

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16612

研究課題名(和文)3次元画像解析による脊柱靭帯骨化症の骨化進展：骨代謝動態を含めた包括的解析

研究課題名(英文) Novel 3D image analysis to investigate the ossification of the posterior longitudinal ligament progression

研究代表者

勝見 敬一 (Katsumi, Keiichi)

新潟大学・医歯学総合病院・特任准教授

研究者番号：20422595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：後縦靭帯骨化症(OPLL)の117例(男性72例、女性45例、年齢63.7歳)を対象とし、骨化進展と骨代謝動態を調査した。画像解析にて骨化量の年毎増加率を計算し、骨代謝動態は通常項目に加え骨形成・吸収マーカーや、骨形成抑制蛋白の血清スクレロスチンなどの骨代謝マーカーと骨密度を調査した。過去の報告から骨化量年毎増加率7.5%以上を進展群、未満を非進展群とし検討した。進展群と非進展群の比較において、多変量解析では年齢、血清リン、血清スクレロスチンが独立した関連因子であった。骨化進展危険因子は若年と低リン血症と血清Sclerostin高値が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、靭帯骨化症の進展と骨代謝動態を解析し、骨化進展危険因子は若年と低リン血症と骨形成抑制蛋白である血清スクレロスチン高値が示唆された。血清リンと血清スクレロスチンは共に骨代謝に深く関係する項目であり、靭帯骨化症の進展メカニズムの解析の一助になる可能性がある。また血清リンと血清スクレロスチンは、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り、臨床の様々な場面において患者の骨化進展速度予測に有用な可能性がある。最後に、抗スクレロスチン抗体製剤は、現在重症骨粗鬆症治療薬として使用されており、新規薬物治療法の確立が期待される。

研究成果の概要(英文)：We assessed the ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) progression using CT based three-dimensional (3D) image analysis and examined bone metabolism dynamics in 117 patients with OPLL (men, 72; women, 45; mean age, 63.7 years). The volume of OPLL was calculated twice during the follow-up period, and OPLL progression was evaluated by annual rate of ossification increase. Bone metabolism dynamics were assessed by routine blood sample and various serum biomarkers. Patients were classified into the progression (P group) and non-progression (NP group) groups according to the annual rate of increase in previous 3D image analyses. Age, serum phosphorus, and serum sclerostin were identified as independent factors associated with the OPLL progression. Younger age, hypophosphatemia, and high serum sclerostin are risk factors for the OPLL progression. Serum phosphorus and sclerostin could serve as important biomarkers for predicting the ossification progression.

研究分野：脊椎・脊髄外科

キーワード：後縦靭帯骨化症 骨化進展 骨代謝動態 画像解析 頸椎 胸椎 CT

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

後縦靭帯骨化症(OPLL)は、脊柱靭帯の一部である後縦靭帯が進行性に骨化し、進行すると重度の脊髄障害をきたす原因不明かつ難治性の特定疾患である。本病態の解明、特に骨化進展の把握は、治療方針や手術術式決定を左右し、重要な意味を持つ。骨化巣の進展については複数の報告が存在する。後方除圧術後には約70%の症例に骨化進展がみられることや、非手術例に比べ手術例でより多くの進展がみられることは、広く知られている¹⁾。骨化進展の危険因子としては、年齢(壮年>中・老年)、骨化形態(混合型・連続型>分節型)、追跡時JOAスコア、脊柱管前後径など指摘されている¹⁾。一方で、骨化進展危険因子において、年齢と骨化進展の間には相関が見られなかったとの報告も存在し¹⁾、年齢以外でも進展危険因子として明確なコンセンサスが得られている項目は多くなかった。その原因として、過去の多くの報告が骨化巣をX線側面像やCT矢状面像より計測を行っていたことが考えられる^{1),2)}。この計測では、長軸方向の骨化巣進展の評価が中心であり、肩が干渉する尾側方向の進展や骨化巣幅の評価が困難であった。つまり2次元の画像解析では、3次元の構造体である骨化巣を正確に評価できていなかった可能性が考えられる。

Izumiらは画像解析ソフトMimics®を用い、CT画像から骨化巣を3次元的に抽出し形態や体積変化を定量化できる3次元画像解析法を報告した²⁾。同解析法を用いた41例の頸椎OPLL非手術例の検討では若年・肥満例が骨化進展危険因子であった³⁾。

OPLLは高骨密度・高骨量を呈することが多いと報告されているが⁴⁾、一方で低燐血症性クル病に靭帯骨化を伴う症例の報告もあり⁵⁾、脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態と、骨代謝動態と骨化進展との関連などについては不明な点が多い。Sclerostinは、全身の骨硬化が進行する硬結性硬化症やvan Buchem病の原因遺伝子であるSOSTの遺伝子産物であり、骨細胞が特異的に分泌する骨形成抑制蛋白である。Sclerostinは骨形成シグナルであるWnt/catenin signalを阻害することで骨形成を抑制し、同じく分泌型の骨形成抑制蛋白であるDickkopf-1(Dkk-1)とともに、靭帯骨化症の骨代謝動態への関与が指摘されている⁶⁾。またFibroblast growth factor 23(FGF-23)も骨細胞から産生され、腎臓の近位尿細管でリン(P)の再吸収を抑制し、ビタミンD代謝物作用障害と同様にFGF-23作用過剰により骨軟化症(骨石灰化障害)の原因となる。低燐血症性ビタミンD抵抗性クル病における異所性骨化の機序として、CaとPの代謝異常によるCa貯留の増大や、脊柱の可動性との関連も指摘されているが⁵⁾、その明確な機序は不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、OPLLの骨代謝動態を評価し、骨化進展の危険因子として従来の年齢・性別・肥満度などに加え、各種骨代謝マーカーとの関連も検討することである。さらに、骨化進展の予測となるバイオマーカーの確立を目標とした。

3. 研究の方法

本研究は各参加施設の倫理委員会の承認を受けており、研究の参加に当たり同意を得ている。2016年6月から2021年12月の期間において、対象は117例(男性72例、女性45例、平均年齢63.7歳)であった。OPLL分類⁷⁾は、混合型45例、連続型11例、分節型59例、限局型2例であった。全例で頸椎OPLLを有し、保存治療もしくは手術治療を行った症例をincludeしたが、手術治療において固定術を行った症例は除外した。また、クレアチニン1.2以上の腎機能障害例、副甲状腺疾患やくる病・骨軟化症等の骨系統疾患を有す症例も本研究から除外した。研究期間中に全脊椎CTを撮影し、OPLLの全脊柱への広がりを評価した。また、1年以上の間隔をあげ頸椎CTを撮影し頸椎OPLLの骨化進展を評価した。骨代謝評価を行い、包括的に骨化進展と骨代謝の関連を調査した。

患者基礎データとして年齢、性別、body mass index (BMI)、JOAスコア、糖尿病・OPLL家族歴の有無を調査した。骨代謝動態は一般的な血算・生化学・電解質に加え、血清25OH₂D・血清iPTH・血清FGF-23・血清P1NP・血清TRACP-5b・血清Sclerostin・血清DKK-1の骨代謝マーカーを調査した。測定された血清Ca値から補正Ca値を以下の式で計算し(補正Ca値=血清Ca値+4・血清アルブミン値)、以降Ca値として用いた。また、大腿骨頸部の骨密度を評価した。

骨化進展は3次元解析にて骨化巣体積を1年以上の間隔をあげた二点で計測し、経年変化から年毎増加率(%/年)を算出した。年毎増加率より骨化進展の勢いを評価でき、骨代謝動態との関連を調べた。計測の間隔は30.8±14.4か月(12~66か月)であった。過去に同解析法を用いた頸椎OPLL例の椎弓形成術後の年毎増加率が平均7.5%/年であったことより²⁾、年7.5%以上増加群を進展群(P群)、未満を非進展群(N群)と分け、骨化進展関連因子の検討を単変量・多変量解析にて行った。

4. 研究成果

(1)平均BMIは26.6 kg/m² (17.6~43.4 kg/m²)、平均JOAスコアは14.7点(5~17点)、糖尿病は39例(32.8%)、家族歴は20例(16.8%)で認めた。血液生化学検査の結果を表1に示す。FGF-23のみ10~50 pg/mLの基準範囲に比べ58.7 pg/mLと高値であり、Pは3.0~4.7mg/dLの基準

範囲に比べ 3.2mg/dL と基準値下限であった。平均骨密度は 0.72 g/cm²であった。

(2)3次元画像解析による平均骨化巣体積は、初回計測時 1704.6mm³から、最終計測時 1908.1mm³へ増加し、平均年毎増加率は 5.5 %/年であった(表 1)。P 群は 29 例(男性 23 例, 女性 6 例, 平均年齢 57.6 歳), N は群 88 例(男性 49 例, 女性 39 例, 平均年齢 65.7 歳)であった。P 群と N 群において、単変量解析では性別, 年齢, BMI, 血清 P, 血清 TRACP-5b, 血清 Sclerostin, 骨密度で有意差を認めた(表 2)。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。

引用文献

1. Fragen KM et al: Does ossification of the posterior longitudinal ligament progress after laminoplasty? Radiographic and clinical evidence of ossification of the posterior longitudinal ligament lesion growth and the risk factors for late neurologic deterioration. J Neurosurg Spine 17:512-524,2012
2. Katsumi K et al: Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: a comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by three dimensional analysis. Eur Spine J 25:1634-1640,2016
3. Katsumi K, Watanabe K, Izumi T, et al. Natural history of the ossification of cervical posterior longitudinal ligament: A three-dimensional analysis. Int Orthop. 2016;42: 835-842
4. Yamauchi T, Taketomi E, Matsunaga S, et al. Bone mineral density in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine. J Bone Miner Metab. 1999;17: 296-300
5. Lee SH, Agashe MV, Suh SW, et al. Paravertebral Ligament Ossification in Vitamin D-Resistant Rickets. Spine (Phila Pa 1976).2012; 37: E792-796
6. Kashii M, Matuso Y, Sugiura T, et al. Circulating sclerostin and dickkopf-1 levels in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. J Bone Miner Metab. 2016;34: 315-324
7. Investigation Committee on OPLL of the Japanese Ministry of Public Health and Welfare (1981) The ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL). Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi 55:425-440

表 1. 患者背景

		計測値	(最小値～最大値)
Ca	(mg/dL)	9.1 ± 0.3	(8.4～9.9)
P	(mg/dL)	3.2 ± 0.6	(1.7～4.8)
25(OH)D	(pg/mL)	19.8 ± 10.0	(6.8～60.0)
iPTH	(pg/mL)	44.3 ± 20.8	(9.0～161.0)
FGF-23	(pg/mL)	58.7 ± 17.0	(30.0～116.0)
P1NP	(μg/L)	51.7 ± 29.7	(7.5～265.0)
TRACP-5b	(mU/dL)	386.6 ± 181.2	(145～1120)
Sclerostin	(pg/mL)	206.9 ± 110.0	(41.3～663.0)
Dkk-1	(pg/mL)	2679.6 ± 1088.2	(1169.8～6954.9)
JOA スコア	(点)	14.7 ± 2.3	(5～17)
骨密度	(g/cm ²)	0.75 ± 0.17	(0.39～1.22)
初回骨化巣体積	(mm ³)	1704.6 ± 1575.5	(25.8～6684.2)
最終骨化巣体積	(mm ³)	1908.1 ± 1755.5	(27.1～7853.2)
年毎増加率	(%/年)	5.5 ± 4.9	(0.04～23.7)

平均値 ± 標準偏差

25(OH)D, 25 ヒドロキシビタミン D; iPTH , intact parathyroid hormone; FGF-23,

Fibroblast growth factor 23; P1NP, 1型プロコラーゲン-N-プロペプチド ; TRACP-5b, 酒石

酸抵抗性酸性ホスファターゼ

表 2. 進展群と非進展群の比較

		進展群 (n=29)	非進展群 (n=88)	p 値
年齢 (歳)	(歳)	57.6 ± 12.1	65.7 ± 10.4	0.001**
性別 男性	(%男性)	23 (79.3)	49 (55.7)	0.02*
OPLL 分類	混合	14	31	0.15
	連続	0	11	
	分節	15	44	
	限局	0	2	
BMI	(kg/m ²)	29.2 ± 6.7	25.8 ± 4.4	0.015*
Ca	(mg/dL)	9.1 ± 0.3	9.2 ± 0.3	0.24
P	(mg/dL)	2.9 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.01*
25(OH)D	(pg/mL)	20.0 ± 9.1	19.8 ± 10.4	0.71
iPTH	(pg/mL)	46.6 ± 25.5	43.5 ± 19.1	0.58
FGF-23	(pg/mL)	58.1 ± 13.5	58.9 ± 18.0	0.73
P1NP	(μg/L)	50.6 ± 21.5	52.0 ± 32.1	0.72
TRACP-5b	(mU/dL)	319.2 ± 109.5	408.8 ± 194.7	0.045*
Sclerostin	(pg/mL)	241.2 ± 123.0	199.5 ± 103.9	0.040*
Dkk-1	(pg/mL)	2466.2 ± 882.7	2749.9 ± 1143.6	0.37
JOA スコア	(点)	14.5 ± 2.5	14.8 ± 2.2	0.58
骨密度	(g/cm ²)	0.82 ± 0.19	0.73 ± 0.16	0.016*
初回骨化巣体積	(mm ³)	1646.9 ± 1272.7	1723.6 ± 1669.4	0.57
年毎増加率	(%/年)	12.5 ± 4.5	3.2 ± 1.9	0.000***

平均値 ± 標準偏差

BMI, Body mass index; 25(OH)D, 25 ヒドロキシビタミン D; iPTH, intact parathyroid

hormone; FGF-23, Fibroblast growth factor 23; P1NP, 1 型プロコラーゲン-N-プロペプチ

ド ; TRACP-5b, 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ

* p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hirai T, Yoshii T, Ushio S, Mori K, Satoshi M, Katsumi K, et al.	4. 巻 26;10(1)
2. 論文標題 Clinical characteristics in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: A prospective multi-institutional cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62278-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hirai T, Yoshii T, Ushio S, Hashimoto J, Mori K, Satoshi M, Katsumi K, et al.	4. 巻 15;9(12)
2. 論文標題 Associations Between Clinical Symptoms and Degree of Ossification in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Prospective Multi-Institutional Cross-Sectional Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4055
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9124055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hirai T, Yoshii T, Egawa S, Sakai K, Kusano K, Nakagawa Y, Wada K, Katsumi K, et al.	4. 巻 Mar 23
2. 論文標題 Severity of myelopathy is closely associated with advanced age and signal intensity change in cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: A prospective nationwide investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Spine Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/BSD.0000000000001164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Katsumi Keiichi, Hirano Toru, Watanabe Kei, Ohashi Masayuki, Mizouchi Tatsuki, Wakasugi Masashi, Makino Tatsuo, Yamazaki Akiyoshi, Endo Naoto	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel concept of posterior decompression and instrumented fusion with selective lordotic correction for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 312 ~ 316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jocn.2019.07.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsumi Keiichi, Hirano Toru, Watanabe Kei, Ohashi Masayuki, Shoji Hirokazu, Mizouchi Tatsuki, Yamazaki Akiyoshi, Izumi Tomohiro, Sawakami Kimihiko, Denda Hiroshi, Takahashi Kazuo, Endo Naoto	4. 巻 57
2. 論文標題 Perioperative factors associated with favorable outcomes of posterior decompression and instrumented fusion for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: A retrospective multicenter study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 74~78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2018.08.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori K, Yoshii T, Hirai T, Maki S, Katsumi K, Nagoshi N, Nishimura S, Takeuchi K, Ushio S, Furuya T, Watanabe K, Nishida N, Watanabe K, Kaito T, Kato S, Nagashima K, Koda M, Ito K, Imagama S, Matsuoka Y, Wada K, Kimura A, Ohba T, Katoh H, Matsuyama Y, Ozawa H, Haro H, Takeshita K, Watanabe M, Matsumoto M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 The characteristics of the young patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: A multicenter cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsumi K, Hirai T, Yoshii T, Maki S, Mori K, Nagoshi N, Nishimura S, Takeuchi K, Ushio S, Furuya T, Watanabe K, Nishida N, Watanabe K, Kaito T, Kato S, Nagashima K, Koda M, Ito K, Imagama S, Matsuoka Y, Wada K, Kimura A, Ohba T, Katoh H, Matsuyama Y, Ozawa H, Haro H, Takeshita K, Watanabe M, Matsumoto M, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 The impact of ossification spread on cervical spine function in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93602-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 勝見 敬一、松本 守雄、大川 淳、川口 善治、平井 高志、吉井 俊貴、名越 慈人、西村 空也、森 幹士、竹内 一裕、牧 聡、中村 雅也	4. 巻 12
2. 論文標題 脊柱靱帯骨化の広がりが頸椎機能に与える影響 全国多施設前向き調査・JOSL CT study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Spine Research	6. 最初と最後の頁 1087~1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34371/jspineres.2021-0043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 勝見 敬一、川島 寛之、渡辺 慶、平野 徹、大橋 正幸、山崎 昭義、溝内 龍樹、石川 裕也、佐藤 雅之、和泉 智博	4. 巻 12
2. 論文標題 頸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Spine Research	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34371/jspineres.2021-0047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 勝見敬一
2. 発表標題 頸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展因子と予測バイオマーカーの確立
3. 学会等名 第31回 東北脊椎外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勝見敬一
2. 発表標題 頸椎後縦靭帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析
3. 学会等名 第48回 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝見敬一
2. 発表標題 骨化巢の3次元画像解析と全脊柱CT研究による骨化進展と頸椎機能解析
3. 学会等名 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】 令和元年度第2回合同班会議 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝見敬一
2. 発表標題 頰椎後縦靱帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析
3. 学会等名 第49回 日本脊椎脊髄病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝見敬一
2. 発表標題 脊柱縦靱帯骨化症の骨化進展と骨代謝動態の解析
3. 学会等名 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業【脊柱縦靱帯骨化症に関する調査研究】平成30年度第2回合同班会議
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Katsumi K, Hirano T, Watanabe K, Izumi T, Ohashi M, Mizouchi T, Endo N	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 278
3. 書名 OPLL Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Third edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関