

hindlimb at 1, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, and 28 days after SCI. The scores were averaged to obtain a single value per animal for each time point.

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± SEM values. The statistical significance of the differences between the groups was assessed by one-way ANOVA with the Fisher's *post-hoc* test. Densitometric ratios of *p*-STAT3:STAT3 and COX-2:actin were compared between groups using the Mann-Whitney *U* test. Statistical significance was set at *p* < 0.05.

Results

Effects of taurine on IL-6 concentrations after SCI

We reported earlier that severe SCI induced a significant increase of IL-6 from 3–24 h after SCI (Yamauchi et al., 2006). In the present study, the concentrations of IL-6 in intact control spinal cords and injured spinal cords treated with saline at 6 h after SCI were 3.0 ± 0.7 and 396 ± 28 pg/mL, respectively. Animals with laminectomy without compression treated with taurine had slightly induced expression of IL-6. Taurine caused significant decreases at the doses of 80, 250, and 800 mg/kg compared to mice treated with saline (Fig. 1).

Effects of taurine on activation of STAT3 following SCI

We have also reported that severe SCI is associated with activation of the JAK/STAT3 signaling pathway, which transduces signals from the cell surface to the nucleus in response to IL-6 (Yamauchi et al., 2006). Western blot analysis

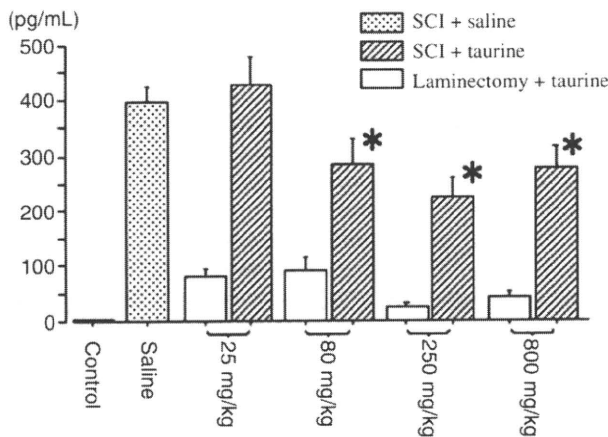


FIG. 1. Concentrations of interleukin-6 (IL-6) in spinal cord at 6 h after severe spinal cord injury (SCI) or sham surgery. Taurine was injected within 30 min after induction of severe SCI (*n* = 7 per group), or laminectomy without compression (*n* = 6 per group), at doses of 25, 80, 250, and 800 mg/kg. The concentrations of IL-6 in spinal cord were measured using an ELISA kit. Mean ± SEM values of the data are shown (Saline, mice suffering from severe SCI and treated with saline [*n* = 7]; Control; intact control spinal cord). Concentrations of IL-6 in the intact control spinal cord were 3.0 ± 0.7 pg/mL (*n* = 6; **p* < 0.05 indicates significant difference between saline and taurine treatment as assessed by analysis of variance followed by the Fisher's *post-hoc* test; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; SEM, standard error of the mean).

revealed equal levels of actin and STAT3 in crude samples (Fig. 2 lower panel). Densitometric analysis of bands of *p*-Tyr⁷⁰⁵-STAT3/STAT3 revealed significant suppression in those treated with taurine (SCI + taurine) compared with those treated with saline (SCI + saline) (Fig. 2).

Expression of COX-2

Immunoblot analysis revealed constant detection of actin in the two groups, and a significant decrease in COX-2 after treatment with taurine was noted compared with the saline group (Fig. 3).

Effects of taurine on MPO after SCI

In intact control and injured tissues treated with saline at 6 h post-SCI, the mean concentrations of MPO in the spinal cord tissue were 3.2 ± 0.7 and 202 ± 16 ng/mL, respectively. Animals with laminectomy without compression treated with taurine had only slightly induced expression of MPO. Taurine

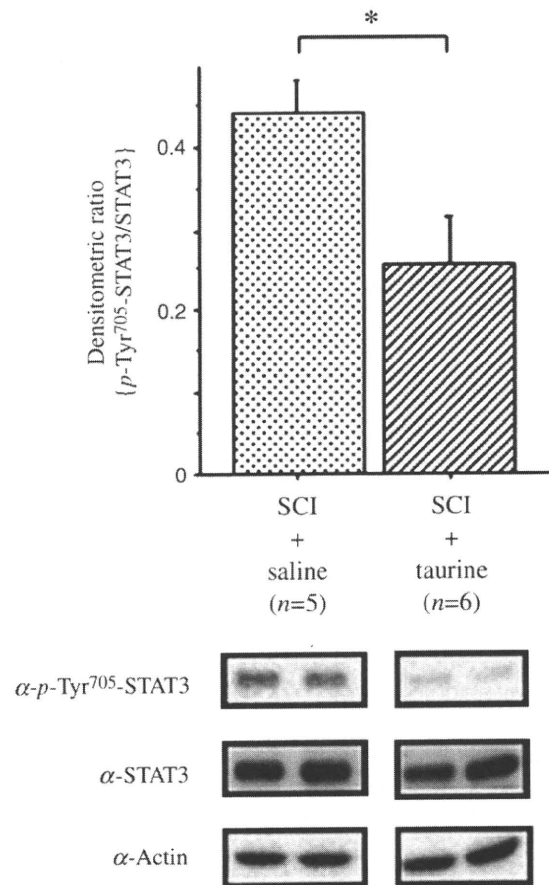


FIG. 2. Effects of intraperitoneal injection of taurine on phosphorylation of the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) at Tyr⁷⁰⁵. Mice were post-treated with taurine (250 mg/kg) or saline within 30 min after induction of spinal cord injury (SCI). Crude samples were subjected to Western blotting with anti-phosphorylated STAT3 at Tyr⁷⁰⁵ (*α*-*p*-Tyr⁷⁰⁵-STAT3), anti-STAT3 (*α*-STAT3), and actin (*α*-actin) antibodies. Two representative Western blots are shown in the lower panels. The histogram shows the amount of *α*-*p*-Tyr⁷⁰⁵-STAT3 relative to that of *α*-STAT3. Numbers of animals are given in parentheses. An asterisk indicates a significant difference by the Mann-Whitney *U* test (*p* < 0.05).

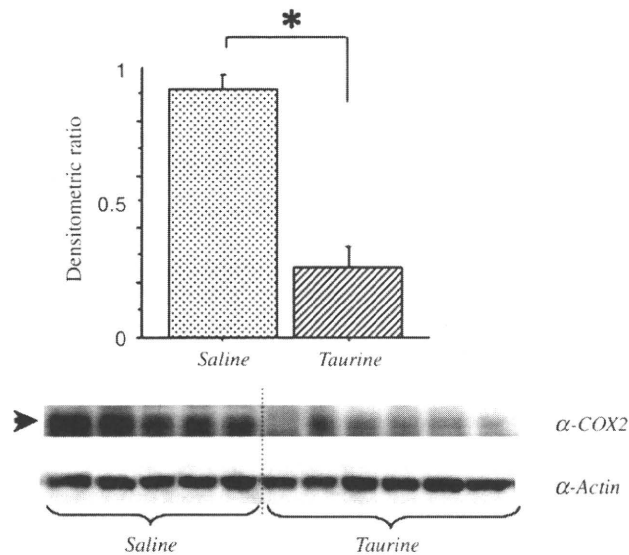


FIG. 3. Immunoblot analysis of inducible cyclooxygenase-2 (COX-2) in injured spinal cord 6 h after severe spinal cord injury (SCI). Mice were treated with intraperitoneal injection of taurine (250 mg/kg; $n = 6$) or saline ($n = 5$) within 30 min after induction of severe SCI. Crude samples (25 μ g of protein each) were subjected to Western blot analysis with anti-actin (α -actin) and anti-COX-2 (α -COX-2) antibodies. The histogram shows the amount of α -COX-2 relative to that of α -actin in the membrane. Mean \pm SEM values are shown. Note the significant decrease in expression of COX-2 with taurine treatment. An asterisk indicates a significant difference by the Mann-Whitney U test ($p < 0.05$; SEM, standard error of the mean).

caused significant decrease in a dose-dependent manner at 80, 250, and 800 mg/kg, compared to mice treated with saline (Fig. 4).

Histological observations

Histological examination of the injured spinal cord 6 h after SCI revealed intramedullary hemorrhage (Fig. 5A and B), with pronounced accumulation of neutrophils within subarachnoid spaces around the dorsal root nerve in mice treated with saline (Fig. 5C). This was reproducibly reduced by taurine treatment (250 mg/kg, Fig. 5D).

At 4 weeks after severe SCI, H&E staining showed that normal gray matter in the lesion epicenter had been replaced by a connective tissue scar (Fig. 6A and C). Taurine treatment markedly attenuated these changes in the gray matter (Fig. 6B and D).

Behavioral assessment

The BMS scores for hindlimb motor function of mice treated with saline improved from 0.7 ± 0.4 on day 1 to 6.7 ± 0.4 on day 28. The scores of mice treated with taurine demonstrated greater improvement, from 1.6 ± 0.4 on day 1 to 8.8 ± 0.2 on day 28 after SCI, the difference being significant after day 7 (Fig. 7).

Discussion

In the present exploration of the effects of taurine on local inflammatory responses and neurologic outcome after severe

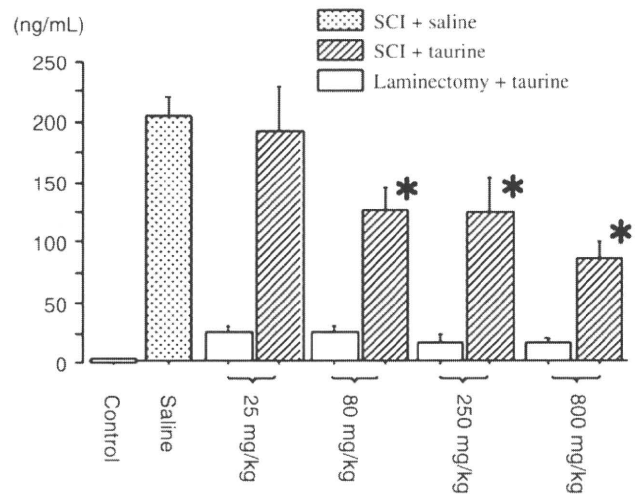


FIG. 4. Myeloperoxidase (MPO) levels in the spinal cord 6 h after severe spinal cord injury (SCI) or sham surgery. Taurine was injected within 30 min after induction of severe SCI ($n = 7$ per group) or laminectomy without compression ($n = 6$ per group) at doses of 25, 80, 250, and 800 mg/kg. The MPO levels in spinal cord were measured using an ELISA kit. Mean \pm SEM values of the data are shown (Saline, mice with severe SCI treated with saline [$n = 7$]; Control, intact control spinal cord). The MPO level in intact control spinal cord was 3.2 ± 0.7 ng/mL ($n = 6$; * $p < 0.05$ denotes a significant difference between saline and taurine treatment by analysis of variance followed by Fisher's *post-hoc* test; SEM, standard error of the mean; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay).

SCI, taurine significantly inhibited the expression of the proinflammatory cytokine IL-6, with an associated decrease in the phosphorylation of STAT3 at Tyr⁷⁰⁵ and expression of COX-2. Taurine also decreased the MPO level at the site of injury in a dose-dependent manner, and immunohistochemistry showed reduced neutrophil accumulation. Moreover, taurine clearly improved functional recovery in hindlimbs after SCI.

In the normal spinal cord the concentration of taurine in gray matter is significantly higher than that in white matter (Benton et al., 2001). Taurine-like immunoreactivity is most prominent in laminae I and II in the dorsal horn, suggesting an inhibitory neurotransmitter role (Lee et al., 1992). As an osmoregulator, taurine is well known to prevent brain swelling after cerebral ischemia or brain trauma (Pasantes-Morales and Schousboe, 1989). Taurine has multiple other functions, and is a regulator of Ca^{2+} influx with effects on neuromodulation and neuronal regeneration (Huxtable, 1992). After SCI, the concentration of taurine is reported to be temporarily elevated in acute stages, and then returns to basal levels (Diaz-Ruiz et al., 2007; Farooque et al., 1996; McAdoo et al., 1999). There has been at least one report of elevated concentrations of taurine in the chronic stages after SCI (Benton et al., 2001). The former is in line with the role of taurine as an osmoregulator, and the latter is associated with an increase in reactive astrocytes, which are known to contain large amounts of taurine (Lake, 1992; Lehmann and Hansson, 1987). These data thus suggest that taurine plays important roles in the complex cascade of the pathophysiological processes occurring after SCI.

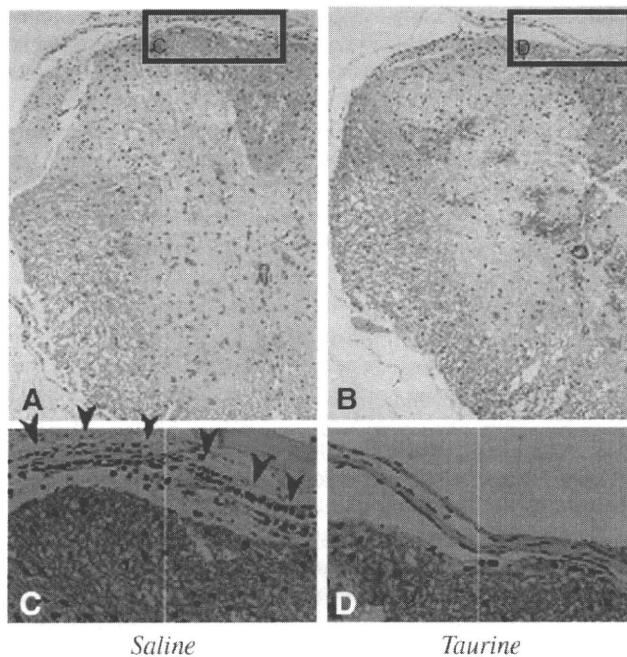


FIG. 5. Mice subjected to severe spinal cord injury (SCI) were perfused with 10% formaldehyde in a phosphate-buffered solution 6 h after induction of SCI. Slices 10 μ m thick were stained with hematoxylin and eosin. Mice were treated with saline (A and C), or with taurine (250 mg/kg; B and D), within 30 min after induction of severe SCI. Dura and subarachnoid spaces near the dorsal root zone were magnified in each group (C and D). Note that the accumulation of neutrophils is more prominent in mice treated with saline (arrowheads in C) than in those receiving taurine (D). Representative results from four series are shown.

The early inflammatory response after SCI may be initiated by neutrophils that infiltrate the lesion site after injury, and also into the subarachnoid space surrounding the cord (Carlson et al., 1998). P-selectin and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (CINC-1) are rapidly expressed on endothelial cell surfaces after SCI, where they mediate interactions between activated neutrophils and endothelial cells (Taoka et al., 1997; Tonai et al., 2001). The degree of neutrophil infiltration is generally assessed quantitatively by measuring MPO activity (Barone et al., 1991), and is proportional to the magnitude of trauma in spinal cord injury (Xu et al., 1990). Severe oxidative stress occurs within 1 h of SCI (Kamencic et al., 2001), and activated neutrophils release inflammatory mediators such as neutrophil elastase and reactive oxygen species, which damage adjacent endothelial vascular integrity, followed by increases in vascular permeability and secondary spinal cord injury. Prevention of neutrophil accumulation by anti-P-selectin monoclonal antibodies and neutrophil elastase inhibitors attenuates the motor disturbance seen after SCI in rats (Taoka et al., 1997, 1998). Taurine, through its antioxidant activity and regulation of intracellular calcium flux, can prevent endothelial cell dysfunction and cell death mediated by activated neutrophils (Wang et al., 1996b). Our results also revealed that taurine clearly prevented neutrophil accumulation, although the exact mechanism of this effect remains to be elucidated.

Taurine chloramine (TauCl) is produced from taurine by the halide-dependent myeloperoxidase (MPO) system, and traps chlorinated oxidants (HOCl). TauCl thus reduces HOCl toxicity and decreases production of inflammatory mediators such as TNF- α , nitric oxide, prostaglandin E₂, IL-6, and superoxide anion (\bullet O₂⁻) (Kim et al., 1996; Kontny et al., 1999; Marcinkiewicz et al., 1995, 1998). One mechanism for this is through decreased activity of major transcriptional regulators of nuclear factor- κ B and AP-1 (Georganas et al., 2000; Kontny et al., 2000). TauCl also attenuates the increased permeability of endothelium caused by neutrophil oxidants (Tatsumi and Fliss, 1994). Taurine inhibits at higher concentrations and to a lesser extent than TauCl (Kim et al., 1996; Marcinkiewicz et al., 1998). It may be that the effects of taurine are in fact partially attributable to the production of TauCl (Kim et al., 1996). Our finding that high doses of taurine are necessary to reduce the production of the proinflammatory cytokine IL-6 and MPO is in agreement with this conclusion.

In injured spinal cords proinflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , are expressed at both messenger RNA (mRNA) and protein levels in injured spinal cords (Hayashi et al., 2000; Pan et al., 2002; Streit et al., 1998; Wang et al., 1996a). Immunoreactivity of IL-1 β , IL-6, and TNF- α is observed in neurons as early as 0.5 h after human traumatic SCI (Yang et al., 2004). These proinflammatory cytokines activate secondary cytotoxic events and may be responsible for neural cell death. Transcriptional responses to IL-6-family cytokines involve the Janus kinase (JAK)-STAT signaling pathway

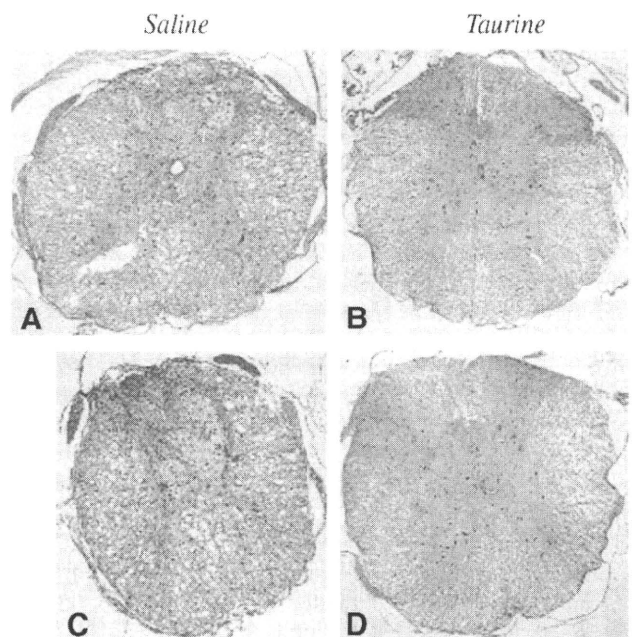


FIG. 6. Mice subjected to severe spinal cord injury (SCI) were perfused with 10% formaldehyde in a phosphate-buffered solution 4 weeks after induction of SCI. Slices 10 μ m thick were stained with hematoxylin and eosin. Mice were treated with saline (A and C) or with taurine (250 mg/kg; B and D) within 30 min after induction of severe SCI, and then once a day from day 1 until day 7. Note that secondary degenerative changes occurred, especially in the gray matter (A and C). Taurine treatment reduced these changes in gray matter (B and D). Representative results in saline ($n = 7$) and taurine ($n = 6$) group are shown.

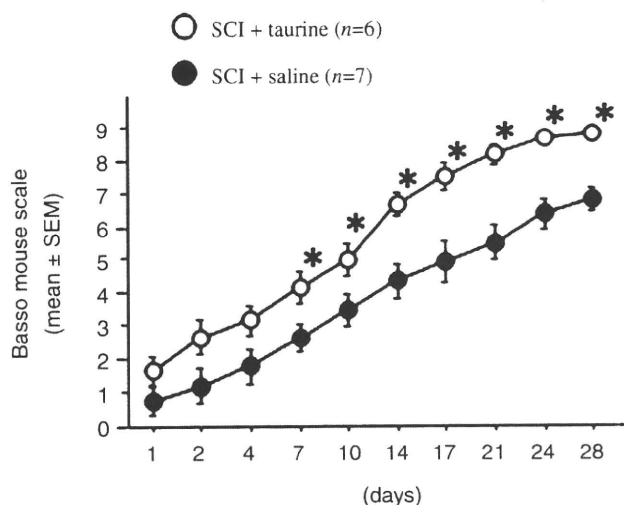


FIG. 7. Recovery of hindlimb motor function after spinal cord injury (SCI) was assessed using the Basso mouse scale (BMS) motor rating scale. Mice treated with taurine ($n=6$; 250 mg/kg intraperitoneally within 30 min after induction of SCI, and then once a day from day 1 until day 7), or saline ($n=7$ intraperitoneally on the same schedule) were examined for hindlimb motor function at 1, 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, and 28 days after SCI. Mean \pm SEM values of the data are shown. Asterisks indicate a significant difference between the two groups by the Mann-Whitney U test ($p < 0.05$; SEM, standard error of the mean).

(Heinrich et al., 1998), and we have previously shown that IL-6 is expressed after SCI with consequent STAT activation (Yamauchi et al., 2006). Phosphorylated STAT molecules translocate into the nucleus and bind to enhancer elements of target genes, leading to transcriptional activation. In cardiac late preconditioning, STAT3 plays an essential role in transcriptional activation of the COX-2 gene (Xuan et al., 2003). COX-2 is known to be induced in response to various inflammatory cytokines, such as lipopolysaccharide and IL-6, and they are found in endothelial cells of blood vessels 6 h after injury, but not in neurons, astrocytes, or microglia (Adachi et al., 2005). Selective inhibition of COX-2 is known to improve functional outcome following SCI (Resnick et al., 1998), and our results are in agreement with this finding. Taurine could clearly reduce the expression of COX-2 through lowered IL-6 production and JAK-STAT signal transduction in the injured spinal cord.

There are many experimental and clinical data suggesting protective roles of taurine against cardiac and cerebral ischemia. For example, it inhibited ischemia-induced apoptosis in cardiac myocytes through Akt-mediated caspase-9 inactivation (Takatani et al., 2004), and reduced lipoperoxidation and decreased reperfusion injury during coronary bypass surgery (Milei et al., 1992). Taurine modulates glutamate excitotoxicity through regulation of mitochondrial calcium homeostasis (El Idrissi and Trenkner, 1999; El Idrissi, 2008), which plays a neuroprotective role against ischemic insult. It may also protect neuronal cells via activation of both GABA and glycine receptors after cerebral ischemia (Wang et al., 2007). Inhibition of caspase-3-dependent apoptosis is also a neuroprotective mechanism of taurine after cerebral ischemia (Sun and Xu, 2008; Wang et al., 2007).

Furthermore, taurine has a putative fetal brain neurotrophic function in the process of human brain development (Chen et al., 1998), and increases nerve growth in injured retinal explants (Lima et al., 1988). Other than anti-inflammatory effects, these various tissue-protective actions of taurine might play roles in preventing secondary damage and improving motor function after SCI.

There are very few clinically effective agents accepted for the treatment of SCI. Currently, only high doses of methylprednisolone are advocated (Bracken et al., 1990, 1997), and its neuroprotective effects are thought to be due to anti-inflammatory and immunosuppressive mechanisms. Interestingly, methylprednisolone treatment significantly increased spinal cord taurine levels after SCI in rats (Benton et al., 2001). Recently, Faulkner and colleagues (2004) reported that reactive astrocytes restrict inflammation, protect neurons and oligodendrocytes, and preserve motor function after SCI. Taurine is the most abundant free amino acid in astrocytes (Lake, 1992; Lehmann and Hansson, 1987).

To the best of our knowledge, this is the first demonstration of the anti-inflammatory effects of taurine in severe SCI. In light of our findings, taurine deserves consideration as a therapeutic multi-modality drug. Taurine has very strong hydrophilic and lipophobic characteristics. Further studies are necessary to explore the potential roles of taurine using more lipophilic taurine analogs (Gupta et al., 2005), and to ascertain the proper therapeutic time frame for the effective use of taurine to treat SCI.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Dr. Malcolm Moore for critical reading of the manuscript.

Author Disclosure Statement

No conflicting financial interests exist.

References

- Adachi, K., Yimin, Y., Satake, K., Matsuyama, Y., Ishiguro, N., Sawada, M., Hirata, Y., and Kiuchi, K. (2005). Localization of cyclooxygenase-2 induced following traumatic spinal cord injury. *Neurosci. Res.* 51, 73–80.
- Azuma, J. (1994). Long-term effect of taurine in congestive heart failure: preliminary report. *Heart Failure Research with Taurine Group. Adv. Exp. Med. Biol.* 359, 425–433.
- Barone, F.C., Hillegass, L.M., Price, W.J., White, R.F., Lee, E.V., Feuerstein, G.Z., Sarau, H.M., Clark, R.K., and Griswold, D.E. (1991). Polymorphonuclear leukocyte infiltration into cerebral focal ischemic tissue: myeloperoxidase activity assay and histologic verification. *J. Neurosci. Res.* 29, 336–345.
- Benton, R.L., Ross, C.D., and Miller, K.E. (2001). Spinal taurine levels are increased 7 and 30 days following methylprednisolone treatment of spinal cord injury in rats. *Brain Res.* 893, 292–300.
- Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Young, W., Baskin, D.S., Eisenberg, H.M., Flamm, E., Leo-Summers, L., and Maroon, J. (1990). A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N. Engl. J. Med.* 322, 1405–1411.
- Bracken, M.B., Shepard, M.J., Holford, T.R., Leo-Summers, L., Aldrich, E.F., Fazl, M., Fehlings, M., Herr, D.L., Hitchon, P.W.,

- Marshall, L.F., Nockels, R.P., Pascale, V., Perot, P.L. Jr., Piepmeier, J., Sonntag, V.K., Wagner, F., Wilberger, J.E., Winn, H.R., and Young, W. (1997). Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 277, 1597-1604.
- Carlson, S.L., Parrish, M.E., Springer, J.E., Doty, K., and Dossett, L. (1998). Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Exp. Neurol.* 151, 77-88.
- Chen, X.C., Pan, Z.L., Liu, D.S., and Han, X. (1998). Effect of taurine on human fetal neuron cells: proliferation and differentiation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 442, 397-403.
- Diaz-Ruiz, A., Salgado-Ceballos, H., Montes, S., Maldonado, V., Tristan, L., Alcaraz-Zubeldia, M., and Rios, C. (2007). Acute alterations of glutamate, glutamine, GABA, and other amino acids after spinal cord contusion in rats. *Neurochem. Res.* 32, 57-63.
- El Idrissi, A., and Trenkner, E. (1999). Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism. *J. Neurosci.* 19, 9459-9468.
- El Idrissi, A. (2008). Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection. *Amino Acids* 34, 321-328.
- Farooque, M., Hillered, L., Holtz, A., and Olsson, Y. (1996). Changes of extracellular levels of amino acids after graded compression trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat using microdialysis. *J. Neurotrauma* 13, 537-548.
- Farooque, M. (2000). Spinal cord compression injury in the mouse: presentation of a model including assessment of motor dysfunction. *Acta Neuropathol.* 100, 13-22.
- Faulkner, J.R., Herrmann, J.E., Woo, M.J., Tansey, K.E., Doan, N.B., and Sofroniew, M.V. (2004). Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 24, 2143-2155.
- Fukuda, K., Hirai, Y., Yoshida, H., Nakajima, T., and Usui, T. (1982). Free amino acid content of lymphocytes and granulocytes compared. *Clin. Chem.* 28, 1758-1761.
- Georganas, C., Liu, H., Perlman, H., Hoffmann, A., Thimmapaya, B., and Pope, R.M. (2000). Regulation of IL-6 and IL-8 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts: the dominant role for NF-kappa B but not C/EBP beta or c-Jun. *J. Immunol.* 165, 7199-7206.
- Giri, S.N., and Wang, Q. (1992). Taurine and niacin offer a novel therapeutic modality in prevention of chemically-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Adv. Exp. Med. Biol.* 315, 329-340.
- Gupta, R.C., Seki, Y., and Yosida, J. (2006). Role of taurine in spinal cord injury. *Curr. Neurovasc. Res.* 3, 225-235.
- Gupta, R.C., Win, T., and Bittner, S. (2005). Taurine analogues; a new class of therapeutics: retrospect and prospects. *Curr. Med. Chem.* 12, 2021-2039.
- Hayashi, M., Ueyama, T., Nemoto, K., Tamaki, T., and Senba, E. (2000). Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines, and neurotrophins in spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 17, 203-218.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Muller-Newen, G., Schaper, F., and Graeve, L. (1998). Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* 334 (Pt. 2), 297-314.
- Huxtable, R.J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiol. Rev.* 72, 101-163.
- Kamencic, H., Griebel, R.W., Lyon, A.W., Paterson, P.G., and Juurlink, B.H. (2001). Promoting glutathione synthesis after spinal cord trauma decreases secondary damage and promotes retention of function. *FASEB J.* 15, 243-250.
- Kim, C., Park, E., Quinn, M.R., and Schuller-Levis, G. (1996). The production of superoxide anion and nitric oxide by cultured murine leukocytes and the accumulation of TNF-alpha in the conditioned media is inhibited by taurine chloramine. *Immunopharmacology* 34, 89-95.
- Kontny, E., Grabowska, A., Kowalczewski, J., Kurowska, M., Janicka, I., Marcinkiewicz, J., and Maslinski, W. (1999). Taurine chloramine inhibition of cell proliferation and cytokine production by rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 42, 2552-2560.
- Kontny, E., Szczepanska, K., Kowalczewski, J., Kurowska, M., Janicka, I., Marcinkiewicz, J., and Maslinski, W. (2000). The mechanism of taurine chloramine inhibition of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 43, 2169-2177.
- Lake, N. (1992). Taurine, GABA and GFAP immunoreactivity in the developing and adult rat optic nerve. *Brain Res.* 596, 124-132.
- Lee, I.S., Renno, W.M., and Beitz, A.J. (1992). A quantitative light and electron microscopic analysis of taurine-like immunoreactivity in the dorsal horn of the rat spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 321, 65-82.
- Lehmann, A., and Hansson, E. (1987). Amino acid content in astroglial primary cultures from different brain regions during cultivation. *Neurochem. Res.* 12, 797-800.
- Lima, L., Matus, P., and Drujan, B. (1988). Taurine effect on neuritic growth from goldfish retinal explants. *Int. J. Dev. Neurosci.* 6, 417-424.
- Marcinkiewicz, J., Grabowska, A., Bereta, J., and Stelmazynska, T. (1995). Taurine chloramine, a product of activated neutrophils, inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators. *J. Leukoc. Biol.* 58, 667-674.
- Marcinkiewicz, J., Grabowska, A., Bereta, J., Bryniarski, K., and Nowak, B. (1998). Taurine chloramine down-regulates the generation of murine neutrophil inflammatory mediators. *Immunopharmacology* 40, 27-38.
- McAdoo, D.J., Xu, G.Y., Robak, G., and Hughes, M.G. (1999). Changes in amino acid concentrations over time and space around an impact injury and their diffusion through the rat spinal cord. *Exp. Neurol.* 159, 538-544.
- Milei, J., Ferreira, R., Llesuy, S., Forcada, P., Covarrubias, J., and Boveris, A. (1992). Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am. Heart J.* 123, 339-345.
- Pan, J.Z., Ni, L., Sodhi, A., Aguanno, A., Young, W., and Hart, R.P. (2002). Cytokine activity contributes to induction of inflammatory cytokine mRNAs in spinal cord following contusion. *J. Neurosci. Res.* 68, 315-322.
- Pasantes-Morales, H., and Schousboe, A. (1989). Release of taurine from astrocytes during potassium-evoked swelling. *Glia* 2, 45-50.
- Resnick, D.K., Graham, S.H., Dixon, C.E., and Marion, D.W. (1998). Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 15, 1005-1013.
- Streit, W.J., Semple-Rowland, S.L., Hurley, S.D., Miller, R.C., Popovich, P.G., and Stokes, B.T. (1998). Cytokine mRNA profiles in contused spinal cord and axotomized facial nucleus suggest a beneficial role for inflammation and gliosis. *Exp. Neurol.* 152, 74-87.

- Sun, M., and Xu, C. (2008). Neuroprotective mechanism of taurine due to up-regulating calpastatin and down-regulating calpain and caspase-3 during focal cerebral ischemia. *Cell Mol. Neurobiol.* 28, 593–611.
- Takatani, T., Takahashi, K., Uozumi, Y., Matsuda, T., Ito, T., Schaffer, S.W., Fujio, Y., and Azuma, J. (2004). Taurine prevents the ischemia-induced apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes through Akt/caspase-9 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316, 484–489.
- Taoka, Y., Okajima, K., Murakami, K., Johno, M., and Naruo, M. (1998). Role of neutrophil elastase in compression-induced spinal cord injury in rats. *Brain Res.* 799, 264–269.
- Taoka, Y., Okajima, K., Uchiba, M., Murakami, K., Kushimoto, S., Johno, M., Naruo, M., Okabe, H., and Takatsuki, K. (1997). Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. *Neuroscience* 79, 1177–1182.
- Tator, C.H., and Fehlings, M.G. (1991). Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J. Neurosurg.* 75, 15–26.
- Tatsumi, T., and Fliss, H. (1994). Hypochlorous acid and chloramines increase endothelial permeability: possible involvement of cellular zinc. *Am. J. Physiol.* 267, H1597–H1607.
- Tonai, T., Shiba, K., Taketani, Y., Ohmoto, Y., Murata, K., Muraguchi, M., Ohsaki, H., Takeda, E., and Nishisho, T. (2001). A neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) reduces neurologic damage after spinal cord injury in rats. *J. Neurochem.* 78, 1064–1072.
- Wang, C.X., Nuttin, B., Heremans, H., Dom, R., and Gybels, J. (1996a). Production of tumor necrosis factor in spinal cord following traumatic injury in rats. *J. Neuroimmunol.* 69, 151–156.
- Wang, G.H., Jiang, Z.L., Fan, X.J., Zhang, L., Li, X., and Ke, K.F. (2007). Neuroprotective effect of taurine against focal cerebral ischemia in rats possibly mediated by activation of both GABA and glycine receptors. *Neuropharmacology* 52, 1199–1209.
- Wang, J.H., Redmond, H.P., Watson, R.W., Condrion, C., and Bouchier-Hayes, D. (1996b). The beneficial effect of taurine on the prevention of human endothelial cell death. *Shock* 6, 331–338.
- Xuan, Y.T., Guo, Y., Zhu, Y., Han, H., Langenbach, R., Dawn, B., and Bolli, R. (2003). Mechanism of cyclooxygenase-2 upregulation in late preconditioning. *J. Mol. Cell Cardiol.* 35, 525–537.
- Xu, J.A., Hsu, C.Y., Liu, T.H., Hogan, E.L., Perot, P.L. Jr., and Tai, H.H. (1990). Leukotriene B4 release and polymorphonuclear cell infiltration in spinal cord injury. *J. Neurochem.* 55, 907–912.
- Yamauchi, K., Osuka, K., Takayasu, M., Usuda, N., Nakazawa, A., Nakahara, N., Yoshida, M., Aoshima, C., Hara, M., and Yoshida, J. (2006). Activation of JAK/STAT signalling in neurons following spinal cord injury in mice. *J. Neurochem.* 96, 1060–1070.
- Yang, L., Blumbergs, P.C., Jones, N.R., Manavis, J., Sarvestani, G.T., and Ghabriel, M.N. (2004). Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine* 29, 966–971.

Address correspondence to:

Koji Osuka, M.D.

Aichi Medical University

Department of Neurological Surgery

21 Karimata Yazako Nagakute

Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan

E-mail: kosuka@aichi-med-u.ac.jp

頰椎神経根診断における curved coronal MPR imaging の有用性*

犬飼 千景¹⁾, 犬飼 崇¹⁾, 松尾 直樹¹⁾, 清水 郁男²⁾,
五島 久陽¹⁾, 高木 輝秀¹⁾, 高安 正和¹⁾

Usefulness of Curved Coronal MPR Imaging for the Diagnosis of Cervical Radiculopathy

Chikage INUKAI¹⁾, Takashi INUKAI¹⁾, Naoki MATSUO¹⁾, Ikuro SHIMIZU²⁾,
Hisaharu GOTO¹⁾, Teruhide TAKAGI¹⁾, and Masakazu TAKAYASU¹⁾

Key words :

cervical radiculopathy,
curved coronal MPR imaging,
3D MRI,
cervical foraminal stenosis

In surgical treatment of cervical radiculopathy, localization of the responsible lesions by various imaging modalities is essential. Among them, MRI is non-invasive and plays a primary role in the assessment of spinal radicular symptoms. However, demonstration of nerve root compression is sometimes difficult by the conventional methods of MRI, such as T1 weighted (T1W) and T2 weighted (T2W) sagittal or axial images. We have applied a new technique of curved coronal multiplanar reconstruction (MPR) imaging for the diagnosis of cervical radiculopathy.

Methods: Ten patients (4 male, 6 female) with ages between 31 and 79 year-old, who had clinical diagnosis of cervical radiculopathy, were included in this study. Seven patients underwent anterior key-hole foraminotomy to decompress the nerve root with successful results. All the patients had 3D MRI studies, such as true fast imaging with steady-state precession (FISP), 3DT2W sampling perfection with application optimized contrasts using different flip angle evolution (SPACE), and 3D multi-echo data image combination (MEDIC) imagings in addition to the routine MRI (1.5 T Avanto, Siemens, Germany) with a phased array coil. The curved coronal MPR images were produced from these MRI data using a workstation.

Results: The nerve root compression was diagnosed by curved coronal MPR images in all the patients. The compression sites were compatible with those of the operative findings in 7 patients, who underwent surgical treatment. The MEDIC imagings were the most demonstrable to visualize the nerve root, while the 3D-space imagings were the next.

Conclusion: The curved coronal MPR imaging is useful for the diagnosis of accurate localization of the compressing lesions in patients with cervical radiculopathy.

(Received : July 21, 2009, Accepted : October 26, 2009)

No Shinkei Geka 38(3): 251 - 257, 2010

I. はじめに

頰椎神経根症において、骨棘や椎間板ヘルニア

による椎間孔部での圧迫による神経根症状は、脊髄症や神経筋疾患との鑑別が困難な例もあり、正確な画像診断が必要とされる。また、外科的治療

*(2009. 7. 21 受稿, 2009. 10. 26 受理)

1) 愛知医科大学医学部脳神経外科, Department of Neurosurgery, Aichi Medical University

2) 愛知医大病院中央放射線部, Department of Centralradiology, Aichi Medical University Hospital

[連絡先] 犬飼千景=愛知医科大学脳神経外科学講座 (☎ 480-1195 愛知郡長久手町岩作雁又 21)

Corresponding author : Chikage INUKAI, M.D., Department of Neurosurgery, Aichi Medical University, 21 Karimata, Yazako, Nagakute, Aichi-gun, Aichi 480-1195, JAPAN

Table 1 Summary of patients

Case	Age	Sex	Symptom	Lesion	Operation	Intraoperative root compression
1	62 y/o	male	lt C8 radiculopathy	lt C7/T1 spur	(-)	(-)
2	64 y/o	female	lt C5 & C6 radiculopathy	lt C4/5 disc	key hole	C5 & C6
3	40 y/o	male	rt C6 radiculopathy	rt C5/6 disc	key hole	C6
4	43 y/o	male	rt C5 radiculopathy	rt C4/5 disc	key hole	C5
5	47 y/o	female	lt C7 radiculopathy	lt C6/7 disc	key hole	C7
6	31 y/o	male	lt C6 radiculopathy	lt C5/6 spur	key hole	C6
7	50 y/o	female	lt C6 radiculopathy	lt C5/6 disc	key hole	C6
8	32 y/o	male	lt C6 & 8 radiculopathy	lt C5/6 & C7/T1 spur	key hole	C6 & C8
9	37 y/o	male	lt C7 radiculopathy	lt C6/7 spur	(-)	(-)
10	79 y/o	female	rt C7 radiculopathy	rt C6/7 spur	(-)	(-)

(Abbreviations) lt: left, rt: right

Table 2 Scan sequence of MRIs

sequence	TR/TE	Matrix	FOV	Slice Thickness	Coil	Acquisition Time
true FISP	minimum (5.4/2.7)	320×320 Interpolation (+)	220 mm	0.6 mm×96slices (slice resolution88%)	neck matrix Coil	4 : 11
3D T2W SPACE	1,500/107	320×320 Interpolation (+)	220 mm	0.6 mm×96slices (slice resolution88%)	neck matrix Coil	8 : 29
3D MEDIC	30/18	320×320 Interpolation (+)	220 mm	0.6 mm×96slices (slice resolution88%)	neck matrix Coil	8 : 19

を選択するにあたり責任病巣の正確な同定が最も重要である。しかし、通常のMRI撮影法では責任病巣の同定が困難な症例も多い。

今回われわれは true fast imaging with steady-state precession (true FISP), 3D T2 weighted sampling perfection with application optimized contrasts using different fillip angle evolution (3D T2W SPACE), 3D multi-echo data image combination (3D MEDIC) という3次元MRIを用いた curved coronal multi-planar reconstruction (MPR) imaging という新しい手法を用いることが頸椎神経根症の画像診断に非常に有用であると思われたため、おのおのの手法の画像特徴も含め紹介する。

II. 対象・方法

対象は2008年6月以降当院に受診した頸椎神経根症の患者10例(男性6例, 女性4例)である (Table 1)。平均年齢48.5歳(31~79歳)で

あった。来院後通常のMRI T1, T2撮影およびMRIミエログラフィーを行いスクリーニングした後、神経根圧迫の診断目的に true FISP, 3D T2W SPACE, 3D MEDIC の3つのシーケンスの撮影を行い随意に再構成処理を加え神経症状と合わせ画像評価を行った。このうち7例は前方除圧術を施行し画像上の圧迫部位と手術所見との比較を行った。

III. 撮影装置および撮影シーケンス

撮影MRI装置はSIEMENS社製のMAGNETOM Avanto 1.5 Tで、撮影コイルはneck matrix coilを使用した。現在われわれが用いている撮影シーケンスを示す (Table 2)。

IV. 画像再構成処理方法

神経根症状を呈するレベルを責任レベルと定義

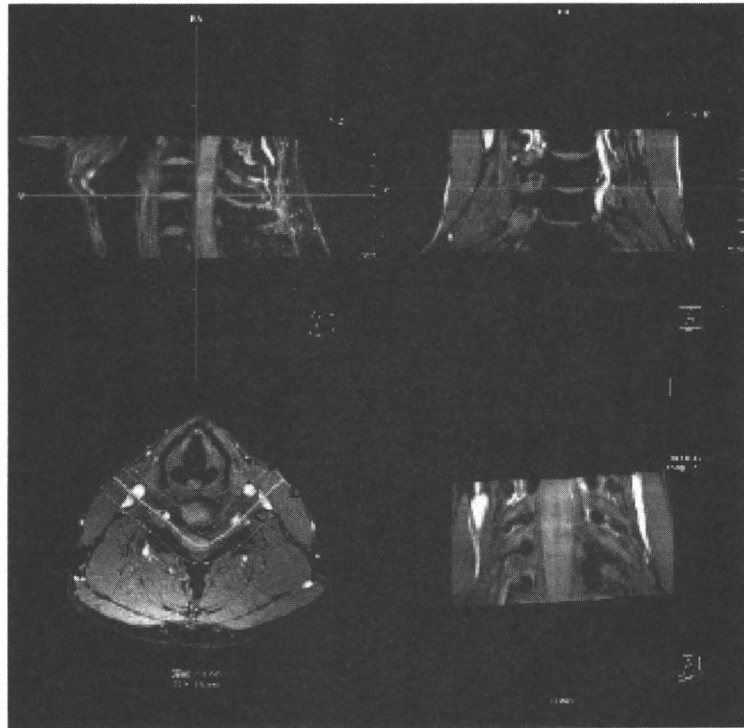


Fig. 1 Curved coronal MPR imaging being made by manual plotting along the cervical nerve roots based on axial volume data in the LEONARDO workstation.

し、責任レベルを中心に3椎間を撮影範囲とした。撮影後のボリュームデータは、ワークステーション (SIEMENS 社 LEONARDO) に転送し、その後おのおの椎間板レベルで椎間孔が最もよく観察できるスライス断面において、軸位画像をもとに神経走行のカーブに沿ってマニュアル操作で神経根プロットを行い、curved coronal MPR image を作成した。このように神経走行に沿ってプロットし画像処理を行うことにより、神経根を長軸方向に長く描出した coronal image が取得可能である (Fig. 1)。このような画像処理は放射線技師と脳神経外科医の2名で行った。

V. 症例提示

〈症例 1〉

主 訴 左上肢しびれ、痛み、左肩甲骨周辺の痛み

神経学的所見 左 C8 領域の痛覚、触覚低下と

頸部後屈位にて左 C8 領域の放散痛を認めた。その他深部感覚障害や明らかな筋力低下、腱反射の異常は認めなかった。

頸椎 MRI 通常の T1, T2 強調像矢状断像および軸位断像では、C6/7 および C7/Th1 レベルにおいて明らかな神経根圧迫所見は認めなかった。一方後日施行した curved coronal MPR imaging にて、C7/Th1 レベルの左椎間孔での C8 神経根の圧迫が確認できた (Fig. 2)。

〈症例 2〉

主 訴 左上肢から第 1 指にかけての痛み、頸部痛

神経学的所見 C5 および C6 領域の痛覚、触覚低下と頸部後屈位での C5, C6 領域へ放散する痛みを認めた。筋力は左腕頭骨筋で MMT (manual muscle test) 4/5 の筋力低下があり左の腕頭骨筋腱反射も低下していた。

頸椎 MRI T1, T2 強調像矢状断像および軸位

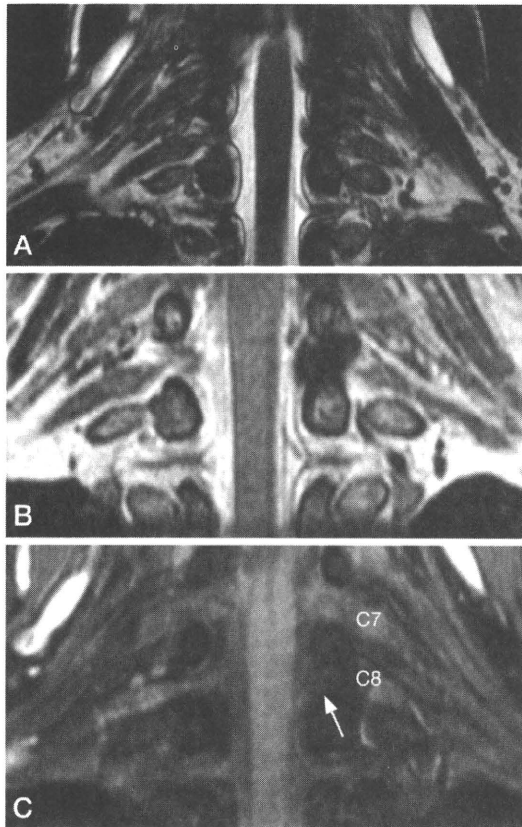


Fig. 2 Curved coronal MPR images along the C8 roots in case 1. True FISP image (A), 3D T2W SPACE (B), 3D MEDIC (C), showing mild C8 root compression. 3D MEDIC imaging showing root defect more clearly (arrow).

断像において、椎間孔狭窄を疑う所見はあるものの明らかな脊髄圧迫所見、神経根圧迫所見は認めなかった。後日施行した curved coronal MPR imaging にて、C4/5 レベルの左椎間孔から脊柱管内にかけての C5 神経根圧迫所見が確認された。しかし C5/6 レベルの椎間孔での C6 神経根圧迫所見は明らかではなかった (Fig. 3)。

術中所見 頰椎前方経椎体 key hole 法にて C4, C5 の 2 椎体における左神経根除圧術を施行した。C4 レベル経椎体アプローチにて、左 C5 神経根は骨棘により椎間孔レベルでの圧迫を確認した。左 C6 神経根は一部脊柱管内に突出した骨棘により軽度圧迫されていたのみであった。

VI. 結 果

10 例全例において、curved coronal MPR imaging にて神経学的所見と臨床症状に見合う責任病巣の同定が可能であった。3 種類のシーケンスの中では 3D MEDIC, 3D T2W SPACE が神経根圧迫所見の観察により適していると考えられた。特に 3D MEDIC では椎間孔部に突出する椎間板や骨棘などの神経根圧迫病変は低輝度に描出され、等輝度に描出される神経根は圧迫部において信号途絶所見として捉えられた。また 10 例中 7 例に対し経椎体 key hole 法による頰椎前方除圧術を行ったが、7 例すべてにおいて椎間孔部における椎間板や骨棘などによる神経根圧迫所見が術中確認でき、術中所見および術前神経学的所見および画像診断所見の一致を認めた。術後は全例とも術前にみられた疼痛は消失し、神経学的所見の改善が得られている。

VII. 考 察

頰椎神経根症は、頰椎椎間板、鉤椎関節または椎間関節部における退行変性に由来する脱出椎間板や骨棘形成による神経根圧迫を原因とする疾患群である。神経根圧迫病変の主座は椎間孔入口部に多いが、この部位の圧迫所見を直接的に画像で示すのは従来の検査手法では困難な場合があった³⁾。また画像上頰椎に退行変性を認めても実際には臨床症状を呈さないことや、画像所見と神経学的所見の高位が一致しない場合もあり、正確な責任高位診断が重要である。頰椎神経根症に対する検査手法としては、従来からの脊髄造影、頰椎神経根造影、椎間板造影などがあるが、いずれの検査手法も間接所見から神経根圧迫を評価するものであり、また侵襲的な検査法である。最近では、病変を直接的に観察し得る MRI による診断が主流となった^{3,5,7)}。神経根圧迫を示唆する所見としては、T2 強調像軸位断や斜位像での椎間孔部における脂肪組織の減少所見が知られている^{3,8,11)}。しかし、解剖学的に脊椎椎間孔断面積が最も狭いと言われている^{1,2,6,10,12)} C4/5, 5/6 レベルにおいては、神経根圧迫に伴う神経根周囲の脂肪組織の減少を

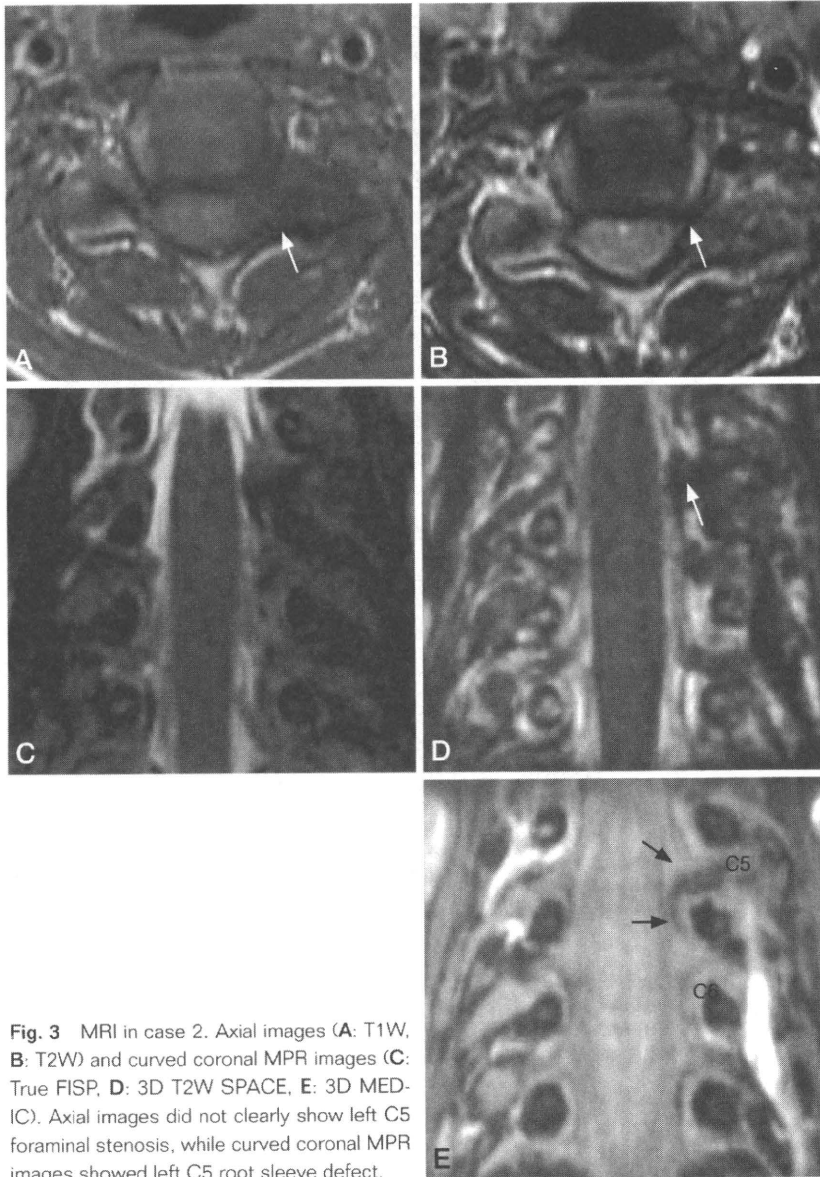


Fig. 3 MRI in case 2. Axial images (A: T1W, B: T2W) and curved coronal MPR images (C: True FISP, D: 3D T2W SPACE, E: 3D MED-IC). Axial images did not clearly show left C5 foraminal stenosis, while curved coronal MPR images showed left C5 root sleeve defect.

画像上に捉えることは困難な場合がある。いままではこのような脂肪組織などの陰性造影剤効果を利用した画像所見が特徴とされていたが、今回われわれは陰性造影剤効果を用いない3次元MRIによるcurved coronal MPR imagingという新しい手法を病巣診断として試みた。Curved coronal MPR imagingは、0.6 mmというthin sliceで撮影することによりわずかな圧迫病変も捉えることが

できる。また、画像専用viewerを用いることで、撮影した連続画像により神経根の形態観察が可能となる。さらに、神経根症状を呈するレベルを責任病巣とし、責任病巣を中心とした3椎体の範囲を撮影することにより、おのおのの神経根について正常レベルと比較することが可能であり、神経根圧迫の有無が視覚的により評価しやすいといった利点がある。しかし、これらの手法は撮影時間

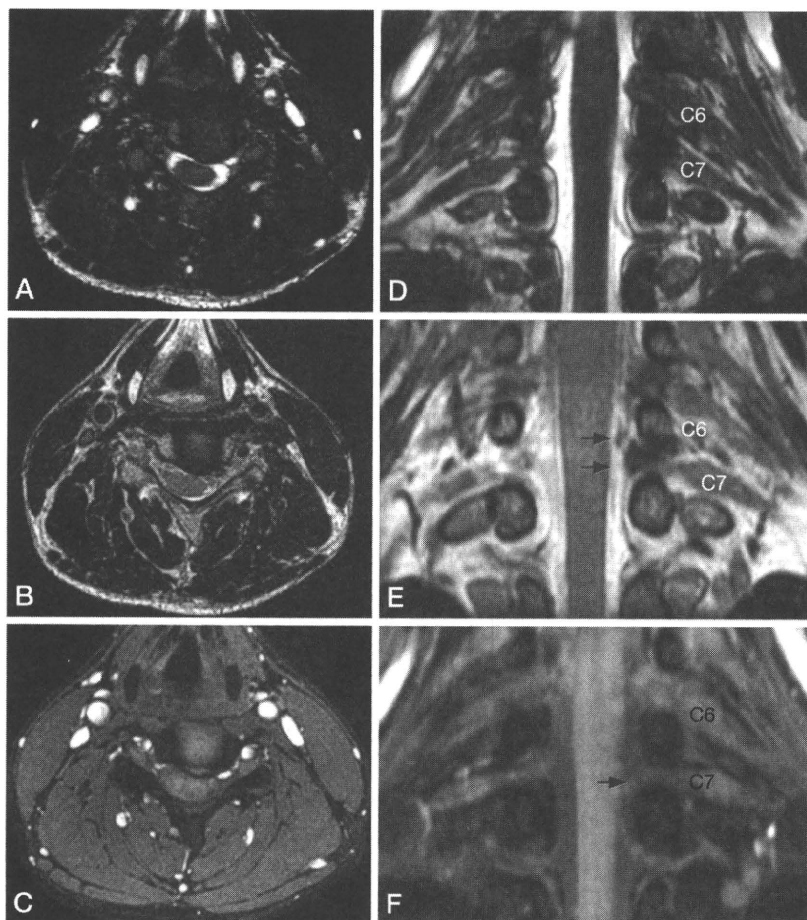


Fig. 4 MRI in the asymptomatic case. Axial images (A: True FISP, B: 3D T2W SPACE, C: 3D MEDIC) and curved coronal MPR images (D: True FISP, E: 3D T2W SPACE, F: 3D MEDIC). Axial images showed mild left C7 root compression. curved coronal MPR images by 3D T2W SPACE showed false positive root compression (double arrow), while curved coronal MPR images by MEDIC did not show root compression.

がおのおの5～8分と長く安静臥床が保てない場合においては、motion artifactの影響を受けてしまうという問題点もある。またフィルムで神経根圧迫の有無を評価する際には、解剖学的構築をあらかじめ認識した上での画像評価が必要である。今回 curved coronal MPR imaging の手法にて true FISP, 3D T2W SPACE, 3D MEDIC の3シーケンスによるそれぞれの画像の特徴について検討を行った。その結果、true FISPは髄液の描出にすぐれており、硬膜嚢の圧迫の評価、脊柱管内における神経根の圧迫の評価に優れている反面、椎間孔

を走行する神経根の評価はやや困難であった。一方3D T2W SPACEは硬膜嚢内の脊髄の描出に非常に優れており、脊髄嚢内病変の評価には有用な手法であると考えられた。しかし、椎間孔レベルの神経根の描出は可能であるが、無症候性圧迫病変においても神経根圧迫が一見存在するように見えることもあり、診断偽陽性を招く危険があると思われた (Fig. 4)。3D MEDICは硬膜嚢内の病変の観察という点からは他のシーケンスに比し最も劣っていたが、脊柱管内の脊髄から分枝する神経根が直接連続して観察できる上に ganglion までも

が検出可能であり、椎間孔部における神経根の描出にも最も優れているとの印象を得た。

VIII. 結 論

Curved coronal MPR imaging による頸椎神経根診断は、低侵襲で有用な検査法である。今回のわれわれの検討では、硬膜外病変や硬膜内髄外病変の評価には true FISP が、脊髄内病変の評価には 3D T2W SPACE が、神経根の評価には 3D MEDIC が最も有用であると考えられた。この手法は、正確な神経高位診断を行う上で有力なオプションとなり得る。

文 献

- 1) Ebraheim NA, An HS, Xu R, Ahmad M, Yeasting RA : The quantitative anatomy of cervical nerve root groove and the intervertebral foramen. Spine 21 : 1619-1623, 1996
- 2) 藤本吉範, 田中信弘, 西川公一郎, 田中 信, 生田義和 : 頸椎椎間孔および周辺の解剖. 脊椎脊髓 12 : 754-759.

- 1999
- 3) 花北順哉, 高橋敏行, 太田富雄 : 脳神経外科第 10 版. 金芳堂. 2008, 1559-1592
- 4) 蓮尾金博, 大沼 裕, 志多由孝, 西宮理気, 相部 仁 : 特集 脊髄の MRI 検査技術. 臨床画像 21 : 131-141, 2005
- 5) 平井俊範 : ここまで見える脳脊髄画像診断第 1 版. 中外医学社, 2007
- 6) 五十嵐隆朗, 松島理士, 福田国彦 : 特集 脊髄の MRI 脊椎解剖. 臨床画像 21 : 122-130, 2005
- 7) 今里博司, 永田見生, 宮崎信平 : 頸部椎間板ヘルニアによる神経根症と脊髄症の MRI の検討. 西日本脊椎研究会誌 18 : 245-248, 1992
- 8) 岩本和峻, 濱田 彰, 二宮俊憲, 藤本啓治, 坂根政則 : 頸椎症性神経根症における MRI 画像評価. 中部整災誌 36 : 677-678, 1993
- 9) Kubo Y, Wage S, Kojima T, Matsubara T, Kuga Y, Nakagawa Y : Microsurgical anatomy of the lower cervical spine and cord. Neurosurgery 34 : 895-902, 1994
- 10) 田中信弘, 藤本吉範, 越智光夫 : 実践編 頸椎の脊髄節と神経根, 椎間孔. 脊椎脊髓 17 : 426-431, 2004
- 11) Wilson DW, Pezzuti RT : MR imaging in the preoperative evaluation of cervical radiculopathy. Neurosurgery 28 : 175-179, 1991
- 12) 吉田泰雄 : 頸椎椎間孔と神経根の形態学的測定. 昭和医会誌 68 : 44-54, 2008

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

聴神経腫瘍 [DVD付]

Leading ExpertによるGraphic Textbook

編集 佐々木富男
編集協力 村上信五

- A4 頁160 2009年
定価23,100円(本体22,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00806-8]

難易度の高い聴神経腫瘍手術を学ぶすべての脳神経外科医・耳鼻科医へ。第一人者である著者が鮮明な術中写真とステップに則った詳説で、手術の基本とコツ／ビットフォールを解き明かす。診断ポイント、顔面神経・聴力温存のモニタリングポイント、手術成績も解説。書籍で知識・技術を習得し、付録DVDで洗練された手術シーンを体感するわが国初、聴神経腫瘍のすべてがわかる決定版テキスト。

神経診断学を学ぶ人のために

柴崎 浩

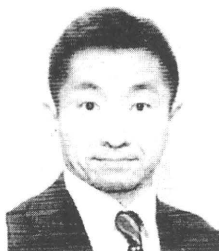
- B5 頁352 2009年
定価8,925円(本体8,500円+税5%)
[ISBN978-4-260-00799-3]

日本のみならず世界の神経生理学をリードしてきた第一人者が、臨床神経学をこころざす後輩たちのために書き上げた珠玉の「神経診断学」。大脳、小脳、脳幹、脊髄、末梢神経、筋…といった構造 (structure) ごとに書かれた本では決して捉えきれない神経系 (system) のはたらき (「なぜ、どのような機序で症候が生じたか?」) が、神経生理学をきわめた著者ならではの明快な文章でクリアに見えてくる。

外傷に伴う低髄液圧症候群

— 日本脳神経外傷学会の取組みと診断基準

Current topics and diagnostic criteria for intracranial hypotension accompanied by trauma in Japan



土肥謙二(写真) 有賀 徹

Kenji DOHI and Tohru ARUGA

日本神経外傷学会“外傷に伴う低髄液圧症候群”作業部会, 昭和大学医学部救急医学講座

◎低髄液圧症候群は、髄液の漏出が原因となって生じる低髄液圧によって引き起こされる病態である。起立性の頭痛を代表とする体位による症状の変化がその特徴である。近年、外傷性頸部症候群(むち打ち症)などをはじめとする多くの不定愁訴を有する症例の多くが低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症と提唱する考え方もある)によるという報告がなされ、医療現場のみならず社会的な問題に発展している。日本脳神経外傷学会では2006年より、このような諸問題を解決するために医学的見地から学術的な検討を重ねた。すなわち、具体的には各施設へのアンケート調査、文献検討、症例登録による前向き調査などを行った。そして、2010年3月にこれらの結果に基づいた最終的な報告として、診断基準について公表した。交通事故などの外傷後に多彩な不定愁訴を呈するような疾患の診断には、だれからみても明白な診断基準を作成することが重要である。とくに画像診断を中心とした診断方法の標準化を行うことはきわめて重要である。



外傷, 低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症), 診断基準, 症状, 画像診断

低髄液圧症候群は以前より、髄液の漏出により引き起こされる病態として知られていた^{1,2)}。しかし現在、わが国ではさまざまな不定愁訴的な症状の多くが低髄液圧症候群あるいは脳脊髄液減少症に起因しているといった新しい概念が、一部の医師らを中心に提唱されている³⁾。脳脊髄液減少症研究会が公表したガイドラインでは、このような病態は軽微な頭部外傷によっても引き起こされ、従来の低髄液圧症候群の諸症状のみならず、頸椎捻挫や精神疾患などにも類似した多彩な症状を呈するとされている³⁾。その結果、交通事故による後遺障害の認定に関する問題などをはじめとして、医学的な観点からのみならず社会的な見地からも注目されるようになり、臨床現場のみならず司法や行政などにも混乱を招いた。

そこで日本脳神経外傷学会では、これら諸問題についてあくまでも医学的な観点から把握し、検

討を進めるために日本脳神経外傷学会の世話人の所属施設に対してアンケート調査を行った⁴⁾。その後、“頭部外傷に伴う低髄液圧症候群作業部会”(後に“外傷に伴う低髄液圧症候群作業部会”へと改名)を発足し、現在までに23回に及ぶ作業部会を開催してきた。そのなかで、①わが国と海外における低髄液圧症候群に関する文献の検討⁵⁾、②診断に関する診断基準(案)の作成、③作成した診断基準(案)に基づいた前向き調査(症例登録)、④確定的な診断基準の公表⁶⁾などを行ってきた。

本稿では、“外傷に伴う低髄液圧症候群”に関する日本脳神経外傷学会のいままでの取組みと結果について述べる。

日本脳神経外傷学会世話人所属施設へのアンケート調査(2006年)⁴⁾

アンケート調査は2006年2月に日本脳神経外

表 1 国内の外傷に伴う低髄液圧症候群の特徴(川又ら⁸⁾)

- ① 症例数が多い
- ② 1論文当りの症例数が多く、1例報告が少ない
- ③ 海外症例よりも女性の占める割合が大きい
- ④ 交通事故が受傷原因である比率が高い
- ⑤ 受傷から診断までの時間が長い、1年以上のものがかなりの割合を占める
- ⑥ 髄液漏出部位は腰椎部が大多数である
- ⑦ 起立性頭痛を呈する症例が少ない
- ⑧ MRI ガドリニウムによる硬膜増強を呈する症例が少ない
- ⑨ 保存的に治療されている割合が少ない、ブラッドパッチの有用性を強調する論文が多い
- ⑩ 1症例で行われるブラッドパッチの回数が多い
- ⑪ ブラッドパッチの著効例が少ない
- ⑫ 治療により治癒に至る割合が少ない

海外の論文の症例と日本の論文の症例では多くの相違点がある。日本の症例では症例数が多く、症状、検査所見あるいは治療効果など多くの点において多様性を認める。

傷学会の世話人(現在の理事)の所属施設(全44施設)に対して郵送形式で行った。回答率は57%(25施設)であった。質問内容は、おもに各施設における低髄液圧症候群の治療経験と診断方法に関するものであった。

アンケートのおもな結果について記す。頭部外傷に伴うかどうかにかかわらず、低髄液圧症候群の症例を経験している施設は11施設(44%)であり、治療経験年数は2~30年であった。経験症例数では11施設のうち、1~9例が7施設、10例以上が4施設であった。もっとも多い施設の経験症例数は81例であった。画像診断法についても施設間で大きく異なっていた。画像診断としてMRIにおける硬膜増強像を診断基準に入れていない施設もあり、髄液漏出の診断方法についても施設間でまったく異なっていた。また、髄液圧の測定については48%の施設でしか行われていなかった。このことから、多くの現場の医師が納得できる疾患概念と科学的根拠に基づく診断基準とを確立させることが必要で、その基準によるさらなるエビデンスの集積が必須であるということが明確となった。

そこで日本脳神経外傷学会では“頭部外傷に伴う低髄液圧症候群”作業部会を設置した。本作業部会ではまず低髄液圧症候群がどのような概念でとらえられているかを明らかにするために文献検討委員会を設置して、その症状、診断方法、治療、転帰などについて論文の検証作業を行った。

低髄液圧症候群に関する文献検討(2007年)⁵⁾

2006年以前の論文について“医学中央雑誌”(以下、医中誌)と“PubMed”を利用し、検索ワードを“低髄液圧症候群(intracranial hypotension)”“脳脊髄液減少症(CSF hypovolemia)”として抽出した。その結果、301論文が抽出され、それらについて検討を加えた。検討にあたってはとくに日本における現状について把握するため、海外からの論文(201編)と日本からの論文(100編)とに分類して分析を行った⁵⁾。日本における外傷に伴う低髄液圧症候群の特徴についてのまとめについて表1に示す。

- ① 原因……低髄液圧をきたした原因では日本の症例では20%が外傷に起因していた。海外の症例では外傷に起因する症例は10%であり、日本の症例の頻度の半分であった。低髄液圧症候群の原因となった外傷の受傷機転は海外ではさまざまな原因が報告されており、交通事故によるものは20%であるのに対し、日本の症例では交通事故による外傷が69%と非常に高かった。
- ② 受傷から発症・診断までの期間……海外の症例では発症さらには診断までの期間は比較的短かった。逆に日本の症例では受傷直後・短時間に発症し診断される場合は少なく、受傷から数カ月~数年を経過している症例が多かった。さらに、日本の症例の多くでは受傷から発症・診断までの期間に関する明確な記

載に乏しかった。

- ③ **髄液漏出部位**……外傷例における髄液漏出の部位では海外の症例のほとんどは頸椎・胸椎(91%)であった。逆に、日本の症例における漏出部位はその大部分の症例で腰椎レベルと報告されていた。
- ④ **起立性頭痛**……低髄液圧症候群の特徴的な症状である起立性頭痛の有無については、海外の症例では86%に認めたが、国内例では55%であった。
- ⑤ **MRI硬膜増強**……MRI上の硬膜増強所見は海外の症例の93%に認められたが、日本の症例では49%にしか認められなかった。
- ⑥ **ブラッドパッチの回数**……日本の症例では海外の症例と比べてブラッドパッチの施行率が高く、施行回数も多いという結果であった。
- ⑦ **転帰**……外傷に起因する症例の転帰について海外の症例では93%が治癒しているのに対して日本の症例では80%以上の著明改善を含めても治癒はわずか22%に満たなかった。

以上の文献検討から明確になった点は、日本で“外傷に伴う低髄液圧症候群”と診断・治療されている症例が海外と比較して特異な症例であることである。この結果から、日本における本疾患の診断が“特異度よりも感度が優先されている”結果であることが推察された⁵⁾。

“外傷に伴う低髄液圧症候群”診断基準(案)の公表(2007年)

さきに述べた文献検討の結果を踏まえて、本作業部会ではより特異度の高い診断方法の確立と標準化が不可欠であると考えて診断基準(案)を作成し、“外傷に伴う低髄液圧症候群”診断基準(案)として日本脳神経外傷学会のホームページに公開した。あえて“頭部外傷”から“外傷”に変更した経緯は、文献検討の結果、受傷機転の検討のなかで直接的な頭部への外力が加わっていないような外傷によって低髄液圧症候群を発症する症例が存在することによるものである。症状などについては基本的に国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠している⁷⁾。さらに、本疾患の診断方法の標準化

においてきわめて重要である画像診断の標準化を目的に、画像診断については本作業部会にアドバイザーとして参加している井田正博(荏原病院)を中心に作成し公表した⁸⁾。

“外傷に伴う低髄液圧症候群”前向き調査(症例登録)

日本脳神経外傷学会が公表した診断基準(案)の妥当性について検討する目的で、2008年9月から1年間の期間で症例の登録を試みた。

前向き調査エントリー用紙の送付先などについて以下に示す。

- ① 日本脳神経外科訓練施設長 A 項, C 項宛 1,170 件。
- ② 日本脳神経外傷学会会員 872 通。
- ③ 日本脊椎外科学会機関誌『脊椎外科』に同封発送 920 部。
- ④ 日本脳神経外科学会機関誌『Neurologia』に同封発送 8,000 部。
- ⑤ 日本脳神経外傷学会機関誌『脳神経外傷』へ“症例登録のお願い”を掲載
- ⑥ 医中誌において低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症に関する学会発表や論文発表を行っている 92 施設の第一著者宛。

このように、日本国内で本疾患を中心的に扱っていると考えられる医師や施設に幅広く症例の登録を依頼した。

その結果、1年間にわたる本調査で集積された症例数は12施設25症例であった。外傷の既往がない2症例を除いた全23例について本学会の診断基準を満たしているかを中心に全例に対して作業部会によって検討した。記載項目で判断できなかった21例については主治医とのカンファレンスを行い判断した。結果の詳細については現在検討中であり、ここでは現在までに公表している結果についてまとめる。

登録症例($n=23$)の全体像について表2-1に示す。女性が多く、外傷の原因では交通事故によるものが65%と最も多かった。頭部への直達外傷がない症例も22%認めた。

全登録症例の作業部会における最終判断では“外傷に伴う低髄液圧症候群”の確診例が4例

表 2-1 “外傷に伴う低髄液圧症候群” 前向き調査の登録症例(23 例)

性別：男性 10 例，女性 13 例
平均年齢：35.9 歳(14～75 歳)
外傷の原因：
交通外傷 15 例
スポーツ 4 例
転落 2 例
不明 2 例
直接的な頭部の外傷の有無：
あり 11 例
なし 5 例
不明 7 例

表 2-2 “外傷に伴う低髄液圧症候群” 前向き調査結果(速報)

確診例の特徴	非確診例の特徴
① 受傷から発症までの期間が短い	① 受傷から発症までの期間が長い
② 受傷から診断までの期間が短い	② 受傷から診断までの期間が長い
③ 起立性頭痛が典型例のほうが多い	③ 起立性頭痛が非典型例のほうが多い
④ 半数に MRI 硬膜増強像を呈する	④ MRI 硬膜増強像を呈する症例がない
⑤ 直接的髄液漏出像がある	⑤ 直接的髄液漏出像はほとんどない
⑥ 腰部からの漏出が少ない	⑥ 腰部からの漏出が多い(主治医の読影による診断)
⑦ 安静・補液による治療を行っている	⑦ 安静・補液を行った症例が少ない
⑧ EBP から効果発現までが早い	⑧ EBP から効果発現までが長い
⑨ 全例で完治している	⑨ 完治例が少ない

前向き調査の登録症例の特徴について(表 2-1)は女性が多く、受傷機転としては交通外傷が多い結果であった。直接的な頭部の外傷がない症例も認めた。確診例と非確診例の間では多くの点で違った特徴がある(表 2-2)。

(17%)であり、残りの 19 症例は非確診例とした。非確診例とした理由は、外傷からの期間、画像所見、髄液圧などからであった。確診例と非確診例の特徴について表 2-2 に示す。確診例と判断した全症例でブラッドパッチが著効して治癒に至っている。その一方で非確診例ではブラッドパッチの効果は徐々に改善する経過であり、完治例も少ない。確診例では全例で画像診断による直接的な髄液漏出部位の同定がなされている。本疾患の診断のために、また不要な侵襲的治療(ブラッドパッチ)を行わないためには、画像診断による直接的な髄液漏出部位の同定がきわめて重要である。これら前向き調査の結果として、2010 年 3 月に一部改訂した“外傷に伴う低髄液圧症候群”診断基準について公表した(表 3, 図 1)。この診断基準では外傷後 30 日以内の発症を“外傷に伴う”と定義している。

さらに、“外傷に伴う低髄液圧症候群”診断基準における撮像プロトコールと画像所見についても公表した。このなかで髄液漏出についての画像所見では直接的な髄液漏出の所見を必要としている。

脳脊髄液減少症と“外傷に伴う低髄液圧症候群”の診断基準の相違

脳脊髄液減少症研究会では 2007 年に脳脊髄液減少症ガイドラインを公表している³⁾。このなかで脳脊髄液減少症の定義として、脳脊髄液腔から脳脊髄液が持続的ないし断続的に漏出することが原因と明記している。この点については低髄液圧症候群と同様の概念である。しかし、その症状や診断についてはきわめて曖昧な表現が多い。その症状はきわめて多彩であり、不定愁訴を有する症例の多くが脳脊髄減少症にあてはまるとしている。本疾患に特徴的な症状である起立性頭痛については、座位、起立位により 3 時間以内に悪化することが多いと記載しているものの、起立性頭痛や体位による症状の変化を前提条件としている日本脳神経外傷学会の診断基準とは大きく異なる。画像所見について一番大きな相違点は RI 脳槽シンチグラムの診断である。脳脊髄液減少症研究会のガイドラインでは早期排泄や 24 時間後における RI の早期クリアランスなどの間接的な所見でも 1 項目が認められれば髄液漏出と診断するとして

表 3 “外傷に伴う低髄液圧症候群”の診断基準(日本脳神経外傷学会)
低髄液圧症候群の診断基準

前提基準	1. 起立性頭痛〔注 1〕 2. 体位による症状の変化〔注 2〕
大基準	1. 造影 MRI でびまん性の硬膜肥厚増強〔注 3〕 2. 腰椎穿刺にて低髄液圧(60 mmH ₂ O)の証明 3. 髄液漏出を示す画像所見〔注 3〕

(前提基準 1 項目)+(大基準 1 項目以上)で低髄液圧症候群と診断する。

“外傷に伴う”と診断するための条件

外傷後 30 日以内に発症し、外傷以外の原因が否定的(医原性は除く)

〔注 1〕国際頭痛分類の特発性低髄液圧性頭痛にならない、起立性頭痛とは、頭部全体および/または鈍い頭痛で、座位または立位をとると 15 分以内に増悪する頭痛である。

〔注 2〕注 1 と同様、国際頭痛分類に示される頭痛以外の症状としてあげられる。①項部硬直、②耳鳴、③聴力低下、④光過敏、⑤悪心、を指す。

〔注 3〕びまん性硬膜肥厚増強と髄液漏出について診断する基準については別添(参考資料)の“外傷に伴う低髄液圧症候群”診断基準における撮像プロトコールと画像所見に従う⁶⁾。

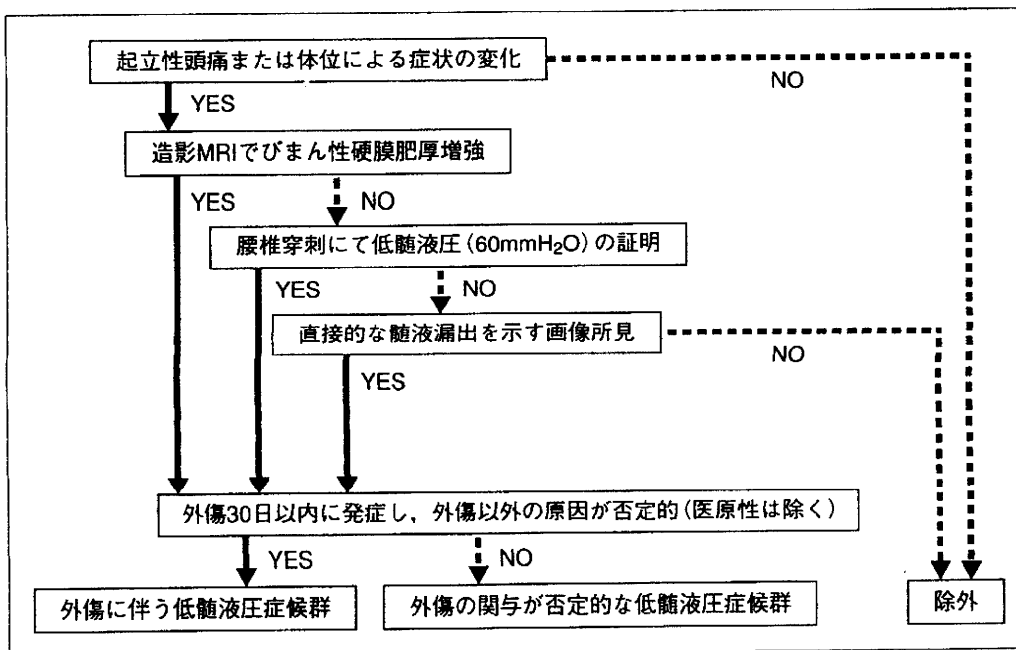


図 1 “外傷に伴う低髄液圧症候群”診断のフローチャート(日本脳神経外傷学会ホームページ⁶⁾)

いる。さらに、頭部 MRI における“びまん性硬膜増強像”が認められなくても、また髄液圧が正常であっても本症が否定できないと明記されている。簡単に述べると、不定愁訴と RI シンチグラムにおける“間接的な”髄液漏出像が認められる症例は全例が脳脊髄液減少症と診断されることとなる。

一方で日本脳神経外傷学会ガイドラインでは尿路系の早期排泄や 24 時間後における RI の早期クリアランスについては間接的な所見であり、その判定基準について確定的な報告はなく、本症

に特異的な所見とはいえないとしている。この点は脳脊髄液減少症研究会におけるガイドラインと大きく異なる点である。

また、脳脊髄液減少症研究会のガイドラインのなかでは鑑別すべき疾患として、機能的頭痛から内分泌疾患や精神疾患に至るまで 25 以上もの疾患を記載している。近年ではさらに関連病態として線維筋痛症、外リンパ瘻、胸郭出口症候群などもあげられている。実際の臨床現場において多彩な不定愁訴を有する症例について、これらの疾患をすべて鑑別し除外することは容易ではなく、今

後具体的な鑑別方法などについてガイドラインのなかに明記する必要がある。吉本は脳脊髄液減少症研究会のガイドラインおよび画像所見についての問題点について科学的に解説している⁹⁾。そのなかで RI シンチグラムの間接的な髄液漏出像に関する評価や臨床症状について著者らと同様に問題視しており、実際には髄液漏出のない症例にむやみにブラッドパッチが行われる危険について危惧している⁹⁾。

ブラッドパッチは日本脳神経外傷学会の前向き調査における確診例においてきわめて有用であったように、髄液漏出が証明されている場合の治療法として有効である。しかしその一方で、治療時およびその後の疼痛や脊髄への圧迫による合併症について、また感染などの合併率についてもいまだ不明な点が多い。さらに、ブラッドパッチによる癒着などの成長期における影響についてもわかっていない。そのような背景からも、より厳格な適応基準が必要であり、安易に行うべき治療ではない。

篠永は、脳脊髄液減少症研究会のガイドラインについて本疾患の文献自体が不十分であることから、多くの症例を経験した医師らが自験例をもとに作成したものであると記載している³⁾。このようなエビデンスに基づかない経験的な診断あるいは治療方法をガイドラインとして公表し、侵襲的な治療を積極的に行っていくことには強い疑問を感じざるをえない。本疾患の患者に対してより有効かつ安全な治療を提供するためには、自らが作成したガイドラインについて事後検証を含めた科学的な検証を行うことこそ社会に対する責任ではな

いかと思う次第である。

おわりに

本稿では日本脳神経外傷学会がいままで行ってきた“外傷に伴う低髄液圧症候群”への取組みとその診断基準、さらには脳脊髄減少症研究会が作成したガイドラインとの相違を中心に解説した。本疾患の的確な治療には確実な診断が不可欠である。そのためにはより確実な診断基準が必要である。

文献/URL

- 1) Mokri, B. : Spontaneous cerebrospinal fluid leaks : from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia—evolution of a concept. *Mayo Clin. Proc.*, **74** : 1113-1123, 1999.
- 2) Mokri, B. : Headache caused by decreased intracranial pressure : diagnosis and management. *Curr. Opin. Neurol.*, **16** : 319-326, 2003.
- 3) 脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会 : 脳脊髄液減少症ガイドライン 2007. メディカルレビュー社, 2007.
- 4) 土肥謙二・他 : 「頭部外傷に伴う低髄液圧症候群」に関するアンケート調査結果について. *神経外傷*, **30** : 14-20, 2007.
- 5) 川又達朗・他 : 外傷に伴う低髄液圧症候群—日本と海外論文の比較. *神経外傷*, **30** : 21-29, 2007.
- 6) 日本脳神経外傷学会 : 「外傷に伴う低髄液圧症候群」の診断基準などについて. (<http://www.neurotraumatology.jp/>)
- 7) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*, **24**(Suppl. 1) : 9-160, 2004.
- 8) 井田正博 : 低髄液圧症候群—画像診断. *神経外傷*, **30** : 30-37, 2007.
- 9) 吉本智信 : 低髄液圧症候群—ブラッドパッチを受けた人、または、これから受ける人へ. *自動車保険ジャーナル*, 2006.

* * *

「外傷に伴う低髄液圧症候群」作業部会報告

	開催日時
第1回作業部会	平成18年1月12日(木)
第2回作業部会	平成18年5月18日(木)
第3回作業部会	平成18年6月27日(火)
第4回作業部会	平成18年7月27日(木)
第5回作業部会	平成18年8月21日(木)
第6回作業部会	平成18年9月25日(月)
第7回作業部会	平成18年11月15日(水)
第8回作業部会	平成19年1月20日(土)
第9回作業部会	平成19年5月30日(水)
第10回作業部会	平成19年8月28日(火)
第11回作業部会	平成19年10月9日(火)
第12回作業部会	平成20年1月8日(火)
第13回作業部会	平成20年2月25日(月)
第14回作業部会	平成20年4月22日(火)
第15回作業部会	平成20年9月1日(月)
第16回作業部会	平成20年10月27日(月)
第17回作業部会	平成21年1月19日(月)
第18回作業部会	平成21年4月27日(月)
第19回作業部会	平成21年6月29日(月)
第20回作業部会	平成21年8月24日(月)
第21回作業部会	平成21年11月16日(月)
第22回作業部会	平成22年1月18日(月)
第23回作業部会	平成22年3月1日(月)

【作業部会委員】

有賀 徹(委員長), 阿部 俊昭, 小川 武希,
小沼 武英, 片山 容一, 榊 寿右, 島 克司,
平川 公義

【文献検討実務者委員】

川又 達朗, 刈部 博, 土肥 謙二, 平林 秀裕,
前田 剛, 村上 成之, 苗代 弘

【アドバイザー】

井田 正博(荏原病院放射線科)
馬場 久敏(福井大学器官制御医学講座整形外科領域)
(以上 敬称略)

作業部会における主たる協議事項と報告事項 (年度別)

〈平成18年度〉

- 1) 問題点(医学的, 社会的, 他)の抽出
- 2) 斯界(脳神経外科学会, 行政, 立法府など)における動向
- 3) 積極的に治療に当たる考え方の意見交換
- 4) 画像診断に関する専門家との意見交換
- 5) 国内外の関連する文献の検索と分析・検討
低髄液圧症候群に関する論文300件余の検討
(うち医原性を除いた外傷に伴う低髄液圧症候群の論文30件余についての詳細な分析と検討)
- 6) 診断に関する検討およびそれに関する基本的な見解のまとめ
- 7) 学術集会(平成19年3月, 仙台)での発表に関すること

〈平成19年度〉

- 1) 馬場久敏先生により, 本疾患の周辺疾患である外傷性頸部症候群についての病態解析と診療上の問題点の整理, 低髄液圧症候群に関する最近の動向(政治的, 社会的, 医学的)についての講演をしていただいた(第10回作業部会)。その後, 馬場久敏先生には当作業部会のアドバイザーとして加わっていただいた。
- 2) 脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究(平成19年度厚生労働科学研究費補助金)について, 本作業部会からは有賀委員長と馬場アドバイザーが分担研究者として, 井田アドバイザーが研究協力者として参加している。適宜働きかけを行っていくこととした。
- 3) 学会誌への発表に先立って, 学会HP上に「頭