

症例 3: 高齢者群 90 歳男性。主訴は四肢痺れ、手指巧緻運動障害、歩行障害。1 年 8 ヶ月前より四肢の痺れと下肢の突っ張り感が生じ、徐々に増悪。5 ヶ月前より独歩不能となった。入院時着での食事不可。JOA スコア 8 点。C3-4 レベルに連続型の OPLL を認め、最大骨化占拠率 66.7%。C3-4 laminoplasty を施行され、術直後より両上肢の痺れ、Grip & release に改善を認めた。歩行訓練後、1 本杖での独歩が可能となった。術後 79 日で退院。JOA スコア 12 点。



90y.o. Male

#### D. 考察

頸椎 OPLL の手術成績を報告した過去の論文では、手術時平均年齢は概して 57-58 歳であり<sup>1)④</sup>、対象に 80 歳以上あるいは 40 歳以下の症例が含まれている検討は極めて稀である。今回の検討でも、40 歳以下が 2.2%、80 歳以上が 2.3% と非常に低い頻度であった。諸家の報告、特に頸椎 OPLL に対して laminoplasty を施行した手術成績の報告論文では、術前後の JOA スコア改善率は 57%-63.1% であり<sup>1)④</sup>、この成績は今回の検討に於ける若年者群の改善率とほぼ同程度であった。しかし、高齢者群での改善率が 29.9% と著明に不良であったことは特記すべき点である。術前の罹病期間、骨化の局在や脊髄管占拠率に差が見られなかったにも関わらず、これだけの差が見られた要因としては、術前の JOA スコアの違いが最も重要と推測される。

特に、術前 JOA スコアの中でも上肢機能と下肢機能は両群間で差が著明であり、上肢機能が若年者群で平均 2.5 点に対し、高齢者群では 1.2 点、下肢機能が若年者群で平均 2.3 点に対し、高齢者群では 0.57 点であった。これは術前の若年者群が概して『使いにくいながらも箸で食事をし、階段昇降では手すりを利用するものの平地では独歩可能』な患者

が殆どなのに対し、高齢者群では『箸が使えないためスプーンで食事をとり、杖を使用しても歩けるか歩けないか』程度の ADL であることを示唆する。実際に術前の下肢機能が 1 点以下であったものは若年者群では 13 人中 2 人しかいないが、高齢者群では 14 人中 13 人であった。

手術加療により良好な改善を示した若年者群は、退院時には日常生活には支障がないレベルまで改善していた(上肢機能平均 3.8 点、下肢機能 3.54 点)。一方、改善率が 30% 不足であったとはいえ、高齢者群でも全ての症例に於いて自覚的他覚的改善を認めた。高齢者の場合、歩行機能等の改善を認めても 1 本杖歩行レベルが現実的であり(退院時平均下肢機能 1.6 点)、術前の歩行不能状態から鑑みると大幅な ADL の改善であることは間違いない。そのため、JOA スコアの改善率のみで手術効果を比較判定することは困難である。若年者と高齢者で同一のスケールを用いて判断すること自体に限界があると考えられた。Iwasaki<sup>2)⑤</sup>らは、術前の脊髄症の程度ならびに手術時年齢が術後予後の予測因子であることを報告しており、今回の検討と一致する結果であった。Ogawa<sup>3)</sup>らの報告に於いても、術前の JOA スコア、手術時年齢、術前罹病期間が術後の成績に影響を与えている。その他、術後成績に関連する因子としては、骨化の Type や頸椎 alignment、可動域などが報告されている<sup>1)④</sup>。60% 以上の OPLL 占拠率症例は成績不良との報告も有るが<sup>⑤</sup>、本検討では 60% 以上とそれ以下の占拠率群で術前および術後 JOA スコア、改善率に有意な差は見られなかった ( $P=0.642$ ,  $0.437$ ,  $0.380$ )。しかし、より詳細な検討を行ってみると、両群間で術後の下肢機能スコアのみ有意な差を認めた ( $P=0.027$ )。これは骨化占拠率と術後 JOA 下肢機能スコアにのみ相関が見られた結果と一致するものであった。

若年者群では胸椎部の OPLL あるいは OYL の合併率が高かった。13 例中 5 例が頸胸椎 OPLL による広範脊髄管狭窄と考えられた。うち 2 例は 35 歳時に既に胸椎 OPLL に対して広範囲の後方除圧固定術を施行されており、2 例は 40 代で除圧あるいは除圧固定術を施行されていた。若年者群 13 例のうち、5 例が頸椎 OPLL に対して前方除圧固定術を施行されているが、これは OPLL の分布が限局されていた症例、も

しくは限局した OPLL に椎間板ヘルニアが合併した症例であった。高齢者群で胸椎 OPLL を合併していた例はなく、2 例とも限局した OYL 合併であったがこれに対する手術は行われていない。むしろ、腰椎の変性性脊柱管狭窄合併例が多く、3 例が除圧術を施行されていた。こうした変性性脊椎症が術前の ADL や JOA スコアの低下に繋がっていると推測された。また、OPLL と変性による頸髄症が合併している症例が多く、疾患の境界が不明瞭な症例が多いことも特徴として挙げられる。若年者に比して JOA スコアの改善率は劣るが、痺れの軽減や杖歩行のしやすさなど、たとえスコア変化には反映されない程度の改善ではあっても、全員が何らかの手術による効果を自覚しており、術前の正確な病態把握と厳密な術前術後の周術期管理を行った上で手術加療は有用であると考えられた。

#### E. 結論

- ・頸椎 OPLL 手術症例 599 例のうち、40 歳以下の時点で除圧手術を施行された症例は 13 例、2.2%であり、80 歳以上の時点で手術を施行された症例は 14 例、2.3%あった。
- ・OPLL の最大骨化占拠率は若年者群で平均  $44.9 \pm 4.3\%$ 、高齢者群で平均  $50.5 \pm 4.2\%$ であり、統計学的有意差は認めなかった。
- ・JOA スコアは術前若年者群が  $9.9 \pm 1.0$  点、高齢者群では  $6.8 \pm 0.7$  点と有意に低かった。
- ・手術は若年者群では前方除圧固定術が 5 例、後方除圧術が 8 例に施行され、高齢者群では前方 1 例、後方 13 例であった。
- ・退院時の JOA スコアは若年者群で  $14.5 \pm 0.5$  点、改善率は  $64.5 \pm 4.9\%$ と良好であったが、高齢者群では  $9.7 \pm 0.8$  点、改善率  $29.9 \pm 4.5\%$ と有意な差を認めた。術前 JOA スコアと術後 JOA スコア、最大骨化占拠率と術後下肢運動機能スコアに有意な相関を認めた。

#### 参考文献

1. 西幸美ほか: 頸椎後縦靭帯骨化症に対する手術成績. 整形外科, 44:1219-24, 1993
2. Iwasaki M 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, 96:180-9, 2002
3. Ogawa Y et al., Long-term results of expansive open-door laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. J Neurosurg Spine, 2:168-74, 2004
4. Ogawa Y et al., Long-term results after expansive open-door laminoplasty for the segmental-type of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: a comparison with nonsegmental-type lesions. J Neurosurg Spine, 3:198-204, 2005
5. Iwasaki M et al., Surgical Strategy for Cervical Myelopathy due to Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. Part1. Spine, 32:647-653, 2007
6. Iwasaki M et al., Surgical Strategy for Cervical Myelopathy due to Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. Part2. Spine, 32:654-660, 2007

F. 研究発表および知的財産権の出願・登録  
特に無し



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

胸椎後縦靭帯骨化症に対する前方進入前方除圧固定術に関する研究

研究分担者 野原 裕 獨協医科大学整形外科教授

研究要旨 胸椎後縦靭帯骨化症に対する前方進入前方除圧固定術の成績を報告する。術前 JOA score は 1 点から 6 点で平均 4 点、術後は 2 点から 10 点で平均 7 点、改善率は平均 47%であった。肋骨または腓骨移植を行うことで多椎間病変に対応でき、骨化巣は摘出にこだわらず浮上させることで髄液漏などの合併症を防ぐことができた。本術式は後弯位にある胸椎病巣を直接除圧する合理的な方法であると考えられる。

A. 研究目的

胸椎後縦靭帯骨化症の治療法として種々の術式が報告されているが、術式選択のコンセンサスは得られていない。我々は、前方除圧が最も合理的であると考え前方進入前方除圧固定術を行っているので報告する。

B. 研究方法

対象は 2006 年 4 月から 2008 年 3 月に手術を行った 3 例。各症例の概要を記す。症例 1、38 歳男性、T7-10 の連続波状型、術前 JOA score (11 点満点) は 5 点。症例 2、63 歳女性、T7-10 の混合型、術前 JOA score は 6 点。症例 3、74 歳男性、T6-7 の嚙型、術前 JOA score は 1 点。3 症例に対し前方進入（開胸）、前方除圧固定（骨化巣浮上、肋骨または腓骨移植）を行い、手術時間、術後 JOA score、改善率（平林法）を調査した。

C. 研究結果

手術時間は 5 時間 3 分から 7 時間 20 分で平均 6 時間 12 分であった。術後 JOA score

と改善率は症例 1 が 8 点、50%、症例 2 が 10 点、80%、症例 3 が 2 点、10%で、改善率の平均は 47%であった。

D. 考察

過去の報告における、前方進入前方除圧固定術に対する評価としては、手技的に熟練を要する、多椎間骨化巣には対応が困難、硬膜損傷の危険性があることが挙げられ、他の術式を選択する理由となっている。我々の経験では、肋骨または腓骨移植を行うことで多椎間病変に対応でき、骨化巣は摘出にこだわらず浮上させることで髄液漏などの合併症を防ぐことができた。

E. 結論

本術式は後弯位にある胸椎病巣を直接除圧する合理的な方法であると考えられる。

F. 研究発表

学会発表

胸椎後縦靭帯骨化症に対し前方進入前方除圧固定術を行った 3 例。第 57 回東日

本整形災害外科学会。東京。2008年9  
月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

進行性骨化性線維異形成症の臨床および基礎研究

研究分担者 前田 隆秀

日本大学松戸歯学部小児歯科教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症における口腔内軟組織における骨化のメカニズムの一端を明らかにすることを目的として、顎骨骨髄間質細胞（BMSCs）の骨化について基礎研究を行った。培養顎骨骨髄間質細胞における Klf4 の遺伝子発現による骨分化の誘導に対する応答を検討した。その結果、 $\alpha$  MEM は BMSCs の初代培養において DMEM よりも効果があった。また、分化能評価として Klf4 は、高齢者からの多能性 BMSCs の培養においても必要な培養液組成のさらなる改良のための有用なマーカーになる可能性を示唆した。

A. 研究目的

本研究の目的は、進行性骨化性線維異形成症における骨化のメカニズムの一端を明らかにすることを目的として、顎骨骨髄間質細胞の培養条件を確立することである。

B. 研究方法

予備的に、間質細胞として購入した腸骨単核細胞を 2 種類の培地、(DMEM と  $\alpha$  MEM) を用いて培養し、細胞増殖への培地の影響を検討した。

未だ、間質細胞の培養報告されていない 60 代の 3 人の歯周病患者から顎骨骨髄を吸引し、上記の培地で培養した。

最終的に、得られた骨髄間質細胞の遺伝子発現プロファイルを RT-PCR で検討した。また、実際の骨分化の誘導により、それらの分化能も検討した。

C. 研究結果

1. 腸骨骨髄間質細胞 (IBMSCs) の培養においては、 $\alpha$  MEM に比べて DMEM は同等の細胞数を産生するのに 2 倍以上の日数を必要とした。
2. DMEM で培養した IBMSCs は老化した細胞に特徴的な形態を示した。初代培養ですでに、 $\alpha$  MEM で培養された

IBMSC の量は DMEM に比較し有意に多かった。

3. 3 例から得られた顎骨骨髄間質細胞は  $\alpha$  MEM にてすべて増殖がみられた。
4. Klf4 を強く発現している骨髄間質細胞だけが骨細胞へ分化できた。

D. 結論

$\alpha$  MEM は BMSCs の初代培養ですでに DMEM よりも効果があった。また、Klf4 による分化能の予測が、高齢者からの多能性 BMSCs の培養に必要な培養液組成のさらなる改良のための有用なマーカーになることが示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表  
研究の一部を Sino-Japanese Conference on Stomatology 2008 で発表した。

F. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

Adamkiewicz 動脈を含む脊椎分節動脈の結紮による脊髄血流および機能への影響

研究分担者 富田 勝郎 金沢大学整形外科教授

研究要旨 Adamkiewicz 動脈の高位を含む分節動脈を結紮した際の脊髄血流量の変化と脊髄機能を評価した。その結果、Adamkiewicz 動脈を含む両側 3 対の分節動脈結紮では虚血性の脊髄障害は生じない可能性が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

Adamkiewicz 動脈の高位を含む分節動脈を結紮した際の脊髄血流量の変化と脊髄機能を評価すること。

B. 研究方法

実験 1: 15 匹の犬をコントロール群（結紮なし； $n=3$ ）、グループ 1（両側 L5 高位の分節動脈結紮； $n=3$ ）、グループ 2（両側 L4-5 の 2 対結紮； $n=3$ ）、グループ 3（両側 L4-6 の 3 対結紮； $n=3$ ）、グループ 4（両側 L3-6 の 4 対結紮； $n=3$ ）の 5 グループに分けた。結紮前をコントロールとした脊髄血流量を結紮後 10 時間まで連続測定した。さらに脊髄刺激脊髄誘発電位（spinal cord evoked potentials: 以下 SCEPs）と脊髄刺激複合筋誘発電位（compound muscle action potentials: 以下 CMAPs）を結紮前と結紮後 2 時間ごとに 10 時間まで測定した。実験 2: 10 匹の犬を 3 対結紮群（両側 L4-6、3 対の分節動脈結紮のみを行った群； $n=5$ ）と 4 対結紮群（両側 L3-6、4 対結紮した群； $n=5$ ）に分け、術後 1 週間時における後肢機能を Modified Tarlov grading system を用いて評価した。

C. 研究結果

実験 1: 結紮直後の脊髄血流量は、グループ 1:  $95.8 \pm 2.6\%$ 、グループ 2:  $93.1 \pm 4.7\%$ 、グループ 3:  $90.2 \pm 1.5\%$ 、グループ 4:  $82.4 \pm 3.2\%$  であった。それぞれのグループでは結紮直後から結紮後 6 時間まで経時的に血流量は減少し、結紮後 6 時間から 10 時間までは血流量はほぼ一定に保たれていた。結紮 10 時間後では、グループ 1:  $76.1 \pm 6.2\%$ 、グループ 2:  $66.6 \pm 6.2\%$ 、グループ 3:  $61.4 \pm 2.1\%$ 、グループ 4:  $53.5 \pm 5.5\%$  であった。結紮直後から 10 時間にわたって、グループ 1、2、3 の全例において SCEPs と CMAPs はともに正常値を示したが、グループ 4 の 1 匹のみ結紮後 4 時間から 10 時間において SCEPs と CMAPs はともに異常値を示した。実験 2: 3 対結紮群は全例、後肢・尾に運動障害を認めなかった。4 対結紮群の 1 匹において後肢・尾の不全麻痺を認めた。

D. 考察

本実験は、L5 高位に Adamkiewicz 動脈が存在する犬を抽出し、L5 高位を中心とした

分節動脈を結紮することで、Adamkiewicz 動脈の高位を含む分節動脈の結紮による脊髄血流量と脊髄機能 (SCEPs, CMAPs と術後の後肢機能) を評価した。その結果、実験 1 において両側 4 対結紮し脊髄血流量が 50% 以下となった犬で SCEPs, CMAPs とともに異常値を認めた。また実験 2 において 4 対結紮群の 5 匹中 1 匹に不全麻痺を生じた。この結果より、Adamkiewicz 動脈を含む高位においては、両側 3 対の分節動脈結紮では虚血性の脊髄障害は生じないが、両側 4 対の結紮で脊椎血流量が 50% 以下に減少する可能性があり、その血流減少が少なくとも数時間持続すると、虚血性の脊髄障害を生じることが示唆された。

## E. 結論

Adamkiewicz 動脈を含む両側 3 対の分節動脈結紮では虚血性の脊髄障害は生じない可能性が高い。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・胸椎後縦靭帯骨化症に対する dekyphosis を加えた脊髄全周除圧術. 村上英樹、富田勝郎、川原範夫、岡山忠樹、出村論、羽藤泰三. 臨床整形外科 43 : 563-569, 2008.

・Effects on Spinal Cord Blood Flow and Neurologic Function Secondary to Interruption of Bilateral Segmental Arteries Which Supply the Artery of Adamkiewicz: An Experimental Study Using a Dog Model. Kato S, Kawahara N, Tomita K, Murakami H, Demura S, Fujimaki Y. Spine 33:1533-1541, 2008.

・複数対の両側脊椎分節動脈結紮が脊髄機

能に及ぼす影響犬を用いた実験的研究. 藤巻芳寧、川原範夫、村上英樹、出村論、上田康博、湯上博、富田勝郎. 脊髄機能診断学 29 : 40-46, 2008.

・胸椎 OPLL に対する脊髄全周除圧術における gutter を利用した前方除圧の骨切除量の検討. 岡山忠樹、川原範夫、村上英樹、出村論、加藤仁志、富田勝郎. 中部整災誌 51 : 787-788, 2008.

### 2. 学会発表

・第 110 回中部日本整形外科災害外科学会 (平成 20 年 4 月 11-12 日). 胸椎 OPLL に対する脊髄全周除圧術における gutter を利用した前方除圧の骨切除量の検討. 岡山忠樹、川原範夫、村上英樹、出村論、加藤仁志、富田勝郎.

・第 37 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 20 年 4 月 24-26 日). 胸椎 OPLL に対する脊髄全周除圧術における “Dekyphosis stabilization” の利点. 岡山忠樹、川原範夫、村上英樹、出村論、加藤仁志、吉岡克人、川口真史、富田勝郎.

・SICOT/SIROT 2008 XXIV Triennial World Congress (平成 20 年 8 月 24-28 日). Circumspinal decompression with dekyphosis stabilization for thoracic myelopathy due to ossification of posterior longitudinal ligament. Kawahara N, Tomita K, Murakami H, Demura S, Okayama T.

・脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班班会議 (平成 20 年 12 月 13 日). Adamkiewicz 動脈高位を含む脊椎分節動脈の結紮による脊髄血流および機能への影響 一犬を用いた実験的研究一. 加藤仁志、川原範夫、村上英樹、出村論、藤巻芳寧、川口真史、湯



上博、富田勝郎.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
出願・登録はなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

頸椎後縦靭帯骨化症患者と頸椎症性脊髄症患者の医師-患者関係に関する研究  
脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班、平成 18-19 年度多施設対象「痛み調査」より

研究分担者 藤原奈佳子<sup>1)</sup>、竹下克志<sup>2)</sup>

平成 17-19 年度 主任研究者 中村耕三<sup>2)</sup>

1) 愛知きわみ看護短期大学 2) 東京大学大学院医学系研究科整形外科

研究要旨 医師-患者関係に及ぼす患者特性を明らかにすることを研究目的とし、さらに医師からみた患者との関係と患者からみた医師との関係の双方に相違をもたらす要因についても検討した。解析は平成 18-19 年度に本班で実施の多施設対象質問紙調査「痛みに関する調査」から 306 名のデータを用いた。患者が回答した医師との関係では「大変良好」が 37.8%、医師が回答した患者との関係では「大変良好」が 47.5%であった。医師との関係が「普通～悪い」者は、手術をしていない、治療に対して不満、日常生活に支障がある、QOL がよくない、緊張-不安の状態、疲労の状態、身体的健康度が低い、精神的健康度が低いであった。医師と患者との回答の差異は、保存治療、JOA スコアが高値、身体的サマリースコアが高値の場合に生じやすいことが示唆された。

A. 研究目的

近年、医療の質についての関心が高まり、安全で安心できる患者を中心とした医療が求められている。安心した医療環境で受療することができるためには、患者側と医療側との良好な信頼関係が欠かせない。そこで、医師-患者関係に及ぼす患者特性を明らかにすることを研究目的とした。さらに医師からみた患者との関係と患者からみた医師との関係の双方に相違をもたらす要因についても検討した。

B. 研究方法

平成 18 年 7 月から平成 19 年 11 月 30 日までの調査期間に脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班で実施した多施設対象質問紙調査「痛みに関する調査」（研究の実施に際し

て東京大学（平成 18 年 2 月 13 日）およびデータ管理者の前所属機関である名古屋市立大学（平成 18 年 9 月 5 日）の研究倫理審査委員会の承認を得た）のうち一部を用いた。調査方法の詳細は、脊柱靭帯骨化症に関する調査研究報告書<sup>1)</sup>を参照されたい。

本研究対象は 1. X 線で明確な頸椎後縦靭帯骨化症で手術をしていない者（以下、OPLL（手術なし））、2. 頸椎後縦靭帯骨化症で手術後 6 ヶ月以上経過した者（以下、OPLL（手術あり））、3. 頸椎症性脊髄症（ヘルニアは除く）で手術のない者（以下、CSM（手術なし））、4. 頸椎症性脊髄症で手術後 6 ヶ月以上経過した者（以下、CMS（手術あり））の 4 群である。

解析に使用した項目は、医師回答項目（疾患群別、患者との関係、JOA スコア（旧 17

点法) および患者回答項目 (性別、年齢、医師との関係、治療に対する満足度、NDI 得点、nJOA、気分尺度 (POMS)、健康関連 QOL 尺度 (SF-8)) である。

分析方法は、基本統計、群別比較 (離散変数には  $\chi^2$  検定、連続量にはノンパラメトリック検定) および医師からみた患者との関係と患者からみた医師との関係の双方に相違をもたらす要因の分析には医師の回答と患者の回答で大きな差異を生じる場合に従属変数=1 とし、それ以外を 0 とした多重ロジスティック回帰分析を適用した。

### C. 研究結果

対象は 306 名 (OPLL (手術なし) 80 名、OPLL (手術あり) 104 名 (34.0%)、CSM (手術なし) 53 名 (17.3%)、CSM (手術あり) 69 名) であった。表 1 に対象の属性を示す。

表 1. 対象の属性

	OPLL (手術なし)	OPLL (手術あり)	CSM (手術なし)	CSM (手術あり)	合 計
人数 (男性/女性)	80 (32/28)	104 (76/28)	53 (36/17)	69 (48/21)	306 (212/94)
年齢[歳] (平均値±標準偏差)	63.5±10.2	63.6±9.3	67.3±9.7	65.0±10.7	64.5±10.0
受療期間[年] (平均値±標準偏差) (患者回答 当該設問回答数=192)	4.1±5.3	5.6±5.8	3.6±5.5	3.7±3.8	4.5±5.3
JOAスコア (旧17点法) (平均値±標準偏差) (医師回答 当該設問回答数=303)	13.6±3.2	12.1±3.4	12.1±2.9	12.8±2.9	12.6±3.2

医師との関係では回答があった 233 名のうち、「大変良好」が 88 名 (37.8%)、「まあ良好」が 72 名 (30.9%)、「普通」が 65 名 (27.9%)、「あまり良くない」が 7 名 (3.0%)、「悪い」が 1 名 (0.4%) であった。患者との関係では回答があった 303 名のうち「大変良好」が 144 名 (47.5%)、「まあ良好」が 119 名 (39.3%)、「普通」が 40 名 (13.2%) で、「あまり良くない」と「悪い」との回答

はなかった。

図 1 は疾患群別に医師-患者関係をみたものである。医師との関係では、「大変良好」の割合は、CSM (手術あり) が 57.1% に対して CSM (手術なし)、OPLL (手術なし)、OPLL (手術あり) はそれぞれ 34.1%、31.5%、32.6% と 30% 台であった ( $\chi^2$  検定  $p < 0.05$ )。患者との関係では疾患群別に有意な差はなかった。

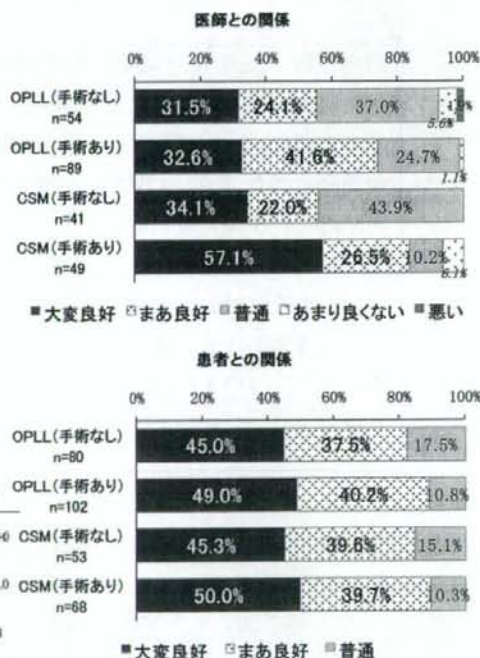


図 1. 医師-患者関係についての医師・患者双方の回答分布

医師との関係を「大変良好」、「まあ良好」、「普通～悪い」の 3 群として各群の患者特性を比較した。治療に対する満足度は (やや不満～大変不満) である場合に医師との関係が「普通～悪い」者の割合が 88.2% と多く、次いで (なんともいえない) 56.1% (大変満足～満足) 14.1% であった



( $p < 0.001$ )。JOA スコアでは「大変良好」群の  $13.4 \pm 3.2$  点は「まあ良好」群と比較して高値であった ( $p < 0.05$ )。NDI 得点では、「普通～悪い」群の  $36.5 \pm 17.9$  点は他の 2 群にくらべて高値であった ( $p < 0.05$ )。nJOA については、頸椎機能・上肢運動機能・下肢運動機能・膀胱機能ともに 3 群間で有意な差は認められなかったが、nJOA (QOL) では 3 群間で差を認め、「大変良好」群の  $51.8 \pm 19.9$  点に対して「普通～悪い」群は  $41.2 \pm 16.8$  点と低値であった ( $p < 0.05$ )。気分尺度では、活気のみが「普通～悪い」群で低値であった。健康関連 QOL 尺度では、「大変良好」群、「まあ良好」群、「普通～悪い」群の順に身体的サマリースコアの平均値は 42.9 点、40.8 点、38.5 点と減少し、精神的サマリースコアの平均値も同様に 48.4 点、47.6 点、45.2 点となり、「普通～悪い」群は「大変良好」群にくらべて有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。

医師-患者関係について、医師および患者のそれぞれの回答の分布を表 2 に示した。

表 2. 医師-患者関係の医師および患者の回答

		医師からみた患者との関係			
		大変良好	まあ良好	普通	計
患者からみた 医師との 関係	大変良好	人数 53 (%) (45.7)	28 (32.9)	7 (23.3)	88 (38.1)
	まあ良好	人数 38 (%) (32.8)	25 (29.4)	7 (23.3)	70 (30.3)
	普通	人数 22 (%) (19.0)	27 (31.8)	16 (53.3)	65 (28.1)
	あまり良くない	人数 2 (%) (1.7)	5 (5.9)	0 (0.0)	7 (3.0)
	悪い	人数 1 (%) (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	計	人数 116 (%) (100.0)	85 (100.0)	30 (100.0)	231 (100.0)

両者とも回答があった 231 名の患者データについて、患者は医師との関係が「普通～悪い」と回答しているが、医師は患者との関係が「大変良好」と回答した者は 25 名

(10.8%) にみられた。このように医師の回答と患者の回答で大きな差異を生じる場合のオッズ比を算出した結果、オッズ比の 95% 信頼区間に 1 を含まなかった項目のオッズ比 (95% 信頼区間) は、手術ありが 0.020 (0.000-0.489)、JOA スコアが 2.251 (1.138-4.454)、身体的サマリースコアが 1.418 (1.044-1.926) であった。

#### D. 考察

OPLL では医師との関係が「大変良好」な者は手術なし例で 31.5%、手術例で 34.1% と手術の有無で差はみられなかった。一方では医師との関係が「大変良好」な者は CSM (手術あり) で多かった。手術ありで「大変良好」な関係になりやすい場合は、手術に対する術前期待感と実際の術後経過との乖離が少ない場合、あるいは手術により疾病の治療をすませたことで精神的重圧から開放される場合などが考えられる。

OPLL は特定疾患治療研究の対象疾患に指定されており、OPLL 患者は難治患者であるという精神的ストレスや骨化が広範囲に広がるおそれがあるという危惧感をかかえて生活していることが推測される。精神的ストレスや疾病の進展に関する危惧感などが症状や医師-患者関係にどのように関連するかについては今後さらに検討の予定である。

医師との関係が「普通～悪い」者は、手術をしていない、治療に対して不満、頸部の神経症状により日常生活に支障がある (NDI 得点が高い)、QOL がよくない (nJOA (QOL) 低値)、緊張-不安の状態、疲労の状態、身体的健康度が低い (身体的サマリースコア低値)、精神的健康度が低い (精

神的サマリースコア低値)であった。これらのことは、患者の日常生活への支障や気分状態が医師-患者関係に影響を及ぼしていることを示しており、日常診療において患者をとりまく社会的背景の配慮をする必要性が示唆された。

#### E. 結論

頸椎疾患患者を306名を対象として、医師と患者との関係およびこれらに関連する患者特性を調べた。

機能障害の他、治療に対する満足度や緊張や不安などが医師-患者関係に関連しており、医師-患者双方が良好な関係を保つためには患者の気分状態にも注目する必要性が示唆された。

本研究における調査にご協力いただきました関係各位に深謝いたします。

#### 文献

1) 藤原奈佳子、竹下克志、星地亜都司  
他、後縦靭帯骨化症患者の痛みとしびれの実態と痛みに影響する要因。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書 (主任研究者：中村耕三)。 2008; 17-38.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

竹下克志、藤原奈佳子、星地亜都司、川口浩、中村耕三. 患者立脚型健康関連 QOL 尺度を用いた脊柱靭帯骨化症患者の痛みの実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 18 年度総括・分担研究報告書

2007:24-25.

藤原奈佳子、竹下克志、星地亜都司、川口浩、中村耕三. 後縦靭帯骨化症患者の痛みとしびれの実態と痛みに影響する要因. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究、平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008:17-38.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

研究分担者 千葉一裕・松本守雄 慶應義塾大学整形外科  
MDCTによる頸椎後縦靭帯骨化巣の骨梁微細構造解析

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症の成因はいまだ不明であり、骨化進行の危険因子、および脊髄症状発現における動的因子の関与についての科学的根拠は確立されていない。そこで、画像データを用いて骨形成パラメータを中心に骨梁微細構造を評価することで骨化巣の活動性を把握することが可能かどうか、さらには連続した骨化巣の動的不安定性を描出すべく、MDCT 撮像プロトコルを設定し被曝線量の条件検討をおこなった。放射実効線量は計算上、中間位 1.99mSv、前屈位・後屈位はそれぞれ 0.61mSv で合計 3.21mSv、CTDI vol 値に変換すると合計 38.6mGy となり、医療被曝ガイドラインにおける成人頭部 CT の低減目標値である CTDI vol 65.0mGy をクリアしていた。得られた CT データを用いて 3 次元骨梁微細構造を再構成することで、骨化巣一次海綿骨および皮質骨の静的パラメータと局所骨密度値を定量することが可能であった。この解析システムを用いて頸椎後縦靭帯骨化症患者を対象とした縦断研究をおこない、骨化増大リスクの予測、さらには蓄積したデータをもとに、動的因子による脊髄症状発現の病態理解、臨床症状と関連した CT 分類の提唱へとつなげていく。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者の頸椎を高解像度 MDCT で撮影し、骨梁微細構造の形態学的な特徴を描出することで、骨化巣活動性を把握し、前屈・後屈撮影にて、動的因子を検討することを目的とした。そのための低被曝線量条件を確立すべく、撮像プロトコルの予備検討を施行した。

B. 研究方法

対象は、単純レントゲンにて OPLL と診断された患者で同意を得られた患者 (N=2) および、健常者 (N=2) である。撮影方法は東芝 Aquillion 64 を用いて頸椎中間位 (120kV 150mA 0.5Sec スライス厚 0.5 mm スライス間隔 0.2 mm HP41 105 mm FOV S) および頸椎前屈・後屈位 (120kV 100mA 0.5Sec スライス厚 0.5 mm スライス間隔 0.2 mm HP41 105 mm

FOV M × 2) を撮影し、画像解析ソフト (Ratoc 社製 3D TRI/Bon) を用いて、3 次元的に再構成し骨梁微細構造を解析した。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」に従い施行した。撮影条件の設定にあたり、まず人体ファントム (頸椎の骨格標本) を用いて 3 回スキャンし、mA を可及的に落として解像度を確保できた条件を使用した。

C. 研究結果と D. 考察

放射実効線量は計算上、中間位 1.99mSv、前屈位、後屈位はそれぞれ 0.61mSv で合計 3.21mSv、CTDI vol 値に変換すると合計 38.6mGy となり、医療被曝ガイドライン 2006 (日本放射線技師会) における成人頭部 CT の低減目標値、CTDI vol 65.0mGy



をクリアしていた。また、水晶体への被爆の影響は確定的影響とされており、線量は直接計測にて平均 14.7mGy と白内障になるとされる 2 Gy を大きく下回った。また、甲状腺への被爆の影響は低年齢、女性で高く、被爆時年齢が 40 歳以上では甲状腺癌の生涯リスクは軽減するとする報告がある。また、直接計測にて平均 51.8mGy であった。この値は、55 歳だと 10 万人あたり 22 人の excess mortality であった。OPLL 症例 (N=2) の頸椎の皮質厚は平均 1409  $\mu\text{m}$  (図 1)、健常者 (N=2) は平均 956  $\mu\text{m}$  (図 2) であった。

図 1 : OPLL 患者頸椎



図 2 : 正常患者頸椎



今回対象とした OPLL 患者の骨化巣は、正常患者と比較して、 $BV/TV$  (単位骨量)  $\cdot Tb.Th$  (骨梁幅)  $\cdot Tb.N$  (骨梁数) が高値で、

皮質厚および局所骨密度値も増大しており、静的状態における骨形成が亢進している可能性が示唆された。今後は症例数を増やし、頸椎 OPLL 骨化巣の骨梁微細構造の解析をすすめ、脊髄障害発症に対する動的因子および骨化形態との関与についても解析を進める予定である。

#### E. 結論

ヒト頸椎の MDCT 撮像プロトコールを設定し、被爆線量の条件検討をおこなった。放射実効線量は CTDI vol 値に変換すると合計 38.6mGy となり、医療被曝ガイドラインにおける成人頭部 CT の低減目標値である CTDI vol 65.0mGy をクリアしていた。得られた CT データを用いて 3 次元骨梁微細構造を再構成することで、骨化巣一次海綿骨および皮質骨の静的パラメータと局所骨密度値を定量することができた。

#### F. 論文発表

なし

#### 参考文献

Thompson, D.E., et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137: S17-67, 1994.

Ron, E., et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141:259- 277, 1995.

Gabriel Chodick , et al. Risk of Cataract after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation: A 20-Year Prospective Cohort Study among US Radiologic Technologists. *American*

Journal of Epidemiology  
168:620-631, 2008

Shu KM, et al. Lowering the thyroid dose  
in screening examinations  
of the cervical spine. Emerg Radiol.  
2006 Mar;12(3):133-6

## VI. 進行性骨化性線維異形成症(FOP)分担研究報告書



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

FOP 患者に生じる二次的外傷とその予防策に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学医学部リハビリテーション医学教授

研究要旨 FOP では、関節拘縮・強直や脊柱変形のため転倒しやすく、また防御姿勢を取りにくいいため外傷を生じ易い。FOP 患者 2 名が転倒により中枢神経に傷害（脊髄損傷・脳出血）を受け、他の 1 名は歩行が不安定であった。うち 2 例に対し転倒予防のため杖に工夫を加えた。FOP では転倒は大きな問題であるため、個々の患者に応じた工夫を積み重ねる必要がある。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) では、関節拘縮・強直や脊柱変形のため、立位バランスの低下、外乱に対する立ち直り能力の低下があり、そのため転倒しやすく、また防御姿勢を取りにくいいため外傷を生じ易い。FOP では外傷を契機に flare-up を通じて異所性骨化が発症・進行することがあり、これは更なる関節拘縮・強直や脊柱変形につながり、悪循環を形成する。このため、FOP に合併する転倒とその予防について知る目的で、症例の検討を行った。

B. 研究方法

転倒により中枢神経に傷害を受けた 2 名、転倒は生じていないが歩行が非常に不安定である 1 名の病歴を調査し、うち 2 例に対し転倒予防のため杖に工夫を加えた内容を調査した。

（倫理面での配慮）

患者より本研究への協力に関し口頭で同意を得た。発表に際しては個人を特定できないような配慮を行った。

C. 研究結果

【症例 1】14 歳、男性。7 歳で発症した

FOP で、14 歳時に鉄棒より転落、一時四肢が動かず、近医へ救急入院となった。初診時、両上肢の三角筋、上腕二頭筋に筋力低下、両母指にしびれがあり、単純 X 線検査では骨傷なく、MRI の T2 強調画像で C3 椎体レベル脊髄内部に高信号を認めた。中心性脊髄損傷の診断でステロイド大量療法を受け、3 日で筋力は完全回復、母指のしびれもその後消失した。歩行が安定しているため、転倒に注意するよう指導し、経過観察中である。

【症例 2】35 歳、女性。3 ヶ月時に発症した FOP で、30 歳頃から数回の転倒歴がある。35 歳時に自宅で転倒し、前頭部を打撲した。意識消失なし。近医へ救急入院し、前頭葉出血・クモ膜下出血の診断で、保存的治療を受け、神経症状を残さずに退院した。1 ヶ月半後より下顎から頸部の腫脹、開口制限の進行があり、薬物治療を開始した。屋外は電動車椅子で移動するが、自宅では杖歩行している。普段用いている T 字杖の杖先が滑らないようにするため、杖先をトルネードチップ (Thomas Fetterman, Inc., USA) に変更し、更に杖が自立するようにチップの底面を拡大した。これにより安定して屋内移動できるようになった。

【症例3】40歳、男性。10歳時に発症したFOPで、自宅ではベッド、外出は電動車椅子にしているが、一日数分間のみ、T字杖と介助で歩行練習を行っている。両上肢の大関節は強直位にあり、また手指にも拘縮があるため、T字杖の把持が不安定であった。両手で把持できるような杖を特注で作製し、杖先にはトルネードチップを用いた。現在、杖の長さや把持部分の角度を調整中である。

#### D. 考察

FOPに伴う転倒に関し Glaser らはアンケート調査を行い、回答した112名の患者のうち1名が頭部外傷で死亡し、転倒後に67%でflare-upを生じ、うち93%で可動域制限、79%で永続的機能低下を残したと報告している。また、Levy らは歩行可能なFOP患者のリハビリテーションに関し、歩行の安定のため、靴、杖、歩行器の工夫が必要であると述べている。しかしこういった工夫の詳細な報告はなく、今後個々の患者に応じた工夫を積み重ねながら、転倒を含む二次的外傷を予防する活動を広げていく予定である。

#### E. 結論

FOP患者2名が転倒により中枢神経に傷害を受け、他の1名は転倒を経験していないが歩行が非常に不安定であった。うち2例に対し転倒予防のため杖に工夫を加えた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

芳賀信彦、滝川一晴、前野崇、荒尾敏弘、神谷貴子：二次的外傷を生じた進行性骨化性線維異形成症. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2008. 6. 4-6, 横浜

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

国内の FOP 患者で見いだされた新しい ALK2 変異に関する研究

研究分担者 片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授  
研究分担者 芳賀信彦 東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学 教授  
研究協力者 福田 亨 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 助教

研究要旨 2008 年、臨床症状が従来の FOP と異なる国内の FOP 患者から、新しい ALK2 の Gly356Asp 変異が見いだされた。従来の変異 ALK2 と新しい変異体を生化学的に比較検討し、FOP の臨床症状と ALK2 が誘導する細胞内シグナルの関連を検討した。その結果、FOP における筋組織内における異所性骨化は、変異 ALK2 によって誘導される Smad1/5/8 のリン酸化レベルと相関する可能性が示唆された。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) は、主に筋組織の中で異所性骨化が進行する遺伝性疾患である。常染色体優性遺伝を示し、2006 年、2番染色体上の ACVR1/ALK2 遺伝子に家族性および孤発性 FOP に共通の、617G>A ヘテロ接合変異が同定された。

この遺伝子変異は、骨形成に重要なサイトカインとして知られる Bone morphogenetic protein (BMP) 受容体の一種である ALK2 の仮性制御領域に位置し、Arg206 を His に変異させる。我々は、この変異 ALK2(R206H)が、リガンド非依存的に活性化された構成的活性型変異受容体であることを見いだした。

2008 年、国内の FOP 患者から新しい ALK2 の変異として G356D が見いだされた。この患者は、筋組織における異所性骨化の進行が極めて遅く、また、足の指が左右対称性に欠失するなど、従来の FOP 患者と異なる臨床症状を呈した。そこで、培養細胞を用いて、ALK2 の変異部位と FOP の臨床症状の関連を解析した。

B. 研究方法

FOP 患者から見いだされた R206H および G356D 変異 ALK2 の発現ベクターを構築した。これらを、Smad1 と共にマウス筋芽細胞 (C2C12 細胞) に過剰発現させ、細胞内シグナルおよび細胞分化に対する影響を検討した。リガンド存在下での活性を検討するため、ALK2 を過剰発現させた細胞を、BMP-4 または BMP-7 で刺激した。BMP 受容体の特異的阻害剤として報告されている Dorsomorphin による ALK2 の阻害効果を検討した。

C. 研究結果

BMP シグナルのレポーター遺伝子として、ID1 遺伝子の BMP 応答領域を組み込んだ IdWT4F-luc を用いて、変異 ALK2 の活性を検討した。新しく見いだされた ALK2(G356D)変異体はレポーターを活性化したが、従来から FOP で知られている ALK2(R206H)や、構成的仮定型変異として知られている ALK2(Q207D)変異体よりも活性が弱かった (図 1A)。一方、BMP シグナル以外の経路として、TGF-βシグ