

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】

日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業

【脊柱靭帯骨化症の治療指針策定および手術治療の質を高めるための大規模多施設研究】

【後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究】 平成 27 年度第 2 回合同班会議

平成 27 年 11 月 28 日（土） 於：東京医科歯科大学 M&D タワー2 階 鈴木章夫記念講堂

9 : 50 開会の辞 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 大川班長より

9 : 55 ご挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

課長補佐 福井 亮

ご挨拶 全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会

会長 増田靖子

10 : 05 午前の部：臨床研究（多施設研究）（発表 7 分 質疑 2 分）

座長 東京大学整形外科

筑田博隆

1) 進行性骨化性線維異形成症：多施設共同研究の進捗状況

東京大学リハビリテーション医学

芳賀信彦

2) 後縦靭帯骨化症患者の自由記載内容からみた診療への示唆と生活支援パンフレットの作成

人間環境大学看護学部

藤原奈佳子

東京医科歯科大学

大川 淳

3) 圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する検討－多施設後ろ向き研究－

自治医科大学整形外科

木村敦、竹下克志

4) 胸椎 OPLL 手術の多施設前向き研究～胸椎 OLF 手術前向き研究の進捗とともに

名古屋大学整形外科

今釜史郎

5) 術中脊髄モニタリングにより麻痺を回避できた後縦靭帯骨化症手術例

～モニタリングワーキンググループ多施設研究より～

浜松医科大学整形外科

小林祥、松山幸弘

6) 頸椎 OPLL 患者の全脊柱における靭帯骨化巣の詳細な検討 - 多施設研究 -

富山大学整形外科

川口善治

7) びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 ——多施設研究——

済生会中央病院整形外科

岡田英次朗

慶應義塾大学整形外科

松本守雄

11 : 10 基礎研究・治療開発研究（発表 6 分 質疑 2 分）

座長 北里研究所病院整形外科

辻 崇

8) 治療法開発班の活動状況の概要

慶應義塾大学整形外科

松本守雄

9) OPLL の GWAS 後の研究-最近の進歩

理化学研究所統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム

池川志郎

10) 脊柱靭帯骨化の進展抑制を目的とした薬物治療法－マウスモデルを用いた検討－

北海道大学整形外科

高畑雅彦

1 1) 新たな慢性脊髄圧迫マウスモデル

東海大学整形外科
加藤裕幸、檜山明彦、渡辺雅彦

1 2) 慢性脊髄圧迫モデルを用いた脊髄障害性疼痛の病態に関する基礎的研究

福井大学整形外科

中嶋秀明、竹浦直人、杉田大輔、高橋藍、本定和也、北出誠

1 3) 後縦靭帯骨化症の発生・進展における細胞周期制御因子の関与

東京医科歯科大学整形外科

猪瀬弘之、斎藤正徳、吉井俊貴、平井高志、加藤剛、大川淳

1 4) 脊髄損傷に治する体外衝撃波治療の基礎研究

東北大学整形外科

八幡 健一郎、小澤浩司

12:10 —食事休憩— (弁当配布)

※「脊柱靭帯骨化症研究班」の幹事会 M&D タワー2F 共用講義室2 (担当: 吉井)
(幹事会には各分担施設より1名はご参加ください)

患者会との懇話会 3号館6F 大学院特別講義室<脊柱靭帯骨化症> (担当: 加藤)

13:00 午後の部: 臨床研究 (一般演題1) (発表5分 質疑2分) 座長 名古屋大学整形外科
今釜史郎

1 5) 頰椎後縦靭帯骨化症術後の頰部痛 VAS および健康関連 QOL の経時変化に関する前向き研究

大阪南医療センター整形外科

藤原啓恭

大阪大学整形外科

海渡貴司

1 6) OPLL の後方除圧後の患者満足度に影響を与える画像所見の検討

東京大学整形外科

齊木文子、大島寧、大谷隼一、村瀬修平、大科将人、安野雅統、
相馬一仁、尾市健、土肥透、松林嘉孝、谷口優樹、筑田博隆

自治医科大学整形外科

竹下克志

1 7) K-line (+)頰椎後縦靭帯骨化症に対する脊柱管拡大術の治療成績

千葉大学整形外科

國府田正雄、古矢丈雄、大田光俊、牧聡、飯島靖、斎藤淳哉、高橋和久

筑波大学整形外科

山崎正志

1 8) 頰椎後縦靭帯骨化症 骨化進展の画像評価

新潟大学教育センター魚沼基幹病院整形外科

勝見敬一

1 9) 頰部脊髄症に対する後方手術の限界

東京医科歯科大学整形外科

平井高志、吉井俊貴、猪瀬弘之、加藤剛、大川淳

2 0) 頰椎矢状面バランス不全が頰椎後縦靭帯骨化症の手術治療成績に与える影響

-前方除圧固定術 vs 後方除圧固定術 vs 椎弓形成術-

済生会川口総合病院整形外科

坂井顕一郎、新井嘉容、鳥越一郎、友利正樹

東京医科歯科大学整形外科

吉井俊貴、平井高志、大川淳

2 1) びまん性特発性骨増殖症と変形性腰椎症及び変形性膝関節症との関連
和歌山県立医科大学整形外科
籠谷良平

2 2) OPLL、OLF は DISH か? -胸部 CT study の結果より-
滋賀医科大学整形外科
森幹士

14:00 臨床研究 (一般演題 2) (発表 5 分 質疑 2 分) 座長 自治医科大学整形外科
竹下克志

2 3) 胸椎 OPLL に対する後方固定術後の骨化層の応力分布変化 -3 次元有限要素解析-
京都大学整形外科
清水孝彬、藤林俊介、大槻文悟、松田秀一

2 4) 胸椎 OPLL に対する前方除圧の適応-当科の手術戦略に基づいた前向き研究の結果より-
金沢大学整形外科
加藤仁志、村上英樹、出村諭、吉岡克人、横川文彬、
藤井衛之、五十嵐峻、米澤則隆、高橋直樹、土屋弘行

2 5) 頸部脊髄症の術中モニタリングの検討 (頸椎後縦靭帯骨化症と頸椎症性脊髄症の比較を含め)
久留米大学整形外科
井手洋平

2 6) 下肢中枢運動伝導時間ほどの高位の胸腰椎移行部脊髄症に対して有用か? : 胸椎黄色靭帯骨化症
症例での検討
山口大学整形外科
今城靖明、寒竹 司、鈴木秀典、吉田佑一郎、西田周泰、田口敏彦

2 7) 頸椎 OPLL に対する術後復職調査
大阪労災病院整形外科
前野考史

2 8) 頸髄症患者の二次元歩行分析: 数式処理による歩行パターン解析の試み
東京医科大学整形外科
永井太郎、高橋康仁、遠藤健司、鈴木秀和、西村浩輔、山本謙吾
東京医科大学リハビリテーションセンター
池上諒、上野竜一

2 9) 脊柱靭帯骨化症に伴う上肢および下肢麻痺に対する HAL リハビリテーション
筑波大学整形外科
藤井賢吾、安部哲哉、久保田茂希、門根秀樹、山海嘉之、山崎正志

3 0) 急性期脊椎・脊髄損傷患者における経時的 D-dimer 測定の意義
弘前大学整形外科
熊谷玄太郎

15:00 閉会の辞

15:10~ 分科会 (スモールミーティング) M&D タワー2F 共用講義室 2
頸椎 OPLL、胸椎 OPLL、胸椎 OLF database、全脊椎 CT、DISH 骨折、転倒研究、OSCIS (予定)

以上

IV. 分担研究・多施設報告

頚椎後縦靭帯骨化症に対する拡散テンソル投射路撮影の有効性に関する多施設研究

研究分担者 中村 雅也 慶應義塾大学整形外科教授

研究要旨 頚椎後縦靭帯骨化症患者に対して、新しい画像評価法である Diffusion Tensor Tractography (DTT)を用いて、脊髄圧迫による脊髄の微細な変化の早期診断が可能であるかを検討し、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の予後予測や手術治療のタイミング判定に有用かどうかを多施設研究で行うため、方法論や画像評価法の統一を試みている。

A. 研究目的

頚椎後縦靭帯骨化症では、脊髄圧迫が徐々に進行するため、時に高度な脊髄圧迫にもかかわらず麻痺は軽度な症例が存在する。このような症例に対して、どこまで保存療法を行い、どのタイミングで手術適応を考慮すべきかに関してはいまだ意見の一致を見ていない。従来の MRI では、脊髄内の投射路に関する情報は、ほとんど得られない。拡散テンソル投射路撮影(DTT)は、生体構造内の水分子の拡散の異方性に着目して可視化した新しいイメージング法である。我々は、過去にサル脊髄損傷モデルや、慢性脊髄圧迫モデルを用いて、脊髄損傷や脊髄症における DTT の有用性を報告してきた (Fujiyoshi et al., J Neurosci 2007, Takano et al., Spine 2012)。即ち、DTT の tract/fiber 比(TFR)と残存神経線維数、MRI の狭窄率と運動機能評価はそれぞれ有意な相関があることを報告してきた。そこで、頚椎後縦靭帯骨化症の患者に対して、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の予後予測や手術治療のタイミング判定に有用であるかどうかを検討し、頚椎後縦靭帯骨化症に対する DTT の臨床的意義を確かめることとした。昨年度

までの本研究班において、我々は単一施設での 32 名の頚椎後縦靭帯骨化症患者に対する頚椎 DTT 撮像を行い、後縦靭帯骨化症に伴う頚髄麻痺において、DTT から得られた TFR は術前患者の麻痺を表す JOA score と正の相関をなし、狭窄率とも密接に関わっていることを示した。TFR と術後 JOA 改善率との間にも正の相関があることから、術前 DTT は術前患者の予後予測にも有用であると考えられる。この結果を、多施設で研究することが本研究の目的である。

B. 研究方法

慶應義塾大学、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学の 4 大学において、それぞれの MRI を用いて DTT 撮像を行う。各施設での DTT 撮像の可否や解析方法を統一化し、多施設研究での DTT 撮像および解析を行い、比較検討する。

(倫理面での配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会における厳正なる審査を受け、承諾済みとなっている。その後、千葉大学、東京医科歯科大学、富山大学での倫理申請が承認されている。すべての患者に対して、本研究の意義を十分に説明し、了承された上で行っている。

C. 研究結果

1. 各大学での MRI 撮像装置の状況

各大学での MRI 装置はそれぞれ慶大、東京医科歯科大学が GE 社製の Signa HDxt 1.5T を使用し、千葉大学は GE 社製の Discovery MR 750, (1.5T, 3T), 富山大学は SIEMENS 社製の MAGNETOMA vanto 1.5 T であった。進捗状況を表 1 に示す。

表 1 進捗状況

MRI機種		対象
慶大	GE社製 Signa HDxt 1.5T	OPLL 32名
千葉大	GE社製 Discovery MR 750	OPLL 5名
東京医科歯科大	GE社製 Signa HDxt 1.5T	健常者 10名 OPLL 3名
富山大	SIEMENS社製 MAGNETOMA vanto1.5T	OPLL 5例

2. 撮像条件検討

次に、昨年度の慶大での撮像条件を用いて他大学のシステムで撮像が可能かどうかを検討した。千葉大の 1.5T での撮像は同様に DTT 撮像と画像化は可能であったが、3.0T では、1.5T での条件では画像構築が困難であった (図 1, 2)。撮像条件を最適化することにより、画像構築が可能となったが、1.5T のものとは異なる条件であった (図 3)。

図 1 千葉大 1.5T MRIによるDTT
(GE社製 Discovery MR 750・撮像条件は慶大と同様)

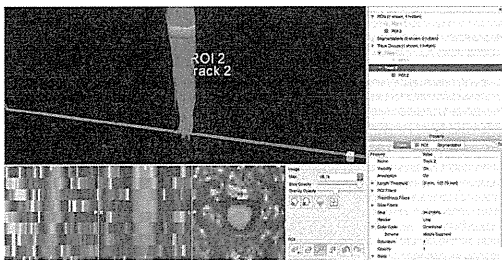


図 2 千葉大 3T MRIによるDTT
(撮像条件は1.5Tと同様)

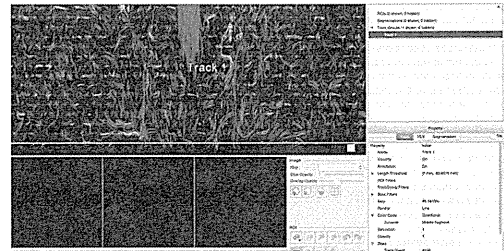
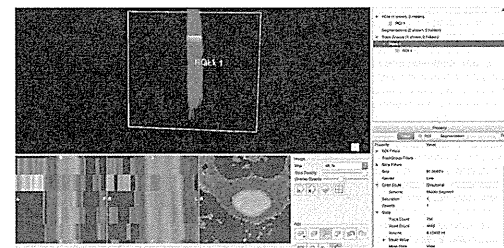


図 3 千葉大 3T MRIによるDTT
(撮像条件を最適化)



TR/TE:3000/74.9ms, FOV:14x0.3cm², matrix=176x54, b値:700, 軸数6, 加算回数16

一方、富山大学の 1.5T MRI による DTT では、SIEMENS 社製であり、慶大との条件とは異なる条件での撮像となった。また、解析においては、DICOM データでの直接解析はできず、一度ファイルを NIfTI format に変換する必要があることが分かった (図 4)。

図 4 富山大学 1.5T MRIによるDTT
(OPLL患者 5例)



- ・撮像装置：MAGNETOMA vanto1.5T (SIEMENS社製)
- ・Coil：Neck-Matrix Coil
- ・シーケンス：SE-EPI(6軸)+b0
- ・TR：9000msec. TE：82msec.
- ・b値：0と1000
- ・スライス厚：4mm, スライス間隔：0
- ・FOV：250mm, 空間分解能128x128
- ・軸数：7軸

DICOMデータでは直接解析できずに、一度ファイルを NIfTI formatに変換する必要がある

東京医科歯科大学では、慶大と同じ GE 社製の Signa HDxt 1.5T であり、撮像は可能であったが (図 5)、DTT の画像構築を TracVis とは異なる AZE を用いて行ったところ、TracVis と AZE の解析でそれぞれの Track fiber 数に乖離があることが分かった

(図 6, 7)。

図5 東京医科歯科大 1.5T MRIによるDTT
(GE社製 Signa HDxt 1.5T 健常者 10名)

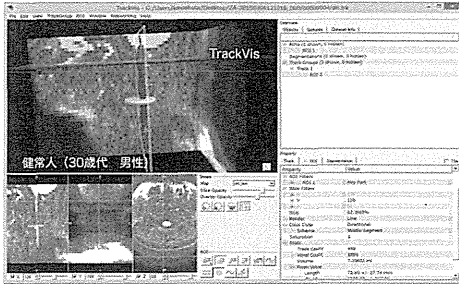


図6 AZEを用いてDTT構築

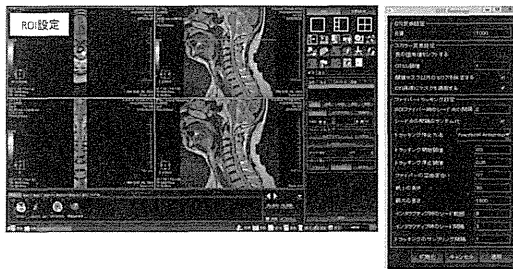
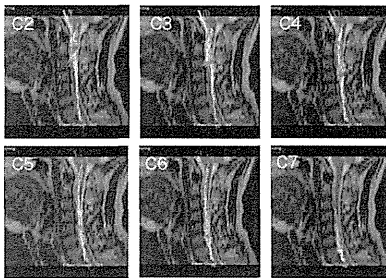


図7 AZE社 バーチャルプレイス



TrackVisとAZEの解析でTrack fiber数が乖離がある

D. 考察

昨年度我々は、後縦靭帯骨化症に伴う頸髄麻痺において、DTT から得られた TFR は術前患者の麻痺を表す JOA score と正の相関をなし、狭窄率とも密接に関わっていることを報告した。TFR と術後 JOA 改善率との間にも正の相関があることから、術前 DTT は術前患者の予後予測にも有用であると考え、本結果を多施設共同研究により症例数を増やして解析することとした。し

今回は、多施設研究を行う前段階として、プロトコルや撮像法の統一を目指して欠く施設での検討を行った。検討結果のまとめを表 2 に示す。

表 2 登録症例のまとめ

対象	DTTの可否	問題点
慶大 OPLL 32名	(1.5T) ○	3Tでは不可
千葉大 OPLL 5名	(1.5T/3T) ○	撮像条件を変更し3Tでも可
東京医科歯科大 健常者 10名 OPLL 3名	(1.5T) ○	TrackVisでは半数で不具合、AZEで問題なし。描出fiber数が異なる可能性あり
富山大 OPLL 5例	(1.5T) ○	3Tでは不可 DICOMデータでは直接解析不可一度ファイルをNIFTI formatに変換する必要があります

今回の検討により、多施設研究においては、各病院での MRI 機器やテスラ(T)数、解析ソフトによって DTT の tract の画像構築や tract fiber 数が異なってくることが分かった。今後はこれらの結果を統合し、共通のプロトコルを作成した上で、DTT 撮像の多施設研究を実際に開始していく予定である。

E. 結論

頸椎後縦靭帯骨化症の麻痺重症度・術前の予後予測判定に DTT は有用であると考えられるが、多施設共同研究の開始にあたっては、MRI 機器やテスラ数、解析ソフトなどを統一する必要がある。

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
なし
- 2.学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する研究
術中脊髄モニタリングに関する多施設前向き研究

研究分担者 松山幸弘 浜松医科大学整形外科教授
研究協力者 川端茂徳 東京医科歯科大学大学院先端技術医療応用学講座特任教授
研究協力者 安藤宗治 和歌山労災病院整形外科部長
研究協力者 寒竹司 山口大学整形外科講師
研究協力者 高橋雅人 杏林大学医学部整形外科助教
研究協力者 伊藤全哉 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科助教
研究協力者 藤原靖 広島安佐市民病院整形外科部長
研究協力者 山田圭 久留米大学整形外科講師
研究協力者 田所伸朗 高知大学医学部整形外科
研究協力者 山本直也 東京女子医科大学八千代医療センター整形外科准教授
研究協力者 谷俊一 高知大学医学部整形外科名誉教授
研究協力者 小林祥 浜松医科大学整形外科助教

研究要旨 術中脊髄モニタリングの有用性を検討するため、後縦靱帯骨化症手術と他の疾患の 2003 例を対象とし、調査を行った。術後麻痺が悪化した症例は 91 例、波形が回復し術後麻痺も回避できたレスキュー症例は 85 例あり、側弯症手術と頸椎 OPLL 手術ではより多く症例でレスキューが可能であった。胸椎 OPLL や脊髄腫瘍摘出例では術後麻痺が回避できなかつた症例が多いため、注意が必要と考えた。

A. 研究目的

脊椎脊髄手術における神経合併症は、2011 年の日本脊椎脊髄病学会全国調査によると 1.4%であり、硬膜損傷 (2.1%) に次いで高い発生率である。また神経合併症の発生率は、手術疾患により大きく異なる。神経合併症率が高い手術疾患としては、脊髄腫瘍や脊柱変形、脊柱後縦靱帯骨化症 (Ossification of the posterior longitudinal ligament: OPLL) などが挙げられる。特に髄内腫瘍の神経合併症率は

31%、胸椎 OPLL は 26%、頸椎 OPLL は 7.1% と高く報告されている。

術中脊髄機能モニタリングは、手術における“防ぎ得た麻痺 (Preventable paralysis)”を、できる限り減らすことを目的としている。過去の我々の検討ではモニタリングの精度は 90%以上と高く、有用であることが示された。しかし手術疾患により神経合併症リスクは変わるため、疾患毎にモニタリングが有用であったか検討する必要があった。そこで、神経合併症のハ

イリスク脊椎手術において、術中脊髄機能モニタリングが術後の麻痺悪化を減らせているかどうかを疾患毎に検証することにした。

B. 研究方法

本研究では、日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリングワーキンググループ関連施設 16 施設を対象とし、多施設研究のハイリスク脊椎手術症例を後ろ向きに解析した。

2010 年 4 月から 2015 年 3 月までにハイリスク脊椎手術症例である、脊柱後縦靭帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術を行い、術中モニタリング（経頭蓋電気刺激筋誘発電位：Br (E)-MsEP、体性感覚誘発電位：SSEP など）を行った。振幅の 70%低下を Br (E)-MsEP のアラームポイントとした。アンケートを各施設に送付し、5 年間におけるモニタリング症例を調査した。全 16 施設からアンケートを回収し、集計した 2003 例を対象とした。アンケート項目は、疾患名及びその数、導出筋・筋数、Br (E)-MsEP 波形変化があった症例、疾患名、術式、術前・術後の徒手筋力テスト (MMT) であった。

モニタリング精度は、手術最終波形（閉創時）の振幅と術後麻痺の程度の関係を調査した。最終波形振幅が 70%以下であり、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化があった症例を True positive (TP)、最終波形振幅が 70%以上低下し、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化がなかった症例を False positive (FP)、最終波形振幅が 70%以上低下せず、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化があった症例を False negative (FN)、最終波形振幅が 70%以上低下せず、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化もなかった症例を True negative (TN)、

術中に振幅 70%以下に低下したが、最終波形振幅が 70%以上に回復し、術後麻痺悪化がなかった症例をレスキュー症例とした。

（倫理面での配慮）

本研究は患者への説明と同意に基づき、行われた。浜松医科大学医の倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

対象疾患は 2003 例中、脊髄腫瘍 695 例と側弯症 686 例、OPLL 634 例であった。ハイリスク手術疾患である髄内腫瘍は 160 例（8%）、胸椎 OPLL は 200 例（10%）であった。

モニタリングを施行した 2003 例中 TP は 91 例、FP は 151 例、FN は 4 例であった。レスキュー症例は 85 例あった。モニタリングの精度は感度 94.8%、特異度 91.7%、陽性的中率 37.6%、陰性的中率 99.7%、偽陽性率 8.3%、偽陰性率 5.2%であった。つまり、ハイリスク脊椎手術 2003 例中 242 例（12.1%）にアラームが出現し、術直後に麻痺が出現したのは 91 例（37.6%）、麻痺増悪しなかったのは 151 例（62.4%）であった。リハビリテーションにより麻痺回復した症例は 58 例（81%）、3 ヶ月以上麻痺が残存した症例は 20 例（19%）であった。

TP 症例は、頸椎 OPLL は 434 例中 4 例（0.9%）、胸椎 OPLL は 200 例中 19 例（9.5%）、髄内腫瘍の頻度が高く 160 例中 26 例（16.3%）であった。髄外腫瘍は 535 例中 22 例（4.1%）、側弯症は 686 例中 13 例（1.9%）であった。

FN であった 4 例は共に頸髄腫瘍例であり、一過性麻痺の後に完全回復した。

レスキュー症例の疾患毎の頻度は、2.8-6.5%と疾患による明らかな差異はなかった。髄外腫瘍では535例中22例(4.1%)であった。頸椎 OPLL は434例中22例(5.1%)、胸椎 OPLL は200例中13例(6.5%)、髄内腫瘍は160例中9例(5.6%)、側弯症は686例中19例(2.8%)であった。

D. 考察

ハイリスク脊椎手術症例に対して術中脊髄モニタリング Br(E)-MsEP の振幅 70%低下をアラームポイントとし、良好なモニタリング精度が得られた。False negative 4例はいずれも頸髄腫瘍例であり、手術の際に脊髄の局所的に侵襲がかかり、選択的に脊髄障害が起こったと考えられた。いずれも術後麻痺は一過性の軽度の麻痺であったため、完全ではないが脊髄運動機能のある程度は反映したモニタリングができたと考ええる。

手術疾患によって神経合併症率が大きく異なり、脊髄に対する侵襲が一定でないことが問題となっている。とくに本研究では胸椎 OPLL 症例や髄内腫瘍症例では、TP 例がレスキュー例を上回り、手術侵襲に対する脊髄の予備能が低いと考えられ、手術時には脊髄機能を温存する細心の注意が必要と考えた。また側弯症例や頸椎 OPLL、髄外腫瘍例ではレスキュー例が麻痺例を上回り、術後麻痺悪化を減らすために行った脊髄モニタリングの意義が特に高かったと考えた。

実際にモニタリング波形が低下した時は、FP の可能性もあるため真のアラームであるかどうか迅速な鑑別が必要である。波形低下の再現性があり、アラームとなったときは脊髄保護を行い、モニタリング波形の回復を待つ。例えば頸椎 OPLL 症例では、C5

麻痺を考え、とくに椎間孔部の除圧追加を考える。胸椎 OPLL 例では骨化による脊髄圧迫を考えて、アライメント矯正による間接除圧または骨化の直接除圧を行う。またステロイド剤の術中投与も考慮することが多く、脊髄神経保護のひとつの手技となっていた。

E. 結論

術中脊髄モニタリング Br(E)-MsEP を解析すると、ハイリスク脊椎手術 2003 例では術中 12%に神経障害が予見できた。そのうちの 6 割の症例で術後麻痺を回避できた。術後麻痺を回避できた割合が高かった疾患は頸椎 OPLL と側弯症で、回避できなかった割合が高かったのは胸椎 OPLL と髄内腫瘍例であった。ハイリスク脊椎手術における、術中脊髄モニタリング (Br(E)-MsEP) の疾患ごとの有用性を示した。

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

Yamada K., Matsuyama Y., Kobayashi S, Shinomiya K., Kawabata S., Ando M., Kanchiku T., Saito T., Takahashi M., Ito Z, Muramoto A., Fujiwara Y., Kida K, Wada K., Yamamoto N., Satomi K, Tani T.: Evaluation of the Alarm Criteria for Transcranial Electrical Stimulation Muscle Evoked Potential in Spinal Deformity Surgery: Multi-institution Survey by the Spinal Cord Monitoring Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research.

Journal of Spine Research 6(9) 1354-1362, 2015.

Ito Z., Kobayashi S., Matsuyama Y., Shinomiya K., Kawabata S., Ando M., Kanchiku T., Saito T., Takahashi M., Muramoto A., Fujiwara Y., Kida K, Yamada K., Wada K., Yamamoto N., Satomi K, Tani T.: What Is the Best Multimodality Combination for Intraoperative Spinal Cord Monitoring of Motor Function? A Multicenter Study by the Monitoring Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research. Global Spine Journal. 31 July 2015 (in press)

Ito, Z., Imagama, S., Ando, K., Muramoto, A., Kobayashi, K., Hida, T., Matsuyama Y., Tanaka, S.: Variety of the Wave Change in Compound Muscle Action Potential in an Animal Model. Asian spine journal, 9(6), 952-957, 2015.

伊藤全哉, 松山幸弘、四宮謙一、川端茂徳、安藤宗治、寒竹司、齋藤貴徳、高橋雅人、小林祥、藤原靖、木田和伸、山田圭、和田簡一郎、山本直也、里見和彦、谷俊一：胸椎 OPLL 手術において術後麻痺を防ぐには？ -麻痺を呈する操作及びアラームポイント：全国多施設研究 脊髄機能診断学 35(1) 145-151, 2015

小林祥, 松山幸弘、四宮謙一、川端茂徳、安藤宗治、寒竹司、齋藤貴徳、高橋雅人、伊藤全哉、藤原靖、木田和伸、山田圭、和

田簡一郎、山本直也、里見和彦、谷俊一：術中脊髄モニタリング (Br (E)-MsEP) の術前麻痺患者におけるアラームポイント～脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による多施設前向き研究, 脊髄機能診断学 35(1) 139-144, 2015

山田圭、小林祥、長濱賢、田所伸朗、和田簡一郎、村本明生、岩崎博、寒竹司、関庄二、平尾雄二郎、溝田敦子、安藤宗治、大田亮、松山幸弘：側弯症の病態別に見た術中モニタリングのアラームポイントの検討 脊髄機能診断学 35(1). 2015

山田圭, 松山幸弘, 小林祥, 長濱賢, 田所伸朗, 和田簡一郎, 村本明生, 岩崎博, 寒竹司, 関庄二, 平尾雄二郎, 溝田敦子, 安藤宗治, 大田亮, 山本直也, 川端茂徳, 高橋雅人, 伊藤全哉, 藤原靖, 木田和伸, 齋藤貴徳, 谷俊一, 里見和彦, 四宮謙一, 側弯症手術の脊髄モニタリングのアラームポイント 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング委員会多施設前向き研究：臨床整形外科 50(6) 523-530, 2015.

2. 学会発表

小林祥, 長谷川智彦, 大和雄, 安田達也, 大江慎, 山田智裕, 中井慶一, 戸川大輔, 松山幸弘, 術中脊髄機能モニタリングにて神経障害が予知可能であった症例, 第 36 回脊髄機能診断研究会, 2015. 02. 07

小林祥, 松山幸弘, 川端茂徳, 安藤宗治, 寒竹司, 高橋雅人, 伊藤全哉, 藤原靖, 山田圭, 和田簡一郎, 山本直也, 木田和伸,

谷俊一，高リスク脊椎手術における Br (E) -MsEP 解析 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング・ワーキンググループ多施設研究，第 36 回脊髄機能診断研究会，2015. 02. 07

伊藤全哉，松山幸弘，安藤宗治，川端茂徳，寒竹司，木田和伸，小林祥，藤原靖，山田圭，山本直也，和田簡一郎，谷俊一：胸椎 OPLL 手術において術後麻痺を防ぐには？麻痺を呈する操作及びアラームポイント全国多施設研究，第 36 回脊髄機能診断研究会，2015. 02. 07

小林祥，松山幸弘，川端茂徳，安藤宗治，寒竹司，高橋雅人，伊藤全哉，藤原靖，山田圭，和田簡一郎，木田和伸，山本直也，谷俊一，高リスク脊椎手術における Br (E) -MsEP 解析 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング・ワーキンググループ多施設研究，第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会，2015. 04. 16-18

山田圭，松山幸弘，小林祥，長濱賢，和田簡一郎，田所伸朗，村本明生，寒竹司，岩崎博，脊柱変形の病態別に見た脊椎矯正手術におけるアラームポイントの検討 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング・ワーキンググループ多施設前向き研究：

小林祥，松山幸弘，川端茂徳，安藤宗治，寒竹司，伊藤全哉，藤原靖，山田圭，和田簡一郎，山本直也，谷俊一，高リスク脊椎手術における Br (E) -MsEP 解析 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング・ワーキンググループ多施設前向き研究，第 88 回日本整形外科学会学術集会，2015. 05. 21-24

藤原靖，松山幸弘，小林祥，伊藤全哉，山田圭，齋藤貴徳，川端茂徳，寒竹司，和田簡一郎，安藤宗治，谷俊一，経頭蓋刺激筋誘発電位術中脊髄モニタリングを用いた脊髄腫瘍摘出術の手術戦略 日本脊椎脊髄病学会多施設共同前向き研究：第 88 回日本整形外科学会学術集会，2015. 05. 21-24

山田圭，松山幸弘，小林祥，長濱賢，田所伸朗，和田簡一郎，村本明生，岩崎博，寒竹司，関庄二，平尾雄二郎，病態別に見た側彎症手術の術中脊髄モニタリングのアラームポイントの検討 日本脊椎脊髄病学会脊髄モニタリング・ワーキンググループによる多施設前向き研究：第 88 回日本整形外科学会学術集会，2015. 05. 21-24

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

分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症患者の難病指定における診断基準に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科教授

研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部助教

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者 16 名、同疾患を疑われたが否定された 4 名を対象とし、難病指定における診断基準の妥当性を知ることを目的に、診断基準の各項目に該当するか否かを検討した。患者 16 名中、definite が 13 名、probable が 3 名であった。否定された 4 名中 2 名は possible、2 名は診断基準を満たさなかった。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP)は、進行性の異所性骨化により四肢関節拘縮、脊柱変形、開口障害を生じ ADL や QOL が低下する疾患である。近年典型例に加えて、FOP-plus, FOP-variant と呼ばれる非典型例の報告が相次ぎ、適切な診断基準の策定が望まれていた。FOP は 2015 年 7 月に指定難病となり、診断基準と重症度分類が公表された。本研究の目的は、指定難病における診断基準の妥当性を知ることである。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院を受診した FOP 患者 16 名、同疾患を疑われたが否定された 4 名を対象とした。診療録を後方視的に確認し、FOP の指定難病臨床調査個人票に記載の診断基準の各項目について、「該当」、「非該当」、「記載無し」のいずれかを選択した。

(倫理面での配慮)

本研究は「リハビリテーション医学に関する後ろ向きの疫学的研究」として、東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受け

て行った。

C. 研究結果

FOP 患者 16 名中、「A. 症状」の「1)進行性の異所性骨化」は全員が該当、「2)母趾の変形・短縮」は 13 名が該当、2 名が非該当、1 名が記載なし、「3)その他の身体的特徴」は 15 名が該当、1 名が記載なし、であった。

「B. 鑑別診断」は全員が「全て除外可」、「C. 遺伝子検査」は 13 名で実施され、ACVR1 遺伝子に変異を認めた。従って診断基準上は 16 名中、definite (Aのうち1項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの)が 13 名、probable (Aのうち1)及び2)を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの)が 3 名であった。

FOP を疑われたが否定された 4 名の主訴と最終診断は、症例 1: 両外反母趾-両外反扁平足、症例 2: 膝関節部石灰化-偽性偽性副甲状腺機能低下症、症例 3: 後頸部皮下腫瘍-良性腫瘍、症例 4: 大腿前面腫瘍-外傷性異所性骨化(疑い)であった。この 4 名を FOP の診断基準に当てはめると、

「A. 症状」の「1)進行性の異所性骨化」は全員が非該当、「2)母趾の変形・短縮」は 2 名が該当、2 名が非該当、1 名が記載なし、

「3)その他の身体的特徴」は全員が非該当、であった。「B.鑑別診断」は2名が「全て除外可」、2名が「除外不可」であった。「C.遺伝子検査」は3名で実施され、ACVR1 遺伝子に変異を認めなかった。従って診断基準上は4名中、possible (Aのうち1項目以上)が2名で、2名は診断基準を満たさなかった。

以上をあわせて全20名について診断基準の感度と特異度を求めた。Definite と probable を FOP に該当とすると感度、特異度はいずれも1であり、possible を含めて該当とすると感度は0.89、特異度は1であった。このうち ACVR1 遺伝子の解析を行った15名のみを対象とすると、definite と probable を FOP に該当とすると感度、特異度はいずれも1であり、possible を含めて該当とすると感度は0.93、特異度は1であった。

D. 考察

指定難病の制度では、FOP について診断のカテゴリーを definite、probable、possible に分け、definite と probable の中で、重症度分類として modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用い、いずれかが3以上を難病指定の対象としている。従って適切に制度が活用されるためには、診断基準の適切さが求められる。

本研究の結果、definite と probable を FOP に該当とすると、遺伝子検査実施の有無にかかわらず、感度、特異度はいずれも1であり、診断基準の妥当性が示された。

本研究は単一施設の受診患者のみを対象としており、今後多施設での検討を予定し

ている。

E. 結論

指定難病における FOP の診断基準において、definite と probable を該当とすると、感度、特異度はいずれも1であった。

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) Nakahara Y, Suzuki R, Katagiri T, Toguchida J, Haga N: Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva due to p.Arg258Ser variants of ACVR1. Human Genome Variation 2; 15055, 2015,

2. 学会発表

1) 芳賀信彦: 成人骨系統疾患患者の診療から学ぶこと. 第88回日本整形外科学会学術総会(パネルディスカッション「骨系統疾患の現状と展望(研究、診断、そして治療)」, 2015.5.21-24, 神戸
2) 中原康雄、吉川二葉、正田奈緒子、藤原清香、野村恵、小谷博史、真野浩志、井口はるひ、四津有人、野口周一、篠田裕介、芳賀信彦: 進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価. 第52回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2015.5.28-30, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

V. 分担研究・一般臨床研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

「頸部脊髄症に対する後方手術の限界」に関する研究

研究分担者 吉井 俊貴 東京医科歯科大学整形外科講師

研究協力者 平井 高志 東京医科歯科大学整形外科助教

研究要旨 頸椎症性脊髄症(以下、CSM)患者に対する治療は 1960 年代から手術療法が有効な治療であることが示されてきた。しかし術後の除圧不足ないし頸椎アライメント変化による新規に発生する脊髄圧迫は神経学的回復を損ねる可能性があることが知られてきた。我々は術前 MRI 画像をもとに、術後脊髄の走行ライン(modified K-line)を定義しこのラインと脊柱管との最小距離(INTmin)が 4 mm未満の症例において脊髄前方圧迫残存の危険因子であることを明らかにしてきた。そこで、今回この危険因子を有した頸髄症患者に対する二つの術式(前方法・後方法)の術後成績を比較検討したところ、前方法が後方法に比べ術後神経機能回復が良好であったことがわかった。

A. 研究目的

頸椎症性脊髄症(以下、CSM)患者に対する治療は 1960 年代から手術療法が有効な治療であることが示されてきた。Hirabayashi ら(1983 *Spine*)によって初めて発表された頸椎椎弓形成術は前方手術に比べ比較的侵襲度が低くコストも低く頸髄症の進行を予防しうることを示されてきた。術後の除圧不足ないし頸椎アライメント変化による新規に発生する脊髄圧迫(以下 ACS)は神経学的回復を損ねる可能性があることが知られてきた(Hirai 2012, *Spine*)。この問題を予防するために我々は術前 MRI 画像をもとに、術後脊髄の走行ラインを定義しこのラインと脊柱管との最小距離(INTmin)が 4 mm未満の症例が ACS の術後発生の危険因子であることを明らかにした(Taniyama2013,*Spine*)。そこでこの危険因子を有した頸髄症患者に対する二つの術式(前方法・後方法)の術後成績を検討することとした。

B. 研究方法

当科関連病院(済生会川口総合病院)、1 施設にて 2008 年~2012 年に手術を受けた CSM 患者 221 例のうち、50-79 歳で術後 2 年以上フォローできた患者で術前、術後 MRI を渉猟でき、かつ術前 MRI で INTmin が 4 mm未満であった 79 例を対象とした。評価項目として神経学的所見を日整会頸髄症(JOA)スコア、画像評価として頸椎 Xp、MRI を術前と術後 2 年を endpoint とし、前方群と後方群で比較調査した。

(倫理面での配慮)

本研究は埼玉県済生会川口総合病院倫理委員会に承認済みである。

C. 研究結果

術前の年齢性別、アメリカ麻酔科学会スコア等の患者データは両群では差が見られなかった。術前・術後の JOA スコアは前方群で 10.9/13.8/点、後方群で 10.1/12.4 点で

あり、JOA 改善率は後方群（38.2%）に比べて前方群（49.6%）が有意に良好であった。頸椎矢状断アライメントである C2-7 前弯角は術前/術後の前方群で平均 12.7/14.7 度、後方群で 16.4/13.1 度であった。C2-7 前後屈可動域は術前/術後の前方群で平均 31.4/17.7 度、後方法で 36.8/19.6 度と両群とも術前の 60%程度まで減少した。

D. 考察

多くの報告から頸椎椎弓形成術は比較的簡便で安全な脊髄後方除圧を得ることができ、術後成績も良好であることが知られている。しかしながら、脊髄後方移動に伴う間接除圧が得られない症例も少なからず存在する。これらの症例は多くはアライメント不良や前方要素の大きな患者であり、ある程度術前から予測できる。OPLL 研究で提唱された K-line を参考に、術前 MRI 正中矢状断面における modified K-line を用いて、ある程度のスクリーニングができることを報告している (Taniyama *Spine* 2013)。今回の比較研究では、前方クリアランスが 4mm 未満である症例は前方法の方が神経機能回復に有利であることがわかり、おそらくは前方法により術後に脊髄前方の圧迫残存をクリアしたことによって成績の差が出たものと考えられる。先行研究と本研究から modified K-line が術前の術式選択のツールとして有用であり、これを用いた 4mm 未満の前方クリアランスの症例には前方手術が推奨されると考えられた。

E. 結論

Modified K-line で脊髄前方クリアランス 4 mm 未満の頸髄症患者を対象に前・後方法

の成績を比較したところ前方法が有利であった。

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

なし

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 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

頸椎矢状面バランス不全が頸椎後縦靭帯骨化症の手術成績に与える影響
-前方除圧固定術 vs 後方除圧固定術 vs 椎弓形成術- に関する研究

研究分担者 吉井俊貴 東京医科歯科大学整形外科 講師
研究協力者 坂井顕一郎 済生会川口総合病院整形外科

研究要旨 当科で頸椎後縦靭帯骨化症に対して手術治療を行った 97 例を後ろ向きに解析したところ、術前頸椎矢状面バランス不全のある症例に椎弓形成術を行うと頸椎前弯を喪失し、術後の神経症状回復が不良であった。頸椎矢状面バランス不全例には、前方除圧固定術もしくは後方除圧固定術を行うことが推奨される。

A. 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症の術後成績に対する術前頸椎矢状面バランスの与える影響を後ろ向きに調査すること。

B. 研究方法

当科で頸椎後縦靭帯骨化症に対して手術治療を行った 97 例(術式は前方除圧固定術(ADF) 39 例、後方除圧固定術(PDF) 18 例、椎弓形成術(LAMP) 40 例を対象に、日本整形外科学会頸髄症治療判定基準(C-JOA スコア)と側面中間位単純レントゲン画像での頸椎矢状面バランス(Center of gravity of head-C7 sagittal vertical axis: CGH-C7 SVA)、C2-7 前弯角を計測した。術前 CGH-C7 SVA \geq 40mm を Imbalance 群、術前 CGH-C7 SVA < 40mm を Balance 群として各群 3 術式の手術成績を比較した。

(倫理面での配慮)

患者データは本研究で用いる場合、いつでも匿名化されている状態である。また、このデータを直接二次的に利用する可能性はない。本研究で使用したデータは電子デ

ータとしてそれぞれパスワードを設定したファイルに記録し、USB メモリに保存して、当科の施錠可能なキャビネットに保管する。基本的には人権への侵害などはないと考えられる。また、後ろ向きデータのみを解析するため危険性や不利益が直接患者に影響することはないと考える。

C. 研究結果

C2-7 前弯角は、Imbalance 群 LAMP で術後有意に減少していた(16.0° \rightarrow 1.3°)。Imbalance 群 ADF・PDF、Balance 群 ADF・PDF・LAMP では術前後の C2-7 前弯角に変化はなかった。C-JOA 改善率は Imbalance 群 ADF52.3%、PDF52.9%、LAMP13.8%、Balance 群 ADF57.1%、PDF53.9%、LAMP47.0%で、Imbalance 群 LAMP が有意に劣っていた。

D. 考察

頸椎症性脊髄症では、頸椎矢状面バランス不良の症例に対して LAMP を行うと頸椎前弯を喪失することが知られている。頸椎後縦靭帯骨化症に対しても同様に LAMP 術

後に頸椎前弯を喪失し、更に術後の神経症状回復が不良であった。頸椎後縦靭帯骨化症は、前方に骨化巣があるため、頸椎前弯を喪失すると脊髓前方圧迫が起こり、脊髓症状回復を障害するものと思われる。

E. 結論

頸椎矢状面バランス不良例に LAMP を行うと頸椎前弯を喪失し、神経症状回復が悪かった。これら症例には ADF もしくは PDF を行うことが推奨される。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

一部を 2015 年第 44 回日本脊椎脊髓病学会学術集会で口演発表した。

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