

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

頸椎後縦靭帯骨化症を含む頸髄症に対する術中脊髄モニタリングの ALERT 誘発因子  
研究分担者 井手 洋平、佐藤 公昭、山田 圭 久留米大学整形外科

研究要旨 頸髄症では罹病期間、頸椎後縦靭帯骨化症（以下 OPLL）、後弯、狭窄率等が術後予後不良因子と報告されている。罹病期間が長い症例は高齢であることが多く、心肺機能の低下、糖尿病の合併等が多く認められる。それらが脊髄易損性に関与している可能性があり、手術という侵襲が加わり術中モニタリングの波形変化が起こると考え、頸髄症における術中の経頭蓋刺激筋複合活動電位（以下 Br(E)-MsEP）の ALERT 誘発因子を調査した。2013年6月から2016年9月までに当科で棘突起縦割式脊柱管拡大術を施行した92例を対象とした。アラーム発信因子は単変量解析では OPLL、%VC、手術時間、体重あたりの propofol 使用量に有意差を認めた。多変量解析では OPLL、%VC、propofol 使用量/体重が因子として抽出された。手術操作では展開時、椎弓拡大操作時にアラームを発信したことが多く、OPLL で呼吸機能が低下した症例ではより手術操作に注意を要すると考える。

#### A. 研究目的

頸髄症では長い罹病期間、後縦靭帯骨化症 (Ossification of Posterior Longitudinal Ligament : OPLL) の存在、頸椎の後弯、高度な脊柱管狭窄率などが術後予後不良因子と報告されている<sup>(1),(2),(3),(4)</sup>。罹病期間が長い症例は高齢であることが多く、心肺機能の低下、糖尿病等の合併症が多く認められる。それらが脊髄予備能を低下させ、脊髄易損性に関与している可能性がある。この脊髄易損状態に手術侵襲が加わり、容易に脊髄機能障害が発生し術中モニタリングの波形変化が生じる可能性を考え、頸髄症における術中の経頭蓋刺激筋複合活動電位 [ muscle evoked potential after electric stimulation to the brain : Br(E)-MsEP ] のアラーム誘発因子を調査し

検討した。

#### B. 研究方法

対象は2013年6月から2016年9月までに当科で頸椎棘突起縦割式脊柱管拡大術を施行した92例(男性:70例/女性:22例、手術時平均年齢:65.4歳)で、術中脊髄モニタリングを施行した OPLL 44例、頸椎症性脊髄症 (CSM) 48例である。術中モニタリングは全例に Br(E)-MsEP、Free-run electromyography を施行した。術中モニタリングには日本光電社製 MEB2208 ないし MEE-1232 を使用した。刺激条件はいずれも Train 刺激回数5回、刺激間隔2ms、刺激持続時間1msとした。刺激強度は MEE-1232 では刺激電流200mA、加算回数は5回で行った。MEB2208 使用時は Digitimer

Multipulse stimulator D185 で刺激を行い、刺激強度は電圧 250～500 V、加算回数は 5 回で記録した。刺激は銀-塩化銀電極を、四肢導出には針電極を使用した。

Br(E)-MsEP の Alarm Point はコントロール波形の振幅が 70%以上低下した場合に、モニタリング担当者ないし臨床検査技師が術者にアラームを発信した。術中にアラームを発信した ALERT あり群と波形変化が alarm point を越えずアラームを発信しなかった ALERT なし群の 2 群に分け、身長、体重、BMI、罹病期間、糖尿病の有無、喫煙歴の有無、術前ヘモグロビン値、術前血清総蛋白値、術前血清アルブミン値、呼吸機能(%VC、FEV1%)、術前日本整形外科学会頸髄症治療成績判定基準 (Japanese Orthopaedic Association score : JOA スコア) 術前画像所見 (脊柱管狭窄率、C2-7 角、後弯の有無)、手術時間、出血量、アラームを誘発した手術操作、術中 propofol 使用量、術中の体重あたりの propofol 使用量について調査し、両群間で比較検討した。脊柱管狭窄率は巢山ら<sup>(5)</sup>の方法に準じ、MRI の T1 強調画像正中矢状面での脊髄狭窄部の前後径を a、非狭窄部の前後径を b として狭窄率を  $(b-a)/b \times 100$  で表わした。後弯の有無は単純 X 線で C2-7 角が負の値のものを後弯ありとした。統計学的手法は Wilcoxon 検定、Fisher の正確検定を用い、いずれも P 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

#### (倫理面での配慮)

本研究は、久留米大学倫理委員会の認可を得ており、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「人を対象とする医学系研究

に関する倫理指針」に従って実施した。

#### C. 研究結果

ALERT あり群、ALERT なし群の罹病期間 (月) はそれぞれ  $15.4 \pm 2.97$ 、 $25.3 \pm 6.16$  ( $P=0.88$ ) で有意差を認めなかった。疾患別 (OPLL/CSM) では ALERT あり群で OPLL29 例/CSM20 例、ALERT なし群は OPLL15 例/CSM28 例 ( $P=0.0231$ ) であり、ALERT 群では有意に OPLL が多かった。糖尿病の罹患率は ALERT あり群で 26.5%、ALERT なし群は 23.3% ( $P=0.81$ )、喫煙率は ALERT あり群で 47.9%、ALERT なし群は 54.8% ( $P=0.53$ )、体重 (kg) は ALERT あり群で  $64.0 \pm 2.14$ 、ALERT なし群は  $65.4 \pm 1.87$  ( $P=0.46$ ) であり、糖尿病罹患率、喫煙率、体重には両群間で有意差を認めなかった。

術前ヘモグロビン値 (g/dL) は ALERT あり群で  $14.0 \pm 0.28$ 、ALERT なし群は  $14.1 \pm 0.27$  ( $P=0.90$ )、術前血清総蛋白値 (g/dL) は ALERT あり群で  $7.14 \pm 0.07$ 、ALERT なし群は  $7.10 \pm 0.07$  ( $P=0.93$ )、術前アルブミン値 (g/dL) は ALERT あり群で  $4.06 \pm 0.06$ 、ALERT なし群は  $4.05 \pm 0.06$  ( $P=0.84$ ) でありいずれも両群間に有意差は認めなかった。呼吸機能をみると、肺活量 (%VC) は ALERT あり群で  $88.5 \pm 2.81$ 、ALERT なし群は  $95.9 \pm 2.48$  ( $P=0.046$ ) で、1 秒率 (FEV1%) は ALERT あり群で  $93.3 \pm 2.16$ 、ALERT なし群は  $94.6 \pm 2.00$  ( $P=0.95$ ) と %VC は有意に ALERT あり群が低値であった。

術前 JOA スコアでは、上肢運動機能は ALERT あり群で  $1.96 \pm 0.11$  点、ALERT なし群は  $1.98 \pm 0.17$  点 ( $P=0.76$ )、下肢運動機能は ALERT あり群で  $2.03 \pm 0.15$  点、ALERT なし群は  $1.83 \pm 0.18$  点 ( $P=0.36$ )、上肢知覚は

ALERT あり群で  $1.08 \pm 0.05$  点、ALERT なし群は  $1.00 \pm 0.06$  点 ( $P=0.25$ )、体幹知覚は ALERT あり群で  $1.43 \pm 0.08$  点、ALERT なし群は  $1.44 \pm 0.10$  点 ( $P=0.72$ )、下肢知覚は ALERT あり群で  $1.76 \pm 0.06$  点、ALERT なし群は  $1.73 \pm 0.07$  点 ( $P=0.79$ )、膀胱機能は ALERT あり群で  $2.51 \pm 0.09$  点、ALERT なし群は  $2.38 \pm 0.13$  点 ( $P=0.64$ ) でいずれも両群間に有意差を認めなかった。JOA スコアの合計点で比較すると、ALERT あり群では  $10.68 \pm 0.32$  点、ALERT なし群は  $10.33 \pm 0.43$  点 ( $P=0.65$ ) でいずれも術前の神経学的機能は 2 群間で有意差を認めなかった。

画像上の脊柱管の狭窄率は ALERT あり群で  $46.48\% \pm 1.94$ 、ALERT なし群は  $46.47\% \pm 1.75$  ( $P=0.89$ )、単純 X 線上の C2-7 角は ALERT あり群で  $8.52^\circ \pm 2.31$ 、ALERT なし群は  $9.50^\circ \pm 2.16$  ( $P=0.30$ ) で両群間に有意差を認めなかった。後弯を有する症例の割合は ALERT あり群で 32.7%、ALERT なし群は 14.3% ( $P=0.48$ ) と 2 群間に有意差を認めなかった。

手術時間(分)は ALERT あり群で  $149.8 \pm 9.65$ 、ALERT なし群は  $116.0 \pm 4.75$  ( $P=0.0284$ )、出血量(g)は ALERT あり群で  $124.8 \pm 20.1$ 、ALERT なし群は  $124.7 \pm 17.1$  ( $P=0.43$ ) で手術時間が有意に ALERT あり群で長かった。propofol 使用量(mg)は ALERT あり群で  $1579.4 \pm 102.2$ 、ALERT なし群は  $1336.2 \pm 59.9$  ( $P=0.28$ )、術中の体重あたりの propofol 使用量は ALERT あり群で  $23.94 \pm 1.36$ 、ALERT なし群は  $19.52 \pm 0.92$  ( $P=0.0363$ ) で体重あたりの propofol 使用量は有意に ALERT あり群で多かった。

Alert を誘発した手術操作は体位作成時に 2 例(2.2%)、展開中は 11 例(12.0%)、展

開後は 6 例(6.5%)、正中縦割後は 8 例(8.7%)、側溝作成中は 5 例(5.4%)、椎弓拡大後は 13 例(14.1%)、骨片締結後は 3 例(3.3%)、皮膚縫合中は 2 例(2.2%)と展開中と椎弓拡大後に多い傾向にあった。OPLL の骨片締結後に右腓腹筋に波形が低下してアラームを発信した 1 例と、CSM で正中縦割後に右前脛骨筋の波形が低下してアラームを発信した 1 例は、いずれも手術終了時には波形の回復を認めたものの、術後に C5 麻痺を認めた。この 2 例では術中は上腕二頭筋、三角筋の波形変化はいずれも認めなかった。

単変量解析で P 値が 0.2 未満のものを選択し多変量解析を施行したところ疾患名 (OPLL/CSM odds 比 3.24  $P=0.0114$ )、%VC(単位 odds 比 1.0288  $P=0.0337$ )、体重あたりの propofol 使用量(単位 odds 比 1.07795  $P=0.0168$ )と 3 つの因子が抽出された。

#### D . 考察

術後成績不良因子としてこれまでに、罹病期間が長いこと、術前 JOA スコアが低いこと、脊柱管の狭窄率が高いこと、頸椎アライメントが後弯であることが報告されている。本研究ではこれらの因子には有意差を認めず、OPLL、%VC 低値が因子として抽出された。これらの因子が脊髄易損性に影響し、手術侵襲が加わることで容易に脊髄の機能障害を発して、術中の Br(E)-MsEP の波形変化をもたらす傾向が高かったと考えられた。

OPLL の術後成績不良因子として Matsunaga ら<sup>(3)</sup>は脊柱管の狭窄率が高いことを報告し、Yoshii ら<sup>(6)</sup>は頸椎の後弯があることを報告しているが本研究ではどちらも有意差を認めなかった。Maruo ら<sup>(7)</sup>は頸椎

の不安定性があることを報告しているが、本研究では術前単純 X 線による頸椎の不安定性の評価ができていないため、頸椎の不安定性がアラームを誘発した可能性は否定できない。

呼吸機能については Nomura ら<sup>(2)</sup>は呼吸機能が JOA スコアと相関すると報告している。%VC が低い症例では、血液酸素運搬能が低く、手術操作で容易に可逆性の虚血に陥り、アラームを誘発したと考えられる。しかし、虚血が一過性である場合、アラームを発信し、術者の判断により術中対応すれば術後麻痺は回避できると思われる。

Lyon ら<sup>(8)</sup>は麻酔薬の使用量に依存して Br(E)-MsEP の波形振幅が減少する減少を anesthetic fade として報告している。また、小児例ではあるが、Holdefer ら<sup>(9)</sup>は propofol 使用量に依存し振幅が低下すること、手術時間が 150 分以上で振幅が減少しやすいことを報告している。本研究では propofol 使用量に有意差を認めなかったが、術中の体重あたりの propofol 使用量に有意差を認めた。しかし手術時間が 150 分以上の症例と 150 分未満の症例で比較したが、150 分以上の症例でアラームの発信が多いわけではなかった。

本研究の限界は単一後ろ向き研究であること、症例数が少ないこと、true positive 症例がないこと、MEP Fade が関与する可能性が否定できないことなどが挙げられる。

## E . 結論

1. 当科で棘突起縦割式脊柱管拡大術を施行し、術中脊髄モニタリングを施行した 92 症例について Br(E)-MsEP のアラーム誘発因子を調査した。

2. OPLL 症例、呼吸機能低下例、術中の体重あたりの propofol 使用量が多い症例はアラームの発信頻度が高かった。

3. OPLL で%VC が定値の症例では頸椎の後方展開時、椎弓拡大操作時には特に注意を要すると考えられた。

## 【参考文献】

1. Zhang, J. T. Wang, L. F. Wang, S. Li, J. Shen, Y. Risk factors for poor outcome of surgery for cervical spondylotic myelopathy  
Spinal Cord advance online publication May 3. 2016
2. Nomura T. Tani T. Ikeuchi M. Akutagawa T. Enoki H. Ishida K.  
Maximum voluntary ventilation as a sensitive measure to monitor the ventilatory function in cervical spondylotic myelopathy  
Spinal Cord 50:328-332,2012
3. Matsunaga S. Komiya S. Toyama Y.  
Risk factors for development of myelopathy in patients with cervical spondylotic cord compression  
Eur Spine J 24:142-149,2015
4. Yoshii T, Yamada T, Hirai T, Taniyama T, Kato T, Enomoto K, Inose H, Sumiya S, Kawabata S, Shinomoya K, Okawa A.  
Dynamic changes in spinal cord compression by cervical ossification of the posterior longitudinal ligament evaluated by kinematic computed

tomography myelography.  
Spine 39:113-119,2014

5. 巢山 直人、MRIによる頸髄疾患の診断-とくに脊髄信号強度変化の意義について-、関東整形災害外科学会雑誌20巻:40-45

6. Yoshii T, Yamada T, Hirai T, Taniyama T, Kato T, Enomoto K, Inose H, Sumiya S, Kawabata S, Shinomoya K, Okawa A.  
Dynamic changes in spinal cord compression by cervical ossification of the posterior longitudinal ligament evaluated by kinematic computed tomography myelography.  
Spine 39:113-119,2014

7. Maruo K. Moriyama T. Tachibana T. Inoue S. Arizumi F. Daimon T. Yoshiya S.  
The impact of dynamic factors on surgical outcomes after double-door laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine  
J Neurosurg Spine 21:938-943,2014

8. Lyon R. Feiner J. Lieberman JA.  
Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of "anesthetic fade".  
J Neurosurg Anesthesiol:13-19,2005

9. Holdefer, R. N. Anderson, C. Furman, M. Sangare, Y. Slimp, J. C.  
A comparison of the effects of desflurane versus propofol on transcranial

motor-evoked potentials in pediatric patients  
Childs Nerv Syst 30:2013-2108,2014

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

井手洋平、山田圭、佐藤公昭、井上英豪、横須賀公章、後藤雅史、溝上健次、松原庸勝、原田秀樹、永田見生、志波直人:頸部脊髄症の棘突起縦割式脊柱管拡大術の術中脊髄モニタリングの Alert 誘発因子の検討.  
第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
(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