

## 別紙 3

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 吉井 俊貴 東京医科歯科大学 教授

研究要旨 頰椎 OPLL 手術症例と対照群となる頰椎症性脊髄症（以下 CSM）患者のレジストリに登録された患者の臨床情報・画像データを利活用し、脊柱靱帯骨化症に特有の臨床症状を調査した。頰椎 OPLL 患者では対照群と比較して健康関連 QOL の評価尺度においておおむね高いもしくは同等であったものの、頰部痛や上肢神経症状のみならず腰痛も障害に強く関連していることが示され、対照群より全脊柱の広い範囲の疼痛によって健康関連 QOL に影響を与えていることが示された。本研究は骨化と臨床症状を大規模データによる前向き調査であり、日本発の脊柱靱帯骨化症患者の痛みや生活の質に焦点を当てた初めての成果である。

## A. 研究目的

頰椎 OPLL 手術症例のレジストリに登録された患者データを用いて、頰椎 OPLL 患者の健康状態について包括的に調査することである。

的な側面について、全施設の臨床研究倫理委員会の承認をすでに受けており、規則に従い施行した。

## B. 研究方法

厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班に所属する 16 施設より頰椎 OPLL 患者の JOA スコアを含む基礎データ、JOABPEQ、JOACMEQ および SF-36OR を調査した 246 例を対象とし、同時期に 3 施設を受診した CSM 患者 51 名を対照群とした。両群に対して傾向スコアマッチング解析を実施し、患者立脚評価による疼痛や生活の質、日常生活動作の障害などを詳細に解析した。また SF-36OR のドメインの一つである Bodily Pain に着目し、両群の疼痛として強く影響を与えている因子について重回帰分析を用いて解析した。尚これらのデータ管理や患者説明等の倫理

## C. 研究結果

頰椎 OPLL 群は 246 名（男性 167 名）、平均 63.6 歳、BMI $25.9 \pm 4.3$ kg/m<sup>2</sup>、術前頰椎 JOA スコア  $12.3 \pm 3.4$  点、CSM 群は 51 名（男性 33 名）、平均 68.1 歳、BMI $23.9 \pm 3.1$ kg/m<sup>2</sup>、術前 JOA スコア  $11.3 \pm 3.4$  点であった。年齢、性別、BMI、術前頰椎 JOA スコアを共変量として傾向スコアマッチングを行い、両群 51 例ずつを得た。マッチング後の頰椎 OPLL 群は 51 名（男性 40 名）、平均 69.9 歳、BMI $23.7 \pm 2.9$ kg/m<sup>2</sup>、術前頰椎 JOA スコア  $12.0 \pm 3.0$  点、CSM 群は上記の前例がそのまま抽出された。マッチング後の両群について SF-36OR の各ドメインを Mann-Whitney の U 検定で比較すると Bodily Pain、Role

Emotional、Role Physical の3つのドメインについて CSM 群において有意に低値となることが示された(p 値はそれぞれ、 $p=0.01$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.045$ )。次いで、ドメインのうち Bodily Pain に着目した。頸椎 OPLL 群 246 名と CSM 群 51 名について JOABPEQ, JOACMEQ の VAS スコアを説明変数として設定し、重回帰分析を実施した。頸椎 OPLL 群では頸部痛(標準偏回帰係数:  $-0.26$ , 95% CI:  $-0.36 \sim -0.16$ , p 値:  $<0.01$ )、上肢痺れ(標準偏回帰係数:  $-0.11$ , 95% CI:  $-0.20 \sim -0.02$ , p 値:  $0.02$ )、腰痛(標準偏回帰係数:  $-0.16$ , 95% CI:  $-0.28 \sim -0.04$ , p 値:  $0.01$ ) が強く関連していることが示され、一方 CSM 群では頸部痛(標準偏回帰係数:  $-0.27$ , 95% CI:  $-0.53 \sim -0.02$ , p 値:  $0.03$ )のみが関連していることが示された。

#### D. 考察

傾向スコアマッチングによって患者背景や神経障害といったバイアスを軽減しても CSM 患者の方が、頸椎 OPLL 患者よりも健康関連 QOL が損なわれていると感じていることがわかった。これは頸椎 OPLL 患者において骨化による脊椎の可動域制限によって Bodily Pain をむしろ実感せず、可動域が大きな CSM 患者の方が痛みを強く感じているのではないかと推察された。頸椎 OPLL 患者は頸部だけでなく腰部の疼痛を自覚しており、これは脊柱靭帯骨化が全脊椎に発生しうる疾患であるため頸椎のみならず、胸椎・腰椎などにも影響した可能性を考えた。ただし本研究では患者の脊椎可動域についての調査はしておらず、骨化病変の広がりとの関連は調査していない。これらは続く調査にて検討していく予定である。今後新

たな症例登録と各症例の縦断的变化を評価し、健康関連 QOL や臨床症状との関連を調査することで、靭帯骨化症研究班における定期的な会議で患者さんにもフィードバックし、次回の診療ガイドラインに掲載できるようなエビデンスの創出を継続する予定である。

#### E. 結論

頸椎 OPLL 患者は 246 名の患者立脚型データの解析により、頸椎 OPLL 患者は健康関連 QOL において CSM 患者より損なわれていないものの、より広範囲におよぶ疼痛が影響していた。

#### 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) Furuya T, Sakai K, Yoshii T, Machino M. Conservative Treatment and Surgical Indication of Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *J Clin Med*. 2023 Sep 1;12(17):5719. doi: 10.3390/jcm12175719. PMID: 37685786; PMCID: PMC10488990.

2) Ito S, Nakashima H, Yoshii T, Egawa S, Sakai K, Kusano K, Tsutui S, Hirai T, Matsukura Y, Wada K, Katsumi K, Koda M, Kimura A, Furuya T, Maki S, Nagoshi N, Nishida N, Nagamoto Y, Oshima Y, Ando K, Takahata M, Mori K, Nakajima H, Murata K, Miyagi M, Kaito T, Yamada K, Banno T, Kato S, Ohba T, Inami S, Fujibayashi S, Katoh

- H, Kanno H, Oda M, Mori K, Taneichi H, Kawaguchi Y, Takeshita K, Matsumoto M, Yamazaki M, Okawa A, Imagama S. Deep learning-based prediction model for postoperative complications of cervical posterior longitudinal ligament ossification. *Eur Spine J.* 2023 Nov;32(11):3797-3806. doi: 10.1007/s00586-023-07562-2. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36740608.
- 3) Nakashima H, Imagama S, Yoshii T, Egawa S, Sakai K, Kusano K, Tsutsui S, Hirai T, Matsukura Y, Wada K, Katsumi K, Koda M, Kimura A, Furuya T, Maki S, Nagoshi N, Nishida N, Nagamoto Y, Oshima Y, Ando K, Takahata M, Mori K, Nakajima H, Murata K, Miyagi M, Kaito T, Yamada K, Banno T, Kato S, Ohba T, Moridaira H, Fujibayashi S, Katoh H, Kanno H, Taneichi H, Kawaguchi Y, Takeshita K, Nakamura M, Okawa A, Yamazaki M. Factors Associated With Loss of Cervical Lordosis After Laminoplasty for Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Data From a Prospective Multicenter Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2023 Aug 1;48(15):1047-1056. doi: 10.1097/BRS.0000000000004706. Epub 2023 May 5. PMID: 37146070.
- 4) Matsukura Y, Egawa S, Inose H, Sakai K, Kusano K, Tsutsui S, Hirai T, Wada K, Katsumi K, Koda M, Kimura A, Furuya T, Maki S, Nagoshi N, Nishida N, Nagamoto Y, Oshima Y, Ando K, Nakashima H, Takahata M, Mori K, Nakajima H, Murata K, Miyagi M, Kaito T, Yamada K, Banno T, Kato S, Ohba T, Moridaira H, Fujibayashi S, Katoh H, Kanno H, Taneichi H, Kawaguchi Y, Takeshita K, Nakamura M, Okawa A, Yamazaki M. Preoperative Symptom Duration Influences Neurological Recovery and Patient-Reported Outcome Measures After Surgical Treatment of Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Spine (Phila Pa 1976).* 2023 Sep 15;48(18):1259-1265. doi: 10.1097/BRS.0000000000004762. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37368973.
- 5) Segi N, Nakashima H, Machino M, Ito S, Yokogawa N, Sasagawa T, Funayama T, Eto F, Yamaji A, Watanabe K, Nori S, Takeda K, Furuya T, Yunde A, Nakajima H, Yamada T, Hasegawa T, Terashima Y, Hirota R, Suzuki H, Imajo Y, Ikegami S, Uehara M, Tonomura H, Sakata M, Hashimoto K, Onoda Y, Kawaguchi K, Haruta Y, Suzuki N, Kato K, Uei H, Sawada H, Nakanishi K, Misaki K, Terai H, Tamai K, Shirasawa E, Inoue G, Kakutani K, Kakiuchi Y, Iizuka Y, Takasawa E, Akeda K, Takegami N, Kiyasu K, Tominaga H, Tokumoto H, Funao H, Oshima Y, Yoshii T, Kaito T, Sakai D, Ohba T, Seki S, Otsuki B, Ishihara M, Miyazaki M, Okada S, Imagama S, Kato S. Prognosis of Cervical Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis-Related Spine Injuries in Elderly Patients: Analyses of Both

Fracture and Spinal Cord Injury Without Fracture. *Global Spine J.* 2023 Jul 3;21925682231186757. doi: 10.1177/21925682231186757. Epub ahead of print. PMID: 37401179.

6) Nagoshi N, Yoshii T, Egawa S, Sakai K, Kusano K, Tsutsui S, Hirai T, Matsukura Y, Wada K, Katsumi K, Koda M, Kimura A, Furuya T, Sato Y, Maki S, Nishida N, Nagamoto Y, Oshima Y, Ando K, Nakashima H, Takahata M, Mori K, Nakajima H, Murata K, Miyagi M, Kaito T, Yamada K, Banno T, Kato S, Ohba T, Moridaira H, Fujibayashi S, Katoh H, Kanno H, Watanabe K, Taneichi H, Imagama S, Kawaguchi Y, Takeshita K, Nakamura M, Matsumoto M, Yamazaki M. Comparison of Surgical Outcomes of Anterior and Posterior Fusion Surgeries for K-line (-) Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Prospective Multicenter Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2023 Jul 1;48(13):937-943. doi: 10.1097/BRS.0000000000004634. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36940262.

7) Miyagi M, Inoue G, Yoshii T, Egawa S, Sakai K, Kusano K, Nakagawa Y, Hirai T, Wada K, Katsumi K, Kimura A, Furuya T, Nagoshi N, Kanchiku T, Nagamoto Y, Oshima Y, Nakashima H, Ando K, Takahata M, Mori K, Nakajima H, Murata K, Matsunaga S, Kaito T, Yamada K, Kobayashi S, Kato S, Ohba T, Inami S, Fujibayashi S, Katoh H, Kanno H, Koda M, Takahashi H, Ikeda S,

Imagama S, Kawaguchi Y, Takeshita K, Matsumoto M, Takaso M, Okawa A, Yamazaki M. Residual Neuropathic Pain in Postoperative Patients With Cervical Ossification of Posterior Longitudinal Ligament. *Clin Spine Surg.* 2023 Jul 1;36(6):E277-E282. doi: 10.1097/BSD.0000000000001449. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36823706.

8) Sakai K, Yoshii T, Arai Y, Hirai T, Torigoe I, Inose H, Tomori M, Sakaki K, Yuasa M, Yamada T, Matsukura Y, Oyaizu T, Morishita S, Okawa A. K-Line Tilt is a Predictor of Postoperative Kyphotic Deformity After Laminoplasty for Cervical Myelopathy Caused by Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Global Spine J.* 2023 May;13(4):1005-1010. doi: 10.1177/21925682211012687. Epub 2021 May 5. PMID: 33949218; PMCID: PMC10189327.

## 2. 学会発表

1) 高橋 拓也, 吉井 俊貴, 森 幹士, 井上 久, 平井 高志, 杉村 長洋, 名越 慈人, 牧 聡, 勝見 敬一, 國府田 正雄, 竹内 一裕, 今釜 史郎, 川口 善治, 山崎 正志, 大川 淳, DISHとASにおける全脊椎CTの年齢, 性別マッチングによる比較検討 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究, 第 52 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023 年 4 月 13 日

2) 平井 高志, 吉井 俊貴, 橋本 淳, 森

幹士, 名越 慈人, 竹内 一裕, 勝見 敬一, 牧 聡, 中島 宏彰, 山崎 正志, 大川 淳, 川口 善治, 全脊椎 CT 大規模多施設研究による頸椎 OPLL の骨化分布パターンの再検証 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・JOSL study, 第 52 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023 年 4 月 13 日

3) 中島 宏彰, 今釜 史郎, 吉井 俊貴, 坂井 顕一郎, 國府田 正雄, 木村 淳, 古矢 丈雄, 名越 慈人, 川口 善治, 大川 淳, 山崎 正志, 頸椎後縦靱帯骨化症に対する椎弓形成術後の後彎変形と患者立脚型評価 AMED・厚労科研研究班多施設前向き調査, 第 52 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2023 年 4 月 15 日

4) Takashi Hirai, Toshitaka Yoshi, Kenichiro Sakai, Yoshiharu Kawaguchi, Association between clinical symptoms and distribution of OPLL based on prospective nationwide study, ISSLS 2023 SPINE WEEK, 2023 年 5 月 1 日

5) 平井 高志, 吉井 俊貴, 名越 慈人, 森 幹士, 竹内 一裕, 勝見 敬一, 牧 聡, 大川 淳, 川口 善治, 後縦靱帯骨化症患者の大規模多施設前向き調査による画像的重症と臨床症状との関連, 第 96 回 日本整形外科学会学術総会, 2023 年 5 月 12 日

6) 吉井 俊貴, 患者レジストリを利活用した脊柱靱帯骨化症の臨床研究 AMED 研究, 令和 5 年度 第 1 回 OPLL 班会議, 2023 年 6 月 30 日

7) 坂井 顕一郎, 新井 嘉容, 沼野 藤希, 友利 正樹, 榊 経平, 小沼 博明, 小林 裕, 吉井 俊貴, 頸椎前方椎間板除圧固定術に対する術後外固定の有用性, Summer Forum for Practical Spinal Surgery 2023, 2023 年 8 月 26 日

8) 森 幹士, 吉井 俊貴, 今井 晋二, 山崎 正志, 脊柱靱帯骨化症の診療・研究の最前線「全脊柱 CT データ AS と DISH の違いを含めて」, 第 38 回 日本整形外科学会基礎学術集会, 2023 年 10 月 19 日

9) 吉井 俊貴, 頸椎 OPLL 手術治療 前向き研究で得られたエビデンス, 第 38 回 日本整形外科学会基礎学術集会, 2023 年 10 月 19 日

10) 平井 高志, 江川 聡, 松倉 遊, 坂井 顕一郎, 小沼 博明, 新井 嘉容, 吉井 俊貴, 頸椎前方アプローチ 外視鏡を用いた教育と Augmented reality による有効で安全な除圧術, 第 32 回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2023 年 11 月 25 日

11) 橋本 泉智, 坂井 顕一郎, 江川 聡, 松倉 遊, 平井 高志, 小沼 博明, 榊 経平, 友利 正樹, 鳥越 一郎, 新井 嘉容, 牛尾 修太, 進藤 重雄, 猪瀬 弘之, 大谷 和之, 吉井 俊貴, 頸椎前方手術後における合併症頻度と成績の比較 -CSM VS OPLL-, 第 32 回 日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2023 年 11 月 25 日

12) 松倉 遊, 平井 高志, 猪瀬 弘之, 森 下 真伍, 江川 聡, 山田 賢太郎, 橋本 淳, 橋本 泉智, 上杉 豪, 吉井 俊貴, 頸椎前

方手術後の C5 麻痺発生のリスク因子の検討, 日本脊椎インストゥルメンテーション学会, 2023 年 11 月 25 日

13) 吉井 俊貴, 頰椎後縦靱帯骨化症に対する手術治療 - 脊髄損傷も含めて -, 第 10 回 脊髄損傷再生治療研究会, 2024 年 1 月 20 日

(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

2. 実用新案登録

3. その他