

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

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
研究協力者 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 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院 助教
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
溝内 龍樹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 医員

研究要旨 我々は、頸椎後縦靱帯骨化症に対して新規に 3DCT を用いた骨化巣の 3 次元画像解析法を確立し、骨化巣増加の危険因子の解析や、頸椎後縦靱帯骨化症に対する固定術が骨化巣進展を抑制することを報告してきた。さらに H28 年度より、靱帯骨化症患者の骨代謝動態の調査研究を開始し、現在症例の蓄積を行っている。脊柱靱帯骨化症における骨代謝動態の基礎データの蓄積と、骨代謝動態と骨化巣進展との関連について解析することを目的としている。

A . 研究目的

当科で治療中の頸椎後縦靱帯骨化症の患者を対象として非手術例や手術例の術前術後の頸椎 CT 撮影を行う。1 年以上の間隔で複数回の撮影を行い、骨化巣の形態の経時的变化を 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。

頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)患者は一般的に高骨密度・高骨量を呈することが報告されているが、脊柱靱帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展との関連などについては不明な点が多い。骨化症例の骨代謝動態を調査し、さらに骨化巣増加率との相関関係を検討する。

B . 研究方法

H29 年度に主に以下の 2 点を研究した。

非手術例・手術例の骨化巣進展・体積増加危険因子の特定。骨化巣体積

を経年的に計測し、年毎増加率の検討。また、患者パラメーター(年齢・性別・BMI・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)を解析し、骨化巣増大の危険因子を明らかにする。靱帯骨化症における骨代謝動態の検討。靱帯骨化症における骨代謝動態の基礎データを蓄積することに加え、骨代謝マーカー等骨代謝動態と骨化巣増加との関連について検討する。

すべての研究は、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生体材料・画像データを収集している。

C . 研究結果

OPLL 非手術例 36 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 ($r=-0.44, P<0.01$)、BMI ($r=0.30, p<0.05$)とされたが、多変量解析では年齢のみが抽出された ($R=0.44, p<0.05$)。OPLL 手術例 30 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 BMI ($r=0.52, p<0.01$)、

最終 C2-7ROM ($r=0.43, P<0.05$)、年齢 ($r=-0.41, P<0.05$)とされたが、多変量解析では BMI と最終 ROM のみが抽出された ($R=0.60, p<0.01$)。【本研究結果は International Orthopedics に報告した。】

第一期 50 例の検査が終了し、現在結果を解析中である。また、第二期 50 例の症例蓄積を行っている。

D . 考察、

これまで骨化巣進展について、本邦を中心に複数の報告があるが、梶尾ら(厚生省特定疾患研究報告書 1988)では骨化巣進展と年齢間に相関なしとされるが、Kawaguchi らは (JBJS 2001)椎弓形成術後 10 年以上経過観察した例で骨化進展例は有意に若年であったと、年齢との関連を報告している。本研究の非手術例の骨化巣進展の危険因子は、単変量解析では年齢(若年)、BMI とされ、多変量解析では年齢のみ抽出された。以上より OPLL 自然経過例の骨化巣進展因子は年齢の可能性があるといえた。骨化巣進展と年齢の関係についてはいまだ統一見解が得られていないが、これまでの報告は X 線や CT といった 2 次元画像での解析であり、本研究の 3 次元での解析は新しい手法での解析といえる。

平成 28 年度より、脊柱靭帯骨化症におけ

る骨代謝動態を調査している。骨化巣増加の危険因子として、従来の年齢・発生部位・可動性・肥満度などに加え、骨形成マーカーや骨形成抑制蛋白である血清 sclerostin、Dickkopf-1(DKK-1)などの骨代謝バイオマーカーとの関連も解析を行う予定である。抗 sclerostin 抗体、抗 DKK-1 抗体は、骨粗鬆症に対する強力な治療薬として本邦でも臨床応用される予定で、これら骨形成抑制蛋白との関連が明らかとなれば、新規薬物治療法の確立が期待されると考えている。

E . 結論

OPLL 増加危険因子は壮年～中年・肥満・頸椎可動性と考えられた。骨代謝動態との関連についても継続的に研究を行う。

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

・Katsumi K, Watanabe K, Hirano T, Ohashi M, Mizouchi T, Ito T, Endo N. Natural history of the ossification of cervical posterior longitudinal ligament: a three dimensional analysis. International Orthopedics. in press, 2017.

・勝見敬一. 脊柱靭帯骨化症の最新の知見 ~腰部脊柱管狭窄症・骨粗鬆症・メタボとの関連性~。新潟県脊柱縦靭帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信 60:13-15, 2017.

・勝見敬一. CTを用いた3次元画像解析による骨化巣進展の評価。Loco Cure 3:216-221, 2017.

・勝見敬一. 頸椎後方固定術は後縦靭帯骨化症の進展を抑制する-三次元画像解析を用いた椎弓形成術と後方固定術との比較-。整形外科「最新原著レビュー」69:288-291, 2018.

2. 学会発表

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 庄司寛和, 溝内龍樹, 遠藤直人, 和泉智博, 伊藤拓緯. 3次元画像解析による頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展と増加危険因子の検討. 2017年4月 第46回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 傳田博司, 高橋一雄. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術 - 手術成績関連因子の検討 -. 2017年4月 第46回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・勝見敬一, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 庄司寛和, 溝内龍樹, 牧野達夫, 和泉智博, 伊藤拓緯, 遠藤直人. 頸椎後縦靭帯骨化症における骨化巣進展と増加危険因子の検討. 2017年5月 第90回日本整形外科学会で発表。

・Keiichi Katsumi. Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the

posterior longitudinal ligament: A comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by 3-dimensional analysis. 2017年7月 26th Congress of the international Society of Biomechanics 2017 (Australia Brisbane) 【Award 受賞記念講演】で発表。

・勝見敬一, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 山崎昭義, 和泉智博, 澤上公彦, 傳田博司, 牧野達夫, 高橋一雄, 遠藤直人. Novel concept of posterior decompression and fusion for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. 2017年9月 第24回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 傳田博司. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の手術成績の検討. 2017年10月 第26回日本脊椎インストゥルメンテーション学会で発表。

・勝見敬一. Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: A comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by 3-dimensional analysis. 2017年10月 Materialise Japan Medical Congress 2017 【Award 受賞記念講演】で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博,

伊藤拓緯，傳田博司．頸椎後縦靱帯骨化症
に対する新しい後方除圧固定術． 2017 年
10 月 第 6 回日本海合同脊椎懇話会で発表。

・勝見敬一，牧野達夫，平野徹，渡邊慶，
大橋正幸，溝内龍樹，遠藤直人．
K-line(-)型 頸椎後縦靱帯骨化症に対する
新しい後方除圧固定術． 2017 年 11 月 H29
年度第 2 回 脊柱靱帯骨化症研究班 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし