

**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)**

**脊柱靱帯骨化症に関する調査研究**

**平成 27 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 大川 淳**

**平成 28 年 (2016) 年 3 月**



# 目 次

## ・ 総括研究報告

- 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究 -----1  
大川 淳

## ・ 班員構成

## ・ 平成27年度班会議プログラム

## ・ 分担研究・多施設報告

1. 頰椎後縦靱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 -----  
中村 雅也
2. 術中脊髄モニタリングに関する多施設前向き研究-----  
松山 幸弘
3. 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--  
芳賀 信彦

## ・ 分担研究・一般臨床研究報告

1. 「頰部脊髄症に対する後方手術の限界」に関する研究 -----  
吉井 俊貴
2. 頰椎矢状面バランス不全が頰椎後縦靱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-----  
吉井 俊貴
3. 後縦靱帯骨化症患者の自由記載内容からみた診療への示唆 -----  
藤原 奈佳子
4. 頰椎 OPLL に対する術後復職調査-----  
岩崎 幹季
5. 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----  
中嶋 秀明
6. 脊椎靱帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価、頰椎後縦靱帯骨化症患者  
における黄色靱帯骨化の頻度と関連因子の検討-----  
川口 善治
7. 脊柱靱帯骨化症に伴う上肢および下肢麻痺に対する HAL を用いた機能回復  
治療-----  
山崎 正志

- 8 . びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷に関する研究-----  
松本 守雄
- 9 . 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-----  
竹下 克志
- 10 . 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究-----  
今釜 史郎
- 11 . 胸部 CT 受験者からみた胸椎脊柱靭帯骨化症の関連性に関する研究-----  
森 幹士
- 12 . びまん性特発性骨増殖症に関する研究-----  
吉田 宗人
- 13 . 頸椎後縦靭帯骨化症における骨化巣の 3 次元的解析に関する研究-----  
遠藤 直人
- 14 . 後縦靭帯骨化症原因候補遺伝子の組織学的発現解析-----  
小宮 節郎
- 15 . 頸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 -----  
高畑 雅彦
- 16 . 脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波治療に関する研究-----  
小澤 浩司
- 17 . 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 - -----  
土屋 弘行
- 18 . 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  
種市 洋
- 19 . 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) -----  
山本 謙吾
- 20 . 新たな慢性脊髄圧迫マウスモデル-----  
渡辺 雅彦
- 21 . 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- -----  
藤林 俊介
- 22 . 脊柱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-----  
田中 雅人
- 23 . 下肢中枢運動伝導時間は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 -----  
田口 敏彦

- 24. 進行性骨化性線維異形成症例における開口障害に関する研究-----  
中島 康晴
- 25. FOP における踵骨骨化異常に関する研究 -----  
鬼頭 浩史
- 26. 関節リウマチ患者の頸椎症性脊髄症後方固定術後の嚥下障害-----  
波呂 浩孝
- 27. K-line (+)頸椎後縦靭帯骨化症に対する脊柱管拡大術の治療成績に関する研究  
國府田 正雄
- 28. アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する頸椎椎弓形成術の中長期成績に  
関する研究-----  
石橋 恭之
- 29. 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)-----  
佐藤 公昭
- 30. 頸椎後縦靭帯骨化症患者における頸椎椎弓形成術術後満足度に関する研究---  
筑田 博隆
- 31. 頸椎後縦靭帯骨化症と頸椎症性脊髄症における椎弓形成術後の頸部痛および  
頸椎機能の経時的変化に関する VAS および JOACMEQ を用いた前向き研究-----  
海渡 貴司
- 32. 頸椎椎弓形成術を施行した頸椎 OPLL および CSM 症例における 10 秒テスト/JOA  
スコア/JOACMEQ の経時的変化に関する前向き比較研究-----  
海渡 貴司
- 33. 後縦靭帯骨化症患者の骨代謝マーカーと骨量の関連-----  
海渡 貴司

・研究成果の刊行に関する一覧表

・研究成果の刊行物・別刷

研究代表者 大川 淳 東京医科歯科大学大学院整形外科学 教授

研究要旨 本研究班の最終的な目標は、脊柱靭帯骨化症に関する疫学、診断、画像、治療、予後に関する科学的根拠を蓄積し、診療ガイドライン改訂に反映させることにある。本研究班として2年目の今年度には多施設共同のデータ収集を順調に進めることができた。とくに、頸椎後縦靭帯骨化症患者における骨化巣の全脊柱における分布に関しては、集積されたデータに基づき、複数の論文が投稿された。

## A . 研究目的

脊柱に靭帯骨化をおこす、後縦靭帯骨化症(OPLL)、黄色靭帯骨化症(OLF)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)(=強直性脊椎骨増殖症(ASH))、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の診断基準、重症度分類の作成、診療ガイドライン(GL)の作成、改訂を目標として、各疾患に対する多施設研究を中心に臨床研究を行っている。疫学、診断、画像、治療、予後に関して、研究の結果得られる質の高い科学的根拠を蓄積し、次回の診療GL改訂に反映させることを目的としている。

## B . 研究方法と結果

ここでは本年度は計画に基づいて、多施設共同で研究を行ったプロジェクトについて掲載する。一部のプロジェクトでは、結果に基づき、平成28年度の専門学会への応募と海外学術誌への投稿が行われている。班員個別の研究テーマもあり、それについては個々の報告書を参照されたい。

### 1) 術中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ワーキンググループと協同して、14大学と2病院を対象として、2010年4月～2015年4月に行われた後縦靭帯骨化症手術の術中モニタリングについて調査を行った。振幅の70%低下をMEPのアラームポイントとしたところ、頸椎OPLL203例のうち10例に波形変化を認め、うち4例がレスキューされていた。麻痺遺残は6例である。胸椎OPLLは114例であり、波形変化20例のうち、レスキューが5例、麻痺遺残が14例であった。波形変化は椎弓切除による除圧操作時がもっとも多かった。その際には、脊髄への侵襲行為を中止する、麻酔深度を調節して血圧を上昇させる、体位を調整する(頸椎では屈曲を緩め、中間位とする)、インストゥルメントにより脊柱後弯を矯正する、ステロイド剤の投与などの対策を取るべきと考えられた。

## 2) CT を用いた脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化薬の評価(JOSL study)

頸椎 OPLL の骨化薬に対する CT を用いた新分類を提唱した富山大学川口先生をプロジェクトリーダーとして、12 大学と 4 病院が参加した。頸椎 OPLL 患者の全脊柱を CT 撮影し、OPLL、黄色靭帯骨化 (OLF)、前縦靭帯骨化 (OALL)、棘上靭帯骨化 (バルソニー結節) について相互関連の調査を行う。

頸椎～仙椎まで撮影された CT 画像のうち、基本データが渉猟可能だった 322 名を対象とした。CT 画像を独立した 5 名の脊椎脊髄病医が読影し、各椎間板、椎体レベルの OPLL をカウントしファイルに記載し OP index (OPLL の存在するレベルの総数) を計算した。

322 例のうちわけは、男性 242 例、女性 80 例、平均年齢は 64.7 歳であり、平均 BMI が 25.8%、糖尿病合併率が 21.8%(男性 19%、女性 30%) であった。

結果は、平均頸椎 OP index  $5.8 \pm 2.9$  で、胸椎は平均 2.6、腰椎は 0.7 となり、全脊柱の OP index では平均  $9.2 \pm 6.7$  となった。

データを重回帰分析したところ、全脊柱の OP index と有意な相関を示したのは、女性、頸椎 OP index、BMI であった。OP index =  $-8.707 + 4.108$  女性  $+1.558$  頸椎 OP index  $+0.143$  BMI となった。また、頸椎 OP index を 1 から 5 点の Grade1、6 から 9 点の Grade2、10 点以上の Grade3 と層別化すると、Grade が 1 つ上がるごとに胸腰椎 OP index が 6.4 倍になることが判明した。

それ以外においても、OLF と OALL、棘上靭帯骨化の存在は OPLL の重症度と相関があることがわかり、従来予想されていたことではあるが、靭帯骨化体質の存在が科学

的に実証された。

## 3) びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷

全国 12 大学を中心に臨床データおよび治療成績の前向き集積を開始した。すでに 200 例を超える症例が集まっている。一部の結果であるが、受傷後 24 時間以内に正確な診断ができなかった例が 40%、遅発性麻痺が 29%に発生するなど診断時点での問題が浮き彫りになっている。80%に手術が行われていたが、今後 CT 画像をベースとした画像重症度分類を作成し、診療 GL に反映されるような治療指針を策定する。

## 4) 転倒による症状悪化に対する手術の影響

圧迫性頸髄症患者では、歩行バランスの低下による転倒の危険性が増大しており、転倒時の比較的軽微な外力による神経症状悪化が問題となる。手術治療の転倒への影響を 2012 年 1 月から 2 年間に手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者 (頸椎症性脊髄症を含む) を対象として、後ろ向きに検討を行った。すでに全国 11 施設から 350 例の症例が集積されており、一次解析を行った。

その結果、術前には 49%が転倒を経験していたが、術後は 28%に減少していた。また、転倒による自覚的な神経症状の悪化は術前 29%から術後は 8%に減少し、手術の転倒防止および症状に対する効果が明らかとなった。

## 5) 胸椎後縦靭帯骨化症の手術成績

胸椎 OPLL は頻度が低いものの、手術後の麻痺など問題があり未だ術式の確立が成さ

れていない。2011年11月から3年間で行われた手術を前向きに登録し、手術成績を調査した。

平均53歳の88例に対し、胸椎後方除圧固定術65例、後方固定術4例、後方除圧術6例で、後方侵入脊髄前方除圧術9例、前方除圧固定術4例が行われていた。周術期の合併症は約半数にみられ、術後麻痺が悪化しなかったのは32例であったが、一過性含む麻痺悪化を31例(35%)に認めた。麻痺例の詳細な検討から、骨化の椎間数、術前の重症度、術前体位変化による症状悪化などが術後麻痺出現に影響していることが推定された。

一過性にせよ、術後麻痺悪化例は少なからず存在するため、今後も症例集積を継続して悪化可能性の高い症例の特徴を明らかにする予定である。

## 6) 進行性骨化性線維異形成症患者の症状経過と身体機能

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。現時点で、患者40名(男23名、女17名、10~45歳)を対象とし、病状の内容と今までの変化、画像上の特徴を調査した。

その結果から、診断基準を策定した。症状のA項目、鑑別診断のB項目、遺伝学的検査のC項目から構成され、該当項目数からdefinite、possible、probableの3段階に分類した。この診断基準は難病の認定基準に採用された。

## C. 考察

新体制2年目となり、数多くのデータを多施設より集積する研究方法がほぼ確立した。

研究計画は班会議で提案され、研究担当者および協力者の議論を経て採用されたもので、多くのプロジェクトは10か所以上の医療機関の研究協力を得て全国レベルの研究体制を整えることができた。また、個別の研究も同時に進行しており、研究班全体としても活性化できていると考えている。

すでに従来の研究とは異なる桁数のデータ収集が進んでおり、一部では分析結果がでて論文化も終わっている。Authorshipについても、研究班全体での討議から一応のコンセンサスがすでに得られており、現在のところ大きな問題は生じていない。

## D. 結論

新体制の靭帯骨化症調査研究班として2年目を迎えたが、多施設共同で、豊富な臨床データ集積が順調に進んでいる。

## E. 健康危険情報

特記すべきことはないが、すべての研究プロジェクトは倫理委員会から承認を受けたうえで開始されている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

本研究班体制のもとでの発表はない。

### 2. 学会発表

今釜史郎「胸椎後縦靭帯骨化症手術に関する多施設前向き研究(第1報)」

第44回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015年4月16日~18日 福岡



今釜史郎「多施設前向き研究による胸  
椎後縦靱帯骨化症の手術成績」

第 24 回日本脊椎インストゥルメンテ  
ーション学会

2015 年 11 月 6 日～7 日 新潟

G. 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

頌椎後縦靱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 頌椎後縦靱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

頌椎後縦靱帯骨化症では、脊髄圧迫が緩徐に進行するため、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、頌椎後縦靱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、頌椎後縦靱帯骨化症に対する 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 名の頌椎後縦靱帯骨化症患者に対する頌椎 DTT 撮像を行い、後縦靱帯骨化症に伴う頌髄麻痺において、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、了承された上でやっている。

## 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)

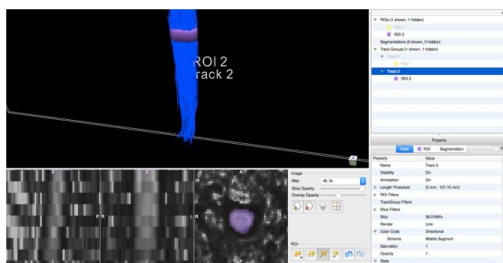


図 2 千葉大 3T MRIによるDTT  
(撮像条件は1.5Tと同様)

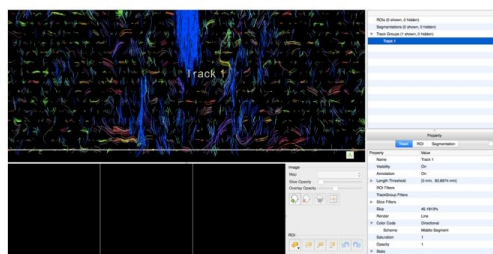
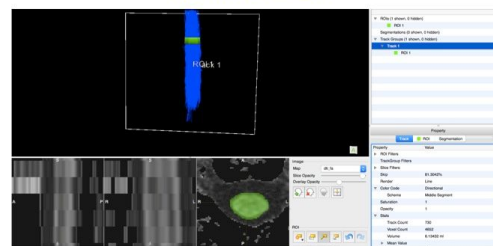


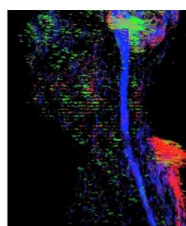
図 3 千葉大 3T MRIによるDTT  
(撮像条件を最適化)



TR/TE:3000/74.9ms, FOV:14x0.3cm<sup>2</sup>, 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、一度ファイルを NIFTI format に変換する必要があります

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)

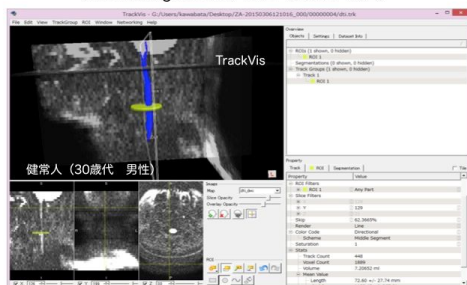


図 6 AZEを用いてDTT構築

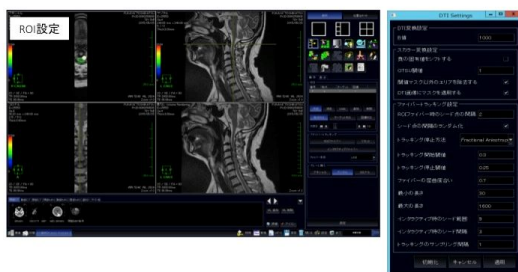
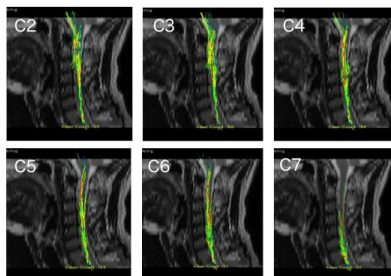


図 7 AZE社 バーチャルプレイス



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広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った症例が多いため、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、神経合併症の八

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-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  
髄髄内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

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

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が目的に、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

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(Taniyama 2013, *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 を読影でき、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  $\geq 40$ mm を Imbalance 群、術前 CGH-C7 SVA  $< 40$ mm 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( $16.0^{\circ} \rightarrow 1.3^{\circ}$ )。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髄前方圧迫が起こり、脊髄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 回日本脊椎脊髄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



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

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

研究協力者 藤原奈佳子 人間環境大学看護学部・大学院看護学研究科教授

研究代表者 大川淳 東京医科歯科大学大学院整形外科学教授

研究要旨 後縦靭帯骨化症患者が記述する日常生活動作における痛みやしびれの症状を回避する方法について、診療にかかわる医師の認識を把握し、診療への示唆を得ることを研究目的とした。日常生活動作における症状の回避方法の例として、平成 22 年度報告書で公表した 3 つの動作における 110 項目を用いた。対象は班会議参加の医師とし、41 件の回収（回収率 39.4%）があった。回答者の過半数 21 名以上が「はじめて知った」項目は 5 項目であった。こうした自由記載内容の分析により、患者の日常生活の背景をイメージしやすくなり、患者への信頼関係の構築や診療効果をあげることが期待できる。

A．研究目的

後縦靭帯骨化症患者が記述する日常生活動作における痛みやしびれの症状を回避する方法について、診療にかかわる医師の認識を把握し、診療への示唆を得ることを研究目的とした。

B．研究方法

日常生活動作における症状の回避方法の例として、平成 22 年度に本研究班で実施した全国脊柱靭帯骨化症患者家族連絡協議会所属の患者会員を対象（分析対象 906 名）とした郵送法質問紙調査の結果として公表<sup>1)</sup>されている資料を用い、次の 3 つの動作に視点をあてた患者自らの症状回避方法についての自由記載内容 110 項目（動作 1. 路面や道路に砂利や点字用ブロックなどで凹凸がある場合の回避方法（30 項目）、動作 2. 市バスの発車・停車時の急な揺れやタクシー・乗用車のドアを閉める際の衝動の回避方法（40 項目）、動作 3. 駅の階段での昇降での危険回避方法（40 項目））について

質問紙調査を実施した。

これらの患者が記載した内容 110 項目のそれぞれについて、「病態像から予想がつく」、「はじめて知った」、「その他」のいずれかの該当箇所にチェックを記すこととした。

質問紙の回答は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患政策研究事業)「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」班 平成 27 年度第 2 回班会議に参加した医師に依頼した。回答は無記名で会場に設置された回収箱に回収した。

（倫理面での配慮）

人間環境大学研究倫理審査で研究実施許可を得て実施した。

C．研究結果

回収率は 39.4%（質問紙配布数 104 件、回収 41 件）であった。回答者の整形外科における経験年数は 1-10 年が 8 名、11-20 年が 18 名、21 年以上が 14 名、記載なしが 1 名であった。経験年数の平均値（±標準偏差）は 17.8 年（±7.9 年）（最小値 1 年～最

大値 33 年) (n=40)であった。

表 1 から表 3 に「はじめて知った」の頻度が多い項目順に示した。回答者の過半数 21 名以上が「はじめて知った」項目は、次の 5 項目であった。動作 1 (表 1) では、「どうしても時はつま先だけで歩く」、「おしりを持ち上げる。体をうかせる」、「車いすのペダルに足を置かない」、「常にエアークッション付のサンダルを使用」、動作 2 (表 2) では、「線の上を歩かない」であった。

整形外科医の経験年数との関連が有意 ( $\chi^2$ 検定、 $P<0.05$ ) であった項目は、動作 1 (表 1) のうち「平らな道路でも両足ひらが痛いので、ひたすら我慢」について「はじめて知った」割合は、経験年数 1-10 年群が 0 名(0%)、11-20 年群が 3 名(16.7%)、21 年以上が 7 名(50.0%)、「痛みのない方の足に体重をかける。ゆっくりと路面に足裏がしっかりつく様にして歩く。」が同様に 0 名(0%)、1 名(5.6%)、5 名(38.5%)であった。動作 2 (表 2) のうち、「車の運転中に起こる(凹凸の発見時に前傾・横傾する)」が 0 名(0%)、1 名(5.9%)、6 名(46.2%)であった。これらの項目では、経験年数が少ない群で「はじめて知った」割合は低率であった。動作 3 昇り(表 3-1)のうち、「物を持たない。少し声を出して歩く」と「前方上方を長く見つめると気分が悪くなるので、あまり前方を見れないので音に注意する」で経験年数との関連が有意であったが、経験年数 11-20 年群で最も低率であった。

#### D. 考察

後縦靭帯骨化症患者が、日常生活動作を行う際に、痛みやしびれをどのようにして回避しているかについての医療者側の認識

に関する研究はみあたらない。

今回の調査では、患者が自由記載欄に記載した内容を医師への質問項目として用いたため、表現が不十分で解釈が困難な記載事項もあり、回答者の判断が困難であった項目もみうけられた。

本研究班で平成 23-24 年度に実施した後縦靭帯骨化症患者を対象とした質問紙調査<sup>2)</sup>では、「介助してほしいが自力でしている」者の割合は、階段下りで回答者 757 名のうち 19.2%と最も多く、次いで階段昇りが 759 名のうち 16.9%、歩行が 784 名のうち 12.8%、着替えが 797 名のうち 12.7%であった。これらの結果を今回の自由記載内容とあわせると、痛みやしびれの症状があっても麻痺がなければ、動作は可能となるため、患者本人が「ひたすら我慢」するか、症状を緩和させる方法を工夫して生活していることがうかがわれる。

3 つの動作を通して、足底部が地面と接触することによる異常感覚についての医師の認識が不十分である傾向が得られた。また、110 項目のうち、3 項目については医師の経験年数が少ないほど「はじめて知った」割合が有意に低率となった。しかし、これらの有意性については、41 件の回答者からの結果であるため、結果の信頼性については、保証しにくい。経験者ほど「知る」という状況を厳格にとらえて「はじめて知った」という回答を選択したとも考えられる。

#### E. 結論

慢性の痛み、しびれに対処して生活してゆくための患者の工夫を臨床医が具体的に認識することにより、後縦靭帯骨化症患者の診療に際して患者の日常生活の背景をイ

メージしやすくなり、患者への信頼関係の構築や診療効果をあげることが期待できる。

#### 文献

- 1) 藤原奈佳子、竹下克志：痛みと通院に関する調査研究、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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（主任研究者：戸山芳昭（慶應義塾大学）、pp.78-83、2011.3
- 2) 藤原奈佳子：後縦靭帯骨化症患者の日常生活動作とその支援に関する研究、厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、脊柱靭帯骨化症に関する調査研究、平成 25 年度総括・分担研究報告書、pp.23-28、2014.3

F．健康危険情報  
なし

#### 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 OPLL に対する術後復職調査

研究分担者 大阪労災病院整形外科 岩崎幹季

研究協力者 前野考史 奥田真也 山下智也 杉浦剛 松本富哉

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症による頸髄症は病状の進行が緩徐であり、労働人口における手術適応のタイミングを決定することは復職に影響を与える重要な問題である。頸椎 OPLL に対する手術後の復職について調査した。復職率は 71.4% であり、退職群は下肢機能の改善が有意に悪かった。

A . 研究目的

頸椎 OPLL に対する手術療法が就職状況に与える影響について調査すること。

B . 研究方法

当院において 2005 年から 2013 年までの間に、頸椎 OPLL に対して手術加療を行ったのは 85 例であった。入院時に行った職業調査に対して返答のあった 47 例(返答率 55.3%)のうち、術前に就労していたのは 21 例であった。その 21 例を対象に術後の復職状況、JOA score について解析を行った。

(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

職業調査において 65 歳以上を理由に調査をしなかった群を非就労群に含めると、術前就労率は 37.5%(21/56 例)であった。30-59 歳就労率は 84.6%(11/13 例)、60-64 歳就労率は 57.1%(4/7 例)、65 歳以上就労率は 16.7%(6/36 例)であった。術前就職群の平均年齢は 60.8 歳、術前 JOA score は

10.8、術後 JOA score は 13.6、改善率は 46.7%であった。術後職業復帰をしたのは 15 例(うち配置転換は 1 例)退職したのは 5 例であった(復職率 71.4%)。復職群は平均年齢 59.1 歳、退職群は 65 歳であった。退職群は平均年齢が高い傾向にあったが有意差は認めなかった。術前 JOA score は復職群/退職群がそれぞれ 10.9/10.6、術後は 14.3/11.9、改善率は 58.4/17.5%であった。術後 JOA score、改善率は退職群で有意に低かった。術前 JOA score の上肢機能については復職群/退職群がそれぞれ 2.3/2.7、術後は 3.4/3 で、術前、術後ともに有意差を認めなかった。術前 JOA score の下肢機能については復職群/退職群がそれぞれ 2.2/1.6、術後は 3.1/1.9 で、術後の下肢機能は退職群が有意に低い結果となった。

D . 考察

頸椎後縦靭帯骨化症による頸髄症は病状の進行が緩徐であり、労働人口における手術適応のタイミングを決定することは復職に影響を与える重要な問題である。今回の検討で下肢機能の改善の程度が復職に与える影響を確認できた。

E . 結論

頸椎 OPLL に対する椎弓形成術後の復職率は 71.4%であり、退職群は下肢機能の改

善が有意に悪かった。

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

(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

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

研究分担者 中嶋 秀明 福井大学整形外科助教  
研究協力者 竹浦 直人 福井大学整形外科助教  
杉田 大輔 福井大学整形外科助教

研究要旨 慢性圧迫脊髄モデル(*twy/twy*)を用いて、脊髄障害性疼痛発現の機序に関する基礎的研究を行った。圧迫程度が高度になるに伴い、血管脊髄関門が破綻し、骨髄由来細胞が慢性圧迫脊髄内に遊走することが、GFP chimeric *twy* mouseを用いた検討で確認された。さらにこれらが疼痛発現関連蛋白 MAP kinase (p38, ERK1/2)を発現していることが示された。慢性圧迫脊髄における疼痛発現に、hematogenous macrophage が関与している可能性が実験的に示唆された。

A. 研究目的

慢性脊髄圧迫の代表疾患である後縦靭帯骨化症の特定疾患医療受給者証交付件数(難病情報センター)は毎年増加しており、今後も患者数の増加が予想される。後縦靭帯骨化症のような圧迫性髄症の患者においては、約6割に神経障害性疼痛の訴えがあり、諸家の報告をみても慢性圧迫脊髄症の治療は、疼痛管理の側面からも難渋することが多い。慢性脊髄圧迫に起因する疼痛や感覚障害が残存し、日常生活動作や健康寿命に著しい影響がある患者は多く、疼痛発現の病態解明および有効な治療法の発展が切望されている。

急性脊髄損傷後疼痛発現の病態研究では、microglia/macrophageの関与が多く報告されている(Watanabe S, Uchida K, Nakajima H et al. *Stem Cells* 33, 2015)。一方、我々がこれまで解析してきたヒト頸髄症の病態をシミュレートする慢性脊髄圧迫モデル(*twy/twy* マウス)での検討では、圧迫に応じてニューロンは減少して、

microglia/macrophage発現が増加することを報告している(Hirai T, Uchida K, Nakajima H et al. *PLoS One* 8, 2013; Uchida K, Nakajima H, Watanabe S, et al. *Eur Spine J* 21:490-497, 2012)。このため、慢性圧迫脊髄においても、その疼痛発現にmicroglia/macrophageが関与している可能性が考えられる。

本研究では、慢性圧迫脊髄におけるmicroglia/macrophageの動態を評価し、脊髄圧迫部位での脊髄障害性疼痛に関連する物質の発現変化について検討することを目的とした。

B. 研究方法

実験動物として、圧迫性頸髄モデルである*twy/twy* マウスを用いた。先行研究を参考にして、12週齢を軽度圧迫群、18週齢を中等度圧迫群、24週齢を高度圧迫群として経時的な圧迫程度を7T-MRI撮影で確認した。脊髄障害性疼痛発現の評価として、脊髄後角におけるMAP kinaseであるp-38、

ERK1/2 について免疫組織学的に検討した。CD11b (microglia/ macrophage)の脊髄圧迫部における発現変化を蛍光二重染色および flow cytometry で評価した。経時的な圧迫程度に応じた hematogenous macrophage の動態の評価として、EGFP マウス骨髄を尾静脈より移植した GFP chimeric twy mouse を作製した。更に、GFP 陽性細胞 (hematogenous macrophage)と MAP kinase との二重陽性細胞の定量的評価を行った。hematogenous macrophage の脊髄血液関門を介した動態の評価として PDGFR での免疫組織化学的検討を行った。

(倫理面での配慮)

本研究は動物を対象とするものであるが、実験動物に対する処置などの際の取り扱い方法、除痛処置については、福井大学動物実験委員会にて承認済みである。

### C . 研究結果

twy マウス 12 週齢、18 週齢および 24 週齢の 7T-MRI 画像 (sagittal, axial view) および HE 染色 (axial view) による評価では、12 週齢では後環軸膜の石灰化はほとんどみられず、18 週齢で石灰化巣が徐々に出現し、24 週齢で石灰化によって脊髄が後方から圧迫されていることが確認できた。また Image-J で脊髄横断面積を定量化し、twy マウスの脊髄が経時的に圧迫されていることが示された。

コントロール群および twy マウス 12 週齢では脊髄内に GFP 陽性細胞はほとんどなく、18 週齢および 24 週齢で脊髄内に GFP 陽性細胞の発現を認めた (図 1)。

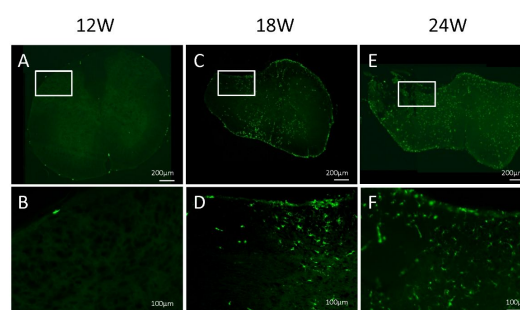


図 1. GFP chimeric twy mouse : 圧迫程度に応じた骨髄由来細胞の脊髄内遊走評価  
microglia / macrophage のマーカーである CD11b 抗体と GFP との二重陽性細胞を定量化すると、圧迫に応じて CD11b/GFP 二重陽性の hematogenous macrophage の数および割合が増加していた (図 2)。

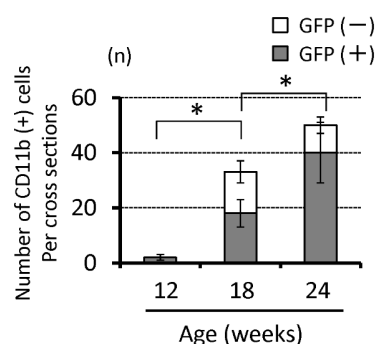
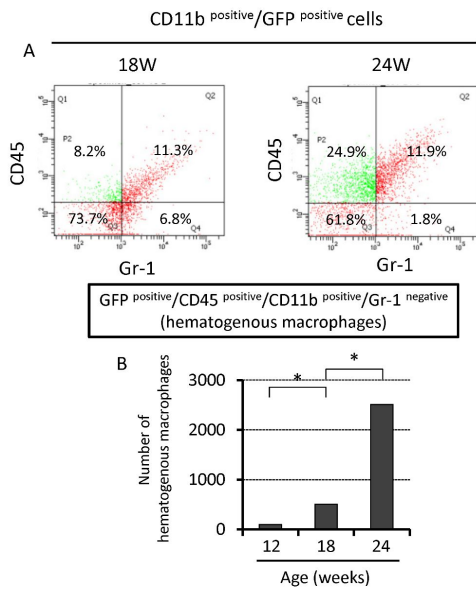


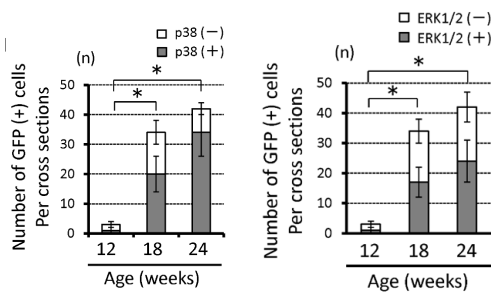
図 2. CD11b (+)/GFP (+)細胞 : hematogenous macrophage の変化

脊髄内に発現した GFP 陽性細胞をソーティングし、フローサイトメトリーを行うと、18 週齢よりも 24 週齢で GFP+/CD11b+/CD45+/GR-1- (macrophage) の細胞の割合が増加していた (図 3)。



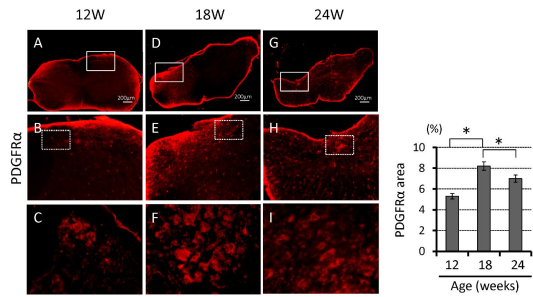
**図 3.** Hematogenous macrophage の動態 : flow cytometry による評価

twy マウス 12 週齢、18 週齢および 24 週齢の脊髄の Western blot を行うと、p-p38, p-ERK1/2 (MAPK) の発現が経時的に増加していた。GFP/ p-p38 二重陽性細胞、GFP/ p-ERK1/2 二重陽性細胞の割合も圧迫程度に応じて増加していた (図 4)。



**図 4.** GFP 陽性細胞における MAP kinase 発現

PDGFR- を用いた脳脊髄関門の評価では、18 週をピークに血管脊髄関門の破綻がみられた (図 5)。



**図 5.** 脳脊髄関門評価 (PDGFR- )

#### D. 考察

microglia/macrophage は急性脊髄損傷では急性期から亜急性期にかけて発現が上昇し、その後の二次損傷を引き起こすことが知られている。一方、慢性圧迫脊髄では圧迫に応じたグリア系細胞の発現上昇がみられることが報告されているが、本研究の結果からは、resident microglia のみならず、hematogenous macrophage もその発現上昇に関与していることが示唆された。神経変性疾患や虚血性疾患では、microglia/macrophage による neuroinflammation という概念・メカニズムが解明されてきており (Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Cell 140, 2010)、慢性圧迫脊髄でも生じている可能性が考えられる。

急性脊髄損傷と血管脊髄関門の関係に関する報告は散見され、Fehlings らは、脊髄損傷後のグリア瘢痕内での血管新生早期で血管脊髄関門の破綻が生じ、静脈還流障害により損傷部局所の血管内圧、浸透圧が上昇すると報告している (Figley SA, Khosravi R, Fehlings MG et al. J Neurotrauma 3, 2014)。一方、慢性圧迫脊髄と血管脊髄関門の関係についての報告はほとんどなく、小澤らの頸髄症造影 MRI 評価では、慢性圧迫



でも血管脊髄関門の破綻がみられるものの除圧術による改善がみられ、急性脊髄損傷とは異なり可逆的な変化である可能性を報告している (Ozawa H, Sato T, Kokubun S, et al. Spinal Cord 48, 2010)。

#### E . 結論

本研究の結果から、慢性圧迫脊髄においても圧迫程度に応じた血管脊髄関門の破綻・透過性の亢進が生じていることが示唆され、それにより脊髄内に遊走してきた hematogenous macrophage が脊髄障害性疼痛の病態のひとつとして働いている可能性が示唆された。

#### 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. Watanabe S, Uchida K, Nakajima H, et al. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment. Stem Cells 33: 1902-1914, 2015
2. Nakajima H, Uchida K, Honjoh K, et al. Surgical treatment of low lumbar osteoporotic vertebral collapse: a single-institution experience. J Neurosurg Spine 24: 39-47, 2015

##### 2. 学会発表

1. 杉田大輔、内田研造、中嶋秀明、他.

ヒト頸椎 OPLL におけるメカニカルストレスが骨化前線部の内軟骨骨化に与える転写因子に与える影響の検討. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 (2015.4) 福岡

2. 内田研造、中嶋秀明、渡邊修司、他. 脊髄損傷に対する間葉系幹細胞移植後の脊髄再生. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会(シンポジウム、2015.10) 富山
3. 竹浦直人、中嶋秀明、高橋藍、他. 圧迫性頸髄症に伴う慢性疼痛における血液脊髄関門を介した macrophage の動態. 第 8 回日本運動器疼痛学会 (2015.12) 名古屋

#### 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

脊椎靱帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価、頸椎後縦靱帯骨化症患者に  
おける黄色靱帯骨化の頻度と関連因子の検討

Analysis of total spine in patients with ossification of the posterior  
longitudinal ligament, incidence of ossification of the ligamentum flavum

研究分担者 川口 善治 富山大学医学部整形外科・准教授

**研究要旨** Multidetector CT を用いて頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) 患者における黄色靱帯骨化 (OLF) 合併の頻度を調査すること、および頸椎 OPLL および OLF における骨化巣の特徴を検討することを目的とし研究を行った。頸椎 OPLL 患者で当院を受診した 178 例を対象とし、CT にて全脊椎の OPLL および OLF の骨化巣を評価し、頸椎、胸椎、腰椎における骨化巣の有無を検討した。OPLL の最も多かったレベルは C5 であり、OLF は上位と下位胸椎に多かった。17 人 (9.6%) で同じレベルに OPLL と OLF が認められた。178 例中 115 例 (64.6%) が脊椎のいずれかのレベルで OLF を合併していた。OLF 合併群と非合併群の比較では年齢、性、OPLL の骨化巣の特徴に有意な差は認められなかった。本研究によって OPLL と OLF の骨化巣の実態が明らかとなった。頸椎 OPLL では全脊椎の骨化巣の評価をすることが望ましいと考えられた。

A . 研究目的

我々はこれまでに頸椎後縦靱帯骨化 (OPLL) の約半数の症例に胸椎および腰椎で OPLL 骨化巣が認められることを報告した。OPLL では全身の骨化傾向があり、黄色靱帯骨化 (OLF) が合併していることが知られている。本研究は 1) Multidetector CT を用いて頸椎 OPLL 患者における OLF 合併の頻度を調査すること、2) 頸椎 OPLL および OLF における骨化巣の特徴を検討することを目的とした。

B . 研究方法

頸椎 OPLL 患者で当院を受診した 178 例を対象とした。男性 108 例、女性 70 例、平均年齢は 67 歳 (36~82 歳) であった。頸椎単純レントゲン側面像により、OPLL の骨化巣を連続型、分節型、混合型、その他型に

分類した。また全例 CT にて全脊椎の OPLL および OLF の骨化巣を評価し、頸椎、胸椎、腰椎における骨化巣の有無を検討した。CT の評価は 3 人の検者が行い、一致率を分析した。そこで頸椎 OPLL と OLF の合併の頻度、その存在部位、OLF と頸椎 OPLL 骨化巣の関連を調べた。この際、頸椎 OPLL の椎体および椎間板レベルごとの骨化巣を合算した値を Ossification index (OS index) とし、骨化傾向の指標とした。

(倫理面の配慮) 本研究は日常診療の一環で行われたものである。当大学の倫理委員会にて承認を受けている。CT 撮像による放射線被ばくの問題はあるが、全員より研究目的を説明した上で撮像の許可を頂いている。

C . 研究結果

単純 X-P における頸椎 OPLL タイプは、連

続型 40 例、分節型 5 例、混合型 78 例、その他型 3 例であった。全脊椎の OPLL 骨化巣評価の検者間の一致率は 81.5%であった。OPLL の最も多かったレベルは C5 であり、OLF は上位と下位胸椎に多かった。17 人 (9.6%) で同じレベルに OPLL と OLF が認められた。178 例中 115 例 (64.6%) が脊椎のいずれかのレベルで OLF を合併していた (OLF 合併群)。OLF 合併群と非合併群の比較では年齢、性、に有意な差は認められなかった。OLF 合併群での頸椎 OPLL のタイプは連続型 28 例、分節型 33 例、混合型 52 例、その他型 2 例であり、非合併群では連続型 12 例、分節型 24 例、混合型 26 例、その他型 1 例であり、OLF 合併例で頸椎 OPLL タイプの差はなかった ( $p=0.61$ )。また OLF 合併例の OS index は  $9.1 \pm 6.6$ 、非合併例は  $7.9 \pm 5.2$  であり、OLF 合併群と非合併群の OS index に差はなかった ( $p=0.087$ )。

#### D . 考察

本研究によって OPLL と OLF の骨化巣の実態が明らかとなった。OPLL は頸椎に多く、OLF は上位胸椎と下位胸椎に多かった。また 9.6% で同じレベルに OPLL と OLF が起こることがあったため、このような症例には神経症状の推移に注意を要すると思われた。以上より、頸椎 OPLL では全脊椎の骨化巣の評価をすることが望ましいと考えられた。一方、OLF のあり群となし群で OPLL の骨化巣の特徴に有意差はなく、これらの成因についてはさらなる検討が必要であると考えられた。

#### E . 結論

頸椎 OPLL では 64.6% でいずれかの脊椎

レベルに OLF を合併しているため、CT を用いて全脊椎の骨化巣の評価をすることが望ましい。

#### 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

Kawaguchi Y, et al. Ossified lesions in the spinal canal for patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament, Part 2 - Analysis of ossification of the ligamentum flavum using multidetector CT of the whole spine- (英文雑誌投稿中)

##### 2. 学会発表

川口善治、安田剛敏、関庄二 他、脊椎靱帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価、第 43 回日本脊椎脊髄病学会学術集会、2014.4.18、京都

#### 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

脊柱靱帯骨化症に伴う上肢および下肢麻痺に対する HAL を用いた機能回復治療

分担研究者：筑波大学医学医療系整形外科教授 山崎正志<sup>1) 3)</sup>

研究協力者：藤井賢吾<sup>1)</sup>、安部哲哉<sup>1)</sup>、久保田茂希<sup>1)</sup>、門根秀樹<sup>2)3)</sup>、山海嘉之<sup>2)</sup>

- 1) 筑波大学医学医療系整形外科
- 2) 筑波大学大学院サイバニクス研究センター
- 3) 筑波大学附属病院未来医工融合研究センター

【研究要旨】術前に歩行困難であった胸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)に対する後方除圧固定術後の4例(症例1-4)、脊髄症術後のフォローアップ経過にて徐々に歩行障害が増悪し、画像上脊髄圧迫所見を認めず脊髄萎縮および脊髄変性を歩行増悪の主因と診断した4例(症例5-8)および頸椎術後にC5麻痺を発症した3例4肢(症例9-11)に対して、Hybrid Assistive Limb (HAL)を用いた機能回復治療を導入した。胸椎OPLLの症例では通常のリハビリテーションに加えて、両下肢HALを用いた歩行訓練を1回60分、週2-3回行った。症例1-4において歩行速度と1分あたりの歩数は改善し、Walking index for SCI も著明に改善した。脊髄症術後慢性増悪症例に対しては、外来通院で週1回60分を計10回、両下肢HALを用いた歩行訓練を行った。全例で経時的な歩幅の改善とそれに伴う歩行速度の改善を認めた。C5麻痺症例に関しては、肘関節に対する単関節HALによる自動運動を行った。上腕二頭筋および三頭筋の表面筋電図は全例で検出可能であり、肘関節に対する単関節HALは全例で可能であった。本研究の結果から、胸椎OPLLの術後および脊髄症慢性増悪例に対するロボットスーツHALを用いた歩行訓練は、歩行能力の改善に有効であることが示唆された。また、頸椎術後にC5麻痺を呈した症例に対する単関節HALを用いた肘関節運動は安全に実行可能であった。

A. 研究目的

当院では昨年度より、脳卒中後や脊髄損傷後の慢性期に有用性が報告[1-3]されているロボットスーツ Hybrid Assistive Limb (HAL)を、胸椎

後縦靱帯骨化症(OPLL)で歩行困難な症例および脊髄症術後の慢性増悪症例に対して用いてきた。また、頸椎術後に両側C5麻痺を呈した症例に対して単関節HALを導入している。

本報告の目的はそれらの症例における効果および経過を検討することである。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2014年から2015年の間に筑波大学附属病院で胸椎 OPLL に対する後方除圧固定術後にロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練を行った4症例(症例1-4), 当院外来症例で脊髄症術後の慢性増悪による歩行障害に対して HAL を用いた歩行訓練を行った3症例(症例5-8) および頸椎術後に C5 麻痺を呈し肘関節訓練に HAL を用いた3例(症例9-11)である。

### 2. 検討項目

胸椎 OPLL の症例に関しては, 術後に離床が可能となった段階で、初回に両下肢用 HAL のフィッティングと椅子からの立ち上がり動作を確認した。転倒予防にハーネス付き歩行訓練器 (All-in-One Walking Trainer; Healthcare Lifting Specialist, Denmark) を用いた。1周28mの平地コースで HAL による歩行訓練を行った。1回の訓練は HAL の脱着と休憩時間を含めて60分とした。訓練の頻度に関しては、胸椎 OPLL 症例に対しては週2-3回、脊髄症慢性増悪症例に対しては週1回とし、理学療法士2名と医師1名の付き添いの元で最大10回実施した。

C5 麻痺症例に対しては, 肘関節に単関節 HAL を導入し, 上腕二頭筋および上腕三頭筋に電極を添付し生体電位を検出し, 肘関節の運動を行

った。頻度は週に2-3回、10回までとした。

評価項目は、胸椎 OPLL 症例および脊髄症慢性増悪症例に関しては、HAL 導入時と終了時に HAL を外した状態で行った 10m 歩行テスト [4] (快適歩行状態で 10m 歩行に要する時間と歩数を計測) における歩行速度、歩幅、歩行率、ASIA 機能障害尺度 [5]、The walking index for SCI (WISCI ) [6]、発生した有害事象とした。

C5 麻痺症例に関しては、徒手筋力検査および発生した有害事象を評価した。

## C. 研究結果

1) 胸椎 OPLL 症例のまとめを表1に示す。

全ての症例において WISCI は改善し、退院時に杖歩行可能まで歩行能力が回復した。また、10m 歩行テストにおける歩行速度、歩幅、歩行率は導入前後の比較で全ての症例で改善を認めた。有害事象は認めなかった。

2) 脊髄症慢性増悪症例のまとめを表2に示す。

10m 歩行テストにおいて、症例によっては歩行率の改善は認めなかったものの、全例で歩幅の改善とそれに伴う歩行速度の改善を認めた。有害事象は認めなかった。

3) 頸椎術後 C5 麻痺症例のまとめを表3に示す。

上腕二頭筋および上腕三頭筋からの生体電位の検出は全症例において可能で、肘関節 HAL は実行可能であった。

表 1 胸椎 OPLL 術後症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢・性別	40 代男性	60 代女性	60 代女性	50 代男性
責任レベル	T10/11	T4/5	T2/3	T2/3
手術	T8-L3 後方除圧固定術	T1-9 後方除圧固定術	C3-T6 後方除圧固定術	C3-T6 後方除圧固定術
術後 HAL 導入まで	25 日	44 日	12 日	41 日
術後退院まで	47 日	73 日	42 日	73 日
頸椎 JOA スコア (上肢を除く 11 点満点) 術前 退院時	1.5 5.5	5.5 6.5	5.5 6.5	4.0 4.0
WISCI 術前 退院時	13 16	13 19	8 13	13 19
10m 歩行テスト 歩行速度(m/分) HAL 導入時 終了時	21.1 53.7	16.0 31.8	5.9 46.6	21.6 50.7
10m 歩行テスト 歩幅(m/歩) HAL 導入時 終了時	0.48 0.60	0.22 0.24	0.30 0.47	0.33 0.43
10m 歩行テスト 歩行率(歩/分) HAL 導入時 終了時	43.9 89.6	43.8 77.9	19.5 100.1	65.9 116.6
有害事象	なし	なし	なし	なし
特記事項		術後一過性 麻痺増悪あり		術後一過性 麻痺増悪あり

表 2 脊髄症慢性増悪症例

	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
年齢・性別	70 代男性	70 代男性	50 代男性	60 代女性
疾患	胸椎黄色靭帯骨化症	頸椎後縦靭帯骨化症	頸椎不全損傷	頸椎後縦靭帯骨化症
手術	椎弓切除術	椎弓切除術	椎弓切除術	頸椎前方除圧固定術
術後期間	18 年	6 年	5 年	14 年
10m 歩行テスト 歩行速度(m/分) HAL 導入時 終了時	37.4 53.0	42.1 47.0	63.2 66.7	22.5 43.7
10m 歩行テスト 歩幅(m/歩) HAL 導入時 終了時	0.35 0.49	0.43 0.45	0.51 0.59	0.36 0.57
10m 歩行テスト 歩行率(歩/分) HAL 導入時 終了時	106.6 108.6	105.2 103.3	123.3 113.5	61.9 83.0
有害事象	なし	なし	なし	なし

表 3 頸椎術後 C5 麻痺症例

	症例 9 (左)	症例 9 (右)	症例 10	症例 11
年齢・性別	60 代男性		60 代男性	70 代男性
疾患	頸椎後縦靭帯骨化症		頸椎後縦靭帯骨化症	頸椎転移性椎体腫瘍
手術	頸椎後方除圧固定術		頸椎前方除圧固定術 頸椎後方固定術	後頭骨頸椎 後方除圧固定術
C5 麻痺発生 (術後期間)	2 日	2 日	2 週	2 日
徒手筋力検査 HAL 導入時 終了時	Deltoid 2 2 Biceps 3 3	Deltoid 2 2 Biceps 2 2	Deltoid 2 2 Biceps 2 2	Deltoid 2 2 Biceps 2 2
HAL 導入 (術後期間)	36 日	15 日	34 日	7 日
術後退院までの期間	63 日		60 日	24 日
有害事象	なし	なし	なし	なし

#### D. 考察

ロボットスーツ HAL は、装着者の随意的な四肢の運動に伴い皮膚表面から検出される生体電位信号と足底センサーからの信号を基に、コンピューター制御された関節外側アクチュエーターによって四肢運動をアシストすることができる装着型人支援ロボットである。脳卒中や脊髄損傷の慢性期に HAL を用いた研究では、HAL により補助された反復運動が運動機能を改善させることが示されている [1, 2]。

HAL の急性期・亜急性期への導入や、脊椎術後早期への導入の報告はまだ少ない [7-8]。我々の施設では安全性と実施可能性を検証する目的で臨床研究を行っており、脊髄症に対する術後可及的早期より積極的に HAL を導入するようにしている。

Sakakima ら [8] は、胸椎 OPLL の 1 例に両下肢用 HAL を用い、術後早期の導入が歩行機能の改善に効果があったことを報告している。我々の 4 症例との違いは、Sakakima らの症例で麻痺および歩行障害の程度がより重度であった

こと、我々の経験した症例の方がより早期の導入でありかつ訓練回数が少なかったこと、我々の経験した症例のうち 2 例は術後の早期離床により麻痺の増悪を認め 3 週間の症状安静を要する経過であったことの 3 点である。我々の経験からも、HAL による歩行訓練は実施可能であり、歩行機能を改善する可能性があることが示された。

脊髄症の慢性増悪例においても、10 回の HAL 訓練前後で歩行速度の改善を認めたことは新しい知見であり、今後さらなる症例の積み重ねにより、検討を行いたい。

HAL による効果に関して、我々は以下の仮説を立てている。第一に、本人の随意動作が増幅され補助されることによって生じる感覚フィードバックが中枢神経系および末梢神経系に作用することで、中枢神経の可塑性によって機能回復が得られた可能性があると考えている。Barbeau ら [9] は Locomotor training における足底接地や体幹保持動作といった求心性の感覚入力が機能回復に重要であると述べている。

また、Belda-Lois ら [10] はロボットを用いたニューロリハビリテーションの分野における運動学習の重要性について述べており、これらは HAL におけるフィードバックによっても起きうると考えている。第二として、ロボットを訓練に用いることで安全かつ十分な訓練量を確保することが可能になることがあげられる。また、理学療法士および介助者における介助負担量も減少すると考えられる。All-in one Walking Trainer と組み合わせて用いることで、より安全に歩行訓練を行うことが可能になったと考えている。

胸椎 OPLL は術後の動的要素によっても麻痺が発生する危険性があり、症例 2, 4 においては術後に両下肢麻痺の増悪で 3 週間の安静臥床を要した。再離床後に HAL による歩行訓練を約 1 か月行ったが、2 例とも最終的に杖歩行で退院できたという経過は極めて良好である。今回の検討からは、より早期に HAL を用いた歩行訓練を導入することが、重度 OPLL で歩行困難となった患者の歩行機能の回復に良い影響をもたらす可能性が示唆された。

C5 麻痺に関しては、その原因にも諸説あり現時点で定説はないが、我々は髄節レベルの障害と神経根障害の両方に原因があると考えている [11-12]。またその治療法についても有効な報告はない。HAL を用いることで自然経過より早い回復が得られる可能性に着目した。今回の検討では単関節 HAL を安全に行えることが確認できたので、今後症例を積み重ねてその効果について検討したいと考えている。

## E. 結論

重度胸椎 OPLL の術後および脊髄症慢性増悪例に対するロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練は、歩行能力の改善に有効であることが示唆された。また、頸椎術後に C5 麻痺を呈した症例に対する肘関節に対する単関節 HAL は安全に実行可能であった。

## 参考文献

1. Kawamoto H, Kiyotaka K, Yoshio N et al. Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients. BMC Neurol. 2013; 13:141
2. Kubota S, Nakata Y, Eguchi K et al: Feasibility of rehabilitation training with a newly developed wearable robot for patients with limited mobility. Arch Phys Med Rehabil. 2013; 94:1080-1087
3. Arch M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M et al: Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study. The Spine J. 2014 (in press)
4. Van Hedel HJ, Wirz M, Curt A. Improving walking assessment in subjects with an incomplete spinal cord injury: responsiveness. Spinal Cord 2006; 44:352-356.



5. Piepmeier JM, Jenkins NR. Late neurological changes following traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg* 1988; 69:399-402.
6. Ditunno JF, Ditunno PL. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord* 2001; 39:654-656.
7. Cruciger O, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Schildhauer T et al. Locomotion training using voluntary driven exoskeleton (HAL) in acute incomplete SCI. *Neurology*. 2014;83(5):474-4.
8. Sakakima H, Ijiri K, Matsuda F et al. A newly developed robot suit hybrid assistive limb facilitated walking rehabilitation after spinal surgery for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: A case report. *Case Reports in Orthop*. 2013; 2013:621405.
9. Barbeau H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17(1):3-11.
10. Belda-Lois M, Horno D, Bermejo-Bosch I, Moreno C, Pons L, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil*. BioMed Central Ltd;

2011 Dec 13;8(1):66.

11. Imagama S, Matsuyama Y, Yukawa Y et al: C5 palsy after cervical laminoplasty; a multicenter study. *J Bone Joint Surg*. 2010; 92-B:393-400
12. Hashimoto M, Mochizuki M, Yamazaki M et al: C5 palsy following anterior decompression and spinal fusion for cervical degenerative diseases. *Eur Spine J*. 2010; 19(10):1702-10

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26274528.
2. Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T. Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion

- surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports. BMC Res Notes. 8: 133, 2015.
3. Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M. Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery. Eur Spine J. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]
  4. 門田 領, 望月 真人, 相庭 温臣, 国府田 正雄, 山崎 正志. 長範囲 Hybrid 頸椎前方固定術の ACDF 椎間に使用した自家骨と PEEK ケージの差の検討. J Spine Res 6(7): 1119-1122, 2015
  5. 新朮 正明, 石川 哲大, 萬納寺 誓人, 國
  6. 府田 正雄, 古矢 丈雄, 山崎 正志. 頸椎前方椎弓根螺子固定術の実際. 整形・災害外科 58(4): 401-408
  7. 山崎正志 . 難治性脊椎疾患に対する治療 : 最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験 . 日整会誌 89(4): 236-246, 2015.
  8. 山崎正志 . 治療 . 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン , 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 , 頸椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編 , 南江堂 , 東京 , pp49-76, 2015.
  9. 山崎 正志 . ロコモティブシンドロームを構成する疾患 脊椎疾患 頸椎椎間板ヘルニア . 日本医師会雑誌 144(1): S157-S159, 2015
- G. 知的財産権の出願・登録状況
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

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における脊椎損傷に関する研究

研究分担者 松本守雄 慶應義塾大学整形外科 教授

研究要旨 びまん性特発性骨増殖症は靭帯骨化を基盤に中高齢者に発症する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。本症では可撓性のない脊椎となるために、転倒などの軽微な外傷により脊椎損傷をきたすことが知られている。先行研究の結果、本損傷は高齢者に多く、遅発性麻痺を発症する傾向があった。全例で脊椎前方要素の骨折を認め、後方要素損傷があるものは神経症状の悪化をきたす可能性が高かった。今後さらに参加施設で治療を受けた本損傷患者の臨床データおよび治療成績を前向きに集積し、本損傷に対する治療のストラテジーを確立する。

A . 研究目的

びまん性特発性骨増殖症は靭帯骨化を基盤に中高齢者に発症する疾患であるが、その原因はいまだ不明である。本症では可撓性のない脊椎となるために、転倒などの軽微な外傷により脊椎損傷をきたすことが知られている。びまん性特発性骨増殖症における脊椎損傷の病態を明らかにするとともに、適切な治療方法の選択について検討・評価を行う。

B . 研究方法

平成 26 年 11 月に慶應義塾大学医学部倫理委員会より、準じて本研究参加した各施設の倫理委員会の承認を得た。多施設後ろ向き研究として 2005 年より 2015 年までに参加施設で治療を行った患者を対象として調査を行った。取り込み基準は 1)4 椎体以上連続する脊椎強直を認めること、2)脊椎強直部位で脊椎損傷を認めることとした。

本損傷に対して治療を行った 237 例 (男性 186 例、女性 51 例)、受傷時平均年齢  $75.5 \pm 9.3$  歳を対象とした。受傷形態、骨

折高位、受傷時麻痺 (Frankel 分類)、遅発性麻痺の発生、診断の遅れ(受傷後 24 時間以内)、治療方法について検討した。

(倫理面での配慮)

X 線および CT 検査には放射線被曝を伴うが、本検査は骨折の正確な診断と経過観察に必要不可欠であり、通常の診療の一環として行われる。

C . 研究結果

受傷形態は立位もしくは座位からの転倒が 51.9%と最も多く、転落 25.7%、交通事故 12.2%、その他 3.0%であり、7.2%では外傷の既往がなかった。高エネルギー外傷は 15.6%と少なく、多くは低エネルギー損傷 (77.2%)であった。骨折高位は頸椎 20.2%、胸椎 50.6%、腰椎 29.1%と胸椎で最も多かった。受傷時の神経症状は A 11.4%、B 5.1%、C 14.8%、D 11.8%、E 57.0%であったが、遅発性麻痺による神経症状の悪化を 40.9%に生じた。診断の遅れは 27.4%に認め、理由は“整形外科医に受診したものの違う

診断となった”(35.4%)が最も多く、次いで“痛みはあったものの病院に受診しなかった”(29.2%)であった。治療は手術が86.5%で、保存治療は13.5%で選択されていた。手術は後方固定が72.6%と最も多く、次いで前後方合併固定の6.3%であった。周術期合併症は34.6%に生じ、術後3か月以内に2.9%が死亡していた。

#### D. 考察

本損傷は高齢者に多く、受傷時には麻痺は少ないものの、高率に遅発性麻痺を発症していた。特殊な損傷形態であるために診断の遅れが多く、整形外科医に受診したものの、診断が正しくできない症例も見られた。今回の調査は後ろ向きの研究であるため、本研究で得られた結果のvalidationのためにはさらに前向き研究が必要である。

H27年12月より、各参加施設で治療を受けた本損傷患者の基礎的データおよび治療成績を前向きに集積し分析し、重篤な神経障害を惹起する可能性がある本損傷に対する治療戦略の確立を目指す。

#### E. 結論

本損傷は高齢者に低エネルギー外傷によって受傷し、胸椎に多く、受傷時には麻痺は少ないものの、遅発性麻痺の頻度が高かった。初診時には正確な診断が行われないことが多く、本損傷に対する十分な認識が必要であると考えられた。

#### 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

無し

#### 2. 学会発表

岡田英次郎、手塚正樹、小川潤、加藤 雅敬、金子慎二郎、清水健太郎、石井賢、松本守雄 びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 損傷部位からみた病態の検討 圧迫性脊髄症研究会 2015

岡田英次郎、加藤 雅敬、金子慎二郎、清水健太郎、石井賢、松本守雄 びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷 損傷部位からみた病態の検討 日本脊髄障害医学会 2015

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

予定なし

##### 2. 実用新案登録

予定なし

##### 3. その他

予定なし

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

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 -

研究分担者 竹下 克志 自治医科大学整形外科教授

研究協力者 木村 敦 自治医科大学整形外科准教授

研究要旨 圧迫性頸髄症患者の術前後1年間の転倒・転落と、これに伴う自覚症状悪化の頻度を後ろ向きに検討した。対象患者は350名(OPLL125名)で、1年間に1回以上の転倒を経験した患者は、術前171名(49%)が、術後98名(28%)と有意に減少した。転倒時に症状の悪化を自覚した患者は、術前102名(29%)が、術後28名(8%)と有意に減少していた。疾患別の比較では、術前の転倒者の割合がOPLLでは56%(70名)であり、CSMの45%(110名)よりも有意に高かったが、両方で症状悪化の頻度には差がなかった。

A. 研究目的

OPLL症例を含む圧迫性頸髄症患者においては、脊柱管狭窄部位における脊髄の易損性が存在し、転倒などの比較的軽微な外力で急速な症状の悪化をきたすことが問題となる。本研究の目的は、1. 頸髄症患者の転倒・転落と、これに伴う症状悪化の頻度はどの程度であるのか、2. 手術は転倒による症状悪化を予防するのか、3. OPLL患者と頸椎症性脊髄症(CSM)患者では転倒に関する違いがあるか、の3点を明らかにすることである。

B. 研究方法

全国13ヶ所の協力施設において、後ろ向きの調査を行った。対象は2012年1月から2年間に圧迫性頸髄症に対して手術を行い、術後1年以上経過観察できた患者である。年齢、身長、体重などの基本情報に加え、アンケート調査によって手術前後1年間の転倒・転落の回数と、これによる自覚症状悪化の有無を調査した。研究の実施にあたって、各施設の臨床研究倫理審査委員会の

承認を得た。

C. 研究結果

対象症例は合計350名であった(平均年齢67歳、OPLL患者125名)。1年間に1回以上の転倒・転落を経験した患者の割合は、術前171名(49%)から術後98名(28%)と有意に減少した( $P < 0.001$ )。転倒の際に症状の悪化(感覚障害のみ悪化を含む)を自覚した患者は、術前102名(29%)であったが、術後28名(8%)と有意に減少した( $P < 0.001$ )。特に運動障害の悪化を自覚した患者は、術前の64名(18%)から術後6名(2%)と大きく減少した。疾患別の比較では、術前の転倒者の割合がOPLLでは56%(70名)で、CSMの45%(110名)よりも有意に高かったが( $P = 0.046$ )、両方で症状悪化の頻度には差がなかった。

D. 考察

頸髄症術前の転倒・転落に伴う自覚症状悪化の発生率は29%と稀ではなかったが、術後にこれが有意に減少した。手術治療は

外傷を契機とした症状の悪化を予防することが確認された。OPLL 患者では転倒の頻度が有意に高かったが、その背景を明らかにするためには、今後前向きを検討が必要とされる。

#### E．結論

圧迫性頸髄症患者の 49% が術前の 1 年間に 1 回以上の転倒・転落を経験しており、これに伴う自覚症状の悪化は全体の 29% に発生していた。手術治療は転倒の頻度だけではなく、自覚症状悪化の頻度も有意に減少させていた。OPLL 患者は CSM 患者に比べて転倒の頻度が有意に高かった。

#### 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。

( 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調査研究

研究分担者 今釜 史郎 名古屋大学整形外科講師

研究要旨 後縦靱帯骨化症(OPLL)の中でも胸椎 OPLL は合併症が多く、手術後の麻痺などがあり未だ術式も確立されていない。胸椎 OPLL の手術成績を多施設、前向きに調査し評価しているが、合併症は50%近く、中でも術後運動麻痺は40%近い症例で発生していた。しかし合併症は一過性で治癒しているものがほとんどであり、手術成績は向上している。至適な治療法確立にはさらなる研究が必要である。

A . 研究目的

後縦靱帯骨化症(OPLL)の中でも頸椎より頻度が少ない胸椎 OPLL の手術成績を多施設、前向きに調査し、至適な手術方法を決定すること。

B . 研究方法

脊髄圧迫に伴う脊髄症状を呈し手術に至った胸椎 OPLL 患者の症状、理学所見、画像所見を集積し、術後成績を評価して、胸椎 OPLL に対する最適な手術方法を検討する。参加施設においては胸椎 OPLL 手術決定時に症例を登録し、必要な検査などを施行後、手術後の症状経過についても最低2年間経過観察し、手術成績、合併症、脊髄症状や運動麻痺の回復程度を評価する。

(倫理面での配慮)

患者データ使用にあたっては患者および家族の同意を得ており、データの扱いに関しても個人情報の遵守に努めている。

C . 研究結果

2011年11月以降の胸椎OPLL手術70例(男性34例、女性36例、手術時平均年齢54歳)が登録された。Body mass index (BMI)は平均30であった。術式は前方除圧固定4例(5.7%)、後方手術

は後方固定術4例(5.7%)、椎弓切除術6例(8.6%)、後方進入前方除圧固定術7例(10%)、後方除圧固定術(矯正固定術含む)49例(70%)であった。JOAスコア改善率は術後徐々に改善し術後1年では平均54%であった。術式別JOA改善率(1年)は有意差がなかった。術後半年のJOAスコア改善率は術中エコーでの脊髄浮上した症例で有意に高かった( $p < 0.05$ )。術中術後合併症は34例(49%)で、一過性を含む術後麻痺発生は26例(37%)に及び、脊髄モニタリングの電位低下は17例に認めた。術後麻痺のうち16例は自然回復、9例は追加手術により回復したが1例は麻痺が残存した。再手術は12例(17%)であった。麻痺出現群では有意にOPLL椎間数が多く( $p < 0.01$ )、術前JOAスコアが低く( $p < 0.05$ )、術前体位による症状悪化( $p < 0.01$ )、術中脊髄モニタリング電位低下( $p < 0.0001$ )を認めた。

D . 考察

胸椎 OPLL に対しては implant を用いた後方除圧固定術が行われることが多いが、その他の術式も同様の手術成績であり一定の術後回復を示していた。一方、術後運動麻痺を37%に認め、いずれも未だ安全かつ十分な手術法とは言えない。一方で、いずれ

も良好な回復を示しており術後 1 年での手術成績は以前より改善したともいえる。手術方法に関しては脊髄を完全に除圧した方が手術成績が良い傾向を認めたが、手術侵襲の大きさとともに患者利益を検討すべきである。今後更に症例を集積し検討を行う。

## E . 結論

胸椎 OPLL の手術症例を、多施設前向きに 70 例登録し、術前の症状、画像変化、術後経過を検討した。理想的には脊髄を完全に除圧することが望ましいが手術侵襲の問題があり、術前症状や骨化形態に応じ術式を選択する必要も示唆される。更なる研究で術式選択に関する知見を得る必要があり、現在も症例登録継続中である。

## 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

なし

### 2. 学会発表

都島幹人「強直性脊椎疾患を伴う脊椎外傷の臨床像 - 下位頸椎と胸腰椎移行部での発生部位での比較 - 」

第 124 回中部日本整形外科学会災害外科学術集会 2015 年 4 月 10 日 ~ 11 日 金沢

今釜史郎「胸椎後縦靭帯骨化症手術に関する多施設前向き研究(第 1 報)」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日 ~ 18 日 福岡

安藤圭「胸椎後縦靭帯骨化症に対する Ponte osteotomy 併用後弯矯正固定術」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日 ~ 18 日 福岡

伊藤研悠「脊髄断面積変化量は頸椎後縦靭帯骨化症の術前重症度と術後改善率に影響を及ぼす」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日 ~ 18 日 福岡

都島幹人「Cervical spinal fractures in patient with diffused idiopathic skeletal hyperostosis: A multicenter study」

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会

2015 年 4 月 16 日 ~ 18 日 福岡

今釜史郎「高度占拠率胸椎 OPLL に対する治療戦略」 ~ 後方除圧矯正固定術と後方進入脊髄前方除圧術」(シンポジウム)

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日 ~ 24 日 神戸

安藤圭「胸椎後縦靭帯骨化症後方手術後骨化形態の画像経過と臨床成績との関連 術前頭尾側骨化不連続部分癒合と機能回復は関連する - 」

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日 ~ 24 日 神戸

都島幹人「びまん性特発性骨増殖症を伴う脊椎外傷の臨床像 - 下位頸椎と胸腰椎移行部での発生部位での比較 - 」

第 88 回日本整形外科学会学術総会

2015 年 5 月 21 日 ~ 24 日 神戸



伊藤研悠「Dynamic changes of spinal cord cross-sectional area in patients with myelopathy due to cervical ossification of posterior longitudinal ligament.- Which is more compressed, flexion or extension? -」

第 31 回 Cervical spine research Society European Section

2015 年 5 月 27 日 ~ 28 日 London

今釜史郎「多施設前向き研究による胸椎後縦靱帯骨化症の手術成績」

第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会

2015 年 11 月 6 日 ~ 7 日

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M.

Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study on 479 Patients.

15th Canadian Spine Society Meeting

2015 年 2 月 25 日 ~ 28 日 Halifax, NS, Canada,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study

on 479 Patients.

SpineFEST,

2015 年 6 月 Toronto, ON, Canada,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study on 479 Patients.

Congress of Neurological Surgeons (CNS) Annual Meeting

2015 年 9 月 26 日 ~ 30 日. New Orleans, LA, America,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M. Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter AOSpine International Study on 479 Patients.

North America Spine Society (NASS)

Annual Meeting, 2015 年 10 月 14 日 ~ 19 日 Chicago, LA, America,

Nakashima H, Lindsay T, Nagoshi N, Aria N, Fehlings M.

Quality of Life and Neurological Outcomes after Surgical Decompression in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prospective, Multicenter

AOSpine International Study on 479 Patients.

Cervical Spine Research Society Annual Meeting. 2015年12月3日～5日  
San Diego, CA, America

都島幹人「Spinal trauma in patients with ankylosing spinal disorders - a multicenter study, Nagoya Spine Group-」

Euro Spine

2015年9月2日～4日

Copenhagen, Denmark

都島幹人「胸椎後縦靱帯骨化症に対する除圧術後再手術を要した1例」

東海脊椎脊髄病研究会

2015年12月5日 名古屋

#### 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

胸部 CT 受験者からみた胸椎脊柱靭帯骨化症の関連性に関する研究

研究分担者 森 幹士 滋賀医科大学整形外科講師

研究要旨 脊柱靭帯は骨化することが知られている(後縦靭帯骨化症: OPLL、黄色靭帯骨化症: OLF)。前縦靭帯の骨化は、脊柱以外の骨化傾向も含め、びまん性特発性骨増殖症(DISH)と呼ばれ、OPLL や OLF は DISH の部分症との考えがあるが、詳細については良く解っていない。本研究では、当院で施行済みの 3013 名の胸部 CT 検査結果を用いて調査したこれら 3 疾患の有病率から脊柱靭帯骨化症(OPLL、OLF、DISH)の関連性について調査した。

A. 研究目的

後縦靭帯骨化症(OPLL)、黄色靭帯骨化症(OLF)とびまん性特発性骨増殖症(DISH)との関連性について有病率などの疫学的データから調査すること。

的に解析してこれら 3 疾患の関連性について検討した。統計には t 検定や Welch 検定、カイ二乗検定を必要に応じて使用し、解析には SPSS ver. 22.0 (SPSS Institute, Chicago, IL) を使用した。

B. 研究方法

当院にて呼吸器疾患、またはその疑いのために施行された胸部 CT 検査のうち、15 歳以下の小児、脊椎手術の既往が有るもの、全胸椎の評価が不可能であるものを除く連続症例を対象とした。胸部 CT 撮影データをソフトウェア (AquariusNet Viewer, TeraRecon, Inc., CA) を用いて骨条件に変換し、DISH の有無や骨性架橋椎間数などについて調査した (図 1)。

DISH の診断には Resnick の診断基準を用いた。OPLL は厚さ 3mm 以上の骨化とし、椎間板レベルに局限する hard disc type は除外した。OLF については確立された CT 分類が無いために独自に設けた基準 (Mori *et al.*, Spine 2013) に従って評価した。

有病率や年齢分布、男女差などを統計学

(倫理面での配慮)

調査にあたっては、個人を背番号化するなど、個人を特定できないように配慮している。本研究は、当施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

3013 名 (男性 1752 名、女性 1261 名、平均年齢 65 歳) についての調査が可能であった。この集団における OPLL、OLF、DISH の有病率はそれぞれ 1.9%、36%、8.7%であった。DISH を認めた患者での OPLL および OLF の有病率は、それぞれ 7.7%、38%であった。OPLL または OLF を認めた患者での DISH の有病率はそれぞれ 36%、9.0%であった。これら 3 疾患の特徴を表 1 に、年別有病率を図 1 に示す。

	DISH	OPLL	OLF
性別	男	女	男
平均年齢	高齢(男・女)	高齢(男)	高齢(男)
年齢のピーク	70s	60s	30s→**
BMI	高(男・女*)	高(男・女*)	ND

表1. DISH, OPLL, OLFの特徴  
 ND: no difference, BMI: body mass index  
 女\*: 有意差は無いが傾向あり  
 30s \*\*: 30s以降はほぼ一定

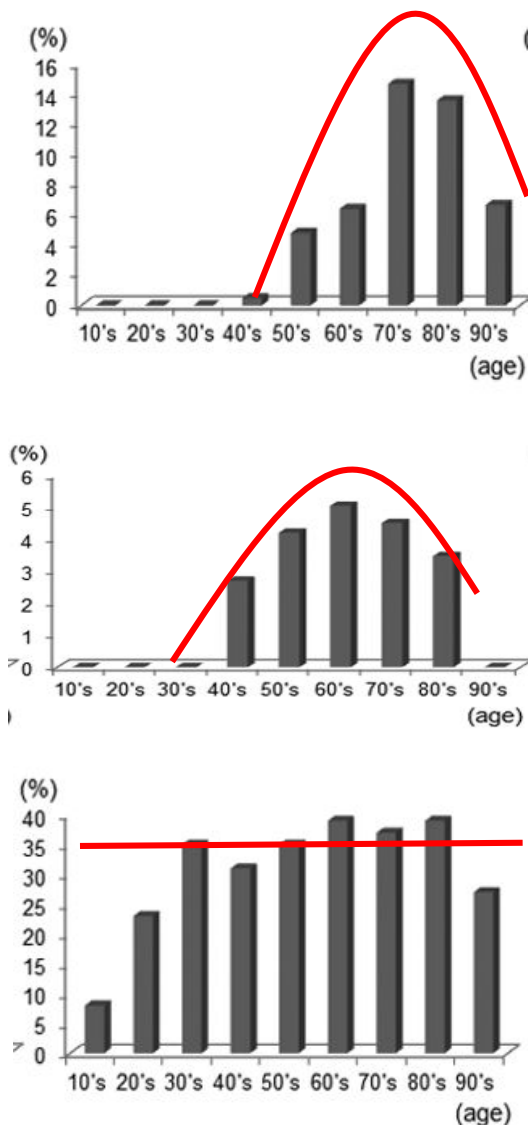


図1. DISH(上段)、OPLL(中段)、OLF(下段)の年代別有病率の分布

統計学的な解析では、DISHがあるとOPLLの存在する相対危険度(RR)は5.9倍と有意に増加した(95% CI: 3.4-10)。一方、DISHがある場合のOLFのRRは1.0倍であり有意な関連性を認めなかった(95% CI:

0.88-1.2)。OPLLとOLFについて検討すると、OPLLがあるとOLFのRRは1.8倍と有意に増加した(95% CI: 1.4-2.2)。そこで、OPLLの有無によりDISHとOLFとの関連性を再評価した。OPLLがある場合、DISHがあるとOLFのRRは1.2倍(95% CI: 0.81-1.8)、OPLLが無い場合のそれは0.97倍(95% CI: 0.81-1.2)となり、いずれも有意な関連性を認めなかった。

#### D. 考察

これまでの報告において、OPLLやOLF患者の脊椎外病変の分布や形態がDISHのそれと類似していることなどから、OPLLやOLFはDISHの一部分症であるとの指摘や(Hukuda *et al. Skeletal Radiol* 1983)、DISHの25%~50%にOPLLが認められる(Ehara *et al. Eur J Radiol* 1998)とするなど、これら3疾患には関連性を認めるとの報告があった。しかし、既存の報告は、対象がほぼ手術症例に限られていたり、サンプル数が少なかったりと調査に限界があった。我々が渉猟しえた限りでは、これまでに非手術症例の幅広い年齢層を対象として、これら3疾患の関連性について検討した報告はない。

今回の調査からは、OPLLとOLFがDISHに含まれるとは言えなかったが、DISHとOPLLとは有意な関連性を認めた。しかし、ひとつの横断研究の結果のみで、これら3疾患の関連性を結論づけることは出来ない。

これまでに、これら3疾患の病因について、代謝・内分泌や遺伝子、変性、メカニカルストレスの関与が報告されているが、解明には至っていない。病因が明らかとなれば、これら3疾患の関連についても答え

に近づけるものと考えている。

#### E . 結論

胸部 CT データから調査した DISH、OPLL、OLF の有病率からみたこれら 3 疾患の関連性の検討では、DISH と OPLL、および OPLL と OLF に有意な関連性を認めたが、DISH と OLF には有意な関連性は認められなかった。

#### 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

Mori K, Imai S, Nishizawa K, Matsusue Y. Cervical myelopathy due to calcification of the posterior atlantoaxial membrane associated with general articular deposition of calcium pyrophosphate dehydrate. A case report and review of the literature. *J Orthop Sci.* 2015 Nov;20(6):1136-41.

##### 2. 学会発表

森 幹士 . OPLL , OLF , DISH の頻度と関連性 - 胸部 CT 受験者からみた胸椎靭帯骨化症の調査 - 第 88 回 かきねの会 米原市 2015 4 4-5.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二 . 当院胸部 CT 受験者からみた胸椎後縦靭帯骨化症の有病率 第 124 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 金沢市 2015 4 10-11 .

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二、松末吉隆 . 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 ( DISH ) の有

病率 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 福岡市 2015 4 16-18.

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二、松末吉隆 . 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 ( DISH ) の有病率 第 88 回日本整形外科学会学術総会 神戸市 2015 5 21-24 .

森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二 . 当院胸部 CT 受験者からみた広汎性特発性骨増殖症 ( DISH ) の有病率 第 125 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 名古屋市 2015, 10, 2-3 .

森 幹士 . OPLL、OLF は DISH の一部か？ - 胸部 CT study の結果より - 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 ) 「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」平成 27 年度 第 2 回班会議 東京 2015, 11, 28

( 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

該当するものなし。

##### 2. 実用新案登録

該当するものなし。

##### 3. その他

該当するものなし。

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

びまん性特発性骨増殖症に関する研究

研究分担者 吉田 宗人 和歌山県立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 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)と変形性腰椎症 (lumbar spondylosis:LS)や変形性膝関節症 (knee osteoarthritis:KOA)は共に骨増殖性疾患であり互いに関連していると考えられるが、その関連を示した報告はほとんど存在しない。今回我々は一般住民を対象としたコホートを用いて DISH と LS 及び KOA との関連を明らかにした。

A . 研究目的

びまん性特発性骨増殖症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis:DISH)と変形性腰椎症 (lumbar spondylosis:LS)や変形性膝関節症 (knee osteoarthritis:KOA)との関連を明らかにする事。

B . 研究方法

2005-2006 年度に和歌山県の山村・漁村地域で実施した Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability(ROAD)Study に参加した一般住民 1690 人にレントゲン全脊柱側面像及び両膝立位正面像を撮影し、読影困難であった 43 人を除外し 1647 人(男性 573 人、女性 1074 人、平均年齢 65.3 歳)を対象とし解析を行った。DISH の有無の診断は Resnick の診断基準を用いて行い、腰椎及び両膝関節は Kellgren-Lawrence 分類を用いて評価を行った。DISH の有無を目的変数、LS 及び KOA を説明変数として、性、年齢、BMI、地域、喫煙の有無、飲酒の有無で補正しロジスティック回帰分析にて解析を行った。

(倫理面での配慮)

データベースの構築は、平成 17 年 11 月 28 日東京大学医学部研究倫理審査委員会にて承認されている。調査票、診療記録からの情報収集については、文書で同意をとってから行っているが、その際に研究参加後も患者の意思で自由に中止してよいこと伝え、同意取得には強制にならないよう配慮している。個人情報にはコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることは決していない。

C . 研究結果

LS は DISH と有意な関連を認め (KL=2 Odds ratio [OR] 5.50, 95% CI 2.81-10.8, KL34 4.09, 2.08-8.03, vs. KL01)、KOA においても DISH と有意な関連を認めた (KL34 OR 1.89 95% CI 1.13-3.10 vs. KL01)。

D . 考察

DISH と LS 及び KOA は類似疾患であり共通の遺伝的素因が関連しているのではないかと考えられた。

## E . 結論

DISH と LS 及び KOA は有意な関連を認めた。

## 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

Ryohei Kagotani, Munehito Yoshida, Shigeyuki Muraki, Hiroyuki Oka, Hiroshi Hashizume, Hiroshi Yamada, Yoshio Enyo, Keiji Nagata, Yuyu Ishimoto, Masatoshi Teraguchi, Sakae Tanaka, Kozo Nakamura, Hiroshi Kawaguchi, Toru Akune, Noriko Yoshimura 。 Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2015 ; 33 : 221-229.

### 学会発表

第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会

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

## 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 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 教授  
平野 徹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 准教授  
渡辺 慶 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 講師  
勝見敬一 新潟大学整形外科 大学院生  
新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院  
和泉智博 新潟中央病院 脊椎・脊髄外科センター副センター長

研究要旨 頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)はわが国で発見された原因不明で、進行すると四肢麻痺を引き起こす重篤な疾患である。外科治療を含む治療が困難であることから我が国では特定疾患とされ、病態解明・治療法開発に向けて様々な研究が行われてきた。これまでの報告では病巣である後縦靱帯骨化巣のX線やCT等、2次元解析の報告しかなく、経年的な形態や体積の検討は詳細には行えなかった。そのため、我々は患者のCTの画像から骨化巣を3次元的に抽出し形態や体積を解析する技術を開発した。本研究の目的は、上記の解析方法を用いて、骨化巣体積増加の危険因子の特定や、手術法の違いによる骨化巣進展の変化を検証することである。

A. 研究目的

当科で治療中の頸椎後縦靱帯骨化症の患者を対象として自然経過例や手術例の術前術後の頸椎CT撮影を行う。撮影間隔としては1年をめぐりに撮影を行い、骨化巣の形態の経時的変化を3次元画像で解析し、体積から骨化巣の増加率や年毎の体積増加率を算出する。

B. 研究方法

現在以下に記載する3点を主に研究している。

自然経過例の骨化巣を経年的に計測し、それぞれの患者パラメーター(年齢・性別・OPLL分類・OPLL家族歴・糖尿病既往・頸椎アライメント(C2-7角)・頸椎可動域(C2-7ROM)・

骨化巣占拠率など)を解析することで、骨化巣増大の危険因子を明らかにする。

現在一般的に行われている後方除圧術(椎弓形成術)群と、除圧固定術群の骨化巣経年変化を比較する。これまでの解析では、除圧固定術例では骨化巣の増大が除圧術例より少ない例が多く、減少した例も見られるため、固定術が骨化巣増加率を抑制するか検証する。

経時的にCTを撮影し骨化巣を3次元的に重ねることで、骨化巣の体積増加部位を解析する。

(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

OPLL 自然経過例 34 例の年毎の骨化巣増加率に対する関連因子の検討では、単変量解析にて年齢 ( $r=-0.53, P<0.001$ )、C2-7 ROM ( $r=0.30, p<0.05$ )とされたが、多変量解析では年齢のみが抽出された ( $R^2=0.30, p<0.05$ )。

年齢、性別、経過観察期間、OPLL 分類をマッチングさせた除圧術 22 例、固定術 19 例と比較すると、除圧術例の年毎の骨化巣増加率(%/年)は平均  $7.5 \pm 5.6\%$ /年であったのに対し固定術例では平均  $2.0 \pm 1.7\%$ /年と固定術例で有意に低い結果となった。また、固定術例は年毎の骨化巣増加率が経時的に減少していた。

初回の骨化巣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。これまでは撮影時の頸椎アライメントが異なるため、完全に重ねることが困難であったが、骨化巣を重ね合わせる技術が確立できたため、現在 12 例に計測を行っており、OPLL 増加部位や増加率を計測している。手術例、非手術例や混合型、分節型、連続型 OPLL でも計測が可能であることを確認している。今後も解析を進める。

### D．考察

Tanno らは、in vitro study にて靭帯細胞への伸展刺激が、骨芽細胞への誘導、BMP (Bone morphogenetic protein) を活性化させることを示し、本病態の発生・進展に機械的刺激の関与を指摘した(Tanno et al.

Bone 2003)。同様に、動的要因が骨化進展を刺激し、安定化が骨化進展を抑制する可能性を述べた報告が複数存在していたが、明確には証明されていなかった。また、これまでの骨化巣進展の報告は、X線やCT等の2次元画像解析によるもので、3次元である骨化巣の正確な体積を計測することは困難であった。本研究において、椎弓形成群と比し除圧固定群で骨化巣の年毎増加率は有意に低値であり、さらに経時的に減少していた。このことは、固定術の追加が骨化巣の進展を抑制したと考えられ、固定により可動性の減少・制動が寄与した可能性が考えられる。この結果は固定術が頸椎後縦靭帯骨化症の術後長期成績に好影響を及ぼす可能性を示唆していると思われる。

現在、骨化巣の重ね合わせによる増加部位の解析も進めており、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。

### E．結論

固定術により骨化巣進展を抑制することが可能であった。このことはOPLL術後の長期成績に好影響を及ぼす可能性がある。

### F．健康危険情報

### G．研究発表

#### 2.学会発表

・頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展は 脊椎固定術により抑制される - 椎弓形成術と除圧固定術の比較 - .2015 年 第 44 回 日本脊椎脊髄病学会で発表

・脊椎固定術は頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展を抑制するか ～3次元画像解析による椎弓形成術と除圧固定術の比較～ . 2015年 第88回 日本整形外科学会で発表。

・脊椎固定術は頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣進展を抑制する ～3次元画像解析による椎弓形成術と除圧固定術の比較～ . 2015年 Summer Forum for Practical Spinal Surgery 2015 で発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症骨化巣進展の画像評価 . 2015年 脊柱靭帯骨化症研究班 班会議で発表。

#### 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

本文の文字はできるだけ MS 明朝、10.5  
ポイントでお願いいたします。ご提出いた  
だいたフォームのまま印刷製本させていた  
だきます。

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

後縦靭帯骨化症原因候補遺伝子の組織学的発現解析

研究分担者 小宮 節郎 鹿児島大学整形外科 教授  
研究協力者 河村 一郎 鹿児島大学整形外科

研究要旨 後縦靭帯骨化症(OPLL)の原因候補遺伝子について、我々は全ゲノム関連解析(GWAS)プロジェクトに参加することによって疾患感受性ゲノム領域を絞るに至った。しかし実際の OPLL 病理に関わっているかは、候補遺伝子各々について少なくとも後縦靭帯や OPLL 組織におけるコード蛋白の発現を確認する必要がある。今年度はその組織採取の為の情報収集と免疫染色の為の準備を行った。

A . 研究目的

OPLL 原因候補遺伝子コード蛋白の OPLL 組織発現を検討し、GWAS 及び我々独自の知見から抽出した候補遺伝子の OPLL 病理への関わりを予想する事。その為、OPLL 及び対照症例を選定し、組織をどのように採取するか戦略を練りその計画を立てる。

B . 研究方法

GWAS 候補遺伝子のうち PLCB1、CDC5L、CCDC91、RSPON2、STK38L、及び我々の過去の知見から内軟骨性骨化に重要と考えられる SnoN (Kawamura I, et al, *J Biol Chem*, 287:29101-29113, 2012)と Smpd3 (Kakoi H, et al, *J Biol Chem* 289: 8135-8150, 2014)について、免疫組織化学染色を行う。免疫染色の実際については、マウス軟骨サンプルにおいて熟練しているが、抗体が人サンプルにおいても有効か、ヒト細胞株を用いた細胞免疫染色やウエスタンブロットを前もって施行する。OPLL 組織に関しては頸椎前方固定術適応症例の選定を行い、症例が少なければ近似疾患である腰椎黄色靭帯骨症

(OYL)の組織サンプルも考慮する。本研究班の他施設との連携を無駄なく行う為の方法論を練るために、研究班班会議に参加して情報収集と議論を交わす。また、拡大 GWAS の為の新たな採血に向けて、症例のリストアップを行う。

(倫理面での配慮)

組織採取、及び採血に関しては、全て学内臨床研究倫理委員会及び共同研究を予定している鹿児島赤十字病院の承認を得る予定であり、現在提出している。十分なインフォームドコンセントを行い、サンプルと情報の管理に間違いや漏洩がないように細心の注意を払う。

C . 研究結果

現時点は、OPLL 及び OYL 組織、採血の為の症例選定を行っているところである。PLCB1、CCDC91、STK38L のについてヒト軟骨細胞株における蛋白発現の確認を行い、検出できた。従って抗体の有効性と至適条件を把握できた。

#### D．考察

今後共同研究を予定している鹿児島赤十字病院とともに対象症例について臨床倫理委員会に研究申請中の状態にあり、研究の進行が期待出来る。臨床サンプル採取が可能になれば、すぐに実験に移行できる条件が整っている。

#### 結論

本年度は、本研究対象症例抽出と情報収集を行い、研究遂行の為の準備を推進した。

#### 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

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

頸椎後縦靱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 頸椎後縦靱帯骨化症の術式選択において骨化巣の大きさと頸椎アライメントの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

頸椎後縦靱帯骨化症(頸椎 OPLL)に対する術式選択の指標として、骨化巣の大きさと頸椎アライメントの2要因を加味した K-line の有用性が報告されている。一方、靱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月に頸椎 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、外傷による脊髄障害出現あるいは増悪例、頸椎手術の既往、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、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ヵ月(12-96ヵ月)であった。術前 Xp 中間位で K-line を評価し、さらに頸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(+)<sub>f+</sub> 群と K-line(-) となる K-line(+)<sub>f-</sub> 群に分け、中間位 K-line(-) 例は後屈しても K-line(-) のままの K-line(-)<sub>e-</sub> 群と K-line(+)<sub>e+</sub> 群に分け、術前後での JOA 改善率を評価した (図 1)。

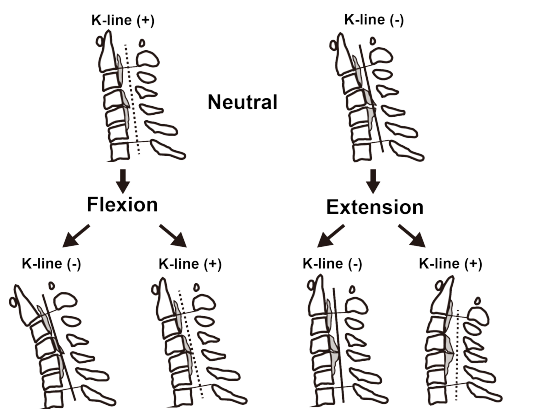


図 1 . 動的要素を加味して分類した 4 群 .

(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、倫理面での問題は無い。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(+)<sub>f+</sub> 群 42 例、K-line(-)<sub>f+</sub> 群 18 例の JOA 改善率平均値はそれぞれ 55.0% と 42.1% と K-line(-)<sub>f+</sub> 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(-)<sub>f+</sub> 例の中にも改善率がよい症例が存在することがわかる。

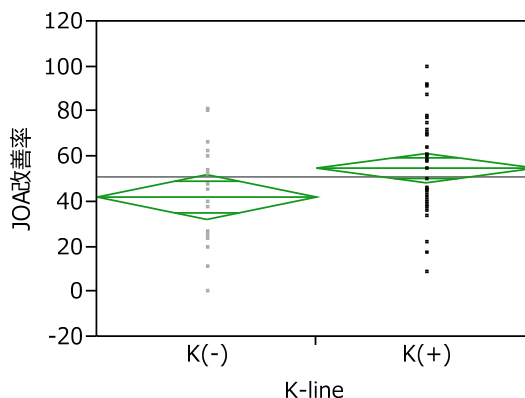


図 2 . 従来の K-line による JOA 頸髄症スコア改善率 . K-line(-) 群では改善率が不良であることがわかる。

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(+)<sub>f+</sub>, ; K-line(+)<sub>f-</sub>, K-line(-)<sub>e+</sub>; K-line(-)<sub>e-</sub> の JOA 改善率を比較したところ、K-line(-)<sub>e-</sub> 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(-)<sub>e+</sub> 群では、K-line(+)<sub>f+</sub> 群とほぼ同等の改善率を示した。K-line(+)<sub>f-</sub> 群でも屈曲位で (-) となる K-line(+)<sub>f-</sub> 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(+)<sub>f+</sub> 群とほぼ同等であった。

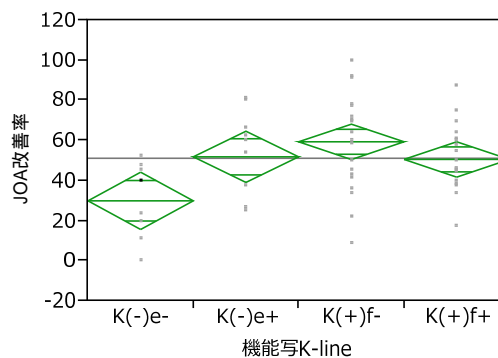


図 3 . 動的要素を加味した 4 群での頸髄症スコア改善率 . K-line(-) 群の中でもさらに後屈での K-line(-) の群が有意に改善率が悪い

#### 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

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/mm<sup>2</sup>, 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、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。

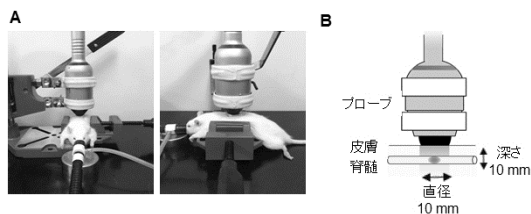


図1. 低出力体外衝撃波の照射

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、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。

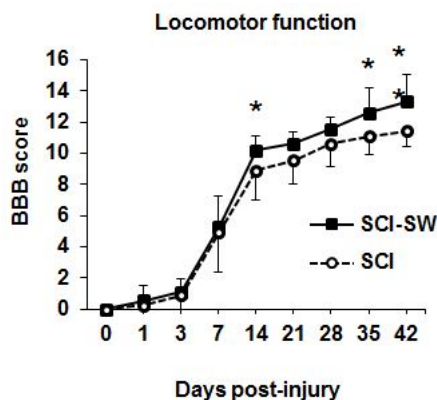


図2. 脊髄損傷後運動機能評価 BBB score

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 (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ).

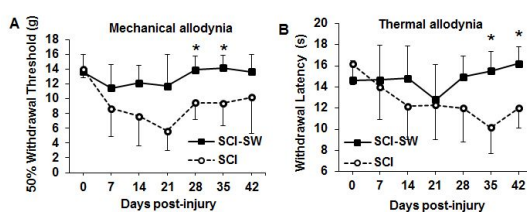


図3. 機械的、熱的アロディニアの評価

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、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)。

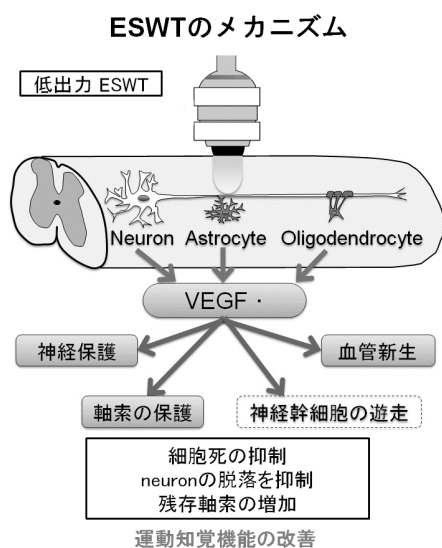


図4. 脊髄損傷に対する ESWT の治療メカニズム  
ラット脊髄損傷モデルに対する低出力体外衝撃波治療は、様々な神経系細胞から VEGF の発現を促し、血管新生を促進した。その神経保護効果によって細胞死や軸索損傷を抑制し、運動機能のみならず知覚機能を改善した。

## 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

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 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 例ずつ認めたが経過で回復した。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

脊柱靭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 $22/24^{\circ}$ 、B3型は $2.9/5.3^{\circ}$ 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

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

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<sup>1)</sup>、高橋康仁<sup>1)</sup>、遠藤健司<sup>1)</sup>、池上諒<sup>2)</sup>

鈴木秀和<sup>1)</sup>、西村浩輔<sup>1)</sup>、上野竜一<sup>2)</sup>、

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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-4]</sup>。

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<sup>[3, 4]</sup>。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。

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

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)<sup>[5]</sup>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、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 1a)。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<sup>[6]</sup>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。

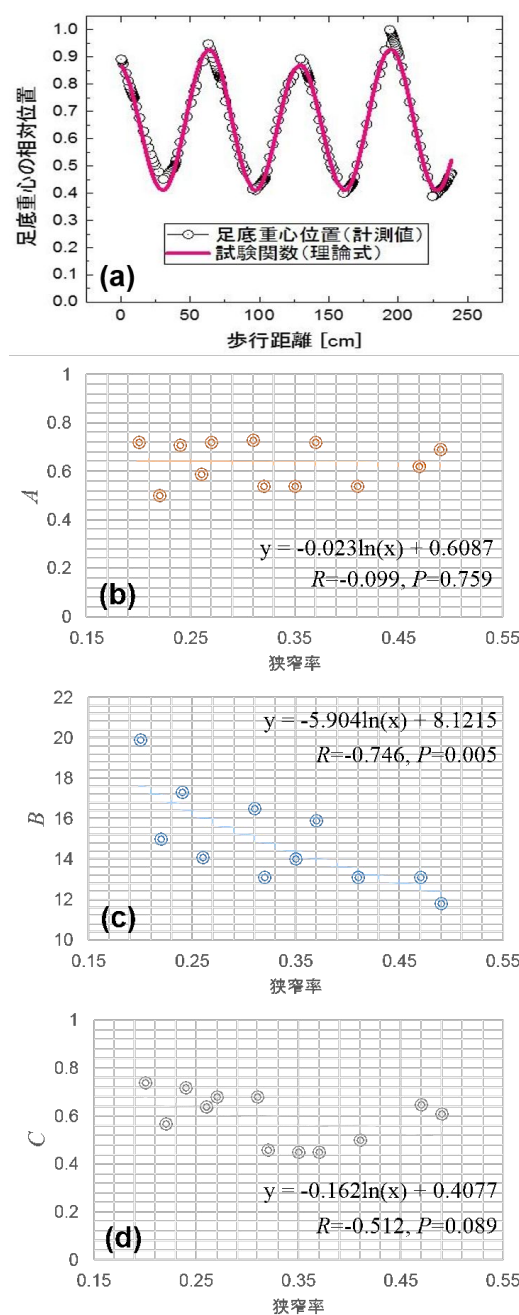


図 1: 頸髄症患者の足底圧中心プロファイルに対し、式 (1) を応用したカーブフィ



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 - A (b), B (c), および C (d)。歩行周期に関連したパラメータ - 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。

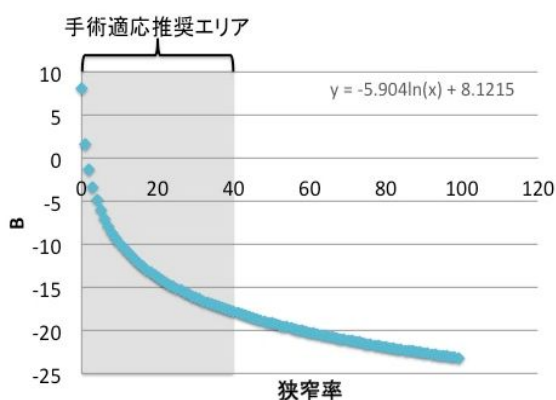


図 2 : 本対象患者群から得られた歩行周期関連パラメータ - B と狭窄率の関係を示した理論曲線

#### 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 - 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 年程度で脊椎の弯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、高齢者に多い頸椎・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

脊椎靱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 脊椎靱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、頸椎後縦靱帯骨化症においては前方からの除圧固定、胸椎後縦靱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

後縦靱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、多くの症例では靱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、脊椎靱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

頸椎後縦靱帯骨化症においては前方からの除圧固定、胸椎後縦靱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で行う。

(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

靱帯骨化の脊柱管占拠率が50%を超えた頸椎後縦靱帯骨化症1例および胸椎後縦靱帯骨化症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. 頸椎後縦靱帯骨化症に対する前方除圧固定

通常の前側前方進入で、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. 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定

通常の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。椎弓根切除を行った後、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のいくものであった。

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



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

下肢中枢運動伝導時間は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

研究分担者: 田口敏彦 山口大学整形外科教授

研究協力者: 今城靖明、寒竹 司、鈴木秀典、

吉田佑一郎、西田周泰、藤本和弘

**研究要旨** 【目的】下肢中枢運動伝導時間 (CMCT:Central motor conduction time) が、どの高位までの胸腰椎移行部脊髄症に有用か検討した。【方法】2001年以降、単椎間障害の胸腰椎移行部黄色靭帯骨化症 19例 (T10/11群 8例、T11/12群 9例、T12/L1群 2例) を対象とした。【結果】T10/11群は下肢 CMCT $20.1 \pm 2.0$ ms で 8例全例が遷延、T11/12群は  $17.4 \pm 3.1$ ms で 7/9例で遷延、T12/L1群の 2例は MEP が導出できず測定できなかった。【考察】以前我々は L4 髄節が T11 椎体中央から T11/12 椎間板高位に存在することを報告した。AH の筋髄節は S2,3 と報告されており、L4 髄節の高位から推察すると S2,3 髄節は T12/L1 高位に存在することとなる。T12/L1 群で CMCT が計測できなかった理由は、T12/L1 高位で S2,3 髄節が障害されていたためと思われる。【結論】下肢 CMCT は T11/12 高位までの障害に有用であった。

A . 研究目的

中枢運動伝導時間 (CMCT:Central motor conduction time) は皮質脊髄路障害を反映する。しかし、下肢 CMCT がどの高位までの脊髄症に有用か報告したものはない。今回、どの高位までの胸腰椎移行部脊髄症に有用か検討した。

B . 研究方法

2001年以降、単椎間障害の胸腰椎移行部黄色靭帯骨化症 19例を対象とした。頸椎、腰椎病変、脊椎圧迫骨折症例は除外した。性別は男性 12例、女性 7例、平均年齢 67.3 歳、脊髄圧迫高位は Computed tomography(CT) ミエログラフィーと Magnetic resonance imaging(MRI) で判断した。T10/11群 8例、T11/12群 9例、T12/L1

群 2例であった。

下肢 CMCT 測定方法は、足関節で脛骨神経を最大上電気刺激し母趾外転筋(AH: abductor hallucis)から CMAPs 潜時と F 波潜時を記録し末梢運動伝導時間 (PMCT: Peripheral motor conduction time) を以下の式で算出した。PMCT=CMAPs 潜時 + F 波潜時 - 1/2。次に経頭蓋磁気刺激で AH より運動誘発電位 (MEPs: Motor evoked potentials) を記録した。CMCT=MEPs 潜時 - PMCT で算出した。検討項目は各群における CMCT で遷延症例は以前我々が報告した正常値  $11.5 \pm 1.3$ ms を用い + 2 SD 以上 (14.1ms) とした。

(倫理面での配慮)

山口大学治験臨床研究等審査委員会の承認を得た。

### C . 研究結果

T10/11 群は下肢 CMCT $20.1 \pm 2.0$ ms で 8 例全例が遷延、T11/12 群は  $17.4 \pm 3.1$ ms で 7/9 例で遷延、T12/L1 群の 2 例は MEP が導出できず測定できなかった。

### D . 考察

髄節高位について、以前当科では胸腰椎移行部黄色靭帯骨化症 28 例を対象とし神経学的所見（筋力、知覚障害領域、深部腱反射）を用いて L4 髄節がどの高位にあるか検討した。その結果、L4 髄節は T11 椎体中央から T11/12 椎間板高位に存在することが分かった。AH の筋髄節は S2,3 と報告されており、L4 髄節の高位から推察すると S2,3 髄節は T12/L1 高位に存在することとなる。T12/L1 群で CMCT が計測できなかった理由は、T12/L1 高位で S2,3 髄節が障害されていたためと思われる。T11/12 群では 2 例に CMCT 非遷延例が存在した。黄色靭帯骨化症例で後索が主に障害され皮質脊髄路障害が軽度であったと思われる。

### E . 結論

下肢 CMCT は T11/12 高位までの障害に有用であった。

### G . 研究発表

学会発表

臨床神経生理学 (1345-7101)42 巻 5 号

Page317(2014.10)

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

進行性骨化性線維異形成症例における開口障害に関する研究

研究分担者 中島康晴 九州大学整形外科 准教授

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症(FOP)における開口障害の発生は生命予後を左右する重要な症状である。自験例3例の自然経過について検討した。発症年齢は15歳、20歳、26歳でいずれも明らかな誘因なく、開口障害を発症した。上下歯間距離は3~5mm程度であり、大きめの固形物の摂取に障害を認めた。2例(20歳、26歳)は3~6ヶ月の経過で軽快し、20mm程度に回復した。1例は1年の経過で7-8mm程度の回復である。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症(FOP)における開口障害の発生は生命予後を左右する重要な症状である。本研究の目的は開口障害を発症した自験例3例の経過を検討することである。

B. 研究方法

開口障害を発症した例において、発症年齢、誘因、口腔~顎関節周囲の臨床所見、画像所見について検討した。

(倫理面での配慮)

すべての個人情報には匿名化した。

C. 研究結果

男性1例、女性2例であり、それぞれの発症年齢は15歳(女性)、20歳(男性)、26歳(女性)である。問診上、いずれも外傷など明らかな誘因なく、「突然、口の開きが悪くなった」との症状である。最大に開口した場合の上下歯間距離は3~5mmであり、大きめの固形物の摂取に障害を認めた。顎関節周囲には軽度の疼痛はあるものの、表面

から確認できる腫脹や骨化は明らかではなかった。CTでも骨化は明らかではなかった。2例(20歳、26歳)は3~6ヶ月の経過で20mm程度に回復した。2例とも接触に不自由は感じていない。1例(15歳 女児)は1年の経過で7-8mm程度のみの回復である。

D. 考察および E. 結論

FOPにおける開口障害は、顎関節やその周囲の変形、咀嚼筋の異所性骨化の結果発生すると考えられており、重症例では摂食障害や齲歯の原因となり、生命予後を左右する重要な症状である。今回の3症例のうち、2例は自然に回復したものの、1例は1年の経過でわずかに改善したのみであり、今後の慎重な経過観察を要する。

F. 健康危険情報  
特記事項なし

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

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

FOP における踵骨骨化異常に関する研究

研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学整形外科准教授

研究要旨 FOP では早期に正確な診断を行って医原性の骨化、外傷を契機とした骨化などを予防することが重要である。FOP における母趾や母指の短縮や変形、頸椎の形態異常などは早期から認められる異常所見である。本研究ではそれらに加え、低年齢の FOP 症例では踵骨の骨化異常(二分踵骨や底部の二次骨化中心)を認めるものもあることを明らかにした。これらの所見は BMP の過剰シグナルに基づくものと思われる、早期より出現するため早期診断の一助となり得る。

A . 研究目的

FOP は BMP の受容体である ACVR1/ALK2 の機能獲得型変異によって発症し、筋肉や腱などの軟部組織に進行性の骨化を生じる難病である。FOP では外傷や手術侵襲などで異所性骨化が増悪することが知られている。有効な治療法がない現状では、早期に確実な診断をすることにより避けられる骨化を少しでも防ぐことが重要となる。

FOP では外反母趾など母趾の短縮や変形は出生直後より存在することが知られている。我々はそれに加えて、母指の短縮や頸椎後方成分の肥厚も早期から認められる特徴であると報告した(J Bone Joint Surg Am, 2011)。さらに、手および頸椎の X 線学的特徴を定量化し、低年齢の FOP 症例では第一中手骨の短縮と頸椎棘突起の肥大が特に顕著であることを示した(Intractable Rare Dis Res, 2014)。

最近、FOP 乳児において踵骨の骨化異常を呈する症例を経験したため、本研究では、FOP 症例における踵骨の X 線学的所を検討した。

B . 研究方法

FOP 症例 12 例(男 8 例、女 4 例)、平均年齢 15.1 歳(0~39 歳)について、踵骨側面の単純レントゲンを検討した。11 例に対して ALK2 の遺伝子解析を施行し、全例において R206H の変異を認めた。

6 歳未満の低年齢症例では踵骨の骨化異常の有無について検討し、6 歳以上の例では踵骨棘の有無を調査した。

C . 研究結果

6 歳未満は 4 例で、うち 3 例において踵骨底側に特徴的な二次骨化中心を認めた(図 1)。また、10 か月の例では二分踵骨を認めたが(図 2)、1 歳 10 か月時においてこの二重骨化は癒合しており、踵骨底側の二次骨化中心は残存した。6 歳以上の 8 例では、踵骨棘を 3 例(15 歳、22 歳、39 歳)に認めた(図 3)。

D . 考察

本研究で我々は低年齢の FOP 症例における踵骨の骨化異常(二分踵骨や踵骨底側の二次骨化中心)を明らかにしたが、これら踵骨の X 線学的異常所見はこれまでに報告がない。



図 1. 5歳、男。踵骨底側の二次骨化中心

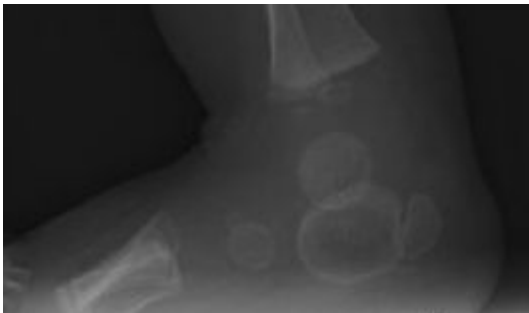


図 2. 10 か月、男。二分踵骨



図 3. 22歳、女。踵骨棘

BMP シグナルは胎生期における細胞凝集および軟骨原基分化に関与するといわれている。FOP における種々の先天的、あるいは生後ごく早期からの骨格異常（手指や足趾の短縮や変形、頸椎の形態異常に加え、踵骨骨化異常など）は、BMP シグナルの異常に基づくものであり、異所性骨化形成前の症例における早期診断において極めて重要な所見である。

15 歳、22 歳、39 歳と比較的若年齢にも関わらず踵骨棘を認めたものがいた。これら踵骨棘が足底腱膜における異所性骨化で

あるのか、あるいは骨化異常の結果として現れたものなのかは不明である。3 例ともに同部位での疼痛などのエピソードはないため、少なくとも flare-up に基づく異所性骨化は否定的と思われる。横断的研究のため speculation の域を脱しないが、低年齢症例で認められた二次骨化中心の出現部位と踵骨棘の部位がほぼ一致することから、BMP シグナルの過剰発現の結果に生じた骨化異常によるものかもしれない。

#### E . 結論

6 歳未満の FOP 症例 4 例中 3 例において、踵骨の骨化異常（二分踵骨や踵骨底側の二次骨化中心）を、6 歳以上の 8 例中 3 例で踵骨棘を認めた。低年齢における踵骨の骨化異常は、異所性骨化出現前における早期診断のための重要な X 線学的所見の一つである。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsushita M, Kitoh H, Subasioglu A, Colak FK, Dundar M, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N. A glutamine repeat variant of the RUNX2 gene causes cleidocranial dysplasia. *Mol Syndromol* 6:50-53, 2015
2. Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker A, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, Kitoh H, Aylsworth AS, Bober MB. C-type natriuretic peptide (CNP) plasma levels are elevated in subjects with

- achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E355-359, 2015
3. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology* 156:548-554, 2015
  4. Mishima K, Kitoh H, Kadono I, Matsushita M, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Nishida Y, Ishiguro N. Growth rate of leg length discrepancy aids in prediction of clinically-significant discrepancy in congenital disorders. *Orthopedics* 138:e919-924, 2015
  5. Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimozato K, Tokita Y. Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient. *Mutagenesis* (Epub ahead of print)
  6. Sugiura K, Ohno A, Kono M, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M. Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (Epub ahead of print)
  7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N. Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasia. *Pediatr Int* (Epub ahead of print)
  8. Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of TRAF6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine* 2(12):2046-2061, 2015
  9. Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun* (Epub ahead of print)
- ## 2. 学会発表
1. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Clinical outcome of the lower limb lengthening using culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2015.4.29-5.2 (Atlanta)
  2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. Meclozine promotes longitudinal

- bone growth in transgenic achondroplasia mice with gain-of-function mutation in FGFR3 gene. Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2015.4.29-5.2 (Atlanta)
3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 骨系統疾患の診断と治療-わが国の現状と展望-. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
  4. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 先天性股関節脱臼 (DDH) に対するリーメンビューゲル (RB) 法の治療成績不良因子の検討. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
  5. 金子浩史、鬼頭浩史、岩田浩志、大石央代、松村明日香、服部義. 発育性股関節形成不全に対する Salter 骨盤骨切り術の成績不良因子：対側股関節の潜在性形成不全は成績に影響するか. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
  6. 服部義、金子浩史、岩田浩志、大石央代、鬼頭浩史. 日本における発育性股関節形成不全 (DDH) の過去と現在. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
  7. 三島健一、鬼頭浩史、杉浦洋、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. ランソプラゾールによる骨形成促進効果の解析. 第 88 回日本整形外科学会 2015.5.21-24 (神戸)
  8. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in lower limb lengthening for short stature patients. The 7<sup>th</sup> International Conference on Children's Bone Health 2015.6.27-30 (Salzburg)
  9. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Ohno Kinji. Meclozine has a potential effect on short stature and foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. The 7<sup>th</sup> International Conference on Children's Bone Health 2015.6.27-30 (Salzburg)
  10. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during distraction osteogenesis of the long bones. 4<sup>th</sup> Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society. 2015.9.8-11 (Boston)
  11. Kenichi Mishima, Bisei Ohkawara, Hiroshi Kitoh, Yuta Tsukagoshi Okabe, Hiroshi Sugiura, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Promoting osteoblastogenesis using Lansoprazole. 4<sup>th</sup> Tissue



- Engineering and Regenerative Medicine International Society. 2015.9.8-11 (Boston)
12. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症における大後頭孔および脊柱管狭窄に対する meclozine による根本的治療の可能性. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
  13. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、大河原美静、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 骨芽細胞において FGF23 の発現を抑制する既存薬の検索. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
  14. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨細胞における SOX9 発現を促進させる既存薬の検索. 第 30 回日本整形外科基礎学会 2015.10.22-23 (富山)
  15. 鬼頭浩史. 小児の下肢の発達について. 第 29 回日本靴医学会 2015.11.21-22 (名古屋)
  16. 門野泉、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する下肢延長術に伴う下肢関節可動域制限. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
  17. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. Ponseti 法における X 線学的予後予測因子の検討. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
  18. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、門野泉、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 軟骨無形成症では骨密度が低下する. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
  19. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹、西田佳弘. ソルター骨盤骨切り術の矯正損失に対するリスク因子の検討. 第 26 回日本小児整形外科学会 2015.12.4-5 (岐阜)
  20. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症における根本的治療薬の開発. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
  21. 中野祥子、西村淑子、二井英二、西山正紀、山田総平、鬼頭浩史. 脊椎後側弯が急速に進行した変容性骨異形成症の 1 例. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
  22. 小田智之、松下雅樹、酒井忠博、鬼頭浩史、平岩秀樹、濱田恭、三島健一、石黒直樹. TBX4 遺伝子に新規変異を認めた small patella syndrome の習慣性膝蓋骨脱臼に対し MPFL 再建術を行った 1 例. 第 27 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2015.12.5
- 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

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

関節リウマチ患者の頸椎症性脊髄症後方固定術後の嚥下障害

研究分担者：波呂浩孝 山梨大学大学院整形外科教授  
研究協力者：江幡重人 山梨大学大学院整形外科准教授

研究要旨 関節リウマチ患者の頸椎症性脊髄症後方固定術後の嚥下障害はしばしば問題となる。過去の報告ではレントゲンによる後頭骨と頸椎の固定角度が関連することが報告されているが、そのメカニズムは明らかでない。我々は後頭頸椎固定術を施行されるリウマチ患者の術前後に嚥下検査を行い、術後の嚥下障害のメカニズムの一部を解明した。

A．研究目的

後頭頸椎固定術が必要となったリウマチ患者の術前後の嚥下機能を評価すること。

B．研究方法

山梨大学整形外科との共同研究で行った。2013 - 2014 年に当院でリウマチ性の頸椎症で固定術を施行された 7 例の患者に対して、術前後に video fluoroscopy と内視鏡検査を施行した。

(倫理面での配慮)  
倫理委員会で審査を仰ぎ承認された。

C．研究結果

術前から 2/7 名の患者に嚥下困難の自覚障害があった。術前の video fluoroscopy で 2 名の患者で喉頭口の閉鎖不全が認められた。術前 Endoscopy では 1 名の患者に喉頭に食物残渣が認められた。

術後には、術前から嚥下障害を認めた 2 名が嚥下困難となり、1 例は再手術による固定角度の変更を必要とした。

D．考察

本研究より、リウマチ患者の一部はすでに術前に嚥下機能に障害を持っている可能性が示唆された。後方固定術における固定角度以外にも、リウマチ患者の術後嚥下障害に関与するメカニズムが存在することが示唆された。

E．結論

術前のリウマチ患者の嚥下機能を評価した報告は少ない。本研究は、術後の嚥下困難による合併症を予防する方法につながると考える。

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

Swallowing function after occipitocervical arthrodesis for cervical deformity in patients with rheumatoid arthritis.

Ebata S, Hatsushika K, Ohba T, Nitta K,  
Akaike H, Masuyama K, Haro H.  
NeuroRehabilitation. 2015 Oct  
13;37(2):299-304. doi:  
10.3233/NRE-151262.

#### 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

K-line (+) 頸椎後縦靭帯骨化症に対する脊柱管拡大術の治療成績に関する研究

研究分担者：國府田正雄 千葉大学大学院医学研究院整形外科特任准教授

研究協力者：古矢丈雄、大田光俊、牧聡、飯島靖、斉藤淳哉

千葉大学大学院医学研究院整形外科

山崎正志 筑波大学医学医療系整形外科

**研究要旨** K-line (+)頸椎後縦靭帯骨化症に対する脊柱管拡大術の治療成績を検討し、成績不良の危険因子を探った。JOA スコアは術前平均 8.1 点が術後平均 11.9 点と、平均改善率 42.7%であった。多変量解析の結果、術前 OPLL 最大圧迫高位における局所椎間可動域が成績不良の危険因子であった。ROC 解析の結果術前 OPLL 最大圧迫高位における局所椎間可動域のカットオフ値は 7.5°であった。

K-line (+) 頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術は概ね満足しうる成績であったが、術前 OPLL 最大圧迫高位における局所椎間可動域が 7.5°以上の症例では成績不良となる可能性があるため、術式選択に検討を要すると思われた。

#### A. 研究目的

我が国において、頸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) に対して脊柱管拡大術は広く行われており最も一般的な術式である。脊柱管拡大術の除圧の原理はいわゆる bow-stringing effect であり、後方要素の解除にともなって頸椎と脊髄があたかも弓と弦のような関係となり脊髄が後方へシフトすることによって前方圧迫要素から逃れ、除圧が達成される。Bow-stringing effect は頸椎前弯を前提としている。頸椎後弯や大きな OPLL あるいは両者の合併例では bow-stringing effect が十分作用せず除圧不足が生じうるため、術式選択に注意を要する。

このような除圧不足の危険を術前に頸椎後縦靭帯骨化症の後方除圧術による除圧の可否を術前に簡便に予想するための指標として K-line がある[1]。K-line は単純レント

ゲン頸椎側面像にて C2・C7 それぞれの脊柱管前後径の midpoint を結んだ線と定義され、骨化巣の頂点が K-line を越えないものを K-line (+)、越えるものを K-line (-)と呼ぶ。K-line は頸椎アライメントと骨化巣サイズの両者を反映しており、K-line (-)頸椎 OPLL 症例では後弯または大きなサイズの骨化巣あるいは両者の合併により脊柱管拡大術単独では除圧効果が得られ難い [2]。K-line (+) 頸椎 OPLL 症例に対しては脊柱管拡大術で脊髄除圧が得られる可能性が高く、脊柱管拡大術を適応しているが、K-line (+) 頸椎 OPLL 症例に対する脊柱管拡大術症例においても成績不良例は存在している。本研究の目的は K-line (+) 頸椎 OPLL 症例に対する脊柱管拡大術の治療成績を検討し、成績不良をきたしうる脊椎因子を明らかにすることである。

## B . 研究方法

対象は 2000 年以降に K-line (+) 頸椎 OPLL に対して脊柱管拡大術を行い 1 年以上経過観察しえた 36 例である。性別は男 24 例、女 12 例。手術時年齢は平均 62.3 歳 (31-85 歳)、平均経過観察期間は 64 ヶ月 (12-180 ヶ月)であった。術式は、辻-伊藤式片開き脊柱管拡大術で、C3-6(または C7)までを除圧範囲としていた。

検討項目は、臨床成績を日本整形外科学会頸髄症判定基準(JOA スコア)改善率(平林法)にて評価した。画像評価として、単純レントゲン頸椎側面像にて骨化巣の最大高位での脊柱管占拠率、C2・7 椎体下縁のなす角である C2-7 角、K-line をそれぞれ術前後に計測した。OPLL 最大圧迫高位における前後屈椎間可動域 (Segmental ROM) を計測した。また、OPLL のタイプを連続型・混合型・分節型・その他型に分類した。

JOA スコア改善率に寄与する因子を探るために、JOA スコア平均改善率を算出、これ以下のものを成績不良例と定義した。成績不良と骨化占拠率・C2-7 角変化・K-line 変化・OPLL タイプ・Segmental ROM との相関を単変量解析にて検討し、 $p$  値が 0.1 未満の要素を引き続きステップワイズ変量増減法による多変量解析にて解析し、成績不良の危険因子を検討した。 $p$  値が 0.05 未満のものを成績不良の危険因子とした。成績不良を予測しうる危険因子の ROC 解析にて cut-off value を算出した。

(倫理面での配慮)

倫理面への配慮として、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守し、被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を厳密に守ることに留意した。

## C . 研究結果

術前平均 JOA スコアは平均 9.0 点(2~16 点)が術後 12.8 点(6.5~16.5 点)と、JOA スコア変化量は平均 3.9 点(-3.5~14.5)、平均改善率 42.0% (-100~100%)であった。

C2-7 角は術前平均  $10.9^{\circ}$  ( $-3.1^{\circ}$ ~ $28.2^{\circ}$ ) が術後最終観察時平均  $3.5^{\circ}$  ( $-42.3^{\circ}$ ~ $25^{\circ}$ ) と平均  $-7.3^{\circ}$  ( $-52^{\circ}$ ~ $13^{\circ}$ ) の前弯喪失が認められた。K-line は術前全例で (+) だったが、術後 8 例 (22.2%) で (-) に変化していた。

単変量解析の結果、JOA スコア改善不良 (42% 未満) と相関 ( $p < 0.1$ ) を認めたのは術後 K-line (+) から (-) への変化と Segmental ROM の 2 つであった。ステップワイズ変量増減法による多変量解析の結果、Segmental ROM ( $p = 0.04$ ) が JOA スコア改善不良に寄与する独立した危険因子であることがわかった。ROC 解析の結果、成績不良を予測しうる cut-off value は Segmental ROM  $7.5^{\circ}$  であった。すなわち術前 OPLL 最大圧迫高位の Segmental ROM が  $7.5^{\circ}$  以上の症例では脊柱管拡大術の手術成績が不良になりうるということが示された。

## D . 考察

本研究の結果、K-line (+) 頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術は過去の報告と比較してもおおむね満足すべき手術成績が得られていた [3, 4]。K-line (+) 頸椎 OPLL 症例に対しては脊柱管拡大術で十分な脊髄除圧が得られる可能性が高いため、基本的には脊柱管拡大術単独でほぼ対応しうるという予想通りの結果であった。しかし K-line (+) 頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術症例にも成績

不良例が存在した。統計解析の結果、術前 Segmental ROM が大きいことが成績不良の危険因子として同定された。我々は頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術の成績不良例では成績両高齡と比較して Segmental ROM が有意に大きいことを過去に報告した [5]。本研究においては症例を K-line (+) 頸椎 OPLL に絞ったため骨化巣が極端に大きな症例や後弯症例は除外されているが、この条件下でも Segmental ROM は成績不良の危険因子になりうるということが明らかになった。圧迫因子の残存する椎間における動きが神経学的回復に悪影響を及ぼす、または最大圧迫高位における可動性がより重度な脊髄障害を引き起こすために回復不良となるという 2 つのメカニズムが想定されるが、現時点ではどちらが主であるかは不明である。

現時点での K-line に基づいた頸椎 OPLL の術式選択として、K-line (+)であれば脊柱管拡大術を、K-line (-) 頸椎 OPLL 症例には前方除圧固定術を選択している。K-line (-) 頸椎 OPLL 症例の中で、比較的高齡の方や合併症(特に呼吸器合併症など)を持つ方、C2 に大きな OPLL があり前方からの除圧に困難が伴う例などでは後方除圧固定術を適応している。しかし本研究の結果より、K-line (+)頸椎 OPLL 症例のうち最大圧迫高位における椎間可動域が 7.5 ° 以上の症例では固定術の追加または前方除圧固定術の適応を検討する必要があると思われる。この場合、骨化のタイプや除圧を要する範囲などにより術式・除圧範囲・固定範囲などを検討する必要がある。

## E . 結論

K-line (+)頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術は概ね満足しうる神経症状改善が得られた。術前最大圧迫高位における椎間可動域 7.5 ° 以上の症例では成績不良に陥る可能性があるため、術式選択を検討する必要がある。

## 参考文献

1. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Kawabe J et al: A new concept for making decisions regarding the surgical approach for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: the K-line. *Spine*. 2008; 33: E990-E993.
2. Fujiyoshi T, Yamazaki M, Okawa A et al: Outcome of posterior decompression surgery for cervical OPLL patients of the K-line (-) group: laminoplasty versus posterior decompression with instrumented fusion. *J Spine Research*. 2011; 2: 231-235
3. Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y. Surgical treatment of ossification of the posterior longitudinal ligament and its outcomes: posterior surgery by laminoplasty. *Spine*. 2012;37:E303-8.
4. Ogawa Y, Chiba K, Matsumoto M et al: Long-term results after expansive open-door laminoplasty for the segmental-type of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: a comparison with nonsegmental-type lesions. *J Neurosurg Spine*. 2005; 3:198-204
5. Masaki Y, Yamazaki M, Okawa A et al: An

analysis of factors causing poor surgical outcome in patients with cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: anterior decompression with spinal fusion versus laminoplasty. *J Spinal Disord Tech.* 2007; 20: 7-1.

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. Koda M, Furuya T, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Mannoji C. Mid- to long-term outcomes of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* in press
2. Maki S, Koda M, Iijima Y, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Saito J, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Medially-shifted rather than high-riding vertebral arteries preclude safe pedicle screw insertion: a morphological study of C2 pedicles using computed tomography. *J Clin Neurosci* in press
3. Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Aramomi M, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C. Resolution of low back symptoms after corrective surgery for dropped-head syndrome: a report of two cases. *BMC Res Notes.* 2015 Oct 7;8:545. doi: 10.1186/s13104
4. Watanabe S, Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Aoki Y, Nakamura J, Miyagi M, Suzuki M, Kubota G, Inage K, Sainoh T, Sato J, Shiga Y, Abe K, Fujimoto K, Kanamoto H, Inoue G, Furuya T, Koda M, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Remote Hemorrhage in the Cerebellum and Temporal Lobe after Lumbar Spine Surgery. *Case Rep Orthop.* 2015;2015:972798. doi: 10.1155/2015/972798. Epub 2015 Aug 3.
5. Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Aug 13. [Epub ahead of print]
6. Kato K, Koda M, Takahashi H, Sakuma T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Hashimoto M, Ikeda O, Mannoji C, Furuya T. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates spinal cord injury-induced mechanical allodynia in adult rats. *J Neurol Sci.* 2015 Aug. 15;355(1-2):79-83.
7. Koda M, Mannoji C, Oikawa M, Murakami M, Okamoto Y, Kon T, Okawa A, Ikeda O, Yamazaki M, Furuya T. Herpes zoster sciatica mimicking lumbar canal stenosis: a case report. *BMC Res*



- Notes. 2015 Jul 29;8:320. doi:  
10.1186/s13104-015-1272-z.
8. Mannoji C, Koda M, Furuya T, Aramomi M. Calcific Tendinitis of the Longus Colli. *Intern Med.* 2015;54(12):1573. doi:  
10.2169/internalmedicine.54.4342. Epub  
2015 Jun 15. No abstract available.
  9. Takahashi H, Koda M, Hashimoto M, Furuya T, Sakuma T, Kato K, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C. Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice. *Cell Transplant.* 2015 May 13. [Epub ahead of print]
  10. Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T. Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports. *BMC Res Notes.* 2015 Apr 9;8(1):133. doi:  
10.1186/s13104-015-1106-z.
  11. Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M. Bone union and remodelling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery. *Eur Spine J.* 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]
  12. Ohara T, Maki S, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Okawa A, Ikeda O, Takahashi K, Yamazaki M, Koda M. Elderly onset intramedullary epidermoid cyst in the conus medullaris: a case report. *J Med Case Rep.* 2015 12;9:7.
  13. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志: 占拠率 50%以上の無症候性頸椎後縦靱帯骨化の画像所見の検討. *日本脊髄障害医学会誌* 28(1):106-107, 2015
  14. 古矢丈雄, 國府田正雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 山崎正志: アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する周術期ハロースト固定に関連した合併症. *日本脊髄障害医学会誌* 28(1):108-109, 2015
  15. 古矢丈雄, 池田修, 常泉吉一, 国司俊一, 葛城穰, 大田光俊, 大井利夫, 國府田正雄, 高橋和久: 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折に対する軟性装具を用いた保存療法の治療成績. *Journal of Spine Research* 6(6):1061-1065, 2015.06
  16. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志:【特集 整形外科領域における再生医療の最前線】急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法. *関節外科* 34(5):507-510, 2015

## 2. 学会発表

### 国際発表

1. Masao Koda  
Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Trial of Granulocyte Colony Stimulating Factor-Mediated Neuroprotection for Acute Spinal Cord Injury. The 4th ISCoS and ASIA Joint Scientific Meeting May 14-16, 2015, Montreal, Canada (Abstract p65)
2. Takeo Furuya, Masao Koda, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Kazuhisa Takahashi, Masashi Yamazaki. Surgical Decompression for Cervical Spinal Cord Injuries Without Fracture in Sub-acute or Chronic Phase. The 4th ISCoS and ASIA Joint Scientific Meeting May 14-16, 2015, Montreal, Canada (Abstract p86)
3. Masayuki Aramomi, Tetsuhiro Ishikawa, Chikato Mannoji, Masao Koda, Takeo Furuya, Masashi Yamazaki. Safty and accuracy of the direct pedicle insertion technique for anterior pedicle screw placement in the subaxial cervical spine. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, the British Museum, London UK (Abstract p50)
4. Satoshi Maki, Masao Koda, Mitsutoshi Ota, Koshiro Kamiya, Taigo Inada, Yasushi Iijima, Junya Saito, Kazuhisa Takahashi. Reduced field-of-view diffusion tensor imaging of the spinal cord associated with motor dysfunction. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, the British Museum, London UK (Abstract p51)
5. Satoshi Maki, Masao Koda, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Mistutoshi Ota, Yasushi Iijima, Junya Saito, Kazuhisa Takahashi. Redefining high-riding vertebral artery from the perspective of the trajectory of C2 pedicle screw. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, The British Museum, London UK (Abstract p56)
6. Mitsutoshi Ota, Mamoru Sato, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Satoshi Maki, Junya Saito, Yasushi Iijima, Takeo Furuya, Masashi Yamazaki, Kazuhisa Takahashi, Fumio. Nomura, Masao Koda. Biomarkers for acute spinal cord injury in the cerebrospinal fluid of rats: a proteomic study. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, The British Museum, London UK (Abstract p56)
7. Masao Koda, Takeo Furuya, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Yasushi Iijima, Junya Saito, Masashi Yamazaki. Outcome of posterior decompression with instrumented fusion for K-Line(-) cervical ossification of the longitudinal ligament. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, The British Museum, London UK (Abstract p58)
8. Chikato Mannoji, Masayuki Aramomi, Masao Koda, Takeo Furuya, Masazumi Murakami. The calcification in crowned dens syndrome does not disappear in a short period of time. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, The British Museum, London UK (Abstract p64)
9. Ryo Kadota, Makondo Mochizuki, Atsuomi Aiba, Masao Koda. The influence

of cervical sagittal balance on the alignment after multilevel anterior cervical fusion. 31st Annual Meeting CSRS-ES May 26-28, 2015, The British Museum, London UK (Abstract p72)

#### 国内発表

10. 牧聡, 國府田正雄, 及川泰宏, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 高橋和久, 山崎正志  
局所筋起法を用いた高分解能の Diffusion Tensor Imaging による頸椎圧迫性脊髄症の評価  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):212, 2015
11. 門田領, 望月真人, 相庭温臣, 國府田正雄  
化膿性脊髄炎に対する抗菌薬投与方法の工夫  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):286, 2015
12. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志  
脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子神経保護療法  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):302, 2015
13. 相庭温臣, 望月真人, 門田領, 國府田正雄  
頸椎多椎間前方除圧固定術における術後の risk management  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):415, 2015
14. 古矢丈雄, 國府田正雄, 藤由崇之, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 大河昭彦, 山崎正志  
無症候性頸椎後縦靭帯骨化の画像所見  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):416, 2015
15. 國府田正雄, 古矢丈雄, 望月真人, 相庭温臣, 小西宏昭, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志  
K-Line(-)頸椎後縦靭帯骨化症に対する術式選択  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):493, 2015
16. 門田領, 望月真人, 相庭温臣, 國府田正雄  
頸椎矢状面バランスに影響する因子—長範囲頸椎前方固定術において  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):496, 2015
17. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 高橋和久, 山崎正志  
High-riding vertebral artery の再定番  
C2 椎弓根スクリューの刺入経路の視点から  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):574, 2015
18. 稲田大悟, 萬納寺誓人, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 橋本将行, 高橋和久, 國府田正雄

- 脊髄損傷に対するラット坐骨神経由来  
シュワン細胞シートを用いた細胞移植  
法の検討  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):582, 2015
19. 神谷光史郎, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧  
聡, 稲田大悟, 萬納寺誓人, 橋本将行,  
山崎正志, 高橋和久, 國府田正雄  
老化脊髄では脊髄損傷後の白質損傷が  
高度となる  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):586, 2015
20. 大田光俊, 國府田正雄, 神谷光史郎,  
稲田大悟, 牧聡, 古矢丈雄, 大河昭彦,  
山崎正志  
後方固定術は頸椎後縦靭帯の骨化進展  
を抑制する 椎弓形成術との比較  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):698, 2015
21. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神  
谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久,  
山崎正志  
頸椎後縦靭帯骨化症における K-Line 規  
定因子の検討  
第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会  
2015 年 4 月 16-18 日 福岡国際会議場  
J Spine Res 6(3):701, 2015
22. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲  
田大悟, 神谷光史郎, 牧聡, 大河昭彦,  
山崎正志, 高橋和久  
頸椎後縦靭帯骨化症の後方手術におけ  
る術後骨化進展 固定の有無の影響  
第 88 回日本整形外科学会学術総会  
2015 年 5 月 21-24 日 神戸ポートピア  
ホテル  
日整会誌 89(2):S40, 2015
23. 牧聡, 國府田正雄, 及川泰宏, 古矢丈  
雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊,  
高橋和久, 山崎正志  
局所励起法を用いた diffusion tensor  
imaging による頸椎圧迫性脊髄症の評  
価  
第 88 回日本整形外科学会学術総会  
2015 年 5 月 21-24 日 神戸ポートピア  
ホテル  
日整会誌 89(2):S109, 2015
24. 山崎正志, 安部哲哉, 藤井賢吾, 國府  
田正雄, 古矢丈雄, 藤由崇之, 望月眞  
人, 小西宏昭  
頸椎高度占拠率 OPLL に対する治療戦  
略  
第 88 回日本整形外科学会学術総会  
2015 年 5 月 21-24 日 神戸ポートピア  
ホテル  
日整会誌 89(2):S359, 2015
25. 高橋宏, 青木保親, 中島新, 寺島史明,  
園部正人, 齊藤雅彦, 中川量介, 谷口  
慎治, 山田学, 國府田正雄, 中川晃一  
圧迫性脊髄症急性増悪期における脳脊  
髄液中 phosphorylated neurofilament  
subunit NF-H(pNF-H)の発現 脊髄症急  
性増悪の指標となりうる可能性  
第 88 回日本整形外科学会学術総会  
2015 年 5 月 21-24 日 神戸ポートピア  
ホテル  
日整会誌 89(3):S633, 2015
26. 神谷光史郎, 國府田正雄, 大田光俊,  
牧聡, 稲田大悟, 古矢丈雄, 山崎正志,  
高橋和久

- 頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の手術成績の予後不良因子の検討  
第 88 回日本整形外科学会学術総会  
2015 年 5 月 21-24 日 神戸ポートピアホテル  
日整会誌 89(3):S936, 2015
27. 牧聡, 國府田正雄, 大田光俊, 及川泰宏, 古矢丈雄, 飯島靖, 齊藤淳哉, 榊田喜正, 松本浩史, 小島, 正歳, 小畠隆行, 高橋和久  
脊髄の Diffusion Tensor Imaging による頸椎圧迫性脊髄症の手術の予後予測  
第 43 回日本磁気共鳴学会  
2015 年 9 月 10-12 日 東京ドームホテル  
日本磁気共鳴医学会 35Supplement:260, 2015
28. 牧聡, 國府田正雄, 大田光俊, 及川泰宏, 古矢丈雄, 飯島靖, 齊藤淳哉, 榊田喜正, 松本浩史, 小島, 正歳, 小畠隆行, 高橋和久  
脊髄の Diffusion Tensor Imaging 頸椎圧迫性脊髄症の歩行障害を反映する  
第 43 回日本磁気共鳴学会  
2015 年 9 月 10-12 日 東京ドームホテル  
日本磁気共鳴医学会 35Supplement:260, 2015
29. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 橋本将行, 萬納寺誓人, 山崎正志, 野村文夫, 佐藤守, 高橋和久  
ラット脊髄圧挫損傷モデルにおけるバイオマーカーの探索  
第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2015 年 10 月 22-23 日 富山国際会議場
- 日整会誌 89(9);S1511, 2015
30. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 花岡英紀, 山崎正志  
脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子神経保護療法 - 医師主導治験 -  
第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2015 年 10 月 22-23 日 富山国際会議場  
日整会誌 89(9);S1514, 2015
31. 稲田大悟, 萬納寺誓人, 古矢丈雄, 神谷光史郎, 牧聡, 大田光俊, 飯島靖, 齊藤淳哉, 橋本将行, 高橋和久, 國府田正雄  
ラット坐骨神経由来シュワン細胞シートを用いた脊髄損傷に対する細胞移植法の検討  
第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2015 年 10 月 22-23 日 富山国際会議場  
日整会誌 89(9);S1624, 2015
32. 高橋宏, 青木保親, 中島新, 寺島史明, 園部正人, 齊藤雅彦, 谷口慎治, 山田学, 古矢丈雄, 國府田正雄, 高橋和久, 山崎正志, 中川晃一  
圧迫性脊髄症急性増悪期における神経細胞への障害パターンは? - 臨床髄液検体の解析から -  
第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2015 年 10 月 22-23 日 富山国際会議場  
日整会誌 89(9);S1629, 2015
33. 牧聡, 國府田正雄, 大田光俊, 古矢丈雄, 及川泰宏, 稲田大悟, 神谷光史郎, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志

- 局所励起法を用いた高分解能の diffusion tensor imaging による頸椎圧迫性脊髄症の評価  
第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2015 年 10 月 22-23 日 富山国際会議場  
日整会誌 89(9);S1815, 2015
34. 牧聡, 新朮正明, 國府田正雄, 大田光俊, 飯島靖, 齊藤淳哉, 古矢丈雄, 高橋和久, 萬納寺誓人, 山崎正志  
中下位頸椎後方手術における新しい内固定法: 椎孔周囲スクリュー固定の生体力学的研究  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.136)
35. 新朮正明, 萬納寺誓人, 石川哲大, 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄  
椎孔周囲スクリューを用いた頸椎後方固定術の成績とスクリュー設置の問題点  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.136)
36. 古矢丈雄, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志  
後頭骨頸椎後方固定術後の後頭骨・軸椎間の骨癒合について  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.144)
37. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志  
椎弓根スクリュー刺入経路から見た C2 椎弓根の形態学的検討 - 椎骨動脈の内方化がスクリュー刺入を阻む -  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.145)
38. 新朮正明, 萬納寺誓人, 石川哲大, 國府田正雄, 古矢丈雄, 山崎正志  
Direct Pedicle Insertion(DPI)法を用いた頸椎前方椎弓根スクリュー刺入制度の検討  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.147)
39. 古矢丈雄, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志  
頸椎後方固定術後のインストゥルメンテーション折損について  
第 24 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015 年 11 月 6-7 日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.150)
40. 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志

- 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の中長期成績および骨化形態の変化  
第24回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015年11月6-7日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.172)
41. 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 高橋和久, 望月真人, 相庭温臣, 門田領, 小西宏昭, 山崎正志  
K-Line(-)頸椎後縦靱帯骨化症に対する術式選択  
第24回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015年11月6-7日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.172)
42. 齊藤淳哉, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 高橋和久, 山崎正志  
K-Line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の術後成績に関する因子の検討  
第24回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015年11月6-7日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.173)
43. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 大河昭彦, 山崎正志, 高橋和久  
頸椎後縦靱帯骨化症の術後骨化進展は後方固定により抑制される椎弓形成術と後方除圧固定術の比較  
第24回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015年11月6-7日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.173)
44. 飯島靖, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 齊藤淳哉, 高橋和久, 山崎正志  
頸椎後縦靱帯骨化症におけるK-LineはX線とCTで変化しうる  
第24回日本脊椎インストゥルメンテーション学会  
2015年11月6-7日 りゅーとぴあ新潟市民芸術文化会館  
(抄録集 p.174)
45. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 飯島靖, 齊藤淳哉  
脊髄のDiffusion Tensor Imagingは頸椎圧迫性脊髄症の歩行障害を反映する  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.79)
46. 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 山崎正志, 花岡英紀  
医師主導治験「急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いたランダム化・二重盲検試験」-進捗報告-  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.98)
47. 古矢丈雄, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 齊藤淳哉, 山崎正志  
非骨傷性頸髄損傷に対する亜急性期、

- 慢性期の除圧術の成績  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.126)
48. 牧聡, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 飯島靖, 齊藤淳哉  
脊髄の Diffusion Tensor Imaging による頸椎圧迫性脊髄症の手術の予後予測  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.129)
49. 大田光俊, 國府田正雄, 古矢丈雄, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉  
プロテオーム解析によるラット脊髄損傷モデルにおけるバイオマーカー探索  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.149)
50. 神谷光史郎, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 稲田大悟, 國府田正雄  
老化脊髄では脊髄損傷後の白質損傷が高度となる  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.150)
51. 國府田正雄, 古矢丈雄, 飯島靖, 齊藤淳哉, 山崎正志  
脊髄損傷の臨床評価ガイドライン作成: 薬事承認審査のために  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.153)
52. 三上行雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 齊藤淳哉, 國府田正雄  
胸椎 Arachnoid web の一例  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.173)
53. 沖松翔, 齊藤淳哉, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄, 國府田正雄  
病変と反対側に下肢痛をきたした dumbbell 腫瘍の 1 例  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.173)
54. 葉佐俊, 飯島靖, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄, 國府田正雄  
外傷性椎骨動脈閉塞を合併した頸椎脱臼骨折の一例  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.179)
55. 古矢丈雄, 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 山崎正志  
後頭骨頸椎後方固定術後の後頭骨一軸椎間骨癒合評価  
第 50 回日本脊髄障害医学会  
2015 年 11 月 19-20 日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.194)
56. 高橋宏, 寺島史明, 井上雅寛  
圧迫性脊髄症急性増悪期における臨床髄液検体を用いた病態の解析  
第 50 回日本脊髄障害医学会



- 2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.203)
57. 齊藤淳哉, 國府田正雄, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖  
K-Line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の術後成績に関連する因子の検討  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.213)
58. 飯島靖, 國府田正雄, 齊藤淳哉, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄  
頸椎椎後縦靱帯骨化症における K-Line は X 線と CT で変化しうる  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.214)
59. 富沢想, 古矢丈雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 國府田正雄  
サイバーナイフで縮小を認めず手術を要した頸髄髄膜腫の一例  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.235)
60. 橋本光宏, 山縣正庸, 池田義和, 中島文毅, 古矢丈雄, 國府田正雄  
馬尾に発生した粘液乳頭状上衣腫の1例  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.236)
61. 水木誉凡, 飯島靖, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄, 國府田正雄  
再発を繰り返す脊髄空洞症に対して、くも膜下腔 - くも膜下腔バイパス術が有効であった一例 -  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.238)
62. 戸口泰成, 齊藤淳哉, 大田光俊, 牧聡, 古矢丈雄, 國府田正雄  
仙骨部 perineural cyst の術後遺残疼痛に対して、硬膜外電気刺激療法を施行した一例  
第50回日本脊髄障害医学会  
2015年11月19-20日 グランドプリンスホテル高輪  
(抄録集 p.249)
63. 國府田正雄, 大田光俊, 牧聡, 飯島靖, 齊藤淳哉, 古矢丈雄, 望月真人, 相庭温臣, 門田領, 山崎正志  
K-line(-)頸椎後縦靱帯骨化症にに対する術式選択  
第1322回千葉医学会整形外科例会  
2015年12月5-6日 千葉大学医学部付属病院3階大講堂(ガーネットホール)
64. 飯島靖  
頸椎後縦靱帯骨化症における K-line は X 線と CT で変化しうる  
第1322回千葉医学会整形外科例会  
2015年12月5-6日 千葉大学医学部付属病院3階大講堂(ガーネットホール)
65. 齊藤淳哉  
K-Line(-)型頸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術における成績不良因子の検討

- 第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付  
属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)
66. 牧聡  
脊髄 Diffusion Tensor Imaging による頸  
部脊髄症の手術の予後予測  
第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付  
属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)
67. 大田光俊  
ラット脊髄損傷におけるバイオマーカ  
ー探索 重症度の早期判定  
第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付  
属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)
68. 水木誉凡, 飯島靖, 大田光俊, 牧聡,  
古矢丈雄, 國府田正雄  
再発を繰り返す脊髄空洞症に対して、  
くも膜下腔-くも膜下腔バイパス術が  
有効であった一例  
第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付  
属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)
69. 三上行雄, 大田光俊, 古矢丈雄, 牧聡,  
飯島靖, 齊藤淳哉, 國府田正雄  
胸椎 Arachnoid web の一例  
第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付  
属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)
70. 戸口泰成, 齊藤淳哉, 大田光俊, 牧聡,  
古矢丈雄, 國府田正雄  
仙骨部 perineural cyst の術後遺残疼痛に  
対して、硬膜外電気刺激療法を施行し  
た一例  
第 1322 回千葉医学会整形外科例会  
2015 年 12 月 5-6 日 千葉大学医学部付

属病院 3 階大講堂(ガーネットホール)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

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

アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する頸椎椎弓形成術の中長期成績に  
関する研究

研究分担者 石橋恭之 弘前大学整形外科教授

研究要旨 アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する棘突起縦割法拡大術の中長期成績を調査した。JOA スコアの改善は、中長期的な維持が困難な症例もあり、その適応は慎重に検討する必要がある。重症化する前の治療介入も課題のひとつと考えられた。

A. 研究目的

本調査の目的は、アテトーゼ型脳性麻痺 (ACP) に伴う頸髄症に対する棘突起縦割法拡大術 (拡大術) の中長期成績を評価することである。

B. 研究方法

当科にて、ACP に伴う頸髄症に対して、拡大術を施行し、術後 5 年以上経過観察を行った 7 名を対象とした。男性 4 名、女性 3 名、手術時平均年齢は 54.4 歳 (49 から 66 歳)、平均観察期間は 9 年 9 か月 (5 年 3 か月から 18 年 4 か月) であった。術式は、C3-7 棘突起縦割法拡大術 1 名、C2 ドーム型椎弓切除術 + C3-7 棘突起縦割法拡大術 1 名、C1 椎弓切除術 + C2 ドーム型椎弓切除術 + C3-7 棘突起縦割法拡大術 1 名、C3 椎弓切除術 + C4-7 棘突起縦割法拡大術 4 名であった。臨床評価として、再手術率の有無、術前、術後 2 年、最終観察時の頸髄症 JOA スコアを後ろ向きに調査した。また、C3 椎弓切除術を併用した 4 名の術前、最終観察時の C2-7 角 (前弯角)、すべりの有無を評価した。

本調査に関しては、対象となる患者への説明と同意を得ている。

C. 研究結果

14.3% (1 名) に再手術を要した。初回術後 3 年で頸髄症の再増悪を生じ、初回術後 4 年 2 か月に後頭頸椎後方固定術が施行された。再手術例を除く 6 名の JOA スコアは、術前 3.9 点 (-1.5 から 7.5 点)、術後 2 年 7.2 点 (1.5 から 10 点)、最終観察時 5.8 点 (-0.5 から 8.5) であった ( $p=0.005$ , 反復測定分散分析)。改善率は術後 2 年で 24.8% (-12 から 51.7%)、最終観察時 14.7% (-16.0 から 37.9%) であった。C3 椎弓切除を併用した拡大術症例の C2-7 角は術前  $13.0^{\circ}$  (-23.6 から  $59.0^{\circ}$ )、最終観察時  $14.6^{\circ}$  (-17.9 から  $59.8^{\circ}$ )、術前 1 名に C3, 4 でそれぞれ 3mm、もう 1 名に C4 で 2mm の前方すべりを認めていた。術後すべりの増悪はなかった。

D. 考察

ADL は 2 年目までは改善するものの、それ以降は再び低下していた。固定術が有効とする報告に比べ JOA スコアの改善率は低く、拡大術単独の適応は限られているといわざるを得ない。今回の術前 JOA スコアでは、手指運動機能 0 点が 2 名、下肢運動機能 0 点が 4 名と重度運動障害例が多く、

重症化する前にいかに手術介入を行うかが課題のひとつと思われた。C3 椎弓切除術を併用した症例の経過観察期間は5年10か月であり、今後も注意深い経過観察が必要である。

#### E．結論

ACP に伴う頸髄症に対する拡大術後のJOAスコアの改善は、中長期的な維持が困難な症例もあり、その適応は慎重に検討する必要がある。重症化する前の治療介入も課題のひとつと考えられた。

#### 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

準備中

##### 2.学会発表

第44回日本脊椎脊髄病学会学術集会

#### 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)

研究分担者 佐藤 公昭 久留米大学整形外科 准教授  
研究協力者 井手 洋平、山田 圭 久留米大学整形外科

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)と頸椎症性脊髄症(以下 CSM)は術後長期成績に相違があることが知られているが、術中操作が神経機能に与える影響に違いがあるかは明らかではない。本研究では術中脊髄モニタリングでの相違を調査し検討した。2013年4月から2015年11月までに当科で棘突起縦割式脊柱管拡大術中に術中脊髄モニタリングを施行した48例(OPLL群27例、CSM群21例)を対象とし、術前画像評所見(狭窄率、C2-7角、後弯の有無)、術前JOAスコア、Alertの頻度、Alertを誘発した手術手技、術後麻痺について調査した。Alertの発信頻度に2群間で有意差は認めなかった。OPLL、CSMともに手術手技のなかでは展開時、椎弓拡大時にAlertを多く発信していた。術直後の麻痺は認めず、C5麻痺を2例に認めた。術前の狭窄率、神経学的機能に差がないOPLL群とCSM群では術中操作で神経機能に与える影響に有意な差はないと思われる。

A. 研究目的

Ossification of Posterior Longitudinal Ligament (OPLL)とCervical spondylotic Myelopathy (CSM)は術後長期成績に差があることが知られている。星野ら<sup>(1)</sup>は棘突起縦割式脊柱管拡大術の長期成績では脊髄症状の改善率はCSMと比べOPLLが低かったと報告している。2つの異なる疾患で手術操作により術中脊髄モニタリングの反応に差がある可能性が考えられる。我々の渉猟しえた範囲ではOPLLとCSMの術中神経機能評価を比較した報告はない。今回OPLLとCSMの術中脊髄モニタリングでの反応に相違がないかを調査したので報告する。

B. 研究方法

対象は2013年3月から2015年11月までに当科で棘突起縦割式脊柱管拡大術を施行した48例(男性:35例/女性:13例、手術時平均年齢:63.3歳)で、術中脊髄モニタリングを施行したOPLL27例(OPLL群)とCSM21例(CSM群)である。術中モニタリングは全例に経頭蓋電気刺激筋誘発電[muscle evoked potential after electric stimulation to the brain: 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Train刺激回数5回、刺激間隔2ms、刺激持続時間1ms、MEE-1232では刺激電流200mA、MEE2208 Digitimer Multipulse

stimulator D185 では電圧 250~500 V、加算回数はそれぞれ 5 回の条件で記録した。刺激は銀-塩化銀皿電極を、四肢導出には針電極を使用した。2 群間で年齢、性別、術前画像所見(狭窄率、C2-7 角、後弯の有無)、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、Br(E)-MsEP の導出率、Alert の頻度、Alert を誘発した手術手技、術後麻痺について調査した。狭窄率は巢山ら<sup>(2)</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  $(b-a)/b*100$  で表わした。後弯の有無は C2-7 角が負の値のものを後弯ありとした。Br(E)-MsEP の Alarm Point はコントロール波形の振幅の 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 Alert を発信した。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

OPLL 群、CSM 群の狭窄率はそれぞれ  $41.4\% \pm 11.1$ 、 $44.6\% \pm 11.5$  ( $P=0.36$ )、C2-7 角は  $8.9^\circ \pm 12.5$ 、 $10.7^\circ \pm 18.3$  ( $P=0.80$ )、後弯を有する症例の割合は 6/27 例 (22.2%)、3/21 例 (14.3%) ( $P=0.71$ ) と術前画像所見では 2 群間に有意差を認めなかった。

OPLL 群、CSM 群の術前 JOA スコアでは、

上肢運動機能は  $2.1 \pm 0.6$  点、 $2.1 \pm 0.9$  点 ( $P=0.66$ )、下肢運動機能は  $2.2 \pm 1.1$  点、 $1.8 \pm 1.0$  点 ( $P=0.27$ )、上肢知覚は  $0.9 \pm 0.5$  点、 $0.9 \pm 0.3$  点 ( $P=0.51$ )、下肢知覚は  $1.4 \pm 0.7$  点、 $1.2 \pm 0.6$  点 ( $P=0.21$ )、体幹知覚は  $1.6 \pm 0.6$  点、 $1.8 \pm 0.4$  点 ( $P=0.18$ )、膀胱機能は  $2.5 \pm 0.6$  点、 $2.3 \pm 0.5$  点 ( $P=0.13$ )、JOA 合計点は  $10.6 \pm 2.5$  点、 $10.1 \pm 2.2$  点 ( $P=0.44$ ) と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。

OPLL 群、CSM 群の Br(E)-MsEP の導出率は  $94.15\% \pm 12.42$ 、 $87.72\% \pm 18.37$  ( $P=0.10$ )、Alert の頻度は 27 例中 16 例 (59%)、21 例中 10 例 (48%) ( $P=0.56$ ) と有意差を認めなかった。

Alert を誘発した手術操作では OPLL 群、CSM 群で体位作成時に 2 例 (7.4%)、0 例 (0%) ( $P=0.50$ )、展開中は 4 例 (14.8%)、1 例 (5.3%) ( $P=0.37$ )、展開後は 1 例 (3.7%)、4 例 (21.1%) ( $P=0.15$ )、正中縦割後は 3 例 (11.1%)、2 例 (10.5%) ( $P=1.00$ )、側溝作成中は 2 例 (7.4%)、0 例 (0%) ( $P=0.50$ )、椎弓拡大後は 5 例 (18.5%)、4 例 (21.1%) ( $P=1.00$ )、骨片締結後は 2 例 (7.4%)、0 例 (0%) ( $P=0.50$ ) と 2 群間に有意差を認めなかった。OPLL 群では骨片締結後に右腓腹筋に Alert を認めた 1 例に、CSM 群では正中縦割後に右前脛骨筋に Alert を認めた症例 1 例に、いずれも手術終了時には波形の回復を認めたが術後 C5 麻痺を認めた。術中には上腕二頭筋、上腕三頭筋の波形変化はいずれも認めなかった。

#### D . 考察

本研究では、Br(E)-MsEP の導出率、Alert の頻度、Alert を誘発した手術手技に 2 群

間で有意差を認めなかった。OPLL 群、CSM 群で年齢、性別、術前画像所見(狭窄率、C2-7 角、後弯の有無)、JOA スコアに有意差を認めなかったため有意差がなかった可能性がある。Matsunaga ら<sup>(3)</sup>は骨化占拠率が 60%以上で脊髄症が悪化する可能性を報告している。さらに、Yoshii ら<sup>(4)</sup>は 60%以上の骨化占拠率では屈曲時にも脊髄に圧迫が加わると報告している。本研究では平均骨化占拠率が 50.3%と 60%よりも低かったため、OPLL と CSM の Br(E)-MsEP の反応に有意差が認められなかった可能性がある。

Alert を誘発した手術操作に関して山崎ら<sup>(5)</sup>は胸椎 OPLL の後方除圧後に後弯が進み脊髄の micro motion が原因で振幅低下が起こったと報告している。本研究で展開中に Alert が発信された例も多いが、頸椎でも展開操作で後弯が進み振幅が低下したのではないかと考えられる。また椎弓形成後でも Alert が多く発信されている。Tsuzuki ら<sup>(6)</sup>は後方除圧後に脊髄が後方に牽引され振幅低下が起こると報告している。また、Gu ら<sup>(7)</sup>が過度の拡大は C5 麻痺等合併症を増加させると報告している。このように脊髄の後方へのシフトや前方の神経根の牽引が Br(E)-MsEP の反応としてとらえられた可能性はあるが可逆性のものではなかった。

本研究の限界は症例数が少ないことがある。平均骨化占拠率が 60%未満だったため 60%以上の群で 2 群間での比較が必要である。脊髄症の成績は罹病期間が影響する可能性があるが罹病期間の評価ができていないことがある。今回は Br(E)-MsEP のみで索路の評価ができていない。Br(E)-MsEP のみでは偽陽性が多いため、伊藤ら<sup>(8)</sup>は術中脊

髄モニタリングにおいて multi-modality な組み合わせは compound muscle action potential : CMAP と Br(E)-SCEP が最適と報告している。今後 Br(E)-SCEP を併用した 2 群間での比較が必要である。

## 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 48 症例について OPLL 群と CSM 群の Br(E)-MsEP の反応の相違を調査した。
2. 術前の画像評価、JOA スコアに有意差のない OPLL 群と CSM 群では術中脊髄モニタリングの Alert の発信頻度に有意差はなかった。
3. OPLL、CSM とともに展開、拡大が Alert を発信することが多かった。
4. 今後は症例を重ね 60%以上の骨化占拠率の症例で 2 群間での比較検討が必要である。

## 【参考文献】

1. 星野 雄一、棘突起縦割法椎弓形成術の長期成績、臨床整形外科27巻:257-262
2. 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
3. Matsunaga S, Nakamura K, Seichi A, Yokoyama T, Tho S, Ichimura S, Satomi K, Endo K, Yamamoto K, Kato Y, Ito T, Tokuhashi Y, Uchida K, Baba H, Kawahara N, Tomita K, Mashuyama Y, Ishuguro N, Iwasaki M, Yoshukawa H, Yonenobu K, Kawasaki M, Yoshida M, Inoue S, Tani T, Kaneko K, Taguchi T, Imakiire T, Komiya S. 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

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. 山崎 正志、胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術の適応と成績、脊椎脊髄ジャーナル15巻:98-104

6. Tsuzuki N, Hirabayashi S, Abe R, Saiki K. Staged spinal cord decompression through posterior approach for thoracic myelopathy caused by ossification of posterior longitudinal ligament. Spine 26:1623-1630,2001

7. Gu ZF, Zhang AL, Shen Y, Ding WY, Li F, Sun XZ. The relationship between laminoplasty opening angle and increased sagittal canal diameter and the prediction of spinal canal expansion following double-door cervical laminoplasty. Eur Spine J 24:1597-1604,2015

8. Ito Z, Matsuyama Y, Shinomiya K, Ando M, Kawabata T, Kanchiku T, Saito T, Yakahashi M, Taniguchi S, Yamamoto N, Satomi K, Tani T. What is the Optimum

Multi-modality Combination for Intraoperative Spinal Cord Monitoring? -Multi-center Study by Monitoring Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research Journal of Spine Research 2:88-96

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、佐々木威治、後藤雅史、溝上健次、松原庸勝、坂田麻里奈、永田見生、志波直人、原田秀樹:後縦靱帯骨化症と頸椎症性脊髄症の術中脊髄モニタリングの比較検討.第130回西日本整形・災害外科学会学術集会

(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



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

頤椎後縦靱帯骨化症患者における頤椎椎弓形成術術後満足度に関する研究

研究分担者 筑田 博隆 東京大学整形外科准教授

研究要旨 頤椎椎弓形成術後の術後患者満足度の予測因子を 44 名の頤椎後縦靱帯骨化症患者において後ろ向き調査したところ、65.9%の患者が術後満足していた。不満足群には有意に山型骨化パターンが多く、満足群には術後に身体的機能改善を認識している患者が有意に多かった。

A . 研究目的

頤椎後縦靱帯骨化症患者における、頤椎椎弓形成術後の術後患者満足度の予測因子を明らかにすること。

B . 研究方法

後ろ向き調査。2003 年から 2013 年に東大病院で頤椎椎弓形成術を受けた頤椎後縦靱帯骨化症患者 44 名(平均年齢 63.8 歳)を対象にした。質問票を用いて術後患者満足度を評価し、満足群と不満足群の 2 群間での術前画像所見と患者立脚型アウトカムを比較した。

(倫理面での配慮)

当院研究室内でデータ解析を行った。

C . 研究結果

術後満足群は 29 名(65.9%)であった。不満足群では有意に山型の骨化パターンが多かった(46.7% vs 17.2%,  $p=0.04$ )。満足群では SF-36 PCS の Minimum clinically important distance に達している患者(81.8% vs 14.3%,  $p<0.01$ )、JOACMEQ 下肢機能において治療効果ありと判定されている患者(61.5% vs 10.0%,  $p<0.01$ )が有意に多かった。

D . 考察

患者立脚型アウトカムを用いた術後成績評価を行った。本研究の結果は、頤椎椎弓形成術は頤椎後縦靱帯骨化症患者に対する 1 つの手術治療法であるが、骨化パターンによっては治療成績が十分でない可能性があるという過去の報告と一致する。治療法または患者選択についてのさらなる研究が必要である。

E . 結論

山型骨化パターンの頤椎後縦靱帯骨化症患者には頤椎椎弓形成術は不十分である。また、身体的機能、特に下肢機能の改善を認識できた患者は術後満足する。

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

投稿中

2. 学会発表

Spine Summit 2016, March 16 to 19, 2016, Orlando, FL, USA

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

頸椎後縦靱帯骨化症と頸椎症性脊髄症における椎弓形成術後の頸部痛および  
頸椎機能の経時的変化に関する VAS および JOACMEQ を用いた前向き研究

研究分担者 海渡貴司 大阪大学整形外科 助教

研究協力者 柏井将文 牧野孝洋 大阪大学整形外科 助教

藤原啓恭 国立大阪南医療センター整形外科 医員

研究要旨 頸部脊髄症の代表疾患である頸椎症性脊髄症(CSM)と頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)において、疾患および後方除圧高位が頸部痛および頸椎機能に与える影響を前向きに検討した。

本検討の結果、頸椎 OPLL に対する頸椎椎弓形成術は、C7 棘突起温存の有無による頸部痛増強および頸椎機能低下への影響は少ないことが明らかになった。

A . 研究目的

頸部脊髄症の代表疾患である CSM と OPLL において、疾患および後方除圧高位が頸部痛および頸椎機能に与える影響を前向きに検討した。

B . 研究方法

頸部脊髄症に対し頸椎椎弓形成術を施行した連続 100 例のうち、術前から術後 12 ヶ月の期間で JOACMEQ 聴取可能であった 55 例、平均年齢 63.6 歳を対象とし、頸椎症性脊髄症(CSM 群)34 例と頸椎後縦靱帯骨化症(OPLL 群)21 例に分類した。臨床評価項目は、JOACMEQ 頸椎機能獲得点数(頸椎機能)、頸部痛 VAS を術前・術後 1 ヶ月(POM1)・3 ヶ月(POM3)・6 ヶ月(POM6)・12 ヶ月(POM12)で調査し、経時的変化を観察した。また、手術部位尾側端高位別(C7 温存群[CSM 群 29 例・OPLL 群 12 例]、C7 拳上群[CSM 群 5 例・OPLL 群 9 例])に分類し比較検討した。

(倫理面での配慮)

国立大阪南医療センターの倫理委員会の

承認を得た。

C . 研究結果

術前の両群患者背景には有意差を認める項目はなかった。VAS に関して、OPLL 群は POM3 で、CSM 群は POM6 で有意に改善し、両群間に有意差を認めなかった。また、両群ともに高位別での有意差を認めなかったが、CSM 群の C7 拳上群の POM1・POM3 で術前と比べ悪化傾向を認めた。頸椎機能に関して、OPLL 群は POM3 で、CSM 群は POM12 でピーク値を示し、両群間に有意差を認めなかった。また、両群ともに高位別での有意差を認めなかった。

D . 考察

頸椎椎弓形成術後の頸部痛および頸椎機能に関して、過去に疾患別あるいは除圧高位別での経時的変化を調査した報告はない。本研究の手術高位別の検討では、C7 棘突起温存が不可能な症例が多い OPLL 群において、頸部痛 VAS・頸椎機能ともに各群間に有意差を認めなかった。また、C7 温存群で

C7 挙上群に比し VAS がやや小さい傾向を認め、特に CSM 群の術後早期に顕著であった。術後の頸部痛遺残の原因については未だ議論の余地が多い。その点について、今回は症例数が少なく解析が不十分であったが、本前向き研究を継続し検討していく必要があると考える。

#### E . 結論

C7 棘突起温存が不可能な症例が多い OPLL 群において、頸部痛 VAS・頸椎機能ともに C7 棘突起温存の有無による有意差を認めなかったため、OPLL に伴う頸部脊髄症に対する術式選択の際は、術後骨化伸展の可能性のある症例では C7 椎弓を挙上することが推奨される。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 藤原啓恭, 海渡貴司, 牧野孝洋, 本田博嗣, 松尾庸平, 米延策雄: 頸椎椎弓形成術を施行した頸椎症性脊髄症および頸椎後縦靱帯骨化症における 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時的変化, および後方除圧高位が頸部痛および頸椎機能に与える影響に関する前向き比較研究. 臨床整形外科 51(1) 2016 [In press]

##### 2. 学会発表

1. Fujiwara H, Kaito T, Makino T, Honda H, Yonenobu K. A prospective comparative study on the time-dependent change of axial neck pain and cervical spine function between OPLL and CSM after

laminoplasty for cervical myelopathy. 6th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society, Asia Pacific Section, Mar 27-28, 2015 in Yokohama

2. 藤原啓恭, 海渡貴司, 牧野孝洋, 本田博嗣, 三山彬, 米延策雄. 頸椎後縦靱帯骨化症と頸椎症性脊髄症に対する椎弓形成術後の頸部痛および頸椎機能の経時的変化に関する VAS および JOACMEQ を用いた前向き研究. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2015.4.16-18. 福岡

#### 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

頸椎椎弓形成術を施行した頸椎 OPLL および CSM 症例における 10 秒テスト/JOA  
スコア/JOACMEQ の経時的変化に関する前向き比較研究

研究分担者 海渡貴司 大阪大学整形外科 助教

研究協力者 柏井将文 牧野孝洋 大阪大学整形外科 助教

藤原啓恭 国立大阪南医療センター整形外科 医員

研究要旨 頸部脊髄症術前後の 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時的変化を頸椎性脊髄症(CSM)と頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の疾患別に前向きに比較検討した。

本検討の結果、術後 12 ヶ月と短期成績かつ K-line(+)の症例での検討であるが、OPLL は CSM 群と比較しほぼ同等の手術治療成績・機能回復予後を期待できることが明らかになった。

A . 研究目的

頸部脊髄症術前後の 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時的変化を CSM と OPLL の疾患別に前向きに比較検討した。

B . 研究方法

頸部脊髄症に対し頸椎椎弓形成術を施行した連続 100 例のうち、術前から術後 12 ヶ月の期間で JOACMEQ 聴取可能であった 55 例、平均年齢 63.6 歳を対象とし、頸椎性脊髄症(CSM 群)34 例と頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL 群)21 例に分類した。臨床評価項目は 10 秒テスト・JOA スコア(17 点満点)、上肢 JOA スコア(6 点満点)、JOACMEQ、JOACMEQ-VAS(頸部痛・胸部痛・手のしびれ・足のしびれ)を術前・術後 1 ヶ月(POM1)・3 ヶ月(POM3)・6 ヶ月(POM6)・12 ヶ月(POM12)で調査し、各々の経時的変化を比較検討した。

(倫理面での配慮)

国立大阪南医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C . 研究結果

術前の両群患者背景に有意差を認めなかった。OPLL 群の平均最大骨化占拠率は 39%、K-line(-)の症例は認めなかった。JOA スコア・上肢 JOA スコア・10 秒テストは両群ともに術後 1 週で有意な改善を認め、両群間に有意差を認めなかった。JOACMEQ 獲得点数に関して、OPLL 群では、頸椎機能・上肢機能・膀胱機能は POM3 で、QOL は POM1 で、下肢機能は POM12 でピーク値を示しすべての項目で POM12 まで比較的維持された。CSM 群では、上肢機能・下肢機能・膀胱機能・QOL は POM1 でピーク値を示し緩徐に低下する傾向を認め、頸椎機能は POM12 でピーク値を示し OPLL 群と有意差を認めなかった。上肢機能は POM3 で CSM 群が OPLL 群に比して有意に低値であった。VAS に関して、4 項目すべて両群ともに POM1 で大きく改善し POM6 まで改善する傾向を認め、両群間に有意差を認めなかった。

#### D. 考察

OPLL の手術成績は CSM と比較すると劣っているとの報告が散見される。本研究において JOA スコアと 10 秒テストでは両群間に有意差を認めなかった。JOACMEQ では、CSM 群の上肢機能・下肢機能・膀胱機能・QOL は POM1 でピーク値を示した後に緩徐に低下する傾向を認めたのに対して、OPLL 群は 5 項目すべての機能回復予後が安定していた。

#### E. 結論

今回の検討は、術後 12 ヶ月と短期成績かつ K-line(+) の症例での検討であるが、OPLL は CSM 群と比較しほぼ同等の手術治療成績・機能回復予後を期待できることが示された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 藤原啓恭, 海渡貴司, 牧野孝洋, 本田博嗣, 松尾庸平, 米延策雄: 頸椎椎弓形成術を施行した頸椎症性脊髄症および頸椎後縦靭帯骨化症における 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時的変化, および後方除圧高位が頸部痛および頸椎機能に与える影響に関する前向き比較研究. 臨床整形外科 51(1) 2016 [In press]

##### 2. 学会発表

1. Fujiwara H, Kaito T, Makino T, Honda H, Yonenobu K. A prospective comparative study of the time-dependent change of the

10-second test, JOA score, and JOA-CMEQ between cervical OPLL and CSM after laminoplasty. 6th Annual Meeting of Cervical Spine Research Society, Asia Pacific Section, Mar 27-28, 2015 in Yokohama

2. 藤原啓恭, 海渡貴司, 牧野孝洋, 本田博嗣, 三山彬, 米延策雄. 頸椎椎弓形成術を施行した頸椎 OPLL および CSM 症例における 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時的変化に関する前向き比較研究. 第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2015.4.16-18. 福岡

#### 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

後縦靭帯骨化症患者の骨代謝マーカーと骨量の関連

研究分担者 海渡貴司 大阪大学整形外科 助教

研究協力者 柏井将文 牧野孝洋 大阪大学整形外科 助教

藤原啓恭 国立大阪南医療センター整形外科 医員

研究要旨 骨形成抑制蛋白 Sclerostin の血中濃度が男性 OPLL 患者において高いことを我々は近年報告した。我々は OPLL 患者において骨量を測定し、血清中の Wnt antagonists を含めた骨代謝マーカーとの関連について検討した。本検討の結果、男性 OPLL 患者においては全身の骨量増加の結果として血清 sclerostin 値が上昇し、引き続き骨形成が抑制されることが明らかになった。

A . 研究目的

男性 OPLL 患者において血清 sclerostin 値が有意に高値で、加齢に伴いより増加することを我々は報告した。今回、OPLL 患者の骨量を測定し血清 sclerostin を含めた骨代謝マーカーとの関連を検討した。

B . 研究方法

腎機能正常で独歩可能な OPLL 患者 41 名 (男性 30 名、女性 11 名、平均年齢 65.9 歳、平均 BMI 26.1kg/m<sup>2</sup>) において、躯幹用 DXA を用いて腰椎・大腿骨近位部・全身骨の骨密度(BMD)測定を行い、L2-4 BMD・Total hip BMD の各 Z-score および Subtotal BMD を算出した。

(倫理面での配慮)

本学の倫理委員会の承認を得た。

C . 研究結果

L2-4 Z-score  $2.4 \pm 2.2$  (平均  $\pm$  SD)、Total hip Z-score  $1.3 \pm 1.2$  と OPLL 患者は高骨量を呈し、Subtotal BMD は  $0.99 \pm 0.12$ g/cm<sup>2</sup>

であった。男性平均 L2-4 Z-score 2.8、Total hip Z-score 1.4、女性平均 L2-4 Z-score 1.2、Total hip Z-score 0.5 と同じ OPLL 患者でも男性の方が有意に高骨量を示した。男性 OPLL 患者において血清 sclerostin 値と Total hip Z-score 間に正相関 ( $r=0.51$ ,  $p=0.01$ ) を認め、血清 sclerostin 値の増加に伴い L2-4 Z-score および Subtotal BMD も同様に増加する傾向を認めた。血清 sclerostin 値と骨吸収マーカーの間に相関関係は認めなかったが、骨形成マーカー(骨型 ALP)との間に負の相関関係を認めた ( $r=-0.38$ ,  $p<0.05$ )。血清 sclerostin と PTH の間には正相関 ( $r=0.524$ ,  $p<0.05$ )、Dkk-1 ( $r=-0.585$ ,  $p<0.05$ ) との間には負相関を認めた。Total hip Z-score および血清 sclerostin 値と骨化椎体数、骨化タイプ(胸椎 OPLL と頸椎 OPLL)、DISH の有無との関連は認めなかった。

D . 考察

これまで OPLL 患者における骨量および

骨代謝マーカーに関する検討は一定の見解を得ていなかった。本検討の結果、男性 OPLL 患者に認められる全身の骨量増加の結果として血清 sclerostin 値が上昇し、それに引き続いて骨形成が抑制されることが明らかとなった。

#### E . 結論

男性 OPLL 患者に認められる全身の骨量増加の結果として血清 sclerostin 値が上昇し、それに引き続いて骨形成が抑制される。血清 Sclerostin 値は今後の骨化進展を予想するバイオマーカーとなる可能性がある。

#### 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

1. Kashii M, Matuso Y, Sugiura T, Fujimori T, Nagamoto Y, Makino T, Kaito T, Ebina K, Iwasaki M, Yoshikawa H. Circulating sclerostin and dickkopf-1 levels in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. J Bone Miner Metab. 2015 [In press]

##### 2. 学会発表

1. 柏井将文, 松尾庸平, 杉浦剛, 森本時光, 藤森孝人, 牧野孝洋, 海渡貴司, 岩崎幹季. 後縦靭帯骨化症患者における骨量と骨形成抑制蛋白 Sclerostin との関連. 第 44 回日本脊椎脊髄病学. 2015.4.16-18 福岡 (口演).

2. 柏井将文, 森本時光, 坂井勇介, 牧野

孝洋, 海渡貴司, 岩崎幹季, 吉川秀樹. 後縦靭帯骨化症患者における骨形成抑制蛋白 Sclerostin と骨代謝. 第 4 回 JASA ( Japan Association of Spine surgeons with Ambition ) 2015.8.1-2 福岡 (口演).

3. 柏井将文, 森本時光, 北口和真, 坂井勇介, 牧野孝洋, 蛭名耕介, 海渡貴司, 岩崎幹季, 吉川秀樹. 後縦靭帯骨化症患者における骨代謝マーカーと骨量の関連. 日本骨粗鬆症学会 2015.9.17-19 広島 (口演).

4. 岩崎幹季, 柏井将文. OPLL と骨形成抑制因子スクレロスチン. 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2015.10.22-23 富山 (パネルディスカッション).

#### 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



研究成果の刊行に関する一覧表  
【H27.4.1～H28.3.31】

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中嶋秀明, 内田研造, 馬場久敏	Posterior Route 3 60° Spinal Stabi lization for the Cervicothoracic S pine	戸山芳昭, 花北順哉	脊椎脊髄の手 術 第 巻	株式会社 三輪書店	東京	2015	311-316
山崎正志	治療	日本整形外 科学会診療 ガイドライ ン委員会, 頸椎症性脊 髄症ガイド ライン策定 委員会編	頸椎症性脊髄 症診療ガイド ライン,	南江堂	東京	2015	49-76

雑誌 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimori T, Le H, Hu SS, Chin C, Pekmezci M, Schairer W, Tay BK, Hamasaki T, Yoshikawa H, Iwasaki M.	Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine in 3161 patients: a CT-based study.	Spine	40(7)	E394-403	2015
Maeno T, Okuda S, Yamashita T, Matsumoto T, Yamasaki R, Oda T, Iwasaki M	Age-related surgical outcomes of laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy.	Global Spine J.	5(2)	118-23	2015
Kawaguchi Y, et al.	Ossified lesions in the spinal canal for patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament, Part 2 - Analysis of ossification of the ligamentum flavum using multidetector CT of the whole spine-	投稿中			
Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, <u>Yamazaki M</u> .	Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy.	Spine (Philadelphia 1976)	Ahead of print	Ahead of print	2015
Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, <u>Yamazaki M</u> , Aramomi M, Ikeda O, Furuya T.	Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two case reports.	BMC Res Notes.	8	133	2015

Kimura A, Endo T, Inoue H, Seichi A, Takeshita K.	Impact of Axial Neck Pain on Quality of Life in Patients Undergoing Cervical Laminoplasty.	Spine			2016
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	in press	in press	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
Nakahara Y, Suzuki R, Katagiri T, Toguchida J, HAGA N	Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressive due to p.Arg258Ser variants of ACVR1.	Human Genome Variation	2	15055	2015
Mori K, Imai S, Nishizawa K, Matsusue Y.	Cervical myelopathy due to calcification of the posterior atlantoaxial membrane associated with general articular deposition of calcium pyrophosphate dehydrate. A case report and review of the literature.	J Orthop Sci.	20(6)	1136-41	2015

Ryohei Kagotani	Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study	Journal of Bone and Mineral Metabolism	33	221-229	2015
Katsumi K, Izumi T, Ito T, Hirano T, Watanabe K, Ohashi M.	Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: A comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by 3-dimensional analysis.	European Spine Journal	In press		
Kato S, Murakami H, Demura S, et al.	Gradual spinal cord decompression through migration of floated plaques after anterior decompression via a posterolateral approach for OPLL in the thoracic spine	J Neurosurg Spine	23(4)	479-83	2015
Nishimura H	Gait Analysis in Cervical Spondylotic Myelopathy	Asian Spine J	9(3)	321-326	2015
Imajo Y, Taguchi T, Yone K, Okawa A, Otani K, Ogata T, Ozawa H, Shimada Y, Neo M, Iguchi T.	Japanese 2011 nationwide survey on complications from spine surgery.	J Orthop Sci	20	38-54	2015
Nishida N, Kanchiku T, Kato Y, Imajo Y, Yoshida Y, Kawano S, Taguchi T.	Cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: Biomechanical analysis of the influence of static and dynamic factors.	J Spinal Cord Med.	38(5)	593-8	2015

Kanchiku T, Suzuki H, Imajo Y, Yoshida Y, Moriya A, Suetomi Y, Nishida N, Takahashi Y, Taguchi T	The efficacy of neuromuscular electrical stimulation with alternating currents in the kilohertz frequency to stimulate gait rhythm in rats following spinal cord injury	Bioned Eng Online	14 (1)	98	2015
Chagawa K, Nishijika S, Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, Yosida Y, Taguchi T	Normal Values of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Parameters in the Cervical Spinal Cord	Asian Spine J	9(4)	541-547	2015
Koda M, Furuya T, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Mannoji C.	Mid- to long-term outcomes of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Clin Neurosci	In press		2015
Maki S, Koda M, Iijima Y, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Saito J, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M.	Medially-shifted rather than high-riding vertebral arteries preclude safe pedicle screw insertion: a morphological study of C2 pedicles using computed tomography.	J Clin Neurosci	In press		2015
Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Aramomi M, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C.	Resolution of low back symptoms after corrective surgery for dropped-head syndrome: a report of two cases.	BMC Res Notes	doi: 10.1186/s13104	545	2015
Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M.	Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy.	Spine (Phila Pa 1976)	In press		2015

Takahashi H, Koda M, Hashimoto M, Furuya T, Sakuma T, Kato K, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C.	Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice.	Cell Transplant	In press		2015
Koda M, Mannoji C, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Furuya T.	Neurological deterioration induced by sitting in patients after cervicothoracic posterior decompression with instrumented fusion surgery for ossification of the longitudinal ligament: two cases reports.	BMC Res Notes	8(1)	133	2015
Koda M, Furuya T, Okawa A, Aramomi M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Takahashi K, Mannoji C, Yamazaki M.	Bone union and remodeling of the non-ossified segment in thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament after posterior decompression and fusion surgery.	Eur Spine J	DOI 10.1007/s00586-015-3888-z		2015
Ohya J, Chikuda H, Oichi T, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H	Perioperative stroke in patients undergoing elective spinal surgery: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database	BMC Musculoskeletal Disord	16(1)	276	2015
Kato S, Chikuda H, Ohya J, Hayakawa K, Takeshita K, Tanaka S, Ogata T	Phosphorylated neurofilament subunit levels in the serum of cervical compressive myelopathy patients	J Clin Neurosci	22(10)	1638-1642	2015
Kato S, Oshima Y, Oka H, Chikuda H, Takeshita Y, Miyoshi K, Kawamura N, Masuda K, Kurogi J, Okazaki R, Azuma S, Hara N, Tanaka S, Takeshita K	Comparison of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) Score and Modified JOA (mJOA) Score for the Assessment of Cervical Myelopathy: A Multicenter Observational Study	PLoS One	10(4)	e0123022	2015

Ohya J, Chikuda H, Kato S, Horiguchi H, Takeshita K, Tanaka S, Yasunaga H	Risks of in-hospital death and complications after fusion surgery in patients with atlantoaxial subluxation: analysis of 1,090 patients using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database	World Neurosurg	83(4)	603-607	2015
Kashii M, Matsuo Y, Sugiura T, Fujimori T, Nagamoto Y, Makino T, Kaito T, Ebina K, Iwasaki M, Yoshikawa H	Circulating sclerostin and dickkopf-1 levels in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine	J Bone Miner Metab			2015 In press

雑誌 (邦文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
前野考史、岩崎幹季	頸椎症に対する手術の実際と適応	老年医学	53(12)	1341-1344	2015
門田 領, 望月 真人, 相庭 温臣, 国府田 正雄, 山崎 正志	長範囲Hybrid頸椎前方固定術のACDF椎間に使用した自家骨とPEEKケージの差の検討	Journal of Spine Research	6	1119-1122	2015
新羽 正明, 石川 哲大, 萬納寺 誓人, 國府田正雄, 古矢 丈雄, 山崎 正志	頸椎前方椎弓根螺子固定術の実際	整形・災害外科	58(4)	401-408	2015
山崎正志	難治性脊椎疾患に対する治療：最近の診断・治療の進歩と脊髄再生の臨床試験。	日整会誌	89	236-246	2015
山崎 正志	ロコモティブシンドロームを構成する疾患 脊椎疾患 頸椎椎間板ヘルニア	日本医師会雑誌	144特別号(1)	S157-159	2015
伊藤全哉, 松山幸弘、四宮謙一、川端茂徳、安藤宗治、寒竹司、齊藤貴徳、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、齊藤貴徳、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	側彎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
山屋誠司ほか	内視鏡下脊椎手術における3D fusion imagingによる術前計画の有用性 椎骨、硬膜管、神経根、椎間板、黄色靭帯の3次元可視化	J Spine Res	6(8)	1305-11	2015
古矢丈雄，國府田正雄，藤由崇之，稲田大悟，神谷光史郎，大田光俊，牧聡，山崎正志	占拠率50%以上の無症候性頸椎後縦靭帯骨化の画像所見の検討	日本脊髄障害医学会誌	28(1)	106-107	2015
古矢丈雄，國府田正雄，稲田大悟，神谷光史郎，大田光俊，牧聡，山崎正志	アテトーゼ型脳性麻痺に伴う頸髄症に対する周術期ハローベスト固定に関連した合併症	日本脊髄障害医学会誌	28(1)	108-109	2015
古矢丈雄，池田修，常泉吉一，国司俊一，葛城穰，大田光俊，大井利夫，國府田正雄，高橋和久	骨粗鬆症性椎体圧迫骨折に対する軟性装具を用いた保存療法の治療成績.	Journal of Spine Research	6(6)	1061-1065	2015
國府田正雄，古矢丈雄，稲田大悟，神谷光史郎，大田光俊，牧聡，高橋和久，山崎正志	【特集 整形外科領域における再生医療の最前線】急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法.	関節外科	34(5)	507-510	2015
劉希哲，和田簡一郎，田中利弘，板橋泰斗，熊谷玄太郎，小野睦，石橋恭之	3次元プリンターモデルを用いて手術計画を立てた頭蓋頸椎移行部奇形の1例	東北整災誌	58	85-89	2015

小野睦,外崎敬和,越後谷直樹,和田簡一郎,田中利弘,板橋泰斗,熊谷玄太郎,下田浩,石橋恭之	仙腸関節における軟骨変性について 解剖遺体を用いた検討	J Spin Res	6	1036-1040	2015
柏井将文、杉浦剛、松尾庸平、蛭名耕介、森本時光、海渡貴司、岩崎幹季、吉川秀樹	後縦靱帯骨化症患者における骨形成抑制蛋白Sclerostinを中心とした骨代謝動態の解析	Osteoporosis Japan	22(1)	63-67	2014
藤原啓恭,海渡貴司,牧野孝洋,本田博嗣,松尾庸平,米延策雄	頸椎椎弓形成術を施行した頸椎症性脊髄症および頸椎後縦靱帯骨化症における10秒テスト/JOAスコア/JOACMEQの経時的変化,および後方除圧高位が頸部痛および頸椎機能に与える影響に関する前向き比較研究	臨床整形外科	51(1)		2016 In press