

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
総合研究報告書

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 本研究班は 3 年間で多数の多施設前向き臨床研究を遂行し、全国の参加施設からこれまでにないサンプル数のデータを収集し、解析を進めてきた。また集積されたデータに基づき多数の研究発表が行われ、権威ある専門雑誌に数多くの論文が掲載されるなど、研究成果を国際社会に発信した。頚椎 OPLL、胸椎 OPLL、OYL を含んだ新しい‘脊柱靱帯骨化症ガイドライン’を発刊した。

A . 研究目的

脊柱に靱帯骨化をおこし、神経障害や ADL 障害を引き起こす後縦靱帯骨化症 (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研究を中心とした臨床研究を行う。診断、画像、治療、予後に関して、研究の結果得られる質の高い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

ここでは研究計画に基づいて、多施設共同で研究を行った臨床研究プロジェクトについて報告する。多施設研究は全て各施設の倫理委員会の承認のもとに行っている。

C . 研究結果

1) 難症例における術中脊髄モニタリングの前向き調査

浜松医科大学、松山幸弘を Project leader とし、日本脊椎脊髄病学会脊髄モニ

タリングワ-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、頚椎 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。疾患ごとの神経合併症率は、頚椎 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。疾患ごとの神経合併症率は、頚椎 OPLL は 1.1%、胸椎 OPLL は 12.0%、髄内腫瘍は 18.1%であった。先行研究から振幅の 70% 低下を Br (E) -MsEP のアラームポイントとした。モニタリングの精度は感度 94%、特異度 92%、陽性的中率 36%、陰性的中率 99.6%、偽陽性率 8%、偽陰性率 6%であった。振幅の 70% 低下をアラームポイントとした場合、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頚椎 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。また胸椎 OPLL では最狭窄部位の除圧が最も高頻度であり注意が必要である。(研究成果: Yoshida et al., Spine (Phila Pa 1976). 2019 Apr 15;44(8):E470-E479. Yoshida et al., Spine (Phila Pa 1976). 2019 Oct 15;44(20):1435-1440.)

## 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 -前向き研究-

頸椎 OPLL の骨化巣に対する CT を用いた新分類を提唱した富山大学、川口善治を Project leader として 16 施設が参加し、前向き調査が行われた。頸椎 OPLL 患者の JOA スコアを含む基礎データ、JOABPEQ、JOACMEQ と全脊椎 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 index5 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関連はなかった。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 (最も重症骨化)の場合は神経障害をきたしていることも多く精査が推奨される。

(研究成果: Hirai et al., Sci Rep. 2020 Mar 26;10(1):5532. Mori et al., J Orthop Sci. 2019.)

## 3) びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷

慶應義塾大学、松本守雄を Project leader とし、以前に後ろ向きに症例収集を行っている。今回、全国 18 施設にて DISH 脊椎損傷患者の臨床データおよび治療成績を前向きに集積した。

平成 27 年 12 月以降、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)かかり、骨粗鬆症性椎体骨折の初期診断(57.9%)が多かった。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( $p=.049$ )。本損傷は非典型的な脊椎損傷であるために不適切な初期診断がされることが多い。今後さらに一般診療医への啓蒙などにより、初期診断の精度を改善させていくことが重要である。(研究成果: Okada et al. J Orthop Sci. 2019 Jul;24(4):601-606. Katoh et al. J Clin Med. 2020 Jan 12;9(1). pii: E208.)

#### 4) 転倒による症状悪化に対する手術の影響

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。自治医科大学、竹下克志をProject leaderとして、これまでに手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者を対象として以前に後ろ向きに調査を行い、全国11施設から350例の症例集積を行った。今回は前向きに症例収集を行い検討を行った。研究参加時に転倒に関する記録帳(転倒手帳)を配布し、転倒があった場合には発生の日時や状況などを記録するように依頼した。転倒時の自覚状態悪化は、上下肢の「しびれのみ悪化」と「動きが悪化」の2段階に分類した。

159名が術後1年の経過観察を終了し、132名の転倒手帳が回収できた。この132名(男83名、女49名、平均年齢69歳)を分析の対象とした。平均観察期間は術前1.8カ月、術後12.1カ月であった。術前96回、術後119回の転倒が観察され、観察人年当たりの転倒発生は術前5.0回から術後0.9回と5分の1に以下に減少していた。転倒

1回当たりの運動悪化の発生頻度は、術前34%が術後8%と有意に減少していた( $P<0.001$ )。術前に転倒時の「動き悪化」が発生した17症例では、悪化がなかった症例に比較して術後1年時のJOAスコアが有意に低値であった( $P=0.02$ )。

圧迫性頸髄症に対する手術治療が、転倒とこれに伴う神経症状悪化を有意に減少させることが前向きの検討によって示された。術前の転倒による自覚症状悪化が術後1年時の有意な機能低下につながっていたことから、術前の転倒に対する予防策の重要性が示唆された。(研究成果: Kimura et al., Spine (Phila Pa 1976). 2020 Jun 1;45(11):E631-E638. Inose et al, Spine (Phila Pa 1976) 2020 April.)

#### 5) 胸椎後縦靭帯骨化症の手術成績

胸椎OPLLは頻度が低いものの、手術後の麻痺など問題があり未だ術式の確立が成されていない。名古屋大学、今釜史郎をProject leaderとし、2011年12月以降に胸椎OPLL手術115例(男性53例、女性62例、手術時平均年齢53歳)が前向きに登録され、その手術成績を調査した。

術式は前方除圧固定8例(7%)、後方手術は後方固定術4例(3.5%)、椎弓切除術6例(5.2%)、後方進入前方除圧固定術12例(10%)、後方除圧固定術(矯正固定術含む)85例(74%)であった。JOAスコア改善率は術後徐々に改善し術後1年では平均55%であった。術式別JOA改善率(1年)は有意差がなかった。術後半年のJOAスコア改善率は術中エコーでの脊髄浮上した症例で有意に51例(44%)で、一過性を含む術後麻痺発生は40例(35%)であった。

また 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 例も調査した。

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。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。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、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。(研究成果：Ando et al., Spine (Phila Pa 1976). 2019 Aug 13. Imagama et al., Spine (Phila Pa 1976). 2018 Apr 23.)

## 6) 進行性骨化性線維異形成症患者 (FOP) の患者レジストリ構築

進行性骨化性線維異形成 (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。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) と連携し、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。(研究成果：Nakahara et al., Disabil Rehabil 41(6): 699-704, 2019. Haga et al., Pediatr Int 62: 3-13, 2020)

## 7) 新診療ガイドライン策定

診療 GL 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、従来の頸椎 OPLL ガイドラインを改定し、胸椎 OPLL, OYL を含んだもので、'脊柱靭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(研究成果：Yoshii et al., J Orthop Sci. 2020 Jan 30. pii: S0949-2658(20)30001-4. 脊柱靭帯骨化症診療ガイドライン 2019: 南江堂)。

#### D. 考察、

脊柱靱帯骨化症研究班として前体制の3年間で、多くのデータを全国の施設から集積する研究方法を確立し、本体制の3年間で立ち上げた研究結果をまとめ、多くの報告を国際誌に行った。特にこの3年間で多くの多施設前向き研究を行い、質の高いエビデンスの集積を行った。

また診療GL策定委員会を立ち上げ、従来の頰椎 OPLL 診療ガイドラインを改定し、胸椎 OPLL, OYL を含んだ‘脊柱靱帯骨化症診療ガイドライン’として、新しいガイドラインを作成した。本ガイドラインは Minds の指針に沿って CQ を作成し、系統的レビューを行っている。また本ガイドラインには、研究班で集積した臨床エビデンスも数多く採用されている。

今後は、手術治療だけでなく、自然経過や保存治療、手術後にも遺残する痛みにも着目して臨床研究を行い、更なるエビデンスの集積を行っていく。また研究班で得た成果を診療ガイドラインに反映させていく。

#### E. 結論

靱帯骨化症調査研究班として多数の多施設臨床研究を立ち上げ、重要な研究結果が多数得られている。これらの成果を社会に発信していくとともに、診療ガイドラインに反映させ、‘脊柱靱帯骨化症診療ガイドライン’を発刊した。

#### 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

書籍・雑誌一覧表の通り。

##### 2. 学会発表

別紙 学会発表の通り。

#### 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

なし

##### 3. その他

なし