

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09119

研究課題名（和文）非骨傷性頸髄損傷の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of spinal cord injury without radiographic abnormality

研究代表者

古矢 丈雄（FURUYA, TAKEO）

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00507337

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：ラット非骨傷性頸髄損傷モデルを用いて早期除圧術の有用性を検討した。異なる2つの損傷強度にて検討を行ったところ、比較的損傷の軽いモデルでは非除圧群に対し、早期・晩期とも除圧群で神経症状の有意な改善を認めた。早期、晩期間での神経症状改善の程度に差を認めなかった。一方、中等度の損傷モデルでは早期・晩期とも非除圧群に対し有意な神経症状改善を確認できなかった。非骨傷性頸髄損傷モデルラットに対する除圧術の有効性は除圧の時期には影響を受けなかった。また、その効果は損傷の重症度に依存すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究からは非骨傷性頸髄損傷の神経症状改善について「損傷の程度」が重要であると考えられた。重度の損傷であると除圧術の効果も限定的となる可能性がある。また除圧術の治療効果が確認された比較的軽微な損傷においても早期除圧の晩期除圧に対する優位性は認められなかった。脊髄損傷は損傷強度、損傷高位、治療介入までの期間等様々な要因が成績に影響すると考えられるが、今回の研究で得られた知見は実臨床における治療選択に一定のエビデンスを与える重要な結果と考える。

研究成果の概要（英文）：The efficacy of early decompression surgery was examined in a rat model of spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA). In two different injury severities, the relatively mild injury model showed significant improvement in neurological symptoms in the decompression group in both the early and late phases, compared to the non-decompression group. There was no difference in the degree of improvement in neurological symptoms between the early and late phases. On the other hand, the moderate injury model did not show significant improvement in neurological symptoms in the early and late phases compared with the non-decompression group. The efficacy of decompression in the rat model of SCIWORA was not affected by the timing of decompression, and the efficacy was dependent on the severity of the injury.

研究分野：脊椎脊髄病学

キーワード：脊髄損傷 非骨傷性頸髄損傷 早期除圧 手術

1. 研究開始当初の背景

頸椎症や後縦靭帯骨化など慢性的な脊髄圧迫を有する高齢者における非骨傷性頸髄損傷が増加している。近年、非骨傷性頸髄損傷の治療として早期除圧術の有効性について議論されているが、一定の見解を得ていない。実臨床では、その有効性を報告するもの¹⁾と、神経学的改善効果は認められないとするもの²⁾、両方の意見がある。非骨傷性頸髄損傷に対する早期除圧手術の有効性は損傷高位、評価時期、評価項目に依存する³⁾とされており、臨床データの蓄積に加え、その病態に関する基礎医学的な解明も期待される。

2. 研究の目的

異なる損傷強度の非骨傷性頸髄損傷モデルラットを用いて、除圧術の有効性、早期除圧の有効性について検討すること。

3. 研究の方法

(1) 軽症モデルによる検討

8週齢の Sprague Dawley ラットに対して、麻酔下に第4-5頸椎椎弓下、脊柱管内脊髄背側に吸水性ポリマーシート(アクアプレンDX、三洋化成工業)を挿入する。このシートは吸水により経時的に体積が増大する。シート挿入にて脊髄は緩徐に圧迫されるため、脊髄に大きな損傷を与えることなくごく軽度の脊髄症または無症候性で脊髄圧迫を有した個体を作成した。16週齢時に Basso, Beattie, and Bresnahan score (以下 BBB score) が19点以上であった軽度脊髄症、もしくは無症状のラット30匹を研究に使用した。再度麻酔下にシート挿入部を展開し、吸水性ポリマーシート上に IH impactor (Precision systems and Instrumentation 社)を用いて75kdynの強度にて軽度の脊髄圧挫損傷を加え、非骨傷性頸髄損傷モデルを作成した。研究に使用した30匹を早期除圧群(圧挫損傷直後に除圧術を施行)、晚期除圧群(1週間後に除圧)、非除圧群(自然経過をみる群)の3群に分け、その後20週齢時までの4週間の行動学的評価を行い、20週齢時に組織学的評価を行った。

(2) 中等症モデルによる検討

同上と同じプロトコルにて損傷強度を100kdnとして中等度モデルにおける除圧効果を検証した。研究には18匹のラットを組み入れた。

4. 研究成果

(1) 軽症モデルによる検討

損傷後4週時(20週齢時)における早期除圧群、晚期除圧群の BBB score はそれぞれ 17.5 ± 1.2 点、 17.1 ± 1.2 点と非除圧群の 15.2 点よりも有意に高値であり、除圧術による治療効果が確認された(図1)。早期除圧群、晚期除圧群の2群間には有意差は見られなかった。組織学的検討では TUNEL 染色において、早期除圧群および晚期除圧群は非除圧群よりも有意に壊死細胞が少なかった。

(2) 中等症モデルによる検討

損傷後4週時(20週齢時)における BBB score は早期除圧群 16.0 ± 2.4 点、晚期除圧群 15.8 ± 3.4 、非除圧群 17.2 ± 2.7 点であり、3群間に有意な差を認めなかった(図2)。また、その他の任意の時点での BBB score にも有意な差を認めなかった。組織学的評価でも Luxol fast blue 染色、TUNEL 染色、NeuN 細胞数のカウントにて3群間に有意な差を認めなかった。

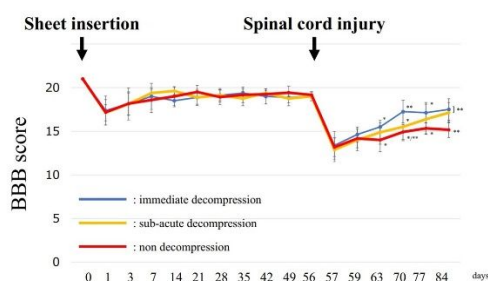


図1 非骨傷性頸髄損傷軽症モデルにおける除圧効果 (BBB スコア) 損傷後4週時(20週齢時)における早期除圧群、晚期除圧群の BBB score は非除圧群と比較し有意に高値であった。早期除圧群、晚期除圧群の2群間には有意差は見られなかった。Immediate decompression (早期除圧群)、Sub-acute decompression (晚期除圧群)、non decompression (非除圧群)、spinal cord injury (脊髄圧挫損傷)

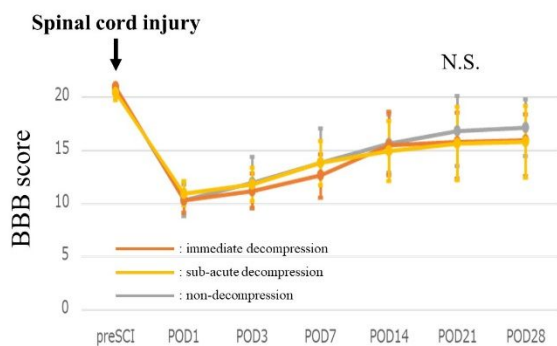


図2 非骨傷性頸髄損傷中等症モデルにおける除圧効果 (BBB スコア) 損傷後 4 週時 (20 週齢時) における BBB score は早期除圧群、晚期除圧群、非除圧群の間で、3 群間に有意な差を認めなかった。Immediate decompression (早期除圧群)、Sub-acute decompression (晚期除圧群)、non decompression (非除圧群)、spinal cord injury (脊髄圧挫損傷)

(3) 考察

一般的な脊髄損傷に対する早期減圧手術の有効性は、以前に臨床成績が報告されている⁴⁾。本研究では正常脊髄に対する損傷ではなく、近年本邦で増加している非骨傷性頸髄損傷を模した動物モデルを使用し、(損傷前より圧迫を有する)非骨傷性頸髄損傷に対する除圧術を反映した実験を遂行した。

結果として、軽症群における検討では、除圧術は除圧のタイミングに関係なく有効であった。早期除圧の有効性については、早期除圧は晚期除圧よりも運動機能の回復は早かったものの、損傷 4 週後の運動機能には早期除圧群・晚期除圧群の 2 群間に有意差を認めなかった。過去の臨床データの報告では、脊髄が十分に除圧されていれば、手術施行タイミングは神経機能予後に影響しなかったとの報告がある⁵⁾。一方、前述の Bactechelor らの報告⁴⁾は早期除圧の有効性を報告しているが、これは運動完全麻痺患者の研究であり、研究組み入れ対象が異なっていることも影響していると考えられる。彼らは、圧迫持続時間は神経学的転帰を決定する上で不可欠な因子であるが、それは圧迫圧との関係においてのみであることを示した。軽度損傷であれば、減圧手術による良好な結果を得るための時間依存性は、重度の損傷よりも低いかもしれない。組織学的検討では TUNEL 陽性細胞数、後索の脱髄の程度、四肢の運動機能には相関があった。両群の運動機能の差は、受傷後 1 週間以内の炎症と細胞の壊死に影響された可能性がある。炎症が長期化すると、脊髄損傷後の損傷が進行することが報告されている⁶⁾。

一方、中等度の損傷における検討では行動学的にも組織学的にも除圧術の効果、早期除圧の効果共に認められなかった。これは我々としても全く予想外の結果であった。重症度の差が治療成績に影響することは、临床上は感覚的に理解しており、過去の報告も脊髄損傷全体における重症例では早期除圧の有効性が報告されている⁴⁾。今回の中等症の結果は臨床経験から得られる仮説と逆の結果であった。この結果に対する考察は吟味する必要があるが、一つ言えることは、今回の研究では非骨傷性頸髄損傷モデルを使用しており、従来の急性期脊髄損傷モデルと異なり、損傷前より脊髄圧迫を有していた個体を使用していることである。損傷前は行動学的にはほぼ無症候であったが、組織学的には慢性的なダメージがあり、そこに脊髄損傷が加わると、正常脊髄に対する一般的な脊髄損傷とは異なる病態を呈していた可能性がある。今後の検討として、我々の使用したモデルにおける損傷前の脊髄の組織学的な検討が必要と考えている。

(4) 結語

今回の研究からは非骨傷性頸髄損傷の神経症状改善について「損傷の程度」が重要であると考えられた。損傷前より脊髄圧迫を有していた非骨傷性頸髄損傷では、一般的な正常脊髄に対する脊髄損傷と異なり、損傷が重症となるに従い、除圧術の効果が限定的となる可能性がある。また除圧術の治療効果が確認された比較的軽微な損傷の研究においても、回復のスピードは早いものの、最終観察時における早期除圧の晚期除圧に対する行動学的な優位性は認められなかった。脊髄損傷は損傷強度、損傷高位、治療介入までの期間等様々な要因が成績に影響すると考えられる。引き続き、通常の脊髄損傷と(事前より圧迫を有する)非骨傷性頸髄損傷の病態の違いや、損傷重症度の違いと除圧効果について検討を要する。

<引用文献>

- 1) Shahab Aldin Sattari, Albert Antar, John N Theodore, et al. Early versus late surgical decompression for patients with acute traumatic central cord syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 24(3):435-445, 2024.
- 2) Othman Bin-Alamer, Jumanah Qedair, Hussam Abou-Al-Shaar, et al. Surgical intervention \leq 24 hours versus $>$ 24 hours after injury for the management of acute traumatic central cord syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine* 40(5):653-661, 2024.
- 3) Jefferson R Wilson, Lindsay A Tetreault, Brian K Kwon, et al. Timing of Decompression in Patients With Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Global Spine J.* 7(3 Suppl):95S-115S, 2017.
- 4) Peter E Batchelor, Taryn E Wills, Peta Skeers, et al. Meta-analysis of pre-clinical studies of early decompression in acute spinal cord injury: a battle of time and pressure. *PLoS One.* 8(8):e72659, 2013.
- 5) Bizhan Aarabi, Noori Akhtar-Danesh, Timothy Chryssikos, et al. Efficacy of Ultra-Early ($<$ 12 h), Early (12-24 h), and Late ($>$ 24-138.5 h) Surgery with Magnetic Resonance Imaging-Confirmed Decompression in American Spinal Injury Association Impairment Scale Grades A, B, and C Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 37(3):448-457, 2020.
- 6) Jacek M Kwiecien, Wojciech Dabrowski, Beata Dąbrowska-Bouta, et al. Prolonged inflammation leads to ongoing damage after spinal cord injury. *PLoS One* 15(3):e0226584, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miura M, Furuya T, Hashimoto M, Shiratani Y, Inoue T, Yunde A, Okimatsu S, Hosokawa H, Maki S, Ohtori S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Differences in the expression of myelopathy in a rat model of chronic spinal cord compression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of spinal cord medicine	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10790268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okimatsu S, Furuya T, Miura M, Shiratani Y, Yunde A, Inoue T, Maki S, Ohtori S.	4. 巻 24;12(1)
2. 論文標題 Early decompression promotes motor recovery after cervical spinal cord injury in rats with chronic cervical spinal cord compression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-14723-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖松翔, 古矢丈雄, 橋本将行, 三浦正敬, 白谷悠貴, 井上嵩基, 弓手惇史, 牧聡, 志賀康浩, 稲毛一秀, 折田純久, 江口和, 大鳥精司
2. 発表標題 脊髄圧迫を有するモデルラットの脊髄損傷モデルに対する除圧術はタイミングによらずに有効である
3. 学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦正敬, 古矢丈雄, 橋本将行, 白谷悠貴, 井上嵩基, 弓手惇史, 沖松翔, 細川博昭, 牧聡, 森田育美, 大鳥精司
2. 発表標題 ラット脊髄慢性圧迫モデルにおける, 脊髄症発症ラットと無症候ラットの比較
3. 学会等名 第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 沖松翔, 古矢丈雄, 三浦正敬, 井上嵩基, 弓手惇史, 牧聡, 志賀康浩, 稲毛一秀, 折田純久, 江口和, 大鳥精司
2. 発表標題 脊髄圧迫性病変を持つラットへの脊髄損傷後の除圧術は有効である
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沖松翔, 古矢丈雄, 三浦正敬, 牧聡, 大鳥精司
2. 発表標題 圧迫性脊髄症モデルラットへの脊髄損傷後の除圧術は有効である
3. 学会等名 第56回日本脊髄障害医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	牧 聡 (MAKI SATOSHI) (00771982)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究 分担者	國府田 正雄 (KODA MASAO) (50361449)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------