

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

後縦靭帯骨化症の受診状況と神経障害性疼痛（第1報）

研究分担者 竹下克志¹⁾、藤原奈佳子²⁾、中村耕三³⁾

1) 東京大学整形外科、2) 愛知県立大学看護学部、3) 国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局

研究要旨 患者の会の協力を得て、脊柱靭帯骨化症患者における治療受診のパターンと満足度、さらに痛みは神経障害性疼痛を中心に調査した。906人の患者から回答を得、受診先は整形外科(85%)、脳外科(16.1%)が大半を占めていた。87%に治療歴があり、効果のあった治療は手術(48.7%)、薬物、外用薬、注射・ペイン、マッサージなどであった。受けた治療への満足度はやや満足以上が34.3%、不満が29.3%に見られた。

疼痛強度(10点満点)は平均4.3±2.7点で5点以上が48.8%に見られ、45%の人が痛み・しびれ両方に困っていた。painDETECT 質問票評価による神経障害性疼痛の割合は疑い227(29.8%)、あり219(28.7%)で疑い以上が58.5%を占めた。

現在の治療への満足度は決して高いものではなく、疼痛対策とくに神経障害性疼痛への視点は今後欠かせない。

A. 研究目的

脊柱靭帯骨化症では脊椎での神経障害による身体障害を呈することが稀ではないため、運動神経障害、すなわち麻痺を主体に治療が体系づけられてきた。しかし疼痛自体が患者に及ぼす身体的・精神的影響の大きさが認識されるようになり、さらに医療サービスの観点から患者主体の評価や満足度が重視される時代となり、感覚神経障害とくに疼痛やしびれの把握と対策が求められるようになった。本研究の目的は脊柱靭帯骨化症における治療実態と治療満足度、さらに疼痛やしびれ(神経障害性疼痛)の実態を把握することである。

B. 研究方法

全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会(以下、患者会)に調査を依頼し、所属患者会員を対象とした郵送法質問紙調査を計画した。

質問紙は、1)患者背景、2)受診行動(藤原の報告書を参照)、3)診療内容と満足度(診断を受けた診療科、受けた診療機関、最も効果のあった治療内容、治療による変化、治療に対する満足度)、4)疼痛・しびれ強度、5)神経障害性疼痛評価質問票(painDETECT)、6)Pain Catastrophizing Scale(PCS)、7)HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)8)HLCS(Health Locus of Control 堀毛版)、9)健康関連QOL尺度SF-8、10)MPI-SCI(Multidimensional Pain Inventory-Spinal Cord Injury version)、11)JOACMEQ(上肢・下肢機能のみ)、12)自由記載欄からなる¹⁾。

患者背景では年齢・身長・体重・骨化種類と高位、患者記載式併存疾患調査票、就労状況、結婚状況、教育履歴、介護状況でを調査した。

疼痛・しびれは現在の痛み、最も強かつ

た痛み、これまでの平均の痛み、しびれを11段階のNumerical Rating Scale (NRS)で調査した。

painDETECT^{2,3)}はLANSS調査票と並び、神経障害性疼痛調査の代表的な調査票である。知覚過敏や温冷過敏など各種疼痛性状の程度、時間的分布、身体的広がりなど9項目の質問から構成され、得点は0点から38点で、得点が高いほど神経障害性疼痛の程度が高いことを示し、0-12点までは正常、13点から18点は神経障害性疼痛の関与の可能性あり、19点以上は神経障害性疼痛の可能性が高い(>90%)と報告されている。

PCS^{4,5)}は、痛みに対するコーピング認知のうち破局感を調べる調査票である。13項目からなり各4点満点で、0点から52点の総合得点となる。3つのドメイン(反芻、無力感、拡大視)から構成される。HADSは心理的ストレスのうち、不安とうつを調査する質問票で、それぞれ4段階で14の質問からなり、52点満点で、不安スコア(HADS-A)、うつスコア(HADS-D)それぞれ21点満点となる。

HADS^{6,7)}は不安とうつの特性を調べる調査票である。14項目からなり、不安7項目、うつ7項目からなり、総合得点は52点満点で低いほど正常である。カットオフ値は11(15)点とされている。

HLCS^{8,9)}は主観的健康統制感とよばれる健康に対する問題を克服する際の主体の所在を見るもので、25項目でI (Internal) 自分自身、F (family) 家族、Pr (Professional) 医師、C (Chance) 偶然S (Supernatural) 超自然、神の5つのドメインそれぞれが5-30点の値をとる。PCS、HADS、HLCSについては来年度の第2報で報告予定である。

SF-8は総括的健康調査票であり、最も代表的なSF-36を作成した組織がより簡易な調査票として8つの質問としたものである。

MPI-SCI^{10,11)}は疼痛評価ツールの代表であるMPI (Multidimensional Pain Inventory)をフロリダの脊髄損傷研究チームが脊髄障害の代表である脊髄損傷患者用に改変したものである。52の項目があるが、今回はその中で疼痛が家庭を含めた社会生活への影響を判定するLife Interferenceのみを調査した。8つの項目からなる。

JOACMEQ¹²⁾は日本整形外科学会が患者記載による頸髄症評価のために作成したもので、頸椎機能・上肢機能・下肢機能・膀胱機能・QOLの5つのドメインからなるが、今回は上肢機能と下肢機能の2つのドメインのみ調査した。

(倫理面での配慮)

尺度の使用に際しての必要な手続き、患者会の個人情報に関する取扱いなどを含めて本研究計画は研究分担者が所属する機関の研究倫理審査委員会の承認(東大倫理委員会 受付番号2856、21愛県大管理第12-29号)を得て実施した。

C. 研究結果

調査票の発送は、患者会の意向にもとづき、平成22年2月から平成22年5月の間に1,574名分であった平成22年6月末の調査票の回収は、906名(回収率57.6%)であった。男性502例、女性379例で平均年齢66.6±9.9歳、発症年齢は平均55.3±10.0歳であった(表1)。BMI28以上が19.9%に見られた。骨化は頸椎では後縦靭帯骨化症(OPLL)815例、黄色靭帯骨化症(OYL)2例、前縦靭帯骨化症24例、胸椎でOPLL150例、OYL121例、腰椎でOPLL91例、OYL29例で、頸椎OPLLが91.3%に見られた。併存疾患は腰椎疾患が251例(28.1%)に、他関節では膝関節疾患が117例(13.1%)に、他科疾患では高血圧319例(35.8%)、泌尿器科疾患159例(17.8%)、糖尿病156例(17.5%)、眼疾患151例(16.9%)が多かった。

生活状況ではフルタイムの就労250、パートタイムの就労55、家事210、自宅療養338、施設生活67であった。結婚状況は既婚710、未婚30、離婚37、死別105であった。学歴は中学卒165、高校392、専門学校卒79、短大卒43、大学卒152、大学院4であった。

[診療内容と満足度]

靭帯骨化症の診断を受けた科は整形外科が755(84.6%)と多くをしめ、次いで脳外科144(16.1%)、内科24(2.7%)、ペイン科5(0.5%)、リハ科1(0.1%)、外科1(0.1%)であった。治療歴は779(87.3%)にあり、病院776(87.0%)、マッサージ119(13.3%)、鍼112(12.6%)、接骨医85(9.5%)、カイロ

プラクティック 39 (4.4%)、リハ・漢方 14 最も効果のあった治療内容では約 5 割が手術、ついで薬物や外用剤、カイロが上がった (表 2)。治療による症状の変化は悪化方向が 26%あり、治療に対する満足度では不満方向が 30%を占めた (表 3, 4)。

[疼痛強度]

現在の痛みが 4.4 ± 2.8 、NRS5 以上の疼痛は 51.1% (435/850)に、もっとも強かった痛み 5.2 ± 3.1 、NRS5 以上 60.9% (518/850)に、平均した痛みが 4.3 ± 2.7 、NRS5 以上の疼痛は 48.8% (415/850)に、しびれ 4.6 ± 2.8 に、NRS5 以上の疼痛は 52.3% (449/859)があった。

痛みとしびれのいずれが困るか、という質問に対しては (n=860)、痛みの方が困るが 191 (22.2%)、しびれの方が困る 215 (25.0%)、両方困るが 387 (45.0%)で、困らないはずか 67 (7.8%)であった。

[神経障害性疼痛]

painDETECT は平均 14.5 ± 7.7 (N=762)であった。219 (28.7%)で神経障害疼痛の可能性が高く、227 (29.8%)で疑いがあり、合わせて 446 (58.5%)に神経障害性疼痛の可能性があった。

SF8 の PCS (Physical component summary) は 40.6 ± 8.7 と低く、MCS も 45.1 ± 8.7 であった。

MPI-SCI は平均 3.8 ± 2.0 、JOACMEQ の上肢機能は平均 77.8、中央値 84、(25%:26, 75%:94)、下肢機能は平均 62.5、中央値 63、(25%:40, 75%:90)であった。

治療に対する満足度は痛み・QOL など多くの因子と相関があった。現在の痛みとは中等度の相関 (0.40: $p < 0.001$)が見られた。(図 1)

D. 考察

治療に対する不満が 3 割に見られ、現在の痛みとの関連が示唆された。

今回の研究では強い痛み・しびれが半数に見られたが、平成 18 年から 19 年に行った脊柱靭帯骨化症 332 名の患者に対するわれわれの先行研究¹³⁾では頸部の痛みと上肢しびれが強く、強度 5/10 以上の患者が頸部痛みで 1/3 以上、上肢しびれで約 4 割おり、治療内容によらず活動制限を生じている疼

痛患者が 20%程度いた。今回、神経障害性疼痛が 3 割あるいは疑いを含めると 6 割に生じており、治療抵抗性である痛み・しびれを有する患者が相当の割合であることがわかった。

神経障害性疼痛は通常の侵害受容性疼痛と同様のアプローチでは治療に反応しない場合が多く、現在世界的にその診断基準が整備され、新たな診断方法の開発が進むと同時に、新規薬剤も開発されている。今後、脊柱靭帯骨化症患者の治療にあたっては神経障害性疼痛からの視点が欠かせないと思われる。

E. 結論

全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会所属の患者会員から同意を得て回収された 906 件の質問紙調査票から、疼痛強度 (10 点満点) 5 点以上が約半数を占め、神経障害性疼痛の疑い以上が 58.5%を占めた。疼痛対策とくに神経障害性疼痛への視点が必要である。

文献

- 1) 藤原奈佳子、竹下克志、中村耕三. 脊柱靭帯骨化症の神経障害性疼痛と受診行動調査. 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、平成 21 年度総括・分担研究報告書、41-43. 2010.
- 2) Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20.
- 3) 住谷昌彦, 柴田政彦, 山田芳嗣. 疼痛の分類・疫学. *臨床神経科学* 2009; 27: 490-3
- 4) Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J: The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524-32
- 5) 松岡紘史, 坂野雄二. 痛みの認知面の評価: Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検証. *Jpn J Psychosom Med* 2007;47:95-102.
- 6) Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.

7) Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 98;28:333-338.

8) 堀毛裕子. 日本語版 Health Locus of Control 尺度の作成. *健康心理学研究* 1991;4:1-7.

9) 遠藤公久, 洋道監修. 心理測定尺度集 III. p84-89, サイエンス社, 東京, 2001.

10) Widerström-Noga EG, Duncan R, Felipe-Cuervo E, et al. Assessment of the impact of pain and impairments associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:395-404.

11) Widerström-Noga EG, Cruz-Almeida Y, Martinez-Arizala A, et al. Internal consistency, stability, and validity of the spinal cord injury version of the multidimensional pain inventory. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:516-23.

12) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, et al. JOA Back Pain Evaluation Questionnaire (JOABPEQ)/JOA Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ) The report on the development of revised versions April 16, 2007 : The Subcommittee of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation. *J Orthop Sci* 2009 14(3):348-365.

13) 藤原奈佳子、竹下克志、川口浩ら. 後縦靭帯骨化症の痛みとしびれの実態と痛みに影響する要因. 厚生労働省特定疾患対策研究平成19年度研究報告書 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 2008:17-38.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

竹下克志、藤原奈佳子、星地亜都司ら. 圧迫性頸髄症の痛みとしびれ. *臨床整形外科* 2010;45:683-687.

2. 学会発表
なし

H. 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

表1 調査対象の身体特徴

		男	女
身長	160.5 (8.8) cm	165.9 (6.4)	153.2 (5.8)
体重	63.4 (12.5) kg	68.0 (11.6)	57.4 (11.2)
BMI (n=877)		497	371
	24.5 (4.0)	24.6 (3.4)	24.4 (4.6)
	25 以上 339 (38.6%)	190 (38.2%)	147 (39.6%)

表2 最も効果のあった治療

病院	外用剤	198 (22.2%)
病院	薬物	203 (22.8%)
病院	装具	26 (2.9%)
病院	リハビリ	14 (1.7%)
病院	牽引	30 (3.4%)
病院	注射・ペイン	78 (8.7%)
病院	手術	434 (48.7%)
	前方	81
	後方	353
病院	その他	38
代替	接骨院	21 (2.4%)
代替	カイロ	10 (11.2%)
代替	マッサージ	68 (7.6%)
代替	鍼	38 (4.3%)
代替	その他	98

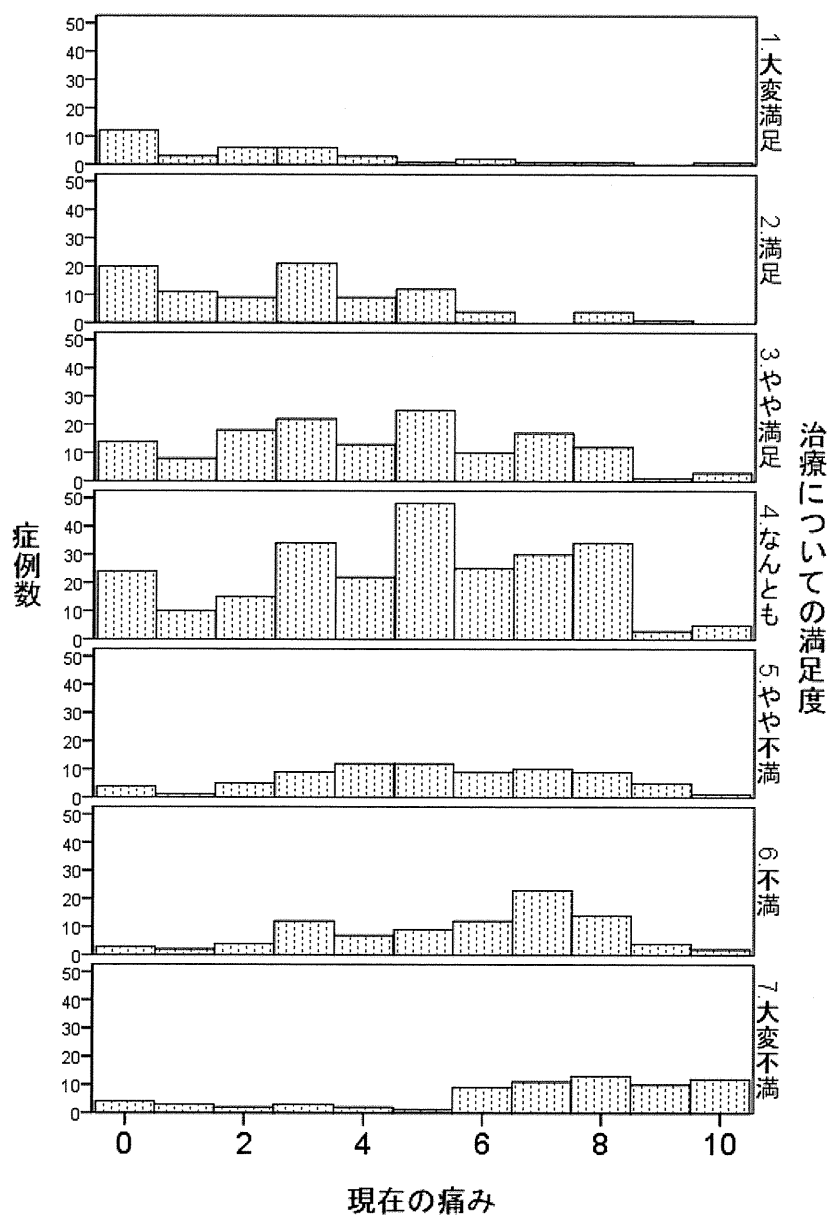
表3 治療による症状の変化

回答	N	パーセント
とても良くなった	62	8.0
良くなった	146	18.9
少し良くなった	171	22.1
あまり変わらない	178	23.0
少し悪くなった	90	11.6
悪くなった	72	9.3
とても悪くなった	37	4.8
無回答	18	23.2
合計	774	100

表4 治療に対する満足度

回答	N	パーセント
大変満足	39	47.2
満足	95	11.5
やや満足	150	18.1
なんともいえない	264	31.9
やや不満	77	9.3
不満	93	11.2
大変不満	73	8.8
無回答	36	4.4
合計	827	100

図1 現在の痛みと治療に対する満足度との関係



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

後縦靭帯骨化症患者の日常生活動作とその支援に関する研究

研究分担者 藤原 奈佳子 愛知県立大学看護学部教授

研究要旨

後縦靭帯骨化症患者の日常生活動作を支援するための介助の必要性や社会資源の利用状況ならびに同居者の介助に関する認知的評価を把握することを目的として、質問紙の作成ならびに研究計画を立案した。

A. 研究目的

本研究の目的は、後縦靭帯骨化症患者の日常生活動作における介助の必要性や社会資源の利用状況と、同居者の介助に関する認知的評価を把握し、支援のニーズを明らかにすることである。

B. 研究方法

質問紙調査による横断研究とする。

調査対象は、次の二者とする。

①後縦靭帯骨化症患者（後縦靭帯骨化症の確定診断があれば対象となる。重症度は問わない。）

②同居者（後縦靭帯骨化症患者と同居し、一番多くの時間を患者と共に過ごしている者。）

調査協力依頼施設は、班員が所属する医療機関ならびに全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会とする。

平成 23 年度は質問紙の作成ならびに調査協力依頼施設への調査実施調整をおこなった。質問紙調査配布は平成 23 年 12 月から平成 24 年 8 月を予定している。

（倫理面での配慮）

調査票の配布は班員が所属する医療機関または全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会の各地域支部の承諾を得て実施する。

質問紙への回答は自由意思であり、匿名にて患者と同居者の回答はそれぞれ別々の返信用封筒で返信する。データ解析は集団として統計的に処理する。本研究計画については、愛知県立大学研究倫理審査委員会において許可通知（平成 23 年 11 月 17 日付け、23 愛県大管理第 12-37 号）を得ている。

C. 研究結果

質問内容は患者用と同居者用で別々に作成した。

患者用に含まれる項目は、属性（性、年齢など）、JOACMEQ、日常生活動作での介助の必要性（食事、整容、入浴、歩行など）、社会資源利用状況などである。同居者用に含まれる項目は、属性（性、年齢など）、介助の状況、介助の認知的評価尺度¹⁾などである。なお、介助の認知的評価尺度の使用については、開発者の広瀬美千代氏から使用許可を得ている。

D. 考察

後縦靭帯骨化症の主な症状は神経麻痺ならびに痛み・しびれである。手指の運動制限や下肢の運動障害、歩行困難、歩行不能となる場合もある。しかし、後縦靭帯骨化症の生命予後は比較的良好なため、本症に

特有のしびれや痛みは、ともすると軽く評価されがちであり、後縦靭帯骨化症患者の日常生活動作の介助や介護についての文献はみあたらない。本研究により、後縦靭帯骨化症患者ならびに介助者の双方からの支援のニーズが明らかになることが期待できる。

E. 結論

研究目的に応じた質問紙の作成ならびに研究計画を立案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

文献

- 1) 広瀬美千代、岡田進一、白澤政和. 家族介護者の介護に対する認知的評価を測定する尺度の構造. 肯定・否定の両側面に焦点をあてて. 日本在宅ケア学会誌. 2005; 9(1): 52-60.

頰椎後縦靱帯骨化症患者の疼痛治療に関する考え方の研究

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 近年、オピオイドなど疼痛治療薬の選択肢が増加しているが、頰椎後縦靱帯骨化症に伴う痛みの病態は明らかでなく、いかなる選択法が適切であるか、未だ経験がない。さらに、これらが頰椎後縦靱帯骨化症における疼痛治療として受け入れられるか否か、未だ明らかでない。神経障害性疼痛の臨床治験を行うことでこの解明にあたった。

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課程で、オピオイドに対する患者の受け取り方を明らかにする。

B. 研究方法

別途実施中の頰椎後縦靱帯骨化症に伴う慢性疼痛に対するオピオイドの有効性に関する臨床試験の課程で得られる患者のオピオイドに対する対応を、臨床試験担当者の観察を通じて分析した。

（倫理面での配慮）

本研究では、直接介入ではなく、また個人情報や直接扱わないのでこれに関わる倫理的問題はない。

C. 研究結果

別途実施中の臨床試験が完了していないので、本研究の結果も未定である。しかし、慢性疼痛を訴える患者の中でも、オピオイドに対する受け取り方が多様であり、これを特別な認識をしている傾向があるとの試験担当者からの報告がある。

D. 考察

頰椎後縦靱帯骨化症に伴う疼痛は患者のQOLを障害しているとの報告がある。しかし、これに対して従来の非ステロイド系

消炎鎮痛薬が有効でない場合が多く、治療に難渋する例があった。近年、疼痛治療薬の選択肢が本邦でも増加してきているが、その選択法が未だ確定していない。特に、従来はがん性疼痛治療に限られていたオピオイドなどを非がん性慢性疼痛に適応する場合、文化的背景が異なるアジア・ヨーロッパ・アメリカではそれぞれ患者の受け入れも異なると言われている。インフォームド・コンセントの重要性が唱えられている現在、これらに関する知見は臨床上重要であり、これらの受け取り方を今後は明らかにしておくことが重要となる。

E. 結論

慢性疼痛の治療においては、患者や社会が持っている薬物に対する考え方が選択に影響する可能性が大きい。

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

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 松山 幸弘 浜松医科大学整形外科教授

術中脊髄モニタリングのアラームポイント ～脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による
多施設前向き研究～

Alarm point of transcranial electrical stimulation motor evoked potentials for
intraoperative spinal cord monitoring. A prospective multicenter study of Japanese
Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR).

研究協力者	四宮謙一	横浜市立みなと赤十字病院院長
研究協力者	川端茂徳	東京医科歯科大学整形外科講師
研究協力者	安藤宗治	和歌山労災病院整形外科部長
研究協力者	寒竹司	山口大学整形外科助教
研究協力者	齊藤貴徳	関西医科大学整形外科教授
研究協力者	高橋雅人	杏林大学医学部整形外科
研究協力者	伊藤全哉	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
研究協力者	村本明生	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科
研究協力者	藤原靖	広島安佐市民病院整形外科
研究協力者	木田和伸	高知大学医学部整形外科
研究協力者	山本直也	東京女子医科大学八千代医療センター整形外科准教授
研究協力者	里見和彦	久我山病院院長
研究協力者	谷俊一	高知大学医学部整形外科教授
研究協力者	小林祥	浜松医科大学整形外科助教

研究要旨

振幅の70%低下をMEPのアラームポイントと定め、モニタリング総数578の例の多施設前向き研究を行ったところ、感度90%、特異度91.7%と良好な精度が得られた。

A. 研究目的

全国脊椎手術調査によると神経合併症は全脊椎手術中 1.7%に発生していると、種市らは報告した。なかでも胸椎 OPLL の手術神経合併症は非常に高頻度に発生しており、Matsumoto らは 26%と報告している、また難治疾患である脊髄髄内腫瘍の神経合併症は高く、Matsuyama らは 31%と報告している。神経合併症は手術で重篤な合併症のひとつであり、回避すべく何らかの対策が必要である。術中脊髄機能モニタリングは神経合併症を最低限にするために非常に有用である。最近の報告では、モニタリングの Multimodality が推奨され、その成績も良好である。とりわけ Br (E) -MsEP は運動路を監視することができ、さらに SSEP や D-wave に比較し感度が良いモニタリング法である。ただし Br (E) -MsEP の成績の報告は多いものの、報告によってどのような波形の変化を有意とするかまちまちであり、未だ統一されたアラームポイント（警告基準）はないことが問題となっている。

そこで、日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング委員会により 2007 年～2009 年までの True Positive であった 48 例を検討し、振幅の 70%低下を MEP のアラームポイントと定めた。このアラームポイントの妥当性を検証するために、日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワーキンググループ関連施設 16 施設を対象として多施設前向き研究を行った。

B. 研究方法

・対象と方法、2010 年 4 月～2011 年 4 月に後縦靭帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術を行い、術中モニタリングを行った。振幅の 70%低下を MEP のアラームポイントとした。アンケートを各施設に送付し、1 年間におけるモニタリング症例を前向きに調査・集計した。全 16 施設からアンケートを回収し、モニタリング総数 578 例が集計された。検討項目は、1:モニタリングの種類、2:疾患名及びその数、3:施行した各モニタリングの刺激条件、導出筋・筋数、4:合併症、5:波形変化があった症例と False negative となった症例の疾患名、術式、導出部位・筋数、術前・術後の徒手筋力テスト (MMT)、術後感覚障害の有無、術後麻痺の期間、術中・術後波形とした。

C. 研究結果

使用したモニタリングの種類は MEP は全施設で行われており、SSEP は 50%、Br(E)-SCEP は 37.5%、S(E)-SCEP は 18.8%であった。対象疾患は 578 例中、脊髄腫瘍 153 例と側弯症 167 例、OPLL127 例でほぼ 1/3 ずつであった。難治性疾患である髄内腫瘍は 34 例 (7%) に胸椎 OPLL は 52 例 (12%) であった。578 例中 True positive は 18 例、false positive は 43 例、False negative は 2 例にありました。術中にモニタリング波形の変動があり、最終波形までに回復したりカバー症例を要検討例とした。モニタリングの精度は感度 90%、特異

度 91.7%，陽性的中率 29.5%，陰性的中率 99.6%，偽陽性率 8.3%，偽陰性率 10%であった。モニタリングで警告され、術後麻痺が出現した True positive 症例は髄内腫瘍が多く 34 例中 4 例 (11.8%)，髄外腫瘍は 3 例 2.5%，胸椎 OPLL は 2 例 3.8%，頸椎 OPLL は 1 例 1.3%であった。

術後麻痺症例が 1 カ月未満の一過性で回復したのは波形消失した 7 例であった。また 3 か月以上回復しない麻痺は術中波形変化をコントロール振幅より 80%低下が 2 例，90%低下が 4 例，消失が 2 例であった。振幅低下の程度と麻痺期間は相関しなかった。さらに麻痺の程度を徒手筋力テストの低下分とすると，MMT1 段階低下の軽微な麻痺では最終波形振幅が 54%しか低下しなかった False negative 例があったが，MMT2 段階以上低下した重度の麻痺では全ての症例は振幅 70%以下に低下していた。モニタリングで警告され，最終波形が回復したレスキュー症例では術後麻痺例はなかった。このレスキュー症例こそモニタリングの使用意義があったと考えるべきで 41 例あった。

D. 考察

脊椎・脊髄手術を行なう際、特に脊髄腫瘍摘出術・後縦靭帯骨化症手術・側彎症矯正術などでは神経合併症のリスクが高く，術後運動、感覚障害などを最小限に防ぐ安全な処置が望まれる。脊髄モニタリングの重要性を説く論文は数多く報告されており、その中でも Br-MsEP は最も鋭敏なモニタリ

ングとして位置づけられている。Br-MsEP のアラームポイントは振幅 50%低下、潜時の 10%延長とするものや，振幅 80%低下 (Langeloo DD et al., SPINE 26, 2001)，波形消失 (Sala F et al., Eur Spine J 16, 2007)，波形形態変化 (Quinones HA et al., Neurosurgery 56, 2005) とするものなど定まったものではなく，対象症例も多岐にわたっている。

本研究では振幅 70%の低下をアラームポイントとし，感度 90%，特異度 91.7%と良好な成績が得られた。False negative 例は振幅 54%だけ低下した当該髄節の一過性麻痺の症例であり，7.1%ものレスキュー症例が得られた。False negative 例からは髄節障害と脊髄障害でアラームポイントが異なる可能性が示され，今後は疾患ごとに分けて詳細に調査を行う必要も感じられた。

E. 結論

OPLL, 脊髄腫瘍, 脊柱側弯症の難治例に対する術中脊髄モニタリングの新しい Br-MsEP のアラームポイントを振幅の 70%減少とした。この新しい基準により多施設前向き研究を行い，安全で有用なアラームポイントと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

小林祥，長谷川智彦，安田達也，松山幸弘：Double-train 経頭蓋電気刺激による脊椎脊髄腫瘍の術中脊髄機能モニタリング。

中部日本整形外科災害外科学会雑誌
54(3): 553-554, 2011.

小林祥, 長谷川智彦, 安田達也, 松山幸
弘: Double-train 経頭蓋電気刺激を用い
た脊柱変形に対する術中脊髄機能モニタリ
ング. Journal of Spine Research 2(11):
1780-1783, 2011.

小林祥, 松山幸弘: 経頭蓋高頻度電気刺激
による複合筋電位: CMAP. 脊椎脊髄ジャー
ナル 24(12): 1109-1111, 2011.

2. 学会発表

小林祥, 長谷川智彦, 安田達也, 松山幸
弘: Double-train 経頭蓋電気刺激による術
中脊髄機能モニタリング, 第 33 回脊髄機能
診断研究会 (2011. 2. 5) 東京

小林祥, 長谷川智彦, 安田達也, 松山幸
弘: 最新の術中脊髄誘発電位
-Double-train 経頭蓋電気刺激を利用して-,
第 40 回日本脊椎脊髄病学会 (2011. 4. 21~
4. 23) 東京

小林祥, 長谷川智彦, 安田達也, 松山幸
弘: 最新の術中脊髄誘発電位
-Double-train 経頭蓋電気刺激を利用して-
第 84 回日本整形外科学会 (2011. 5. 12~
5. 15) 東京

Sho Kobayashi, Tomohiko Hasegawa,
Tatsuya Yasuda, Yukihiro Matsuyama:
Intraoperative spinal cord monitoring
using double-train transcranial
electrical stimulation. Asia Pacific
Orthopaedic Association, Spine and
Pediatric Sections 2011 (2011. 6. 1~6. 4)
Gifu

Sho Kobayashi, Tomohiko Hasegawa,
Tatsuya Yasuda, Yukihiro Matsuyama:
Intraoperative Spinal Cord Monitoring
using Double-Train Transcranial
Electrical Stimulation. 18th
International Meeting on Advanced Spine
Techniques (2011. 7. 13~7. 16) Copenhagen

Sho Kobayashi, Tomohiko Hasegawa, Yu
Yamato, Tatsuya Yasuda, Yukihiro
Matsuyama. New Intraoperative Spinal
Cord Monitoring Using Double-train
Transcranial Electrical Stimulation.
Cervical Spine Research Society 39th
Annual Meeting (2011. 12. 8 ~ 10)
Scottsdale, Arizona

H. 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

VI. 基礎研究

ヒト脊柱靭帯由来幹細胞の同定・単離
および脊柱靭帯骨化症の発症・進展における役割の解明

研究分担者 藤 哲 弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座教授

研究要旨:幹細胞は自己複製能を有し、多分化能を有する細胞と定義されている。これまで成体の種々の組織より幹細胞が同定されているが、ヒト脊柱靭帯からの報告はない。今回我々は手術中に得られた後縦靭帯および黄色靭帯を酵素処理法により培養に供し、多分化能（骨・脂肪・軟骨）を有し、自己複製能を有する細胞を単離・同定した。また細胞表面マーカーの解析からそれらが間葉系幹細胞の特徴を有することが明らかになった。

A. 研究目的

ヒト脊柱靭帯より間葉系幹細胞を同定・単離し、靭帯の骨化において幹細胞が果たす役割を解析することで脊柱靭帯骨化症の病因解明を行うこと。

B. 研究方法

①細胞培養

脊柱靭帯（後縦靭帯、黄色靭帯）を過去の文献に従い¹⁾ コラゲナーゼで処理し、ストレーナーで濾過した後、得られた細胞を培養に供した。

②多分化能の検証

第2継代細胞を骨・脂肪・軟骨誘導培地¹⁾で培養し、それぞれへの分化を誘導した。

各誘導開始後day21で組織特異的染色であるAlizarin Red染色（骨組織）、Oil Red O染色（脂肪組織）、Toluidine Blue染色（軟骨組織）を行った。

さらに各誘導開始後、day7、day14、day21でtotal RNAを回収し、RT反応、Real-time PCRを行い、骨（BMP2、Run

x2、ALP）、脂肪（PPAR γ 2、LPL）、軟骨（Sox9、COL2A1、COL10A1）関連の遺伝子のmRNAの発現を調べた。

③間葉系幹細胞表現系の検証

Flowcytometryを行い、間葉系幹細胞表面マーカー発現（陽性：CD73、CD90、CD105、陰性：CD11b、CD19、CD34、CD45、HLA-DR）を調べた。

（倫理面での配慮）

本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て、被検者に対する十分なインフォームドコンセントを経て行った。

C. 研究結果

①後縦靭帯、黄色靭帯ともにcolonyを形成し増殖する細胞を認めた。

②骨・脂肪・軟骨への各誘導後21日で、組織特異的染色を行うと、Alizarin Red染色、Oil Red O染色、Toluidine Blue染色陽性であった。Control群は染色陰性であった。Real time-PCRでのmRNAの発現の解析では、Runx2、PPAR γ 2、LPL、Sox9、Col10A1においてcontrol群に比較し有意に高い発現を認めた（ $p < 0.05$ ）。その他のmRNAの発現も

control 群に比較し発現が高い傾向にあった。

③細胞表面マーカーの解析では、CD73 (99.9 ± 0.08%), CD90 (100%), and CD105 (99.9 ± 0.08%) but negative for CD11b (0.03 ± 0.05%), CD19 (0.08 ± 0.04%), CD34 (7.70 ± 7.17%), CD45 (0.20 ± 0.15%), HLA-DR (0%)であり、間葉系幹細胞の minimal criteria を満たすものであった。

D. 考察

成体組織由来の間葉系幹細胞は、in vitro において骨・脂肪・軟骨に分化することが特徴であり、骨髄でその存在が報告されて以来²⁾、脂肪、筋肉、皮膚、臍帯、膵臓など様々な臓器・組織から分離・同定されている。それは組織が修復・再生する際の細胞供給源になっていると考えられている。しかし、これまでヒト脊柱靭帯から間葉系幹細胞が同定・単離されたという報告は存在しない。生体内の他の部位の靭帯からは間葉系幹細胞の報告はされており、その分化能は由来組織により大きく異なるとされている³⁾。そこでヒト脊柱靭帯由来の間葉系幹細胞を同定・単離し、その機能解析を進めることで脊柱靭帯骨化症の病因解明につながると考えた。

今回の我々の結果から、ヒト脊柱靭帯に間葉系幹細胞が存在することが明らかとなり、その増殖能は他の組織由来の間葉系幹細胞と比較しても遜色のないものであった。

我々は OPLL の病因への幹細胞の関与を検討するため、次に患者と非患者由来間葉系幹細胞の分化能の比較や、その分化に関するメカニズムを解明したいと考えている。

ヒト脊柱靭帯由来の間葉系幹細胞が単

離・同定された事で、今後、脊柱靭帯骨化を抑制する物質が発見された場合においても、患者由来の間葉系幹細胞に対する効果を in vitro での解析が可能となる。また、間葉系幹細胞の骨化メカニズムを解明することが、脊柱靭帯骨化症発症のメカニズムの解明につながる可能性が高いと考えられた。

E. 結論

ヒト脊柱靭帯より間葉系幹細胞を単離・同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Asari T, Furukawa K-I, Tanaka S, Kudo H, Mizukami H, Ono A, Numasawa T, Kumagai G, Motomura S, Yagihashi S, Toh S; Mesenchymal Stem Cell Isolation and Characterization from Human Spinal Ligament; BBRC (submitted)

2. 学会発表

1) 浅利 享 他; 脊柱靭帯由来間葉系幹細胞の分離・同定と今後の展望; 弘前医学, p.97, 62(1), 2011

2) Asari T et al.; Spinal ligament cells cultured by explant method have a profile similar to that of mesenchymal stem cells. JPS annual meeting, 2012 (submitted)

3) Harada Y et al.; Characterization of mesenchymal stem cells from spinal ligaments in patients with Ossification of Posterior Longitudinal Ligament. JPS annual meeting, 2012 (submitted)

4) Chin S et al.; Identification and localization of mesenchymal stem cells

derived from human spinal ligaments. JPS
annual meeting, 2012 (submitted)

G. 文献

- 1) Segawa Y et al.; J Orthop Res 2009
- 2) Pittenger MF et al.; Science 1999
- 3) Sakaguchi Y et al.; Arthritis Rheum
2005

脊柱靭帯骨化症疾患特異的タンパク質による人工靭帯組織の作製とin vitroによる創薬研究

研究分担者 永田 見生 久留米大学医学部整形外科教授

研究要旨 我々は、脊柱靭帯骨化症組織の蛍光二次元電気泳動法から疾患特異的なタンパク質を発見し、同定解析を行った。このタンパク質を幹細胞内で発現させると靭帯様組織ができ、発現タンパク質、RNA発現定量を検証した結果、靭帯組織と相同性があることが判明した。

A. 研究目的

2003年、脊柱靭帯骨化症の靭帯骨化組織のプロテオーム解析から、骨組織にはない靭帯特異的なタンパク質を発見し、LC-MS-MSにて同定していた。このタンパク質が後縦靭帯骨化症の発症メカニズムの関与を特定するために、今回、幹細胞に導入したところ、靭帯様組織を作製することができた。また、脊柱靭帯骨化症血液中の欠損タンパク質をsiRNAでノックダウンすると骨化を発症することの詳細なメカニズムを解明する。

B. 研究方法

靭帯組織特異的な遺伝子をDNAベクターに挿入し、プラスミドを作製した。このプラスミドDNAを幹細胞にトランスフェクションし、幹細胞培養上清をウェスタンブロットを行い、タンパク質の発現を確認した。継続培養を行ったところ、靭帯様組織ができ、その組織のタンパク質、RNA発現解析を実施した。

（倫理面への配慮）

脊柱靭帯骨化症特異的タンパク質の探索研究、遺伝子解析を行うことを目的とし、ベルモント原則、①人格の尊重、②善行、③正義を守り、被験者保護のために、研究の実施の指針となる倫理原則を明確にし、平成15年12月25日、「ヒト後縦靭帯骨化症の発症に係わる遺伝子及び発現タンパク質の解析」久留米大学生命に関する倫理委員会の承認を得た。新たに、平成23年10月6日、「ヒト後縦靭帯骨化症の発症に係わる遺伝子及び発現タンパク質の解析—ヒト人工膝関節置換術における靭帯組織の遺伝子解析：手術で摘出されたヒト組織を用いた研究開発—」として、研究代表者、永田見生、久留米大学生命に関する倫理委員会の

承認を得た。

当委員会は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省、疫学研究に関する倫理指針、文部科学省・生命倫理・安全に対する取組のなかの「医学研究等における個人情報の取扱いの在り方等について」この基本原則に則っている。

具体的には、被験者に対し、自由意思による同意に基づく研究への参加、インフォームド・コンセントに基づく研究への参加、対象者のプライバシーおよび秘密が保護されること、対象者には不利益な条件なしに研究の参加を取り止める権利があることを説明し、我が国のGCP第51条、ヘルシンキ宣言第22条に基づいた同意説明文書の説明、紙面上の同意を得た。対象者のプライバシー、秘密の保護に関しては、久留米大学個人情報情報管理により、患者からの試料、個人情報はずべて、FDAの連邦規則第21条第11章(21CFR Part11)の基準から、フリーザーワークス（FDAのバリデーション：2004年整備）にて、情報の匿名化を厳守した。

C. 研究結果

幹細胞由来靭帯様浮遊組織

