

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 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 大川 淳

平成 29 年 (2017) 年 5 月

目 次

. 総括研究報告

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

大川 淳

. 分担研究報告

1. 後縦靱帯骨化症における高感度 CRP の意義

Hs-CRP in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament

川口 善治

2. 脊柱靱帯骨化症による急性脊髄障害および慢性脊髄障害に対する HAL を用いた脊髄・運動機能回復治療に関する研究

山崎 正志

3. 頸椎後縦靱帯骨化症に対する 3Tesla MRI を用いた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

4. 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

5. 圧迫性頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する多施設前向き研究

竹下 克志

6. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

今釜 史郎

7. 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

8. 進行性骨化性線維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価に関する研究

芳賀 伸彦

9. 頸椎 OPLL に対する術後復職調査に関する研究

岩崎 幹季

10. [¹¹C]-PK11195 PET/MRI を用いた脊髄障害性疼痛評価の試み

中嶋 秀明

11. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

森 幹士

12. びまん性特発性骨増殖症と骨密度及び CTX2 の関連に関する研究

吉田 宗人

13. 頸椎後縦靭帯骨化症における骨化巣の3次元解析に関する研究
遠藤 直人
14. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究
小宮 節郎
15. 頸椎椎体骨密度分布の異常から推定される頸椎後縦靭帯骨化症の進展のメカニズムに関する調査研究
高畑 雅彦
16. 強直性脊椎病変の画像所見に関する研究
小澤 浩司
17. 脊柱靭帯骨化症の治療戦略における骨 SPECT CT の可能性
土屋 弘行
18. 頸椎頸髄損傷患者と頸椎後縦靭帯骨化症の関係に関する調査研究
種市 洋
19. 頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術術後後弯発生と脊椎矢状面アライメント（術前矢状面バランス良好例の検討）
山本 謙吾
20. 当院における DISH を伴った頸椎損傷手術症例の特徴
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. 頸椎前縦靭帯骨化症の手術成績に関する研究
田中 雅人
23. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究
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他施設共同研究
鬼頭 浩史
26. 「全脊椎 CT 多施設研究 頸椎後縦靭帯骨化症患者における重度骨化症例における骨化局在パターンの検討」に関する研究
吉井 俊貴
27. 脊柱靭帯骨化症に関する調査研究
波呂 浩孝

28. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究：K-line (+) 頸椎後縦靱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 雅雄
29. 急性期脊椎・脊髄損傷患者における静脈血栓塞栓症発症に関連する研究
石橋 恭之
30. 頸椎後縦靱帯骨化症を含む頸髄症に対する術中脊髄モニタリングのALERT誘発因子
佐藤 公昭
31. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究
筑田 博隆
32. 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究（3D解析、OPLL vs CSM、頸部脊髄症スコア）
海渡 貴司

・研究成果の刊行に関する一覧表

- 別紙4 書籍（邦文）H.28年度
雑誌（英文）H.28年度
雑誌（邦文）H.28年度

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)

総括研究報告書

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

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、脊柱靱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。本研究班として最終年度として、複数の多施設臨床研究のデータ収集、解析を順調に進めることができた。集積されたデータに基づき複数の発表が行われ、権威ある専門雑誌に複数の論文が掲載された。

A . 研究目的

脊柱に靱帯骨化をおこす、後縦靱帯骨化症(OPLL)、黄色靱帯骨化症(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とした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

ここでは本年度の計画に基づいて、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。多施設研究は全て各施設の倫理委員会の承認のもと行っている。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、16施設を対象として、2010年4月から2016年3月までにハイリスク脊椎手術症例(2432例)である、脊柱後縦靱帯骨化症、脊髄腫瘍、側弯症手術に対して行った術中モニタリングに関して調査を行った。2010年4月~2015年4月に行われた後縦靱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、モニタリングの精度は感度94.2%、特異度90.6%、陽性的中率32.8%、陰性的中率99.7%、偽陽性率9.4%、偽陰性率5.8%であった。頸椎OPLLは術中波形回復する割合が比較的高く(86.2%)、術中モニタリングの有用性が示された。一方で胸椎OPLLは術中波形回復する割合が低く(44.4%)、これらの症例ではアラームとならないような、慎重な手術手技が必要であると考えられた。

2) CT を用いた脊椎靭帯骨化症患者における全脊椎骨化巣の評価

頸椎 OPLL の骨化巣に対する 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、20 施設が参加した。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)、棘上棘間靭帯骨化(OSIL)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 例を対象とした。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。

結果は、平均頸椎 OP index 5.8 ± 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 ± 6.7 となった。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。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。同様に頸椎 OP index が増加すると OALL の index、DISH の有病率も増加し、OSIL の index も増加することが認められた。すなわち頸椎 OPLL の骨化指数が重度の患者群では、他部位(胸腰椎)に重度の骨化を有するリスクが高いことが明らかとなった。

3) びまん性特発性骨増殖症(DISH)における脊椎損傷

全国 18 施設にて臨床データおよび治療成績を後ろ向きに集積した。2005 年より 2015

年までに参加施設で本損傷に対して治療を行った 285 例(男性 221 例、女性 64 例)、受傷時平均年齢 75.2 ± 9.5 歳を対象とした。受傷形態、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、周術期合併症と死亡原因について検討した。

受傷形態は立位もしくは座位からの転倒が 51.2%と最も多く、転落 28.4%、交通事故 11.6%、その他 2.1%であり、6.7%では外傷の既往がなかった。受傷時の神経症状は A 13.0%、B 6.0%、C 15.4%、D 12.2%、E 53.3%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 40.4%に認め、doctor's delay が 59.1%と、patient's delay の 40.9%よりも多く認め、診断の遅れがあったものでは有意に遅発性麻痺を認めた。骨折部位の OPLL を 15.2%に認め、受傷時の麻痺と有意に関連していた($p < 0.001$)。MRI では脊髄輝度変化($p < 0.001$)と後方要素の損傷($p = 0.021$)を認めたものでは有意に受傷時に麻痺が出現していた。手術治療は 82.8%、保存治療は 17.2%で施行されていた。手術は従来法による後方固定が 68.8%と最も多く、周術期合併症は 34.1%に生じ、肺炎(15.0%)、尿路感染症(12.5%)が多く見られた。受傷後 12 か月以内に 6.0%が死亡しており、最大の理由は肺炎(29.6%)であった。

今後、さらに DISH 脊椎損傷例の前向き症例登録を行い、詳細な臨床症状や合併症を調査していく。

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。これまで手術治療を受けた圧迫性頸髄症患者を対象として後ろ向きに調査を行い、全国 11 施設から 350 例の症例集積を行った。その結果、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。このことから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。この結果を受け、さらに詳細な検討を行うため、今後、前向き症例登録を行っていく。

5) 胸椎後縦靱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 12 月以降に胸椎 OPLL 手術 115 例(男性 53 例、女性 62 例、手術時平均年齢 53 歳)が前向きに登録され、その手術成績を調査した。

術式は前方除圧固定 8 例(7%)、後方手術は後方固定術 4 例(3.5%)、椎弓切除術 6 例(5.2%)、後方進入前方除圧固定術 12 例(10%)、後方除圧固定術(矯正固定術含む) 85 例(74%)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 55%であっ

た。術式別 JOA 改善率(1 年)は有意差がなかった。一過性を含む術後麻痺発生は 40 例(35%)で、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。

胸椎 OPLL に対しては instrumentation を用いた後方除圧固定術が行われることが多いが、その他の術式も短期的には同様の手術成績であり一定の術後回復を示していた。一方で術後運動麻痺を 35%に認め、いずれもいまだ安全かつ十分な手術法とは言えない。

今後、中長期的な成績を検討し、治療法の標準化、手術成績の向上を図っていく必要がある。

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。今回アンケートを通して患者の症状経過と身体機能を評価した。

Barthel Index(BI)の合計点は初回評価時平均 50 点、4 年後 41.3 点、6 年後 37.5 点であり、全体としては ADL の変化に有意差はなかった。初回評価時の年齢により 3 群に分け各々の変化をみたところ、合計点の平均は初回 6 年後評価では 19 歳以下 65 60 点、20~39 歳 50 45 点、40 歳以上 20 0 点であった。10 歳代の患者でも整容、入浴、更衣で点数が低いのに対し、初回評価では年齢が高くても排便、排尿は点数が保たれていたが、4、6 年後年後の評価では低下していた。SF-36 の下位尺度別の国民標準値偏差得点の平均における変化は、初回

6年後評価では身体機能 2.3 7.6、日常生活役割(身体)47.7 55.4、身体の痛み 44.3 49.5、全体的幸福感 47.9 48.6、活力 43.3 44.1、社会生活機能 48.9 52.2、日常生活役割(精神)50.2 52.3、心の健康 41.8 50.4 であり、QOL の変化に有意差はなかった。

本研究より、FOP では出生時～幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながる事が多いことも判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。ADL、QOL に関する自然経過を知ることは、将来治療薬が開発された際などに介入の効果を知るための重要な資料となると考えられ、引き続き調査を行う必要がある。

C . 考察

研究班 3 年目の最終年度となり、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、研究分担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。

既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、これまで権威ある国際雑誌に研究班から複数の多施設臨床研究が掲載され、現在投稿中のもの、今後投稿予定の研究も多数ある。次年度には診療ガイドライン改訂委員会が発足することが決まっており、研究班で得た成果を新たな診療ガイドラインに反映させていく。

D . 結論

靭帯骨化症調査研究班として 3 年目の最終年度を迎え、新体制で立ち上げた多数の多施設臨床研究から成果が出ている。これらの成果を診療ガイドライン改訂に反映させていく。

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

各研究分担者報告書の通り

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

後縦靭帯骨化症における高感度 CRP の意義

Hs-CRP in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament

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 頰椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者における血清バイオマーカーを検討した。103 例の頰椎 OPLL 患者群および年齢と性をマッチさせたコントロール患者群を対象とし case control study を行った。血清バイオマーカーとして hs-CRP (高感度 CRP)、ALP、LDH、血糖、カルシウム、リン、赤沈 (1、2 時間)、白血球、ヘモグロビン、血小板を測定し、これらを 2 群で比較した。その結果、hs-CRP は OPLL 群でコントロール群に比較して高値であった。また赤沈 (1、2 時間) も OPLL 群で高値をとった。一方、リンは OPLL 群でコントロール群に比較して低値であった。また OPLL 患者のうち伸展群で非伸展群に比較し有意に hs-CRP が高かった。さらに伸展群の年骨化率伸展速度と hs-CRP には正の相関が認められ、伸展量が著しい例で hs-CRP は高値をとった。以上より OPLL の病態には炎症とリン代謝が関わっている可能性があると考えられた

A . 研究目的

人工股関節置換術後に起こる異所性骨化に CRP で検出できる炎症が関与していると報告されている。今回は頰椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) 患者で CRP が高値をとるか、また高値をとるとすれば OPLL のいかなる要因と関連が認められるかを検討した。

B . 研究方法

103 例の頰椎 OPLL 患者群 (男 63 人、女 40 人、平均年齢 68.1 歳) および年齢と性をマッチさせたコントロール患者群 (男 53 人、女 42 人、平均年齢 69.9 歳) を対象とした。来院時に患者の同意を得た上で血清を抽出し、以下の項目を測定した。hs-CRP、ALP、LDH、血糖、カルシウム、リン、赤沈 (1、2 時間)、白血球、ヘモグロビン、血小板であり、これらを 2 群で比較した。また CT を用い全脊椎の OPLL の広がりを罹患

椎体レベル、椎間板レベルで評価し、OS index として表した。そこで上記の血清バイオマーカーと OPLL 患者群とコントロールを比較検討し、かつ OPLL 患者では OS index との関連を検討した。さらに OPLL 患者では単純 X 線または CT にて 2 年以上のフォローが可能であった 88 例 (男 55 例、女 33 例、平均年齢 68.3 歳) を対象とし、骨化が伸展した伸展群 32 例と非伸展群 56 例の血清バイオマーカーを比較検討した。

(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。

C . 研究結果

hs-CRP は OPLL 群 (0.122 ± 0.141 mg/dL) でコントロール群 (0.086 ± 0.114 mg/dL) に比較して高値であった ($p=0.047$)。また

赤沈（1、2 時間）も OPLL 群で高値をとった。一方、リンは OPLL 群（ 3.19 ± 0.55 mg/dL）でコントロール群（ 3.36 ± 0.47 mg/dL）に比較して低値であった（ $p = 0.002$ ）。OPLL 患者では骨化巣の広がり（OS index）と hs-CRP には関連がなかった。一方、OPLL 患者のうち伸展群で非伸展群に比較し有意に hs-CRP が高かった。さらに伸展群の年骨化巣伸展速度と hs-CRP には正の相関が認められ、伸展量が著しい例で hs-CRP は高値をとった。

D . 考察、

以上の結果より OPLL の病態には炎症が関わっている可能性があると考えられた。OPLL 伸展群で hs-CRP が高値をとった今回の結果は、OPLL の伸展に炎症が関わっていた可能性を示唆する。この事実は結果であるのか原因であるのかは不明であるが、炎症を抑制することで OPLL の伸展を予防できる可能性があると考えられた。

E . 結論

OPLL の病態には炎症が関わっている可能性がある。

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) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Horii T, Suzuki K, Makino H, Kimura T. Characteristics of ossification of the spinal ligament; incidence of ossification of the ligamentum flavum in patients with cervical ossification of

the posterior longitudinal ligament - Analysis of the whole spine using multidetector CT - J Orthop Sci. 2016 Jul;21(4):439-45.

doi: 10.1016/j.jos.2016.04.009.

2) Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - A Multicenter Study. PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160117.

doi: 10.1371/journal.pone.0160117.

3) Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a

CT-based multicenter cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorders 2016 Dec 1;17(1):492.PMID: 27903251

4) Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kitazima I, Kimura T. Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):-inflammation in OPLL-. PLoS One. 2017 accepted

2.学会発表

1) 岩波明生,西村空也,平井高志,吉井俊貴,竹内一裕,森 幹士,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた前縦靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化病研究班・多施設研究 - .第 45 回日本脊椎脊髄病学会・学術集会;2016 Apr 14-16;千葉.

2) 平井高志,吉井俊貴,岩波明生,竹内一裕,森 幹士,山田剛史,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた全脊椎後縦靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化病研究班・多施設研究 - .第 45 回日本脊椎脊髄病学会・学術集会;2016 Apr 14-16;千葉.

3) 吉井俊貴,平井高志,岩波明生,竹内一裕,森 幹士,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における項靱帯骨化の併存と脊椎靱帯骨化傾向との関連性 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設 CT 研究 - .第 45 回日本脊椎脊髄病学会・学術集会;2016 Apr 14-16;千葉.

4) 森 幹士,吉井俊貴,平井高志,岩波明生,竹内一裕,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた棘上・棘間靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究 - .第 45 回日本脊椎脊髄病学会・学術集会;2016 Apr 14-16;千葉.

5) Kawaguchi Y. Choice of surgery in OPLL-How to deal with the surgical complications?. 43rd Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine; 2016 May 16-20; Singapore.

6) 平井高志,吉井俊貴,岩波明生,竹内一裕,森 幹士,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた全脊椎後縦靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究 - .第 89 回日本整形外科学会学術総会;2016 May 12-15;横浜

7) 岩波明生,西村空也,平井高志,吉井俊貴,竹内一裕,森 幹士,中村雅也,松本守雄,大川 淳,川口善治. 頸椎後縦靱帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた前縦靱帯骨化の評価 - 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設研究 - .第 89 回日本整形外科学会学術総会;2016 May 12-15;横浜.

8) Kawaguchi Y. Operative strategy in the treatment of OPLL. AOSpine Masters Symposium - OPLL & Cervical degeneration; 2016 Jun 5; Beijing.

9) 川口善治,安田剛敏,関 庄二,鈴木賀代,箭原康人,牧野紘士,北島 勲,木村友厚. 後縦靱帯骨化症における血清バイオマーカー.第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会;2016 Oct 13-14;福岡.

10) 川口善治，安田剛敏，関 庄二，鈴木賀代，箭原康人，牧野紘士，北島 勲，木村友厚．後縦靱帯骨化の伸展と高感度 CRP の関連．第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会；2016 Oct 13-14；福岡．

11) 川口善治、安田剛敏、関 庄二、鈴木賀代、箭原康人、牧野紘士、木村友厚．後縦靱帯骨化症における高感度 CRP の意義．第 46 回脊椎脊髄病学会；2017 Apr 13-15；札幌

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

脊柱靱帯骨化症による急性脊髄障害および慢性脊髄障害に対する HAL を
用いた脊髄・運動機能回復治療に関する研究

分担研究者： 山崎正志 筑波大学医学医療系 整形外科 教授

研究要旨

昨年度に引き続き、術前に歩行困難となった胸椎後縦靱帯骨化症(OPLL)に伴う急性脊髄障害の4例(症例5-8)と頸椎OPLL術後に歩行障害の再増悪を来した慢性脊髄障害の4例(症例13-16)に対して、Hybrid Assistive Limb (HAL)を用いた訓練を導入した。胸椎OPLLの症例では、後方除圧固定術後に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5-8においても症例1-4と同様に歩行速度と1分あたりの歩数は改善し、Walking index for SCI も著明に改善した。慢性脊髄障害の症例に対しては、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。

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。

A. 研究目的

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、平成26年度より胸椎OPLLによる急性脊髄障害で歩行困難となった症例の術後に両脚用HALを用いた歩行訓練を実施してきた。また、頸椎OPLL術後に両側C5麻痺を呈した症例に対して単関節HALを導入した。

本年度は胸椎OPLLで急性対麻痺を呈した新規4例と頸椎OPLL術後慢性期に歩行障害の再増悪を来した新規4例の両脚用HALを用いた歩行訓

練を試みたので、それらの症例における効果および経過を報告する。

B. 研究方法

1. 対象

2016年度に筑波大学附属病院で胸椎OPLLによる急性脊髄障害で歩行困難となった新規4症例(症例5-8)、頸椎OPLL術後の慢性期に歩行障害が再増悪し、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慢性脊髄障害の新規4症例(症例

13-16) である。

2. 検討項目

胸椎 OPLL の症例 5-8 は、症例 1-4 と同様、後方除圧固定術後に座位保持と立位保持が 2 分間可能となった段階で両脚用 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) を併用して、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 分である。訓練の頻度は、胸椎 OPLL 症例が週 2-3 回、頸椎 OPLL 術後慢性期の脊髄障害症例は週 1 回、それぞれ理学療法士 2 名と医師 1 名の付き添いの元で 10 回の実施とした。

評価項目は、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。

C. 研究結果

1) 胸椎 OPLL の急性脊髄障害症例 5-8 のまとめを表 1 に示す。症例 1-4 と同様に 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、歩行率は導入前後で改善を認めた。有害事象は認めなかった。

2) 頸椎 OPLL 術後の慢性脊髄障害症例 9-16 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。

表 1. 胸椎 OPLL による急性脊髄障害の新規 4 例 (新規 症例 5-8)

	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
年齢・性別	70 代女性	60 代男性	50 代男性	60 代女性
責任レベル	T11/12	T6/7	T2/3	T7/8
手術	T9-L2 後方除 圧固定 術	T2-12 後方除 圧固定 術	T1-9 後方除 圧固定 術	C3-T11 椎弓形成術、 胸椎後方除 圧固定術
術後 HAL 導入ま で	15 日	43 日	18 日	33 日
術後退院まで	59 日	74 日	46 日	82 日
頸椎 JOA スコア	5.5 7.5	1.0 4.5	2.0 7.5	4.0 7.5
(11 点満点)				
術前 退院時 WISCI	9 15	1 6	13 19	4 13
術前 退院時				
10m 歩行テスト	39.9 70.4	NA 29.6	27.3 52.5	20.2 60.9
歩行速度(m/分)				
HAL 導入時 終 了時				
10m 歩行テスト	0.46 0.58	NA 0.42	0.40 0.48	0.38 0.53
歩幅(m)				
HAL 導入時 終 了時				
10m 歩行テスト	85.8 119.7	NA 70.9	68.3 110.2	53.5 115.6
歩行率(歩/分)				
HAL 導入時 終 了時				
有害事象 特記事項	なし	なし	なし	なし 術後一過性 麻痺増悪あ り

表 2. 頸椎 OPLL 術後の慢性脊髄障害の新規 4 例 (新規 症例 13-16)

	症例 13	症例 14	症例 15	症例 16	
年齢・性別	60 代男性	70 代男性	70 代男性	50 代男性	
疾患	頸椎後縦 靱帯骨化 症	頸椎後縦 靱帯骨化 症	頸椎後縦 靱帯骨化 症	頸椎後縦靱帯骨 化症	
手術		後方除圧 固定術		前方・後方除圧 固定術	
術後期間	11 年	1 年	6 年	1 年 6 ヶ月	
10m 歩行テス ト	63.7 78.6	25.4 31.0	70.5 74.1	40.6	46.6
歩行速度(m/ 分)					
HAL 導入時 終了時					
10m 歩行テス ト	0.56 0.66	0.33 0.34	0.56 0.59	0.42	0.45
歩幅(m)					
HAL 導入時 終了時					
10m 歩行テス ト	114.6 121.9	76.3 89.9	126.9 125.9	61.9	83.0
歩行率(歩/ 分)					
HAL 導入時 終了時 有害事象	なし	なし	なし	なし	

D. 考察

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少ない[7-8]。本研究においてわれわれは、両脚用 HAL を用いた歩行訓練が、脊柱靱帯骨化症に伴う急性および慢性脊髄障害患者に対して安全に実施可能であり、歩行機能の改善に有効であることを示した。

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]。

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が、われわれは急性対麻痺で歩行不能な重度の急性脊髄障害症例においても術後の機能回復効果を示すことができた。その効果は、術後に動的要素で両下肢麻痺の増悪を呈し、3週間の術後安静臥床を要した症例5でも顕著であり、両脚用 HAL を用いた歩行訓練を実施してわずか1か月で杖歩行まで可能となって退院できたことは極めて特筆すべき臨床的経過である。今回の検討からは、BMI>30の肥満を合併していることが多いOPLL患者において、両下肢麻痺で自力での立位保持が困難な症例においても、従来よりも術後早期に歩行訓練を導入することが、患者の脊髄・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。

また、訓練回数が少なくても歩行能力の回復を認めたこと、脊髄障害の一定の回復が得られた後の慢性脊髄障害による歩行障害を来した症例においても、歩行速度の改善を認めたことは新しい知見であり、慢性期の脊柱靭帯骨化症患者においても、ADLやQOLを改善する新たな間歇的リハビリテーション治療の可能性を示唆するものであると考える。

歩行動作には、立脚動作における骨格筋系の十分な出力と接地感覚などの末梢感覚のフィードバック[9]、遊脚期の姿勢制御、そして協調運動が不可欠である。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における反復性の運動学習の重要性を指摘している。ロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練がもたらす脊髄機能の改善の詳細なメカニズムはまだ不明であるが、大脳皮質から骨格筋に至る脊髄神経路の機能的回復に作用

することが示唆された。

また、All-in one Walking Trainer と組み合わせた HAL の使用は、患者の歩行訓練を支援するのみならず、理学療法士および介助者の負荷を軽減する支援効果もあることが確認できた。患者とともに医療従事者の肉体的負担を軽減する装着型ロボットを用いたリハビリテーションには、従来では実施が困難であった脊髄障害患者の新たな機能回復の可能性を与えてくれるものとする。

E. 結論

胸椎 OPLL による重篤な急性脊髄障害の術後および頸椎 OPLL 術後の慢性脊髄障害による歩行障害の症例に対するロボットスーツ HAL を用いた歩行訓練は、安全に実行可能であり、脊髄・運動機能の回復に有効であることが明らかとなった。今後は医療経済的な側面とともに脊柱靭帯骨化症による脊髄障害に対する装着型ロボット HAL を用いた機能回復の効果やメカニズムを検証する必要がある。

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

G. 研究発表

論文発表

1. Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Ikumi A, Abe T, Marushima A, Ueno T, Endo A, Kawamoto H, Saotome K, Matsushita A, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki

- M. Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study. *J Spinal Cord Med.* 2017 Mar 29:1-7.
2. Kubota S, Abe T, Kadone H, Fujii K, Shimizu Y, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M. Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Spinal Cord Med.* 2017 in press.
 3. Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T, Koda M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y, Imagama S, Yamazaki M. Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A. Fall-related deterioration of subjective symptoms in patients with cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42:E398-E403. doi: 10.1097/BRS.0000000000001798.
 4. Maki S, Aramomi M, Matsuura Y, Furuya T, Ota M, Iijima Y, Saito J, Suzuki T, Mannoji C, Takahashi K, Yamazaki M. Koda M. Paravertebral foramen screw fixation for posterior cervical spine fusion: biomechanical study and description of a novel technique. *J Neurosurg Spine in press*
 5. Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, Matsushita A, Nakai K, Saotome K, Kadone H, Endo A, Haginoya A, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M. The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. *J Spinal Cord Med.* 2016 Feb 9:1-7.
 6. Kubota S, Fujii K, Marushima A, Ueno T, Haginoya A, Endo A, Kadone H, Kawamoto H, Shimizu Y, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M. Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report. *J Spine.* S7: 003, 2016.
 7. Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M. Decrease of spasticity after hybrid assistive limb(®) training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI. *J Spinal Cord Med.* 2016 Oct 20:1-6.
 8. Yoshioka T, Sugaya H, Kubota S, Onishi M, Kanamori A, Sankai Y, Yamazaki M. Knee-Extension Training with a Single-Joint Hybrid Assistive Limb during the Early Postoperative Period after Total Knee Arthroplasty in a Patient with Osteoarthritis. *Case Rep Orthop.* 2016;2016:9610745.

9. Koda M, Mannoji C, Murakami M, Kinoshita T, Hirayama J, Miyashita T, Eguchi Y, Yamazaki M, Suzuki T, Aramomi M, Ota M, Maki S, Takahashi K, Furuya T. Baastrup's disease is associated with recurrent of sciatica after posterior lumbar spinal decompressions utilizing floating spinous process procedures. *Asian Spine J* 2016;6:1085-1090.
10. Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;1:492.
11. Koda M, Furuya T, Rokkaku T, Murakami M, Iijima Y, Saito J, Kitamura M, Ohtori S, Orita S, Inage K, Yamazaki M, Mannoji C. Drop finger caused by 8th cervical nerve root impairment: a clinical case series. *Eur Spine J*. 2016 [Epub ahead of print]
12. Maki S, Koda M, Saito J, Takahashi S, Inada T, Kamiya K, Ota M, Iijima Y, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Takahashi K, Obata T, Yamazaki M, Furuya T. Tract-specific diffusion tensor imaging reveals laterality of neurological symptoms in patients with cervical compression myelopathy. *World Neurosurg* 2016;96:184-190. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.129.
13. Saito J, Maki S, Kamiya K, Furuya T, Inada T, Ota M, Iijima Y, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, Koda M. Outcome of posterior decompression with instrumented fusion surgery for K-line (-) cervical ossification of the longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* 2016;32:57-60. doi: 10.1016/j.jocn.2015.12.050.
14. Inada T, Furuya T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Suzuki T, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, Koda M. Postoperative Increase in Occiput-C2 Angle Negatively Impacts Subaxial Lordosis after Occipito-Upper Cervical Posterior Fusion Surgery. *Asian Spine J* 2016;4:744-7. doi: 10.4184/asj.2016.10.4.744.
15. Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Wada K, Koda M, Matsuyama Y, Takeshita K, Abematsu M, Haro H, Watanabe M, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Fujibayashi S,

- Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossified lesions in the whole spine of patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament A multicenter study (JOSL CT study). PLoS One 2016;11:e0160117. doi: 10.1371/journal.pone.0160117.
16. Ota M, Furuya T, Maki S, Inada T, Kamiya K, Ijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, Koda M. Addition of instrumented fusion after posterior decompression surgery suppresses thickening of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. J Clin Neurosci 2016;34:162-165. doi: 10.1016/j.jocn.2016.06.013.
17. Koda M, Furuya T, Kinoshita T, Miyashita T, Ota M, Maki S, Ijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C. Dropped head syndrome after cervical laminoplasty: A case control study. J Clin Neurosci 2016;32:88-90. doi: 10.1016/j.jocn.2016.03.027.
18. Koda M, Mochizuki M, Konishi H, Aiba A, Kadota R, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C, Furuya T. Comparison of clinical outcomes between laminoplasty, posterior decompression with instrumented fusion, and anterior decompression with fusion for K-line (-) cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Eur Spine J 2016;25:2294-301. doi: 10.1007/s00586-016-4555-8.
19. Maki S, Koda M, Furuya T, Takahashi K, Yamazaki M. Severe pain as a possible cause of dropped head syndrome that was attenuated after amputation of an ischemic lower limb. BMC Res Notes 2016;9:137. doi: 10.1186/s13104-016-1952-3.
20. 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. J Clin Neurosci 2016;29:169-72. doi: 10.1016/j.jocn.2015.11.026.
21. 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 2016;27:87-90. doi: 10.1016/j.jocn.2015.07.027.
22. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 中山敬太, 三浦紘世, 山崎正志. 重度脊髄症を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボッ

- トスーツ HAL を用いたリハビリテーション .
日本脊髄障害医学会誌, 2016, 29(1):
pp38-39.
23. 久保田茂希, 山崎正志 . 脊髄障害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 . 整形外科, 2016, 67(8): pp917-922.
24. 久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 門根秀樹, 丸島愛樹, 松村 明, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志 . 圧迫性脊髄症の術後急性期および慢性期におけるロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療 - 医師主導型自主臨床試験 . 脊椎脊髄ジャーナル, 2016, 29(7): pp715-722.
- 学会発表
1. 腕神経叢損傷に対する上肢単関節 HAL を用いたリハビリテーションの試み
久保田茂希, 原友紀, 久保匡史, 清水如代, 山崎正志
第 59 回日本手外科学会(広島) 4 月 2016
2. 変形性膝関節症術後患者に対するロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性
菅谷久, 吉岡友和, 久保田茂希, 門根秀樹, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志
第 53 回日本リハビリテーション医学会 (京都), 6 月, 2016
3. 上肢単関節 HAL による機能回復治療を行った C4 頸髄損傷四肢麻痺の 1 例
清水如代, 久保田茂希, 門根秀樹, 羽田康司, 遠藤歩, 上野友之, 河本浩明, 丸島愛樹, 山崎正志
第 53 回日本リハビリテーション医学会 (京都), 6 月, 2016
4. 肋間神経移行術が施行された腕神経叢損傷上位型麻痺に対する上肢単関節 HAL を用いた機能回復治療
久保田茂希, 清水如代, 原 友紀, 門根秀樹, 菅谷 久, 吉岡友和, 羽田康司, 山崎正志
第 53 回日本リハビリテーション医学会 (京都), 6 月, 2016
5. 変形性膝関節症術後患者に対するロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性
吉岡友和, 菅谷久, 久保田茂希, 金森章浩, 山崎正志
JOSKAS (福岡), 7 月, 2016
6. 重度脊髄障害例に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療における歩行時筋活動の解析
門根秀樹, 久保田茂希, 清水如代, 安部哲哉, 羽田康司, 山崎正志
第 34 回日本ロボット学会学術講演会(山形), 9 月, 2016
7. Effect of Obligatory Synergy on Gait with Exoskeleton Robot in Hemiplegia
Modar Hassan, Hideki Kadone, Tomoyuki Ueno, Yasushi Hada, Yoshiyuki Sankai, Kenji Suzuki
第 34 回日本ロボット学会学術講演会(山形), 9 月, 2016
8. 小児期の Rotationplasty 症例に対する義足作製・歩行解析

- 清水如代, 門根秀樹, 羽田康司, 出井裕司,
岸本圭司, 久保田茂希, 上野友之,
山崎正志
第 32 回日本義肢装具学会学術大会(札幌),
10月, 2016
9. 重度脊髄障害例に対するロボットスーツ
HAL を用いた機能回復治療の効果の解析
門根秀樹, 久保田茂希, 清水如代, 安部
哲哉, 羽田康司, 山海嘉之, 山崎正志
第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会
(福岡), 10月, 2016
10. ロボットスーツ HAL 単関節タイプを用いた
肩肘リハビリテーション - 健常者を対象
とした安全性, 妥当性評価
牧原武史, 門根秀樹, 大西信三, 久保田
茂希, 羽田康司, 清水如代, 山崎正志
第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会
(福岡), 10月, 2016
11. 重度歩行障害を呈する胸椎後縦靭帯骨化
症に対するロボットスーツ HAL を用いた
機能回復治療
久保田茂希, 安部哲哉, 清水如代, 門根
秀樹, 藤井賢吾, 羽田康司, 菅谷久, 吉
岡友和, 山海嘉之, 山崎正志
第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会
(福岡), 10月, 2016
12. 脳性麻痺児に対するロボットスーツ HAL
使用の即時効果
俣木優輝, 六崎裕高, 鎌田浩史, 岩崎信
明, 水上昌文, 竹内亮子, 中川将吾,
和田野安良, 山崎正志
第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会
(福岡), 10月, 2016
13. 胸椎 OPLL に伴う重度脊髄障害に対する後
方除圧固定術 + ロボット歩行訓練による
新たな治療
藤井賢吾, 藤井賢吾, 安部哲哉, 船山 徹,
野口裕史, 中山敬太, 三浦紘世, 熊谷洋,
久保田茂希, 山崎正志
第 25 回日本脊椎インストゥルメンテー
ション学会(長崎), 10月, 2016
14. 胸椎後縦靭帯骨化症に伴う重度脊髄障害
に対する後方除圧固定術+ ロボット治療
藤井賢吾, 安部哲哉, 久保田茂希, 船山
徹, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会(幕張), 11
月, 2016
15. ショベリング除雪反復動作におけるロボ
ットスーツ HAL の腰部負荷軽減効果
三浦紘世, 門根秀樹, 安部哲哉, 遠藤寛
興, 村上秀樹, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会(幕張), 11
月, 2016
16. 頸椎術後 C5 麻痺に対する上肢単関節 HAL
を用いた機能回復治療
久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 清水
如代, 羽田康司, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会(幕張), 11
月, 2016
17. 重度脊髄障害例に対するロボットスーツ
HAL を用いた機能回復治療の歩行時筋活
動解析
門根秀樹, 久保田茂希, 清水如代, 安部
哲哉, 羽田康司, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会(幕張), 11
月, 2016

18. 脊髄硬膜動静脈瘻を発症した慢性期脊髄損傷患者に対する HAL による機能回復治療
山内駿介, 清水如代, 門根秀樹, 久保田茂希, 羽田康司, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会 (幕張), 11 月, 2016
19. 慢性期頸髄損傷四肢麻痺患者に対する上肢単関節 HAL による機能回復治療
清水如代, 門根秀樹, 久保田茂希, 安部哲哉, 羽田康司, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会 (幕張), 11 月, 2016
20. 成人期脳性麻痺患者に対する HAL を用いた機能回復治療
清水如代, 門根秀樹, 羽田康司, 山崎正志
第 51 回日本脊髄障害医学会 (幕張), 11 月, 2016
21. 胸椎 OPLL による重度脊髄障害に対する後方除圧固定術に続く装着型ロボット HAL を用いた歩行訓練の効果【脊椎靭帯骨化症に関する調査研究】【後縦靭帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究】
安部哲哉, 藤井賢吾, 三浦紘世, 長島克弥, 熊谷洋, 野口裕史, 船山徹, 久保田茂希, 門根秀樹, 山崎正志
平成 28 年度第 2 回合同班会議 (東京), 11 月, 2016
22. 人工膝関節置換術後急性期におけるロボットスーツを用いた膝関節機能回復治療の安全性と実施可能性
吉岡友和, 菅谷久, 久保田茂希, 金森章浩, 山崎正志
第 47 回日本人工関節学会 (沖縄), 2 月, 2017
23. 重度脊髄症を呈する頸胸椎後縦靭帯骨化症に対してロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療を行った 1 例
小林嵩弘, 野口裕史, 安部哲哉, 船山徹, 熊谷洋, 長島克弥, 三浦紘世, 藤井賢吾, 山崎正志
第 57 回関東整形災害外科学会 (東京), 3 月, 2017
- 【学会発表 (国外)】
24. A new rehabilitation technique using the robot suit HAL for patients with severe myelopathy due to thoracic ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL).
Kubota S, Abe T, Marushima A, Fujii K, Nakayama K, Miura K, Shimizu Y, Sugaya H, Yoshioka T, Sankai Y, Yamazaki M
The 62th annual meeting, ORS (Orlando, FL), March, 2016
25. Use of robot suit HAL in rehabilitation of chronic spinal cord injury (Tetraplegia, neurological level C4): a case report
Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Hada Y, Yamazaki M
10th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine World Congress (ISPRM) (Kuala Lumpur, Malaysia), May 29-June 2, 2016

26. Voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb for postoperative therapy of cervical and thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament.

Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, K, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M
8th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society Asia Pacific

Section, (Kobe, Japan), March, 2017

H. 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

頸椎後縦靭帯骨化症に対する 3Tesla MRI を用いた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 所属機関名 慶應義塾大学整形外科教授

研究要旨：頸椎後縦靭帯骨化症患者に対して、新しい画像評価法である Diffusion Tensor Tractography (DTT)を用いて脊髄圧迫による脊髄の微細な変化の早期診断が可能であるかを検討する。H28 年度は最新の 3TeslaMRI を用いて術前の 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かどうかを多施設研究方法論や画像評価法の統一を行い前向き多施設研究を開始した。

A . 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症では、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、頸椎後縦靭帯骨化症の患者に対して、術前の DTT 画像と術前後の麻痺改善度の比較から、DTT が術前の

予後予測や手術治療のタイミング判定に有用であるかどうかを検討し、頸椎後縦靭帯骨化症に対する DTT の臨床的意義を確かめることとした。一昨年度までの本研究班において、我々は単一施設での 32 名の頸椎後縦靭帯骨化症患者に対する頸椎 DTT 撮像を行い、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た。

昨年度は慶應義塾大学、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 撮像を行い各施設での 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した。1.5TeslaMRI を交えた調整(下図)を行ったが、1.5Tesla MRI では頸部胸部移行部での磁場不均一の影響で

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 健康者 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る

有効な画像を取得しにくく、機種間の差も大きい問題があることが判明した。

今年度は、昨今のDTT研究ではより磁場強度が強くと高解像度の画像が得られる3Tesla MRIを使用したものが増えてきている点、各大学でのMRIのアップデートが進み3Tesla MRIが使用できるようになってきた点を鑑み、3 Tesla MRIでの調整を行い撮像方法統一化し、多施設研究でのDTT撮像および解析を行い、比較検討することが研究の目的である。

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。

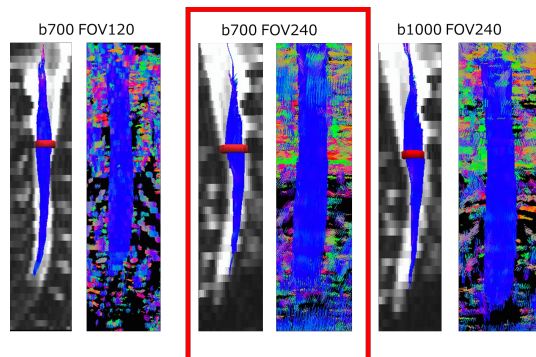
(倫理面での配慮)

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、了承された上でを行っている。

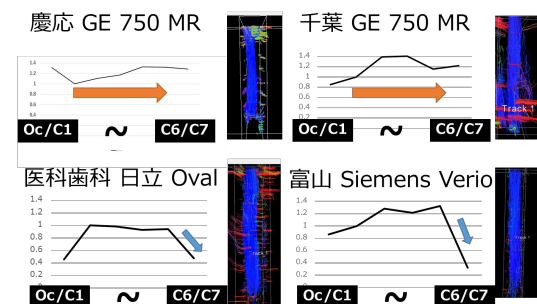
C . 研究結果

大学	MRI機種	撮影数	MRI機種
慶大	GE社 Signa HDxt 1.5T	OPLL 137例	GE社 Discovery 750MR 3T
千葉大	GE社 Discovery 750MR 3T	OPLL 5名	GE社 Discovery 750MR 3T
東京医科歯科大	GE社 Signa HDxt 1.5T	健康者 10名 OPLL 3名	HITACHI社 TRILLIUM OVAL 3T
富山大	SIEMENS社 MAGNETOMA vanto 1.5T	OPLL 5名	SIEMENS社 MAGNETRON Verio 3T

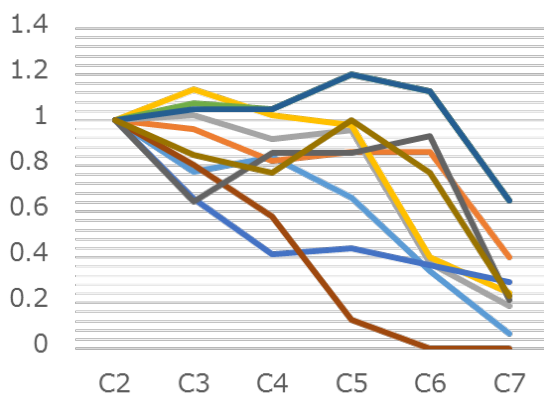
先ず、上図のようにすべての大学でのMRIを3 Teslaに統一した。その上で慶大のGE社 Discovery 750MR 3Teslaを用い、傾斜磁場(b 値)および撮影領域(FOV)を変え至適な条件の検討を行った。



その結果、上図の様にb値700およびFOV240という条件にて尾側でも比較的良好なTract fiberの描出が可能であった。上記条件にて下図の様に4大学での検討を行った。



慶大および千葉大の GE 社 Discovery 750 MR 3Tesla では、C6/7 まで良好な Tract Fiber の描出が可能であったが、他機種では C6/7 にてやや描出不良であった。



しかし、上図は 1.5Tesla における同試験の結果であるが、この様に 1.5Tesla では C3 や C4 レベルですでに Tract fiber の描出が不良になるが 3 Tesla では、最も OPLL にて問題となる C2~C6 の広範囲にて Tract Fiber の描出に優れ、今回得られた条件で十分に多施設研究が施行できると考えられた。

下記は慶大の GE 社 Discovery 750MR の例であるが以下のような条件にて撮影を開始している。

Tesla 数 3T

Coil	HNS Neck
ch 数	10
sequence	DW-SE-EPI
TE [ms]	63.2
TR [ms]	6500
# of shot	1
Average	7
Pixel Bandwidth	1953.12
b 値	700
軸	6
matrix	128

FOV	240
Resolution[mm]	2
slice thickness[mm]	4
slice gap [mm]	0
slice 数	40
Option parallel imaging factor	2

D. 考察、

今回の検討により、3 tesla での多施設研究が可能となった。来年度より 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。今回の検討にて多施設共同研究の開始が可能となった。

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

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靱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。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後ろ向きおよび前向きに集積し、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靱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 月より各施設での倫理委員会の承認を得た。2005 年より 2015 年までに参加施設で本損傷に対して治療を行った 285 例 (男性 221 例、女性 64 例)、受傷時平均年齢 75.2±9.5 歳を対象とした。受傷形態、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、周術期合併症と死亡原因

について検討した。

C . 研究結果

受傷形態は立位もしくは座位からの転倒が 51.2%と最も多く、転落 28.4%、交通事故 11.6%、その他 2.1%であり、6.7%では外傷の既往がなかった。受傷時の神経症状は A 13.0%、B 6.0%、C 15.4%、D 12.2%、E 53.3%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 40.4%に認め、doctor ' s delay が 59.1%と、patient ' s delay の 40.9%よりも多く認め、診断の遅れがあったものでは有意に遅発性麻痺を認めた。骨折部位の OPLL を 15.2%に認め、受傷時の麻痺と有意に関連していた ($p<0.001$)。MRI では脊髄輝度変化 ($p<0.001$) と後方要素の損傷 ($p=0.021$) を認めたものでは有意に受傷時に麻痺が出現していた。

手術治療は 82.8%、保存治療は 17.2%で施行されていた。手術は従来法による後方固

定が 68.8%と最も多く、周術期合併症は 34.1%に生じ、肺炎（15.0%）、尿路感染症（12.5%）が多く見られた。受傷後 12 か月以内に 6.0%が死亡しており、最大の理由は肺炎（29.6%）であった。

D．考察

本損傷は高齢者に低エネルギー外傷によって受傷し、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。診断の遅れ、骨折部位の OPLL の存在、MRI での脊髄輝度変化、後方要素の破綻がみられた症例では麻痺が多く見られた。このような症例では周術期合併症の危険性はあるものの、手術治療を選択する必要があると考えた。

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ている。更なる検討を行い、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かった。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

論文発表

岡田英次郎 様々な基礎疾患・病態を有する症例に対する脊椎固定術 長期予後を含めての検討 脊椎脊髄ジャーナル 29 576-579 2016

学会発表

岡田英次郎、岩波明生、渡辺慶、檜山明彦、中川幸洋、竹内一裕、松永俊二、圓尾圭史、坂井顕一郎、吉井俊貴、小林祥、大場哲郎、和田簡一郎、大谷隼一、大川淳、松本守雄 びまん性特発性骨増殖症に伴った脊椎損傷-厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設研究- 日本脊椎脊髄病学会 2016 年

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多施設前向き研究

研究分担者 氏名 木村 敦、竹下 克志

所属機関名 自治医科大学整形外科

研究要旨 OPLL 症例を含む頸髄症患者における術前後の転倒と、それに伴う自覚症状悪化の発生頻度に関して、後ろ向き研究に引き続いて前向き研究を開始した。頸髄症に対する手術を予定している患者に自記式の調査票を配布し、術前から術後 1 年までの転倒の詳細と QOL の推移を調査している。術後 1 年時にデータを収集し、OPLL 患者の転倒とそれに伴う症状悪化の頻度を明らかにし、これらの危険因子についても解析を行う予定である。

A . 研究目的

頸髄症患者における術前後の転倒と、それに伴う自覚症状悪化の発生頻度を、前向き調査によってより正確に明らかにすること。

B . 研究方法

まず本学において研究計画に対する倫理委員会の承認を得て、計画書と調査用紙を協力施設に送付した。各施設における倫理委員会の承認後に、同意が得られた患者に調査票を配布し、術前から術後 1 年の期間でデータを収集している。平成 29 年 5 月末に登録症例数の途中集計を行い、予想されるサンプル数を明らかにしたい。

C . 研究結果

本学では、これまでに 32 症例の登録患者があり、予定通り術後 1 年までの観察を継続している。

D . 考察、

現在進行中の前向き調査では、転倒とそれに伴う症状悪化の頻度に関して、より正

確なデータが得られる見込みである。また、後ろ向き研究では OPLL 患者が頸椎症性脊髄症患者に比較して有意に転倒が多い理由に関して十分な解析ができなかったが、今回の前向きの研究では、より詳細な分析が可能となる見込みである。さらに症状悪化の危険因子と予防策に関しても分析を行いたい。

E . 結論

頸髄症手術前後の転倒による症状悪化に関する前向き研究を、研究計画に従って実施している。

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

Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy. Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T, Koda M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y,

Imagama S, Yamazaki M, Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A. Spine (Phila Pa 1976). 2017 Apr 1;42(7):E398-E403.

2. 学会発表

Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy. Kimura A, Takeshita K, Shiraishi Y, Inoue H, Endo T, Okawa A. AAOS 2017 Annual Meeting, San Diego, CA

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、手術後の麻痺が解決できていない。胸椎OPLLの手術成績を多施設、前向きに調査し評価したところ、合併症は44%、中でも術後運動麻痺は35%の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JOAスコア改善率55%と向上していた。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12月以降の胸椎OPLL手術115例(男性53例、女性62例、手術時平均年齢53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8例(7%)、後方手術は後方固定術4例(3.5%)、椎弓切除術6例(5.2%)、後方進入前方除圧固定術12例(10%)、後方除圧固定術(矯正固定術含む)85例(74%)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55%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51例(44%)で、一過性を含む術後麻痺発生は40例(35%)であった。術後麻痺のうち1例脳梗塞発症例は麻痺が残存したが、その他は運動麻痺が回復しており、31例は自然回復、8例は追加手術により回復していた。

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35%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。今後更に前向きに症例経過を観察し検討を行う。

E . 結論

胸椎 OPLL の手術症例を、多施設前向きに 115 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、今後も前向きに症例の経過観察を行う。

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

今釜史郎「胸椎後縦靱帯骨化症（胸椎 OPLL）の手術治療～ハイリスク手術への挑戦～」、大阪臨床整形外科医会会報 42 号、Page84-87、2016

今釜史郎「嘴状型胸椎後縦靱帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術～6.0mm 径バイタリウム rod の使用経験」、Stryker Infos spine 2016 No.10、2016

今釜史郎「胸椎 OPLL 手術の多施設研究～厚生労働省脊柱靱帯骨化症に関する調査研究 27 年間の概要～」、臨床整形外科 52(1) : 33-37, 2017

2. 学会発表

安藤 圭「胸椎後縦靱帯骨化症保存症例と手術症例との比較検討」第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会（幕張）2016

今釜 史郎「胸椎後縦靱帯骨化症の手術成績～多施設前向き研究」、第 89 回日本整形外科学会学術総会（横浜）2016

今釜史郎「胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧矯正固定術後に脊髄前方除圧術を要する因子～自験例の検討」、第 25 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会、長崎、2016

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	東京医科歯科大学学院先端技術医療応用学講座教授
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	山口大学整形外科准教授
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	今釜史郎	名古屋大学大学院医学系研究科整形外科講師
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助教
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 2432 例を対象とし、調査を行った。術後麻痺が悪化した症例は 97 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 123 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

脊柱後縦靱帯骨化症 (Ossification of the posterior longitudinal ligament: OPLL) に対する手術の神経合併症率は高く、胸椎 OPLL は 26%、頸椎 OPLL は 7.1% と報告されている。

術中脊髄機能モニタリングは、手術における“防ぎ得た麻痺 (Preventable paralysis)”を、できる限り減らすことを目的としている。過去の我々の検討ではモニタリングの精度は 90% 以上と高く、有用

であることが示された。しかし手術疾患により神経合併症リスクは変わるため、疾患毎にモニタリングが有用であったか検討する必要があった。そこで、神経合併症のハイリスク脊椎手術において、術中脊髄機能モニタリングが術後の麻痺悪化を減らせているかどうかを疾患毎に検証することにした。

B. 研究方法

本研究では、日本脊椎脊髄病学会脊髄モ

ニタリングワ-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 2016 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 2432 例を対象とした。アンケート項目は、疾患名及びその数、導出筋・筋数、Br(E)-MsEP 波形変化があった症例、疾患名、術式、術前・術後の徒手筋力テスト（MMT）であった。

モニタリング精度は、手術最終波形（閉創時）の振幅と術後麻痺の程度の間関係を調査した。最終波形振幅が 70%以下であり、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化があった症例を True positive (TP)、最終波形振幅が 70%以上低下し、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化がなかった症例を False positive (FP)、最終波形振幅が 70%以上低下せず、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化があった症例を False negative (FN)、最終波形振幅が 70%以上低下せず、術後 MMT1 段階以上の麻痺悪化もなかった症例を True negative (TN)、術中に振幅 70%以下に低下したが、最終波形振幅が 70%以上に回復し、術後麻痺悪化がなかった症例をレスキュー症例とした。

（倫理面での配慮）

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

C. 研究結果

対象疾患は 2432 例中 頸椎 OPLL 528 例、胸椎 OPLL 219 例、脊髄腫瘍 817 例と側弯症 868 例、であった。モニタリングを施行した 2432 例中 TP は 97 例、FP は 199 例、FN は 6 例であった。レスキュー症例は 123 例あった。モニタリングの精度は感度 94.2%、特異度 90.6%、陽性的中率 32.8%、陰性的中率 99.7%、偽陽性率 9.4%、偽陰性率 5.8%であった。つまり、ハイリスク脊椎手術 2432 例中 296 例（12.2%）にアラームが出現し、術直後に麻痺が出現したのは 97 例（32.7%）、麻痺増悪しなかったのは 199 例（67.3%）であった。

疾患ごとの神経合併症率は、頸椎 OPLL は 0.8%、胸椎 OPLL は 9.1%、髄内腫瘍の頻度が高く 15.9%であった。髄外腫瘍は 3.8%、側弯症は 1.7%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。

術中波形回復する割合が高かった疾患は側弯症と頸椎 OPLL であり、側弯症は波形変化があった 39 例中波形回復があったのは 24 例（61.5%）、頸椎 OPLL は 29 例中 25 例（86.2%）に回復が見られ、これらの症例の術中モニタリングの有用性が示された。一方で術中波形回復する割合が低かった疾患は胸椎 OPLL と髄内腫瘍であった。胸椎 OPLL は波形変化があった 36 例中 16 例（44.4%）、髄内腫瘍は 42 例中 13 例（31.0%）に回復があった。したがってこれらの症例ではアラームとならないような、慎重な手術手技が必要であると考えた。

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 2432 例では約 12%に神経障害が術中に予見できた。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

Ito Z, Matsuyama Y, Ando M, Kawabata S, Kanchiku T, Kida K, Fujiwara Y, Yamada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Saito T, Wada K, Tadokoro N, Takahashi M, Satomi K, Shinomiya K, Tani T., Postoperative Paralysis from Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament (OPLL) Surgery-Risk factor of Neurologic Injury: Nationwide Multi-Institution Survey. Spine 41(19):E1159-E1163, 2016

Ito Z*, Matsuyama Y, Ando M, Kawabata S, Kanchiku T, Kida K, Fujiwara Y, Yamada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Saito T, Wada K, Satomi K, Shinomiya 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 J 6(3):234-241, 2016

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, 齋藤貴徳, 田所伸朗, 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? -麻痺を呈する要因: 全国多施設研究-. 脊髄機能診断学 36(1)2015 : 126-132, 2016

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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 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 ~ 脊椎脊髄学会モニタリング委員会による多施設研究 -. 脊髄機能診断学 36(1)2015 : 172-176, 2016

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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 山本直也, 谷 俊一. 【「術中脳脊髄モニタリングの現状と問題点」整形外科における脊髄モニタリングの最近の動向】日本脊椎脊髄病学会術中脊髄モニタリングワーキンググループの過去 8 年にわたる多施設研究成果. 臨床神経生理学 44(3) : 116-119, 2016

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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 山本直也, 木田和伸, 谷 俊一. ハイリスク脊椎手術における術中脊髄モニタリング脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による

Br(E)-MsEP 多施設研究. J Spine Res 7(5): 897-900, 2016

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, 木田和伸, 寒竹 司, 和田簡一郎, 安藤宗治, 山本直也, 高橋雅人, 四宮謙一, 里見和彦, 谷 俊一, 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. 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内腫瘍摘出術の手術前略 - 日本脊椎脊髄病学会多施設共同前向き研究 -. 脊髄機能診断学 36(1)2015 : 164-171, 2016

2. 学会発表

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, 田所伸朗, 山本直也, 谷 俊一 Br(E)-MsEP のアラームポイント策定は神経合併症を減らせたか? 第 37 回脊髄機能診断研究会 2016.02.06 東京都 一般口演

伊藤全哉, 松山幸弘, 安藤宗治, 寒竹 司, 小林 祥, 山田 圭, 山本直也, 和田簡一郎, 藤原 靖, 田所伸朗, 高橋雅人, 木田和伸, 齋藤貴徳, 川端茂徳, 里見和彦, 四宮謙一, 谷 俊一 胸椎後縦靭帯骨化症 (OPLL) 手術における Br-MEP のアラームポイント 第 37 回脊髄機能診断研究会 2016.02.06 東京都 一般口演

山田 圭, 松山幸弘, 川端茂徳, 安藤宗治, 小林 祥, 寒竹 司, 伊藤全哉, 田簡一郎, 田所伸朗, 山本直也, 高橋雅人, 藤原

靖, 谷 俊一, 長濱 賢, 岩崎 博, 村本明生, 関 庄二, 平尾雄二郎, 大田 亮
 脊柱変形矯正手術における経頭蓋電気刺激筋誘発電位による術中脊髄モニタリングの
 アラームポイントの検討. 第 37 回脊髄機能診断研究会 2016.02.06 東京都 一般口演

藤原 靖, 松山幸弘, 小林 祥, 伊藤全哉, 寒竹 司, 山田 圭, 齋藤貴徳, 川端茂徳, 木田和伸, 和田簡一郎, 安藤宗治, 山本直也, 高橋雅人, 四宮謙一, 里見和彦, 谷俊一. 脊髄内腫瘍摘出における麻痺の持続期間に影響を与える術中脊髄モニタリング因子の検討(日本脊椎脊髄病学会多施設共同前向き研究). 第 37 回脊髄機能診断研究会 2016.02.06 東京都 一般口演

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, 田所伸朗, 山本直也, 谷 俊一. 防ぎ得た麻痺の根絶にむけて - この 10 年間の JSSR モニタリング多施設研究成果より . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 2016.04.14-16 千葉市 シンポジウム

山田 圭, 松山幸弘, 小林 祥, 伊藤全哉, 和田簡一郎, 寒竹 司, 田所伸朗, 岩崎博, 関 庄二. 脊柱変形手術による神経障害機序の検討~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~ . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 2016.04.14-16 千葉市 一般口演

伊藤全哉, 松山幸弘, 安藤宗治, 寒竹 司, 小林 祥, 山本直也, 和田簡一郎, 山田圭, 田所伸朗, 木田和伸, 藤原 靖, 高橋雅人, 川端茂徳, 四宮謙一, 里見和彦, 谷俊一. 胸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)手術における Br-MEP のアラームポイント~8 年越しの検討~ . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 2016.04.14-16 千葉市 シンポジウム

藤原 靖, 松山幸弘, 小林 祥, 伊藤全哉, 寒竹 司, 山田 圭, 齋藤貴徳, 川端茂徳, 木田和伸, 和田簡一郎, 安藤宗治, 山本直也, 高橋雅人, 谷 俊一. 脊髄内腫瘍摘出術における麻痺の持続期間に影響を与える因子の検討(日本脊椎脊髄病学会多施設共同前向き研究). 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 2016.04.14-16 千葉市 一般口演

小林 祥. 術中脊髄モニタリングによる神経合併症の予防. 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 2016.05.12-15 横浜市 シンポジウム

藤原 靖, 松山幸弘, 小林 祥, 伊藤全哉, 齋藤貴徳, 川端茂徳, 寒竹 司, 和田簡一郎, 安藤宗治, 山本直也, 谷 俊一. 脊髄内腫瘍摘出術における麻痺の持続期間に影響を与える因子の検討(日本脊椎脊髄病学会多施設共同前向き研究) 第 89 回日本整形外科学会学術総会. 2016.05.12-15 横浜市 一般口演

山田 圭, 松山幸弘, 小林 祥, 岩崎博, 関 庄二, 伊藤全哉, 山本直也, 川端茂徳, 寒竹 司, 和田簡一郎, 田所伸朗. 脊椎変形手術による神経障害機序

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 - .第 89 回日本整形外科学会学術総会 .2016.05.12-15 横浜市 一般口演

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における ADL・QOL の経時的評価に関する研究

研究分担者 芳賀 伸彦 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特任講師

研究要旨 16 歳以上の進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者を対象とし、患者の経時的な評価により FOP 患者の ADL, QOL の変化を知ることが目的に、Barthel Index、SF-36 を用いて初回、4 年後、6 年後と経時的な縦断調査を実施した。FOP では若年から ADL が低下し加齢とともに進行するが、6 年間の経時的変化では ADL、QOL とともに保たれていた。

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。本研究の目的は、アンケートを通して患者の症状経過と身体機能を評価することである。

B . 研究方法

FOP 患者 4 名(男 2 名、女 2 名、16~42 歳)を対象とし、Barthel Index(BI)、MOS Short-Form 36-Item Health Survey(SF-36)を調査した。

(倫理面での配慮)

本研究は「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築と ADL・QOL に関する研究」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

BI の合計点は初回評価時平均 50 点、4 年後 41.3 点、6 年後 37.5 点であり、全体としては $p=0.88$ と ADL の変化に有意差はなかった。初回評価時の年齢により 3 群に分け

各々の変化をみたところ、合計点の平均は初回 6 年後評価では 19 歳以下 65 60 点、20~39 歳 50 45 点、40 歳以上 20 0 点であった。10 歳代の患者でも整容、入浴、更衣で点数が低いのに対し、初回評価では年齢が高くても排便、排尿は点数が保たれていたが 4、6 年後年の評価では低下していた。SF-36 の下位尺度別の国民標準値偏差得点の平均における変化は、初回 6 年後評価では身体機能 2.3 7.6、日常生活役割(身体)47.7 55.4、身体の痛み 44.3 49.5、全体的幸福感 47.9 48.6、活力 43.3 44.1、社会生活機能 48.9 52.2、日常生活役割(精神)50.2 52.3、心の健康 41.8 50.4 であり、全体としては $p=0.19$ と QOL の変化に有意差はなかった。個別の項目では、初回、4 年後、6 年後評価ともに身体機能は標準値を大きく下回り、それ以外の項目では初回 4、6 年後評価では上昇の傾向にあったが明らかな有意差はなかった。

D . 考察

FOP 患者の移動能力は年齢とともに低下し(芳賀ら: 日本リハ医学会学術集会 2010)、また FOP 患者に対するリハビリテーション

は、ADL 向上、移動能力向上等へのアプローチが中心である(Levy CE: Clin Rev Bone Miner Metab 2005)と報告されている。しかし、FOP 患者において ADL や QOL の客観的評価を用いた報告はない。FOP 患者の症状や身体機能の経過を客観的に、経時的に評価することは FOP 患者の障害像や社会生活を考える上で非常に重要であると考え、本研究を行った。

BI を用いた ADL 評価では、若年から整容、入浴、更衣といった項目が低下しており、年齢が高くなるに従って他の日常生活動作に関する項目も低下していた。しかし 6 年間の経時的変化では点数としては緩やかに低下傾向にあるものの全体の日常生活動作は維持されていることが分かった。一方 SF-36 を用いた QOL 評価では、病態を反映して身体機能の項目は初回評価より標準値を大きく下回っているものの、それによって他の項目が大きく低下することはなく、生活の質は保たれており、6 年間の経時的変化でもその傾向が変わらないことが分かった。

本研究より、FOP では出生時～幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながることが多いことも判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。ADL、QOL に関する自然経過を知ることは、将来治療薬が開発された際などに介入の効果を知るための重要な資料となると考えられ、引き続き調査を行う必要がある。

E . 結論

FOP 患者の ADL と QOL を経時的に調査した。FOP では若年から ADL が低下し加齢と

ともに進行するが、6 年間の経時的変化では ADL、QOL とともに保たれていた。

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

1) 中原康雄、遠藤佐知子、澤田佑介、真野浩志、井口はるひ、遠藤聡、野口周一、四津有人、吉川二葉、藤原清香、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身体機能の経時的評価。第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会，2016.6.9-11，京都

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

頸椎 OPLL に対する術後復職調査に関する研究

研究分担者 前野考史 岩崎幹季 奥田真也 山下智也 松本富哉 杉浦剛

大阪労災病院 整形外科

黒田有佑 坂浦博伸 大和田哲雄

関西労災病院 整形外科

研究要旨 頸椎後縦靭帯骨化症(以下 OPLL)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労働者安全機構の関連病院において調査した。復職率は 73.8%であり、退職群は術前、術後の下肢機能が有意に悪かった。

A . 研究目的

労働者安全機構の関連病院における頸椎 OPLL に対する手術療法が就職に与える影響について調査することである。

B . 研究方法

協力病院において 2005 から 2013 年までの間に、頸椎 OPLL に対して前方法、後方法を含めた手術加療を行ったのは 165 例であった。入院時に行った職業調査のアンケートに返答のあった 119 例(返答率 72.1%)のうち、術前に就労していたのは 61 例であった。その中で術後経過観察可能であった 42 例を対象に術後の復職状況、JOA score について解析を行った。

(倫理面への配慮)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

術前就職群の平均年齢は 60.4 歳、男女比

は 37 : 5 と圧倒的に男性が多く、術式は椎弓形成術のみが 40 例を占めていた。

術前 JOA score は 11、術後 JOA score は 13.9、改善率は 40.2%であった。

術前に就職していたなかで、術後職業復帰をしたのは 31 例、配置転換は 2 例、退職したのは 11 例で、復職率は 73.8%であった。術前の職業分類は、事務従事者、生産工程従事者、専門的・技術的職業従事者が多く、農林漁業従事者はいなかった。

術後に退職した職業としては、生産工程従事者、運搬・清掃・包装等従事者など、比較的肉体的要求度の高い職業の労働者が多い傾向にあった。

復職群と退職群に分けて解析を行うと、復職群は平均年齢 60 歳、退職群は 61.4 歳で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 11.4/10.1、術後は 14.3/12.8、改善率は 42/35.1%であった。術後 JOA score、改善率は退職群が有意に低い結果となった。

さらに JOA score を上肢、下肢機能別にみると、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 2.6/2.4、

術後は 3.5/3.1 で、術前、術後ともに有意差を認めなかった。

下肢機能については復職群/退職群がそれぞれ 2.4/1.7、術後は 3.1/2.4 で、術前、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、

本研究での手術時年齢のピークは 60 歳代にあり、術前就労のピークは 50 歳代にあった。

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、労働年齢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といえる。術前下肢の JOA score は高齢者になるほど低くなる傾向があり、術前の下肢機能が低いと復職の条件は悪くなっていた。

また若い世代の退職者は生産工程従事者が多く、術前 JOA score だけではなく、職業に応じた手術時期の決定も重要である。

E . 結論

本研究における頸椎 OPLL に対する手術加療後の復職率は 73.8%であった。

退職群は復職群と比較して、術前、術後の下肢機能が有意に悪かった。

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

1. Okuda S, Fujimori T, Oda T, et al. Patient-based surgical outcomes of posterior lumbar interbody fusion: patient satisfaction analysis. *Spine*

41: E148-E154, 2016

2. Kashii M, Matsuo Y, Sugiura T, et al. Circulating sclerostin and dickkopf-1 levels in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Miner Metab* 34: 315-324, 2016
3. Aono H, Tobimatsu, H, Ariga K, et al. Surgical outcomes of temporary short-segment instrumentation without augmentation for thoracolumbar burst fractures. *Injury* 47: 1337-1344, 2016
4. Fujimori T, Iwasaki M, Nagamoto Y, et al. Reliability and usefulness of intraoperative three-dimensional imaging by mobile C-arm with flat-panel detector. *Clin Spine Surg* 2016 May 26. [Epub ahead of print]
5. Morita M, Miyauchi A, Okuda S, et al. Electrophysiological study for nerve root entrapment in patients with isthmic spondylolisthesis. *Clin Spine Surg* 2016 Jun 3. [Epub ahead of print]
6. Fujimori T, Le H, Schairer W, et al. The relationship between cervical degeneration and global spinal alignment in patients with adult spinal deformity. *Clin Spine Surg* 2016 Jun 28. [Epub ahead of print]
7. Fujimori T, Watabe T, Iwamoto Y, et al. Prevalence, concomitance, and distribution of ossification of the spinal ligaments: results of

- whole spine CT scans in 1500 Japanese patients. *Spine* 41: 1668-1676, 2016
8. Fujimori T, Okuda S, Iwasaki M, et al. Validity of the Japanese Orthopedic Association scoring system based on patient-reported improvement after posterior lumbar interbody fusion. *Spine J* 16: 728-736, 2016
 9. 岩崎幹季：頸椎後縦靱帯骨化症診療ガイドライン . *臨整外* 51:709-714, 2016.
 10. 奥田真也、山下智也、前野考史、他 . PLIF 術後の隣接椎間障害 1000 例の追跡調査 . *J Spine Res* 7: 1481-1487, 2016
 11. 宮崎 亮、前野考史、杉浦 剛、他 . 整復不能であった DISH を伴う腰椎椎体骨折 . *中部整災誌* 59: 901-902, 2016
2. 著書
 1. 岩崎幹季：**脊椎脊髄病学 第2版** 金原出版 2016
 3. 学会発表
 1. 前野考史、岩崎幹季、奥田真也、他 . 成人脊柱変形に対する固定下端の検討 - 固定下端を L5 とした症例の中長期経過観察より . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 2. 柏井将文、長本行隆、牧野孝洋、他 . 神経筋原性側弯症に対する矯正術後の矢状面アライメント変化 - 仙尾骨のアライメントの X 線学的検討 - . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 3. 川上紀明、岩崎幹季、朝妻孝仁、他 . 側方アプローチによる腰椎椎体間固定 (LLIF): 初期導入から 2 年間における合併症調査の報告 . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 4. 藤森孝人、渡辺直史、岩本康男、他 . 全脊柱 CT を使用した脊柱靱帯骨化の有病率調査 . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 5. 山下智也、奥田真也、杉浦 剛、他 . Revision PLIF の治療成績 - 神経合併症に注目して - . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 6. 山崎良二、有賀健太、奥田真也、他 . 腰部脊柱管狭窄症の逃避姿勢が脊椎骨盤 X 線パラメーターに与える影響 . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 7. 奥田真也、山下智也、杉浦 剛、他 . PLIF 術後の隣接椎間障害 - 文献 review - . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 8. 杉浦 剛、奥田真也、松本富哉、他 . 腰椎変性すべり症に対する腰椎開窓術の手術成績 - 神経症状再発の病態と危険因子の検討 - . 第 45 回日本脊椎脊髄病学会 (平成 28 年 4 月千葉)
 9. 藤森孝人、渡辺直史、岩本康男、他 . 全脊柱 CT を使用した脊柱靱帯骨化の有病率調査 . 第 89 回日本整形外科学会学術集会 (平成 28 年 5 月横浜)
 10. 前野考史 岩崎幹季 杉浦剛、他 . 頸椎 OPLL に対する術後復職調査 術前下肢機能は復職に影響を与える : 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術

集会発表予定

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

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

[¹¹C]-PK11195 PET/MRI を用いた脊髄障害性疼痛評価の試み

研究分担者 中嶋 秀明
 福井大学学術研究院医学系部門 講師

研究要旨 後縦靭帯骨化症などの難治性疾患や脊髄損傷後、脊髄腫瘍術後の脊髄障害に起因して引き起こされる難治性疼痛に対するニューロイメージングによる脊髄機能評価・疼痛の客観的評価の確立を目指して、[¹¹C]-PK11195 を用いたPET/MRI 撮影を行った。発症後 1 年以内の症例では有用な可能性が示唆されたが、それ以降の慢性期症例では疼痛の程度に関わらず画像での uptake はみられなかった。発症後の時期により、脊髄障害性疼痛の病態が異なると考えられた。

A . 研究目的

脊髄障害性疼痛症候群は、後縦靭帯骨化症や脊髄空洞症などの難病・難治性疾患や脊髄損傷後、脊髄腫瘍術後などの脊髄障害に起因して引き起こされる難治性の疼痛症候群と定義される。我々は、「厚生労働省脊髄障害性疼痛症候群の実態の把握と病態の解明に関する研究班」による研究事業の一環として行った全国アンケートの結果によると、原疾患の内訳は、圧迫性脊髄症（頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症）が 46.3%と最も多く、脊髄損傷が 17.4%であった。損傷髄節レベル（at level）の疼痛は 62.5%の症例でみられ、疼痛の種類としては、異常感覚、自発痛が多く、上肢のピリピリとしたしびれや、焼けつくようなしびれの訴えが多かった。一方、損傷髄節より下位レベル（below level）は 38.7%の症例でみられ、疼痛の種類としては、筋肉の異常感覚の訴えが一番多く、発作痛の頻度は低かった。

脊髄障害由来の疼痛（灰白質あるいは白質障害）発現の病態については未だ不明な点が多いが、脊髄後角グリア細胞の活性化

や生化学的な変化が注目されており、免疫担当細胞であるミクログリアが活性型ミクログリアとなることが神経障害性疼痛の一因であることが明らかとなっている。この活性化ミクログリアの可視化が可能となれば、脊髄障害性疼痛や慢性疼痛の生体イメージングの開発につながると考えられる。活性化ミクログリアに発現する末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)の特異的リガンドである PK11195 が注目され、³H-(R)PK11195 によるオートラジオグラフィ、続いて ¹¹C-(R)PK11195 による PET 検査が、一部の神経変性疾患の診断に期待されている（Cagnin A et al, Lancet 2001）。脊髄障害後の ¹¹C-(R)PK11195 - PET による活性化ミクログリアの動態解析は脊髄障害性疼痛の臨床病態、評価に大変有用となると考えられる。

B . 研究方法

圧迫性脊髄症（頸椎症性脊髄症や後縦靭帯骨化症）頸髄損傷患者のうち障害脊髄高位以下の保存療法抵抗性の脊髄障害性疼痛

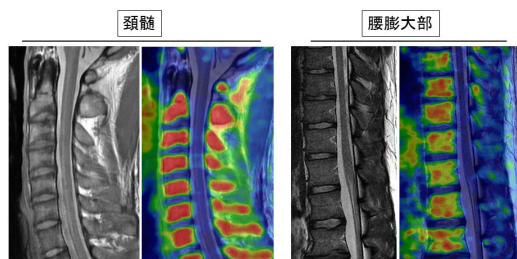
を有する患者を対象とした。疼痛評価として、JOACMEQ、SF-36、Neuropathic Pain System Inventory Score (NPSI)を用いた。PET-MRIは、 ^{11}C -PK11195を静脈注射後、30分でPET/MRI撮影を頸髄および腰膨大部を中心におこなった。集積部位のSUVmaxを計測した。

本研究は、福井大学医学部倫理委員会の承認のもと行われ、研究対象者には研究目的の十分な説明を行い、書類での同意を得た。

C．研究結果

PK11195は正常中枢神経組織には取り込まれないとされているが、健常者では取り込みがないことを確認した。

図1. 健常者での ^{11}C -PK11195 PET/MRI



対象患者5名に行ったPET/MRI結果について表1に示す。いずれいれもNPSI>10の突痛の強い患者を対象としたが、PET/MRIでのuptakeが確認されたのは、術後経過1年以内の症例のみであった。

表1. ^{11}C -PK11195 PET/MRI 結果

疾患	術後期間	NPSI	疼痛部位	SUV		
				頸髄部	腰膨大部	
症例1	OPLL	10ヵ月	16	at level, below level	1.89	1.34
症例2	SCI	9年	30.5	at level, below level	uptake (-)	uptake (-)
症例3	CSM	3年	10.5	at level	uptake (-)	uptake (-)
症例4	CSM	1年	21	at level	1.19	uptake (-)
症例5	OPLL	4年	14	at level, below level	uptake (-)	uptake (-)

D．考察

PK11195の高集積部分の大部分が活性化ミクログリアであることは動物実験にて確認している。 ^{11}C -PK11195が標識率や血液脳関門の高い透過性をはじめとしたPET用リガンドとしての性質を満たしていることが報告されている。

PET/MRIは容易に正確なfusion画像をより短時間の撮影で得ることができた。本研究の結果から、発症後1年以内のat level pain, below level painの評価としては有用な可能性があるが、慢性期患者ではuptakeはみられず、これらの患者群における脊髄障害性疼痛には、活性化ミクログリア以外の病態が関与している可能性があると考えられた。

より亜急性期の症例や治療前後の評価ではより有用な結果が得られる可能性があり今後の検討課題である。また活性化ミクログリアの動態を観察することで、治療成績との関連性も評価したい。

E．結論

^{11}C -PK11195を用いて脊髄障害性疼痛のニューロイメージングを試みた。発症後1年以内の症例には有用な可能性があるが、疼痛が強い症例であっても、慢性期には ^{11}C -PK11195の取り込みは確認されなかった。慢性期の脊髄障害性疼痛には、ミクログリアの活性化以外の病態の関与が考えられる。

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

1. 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. 圧迫性頸髄症モデル (twy マウス) を用いた脊髄障害性疼痛に関する基礎的研究. 中部整災誌 59(4), 675-676, 2016
 2. 中嶋秀明. 脊髄障害性疼痛; 特集「日常診療と慢性疼痛の管理」. 成人病と生活習慣病 46(7), 835-838, 2016
2. 学会発表
1. 中嶋秀明. 脊髄再生・疼痛. 第 38 回日本疼痛学会 (2016, 6) 札幌
 2. 中嶋秀明, 渡邊修司, 本定和也, 他. 脊髄間葉系幹細胞移植は疼痛関連シグナルおよび炎症細胞浸潤抑制を介して脊髄損傷後疼痛抑制に寄与する. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2016.10), 福岡
 3. 杉田大輔, 中嶋秀明, 竹浦直人, 他. ヒト頸椎 OPLL 骨化巣における mechanical strain と Ihh signaling の発現に関する検討. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 4. 竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. 慢性圧迫脊髄における MRI 輝度変化と血液脊髄関門の透過性変化. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (2016.10), 福岡
 5. 高橋 藍, 中嶋秀明, 本定和也, 他. 脂肪由来幹細胞と骨髄由来幹細胞のストレス耐性比較および脊髄損傷に対する治療効果. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 6. 本定和也, 中嶋秀明, 高橋 藍, 他. CCL21 欠損マウス脊髄損傷モデルにおける疼痛関連評価および損傷部・腰膨大部の microglia/ macrophage phenotype と炎症性サイトカインの評価. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
 7. 北出 誠, 中嶋秀明, 渡邊修司, 他. ラット脊髄損傷における microglia の [¹¹C] PK11195 による PET イメージング. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会(2016.10), 福岡
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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 森 幹士 所属機関名 滋賀医科大学整形外科

研究要旨

脊柱靱帯骨化については、前縦靱帯骨化(OALL)、後縦靱帯骨化(OPLL)および黄色靱帯骨化(OLF)については種々の報告がある。棘上・棘間靱帯骨化(OSIL)での骨性架橋も脊柱のバイオメカニクスに影響を来す可能性があるが、詳細な検討はされていない。単純レントゲンにて頸椎 OPLL を認める症例の全脊椎 CT を用いて、OSIL の頻度や特徴について調査し、頸椎 OPLL 患者の約 1 割に OSIL を認めることを明らかにした。

A . 研究目的

脊柱靱帯骨化については、前縦靱帯骨化(OALL)、後縦靱帯骨化(OPLL)および黄色靱帯骨化(OLF)については種々の報告があるが、棘上・棘間靱帯骨化(OSIL)についての報告は殆ど無い。本研究の目的は、頸椎 OPLL 患者における全脊椎 CT を用いて OSIL の特徴を調査することにより、これら骨増殖性疾患の病態解明の一助とすることである。

B . 研究方法

厚労科研脊柱靱帯研究班所属の 19 施設より、単純 X 線側面像で頸椎 OPLL と診断された有症状患者の中で、脊椎手術既往のある患者は除外し、全脊椎 CT 矢状断像と基礎データとが揃う 234(男性 177、女性 57)例を対象とした。対象患者の全脊椎 CT 矢状断像を 6 名の脊椎外科指導医が読影し、各椎体・椎間高位の骨化、架橋の有無を評価した。OSSL/OISL は、棘突起間に完全架橋を認めるもののみを評価した。骨化指数として椎体および椎間レベルに存在する骨化の総和を OS index と定義した。我々の渉猟し

えた限りでは、OSSL/OISL の確立された定義は無く、Resnick による DISH の診断基準に準じ、4 棘突起以上の連続性があるものをびまん性 OSIL(DOSIL)と定義した。OPLL 患者における OSIL の合併率や好発高位などについて解析した。また頸椎 OPLL OS index5 以下を Grade 1、6-9 を Grade 2、10 以上を Grade 3 とし、OSIL との関連を調査した。

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

OSIL は、234 例中 68(男性 54、女性 14)例(20.4%)、278(胸椎 260、腰椎 18)棘突起間に認められ、有意に男性、胸椎に多く、Barsony body との有意な関連を認めた。OSIL は、Th1/2/3 には少なく、それ以外の高位にはほぼ満遍なく認められた。DOSIL は 26(男性 21、女性 5)例(11.1%)に認められ、最大完全架橋数は 15 棘突起に及んだ。頸椎 OPLL OS index の grade が上がる

ほど、OSIL OS index も上昇した。

D . 考察、

びまん性特発性骨増殖症(DISH)での骨性架橋は脊柱の力学的変化を生じ、種々の臨床症状や手術成績への影響が注目されている。OSIL での骨性架橋も DISH と同様の影響を来す可能性があるが、詳細な検討はされていない。OSIL の評価は単純 X 線では困難であり、CT を用いた評価の利点のひとつと考える。

本研究の限界としては、一般人口における OSIL の有病率が不明であることや、OSIL がもたらす脊柱バイオメカニクスの具体的な変化について不明であることなどが挙げられ、今後の研究課題である。

E . 結論

頸椎 OPLL 患者の約 1 割に OSIL を認めた。また、頸椎 OPLL OS index の grade が上がるほど、OSIL の OS index も上昇しており、頸椎 OPLL 患者では棘上・棘間靭帯の骨化傾向も高いこと示唆された。

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

- ・ Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Wada K, Koda M, Matsuyama Y, Takeshita K, Abematsu M, Haro H, Watanabe M, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and

Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JOSL CT study). *PLoS One*. 2016 Aug 22;11(8):e0160117. doi: 10.1371/journal.pone.0160117.

- ・ Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Dec 1;17(1):492.
- ・ Mori K, Kasahara T, Mimura T, Nishizawa K, Nakamura A, Imai S. Prevalence of thoracic diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: Results of chest CT-based cross-sectional study. *J Orthop Sci*. 2017;22(1):38-42.
- ・ Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T,

Koda M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y, Imagama S, Yamazaki M, Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A. Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy. *Spine* (Phila Pa 1976). *Spine* (Phila Pa 1976). 2017 1;42(7):E398-E403.

2. 学会発表

- ・ 森 幹士 . 後縦靭帯骨化症・黄色靭帯骨化症 ～病気の理解と治療、日常生活で注意すること～ 滋賀県東近江保健所難病医療講演会 米原市 2016 7 3
- ・ 森 幹士 . 胸椎靭帯骨化症の有病率調査 ～身近な臨床研究のヒントを求めて～ . 第12回信州整形外科放射線科勉強会 長野市 2016 11 11.
- ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、今井晋二 . 有病率からみた胸椎靭帯骨化症の関連性 - 胸部 CT データ解析結果から 第 126 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 浜松市 2016 4 8-9 .
- ・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、朮 栄満、今井晋二 . 後縦靭帯骨化症や黄色靭帯骨化症はびまん性特発性骨増殖症か？ 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 幕張市 2016 4 14-16.
- ・ 森 幹士、頸椎後縦靭帯骨化症患者における全脊椎 CT を用いた棘上・棘間靭帯骨化の評価 -厚労科研脊柱靭帯骨化症研究班・多施設研究- 第 45 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 幕張市

2016 4 14-16.

・ 森 幹士、西澤和也、中村 陽、朮 栄満、今井晋二 . 後縦靭帯骨化症/黄色靭帯骨化症はびまん性特発性骨増殖症か？ 第 89 回日本整形外科学会学術総会 横浜市 2016 5 12-15 .

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と骨密度及び CTX2 の関連に関する研究
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)は骨増殖性疾患であり骨密度と関連していると考えられるが、疫学報告はほとんど存在しない。また、CTX2 は骨棘形成等の骨増殖と関連があると報告されており DISH との関連が示唆される。今回我々は一般住民を対象としたコホートを用いて DISH と骨密度及び CTX2 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) と骨密度及び CTX2 の関連を明らかにする事である。

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 の有無は Resnick の診断基準を用いて判定した。腰椎及び大腿骨骨密度測定は DEXA(dual-energy X-ray absorptiometry)法を用いて行った。CTX2 は尿検査にて測定を行った。DISH の有無を目的変数、骨密度及び CTX2 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良い事を伝え、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

DISH の有無は腰椎骨密度と有意な関連を認め (odds ratio [OR], 1.63; 95% confidence interval [CI], 1.00-1.12, $p < 0.0001$)、大腿骨骨密度とは有意な関連は認めなかった (OR, 1.09; 95%CI, 0.89-1.34, $p = 0.385$)。また、CTX2 と有意な関連を認めた (OR, 1.28; 95% CI, 1.10-1.29, $p = 0.001$)。

D . 考察

近年社会の高齢化と共に DISH を伴う難治性脊椎外傷の報告が増加しているがその疫学報告は少ない。今回、DISH と骨密度及び CTX2 との関連を明らかにすることができた。

E . 結論

DISH は腰椎骨密度と有意に関連を認めるが、大腿骨骨密度とは有意な関連は認められなかった。DISH と CTX2 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

学会発表

第 88 回日本整形外科学会学術総会

びまん性特発性骨増殖症と骨密度及び CTX2
との関係

2015 American Academy of Orthopaedic
Surgeons Annual Meeting

Association between diffuse idiopathic
skeletal hyperostosis, bone mineral
density, and CTX2:The ROAD study

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

頸椎後縦靭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
溝内龍樹 新潟大学医歯学総合研究科整形外科 医員

研究要旨 我々は、頸椎後縦靭帯骨化症に対して新規に3DCTを用いた骨化巣の3次元画像解析法を確立し、骨化巣増加の危険因子の解析や、頸椎後縦靭帯骨化症に対する固定術が骨化巣進展を抑制することを報告してきた。さらに今年度は、靭帯骨化症患者の骨代謝動態の調査研究を開始した。本研究では、脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態の基礎データの蓄積と、骨代謝動態と骨化巣進展との関連について解析することを目的にしている。

A. 研究目的

当科で治療中の頸椎後縦靭帯骨化症の患者を対象として非手術例や手術例の術前術後の頸椎CT撮影を行う。1年以上の間隔で複数回の撮影を行い、骨化巣の形態の経時的变化を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。

頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)患者は一般的に高骨密度・高骨量を呈することが報告されているが、脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展との関連などについては不明な点が多い。骨化症例の骨代謝動態を調査し、さらに骨化巣増加率との相関関係を検討する、

B. 研究方法

H28年度は以下の2点を主に研究した。

非手術例・手術例の骨化巣進展・体積増加危険因子の特定。骨化巣体積を経年的に計測し、年毎増加率の検討。また、患者パラメーター(年齢・性別・BMI・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)を解析し、骨化巣増大の危険因子を明らかにする。靭帯骨化症における骨代謝動態の検討。靭帯骨化症における骨代謝動態の基礎データを蓄積することに加え、骨代謝マーカー等骨代謝動態と骨化巣増加との関連について検討する。

すべての研究は、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生体材料・画像

データを収集している。

C . 研究結果

OPLL 非手術例 36 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 ($r=-0.44, P<0.01$)、BMI ($r=0.30, p<0.05$)とされたが、多変量解析では年齢のみが抽出された ($R=0.44, p<0.05$)。OPLL 手術例 30 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 BMI ($r=0.52, p<0.01$)、

最終 C2-7ROM ($r=0.43, P<0.05$)、年齢 ($r=-0.41, P<0.05$)とされたが、多変量解析では BMI と最終 ROM のみが抽出された ($R=0.60, p<0.01$)。

現在調査中、来年度発表予定。

D . 考察

これまで骨化巣進展について、本邦を中心に複数の報告があるが、梶尾ら(厚生省特定疾患研究報告書 1988)では骨化巣進展と年齢間に相関なしとされるが、Kawaguchiらは(JBJS 2001)椎弓形成術後10年以上経過観察した例で骨化進展例は有意に若年であったと、年齢との関連を報告している。本研究の非手術例の骨化巣進展の危険因子は、単変量解析では年齢(若年)、BMI とされ、多変量解析では年齢のみ抽出された。以上より OPLL 自然経過例の骨化巣進展因子は年齢の可能性があるといた。骨化巣進展と年齢の関係についてはいまだ統一見解が得られていないが、これまでの報告はX線やCTといった2次元画像での解析であり、本研究の3次元での解析は新しい手法での解析といえる。症例数を増やしさらなる解析を行っていく。

脊柱靭帯骨化症は重度の脊髄障害をきたす原因不明の難治性疾患であり、頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)患者は一般的に高骨密度・高骨量を呈することが報告されているが、一方で低リン血症性クル病に靭帯骨化を伴う症例の報告もあり、脊柱靭帯骨化症における骨代謝動態と骨化巣進展との関連などについては不明な点が多いため、今年度より研究を開始した。来年度以降に報告予定である。

E . 結論

OPLL 増加危険因子は壮年～中年・肥満・頸椎可動性と考えられた。

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

・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 25;1634-1640,2016.

・勝見敬一 頸椎後縦靭帯骨化症の手術について ～手術時期と最新の治療～。新潟県脊柱縦靭帯骨化症患者家族会「サザン力」の会通信 58:8-11, 2016.

・勝見敬一, 平野徹, 渡邊慶, 山崎昭義, 伊藤拓緯, 傳田博司. 頸椎後縦靭帯骨化症

に対する後方除圧固定術の治療成績と成績
関連因子の検討。東日本整形災害外科学会
雑誌 28:124-127, 2016.

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

2. 学会発表

・頸椎後縦靭帯骨化症の骨化巣増加率と 増
加危険因子の検討 : 3次元画像解析を用い
て. 2016年 第11回 日本CAOS研究会で
発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症における 骨化巣増加
危険因子の検討. 2016年 第28回 東北
脊椎外科研究会で発表。

・3次元画像解析を用いた頸椎後縦靭帯骨
化症 の骨化巣進展と増加危険因子の検討.
2016年 脊柱靭帯骨化症研究班 班会議で
発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固
定術の治療成績と成績関連因子の検
討. 2016年 日本脊椎インストゥルメンテー
ション学会で発表。

・頸椎後縦靭帯骨化症に対する 後方除圧固
定術の手術成績と成績不良因子の検討.
2016年 第65回東日本整形災害外科学会で
発表(第64回学術奨励賞受賞者講演)。

・頸椎後縦靭帯骨化症自然経過例の骨化巣
体積増加因子の検討. 2016年 第45回日本
脊椎脊髄症学会で発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

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 氏名 あべ松昌彦、富永博之、河村一郎、山元拓哉、小宮節郎

所属機関名 鹿児島大学 整形外科

研究要旨 胸椎後縦靱帯骨化症に対する後方除圧固定術後の治療成績

A．研究目的

Instrumentation 併用後方除圧術の
 術後成績の検討

B．研究方法

当院で胸椎後縦靱帯骨化症に対して
 instrumentation 併用胸椎除圧固定術を行
 った11例(男4例 女7例)である。
 平均58.3歳(39～72歳)
 術後経過観察期間 平均1年3ヶ月
 であった。

年齢

術前JOA score

知覚障害出現から手術までの期間

歩行障害出現から手術までの期間

後弯角の改善率

局所骨化角

骨化型(嚙型、平坦型)

骨化占拠率

最大骨化巣の高位

髄内輝度変化(MRI T2WI)

C．研究結果

JOA 改善率は平均38%であり悪化例はな
 かった。多変量解析を行い改善率に影響を
 与える因子として術前JOA score、知覚障
 害出現から手術までの期間、後弯矯正角が
 あげられた。

D．考察、

胸椎OPLLは術後症状悪化することもあり
 治療に難渋する疾患である。後方除圧固定
 術により著明な改善がない場合前方固定を
 行う施設、あるいは悪化した場合前方固定
 を追加する施設があるが、当施設では術後
 悪化例もしくは症状が全く改善しない症例
 は前方固定を追加で行っている。

E．結論

胸椎除圧固定術において後弯矯正(Dekypho
 sis)の重要性が改めて示唆された。

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 なし

2.学会発表

平成 28 年度第 2 回 脊柱靱帯骨化症に関する調査研究（難治性疾患政策研究事業）後縦靱帯骨化症の病態解明・治療法開発に関する研究、合同班会議 臨床研究 37

（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

2.実用新案登録

3.その他

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

頸椎椎体骨密度分布の異常から推定される頸椎後縦靭帯骨化症の進展のメカニズム
 に関する調査研究

研究分担者 氏名 高畑雅彦 所属機関名 北海道大学

研究要旨 本研究では骨が力学的負荷に対応して内部構造や密度を改変させることに着目し、メカニカルストレスが頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)の発症、進展に関するかどうかを椎体骨密度の分布という観点から検討した。頸椎椎体内 CT 値から算出した椎体骨密度の相対値は頸椎椎間板ヘルニアや頸椎症など疾患によらず一定の傾向があったが、OPLL 患者では骨化巣を有する椎体で高い傾向にあった。すなわち、頸椎 OPLL の進展にはメカニカルストレスの関与あるいは椎体を含めた局所的な骨化傾向が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症(OPLL)における骨化巣の進展や脊髄症の悪化には、メカニカルストレスが関与すると推定されている。しかし、OPLL 患者では機能撮影で確認できるような椎間不安定性はなく、応力と病態の関係を証明するのは難しい。本研究では骨が力学的負荷に対応して内部構造や密度を改変させることに着目し、椎体骨密度の分布が OPLL 患者でどのように変化し、靭帯骨化進展や脊髄症の病態と関連するかを検討した。

B. 研究方法

頸椎椎体骨密度は CT DICOM データから C2-T1 の各椎体の海綿骨を抽出して CT 値を測定し、領域内平均値を用いた。個体差補正のため、T1 椎体骨密度で C2-7 それぞれの椎体骨密度を除いた椎体骨密度補正値を算出した。測定対象は頸椎 OPLL 患者 33 名 (OPLL 群: 年齢平均 66 才) とし、頸椎椎間板ヘルニア患者 16 名 (CDH 群: 年齢平均 52 才) および頸椎症性脊髄症患者 13 名 (SM 群:

年齢平均 70 才) を比較対照として用いた。

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

C. 研究結果

椎体骨密度の絶対値は平均年齢の高い SM 群では CDH 群より平均 6%低値であったが、同様に平均年齢の高い OPLL 群では CDH 群より平均 4%高値であった。一方、C2-7 の椎体骨密度補正値の平均値は疾患によらず一定の傾向を示し、C2-5 までは同等で (T1 の約 1.6 倍)、C6 (T1 の約 1.3 倍) から C7 (T1 の約 1.1 倍) にかけて低下していた。また OPLL 群において骨化巣を有する椎体は骨化巣のない椎体より有意に椎体骨密度補正値が高かった ($P=0.01$)。更に骨化巣を有する椎体の中でも最大占拠椎間前後の椎体で有意に補正椎体骨密度が高かった ($P=0.01$)。

D. 考察、

椎体骨密度の絶対値は OPLL 群で高くなる可能性が示唆されたが、椎体骨密度補正値の平均値は疾患によらず一定の傾向を示すことがわかった。しかし、OPLL 患者では、椎体骨密度補正値にばらつきが大きく、骨化巣の存在する椎体、特に最大占拠椎間前後で局所的な椎体骨密度補正値が上昇していることから、OPLL 進展にはメカニカルストレスあるいは他の要因による椎体を含めた局所的な骨形成の亢進が関与することが示唆された。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

E. 結論

頸椎椎体内CT値から算出した椎体骨密度の相対値は疾患によらず一定の傾向がある。しかし、OPLL患者では骨化巣を有する椎体で高い傾向にあり、メカニカルストレスの関与あるいは椎体を含めた局所的な骨化傾向が病態に関与し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

なし

2. 学会発表

頸椎椎体骨密度分布の異常から推定される頸椎後縦靭帯骨化症の進展のメカニズム . 小甲晃史 , 高畑雅彦 , 他 . 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (福岡) 2016 .

(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)

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

強直性脊椎病変の画像所見に関する研究

東北大学整形外科

衛藤俊光、相澤俊峰、菅野晴夫、橋本功

東北医科薬科大学整形外科

小澤浩司(研究分担者)

研究要旨

強直性脊椎病変を呈する症例の画像所見の特徴を検討し、椎体前方の骨化形態と、椎間関節癒合の有無を評価した。本研究の結果から、4椎体以上に連続する強直性脊椎病変を呈した例で、仙腸関節病変がなく、椎間関節癒合がみられる例、つまりびまん性特発性骨増殖症(DISH)と強直性脊椎炎(AS)の両者の診断基準から外れる例があることが分かった。

A. 研究目的

強直性脊椎病変を呈する代表的疾患にはびまん性特発性骨増殖症(DISH)と強直性脊椎炎(AS)がある。特に近年の高齢化に伴って、DISHは脊椎脊髄疾患や脊椎外傷との関連がトピックの一つになっている

DISHの診断基準は、4椎体以上連続した前縦靭帯骨化(OALL)があり、椎間関節、仙腸関節のびらん、癒合がないことが基準になっている(Resnick 1976)。DISHにおけるOALLの形態は、Candle flame状(蠟燭の炎)と形容される厚く肥厚した骨化が特徴とされている(Frestire J. Ann Rheum Dis 1950)。

一方、ASの診断基準(改訂 New York 1984)では、DISHとは異なり仙腸関節のびらんや強直等の骨病変がみられることが診断の確定に必須である。ASの画像では、脊椎周囲の線状の骨化や、仙腸関節および椎間関節

の癒合がみられることが特徴である。

DISHとASの画像所見の違いをまとめると、DISHでは椎体前方の骨化がCandle flame状で厚く肥厚しているのに対して、ASでは線状の薄い骨化がみられ、またDISHでは椎間関節の癒合や仙腸関節病変がみられず、ASではみられることである。

しかし臨床で、強直性脊椎病変がみられ仙腸関節病変がみられない、一見DISH様と診断されるような症例で、椎体前方が線状の骨化巣であったり、椎間関節の癒合がみられる例に少なからず遭遇する。このような症例はDISH、ASのどちらに診断するかが問題となる。

このような疑問から、我々は、強直性脊椎病変を呈する症例の画像所見の特徴を検討し、椎体前方の骨化形態と、椎間関節癒合の有無を評価した。

B．研究方法

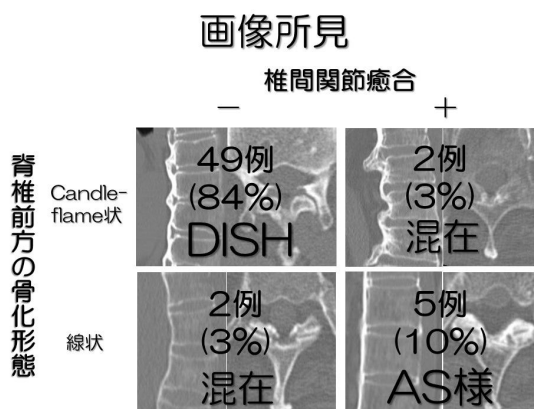
対象は、4 椎体以上に連続する前縦靭帯の骨化があり仙腸関節病変がない、強直性脊椎病変を呈し、手術を行った 58 例とした。内訳は、男性 41 例、女性 17 例。年齢は平均 73 歳で、手術高位は頸椎 17 例、胸椎 4 例、腰椎 37 例であった。

画像所見の評価は、前縦靭帯の骨化形態を Candle flame 状と線状に分類し、さらに椎間関節の癒合の有無を評価した。評価には術前に撮像しえた手術高位を含む X 線像と CT を用いた。得られた画像所見から、各症例を以下の 4 型に分類した。 candle flame 状で椎間関節の癒合がみられない典型的な DISH。 candle flame 状で椎間関節の癒合がみられるもの。 線状の骨化で椎間関節が癒合していないもの。 線状の骨化で椎間関節が癒合した AS 様のもの。以上の 4 型の頻度を検討した。

本研究はヘルシンキ宣言に則り参加者の倫理面に配慮し研究機関の指針に従って行われた。

C．研究結果

58 例のうち、脊椎前方の骨化形態が candle flame 状で椎間関節の癒合がない典型的な DISH は、49 例 84% にみられた。線状の骨化で椎間関節が癒合した AS 様のものは 5 例 10% みられた。この 5 例については、全脊柱 CT で candle flame 状の骨化がどの高位にもないことを確認した。Candle flame 状の骨化があり椎間関節が癒合したものや線状の骨化があるが椎間関節が癒合していない DISH と AS の所見が混在したものはそれぞれ 2 例 3% ずつみられた。



D．考察、

AS と DISH の鑑別は、仙腸関節病変の有無や脊椎前方の骨化形態や椎間関節癒合の有無がポイントになる。本研究の結果から、4 椎体以上に連続する強直性脊椎病変を呈した例で、仙腸関節病変がなく、椎間関節癒合がみられる例、つまり AS と DISH、両者の診断基準から外れる例があることが分かった。

E．結論

仙腸関節病変がなく4椎体以上連続する強直性脊椎病変のなかには、従来DISHの特徴として述べられてきたcandle flame状のOALLの存在や椎間関節の癒合がみられないといった所見に当てはまらないものが58例中9例16%にみられた。

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

学会発表

第 27 回東北脊椎外科研究会（仙台）にて口演発表

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

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

脊柱靱帯骨化症の治療戦略における骨 SPECT CT の可能性

研究分担者 土屋 弘行 金沢大学整形外科教授
共同研究者 村上 英樹、出村 諭、加藤 仁志

研究要旨 脊柱靱帯骨化症の術前検査としての骨 SPECT \square CT の有用性を検討した。骨 SPECT \square CT により、靱帯骨化病変の骨代謝の程度や力学的ストレスを視覚化できる可能性があり、その所見により固定の追加や OPLL に対する前方除圧の必要性を評価できる可能性がある。

A . 研究目的

脊柱靱帯骨化症における骨 SPECT-CT 検査の有用性を検討すること。

B . 研究方法

2015 年以降に当院で手術を施行した脊柱靱帯骨化症の症例の中で、術前に骨 SPECT-CT を用いて骨化病変の評価を実施した 6 例において、その画像所見と病態、手術方法について検討した。各症例の年齢や骨代謝状態によって基本となる正常脊椎骨の集積度合が様々であるため、骨化病変の集積状態は、集積度数により症例間で比較するのではなく、各症例において責任高位の骨化病変が他の部位と比較して集積が亢進しているかどうかで判断した。

C . 研究結果

術前に骨 SPECT-CT にて骨化病変の評価を実施した 6 例は、頸椎 OPLL が 1 例、胸椎 OLF が 1 例、胸椎 OPLL が 4 例であった。責任高位の骨化病変に明らかな集積亢進を認めたのは 3 例（胸椎 OLF1 例、胸椎 OPLL2 例）であり、全例後方除圧に加え固定術を併用した。責任高位の骨化病変

に明らかな集積を認めず、脊髄の圧迫（責任高位）が限局しており、さらに骨化の脊柱管占拠率が 50%を超えていた胸椎 OPLL の 1 例に後側方進入前方除圧術を施行した。JOA 改善率は 71%であり、術前は歩行不能であったが、現在は支持なしで歩行可能である。

D . 考察

骨シンチグラフィ製剤は、骨代謝の盛んな部位に強く集積するため、靱帯骨化においては骨化巣の増大傾向が強い病変や力学的ストレスが強く固定術の併用が望ましい病変に集積が亢進する可能性がある。さらに骨シンチグラフィの SPECT 画像と CT 検査を Hybrid させた骨 SPECT-CT は、集積部位の解剖学的な位置がより詳細に評価できるため、多数の小関節が 3 次元的に存在し高位診断が重要である脊椎病変の診断には有用であると考えた。

我々は胸椎 OPLL に対する先行研究において、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、前向きに術後成績を評価した。21 例中 9 例は、

後側方進入前方除圧術を施行し、術後経過は良好であった。その他の12例中2例は限局型の比較的小さい(脊柱管占拠率50%未満) OPLLを有し、術前ミエロCTにて脊髄後方のくも膜下腔が残存していたため、後方固定のみを実施した。しかし、JOAの改善率は(後側方進入)前方除圧固定群、後方除圧固定群に比較して有意に低かった。この2例は、画像的に後方除圧の意義がないことは明らかであるため、前方除圧の適応があった可能性がある。本研究の結果より、この2例において術前の骨SPECT-CT検査を行い、責任高位の骨化巣に集積亢進がなければ固定の意義は少ないことが想定され、十分な神経症状の改善には前方除圧が必要であると判断された可能性がある。

現時点では症例数が少なく科学的な検証はできていないが、今後も頸椎OPLLや胸椎OLFも含めて症例を蓄積して検討を重ねることで、脊柱靭帯骨化症の骨化伸展予測や治療方針の決定における骨SPECT-CT検査の有用性を検討していく予定である。

E. 結論

脊柱靭帯骨化症における骨SPECT-CT検査の有用性を検討した。骨SPECT-CTの所見により固定の追加や前方除圧の必要性を評価できる可能性がある。

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

学会発表(国内)

1. 加藤仁志、他、胸椎OPLLに対する後側方進入前方除圧術の適応と有用性：新しい手術戦略に基づいた前向

き研究の結果より、第45回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2016. 4. 14-16. 千葉

2. 加藤仁志、他、胸椎OPLLに対する後側方進入前方除圧術の適応と有用性：論治的視点に基づいた治療戦略による前向き研究、第25回日本脊椎インストゥメンテーション学会学術集会 2016. 10. 28-29. 長崎
3. 加藤仁志、他、脊柱靭帯骨化症の治療戦略における骨SPECT-CTの可能性、脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 平成28年度第2回合同班会議 2016. 11. 26. 東京

学会発表(海外)

1. Kato S, et al. Anterior decompression via a posterolateral approach for ossification of posterior longitudinal ligament in the thoracic spine. SpineWeek 2016 2016. 5. 16-20. Singapore

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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

頚椎頸髄損傷患者と頚椎後縦靭帯骨化症の関係に関する調査研究

研究分担者 氏名 種市 洋

所属機関名 獨協医科大学整形外科

研究要旨 当科に搬送された頚椎頸髄損傷患者と OPLL の関係について調査した。全頚髄損傷患者の約 4 割が OPLL 合併症例であり、非骨傷性頚髄損傷症例では約半数が OPLL 合併例であった。受傷機転は転倒が多く、比較的軽微な外力で頚髄損傷を受傷する可能性が示唆された。

A . 研究目的

頚椎 OPLL の発生頻度は年間約 3%とされている。当科では年間約 20 名の頚髄損傷患者を受け入れており、その内どの程度が OPLL を合併しているかを調査する目的で本研究を行った。

B . 研究方法

2010 年 2 月～2016 年 6 月に頚髄損傷のため当科に搬送された 86 例を対象とした。調査項目は OPLL の有無、骨傷の有無、受傷機転、麻痺の程度とした。

C . 研究結果

全 86 例中 OPLL 合併例は 33 例(37%)で非合併例は 53 例(63%)であった。骨傷があったのは 31 例(36%)で非骨傷性は 55 例(64%)であった。また、非骨傷性頚髄損傷 55 例の内 29 例(53%)が OPLL 合併例であり、26 例(47%)が非合併例であった。受傷機転は転倒 31 例、転落 31 例、交通外傷 22 例、その他 2 例と比較的軽微な外傷が多かった。麻痺の程度は重症例である改良 Frankel 分類 C 以上で見ると 73 例中 27 例(37%)が OPLL 合

併例であり、非骨傷性頚髄損傷では 44 例中 23 例(52%)が OPLL 合併例であった。

D . 考察、

全頚髄損傷患者の約 4 割が OPLL 合併例であり、非骨傷性頚髄損傷例では約半数が OPLL 合併症例であった。受傷機転は比較的軽微である転倒が 81 例中 31 例と多く OPLL 患者が比較的軽微な外力で頚髄損傷を受傷する可能性が示唆された。今後は狭窄程度や OPLL 形態と麻痺の関係や MRI 画像について評価する必要がある。

E . 結論

頚椎頸髄損傷患者における OPLL の合併頻度は高く、比較的軽微な外力で頚髄損傷を引き起こす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

無し

2.学会発表

H28年度脊柱靱帯骨化症班会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

頸椎後縦靭帯骨化症に対する椎弓形成術術後後弯発生と脊椎矢状面アライメント
（術前矢状面バランス良好例の検討）

研究分担者 関 健、遠藤健司、松岡佑嗣、
鈴木秀和、西村浩輔、山本謙吾
東京医科大学整形外科分野

研究要旨：頸椎椎弓形成術（ELAP）は、術前の頸椎バランス不良、全脊椎矢状面アライメント不良が術後後弯の危険因子とされている。今回、術前 C-SVA 80 mm, SVA 95 mm の矢状面バランス非不良例の ELAP 術後頸椎後弯発生の危険因子を検討した。術後 1 年で全脊椎 X 線を施行した 27 例を対象（40 歳～81 歳、平均年齢 67.1 歳）とした。ELAP 術後頸椎後弯は、26%で発生していた。後弯群、非後弯群で術前の全脊椎矢状面アライメントに有意な差は無く、戸山分類で lordosis type に分類された症例では術後頸椎後弯発生は無かった。後弯群では非後弯群と比較して術前 C2-7 角、C-SVA、TK が小さかった(p<0.05)。

A. 研究目的

頸椎後縦靭帯骨化症（OPLL）に対する後方除圧術として頸椎椎弓形成術（ELAP; expansive cervical laminoplasty）は広く用いられている²⁾。しかし、術前の頸椎アライメント不良、バランス不良は、術後頸椎後弯は術後臨床症状の改善低下の原因となり手術後成績を悪くする原因となることが報告されている^{1,7)}。本研究は、術前に後弯の無く、全脊椎矢状面バランスが良好な（c-SVA、SVA が保たれている頸髄 OPLL に対する ELAP 後の頸椎後弯発生及び全脊椎アライメントの関係について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は 2011～2014 年に当科にて手術を行った頸椎 OPLL 症例のうち、頸椎変形分類 cervical spine deformity classification³⁾、及び Schwab 成人脊柱変形分類³⁾の 2+ に達していない術前 C-SVA 80 mm、SVA 95 mm、C2-7 角 0° の症例に対し C3 か

ら C6 までの ELAP を施行し、術後 1 年で全脊椎 X 線撮影を施行し得た 27 例(男性 23 例、女性 4 例；平均年齢 65.1±10.0 歳)である。脊椎手術既往のあるもの、固定術を併用した症例は除外した。術後 1 年の頸椎アライメントにより後弯群(C2-7 角<0°)、非後弯群(C2-7 角 0°)に分類し、年齢、脊椎矢状面アライメントを比較検討した。X 線学的評価は、立位全脊椎 X 線側面像を用い C2-7 角、C-SVA (cervical-sagittal vertical axis), SVA (sagittal vertical axis), T1-slope, TK (thoracic kyphosis), LL (lumbar lordosis)、PT (pelvic tilt)、PI (pelvic incidence)、及び頸椎可動域を計測し³⁾、頸椎形態を戸山分類¹⁵⁾に準じて lordosis type, straight type, sigmoid, sigmoid type, kyphosis type に分類(図 2)した。本研究は倫理委員会の承諾を得て、研究対象者には研究に関するインフォームドコンセントが行われた。統計学的解析は、二群間の統計処理に JMP® version 10 (

SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)を用いた Tukey-Kramer HSD 検定を行い、危険率 5%未満を有意差ありとした。

C. 研究結果

後弯発生は 27 例中 7 例(男性 6 例、女性 1 例、平均年齢 65.1 ± 10.0 歳)で 26%であった。非後弯群は、20 例(男性 17 例、女性 3 例、平均年齢 66.7 ± 8.6 歳)であった。後弯群、非後弯群の各脊椎矢状面アライメントは、C2-7 角: $5.4 \pm 5.6^\circ$, $11.6 \pm 9.5^\circ$ ($p < 0.05$), 可動角: $24.9 \pm 12.2^\circ$, $24.4 \pm 11.0^\circ$ ($p = 0.52$), T1-slope: $26.8 \pm 7.4^\circ$, $31.5 \pm 7.2^\circ$ ($p = 0.09$), TK: $28.7 \pm 8.4^\circ$, $35.2 \pm 7.4^\circ$ ($p = 0.05$), LL: $51.4 \pm 13.6^\circ$, $45.1 \pm 13.5^\circ$ ($p = 0.84$), PI: $53.7 \pm 8.3^\circ$, $49.2 \pm 10.3^\circ$ ($p = 0.86$), PT: $15.4 \pm 6.9^\circ$, $16.8 \pm 7.9^\circ$ ($p = 0.34$), C-SVA: 12.7 ± 17.5 mm, 26.1 ± 11.5 mm ($p < 0.05$), SVA: 29.1 ± 31.5 mm, 27.7 ± 36.3 mm ($p = 0.53$)であった(表 1)。ELAP 術後後弯発生に、術前全脊椎矢状面アライメントの影響は少なく、非後弯群に比較して非高齢者に多い傾向にあり、C2-7 角、T1-slope、C-SVA が小さかった。頸椎形態に関する検討では、戸山分類の lordosis type では術後後弯発生した症例はなかった(図 1)。

D. 考察

頸椎 OPLL に対する ELAP は後方除圧術であるため、術前に頸椎前弯が保たれていることが手術成績向上のために望ましい^{5,6,10}。術前の頸椎後弯は、頸髄症に対する椎弓形成術の術後予後不良因子であり、近年頸椎 OPLL に対する ELAP の適応に関して k-line が使用され術後成績が向上している

^{4,8}。しかし、術前に頸椎前弯が保たれていても術後後弯が発生する場合もある^{6,7,11}。Lee らは、50 例中 35 例(70%)で ELAP 後に頸椎前弯が減少すると報告し¹⁷、Kim らは T1-slope の小さい症例で 6/29 例(20.7%)、T1-slope の大きい症例で 9/35 cases (25.7%)に術後頸椎後弯が発生すると述べている¹¹。また、術前の頸椎 positive imbalance は術後頸胸椎移行部の後方支持組織の破綻をきたし、さらなるバランス不良を生じるため術後後弯発生の危険因子であると報告されている⁶。頸椎矢状面アライメントは、胸腰椎、骨盤を含む隣接脊椎のアライメントの影響を受けるため、全脊椎矢状面アライメントを含めた脊椎矢状面形態を考慮しなければならず、ELAP の術後成績に影響を与える¹³。そのため、ELAP の手術適応は、術前頸椎後弯例だけでなく、頸椎、全脊椎バランス不良群に対しても慎重に検討されるべきである。松岡らは²²、全身脊椎矢状面バランスが保たれていた CSM において術後後弯発生群の特徴として、SVA、T1-slope が小さく LL が大きいといった体幹が negative imbalance (negative offset)を認めたことを報告している。今回の結果では、頸椎 OPLL では戸山分類¹⁵で lordosis type (前弯頂椎後縁が C2-7 椎体を結んだ線より 2 mm 以上前方にある)であったものは術後後弯が発生していなかった。また、戸山分類で、straight type 及び kyphosis type に属し、C-SVA が小さく、C2-7 角、T1-slope 及び TK が小さい、直線化した頸胸椎矢状面アライメントは術後後弯発生のリスクとなっていた。術前に C2-7 角 0° であっても、C-SVA と T1-slope が小さく頸胸椎矢状面アライメン

トが直線化した症例では、戸山分類で straight type や kyphosis type に分類される症例が存在し、局所のバランス不良が術後の後方支持組織破綻をきたすと考えられる。一方、術前腰椎骨盤矢状面アライメントは松岡ら¹⁴⁾の CSM における検討とは異なり影響は少なかった。その理由として OPLL は胸椎以下の骨化性病変を合併することが多く全脊椎の可動性が少ないため、脊椎矢状面アライメント変化に対する相互変化(reciprocal change)機能¹⁶⁾が低下しているためと考えられた。本論文の limitation として、症例数が少なく、骨化形態別の検討がなされていないこと、胸腰椎骨化について検討されていないことがあげられる。

表 1
OPLL群術前パラメーター * P<0.05

	後弯 (26%)	非後弯 (74%)	p値
年齢	60.9±13.1	66.7±8.6	0.15
C2-7角	5.4±5.6°	11.6±9.5	<0.05*
可動域	24.9±12.2°	24.4±11.0°	0.52
T1-slope	26.8±7.4°	31.5±7.2°	0.09
TK	28.7±8.4°	35.2±7.4°	0.05
LL	51.4±13.6°	45.1±13.5°	0.84
PI	53.7±8.3°	49.2±10.3°	0.86
PT	15.4±6.9°	16.8±7.9°	0.34
C-SVA	12.7±17.5mm	26.1±11.5mm	<0.05*
SVA	29.1±31.5mm	27.7±36.3mm	0.53

表 1：術前の脊椎矢状面アライメント

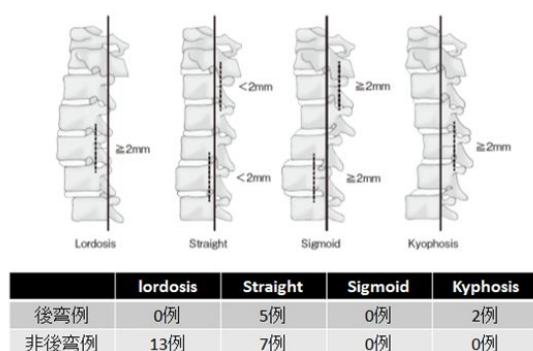


図1

図 1: 頸椎弯曲形態: C2, C7 椎体後下縁を結ぶ線から弯曲頂点高位の椎体後縁までの距離を計測し、2 mm を基準に 3 型に分類している。

E. 結論

1) 術前に頸椎後弯を認めず脊椎矢状面バランスが保たれている頸椎 OPLL に対する ELAP では、術後頸椎後弯が 26% に発生していた。

2) 戸山分類の lordosis type では術後後弯は発生せず、術前 C-SVA が小さく、C2-7 角、T1-slope 及び TK が小さい直線化した頸胸椎アライメントでは術後頸椎後弯の発生リスクとなっていた。

3) 術前腰椎骨盤矢状面アライメントの術後頸椎後弯への影響は少なく、骨化病変の合併による可動性の減少が考えられた。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Matsunaga S, Sakou T, Nakanisi K. Analysis of the cervical spine alignment following laminoplasty and laminectomy. *Spinal Cord* 1999; 37: 20
- 2) Aita I et al: Posterior movement and enlargement of the spinal cord after cervical laminoplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 33 – 7
- 3) Schwab F et al: Scoliosis Research Society—Schwab Adult Spinal Deformity Classifi-

- cation. *Spine* 2012; 37: 1077-1082
- 4) Fujiyoshi T, Yamazaki M : 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
- 5) Suda K et al: Local Kyphosis Reduces Surgical Outcomes of Expansive Open-Door Laminoplasty for Cervical Spondylotic Myelopathy. *Spine* 2003; 28: 1258-1262
- 6) Sakai K et al: Cervical sagittal imbalance is a predictor of kyphotic deformity after laminoplasty in cervical spondylotic myelopathy patients without preoperative kyphotic alignment. *Spine* 2016;41:299-305
- 7) Kim TH et al: T1 slope as a predictor of kyphotic alignment change after laminoplasty in patients with cervical myelopathy. *Spine* 2013; 38: 992-997
- 8) Taniyama T et al; Modified K-line in Magnetic Resonance Imaging Predicts Clinical Outcome in Patients With Nonlordotic Alignment After Laminoplasty for Cervical Spondylotic Myelopathy. *SPINE* 2014; 39(21): E1261-E1268
- 9) Yamazaki A et al; Morphologic limitation of posterior decompression. *Spine* 1999; 24: 322-34.
- 10) Fujimori T et al; Prevalence, Concomitance, and Distribution of Ossification of the Spinal Ligaments: Results of Whole Spine CT Scans in 1500 Japanese Patients. *SPINE* 2016; 41(21): 1668–1676
- 11) Kim B et al; Relationship between T1 slope and loss of lordosis after laminoplasty in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *The Spine Journal* 2016; 16: 219–225
- 12) Ames C et al; Cervical Radiographical Alignment. *SPINE* 2013; 38(22):S149 - S160
- 13) Osima Y et al; Effect of Preoperative Sagittal Balance on Cervical Laminoplasty Outcomes. *Spine* 2016; 41(21): E1265–E1270
- 14) 松岡佑嗣ほか、頸椎椎弓形成術の術後後弯発生と全脊椎矢状面アライメントの関係、*臨整外* 51, 983-988, 2016.
- 15) 戸山芳昭 ほか、頸椎症性脊髄症に対する前方除圧固定術の長期成績、*東日本整災誌* 9; 487-492: 1997.
- 16) Ha Y et al; Reciprocal changes in cervical spine alignment after corrective thoracolumbar deformity surgery. *European Spine Journal* 2014; 23(3): 552–559
- 17) Lee, CK, Shin DA, Seong Y; Correlation between cervical spine sagittal alignment and clinical outcome after cervical laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Neurosurg Spine* 2016; 24: 100–107

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

当院における DISH を伴った頸椎損傷手術症例の特徴

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：高齢者頸椎外傷の代表は非骨傷性頸髄損傷だが，近年はびまん性特発性骨増殖症（DISH）に合併した頸椎損傷も増加傾向にある．DISH に伴う脊椎損傷の様々な報告が近年されているが，DISH を伴わない頸椎損傷と比較検討された報告は少ない．そこで当院にて加療した DISH を伴わない頸椎損傷手術症例と比較検討をし，DISH を伴う頸椎損傷手術症例の特徴を報告する．

A. 研究目的

高齢者における脊椎外傷で代表的な疾患は非骨傷性頸髄損傷だが，びまん性特発性骨増殖症（DISH）に合併した脊椎損傷も増加傾向にある．DISH に伴う椎体骨折では，保存治療では骨癒合が得られにくく，遅発性神経麻痺を生じる可能性が高いことから早期の観血的治療が推奨される．

近年 DISH を伴う頸椎損傷報告が散見されているが，DISH を伴わない頸椎損傷と比較検討された報告は少ない．そこで本研究の目的は，当院にて加療した DISH（-）頸椎損傷手術症例と比較検討をし，DISH（+）頸椎損傷手術症例の特徴を報告することである．

B. 研究方法

対象症例は 2011-2015 年に受傷して当院で手術加療を行った頸椎外傷 90 症例（男性 71 例，女性 19 例）で，平均年齢 65 歳（15～92 歳），平均経過観察期間は 12 ヶ月（1～48 ヶ月）であった．受傷時の画像で DISH を認める DISH（+）群（n=14），DISH を認めない DISH（-）群（n=76）に分け，患者背景（年齢，受傷機転），骨折型（Allen 分類），受傷時合併症（Injury severity score），受傷時の麻痺の状態（Frankel 分類）について検討した．統計学的解析は Mann Whitney U-検定，²検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした．

C. 研究報告

年齢は DISH（+）群が DISH（-）群と比較して有意に高かった．受傷機転は DISH（+）群は DISH（-）群と比較して軽微な転倒による低エネルギー外傷が多かった．ま

た DISH（-）群は DISH（+）群と比較して転落，交通外傷に伴う高エネルギー外傷が多かった．骨折型，受傷時合併症，受傷時麻痺は DISH（+）群，DISH（-）群の 2 群間で有意差はなかった．

D. 考察

DISH に伴う頸椎骨折の報告例はわれわれが渉猟しえた限り 190 症例であった．その特徴は高齢者が転倒程度の軽微な外傷で生じることが多く，神経麻痺を引き起こし易いことである．高齢者に多い DISH では骨強直によって脊椎の可撓性が失われるため，立位または座位姿勢からの転倒などの軽微な外力で脊椎損傷をきたしやすくと Caron ら，Westerveld らは報告している．本研究においても DISH（+）群の頸椎損傷症例は，DISH（-）群の頸椎損傷と比較して高齢者に多く，軽微な転倒による受傷が多かった．

受傷時 Frankel C 以上の麻痺は DISH（+）群の頸椎損傷で 71.4%，DISH（-）群の頸椎損傷で 61.8% とともに多かった．DISH（+）群の頸椎損傷は軽微な転倒による受傷が多いにも関わらず，高率に脊髄損傷を合併し，それに伴い Injury severity score も高値であった．このことから DISH（+）群の頸椎損傷は転倒による低エネルギー外傷が多いが，高エネルギー外傷の多い DISH（-）群の頸椎損傷と同様，慎重に加療をすべきである．

E. 結論

DISH を伴った頸椎損傷手術症例を検討した．他の報告同様であるが，高齢者に多く比較的軽微な転倒による受傷が多かった．高エネルギー外傷の多い DISH（-）群の頸椎損傷同様に脊髄損傷合併が多く慎重に加療をすべきである．

F. 研究発表

平成 28 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を見ることがある。これは固定によって、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忠実に再現した有限要素モデルを作成することができた。

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が起こることが報告されている。これは固定によって、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である。

B . 研究方法

本年度は、骨化層に不連続部を有する胸椎 OPLL 患者の術前の CT データから、その不連続部を忠実に再現した有限要素モデルを作成することに着手した。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

0.5 mm スライス CTDICOM データから 3次元骨モデルを作成し、不連続部の有限要素メッシュを可能な限り細かくした。さらに CT 値から各メッシュの材料特性を割り当てることによって、骨化層の不連続部を極め

て忠実に再現したモデルを作成することができた。

D . 考察

固定術後に骨化層の応力負荷が減少することは経験的に予想されることであるが、有限要素解析でこれを裏付ける基礎的なデータを示すことは重要である。不連続部を忠実に再現したモデルで解析することで解析結果は、より妥当性の高いものとなる。

E . 結論

胸椎 OPLL に対し後方固定術を行うと、骨化層不連続部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・縮小につながることを予想される。今後は、今回作成した妥当性の高い骨化層不連続モデルによる応力分布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

頸椎前縦靭帯骨化症の手術成績に関する研究

研究分担者 田中雅人 岡山大学整形外科准教授

研究要旨 頸椎前縦靭帯骨化症(OALL)の臨床像および治療成績は不明な点が多い。頸椎OALLに対して手術加療を行った症例の手術成績を検討した。最も多い術前の症状は嚥下障害であった。手術成績はおおむね良好であった。頸椎OALLは脊柱靭帯骨化症に合併することが多く、骨化の高位が高くサイズが大きいほど症状を呈する可能性が高い。症状、骨化の再増悪を来すこともあり、長期の経過観察が必要である。

A. 研究目的

頸椎前縦靭帯骨化症(OALL, Ossification of anterior longitudinal ligament)は1950年にForestierらによって加齢性の脊椎の骨化として報告され、1975年にResnickらの提唱するびまん性特発性骨増殖症(DISH, Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)の一亜型として認識されている。OALLはDISHの17-28%程度に合併し、時に手術加療を要するとされているが、その治療成績については不明な点が多い。本研究の目的は頸椎OALLの臨床像および手術成績については明らかにすることである。

B. 研究方法

2012年以降、当院で手術加療を行った頸椎OALL症例についてretrospectiveにデータを収集した。主訴(臨床症状)、初診診療科、骨化形態と広がり、手術成績(出血量、手術時間、周術期合併症、臨床症状の推移)について検討した。個人情報匿名化を行い、厳重に管理した。

C. 研究結果

症例は5例で全例男性、平均年齢は71歳、平均経過観察期間は17.2ヶ月であった。全例で嚥下障害を認め、3例で嚔声、3例で咽頭部違和感、1例でいびきを認めていた。初診診療科は耳鼻咽喉科が3例で最も多く、脳神経外科と消化器内科が1例ずつであった。矢状断像での骨化形態は全例がmixed type、水平断像での骨化形態は全例がglobular typeであった。最突出部はC3/4が3例、C4/5が1例、C5が1例であった。骨化の広がり平均椎体数が5.4、平均椎間板数が5.4であった。OPLLとの合併は頸椎で2例、胸椎で1例、腰椎で2例であった。また全例で胸椎OALLおよび腰椎OALLを認めていた。

手術は全例骨化切除術で、平均出血量は85ml、平均手術時間は104分であった。術前の平均OALL高15.3mmは術後平均3.3mmまで減少していた。周術期合併症として1例で術後せん妄を認めた。術後全例で嚥下障害と咽頭部違和感が改善した。しかし、1例では症状の再増悪を認めた。嚔声といびきの改善は見られなかった。

D．考察

過去の報告によると、頸椎の OA-index は頸椎 OPLL で 2.0 であり、頸椎 OPLL あるいは胸腰椎 OALL と頸椎 OALL とは合併しやすいといわれている。本研究でも頸椎 OALL の 2/5 例で頸椎 OPLL と 5/5 例で胸腰椎 OALL と合併しており、OALL と OPLL とは同様のメカニズムで発症することが考えられる。無症候性の OALL では C4-5 レベルに骨化が多く、症候性の OALL では C5-6 レベルに骨化が多いとされている。また骨化については症候性の OALL の方が大きいと報告されている。本研究でも OALL の再突出部は C3-4 が 3 例で、C4-5 が 2 例で、平均の高さが 15.3 mm であったことからより頭側でより大きなものの方が症状を出しやすいと考えられる。

骨化切除の成績は過去の報告でもおおむね良好である。しかし本シリーズの 1 例では再増悪を認めている。長期の経過では骨化の再増大や症状の再増悪の報告もある。嚥下障害には頸椎 OALL の直接圧迫だけでなく炎症も関与している可能性があることや長期の経過では頸椎の固定を行った方が再発が少ないことから、骨化切除だけでなく固定を推奨する報告もある。しかし、C3-5 レベルには喉頭蓋、舌骨、食道入口部など嚥下を担う主要器官が存在し、嚥下時には頸椎とも連動している。われわれは過去に、正常嚥下時には頸椎前弯が減弱すること、頸椎の動きの制限で喉頭蓋反転時間が延長することなどを報告している。頸椎 OALL の短期成績が比較的良好なことから、安易な固定は控え、注意深い経過観察が必要であると考えている。

E．結論

手術加療を要する頸椎 OALL で最も多い症状は嚥下障害である。手術成績はおおむね良好である。

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

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 氏名 西田周泰、寒竹 司、鈴木 秀典、船場 真裕、田口 敏彦
 所属機関名 山口大学医学部附属病院

研究要旨 Cervical myelopathy of ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) に対する除圧法として、前方除圧固定術、椎弓形成術、後方除圧固定術が選択される。今回 3次元有限要素法脊髄モデルを用いて、予後の悪い山型頸椎 OPLL の圧迫に対する術前術後の応力解析を行った。椎弓、OPLL、脊髄の3つの FEM モデルを使用して、脊髄の 10、20、30%の圧迫を加えた術前圧迫モデル、椎弓を後方にシフトした後方除圧後固定モデル、脊髄を後弯方向に引き伸ばした後方除圧後後弯進行モデル、最大圧迫高位の椎間可動性が残存していると想定し OPLL 中央に不連続部を設け屈曲方向に 5、10、15° 椎体の動きに応じて可動性を持つ、後方除圧後後弯進行+椎間可動性モデルを作成した。術前圧迫モデルでは、圧迫が強くなるにつれ脊髄内応力が上昇した。後方除圧後固定モデルでは脊髄内応力は低下したが、30%の圧迫では一部脊髄内の応力が残存した。後弯進行モデルでは、再度脊髄内の応力が上昇し、前方の圧迫が大きいほど応力上昇が強かった。後弯進行+椎間可動性モデルでは、後弯進行単独よりも脊髄内の応力が上昇しており、椎間可動性が大きくなればなるほど脊髄内応力が上昇する傾向が見られた。遺残圧迫が大きい場合や、後方除圧後不安定性を有する症例では、前方除圧固定か後方除圧にインストルメントを併用した固定を考慮する必要がある。

A . 研究目的

Cervical ossification of the posterior longitudinal ligament (C-OPLL) は後縦靱帯の骨化により頸髄症をきたす疾患である。手術法としては、前方除圧固定と Laminoplasty に代表される後方除圧に大別される。前方除圧固定術は、特に多椎間では、難度が高く合併症の報告もある一方、椎弓形成術が手技が容易で良好な成績も多いため選択されることが多い。しかし、前方の遺残圧迫が大きい場合や圧迫高位での椎間可動性を有する場合、Laminoplasty 単独では術後の後弯変形などに対応できず、前方除圧固定か後方除圧にインストルメン

トを併用した固定を追加した方が成績がよいという報告も見られている。

予後の悪いとされる山型 (hill-shaped) OPLL の Finite Element Method (FEM) の 3次元脊髄モデルを作成し、C-OPLL の後方除圧術の効果、遺残圧迫・不安定性の存在が頸髄にどのような影響を及ぼすかを検証したので報告する。

B . 研究方法

The ABAQUS 6.11(Valley Street, Providence, RI, USA) finite element package を使用して、白質、灰白質、軟膜からなる3次元脊髄モデルを作成し、前方に中央に不連続部

がある山型の OPLL を置き、後方に椎弓モデルを置いた。各々の材料特性は過去の文献を参考に設定した。術前圧迫モデルとして、前方から脊髄の 10、20、30%の圧迫を加えた。後方除圧後固定モデルとして、脊髄に 10、20、30%の圧迫を前方から加えたまま、椎弓を後方にシフトし、そこから脊髄は動かないと仮定したモデルを作成した。

除圧後後弯進行モデルとして、椎弓をシフトした後、脊髄に 10、20、30%の圧迫を前方から加えたまま、各々脊髄を 10°後弯させたモデルを作成した。Henderson は脊髄の Stretch Injury として、脊髄が後弯すると引き伸ばされて損傷すると報告していることから、論文を基準に脊髄を頭側、後弯方向に 20%引き伸ばした。

さらに、除圧後後弯進行 + 椎間可動性モデルとして、椎弓を後方にシフトした後、脊髄に 10、20、30%の圧迫を前方から加えたまま、脊髄を 10°後弯させ、さらに椎体の可動性に合うように、OPLL の上縁と下縁を屈曲方向に各々 2.5° (total 5°), 5° (total 10°) and 7.5° (total 15°)動かしたモデルを作成した。

* 人研究ではない

C . 研究結果

術前圧迫モデルでは圧迫が増えるにつれ、脊髄内の応力が上昇した。後方除圧後固定モデルでは、術前圧迫モデルに比べ応力は低下した。しかし、脊髄の 20、30%の圧迫が残存していると脊髄の腹側背側に応力が残っていた。

除圧後後弯進行モデルでは、脊髄の 10% 圧迫を加えたモデルでは灰白質と後索に軽度応力が上昇するのみであったが、脊髄の 20% 圧迫で前索・後索の応力が上昇し、30% 圧迫ではさらに側索への応力も上昇した。

除圧後後弯進行 + 椎間可動性モデル (5°) では、脊髄の 10% 圧迫モデルで灰白質と後索に応力が上昇し、20、30% 圧迫では後弯進行モデルよりも脊髄内の応力が上昇した (Figure 8)。椎間可動性が 10°、15° と大きくなるにつれ、脊髄の遺残圧迫が 10% でも脊髄内の応力は上昇し、遺残圧迫・椎間可動性の大きさに応じて脊髄内応力は上昇した。

D . 考察

C-OPLL に対する外科的治療として概ね前方除圧固定術、椎弓形成術、後方除圧固定術の 3 種類が主として行われている。C-OPLL の圧迫が前方の骨化巣であることから、完全な除圧を目指す前方除圧固定が理論的である。しかし、高難度で、気道浮腫や移植骨の脱転、採骨部痛などの合併症も存在するため、手技が容易な椎弓形成術が選択されることが多くなっている。しかし、椎弓形成術は後方の間接的な除圧であり、占拠率 50% 以上の OPLL が存在する場合や、最大圧迫高位での椎間可動性が大きい場合成績不良例が存在するという報告も見られる。この原因として、遺残前方圧迫が解除されない、術後可動性が残存していると脊髄への障害が繰り返される、後弯が増強することが考えられている。Fujiyoshi らは頸椎 X 線側面像にて C2-7 脊柱管中点を結んだ線を K-line と定義し、OPLL が K-line を超えた場合を K-line () とした。なんらかの理由で遺残圧迫が残存、K-line (-) の症例や、圧迫高位で椎間可動性が残存する症例、後弯が進行する症例に後方除圧を行う場合には、後方固定を追加することで前方除圧固定には及ばないものの良好な成績が報告されている。

これらの報告を基に、我々は術前圧迫モデル、術後後方除圧固定モデル、後弯進行モデル、後弯進行に圧迫高位での椎間可動性を有するモデルの脊髄内応力解析を行った。

今回の解析で、C-OPLLによる圧迫で脊髄内応力が上昇し、後方除圧固定により応力が低下することがわかった。後方除圧固定術の有用性を証明するものであったが、遺残圧迫が大きいほど脊髄内の応力は残存していた。圧迫が強くなればさらに応力が残存する可能性が考えられ、後方除圧固定の有用性と同時に、限界を示唆するものであった。また後方除圧のみで後弯が進行した場合、また OPLL に不連続部があり圧迫高位で椎間可動性を有する場合には、脊髄内応力は再上昇した。

E . 結論

後方除圧後にインストルメントを併用した固定は有用であるが、遺残圧迫が大きいと脊髄への応力は残存する傾向があった。また、固定を行わず不安定性が存在すると脊髄内の応力が再上昇することが分かった。したがって、遺残圧迫が大きい場合や、後方除圧後不安定性を有する症例では、従来の報告通り前方除圧固定か後方除圧にインストルメントによる固定を考慮する必要がある。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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.* Sep;38(5):593-8. 2015 .

2. 学会発表

西田 周泰、寒竹 司、今城 靖明、鈴木 秀典、吉田 佑一郎、加藤 圭彦、田口 敏彦。「頸椎後縦帯骨化症-後方除圧後の遺残圧迫、不安定性残存による脊髄内応力変化-」第 89 回 日本整形外科学術集会 . 2016

西田 周泰、寒竹 司、今城 靖明、鈴木 秀典、吉田 佑一郎、舩場真裕、加藤 圭彦、田口 敏彦。「頸椎後縦帯骨化症解析術後遺残圧迫の評価」第 31 回 日本整形外科学会基礎学術集会 福岡 2016年 10月22 - 23日

西田 周泰、寒竹 司、大木順司、桜本逸男、加藤 圭彦、中島大介、田口 敏彦。2015年 東京

第 42 回 日本臨床バイオメカニクス学会 「頸椎後縦帯骨化症における脊髄圧迫 有限要素モデルを用いた解析」

西田 周泰、寒竹 司、今城 靖明、鈴木 秀典、吉田 佑一郎、加藤 圭彦、田口 敏彦。第 30 回 日本整形外科学会基礎学術集会 富山

「頸椎後縦帯骨化症の応力解析 後方除圧後の遺残圧迫と術後後弯進行による脊髄内応力変化」

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4例の自然経過について検討した。発症年齢は13歳、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2~5mm程度であった。3例は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程度の回復であり、摂食障害を有している。

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4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、発生年齢、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2例、女性2例であり、それぞれの発症年齢は13歳(男性)、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、「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。3例(13歳、20歳、26歳)は3~6ヶ月の経過で20mm程度に回復した。3例とも摂食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4症例のうち、3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他施設共同研究
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 幼少児期の FOP 患者において踵骨の骨化異常を認めることがある。本研究では、この踵骨の骨化異常が FOP において有意なもので、早期診断の一助となり得るかどうかを検討した。9 名の FOP 患者(生後 1~104 か月)から足部側面のレントゲン(合計 14 枚)を調査した。2~11 か月の 4 名で踵骨の二重骨化を、7 名で踵骨底側の骨棘を認めた。結局、9 名中 8 名で踵骨の二重骨化または底側の骨棘を認め、このような踵骨の骨化異常は幼少児期の FOP 患者ではしばしば認められる所見で、早期診断の決め手になる得ることがわかった。

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)。

近年、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 線学的所を調査し、踵骨の骨化異常が本疾患において有意なものであるかどうかを検討した。

B . 研究方法

厚生労働省 FOP 研究班および欧州・米国の FOP 研究者より乳幼児の足部側面レントゲン(日本人 6 名、白人、インド人、トルコ人それぞれ 1 名ずつ、計 9 名)を収集した。すべて臨床的に FOP の診断基準を満たし、7 名では遺伝子解析にて R206H 変異を同定していた。男児が 6 名、女児が 3 名、年齢は 1 か月から 104 か月であった。3 名では経時的に複数回撮影されており、合計 14 枚の足部側面レントゲンを評価した。

C . 研究結果

二つの特徴的な所見(踵骨の二重骨化および踵骨底側の骨棘)のいずれかを 9 名中 8 名で両側対称性に認めた。

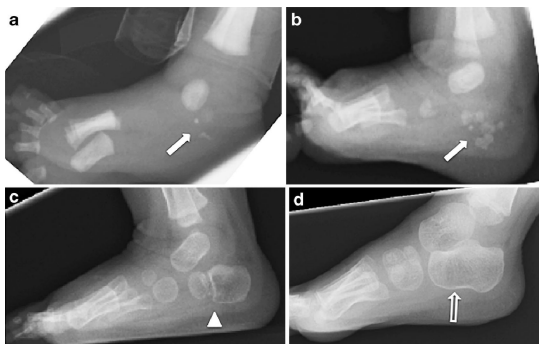
1. 踵骨二重骨化

4 名で幼少児期(生後 12 か月未満)に認めしたが、これらは 12~22 か月の間で癒合した。部位としては、3 名で後方 1/3、1 例で前方 1/3 であった。

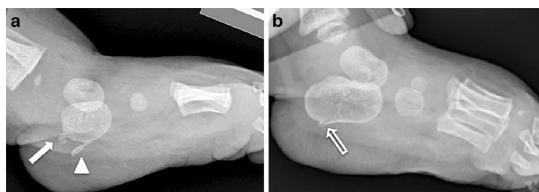
2. 踵骨底側の骨棘

7 名で認めた。幼少児期には骨棘は後方に向いており、徐々にサイズを減じながら下

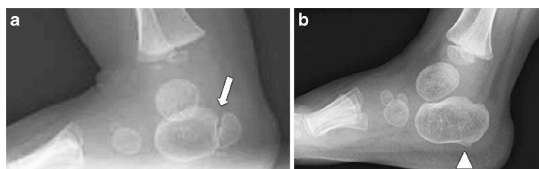
方に向かう傾向にあった。



症例1。1か月時(a)、3か月時(b)、11か月時(c)、3歳時(d)。点状石灰化(solid arrow)、二重骨化(arrow head)、および二重骨化の癒合(open arrow)。



症例2。2か月時(a)、12か月時(b)。小さな後方の骨(solid arrow)、後方に向いた骨棘(arrow head)、および骨棘の癒合(open arrow)。



症例4。10か月時(a)、22か月時(b)。後方1/3における踵骨二重骨化(solid arrow)、後方に向いた骨棘(arrow head)、および同部における小さな骨棘(arrow head)。

D．考察、

本研究で明らかにした踵骨の骨化異常は母趾の変形、母指の短縮、頸椎後方成分の肥厚とともに FOP の早期診断の指標となり得る。特に、踵骨の二重骨化は年少児で認められるため、診断価値は大きい。

Normal variant としての踵骨の二重骨化 (bifid os calcis) は外反扁平足や内反足などの足部変形でも認められることがあるが、部位としては前方 1/3 が多いことが FOP

における二重骨化との相違である。しかし、本研究の 1 例で認めた点状石灰化および前方 1/3 での踵骨二重骨化は bifid os calcis との鑑別は困難である。

踵骨の二重骨化は点状軟骨異形成症、タナトフォリック骨異形成症、短肋骨多指症候群などの骨系統疾患でも認められることがある。また、後方 1/3 における二重骨化は Larsen 症候群でしばしば認められる所見でもある。Larsen 症候群はフィラミン B (FLNB) の遺伝子変異により発症するが、Runx2 を介しての TGF- β -Smad シグナルとの関連が示唆されている。ACVR1/ALK2 の

E．結論

9 名の FOP 患者のうち 8 名で踵骨の二重骨化あるいは骨棘を認めたため、これら踵骨の骨化異常は FOP ではしばしば認められる所見と思われる。このことは、母趾(指)の変形や頸椎の異常と並んで、FOP の早期(骨化前)診断に役立つレントゲン学的所見である。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 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* 31(1):61-67, 2016

2. 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* 470(2):356-361, 2016
3. 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* 30(10):e44-e46, 2016
4. 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* 58(8):705-708, 2016
5. Misima K, Kitoh H, Iwata K, Matsushita M, Nishida Y, Hattori T, Ishiguro N. Clinical results and complications of lower limb lengthening for fibular hemimelia. A report of eight cases. *Medicine* 95(21):e3787, 2016
6. Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H. Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ped Radiol* 46(11):1568-1572, 2016
7. Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasan N. A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome). *Int J Anat Res* 4(4):3312-3316, 2016
8. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 19(1):91-95, 2017
9. Kohno Y, Nakashima Y, Kitano T, Irie T, Kita A, Nakamura T, Endo H, Fujii Y, Kuroda T, Mitani S, Kitoh H, Matsushita M, Hattori T, Iwata K, Iwamoto Y. Is the timing of surgery associated with avascular necrosis after unstable slipped capital femoral epiphysis ? : A multicenter study. *J Orthop Sci* 22(1):112-115, 2017
10. Hasegawa S, Matsushita M, Mishima K, Sugiura H, Kitamura A, Ishiguro N, Kitoh H. Chronic lateral epiphyseal separation of the proximal tibia causes late-onset tibia vara. *J Pediatr Orthop B* (in press)
11. Matsushita M, Mishima K, Iwata K, Hattori T, Ishiguro N, Kitoh H.

Percutaneous pinning after prolonged skeletal traction with the hip in a flexed position for unstable slipped capital femoral epiphysis. Medicine (accepted)

2. 学会発表

1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Lansoprazole regulates osteoclast formation and function. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
2. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Akiko Kitamura, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2016.3.5-8 (Orland)
3. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、杉浦洋、北村暁子. 創外固定の問題点と対策-低身長症に対する大量骨延長術において- 第 29 回日本創外固定・骨延長学会 2016.3.18-19 (金沢) シンポジウム
4. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 (京都) シンポジウム
5. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Naoki Ishiguro. Genu varum in achondroplasia and hypochondroplasia Annual meeting of Pediatric Orthopedic Society of North America 2016.4.27-30 (Indianapolis)
6. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Nishida Y, Ishiguro N, Ohno K. Clinically attainable concentration of meclozine promotes bone growth in transgenic mice with achondroplasia. Gordon Research Conference 2016.6.5-10 (Hong Kong)
7. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 原因不明の若年性変形性股関節症に対してソルター骨盤骨切り術と大腿骨内反骨切り術を施行した 1 例. 第 55 回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
8. 長谷川幸、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹. 著明な大腿骨頭外方化に対して夜間装具で治療した症例. 第 55 回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
9. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 白蓋の骨軟骨欠損を疑わせた股関節痛の 1 例. 第 55 回日本小児股関節研究会 2016.6.24-25 (岡山)
10. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹. 軟骨無形成症の低身長に対する治療. 第 34 回日本骨代謝学会・第 3 回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23

(大阪) シンポジウム

11. 三島健一、鬼頭浩史、岡部由香、松下雅樹、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. ランソプラゾールによる骨芽細胞・破骨細胞分化促進効果と分子作用機序の解析. 第34回日本骨代謝学会・第3回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23 (大阪)
12. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine による軟骨無形成症の根本的治療の可能性と限界. 第34回日本骨代謝学会・第3回アジア太平洋骨代謝学会. 2016.7.20-23 (大阪)
13. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinically attainable concentration of meclozine has a potent effect on promoting bone growth in achondroplasia. The annual scientific meeting of the endocrine society of Australia, the Society for Reproductive Biology and the Australia and New Zealand Bone and Mineral Society. 2016.8.21-24 (Gold Coast)
14. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Hiroshi Sugiura, Sachi Hasegawa, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Early radiographic parameters predictive of surgery-required relapse in idiopathic clubfoot treated using the Ponseti method. 37th SICOT Orthopaedic World Congress. 2016.9.8-10 (Rome)
15. Masaki Matsushita, Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Clinical feasibility of oral administration of meclozine for the treatment of short stature in achondroplasia. Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016.9.16-19 (Atlanta)
16. Hiroshi Kitoh, Masaki Matsushita, Kenichi Mishima, Naoki Ishiguro. FGFR3-targetted therapy for short stature in achondroplasia. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon)
17. Hiroshi Kitoh, Kenichi Mishima, Masaki Matsushita, Naoki Ishiguro. Transplantation of culture-expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in limb lengthening -Clinical trial and further improvement. 60th Korean Orthopaedic Association 2016.10.19-22 (Incheon) シンポジウム
18. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. Meclozine は乗り物酔い止め薬としての効能を発揮する用量の連続投与により軟骨無形成症における骨伸長を促進しうる 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14 (福岡)
19. Hiroshi Kitoh. Treatment strategies for short stature in achondroplasia. 第50回日本小児内分泌学会・第9回

- アジア太平洋小児内分泌学会
2016.11.16-20 (東京) シンポジウム
20. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 小児同種造血幹細胞移植後の下肢痛症例の検討. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
21. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、長谷川幸、北村暁子、石黒直樹. 軟骨無形成症に対する根本的治療の開発. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台) シンポジウム
22. 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. 脛骨近位外側骨端すべりにて late-pnset tibia vara をきたした症例. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
23. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 幼児期側弯症を伴ったビタミンD欠乏性くる病の1例. 第27回日本小児整形外科学会 2016.12.1-2 (仙台)
24. 杉浦洋、鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、北村暁子、門野泉、西田佳弘、石黒直樹. 周産期致死性の低ホスファターゼ症に対し生後1日より酵素補充療法を行った1例. 第28回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2016.12.3 (仙台)
25. 三島健一、鬼頭浩史、松下雅樹、門野泉、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹. 先天性垂直距骨に対する Dobbs 法の短期治療成績. 第31回東海小児整形外科懇話会 2017.2.11 (名古屋)
26. 松下雅樹、鬼頭浩史、三島健一、杉浦洋、北村暁子、西田佳弘、石黒直樹、大野欽司. 軟骨無形成症の根本的治療法を目指した meclozine の有効投与量の検討. 第30回日本軟骨代謝学会 2017.3.3-4 (京都)
27. 鬼頭浩史、三島健一、松下雅樹、杉浦洋、北村暁子、石黒直樹. 低身長に対する骨延長術の限界と予後. 第30回日本創外固定・骨延長学会 2017.3.3-4 (久留米) パネルディスカッション
28. 岡部(塚越)由香、三島健一、加藤勝義、水野正明、石黒直樹、鬼頭浩史. プロトンポンプ阻害剤、ランソプラゾールの骨分化に与える影響の分析. 第16回日本再生医療学会 2017.3.7-9 (仙台)
29. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Kitamura A, Ishiguro N, Ohno K. Clinically feasible dose of meclozine promotes bone growth in mouse model with achondroplasia. Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2017.3.19-22 (San Diego)
- 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

「全脊椎 CT 多施設研究 頸椎後縦靱帯骨化症患者における重度骨化症例における骨化局在パターンの検討」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准教授
 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 我々は全脊柱に広がる後縦靱帯骨化症（OPLL）の危険因子は女性・肥満・頸椎 OPLL の存在する椎間の数であることを報告してきた。特に重度の骨化傾向をもつ症例では頸椎のみならず胸腰椎においても骨化巣が脊髄を圧迫することがあり、十分な精査を要する。そこで今回大規模他施設データより、全脊柱にわたる重度の OPLL が存在する症例において、脊柱のどの部位に骨化巣が好発するかを詳細に評価したので報告する。

A．研究目的

脊椎全体に広がる後縦靱帯骨化症（OPLL）の危険因子は女性・肥満・頸椎 OPLL であることを発表した。頸椎以外の胸腰椎レベルにおいても脊髄へ障害を及ぼすことが知られており、特に全脊柱にわたり広範囲に見られる重度靱帯骨化症患者の骨化巣の局在パターンを理解することは重要である。そこで大規模多施設研究の下、全脊柱にわたって OPLL が存在する OP index20 以上の症例における骨化巣の分布の特徴を詳細に調査したので報告する。

B．研究方法

厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班に所属する 20 施設より、いずれも各施設の倫理委員会の承認のもと頸椎 OPLL 患者における全脊柱コンピューター断層撮影（CT）正中矢状断を収集し、年齢、性別、身長、体重、糖尿病併存の有無が評価できた 322 例を対象とした。骨化の重症度を測る指数として

頸椎・胸椎・腰椎それぞれの部位の骨化巣の総和を OP index と定義した。読影は脊椎脊髄病医 5 名で行った。全脊柱 OP index20 以上を重度骨化群とし、322 例全体の各高位における骨化頻度と比較することで重度骨化群がどのレベルで骨化巣の発生頻度が多いか詳細に調べた。

C．研究結果

OP index20 以上の重度骨化症例は 27 例（8.4%）であった。重度骨化群では頸椎において骨化発生頻度は 322 例全体と比べおよそ 1-2 倍であった。胸椎において 3.8-8 倍、腰椎において 2.8-11.9 倍と骨化巣の発生頻度が増加していた。また椎間板レベルでは特に T2-T5 で 4.6-5.2 倍、椎体レベルでは T9 と T12 で 7.2-8.3 倍とほかのレベルと比べより頻度が高かった。腰椎では椎間板レベルより椎体レベルでの骨化存在頻度が高くなる傾向があり L2 から S1 までの椎体レベルで 6.2-11.9 倍であった。また、男女別でみると男性では上・下位胸椎と下位

腰椎の椎体レベルで骨化が好発していたことが分かった。これに対し女性では高位に偏りなく広汎に骨化が多発していたことが分かった。

D . 考察、

OPLL の疫学データを基にした発生頻度の報告は欧米で 0.1-1.3%、日本で 1.9-4.3%と記されている。また頸椎 OPLL は胸椎もしくは腰椎に OPLL が併存することも珍しくなく、脊柱の他の部位にも脊髄圧迫を来す骨化性病変の検索も必要不可欠となる。特に重度骨化症例では、頸椎よりも胸椎に厚みのある広範囲に存在する骨化巣が脊髄障害の主因となりうるケースもあり、注意が必要となる。今回大規模多施設のデータを用い、OP index20 以上の症例を詳細に検討したが、上位胸椎椎間板レベルと下位胸椎・腰仙椎の椎体レベルに OPLL が高頻度に存在することが分かった。これらの部位に骨化が存在する場合、全脊柱にわたり神経障害をきたす可能性のある病変の検索が有用であり、場合によっては他部位における脊髄圧迫が見いだされることもありうる。本研究で示した重度の OPLL 症例を多数集め、解析した報告はなく、新たな知見が得られたと考えている。

E . 結論

20施設より頸椎OPLL患者322例の全脊柱CT正中矢状断を収集し、全脊柱にわたる重度骨化症患者の骨化パターンを検討した。OP index20以上の重度骨化症例において、男性では上位・下位胸椎および下位腰椎椎体レベルにおけるOPLLの発生頻度が高く、女性は高位に偏りなく広汎に骨化が多発して

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

- 1 . Yoshii T, Sakai K, Hirai T, Yamada T, Inose H, Kato T, Enomoto M, Tomizawa S, Kawabata S, Arai Y, Okawa A. Anterior decompression with fusion versus posterior decompression with fusion for massive cervical ossification of the posterior longitudinal ligament with a $\geq 50\%$ canal occupying ratio: a multicenter retrospective study. Spine J. 2016 Nov;16(11):1351-1357.
- 2 . Yoshii T, Hirai T, Yamada T, Inose H, Kato T, Sakai K, Enomoto M, Kawabata S, Arai Y, Okawa A. Intraoperative evaluation using mobile computed tomography in anterior cervical decompression with floating method for massive ossification of the posterior longitudinal ligament. J Orthop Surg Res. 2017 Jan 19;12(1):12._
- 3 . Yoshii T, Hirai T, Sakai K, Sotome S, Enomoto M, Yamada T, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A. Anterior Cervical Corpectomy and Fusion Using a Synthetic Hydroxyapatite Graft for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. Orthopedics. 2017 Mar 1;40(2):e334-e339.

- 4 . Hirai T, Yoshii T, Arai Y, Sakai K, Torigoe I, Maehara H, Tomori M, Taniyama T, Sato H, Okawa A. A Comparative Study of Anterior Decompression With Fusion and Posterior Decompression With Laminoplasty for the Treatment of Cervical Spondylotic Myelopathy Patients With Large Anterior Compression of the Spinal Cord. *Clin Spine Surg.* 2017 Jan 17.
- 5 . Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y. Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament – A Multicenter Study. *PLoS One.* 2016; 11(8):e0160117.
- 6 . Sakai K, Yoshii T, Hirai T, Arai Y, Shinomiya K, Okawa A. Impact of the surgical treatment for degenerative cervical myelopathy on the preoperative cervical sagittal balance: a review of prospective comparative cohort between anterior decompression with fusion and laminoplasty. *Eur Spine J.* 2017 Jan;26(1):104-112.
2. 学会発表
- 1 . 大川 淳, 吉井 俊貴, 猪瀬 弘之, 平井 高志, 山田 剛史, 加藤 剛, 川端 茂徳, 坂井 顕一郎, K-line(-)の頸椎 OPLL では前方骨化浮上法が第一選択術式である, 第 45 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/04/14, 千葉.
- 2 . 吉井 俊貴, 平井 高志, 岩波 明生, 竹内 一裕, 森 幹士, 中村 雅也, 松本 守雄, 大川 淳, 川口 善治, 頸椎後縦靱帯骨化症患者における項靱帯骨化の併存と脊椎靱帯骨化傾向との関連性 厚労科研脊柱靱帯骨化症研究班・多施設 CT 研究, 第 45 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/04/14, 千葉.
- 3 . 吉井 俊貴, 平井 高志, 坂井 顕一郎, 山田 剛史, 猪瀬 弘之, 加藤 剛, 川端 茂徳, 新井 嘉容, 大川 淳, 走行型術中 CT を使用した頸椎椎弓根スクリュー挿入 fluoroscopy 側面透視下挿入との精度の比較, 第 45 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/04/14, 千葉.
- 4 . 吉井俊貴、平井高志、山田剛史、猪瀬弘之、加藤剛、大川淳, A prospective comparative study in surgical preparation solutions for posterior spine surgeries : Chlorhexidine-gluconate ethanol vs povidoneiodine, 第 45 回 日本脊椎脊髄病学会学術集会, 2016/04/14, 千葉.
- 5 . T Yoshii, T. Hirai, A Iwanami, K

- Takeuchi, K Mori, A Okawa, Y Kawaguchi., Co-existence of Ossification of the Nuchal Ligament is Associated with Hyperostosis in the Whole Spine in Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament, CSRS-AP2016,2016/4/21, seoul, Korea.
6. 吉井 俊貴, 平井 高志, 山田 剛史, 猪瀬 弘之, 川端 茂徳, 大川 淳, 脊椎後方手術における術野消毒液の検討 前向き比較試験, 第 89 回日本整形外科学会学術総会,2016/5/12,横浜.
7. 吉井俊貴、平井高志、山田剛史、猪瀬弘之、加藤剛、川端茂徳、大川淳, A prospective, randomized study comparing selective laminectomy and conventional laminoplasty for cervical spondylotic myelopathy, 第 89 回日本整形外科学会学術総会,2016/5/12,横浜.
8. 吉井俊貴, 頸椎後縦靱帯骨化症による頸髄損傷, 第 30 回 日本外傷学会,2016/5/30,御茶ノ水.
9. 吉井俊貴, 頸椎後縦靱帯骨化症に対する手術治療 - 術式選択 -, 北大脊椎脊髄外科セミナー 2016, 2016/7/15, 札幌.
10. 吉井俊貴, 頸椎後縦靱帯骨化症に対する手術治療 - 合併症とその対策 -, 北大脊椎脊髄外科セミナー 2016, 2016/7/15, 札幌.
11. 吉井俊貴, 頸椎 OPLL による脊髄損傷, 日本骨髄間葉系幹細胞治療学会,2016/10/22,札幌.
12. 吉井俊貴, 頸椎 OPLL に対する前方法の有用性, 第 51 回 日本脊髄障害医学会,2016/11/10,幕張.
13. T Yoshii, T Hirai, K Sakai, A Okawa, K Shinomiya., A Prospective Comparative Study in Skin Antiseptic Solutions for Posterior Spine Surgeries: Chlorhexidine-Gluconate Ethanol Vs. Povidone-Iodine, 2016 CSRS,2016/11/30,Toronto,Canada.
- 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 波呂 浩孝

山梨大学医学部整形外科科学講座

研究要旨

脊椎靱帯骨化症患者における CT を用いた全脊椎骨化巣の検討

A．研究目的

頸椎単純レントゲンおよび CT を用いて全脊椎における脊椎後縦靱帯骨化の頻度とその実態を調査し、広範な脊椎後縦靱帯骨化を有する患者の特徴を検討すること

B．研究方法

X線評価：OPLLのタイプ分類

CT 評価：全脊椎の sagittal view および axial view を用いて、各椎体、椎間の骨化巣の有無を調べる。

CT の読影については、班員の検者 3 人が独自に担当しこれを集計する。

C．研究結果

症例を登録し、解析を待つ

D．考察、

E．結論

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

2. 学会発表

拡散イメージング手法 NODDI を用いた、頸髄症性脊髄症の機能評価-重症度の定量化および術後回復予測について- 第 46 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 札幌市 2017 年 4 月 13 日

(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

2. 実用新案登録

3. その他

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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究：K-line (+) 頸椎後縦靱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 所属機関名 千葉大学

研究要旨 K-line (+)頸椎後縦靱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。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大きい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

我が国においては頸椎後縦靱帯骨化症 (OPLL) に対しては脊柱管拡大術をはじめとする後方除圧術が広く行われている。頸椎後方要素を除去することによる Bow-stringing effect に基づいた脊髄の後方移動により前方からの OPLL による脊髄圧迫を「間接的に」除圧するのがその作用機序である。手技が比較的容易で、多椎間の病変にも対処し得るなど長所が多く、OPLL に対しては第一選択とも言える術式となっている。しかし症例によっては脊柱管拡大術のみでは除圧不足による成績不良となりうる事が報告されている。

頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術の成績不良となる危険因子として報告されているのは、頸椎アライメントが後弯であることや大きな骨化巣などである。これらの要素を持つ症例では脊柱管拡大術では成績不良となるため、前方除圧固定術を推奨する報告が多い。

頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術の除圧

不足に陥る危険因子を術前に簡便に調べる方法として、長崎労災病院小西宏昭先生が考案された K-line がある。定義は単純レ線立位頸椎側面像中間位にて C2 および C7 の脊柱管前後径の midpoint を結んだ直線であり、OPLL による最大圧迫部位が K-line を超えるものを K-line (-)・OPLL による最大圧迫部位が K-line を超えないものを K-line (+) と呼ぶ。

現在までに K-line (+) の症例であれば脊柱管拡大術で十分に脊髄除圧が得られ、臨床成績も比較的満足すべきであるとの報告が多い。しかし、K-line (+) 症例に対する脊柱管拡大術においても成績不良例が存在する。本研究の目的は、K-line (+) 頸椎 OPLL に対する脊柱管拡大術の成績不良となる危険因子を明らかにすることである。

B . 研究方法

対象は当院並びに関連施設にて K-line (+) 頸椎 OPLL に対して脊柱管拡大術を施行し

術後 1 年間以上の経過観察が可能であった 60 例 (男 40 例、女 20 例) である。研究に際しては個人情報保護に十分留意しまた自由意志に基づく研究への参加を確認の上、口頭並びに文書により同意を得た。

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。

臨床成績は日本整形外科学会頸髄症治療判定基準 (JOA スコア) を術前後、最終経過観察時に評価し、平林法による改善率を計算した。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。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。

C . 研究結果

術前平均 JOA スコアは平均 8.9 点 (2~13.5 点) が術後 12.7 点 (5~17 点) と、JOA スコア変化量は平均 3.9 点 (-3.5~14.5)、平

均改善率 44.8% (-100~100%) であった。

C2-7 角は術前平均 10.9° (-3.1° ~ 28.2°) が術後最終観察時平均 3.5° (-42.3° ~ 25°) と平均 -7.3° (-52° ~ 13°) 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 (44.8% 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 C2-7 角の変化および Segmental ROM の 3 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。すなわち術前 OPLL 最大圧迫高位の Segmental ROM が大きい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。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 OPLL 最大圧迫高位における 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良好例と比較して Segmental ROM が有意に大きいことを

過去に報告した。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事が明らかになった。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また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大きい症例では固定術の追加または前方除圧固定術への変更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が大きい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。

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

Koda M, Furuya T, Rokkaku T, Murakami M, Ijima Y, Saito J, Kitamura M, Ohtori S, Orita S, Inage K, Yamazaki M, Mannoji C. Drop finger caused by 8th cervical nerve root impairment: a clinical case series. *Eur Spine J* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27807773.

Shiga Y, Orita S, Kubota G, Kamoda H, Yamashita M, Matsuura Y, Yamauchi K, Eguchi Y, Suzuki M, Inage K, Sainoh T, Sato J, Fujimoto K, Abe K, Kanamoto H, Inoue M, Kinoshita H, Aoki Y, Toyone T, Furuya T, **Koda M**, Takahashi K, Ohtori S. Freeze-dried platelet-rich plasma accelerates bone union with adequate rigidity in posterolateral lumbar fusion surgery model in rats. *Sci Rep* 2016;6: 36715. doi: 10.1038/srep36715.

Maki S, **Koda M**, Saito J, Takahashi S, Inada T, Kamiya K, Ota M, Iijima Y, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Takahashi K, Obata T, Yamazaki M, Furuya T. Tract-specific diffusion tensor imaging reveals laterality of neurological symptoms in patients with cervical compression myelopathy. *World Neurosurg* 2016: S1878-8750(16)30813-0. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.129. [Epub ahead of print]

Inada T, Furuya T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Suzuki T, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, **Koda M**. Postoperative increase in Occiput-C2 angle negatively impacts subaxial lordosis

after occipito-upper cervical posterior fusion surgery. *Asian Spine J.*

2016;10(4):744-7. doi:

10.4184/asj.2016.10.4.744.

Ota M, Furuya T, Maki S, Inada T, Kamiya K, Ijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, **Koda M**. Addition of instrumented fusion after posterior decompression surgery suppresses thickening of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine. *J Clin Neurosci* 2016 pii:

S0967-5868(16)30435-0. doi:

10.1016/j.jocn.2016.06.013.

Koda M, Furuya T, Kinoshita T, Miyashita T, Ota M, Maki S, Ijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C. Dropped head syndrome after cervical laminoplasty: a case control study. *J Clin Neuroscience* 2016;32:88-90.

Koda M, Mochizuki M, Konishi H, Aiba A, Kadota R, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C, Furuya T. Comparison of clinical outcomes between laminoplasty, posterior decompression with instrumented fusion, and anterior decompression with fusion for K-line (-) cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *Eur Spine J* 2016;25:2294-2301.

Hashimoto M, **Koda M**, Furuya T, Murata A, Yamazaki M, Takahashi K. Intrathecal Noggin administration in rats temporally ameliorates mechanical allodynia induced by a chronic constriction injury. *eNeuroSci in press*

Saito J, Maki S, Kamiya K, Furuya T, Inada T, Ota M, Ijima Y, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, **Koda M**. Outcome of posterior decompression with instrumented fusion surgery for K-line (-) cervical ossification of the longitudinal ligament. *J Clin Neurosci* 2016;32:57-60.

Maki S, **Koda M**, Ijima 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* 2016;29:169-172.

Maki S, **Koda M**, Furuya T, Takahashi K, Yamazaki M. Severe pain as a possible cause of dropped head syndrome that was attenuated after amputation of an ischemic lower limb. *BMC Res Notes* 2016;9:137. Doi: 10.1186/s13104-016-1952-3.

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* 2016;27:87-90.

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* [Epub ahead of print]

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* 2016;25(2):283-92

2.学会発表

國府田正雄ほか. 頸髄症手術の超長期成績:20年以上フォロー. 第45回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2016年4月14日~16日 幕張

國府田正雄ほか. C8神経根障害による下垂指症例の検討. 第45回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2016年4月14日~16日 幕張

Masao Koda,ほか. Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Trial of Granulocyte Colony Stimulating Factor-Mediated Neuroprotection for Acute Spinal Cord Injury. 第45回日本脊椎脊髄病学会学術集会 2016年4月14日~16日 幕張

Masao Koda ほか. More than 20 years follow-up of surgery for cervical myelopathy. 8th Annual Meeting of Cervical Spine Reserch Society Asia Pacific Section 2016年4月21日~23日 Seoul, Korea

國府田正雄ほか. 頸髄症の病態と治療—既治療者の加齢による変化—. 第89回日本整形外科学会学術集会. 2016年5月12日~5月15日、横浜

國府田正雄ほか. 急性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89回日本整形外科学会学術集会. 2016年5月12日~5月15日、横浜

Masao Koda ほか. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of G-CSF-mediated neuroprotection for SCI. 2016 National Neurotrauma Society Annual Symposium 2016年6月26日~29日 Lexington, USA

國府田正雄ほか. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法. 第31回日本整形外科学会基礎学術集

会 2016年10月13日～14日、福岡

國府田正雄ほか. 頸椎後方手術が頸椎矢状面バランスに及ぼす影響：脊柱管拡大術と後方除圧固定術の比較. 第25回日本脊椎インストゥルメンテーション学会
2016年10月28日～29日 長崎

國府田正雄ほか. 脊髄損傷急性期の臨床評価ガイドライン作成：薬事承認審査のために. 第16回日本再生医療学会 2017年3月7日～9日 仙台

Masao Koda ほか. Clinical outcome of drop finger caused by C8 nerve root impairment.
8th Annual Meeting of Cervical Spine
Reserch Society Asia Pacific Section 2017
年3月9日～11日 Kobe, Japan

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

急性期脊椎・脊髄損傷患者における静脈血栓塞栓症発症に関連する研究

研究分担者 石橋恭之 弘前大学整形外科教授

研究要旨 急性期脊椎脊髄損傷患者における静脈血栓塞栓症(VTE)の発生を前向きに調査した。VTEは麻痺の重症な例、靭帯骨化症を有する症例に多く、これらの症例では特に注意を要する必要があると考えられた。

A．研究目的

本研究の目的は急性期の脊椎脊髄損傷患者に対して静脈血栓塞栓症(VTE)スクリーニングを行い、無症候性を含めたVTEを早期に検出し、VTE発生に関連する因子を前向きに検討することである。

B．研究方法

対象は2011年1月以降に当科で入院治療を行った脊椎・脊髄損傷患者82例である。男性58例、女性24例、平均年齢は61(4-89)歳であった。手術を施行した症例は43例であり、保存療法を施行した症例は39例であった。AIS(American Spinal Injury Association Impairment Scale)のAが7例、Bが6例、Cが23例、Dが14例、Eが32例であった。損傷高位は頸椎が48例、胸椎が8例、腰椎が18例、同時損傷が8例であり、非骨傷性頸髄損傷は18例であった。頸胸腰椎に骨折や脱臼などの骨傷があったのは17例で、後縦靭帯骨化症(OPLL)やびまん性特発性骨増殖症などの脊柱靭帯骨化症を12例で認めた。頭部、胸部、四肢外傷など合併損傷をみとめた症例は13例であった。

VTEの予防、スクリーニング・精密検査、

治療までのプロトコールは以下の通りである。予防法は、入院直後から弾性ストッキングとフットポンプを併用した機械的血栓予防と早期のリハビリテーションである。D-dimer値によりスクリーニングを行った。D-dimer(ライアテストD-dimer、STAGO社製、正常値0-0.4 $\mu\text{g/ml}$)は、入院時および入院(手術)後1、3、5、7、14日目に測定し、経時的に低下した後で再上昇(10 $\mu\text{g/ml}$ 以上)した症例に造影CTを施行した。放射線科医によりVTEの判定が行われた。VTEを認めた場合は、血管外科にコンサルトし、必要と判断されれば抗凝固療法を開始した。

検討項目は、(1)VTE発生率(深部静脈血栓症:DVT、肺動脈血栓塞栓症:PE)(2)D-dimerの経時変化とVTE発生の関係、(3)VTE(+)群とVTE(-)群間における患者背景、損傷高位、合併損傷、手術の有無の比較である。統計解析はコンピューターソフトSPSS[®](IBM社製)を用い、*t*-test、²検定を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

C．研究結果

(1)VTE発生率:VTEの発生率は14.6%(12名)で、全て無症候性であった。VTE

症例は、全例血管外科にコンサルトし、PE や器質化していない DVT を認めた 6 例で抗凝固療法を行った。

(2) D-dimer の経時的変化と VTE 発生の関係: 入院時の D-dimer は平均 13.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。82 例中 58 例では、入院時の D-dimer が最も高値で、その後、経時的に低下した。損傷後 D-dimer が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上に再上昇した症例は 82 人中 19 人 (23.2%) であった。その 19 人の中で VTE を認めたのは 12 人 (63.1%) であった。D-dimer が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上に再上昇しなかった 63 人は退院までに VTE の臨床徴候を認めなかった。D-dimer 値は VTE(+) 群と VTE(-) 群で入院時はそれぞれ 14.2 $\mu\text{g/ml}$ と 12.2 $\mu\text{g/ml}$ で、入院後あるいは術後 1 日でいずれの群も減少した。VTE(+) 群は 3 日目から再上昇し、3 日目と 5 日目では VTE(-) 群と比較して有意に D-dimer が高値を示した ($P < 0.05$)。

(3) VTE(+) 群と VTE(-) 群間における患者背景、損傷高位、合併損傷、手術の有無の比較: VTE(+) 群は VTE(-) 群と比較して有意に AIS A の症例が多かった ($P = 0.011$ 、表 1)。VTE(+) 群は VTE(-) 群と比較して靭帯骨化症を合併している症例が有意に多かった ($P = 0.002$ 、表 1)。年齢、性別、損傷高位、骨折・合併損傷・手術の有無については有意差を認めなかった。

D. 考察、

本研究における VTE の発生率は 14.6% (12 名) であり、過去の報告とほぼ同じ発生率であった。VTE は脊髄損傷患者における重大な合併症の一つとして知られており、その発症率は 12-64%、発症した場合の死亡率は 9.7% に上ると報告されている。発生原

因として、Virchow の 3 徴が古くから知られており、血流の障害、血管壁の障害、血液凝固能の亢進のいずれかがあると VTE が発生すると言われている [7]。脊髄損傷患者では麻痺によって下肢の運動が減少し、下肢の血流の停滞が生じることなどが VTE 発生に関与していると考えられている。さらに、脊髄損傷患者では痛覚障害があるため無症候性となりやすく、発見が遅れて重症化しやすいため、予防と早期発見が重要となる。

VTE 予防方法として、本研究では入院直後から弾性ストッキングとフットポンプを使用して機械的予防を行い、早期にリハビリテーションを開始した。ACCP ガイドラインでは低分子量ヘパリンなど抗凝固薬の投与と、弾性ストッキングやフットポンプなどの機械的予防が推奨されている。我々と同様に、脊椎・脊髄損傷患者に弾性ストッキングとフットポンプによる VTE 予防を行った過去の研究では、VTE 発生率は 41.4% と報告されており、これら機械的予防法に加えて低分子ヘパリンを使用した研究の VTE 発生率は 17.5% と報告されている。今回我々の VTE 発生率は 14.6% であった。これらの報告は、それぞれスクリーニング方法が異なるため一概に比較はできないが、簡便さおよび抗凝固薬による副作用出現の可能性などを考えると、弾性ストッキングやフットポンプによる機械的予防法は、どの施設でも行うことができ、なおかつ、本研究の VTE 発生率と、抗凝固薬を使用した過去の報告の VTE 発生率を比較しても機械的予防法のみで十分に効果的であると考えられた。

また、脊髄損傷急性期における VTE のス

クリーニングには、D-dimer の測定、下肢静脈エコー、MRI や CT による静脈造影が有用であると報告されてい。これらの中で感度や特異度、侵襲、技術および費用の点から、最も低侵襲かつ簡便に無症候性の VTE をスクリーニングできるのは D-dimer である。しかしながら、D-dimer を用いた VTE スクリーニングの時期および測定頻度については、コンセンサスの得られたプロトコールは存在しない。今回、我々は入院時の D-dimer 値を基準として、経時的に D-dimer 値を測定してその推移を見ることで VTE のスクリーニングを行い、VTE を発症した 12 例の全例を無症候性で発見することができた。VTE 発症時の D-dimer 値は症例ごとの差が大きいため、ある一時点での cut-off 値を一律に定めることは難しい。入院時および入院後 1, 3, 7, 14, 28 日に経時的な D-dimer 測定を行い、これをスクリーニング法として脊椎・脊髄損傷患者の VTE 発症率を調査した過去の研究では、VTE を発症したときの D-dimer の値は $14.6 \pm 13.5 \mu\text{g/ml}$ ($2.78\text{-}44.3 \mu\text{g/ml}$) であり、VTE を発症した群と発症しなかった群で全ての計測時点で D-dimer 値に有意差を認めなかったと報告している。本研究でも入院時の D-dimer が $125.4 \mu\text{g/ml}$ と非常に高値であったが、その後は経時的に低下し、VTE を発症しなかった症例があった一方で、入院時の D-dimer が $0.9 \mu\text{g/ml}$ と低値であったにも関わらず、その後に上昇を認め、VTE を発症した症例もあった。しかし、VTE を発症した全例で、D-dimer 値が経時的に低下した後の再上昇を認めたことから、経時的な測定が早期発見に有効であると考えられた。脊椎・脊髄損傷患者における VTE 発生に

関連する因子に関して、VTE(+)群と VTE(-)群に分けて比較したところ、本研究では重症麻痺症例と脊柱靭帯骨化症例で有意に VTE 発症が多く、過去に危険因子として報告されている年齢、性別、損傷高位、骨傷の有無、合併症および手術の有無に関しては有意差を認めなかった。これまでの報告では年齢、性別、肥満、損傷高位、外科的介入の有無、合併損傷の有無、受傷起点などが VTE 発生に関連する因子として挙げられている。Green らは胸腰椎レベルの損傷例に比べて頸椎レベルの損傷例で VTE 頻度が高いと報告したが、一方で、Yelnik らは脊椎・脊髄損傷後の無症候性 DVT と損傷高位に関連は認めなかったと報告している。Jones らは VTE の危険因子として男性、高齢者、対麻痺などを挙げており、性別については Yelnik、Green らも男性において女性より有意に多く VTE を発症したと述べている。

本研究でも、過去の報告と同様に重症麻痺症例で有意に VTE 発生が多いという結果ではあったが、AIS C,D,E の 7 症例でも VTE を発症していた。前述した Virchow の 3 徴を考えると、麻痺が重症な症例ほど下肢の血流が停滞し、VTE が発症しやすくなることが予想される。AIS C,D,E の症例で VTE が発生していた理由としては、安静を要する合併損傷がある症例が 7 例中 3 例 (42.8%) と多かったことが考えられる。

本研究結果において脊柱靭帯骨化症で VTE 発生が有意に多かったことについて、過去に同様の報告はない。OPLL では周術期の出血量が多いことが経験的に知られており、Kishiya らは頸椎症性脊髄症例と OPLL 症例で周術期の出血量や血液凝固能を比較

し、術後出血量は OPLL 群で有意に多かったが、血液凝固能は両群間で有意差を認めなかったと報告している。このことから、OPLL 患者では微小血管の異常がある可能性を指摘しており、この仮説が正しければ今回の VTE 発生に関与する因子となりうる。今後は脊柱靭帯骨化症患者と VTE の関係について更なる検討を行う必要がある。本研究の限界として D-dimer 値 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で血栓が生じている可能性を否定できないこと、麻痺の重症度を統一していないことが挙げられる。

E . 結論

脊髄損傷急性期における VTE は重症麻痺例、骨化症を有する症例に多く、これらの症例では VTE の発生に特に注意する必要がある。

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

投稿中

2.学会発表

第 113 回東北整形災害外科学会、平成 28 年 6 月 17-18 日、仙台

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

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

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

A. 研究目的

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

検討した。

B. 研究方法

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

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

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

(倫理面での配慮)

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

に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D . 考察

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

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

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

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

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

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

E . 結論

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

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

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

【参考文献】

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

tomography myelography.
Spine 39:113-119,2014

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

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

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

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

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

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

F . 健康危険情報
総括研究報告書にまとめて記載

G . 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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 筑田博隆

所属機関名 東京大学整形外科・脊椎外科准教授

研究要旨 頸椎椎弓形成術後の術後患者満足度の予測因子を 44 名の頸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

頸椎後縦靱帯骨化症患者における、頸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 年に東大病院で頸椎椎弓形成術を受けた頸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、頸椎椎弓形成術は頸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頸椎後縦靱帯骨化症患者には頸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

脊柱靱帯骨化症に関する調査研究

研究分担者 氏名 海渡 貴司 所属機関名 大阪大学 整形外科

研究要旨

頰椎後縦靱帯骨化症の経時的变化を 3 次元データ解析を用いて検証した。背側方向への骨化増大を検出する新たなソフトウェアの使用により、従来法では検知できなかった変化を新たに検知することができ、骨化途絶部での動的因子が骨化増大の危険因子である可能性が示唆された。

A．研究目的

後縦靱帯骨化症（OPLL）における骨化巣の経時的变化を 3 次元データ解析で詳細に検証し、その危険因子を明らかにすること。

B．研究方法

当院通院中の OPLL 患者のうち、過去に一定期間以上空けて複数回 CT 撮影されたものを対象とし、正確な 3 次元画像重ね合わせ技術によって骨化増大部分を検出する。本研究は過去の CT データを使用した研究であり、対象者に新たな被曝は生じない。

C．研究結果

背側方向への骨化増大を選択的に検出可能な新たなソフトウェアを開発することにより、従来法では検知できなかった変化をいくつかの症例で検知し得た。

D．考察、

骨化途絶部での動的因子が骨化増大の危険因子となる可能性があり、症例数を増やしていくことが望まれる。

E．結論

OPLLの背側への増大を検出する方法が確立された。今後の応用が期待される。

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

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

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 氏名 海渡 貴司 所属機関名 大阪大学 整形外科

研究要旨

頚椎症性脊髄症(CSM)と頚椎後縦靱帯骨化症(OPLL)に伴う頚部脊髄症術前後の 10 秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の経時変化、後方除圧後位別の頚部痛と頚椎機能を前向きに比較検討した。OPLL は CSM と比較し、手術治療成績・機能回復予後に有意差を認めず、OPLL においては頚椎機能・頚部痛に関し C7 挙上の有無での成績の差は認めなかったことから、OPLL においては術後骨化進展が危惧される場合は C7 挙上を推奨する。

A . 研究目的

- 1)頚椎椎弓形成術後経過に対する各種評価指標の成績に、CSM と OPLL で差があるかを明らかにする。
- 2)C7 棘突起付着部筋温存の意義が CSM と OPLL で違いがあるかを明らかにする。

B . 研究方法

頚椎椎弓形成術施行症例 55 例を対象とし、10 秒テスト、JOA スコア、JOACMEQ 各スコアの術前から術後 12 か月まで経時的変化を観察し、疾患別 (CSM か OPLL か) および C7 棘突起付着部筋温存群と C7 挙上群を比較検討した。

C . 研究結果

各スコアに関して、疾患群間に有意差はなかった。頚椎機能・頚部痛に関し、OPLL 群では C7 挙上の有無での有意差を認めなかった。

D . 考察、

頚椎後縦靱帯骨化症の手術成績は頚椎症性

脊髄症に比べると劣っていると報告が散見される。本研究ではむしろ OPLL 群のほうが治療成績が安定していた。今回の研究は OPLL は全例 K-line(+)であったが、過去の報告とは異なり OPLL は CSM 群と比較しほぼ同等の手術成績がえられることが確認できた。

E . 結論

JOACMEQ での検討で、OPLL 群は CSM 群と比較し、手術治療成績・機能回復予後に有意差を認めなかった。OPLL 群で C7 棘突起付着部筋の温存の有無で術後成績の差を認めなかったため、OPLL においては術後骨化進展が危惧される場合は C7 挙上を推奨する。

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

藤原 啓恭, 海渡 貴司, 牧野 孝洋, 本田 博嗣, 松尾 庸平, 米延 策雄 . 頚椎椎弓形

成術を施行した頸椎症性脊髄症と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と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):9-18.2016

2.学会発表

1. 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.

Fujiwara H, Kaito T, Makino T, Honda H, Yonenobu K

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

2. 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.

Fujiwara H, Kaito T, Makino T, Honda H, Yonenobu K

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

3. 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

藤原啓恭,海渡貴司,牧野孝洋,本田博嗣,三山彬,米延策雄

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 Apr 18, 2015 in Fukuoka

4. 頸椎後縦靭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

藤原啓恭,海渡貴司,牧野孝洋,本田博嗣,三山彬,米延策雄

第 44 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 Apr 16, 2015 in Fukuoka

5. JOACMEQ から見た頸部脊髄症術後の各種機能回復過程

藤原啓恭

第 47 回大阪脊椎外科フォーラム July 18, 2015 in Osaka

6. 頸椎後縦靭帯骨化症術後の頸部痛 VAS および健康関連 QOL の経時的変化に関する前向き研究

藤原啓恭,海渡貴司

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 【脊柱靭帯骨化症に関する調査研究】平成 27 年度第 2 回合同班会議 Nov 28, 2015 in Tokyo

)

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 氏名 海渡 貴司 所属機関名 大阪大学 整形外科

研究要旨

頚椎症性脊髄症(CSM)と頚椎後縦靱帯骨化症(OPLL)に伴う頚部脊髄症術後の10秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ/簡易上肢機能検査(STEF)の経時変化および相関を前向きに比較検討した。JOACMEQ と STEF は有意な相関を認め、STEF の「巧緻要素」は JOACMEQ の上肢機能改善群で非改善群と比べ術前後とも有意に高得点であった。JOACMEQ は神経機能を鋭敏にとらえうる有用な評価質問票であり、STEF の「巧緻要素」と強い相関を認めた。

A．研究目的

CSM または OPLL による頚部脊髄症における術前後の上肢機能評価(10秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ/STEF)の経時変化および上肢機能回復と相関する評価指標について前向きに明らかにすること。

B．研究方法

頚部脊髄症手術症例31例を対象とし、各スコアの術後6か月までの経時変化を観察し、STEF と、10秒テスト/JOA スコア/JOACMEQ の相関を検討した。

C．研究結果

JOACMEQ 上肢機能の術後獲得点数と STEF 得点との間に強い相関を認め、質問項目は3つのみであるが、神経回復をよく反映していた。一方、上肢 JOA スコアおよび10秒テストの改善と STEF 得点には相関を認めなかった。JOACMEQ 上肢機能改善に影響を与える動作として、術後の「つかみ要素」「つまみ要素」の改善度および術前の「巧緻要素」の低値が同定された。

D．考察、

術後上肢機能の回復は術後1か月でピークに近い値まで改善し、その後6か月まで緩徐に改善を示す。JOACMEQ 上肢機能評価項目も同様の経過を示し、STEF とよく相関した。JOACMEQ は術後上肢機能の評価するのにすぐれたツールであるが、一方で左右の上肢を別々に評価することは JOACMEQ では不可能であり、10秒テストや STEF を併用する事が推奨される。

E．結論

JOACMEQ は STEF と有意な相関を認め、STEF の「巧緻要素」は JOACMEQ 上肢機能改善群で非改善群と非し、術前後ともに有意に高得点であった。JOACMEQ は頚部脊髄症において神経機能回復を鋭敏にとらえうる有用な評価質問票であると考えられる。

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

1) Fujiwara H, Makino T, Yonenobu K, Honda H, Kaito T. Correlations and time-dependent changes of upper arm performance tests, the Japanese Orthopaedic Association score, and a newly developed patient-based outcome measure : the Japanese Orthopaedic Cervical Myelopathy Questionnaire. Bone Joint J. 2016 Jul;98-B(7):990-6.

2) 藤原 啓恭, 海渡 貴司, 牧野 孝洋, 本田 博嗣, 米延 策雄. 頸部脊髄症術前後の各種上肢機能評価(10秒テスト/JOAスコア/JOACMEQ/簡易上肢機能検査:STEF)の相関および経時的変化に関する前向き研究. 臨床整形外科 49(8):675-683.2014

2. 学会発表

1) The correlation patterns and time-dependent change of the upper arm performance tests (10 seconds test and STEF), JOA score and a newly developed patient-based outcome measure (JOACMEQ) in surgically treated patients with cervical myelopathy. An analysis of prospective study.

Fujiwara H, Kaito T, Makino T, Honda H, Yonenobu K

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, 米延 策雄. 頸部脊髄症術後の上肢機能評価(10秒テスト/JOAスコア/JOACMEQ/簡易上肢機能検査:STEF)の相関および経時的変化に関する前向き研究. 第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 Apr

17-19, 2014, 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

別紙4

書籍（邦文）

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
今釜史郎	胸椎後縦靭帯骨化症（胸椎OPLL）の手術治療～ハイリスク手術への挑戦～		大阪臨床整形外科医会会報42号	大阪臨床整形外科医会事務局	大阪市	2016	84-87
今釜史郎	嚙状型胸椎後縦靭帯骨化症に対する一期的後方除圧矯正固定術～6.0mm径バイタリウムrodの使用経験		Stryker Info s spine 2016 No.10	日本ストライカー株式会社	東京都	2016	14-15
芳賀信彦	骨系統疾患の臨床診断	土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一	今日の整形外科治療指針、第7版	医学書院	東京	2016	220-222
鬼頭浩史	FGFR3グループ概説	土屋弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	231-232
鬼頭浩史	軟骨無形成症	土屋弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	232-233
鬼頭浩史	軟骨低形成症	土屋弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	233-234
鬼頭浩史	濃化異骨症	土屋弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	252-253
鬼頭浩史	彎曲骨異形成症概説	土屋弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	249-250

鬼頭浩史	培養骨髄細胞移植による骨延長術	土屋 弘之 他	今日の整形外科治療指針 7版	医学書院	東京	2016	242
鬼頭浩史	画像診断のピットフォール	日本小児整形外科学会	小児整形外科テキスト改訂第2版	メジカルビュー社	東京	2016	58-63
中島康晴	進行性骨化性線維異形成症	土屋弘行, 紺野慎一, 田中康仁, 田中 栄, 松田秀一	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2016	266-267
芳賀信彦	先天性骨系統疾患	中村利孝、 松野丈夫	標準整形外科学、第13版	医学書院	東京	2017	291-306
芳賀信彦	骨系統疾患	高橋邦泰、 芳賀信彦	整形外科学テキスト、改訂第4版	南江堂	東京	2017	341-345
今釜史郎	胸椎 OPLL 手術の多施設研究 ～厚生労働省脊柱靱帯骨化症に関する調査研究27年間の概要～		臨床整形外科 52(1)	医学書院	東京都	2017	33-37

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
Mori K, Yoshii T, Hirai T, Iwanami A, Takeuchi K, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Koda M, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ito Z, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y.	Prevalence and distribution of ossification of the supraspinous/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study.	BMC Musculoskelet Disord.	17(1)	492	2016
Inose H, Yamada T, Mulati M, Hirai T, Ushio S, Yoshii T, Kato T, Kawabata S, Okawa A.	Bone Turnover Markers as a New Predicting Factor for Non-union After Spinal Fusion Surgery.	Spine	<i>In press</i>		2016
Yoshii T, Sakai K, Hirai T, Yamada T, Inose H, Kato T, Enomoto M, Tomizawa S, Kawabata S, Arai Y, Okawa A	Anterior decompression with fusion versus posterior decompression with fusion for massive cervical ossification of the posterior longitudinal ligament with a $\geq 50\%$ canal occupying ratio: a multicenter retrospective study.	Spine J.	16(11)	1351-1357	2016

Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Wada K, Koda M, Matsuyama Y, Takeshita K, Abe matsu M, Haro H, Watanabe M, Watanabe K, Oza wa H, Kanno H, Imagama S, Fuji bayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y.	Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JO SL CT study).	PLoS One.	11(8)	e0160117	2016
Yoshii T, Hirai T, Sakai K, Inose H, Kato T, Okawa A.	Cervical pedicle screw placement using intraoperative computed tomography imaging with a mobile scanner gantry.	Eur Spine J	25(6)	1690-7	2016
Sakai K, Yoshii T, Hirai T, Arai Y, Torigoe I, Tomori M, Sato H, Okawa A.	Cervical Sagittal Imbalance is a Predictor of Kyphotic Deformity After Laminoplasty in Cervical Spondylotic Myelopathy Patients Without Preoperative Kyphotic Alignment.	Spine	Feb;41(4)	299-305	2016
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	34(3)	315-324	2016
Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kimura T	Characteristics of ossification of the spinal ligament; incidence of ossification of the ligamentum flavum in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament - Analysis of the whole spine using multidetector CT -	J Orthop Sci	21(4)	439-45	2016

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	25	283-292	2016
Maki S, Aramomi M, Matsuura Y, Furuya T, Ota M, Iijima Y, Saito J, Suzuki T, Mannoji C, Takahashi K, Yamazaki M, Koda M	Paravertebral foramen screw fixation for posterior cervical spine fusion: biomechanical study and description of a novel technique	J Neurosurg Spine	<i>in press</i>		2016
Maki S, Koda M, Ota M, et al.	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	<i>in press</i>		2016
Fujii K, Abe T, Kubota S, Marushima A, Kawamoto H, Ueno T, Matsushita A, Nakai K, Saotome K, Kadone H, Endo A, Haginoya A, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	The voluntary driven exoskeleton Hybrid Assistive Limb (HAL) for postoperative training of thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report	J Spinal Cord Med	9	1-7	2016
Kubota S, Fujii K, Marushima A, Ueno T, Haginoya A, Endo A, Kadone H, Kawamoto H, Shimizu Y, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	Improvement of walking ability using Hybrid Assistive Limb training in a patient with severe thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. A case report	J Spine	S7	003	2016

Ikumi A, Kubota S, Shimizu Y, Kadone H, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	Decrease of spasticity after hybrid assistive limb(®) training for a patient with C4 quadriplegia due to chronic SCI	J Spinal Cord Med	20	1-6	2016
Koda M, Furuya T, Rokkaku T, Murakami M, Iijima Y, Saito J, Kitamura M, Ohtori S, Orita S, Inage K, Yamazaki M, Mannoji C	Drop finger caused by 8th cervical nerve root impairment: a clinical case series	Eur Spine J	[Epub ahead of print]		2016
Maki S, Koda M, Saito J, Takahashi S, Inada T, Kamiya K, Ota M, Iijima Y, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Takahashi K, Obata T, Yamazaki M, Furuya T	Tract-specific diffusion tensor imaging reveals laterality of neurological symptoms in patients with cervical compression myelopathy	World Neurosurg	96	184-190	2016
Saito J, Maki S, Kamiya K, Furuya T, Inada T, Ota M, Iijima Y, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, Koda M	Outcome of posterior decompression with instrumented fusion surgery for K-line (-) cervical ossification of the longitudinal ligament	J Clin Neurosci	32	57-60	2016
Ota M, Furuya T, Maki S, Inada T, Kamiya K, Iijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C, Koda M	Addition of instrumented fusion after posterior decompression surgery suppresses thickening of ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine	J Clin Neurosci	34	162-165	2016

Koda M, Furuya T, Kinoshita T, Miyashita T, Ota M, Maki S, Iijima Y, Saito J, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Mannoji C	Dropped head syndrome after cervical laminoplasty: A case-control study	J Clin Neurosci	32	88-90	2016
Koda M, Mochizuki M, Konishi H, Aiba A, Kadota R, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C, Furuya T	Comparison of clinical outcomes between laminoplasty, posterior decompression with instrumented fusion, and anterior decompression with fusion for K-line (-) cervical ossification of the posterior longitudinal ligament	Eur Spine J	25	2294-2301	2016
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	J Clin Neurosci	29	169-172	2016
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	27	87-90	2016
Ito Z, Matsuyama Y, Ando M, Kawabata S, Kanchiku T, Kida K, Fujiwara Y, Yamada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Saito T, Wada K, Tadokoro N, Takahashi M, Satomi K, Shinomiya K, Tani T	Postoperative Paralysis from Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament (OPLL) Surgery-Risk factor of Neurologic Injury: Nationwide Multi-Institution Survey	Spine	41(19):	E1159-E1163	2016

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	25(5)	1634-1640	2016
Ito Z, Matsuyama Y, Ando M, Kawabata S, Kanchiku T, Kida K, Fujiwara Y, Yamada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Saito T, Wada K, Satomi K, Shinomiya K, Tani T	A Multicenter Study by the Monitoring Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research.	Global Spine J	6(3)	234-241	2016
Aizawa T et al.	Increasing Incidence of Degenerative Spinal Diseases in Japan during 25 Years: The Registration System of Spinal Surgery in Tohoku University Spine Society.	Tohoku J Exp Med	238	153-63	2016
Yahata K et al.	Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury.	J Neurosurg Spine	25	745-55	2016
Shibata A, Machida J, Yamaguchi S, Kimura M, Tatematsu T, Miyachi H, Matsushita M, Kitoh H, Ishiguro N, Nakayama A, Higashi Y, Shimoza to K, Tokita Y	Characterization of novel Runx2 mutation with alanine tract expansion from Japanese cleidocranial dysplasia patient	Mutagenesis	31	61-67	2016
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	470	356-361	2016

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	30	44-46	2016
Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Kadono I, Sugiura H, Hasegawa S, Nishida Y, Ishiguro N	Low bone mineral density in achondroplasia and hypochondroplasi	Pediatr In	58	705-708	2016
Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N, Nakashima Y, Miyazaki O, Kitoh H	Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva	Ped Radiol	46(11)	1568-1572	2016
Melovitz-Vasan C, Kitoh H, Vasan N	A rare case of femoral hypoplasia (proximal focal femoral deficiency) with overlapping phenotype of mullerian duct syndrome (Mayer-Rokitansky-Hauser syndrome)	Int J Anat Res	4	3312-3316	2016
Ohya J, Oshima Y, Oka H, Saiki F, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S, Chikuda H, Takeshita K	Patient Satisfaction with Posterior Decompression Surgery for Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Prognostic Radiographic Factors and Patient-Reported Outcomes for the Effectiveness of Surgical Treatment.	World Neurosurgery	96	272-279	2016
Imajo Y, Kanchiku T, Suzuki H, Yoshida Y, Nishida N, Goto H, Suzuki M, Taguchi T	Intracranial epidural hemorrhage during lumbar spinal surgery	Spinal Cord Ser Cases	7(2)	15040	2016
Funaba M, Kanchiku T, Imajo Y, Yamamoto H, Hirura Y, Fujimoto K, Taguchi T, Kido K	Relation between distal motor latency delay and sensory action potential absence of the median nerve in carpal tunnel syndrome	Clin Neurolog Neurosurg	148	45-48	2016
Kanchiku T, Imajo Y, Suzuki H, Yoshida Y, Akashi K, Taguchi T	Correlation Between Spinal Cord Function Assessed by Intraoperative SCEPs and Morphology of the Compressed Spinal Cord on MRI	Clin Spine Surg	29(10)	E496-E501	2016

Suetomi Y, Kanchiku T, Nishijima S, Imajo Y, Suzuki H, Yoshida Y, Nishida N, Taguchi T	Application of diffusion tensor imaging for the diagnosis of segmental level of dysfunction in cervical spondylotic myelopathy	Spinal Cord	54(5)	390-5	2016
Ito Z, Matsuyama Y, Ando M, Kawabata S, Kanchiku T, Kida K, Fujiwara Y, Yamada K, Yamamoto N, Kobayashi S, Saito T, Wada K, Tadokoro N, Takahashi M, Satomi K, Shinomiya K, Tani T.	Postoperative paralysis from thoracic ossification of posterior longitudinal ligament surgery risk factor of neurologic injury: Nationwide multi-institutional survey.	Spine	41	E1159-E1163.	2016
Fujiwara H, Makino T, Yonenobu K, Honda H, Kaito T	Correlations and time-dependent changes of upper arm performance tests, the Japanese Orthopaedic Association score, and a newly developed patient-based outcome measure: the Japanese Orthopaedic Cervical Myelopathy Questionnaire.	Bone Joint J.	98-B(7)	990-996	2016
Yoshii T, Hirai T, Yamada T, Inose H, Kato T, Sakai K, Enomoto M, Kawabata S, Arai Y, Okawa A	Intraoperative evaluation using mobile computed tomography in anterior cervical decompression with floating method for massive ossification of the posterior longitudinal ligament.	J Orthop Surg Res.	12(1)	12	2017
Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, Suzuki K, Makino H, Kitazima I, Kimura T	Serum biomarkers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL):-inflammation in OPLL-	PLoS One	12(5)	e0174881	2017

Shimizu Y, Kadone H, Kubota S, Ikumi A, Abe T, Marushima A, Ueno T, Endo A, Kawamoto H, Saotome K, Matsushita A, Matsumura A, Sankai Y, Hada Y, Yamazaki M	Active elbow flexion is possible in C4 quadriplegia using hybrid assistive limb (HAL®) technology: A case study	J Spinal Cord Med	29	1-7	2017
Kubota S, Abe T, Kadone H, Fujii K, Shimizu Y, Marushima A, Ueno T, Kawamoto H, Hada Y, Matsumura A, Sankai Y, Yamazaki M	Walking ability following Hybrid Assistive Limb treatment for a patient with chronic myelopathy after surgery for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament	J Spinal Cord Med	<i>in press</i>		2017
Kimura A et al	"Fall-related deterioration of subjective symptoms in patients with cervical myelopathy."	Spine	42	E398-E403.	2017
Mori K, Kasahara T, Mimura T, Nishizawa K, Nakamura A, Imai S.	Prevalence of thoracic diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in Japanese: Results of chest CT-based cross-sectional study.	J Orthop Sci	22(1)	38-42	2017
Matsushita M, Mitsuhashi K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H	Maternal administration of mifepristone for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia	J Neurosurg Pediatr	19	91-95	2017
Imajo Y, Kanchiku T, Suzuki H, Yoshida Y, Funaba M, Nishida N, Fujimoto K, Taguchi T	Effects of differences in age and body height on normal values of central motor conduction time determined by F-waves	J Spinal Cord Med	40(2)	181-187	2017
Nishida N, Kanchiku T, Kato Y, Imajo Y, Suzuki H, Yoshida Y, Ohgi J, Chen X, Taguchi T	Cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: factors affecting the effect of posterior decompression	J Spinal Cord Med	40(1)	93-99	2017

<p>Kimura A, Seichi A, Takeshita K, Inoue H, Kato T, Yoshii T, Furuya T, Kodama M, Takeuchi K, Matsunaga S, Seki S, Ishikawa Y, Imagama S, Yamazaki M, Mori K, Kawasaki Y, Fujita K, Endo K, Sato K, Okawa A.</p>	<p>Fall-related Deterioration of Subjective Symptoms in Patients with Cervical Myelopathy.</p>	<p>Spine</p>	<p>42(7)</p>	<p>E398-E403</p>	<p>2017</p>
<p>Yoshii T, Hirai T, Sakai K, Sotome S, Enomoto M, Yamada T, Inose H, Kato T, Kawabata S, Okawa A.</p>	<p>Anterior Cervical Corpectomy and Fusion Using a Synthetic Hydroxyapatite Graft for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament.</p>	<p>Orthopedic</p>	<p>40(2)</p>	<p>E334-E339</p>	<p>2017</p>

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
竹浦直人, 中嶋秀明, 高橋 藍, 本定和也, 北出誠, 小久保安朗	圧迫性頸髄症モデル (twy マウス)を用いた脊髄障害性疼痛に関する基礎的研究	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	59 巻 4 号	675-676	2016
中嶋秀明	脊髄障害性疼痛; 特集「日常診療と慢性疼痛の管理」	成人病と生活習慣病	46(7)	835-838	2016
久保田茂希, 山崎正志	脊髄障害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	整形外科	67	917-922	2016
久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 門根秀樹, 丸島愛樹, 松村 明, 清水如代, 羽田康司, 山崎正志	圧迫性脊髄症の術後急性期および慢性期におけるロボットスーツ HAL を用いた機能回復治療 - 医師主導型自主臨床試験	脊椎脊髄ジャーナル	29	715-722	2016
久保田茂希, 安部哲哉, 藤井賢吾, 中山敬太, 三浦紘世, 山崎正志	重度脊髄症を呈する胸椎後縦靭帯骨化症に対するロボットスーツ HAL を用いたリハビリテーション	日本脊髄障害医学会誌	29	38-39	2016
岡田英次朗	様々な基礎疾患・病態を有する症例に対する脊椎固定術 長期予後を含めての検討 - ”	脊椎脊髄ジャーナル	29	576-579	2016
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, 齋藤貴徳, 田所伸朗, 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? - 麻痺を呈する要因: 全国多施設研究 -	脊髄機能診断学	36(1)	126-132	2016

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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 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 ~ 脊椎脊髄学会モニタリング委員会による多施設研究 ~ .	脊髄機能診断学	36(1)	172-176	2016
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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 山本直也, 谷 俊一	【「術中脳脊髄モニタリングの現状と問題点」整形外科における脊髄モニタリングの最近の動向】日本脊椎脊髄病学会術中脊髄モニタリングワーキンググループの過去 8 年にわたる多施設研究成果.	臨床神経生理学	44(3)	116-119	2016
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, 田所伸朗, 和田簡一郎, 山田 圭, 山本直也, 木田和伸, 谷 俊一	ハイリスク脊椎手術における術中脊髄モニタリング 脊椎脊髄病学会モニタリング委員会による Br(E)-MsEP 多施設研究.	J Spine Res	7(5)	897-900	2016
勝見敬一	頸椎後縦靭帯骨化症の手術について ~ 手術時期と最新の治療 ~	新潟県脊柱縦靭帯骨化症患者家族会「サザンカ」の会通信	58	8-11	2016
勝見敬一, 平野徹, 渡邊慶, 山崎昭義, 伊藤拓緯, 傳田博司	頸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術の治療成績と成績関連因子の検討	東日本整形災害外科学会雑誌	28	124-127	2016
相澤俊峰	腰部脊柱管狭窄症に対する開窓術の再手術率: 20 年間の生存分析を用いた検討	整形外科	67	1106-8	2016
小澤浩司	高齢者と慢性運動器痛骨粗鬆症・脊柱変形による腰背部痛.	Advances in Aging and Health Research		97-104	2016
松岡佑嗣 他	頸椎椎弓形成術の術後後弯発生と全脊椎矢状面アライメントの関係	臨床整形外科	91	983-988	2016

鬼頭浩史	跛行を呈するこども (幼児と学童期) の診 察と鑑別診断	Monthly Orthopaedics	29	1-9	2016
坂田麻里奈 山田圭 佐藤公昭ほか	脊椎疾患別にみた経頭 蓋電気刺激筋誘発電位 の波形変化の比較	脊髄機能診断 学	37	122-126	2016
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と 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 的变化, および後方除 圧高位が頸部痛と頸椎 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)	9-18	2016