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

脊柱靭帯骨化症に関する調査研究

研究代表者　渡辺慶　新潟大学医歯学総合病院　病院准教授
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(-)型頚椎後縦靭帯骨化症に対する手術療法の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。
また、以前から研究している CT による後縦靭帯骨化の 3 次元画像解析に加え、平成 28 年度より、靭帯骨化症患者の骨代謝動態の調査研究を開始しており、脊柱靭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(-)型頚椎後縦靭帯骨化症(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、脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展との関連などについては不明な点が多い。骨化症例の骨代謝動態を調査し、様々な骨代謝マーカーと骨化巣増加率との関連を検討する。

B．研究方法

① <u>OPLL に対する新しい後方除圧矯正固定術の検討。</u>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、JOA 改善率と術直後 C2-7 角に相関を認めたため、現在前弯位への矯正を併用した PDF を行っている。矯正 PDF(C 群)を施行した 15 例の手術成績を非矯正 PDF 例と比較した。

② <u>靭帯骨化症における骨代謝動態の検討。</u>画像解析並びに骨代謝動態検査を調査した 117 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(P 群)とし非進展群(NP 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。

(いずれの研究は、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

①K-line(-)型 OPLL に対し、前弯位に矯正する PDF を施行した連続 15 例(男性 11 例、女性 4 例、年齢 54 歳)を調査した。C2-7 角は術前 3.1° が、術直後 10.3° 、最終 10.1° へ推移し、術後有意に前弯を獲得した。術後 K-line(+)率は 93%であった。手術時間 345 分、出血量 298ml 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 67.7/42.5%、最終 65.6/45.9%であり、改善率は矯正群で高値であった（$p<0.05$）。【本結果は 2021 年 日本脊髄外科学会シンポジウムにて発表した】

②117 例の内訳は、男性 72 例, 女性 45 例, 平均年齢 63.7 歳であった。P 群 29 例(男性 23 例、女性 6 例)、N 群 88 例(男性 49 例、女性 39 例)に分けられた。単変量解析では性別(P 群 vs N 群；男性 79.3% vs 55.7%)、年齢(57.6 歳 vs 65.7 歳)、BMI(29.2 kg/m^2 vs 25.8 kg/m^2)、血清 P(2.9mg/dL vs 3.3mg/dL)、血清 TRACP-5b(319.2mU/dL vs 408.8mU/dL)、血清 Sclerostin(241.2pg/mL vs 199.5pg/mL)、骨密度(0.82g/cm^2 vs 0.73 g/cm^2)で有意差を認めた。多変量解析では年齢、血清 P、血清 Sclerostin が独立した関連因子であった。【本結果は現在論文作成中である】

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 68%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、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、Dickkpopf-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、骨化進展危険因子は若年と低 P 血症と血清 Sclerostin 高値が示唆された。血清 P と Sclerostin は共に骨代謝に深く関係する項目であり、骨化進展を予測する重要なバイオマーカーとなる可能性がある。

E．結論

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

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G．研究発表

1. 論文発表

・Katsumi K, Hirai T, Yoshii T, Maki S, Mori K, Nagoshi N, Nishimura S, Takeuchi K, Ushio S, Furuya T, Watanabe K, Nishida N, Watanabe K, Kaito T, Kato S, Nagashima K, Koda M, Ito K, Imagama S, Matsuoka Y, Wada K, Kimura A, Ohba T, Katoh H, Matsuyama Y, Ozawa H, Haro H, Takeshita K, Watanabe M, Matsumoto M, Nakamura M, Yamazaki M, Okawa A, Kawaguchi Y. The impact of ossification spread on cervical spine function in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. Scientific Reports 2021;11:14337

・勝見敬一，平井高志，吉井俊貴，名越慈人，西村空也，森幹士, 竹内一裕，牧聡，中村雅也，松本守雄，大川淳，川口善治. 脊柱靭帯骨化の広がりが頚椎機能に与える影響　―全国多施設前向き調査・JOSL CT study―. J Spine Res 2021;12: 1087-93

・勝見敬一，渡辺慶，平野徹，大橋正幸，山崎昭義，溝内龍樹，石川裕也，佐藤雅之，和泉智博，川島寛之. 頚椎後縦靭帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析. J Spine Res 2021;12:1167-73

2. 学会発表

・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, 澤上公彦，傳田博司，石川裕也，川島寛之. （シンポジウム）圧迫性頚髄症に対する後方除圧固定術の成績向上への試み：多施設前向き研究. 2021 年 6 月　第 36 回 日本脊髄外科学会で発表。

・勝見敬一，山崎昭義，溝内龍樹，佐藤雅之，関本浩之，若杉正嗣，平野徹. びまん性特発性骨増殖症を伴う骨粗鬆症性椎体骨折の診断と治療のピットフォール. 2021 年 11 月 第 245 回新潟整形外科研究会で発表。

・勝見敬一，山崎昭義，溝内龍樹，佐藤雅之，関本浩之，若杉正嗣，平野徹. びまん性特発性骨増殖症を有する骨粗鬆症性椎体骨折の治療：問題とその対策. 2022 年 1 月 第 15 回東北 MISt 研究会で発表。

（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