

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
総括研究報告書

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頸胸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)、黄色靱帯骨化症(OYL)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)(=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、予後に関して、科学的根拠を蓄積し、診療GLに反映させていくことを目的とする。

B. 研究方法

多施設で研究を行ったプロジェクトを中心に報告する。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例中真陽性は126例、偽陽性は234例、偽陰性は9例であった。疾患ごとの神経合併症率は、頸椎 OPLL は1.1%、胸椎 OPLL は12.0%、髄内腫瘍の頻度が高く18.1%であった。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。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、側弯症は波形変化があった61.4%、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% 次いで dekyphosis, 展開、ロッド装着であり頸椎 OPLL では後方手術時の椎弓拡大 61.5%、前方手術時の corpectomy 15.4% の順であった。

術中脊髄モニタリングを解析すると、ハイリスク脊椎手術の約 12% に神経障害が術中に予見できた。そのうちの 6 割の症例で術後麻痺を回避できた。術後麻痺を回避できた割合が高かった疾患は頸椎 OPLL と側弯症で、回避できなかった割合が高かったのは胸椎 OPLL と髄内腫瘍例であった。アラームを生じうるタイミングは胸椎 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 corpectomy であった。胸椎 OPLL では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前向き調査

厚労科研脊椎靭帯骨化症研究班に所属する 16 施設より頸椎 OPLL 患者の JOA スコアを含む基礎データ、JOABPEQ、JOACMEQ と全脊柱 CT データを渉猟できた 239 例を対象とした。骨化の重篤度を測る指数として椎体および椎間レベルに存在する OPLL の総和を OP index と定義し、頸椎 OP index 5 以下を Grade 1, 6-9 を Grade 2、10 以上を Grade 3 に分け (頸椎 OP 分類) 神経症状と痛み、生活動作などとの関連を詳細に解析した。

男性 163 例女性 76 例で、平均年齢は 63.9 歳、平均 JOA スコアは 12.3 点であった。頸椎 OP 分類と頸部痛、上肢しびれ、腰痛の VAS との有意な相関は見られなかった。

JOACMEQ で下肢機能、BPEQ では社会生活が頸椎 OP 分類と相関した。JOA スコア各項目でも下肢運動機能のみ頸椎 OP 分類と相関していたが、その他の項目は有意な相関はなかった。一方で頸椎 OP 分類が上がるほど OPLL による骨化脊柱管占拠率、びまん性特発性骨増殖症の程度、他の脊柱靭帯骨化の存在数などが有意に増加する傾向が分かった。

本研究では先行研究と同様に頸椎 OPLL の骨化巣が多く存在する場合胸腰椎にも脊柱靭帯骨化が予測されることが分かった。OPLL の画像重症度は必ずしも痛みや神経機能を直接反映するものではなかったが、頸椎 OP 分類 grade 3 の場合は神経障害をきたしていることも多く詳細な診察と精査が推奨されると考えられる。

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 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本研究は前向き多施設研究である。取り込み基準は Resnick らの診断基準を用いて 4 椎体以上連続する脊椎強直を認めること、脊椎強直部位に脊椎損傷を認めることとした。参加施設を受診した 69 例 (男性 44 例、女性 25 例、平均年齢 75.2 ± 11.4 歳) を対象とした。診断の遅れ、医療機関受診までの日数、正しい診断までの日数、診断名、受傷時の神経症状 (Frankel 分類) と一段階以上神経症状の悪化例について検討した。

55.1% で診断の遅れがあり、その理由は doctor's delay が 55.3%、patient's delay が 44.7% であった。遅れがなかった症例では全例が受傷当日に 1 次医療機関で正しい診

断がされていたが、遅れのあった症例では医療機関の受診までに11.3日(0-180日)かかっていた。正しい診断に至る前に19の異なった診断があり、なかでも骨粗鬆症性椎体骨折が57.9%と多かった。受傷時の神経症状はFrankel B 2.9%、C 7.2%、D 15.9%、E 73.9%であったが、17.2%に遅発性麻痺を認め、受傷から14日以内に診断不能だった場合に神経症状の悪化例を多く認めた($p=0.049$)。以前に研究班で、後ろ向き研究に調査した際にも診断の遅れは40.4%に生じておりその後の神経症状を悪化させる重要な因子となっていた。本損傷は非典型的な脊椎損傷であるためにこれまで一般診療医の認識が低く、後ろ向き研究の結果を学会や医学論文で注意喚起を行ったが、いまだに高い頻度で診断ができていないことが明らかとなった。

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カ所の協力施設にて、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) 胸椎黄色靭帯骨化症の手術成績

2014~2017年に参加16施設で胸椎黄色靭帯骨化症(T-OLF)に対して手術治療が行われた223例を対象とした。男性159例、女性64例、平均年齢63歳(24~92歳)、身長161cm(130~185cm)、体重71kg(30~140kg)、BMI27(15~50)であった。調査項目は、手術時間、出血量、骨化、除圧高位、手術所見、術式、周術期合併症、術前後歩行状態、JOAスコア(11点満点)とした。

全体のJOAスコアは術前6.2、術後半7.9(改善率35%)、1年8.2(40.9%)、2年8.2(41.4%)であった。術式はinstrumentation併用後方固定術109例、除圧術114例で、1999~2007年多施設研究:除圧術86例、後方除圧固定術8例と比べ有意に固定術症例が増加していた。骨化、除圧高位は上位(T1-5)24例、中位(T5-9)10例、下位(T9-12)189例と過去の多施設研究報告(上位5例、中位9例、下位80例)同様下位で最も頻度が高かった。術中硬膜骨化もしくは癒着は34例に認め、そのうち25例に硬膜損傷が生じた。周術期合併症は術後運動麻痺悪化9例(4.0%)、髄液漏5例、深部感染3例であ

った。JOA スコアは術前 6.2 点、1 年時 8.2 点、2 年時 8.2 点であった。術式間比較では、術前 JOA スコアは除圧術 6.5 点、後方除圧固定術 6.0 点、術後 1 年時 JOA 改善率が除圧術 37.1%、後方除圧固定術 44.9%と有意差を認めた($p<0.05$)。

インストゥルメンテーション技術、使用材料の発達に加え、除圧術例に比較し固定術例において、術前 JOA スコアが有意に低かったことより、強い脊髄障害、つまり骨化形態が重度な症例に対してインストゥルメンテーション併用固定術が選択されたと考えられた。本研究をさらに信頼できるものとするために、症例の蓄積、そして長期経過観察を行う必要がある。

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 (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 50 名の情報を解析した。また、患者レジストリ構築の準備を進めた。

FOP 患者 50 名の性別の内訳は男性 28 名、女性 22 名であった。50 名中 47 名が遺伝子検査を受けており、うち 44 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、9 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、関係する京都大学での倫理審査が終了し、事務局を置く東京大学の体制を整備した。

7) 新診療ガイドライン発刊

診療 GL (第 3 版) 策定委員会委員長: 川口、委員: 國府田、筑田、森、今釜、吉井、海渡、長谷川) を立ち上げ、Minds の指針にのっとったガイドライン作成を行った。本ガイドラインは、胸椎 OPLL, OYL を含んだもので、'脊柱靱帯骨化症ガイドライン' として新しく、頸胸椎 OPLL の CQ を改定した。H30 に系統的文献 Review を行い、H31 にガイドラインの原稿作成、関係学会、患者会からのパブコメ募集を行い、H31.10 月に発刊された。

E. 結論

靱帯骨化症調査研究班として 3 年目を終えたが、多施設臨床研究から様々な結果が出ており、これらを国際誌に多数報告した。また頸椎 OPLL、胸椎 OPLL, OYL を含んだ '脊柱靱帯骨化症ガイドライン' を発刊した。

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. Yoshida G, Ando M, Imagama S, Kawabata S, Yamada K, Kanchiku T, Fujiwara Y, Tadokoro N, Takahashi M, Wada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Ushirozako H, Kobayashi K, Yasuda A, Shinomiya K, Tani T, Matsuyama Y. Alert Timing and Corresponding Intervention with Intraoperative Spinal Cord Monitoring for High Risk Spinal Surgery. *Spine* 44(8): E470-E479, 2019
2. Yoshida G, Imagama S, Kawabata S, Yamada K, Kanchiku T, Fujiwara Y, Tadokoro N, Takahashi M, Wada K, Yamamoto N, Ushirozako H, Kobayashi K, Yasuda A, Ando M, Tani T, Matsuyama Y. Adverse Events Related to Transcranial Electric Stimulation for Motor-evoked Potential Monitoring in High-risk Spinal Surgery. *Spine* 44(20):1435-1440, 2019
3. Hirai T, **Yoshii T**, Ushio S, Mori K, Maki S, Katsumi K, Nagoshi N, Takeuchi K, Furuya T, Watanabe K, Nishida N, Watanabe K, Kaito T, Kato S, Nagashima K, Koda M, Ito K, Imagama S, Matsuoka Y, Wada K, Kimura A, Ohba T, Katoh H, Matsuyama Y, Ozawa H, Haro H, Takeshita K, Watanabe M, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, Kawaguchi Y. Clinical characteristics in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: A prospective multi-institutional cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020 Mar 26;10(1):5532.
4. Mori K, **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, 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, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, Kawaguchi Y. The characteristics of the patients with radiologically severe cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. *J Orthop Sci*. 2019
5. Katoh H, Okada E, **Yoshii T**, Yamada T, Watanabe K, Katsumi K, Hiyama A, Nakagawa Y, Okada M, Endo T, Takeuchi K, Matsunaga S, Maruo K, Sakai K, Kobayashi S, Ohba T, Wada K, Ohya J, Mori K, Tsushima M, Nishimura H, Tsuji T, Watanabe K, Matsumoto M, Okawa A, Watanabe M. A Comparison of Cervical and Thoracolumbar Fractures Associated with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis-A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Med*. 2020 Jan 12;9(1). pii: E208.
6. 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.
7. Inose H, Yoshii T, Kimura A, Takeshita K, Inoue H, Maekawa A, Endo K, Miyamoto T, Furuya T, Nakamura A, Mori K, Kanbara S, Imagama S, Seki S, Matsunaga S, Okawa A. Comparison of clinical and radiographic outcomes of laminoplasty, anterior decompression with fusion, and posterior decompression with fusion for degenerative cervical myelopathy: a prospective multicenter study. Spine (Phila Pa 1976) 2020 April.
8. Kimura A, Takeshita K, Shiraishi Y, Inose H, Yoshii T, Maekawa A, Endo K, Miyamoto T, Furuya T, Nakamura A, Mori K, Seki S, Kanbara S, Imagama S, Matsunaga S, Okawa A. Effectiveness of Surgical Treatment for Degenerative Cervical Myelopathy in Preventing Falls and Fall-related Neurological Deterioration: A Prospective Multi-institutional Study. Spine (Phila Pa 1976). 2020 Jun 1;45(11):E631-E638.
9. Ando K, Imagama S, Kaito T, Takenaka S, Sakai K, Shindo S, Watanabe K, Matsumoto M, Nakashima H, Wada K, Kimura A, Takeshita K, Kato S, Murakami H, Takeuchi K, Takahata M, Koda M, Yamazaki M, Watanabe M, Fujibayashi S, Furuya T, Kawaguchi Y, Matsuyama Y, Yoshii T, Okawa A. Outcomes of Surgery for Thoracic Myelopathy Due to Thoracic Ossification of The Ligamentum Flavum in a Nationwide Multicenter Prospectively Collected Study in 223 Patients: Is Instrumented Fusion Necessary? Spine (Phila Pa 1976). 2019 Aug 13.
10. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Disabil Rehabil 41(6): 699-704, 2019
11. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y: Fibrodysplasia ossificans progressiva: review and research activities in Japan. Pediatr Int 62: 3-13, 2020
12. 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.
- 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