

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591628

研究課題名（和文）脊椎靭帯骨化症における骨化形成のメカニズムの解明と治療

研究課題名（英文）Detection of the mechanism for bone formation and treatment in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.

研究代表者

川口 善治（KAWAGUCHI YOSHIHARU）

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・准教授

研究者番号：00262527

研究成果の概要（和文）：1）multidetector CTを用いて全脊椎における後縦靭帯骨化（OPLL）の実態を調査すること、および2）脊椎後縦靭帯骨化（OPLL）における全身の骨化巣の広がりとその関連する全身因子、特にミード酸を含む脂肪酸値を検討すること、3）軟骨細胞におけるミード酸の役割を検討することを目的とし、研究を行った。その結果、胸椎および腰椎 OPLL は、頸椎 OPLL の連続型、混合型に合併する頻度が高く、広範な骨化巣を有する者は女性に多く、OPLL 患者における骨化巣の広がりとの検討を行ったが、有意のある値は出なかった。また、ミード酸の骨・軟骨代謝における役割を検討中である。

研究成果の概要（英文）：We investigated the three studies indicated below. 1) Ossification of the posterior longitudinal ligament in not only the cervical spine, but also other spinal regions: analysis using multidetector CT of the whole spine, 2) Serum fatty acid in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament and the ligamentum flavum, 3) The effect of mead acid for the metabolism of intervertebral disc cells. Results: 1) The incidence of bridge formation in the cervical spine was higher in other spinal regions (M group) than in the cervical spine (C group). More females had a high OS index of the whole spine. 2) There was no significant difference was found in the concentration of mead acid between the patient group and the control group. 3) This study is undergoing. Not fully evaluated yet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、整形外科学

キーワード：後縦靭帯骨化、全脊椎、脂肪酸、ミード酸

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症に代表される脊柱靭帯骨化

症は脊柱管内の靭帯組織が骨化をきたし、そのため脊柱管が狭小化し、脊髄や神経が圧迫

され症状を引き起こすに至る難病である。重症化すると歩行障害、膀胱直腸障害を呈し、一部の患者は寝たきり状態になってしまうなど ADL (activity of daily living) を著しく低下させる症状をきたす。本疾患は 1961 年我が国で初めて報告された疾患であるにも関わらず、真の原因は不明であり、なぜ靭帯組織が骨化してゆくのか、未だに解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は脂肪酸代謝 (26種類の脂肪酸：ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ヴァクセン酸、リノール酸、 γ -リノレン酸、 α -リノレン酸、アラキジン酸、11-エイコセン酸、エイコサジエン酸、ミード酸、ジホモ- γ -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、エルシン酸、ドリグノセリン酸、ネルボン酸) に関連する研究手法によって、難病に認定されている脊柱靭帯骨化症の原因を臨床例の詳細なデータ、患者から得られた靭帯組織、および後縦靭帯骨化症のモデル動物を用いて解明し、さらにこれらの研究から得られた知見に立脚した治療法の開発を目指すものである。

3. 研究の方法

1) multidetector CT を用いた全脊椎における後縦靭帯骨化 (OPLL) の実態を調査：

単純 X 線側面像にて頸椎に OPLL がみられる 178 名を対象とした。頸椎 CT 像からは、骨化巣に関する新たな CT 分類を作成した。(2013 年日本脊椎脊髄病学会で報告済み) また全脊椎脊柱管内骨化病変 (OPLL および黄色靭帯骨化) の評価を行うため、CT 像を用いて、頸椎、胸椎、腰椎各レベルの骨化病変を検討した。その上で骨化の見られるレベル (椎間数と椎体数) を合算して骨化係数とした。これらの所見を 3 人の検者で読影し、intra-observer agreement と inter-observer agreement を検討した。

2) 脊椎後縦靭帯骨化 (OPLL) における全身の骨化巣の広がりとそれに関連する全身因子、特にミード酸を含む脂肪酸値の検討：OPLL 患者と年齢、性をマッチさせた OPLL を認めないコントロール患者の間で同意取得の元、2 度にわたり 26 種類の血清脂肪酸値、骨代謝マーカー、高感度 CRP 値を測定し、相違の有無を検討した。

3) 軟骨細胞におけるミード酸の役割の検討：椎間板細胞におけるミード酸の役割を検討した。

4. 研究成果

1) 上記の方法で行った結果、検者内および検者間の一致性は確かめられた。頸椎 OPLL が胸椎および腰椎の OPLL を合併する頻度は、53.4%であった。胸椎および腰椎 OPLL は、頸椎 OPLL の連続型、混合型に合併する頻度が高く、広範な骨化巣を有する者は女性に多かった。(2013 年日本脊椎脊髄病学会で報告済み、英文誌に投稿中)

2) 当初のパイロット研究では、OPLL 患者 106 例とコントロール 16 名の間におレイン酸、リノレン酸、ミード酸、ドコサテトラエン酸の値に有意差を認めた。よってこれを確定するため新たに OPLL 患者 106 例とコントロールとして OPLL を認めない患者 109 例を年齢、性をマッチさせて選んだ。これら全員より再度採血を行い、血中の電解質、血糖値、高感度 CRP、骨化マーカー、26 種類の脂肪酸値の測定から骨化係数と関連する全身因子を検討した。その結果、一次検査では有意差を認めた値に再現性はなく、ミスチリン酸にのみ有意差を認めた。OPLL 患者における骨化巣の広がりとの検討を行ったが、有意のある値は出なかった。従って、本研究においては OPLL の原因および広がりに関わる有意な血清マーカーを見つけることはできなかった。

3) ミード酸を添加することによって椎間板細胞中の骨形成因子が変化することがわかった。2) の研究によって有意な知見を得ることができなかったため、現在今後の研究の遂行については検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 5 件)

① 川口善治、中野正人、安田剛敏、関庄二、堀岳史、木村友厚：脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価、第 42 回日本脊椎脊髄病学会、2013 年 4 月 27 日、沖縄コンベンションセンター (沖縄県)

② 川口善治、ここまでわかった脊椎靭帯骨化症そして将来への課題、第 42 回日本脊椎脊髄病学会、2013 年 4 月 26 日、沖縄コンベンションセンター (沖縄県)

③ 川口善治、和泉智博、岩崎幹季、大川淳、松永俊二、松本守雄、千葉一裕、辻崇、山崎正志、吉井俊貴：頸椎後縦靭帯骨化症における骨化巣の CT 分類、第 42 回日本脊椎脊髄病学会、2013 年 4 月 26 日、沖縄コンベンションセンター (沖縄県)

④ 川口善治、中野正人、安田剛敏、関庄二、堀岳史、木村友厚：頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方手術後の症状悪化症例に対する前方固定術の成績、第 42 回日本脊椎脊髄病学会、2013 年 4 月 25 日、沖縄コンベ

ンションセンター（沖縄県）

- ⑤川口善治、中野正人、安田剛敏、関庄二、堀岳史、木村友厚：3Dイメージを用いた新たな椎弓根スクリー用挿入穴作製ワイヤーの開発、第86回日本整形外科学会、2013年5月25日、リーガロイヤルホテル広島（広島県）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：椎弓根スクリー用挿入穴作製ワイヤーの三次元ガイド具

発明者：川口善治

権利者：富山大学、川口善治、セントラルメディカル

種類：発明特許

番号：PCT/JP2011/067955

出願年月日：2011年8月5日

国内外の別：国外（アメリカ）

取得予定

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川口 善治 (KAWAGUCHI YOSHIHARU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：00262527

(2) 研究分担者

関 庄二 (SEKI SYOJI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教

研究者番号：00432112

濱崎 景 (HAMAZAKI KEI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：50533494

(3) 連携研究者

()

研究者番号：