

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 靱帯骨化による重度の障害を引き起こす各疾患（後縦靱帯骨化症（OPLL）、黄色靱帯骨化症（OYL）、びまん性特発性骨増殖症（DISH）、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 GL の改訂などを推進し、研究班の規模を活かした専門性の高い臨床研究を行っていく。診断、画像、治療、予後に関する科学的根拠を蓄積、診療ガイドラインに反映させることを目標とし、各疾患に関する多施設共同前向き研究プロジェクトを複数行った。また日本整形外科学会と連携し、胸椎 OPLL、OYL も加えた「脊柱靱帯骨化症診療 GL 策定委員会」を立ち上げ、GL 改訂作業を行っている。

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前向き研究を中心とした臨床研究を行っている。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。

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

日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワ-キンググループと共同で、16 施設を対象として、2010 年 4 月から 2017 年 3 月までにハイリスク脊椎手術症例（脊柱後縦靱帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術）を 2867 例蓄積し、手術中モニタリングに関して調査を行った。対象疾患は 2867 例中、頸椎 OPLL 622 例、胸椎 OPLL 249 例、髄外腫瘍 771 例、髄内腫瘍 216 例と側弯症 1009 例であった。モニタリングを施行した 2867 例中 TP は 126 例、FP は 234 例、FN は 9 例であった。レスキュー症例は 136 例あった。モニタリングの精度は感度 93.3%、特異度 91.0%、陽性的中率 35.0%、陰性的中率 99.6%であった。神経合併症率は頸椎 OPLL は 1.1%、胸椎 OPLL は 12.0%であった。術中波形回復する割合が高かった疾患は側弯症と頸椎 OPLL であり、特に頸椎 OPLL は

82.1%に回復が見られ、これらの症例の術中モニタリングの有用性が示された。OPLLで術中に MEP のアラームポイントに達するタイミングとしては胸椎 OPLL では再狭窄部位の除圧が最も高頻度で 54%、ついで dekyphosis、展開時、ロッド装着時であり頸椎 OPLL では後方手術時の椎弓拡大操作 61.5%、前方手術時の椎体掘削操作 15.4%の順であった。OPLL 手術において、これらの操作において特に慎重な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 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)、棘上棘間靭帯骨化(OSIL)について相互関連の調査を行った。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 20 施設 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、骨化の重篤度を測る指数として頸椎の椎体および椎間レベルに存在する OPLL の総和を頸椎 OP index と定義しこれが胸腰椎の骨化頻度とどのように影響しているかを調べた。胸椎における椎体・椎間板レベルの OPLL 発生頻度で最も高かったのは、男性で T1 (14.9%) および T1/2 (13.6%)、女性では T1 (27.5%) および T3/4 (33.8%) であった。また下位胸椎・腰椎では、男性で L1 (5.8%) と T12-L1 (14.5%)、女性では L1 と L2 (11.3%) および T12-L1 (27.5%) と男性と同じであった。また L5/S 椎間板レベルでの OPLL 頻度は他の腰椎レベルより高く、男性 10.7%、女性 16.3% であった。頸椎 OP index が高くなるほど男性では中

位胸椎を除く胸椎および上位腰椎、女性では胸椎全体の骨化頻度が有意に高くなることが分かった。本研究において骨化巣のパターンは性差があることが示された。頸椎 OPLL 患者において男女で共通する上位胸椎および胸膈移行部における OPLL の検索は神経障害をきたす可能性のある新たな病変を見つける可能性があり、全脊柱 CT は有用である。

## 3) びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷

2005 年より 2015 年までに参加 18 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  $75.2 \pm 9.5$  歳を対象とした。受傷高位により対象を頸椎群 84 例(29.5%)、胸腰椎群 201 例(70.5%)に分類し、それぞれ受傷形態、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、治療後の死亡率について検討した。

男女比は頸椎群では 90.5%が男性であり、胸腰椎群の 71.1%に比較して有意に多い傾向であった。受傷形態は低エネルギー外傷が頸椎 58.3%、胸腰椎損傷 59.2%で同等であったが、受傷後の診断の遅れは頸椎群では 24.0%しか認めなかったのに対し胸腰椎では 46.8%と有意に多く認めた。受傷時の神経症状は頸椎群で麻痺がより重症であった( $p < 0.001$ )。一方、遅発性麻痺による神経症状の悪化は胸腰椎で多く発生していた( $p = 0.011$ )。CT 画像解析において、頸椎では椎間板レベルの損傷を 65.9%に認めたのに対し、胸腰椎では椎間板レベルの損傷は 24.7%のみに認め、多くは椎体部分で骨折がみられた。また、骨折高位での後縦靭帯骨化を頸椎では 46.4%に認めたのに対し、胸

椎では2.5%にしか認めなかった。手術治療は頸椎89.3%、胸腰椎82.1%で施行されており、後方法が頸椎89.3%、胸腰椎92.7%と最も多く、平均固定椎間は頸椎4.6椎間、胸腰椎5.6椎間で同等であった。治療後の死亡は17例(6.0%)に認めており、原因は呼吸器合併症が4例(23.5%)と多い傾向であった。死亡した症例のうち12例(70.6%)が頸椎損傷例であった。

本損傷は頸椎および胸腰椎でその病態は大きく異なっていた。頸椎では受傷時より重篤な麻痺を呈し、椎間板レベルの骨折がみられ、後縦靭帯骨化を伴っていた。一方、胸腰椎では受傷時は多くは神経症状を伴わないものの、診断の遅れが多いことから遅発性麻痺の発生が多くみられた。CTによる検討では後方の骨癒合形態に違いがみられ、この病態の違いには骨化形態が頸椎と胸腰椎では異なることが関与している可能性が高いと考えられた。

#### 4) 圧迫性頸髄症患者における転倒の影響

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。以前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し、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、転倒の際に症状の悪化を自覚した患者は、術前102名(29%)であったが、術後28名(8%)と有意に減少することがわかった。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( $P = 0.046$ )。この結果を受け、平成27年10月から前向き調査を開始し、平成29年10月までに全国8カ所の協力施設より計161名の患者が登録されている。平成30年4月に術後1年以上経過した症例の診療情報やアンケート結果の回収を開始し、同年10月までにデータ分析が完了する予定である。

本研究によって、頸髄症手術患者の転倒とそれに伴う症状悪化の頻度に関して、より正確なデータが得られることが期待される。また、後ろ向き研究ではOPLL患者が頸椎症性脊髄症患者に比較して有意に転倒が多い理由に関して十分な解析ができなかったが、本研究ではより詳細な分析を行う予定である。

#### 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、前向き登録した胸椎OPLL手術115例(男性55例、女性60例、平均年齢53歳)を対象に、術式、術後運動麻痺(一過性を含む)と、術後麻痺のリスク因子を検討した。術式は後方除圧(矯正)固定術が85例(74%)と最多で、全症例の平均JOAスコア改善率(術後1年)は55%であった。術後麻痺は37例(32%)に認めしたが、脳梗塞1例を除きリハビリテーションや再手術により改善し、平均回復期間は2.7ヶ月であった。術後運動麻痺回復期間はOPLL椎間数が多く、術前JOAスコアが低く、出血量が多いと有意に長かった( $p < 0.05$ )。麻痺出現有無の2群比較では、OPLL椎間数( $p < 0.005$ )、OLF併存( $p < 0.01$ )、術前JOAスコア低値( $p < 0.001$ )、術前PST陽性( $p < 0.001$ )、手術時間( $p < 0.01$ )、出血量( $p$

<0.05)、術中エコーで脊髄浮上なし ( $p < 0.05$ )、術中脊髄モニタリング電位低下 ( $p < 0.0001$ )に有意差を認めた。

胸椎 OPLL に対しては implant を用いた後方除圧固定術が多く施行されていた。しかし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ことから固定術の必要のない症例には適切な手術が選択されたことが示唆される。一方で、術後運動麻痺を一過性のものも含め 32%の症例に認めたことから、本研究で明らかとなったりリスク因子に留意し、さらなる手術成績向上に努める必要がある。

## 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。研究班が収集する FOP 患者 46 名の情報を解析した。また 15 名の患者を対象にアンケートにより詳細な病歴を調査した。このうち 16 歳以上の患者 6 名を対象とし、ADL の評価法である Barthel Index (BI)、Health Assessment Questionnaire-Japanese Version (J-HAQ)、健康関連 QOL の評価法である MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を調査した。

FOP 患者 46 名の性別の内訳は男性 26 名、女性 20 名であった。46 名中 41 名で遺伝子検査を受けており、うち 38 名は 617G>A (R206H)の common mutation を示した。その他の 3 名はそれぞれ 774G>T (2015 に研究班が報告)、587T>C (2014 に研究班が報告)、982G>A、であった。生年による診断時年齢

の違いを調査すると、2007 年までに出生した患者では、28 名中 24 名が 2 歳以降に診断を受けていた (R206H 以外の遺伝子変異の 3 名を含む)のに対し、2008 年 (研究班設置の翌年)以降に出征した患者では、7 名中 6 名が 1 歳までに診断を受けていた。

16 歳以上の患者 6 名を対象とした横断的な BI 調査では、高い年齢ほど BI 値は低かった ( $R_s = -0.77$ ,  $p = 0.72$ )。J-HAQ による機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低いが、2 年間の縦断調査で変化がなかった。SF-36 による QOL は、身体機能の項目で数値が低かったが、それ以外の項目を含めて 4 年間の縦断調査で有意な変化がなかった。

FOP では近年、出生時～幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながるが多いことが判明しており、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。

## D. 考察

前体制から継続して行っている多施設研究にて重要な知見がいくつか得られている。特に CT 研究では重症骨化症の特徴に着目した解析を行い、国際雑誌 (BMC Musculoskeletal Disorders) に掲載された。また胸椎 OPLL の手術合併症調査ではそのリスク因子を詳細に検討し、こちらも権威ある専門誌 (Spine) に accept されている。その他のプロジェクトからも貴重な結果が複数得られており、国際雑誌に投稿中である。

また本年度から、新しく診療ガイドライン策定委員会が発足し、頸椎 OPLL のみが対象であった 2011 年度版に、胸椎 OPLL、OYL

を新たに加えた脊柱靭帯骨化症ガイドラインを作成中である。新たな診療ガイドラインは2019年度中には完成予定であるが、研究班で得た成果を反映させていく予定である。

#### E . 結論

靭帯骨化症調査研究班として新たな1年目を終えたが、前体制から引き継いだ多施設研究から多数の結果が出ており、これらを随時まとめて国際誌に報告していく。また研究班で得られた成果を、新たに作成中の診療ガイドラインに反映させていく。

#### F . 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。

#### G . 研究発表

##### 1.論文発表

1. Perioperative Complications after Surgery for Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament- Nationwide Multicenter Prospective Study. Imagama S, Ando K, Takeuchi K, Kato S, Murakami H, Aizawa T, Ozawa H, Hasegawa T, Matsuyama Y, Koda M, Yamazaki M, Chikuda H, Shindo S, Nakagawa Y, Kimura A, Takehita K, Wada K, Katoh H, Watanabe M, Yamada K, Furuya T, Tsuji T, Fujibayashi S, Mori K, Kawaguchi Y, Watanabe K, Matsumoto M, Yoshii T, Okawa A. Spine.2018

2. Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: a multicenter study (JOSL CT study). Hirai T, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Ushio S, Iwanami A, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takehita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, Koda M, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. BMC Musculoskelet Disord.2018.

3. The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale predicts the risk of recurrent falls in postoperative patients with cervical myelopathy. Kimura A, Takehita K, Inoue H, Seichi A, Kawasaki Y, Yoshii T, Inose H, Furuya T, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Tsushima M, Imagama S, Koda M, Yamazaki M, Mori K, Nishimura H, Endo K, Yamada K, Sato K, Okawa A. J.Orthop Sci.23(1),2018

##### 2.学会発表

1. びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設研究- 岡田英次郎、名越慈人、渡辺慶、檜山明彦、中川幸洋、竹内一裕、松永俊二、圓尾圭史、坂井顕一郎、吉井俊貴、小林祥、

大場哲郎、和田簡一郎、大谷隼一、遠藤照  
顕、西村浩輔、森幹士、都島幹人、大川淳、  
松本守雄.第46回日本脊椎脊髄病学会.2017

2. 嚙状型胸椎後縦靱帯骨化症に対する後  
方除圧矯正固定術後、骨化切除を要する因  
子.今釜史郎.第46回日本脊椎脊髄病学  
会.2017.

3. 胸椎後縦靱帯骨化症手術における術後  
運動麻痺関連因子～多施設前向き研究.今  
釜史郎.第90回日本整形外科学会学術総  
会.2017.

4. 全脊椎重度骨化症例における骨化分布  
の調査 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・  
JOSL study 全脊椎 CT 多施設研究. 平井 高  
志, 吉井 俊貴, 岩波 明生, 竹内 一裕,  
森 幹士, 西村 空也, 中村 雅也, 松本 守  
雄, 大川 淳, 川口 善治. 第90回 日本整  
形外科学会学術総会.2017.5.18

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし