

投与による脊髄損傷後のアポトーシス抑制効果が示唆された。

2) PACAP 投与群では、損傷4時間後において、脊髄後のアポトーシスのシグナル伝達に関与していると思われる JNK の活性が抑制傾向にあった。また神経再構築に関与しているといわれる ERK 活性は増強傾向にあった。

3) その作用機序はまだ明らかでなく更なる研究が必要であるが、PACAP はごく微量でその効果を発揮すること、また低分子であり容易に血液脳関門を通過するなどの性質から、脊髄損傷に対する治療薬としての可能性を有していると思われた。

F.健康危険情報

G.研究発表

1.論文発表

なし。

2.学会発表

M. Katahira , S. Yoshino , K. Yone ,
S. Komiya, K. Inoue, S. Iwata, T. Shimizu, A.
Miyata : Pituitary Adenylate Cyclase
Activating Polypeptide (PACAP) Prevents
Apoptosis After Spinal Cord Injury(SCI) In
Rats. : 5th Combined Meeting of the
Orthopaedic Research Societies of the
USA, Canada, Japan and Europe, October
10-13, 2004, Banff, Alberta, Canada

H.知的財産権の出願・登録状況

現在のところ、本研究において特許出願や
実用新案登録の予定はない。

損傷脊髄の機能再生に骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植がおよぼす効果

鎌田 尊人(千葉大学医学部整形外科), 国府田 正雄(千葉大学医学部整形外科),
出澤 真理(京都大学大学院医学研究科生体構造医学講座機能微細形態学),
吉永 勝訓(千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部),
西尾 豊(千葉大学医学部整形外科), 染谷 幸男(千葉大学医学部整形外科),
守屋 秀繁(千葉大学医学部整形外科), 山崎 正志(千葉大学医学部整形外科)

【研究要旨】

本研究では、ラット骨髄間質細胞より分化誘導した Schwann 細胞(以下、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞)のラット脊髄完全切断欠損損傷モデルへの移植を試みた。移植後、後肢運動機能は、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植で有意に回復し、移植部組織の肉眼像では、脊髄欠損部の架橋がよりよく統合されており、神経線維の免疫染色では骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植部に再生神経線維が有意に多くみられ、損傷脊髄の軸索伸展を促進したと考えられた。以上より、脊髄損傷に対する骨髄間質細胞由来 Schwann細胞移植の有用性が証明され、細胞移植療法への応用の可能性が示唆された。

A. 研究目的

今日まで、損傷脊髄の再生研究は様々な方向からのアプローチがなされ、ラットでは損傷脊髄に対する末梢神経から単離培養した Schwann 細胞(以下、末梢神経由来 Schwann 細胞)移植の有用性が報告されてきた。また、近年我々は Schwann 細胞が骨髄間質細胞から分化誘導できることを報告した(Dezawa et al., 2001)。そこで本研究では、ラット骨髄間質細胞より分化誘導した Schwann 細胞(以下、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞)のラット損傷脊髄への移植を試みた。末梢神経由来 Schwann 細胞移植に対し、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植の利点は、骨髄間質細胞の採取が容易であり、旺盛な増殖能があるため、移植に必要な細胞数の確保が容易であること、

採取部における麻痺等の合併症が少ないこと、などである。

B. 研究方法

対象にはウィスターラット、雄 8 週齢を使用し、T7,8 を椎弓切除後、脊髄に 4mm の欠損を作成し、限外濾過膜を用いて作成した直径 2.2mm、長さ 5mm のチューブ内に、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞 2×10^6 個を混和して充填したもの(n=9)と、マトリゲルのみを充填したもの(n=7)を、それぞれ脊髄欠損部を架橋するように移植した(図1)。各群で移植後 1 日、3 日、7 日、以後 1 週間毎に BBB locomotor scale(Basso et al., 1995)を用いて後肢の運動機能回復を比較した。6 週後、4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定し、移植部組織を肉

眼像、神経線維の免疫染色にて比較検討した。特に移植部組織内の頭側部、中間部、尾側部にて Neurofilament 陽性の神経線維数を比較した。また、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植群で移植細胞について免疫染色にて検討した。さらに、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植群の一部は還流固定せず、移植部組織の再切断を試行した。

C. 研究結果

後肢の運動機能においては、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植群で有意に回復した(図2-a)。また、移植部組織の再切断にて、回復した後肢運動機能は廃絶された(図2-b)。このことは後肢運動機能回復が移植部組織によるものであることを示唆するものと考えられた。移植部組織の肉眼像では、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植群にて脊髄欠損部の架橋がよりよく統合されていた(図3)。神経線維の免疫染色では骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植部組織内に Neurofilament に陽性の線維が有意に多くみられ(図4)、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植も末梢神経由来 Schwann 細胞移植同様、損傷脊髄の軸索伸展を促進すると考えられた。また、移植部組織内で Tyrosine Hydroxylase に陽性な神経線維が有意に多く、一方、5-hydroxytryptamine、calcitonin gene-related peptide、choline acetyltransferase に陽性の神経線維はほとんどみられなかった(図5-a,b,c)。さらに、骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植群において移植細胞は、移植後6週を経過した後も S100 抗体や p75LNGFR 抗体に陽性であり、細胞マーカー

学的にも Schwann 細胞の特徴を維持していた(図6)。

D. 考察

ラット脊髄損傷に対して、末梢神経由来 Schwann細胞移植が、損傷脊髄の軸索伸展をある程度促進するとの報告は散在するが、ラット骨髄間質細胞由来 Schwann細胞移植を試み、軸索伸展と後肢運動機能回復の促進を確認したものは、本研究が初めてである。

E. 結論

ラット脊髄損傷モデルに対する骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植は軸索伸展を促進し、後肢運動機能も回復させた。以上より、脊髄損傷に対する骨髄間質細胞由来 Schwann細胞移植の有用性が証明され、細胞移植療法への応用の可能性が示唆された。

G. 研究発表

論文発表

Transplantation of Bone Marrow Stromal Cell-Derived Schwann Cells Promotes Axonal Regeneration and Functional Recovery after Complete Transection of Adult Rat Spinal Cord. J Neuropathol Exp Neurol, 64(1), p37-45, 2005

学会発表

鎌田 尊人, 国府田 正雄, 出澤 真理, 山崎 正志, 村上 正純, 吉永 勝訓, 橋本 将行, 腰塚 周平, 西尾 豊 守屋 秀繁: 口演「ラット脊髄損傷

モデルに対する骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植の試み」第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会 北九州 平成 15 年 10 月 16-17 日

T.Kamada, M.Koda, M.Dezawa. M.Yamazaki, K.Yoshinaga, M.Hashimoto, S.Koshizuka, Y.Nishio, H.Moriya: 展示「TRANSPLANTATION OF SCHWANN CELLS DERIVED FROM BONE MARROW STROMAL CELLS IN RAT SPINAL CORD INJURY」The 21st Annual National Neurotrauma society Symposium Biloxi USA 2003 年 11 月 6-7 日

鎌田尊人, 国府田正雄, 出澤真理, 山崎正志, 吉永勝訓, 橋本将行, 腰塚周平, 西尾豊, 守屋秀繁: 展示「ラット脊髄損傷モデルに対する骨髄間質細胞由来 Schwann 細胞移植の試み」第 33 回日本脊椎脊髄病学会 東京 平成 16 年 6 月 8-10 日

T.Kamada, M.Koda, M.Dezawa. K.Yoshinaga, M.Hashimoto, S.Koshizuka, Y.Nishio, H.Moriya, M.Yamazaki: 「Transplantation of Bone Marrow Stromal Cell-Derived Schwann Cells Promotes Axonal Regeneration and Functional Recovery after Complete Transection of Adult Rat Spinal Cord」4th Forum of European Neuroscience Societies Lisbon Portugal 平成 16 年 7 月 10-14 日

T.Kamada, M.Koda, M.Dezawa. K.Yoshinaga,

M.Hashimoto, S.Koshizuka, Y.Nishio, H.Moriya, M.Yamazaki: 「Transplantation of Bone Marrow Stromal Cell-Derived Schwann Cells Promotes Axonal Regeneration and Functional Recovery after Complete Transection of Adult Rat Spinal Cord」Cervical Spine Research Society 31th Annual Meeting Boston USA 平成 16 年 12 月 9-11 日

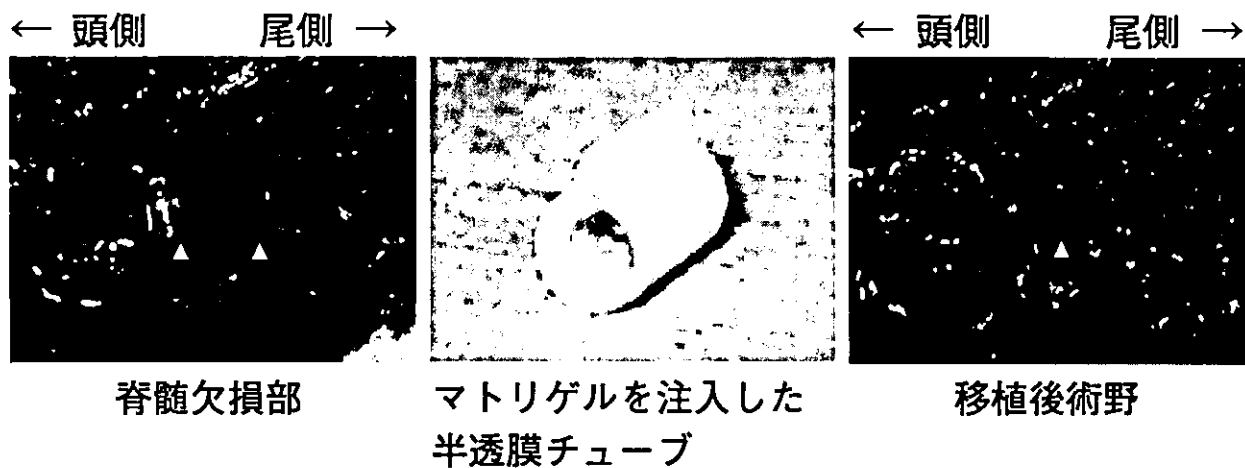


図1. 4mmの脊髓欠損部に、マトリゲルに移植細胞を混和して注入した半透膜チューブを欠損部を架橋するように移植

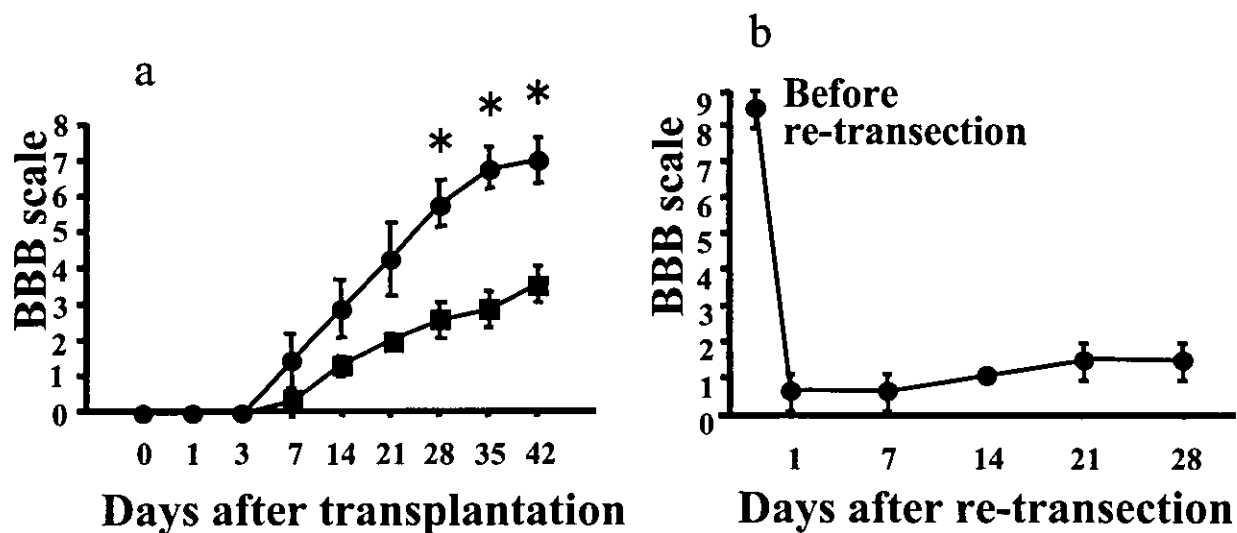
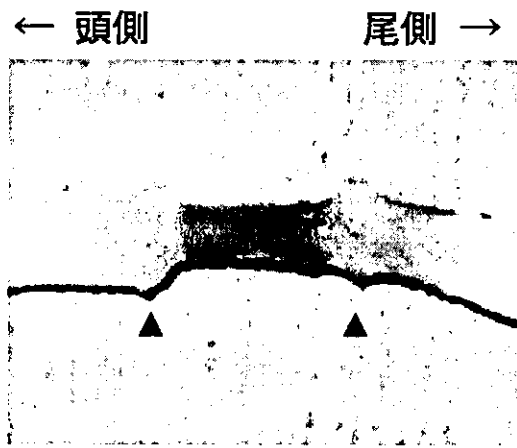


図2. a. 後肢運動機能はBMSC-SC群で、移植後4週より有意に回復

b. 移植後6週にての移植部組織の再切断にて、回復していた後肢運動機能は廃絶



移植部組織の肉眼像

図 3. BMSC-SC 群にて脊髓欠損部の架橋がよりよく統合されていた

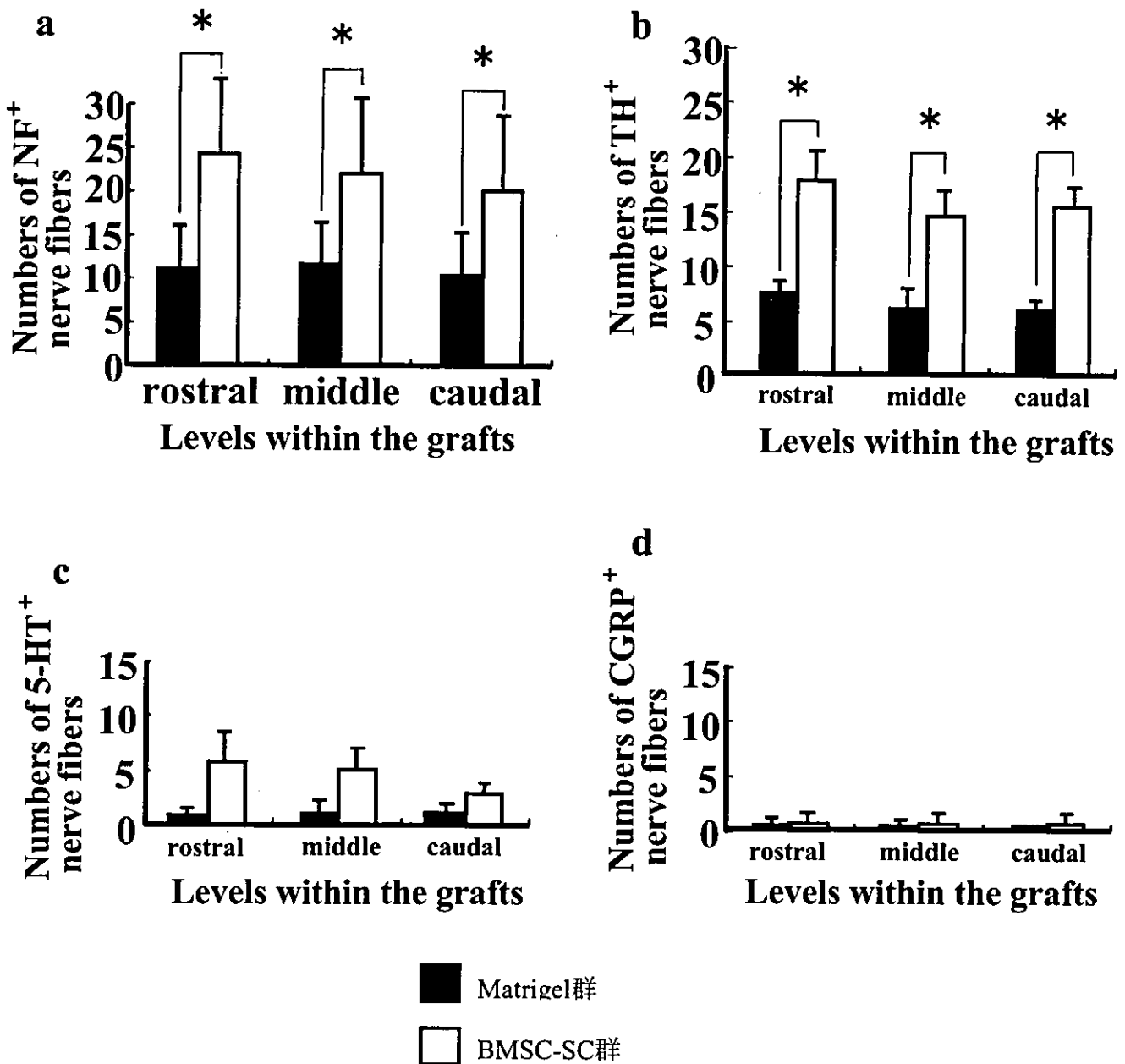


図4. a, NF陽性線維数は移植部のどのレベルにおいても、BMSC-SC群で有意に多かった
 b. TH陽性線維数は移植部のどのレベルにおいても、BMSC-SC群で有意に多かった
 c. 5-HT陽性線維数は移植部のどのレベルにおいても、両群で有意差はなかった
 d. CGRP陽性線維数は移植部のどのレベルにおいても、両群で有意差はなかった

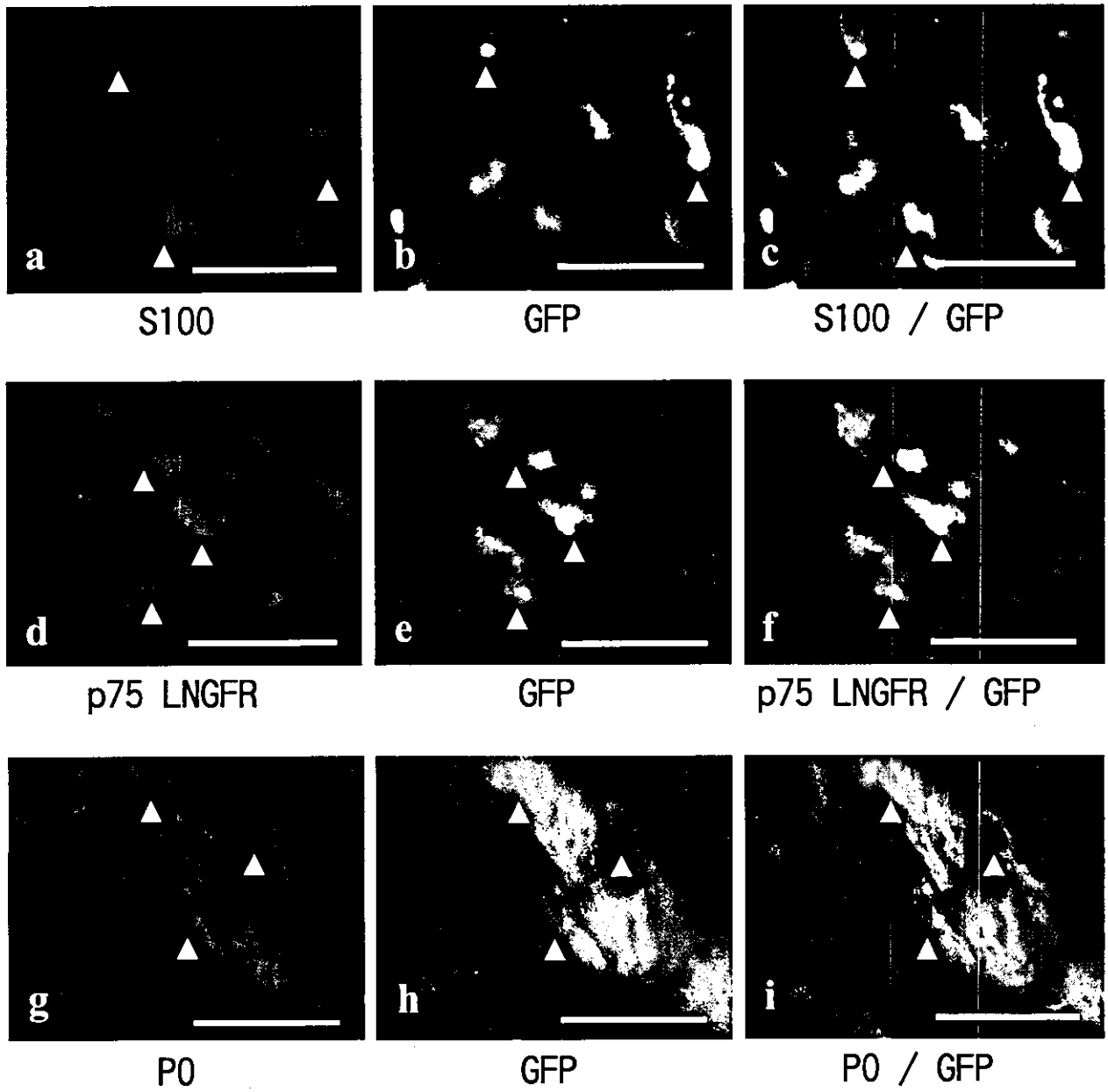


図 5. 移植後 6 週にて損傷部に生存していた移植細胞は Schwann 細胞のマーカである S100、p75 LNGFR、P0 に陽性であり、免疫学的には Schwann 細胞の特徴を維持

a, b, c: GFP 陽性の移植細胞は S100 に陽性

d, e, f: GFP 陽性の移植細胞は p75 LNGFR に陽性

g, h, i: GFP 陽性の移植細胞は P0 に陽性

頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン開発に関する研究

分担研究者 米延策雄 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 副院長

研究要旨：

頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドラインを作成した。本症に関わるキーワードを設定し、系統的文献吟味の手法で、文献を査読評価し、これに基づいて、約 90 のリサーチクエスチョンに答える形の診療ガイドラインとした。

A. 研究目的

頰椎後縦靱帯骨化症は、1975年に厚生省の特定疾患に指定され、調査研究班が設けられた。その結果、本疾患の認識は本邦に止まらず、海外にも広がり、診断・治療の水準は向上した。また、本疾患と頰椎症性脊髄症の研究の過程で、臨床面では、椎弓形成術や骨化浮上術などの新しい頰椎手術術式が開発され、基礎面では圧迫性頰髄障害の脊髄病理、骨形成、骨代謝など脊椎外科に留まらない、多岐にわたる基礎研究が行われるようになってきた。

しかし、本疾患解明の途上で発生した疾患認識の混乱や誤解が整理されず、また本疾患の認識の広がりによって診療に関わる診療科、専門職種も増加してきたため、これらに起因する診療上の混乱も生じてきた。したがって、現在までの本症に関する知見を、系統的文献吟味 (systematic review) の手法を用いて整理し、ガイドラインを作成することで、一般診療における本症の診療水準の向上を図る。

B. 研究方法

本症に関わるキーワードを設定し、医学文献データベース (MEDLINE、医学中央雑誌) において、文献検索を行った。検索の範囲 (年代) は MEDLINE で 1966～2003 (ただし、治療関連は 1988～2003)、医学

中央雑誌で 1983～2003 (ただし、治療関連 1987～2003) とした。その結果、関係論文が MEDLINE で 648 篇、医学中央雑誌で 1,687 篇検出された。これらの論文について、査読を行い、日整会基本的診療ガイドライン委員会の基準に準拠して、論文のエビデンスレベルを決定した。また、疫学・自然経過、成因・病理・病態、診断、治療の 4 項について、約 90 のリサーチクエスチョンの設定を行い、先の文献に基づいて、サイエンティフィックステートメントを作成し、日整会基本的診療ガイドライン委員会の基準に準拠した推奨基準で、推奨を示した。

C. 研究結果

設定したリサーチクエスチョンに対するサイエンティフィックステートメントは A4 サイズ紙にて約 170 頁となった。これに、診断基準、診断・治療アルゴリズムを加えて、診療の支援となるようにした。詳細は別途提示する。

D. 考察

本症が希少疾患ではあるが、調査研究班が設けられたこともあり、精力的に学術研究が行われ、多くの論文が出されていた。しかし、特に、治療に関しては症例数の問題から、エビデンスレベルの高い論文が少

なく、明確な推奨を述べることができない
リサーチクエスションも少なくなかった。

一方、観点を変えると、文献検索の最新
年(2003年)までの本症に関わる知見を網
羅的に検証したことになり、本症の診療に
おいて、今後解決すべき問題点が明らか
になり、かつその問題点への取り組みの優
先度など研究戦略を考える上でも有用な
もの
と考える。これについては、今後詳細な
分析が必要であるが、系統的な疫学調
査とそのための体制、多施設治療研究
とその支援体制の構築などの必要性が
示唆された。

E. 結論

頰椎後縦靭帯骨化症に関する診療ガイ
ドラインを策定した。開発された診療
ガイドラインは診療の支援となると
ともに、今後の基礎・臨床研究の
具体的な目標を示すもの
となる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

米延策雄、頰椎後縦靭帯骨化症の診療
ガイドライン、(パネル)国民に信頼
される診療ガイドライン作成に
向けて、第77回日本整形外科学
会学術集会、神戸、2004
(78:S291, 2004)

米延策雄、頰椎後縦靭帯骨化症
診療ガイドラインの開発、(シン
ポジウム)脊椎疾患のガイド
ライン、第33回日本脊椎脊髄
病学会、東京、2004 日本
脊椎脊髄病学会雑誌 15: 23,
2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究について特許取得や実用
新案登録

の予定はない。

インターネット上に公開し、
ひろく診療者、患者に情報を
提供する予定である。

頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)における頸椎椎弓形成術後の骨化巣の変化に関する研究

How is the progression of the ossification in OPLL after cervical laminoplasty?

研究者 川口善治、堀 岳史、木村友厚 富山医科薬科大学整形外科学

研究要旨

頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)に対し頸椎椎弓形成術を施行し、5年以上経過した症例55例を対象としてOPLLの骨化伸展の特徴を検討した。計測にはOPLL骨化巣画像計測ソフトウェア作図ツール version2J(アレイ株式会社)を用いた。その結果、骨化伸展の様式は、およそ以下の3群に分けられると考えられた。第1群:術直後の骨化伸展は緩徐で、1年以降に大きく伸展が見られるものであり、これらは40歳代の比較的若く、連続型、混合型のOPLLに多いという特徴があった。第2群:術直後に骨化伸展が著しく1年以降には伸展が緩徐になるものであり、これらは50から60歳代の高齢者で、連続型、混合型のOPLLに多いという特徴があった。第3群:骨化伸展が顕著でない症例であり、年齢は問わず分節型に多く認められるという特徴があった。

A. 研究目的

脊髄症を伴う頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)に対して、我々はこれまで頸椎椎弓形成術を行ってきた。本術式の術後成績を10年以上経過した症例で検討したところ、73%にOPLLの骨化巣が伸展していた。骨化伸展が起こった例では、術前のOPLLが連続型、混合型であること、また手術時年齢が若年であるという特徴があった。しかし、骨化巣が術後いかなる時期にどのような経過で伸展するかについての詳細は分かっていない。そこで本研究の目的は、OPLL患者で骨化巣の伸展の推移を検討し、骨化伸展に関連する因子を検討することとした。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、術後定期的なフォローアップの際に診察を行った上でレントゲンを撮影し、それを資料としているものであり、倫理面での問題はないと考えている。

B. 研究方法

1985年から1997年までOPLLに対し頸椎椎弓形成術を施行し、5年以上経過した症例113例から、経時的な評価が可能であり計測に相当であるレントゲンが確認できた55例を対象とした。男性38例、女性17例、手術時平均年齢は56.7歳(42-75歳)であった。術前のOPLLのタイプは、連続型13例、分節型17例、混合型23例、限局型2例であった。骨化巣の計測にはOPLL骨化巣画像計測ソフトウェア作図ツール version2J(アレイ株式会社)を用いた。まず、症例ごとに術前、術後6ヶ月、1年、3年、5年の頸椎単純X線側面像を選択し、スキャナーにてコンピュータに取り込み、ソフトウェア上で、骨化巣の伸展、頸椎アライメントを経時的に測定した。

1)術後5年の時点で頭側もしくは尾側に骨化巣が2mm以上伸展したものを伸展ありと判断し、手術時年齢、性別、OPLLのタイプ、項靭帯骨化の有無、

前縦靱帯骨化の有無、OPLL が二重になっているか否か(二重 OPLL)、術前 C2-C6 のアライメント、C3 level の骨化巣の存在、以上の要因と OPLL の伸展の関連を検討した。

2) 2mm 以上骨化巣が伸展しているものを骨化巣伸展群とし、術直後～術後6ヶ月、術後6ヶ月～術後1年、術後1年～術後3年、術後3年～術後5年の間の OPLL の伸展を調べ、どの時期に伸展のピークがあるかを検討した。

C. 研究結果

骨化巣の伸展があると判断した例(伸展群)は 36 症例(65.5%)、伸展なしと判断した例(非伸展群)は 19 症例(34.5%)であった。伸展群の骨化巣は術後 5 年で平均 9.3mm(2-30mm)伸びていた。混合型のうち 9 例は経過中に連続型へ、また分節型のうち 2 例はそれぞれ混合型、連続型への移行を認めた。

1) OPLL の伸展と関連がみられた因子は、OPLL のタイプ、年齢、C3 level の骨化巣の存在であった。タイプでは連続型、混合型に骨化伸展が多かった。また年齢の若い症例で高頻度に骨化巣の伸展が認められ、特に 40 歳台で手術を行ったものは全例でその後に骨化巣の伸展をきたしていた。一方、項靱帯骨化の有無、前縦靱帯骨化の有無、二重 OPLL の有無、頸椎アライメントと骨化伸展との関連は認められなかった。

2) 骨化伸展を認める症例のうち、伸展のピークが術後 6 ヶ月までのものが 6 例、6 ヶ月から 1 年までのものが 14 例、1 年から 3 年までのものが 6 例、3 年から 5 年までのものが 10 例であった。1 年以内に伸展のピークを認めた症例では、術直後の伸展は急速であるが、後に緩徐になる経過をたどるものが多かった。このような症例では年齢が高い特徴があり 50 から 60 歳代が多かった。一方、1 年以降に伸展のピークを認めた症例では、術直後の伸展は緩徐であるが、後に骨化伸展が急速になる経過をたどる傾向が

あった。これらの症例の年齢は 40 歳代が多かった。

D. 考察

OPLL が伸展する危険因子に関しては、これまでの報告と同様に若年発症の連続型、および混合型 OPLL に骨化伸展の頻度が高いという特徴があった。また、C3 level の OPLL の存在が OPLL 伸展の危険因子として有意であり、比較的上位に存在する OPLL は伸展しやすい特徴を有すると考えられた。今回の検討から頸椎椎弓形成術後の骨化伸展の様式は、およそ以下の 3 群に分けられると考えられた。すなわち第 1 群は、術直後の骨化伸展は緩徐で、1 年以降に大きく伸展が見られるものであり、これらは 40 歳代の比較的若く、連続型、混合型の OPLL に多いという特徴があった。第 2 群は、術直後に骨化伸展が著しく 1 年以降には伸展が緩徐になるものであり、これらは 50 から 60 歳代の高齢者で、連続型、混合型の OPLL に多いという特徴があった。一方、第 3 群は骨化伸展が顕著でない症例であり、年齢は問わず分節型に多く認められるという特徴があった。

E. 結論

OPLL 症例における頸椎椎弓形成術後の骨化伸展の特徴を、OPLL 骨化巣画像計測ソフトウェア作図ツール version2J(アレイ株式会社)を用い検討した。その結果から OPLL の骨化巣伸展の特徴を考察した。

F. 健康危険情報

頸椎椎弓形成術後に OPLL の骨化巣は伸展するが、その経過には特徴がある。

G. 研究発表

論文発表

1. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Nakamura H, Sugimori K, Tsuji H, Kimura T: Progression of

ossification of the posterior longitudinal ligament following cervical laminoplasty. J Bone Joint Surg 2001;83-A:1798-802.

2. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Nakamura H, Kimura T: Minimal 10-year followup after en block cervical laminoplasty. Clin Orthop 2003;411:129-39.

3. 川口善治, 金森昌彦, 石原裕和, 中村 宏, 杉森一仁, 木村友厚: 頸椎 en bloc laminoplasty 術後の後縦靱帯骨化巣の推移と臨床症状との関連. 別冊整形外科 45:192-196, 2004.

学会発表

1. 堀 岳史, 川口善治, 金森昌彦, 石原裕和, 安田剛敏, 阿部由美子, 木村友厚: 頸椎椎弓形成術後に OPLL の骨化巣はどのように伸展するか? 2005 年日本脊椎脊髄病学会発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究においては予定なし。

2. 実用新案登録

本研究においては予定なし。

3. その他

本研究においては予定なし。

頤椎 OPLL に対する片開き式脊柱管拡大術の長期成績に関する研究

小川祐人, 松本守雄, 中村雅也, 千葉一裕, 戸山芳昭

慶應義塾大学整形外科

研究要旨 頤椎 OPLL に対する片開き式脊柱管拡大術の長期成績について、特に重症度別の予後不良因子と術後頤髄症再悪化に着目して検討した。重症例においては術前 JOA スコアと手術時年齢が、中等例においては術前の罹病期間が予後不良因子として挙げられた。骨化の進行による術後頤髄症再悪化例は術後 10 年以上経過を観察した 30 例中 2 例のみで本術式の治療効果は長期間にわたり維持されていた。

A. 研究目的

頤椎後縦靭帯骨化症(頤椎 OPLL)に対する手術療法としては前方、後方ないし前後合併手術が選択される。その中でも後方法である脊柱管拡大術は術式が簡便で、合併症も少なく、安定した術後成績が得られるため、一部の特殊な症例を除き現在では手術療法の第一選択とされている。しかし、これまで本術式の長期成績についての報告は多くない。本研究の目的は頤椎 OPLL に対する脊柱管拡大術の一つである片開き式脊柱管拡大術の長期成績について、特に重症度別の予後不良因子と術後頤髄症再悪化に着目して検討し、本術式の有効性と限界および問題点について明らかにすることである。

B. 研究方法

研究対象は 1983-1997 年に片開き式脊柱管拡大術を施行した頤椎 OPLL 症例 163 例

のうち 5 年以上直接検診し得た 72 例である。内訳は男性 53 例、女性 19 例で、手術時年齢は 37-77 歳(平均 58.2 歳)、術後経過観察期間は 5-18 年(平均 9.8 年)であった。

頤椎 OPLL に対するわれわれの手術適応であるが、1 椎間に限局する OPLL を有する症例に対しては前方除圧固定術を、それ以外の症例には、高度の頤椎後弯例を除き、片開き式脊柱管拡大術を選択した。手術は平林の原法に準じて行った¹⁾。後療法は 2 週間のベッド上安静の後、頤椎装具(平林考案の顎付きポリネック)を 3 ヶ月間装着した。

これらの症例について、日本整形外科学会頤髄症治療判定基準(JOA スコア)、平林法による改善率、手術時年齢、手術までの罹病期間、頤椎単純 X 線を術前、術後 1、3、5 年および最終調査時に検討した。X 線所見としては OPLL の病型、頤椎側面前・後屈像を用いた C2-C7 間の可動域(頤

椎可動域)、鎌田の分類に基づいた頸椎弯曲形態、石原法による頸椎弯曲指数(図1 a)³⁾、OPLL による圧迫の影響も含めた弯曲指数(図1 b)、OPLL の脊柱管内占拠率、術前と最終調査時の頸椎側面像を用いた骨化進展の有無・C2/3-6/7 間での術後癒合椎間数について検討した。

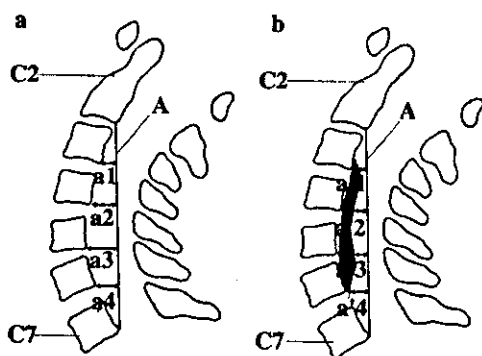


図1 a:頸椎弯曲形態は中間位側面像を用い、C2 椎体後下縁と C7 椎体後下縁を結んだ直線(A)を基準とし、a1-4 が全て基準線の前方で何れかが 2 mm 以上のものを前弯型、a1-4 が後方にあり何れかが 2 mm 以上のものを後弯型、a1-4 が何れも 2 mm 未満のものを直線型、a1-4 が前後に混在し何れかが 2 mm 以上のものを S 字型とした。

b:頸椎弯曲度および OPLL を含む頸椎弯曲度は以下の式で求めた。

$$\text{頸椎弯曲度} = (a1 + a2 + a3 + a4) / A$$

$$\text{OPLL を含む頸椎弯曲度} = (a'1 + a'2 + a'3 + a'4) / A$$

統計学的検討は unpaired t-test、Mann-Whitney U-test、または χ^2 test を用いて行い、危険率 5%未満を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

研究結果を発表する際は、個人を特定することが可能となる情報は一切開示しないように留意した。

C. 研究結果

手術時間は 73-223 分(平均 129 分)、出血量は 30-2200 g(平均 356 g)であった。

[手術成績] JOA スコアは術前平均 9.2 点が、術後 3 年で最高値である 14.2 点まで改善した(改善率 62.2%)。JOA スコアは術後 1 年から 5 年の間でほぼ維持されていた。10 年以上経過観察し得た 30 例(平均経過観察期間 12.9 年)の最終調査時 JOA スコアは平均 12.8 点(改善率 41.3%)と低下した(図 2)。

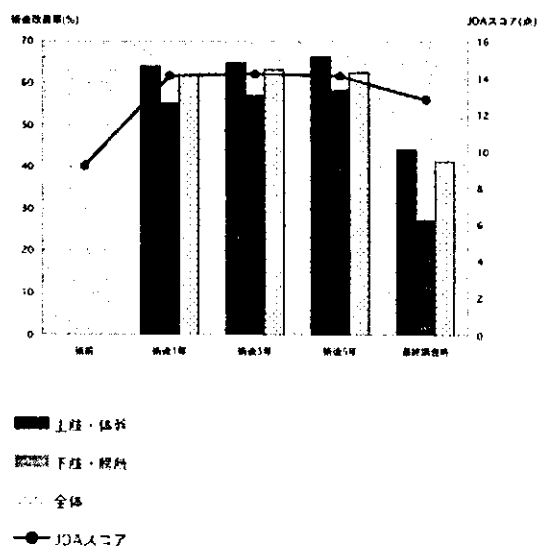


図2 JOA スコアおよび改善率の経時的変化

また改善率を上肢および体幹機能と下肢および膀胱機能に分けて検討した。術後 1 年の改善率は上肢・体幹機能、下肢・膀胱機能でそれぞれ平均 63.9%と 55.1%で、

JOA スコアもそれぞれ 6.7 点と 7.4 点であり、両者とも術後 5 年まではほぼ維持されていた。しかし、10 年以上経過観察し得た例の最終調査時での改善率はそれぞれ 44.1 %と 27.2 %低下しており、特に下肢・膀胱機能の低下が著しかった (図 2)。

[頸椎可動域・骨化進展・術後癒合椎間数]
C2-7 頸椎可動域は術前平均 31.8° から最終調査時には 7.6° に低下していた。術後 2 mm 以上の骨化の進展を 46 例 (63.9 %) に認めた。骨化の進展は頭尾側方向に 2-60 mm (平均 26.3 mm)、背側方向に 2-10 mm (平均 3.9 mm) であった。また、1 椎間以上の椎間の骨癒合を 70 例 (97.2 %) に認めた。1 症例あたりの癒合椎間数は平均 3.2 椎間であった。

[術後成績に影響する術前因子] 術前 JOA スコア 6 点以下を重度、7-13 点を中等度、14 点以上を軽度頸髄症と定義すると、重度頸髄症例 14 例中 9 例が術後軽度まで、5 例が中等度まで改善した。これら 2 群について術前 JOA スコア、手術時年齢、手術までの罹病期間、OPLL の病型、術前頸椎可動域・弯曲形態・弯曲指数・OPLL を含む弯曲指数、OPLL 最大占拠率を比較したところ、術前 JOA スコア(5.3 vs 4.0 点, $p = 0.047$)と手術時年齢(57.1 vs 67.4 歳, $p = 0.034$)で両群間に有意差を認めた(表 1)。また中等度頸髄症例では 52 例中 39 例が術後軽度まで改善した。他の 14 例は中等度のままであった。これら 2 群について同様な比較をしたところ、術前の罹病期間(30.7 vs 70.4 ヶ月, $p = 0.003$)で両群間に有意差を認

めた(表 1)。

表 1 術前因子の術後成績への影響

| | S to Mi (n = 9) | S to Mo (n = 5) | Mo to Mi (n = 39) | Mo to Mo (n = 14) |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| JOA スコア | 5.3 点 | 4.0 点 | 9.9 点 | 9.6 点 |
| 年齢 | 57.1 歳 | 67.4 歳 | 56.3 歳 | 59.8 歳 |
| 罹病期間 | 30.6 ヶ月 | 52.6 ヶ月 | 30.7 ヶ月 | 70.4 ヶ月 |
| OPLL 形態 | C:4, M:5 | C:1, M:3, S:1 | C:16, M:15, S:8 | C:3, M:6, S:5 |
| 頸椎可動域 | 36.1° | 30.8° | 31.0° | 34.4° |
| 頸椎アライメント | L: 3, St: 5, K: 1 | L: 5 | L: 25, St: 5, K: 7, Si: 2 | L: 6, St: 4, K: 1, Si: 3 |
| 頸椎弯曲度 | 0.51 | 1.27 | 0.63 | 0.31 |
| 頸椎弯曲度 2 | -0.88 | -0.65 | -0.58 | -0.66 |
| 最大占拠率 | 49.8 % | 55.3 % | 45.9 % | 38.9 % |

S: 重度頸髄症, Mo: 中等度頸髄症, Mi: 軽度頸髄症

C: 連続型, M: 混合型, S: 分節型,

L: 前弯, St: 直線, K: 後弯, Si: S 字

頸椎弯曲度 2: OPLL による圧迫の影響も含めた頸椎弯曲度

[術後再悪化例] JOA スコアの下肢・膀胱機能を除いた上肢・体幹機能のスコアが術後の最高点数より 2 点以上低下した症例を術後再悪化例と定義した。この定義に基づき、11 症例が再悪化例に分類された。これらの症例についてスコア再低下の原因を検討したところ、骨化の進行が原因であった症例は 3 例で、うち 2 例は頸椎高位、1

例は胸椎高位でのものであった。いずれの症例も再悪化の時期は術後 10 年以降であった。また、椎弓の開大不足が原因の 1 例を認めた。この症例では、脊柱管前後径から OPLL の厚さを引いた有効脊柱管前後径が術直後より C3-5 高位で 10mm しかなく、MRI 上においても同高位で脊髄周囲に脳脊髄液を認めなかった。この症例での症状再悪化は骨化の進展が認められなかったにも拘わらず術後 5-10 年で認められた。一方術後 1-3 年と比較的早期にスコアが再低下した症例を 2 例認めた。これらの症例はいずれも十分な除圧はなされていたが、MRI 上で脊髄に高度の萎縮を認めていた。その他の原因としては脳梗塞、糖尿病による末梢神経障害を各 1 例に認めた。また悪化原因の不明な症例が 3 例あった。

D. 考察

頸椎 OPLL に対する椎弓形成術の術後改善率は種々の報告で、60 %前後とされている⁵⁻⁸⁾。われわれの調査でも、術後 1 年の改善率は 62.1 %であり、この成績は術後 5 年まで維持されていた。すなわち、頸椎 OPLL に対する片開き式脊柱管拡大術による治療効果は短・中期的には良好に維持されると考えられた。次に長期的な治療効果について検討したところ、術後 10 年以上の経過観察例では最終調査時の術後改善率が 44.1 %と著明に低下しており、特に下肢・膀胱機能の改善率が 27.2 %と大きく低下していた。このことは、長期経過観察中に患者自身が高齢となり高齢者に多く発症

する腰椎・膝関節・前立腺疾患などにより下肢・膀胱機能のスコアが低下し、結果として JOA スコア改善率の低下を招いている可能性が考えられた。実際、個々の症例を検討すると、頸髄症の再悪化ではなく他の疾患によりスコアが低下している症例が多くみられた。そこで、下肢・膀胱機能を除いた上肢・体幹機能スコアを用いて長期経過観察例における頸髄症の術後再悪化例について検討したところ、10 年以上経過観察をした 30 例中 2 例 (6.7 %) にのみ骨化の進展による頸髄症の再悪化を認めた。このことから本術式の除圧効果は長期的にも維持されると考えられた。

今回、術前頸髄症の重症度別に予後不良因子を検討したところ、重症例においては術前 JOA スコアと手術時年齢が、中等例においては術前の罹病期間が挙げられた。重症例のうち軽度まで改善した症例と中等度に止まった症例の平均術前 JOA スコアはそれぞれ 5.3 と 4.0 点であり、また手術時平均年齢はそれぞれ 57.1 と 67.4 歳であった。このことより術前 JOA スコアが 5 点以下の症例および高齢者の重度頸髄症例では本術式による治療効果が劣ると考えられた。また中等度の頸髄症例では術前の罹病期間が術後成績に影響していた。従って、中等度の頸髄症を有する症例では可及的早期に手術を行うことが望ましいと思われた。本研究では頸椎部での骨化の進展を 63.9 %に認めたにも拘わらず、頸椎部の骨化の進展による再悪化例は 2 例のみであった。その理由として、原則的に椎弓の拡大

範囲を骨化の存在部位に上下 1 椎弓加えたものとしていたため骨化が進展しても脊髄への圧迫が回避できた可能性と、術後 1 症例あたり平均 3.2 椎間が骨癒合し C2-7 の頸椎可動域が平均 7.6° まで低下していることから、脊髄症増悪の原因となる静的圧迫要因は増強しても、一方で動的要因が軽減されたため症状の増悪が回避された可能性が考えられた。骨化の進行により症状が再悪化した症例のうち 1 例は拡大を行わなかった C2 高位に骨化が進展した例であった。残りの 1 例は術後 C2-4 間と C5-7 間に骨癒合が生じ C4/5 椎間にのみ可動性が残り機械的ストレスが集中したため同部で局所的に骨化の著しい進展が生じた例であった。この例では初期には動的因子が最終的には静的因子が頸髄症の増悪の原因となっていた。また、術後 5-10 年で症状が増悪した 1 例は、椎弓の拡大が不十分なため骨化の進展がなかったにも拘わらず症状が再悪化していた。以上より頸椎 OPLL に対して本手術を行う際は、拡大範囲を頭尾側に充分にとるとともに充分に椎弓を開大することが重要であると考えられた。

参考文献

- 1) Hirabayashi K, Satomi K: Expansive open-door laminoplasty, in Denaro V (ed): Stenosis of the cervical spine. Berlin: Springer-Verlag, pp 264-278, 1991
- 2) 鎌田修博, 平林 冽, 里見和彦ら: 頸部脊椎症に対する頸椎後方除圧術後の脊柱変形について. 東日本臨整会誌 2: 86-

89, 1990

- 3) 石原明: 正常人の頸椎彎曲に関する X 線学的研究. 日整会誌 42: 1033-1044, 1968
- 4) Iwasaki M, Kawaguchi Y, Kimura T, et al.: Long-term results of expansive laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: more than 10 years follow up. J Neurosurg (Spine) 96: 180-189, 2002
- 5) Baba H, Furusawa n, Chen Q, et al.: Cervical laminoplasty in patients with ossification of the posterior longitudinal ligaments. Paraplegia 33: 25-29, 1995
- 6) Morimoto T, Matsuyama T, Hirabayashi H, et al: Expansive laminoplasty for multilevel cervical OPLL. J Spinal Disorder 10: 296-298, 1997
- 7) Nakano N, Nakano T, Nakano K: Comparison of the results of laminectomy and open-door laminoplasty for cervical spondylotic myeloradiculopathy and ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine 13: 792-794, 1988

E. 結論

頸椎 OPLL に対する片開き式脊柱管拡大術の治療効果は長期にわたり維持されていた。手術は頸髄症発症後可及的早期に行うことが望ましく、その際には充分な椎弓の開大に加え拡大範囲を充分にとることが重要と思われた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Long-term results of expansive open-door laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. Ogawa Y, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M, Nakamura M, Takaishi H, Hirabayashi H, Hirabayashi K. J Neurosurg Spine 1: 168-74, 2004.

2. 学会発表

頰椎後縦靭帯骨化症に対する片開き式脊柱管拡大術の中・長期成績 —重症度別の予後不良因子と頰髄症術後再悪化例に着目して—。小川祐人，千葉一裕，松本守雄，中村雅也，高石官成，戸山芳昭。第77回日本整形外科学会学術集会 2004年5月

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

頸椎後縦靱帯骨化症に対する前方除圧固定術と椎弓形成術の比較検討 - 特に術後成績に關与する因子の解析について -

山崎正志(千葉大学医学部整形外科), 政木 豊(千葉大学医学部整形外科),
鎌田尊人(千葉大学医学部整形外科), 染谷幸男(千葉大学医学部整形外科),
大河昭彦(千葉大学医学部整形外科), 守屋秀繁(千葉大学医学部整形外科)

【研究要旨】

頸椎後縦靱帯骨化に伴う脊髄症に対し、1993年1月から2002年7月までの期間に教室で行われた前方除圧固定術20例および椎弓形成術40例の術後成績を比較検討し、特に成績不良に關わる因子について解析した。術前日整会点数は前方除圧固定術例で平均8.3点、椎弓形成術例で8.6点、術後日整会点数は前方除圧固定術例で14.2点、椎弓形成術例で13.0点であった。改善率は前方除圧固定術例で平均64.5%、椎弓形成術例で54.2%であり、前方除圧固定術の成績が優れていた($P < 0.05$)。改善率40%未満の改善不十分例を、前方除圧固定術例の10%、椎弓形成術例の32.5%に認めた。椎弓形成術の成績不良因子として、脊髄の後方移動が不十分なことに加え、最大圧迫高位での椎間可動性の存在が示唆された。

A. 研究目的

頸椎後縦靱帯骨化による脊髄症に対し、教室では1968年以降、症例ごとに前方法および後方法を選択し手術治療を行ってきた(1)。前方法では前方固定術、前方除圧固定術、長範囲前方除圧固定術と順次、術式を改良し、後方法では椎弓切除術、椎弓形成術と術式が改良された。術式の改良の結果、前方法および後方法とも、経年的に術後成績が向上した。1986年から1991年の期間に手術を行った症例の調査では、前方法施行例の改善率は平均66.9%、後方法施行例では平均56.8%であり、骨化を完全に摘出できる前方除圧固定術の成績が優れているという結果を得た。

上術の結果を踏まえ、1993年以降は頸椎後縦

靱帯骨化症の手術を希望された患者・家族の方々に対し、前方除圧固定術および椎弓形成術の両術式のインフォームド・コンセントを行っている。術式決定については、術後合併症・神経症状悪化の可能性についても理解していただいた上で、前方除圧固定術・椎弓形成術のいずれかをしていただいた。今回は、上記の方式で現在までに行われた前方除圧固定術および椎弓形成術を比較検討し、特に成績不良に關わる因子について解析した。

B. 研究方法

a. 前方法および後方法の術式の基本

前方法は前方除圧固定術を行い、手術椎間は1椎間から4椎間の長範囲手術までを行った。可能