自然退縮を認めた頸椎黄色靱帯石灰化再発例 —プレガバリン内服効果の可能性—

Spontaneous Regression of Recurred Cervical Calcified Ligamentum Flavum :
Possible Effect of Pregabalin—A Case Report—

田 中 聡^{*1} 山 本 一 徹^{*2} 榎 藤 学 司^{*2,3} 渡 辺 剛 史^{*2,3}
堀 田 和 子^{*2} 田 中 貴 大^{*2,3} 田 中 雅 彦^{*2,3}

Satoshi Tanaka, M.D.^{*1}, Kazuaki Yamamoto, M.D.^{*2}, Gakuji Gondo, M.D., Ph.D.^{*2,3}, Tsuyoshi Watanabe, M.D.^{*2,3},
Kazuko Hotta, M.D.^{*2}, Takahiro Tanaka, M.D., Ph.D.^{*2,3}, Masahiko Tanaka, M.D., Ph.D.^{*2,3}

Abstract

Calcification of ligamentum flavum (CLF) is a degenerative spinal disease in which calcium crystals deposit in the ligamentum flavum. The CLF may cause spinal cord compression, and the patient may need decompressive surgery. However, CLF can spontaneously regress with some medications as well as no treatment. Here, the authors reported a case in which small CLF remaining after cervical decompression surgery markedly enlarged during the follow-up period and spontaneously regressed after pregabalin administration. Therefore, pregabalin might be involved in the spontaneous regression of CLF.

A 66-year-old female complaining of right upper limb pain and numbness was diagnosed with CLF at C5/6 and C6/7 by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The symptoms improved after removal of the CLF at C5/6 with C5 laminectomy and C4, C6 laminoplasty. Postoperative CT showed small residual CLF at C6/7. Six years after surgery, she suffered pain and numbness in her right arm. Her cervical MRI showed a marked increase of CLF at C6/7. The pain disappeared after the administration of pregabalin. Six months later, a marked reduction of CLF was observed on MRI.

It has been reported that the administration of cimetidine or etidronate resulted in the regression of CLF. Cimetidine affects calcium metabolism via parathyroid hormone (PTH), and etidronate has an inhibitory effect on calcification. It was reported that the serum PTH was markedly reduced in a uremic patient after the administration of pregabalin. The efficacy of pregabalin was also reported for a case with refractory paroxysmal kinesigenic choreoathetosis whose parathyroid glands were removed. It is presumed that pregabalin was involved in calcification regression via PTH metabolism in this case.

(Received : March 13, 2020 ; accepted : August 3, 2020)

Key words

calcification of ligamentum flavum, cervical spine, spontaneous regression, pregabalin

^{*1} 社会医療法人社団森山医会森山記念病院脳神経外科／Department of Neurosurgery, Moriyama Memorial Hospital
連絡先：〒247-8533 鎌倉市岡本 1370-1 湘南鎌倉総合病院脊椎脊髄外科・脳神経外科 榎藤学司 [Address reprint requests
to : Gakuji Gondo, M.D., Department of Neurosurgery and Spinal Surgery, Shonan Kamakura General Hospital, 1370-1 Okamoto,
Kamakura-shi, Kanagawa 247-8533, Japan]

^{*2} 湘南鎌倉総合病院脳神経外科／Department of Neurosurgery, Shonan Kamakura General Hospital

^{*3} 湘南鎌倉総合病院脊椎脊髄外科／Department of Spinal Surgery, Shonan Kamakura General Hospital

はじめに

黄色靱帯石灰化症は黄色靱帯にカルシウム結晶沈着をきたす脊椎変性疾患で、脊髄圧迫障害を起こし、手術を要する場合がある。著者らは頸椎後方手術後に残存していた小さな黄色靱帯石灰化巣が、経過観察中に著明に増大し、プレガバリン投与後に自然退縮した症例を経験した。経過観察中に黄色靱帯石灰化巣が増大や縮小したとの報告はいくつかあるが¹⁻⁶⁾、本症例のように著明な増大を認めたのに自然縮小した報告は少ない。プレガバリンが自然退縮に関与した可能性について若干の文献的考察を加えて報告する。

症例提示

症例は60歳女性で、5～6年前から左上肢のしびれを自覚し、1年前からしびれが増強し疼痛も認めるようになり他院を受診した。頸椎MRIにてC5/6椎間で明らかな脊髄圧迫病変を指摘され、当科を紹介されて受診した。既往歴として腰部脊柱管狭窄症と逆流性食道炎があり、リマプロストアルファデクスとラニチジン、メコバロミンを内服していた。徒手筋力テストでは左の三角筋、上腕二頭筋、手根背屈筋、手根掌屈筋に4/5、両側の総指屈筋と骨間筋に3/5の筋力低下が認められた。痛覚は左側でC6領域：6/10、C7領域：2/10、C8領域：1/10に低下しており、右側でもC7領域：7/10、C8領域：6/10の軽度低下を認めた。深部腱反射は両側上肢で軽度低下し、両側下肢で軽度亢進していた。頸椎CTではC5/6椎間左側に8×6mm、C6/7椎間右側に5×3mmの黄色靱帯石灰化巣が認められた（Fig. 1）。血液生化学検査では、白血球4,500/ μ l、赤血球396×10⁴/ μ l、血小板20.4×10⁴/ μ l、ナトリウム142 mEq/l、カリウム4.2 mEq/l、

l、クロール106 mEq/l、カルシウム9.5 mg/dl、無機リン4.1 mg/dl、CRP 0.03 mg/dl、総コレステロール229 mg/dl、LDLコレステロール160 mg/dlで、高LDL血症以外には異常所見は認められなかった。

初診から19日目にC5椎弓切除とC4およびC6の片開き式椎弓形成術が行われ、C5/6椎間の黄色靱帯石灰化巣は摘出されたが、C6/7椎間右側の小さな黄色靱帯石灰化巣は摘出されなかった（Fig. 2）。術後6カ月目のMRIでは脊髄圧迫は認められなかった（Fig. 3）。左上肢のしびれは残存したが筋力低下と疼痛は消失し、日常生活に支障なく経過していた。

頸椎手術の2年後、腰部脊柱管狭窄症による間欠性跛行が悪化したため、腰椎椎弓切除術が施行され、歩行は改善した。

頸椎手術より6年後、右上肢の疼痛およびしびれを訴えた。右のC7領域の神経痛および両下肢の腱反射亢進

Fig. 1

- a : Preoperative axial computed tomography (CT) at C5/6 showing large calcification of the ligamentum flavum (CLF) on the left.
b : Preoperative axial CT at C6/7 showing small CLF on the right.

Fig. 2

- a : Postoperative axial computed tomography (CT) at C5/6. Calcification of the ligamentum flavum (CLF) was removed with laminectomy.
b : Postoperative axial CT at C6/7. Laminoplasty was performed, and small CLF was observed on the right.

Fig. 3

- Cervical magnetic resonance imaging (MRI) showing diminishing calcification of the ligamentum flavum (CLF) at C5/6 and small CLF on the right C6/7 six months after surgery.
a : T2WI, sagittal.
b : T2WI, axial, C6/7.

Fig. 4

Cervical magnetic resonance imaging (MRI) showing markedly enlarged calcification of the ligamentum flavum (CLF) at C6/7 six years after surgery.

a : T2WI, sagittal.

b : T2WI, axial, C6/7.

を認め、頚椎 MRI にて残存していた C6/7 レベル右側の黄色靱帯石灰化巣の著明な増大を認めた (Fig. 4)。この時点での内服薬は初診時と同じくリマプロストアルファデクス、シメチジン、メコバロミンであった。椎弓切除および石灰化靱帯摘出による除圧術を計画し、右上肢の疼痛緩和を目的としてプレガバリン 75 mg を 1 日 2 回経口投与したが、内服開始から 1 カ月後、右上肢の疼痛は改善傾向を示し、手術は保留となった。さらに 5 カ月経過すると、右上肢痛は消失し、MRI において黄色靱帯石灰化巣の著明な退縮が認められた (Fig. 5)。手術は行わず、プレガバリン内服を終了したが、その後 3 年間のフォローアップ期間で、症状の再燃も画像上の黄色靱帯石灰化巣の再増大も認められなかった。

考 察

頚椎黄色靱帯石灰化症は 70 歳以上の黄色人種の高齢女性に発症することが多く、発生部位は中下位頚椎が多い。頚椎手術例の中で黄色靱帯石灰化症は 0.9~1.8% 程度とされ、まれな疾患である^{7,8)}。黄色靱帯に石灰化が起こる原因として、過去の報告では①可動性の高さによる動的ストレスによる退行変性、②エストロゲン分泌低下などの内分泌異常による退行変性、③Ca 代謝異常との関連、④炎症を伴う靱帯の変性、⑤局所的異栄養性の一過程などが挙げられている³⁾。石灰化はピロリン酸カルシウムやハイドロキシアパタイトなどのカルシウム結晶が沈着することにより生じるが、その機序の詳細は不明である。

黄色靱帯石灰化症の MRI 所見は、T1 強調画像、T2 強

Fig. 5

Cervical magnetic resonance imaging (MRI) showing shrinkage of calcification of the ligamentum flavum (CLF) after six months of pregabalin.

a : T2WI, sagittal.

b : T2WI, axial, C6/7.

調画像ともに低信号を呈する脊柱管後方からの脊髓圧迫性病変である。黄色靱帯骨化症との鑑別には CT が有用で、黄色靱帯石灰化症では卵円形の、黄色靱帯骨化症では嘴様の high density area となる^{7~9)}。治療に関しては、無症候性であれば経過観察となるが、脊髓圧迫症状があれば手術によって摘出することが原則で、椎弓形成を行う場合は石灰化した黄色靱帯を摘出できる術式が望ましい^{7,8)}。本症例では初回の頚椎手術時に、2 椎間の黄色靱帯石灰化巣を認めていた。脊髓を圧迫している大きな黄色靱帯石灰化巣は摘出したが、片開きの椎弓形成を行ったために小さな黄色靱帯石灰化巣は摘出できず、6 年後に著明に増大していた。結果的には自然退縮したが、正中分割による椎弓形成術か椎弓切除術を行って、確実に石灰化した黄色靱帯をすべて摘出したほうがよかったと考える。

渡部ら²⁾は頚椎黄色靱帯石灰化症と診断された 15 例 26 椎間を平均 3 年 9 カ月追跡し、6 例 9 椎間で増大、6 例 7 椎間で不変、2 例 2 椎間で縮小、7 例 8 椎間で消失を認めたと報告している。この中には、石灰化巣の増大縮小と経過期間や椎間高位に関連はなく、初診時の石灰化巣が 3 mm 以下では増大 (6/10) か消失 (4/10) が多く、4~5 mm の病巣では大きさが不変 (7/13) となる場合が多かったと記載されている。ほかにも黄色靱帯石灰化症が自然退縮した症例^{1,3)}や、椎弓形成術の 5 年後に消失した症例⁴⁾が報告されている。八野田ら⁴⁾は、その理由として脊柱管内の減圧により循環が改善され低酸素状態が解除されることでカルシウムの再吸収が起こったと考察している。瀬戸ら⁵⁾はシメチジンの投与により黄色靱帯石灰化巣が消失した症例を報告しているが、シメチジンは

上皮小体に作用し parathyroid hormone (PTH) を介してカルシウム代謝に影響するという機序や、骨格筋の中に存在する H₂ 受容体に直接作用して PTH 代謝に影響する機序が報告されている^{10,11)}。竹花ら⁶⁾はエチドロネートの投与により黄色靱帯石灰化巣が消失した症例を報告し、エチドロネートが石灰沈着抑制作用を有することが吸収に関与したと考察している。

今回報告した症例で使用されたプレガバリンは、神経障害性疼痛の治療薬であり、神経根性疼痛の治療としても広く用いられている。プレガバリンは $\alpha 2-\delta$ サブユニットに結合することによりカルシウムチャンネルを抑制し、トランスミッターのシナプス遊離を減少させ、神経細胞の興奮を抑制すると考えられている。カルシウム代謝における影響に関しては報告が少ないが、Baek¹²⁾は副甲状腺全摘後の発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼにプレガバリンが有効だったと報告している。副甲状腺全摘後の発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼは、副甲状腺全摘後の低 PTH 血症により大脳基底核でカルシウム代謝に異常をきたして発症するとされている。この文献中では、プレガバリンがカルシウム代謝を改善させて舞蹈アテトーゼを改善させたと考察されている。また、Khan¹³⁾は尿毒症性掻痒症患者にプレガバリンを投与し血中 PTH 濃度が著減したと報告している。このような報告からプレガバリンは神経細胞膜のカルシウムチャンネルを介して神経細胞の興奮を抑える作用だけではなく、PTH を介してカルシウム代謝に対する作用も有していると考えられるが、一方は低 PTH 状態における不随意運動の改善、もう一方は高 PTH 血症を改善したとの報告であり、カルシウム代謝におけるプレガバリンの正確な作用機序は解明されていない。

退縮の原因に関しては、本症例では初回の頸椎手術前、残存する黄色靱帯石灰化巣の増大縮小の時期に一貫してシメチジンが投与されており、黄色靱帯石灰化巣の退縮にシメチジンは関与していないと考える。プレガバリンは黄色靱帯石灰化巣の増大後に投与開始され、投与後 6 カ月程度で画像上著明な縮小を認めている。プレガバリンの投与前後での PTH やカルシウム代謝マーカーなどの測定は行われておらず、推測の範囲に留まるが、プレガバリンが PTH 産生を抑制することで血中カルシウム濃度低下を起し、黄色靱帯石灰化巣が退縮した可能性が考えられる。

結 語

術後に残存する頸椎黄色靱帯石灰化巣が経過観察中に著明に増大し、その後自然退縮した症例を経験し報告した。プレガバリンが黄色靱帯石灰化巣の退縮に関与した可能性があると考えられた。

利益相反開示

著者らに開示すべき COI はなく、日本脳神経外科学会に報告を行っている。

文 献

- 1) 安川幸廣, 秋月 章, 和田忠彦, 他: 特異な症状, 経過を呈した頸椎黄色靱帯石灰化症と思われる 2 例. 整形外科 41: 1968-1969, 1990
- 2) 渡部 亘, 佐藤光三, 阿部栄二, 他: 頸椎黄色靱帯石灰化症の X 線学的検討—経時的变化について. 東日本臨整会誌 4: 111-114, 1992
- 3) Saliou G, Théaudin M, Grados F, et al: Cervico-brachial neuralgia caused by spontaneous resorption of ligamentum flavum calcification. *Rheumatology* 47: 106-107, 2008
- 4) 八野田 純, 川口善治, 関 庄二, 他: 椎弓形成術後病変が消失した頸椎黄色靱帯石灰化症の 1 例. 整形外科 58: 1573-1576, 2007
- 5) 瀬戸宏明, 藤原三郎, 千野孔三, 他: 石灰化陰影の縮小がみられた頸椎黄色靱帯石灰化症の 2 例. 整形外科 50: 1323-1325, 1999
- 6) 竹花 務, 新宮彦助, 塩谷彰秀, 他: 頸椎黄色靱帯石灰化症に対する EHDP の使用経験について. 整形外科 40: 1543-1545, 1989
- 7) 西川 節, 大重英行, 正村清弥, 他: 頸椎黄色靱帯石灰化症—自験例の報告と文献的考察. 脊椎外科 32: 46-55, 2018
- 8) Takahashi T, Hanakita J, Minami M: Pathophysiology of calcification and ossification of the ligamentum flavum in the cervical spine. *Neurosurg Clin N Am* 29: 47-54, 2018
- 9) Kim K, Isu T, Nomura R, et al: Cervical ligamentum flavum ossification. Two case reports. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 48: 183-187, 2008
- 10) Sherwood J, Reinhard D, Garcia M: Does cimetidine inhibit parathyroid hormone secretion? *N Engl J Med* 300: 200-201, 1979
- 11) Fiore CE, Malatino LS, Kanis JA: Effects of cimetidine on parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1: 501, 1981
- 12) Baek WS: Pregabalin resolves refractory parathyroid paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Clin Neuropharmacol* 35: 203, 2012
- 13) Khan TM, Aziz A, Suleiman AK: Effectiveness of posthemodialysis administration of pregabalin (75 mg) in treatment resistance uremia pruritus. *J Pharm Bioallied Sci* 8: 74-76, 2016