

2017-5-12 全脊柱連20周年記念講演

脊柱靱帯骨化症—研究の歴史と最近の成果—

慶應義塾大学医学部整形外科 医学博士 教授

松本守雄先生



脊柱靱帯骨化症

—研究の歴史と最近の成果—

慶應義塾大学 整形外科
松本 守雄

全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会
設立20周年記念講演会
2017年5月12日

主な研究領域

脊椎疾患感受性遺伝子
側弯症
脊柱靱帯骨化症
生体材料

ご略歴

- 1986年 慶應義塾大学医学部卒業,
医学部研修医(整形外科)
- 1988年 同学医学部助手(整形外科)
- 1998年 米国 ALBANY 医科大学留学(1999年8月まで)
- 2003年 専任講師(整形外科)
- 2005年 助教授(運動器再建・再生学講座)
- 2008年 准教授(整形外科)
- 2015年 教授・教室主任(整形外科)

本日の内容

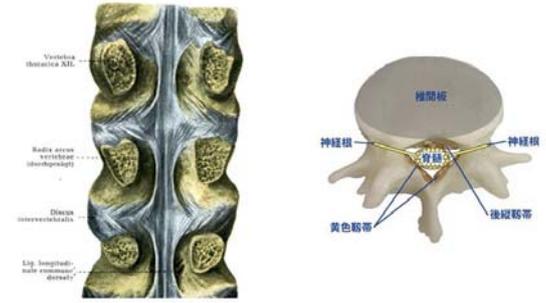
- ・ 研究班の歴史と現体制
- ・ 主な脊柱靱帯骨化症について
 - 臨床症状
 - 診断
 - 治療
- ・ 基礎研究



公費で行われている全国規模のOPLL研究

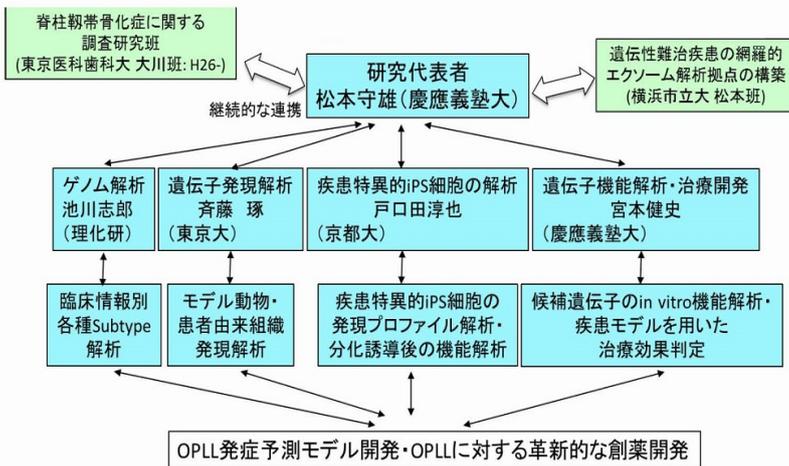
- 厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】
 - 日本医療研究開発機構研究費
難治性疾患実用化研究事業
【脊柱靭帯骨化症の治療指針策定および手術治療の質を高めるための大規模多施設研究】
- 【後縦靭帯骨化症の病態説明・治療法開発に関する研究】

後縦靭帯と黄色靭帯



革新的な医薬品等の開発を促進させる研究

後縦靭帯骨化症の病態説明・治療法開発に関する研究



松本が班長となり2期目がスタート
3年間で薬物のシーズの開発が必要

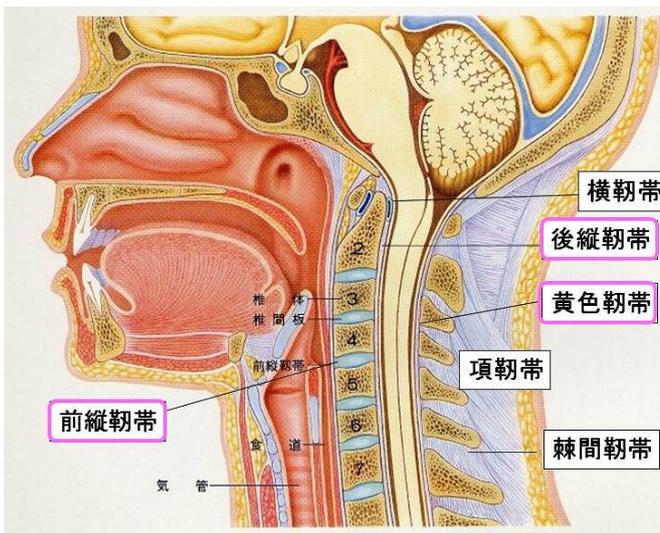
脊柱靭帯骨化症

- ✓ 後縦靭帯骨化症
- ✓ 黄色靭帯骨化症
- ✓ 前縦靭帯骨化症

後縦靭帯骨化



頚椎の構成



脊柱靭帯骨化症

- ✓ 後縦靭帯骨化症
- ✓ 黄色靭帯骨化症
- ✓ 前縦靭帯骨化症

後縦靱帯骨化症 (OPLL) とは

ossification of the posterior longitudinal ligament

- ・原因: **不明** (多因子: genetic and environmental [non-genetic])
- ・発生頻度: 日本人の約3% (1.8~4.1%)、欧米人 (0.12~1.8%)
後縦靱帯骨化症診療ガイドライン
- ・Cohort study: 1,562人の日本人の1.9% (男>女)
- Yoshimura N, et al. Osteoporosis Int, 2014
- ・厚労省の**特定疾患医療保障対象疾患**
(平成25年度35,070人が受給者証所持)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>



特定疾患医療保障受給者の調査

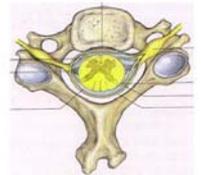
Tsuji T, et al JOS 2016

- ・ 24,502 OPLL受給患者の調査 (新規+更新)
- ・ 複数回手術例 11.1%
- ・ 新規受給者のデータ
 - ✓ 男女比 2.7:1
 - ✓ 年齢 61.1歳
 - ✓ 発症から登録までの期間2.6年
 - ✓ 家族歴 7.9%
 - ✓ 頸椎 3511, 胸椎 359, 腰椎 200

- ・ 後縦靱帯骨化症 (OPLL) とは
- ・ 臨床症状
- ・ 診断
- ・ 治療
- ・ 研究

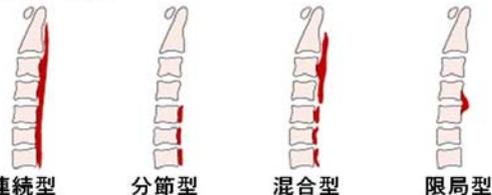
神経の圧迫による症状

- ・ 脊髄症状
 - 両手、両足のしびれ
 - 手指がうまく動かせない、
 - 足が突っ張って歩けない
 - 排尿・排便の障害
- ・ 神経根症状
 - 片方の腕・手の痛み、シビレ
 - 力が入りにくい
 - 筋肉が痩せてきた



分類および発生高位

骨化の種類



- Tsuyama N, et al. Clin Orthop, 1984

発生高位

93%が頸椎 (5.5% 胸椎, 4.5% 腰椎)
C4, 5, 6に多い。

- Matsunaga S, et al. Spine, 2012

臨床症状と自然経過

- ・ 脊髄・神経根障害
- ・ 初発症状は**上肢の痺れ・痛み**,
項・頸部痛, 下肢の痺れの順に頻度が高い。
- ・ 82%の頸椎OPLLが無症候性という報告あり
- ・ 保存的に経過観察した脊髄症患者の65%が
症状増悪。

- Matsunaga S, et al. Spine, 2012

他の靱帯骨化の合併

- ・ OPLLは全身の骨化傾向の強い症例が多く,
黄色靱帯骨化症 (OLF)や**広汎性特発性骨増殖症 (DISH)**を合併しやすい

- Yoshimura N, et al. Osteoporosis Int, 2014

- ・ OLFの16%, DISHの50%にOPLLを合併

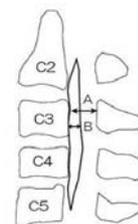


- Ehara S, et al. Eur J Radiol, 1998
- Guo Q, et al. Eur Spine J, 2011

骨化占拠率

- ・ OPLLによる脊柱管内の占拠率が**60%以上**の
全症例に脊髄症を認めた。

- Matsunaga S, et al. Spine, 2012



骨化占拠率=B/A

外傷による症状の進行

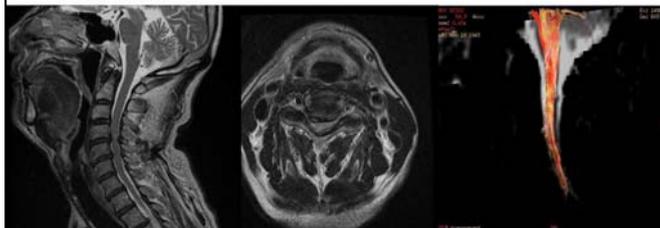
- ・ 頚椎OPLLの患者が脊髄損傷を起こす可能性は健常人の30倍以上
・ Wu JC, et al. J Neurotrauma, 2012
- ・ 外傷を契機に脊髄症を来した患者は13%
・ Matsunaga S, et al. J Neurosurg, 2002
- ・ 外傷を契機に脊髄症を来す危険因子
 → 高齢
 骨化のType (混合型など)
・ Onishi E, et al. Spine, 2012



- ・ 後縦靭帯骨化症(OPLL)とは
- ・ 臨床症状
- ・ 診断
- ・ 治療
- ・ 研究

MRIトラクトグラフィー

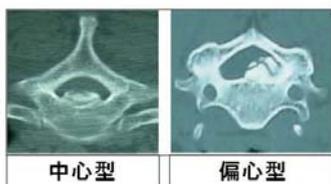
神経繊維の減少により脊髄症状発症・悪化を予測可能



- ・ 後縦靭帯骨化症(OPLL)とは
- ・ 臨床症状
- ・ 診断
- ・ 治療
- ・ 研究

CT所見

- ・ 骨化の偏在性の評価



・ Matsunaga S, et al. Spine, 2008



頚椎OPLLを評価するためにCTは有用

OPLLの保存治療

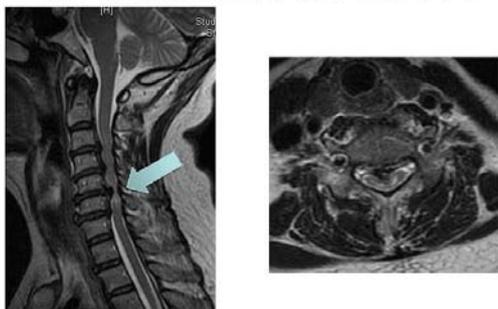
頚椎牽引やカラー固定など(推奨グレード: I)
 >有効である可能性はあるが、それを支持する中程度の質のエビデンスはない

ビスホスホネート(推奨グレード: C)
 (ethane-1-hydroxy, 1-diphosphonate; EHDP)
 >EHDP 1,000mg/日を3ヶ月経口投与3ヶ月休薬を繰り返すことで(2年間)、骨化進展抑制の可能性はある

後縦靭帯骨化症診療ガイドライン

MRI所見

脊髄圧迫所見
 髄内輝度変化(予後不良因子)

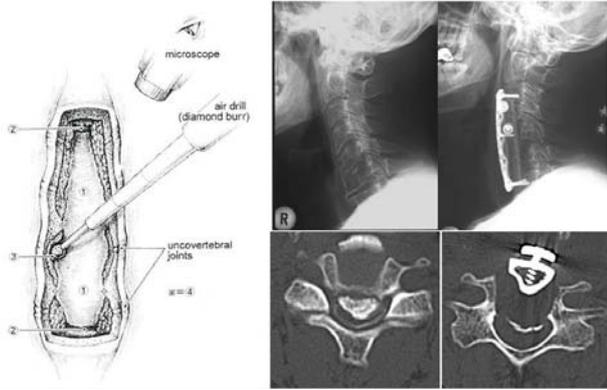


手術法

脊髄症状例では唯一の治療法



前方固定術

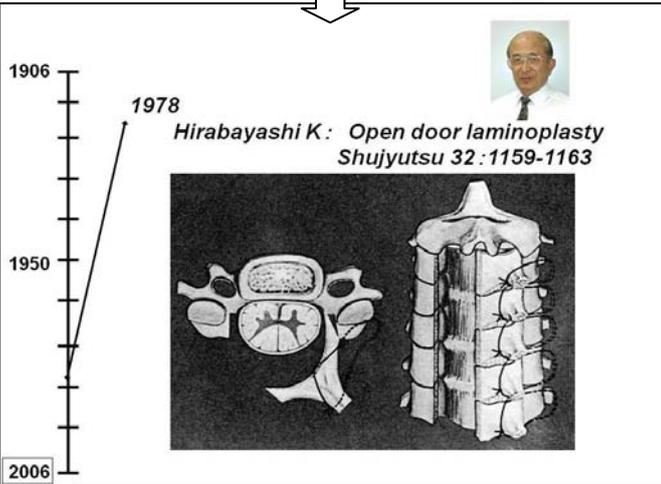
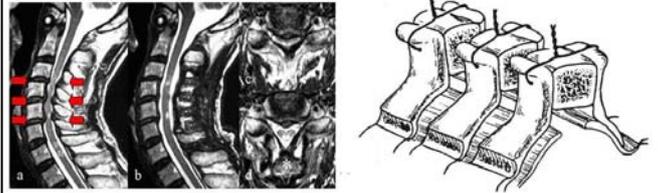


両開き式脊柱管拡大術

黒川 高秀: 棘突起縦剖式脊柱管拡大術を開発
別冊整形外科 2:234-240, 1982

棘突起縦剖法頸椎脊柱管拡大術

黒川高秀 氏

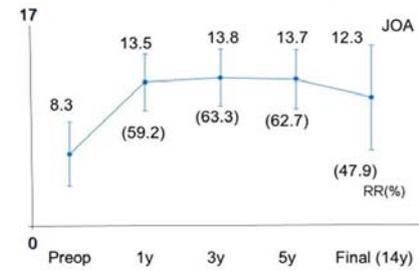


片開き式脊柱管拡大術の長期成績

Chiba K et al, Spine 2006

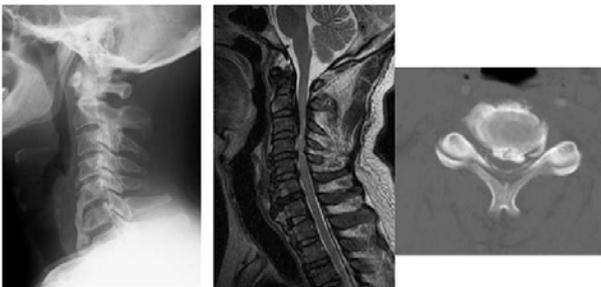
OPLL 53例の平均14年のf/u

JOA score / Recovery Rate



62歳、混合型OPLL

術前 JOAスコア; 9点/17点満点



Neurological Complications of Cervical Laminoplasty for Patients With Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament—A multi-Institutional Retrospective Study

Spine 2011

Atsushi Seichi, MD,* Yuichi Hoshino, MD,* Atsushi Kimura, MD,* Shinnosuke Nakahara, MD,* Masahiko Watanabe, MD,* Tsuyoshi Kato, MD,* Atsushi Ono,* Yoshihisa Kotani, MD,* Mamoru Mitukawa, MD,* Kosei Ijiri, MD,* Norio Kawahara, MD,* Satoshi Inami, MD,* Hirotaka Chikuda, MD,* Katsushi Takeshita, MD,* Yukihiko Nakagawa, MD,* Yoshihiko Taguchi,* Masashi Yamazaki, MD,* Kenji Endo, MD,* Hironobu Sakaura, MD,* Kenzo Uchida, MD,* Yoshihisa Kawaguchi, MD,* Masashi Nee, MD,* Masahito Takahashi, MD,* Katsumi Harimaya, MD,* Hideo Hosoe, MD,* Shiro Inagama, MD,* Shinichiro Taniguchi, MD,* Takui Ito, MD,* Takashi Kaito, MD,* Kazuhiro Chiba, MD,** Morio Matsumoto, MD,** and Yoshiaki Toyama, MD,**

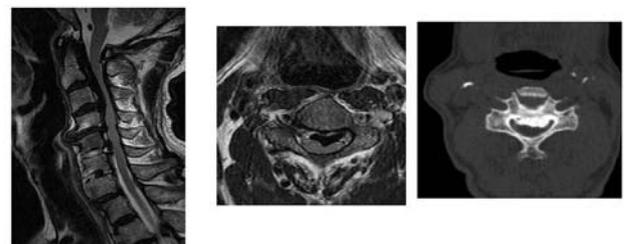
- 多施設研究
- ELAPで治療されたOPLL 581例
- 下肢機能の悪化は18例(3.1%)に生じた
- 原因は多くの場合不明
- 6ヶ月後までに改善不十分例が1.2%
- OPLLの厚さと占拠率が危険因子

ELAP C2-7

術後 10年JOAスコア; 15/17点

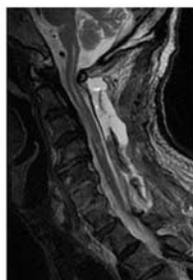


79歳男性 頸椎後縦靭帯骨化症



79歳男性 頤椎後縦靱帯骨化症

- 手術を行うも術後上肢痛・
体幹部の疼痛遺残



79歳男性 頤椎後縦靱帯骨化症

- 通常の痛み止めは無効
- 抗てんかん薬の一種(プレガバリン)が効果有り
- デュロテップMTパッチ4.2mgに増量
- やや傾眠傾向であるが痛みのコントロールは良好

神経障害性の痛みを改善する薬物療法の進歩

- ✓ プレガバリン
- ✓ セロトニンノルアドレナリン受容体阻害薬
(抗うつ剤の一種)
- ✓ ノイロトピン
- ✓ 弱オピオイド (トラマドールなど)
- ✓ 強オピオイド

胸椎後縦靱帯骨化症に対する各種 固定術の成績—多施設後ろ向き研究—

- 北海道大学
- 獨協大学
- 千葉大学
- 東京大学
- 東京医科歯科大学
- 金沢大学
- 名古屋大学
- 慶応大学

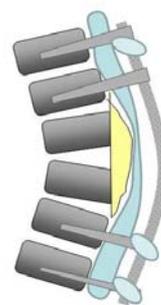
対象

- 2003-7年に固定手術を行った患者
- 76例 (男34例、女42例)
- 76/5/8=1.9/year/施設
- 平均年齢 56.3歳 (26-82歳)
- 調査期間 3.2 ± 1.5年
- 術前罹病期間 1.9 ± 2.8年

胸椎OPLL



後方除圧固定術



椎弓切除・黄色靱帯
骨化切除

疫学

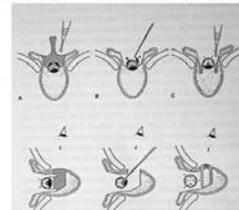
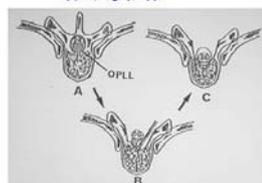
- 罹病率 胸椎-OPLL0.8% vs. 頤椎OPLL 3.2%
(Otsuka 1987)
- 男女比 1:2
- 平均年齢 50歳
- 高位 上位から中位胸椎
- DM >20%
- 黄色靱帯骨化症合併 >50%

脊髄麻痺例では手術が第1選択の治療法

前方進入前方除圧固定術



後方進入前方除圧固定術 全周囲除圧固定術(富田法) (大塚法)



術式

• 後方除圧固定術	46 (例)	60.5(%)
• 前方進入前方除圧固定術	12	15.8
• 後方進入前方除圧固定術 (大塚法)	4	5.3
• 全周囲除圧固定術 (富田法)	13	17.1
• 後方固定術単独	1	1.3

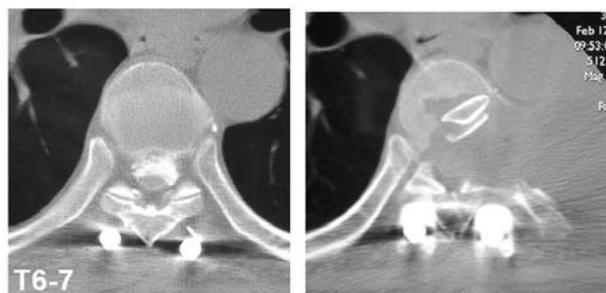


術式別改善率

後方除圧固定術	39.4 ± 37.7 (%)
前方進入前方除圧固定術	65.0 ± 35.6
後方進入前方除圧固定術	28.8 ± 41.2
全周囲除圧固定術	57.5 ± 41.1

第2回目手術(3週後)

前方除圧固定術
1年後杖歩行可能



Preop.

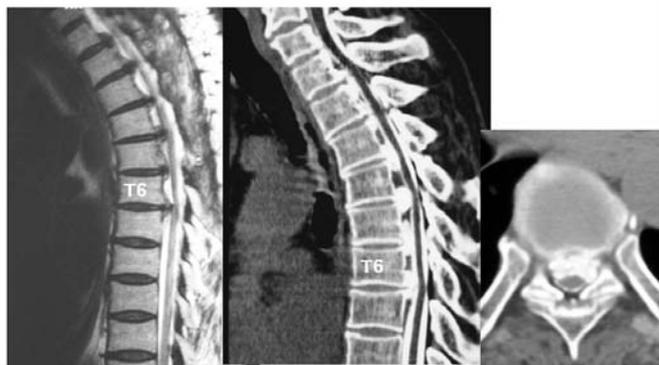
Postop.

本調査のまとめ

- 平均改善率 **45.4%**
- 術式別には成績に有意差無し
- 前方進入前方固定、全周囲除圧固定を行った群では後方単独より成績良好
- 糖尿病患者では成績不良

49歳男性

歩行不能、MMT 1-2



脊柱靱帯骨化症

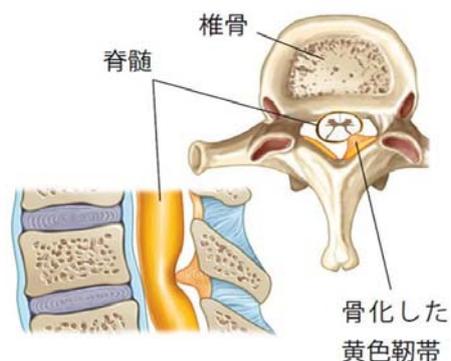
- ✓ 後縦靱帯骨化症
- ✓ 黄色靱帯骨化症
- ✓ 前縦靱帯骨化症

第1回目手術

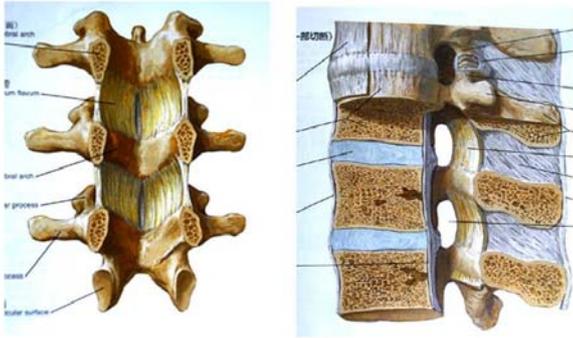
後方手術(T3- T9)
症状改善無し



黄色靱帯骨化症



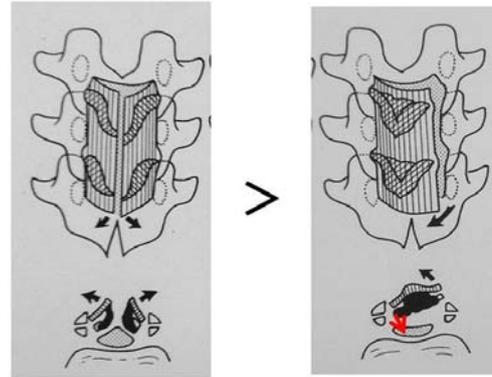
黄色韧带



胸椎黄色韧带骨化症(OLF)

- 下位胸椎に好発
(動きが多く、力学的ストレスがかかりやすい?)
- 男女比は1:1-2.5:1でやや男性に多い
- 好発年齢は50歳台
- 胸部CTでの発生率: 36% (Mori K et al, Spine 2013)

脊髄症状例には手術が唯一の治療法



ソフトB 大隈 国指定の難病手術へ 今季絶望

ソフトバンク・大隈選手(28)が、国指定の難病「黄色じん帯骨化症」を発症し、今月21日に都内の病院で手術を行うことが14日、分かった。

実戦復帰は半年以上かかる見通しで、今季中の復帰は絶望となった。侍ジャパンにも選ばれた左腕は、4月上旬に足先のしびれを訴え、精密検査で難病が見つかった。症状は軽く、ローテーションを維持したが、3勝3敗、防御率3・38

大隈 難病手術から1カ月ついに投げた

21日に投げるソフトバンクの大隈選手(28)が、国指定の難病「黄色じん帯骨化症」(OLF)では足の裏の感覚がには限界があり、手術が巨人・越智大祐が同手術(現・楽天2軍投手)であり、酒井はその後1ホームを脱いでいる。

難病手術からの復活を目指すソフトバンク大隈選手

投手(28)が2月21日に背骨付近の神経を圧迫する。難病でから1カ月、22日20メートルの距離をばりボールを持つといふ広がった。

チームスタッフを相手に1球ずつ丁寧に投じます」と明かす「医Kと云われ、痛くはなれど(足の)難病に力弾んだ。ちょうど1軍の先発投手練習とタイミングが

難病乗り越えソフト大隈、7回無失点の快投に「感謝」

投手の先発登板が150キロを超える球速を上げたのに、ソフトバンクの大隈は1球たりと140キロを超えなかった。それでも投げ続けた。まさしくまよろしを制す。7回無失点の快投で、チームに2勝目をもち「1試合1試合に気持ちを込めて投げよう」と意気込み、結果が出ているのはうれしいと笑顔した。

リーグ優勝を決めたレギュラーシーズン・福留選手のオリックス戦。クライマックス・シリーズのファイナルステージ。投手も投手も。投手に「先発投手練習とタイミングが

胸椎黄色韧带骨化症の症状

- 下肢しびれ・脱力
- 歩行障害
- 排尿・排便障害



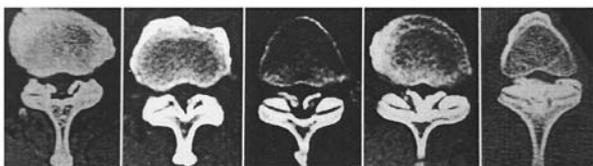
脊柱韧带骨化症

- ✓ 後縦韧带骨化症
- ✓ 黄色韧带骨化症
- ✓ 前縦韧带骨化症



CTIによる分類

(佐藤哲朗ほか 臨整外1996)



外側型 拡大型 肥厚型 癒合型 膨隆型

前縦韧带骨化症

- 単独では症状を出さないか、軽微
- 脊椎可動性低下・軽度の頸部、背部痛
- OPLLなど他の韧带骨化症に合併
- 頸椎部で巨大化するとえん下障害を来すことがある。
- 広範囲に及んだものはびまん性特発性骨増殖症(DISH)とよばれる。
- 外傷で骨折を生じやすくなる。



2017.4.13 第46回日本脊椎脊髄病学会

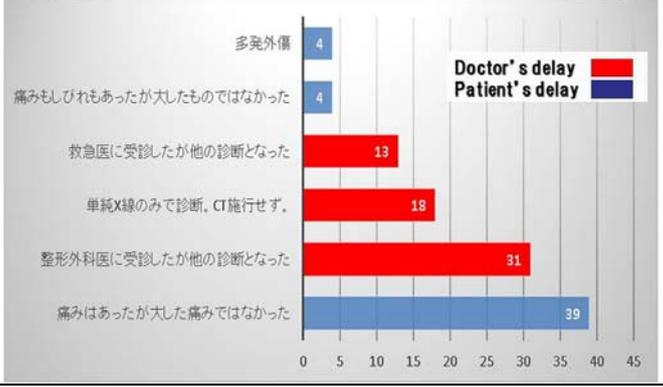
**びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷
-厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究-**

岡田英次朗1,19)、名越慈人2,19)、渡辺慶3,19)、楡山明彦4,19)、中川幸洋5,19)、竹内一裕6,19)、松永俊二7,19)、園尾圭史8,19)、坂井顕一郎9,19)、吉井俊貴10,19)、小林祥11,19)、大場哲郎12,19)、和田簡一郎13,19)、大谷隼一14,19)、遠藤照顕15,19)、西村浩輔16,19)、森幹士17,19)、都島幹人18,19)、大川淳10,19)、松本守雄2,19)

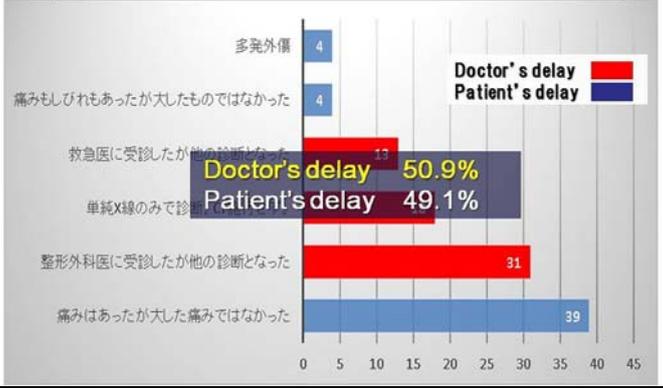
- 1) 東京都済生会中央病院整形外科、2) 慶應義塾大学整形外科、3) 新潟大学整形外科、
- 4) 東海大学医学部外科学系整形外科、5) 和歌山県立医科大学整形外科、
- 6) 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター整形外科、7) 今給黎総合病院整形外科、8) 兵庫医科大学整形外科
- 9) 済生会川口総合病院整形外科、10) 東京医科歯科大学整形外科、11) 浜松医科大学整形外科、
- 12) 山梨大学整形外科、13) 弘前大学整形外科、14) 東京大学整形外科骨性外科、15) 自治医科大学整形外科
- 16) 東京医科大学整形外科、17) 滋賀医科大学整形外科、18) 名古屋大学大学院整形外科、
- 19) 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班

**対象 男性221例、女性65例 計285例
受傷時平均年齢 75.2±9.5 (51-95) 歳**

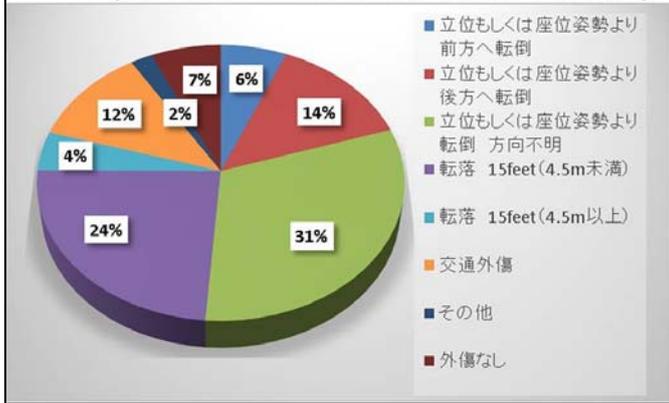
**診断の遅れ: 115例 (40.4%)
(受傷後24時間以内に正しい診断ができなかったもの)**



**診断の遅れ: 115例 (40.4%)
(受傷後24時間以内に正しい診断ができなかったもの)**



**受傷機転
(51.2%は立位もしくは座位姿勢からの転倒)**



治療方法 手術83% vs 保存17%



**神経症状の推移
(Frankel分類)**

	受傷時	診断時	経過観察時
A	37 (13.0%)	39 (13.7%)	37 (13.0%)
B	17 (6.0%)	22 (7.7%)	11 (3.9%)
C	44 (15.4%)	75 (26.3%)	48 (16.8%)
D	35 (12.3%)	45 (15.8%)	48 (16.8%)
E	152 (53.3%)	104 (36.5%)	141 (49.5%)

診断の遅れが一因

治療方法 手術83% vs 保存17%



研究体制 2期目がスタート

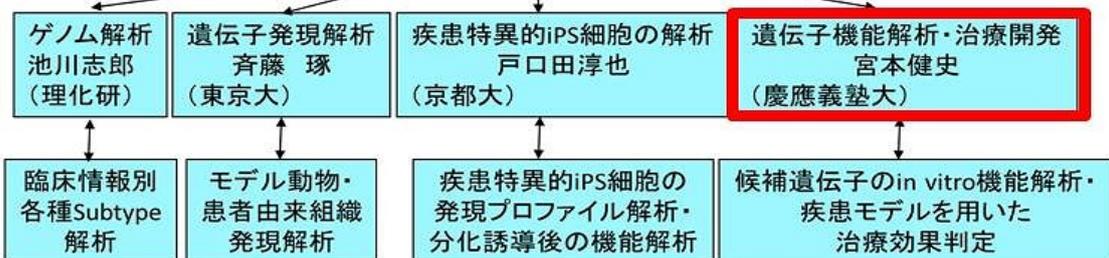
厚生労働省
脊柱靭帯骨化症に関する
調査研究班(慶應義塾大 戸山班: H23-25)
・OPLL患者1500例の血漿検体
を用いた世界初のGWAS解析
・新規OPLL疾患関連遺伝子座の同定

文部科学省
疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究
京都大学 iPS細胞研究所
・OPLL罹患同胞患者由来iPS細胞の樹立

脊柱靭帯骨化症に関する
調査研究班
(東京医科歯科大 大川班: H26-)

遺伝性難病疾患の網羅的
エクソーム解析拠点の構築
(横浜市立大 松本班)

研究代表者
松本守雄(慶應義塾大)



OPLL発症予測モデル開発・OPLLに対する革新的な創薬開発

これまでの治療と課題

神経症状の強い症例に対しては手術的除圧



術後も進行
再狭窄のリスク

医師主導の治療薬開発の必要性

課題

- ・ 発症の予防法がない
- ・ 進行の予防法がない
- ・ 術後も進行する
- ・ 希少疾患でメーカーの開発意欲が乏しい

背景

▶ *ttw* miceでは*Enpp1* KO(*Enpp1*:ピロリン酸合成酵素)

細胞外PPI濃度 ↓ → P濃度 ↓ → 低P血症??

仮説

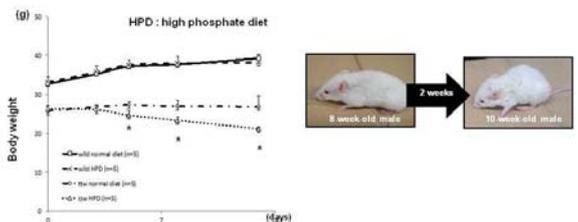
外部からのP補充により異所性骨化の病態が回復されるのではないかと

ttw miceに高P食投与

結果

高リン食は低リン血症を改善する?
(lower limit of normal) in *ttw*^{-/-} mice

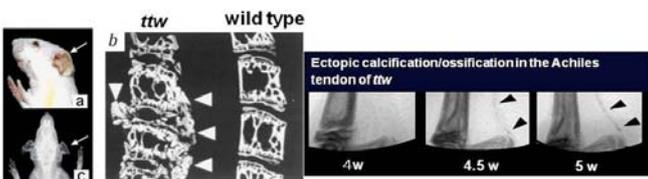
- ・ 血清リン濃度は増加せず
- ・ OPLLの進展
- ・ 心臓・腎臓の血管の石灰化を悪化



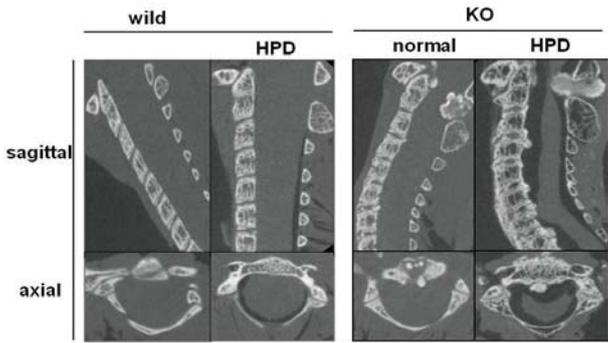
Mutation in *Npps* in a mouse model of ossification
of the posterior longitudinal ligament of the spine

Akihiko Okawa^{1,2}, Isao Nakamura^{1,2}, Sumio Goto³, Hideshige Moriya⁴, Yunsuke Nakamura⁵ & Shiro Ikegawa¹
Nature Genetics, 1998.

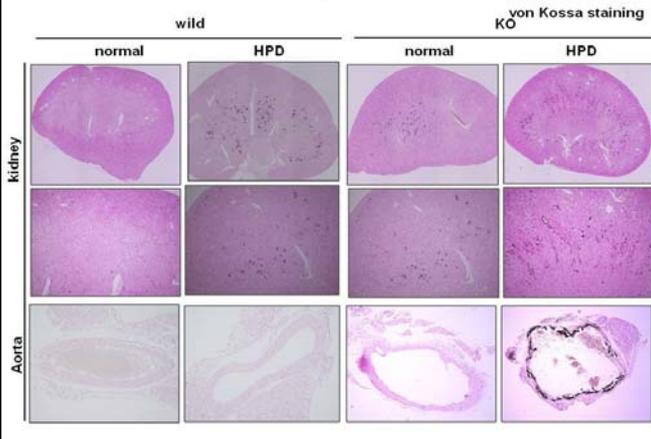
- ・ *ttw*マウスは脊柱靭帯やアキレス腱、四肢関節に骨化、石灰化を生じる
- ・ OPLLのモデルマウス



KO群では高リン負荷による脊柱靭帯骨化の増悪を認めた

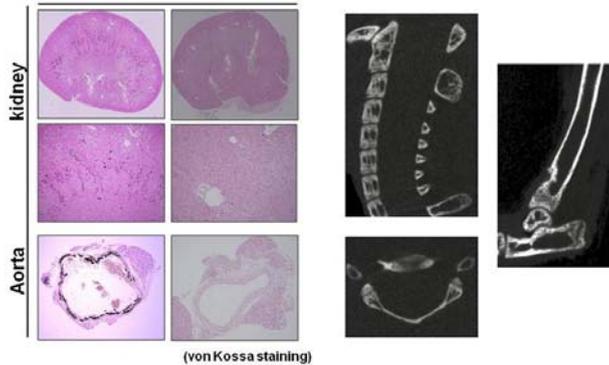


ttw(KO) miceへの高P食投与により腎・大動脈の石灰化は増悪する



ttw^{-/-} × Gene X R^{-/-} DKO マウスでは靭帯・腱・血管石灰化が完全に消失し、寿命が延長した。

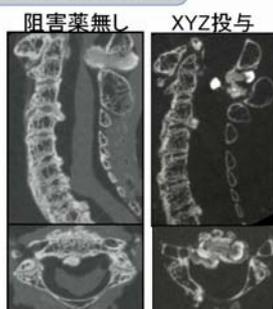
ttw(KO)ttw^{-/-} × Gene X R DKO



新規Gene X受容体阻害薬 (XYZ)

XYZ: 低濃度でGene Xに対して阻害活性あり
靭帯骨化進行予防(高リン負荷条件でも)

特許出願中



予備的検討結果: unpublished

まとめ

- ・ 脊柱靭帯骨化症研究の歴史は長い。
- ・ 原因、最適な治療法、薬物療法など一部明らかになりつつあるが、まだ道半ばである。
- ・ 政策班と基礎研究班が協力をしながら、研究をさらに推進していきたい。
- ・ 患者会の皆様のご協力も引き続きお願いできれば幸いです。

先生からお礼のメールをいただきました。

先日は 20 周年の講演会にお招きの上、講演の機会を頂きまして誠に有り難うございました。一方で、会の途中で退席いたしましたして失礼をいたしました。また、振り返ってみて自身の講演の内容が患者会の方々に夢を抱いていただけるような内容ではなく、20 周年には不適切であったと大変反省をしております。もし、また機会をいただけるようでしたら、次回は十分に配慮をさせていただくつもりです。また、患者の皆様のお役に立てるような研究を続けて行く所存です。患者会の皆様にも宜しくお伝えいただければ幸いです。今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

慶應義塾大学整形外科

松本守雄