

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 新潟大学医学部 整形外科 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
 /新潟大学医学部 臨床講師
 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 新潟県立新発田病院 整形外科

研究要旨 我々は 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。胸椎後縦靭帯骨化症についての 3 次元画像解析も精力的に行っており、特に固定術後の骨化巣体積変化について研究を行っている。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症(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。

我々は 3 次元画像解析にて頸椎 OPLL の固定術後に骨化巣の進展が抑制されると報告した。一方で胸椎 OPLL 術後における骨化巣の変化の報告は少なく、その多くが 2 次元での解析である。胸椎 OPLL 患者の CT を元に骨化巣の 3 次元モデルを作成し術前後の変化を調査した。

B. 研究方法

①靭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 107 例を検討した。骨化巣の年毎増加率より年 7.5%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。

②胸椎 OPLL の骨化巣体積変化の検討。

2008-19 年に胸椎 OPLL に対して後方除圧固定術を施行し、術後 1 年以上経過観察可能であった 17 例(男性 8 例、女性 9 例、手術時平均 57 歳)を対象とした。術前と術後 1 年以上に CT を撮影し、最大圧迫高位の椎間(頭側終板～尾側終板)において骨化巣体積、OPLL 厚(矢状断正中で最も OPLL の厚みがある部分)、OPLL 角(矢状断正中で、OPLL の最大突出部と頭側終板の後上縁、尾側終板の後下縁のなす角)を計測し、術前と最終感じで比較検討した。

(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

① 107 例の内訳は、男性 72 例、女性 35

例,平均年齢 63.6 歳であった。P 群 29 例(男性 23 例、女性 6 例)、N 群 78 例(男性 49 例、女性 29 例)に分けられた。単変量解析では年齢 (P 群 vs N 群; 57.6 歳 vs 65.9 歳)、BMI (29.2 kg/m² vs 25.8 kg/m²)、血清 P (2.9mg/dL vs 3.3mg/dL)、血清 Sclerostin (241.2pg/mL vs 199.9pg/mL)、骨密度 (0.82g/cm² vs 0.72 g/cm²)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。【Eur Spine J 2023 in press】

② 7 例(41%)で骨化巣体積の減少がみられたが、術前 1676mm³、術後 1704mm³で有意差はなかった。OPLL 厚は 12 例(71%)で術後に菲薄化し、術前 7.0mm、術後 6.5mm、OPLL 角は 14 例(82%)で術後に減少し、OPLL 角は術前 43.3 度、術後 40.1 度といずれも減少した(p<0.05)。【本研究は現在論文作成中である】

D. 考察、

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、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、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。

胸椎 OPLL の後方除圧固定術後において、の胸椎 OPLL 体積は術前と術後全体の平均値では有意差は認められなかったが、各症例でみると骨化巣体積は 7 例(41%)で縮小した。また OPLL 厚と OPLL 角は全体の平均値でも有意に減少していた。特に嚙型と中位胸椎の症例において OPLL 厚の減少は顕著であった。

E. 結論

これまで、OPLL 患者とコントロールとの比較における、OPLL 患者特有のバイオマーカーの報告は散見されるが、3 次元解析を用いた骨化進展の勢いとの関連についての報告は渉猟する限り存在しない。今後症例を増やし、さらなる検討が必要であるが、本研究結果は OPLL の骨代謝動態への理解を深め、骨化進展予測のための骨代謝バイオマーカー確立に寄与する可能性がある。

胸椎 OPLL の固定術後に骨化体積の減少例が少なからず存在することを、3 次元画像解析にて証明した。このことは、胸椎 OPLL の進展メカニズムの解析や、手術術式選択など臨床の場面でも重要な知見と考えられた。

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

- ・ Katsumi K, Watanabe K, Yamazaki A, Hirano T, Ohashi M, Mizouchi T, Sato M, Sekimoto H, Izumi T, Shibuya Y, Kawashima H. Predictive biomarkers of ossification

progression and bone metabolism dynamics in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Eur Spine J 2023 in press

2. 学会発表

・ 勝見敬一, 山崎昭義, 溝内龍樹, 佐藤雅之, 関本浩之. 腰椎後縦靭帯骨化症術後の骨化巣体積変化. 2022年8月 第15回 Summer Forum for Practical Spinal Surgery で発表。

・ 勝見敬一, 渡辺慶, 平野徹, 大橋正幸, 溝内龍樹, 渋谷洋平, 川島寛之. 後縦靭帯骨化症の骨化進展を反映する骨代謝バイオマーカーの検討. 2022年11月 令和4年度第二回 OPLL 班会議で発表。

(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