

図 1 脊髄損傷後の組織反応の推移

細胞が浸潤し、サイトカインを放出し、浮腫が起これ炎症が周囲に波及する。その結果、損傷部周囲の細胞までもがアポトーシスに陥る（受傷～1週間程度）。その後、損傷中心部は空洞化し、その周囲にはグリア瘢痕が形成される。神経細胞の軸索はグリア瘢痕に阻まれて伸展しない（慢性期）（図 1）¹⁹⁾。

② 圧迫性脊髄症急性増悪と脊髄損傷の類似性

圧迫性脊髄症では通常、ヘルニア、骨棘、靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により脊髄障害が緩徐に進行する。その病態の詳細については不明な点が多いが、慢性的な圧迫によっても急性脊髄損傷と同様に神経細胞やグリア細胞の細胞死が惹起され、これによって脊髄の機能障害が起こると考えられている^{46,49)}。圧迫性脊髄症の患者において、ときに比較的軽い外傷を契機に、または誘因なく急速な症状の増悪をみることがある。こうした脊髄症の急性増悪には脊髄内部での神経細胞やグリア細胞の細胞死が関与していると考えられており⁴⁹⁾、放置すると難治性となり得る。圧迫性脊髄症例の約 5% に急激な症状増悪が生じるとの報告がある³⁶⁾。

診断・評価法

① 脊髄損傷の評価法

AANS/CNS 脊髄損傷ガイドライン 2012 年版

では、神経学的評価には International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI, いわゆる ASIA スコア。最近では ISNCSCI の呼称が多用されている) を推奨している (エビデンスレベル II)¹¹⁾。

脊髄損傷患者の重症度を分類する目的では、Frankel 分類および ASIA Impairment Scale (AIS) が標準的な評価法として定着しつつある¹⁷⁾。しかし、AIS の改善が必ずしも患者の歩行能力獲得と相関しないとし、AIS の限界を指摘する報告もある⁴⁴⁾。

脊髄損傷患者の機能評価を目的として、Spinal Cord Independence Measure (SCIM)^{1,11)}、Neurological Level of Injury (NLI) などが用いられている²⁰⁾。Quality of life (QOL) 評価には、SF-36 や EQ-5D などが用いられている¹⁾。

② 脊髄損傷のバイオマーカー

脊髄損傷患者の急性期の神経所見はしばしば不安定で、その後の自然回復の程度もばらつきがあるため、重症度の判定と予後予測は必ずしも容易でない。近年は、血中もしくは脳脊髄液中のバイオマーカーを用いて急性期の重症度評価を行う試みが注目されている²⁹⁾。早川ら^{13,14)}は血中のリン酸化ニューロフィラメント重鎖 (pNF-H) の有用性を報告している。

③ 脊髄損傷の画像診断

MRI の T1 および T2 強調画像の組み合わせで脊髄損傷患者の予後予測がある程度可能であると報告が多い。頸髄不全損傷の予後良好因子として、早期 (急性期から亜急性期) MRI にての T1 等信号/T2 等信号が挙げられている^{12,48)}。一方、早期 MRI での T1 低信号/T2 高信号は予後不良因子とされている⁴⁸⁾。

最近では、従来の MRI の限界が解析され、拡散 MRI の導入により予後予測の精度が増すと報告がなされている^{3,9,39)}。

メチルプレドニゾロン大量療法

脊髄損傷に対する薬物療法としてはメチルプレ

ドニゾロン (MPSS) 大量療法があり、本邦においては 1997 年、厚生省の認可のもとに臨床使用が開始された。現在のところ、脊髄損傷に対して治療目的に使用できる唯一の薬剤である。Pollard ら²⁸⁾は 412 名の頸髄不全損傷患者に MPSS 大量療法を行い、若年者や中心性損傷例において良好であったと報告している。

しかしながら、近年、MPSS 大量療法の有効性を疑問視する報告が相次ぎ、副作用の報告も多い。Pointillart ら²⁷⁾は、手術を施行していない 106 例のランダム化臨床試験 (RCT) にて神経学的に改善がみられなかったと報告している。本邦においても、手術を施行していない 46 例の RCT にて、MPSS 群にて呼吸器合併症が有意に増加し、消化器合併症も増加したと報告されている²³⁾。

AANS/CNS 脊髄損傷ガイドライン 2012 年版では、MPSS 投与を「推奨しない」(エビデンスレベル I) と明記していることから、ステロイド大量投与に対する評価は大きく変化したといえる¹⁵⁾。

手術治療

頸髄不全損傷に対する保存療法と手術療法を比較した質の高い研究は少なく、手術適応については議論の余地が多い。

麻痺が軽度の例、脊髄圧迫がない例は、一般に保存治療が選択されるが、後縦靭帯骨化症 (OPLL) をはじめとする高度脊髄圧迫例で麻痺が重度、あるいは麻痺の増悪が認められれば除圧術が考慮される。

手術を選択すべき症例として、「受傷早期に症状が悪化する例」「症状の改善が早期に認められない例」を挙げている報告もある¹⁸⁾。麻痺増悪は、受傷後も脊髄にとって劣悪な環境が残存している証拠であり、脊髄浮腫、炎症性物質の発現、脊髄血流循環動態の悪化から、障害部位より上行性に神経症状の悪化を呈するためと説明されている¹⁸⁾。

急性期手術の目的として、①神経圧迫因子の除

去、②脊髄 2 次損傷の予防、③脊柱安定性の獲得が挙げられている⁴⁰⁾。急性期に手術を行うことで、脊髄圧迫病変の残存による脊髄循環障害・静脈環流障害などで惹起される 2 次損傷を防止し、リハビリテーションを早期に開始することで、早期離床・早期社会復帰が可能となる。

保存療法と手術療法の多施設前向き無作為共同研究が本邦で行われた⁴²⁾。非骨傷性頸髄損傷で入院時 Frankel 分類 B あるいは C、MRI にて損傷部の脊髄圧迫率 20% 以上の症例を対象とした結果 (手術治療 17 例: 受傷後平均 9.5 日で手術、保存治療 17 例)、1 年後に Frankel 分類で 1 段階以上改善したものが手術群で 70.6%、保存群で 94.1%、D 以上へ改善したものが手術群で 58.8%、保存群で 64.7% であり、両群に統計学的有意差はなく、急性期除圧術は麻痺回復に有効ではなかったと報告されている⁴²⁾。

一方、脱臼・骨折例が含まれ非骨傷性頸髄損傷例のみを対象とした解析ではないが、4,982 例の脊髄損傷のメタ解析において、「72 時間以内の手術が安全である」、「麻痺悪化傾向のある症例では緊急手術を要する」については賛同が得られている (エビデンスレベル II)⁵⁾。ただし、早期の手術では、自然経過の中での改善が治療成績に含まれている可能性があるため評価が難しい。

Fehlings ら⁶⁾による重症度を問わないすべての脊髄損傷例を対象とする文献的考察によると、受傷後 4 週以降に行われた除圧術例では、いずれの報告でも改善が認められていた。特に、受傷後 3 カ月以降に除圧術を受けた例の 46.5% で感覚または運動機能の改善があった。同様に、12 カ月以降の除圧術例の 79%、24 カ月以降の除圧術例の 81% で改善があったとしている。

岡田ら²⁶⁾は、手術治療に関するこれまでの報告をレビューし、頸髄不全損傷の急性期治療に際しては、麻痺の進行がなく脊柱不安定がない場合には、保存治療を原則としてよいとしている。しかし、OPLL や骨棘などによる高度な脊髄圧迫が受傷前から存在している場合は、これらの圧迫因子が受傷後の麻痺にどのように影響しているか、圧

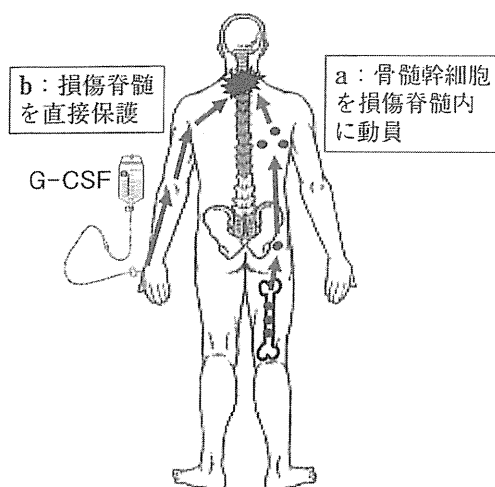


図 2 急性脊髄損傷に対する G-CSF の神経保護効果の機序

- a : G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着し脊髄再生に関与。
- b : ①直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制。②オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護。③炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β) 発現を抑制。④血管新生を促進。

迫病変に対する除圧術の効果はあるかについての明らかな結論は出ておらず、多施設前向き共同研究を中心とするさらなるエビデンスの構築が必要であるとしている。

脊髄損傷後の神経障害性疼痛

脊髄損傷においては、疫学的に患者の約 70% に慢性疼痛があり、そのうち 30% は日常生活に支障が出るほどの重篤な痛みを訴え治療に難渋することが報告されている^{8,30,37)}。薬物治療としては、抗てんかん薬であるプレガバリンとガバペンチン、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンが第一選択薬として推奨されている²⁾。Siddall ら³⁸⁾のプレガバリンを用いた報告では、2,370 名の脊髄損傷患者の平均 VAS 値が投与前 6.54 から投与後 4.62 に改善し、睡眠障害も改善したが、投与量が平均 460 mg と多く、副作用の出現率が 96% と非常に多いという側面もあった。また、これらでも効果が不十分な場合や、副作用などで使用できない場合には、抗うつ薬であるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、トラマドール

ル、オピオイドなども加え、多角的な視野から治療していくことが重視されている²⁾。

脊髄再生の臨床試験

① 薬剤投与

Fehlings らのグループ¹⁰⁾は、神経保護 (二次損傷の予防) を目的として、NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤である Rilzole を急性期頸髄・胸髄損傷患者に投与する第 I 相臨床試験を行った。同じく Fehlings ら⁷⁾は、軸索伸展を目的として、軸索伸展阻害因子である Rho の阻害薬 Cethlin による治療効果を、急性期頸髄・胸髄完全損傷を対象とした第 I/II a 相臨床試験で検討した。

筆者ら⁴⁷⁾は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法の臨床試験を進めている (図 2)。急性期脊髄損傷例および圧迫性頸髄症急性増悪例を対象に、安全性確認を主目的とする第 I/II a 相臨床試験を行い、G-CSF 投与に伴う有害事象の発生はなかった。また、G-CSF 投与が行われた全例で、運動および感覚の改善を認められた^{34,41)}。引き続き、G-CSF 療法の有効性を評価することを主目的とする第 II b 相臨床試験を、非ランダム化多施設前向き比較対照試験として施行した。その結果、G-CSF 群では対照群に比して有意に運動麻痺の改善を認めた^{16,35)}。現段階では試験デザインをランダム化プラセボ比較対照試験とし、臨床試験を継続中である。

② 細胞移植

慢性期頸髄・胸髄損傷 20 例 (AIS: A~B) を対象として、瘢痕切除および自己嗅粘膜被覆グリア細胞局所移植が行われた。11 例で麻痺の改善がみられ、合併症として髄膜炎 1 例、麻痺悪化 1 例であった²²⁾。

また、慢性期頸髄・胸髄損傷 50 例 (AIS: A~C) に対して、腰椎穿刺による自己培養骨髄間質細胞 (BMSC) のくも膜下腔への注入が行われた。18 カ月の経過観察期間中に 3 例で AIS の改善を認めた。また、細胞移植に起因する合併症はなかった⁴⁾。

関西医科大学のグループ³¹⁾は、急性期頸髄損傷5例(AIS:A~C)に対し、腰椎穿刺による自己培養BMSCのくも膜下腔注入を行った。結果として、AISがBおよびCの例は麻痺の改善を認めたが、AISがAの例では改善がなかったとしている。

脊髄損傷のリハビリテーション

秋田大学のグループ²⁴⁾は機能的電気刺激(FES)を四肢麻痺上肢の把持機能や対麻痺下肢の起立歩行動作の再建に用いる臨床研究を進めている。

ロボット技術を導入した歩行訓練に関しては、現在、Lokomatを含め多くのロボットが脊髄損傷患者のリハビリテーションに用いられ、さまざまなプロトコルで臨床比較試験が行われている。ロボット訓練後に歩行能力が有意に改善し、高い訓練効果を得たとする報告がある⁴⁵⁾。しかし、メタアナリシスでは、ロボット訓練の効果は通常リハビリテーションと比し差がなく、大規模RCTが必須であるとされ²⁵⁾、結論を出すにはさらなる検討が必要である。

筆者らは、装着型ロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (HAL) を用いた脊髄障害患者の歩行訓練を進めている²¹⁾。HALは筋活動を含む動作の情報を各種センサーより感知しながら、ヒトが意図する動作を補助する新しい概念のロボットである。今後、対照を設けた実証を要するが、脊髄障害患者の歩行支援において有望なツールとなると期待している。

おわりに

今回は、1999年以降の脊髄損傷治療に関する文献をレビューした。かつては「ひとたび損傷した脊髄は決して再生することはない」と信じられていた脊髄損傷であるが、この15年間の病態解明、診断、治療の著しい進歩を目の当たりにすると、時代が大きく変わりつつあることを実感する。われわれは「損傷した脊髄をいかに再生させるか」

という時代に、確実に入っているのである。今後、われわれに課せられた課題は、先端技術を可能なかぎり脊髄損傷治療に導入し、前向き比較対照試験によって、よりエビデンスレベルの高い治療法を構築していくことであろう。次の15年後のレビューが、どのような内容で編集されるかが楽しみである。

謝辞

本研究は厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業および厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業からの補助を受けて行われた。ご協力いただいた千葉大学および筑波大学整形外科の諸先生に深謝する。

文 献 (太字番号は重要文献)

- 1) Alexander MS, Anderson KD, Biering-Sorensen F, et al : Outcome measures in spinal cord injury : recent assessments and recommendations for future directions. *Spinal Cord* 47 : 582-591, 2009
- 2) Baastrop C, Finnerup NB : Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 22 : 455-475, 2008
- 3) Cheran S, Shanmuganathan K, Zhuo J, et al : Correlation of MR diffusion tensor imaging parameters with ASIA motor scores in hemorrhagic and nonhemorrhagic acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28 : 1881-1892, 2011
- 4) El-Kheir WA, Gabr H, Awad MR, et al : Autologous bone marrow-derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transplant*, 2013 [Epub ahead of print]
- 5) Fehlings MG, Perrin RG : The timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury : a systematic review of recent clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(11 Suppl) : S28-36, 2006
- 6) Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C : The role and timing of decompression in acute spinal cord injury : what do we know ? What should we do ? *Spine (Phila Pa 1976)* 26(24 Suppl) : S101-110, 2001
- 7) Fehlings MG, Theodore N, Harrop J, et al : A phase I / IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28 : 787-796, 2011
- 8) Finnerup NB, Johannesen IL, Sindrup SH, et al : Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury : a postal survey. *Spinal Cord* 39 : 256-262, 2001
- 9) 藤吉兼浩, 金子慎二郎, 塩田匡宣, 他 : 脊髄損傷の画

- 像診断. *Bone Joint Nerve* 1 : 501-508, 2011
- 10) Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, et al : A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 31 : 239-255, 2014
 - 11) Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, et al : Clinical assessment following acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 72(Suppl 2) : 40-53, 2013
 - 12) 服部和幸, 小川 潤, 里見和彦 : 中心性頸髄損傷の画像診断—予後予測を中心に—. *MB Orthop* 15 : 23-38, 2002
 - 13) Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, et al : Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord* 50 : 493-496, 2012
 - 14) 早川謙太郎, 緒方 徹 : バイオマーカーによるヒト脊髄損傷の予後予測の試み. *Bone Joint Nerve* 1 : 495-500, 2011
 - 15) Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, et al : Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 72(Suppl 2) : 93-105, 2013
 - 16) Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, et al : Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury : analyses of follow-up cases after at least 1 year. *Spine (Phila Pa 1976)* 39 : 213-219, 2014
 - 17) 加藤真介 : 脊髄損傷の評価法の現状. *Bone Joint Nerve* 1 : 487-494, 2011
 - 18) 川本俊樹, 金 彪, 黒川 龍 : 中心性頸髄損傷の自然経過. *脊椎脊髄* 21 : 567-573, 2008
 - 19) 国府田正雄, 鎌田尊人, 西尾 豊, 他 : われわれの脊髄再生研究とその展望. *脊椎脊髄* 20 : 1247-1252, 2007
 - 20) Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, et al : Relationship between motor recovery and independence after sensorimotor-complete cervical spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 26 : 1064-1071, 2012
 - 21) Kubota S, Eguchi K, Nakata Y, et al : A new rehabilitation technique using the robot suit HAL in chronic incomplete spinal cord injury. Transactions of the 60th annual meeting, Orthopaedic Research Society, 2014, p1575
 - 22) Lima C, Escada P, Pratas-Vital J, et al : Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 24 : 10-22, 2010
 - 23) Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al : Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 26 : 426-430, 2001
 - 24) 松永俊樹, 島田洋一 : 機能的電気刺激による脊髄損傷のリハビリテーション. *Bone Joint Nerve* 1 : 549-553, 2011
 - 25) Mehrholz J, Kugler J, Pohl M : Locomotor training for walking after spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 11 : CD006676, 2012
 - 26) 岡田誠司, 熊丸浩仁, 久保田健介, 他 : 保存療法 vs 手術治療 : 非骨傷性頸髄損傷における保存療法と手術治療. *Bone Joint Nerve* 1 : 515-520, 2011
 - 27) Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al : Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 38 : 71-76, 2000
 - 28) Pollard ME, Apple DF : Factors associated with improved neurologic outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine (Phila Pa 1976)* 28 : 33-39, 2003
 - 29) Pouw MH, Hosman AJ, van Middendorp JJ, et al : Biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord* 47 : 519-525, 2009
 - 30) Ravenscroft A, Ahmed YS, Burnside IG : Chronic pain after SCI : a patient survey. *Spinal Cord* 38 : 611-614, 2000
 - 31) Saito F, Nakatani T, Iwase M, et al : Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients : a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 30 : 127-136, 2012
 - 32) 坂井宏旭, 植田尊善, 芝啓一郎 : 福岡県における脊髄損傷の疫学調査. *Bone Joint Nerve* 1 : 475-480, 2011
 - 33) 坂井宏旭, 植田尊善, 芝啓一郎 : わが国における脊髄損傷の現状. *J Spine Res* 1 : 41-51, 2010
 - 34) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al : Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of compression myelopathy, Part I : a phase I and II a clinical trial. *Eur Spine J* 21 : 482-489, 2012
 - 35) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, et al : Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy, a multicenter prospective controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 37 : 1475-1478, 2012
 - 36) Schmidt MH, Quinones-Hinojosa A, Rosenberg WS : Cervical myelopathy associated with degenerative spine disease and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Semin Neuro* 22 : 143-148, 2002
 - 37) Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, et al : A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* 103 : 249-257, 2003
 - 38) Siddall PJ, Middleton JW : A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 44 : 67-77, 2006
 - 39) Smith SA, Pekar JJ, van Zijl PC : Advanced MRI strategies for assessing spinal cord injury. *Handb Clin Neurol* 109 : 85-101, 2012

- 40) 須田浩太：中心性頸髄損傷の手術療法. 脊椎脊髓 21 : 611-615, 2008
- 41) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al : Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury : a phase I / II a clinical trial. *Eur Spine J* 21 : 2580-2587, 2012
- 42) 植田尊善, 河野 修 : 非骨傷性頸損に対する急性期除圧術の効果—多施設前向き無作為共同研究の結果. 臨整外 41 : 467-472, 2006
- 43) 植田尊善, 芝啓一郎, 竹光義治 : 脊椎脊髓外傷治療の最近の進歩. 脊椎脊髓 12 : 515-527, 1999
- 44) van Middendorp JJ, Hosman AJ, Pouw MH, et al : ASIA impairment scale conversion in traumatic SCI : is it related with the ability to walk ? A descriptive comparison with functional ambulation outcome measures in 273 patients. *Spinal Cord* 47 : 555-560, 2009
- 45) Wirz M, Zemon DH, Rupp R, et al : Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury : a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 86 : 672-680, 2005
- 46) Yamaura I, Yone K, Nakahara S, et al : Mechanism of destructive pathologic changes in the spinal cord under chronic mechanical compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 27 : 21-26, 2002
- 47) 山崎正志, 国府田正雄, 佐久間毅, 他 : 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. 日整会誌 86 : 891-896, 2012
- 48) 山崎正志, 高橋和久 : 中心性頸髄損傷の MRI 診断. 伊藤博元 (編) : 図解よくわかる整形外科 MRI 診断実践マニュアル. 全日本病院出版会, 2007, pp 29-38
- 49) Yu WR, Liu T, Kiehl TR, et al : Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy. *Brain* 134 : 1277-1292, 2011

ご案内

第 27 回日本臨床整形外科学会学術集会

会 期 2014 年 7 月 20 日 (日) ~ 21 日 (月・祝)
 会 長 湊 昭策 (山王整形外科医院 院長)
 会 場 仙台サンプラザホール・仙台サンプラザホテル
 テーマ 東北大震災からの復旧・復興
 シンポジウム 「骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の治療 (保存療法と手術療法)」
 「ストップ・ザ・ロコモ—外来と地域での取り組み」, 他
 ウェブサイト <http://www.jcoa27.com/index.html>
 問合せ 学術集会運営事務局
 〒 160-0023 新宿区西新宿 5-3-2 宝永西新宿ビル 901 (株)アシプロ内
 TEL : 03-6279-3039, FAX : 03-6740-2261
 E-mail : info@jcoa27.com

シンポジウム 運動器再生医療研究の最先端

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：医師主導型自主臨床試験*

山崎正志¹ 国府田正雄² 古矢丈雄² 高橋 宏² 藤由崇之²
 佐久間 毅² 加藤 啓² 稲田大悟² 神谷光史郎² 橋本光宏²
 林 浩一² 川辺純子² 山内友規² 門田 領² 萬納寺誓人²
 宮下智大² 染谷幸男² 鎌田尊人² 池田 修² 橋本将行²
 大河昭彦² 須田浩太³ 楫野知道³ 上田明希³ 伊藤康夫⁴
 植田尊善⁵ 花岡英紀⁶ 高橋和久²

結 言

顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)は、顆粒球系細胞の分化・増

Key words: Neuroprotective therapy, Granulocyte colony-stimulating factor, Spinal cord injury

*Clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy for acute spinal cord injury

¹筑波大学医学医療系整形外科. Masashi Yamazaki: Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²千葉大学大学院医学研究院整形外科. Masao Koda, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Takayuki Fujiyoshi, Tsuyoshi Sakuma, Kei Kato, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mitsuhiro Hashimoto, Koichi Hayashi, Junko Kawabe, Tomonori Yamauchi, Ryo Kadota, Chikato Mannoji, Tomohiro Miyashita, Yukio Someya, Takahito Kamada, Osamu Ikeda, Masayuki Hashimoto, Akihiko Okawa, Kazuhisa Takahashi: Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine

³北海道中央労災病院せき損センター. Kota Suda, Tomomichi Kajino, Haruki Ueda: Spinal Cord Injury Center, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

⁴神戸赤十字病院整形外科. Yasuo Ito: Department of Orthopaedic Surgery, Kobe Red Cross Hospital

⁵総合せき損センター整形外科. Takayoshi Ueta: Department of Orthopaedic Surgery, Japan LHW Spinal Injuries Center

⁶千葉大学医学部附属病院臨床試験部. Hideki Hanaoka: Department of Clinical Research, Chiba University Hospital
利益相反申告なし

殖・生存促進などの作用を有し、本邦においては、白血球減少症などに対して臨床使用されている¹⁾。一方、中枢神経系においてG-CSFが神経保護作用を有するとの報告があり、海外では脳梗塞に対する臨床試験が行われている²⁾。これらの報告より、われわれは脊髄損傷に対してもG-CSF投与による神経保護効果が期待できると考え、ラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFを投与したところ、後肢機能が有意に回復した³⁾⁶⁾。そして、以下のような機序を明らかにした。①G-CSFにより動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着する³⁾。②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する⁴⁾。③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護する⁵⁾。④炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制する⁵⁾。⑤血管新生を促進する⁶⁾(図1)。

これらの根拠から、われわれは急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対するG-CSF神経保護療法の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008年3月に承認され、安全性確認を主目的とするPhase I/IIa臨床試験を開始した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、第1段階としてG-CSF 5 μ g/kg/日を、第2段階としてG-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した⁷⁾⁸⁾。その結果、全例で程度の差はあるものの運動、

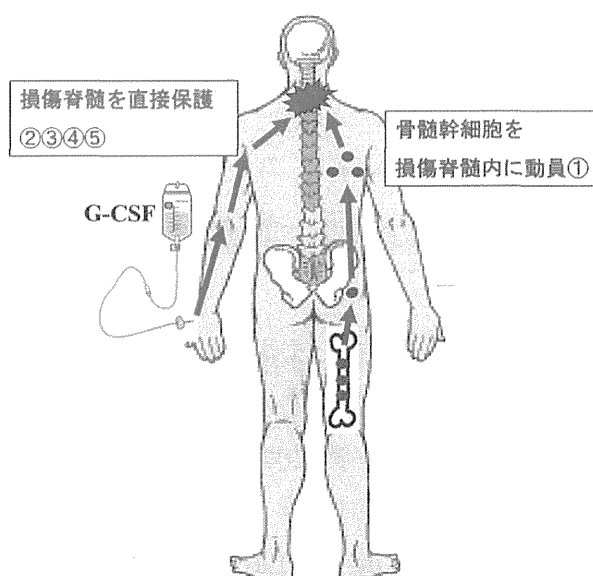


図1 急性脊髄損傷に対する G-CSF の神経保護効果の機序。
 ① G-CSF により動員された骨髄幹細胞が脊髄損傷部に生着する。
 ②直接的に神経細胞のアポトーシスを抑制する。
 ③オリゴデンドロサイトの細胞死を抑制し髄鞘を保護する。
 ④炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β)発現を抑制する。
 ⑤血管新生を促進する。

感覚麻痺の改善を認めた。また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、G-CSF 投与の安全性が確認された。

しかし、急性脊髄損傷では自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで今回は、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を施行した。

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、選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者を試験の対象とした(表 1)。

2009 年 8 月以降、急性頸髄損傷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 日間点滴静注)および対照群(G-CSF 投与なし)に振り分けた。

G-CSF 群および対照群において、受傷時、受傷後 3 カ月時の神経学的所見の推移を比較検討した。神経学的所見の評価としては、運動麻痺の程度を American

Spinal Injury Association (ASIA) スコア(運動: 0-100 点)を用いて評価した。さらに、運動麻痺の改善については、ASIA 運動スコア改善点数(受傷後 3 カ月時の運動スコア-受傷時の運動スコア)を算出し、G-CSF 群と対照群における差を比較検討した。また、脊髄損傷の重症度の評価は、ASIA Impairment Scale (AIS) (A: 完全麻痺, B: 感覚のみ残存, C: 運動不全麻痺 MMT3 未満, D: 運動不全麻痺 MMT3 以上, E: 正常)における 5 段階評価で行った⁷⁾。

結 果

1. 症例データ

計 56 例(G-CSF 群 26 例, 対照群 30 例)が試験に登録され、うち 45 例(G-CSF 群 19 例, 対照群 26 例)が受傷後 3 カ月以上の経過観察が可能であり、評価の対象となった(表 2)。

2. 脊髄損傷の重症度(AIS)

受傷時、受傷後 3 カ月時の AIS を表に示す(表 3)。AIS で 1 段階以上の改善を認めた例は G-CSF 群で 19 例中 11 例(57.9%)、対照群で 26 例中 9 例(34.6%)で

表 1 G-CSF 神経保護療法臨床試験における対象患者の選択・除外基準

1. 選択基準(以下の条件をすべて満たす患者)
 - ①急性頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)
 - ②性別：不問
 - ③年齢：16 歳～85 歳
 - ④除外基準に抵触しない患者
 - ⑤本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者
2. 除外基準
 - ①本剤の成分に過敏症の患者
 - ②白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者
 - ③過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者
 - ④心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者
 - ⑤血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者
 - ⑥脾腫のある患者
 - ⑦意識障害を有する患者
 - ⑧妊婦
 - ⑨脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者
 - ⑩その他、試験責任・分担医師が被験者として不適当と判断した患者

表 2 G-CSF 群および対照群の症例データ

	G-CSF 群	対照群
症例数	19	26
性別		
男	13	20
女	6	6
年齢(歳)	57.7±9.34(38-68)	58.5±18.0(23-85)
損傷高位		
C2/3	0	2
C3/4	5	7
C4/5	8	7
C5/6	4	8
C6/7	2	2
受傷～初診(時間)	3.95±2.74(1-12)	10.3±14.6(1-48)
受傷～G-CSF 投与開始(時間)	32.4±16.6(6-48)	

表 3 脊髄損傷の重症度(AIS)

受傷時	G-CSF 群					受傷時	対照群				
	受傷後 3 カ月						受傷後 3 カ月				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
A	1					A	4	2	1		
B			1	1		B		1	1		
C				4	1	C		1	2	2	
D				7	4	D				9	3

表4 全症例における AIS の変化

全症例	G-CSF 群		対照群		p
	(19 例)		(26 例)		
1 段階改善	9 例	47.4%	8 例	30.8%	0.205
2 段階改善	2 例	10.5%	1 例	3.8%	0.382
1 段階以上改善	11 例	57.9%	9 例	34.6%	0.106

表5 重度不全麻痺例 (AIS : B, C) における AIS の変化

重度不全麻痺例 (AIS : B, C)	G-CSF 群		対照群		p
	(7 例)		(7 例)		
1 段階改善	5 例	71.4%	3 例	42.9%	0.589
2 段階改善	2 例	28.6%	0 例	0.0%	0.231
1 段階以上改善	7 例	100.0%	3 例	42.9%	p<0.05

表6 G-CSF 群および対照群における ASIA 運動スコアの変化

全症例		G-CSF 群	対照群	p
		(14-98)	(0-97)	
全症例	受傷時	61.6±27.3 (14-98)	51.3±36.6 (0-97)	0.497
	受傷後 3 カ月	87.7±17.5 (35-100)	63.7±36.5 (0-100)	0.052
	運動スコア 改善点数(点)	26.1±18.9 (1-73)	12.2±14.7 (-7-48)	p<0.01
不全麻痺症例 (AIS:B, C, D)	受傷時	63.6±26.8 (14-98)	65.1±32.6 (7-97)	0.475
	受傷後 3 カ月	90.6±12.3 (51-100)	80.2±26.3 (19-100)	0.417
	運動スコア 改善点数(点)	27.1±18.9 (1-73)	15.1±15.9 (-7-48)	p<0.05

AISIA 運動スコア : 0-100 点

あった(表4)。対象を受傷時の AIS が B および C の重度不全麻痺例に絞って解析すると、G-CSF 群の改善が対照群に比し有意に良好であった(表5)。

3. ASIA 運動スコア

全症例を対象とした解析では、ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1±18.9、対照群で 12.2±14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた(表6)。続いて、不全麻痺症例(G-CSF 群 18 例、対照群 19 例)を対象として解析を行った。結果として、ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 27.1±18.9、対照群で 15.1±15.9 であり、G-CSF 群で有意に運動

麻痺の改善を認めた(表6)。

4. 有害事象

G-CSF 群として登録された 1 例で、G-CSF 投与開始の翌日に 40°C 以上の発熱を生じたため、G-CSF の投与を中止した。発熱の原因は尿路感染であることが判明し、抗菌剤の投与で解熱した。別の 1 例で G-CSF 投与 5 日目に軽度の肝機能異常を認めたが、経過観察により正常値に戻った。G-CSF 投与後に骨痛を訴えた例はなかった。

考 察

1. 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性

今回の検討で、G-CSF 群では、投与後3カ月の時点での運動スコアに関して、対照群に比して有意に点数の増加を認めた。このことより、投与された G-CSF は、脊髄損傷によって障害された下行性伝導路および髄節の細胞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大量投与療法は急性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⁷⁾。今回の結果から、G-CSF 神経保護療法が、急性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。特に、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、その安全性についてもメチルプレドニゾロン大量投与療法より勝っていると思われる。

今回の試験で特に興味深かったのは、G-CSF 群で受傷時の AIS が B および C であった7例では、全例が1段階以上の改善を示していたことである。すなわち、これらの重症度の脊髄損傷患者に対して、G-CSF 神経保護療法が最も効果を発揮する可能性があると考えられる。

2. G-CSF 神経保護療法の安全性

G-CSF を投与することにより、骨髓造血能が亢進し、それに伴う腰部と骨盤部の骨痛、全身倦怠感、頭痛、発熱、不眠、食思不振、悪心・嘔吐などの副作用が報告されている。これらの副作用は一過性であり、休薬すると通常2-3日以内に症状は消失する。また、重篤な副作用として稀ながら脳梗塞、心筋梗塞などの血管病変の悪化と脾臓破裂などの合併症が起こった例の報告がある⁷⁾。今回の G-CSF 投与例において、投与期間中および投与後に上記の有害事象の発生はみられなかった。今回の投与量、投与方法、投与期間であれば、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の安全性に問題はないと考える。

3. 今後の臨床試験の計画

急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性の証明について、よりエビデンスレベルを上げるためには、次の段階で試験デザインをランダム化プラセボ対照比較試験とする必要がある。試験薬の用法、用量、投与期間として、現段階では、G-CSF 10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注する治療群と、生理食塩水を同一条件で点滴静注する対照群を無作為に設定する予定である。ランダム化プラセボ対照比較試験のデザインで臨床試験 Phase IIb を完遂することにより、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性についての明らかな結論を得たい。

結 論

急性脊髄損傷患者45例に対して、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する多施設前向き比較対照試験を施行した。G-CSF 投与期間および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。神経学的には G-CSF 投与により有意な運動麻痺の改善を認めた。以上より、急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 神経保護療法の有効性が示された。

本研究は厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業および厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業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. 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. 日整会誌 2012; 86: 495-8.
- 2) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174: 927-33.
- 3) 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: 223-31.
- 4) 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: 724-31.
- 5) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligo-

- dendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. PLoS One. 7(11): e50391, 2012.
- 6) 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: 414-21.
 - 7) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial. Eur Spine J 2012; 1: 2580-7.
 - 8) 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 2012; 21: 482-9.

脊椎疾患における電気生理診断*

今城 靖明** 寒竹 司 船場 真裕
藤本 和弘 永尾 祐治 田口 敏彦

はじめに

脊椎疾患の診断は、深部腱反射、徒手筋力テスト、知覚障害の評価と画像所見から行われる。しかし、深部腱反射は感度は高いが特異度は低いことや、徒手筋力テストは特異度は高いが感度が低いことや、知覚障害の評価は末梢神経障害の合併や鑑別など、画像所見は無症候性の脊椎圧迫や馬尾圧迫などの問題がある^{7,12,17}。脊髓機能や馬尾機能を評価することが可能な電気生理検査をこれらに加えることで、さらに診断精度は向上するものと思われる。そこで、今回、脊髓機能評価として、中枢運動伝導時間 (central motor conduction time : CMCT)、馬尾伝導時間 (cauda equina conduction time : CECT) について述べる。

CMCT

□ 上肢 CMCT について

1. 方法

記録電極は、小指外転筋 (abductor minimi

digiti : ADM) の筋腹に開電極、筋腱移行部に不
開電極を貼付する。

刺激電極は、手関節部で小指外転筋の支配神経
である尺骨神経を最大上刺激し compound mus-
cle action potentials (CMAPs, M波) と F波を記
録する。16回施行し、F波の最短潜時と M波潜
時を用いて末梢運動伝導時間 (peripheral motor
conduction time : PMCT) を算出する。PMCT =
(CMAPs 潜時 + F波潜時 - 1) / 2 (ms) (図 1, 2)。

次に、ADM に随意収縮を加えた状態 (facilita-
tion 効果を得るため最大収縮の約 20~30%) で頭
部に磁気刺激を行い、ADM から筋誘発電位
(motor evoked potentials : MEPs) を記録する。
上肢 CMCT = MEPs 潜時 - PMCT (ms) で算出さ
れる (図 3, 4)。

2. 意義

頸部皮質脊髓路障害の有無を判断する^{9,10}。

ADM は C8, T1 髄節支配とされている¹⁰。F波
は、運動神経線維が刺激され、その部位から逆行
性インパルスにより脊髓前角運動ニューロン
(ADM では C8, T1 前角) が発火し、順行性イン
パルスを生じた結果もたらされる筋電位と考えら
れている。ADM を用いた PMCT は、C8, T1 髄
節から ADM までの伝導時間を表す。MEPs 潜時
は、大脳皮質から ADM までの潜時であるため、

Key words

- ・ 中枢運動伝導時間 (CMCT)
- ・ 末梢運動伝導時間 (PMCT)
- ・ 馬尾伝導時間 (CECT)

* Electrophysiological Diagnosis of Spine Disease

** 山口大学大学院医学系研究科整形外科 (〒755-0046 宇部市南小串 1-1-1) Yasuaki IMAJO, Tsukasa KANCHIKU, Masahiro FUNABA, Kazuhiro FUJIMOTO, Yuji NAGAO, Toshihiko TAGUCHI : Department of Orthopedic Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

$$PMCT = (CMAPs \text{ 潜時} + F \text{ 波潜時} - 1) / 2 \text{ (ms)}$$

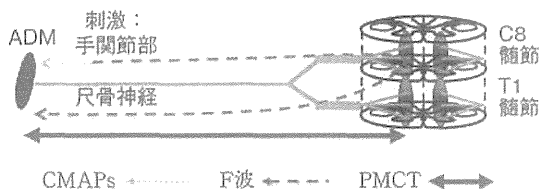


図1 末梢運動伝導時間 (peripheral motor conduction time : PMCT)

手関節部で尺骨神経を最大上電気刺激し、小指外転筋 (abductor digiti minimi : ADM) から CMAPs 潜時と F 波潜時を記録する。CMAPs 潜時と F 波最短潜時を用いて PMCT を算出する。ADM を用いた PMCT は C8、T1 髄節から ADM までの潜時となる。

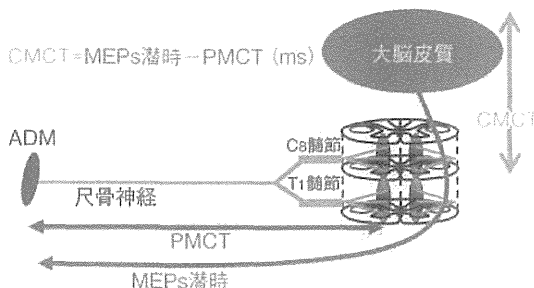


図3 上肢中枢運動伝導時間 (central motor conduction time : CMCT)

大脳皮質を磁気刺激し、ADM より MEPs 潜時を記録する。磁気刺激強度は 80% とした。この MEPs 潜時より PMCT を引くと大脳皮質から C8、T1 髄節までの伝導時間 (CMCT) が算出される。

上肢 CMCT は、大脳皮質から C8、T1 髄節までの伝導時間を表す。頸髄症であれば、基本的には両側上肢 CMCT は遷延する。Kaneko ら⁹⁾は、上肢 CMCT 正常値を 5.2 ± 1.1 ms (平均 \pm SD) と報告した。当科では、上肢 CMCT 6.3 ms 以上は頸髄症 (頸部皮質脊髄路障害あり) と診断している。

3. 問題点

ADM を用いた上肢 CMCT はどの高位までの頸髄症の診断に有用であるかについての報告はなかった。船場ら⁹⁾は、術中脊髄誘発電位を用いて単一椎間障害と診断した頸椎部圧迫性脊髄症 75 例 (C3/4 単一椎間障害 : 25 例, C4/5 : 22 例, C5/6 : 17 例, C6/7 : 11 例) の上肢、下肢 CMCT について調査した。上肢 CMCT は C3/4 単一椎間障害 : 10.7 ± 3.1 ms (平均 \pm SD) (感度 100%), C4/5 :

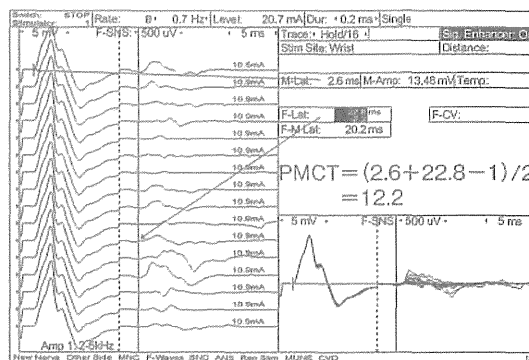


図2 健常者の CMAPs と F 波
CMAPs 潜時 2.6 ms、F 波潜時 22.8 ms より PMCT を算出した。PMCT は、CMAPs 潜時と F 波潜時を足した後 1 ms 引いて 2 で除した値である。この 1 ms は turn around time と呼ばれ、脊髄運動ニューロンで F 波を出現させるために必要な時間 (1 ms) である。
PMCT = 12.2 ms

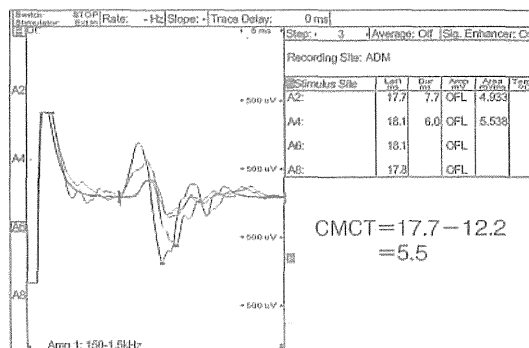


図4 健常者 (図2) の上肢 CMCT
CMCT は、最短の MEPs 潜時 17.7 ms より PMCT 12.2 ms を引いて算出した。CMCT = 5.5 ms

12.0 ± 3.9 ms (感度 100%), C5/6 : 9.7 ± 3.5 ms (感度 94%), C6/7 : 6.8 ± 2.5 ms (感度 54%) と、尾側にいくにつれて感度が低下した。C6/7 高位には C8 前角が存在するため、皮質脊髄路障害を反映する CMCT では C6/7 単一椎間障害を評価できない可能性があり、ADM が主に T1 前角支配の症例では CMCT が遷延する可能性が示唆された。

また、頭部疾患との鑑別には、CMCT の左右差を比較することが重要である。頸椎部圧迫性脊髄症では、Brown-Séquard syndrome を除くと CMCT の左右差はほとんどない。左右差を認め

$$PMCT = \text{CMAPs潜時} + \text{F波潜時} - 1/2 \text{ (ms)}$$

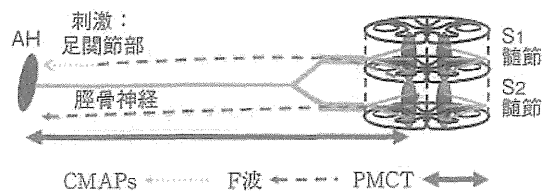


図5 末梢運動伝導時間 (peripheral motor conduction time : PMCT)

足関節部で脛骨神経を最大上電気刺激し、母趾外転筋 (abductor hallucis : AH) から CMAPs 潜時と F 波潜時を記録する。CMAPs 潜時と F 波最短潜時を用いて PMCT を算出する。AH を用いた PMCT は S1, S2 髄節から AH までの潜時となる。

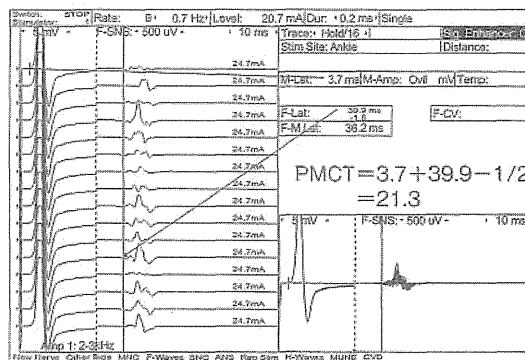


図6 健常者の CMAPs と F 波

PMCT は CMAPs 潜時 3.7 ms と F 波最短潜時 39.9 ms より算出した。PMCT = 21.3 ms

$$CMCT = \text{MEPs潜時} - \text{PMCT} \text{ (ms)}$$

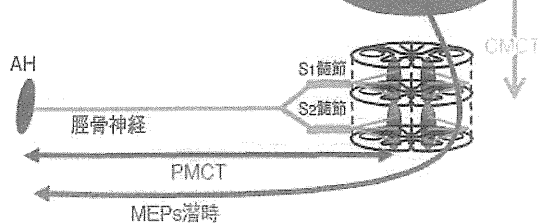


図7 下肢中枢運動伝導時間 (central motor conduction time : CMCT)

大脳皮質を磁気刺激し、AH より MEPs 潜時を記録する。磁気刺激強度は 80% とした。この MEPs 潜時より PMCT を引くと大脳皮質から S1, S2 髄節までの伝導時間 (CMCT) が算出される。

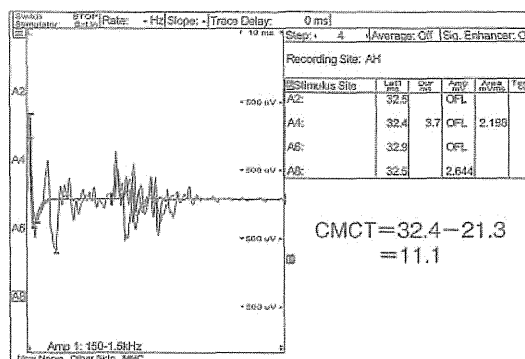


図8 健常者 (図6) の下肢 CMCT

CMCT は MEPs 最短潜時 32.4 ms と PMCT 21.3 ms より算出した。CMCT = 11.1 ms

る場合、頭部疾患の精査が必要となる。

② 下肢 CMCT について

1. 方法

記録電極は、母趾外転筋 (abductor hallucis : AH) の筋腹に電極。筋髄移行部に不関電極を貼付する。

刺激電極は、足関節部で AH の支配神経である脛骨神経を最大上刺激し、CMAPs (M 波) と F 波を記録する。16 回施行し、F 波の最短潜時と CMAPs 潜時を用いて PMCT を算出する。PMCT = (CMAPs 潜時 + F 波潜時 - 1) / 2 (ms) (図 5, 6)。

次に、AH に随意収縮を加えた状態で頭部に磁気刺激を行い、AH から MEPs を記録する。

CMCT = MEPs 潜時 - PMCT (ms) で算出される (図 7, 8)。

2. 意義

頸胸椎移行部 (C6/7) から胸腰椎移行部までの皮質脊髓路障害の有無を判断する。AH は S1,2 髄節支配とされている¹⁰⁾。Fuchigami ら²⁾は、AH は主に S2 髄節支配を示唆している。つまり、下肢 CMCT は大脳皮質から S1, S2 髄節までの伝導時間を表す。胸髄症であれば、基本的には上肢 CMCT は正常で、下肢 CMCT が遷延する。Kaneko ら³⁾は、下肢 CMCT 正常値を 12.1 ± 1.5 ms (平均 ± SD) と報告した。当科では、上肢 CMCT 13.6 ms 以上は胸髄症 (頸胸椎移行部から胸腰椎移行部までに皮質脊髓路障害あり) と診断している。

3. 問題点

AHを用いた下肢CMCTはどの高位までの胸髄症の診断に有用であるかについての報告はなかった。藤本ら³⁾は、画像上単一椎間障害の胸腰椎移行部黄色靭帯骨化症19例(T10/11:8例, T11/12:9例, T12/L1:2例)の上肢、下肢CMCTについて調査した。全例上肢CMCTは正常であった。下肢CMCTはT10/11単一椎間障害:20.1±2.0ms(平均±SD)(感度100%)、T11/12:17.4±3.1ms(感度87.5%)であったが、T12/L1:2例ともCMCTを算出できず感度0%であった。T12椎体高位あたりにS1,2前角が存在することが示唆された。

前角の解剖学的位置について、都築ら²⁴⁾は、頸髄では前角と後角の位置関係に差があるとしている。Louis¹¹⁾は、第1頸髄は環椎高位、第2頸髄は歯突起高位に、第3頸髄から第11胸髄は同番号の椎体の1つ頭側に存在すると報告した。佐藤ら¹⁵⁾は、学生解剖用遺体26体(男性17例、女性9例)、年齢は70歳代が最多(40~97歳)の脊髄髄節長(第4,5腰髄、第1,2仙髄)について調査し、腰膨大部から尾側では前根糸と後根糸が脊髄から分岐する位置に大きな差はなかったと報告した(表1)。藤本ら³⁾は、L4髄節高位について脊椎圧迫骨折や脊椎の他疾患との合併がない胸腰椎移行部単一椎間障害の黄色靭帯骨化症28例を対象とし、神経学的所見からL4髄節がT11椎体中央からT11/12椎間板高位にあると報告した。この結果と佐藤らが報告した髄節長から判断すると、S1,2髄節はL4髄節末端の約10mm程度尾側となり、およそT12椎体高位となる。つまり、下肢CMCTは、T11/12高位までの障害の有無を判断するのに有用となる。

また、頸髄症(頸部皮質脊髄路障害あり)でも下肢CMCTは遷延するため、胸髄症(胸部皮質脊髄路障害あり)との鑑別が問題となる。この点について、Nakanishiら¹⁴⁾は、胸髄症(胸部皮質脊髄路障害あり)は上肢CMCT/下肢CMCT比が低いことを報告している。

表1 各髄節長について

L4	8.9±2.1mm
L5	9.0±2.9mm
S1	7.7±2.1mm
S2から脊髄端	34.9±8.3mm

(平均±SD)

CECT

1. 方法

下肢CMCTを算出する際に求めたPMCTを用いる。PMCTはS1, S2髄節からAHまでの運動神経伝導時間である。次に、腰部を磁気刺激しAHからCMAPs潜時を記録する。腰部磁気刺激は、頭部磁気刺激と異なりfacilitation効果がないため、AHに随意収縮を加えない状態で直径140mmの円形コイルのedgeをS1棘突起に接触するように置いて刺激を行う。

CECT=PMCT-MEPs潜時(腰部刺激)で算出される。腰部で磁気刺激を行うと神経根レベルでの刺激が可能とされる¹⁾(図9, 10)。

2. 意義

AHを用いたCECTは、S2髄節から生じた馬尾神経が仙骨孔を出るまでの伝導時間を表す。藤本ら³⁾は、上記の方法で計測したCECTについて健常者58例70肢の正常値は3.5±1.0ms(平均±SD)、馬尾障害を呈した腰部脊柱管狭窄症ではCECTは5.3±2.0ms(平均±SD)であったと報告した。また、L5, S1根単独障害の腰椎椎間板ヘルニアと腰部脊柱管狭窄症(lumbar spinal stenosis:LSS)40例に対し術中に脊髄円錐部とS1神経根を電気刺激し、その潜時差を計測しCECTと比較しても差がなく、CECTはS1根障害には影響されにくいとされている^{3,5)}。これは、AHが主にS2髄節優位に支配されている影響と考えられる。腰椎疾患でS2根障害は生じないため、CECTは馬尾障害を呈するLSSを評価するのに有用と考えられる。永尾ら¹³⁾は、神経性間欠跛行を呈しLSSの診断で腰椎手術を施行した96例を対象とし、LSS機能分類別のCECTを調査した。

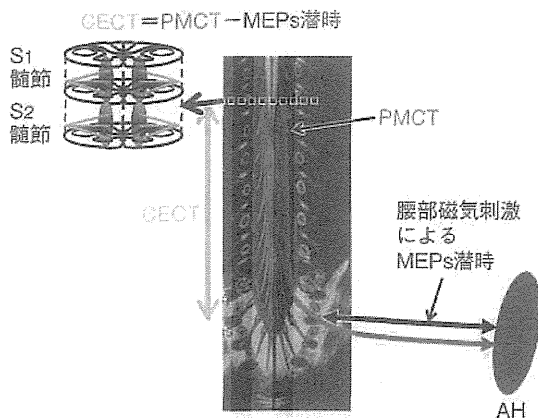


図9 馬尾伝導時間 (cauda equina conduction time : CECT)

S1 轉突起に磁気刺激用のコイルを合わせ磁気刺激し、AHより MEPs 潜時を記録する。磁気刺激強度は70%とした。PMCT から CMAPs 潜時を引くと S1, S2 髓節から出た馬尾が S1, S2 根となって仙骨孔から出るまでの伝導時間 (CECT) が算出される。

平均 CECT は、神経根型 4.0 ± 1.4 ms (平均 \pm SD)、混合型 5.1 ± 1.6 ms、馬尾型 5.7 ± 1.4 ms であった。神経根型と馬尾型、神経根型と混合型、馬尾型と混合型の各々2群間において、CECTの値に有意差を認めた。すなわち、馬尾障害を有する馬尾型、混合型は神経根型よりも CECT が有意に遷延しており、さらには馬尾型は混合型よりも有意に CECT が遷延していた。

CECT には別の計測方法がある。Seçil ら¹⁵⁾は第1腰椎椎弓と第5腰椎椎弓に針電極を挿入し、馬尾を電気刺激しヒラメ筋から CMAPs を記録しその潜時差を CECT とした。また、間欠跛行を呈する LSS 患者では、コントロール群と比較し有意に遷延すると報告した。LSS で CECT が遷延する理由は、LSS により局所的、慢性的に馬尾が圧迫されることによる脱髄かもしれないとした¹⁶⁾。玉置ら¹⁹⁾は、LSS の手術中に馬尾伝導速度 (前根か後根かは不明) を計測した。馬尾伝導速度は、正常、軽度弛緩・肥厚と明らかな弛緩・蛇行・肥厚 (redundant nerve root) の3群に分け報告した。正常では 55 ± 7.8 m/s、軽度弛緩・肥厚群 51 ± 4 m/s、明らかな弛緩・蛇行・肥厚群 29.6 ± 5.6 m/s で、やはり脱髄を示唆する所見であった

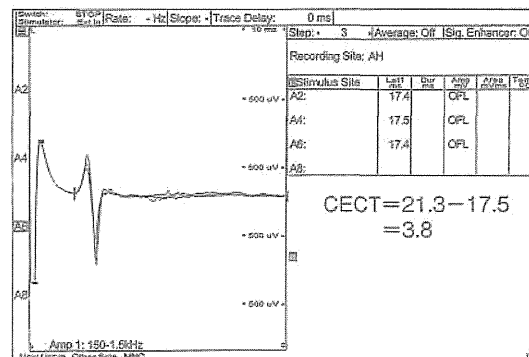


図10 健常者の CECT

CECT は PMCT 21.3 ms と最長 CMAPs 潜時 17.5 ms から算出した。CECT = 3.8 ms

ことがうかがえた。Suzuki ら¹⁸⁾は、redundant nerve root を認めた屍体標本を用い redundant nerve root を病理学的に評価し、脱髄が前根では圧迫部のやや中枢から末梢にかけて、後根では圧迫部から中枢にかけてある程度の範囲をもって認められたと報告した。やはり CECT の遷延は脱髄によるものと考えられる。

3. 問題点

CECT は、S2 前根となる馬尾に脱髄が生じないと遷延しない。玉置や Suzuki らは、LSS で redundant nerve root を呈してもすべての馬尾が redundant nerve root を呈するわけでないとしている^{16,19)}。つまり、馬尾型の LSS でも S2 前根が脱髄をきたしていない症例では CECT は正常となる。

また、永尾ら¹³⁾は神経性間欠跛行距離と CECT 遷延とは関連性はなかったと報告した。神経性間欠跛行の発生機序について、伊藤ら⁸⁾は電気生理学的に解析した。記録電極を前脛骨筋、短趾伸筋と AH に貼付し、刺激電極を LSS 患者の腰部に挿入した硬膜外電極と、前脛骨筋と短趾伸筋に対しては腓骨頭部で総腓骨神経、AH に対しては足関節部で脛骨神経に置き、硬膜外刺激による CMAPs と末梢神経幹刺激による CMAPs の電位変化を歩行負荷前後で比較した。LSS における歩行負荷直後では、硬膜外刺激による CMAPs は一過性に振幅が低下するが、末梢神経刺激の

近位型頸椎症性筋萎縮症に対する手術治療*

今城 靖明** 寒竹 司 吉田佑一郎
西田 周泰 田口 敏彦

はじめに

頸椎症性筋萎縮症 (cervical spondylotic amyotrophy: CSA) の定義について、祖父江ら²³⁾は、以下の特徴をもつものとした。

- ① 発症年齢は40～60歳代にわたり、男性に多い。
- ② 初発症状は上肢の筋力低下、筋萎縮で始まる。
- ③ 筋萎縮は上肢に限局し、原則として下肢に及ぶことはなく、球症状を呈さない。
- ④ 筋萎縮は髄節性分布をとり神経原性萎縮で、左右差を示すことが多い。C5、C6 髄節障害に基づく近位筋萎縮を呈することが多く、びまん性筋萎縮はまれである。線維束攣縮の発現率はかなり高い。
- ⑤ ミエログラフィーでは高頻度に partial block がみられ、そのレベルと筋萎縮の髄節レベルとはかなりよく対応する。
- ⑥ 他覚的知覚障害は欠如するが、上肢の疼痛、

Key words

中枢運動伝導時間 (central motor conduction time)
複合筋活動電位
(compound muscle action potentials)
頸椎症性筋萎縮症
(cervical spondylotic amyotrophy)

しびれ感などの自覚的症状はかなり伴い、頸椎運動による上肢疼痛、しびれの頻度もかなり高い。

⑦ 下肢深部腱反射亢進を伴うことが多く、痙性歩行、Babinski 徴候などがみられることがある。

⑧ 進行は緩徐で1年以上の進行停止期を有するものも多い。経過中に他覚的知覚障害が出現してくることがある。

1997年以降、当科で近位型 CSA の診断で電気生理検査まで施行された症例は93例であった。このうち両側の近位型 CSA 症例は3例のみであった。そこで今回、片側近位型 CSA の手術治療について述べる。

手術治療を行ううえで最も重要なことは、障害部位、つまり病態を正確に診断し確実に除圧することである。われわれは、電気生理検査を駆使し病態を診断することで病態に則した治療方針を決定してきた。

病態について

CSA の病態は、前根単独障害¹⁵⁾、前角単独障害¹³⁾、もしくは両者¹⁰⁾と考えられる。病態は術式を選択するうえで非常に重要となる。また、近位型 CSA の病態を知るうえでは C5、C6 髄節の基

* Surgical Treatment for Proximal-type Cervical Spondylotic Amyotrophy

** 山口大学大学院医学系研究科整形外科 [〒755-0046 宇部市南小串 1-1-1] / Yasuaki IMAJO, Tsukasa KANCHIKU, Yuichiro YOSHIDA, Norihiro NISHIDA, Toshihiko TAGUCHI

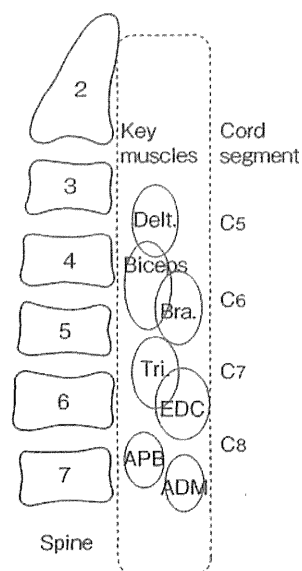


図1 Myotomeについて

Delt. : 三角筋, Biceps : 上腕二頭筋, Bra. : 腕橈骨筋,
Tri. : 上腕三頭筋, EDC : 総指伸筋, APB : 短母指外転筋,
ADM : 小指外転筋.

本的な myotome や dermatome が重要である。

① myotome について

一般的に筋肉は多重髄節支配であり、三角筋と上腕二頭筋は C5, C6 髄節支配とされている³⁾。しかし、筋肉の髄節支配は均等支配ではない。Seichi や Yonemura らは、三角筋は主に C5 髄節、上腕二頭筋は主に C6 髄節支配と報告した^{20,25)} (図 1)。

1. C5 髄節支配筋について

Ferrante⁵⁾は、C5 髄節支配筋は肩甲骨背神経支配の肩甲挙筋と大・小菱形筋と報告した。腕神経叢の解剖では、C5 根と C6 根が合流し upper trunk を形成する前に肩甲骨背神経は C5 根より分枝する (図 2)。しかし、肩甲挙筋は C3, C4 から支配されているため、C5 根損傷の有無を判定するには大・小菱形筋が最も適切と考えられる⁴⁾。一方、肩甲上神経は C5 根と C6 根が合流した upper trunk より末梢で分枝する。そのため、肩甲上神経支配である棘上筋と棘下筋は C5 と C6 髄節支配となる。

2. C6 髄節支配筋について

Rainville ら¹⁹⁾は、C6, C7 神経根症の患者に対し前腕回内、肘屈曲、肘伸展と手関節背屈の筋力評価を行い、C6 神経根症では前腕回内の筋力低下 (円回内筋) が最も感度が高かったと報告している。Levin ら¹⁸⁾は、頸椎症性神経根症 50 例 (C5 根障害 : 7 例, C6 根 : 9, C7 根 : 28, C8 根 : 6) に対し上肢の針筋電図検査を施行し、C6 根障害では円回内筋に高頻度に脱神経電位を認め、C5 根障害では円回内筋に脱神経電位を認めなかったと報告した。C6 根損傷の有無を判定するには、円回内筋が最も適切と考えられる。

② dermatome について

下津浦ら²²⁾は、30 種類以上ある皮膚分節図のうちどの皮膚分節図が使用されているかについて日本神経学会教育施設 279 施設にアンケート調査を行った。104 施設 (35%) より回答が得られ、使用頻度は神経内科では Brain & Walton²⁾ 35.5%、整形外科では Keegan & Garrett¹⁶⁾ 29.4%、皮膚科では Keegan & Garrett¹⁶⁾ 56.4% であったと報告した。両者ともに上腕橈側は C5 髄節支配としたが、Brain & Walton は前腕橈側から母指、示指が C6 髄節支配、Keegan & Garrett は前腕橈側から母指までが C6 髄節支配であったと報告した。前腕橈側から母指にかけて知覚障害を認めると、C6 障害の関与を考える。患側のみであれば根障害を疑い、両側であれば髄節障害を疑う。

③ 診断について

病態は、①神経学的所見、②電気生理検査、③画像所見から判断する。

1. 神経学的所見について

深部腱反射は上腕二頭筋腱反射 (biceps tendon reflex : BTR)、上腕三頭筋腱反射 (triceps tendon reflex : TTR) と膝蓋腱反射 (patellar tendon reflex : PTR) を詳しく診察する。反射中枢は BTR では C6 髄節、TTR では C7 髄節、PTR では L4 髄節と考えている。しかし、BTR は C5 根障害でも低下する。近位型 CSA の患側 BTR はほとんどの症例で低下もしくは消失している。重要となるのは健側 BTR である。健側 BTR が低