

頚椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧術の効果予測に関する研究
- 動的 K-line 評価法の有用性 -

研究分担者 高畑 雅彦 北海道大学 整形外科
研究協力者 校條 祐輔 北海道大学 整形外科

研究要旨 頚椎後縦靭帯骨化症の術式選択において骨化巣の大きさと頚椎アライメントの2要因を加味したK-lineは後方除圧の限界を判断するのに有用な指標であるが、この指標には動的要素が含まれていない。本研究では、単純X線写真側面機能写でK-lineを評価することにより、より正確に後方除圧効果予測が可能かどうかを調査した。中間位 K-line(-)症例の JOA 改善率は既報告のとおり低値であったが、後屈させると K-line(+)になる症例では後方除圧だけで比較的良好な JOA 改善率が得られていた。一方、後屈させても K-line (-)のままの症例では JOA 改善率は有意に低く、後方除圧では改善が得られていなかった。

A. 研究目的

頚椎後縦靭帯骨化症(頚椎 OPLL)に対する術式選択の指標として、骨化巣の大きさと頚椎アライメントの2要因を加味した K-line の有用性が報告されている。一方、靭帯骨化が存在しても、完全に強直していない椎間には可動性が残存していることから、手術成績には動的因子の関与も示唆される。しかし、椎間可動性に関しては正常域を超えるような大きな動きが生じるようなことはなく、局所椎間の動きを評価しても脊髄障害や手術成績との関与を証明するのは難しい。そこで、われわれは静的な脊髄圧迫の指標である K-line に動的な要素を加えることでより正確な椎弓形成術の治療効果予測が可能になるのではないかと考えた。具体的には、単純 Xp 側面中間位に加えて前屈位、後屈時でも K-line を評価し、動態時に K-line プラスマイナスが変化するものでは椎弓形成術による脊髄除圧効果が異なるという仮説を立てた。本研究では、

この仮説を検証するために過去に行った椎弓形成術治療例のデータを後ろ向きに調査した。

B. 研究方法

2005年1月～2014年3月に頚椎 OPLL に対して椎弓形成術(桐田-宮崎法)を行った症例 134 例のうち、①外傷による脊髄障害出現あるいは増悪例、②頚椎手術の既往、③経過中に他の高位の脊椎病変による症状が出現したもの、④脳出血/脳梗塞を発症したものを除き、かつ術後1年以上追跡可能であった 60 例を最終的な調査対象とした。

60 例の内訳は男性 44 例、女性 16 例、手術時平均年齢 62 歳(47-81 歳)、平均経過観察期間 37 ヶ月(12-96 ヶ月)であった。術前 Xp 中間位で K-line を評価し、さらに頚椎側面機能写の前屈位と後屈位の Xp でそれぞれ K-line を評価した。中間位 K-line(+)例は前屈しても K-line(+)のまま

の K-line(+)_{f+} 群と K-line(-) となる K-line(+)_{f-} 群に分け、中間位 K-line(-) 例は後屈しても K-line(-) のままの K-line(-)_{e-} 群と K-line(+)_{e+} となる K-line(-)_{e+} 群に分け、術前後での JOA 改善率を評価した (図 1)。

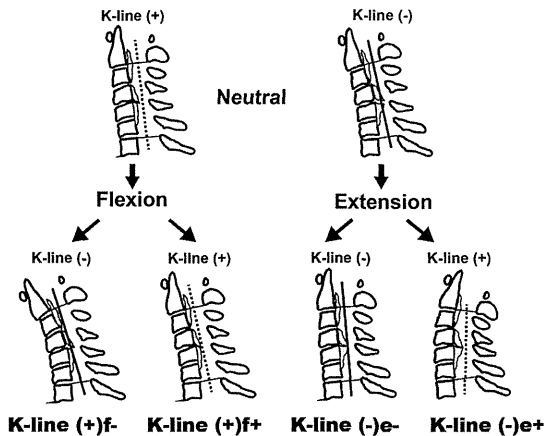


図 1. 動的要素を加味して分類した 4 群。

(倫理面での配慮)

本研究は、北海道大学病院倫理委員会承認のもとに行われた後ろ向き研究であり、倫理面での問題はない。収集した患者個人情報に関しては、漏洩のないよう厳密に管理して研究に用いた。

C. 研究結果

60 例全体の JOA 改善率は 51.1%と頸椎 OPLL に対する後方除圧術についての過去の報告とほぼ同等の治療効果が得られていた。オリジナルの K-line 評価法で検討したところ、K-line(+)_{f+} 群 42 例、K-line(-)_{f-} 群 18 例の JOA 改善率平均値はそれぞれ 55.0%と 42.1%と K-line(-)_{f-} 群で有意に低値であった。しかし、散布図でわかるとおり、K-line(-)_{f-} 例の中にも改善率がよい症例が存在することがわかる。

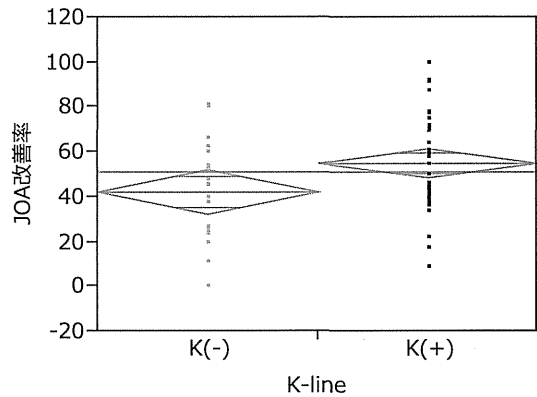


図 2. 従来の K-line による JOA 頸髄症スコア改善率. K-line(-) 群では改善率が不良であることがわかる。

本研究で提案する動的要素を加味して分類した 4 群 ; K-line(+)_{f+} ; K-line(+)_{f-} ; K-line(-)_{e+} ; K-line(-)_{e-} の JOA 改善率を比較したところ、K-line(-)_{e-} 群の改善率のみ他の 3 群と比較して有意に低値であった。一方、K-line(-)_{e+} 群では、K-line(+)_{f+} 群とほぼ同等の改善率を示した。K-line(+)_{f-} 群でも屈曲位で (-) となる K-line(+)_{f-} では改善率は低いと予想していたが、この群の改善率は K-line(+)_{f+} 群とほぼ同等であった。

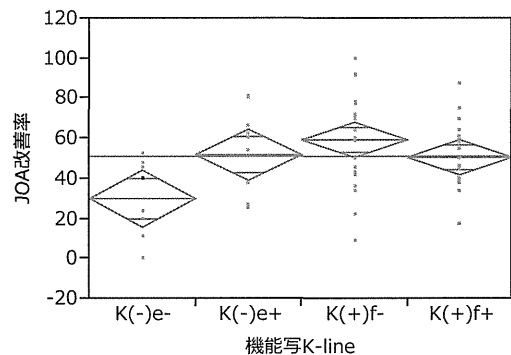


図 3. 動的要素を加味した 4 群での頸髄症スコア改善率. K-line(-) 群の中でもさらに後屈での K-line(-) の群が有意に改善率が悪い

D. 考察

本研究により、静的な脊髄圧迫の指標である K-line に動的な要素を加えることで椎弓形成術の治療効果をより正確に予測できる可能性が示唆された。当初の予想では、中間位 K-line(+) 例でも前屈時に K-line(-) となり脊髄圧迫が増強する例では成績不良ではないかと考えた。しかし、この K-line(+)f-群の JOA 改善率は前屈位にしても脊髄圧迫が増強しない K-line(+)f+群とほぼ同等であり、椎弓形成術により、少なくとも術後 1-2 年程度の短期的には良好な除圧効果が得られることが明らかとなった。ただし、椎弓形成術では後方支持機構の一部破綻により長期的には後弯が進行することが報告されており、K-line(+)f-群の椎弓形成術後成績が長期的に維持されるかどうかは今後の重要な研究課題である。

本研究によって得られたもっとも興味深い知見は、中間位 K-line(-) 例でも後屈時に脊髄圧迫が軽減する K-line(-)e+例では椎弓形成術により比較的良好な治療成績が得られるという事実である。従来の K-line の有用性は本研究においても確認されたが、JOA 改善率散布図 (図 2) をみてもわかるとおり K-line(-) 群の中にも椎弓形成術により良好な改善が得られる例が存在する。すなわち、K-line によって評価される靭帯骨化の大きさと後弯以外にも椎弓形成術の治療成績に影響する因子が存在すると考えられ、そのひとつが動的因子であることが本研究により示唆された。当科では頸椎 OPLL に対する椎弓形成術の際、術中エコーによる脊髄除圧状態の確認を行っているが、K-line(-)e+症例では中間位から徐々に後

屈させていくと骨化巣と脊髄の間に間隙が生じる事を確認しており、この観察所見も動的因子が OPLL による脊髄圧迫が頸椎姿勢によって変化するという説を支持している。

E. 結論

静的な脊髄圧迫の指標である K-line に動的な要素を加えることで椎弓形成術の治療効果をより正確に予測できる可能性が示唆された。中間位 K-line(-) 例でも後屈時に脊髄圧迫が軽減する K-line(-)e+例では椎弓形成術により比較的良好な治療成績が得られていた。

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

なし

2. 学会発表

頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧術の効果予測 -K-line に動的因子を加味した評価の必要性-。校條 祐輔, 高畑 雅彦, 須藤 英毅, 長濱 賢, 黒木 圭, 小甲 晃史, 岩崎 倫政, 放生 憲博. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (福岡) 2015.

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

脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波治療に関する研究

研究分担者：小澤 浩司 東北大学整形外科准教授
研究協力者：八幡健一郎、菅野晴夫、山屋誠司

研究要旨

ラット脊髄損傷モデルに対する低出力体外衝撃波治療の安全性を確認し、運動機能やアロディニアを改善するか検討した。低出力体外衝撃波治療は、様々な神経系細胞から VEGF の発現を促し、血管新生を促進した。その神経保護効果によって細胞死や軸索損傷を抑制し、運動機能のみならず知覚機能を改善した。

A. 研究目的

体外衝撃波治療 (Extracorporeal shock wave therapy (ESWT)) は臨床で広く用いられている。近年、低出力の体外衝撃波照射が、in vitro において HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells: ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) で VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子) の発現を上昇させることが報告された。低出力体外衝撃波治療は虚血性心疾患や皮膚潰瘍モデルの in vivo においても、VEGF の発現を上昇させ血管新生を促進し組織修復および症状改善の効果をもつ。VEGF は血管内皮細胞を増殖させるだけでなく、神経系細胞に対して神経保護効果がある。そこで我々は、ラット脊髄損傷モデルに対する低出力体外衝撃波治療の安全性を確認し、運動機能やアロディニアを改善するか検討した。また、VEGF の発現および血管新生、細胞死などの治療効果のメカニズムを検討した。

B. 研究方法

60 匹のラットを以下の 4 群に分けた：

Sham 群 (椎弓切除のみ、脊髄損傷なし)、Sham-SW 群 (椎弓切除後に低出力衝撃波を照射)、SCI 群 (椎弓切除後に脊髄損傷を作製)、SCI-SW 群 (脊髄損傷後に低出力衝撃波を照射)。重錘落下式脊髄損傷作製装置 (New York University Impactor) で第 10 胸椎レベルに脊髄損傷モデルを作製した。低出力衝撃波 (0.1 mJ/mm²、4 Hz、200 shot/spot) を損傷部の皮膚上から週 3 回、3 週間照射した (図 1)。運動機能評価として、損傷後 42 日間の運動機能を BBB score (Basso, Beattie and Bresnahan score) を用いて評価した。知覚機能の評価として、損傷後 42 日間のアロディニアを von Frey test, Hargreaves test で評価した。損傷後 7 日目の脊髄組織で各神経系細胞マーカー NeuN, GFAP, Olig2 と VEGF の二重染色を行い、VEGF 発現の局在を調べた。損傷後 42 日目の脊髄組織を用い CD31 染色、 α SMA 染色で新生血管数を、NeuN 染色で残存神経細胞数を、5-HT 染色で残存した神経軸索を評価した。損傷後 42 日目の Luxol fast blue 染色を行い、残存白質面積を比較した。さらに損傷後 7 日目の脊髄組織の TUNEL 染色

で細胞死を評価した。

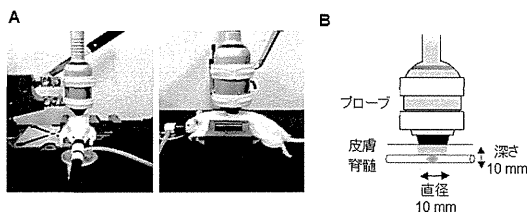


図 1. 低出力体外衝撃波の照射

A 第8と第12 胸椎棘突起間の脊髄直上に経皮的に衝撃波用プローブを設置した。

B 衝撃波が有効な焦点距離は直径 10 mm, 深さ約 10 mm である。

C. 研究結果

Sham 群、Sham-SW 群ともに BBB score は低下しなかった。HE 染色や NeuN 染色では Sham-SW 群に神経組織損傷はなかった。

SCI-SW 群では SCI 群に比べ、損傷後 14 日目、35 日目、42 日目の運動機能が有意に高かった (図 2)。知覚機能は、von Frey test では損傷後 28 日目、35 日目で、Hargreaves' test では損傷後 35 日目、42 日目で、SCI 群に比べ SCI-SW 群が有意に改善していた (図 3)。損傷後 7 日目の VEGF 染色では、SCI-SW 群で VEGF 陽性の細胞が有意に多かった。二重染色では NeuN、GFAP、Olig2 陽性の神経系細胞で VEGF が発現していた。損傷後 42 日目の CD31 陽性細胞、 α SMA 陽性細胞は SCI-SW 群で有意に多かった。残存白質面積は、SCI-SW 群で多い傾向にあったが、有意な差はなかった。TUNEL 陽性細胞数は、SCI-SW 群が有意に少なかった。

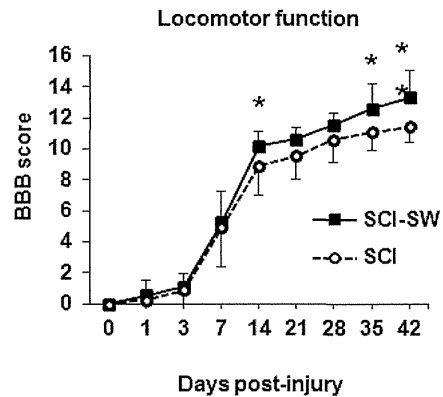


図 2. 脊髄損傷後運動機能評価 BBB score

SCI 群と SCI-SW 群の BBB score は、損傷後 1 日から徐々に増加し、14 日目以降は緩やかになった。損傷後 14 日目、35 日目、42 日目では、SCI-SW 群は SCI 群よりも有意に運動機能が改善した。The values are mean \pm SD (* p < 0.05, ** p < 0.01).

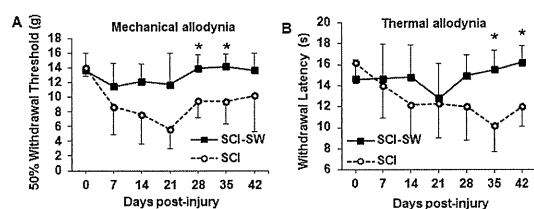


図 3. 機械的、熱的アロディニアの評価

A: von Frey test では、損傷後 7 日目から SCI-SW 群の疼痛閾値が高い傾向にあり、損傷後 28 日目、35 日目では有意差がみられた。

B: Hargreaves' test では、損傷後 28 日目以降で SCI-SW 群の逃避潜時が高い傾向にあり、損傷後 35 日目、42 日目では、SCI-SW 群は SCI 群よりも有意に改善していた。The values are mean \pm SD (* p < 0.05).

D. 考察

本研究から、正常脊髄に対する低出力体外衝撃波の安全性が確認された。さらに損傷脊髄への低出力体外衝撃波照射は、様々な神経系細胞において、VEGF の発現を増加

させ、CD31、 α SMA の発現を促進していた。これらの結果から、脊髄損傷後、衝撃波照射によってすべての神経系細胞において発現した VEGF が、血管新生を促進していると考えられた。加えて、脊髄損傷に対する低出力衝撃波治療が、運動機能のみならず、機械的アロディニアや、熱アロディニアを改善していた。低出力衝撃波治療は、TUNEL 陽性細胞を減少させていた。また、衝撃波治療によって、5HT 陽性軸索が増加していた。これらの結果から、低出力体外衝撃波は細胞死を抑制し、5HT 陽性軸索への損傷を抑制することによって、脊髄損傷後の運動、知覚機能を改善させたと考えられた(図 4)。

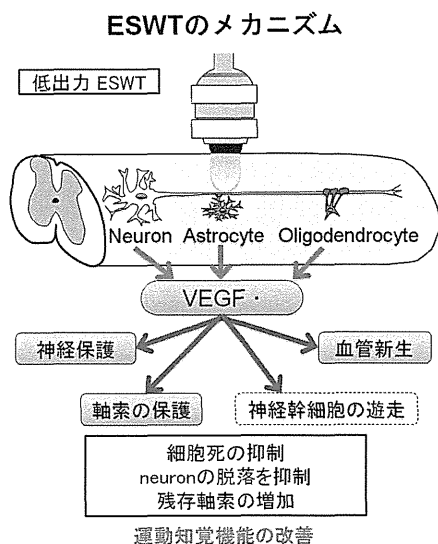


図 4. 脊髄損傷に対する ESWT の治療メカニズム
ラット脊髄損傷モデルに対する低出力体外衝撃波治療は、様々な神経系細胞から VEGF の発現を促し、血管新生を促進した。その神経保護効果によって細胞死や軸索損傷を抑制し、運動機能のみならず知覚機能を改善した。

E. 結論

ラット脊髄損傷モデルに対する低出力体外衝撃波治療は、様々な神経系細胞から VEGF の発現を促し、血管新生を促進した。その神経保護効果によって細胞死や軸索損傷を抑制し、運動機能のみならず知覚機能を改善した。

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

Yamaya, S., Ozawa, H., Kanno, H., Kishimoto, K. N., Sekiguchi, A., Tateda, S., et al. (2014). Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *Journal of Neurosurgery*, 121(6), 1514-1525

2. 学会発表

1. 2013 年 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会 千葉
急性期脊髄損傷における低出力体外衝撃波治療の VEGF 発現促進・運動機能改善効果
2. 2014 年 ORS 2014 Annual Meeting New Orleans
Low-energy Extracorporeal Shock Wave Therapy Promotes VEGF Expression in Various Neural Cells and Enhances Neuroprotective Effect after Spinal Cord Injury
3. 2014 年 EUROSPINE Annual General Meetings Lyon

Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes VEGF expression and demonstrates a neuroprotective effects after spinal cord injury

4. 2014 年 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 鹿児島
脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波治療による VEGF 発現と神経保護作用の検討
5. 2015 年 ORS 2015 Annual Meeting Las Vegas
Low-energy Extracorporeal Shock Wave Therapy Promotes VEGF Expression and Angiogenesis and Improve Locomotor and Sensory Functions after spinal cord injury
6. 2015 年 第 88 回日本整形外科学会学術集会 神戸
脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波治療による VEGF 発現・血管新生の促進と運動・知覚機能の改善効果
7. 2015 年 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会 富山
脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波治療による血管新生の促進と軸索障害の抑制

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

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 —

研究分担者 土屋 弘行 金沢大学整形外科教授

研究協力者 村上 英樹、出村 諭、加藤 仁志

研究要旨 前方除圧の適応を明示した胸椎 OPLL の新たな治療戦略を提唱し、その戦略に基づいた治療成績を前向きに調査した。解剖学的に後彎を有する胸椎後縦靭帯骨化症の症例には前方除圧が望ましい症例は少なからず存在し、少なくとも限局型で大きな（骨化占拠率 50%以上）OPLL は前方除圧の適応である。

A. 研究目的

前方除圧の適応を明示した胸椎 OPLL の新たな治療戦略を提唱し、それに基づいた治療成績を前向きに調査することで、胸椎 OPLL に対する前方除圧の適応を検討すること。

B. 研究方法

2010 年より当院では胸椎 OPLL の手術において、責任高位が限局し OPLL が大きい（脊柱管占拠率 50%以上）症例は前方除圧とし、それ以外は後方除圧固定を原則としている。OPLL が小さく脊髄後方のくも膜下腔が残存している場合は後方固定のみ（除圧なし）を施行している。この治療戦略に基づいて手術を施行した 18 例の治療経過を前向きに調査した。

C. 研究結果

前方除圧を施行した 8 例（前方除圧群）は、全例に後側方進入前方除圧術（後方固定併用：Kato S, et al. J Neurosurg Spine 2012, 2015）を施行し、十分な前方除圧が達成されて神経症状は改善した。後方除圧固定術は 8 例（後方除圧群）に施行し、後方固定

術は OYL の合併がない限局型 OPLL で占拠率 50%以下の 2 例（後方固定群）に施行した。各群の JOA 改善率は順に 55%、41%、21%であり、後方固定術の成績が劣っていた。術後の神経症状増悪は、前方・後方除圧群に各々 1 例ずつ認めたと経過で回復した。術前歩行不能例は前方除圧群で 5 例と多かったが、全例歩行可能となった。一方、後方除圧群と後方固定群は術前歩行不能例が 2 例ずつ存在し、各々 1 例ずつ術後も歩行不能であった。

D. 考察

頸椎 OPLL に対する前方除圧の適応については、骨化占拠率 50~60%や K-line などの指標を明示した優れた研究が数多く報告されており、一定のコンセンサスが得られている。一方、後彎を有する胸椎の OPLL において、骨化形態や局所アライメントによって前方除圧が望ましい症例が存在することは論理的に疑いようがない。しかし、手術の難易度や合併症の問題により前方除圧術は限られた施設のみで行われており、確固たる治療戦略（適応）も明示されてこなかった。本研究のポイントは、(1) 前方

除圧群は、後方除圧群に比べて脊髄圧迫や神経症状が重度であるにも関わらず術後の改善率が良好であること、(2) 症例数は少ないが、後方除圧の意義がない後方固定群の成績が不良であることである。この結果により、前方除圧が望ましい症例は少なからず存在し、限局型 OPLL で前方からの脊髄圧迫が強い場合は、前方除圧による神経症状の改善が明らかであり、適応とすべきであることが示された。また、この形態の OPLL に対しては、後側方進入前方除圧術が安全かつ確実に前方除圧が可能であり有用であった。占拠率 50% 以下の限局型 OPLL に対する前方除圧の適応、脊椎固定が神経症状の改善に大きく影響する症例の見極め等について引き続き検討を行って、広くコンセンサスの得られる治療戦略の作成を目指したい。

E. 結論

限局型の大きい OPLL は前方除圧が望ましく、後側方進入前方除圧術はこの形態の OPLL に対して安全確実に前方除圧が可能である。

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. 学会発表

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班 平成 27 年度第 2 回合同班会議

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—

加藤仁志、村上英樹、出村諭、他。

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

びまん性特発性骨増殖症を伴う胸・腰椎骨折に対する手術治療に関する研究
研究分担者 種市 洋 獨協医科大学大学整形外科教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症(DISH)は軽微な外傷で骨折を起こし、保存療法では骨癒合が得られにくく、遅発性神経麻痺を認める例も多く、適切な手術治療が必要な場合が多い。当院で手術治療を行った12例の成績は、全例骨癒合が得られ、骨癒合までの期間は平均6.3ヵ月であった。

A. 研究目的

びまん性特発性骨増殖症(DISH)を伴う胸・腰椎骨折に対する手術治療成績を明らかにすること。

B. 研究方法

2007～2014年に当院で手術治療を行ったDISHを伴う胸・腰椎骨折を対象に、受傷機転、骨折型、麻痺、骨折部アライメント変化を調査した。

C. 研究結果

12例、平均年齢74歳が対象となった。受傷機転は転落8例、交通事故2例、転倒2例。骨折型はA0分類のA3:1例、B2:4例、B3:6例、C1:1例であった。麻痺は術前Frankel A:1例、C:3例、E:8例で、術後はCの2例がDに改善した。アライメント(術前/後)はB2型は22/24°、B3型は2.9/5.3°とほぼ同様であった。全例骨癒合が得られ、骨癒合までの期間は平均6.3ヵ月であった。

D. 考察

麻痺の改善が得られた症例は、受傷後1週間以内の早期に手術が行われていることから、早期手術の重要性が明らかとなった。我々は手術体位で骨折部位の過伸展を防ぐ

工夫をおこなっており、このため術後のアライメントは良好であった。

E. 結論

DISHに伴う胸・腰椎骨折に対する手術では、早期手術、術中体位の工夫により麻痺の回復と良好な脊柱アライメントを獲得出来た。

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

第64回東日本整形災害外科学会

(東日本整災会誌27巻3号・P330・2015)

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

歩行分析を用いた頸椎症性脊髄症の転倒リスク評価 (第5報)

研究分担者 山本謙吾 東京医科大学整形外科

研究協力者 永井太郎¹⁾、高橋康仁¹⁾、遠藤健司¹⁾、池上諒²⁾

鈴木秀和¹⁾、西村浩輔¹⁾、上野竜一²⁾、

1)東京医科大学整形外科、2)東京医科大学リハビリテーションセンター

研究要旨： 頸髄症患者を対象に、シート式足圧計測装置を用いた歩行分析を行い、痙性歩行の特徴および転倒危険因子に関する検討を行った。今回は足底圧中心データに対して試験関数を用いたカーブフィッティングを実施し、狭窄率と歩行関連パラメーターの相関性を調査した。今回、新規に導入した数学解析法では、歩行周期を示すパラメーターと狭窄率との強い相関性が明らかとなった。本知見を応用することで、MRI 画像から頸髄症患者の歩行パターンが直接推測できる可能性があるため、今後、転倒リスクの事前予測、予防的手術の適応決定に貢献できる技術となることが期待される。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症 (ossification of posterior longitudinal ligament; OPLL) を始めとする頸髄症疾患においては、転倒およびこれに伴う頸髄損傷などの重篤な合併症が懸念される^[1]。痙性歩行は手術適応に直結するため、歩行分析による OPLL 研究は極めて重要である^[2-4]。

我々は過去に、頸髄症患者を対象とした歩行分析において、その重症度進行とともに、歩角の増大、歩幅・歩行速度の減少を認め、さらに両脚支持期の延長、歩行周期時間及び両脚支持期の変動係数の増大を報告している^[3, 4]。しかし画像所見と歩行の相関性に関しては未だ不明な点が多い。

今回我々は頸髄症患者の歩行プロファイルに対して、独自の試験関数を用いた数学解析を実施した。得られた歩行パラメーターと MRI 画像上の狭窄率との相関性を調査することで、画像所見から転倒リスクを事前予測するためのマスターカーブを得るこ

とが本事業の目的であった。

B. 研究方法

対象は当院で加療を行った頸髄症群及び、脊椎に既往のない健常ボランティア群とし、脊髄症以外の歩行への影響を極力除外するため性別、年齢、体格について以下のように規定した (年齢 55~70 歳 ; 身長 160~170cm; 男性 22 名)。これらの対象者に、二次元シート式歩行分析器 (ウォーク Way MW-1000, アニマ株式会社) を用いて足底圧中心プロファイルを記録し、MRI 画像の狭窄率と比較した。得られた歩行データに対して、式 (1) の試験関数を用いたカーブフィッティングを実施し、最小二乗法により近似関数を決定した。

$$f(x) \propto \{A \sin(Bx)^2 - C \cos(Bx)^2\}^2 \quad (1)$$

ここで、 A 、 B 、 C は歩行プロファイルに関連したフィッティング・パラメーターを表

す。

狭窄率は、MRI T2 axial 像より算出した compression ratio (CR)^[5]を用いた。本研究は、学内倫理委員会の承認を得て、被験者との十分なインフォームドコンセントの後に了解を得て行われた。

C. 研究結果

試験関数を用いて決定したフィッティングカーブは、実験値と非常に良い一致を示した (図 1 a)。本数学処理により算出した 3 種のパラメーター (A-C) の内、歩隔に関連するパラメーター A と C では、狭窄率との有意な相関を認めなかったが (図 1b, d)、歩行周期に関連するパラメーター B では、狭窄率と有意な相関が得られた ($R = -0.746$, $P = 0.005$) (図 1c)。したがって、狭窄の進行に伴い、単位距離あたりの歩数が有意に増加する傾向が示唆された。

D. 考察

頸髄狭窄と歩行周期との相関が認められたことから、MRI 画像から歩行パターン予測に繋がる可能性が示唆された。この相関に基づき作成したマスターカーブを図 2 に示す。この理論曲線では、CR が 0.3-0.4 以上でパラメーター B が急上昇することが示された。

2011 年度版ガイドライン^[6]では、OPLL に対する手術適応の基準はコンセンサスが得られていないと記載されているが、骨化占拠率が 60%を超える症例では脊髄症が出現するため手術することが推奨されている。骨化占拠率と CR は計測方法が異なるため、単純に比較することはできないが占拠率 60%を CR に換算すると約 0.3~0.4 となると

考えられる。今回作成したマスターカーブで CR が 0.3-0.4 以上で B 値が急上昇する点からもこの近傍を超えない狭窄率を手術適応の基準とすることが適当と考えられ、現行のガイドラインとほぼ一致する結果となった。

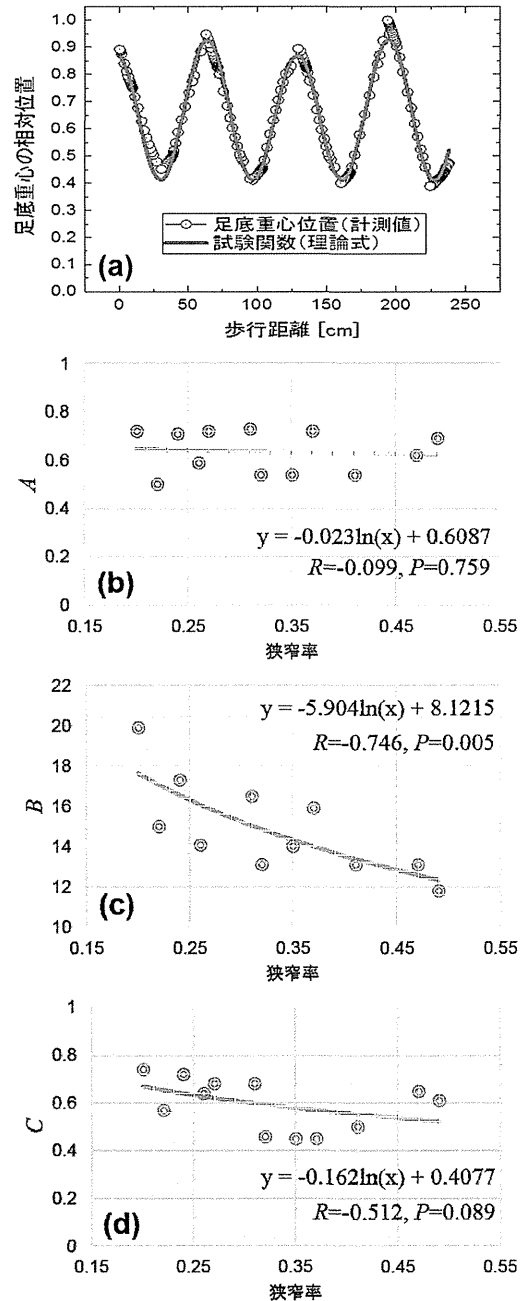


図 1: 頸髄症患者の足底圧中心プロファイルに対し、式 (1) を応用したカーブフィ

ッティング解析結果の一例(a); 解析により得られたフィッティング・パラメーターA (b), B (c), および C (d)。歩行周期に関連したパラメーターBにおいて、狭窄率との有意な相関が認められた。

また今回用いた新規手法により画像所見との強い相関が得られたことから今回開発した従来の歩行データに対する数式処理が、頸髄症歩行のより高精度な分析・評価を実現することが示された。今後、この新規解析手法を更に多くの患者データに応用し術前後の解析を進めることで、より正確な手術適応の判断や、症例機能性評価基準が得られる可能性があるかと期待される。

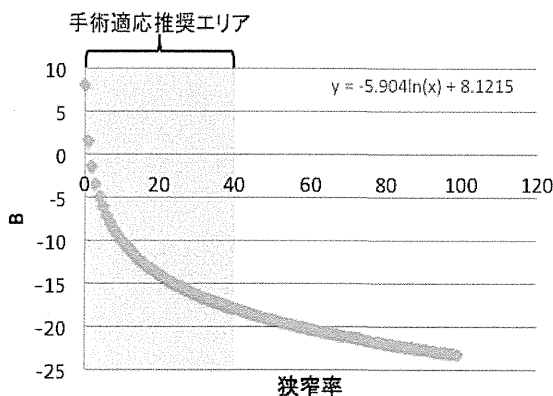


図 2: 本対象患者群から得られた歩行周期関連パラメーターB と狭窄率の関係を示した理論曲線

E. 結論

今回、我々の提案する新規解析手法に基づき、MRI 画像における頸髄狭窄の進行が歩行周期増大を来すことが示された。歩行周期パラメーターBと狭窄率との相関性を示す理論曲線から、CR で0.3-0.4を境に歩行周期が急激に変化するため、手術適応の

一つの基準となる可能性が示唆された。また本CR値の基準は、現行のガイドラインにおける見解と極めて良く一致した。

今回提示した数式解析による歩行分析法は高精度で歩行解析が可能となることが示され、今後のさらなる応用が期待される。

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

学会発表

永井太朗 他：日本バイオメカニクス学会
2015【一般口演】

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Matsunaga S, et al. Radiographic predictors for the development of myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament: a multicenter cohort study. Spine 33: 2648 - 2650, 2008.
- 2) Suzuki E, et al. Analysis of the Spastic Gait Caused by Cervical Compression Myelopathy: J Spinal Disord Tech 15(6): 519 - 522, 2002
- 3) 西村浩輔 他：シート式足圧計測装置を用いた頸椎症性脊髄症に対する歩行時解析（第3報）、脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班平成25年度報告書, 2013.
- 4) Nishimura H, et al. Gait analysis in cervical spondylotic myelopa-

thy. Asian Spine J 9(3): 321 - 326, 2015.

- 5) Okada Y, et al. Magnetic Resonance Imaging Study on the Results of Surgery for Cervical Compression Myelopathy. Spine 18: 2024 - 2029, 1993
- 6) 頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン 2011 . 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/頰椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン策定委員会. 2011年 11月

新たな慢性脊髄圧迫マウスモデル

研究分担者 渡辺雅彦 東海大学外科学系整形外科学 教授

研究要旨：東海大学の基礎医学系分子生命科学の研究室で、内臓脂肪型肥満と慢性炎症が関連した表現型を呈する T121 マウスが得られた。そのホモ個体は生後 1 年程度で脊椎の彎曲が増大して両後肢の麻痺が出現するが、CT や組織学的検査を通じて主に腰椎部における骨棘が脊髄を圧迫していることが確認された。早期加齢マウスモデルで緩徐に椎体間骨棘が増大して脊髄を圧迫するこのマウスは、慢性脊髄圧迫モデル動物となり得ると考えるが、原因遺伝子の特定などの課題が残る。

A. 研究目的

頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症(OPLL)などの慢性脊髄圧迫疾患のモデル動物として、Tiptoe walking Yoshimura (Twy)マウスや、椎弓下に保水性圧迫シートや螺子を挿入する手法などが用いられているが、高齢者で緩徐に進行する病態を十分に再現しているとは言いがたい。

本学の基礎医学系分子生命科学の研究室で内臓脂肪型肥満と慢性炎症のモデルマウスとして作成された遺伝子改変マウス T121 が、早期加齢とともに両後肢の麻痺症状を呈することが示された。本研究の目的は、T121 マウスの歩行障害の原因を検索して、慢性脊髄圧迫モデルとしての適正を確認することである。

B. 研究方法

可変誘導型ジーントラップ法によって得られた、内臓脂肪型肥満と慢性炎症が関連した表現型を呈する C57BL/6j 系統の T121 マウスが対象である。T121 マウスのホモ個体、ヘテロ個体の観察を行い、後肢の麻痺が出現する時期や歩容を観察する。両下肢の麻痺が出現し始めた T121 マウスのホモ個体を麻痺出現段階から晩期まで、同一個体で、実験動物用 X 線 CT 装置(HITACHI ALOKA 社製 LCT-200)を用いて全身を定期的に撮影する。また、一連の撮影を施行後、灌流固定を行って脊椎を摘出し、脊髄圧迫の組織学的検討を行う。

C. 研究報告

T121 マウスはヘテロ個体とホモ個体で表現型が明確に異なっていた。ホモ個体は、胎生あるいは新生仔致死率が高く、出生した個体は小さく虚弱で、生後 1 年程度で両下肢の麻痺が出現して死に至る。一方、ヘテロ個体は、出生から正常に個体成熟し、個体重量での成長期を終えた 10 ヶ月齢以降に内臓脂肪組織を増大させ肥満を呈するが、死亡時期が近くなるとホモ個体同様に脂肪組織が消失し、マウスの老化指標である脊柱後弯が進行し、下肢に力が入らなくなる虚弱な個体萎縮を呈し、生後 2 年程度で死に至る。

ホモ個体で歩行障害の観察を行ったが、歩行障害の出現時期に個体差があった。初期では、正常個体に比べて後肢を広げて歩行している状態であるが、次第に後肢の膝屈曲・足関節背屈能が低下して、最終的には後肢が伸展した肢位で荷重が不可能になる。

歩行障害がある程度進行したホモ個体で CT 撮影を行ったところ、腰椎部の多椎間で大きな骨棘を認め、脊柱管をほぼ占拠する高位も認めた。マウスにおいては脊髄から馬尾への移行は仙椎で起こるため、骨棘による慢性脊髄圧迫の状態であった。脊椎を摘出して組織標本を作成したところ、椎体間で骨軟骨成分を含む骨棘が脊髄を高度に圧迫している状態を確認し、頸椎症性・胸椎症性脊髄症や、OPLL のモデルマウスとなり得ることが判明した。

そこで同一個体で麻痺出現段階から晩期まで定期的にCTを撮影して、骨棘が形成されて増大する過程を追っていく実験を試みたが、T121マウスが虚弱で、連続撮影は不可能であった。麻酔をかけるだけで心肺停止になる個体や、一度の撮影は可能でもその後明らかに衰弱し、数日後から脊椎の彎曲が増大して運動能が低下して死亡する個体などを経験した。

D. 考察

まだpreliminaryな段階であるが、T121マウスが慢性脊髄圧迫モデルとして、今後有用な研究対象となり得ることを確認した。早期加齢マウスモデルで緩徐に椎体間骨棘が増大して脊髄が圧迫されることによって後肢機能の低下が起こる経過は、高齢者に多い頚椎・胸椎症性脊髄症の臨床経過と似ている。緩徐に圧迫されて障害される脊髄の病態解析において、また将来的には薬物療法の効果判定において有益な情報が得られる可能性がある。

また歴史的にOPLLは骨棘増生による脊髄圧迫と認識されていた経緯があり、OPLLの進行に関する情報をもたらす可能性も考えられる。

しかしT121マウスで研究を進めるに当たり、この表現型の原因遺伝子が特定されていないことが問題である。本マウスを作成した研究室で現在特定作業を進めており、その結果を得てから今後の研究体制を検討する。

E. 結論

T121マウスは慢性脊髄圧迫モデルとなり得るが、原因遺伝子が未だ特定されていない。また個体の脆弱性が今後の研究における障害になる可能性がある。

F. 研究発表

平成27年度第2回班会議で報告

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

胸椎後縦靭帯骨化症(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-

研究分担者 京都大学整形外科 藤林俊介

研究要旨 胸椎 OPLL に対して、インストゥルメンテーションを用いた後方固定術を行うと、術後経過の中で骨化層の不連続部の癒合ないし骨化層全体の縮小を見ることがある。これらは固定によって、不連続部の微小な動きが制御され応力負荷が減少することに起因すると考えられる。本研究では、その詳細な応力分布の変化を有限要素モデルを用いて解析する。

A. 研究目的

胸椎 OPLL に対して、インストゥルメンテーションを用いた後方固定術を行うと、術後、症状が改善していく過程で、骨化層の不連続部の癒合ないし骨化層全体の縮小が起こることが報告されている。これらは固定によって、不連続部の微小な動きが制御され応力負荷が減少することに起因すると考えられる。本研究の目的は、胸椎 OPLL に対する後方固定術後の骨化層の応力分布の変化を有限要素モデルを用いて明らかにすること。

B. 研究方法

連続型胸椎 OPLL にて後方固定術を施行した患者の術前・術後の CT データから、正常モデル、OPLL モデル、OPLL+インストゥルメンテーションモデルの有限要素モデルを作成した。それぞれのモデルにおいて、前屈シミュレーション時における骨化層椎間の ROM と応力分布を解析した。今後新たな患者 CT データを使用の際はその同意を得る。

C. 研究結果

OPLL+インストゥルメンテーションモデルでは、OPLL モデルに比して、骨化層椎間の ROM は制御され、応力負荷は減少していた。

D. 考察

OPLL のような比較的稀な疾患モデルのバイオメカニクス研究では、キャダバーを用いた実験を行うことは不可能に近い。故に本研究のシミュレーション結果は固定術後に骨化層の応力負荷が減少することを裏付けるデータとして重要である。

E. 結論

胸椎 OPLL に対し後方固定術を行うと、骨化層椎間の微小な動きは制御され、応力負荷が減少し、骨化層の癒合・縮小につながる。今後は、実際に術後、不連続部が癒合した患者のデータを用いて、不連続部を再現したモデルを作成し同様の解析を行う予定である。

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

Kimura H, Fujibayashi S, Takemoto M, Otsuki B, Matsuda S. Spontaneous reduction in ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine after posterior spinal fusion without decompression: a case report. Spine. 2014 15;39(6):E417-9

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

未定

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

脊椎靭帯骨化症に対するナビゲーションを用いた手術に関する研究

研究分担者 田中 雅人 岡山大学整形外科准教授

研究要旨 脊椎靭帯骨化症の手術においては、適切な範囲と量の除圧を行うことが重要である。脊椎手術にナビゲーションの技術を併用することより、頸椎後縦靭帯骨化症においては前方からの除圧固定、胸椎後縦靭帯骨化症においては後方からの除圧固定をより安全に行うことができる可能性がある。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症における病因の中心は脊椎の前方からの骨化であり、本来的にはこの骨化病巣の直接切除が理にかなった治療である。しかし、多くの症例では靭帯骨化と脊髄硬膜とが高度に癒着、あるいは一体化しており、骨化病巣の切除は硬膜損傷、髄液漏など合併症につながる。このため骨化病巣を菲薄化させた上で、固定を行う間接除圧固定が選択されることが多い。この間接除圧においては、適切な範囲と量で骨および骨化切除を行うことがきわめて重要である。手術中にこれらを確認する方法がないことは、手術難易度の高さ、ひいては除圧不足など手術成績の低下につながる。本研究では、ナビゲーションの技術を応用することで、脊椎靭帯骨化症の脊椎手術を改良し、手術成績の向上を目指す。

B. 研究方法

頸椎後縦靭帯骨化症においては前方からの除圧固定、胸椎後縦靭帯骨化症においては後方からの除圧固定をそれぞれナビゲーション下に行う。

(倫理面での配慮)

十分な説明によるインフォームドコンセントを得る。個人情報には匿名化を行い、厳重に管理する。

C. 研究結果

靭帯骨化の脊柱管占拠率が50%を超えた頸椎後縦靭帯骨化症1例および胸椎後縦靭帯骨化症1例に対してナビゲーション下での除圧固定術を行った。

1. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する前方除圧固定

通常の頸椎左前方進入で、およその頸椎椎体切除を行った後に、ナビゲーション用のリファレンスフレームを腸骨に設置し、術中CTを撮像した。ナビゲーションを用いながら追加の骨切除を行った。その後、再度CTを撮像し、適切な範囲で除圧が行えていることを確認し、自家腸骨およびプレートを用いて前方固定を行った。

2. 胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定

通常の脊椎後方進入で胸椎を展開した後、尾側端の胸椎棘突起にナビゲーション用のリファレンスフレームを設置し、術中CTを撮像した。ナビゲーション下に骨化の上下に椎弓根スクリューを挿入し、仮固定を行った。椎弓切除を行った後、ナビゲーションで骨切除範囲を確認しながら、経椎弓根的に椎体内を掘削し、脊髄前方の間接除圧を行った。椎弓根スクリューをロッドで接続し、最終固定を行った。

D. 考察

技術的に難易度の高い頸椎前方除圧固定術および胸椎後方除圧固定術にナビゲーション技術を応用することで安全に手術を行うことが可能であり、その手術成績も満足 of いくものであった。

頸椎手術において、初回に撮影したCTでは手術中に想定していたよりも進入角度が外側に向いており、至適な骨切除範囲の決定に有用であった。また最終確認で撮影したCT結果を用いることで、適切な腸骨ブロックのサイズ決定を術中に行うことが可能であった。

胸椎手術において、後方から脊髄前方の除圧を行う事は困難である。しかし、ナビゲーションを併用することで、適切に椎体内を掘削し、骨化病巣の左右および上下の骨切除を行うことができた。結果として胸椎後縦靭帯骨化を後方から浮上、間接除圧を行うことが可能であった。

手術症例数が少なく、長期成績もまだ出ていないため、本術式と過去の術式との比較はできていない。今後症例を重ね、より詳細な検討を行う予定である。

E. 結論

脊椎靭帯骨化症に対する脊椎手術におけるナビゲーションの併用は、手術成績の向上に寄与する可能性がある。

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

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし