

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10907

研究課題名（和文）頸椎症性脊髄症による手指巧緻運動障害の神経基盤の解明と治療戦略の構築

研究課題名（英文）Neurophysiological mechanism of impairment of hand dexterity in patients with cervical myelopathy

研究代表者

岩室 宏一（Iwamuro, Hirokazu）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：80384775

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頸椎症性脊髄症患者の神経学的診察、手指巧緻運動障害ビデオモニタリング、頸椎MRIの解析を実施した。その結果、高位頸椎（C3/4）レベルでの軽度の脊髄損傷が単独で手指の巧緻運動障害をきたしうることを示した。巧緻運動障害の特徴としては、手指の運動の分離が不十分であること、および、協調性が低下していることを明らかにした。また、この手指巧緻運動障害の神経学的機序を解明するために、尺骨神経神経刺激に同期させた母指対立筋のMEPを測定するシステムを構築した。このシステムを用いて、頸椎症に対する除圧手術の前後でMEPを測定したが、有意な違いを見出すことはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸椎症性脊髄症の治療は外科的な頸髄圧迫の解除が基本である。手術適応は、神経徴候が画像検査上の所見によって説明しうるものが前提であるが、しばしば障害高位の判断に迷うのが手指の巧緻運動障害である。本研究では、高位頸椎（C3/4）レベルでの軽度の脊髄損傷が単独で手指の巧緻運動障害をきたしうることを示した。これは、頸椎症に対する手術適応の決定に重要な示唆を与えるものである。また、巧緻運動障害の特徴を明らかにしたことは、術後のリハビリテーション介入の方向性を提供するものである。さらに、手指の巧緻な運動制御にはC3/4レベルの機能が重要であることが示されたことは、今後の神経基盤の解明につながるものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we first performed neurological examination of patients with cervical spondylotic myelopathy, video monitoring of fingers during grasping and pinching movement, and cervical MRI study. The results showed that mild spinal cord injury at the high cervical level (C3/4) alone could lead to impaired finger dexterity, which was caused by impaired independent movement of fingers and impairment of coordination. Then, in order to elucidate the neurophysiological mechanism of this finger dexterity, we constructed a system for measuring the MEP of the opponens pollicis synchronized with the ulnar nerve stimulation. Finally, using this system, we measured the MEP before and after decompression surgery for cervical spondylosis, but no significant difference was found.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：頸椎症性脊髄症 手指巧緻運動 脊髄固有ニューロン 脊椎脊髄外科 MEP

1. 研究開始当初の背景

頸椎症は、高齢化社会において、遭遇する頻度の高い疾患のひとつである。加齢とともに頸椎の椎間板や椎体、靭帯が変性し、椎間板の膨隆、靭帯の肥厚、骨棘の形成が生じ、その結果として頸髄が圧迫され障害を受けると様々な神経症候をきたす(頸椎症性脊髄症)。頸椎症性脊髄症に対しては、手術による頸髄の圧迫解除が治療の基本となる。手術適応の決定にあたっては、患者の実際の神経症候がMRI等の画像検査での脊髄圧迫によって説明しうることが重要であるが、比較的頻度の高い頸椎症の症候のなかでしばしば障害高位の判断に迷うのが手指の巧緻運動障害である。なぜなら、巧緻な手指の運動制御の神経基盤は、未だ完全には解明されておらず、巧緻運動障害には様々な要因が関与するからである。

手の指をそれぞれ独立に動かして対象物を精密に把持したり操作したりする運動(手指巧緻運動)は、ヒトやマカクザルなどの霊長類に特徴的な高次な運動である。近年、マカクザルを用いた研究で、大脳皮質運動野から脊髄運動ニューロンへの投射経路をC4/5レベルで物理的に切断しても手指の精密把持運動の機能は回復するが(Sasaki et al. 2004)、C2レベルでの損傷では第一指と第二指だけでの精密把持は回復しないことが明らかになり(Alstermark et al. 2011)。この運動の回復には頸髄C3-4レベルに存在する介在ニューロン(脊髄固有ニューロン)が関与していることが示唆された(Isa et al. 2006)。また、脊髄固有ニューロンの情報伝達を選択的に遮断すると精密把持運動が障害されることも示された(Kinoshita et al. 2012)。以上の結果により、マカクザルの手指巧緻運動にはC3-4レベルの脊髄固有ニューロンを介する多シナプス経路が重要な役割を果たしていることが明らかになった。しかし、ヒトにおいては、脊髄固有ニューロンを介した神経経路の直接的証明はなく、手指巧緻運動の神経基盤は未だ解明されていない。

一方で、ヒトにおける脊髄固有ニューロンの関与が想定されている生理学的現象として、反対側運動野の経頭蓋磁気刺激による上腕二頭筋の運動誘発電位(MEP)の測定で、MEP起始から脊髄反射潜時程度先行して同側尺骨神経刺激を組み合わせると、空間的促進効果が得られることが示されている(Pauvert et al. 1998)。

2. 研究の目的

本研究においては、手指巧緻運動障害を呈する頸椎症性脊髄症患者を対象として、以下の点を明らかにすることによって、より学術的根拠に基づいた治療戦略を確立するとともに、ヒトにおける手指巧緻運動の運動制御の神経基盤を解明することを目的とした。

- (1) 手指巧緻運動障害の原因となる頸髄の障害部位を明らかにすること。
- (2) 頸椎症性脊髄症による手指巧緻運動障害の特徴を明らかにすること。
- (3) 頸髄の障害部位の除圧手術の前後で、何が変化するのかを明らかにすること。

3. 研究の方法

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院で手術を受ける頸椎症性脊髄症患者を対象として、通常の診療で実施している術前後の診察、神経学的評価、画像検査のデータを収集して解析する臨床研究である。また、頸椎手術の際の神経モニタリングとして手術症例全例で実施している経頭蓋刺激によるMEP測定において、尺骨神経刺激を同期させた母指対立筋MEPを記録し、そのデータを収集、解析した。

- (1) 頸椎症性巧緻運動障害患者の頸髄障害高位の同定
脊髄脊髄外科専門医によって手術適応があると判断された頸椎症性脊髄症の患者の中から、頸椎症性脊髄症に起因すると考えられる手指巧緻運動障害を呈する患者を抽出し、対象患者の術前後に撮像した頸椎MRI画像のデータを収集し、頸髄の障害部位を解析した。
- (2) 頸椎症性巧緻運動障害の神経学的、行動学的評価
対象患者の中で、手指巧緻運動障害が高位頸髄(C3-4レベル)単独の脊髄損傷に起因すると判断された患者において、以下の神経学的・行動学的評価を施行した; 神経学的診察(上肢の筋力、手指運動機能、表在感覚、深部感覚、小脳機能等)、手指対立運動のビデオモニタリング。評価は、手術前および手術後1週間以上経過した時点で実施し、両者を比較した。
- (3) 尺骨神経刺激を同期させた術中母指対立筋MEP測定システムの構築
現在、当院での頸椎手術の際には、全例、経頭蓋運動野刺激によるMEP測定を行っており、この通常の手術仕様のMEP測定システムを活用し、尺骨神経刺激を同期させた術中母指対立筋MEP測定システムを構築した。
- (4) 頸椎症手術前後の術中母指対立筋MEP測定
上記(3)のMEP測定システムを用いて、頸髄圧迫の解除前後において、尺骨神経刺激に同期させた母指対立筋MEPを測定し、尺骨神経を介した感覚性入力によるMEP振幅の増大効果を術前後で比較した。

なお、当初の研究計画では、経頭蓋磁気刺激を用いた母指対立筋MEP測定システムを構築し、健常者と頸椎症患者を対象として、尺骨神経刺激を同期させた母指対立筋MEP測定を行うこと

を計画したが、予算の制限により断念した。

4. 研究成果

(1) 頸椎症性巧緻運動障害患者の頸髄障害高位の同定

手指巧緻運動障害を呈する頸椎症脊髄症患者の術前 MRI 画像では、高位頸髄 (C3-4 レベル) の頸髄圧迫による myelomalacia を高率に認めた (図 1)。また、高位頸髄 (C3-4 レベル) の単独損傷の患者の多くが、深部感覚低下による歩行障害と手指巧緻運動障害を呈し、同部位の除圧術によって手指巧緻運動障害の改善を得た。このことから、手指巧緻運動障害の運動制御においては、頸髄 C3-4 レベルの機能が重要であることが示唆された。



図1 高位頸髄(C3/4)頸椎症性脊髄症

(2) 頸椎症性巧緻運動障害の行動学的評価

高位頸髄 (C3-4) の単独損傷の患者において、母指と示指による把持動作 (pinching) のビデオモニタリングを解析した結果、術前には母指の関節の運動が乏しく、示指の運動に主に依存していること、示指の屈曲とともに中指も屈曲する傾向があること、把持直前の web space (母指と示指で囲まれた空間) の開きが不十分であることが明らかになった。また、これらの特徴は、手術によって頸髄への圧迫を解除することによって改善を認めた。この結果から、高位頸髄損傷では、運動の分離と協調性の低下が手指の巧緻運動障害を引き起こしていることが示唆された。

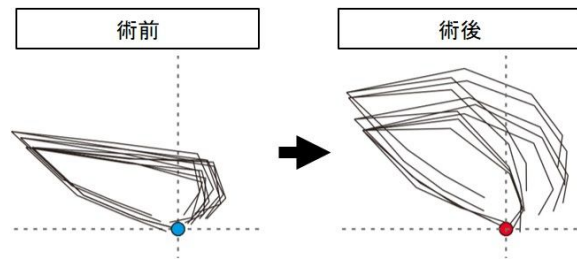


図2 把持動作時の第1-3指の軌跡

(3) 尺骨神経刺激を同期させた術中母指対立筋 MEP 測定システムの構築

頸椎手術の神経モニタリングで用いている経頭蓋運動野刺激による MEP 測定システムを活用し、尺骨神経刺激を同期させた術中母指対立筋 MEP 測定システムを構築した。具体的には、検肢の母指対立筋の筋電図記録において、反対側運動野の経頭蓋磁気刺激による誘発電位測定を行い、続いて、運動野刺激に 10msec 先立ち、同側尺骨神経電気刺激を同期させ (刺激アイソレータ FE180)、同様に誘発電位を測定した (4 連バイオアンプ FE234 PowerLab 4/35 PL3504)。

(4) 頸椎症手術前後の術中母指対立筋 MEP 測定

高位頸髄損傷 (C3-4) 患者の頸髄除圧術の手術中神経モニタリングとして、頸髄圧迫の解除前後において、尺骨神経刺激に同期させた母指対立筋 MEP を測定し、尺骨神経を介した感覚性入力による MEP 振幅の増大効果を術前後で比較したが、有意な違いを見出すことはできなかった。現状の問題点としては、運動野刺激を経頭蓋で実施しており、大脳皮質運動野の手指末梢領域を有効に刺激することができていない可能性が考えられ、刺激電極の設定を検討する必要がある。また、経頭蓋刺激の刺激強度が強いことにより上肢近位の粗大筋の筋収縮によるノイズが大きく、末梢筋の筋電図の微小な変化の検出が困難になっているものと考えられる。適切な刺激強度を確立する必要がある。

< 引用文献 >

- Sasaki et al. Identified olfactory ensheathing cells transplanted into the transected dorsal funiculus bridge the lesion and form myelin. *J Neurosci.* 2004;24:8485-93.
- Alstermark et al. Motor command for precision grip in the macaque monkey can be mediated by spinal interneurons. *J Neurophysiol.* 2011;106:122-6.
- Isa et al. Properties of propriospinal neurons in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 2006;95:3674-85.
- Kinoshita et al. Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature.* 2012;487:235-8.
- Pauvert et al. Role of spinal premotoneurons in mediating corticospinal input to forearm motoneurons in man. *J Physiol.* 1998;508:301-12.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 1件）

1. 著者名 岩室 宏一、尾原 裕康、梅村 淳、服部 信孝、新井 一	4. 巻 49
2. 論文標題 総説 パーキンソン病に伴う脊椎変性疾患の治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 171 ~ 184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1436204373	査読の有無 無
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 Hara T, Iwamuro H, Ohara Y, Matsuoka H, Kikuchi N, Kimura T, Arai H, Mizuno J	4. 巻 134
2. 論文標題 Efficacy of Atlantoaxial Transarticular Screw Fixation Using Navigation-Guided Drill: Technical Note.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 378-382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2019.10.176	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 Iwamuro Hirokazu, Yanagawa Taro, Takamizawa Sachiko, Taniguchi Makoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Atypical findings of perineural cysts on postmyelographic computed tomography: a case report of intermittent intercostal neuralgia caused by thoracic perineural cysts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12880-017-0210-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩室宏一，伊澤奈々，梅村淳，下泰司，新井一，服部信孝
2. 発表標題 NeuromodulationはParkinson病の脊椎アラインメントを改善するか？
3. 学会等名 第34回日本脊髄外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩室宏一
2. 発表標題 脊髄刺激療法が今ふたたび神経生理学的に面白いのはなぜか？
3. 学会等名 第41回脊髄機能診断研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原毅，佐藤達哉，小林望，岩室宏一，野尻英俊，奥田貴俊，尾原裕康，金子和夫，新井一
2. 発表標題 頭蓋頸椎移行部発生Calciifying Pseudoneoplasm of Neuroaxisの1例
3. 学会等名 第34回日本脊髄外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原毅，佐藤達哉，小林望，岩室宏一，宮川慶，野尻英俊，奥田貴俊，尾原裕康，新井一
2. 発表標題 脊髄血管芽腫に対し術前塞栓術を施行した1例
3. 学会等名 第26回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩室宏一
2. 発表標題 パーキンソン病の脊椎変性を病態から考える
3. 学会等名 第25回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩室宏一、梅村淳、下泰司、新井一、服部信孝
2. 発表標題 機能外科医から見たパーキンソン病の疼痛
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩室宏一、伊澤奈々、原毅、新井一、藤原俊之、服部信孝
2. 発表標題 C3/4レベルの頸椎性脊髄症に起因する手指巧緻運動障害の検討
3. 学会等名 第32回日本脊髄外科学会
4. 発表年 2017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	伊澤 奈々 (Izawa Nana) (60384038)	順天堂大学・保健医療学部・講師 (32620)	

	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 協力者	尾原 裕康 (Ohara Yuko)		
研究 協力者	原 毅 (Hara Takeshi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	服部 信孝 (Hattori Nobutaka) (80218510)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
連携研究者	新井 一 (Arai Hajime) (70167229)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	

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