

脊柱靱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、脊柱靱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。本研究班は3年間で多数の多施設臨床研究を立ち上げ、全国の参加施設からこれまでにないサンプル数のデータを収集し、解析を進めてきた。また集積されたデータに基づき多数の研究発表が行われ、権威ある専門雑誌に複数の論文が掲載されるなど、研究成果を社会に発信した。

A. 研究目的

脊柱に靱帯骨化をおこす、後縦靱帯骨化症(OPLL)、黄色靱帯骨化症(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

ここでは研究計画に基づいて、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。

C. 研究結果

1) 術中脊髄モニタリングのアラームポイント

浜松医科大学、松山幸弘を Project leader とし、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、後縦靱帯骨化症、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

は全ての症例で振幅 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。

また頸椎後縦靭帯骨化症手術の術中モニタリングについても調査を行った。振幅の 70%低下を MEP のアラームポイントとしたところ、頸椎 OPLL203 例のうち 10 例に波形変化を認め、うち 4 例がレスキューされていた。麻痺遺残は 6 例である。胸椎 OPLL は 114 例であり、波形変化 20 例のうち、レスキューが 5 例、麻痺遺残が 14 例であった。波形変化は椎弓切除による除圧操作時が最も多かった。

本研究により、後縦靭帯骨化症を含むハイリスク脊椎手術のモニタリング方法が標準化され、今後、手術の安全度がさらに向上することが期待される。

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、川口善治を Project leader として 20 施設が参加し、大規模な調査が行われた。頸椎 OPLL 患者の全脊椎を 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)、棘上棘間靭帯骨化(OSIL)の発生率、相互関連を詳細に調査した。頸椎～仙椎まで撮影された CT 画像のうち、基本データが涉猟可能だった 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、全脊椎の OP index では平均 9.2 ± 6.7 となった。

全脊椎の 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 とする骨化重症度分類を作成し(JOSL 分類)、Grade が1つ上がるごとに胸腰椎 OPindex が 6.4 倍になることを確認した。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。この研究結果から、骨化重症度の高い患者さんにおいては、全脊椎での骨化巣検索が推奨される。本研究の結果は下記に掲載された Mori et al., BMC Musculoskelet Disord.2016 Dec 1;17(1):492. Hirai et al., PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160117.

3)びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷

慶應義塾大学、松本守雄を Project leader とし、全国 18 施設にて DISH 脊椎損傷患者の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($p < 0.001$)。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、その原因として肺炎(29.6%)が多かった。

本研究により、DISH 脊椎損傷の診断の重要性が明らかとなった。今後、早期診断、DISH の認識の重要性を一般医家に対して啓蒙を行っていくとともに CT 画像をベースとした画像分類を作成し、診療 GL に反映されるような治療指針を策定していく。本研究結果は、第 45 回日本脊椎脊髄病学会にて発表された。

4) 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。自治医科大学、竹下克志を Project leader として、これまでに手術治療を受けた圧迫性頸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($P = 0.046$)、両方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。本研究結果は、下記に掲載された。Kimura et al., Spine (Phila Pa 1976). 2017 Apr 1;42(7):E398-E403.

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。名古屋大学、今釜史郎を Project leader とし、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。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 51 例(44%)で、一過性を含む術後麻痺発生は 40 例(35%)であった。

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。本研究結果は第 90 回日本整形外科学会にて発表された。

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。東京大学、芳賀信彦をProject leaderとし全国で症例を集積してきた。これら患者40名(男23名、女17名、10~45歳)を対象とし、病状の内容と今までの変化、画像上の特徴を調査した。

その結果から、診断基準を策定した。症状のA項目、鑑別診断のB項目、遺伝学的検査のC項目から構成され、該当項目数からdefinite、possible、probableの3段階に分類した。この診断基準は難病の認定基準に採用された。

D. 考察、

脊柱靭帯骨化症研究班の新体制として3年間で終了し、数多くのデータを全国の施設から集積する研究方法をほぼ確立した。

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。これまで他学会との共同Projectを含めると10以上のProjectが行われてきた。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。

既にこれまでにないサンプル数のデータ収集が進んでおり、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。次の新体制で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。

E. 結論

靭帯骨化症調査研究班として多数の多施設研究を立ち上げ、重要な成果が得られている。引き続きこれらを社会に発信し、成果を診療ガイドライン改訂に反映させていく。

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

書籍・雑誌一覧表の通り。

2. 学会発表

別紙 学会発表の通り。

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