

200936068A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

横断的基盤研究分野 生体試料等の収集に関する研究

－ 脊髄空洞症の発症素因に関する研究 －

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 秀直

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

脊髄空洞症の発症素因に関する研究----- 1

研究代表者：佐々木秀直

(参考資料) 脊髄空洞症の第一次及び第二次疫学調査用紙----- 5

脊髄空洞症 診断基準 (案)

II. 分担研究報告

脊髄空洞症の発症素因に関する研究----- 11

—生体試料等の収集に関する研究—

研究分担者：矢部一郎 他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 13

I . 総括研究報告書

脊髄空洞症の発症素因に関する研究

研究代表者：佐々木 秀直（北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野 教授）

研究要旨：脊髄空洞症の発症素因・病態機序の解明を目的として患者の血液、DNA の収集を開始した。現時点まで、患者 26 人より提供を得た。さらに、関連する厚生労働省研究班と協同で全国疫学調査を行い、診断基準の再検討も行った。第一次全国調査により、脊髄腫瘍に続発した例も含めると推定患者数は 2505 人、平成 18 年度の人口統計による推定有病率は人口 10 万当たり 1.96 となった。今後の生体試料収集には、脊髄空洞症患者を多数診療している施設の協力が必要である。さらに、試料と連結した臨床情報のデータベースの構築、最近の医療環境に対応した新しい診断基準の適用などが課題となる。

研究分担者

飛驒 一利

北海道大学大学院医学研究科
神経外科学分野 准教授

寺江 聡

北海道大学病院 放射線部 准教授

矢部 一郎

北海道大学大学院医学研究科
神経内科学分野 准教授

A. 研究の背景と目的

脊髄空洞症とは、何らかの原因で脊髄に空洞を生じ、その空洞の拡大に伴って様々な神経症状をきたす疾患群の総称である。歴史的には腫瘍に伴う空洞も“脊髄空洞症”の分類に含まれてきた。しかし、最近では腫瘍組織の分泌液が貯留して生じた空洞は“嚢胞”として、脊髄空洞症に伴う空洞とは区別されて論じられることが多い。これは、脊髄空洞症の病態の基礎には発達障害や脳脊髄液の循環動態の障害によるとする、最近の考えを反映している。脊髄空洞症には感染や外傷などに続発する二次性のものがある一方で、原因の特定されていない一群も残されている。

本研究班は、この原因不明の一次性脊髄空洞症の発症素因を解明することを目的として組織された。目的は、脊髄空洞症患者の生体試料収集が第一であるが、発症素因解明には診断基準の見直しと全国疫学調査も必要であるので、関連する研究班と協力して以下の研究課題を企画した。

B. 研究組織と研究方法

1) 研究組織と分担

脊髄空洞症は厚生労働科学研究費補助金「神経変性疾患に関する調査研究班」（班長：中野今治）が担当しているので、診断基準の作成と疫学調査は同班と協同して企画した。また疫学調査の方法については厚生労働科学研究費補助金「特定疾患に関する調査研究班」の協力を得て企画した。

2) 生体試料の収集に関して

脊髄空洞症患者の血液、髄液、DNA を集積し保存した。対象は脊髄空洞症患者と対照群としての健常者である。同時に、資料提供者の基本的な臨床所見をデータベース化した。試料収集施設は北海道大学病院神経内科及び神経外科を中心に、他に北海道内の施設からも協力を得た（担当班員：矢部、飛驒）。

3) 診断基準改定の基本方針

脊髄空洞症は原因の異なる疾患群である。診断基準は 1996 年度に「神経変性疾患調査研究班」で作成された。脊髄空洞症は、厚生労働省特定疾患には指定されていないので、先の診断基準も十分に活用されていない。この診断基準は、作成されて既に 13 年を経ているので、その間の医療環境の変化も考慮する必要がある。そこで、「神経変性疾患調査研究班」と協同で、診断基準の改定作業に着手した。改定の基本方針を以下の 6 項目とした。すなわち、1) 特定疾患の認定にも対応できる実用的基準とすること、2) 診断は画像診断による空洞の

証明を必要条件とすること、3)分類は症状の有無及び空洞の成因の両方を考慮すること、4)参考には診療に役立つ知見を挙げておくこと、5)疫学調査や自然歴調査の基盤情報となること、6)一部の自治体で既に採用している認定基準と矛盾しないこと、などである。

改定案は神経内科、脳神経外科及び神経放射線科の担当者が検討を重ねた。その試案を「神経変性疾患調査研究班」2009年度夏のワークショップで呈示して検討した。それを基に、脊髄空洞症専門医の意見も考慮して検討を重ねて、最終案とした(担当班員:佐々木、飛驒、寺江)。

4) 全国疫学調査

患者数と有病率を推定する目的で全国規模の第一次全国調査を行った。対象施設は、神経内科、脳神経外科、整形外科及び小児科を標榜する全国の病院で、各診療科について病床数毎の層化無作為抽出を行った。抽出率は20-99床から5%、100-199床から10%、200-299床から20%、300-399床から40%、400-499床から80%、500床以上は100%、及び全ての大学病院とした。調査対象期間は2008年8月1日から2009年7月31日までの12カ月間に診療した脊髄空洞症患者とした。例数と性別について、各診療科宛に調査票を送付した。調査対象施設の抽出と調査方法は、「特定疾患の疫学に関する研究班」の協力を得た。調査は「神経変性疾患調査研究班」と協同で行った。

一次調査における対象患者は、MRIもしくはCTミエログラフィーにより空洞を確認でき、臨床的に脊髄空洞症と診断されている患者とした。解答をよせた施設の中で、該当患者を診療している施設には、診断基準試案をもとに作成した調査用紙を送付して、第二次疫学調査を施行した(担当班員:佐々木)。

(倫理面への配慮)

生体試料の収集とその手順については医の倫理委員会の審査承認を得て行った。疫学調査については、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の審査・承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 試料収集

平成21年度の報告書作成時点で、空洞症患者26人より血液とDNAの提供を受けた。空洞症の病型別ではキアリ奇形1型を伴う患者23人、特発性と診断された患者2人、C5/6椎体融合を伴う患者1人である。

2) 診断基準

診断基準は診察所見(I)、神経放射線学的所見(II)、鑑別診断(III)、参考所見(IV)、診断と分類(V)の5項目のカテゴリーより構成される。診察所見には髄内空洞による脊髄症候に加えて、各種栄養障害や側彎など骨格異常を含めた(I)。脊髄症候を欠いても、側彎症のみで診断される若年患者を考慮して、診察所見の項目に側彎症を独立して明記した(I-6)。神経放射線所見では、画像診断による空洞の証明を必須事項とし、キアリ奇形の定義と判定基準を示した(II)。特に、空洞形成に深く関与しているキアリ奇形1型において、小脳扁桃の下垂の判定基準には論議がある。一般に大後頭孔より5mm下垂していれば病的であり、3-5mmは境界領域とされる。しかし、この境界領域の下垂例においても空洞症合併のあることから、今回の基準案では下垂の程度を3mm以上とした(II-注2)。参考所見として空洞形成の前段階として注目されている脊髄空洞症前状態(presyrinx state)を取り上げた。また空洞症の発病に関与している素因の一つとして、分娩時外傷や遺伝素因を記述した(IV-1~6)。診断と分類に関しては、症状の有無により症候性脊髄空洞症と無症候性脊髄空洞症に分類した(V-A)。成因による分類(V-B)では空洞形成の要因として重要な頭蓋脊椎移行部の奇形を明記した(B-1~B3)。それ以外に二次性脊髄空洞症の原因として癒着性くも膜炎と脊髄損傷を挙げた(B-4,5)。以上を考慮して試案を作成した。

これを基に、空洞に関するMRI所見を注釈に追加し、分類においては脊椎・脊髄奇形、特にキアリ奇形2型に合併する二分脊椎に関する最近の考え方を取り入れて細分類し、新たに、何れにも該当しない特発性空洞症を分類に追加して、最終案とした。

3) 疫学調査

調査対象とした2938診療科からの回収率は72.9%(2143診療科)で、総患者数は1192人(男性536人、女性656人)であっ

た。施設毎の患者数は1人が209施設で最も多く、患者数の最も多い施設は50人であった。これらの数値を基にして推計された脊髄空洞症患者数は2505名(95%信頼区間: 2074-2936)となり、平成18年の国政調査人口統計(127,770,000人)に基づいて算出された有病率は1.96人/人口10万人となった。

D. 考察

1) 生体試料の収集

生体試料収集は、空洞症の発病素因解析や病態を反映する検査指標の開発に関する研究基盤となるものである。脊髄空洞症に関してではあるが、臨床情報と連結した生体試料の集積活動は、現時点では組織的には行われていない。脊髄空洞症の原因は多様なので、診断基準に準拠して診断されていること、試料と臨床情報を連結して蓄積することが今後の研究に必要である。第一次疫学調査をもとに、空洞症患者を多数診療している施設には、生体試料収集への協力を依頼したい。

2) 診断基準の作成

診断基準改訂において考慮した点について述べておきたい。その第一は、画像診断所見を重視して、空洞の証明と、キアリ奇形の判定基準を銘記したことである。第二は無症候性例を分類にいられたことである。その背景には、画像診断の普及で偶然に発見される例が増えていることがある。このような例は空洞症の自然歴の調査において、一つの手掛かりとなると期待される。第三は参考所見に分娩時外傷や家族歴などを列記したことである。いずれも一部の空洞症においては、発病素因として関与が推定されている。第四として、presyrinx状態を取り上げた。Presyrinxは空洞症の発生前、あるいは、空洞症の進展に伴ってMRIで描出されるもので、脊髄浮腫を反映しているとされる。従って、presyrinxは治療介入の適応、治療効果判定などに役立つ画像所見としての意義を考慮したものである。第五は、腫瘍に伴う嚢胞を空洞症とは区別したことである。脊髄の髄内腫瘍、特に上衣腫や血管芽腫では嚢胞形成(tumor cyst)をみることがある。第六として、診断基準の最終案に反映させた奇形の分類である。この分類は小児神経外科における脊髄空洞症

の最近の考え方を考慮したものである。今回の診断基準及び病型分類が、今後の医療統計、疫学調査及び生体試料収集の基盤となることを期待している。

3) 疫学調査

厚生省研究班である「脊髄空洞症とその関連疾患の病態と治療に関する研究班」(班長: 矢田賢三)において、1991~92年に全国規模のアンケート調査が施行された。この調査は脳神経外科及び整形外科の認定施設、神経学会評議員及び小児神経学会評議員を対象とし、過去10年間に経験した症例数を調査した。その総数は2191人であった。標準的な疫学手法を用いた全国規模の調査は今回が初めてである。今回の一次調査での推定患者数は2505名であった。方法論の違いもあり、これら二つの調査結果を直接には比較できない。しかし、結果において両者に大きな差異がないことから、これらの患者数は本邦の脊髄空洞症患者の概数を反映していると推定される。さらに、両調査においては、腫瘍に付随した空洞も“脊髄空洞症”として集計しているので、対象そのものに質的違いがない。但し、1991~92年度の調査では10年間の経験症例として報告されているので、同一症例が複数の施設から重複して報告もしくは集計されている可能性がある。一方の今回の調査では調査期間を1年間と限定したことで、症例の重複は少ない反面、軽症例や寛解例で定期受診していない症例が把握されていない可能性が残る。

世界的に見ても、脊髄空洞症の疫学に関する報告は稀である。2006年にニュージーランドより報告された有病率8.2人/10万人であった。これと比較して、今回の調査で推定した本邦の有病率1.96人/10万人は低い値となった。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。

なお、一次調査の結果は「神経変性疾患調査研究班」の平成21年度報告書にも報告したので参照されたい。今回の調査に引き続いて、第二次全国調査を2009年11月より行っている。現在、解答の集計を進めているが、これにより臨床像が明らかになるものと期待される。

E. 結論

- 1) 脊髄空洞症の生体試料収集を開始し、現在までに患者 26 名より血液、DNA の提供を得た。
- 2) 脊髄空洞症の全国疫学調査を行い、推定患者数は 2505 名、推定有病率は人口 10 万人当たり 1.96 であった。
- 3) 診断基準を見直し、1 年間の検討を経て最終案を作成した。

F. 健康危険情報

- 特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ijiri K, Hida K, Yano S, Komiya S, Iwasaki Y: Traumatic spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele after lower-thoracic nerve-root avulsion. Spinal Cord. 2009;47(11):829-831

2. 学会発表

- Kazutoshi Hida, Takeshi Aoyama, Shunsuke Yano, Yoshinobu Iwasaki: Dysesthetic pain with syringomyelia with Chiari type I malformation: Analysis of pre- and postoperative condition. The 7th Biennial Japan-Korea Conference on Spinal Surgery. July 1-3, 2009

佐久嶋 研、矢部一郎、佐々木秀直、上原里程、中村好一、中野今治: 脊髄空洞症の第一次全国調査. 第 51 回日本神経学会総会、2010、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得、実用新案登録、その他
いずれも該当無し

資料1 一次調査依頼用紙

診療科 責任者様

2009年8月

厚生労働省 脊髄空洞症の全国疫学調査
神経変性疾患に関する調査研究班 及び 脊髄空洞症の発症素因に関する研究班
主任研究者 佐々木 秀直
(北海道大学・神経内科)
神経変性疾患に関する調査研究班
班長 中野 今治
(自治医科大学内科学講座神経内科学部門)

拝啓

晩夏の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、神経変性疾患に関する調査研究班の研究にて、我が国における脊髄空洞症の実態を把握するために全国疫学調査を実施することとなりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去1年間(2008年8月1日～2009年7月31日)の貴診療科において、下記の神経放射線所見に該当し脊髄空洞症と考えられた患者数を同封のハガキにご記入の上、2009年9月30日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、ハガキの「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票をお送りさせていただきますので、あわせて御協力くださいますようお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

神経放射線所見

MRIで脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあってもよい)。体内金属等によりMRI検査が施行できない場合には、水溶性造影剤によるCTミエログラフィーにより空洞を確認できる

敬具

脊髄空洞症の疫学に関する全国調査事務局
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学医学研究科神経内科学分野
担当医師：佐久嶋 研
電話：011-706-6028
FAX：011-700-5356

脊髄空洞症 有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名： _____

記載日時： 2009年 月 日

脊髄空洞症	1.なし	2.あり	男	例
			女	例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における過去1年間(2008年8月1日～2009年7月31日)の上記疾患患者数について御記入ください。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますので御協力ください。
4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。

2009年9月30日までにご返送いただければ幸いです。

資料3 二次調査 依頼用紙

診療科 責任者様

2009年11月

厚生労働省 脊髄空洞症の全国疫学調査
神経変性疾患に関する調査研究班 及び 脊髄空洞症の発症素因に関する研究班
主任研究者 佐々木 秀直
(北海道大学・神経内科)
神経変性疾患に関する調査研究班
班長 中野 今治
(自治医科大学内科学講座神経内科学部門)

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、脊髄空洞症の発生素因の全国疫学調査につきまして、貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご協力をいただき誠にありがとうございました。

ご回答に基づきまして、第二次調査個人票一式を同封いたしました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、第一次調査で御報告いただきました昨年からの1年間(2008年8月1日～2009年7月31日)の貴診療科における脊髄空洞症の受診患者症例につきまして、調査個人票に可能な範囲でご記入いただければ幸いです(不足がございましたら、お手数ですが同個人票を必要枚数分コピーしていただければ幸いです)。また回収につきましては、別紙2. 提出一覧表(青色)とあわせて12月末日までに同封した封筒にてご返送いただきますようお願い申し上げます。個人票の記載内容に関しましては、個人の秘密は固く守り、患者の皆さまへの直接の問い合わせはいたしません。

また、匿名化のために貴院のカルテ番号は個人票には記載せず、同封の別紙3.【第二次調査個人票の“調査対象者番号”とカルテ番号対応表】(薄紫色)にご記入いただき、個人票には対応する“調査対象者番号”のみをご記入下さいますようお願いいたします。なお、お手数ですが、対応表は貴院にて2010年12月末日まで保管いただきますようお願い申し上げます。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただいで結構です。

なお、参考のため研究班にて作成致しました脊髄空洞症診断基準(案)を同封させていただきます。本診断基準(案)では、腫瘍に伴うものは脊髄空洞症から除外する規定となっておりますが、本調査ではより正確な実態を把握するために腫瘍に伴う空洞形成症例も御報告をお願いしております。

先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、二次調査についても、何卒ご協力下さいますようよろしくお願い申し上げます。なお、本調査は北海道大学の倫理委員会の承諾を得て、ホームページにて情報公開を行った上で実施しています。何卒ご協力のほど、お願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

敬具

脊髄空洞症の疫学に関する全国調査事務局
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
北海道大学医学研究科神経内科学分野
担当医師：佐久嶋 研
TEL/FAX : 011-706-6028/011-700-5356
Mail : research_neurology@med.hokudai.ac.jp

資料4 第二次疫学調査用紙

脊髄空洞症 第二次調査個人票 (必要分をコピーして御使用ください)

記入者氏名: _____ 記入年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者基本	調査番号	患者イニシャル 性 名	性別 男・女	生年月日 平成 昭和 大正
				年 月 日
診断年月	脊髄空洞症と診断されたのは () 年 () 月			
神経放射学的検査	空洞の証明	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CTミエログラフィー		
	空洞の部位	<input type="checkbox"/> 延髄 <input type="checkbox"/> 脊髄(椎体レベル ~)		
	空洞の左右差	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		
	合併奇形	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> キアリ奇形Ⅰ型 <input type="checkbox"/> キアリ奇形Ⅱ型 <input type="checkbox"/> 二分脊椎 <input type="checkbox"/> 頭蓋頸椎移行部骨奇形 <input type="checkbox"/> 側弯 <input type="checkbox"/> その他()		
成因による分類 最もあてはまるものを1つのみ	<input type="checkbox"/> 特発性脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> キアリ奇形Ⅰ型を伴う脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> キアリ奇形Ⅱ型(二分脊椎)に伴う脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> キアリ奇形以外の頭蓋頸椎移行部病変(骨奇形など)を伴う脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> 外傷に続発した脊髄空洞症 <input type="checkbox"/> その他の脊髄空洞症() <input type="checkbox"/> 脊髄腫瘍に伴う空洞形成(腫瘍の組織診断:)			
症状での分類	<input type="checkbox"/> 無症候性空洞症 (→調査票の記入は以上で終了です) <input type="checkbox"/> 症候性空洞症 (→以下の症状・経過の詳細を記載してください)			

症状・経過の詳細 (以下は症候性空洞症例のみ記載)

病歴	発症年齢	歳	初診時年齢	歳
	初発症状			
	診断確定後の経過	<input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 緩解 <input type="checkbox"/> 進行性 <input type="checkbox"/> 進行停止		
既往	分娩時外傷・難産の既往	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→()		
	髄膜炎などの中枢神経系感染症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→()		
	頭部・脊柱の外傷歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→()		
	頭部・脊柱の手術歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→()		
	その他の空洞形成に関与の疑われるもの	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→()		
空洞症家族歴	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり→ (詳細)			
診断確定時の症候	運動系	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 一側上肢筋力低下・萎縮 <input type="checkbox"/> 両上肢筋力低下・萎縮 <input type="checkbox"/> バビンスキー徴候陽性 <input type="checkbox"/> 下肢痙縮 <input type="checkbox"/> 下肢筋緊張低下 <input type="checkbox"/> その他()		
	感覚障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 体幹 <input type="checkbox"/> 一側上肢 <input type="checkbox"/> 両上肢 <input type="checkbox"/> その他()		
	自律神経	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> ホルネル症候群 <input type="checkbox"/> 瞳孔不同 <input type="checkbox"/> 発汗障害 <input type="checkbox"/> 爪の発育障害 <input type="checkbox"/> 患肢の肥大 <input type="checkbox"/> 神経原性関節症 <input type="checkbox"/> 起立性低血圧 <input type="checkbox"/> インポテンス <input type="checkbox"/> 排尿障害 <input type="checkbox"/> 排便障害 <input type="checkbox"/> その他()		
	脳神経系	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 眼振 <input type="checkbox"/> 顔面の感覚障害 <input type="checkbox"/> 舌萎縮 <input type="checkbox"/> 舌線維束収縮 <input type="checkbox"/> 嚔声 <input type="checkbox"/> 胸鎖乳突筋の萎縮 <input type="checkbox"/> 嚔下障害 <input type="checkbox"/> その他()		
	骨格系	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ <input type="checkbox"/> 側弯症 <input type="checkbox"/> その他()		
外科的治療	初回術式	術後経過		
	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ _____ 歳時 <input type="checkbox"/> dural patchによる大孔部減圧術 <input type="checkbox"/> 硬膜外層切除による大孔部減圧術 <input type="checkbox"/> 空洞クモ膜下腔交通術 <input type="checkbox"/> その他()	<input type="checkbox"/> 縮小 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 拡大 <input type="checkbox"/> 運動障害 <input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 感覚障害 <input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化 <input type="checkbox"/> 疼痛 <input type="checkbox"/> 改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 悪化		
再手術	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり→ _____ 年後	再手術の術式()		

ご協力ありがとうございました

事務局使用欄	施設コード	備考欄
--------	-------	-----

表 脊髓空洞症診断基準 (案)

I 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺
- 4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害。
- 5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嗄声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

II 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髓内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める (隔壁様構造物はあってもよい)。体内金属等により MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。
- 2) Chiari 奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。

注 1) 空洞の MRI 所見

T1 強調像にて辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節に亘り存在することをもって、脊髓空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

注 2) Chiari 奇形の定義

- 1 型: 小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。
- 2 型: 小脳下部 (主に虫部) と延髄が大後頭孔より下垂し、第 4 脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髓瘤または脊髓髄膜瘤を伴う。

III 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること。

脳幹部・高位脊髄腫瘍、環軸椎脱臼、頸椎椎間板ヘルニア、加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊椎症及び脊髄根症、運動ニューロン疾患、若年性一側性上肢筋萎縮症 (平山病)、特発性側弯症

IV 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞 (Tumor cyst) とし、空洞とはしない。

V 診断と分類

A) 症候による分類

- 1) 症候性脊髓空洞症
上記 I、II-1、III の全てを満たす脊髓空洞症。
- 2) 無症候性脊髓空洞症
検査で偶然に見つかった脊髓空洞症で、II-1 と III を満たすもの。

B) 成因による分類

- 1) Chiari 奇形 1 型に伴う脊髓空洞症
- 2) Chiari 奇形 2 型に伴う脊髓空洞症
 - a) 開放性二分脊椎 (脊髓髄膜瘤または脊髓披裂)
 - b) 潜在性二分脊椎 (脊髓脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髓嚢胞瘤などを含む)
 - c) 上記二分脊椎を伴わないもの
- 3) 頭蓋頸椎移行部や脊柱において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髓空洞症
- 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髓空洞症
- 5) 外傷に続発した脊髓空洞症
- 6) その他の続発性脊髓空洞症
- 7) 上記の何れにも該当しない特発性脊髓空洞症

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

脊髄空洞症の発症素因に関する研究
－生体試料等の収集に関する研究－

研究分担者 矢部 一郎¹⁾、飛驒 一利²⁾、寺江 聡³⁾

- 1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野
- 2) 同 神経外科学分野
- 3) 北海道大学病院放射線部

研究要旨：脊髄空洞症における空洞形成には、髄液循環動態の異常ならびに頭蓋骨頸椎移行部から脊柱・脊髄にわたる様々な形成障害が病態に関与していると推定されている。本研究では、その成因や病態変化の指標となる臨床バイオマーカーの検索や、発症素因となる候補遺伝子を探索することを目指し、検体試料と臨床情報を収集した。その結果、脊髄空洞症患者26人より血漿検体とDNA試料の提供を得た(術後症例が21人、手術未施行例が5人)。内訳は男性5人、女性21人、平均発病年齢 26.4 ± 14.9 歳(SD=14.9, 6-55)であった。脊髄空洞症の病型別ではキアリ1型を伴うもの23人、特発性が2人、C5/6椎体融合を伴うもの1人であった。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は難治性神経疾患の一つであるが、その発症原因については現時点で不明である。治療は主に、外科的手術によることが多いが、手術を行っても後遺症が残る患者や再発する患者も存在する。本研究では、その成因や病態変化の指標となる臨床バイオマーカー(タンパク質、ペプチド等)の同定や、発症要因となり得る候補遺伝子を検索することを目的とする。

B. 研究方法および対象

対象は脊髄空洞症患者とし、キアリ奇形を含め合併症の有無は問わない。検体試料の収集と同時に書式に従い臨床情報を収集した。脊髄腫瘍に伴う嚢胞は、空洞症とは区別して、今回の対象には含めなかった。収集の対象患者は主に北海道大学病院に通院中の患者とし、北海道内で脊髄空洞症を診療している関連医療機関にも協力を依頼した。北海道大学病院に通院中の患者については、神経放射線部が空洞症の画像診断と評価を担当した。

(倫理面での配慮)

本研究は北海道大学医学研究科医の倫理委員会で審査・承認を得た。対象者に研究の趣旨を口頭ならびに文書で説明し、文書で同意を得た。

C. 研究結果

脊髄空洞症患者26人より血漿検体とDNA試料の提供を受けた(術後症例が21例、手術未施行例が5例)。内訳は男性5例、女性21例、平均発病年齢 26.4 ± 14.9 歳(SD=14.9, 6-55)である。病型別ではキアリ1型23例、特発性2例、C5/6椎体融合を伴う空洞症1例である。

初発症状としては、一側上肢の感覚異常が16例で最も多く、次いで歩行障害と一側下肢の感覚異常が各々2例であった。その他の初発症状としては、吃逆や一側顔面の感覚異常、咳時の背部痛などがあった。自覚症状はないものの、側彎症の精査中に見つかった症例も2例存在した。出産時の異常は2例で認められ、1例は骨盤位出産で、もう1例は産瘤であった。神経学的所見としては1側上肢の表在覚低下が最も多く16例に認められ、次いで病側上肢の腱反射異常と遠位筋筋力低下が各々5名に認められた。足底反射異常などの錐体路徴候は1名に認められるのみであった。

空洞の位置は25例において頸髄より認められ、そのうち11例では胸髄ないし腰髄まで拡大していた。1例は胸髄にのみ空洞を認めた。

D. 考察

脊髄の空洞形成には、腫瘍に伴う嚢胞形成を別として、髄液循環動態の障害もしくはその原因となる奇形や発達障害があると推定され

ている。さらには、原因不明の特発性のものも残されている。このように疾患の病態と発病素因の解析には、生体試料と連結した臨床情報の集積が必要である。奇形などの関与が想定されることから、画像診断による評価は必須事項である。臨床像の把握は始動期の横断的情報に留まらず、経過を踏まえた把握も望ましいことは云うまでもない。今回、当研究班が構築した体制はその基盤となるので、引き続き拡充に努めたい。

E. 結論

脊髄空洞症患者 26 名より血液と DNA の提供を得て、試料と連結した臨床データベースを構築した。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 学会発表

Kazutoshi Hida, Takeshi Aoyama, Shunsuke Yano, Yoshinobu Iwasaki: Dysesthetic pain with syringomyelia with Chiari type I malformation: Analysis of pre- and postoperative condition. The 7th Biennial Japan-Korea Conference on Spinal Surgery. July 1-3, 2009

佐久嶋 研、矢部一郎、佐々木秀直、上原里程、中村好一、中野今治: 脊髄空洞症の第一次全国調査. 第 51 回日本神経学会総会、2010、東京

2. 論文発表

Ijiri K, Hida K, Yano S, Komiya S, Iwasaki Y: Traumatic spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele after lower-thoracic nerve-root avulsion. Spinal Cord. 2009;47(11):829-831

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

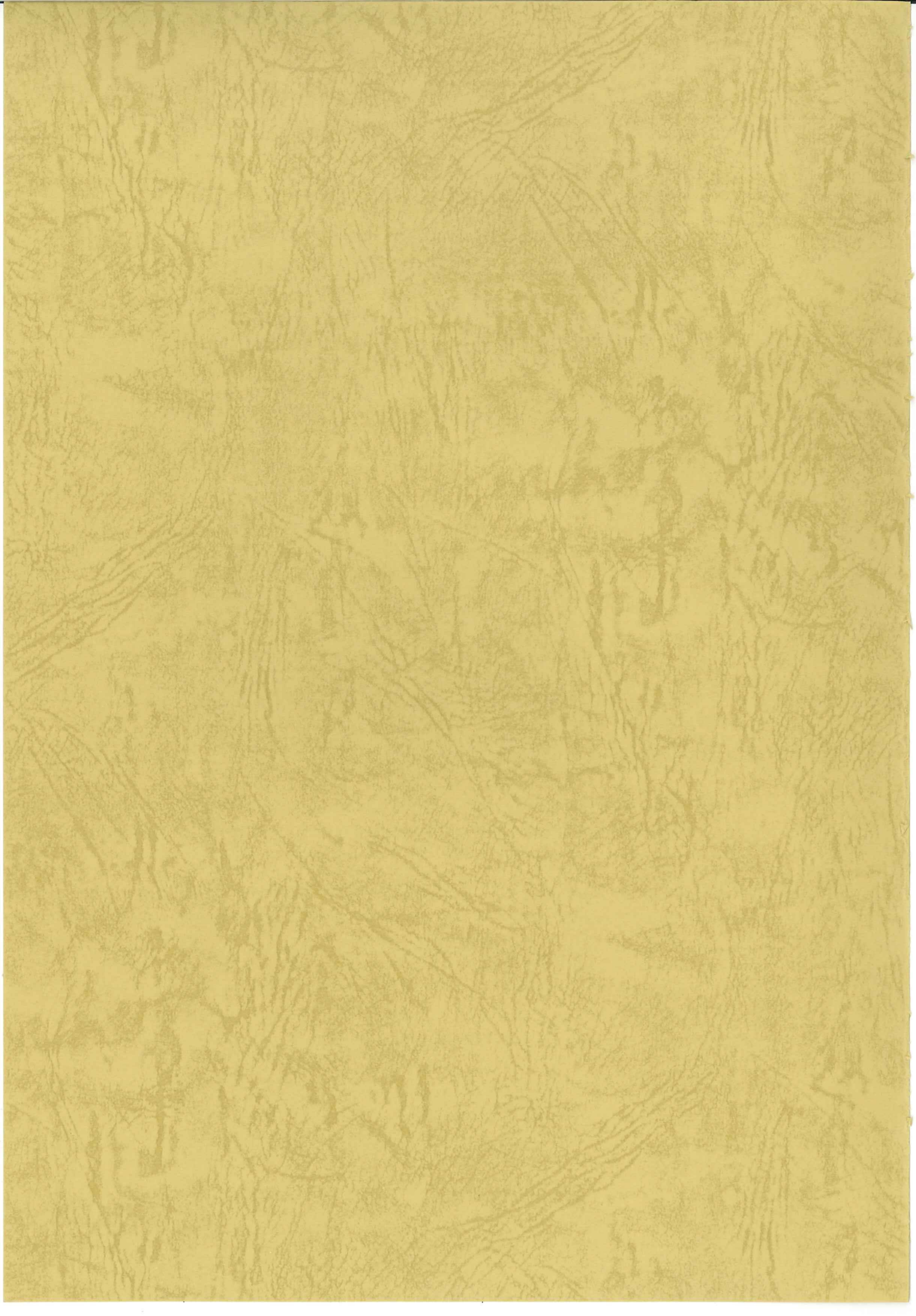
研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ijiri K, Hida K, Yano S, Komiya S, Iwasaki Y	Traumatic spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele after lower-thoracic nerve-root avulsion.	Spinal Cord	47(11)	829-831	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
飛騨一利	脊髄空洞症	杉本恒明, 小俣政男	内科学症例図説	朝倉書店	東京	2009	586-587



200936068 A (別冊)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

横断的基盤研究分野 生体試料等の収集に関する研究

－ 脊髄空洞症の発症素因に関する研究 －

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究成果の刊行物・別刷

研究代表者 佐々木 秀直

平成 22 (2010) 年 4 月

CASE REPORT

Traumatic spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele after lower-thoracic nerve-root avulsion

K Ijiri^{1,2}, K Hida¹, S Yano¹, S Komiya² and Y Iwasaki¹

¹Department of Neurosurgery, Hokkaido University, Hokkaido, Japan and ²Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Background: Traumatic spinal-cord herniation after nerve root avulsion is rare. We report on the first patient with spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele in the lower conus medullaris region after nerve avulsion.

Case: This 72-year-old man presented with progressive pain in the left leg and motor weakness after two traumatic accidents. Constructive interference in steady-state (CISS) imaging showed the attachment of the spinal cord to the wall of a herniated pseudomeningocele and associated syringomyelia at the level of T12. At the time of surgery, a herniated pseudomeningocele was observed. The lateral portion of the spinal cord that had herniated into the pseudomeningocele was detached from its wall; this was followed by repair of the dural defect. A redundant nerve root was observed inside the pseudomeningocele, suggesting nerve root avulsion as the primary lesion. To facilitate cerebrospinal fluid drainage from the syringomyelia, we next performed dorsal root entry zone (DREZ)otomy to the pseudomeningocele. Postoperatively, he manifested significant clinical improvement.

Conclusions: This is the first report of spinal cord herniation after nerve root avulsion in the conus medullaris region. CISS imaging is highly useful for the demonstration of spinal cord herniation, syringomyelia and pseudomeningocele. To restore neurological function in patients with progressive symptoms, we recommend surgical treatment.

Spinal Cord (2009) 47, 829–831; doi:10.1038/sc.2009.38; published online 7 April 2009

Keywords: spinal cord herniation; nerve root avulsion; conus medullaris; pseudomeningocele; syringomyelia; CISS imaging

Introduction

Spinal cord herniation is a rare but well-documented entity, which results in various neurological symptoms. It is classified as idiopathic, iatrogenic and traumatic. Traumatic spinal-cord herniation is less well documented in the literature.^{1,2} Among the 13 cases of traumatic spinal-cord herniation reported earlier, only three were associated with nerve root injury;¹ all patients manifested brachial plexus injury.

To our knowledge, there have been no reports of traumatic spinal-cord herniation associated with pseudomeningocele in the conus medullaris region. Here we report on a patient with traumatic spinal-cord herniation after lower-thoracic nerve-root avulsion.

Case report

Thirty years earlier, this 72-year-old patient had a rear-end collision by a motor car when he was driving his car, wherein he twisted his trunk resulting in numbness and radiating pain on his left side. He consulted his physician and was treated conservatively, which gradually increased his leg pain. In the second car accident, he received a strong side-impact collision by a motor car, and severely twisted his thigh and leg, resulting in backache and severe radiating pain on his left thigh and leg. This history suggests a left thoracic nerve-root and spinal-cord injury resulting from the first accident, and a deterioration involving left-lumbar nerve irritation after the second accident. When he was hospitalized at our institute, his chief complaint was increasing radiating pain in his left side with spastic gait. We noted motor weakness (manual muscle test: iliopsoas 4/5, extensor hall. br. 1/5) restricted to his left lower extremity. There was no motor weakness in his upper extremity and right lower extremity. In the left knee, deep-tendon reflex had diminished, whereas it had increased

Correspondence: Dr K Ijiri, Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, 8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520, Japan.

E-mail: kosei2@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Received 22 November 2008; revised 17 February 2009; accepted 18 February 2009; published online 7 April 2009