

厚生労働科学研究費補助金 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	新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院 特任教授
研究協力者	渡辺 慶	新潟大学医歯学総合研究科整形外科 講師
研究協力者	勝見 敬一	新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター センター長 / 新潟大学医歯学総合病院 整形外科 特任准教授
研究協力者	和泉 智博	新潟南病院 整形外科
研究協力者	溝内 龍樹	新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター 副センター長

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矯正固定術を考案し、複数の関連病院にて前向きに検証を行っている。以前からの CT による後縦靱帯骨化の 3 次元画像解析に加え、平成 28 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

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矯正固定術の検討。 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。複数の関連施設にて前向きに本法の成績の検証を行っている。これまで

の非矯正 PDF 例と成績を比較した。靱帯骨化症における骨代謝動態の検討。画像解析並びに骨代謝動態検査を調査した 44 例を検討した。骨化巣の年毎増加率より年 8%以上を進展群とし非進展群との 2 群に分け、関連因子を単変量・多変量解析にて検討した。

全ての研究は、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

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° とされた(感度 81.3%、特異度 54.5%)。【Journal of Neuroscience 2018; 57: 74-78】

K-line(-)型 OPLL に対し、前弯位に矯正する PDF を施行した連続 12 例(男性 9 例、女性 3 例、年齢 60 歳)を調査した。C2-7 角は術前 4.4° が、術直後 11.1° 、最終 11.0° 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 347 分、出血量 322ml であり、短母指伸筋麻痺を 1 例で認めしたが、C5 麻痺例は認めなかった。矯正

/非矯正 PDF の JOA スコア改善率は術後 1 年 63.4/42.5%、最終 61.2/44.7%であり、術後 1 年改善率は C 群で高値であった($p < 0.05$)。【本結果は 2020 日本脊椎脊髄病学会にて発表予定】

44 例の内訳は、男性 26 例女性 18 例、年齢は 61.1 歳(30 ~ 83)であった。骨化巣体積は、初回計測時 2055.4 mm^3 (25.8 ~ 6070.5)から、最終時 2261.9 mm^3 (27.1 ~ 7197.1)へ増加し、年毎増加率は 5.0%/年(0.1 ~ 19.2)であった。単変量解析では年齢(P 群:50.0 歳, N 群 63.9 歳), BMI(P 群:30.4 kg/m^2 , N 群:24.8 kg/m^2), 血清リン(P 群:2.7 mg/dl , N 群:3.1 mg/dl), TRACP-5b(P 群:303.6 mU/dl , N 群:468.3 mU/dl)において有意差があった(全て $p < 0.05$)。多変量解析では、年齢($p < 0.05$)のみ認められた。【本結果は 2020 日本脊椎脊髄病学会にて発表予定】

D . 考察、

我々は K-line(-)型 OPLL に対する 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非矯正 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、現在多施設前向きに検証中である。矯正 PDF の JOA 改善率は約 61%であり、従来の PDF より高値といえるが、今後も症例を蓄積し検証を加える必要がある。

以前より脊柱靱帯骨化症に対する CT による骨化巣 3 次元解析を行い、骨化進展の危険因子や術式による骨化巣増加率の違いを検討してきた。さらに平成 28 年度より、脊柱靱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 P1NP 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)などの骨代謝マーカーとの関連を調べた。本研究では、血清リンと TRACP-5b が関連因子とされた。共に骨代謝に深く関係する項目であり、日常の診療にて容易に検査可能である。OPLL 骨化進展のバイオマーカーとなる可能性があり、今後も検討が必要である。

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, Hirano T, Watanabe K, Ohashi M, Mizouchi T, Wakasugi M, Makino T, Yamazaki A, Endo N. A novel concept of posterior decompression and instrumented fusion with selective lordotic correction for cervical ossification of the posterior

longitudinal ligament. Journal of Clinical Neuroscience. 2019; 68: 312-316.

・ Mizouchi T, Katsumi K, Izumi T, Yamazaki A, Shoji H, Tashi H, Ohashi M, Hirano T, Endo E, Watanabe K. Three-Dimensional Morphological Analysis of Cervical Foraminal Stenosis Using Dynamic Flexion-Extension Computed Tomography Images. Journal of orthopedic Science. 2019; in press.

・ 溝内龍樹. 脊柱靱帯骨化症の手術と時期について。新潟県脊柱縦靱帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信 2019.

・ Katsumi K, Hirano T, Watanabe K, Izumi T, Ohashi M, Mizouchi T, Endo N.

Three-dimensional imaging of cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. (Chapter 17). Springer book: OPLL -Ossification of the posterior longitudinal ligament.2020 in press.

2.学会発表

・ 勝見敬一, 若杉正嗣, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 山崎昭義, 和泉智博, 牧野達夫, 澤上公彦, 傳田博司, 高橋一雄, 遠藤直人. K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する新しいコンセプトの後方除圧固定術. 2019 年 4 月 第 48 回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・ 溝内龍樹. 脊柱靱帯骨化症の手術と時期について。2019 年 6 月 1 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, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 溝内龍樹, 山崎昭義, 渋谷洋平, 牧野達夫, 遠藤直人. K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する術中矯正する後方除圧固定術の試み. 2019年8月 Summer Forum for Practical Spinal Surgery 2019 で発表。

なし

3.その他

なし

・Katsumi K, Hirano T, Watanabe K, Ohashi M, Yamazaki A, Shibuya Y, Makino T, Takesue Y, Izumi T, Sawakami K, Denda H, Endo N. Novel concept of posterior decompression and fusion for K-line (-) cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. 2019年9月 第26回 JPSTSS で発表。

・勝見敬一, 若杉正嗣, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 山崎昭義, 牧野達夫, 渋谷洋平, 竹未祐也, 澤上公彦, 傳田博司, 若杉正嗣, 和泉智博, 遠藤直人. 頸椎後縦靱帯骨化症に対する前弯位矯正する新しい後方固定術. 2019年11月 第28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, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 溝内龍樹, 遠藤直人. 骨化巣の3次元画像解析と全脊柱CT研究による骨化進展と頸椎機能解析. 2019年11月 令和元年度第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