

帝京医学雑誌

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

第49巻 第1号 2026年3月

—目次—

■ 綜 説 ■

- 不安症の遺伝子研究：全ゲノム関連解析（GWAS）による最新知見と
精神疾患・性格特性との遺伝的関連 音羽健司・1
- マイクロサージャリーを用いた血管吻合における新しい潮流と
われわれの取り組み 大河内真之，堂後京子，小室裕造・11

■ 原 著 ■

- 非骨傷性頸髄損傷における ASIA 運動スコアと JOACMEQ の関連
..... 武川竜久，石井桂輔，乾 貴博，橋本真典，
山本泰之，遠藤成晃，平畑昌宏，藤田宗義，
尾市 健，北川知明，河野博隆・21

- <ふたこと> 神経血管圧迫症候群 宇野健志・31

- 編集後記 35

- 投稿規程 37

Vol.49

NO. 1

帝京医学雑誌

第49巻 第1号

—目 次—

2026年3月

■ 綜 説 ■

- 不安症の遺伝子研究：全ゲノム関連解析（GWAS）による最新知見と精神疾患・
性格特性との遺伝的関連…………… 音羽健司・ 1
マイクロサージャリーを用いた血管吻合における新しい潮流とわれわれの取り組み
…………… 大河内真之，堂後京子，小室裕造・ 11

■ 原 著 ■

- 非骨傷性頸髄損傷における ASIA 運動スコアと JOACMEQ の関連
…………… 武川竜久，石井桂輔，乾 貴博，橋本真典，山本泰之，遠藤成晃，
平畑昌宏，藤田宗義，尾市 健，北川知明，河野博隆・ 21

- <ふたこと> 神経血管圧迫症候群…………… 宇野健志・ 31

- 編集後記…………… 35

- 投稿規程…………… 37

委員長 佐野圭二

副委員長 小林茂俊

委員（五十音順）

安達三美

石川敏夫

宇於崎宏

大久保孝義

大久保由美子

柴田茂

長阪一憲

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

Volume 49 Number 1

CONTENTS

March 2026

OTOWA T. : Genetic studies of anxiety disorders : Recent findings from genome-wide association studies and their shared genetic architecture with psychiatric disorders and personality traits	1
OKOCHI M., DOGO K., KOMURO Y. : New Trends in Vascular Anastomosis Using Microsurgery and Our New Microscope	11
TAKEKAWA T., Ishii K., INUI T., HASHIMOTO M., YAMAMOTO Y., ENDO S., HIRAHATA M., FUJITA M., OICHI T., KITAGAWA T., KAWANO H. : Association Between ASIA Motor Score and JOACMEQ in Patients with Cervical Spinal Cord Injury Without Major Bone Injury	21
<hr/>	
(Reader's Note)	
UNO T. : Neurovascular Compression Syndromes	31

Editor in Chief KENJI SANO

Vice Editor in Chief SHIGETOSHI KOBAYASHI

Editorial Board (in alphabetical order)

MIMI TAMAMORI-ADACHI

TOSHIO ISHIKAWA

KAZUNORI NAGASAKA

TAKAYOSHI OHKUBO

YUMIKO OHKUBO

SHIGERU SHIBATA

HIROSHI UOZAKI

■ 綜 説 ■

不安症の遺伝子研究：全ゲノム関連解析（GWAS）による
最新知見と精神疾患・性格特性との遺伝的関連

音 羽 健 司

帝京大学医学部精神神経科学講座

不安症 (Anxiety Disorders) は高頻度に見られる精神疾患であり、遺伝的素因の解明が進められている。本稿では、双生児研究や家族研究による従来の知見から、全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) による最新の成果に至るまで、不安症の遺伝的基盤について概説した。初期の研究では、日本人および欧米人を対象としたパニック症の GWAS が実施され、遺伝的背景の探索が進められてきた。また、ポリジェニック・スコア解析を通じて、日本人と欧米人の間で不安症に関わる遺伝的リスクの一部が共有されることも示されている。近年では、精神疾患ゲノムコンソーシアム (PGC-ANX) による大規模 GWAS メタ解析が行われ、12 万例を超える不安症例と 73 万例を超える対照群を対象に、58 の有意な SNP と 66 の関連遺伝子が同定された。さらに、うつ病 ($rG=0.91$)、PTSD ($rG=0.71$)、神経症傾向 ($rG=0.70$) との強い遺伝的相関が報告され、不安症の病態は他の精神疾患と共通する遺伝的基盤を有することが示唆された。特に神経症傾向 (Neuroticism) は、他の精神疾患と関連する非特異性を有しつつも不安症の発症リスクを反映する中間表現型 (エンドフェノタイプ) として注目されており、精神疾患のスペクトラム的理解や新たな治療標的の解明に貢献することが期待される。

キーワード：不安症、全ゲノム関連解析、遺伝的相関、神経症傾向、ポリジェニック・スコア

はじめに

不安症 (Anxiety Disorder: AD) は、「過剰な不安のために『臨床的に意味のある苦痛、または、社会的、学業的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こす』」精神疾患であり、広場恐怖症、社交不安症、パニック症、全般不安症などが含まれる¹⁾。これらの疾患はそれぞれ異なる恐怖対象や状況回避傾向を示すが、自律神経症状 (動悸、息切れ、発汗、胃部不快感など) を伴うという共通した特徴を持つ。疫学的には、不安症は世界人口の約 7.3% に認められ、うつ病などと並び精神疾患の中でも高頻度に見られる疾患群である²⁾。

不安症はその慢性化傾向と生活機能への深刻な

影響のため、精神保健上の重要な課題とされている³⁾。しかしその発症機序は複雑であり、心理社会的要因とともに生物学的基盤、特に遺伝的要因の関与が長らく指摘されてきた。双生児研究などによって、不安症は中等度の遺伝率 (約 20~40%) を持つことが示されており、遺伝学的研究の進展がその病因解明に重要な手がかりを提供してきた⁴⁾。

2003 年にヒトゲノム計画によってヒトの全塩基配列が解読されたことを契機に、精神疾患の遺伝子研究は飛躍的に発展した。その後、全ゲノムにわたる一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を対象とした全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) の技術が登場し、2000 年代後半からは精神疾患に

においてもGWASが活発に実施されるようになった。特に2010年代に入ってから、1万人規模の大規模サンプルを用いたGWASに加え、複数のGWASデータを統合するメタ解析によって、さらに信頼性の高い関連遺伝子の同定が進められている⁵⁾。

本稿では、不安症の遺伝的背景に関するこれまでの知見を、特にGWASを中心に概観するとともに、近年注目されている神経症傾向(neuroticism)との関連や他の精神疾患との遺伝的な重なりについても取り上げ、将来的な展望を含めて論じる。

精神科遺伝子研究の手法 (家族研究, 双生児研究, 連鎖研究, 関連研究)

精神疾患の発症には、遺伝的要因と環境的要因の両方が複雑に関与している。これらの遺伝的背景を明らかにするために、家族研究、双生児研究、連鎖研究、関連研究(特に全ゲノム関連解析:GWAS)といった手法が用いられてきた。それぞれの方法は、異なる観点から遺伝要因の寄与を検討し、疾患発症のメカニズム解明に貢献している。

1. 家族研究

家族研究は、疾患の罹患者とその第一度親族(親、兄弟姉妹、子)における発症率を、非罹患者の親族と比較することで、遺伝的要因の関与を推定する方法である。不安症では、第一度親族における発症リスクが健常群と比較して4~6倍高いとされており⁶⁾、明確な遺伝的家族集積性が確認されている。家族研究は疾患の遺伝性の初期的エビデンスを得る手法として現在でも広く用いられている。

2. 双生児研究

双生児研究は、遺伝要因と環境要因の寄与を分けて評価することができる方法であり、精神疾患の遺伝率(heritability)の推定に用いられる。特に、100%の遺伝情報を共有する一卵性双生児と、約50%を共有する二卵性双生児の発症一致率を比較することで、遺伝要因の寄与を定量化することが可能である。不安症に関する双生児研究では、遺伝率は20~40%程度とされており、疾患発症に中等度の遺伝的影響があることが明らかとなっている^{7,8)}。なお、不安症を含む多くの精神疾患は「複

雑疾患(complex disorder)」に分類される。複雑疾患とは、単一の遺伝子変異によって発症する疾患とは異なり、複数の遺伝的要因と多様な環境要因が相互に作用して発症に至る病態を指す。遺伝子の効果はそれぞれ小さい場合が多く、また、ストレスや養育環境、生活習慣などの非遺伝的要因との組み合わせが疾患リスクを左右することが知られている。これまでの双生児研究の結果からは、不安症は環境要因と共に遺伝的素因が一定の役割を果たしている複雑疾患であることが支持されている。

3. 連鎖研究

連鎖研究は、疾患と特定の遺伝的マーカーが家系内で共に遺伝するかどうかを調べることで、関連する遺伝子領域を同定する手法である。この方法は、特定の遺伝子が疾患と強く結びついている場合、特に有効であり、ハンチントン病などの単一遺伝子疾患の原因遺伝子同定に成功してきた。しかし、不安症のように多数の遺伝子が弱い影響を与え、環境要因と相互に作用する複雑疾患においては、連鎖研究のみでは十分な解明にはつなげていない⁹⁾。

4. 関連研究とGWAS

こうした連鎖研究の限界を補うために登場したのが、関連研究である。関連研究では、特定の遺伝的多型、特に一塩基多型(SNP)の頻度を、多数の疾患群と健常群のサンプル数を用いて比較し、疾患との統計的関連を検出する。特に2000年代後半以降は、SNPを数十万~百万単位で網羅的に調査可能な全ゲノム関連解析(GWAS)が主流となり、特定の候補遺伝子に依存せずに全ゲノムから関連部位を探索できるようになった。しかし、GWASの解析では多数の比較を同時に行うため、多重比較による偽陽性を防ぐために厳密な統計的基準($p < 5 \times 10^{-8}$)が採用されている。

不安症と病前性格としての神経症傾向 (Neuroticism)

1. 神経症傾向の概念と不安症との関係

人の性格は、これまでビッグファイブ性格理論(Five-Factor Model)として捉えられており、この理論では「神経症傾向」「外向性」「開放性」「協調性」「誠実性」の5次元でまとめている。神経

症傾向 (neuroticism) はこうした性格傾向の一つであり、否定的な感情への傾向や情緒的反応性の高さを特徴とする。神経症傾向の高い個体は、ストレス状況に対して過敏に反応し、日常的な出来事にも不安や恐怖を感じやすい。このような傾向は、不安症の発症や症状の持続に影響を与えることが臨床的にも知られている¹⁰⁾。

2. 神経症傾向と不安症の遺伝的関連

これまでの双生児研究および分子遺伝学的研究により、神経症傾向と不安症はともに中等度の遺伝率 (約 20~40%) を有し、遺伝的に強く相関していることが明らかとなっている。特に、両者の遺伝的相関は 0.8 に達するとの報告があり、不安症と神経症傾向の関連を示唆している¹¹⁾。このことから、神経症傾向は不安症の「エンドフェノタイプ (中間表現型)」として機能する可能性が考えられている。エンドフェノタイプ (中間表現型) とは、疾患そのものではないが、その発症に関わる生物学的・心理学的な中間的特徴を指す。これは、遺伝的な素因と疾患のあいだをつなぐ橋渡しのような役割を果たすものであり、疾患の背景にある仕組みを理解するための手がかりとなる。そのため、エンドフェノタイプは、遺伝学的研究やリスク評価、病態メカニズムの解明において重要な概念とされている。

3. GWAS による神経症傾向および不安症の遺伝的構造の解明

近年の全ゲノム関連解析 (GWAS) の進展により、神経症傾向および不安症に関連する遺伝的背景が詳細に明らかになりつつある。神経症傾向に関しては、これまでに 12 の GWAS および 8 のメタ解析が行われ、540 以上の独立した SNP が特定されている^{12, 13)}。特に、*CRHR1* (コルチコトロピン放出ホルモン受容体 1) や *MAPT* (タウ蛋白) など、ストレス応答や神経発達に関与する遺伝子領域に関連する変異が数多く報告されている。

その一方で、神経症傾向と不安症のあいだには高い遺伝的相関があることから、両者の GWAS で特定された遺伝的マーカーには機能的な重複や関連性があると考えられる。このため、不安症の GWAS でも、神経症傾向と共通する遺伝的素因が検出される可能性があり、両者は連続的なスペクトラム上にあるとの見方が支持されている。

実際に不安症に関連する GWAS 研究では、例えば *GLRB* 遺伝子上の SNP が疾患との関連が示されている¹⁴⁾。この遺伝子は、恐怖条件づけ、情動制御、神経伝達などの機能に関与することが示唆されており、不安症の病態生理の理解に貢献する一例といえる。

4. 不安症リスク因子としての神経症傾向 (Neuroticism) の意義

以上の知見は、神経症傾向 (Neuroticism) が不安症の発症や重症度におけるリスク因子として機能していることを示唆するものである。神経症傾向の高い個体は、外的ストレスへの反応が過剰であるだけでなく、生理的にも交感神経系の過活動や恐怖条件づけの感受性増加が見られることがあり、これが病態形成に寄与している可能性がある^{14, 15)}。したがって、神経症傾向という性格傾向を遺伝学的視点から理解することは、不安症の予防・早期介入のための新たな指標として臨床的価値を持つと考えられる。

ただし、神経症傾向は不安症全般の中間表現型的役割を果たす一方で、うつ病をはじめ他の精神疾患とも関連が示唆されていることから^{12, 13)}、不安症に特異的な指標とは必ずしも言えない側面がある。そのため、神経症傾向を不安症の単一の中間表現型とみなすことには限界がある点に留意すべきである。今後は、不安症の個別の症状や診断カテゴリーに応じたより細分化された表現型の検討や、脳機能・環境要因も含めた統合的な因子モデルによる研究の展開が期待される。

不安症の遺伝子研究 (特に GWAS を用いた研究紹介)

不安症に関する遺伝的研究は、全ゲノム関連解析 (GWAS) の発展によって飛躍的に進展してきた。特に、パニック症を対象とした研究では、日本および欧米において複数の重要な報告がなされている。これまでに報告された主要な不安症関連 GWAS の研究報告をまとめて示す (表 1)^{14, 16-35)}。

まず、日本における研究としては、Otowa らの一連の研究が挙げられる。2009 年、Otowa らは日本人パニック症患者 200 名と健常対照者 200 名を対象とした世界初のパニック症 GWAS を実施し、 $P < 10^{-6}$ を満たす 7 つの遺伝部位を特定し

表1 不安症の全ゲノム関連解析 (GWAS)

文献 (年)	人種	対象規模 (人)	診断	発見部位数 (代表的遺伝子)
Otowa ら (2009) ¹⁶⁾	日本人	400 (疾患群 200, 対照群 200)	パニック症 (DSM-IV)	7カ所 (<i>PKP1</i> , <i>TMEM16B</i>)
Erhardt ら (2011) ¹⁷⁾	欧米人	438 (疾患群 216, 対照群 222)	パニック症 (DSM-IV)	なし (<i>TMEM132D</i>)
Gregersen (2012) ¹⁸⁾	欧米人	56 (疾患群 13, 対照群 43)	パニック症 (ICD-10)	なし (<i>ACCNI</i>)
Otowa ら (2012) ¹⁹⁾	日本人	2435 (疾患群 718, 対照群 1717)	パニック症 (DSM-IV)	なし (<i>BDKRB2</i>)
Schosser ら (2013) ²⁰⁾	欧米人	3110	うつ病の不安症状 〔Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)〕	なし (<i>OXTR</i> , <i>FHIT</i>)
Otowa ら (2014) ²¹⁾	ヨーロッパ系 (EA), アフリカ系 (AA) アメリカ人	疾患対照群: 1697 (EA), 597 (AA) 因子スコア: 2540 (EA), 849 (AA)	不安症群 (全般不安症, パニック発作, 広場恐怖症, 社交恐怖, 限局性恐怖症) (統合国際診断面接短縮版)	なし (<i>MFAP3L</i> , <i>NDUFAB1</i> , <i>PALB2</i>)
Davies ら (2015) ²²⁾	記載なし (英国双生児登録)	730	不安感受性 (Anxiety Sensitivity Index)	1カ所 (<i>RBFOX1</i>)
Otowa ら (2016) ²³⁾	欧米人	18186 (因子スコア), 17310 (疾患対照群)	不安症群 (全般不安症, パニック症, 広場恐怖症, 社交恐怖, 限局性恐怖症) (DSM-IV)	2カ所 (<i>non-coding RNA</i> , <i>CAMKMT</i>)
Deckert ら (2017) ¹⁴⁾	欧米人	1370	広場恐怖症 〔agoraphobic cognitions questionnaire (ACQ)〕	なし (<i>GLRB</i>)
Dunn ら (2017) ²⁴⁾	ヒスパニック	12282	全般不安症 (特性不安検査短縮版)	なし (<i>THBS2</i>)
Stein ら (2017) ²⁵⁾	ヨーロッパ系 (EA), アフリカ系 (AA), ラテン系 (LA) アメリカ人	11268 (EA), 2622 (AA), 3438 (LA)	社交不安 (統合国際診断面 接スクリーニング尺度)	2カ所 (AA: <i>KYAT3</i> , EA: <i>FGD2</i>)
Meier ら (2019) ²⁶⁾	欧米人	31880 (疾患群 12655, 対照群 19225)	不安およびストレス関連疾患 (ICD-10)	1カ所 (<i>PDE4B</i>)
Purves ら (2020) ²⁷⁾	欧米人	生涯不安症 83566 (疾患群 25453, 対照群 58113), 現在不安症 77124 (疾患群 19012, 対照群 58113)	生涯不安症 (DSM-IV), 現在不安症 (GAD-7)	5カ所 (<i>TMEM106B</i> , <i>NTRK2</i>)
Hettema ら (2020) ²⁸⁾	ヨーロッパ系 (EA), アフリカ系 (AA), ラテン系 (LA) アメリカ人	16510 (単独), 34696 (メタ解析)	不安症群 (全般不安症, パニック症, 恐怖症) (統合国際診断面接スクリー ニング尺度)	1カ所 (EA メタ解析: <i>CAMKMT</i>)
Levey ら (2020) ²⁹⁾	ヨーロッパ系 (EA), アフリカ系 (AA) アメリカ人	199611 (GAD-2), 224330 (不安症既往自己報告)	GAD-2, 不安症既往自己報告	6カ所 (EA5カ所, EA1カ所: <i>SATB1</i> , <i>MAD1L1</i>)
Forstner ら (2021) ³⁰⁾	欧米人	10240 (疾患群 2248, 対照群 7992)	パニック症 (DSM-III-R, IV, ICD-10)	なし
Wendt ら (2022) ³¹⁾	欧米人	489579	GAD-7	13カ所 (<i>MAD1L1</i> , <i>SOX6</i>)
Li ら (2023) ³²⁾		疾患群 74973, 対照群 400243	不安症 (DSM ベース)	14カ所 (<i>CNTNAP5</i> , <i>CNNND1</i>)
Strom ら (2024) ³³⁾	欧米人	疾患群 122341, 対照群 729881 再現サンプル: 疾患群 1175000, 対照群 1956000	不安症 (DSM)	58カ所 (<i>GABA</i> 関連遺伝子)
Friligkou ら (2024) ³⁴⁾	5 ancestries (EA, AA, Asian)	1260000 (疾患群 97000)	不安症 (DSM, ICD)	51カ所 (<i>CTNND1</i> , <i>CNNM2</i> , <i>RAB27B</i>)
Tesfaye ら (2024) ³⁵⁾	EA, AA, Hispanic, Asian	約 300000	不安症 (GAD-7)	11カ所 (<i>OPRL1</i> , <i>SATB1</i>)

たが、再現解析では有意な結果は得られなかった¹⁶⁾。その後、さらなる大規模サンプル（患者約 579 名，対照群約 1568 名）を用いて GWAS を再実施し，既存データと併せたメタ解析を行ったが（患者約 718 名，対照群約 1717 名），この解析においても全ゲノムレベルで有意な部位は見出されなかった¹⁹⁾。一方で，ポリジェニック・スコア解析の結果，複数の SNP が累積的にパニック症のリスクに関与している可能性が示唆されている。

欧州における大規模研究では，ドイツのマックス・プランク研究所の Erhardt ら (2011) が，パニック症患者と健常対照者を対象に GWAS を実施し，12q24.3 に位置する *TMEM132D* 遺伝子の SNP (rs7309727 および rs11060369) がパニック症と関連する可能性を報告した。この SNP はヒトの前頭葉における *TMEM132D* の発現と関連し，不安の強い動物モデルでも前帯状皮質での発現上昇が確認されている¹⁷⁾。さらに，Forstner ら (2021) は，ヨーロッパの複数集団を統合した約 1 万人規模のパニック症 GWAS を実施し，rs144783209 が最も有意な関連を示したことを報告しているが，全ゲノムレベルでの有意な遺伝子座位は見出せなかった³⁰⁾。

不安症全般に関しては，Otowa ら (2016) は欧米人 9 つのグループを対象とした ANGST (Anxiety NeuroGenetics Study Consortium) データを用いて約 2 万人規模の GWAS メタ解析を行い，3q12.3 (non-coding RNA 領域) および 2p21 (*CAMKMT* 遺伝子) に有意な関連を報告した²³⁾。さらに，デンマークの iPSYCH コホート研究では，*PDE4B* 遺伝子 (rs7528604) が不安症およびストレス関連障害と有意に関連していることが報告された²⁶⁾。この遺伝子は，ストレス刺激によって前頭皮質および海馬での発現が変動し，マウスモデルにおいてもストレス応答性に影響を与えることが示されている。

2020 年に Purves らが報告した研究では，UK Biobank を用いて 25,453 人の Lifetime Anxiety Disorder (生涯不安症) と 58,113 人の対照群，すなわち約 8 万人を対象とした GWAS により，5 つの全ゲノムレベルで有意な座位 (染色体 9p23, 9q21.33, 7q21.1, 5q15, 3q11.2) を同定した²⁷⁾。特に rs10809485 (染色体 9p23, $p=1.6 \times 10^{-12}$) と

rs1187280 (*NTRK2* 遺伝子領域, $p=5.2 \times 10^{-8}$) は重要な遺伝子領域とされ，神経発達やシナプス可塑性に関与する遺伝子が不安症のリスクに関与していることが支持された。その他の GWAS では，*SATB1* (rs4603973)，*ESR1* (rs6557168)，*MAD1L1* (rs56226325) といった遺伝子で全ゲノムレベルの関連が報告されており，こうした遺伝子座位は双極性障害や統合失調症との共有リスクを示す可能性がある²⁹⁾。

最新の不安症 GWAS 研究として注目されるのが，精神疾患ゲノムコンソーシアム (Psychiatric Genomics consortium-anxiety disorders: PGC-ANX) によって実施された国際共同メタ解析である³³⁾。本研究は，ヨーロッパ系祖先集団を対象に，122,341 人の不安症例と 729,881 人の対照群を含む約 85 万人を対象とした大規模解析を行い，58 の独立した全ゲノム有意な SNP と，機能的裏付けのある 66 の関連遺伝子を特定した。約 300 万人を対象とした再現解析 (23andMe の独立サンプル (症例 117 万人，対照 195 万人)) でも 58 座位のうち 51 座位が Bonferroni 補正下で有意に再現されている。推定された SNP ベースの遺伝率は 10.1% であり，従来の GWAS よりも多くの疾患関連領域が明らかとなった。注目すべきは，GABA 作動性神経伝達系の関与であり，遺伝子セット解析ではこの神経系のリスク遺伝子の濃縮が確認された。さらに，遺伝的な因果関係を調べるメンデルランダム化解析の手法の一つである双方向的遺伝因果解析 (generalized summary data-based mendelian randomization: GSMR) および LD スコア回帰解析により，不安症とうつ病 ($r_G=0.91$)，PTSD ($r_G=0.71$)，神経症傾向 ($r_G=0.70$)，自殺企図 ($r_G=0.58$) との間に強い遺伝的相関が明らかとなった。特に神経症傾向から不安症への遺伝的影響が示唆され，不安症はこうした情動的な脆弱性を共有する精神疾患群と密接に関連していると考えられる。加えて，現在使用されている抗不安薬 (例：ベンゾジアゼピン系) が，本研究で同定された遺伝子に関連していることから，既存薬の新規疾患への適用 (drug repositioning) や新たな治療標的の探索にも道を開く可能性が示された。

以上のように，不安症に関する GWAS の成果

は、疾患特異的遺伝子の同定に加え、神経発達や情動制御に関与する広範な遺伝子群の同定を可能にしており、今後の病態理解や治療標的の開発に資することが期待されている。

不安症の遺伝子研究と他の精神疾患・行動特性 (trait) との遺伝的関連

不安症の遺伝的背景に関する研究は、単独の疾患に対する解析にとどまらず、他の精神疾患や性格特性 (trait) との共通性に注目が集まっている。特に上記でも触れたが、2020年以降の大規模なGWAS研究の進展により、不安症と神経症傾向 (neuroticism)、うつ病 (depression) などの内在化傾向 (internalizing traits) との遺伝的関連が詳細に報告されている。

2020年にPurvesらが報告した研究では、神経症傾向 ($rG=0.73$)、うつ病 ($rG=0.78$)、不眠症 ($rG=0.42$)、冠動脈疾患 ($rG=0.20$) との遺伝的相関が報告され、疫学的知見との整合性が確認された。

このような複雑疾患と呼ばれるうつ病や不安症の遺伝構造を理解するためには、個々のリスク寄与度が低いSNPの解析だけでなく、ポリジェニック・スコア (polygenic risk score: PRS) 解析が有用である。PRSは、GWASで同定された複数のSNPの効果を累積的に評価し、疾患リスクを推定する手法であり、有意水準の厳密なカットオフ ($P<10^{-8}$ レベル) を必要とせず、 $P<0.5$ など広い基準を用いて多数のSNPを加味できる。また、疾患間や人種間の遺伝的共通性を調べる手法として、LDスコア回帰 (LD score regression) が注目されている。この解析では、疾患や性質 (trait) 間の全ゲノムにわたる遺伝的類似度を、連鎖不平衡 (LD) 情報を用いて定量的に推定することが可能である。

Ohiら (2020) は、日本人パニック症患者を対象としたポリジェニック・スコア解析において、欧米人のうつ病GWASデータから構築されたPRSが、日本人のパニック症リスクを有意に予測することを報告した。このことから、不安症は人種間や疾患間を超えて共通基盤が存在することが示された³⁶⁾。また、欧米の神経症傾向および孤独感に関するPRSが、日本人パニック症患者にお

いて高いスコアを示したことから、不安症の中間表現型として神経症傾向や社会的孤立の役割が示唆された³⁷⁾。

これらの知見は、不安症のリスク予測や新たな治療標的の発見だけでなく、精神疾患に共通する遺伝的基盤の理解を深め、横断的な疾患分類や予防戦略の構築に貢献する可能性を有している。

おわりに

本稿では、不安症の遺伝的基盤について、これまでの研究手法と近年の全ゲノム関連解析 (GWAS) を中心に概観した。古典的な双生児研究や家族研究からは、不安症の遺伝率はおよそ20~40%と推定されており、遺伝的要因が一定の影響を及ぼしていることが明らかとなっている。ただし、統合失調症や双極性障害のような高い遺伝率をもつ疾患と比較すると、不安症における遺伝子関連の検出はより困難であり、同規模のサンプルでは有意なSNPが少ないという課題も浮き彫りとなった。

しかし、近年では国際的なコンソーシアムの形成と共同研究の進展により、対象サンプル規模が数十万規模に拡大し、最新のメタ解析では全ゲノムレベルで有意な複数の遺伝子座が同定されるに至っている。こうした大規模GWASは、不安症に関与する新たなリスク遺伝子の発見を可能にし、疾患の生物学的理解を大きく前進させている。

さらに、ポリジェニック・スコア解析やLDスコア回帰解析といった解析手法を通じて、不安症はうつ病や神経症傾向 (Neuroticism) など他の精神疾患・性格特性と強い遺伝的重なりを持つことが明らかになってきた。特に、不安症と抑うつ症状は共通する遺伝的基盤を共有する「内在化傾向 (internalizing traits)」として捉えられ、こうした連続体 (スペクトラム) 的理解は、従来のカテゴリー診断を超えた次世代の精神疾患理解につながる視点として注目されている。また、神経症傾向のような中間表現型 (エンドフェノタイプ) を軸に据えた研究は、症状中心のRDoC (Research Domain Criteria) モデルにも通じ、精神病理の横断的理解を促進するであろう。なお、神経症傾向は不安症に限らず多くの精神疾患と関連する非特異的な特性であることから、その活用にあたって

は慎重な解釈も必要である。今後は個別の症状や診断カテゴリーに応じた表現型の検討とともに、神経症傾向を含む多面的なアプローチの展開も望まれる。

今後の研究では、欧米にとどまらず、アジア、アフリカなど多民族・多文化的背景を含む大規模コホートの構築、GWAS で得られた候補遺伝子の機能解析、さらには脳ネットワークの可視化や環境因子との相互作用を取り入れた統合的モデルの確立が期待される。こうした取り組みによって、不安症の発症メカニズムの全体像がより明確になり、個別化医療の実現や予防戦略の構築へと繋がることが期待される。本稿の議論を通じて、不安症の遺伝子研究が精神疾患全体における遺伝的背景を解明するための重要な手段になりうることが理解され、今後の研究により精神医学における新たな治療法や予防戦略が生まれることが期待される。

文 献

- 1) American Psychiatric Association. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 高橋 三郎 大野 裕 監訳. 東京：医学書院, 2014.
- 2) Baxter AJ, Scott KM, Vos T, et al. Global prevalence of anxiety disorders : a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013 ; 43 : 897-910.
- 3) Craske MG, Stein MB, Eley TC, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 ; 3 : 17024.
- 4) Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders : Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 ; 69 : 388-401.
- 5) Ask H, Cheesman R, Coleman JRI, et al. Genetic contributions to anxiety disorders : where we are and where we are heading. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021 ; 51 : 1-13.
- 6) Woodman C. The genetics of panic disorder and generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 1993 ; 5 : 231-9.
- 7) Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 ; 49 : 267-72.
- 8) Boomsma DI, Beem AL, van den Berg M, et al. Netherlands twin family study of anxious depression (NETSAD) . *Twin Res.* 2000 ; 3 : 323-34.
- 9) Giuffra LA, Kidd KK. Linkage analysis in psychiatry. *Int Rev Psychiatry.* 1989 ; 1 : 231-42.
- 10) Jylhä P, Isometsä E. The relationship of neuroticism and extraversion to symptoms of anxiety and depression in the general population. *Depress Anxiety.* 2006 ; 23 : 281-9.
- 11) Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am J Psychiatry.* 2004 ; 161 : 1581-7.
- 12) Luciano M, Hagenaars SP, Davies G, et al. Association analysis in over 329,000 individuals identifies 116 independent variants influencing neuroticism. *Nat Genet.* 2018 ; 50 : 6-11.
- 13) Nagel M, Jansen PR, Stringer S, et al. Meta-analysis of GWAS for neuroticism in 449,484 individuals. *Nat Genet.* 2018 ; 50 : 920-7.
- 14) Deckert J, Weber H, Villmann C, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions and fear network activation. *Mol Psychiatry.* 2017 ; 22 : 1431-9.
- 15) Duits P, Cath DC, Lissek S, et al. Updated meta-analysis of classical fear conditioning in anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2015 ; 32 : 239-53.
- 16) Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2009 ; 54 : 122-6.
- 17) Erhardt A, Czibere L, Roeske D, et al. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes : evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry.* 2011 ; 16 : 647-59.
- 18) Gregersen N, Dahl HA, Buttenschon HN, et al. A genome-wide study of panic disorder suggests the amiloride-sensitive cation channel 1 as a candidate gene. *Eur J Hum Genet.* 2012 ; 20 : 84-90.
- 19) Otowa T, Kawamura Y, Nishida N, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for panic disorder in the Japanese population. *Transl Psychiatry.* 2012 ; 2 : e186.
- 20) Schosser A, Butler AW, Uher R, et al. Genome-wide association study of co-occurring anxiety in major depression. *World J. Biol. Psychiatry.* 2013 ; 14 : 611-21.
- 21) Otowa T, Maher BS, Aggen SH, et al. Genome-wide and gene-based association studies of anxiety disorders in European and African American samples. *PLOS One.* 2014 ; 9 : e112559.
- 22) Davies MN, Verdi S, Burri A, et al. Generalised anxiety disorder ? a twin study of genetic architecture, genome-wide association and differential gene expression. *PLOS One* 2015 ; 10 : e0134865.
- 23) Otowa T, Hek K, Lee M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2016 ; 21 : 1391-9.

- 24) Dunn EC, Sofer T, Gallo LC, et al. Genome-wide association study of generalized anxiety symptoms in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017 ; 174 : 132-43.
- 25) Stein MB, Chen C-Y, Jain S, et al. Genetic risk variants for social anxiety. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017 ; 174 : 120-31.
- 26) Meier SM, Trontti K, Purves KL, et al. Genetic variants associated with anxiety and stress-related disorders : a genome-wide association study and mouse-model study. *JAMA Psychiatry.* 2019 ; 76 : 924-32.
- 27) Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2020 ; 25 : 3292-303.
- 28) Hetttema JM, Verhulst B, Chatzinakos C, et al. Genome-wide association study of shared liability to anxiety disorders in Army STARRS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020 ; 183 : 197-207.
- 29) Levey DF, Gelernter J, Polimanti R, et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety : results from 200,000 participants in the million veteran program. *Am J Psychiatry.* 2020 ; 177 : 223-32.
- 30) Forstner AJ, Awasthi S, Wolf C, et al. Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. *Mol Psychiatry.* 2021 ; 26 : 4179-90.
- 31) Wendt FR, Pathak GA, Deak JD, et al. Using phenotype risk scores to enhance gene discovery for generalized anxiety disorder and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2022 ; 27 : 2206-15.
- 32) Li W, Chen R, Feng L, et al. Genome-wide meta-analysis, functional genomics and integrative analyses implicate new risk genes and therapeutic targets for anxiety disorders. *Nat Hum Behav.* 2024 ; 8 : 361-79.
- 33) Strom NI, Verhulst B, Bacanu SA, et al. Genome-wide association study of major anxiety disorders in 122,341 European-ancestry cases identifies 58 loci and highlights GABAergic signaling. *medRxiv [Preprint].* 2024.
- 34) Friligkou E, Løkhammer S, Cabrera-Mendoza B, et al. Gene discovery and biological insights into anxiety disorders from a large-scale multi-ancestry genome-wide association study. *Nat Genet.* 2024 ; 56 : 2036-45.
- 35) Tesfaye M, Jaholkowski P, Shadrin AA, et al. Identification of novel genomic loci for anxiety symptoms and extensive genetic overlap with psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2024 ; 78 : 783-91.
- 36) Ohi K, Otowa T, Shimada M, et al. Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Psychol Med.* 2020 ; 50 : 692-700.
- 37) Ohi K, Otowa T, Shimada M, et al. Shared transethnic genetic basis of panic disorder and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021 ; 42 : 87-96.

(論文受付日 : 2025 年 5 月 8 日)
(論文受理日 : 2025 年 6 月 11 日)

Genetic studies of anxiety disorders : Recent findings from genome-wide association studies and their shared genetic architecture with psychiatric disorders and personality traits

Takeshi OTOWA

Teikyo niversity school of medicine, Department of Psychiatry

Anxiety disorders (ADs) are prevalent psychiatric conditions influenced by genetic factors. This review summarizes the genetic architecture of ADs, spanning from classical twin and family studies to recent advances in genome-wide association studies (GWAS). Initial GWAS on panic disorder in both Japanese and European populations contributed to early insights into genetic predispositions, and polygenic score analyses revealed partially shared genetic risks across populations. Recently, a large-scale GWAS meta-analysis by the Anxiety Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium identified 58 genome-wide significant single-nucleotide polymorphisms and 66 genes with robust biological support, based on more than 122,000 AD cases and 729,000 controls of European ancestry. Strong genetic correlations with major depression ($r_G=0.91$), PTSD ($r_G=0.71$), and neuroticism ($r_G=0.70$) were observed, suggesting shared genetic underpinnings across these conditions. Notably, neuroticism is considered a potential endophenotype for ADs, reflecting a latent trait that bridges genetic liability and clinical symptoms, while also exhibiting non-specific associations with a wide range of other psychiatric disorders. These findings support a dimensional understanding of psychiatric disorders and may inform future preventive and therapeutic strategies.

Key words : Anxiety disorders, Genome-wide association study (GWAS), Genetic correlation, Neuroticism, Polygenic score

■ 綜 説 ■

マイクロサージャリーを用いた血管吻合における
新しい潮流とわれわれの取り組み

大河内 真之 堂後 京子 小室 裕造

形成口腔顎顔面外科学

日本は1960年代後半に母指の再接着や皮弁移植術を世界に先駆けて報告し、それ以降はマイクロサージャリーを用いた血管吻合術の最先端国の一つである。その後もさまざまな筋皮弁が、さらには皮弁採取部の機能温存を目指した穿通枝皮弁が開発され、これらの皮弁を用いた外傷後や腫瘍切除後の再建術が行われている。加えて近年ではリンパ浮腫のためのリンパ管静脈吻合のような、欠損再建とは別の用途にもマイクロサージャリーは用いられるようになり適応は現在も広がっている。それに応じて繊細な手術に適した器具や高性能顕微鏡や細い縫合糸といったデバイスも次々に開発されている。そしてマイクロサージャリーはいまや決して珍しい術式とは言えなくなったが、一方では未だに特有の難しさは存在している。更なるマイクロサージャリーを安全に行うための工夫として、近年ではロボットを用いたマイクロサージャリーも海外にて導入されつつあり、現在日本でも未認可ではあるが独自の機種を開発中である。われわれも、ロボット手術などへの周辺技術として血管吻合用ピンセットに外視鏡をとりつけたシステムを開発しており現在も研究中である。本論文では、このようなマイクロサージャリーを用いた血管吻合術が開発されたことにより従来の臨床にいかなる変化が生じたのか、その変化した臨床に対してマイクロサージャリー自身がいかに姿をかえていったのかについて述べる。

キーワード：マイクロサージャリー，血管吻合，遊離皮弁移植，顕微鏡

はじめに

形成外科の基本的な臨床診療分野には、腫瘍や変性疾患、外傷、先天奇形、そして美容外科といった大きな柱が4つある。このうち、腫瘍や外傷また陳旧性顔面神経麻痺に対してマイクロサージャリーを用いた組織移植術による各種再建術がさかんに行われている¹⁻³⁾。マイクロサージャリーを用いた組織移植術を行うにあたっては、欠損に対していかなる組織をどれくらいの量で採取し、どの移植床血管にどのように吻合し、吻合血管や移植組織に負荷がかからないようにいかに創閉鎖をし、そして血管吻合部や創部に悪影響が無いようにいかに術後管理をするのかといったさまざまな

点に留意しなければならない³⁻⁶⁾。そのなかでも特に“血管を吻合する”という手技は、数々の技術革新とそれを支えるデバイスがなければ成しえないものである。

われわれが顕微鏡下で行う血管吻合は直径が1~2 mmの血管を対象に施行するが、その際、血管壁の全層に針をかけ、壁が内反しないよう、かつ外周にバランスよく糸をかけ、壁に皺が寄らないようにしなければならない。このように非常に繊細な手技が必要であるが、実際の臨床の場では必ずしも血管吻合時の条件が良い時ばかりではない。吻合するべき血管が細い、吻合血管が手の届きづらいところにある、術野が揺れている、血管の直径が合っていない、移植床血管の状態が悪

といったネガティブな要素が時には複数存在する症例を経験することもある。これまでわれわれは、吻合血管が手に届きづらく、術野が揺れるといった要素に対して、後壁連続縫合による血管吻合法⁷⁾、および重量のある Ikuta 式クランプを用いた揺れ防止といった対策⁸⁾ について報告してきた。しかしながら、細い血管、内腔が確認しづらい血管、手が届きづらい部分での血管吻合といった悪条件についてはまだ改良の余地があると考えている。本項目ではわれわれが現在行っているマイクロサージャリーを用いた血管吻合の発展のための試みを、その背景となったマイクロサージャリーの歴史について血管吻合の技術やデバイスなどの周辺技術の変遷などとともに解説する。

マイクロサージャリー開発前史

組織に欠損ができたときにその修復はどうするのか。これは長年の再建外科医の命題であった。創縁と創縁とを寄せて縫い閉じるいわゆる“単純縫合術”は最も原始的な再建術の一つとあって良い。しかし、組織の移動距離には限界があるため自ずと縫縮可能な幅にも限界がある。このような縫縮できないような大きな欠損があったときどうするのか？先人たちは、一つの解決案として局所皮弁術を行っていた。局所皮弁術は近傍の余剰皮膚を特定の形状に切り出し移動させて組織を修復するものである。その歴史は古く、紀元前にさかのぼる。古代インドでは鼻削ぎの刑罰があったが、この欠損に対して頬部の余った部分を一部切断して鼻部に移動させることで鼻の形成術を行った。しかし、局所皮弁移植術では欠損の近傍に十分な余剰組織が必要である。ではそれが無い場合どうするのか？先人たちはそれに対してもある程度の対策は行っていた。その一つがルネッサンス時代のイタリアで行われた造鼻術がそれである。この術式は梅毒や戦争で失った鼻部に前腕の皮膚・皮下組織を皮弁状に挙上し、鼻部に縫い付けるものであった。そして術後は鼻と前腕が近接した状態となり、周囲の血流から鼻部へ移植した組織に血流がはいるようになった2-3週間後に切り離すというものである。イタリア法と呼ばれ、遠隔皮弁に分類されている。局所皮弁との違いは欠損の近傍部の皮膚を用いるのではなく、離れた位置にあ

る腕の皮膚を用いるため、より多くの組織が供給可能であり、また皮膚～皮下組織を持っているため、立体構造の再建も可能であることが利点である。しかしながら、2-3週間は腕が鼻に近接した状態でギプス固定されて過ごす必要があり、術後の生活は極めて制限される欠点があり⁹⁾、現代にはこのような術式は残っていない。一方19世紀になり開発された遊離植皮術では、皮膚の余剰部から不足部へ移植でき、かつ前述のイタリア法のような術後固定が起らないため、生活の著しい制限はないといった利点がある。しかしながら植皮術では皮膚のみの移植であるため皮下組織を持たず、それぞれのもので立体構造の再建や、欠損をまたぐような形での移植はできない。これは植皮術において下床には必ず血流のある組織が必要なためである¹⁰⁾。

ではもし複合的で大きな、あるいは複雑な形状の欠損が生じ、その近傍に余剰な組織がない場合にはどうするのか？マイクロサージャリーが開発されるまでほぼ打つ手は無かったと言ってよい。しかし、マイクロサージャリーによる血管吻合が可能になったことにより、複合的な欠損が広汎に生じた症例において、組織の必要量や必要な組織に応じて適当な部位より組織を血管柄付きで採取し、移植部の適当な移植床血管へと血管吻合ができれば再建は可能となった。このようにマイクロサージャリーを用いた再建術は言うなれば再建外科界の“飛び道具”のようなものでそのインパクトは相当なものであった。血管の吻合自体の歴史は古く、19世紀から行われていたとされるが、世界初の血管吻合を伴う組織移植術は腎移植術であり、双子の間でアメリカにて行われたものである¹¹⁾。しかしながらマイクロサージャリー顕微鏡下での細血管の吻合による組織移植術の初の臨床症例は、1960年代まで待つ必要があった。

マイクロサージャリーの黎明期

日本人では Tamai らが1965年に外傷により切断した母指の動・静脈および神経を顕微鏡で吻合し、再灌流させることで母指の再接着を報告した¹²⁾。これはマイクロサージャリーを用いた世界初の組織移植術の成功例の報告である。当時、海外においても動物に対する実験や部分断裂に対す

る修復は行われていたものの完全切断例の再接着は日本が先駆けることができた。また1972年にはHariiらにより頭皮移植術や大網移植術,そして鼠経皮弁移植術などを報告された¹³⁾。この報告は世界発の遊離皮弁移植術である。このように,日本はマイクロサージャリーの開発にきわめて大きな功績を残している。そしてこのような難手術を行うためには性能の良い顕微鏡や繊細な鑷子や極細の針糸が必要となった(図1)。糸に関しては当時不全切断例や動物実験例また眼科手術が行われていたため,7-0や8-0の絹糸が発売されており,それを使用していた。また当時は血管再建術において頻用されていた井口式血管吻合器も用いられていた¹⁴⁾。しかしこの血管吻合器は直径が10mm~1.5mmまでであり血管径が異なる血管同士の吻合は成績が不良であることから手縫いが良いとされた¹⁵⁾。しかし,8-0絹糸であっても末梢での切断指や鼠経皮弁などの細い血管を吻合するには太い場合があった。このため海外製品に代わって,8-0,9-0ナイロン糸を玉井らが国内メーカーと試作を始め,1974年には発売となっている¹⁴⁾。

一方,双眼顕微鏡を用いた外科手術は耳鼻咽喉科から開始され1953年には顕微鏡下の鼓室形成術が行われている。Carl Zeiss社ではそれにあわせて1954年に手術用顕微鏡を発売しており,1961年には同社から助手用の側視鏡付きの手術用顕微鏡も発売されており,黎明期においてはこれらの器具が用いられた¹⁶⁾。

マイクロサージャリーの発展期

最初期の皮弁は頭皮弁,鼠経皮弁,大網弁などであった¹³⁾。これらの組織は十分に有用であったが,血管柄が短いこととボリューム自体は少なめであった。70年代から80年代前半にかけて筋皮弁が多く開発されることで長い血管柄を持つ大きな組織が安定的に採取できるようになり,その成績も改善した¹⁴⁾。この動きにより治療が進んだ分野として,頭頸部がんの再建術がある¹⁾。それまで大胸筋皮弁やDeltopectoral皮弁といった有茎皮弁しかなかった再建材料であったが³⁾,遊離腹直筋皮弁や遊離広背筋皮弁をもちいれれば皮膚~軟部組織~骨に至る大欠損が,前腕皮弁を用いれ

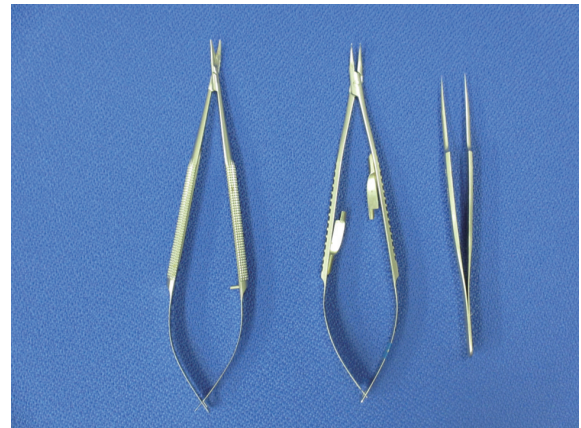


図1 マイクロサージャリーに用いる器具の例。非常に先端が細かい

ば舌のような薄くしなやかな組織の欠損への対応がそれぞれ可能となった。マイクロサージャリーが,がん治療に大きくインパクトを与えた例といえる。これらの皮弁は血流も安定し採取も容易であることから,現在にいたるまで形成外科のworkhorse的な存在となっており,勿論その他の部位の再建術にも用いられている。また針糸や顕微鏡についても改良は進み,10-0や11-0の針糸も開発されることとなる。また再建術を行う対象についても徐々に広がり,四肢の再建術^{2,3)}などにも行われるようになり,この潮流も現在まで続いている。

一方,再建術を行ううえで筋肉が必ずしも必要でない中程度の欠損が生じる場合もある。筋皮弁の血管のネットワークは,通常は有名血管から分岐した中小の血管(=血管柄)が筋肉の下を走行し,そこから筋肉や筋膜を貫き皮膚・脂肪に至る“穿通枝”が栄養するといったものである。80年代は穿通枝と筋肉は不可分であり皮膚や脂肪を用いるためには途中の筋肉も犠牲にする必要があるとされてきた。しかし,90年代前半から穿通枝から筋肉への極小分枝を丁寧に処理すれば,血管柄~穿通枝~脂肪・皮膚のワンセットの皮弁を採取することが判明し穿通枝皮弁と呼ばれることとなる。前外側大腿皮弁¹⁷⁾や深下腹壁動脈穿通枝皮弁¹⁸⁾などがその代表的なものであり非常に頻用されている。とくに前外側大腿皮弁は頭頸部再建(図2~図5)や四肢の再建などに用いられており,日本人のKoshimaが開発し報告したこともありこの穿通枝皮弁の分野においても日本は世界をリードしている。

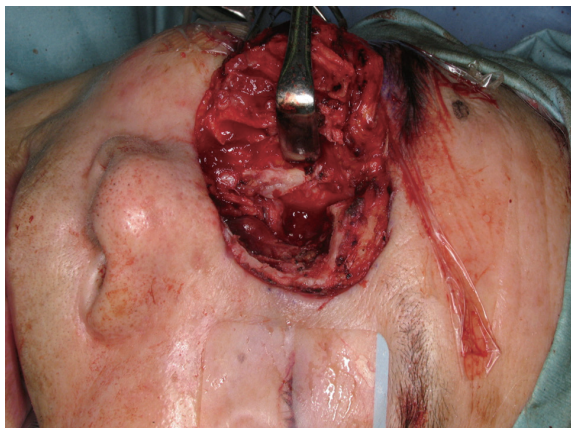


図2 マイクロサージャリーの手術例。眼瞼部悪性腫瘍切除後の欠損

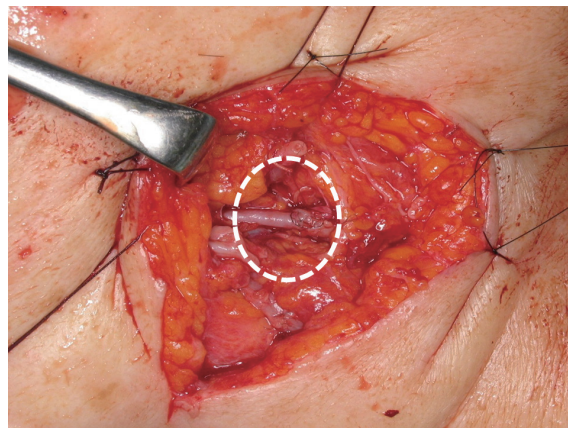


図4 血管吻合は顔面動・静脈と皮弁の外側大腿回旋動・静脈とで行った



図3 前外側大腿皮弁を移植した



図5 術後6カ月の所見。皮弁の生着は良好であった

マイクロサージャリーの現在地

皮弁移植においては適応がさまざまに増えるにつれてよりさまざまな皮弁が開発され、針糸や顕微鏡の性能が上昇していったため、マイクロサージャリーはより一般的となった。さらには2000年ごろよりリンパ浮腫へのリンパ管静脈吻合術のような直径1 mm以下の極細のリンパ管を極細の静脈に吻合するといった後に“Super microsurgery”と称される手術も開発された¹⁹⁾。このような進化につれてさらに身近な手術となり、それと同時に安定した結果が求められるようになってきた。その一方、マイクロサージャリーの結果にネガティブな効果を与える要素についてもさまざま検討された。例えば条件の悪い症例へのマイクロサージャリーもその難分野の一つである。そのような症例における術後管理法⁴⁾、血栓

防止薬⁵⁾や血管拡張薬⁶⁾の使用法が開発され、発展していった。最初期における頭頸部再建症例では一週間程度の間は、安静度はベッド上安静で吻合血管がある頸部は砂嚢で固定し絶対に動かしてはならないという管理をしていた。しかし実際このような管理をしてしまうと、深部静脈血栓症などが発生する場合があった。このため早期の安静解除が重要と考えられるようになり試行錯誤の結果、現在は術翌日から起床のみならず歩行も可能であり当院においても同様の基準で術後管理を行っている。

このほかにも吻合血管の周辺において、吻合すべき血管が①口径差がある、②非常に細い、③位置が深部である、④術野が非常に揺れる、⑤術野が視覚の向こう側にある、といったさまざまなネガティブ条件が存在する。①の血管柄と移植床血管の口径差があるという条件において、通常の端々

吻合では口径差が大きい側に皺などが生じてそこに血栓が生じてしまう。このため, Sleeve 法²¹⁾, Fish-mouth 法²²⁾, 静脈間置²³⁾, 漏斗型²⁴⁾ などさまざまな形に太い血管を加工して細い血管に口径をあわせる方法が数々発表されその成績も示されている。また, 現在頭頸部再建で頻用されている内頸静脈への端側吻合もその一つである²⁵⁾。

②の吻合血管が細いといった条件においてこのようにマイクロサージャリーの適応が拡大し難手術が増えていくなか, この“細さ”という悪条件のうち一つの“頂き”にある手術としてリンパ管静脈吻合術がある。本手術は諸説あるものの日本では Yamada が 1969 年に犬の鼠径部のリンパ管をモデルに用い, 大伏在静脈にリンパ管を吻合する術式を提唱しており, 最古のものであると考えられている²⁵⁾。しかし, 当時より 1990 年代ごろまではあまり普及せず, 2000 年ごろより徐々に多くの発表がなされるようになった^{26, 27)}。その理由は本手術では吻合する管が 1 mm 以下で非常に細いため, 顕微鏡の性能や, 糸針, 鑷子などがより fine になるような改良が加えられていったこともあると思われる。またインドシアニングリーンがリンパ管に取り込まれ, 同薬が特定の波長の光に励起されることを利用したリンパ管の観察システム (PDE システム) が 2010 年ごろより日本製で比較的安価に販売され, その結果リンパ管の状態の評価やリンパ管の走行位置を用意にすることが可能となったことから²⁸⁾ 爆発的に手術が普及することとなった。

一方, 血管は細くはないものの③から⑤のような, 深く見づらく, かつ揺れる術野でのマイクロサージャリーといった別の“頂き”も存在する。それが生体肝移植術や肝腫瘍切除後, そのほか消化管の血行再建といった体幹部かつ深部でのマイクロサージャリーである。そしてこのようなコンディションに対していかに深さ, 見づらさ, 揺れを克服するかという工夫がなされてきた。われわれも悪条件の克服法について臨床研究を通して行ってきた。たとえば安定しない術野で用意に吻合できるような運針法の工夫⁷⁾, 使用する血管クリップの工夫⁸⁾, そして移植血管の配置の工夫などにつきこれまで報告してきた。その結果, より安全な血管吻合が可能となった。

このような動きに加え, 近年では既存の技術とデジタル技術を組み合わせた手法が開発されている。たとえば, 前述のリンパ管に吸収されるインドシアニングリーンをとらえる PDE スコープの画像を顕微鏡画像に重ね合わせることが可能な顕微鏡が開発されている。また CT や MRI の血管造影データから得た血管走行方向をデジタルシミュレーションで重ねて穿通枝の位置を予測する技術^{29, 30)}, すなわち現実空間と仮想空間を融合したうえで手術が行える機器も開発されつつある。このように, かつてのような名人芸で手術をおこなってきた時代から, より客観的にまた安全に, 優しくできるようにするだけでなく, かつてはできなかったような難手術を可能とする工夫がなされてきている。

マイクロサージャリーの未来とわれわれのこころみ

来るべき未来のマイクロサージャリーの姿がどのようなものであるかを見通すのは極めて難しい。しかし, 他科領域においてさまざまなロボット支援下手術が普及してきておりマイクロサージャリーもその流れを組むであろうことは予想される。すでに消化管, 胸部, 婦人科, 泌尿器科といった外科分野ではかなり一般的となっているロボット内視鏡手術であるが, おくればせながら形成外科分野においてもその導入について議論がなされるようになってきた。ロボットによるマイクロサージャリーの分野では, 日本では Hinotori や九州大学で開発されつつあるロボットが知られているが³¹⁾, 現段階ではまだ試作段階である。一方, 欧米では MUSA (Microsure) や the Symani Surgical System (Medical Microinstruments) を用いた皮弁移植やリンパ管静脈吻合術が施行され, その有用性も指摘されており^{32, 33)}, この部分に関して日本は世界に遅れをとっていると考えられる。マイクロサージャリーにロボットを用いる利点として, 死角であっても手術が可能となること, 動きの比率を変えることで多少の手ブレを補正できることといったものがある。特に, 奥まった部分や深部でのリンパ管静脈吻合においては有用であるとする報告もある³⁴⁾。

ロボットサージャリーにおいて, 視界はポート

から刺入したデジタルカメラを用いる。いわゆる内視鏡であり CCD 技術を用いている。一方、マイクロサージャリーの分野では、CCD を用いたカメラをとりつけモニターに投影する顕微鏡は 1990 年代にはすでに販売されていたものの、依然デジタル環境下での手術よりも光学的視野での手術が主流である。そのなかで 2017 年に Olympus 社よりデジタル手術用顕微鏡システムが発売された。これは高性能のデジタルカメラにて顕微鏡のように術野上方から撮影して、3D モニターや 4K, 8K モニターに投影しその画像を見ながら手術を行うものである。本システムのメリットは対象物から接眼レンズまでの距離を気にすることなく設置できること、複雑なプリズムなどによる助手用側視鏡が不要であることであり、軽量化・コンパクト化、そして安価に製造することを可能とした。従来の顕微鏡は鏡筒が大きく、術野近くまで入り込めなかったり、同時に二台顕微鏡を使用したくても筐体が邪魔で入れられないといった条件も十分クリアすることが可能となった。それに伴い従来の顕微鏡で視野を得るための位置では術者の腕や首が術者の頸部や肩部にかかっていた負担を大幅に減らせるとも報告されているため³⁵⁾、これらの利点から導入する施設も今後は増加するのではないかと考えられる。このようなデジタル技術がすすみマイクロサージャリーはより安全となり、教育も進めやすくなっている。ロボットを用いたマイクロサージャリーも当然デジタルモニターを通したマイクロサージャリーとなる。しかし、前述のデジタル顕微鏡やロボット手術における術野にも欠点が見られる。それは、従来型の顕微鏡の立体感にくらべて劣ることである。これを解消するために、デジタル顕微鏡は高価かつ大型のモニターとともに使用する必要がある³⁵⁾。これは顕微鏡が対象とする血管を上から見下ろす俯瞰型の術野であるためであり、この状況はロボット手術においても同様である。すなわち、1960 年代に Tamai らが指再接着を行ってから現在まで、使用する道具や顕微鏡は進化してきてもマイクロサージャリーは俯瞰術野で行われてきている。上から俯瞰する術野のメリットは術野全体が均等に見渡すことができることであるが、一方吻合する血管は上下方向が拉げたような長楕円の形で観察

されるため、“奥行き感”に乏しくなってしまう。このため血管壁を全層で刺通できているか、後壁を前壁とともに縫い込んでいるかを観察することが難しかった。これを防ぐために 3D モニターなどが使用されるが、われわれの視野の改善が次世代のマイクロサージャリーには必要であると考え、現在は研究を進めている。まずわれわれは、従来の術野のような吻合血管を上から見る俯瞰型術野の顕微鏡 (bird's eye view microscope: bMS) に対して、血管を正面から長軸方向で観察する血管軸方向観察顕微鏡 (axial view microscope: aMS) という概念を立てた。そして aMS を具体化するための試作品として右利きの術者が左手に持つマイクロサージャリー用ピンセットに小型内視鏡を取り付けたシステムを開発した (図 6)。試作品は 100 万~300 万画素で先端直径 3 mm であり、これを用いることで今までにない視野を得ることができた (図 7)。また、撮影した画像から解析した結果、従来の顕微鏡に比べて (図 8)、より血管断面が有意に円に近い状態で観察できた³⁶⁾。これは bMS の弱点である奥行き感が aMS を用いたことにより増大したことにはほかならない。この aMS システムを、従来のロボット用 bMS やデジタル bMS に組み合わせれば、術野の立体感をより増加させ安全に手術が施行できるようになると考えている。また、立体感を増やすことができれば大型かつ高価なモニターが不要となるため、顕微鏡の小型化や廉価化につながるため、途上国向けまたは災害地向けの医療にも応用可能であり、また血管吻合を行う他科領域においても使用が可

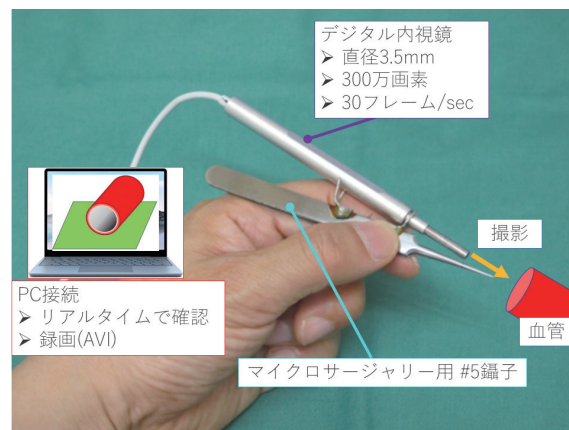


図 6 われわれが考案した血管長軸方向観察システムの試作品

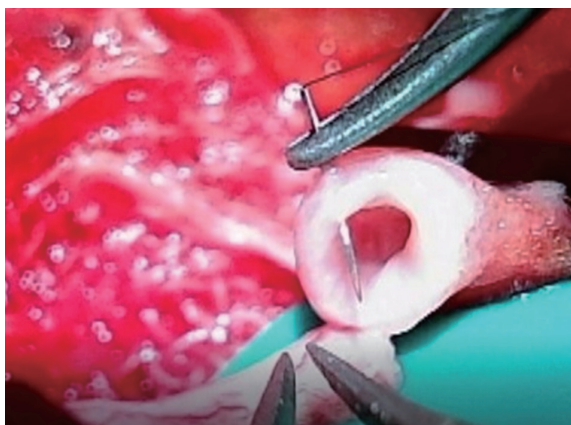


図7 血管長軸方向観察システムで得られた視野。血管が正面より捉えられている

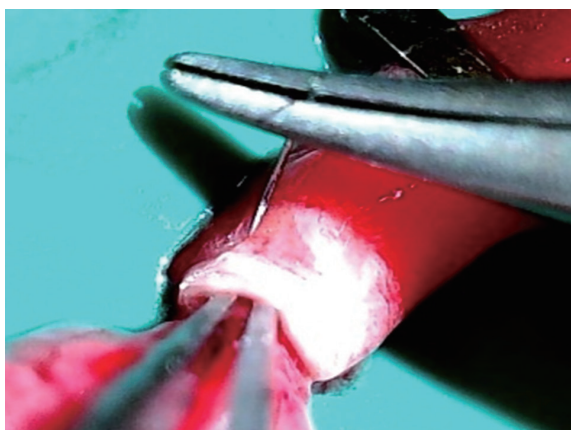


図8 従来の顕微鏡の視野。血管断端は長楕円形である

能であると考えている。

今後のマイクロサージャリー技術の発展は、マイクロサージャリーの現在地の項目でも述べたように、より細い血管を、より悪条件をより縫合しやすく、より条件の悪い症例でも適応させていく方向に向かっている。そしてそのブレイクスルーの素として期待されているのがロボットマイクロサージャリーである。しかし、現状のロボットマイクロサージャリーは人間が手縫いで吻合することを前提とした器具で行っており、結局は1960年代と同じ“針と糸を持針器で保持して吻合する”というものである。われわれは、じつは全く別のアプローチが必要になるのではないかと考えている。すなわち、糸・針といった道具ではなく新しい血管吻合デバイスを開発し³⁷⁾、それらをロボットに特化させていく方向にいくべきであり、それこそが正しいロボットマイクロサージャリーの姿

ではないかとも考えている。ロボットマイクロサージャリーにおいて薬事承認を得てさらに保険収載まで目指すにはまだまだ越えなければならないハードルが多いのが現状である。しかしながら、近年の働き方改革や医師偏在や不足といった現状を鑑みると、マイクロサージャリーの進化は必要であると考えている。残念ながら、ロボットの開発には非常に多大なコストが必要であり、システムそのものの開発は非常に難しい。われわれはロボットそのものの開発に関してはできていないものの、本項目であつかった新しいスコープシステムのような周辺技術を開発することでその後押しになるのではないかと考えている。

結 語

マイクロサージャリーのこれまでの流れと、将来像についてわれわれの取り組みも含めて報告した。ロボットを用いたマイクロサージャリーは現状ではまだ少なくとも日本では開発段階である。ロボット技術そのものを開発することは難しいが、ロボット手術の補助技術であれば開発は可能であった。

参考文献

- 1) Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg.* 1999 ; 103 : 403-11.
- 2) Rinker B, Valerio IL, Stewart DH, Pu LL, Vasconez HC. Microvascular free flap reconstruction in pediatric lower extremity trauma : a 10-year review. *Plast Reconstr Surg.* 2005 ; 115 : 1618-24.
- 3) Patel KM, Seruya M, Franklin B, Attinger CE, Ducic I. Factors associated with failed hardware salvage in high-risk patients after microsurgical lower extremity reconstruction. *Ann Plast Surg* 2012 ; 69 : 399-402.
- 4) Okochi M, Komuro Y, Ueda K. Selective and Continuous Transarterial Heparin Infusion : Postmicrosurgical Therapy of Lower Leg Reconstruction for Cases with Recipient Artery Damage. *World J Plast Surg* 2019 ; 3 : 298-304.
- 5) Okochi M, Okazaki M, Asato H. Oral antithrombotic treatment and postoperative thrombotic complications after head and neck reconstruction using free flaps. *J*

- Plast Surg Hand Surg 2012 ; 46 : 163-6.
- 6) Okochi M, Ueda K, Kajikawa A. Accumulation of lipoprostaglandin E1 at the anastomotic region after systemic application. *Microsurgery*. 2011 ; 31 : 382-7.
 - 7) Okochi M, Ueda K, Hirose T, Okochi H, Watanabe H, Suzuki Y, Kajikawa A. A modified technique for hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Microsurgery*. 2010 ; 30 : 541-4.
 - 8) Okochi M, Okochi H, Sakaba T, Momiyama M, Ueda K. Microsurgical Hepatic Artery Reconstruction Using Ikuta A-II Double Clamp. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 ; 5 : e1324.
 - 9) Grabb WC, Myers MB. *Skin flaps*. Lippencot Williams and Wilkins ; 1st ed, 1975. Boston.
 - 10) 倉田喜一郎編 形成外科手術シリーズ 植皮術 克誠堂出版 東京 1973.
 - 11) Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg*. 2005 ; 200 : 5-9.
 - 12) Komatsu S, Tamai S. Successful Replantation of a Completely Cut-Off Thumb. *Plast Reconstr Surg* 1968 ; 42 : 374-8.
 - 13) Harii K, Omori K, Omori S. Successful clinical transfer of ten free flaps by microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg*. 1974 ; 53 : 259-70.
 - 14) 日本マイクロサージャリー学会編 日本マイクロサージャリー学会創立40周年記念誌 春恒社 東京 2013.
 - 15) 草場昭 血管吻合器と外科 日本医療機器学会雑誌 40(3) : 197-206 : 1970.
 - 16) アドルフ・ミールケ著 田中博之 田中紀久子訳 マイクロサージャリーの歴史 CAP 出版 東京 2000.
 - 17) Koshima I, Fukuda H, Utunomiya R, Soeda S. The anterolateral thigh flap ; variations in its vascular pedicle. *Br J Plast Surg* 1989 ; 42 : 260-2.
 - 18) Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions : a personal experience. *Br J Plast Surg*. 1999 ; 52 : 104-11.
 - 19) Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, Kajiwaraya Y. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. *Plast Reconstr Surg*. 1996 ; 97 : 397-405.
 - 20) Ogawa Y, Sano M, Aoyagi K, Takahashi S, Yazaki T, Kano S, Tojo S, Kitagawa R. Microvascular sleeve anastomosis in rat-renal autografts. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1982 ; 24 : 339-44.
 - 21) Ahn CY, Borud LJ, Shaw WW. Analysis of suturing techniques in the microvascular anastomosis of vessels of unequal diameter. *Ann Plast Surg*. 1994 ; 32 : 469-73.
 - 22) Ryan AD, Goldberg I, O'Brien BM, MacLeod AM. Anastomosis of vessels of unequal diameter using an interpositional vein graft. *Plast Reconstr Surg* 1988 ; 81 : 414-7.
 - 23) López-Monjardin H, de la Peña-Salcedo JA. Techniques for management of size discrepancies in microvascular anastomosis. *Microsurgery* 2000 ; 20 : 162-6.
 - 24) Ueda K, Harii K, Nakatsuka T, Asato H, Yamada A. Comparison of end-to-end and end-to-side venous anastomosis in free-tissue transfer following resection of head and neck tumors. *Microsurgery* 1996 ; 17 : 146-9.
 - 25) Yamada Y. The studies on lymphatic venous anastomosis in lymphedema. *Nagoya J. med. Sci* 1969 ; 32 : 1-21.
 - 26) O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 1990 ; 85 : 562-72.
 - 27) Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S, Fujitsu M. Minimal invasive lymphaticovenular anastomosis under local anesthesia for leg lymphedema : is it effective for stage III and IV? *Ann Plast Surg* 2004 ; 53 : 261-6.
 - 28) Yamamoto T, Iida T, Matsuda N, Kikuchi K, Yoshimatsu H, Mihara M, Narushima M, Koshima I. Indocyanine green (ICG)-enhanced lymphography for evaluation of facial lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011 ; 64 : 1541-4.
 - 29) Tsuge I, Saito S, Yamamoto G, Sekiguchi H, Yoshikawa A, Matsumoto Y, Suzuki S, Toi M. Preoperative vascular mapping for anterolateral thigh flap surgeries : A clinical trial of photoacoustic tomography imaging. *Microsurgery* 2020 ; 40 : 324-30.
 - 30) Meier EL, Ulrich DJO, Hummelink S. Projected augmented reality in DIEP flap breast reconstruction : Projecting perforators on the skin using dynamic infrared thermography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024 ; 94 : 83-90.
 - 31) 門田 英輝, 特集 形成外科分野におけるロボット手術の現状と展望 Robotic microsurgery の「これまで」と「これから」—九州大学における血管吻合専用ロボット開発の展望— 形成外科 2024 ; 67 : 598-605.
 - 32) Cannizzaro D, Scalise M, Zancanella C, Paulli S, Peron S, Stefini R. Comparative Evaluation of Major Robotic Systems in Microanastomosis Procedures : A Systematic Review of Current Capabilities and Future Potential. *Brain Sci* 2024 ; 14 : 1235.
 - 33) von Reibnitz D, Weinzierl A, Grünherz L, Giovanoli P, Lindenblatt N. Learning curve of robotic assisted microsurgery in surgeons with different skill levels : a prospective preclinical study. *J Robot Surg* 2024 ; 18 : 353.

- 34) Weinzierl A, Barbon C, Gousopoulos E, von Reibnitz D, Giovanoli P, Grünherz L, Lindenblatt N. Benefits of robotic-assisted lymphatic microsurgery in deep anatomical planes. *JPRAS Open* 2023 ; 19 : 145-54.
- 35) Ichikawa Y, Senda D, Shingyochi Y, Mizuno H. Potential Advantages of Using Three-Dimensional Exoscope for Microvascular Anastomosis in Free Flap Transfer. *Plast Reconstr Surg* 2019 ; 144 : 726e-7e.
- 36) Okochi M, Dogo K, Fukuba M, Fukuyama S, Komuro Y. Observing vessel stumps axially : A novel exoscope for end-to-end microvascular anastomosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2024 ; 88 : 436-8.
- 37) Tachi K, Furukawa KS, Koshima I, Ushida T. New microvascular anastomotic device for end-to-side anastomosis using negative pressure ; a preliminary study. *J Plast Surg Hand Surg* 2020 ; 54 : 167-71.

(論文受付日 : 2025 年 4 月 10 日)
(論文受理日 : 2025 年 7 月 9 日)

New Trends in Vascular Anastomosis Using Microsurgery and Our New Microscope

Masayuki OKOCHI, Kyoko DOGO, Yuzo KOMURO

Department of Plastic and Reconstructive Surgery

Thumb replantation using a microsurgical procedure was first reported by Tamai in 1965. Moreover, free flap transfer under a microscope was first introduced by Harii. Thereafter, Koshima et al. invented anterolateral thigh flap, which considers donor site morbidity; currently, this flap is used for various reconstructions. Thus, Japan has been a leading country in microsurgery. In this report, we describe the history of microsurgery and the progress achieved in this field. We also describe the future of microsurgery and our trial, which can lead to advances in microsurgery.

Key words : microsurgery, vascular anastomosis, free tissue transfer, microscope

■ 原 著 ■

非骨傷性頸髄損傷における ASIA 運動スコアと
JOACMEQ の関連

武川 竜久^{1,2,3)} 石井 桂輔^{2,4)} 乾 貴博^{2,3)}
橋本 真典^{1,2,3)} 山本 泰之^{2,3)} 遠藤 成晃^{2,3)}
平畑 昌宏³⁾ 藤田 宗義³⁾ 尾市 健³⁾
北川 知明³⁾ 河野 博隆³⁾

1) 帝京大学大学院 医学研究科

2) 帝京大学医学部附属病院 外傷センター

3) 帝京大学医学部 整形外科学講座

4) 帝京大学医学部 救急医学講座

背景・目的：非骨傷性頸髄損傷では ASIA 運動スコアが良好域に集積する一方、QOL や疼痛評価が不十分となり得る。本研究の目的は非骨傷性頸髄損傷において最終観察時の ASIA 運動スコアと JOACMEQ スコアの関連、および ASIA 運動スコア満点例における JOACMEQ スコア分布を明らかにすること。

対象・方法：単施設後ろ向き観察研究。2018-2021 年に受傷後 3 か月以降で JOACMEQ を実施した非骨傷性頸髄損傷 36 例を対象。最終観察時の ASIA 運動スコアと JOACMEQ スコアとの関連を解析、および上下肢合計 ASIA 運動スコア満点例の JOACMEQ スコアについて箱ひげ図を作成して分布(中央値・四分位範囲・外れ値)を視覚化した。

結果・考察：ASIA 運動スコアは JOACMEQ の上肢・下肢機能スコアと正の関連があった。ASIA 運動スコアは上肢・下肢共に高値に集積し天井効果を呈し、ASIA 運動スコア満点例の JOACMEQ スコアは機能・QOL・VAS 全てのカテゴリーで広い分布を示した。ASIA 運動スコアの天井効果により臨床的差異が反映されにくい一方で、患者報告指標が当該差異を弁別し得ることを示唆する。

結論：非骨傷性頸髄損傷の治療評価で ASIA 運動スコアと JOACMEQ 上肢・下肢機能スコアに関連があった。ASIA 運動スコア満点の症例における JOACMEQ のスコア分布は多様であった。

キーワード：非骨傷性頸髄損傷, JOACMEQ, ASIA 運動スコア

背景・目的

本邦では頸髄損傷が年間約 4,500-6,000 例発生しており、高齢化に伴い転倒などの低エネルギー外傷が原因として多くなってきている。なかでも主要な骨折・脱臼を伴わない非骨傷性頸髄損傷は約 70% を占め、増加傾向にある¹⁻³⁾。非骨傷性頸髄

損傷の初診時 American Spinal Injury Association Impairment Scale (以下 AIS) では C または D の症例が約 90% を占め、初診時 AIS C (歩行不能) の 60% 超の症例は治療経過中に AIS D (歩行可能) へ回復する^{2,4)}。

治療評価には、AIS および American Spinal Injury Association (以下 ASIA) 運動スコアが標

準的に用いられる⁵⁻⁷⁾。しかし、ASIA 運動スコアが満点であるにもかかわらず日常生活上の支障を自覚する患者も存在する。このような症例では、疼痛や巧緻動作の困難、持久性の低下、心理的負担などが背景にある可能性があり、現行の ASIA 運動スコアのみではその原因を十分に評価できない^{9,10)}。

患者の主観的評価や Quality of Life (以下 QOL) を評価するには患者立脚型評価法(Patient-Reported Outcome Measures : PROMs) が有用で、頸髄症に対しては Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (以下 JOACMEQ) という疾患特異的な PROMs が利用されている¹¹⁾。一方、非骨傷性頸髄損傷に対する疾患特異的な PROMs はない。そこで、AIS および ASIA 運動スコアに加えて JOACMEQ を併用することで非骨傷性頸髄損傷の正確な評価が可能ではないかと考えた。

本研究の目的は、非骨傷性頸髄損傷において最終観察時の ASIA 運動スコアと JOACMEQ スコアに関連があるか、および ASIA 運動スコアが満点の症例における JOACMEQ のスコア分布を明らかにすることである。

対象・方法

倫理

本研究はヘルシンキ宣言の原則に則って実施した。研究計画は帝京大学医学系研究倫理委員会の審査・承認を受けた(承認番号:19-174-3, 承認日:2025年2月26日)。すべての患者から文書による同意を取得した。本研究に関する利益相反はない。

研究デザインと対象

本研究は、単施設・後ろ向き記述的観察研究(横断研究)である。記載は Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 声明の趣旨に沿って構成した。都市型の急性期基幹病院である帝京大学医学部附属病院(外傷センター/整形外科)で実施した。観察期間は2018年1月~2021年8月で、電子診療録、画像アーカイブ、外来での自己記入式質問票から後方視的にデータを抽出した。対象は、非骨傷性頸髄損傷で、受傷から少なくとも3か月が経過し、外来で JOACMEQ を実施

した患者とした。研究期間に当院で診療した頸髄損傷は58例であり、このうち非骨傷性は54例であった。適格基準(非骨傷性, 受傷後3か月以上, JOACMEQ 実施)を満たした36例を解析集団とした。骨傷合併の4例, 3か月以降で JOACMEQ が未実施の18例は除外した(図1)。

解析対象36例の年齢は70±12歳, 性別は男性28例(77.8%) / 女性8例(22.2%), 最終観察時(受傷後月数)は中央値13か月[四分位範囲7-20.5か月, 全範囲3-32か月]であった。受傷機転は転倒19例(52.8%), 階段転落8例(22.2%), 自転車6例(16.7%), 低所墜落2例(5.6%), 自動車事故1例(2.8%)であった。受傷前に頸髄症を有する症例は8例(22.2%), 初診時 CT で Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament (OPLL) を有する症例は21例(58.3%)であり, 飲酒後受傷は13例(36.1%)であった。初診時 AIS は A : 2例(5.6%), B : 0例(0%), C : 13例(36.1%), D : 21例(58.3%)であった。脊髄機能残存高位(Neurological Level of Injury : NLI) は, C4 : 11例(30.6%), C5 : 16例(44.4%), C6 : 6例(16.7%), C7 : 3例(8.3%)であった。治療は保存治療16例(44.4%), 除圧手術20例(55.6%)であった(表1)。治療法の選択は, 初診時 AIS A~C の症例, および AIS D のうち脊柱管狭窄が著しく受傷前から神経症状を有する症例に対して除圧手術を適用し, それ以外は保存治療を選択した。

評価指標

医療者評価と患者立脚型評価の二つの評価データを使用した。

医療者評価として, AIS (A-E の5段階) お

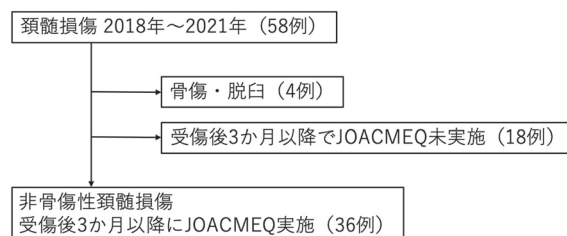


図1 患者選択のフローチャート。JOACMEQ : Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire。非骨傷性頸髄損傷54例のうち受傷後3か月以降に JOACMEQ を実施した36例を解析対象とした。

表 1 全対象患者における患者背景および臨床的特徴

項目	全症例 (n=36)
年齢 (歳), 平均±標準偏差	70±12
性別, 男/女, n (%)	28 (77.8)/8 (22.2)
受傷機転, n (%)	
転倒	19 (52.8)
階段転落	8 (22.2)
自転車事故	6 (16.7)
低所墜落	2 (5.6)
自動車事故	1 (2.8)
受傷前頸髄症の既往, n (%)	8 (22.2)
初診時 OPLL (後縦靭帯骨化症) あり, n (%)	21 (58.3)
飲酒後受傷, n (%)	13 (36.1)
初診時 AIS 分類, n (%)	
A	2 (5.6)
B	0 (0)
C	13 (36.1)
D	21 (58.3)
脊髄機能残存高位 (NLI), n (%)	
C4	11 (30.6)
C5	16 (44.4)
C6	6 (16.7)
C7	3 (8.3)
治療法, n (%)	
保存治療	16 (44.4)
除圧手術	20 (55.6)

注: 数値は平均±標準偏差または例数 (%) で示した。OPLL: Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament。AIS: American spinal injury association Impairment Scale。NLI: Neurological Level of Injury。

および ASIA 運動スコアを用いた。これらはいずれも International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) に準拠して実施した。ASIA 運動スコアは、左右 20 部位の筋の徒手筋力テスト (Manual Muscle Testing: MMT) を行い、上肢および下肢それぞれ 0~50 点、合計 100 点満点で算出した。

患者立脚型評価として、Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ) を使用した。JOACMEQ は、患者が自己記入する質問票であり、頸椎機能、上肢機能、下肢機能、膀胱機能、QOL の 5 領域を 0~100 点で評価する。スコアが高いほど機能が良好であることを示す。また、上肢の疼痛・しびれおよび下肢の疼痛・しびれを Visual Analog Scale (VAS) で評価した。VAS は 0~100 mm で、値が高いほど症状が強いことを示す。

データは、電子診療録、初診時 CT 画像、患者が外来で自己記入した JOACMEQ 回答票、および神経学的評価記録 (AIS および ASIA 運動スコア) から後方視的に抽出した。AIS および ASIA 運動スコアは、脊椎外科医が ISNCSCI に基づいて実施した評価の結果のうち、最終観察時の値を採用した。JOACMEQ は標準手順に従って 5 領域と VAS のスコアを算出し、同一時点のデータを用いた。二名による独立評価やブラインド化は実施しなかった。

解析

JOACMEQ の分布特性を図的記述し、ASIA 運動スコアとの関連を調べた。具体的には、(1) 上肢 ASIA 運動スコアと JOACMEQ 上肢機能スコア/上肢疼痛・しびれ VAS, (2) 下肢 ASIA 運動スコアと JOACMEQ 下肢機能スコア/下肢疼痛・しびれ VAS, (3) 上下肢合計の ASIA 運動スコアと JOACMEQ QOL スコアの散布図を作成

し、ばらつきや集積の様相を確認した。さらに、(4) 上下肢合計 ASIA 運動スコアが満点であった症例における JOACMEQ 5 領域スコアおよび VAS スコアの箱ひげ図を作成して分布（中央値・四分位範囲・外れ値）を視覚化した。また、(5) 保存治療群と除圧手術群の患者背景（年齢、性別、受傷機転、受傷前頸髄症の既往、OPLLの有無、飲酒後受傷の有無、初診時 AIS、初診時 NLI）について群間比較を行い、その結果を表として示した。(6) 保存治療群と除圧手術群のそれぞれで上下肢合計 ASIA 運動スコアが満点であった症例において JOACMEQ の 5 領域スコアおよび VAS の箱ひげ図を作成して分布（中央値・四分位範囲・外れ値）を視覚化した。欠測はなく完備症例解析で作図し、仮説検定・多変量解析は実施していない。

結 果

最終観察時 AIS は C が 3 例 (8.3%)、D が 33 例 (91.7%) であった。内訳は、最終 AIS C の 3 例が初診時 AIS A 2 例と C 1 例、最終 AIS D の 33 例が初診時 AIS C 12 例と D 21 例であった。

上肢・下肢ごとの ASIA 運動スコア（各 0-50 点）については、上肢が 50 点満点に到達した症例は 17/36 例 (47.2%) であった。この満点群における JOACMEQ 上肢機能スコアは 79 [53-95] 点で、37-100 点に広く分布した。同群の上肢疼痛・しびれ VAS は 32.5 [13.4-79.7] mm であり、0-100 mm に広く分布した。上肢 ASIA 運動スコアは JOACMEQ 上肢機能スコアと正の関連があった ($r=0.71$, $p<0.001$) が、JOACMEQ 上肢 VAS との関連はなかった ($p=0.676$) (図 2)。

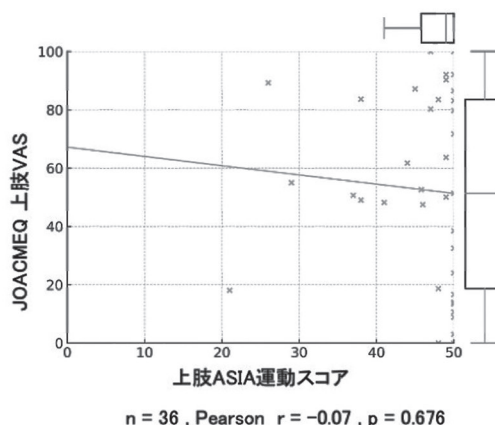
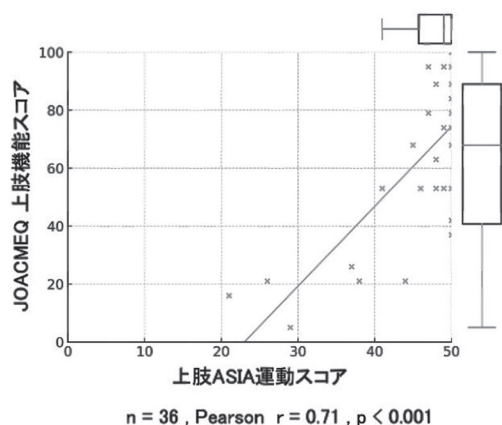


図 2 上肢 ASIA 運動スコア (0-50 点) と JOACMEQ 上肢機能スコア (0-100 点) および上肢疼痛・しびれ VAS (0-100 mm) の散布図。ASIA 運動スコアの分布と比べて JOACMEQ 上肢機能スコアと上肢疼痛・しびれ VAS の分布には広いばらつきがある。

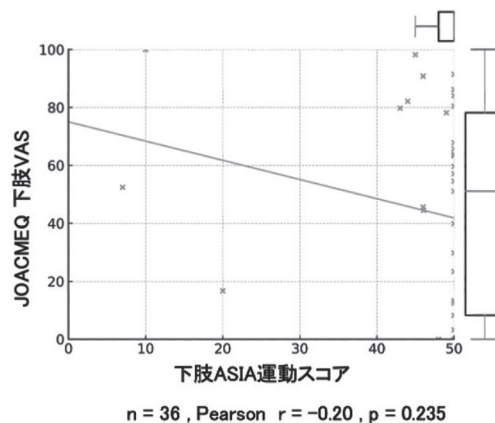
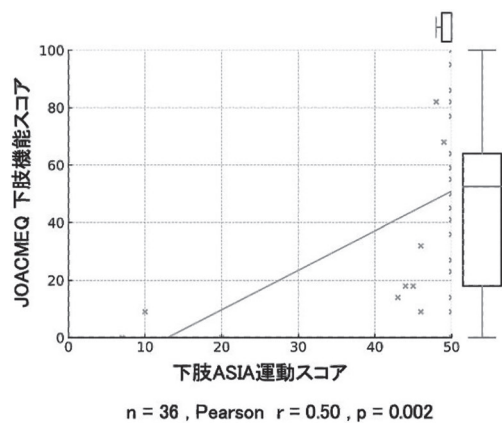


図 3 下肢 ASIA 運動スコア (0-50 点) と JOACMEQ 下肢機能スコア (0-100 点) および下肢疼痛・しびれ VAS (0-100 mm) の散布図。ASIA 運動スコアの分布と比べて JOACMEQ 下肢機能スコアと下肢疼痛・しびれ VAS の分布には広いばらつきがある。

下肢が 50 点満点に到達した症例は 26/36 例 (72.2%) であり, この満点群における JOACMEQ 下肢機能スコアは 50 [23-62.8] 点で, 9-100 点に広く分布した。同群の下肢疼痛・しびれ VAS は 34.9 [0.8-63.7] mm であり, 0-91.5 mm に広く分布した。下肢 ASIA 運動スコアは JOACMEQ 下肢機能スコアと正の関連があった ($r=0.50, p=0.002$) が, JOACMEQ 下肢 VAS との関連はなかった ($p=0.235$) (図 3)。

上下肢合計 ASIA 運動スコア (0-100 点) が 100 点満点に到達した症例は 14/36 例 (38.9%) であり, この満点群における JOACMEQ QOL スコアは中央値 47.5 [39.8-58.5] 点で, 範囲 28-77

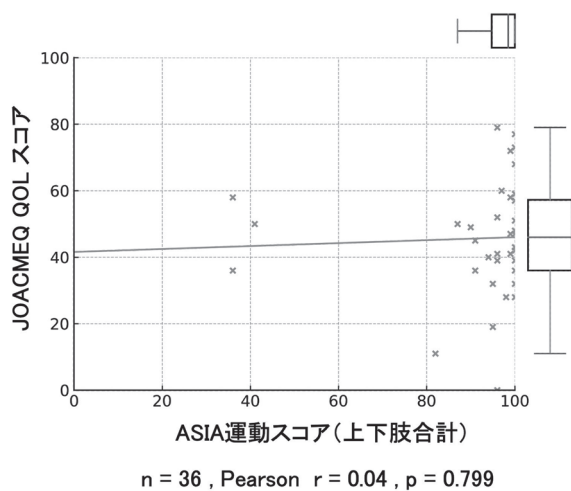


図 4 上下肢合計 ASIA 運動スコア (0-100 点) と JOACMEQ QOL スコア (0-100 点) の散布図。合計 ASIA 運動スコアの分布と比べて JOACMEQ QOL スコアの分布には広いばらつきがある。

点に広く分布した。上下肢合計 ASIA 運動スコアは JOACMEQ QOL スコアとの関連はなかった ($p=0.799$) (図 4)。

上下肢合計 ASIA 運動スコア (0-100 点) が 100 点満点に到達した症例 ($n=14, 38.9\%$) について, JOACMEQ の 5 領域スコアおよび VAS を箱ひげ図で示した。頸椎機能 75 [34.8-93.8], 上肢機能 84 [69.5-95], 下肢機能 59 [52.3-77], 膀胱機能 81 [57.8-82.5], QOL 47.5 [39.8-58.5], 上肢 VAS 48.6 [18.5-75.7] mm, 下肢 VAS 10.4 [0-49.7] mm と, いずれも広く分布した (図 5)。

保存治療群 ($n=16$) と除圧手術群 ($n=20$) での比較では, 年齢, 性別, 初診時 AIS 分類, 初診時 NLI においてに差があった (表 2)。

上下肢合計 ASIA 運動スコアが 100 点満点であった症例 ($n=14$) を保存治療群 ($n=8$) と除圧手術群 ($n=6$) に層別化し, JOACMEQ の 5 領域スコアおよび VAS の分布を箱ひげ図で示した (図 6)。保存治療群の JOACMEQ スコアは中央値 [四分位範囲] で, 頸椎機能 39.5 [26.5-85], 上肢機能 76 [53-95], 下肢機能 59 [44.2-60.2], 膀胱機能 81 [71.8-82.8], QOL 42.5 [38.2-50.2] であり, 上肢疼痛・しびれ VAS は 18.7 [7.4-34] mm, 下肢疼痛・しびれ VAS は 1.6 [0-15.9] mm であった。除圧手術群では, 頸椎機能 87.5 [73.8-93.8], 上肢機能 86.5 [76.5-93.5], 下肢機能 77 [63.5-90.5], 膀胱機能 72 [57.8-82.5], QOL 55 [48-69.5] であり, 上肢疼痛・しびれ VAS は 61.6 [25.3-80.3] mm, 下肢疼痛・しびれ VAS は 74.1 [23.2-83.2] mm であっ

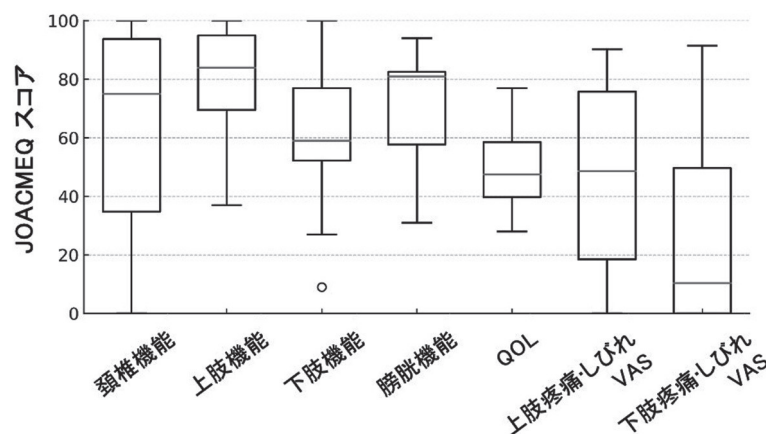


図 5 全対象患者の中で上下肢合計 ASIA 運動スコアが 100 点満点の症例 ($n=14$) における JOACMEQ 5 領域スコアおよび VAS の箱ひげ図。JOACMEQ の全てのカテゴリーにおいて広い分布がある。

た。保存治療群において頸椎機能および上肢機能スコアの分布が比較的広く、除圧手術群において

は上肢/下肢疼痛・しびれVASの分布が比較的広いことが示された(図6)。

表2 保存治療群と除圧手術群の患者背景および臨床的特徴

項目	保存治療群 (n=16)	除圧手術群 (n=20)	p 値
年齢(歳), 平均±標準偏差	76±11	65±11	0.006*
性別, 男/女, n (%)	9 (56.3)/7 (43.8)	19 (95.0) /1 (5.0)	0.012*
受傷機転, n (%)			0.467
転倒	8 (50.0)	11 (55.0)	
階段転落	5 (31.3)	3 (15.0)	
自転車事故	3 (18.8)	3 (15.0)	
低所墜落	0 (0.0)	2 (10.0)	
自動車事故	0 (0.0)	1 (5.0)	
受傷前頸髄症の既往, n (%)	2 (12.5)	6 (30.0)	0.257
初診時 OPLL (後縦靭帯骨化症) あり, n (%)	7 (43.8)	14 (70.0)	0.175
飲酒後受傷, n (%)	3 (18.8)	10 (50.0)	0.083
初診時 AIS 分類, n (%)			0.003*
A	1 (6.3)	1 (5.0)	
B	0 (0.0)	0 (0.0)	
C	1 (6.3)	12 (60.0)	
D	14 (87.5)	7 (35.0)	
脊髄機能残存高位 (NLI), n (%)			0.005*
C4	1 (6.3)	10 (50.0)	
C5	11 (68.8)	5 (25.0)	
C6	4 (25.0)	2 (10.0)	
C7	0 (0.0)	3 (15.0)	

注: 数値は平均±標準偏差または例数 (%) で示した。年齢は Welch の t 検定、カテゴリ変数は Fisher の正確確率検定または χ^2 検定で算出した。有意水準: * $p < 0.05$ 。OPLL: Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament。AIS: American spinal injury association Impairment Scale。NLI: Neurological Level of Injury。

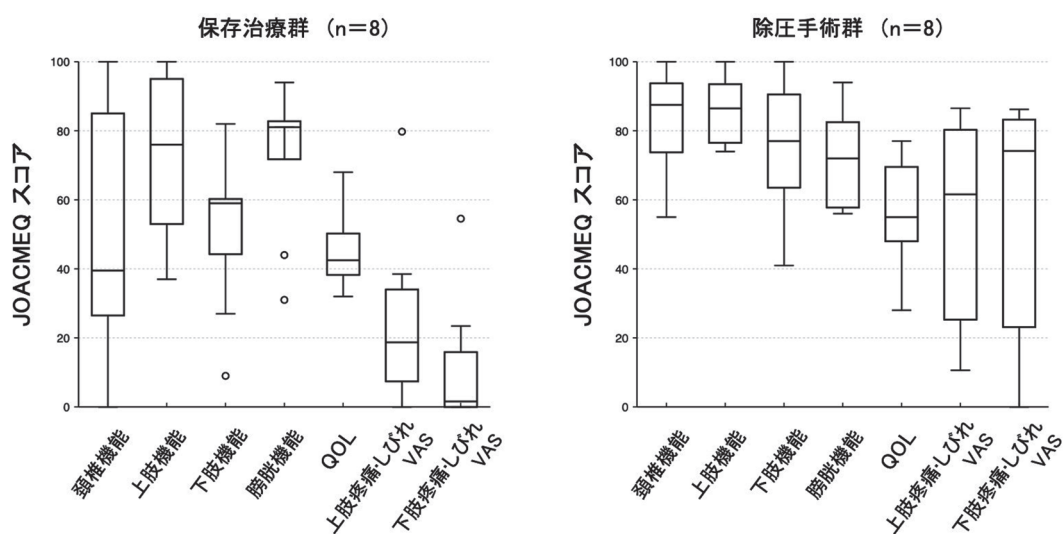


図6 上下肢合計 ASIA 運動スコアが 100 点満点の症例のうち保存治療群 (図左側: n=8) と除圧手術群 (図右側: n=6) のそれぞれにおける JOACMEQ 5 領域スコアおよび VAS の箱ひげ図。保存治療群では頸椎機能および上肢機能スコアにおいて広い分布がある。除圧手術群では上肢/下肢疼痛・しびれ VAS において広い分布がある。

考 察

本研究では、非骨傷性頸髄損傷において ASIA 運動スコアが満点に達していても、JOACMEQ は機能・QOL・VAS のすべてのカテゴリーのスコアで広い分布を示した。ASIA 運動スコア満点群の中でも JOACMEQ が 80 点未満の症例を多く認めた。これらは ASIA 運動スコアの天井効果のために評価しきれない治療成績を、患者立脚型評価法で評価できていることを示す (図 2-6)。

本邦を含む近年の総説は、高齢化・不完全損傷の進展と AIS D への改善例の多さ¹²⁾ を指摘しており、本コホート (平均 70 歳, 最終 AIS D 91.7%) はこの傾向と合致する。現在の治療評価法は AIS および ASIA 運動スコア中心であるが¹³⁾, 本研究は JOACMEQ の 5 領域と VAS を同時に評価し、ASIA 運動スコア満点群の中の多様性を可視化した点に拡張性がある。

ASIA 運動スコアは、20 部位の筋の MMT 結果を合算して算出する合計尺度であり、単一合計点では情報損失や分布の圧縮 (天井化) を招くことが指摘されている^{9,10)}。本研究で観察された ASIA 運動スコア満点群における JOACMEQ の散布は、こうした計量特性と整合する。一方、JOACMEQ は疼痛、恐怖回避、巧緻性、持久性、排尿機能、生活満足度 (QOL) など日常生活の使い勝手に関わる多面的領域を患者自身が申告するため、MMT 到達度が均質化した層でも臨床的に意味のある不具合を鋭敏に拾い上げる。さらに、非骨傷性頸髄損傷では OPLL や既存頸髄症、加齢性変性に起因する頸椎機能制限・慢性疼痛の持続が、機能・QOL・VAS のスコア低下の背景因子として残存し得る¹⁴⁾。この測定原理の差と背景病態が、ASIA 運動スコア (神経学的評価) と JOACMEQ (機能・QOL・VAS) の乖離を説明しうる。

近年、頸髄損傷患者における患者報告アウトカム (PROMs) と臨床症状・精神心理状態との関連が注目されており、Sasaki らは慢性期の頸髄損傷患者を対象に、JOACMEQ が臨床症状に加えて QOL や精神心理状態を含むアウトカムを反映し得ることを報告している¹⁵⁾。本研究では、ASIA 運動スコアは JOACMEQ の上肢・下肢機能スコアと正の関連を示した一方、上下肢合計

ASIA 運動スコアと JOACMEQ QOL スコアとの関連は認めなかった (図 2-4)。また、ASIA 運動スコアが高値に集積し満点例を含む状況でも、JOACMEQ の機能・QOL・VAS は広い分布を示した (図 2-6)。これらは、神経学的筋力評価のみでは臨床的差異が反映されにくい一方で、患者報告指標が当該差異を弁別し得る可能性を示唆し、先行研究の知見を非骨傷性頸髄損傷の軽症例に拡張する結果と考えられる。

外来経過観察において AIS および ASIA 運動スコアだけでなく JOACMEQ も評価することで、筋力は戻ったが生活に困難が残る症例の早期抽出が可能になり、歩行速度・耐久性の再訓練、転倒不安への心理的介入、疼痛管理 (薬物・物理療法) など具体的介入の立案に直結する。頸髄症由来の機能低下や頸椎機能・QOL を横断把握できる JOACMEQ を頸髄損傷軽症例の治療成績評価に利用することは、臨床的に運用可能なコストで実施できる評価法として現実的である。今後は、6 か月、12 か月など標準化時点で縦断追跡し、反応性や臨床実装の妥当性を検証する前向き多施設研究が望まれる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単施設の後ろ向き横断研究であるため、施設特性や症例構成に影響を受けやすく、経時的な因果関係の推定および一般化可能性に制約がある。第二に、解析対象を JOACMEQ の回答が得られた症例に限定したことで、通院継続や認知機能などに関連した選択バイアスを完全には避けられない。第三に、評価時点が一樣ではなく、病期やリハビリ進行の違いによるスコア変動が混入し、分布の広がりや群間差の解釈に不確実性を残す。第四に、症例数の制約から年齢、併存症、画像所見、疼痛強度などの交絡因子を十分に調整した多変量・層別解析を実施できなかった。なお、本報告では STROBE の趣旨に沿って方法と欠測の取り扱いを明示し、報告の透明性確保に努めたが、最終的な一般化可能性の評価は今後の課題として残る。

結 論

非骨傷性頸髄損傷の治療評価で、ASIA 運動スコアと JOACMEQ 上肢・下肢機能スコアに関連があった。ASIA 運動スコアが満点の症例におい

る JOACMEQ のスコア分布は多様であった。

倫理：

本研究はヘルシンキ宣言の原則に則って実施した。研究計画は帝京大学医学系研究倫理委員会の審査・承認を受けた（承認番号：19-174-3，承認日：2025年2月26日）。すべての患者から文書による同意を取得した。本研究に関する利益相反はない。

Ethics statement：

This study was approved by the Teikyo University Ethics Committee (approval number：19-174-3；approval date：February 26, 2025) . Written informed consent was obtained from all participants. The authors have no conflicts of interest to declare.

参考論文

- 1) Miyakoshi N, et al. A nationwide survey on the incidence and characteristics of traumatic spinal cord injury in Japan in 2018. *Spinal Cord* 2021；59：626-34.
- 2) Nakajima H, Yokogawa N, Sasagawa T, et al. Prognostic Factors for Cervical Spinal Cord Injury without Major Bone Injury in Elderly Patients. *J Neurotrauma* 2022；39：658-66.
- 3) Kudo D, Miyakoshi N, Hongo M, et al. An epidemiological study of traumatic spinal cord injuries in the fastest aging area in Japan. *Spinal Cord* 2019；57：509-15.
- 4) Burns SP, et al. Recovery of ambulation in motor-incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1997；78：1169-72.
- 5) Kirshblum SC, et al. Reference for the 2011 revision of the International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2011；34：547-54.
- 6) Graves DE, Frankiewicz RG, Donovan WH. Construct validity and dimensional structure of the ASIA motor scale. *J Spinal Cord Med* 2006；29：39-45.
- 7) Marino RJ, Graves DE. Metric properties of the ASIA motor score：subscales improve correlation with functional activities. *Arch Phys Med Rehabil* 2004；85：1804-10.
- 8) Dvorak MF, et al. Factors predicting motor recovery and functional outcome after traumatic central cord syndrome：a long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005；30：2303-11.
- 9) Ames H, et al. Does functional motor incomplete (AIS D) spinal cord injury confer unanticipated challenges? *Rehabil Psychol* 2017；62：401-6.
- 10) Jörgensen S, et al. Global and domain-specific life satisfaction among older adults with long-term spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2021；44：322-30.
- 11) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, et al. Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ)：part 4. Establishment of equations for severity scores. Subcommittee on low back pain and cervical myelopathy, evaluation of the clinical outcome committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2008；13：25-31.
- 12) Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 2017；3：17018.
- 13) Alexander MS, Anderson KD, Biering-Sorensen F, et al. Outcome measures in spinal cord injury：recent assessments and recommendations for future directions. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2009；14：1-10.
- 14) Widerström-Noga E, et al. Living with chronic pain after spinal cord injury：a mixed-methods study. *Arch Phys Med Rehabil* 2017；98：e71-2.
- 15) Sasaki I, et al. Assessment of quality of life and psychologic status in chronic-phase patients with cervical spinal cord injury：Correlation with clinical symptoms and evaluation tools. *J Spinal Cord Med* 2025；.

（論文受付日：2025年10月31日）
（論文受理日：2026年1月15日）

■非骨傷性頸髄損傷における ASIA 運動スコアと JOACMEQ の関連**著者役割一覧**

武川 竜久 調査実施, データ収集, 解析, 原稿執筆, 説明責任
石井 桂輔 研究構想・立案, 調査実施, 解析, 原稿の校閲・修正
乾 貴博 調査実施
橋本 真典 調査実施
山本 泰之 調査実施
遠藤 成晃 調査実施
平畑 昌宏 調査実施
藤田 宗義 調査実施
尾市 健 調査実施
北川 知明 調査実施, 研究指導
河野 博隆 研究指導, 原稿の校閲・修正, 承認

Association Between ASIA Motor Score and JOACMEQ in Patients with Cervical Spinal Cord Injury Without Major Bone Injury

Tatsuhisa TAKEKAWA^{1,2,3)}, Keisuke ISHII^{2,4)}, Takahiro INUI^{2,3)}, Masanori HASHIMOTO^{1,2,3)}, Yoshiyuki YAMAMOTO^{2,3)}, Shigeaki ENDO^{2,3)}, Masahiro HIRAHATA³⁾, Muneyoshi FUJITA³⁾, Takeshi OICHI³⁾, Tomoaki KITAGAWA³⁾, Hirotaka KAWANO³⁾

1) Graduate School of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japan

2) Trauma and Reconstruction Center, Teikyo University Hospital, Tokyo, Japan

3) Department of Orthopaedic Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

4) Department of Emergency Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

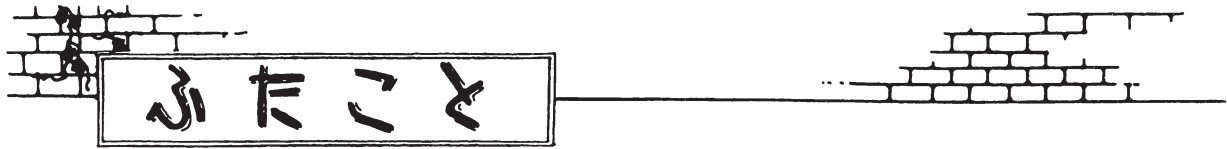
Background and Purpose : In cervical spinal cord injury without major bone injury, the American Spinal Injury Association motor score (AMS) often clusters at the upper range. This may limit its ability to reflect residual disability, pain/numbness, and quality of life (QOL). The aim of this study was to examine the association between the AMS at the final follow-up and the Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ), and to characterize the distribution of JOACMEQ scores among patients with full AMS.

Materials and Methods : This single-center, retrospective, observational study included 36 patients with cervical spinal cord injury without major bone injury who completed the JOACMEQ at least 3 months after injury between 2018 and 2021. Associations between final AMS and JOACMEQ scores were evaluated, and box plots were created for patients with full upper- and lower-extremity combined AMS to visualize the distribution of JOACMEQ outcomes (median, interquartile range, and outliers).

Results and Discussion : The AMS showed a positive association with the JOACMEQ upper- and lower-extremity function domain scores. The AMS clustered at high values, demonstrating a ceiling effect. Among patients with full AMS, JOACMEQ scores remained widely distributed across all categories, including functional domains, QOL, and visual analog scale scores for limb pain/numbness. These findings indicate that neurological motor assessment alone may underrepresent clinically meaningful differences, whereas patient-reported outcome measures may help discriminate such differences.

Conclusions : In cervical spinal cord injury without major bone injury, the AMS was associated with the JOACMEQ upper- and lower-extremity function domain scores, whereas JOACMEQ outcomes showed substantial heterogeneity even among patients with full AMS. The JOACMEQ may serve as a complementary patient-reported measure to capture residual symptoms and QOL not fully reflected by the AMS.

Key words : Cervical spinal cord injury without major bone injury, ASIA motor score, JOACMEQ, patient-reported outcomes, quality of life



神経血管圧迫症候群

Neurovascular Compression Syndromes

帝京大学医学部脳神経外科学講座

宇野 健志

このたび、歯科口腔外科の大金先生より「ふたこと」のバトンを引き継ぎ、執筆の機会をいただきました。テーマについては思案いたしましたが、大金先生との日頃の診療連携にちなみ、歯科口腔外科から多くの患者さんをご紹介いただいている三叉神経痛、そして私たち脳神経外科が同じく治療にあたっている顔面けいれんについて取り上げることにいたしました。

日常診療のなかで他科と連携することの多いこれらの疾患の、病態から我々の治療の現状について簡単にご紹介できればと思います。

顔の片側に、稲妻のような痛みが走る。ほんの数秒。しかし、体は思わずのけぞり、声にならない声が漏れる。消えたと思うと、また来るかもしれない。その予感が、次の一動作をためらわせます。

1977年、『脳と神経』に掲載された塚越廣教授の文章があります。

「激痛は抜歯部から起こり上顎を通り顔面全体に拡がり、消えたと思うとまた起こる。痛みの持続は数秒にすぎないが、激痛のたびにうめき、口を大きくあけ、顎を左右に動かし、顔をゆがめるだけでなく首を左右に振り、体を前後屈させる。自分で経験してみると、チック様の妙

な動きをせずにいられないほど大変な痛みであるということがしみじみわかった」

三叉神経痛は、数秒間の電撃痛が突然走り、そして何事もなかったかのように消える病気です。洗顔、歯磨き、ひげ剃り、冷たい風に当たる、そんな日常の動作が引き金になります。あまりの痛みに、患者さんは思わず顔をしかめ、体をよじり、動きを止めます。「また来るのではないか」という予期不安は強く、食事ができなくなったり、歯磨きが怖くなったりする方もいます。

持続は短い。しかし、その数秒はあまりに濃い。周囲からは理解されにくい痛みですが、発作のたびに身体が勝手に動いてしまうほどの強さがあります。

一方、顔面けいれんは「動き」の病気です。最初は片側のまぶたがぴくつく程度で、疲れやストレスのせいだろうと思われがちです。そのため眼科では「眼瞼けいれん」との鑑別が必要になることもあります。しかし次第に頬や口元まで引きつりが広がり、けいれんが持続するようになると、目を開け続けること自体が難しくなることがあります。視界が遮られ、注意が散漫になり、車の運転を断念せざるを得なくなる方もいます。痛みはなくても、生活の質は確実に揺らぎます。



この二つの病気の背景にあるのが、神経血管圧迫症候群という概念です。脳の奥深くで、動脈が神経の根元に触れている。血管の拍動が長い年月をかけて神経を刺激し続けることで、神経は次第に過敏になります。ほんの数ミリの接触が、顔全体の痛みやけいれんという大きな症状を生み出すのです。

もう少しだけ神経生理学的に言うと、圧迫が起きやすいのは神経が脳幹から出る付け根付近（いわゆる“移行部”）で、ここは髄鞘（ミエリン）が構造的にデリケートな領域です。拍動性の圧迫が続くと、このミエリンに小さな傷みが生じ、電気信号が本来通るべき道から“漏れる”ようになります。すると、隣り合う神経線維同士で信号が飛び火するような現象（異所性興奮）が起こり、軽い刺激でも突然の電撃痛や不随意運動が引き起こされます。

つまり、痛みやけいれんは「神経が壊れている」というより、神経の配線が過敏になり、誤作動しやすい状態になっている、そんなイメージです。ほんの数ミリの接触が、顔全体の症状という大きな現象になってしまう理由が、ここにあります。

1960年代、Peter J. Jannettaは顕微鏡の下でその接触を確認し、血管を神経からそっと離す手術を行いました。微小血管減圧術（Microvascular Decompression；MVD）の始まりです。原因を直接取り除くという発想は当時革新的でしたが、現在では世界的な標準治療

となっています。

とはいえ、治療は一本道ではありません。

三叉神経痛ではまず薬物療法が行われます。それでも抑えきれない場合には、神経ブロックやガンマナイフ治療という選択肢があります。高齢の方や全身状態に不安がある方、開頭手術を避けたいと希望される方にとっては重要な選択肢です。一方で、若年で根治性を重視する症例ではMVDを勧めることが多くなります。年齢、症状、生活背景、希望、それぞれを丁寧にすり合わせていくことが必要です。

顔面けいれんではボツリヌス毒素注射が広く行われていますが、根本的改善を望む場合にはMVDが有力です。

そしてもう一つ大切なのは、「本当にその病気か」を見極めることです。歯の病気、顎関節症、帯状疱疹後神経痛、脳腫瘍、多発性硬化症など、顔の症状には多くの鑑別があります。顔面けいれんと眼瞼けいれんの区別も重要です。だからこそ、歯科口腔外科、ペインクリニック科、眼科、耳鼻咽喉科、脳神経内科といった複数科の協力が欠かせません。三叉神経痛や顔面けいれんは、ひとつの科では完結しない疾患なのです。

三叉神経痛と考えるとよい典型例は、数秒の電撃痛が反復し、発作間欠期には全く無症状であること。しかし、痛みが持続的に続く、しびれを伴う、若年発症である、両側性である、こうした場合には器質的疾患を疑い、慎重な評価が必要です。同様に、顔面けいれんであっても、



両側性のけいれんや、他の神経症状を伴う場合には注意が必要です。

薬物療法で十分な効果が得られない場合や、副作用のために継続が困難な場合は、早めに専門施設への紹介を検討すべきタイミングです。

当科ではここ数年、MVD治療の主軸を従来の顕微鏡から内視鏡を用いた手術に移行しました。さらにこの一年は外視鏡も加え、両者を同時に用いる手術を展開しています。導入当初は視野の作り方や器械配置に試行錯誤もありましたが、現在は安定した治療が可能になりました。内視鏡が死角を補い、外視鏡が立体的な全体像を示す。その融合は、数ミリの世界をより確実に見せてくれます。

それでも、この病気は十分に知られているとは言えません。医療者の間でも理解が高いとは言えず、10年以上症状を抱えたまま適切な診断や紹介に至らなかった患者さんに出会うこ

ともあります。また、専門的にMVDを行う施設は限られています。経験とチーム体制が結果を左右する疾患だからこそ、特化した診療体制が望まれます。

私たちは現在、帝京大学医学部附属病院に複数科が連携する専門センターの設立を模索しています。診断から治療、紹介体制までを一体化し、近隣医療機関への啓蒙も進めていきたいと考えています。

三叉神経痛も顔面けいれんも、命を奪う病気ではありません。しかし、生活の質を深く揺さぶります。そして同時に、正しく見つけ、正しく治療すれば、驚くほど静かに消えていくこともあります。

顔に走る数秒の雷。

その原因は、ほんの数ミリの接触にすぎないのかもしれませんが。

その数ミリを見逃さない医療を、丁寧に積み重ねていきたいと思えます。

編集後記

☆帝京医学雑誌 第49巻第1号をお届けいたします。
☆本号、第49巻第1号では、総説2編、原著論文1編、そして「ふたこと」をお届けします。

☆総説は、まず板橋・精神神経科の音羽健司先生の「不安症の遺伝子研究：前ゲノム解析（GWAS）による最新知見と精神疾患・性格特性との遺伝的関連」です。近年飛躍的に発展した精神疾患、特に不安症の遺伝子研究を紹介していただきました。精神科にとどまらずほぼ全ての診療科で、多くの「不安症」の患者さんに遭遇します。分子遺伝学の手法を用いて明らかにされてきた発症メカニズムについて、興味深く読ませていただきました。

☆もう一つの総説は、板橋・形成口腔顔面外科学の大河内真之先生方より、「マイクロサージャリーを用いた血管吻合における新しい潮流とわれわれの取り組み」をご寄稿いただきました。マイクロサージャリーの歴史を、開発前、黎明期、発展期、現在地まで、そして我が国ではまだ開発段階であるロボットサージャリーへの期待について、詳細に説明されており、大変勉強になりました。マイクロサージャリーによって、様々な治療を受けた患者さんのQOLがどれだ

け改善されたかに思いを馳せ、感謝の思いを抱かずにはられません。

☆板橋・整形外科の武川竜久先生からの原著論文は、「非骨傷性頸髄損傷におけるASIA運動スコアとJOACMEQの関連」です。これまで標準的に用いられてきたASIA運動スコアに加えて、JOACMEQの併用の有用性について解析されています。空前の高齢化社会になった我が国において、高齢者のQOLを決定的に支配する本疾患の、受傷後の評価の重要性について改めて知らされ、大変勉強になりました。☆最後に、板橋・脳神経外科の宇野健志先生から、「ふたこと」のご寄稿をいただきました。二つの疾患、三叉神経痛と顔面けいれんの背景には、神経血管圧迫症候群という概念があること、それによる発症のメカニズム、治療の歴史について、紹介されています。最後の「その数ミリを見逃さない医療を、丁寧に積み重ねていきたいと思います。」という文章に込められた宇野先生の決意に、大変感銘を受け、心からのエールを送りたいと思います。第49巻第1号を、是非お楽しみ下さい。

(安達 三美)

完全電子化（PDF化）・公開URLについてお知らせ

2026年発行の第49巻第1号より『帝京医学雑誌』は、完全電子化（PDF化）となります。

『帝京医学雑誌』ホームページにて全頁を公開します。

URL：<https://teikyo.jp/igaku-zasshi/>

読者ならびに関係者の皆様には、今後ともご理解とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

帝京医学雑誌 第49巻 第1号

- 2026年3月20日制作
- 2026年3月25日発刊
- 発行所 帝京大学医学部（編集者 佐野圭二）
〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1
（事務局）TEL (03) 3964-1211 (内) 41810

帝京医学雑誌投稿規程

(2026年3月改定)

1. 本誌は医学・医療に関する綜説，原著，症例報告，統計・調査，資料，報告などを掲載する。
2. 本誌は年4号とし，3月・6月・9月・12月の25日に発行する。原稿の投稿は随時受け付ける。
3. 倫理委員会などの承認，利益相反などについては，本文中に記載すること。

- 1) 人を対象とする生命科学・医学系研究は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的規範および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行うこと。

原則として研究機関の倫理委員会などの承認を得ているものとし，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。介入研究のみならず後ろ向き研究を含む観察研究も倫理委員会などの承認を必要とする。

- 2) 症例報告においては，倫理委員会の承認は必要ないが，個人を特定されることがないように個人情報の匿名化に留意すること。氏名，生年月日，住所，個人識別符号などを消去することで匿名化されると考えられるが，症例や事例により十分な匿名化が困難な場合は，患者（あるいはその代諾者）から書面による同意を得，そのことを本文中に記載すること。
- 3) 臨床研究法や再生医療等安全性確保法に該当する特定臨床研究や再生医療研究は，それぞれ認定臨床研究審査委員会や認定再生医療等委員会の承認を得ているものとし，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。
- 4) 動物を対象とする研究は，実験が実施された組織における実験動物に関わるガイドラインに則した研究であることが求められる。原則として動物実験に関する倫理委員会などの承認を得ているものと

し，本文および論文表紙に承認番号・承認日を記載すること。

- 5) 利益相反を有する場合は，その旨を本文中に記載すること。
4. 投稿原稿は和文または英文とし，図，表を含めた原稿一式を提出する。投稿は，責任著者がオンライン投稿システム「ScholarOne Manuscripts™」で行う。
5. 著者は原則として帝京大学医学部および帝京大学板橋キャンパスの在籍者に限る。
6. 共著論文の場合，共著者の人数は常識的な範囲とし，かつ医学雑誌編集者国際委員会の定める論文著者の基準（下記）を満たしていることを条件とする。なお，原著論文・学位論文の場合は，投稿時に「著者役割一覧」を添付すること。

〈医学雑誌編集者国際委員会の定める論文著者の基準〉

論文著者として名前が掲載されるためには，以下の1)~4)のすべての項目に該当していなければならない。

- 1) 研究の構想・立案，データの収集，あるいはデータの解析および解析結果の解釈のいずれかに実質的に貢献している。
- 2) 論文の原稿を書くか，その論文の内容に関わる極めて重要な校正・改訂作業（リバイズ）にかかわっている。
- 3) 掲載されている最終版の原稿の中身を理解し，承認している。
- 4) 論文のあらゆる側面について，論文の正確性・真正性に疑義が寄せられたときに適切に説明することができる。

7. 原稿提出先

オンライン投稿システム「ScholarOne Manuscripts™」にアップロードする。

URL: <https://mc.manuscriptcentral.com/tkmj>

8. 投稿論文の規定頁数、表・図・写真の規定数、および原稿枚数を下表に示す。

	規定頁数	表・図・写真の規定数	和文本文原稿字数
綜説, 原著	10 頁	8 枚	約 17000 字
症例	7 頁	6 枚	約 11000 字
統計・調査資料	4 頁	5 枚	約 7000 字
読者の広場	3 頁	3 枚	約 5000 字

9. 投稿された論文は査読者により審査される。査読者の氏名などは公表しない。採否は編集委員会が決定する。査読者の意見に基づいて、原稿の体裁や内容などについて著者に訂正を求めることがある。著者の訂正が6ヵ月以内に行われなときは新規投稿扱いとする。
10. 掲載は原稿の採択順とする。
11. 校正は著者の責任において行う。校正は脱字、誤植の訂正にとどめ、原文の変更・削除・挿入は認めない。
12. 本誌に掲載された論文、抄録などの著作権は帝京大学に帰属する。
13. 原稿は他誌に未掲載のものに限る。投稿中のもの、掲載予定のものも投稿してはならない。また、本誌掲載後（投稿中も含む）は他誌への投稿、無断転載を禁じる。

〔論文の体裁と内容について〕

1. 原稿の形式

- ①和文タイトル等（論文タイトル、著者、所属、和文抄録（600字程度）、キーワード）、
 ②英文タイトル等（論文タイトル、著者、所属、英文抄録（300ワード程度）、キーワード）、
 ③論文本文、引用文献、図の説明、④表 ⑤図 ⑥著者役割一覧（原著・学位のみ）・指導教授名および職位（学位のみ）とし、それぞれについてファイルを作成する。

なお、原著論文の和文抄録は ①背景・目的 ②対象・方法 ③結果・考察 ④結論 に、英文抄録は ① Background ② Materials and Methods ③ Results and Discussion ④ Conclusions などにわけて記載する。症例報告、綜説はこの限りではない。

2. 原稿の書き方

- 1) 原稿は可能な限り Microsoft Office のアプリケーションソフトで作成する。縦 A4 判用紙に 12pt, ダブルスペースで横書きし、必ず頁数および行番号を付す。
- 2) 現代かな遣いに従い、医学用語を除き常用漢字とする。旧字体、略字体を使用しない。
- 3) 度量衡は CGS 単位を用いる。
- 4) 文中にしばしば繰り返し使用される語は略語を用いても差し支えないが、初出のときは完全な用語を用い、以下に略語を使用することを明記する。

(例) 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, 以下 HCC と略記)

3. 図 (写真), 表について

- 1) 表の上に表番号と表題をつける。表の番号は、“表 1”, “Table 1” のようにする。
- 2) 図の下に図番号と図の題を記す。図の番号は、“図 1”, “Figure 1” のようにする。図の説明は、ここには記さない。
- 3) 表・図の引用は該当文章の末尾に () で示す。また、表・図の挿入箇所を本文の欄外に (図 1) のように記し明示する。
- 4) 大き過ぎる図は収載できないことがある。
- 5) 図の表題と説明は、順序にしたがって別紙に記載する。
- 6) 他から図表を転載する場合（改変しての転載含む）は、転載許諾を得ているもの、または転載許諾不要のものに限る。また、図表の説明に出典を明記する。

4. 引用文献

- 1) 著者は、引用した文献の正確性について責任を負う。すべての引用は、原典に基づき正確に記載されなければならない、誤った引用や不適切な情報による問題が生じた場合、その責任は著者が負うものとする。
- 2) 引用文献は、引用順に記載する。本文中においては、番号を該当箇所の右肩に 1), 2) のようにつけ、引用を明らかにする。
- 3) 雑誌論文の記載は、著者名・表題・雑誌名・出版年; 巻: 初頁-終頁. とする。

単行本の記載は、著者名、表題、編者名、書名、出版地：出版社；出版年、p. 初頁－終頁、とする。

- 4) 雑誌の省略名は「医学中央雑誌収載誌目録」「List of Journals in Index Medicus」に準ずる。
- 5) 電子文献を引用する場合は、著者名、ウェブサイトの名称、URL、最終閲覧日を記載する。
- 6) 著者が4名以上の場合は、筆頭者からの3名を記載し、それ以上は「他」, 「et al」と略す。
- 7) 引用例

近藤大祐. ラット心筋の長さ張力関係と静止および活動電位におよぼすSCN, KおよびCaイオンの影響. 帝京医誌 1992; 15: 87-95.

佐藤友英, 近藤清廉. 向精神薬, 強心薬などによる医原性不整脈. 杉本恒明編集. 不整脈学. 東京: 南江堂; 1992. p.517-21.

Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med 1976; 294: 165-70.

Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders; 1974. p.457-27

国立感染症研究所. 生物学的製剤基準. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/mrbp.html>. 2017/12/22 閲覧

5. 著作権譲渡の同意

著者は、投稿前に共著者から著作権譲渡の同意を取得する。著者および共著者は、オンライン投稿システムから発信される「著作権譲渡同意確認」で承諾の回答を行う。

6. 記事の公開

帝京医学雑誌は電子媒体として公開する

- 1) 帝京医学雑誌 ホームページにおいて全頁を公開する。
- 2) 綜説, 原著, 症例報告, 統計・調査, 資料,

報告など編集委員会が必要と認めた記事は帝京大学研究・教育リポジトリで公開する。

TEIKYO MEDICAL JOURNAL

Volume 49 Number 1 March 2026

Editor in Chief KENJI SANO

Vice Editor in Chief SHIGETOSHI KOBAYASHI

Editorial Board (in alphabetical order)

MIMI TAMAMORI-ADACHI

TOSHIO ISHIKAWA

KAZUNORI NAGASAKA

TAKAYOSHI OHKUBO

YUMIKO OHKUBO

SHIGERU SHIBATA

HIROSHI UOZAKI

CONTENTS

OTOWA T. : Genetic studies of anxiety disorders : Recent findings from genome-wide association studies and their shared genetic architecture with psychiatric disorders and personality traits	1
OKOCHI M. et al : New Trends in Vascular Anastomosis Using Microsurgery and Our New Microscope	11
TAKEKAWA T. et al : Association Between ASIA Motor Score and JOACMEQ in Patients with Cervical Spinal Cord Injury Without Major Bone Injury	21
<hr/>	
(Reader's Note)	
UNO T. : Neurovascular Compression Syndromes	31

帝
京
医
学
雜
誌

(第
四
十
九
卷
第
一
号)

二〇二六年三月二〇日 制作
二〇二六年三月二五日 発行
編集人 佐野圭一
発行人 帝京医学雑誌編集委員会

発行所
〒136-8555 東京都板橋区加賀二丁目十一番一
電話〇三三三九六四二二一(内線) 四一八二〇

制作
株式会社ソウブン・ドットコム
東京都荒川区西尾久七丁目二一六
電話〇三三三九三三〇二一