

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 古矢 丈雄 所属機関名 千葉大学医学部附属病院

研究要旨 「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」において「脊柱靱帯骨化症患者における CT を用いた全脊椎骨化巣の検討-多施設前向き研究-」「胸椎 OPLL の治療法を検証する前向き多施設研究、他 3 つ、合計 5 つの研究の分担研究施設として参加した。それぞれの研究において患者の同意を得たのち症例の組み入れを行い、データの収集に努めた。

A . 研究目的

1 .「脊柱靱帯骨化症患者における CT を用いた全脊椎骨化巣の検討-多施設前向き研究-」

後縦靱帯骨化(OPLL)は頸椎に好発するが、他の部位にも生じることが知られている。しかしその実態は明らかでない。本研究の意義は、全脊椎の後縦靱帯骨化の実態を多施設で大規模に調査し、本疾患における診断や治療に際し、診療に当たる医師に注意喚起することである。また、頸椎単純レントゲンおよび CT を用いて全脊椎における脊椎後縦靱帯骨化の頻度とその実態を調査し、広範な脊椎後縦靱帯骨化を有する患者の特徴を検討することを目的とする。

2 .「胸椎 OPLL の治療法を検証する前向き多施設研究」

胸椎部に発生した OPLL は手術的治療が困難であり、手術法が進歩した現在でも最も治療が困難な病気の一つとされる。この研究の目的は胸椎 OPLL に対して手術予定症例の同意を得た後、基礎データ、画像データ、選択された手術方法、手術成績、QOL を評価し、本症に対する最適な手術治療法

を明らかにすることである。

3 .「圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する多施設前向き研究」

圧迫性頸髄症は 60 歳台に発症のピークを持つ頸椎の変性疾患である。その病態は、変性して肥厚した椎間板や靱帯が頸髄を慢性的に圧迫することにより、圧迫高位以下の四肢、体幹の機能障害を引き起こす。症状の進行は通常ゆっくりであるが、脊柱管の狭窄部位においては動的な因子によって脊髄が損傷を受けやすい状態にあり、転倒などの比較的軽微な外力によって急速な症状の悪化をきたすことがある。

65 歳以上の高齢者では、1 年間に約 30% が転倒を経験すると報告されている。圧迫性頸髄症患者には高齢者が多く、さらに下肢の痙性麻痺が加わることで転倒のリスクが増大することが予想される。しかしながら、頸髄症患者の転倒の頻度がどの程度か、また転倒に伴う症状悪化の割合がどの程度かについては、詳細な調査が行われていない。我々は、厚生労働省脊椎靱帯骨化研究班に関する調査研究班の多施設共同研究（圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状

悪化に関する検討)において、こうした転倒と症状悪化の頻度に関して後ろ向きの調査を行った。引き続き前向きの検討を行うことで、転倒と症状悪化のより正確な発生頻度を明らかにすることができる。さらに術前後の臨床症状や画像所見も前向きに収集することで、転倒と症状悪化の危険因子をより詳細に分析することが可能となる。

4 「胸椎黄色靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

脊椎横靭帯骨化症(OLF)は、脊椎椎弓同士を連結し脊柱のほぼ全長を縦走する黄色靭帯が骨化することにより、脊椎管狭窄をきたし、脊髄または神経根の圧迫障害を来す疾患である。胸椎に最も多いが、頸椎や腰椎にも生じ、保存的治療で効果が得られない場合や、脊髄症状が明らかな症例には手術療法が行われる。OLFによる脊髄障害は手術治療をもってしても後遺症を残すことが多く、難病指定されている。

脊椎OLFに対する手術治療は後方法が行われるが、その成績はまだ不明な点が多い。また脊椎OLFに対する手術は対象患者が中高年であることが多く、合併症の発生率も高いことが知られている。これまでの手術成績に関する報告は後ろ向きの研究に基づくものが大半であり、今後、より正確な予後予測や合併症発生率、危険因子の調査のためには、より多い症例数での前向き調査が必要となってくる。手術患者の登録を行い、手術成績、合併症などを前向きに調査する。この研究の目的は胸椎OLFに対して手術予定症例の同意を得た後、基礎データ、画像データ、選択された手術方法、手術成績、QOLを評価し、本症に対する最適な手

術治療法を明らかにすることである。

5 「脊柱靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

脊椎OPLLは、脊椎椎体の後縁を連結し、脊柱のほぼ全長を縦走する後縦靭帯が骨化することにより、脊椎管狭窄をきたし、脊髄または神経根の圧迫障害を来す疾患である。頸椎に最も多いが、胸椎や腰椎にも生じ、保存的治療で効果が得られない場合や、脊髄症状が明らかな症例には手術療法が行われる。OPLLによる脊髄障害は手術治療をもってしても後遺症を残すことが多く、難病指定されている。

脊椎OPLLに対する手術治療は大きく前方法、後方法に分けられるが、その長短はまだ不明な点が多い。また脊椎OPLLに対する手術は対象患者が中高年であることが多く、合併症の発生率も高いことが知られている。これまでの手術成績に関する報告は後ろ向きの研究に基づくものが大半であり、今後、より正確な予後予測や合併症発生率、危険因子の調査のためには、より多い症例数での前向き調査が必要となってくる。多施設研究にて、より大きな症例数で脊椎OPLL手術の成績や合併症危険因子を検討することで、より信頼性の高い医学的根拠を見つめることが可能となる。

B . 研究方法

1 . 「脊柱靭帯骨化症患者におけるCTを用いた全脊椎骨化巣の検討-多施設前向き研究-」

単純レントゲンで脊柱靭帯骨化が認められた場合、説明文書ならびに口頭による説明を十分に行い、同意書への署名による同

意を取得したうえで全脊椎の CT 評価を行う。CT は骨条件とする。

2. 「胸椎 OPLL の治療法を検証する前向き多施設研究」

胸椎 OPLL 手術例に対し、調査表を用いた臨床データの取得を行う。また、術前後にあらかじめ計画したタイムコースに従い、単純レントゲン、CT、MRI 等の画像検査を施行する。

3. 「圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する多施設前向き研究」

圧迫性頸髄症に対する手術治療の決定時に症例登録を行い、手術後 1 年間までの転倒の状況や症状に関する情報を定期的に収集する。転倒の回数と転倒時の状況は登録時に患者に渡す手帳形式のアンケート用紙を用いて正確に調査する。その他の調査項目は、通常の診療で行われる範囲内の画像検査と、回復の程度を測るための機能評価である。機能評価は医師から見た評価だけでなく、患者さん側が評価した症状の強さをアンケートによって調査する。

4. 「胸椎黄色靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

胸椎黄色靭帯骨化症手術例に対し、調査表を用いた臨床データの取得を行う。また、術前後にあらかじめ計画したタイムコースに従い、単純レントゲン、CT、MRI 等の画像検査を施行する。

5. 「脊柱靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

脊椎後縦靭帯骨化症に対する手術患者を

対象に登録を行い、手術成績、合併症などを前向きに調査する。日本整形外科学会評価基準等を使用し、各骨化タイプ別、手術法別の手術成績を前向きに評価する。また同時に各骨化タイプ別、手術法別に合併症調査を行い、合併症の発生率、術前の患者さんの背景から危険因子の解析を行う。

（倫理面への配慮）

本研究に関わったすべての分担研究者は「ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正、以下臨床研究倫理指針）」（or「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日改正、以下疫学研究倫理指針）」）を遵守して実施した。個人情報保護の方法、連結可能匿名化とし、インターネットに接続されていない専用のコンピュータで管理した。主任研究者および分担研究者は、被験者のデータの取り扱いに関して、個人情報の保護に十分配慮した。被験者のデータは連結可能な匿名化を行い、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにした。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用していない。

C. 研究結果

1. 「脊柱靭帯骨化症患者における CT を用いた全脊椎骨化巣の検討-多施設前向き研究-

当院では本研究に対し 45 例の組み入れを行った。新規登録は平成 29 年 12 月で終了した。本研究は多施設共同研究であり、共同研究総責任者である東京医科歯科大学整形外科平井高志医師にデータを送付し、

解析、今後、学会発表・論文が発出される予定である。平成 30 年度より解析主メンバーに当教室の牧聡医師が加わり、解析の一部を担当している。

2. 「胸椎 OPLL の治療法を検証する前向き多施設研究」

当院では本研究に対し 3 例 の組み入れを行った。すでに 3 例の 2 年フォローも終了している。本研究は多施設共同研究であり、共同研究総責任者である名古屋大学整形外科安藤圭医師、今釜史郎医師に匿名化したデータを送付した。本研究は解析の上すでに学会発表、論文として結果が公表された。

3. 「圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する多施設前向き研究」

当院では本研究に対し 26 例 の組み入れを行った。組み入れ症例に対する術後データの取得中も終えた。本研究は多施設共同研究であり、共同研究総責任者である自治医科大学整形外科木村敦医師に匿名化したデータを送付した。今後木村医師より本研究の主論文が発表される予定である。当分施設もサブ解析の主メンバーとなり、追加検討を行う方針である。

4. 「胸椎黄色靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

当院では本研究に対し 1 例 の組み入れを行った。新規登録は平成 29 年 9 月に完了した。本研究は多施設共同研究であり、共同研究総責任者である名古屋大学整形外科安藤圭医師、今釜史郎医師に一部のデータを送付した。今後追加データを送付予定である。今後、学会発表・論文が発出される予定で

ある。

5. 「脊柱靭帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究」

当院では本研究に対し 18 例 の組み入れを行った。新規登録は平成 29 年 2 月に完了した。現在組み入れ症例に対する術後データの取得中である。本研究は多施設共同研究であり、共同研究総責任者である東京医科歯科大学整形外科平井高志医師に一部の取得済みデータを送付した。今後も随時追加データを送付予定である。本研究についても解析、今後、学会発表・論文が発出される予定である。

現在までのところ、すべての研究において（個人情報漏洩なども含め）研究施行の上で特に問題は生じていない。

D. 考察

分担研究施設としてそれぞれの個別研究に一定の症例の組み入れを行うことができた。今後の責任施設での研究結果の解析が待たれる。また、一部の研究では本施設も研究データの主解析メンバーに入ることによって引き続き研究に深く関わっていく所存である。

E. 結論

分担研究施設としてそれぞれの個別研究に一定の症例の組み入れを行うことができた。

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

- 1) 古矢丈雄, 牧聡, 國府田正雄, 山崎正志, 大鳥精司:【しびれ・痛みに対する整形外科診療の進歩】疾患・病態別の診断・治療 頸椎・上肢 頸椎症性神経根症に対する治療法の進歩. 別冊整形外科 74:88-92, 2018
 - 2) 古矢丈雄, 牧聡, 國府田正雄, 山崎正志, 大鳥精司:【スポーツ傷害の予防・診断・治療】部位別各論 脊椎 脊椎・脊髄損傷の診断・治療の最前線. 別冊整形外科 73:86-90, 2018
 - 3) 國府田正雄, 古矢丈雄, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 北村充広, 宮本卓弥, 安部哲哉, 船山徹, 野口裕史, 三浦紘世, 長島克弥, 熊谷洋, 俣木健太郎, 柴尾洋介, 大鳥精司, 山崎正志: 椎弓形成術 アップデート 頸椎後縦靭帯骨化症に対する術式選択の指標 K-line. 臨床整形外科 53(8):661-667, 2018
 - 4) 新朮正明, 古矢丈雄:【脊椎前方固定基本が"トコトン"わかる手術テクニック】臨床的な応用編 頸椎前方椎弓根スクリュー. 整形外科 Surgical Technique 8(1):42-47, 2018
 - 5) 國府田正雄, 安部哲哉, 船山徹, 野口裕史, 三浦紘世, 長島克弥, 熊谷洋, 俣木健太郎, 山崎正志, 古矢丈雄, 飯島靖, 齊藤淳哉, 北村充広, 宮本卓弥, 大鳥 精司:【頸髄症の Up-to-date】(Part5)その他 圧迫性頸髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法 臨床研究. Bone Joint Nerve 8(1):123-128, 2018
- 2.学会発表
 - 1) Takeo Furuya, Efficacy of posterior decompression with instrumented fusion for K-line(-)-type cervical OPLL : minimum 5-year follow-up. APSS 2018 Asia Pacific Spine Society June 8-9, 2018, Taiwan
 - 2) Takeo Furuya, Satoshi Maki, Masao Koda, Mitsuhiro Kitamura, Takuya Miyamoto, Sumihisa Orita, Kazuhide Inage, Yasuhiro Shida, Masashi Yamazaki, Seiji Ohtori, Efficacy of Posterior Decompression with Instrumented Fusion for K-Line(-)-type Cervical OPLL : Minimum 5-Years Follow-up. CSRS 2018 46th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society December 6 - 8, 2018, Scottsdale, USA (Abstract p363)
 - 3) Takeo Furuya, Satoshi Maki, Masao Koda, Mitsumura Kitamura, Takuya Miyamoto, Sumihisa Orita, Kazuhide Inage, Yasuhiro Shida, Masashi Yamazaki, Seiji Ohtori, Efficacy of Posterior Decompression with Instrumented Fusion for K-Line(-)-type Cervical OPLL - Comparison between Long Fusion and Short Fusion. CSRS 2018 46th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society December 6 - 8, 2018, Scottsdale, USA (Abstract p 385)
 - 4) Takeo Furuya Mid-term surgical o

- outcome of posterior decompression with instrumented fusion in patient with cervical OPLL. The second international seminar of cervical spine surgery February 21-22, 2019, Phnom-Penh, Cambodia
- 5) Takeo Furuya, Satoshi Maki, Mitsuhiro Kitamura, Takuya Miyamoto, Yasuhiro Shiga, Kazuhide Inage, Sumihisa Orita, Masao Koda, Masashi Yamazaki, Seiji Ohtori Mid-term Surgical Outcome of Posterior Decompression with Instrumented Fusion for K-line (-)-type Cervical OPLL. 10th Anniversary Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section March 14-16, 2019, PACIFIC Yokohama, Japan (Abstract p57)
- 6) Mitsuhiro Kitamura, Satoshi Maki, Takeo Furuya, Takuya Miyamoto, Yasuhiro Shiga, Kazuhide Inage, Sumihisa Orita, Masao Koda, Masashi Yamazaki, Seiji Ohtori Assessing the inter-vendor reproducibility of diffusion tensor imaging of the spinal cord for multi-center imaging studies. 10th Anniversary Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section March 14-16, 2019, PACIFIC Yokohama, Japan (Abstract p130)
- 7) 齊藤淳哉, 古矢丈雄, 國府田正雄, 飯島靖, 北村充広, 宮本卓弥, 蓮江文男, 藤由崇之, 神谷光史郎, 鴨田博人, 折田純久, 稲毛一秀, 山崎正志, 大鳥精司 K-line(+)型頸椎 OPLL に対する後方固定術の短期成績. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2018 年 4 月 12-14 日 神戸ポートピアホテル J Spine Res 9(3):350, 2018
- 8) 藤由崇之, 蓮江文男, 神谷光史郎, 古矢丈雄, 齊藤淳哉, 大鳥精司, 國府田正雄, 山崎正志, 小西宏昭頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方法の新たな術式選択 ~ Dynamic K-line ~ . 第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2018 年 4 月 12-14 日 神戸ポートピアホテル J Spine Res 9(3):505, 2018
- 9) 稲毛一秀, 折田純久, 井上雅寛, 乗本将輝, 海村朋孝, 古矢丈雄, 牧聡, 志賀康浩, 阿部幸喜, 大鳥精司全関連施設における脊椎手術全例登録制度確立の試み. 第 91 回日本整形外科学会学術総会 2018 年 5 月 24-26 日 神戸コンベンションセンター日整会誌 92(2):S8, 2018
- 10) 牧聡, 國府田正雄, 北村充広, 飯島靖, 齊藤淳哉, 宮本卓弥, 古矢丈雄, 稲毛一秀, 折田純久, 山崎正志, 大鳥精司頸部脊髄症に対する拡散テンソル画像 神経症状の定量評価と手術の予後予測 . 第 91 回日本整形外科学会学術総会 2018 年 5 月 24-26 日 神戸コンベンションセンター日整会誌 92(2):S333, 2018
- 11) 古矢丈雄, 牧聡, 藤由崇之, 北村充広, 宮本卓弥, 志賀康浩, 稲毛一秀, 折田純久, 國府田正雄, 山崎正

- 志，大鳥精司 K-line(-)型頸椎 OPLL に対する後方除圧固定術における固定範囲について. 第 27 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2018 年 9 月 28-29 日 ベルサール東京日本橋 (抄録集 p.135)
- 12) 古矢丈雄，牧聡，國府田正雄，山崎正志，大鳥精司頸椎後縦靱帯骨化症の症状悪化に関連する画像所見. 第 53 回日本脊髄障害医学会 2018 年 11 月 22-23 日 名古屋 (抄録集 p.168)
- 13) 北村充広，牧聡，宮本卓弥，古矢丈雄 マルチアトラスセグメンテーションを用いた 頸髄 Diffusion tensor imaging の互換性評価. 第 53 回日本脊髄障害医学会 2018 年 11 月 22-23 日 名古屋 (抄録集 p.171)
- 14) 宮本卓弥動的因子を再現したラット圧迫性脊髄症モデルの開発. 第 1394 回千葉医学会整形外科例会 2018 年 11 月 24-25 日 千葉大学医学部附属病院 3F 大講堂
- 15) 北村充広頸髄 Diffusion Tensor Imaging における機種間互換性評価 ~ 多施設研究に向けて ~. 第 1394 回千葉医学会整形外科例会 2018 年 11 月 24-25 日 千葉大学医学部附属病院 3F 大講堂
- 16) 古矢丈雄，牧聡，北村充広，志賀康浩，稲毛一秀，折田純久，大鳥精司，國府田正雄，山崎正志保存加療を行った頸椎 OPLL の画像所見. 平成 30 年度 第 2 回研究班会議 2018 年 11 月 24 日 東京医科歯科大学鈴木章夫記念講堂 (プログラム p.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし