

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 渡辺慶 新潟大学医歯学総合病院 病院准教授
研究協力者 勝見敬一 新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター センター長
／新潟大学医歯学総合病院 整形外科 特任准教授
溝内龍樹 新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター 副センター長
澁谷洋平 新潟大学医歯学総合病院 助教

研究要旨 我々は手術成績不良である K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する手術療法の成績を調査した。その結果を基に、更なる成績向上を目標とした、新しいコンセプトの後方除圧矯正固定術を考案し、複数の関連病院にて前向きに検証を行っている。
以前からの CT による後縦靱帯骨化の 3 次元画像解析に加え、平成 28 年度より、靱帯骨化症患者の骨代謝動態の調査研究を開始しており、脊柱靱帯骨化症における骨代謝動態の基礎データの蓄積と、骨代謝動態と骨化巣進展との関連について解析している。

A. 研究目的

手術成績不良とされる K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)の患者に対し、後方除圧固定術(PDF)を施行した症例を調査し、その手術成績や、成績関連因子を検討した。その結果を基に、更なる成績向上を目標とした、新しいコンセプトの後方除圧固定術を考案しその成績を検証する。

OPLL 患者は一般的に高骨密度・高骨量を呈することが報告されているが、脊柱靱帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展との関連などについては不明な点が多い。骨化症例の骨代謝動態を調査し、様々な骨代謝マーカーと骨化巣増加率との関連を検討する。

一般的な MRI 画像では、神経路の描出は困難である。神経路を視覚化する三次元不等方性コントラスト法（以下 3DAC 法）を併用した拡散 MRI により脊髄上行路である後索を楔状束と薄束に区分することにより、後索 FA 値とその他の定量的後索評価法を比較することにより 3DAC 法の有用性を確認する。

B. 研究方法

- ① OPLL に対する新しい後方除圧矯正固定術の検討。過去に OPLL に対する後方除圧固定術(PDF)の手術成績関連因子を検討した。結果にて JOA 改善率と術直後 C2-7 角に正の相関を認めため、現在前弯位への矯正を併用した PDF を行っている。複数の関連施設にて前向きに本法の成績の検証を行っている。これまでの非矯正 PDF 例と

成績を比較した。

- ② 靱帯骨化症における骨代謝動態の検討。画像解析並びに骨代謝動態検査を調査した 44 例を検討した。骨化巣の年毎増加率より年 8% 以上を進展群とし非進展群との 2 群に分け、関連因子を単変量・多変量解析にて検討した。全ての研究は、当院の倫理委員会より承認されており、患者に説明書にて説明し、書面による同意を得た上で生体材料・画像データを収集している。
- ③ 3 次元不等方性コントラスト(3DAC 法)と拡散テンソル解析を用いた頸椎後索評価。手術を前提とした圧迫性頸髄症 32 例(OPLL8 例、CSM17 例、硬膜内髄外腫瘍 7 例)を検討した。MRI の FA 値と体性感覚誘発電位 (SEP)、Semmes-Weinstein Monofilament テスト (SWMT)、ロンベルグ率を計測し、楔状束と薄束、脊髄全体の FA 値と各パラメーターを Spearman の順位相関係数を用いて検討した。

C. 研究結果

① K-line(-)型 OPLL に対し、前弯位に矯正する PDF を施行した連続 12 例(男性 9 例、女性 3 例、年齢 60 歳)を調査した。C2-7 角は術前 4.4°が、術直後 11.1°、最終 11.0°へ推移し、術後有意に前弯を獲得した。全例術後 K-line(+)となった。手術時間 347 分、出血量 322ml であり、短母指伸筋麻痺を 1 例で認めたが、C5 麻痺例は認めなかった。矯正/非矯正 PDF の JOA スコア改善率は術後 1 年 63.4/42.5%、最終 61.2/44.7%であり、術後 1 年改善率は C 群で高

値であった ($p < 0.05$).

【本結果は 2020 日本脊椎脊髄病学会にて発表した】

②44 例の内訳は、男性 26 例女性 18 例、年齢は 61.1 歳(30~83)であった。骨化巣体積は、初回計測時 2055.4 mm³(25.8 ~ 6070.5) から、最終時 2261.9 mm³(27.1~7197.1)へ増加し、年毎増加率は 5.0%/年(0.1~19.2)であった。単変量解析では年齢(P 群:50.0 歳, N 群 63.9 歳), BMI(P 群:30.4 kg/m², N 群:24.8 kg/m²), 血清リン(P 群:2.7 mg/dl, N 群:3.1 mg/dl), TRACP-5b(P 群:303.6 mU/dl, N 群:468.3 mU/dl)において有意差があった(全て $p < 0.05$)。多変量解析では、年齢($p < 0.05$)のみ認めた。【本結果は 2020 日本脊椎脊髄病学会にて発表した】

③32 例の内訳は男性 25 例女性 7 例、年齢 60 歳(27~82)。それぞれの相関係数は楔状束 FA 値と上肢 SEP -0.67, 上肢 SWMT -0.52, 薄束 FA 値と下肢 SEP -0.66, 下肢 SWMT -0.70 ロンベルグ率 -0.60, 脊髄全体の FA 値と上肢 SEP -0.41, 上肢 SWMT -0.40, 上肢 SEP -0.57, 下肢 SWMT -0.67 ロンベルグ率 -0.50 であり、楔状束と薄束の FA 値が脊髄全体の FA 値よりすべての項目で高い相関を示した(全て $p < 0.05$)。

D. 考察、

我々は K-line(-)型 OPLL に対する PDF の成績関連因子を調査し、術直後の C2-7 角が最も手術成績に関連することを報告した。その結果より、これまで行ってきた術前のアライメントを維持した非矯正 PDF から、前弯位へアライメントを矯正する PDF を行うことで、脊髄後方移動を促し、間接除圧効果を高めることで成績を向上させることができるのではないかと考えた。更に、医原性神経根障害を予防する目的で、選択的な矯正と予防的椎間孔除圧を併用する PDF を考案し、現在多施設前向きに検証中である。矯正 PDF の JOA 改善率は約 61% であり、従来の PDF より高値といえるが、今後も症例を蓄積し検証を加える必要がある。

以前より脊柱靭帯骨化症に対する CT による骨化巣 3 次元解析を行い、骨化進展の危険因子や術式による骨化巣増加率の違いを検討してきた。さらに平成 28 年度より、脊柱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 P1NP や骨吸収マーカー TRACP-5b、骨形成抑制蛋白である血清 sclerostin、Dickkopf-1(DKK-1)などの骨代謝マーカーとの関連を調べた。本研究では、血清リンと TRACP-5b が関連因子とされた。共に骨代謝に深く関係する項目であり、日常の診療にて容易に検査

可能である。OPLL 骨化進展のバイオマーカーとなる可能性があり、今後も検討が必要である。

拡散 MRI 解析から求められる FA 値により脊髄の神経路の定量的評価が可能となっている。過去の報告では頸髄症と JOA スコアなどの評価が一般的であり神経路別に詳細な検討を行った報告はなかった。我々は 3DAC 法により脊髄神経路を可視化し計測された FA 値が後索の感覚、重心動揺、電気生理学機能評価法とそれぞれ高い相関があり、頸髄後索の客観的かつ定量的評価に有用であることを示した。今後は、術後予測因子などへの利用について検討を予定している。

E. 結論

K-line(-)型 OPLL に対する後方除圧固定術の成績関連因子を調査し、その結果より新しいコンセプトの後方除圧固定術を考案し、現在検証を行っている。また、骨化巣増加危険と骨代謝動態との関連について継続的に研究を行っている。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Katsumi K, Hirano T, Watanabe K, Izumi T, Ohashi M, Mizouchi T, Endo N. Three-dimensional imaging of cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. (Chapter 17). Springer book: OPLL - Ossification of the posterior longitudinal ligament. OPLL book 3rd Edition 2020:119-128

2. 学会発表

・ 勝見敬一, 平井高志 吉井俊貴 橋本淳 名越慈人 森幹士 竹内一裕 牧聡 中村雅也 松本守雄 大川淳 川口善治. 全国多施設前向き調査による脊柱靭帯骨化の広がり頸椎機能に与える影響-厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・JOSL study-. 2020 年 4 月 第 49 回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・ 勝見敬一, 渡辺慶, 平野徹, 渡辺慶, 山崎昭義, 大橋正幸, 溝内龍樹, 若杉正嗣, 澤上公彦, 傳田博司, 和泉智博, 牧野達夫, 石川裕也, 竹末祐也, 遠藤直人. K-line(-)頸椎後縦靭帯骨化症に対する前弯位矯正する新しい後方固定術. 2020 年 4 月 第 49 回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・ 勝見敬一, 渡辺慶, 平野徹, 和泉智博, 大橋正幸, 牧野達夫, 石川裕也, 竹末祐也, 山崎昭義, 遠藤直人. 頸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析. 2020 年 4 月 第 49 回日本脊椎脊髄病学会で発表。

・ 勝見敬一, 渡辺慶, 平野徹, 渡辺慶, 和泉智博,

山崎昭義, 溝内龍樹, 石川裕也, 佐藤雅之, 坂本徹夫, 川島寛之. 頰椎後縦靱帯骨化症の骨化進展因子と予測バイオマーカーの確立. 2021年1月 第31回 東北脊椎外科研究会 で発表。

・溝内龍樹, 浦川貴朗, 渡辺慶, 平野徹, 大橋正幸, 田仕英希, 渋谷洋平, 遠藤直人. 三次元不等方性コントラスト法を併用した拡散MRIによる頰椎後索の変性の評価. 2020年1月 第30回 東北脊椎外科研究会 で発表。

・溝内龍樹, 浦川貴朗, 大橋正幸, 田仕英希, 渋谷洋平, 渡辺慶. 三次元不等方性コントラスト法と拡散テンソル解析を用いた圧迫性頰椎症患者の後索評価. 2020年10月 第35回 日本整形外科基

礎学術集会 で発表。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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