

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

研究代表者 渡辺慶 新潟大学医歯学総合病院 整形外科 特任教授
 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による後縦靱帯骨化の3次元画像解析を中心とした、骨化進展メカニズムの解析を中心に研究を行っている。また、脊柱靱帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展についての研究は終了し、昨年その成果を投稿した。現在、胸椎後縦靱帯骨化症についての3次元画像解析について、特に固定術後の骨化巣体積変化についての研究が大詰めを迎えており、今年中の報告を予定している。また、びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷例の多施設後ろ向き研究より後方固定術の手術成績に注目し、研究報告を行っている。

A. 研究目的

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、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

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、OPLL厚・長(矢状断正中)、OPLL幅(水平断椎間板中央レベル)、骨化巣体積を計測した。

③びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷例の後方固定術の手術成績の検討。

後ろ向き研究にノミネートされた285例中、胸腰椎骨折を認め、半年以上経過観察を受け、骨折部前方に3mm以上の転位を認め、hyperextension injuryの18例を抽出

し、手術成績を調査した。固定椎間数は平均 6.3 椎間で、おおむね 3 above-3 below で行われていた。前方開大は最大 18mm であったが、全例骨癒合得られていた。

(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) 32:1282-1290】

② OPLL 厚は術前 7.0mm、術後 6.5mm、術後変化率-0.18mm/年 (p=0.03)、OPLL 長は術前 30.7mm、術後 31.2mm、術後変化率 0.21mm/年 (p = 0.03)、OPLL 幅は術前 13.7mm、術後 15.0mm、術後変化率 0.62mm/年 (p<0.01) と厚みは減少したが、長さや幅は増加した。骨化巣体積は術前 1676.6mm³、術後 1704.6mm³、術後変化率は-9.0mm³/年であり (p=0.46)、17 例中 7 例で減少、10 例で増加した。術後体積が減少した群と増加した群に分け、関連因子を検討した (減少群: 増加群で記載)。OPLL 厚変化率は-0.36mm/

年: -0.06mm/年 (p=0.02)、OPLL 長変化率は 0.08mm/年: 0.30mm/年 (p=0.33)、OPLL 幅変化率は 0.79mm/年: 0.51mm/年 (p=0.70) であり、体積減少群では OPLL 厚の減少率が有意に大きかった。【本研究は現在論文投稿前である】

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。脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態の研究では、骨化巣増加の危険因子として、従来 of 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。

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、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、7 例 (41%) で骨化巣体積は縮小した。術後 OPLL は厚さが有意に減少していたが、長さや幅の減少はあまり見られず、むしろ増加傾向にあった。特に、体積が減少した群には、より OPLL 厚の減少が大きい例が多く含まれていた。

DISH の脊椎損傷例に対する、後方固定術の手術成績では、従来より提唱されている 3

above-3 below の固定範囲で、最大 18mm までの前方開大であれば、全例で骨癒合が得られていた。

E. 結論

3次元解析を用いた骨化進展と骨代謝動態の研究結果は、骨代謝動態への理解を深め、今後の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 32:1282-1290 (昨年度の報告では in press の状態だったため、今年度も記載)

2. 学会発表

・勝見敬一、溝内龍樹、荒引剛、関本浩之、平野徹、山崎昭義. 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. 2023年4月 第52回 日本脊椎脊髄病学会で発表

・勝見敬一、溝内龍樹、荒引剛、関本浩之、平野徹、山崎昭義. 頰椎後方除圧固定術における C5 麻痺予防. 2023年6月 第13回 最小侵襲脊椎治療学会で発表。

・溝内龍樹、勝見敬一、渡辺慶、渋谷洋平、川島寛之. びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷例の後方固定術の適応と限界. 2023年12月 令和5年度第二回 OPLL 班会議で発表。

・渋谷洋平、大橋正幸、渡辺慶ら. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術と後方進入前方除圧固定術の比較. 2023年1月 第33回 東北脊椎外科研究会で発表

・渋谷洋平、大橋正幸、渡辺慶ら. 胸椎後縦靭帯骨化症における後方除圧固定術と後方進入前方除圧固定術の比較-4 大学共同研究. 2023年4月 第52回 日本脊椎脊髄病学会で発表

・渋谷洋平、大橋正幸、渡辺慶ら. 重度胸髄症を呈した胸椎後縦靭帯骨化症における後方除圧固定術と後方進入前方除圧固定術の比較-4 大学共同研究. 2023年5月 第96回 日本整形外科学会で発表

(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