

Fig. 3 Case 6. T2-weighted midsagittal MR image (a) and CT midsagittal reconstruction plane (b) showing anterior and posterior compression of the spinal cord by beak-type OPLL and OLF at T5–T6

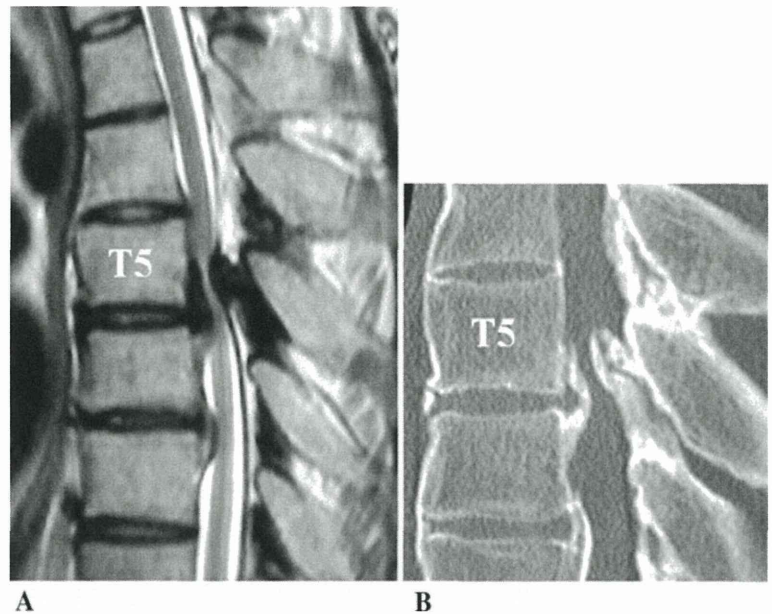
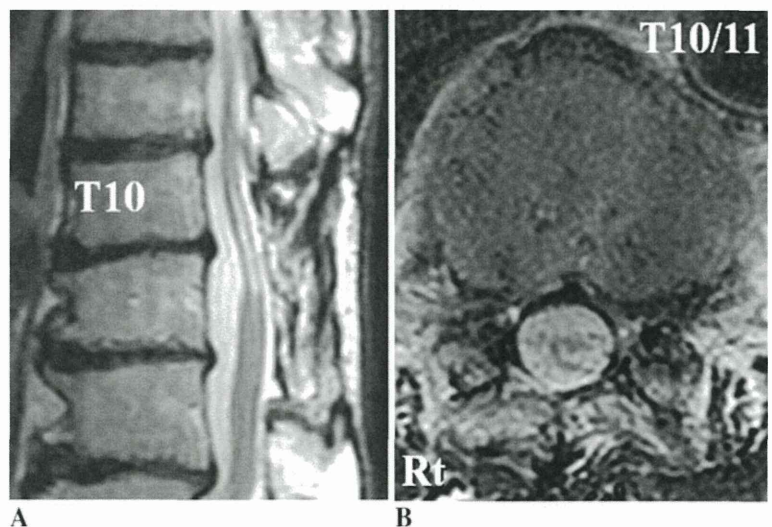


Fig. 4 Case 11. T2-weighted MR midsagittal image (a) and axial image at T10–T11 (b) showing that the spinal cord was decompressed but was atrophic at T10–T11



and his JOA score increased to 6/11 points 1 month after G-CSF administration. At 3 months after administration, however, he felt recurrence of his pain and his VAS score returned to 60.

Discussion

Neuropathic pain has been defined as a type of pain arising as a direct consequence of a lesion affecting parts of the somatosensory system, such as the brain, spinal cord, and peripheral nerves [1, 10, 21]. Among numerous diseases of the spinal cord, neuropathic pain following spinal cord injury (SCI) has been studied most extensively [10, 21]. Bastrup and Finnerup [1] reviewed pharmacological management of neuropathic pain following SCI. Based on the data from several randomized controlled trials, these investigators suggested that pregabalin, gabapentin, and

tricyclic antidepressants (TCAs) are optimal first-line treatments for neuropathic pain associated with SCI. Furthermore, they considered that serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are second-line choices, and that tramadol, opioids, and lamotrigine are third-line options. However, these researchers concluded that such oral pharmacological intervention is often inadequate, commonly resulting in a reduction of only 20–30 % in pain intensity. Thus, no established cure for spinal neuropathic pain currently exists.

The present study is the first to report the results of a clinical trial that evaluated the therapeutic effect of G-CSF on neuropathic pain associated with compression myelopathy. G-CSF was administered to two distinct groups of spinal neuropathic pain patients: the progressing myelopathy-related pain group and the post-operative persistent pain group. In the 7 patients in the progressing myelopathy-related pain group, G-CSF administration reduced

neuropathic pain within several days in all patients. The mean VAS score was 71.4/100 before G-CSF administration, and it significantly decreased to 35.9/100 at 1 week after administration, indicating that the severity of pain decreased to 50 % of the pre-administration level. In all 7 patients, surgery for compression myelopathy was performed ≥ 2 weeks after initial G-CSF administration. Thus, the pain-relieving effect of G-CSF occurred prior to surgery. We suggest that the pain reduction observed within 1 week of administration in these seven cases was caused by the pharmacological effect of G-CSF and not by surgery.

To the best of our knowledge, no report has fully determined the effect of surgery itself on spinal neuropathic pain associated with compression myelopathy. In the present study, all seven patients in the progressing myelopathy-related pain group underwent surgery ≥ 2 weeks after the initial G-CSF administration. At the time of surgery, pain reduction had already been achieved in all the patients receiving G-CSF. After surgery, further decreases of pain were not obtained. These findings suggest the possibility that surgery itself does not have pain-relieving effects exceeding G-CSF. However, there are several limitations to this hypothesis. In this study, surgeries were performed a rather long time after myelopathy worsening. In addition, the number of patients analyzed in the present study was too small for definitive conclusions. Further studies with a larger number of patients will be required. We will determine the effect of much earlier times of surgery on the reduction of neuropathic pain due to compression myelopathy.

In the present study, we employed only one pain measure, VAS, to evaluate the severity of pain before and after the G-CSF administration. A number of pain measures have been reported for evaluating the intensity and quality of pain in patients with spinal neuropathic pain [2, 8, 14, 20]. Previous clinical trials analyzing the effect of amitriptyline [2, 14], gabapentin [8, 14], and pregabalin [20] on neuropathic pain associated with SCI employed multiple pain measures in addition to VAS, such as the McGill Pain Questionnaire (MPQ) and the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD). They combined several pain measures based on the characteristics of each tool, and adequately evaluated the efficacy of the drugs for neuropathic pain. Since our present study was a phase I and IIa clinical trial, we utilized only VAS. In the subsequent phase IIb clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy, we are planning to employ multiple pain measures in addition to VAS to evaluate the details of the effect of G-CSF on spinal neuropathic pain.

In the 10 patients in the post-operative persistent pain group, G-CSF administration did not have a pain-relieving effect in 3 patients. Since no improvement of myelopathy

was observed in these 3 patients, we speculate that the pain-relieving and neuroprotective effects with respect to improvement of motor and sensory deficits of G-CSF are correlated. However, a pain-relieving effect was observed in the other 7 patients within 1 week after initial G-CSF administration. The mean VAS score of all 10 patients in the post-operative persistent pain group was 72.0/100 prior to G-CSF administration, and it significantly decreased to 51.7/100 at 1 week after administration. This indicates that the severity of pain decreased to 72 % of the pre-administration level. Based on this finding, we suggest that G-CSF may have a certain pain-relieving effect in patients who complain of post-operative persistent pain, although this effect is not as pronounced as that for patients with worsening symptoms of compression myelopathy.

Of the 17 patients analyzed in the present study, a pain-relieving effect associated with G-CSF was detected in 14 patients. However, recurrence of pain occurred in 8 out of these 14 patients during the follow-up period. Notably, pain returned to pre-administration levels in 5 patients. The recurrence of pain was detected at 3 months after G-CSF administration in 7 patients and at 6 months after G-CSF administration in 1 patient. This finding suggests that the pain-relieving effect by G-CSF only lasts for at most 3–4 months. Therefore, when the clinical utility of G-CSF for spinal neuropathic pain is evaluated in the future, administration every 3–4 months should be considered.

Previous studies reported the presence of placebo effects in patients suffering from neuropathic pain, although the duration of the placebo effect was not fully established [13]. In the present study, the pain-relieving effect of G-CSF continued for 3–4 months. Because the study design was open label, we cannot deny the contribution of the placebo effect of injection for reducing the spinal neuropathic pain. To verify the pharmaceutical pain-relieving effect of G-CSF on spinal neuropathic pain, a subsequent clinical trial with double-blind placebo-controlled study design will be necessary.

To the best of our knowledge, no reports of experimental studies of G-CSF administration in an animal model of spinal neuropathic pain have been published. In our studies using animal models of compression-induced and contusive SCI, intravenously administered G-CSF resulted in functional recovery by (1) promoting the migration of bone marrow-derived cells into the damaged spinal cord, (2) directly suppressing the neural apoptosis that occurs via G-CSF receptors at the injured spinal cord, and (3) decreasing the expression of inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF- α [4, 6, 12]. Ro et al. [15] administered G-CSF to animal models of peripheral neuropathic pain, and demonstrated that G-CSF increased the number of opioid-contained polymorphonuclear cells and relieved neuropathic pain. We suggest that such mechanisms may

participate in the pain-relieving effect of G-CSF on spinal neuropathic pain, although further studies are required to fully clarify all of the underlying mechanisms.

To date, no effective therapies for spinal neuropathic pain have been established. To the best of our knowledge, this is the first report showing the possibility of a therapeutic effect of G-CSF on neuropathic pain associated with compression myelopathy. The biggest limitation of the present study was that this was an open-label study, so no comparison with a control group was performed. We cannot deny the possibility that a placebo effect of injection and surgical intervention contributed to pain relief. Based on the experience of the present findings, however, we intend to advance to a further clinical trial to verify the feasibility of using G-CSF for relief of spinal neuropathic pain. This will be a multi-center, double-blind, controlled clinical trial; the control group will receive placebo injection. If the efficacy and safety of G-CSF treatment for spinal neuropathic pain is confirmed and clinical use of G-CSF therapy is approved, a novel and effective approach for the treatment of this disorder will be available.

Acknowledgments This work was supported by a Health Labour Science Research Grant of Japan.

Conflict of interest No funds were received in support of this study.

References

1. Bastrup C, Finnerup NB (2008) Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 22:455–475
2. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA et al (2002) Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 96:365–373
3. Gibson CL, Jones NC, Prior MJ et al (2005) G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1 β expression after cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:431–439
4. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M et al (2011) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 15:414–421
5. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T et al (2006) Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation* 113:701–710
6. Koda M, Nishio Y, Kamada T et al (2007) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* 1149:223–231
7. Komine-Kobayashi M, Zhang N et al (2006) Neuroprotective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in transient focal ischemia of mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:402–413
8. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O et al (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29:743–751
9. Masaki Y, Yamazaki M, Okawa A et al (2007) An analysis of factors causing poor surgical outcome in patients with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: anterior decompression with spinal fusion versus laminoplasty. *J Spinal Disord Tech* 20:7–13
10. New PW, Lim TC, Hill ST et al (2007) A survey of pain during rehabilitation after acute spinal cord injury. *Spinal Cord* 35:658–663
11. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M et al (1983) Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem* 258:9017–9023
12. Nishio Y, Koda M, Kamada T et al (2007) Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:724–731
13. Petersen GL, Finnerup NB, Nørskov KN et al (2012) Placebo manipulations reduce hyperalgesia in neuropathic pain. *Pain* 153:1292–1300
14. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D et al (2007) Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1547–1560
15. Ro LS, Chen SR, Chao PK et al (2009) The potential application of granulocyte colony stimulating factor therapy on neuropathic pain. *Chang Gung Med J* 32:235–246
16. Roberts AW (2005) G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth Factors* 23:33–41
17. Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A et al (2011) Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J* 21:482–489
18. Schäbitz WR, Kollmar R, Schwaninger M et al (2003) Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke* 34:745–751
19. Schneider A, Kuhn HG, Schäbitz WR (2005) A role for G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) in the central nervous system. *Cell Cycle* 4:1753–1757
20. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 67:1792–1800
21. Störmer S, Gerner HJ, Grüninger W et al (2007) Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multi-centre study. *Spinal Cord* 35:446–455
22. Yamazaki M, Sakuma T, Kato K et al (2012) Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of 2 cases. *J Spinal Cord Med* (in press)

急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法 医師主導型自主臨床試験の成績

山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 古矢丈雄, 藤由崇之, 大河昭彦, 國府田正雄
千葉大学大学院医学研究院整形外科

【緒言】

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) は血球系に作用する増殖因子であるが, 中枢神経系においては, 骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や, 脳卒中モデルに対する神経保護作用などが報告されており, 海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている¹⁾。これらの報告から, 我々は G-CSF が損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため, 我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF の投与を行ったところ, 投与後に後肢機能が有意に改善した²⁾³⁾⁴⁾。さらに我々は, G-CSF の損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから, (1)G-CSF により動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する, (2)直接的に神経細胞死を抑制する, (3)Oligodendrocyte の細胞死を抑制し髄鞘を保護する, (4)炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β) 発現を抑制する, (5)血管新生を促進する, という効果が明らかとなった⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

これらの根拠から我々は, 急性期脊髄損傷例および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する治療薬としての G-CSF の安全性・有効性を証明するための医師主導型自主臨床研究を計画するに至った。安全性確認を主目的とする Phase I/IIa 臨床試験は 2008 年 6 月に開始となり, 第 1 段階の G-CSF 5 μ g/kg/ 日の 5 日間連続投与, 続いて, 第 2 段階の G-CSF 10 μ g/kg/ 日の 5 日間連続投与を行った¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。結果として, G-CSF 神経保護療法の安全性が確認され, G-CSF の至適投与量・投与期間は 10 μ g/kg/ 日の 5 日間連続投与と結論された。この結果を踏まえ, 我々は G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を開始した。

【対象と方法】

試験デザインは, オープンラベル多施設前向き比較対照試験とし, 急性脊髄損傷患者 (受傷後 48 時間以内) および圧迫性脊髄症急性増悪患者 (直近の 1 ヶ月間に JOA スコアが 2 点以上低下) を対象とした¹⁰⁾。2009 年 8 月以降, 対象患者を試験に登録し, 施設ごとに G-CSF 群 (G-CSF 10 μ g/kg/ 日を連続 5 日間点

Neuroprotective therapy using G-CSF for patients with acute spinal cord injury and rapidly progressive compression myelopathy

M. Yamazaki, et al.

Key words : neuroprotective therapy (神経保護療法), granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子), spinal cord injury (脊髄損傷)

滴静注) および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。急性脊髄損傷例では, 受傷時, 受傷後 3 ヶ月時の運動麻痺の程度を ASIA スコアで評価した。圧迫性脊髄症例では, G-CSF 投与 (観察開始) から 1 ヶ月間は基本的には手術を行わない方針とし, 1 ヶ月間の脊髄症状の推移を JOA スコアで評価した。

【結果】

今回の臨床試験例では, G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。

1. 急性期脊髄損傷例

G-CSF 群では 19 例が, 対照群では 26 例が評価の対象となった。ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 \pm 18.9, 対照群で 12.2 \pm 14.7 であり, G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた ($p < 0.01$)。

2. 圧迫性脊髄症急性増悪例 (頸髄症例)

G-CSF 群では 21 例が, 対照群では 27 例が評価の対象となった。投与 (観察開始) 1 ヶ月後の JOA スコアは, G-CSF 群で 11.1 \pm 2.7 (平均改善率 33.6%), 対照群 8.2 \pm 2.3 (平均改善率 -1.4%) と, G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた ($p < 0.01$)。

3. 圧迫性脊髄症急性増悪例 (胸髄症例)

G-CSF 群では 10 例が, 対照群では 14 例が評価の対象となった。投与 (観察開始) 1 ヶ月後の JOA スコアは G-CSF 群 5.7 \pm 2.4, 対照群 4.3 \pm 1.3 であり, 改善率は G-CSF 群 29.1 \pm 20.5%, 対照群 1.1 \pm 4.2% と, G-CSF 群では脊髄症の有意な改善を認めた ($p < 0.01$)。

【考察】

今回の検討で, G-CSF 群では対照群に比して有意に運動麻痺および脊髄症の改善を認めた。このことより, 投与された G-CSF は障害脊髄に対して神経保護作用を発揮し, 運動系の機能の改善をもたらした可能性が考えられる。

これまでのところ, 脊髄損傷の麻痺の改善を促進させるという点でエビデンスが報告された薬物治療は, メチルプレドニゾロンの大量投与療法のみである。実際に, メチルプレドニゾロンの量投与療法は急性期脊髄損傷の治療薬として認可され, 現在も使用されている。しかし, 近年その効果を疑問視する報告が散見され, さらに呼吸器, 消化器系への副作用が高率に発生するため, 代替薬の必要性が高まっている¹⁰⁾。今回の結果から, G-CSF 神経保護療法が, 急性期脊髄損傷に対する薬物療法として有用である可能性が示された。今回の試験では, G-CSF 投与に関連した重篤な有害事象の発生はなく, 急性期脊髄損傷患者および圧

迫性頸髄症急性増悪患者に対する G-CSF 神経保護療法は安全に施行可能と考えられる。

【結語】

G-CSF 神経保護療法は急性期脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者における脊髄障害を軽減させる効果を有すると考えられ、G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。

謝辞

多施設前向き比較対照試験に御協力いただいた須田浩太、楫野知道、上田明希（北海道中央労災病院せき損センター）、伊藤康夫（神戸赤十字病院整形外科）、植田尊善（総合せき損センター整形外科）、林 浩一、橋本光宏、川辺純子、門田 領、宮下智大、萬納寺誓人、染谷幸男、西尾 豊、鎌田尊人、塚塚周平、池田修、山内友規、橋本将行、高橋和久（千葉大学大学院医学研究院整形外科学）、花岡英紀（千葉大学医学部附属病院臨床試験部）の諸先生に深謝する。本研究は厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業、課題「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法：エビデンスの確立をめざした臨床試験（H20-臨床研究-一般-013）」からの補助を受けて行われた。

【文献】

- 1) 国府田正雄, 西尾豊, 門田領, 他: 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果およびその作用メカニズムの解析. 整形外科 2007; 58: 1464-1464
- 2) Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. Brain Res 2007; 1149: 223-231
- 3) Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 724-731
- 4) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. J Neurosurg Spine 2011; 15: 414-412
- 5) 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 他: 急性脊髄損傷に対して顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した 6 症例. 千葉医学 2010; 86: 175-183
- 6) 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 他: 圧迫性脊髄症の急性増悪期に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与による神経保護療法を施行した 5 症例. 千葉医学 2010; 86: 11-18
- 7) 佐久間毅, 山崎正志, 国府田正雄, 他: 圧迫性脊髄症急性増悪期例に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法: Phase I/IIa 臨床試験. 千葉医学 2010; 86: 233-239

8) 山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏, 他: 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法. 整形外科 2011; 62 (7 月増刊号): 749-754

9) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte-colony stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, part 1: a phase I and IIa clinical trial. Eur Spine J 2011; [Epub ahead of print]; Sep-11

10) 山崎正志, 高橋宏, 佐久間毅, 他: 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法: 医師主導型自主臨床試験. Bone Joint Nerve 2011; 1: 563-568

アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する ボツリヌス毒素併用頸椎後方除圧固定術の検討

Evaluation of the Combined Therapy Using Botulinum Toxin Injection and Posterior Decompression with Fusion for Patients with Cervical Myelopathy associated with Athetoid Cerebral Palsy

佐久間 毅 山崎正志 大河昭彦 古矢丈雄 高橋 宏
加藤 啓 高橋和久

Tsuyoshi Sakuma, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi,
Kei Kato, Kazuhisa Takahashi

要 旨

当院ではアテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対して、ボツリヌス毒素局所投与を併用した頸椎後方除圧固定術を行っている。術後1年以上経過した7例を調査した。ボツリヌス毒素は全例で手術前より投与した。最終観察時のJOAスコア改善率は $31.0 \pm 20.8\%$ であった。ボツリヌス毒素の周術期投与により、ハローベスト装着や筋解離術に比べて低侵襲で頸部のアテトーゼ運動の制御が可能であり、良好な術後成績を得ることが出来た。

Abstract

Objective : The early onset of cervical myelopathy has been described in patients suffering from abnormal neck movement by athetoid cerebral palsy. We evaluated the clinical outcome of cervical myelopathy associated with athetoid cerebral palsy treated with the combination of botulinum toxin (BT) injection and posterior decompression with instrumented fusion (PDF).

Methods : Seven patients (six men and one woman) treated in our hospital were investigated. The mean age at the time of surgery was 57.3 years. The mean follow-up period was 31.9 months. Surgical outcome was evaluated by means of JOA score.

Results : All patients received BT injection preoperatively. Four patients underwent BT injection once, two patients twice, and one patient three times preoperatively. One patient developed mild dysphasia after the injection, but it was improved conservatively. The preoperative JOA score was 6.8 ± 2.6 . Six patients were treated with PDF, and one patient with PDF and anterior decompression with fusion. BT injection suppressed involuntary neck movement in all patients, and no patients were required additional halo-vest fixation. In four patients, BT injection was continued postoperatively. At the final follow-up, their JOA score was 9.7 ± 3.3 , and recovery rate was $31.0 \pm 20.8\%$.

Conclusion : BT injection can be performed safely, and was effective in the pre- and postoperative management of neck involuntary movement in patients with cervical myelopathy

associated with athetoid cerebral palsy.

Key words : 頸髄症 (cervical myelopathy), アテトーゼ型脳性麻痺 (Athetoid cerebral palsy), ボツリヌス毒素 (Botulinum toxin)

はじめに

アテトーゼ型脳性麻痺患者では、繰り返される頸部の不随意運動により、若年から重篤な脊髄症をきたしやすい^{1,2)}。しかし、治療法は未だ確立されているとは言い難い。当院では、周術期にボツリヌス毒素を投与して、頸部の不随意運動を抑制した上で、後方除圧固定術を行うことで良好な成績が得られている。ボツリヌス毒素とは *Clostridium botulinum* から産生される神経毒素で、A型が臨床使用されている¹¹⁾。本邦では眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、四肢痙縮等に保険適応となっている。本研究の目的は、当院で施行しているボツリヌス毒素局所投与を併用した頸椎後方除圧固定術の治療成績を調査し、その有用性を評価することである。

方法および対象

当院では神経内科のボツリヌス外来で投与を行っている。筋電図計を用い痙性の強い筋に選択的に投与、初回に100単位を上限に投与し、必要な症例には4週間後に合計240単位を上限に追加投与している。その後は2~3か月おきに必要に応じて再投与を行っている。投与は胸鎖乳突筋や僧帽筋に加え頭板状筋等の頭部支持筋に対しても投与可能である⁸⁾。

対象は2004年1月から2010年12月の期間に、当院でボツリヌス毒素局所投与を併用した頸椎後方除圧固定術を行ったアテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症症例7例とした。男性6例、女性1例。年齢は39~73歳(平均57.3歳)。三原らの評価基準⁵⁾によるアテトーゼ強度はGrade 3 5例、Grade 4 2例であった。術後経過観察期間は12~83か月(平均31.9か月)であった。以上の症例について、ボツリヌス毒素の投与時期と量、術式の詳細、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(以下JOAス

コア)について調査した。

結果

ボツリヌス毒素は全例で術前に投与されていた。術前1回投与の症例が4例、術前2回投与の症例が2例、術前3回投与の症例が1例であった(表1)。ボツリヌス毒素投与に伴う合併症としては、1例に嚥下障害が出現したが、経過観察中に自然改善した。

術式は6例が頸椎後方除圧固定術、1例が前後合併除圧固定術を施行した。固定は全例で椎弓根スクリューを用いた後方インストゥルメンテーションによる固定を行った。7例中6例が頭側のアンカーをC2の椎弓根スクリュー、1例がC3椎

表1

| | アテトーゼ強度 | 投与時期 | 投与した筋、及び量 (u: 単位) |
|-----|---------|------------------------|--|
| 症例1 | Grade 3 | ①ope 2週間前 | ①両側胸鎖乳突筋 30u × 2 |
| 症例2 | Grade 3 | ①ope 2週間前 | ①両側胸鎖乳突筋 30u × 2 |
| 症例3 | Grade 4 | ①ope 22日前 ②ope 5日前 | ①左僧帽筋前縁、左頭板状筋、左後斜角筋100u ②右胸鎖乳突筋50u、右広頸筋25u、右頭板状筋50u |
| 症例4 | Grade 4 | ①ope 4か月前 ②ope 3か月前 | ①両広頸筋50u × 2 ②右広頸筋62.5u ③左胸鎖乳突筋50u、左僧帽筋75u、右僧帽筋50u、左頭板状筋5u |
| 症例5 | Grade 3 | ③ope 8日前 ①ope 67日前 | ①左胸鎖乳突筋50u、右頭板状筋50u |
| 症例6 | Grade 3 | ①ope 52日前 | ①左胸鎖乳突筋60u、左斜角筋群40u |
| 症例7 | Grade 3 | ①ope 29日前 ②ope 9日前 | ①右頭板状筋50u、右僧帽筋前縁50u ②左僧帽筋50u、左斜角筋群50u |

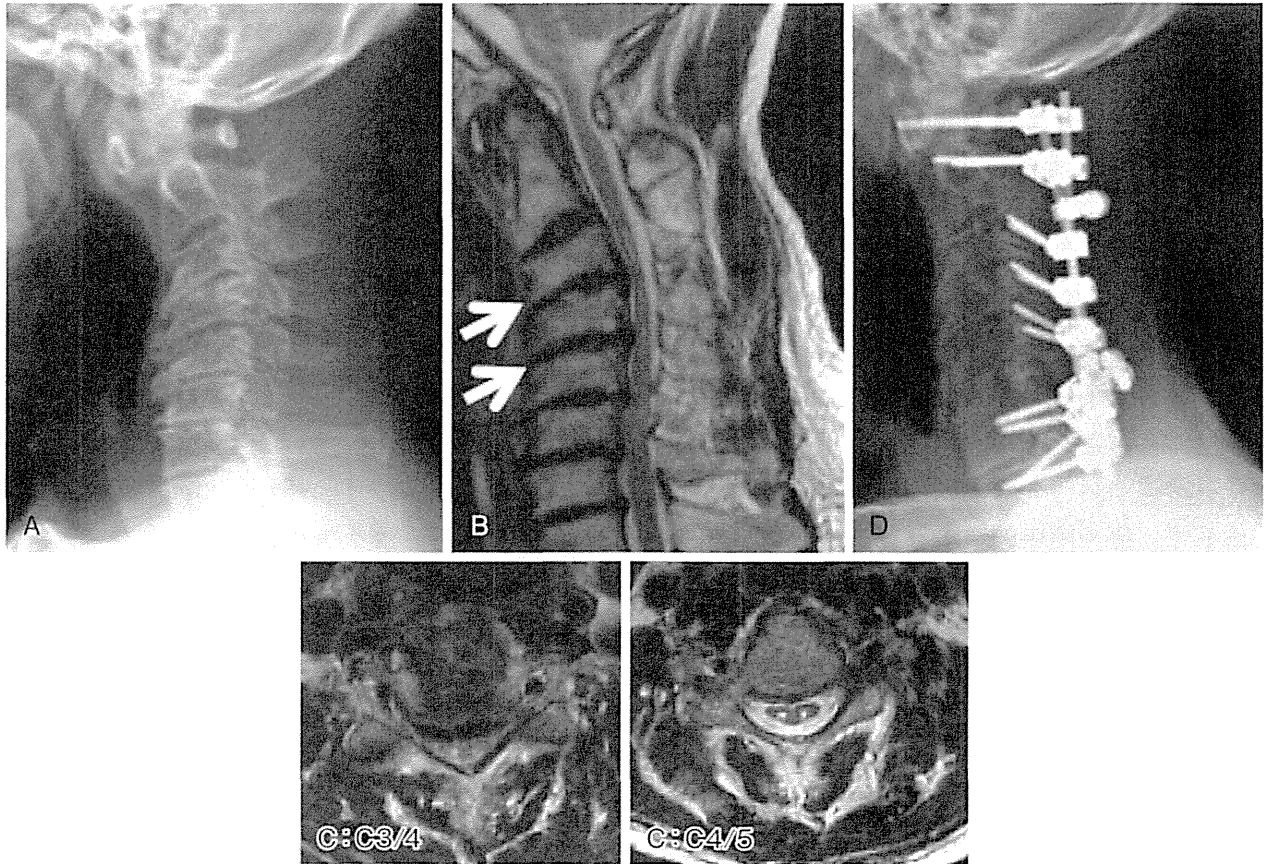


図1 症例のX線およびCT所見(75歳, 男性.)
術前単純X線側面像(A), MRI T2強調矢状断像(B), および水平断像(C), 術後1年単純X線側面像(D).

弓根スクリューとしていた。また初期の4例ではスクリューに加えてテクミロンテープによる固定を追加していた。一方、尾側のアンカーは4例がC7椎弓根スクリュー、3例がT1椎弓根スクリューとしていた。頭尾側のアンカーの間の固定には、初期の2例では椎弓根スクリューによる固定を行っていたが、残る5例については外側塊スクリューを使用した。

JOAスコアは術前平均6.8点が術後1年では平均9.9点に改善していた。最終観察時のJOAスコアは平均9.7点と改善が維持されていた。Fuji¹⁾の評価法による術後成績では優が2例、良が5例であった。術後合併症としては1例にC5麻痺が出現した。また1例にセットスクリューのゆるみが生じたが、再手術を要した症例はなかった。

術後もボツリヌス毒素投与を継続した症例は4例であった。うち2例は術後1回投与で寛解となり、投与終了となっていた。残る2例は現在も2～3か月おきに投与を継続している。

症例提示

75歳, 男性, 術前JOAスコアは9.5点, アテトーゼ強度: grade 3. 頸椎の変形所見およびC3/4, C4/5, C5/6, C6/7高位の脊柱管狭窄像(図1A), MRI T2強調画像にて, C3/4, C5/6高位の髄内高信号変化を認めた(図1B, C). 手術52日前にボツリヌス毒素を左胸鎖乳突筋に60単位, 左斜角筋群に40単位投与した。投与後から不随意運動の軽減を認めた。手術23日前に再診したが, 不随意運動は改善しており, 追加投与は行わなかった。手術は環軸椎亜脱臼も認めたため, C1-T1の頸椎後方除圧固定術を施行した(図1D)。術後は外固定なしで経過は良好であり, 術後1年の時点でのJOAスコアは11.5点(改善率26.7%)で, Fujiの分類¹⁾では良であった。ボツリヌス毒素は, その後投与を行わず経過観察中であるが, 不随意運動の悪化は認めていない。

考 察

本症では頸椎症による狭窄病変に加えて、アテトーゼ型脳性麻痺による頸部不随意運動が動的因子として関与している^{1-3,5-7,9,10,12)}。このため、手術では除圧術に加えて固定術の追加が必要とされる^{2,5-7,9,12)}。また、不随意運動を抑制し強固な固定で骨癒合を得るために、周術期の治療として、ボツリヌス毒素投与、ハローベスト固定、あるいは筋解離術が併用されることが多い。

しかしながら、ハローベスト固定では、装着により嚥下、呼吸障害が出現する、あるいは、外固定に伴う患者負担が大きいことが指摘されている⁴⁾。また、激しい不随意運動の症例では装着そのものが困難であり⁵⁾、長期装着によるピン刺入部の感染等の問題も挙げられている⁴⁾。一方、筋解離術は、頭板状筋等の頸部支持筋の痙性に対しては治療が困難であり、手術侵襲の問題も伴う³⁾。これらに比し、ボツリヌス毒素投与は、症例ごとに投与する筋や量をコントロール可能である。また、頸部支持筋に対しても投与可能であり、低侵襲に頸部の不随意運動がコントロール可能といった長所がある⁸⁾。

術式について、われわれは原則的に、頸椎椎弓根スクリューを併用した後方除圧固定術を第一選択としている。除圧のみではハローベスト等による長期間の外固定が必要となり、術後頸椎アライメントの悪化も指摘されている^{7,10)}ことから、固定術の併用が推奨されている^{6,7,12)}。固定範囲は隣接椎間障害の問題から、長範囲固定が推奨されているが、前方からの長範囲固定は手術に伴う侵襲が大きく、また骨癒合まで長期間の外固定が必要となる⁷⁾。今回われわれが選択した後方除圧固定術は、前方法に比べ長範囲固定における侵襲が低く、またインストゥルメンテーションによる強固な初期固定が得られるため外固定が不要である等の利点を持つ¹²⁾。今回の検討結果とあわせて、われわれは、アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対しては、ボツリヌス毒素投与と後方除圧固定術を組み合わせることで、より低侵襲な治療が可能であり、中長期的にも良好な治療成績が維持で

きると考える。

結 語

1) ボツリヌス毒素局所投与を併用した頸椎後方除圧固定術を行った7例の治療成績を調査し有用性を検討した。

2) 本法では、外固定を必要とせず変形の固定保持が可能で、良好な治療成績が維持できる。

文献

- 1) Fuji T, Yonenobu K, Fujiwara K et al : Cervical radiculopathy or myelopathy secondary to athetoid cerebral palsy. J Bone Joint Surg. 1987 ; 69A : 815-821
- 2) Harada T, Ebara S, Ono K et al : The cervical spine in athetoid cerebral palsy. a radiological study of 180 patients. J Bone Joint Surg. 1996 : 78B : 613-619
- 3) 松尾 隆 : アテトーゼ頸髄症に対する選択的緊張筋解離術の原理と適応. 脊椎脊髄. 2000 ; 13 : 1017-1021
- 4) Middendorp JJ, Slooff WBM, Nellestein WR et al : Incidence of and risk factors for complications associated with halo-vest immobilization : a prospective, descriptive cohort study of 239 patients. J Bone Joint Surg. 2009, 91 : 71-79
- 5) 三原久範, 近藤絵一, 川野心範ほか : アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸椎症性脊髄症に対する手術療法の再手術例についての検討. 臨整外. 2008 ; 43 : 465-472
- 6) 三澤治夫, 田中雅人, 中原進之介ほか : アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する治療戦略および手術成績不良例の検討. 脊椎脊髄. 2009 ; 22 : 745-753
- 7) 中原進之介, 田中雅人, 甲斐信生ほか : アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症—長期成績からみた前方固定術の適応—. 脊椎脊髄. 2000 ; 13 : 1023-1028
- 8) 目崎高広, 根津敦夫, 志村 司ほか : 脳性麻痺に合併する痙性斜頸(頸部ジストニア)のボツリヌス毒素療法ガイドライン. Prog Med. 2009 ; 29 : 1361-1372
- 9) Nishihara N, Tanabe G, Nakahara S et al : Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy complicating athetoid cervical myelopathy. J Bone Joint Surg. 1984 ; 66B : 504-508
- 10) 尾崎琢磨, 井口哲弘, 良原久浩ほか : アテトーゼ型脳性麻痺における頸髄症の手術的治療 椎弓形成術の適応と限界. 臨整外. 2006 ; 41 : 453-459
- 11) Scott AB : Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981 ; 79 : 734-770
- 12) 白澤建蔵, 今澤良精, 芝啓一郎ほか : アテトーゼ型脳性に合併する頸髄症に対する椎弓根スクリューを用いた頸椎後方再建術の長期成績. 臨整外. 2006 ; 41 : 461-466

K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する 脊柱管拡大術と後方除圧固定術の手術成績

Surgical Outcome of Posterior Decompression Surgery for K-line(-)-type Cervical OPLL : Laminoplasty Versus Posterior Decompression with Instrumented Fusion

古矢 丈雄^{*1,2} 山崎 正志^{*1} 小西 宏昭^{*2} 藤由 崇之^{*1,2} 大河 昭彦^{*1}
奥平 毅^{*2} 山根 宏敏^{*2} 久芳 昭一^{*2} 津田 圭一^{*2} 佐久間 毅^{*1}
高橋 宏^{*1} 加藤 啓^{*1} 高橋 和久^{*1}

Takeo Furuya^{*1,2}, Masashi Yamazaki^{*1}, Hiroaki Konishi^{*2}, Takayuki Fujiyoshi^{*1,2}, Akihiko Okawa^{*1},
Tsuyoshi Okudaira^{*2}, Hirotohi Yamane^{*2}, Shoichi Kuba^{*1}, Keiichi Tsuda^{*1}, Tsuyoshi Sakuma^{*1},
Hiroshi Takahashi^{*1}, Kei Kato^{*1}, Kazuhisa Takahashi^{*1}

要 旨

K-line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症(頸椎 OPLL)に対する脊柱管拡大術(LMP)と後方除圧固定術(PDF)の手術成績および画像所見を検討した。改善率はLMP 14.5%、PDF 42.5%とPDFで有意に改善を示した。最大圧迫高位における椎間可動域はPDFで術後有意に減少した。K-line(-)型頸椎 OPLLにおいて前方法が選択できない場合は後方除圧固定術が有効な選択肢と考えられた。

Abstract

We have reported a concept of K-line for making decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament(OPLL). K-line is the line that connects the midpoints of the spinal canal at C2-7 at sagittal view. When the OPLL exceeds the K-line, the OPLL is classified into a K-line(-)-type. From our previous findings, we hypothesized that the key for the development of cervical myelopathy because of OPLL would be a dynamic factor, and that by controlling the instability, better neurological recovery could be obtained. In the present study, we analyzed the efficacy of posterior decompression with instrumented fusion(PDF) for K-line(-)type cervical OPLL. A total of 33 cervical OPLL patients of K-line(-)group underwent surgical treatment. There were 16 laminoplasty(LMP) and 17 PDF cases. We evaluated their neurological status and radiographic findings. The average recovery rate at final follow-up was 14.5% in the LMP group and 42.5% in the PDF group. The range of motion at the maximal spinal cord compression level significantly decreased in the PDF group. The data of the C2-7 angle showed the increase of kyphosis in the LMP group, whereas no progression of kyphosis was seen in the PDF group. The addition of posterior instrumented fusion can eliminate the dynamic factor during the follow-up period. For K-line(-)-type cervical OPLL, better surgical outcome can be obtained by

^{*1}千葉大学大学院医学研究院整形外科〔〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1〕Department of Orthopedic Surgery, Chiba University Hospital

^{*2}長崎労災病院整形外科

Key words : 頰椎後縦靱帯骨化症 (cervical ossification of the posterior longitudinal ligament), 後方除圧固定術 (posterior decompression with instrumented fusion), K-line

緒言

われわれは頰椎後縦靱帯骨化症(以下、頰椎 OPLL)の手術法の決定に際し X 線側面像, MRI 矢状断像にて第 2~第 7 脊柱管中点を結んだ K-line による評価を行ってきた¹⁾。骨化が K-line を越えない場合を K-line(+), 越える場合を K-line(-)と定義し頰椎 OPLL 術式選択のパラメーターとしてきた。

これまでにわれわれは K-line(+)型頰椎 OPLL に対する後方除圧術は比較的良好な成績が得られること、一方 K-line(-)型頰椎 OPLL に対する後方除圧術は成績不良であり前方除圧固定術を選択することを報告した¹⁾⁵⁾。また、無症候性頰椎 OPLL の検討で最大圧迫高位における不安定性の症状への関与を報告し²⁾、K-line(-)型頰椎 OPLL 前方固定術困難例における後方法について除圧固定術は除圧術単独よりも成績が勝ることを報告した³⁾⁴⁾。

目的

骨化が K-line を越え、本来後方法では脊髄除圧が得られにくい K-line(-)型頰椎 OPLL に対する脊柱管拡大術(以下、LMP)と後方除圧固定術(以下、PDF)の治療成績および画像所見を検討すること。

対象と方法

対象は2000年1月から2010年3月までの K-line(-)型頰椎 OPLL 手術のうち、後方法を選択した 33例(男性26例, 女性7例, 平均年齢62.7歳, 平均術後追跡期間46.0か月)である。骨化形態は混合型24例, 連続型5例, 分節型1例, その他型3例であった。

当院における頰椎 OPLL の治療方針であるが、

K-line(+)型に対しては LMP を、K-line(-)型に対しては前方除圧固定術を第一選択術式としている。高齢者での長範囲例や内科疾患合併例などの前方法のリスク症例に対しては、以前は LMP を施行していたが、最近はインストゥルメンテーションを併用した PDF を施行している。検討項目は臨床成績として日整会頰髄症 JOA スコア、平林の改善率を、画像所見として脊柱管内骨化占拠率、有効脊柱管径、C2-7角、最大圧迫高位における椎間可動域をそれぞれ LMP 群と PDF 群 2 群で比較検討した。C2-7角、最大圧迫高位での可動域の計測方法は Masaki ら⁶⁾の測定法に準じた。統計処理は Mann-Whitney U test を用い、危険率 5 %未満を有意差ありとした。

手術方法

LMP の方法は施設 1 では片開き式、施設 2 では正中縦割式にて C3-6または C3-7に施行した。症例により C2部分椎弓切除を追加した。PDF の方法は最大圧迫高位、不安定性のある椎間を固定範囲内に含めた除圧固定であり C3から C7の除圧と C2から C7(または Th1)までの固定術を標準術式として施行した。C2および C7, (Th1)に椎弓根スクリューを挿入した。その後 C3, C4, C5に外側塊スクリュー挿入の準備を行った。C3から C7の正中縦割式の椎弓形成術を行い、除圧完了後、外側塊スクリューを挿入した。術中にアライメント矯正は行わず、ロッドを設置・固定した。拡大椎弓の外側に棘突起より採取した自家骨を chip とし移植を行った。

結果

33例の内訳は LMP が16例, PDF が17例であった。両群の年齢、性別に明らかな相違を認めなかった。術後平均観察期間は LMP 群で49か月、

表1 臨床成績(平均±標準偏差)

| | LMP (n=16) | PDF (n=17) | P value |
|--------------------------|---------------|---------------|------------|
| 術前 JOA スコア (点) | 9.5±3.1 | 7.4±1.9 | 0.038 |
| 術後 JOA スコア (点)(術後1年) | 9.6±3.4 | 11.2±2.9 | 0.165 |
| 改善率(%)(術後1年) | 8.1±20.5 | 42.5±23.5 | 0.011 |
| 術後 JOA スコア (点)(最終観察時) | 10.3±3.9 | 11.5±2.7 | 0.418 |
| 改善率(%)(最終観察時) | 14.5±32.0 | 42.0±22.5 | 0.007 |

表2 画像所見(平均±標準偏差)

| | LMP (n=16) | PDF (n=17) | P value |
|--------------------------------|---------------|---------------|------------|
| 骨化椎体数 | 4.5±1.4 | 3.9±1.5 | 0.167 |
| 骨化脊柱管内占 拠率(%) | 62.3±13.8 | 54.4±15.6 | 0.135 |
| 有効脊柱管径 (mm) | 5.1±1.9 | 5.6±1.8 | 0.577 |
| C2-7 角(術前) (度)(後弯を負と 定義) | 5.1±12.3 | -2.1±13.1 | 0.177 |
| C2-7角(術直後) (°) | -0.9±16.8 | 0.4±10.2 | 0.692 |
| C2-7角(最終観察 時)(°) | 0.0±9.9 | -1.3±9.0 | 0.601 |
| 最大圧迫高位で の可動域(術前) (°) | 5.3±4.4 | 9.0±4.4 | 0.296 |
| 最大圧迫高位で の可動域(最終) (°) | 6.3±6.3 | 0.4±1.5 | 0.019 |

PDF 群で43か月と有意差を認めなかった。臨床成績を表1に示す。術前 JOA スコアは LMP 群 9.5点、PDF 群7.4点であった(P=0.038)。術後1年、および最終経過観察時の JOA スコアは LMP 群で9.6点、10.3点、PDF 群で11.2点、11.5点であった。術後1年時における平林法を用いた改善率は LMP 群8.1%、PDF 群42.5%(P=0.011)、最終経過観察時における改善率は LMP 群14.5%、PDF 群42.0%であり(P=0.007)、PDF 群において有意な改善が得られた。

画像所見を表2に示す。骨化椎体数、骨化脊柱管内占拠率、有効脊柱管径は両群間に差を認めなかった。C2-7角は LMP 群では術前に比べ術後後弯の増強を認めたが、PDF 群では後弯変形は進行せず、矢状面アライメントは維持される傾向にあった。最大圧迫高位での椎間可動域は術前 LMP 群5.3°、PDF 群9.0°であったが、最終観察時 LMP 群6.3°、PDF 群0.4°と PDF 群において固定にともなう安定化が得られた(P=0.019)。

症例提示(図1)

患者：54歳、男性

C2高位から C6高位までの混合型頸椎 OPLL である。最大圧迫高位 C4/5で骨化占拠率51%であった(a, b)。最大圧迫高位 C4/5では骨化の途絶、前後屈動態撮影で8.3°の局所可動域を認めた。K-line(-)型の判定で、本来前方法の適応であったが、骨化範囲が長く内科合併症もあり後方除圧

固定術を施行した(c)。JOA スコアは術前7.0点、最終観察時13.5点、改善率65%であった。術後の動態撮影にて C4/5の椎間可動性は認めず骨性癒合が完成していた。術後最終観察時 MRI にて脊髄腹側くも膜下腔の開存が確認された(d)。

考 察

K-line は頸椎矢状面アライメントと骨化の大きさの2つを1つのパラメーターとして簡便に評価できる方法である。K-line(-)型頸椎 OPLL においてはその骨化の大きさと後弯位ゆえ、後方法では間接的除圧の獲得・維持は困難なことが多く、われわれは前方法を第一選択としている。しかしながら前方法の選択が困難な症例では後方法を選択することとなる。今回の検討では PDF 群は LMP 群と比べ良好な成績を得ることができた。

画像評価では、後方インストゥルメンテーションの併用により最大圧迫高位における可動性の制御が可能であることが明らかとなった。Matsunaga ら⁷⁾は脊髄症の有無で2群間比較を行い、脊髄症発症における動的因子の関与を報告した。Ogawa ら⁸⁾は分節型 OPLL に注目した検討を行い、動

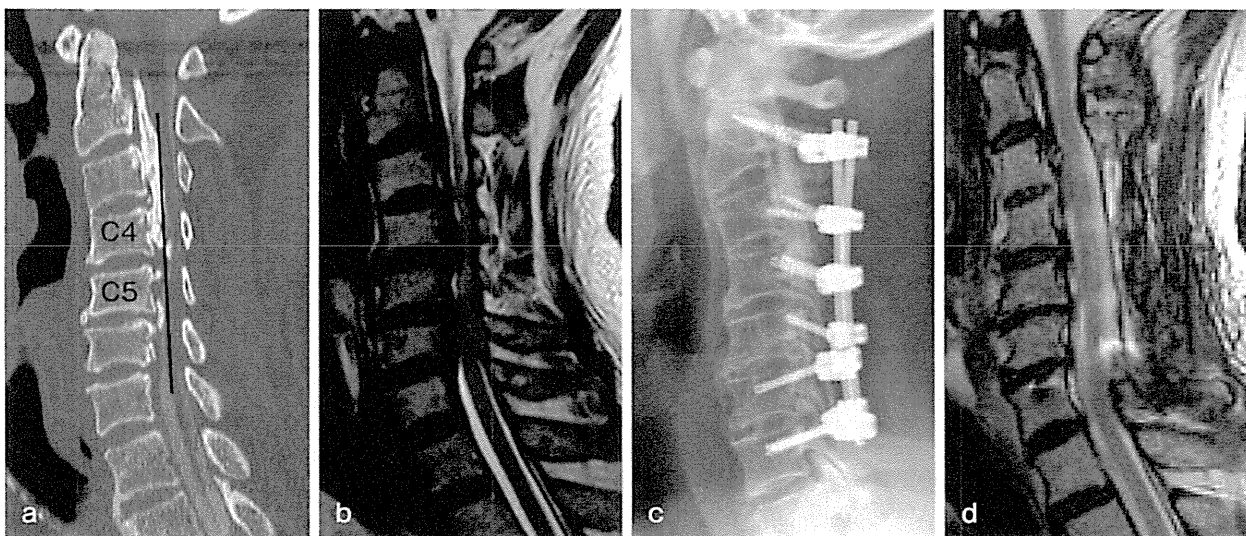


図1 K-line(-)型頸椎 OPLL 後方除圧固定術施行例

- (a) 術前 CT 矢状断再構築像
- (b) 術前 T2強調 MRI 正中矢状断像
- (c) 術後 X 線側面像(中間位)
- (d) 術後 T2強調 MRI 正中矢状断像

的要素の手術成績への影響を報告した。Masaki ら⁶⁾は前方固定と脊柱管拡大術の成績を比較し、不安定性遺残は成績不良因子の1要因と報告した。PDFは局所不安定性を取り除くことで除圧単独と比べ良好な成績が得られるものと推察された。

本研究は症例数が少なく、また、両群の術前重症度や頸椎後弯変形の程度に偏りが見られるため、引き続き検討症例数を増やし固定術の有用性を追試する必要がある。

まとめ

われわれの頸椎 OPLL K-line(-)例に対する第一選択は直接的除圧である前方法であるが、前方法が選択できない場合は後方除圧固定術により比較的良好な成績を得ることができる。

文献

- 1) Fujiyoshi T, Yamazaki M, Kawabe J et al : A new concept for making decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament : the K-line. Spine. 2008 ; 33 : E990-E993
- 2) Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A et al : Static versus

dynamic factors for development of myelopathy in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. J Clin Neurosci. 2010 ; 17 : 320-324

- 3) 藤由崇之, 山崎正志, 小西宏昭ほか : 頸椎後縦靭帯骨化症 K-line(-)例に対する後方除圧固定術の成績. J Spine Research. 2010 ; 1 : 1791-1796
- 4) Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A et al : Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K-line (-) group : laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion. J Spine Research. 2011 ; 2 : 231-235
- 5) 古矢丈雄, 小西宏昭, 奥平毅ほか : 頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧術の治療成績 K-line および最大圧迫高位での不安定性に注目して. J Spine Research. 2011 ; 2 : 1791-1796
- 6) Masaki Y, Yamazaki M, Okawa A et al : An analysis of factors causing poor surgical outcome in patients with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament : anterior decompression with spinal fusion versus laminoplasty. J Spinal Disord Tech. 2007 ; 20 : 7-13
- 7) Matsunaga S, Kukita M, Hayashi K et al : Pathogenesis of myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. J Neurosurg. 2002 ; 96 : 168-172
- 8) Ogawa Y, Chiba K, Matsumoto M 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. 2005 ; 3 : 198-204

若年発症で旺盛な骨化進展，急激な脊髄症増悪を呈する脊柱靭帯骨化症例の検討

An Analysis of Young Adult Patients with Ossification of the Spinal Ligaments who Showed Progressive Extension of the Ossification

高橋 宏 山崎正志 大河昭彦 古矢丈雄 佐久間 毅
加藤 啓 高橋和久

Hiroshi Takahashi, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Tsuyoshi Sakuma, Kei Kato, Kazuhisa Takahashi

要 旨

当院で経験した脊柱靭帯骨化症手術例111例中40歳未満で手術を要した7例の検討を行った。全例が男性で高度肥満を呈し，頸椎～胸椎に広範かつ巨大な靭帯骨化を認めた。手術は，後方除圧固定術を完遂した症例ではJOAスコア改善率は良好であったが，多数回手術例，非固定術例では成績は不良であった。30代の若年，肥満男性において頸椎～胸椎に巨大な脊柱靭帯骨化が多発し，急激な脊髄症増悪を呈する一群が存在することが示唆された。

Abstract

We evaluated young adult patients with ossification of the spinal ligament (OSL) who underwent surgeries of decompression of spinal cord and spinal fusion. Seven patients with OSL who were operated at less than 40 years old were analyzed in this study. The mean age at surgery was 35 years old, and mean follow-up period was 19.4 months. We evaluated 1) gender 2) height, weight and body mass index (BMI) 3) past history of diabetes 4) number of ossificated vertebra 5) most stenotic level of the spinal cord and ratio of the spinal cord with the ossification 6) operation method, time, and blood loss 7) JOA score. All 7 patients were male. Height was 173.0 ± 13.6 cm and weight was 109.0 ± 27.1 kg. BMI were 36.3 ± 8.1 . Two patients had history of diabetes. The number of ossificated vertebra were 14.6 ± 5.6 . The main lesion of myelopathy was cervical in 2 and thoracic in 5. The maximum occupation ratio was $62.1 \pm 14.4\%$. We performed posterior decompression with instrumented fusion in 6 cases and laminectomy in one case. The operative time was 580 ± 74 minutes and the blood loss was 2976 ± 1991 g. The recovery rate of JOA score was $55.0 \pm 15.8\%$ in the thoracic OSL cases. But in the cervical OSL cases who underwent laminectomy or multi-operations, their recovery rates were fair. We consider that there is a group of young adult male patients with OSL who showed obesity, progressive extension of the ossification and rapidly aggravating myelopathy.

Key words : 脊柱靭帯骨化症 (ossification of the spinal ligaments), 若年発症 (young adult patients), 脊髄症急性増悪 (progressive worsening of myelopathy)

緒言

後縦靭帯骨化症(OPLL), 黄色靭帯骨化症(OLF)をはじめとする脊柱靭帯骨化症(OSL)の発症年齢は, 諸家の報告からも一般に50歳前後が多いといわれており⁸⁾⁹⁾, 骨化が若年で偶然発見されることがあったとしても発症のほとんどは中年以降となるといわれている。また, 骨化は経年的に進行するという報告は多いが, 松永ら⁵⁾は平均10年の観察期間で骨化の進展がみられたと報告している通り, 一般に骨化進展の速度は非常に緩徐であると知られている。さらに骨化に起因する脊髄症は, いったん発症すると進行する可能性はあるが, 必ずしも全て進行するものではないといわれている。

しかし, われわれは近年, 40歳未満の若年でOSLを発症し, 旺盛な骨化進展に伴い脊髄症状の急激な悪化をきたし, 治療に難渋する例を経験した。今回われわれは当院で経験した脊柱靭帯骨化症手術例のうち, 若年発症例について検討した。

対象

2001年4月より2011年3月までに当院で経験した脊柱靭帯骨化症手術例111例中, 40歳未満で手術を行った7例である。平均年齢は35歳, 平均経過観察期間は19.4か月であった。検討項目は, 1)性別, 2)身長, 体重, BMI, 糖尿病の有無, 3)脊椎単純CTにおける骨化椎体数及び骨化レベル, 4)当院術前の脊髄最大圧迫高位, 骨化占拠率と

表1 症例一覧

| 症例 | 年齢 | 性別 | 身長 (cm) | 体重 (kg) | BMI | HbA1c |
|-----|----|----|--------------|--------------|--------------|-------|
| 1 | 37 | 男 | 195 | 145.8 | 38.34 | 8.0 |
| 2 | 35 | 男 | 165 | 110.0 | 40.40 | 5.1 |
| 3 | 32 | 男 | 178 | 85.0 | 26.83 | 4.6 |
| 4 | 36 | 男 | 183 | 81.0 | 24.19 | 5.8 |
| 5 | 34 | 男 | 173 | 127.0 | 42.43 | 5.2 |
| 6 | 36 | 男 | 152 | 82.5 | 35.71 | 5.5 |
| 7 | 35 | 男 | 171 | 135.0 | 46.17 | 4.3 |
| Av. | 35 | | 173 ±13.6 | 109 ±27.1 | 36.3 ±8.1 | |

骨化途絶の有無, 5)手術術式, 手術時間, 出血量, 6)日本整形外科学会頸髄症判定基準(JOAスコア)および改善率とした。

結果

症例の内訳を表1に示す。7例全例が男性であり, 平均体重は100kgを超え, 7例中5例はBMI35以上の高度肥満であった。糖尿病の合併は2例であった。

骨化のレベルは, 全例で頸椎から胸腰椎にかけて広範に靭帯骨化を認め, 平均骨化椎体数は14.6椎体であった(表2)。

脊髄症状の責任高位は7例中5例で胸髄, 2例で頸髄と胸髄に多く, 全例で巨大な骨化を認め, 平均占拠率は62.1%であり全例で責任高位での骨化の途絶を認めた。3例は多数回手術例であった(表3)。

手術は全例後方除圧固定を計画し, 6例で施行, 1例では出血量が多かったため固定を完遂でき

表2 骨化進展形式

| 症例 | 骨化椎体数 | 骨化最頭側 | 骨化最尾側 |
|-----|----------|-------|-------|
| 1 | 11 | T1 | L3 |
| 2 | 18 | C3 | L2 |
| 3 | 5 | T6 | T10 |
| 4 | 18 | C3 | L5 |
| 5 | 20 | C2 | L3 |
| 6 | 11 | C3 | T6 |
| 7 | 19 | C2 | L2 |
| Av. | 14.6±5.6 | | |

表3 脊髄症状の責任高位と骨化レベル

| 症例 | 責任高位 | 最大占拠率 (%) | 責任高位での骨化の途絶 | 多数回手術例 (回) |
|-----|-------|-----------|-------------|------------|
| 1 | T3/4 | 67 | ○ | |
| 2 | C6/7 | 51 | ○ | ○(6回) |
| 3 | T8/9 | 38 | ○ | ○(2回) |
| 4 | T5/6 | 84 | ○ | ○(3回) |
| 5 | T9/10 | 65 | ○ | |
| 6 | C3/4 | 62 | ○ | |
| 7 | T2/3 | 68 | ○ | |
| Av. | | 62.1±14.4 | 7例全例 | |

表4 手術術式

| 症例 | 術式 | 固定範囲 | 除圧椎間数 | 固定椎間数 | 手術時間 (min) | 出血量 (g) |
|-----|--------|--------|---------|---------|---------------|------------|
| 1 | 後方除圧固定 | T1-T10 | 6 | 9 | 513 | 1750 |
| 2 | 後方除圧固定 | C2-T4 | 5 | 9 | 465 | 547 |
| 3 | 後方除圧固定 | T4-T12 | 3 | 8 | 666 | 4580 |
| 4 | 後方除圧固定 | T2-T10 | 3 | 8 | 617 | 1945 |
| 5 | 後方除圧固定 | T5-L1 | 3 | 8 | 660 | 6390 |
| 6 | 椎弓切除 | C3-T3 | 5 | | 558 | 3535 |
| 7 | 後方除圧固定 | C3-T6 | 9 | 10 | 586 | 2085 |
| Av. | | | 4.9±2.2 | 8.7±0.8 | 580±74 | 2976±1991 |

ず、椎弓切除にとどまった。全例長範囲の固定を要し、平均固定椎間数は8.7椎間、平均手術時間は580分、平均出血量は2976gであった(表4)。

JOA スコアは胸髄症例では全例で良好な改善を認め平均55(38~70)%の改善率であったが、頸髄症例は多数回手術症例、および固定を完遂できなかった症例であり、改善率は平均29(28.5, 29.6)%と不良であった。

症例1

35歳男性

主訴：歩行障害、下肢麻痺、上肢尺側の痺れ、165cm, 110kg, BMI 40.4の高度肥満を呈していた。

治療経過：30歳時より4回、いずれも歩行障害、下肢痛などが増強し、頸椎 OPLL, 胸椎 OPLL, OLF, 腰椎 OLF に伴う脊髄症、馬尾症状に対し頸椎椎弓形成術、胸椎後方除圧固定術、腰椎椎弓切除など計5回施行されていた。2009年4月、頸髄由来の症状の再悪化を認め当科紹介、入院となった。神経学的には、筋力は手関節屈曲以下の筋力低下を認め、下肢はMMTで2~3レベルであり、両側C8高位以下の感覚障害を認め、JOA スコアは17点中3.5点であった。

脊椎 CT では、頸椎から下位胸椎にかけて広範囲に占拠率の高い OPLL, OLF を数多く認め、多数回手術を行っているが、今回の病態は椎弓形成術後にC7の OPLL が旺盛に進展したことによるC6/7高位での再狭窄であった(図1 a, b, c)。これに対し、C2-T4後方除圧固定術を施行した(図1 d, e)。術後下肢麻痺は徐々に回復し、立位可能となるも歩行は困難であり、術後2年のJOA ス

コアは17点中7.5点、改善率29.6%と成績は不良であった。

症例2

38歳男性 185cm, 81kg, BMI 24.2と当科初診時に肥満ではなかったが、1年前までは体重100kgを超える高度肥満であった。

主訴：歩行障害、下肢麻痺。

治療経過：33歳時に頸椎 OPLL に伴う脊髄症に対し頸椎椎弓形成術を、37歳時に腰椎 OLF に伴う馬尾、神経根症状に対し腰椎椎弓切除術を施行されていた。2010年3月に歩行障害が再度悪化したため、当科入院となった。神経学的には、左下肢筋力はMMTで1~2レベルであり、両側T9高位以下の感覚障害を認め、JOA スコア(下肢機能除く)は11点中3点であった。

脊椎 CT では、頸椎から下位胸椎にかけて広範囲に占拠率の高い OPLL, OLF を認めたが、今回の病態はT5/6高位で OPLL, OLF により脊髄が挟みこまれるように圧迫を受けることによる脊髄症の増悪であり、さらに同高位では OPLL, OLF の骨化の途絶を認めた(図2 a, b, c)。これに対し、T2-T10後方除圧固定術、OLF 摘出術を施行した(図2 d, e)。術後下肢麻痺は回復し、術後1年半の経過観察時には左下肢筋力はMMTで5と完全回復し、杖歩行が可能となり、JOA スコアは11点中8点、改善率62.5%と良好な成績であった。

考 察

40歳未満での OPLL の報告は、20歳前後に受傷

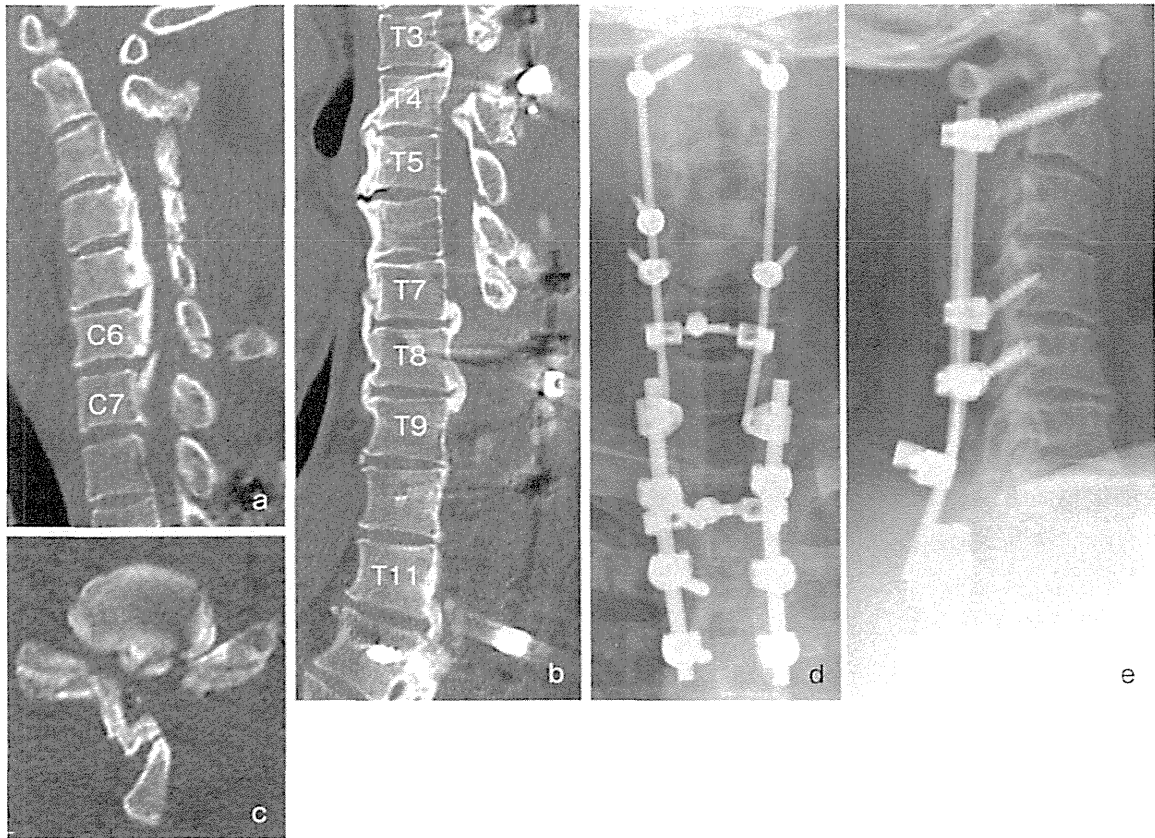


図1 症例1

- a : 頸椎 CT 矢状断再構築像. C6/7で OPLL の旺盛な進展と、骨化の途絶を認める.
- b : 胸椎 CT 矢状断再構築像. 多数回手術が施行されているが、非手術高位での骨化の進展は旺盛である.
- c : C6/7高位 CT 水平断像. 同高位で旺盛な骨化の進展を認め、脊柱管の再狭窄を認める.
- d : 術後単純 X 線正面像.
- e : 術後単純 X 線側面像.

した頸髄損傷後に起こったもの³⁾¹³⁾や、骨系統疾患の合併の報告⁴⁾はあるものの、渉猟しうる限り自験例のように特に既往のない症候群が一部に存在するという報告はない。頸椎 OPLL の成因として、遺伝的要因の関与が指摘されているが、それ以外にも食生活、力学的負荷等の環境因子の影響が発症に関与している可能性が報告されている⁶⁾¹⁰⁾。今回の7例は全例2009年以降に経験した症例であり、それ以前には全くみられなかった。このことから、近年の食生活の変化などの環境因子の変化がこうした若年発症例の出現に関与しているのではないかと推察される。また、OPLL との関連が示唆されている疾患として、糖尿病があり、報告も散見されている¹⁾⁵⁾が、自験例での糖尿病合併の頻度は7例中2例のみであった。30代

の若年者ではまだ耐糖能異常が発症していない可能性が考えられ、今後長期の経過観察を要すると考える。

手術の術式選択に関して、特に胸椎 OPLL では頸椎と異なり可動性が少ないため Static Factor がより重要視されてきた²⁾¹²⁾が、近年、胸椎 OPLL においても骨化の途絶に伴う不安定性、Dynamic Factor が脊髄症増悪の主原因となりうることが報告されており¹¹⁾、今回の7例全例で障害高位に骨化の途絶が存在し、後方除圧固定術により良好な手術成績がえられた。また固定を完遂できなかった症例では成績が不良であり、非固定術の選択は成績不良因子となりうる可能性が示唆された。

手術回数に関しては、脊柱靭帯骨化症における多数回手術例では手術回数が増えるに従い改善率

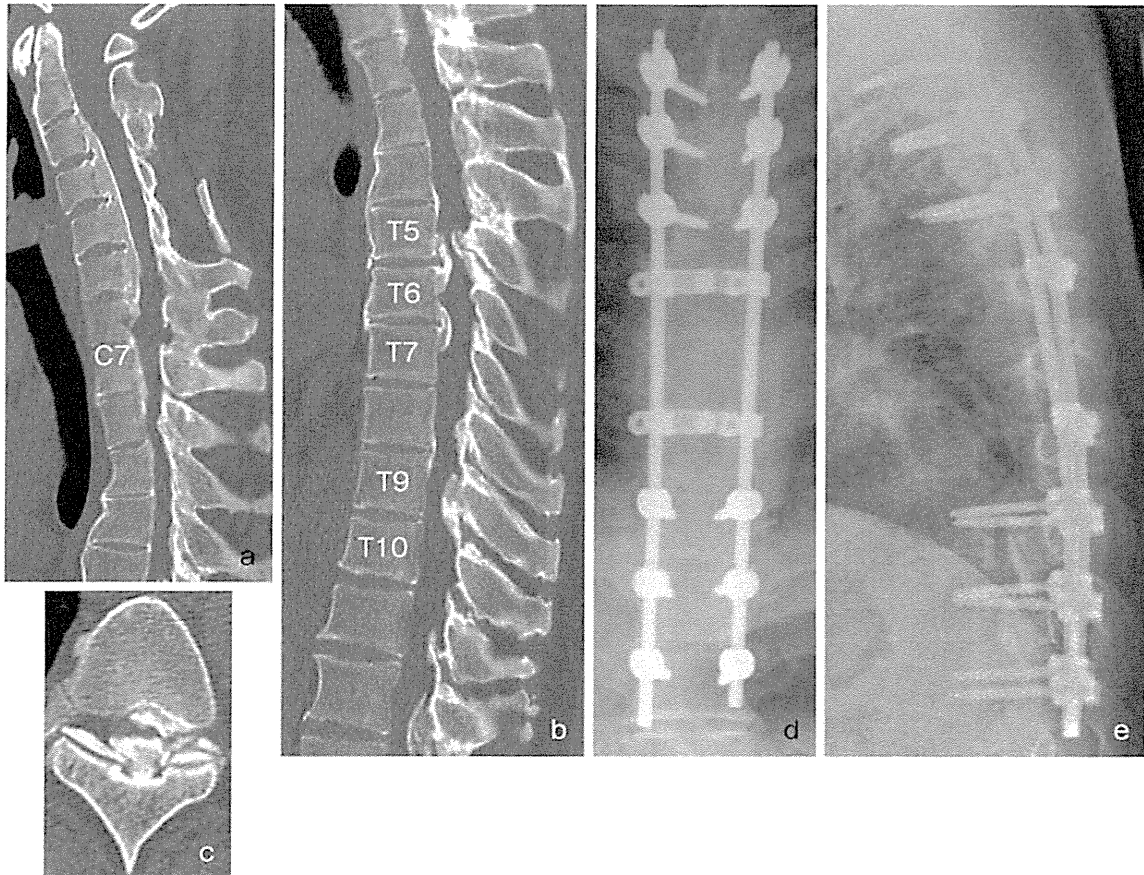


図2 症例2

- a : 頚椎 CT 矢状断再構築像. 椎弓形成術後であるが, 旺盛な骨化の進展に伴い OPLL は連続型となっている.
- b : 胸椎 CT 矢状断再構築像. T5/6高位で OPLL. OLF に脊髄は挟みこまれるように圧迫を受け, さらに同高位で OPLL. OLF とともに骨化の途絶を認める.
- c : T5/6高位 CT 水平断像. 骨化占拠率は80%を超え, 脊柱管は OPLL. OLF により約80%占拠されている.
- d : 術後単純 X 線正面像
- e : 術後単純 X 線側面像

は低下すると報告されており⁷⁾, 6回目の手術となった供覧症例1では改善率は不良であり, 同様な結果となった.

結 語

30代の若年, 肥満男性において, 頚椎から胸椎に巨大な脊柱靭帯骨化が多発し急激な脊髄症状増悪を呈する一群が存在することが示唆された. 後方除圧固定術により良好な成績が得られたが, 非固定術例, 多数回手術例は成績不良因子となる可能性が示唆された.

文献

- 1) Akune T, Ogata N, Seichi A, et al : Insulin secretory response is positively associated with the extent of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Joint Surg.* 2001 ; 83A : 1537-1544
- 2) 星野亜都司 : 脊柱靭帯骨化症 : そのシステムティックレビュー. 治療 : 胸椎後縦靭帯骨化症. *脊椎脊髄.* 2006 ; 19 : 143-146
- 3) 菊野光郎, 武富栄二, 山内常人ほか : 外傷後5年後に発見された若年者頚椎後縦靭帯骨化症の1例. *整形外科.* 1994 ; 45 : 452-455
- 4) 古泉智文, 加藤真介, 安井夏生 : 若年発症の頚椎後縦靭帯骨化を持った骨系統疾患が疑われる1例. *日整会誌.* 2003 ; 77 : 562
- 5) Matsunaga S, Sakou T : Epidemiology of ossification of the posterior longitudinal ligament. In Yonenobu K, Sakou T,

- Ono K (eds) : OPLL : ossification of the posterior longitudinal ligament. Springer-Verlag, Tokyo, pp11-35, 1997
- 6) 武者芳朗. 脊柱靱帯骨化の成因に関する研究. 患者の食品摂取傾向と性ホルモンについて. 日整会誌. 1990 ; 64 : 1056-1067
- 7) 中山富貴, 宮崎和躬, 多田健治ほか : 多数回手術を要した脊柱靱帯骨化症による胸椎部ミエロパチー症例の検討.
- 8) 佐々木隆一郎, 青木国雄, 水野正一ほか : 脊柱靱帯骨化症の全国疫学調査—全国有患者数. 厚生省特定疾患・脊柱靱帯骨化症研究班昭和60年度研究報告書. 1986 ; pp43-48
- 9) Shingyouchi Y, Nagahama A, Niida M : Ligamentous ossification of the cervical spine in the late middle-aged Japanese men. Its relation to body mass index and glucose metabolism. Spine. 1996 ; 21 : 2472-2478
- 10) Terayama K : Genetic studies on ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Spine. 1989 ; 14 : 1184-1191
- 11) Yamazaki M, Okawa A, Fujiyoshi T, et al : Posterior decompression with instrumented fusion for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. Eur Spine J. 2010 ; 19 : 691-698
- 12) Yonenobu K, Ebara S, Fujiwara K, et al : Thoracic myelopathy secondary to ossification of the spinal ligament. J Neurosurg. 1987 ; 66 : 511-518
- 13) 和田英路, 石井正悦, 河井秀夫 : 頸髄損傷に合併した若年発症の頸椎後縦靱帯骨化症の3例. 日脊障会誌. 2008 ; 21 : 160

上位胸椎後縦靱帯骨化症に対する 後方除圧固定術後に脊髄症が座位にて 増悪，仰臥位にて軽快した1例

A Case Thoracic OPLL treated with Posterior Decompression and Instrumented Fusion, in whom Postoperatively Myelopathy Deteriorated Transiently at Sitting Position

加藤 啓 山崎正志 佐久間 毅 高橋 宏 古矢丈雄
大河昭彦 高橋和久

Kei Kato, Masashi Yamazaki, Tsuyoshi Sakuma, Hiroshi Takahashi, Takeo Furuya,
Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi

要 旨

高度肥満を伴う71歳女性の胸椎 OPLL に対し，後方除圧固定術を施行した．術直後には神経症状の悪化はなかったが，離床訓練後に座位で下肢筋力が低下し仰臥位で回復するという現象を認めた．OPLL が嘴状で大きく後弯部に存在するために，前方からの脊髄圧迫が解除しきれず，わずかなロッドのしなりで脊髄の動的圧迫が生じたことが推測された．1 か月間の安静臥床により自然回復し，最終的治療成績は良好であった．

Abstract

A 71-years-old woman presented with paraparesis, and her pre-operative JOA score was 3/11 points. CT images showed a large beak-type OPLL at T2-3 level, and MRI revealed severe compression of the spinal cord at the same level. Laminectomy (T2-3) and posterior instrumented fusion (C6-T6) was performed. Intraoperative ultrasonography showed anterior impingement of the spinal cord by OPLL. No neurological deterioration occurred immediate after surgery. When the patient started a rehabilitation program for ambulation, however, transient paralysis occurred. At sitting position, muscular weakness of her legs developed, and the weakness promptly relieved after she took supine position. After 4 weeks of bed rest, such neurological deterioration did not occur even after she took sitting position. At 8 months after surgery, she was neurologically recovered, and her JOA score became 7.5 points. In the present case, anterior impingement of the spinal cord by OPLL site was located at the kyphosis area of the spine. Furthermore, she had severe obesity. We suggest that, at sitting position, excessive load might cause bending of the rods and increase the kyphosis of the OPLL site, resulting in the neurological deterioration.

Key words : 胸椎後縦靱帯骨化症 (thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament), 後方除圧固定術 (posterior decompression and instrumented fusion), 術後麻痺 (postoperative palsy)