

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

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を数多く行っている。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ガイドライン、診断基準案を作成し、2019 年度中に発刊予定である。

A．研究目的

脊柱靱帯骨化症である後縦靱帯骨化症（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臨床研究を行っている。診断、画像、治療、予後などに関して、科学的根拠を蓄積し、診療GLに反映させていく。

B．研究方法

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) OPLL を含めた難症例に対する術中脊髄

モニタリング前向き調査

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。術中に波形が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。モ

ニタリング波形が低下したタイミングには一定の傾向を認めた。特に胸椎 OPLL では再狭窄部位の除圧が最も高頻度であり頸椎 OPLL では後方手術時の椎弓拡大、前方手術時の椎体亜全摘であった。これらの手術操作の際には常に脊髄障害を生じうる可能性を考慮してアラームとなったときは脊髄保護を行い、モニタリング波形の回復を待つなどの対策が必要である。頸椎 OPLL 症例での椎間孔部の除圧追加や、胸椎 OPLL 例でのアライメント矯正による間接除圧または骨化の直接除圧追加、ステロイド剤の術中投与も波形低下時の方法である。胸椎 OPLL 手術ではアライメントの変化時に生じた脊髄麻痺はレスキューされうる一方、狭窄部位除圧の際の脊髄障害はレスキューされにくい傾向にあり、手術中の脊髄保護対策が必要と考える。

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 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。

頸椎 OPLL 患者における男女別胸腰椎 OPLL の併存頻度と骨化分布

322 例中 181 例 (56.2%) に胸腰椎 OPLL が存在していた。男女別では男性 51.2%、女性 71.5%と女性で有意に多かった。糖尿病併存率や BMI に男女差はなかった。また全脊柱 OP-index20 以上の割合は男性で 4.5% (11 例)、女性で 20% (16 例)と女

性に OPLL が多発することが分かった。この全脊柱 OP-index20 以上の骨化傾向の高い患者は、男性では頸胸移行部を中心とした上位胸椎で、女性は中位胸椎において OPLL の存在頻度が高かった。

全脊柱 OP-index の予測因子

性別、BMI、頸椎 OP-index が有意に影響する因子であることが分かり、 $Y = -8.707 + 4.108X_1 + 1.558X_2 + 0.143X_3$ (Y, 全脊柱 OP-index; X_1 , 性別 [男性= 0, 女性= 1]; X_2 , 頸椎 OP-index; X_3 , BMI [kg/m²]) で表すことができた。

OSIL の併存頻度と OPLL との関連

234 例中 68 例 (男性 54 例、女性 14 例) 278 棘突起間(胸椎 260、腰椎 18)に OSIL を認めた。OSIL が連続する 4 棘突起に及びびまん性 OSIL を有する症例は、26 例 (男性 21 例、女性 5 例、11.1%)に認められた。また頸椎 OP-index 分類と OSIL の関連に着目すると、グレードが上がると OSIL の存在数が多いことが分かった。

バルソニーと全脊柱 OPLL との関連

234 例中、130 例 (65.5%) にバルソニーが見られた。C4/5 (64.6%)、C5/6 (59.2%) の順に好発していた。バルソニーが観察された症例群は観察されなかった群に比べ、男性が有意に多く、高齢であったが、糖尿病罹患率および BMI は両群で差は見られなかった。バルソニー症例群は頸椎 OP-index (5.5 vs 3.8)および DISH の併存率 (57.7% vs 44.7%) が有意に高かった。

3) びまん性特発性骨増殖症 (DISH) における脊椎損傷 前向き調査

平成 26 年 11 月より各施設での倫理委員会の承認を得た。平成 27 年 12 月よりに参

加施設で本損傷に対して治療を行った 42 例 (男性 30 例、女性 12 例)、受傷時平均年齢 72.8 歳を対象とした。入院前、受傷 1 年後の住居、診断の遅れ(受傷後 24 時間以内)、治療方法、治療開始後の合併症、治療後の骨癒合について検討した。

対象の 98.0%は自宅で生活していた。2.0%が老人保健施設であったが、受傷 1 年後には、自宅は 70.0%となり、病院 20.0%、老人保健施設 10.0%と自宅以外に滞在している例が 30.0%に増加していた。診断の遅れ(受傷後 24 時間以内に正確な診断ができなかった)は 54.8%にみられ、本損傷を正確に診断できた例は 45.2%であった。診断の遅れとなった例の内、医療機関に受診したにも関わらず正確な診断に至らなかった doctor's delay が 38.1%と最も多かった。治療は 90.7%で手術治療が選択され、9.3%で保存治療が選択された。手術治療の内容は従来法による後方固定が 47.6%、経皮的椎弓根スクリューを用いた低侵襲脊椎固定術が 33.3%、経皮的椎体形成術 4.8%、前後方固定術および前方固定術が 2.4%であった。

本損傷をきたした患者は自宅での生活が困難になる比率が上がるようになった。また、前回調査時の後ろ向き研究と同様に、半数以上の症例で診断の遅れがあった。治療法は手術治療が多くの症例で選択されていたが、後ろ向き研究よりも低侵襲的脊椎固定術や経皮的椎体形成術などのより低侵襲な手術方法が選択されている傾向があった。

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。手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者を対象とした調査では、1 年間に転倒・転落を経験した患者の割合は、術前 49%から術後 28%存在し、転倒の際に症状の悪化を自覚した患者は、29%であったが、術後は 8%であった。また OPLL における術前の転倒者の割合では 56%で CSM の (45%) よりも高かった ($P = 0.046$)。この結果を受け、平成 27 年 10 月から前向き調査を開始した。全国 8 力所の協力施設にて、圧迫性脊髄症に対して手術予定の患者(初診時歩行不能例は除外)を対象とした。入院登録時、入院時、術後 1 年時にアンケートをとり、術前・術後の全脊柱レントゲン撮影を行った。転倒の詳細については、登録時に転倒の記録手帳を渡し、術後 1 年時に回収する。全 158 名(OPLL57 例:38%)、平均 69 歳で、転倒手帳回収率は 78%で、48%の患者で一度以上の転倒を認めた。中央値は 2 回であるが、ばらつきが大きく転倒する患者さんは何度も転倒する傾向にあった。今後、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

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として年齢、body mass index、基礎疾患、胸椎手術の既往、OPLL椎間数、黄色靭帯骨化(OLF)併存、術前JOAスコア、術前の体位による症状悪化(腹臥位-仰臥位テスト: prone and supine position test: PST)、

手術時間、出血量、術中エコー所見、術中脊髄モニタリング所見を検討した。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39例(34%)に認められたが、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。麻痺出現有無の2群比較では、OPLL椎間数、OLF併存、術前JOAスコア低値、術前PST陽性、手術時間、出血量、術中エコーで脊髄浮上なし、術中脊髄モニタリング電位低下に有意差を認めた。多変量解析による術後麻痺リスク因子の検討では、術前PST陽性(オッズ比 [OR] 31.6, $p < 0.05$)、術前JOAスコア低値 (OR 2.8, $p < 0.05$)が同定された。

本研究で明らかとなった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。

研究班で収集したFOP患者49名の性別の内訳は男性28名、女性21名であった。49名中44名が遺伝子検査を受けており、うち41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、30名中26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)以降に出生した患者では、8名中7名が1歳までに診断を受けていた。

今後のFOP臨床研究、さらには候補治療薬の治験等を進めるためには、日本人患者の情報収集が重要な役割を果たす。そこで難病プラットフォーム(Rare Disease Data Registry of Japan: RADDAR-J)と相談し、患者レジストリ構築の準備を開始した。

D. 考察

本研究班で行っている多施設研究にて重要な知見が多数得られている。特にCT研究ではバルソニーとの関連、DISHとの関連に着目した研究が国際雑誌(Journal of Orthopaedic Science, Clinical spine surgery)に掲載された。またDISHの脊椎骨折に関する調査研究も国際雑誌(Journal of Orthopaedic Science)に掲載された。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)に掲載されている。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、OYLに関する前向き調査、CT研究からもさらに2つの研究を国際雑誌投稿中である。

また本年度から、診療ガイドライン策定委員会では、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靱帯骨化症ガイドラインを作成し、現在、パブリックコメントの募集中である。新たな診療ガイドラインは2019年度中に

発刊予定である。

E . 結論

靱帯骨化症調査研究班として2年目を終えたが、前体制から引き継いだ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。2019年度中に新たな診療ガイドラインを発刊できる予定である。

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. A systematic review and meta-analysis comparing anterior decompression with fusion and posterior laminoplasty for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Yoshii T, Egawa S, Hirai T, Kaito T, Mori K, Koda M, Chikuda H, Hasegawa T, Imagama S, Yoshida M, Iwasaki M, Okawa A, Kawaguchi Y. J Orthop Sci. 2019 Mar 21. pii: S0949-2658(19)30073-9.

2. Spinal fractures in patients with Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:A nationwide multi-institution survey. Okada E, Yoshii T, Yamada T, Watanabe K, Katsumi K, Hiyama A, Watanabe M, Nakagawa Y, Okada M, Endo T, Shiraishi Y, Takeuchi

K, Matsunaga S, Maruo K, Sakai K, Kobayashi S, Ohba T, Wada K, Ohya J, Mori K, Tsushima M, Nishimura H, Tsuji T, Okawa A, Matsumoto M, Watanabe K. J Orthop Sci. 2019 Jan 21.

3. Co-existence of ossification of the nuchal ligament is associated with severity of ossification in the whole spine in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament -A multi-center CT study.Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, 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, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, Kawaguchi Y.J Orthop Sci. 2019 Jan;24(1):35-41.

4. Prevalence and Distribution of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis on Whole-spine Computed Tomography in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Multicenter Study. Nishimura S, Nagoshi N, Iwanami A, Takeuchi A, Hirai T, Yoshii T, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Wada K, Koda M, 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, Yamazaki M, Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y; Japanese Organization of the Study for Ossification of Spinal Ligament (JOSL). Clin Spine Surg. 2018 Nov;31(9):E460-E465.

5. Perioperative Complications After Surgery for Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament: A 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, Takeshita 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 (Phila Pa 1976). 2018 Dec 1;43(23):E1389-E1397.

6. 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, Takeshita 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 Apr 5;19(1):107.

2.学会発表

1. 頰椎後縦靱帯骨化症手術における術式別（前方，後方）の合併症発生率 AMED・厚労科研研究班多施設前向き調査研究（第1報）. 吉井 俊貴, 江川 聡, 坂井 顕一郎, 草野 和生, 中川 幸洋, 勝見 敬一, 國府田 正雄, 和田 簡一郎, 古矢 丈雄, 木村 敦, 竹下 克志, 今釜 史郎, 川口 善治, 松本 守雄, 大川 淳, 山崎 正志.第 47 回日本脊椎脊髄病学会.2018.

2. 全脊椎 CT 多施設研究による頰椎 OPLL の胸腰椎骨化分布パターンの検討-厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・JOSL study -. 平井 高志, 吉井 俊貴, 名越 慈人, 竹内 一裕, 森 幹士, 中村 雅也, 松本 守雄, 大川 淳, 川口 善治. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会.2018.

3. 頰椎 OPLL 多施設研究による脊柱靱帯骨化患者の前向き調査（第1報）-厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・JOSL study. 平井 高志, 吉井 俊貴, 名越 慈人, 竹内 一裕, 森 幹士, 牛尾 修太, 中村 雅也, 松本 守雄, 大川 淳, 川口 善治. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会.2018.

4. 頰椎後縦靱帯骨化症における周術期合併症 前方除圧固定術と椎弓形成術の比較

DPC データベースを用いた propensity score matching analysis. 森下 真伍, 吉井 俊貴, 藤原 武男, 伏見清秀, 大川 淳. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会.2018.

5. 全脊椎 CT 大規模多施設研究による重度 OPLL 症例における骨化局在パターンの特徴 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・JOSL study-. 平井 高志, 吉井 俊貴, 名越 慈人, 西村 空也, 竹内 一裕, 森 幹土, 大川 淳, 川口 善治. 第 91 回 日本整形外科学会学術総会.2018.

6. 頸椎後縦靱帯骨化症における周術期合併症 前方除圧固定術と椎弓形成術の比較 DPC データベースを用いた 1192 例の検討. 森下 真伍, 吉井 俊貴, 大川 淳, 伏見 清秀, 河内 敏行, 藤原 武男. 第 27 回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会.2018

7. 当院における頸椎後縦靱帯骨化症患者の腰痛の有訴率の単施設前向き調査 - 頸椎症性脊髄症患者と比較して. 平井 高志, 吉井 俊貴, 猪瀬 弘之, 湯浅 将人, 牛尾 修太, 江川 聡, 平井 敬悟, 小沼 博明, 小林 裕, 川畑 篤礼, 歌川 蔵人, 橋本 淳, 川口 善治, 大川 淳. 第 26 回 日本腰痛学会.2018.

8. Prevalence of ossified spinal lesions in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) and sex differences in distribution of OPLL: A multicenter cross-sectional study. Hirai T, Kawaguchi Y, Yoshii T

Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Okawa A. Orthopaedic Research Society 2019 Annual Meeting.2019.

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