

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791412

研究課題名（和文）

腰椎部傍脊柱筋の手術侵襲に起因する筋変性・再生に関する組織学的検討

研究課題名（英文）

Histological analysis of paraspinal muscle degeneration and regeneration.

研究代表者

渡邊 航太 (WATANABE KOTA)

慶應義塾大学・医学部・特任講師

研究者番号：60317170

研究成果の概要（和文）：腰部脊柱管狭窄症の重症例に対して行われる従来の後方除圧術では、手術侵襲に起因した術後の腰椎部傍脊柱筋の萎縮が高頻度に認められ、術後成績不良因子の一つとして考えられてきた。そのため、われわれは正中で棘突起を縦割して傍脊柱筋を極力温存して神経組織の除圧を行う「腰椎棘突起縦割式椎弓切除術（縦割法）」を開発した。本研究ではラット縦割術動物モデルを作製し、術後の組織学的変化、そして real time polymerase chain reaction (real time PCR)を用いて、筋組織萎縮の進行と回復過程を検討した。組織評価と real time PCR の検討の結果、筋萎縮は縦割群で有意に低下しており、縦割法は術後筋組織の筋萎縮を軽減できる手術手技の一つであることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Postoperative degeneration of paraspinal muscle associated with intraoperative damages has been regarded as a factor which deteriorate clinical result of the surgery. Purpose of this study was to demonstrate the less invasiveness of lumbar spinous process splitting laminectomy, the muscle preserving technique. We have evaluated the degeneration of the paraspinal muscle after lumbar posterior decompression surgery using rat model. As a result of histological and biological evaluation, we demonstrated that the split laminectomy could minimize the intraoperative damages to the muscles and postoperative atrophy of the muscles.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：筋・神経病学

1. 研究開始当初の背景

中高齢者になると、腰部脊柱管が狭窄し神経組織障害を引き起こす、いわゆる腰部脊柱管狭窄症の発症頻度が増加する。その重症例に対して腰椎後方除圧術が広く行われてきた。しかし、術後に手術侵襲に起因した腰椎部傍

脊柱筋の萎縮が高頻度に認められ、遺残性腰痛など術後成績不良因子の一因として考えられてきた。そのため、当科では腰椎棘突起に傍脊柱筋を付着させたまま、正中で棘突起を縦割して椎弓を展開する「腰椎棘突起縦割式椎弓切除術（縦割法）」を開発した。本方法

により、傍脊柱筋の温存が可能になり、さらに良好な臨床成績を残してきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ラットを用いた縦割法動物モデルを作製し、傍脊柱筋の術後組織変化を詳細に検討し、さらに、real time PCRを用いて、筋萎縮の進行と回復過程を検討した。

3. 研究の方法

組織学的検討：棘突起付着部を温存した縦割法群 (N=45) と棘突起より傍脊柱筋を剥離した従来法群 (N=35) を作製した。術後 1、3、5 日、1、2、3 週で傍脊柱筋横断面のパラフィン切片を作製し、HE 染色を行って多裂筋の筋占拠率 (多裂筋の組織全体に対する割合) を両群間で比較検討した。さらに凍結切片を用いて、術後 1 日、1 週で Iba-1 抗体を用いた免疫染色を行い、両群における炎症細胞の浸潤についても部位別に比較検討した。

Real time PCR での検討：ラットの棘突起を傍脊柱筋の付着させたまま縦割して展開した縦割法群 (N=4) と、棘突起から傍脊柱筋を剥離して棘突起を切除して展開した従来法群 (N=4) を作製した。30 分の展開の後、閉創した。さらに皮切のみ加えたコントロール群 (N=3) を用意した。そして、展開後 1 日、4 日、7 日で傍脊柱筋 (多裂筋) より mRNA を抽出し、real-time PCR を用いて筋萎縮マーカーである MuRF1, Atrogin を定量的に評価した。

4. 研究成果

HE 染色による検討では、術後 1 日・3 週のいずれにおいても従来法群では大小不同、円形化や角状化など、筋細胞の変形が多い傾向にあり、筋組織の細胞外液量の増加も多い傾向にあった。また術後 1 週・2 週のいずれにおいても単核細胞の浸潤が多い傾向にあった。一方、縦割法群では筋細胞の変形は少なく、細胞外液量の増加も従来群と比較して少ない傾向にあった。筋残存率は、縦割法群では術後 1 週で $37.7 \pm 6.51\%$ 、術後 2 週で $28.5 \pm 3.46\%$ であった。一方、従来群では術後 1 週で $13.3 \pm 0.35\%$ 、術後 2 週で $13.5 \pm 0.55\%$ であった。術後 1 週・2 週ともに筋残存率は従来法群で有意に低く、経時的な筋萎縮の進行は縦割法群で大きい傾向にあった。Iba-1 陽性細胞の密度は、術後 1 週では縦割法群 $0.346(\text{cells}/\mu\text{m}^2 \times 10^3)$ 、従来法群 $0.952(\text{cells}/\mu\text{m}^2 \times 10^3)$ であり、従来法群で有意に高かった ($p < 0.05$)。

Atrogin: 術後 1 日目には従来法群だけで発現の上昇が認められたが、術後 4 日目には縦割法群でも上昇が認められた。しかし、術後 7 日目には、従来法群、縦割法群ともコントロールと同様のレベルまで発現が低下して

いた。

MuRF1: Atrogin と同様の傾向を認めた。すなわち、術後 1 日目には従来法群だけで発現の上昇が認められたが、術後 4 日目には縦割法群でも上昇が認められた。しかし、術後 7 日目には、従来法群、縦割法群ともコントロールと同様のレベルまで発現が低下していた。

ラット縦割法群は従来法群と比較して術後 1 日・3 週での傍脊柱筋萎縮は有意に少なく、この結果は、我々が過去に行った臨床研究と同様であり、ラット縦割モデルは臨床における縦割法を再現していると考えられた。従来法群では、脱神経された筋組織に特徴的な筋細胞の大小不同化・円形・角状化あるいは細胞外液量の増加などを認めたことから術後筋萎縮の一つの要因として筋組織の剥離に伴う脱神経の関与が示唆された。また、縦割法群は従来法群と比較して術後早期の炎症細胞の浸潤が少なかったことより、術後筋萎縮と炎症細胞浸潤との関与が示唆された。

Real-time PCR を用いた実験では、縦割法群で筋萎縮マーカーである Atrogin と MuRF1 の発現が術後 1 日目、4 日目で従来群と比較して低下していたことより、縦割法群では筋萎縮が従来法群より少ないことが裏付けられた。さらに、これら二つの萎縮マーカーは発現が術後 4 日で最も高いことより、これ以降は筋の萎縮進行は鈍化すると考えられた。筋萎縮とともに、筋の再生が始まることも予測され、今後は、筋再生のマーカーを用いた局所での発現の違いの検討、そして、局所的組織学的な検討を考慮する必要があると考えられた。今後はこのラット縦割式椎弓切除モデルを用いてさらに長期の術後経過を観察し、筋組織の萎縮・変性・再生の評価を行う必要があると考えている。

結論

傍脊柱筋の棘突起付着部を温存する縦割法は、術後筋組織の筋萎縮を軽減できる手術手技の一つであることが示唆された。今後はさらに詳細な術後経過を観察し、筋組織の萎縮・変性・再生の評価を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

渡邊航太, 千葉一裕. 腰椎棘突起縦割式椎弓切除術. 臨床整形外科. 東京: 株式会社 医学書院; 2011. p. 507-513. 査読なし

渡邊航太, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 腰部脊柱管狭窄症に対する低侵襲除圧術の問題点とその対策. 整形・災害外科. [特集]. 2011 8月;54(9):1059-1065. 査読なし

渡邊航太, 細金直文, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 千葉一裕, 戸山芳昭, 松本守雄. 腰椎変性すべり症に対する棘突起縦割式椎弓切除術の治療成績. 東日本整形災害外科学会雑誌. 2011;23(1):9-14. 査読あり

Watanabe K, Matsumoto M, Ikegami T, Nishiwaki Y, Tsuji T, Ishii K, Ogawa Y, Takaishi H, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K. Reduced postoperative wound pain after lumbar spinous process-splitting laminectomy for lumbar canal stenosis: a randomized controlled study. Journal of Neurosurgery: Spine. 2011 Jan;14(1):51-58. 査読あり

Cui G, Watanabe K, Miyauchi Y, Hosogane N, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K, Miyamoto T, Matsumoto M. Matrix metalloproteinase 13 in the ligamentum flavum from lumbar spinal canal stenosis patients with and without diabetes mellitus. Journal of Orthopaedic Science. 2011;16:785-790. 査読あり

渡邊航太, 千葉一裕. 透析患者さんと腰椎疾患 - 腰部脊柱管狭窄症と破壊性脊椎関節症. 腎不全を生きる. 2010 10月25日;42:42-49. 査読なし

Matsumoto M, Watanabe K, Tsuji T, Ishii K, Takaishi H, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K, Michikawa T, Nishiwaki Y. Nocturnal leg cramps: a common complaint in patients with lumbar spinal canal stenosis. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34-5:E189-194. 査読あり

[学会発表](計8件)

吉岡研之, 渡邊航太, 細金直文, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 腰部脊柱管狭窄症の手術成績評価における JOABPEQ の有用性 -旧 JOA スコアとの比較-. 第40回日本脊椎脊髄病学会; 2011年4月21日-5月9日; web.

渡邊航太, 細金直文, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本

守雄. 腰部脊柱管狭窄症に対する棘突起縦割式除圧術の治療成績. 第13回日本内視鏡低侵襲脊椎外科学会; 2010年11月27日; 神戸市.

渡邊航太, 細金直文, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 千葉一裕, 戸山芳昭, 松本守雄. 腰椎変性すべり症に対する棘突起縦割式椎弓切除術の治療成績. 第59回東日本整形災害外科学会; 2010年9月17日-18日; 盛岡市.

渡邊航太, 松本守雄, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 腰部脊柱管狭窄症に対する腰椎棘突起縦割式椎弓切除術の治療成績(術後2年). 第83回日本整形外科学会学術総会; 2010年5月27日-30日; 東京.

渡邊航太, 松本守雄, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 高齢者腰部脊柱管狭窄症に対する棘突起縦割式椎弓切除術の治療成績. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010年4月22日-24日; 高知市.

許斐恒彦, 渡邊航太, 辻崇, 高石官成, 中村雅也, 松本守雄, 千葉一裕, 戸山芳昭. 術後傍脊柱筋萎縮と腰痛 -腰椎変性所見のない馬尾腫瘍手術例での検討-. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010年4月22日-24日; 高知市.

飯塚慎吾, 渡邊航太, 松本守雄, 宮本健史, 戸山芳昭, 千葉一裕. ラット棘突起縦割式椎弓切除モデルを用いた術後傍脊柱筋の組織学的検討. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 2009年11月5日-6日; 横浜市.

渡邊航太, 松本守雄, 西脇祐司, 池上健, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 腰部脊柱管狭窄症に対する腰椎棘突起縦割式椎弓切除術の術後疼痛の検討(前向きランダム化比較試験). 第38回日本脊椎脊髄病学会. 2009年4月23日-25日; 神戸市.

[図書](計2件)

渡邊航太, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 脊柱管狭窄症に対する棘突起縦割式椎弓切除術. OS NOW Instruction. 2011:17-27. メジカルビュー社.

渡邊航太, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 腰部脊柱管狭窄症に対する腰椎棘突起縦割式椎弓切除術の有効性. 別冊 整形外科 59 運動器疾患に対する最小侵襲手術. 2011;59:103-107. 南江堂.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 航太 (KOTA WATANABE)

慶應義塾大学・医学部・特任講師

研究者番号：60317170