

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)

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大川 淳

平成 30 年(2018)年 5月

目 次

・ 総括研究報告

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

大川 淳

・ 分担研究報告

1. 頰椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者におけるバイオマーカー

川口 善治

2. (脊椎後靱帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究)

急性脊髄障害に対する術後 HAL 治療の脊髄・運動機能回復に関する研究

山崎 正志

3. 頰椎後縦靱帯骨化症に対する 3Tesla MRI を用いた拡散テンソル投射路撮影の有効性
に関する多施設研究

中村 雅也

4. びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷に関する研究

松本 守雄

5. 圧迫性頰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

竹下 克志

6. 脊椎靱帯骨化症に関する調査研究

今釜 史郎

7. 術中脊髄モニタリングに関する多施設前向き研究

松山 幸弘

8. 進行性骨化性線維異形成症患者の情報収集と ADL・QOL の経時的評価に関する研究

芳賀 信彦

9. 頰椎 OPLL に対する非除圧の前方椎間固定を併用した椎弓形成術の短期成績

岩崎 幹季

10. 慢性圧迫モデル (ttw/ttw) およびヒト OPLL 標本における疾患関連候補遺伝子発現解析

中嶋 秀明

11. 脊椎靱帯骨化症に関する調査研究

森 幹士

12. びまん性特発性骨増殖症と脊椎矢状面アライメントの関連に関する研究

山田 宏

13. 脊椎靱帯骨化症に関する調査研究

遠藤 直人

14. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
小宮 節郎
15. 脊柱靱帯骨化症の骨化様式に関する組織学的検討
高畑 雅彦
16. 頸椎前方除圧固定術と椎弓形成術の再手術率
- 生存分析を用いた最長 26 年間の検討 -
小澤 浩司
17. 脊柱靱帯骨化症の患者に適した腹部体幹筋トレーニング器具
村上 英樹
18. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
種市 洋
19. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
山本 謙吾
20. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
渡辺 雅彦
21. 胸椎後縦靱帯骨化症（OPLL）に対する後方固定術後の骨化層の応力分布変化
-3次元有限要素解析-
藤林 俊介
22. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
田中 雅人
23. 脊髄誘発電位および骨化形態からみた頸椎後縦靱帯骨化症の発症因子の再検討
田口 敏彦
24. 進行性骨化性線維異形成症例における開口障害に関する研究
中島 康晴
25. 進行性骨化性線維異形成症患者の自然経過に関する研究
鬼頭 浩史
26. 頸部脊髄症手術患者における腰部脊柱管狭窄の共存（**tandem spinal stenosis**）
-297 例の検討-
吉井 俊貴
27. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
波呂 浩孝
28. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
古矢 丈雄
29. 一般地域住民を対象とした後縦靱帯骨化症の疫学研究
食習慣との関連
和田 簡一郎

- 30. 頰椎後縦靱帯骨化症の術後成績 -歩行との関連-
佐藤 公昭
- 31. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
筑田 博隆
- 32. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
海渡 貴司
- 33. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
石井 賢
- 34. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
大島 寧

. 研究成果の刊行に関する一覧表

- 別紙 4 書籍 (英文・和文) H.29 年度
雑誌 (英文) H.29 年度
雑誌 (和文) H.29 年度

. その他

- 第 1 回班会議 プログラム
- 第 2 回班会議 プログラム

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プロジェクトを複数行った。また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 GL 策定委員会」を立ち上げ、GL 改訂作業を行っている。

A．研究目的

脊柱に靱帯骨化をおこす、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前向き研究を中心とした臨床研究を行っている。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、次回の診療 GL 改訂に反映させることを目的としている。

B．研究方法

ここでは本年度の計画に基づいて、多施設共同で研究を行ったプロジェクトについて掲載する。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もあり、それについては個々の報告書を参照されたい。

C．研究結果

1) 術中脊髄モニタリングのアラームポイント

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 TP は 126 例、FP は 234 例、FN は 9 例であった。レスキュー症例は 136 例あった。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。神経合併症率は頸椎 OPLL は 1.1%、胸椎 OPLL は 12.0%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、特に頸椎 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%、ついで dekyphosis、展開時、ロッド装着時であり頸椎 OPLL では後方手術時の椎弓拡大操作 61.5%、前方手術時の椎体掘削操作 15.4%の順であった。OPLL 手術において、これらの操作において特に慎重な手技が必要であると考えられた。

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

頸椎 OPLL 患者の全脊柱を CT 撮影し、OPLL、黄色靭帯骨化(OLF)、前縦靭帯骨化(OALL)、棘上靭帯骨化(バルソニー結節)、棘上棘間靭帯骨化(OSIL)について相互関連の調査を行った。頸椎～仙椎まで撮影された CT 画像のうち、基本データが渉猟可能だった 20 施設 322 例を対象とした。CT 画像を独立した 5 名の脊椎脊髄病医が読影し、骨化の重篤度を測る指数として頸椎の椎体および椎間レベルに存在する OPLL の総和を頸椎 OP index と定義しこれが胸腰椎の骨化頻度とどのように影響しているかを調べた。胸椎における椎体・椎間板レベルの OPLL 発生頻度で最も高かったのは、男性で T1 (14.9%) および T1/2 (13.6%)、女性では T1 (27.5%) および T3/4 (33.8%) であった。また下位胸椎・腰椎では、男性で L1 (5.8%) と T12-L1 (14.5%)、女性では L1 と L2 (11.3%) および T12-L1 (27.5%) と男性と同じであった。また L5/S 椎間板レベルでの OPLL 頻度は他の腰椎レベルより高く、男性 10.7%、女性 16.3% であった。頸椎 OP index が高くなるほど男性では中

位胸椎を除く胸椎および上位腰椎、女性では胸椎全体の骨化頻度が有意に高くなることが分かった。本研究において骨化巣のパターンは性差があることが示された。頸椎 OPLL 患者において男女で共通する上位胸椎および胸膈移行部における OPLL の検索は神経障害をきたす可能性のある新たな病変を見つける可能性があり、全脊柱 CT は有用である。

3) びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷

2005 年より 2015 年までに参加 18 施設で本損傷に対して治療を行った 285 例(男性 221 例、女性 64 例)、受傷時平均年齢 75.2 ± 9.5 歳を対象とした。受傷高位により対象を頸椎群 84 例(29.5%)、胸腰椎群 201 例(70.5%)に分類し、それぞれ受傷形態、受傷時麻痺(Frankel 分類)、遅発性麻痺の発生、診断の遅れ(受傷後 24 時間以内)、治療方法、治療後の死亡率について検討した。

男女比は頸椎群では 90.5%が男性であり、胸腰椎群の 71.1%に比較して有意に多い傾向であった。受傷形態は低エネルギー外傷が頸椎 58.3%、胸腰椎損傷 59.2%で同等であったが、受傷後の診断の遅れは頸椎群では 24.0%しか認めなかったのに対し胸腰椎では 46.8%と有意に多く認めた。受傷時の神経症状は頸椎群で麻痺がより重症であった($p < 0.001$)。一方、遅発性麻痺による神経症状の悪化は胸腰椎で多く発生していた($p = 0.011$)。CT 画像解析において、頸椎では椎間板レベルの損傷を 65.9%に認めたのに対し、胸腰椎では椎間板レベルの損傷は 24.7%のみに認め、多くは椎体部分で骨折がみられた。また、骨折高位での後縦靭帯骨化を頸椎では 46.4%に認めたのに対し、胸

椎では2.5%にしか認めなかった。手術治療は頸椎89.3%、胸腰椎82.1%で施行されており、後方法が頸椎89.3%、胸腰椎92.7%と最も多く、平均固定椎間は頸椎4.6椎間、胸腰椎5.6椎間で同等であった。治療後の死亡は17例(6.0%)に認めており、原因は呼吸器合併症が4例(23.5%)と多い傾向であった。死亡した症例のうち12例(70.6%)が頸椎損傷例であった。

本損傷は頸椎および胸腰椎でその病態は大きく異なっていた。頸椎では受傷時より重篤な麻痺を呈し、椎間板レベルの骨折がみられ、後縦靭帯骨化を伴っていた。一方、胸腰椎では受傷時は多くは神経症状を伴わないものの、診断の遅れが多いことから遅発性麻痺の発生が多くみられた。CTによる検討では後方の骨癒合形態に違いがみられ、この病態の違いには骨化形態が頸椎と胸腰椎では異なることが関与している可能性が高いと考えられた。

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。以前に手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者を対象として後ろ向きに調査し、全国11施設から350例の症例集積を行った。

その結果、1年間に1回以上の転倒・転落を経験した患者の割合は、術前171名(49%)から術後98名(28%)と有意に減少し、転倒の際に症状の悪化を自覚した患者は、術前102名(29%)であったが、術後28名(8%)と有意に減少することがわかった。疾患別の比較では、術前の転倒者の割合がOPLLでは56%(70名)で、CSM

の45%(110名)よりも有意に高かった($P = 0.046$)。この結果を受け、平成27年10月から前向き調査を開始し、平成29年10月までに全国8カ所の協力施設より計161名の患者が登録されている。平成30年4月に術後1年以上経過した症例の診療情報やアンケート結果の回収を開始し、同年10月までにデータ分析が完了する予定である。

本研究によって、頸髄症手術患者の転倒とそれに伴う症状悪化の頻度に関して、より正確なデータが得られることが期待される。また、後ろ向き研究ではOPLL患者が頸椎症性脊髄症患者に比較して有意に転倒が多い理由に関して十分な解析ができなかったが、本研究ではより詳細な分析を行う予定である。

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。2011年12月以降、前向き登録した胸椎OPLL手術115例(男性55例、女性60例、平均年齢53歳)を対象に、術式、術後運動麻痺(一過性を含む)と、術後麻痺のリスク因子を検討した。術式は後方除圧(矯正)固定術が85例(74%)と最多で、全症例の平均JOAスコア改善率(術後1年)は55%であった。術後麻痺は37例(32%)に認めたが、脳梗塞1例を除きリハビリテーションや再手術により改善し、平均回復期間は2.7ヶ月であった。術後運動麻痺回復期間はOPLL椎間数が多く、術前JOAスコアが低く、出血量が多いと有意に長かった($p < 0.05$)。麻痺出現有無の2群比較では、OPLL椎間数($p < 0.005$)、OLF併存($p < 0.01$)、術前JOAスコア低値($p < 0.001$)、術前PST陽性($p < 0.001$)、手術時間($p < 0.01$)、出血量(p

<0.05)、術中エコーで脊髄浮上なし ($p < 0.05$)、術中脊髄モニタリング電位低下 ($p < 0.0001$)に有意差を認めた。

胸椎 OPLL に対しては implant を用いた後方除圧固定術が多く施行されていた。しかしその他の術式も同様の手術成績であり一定の術後回復を示していたことから固定術の必要のない症例には適切な手術が選択されたことが示唆される。一方で、術後運動麻痺を一過性のものも含め 32%の症例に認めたことから、本研究で明らかとなったりリスク因子に留意し、さらなる手術成績向上に努める必要がある。

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症 (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 46 名の情報を解析した。また 15 名の患者を対象にアンケートにより詳細な病歴を調査した。このうち 16 歳以上の患者 6 名を対象とし、ADL の評価法である Barthel Index (BI)、Health Assessment Questionnaire-Japanese Version (J-HAQ)、健康関連 QOL の評価法である MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を調査した。

FOP 患者 46 名の性別の内訳は男性 26 名、女性 20 名であった。46 名中 41 名で遺伝子検査を受けており、うち 38 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、28 名中 24 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)以降に出征した患者では、7 名中 6 名が 1 歳までに診断を受けていた。

16 歳以上の患者 6 名を対象とした横断的な BI 調査では、高い年齢ほど BI 値は低かった ($R_s = -0.77$, $p = 0.72$)。J-HAQ による機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低いが、2 年間の縦断調査で変化がなかった。SF-36 による QOL は、身体機能の項目で数値が低かったが、それ以外の項目を含めて 4 年間の縦断調査で有意な変化がなかった。

FOP では近年、出生時～幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながるが多いことが判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。

D. 考察

前体制から継続して行っている多施設研究にて重要な知見がいくつか得られている。特に CT 研究では重症骨化症の特徴に着目した解析を行い、国際雑誌 (BMC Musculoskeletal Disorders) に掲載された。また胸椎 OPLL の手術合併症調査ではそのリスク因子を詳細に検討し、こちらも権威ある専門誌 (Spine) に accept されている。その他のプロジェクトからも貴重な結果が複数得られており、国際雑誌に投稿中である。

また本年度から、新しく診療ガイドライン策定委員会が発足し、頸椎 OPLL のみが対象であった 2011 年度版に、胸椎 OPLL、OYL

を新たに加えた脊柱靱帯骨化症ガイドラインを作成中である。新たな診療ガイドラインは2019年度中には完成予定であるが、研究班で得た成果を反映させていく予定である。

E . 結論

靱帯骨化症調査研究班として新たな1年目を終えたが、前体制から引き継いだ多施設研究から多数の結果が出ており、これらを随時まとめて国際誌に報告していく。また研究班で得られた成果を、新たに作成中の診療ガイドラインに反映させていく。

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. Perioperative Complications after Surgery for Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament-Nationwide Multicenter Prospective Study. Imagama S, Ando K, Takeuchi K, Kato S, Murakami H, Aizawa T, Ozawa H, Hasegawa T, Matsuyama Y, Koda M, Yamazaki M, Chikuda H, Shindo S, Nakagawa Y, Kimura A, Takehita K, Wada K, Katoh H, Watanabe M, Yamada K, Furuya T, Tsuji T, Fujibayashi S, Mori K, Kawaguchi Y, Watanabe K, Matsumoto M, Yoshii T, Okawa A. Spine.2018

2. Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: a multicenter study (JOSL CT study). Hirai T, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Ushio S, Iwanami A, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takehita 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, Koda M, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. BMC Musculoskelet Disord.2018.

3. The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale predicts the risk of recurrent falls in postoperative patients with cervical myelopathy. Kimura A, Takehita K, Inoue H, Seichi A, Kawasaki Y, Yoshii T, Inose H, Furuya T, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Tsushima M, Imagama S, Koda M, Yamazaki M, Mori K, Nishimura H, Endo K, Yamada K, Sato K, Okawa A. J.Orthop Sci.23(1),2018

2.学会発表

1. びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 -厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究- 岡田英次郎、名越慈人、渡辺慶、檜山明彦、中川幸洋、竹内一裕、松永俊二、圓尾圭史、坂井顕一郎、吉井俊貴、小林祥、

大場哲郎、和田簡一郎、大谷隼一、遠藤照
顕、西村浩輔、森幹士、都島幹人、大川淳、
松本守雄.第46回日本脊椎脊髄病学会.2017

2. 嚙状型胸椎後縦靱帯骨化症に対する後
方除圧矯正固定術後、骨化切除を要する因
子.今釜史郎.第46回日本脊椎脊髄病学
会.2017.

3. 胸椎後縦靱帯骨化症手術における術後
運動麻痺関連因子～多施設前向き研究.今
釜史郎.第90回日本整形外科学会学術総
会.2017.

4. 全脊椎重度骨化症例における骨化分布
の調査 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・
JOSL study 全脊椎 CT 多施設研究. 平井 高
志, 吉井 俊貴, 岩波 明生, 竹内 一裕,
森 幹士, 西村 空也, 中村 雅也, 松本 守
雄, 大川 淳, 川口 善治. 第90回 日本整
形外科学会学術総会.2017.5.18

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

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

頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者におけるバイオマーカー

研究分担者 川口 善治 富山大学医学部整形外科 准教授

研究要旨 頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)患者におけるバイオマーカーを検討した。95例の頸椎OPLL患者群および年齢と性をマッチさせた73例のコントロール患者群を対象としcase control studyを行った。来院時に患者の同意を得た上で血清および尿を採取し、血清クレアチニン(Cre)、カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ(ALP)およびFGF-23値と尿中Cre、Pおよび尿細管P再吸収率(%TRP)を測定し、2群で比較した。その結果、血清P値はOPLL群でコントロール群に比較して低かった。血清P値と骨化巣の範囲を示すOS indexには軽度の負の相関が認められ、全身性にOPLLが広がっている例ほど血清Pが低値をとる傾向にあった。また血清hs-CRP値はコントロール群に比較しOPLL群で高値を示した。血清FGF-23値は、コントロール群に比較しOPLL群で明らかに高値を示した。さらに血清hs-CRP値と血清FGF-23値は正の相関を示した。以上よりOPLLの病態にはFGF-23を介したリン代謝が関わっている可能性があると考えられた

A. 研究目的

我々は、脊柱靱帯骨化症の病因を探ること、および結果から得られた知見を治療に資することを目的に頸椎後縦靱帯骨化症患者(OPLL)のバイオマーカーを検討してきた。昨年はOPLL患者ではコントロールに比較し血清高感度CRP(hs-CRP)値は高く、血清リン値は低いことを報告した。今回の研究では、骨代謝に関わるバイオマーカーとして近年注目されている血清FGF-23値が、OPLL患者でいかなる挙動を示すかについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度の患者群とは別の患者群を用いた。95例の頸椎OPLL患者群(男58人、女37人、平均年齢69.2歳)および年齢と性をマッチさせたコントロール患者群73人(男36人、女37人、平均年齢70.6歳)を対象

とした。来院時に患者の同意を得た上で血清および尿を採取し、血清クレアチニン(Cre)、カルシウム(Ca)、リン(P)、アルカリフォスファターゼ(ALP)およびFGF-23値と尿中Cre、Pおよび尿細管P再吸収率(%TRP)を測定し、2群で比較した。血清FGF-23値の測定にはELISA法を用いた。またCTを用い全脊椎のOPLLの広がりを罹患椎体レベル、椎間板レベルで評価し、OS indexとして定量的に表した。そこで上記のバイオマーカーとOS indexの関連を検討した。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は日常診療の一環で行われたものである。当大学の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

血清Cre、Ca値はOPLL群とコントロール

群で相違はなかった。一方、血清 P 値は OPLL 群 (3.4 ± 0.6 mg/dL) でコントロール群 (3.6 ± 0.5 mg/dL) に比較して低かった ($p=0.023$)。血清 P 値と OS index には軽度の負の相関が認められ、全身性に OPLL が広がっている例ほど血清 P が低値をとる傾向にあった。また血清 hs-CRP 値はコントロール群に比較し OPLL 群で高値を示した。血清 FGF-23 値は、コントロール群 (38.0 ± 17.9 pg/dL) に比較し OPLL 群 (51.6 ± 26.0 pg/dL) で明らかに高値を示した ($p=0.00018$)。さらに血清 hs-CRP 値と血清 FGF-23 値は正の相関を示した。しかし OS index と血清 FGF-23 値には明らかな相関は認められなかった。尿におけるそれぞれの値には、2 群間で差はなかった。

D . 考察、

検討の結果より OPLL では血清 FGF-23 値が高く、血清リン値が低下していた。しかし尿細管 P 再吸収率には変化がなかった。これらの事実は、OPLL の病態を解明する上で重要な知見であると思われた。

E . 結論

OPLL の病態には FGF-23 を介したリン代謝が関わっている可能性がある。

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

1) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Horii T, Suzuki K, Makino H, Kimura T. Characteristics of ossification of the spinal ligament; incidence of

ossification of the ligamentum flavum in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament - Analysis of the whole spine using multidetector CT - J Orthop Sci. 2016 Jul;21(4):439-45.

doi: 10.1016/j.jos.2016.04.009.

2) Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, 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, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Multicenter Study. PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160117.

doi: 10.1371/journal.pone.0160117.

3) Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi 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, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical

ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorders 2016 Dec 1;17(1):492.PMID: 27903251

4) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kitajima I, Kimura T. Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament

(OPLL): -inflammation in OPLL-. PLoS One. 2017 May 3;12(5):e0174881. doi: 10.1371/journal.pone.0174881.

eCollection 2017

2.学会発表

1) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Yahara Y, Makino H, Kimura T. More than 20 years of follow-up after en bloc cervical laminoplasty. 8th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section; 2017 Mar 9-11; Kobe

2) 川口善治. 脊椎靭帯骨化症 - 病態と治療の最新知見 - .第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 ; 2017 Apr 13-15 ; 札幌 .

3) 川口善治. 後縦靭帯骨化症における高感度CRPの意義 .第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 ; 2017 Apr 13-15 ; 札幌 .

4) 川口善治, 中野正人, 安田剛敏, 関庄二, 鈴木賀代, 箭原康人, 牧野紘士, 木村友厚. 脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化巣と血清バイオマーカー .第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

5) 森 幹士, 吉井俊貴, 平井高志, 岩波

明生, 竹内一裕, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靭帯骨化症患者での棘上・棘間靭帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設 CT 研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

6) 吉井俊貴, 平井高志, 岩波明生, 竹内一裕, 森 幹士, 西村空也, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靭帯骨化症患者における項靭帯骨化の併存と脊椎靭帯骨化傾向との関連性 - 多施設 CT 研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

7) 平井高志, 吉井俊貴, 岩波明生, 竹内一裕, 森 幹士, 西村空也, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 全脊椎重度骨化症例における骨化分布の調査 - 厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・JOAL study 全脊椎 CT 多施設研究 - . 第90回日本整形外科学会学術総会 ; 2017 May 18-21 ; 仙台 .

8) 川口善治, 中野正人, 安田剛敏, 関庄二, 鈴木賀代, 箭原康人, 牧野紘士, 北島勲, 木村友厚. 脊柱靭帯骨化症における血清バイオマーカーFGF-23は高値をとる . 第32回日本整形外科学会基礎学術集会 ; 2017 Oct 26-27 ; 宜野湾 .

9) 森 幹士, 吉井俊貴, 平井高志, 竹内一裕, 中村雅也, 松本守雄, 大川 淳, 川口善治. 頰椎後縦靭帯骨化症患者における棘上・棘間靭帯骨化の頻度と分布 . 第32回日本整形外科学会基礎学術集会 ; 2017 Oct 26-27 ; 宜野湾 .

10) 川口善治. 脊柱靭帯骨化症・病態と治療の最前線 . 第47回脊椎外科を学ぶ会 ; 2017 Feb 25 ; 大阪 .

11) 川口善治. 脊椎靭帯骨化症に関する最近

の研究と将来展望 - 頑固な痛み・しびれからの解放 - . TOKUSHIMA PAIN FORUM ; 2017
Jul 18 ; 徳島 .

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

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

（脊柱後靱帯骨化症の手術成績に関する前向き多施設研究）

急性脊髄障害に対する術後 HAL 治療の脊髄・運動機能回復に関する研究

分担研究者： 山崎 正志 筑波大学医学医療系 整形外科 教授

研究要旨

本年度は胸椎 OPLL による急性脊髄障害で重度麻痺を呈した 8 例に対する術後 HAL® を用いた歩行訓練の脊髄・運動機能回復について詳細な検討を行った。HAL® 訓練開始までの期間を調査した。HAL 訓練前後に 10m 歩行試験を実施し、ASIA 下肢運動スコア (LEM total of International Standards of Neurological Classification of Spinal Cord Injury) を評価した。また ADL 評価として日常生活動作 13 項目の FIM と Barthel Index (BI)、および Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) II を評価した。今回の検討で HAL® を用いた歩行訓練は半数の症例で術後 2 週の早期から実行可能であった。半数は合併症に対する治療期間のため 4 週以降の実施となったが、全体として下肢筋力の回復が認められ、患者の日常生活動作として清拭や更衣、トイレ動作や浴槽の移乗動作などの有意な改善を認めた。また痙性が軽減し、歩行能力の改善も得られていた。諸家の報告と比較して術後 3 か月の脊髄症の改善が良かったことから、術後早期の HAL® を用いた歩行訓練が脊髄・運動機能の回復に効果があることが示唆された。

今後さらに脊柱靱帯骨化症による脊髄障害に対する装着型ロボットスーツ HAL® を用いた歩行訓練の脊髄・運動機能回復の効果やメカニズムを検証していく。

A. 研究目的

ロボットスーツ HAL® (Hybrid assistive limb®) は、筑波大学システム情報系で開発された外骨格型の動作訓練支援ロボットである [1, 2]。筑波大学附属病院では、脳卒中後の片麻痺患者や脊髄損傷・障害に伴う対麻痺、四肢麻痺

患者の歩行訓練に、両脚用 HAL® を用いた機能回復治療の安全性・有効性を検証してきた [3-6]。また、人工膝関節全置換術後や上肢機能障害患者の肘関節・肩関節の機能訓練に単関節 HAL® を導入してきた [7-12]。

本年度は胸椎 OPLL による急性脊髄障害で重度

麻痺を呈した8例に対する術後HALを用いた歩行訓練の脊髄・運動機能回復について詳細な検討を行ったので報告する。



B. 研究方法

1. 対象

対象は重度脊髄障害で術前に独立立位も困難となっていた胸椎 OPLL の8例(男4例、女4例、平均年齢60歳)である。全例に後方除圧固定術[13, 14]を実施し、座位保持が可能となった時点から HAL®を用いた歩行訓練を開始した。

手術治療: 後方除圧固定術(PDF)



Yamazaki M: Eur Spine J 2010

HAL®の装着と歩行訓練



2. 検討項目

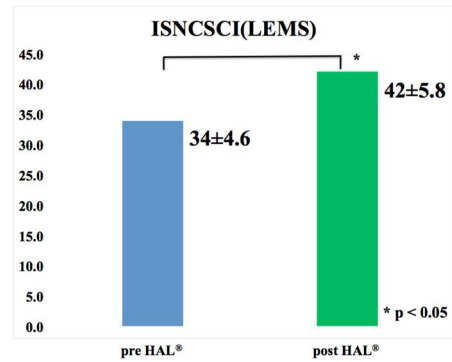
HAL®訓練開始までの期間を調査した。HAL®訓練は吊下型免荷式歩行器を併用して1回60分、合計10回行った。毎訓練前後に10m歩行試験を実施し、ASIA 下肢運動スコア(LEM total of International Standards of Neurological Classification of Spinal Cord Injury)[15]を評価した。またADL評価として日常生活動作13項目のFIMとBarthel Index(BI)、およびWalking Index for Spinal Cord Injury (WISCI) II[16]を評価した。

<FIM>			<Barthel Index>			
	評価項目	点数	評価項目	点数		
運動項目	セルフケア	食事		食事	10	
		整容		車椅子とベッド間の移乗	15	
		清拭		整容	5	
		更衣・上半身		トイレ動作	10	
		更衣・下半身		入浴	5	
	排泄コントロール	トイレ動作		歩行	15	
		排尿管理		階段昇降	10	
	移乗	排便管理		更衣	10	
		ベッド・椅子・車椅子		排便コントロール	10	
		トイレ		排便コントロール	10	
移動	浴槽・シャワー		合計点数			
	歩行					
	車椅子					
認知項目	コミュニケーション					
	社会的認知	理解				
		表出				
		社会的交流				
	問題解決					
	記憶					
合計点数						

術後HAL®訓練開始時期 平均28日

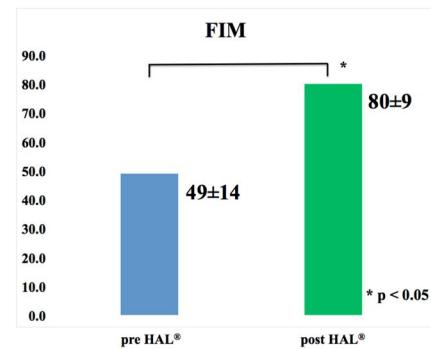
症例 No.	年齢/性別	最狭窄部	固定範囲	術後HAL 開始日	HAL前の 移動能力	HAL前の 歩行補助具
1	43/M	T10/11	T8-L3	13	見守り	歩行器
2	63/F	T4/5	T1-9	44	1人介助	歩行器
3	67/F	T2/3	C3-T6	13	1人介助	歩行器
4	58/M	T2/3	C3-T6	41	見守り	歩行器
5	77/F	T11/12	T9-L2	15	見守り	歩行器
6	64/M	T6/7	T2-12	43	2人介助	歩行不能
7	52/M	T2/3	T1-9	18	見守り	歩行器
8	63/F	T7/8	C3-T11	33	1人介助	歩行不能

10回のHAL訓練後にLEMS of ISNCSCIは平均 34 ± 4.6 から 42 ± 5.8 に改善した。



HAL®訓練後に下肢筋力が有意に回復した

FIMは49 ± 14 から 80 ± 9、BIは53 ± 23 から 89 ± 8.3 に改善した。

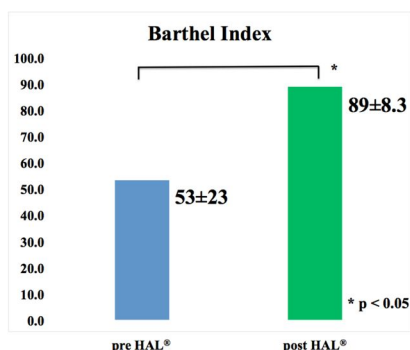


清拭, 更衣, トイレ動作や浴槽の移乗動作が改善した

脊髄症は頸髄症 JOA スコアから上肢機能を除いた 11 点満点で術前、術後 3 か月、6 か月、1 年に評価した。統計学的検討は Wilcoxon 符号付き順位検定を用い、p < 0.05 を有意差ありとした。

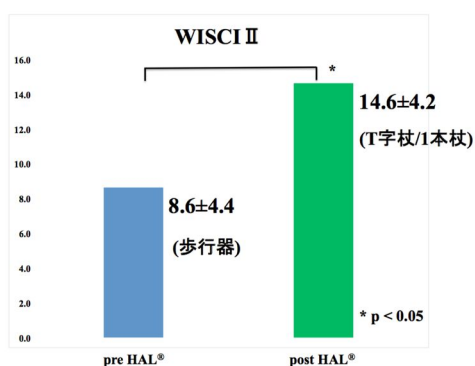
C. 研究結果

HAL 訓練は術後平均 28 ± 14 日から実施できた。



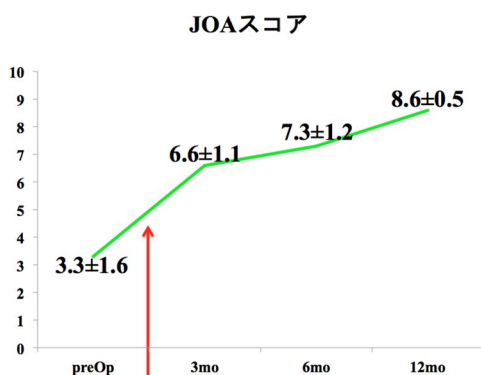
清拭, 更衣, トイレ動作や浴槽の移乗動作が改善した

WISCI II は平均 8.6 ± 4.4 から 14.6 ± 4.2 に改善した。



痙性が改善し、杖歩行が可能となった

術後 JOA スコアと改善率は、術後 3 か月 6.6 ± 1.1 点 (43%)、6 か月 7.3 ± 1.2 点 (52%)、1 年 8.6 ± 0.5 点 (68.8%) であった。



脊髄症は術後3か月で速やかに改善した

D. 考察

胸椎 OPLL による脊髄障害は術前の麻痺が重篤であることが多く、周術期の高い合併症発生率の問題もある [17, 18]。従来はこのような胸椎 OPLL 患者に術後早期から歩行訓練を実施することは困難であったが、今回の検討で HAL® を用いた歩行訓練は半数の症例で術後 2 週の早期から実行可能であった。半数は合併症に対する治療期間のため 4 週以降の実施となったが、全体として下肢筋力の回復が認められた。また、患者の日常生活動作として清拭や更衣、トイレ動作や浴槽の移乗動作などの有意な改善を認めた。また、痙性が軽減し、歩行能力の改善も得られていた。諸家の報告と比較して [13, 19]、術後 3 か月の脊髄症の改善が良かったことから、術後早期の HAL® を用いた歩行訓練が脊髄・運動機能の回復に効果があることが示唆された。

胸椎 OPLL に対する手術治療は、周術期に合併症が発生しやすく、術後のわずかな動的因子でも脊髄症が再増悪しやすいなどの問題がある。また BMI の高い重度脊髄障害患者では、術後早期に立位や歩行訓練ができなかったが、HAL® 訓練は自立歩行が困難な時期から実行可能であった。過去の報告と比較して術後早期の改善率が良かったことから、重度の脊髄障害を呈した胸椎 OPLL において術後の HAL® 訓練は有用な治療であると考えられる。

E. 結論

重度脊髄障害を呈した胸椎 OPLL の患者に対する手術後の HAL® を用いた歩行訓練は、安全に実行可能であり、脊髄・運動機能の回復に

有効であることが明らかとなった。胸椎 OPLL による重篤な急性脊髄障害に対する術後に HAL®を用いた歩行訓練は、脊髄症の早期改善に有用な治療である。

今後さらに脊柱靱帯骨化症による脊髄障害に対する装着型ロボットスーツ HAL®を用いた歩行訓練の脊髄・運動機能回復の効果やメカニズムを検証していく。

参考文献

1. Kawamoto H and Sankai Y. Power assist method based on phase sequence and muscle force condition for HAL. *Advanced Robotics* 2005; 19:717-734.
2. 上野友之, 山崎正志. わが国におけるリハビリテーションロボットの現状. *脊椎脊髄*, 29: 692-698, 2016.
3. Kubota S, Nakata Y, Eguchi K et al. Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 1080-1087.
4. Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y et al. Decrease of spasticity after hybrid assistive limb® training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI. *J Spinal Cord Med* 2017; 40:573-578.
5. Watanabe H, Marushima A, Kawamoto H, et al. Intensive gait treatment using a robot suit Hybrid Assistive Limb in acute spinal cord infarction: report of two cases. *J Spinal Cord Med*. 2017; 9:1-7. doi: 10.1080/10790268.2017.1372059.
6. Shimizu Y, Nakai K, Kadone H, et al. The Hybrid Assistive Limb® intervention for a postoperative patient with spinal dural arteriovenous fistula and chronic spinal cord injury: a case study. *J Spinal Cord Med*. 2017; 29:1-8. doi: 10.1080/10790268.2017.1329916.
7. Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, et al. Knee-extension training with a single-joint Hybrid Assistive Limb during the early postoperative period after total knee arthroplasty in a patient with osteoarthritis. *Case Rep Orthop*. 2016 DOI: 10.1155/2016/9610745.
8. Yoshioka T, Kubota S, Sugaya H, et al. Robotic device-assisted knee extension training during the early postoperative period after opening wedge high tibial osteotomy: a case report. *J Med Case Rep*. 2017; 5;11:213. doi: 10.1186/s13256-017-1367-3.
9. 吉岡友和, 久保田茂希, 菅谷久・他. 変形性膝関節症治療におけるロボットスーツ HAL 単関節型の応用. *関節外科* 2017; 36: 72-81.
10. Fukaya T, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, et al. The training effect of early

- intervention with a Hybrid Assistive Limb after total knee arthroplasty. Case Rep Orthop. 2017; 2017:6912706. doi: 10.1155/2017/6912706.
11. Makihara T, Kadone H, Onishi S, et al. Shoulder motion assistance using a single-joint Hybrid Assistive Limb® robot: Evaluation of its safety and validity in healthy adults. J Orthop Surg (Hong Kong). 2017 Sep-Dec;25:2309499017727951. doi:10.1177/2309499017727951.
 12. Kubota S, Hara Y, Shimizu Y, et al. A newly developed upper limb single-joint HAL in a patient with elbow flexion reconstruction after traumatic brachial plexus injury: A case report. Interdisciplinary Neurosurgery 2017; 10: 66-68.
 13. Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, et al. Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. Eur Spine J 2010; 19:691-698.
 14. Koda M, Furuya T, Okawa A et al. Mid- to long-term outcome of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. J Clin Neurosci 2016; 27:87-90.
 15. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. J Neurosurg 1988; 69:399-402.
 16. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. Spinal Cord 2001; 39:654-656.
 17. Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, et al. Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi- institutional retrospective study. Spine (Phila Pa 1976) 2008; 33:1034-41.
 18. Matsumoto M, Toyama Y, Chikuda H, et al. Outcomes of fusion surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multicenter retrospective survey: clinical article. J Neurosurg Spine 2011; 15:380-5.
 19. 今釜史郎, 松山幸弘, 石黒直樹. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術の手術成績. 臨整外 2012; 47:431-436.

G. 研究発表 論文発表

1. Puentes S , Kadone H , Kubota S , Abe T , Shimizu Y , Marushima A , Sankai Y , Yamazaki M , Suzuki K. Reshaping of Gait Coordination by Robotic Intervention in Myelopathy Patients After Surgery. *Front Neurosci.* 2018 ; doi: 10.3389/fnins.2018.00099. eCollection 2018.
2. Kubota S , Abe T , Koda M , Kadone H , Shimizu Y , Mataka Y , Noguchi H , Fujii K , Marushima A , Funayama T , Kawamoto H , Hada Y , Sankai Y , Yamazaki M. Application of a newly developed upper limb single-joint hybrid assistive limb for postoperative C5 paralysis: an initial case report indicating its safety and feasibility. *J Clin Neurosci.* 2018; 50 : 268-271.
3. Shimizu Y , Kadone H , Kubota S , Ikumi A , Abe T , Marushima A , Ueno T , Endo A , Kawamoto H , Saotome K , Matsushita A , Matsumura A , Sankai Y , Hada Y , Yamazaki M. Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study. *J Spinal Cord Med.* 2017 Mar 29:1-7.
4. Shimizu Y , Kadone H , Kubota S , Suzuki K , Abe T , Ueno T , Soma Y , Sankai Y , Hada Y , Yamazaki M. Voluntary Ambulation by Upper Limb-Triggered HAL® in Patients with Complete Quadri/Paraplegia Due to Chronic Spinal Cord Injury. *Front Neurosci.* 2017 ; 11 : 649.
5. Kubota S , Abe T , Kadone H , Fujii K , Shimizu Y , Marushima A , Ueno T , Kawamoto H , Hada Y , Matsumura A , Sankai Y , Yamazaki M , Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Spinal Cord Med.* 2017; 20:1-9.
6. Fujii K , Abe T , Kubota S , Marushima A , Kawamoto H , Ueno T , Matsushita A , Nakai K , Saotome K , Kadone H , Endo A , Haginoya A , Hada Y , Matsumura A , Sankai Y , Yamazaki M. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *J Spinal Cord Med.* 2017; 40:361-367.
7. Kimura A , Seichi A , Takeshita K , Inoue H , Kato T , Yoshii T , Furuya T , Koda M , Takeuchi K , Matsunaga S , Seki S , Ishikawa Y , Imagama S , Yamazaki M , Mori K , Kawasaki Y , Fujita K , Endo K , Sato K , Okawa A. Fall-related deterioration of subjective symptoms in patients with cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42:E398-

- E403. doi:
10.1097/BRS.0000000000001798.
8. Maki S, Aramomi M, Matsuura Y, Furuya T, Ota M, Iijima Y, Saito J, Suzuki T, Mannoji C, Takahashi K, Yamazaki M, Koda M. Paravertebral foramen screw fixation for posterior cervical spine fusion: biomechanical study and description of a novel technique. *J Neurosurg Spine* 2017; 27:415-420.
 9. Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Suzuki K, Saotome K, Ueno T, Abe T, Marushima A, Watanabe H, Endo A, Tsurumi K, Ishimoto R, Matsushita A, Koda M, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M. Voluntary ambulation using voluntary upper limb muscle activity and Hybrid Assistive Limb® (HAL®) in a patient with complete paraplegia due to chronic spinal cord injury: A case report. *J Spinal Cord Med*. 2018; 19:1-9. doi: 10.1080/10790268.2017.1423267. [Epub ahead of print]
 10. Taketomi M, Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Abe T, Marushima A, Ueno T, Endo A, Kawamoto H, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M. Hybrid Assistive Limb Intervention in a Patient with Late Neurological Deterioration after Thoracic Myelopathy Surgery due to Ossification of the Ligamentum Flavum. *Case Rep Orthop*. 2018 in press
 11. Miura K, Koda M, Kadone H, Kubota S, Shimizu Y, Kumagai H, Nagashima K, Mataka K, Fujii K, Noguchi H, Funayama T, Abe T, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M. Gait training using a hybrid assisted limb (HAL) attenuates head drop: a case report. *J Clin Neurosci*. 2018 in press
 12. Koda M, Furuya T, Saito J, Iijima Y, Kitamura M, Ohtori S, Orita S, Inage K, Abe T, Noguchi H, Funayama T, Kumagai H, Miura K, Nagashima K, Yamazaki M. Postoperative K-line conversion from negative to positive is independently associated with a better surgical outcome after posterior decompression with instrumented fusion for K-line negative cervical ossification of the posterior ligament. *Eur Spine J* 2018; doi: 10.1007/s00586-018-5505-4. [Epub ahead of print]
- 学会発表(国内)**
1. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 三浦紘世, 門根秀樹, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志. 胸椎 OPLL に伴う重度脊髄障害に対する後方除圧固定術 + ロボット歩行訓練による新たな治療. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (札幌) 2017 年 4 月

2. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 中山敬太, 三浦紘世, 門根秀樹, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志. 慢性期脊髄障害に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療の効果の解析. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (札幌) 2017 年 4 月
 3. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 中山敬太, 三浦紘世, 門根秀樹, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志. 胸椎 OPLL に伴う重度脊髄障害に対する後方除圧固定術 + ロボット歩行訓練による新たな治療. 第 90 回日本整形外科学会学術総会 (仙台) 2017 年 5 月
 4. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 中山敬太, 三浦紘世, 門根秀樹, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志. 慢性期脊髄障害に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療の効果の解析. 第 90 回日本整形外科学会学術総会 (仙台) 2017 年 5 月
 5. 久保田茂希, 安部哲哉, 清水如代, 門根秀樹, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 三浦紘世, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 頸・胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度歩行障害に対するロボットスーツ HAL による新たな治療. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (那覇) 2017 年 10 月
 6. 久保田茂希, 安部哲哉, 清水如代, 門根秀樹, 藤井賢吾, 船山徹, 野口裕史, 三浦紘世, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 慢性期脊髄障害に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (那覇) 2017 年 10 月
 7. サンドラプエンテス, 門根秀樹, 久保田茂希, 清水如代, 安部哲哉, 丸島愛樹, 鈴木健嗣, 羽田康司, 山崎正志. 重度脊椎障害例に対してロボットスーツ HAL を用いた機能改善治療効果の解析 - 介入期間前後の歩行時下肢協調制御に着目して 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (那覇) 2017 年 10 月
 8. 久保田茂希, 安部哲哉, 清水如代, 門根秀樹, 國府田正雄, 山崎正志. 術後慢性期頸椎 OPLL の歩行機能再増悪症例に対するロボットリハビリテーションの効果の検討. 第 52 回日本脊髄障害医学会 (千葉) 2017 年 11 月
 9. 久保田茂希, 六崎裕高, 安部哲哉, 清水如代, 門根秀樹, 羽田康司, 菅谷久, 吉岡友和, 山海嘉之, 山崎正志. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療. 第 10 回三大学交流セミナー (阿見) 2018 年 2 月
- 学会発表 (国外)**
1. Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, K, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M. Voluntary driven exoskeleton

- Hybrid Assistive Limb for postoperative therapy of cervical and thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. 8th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society Asia Pacific Section, (Kobe, Japan), March, 2017
2. Puentes Sandra , Kadone H , Marushima A , Kubota S , Shimizu Y , Kawamoto H , Suzuki K , Abe T , Yamazaki M. Gait coordination in acute myelopathy patients before and after gait treatment using a powered exoskeleton. International Society of Posture and Gait Research (ISPGR) World Congress (Fort Lauderdale, USA) 2017
 3. Shimizu Y , Kadone H , Kubota S , Abe T , Funayama T , Marushima A , Ueno T , Hada Y , Yamazaki M. Possibility of voluntary elbow flexion in patients with complete quadriplegia with C4 cervical cord injury using Hybrid Assistive Limb (HAL®) technology. The XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB) (Brisbane, Australia) 2017 July
 4. Shimizu Y , Kadone H , Kubota S , Abe T , Marushima A , Ueno T , Hada Y , Yamazaki M. Voluntary ambulation is possible in patients with complete quadriplegia or paraplegia by using upper arm muscle activities and Hybrid Assistive Limb (HAL®) technology. The XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB) (Brisbane, Australia) 2017 July
 5. Kadone H , Miura K , Abe T , Endo H , Murakami H , Doita M , Shimizu Y , Kubota S , Hada Y , Yamazaki M. Effect of robot suit HAL for lumbar support on reduction of lumbar load in repetitive snow shoveling movement. The XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB) (Brisbane, Australia) 2017 July
 6. Kadone H , Kubota S , Shimizu Y , Abe T , Marushima A , Ueno T , Hada Y , Yamazaki M. Gait and muscle activity during clinical intervention using robot suit HAL (Hybrid Assistive Limb) in a patient with severe spinal cord disorder. The XXVI Congress of the International Society of Biomechanics (ISB) (Brisbane, Australia) 2017 July
 7. Abe T , Fujii K , Kubota S , Kadone H , Miura K , Nagashima K , Noguchi H , Funayama T , Kumagai H , Koda M , Yamazaki M. Efficacy of gait training using HAL after surgery for severe myelopathy due to thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. 19th Deutsch-Japanesche Socity Symposium (Berlin, Germany) 2017 November

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

頤椎後縦靱帯骨化症に対する 3Tesla MRI を用いた拡散テンソル投射路撮影の有効性に関する多施設研究

研究分担者 中村 雅也 慶應義塾大学整形外科 教授

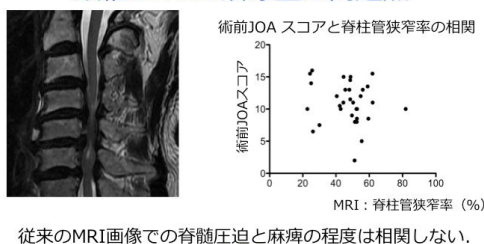
研究要旨 頤椎後縦靱帯骨化症患者に対して、拡散 MRI を用いた撮像法である Diffusion Tensor Tractography (DTT)を用いて、従来の MRI で捉えられなかった脊髄圧迫による脊髄の微細な変化を定量化し、至適手術のタイミング及び手術の予後予測が可能であるかを検討する。H29 年度は高磁場 3TeslaMRI による撮像プロトコルを各施設の MRI 機種間で調整及び統一し、術前 DTT 画像データと術前後の麻痺改善度との間の相関を解析する前向き多施設研究を開始した。

A . 研究目的

頤椎後縦靱帯骨化症では、脊髄圧迫が緩徐に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻痺は軽度な症例が存在する。このような症例に対して、どこまで保存療法を行い、どのタイミングで手術適応を考慮すべきかに関してはいまだ意見の一致を見ていない。従来の MRI では、脊髄内の投射路に関する情報はほとんど得られず、脊髄圧迫と麻痺の程度が相関しないこともこれまでの治療上の問題点の 1 つである(下図)。

脊髄症における DTT の有用性を報告してきた(Fujiyoshi et al., J Neurosci 2007, Takano et al., Spine 2012)。即ち、DTT の tract/fiber 比 (TFR)と残存神経線維数、MRI の狭窄率と運動機能評価はそれぞれ有意な相関があることを報告してきた。そこで、本研究の目的は、頤椎後縦靱帯骨化症の患者に対して、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の予後予測や手術治療のタイミング判定に有用であるかどうかを、多施設前向き研究によりその臨床的意義の検証を行うことである。

頤椎OPLLの治療上の問題点

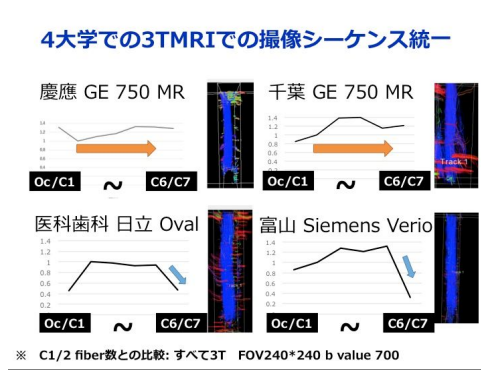


予後予測 / 手術時期の決定が困難である

拡散テンソル投射路撮影(DTT)は、生体構造内の水分子の拡散の異方性に着目して可視化した新しいイメージング法である。我々は、過去にサル脊髄損傷モデルや、慢性脊髄圧迫モデルマウスを用いて、脊髄損傷や

昨年度までの本研究班(平成 26-28 年度)において、我々は単一施設での 32 名の頤椎後縦靱帯骨化症患者に対する頤椎 DTT 撮像を 1.5TeslaMRI により行い、後縦靱帯骨化症に伴う頤髄麻痺において、DTT から得られた TFR は術前患者の麻痺を表す JOA score と正の相関をなし、狭窄率とも密接に関わっていることを示した。TFR と術後 JOA 改善率との間にも正の相関があることから、術前 DTT は術前患者の予後予測にも有用であると考えられた。また近年、より高磁場で解像度の高い 3TeslaMRI が普及しつつあることから、慶應義塾大学、千葉大

学、東京医科歯科大学、富山大学の4大学において、異なる3TeslaMRI装置間での撮像方法・シーケンスの統一を行い、多施設前向き研究が可能となる環境調整を終えている(下図)。



今年度は上記4大学に京都大学を加えた5大学にて、各大学間で確立されたDTT撮像法を用いて、実際に手術を行う頸椎後縦靭帯骨化症患者さんで術前DTT撮像を行い、術前のDTT各パラメータと術後改善度との相関解析を行い、DTTの有用性について検証を行った。(京都大学のMRI機種は千葉大学と同じものであったため、千葉大学での撮像プロトコルを使用した)。

B. 研究方法

慶應義塾大学、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学、京都大学の5大学において、それぞれのMRIを用いて頸椎後縦靭帯骨化症で手術を受けられる患者さんの術前DTT撮像を行う。術式については各施設の裁量で選択・決定を行う。術前に従来の診療で撮像する頸椎Xp前後屈像、単純CT、ルーチンで撮像するMRIに加えDTT撮像を追加した。DTT撮像には約5分間の撮像時間の追加を要し、DTT撮像タイミングは術前の横断1点のみとした。術前臨床データとして身体所見・神経学的所見、

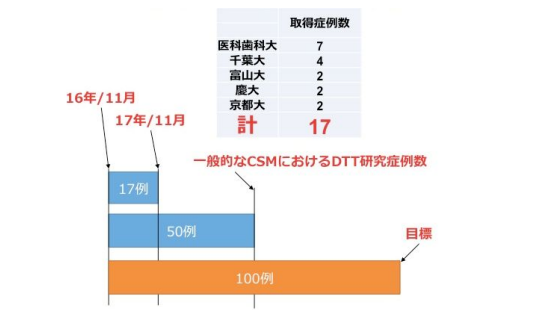
JOA-CMEQ、JOAスコアを各施設で統一して計測し、得られた画像との相関を解析した。

(倫理面での配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会における厳正なる審査を受け、承諾済みとなっている。その後、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学、京都大学での倫理申請が承認されている。従来の頸椎MRI撮像時間に加えて約5分間の追加撮像時間を要するため、すべての患者に対して、本研究の意義を十分に説明し、書面にて同意を頂き、了承された上で行っている。

C. 研究結果

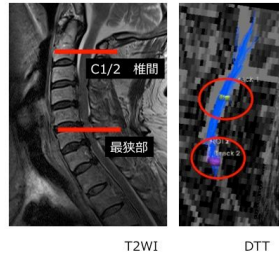
平成29年11月時点で合計17例の撮像を終えている(下図)。



本研究にエントリーされた17例の術前DTTについて解析をまず行った。DTTパラメータとして、FA値、ADC値、1値、及びfiber track数を解析に用いた。各パラメータ計測を、靭帯骨化による狭窄を認めないC1/2高位と最狭部の2箇所で行い、最狭部とC1/2椎間での比も計測した。

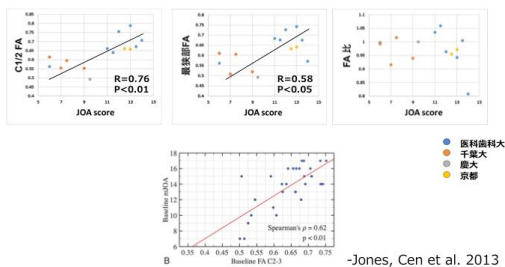
DTTパラメータ

- ✓ FA, ADC, $\lambda 1$ および Fiber track数を
- C1/2椎間および最狭部にて計測した。
- ✓ C1/2椎間および最狭部での各パラメータの比も計測した。



その結果、C1/2 高位及び最狭部ともに FA 値は術前 JOA-score と相関しており(下図)、これは頸椎症性脊髄症(CSM)における過去の報告と同様の結果であった(Jones C, et al. 2013)。

C1/2,最狭部ともにFAは術前JOA scoreと相関する

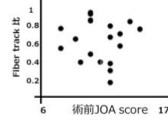


CSMにおける結果と同様である

また、Fiber track 比(最狭部 Fiber track 数 / C1/2 高位 Fiber track 数)は有意差は無いものの術前 JOA スコアと負の相関の傾向を呈しており、これらは平成 26-28 年度に我々が後ろ向き検討で得た傾向と同様であった(下図)。今後は症例数を増やして、ADC 値、 $\lambda 1$ 値、及び Fiber track 数と術前 JOA-score との関係を検討する予定である。

ADC, $\lambda 1$ およびFiber track数は術前JOA と相関しない

	C1/2		最狭部		比	
	R	p value	R	p value	R	p value
JOA score vs.						
ADC	0.086	ns	-0.029	ns	-0.26	ns
$\lambda 1$	0.11	ns	0.09	ns	-0.13	ns
Fiber track数	-0.21	ns	-0.38	ns	-0.22	ns
					-0.24	ns

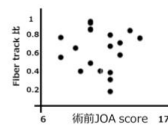


後ろ向き検討で得た傾向と同傾向であった

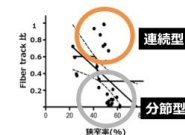
これまでに頸椎後縦靭帯骨化症の術後成績と、骨化型及び後弯の程度は関連すると言われており、また我々の後ろ向き研究の結果より最狭部と C1/2 高位での Fiber track 比は骨化型によって傾向が異なることも分かっており、今後 FA 値以外の DTT パラメータと術後成績との関係について、まずは術後 1 年時の各症例のデータを蓄積し解析を行う予定である。

骨化型や後弯の程度は術後成績と関連する

他パラメータは
術後JOA score/JOACMEQの予測に有用な可能性
術後成績とさらなる症例数の集集を要する



後ろ向き検討で得た傾向と同傾向であった



Fiber track比は骨化型の影響を受ける

前向き研究を開始して、術後 1 年フォローにまだいずれの症例も達していないため、逐次術後の臨床パラメータの集積を進め、引き続き解析を継続する予定である。5 大学で合計 50 症例を目指し、現在症例エントリー継続中である。

D. 考察、

今回の検討により、異なる機種種の 3

TeslaMRI を用いての安定した DTT 画像データが各施設から得られており、引き続き多施設研究を進めて行く予定である。各パラメータと術後成績との関連、更には骨化型ごとの傾向が判明すれば、DTT が手術適応のタイミングの指標として活用できる可能性があると考えている。引き続き症例を重ね前向き研究を推進したい。

E . 結論

前向き研究の preliminary な結果から、後ろ向き研究と同様の傾向が得られており、頸椎後縦靭帯骨化症の麻痺重症度・術後の予後予測判定に DTT は有用である可能性が示された。引き続き多施設共同前向き研究を進め、頸椎後縦靭帯骨化症の新たな手術適応のタイミング指標としての DTT の有用性を検証する予定である。

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

なし

2.学会発表

なし

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

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

びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷に関する研究

研究分担者 松本 守雄 慶應義塾大学整形外科 教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症は靱帯骨化を基盤に高齢者に発症する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。本症では可撓性のない脊椎となるために、転倒などの軽微な外傷により脊椎損傷をきたすことが知られている。後ろ向き研究 285 例の結果、本損傷は頸椎損傷例では後縦靱帯骨化を伴う高位に発生し、受傷時から重篤な麻痺を呈する傾向であった。一方、胸腰椎損傷では受傷時の麻痺の発生率は低いものの、診断の遅れや遅発性麻痺の発生率が高い傾向であった。死亡率も頸椎損傷例の方が胸腰椎損傷よりも高い傾向であり、重症であることから速やかな診断と早期の固定術の適応が必要であると考えられる。

A . 研究目的

びまん性特発性骨増殖症は靱帯骨化を基盤に中高齢者に発症する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。前回までの調査で、本損傷は高齢者に低エネルギー外傷によって受傷し、受傷時には麻痺は少ないものの、遅発性麻痺の頻度が高く、診断の遅れ、骨折部位の OPLL の存在、MRI での脊髄輝度変化、後方要素の破綻がみられた症例では麻痺が多いことが明らかとなった。本データを用いたサブ解析として受傷高位および合併症の発生について調査を行った。

B . 研究方法

平成 26 年 11 月より各施設での倫理委員会の承認を得た。2005 年より 2015 年までに参加施設で本損傷に対して治療を行った 285 例 (男性 221 例、女性 64 例)、受傷時平均年齢 75.2±9.5 歳を対象とした。受傷高位により対象を頸椎群 84 例(29.5%)、胸腰椎群 201 例(70.5%)に分類し、それぞれ

受傷形態、受傷時麻痺 (Frankel 分類)、遅発性麻痺の発生、診断の遅れ(受傷後 24 時間以内)、治療方法、治療後の死亡率について検討した。

C . 研究結果

男女比は頸椎群では 90.5%が男性であり、胸腰椎群の 71.1%に比較して有意に多い傾向であった($p=0.003$)。受傷形態は低エネルギー外傷が頸椎 58.3%、胸腰椎損傷 59.2%で同等であったが、受傷後の診断の遅れは頸椎群では 24.0%しか認めなかったのに対し胸腰椎では 46.8%と有意に多く認めた($p<0.001$)。受傷時の神経症状は頸椎群では A 27.6%、B 10.5%、C 27.6%、D 17.1%、E 17.1%、胸腰椎群では A 7.5%、B 5.0%、C 11.4%、D 10.4%、E 65.7%と、頸椎群で麻痺がより重症あり($p<0.001$)、この傾向は最終経過観察時も同様であった。一方、遅発性麻痺による神経症状の悪化は頸椎 10.7%、胸腰椎 23.9%に生じており、より胸

腰椎で多く発生していた(p=0.011)。CTでは、頸椎では椎間板レベルの損傷を65.9%に認めたのに対し、胸腰椎では椎間板レベルの損傷は24.7%のみに認め、多くは椎体部分で骨折がみられた。また、骨折高位での後縦靭帯骨化を頸椎では46.4%に認めたのに対し、胸椎では2.5%にしか認めなかった。

手術治療は頸椎89.3%、胸腰椎82.1%で施行されており、後方法が頸椎89.3%、胸腰椎92.7%と最も多く、平均固定椎間は頸椎4.6椎間、胸腰椎5.6椎間で同等であった。治療後の死亡は17例(6.0%)に認めており、原因は呼吸器合併症が4例(23.5%)と多い傾向であった。死亡した症例のうち12例(70.6%)が頸椎損傷例であった。

D. 考察

本損傷は頸椎および胸腰椎でその病態は大きく異なっていた。頸椎では受傷時より重篤な麻痺を呈し、椎間板レベルの骨折がみられ、後縦靭帯骨化を伴っていた。一方、胸腰椎では受傷時は多くは神経症状を伴わないものの、診断の遅れが多いことから遅発性麻痺の発生が多くみられた。CTによる検討では後方の骨癒合形態に違いがみられ、この病態の違いには骨化形態が頸椎と胸腰椎では異なることが関与している可能性が高いと考えられた。治療はどちらも手術治療が選択されており、最も多い手術方法は後方法であった。また、腰椎よりも頸椎損傷例では重篤な合併症による死亡のリスクが高かった。

H27年12月より、各参加施設で治療を受けた本損傷患者の基礎的データおよび治療成績を前向きに集積している。希少な脊椎

損傷であるために後ろ向き研究に比較して症例の登録は少ないものの、現在23例の登録を行いデータの蓄積を行っている。

E. 結論

本損傷は頸椎損傷例では後縦靭帯骨化を併発する傾向があり、受傷時から重篤な麻痺を呈し、死亡率も胸腰椎損傷に比べて高い傾向であった。一方、胸腰椎損傷では受傷時の麻痺の発生率は低いものの、診断の遅れや遅発性麻痺の発生率が高い傾向であった。

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

論文発表

専門医試験をめざす症例問題トレーニング 外傷性疾患(スポーツ障害も含む)
岡田英次郎, 松本守雄 整形外科
68(7) p675-679, 2017年
脊椎の骨折の読影のコツと治療、岡田英次郎, 西田光宏, 手塚正樹 レジデント
ノート 19(10)1783-90, 2017年

学会発表

岡田英次郎, 名越慈人, 渡辺慶, 檜山明彦, 中川幸洋, 竹内一裕, 松永俊二, 圓尾圭史, 坂井顕一郎, 吉井俊貴, 小林祥, 大場哲郎, 和田簡一郎, 大谷隼一, 遠藤照顕, 西村浩輔, 森幹士, 都島幹人, 大川淳, 松本守雄
びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設研究- 第46回日本脊椎脊髄病学会、

2017年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

予定なし

2. 実用新案登録

予定なし

3. その他

予定なし

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

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

研究分担者 竹下 克志 自治医科大学整形外科 教授

研究協力者 木村 敦

研究要旨 OPLL 症例を含む頸髄症患者における手術前後の転倒と、それに伴う自覚症状悪化の発生頻度に関して、後ろ向き研究に引き続いて前向き研究を実施している。手術予定の頸髄症患者に自記式の調査票を配布し、術前から術後1年までの転倒の詳細と QOL の推移を調査している。全国 8 力所の協力施設より平成 29 年 10 月までに計 161 名の患者が登録されている。平成 30 年 4 月に術後 1 年以上経過した症例の診療情報やアンケート結果の回収を開始し、同年 10 月までにデータ分析が完了する予定である。

A．研究目的

頸髄症患者における術前後の転倒と、それに伴う自覚症状悪化の発生頻度を、前向き調査によってより正確に明らかにすること。

B．研究方法

平成 27 年 10 月に本学において研究計画に対する倫理委員会の承認を得て、計画書と調査用紙を協力施設に送付した。各施設における倫理委員会の承認後に、同意が得られた患者に調査票を配布し、術前から術後 1 年の期間でデータを収集している。

C．研究結果

平成 29 年 10 月までに全国 8 力所の協力施設より計 161 名の患者が登録されている。平成 30 年 4 月に術後 1 年以上経過した症例の診療情報やアンケート結果の回収を開始し、同年 10 月までにデータ分析が完了する予定である。

D．考察、

本研究によって、頸髄症手術患者の転倒とそれに伴う症状悪化の頻度に関して、より正確なデータが得られることが期待される。また、後ろ向き研究では OPLL 患者が頸椎症性脊髄症患者に比較して有意に転倒が多い理由に関して十分な解析ができなかったが、本研究ではより詳細な分析が可能となる見込みである。さらに症状悪化の危険因子と予防策に関しても分析を行いたい。

E．結論

頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する前向き研究を実施し、現在データの収集と分析を行っている。

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

1. Kimura A, Takeshita K, Inoue H, Seichi A, Kawasaki Y, Yoshii T, Inose H, Furuya T, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Tsushima M, Imagama S, Koda M,

Yamazaki M, Mori K, Nishimura H, Endo K, Yamada K, Sato K, Okawa A. The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale predicts the risk of recurrent falls in postoperative patients with cervical myelopathy. J Orthop Sci. 2018;23(1):185-189.

2. 学会発表

1. 頸髄症手術前後の転倒による自覚症状悪化に関する検討 - 多施設後ろ向き研究、
木村 敦、白石 康幸、井上 泰一、遠藤 照顕、竹下 克志、日本整形学会、仙台、2017/5/18 .
2. 頸髄症術後患者のロコモティブシンドロームと転倒の関連に関する検討
木村 敦、井上 泰一、竹下 克志
日本リハビリテーション医学会、岡山、2017/6/9 .

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。

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 今釜 史郎 名古屋大学整形外科 講師

研究要旨 胸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)手術は合併症が多く、治療法が確立できていない疾患である。その手術合併症に関しても詳細は不明である。2011年12月～2016年3月まで胸椎OPLLの手術症例を多施設、前向きに調査し115例を検討することができた。データ再確認後の合併症率は51%、術後運動麻痺は32%と高かったが、合併症の多くは一過性で治癒し手術成績も改善していた。しかし十分良好な手術成績とはいえ至適な術式確立のためには更なる検討を要する

A. 研究目的

後縦靱帯骨化症(OPLL)の中でも頸椎より頻度が少ないものの手術成績が不良な胸椎OPLLの手術成績を多施設、前向きに調査し、至適な手術方法を検討すること。

B. 研究方法

脊髄圧迫に伴う脊髄症状を呈し手術に至った胸椎OPLL患者の症状、理学所見、画像所見を、前向きに集積して確実なデータを得る。そのデータより術後成績を評価し、胸椎OPLLに対する最適な手術方法を検討する。参加施設においては胸椎OPLL手術決定時に症例を登録し、必要な検査などを施行後、手術後の症状経過についても最低2年間経過観察し、手術成績、合併症、脊髄症状や運動麻痺の回復程度を評価する。

(倫理面での配慮)

患者データ使用にあたっては患者および家族の同意を得ており、データの扱いに関しても個人情報の遵守に努めている。

C. 研究結果

2011年12月以降、前向き登録した胸椎OPLL手術115例(男性55例、女性60例、平均年齢

53歳)を対象に、術式、術後運動麻痺(一過性を含む)と、術後麻痺のリスク因子として年齢、body mass index、基礎疾患、胸椎手術の既往、OPLL椎間数、黄色靱帯骨化(OLF)併存、術前JOAスコア、術前の体位による症状悪化(prone and supine position test: PST)、手術時間、出血量、術中エコー所見、術中脊髄モニタリング所見を検討した。統計学的検討は対応のないt検定、カイ二乗検定、Pearson相関係数、ロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】術式は後方除圧(矯正)固定術が85例(74%)と最多で、全症例の平均JOAスコア改善率(術後1年)は55%であった。術後麻痺は37例(32%)に認めたが、脳梗塞1例を除きリハビリテーションや再手術により改善し、平均回復期間は2.7ヶ月であった。術後運動麻痺回復期間はOPLL椎間数が多く、術前JOAスコアが低く、出血量が多いと有意に長かった($p < 0.05$)。麻痺出現有無の2群比較では、OPLL椎間数($p < 0.005$)、OLF併存($p < 0.01$)、術前JOAスコア低値($p < 0.001$)、術前PST陽性($p < 0.001$)、手術時間($p < 0.01$)、出血量($p < 0.05$)、術中エコーで脊髄浮上なし($p < 0.05$)、術中脊髄モニタリング電位低下($p < 0.0001$)に有意

差を認めた。

D．考察

胸椎 OPLL に対しては implant を用いた後方除圧固定術が多く施行されていた。しかしその他の術式も同様の手術成績であり一定の術後回復を示していたことから固定術の必要のない症例には適切な手術が選択されたことが示唆される。一方、術後運動麻痺を 32%に認め、いずれも安全かつ十分な手術法とは言えない。一方で、術後 1 年での手術成績は以前の多施設後ろ向き研究の手術成績より改善した。また、この多施設前向き研究により、術後麻痺の高いリスクと関連する術前・術中因子が明らかとなり、脊椎外科医は本研究により明らかとなった術後運動麻痺回復期間に関する因子や術後運動麻痺出現のリスク因子に留意し、さらなる手術成績向上と、胸椎 OPLL 手術後の運動麻痺予防に努める必要がある。今後さらに前向きに長期の経過観察をすすめ、手術成績に関する因子を同定していく必要がある。

E．結論

胸椎 OPLL の手術症例を、多施設前向きに 115 例登録し、術前の症状、画像変化、術後経過を検討した。この多施設前向き研究により、術後麻痺の高いリスクと関連する術前・術中因子、術後運動麻痺回復期間に関連する因子が明らかとなり、脊椎外科医はこれらの因子に留意し胸椎 OPLL 手術後の運動麻痺予防や手術成績向上に努める必要がある。理想的には脊髄を完全に除圧することが望ましいが手術侵襲の問題があり、術前症状や骨化形態に応じ術式を選択する

必要も示唆される。更なる研究で術式選択に関する知見を得る必要があり、今後も長期・前向きに症例の経過観察と検討を行う必要がある。

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

今釜史郎ら 胸椎 OPLL の手術治療～より安全にそして確実を目指して～ 整形外科 surgical technique 2017、64-72

今釜史郎ら 胸椎後縦靱帯骨化症（胸椎 OPLL）に対する後方除圧矯正固定術 脊椎脊髄ジャーナル 2017、5-12

Imagama S, Ando K, Ito Z, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nakashima H, Wakao N, Nishida Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. Risk Factors for Ineffectiveness of Posterior Decompression and Dekyphotic Corrective Fusion with Instrumentation for Beak-Type Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Single Institute Study. Neurosurgery. 2017 May 1;80(5):800-808.

Imagama S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Nakashima H, Nishida Y, Matsuyama Y, Ishiguro N. Factors for a Good Surgical Outcome in Posterior

Decompression and Dekyphotic Corrective Fusion with Instrumentation for Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective Single-Center Study. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2017 Dec 1;13(6):661-669.

2.学会発表

今釜 史郎「嘴状型胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧矯正固定術後、骨化切除を要する因子」, 第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会(札幌)2017

今釜 史郎「胸椎後縦靱帯骨化症手術における術後運動麻痺関連因子～多施設前向き研究」, 第90回日本整形外科学会学術総会(仙台)2017

今釜史郎「胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧矯正固定術後、骨化切除再手術を要する術前画像の危険因子～胸椎-胸髄後弯角差(OPLL-SKAD)」, 第26回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(金沢)2017

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

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研究
術中脊髄モニタリングに関する多施設前向き研究

研究分担者	松山 幸弘	浜松医科大学整形外科 教授
研究協力者	川端 茂徳	東京医科歯科大学学院先端技術医療応用学講座 教授
研究協力者	安藤 宗治	和歌山労災病院整形外科 部長
研究協力者	寒竹 司	山口大学整形外科 准教授
研究協力者	高橋 雅人	杏林大学医学部整形外科 助教
研究協力者	今釜 史郎	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 講師
研究協力者	藤原 靖	広島安佐市民病院整形外科 部長
研究協力者	山田 圭	久留米大学整形外科 講師
研究協力者	田所 伸朗	高知大学医学部整形外科 助教
研究協力者	山本 直也	東京女子医科大学八千代医療センター整形外科 教授
研究協力者	谷 俊一	高知大学医学部整形外科 名誉教授
研究協力者	吉田 剛	浜松医科大学整形外科 助教

研究要旨 術中脊髄モニタリングの有用性を検討するため、後縦靱帯骨化症手術と他の疾患の2867例を対象とし、調査を行った。術後麻痺が悪化した症例は126例、波形が回復し術後麻痺も回避できたレスキュー症例は136例あり、側弯症手術と頸椎OPLL手術ではより多く症例でレスキューが可能であった。胸椎OPLLでは再狭窄部位の除圧、アライメント変化時、頸椎OPLLでは前方手術のcorpectomy、後方手術時の椎弓拡大時にアラームが生じていた。

A. 研究目的

脊柱後縦靱帯骨化症(Ossification of the posterior longitudinal ligament: OPLL)に対する手術の神経合併症率は高く、胸椎OPLLは26%、頸椎OPLLは7.1%と報告されている。

術中脊髄機能モニタリングは、手術における“防ぎ得た麻痺(Preventable paralysis)”を、できる限り減らすことを目的としている。過去の我々の検討ではモニタリングの精度は90%以上と高く、有用

であることが示された。しかし手術疾患により神経合併症リスクは変わるため、疾患毎にモニタリングが有用であったか検討する必要がある。さらに、神経合併症のハイリスク脊椎手術において、術中アラームが生じるタイミングを疾患毎に調査することにした。

B. 研究方法

本研究では、日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワ-キンググループ関連施設 16

施設を対象とし、多施設研究のハイリスク脊椎手術症例を後ろ向きに解析した。

2010年4月から2017年3月までにハイリスク脊椎手術症例である、脊柱後縦靭帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術を行い、術中モニタリング（経頭蓋電気刺激筋誘発電位：Br(E)-MsEP、体性感覚誘発電位：SSEPなど）を行った。振幅の70%低下をBr(E)-MsEPのアラームポイントとした。アンケートを各施設に送付し、6年間におけるモニタリング症例を調査した。全16施設からアンケートを回収し、集計した2867例を対象とした。アンケート項目は、疾患名及びその数、導出筋・筋数、Br(E)-MsEP波形変化があった症例、疾患名、術式、術前・術後の徒手筋力テスト（MMT）であった。

モニタリング精度は、手術最終波形（閉創時）の振幅と術後麻痺の程度を調査した。最終波形振幅が70%以下であり、術後MMT1段階以上の麻痺悪化があった症例をTrue positive (TP)、最終波形振幅が70%以上低下し、術後MMT1段階以上の麻痺悪化がなかった症例をFalse positive (FP)、最終波形振幅が70%以上低下せず、術後MMT1段階以上の麻痺悪化があった症例をFalse negative (FN)、最終波形振幅が70%以上低下せず、術後MMT1段階以上の麻痺悪化もなかった症例をTrue negative (TN)、術中に振幅70%以下に低下したが、最終波形振幅が70%以上に回復し、術後麻痺悪化がなかった症例をレスキュー症例とした。

（倫理面での配慮）

本研究は患者への説明と同意に基づき、行われた。浜松医科大学医の倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

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TPは126例、FPは234例、FNは9例であった。レスキュー症例は136例あった。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。

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。髄外腫瘍は3.6%、側弯症は2.2%であった。

FNであった9例中7例は髄内腫瘍例であり、一過性麻痺の後に完全回復した。

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corpectomy15.4%の順であった。

D. 考察

ハイリスク脊椎手術症例に対して術中脊髄モニタリング Br(E)-MsEP の振幅70%低下をアラームポイントとし、良好なモニタリング精度が得られた。False negative 9例中7例はいずれも髄内腫瘍例であり、手術の際に脊髄の局所的に侵襲がかかり、選択的に脊髄障害が起こったと考えられた。いずれも術後麻痺は一過性の軽度の麻痺で

あったため、完全ではないが脊髄運動機能
をある程度は反映したモニタリングが
できたと考える。

手術疾患によって神経合併症率が大きく
異なり、脊髄に対する侵襲が一定でない
ことが問題となっている。とくに本研究では
胸椎 OPLL 症例や髄内腫瘍症例では、TP 例
がレスキュー例を上回り、手術侵襲に対す
る脊髄の予備能が低いと考えられ、手術時
には脊髄機能を温存する細心の注意が必要
と考えた。また側弯症例や頸椎 OPLL、髄外
腫瘍例ではレスキュー例が麻痺例を上回り、
術後麻痺悪化を減らすために行った脊髄モ
ニタリングの意義が特に高かったと考えた。

実際にモニタリング波形が低下したタイ
ミングには傾向を認めた。特に胸椎 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。これらの手術
操作の際には常に脊髄障害を生じうる可能
性を考慮してアラームとなったときは脊髄
保護を行い、モニタリング波形の回復を待
つなどの対策が必要である。例えば頸椎
OPLL 症例では、C5 麻痺を考え、とくに椎間
孔部の除圧追加を考える。胸椎 OPLL 例では
骨化による脊髄圧迫を考えて、アライメン
ト矯正による間接除圧または骨化の直接除
圧を行う。またステロイド剤の術中投与も
考慮することが多く、脊髄神経保護のひと
つの手技となっていた。

E．結論

術中脊髄モニタリング Br(E)-MsEP を解析
すると、ハイリスク脊椎手術 2867 例では約
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。

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

山田圭、松山幸弘、川端茂徳、安藤宗治、
山本直也、小林祥、寒竹司、今釜史郎、
小林和克、和田簡一郎、田所伸朗、高橋
雅人、藤原靖、木田和伸、溝田敦子、角
谷智、谷俊一、長濱賢、岩崎博、村本明
生、関 庄二、平尾雄二郎、清水敬親、
大田亮、齋藤貴徳、里見和彦、四宮謙一：
脊柱変形による神経障害機序の検討 - 日
本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワー
キンググループ多施設前向き研究 - J
Spine Res. 8: 1493-1501,2017

Ushio S, Kawabata S, Sumiya S, Kato T,
Yoshii T, Yamada T, Enomoto M, Okawa A..
A multi-train electrical stimulation protocol
facilitates transcranial electrical motor
evoked potentials and increases induction
rate and reproducibility even in patients with
preoperative neurological deficits.. J Clin
Monit Comput.. doi:
10.1007/s10877-017-0045-8. [Epub ahead of
print]-, 2017

Kobayashi K, Ando K, Yagi H, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ota K, Matsuyama Y, Ishiguro N, Imagama S. Prevention and prediction of postoperative bowel bladder disorder using an anal plug electrode with Tc-MsEP monitoring during spine surgery. Nagoya J Med Sci. 2017 Nov;79(4):459-466.

Kobayashi K, Imagama S, Ito Z, Ando K, Hida T, Ishiguro N. Prevention of spinal cord injury using brain-evoked muscle-action potential (Br(E)-MsEP) monitoring in cervical spinal screw fixation. Eur Spine J. 2017 Apr;26(4):1154-1161

Kobayashi K, Imagama S, Ito Z, Ando K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Ishikawa Y, Matsumoto A, Nishida Y, Ishiguro N. Transcranial motor evoked potential waveform changes in corrective fusion for adolescent idiopathic scoliosis. J Neurosurg Pediatr. 2017 Jan;19(1):108-115.

2. 学会発表

Scoliosis Research Society 2017 annual meeting (2017年9.6-9 フィラデルフィア)

Go Yoshida, Tomohiko Hasegawa, Yu Yamato, Sho Kobayashi, Shin Oe, Hideyuki Arima, Tatsuya Yasuda, Tomohiro Banno, Yuki Mihara, Hiroki Ushirozako, Daisuke Togawa, Yukihiro Matsuyama, Intraoperative neuromonitoring during adult spinal deformity surgery: Alert

positive cases in different surgical procedures

Eurospine 2017 (2017年10月11日 Dublin, Ireland)

Yamada K, Matsuyama Y, Kawabata S, Ando M, Yamamoto N, Kobayashi S, Imagama S, Kanchiku T, Wada K, Tadokoro N Mechanism of neural complication induced by corrective surgery for spinal deformity-Multi-institutional survey by the Spinal Cord Monitoring Working Group of Japanese Society for Spine Surgery and Related Research-

Satoshi Sumiya, Shigenori Kawabata, Toshitaka Yoshii, Atsushi Okawa. Cervical spinal cord impairment associated with neck flexion in posterior cervical decompression. Cervical Spine Research Society 45th Annual Meeting. 2017年12月2日. Florida・Diplomat Beach Resort

川端茂徳, 角谷智, 牛尾修太, 大川淳

脊椎脊髄手術における神経モニタリングの安全策. 第47回日本臨床神経生理学会学術大会. 2017年11月29日. 横浜・パシフィコ横浜

第46回日本脊椎脊髄病学会 2017年4月13日 15日 札幌市

吉田剛, 松山幸弘, 小林祥, 川端茂徳, 安藤宗治, 川端茂徳, 寒竹司, 高橋雅人, 今釜史郎, 藤原靖, 山田圭, 和田簡一郎,

田所伸朗、山本直也、谷俊一
高リスク脊椎手術における Br(E)-MsEP ~
JSSR 脊髄モニタリングワーキンググループ
多施設前向き研究 ~

第 46 回日本脊椎脊髄病学会 2017 年 4
月 13 日 15 日 札幌市
吉田 剛、小林祥、長谷川智彦、大和雄、
大江慎、坂野友啓、安田達也、三原唯暉、
戸川大輔、松山幸弘、成人脊柱変形手術
の神経合併症とその対策 術中脊髄モニ
タリングアラーム例の術式別の検討

第 46 回日本脊椎脊髄病学会 2017 年 4
月 13 日 15 日 札幌市
山田圭、松山幸弘、川端茂徳、安藤宗治、
山本直也、小林祥、今釜史郎、寒竹司、
和田簡一郎、田所伸朗、高橋雅人、藤原
靖、谷俊一 脊柱変形の手術操作による神
経障害と術中対応策の検討 ~ JSSR 脊髄モ
ニタリングワーキンググループ多施設前
向き研究 ~

第 46 回日本脊椎脊髄病学会 2017 年 4
月 13 日 15 日 札幌市
小林和克、今釜史郎、安藤圭他 脊椎側彎
症における脊髄モニタリングの有用性
- 先天性後側彎症の検討

第 90 回日本整形外科学会学術集会 2017
年 5 月 18 日 21 日 仙台市
吉田剛、松山幸弘、小林祥、川端茂徳、
安藤宗治、川端茂徳、寒竹司、高橋雅人、
今釜史郎、藤原靖、山田圭、和田簡一郎、
田所伸朗、山本直也、谷俊一
高リスク脊椎手術における Br(E)-MsEP ~

JSSR 脊髄モニタリングワーキンググルー
プ多施設前向き研究 ~

第 90 回日本整形外科学会学術集会 2017
年 5 月 18 日 21 日 仙台市
山田圭、松山幸弘、川端茂徳、安藤宗治、
山本直也、小林祥、寒竹司、今釜史郎、
和田簡一郎、田所伸朗、谷俊一 脊柱変形
で発生した神経障害と術中対応策の有効
性の検討 - 日本脊椎脊髄病学会多施設前
向き研究

第 90 回日本整形外科学会学術集会 2017
年 5 月 18 日 21 日 仙台市
小林和克、今釜史郎、安藤圭他「先天性
後側彎症における術中脊髄モニタリング
- 麻痺発生リスクの検討 - 」

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京
吉田 剛、小林祥、長谷川智彦、大和雄、
大江慎、坂野友啓、安田達也、三原唯暉、
戸川大輔、松山幸弘、成人脊柱変形手術
の神経合併症とその対策 術中脊髄モニ
タリングアラーム例の術式別の検討

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 10 日 東京
後迫宏紀、小林祥、長谷川智彦、大和雄、
吉田剛、戸川大輔、安田達也、坂野友啓、
三原唯暉、大江慎、松山幸弘 術中の神経
根障害に対する脊髄モニタリング
(Br(E)-MsEP) の有用性

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2 月 4
日 東京

小林 祥、松山 幸弘、安藤 宗治、
川端 茂徳、寒竹 司、高橋 雅人、
今釜 史郎、藤原 靖、山田 圭、
和田簡一郎、田所 伸朗、山本 直也、
谷 俊一
疾患によるBr(E)-MsEP の特性 日本脊椎
脊髄病学会モニタリングワーキンググル
ープ

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京

藤原 靖、松山 幸弘、小林 祥、
川端 茂徳、安藤 宗治、山本 直也、
寒竹 司、山田 圭、今釜 史郎、
伊藤 全哉、和田簡一郎、田所 伸朗、
高橋 雅人、谷 俊一 脊髄腫外腫瘍の
術中脊髄モニタリング： 髄内腫瘍との違
いを含めて

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京

山田 圭、松山 幸弘、川端 茂徳、
安藤 宗治、山本 直也、今釜 史郎、
小林 祥、寒竹 司、和田簡一郎、
田所 伸朗、高橋 雅人、藤原 靖、
谷 俊一、小林 和克、村本 明生、
関 庄二、岩崎 博、長濱 賢)
脊柱変形手術による神経障害機序の検討
～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多施設前向き研究～

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京

小林和克、今釜史郎 脊柱側彎症における
術中脊髄モニタリング - 疾患毎にみた
波形変化の特性 - 脊髄機能診断研究

会 2017 小林和克

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京

小林和克、今釜史郎 脊髄膜腫手術での
術中モニタリングにおける 70% criteria
と Presense and Absense criteria の比
較 脊髄機能診断学会 2017 両角正義

第 38 回脊髄機能診断研究会 2017 年 2
月 4 日 東京

小林和克、今釜史郎、安藤圭他 胸椎後縦
靱帯骨化症後方固定術における術中脊髄
モニタリング

第 24 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会
2017 年 9 月 22、23 日 両角正義、小林和
克、今釜史郎、安藤圭他 脊髄膜腫患者
での術中 MEP モニタリングとその特徴に
ついて

第 24 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会
2017 年 9 月 22、23 日 両角正義、小林和
克、今釜史郎、安藤圭他 Study on
neurophysiological monitoring
(TCMEP) for spinal meningioma surgery

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

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

進行性骨化性線維異形成症患者の情報収集と ADL・QOL の経時的評価に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科 教授

研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部 特任講師

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者の情報を継続的に収集し、一部の患者で ADL・QOL の経時的評価を行った。研究班で把握している国内患者は 46 名で、これは国内患者の半数以上と考えられる。生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008 年以降は 7 名中 6 名が 1 歳までに診断されていた。ADL 指標である Barthel Index の横断調査では高い年齢ほど低下していたが、J-HAQ による機能障害、SF-36 による QOL は 2～4 年の縦断調査で有意な変化がなかった。

A．研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (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。研究班が過去に行った疫学調査では、国内の患者数を 60-84 名と推定し、これは世界的な 200 万人に 1 人の頻度にほぼ相当していた。この稀少難病の臨床研究を進める目的で、研究班は班員が診療に当たっている患者の情報を収集し、また我々はリハビリテーション医学の立場から患者の日常生活活動 (Activities of Daily Living; ADL) や生活の質 (Quality of Life; QOL) を調査している。

本研究の目的は、研究班が収集する FOP の情報を解析すること、FOP 患者の ADL・QOL の掲示的变化を分析すること、である。

B．研究方法

研究班が収集する FOP 患者 46 名の情報を解析した。また 15 名の患者を対象にアンケートにより詳細な病歴を調査した。このう

ち 16 歳以上の患者 6 名を対象とし、ADL の評価法である Barthel Index (BI)、Health Assessment Questionnaire-Japanese Version (J-HAQ)、健康関連 QOL の評価法である MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を調査した。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築と ADL・QOL に関する研究」として、東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けて行った。

C．研究結果

FOP 患者 46 名の性別の内訳は男性 26 名、助成 20 名であった。46 名中 41 名で遺伝子検査を受けており、うち 38 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、28 名中 24 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)以降に出征した患者では、7名中6名が1歳までに診断を受けていた。

16歳以上の患者6名を対象とした横断的なBI調査では、高い年齢ほどBI値は低かった($R_s = -0.77$, $p = 0.72$)。J-HAQによる機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低い、2年間の縦断調査で変化がなかった。SF-36によるQOLは、身体機能の項目で数値が低かったが、それ以外の項目を含めて4年間の縦断調査で有意な変化がなかった。

D. 考察、

日本のFOP患者では、海外からの報告と同様 common mutation とされる R206H 変異を示すものが、41名中38名を占めていた。研究班設置の翌年である2008年以降には、1歳までの早期診断例が多かった。これは、研究班が早期診断に繋がりうるX線所見などを積極的に発表し、国内の整形外科医、小児科医等に啓蒙したこと、遺伝子検査を国内で行える体制が整っていたこと、が原因と考えられる。

FOP患者の移動能力は年齢とともに低下し(芳賀ら:日本リハ医学会学術集会2010)、またFOP患者に対するリハビリテーションは、ADL向上、移動能力向上等へのアプローチが中心である(Levy CE: Clin Rev Bone Miner Metab 2005)と報告されている。しかし、FOP患者においてADLやQOLの客観的評価を用いた報告は過去になかった。FOP患者の症状や身体機能の経過を客観的に、経時的に評価することはFOP患者の障害像や社会生活を考える上で非常に重要であると考え、ADLやQOLの調査を行った。

BIを用いた横断的なADL評価では、年齢

が高くなるに従ってADLが低下していた。一方、J-HAQによる機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低い、2年間の縦断調査で変化がなかった。またSF-36を用いたQOL評価では、病態を反映して身体機能の項目は初回評価より標準値を大きく下回っているものの、それによって他の項目が大きく低下することはなく、生活の質は保たれており、経時的变化でもその傾向が変わらないことが分かった。

本研究より、FOPでは近年、出生時~幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながる人が多いことが判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。ADL、QOLに関する自然経過を知ることは、将来治療薬が開発された際などに介入の効果を知るための重要な資料となると考えられ、引き続き調査を行う必要がある。

E. 結論

FOP患者の生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008年以降は7名中6名が1歳までに診断されていた。ADL指標であるBarthel Indexの横断調査では高い年齢ほど低下していたが、J-HAQによる機能障害、SF-36によるQOLは2~4年の縦断調査で有意な変化がなかった

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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, 2017 Nov 16:1-6 [Epub ahead of print]

2.学会発表

1) 中原康雄、芳賀信彦：進行性骨化性繊維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価．第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会，2017.6.8-10，岡山

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

頚椎 OPLL に対する非除圧の前方椎間固定を併用した椎弓形成術の短期成績

研究分担者 岩崎 幹季 大阪労災病院 整形外科 副院長

研究協力者 長本 行隆 松本 富哉 杉浦 剛 高橋 佳史 奥田 眞也

研究要旨 骨化占拠率大、局所脊髄圧迫、頚椎後弯などの椎弓形成単独では成績不良の因子を有する OPLL に対して、当院では 2012 年以降非除圧の前方椎体固定を併用した椎弓形成術を行ってきた。14 例に対する術後 1 年時の成績では、周術期合併症はなく、局所前弯はピークで 9.6° 、術後 1 年時で 4.8° 獲得され、術後 1 年時の JOA 改善率は 48.6% と前方除圧には及ばないものの後方単独より良好であった。

A . 研究目的

我々は、頚椎 OPLL に対する椎弓形成術の成績不良因子は、50-60%以上の骨化占拠率、山型の骨化パターン(局所的脊髄圧迫)、頚椎アライメント変化(椎間可動性の残存)であること、レントゲンで連続型と判定された症例でも、CT では高い頻度で骨化が途絶し、これらの椎間には必ず可動性が認められることを報告してきた。これらの成績不良因子を有する症例に対しては、前方直接除圧の優位性を報告してきたが、一方でその手術難易度・合併症率の高さが常に問題になってきた。当院では、上記を満たし椎弓形成術単独では成績不良と判断した症例に対して、2012 年から非除圧の前方椎間固定を併用した椎弓形成術を行ってきたので、今回その短期成績について報告する。

B . 研究方法

対象は非除圧の前方椎間固定を併用した椎弓形成術が施行され、術後 1 年以上追跡可能であった 15 例。女性 4 例、男性 11 例、初回手術時年齢 58 歳、追跡期間 2.4 年。骨化形態は混合型 10 例、連続型 1 例、分節型 1

例、限局型 3 例、骨化パターンは 14 例が山型、1 例が台地型、骨化占拠率は平均 59%(50-75%)であった。全例で、最狭窄部での骨化は途絶し、椎間可動性が残存していた。K-line は(+): 7 例、(-):8 例であった。手術は、導入初期の 2 例には、まず椎弓形成術を行い二期的に前方法を追加したが、それ以外には前方椎間固定後に一次的に椎弓形成術を施行した。手術時間、出血量、術前、術後 1 年時での JOA スコアおよび改善率、頚椎アライメント(C2-7 角、最狭窄椎間の獲得前弯角)、CT での骨癒合、骨化増大の有無を評価した。

C . 研究結果

手術時間は、248 分、出血は 189g であった。全例で術後上肢麻痺や前方手術に伴うような周術期合併症は認めなかった。頚髄症 JOA スコアは術前 10.5 点、術後 1 年 13.8 点であり、改善率は 50.5% であった。K-line(-)8 例に限定すると、術前 10.3 点、術後 1 年 14.3 点、改善率は 58.9% であった。C2-7 角は術前 2.1° 術直後 1.6° 術後 1 年 3.0° であった。最狭窄部での前弯獲得は、

術直後には 10°であったが、最終的に 6°と矯正損失が生じていた。骨癒合は CT で全例術後 1 年までに確認され、術後骨化巣の拡大は 1 例のみで認められたが症状増悪への関与はなかった。

D . 考察

骨化占拠率大、局所脊髄圧迫、頸椎後弯などの椎弓形成単独では成績不良の因子を有する頸椎 OPLL に対しては、古くからは前方からの直接除圧が行われ、良好な臨床成績が報告されてきた。一方で前方直接除圧は、施行頻度が低い上に手技の難易度が高く、硬膜、脊髄損傷などの重篤な合併症の問題があり、敬遠する脊椎外科医も多く、次善の選択枝として近年では同様の頸椎 OPLL に対しては後方除圧固定術を選択されることが多くなっている。しかし後方除圧固定術では非常に高い術後上肢麻痺の出現が問題となる。

当院ではこれらの massive な頸椎 OPLL に対して 2012 年以降、非除圧の前方椎体固定を併用した椎弓形成術を行ってきた。本術式の目的は、椎弓形成術で得られる静的圧迫因子の間接除圧に加えて、非除圧での前方固定を追加するにより局所動的因子の直接制動、局所後弯の改善を得ることである。また本術式には、硬膜損傷や脊髄損傷などの前方直接除圧で生じる重篤な合併症や、後方固定術で高率に生じる術後上肢麻痺を回避できる利点がある。今回後方除圧固定と比較して、術後 1 年時の臨床成績は同等であった。椎弓形成術単独では成績不良の因子を有する頸椎 OPLL に対して本術式は選択枝になりうると考える。

E . 結論

本術式では術後に圧迫高位での前弯獲得と動的因子の制動が得られ、臨床成績も 1 年時点では良好であり、椎弓形成術単独では成績不良の因子を有する頸椎 OPLL の術式選択となりうると考える。ただし現時点ではまだ 1 年の短期成績であり、今後長期の経過観察が必要である。

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

1. Fujimori T, Iwasaki M, Nagamoto Y, et al. Reliability and usefulness of intraoperative three-dimensional imaging by mobile C-arm with flat-panel detector. *Clin Spine Surg* 30: E64-E75, 2017
2. Okuda S, Fujimori T, Oda T, et al. Factors associated with patient satisfaction for PLIF: Patient satisfaction analysis. *Spine Surg Relat Res* 1: 20-26, 2017
3. Kushioka J, Yamashita T, Okuda S, et al. High-dose tranexamic acid reduces intra- and postoperative blood loss in posterior lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine* 26: 363-367, 2017
4. Matsumoto T, Okuda S, Maeno T, et al. Spinopelvic sagittal imbalance as a risk factor for adjacent segment disease after single-segment posterior lumbar interbody fusion. *J*

- Neurosurg: Spine* 26 : 435-440, 2017
5. Morita M, Miyauchi A, Okuda S, et al. Electrophysiological study for nerve root entrapment in patients with isthmic spondylolisthesis. *Clin Spine Surg* 30 : E198-E204, 2017
 6. Fujimori T, Le H, Schairer W, et al. The relationship between cervical degeneration and global spinal alignment in patients with adult spinal deformity. *Clin Spine Surg* 30: E423-E429, 2017
 7. Fujibayashi S, Kawakami N, Asazuma T, et al. Complications associated with lateral interbody fusion: nationwide survey of 2998 cases during the first 2 years of its use in Japan. *Spine* 42: 1478-1484, 2017
 8. Fujimori T, Tamura A, Miwa T, et al. Severe cervical flexion myelopathy with long tract signs - A case report and a review of literature-. *Spinal Cord Series and Cases* 2017 May 11;3:17016. eCollection 2017
 9. 岩崎幹季：頸椎後縦靱帯骨化症 **診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019**. 門脇 孝・小室一成・宮地 社良樹監修、メディカルレビュー社, pp. 564-568, 2018
 10. 岩崎幹季：頸椎の骨折 pp.1112-1113、医学書院、今日の治療指針 2018 年版 (Volume 60)
- 2.学会発表
1. 松本富哉、奥田真也、前野考史、他 . 12° wedge cage 使用の単椎間 PLIF の局所アライメントと脊柱骨盤パラメーターへの影響 - Box型 cage との比較 - . 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 13 日札幌)
 2. 柏井将文、牧野孝洋、海渡貴司、他 . 成人脊柱変形の病態における骨粗鬆症とサルコペニアの関与 .第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 14 日札幌)
 3. 前野考史、岩崎幹季、杉浦 剛、他 . 頸椎 OPLL に対する術後復職調査 - 術前下肢機能は復職に影響を与える - . 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 14 日札幌)
 4. 山下智也、奥田真也、松本富哉、他 . L4/5PLIF 後 上位隣接椎間障害に対する L3/4PLIF の治療成績. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 14 日札幌)
 5. 岩崎幹季、奥田真也、海渡貴司、他 . 従来型椎弓根スクリューを使用した PLIF の骨癒合成績 - CBT 法は従来法に比して PLIF の骨癒合率を高められるか? - . 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 15 日札幌)
 6. 奥田真也、山下智也、前野考史、他 . PLIF 術後の隣接椎間障害 - 10 年以上の追跡調査 - . 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 15 日札幌)
 7. 川口善治、川上 守、佐藤栄修、他 . 腰椎変性すべり症の危険因子 - 椎間関節角度の解析 - AOSpine 国際多施設共同研究 .(平成 29 年 5 月 20 日仙台)
 8. 松本富哉、奥田真也、前野考史、他 . 12° wedge cage 使用の単椎間 PLIF の局所アライメントと脊柱骨盤パラメーターへの影響 - Box型 cage との比較 - . 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 29 年 4 月 13 日札幌)

ターへの影響 - box 型 cage との比較 - .
(平成 29 年 5 月 20 日仙台)

9. 藤林俊介、川上紀明、朝妻孝仁、他 .
腰椎側方椎体固定術合併症に関する全
国調査 .(平成 29 年 5 月 21 日仙台)
10. 松本富哉、奥田真也、長本行隆、他 .
脊柱骨盤アライメント不良は PLIF 後
隣接椎間障害の危険因子である . 第 51
回日本側彎症学会 (平成 29 年 8 月 24
- 25 日札幌)
11. 岩崎幹季、長本行隆、松本富哉、他 .
成人脊柱変形に対する矯正固定術の治
療成績と骨盤矯正の意義 . 第 129 回中
部整形外科災害外科学会 (平成 29 年
10 月 6 日富山)
12. 松本富哉、奥田真也、長本行隆、他 .
開窓を併用した PLIF 隣接椎間の画像
変化の特徴-PLIF 単独群と比較して-
第 26 回日本インストゥルメンテーシ
ョン学会 (平成 29 年 10 月 13-14 日金
沢)
13. 杉浦剛、奥田真也、高橋佳史、他 . 腰
椎変性すべり症に対する手術成績 -開
窓術と PLIF の比較検討- 第 26 回日本
脊椎インストゥルメンテーション学会
(平成 29 年 10 月 13-14 日金沢)
14. 長本行隆、奥田真也、高橋佳史、他 .
単椎間 PLIF 後に隣接椎間障害を 3 度繰
り返した 4 例 第 26 回日本インストゥ
ルメンテーション学会 (平成 29 年 10
月 13-14 日金沢)
15. 奥田真也、松本富哉、杉浦剛、他 . 長
期追跡による PLIF 術後の隣接椎間障
害 第 26 回日本脊椎インストゥルメ
ンテーション学会 (平成 29 年 10 月
13-14 日金沢)

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

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

慢性圧迫モデル (*ttw/ttw*) およびヒト OPLL 標本における疾患関連候補遺伝子発現解析

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 中嶋 秀明 福井大学 講師

研究要旨 ヒト OPLL 標本および *ttw* マウスを用いたこれら疾患感受性候補遺伝子 (STK38L, RSPO2, HAO1, CCDC91, RSPH9) の発現解析を行った。ヒト OPLL 標本およびヒト OPLL 由来培養細胞では、HAO1, RSPO2, CCDC91 の発現を認めたが、個体差が大きかった。若年齢 *ttw* マウスでの検討では、3 週齢から HAO1, 8 週齢から RSPO2 の発現を認めた。本研究結果からは、HAO1 はより骨化初期、RSPO2, CCDC91 は骨化伸展に関与している可能性が示唆された。

A . 研究目的

ヒト後縦靭帯骨化 (OPLL) 標本では、enthesis から線維組織、軟骨組織、骨組織が連続しており、病理組織学的には、異所性骨化、内軟骨性骨化による骨化の進行が示唆される。我々はこれまで、靭帯骨化の発生や増大に関わる因子について報告してきたが、いまだ多くの不明な点が存在している。

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班における多施設研究において、OPLL に対するゲノムワイド相関解析によって、疾患関連候補遺伝子 (STK38L, RSPO2, HAO1, CCDC91, RSPH9) が報告された。

本研究では、ヒト OPLL 標本および *ttw* マウスを用いたこれら疾患感受性候補遺伝子の発現解析を行い、骨化発生に関わる因子の同定を行うことを目的とした。

B . 研究方法

標本として、頸椎前方除圧固定術時に採取したヒト頸椎 OPLL 組織、および遺伝的に石灰化・骨化が生じるようにプログラミングされた慢性脊髄圧迫モデル *ttw/ttw* マウス(3-10 週齢) 頸椎を用いた免疫組織化学的検討をおこなった。ヒト OPLL 組織については、組織由来培養細胞を作成し、flexercell strain unit を用いた 24 時間周期的牽引ストレス前後での上記因子に関する microarray 解析を行い、正常後縦靭帯組織由来細胞との発現比較を行った。

本研究は、福井大学医学部倫理委員会の承認のもと行われた。実験動物に対する処置などの際の取り扱い方法、除痛処置については、福井大学動物実験委員会にて承認済みである。

C . 研究結果

ヒト OPLL 組織 (mixed type, continuous type) では、骨化前線周囲で RSPO2、骨化初期の前肥大軟骨細胞層で HAO1, CCDC91 陽性細胞を認めたが、発現強度に個体差が認め

られた(図 1)。segmental OPLL 標本ではいずれの因子の発現も確認されなかった。

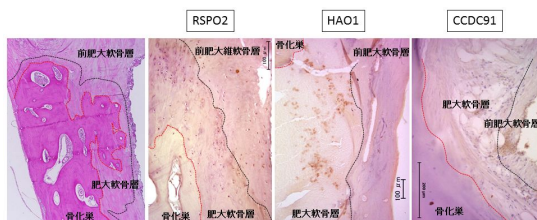


図 1. ヒト OPLL 標本における疾患関連候補遺伝子発現

ヒト OPLL 由来培養細胞では、CCDC91>HAO1>RSPO2 の発現強度で陽性培養細胞を認めた(図 2)。これら培養細胞と、24 時間牽引ストレスをかけた培養細胞を用いて行った Microarray 解析では、メカニカルストレスにより HAO1, RSPO2, CCDC91 の発現増強がみられた。正常後縦靭帯組織由来細胞ではストレスによる発現上昇は確認されなかった。しかし、これら培養細胞の結果も個体差が大きかった。

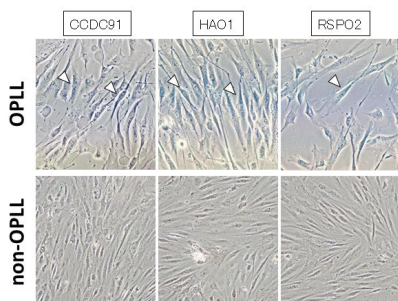


図 2. ヒト OPLL 由来培養細胞における疾患関連候補遺伝子発現

そこで遺伝的に石灰化・骨化が生じることがプログラミングされている ttw マウス頸椎を用いて検討を行った。評価は石灰化・骨化が生じる以前の 3 週齢から行った。HAO1 は 3 週齢の enthesis 部で発現がみられ、6 週齢では後縦靭帯内にも発現がみられた。8 週齢では、さらに HAO1 発現が増強すると共に(図 3)、enthesis 部に RSPO2 発現も確認さ

れた。

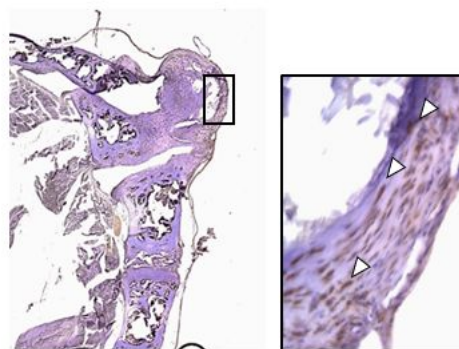


図 3. ttw マウス 8 週齢における HAO1 発現

D . 考察

ヒト OPLL 標本間では、疾患関連候補遺伝子発現に個体差がみられた。この原因として、今回調べた疾患関連候補遺伝子が骨化初期に関与する因子と考えられているため、骨化進展の活動性の差が発現に影響していると考えられた。そこで石灰化・骨化形成前の若年齢 ttw マウスを用いた検討を行い、再現性の高い結果が得られた。

	ttw/ttw mouse			ヒトOPLL骨化巣		
	3週	4, 5, 6週	8週	骨化巣組織免疫染色	骨化靭帯由来培養細胞免疫染色	stress
HAO1	±	+	++	±(一部)	+	↗
CCDC91	-	-	-	±(一部)	+	↗
RSPO2	-	-	±	+(一部)	±	↗
RSPH9	-	-	-	-	-	→
STK38L	-	-	-	-	-	-

表 1. 疾患関連候補遺伝子発現

両者の結果から(表 1)、今回調査した疾患関連候補遺伝子の中で、特に HAO1, RSPO2, CCDC91 が骨化に関与する因子である可能性が示唆された。さらに、発現時期や発現部位からは、HAO1 はより骨化初期に関与し、RSPO2, CCDC91 は成熟した骨化靭帯で発現して骨化伸展に関与している可能性が考えられた。病態解析には、ヒト OPLL 標本および ttw mouse 組織を用いた

さらなる検討を要する。

E . 結論

1. 後縦靭帯骨化症 (OPLL) の疾患関連候補遺伝子について、ヒト後縦靭帯骨化組織・骨化靭帯由来培養細胞および ttw mouse を用いた発現解析を行った
2. RSPO2, HAO1, CCDC91 が関与する因子である可能性が示唆された
3. HAO1 がより骨化初期、RSPO2, HAO1 は骨化伸展時により関与している可能性が示唆された

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. 中嶋 秀明, 高橋 藍, 渡邊 修司, 本定 和也, 北出 誠. 【脊椎・脊髄疾患のニューロサイエンス 神経所見の診かたから再生医療まで】 脊髄再生医療の最前線 間葉系幹細胞移植による脊髄再生. 整形・災害外科 60 巻 5 号 Page721-726 (2017.04)

2. 学会発表

1. 本定 和也, 中嶋 秀明, 高橋 藍, 山本 悠介, 出淵 雄哉, 松峯 昭彦. CCL21 欠損マウス脊髄損傷モデルにおける運動・疼痛関連評価と損傷部・腰膨大部の炎症性サイトカインによる microglia/macrophage phenotype の変化. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2017.10) 沖縄
2. 山本 悠介, 小久保 安朗, 山岸 淳嗣, 出淵 雄哉, 中嶋 秀明, 松峯 昭彦.

ラット椎間板変性の継時的、および組織学的・免疫組織化学的評価. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2017.10) 沖縄

3. 中嶋 秀明, 小久保 安朗, 平井 貴之, 杉田 大輔, 北出 誠, 松峯 昭彦. ヒト後縦靭帯骨化組織および ttw マウスを用いた疾患関連候補遺伝子の発現解析. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2017.10) 沖縄
4. 山岸 淳嗣, 小久保 安朗, 中嶋 秀明, 杉田 大輔, 山本 悠介, 松峯 昭彦. ヒト頸椎椎間板ヘルニア・頸椎症椎間板におけるマクロファージ浸潤の免疫組織化学的観察. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2017.10)
5. 北出 誠, 中嶋 秀明, 渡邊 修司, 本定 和也, 平井 貴之, 小久保 安朗, 松峯 昭彦. ラット脊髄損傷における microglia の [¹¹C]-PK11195 による PET イメージング. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2017.10) 沖縄
6. 高橋 藍, 中嶋 秀明, 本定 和也, 北出 誠, 山本 悠介, 小久保 安朗. 脂肪由来幹細胞と骨髄由来幹細胞の遺伝子発現解析および脊髄損傷に対する治療効果. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (2017.4) 札幌
7. 中嶋 秀明, 本定 和也, 渡邊 修司, 高橋 藍, 平井 貴之, 小久保 安朗. 脊髄損傷に対する骨髄間質細胞移植の有効性とメカニズム. 第 46 回日本脊椎脊髄病学会 (2017.4) 札幌

H . 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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 森 幹士 滋賀医科大学整形外科 准教授

研究要旨

びまん性特発性骨増殖症（以下 DISH）の特徴的な OALL と大動脈との関係に特に着目して調査を行った。これまでの報告でも、しばしば“flowing candle wax”と喩えられる椎体右前方の OALL の形態には大動脈の拍動が強く関与していると考えられた。この波動ストレスをうまく利用することが可能となれば、脊柱靱帯骨化症の、より安全かつ確実な治療法確立の一助となる。

A．研究目的

びまん性特発性骨増殖症（以下 DISH）はよく知られた疾患であるが、その疫学や発症メカニズムなどの多くは未解明のままである。DISH の特徴のひとつは、しばしば“flowing candle wax”と例えられる椎体右前方の前縦靱帯骨化病変であるが、この特徴的な病変でさえその発生のメカニズムはよく解っていない。

我々は、撮影済み胸部 CT データを使用して、胸椎靱帯骨化症の疫学調査を行ってきた（Mori K *et al.*, Spine 2013, 2014, JOS 2017）。DISH に関する調査結果から、前縦靱帯骨化（以下 OALL）と大動脈の位置関係について再度着目し、その調査結果から DISH に特徴的な OALL 形成のメカニズムや大動脈の波動ストレスの臨床応用の可能性について検討することを本研究の目的とした。

B．研究方法

当院にて呼吸器疾患、またはその疑いのために施行された胸部 CT 検査のうち、15 歳以下の小児、脊椎手術の既往が有るもの、全胸椎の評価が不可能であるものを除く連

続 3013 症例の中で、Resnick の診断基準を満たす DISH 患者 261 症例を対象とした。胸部 CT 撮影データをソフトウェア（AquariusNet Viewer, TeraRecon, Inc., CA）を用いて骨条件に変換し、OALL と大動脈の位置関係、前縦靱帯骨化の形態などについて調査した。OALL と大動脈との位置関係については、確立された基準が無かったために、独自の基準を設けた。大動脈の拍動の影響などを考慮し、OALL と大動脈との距離が 5mm 以下のものを両者が接する群（以下 AD 群）、5mm 以上のものは接しない群（以下 NAD 群）と分類した（図 1）。接する群においては、大動脈に面する OALL の形態について凹面、平面、凸面の 3 つに分類して評価した（図 2）。前 2 者は骨化が大動脈を避けていると判断し、最後者は避けていないと判断した。更に、OALL と隣接する部位での大動脈の石灰化の有無も調査した。これらの調査は、OALL による骨性架橋が連続する 4 椎体以上確認される部位にて行った。年齢や性別、body mass index（以下 BMI）についても調査した。

（倫理面への配慮も記入）

調査にあたっては、個人を背番号化するなど、個人を特定できないように配慮している。本研究は、当施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C . 研究結果

対象症例 261 例の内訳は、男性 230 例、女性 31 例、平均年齢 73 歳であった。AD 群は 123 例(47%)に、NAD 群は 138 例(53%)に認められた。この 2 群間の比較では、AD 群の平均年齢が NAD 群のそれと比較して有意に高齢であった(74 歳 vs. 72 歳、 $p=0.029$)。性別や BMI については、2 群間での有意な差を認めなかった。

AD 群において、OALL は大動脈の反対側に存在し、OALL が大動脈に隣接する部位の形態は、1 例を除き大動脈を避けるような凹面もしくは平面であった。更に、OALL に面する大動脈壁の石灰化を認める症例は無かった。

D . 考察、

本研究では、DISH の特徴的な OALL と大動脈との関係性に特に着目して調査を行った。これまでの報告でも、しばしば“ flowing candle wax ” と喩えられる椎体右前方の OALL には、大動脈の位置や拍動の影響が示唆されてきたが、OALL と大動脈とが隣接する部位での OALL の形態や石灰化について CT による詳細な検討を行った報告は我々の渉猟しえる範囲ではなかった。

頸椎においては、OALL は食道や大動脈壁よりも硬い気管を圧排して成長し、呼吸障害や嚥下障害などを来すことが知られている。食道の蠕動運動や硬い気管では OALL の形態変化を引き起こすことは出来ないと考え

えられる。後縦靭帯骨化症(以下 OPLL) や黄色靭帯骨化症(以下 OLF) は、脊髄圧迫を来す前に硬膜管の拍動にさらされることとなるが、成長を続け脊髄圧迫をもたらす。種々の研究結果からは、メカニカルストレスは脊柱靭帯細胞の骨化傾向を強めることが明らかになっている。しかし、波動ストレスの影響を調査した研究はない。本研究の結果から、DISH の OALL は、大動脈を避けるような形態をとっており、大動脈の拍動が OALL の形態変化を引き起こした可能性がある。

以上から、メカニカルストレスが脊柱靭帯細胞骨化に与える影響は、ストレスの種類や強度により変化することが考えられる。

OALL の縮小とはいかずとも、形態変化を誘導できる波動ストレスの条件や刺激方法などの条件設定を整えることが可能になれば、脊髄損傷を起こす危険性の極めて少ない治療法開発につながる可能性があると考えられる。

E . 結論

DISH に特徴的な OALL の形態には、大動脈の存在のみならず、その拍動が重要な働きをしている可能性がある。

OALL の形態変化を人為的に引き起こせる波動ストレスの条件を整えることができれば、より安全、確実な脊柱靭帯骨化症の治療法確立の一助となる可能性がある。

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

・ Kimura A, Takeshita K, Inoue H,

- Seichi A, Kawasaki Y, Yoshii T, Inose H, Furuya T, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Tsushima M, Imagama S, Koda M, Yamazaki M, Mori K, Nishimura H, Endo K, Yamada K, Sato K, Okawa A. The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale predicts the risk of recurrent falls in postoperative patients with cervical myelopathy. *J Orthop Sci.* 2017 Jan;22(1):38-42.
- ・ Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T, Koda M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y, Imagama S, Yamazaki M, Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A. Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017 Apr 1;42(7):E398-E403.
- 2.学会発表
- ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、彌山峰史、今井晋二．大動脈の拍動はびまん性特発性骨増殖症における前縦靭帯骨化形成を抑制する．第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 札幌市 2017 4 13-15．
 - ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、彌山峰史、今井晋二．低線量 CT による脊柱靭帯骨化症検診は可能か？ 第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 札幌市 2017 4 13-15．
 - ・ 森 幹士、吉井俊貴、平井高志、岩波明生、竹内一裕、中村雅也、松本守雄、大川淳、川口善治 厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 頸椎後縦靭帯骨化症患者での棘上・棘間靭帯骨化の評価 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設 CT 研究- 第90回日本整形外科学会学術総会 仙台市 2017 5 18-21.
 - ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、彌山峰史、今井晋二．大動脈の拍動はびまん性特発性骨増殖症における前縦靭帯骨化形成を抑制する．第90回日本整形外科学会学術総会 仙台市 2017 5 18-21.
 - ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、彌山峰史、今井晋二．大動脈の拍動はびまん性特発性骨増殖症における前縦靭帯骨化形成を抑制する．第129回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 富山市 2017 10 6-7.
 - ・ 森 幹士、吉井俊貴、平井高志、竹内一裕、中村雅也、松本守雄、大川淳、川口善治．厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班 頸椎後縦靭帯骨化症患者における棘上・棘間靭帯骨化の頻度と分布 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設 CT 研究- 第32回日本整形外科学会基礎学術総会 那覇市 2017 10 26-27.
- H．知的財産権の出願・登録状況
- 1.特許取得
該当するものなし。
 - 2.実用新案登録
該当するものなし。
 - 3.その他
該当するものなし。

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

びまん性特発性骨増殖症と脊椎矢状面アライメントの関連に関する研究
 研究分担者 山田 宏 和歌山県立医科大学大学整形外科 教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)は骨増殖性疾患であり前縦靭帯の骨化が連続する事を特徴とする。前縦靭帯の骨化が連続する事より脊椎が強直し脊椎アライメントに影響を与えることが考えられるがその事を示した疫学研究はほとんど存在しない。今回われわれは一般住民を対象としたコホートを用いて DISH と脊椎矢状面アライメントとの関連を明らかにした。

A . 研究目的

びまん性特発性骨増殖症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)と脊椎矢状面アライメントの関連を明らかにする事である。

B . 研究方法

2012-13 年度に和歌山県の山村・漁村地域で実施した Research on Osteoarthritis Against Disability(ROAD)Study に参加した一般住民 1464 人(男性 467 人女性 997 人平均年齢 65.7 歳)にレントゲン全脊柱側面像を撮影しレントゲン解析を行った。DISH の有無は Resnick の診断基準を用いて判定を行った。脊椎矢状面アライメント不良(以下 PSI)は C7 sagittal vertical axis が 50mm 以上、thoracic hyperkyphosis(以下 THK)は胸椎後弯角(Th5-12)が 40° 以上、loss of lumbar lordosis(以下 LLL)は腰椎前腕角が 10° 以下と定義した。

(倫理面での配慮)

データベースの構築は、平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。調査票、診療記録からの情報収集については、文書で同意をとって

から行っているが、その際に研究参加後も患者の意思で自由に中止して良い事を伝え、同意取得には強制にならないよう配慮している。個人情報コードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることは決してない。

C . 研究結果

PSI 及び THK を有する症例は DISH 群(21.7%;51.74%)が非 DISH 群(13.0%, $p=0.001$;36.0%, $p<0.001$)に対し有意に多かった。LLL は DISH 群(5.7%)及び非 DISH 群(3.1%, $p=0.075$)に有意な差は認めなかった。DISH の有無を目的変数、PSI 及び THK を説明変数として、性、年齢、BMI で補正しロジスティック回帰分析にて解析を行ったところ、THK は DISH と有意な関連を認めた(オッズ比(OR) 1.64,95%信頼区間(CI)1.2-2.3, $p=0.002$)。

D . 考察

DISH は脊椎不撓性をもたらす疾患で有り、脊椎アライメントと何らかの関連があることが予想されるがその報告は少ない。今回、我々は胸椎後弯が DISH の有無に関連があ

ることが明らかにした。胸椎後弯に伴うメカニカルストレスが DISH 発生に関連すると考えられる。

E . 結論

THK は DISH 有病の有意な関連因子である。

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

学会発表

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

なし

3.その他

なし

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

研究要旨 我々は、頸椎後縦靱帯骨化症に対して新規に 3DCT を用いた骨化巣の 3 次元画像解析法を確立し、骨化巣増加の危険因子の解析や、頸椎後縦靱帯骨化症に対する固定術が骨化巣進展を抑制することを報告してきた。さらに 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、現在症例の蓄積を行っている。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することを目的としている。

A . 研究目的

当科で治療中の頸椎後縦靱帯骨化症の患者を対象として非手術例や手術例の術前術後の頸椎 CT 撮影を行う。1 年以上の間隔で複数回の撮影を行い、骨化巣の形態の経時的变化を 3 次元画像で解析し、体積から骨化巣の増加率や年毎の体積増加率を算出する。

頸椎後縦靱帯骨化症(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、さらに骨化巣増加率との相関関係を検討する。

B . 研究方法

H29 年度に主に以下の 2 点を研究した。

非手術例・手術例の骨化巣進展・体積増加危険因子の特定。骨化巣体積

を経年的に計測し、年毎増加率の検討。また、患者パラメーター(年齢・性別・BMI・OPLL 分類・OPLL 家族歴・糖尿病既往・頸椎アライメント(C2-7 角)・頸椎可動域(C2-7 ROM)・骨化巣占拠率など)を解析し、骨化巣増大の危険因子を明らかにする。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する。

すべての研究は、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

OPLL 非手術例 36 例の年毎の骨化巣増

加率に対する関連因子の検討では、単変量解析にて年齢 ($r=-0.44, P<0.01$)、BMI ($r=0.30, p<0.05$)とされたが、多変量解析では年齢のみが抽出された ($R=0.44, p<0.05$)。OPLL 手術例 30 例の年毎の骨化巣増加率に対する関連因子の検討では、単変量解析にて BMI ($r=0.52, p<0.01$)、

最終 C2-7ROM ($r=0.43, P<0.05$)、年齢 ($r=-0.41, P<0.05$)とされたが、多変量解析では BMI と最終 ROM のみが抽出された ($R=0.60, p<0.01$)。【本研究結果は International Orthopedics に報告した。】

第一期 50 例の検査が終了し、現在結果を解析中である。また、第二期 50 例の症例蓄積を行っている。

D . 考察、

これまで骨化巣進展について、本邦を中心に複数の報告があるが、梶尾ら(厚生省特定疾患研究報告書 1988)では骨化巣進展と年齢間に相関なしとされるが、Kawaguchi らは (JBJS 2001)椎弓形成術後 10 年以上経過観察した例で骨化進展例は有意に若年であったと、年齢との関連を報告している。本研究の非手術例の骨化巣進展の危険因子は、単変量解析では年齢(若年)、BMI とされ、多変量解析では年齢のみ抽出された。以上より OPLL 自然経過例の骨化巣進展因子は年齢の可能性があるといえた。骨化巣進展と年齢の関係についてはいまだ統一見解が得られていないが、これまでの報告は X 線や CT といった 2 次元画像での解析であり、本研究の 3 次元での解析は新しい手法での解析といえる。

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、骨形成マーカーや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も解析を行う予定である。抗 sclerostin 抗体、抗 DKK-1 抗体は、骨粗鬆症に対する強力な治療薬として本邦でも臨床応用される予定で、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と考えている。

E . 結論

OPLL 増加危険因子は壮年～中年・肥満・頸椎可動性と考えられた。骨代謝動態との関連についても継続的に研究を行う。

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. in press, 2017.

・勝見敬一. 脊柱靭帯骨化症の最新の知見 ~腰部脊柱管狭窄症・骨粗鬆症・メタボとの関連性~。新潟県脊柱縦靭帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信 60:13-15, 2017.

・勝見敬一. CTを用いた3次元画像解析による骨化巣進展の評価。Loco Cure 3:216-221, 2017.

・勝見敬一. 頰椎後方固定術は後縦靱帯骨化症の進展を抑制する-三次元画像解析を用いた椎弓形成術と後方固定術との比較-。整形外科「最新原著レビュー」69:288-291, 2018.

2. 学会発表

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 庄司寛和, 溝内龍樹, 遠藤直人, 和泉智博, 伊藤拓緯. 3次元画像解析による頰椎後縦靱帯骨化症の骨化巣進展と増加危険因子の検討. 2017年4月 第46回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 傳田博司, 高橋一雄. 頰椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術 - 手術成績関連因子の検討 -. 2017年4月 第46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, 庄司寛和, 溝内龍樹, 牧野達夫, 和泉智博, 伊藤拓緯, 遠藤直人. 頰椎後縦靱帯骨化症における骨化巣進展と増加危険因子の検討. 2017年5月 第90回日本整形外科学会で発表。

・Keiichi Katsumi. 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. 2017年7月 26th Congress of the international Society of Biomechanics 2017 (Australia Brisbane) 【Award 受賞記念講演】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, 澤上公彦, 傳田博司, 牧野達夫, 高橋一雄, 遠藤直人. Novel concept of posterior decompression and fusion for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. 2017年9月 第24回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博, 伊藤拓緯, 傳田博司. 頰椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の手術成績の検討. 2017年10月 第26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. 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. 2017年10月 Materialise Japan Medical Congress 2017 【Award 受賞記念講演】で発表。

・勝見敬一, 牧野達夫, 平野徹, 渡辺慶, 大橋正幸, 遠藤直人, 山崎昭義, 和泉智博,

伊藤拓緯，傳田博司．頸椎後縦靱帯骨化症
に対する新しい後方除圧固定術． 2017 年
10 月 第 6 回日本海合同脊椎懇話会で発表。

・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．
K-line(-)型 頸椎後縦靱帯骨化症に対する
新しい後方除圧固定術． 2017 年 11 月 H29
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

なし

3. その他

なし

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 小宮 節郎 鹿児島大学 整形外科 教授

研究協力者 河村 一郎、精松 昌彦、富永 博之、山元 拓哉

研究要旨 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術後の治療成績

A. 研究目的

Instrumentation 併用後方除圧術の
 術後成績の検討

B. 研究方法

当院で胸椎後縦靱帯骨化症に対して
 instrumentation 併用胸椎除圧固定術を行
 った症例を検討。

- ①年齢
- ②術前 JOA score
- ③知覚障害出現から手術までの期間
- ④歩行障害出現から手術までの期間
- ⑤後弯角の改善率
- ⑥局所骨化角
- ⑦骨化型 (嘴型、平坦型)
- ⑧骨化占拠率
- ⑨最大骨化巣の高位
- ⑩髄内輝度変化 (MRI T2WI)

C. 研究結果

2016 年度報告に 2017 年手術施行分 (5 例
 施行) 症例を追加し、現在解析中である。

D. 考察、

胸椎 OPLL は術後症状悪化することもあり
 治療に難渋する疾患である。後方除圧固定
 術により著明な改善がない場合前方固定を
 行う施設、あるいは悪化した場合前方固定
 を追加する施設があるが、当施設では術後
 悪化例もしくは症状が全く改善しない症例
 は前方固定を追加する方針で行っている。

E. 結論

胸椎除圧固定術において後弯矯正 (Dekyphosis) の重要性が改めて示唆された。

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 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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

脊柱靭帯骨化症の骨化様式に関する組織学的検討

研究分担者 高畑 雅彦 北海道大学 准教授

研究要旨 脊柱靭帯骨化症の発症メカニズムには未だ不明な点が多いが、組織学的に靭帯内部に異所性に軟骨と骨組織の形成が見られることからから内軟骨性骨化様式をとると考えられている。今回行ったヒト頸椎後縦靭帯骨化巣組織及び胸椎黄色靭帯骨化巣組織標本の組織学的検討では、靭帯組織内にみられる軟骨様細胞は集簇せず線維芽細胞と同様に散在して分布すること、小型で軟骨基質を分泌するが X 型コラーゲンも陽性であること、骨組織は軟骨組織近傍に豊富に誘導された血管周囲に形成されることから、成長板における内軟骨性骨化とは異なる機序で軟骨様細胞が血管新生を介して異所性骨形成を誘導すると考えられた。

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症の発症原因は未だ明らかになっていないが、組織学的に靭帯内部に異所性に軟骨と骨組織の形成が見られることからから内軟骨性骨化様式をとると考えられている。今回、我々は靭帯に生じる異所性骨化のメカニズムの詳細を調査するために、ヒト脊柱靭帯骨化病変の組織学的検討を行った。

B. 研究方法

脊髄障害に対して外科的治療を行なった頸椎後縦靭帯骨化症 10 名、胸椎黄色靭帯骨化症 11 名から術中に摘出した骨化巣組織サンプルを組織学的検討に用いた。

摘出した検体は組織標本作成前にマイクロコンピュータ断層撮影(micro-CT)撮像を行い骨化病変の形態的特徴を観察した。

検体は 4%パラフォルムアルデヒドで固定後、モールス液を用いて脱灰し、パラフィン包埋薄切切片を作成した。ヘマトキシリン・エオジン染色、サフラニン O 染色、エラスチカワンギーソン(EVG)染色、II 型、X

型コラーゲン染色を行い、光学顕微鏡で観察した。さらに 2 標本については非脱灰樹脂包埋切片を作成し、Villanueva 染色薄切標本を観察した。

本研究は、北海道大学病院倫理委員会承認のもとに行われた前向き研究(検体による探索研究)である。収集した患者個人情報に関しては、漏洩のないよう厳密に管理して研究に用いた。

C. 研究結果

臨床 CT では靭帯骨化巣は皮質骨様に見えるが、micro-CT で観察すると緻密骨ではなく密な海綿骨構造をとり、表面には無数の孔があるのが観察された。

組織学的には、靭帯組織内部に石灰化前線で囲まれた島状の異所性骨化組織を認められた。石灰化前線の内部には多数の血管が見られ、骨組織は血管周囲に層板骨として形成されていた。石灰化前線で囲まれた骨化巣の周囲には酸性ムコ多糖(サフラニン O 染色)や II 型コラーゲンなどの軟骨基質を含む組織が見られた。この軟骨基質や軟骨

様細胞が見られる領域は靭帯線維組織と重複して存在しており，軟骨組織だけが靭帯組織内に孤立して存在するという事はなかった．靭帯線維の間隙には紡錘状の線維芽細胞とは明らかに異なる小型円形の軟骨様細胞が散在性に見られ，その細胞周囲に

型コラーゲンや酸性ムコ多糖などの軟骨基質が見られた．成長板軟骨のようにコラム状配列を取る軟骨様細胞は，見られなかった．軟骨様細胞は小型で小さな胞体しかもたなかったが，X型コラーゲン陽性であった．

次に弾性線維に注目して EVG 染色標本を観察した．黄色靭帯標本では，靭帯及び軟骨様組織領域に EVG 染色で黒色に染まる弾性線維を豊富に認めたが，後縦靭帯標本では弾性線維はほとんど観察されなかった．

D．考察．

靭帯組織は一定方向を向いたコラーゲン線維や弾性線維が密に配列する細胞外基質に富んだ強靱な組織で，本来血管に乏しい．しかし，靭帯内部に形成される骨化巣には周辺から豊富な血管が侵入し，その血管を取り巻く様に形成された骨組織（オステオン）が融合して大きな骨化巣が形成されていた．すなわち，血管侵入が骨化のキーとなる機序であることは間違いない．

この血管侵入プロセスを仲介すると考えられるのが軟骨様細胞であり，いわゆる内軟骨性骨化が靭帯骨化の機序と考えられている．しかし，骨化巣周囲の靭帯組織内部に観察される軟骨様細胞は，線維間隙に散在するが，集簇してみられる部分はなかった．すなわち，成長帯の様に静止，増殖，肥大細胞層がコラム状に配列しているよう

な像は観察されなかった．また，軟骨基質染色像も軟骨様細胞周囲のみ見られ，靭帯線維に絡みつ়様に存在するのみであった．すなわち成長帯軟骨や長管骨の骨折治癒過程において見られる内軟骨性骨化とは異なる様式で骨化を誘導すると考えられた．

しかし，血管新生を誘導するのはやはり軟骨様細胞である可能性が高いと考えられる．軟骨様細胞は形態的には小型で小さな胞体しか持たないが，X型コラーゲン陽性であり肥大化軟骨細胞が分泌する様な血管新生因子を分泌することで血管侵入を誘導していると考えられた．

靭帯内に異所性に形成される軟骨様細胞の起源は明らかでないが，成長帯の様な増殖分化機構が組織学的にみられないこと，さらに軟骨様細胞の分布は本来あるべき線維芽細胞のそれに類似することから，靭帯線維芽細胞が分化転換することにより形成されるのかもしれない．

本研究では異所性骨化に靭帯弾性線維の断裂が関係しているか否かについても検討した．これは動脈硬化における血管の異所性石灰化や骨化に弾性線維の断裂や分解産物が関与しているという報告があるためである．しかし，黄色靭帯には豊富な弾性線維を認めたが，後縦靭帯には弾性線維はほとんど見られないことがわかった．これは部位や靭帯の種類によって役割が異なるためと推測される．すなわち，黄色靭帯は大きく伸縮するのに対し後縦靭帯はあまり伸縮しないため弾性線維が少ないと考えられた．そのため，少なくとも後縦靭帯骨化症においては弾性線維の断裂が異所性骨化に関係している可能性は低いと考えられた．

E . 結論

脊柱靭帯骨化巣は本来血管に乏しいはずの靭帯組織内に血管侵入が生じることにより形成される。血管侵入には靭帯線維内に形成される軟骨様細胞が関与すると考えられるが、成長帯とは異なり軟骨様細胞は集簇して存在するわけではなく、靭帯線維芽細胞と同様に靭帯線維間隙に散在して存在した。異所性に形成される軟骨様細胞はその分布様式から靭帯線維芽細胞が分化転換したものである可能性が示唆された。

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

なし

2. 学会発表

第 134 回北海道整形災害外科学会 . 2018 年
2 月 3 日 . 札幌市 .

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

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

頚椎前方除圧固定術と椎弓形成術の再手術率

- 生存分析を用いた最長 26 年間の検討 -

研究分担者 小澤 浩司 東北医科薬科大学整形外科 教授

研究協力者 橋本 功, 相澤 俊峰, 菅野 晴夫 東北大学整形外科

研究要旨

東北大学脊椎外科懇話会の脊椎手術データベースを用い、頚椎前方除圧固定術 1465 例と椎弓形成術 4416 例の再手術率を最長 26 年にわたり調査した。本研究は過去の報告に類を見ない大規模かつ長期間に渡る調査である。再手術率は、それぞれ 7.4%, 1.0% であった。再手術に至った原因として、前方除圧固定術では隣接椎間狭窄が、椎弓形成術では神経根症が最も多かった。

A . 研究目的

頚部脊髄症（以下頚髄症）は頚椎脊柱管の発育性狭窄の頻度が高い日本人や他のアジア人に多く見られる疾患である。その原因としては、発育性狭窄の他に、頚椎後縦靭帯骨化症、椎体の後方すべりなどに伴う動的狭窄、椎間板ヘルニアなどがあげられる。

東北大学整形外科とその関連病院では、頚髄症など頚椎部の神経圧迫性病変に対し、自家腸骨を用いた前方除圧固定術（国分法：以下 ADF：図 1）とハイドロキシアパタイト（HA）スペーサーを用いた棘突起縦割式椎弓形成術（以下椎弓形成術：図 2）を行ってきた。頚椎前方除圧固定術は、主に脊髄前方の 1-2 椎間の圧迫因子が存在する椎間板ヘルニアなどによる脊髄症に対して行われてきた。一方、椎弓形成術に代表される後方除圧術は、連続型の後縦靭帯骨化症など、頚椎の他椎間に渡って脊髄圧迫がある症例を中心に用いられてきた（図 2）。これらの術式に関しては既に良好な術後成

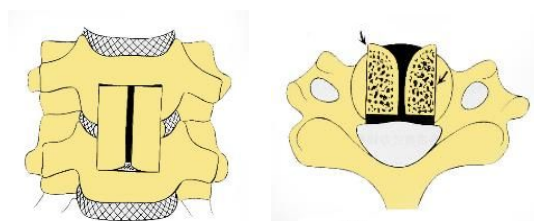


図 1 ADF（国分法）の模式図

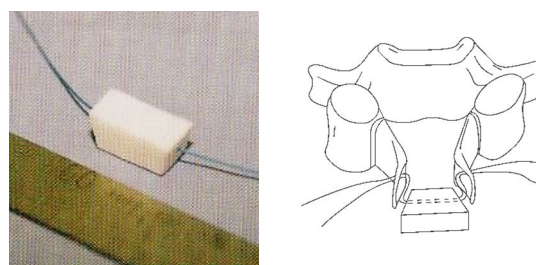


図 2 椎弓形成術に使用する HA スペーサー（左）と模式図（右）

績が多数報告されている。一方それら手術の再手術率については過去にその報告が散見されるが、同一術式を長期的かつ大きな母集団について調査したものはない。

東北大学脊椎外科懇話会では、1988 年以降、東北大学整形外科の関連病院において

行われた脊椎外科手術を全例登録している。1988年から2013年に至るまで、その手術登録数は60000件を超えている。本研究は、その東北大学脊椎外科懇話会の手術登録システムのデータベースを用いてADFと椎弓形成術後の最長26年間の再手術率を分析し、また再手術に至った要因を明らかにすることを目的とした。本研究は同一術式を長期的かつ大規模に調査している点において、過去に類を見ない。

B．研究方法

東北大学脊椎外科懇話会の手術登録システムには、1988年から2013年の間に宮城県内で頸部脊髄症に対して行われた頸椎手術が8033症例登録されている。そのうち初回手術としてADFが1414例に、椎弓形成術が4416例に行われていた。それらのうち、同手術登録システム内で同一人物が後日頸椎の再手術を受けて登録されたものを再手術例とした。まずADFと椎弓形成術を受けた患者の平均年齢と年齢分布を解析した。またADFと椎弓形成術の初回手術後、再手術に至った患者数、再手術率、再手術までの期間を算出した。さらADFと椎弓形成術の再手術率をそれぞれKaplan-Meier法を用いて分析した。術後血腫や手術部位感染に対する再手術は除外した。また各術式において、再手術症例の手術記録を収集し、再手術に至った原因を調査した。本研究は、東北大学医学系研究科の倫理委員会で承認を得ている（受付番号: 2015-1-273）

C．研究結果

ADFを行った1465例（男性1023例、女性442例）および椎弓形成術を行った4416例

（男性3039例、女性1377例）中の初回手術時の平均年齢は、それぞれ52歳、62歳であった（表1）。各手術の年齢分布を図2に示す。ADFは50歳代に最も多く、40歳代、60歳代がそれに次いだ。一方椎弓形成術は60歳代に最も多く、70歳代、50歳代がそれに次いだ。

	ADF	椎弓形成術
総数 (M:F)	1465 (1023:442)	4416 (3039:1377)
平均年齢	52 (12-86)	62 (15-94)

表1 ADFと椎弓形成術の手術数・男女比・初回手術時平均年齢

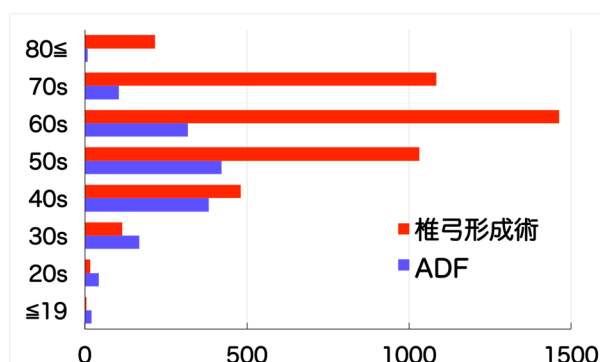


図3 ADFと椎弓形成術の患者年齢分布

ADFを行った1465例中108例（男性75例、女性33例）椎弓形成術を行った4416例中43例（男性31例、女性12例）に再手術が行われた。全期間を通してのADFと椎弓形成術の再手術率はそれぞれ7.4%、1.0%で、再手術に至った期間はそれぞれ0～21.6年、0～23.2年であった（表2）。

ADFの再手術率は、術後1年で1.0%、5年で2.2%、10年で4.5%、15年で6.6%、20年で7.4%、21.6年以上で7.6%であった。椎弓形成術の再手術率は、術後1年で0.2%、

	ADF	椎弓形成術
手術総数 (M:F)	1465 (1023:442)	4416 (3039:1377)
再手術数 (M:F)	108 (75:33)	43 (31:12)
再手術率	7.4%	1.0%
再手術までの期間	0 - 21.6y	0 - 23.2y

表 2 ADF と椎弓形成術の再手術数と再手術率

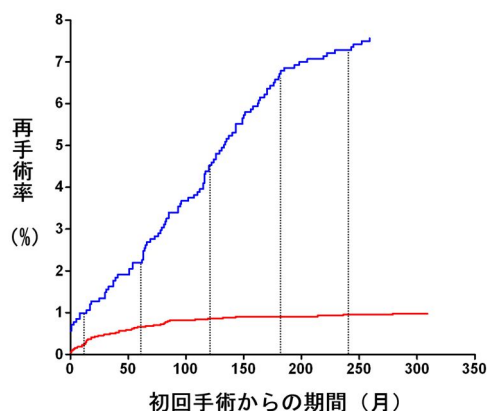


図 4 頸椎前方除圧固定術(ADF)と椎弓形成術の再手術率 (Kaplan-Meier 法による分析)

5 年で 0.7%、10 年で 0.9%、15 年で 0.9%、20 年で 1.0%、23.3 年以上で 1.0%であった (図 4)。

ADF の再手術に至った原因は、隣接椎間狭窄が 54 例、二次性の神経根症が 8 例、移植骨の脱転が 6 例、頸髄損傷が 2 例、不明が 38 例であった。同様に、椎弓形成術では二次性の神経根症が 10 例、隣接椎間狭窄が 8 例、HA スペースの沈み込みが 6 例、頸椎不安定性が 4 例、後縦靭帯骨化症が 3 例、椎間板ヘルニアが 3 例、骨折・頸髄損傷が 2 例、その他・不明が 4 例であった。

ADF

隣接椎間狭窄	54
神経根症	8
移植骨脱転	6
頸髄損傷	2
不明	38

椎弓形成術

神経根症 (C5麻痺含む)	10
隣接椎間狭窄	8
スペーサー沈み込み	6
頸椎不安定性	4
OPLL	3
椎間板ヘルニア	3
骨折・頸髄損傷	2
不明	2

表 3 ADF と椎弓形成術で再手術に至った原因

D . 考察

東北大学脊椎外科懇話会の手術登録が始まった 1988 年以來、頸髄症に対する手術患者は増加の一途を辿っている。その原因として、日本国民の高齡化と、それに伴う脊椎変性を持つ患者の増加が、その原因として考えられる。また頸椎前方除圧固定術の件数は減少し続ける一方、頸椎椎弓形成術の件数は年々増加している。理由として、頸椎前方除圧固定術は、その合併症に気道浮腫など時に生命に危険が及ぶ重篤なものが存在するため、その危険性がない椎弓形成術が好まれるようになったこと挙げられる。

本研究において、頸椎前方除圧固定術 (ADF) 椎弓形成術の最長 26 年間における再手術率は、それぞれ 7.4%、1.0%であった。一方過去の頸髄症に対する手術の再手術率報告 (Lee 2014) では、初回術後 10 年で

前方固定術が約 17%、椎弓形成術が約 5%とされ、本研究は数値の違いはあるものの同様の傾向を示した。ただ過去の頸椎前方除圧固定術および椎弓形成術を含めた後方手術における再手術率の調査報告は、その調査期間が短く、症例数が少ないものが多い。本研究は同一術式に関する大規模かつ長期間に渡る過去の報告に類を見ない調査であり、その点がその最大の特徴である。

本研究の結果だけを見れば、ADF の再手術率は椎弓形成術のそれより高かった。一方で、ADF は手術時年齢が椎弓形成術よりも平均で 10 年若く、また手術適応も異なる。椎弓形成術を行う患者は年々高齢化しており、本結果ではその最も頻度が高い年齢層が 60 歳代であったが、近年だけに限ればそれは 70 歳代となっている。頸髄症は男性に多いことも有り、平均寿命が女性より男性が 7 年短い本邦においては、初回手術後再手術を要する状況になる前に死亡している症例、または神経症状が増悪しても既に手術に耐えない全身状態であるがゆえに再手術になっていない症例が多数含まれているものと考えられる。このため、本結果のみを以て ADF に対する椎弓形成術の優位性が示されるわけではなく、また ADF の価値が毀損されるものでもない。

再手術を要した時期について、ADF では再手術例が約 20 年間に一定の割合で発生していたのに対し、椎弓形成術では再手術例の発生は初回術後 10 年程度でプラトーに達していた。これも椎弓形成術を受けた患者は年齢層が ADF より平均で 10 年高いため、初回術後 10 年以上経過した患者は本来再手術の要件を満たす神経学的障害があっても、手術が回避されている可能性がある

るものと考えられる。

また本研究において、再手術を要する原因として ADF では隣接椎間障害が圧倒的に多い一方、椎弓形成術では続発性の神経根障害、隣接椎間障害が多いことが改めて明らかとなった。

本研究には大規模データベース研究特有の限界がある。長期間にわたる多施設参加型のデータベースを基本としているため、データの正確性の担保や散逸が問題となる。また本手術登録を開始した 1988 年当時は、宮城県内で脊椎外科手術を行っている医療機関はほぼ東北大学整形外科の関連病院に限られていたうえ、患者の異動も多くがその圏内に収まっていたため、殆どの再手術例が同関連病院の範囲内で行われていたと類推される。一方近年は同関連病院以外でも脊椎外科手術を行う医療機関が増加したこと、同関連病院の範囲が縮小したこと、情報化社会の到来により再手術を要する患者が首都圏やそれ以外の地域に流出している可能性があることから、再手術症例の拾い上げが以前ほど厳密でなくなっている可能性が高い。

E . 結論

頸椎前方除圧固定術 (ADF)、椎弓形成術の最長 26 年間ににおける再手術率は、それぞれ 7.4%、1.0% であった。ADF では再手術例が 20 年間を通してコンスタントに発生していたのに対し、椎弓形成術では再手術例の発生は初回術後 10 年程度で頭打ちとなっていた。再手術に至った原因として、ADF では隣接椎間狭窄が、椎弓形成術では神経根症が最も多かった。

F．健康危険情報
該当なし

G．研究発表

1.論文発表

投稿中

2.学会発表

1. 頰椎前方除圧固定術と椎弓形成術
の再手術率：生存分析を用いた最長
25 年間の検討．橋本功ほか 第 45
回日本脊椎脊髄病学会 H28.4.16
千葉
2. The reoperation rates after anterior
fusion and laminoplasty of the cervical
spine: a 26-year period survival
function analysis. Hashimoto K et al.
18th EFORT Meeting Vienna, Austria,
2017.5.31

H．知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

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

脊柱靭帯骨化症の患者に適した腹部体幹筋トレーニング器具

研究分担者 村上 英樹 金沢大学整形外科 准教授

研究協力者 出村 諭, 加藤 仁志

研究要旨 我々は慢性腰痛や口コモを有する患者を対象とした腹部体幹筋の筋力測定とトレーニングを両立した運動器具を開発した。この器具を用いた運動は脊柱不撓性や筋力低下を有する脊柱靭帯骨化症の症例にも適していると考えている。本研究において、この器具を用いた腹部体幹筋強化を中心とした運動療法は、高齢の慢性腰痛患者において腰痛だけでなく腹部体幹筋力や口コモに関連する体幹運動機能も改善させた。この運動療法は、脊柱靭帯骨化症患者に対する運動療法としても期待できる。

A . 研究目的

筋力訓練は運動機能の改善に最も有効な治療であるが、脊柱靭帯骨化症の症例は、筋力低下や痛み、脊柱不撓性などによって、実施・継続できる筋力訓練は限られている。

我々は慢性腰痛や口コモを有する患者を対象とした腹部体幹筋の筋力測定とトレーニングを両立した運動器具を開発したが、この器具を用いた運動は脊柱靭帯骨化症の症例にも適していると考えている。今回は、慢性腰痛を有する高齢者を対象に実施したこの運動器具を用いた運動療法の臨床試験の結果を報告する。

B . 研究方法

この運動器具は、血圧計に類似したカフを腹部に装着し空気を入れて膨張させ、腹部に圧迫力がかかる状態で筋力を発揮しトレーニングや筋力測定を行うものである。

本研究は金沢大学附属病院の臨床試験として被験者の同意を得て実施された。この器具を用いた腹部体幹筋トレーニングは1

日につき 10 分間 2 セット実施し、体幹・下肢ストレッチも併せて実施した。慢性腰痛を有する女性患者 7 名 (平均年齢 75.4 歳) を対象とし、この運動療法を PT 指導下に週 3 回、12 週間実施した。治療期間前後にこの器具を用いて腹部体幹筋力を測定し、腰痛 Numerical Rating Scale (NRS)、日本整形外科学会腰痛疾患質問表 (JOABPEQ)、Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ) 2STEP テスト、立ち上がりテスト、口コモ 25、開眼片脚立位時間を評価し、両者を比較した。治療前後の各測定値の比較には、Wilcoxon signed-rank test を用いて、p 値 0.05 未満を有意とした。この運動療法の有害事象も併せて調査した。

C . 研究結果

この運動療法の実施により、腹部体幹筋力は平均 4.4kPa から 7.8kPa に有意に増加し、腰痛 NRS は平均 5.4 から 3.1 に有意な改善した。RDQ、立ち上がりテスト、2STEP テストも介入前後で有意に改善した。JOABPEQ では疼痛関連障害の有効率が最も

高く 83%であった。この運動療法（臨床試験）に伴う血圧異常や腹部症状の出現、腰痛の増悪などの有害事象は生じなかった。

D．考察、

脊柱靭帯骨化症の患者は、体幹・下肢の筋力低下や知覚障害により体幹不安定性や歩行障害を有していることが多い。このADL障害やQOL低下に対しては、体幹筋強化が有効な治療アプローチの1つといえるが、体幹の屈曲・伸展動作を伴う従来の筋力トレーニングやBridge Exerciseに代表される最新の体幹筋トレーニングは痛みの誘発や筋力低下などにより実施できないことが多い。

当科で開発した運動器具を用いた腹部体幹筋トレーニングは座位で体幹を動かすことなく実施できるため、慢性腰痛を有する高齢者や体幹不撓性や筋力低下を有する脊柱靭帯骨化症の患者でも無理なく筋力訓練が可能である。また、この運動器具を用いて腹部体幹筋力を測定でき、筋力の改善をモニタリングできることが運動療法の短期目標となり、治療コンプライアンスの高い有効な治療となりうると考えている。当科で実施した先行研究において、他の身体的因子に影響されることなく、この器具を用いて目的とする腹部体幹筋力の測定が可能であることや、この器具を用いたトレーニングにより腹直筋や腹斜筋だけでなく、腹部内在筋である横隔膜や腹横筋、骨盤底筋群にも高い筋活動が生じていたことが示されている。

本研究において、この器具を用いた腹部体幹筋強化を中心とした運動療法により、慢性腰痛だけでなく腹部体幹筋力やロコモ

に関連する体幹運動機能が改善することが示された。この結果は、腹部体幹筋の強化が腰痛の改善だけでなく体幹バランスや安定性の改善にも寄与したことを示唆している。この運動器具を用いた腹部体幹筋の強化は、慢性腰痛やロコモに対する新たな運動療法として期待できる。体幹・下肢の運動機能低下や痛みを有する脊柱靭帯骨化症の症例にも良い適応があると我々は考えている。

E．結論

我々が開発した運動器具を用いた腹部体幹筋強化を中心とした運動療法は、高齢の慢性腰痛患者において腰痛だけでなく腹部体幹筋力やロコモに関連する体幹運動機能が改善した。

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

論文発表

1. 加藤仁志、他 . 誌上シンポジウム 胸椎 OPLL に対する後側方進入前方除圧術：手術手技の実際と適応 . 臨整形 52: 27-32, 2017
2. 加藤仁志、他 . イラストレイテッド・サージェリー 手術編 -93 胸椎 OPLL に対する後側方アプローチによる脊髄全周除圧術 . 脊椎脊髄 30: 523-529, 2017
3. 加藤仁志、他 . 体幹筋力の測定とトレーニングを両立させた運動器具の開発 . 運動器リハビリテーション 28: 40-47, 2017

学会発表（国内）

1. 加藤仁志、他．当科で開発した運動器具を用いた腹部体幹筋トレーニングの効果 PET を用いた検証．第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2017. 4. 13-15. 札幌
2. 加藤仁志、他．高齢者における腹部体幹筋力の低下は慢性腰痛や転倒しやすさと相関する．第90回日本整形外科学会学術集会 2017. 5. 18-21. 仙台
3. 加藤仁志、他．中高齢者の脊椎疾患と腹部体幹筋力の関連性．第29回日本運動器科学会 2017. 7. 1. 東京
4. 加藤仁志、他．中高齢者の脊椎疾患と腹部体幹筋力の関連性．第25回日本腰痛学会 2017. 11. 3-4. 東京
5. 奥規博、加藤仁志、他．腹部体幹筋力の低下は腰痛やロコモティブシンドロームの発現に関連する．第25回日本腰痛学会 2017. 11. 3-4. 東京
6. 加藤仁志、他．脊柱靭帯骨化症の患者に適した腹部体幹筋トレーニング器具．脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 平成29年度第2回合同班会議 2017. 11. 25. 東京

学会発表（海外）

1. Kato S, et al. A novel surgical procedure for ossification of the posterior longitudinal ligament in the thoracic spine. American Academy of Orthopaedic Surgeons 2017 Annual Meeting 2017. 3. 14-18. San Diego, USA

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

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 種市 洋 獨協医科大学整形外科 教授

研究要旨 当科における非骨傷性頸髄損傷患者と OPLL の関係について調査した。非骨傷性頸髄損傷患者の約半数が OPLL 合併例であり、受傷機転は比較的軽微な外力である転倒が多かった。麻痺が重症である症例の約半数が OPLL 合併例であり、麻痺は C4,5 高位に多く再狭窄高位は C3-5 であった。MRI での髄内信号変化は C3/4 が最多であり、麻痺の高位と画像所見の関連が示唆された。

A . 研究目的

頸椎 OPLL の発生頻度は年間約 3%とされている。当科では年間約 20 名の頸髄損傷患者を受け入れている。その内の非骨傷性頸髄損傷患者がどの程度 OPLL を合併しているかを調査する目的で本研究を行った。

B . 研究方法

2010 年 2 月～2016 年 6 月に搬送された非骨傷性頸髄損傷患者 55 例を対象とした。調査項目は OPLL の有無、受傷機転、麻痺の程度とその高位、骨化巣高位、再狭窄高位、MRI での信号変化とした。

(倫理面への配慮も記入)

C . 研究結果

全 55 例中 OPLL 合併例は 29 例(53%)で非合併例は 26 例(47%)であった。受傷機転は転倒 17 例、転落 7 例、交通外傷 5 例と比較的軽微な外傷が多かった。麻痺の程度は重症例である改良 Frankel 分類 C 以上で見ると 44 例中 23 例(52%)が OPLL 合併例であり、OPLL 合併例では C4,5 高位での麻痺が 29 例中 18 例(62%)であった。骨化巣高位に一定

の傾向はなく、再狭窄高位は C3-5 で 29 例中 19 例(66%)であり MRI での髄内信号変化は C3/4 高位が 29 例中 15 例(52%)であった。

D . 考察、

非骨傷性頸髄損傷患者では半数以上が OPLL 合併症例であった。OPLL 合併例において受傷機転は比較的軽微である転倒が 29 例中 24 例と多く OPLL 患者が比較的軽微な外力で頸髄損傷を受傷する可能性が示唆された。麻痺が重症である症例の約半数が OPLL 合併例であり、麻痺高位、再狭窄部位、MRI での髄内信号変化はいずれも C4,5 髄節が多く、好発部位である可能性が示唆された。

E . 結論

非骨傷性頸髄損傷患者における OPLL の合併頻度は高く、比較的軽微な外力で頸髄損傷を引き起こす可能性が示唆された。麻痺及び画像所見共に C4,5 髄節での損傷が多く、好発部位である可能性が示唆された。

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

なし

2. 学会発表

H29 年度脊柱靱帯骨化症班会議

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

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 山本 謙吾 東京医科大学整形外科学分野 主任教授

研究協力者 関 健、遠藤 健司、松岡 佑嗣、西村 浩輔、高松 太一郎、
堀江 真司

研究要旨 頸椎に後弯のない頸椎 OPLL (ossification of the posterior longitudinal ligament)に対し、ELAP (expansive cervical laminoplasty)術後頸椎後弯発生の危険因子を検討した。術前 C2-7 SVA(sagittal vertical axis) 80 mm, SVA 95 mm の頸椎 OPLL 患者 27 例に対し、術前の頸椎形態と全脊柱矢状面アライメントを評価した。術後後弯は 26%で発生し、頸椎 OPLL に対する頸椎椎弓形成術後後弯発症は、全脊椎矢状面アライメントの影響は少なかった。頸椎矢状面形態が、鎌田の分類で頸椎前弯型、OPLL 分類における連続型、架橋椎間 3 椎体以上の骨性連続がある場合、術後後弯が発生する可能性が高い。

A . 研究目的

頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL; ossification of the posterior longitudinal ligament) に対する後方除圧術として、頸椎椎弓形成術 (ELAP; expansive cervical laminoplasty) が広く用いられている³⁾。ELAP は後方アプローチにより、脊髄を後方移動させ圧迫を解除する手術である。そのため、術前の頸椎矢状面アライメント不良は、脊髄の後方移動による除圧効果を低下させ、手術後成績不良因子となる^{5,7,11)}。頸椎 OPLL は前方要素の圧迫であり、後方から間接的除圧効果を得るには頸椎矢状面アライメントの評価が重要である。ELAP の適応と限界については検討がされているが^{5,9,10)}、術前に頸椎後弯変形のない症例に対する術後後弯発生についての報告は少ない。

本研究の目的は、術前に後弯のない頸椎 OPLL 患者の術前全脊椎矢状面アライメントと頸椎局所形態、骨化形態を精査し、ELAP 術後後弯の発生リスクとなる頸椎形

態と骨化形態について明らかにすることである。

B . 研究方法

対象は 2011 ~ 2014 年に当科で手術を行った頸椎 OPLL 症例のうち、頸椎変形分類 cervical spine deformity classification[9], 及び Schwab 成人脊柱変形分類⁸⁾の 2 + に達していない術前 C2-7 SVA(sagittal vertical axis) 80 mm、SVA 95 mm、C2-7 角 0° の症例に対し C3 から C6 までの片開き式頸椎椎弓形成術 (ELAP: expansive laminoplasty) を施行し、術後 1 年で全脊椎 X 線撮影を施行し得た頸椎 OPLL 症例 27 例(男性 23 例、女性 4 例; 平均年齢 65.1 歳)と非 OPLL 症例 42 例(男性 25 例、女性 17 例; 平均年齢 63.5 歳)である。脊椎手術既往のある症例や、固定術併用症例は対象から除外した。

対象は術後 1 年の頸椎アライメントにより後弯群(C2-7 角 < 0°) と非後弯群(C2-7 角 0°) に分類し、年齢、脊椎矢状面アライ

メントを比較検討した。画像評価は、立位全脊椎 X 線側面像を用い C2-7 角、 C2-7 SVA、 C7 SVA、 T1-slope、 TK (thoracic kyphosis)、 LL (lumbar lordosis)、 PT (pelvic tilt)、 PI (pelvic incidence) (図 1) 及び頸椎可動域を計測し、頸椎矢状面形態を鎌田の分類[11]を用いて lordosis type, straight type, sigmoid, sigmoid type , kyphosis type に分類した。また、頸椎 OPLL 症例で OPLL を文節型、連続型、混合型、その他に分類し、靭帯骨化による頸椎の癒合椎間数を後弯群と非後弯群で比較した。

二群間の統計学的解析は JMP® version 10 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いた t 検定を行い、危険率 5%未満を有意差ありとした。

研究は目的、方法、対象者にとっての研究協力に関する利益、不利益を研究対象者へ伝えた上で、研究の実施と公表について同意を得た。また、事前に院内倫理委員会の承認を得て行われた。

C . 研究結果

術後後弯群は 7 例 (男性 6 例、女性 1 例、平均年齢 60.9 ± 13.1 歳)、26%であった。非後弯群は 20 例 (男性 17 例、女性 3 例、平均年齢 66.7 ± 8.6 歳)、74%であった。後弯群、非後弯群の各脊椎矢状面アライメントは、C2-7 角: 5.4 ± 5.6 ° , 11.6 ± 9.5 ° (p < 0.05) , 可動角: 24.9 ± 12.2 ° , 24.4 ± 11.0 ° (p = 0.52) , T1-slope: 26.8 ± 7.4 ° , 31.5 ± 7.2 ° (p = 0.09) , TK: 28.7 ± 8.4 ° , 35.2 ± 7.4 ° (p = 0.05) , LL: 51.4 ± 13.6 ° , 45.1 ± 13.5 ° (p = 0.84) , PI: 53.7 ± 8.3 ° , 49.2 ± 10.3 ° (p = 0.86) , PT: 15.4 ± 6.9 ° ,

16.8 ± 7.9 ° (p = 0.34) , C2-7 -SVA: 12.7 ± 17.5 mm, 26.1 ± 11.5 mm (p < 0.05) , SVA: 29.1 ± 31.5 mm, 27.7 ± 36.3 mm (p = 0.53) であった(表 1)。ELAP 術後後弯発生に、術前全脊椎矢状面アライメントの影響は少なく、C2-7 角、T1-slope、C2-7 SVA が小さかった。

	後弯 (26%)	非後弯 (74%)	p値
年齢	60.9 ± 13.1	66.7 ± 8.6	0.15
C2-7角	5.4 ± 5.6°	11.6 ± 9.5°	< 0.05 *
可動域	24.9 ± 12.2°	24.4 ± 11.0°	0.52
T1-slope	26.8 ± 7.4°	31.5 ± 7.2°	0.09
TK	28.7 ± 8.4°	35.2 ± 7.4°	0.05
LL	51.4 ± 13.6°	45.1 ± 13.5°	0.84
PI	53.7 ± 8.3°	49.2 ± 10.3°	0.86
PT	15.4 ± 6.9°	16.8 ± 7.9°	0.34
C-SVA	12.7 ± 17.5mm	26.1 ± 11.5mm	< 0.05 *
SVA	29.1 ± 31.5mm	27.7 ± 36.3mm	0.53

表 1 : OPLL 術前パラメーター

術後後弯群の頸椎矢状面形態は、OPLL 症例では lordosis type を呈する症例はなかったが、非後弯群は lordosis type と straight type のみであった。非 OPLL 症例では、いずれの形態でも術後後弯が発生しており、明らかな傾向はなかった (図 2)、

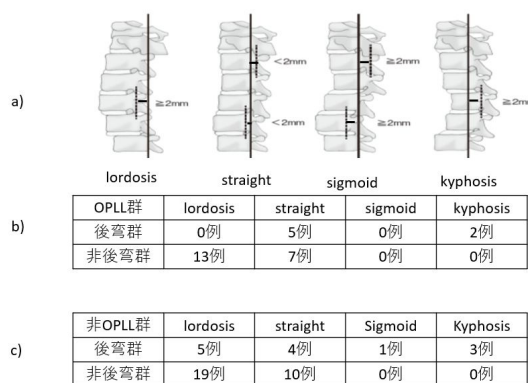


図 2

図 2 : 術前頸椎矢状面形態

- a) 鎌田の分類
- b) OPLL 群の頸椎形態
- c) 非 OPLL 群の頸椎形態

OPLL の骨化分類では分節型や混合型では術後後弯は発生していたが、連続型では後弯発生はなかった。骨化病変の癒合椎間数では、3 椎間以上の癒合では術後後弯発生はなかった（表 2）。

a) 頤椎OPLLの骨化形態

	分節型	連続型	混合型	その他
後弯群(例)	4	0	3	0
非後弯群(例)	9	3	8	0

b) 頤椎OPLLの連続架橋椎間

癒合椎間数	なし	1	2	3	4	5
後弯群(例)	4	1	2	0	0	0
非後弯群(例)	4	1	5	6	1	3

表 2 :

a) 頤椎 OPLL の骨化形態

b) 頤椎 OPLL の連続架橋椎間

D . 考察、

頤椎後方除圧後に発生する頤椎後弯の発症危険因子は、手術時年齢が若いこと、椎弓切除が 4 椎弓以上あること、C 2 椎弓の切除を行うこと、椎間関節の切除をすること、術後頤椎 ROM が増加することが報告されている^{1,2)}。頤椎 OPLL では脊柱の様々な部位に靭帯骨化が生じている影響もあり、ELAP 術後後弯発生のリスクは頤椎症性脊髄症 (CSM: Cervical spondylosis myelopathy) とは異なる⁶⁾。松岡ら⁴⁾は、術前に矢状面バランス異常がない CSM では C2-7 角が小さいほか、術前 SVA が小さく PI-LL < 0° ある胸椎以下の体幹が後傾していることが ELAP 術後後弯のリスクとなると報告している。我々は、頤椎 OPLL 症例では ELAP 術後後弯発生には腰椎骨盤矢状面アライメントの影響はなく、C2-7 SVA と C2-7 角が小さいという頤椎局所アライメントが術後後弯の発生リスクであると報

告している⁶⁾。

本研究では鎌田の頤椎の局所形態分類で、OPLL 症例は lordosis type では術後後弯が発生しなかったが、非 OPLL 症例では頤椎局所形態について傾向はなかった。これは、OPLL では頤椎矢状面アライメントが術後後弯の発生リスクと大きく関連し、CSM では全脊椎矢状面アライメントが術後後弯の発生リスクとなり、これまでの報告を支持するものであった。また、OPLL の分類では、連続型であること、連続架橋椎体が 3 椎体以上の OPLL では術後後弯が発生しておらず、術後後弯が発生しづらい要因であることが示唆された。

E . 結論

1) 頤椎 OPLL に対する頤椎椎弓形成術後後弯発症は、全脊椎矢状面アライメントの影響は少ない。

2) 頤椎矢状面形態が、鎌田の分類で頤椎前弯型、OPLL 分類における連続型、架橋椎間 3 椎体以上の骨製連続がある場合、術後後弯が発生する可能性が高い。

F . 健康危険情報 特記事項なし

G . 研究発表

1. 論文発表

関健, 松岡佑嗣, 遠藤健司ら: 頤椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と全脊椎矢状面アライメント. 臨床整形外科 2017; 52(12): 1191-1195.

関健, 遠藤健司, 松岡佑嗣ら: 頤椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と脊椎矢状面アライメント. 整形外科 2018; 69(8): (in press)

2. 学会発表

- ・第 26 回日本脊椎インストルメンテーション学会、「OPLL と頸椎症性脊髄症の片開き式椎弓形成術後後弯発生の全脊柱矢状面アライメントと頸椎局所形態」
- ・第 47 回日本脊椎脊髄病学会学術総会、「頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と全脊柱矢状面アライメント、骨化形態の検討」2018 年 4 月 12 日発表予定
- ・第 91 回日本整形外科学会学術総会、「頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と全脊柱矢状面アライメントの検討」2018 年 5 月 26 日発表予定

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他(参考文献)

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 渡辺 雅彦 東海大学外科学系整形外科学 教授

研究要旨：近年、びまん性特発性骨増殖症（DISH）に合併した脊椎損傷症例が増加傾向にあり、本研究班のひとつの課題となっている。昨年度の班会議にて、DISHに伴う脊椎損傷に関する多施設研究の結果報告が行われた。今回、われわれはそのデータを用いて、DISHに伴う脊椎損傷における頸椎と胸腰椎の比較を行って解析し、以下のような結果が得られたので報告する。

A. 研究目的

びまん性特発性骨増殖症（DISH）に合併した脊椎損傷は、保存治療では骨癒合が得られにくく、遅発性神経麻痺を生じる可能性が高い。昨年度の会議で報告されたDISHに伴う脊椎損傷に関する多施設研究のデータを用いて、DISHに伴う脊椎損傷における頸椎と胸腰椎の比較を行うことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

対象症例は2005-2015年に当研究班所属の18医療機関において治療されたDISHに伴う椎体損傷症例285例（男性221例、女性64例、平均年齢75.1歳）である。これらの症例に対し、基本情報、臨床情報、画像所見を後ろ向きに調査し、頸椎損傷症例と胸腰椎損傷症例を比較検討した。

C. 研究報告

年齢、肥満、糖尿病での有意差はなかったが、性別に関しては頸椎症例で男性が有意に多かった。頸椎症例の1/4、胸腰椎症例では半数に診断の遅れがあり、胸腰椎に有意に多かった。診断の遅れと神経症状の悪化については、頸椎では関連を認めなかったが、胸腰椎では診断の遅れた群で有意に神経症状の悪化が多かった。胸腰椎症例の半数以上が受傷時AIS Eあるいは神経症状がなく、頸椎症例に比べて有意に神経障害は軽い。しかし、最終観察時までにはAISが2段以上悪化した症例は頸椎損傷群が1例、胸腰椎損傷群が16例と有意に胸腰椎症例に多く、特に受傷時AIS Eや無症状から悪化した症例が多いのが特徴であった。受傷後6か月以内の死亡例を調査すると、頸椎症例の12%に対して、胸腰椎症例は2%で有意に頸椎症例での死亡が多く、死亡原因としては両群で肺炎が多かった。骨折部の前縦靱帯骨化以外の骨化に関しては、黄色靱帯骨

化は差を認めず、後縦靱帯骨化は頸椎に有意に多く、後方要素の骨化・癒合は胸腰椎に有意に多く認められた。詳細な骨折部位を調査したところ、頸椎では下位頸椎の椎間板高位が有意に多く、胸腰椎は胸腰移行部の椎体高位に有意に多かった。

D. 考察

頸椎症例は受傷時に神経症状が出現することが多く、単純X線でDISHも確認しやすいため骨折を見落としが少なく、一方で胸腰椎症例は、軽微な外傷で疼痛や神経症状がほとんどない症例が多く、胸椎におけるDISHも確認が困難であるため、頸椎に比べて初診における見落としが多くなる。しかも患者は病院で骨折がないと診断されたことで安心し、多少の疼痛やしびれでは病院を受診しないため、高度麻痺になって搬送されることが少なくない。遅発性麻痺を予防するため、一般整形外科医や総合診療科医を対象に、DISHに伴う脊椎損傷のリスクを広く啓蒙していく必要がある。

E. 結論

頸椎DISHに伴う骨折は、胸腰椎DISHに比べて男性の比率が高く、頸椎OPLLを伴って椎間板高位での骨折が多く、より重度の神経障害を伴い、合併症が多くて死亡率が高かった。一方で、胸椎DISHに伴う骨折では後方要素の骨化・癒合もあり、椎体高位で後方要素を含む骨折が多かった。頸椎DISHに比べて神経障害は軽いが、診断の遅れに伴う麻痺の悪化例も少なくなく、注意が必要である。

F. 研究発表

平成29年度第2回班会議で報告した。今後、早期に論文にまとめ、投稿する計画である。

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

胸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) に対する後方固定術後の骨化層の応力分布変化
-3次元有限要素解析-

研究分担者 藤林 俊介 京都大学整形外科 特定教授

研究要旨 胸椎 OPLL に対して、インストゥルメンテーションを用いた後方固定術を行うと、術後骨化層の不連続部が癒合することがある。これは固定により不連続部の微小な動きが制御され応力負荷が減少することに起因すると考えられる。本研究では、詳細な有限要素モデルを作成することで、その応力分布の変化を再現し、簡易モデルにて OPLL 部の骨化進展をプログラムすることを試みている。

A . 研究目的

胸椎 OPLL に対して、インストゥルメンテーションを用いた後方固定術を行うと、術後、骨化層の不連続部の癒合が起こることがあることが報告されている。これは固定によって、不連続部の微小な動きが制御され応力負荷が減少することに起因すると考えられる。本研究の目的は、胸椎 OPLL に対する後方固定術後の骨化層の応力分布の変化を有限要素モデルを用いて明らかにし、それを簡易モデルにて発展することである。

B . 研究方法

本年度、骨化層に不連続部を有する胸椎 OPLL 患者の術前の CT データから、その不連続部を忠実に再現した有限要素モデルを作成した。今後新たな患者 CT データを使用の際はその同意を得る。

またボクセルプログラミングにより簡易モデルを作成し、これを有限要素解析にて骨化の進展が起こるプログラムの開発に着手した。

C . 研究結果

0.5 mm スライス CTDICOM データから、CT 値から各メッシュの材料特性を割り当てる

ことによって、骨化層の不連続部を極めて忠実に再現した 3 次元骨モデルを作成した。さらにボクセルプログラミングにより胸椎 OPLL の簡易モデルを作成することができた。

D . 考察

固定術後に骨化層の応力負荷が減少することは経験的に予想されることであるが、有限要素解析でこれを裏付ける基礎的なデータを示すことは重要である。また、応力負荷の減少が骨癒合の過程にどのように影響するかを簡易モデルで示すことが出来れば、これを詳細なモデルに当てはめることで骨化の進展を予測し得るのではないかと考えられる。

E . 結論

胸椎 OPLL に対し後方固定術を行うと、骨化層不連続部の微小な動きは制御され、応力負荷が減少し、骨化層の癒合・縮小につながることを予想される。今後は、骨化層不連続モデルによる応力分布解析及び簡易モデルの開発を行う予定である。

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

Kimura H, Fujibayashi S, Takemoto M, Otsuki B, Matsuda S. Spontaneous reduction in ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine after posterior spinal fusion without decompression: a case report. Spine. 2014 15;39(6):E417-9

2.学会発表

なし

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

未定

3.その他

なし

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 田中 雅人 岡山大学病院 整形外科 客員研究員

研究要旨 片開き式頸椎椎弓形成術における laminar closure の発生について検討した。頸椎後縦靱帯骨化症と頸椎症性脊髄症における laminar closure の発生率に差を認めなかった。Laminar closure は頸椎前弯角の小さな症例、ミニプレートの頭側での発生が多かった。頸椎前弯の小さな症例、形成椎弓の最頭側ではミニプレートの使用が有用である可能性が高い。

A . 研究目的

片開き式頸椎椎弓形成術における治療成績低下の原因の1つに術後 laminar closure が挙げられる。椎弓形成の術後も骨化進行が起こる頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) では特に大きな問題となる。術後 laminar closure 防止にミニプレートを使用することが可能となっている。しかしながら、ミニプレートの設置枚数や位置などは術者の判断に委ねられている。本研究は、片開き式頸椎椎弓形成術における laminar closure の評価を行うことを目的とした。

B . 研究方法

2014年12月から2017年6月に当院でミニプレートを併用し、片開き式頸椎椎弓形成術を行い、術後3か月以上の経過観察、画像評価が可能であった27例を対象とした。対象患者の平均年齢は67.2歳(44-86歳)、性別は男性23例、女性4例であった。これらを頸椎後縦靱帯骨化症(O群)14例と頸椎症性脊髄症/神経根症(C群)13例に分けて検討を行った。なおデータ解析の際には患者情報の匿名化を行った。

手術法は、いわゆる片開き式頸椎椎弓形成術(平林法)で、形成椎弓にミニプレートを設置した。ミニプレート設置椎弓と枚数、スクリュー使用の有無は術者判断とした。OPLL症例においてはK line(-)の後弯を伴う骨化症例は除外した。

画像評価として頸椎中間位側面レントゲンで“CBR (canal-to-body ration) = 脊柱管幅(A)/椎体幅(B)”を挙上した各椎弓で計測した。術後経過中にCBR10%以上の低下を laminar closure と定義した。頸椎アライメント評価として、C2-7角を計測した。laminar closure の起こった位置を、設置プレートの 頭側 中間 尾側として評価した。

C . 研究結果

術後の平均経過観察期間は7ヵ月(3-24ヵ月)であった。全症例におけるミニプレート設置は48椎弓、ミニプレート非設置は41椎弓で全椎弓の54%にミニプレートが設置されていた。O群では、ミニプレート設置が26椎弓、非設置が23椎弓で、ミニプレート設置の割合は53%であった。C群ではミニプレート設置が22椎弓、非設置が18

椎弓で、ミニプレート設置の割合は55%であった。両群にミニプレート設置率に有意な差を認めなかった。

Laminar closureは27例中9例(33.3%)で発生していた。椎弓形成は89椎弓に行われており、laminar closureは10椎弓(11.2%)で発生していた。ミニプレート設置椎弓では48椎弓の内、1椎弓(2.1%)で、ミニプレート非設置椎弓では41椎弓の内、9椎弓(22.0%)でlaminar closureが起きており、laminar closureの発生率はミニプレート設置椎弓の方が優位に少なかった($p < 0.05$)。

0群では49椎弓中、6椎弓(ミニプレート設置1椎弓、ミニプレート非設置5椎弓、12.2%)に、C群では40椎弓中、4椎弓(いずれもミニプレート非設置、10%)にlaminar closureが起きていたが、両群間には有意差を認めなかった。

Laminar closureの起こった位置は、ミニプレートの頭側が5例(5/15椎弓、33.3%)、ミニプレートの中央が2例(2/12椎弓、16.7%)、ミニプレートの尾側が1例(2/14椎弓、14.3%)であった。Laminar closureは設置プレートの頭側に多く認める傾向があった。

C2-7角は、laminar closureのない症例では術前 17.8° が最終観察時に 15° になっており、laminar closureの起こった症例では術前 3.6° が最終観察時に -0.1° となっていた。術前と最終観察時のC2-7角はlaminar closureの起きた症例と起きなかった症例でそれぞれ有意差を認めた($p < 0.05$)。C2-7角の変化量はそれぞれ -2.8° と -3.8° であり、有意差を認めなかった。

D. 考察

頸椎椎弓形成術後のlaminar closureについて、術後6カ月で平均10%の脊柱管径減少が起きるとの報告(Lee DH. et al. Spine 2011)や、57%の症例(48/86例)、26%の椎弓(84/322椎弓)で発生したとの報告があり(Yamane K, et al. Eur Spine J 2016)、決して看過することができない合併症の一つである。本研究でのミニプレート非設置椎弓のlaminar closureの発生率は22%であり、過去の報告と同等である。一方で、ミニプレート設置椎弓におけるlaminar closure発生率は2.1%で、ミニプレート非設置椎弓に比べ有意に低く、ミニプレート設置がlaminar closureの予防に有用であることを示している。過去にはミニプレートのみでの良好な骨癒合(Rhee JM et al. Spine 2010)が得られたとする報告があり、今後は長期の臨床成績との関連についても調査していきたい。

OPLLに対する頸椎椎弓形成術において、頸椎椎弓形成術後も22%の症例でOPLL増大するとの報告(Hori T. et al. Spine 2007)があり、laminar closureは片開き式椎弓形成術後の症状改善率を減少させる可能性がある(Matsumoto M. et al. Spine 2012)。本研究において術前の頸椎前弯角が小さい症例でlaminar closureの発生率が高かった。またミニプレート使用症例においてもミニプレート頭側でlaminar closureの発生が多いことが明らかとなった。頸椎前弯角が小さいOPLL症例ではミニプレートの併用の有用性がより高いと考えられる。また、ミニプレート使用時には形成椎弓の最頭側にミニプレートを当てるほうがlaminar closureの防止につながる可

能性が高いと考えられる。

E．結論

頸椎後縦靭帯骨化症と頸椎症性脊髄症における laminar closure の発生率に差を認めなかった。Laminar closure は頸椎前弯角の小さな症例、ミニプレートの頭側での発生が多かった。頸椎前弯の小さな症例、形成椎弓の最頭側ではミニプレートの使用が有用である可能性が高い。

F．健康危険情報

特記すべき問題はなかった

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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

脊髄誘発電位および骨化形態からみた頸椎後縦靭帯骨化症の発症因子の再検討

研究分担者 田口 敏彦 山口大学整形外科 教授

研究協力者 船場 真裕, 寒竹 司, 今城 靖明, 鈴木 秀典, 西田 周泰

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症 100 例を後ろ向きに調査し、脊髄誘発電位により障害高位を判定した。それぞれの有効脊柱管径と骨化形態を CT を用いて計測し評価した。障害高位における骨化形態は骨化途絶型で $6.8 \pm 1.7\text{mm}$ (2.4-8mm) で連続型では $5.6 \pm 1.4\text{mm}$ (3-11.6mm) と有意に連続型が小さかった。(P=0.01) 最大狭窄部位が障害高位であることは多いが、骨化連続部では最大狭窄部位であっても脊髄症に関与せず実際には骨化の端で発症する点に留意して診断、治療にあたる必要がある。

A . 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)において多椎間病変では脊髄症に関与しない asymptomatic な圧迫所見がしばしばみられ真の障害高位の判断は難しいことがしばしばある。われわれは脊髄誘発電位から OPLL における機能的障害高位診断を行ってきた。

障害高位における骨化形態と有効脊柱管径(SAC) 占拠率の関連を評価し、脊髄症発症因子の特徴について明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

1997 年以降頸椎 OPLL に椎弓形成術を施行し脊髄誘発電位から障害高位を判定できた 100 例を対象とした。手術時平均年齢は 64.7 歳(40-83 歳)であった。脊髄誘発電位は楔状束の障害は正中神経刺激、皮質脊髄路は経頭蓋刺激、薄束は脊髄刺激し導出した。障害高位における骨化形態が連続部か途絶部か CT で判定し分類した。本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言

(最新版)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施した。

C . 研究結果

障害高位の骨化形態は骨化途絶型が 84 例で連続型が 16 例であった。障害高位の SAC は骨化途絶型で $6.8 \pm 1.7\text{mm}$ (2.4-8mm) で連続型では $5.6 \pm 1.4\text{mm}$ (3-11.6mm) と有意に連続型が小さかった。(P=0.01) また骨化占拠率は途絶型 $34.7 \pm 12.4\%$ (12-60%) と連続型 $52.7 \pm 6.5\%$ (46-67%) で有意差に連続型で大きかった。(P<0.0001)

D . 考察

本研究では静的因子からなる骨化連続部では SAC8mm 以下占拠率 46%以上でなければ脊髄症発症はなかった。一方動的因子のある骨化途絶部では SAC11.6mm 以下、占拠率 12%以上あれば発症していた。

骨化占拠率が大きく脊髄圧迫が非常に高度であっても、骨化が連続し動的因子が関与

しなければ脊髄症は発症しにくい。最大狭窄部位が障害高位であることは多いが、骨化連続部では最大狭窄部位であっても脊髄症に関与せず実際には骨化の端で発症する事実はその診断および術式選択において重要な知見と考える。

E．結論

頸椎後縦靭帯骨化症において脊髄症の発症因子は静的因子のみならず動的因子の関与は考慮すべきである。

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

なし

2.学会発表

なし

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

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
 (進行性骨化性線維異形成症例における開口障害に関する研究)

研究分担者 中島 康晴 九州大学整形外科 教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症(FOP)における開口障害の発生は生命予後を左右する重要な症状である。自験例5例の経過について検討した。発症年齢は15歳~34歳、平均年齢19.5歳である。いずれも明らかな誘因なく、開口障害を発症した。発症時の上下歯間距離は3~15mm程度であり、大きめの固形物の摂取障害を認めた。全例経過中に症状は軽減したものの、平均20mm程度の障害が遺残した。1例は3年の経過で7-8mm程度の回復である。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)における開口障害の発生は生命予後を左右する重要な症状である。本研究の目的は開口障害を発症した自験例5例の経過を検討することである。

B. 研究方法

開口障害を発症した例において、その発症年齢、誘因、口腔~顎関節周囲の臨床所見、画像所見について検討した。
 (倫理面への配慮も記入)
 すべての個人情報には匿名化した。

C. 研究結果

男性2例、女性3例であり、それぞれの開口障害発症年齢は15歳~34歳であり、平均19.5歳であった。いずれも外傷など明らかな誘因なく、「突然、口の開きが悪くなった」との症状である。最大に開口した場合の上下歯間距離は3~15mmであり、大きめの固形物の摂取に障害を認めた。顎関節周囲には軽度の疼痛はあるものの、表面か

ら確認できる腫脹や骨化は明らかではなかった。CTでも骨化は明らかではなかった。全例経過中に症状は軽減したものの、平均20mm程度の障害が遺残した。1例(15歳女児)は3年の経過で7-8mm程度のみ回復である。

D. 考察、E. 結論

FOPにおける開口障害は、顎関節やその周囲の変形、咀嚼筋の異所性骨化の結果発生すると考えられており、重症例では摂食障害や齲歯の原因となり、生命予後を左右する重要な症状である。全例で症状の軽減はみられたものの、1例は3年の経過でわずかに改善したのみであり、今後の慎重な経過観察を要する。

F. 健康危険情報
 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

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

進行性骨化性線維異形成症患者の自然経過に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科 准教授

研究要旨

5 歳から 41 歳までの 6 名の FOP 患者に対し、3 か月毎に病歴を聴取し、臨床所見や画像所見を検討し、血液生化学的検査を実施して、12 か月間の病勢(自然経過)について検討した。フレアアップをきたして異所性骨化を呈したものはなかった。開口制限は成人例では必発し、頸部の強直は比較的早期より出現する臨床所見であった。FOP 患者の自然経過におけるベースラインデータを獲得し得た。

A . 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)は全身の軟部組織に異所性骨化が進行性に出現する難病であるが、病態は継続的ではなく、フレアアップと呼ばれる有痛性の炎症性腫脹の出現を契機に段階的に悪化する。FOP の自然経過の情報は治験などの際には必須となるが、極めて稀な疾患であるため全体像を把握した情報はない。本研究は、名古屋大学でフォローしている患者に対し、FOP 患者の病状経過を前向きに観察することを目的とする。

B . 研究方法

対象は名古屋大学に通院中の FOP 患者(厚労省難病研究班で作成した診断基準のうち、Definite あるいは Probable に該当するもの)で、年齢は限定しない。開始時、3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後に受診し、病歴聴取、臨床所見(フレアアップの有無、関節可動域測定、ADL 評価)および画像所見の評価、血液生化学的検査などを行う。また、開始時、6 か月時、12 か月時には全身 CT を撮像し、異所性骨化を定

量的に評価する。

本研究に参加した患者は、個人情報管理者より匿名化番号が発番され、個人識別情報は鍵のかかる保管庫にて管理される。

成人には説明文書を用いて本人から同意を取得する。16 歳以上の未成年の場合は、本人からの同意の他、代諾者からも同意を得る。16 歳未満で本人が研究の目的を理解できないと考えられる場合には、代諾者から同意を取得する。

C . 研究結果

5 歳から 41 歳までの 6 名(男 4 名、女 2 名)の FOP 患者に対し、それぞれ 5 回の visit すべてを完結し、病歴、臨床症状、画像所見および血液生化学所見に関するデータを取得した。また、全例においてそれぞれ 3 回の全身 CT 撮像も完結できた。

経過観察中、明らかなフレアアップを呈したものはなかった。開口制限を 4 例、頸部の強直を 5 例、難聴を 2 例に認めた。modified Rankin Scale (mRS) で軽度の障害が 2 例、中等度の障害が 2 例、中等度から重度の障害が 2 例であった。また、手術歴を 2 例に認めた。

全身 CT にて経過中に明らかな骨量が増大したものはなかった。また、血液生化学検査においても、アルカリフォスファターゼの上昇、その他の異常を認めたものはなかった。

D . 考察、

FOP における自然経過の報告は少ない。今回の研究では、経過中に明らかな異所性骨化を呈したものはいなかったが、ベースラインのデータとしては有意義であると思われる。成人の 4 例では全例、著明な開口制限を認めた。また、頸部の可動域制限や強直は小児の 1 例でも認め、比較的早期に出現する症状であることがわかった。成人例ではすべて mRS で中等度以上の障害を認め、これらのデータは難病行政の基盤データとなり得る。

E . 結論

5歳～41歳までの6例のFOP患者の自然経過を1年間観察した。経過中、フレアアップは認めなかったが、本研究はFOP患者の自然経過におけるベースラインのデータを寄与することができた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in

transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017

2. Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis ? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017
3. Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H. Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. *Medicine* 96(19):e6662, 2017
4. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *J Orthop Res* (in press)
5. Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105:42-49, 2017

6. Matsushita M, Esaki R, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep* 7(1):7371, 2017
 7. Mishima K, Kitoh H, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Early radiographic risk factors for rigid relapse in idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *Foot Ankle Surg* (in press)
 8. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N. Longitudinal study of the activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* (in press)
 9. Oda T, Sakai T, Matsushita M, Ono Y, Kitoh H. A novel heterozygous mutation in the T-box protein 4 gene in an adult case of small patella syndrome. *J Orthop Case Rep* 8(1):85-88, 2017
 10. Hasegawa S, Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* 27(1):31-34, 2018
2. 学会発表
1. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
 2. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sugiura H, Kitamura K, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma for bone regeneration. Comprehensive clinical study of the lower limb lengthening. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Clinical feasibility of meclozine for improvement of short stature in achondroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 4. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N. Long term health-related quality of life in achonroplasia. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 5. Hiroshi Kaneko, Tadashi Hattori, Koji Iwata, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kitoh. Disappearance of soft tissue interposition after gradual reduction

- using overhead traction in late-presenting DDH. A prospective comparative study on serial MRIs between pre-walking and walking children. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
6. Hiroshi Kaneko, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroki Furuhashi, Tadashi Hattori. Secondary spherical remodeling from the healed stage to skeletal maturity in Legg-Calvé-Perthes Disease treated with Salter innominate osteotomy. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 7. Hiroki Furuhashi, Hiroshi Kaneko, Koji Iwata, Tadashi Hattori, Hiroshi Kitoh. Salter innominate osteotomy for DDH in childhood does not predispose to anterior over-coverage and posterior under-coverage in adulthood. EPOS/POSNA combined annual meeting 2017.5.3-6 (Barcelona)
 8. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、石黒直樹. SF-36 を用いた軟骨無形成症患者の QOL に関する調査. 第 90 回日本整形外科学会 2017.5.17-21 (仙台)
 9. Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Transplantation of autologous culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during lower limb lengthening. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 10. Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Clinically feasible dose of meclozine improves bone growth, bone volume, and bone quality in mouse model with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 11. Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H. Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 12. Osawa Y, Matsushita M, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. The 27th Korean-Japanese Combined Orthopaedic Symposium. 2017.5.26-26 (Incheon)
 13. Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K. Oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. 13th International Skeletal Dysplasia Meeting 2017.6.21-23 (Bruges)
 14. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Ishiguro N. Treatment of deformities in lower extremity by a multi-axial

- external fixation system. 61st Korean Orthopaedic Association 2017.10.19-21 (Seoul)
15. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine 投与による軟骨無形成症モデルマウスにおける骨伸長と骨質の検討. 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27(那覇)
 16. 鬼頭浩史、石黒直樹. 培養骨髄細胞と多血小板血漿の移植を併用した下肢骨延長術. 第 11 回骨軟骨フロンティア 2017.11.11(東京)
 17. 鬼頭浩史. 小児整形外科領域における骨系統疾患. 第 10 回胎児骨系統疾患フォーラム学術講演会 2017.11.25(東京)
 18. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 骨髄間葉系幹細胞と PRP を用いた骨延長術. 第 2 回 JAPSAM 幹細胞研究会. 2017.12.2(名古屋)
 19. 金子浩史、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、服部義. ペルテス病に対するソルター骨盤骨切り術の骨成熟時成績. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 20. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、北村暁子、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能性側弯の特徴. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 21. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、長田侃、金子浩史、岩田浩志、服部義、石黒直樹. MAC 創外固定器による下腿変形矯正. 第 28 回日本小児整形外科学会 2017.12.7-8(東京)
 22. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、長田侃、西田佳弘、石黒直樹. 脚長差に伴う機能的側弯の特徴. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
 23. 長田侃、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 先天性下腿偽関節症に対し早期髓内釘固定を施行した 1 例. 第 33 回東海小児整形外科懇話会 2018.2.10(名古屋)
 24. 大倉俊昭、松下雅樹、三島健一、関泰輔、石黒直樹、鬼頭浩史. FGFR3 は変形性関節症マウスモデルにおける軟骨下骨の骨硬化を抑制する. 第 31 回日本軟骨代謝学会 2018.3.2-3(名古屋)
 25. Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutations in Fgfr3. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.10-13 (New Orleans)
- 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

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

頸部脊髄症手術患者における腰部脊柱管狭窄の共存 (tandem spinal stenosis)

-297 例の検討-

研究分担者 吉井 俊貴 東京医科歯科大学整形外科学 准教授
研究協力者 山田 剛史 済生会川口総合病院整形外科 医長

研究要旨

頸部脊髄症手術患者の脊髄造影検査及び造影後CTの画像評価を後ろ向きに行い、腰部脊柱管狭窄を合併しているTandem spinal stenosis(TSS)の割合、TSSの有無による臨床成績を検討した。頸椎手術を受けるレベルの頸髄症患者の58%に画像上腰部脊柱管狭窄を認め、年齢、生活習慣病との関連が示唆された。TSS(+)群の神経症状改善はTSS(-)群に比べて不良であり、TSSの存在が頸部脊髄症の手術成績に影響を与えることが明らかとなった。OPLL症例は早期にTSSに進展しやすいが手術の結果は比較的良好であった。

A . 研究目的

頸椎変性に伴う脊髄症患者に、他部位の脊柱管狭窄を伴うことは稀ではない。頸椎と腰椎部位での脊柱管狭窄の併存(Tandem spinal stenosis: TSS)を調査した研究が散見されるが(併存率: 5-28%)、MRIを判定基準とした報告が一般的である。本研究では頸部脊髄症手術患者の脊髄造影検査及び造影後CTの画像評価を後ろ向きに行い、腰部脊柱管狭窄を合併している割合、TSSの有無による臨床成績を詳細に検討した。

B . 研究方法

2010年7月以降当科で脊髄造影検査後、脊髄症に対して頸椎手術を行った297例(脊椎手術既往なし)を対象とした。男性/女性96/201例、手術時年齢平均65歳、平

均観察期間は3.1年。頸椎症性脊髄症(CSM)/頸椎後縦靱帯骨化症(C-OPLL)200/97例。造影後CTでくも膜下腔の造影剤消失例を腰部脊柱管狭窄症としてカウントし、TSS(+)群とした。TSS(-)/(+)群の臨床成績の比較やTSS関連因子の検討を行った。

C . 研究結果

297例中172例(58.0%)に画像上腰部脊柱管狭窄を認めた。このTSS(+)群172例のうち41例が経過中腰椎の手術を行った。TSS(+)群で、より多いC-OPLL患者を含み、手術時平均年齢、高血圧、糖尿病患者率が高かった。術前平均C-JOAスコアはTSS(-)/(+); 11.0/10.4点、術後14.0/13.3点。改善率51.9/42.4%で有意にTSS(-)群の方が

高かった。疾患で比較すると OPLL 群の方が、CSM 群と比し手術時年齢が若く、術後 C-JOA スコアが高かった。TSS(+)群の中で、頸椎手術のみの群と、腰椎手術を経過観察中に施行した群で比較すると臨床成績に有意差はなかったものの、腰椎手術は術前と比し神経学的所見を改善させた。

D . 考察、

頸椎手術を受けるレベルの頸髄症の患者の 58%に画像上腰部脊柱管狭窄を認め、過去の報告よりも高頻度であり、年齢、生活習慣病との関連が示唆された。14%が 3 年以内に腰椎手術を施行した。

TSS(+)群の神経症状改善は TSS(-)群に比べて不良で、TSS の存在が頸部脊髄症の手術成績に影響を与えることが明らかとなった。OPLL 症例は早期に TSS と進展しやすく、侵襲的な手術を施行する傾向にあるが術後 C-JOA score は高かった。TSS(-)群や OPLL 症例は比較群より手術時年齢が若く、年齢が TSS の手術成績に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

E . 結論

TSS(+)群の神経症状改善績はTSS(-)群に比べて不良で、TSSの存在が、頸部脊髄症の手術成績に影響を与えることが明らかとなった。OPLL症例は早期にTSSに進展しやすいが手術の結果は比較的良好であった。

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

Yamada T, Yoshii T, Yamamoto N, Hirai T, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A. Clinical Outcomes of Cervical Spinal Surgery for Cervical Myelopathic Patients With Coexisting Lumbar Spinal Canal Stenosis (Tandem Spinal Stenosis): A Retrospective Analysis of 297 Cases. Spine (Phila Pa 1976). 2018 Feb 15;43(4):E234-E241.

2. 学会発表

- ・硬膜欠損を伴う脳表へモジデリン沈着症における欠損部同定(MRI balanced sequence 法の有用性)(口頭), 吉井 俊貴, 平井 高志, 山田 剛史, 猪瀬 弘之, 江川 聡, 大川 淳,第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会,2018/4/13 国内.
- ・頸椎後縦靭帯骨化症に対する前方骨化浮上術における術中 CT の有用性(ポスター) 吉井 俊貴, 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会,2017/4/14,国内.
- ・Tandem Spinal Stenosis in Patients with Symptomatic Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament(OPLL), Yoshii T, Yamada T, Hirai T, Sakai K, Okawa A, Cervical Spine Research Society 45th Annual Meeting,2017/11/30 Hollywood.

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

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 波呂 浩孝 山梨大学大学院総合研究部整形外科学講座 教授
研究協力者 大場 哲郎、江幡 重人

研究要旨 頸椎症性脊髄症や頸椎後縦靱帯骨化症における術前重症度や術後回復を画像を使用して検討することは重要である。今回拡散テンソル画像および拡散イメージング法を使用し、FA が術前重症度、ICVF が術後回復予測に有効であることが明らかになった。

A．研究目的

頸椎症性脊髄症(CSM)の新しい画像診断法として、拡散テンソル画像(DTI)の報告がみられる。しかし、加齢やアライメントなどの影響を受けやすく、その結果は非近年、新しい拡散イメージング法として Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)が提唱された。この撮影法では脳内の軸索と樹状突起の密度や方向のばらつきを推定しうる。これまで、NODDIを頸椎変性疾患に応用された報告はない。よって、本研究の目的は、DTI および NODDIのパラメーターと CSM の重症度および術後回復予測について検討することである。

B．研究方法

頸椎症性脊髄症(頸椎靱帯骨化症含)に対して椎弓形成術を実施し、術後1年以上経過観察した27例(男21、女6、平均69才)である。術前、術後2週、6か月、1年でMRI撮影を実施し、C2-3(control)と最狭窄部の椎間のaxial像でROIを8箇所設定し、DTIおよびNODDIを測定した。また、術前、術後の臨床評価との関連を検討した。

C．研究結果

最狭窄部の術前FAとICVFはコントロールと比較して有意に低値であり、ADCは高値であった。術前重症度はFAと臨床評価と相関がみられた。また、術後改善率はICVFと臨床評価が正の相関がみられた。

D．考察、

FAは術前重症度と相関し、ICVFは術後回復と相関した。

E．結論

NODDIはCSMの術後回復予測に有効である可能性がある。

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

Application of neurite orientation dispersion and density imaging or diffusion tensor imaging to quantify the severity of cervical spondylotic myelopathy and assess postoperative neurological recovery.

Okita G , Ohba T , Takamura T , Ebata S ,
Ueda R , Onishi H , Haro H. Spine J.
Feb;18(2) 268-275

2.学会発表

拡散イメージング手法 NODDI を用いた、頸
髄症性脊髄症の機能評価～重症度の定量化
および術後回復予測について～

大場哲郎,江幡重人,勝麻里那,芦沢知行,
辰野力人,波呂浩孝 第 46 回日本脊椎脊髄
病学会 2017.4.13 札幌市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

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 千葉大学大学院医学研究院整形外科 助教

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先生にデータを送付し、

解析、今後、学会発表・論文が発出される予定である。

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先生、今釜史郎先生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として結果が公表された。今後論文が発出される予定である。

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」

当院では本研究に対し 26 例 の組み入れを行った。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する予定である。

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先生、今釜史郎先生にデータを送付し、解析、今後、学会発表・論文が発出される予定である。

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先生にデータを送付し、解析、今後、学会発表・論文が発出される予定である。

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、多施設データと本学データの比較も大変興味深い。

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
本研究に関するものはなし
2. 学会発表
本研究に関するものはなし

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

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

一般地域住民を対象とした後縦靭帯骨化症の疫学研究
 食習慣との関連

研究分担者 和田 簡一郎 弘前大学整形外科 講師

研究要旨

一般地域住民における頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の有病率およびOPLLと食習慣の関係について調査した。一般地域住民におけるOPLLの有病率は3.8%(25/653例)だった。OPLL群とnon-OPLL群では体組成に有意差はなかった。OPLL群ではnon-OPLL群に比較して、いも、動物性脂質、食塩の摂取が多く、緑茶、柑橘類の摂取が有意に少なかった。

A. 研究目的

本研究の目的は一般住民における頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の有病率を調査し、OPLL群とnon-OPLL群で体組成および食習慣を比較検討することである。

B. 研究方法

対象は2015年に一般地域住民の健康診断プロジェクトに参加した1119名中50歳以上の653名である。男性226名、女性427名で平均年齢は64.1(50-91)歳だった。すでにOPLLと診断されている症例、データ欠損例は除外した。

OPLLの判定は頸椎単純X線写真側面像から脊椎外科医2名でOPLLの有無および分類(連続型、分節型、混合型、その他)を判定した。

食習慣の調査は簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ: brief-type self administered diet history questionnaire)を用いて行った。BDHQは80項目の食品について、過去1か月間に摂取した頻度を調査し、その

結果から摂取した食材量・栄養素量を算出するものである。

体組成はマルチ周波数インピーダンス法体組成計(TANITA MC-190)を用いて体重、BMI、臍周囲径、脂肪量、筋肉量を測定した。

検討項目は、(1)OPLL有病率(2)OPLL群とnon-OPLL群間における患者背景、体組成、摂取食品・栄養素量の比較である。統計解析はコンピューターソフトSPSS®(IBM社製)を用い、*t*-test、²検定を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

C. 研究結果

(1)OPLL有病率:男性および女性のOPLL有病率はそれぞれ6.2%(14/226例)、2.6%(11/427例)だった。男女を合わせた全体の有病率は3.8%(25/653例)だった。

(2)OPLL群とnon-OPLL群間における患者背景、体組成、摂取食品・栄養素量の比較:年齢、身長、体重、BMI、臍周囲径、脂肪量、筋肉量は両群で有意差を認めなかった。摂取食品・栄養素はnon-OPLL群に比較してOPLL群で有意にイモ類の摂取が多く(OPLL群 47.8 ± 34.0 g/day、non-OPLL群 $34.2 \pm$

31.2g/day、 $p=0.034$) 緑茶と柑橘類の摂取が少なかった(緑茶: OPLL 群 106.7 ± 158.8 g/day、non-OPLL 群 175.7 ± 187.8 g/day、 $p=0.044$ 。柑橘類: OPLL 群 6.7 ± 8.7 g/day、non-OPLL 群 12.5 ± 19.2 g/day、 $p=0.005$)。また、OPLL 群では non-OPLL 群に比較して動物性脂質と食塩の摂取が有意に多かった(動物性脂質: OPLL 群 28.6 ± 13.2 g/day、non-OPLL 群 23.5 ± 11.1 g/day、 $p=0.026$ 。食塩: OPLL 群 12.8 ± 4.8 g/day、non-OPLL 群 11.2 ± 3.6 g/day、 $p=0.034$)。

D. 考察、

本研究における OPLL の有病率は 3.8% (25/653 例) であり、一般地域住民を対象とした過去の報告とほぼ同程度であった。

OPLL 発症の危険因子として、過去には遺伝、性別(男性)、高血圧、糖尿病、肥満、睡眠、食習慣などが報告されている。睡眠や食習慣といった生活習慣と、高血圧・糖尿病・肥満といった生活習慣病の関係は広く知られているが、OPLL と生活習慣の関係については未だ不明な点が多い。

OPLL と食習慣について調査した過去の報告では、塩分摂取が多く、動物性タンパク質摂取が少ないと OPLL のリスクは増加し、米、鶏肉、大豆製品を習慣的に摂取することでそのリスクが減少すると報告されている。本研究結果では、いも、動物性脂質、食塩の摂取が OPLL 群で多く、柑橘類と緑茶の摂取が少ないという結果であり、食塩の点で過去の報告と一致していた。

OPLL と炎症の関係性についての過去の報告では、non-OPLL 患者に比較して、OPLL 患者で炎症を示すマーカーである高感度 CRP が有意に高値だったと報告されている。一

方で、緑茶に含まれるカテキンや柑橘類には抗炎症作用があると報告されており、これらが OPLL を抑制する方向に働いている可能性が考えられた。

今回 OPLL と食習慣の関連について、新たな可能性を見出すことができたが、本研究は横断研究であるため、今後は縦断研究を行い、新規骨化発生例や骨化増大例の解析などを行いさらに詳細な検討が必要である。

E. 結論

一般地域住民における OPLL の有病率は 3.8%(25/653 例) だった。OPLL 群と non-OPLL 群では体組成に有意差はなかった。OPLL 群では non-OPLL 群に比較して、いも、動物性脂質、食塩の摂取が多く、緑茶、柑橘類の摂取が有意に少なかった。

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
作成中

2. 学会発表

第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会
2017.10.26-27、沖縄

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

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

頌椎後縦靱帯骨化症の術後成績 -歩行との関連-

研究分担者 佐藤 公昭 久留米大学整形外科 教授

研究協力者 岩橋 頌二、山田 圭

研究要旨 頌髄症の悪化は、移動能力低下の一つの大きな因子であり、頌椎後縦靱帯骨化症(以下OPLL)は特に予後が悪い。本邦において、要支援・要介護の危険度が高い状態と言われるフレイルが着目されており、栄養、代謝、サルコペニア等に関連したフレイルサイクルにも着目されている。今回我々は、フレイルサイクルにおける歩行速度の低下に着目し、手術前後の疼痛、身体機能、栄養状態を評価し、手術前から予測可能な歩行速度を改善させる因子を検討した。2012年12月から2017年7月までに当科で棘突起縦割式脊髄管拡大術を施行した32例を対象とした。多変量ロジスティック回帰解析において、NRSと骨化型が抽出され、骨化型においては連続型・混合型で歩行速度が改善しにくいという結果が得られた。骨化型に留意しながら、薬物療法・リハビリ介入を行うことで手術前に疼痛コントロールをする必要性がある。

A. 研究目的

脊髄脊髄の障害は症状が進行すると、上下肢、膀胱直腸障害、歩行障害等の身体機能の低下をきたし、要介護の問題にも直面する。頌髄症の悪化は、移動能力低下の一つの大きな因子であり、頌椎後縦靱帯骨化症(Ossification of Posterior Longitudinal Ligament: OPLL)は特に予後が悪いと言われている。当院においても基幹病院として頌椎OPLLの長期フォローが可能であり様々な報告をしてきた。

本邦においては、昨今平均寿命と健康寿命の解離が問題となっており、平均寿命と健康寿命の差の期間はフレイルと呼ばれ、要支援・要介護の危険度が高い状態と言われている。またフレイルに着目したフレイルサイクルにおいては、栄養状態、代謝、サルコペニアには相関関係があり、各項目を

改善することは、栄養状態、代謝、サルコペニアの改善につながると言われている。

今回、我々はフレイルサイクルにおける歩行速度の低下という項目に着目し、手術前後の疼痛、身体機能、栄養状態を評価し、手術前から予測可能な歩行速度を改善させる因子を検討した。

B. 研究方法

対象は2012年12月から2017年7月までに当科で頌椎棘突起縦割式脊髄管拡大術を施行した32例(男性:20例/女性:12例)で、手術時平均年齢は68.9歳であった。診療録においてアンケートの記入、身体機能評価が完全であるものを対象とした。手術前、手術後に疼痛評価として、NRS(Numerical Rating Scale)、身体機能として、STEF(Simple Test for

Evaluating hand Function)、握力、10メートル歩行速度、栄養因子として、Alb値、PNI(Prognostic Nutritional Index)を測定した。手術前後の10メートル歩行速度の改善度を低・中・高の3つのグループへ分別し、高に当たるグループを歩行改善群とみなし、歩行を改善させた因子を検討した。

統計学的手法は、疼痛評価、身体機能、栄養因子の各項目の関係を Spearman の順位相関係数を用いた。歩行改善に関連する要因を、従属変数を歩行改善とし、説明変数を NRS、STEF、握力、骨化型、10メートル歩行速度、Alb 値、PNI とし多変量ロジスティック回帰分析を用いた。歩行改善群と歩行非改善群の2群間の比較には、non-paired t 検定を用いた。いずれも p 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

(倫理面での配慮)

本研究は、久留米大学倫理委員会の認可を得ており、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C . 研究結果

10メートル歩行速度と有意な相関を認められた項目は、年齢、握力、Alb、PNI であり、それぞれ $r=0.57(p=0.0002)$ 、 $r=-0.47(p=0.0058)$ 、 $r=-0.40(p=0.0106)$ 、 $r=-0.34(p=0.0301)$ であった。

手術前の各項目の平均値は、年齢は歩行改善群で 63.36 ± 13.00 (歳)、歩行非改善群で 71.86 ± 7.71 (歳)($p=0.0223$)、NRS は歩行改善群で 1.09 ± 2.47 、歩行非改善群で NRS $2.29 \pm 2.17(p=0.1863)$ 、握力は歩行改善群

で 19.81 ± 11.40 (kgf)、歩行非改善群で 20.79 ± 8.66 (kgf)($p=0.6755$)、STEF は歩行改善群で 82.67 ± 10.97 、歩行非改善群で STEF $84.79 \pm 14.62(p=0.9666)$ 、Alb は歩行改善群で 4.24 ± 0.22 (g/dL)、歩行非改善群で 4.07 ± 0.43 (g/dL)($p=0.8002$)、PNI は歩行改善群で 52.78 ± 3.58 、歩行非改善群で $49.95 \pm 4.98(p=0.2127)$ 、10メートル歩行速度は歩行改善群で 10.95 ± 4.00 (秒)、歩行非改善群で 10.89 ± 4.13 (秒)($p=0.1057$)であり、手術前の平均値は、年齢において歩行改善群で有意に低かった。

従属変数を歩行改善、説明変数を NRS、握力、STEF、Alb、PNI、10メートル歩行速度、骨化型とした多変量ロジスティック回帰分析では、NRS (推定値 0.46、 $p=0.0430$)と骨化型(推定値 1.50、 $p=0.0168$)が選択された。オッズ比は連続型・混合型で 11.11 (95%信頼区間 1.17-104.81)であった。

D . 考察

今回の研究においては、手術前に予測できる歩行改善因子としては、NRS と骨化型が選択された。NRS に関しては、手術前の NRS が高いほど歩行が改善しにくいという結果が得られた。Kim や Bennett らは別スコアになるものの、手術前の疼痛コントロールが不良症例に関して術後成績にも影響することを述べている。手術前にある程度の疼痛コントロールをするためにも、他スコアとの併用による多角的な疼痛評価の必要性が重要であると考えられる。また各スコアによる術後成績良好症例と術後成績不良症例のカットオフ値を検討し、薬物療法やリハビリ加療による介入の目安を作成していきたいと考えている。

骨化型に関しては、連続型・混合型で歩行が改善しにくいという結果が得られた。頸椎後縦靭帯骨化症ガイドラインにおいても、骨化型の形態別に手術成績を述べたものはないと述べられているものの、連続型・混合型において脊髄症の発生頻度が高くまた脊柱管内占拠率が高いと述べられている。骨化体積や脊柱管内占拠率の関与が考えられるため引き続き調査を行い、今後の課題としたい。

今回我々はフレイルサイクルにおける歩行速度に着目した。長期的に観察を行うことで実際に歩行速度を改善させることが身体機能・代謝・サルコペニアといった各項目を改善させ得るかについても引き続き検討していきたい。

本研究の限界は単一後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、手術後の評価時期が一致していないことフレイルやサルコペニアの診断評価ができていないことなどが挙げられる。

E．結論

頸椎 OPLL 術後で歩行を改善させる因子を検討した。歩行改善には手術前の NRS と骨化型が関与していた。手術前の薬物療法またはハビリ介入が重要であると考えた。

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
なし
- 2.学会発表
なし

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

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 筑田 博隆 群馬大学大学院医学系研究科整形外科学 教授

研究要旨 日本では年間約 3000 例の頸髄損傷が発生し、その約 6 割は非骨傷性頸髄損傷である。非骨傷性頸髄損傷は、頸椎の退行性変化や OPLL による脊柱管狭窄を背景因子として発生する。本班会議メンバーを中心に、脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療の全国多施設ランダム化比較試験 (OSCIS study) を計画し、現在実施中である。

A . 研究目的

我々は、本班会議メンバーを中心に全国多施設ランダム化比較試験 (脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験 ; OSCIS study) を計画した。本試験の目的は、脊柱管狭窄を合併する非骨傷性頸髄損傷において、受傷後可及的早期の除圧手術が、現在行われている待機治療に比べ、麻痺の回復に有効かどうかを探索的に調査することである。

B . 研究方法

本試験では、参加者は以下の 2 群に無作為に割付けられる。

1 . 早期治療群 : 搬送後 24 時間以内に除圧手術を行う

2 . 待機治療群 : 受傷後 2 週間保存治療を行った後に除圧手術を行う

対象は、20 歳以上 80 歳未満で、受傷後 48 時間以内に研究参加施設に搬送された急性外傷性頸髄損傷 (C5 レベル以下) のうち、以下の基準を全て満たす患者である。

- 1) 頸椎に骨折、脱臼がないもの
- 2) ASIA 分類 C

3) 脊柱管狭窄がある

除外基準 : (以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れないこととする)

- 1) 全身状態が悪く 24 時間以内の手術が困難なもの
- 2) 意識障害、精神障害等により神経学的評価ができないもの
- 3) 日本語による同意取得が困難なもの

目標症例数 : 100 名 (各群 50 名)

主要評価項目 :

受傷一年後の 1) ASIA motor score の増加、2) 自立歩行可能となった割合、3) Spinal Cord Independence Measure (SCIM) を主要評価項目とする。

副次的評価項目 :

Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI)、SF36、EQ-5D、Neuropathic Pain Symptom Inventory

それぞれ歩行能力、QOL、効用値、神経障害性疼痛について評価する。

また、以下については予め割付時に層別化因子とし、各群内での比較も行う。

- ・OPLL 合併例
- ・脊柱管高度狭窄例（50%以上）
- ・受傷前より歩行障害がある例
- ・ステロイド大量投与例

（倫理面での配慮）

1．有害事象が発生した際には速やかに適切な診察と処置を行う。待機治療群において2週間の待機期間中に麻痺の悪化がみられた場合には、治療担当医の判断で除圧手術を行うことがある。

2．被験者に説明し同意を得る方法

急性外傷性頸髄損傷の診断が確定した時点で、治療担当医より直接患者さん本人に説明をおこなう。臨床試験審査委員会で承認の得られた説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

C．研究結果

本試験は、UMIN-CTR (UMIN000006780)およびClinicalTrials.gov (NCT01485458)に登録した。平成23年12月より症例登録を開始した。これまでに頸髄損傷1854例が登録されており、このうち206例がプロトコルの適格基準をみたしていた（2018年4月3日現在）。合併損傷等により24時間以内の手術が困難な症例を除外し、実際に同意を得て試験に参加した症例は、60例であった。2018年11月末でエントリーを終了予定である。

D．考察、

E．結論

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1.論文発表

Chikuda H, Ohtsu H, Ogata T, Sugita S, Sumitani M, Koyama Y, Matsumoto M, Toyama Y; OSCIS investigators. Optimal treatment for spinal cord injury associated with cervical canal stenosis (OSCIS): a study protocol for a randomized controlled trial comparing early versus delayed surgery. *Trials*. 2013 Aug 7;14:245. doi: 10.1186/1745-6215-14-245)

2.学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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 海渡 貴司 大阪大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

頸髄症患者と健常対象群に対して、安静時 functional MRI を用いて脳内ネットワークの変化を検証した。頸髄症患者に特有と思われる複数の脳機能変化が観察された。

A．研究目的

頸椎症性脊髄症や頸椎後縦靱帯骨化症などの圧迫性脊髄症に伴う、痛みやしびれなどの感覚障害、巧緻障害や歩行障害などの運動障害と関連した脳内ネットワークの変化を安静時 functional MRI(rs-fMRI)を用いて明らかにする。

B．研究方法

本学倫理審査委員会承認済み。
 頸髄症患者と年齢・性別をマッチさせた健常対象群に対して rs-fMRI 撮影を行った。患者群に対して頸髄症 JOA スコアおよび Neck disability index を評価した。既知の脳ネットワークを seed において Seed-based correlation 法により機能的結合を解析した。

C．研究結果

感覚運動系と小脳との機能的結合が患者群で有意に低下し($p<0.001$)、前頭前皮質内側部(MPFC)と補足運動野(SMA)との機能的結合は患者群で有意に増大していた($p<0.001$)。前部島皮質と楔前部との機能的結合は患者群で有意に増大していた($P<0.001$)。

D．考察、

感覚運動系と小脳との機能的結合の低下は脊髄後索障害を反映している可能性がある。MPFC と SMA との機能的結合の増大は運動機能が低下している病態において運動実施への認知資源の振り分けを反映している可能性がある。前部島皮質と楔前部との機能的結合の増大は慢性的な不快な感覚を反映している可能性がある。

E．結論

頸髄症患者に特有の脳機能変化がrs-fMRIによって示された。

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
 投稿準備中

2.学会発表

海渡 貴司, 武中章太, 牧野孝洋, 串岡純一, 吉川秀樹, 田中壽, 渡邊嘉之, 寒重之,

柴田政彦. Resting-state fMRI を用いた脳機能的結合解析による圧迫性頸髄症の新規バイオマーカーの探索. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 平成29年度第2回合同班会議 平成29年11月25日

串岡 純一, 海渡 貴司, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 寒重之, 吉川 秀樹, 柴田 政彦: 頸椎症性脊髄症における安静時 fMRI を用いた脳機能的・解剖学的変化の検討. 第90回日本整形外科学会学術総会. 2017/5/18-21. 仙台.

串岡 純一, 海渡 貴司, 武中 章太, 牧野 孝洋, 坂井 勇介, 田中 壽, 渡邊 嘉之, 寒重之, 柴田 政彦: 頸椎症性脊髄症における安静時 fMRI を用いた自発脳活動および機能的結合の変化の検討. 第39回日本疼痛学会. 2017/6/16-17. 神戸.

Takashi Kaito, Shota Takenaka, Takahiro Makino, Yusuke Sakai, Junichi Kushioka, Hisashi Tanaka, Yoshiyuki Watanabe, Shigeyuki Kan, Masahiko Shibata. Brain Connectivity can be a novel predictor for neurological improvement in patients with cervical myelopathy. The 45th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society. December 2, 2017 Hollywood, Florida

Junichi Kushioka, Takashi Kaito, Shota Takenaka, Takahiro Makino, Yusuke Sakai, Hisashi Tanaka, Yoshiyuki Watanabe, Shigeyuki Kan, Masahiko Shibata. Brain changes in functional connectivity and

anatomies in patients with cervical myelopathy: A resting-state functional MRI study. The 45th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society. December 2, 2017 Hollywood, Florida

Kushioka J, Kaito T, Takenaka S, Makino T, Sakai Y, Tanaka H, Watanabe Y, Kan S, Shibata M. Brain changes in functional connectivity and anatomies in patients with cervical myelopathy: A resting-state functional MRI study. The 45th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society. December 2, 2017 Hollywood, Florida

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

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 石井 賢 国際医療福祉大学医学部整形外科 主任教授

研究要旨 頸椎後縦靱帯骨化症を含む頸髄症に対する後方除圧術の治療成績を、ASAのphysical status分類により比較検討した。手術時間/出血量は、PS1群で109分/47ml、PS2群で111分/51ml、PS3群で112分/47mlで有意差は無く、JOA score改善率も、PS1群48.5%、PS2群47.6%、PS3群44.4%で有意差は無かった。C5麻痺等の合併症発生頻度においても有意差を認めなかった。頸椎後方除圧術は、ハイリスク患者にも比較的安全で、かつ治療成績も安定した手術手技と考えられた。

A．研究目的

頸椎靱帯骨化症を含む頸髄症に対する後方除圧術の治療成績は過去にも報告されてきたが、術前全身状態の指標となる米国麻酔学会術前状態(ASA)に着目して検討した報告はない。本研究の目的は、頸椎後方除圧術の治療成績を、ASA分類で比較検討することである。

B．研究方法

対象は、2012年から2014年にKSRG関連17施設で、頸髄症に対し施行された頸椎後方除圧術で、術後1年以上経過した1010例である。ASAのphysical status(PS)分類、すなわちPS1群:健康な患者、PS2群:軽度の全身疾患をもつ患者、PS3群:重度の全身疾患をもつ患者に分類し、治療成績を比較検討した。統計学的解析には、一元配置分散分析およびカイ2乗検定を用いた。個人情報管理については、全施設で倫理委員会の承認を得て、も厳重にした。

C．研究結果

症例数/比率は、PS1群が356例/35.3%、PS2群が536例/53.1%、PS3群が118例/11.7%であった。手術時年齢は、PS1群で61.5歳、PS2群で67.1歳、PS3群71.8歳と3群間で有意差を認めた($P < 0.01$)。身長/体重/BMIは、PS1群で162cm/62kg/23.6、PS2群で160cm/62kg/24.1、PS3群で160cm/62kg/24.0と、PS1群の身長のみ他の2群と有意差を認めた($P < 0.05$)。手術時間/術中出血量は、PS1群で109分/47ml、PS2群で111分/51ml、PS3群で112分/47mlで、3群間で有意差を認めなかった。JOAスコア術前/最終調査時/改善率は、PS1群で11.6/14.2/48.5%、PS2群で10.9/13.7/47.6%、PS3群で10.1/13.0/44.4%で、3群ともJOAスコアは術前に比し最終調査時で有意に改善していた($P < 0.01$)。術前・最終調査時の各々におけるJOAスコアはASAの重症化に伴い術前・最終調査時とも有意に低かったが($P < 0.01$)、改善率では有意差を認めなかった。PS1群/PS2群/PS3群の合併症の発生頻度は、C5麻痺(2.0/2.2/0.8%)、手術部位感染(0.6/0.4/0.8%)、術後血腫(0.6/0.9/0.8%)、

髄液漏 (0.3/0.0/0.8%)、せん妄 (0.6/0.4/1.7%)、神経症状の増悪 (1.1/2.2/2.5%)で、せん妄と神経症状の増悪はPS3群でやや多い傾向であったが、いずれも有意差を認めなかった。

D．考察、

頸椎後方除圧術は、ASA分類によって手術侵襲や改善率、また周術期合併症の発生率に差を認めず、ハイリスク患者にも安全かつ治療成績も安定した手術手技と考えられた。

E．結論

頸椎後方除圧術の臨床成績をASA分類で比較検討した。

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

2.学会発表

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

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 大島 寧 東京大学整形外科・脊椎外科 講師

研究要旨 頸椎変性疾患患者(頸椎 OPLL, 頸椎症性脊髄症)における頸椎アライメントについて検討した。T1 slope は-0C7 あるいは C2-7 Cobb 角と強く相関していたのに対し、C7-SVA と C5-7 Cobb 角が強く相関していた。Sigmoid 型のアライメントなどの機序解明につながると考えられる。

A . 研究目的

頸髄症患者における矢状面バランスと頸椎アライメントの関係を明らかにすること。

B . 研究方法

2015 年に当院で頸髄症に対して全脊椎レントゲンを撮影した 48 名を対象とした。レントゲンの各種パラメーターを計測し、矢状面バランスと頸椎アライメントの関連を調べた。

(倫理面での配慮)

当院研究室内でデータ解析を行った。

C . 研究結果

T1 slope は-0C7 あるいは C2-7 Cobb 角と強く相関していたのに対し、C7-SVA は C5-7 Cobb 角が強く相関し、C2-4 角とは相関していなかった。年齢を考慮して多変量を行ったところ、C5-7 角に影響をしていたのは C7-SVA だけであった。

D . 考察、

T1 slope は頸椎全体のアライメントに影響を与えていたが、C7-SVA は下位頸椎のアライメントに影響していた。sigmoid 型のアライメントの原因と考えられた。本研究の結果は、全脊椎における矢状面バランスが頸椎アライメントに与える影響について解明する一助となりうる。

E . 結論

C7-SVAはC5-7のアライメントに影響する。

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

C7 sagittal vertical axis is the determinant of the C5-C7 angle in cervical sagittal alignment. Matsubayashi Y, Chikuda H, Oshima Y, Taniguchi Y, Fujimoto Y, Shimizu T, Tanaka S. Spine J, 2017

2.学会発表 なし

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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍（英文）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ishii K, Shiraishi T	Introduction “ P osterior decompr ressive surgery: The concept ”		Cervical Spi ne Surgery: Standard & A dvanced Tech niques ’	Springer	Europe	2017	

書籍（和文）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
前野考史 岩崎幹季	【高齢者に対す る整形外科分野 における手術の 実際と適応】頰椎 症に対する手術 の実際と適応	大内慰義 井藤英喜 岩本俊彦 鳥羽研二	Geriatric Me dicine	ライフサイ エンス	東京	2015	1285-88
中嶋秀明 高橋 藍 渡邊修司 本定和也 北出 誠	【脊椎・脊髄疾患 のニューロサイ エンス 神経所 見の診かたから 再生医療まで】 脊髄再生医療の 最前線 間葉系 幹細胞移植によ る脊髄再生	田口敏彦、 山下敏彦	整形・災害外 科	金原出版	東京	2017	721-726
清水如代 門根秀樹 久保田茂希 安部哲哉 上野友之 羽田康司 山崎正志	脊椎脊髄疾患に 対するロボット スーツ HAL を用い た機能回復治療	山崎正志	関節外科	メジカル ビュー社	東京	2017	36:89-98

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安部哲哉 久保田茂希 門根秀樹 山崎正志	術後慢性憎悪に 対するロボット リハビリテーシ ョン	田中 栄	Loco Cure	先端医学 社	東京	2017	3:46-49
山内駿介 清水如代 門根秀樹 久保田茂希 羽田康司 山崎正志	脊髄硬膜動静脈 瘻を発症した慢 性期脊髄損傷患 者に対するHALに よる機能回復治 療	日本脊髄障 害医学会	日本脊髄障害 医学会誌	日本脊髄 障害医学 会	東京	2017	30:89-98
藤井賢吾 安部哲哉 久保田茂希 船山 徹 山崎正志	胸椎後縦靱帯骨 化症に伴う重度 脊髄障害に対す る後方除圧固定 術+ロボット治 療	日本脊髄障 害医学会	日本脊髄障害 医学会誌	日本脊髄 障害医学 会	東京	2017	30:136- 138
今釜史郎	胸椎 OPLL の手術 治療～より安全 にそして確実を 目指して～	長谷川素美	整形外科 surgical technique	メディカ 出版	大阪市	2017	64-72
今釜史郎	胸椎後縦靱帯骨 化症(胸椎 OPLL) に対する後方除 圧矯正固定術	高橋敏行	脊椎脊髄ジャ ーナル	三輪書店	東京都	2017	5-12
加藤仁志 村上英樹 出村論 吉岡克人 土屋弘行	胸椎 OPLL に対す る後側方進入前 方除圧術 - 手術 手技と適応	吉川秀樹	臨床整形外科	医学書院	東京	2017	27 - 32
加藤仁志 村上英樹 土屋弘行	イラストレイテ ッド・サージェリ ー 手術編 -93 胸椎 OPLL に対す る後側方アプ ローチによる脊髄 全周除圧術	徳橋泰明	脊椎脊髄ジャ ーナル	三輪書店	東京	2017	523 - 529

雑誌 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imagama S, Ando K, Takeuchi K, Kato S, Murakami H, Aizawa T, Ozawa H, Hasegawa T, Matsuyama Y, Koda M, Yamazaki M, Chikuda H, Shindo S, Nakagawa Y, Kimura A, Takeshita K, Wada K, Katoh H, Watanabe M, Yamada K, Furuya T, Tsuji T, Fujibayashi S, Mori K, Kawaguchi Y, Watanabe K, Matsumoto M, Yoshii T, Okawa A.	Perioperative Complications after Surgery for Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament- Nationwide Multi-center Prospective Study.	Spine			2018
Yamada T, Yoshii T, Yamamoto N, Hirai T, Inose H, Okawa A.	Surgical outcomes for lumbar spinal canal stenosis with coexisting cervical stenosis (tandem spinal stenosis): a retrospective analysis of 565 cases.	J Orthop Surg Res.	13(1)		2018

<p>Hirai T, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Ushio S, Iwanami A, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Kato H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, Koda M, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y.</p>	<p>Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: a multicenter study (JOSL CT study).</p>	<p>BMC Musculoskeletal Disorders</p>	<p>5;19(1)</p>	<p>107</p>	<p>2018</p>
<p>Kimura A, Takeshita K, Inoue H, Seichi A, Kawasaki Y, Yoshii T, Inose H, Furuya T, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Tsushima M, Imagama S, Koda M, Yamazaki M, Mori K, Nishimura H, Endo K, Yamada K, Sato K, Okawa A.</p>	<p>The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale predicts the risk of recurrent falls in postoperative patients with cervical myelopathy.</p>	<p>J Orthop Sci</p>	<p>23(1)</p>	<p>185-189</p>	<p>2018</p>

Hirai T, Yoshii T, Sakai K, Inose H, Yamada T, Kato T, Kawabata S, Arai Y, Shinomiya K, Okawa A.	Long-term results of a prospective study of anterior decompression with fusion and posterior decompression with laminoplasty for treatment of cervical spondyloti myelopathy.	J Orthop Sci	23(1)	32-38	2018
Yamada T, Yoshii T, Yamamoto N, Hirai T, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A.	Clinical Outcomes of Cervical Spinal Surgery for Cervical Myelopathic Patients with Coexisting Lumbar Spinal Canal Stenosis (Tandem Spinal Stenosis) A retrospective analysis of 297 cases.	Spine	43(4)	E234-241	2018
Puentes S , Kadone H , Kubota S , Abe T , Shimizu Y , Marushima A , Sankai Y , Yamazaki M , Suzuki K	Reshaping of Gait Coordination by Robotic Intervention in Myelopathy Patients After Surgery	Front Neurosci			2018
Koda M, Furuya T, Saito J, Iijima Y, Kitamura M, Ohtori S, Orita S, Inage K, Abe T, Noguchi H, Funayama T, Kumagai H, Miura K, Nagashima K, Yamazaki M	Postoperative K-line conversion from negative to positive is independently associated with a better surgical outcome after posterior decompression with instrumented fusion for K-line negative cervical ossification of the posterior ligament	Eur Spine J			2018
Kimura A et al	Predictors of Persistent Axial Neck Pain After Cervical Laminoplasty	Spine	43	10-15	2018

Matsuoka Y, Endo K, Nishimura H et al:	Cervical kyphotic deformity after laminoplasty in patients with cervical ossification of posterior longitudinal ligament with normal sagittal spinal alignment	SSRR			2018 (in press)
Nishida N, Kanchiku T, Nakandakari D, Tahara S, Ohgi J, Ichihara K, Sakuramoto I, Chen X, Taguchi T.	Analysis of stress application at the thoracolumbar junction and influence of vertebral body collapse on the spinal cord and cauda equina.	Exp Ther Med	15(2)	1177-1184	2018
Imajo Y, Kanchiku T, Suzuki H, Funaba M, Nishida N, Taguchi T.	Utility of the central motor conduction time recorded from the abductor pollicis brevis and the abductor digiti minimi muscles in patients with C6-7 myelopathy.	J Spinal Cord Med	41(2)	182-191	2018
Fujiwara H, Oda T, Makino T, Moriguchi Y, Yonenobu K, Kaito T.	Impact of cervical sagittal alignment on axial neck pain and health-related quality of life after cervical laminoplasty in patients with cervical spondylotic myelopathy or ossification of the posterior longitudinal ligament - a prospective comparative study.	Clin Spine Surg.		[Epub ahead of print]	2018
Hirai T, Yoshii T, Arai Y, Sakai K, Torigoe I, Maehara H, Tomori M, Taniyama T, Sato H, Okawa A.	A Comparative Study of Anterior Decompression With Fusion and Posterior Decompression With Laminoplasty for the Treatment of Cervical Spondylotic Myelopathy Patients With Large Anterior Compression of the Spinal Cord.	Clin Spine Surg.	30(8)	E1137-1142	2017

Yoshii T, Hirai T, Yamada T, Inose H, Kato T, Sakai K, Enomoto M, Kawabata S, Arai Y, Okawa A	Intraoperative evaluation using mobile computed tomography in anterior cervical decompression with floating method for massive ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Orthop Surg og Res.	12(1)		2017
Yoshii T, Hirai T, Sakai K, Sotome S, Enomoto M, Yamada T, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A.	Anterior Cervical Corpectomy and Fusion Using a Synthetic Hydroxyapatite Graft for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament.	Orthopedics	40(2)	E334-339	2017
Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T, Koda M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y, Imagama S, Yamazaki M, Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A.	Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy.	Spine	42(7)	E398-403	2017
Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Yahara Y, Makino H, Kitajima I, Kimura T.	Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL): Inflammation in OPLL.	PLoS One.			2017

Kawaguchi Y, Seki S, Yahara Y, Homma T, Kimura T.	Sternum-splitting anterior approach following posterior decompression and fusion in patients with massive ossification of the posterior longitudinal ligament in the upper thoracic spine: report of 2 cases and literature review.	Eur Spine J.			2017
Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Suzuki K, Yahara Y, Makino H, Kitajima I, Kimura T.	Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL): Inflammation in OPLL.	PLoS One.			2017
Maeno T Iwasaki M, et al.	Anterior migration of an interbody graft in posterior lumbar interbody fusion: Report of three cases without removal of the migrated graft.	J Orthop Sci	[Epub ahead of print]		2017
Fujimori T, Iwasaki M, et al.	Severe cervical flexion myelopathy with long tract signs - a case report and a review of literature.	Spinal Cord Series and Cases	11巻3号	17016	2017
Fujimori T, Iwasaki M, Nagamoto Y, et al.	Reliability and Usefulness of Intraoperative 3-Dimensional Imaging by Mobile C-Arm With Flat-Panel Detector.	Clin Spine Surg	30巻1号	E64-75	2017
Kushioka J, Iwasaki M, et al.	High-dose tranexamic acid reduces intraoperative and postoperative blood loss in posterior lumbar interbody fusion.	J Neurosurg Spine	26巻3号	363-367	2017
Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kitajima I, Kimura T.	Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL): -inflammation in OPLL.	PLoS One	12(5)	e0174881	2017

Kubota S, Abe T, Kadone H, Fujii K, Shimizu Y, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament	J Spinal Cord Med	20	pp1-9	2017
Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, Matsushita A, Nakai K, Saotome K, Kadone H, Endo A, Haginoya A, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report	J Spinal Cord Med	40	361-367	2017
Taketomi M. Shimizu Y. Kadone H. Kubota S, Abe T. Marushima A, Ueno T. Endo A. Kawamoto H. Matsumura A, Sankai Y, Hada Y. Yamazaki M	Hybrid Assistive Limb Intervention in a Patient with Late Neurological Deterioration after Thoracic Myelopathy Surgery due to Ossification of the Ligamentum Flavum	Case Rep Orthop			2017
Imagama S	Risk factors for ineffectiveness of posterior decompression and dekyphotic corrective fusion with instrumentation for beak type thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a single institute study	Neurosurgery	80	800-808	2017

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		2017 Nov 16:1-6 (Epub ahead of print)	2017
Imagama S	Factors for a good surgical outcome in posterior decompression and fusion with instrumentation for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: Prospective single center study	Operative Neurosurgery	13	661-669	2017
Katsumi K, Watanabe K, Hirano T, Ohashi M. Mizouchi T, Ito T, Endo N	Natural history of the ossification of the cervical posterior longitudinal ligament: a three dimensional analysis	International journal of orthopedic	In press	In press	2017
Tateda S, Aizawa T, Hashimoto K, Kanno H, Ohtsu S, Itoi E, Ozawa H.	Successful Management of Gorham-Stout Disease in the Cervical Spine by Combined Conservative and Surgical Treatments: A Case Report.	Tohoku J Exp Med.	241(4)	249-254	2017
Fujimoto K, Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, Funaba M, Nishida N, Taguchi T.	Use of Central Motor Conduction Time and Spinal Cord Evoked Potentials in the Electrophysiological Assessment of Compressive Cervical Myelopathy.	Spine	42	895-902	2017

Funaba M, Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, Yoshida Y, Nishida N, Fujimoto K, Taguchi T.	A Novel Scoring System Associated With Surgical Outcome of Distal-type Cervical Spondylotic Amyotrophy.	Clin Spine Surg	30	E1182-1189	2017
Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohgasawara B, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H	Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis	Bone	105	42-49	2017
Okita G, Ohba T, Takamura T, Ebata S, Ueda R, Onishi H, Haro H.	Application of neurite orientation dispersion and density imaging or diffusion tensor imaging to quantify the severity of cervical spondylotic myelopathy and assess postoperative neurological recovery.	Spine J.	18(2)	268-275	2017
Liu X, Kumagai G, Wada K, Tanaka T, Fujita T, Sasaki A, Furukawa K, Ishibashi Y.	Suppression of osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament by a histamine-2-receptor antagonist.	Eur J Pharmacol	810	156-162	2017
Liu X, Kumagai G, Wada K, Tanaka T, Asari T, Oishi K, Fujita T, Mizukami H, Furukawa KI, Ishibashi Y.	High Osteogenic Potential of Adipose- and Muscle-derived Mesenchymal Stem Cells in Spinal-Ossification Model Mice.	Spine	42	E1342-E1349	2017

Yamauchi R, Itabashi T, Wada K, Tanaka T, Kumagai G, Ishibashi Y.	Photofunctionalised Ti6Al4V implants enhance early phase osseointegration.	Bone Joint Re s	6	331-336	2017
Funao H, Khechen B, Haws BE, Ishii K	Surgical Management of Thoracic Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament	Contemporary Spine Surgery			In press
Tsuji T, Fujita N, Watanabe K, Nakamura M, Matsumoto M, Ishii K	Correlation between preoperative physical signs and functional outcomes after laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament	J Orthop Sci	22	266-269	2017
Matsubayashi Y, Chikuda H, Oshima Y, Taniguchi Y, Fujimoto Y, Shimizu T, Tanaka S	C7 sagittal vertical axis is the determinant of the C5-C7 angle in cervical sagittal alignment.	Spine J	17(5)	622-626	2017

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌（和文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平井高志 吉井俊貴 岩波明生 竹内一裕 森 幹士 山田剛史 西村空也 松本守雄, 中村雅也 大川 淳 川口善治	頸椎後縦靱帯骨化症患者の全脊椎CTを用いた脊柱靱帯骨化の評価－大規模多施設研究に基づいて特に後縦靱帯骨化巣と項靱帯骨化巣に着目してJOSL CT study	Journal of Spine Research	8	132-138	2017
今釜史郎	胸椎OPLLの手術治療～より安全にそして確実に目指して～	整形外科		64-72	2017
今釜史郎	胸椎後縦靱帯骨化症（胸椎OPLL）に対する後方除圧矯正固定術	脊椎脊髄外科ジャーナル		5-12	2017
岡田英次朗 松本守雄	専門医試験をめざす症例問題トレーニング 外傷性疾患（スポーツ障害も含む）－	整形外科	68(7)	p675-679、	2017年
山田 圭	脊柱変形による神経障害機序の検討 - 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多施設前向き研究	J Spine Res.	8	1493-1501	2017
勝見敬一	脊柱靱帯骨化症の最新の知見 ～腰部脊柱管狭窄症・骨粗鬆症・メタボとの関連性～	新潟県脊柱縦靱帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信	60	13-15	2017
勝見敬一	CTを用いた3次元画像解析による骨化巣進展の評価	Loco CURE	3	216-221	2017
勝見敬一	頸椎後方固定術は後縦靱帯骨化症の進展を抑制する-三次元画像解析を用いた椎弓形成術と後方固定術との比較-	整形外科「最新原著レビュー」	69	288-291	2018

小澤浩司	脊椎・脊髄疾患の神経学 神経病変の脊髄高位の診断 頸髄症・頸部神経根症における障害高位の診断	整形・災害外科	60巻5号	473-478	2017年
高橋忠久, 菅野晴夫, 相澤俊峰, 橋本功, 井樋栄二, 小澤浩司	同一椎間に再発した胸椎黄色靭帯骨化症の2例	東北整形災害外科学会雑誌	60巻1号	101-105	2017年
関健、松岡佑嗣、遠藤健司、鈴木秀和、澤地恭昇、西村浩輔、小島理、松岡恒弘、山本謙吾	頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と全脊椎矢状面アライメント	臨床整形外科	52(12)	1191-1195	2017
関健、遠藤健司、松岡佑嗣、西村浩輔、高松太一郎、山本謙吾	頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術後後弯発生と脊椎矢状面アライメント				2018 (in press)
小崎慶介、北野利夫、鬼頭浩史、中島康晴、北中幸子、室月淳、西村玄、芳賀信彦	2015年版骨系統疾患国際分類の和訳	日整会誌	91	462-502	2017
武中章太 細野 昇	【C5麻痺の今】 C5麻痺の予防法 氷冷灌流水による回転ドリル摩擦熱の抑制.	脊椎脊髄ジャーナル	52(1)	68-70	2017
細野 昇, 武中章太, 向井克容, 立石耕介, 池上大督, 富士武史.	シンポジウム この10年のイノベーション 椎弓形成術の合併症制圧を目指して 軸性疼痛とC5麻痺.	Journal of Spine Research	8(9)	1502-7	2017
海渡貴司	【頸髄症のUp-to-date】 (Part1)症候学と診断 頸髄症におけるMyelopathy handを含む手の症候(解説/特集)	Bone Joint Nerve	8巻1号	15-20	2018

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
【脊柱靱帯骨化症に関する調査研究】 平成 29 年度第 1 回班会議

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業
【脊柱靱帯骨化症の治療指針策定および手術治療の質を高めるための大規模多施設研究】
【後継靱帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究】 平成 29 年度第 1 回班会議

平成 29 年 7 月 15 日（土）
於：東京医科歯科大学 M&D タワー 2F 鈴木章夫記念講堂

8：30 「治療開発研究班」幹事会 3号館 2F 医学科講義室

（敬称略）

10：00 開会の辞 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 大川班長より

10：05 ご挨拶 国立保健医療科学院

ご挨拶 AMED 戦略推進部 難病研究課

ご挨拶 全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会

研究事業推進官 武村 真治

主査 近藤 圭子

会長 増田 靖子

10：20 多施設臨床研究報告 1（発表 7 分、質疑 3 分）

座長 滋賀医科大学 森 幹士

1）進行性骨化性線維異形成症：研究の進展と海外の動向

東京大学
芳賀 信彦

2）高リスク胸椎 OPLL に対する術中脊髄モニタリング モニタリング TP の自験例より

浜松医科大学
吉田 剛

3）脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験 OSCIS study

群馬大学
筑田 博隆

4）頸椎 OPLL 患者の全脊柱における靱帯骨化巣の評価 後ろ向き研究で得られた成果報告と前向き研究について

東京医科歯科大学
平井 高志

5）3Tesla MRI を用いた頸椎 OPLL の DTT 解析

慶應義塾大学
中島 大輔

11：15 臨床講演

座長 東北医科薬科大学 小澤 浩司

「脊柱靱帯骨化症の最近の知見、班会議研究を通じて明らかになってきたもの」

富山大学
川口 善治

11：45 ---食事休憩---（弁当配布）

「脊柱靱帯骨化症研究班」幹事会 3号館 3F 医学科講義室（担当：吉井）
（幹事会には各分担施設より 1 名ご参加ください）

患者会との懇話会 --- 3号館 15F 保健衛生学 大学院講義室2（担当：加藤）

12:45 基礎研究・治療開発研究

脊柱靱帯骨化症、治療開発研究 今後の展望

慶應義塾大学
松本 守雄

12:55 基礎講演

座長 慶應義塾大学 宮本 健史

「傍脊柱靱帯における RSPO2 の発現と機能」

東京大学
齋藤 琢

13:25 多施設臨床研究報告 2 (発表7分、質疑3分)

座長 筑波大学 國府田 正雄

6) 胸椎靱帯骨化症手術の前向き研究 (OPLL、OLF)

名古屋大学
今釜 史郎

7) びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷の調査 多施設研究

慶應義塾大学
岡田 英次郎

8) 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
後ろ向き研究の二次解析と前向き研究の進捗状況

自治医科大学
木村 敦

9) 頸椎 OPLL 多施設前向き手術成績調査 AMED 研究の成果報告

東京医科歯科大学
吉井 俊貴

14:05 閉会の辞

14:20 各分科会 (スモールミーティング)

- ・ 頸椎 + 胸椎 Database + OYL Database ----- 大学院特別講義室 (3号館 6F)
- ・ 全脊 CT ----- //
- ・ OSCIS ----- 保健衛生学 大学院講義室 2 (3号館 15F)
- ・ 転倒 ----- //
- ・ DISH 脊椎損傷 ----- //
- ・ DTT ----- 保健衛生学 大学院講義室 1 (3号館 15F)

平成 29 年度第 2 回班会議 (予定)

平成 29 年 11 月 25 日 (土) 於: 東京医科歯科大学

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

【脊柱靱帯骨化症に関する調査研究】

日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業

【脊柱靱帯骨化症の治療指針策定および手術治療の質を高めるための大規模多施設研究】

【後縦靱帯骨化症に対する骨化制御機構の解明と治療法開発に関する研究】

平成 29 年度第 2 回合同班会議

平成 29 年 11 月 25 日 (土) 於：東京医科歯科大学 **M&D タワー2F** 鈴木章夫記念講堂

8：30～「治療開発研究班」**meeting** **M&D タワー2F** 共用講義室

9：30 開会の辞 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 大川班長より

9：35 ご挨拶 国立保健医療科学院

研究事業推進官 武村真治

ご挨拶 全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会

会長 増田靖子

9：45 午前の部：臨床研究（多施設研究）（発表 7 分 質疑 2 分）

座長 山梨大学整形外科

波呂浩孝

1) **FOP** 臨床研究と日本における治験の状況

東京大学リハビリテーション医学

芳賀信彦

2) 後縦靱帯骨化症に対する術中脊髄モニタリング

浜松医科大学整形外科

吉田 剛

3) 脊柱管狭窄を伴う非骨傷性頸髄損傷に対する早期手術と待機治療のランダム化比較試験

OSCIS study

群馬大学整形外科

筑田博隆

4) 頸椎 **OPLL** 患者の全脊柱における靱帯骨化巣の評価

- 後ろ向き研究で得られた成果報告と前向き研究について

慶應義塾大学整形外科

名越慈人

5) 拡散テンソルトラクトグラフィーを用いた後縦靱帯骨化症評価 - 多施設前向き研究 -

慶應義塾大学整形外科

中島大輔、辻 収彦、名越慈人、藤吉兼浩、中村雅也

6) びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷の調査 - 多施設研究 -

慶應義塾大学整形外科

岡田英次朗

7) 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の進捗状況

自治医科大学整形外科

木村 敦

8) 頸椎後縦靱帯骨化症 多施設前向き症例登録

東京医科歯科大学整形外科

吉井俊貴

9) 胸椎黄色靱帯骨化症手術の前向き研究（中間報告）

名古屋大学整形外科

今釜史郎

11:10 基礎研究・治療開発研究（発表7分 質疑3分）

座長 慶應義塾大学整形外科
宮本健史

10) 治療開発班活動状況の概要

慶應義塾大学整形外科
松本守雄

11) 後縦靭帯骨化症原因候補遺伝子 **CDC5L** の機能解析

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科医療関節材料開発講座
前田真吾

12) **OPLL** のゲノム解析の現状

理化学研究所 統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム
池川志郎

13) 頸椎後縦靭帯骨化症の疾患感受性候補遺伝子 **RSPO2** の検討

東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科
相馬一仁

14) 後縦靭帯骨化症の発生、進展に関する遺伝子の検索

東京医科歯科大学整形外科
猪瀬弘之

15) **iPS** 細胞を活用した後縦靭帯骨化症の病態解析

京都大学ウイルス・再生医科学研究所/**iPS** 細胞研究所
戸口田淳也

12:10 ---**食事休憩**---（弁当配布）

「脊柱靭帯骨化症研究班」の幹事会 **M&Dタワー2F 共用講義室**（担当：吉井）
（幹事会には各分担施設より1名はご参加ください）

患者会との懇話会 **大学院特別講義室（3号館6F）**（担当：湯浅）

13:00 午後の部：臨床研究（一般演題1）（発表5分 質疑2分）

座長 国際医療福祉大学整形外科
石井 賢

16) 脊柱靭帯骨化症の患者に適した腹部体幹筋トレーニング器具

金沢大学整形外科
加藤仁志、村上英樹、出村 諭、横川文彬
清水貴樹、奥 規博、北川 亮、土屋弘行

17) 一般地域住民を対象とした後縦靭帯骨化症症例の疫学研究：食習慣の関連について

弘前大学整形外科
市川奈菜

18) 後縦靭帯骨化症患者の重症化に関する環境因子 - 若年胸椎発症例における食習慣と栄養素 -

北海道大学整形外科
遠藤 努

19) **Resting state-fMRI** を用いた脳機能的結合解析による圧迫性頸髄症の新規バイオマーカーの探索

大阪大学器官制御外科学
海渡貴司、武中章太、牧野孝洋、串岡純一、吉川秀樹
大阪大学放射線統合医学
田中 壽、渡邊嘉之
大阪大学疼痛医学
寒 重之、柴田政彦

20) 脊髄誘発電位および骨化形態からみた頸椎後縦靭帯骨化症の発症因子の再検討

山口大学整形外科
船場真裕、寒竹 司、今城靖明、鈴木秀典、西田周泰、田口敏彦

2 1) 頸椎後縦靱帯骨化の発生・伸展に関わる因子の検討

福井大学整形外科

中嶋秀明、杉田大輔、渡邊修司、本定和也、山本悠介、松峯昭彦

2 2) 拡散イメージング手法 **NODDI** を用いた、頸髄症性脊髄症の機能評価

山梨大学整形外科

大場哲郎

13 : 50 臨床研究 (一般演題 2) (発表 5 分 質疑 2 分)

座長 富山大学整形外科

川口 善治

2 3) 頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧術の治療成績 - **ASA** 分類による比較 -

国際医療福祉大学整形外科

船尾陽生

2 4) 頸椎 **OPLL** 術後の歩行改善因子の検討

久留米大学整形外科

岩橋頌二、山田 圭、井上英豪、横須賀公章、後藤雅史

松原庸勝、佐藤公昭、永田見生、志波直人

2 5) 頸椎 **OPLL** に対する非除圧前方固定を併用した椎弓形成術の試み

大阪労災病院整形外科

長本行隆

2 6) 片開き式頸椎椎弓形成術における **laminar closure** の検討

岡山大学病院整形外科

瀧川朋亨、辻 寛謙、三澤治夫、塩崎泰之

宇川 諒、村岡聡介、田中雅人、尾崎敏文

2 7) **K-line(-)** 型 頸椎後縦靱帯骨化症に対する新しい後方除圧固定術

新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院

勝見敬一

2 8) **O-arm** ナビゲーション支援による頸椎後縦靱帯骨化症に対する前方除圧固定術 (骨化浮上術)

済生会川口総合病院整形外科

坂井頭一郎

2 9) 頸椎後縦靱帯骨化症における神経症状悪化のリスク因子

千葉大学整形外科

古矢丈雄、國府田正雄、飯島 靖、齊藤淳哉

北村充広、宮本卓弥、山崎正志、大鳥精司

筑波大学医療系整形外科

國府田正雄、山崎正志

3 0) 頸椎前方除圧固定術と椎弓形成術の再手術率 - 生存分析を用いた最長 26 年間の検討 -

東北大学整形外科

橋本 功、相澤俊峰、菅野晴夫、井樋栄二

東北医科薬科大学整形外科

小澤浩司

14 : 50 臨床研究 (一般演題 3) (発表 5 分 質疑 2 分)

座長 自治医科大学整形外科

木村 敦

3 1) びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 - 頸椎と胸腰椎における骨折の比較

東海大学整形外科

加藤裕幸

3 2) びまん性特発性骨増殖症と脊柱矢状面アライメントの関連 : **population-based cohort**

和歌山県立医科大学整形外科

籠谷良平、山田 宏、橋爪 洋、湯川泰嗣、南出晃人

中川幸洋、岩崎 博、筒井俊二、高見正成

3 3) 低線量 **CT** による脊柱靭帯骨化症診断の試み

滋賀医科大学整形外科
森 幹士

3 4) 当院における非骨傷性頸髄損傷患者と頸椎靭帯骨化症の関係

獨協医科大学整形外科
浅野太志、稲見 聡、森平 泰、竹内大作、上田明希
司馬 洋、大江真人、青木寛至、種市 洋

3 5) 頸椎後縦靭帯骨化症に対する片開き式椎弓形成術術後後弯症例における全脊柱矢状面アライメントと骨化形態の検討

東京医科大学整形外科
関 健

3 6) 頸部脊髄症手術患者における腰部脊柱管狭窄の共存 (**tandem spinal stenosis**) -297 例の検討 (**OPLL** に着目して) -

東京医科歯科大学整形外科
山田剛史、吉井俊貴、大川 淳

3 7) 胸椎 **OPLL** による重度脊髄障害に対する術後 **HAL** を用いた歩行訓練の効果

筑波大学医療系整形外科
安部哲哉、藤井賢吾、久保田茂希、門根秀樹、三浦紘世、長島克弥
熊谷 洋、野口裕史、船山 徹、國府田正雄、山崎正志

15 : 40 閉会の辞

15 : 45 分科会 (スモールミーティング)

以 上