

勤労者世代に多い脊柱靭帯骨化症の
手術治療成績向上と
動物モデル確立による新規予防的治療法の探索

大阪労災病院 岩崎 幹季
大阪大学整形外科 海渡 貴司

研究の概要

1. 研究開発領域 : 労災疾病等の原因と診断・治療
2. 研究開発テーマ : 勤労者世代に多い脊柱靭帯骨化症の手術治療成績向上と動物モデル確立による新規予防的治療法の探索
3. 研究開発予定期間 : 令和5年4月1日～令和8年3月31日
4. 研究の実施体制
 - ・ 研究代表者 : 岩崎幹季 (大阪労災病院 副院長)
 - ・ 研究分担者 : 長本行隆、松本富哉、高橋佳史 (大阪労災病院)
 - ・ 研究分担者 : 大和田哲雄、山崎良二 (関西労災病院)
 - ・ 研究分担者 : 海渡貴司、藤森孝人、古家雅之 (大阪大学整形外科)
 - ・ 研究分担者 : 中森雅之 (大阪大学神経内科准教授)

臨床研究の背景

- 脊柱靭帯骨化症は脊柱管内の靭帯（後縦靭帯・黄色靭帯）が骨化することで脊柱可動性が低下したり、脊髄が圧迫されることにより四肢麻痺などの神経障害を起こす疾患であり特定難病に指定されている。
- 予防的治療法や治療薬剤はなく、脊髄圧迫症状を生じた症例には手術が行われるが、術後に後遺症を残すことが少なくない。
 - Kawaguchi Y 2021, Fujimori T 2011
- 手術対象者としては勤労世代である中高年が多く、治療成績は術後のADLや復職状況に大きく影響する。
 - 前野考史 2018
- 手術治療には前方あるいは後方法による除圧術と固定術があるが、明白な選択基準は確立されていない。
 - Iwasaki M, Yonenobu K 2011, 岩崎幹季 2016, Nagamoto Y, Iwasaki M 2020
- 特に頸椎後縦靭帯骨化症（以下、頸椎OPLL）では、山型の骨化や占拠率の大きな骨化症では後方除圧術（椎弓形成術）に比べ前方除圧固定が有利と報告してきたが、手術難易度が高く合併症が多いのが問題点である。
 - Iwasaki M 2002&2007, 岩崎幹季 2004&2007&2012, Fujimori T 2014, Yoshii T 2020, Kawaguchi Y 2021
- 我々はそのような症例に対して除圧なしの前方固定術を行い、一次的あるいは二期的に椎弓形成術を追加する術式を考案し、短期的には成績良好で手術合併症も少ないことを報告してきた。
 - Nagamoto Y et al. 2020, Nagamoto Y&Iwasaki M 2020

文献アブストラクトCD-ROM付

頸椎後縦靱帯骨化症 診療ガイドライン



日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
頸椎後縦靱帯骨化症ガイドライン策定委員会

厚生労働省特定疾患対策研究事業
「脊柱靱帯骨化症に関する研究」班

編集

南江堂

文献アブストラクトCD-ROM付

頸椎後縦靱帯骨化症 診療ガイドライン

2011

改訂第2版

日本整形外科学会 日本脊椎脊髄病学会

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
頸椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定委員会



南江堂

脊柱靱帯骨化症 診療ガイドライン2019

監修

日本整形外科学会
日本脊椎脊髄病学会

編集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
脊柱靱帯骨化症診療ガイドライン策定委員会



南江堂

OPLL

Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament

Atsushi Okawa
Morio Matsumoto
Motoki Iwasaki
Yoshiharu Kawaguchi
Editors

Third Edition

 Springer

今回予定する研究課題

- 勤労世代に多い脊柱靱帯骨化症の手術成績：後向き調査
- 頰椎後縦靱帯骨化症（OPLL）に対する手術の前向き調査
- 脊柱靱帯骨化症疾患感受性遺伝子に着目した基礎研究

脊柱靱帯骨化症の後向き観察研究 対象・方法

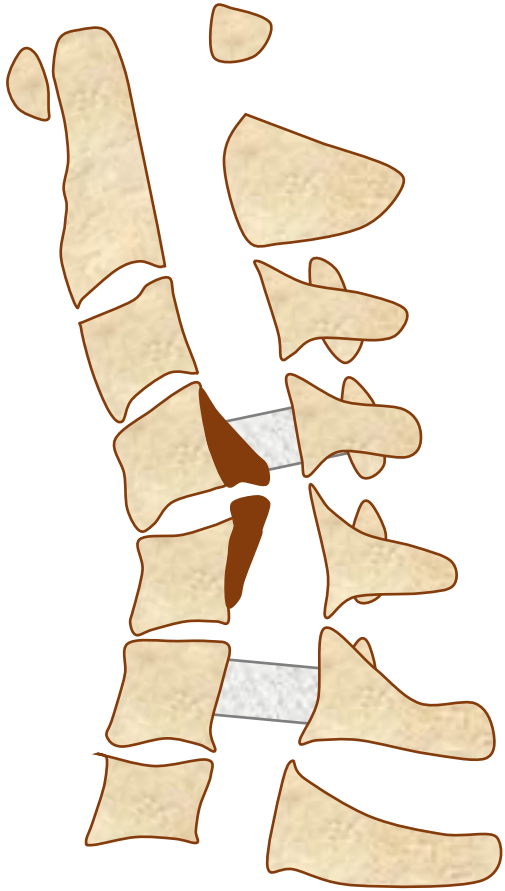
- NPO法人大阪脊椎脊髄グループ（OSSG）の手術症例データベース を利用し、脊柱靱帯骨化症の手術症例を後ろ向きに調査し、手術症例の特徴や手術成績について評価検証する。
- 術前後の臨床データと画像データが取得可能な患者（20歳以上90歳未満）
- 目標症例数：1,000例
- **主要評価項目**
 - 術前・後の臨床データ（ADL、歩行状態、手術満足度など）と画像データ（Xp・CT・MRIなど）
- **副次評価項目**
 - 復職状況、手術合併症など

頸椎OPLLの前向き観察研究

対象・方法

- 対象：頸椎OPLLの手術症例で、**山型の骨化**や**50%以上の占拠率**を有する患者
 - OSSG 登録の20歳以上90歳未満の手術患者
 - 術前後の臨床データと画像データが取得可能な患者
 - 目標症例数：前向き100例（当院独自の手術20例、コントロール群80例）
- 方法
 - 大阪労災病院：除圧なしの前方固定術に一次的あるいは二期的に椎弓形成術を追加する術式（前方固定術±椎弓形成術群）
 - 他施設：従来の手術方法（前方除圧固定術、後方除圧固定術、椎弓形成術のうち各施設で最良と思われる術式）をコントロール群とする
 - 各術式の手術成績と合併症について評価検討

背景① 頚椎OPLLに対する椎弓形成術



Pros :

外科医の慣れた術式で、合併症が少ない

Cons :

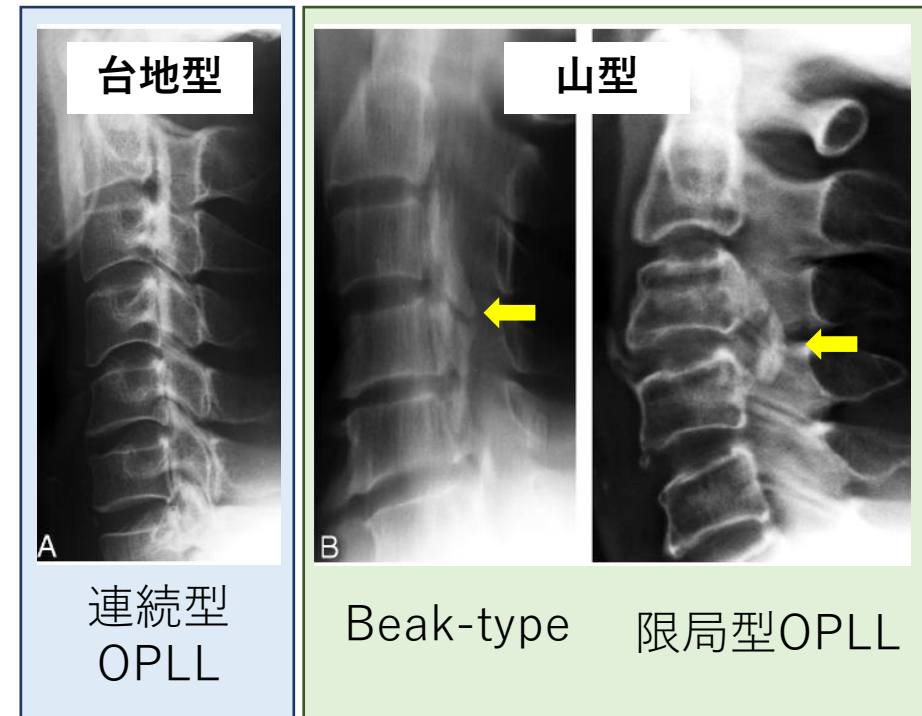
間接的除圧であり、一部の症例には限界がある (次スライド)

背景② 椎弓形成術は骨化占拠率大、局所後弯/圧迫あるもので成績不良

Iwasaki et al. Spine 2007

予後不良因子

- 骨化占拠率 > 60%
- 骨化パターンが「山型」



椎弓形成術では予後不良と予想される頸椎OPLLに対しては前方除圧固定術、後方除圧固定術が行われる

背景③ 前方除圧固定術、後方除圧固定術の問題点

前方除圧固定

手術難易度が高い
神経障害, 髄液漏, 呼吸不全等の重篤な合併症

後方除圧固定

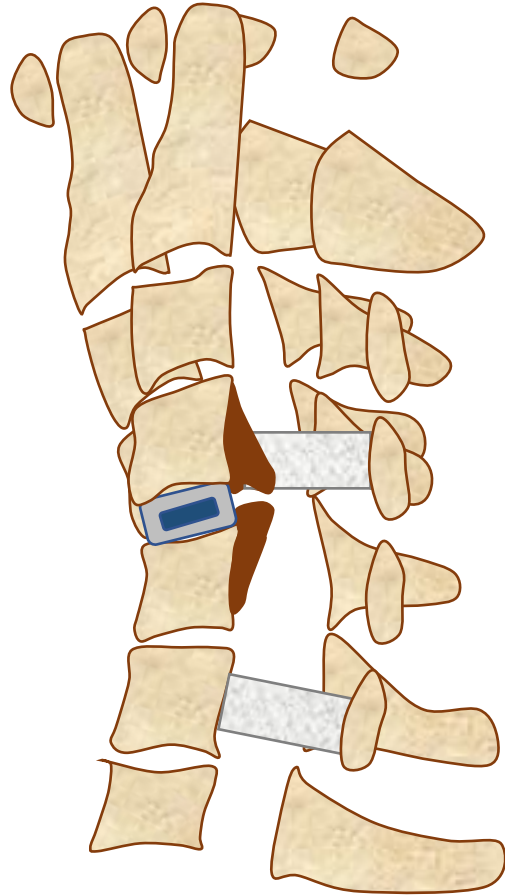
術後上肢麻痺の頻度が高い(11.7%)(⇔椎弓形成4.9%)
頸部痛の遺残

Yoshii et al. Spine J 2016

Liu et al. Eur Spine J 2017

Yoshii et al. J Orthop Sci 2020

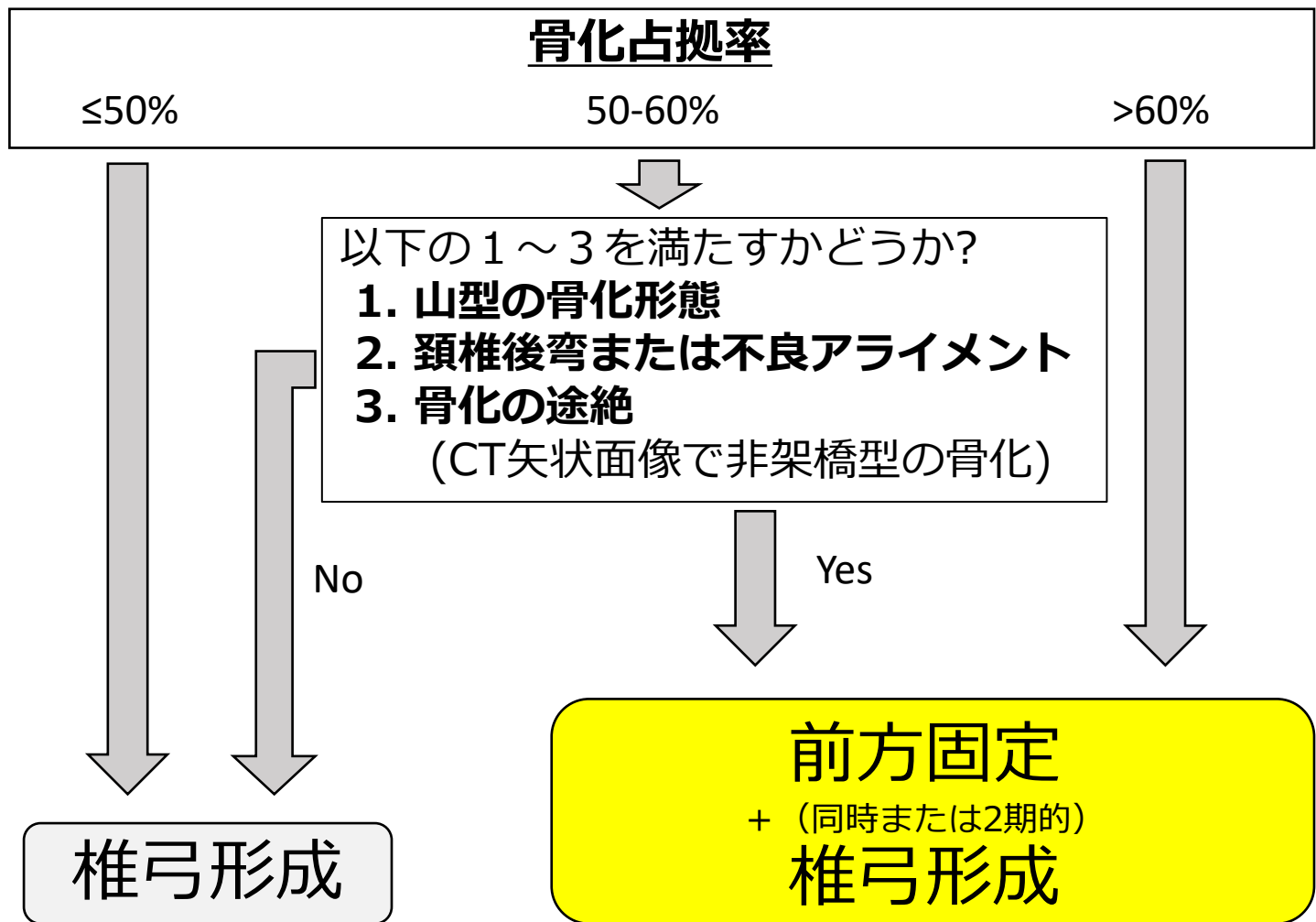
背景④ 前方固定術＋椎弓切除術



2013年より当院では椎弓形成術では対処できないに対して前方から非除圧で骨化椎間固定術のみ行い、症例に応じて椎弓形成術を追加する術式を行ってきた。

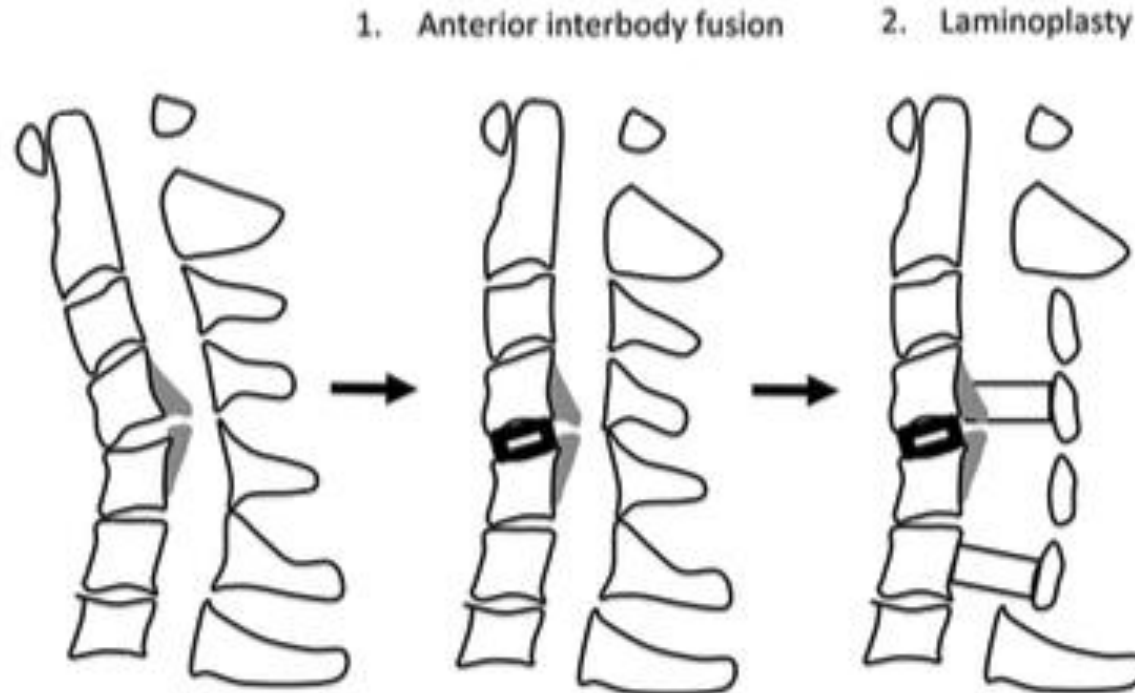
Nagamoto et al. J Neurosurg Spine 2020

頸椎OPLLに対する当院の術式選択



前方固定術(+椎弓形成術) 選択基準

- 脊髄症状が軽症の場合（JOAスコア $\geq 10\sim 12$ 点）：椎間固定術をまず施行し、術後の神経症状を注意深く観察する。術後神経症状の改善が十分に得られないか、経過とともに悪化を認める場合に椎弓形成術追加を検討
- 脊髄症状が中等症以上（JOAスコア $< 10\sim 12$ 点）：前方固定術と椎弓形成術を同時に施行



Nagamoto Y, Iwasaki M, et al. Anterior selective stabilization combined with laminoplasty for cervical myelopathy due to massive ossification of the posterior longitudinal ligament: report of early outcomes in 14 patients. *J Neurosurg: Spine* 33:58-64, 2020

基礎研究テーマ：脊柱靱帯骨化動物モデルの確立

背景：

現在の脊柱靱帯骨化症に対する治療は脊髄障害出現後の手術治療が主体
→麻痺出現前の薬物治療法の開発が求められる

脊柱靱帯骨化の動物モデル：

TTW(tiptoe walking) マウス
→石灰化モデル、疾患感受性遺伝子と関連なし

Zucker fattyラット（レプチン受容体異常）
→力学ストレス負荷で非常に小さい骨化のみ誘導



Okano T. *J Orthop Res.* 1997

脊柱靱帯に内軟骨性骨化を生じ、神経障害を誘発する
新規動物モデルの確立を目指す

靱帯骨化動物モデル①

ゲノムからのアプローチ



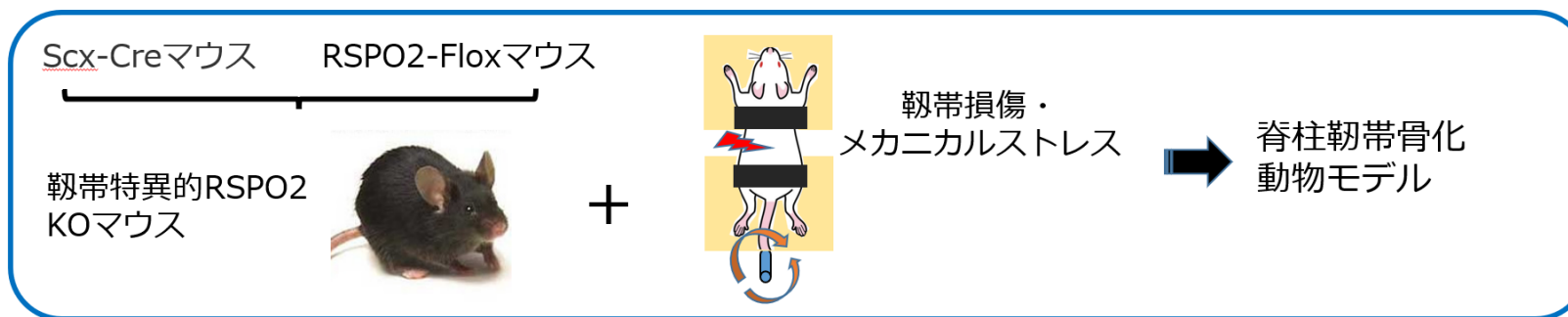
疾患感受性遺伝子**RSPO2**に着目

疾患感受性遺伝子として同定された**RSPO2**（脊柱骨化患者で発現低下）の転写産物**RSPO2**は、骨分化に重要な役割を果たすWntシグナルのagonistである

Nakashima, et al. *Am J Hum Genet*, 2016

腱幹細胞・前駆細胞における**RSPO2**の発現は、腱損傷後の異所性骨化を抑制する

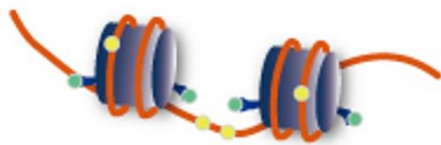
Tachibana N, *Sci Adv*. 2022



Scx: scleraxis 靱帯幹細胞前駆細胞にも発現する靱帯特異的マーカー（転写因子）

靱帯骨化動物モデル②

エピジェネティクスからのアプローチ

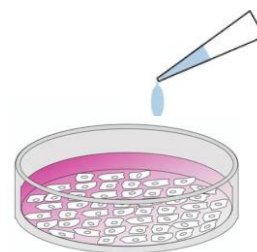


DM1における靱帯骨化発生に着目

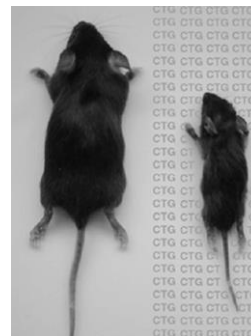
- **筋強直性ジストロフィー1型 (DM1)**
19番染色体DMPK遺伝子の3'非翻訳領域のCTGリピートの異常伸展により伸長CUGリピートを持つ異常RNAが核内に蓄積することで様々な遺伝子のスプライシング異常が発生する
- **脊柱靱帯骨化を高率に合併 (約30%)する**



DM1における脊柱靱帯骨化
(自験例)



ヒト靱帯細胞に
ヒトDM1遺伝子導入



ヒトDM1遺伝子導入マウス
の脊柱靱帯解析

Gomes-Pereira M et al. *PLoS Genet.*2007.

対象と方法

マウスモデルを用いた解析

- 1) 靱帯細胞特異的RSPO2KOマウス
- 2) ヒトDM1遺伝子導入マウス

靱帯におけるRSPO2の発現、靱帯組織障害に対する靱帯修復反応の変化、靱帯障害ストレスによる軟骨肥大・骨化形成の可能性を検討

培養細胞を用いた検討

- 1) ヒト靱帯細胞へのDM1遺伝子導入
- 2) ヒト健常靱帯細胞・靱帯骨化症例靱帯細胞へのRSPO2作用

軟骨細胞・骨芽細胞分化、遺伝子発現変化の網羅的解析