

## 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

共同研究者：矢部一郎<sup>1)</sup>、松島理明<sup>1)</sup>、佐久嶋 研<sup>1)</sup>、中島健二<sup>2)</sup>

所属：1)北海道大学神経内科、2)鳥取大学脳神経内科

### 研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度および臨床的特徴を明らかにするために、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院（各学会認定教育施設）4,158施設を対象に疫学調査を実施した。その結果、2,791施設（回収率67.1%）より回答を得、8施設から家族性脊髄空洞症について、1施設から discordant twin 例について診察経験があるとの回答があった。今後、二次調査にて臨床像の詳細を調査する予定である。

### A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及によりslit-like syrinxと呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinxと呼ばれる可逆性の病態も報告されている。本邦では2008年8月から2009年7月の1年間における全国疫学調査が実施され、有病率は人口10万人あたり1.94人と推定されて

いる（Sakushima K et al. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152）。脊髄空洞症は孤発性に発症する症例が多いが、文献を渉猟したところ原因の如何を問わずに家族性発症をみた例が35家系報告されている（表）。そのうち6家系が本邦からの報告である。また、一卵性双生児例も複数報告されている。先の疫学調査では全1,215症例中2例（0.6%）に家族歴が認められている。このような症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度お

よび臨床的特徴を明らかにすることにより、将来予定される素因遺伝子解析研究の基礎資料を作成すべく、本研究を計画した。

表；家族性脊髄空洞症の既報告

報告者	報告年	国籍	症例数	合併症
Nalbandoff SS	1899	Russia	2	ND
Preobrajenski PA	1900	Russia	3	ND
Karplus JP	1915	Germany	2	ND
Redlich A	1916	Austria	2	ND
Barre JA	1924	France	2	ND
van Bogaert L	1929	France	2	ND
Klara W	1958	Austria	2	Myotonic dystrophy
Wild H	1964	Germany	2 (MT)	No complication
Avenarius HJ	1968	Austria	7	Myotonic dystrophy
Shiikina AV	1969	Russia	2+4+3	Nervous underdevelopment
Bentley SJ	1975	UK	2+2	Chiari malformation 1, Rheumatoid arthritis
Ishchenko MM	1976	Russia	4	Mental impairment
Caraceni T	1977	Italy	4	No complication
G-Roldan S	1978	Spain	3	Chiari malformation 1
Jefferson TO	1982	UK	2	Chiari malformation 1, mental impairment
Busis NA	1985	USA	2	No complication
Malessa R	1986	Germany	3	No complication
Fukada C	1988	Japan	2	Chiari malformation 2, hypoplastic cerebellum
Kuberg MB	1991	Russia	3	No complication
Colombo A	1993	Italy	2	Chiari malformation 1
Zakeri A	1995	USA	3	Chiari malformation 1
Wakano K	1997	Japan	5	Cervical canal stenosis
Seki T	1999	Japan	2 (MT), 2	Chiari malformation 1
Nagai M	2000	Japan	2	Spinal arachnoiditis
Mendelevich EG	2000	Russia	ND	ND
Yabe I	2002	Japan	2	Chiari malformation 1
Tubbs RS	2004	USA	2 (MT)	Chiari malformation 1
Robenek M	2006	Germany	3	Chiari malformation 1
Weisfeld-Adams JD	2007	UK	3	Chiari malformation 1
Koç K	2007	Turkey	2	No complication
Pasoglou V	2014	Belgium	6	Adhesive arachnoiditis

MT; monozygotic twin

## B. 方法

本調査では、家族性脊髄空洞症を MRI または CT ミエログラフィーにより空洞が確認できた症例で、類症の家族歴有する症例と定義した。一次調査として、全国の神経内科、脳神経外科、整形外科、小児科を標榜する病院(各学会認定教育施設) 4,158 施設を対象に 2009 年 4 月以降において家族性脊髄空洞症症例および discordant twin 例も含めて一卵性双生児症例の診療経験の有無を郵送にて実施した。

## C. 研究結果

2014 年 12 月末日時点で 2,791 施設(回収率 67.1%)より回答を得た。その結果、8 施設から家族性脊髄空洞症について、1 施設から discordant twin 例について診察経験があるとの回答があった。

## D. 考察

今後二次調査を行い、報告症例の詳細を調査する予定である。

現時点で報告されている家族性脊髄空洞症は 35 家系あり、そのうち 6 家系が本邦からの報告である。一卵性双生児例も複数報告されている。併存症は多彩であるが、キアリ奇形を伴うものが最も多い。現時点でこれら家族性脊髄空洞症家系の原因遺伝子は未解明であるが、脊髄空洞症の病態を解明するためにも症例の蓄積と試料収集に加えて、それらを用いた分子遺伝学的解析が重要である。

## E. 結論

1. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査の進捗状況を報告した。
2. 稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一

定数存在する。

3. 今後、二次調査を行い臨床像の詳細を調査する予定である。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi Y, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H. Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a DNAJB6 mutation. Clin Neurol Neurosurg 127; 10-12, 2014

2) Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. Neurosci Lett 587; 17-21, 2015

3) Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol Commun 2:173, 2014 (in press)

### 2. 学会発表

1) 矢部一郎, 白井慎一, 高橋育子, 中野史人, 佐藤和則, 廣谷真, 加納崇裕, 國枝保幸, 佐々木秀直. 進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.

## H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得;

筋萎縮性側索効果症のマイクロRNAとその利用(出願中)

### 2. 実用新案登録; 該当なし

### 3. その他; 該当なし