨化（OLF）、前縦靭帯骨化（OALL）、棘上靭帯骨化（バルソニー結節）、棘上棘間靱帯骨化（OSIL）について相互関連の調査を行う。頸椎～仙椎まで撮影された CT 画像のうち、基本データが渉猟可能だった 322 例を対象とした。CT 画像を独立した 5 名の脊椎脊髄病医が読影し、各椎間板、椎体レベルの OPLL をカウントしファイルに記載し OP index(OPLL の存在するレベルの総数)を計算した。

結果は、平均頸椎 OP index 5.8±2.9 で、胸椎は平均 2.6、腰椎は 0.7 となり、全脊柱の OP index では平均9.2±6.7 となった。全脊柱の OPindex と有意な相関を示したのは、女性、頸椎 OPindex、BMI であった。また頸椎 OPindex を 1 から 5 点の Grade1、6 から 9 点の Grade2、10 点以上の Grade3 と層別化すると、Grade が１つ上がるごとに胸腰椎 OPindex が 6.4 倍になることが判明した。同様に頸椎 OPindex が増加すると OALL の index、DISH の有病率も増加し、OSIL の index も増加することが認められた。すなわち頸椎 OPLL の骨化指数が重度の患者群では、他部位（胸腰椎）に重度の骨化を有するリスクが高いことが明らかとなった。

３）びまん性特発性骨増殖症（DISH）における脊椎損傷

全国 18 施設にて臨床データおよび治療成績を後ろ向きに集積した。2005 年より 2015 年までに参加施設で本損傷に対して治療を行った 285 例（男性 221 例、女性 64 例)、受傷時平均年齢　75.2±9.5 歳を対象とした。受傷形態、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、周術期合併症と死亡原因について検討した。

受傷形態は立位もしくは座位からの転倒が 51.2%と最も多く、転落 28.4%、交通事故 11.6%、その他 2.1%であり、6.7%では外傷の既往がなかった。受傷時の神経症状は A 13.0%、B 6.0%、C 15.4%、D 12.2%、E　53.3%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 40.4%に認め、doctor’s delay が 59.1%と、patient’s delay の 40.9%よりも多く認め、診断の遅れがあったものでは有意に遅発性麻痺を認めた。骨折部位の OPLL を 15.2%に認め、受傷時の麻痺と有意に関連していた($p<0.001$)。MRI では脊髄輝度変化($p<0.001$)と後方要素の損傷($p=0.021$)を認めたものでは有意に受傷時に麻痺が出現していた。手術治療は 82.8%、保存治療は 17.2%で施行されていた。手術は従来法による後方固定が 68.8%と最も多く、周術期合併症は 34.1%に生じ、肺炎（15.0%）、尿路感染症(12.5%)が多く見られた。受傷後 12 か月以内に 6.0%が死亡しており、最大の理由は肺炎(29.6%)であった。

今後、さらに DISH 脊椎損傷例の前向き症例登録を行い、詳細な臨床症状や合併症を調査していく。

４）転倒による症状悪化に対する手術の影響

圧迫性頚髄症患者では、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。これまで手術治療を受けた圧迫性頚髄症患者を対象として後ろ向きに調査を行い、全国 11 施設から 350 例の症例集積を行った。その結果、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)、両者で症状悪化の頻度には差がなかった。このことから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。この結果を受け、さらに詳細な検討を行うため、今後、前向き症例登録を行っていく。

５）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12月以降に胸椎OPLL手術115例（男性53例、女性62例、手術時平均年齢53歳)が前向きに登録され、その手術成績を調査した。

術式は前方除圧固定8例（7%)、後方手術は後方固定術4例（3.5%)、椎弓切除術6例(5.2%)、後方進入前方除圧固定術12例(10%)、後方除圧固定術（矯正固定術含む)85例（74%)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55%であった。術式別JOA改善率（1年)は有意差がなかった。一過性を含む術後麻痺発生は40例(35%)で、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。

胸椎OPLLに対してはinstrumentationを用いた後方除圧固定術が行われることが多いが、その他の術式も短期的には同様の手術成績であり一定の術後回復を示していた。一方で術後運動麻痺を35%に認め、いずれもいまだ安全かつ十分な手術法とは言えない。

今後、中長期的な成績を検討し、治療法の標準化、手術成績の向上を図っていく必要がある。

６）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。今回アンケートを通して患者の症状経過と身体機能を評価した。

Barthel Index(BI)の合計点は初回評価時平均 50 点、4 年後 41.3 点、6 年後 37.5 点であり、全体としては ADL の変化に有意差はなかった。初回評価時の年齢により 3 群に分け各々の変化をみたところ、合計点の平均は初回→6 年後評価では 19 歳以下 65→60 点、20～39 歳 50→45 点、40 歳以上 20→0 点であった。10 歳代の患者でも整容、入浴、更衣で点数が低いのに対し、初回評価では年齢が高くても排便、排尿は点数が保たれていたが 4、6 年後年後の評価では低下していた。SF-36 の下位尺度別の国民標準値偏差得点の平均における変化は、初回

→6 年後評価では身体機能 2.3→7.6、日常生活役割(身体)47.7→55.4、身体の痛み 44.3→49.5、全体的幸福感 47.9→48.6、活力 43.3→44.1、社会生活機能 48.9→52.2、日常生活役割(精神)50.2→52.3、心の健康 41.8→50.4 であり、QOL の変化に有意差はなかった。

本研究より、FOP では出生時～幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながることが多いことも判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。ADL、QOL に関する自然経過を知ることは、将来治療薬が開発された際などに介入の効果を知るための重要な資料となると考えられ、引き続き調査を行う必要がある。

C．考察

研究班 3 年目の最終年度となり、数多くのデータを多施設より集積する研究方法がほぼ確立した。

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、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全国レベルの研究体制を整えることができた。また、個別の研究も同時に進行しており、研究班全体としても活性化できていると考えている。

既に従来の研究とは異なる桁数のデータ収集が進んでおり、これまで権威ある国際雑誌に研究班から複数の多施設臨床研究が掲載され、現在投稿中のもの、今後投稿予定の研究も多数ある。次年度には診療ガイドライン改訂委員会が発足することが決まっており、研究班で得た成果を新たな診療ガイドラインに反映させていく。

D. 結論

靭帯骨化症調査研究班として 3 年目の最終年度を迎え、新体制で立ち上げた多数の多施設臨床研究から成果が出ている。これらの成果を診療ガイドライン改訂に反映させていく。

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

各研究分担者報告書の通り

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