

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  
 研究協力者 平野 徹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科  
 研究協力者 渡辺 慶 新潟大学医歯学総合研究科整形外科  
 研究協力者 勝見 敬一 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院  
 研究協力者 和泉 智博 新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター  
 研究協力者 溝内 龍樹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科

研究要旨 我々は手術成績不良である K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する手術療法の成績を調査し、その成績関連因子を検討した。その結果を基に、更なる成績向上を目標とした、新しいコンセプトの後方除圧固定術を考案し検証を行っている。また 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、現在まで症例の蓄積を行っており、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している。

A . 研究目的

手術成績不良とされる K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)の患者に対し、後方除圧固定術(PDF)を施行した症例を調査し、その手術成績や、成績関連因子を検討する。

さらにその結果を基に、更なる成績向上を目標とした、新しいコンセプトの後方除圧固定術を考案しその成績を検証する。

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、様々な骨代謝マーカーと骨化巣増加率との関連を検討する。

B . 研究方法

H30 年度に主に以下の 3 点を研究した。

OPLL に対する後方除圧固定術の手術成績の検討。 これまで我々は OPLL の K-line(-)型に対して PDF を選択してきた。PDF では前方固定術(ADF)に匹敵する JOA スコア改善例もみられる一方、改善不良例も少なくない。PDF の手術成績と成績関連因子を検討した。

OPLL に対する新しい後方除圧固定術の開発。 の結果にて JOA 改善率と術直後 C2-7 角に正の相関を認めたため、現在前弯位への矯正を併用した PDF を行っている。本法の成績を検討した。

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した。

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

K-line(-)型 OPLL に対し PDF を施行した 27 例(男性 21 例、女性 6 例、平均年齢 61.4 歳)を検討した。JOA 改善率は平均 53.3%(0 ~ 100%)であった。成績関連因子は術前 C2-7 角( $r=0.45$ 、 $p<0.05$ )、術直後 C2-7 角( $r=0.47$ 、 $p<0.05$ ) が相関を認め、重回帰分析で術直後 C2-7 角のみ抽出された。JOA スコア改善率 50%以上を成績良好群とすると、ROC 曲線から術直後 C2-7 角のカットオフ値は  $-2^\circ$  とされた(感度 81.3%、特異度 54.5%)。

【本結果は Journal of Neuroscience に報告した。】

K-line(-)型 OPLL に対し、前弯位に矯正する PDF を施行した連続 7 例(男性 5 例、女性 2 例、年齢 61 歳)を調査した。C2-7 角は術前  $8.3^\circ$  が、術直後  $14.9^\circ$ 、最終  $14.0^\circ$  へ推移し、術後有意に前弯を獲得した。全例術後 K-line(+)となった。手術時間 337 分、出血量 321ml であり、短母指伸筋麻痺を 1 例で認めたが、C5 麻痺例は認めなかった。また、全身合併症例も認めなかった。JOA スコアは術前 9.4 点が最終 15.3 点へ改善し、JOA スコア改善率は 71.8%であった。

【本結果は technical note として、英文雑誌に投稿中である】

第一期 50 例のうち該当した 39 例を検討し、骨代謝マーカーと骨化巣増加率との相

関を調査した。骨化巣の年毎増加率より、進展群と非進展群の 2 群に分けると、骨吸収マーカーである TRACP-5b が進展群で有意に低値であった。同値が低値の際は、骨化増加が著しい可能性が示唆された。現在第二期 50 例の症例蓄積を行っている。

### D．考察、

K-line(-)型 OPLL に対する JOA スコア改善率は、椎弓形成術に比べ、ADF や PDF が有意に高値であることは知られている。一般に PDF は ADF に比べ平均の JOA 改善率は劣るとされるが、PDF 例の中にも ADF に匹敵する改善率を示す症例も少なからず存在する。我々は PDF の成績関連因子を調査し、術直後の C2-7 角が最も手術成績に関連することを報告した。その結果より、これまで行ってきた術前のアライメントを維持した PDF から、前弯位へアライメントを矯正する PDF を行うことで、脊髄後方移動を促し、間接除圧効果を高めることで成績を向上させることができるのではないかと考えた。更に、医原性神経根障害を予防する目的で、選択的な矯正と予防的椎間孔除圧を併用する PDF を考案し、現在検証中である。JOA 改善率は 71%であり、従来の PDF より高値で、ADF と同等といえるが、今後も症例を蓄積し検証を加える必要がある。

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 PINP や骨吸収マーカー TRACP-5b、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を調べた。骨

化増加率との関連を TRACP-5b で認めた。抗 sclerostin 抗体、抗 DKK-1 抗体は、骨粗鬆症に対する強力な治療薬である。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可能性がある。今後も症例を増やし、検証を続ける。

## E . 結論

K-line(-)型 OPLL に対する後方除圧固定術の成績関連因子を調査し、その結果より新しいコンセプトの後方除圧固定術を考案し、現在検証を行っている。また、骨化巣増加危険と骨代謝動態との関連について継続的に研究を行っている。

## 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*. 2018; 42 : 835-842.

・Katsumi K, Watanabe K, Izumi T, Hirano T, Ohashi M, Mizouchi T, Ito T, Endo N. Perioperative factors associated with favorable outcomes of posterior decompression and instrumented fusion for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: a retrospective multicenter study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018; 57 : 74-78.

・平野徹. 脊柱靱帯骨化症の診断と治療の進歩. 新潟県脊柱縦靱帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信 2018.

・勝見敬一. 脊柱靱帯骨化巣の三次元画像解析. 整形外科「脊柱靱帯骨化症特集」69(6):539-545, 2018.

### 2.学会発表

・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. K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術. 2018年4月 第47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, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 牧野達夫, 遠藤直人. 頸椎後縦靱帯骨化症の骨化巣進展は 脊椎固定術により抑制される ~ 3 次元画像解析による椎弓形成術と除圧固定術の比較 ~. 2018年5月 第91回日本整形外科学会で発表。

平野徹. 脊柱靱帯骨化症の診断と治療の進歩. 2018年6月23日 新潟県脊柱縦靱帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会で発表。

・勝見敬一, 若杉正嗣, 白幡正幸, 目良恒, 植木将人, 坂爪佑輔, 生越章. 首下がりに対する手術治療を行った一例 -頸椎 OPLL に対する後方矯正固定術の応用-. 2018年8月 Summer Forum for Practical Spinal Surgery 2018 で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡邊慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 傳田博司. K-line(-)型 頸椎後縦靱帯骨化症に対する前弯位矯正後方固定術の成績. 2018年9月 第27回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会で発表。

1.特許取得  
なし  
2.実用新案登録  
なし  
3.その他  
なし

・ Keiichi katsumi, Akiyoshi Yamazaki, Toru Hirano, Kei Watanabe, Masayuki Ohashi, Tomohiro Izumi, Naoto Endo. Prophylactic bilateral C4/5 foraminotomy for C5 palsy after open-door laminoplasty –A prospective study –. 2018年11月 The 4th Annual Meeting of the Northern Thai Spine Society 【13回 日本脊椎脊髄病学会 アジアトラベリングフェロー 招待講演】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. 脊柱縦靱帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析. 2018年11月 H30年度第2回 脊柱靱帯骨化症研究班 班会議で発表。

・ Keiichi katsumi, Toru Hirano, Kei Watanabe, Masayuki Ohashi, Tomohiro Izumi, Naoto Endo. 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. 2018年12月 CSRS 46th Annual Meeting で発表。

H . 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む )