

モニタリングは、低い感度と特異度であることから不十分であると考えられた。低い感度の要因として術後一定期間後の麻痺発症例の存在であり、Br-MsEP 単独モニターの限界で multi-modality monitoring が解決策として挙げられる。低い特異度は頸椎姿勢など手術以外の要因を追求することで改善する可能性がある。

E. 結論

Br-MsEPによる脊髄モニタリング下に脊椎手術44例に施行した。術直後の麻痺はBr-MsEPで検出可能であるが、一定期間後の麻痺は検出不能であった。OPLL手術にBr-MsEP単独モニタリングは、感度、特異度が低い傾向であった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 里見和彦, 佐野秀仁, 高橋雅人, 長谷川雅一, 市村正一: 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン. 理学療法ジャーナル 43(6): 543-548, 2009.
- 2) 里見和彦: 整形外科における神経学的診察の重要性. Modern Physician 30(2): 293-294, 2010.
- 3) 里見和彦: 頸部脊髄症の病巣高位診断-神経学的所見と脊髄誘発電位所見から. J. Spine Res. 1(1): 52-59, 2010.
- 4) 高橋雅人, 里見和彦, 長谷川雅一, 佐野秀仁, 市村正一: 椎弓スパーサーを用いた頸椎片開き式脊柱管拡大術の術後頸肩腕痛およびADL障害. 東日本震災会誌 21:155-165, 2009.
- 5) 高橋雅人, 里見和彦, 太田道紀, 長谷川雅一, 宝亀 登, 佐野秀仁, 滝 徳宗, 市村

正一: 頸髄症に対する上肢近位筋の術中モニタリング. 脊髄機能診断学 31: 94-99, 2009. 高橋雅人, 里見和彦, 滝徳宗, 長谷川雅一, 宝亀 登, 市村正一: 頸椎症性筋萎縮症の臨床的検討. 東日本震災会誌 22(2): 168-174, 2010.

2. 学会発表

- 1) 橋雅人, 里見和彦, 長谷川雅一, 佐野秀仁, 市村正一: 頸髄症における障害高位診断-理学所見と術中電気生理学的高位診断の一致性-. 第38回日本脊椎脊髄病学会, 神戸, 平成21年4月23-25日.
- 2) 五十嵐一峰, 渋谷賢¹, 佐野秀仁, 高橋雅人, 里見和彦, 大木紫¹ (杏林大・医・統合生理学): リーチング運動を用いた頸髄症患者の運動機能回復の評価. 第38回日本脊椎脊髄病学会, 神戸, 平成21年4月23-25日.
- 3) 高橋雅人, 長谷川雅一, 滝 徳宗, 佐野秀仁, 太田道紀, 市村正一, 里見和彦: 頸髄症における障害故棚診断. 第38回日本脊椎脊髄病学会, 神戸, 平成21年4月23-25日.
- 4) 五十嵐一峰, 渋谷 賢, 佐野秀仁, 高橋雅人, 里見和彦, 大木 紫: リーチング運動を用いた頸髄症患者の運動機能回復の評価. 第38回日本脊椎脊髄病学会, 神戸, 平成21年4月23-25日.
- 5) Satomi K, Sano, Takahashi M, Hasegawa M, Ichimura S.: Over 10 years follow-up studies on operative outcomes of open-door expansive laminoplasty. Spine Across the Sea 2009, Maui, USA, July 26-30, 2009.
- 6) Takahashi M, Hasegawa M, Ichimura

- S, Sano H, Hasegawa A, Satomi K.: Risk factors of C5 palsy after cervical decompression surgery. Spine Across the Sea 2009, Maui, USA, July 26-30, 2009.
- 7) Takahashi M, Hasegawa M, Ichimura S, Ohta m, Sano H, Taki N, Hasegawa A, Satomi K. Level diagnosis for cervical spondylotic myelopathy: The consistency between neurological signs and intraoperative electrophysiological findings. Spine Across the Sea 2009, Maui, USA, July 26-30, 2009.
- 8) Sano H, Ohki Y, Igarashi K, Takahashi M, Satomi K: Function analysis of spinal interneuronal systems reveals use-dependent differences relating to noemal human arm movement. Spine Across the Sea 2009, Maui, USA, July 26-30, 2009.
- 9) 高橋雅人、大捻英昭、市村正一、長谷川雅一、佐野秀仁、里見和彦：頸椎症性筋萎縮症の臨床的検討。第58回東日本整形災害外科学会、小樽、平成21年9月11～12日。
- 10) 五十嵐一峰、渋谷 賢、佐野秀仁、高橋雅人、市村正一、里見和彦、大木 紫：リーチング運動を用いた頸髓症患者の術後運動機能回復の評価。厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患克服研究事業「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」平成21年度班会議、新宿、平成21年11月7日。
- 11) 高橋雅人、里見和彦、長谷川雅一、宝亀 登、佐野秀仁、滝 徳宗、市村正一：頸椎後方手術に対する上肢近位筋の術中モニタリング。第39回に本臨床神経生理学学会、北九州、平成21年11月18～20日
- 12) 佐野秀仁、大木 紫、高橋雅人、里見和彦：ヒトの上肢運動に関連した脊髄介在ニューロンの解析。第39回に本臨床神経生理学学会、北九州、平成21年11月18～20日
- 13) 高橋雅人、里見和彦、長谷川雅一、宝亀登、佐野秀仁、滝徳宗、市村正一：術中脊髄モニタリング(Br-MsEP)の有効性の検討。第32回脊髄機能診断研究会、東京、平成22年2月6日。
- H. 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

頚椎後縦靭帯骨化症術後患者満足度調査

研究分担者 藤森孝人 岩崎幹季 長本行隆 柏井将文 吉川秀樹 大阪大学整形外科

研究要旨 頚椎後縦靭帯骨化症（以下 OPLL）は頸髄症による機能障害だけでなく頸部痛や四肢の、痛みのために患者の Quality of life(QOL)を障害する疾患である。過去の報告から手術により神経症状の改善を得られることが判明しているが、従来の医師主導型評価しかなかった。近年、患者立脚型評価の重要性が指摘されているが、OPLL に対する手術成績の患者立脚型評価の報告は少ない。そこで今回我々は患者立脚型指標を用いて OPLL 術後患者の満足度と関連因子を調査したため報告する。

A. 研究目的

頚椎 OPLL により手術治療を受けた患者に対して患者立脚型調査を行い、満足度とそれに関連する因子分析を行う。

B. 研究方法

1981 年から 2004 年までの間に大阪大学関連施設において手術を施行された OPLL 患者 103 人を対象とした。手術時平均年齢は 57 歳、術後平均追跡期間は 9 年であった。2009 年にこれらの対象患者に対して郵送によるアンケート形式にて①満足度調査票、②日本整形外科学会頸部脊髄症評価質問票 (JOACMEQ)、③SF-36、④不安抑うつテスト (Hospital anxiety and depression scale) を送付し返信されたものを調査した。満足度調査票は「非常に満足」から「非常に不満」までの 5 段階評価でのクローズドタイプの質問とし、その理由をオープンタイプの質問で自由に記載できるようにした。また、手術による改善、家族友人に手術を勧めるかという質問を行った。従来型の評価として日本整形外科学会頸髄症判定基準 (旧 JOA スコア) と改善率を算出した。満足度に関連する各項目を統計学的に解析し

た。

(倫理面での配慮) インフォームドコンセントに基づき、調査を行った。

C. 研究結果

死亡、転居による 28 名を除外した 75 名にアンケートが郵送された。そのうち、69 名から回答を得た。55 人 (80%) の患者は手術治療に満足していた。7 人 (10%) の患者はどちらでもなく、7 人 (10%) は不満であった。58 人 (84%) の患者は手術により改善したと報告し、56 人 (81%) は家族、友人に手術を勧めると回答した。不満群は有意に疼痛が大きかった。

Step logistic 分析にて、満足度に関連する因子としては、身体機能 (SF-36)、QOL (JOACMEQ)、下肢機能 (JOACMEQ)、JOA 最大改善率が選択された。

D. 考察

今回の調査より、頚椎 OPLL 術後患者の約 80% が手術結果に満足しており、患者サイドからも手術の有用性が示された。関連因子としては、QOL、下肢機能、疼痛、改善率が考えられた。不満の原因としては「痛

み」、「歩けない」などの理由が考えられた。

E. 結論

患者立脚評価にても、頸椎OPLLの手術成績は概ね良好であった。しかし、依然10~20%の不満群も存在し、十分な病状、手術説明が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著 (英文)

1. Morita M, Miyauchi A, Okuda S, Oda T, Iwasaki M. Comparison between MRI and myelography in lumbar spinal canal stenosis for the decision of levels of decompression surgery. *J Spinal Disord Tech* 24: 31-36, 2011
2. Miwa T, Iwasaki M, Miyauchi A, Okuda S, Oda T. Foot drop caused by a lesion in the tholacolumbar spine. *J Spinal Disord Tech* 24 (in press), 2011
3. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, Morimoto H, Kashii M, Yoshikawa H, Sugamoto K. In vivo three-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with cervical spondylosis. *Spine* 36 (in press), 2011
4. Fujimori T, Iwasaki M, Okuda S, Nagamoto Y, Sakaura H, Oda T, Yoshikawa H. Patient Satisfaction with Surgery for Cervical

Myelopathy due to Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *J Neurosurg Spine* 14 (in press), 2011

5. Yamashita T, Sakaura H, Oshima K, Iwasaki M, Yoshikawa H. Solitary intradural extramedullary lymphoma of the cervical spine: A case report. *J Neurosurg Spine* 12: 436-439, 2010
6. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, Fujimori T, Iwasaki M, Yoshikawa H: Preservation of muscles attached to the C2 and C7 spinous processes rather than subaxial deep extensors reduces adverse effects after cervical laminoplasty. *Spine* 35: E782-786, 2010
7. Fujimori T, Iwasaki M, Sakaura H, Nagamoto Y, Oshima K, Yoshikawa H. The utility of superficial abdominal reflex in the initial diagnosis of scoliosis: a retrospective review of clinical characteristics of scoliosis with syringomyelia. *Scoliosis* 5: 17, 2010

原著 (和文)

1. 大島和也、和田英路、岩崎幹季、坂浦博伸、長本行隆、柏井将文、海渡貴司、浅野雅敏、有賀健太、石井正悦、向井克容、小田剛紀、米延策雄、吉川秀樹：頸椎の新しい評価基準 (JOACMEQ) と JOA スコアの比較 *脊椎脊髓ジャーナル* 23(3): 201-205, 2010.
2. 岩崎幹季、奥田真也：運動ニューロン

疾患と脊椎疾患の鑑別 外科医から
みた鑑別ポイント **脊椎脊髄ジャー
ナル** 23(12): 1069-1073, 2010.

著書 (和文)

岩崎幹季: **脊椎脊髄病学** 金原出版
2010.

2. 学会発表

1. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, Moritomo H, Kashii M, Sugamoto K, Yoshikawa H. *In vivo* three-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with degenerative cervical spine. 56th Annual meeting of the Orthopaedic Research Society (New Orleans, Louisiana, Mar 6-9, 2010)
2. 岩崎幹季、奥田真也、藤森孝人、坂浦博伸、小田剛紀、吉川秀樹: 骨化占拠率60%以上の重度頸椎 OPLL に対する術式選択と合併症 第39回日本脊椎脊髄病学会 (平成22年4月 高知)
3. 大島和也、岩崎幹季、坂浦博伸、藤森孝人、長本行隆: 頸部脊髄症の JOA 新評価基準 (JOACMEQ) と JOA score の比較—頸椎症性頸髄症と頸椎後縦靭帯骨化症における術後1年の経時的変化— 第39回日本脊椎脊髄病学会 (平成22年4月 高知)
4. 藤森孝人、岩崎幹季、坂浦博伸、小田剛紀、奥田真也、長本行隆、吉川秀樹: 患者立脚型調査に基づく頸椎後縦靭帯骨化症手術治療の満足度 第39回日本脊椎脊髄病学会 (平成22年4月 高知)
5. 藤森孝人、長本行隆、岩崎幹季、坂浦博伸、菅本一臣、吉川秀樹: 連続型頸椎

後縦靭帯骨化症手における椎間可動域計測 第39回日本脊椎脊髄病学会 (平成22年4月 高知)

6. 坂浦博伸、細野昇、向井克容、藤森孝人、長本行隆、岩崎幹季、吉川秀樹: C3-C6 椎弓形成術の中期成績—5年以上経過例の検討— 第39回日本脊椎脊髄病学会 (平成22年4月 高知)
7. 岩崎幹季、藤森孝人、奥田真也、小田剛紀、吉川秀樹: 頸椎後縦靭帯骨化症に対する脊柱管拡大術の成績と限界 第83回日本整形外科学会学術集会 (平成22年5月 東京)
8. 藤森孝人、岩崎幹季、長本行隆、柏井将文、菅本一臣、吉川秀樹: 連続型頸椎後縦靭帯骨化症における椎間可動域 第25回日本整形外科学会基礎学術集会 (平成22年10月 京都)

H. 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

頰椎後縦靱帯骨化症に伴う疼痛の治療法に関する研究

研究分担者 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 院長

研究要旨 頰椎後縦靱帯骨化症では脊髄障害による機能障害と共に、四肢・体幹の痛みがあり、患者のQOLを著しく障害している。この痛みの中には、神経障害性疼痛によると考えられるものがある。これに対して、オピオイドによる治療の効果をみるために、臨床治験のデザインを、先行する他の神経障害性疼痛の臨床治験に基づいて、作成し、臨床治験の可能性を検討した。

A. 研究目的

頰椎後縦靱帯骨化症に伴う疼痛に対して、オピオイドが有効であるか否かを検討する臨床治験を行うために、臨床治験のデザインを作成する。

B. 研究方法

頰椎後縦靱帯骨化症に伴う痛みの種類を鑑別するために、最適な診断補助ツールを文献的に検討する。

保険診療で使用可能な神経障害性疼痛を適応とした薬剤の選択を行う。

臨床試験における統計的有意の結果が得られる試験デザインを検討する。

選択した薬剤の過去の臨床治験の成績から、統計上の問題点を検討する。

（倫理面での配慮）

本研究では、予備段階としての研究計画のシミュレーションを行うに留めたのでこれに関わる倫理的問題はない。

C. 研究結果

神経障害性疼痛の診断補助ツールとしては、信頼性検証が行われ、適正であることが確認されている神経障害性疼痛診断問診票を使用する。

試験薬としては、デュロテップパッチを想定する。

デュロテップパッチの過去の臨床試験の成績から判断すると、25例程度の単独試験でも、頰椎後縦靱帯骨化症に伴う神経障害性疼痛に対する有効性の検証が可能であると判断できた。

評価方法としてはVSA、JOAJMEQ（日本整形外科学会頰部脊髄症評価質問票）などで評価することで、効果の評価が可能であることが示された。

D. 考察

頰椎後縦靱帯骨化症に伴う疼痛がどのような性状のものであるか、本試験を通じて、明らかに出来る可能性がある。

E. 結論

神経障害性疼痛の診断方法、試験デザイン、評価法の選択などが完了した。これに基づいて、臨床試験プロトコルを作成し、倫理審査を経て、臨床試験が可能となる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

未

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方進入前方除圧術に関する研究

研究分担者 鏡 邦芳 北海道大学体幹支持再建医学分野教授
研究協力者 伊東 学 北海道大学脊椎脊髄先端医学講座教授
須藤英樹 北海道大学脊椎脊髄先端医学講座講師
三浪明男 北海道大学整形外科学分野教授

研究要旨 胸椎OPLL 38例に後方進入前方除圧術を行った。術前のJOAスコア平均3.1は最終経過観察時6.8に改善していた。成績不良例が6例（16%）あったが、その多くは5椎以上にわたる前方除圧がなされていた。胸椎OPLLに対する後方進入前方除圧術は、特に後弯の強い例に有効な方法であるが侵襲は大きく合併症も少なくない。後方除圧あるいは後弯矯正単独では脊髄障害の改善が期待できない例に限定し、前方除圧の範囲は4椎以内とすべきと考える。

A. 研究目的

後弯位にある胸椎の後縦靱帯骨化症（以下OPLL）に対する後方除圧効果には限界があり、前方除圧手術が必要であることが少なくない。しかし、胸椎OPLLに対する前方除圧手術は技術的困難性が伴い、手術に起因する脊髄障害悪化をはじめとする合併症発生の頻度は頸椎に比較し高いという報告が多い。北海道大学病院および関連病院で行なった胸椎OPLLに対する後方進入前方除圧術の成績を調査し、同手術の問題点などを検討した。

B. 研究方法

1992年から胸椎OPLLに対し後方進入前方除圧手術が行われた38例を対象とした。男性15名、女性23名、年齢は37歳から78歳、平均54.2歳であった。術前のJOAスコアは1から6点、平均3.1点であった。9例は前方除圧範囲が隣接椎間にOLFを合併していた。8例は過去に胸椎のOPLLあるいはOLFに対し椎弓切除術を受けていた。この8例中5例は同一高位に

対する前方除圧手術であった。

手術は大塚法に準じて後方進入前方除圧を行い、関節間部は可及的に温存した。骨化巣の処置に関しては、21例では浮上にとどめ、他の17例では摘出がなされた。摘出例中4例では浮上では除圧効果なく、骨化靱帯の摘出が行われていた。38例中30例には後方instrumentationを使用した再建手術が同時に行われた。

（倫理面での配慮）

患者に対し、手術方法、手術の問題点・危険性、これまでの成績など十分に説明し、了解のもとに手術を行った。学会等の発表においては患者の個人情報の扱いに十分留意した。

C. 研究結果

手術時間は140分から648分、平均370分、術中出血量は430から5780ml、平均1775mlであった。最終除圧手術の1～2週間後ではJOAスコアは1点から11点、平均5.2点であった。最終経過観察時ではJOA

スコアは1点から11点、平均6.8点であった。JAOスコアの獲得点数が0ないし悪化を成績不良、1から3点を可、4点以上を良とすると、不良5例、可9例、良24例であった。成績不良例5例中3例は同一JAOスコア、2例はJAOスコア低下であった。成績不良の5例を表1に示した。

表. 成績不良例の詳細

	Preop JOA	F-up JOA	手術
1. 57F	3	2	切→浮
2. 46F	2	2	切→浮→摘出
3. 43F*	3	1	切→浮→摘出
4. 37M	3	3	摘出
5. 52M	3	3	摘出
6. 42M	1	1	浮上

切：椎弓切除，浮：浮上

* 過去に同一高位で椎弓切除術施行

成績不良例の6例中3例は術前の脊髓像影検査で脊髓症状は悪化していた。また不良例6例中4例は前方除圧が5椎以上に行われていた。4例に除圧追加の再手術を行った。当初から骨化巣の摘出をはかった群と浮上にとどめた群の間にJOAスコアの獲得点数では有意差はなかった。浮上のみで効果なく摘出を行った4例中2例は骨化巣摘出により脊髓障害は改善した。浮上のみで効果のなかった例はいずれも後弯部において嘴状に突出した骨化による圧迫であった。脊髓症状不変・悪化のほか、合併症として髄液漏が14例に生じた。うち5例は骨化巣の摘出を行った例であった。1例で髄液嚢胞の縫縮手術を要したが他の13例は腰椎ドレーナージで治癒した。遅発性感染が

3例に生じ、instrumentationの抜去を要した。創哆開が2例あり、二次縫合を要した。また除圧範囲の延長を要した例が1例あった。

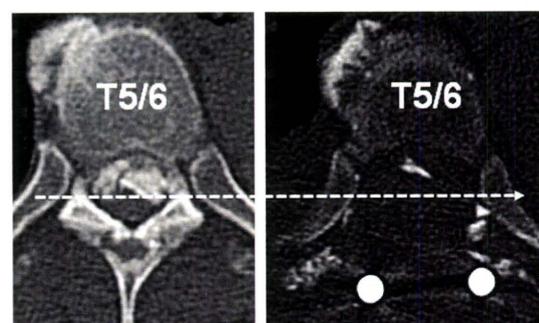
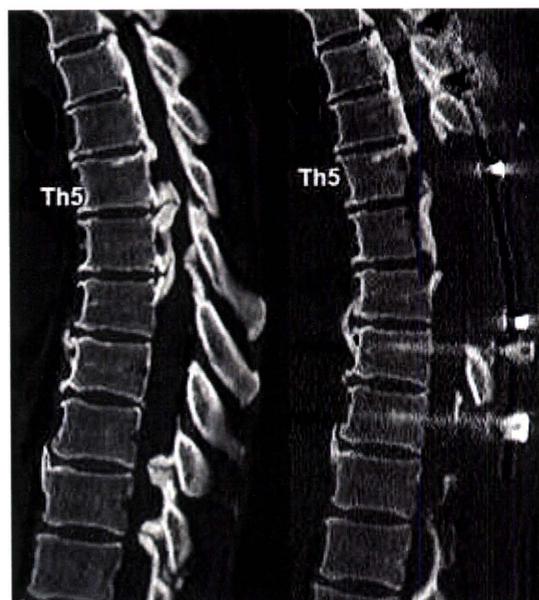


図. 胸椎後弯の頂点にOPLLあり、下位胸椎にOLFを合併していた。T5-11の椎弓切除とT5-7の後方進入前方除圧、T3-L1の後方固定を行った。脊髓障害はJOAスコア1点から4点に改善した。術前後のCT矢状面横断面は骨化靱帯の前方浮上を示す。

D. 考察

後弯位にある胸椎OPLLに対する前方除圧手術は確実な除圧効果をもたらすが、その手術侵襲は後方除圧手術より明らかに大きく、技術的にも困難で、合併症の頻度も

高い。後弯の小さい頸胸椎移行部や下位胸椎の OPLL に対しては侵襲の小さい後方除圧の効果も十分期待でき、第一選択とされるべきと考える。また比較的后弯が小さくなだらかな骨化の場合、後弯の矯正のみによっても脊髄障害の改善は期待できる。後方侵入前方除圧の成績不良例の多くは5椎以上で前方除圧がなされていた。原因として手術侵襲の拡大や、止血操作や神経根の犠牲に伴う根動脈の犠牲などが考えられる。骨化靭帯が嚙状で急峻な例では浮上のみでは除圧効果がえられないことが多く、本報告の後期では嚙状に突出した骨化巣による圧迫の場合、骨化靭帯の摘出を行った。

脊髄の易損性が高い状態での骨化巣の摘出は技術的に困難でリスクも大きく、髄液漏の頻度も高い。しかし浮上術にとどめて脊髄症状の改善がない場合の骨化靭帯の摘出には瘢痕形成により一層の困難がつきまとう。

後方進入前方除圧の際、instrumentation を用いた再建手術を同時に行うかどうかに関しては意見が分かれる。しかし、脊髄障害の動的因子を排除し、後弯矯正も行えることは脊髄障害の改善をより確実にすることにおいて意義はあると考える。特に、除圧のため、関節間部の切除を多椎間で行わざるをえない場合には同時再建の必要性は大きいと考える。また除圧術後、後弯が進行した場合、後弯が脊髄症状悪化の原因ともなりうる。Instrumentation 使用の再建術には、この後弯進行防止の意義もある。しかし前縦靭帯も骨化し、除圧後も椎間可動性が増さない場合、同時再建は必ずしも必要としないであろう。

E. 結論

胸椎 OPLL に対する後方進入前方除圧の除圧効果は大きい。しかし、手術のリスクは大きく、特に前方除圧が5椎以上に行われた例で成績不良の率が高かった。前方除圧は4椎以内にとどめるべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hojo Y, Ito M, Abumi K, Kotani Y, Sudo H, Takahata M, Minami A. A late neurological complication following posterior correction surgery of severe cervical kyphosis. Eur Spine J 2010 Epub ahead of print

2. 学会発表

1) Surgical Management of Thoracic OPLL. 2nd National Conference on Thoracic Spinal Canal Stenosis, April 16-17, 2010, Tianjin, China

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胸椎後縦靭帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術の手術成績に関する研究

研究分担者 今釜 史郎 名古屋大学整形外科助教

研究要旨 胸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）の手術成績は未だ安定せず、様々な術式が提案されている。当院で施行した 35 例の一期的後方除圧矯正固定術の手術成績を検討した。臨床症状の回復は術後短期間のみならず、退院後も回復傾向を示した。術中の脊髄モニタリングは変化しやすく一過性の麻痺を生じた症例もあったが術後回復した。本術式は胸椎 OPLL の手術法の一つとして推奨できるが、麻痺のリスクは高いことには変わりないため慎重な手術操作と注意深い脊髄モニタリングの併用が重要である。

A. 研究目的

胸椎後縦靭帯骨化症（胸椎 OPLL）の手術成績は必ずしも良好なものではなく様々な術式が報告されている。当施設では 1999 年以降、後方から広範囲椎弓形成的除圧術とインストゥルメントを併用した後弯矯正術を一期的に行う後方除圧矯正固定術を行ってきた。本研究の目的は一期的後方除圧矯正固定術の手術成績を検討することである。

B. 研究方法

1985 年～2008 年までに当科で手術を行った 57 例の胸椎 OPLL のうち、1999 年以降インストゥルメントを併用し一期的後方除圧矯正固定術を行った 35 例を対象とした。平均年齢 58.6 歳（32 歳～67 歳）であった。平均経過観察期間は 2 年 4 ヶ月であった。検討項目は罹病期間、手術時間、術中出血量、胸椎除圧範囲、固定範囲、固定範囲の術前後 Cobb 角変化、手術成績（退院時、最終観察時）、手術から退院までの期間、術中エコー所見、術中・術後合併症、再手術の有無とした。手術成績は JOA スコア（頸椎

JOA スコアの上肢項目を除いた 11 点満点）で評価した。術中エコー所見では脊髄が OPLL から浮上したものを浮上（+）群、脊髄と OPLL が接触しているものを浮上（-）群とした。

（倫理面での配慮）

患者データ使用にあたっては患者および家族の同意を得ており、データの扱いに関しても個人情報の遵守に努めている。

C. 研究結果

罹病期間は平均 41 ヶ月であった。24 例で、頸椎 OPLL 合併があり、一期的に頸椎椎弓形成術も行った。頸椎手術を含む手術時間は平均 449 分（315～567 分）、出血量は平均 900ml（160～2323ml）であった。胸椎除圧範囲は平均 5.2 椎間、胸椎固定範囲は平均 7.3 椎間であった。固定範囲の後弯角は術後平均 7.3° 減少し後弯が矯正された。手術成績は術前平均 JOA スコア 5.6 点（1～9 点）が、退院時平均 6.7 点（4～10 点）、改善率は平均 35%となり、最終経過観察時には平均 JOA スコア 8.8 点（3～11 点）、改

善率は平均 60%となった。手術から退院までの期間は平均 43 日であった。項目毎の改善率は最終観察時で歩行 65%、下肢知覚 58%、体幹知覚 61%、膀胱機能 85%で、いずれの項目も改善を示した。改善率の 5 段階評価(最終観察時)では、優 9 例、良 16 例、可 8 例、不変 3 例、悪化 0 例で、優・良合わせると 25 例 70%であった。罹病期間が短い方が手術成績がよい傾向にあった。術後血腫の 1 例と、術後経過観察中に下肢筋力低下を来した 2 例に関して、最終経過観察時の手術成績は良好に維持されていた。

D. 考察

本研究の結果から、本術式は胸椎 OPLL の手術法の一つとして推奨できるが、麻痺のリスクは高いことには変わりないため慎重な手術操作と注意深い脊髄モニタリングの併用が重要である。退院時に比べ最終経過観察時にさらに症状改善が得られていたことから、脊髄前方除圧手術は、後方矯正除圧固定術後に症状悪化を来した場合や症状改善に不満足な症例に追加すれば良いと考える。

E. 結論

胸椎 OPLL の手術において、術後後弯変形予防と脊髄間接除圧が可能な一期的後方除圧矯正固定術は推奨できる術式である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Surgical outcomes of posterior decompression and dekyphotic corrective fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament.

Shiro Imagama et al. Journal of Spine Research Vol.2 No.2 in press

2. 学会発表

胸椎後縦靭帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術の手術成績. 今釜史郎、松山幸弘ほか. 第 39 回日本脊椎脊髄病学会 2010 (高知)

胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績. 築瀬誠、松山幸弘、成瀬隆裕、堀江裕美子. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会 2009 (神戸)

胸椎黄色靭帯骨化症に対する手術治療検討:前縦靭帯骨化との関連. 安藤圭、松山幸弘、加藤文彦、川上紀明、佐藤公治、松原祐二、金村徳相、神谷光広、宮坂和良、吉原永武、酒井義人、今釜史郎、伊藤全哉、若尾典充、石黒直樹. 第 38 回日本脊椎脊髄病学会 2009 (神戸)

胸椎黄色靭帯骨化症に対する手術治療の検討:骨化形態による評価. 安藤圭、松山幸弘、加藤文彦、川上紀明、佐藤公治、金村徳相、湯川泰紹、神谷光広、宮坂和良、吉原永武、酒井義人、石黒直樹. 第 82 回日本整形外科学会学術総会 2009 (福岡)

胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績. 築瀬誠、松山幸弘、成瀬隆裕、堀江裕美子. 第 17 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2008 (名古屋)

H. 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）
分担研究報告書

胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方手術
—超音波骨メスを用いた後方進入前方除圧法—

研究分担者 吉田 宗人 和歌山県立医科大学整形外科教授

研究要旨：胸椎後縦靱帯骨化症における前方骨化巣切除術は合併症の頻度が高いとする報告がある一方、直接圧迫因子を除去する術式であるため除圧の観点から理にかなっており、その成功例では他の術式と比較して改善率がよいという報告が多い。本研究の目的は、ハンドピース先端の形状を独自に改良した超音波骨メスを用いて、胸椎後縦靱帯骨化症に対して後方進入前方除圧術を施行し、その安全性、有用性について検討することである。本術式は胸椎後縦靱帯骨化症に対し、安全で効果的に後方進入前方除圧を遂行できるアイテムとして推奨できる。

A. 研究目的

ハンドピース先端の形状を独自に改良した超音波骨メスを用いて、胸椎後縦靱帯骨化症に対して後方進入前方除圧術を施行し、その安全性、有用性について検討すること。

B. 研究方法

胸椎分節型後縦靱帯骨化症の2症例に対し、本術式を施行した。超音波骨メスはSONOPET UST-2001（M&M社製）を使用した。そのハンドピース先端はわれわれが独自に改良したもので彎曲した形をとっており、後方進入脊髄前方除圧術において理想的な形状になっている。

（倫理面での配慮）

術前に informed consent を得て、術中に使用した。

C. 研究結果

本術式を施行した2例ともに術中、術後に合併症は発生せず、術後経過は良好であった。

D. 考察

超音波骨メスは、high-speed drill と比較して軽量で扱いやすく、また、回転モーメントがないため、瞬時に周囲組織を巻き込むということがなく、そのため神経、硬膜に対して愛護的である。また今回使用したハンドピースは先端を彎曲させており、その形状は後方進入前方除圧術において理想的に骨化巣を削開できるものであった。

E. 結論

本術式は胸椎後縦靱帯骨化症に対し、安全で効果的に後方進入前方除圧を遂行できるアイテムとして推奨できる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌「臨床整形外科」に投稿予定。

2. 学会発表

第116回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会において発表予定

X. 進行性骨化性線維異形成症(FOP)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

FOP の治療を目指した BMP シグナル抑制機構の解析に関する研究

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
研究協力者 大手 聡 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 進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、骨形成を促す受容体 ALK2 の構成的活性型変異によると考えられる。BMP の細胞内情報伝達系を抑制する分子として、受容体がリン酸化する転写因子 Smad の脱リン酸化反応を触媒すると考えられている SCP1 の作用機序を解析した。SCP1 の標的は Smad の下流因子であり、本因子は FOP の治療を目指した新しい標的分子にな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、2006 年、2番染色体上の BMP 受容体をコードする ACVR1/ALK2 が責任遺伝子として同定された。これまでに我々は、国内 FOP 症例の 1 例を除く全ての症例が ALK2 タンパク質の 206Arg が His 残基に変異した典型的変異を有することを報告し、さらに、この変異体がリガンド非依存的に細胞内情報伝達系を活性化する構成的活性型であることを明らかにした。そこで本研究では、FOP の治療法への応用を目指して、BMP 活性を阻害するシグナルとして、ALK2 がリン酸化する転写因子の脱リン酸化反応を触媒することが報告されたホスファターゼ SCP1 の作用機序を解析した。

B. 研究方法

マウス SCP1 の発現は、各臓器から調整した cDNA を用いてリアルタイム PCR 法で定量化した。SCP1 cDNA は、マウス筋芽細胞 C2C12 からクローニングし、発現ベクターを構築した。C2C12 細胞の BMP シグナルを活性化するために、リコンビナント BMP-4

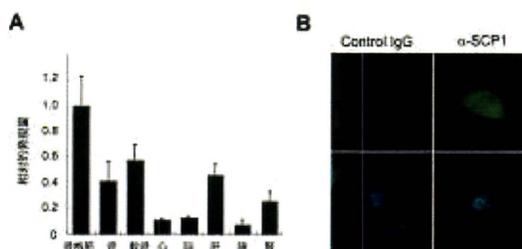
処理の他に、構成的活性型 BMP 受容体（BMPR-IAca）、構成的活性型転写因子 Smad1（Smad1(DVD)）の過剰発現を行った。BMP シグナルは、骨芽細胞の分化マーカーとしてアルカリホスファターゼ（ALP）活性、BMP 初期応答遺伝子の Smad 結合配列を含むルシフェラーゼレポーターアッセイで定量化した。さらに、Smad のリン酸化レベルや目的タンパク質の細胞内局在は、ウエスタンブロット法や免疫染色法で検出した。

（倫理面での配慮）

なし。

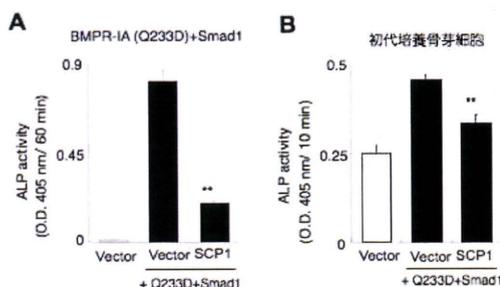
C. 研究結果

マウス SCP1 mRNA の発現量は、検討した臓器の中で特に骨格筋が高かった（図 1 A）。C2C12 における SCP1 タンパク質は、細胞質内の核周囲に局在した（図 1 B）。

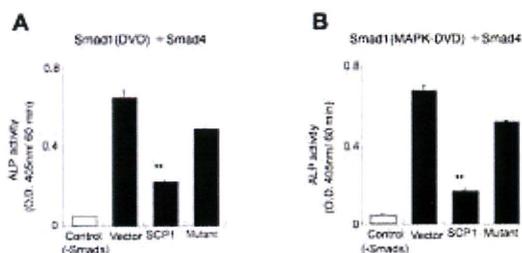


D. 考察

従来の報告のように、SCP1 は BMP-4 処理、または構成的活性型 BMP 受容体によって誘導される ALP 活性を抑制した(図 2A、未発表)。この SCP1 による BMP シグナルの抑制活性は、C2C12 細胞のみならず初代培養骨芽細胞でも認められた(図 2B)。



SCP1 による BMP の抑制作用が Smad の脱リン酸化によるか否かを検討するために、我々が樹立した構成的活性型 Smad1 (Smad1(DVD)) に対する効果を検討した。この Smad1 は、末端のアミノ酸置換により活性化状態のリン酸化 Smad と同様の構造を取り、リン酸化を受けなくとも BMP 活性を示す。図 3A に示すように、SCP1 はこの構成的活性型 Smad1 の活性も抑制した。



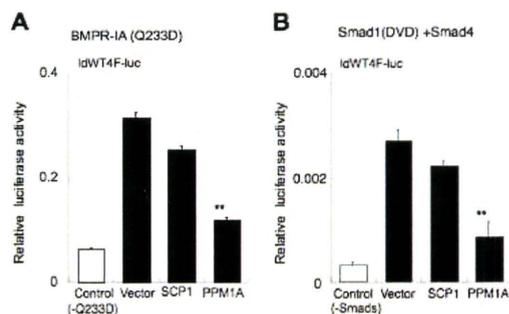
さらに、SCP1 の抑制作用が Smad1 のリンカー領域の脱リン酸化作用を介したものであるか否かを検討するために、Smad1 (DVD) のリンカー領域内の 4 カ所のリン酸化部位に変異を導入した Smad1 (MAPK-DVD) 変異体への効果を検討した。その結果、SCP1 はこのリンカー領域のリン酸化部位を持たない変異体の活性も抑制することが判明した

(図 3B)。

これまでに我々は、別の Smad ホスファターゼである PPM1A が、Smad の分解を促して BMP-4 活性を抑制することを報告した。そこで、SCP1 の Smad レベルに対する作用をウエスタンブロット法で解析した。すると、SCP1 は PPM1A とは異なり、Smad1 のタンパクレベルを減少させないことが判明した(図 4)。

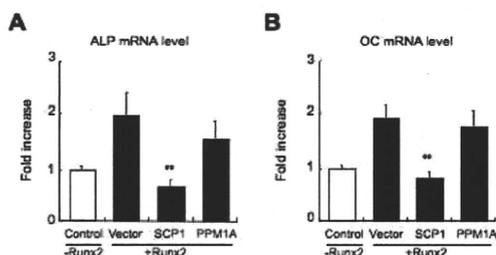


SCP1 と PPM1A の作用を比較するため、Smad1 の標的遺伝子である Id1 プロモーター・エンハンサーを組み込んだ蛍光素子レポーターに対する作用を検討した。すると、PPM1A は構成的活性型 BMP 受容体や構成的活性型 Smad1 が誘導するレポーター活性を抑制したのに対し、SCP1 はこれらの活性を殆ど抑制しなかった(図 5)。



SCP1 の作用機序を明らかにするため、BMP シグナルによる骨芽細胞分化の中で、

Smad のさらに下流で働く転写因子 Runx2 に対する SCP1 の作用を検討した。すると、SCP1 は、Runx2 が誘導する ALP やオステオカルシンの発現も抑制することが判明した (図 6)。



E. 結論

以上のように、ホスファターゼの 1 種である SCP1 は、BMP 受容体の活性化による骨芽細胞分化を抑制した。しかし、この作用機序は、受容体によってリン酸化される Smad の脱リン酸化を促すのではなく、Runx2 またはさらに下流で骨芽細胞分化に働く転写因子を標的とすることが判明した。これは、従来の仮説であるホスファターゼが Smad の脱リン酸化によって BMP 活性を阻害することを否定すると共に、BMP シグナルによって誘導される骨芽細胞分化における新しい重要な転写因子の存在を示唆する。今後の研究により、SCP1 の標的分子が明らかとなれば、BMP が誘導する骨形成の分子メカニズムが明らかになると共に、FOP の新しい治療標的となる可能性が期待できる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H,

Murata E, Kanomata K, Nojima J, Ono Y, Yoda T, Fukuda T, and Katagiri T. (2011) Suppression of BMP-Smad axis-induced osteoblastic differentiation by small C-terminal domain phosphatase 1, a Smad phosphatase. *Molec Endocrinol*, in press.

2) Ono Y, Calbaheu F, Morgan JE, Katagiri T, Amthor H, and Zammit PS. (2011) BMP signaling permits population expansion by preventing premature myogenic differentiation in muscle satellite cells. *Cell Death Differ*, in press.

3) Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaido I, Bono H, Ninomiya Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schonbach C, Suda T, Mizuno Y, and Okazaki Y. (2010) Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet* 6:e1001019.

4) Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Kanomata K, Yoneyama K, Kato H, Akita M, Oda H, and Katagiri T. (2010) Canonical Wnts and BMPs cooperatively induce osteoblastic differentiation through a GSK3b-dependent but a b-catenin-independent

mechanism. *Differentiation* 80:46-52.

5) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, and Katagiri T. (2010) Dual roles of Smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 285:15577-15586.

6) Kokabu S, Nojima J, Kanomata K, Ohte S, Yoda T, Fukuda T and Katagiri T. (2010) Protein phosphatase magnesium-dependent 1A-mediated inhibition of BMP signaling is independent of Smad-dephosphorylation. *J Bone Miner Res* 25:653-660.

7) 片桐岳信、神菌淳司、中島康晴、鬼頭浩史、須佐美隆史、芳賀信彦 (2010) BMP と進行性骨化性線維異形成症. *クリニカルカルシウム* 20:1510-1517

8) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症(FOP)の病態と新規治療薬の開発. *クリニカルカルシウム* 20:1204-1211.

9) 片桐岳信 (2010) 進行性骨化性線維異形成症(FOP)の発症メカニズム. *Clin Neurosci* 28:480-481.

10) 松崎 哲、片桐岳信、松崎文子、見崎 徹、大竹 明 (2010) 進行性骨化性

線維異形成症の歯科治療について *歯界展望* 115:556-557.

2. 学会発表

1) Katagiri T.: Potentiation of bone morphogenetic protein activity in the extracellular environment. Gordon Research Conference on Signal Transduction by Tissue Engineered Extracellular Matrices. (2010年6月27-7月2日、米国メイン州)

2) 大手聡、古株彰一郎、福田亨、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、片桐岳信: 新規 Smad 結合分子 Zranb2 の同定と BMP シグナル阻害因子の解析. 第28回日本骨代謝学会学術集会 (2010年7月21日、東京)

3) 雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰: 骨芽細胞分化における SUMO 化修飾の役割. 第28回日本骨代謝学会学術集会 (2010年7月21日、東京)

4) 片桐岳信、福田亨、古株彰一郎、大手聡、福島秀文、野島淳也、米山克美、笹沼寛樹、進正史、自見英治郎、豊田宏光、高岡邦夫、小池達也、片桐岳信: 血小板第4因子は血中の新規 BMP 活性促進因子である. 第28回日本骨代謝学会学術集会 (2010年7月22日、東京)

5) 自見英治郎、片桐岳信、永野健一、青木和広、大谷啓一、福島秀文: *aly/aly* マウスでは BMP による Smad1/5/8 のリン酸化が亢進することで骨形成が亢進する.

第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (2010 年 7 月 22 日、東京)

6) Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification and characterization of a nuclear protein as a co-suppressor of BMP-regulated Smads. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)

7) Katagiri T, Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Shin M, Yoneyama K, Fukuda T: PPM1A and SCP1, Smad phosphatases, inhibit BMP-induced osteoblastic differentiation by different molecular mechanisms. 8th International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (September 15-18, 2010, Leuven, Belgium)

8) 進正史、福島秀文、吉田弘之、青木和広、Masuda Kahn、大谷啓一、片桐岳信、自見英治郎：航空がん細胞の顎骨浸潤における BMP シグナル活性化の役割。第 52 回歯科基礎医学会学術大会 (2010 年 9 月 21 日、東京)

9) 雪田聡、細谷明宏、片桐岳信、中村浩彰：BMP による分化制御機構における SUMO 化修飾の役割。第 52 回歯科基礎医学会学術大会 (2010 年 9 月 22 日、東京)

10) 片桐岳信、古株彰一郎、進正史：

Smad ホスファターゼに夜冷え誘導性骨芽細胞分化の抑制機序。第 52 回歯科基礎医学会学術大会 (2010 年 9 月 22 日、東京)

11) 妹尾吉訓、福島秀文、片桐岳信、青木和広、永野健一、大谷啓一、細川隆司、自見英治郎：aly/aly マウスにおける骨形成メカニズムの解明。第 52 回歯科基礎医学会学術大会 (2010 年 9 月 22 日、東京)

12) 平田志津、福島秀文、片桐岳信、諸富孝彦、青木和広、永野健一、大谷啓一、北村知昭、寺下正道、自見英治郎：NF- κ B シグナルの抑制は BMP による骨形成を促進する。第 52 回歯科基礎医学会学術大会 (2010 年 9 月 22 日、東京)

13) Katagiri T, Fukuda T, Tomoyasu A, Goto M, Kodaira K, Kokabu S, Ohte S, Kanomata K, Tsukui T, Fukushima H, Serizawa H, Nojima J, Nakamura A, Yoneyama K, Sasanuma H, Shin M, Fujita K, Akita M, Kowalska A, Jimi E, Toyoda H, Takaoka K, Koike T, Higashio K, Suda T: Platelet factor 4 is a novel potentiator of BMP-induced osteoblastic differentiation and bone formation. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

14) Ohte S, Kokabu S, Fukuda T, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K,

Shin M, Jimi E, Natsume T, Katagiri T: Identification of Zranb2, a novel R-Smads binding protein, as a suppressor of BMP signaling. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 2010 annual meeting (October 15-19, 2010, Toronto, Ontario, Canada)

学校法人北里研究所、埼玉医科大学、発明者：供田洋、松田大介、内田龍児、片桐岳信、野中健一、増間碌郎、大村智

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

15) 大手聡、古株彰一郎、家村俊一郎、笹沼寛樹、米山克美、進正史、自見英治郎、夏目徹、福田亨、片桐岳信：新規 Smad 結合分子 Zranb2 は BMP シグナル抑制因子である。第 8 回 RCGM フロンティア国際シンポジウム (2010 年 11 月 3 日、埼玉)

16) 笹沼寛樹、福田亨、大手聡、古株彰一郎、進正史、米山克美、加藤仁、穂田真澄、織田弘美、片桐岳信：骨芽細胞分化における BMP と Wnt シグナルの相互作用の解明。第 8 回 RCGM フロンティア国際シンポジウム (2010 年 11 月 3 日、埼玉)

17) 進正史、古株彰一郎、大手聡、米山克美、笹沼寛樹、福田亨、片桐岳信：SCP1 は BMP 誘導性の骨芽細胞分化において Smad の下流因子を抑制する。第 8 回 RCGM フロンティア国際シンポジウム (2010 年 11 月 3 日、埼玉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 特願 2010-255134、名称：「骨分化阻害剤およびその製造方法」、特許出願人：