

G. 研究発表

論文発表

- 1) T.Hirai, K.Uchida, H.Nakajima, Alexander Guerrero, N.Takeura, S.Watanabe, D.Sugita, A.Yoshida, W.E.Johnson, H.Baba. The prevalence and phenotype of activated microglia/macrophages within the spinal cord of the hyperostotic mouse (twy/twy) changes in response to chronic progressive spinal cord compression: Implications for human cervical compressive myelopathy. PLoS One 24;8(5), 2013
- 2) K.Uchida, H.Nakajima, T.Miyazaki, T.Tsuchida, T.Hirai, D.Sugita, S.Watanabe, N.Takeura, A.Yoshida, H.Okazawa, H.Baba. 18F-FDG PET/CT for diagnosis of osteosclerotic and osteolytic vertebral metastatic lesions: Comparison with bone scintigraphy. Asian Spine J 7(2), 2013
- 3) D.Sugita, T.Yayama, K.Uchida, Y.Kokubo, H.Nakajima, A.Yamagishi, N.Takeura, H.Baba. Indian hedgehog signaling promotes chondrocyte differentiation in enchondral ossification in human cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Spine 15;38(22), 2013
- 4) 中嶋秀明, 内田研造, 渡邊修司, 吉田藍, 馬場久敏. 圧迫性頸髄症における 3D-MRI/18F-FDG PET fusion imaging を用いた髄内輝度変化部位の髄内グルコース代謝量の定量的解析. 中部整災誌 56(4)
- 5) 内田研造, 中嶋秀明, 杉田大輔, 渡邊修

司, 北出誠, 馬場久敏. 胸腰椎移行部病変に対する前方手術脊椎脊髄 特集「胸腰椎移行部病変の病態と手術」 26(9), 2013

6) 馬場久敏, 中嶋秀明, 彌山峰史, 内田研造. 知ってますか? 整形外科手術の変遷「頸椎前方除圧固定術」. 臨整外 48(9), 2013

7) 竹浦直人, 内田研造, 中嶋秀明, 平井貴之, 渡邊修司, 馬場久敏. 慢性脊髄圧迫モデル (twy/twy mouse) を用いた髄核後角における MAPK pathway に関する免疫組織学的検討. 中部整災誌 56(5), 2013

8) Tan Ying, K.Uchida, H.Nakajima, Alexander Guerrero, S.Watanabe, T.Hirai, N.Takeura, Lui Shao-Yu, Johnson William E.B., H.Baba. Blockade of interleukin 6 signaling improves the survival rate of transplanted bone marrow stromal cells and increases locomotor function in mice with spinal cord injury.

9) Xinpeng Li, Ling Liang, Pin Zhao, K.Uchida, H.Baba, Hong Huang, Wenfang Bai, Liming Bai, Mingsheng Zhang. The effects of adenoviral transfection of the keratinocyte growth factor gene on epidermal stem cells: An in vitro study. Mol Cells 36(4), 2013

占拠率 60%以上の OPLL に対する手術の長期成績

研究分担者 藤森孝人 岩崎幹季 柏井将文 海渡貴司 吉川秀樹
大阪大学整形外科

研究要旨

占拠率 60%以上の重度 OPLL に対する手術成績は、JOA の改善率で 40%程度であった。前方固定術は有意に椎弓形成術より成績が優れていた。

A. 研究目的

占拠率 60%以上の重度 OPLL に対する手術成績を評価すること。また成績関連因子を調査すること。

B. 研究方法

27 例の OPLL 患者を対象とした retrospective study. 各種臨床（JOA、手術時間、出血量、合併症）レントゲンパラメータ（骨化形態、K-line, 占拠率、頸椎前弯角）を調べた。

（倫理面での配慮）

本研究は、手術前の病態と手術後の経過を後ろ向きに検討したものであり倫理面での問題はない。また、収集した個人情報には関しては漏洩のないよう管理して研究に用いた。

C. 研究結果

椎弓形成術は 15 例、前方固定は 12 例に施行されていた。平均年齢は 57.3±8.6 歳（41～76 歳）、平均追跡期間は 10.1 年（2-22 年）であった。

JOA の改善率は全体で 40%であった。前方固定の改善率は 53%、椎弓形成の改善率は 30.1%と有意に前方固定が優れていた。頸

椎前弯角は椎弓形成術で 7.2° の減少、前方固定で 1.2° の増加と有意差を認めた。椎弓形成術群での良好因子は頸椎の前弯角が大きいことであった。一方前方固定群での良好因子は占拠率が小さいことであった。

D. 考察

高度占拠率の OPLL では、通常の占拠率の OPLL よりもやや成績が劣った。前方固定術は有意に椎弓形成術より成績が優れていた。前方固定術は動的因子と静的圧迫の両方を解除できるが、椎弓形成術は可動域を温存するため、特に高度占拠率病変では前方固定術より成績が劣ると考えられる。椎弓形成術でも比較的成績が良かったものは、責任椎間で骨化が架橋して動的因子が消失しているものや、頸椎前弯が大きく（約 20 度以上）で、後方からの除圧効果が十分發揮される症例に限られていた。

E. 結論

60%以上の高度占拠率 OPLL の改善率は 40%であった。前方固定術は有意に椎弓形成術より成績が優れていた。

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. 岩崎幹季. 頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン-2011年改訂版の概要. **脊椎脊髄** 26(3):203-208, 2013.
 2. 岩崎幹季. 椎弓形成術の脊髄後方除圧としての限界 **脊椎脊髄** 26(11):1047-1054, 2013.
 3. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al. Long-term outcomes of C3-6 laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy: a prospective study with a minimum 8-year follow-up. **J Neurosurg: Spine** (In press)
 4. Fujimori T, Iwasaki M, Okuda S, et al. Long-term results of cervical myelopathy due to OPLL with an occupying ratio of $\geq 60\%$. **Spine (Phila Pa 1976)** (In press)
- ### 2. 学会発表
1. 坂浦博伸、細野 昇、向井克容ほか. 頰椎症性脊髄症に対する C3-6 椎弓形成術の長期成績-8年以上経過例の前向き検討. 第42回日本脊椎脊髄病学会(平成25年4月沖縄)
 2. 柏井将文、藤森孝人、長本行隆ほか. 後縦靱帯骨化症患者における血中 Sclerostin 濃度と骨代謝. 第42回日本脊椎脊髄病学会(平成25年4月 沖縄)
 3. Fujimori T, Le H, Chin CT, et al. Prevalence of OPLL and DISH in USA: CT-Based Study of 3403 Patients. **20th IMAST** (Vancouver, Canada, July 10-13, 2013)
 4. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al.

Long-term outcomes of C3-6 laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy-a prospective study. **EuroSpine 2013** (Liverpool, UK, Oct 3, 2013)

5. Kashii M, Matsuo Y, Sugiura T, et al. Circulating Sclerostin and Dickkopf-1 Level in Patients with Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. **41th Annual meeting of the Cervical Spine Research Society** (Los Angeles, CA, Dec 5-7, 2013)

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

後縦靭帯骨化症に対する骨代謝マーカーの検討

研究分担者 辻 崇 北里研究所病院整形外科
千葉一裕 北里研究所病院整形外科

研究要旨 後縦靭帯骨化症患者 26 例（全例男性）、平均年齢 63.7 歳（36-79 歳）を対象とし、上記患者より採血を行い、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、オステオカルシン（OC）、低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b（TRACP-5b）を測定した。頸椎後縦靭帯骨化の広がり（骨化が存在する椎体数（1-7））に応じて骨化係数を決定し、骨化係数と骨代謝マーカーの関連を検討した。

骨代謝マーカーの測定結果は、BAP 13.7 ± 4.3 U/L、OC 6.4 ± 2.0 ng/mL、ucOC 3.1 ± 1.8 ng/mL、TRACP-5b 258.8 ± 92.7 mU/dL であった。OC および ucOC と骨化係数には負の相関を有する傾向を認めた。さらに、骨化係数 1-2 を小骨化群、3-4 を中骨化群、5-7 を大骨化群として 3 群間の骨代謝マーカーを比較すると、BAP、ucOC、TRACP-5b では 3 群間に有意差を認めなかったが、OC では、小骨化群 8.0 ± 2.0 ng/mL、中骨化群 5.8 ± 3.8 ng/mL、大骨化群 5.7 ± 1.8 ng/mL であり、大骨化群および中骨化群は小骨化群と比較して有意に小さな値を示した。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症に関する病態は未だ不明である。本研究の目的は、後縦靭帯骨化症患者の血清骨代謝マーカーを解析し、骨化の広がり（骨化が存在する椎体数）の程度と骨代謝マーカーの関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

後縦靭帯骨化症患者 26 例（全例男性）、平均年齢 63.7 歳（36-79 歳）を対象とした。なお胸椎にも広範に靭帯骨化を認める若年発症例、女性は今回の検討から除外した。

上記患者より採血を行い、骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、オステオカルシン（OC）、低カルボキシル化オステオカルシ

ン（ucOC）、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b（TRACP-5b）を測定した。頸椎後縦靭帯骨化の広がり（骨化が存在する椎体数（1-7））に応じて骨化係数を決定し、骨化係数と骨代謝マーカーの関連を検討した。

（倫理面での配慮）

人権の擁護には個人情報の保護が必要であり、検体は匿名化して検討した。

C. 研究結果

骨代謝マーカーの測定結果は、BAP 13.7 ± 4.3 U/L、OC 6.4 ± 2.0 ng/mL、ucOC 3.1 ± 1.8 ng/mL、TRACP-5b 258.8 ± 92.7 mU/dL であった。OC および ucOC と骨化係数には負の相関を有する傾向を認めた（図 1, 2）。

図 1

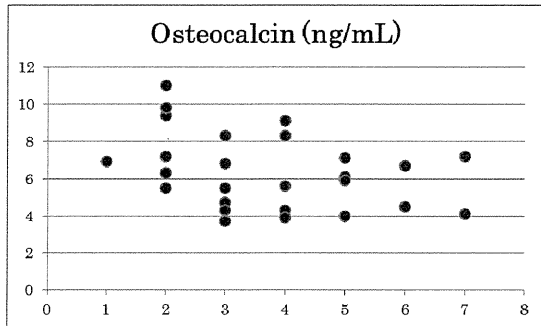
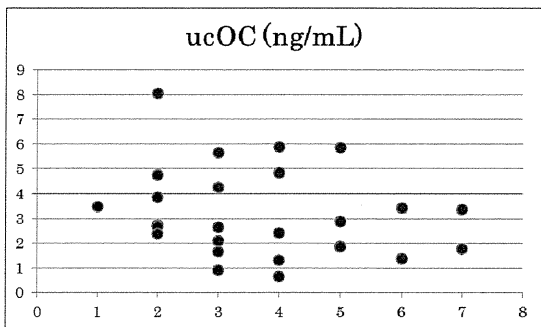
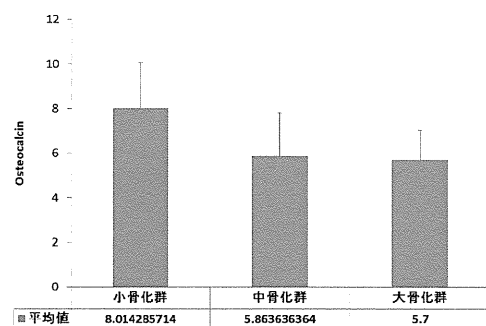


図 2



骨化係数 1-2 を小骨化群、3-4 を中骨化群、5-7 を大骨化群として 3 群間の骨代謝マーカーを比較すると、BAP、ucOC、TRACP-5b では 3 群間に有意差を認めなかったが、OC では、小骨化群 8.0 ± 2.0 ng/mL、中骨化群 5.8 ± 3.8 ng/mL、大骨化群 5.7 ± 1.8 ng/mL であり、大骨化群および中骨化群は小骨化群と比較して有意に小さな値 ($P=0.02$) を示した (図 3)。

図 3



D. 考察

後縦靭帯骨化症と骨代謝の関連を検討した研究は比較的多数散見され、後縦靭帯骨化症患者の骨密度は健常者と比較して高く、その頻度は連続型・混合型において分節型よりも顕著であるとの結論でほぼ一致している。しかしながら、そのメカニズムについては不明な点が多い。

骨代謝を検討する上で骨代謝マーカーの検討はその代表的手法の一つで有り、近年比較的容易に測定が可能となり、その項目も増加してきているものの、骨形成マーカーと吸収マーカーを同時に検討した報告はない。今回、骨化傾向を骨化椎体数の計測により数値化して、代謝マーカーと骨化係数との関連を検討した。

骨形成マーカーBAP & 骨吸収マーカーTRACP-5b と骨化係数の間には明らかな相関関係は認められなかったが、オステオカルシン群との間には負の関連を認めた。

オステオカルシンは骨形成マーカーに分類され、骨芽細胞によって合成されるタンパク質で骨芽細胞の活動性と骨形成率を反映するが、ノックアウトマウスでも骨形成に大きな異常がなく骨での役割は十分に明らかとは言えない。

近年、骨代謝と糖・脂質代謝のクロストークが注目されており、2007年にオステオカルシン欠損マウスの骨には大きな異常は認めないが、肥満、インシュリン分泌低下による耐糖能異常を示すことが報告され (Lee NK et al. Cell 130:456-69, 2007)、その後の研究から ucOC は膵臓のβ細胞に作用し、インスリンの分泌を増加させ、分

泌されたインスリンは骨芽細胞および破骨細胞の分化を促進することで、破骨細胞による酸の分泌が亢進し、骨局所で酸性環境が形成されオステオカルシンは脱カルボキシル化を受けて ucOC へと変換され、さらにインスリン分泌を促進させる Positive feedback loop の存在が明らかになってきている。

軽度の耐糖能異常を有することが多い後縦靭帯骨化症患者において糖代謝をコントロールするオステオカルシンと骨化傾向に一定の関連を認めたことは興味深い事実であり、今後、骨密度、耐糖能異常の程度等の検討項目を増やし、骨化の程度との相互関連を検討することで、本疾患のメカニズム解明の一助となるように研究を継続したい。

E. 結論

後縦靭帯骨化症患者の骨代謝マーカーと骨化の程度の関連について検討を加えた。

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

なし

2. 学会発表

辻崇 千葉一裕. 後縦靭帯骨化症に対する骨代謝マーカーの検討. 脊柱靭帯骨化症に対する調査研究 平成 25 年度第 2 回班会議 2013.

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（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

圧迫性頸髄症に対する片開き式脊柱管拡大術の成績と問題点

研究分担者 松本守雄 慶應義塾大学整形外科准教授

研究要旨 圧迫性頸髄症に対する片開き式脊柱管拡大術の手術法の手術成績と問題点について後ろ向きに検証した。同術式の長期成績は比較的良好であるが、問題点として椎弓再閉鎖、C5 麻痺、術後軸性疼痛、後弯変形の進行などが挙げられた。これらの解決策として椎弓プレートの使用、除圧範囲の限定化、外側塊プレートの使用などを考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

当科で片開き式脊柱管拡大術を行った圧迫性頸髄症（頸椎後縦靭帯骨化症と頸椎性脊髄症）の手術成績と問題点について後ろ向きに検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

過去 10 年間に当科で片開き式脊柱管拡大術が行われ一定期間の追跡調査が行われた圧迫性頸髄症患者の 82 例の手術成績と問題点について後ろ向きに調査した。合併症についても検討を行った。

（倫理面での配慮）

慶應義塾大学倫理委員会に後ろ向き研究として申請して承認されている。

個人情報保護についても十分に留意した。

C. 研究結果

JOA score は術前平均 10.5 点、調査時 13.8 点、改善率は 53%であり、従来の報告とほぼ同様であった。椎弓再閉鎖は 34%に生じており、これらの症例では調査時の改善率の低下が大きい傾向が見られた。

C5 麻痺も認められたが、C4-6 の選択的除圧を行った群と通常の C3-7 の除圧を行った群を比較した結果、前者で 1.3%、後者で 7.5%で C5 麻痺を認め、選択的除圧では C5 麻痺の発生が有意に低いことが明らかとな

った。また、軸性疼痛も C7 棘突起温存群では明らかに減少傾向であった。

術後後弯変形の進行とともに症状悪化を認める症例も認められた。

D. 考察

我々が圧迫性頸髄症に対して行って来た片開き式脊柱管拡大術は概ね良好な結果が得られていた。しかし、椎弓再閉鎖、C5 麻痺、術後軸性疼痛、後弯変形の進行などの問題点も発生していた。これらにより術後成績の悪化や患者満足度の低下にもつながるため、何らかの対応が必要である。椎弓再閉鎖に対しては椎弓プレートの使用、軸性疼痛軽減、C5 麻痺防止のためには除圧範囲を可及的に C4-6 に限局する、後弯防止には外側塊プレートの併用あるいは前方固定術の選択を考慮するのが良いと考えられた。

E. 結論

圧迫性頸髄症に対する片開き式脊柱管拡大術の手術成績は比較的良好であるが、問題点として椎弓再閉鎖、C5 麻痺、術後軸性疼痛、後弯変形の進行などが挙げられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Chikuda H, Ohtsu H, Ogata T, Sugita S,

Sumitani M, Koyama Y, Matsumoto M, Toyama Y; Optimal treatment for spinal cord injury associated with cervical canal stenosis (OSCIS): a study protocol for a randomized controlled trial comparing early versus delayed surgery.

OSCIS investigators. *Trials*. 2013; 14: 245.

2) 松本守雄. 神経疾患治療ノート 頸椎症・OPLL・椎間板ヘルニア・腰部脊柱管狭窄症. *Clinical Neuroscience別冊* 2013; 31:368-369.

3) 松本 守雄, 戸山 芳昭. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する手術と治療成績 *脊椎脊髄ジャーナル* 26:191-196, 2013.

4) 松本守雄 岩波明生 中村雅也 戸山芳昭. 片開き式椎弓形成術の長期成績と術式の工夫. *脊椎脊髄ジャーナル* 2013; 26:1033-1039.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

VII. 画像・電気生理・コンピューター解析

頰椎後縦靱帯骨化症における骨化巣の3次元解析に関する研究

研究分担者 遠藤直人 新潟大学整形外科教授
平野徹 新潟大学整形外科 新潟大学病院准教授
和泉智博 新潟中央病院/大学院生
勝見敬一 新潟大学整形外科医員/大学院生

研究要旨 我が国の特定疾患の1つである頰椎後縦靱帯骨化症(以下OPLL)は進行すると四肢麻痺を引き起こす重篤な疾患である。OPLL患者の頰椎CTのDICOMデータを使用して骨化巣を抽出し、3次元モデルを作成し、OPLLの3次元形態評価と体積算出を行い、外科的治療法別の経年的変化や自然経過例の経年的変化の定量的評価、骨化増大部位の解析、骨化巣増大の危険因子の解析を行った。この解析により症例毎に骨化巣の増加率や増大部位が予測可能となり、術式および除圧範囲の選択に重要な情報を提供できる可能性がある。また誰も解析をしていない骨化巣の自然経過を解析することができる。

A. 研究目的

術前や術後、保存的治療中のOPLL患者における頰椎CTのDICOMデータを使用して3次元モデルを作成し、骨化巣を抽出することで、今までには行われていなかった骨化巣の3次元的な評価を可能にすること。

B. 研究方法

OPLLの保存的治療例および手術治療例に対して約1年毎にCTを撮影し、DICOMデータを収集している。CTのスライス厚は0.5～1.0mmとしている。このデータを基に、画像解析ソフトを用いて骨化巣を抽出して3次元モデルを作成し、形態の経時的变化を観察し、体積を定量的に評価して年毎の体積増加量や増加率を治療法別に算出した。また、既に報告のある骨化巣増大に影響を与える様々な危険因子を検討した。さらに骨化巣を重ね合わせることで経時的な骨化

巣の増大部位を解析した。

(倫理面での配慮)

当院の倫理委員会より承認されており、患者に説明書にて説明し、書面による同意を得た上でCTデータを収集している。

C. 研究結果

除圧術・固定術・保存治療と比較すると、固定術では骨化巣の年毎の増加率が明らかに低かった。また、椎弓形成術後の症例における多重解析では、術前の可動域と骨化巣の増加率には明らかな相関はないが傾向は認め、術後の頰椎の可動域と骨化巣の増加率には高い正の相関を認め、年齢とは中程度の負の相関を認め、保存治療例に対して解析も進め、骨化巣の自然経過の解析も進めている。現在は初回の骨化創と最終調査時の骨化巣を重ね合わせ、3次元的に引き算することで、骨化巣の増加

部位を同定し増加部位や傾向を解析している。

D. 考察

本研究の椎弓形成術後の3次元の解析により頸椎可動域が骨化巣増大に関係していることがこれまでに明らかになっている。多重解析の結果から、術前の可動域よりは術後の頸椎の可動域が大きいことに加えて年齢が若いことは骨化巣の体積増加率と相関を認めた。よってこれらは骨化巣増大の危険因子であると考えられ、術後経過観察中の患者に対しての脊髄症の再発に注意を必要とする因子であることが示唆された。頸椎の可動域を制限する固定術で骨化巣の増加率が少ないことも、骨化巣増大において可動域が危険因子となることを示唆する結果と考えられる。また、骨化巣の重ね合わせによる増加部位の解析も進めている。初回の骨化巣をベースとして、調査時の骨化巣を重ね合わせて引き算を行い、変化部位を肉眼的に解析している。この解析が進めば増加の部位や方向などの傾向が解析できる可能性がある。また保存治療例を解析できれば、ほとんど報告の無い骨化巣の自然経過による変化を解析することができる。

E. 結論

骨化巣の増大は、術後の頸椎の可動域と年齢と相関があり、危険因子と考えられる。今後はこの危険因子を考慮しての術式選択や骨化巣の増大部位を考慮しての除圧範囲の選択が治療成績の向上に寄与する可能性がある。また、自然経過を検討することで新しい発見が期待できる。

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

Izumi T, Hirano T, Watanabe K, Sano A, Ito T, Endo N. Three-dimensional evaluation of volume change in ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine using computed tomography. *European spine journal* 22(11) ; 2569-2574, 2013.

2. 学会発表

・術前後のどちらの頸椎可動域が頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣の増加に影響を与えるか？—CTを用いた三次元解析による検討—。2013年日本脊椎脊髄病学会で発表

・3次元画像解析による頸椎後縦靭帯骨化症術後の骨化巣の経年変化～椎弓形成術と除圧固定術の比較～。

2013年日本脊椎脊髄病学会で発表

・頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の成績。2013年日本整形外科学会で発表。

・What are the risk factors for volume increase of cervical ossification of the posterior longitudinal ligament?

2013年 Cervical Spine Research Society-European Sectionで発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術。2013年日本脊椎・脊髄神経手術手技学会で発表

・What are the risk factors for volume increase of cervical OPLL after laminoplasty? 2013年 Eurospine で発表。

・What are the risk factors for progression of volume increase in cervical ossification of the posterior

longitudinal ligament after
laminoplasty? -3D Analysis-. 2013 年
Cervical Spine Research Society Annual
Meeting 発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

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

頸髄症における有限要素法を用いた髄内応力分布に関する研究 —第4報—

高橋康平、小澤浩司、坂元尚哉*、嶺岸由佳**、佐藤正明**

（分担研究者 小澤浩司）

東北大学大学院医学系研究科整形外科学分野

*川崎医療福祉大学医療技術学部臨床工学科

**東北大学大学院医工学研究科医工学専攻

研究要旨 頸髄症では圧迫により生じる脊髄内の高い応力により神経組織が障害され、頸椎矢状面アライメントはその応力と除圧後の応力変化に影響を与えると考えられる。本研究では頸椎アライメントが頸椎椎弓形成術前後での髄内応力変化に与える影響を検討した。また、髄内応力が手術成績に与える影響を検討した。その結果、頸椎アライメントが後弯であるほど、術前後での応力減少は小さかった。また、術前、術後の髄内応力が高いほど、予後不良の傾向にあった。

A. 研究目的

頸髄症では圧迫により生じる脊髄内の高い応力により神経組織が障害される。圧迫の形態、程度により脊髄内の応力分布が異なり、髄内応力が頸髄症発症に影響を与えると考えられる。また、頸髄症の手術療法は前方法と後方法に大別されるが、多椎間狭窄を有する高齢者では、後方法が選択されることが多い。我々は先行研究において、著しい後弯では前方除圧の方が後方除圧よりも応力の減少が大きいことを示した（脊柱靭帯骨化症に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書：95-97）。

本研究では、頸髄症患者における脊髄髄内応力を有限要素法解析により解析し、以下のⅠ～Ⅲの事項を検討した。

- Ⅰ. 髄内高輝度をきたした高位の除圧術前後での髄内応力変化。
- Ⅱ. 頸椎アライメントが頸椎椎弓形成術前後の髄内応力変化に与える影響。
- Ⅲ. 髄内応力が手術成績に与える影響。

B. 対象

対象患者は、1 施設で黒川法による頸椎椎弓形成術が行われた連続した 33 例（男性 21 例，女性 12 例）であり、前向き試験として計画された他研究 (Ozawa H. et al. Spinal Cord 48:415-422 2010) での対象患者の一部とした。患者の年齢は 62.1 ± 11.0 歳（mean \pm S.D.），（95% confidence interval; 66.0-58.2 years）であった。いずれの症例も C3-4、C4-5、C5-6 のいずれかの 1 椎間に髄内 T2 高輝度領域が存在した。T2 高輝度を示した椎間は C3-4 が 6 例、C4-5 が 13 例、C5-6 が 14 例であった。髄内 T2 高輝度領域が存在する 33 椎間を検討の対象とした。

C. 研究方法

1. MRIT2 矢状断像の有限要素法解析

対象患者の MRIT2 強調正中矢状断像をもとに C2-7 にかけて脊髄前縁と後縁をスプライン曲線に近似し、脊髄矢状断形状を抽出

した。有限要素法 (FEM) ソフト (Ansys Ver. 11) を用いて、C2 と C7 の頭尾側端を直線で結んだモデルをそれぞれの脊髄モデルになるよう強制変位を与え、弾性解析を行い、髄内の応力を解析した。材料定数は動物実験 (Ozawa H. et al. J Neurosurg 95:221-224 2001) をもとに灰白質、白質の初期弾性率を 5 kPa, Poisson's ratio を 0.49 とした。応力は Meses 相当応力により評価した (図 1)。

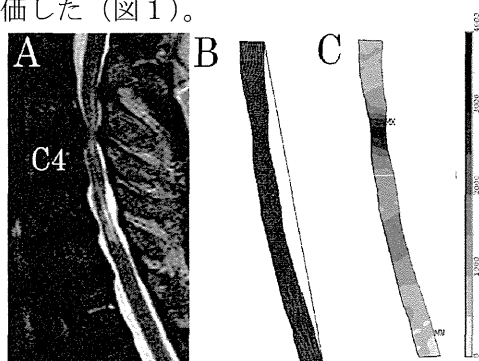


図 1 A. MRIT2 強調正中矢状断像
B. 変形図
C. 応力分布図

それぞれの症例の C3 椎体中央から C4 椎体中央までを C3-4 椎間、C4 から C5 椎体中央までを C4-5 椎間、C5 から C6 椎体中央までを C5-6 椎間とし、それぞれの椎間における最大応力を椎間応力と定義した。

2. 症例提示 (図 2-A, B)。

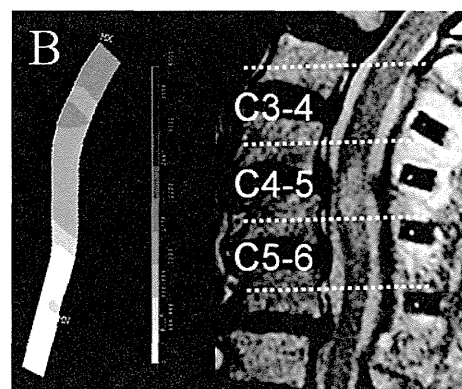
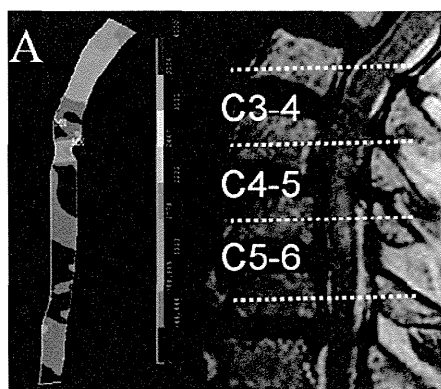


図 2 82 歳 男性

A. 術前 B. 術後

術前 T2 高輝度領域を呈した高位は C4/5 であり、同高位で髄内応力が最大であった。いずれの椎間も術後に応力が低下した。

3. レントゲンによる計測

術前の頸椎レントゲン中間位側面像から局所後弯角を計測した。局所後弯角は、Sudara の方法に従い、後弯角が最大となる椎体後壁のなす角度とした (Spine28(12): 1258-1262)。

4. 検討項目

- I. 術前と術後での椎間応力の差を検討した (paired-t 検定)。
- II. 術前後での椎間応力差と局所後弯角の相関関係を検討した (スピアマンの相関係数)。
- III. 術前および術後の椎間応力と 1 年後の JOA スコアの相関関係を検討した (スピアマンの相関係数)。

いずれも統計ソフト (JMP Pro 9.0.0) を使用した。値は mean ± SD で表し、有意水準を 5% とした。

C. 研究結果

- I. 術前の高輝度椎間における椎間応力は

平均 $3.16 \pm 0.86\text{kPa}$ であり、術後は平均 $1.38 \pm 0.43\text{kPa}$ であった。高輝度椎間における椎間応力は、術後有意に低下した ($p < 0.0001$) (図 3)。

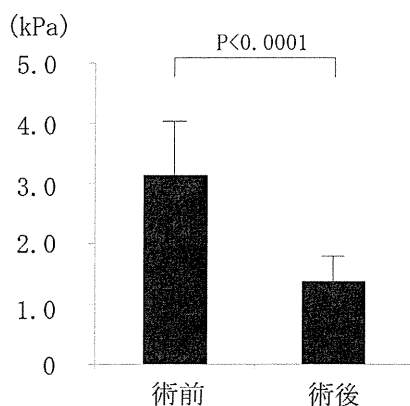


図 3 術前後の高輝度椎間における応力

II. 局所後弯角が 0° 以下の症例群では、局所後弯角によらず応力減少のばらつきが大きかったため、 0° 以下の前弯群と 0° を超える後弯群の 2 群に分類して検討した。前弯群では局所後弯角と術前後での応力の差に統計学的に有意な相関関係は見られなかったものの ($r = -0.45$, $p = 0.07$)、後弯群では局所後弯角が大きいほど、術前後での応力の差が小さかった ($r = -0.59$, $p = 0.02$) (図 4)。

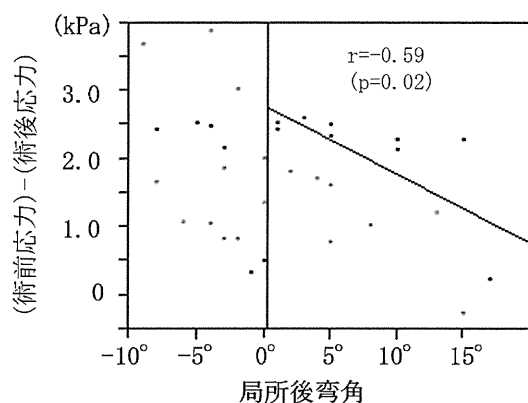
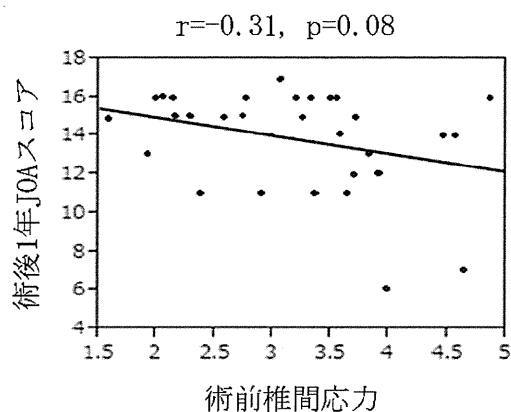
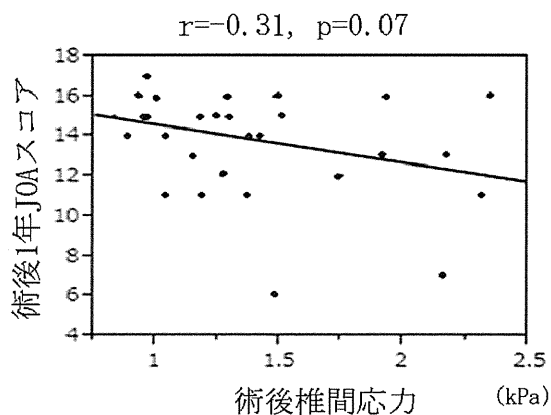


図 4 術前後での責任椎間における応力減少と局所後弯角の相関関係

III. 統計学的有意差は見られなかったものの、術前および術後の椎間応力が大きいほど、1年後の JOA スコアは低い傾向にあった (図 5-1, 2)。



(図 5-1 術前椎間応力と 1 年後の JOA スコアの相関関係)



(図 5-2 術後椎間応力と 1 年後の JOA スコアの相関関係)

D. 考察

本研究では、除圧手術により高輝度椎間の椎間応力が有意に低下した。手術により脊髄への圧迫が減少することにより、応力が低下したと考えられる。その結果、機能回復が生じると考えられた。

Suda らは、局所後弯角が 13° を超える症例で、頸椎椎弓形成術後の成績が劣ること

を報告した (Spine28(12): 1258-1262)。頸椎椎弓形成術による除圧には、直接的後方除圧と間接的前方除圧の二つの異なるメカニズムがあると言われている。間接的前方除圧は脊髄の後方移動によるものとされているが、著しい後弯では後方除圧後に脊髄腹側からの圧迫が残りやすく、手術成績が劣るものと考えられる。本研究では後方除圧により圧迫高位の脊髄内応力が下がることが確認され、前弯群では術前後における応力の減少は頸椎アライメントに依存しなかった。しかし、後弯群ではアライメントが後弯位にあるほど、術前後での応力の減少が小さかった。

我々は、高い髄内応力が神経変性や脊髄症状の発症に関係しており、頸髄症を発症する髄内応力の閾値が 2.30kPa であったことを報告した (Spinal cord 51: (10):761-764)。今回の検討で、術前および術後の髄内応力が高い症例で術後 1 年での JOA スコアが低い傾向にあり、髄内応力と頸髄症の予後との関連が示唆された。

局所後弯の強い症例で、後方除圧術後の応力残存が高く、術後の残存応力が高い症例で予後不良の傾向にあったことから、高度の後弯変形では後方手術後の改善が劣るとする過去の報告を髄内応力の面から説明しうる結果となった。

E. 結論

I. 頸椎アライメントは、頸椎後方手術による髄内応力変化に影響を与える。

II. 術前術後の髄内応力が高いほど予後不良の傾向にある。

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

Takahashi K. Ozawa H. et al. Influence of intramedullary stress on cervical spondylotic myelopathy. Spinal Cord. 51:761-4 2013

2. 学会発表

高橋康平、小澤浩司ら 頸髄症における有限要素法を用いた髄内応力分布に関する研究 第 13 回圧迫性脊髄症研究会 2012.1 東京

高橋康平、小澤浩司ら 頸椎症患者における頸椎椎弓形成術前後での髄内応力変化に関する検討 第 41 回日本脊椎脊髄病学会 2012.4 久留米

高橋康平、小澤浩司ら 髄内応力が頸髄症発症に与える影響について 第 85 回日本整形外科学会総会 2012.5 京都

小澤浩司ら 有限要素法解析による頸髄症の機能診断 第 119 回中部日本整形災害外科学会 2012.10 福井

Takahashi K. Ozawa H. et al. The influence of intramedullary stress on cervical spondylotic myelopathy. APOA 2013 Sarawak, Malaysia

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

圧迫性頸髄症患者に対する術中脊髄モニタリングにおける経頭蓋刺激法としての Biphasic
刺激法の有用性に関する研究

研究分担者 大川 淳 東京医科歯科大学医歯学総合研究科整形外科学分野教授

研究要旨 経頭蓋刺激筋誘発電位（以下 TCE-MEP）による術中脊髄モニタリングは一般化しつつあるが、従来の経頭蓋刺激法である monophasic 刺激法（以下 M 法）は、陽極側の脳が優位に刺激されるため、左右の極性の切り替えが必要であった。対して新しい Biphasic 刺激法（以下 B 法）は、一度の刺激で両側の脳を刺激することができ、測定時間の短縮が期待できるが、これまで B 法と M 法を詳細に比較検討された報告はない。過去の手術症例において、B 法と M 法とで、TCE-MEP の導出率、最大振幅値、また合併症の有無、術中アラームの精度を比較し、B 法の有用性を検討した。

圧迫性頸部脊髄症患者 31 例を対象とし、同一患者に対して、B 法と M 法を行い、TCE-MEP の導出率、電位振幅を比較したところ、TCE-MEP の導出率は、B 法は M 法に比べ同等以上の導出率、電位振幅であった。また、M 法により術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症症例 100 例と、B 法により術中モニタリングを行った 100 例について術中アラームの感度・特異度および合併症について検討したが、両法共に術中アラームの感度・特異度も同等であり、刺激による合併症は認めなかった。よって B 法を用いた TCE-MEP は、M 法と同等以上の導出率があり、術中アラームの感度・特異度も同等であった。本研究では刺激による合併症もなく安全で、測定時間を短縮できる簡便かつ有用な刺激法であると考えられた。

A. 緒言

脊髄手術における TCE-MEP による術中脊髄モニターは、運動路のモニターが可能であり、侵襲的な操作を必要せず、分節的な灰白質の評価や索路を左右別に評価できるということから、近年定着しつつある。経頭蓋刺激では陽極側の脳が優位に刺激され、それと対側の筋電位が大きく導出される。このため従来の M 法では、両側の反応を見る際には、極性の切り替え（右陽極-左陰極、右陰極-左陽極）が必要であった。B 法は、一相目刺激の後直ちに二相目刺激を逆位相で行う刺激法で、1 回の刺激で両側の脳が刺激される。この為極性を切り替えることなく 1 連の刺激で両側の脊髄機能評価が可

能であり、術中モニタリングにおける測定時間の短縮、手術中断時間の短縮が期待できる。これまでに B 法を用いた TCE-MEP に関して従来の M 法と詳細に比較検討された報告はない。そこで我々は、検討 1 として圧迫性頸髄症患者を対象に、同一患者に対して monophasic 刺激と Biphasic 刺激を行い、TCE-MEP の導出率、電位振幅を比較し、Biphasic 刺激の有用性を検討した。

また、検討 2 として過去に M 法により術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症症例 100 例と B 法により術中モニタリングを行った 100 例について、術中アラームの精度および合併症について比較検討した。

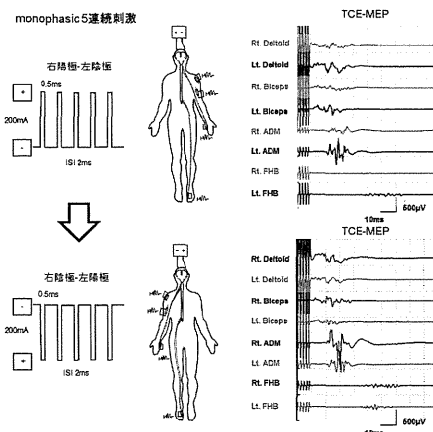
B. 研究方法

検討 1

対象は 2010 年 9 月から 2011 年 6 月の期間に当施設において、TCE-MEP を用いて術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症患者 31 例とした。再手術例は除外とした。

麻酔は完全静脈麻酔で行い、プロポフォルを持続投与した。鎮痛薬としてレミフェンタニル、筋弛緩薬は臭化ロクロニウムを原則として麻酔導入時のみ使用した。麻酔導入後 30 分以上経過し麻酔深度が安定した時点で、2 種類の刺激でそれぞれ TCE-MEP を測定した。刺激は、M 法はまず頭蓋電極の右を陽極、左を陰極とし、刺激強度 200mA、持続時間 0.5ms の monophasic の矩形波を、ISI 2ms で 5 連続刺激した。monophasic train 刺激の刺激頻度は 1Hz とし、5~10 回加算平均した。その後、左右の極性を切り替え右陰極、左陽極とし、同条件で TCE-MEP を測定した (Figure 1)。

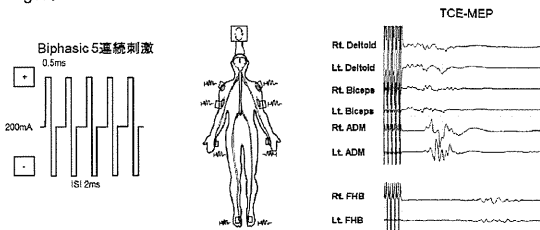
Figure 1



Monophasic刺激における刺激条件、記録された筋である。極性の切り替えが必要である。

B 法では M 法と同じ刺激強度 200mA、持続時間 0.5ms の矩形波とそれに続く同条件の逆位相の矩形波組み合わせ Biphasic 刺激とし、ISI 2ms で 5 連続刺激した。Biphasic train 刺激の刺激頻度は 1Hz とし、5~10 回加算平均を行った。(Figure 2)

Figure 2



Biphasic刺激における刺激条件、記録された筋である。極性を切り替えることなく1連の刺激で両側の筋が導出される。

両刺激とも TCE-MEP の記録筋は、両側三角筋 (以下 Del)、両側上腕二頭筋 (以下 Bic)、両側小指外転筋 (以下 ADM)、両側短母趾屈筋 (以下 FHB) を記録した。M 法では、右陽極-左陰極、右陰極-左陽極と極性を切り替えて 2 つの刺激を行った。

検討項目は、年齢、性別、疾患の内訳、術前の日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (Table1) に基づく上肢運動機能スコア (以下上肢 JOA) 及び下肢運動機能スコア (以下下肢 JOA) である。術中の Del/Bic/ADM/FHB の導出率と頂点間振幅値を 2 群間で比較し検討した。

検討 2

対象は 2007 年 5 月から 2010 年 4 月の期間に当施設において、M 法で術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症患者 100 例 (M 群) と、2009 年 8 月から 2012 年 6 月の期間に、B 法によって術中モニタリングを行った圧迫性頸髄症患者 100 例 (B 群) とした。再手術例は除外とした。麻酔、刺激法、記録法に関しては、検討 1 と同条件で行った。当施設では本研究以前に過去に歯や舌の損傷を数例経験しており、今回の検討では全例、バイトブロックとしてガーゼを巻いて円筒状に形成したものをを用いた。術中のアラームは手術範囲に含まれる脊髄が支配する筋において導出された電位を分節性電位、除圧範囲以下の脊髄が支配する

筋において導出された電位を長索路電位と分類し、分節性電位は、コントロール波形に対して TCE-MEP が 30%以下になった場合、長索路電位では TCE-MEP 波形の消失した場合に術者にアラームを発した。

これらの 2 群に対して、術中アラームの有無、術後麻痺悪化の有無、モニタリングによる合併症の有無を検討した。

C. 研究結果

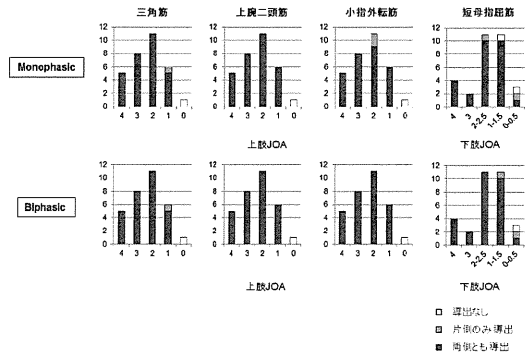
検討 1

疾患の内訳は、頚椎症性脊髄症患者 20 例、頚椎椎間板ヘルニア 1 例、頚椎後縦靭帯骨化症 4 例、頚髄腫瘍(全て髄外腫瘍)4 例、頚椎症性筋萎縮症 1 例、頚椎黄色靭帯骨化症 1 例の全 31 例、年齢は平均 63.1 歳 (26 ~89 歳)、性別は男性 22 例、女性 9 例、上肢 JOA は平均 1.87 点、下肢 JOA は平均 1.87 点であった。

TCE-MEP の導出率は、両側 62 筋中、M 法での導出率は Del 95.2%、Bic 96.8%、ADM 93.5%、FHB 90.3%であった。B 法での導出率は Del 95.2%、Bic 96.8%、ADM 96.8%、FHB 93.5%であった。

上肢 JOA/下肢 JOA と TCE-MEP の導出に関する M 法・B 法の比較では、Del、Bic では導出の有無は一致していた。ADM は M 法で片側しか導出できなかった 2 症例 (上肢 JOA 2 点) で、B 法では両側導出可能であった。FHB では M 法で片側導出と両側導出不能症例が B 法では両側導出、片側導出であった。B 法で導出できなかった筋が M 法で導出できたことはなかった。(Figure 3)

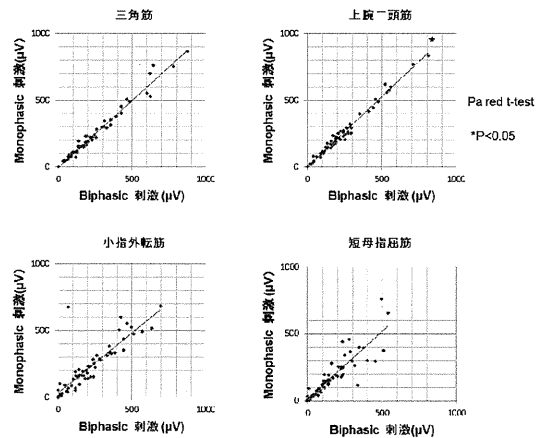
Figure 3



上肢JOAと上肢筋TCE-MEP導出の有無の関係と、
下肢JOAと下肢筋TCE-MEP導出の有無との関係。

TCE-MEP の振幅を M 法と B 法で比較した。M 法の優位側筋の振幅と、B 法での振幅はほぼ同じ筋が大半であったが、Bic では有意 (paired-t, $P < 0.0001$) に B 法の振幅が大きかった (Figure 4)。

Figure 4



同一症例、同一筋で、TCE-MEPsの振幅を
monophasic刺激法とBiphasic刺激法で比較した。

検討 2

疾患、年齢、性別、上肢 JOA、下肢 JOA については、両群で有意差を認めなかった。B 群での術中アラームの有無については、アラームを発した例が 9 例、このアラームに対し、7 例で術者は手術を中断もしくは障害の原因を取り除いた。このうち 4 例で波形が回復し、3 例では波形の回復がみら

れなかった。これらの7例では術後麻痺は起こらなかった。アラームに対し術者が対応しなかった2例では波形の回復はなく、そのうち1例で麻痺が起こった。アラームを出さなかった90例に術後麻痺は生じなかった。結果、アラームあり症例は10例、アラームなし症例は89例となった。アラームあり10症例のうち7例に術者が対応して術後麻痺は生じなかった。術者がアラームに対応していなかった3例のうち1例で術後麻痺が生じた。TCE-MEPが導出できなかった1例と、術者がアラームに対応していた7例を除外すると、感度と特異度は100%と97.8%であった。

M群での術中アラームの有無については、アラームを発した例が4例、全例で術者が反応し、1例で波形が回復し、3例で波形が回復しなかった。波形が回復しなかった3例のうち1例で術後麻痺が起こった。アラームを出さなかった95例全例で術後麻痺は起こらなかった。結果、アラームあり症例は11例、アラームなし症例は88例となった。アラームあり11症例のうち4例に術者が対応していたが、1例で術後麻痺が起こった。術者が対応していなかった7例のうち4例で波形が自然回復し、3例で波形が回復しなかったが、いずれも麻痺は起こらなかった。アラームなし症例では術後麻痺はなかった。TCE-MEPが導出出来なかった1例、術者がアラームに対応していた4例、術者がアラームに対応していなかったが波形が自然回復した4例を除外すると、感度と特異度は100%と96.7%であった。両群で刺激部位での熱傷、歯・歯槽の損傷、てんかんの誘発などの合併症は全例で認めなかった。

D. 考察

検討1では、B法はM法同様に、麻痺の強い症例ではTCE-MEPが導出しにくかったが、導出率はM法と同等以上であった。また、各筋のTCE-MEP振幅については、B法はM法に比べ、Bicでは有意にTCE-MEP振幅が大きく、その他の筋でも同等の振幅がえられた。以上より、B法はM法と比べて、同等以上の筋電位導出が可能であることが明らかになった。

M法でのアラームポイントについては、未だ議論中である。圧迫性頸髄症52例について、アラームポイントを80%以上の振幅低下とし、感度100%で特異度90%との報告がある。Sakakiらは350例の圧迫性頸髄症に対し、手術部位の脊髄と導出筋の支配関係により、TCE-MEPを分節性電位と長索路電位に分類し、分節性電位はコントロールの30%以下、長索路電位は波形の消失をアラームポイントとして、感度100%、特異度83.7%と報告している。本研究ではSakakiらのアラームポイントを用いたが、M群では感度100%で特異度96.7%、B群では感度100%で特異度97.8%となった。B法でも感度は100%、特異度もこれまでのM法での報告と同等であり、感度・特異度においてもB法はM法と同等と考えられる。

合併症については、15,000例以上の症例報告にてTCE-MEPによる合併症を検討し、5例のてんかん発作、29例の歯・歯槽の損傷、1例の下顎骨骨折、5例の不整脈、1例の術中覚醒、1例の刺激部位での熱傷があったと報告がある。また18,862例の患者においてTCE-MEPを施行し、26(0.14%)例にTCE-MEPによる合併症を生じたとの報告が