

MRIは靭帯の損傷を把握する上で有用となる[30-32]。

本疾患の分類としてADIで4型に分類したFieldingによる分類[1]が用いられることが多い。Fielding分類Type IはADIが3mm以下のもの、Type IIは3-5mm、Type IIIは5mm以上、Type IVは後方転位となっている。詳細は原著に譲る。近年、Fielding分類以外の新しい分類が提唱されている。Pangら[5,6]は環軸椎の回旋角度に注目した分類を行い、Ishiiら[33]は環軸関節の破壊の程度、CT冠状断における環軸椎のなす角度を指標とした分類を提唱している。どちらも治療予後との関係性を報告しており、治療方針決定のための一助となると考えられる。

#### 当科における治療経験

軽症例の大多数は近隣の関連病院にて治療が行われており、難治例に限って大学病院にて手術療法が行われることが通例である。1998年4月～

2007年3月の10年間に於いて3例の整復困難例に対して観血的治療が行われた[34-36](図2)。

#### 保存療法

本症は診断確定後まず保存療法が選択されることが一般的である。保存療法は装具療法と牽引療法に大別される。平井ら[3]は症例によっては筋のスパズムをとるだけで治癒するものが多いと装具療法の有効性を述べている。一方、大田ら[11]、片山ら[17]は装具療法のみでは不十分と初期からの持続牽引療法を勧めている。康野ら[37]は外傷の程度で装具療法か牽引療法かを決定している。またRocheら[31]、岡田ら[38]は発症から診断までの期間により治療法を決定している。発症から1週以内のものについては装具療法を行っており、1週以上のものには症例に応じて装具療法か牽引療法を施行している。多くの施設では宮坂ら[39]のごとくFielding分類と症状で治療法を選択している。基本的にFielding分類Type I・

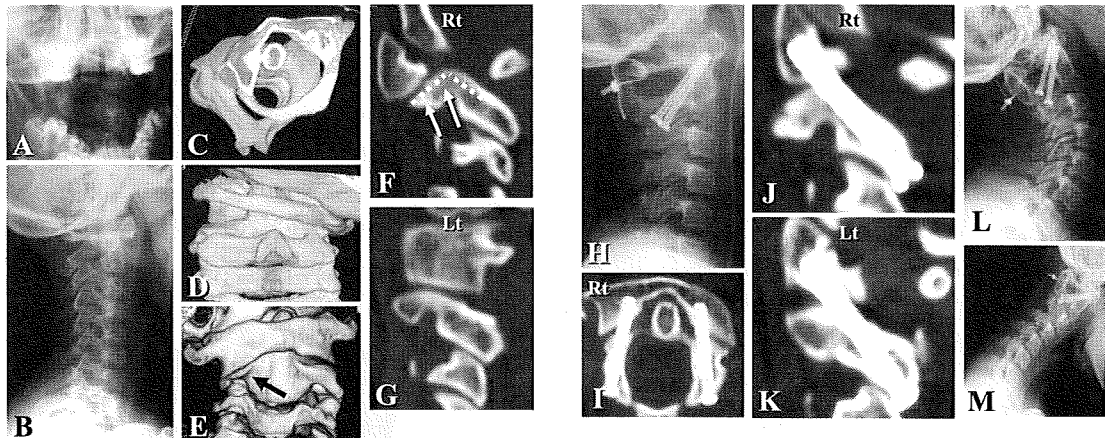


図2 症例. 7歳女児. 手術療法施行例.

斜頸位発症から6ヶ月経って近医を初診、環軸椎回旋位固定慢性例の疑いで当科に紹介となった。頸椎単純X線開口位および側面像では環軸椎の異常が疑われるが、確定診断は困難である(A, B)。CT3次元再構築画像にて環軸椎の前方亜脱臼および側方傾斜を認め(C-E)、Fielding分類type IIIの環軸椎回旋位固定と診断された。頭蓋直達牽引を試みると整復位は得られるも、牽引を中止すると容易に斜頸位に戻り、易再発性であった。右側の環軸関節面の変形が整復位の保持を困難にし、再発を繰り返す一原因と考えられた(E-G)。全身麻酔下に整復位でのMagerl & McGraw法による環軸椎固定術が行われた(H)。回旋変形は整復され、術後CTでは環軸関節も良好な位置で固定されていた(I-K)。術後3年8ヶ月経過した時点で、整復位での骨癒合は完成し、頸椎の可動域およびアラインメントはほぼ正常である(L, M)。

(A, B) 初診時頸椎単純X線開口位および側面像, (C-E) 術前頸椎CT3次元再構築像, 矢印: 右環軸関節の変形, (F, G) 術前頸椎CT・MPR矢状断像, 矢印および破線: 右環軸関節の変形, (H) 術直後頸椎単純X線側面像, (I) 術後頸椎CT・MPR水平断像, (J, K) 術後頸椎CT・MPR矢状断像, (L, M) 術後3年8ヶ月経過時頸椎単純X線側面前後屈像。

Type IIであれば外来通院による装具療法または入院による持続牽引療法が選択される。山田ら[40]はType Iについては装具療法の選択もあり得るが、Type IIでは牽引療法が有効であると報告している。装具療法はポリネックカラーやボール紙等で作成した手製カラーで行うことが多い。Fielding分類Type I, Type IIにおいて症状が強い例・装具療法施行後1週間程度経過しても改善が見られない症例には入院の上、牽引療法を行う[20]。発症から時間の経っていない初回治療の牽引方法としては最近では直達牽引よりもGlisson牽引などの介達牽引を施行する施設が多い。また安全面から幼児以下では砂のう固定のみ行うという報告も見られる[41]。牽引後斜頸位が改善したことを確認したら続けて装具療法を行う。伊藤ら[41]は靭帯損傷の有無で後療法を別けている。靭帯損傷が疑われる症例は回旋制限消失後3週臥床、4週フィラデルフィアカラー、4週ポリネックを施行している。靭帯損傷の可能性が低い症例では回旋制限消失後、1週で離床、ポリネック3週としている。斜頸位は通常装具療法、牽引療法とも1週以内に改善することが多い。伊藤ら[41]は疼痛が消失し、頸椎の可動域が正常に復するまでに要した期間は1～27日、平均5.3日、装具療法では平均4.4日、牽引療法では5.6日と述べている。Type IIIでははじめから牽引療法の適応となることが多い。整復が得られないときは手術療法を考慮する。Type IVでは歯突起形成不全や歯突起骨折のような歯突起異常があるため、頭蓋牽引を試み、その後手術療法を考慮する。

装具療法、牽引療法を施行する前に早期に麻酔下に徒手整復を行った報告がある[38,42]。塩川ら[42]はFielding分類Type Iの発症早期例2例に静脈麻酔下徒手整復を行い良好な成績を得たと報告している。

#### 回旋位固定の再発、斜頸位の遺残

本疾患では治療が適切になされないと回旋固定が再発し、難治例に移行する。渉猟し得た文献(症例報告を除く)における保存療法の内訳を示す(表1)。全476例中、治療後に斜頸位が再発した例は87例(18.3%)、最終的に手術療法を要し

表1 保存療法の内訳

	症例数	再発例 (%)	手術例 (%)
装具療法	93	11 (11.8%)	2 (2.2%)
牽引療法	377	76 (20.6%)	18 (4.8%)
非観血的徒手整復	6	0 (0%)	0 (0%)
計	476	87 (18.3%)	20 (4.2%)

たものは20例(4.2%)であった。田中ら[43]は頸椎カラー群とGlisson牽引群を比較し、牽引群のほうが有意に再発は少なかったとしている。再発までの期間として伊藤ら[41]は再発5例中1ヶ月1例、約1年2例、3年以上2例と報告している。同様に平川ら[44]は1.5ヶ月～3年と報告しており、いずれの報告も再発時期について明らかな傾向はない。再発を繰り返す例では頭蓋直達牽引が必要である[20]。Subachら[45]は再発7例中6例に手術療法を要したと報告している。

遺残変形につき詳細に報告した文献は少ない。Pangら[46]は29例の報告中8例に遺残変形を生じたと報告している。Miharaら[47]は35例の保存例につき画像検討を行った。単純X線側面像における環軸椎のなす角度により3群に分けたところ、20度以上の群では斜頸位が残存した症例が多かったと述べている。三原ら[48]は遺残斜頸や症状再発の指標としてX線正面像における環軸関節の左右非対称の程度についても検討している。

#### 慢性例

初診が遅れる等の理由で治療開始が遅延した慢性例は治療に抵抗性である。治療開始時期別に最終治療方法をまとめた(表2)。非観血的徒手整復術は手術療法に含まずその他に分類した。斜頸位の発症から1ヶ月未満に治療が開始されたものを急性例、1ヶ月以上3ヶ月未満を亜急性例、3ヶ月以上経ってから治療が開始されたものを慢性例とした。急性例では保存療法によく反応し、手術療法を必要とした症例がほとんどないのに対し、亜急性例・慢性例では手術療法を要した症例が多くみられた。Phillipsら[49]は発症から入院までの期間が1ヶ月以上の群では有意に保存治療の成功率が低いと述べている。手術療法は侵襲的であることから、発症から3ヶ月以内の症例ではまず

表2 治療開始時期別にみた最終治療法の内訳

	装具療法 (%)	牽引療法 (%)	手術療法 (%)	非観血的徒手整復・その他 (%)	計
急性例 (~1ヶ月)	41 (25.6%)	112 (70.0%)	1 (0.6%)	6 (3.8%)	160
亜急性例 (1~3ヶ月)	0 (0%)	16 (50.0%)	10 (31.3%)	6 (18.7%)	32
慢性例 (3ヶ月~)	0 (0%)	10 (10.9%)	72 (78.2%)	10 (10.9%)	92

非観血的治療を試みるべき[8]である。しかし、回旋固定してから3ヶ月以上経過した症例では、整復が容易ではなく[18]、頭蓋直達牽引が必要とされる例[18]、さらには、観血的治療の適応となる例もある[50,51]。Rocheら[31]は治療方針として斜頸位を呈してから治療開始まで1ヶ月以上かかったものには頭蓋牽引を、3ヶ月以上かかっているものには手術を提唱している。Govenderら[52]は発症16週-37週経過した慢性例8例に牽引療法を施行するも7例は手術療法に至ったと報告している。Schwarzら[53]は発症から3ヶ月以上経過した4例の治療経験(うち2例は手術)を報告している。他にも早期治療開始の重要性[54-57]、治療開始までの期間[38,42,45,58-61]に言及した文献は多く認められる。なお、渉猟し得た文献中、手術療法が施行された症例で発症からの期間が最短のものは1ヶ月以内(4歳、保存療法抵抗例)[51]、最長のものは3年であり、側方進入による整復処置と術後halo vestにて整復位を得たと報告されている[51]。他方、星野ら[62]は発症後8ヶ月の慢性例に対し全身麻酔下に非観血的徒手整復を行い整復位が得られたとして、非観血的徒手整復も有効な治療法の1つと述べている。

慢性例が治療抵抗性となる原因として線維性癒着組織[46]、環軸椎椎間関節の骨癒合[63,64]、環軸椎椎間関節の変形・環椎の側方傾斜[33]等が報告されている。

### 手術療法

小林ら[22]は2回以上再発するか、整復不能なものを手術適応としている。Parikhら[65]は3ヶ月以上の慢性経過例、ADI 4mm以上の前方転位例を手術適応としている。生子ら[66]は慢性例・椎骨動脈走行異常例における手術療法選択例

表3 手術療法の内訳

手術法	症例数
後方法(後方固定術)	54
前後合併手術(前方法による整復術+後方固定術)	31
前方法(前方法による整復術+外固定)	14
その他	2

を報告している。手術療法としては前方法、後方法および前後合併法に大別される[67]。渉猟し得た文献における手術法を表3に示す。後方固定の主な方法としてMcGraw法[68]、Brooks法[69]、Gallie法、これらとMagerl法の組み合わせ、各種screwによる環軸椎固定、後頭骨頸椎固定術がある。なお側方進入による観血的整復術は前方法に含めた。

前方法の目的は回旋位の整復であり、報告の多くは経口進入をとっている。Govenderら[52]は経口的前方解離を加えた7例を報告している。しかし身体の小さな小児例で経口的に椎間関節操作を加えるのは容易ではなく、感染症合併のリスクも増加する。このリスクを回避するため側方進入にて固定位の解離を行うとする報告がある[35,36,51,64]。

後方法の主目的は固定である。固定術としては環軸椎固定術が一般には行われている[70-72]。Belenら[73]は後頭骨-軸椎固定を施行した症例を報告している。かつてFieldingら[1]は脊髄症状増悪や椎骨動脈損傷などの合併症を危惧し、脱臼位のままの後方固定を推奨していた。しかし回旋位のまま固定すれば頭部を中間位に保持しようと下位頸椎が代償性に回旋し早期の変性を引き起こす可能性があり[25]、また後頭環椎関節の代償性亜脱臼の報告がある[74]。現在では整復位にて固定することが多い。すなわち、術前頭蓋牽引等により整復可否の評価を行い、整復自体は可能と

判断できた症例については後方法のみを、整復が困難であると予想される症例については前方法による観血的整復術の併用を考慮する[75]。Katoら[76]はポリエチレンテープを用いた後方からの整復例を報告している。なお今回渉猟し得た範囲では術中整復操作による合併症を報告している文献は認めなかった。

術後後療法としては、前方法、前後合併術後はhalo vestなどの比較的強固な外固定を2～3ヶ月、後方固定術後は6～8週のカラー固定とする施設が多い[22,34,36,51,67,74,75]。

固定術の合併症として頚椎のアライメント、可動域、隣接椎、成長に及ぼす影響がそれぞれ危惧される。Parisiniら[77]は術直後の後弯変形は長期的には矯正されたとし、Richardら[78]は6歳以下の小児では環軸椎固定後の脊柱変形はきたさずアライメント異常は生じないとしている。残存した回旋運動制限に関しては、小児では時間経過により下位頚椎の代償によって日常生活ではほとんど問題とならないとされている[18,65]。隣接椎に対する影響としてFieldingら[1]は小児環軸椎間後方固定では隣接椎との癒合が起きやすいと指摘し、後頭骨とC3を展開しないように勧めているが、実際の手技上は困難なことが多い。成長に関しては、頚椎固定術後の長期経過報告は少ない。小林ら[22]によると長径成長は固定術により抑制される。矢状径成長については明確な結論は得られていない。

### 結 語

1. 環軸椎回旋位固定atlantoaxial rotatory fixationについて、治療法を中心に文献的考察を行った。
2. 保存療法が行われた症例のうち18.3%で斜頸位が再発した。保存療法に抵抗性で最終的に手術療法に至ったものは4.2%あった。
3. 発症から治療開始までの時間経過に伴い側方の環軸関節面の変形が進み、次第に保存療法に抵抗性となることが推察された。
4. 発症後1ヶ月未満に治療を開始した急性例では保存療法によく反応し、手術療法を必要とした症例がほとんどないのに対し、1ヶ月以上経

過して治療が開始された亜急性例・慢性例では手術療法を要した症例が多くみられた。

5. 治療期間の短縮および観血的治療の回避には、早期診断と早期治療開始が重要な鍵になると考えられた。

### 謝 辞

本研究発表に御協力いただいた藤由崇之、川辺純子、遠藤友規、林 浩一先生および千葉大学整形外科学教室頚椎脊髓診療班の諸先生に深謝する。

### SUMMARY

Atlantoaxial rotatory fixation (AARF) occasionally develops in children and causes torticollis. In this review, we analyzed previous papers that described the conservative and surgical treatments for AARF. In acute cases that were diagnosed at early stage after the onset of AARF, most patients were treated successfully with conservative treatment such as traction therapy and brace therapy. However, delayed diagnosis and/or inadequate therapy led to the failure of conservative treatment, and recurrence of AARF occurred. For patients with irreducible and recurrent AARF, surgical treatment was required to correct the rotatory fixation. In 87 out of 476 patients (18.3%) who were treated conservatively, recurrence of AARF occurred. Among them, surgery was performed in 20 patients (4.2%). Osseous deformity at atlanto-axial facet joint is thought to be one of factors that cause irreducible and recurrent AARF. We conclude that an adequate diagnosis and treatment at early stage from the onset is quite important to prevent the development of irreducible and recurrent AARF.

### 文 献

- 1) Fielding JW, Hawkins RJ. Atlanto-axial rotatory fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 37-44.
- 2) Wortzman G, Dewar FP. Rotatory fixation of atlantoaxial joint: rotational atlantoaxial subluxation. *Radiology* 1968; 90: 479-87.
- 3) 平井三知夫, 秋山典彦, 土屋恒篤. Atlanto-axial rotatory fixationの検討. *整・災外* 1980; 8: 897-909.
- 4) Hicazi A, Acaroglu E, Alanay A, Yazici M, Surat A. Atlantoaxial rotatory fixation-subluxation revisited: a computed tomographic analysis of acute torticollis in pediatric patients. *Spine* 2002; 27: 2271-5.
- 5) Pang D, Li V. Atlantoaxial rotatory fixation: Part I-Biomechanics of normal rotation at the atlantoaxial joint in children. *Neurosurgery* 2004; 55: 614-25.

- 6) Pang D, Li V. Atlantoaxial rotatory fixation: Part 2-New diagnostic paradigm and a new classification based on motion analysis using computed tomographic imaging. *Neurosurgery* 2005; 57: 941-53.
- 7) Crook TB, Eynon CA. Traumatic atlantoaxial rotatory subluxation. *Emerg Med J* 2005; 22: 671-2.
- 8) 前田純一郎, 馬場秀夫, 衛藤正雄, 森口昇, 小関弘展, 西村誠介ほか. 環軸椎回旋位固定の治療経験. *整外と災外* 2005; 54: 35-9.
- 9) Wittek A. Ein Fall von Distensionsluxation im Atlanto-epiphyseal-Gelenke. *Munch Med Wochr* 1908; 55: 1836-7.
- 10) Coutts MB. Atlanto-epiphyseal subluxations. *Arch Surg* 1934; 29: 297-311.
- 11) 大田秀一, 浜田勲, 中村孝志, 林卓司, 長谷川良一. Atlanto-axial rotatory fixationの検討. *中部整災誌* 1984; 27: 1383-6.
- 12) Hosono N, Yonenobu K, Tada K, Yoshikawa H. Lateral atlantoaxial joint arthrography in atlanto-axial rotatory fixation. *J Spinal Disord Tech* 2003; 16: 216-20.
- 13) Grisel P. Enucléation de l'atras et torticolis nasopharyngien. *Presse Med* 1930; 38: 50-3.
- 14) Watson JR. Spontaneous hyperaemic dislocation of the atlas. *Proc Roy Soc Med* 1931 ~ 2; 25: 586-90.
- 15) 川部直巳, 西川梅雄, 安藤義博, 都谷治利, 藤新重治, 広谷速人. 環軸椎回旋固定について. *中部整災誌* 1984; 27: 1386-8.
- 16) 川部直巳, 藤新重治, 西川梅雄, 浪江和生, 安藤義博, 山本仁. 小児環軸椎回旋位固定の病態と発生機序. *整形外科* 1986; 37: 433-40.
- 17) 片山直樹, 森健躬, 横田慎太郎, 岡村和彦. 小児の骨折を伴わないatlanto-axial rotatory fixationについて. *整形外科* 1981; 32: 121-8.
- 18) Ono K, Yonenobu K, Fuji T, Okada K. Atlanto-axial rotatory fixation. Radiographic study of its mechanism. *Spine* 1985; 10: 602-8.
- 19) 山田博信, 佐藤雅人, 梅村元子, 加藤有紀. 環軸椎回旋位固定の検討-3D CTの有用性-. *日小整会誌* 2003; 12: 13-7.
- 20) Crossman JE, Thompson D, Hayward RD, Ransford AO, Crockard HA. Recurrent atlantoaxial rotatory fixation in children: a rare complication of a rare condition. Report of four cases. *J Neurosurg* 2004; 100 (3Suppl): 307-11.
- 21) 里見和彦. 小児の環軸関節脱臼の病態と治療. *MB Orthop* 1989; 16: 27-35.
- 22) 小林慶二, 平林冽, 藤村祥一. 小児の環軸関節固定術の検討. *臨整外* 1983; 18: 395-402.
- 23) Fielding JW, Stillwell WT, Chynn KY, Spyropoulos EC. Use of computed tomography for the diagnosis of atlanto-axial rotatory fixation. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 60: 1102-4.
- 24) Rinaldi I, Mullins WJ Jr, Delaney WF, Fitzer PM, Tornberg DN. Computerized tomographic demonstration of rotational atlanto-axial fixation. Case report. *J Neurosurg* 1979; 50: 115-9.
- 25) 岡田孝三, 米延策雄, 富士武史, 小島伸三郎, 小野啓郎, 天野敬一. CT像からみた小児atlanto-axial rotatory fixationの病態と機序について. *臨整外* 1983; 18: 429-38.
- 26) Scapinelli R. Three-dimensional computed tomography in infantile atlantoaxial rotatory fixation. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 367-70.
- 27) 村角恭一, 川内義久, 鮫島浩司, 宮口文宏. 環軸椎回旋位固定における3-D CTの有用性. *整外と災外* 2000; 49: 982-4.
- 28) 大楠郁子, 北村正幸, 岡田良行, 野坂俊介, 正木英一. 環軸椎回旋位固定における3D-CTの有用性. *IRYO* 2005; 59: 159-63.
- 29) Been HD, Kerkhoffs GM, Maas M. Suspected atlantoaxial rotatory fixation-subluxation: the value of multidetector computed tomography scanning under general anesthesia. *Spine* 2007; 32: E163-7.
- 30) Maheshwaran S, Sgouros S, Jeyapalan K, Chapman S, Chandy J, Flint G. Imaging of childhood torticollis due to atlanto-axial rotatory fixation. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 667-71.
- 31) Roche CJ, O'Malley M, Dorgan JC, Carty HM. A pictorial review of atlanto-axial rotatory fixation: key points for the radiologist. *Clin Radiol* 2001; 56: 947-58.
- 32) Missori P, Miscusi M, Paolini S, DiBiasi C, Finocchi V, Peschillo S, et al. A C1-2 locked facet in a child with atlantoaxial rotatory fixation. *J Neurosurg* 2005; 103 (6Suppl Pediatrics): 563-6.
- 33) Ishii K, Chiba K, Maruiwa H, Nakamura M, Matsumoto M, Toyama Y. Pathognomonic radiological signs for predicting prognosis in patients with chronic atlantoaxial rotatory fixation. *J Neurosurg Spine* 2006; 5: 385-91.
- 34) Goto S, Mochizuki M, Kita T, Murakami M, Nishigaki H, Moriya H. Transoral Joint release of dislocated atlantoaxial joints combined with posterior reduction and fusion for a late infantile atlanto-axial rotatory fixation. *Spine* 1998; 23: 1485-9.
- 35) 蓮江文男, 後藤澄雄, 村上正純, 山崎正志. 後側方到達法により矯正を得た陳旧性環軸椎回旋位固定の1例. *臨整外* 1999; 34: 229-32.
- 36) Goto S, Mii K, Murakami M, Mochizuki M, Moriya H. Reduction of late infantile atlanto-axial rotatory fixation: comparative report of two cases adopting a transoral joint release and an extreme lateral approach. *千葉医学* 2000; 76: 219-25.
- 37) 康野公則, 新井治男, 森下益多朗, 飯島康司, 瀬山雅博, 権藤宏ほか. atlanto-axial rotatory fixation症例の検討. *日整会誌* 1987; 61: S655.
- 38) 岡田文, 黒瀬眞之輔, 齊藤太一, 犀川勲, 入江努, 木村慎吾. 小児の環軸椎回旋位固定に対する治療経験. *整外と災外* 2003; 52: 549-52.
- 39) 宮坂芳郎, 里見和彦. 小児の環軸椎回旋脱臼の原因と治療. *MB Orthop* 1996; 9: 75-83.
- 40) 山田圭, 吉田健治, 山下寿, 星子久, 中村英智, 渡部裕一ほか. 環軸椎回旋位固定の治療方針の検討. *整外と災外* 2003; 52: 67-72.
- 41) 伊藤隆, 川上裕史, 勝呂徹. Atlanto-axial rotatory fixation 55例の検討. *骨・関節・靭帯* 2005; 18: 43-50.
- 42) 塩川浩規, 徳山満, 和久尅, 本田良宣. 環軸

- 椎回旋位固定の治療経験. 中部整災誌 2002; 45: 463-4.
- 43) 田中順子, 山田 圭, 吉田健治, 山下 寿, 田中憲治, 中村英智ほか. 環軸椎回旋位固定の治療経験. 西日本脊椎研究会誌 2005; 31: 162-7.
  - 44) 平川 敬, 栄 輝巳, 内田 仁, 城石達光. 当院での環軸椎回旋位固定に対する治療経験. 西日本脊椎研究会誌 2005; 31: 174-9, 188.
  - 45) Subach BR, McLaughlin MR, Albright AL, Pollack IF. Current management of pediatric atlantoaxial rotatory subluxation. *Spine* 1998; 23: 2174-9.
  - 46) Pang D, Li V. Atlantoaxial rotatory fixation: Part 3-A prospective study of the clinical manifestation, diagnosis, management, and outcome of children with atlantoaxial rotatory fixation. *Neurosurgery* 2005; 57: 954-72.
  - 47) Mihara H, Onari K, Hachiya M, Toguchi A, Yamada K. Follow-up study of conservative treatment for atlantoaxial rotatory displacement. *J Spinal Disord* 2001; 14: 494-9.
  - 48) 三原久範, 大成克弘, 蜂谷将史, 藤井栄世, 山田勝久, 戸口 淳. 環軸椎回旋位固定の保存治療成績. 日整会誌 1997; 71: S632.
  - 49) Phillips WA, Hensinger RN. The management of rotatory atlanto-axial subluxation in children. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 664-8.
  - 50) 井上裕文, 河合伸也, 田口敏彦, 金子和生, 森信謙一, 大藤 晃ほか. 環軸椎回旋位固定の臨床的検討. 整外と災外 1997; 53: 1403-5.
  - 51) Crossman JE, David K, Hayward R, Crockard HA. Open reduction of pediatric atlantoaxial rotatory fixation: long-term outcome study with functional measurements. *J Neurosurg* 2004; 100 (3Suppl): 235-40.
  - 52) Govender S, Kumar KPS. Staged reduction and stabilisation in chronic atlantoaxial rotatory fixation. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 727-31.
  - 53) Schwarz N. The fate of missed atlanto-axial rotatory subluxation in children. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 288-9.
  - 54) El-Khoury GY, Clark CR, Gravett AW. Acute traumatic rotatory atlanto-axial dislocation in children. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66: 774-7.
  - 55) Lee SC, Lui TN, Lee ST. Atlantoaxial rotatory subluxation in skeletally immature patients. *Br J Neurosurg* 2002; 16: 154-7.
  - 56) 吉田雅喜, 曾根滋巳. 環軸椎回旋位固定8例の臨床的検討. 小児科診療 2004; 8: 1339-41.
  - 57) Wang YF, Teng MM, Sun YC, Yuan WH, Chang CY. Torticollis due to atlantoaxial rotatory fixation. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 316-8.
  - 58) Johnson DP, Ferguson CM. Early diagnosis of atlanto-axial rotatory fixation. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68: 698-701.
  - 59) 海渡貴司, 加藤泰司, 若林 元, 相原雅治, 山本浩司. 環軸椎回旋位固定の治療経験. 中部整災誌 2002; 45: 467-8.
  - 60) 高田英一, 中原進之介, 竹内一裕, 土居克三, 田中雅人. 小児環軸椎回旋位固定の治療経験. 西日本脊椎研究会誌 2005; 31: 180-4, 188-9.
  - 61) Weisskopf M, Naeve D, Ruf M, Harms J, Jeszenszky D. Therapeutic options and results following fixed atlantoaxial rotatory dislocations. *Eur Spine J* 2005; 14: 61-8.
  - 62) 星野啓介, 坪内俊二, 荻久保修, 和田郁雄, 松井宣夫. 小児環軸関節回旋位固定の治療経験. 整形外科 2002; 53: 1403-5.
  - 63) 嶋村 正, 一戸克明, 双木 慎, 白倉義博, 村上秀樹. 環軸間自然癒合をみた環軸椎回旋位固定の放置例. 整形外科 1991; 42: 1522-5.
  - 64) Crockard HA, Rogers MA. Open reduction of traumatic atlanto-axial rotatory dislocation with use of the extreme lateral approach. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 431-5.
  - 65) Parikh SN, Crone KR, Crawford AH. Chronic atlantoaxial rotatory fixation with anterolisthesis: case report. *J Trauma* 2004; 57: 392-5.
  - 66) 生子 明, 中川 洋, 原野秀之, 奥村輝文, 杉山忠光. Atlanto-axial rotatory fixationのCT診断と外科的治療. 脳神経外科 1984; 12: 987-91.
  - 67) 原田征行, 東野修治, 近江洋一, 森山明夫, 林 篤, 中野恵介ほか. 環軸椎亜脱臼に対する環軸関節固定術 経口法と後方法との比較. 臨整外 1983; 18: 457-65.
  - 68) McGraw RW, Rusch RM. Atlanto-axial arthrodesis. *J Bone Joint Surg Br* 1973; 55: 482-8.
  - 69) Brooks AL, Jenkins EB. Atlanto-axial arthrodesis by wedge compression method. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 279-84.
  - 70) Moon MS, Choi WT, Moon YW, Moon JL, Kim SS. Brooks' posterior stabilisation surgery for atlanto-axial instability: review of 54 cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2002; 10: 160-4.
  - 71) 住吉康之, 清水健詞, 池田 聡, 高橋良正, 成沢研一郎, 中村利孝. 環軸椎回旋位固定に対して観血的治療を行った1例. 整災外 2004; 47: 1409-12.
  - 72) 濱中秀昭, 久保紳一郎, 黒木浩史, 公文崇詞, 福嶋秀一郎, 帖佐悦男. 発症後1ヶ月以上経過した小児の環軸椎回旋位固定の3例. 西日本脊椎研究会誌 2005; 31: 168-73.
  - 73) Belen D, Simsek S, Yigitkanli K, Bavek M. Internal Reduction Established by Occiput-C2 Pedicle Polyaxial Screw Stabilization in Pediatric Atlantoaxial Rotatory Fixation. *Pediatric Neurosurgery* 2006; 42: 328-32.
  - 74) Clark CR, Kathol MH, Walsh T, Tomas W, El-Khoury GY. Atlantoaxial rotatory fixation with compensatory counter occipitoatlantal subluxation. A case report. *Spine* 1986; 11: 1048-50.
  - 75) 植田義之, 中村雅也, 小川祐人, 松本守雄, 千葉一裕, 戸山芳昭. 前・後方進入による整復固定を要した小児陳旧性環軸関節回旋位固定の1治療例. 関東整災誌 2004; 35: 93-8.
  - 76) Kato Y, Ito S, Kubota M, Kanaya K, Itoh Tatsuo. Chronic atraumatic atlantoaxial rotatory fixation with anterolisthesis. *J Orthop Sci* 2007; 12: 97-100.
  - 77) Parisini P, Di Silvestre M, Greggi T, Bianchi G. C1-C2 posterior fusion in growing patients: long-term follow-up. *Spine* 2003; 28: 566-72.

- 78) Richard CEA, Peter K, Wayne MG, Douglas LB. Long-term maintenance of cervical alignment after occipitocervical and atlantoaxial screw fixation in young children. J Neurosurg 2006; 105 (1Suppl): 55-61.
-

## [症例] 対麻痺が癌の初発症状となった 転移性胸髄内腫瘍の1例

鈴木 都 大河 昭彦 村上 正純<sup>1)</sup>  
染谷 幸男 門田 領 宮下 智大  
萬納寺 誓人 高橋 和久 山崎 正志

(2009年1月16日受付, 2009年1月23日受理)

### 要 旨

症例は62歳男性。両下肢脱力, 排尿障害を主訴とし, MRIにて胸髄に髄内腫瘍が確認された。麻痺の進行が急速であったため, 緊急で脊髄切開, 腫瘍摘出術を行った。術中迅速病理診断にて腺癌の転移と判明し, 術後の精査で原発は肺腺癌と診断された。MRIで転移性髄内腫瘍を診断することは困難であるが, Gd造影像においてring様enhance所見を呈し, かつ下肢麻痺が急速に進行する髄内腫瘍では, 癌の転移を疑う必要がある。

Key words: 脊髄腫瘍, 髄内転移, 肺腺癌

### I. 諸 言

悪性腫瘍の脊髄髄内転移は稀であり, さらに早期に脊髄髄内転移を診断することは困難とされている。今回, 我々是对麻痺が癌の初発症状となった転移性胸髄内腫瘍の一例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### II. 症 例

患者: 62歳男性。

主訴: 両下肢つっぱり感, 脱力, 歩行困難, 排尿障害。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成17年8月初めより両下肢の疼痛とつっぱり感が出現, 8月中旬に尿失禁と右下肢脱力感が出現した。その4日後には歩行不能, 6日後には尿閉となり, 近医へ入院した。MRIにて胸髄腫瘍が疑われたため, 9月初旬, 当科へ紹介となった。

初診時理学所見: 体格, 栄養状態は中程度。移動は車椅子で行い, 立位困難であった。排尿障害のためカテーテル留置の状態であった。右下肢で近位筋優位の筋力低下を認めた。両下肢の深部腱反射は著明に亢進しており, 上肢を含め病的反射が陽性であった。感覚はL1 髄節高位以下の痛覚鈍

千葉大学大学院医学研究院整形外科

<sup>1)</sup>千葉市立青葉病院整形外科

Miyako Suzuki, Akihiko Okawa, Masazumi Murakami<sup>1)</sup>, Yukio Someya, Ryo Kadota, Tomohiro Miyashita, Chikato Mannoji, Kazuhisa Takahashi and Masashi Yamazaki: A case of intramedullary metastatic spinal cord tumor at thoracic spine presenting paraparesis as the first manifestation.

Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8677.

<sup>1)</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Chiba Municipal Aoba Hospital.

Tel. 043-226-2117. Fax. 043-226-2116. E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

要旨は第1170回千葉医学会整形外科例会において発表した。

Received January 16, 2009, Accepted January 23, 2009.



麻と両下肢の痛覚過敏を認めた。

血液・生化学所見：軽度の貧血を認めたが、他の血液生化学所見では異常を認めなかった。

画像所見：胸椎単純X線像では明らかな異常所見を認めなかった。胸髄MRI像において、第7胸椎から第1腰椎高位にかけて、T1強調像で低輝度、T2強調像で高輝度の髄内病変を認めた（図1 a, b）。ガドリニウム造影MRIにて第10胸椎高位の胸髄の髄内ほぼ中央に、境界が明瞭に造影さ

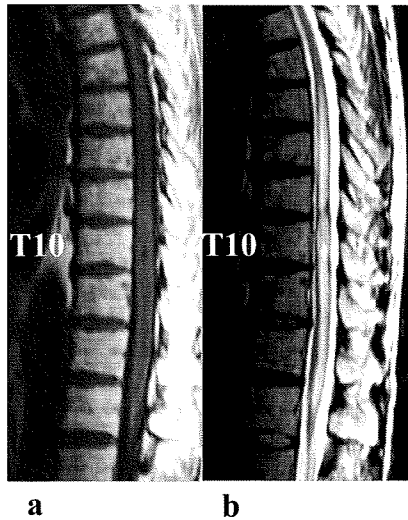


図1 胸腰椎MRI像

a: T1強調矢状断像. b: T2強調矢状断像.

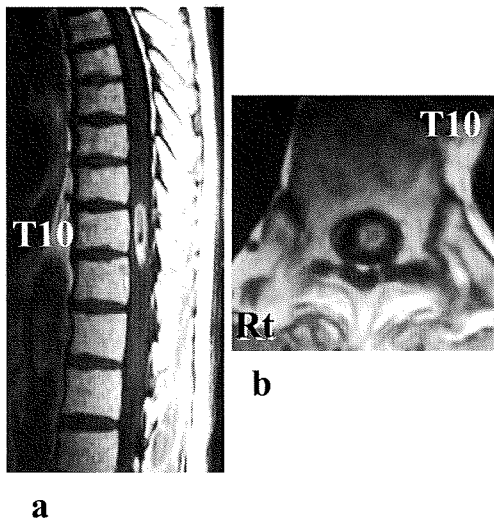


図2 胸腰椎MRIガドリニウム造影像

a: 矢状断像. b: T10高位水平断像.

れ（いわゆる ring 様 enhance）内部に嚢胞様変化を持つ、腫瘍性病変を示唆する所見を呈した（図2 a, b）。

以上より髄内腫瘍とそれに伴う脊髓空洞症と考え、境界が明瞭に造影、脊髓中央に局在、内部の嚢胞様変化という画像上の特徴から、上衣腫である可能性を考えた。

入院後経過：初診時、筋力低下は右下肢にのみ認められたが、平成17年9月の入院時には左下肢にも筋力低下が出現した。さらに、右下肢の筋力低下の程度も増悪したことから、早急な手術による脊髓除圧が必要と判断し、入院後2日目に緊急手術を施行した。手術当日には両下肢の筋力は徒手筋力テスト（MMT）で0となっていた。

手術所見：手術は第8胸椎より第11胸椎までの椎弓切除を行い、硬膜およびクモ膜を切開した。脊髓は軽度腫張しており、脊髓表面の血管の怒張を認めた。後正中で脊髓切開を行い腫瘍に到達した。腫瘍は暗赤色で易出血性であった。腫瘍の左側では正常脊髓との境界が明瞭であったが、右側では境界が不明瞭で、脊髓と腫瘍を分離することが不可能であった。術中迅速病理診断にて腺癌の転移の所見であったため、腫瘍の全摘出は断念し、可及的摘出にとどめた。

病理組織所見：大小異なる異型の核を有する腫瘍細胞の胞巣を認め、免疫組織学的にCEA陽性であった。

術後経過：胸部CTにて、左肺野に腫瘍陰影をみとめた（図3矢頭）。さらに、両側の縦隔リンパ

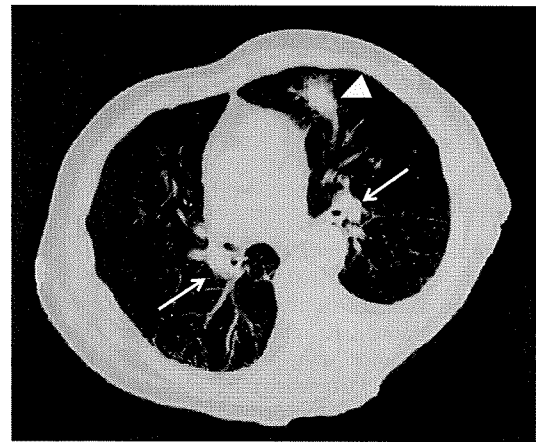


図3 胸部CT水平断像

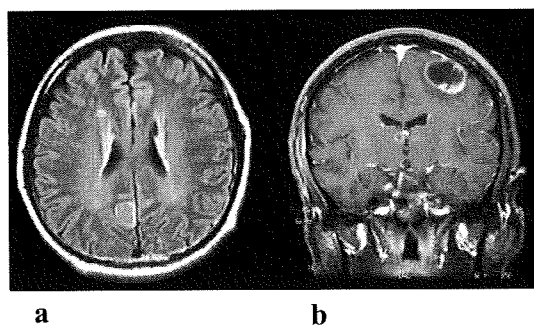


図4 頭部MRIガドリニウム造影像  
a: 水平断像, b: 矢状断像.

節に腫瘍の転移を示唆する所見を認め(図3矢印), 原発性肺腺癌と診断された。

術翌日より両下肢筋に随意収縮が見られるようになったものの, 有用な筋力改善には至らず, 手術数日後より新たに右上肢の筋力低下が出現した。頭部造影MRIにて, ring様enhanceを呈する多発性脳転移を認めた(図4)。胸髄, 及び全脳に放射線照射を施行するも症状改善は見られず, 肺炎・癌性リンパ管症を併発し, 麻痺出現から2ヶ月で永眠した。

### Ⅲ. 考 察

悪性腫瘍を有する例において脊髄髄内転移が存在する頻度は, 剖検例での解析で0.9%から2.1%と報告されている[1-4]。したがって, 脳への転移が約20%と多いのに比べ, 非常に稀であると言える。また, 髄内転移を引き起こした腫瘍の原発巣を解析すると, 肺癌が約50%と最も多く, 次に乳癌, 悪性黒色腫, 悪性リンパ腫の順と報告されている[2,5,6]。

本例のように, 髄内転移による下肢麻痺が癌の初発症状になることは非常に珍しく, 我々が渉猟しえた報告例は自験例を含め5例である[7-10]。原発巣は5例中4例が肺癌であり, 症状の経過はどれも急速で, 発症から歩行不能となるまでの期間は2~3週であった。また, 予後は非常に悪く, 全例が発症より数ヶ月以内に死亡している。また, 全例で脊髄以外にも多発転移を認めており, うち4例に脳転移を認めた。

悪性腫瘍の脊髄髄内転移の機序としては, ①動

脈を介する血行性転移, ②脊髄静脈叢を介する播種, ③脳脊髄液腔を介する脳転移からの転移, ④直接浸潤, などの説が論じられている[2,3,5]。脊髄髄内転移を認める例では, すでに肺内転移と脳転移を認めることが多いことから, 上述の説の中でも, 血行性転移の可能性が強く示唆されている[3,11]。本症例では髄液細胞診は施行しなかったが, 腫瘍は脊髄の中心に位置しており, 脊髄表面には異常を認めなかったことから, 前脊髄動脈からの血行性転移をきたした可能性が最も考えられた。転移性髄内腫瘍のMRI所見は, 一般的にT1強調像で低信号から等信号, Gd造影T1強調像で高信号の腫瘍像を認めることが多いとされている[3,4,6,8,9,12]。しかし, T2強調像においては種々の信号変化を示し, 高輝度変化を呈する場合, 浮腫性変化か脊髄空洞像かの判断は難しく, よって転移性髄内腫瘍と上衣腫や星細胞腫などの原発腫瘍との鑑別は非常に困難であると言われている[12,13]。

先に挙げた5例中4例では, Gd造影T1強調像において境界が明瞭であり, 悪性腫瘍を積極的に疑う所見ではなかった。しかし, 本症例および他の1例では, ring様enhanceの所見が存在した。原発癌治療中に発見された転移性髄内腫瘍においても, Gd造影MRIにおいてring様enhanceを呈したとする報告があり[14], 本所見は転移腫瘍を疑う重要な所見と考えられる。

### SUMMARY

A 62-year-old man complained of motor loss of lower extremities and urinary disturbance. MR images showed an intramedullary spinal cord tumor at the thoracic spine. Since paralysis progressed rapidly, the patient underwent an emergency operation of myelotomy and tumor extirpation. Rapid intraoperative pathological examination revealed that the tumor was metastasis of adenocarcinoma. Postoperative analyses showed that the primary lesion was lung cancer. It has been generally accepted that accurate diagnosis of intramedullary metastatic neoplasm by using MR images is difficult. When Gd-enhanced MR images show the ring-like enhancement and paralysis of lower extremities progresses rapidly, however, we should consider the possible presence of intramedullary metastasis of cancer.

## 文 献

- 1) Chason JL, Walker FB, Landers JW. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia: a prospective autopsy study. *Cancer* 1963; 16: 781-7.
- 2) Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metastasis: a clinicopathological study of 13 cases. *J Neurosurg* 1985; 62: 227-33.
- 3) Kalayci M, Cagavi F, Yenidunya S, Acikgoz B. Intramedullary spinal cord metastasis: diagnosis and treatment-an illustrated review. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 1347-54.
- 4) Schiff D, O'Neill BP. Intramedullary spinal cord metastasis: clinical features and treatment outcome. *Neurology* 1996; 47: 906-12.
- 5) Okamoto H. Intradural parenchymal involvement in the spinal subarachnoid space associated with primary lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 2583-8.
- 6) Schijns OE, Kurt E, Wessels P, Luijckx GJ, Beuls EA. Intramedullary spinal cord metastasis as a first manifestation of a renal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 249-54.
- 7) Aryan HE, Farin A, Nakaji P, Imbesi SG, Abshire BB. Intramedullary spinal cord metastasis of lung adenocarcinoma presenting as Brown-Sequard syndrome. *Surg Neurol* 2004; 61: 72-6.
- 8) 星地重都司, 近藤泰児, 久我芳昭, 穂積高弘. 転移性脊髄内腫瘍 3 例の治療経験. *脊椎脊髄* 1997; 10: 1029-33.
- 9) 矢野俊介, 飛驒一利, 関 俊隆, 岩崎喜信, 蝶野吉美, 杉本信志, 藤本 真, 布村 充. 転移性脊髄内主要の 2 症例. *脳神経外科* 2002; 30: 189-96.
- 10) 李 毅平, 高安正和, 高木輝秀, 吉本真之, 三井勇吉, 吉田 純. 腫瘍内出血を伴った脊髄内転移性腫瘍の 1 例. *脳神経外科* 2000; 28: 453-7.
- 11) Hashizume Y, Hitano A. Intramedullary spinal cord metastasis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 61: 214-8.
- 12) 田嶋政治, 大野暢宏, 野口哲男, 石川浩之, 鎌刈邦彦, 寺田泰三. 下肢の脱力, 膀胱直腸障害が急速に進行し腰椎 MRI にて肺癌の脊髄内転移と診断された 2 症例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 320-3.
- 13) 伊藤和彦, 須藤晃彦, 今井洋介, 吉沢弘之, 鈴木栄一, 荒川正昭. 特異な画像所見を呈した小細胞肺癌脊髄転移の 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 485-8.
- 14) 古永安慶, 青木 悟, 北川知明, 丸山 徹, 今村哲夫, 松下 隆. 肺腺癌の頸髄内転移に対して手術的治療を行った 1 例. *東日本整災会誌* 2004; 16: 298-301.

# ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける bFGF徐放ゼラチンハイドロゲル移植の検討

古矢 丈雄, 橋本 将行, 国府田 正雄, 松瀬 大\*, 大河 昭彦, 山崎 正志  
千葉大学大学院医学研究院整形外科,  
\*東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座細胞組織学分野

【背景】脊髄損傷における細胞移植療法において、生着率を上げることは行動回復につながる可能性があり重要である。そのため Scaffold および細胞栄養因子との併用療法が近年注目されている。ゼラチンハイドロゲルは粒子状の水溶性生体吸収性高分子であり、細胞移植の際の Scaffold としての役割を担うとともに、ゲル内に溶解した栄養因子を徐放する作用を併せ持っている<sup>1)2)3)</sup>。線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor、以下 bFGF) は強力な血管新生作用、細胞増殖作用を持つ栄養因子である。諸家より神経細胞の apoptosis を抑制する働き<sup>4)5)6)7)</sup>や、脊髄再生の過程における神経前駆細胞の産生および細胞の分化を促す効果<sup>8)</sup>、脊髄損傷動物モデルにおける神経保護効果<sup>9)10)</sup>などが報告されている。今回の実験の目的はラット脊髄圧挫損傷モデルにおける bFGF 徐放ゼラチンハイドロゲル移植の治療効果を検討することである。

【対象および方法】図1に本実験のスケジュールを示す。8-10週齢雌性SDラットを使用し、ハロセン深麻酔下に第9-10胸椎を椎弓切除後、Infinite Horizon Impactor を用いて第9/10胸髄レベルに200Kdynで脊髄圧挫損傷モデルを作成した。損傷から1週後、脊髄損傷中心部に bFGF20  $\mu$ g を含有したゼラチンハイドロゲル0.4mg/8  $\mu$ l を注入した。今回はゼラチンの分解とともに bFGF が約2週間かけて徐放されるゲルを使用した。下肢運動評価として損傷後3日、1週、以後1週おきに9週まで BBB scale による評価を行った。また損傷4、6、8週時点で斜面台に5秒間姿勢を保持できる最大角度を計測した (Inclined plane test)。下肢温痛覚評価として Hargreaves device および Dynamic Plantar Aesthesiometer を用いた Thermal hyperalgesia、Mechanical allodynia の評価を損傷5、7、9週時点でそれぞれ行った。損傷後9週に大脳皮質運動野に Biotinylated dextran amine (BDA) を注入、皮質脊髄路の順行性トレーシングを施行した。損傷後11週時点で4%パラフォルムアルデヒドを用いて灌流固定を施行し、皮質脊髄路トレーシングの評価及び損傷空洞面積の計測を行った。ゼラチンハイドロゲルに bFGF を添加したものを注入した Gel+bFGF 群に対し、同量のゼラチンハイドロゲルのみを注入した Gel 単独群、同量の生理食塩水を注入した生食群を作成し比較検討を行った。統計学的検討については、BBB scale では Repeated-measures ANOVA を用い各群の経時

的变化を比較、Post-hoc test には Turkey-Kramer 法を用いた。その他の多群間の比較は One-way ANOVA と Turkey-Kramer 法を用いて検討、危険率95%以上を棄却した。

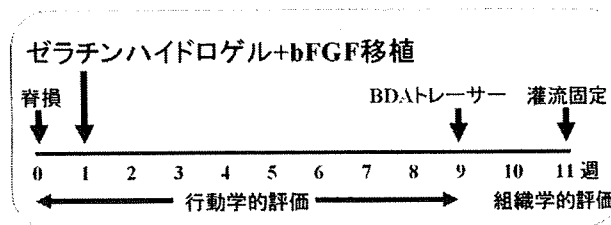


図1 実験スケジュール

【結果】皮質脊髄路の順行性トレーシングでは、Gel+bFGF 群において多くの線維が損傷空洞の頭側端近傍まで到達しているのに対し、生食群は損傷部より離れた頭側ですでに die back している線維を多く認めた。矢状断切片にて損傷部頭側端における BDA 陽性線維数をカウントした。Gel+bFGF 群および Gel 単独群では生食群に比べ多くの BDA 陽性線維が認められる傾向を示したが有意差は得られなかった (図2)。損傷空洞面積は3群間に有意差を認めなかった (図3)。損傷9週時における各グループの BBB scale はそれぞれ Gel+bFGF 群 9.9 点、Gel 単独群 9.4 点、生食群 7.5 点と、生食群に比べて Gel+bFGF 群および Gel 単独群で改善傾向を認めたが有意差は得られなかった (図4)。また、Inclined Plane test においても生食群に比べ Gel+bFGF 群および Gel 単独群で行動学的改善傾向を認めたが有意差は得られなかった (図5)。Thermal hyperalgesia の評価では3群間に有意差は認めなかった (図6)が、Mechanical allodynia の評価では損傷7週後において Gel+bFGF 群は生食群と比し allodynia 状態の改善を認めた (図7)。

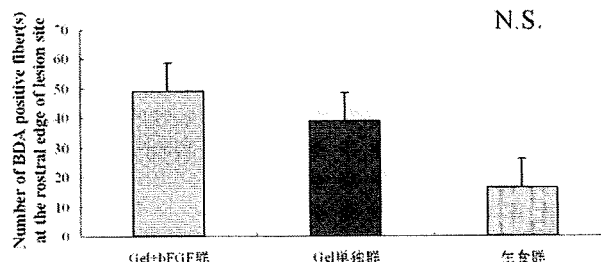


図2 CSTトレーシング

Effects of bFGF incorporated gelatin hydrogel transplantation in a rat spinal cord contusion model T. Furuya, et al.

Key words : Spinal cord injury (脊髄損傷), Scaffold (足場), bFGF (線維芽細胞増殖因子)

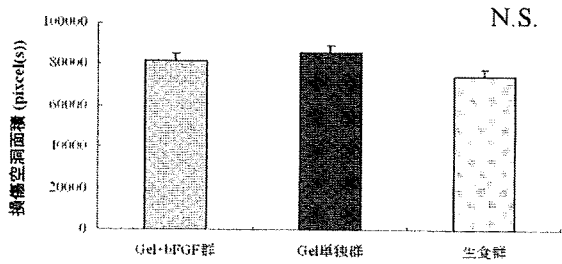


図3 損傷空洞面積 (クレシルバイオレット染色)

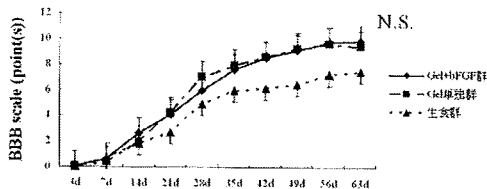


図4 BBB scale

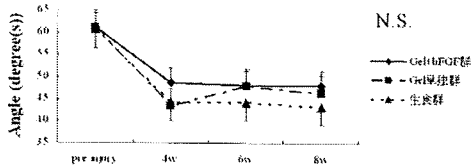


図5 Inclined plane test

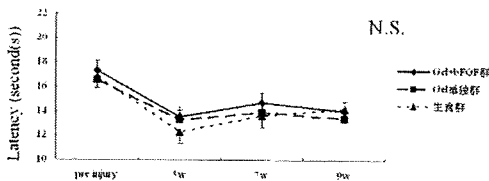


図6 Thermal hyperalgesia

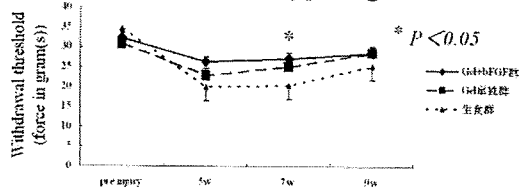


図7 Mechanical allodynia

【考察】 BBB scale、Inclined plane testにおいて有意差は得られなかったが、生食群と比しGel+bFGF群およびGel単独群において運動機能の改善傾向を認めた。これらはGel+bFGF群およびGel単独群は生食群に比べ損傷部頭側端でBDA陽性線維数が多く認められる傾向があった組織像と相関していた。一方で行動学的、組織学的検討においてGel+bFGF群はGel単独群と比べbFGF併用投与の効果が認められなかった。原因として投与時期が損傷から1週時点と若干遅い可能性が考えられたが、Gel単独群においても生食群に比べ運動機能の改善傾向を示したのは興味深い結果であった。Gel+bFGF群におけるAllodyniaの改善に関しては引き続き組織学的評価を行い検討する予定である。以上より、ゼラチンハイドロゲルは脊髄損傷組織におい

て、行動回復を助長するような神経保護作用を持つ可能性が示唆された。

【謝辞】ゼラチンハイドロゲルをご提供いただいた京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門生体材料分野田畑泰彦教授に深謝する。併せて本研究にあたりご指導、ご助言を賜った東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座細胞組織学分野出澤真理教授に深謝する。

【文献】

- 1) Tabata Y, Ikada Y. Protein release from gelatin matrices. *Adv Drug Deli Rev* 1998; 31: 287-301.
- 2) Tabata Y. Tissue regeneration based on growth factor release. *Tissue Eng* 2003; 9 (Suppl 1): S5-15.
- 3) Simon Y, Mark W, Tabata Y, et al. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J Controlled Release* 2005; 109: 256-74.
- 4) Anderson KJ, Dam LS, Cotman CW. Basic fibroblast growth factor prevents death of lesioned cholinergic neurons in vivo. *Nature* 1988; 332: 360-1.
- 5) Otto D, Frotscher M, Unsicker K. Basic fibroblast growth factor and nerve growth factor administered in gel foam rescue medial septal neurons after fimbria fornix transection. *J Neurosci Res* 1989; 22: 83-91.
- 6) Mattson MP, Lovell MA, Furukawa K, et al. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1995; 65: 1740-51.
- 7) Kirschner PB, Henshaw R, Weise J, et al. Basic fibroblast growth factor protects against excitotoxicity and chemical hypoxia in both neonatal and adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 619-23.
- 8) Zhang F, Clarke JD, Ferretti P. FGF-2 Up-regulation and proliferation of neural progenitors in the regenerating amphibian spinal cord in vivo. *Dev Biol* 2000; 225: 381-91.
- 9) Yang Dong Teng, Italo Mocchetti, Wrathall JR. Basic and acidic fibroblast growth factors protect spinal motor neurons in vivo after experimental spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 798-802.
- 10) Yang Dong Teng, Italo Mocchetti, Wrathall JR, et al. Basic fibroblast growth factor increases long-term survival of spinal motor neurons and improves respiratory function after experimental spinal cord injury. *J Neurosci* 1999; 19(16): 7037-47.

# ラット脊髄圧挫損傷慢性期における細胞外マトリックス分解促進によるグリア瘢痕抑制効果

川辺 純子, 国府田 正雄\*, 橋本 将行\*\*, 大河 昭彦, 山崎 正志  
 千葉大学整形外科, \*千葉市立青葉病院 整形外科, \*\*千葉市立海浜病院 整形外科

【目的】脊髄損傷後、脊髄内部では急性期から慢性期にかけて様々な化学的・物理的变化が起こる。損傷の直接的刺激で出血や、Blood Spinal cord Barrier (BSB)の破綻、神経組織の機械的挫滅などの一次損傷に引き続き、さまざまな分子的cascade reactionが起こり、最終的には内部に空洞を伴ったグリア瘢痕を形成し、慢性化する。

現在脊髄損傷に対する治療研究においては、慢性化する前の二次損傷を軽減させ、さらに脊髄再生を促進させるため、急性期および亜急性期に投与する薬物療法と細胞移植による治療が有望視されている。慢性期脊髄損傷の治療研究としてはこれまでに瘢痕を外科的に切除する方法や、酵素投与により瘢痕を切除する方法などの治療効果が報告されているが、急性期治療研究と比べて報告は少ない。慢性期のグリア瘢痕は、反応性アストロサイトを主な構成細胞としており、軸索進展を物理的にブロックする他、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)を発現し、化学的にも軸索進展阻害作用を示し神経再生に不利な状況を作り出している。

今回我々は脊髄損傷慢性期治療の為、CSPGを分解し得る酵素の一つとしてMMP-2に注目した。MMP-2はMatrix Metalloprotease Familyのgelatinase群のひとつで、脊髄損傷後の病態との関連がいくつか報告されている。脊髄損傷後の発現時期および活性持続期間より、瘢痕形成に何らかの関係があると示唆されており、またその活性化とCSPG溶解の関連についても報告がある。今回の研究の目的は脊髄損傷慢性期のグリア瘢痕を内在性MMP-2の発現増強・活性化によって制御可能かどうかを検討することである。

【対象と方法】(in vitro)生後3日のSDラット大脳皮質よりアストロサイトを中心としたグリア細胞培養を行い、アストロサイトの活性化サイトカインであるTGF- $\beta$ 1、およびマクロファージの強力な活性物質であるリポポリサッカライド(LPS)刺激の有無により、4群に分ける。各群において、免疫組織学的評価・real time PCR・MMP活性評価のためのゼラチンゼイモグラフィ、さらに培養グリア細胞の細胞外マトリックスを用いたneurite assayを行った。

Neurite assayは各群に、0.2%トライトン処理を加え、細胞を溶解除去。残った細胞外マトリックス上に小脳顆粒球細胞を散布し、24時間後計測を行った。

(in vivo) SDラットのメス10~11週齢に、脊髄圧挫損傷モデルを作成(IH impactor 200kdyne, Th9/10)。LPS群とControl群にランダムに分けた。LPS群は、受傷後4週目よりLPS 10  $\mu$ g/day を連続5日間腹腔内投与、control群は同量の生理食塩水を投与した。検討項目はCSPGの発現を組織学的検討にて評価。RT-PCRにてCSPG, MMP-2のmRNAレベルの発現状況を検討し、後肢運動機能評価はBBB scaleを用いて行った。

【結果】(in vivo)アストロサイトのマーカーであるGFAPとCSPGの一種であるNeurocanの二重染色像。4群すべてにおいて細胞間にneurocanが認められ、controlと比較してTGF刺激後の細胞ではNeurocanの発現密度が増強していた。また、位相差顕微鏡像ではアストロサイトの細胞形態の変化を認めた。Controlと比べてTGF刺激後は細胞が密集して放射状に突起伸長がみられた(図1)。

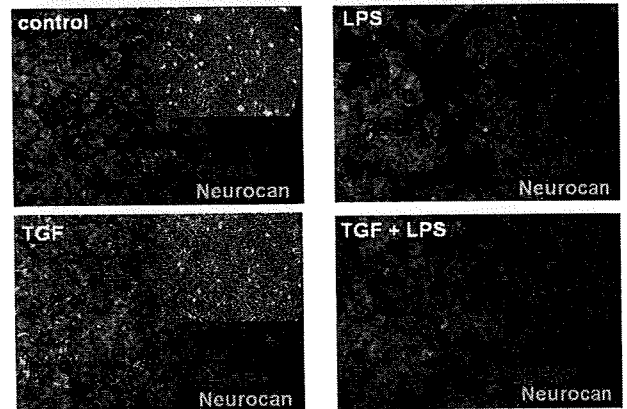


図1. GFAP/Neurocan 二重免疫染色像

Real time PCRは、Control群に対して各群のCSPGおよびMMP-2のmRNA発現を相対的定量法により比較検討した。TGF刺激によりCSPGのmRNAの発現が増強する傾向が見られたが、有意差は認めなかった。MMP-2活性をゼラチンゼイモグラフィにて評価した。Positive controlの活性型MMP-2のバンドを右端に示す。TGFおよびLPSの刺激によりゼラチンの溶解がみられ、MMP-2の活性が他群と比較して高いことがわかる(図2)。

Suppression of glial scar inhibition by promoting degradation of extracellular matrix after chronic spinal cord injury in rats

J. Kawabe, et al.

Key words : chronic spinal cord injury, chondroitin sulfate proteoglycans (CSPG), matrix metalloproteinase

図2 Gelatine Zymography

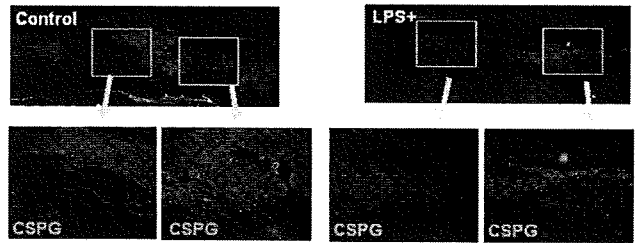
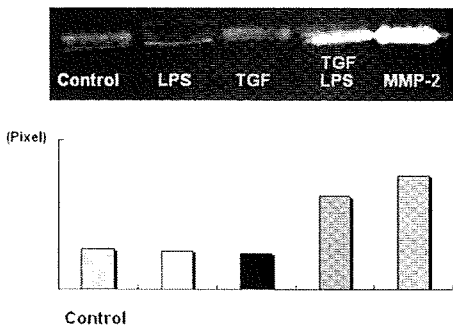


図4 a: 損傷中心のCSPG

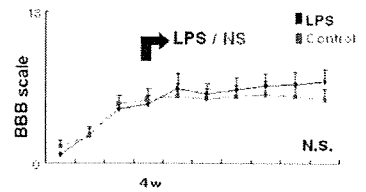


図4 b: 行動評価(～10W.)

Neurite assayでは各群ともに神経突起伸長は見られたが、TGF+LPS群は突起伸長が良好であり、定量化したグラフではTGF単独投与群との間には有意差を認めた。さらにTGF+LPS群にMMP-2阻害剤を添加すると、軸索進展が現れる傾向にあり(図3)。

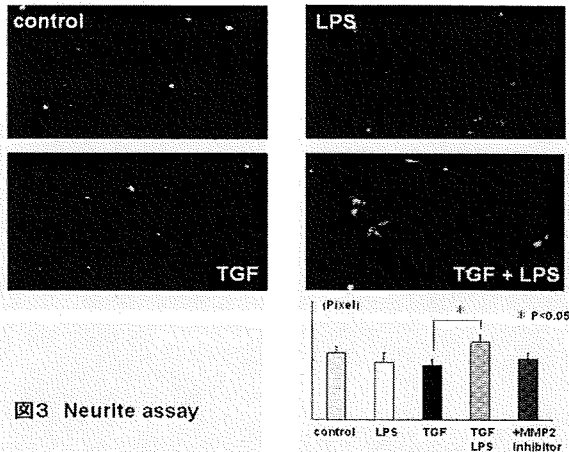


図3 Neurite assay

この結果はTGF刺激でCSPGが増加し、軸索伸長阻害作用を示し、これにLPSを加えると、MMP-2活性化が高まりCSPG分解促進し、軸索伸長阻害作用がキャンセルされるという仮説を裏付けるものと考えられる。(in vivo) 受傷後5週目、薬剤投与開始から1週目の脊椎を用いてsagittal切片を作製し、CSPGの抗体であるCS56を用いて免疫染色を行った。Control群では損傷部周囲にCSPGの発現が散見されるのに対して、LPS投与群では発現が減弱していた(図4-a)。Real Time PCRは両群間に有意差は見られなかった。後肢運動機能評価はBBB scaleをもちいて行った。受傷後10週までのBBB Scaleの推移に両群間で有意差はなかった(図4-b)。

【考察】脊髄損傷後、脊髄内では出血、blood spinal cord barrierの破綻、炎症など様々な病的イベントを経て、結果的にグリア瘢痕を形成し、慢性化する。グリア瘢痕からはCSPGの発現が増強し、軸索伸長阻害作用を示すため、脊髄損傷慢性期の治療としては、グリア瘢痕、CSPGの軸索進展阻害作用の制御が必要不可欠である。今回、内在性MMP-2の発現増強あるいは活性化が誘導されるとCSPGが分解され軸索伸長阻害作用もキャンセルされるという仮説の元の実験を行った。

TGF刺激にてastrocyteの形態変化が生じ、細胞外マトリクス内のCSPG発現が増強した。TGFおよびLPS刺激したsampleではCSPGのmRNAレベルでの発現変化はないものの、MMP-2の活性が増強することがわかった。

TGFおよびLPS刺激したsampleではTGF単独刺激のsampleと比較して軸索伸長が有意に促進されたこと、さらにはここにMMP-2阻害剤を加えることにより、その促進効果が打ち消された結果を見ると、MMP-2活性化が誘導されると、CSPGの軸索進展阻害作用が抑制され、神経再生に有利な環境が構築されうることが示唆された。一方vivoでは受傷後5週目脊髄内にもCSPGは発現しており、LPS投与群では発現が減弱していたが、受傷後10週目までは後肢運動機能に有意差はなかった。この結果はLPS投与により、内在性MMP-2活性化増強以外の作用が行動に影響している可能性を示している。今後はMMP-2活性化を促進する他の薬剤での検討も行っていく予定である。

# ラット脊髄損傷に対するシロスタゾール投与の有用性の検討

林 浩一, 橋本 将行, 国府田 正雄, 大河 昭彦, 山崎 正志  
千葉大学大学院医学研究院整形外科学

## 【背景】

phosphodiesterase3 (以下PDE3) 阻害薬であるシロスタゾール (商品名プレタール) は、末梢血管拡張・血小板凝集抑制作用を有し、塞性動脈硬化症の治療薬、脳梗塞の再発予防薬として臨床に用いられている。脳梗塞モデルにシロスタゾールを投与したところ、白質のアポトーシスが減少した、との報告が複数なされている<sup>1)2)3)</sup>。これはシロスタゾールがcAMPの分解を阻害することによって、cAMP-responsive element binding protein (以下CREB) のリン酸化を介した神経保護作用によるものであるといわれている<sup>4)5)</sup>。また脊髄損傷研究においても、シロスタゾール同様、細胞内cAMPの分解を阻害するPDE4阻害薬であるローリプラムを、ラット脊髄損傷モデルに使用したところ、有意に行動が回復した、との報告もあり<sup>6)</sup>、cAMPの分解を防ぐことにより軸索再生がもたらされる可能性が考えられている。

## 【目的】

ラット脊髄損傷に対してシロスタゾールを投与し、その有用性を検討すること。

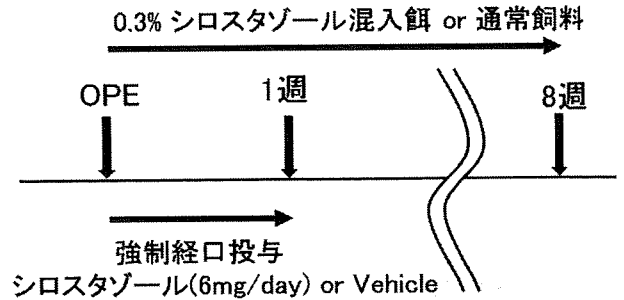
## 【対象】

生後8週のSDラットに、IH impactorを用いて脊髄圧挫損傷モデルを作成し、シロスタゾール投与群とコントロール群にわけた。その2群に対して、シロスタゾールの投与時期にて、I.術後投与 (急性期投与)、II.術前投与 (予防的投与)、III.慢性期投与、の3つの実験を行った。

## 【方法I】

術後投与実験 (急性期投与) では、シロスタゾール群に対して脊髄圧挫損傷手術直後より、1週間シロスタゾール6mgを連日強制経口投与し、また同時に8週間0.3%シロスタゾール混入餌を投与した。コントロール群に対しては、ビークルと通常飼料を投与した。検討項目として、BBB scoreの他、3種類の下肢運動機能評価 (Rota-rod test、Inclinedplane test、Footprint analysis) を行い、組織学的検討として、残存白質量の計測、p-CREB、オリゴデンドロサイトのカウントを行った。

## I 術後投与実験 (急性期投与)



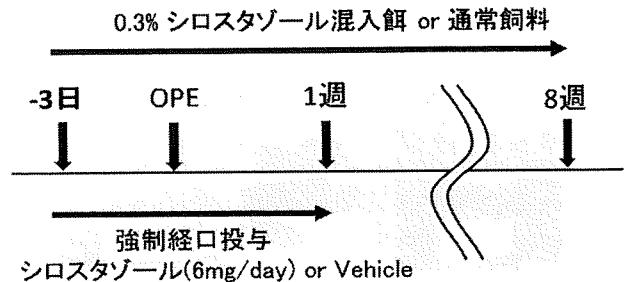
## 【結果I】

BBB scoreに有意差はなく、また、他の下肢運動機能評価にても有意差はなかった。残存白質量を、損傷部頭側3mmの部位と、損傷中心部にて検討したが有意差はなかった。p-CREB陽性細胞数を、損傷中心部より頭側2mmの部位と、尾側2mmの部位で、灰白質・白質にわけてカウントしたが有意差はなかった。また、オリゴデンドロサイト陽性細胞数を、損傷中心部と、尾側4mmでカウントしたが有意差はなかった。

## 【方法II】

術前投与実験 (予防的投与) では、脊髄圧挫損傷手術の3日前から、手術後1週間目まで、先の実験同様にシロスタゾールまたはビークルを投与し、かつシロスタゾール混入餌または通常飼料を8週間まで投与した。BBB スコア、体重、残尿量、inclinedplane test、空洞面積を検討した。

## II 術前投与実験 (予防的投与)



## 【結果II】

BBB scoreにて、シロスタゾール投与群は損傷直後より終始行動回復が不良であり、4週目、7週目、8週目で有意に不良であった。体重・残尿量・inclinedplane testでは有意差はなかった。空洞面積は、Scion Image softwareを用いて計測したが、有意差はなかった。

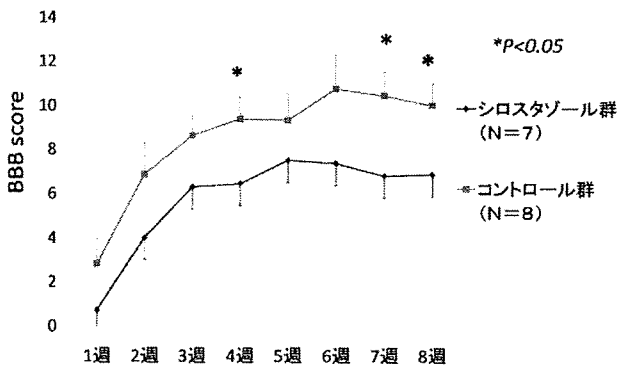
Effects of cilostazol on an experimental spinal cord injury in rats

K. Hayashi, et al.

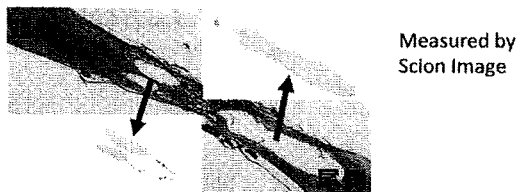
Key words : cilostazol (シロスタゾール), spinal cord injury (脊髄損傷), platelet aggregate inhibitor (血小板凝集阻害薬)



結果Ⅱ BBB score



結果Ⅱ 空洞面積



	空洞面積 (pixel)	
シロスタゾール群 (N=7)	110412.6±6234.4	} N.S.
コントロール群 (N=8)	135210.9±11635.1	

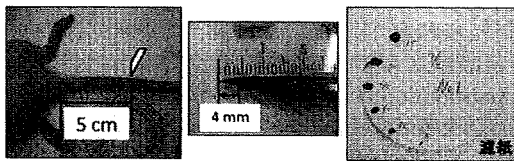
【方法Ⅲ】

慢性期投与実験では、脊髄圧挫損傷手術より5週間通常飼料を投与し、5週目よりシロスタゾール混入餌もしくは通常飼料を10週目まで投与した。BBB score、inclinedplane testを行い、また、手術後6から7週の時点で、出血時間を検討した。

【結果Ⅲ】

BBB score、inclinedplane testに有意差はなかった。出血時間は、デューク法に準じて、尾部をメスで穿刺し、出血が止まる時点を出血時間とした。両群間に有意差はなかった。

結果Ⅲ 出血時間



Modified Duke's method

	出血時間 (秒)	
シロスタゾール群 (N=10)	94.5±4.5	} N.S.
コントロール群 (N=9)	96.7±6.2	

【結果のまとめ】

術後投与実験（急性期投与）では、行動評価・組織学的評価において、全て有意差はなかった。術前投与実験（予防的投与）では、シロスタゾール群は損傷直後より有意に行動回復が不良であったが、空洞面積には有意差はなかった。慢性期投与実験では、行動評価・出血時間において有意差はなかった。

【考察】

術前投与実験において、シロスタゾール投与群は損傷直後より終始行動回復が不良であった。Wilhiteらは、ヒトにおいて 各種血小板凝集抑制剤を比較検討したところ、シロスタゾール単独では、有意な出血時間の延長はないと報告しており、本研究においても、空洞面積・肉眼的出血時間に有意差はなかった。このことから、「微小出血が、脊髄損傷の程度を増強した可能性がある」と考えた。

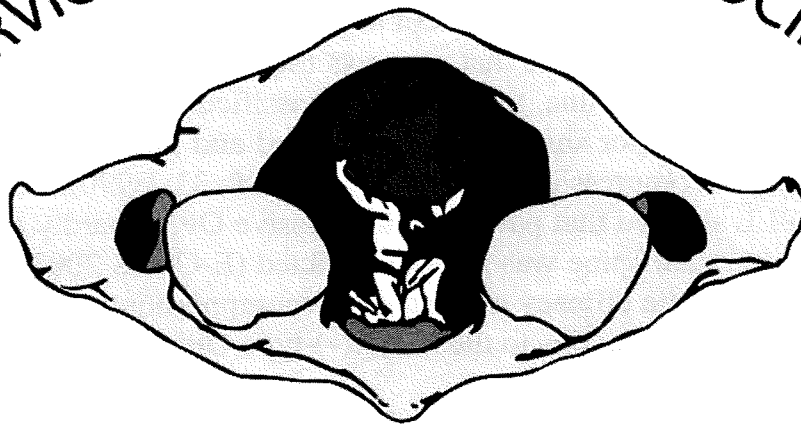
【文献】

- 1) Lee JH, Park SO, Shin YW, et al. Neuroprotection by cilostazol, a phosphodiesterase type 3 inhibitor, against apoptotic white matter change in rat after chronic cerebral hypoperfusion. Brain Res 2006; 1082: 182-191
- 2) Watanabe T, Zhang N, Liu M, et al. Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in Rat model of chronic cerebral hypoperfusion. Stroke 2006; 37: 1539-1545
- 3) Lee JH, Park SO, Shin YW, et al. Concurrent administration of cilostazol with donepezil effectively improves cognitive dysfunction with increased neuroprotection after chronic cerebral hypoperfusion in rats. Brain Res 2007; 1185: 246-255
- 4) Kane DJ, Sarafian TA, Anton R, et al. Bcl-2 inhibition of neural death: decreased generation of reactive oxygen species. Science 1993; 262: 1274-1277
- 5) Walton M, Sirimanne E, Williams C, et al. The role of cyclic AMP-responsive element binding protein (CREB) in hypoxic-ischemic brain damage and repair. Mol Brain Res 1996; 43: 21-29
- 6) Pearse D, Pereira FC, Marcillo AE, et al. cAMP and Schwann cells promote axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. Nature Medicine 2004; 10: 610-616
- 7) Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, et al. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: The effect of combination therapy on bleeding time. J Vasc Surg 2003; 38: 710-713

# THIRTY-SEVENTH ANNUAL MEETING

OF THE

CERVICAL SPINE RESEARCH SOCIETY



FOUNDED 1973

December 3–5, 2009

Grand America Hotel  
Salt Lake City, Utah

[www.csrs.org](http://www.csrs.org)

**Paper #40****The Outcome of Posterior Decompression Surgery for Patients with Cervical Myelopathy Due to the K-line(-)-Type OPLL: Laminoplasty vs Posterior Decompression with Instrumented Fusion***Takayuki Fujiyoshi, MD, PhD, Kisarazu, Japan (n);**Masashi Yamazaki, MD, PhD, Chiba, Japan (n);**Hiroaki Konishi, MD, PhD, Sasebo, Japan (n);**Akihiko Okawa, MD, PhD, Chiba, Japan (n);**Junko Kawabe, MD, PhD, Chiba, Japan (n);**Takeo Furuya, MD, PhD, Chiba, Japan (n);**Koichi Hayashi, MD, Chiba, Japan (n);**Kazuhisa Takahashi, MD, PhD, Chiba, Japan (n)*

**Introduction:** We previously reported a concept for making decisions regarding surgical approach for cervical OPLL: the K-line (the line that connects the midpoints of the spinal canal at C2 and C7). When OPLL exceeds the K-line, the patient is classified into the K-line(-) group. In the K-line(-) group, sufficient posterior shift of the spinal cord and neurologic improvement was not obtained after posterior decompression surgery (Spine 2008; 33: E990). In addition, our analyzes on asymptomatic OPLL showed that patients with massive OPLL hardly developed myelopathy if the mobility of the cervical spine was highly restricted (E-CSRS 2008; paper #AB15). In the present study, we analyzed the efficacy of posterior decompression with instrumented fusion for patients with cervical myelopathy due to the K-line(-)-type OPLL.

**Methods:** Since January 2000 through March 2007, 14 patients with the K-line(-)-type OPLL underwent posterior decompression surgery in our institute. Laminoplasty was performed in 7 patients (LMP group) and posterior decompression (laminoplasty/laminectomy) with instrumented fusion in 7 patients (PDF group). We investigated age at surgery, follow-up period, pre-/post-op. JOA score, recovery rate, OPLL occupation ratio and segmental range of motion at the maximum spinal cord compression level (SRM).

**Results:** Pre-/post-op. JOA score was 9.8/9.3 points in LMP group and 6.7/10.8 points in PDF group. The recovery ratio was -7.3% in LMP group and 41.3% in PDF group ( $p < 0.05$ ). No significant difference was found in the age at surgery, follow-up period, occupation ratio and SRM between LMP group and PDF group.

**Conclusions:** We previously reported that larger segmental ROM at the maximum cord compression level was a risk factor leading to poor surgical outcome after laminoplasty for cervical OPLL patients (J Spinal Disord Tech 2007; 20: 7). The present results demonstrate that the addition of posterior instrumented fusion can knock-out the dynamic factor and obtain better surgical outcome even in the K-line(-) group. We believe that complete excision of the ossified mass using an anterior approach is theoretically the best procedure. However, when laminoplasty is selected for such cases, the addition of posterior instrumented fusion is desirable for stabilizing the spine and decreasing damage to the cord.

If noted, the author indicates he/she and/or a member of his/her immediate family something of value received. The codes are identified as 7 - research or institutional support; 10 - miscellaneous non-income support/miscellaneous funding; 3 - royalties; 8 - stock or stock options; 5a - paid consultant or employee; 5b - unpaid consultant; 4 - speakers bureau/paid presentation; n - nothing of value received.

• **Anterior Pedicle Screw Fixation for Multilevel Cervical Corpectomy and Fusion:  
Clinical Case Series**

*Masaaki Aramomi, MD, Sanmu-shi, Japan (n);*

*Yutaka Masaki, MD, Sanmu-shi, Japan (n);*

*Akihiko Okawa, MD, PhD, Chiba, Japan (n);*

*Masashi Yamazaki, MD, PhD, Chiba, Japan (n)*

**Introduction:** Anterior Pedicle Screw (APS) fixation (Figure 1) is a novel technique for multilevel cervical corpectomy and fusion. In the present study, we described the operative technique of APS fixation. In addition, we also analyzed the accuracy of APS insertion angle and reported its surgical outcome.

**Methods:** A total of 26 patients who underwent APS were analyzed. All cases were suffered from cervical myelopathy of varying causes including OPLL and multilevel disc herniation. Corpectomy of 2 vertebrae was performed in 9 cases, 3 vertebrae in 15 cases, and 4 vertebrae in 2 cases. After cervical corpectomy, the pedicles on the right side were visualized under oblique fluoroscopy. Guide wires were inserted into the pedicles from the inner wall of the excavated vertebral bodies until they were hidden in the pedicles. After a fibula autograft was placed, the graft was penetrated in the reverse direction by the guide wires. After drilling and tapping, cannulated screws were inserted into the pedicles through the grafted fibula along the guide wires. APSs were inserted into a total of 71 pedicles at C3-C7.

The accuracy of APS placement and the insertion angle were examined postoperatively using CT image (Figure 2). Screw malpositioning was classified either as screw exposure (<50% of the screw outside the pedicle) or pedicle perforation (>50% of the screw outside the pedicle boundaries).

**Results:** No vertebral artery injury or graft dislodgement occurred. All patients improved neurologically. Spinal fusion was acquired in all 9 patients followed more than 2 years after operation.

There was a surgery-related complication: one case of cerebrospinal fluid leakage. There were five postoperative complications: one case of deep wound infection, one case of C5 palsy, one case of airway occlusion by sputa, one case of radiculopathy caused from adjacent disc herniation at C7/Th1, and one case of axial pain.

Sixty-nine screws (97.2%) of a total of 71 APSs were placed precisely in the pedicles, whereas one APS (1.4%) was of screw-exposure type and another APS (1.4%) was of pedicle-perforation type. An average insertion angle was 49.8 (SD=4.9) degrees.

**Discussion:** The most serious complication of cervical pedicle screw fixation is injury of vertebral artery and spinal cord. In our method, vertebral artery is located at the lateral of the entrance point, and dura is visible in the surgical field. In addition, the ideal entrance point of APS can be identified using oblique fluoroscopy, and the entrance point of APS at the excavated vertebral body is closer to the pedicle when compared with the posterior screw, which enables us to insert APS into the pedicle safely.