

脊髄空洞症についての臨床研究

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
共同研究者：矢部一郎¹⁾、松島理明¹⁾、佐久嶋研¹⁾、関 俊隆²⁾、高橋利幸³⁾、
中島一郎³⁾、青木正志³⁾、寶金清博²⁾
所属：1)北海道大学神経内科
2)北海道大学脳神経外科
3)東北大学神経内科

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、腫瘍などに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の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%）より回答を得た。今回、家族性脊髄空洞症の診療経験ありとの返事があった施設を対象に二次調査を行ったところ、5家系が家族性脊髄空洞症に該当した。いずれも両親のいずれかまたは同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。しかしながら、実際には家族性脊髄空洞症はまれである。このことは、病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させる。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアクアポリン4（AQP4）の発現が亢進していることが報告されている。また、抗AQP4抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。その結果、抗AQP4抗体は全例で陰性であったが、抗MOG抗体はキアリ奇形1型を伴う1例においてのみ陽性であった。1例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗MOG抗体の特異度は抗AQP4抗体陰性視神経脊髄炎症例において高いことも報告されていることより、空洞形成に関与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要である。

A. 研究目的

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、腫瘍などに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。このような背景に加えて、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。平成26年度に一次調査を、平成27年度には二次調査を実施した。

平成28年度は脊髄空洞症病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させるものであった。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアクアポリン4 (AQP4)の発現が亢進していることが報告されている(Hemley SJ et al. J Neurotrauma 2013; 30: 1457-67)。抗AQP4抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。また最近、視神経脊髄炎類似の臨床像を惹起し得る自己抗体として抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体も注目されている。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。

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
Avena r ius HJ	1968	Austria	7	Myotonic dystrophy
Shiikina AV	1969	Russia	2+4+3	Nervous
Bentley SJ	1975	UK	2+2	Chiari malformation 1,
Ishchenko MM	1976	Russia	4	Mental impairment
Caraceni T	1977	Italy	4	No complication
G-Roldan S	1978	Spain	3	Chiari malformation
Jefferson TO	1982	UK	2	Chiari malformation 1
Busis NA	1985	USA	2	No complication
Malessa R	1986	German	3	No complication
Fukada C	1988	Japan	2	Chiari malformation 2
Kuberger 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)	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	2007	UK	3	Chiari malformation1
Koç K	2007	Turkey	2	No complication
Pasoglou V	2014	Belgium	6	Adhesive arachnoiditis

MT; monozygotic twin

B. 研究方法

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

まず一次調査では、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。これらの症例の診療経験ありとの返答があった施設には症例の詳細を調査すべく二次調査を実施した。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

本研究に文書にて同意を得た脊髄空洞症患者24例（キアリ奇形1型を伴う症例19例、キアリ奇形2型を伴う症例1例、頸椎融合症を伴う症例1例、特発性3例）の血漿を用いて解析した。平均採血時年齢は 34.4 ± 16.7 (S.D.)歳で、平均発症年齢は 25.2 ± 14.2 (S.D.)歳。測定は東北大学神経内科でcell-based assay法にて実施された。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究科倫理委員会または北海道大学病院自主臨床研究として承認された研究である。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

・家族性脊髄空洞症疫学調査について

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。一次調査で家族性脊髄空洞症の経験ありと回答した8施設中3施設で、discordant twin例について診察経験ありと回答した1施設で、症例を見直した結果、回答が誤りで該当症例では無いことが判明した。残る5施設の5家系においては両親のいずれかまた

は同胞に発症をみる家系であり、全例キアリ奇形1型を伴っている家系であった。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

抗AQP4抗体は全例で陰性であったが、抗MOG抗体はキアリ奇形1型を伴う1例においては陽性であった。この陽性例は13歳時に頸髄後索障害による運動失調で発症し、確定診断後に大後頭孔減圧術が施行され神経症状は改善し、MRIにおいても空洞の縮小が確認された症例であった(図)。一連の経過で後索障害と錐体路障害が認められたが、ジャケット型解離性感覚障害などの感覚障害は認められなかった点が非典型的であった。手術後15年経過した現在まで再発を認めていない。

D. 考察

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

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素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。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序についての検討

1例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗MOG抗体の特異度は抗AQP4抗体陰性視神経脊髄炎症例において高いことも報告されていることより(Waters P et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e89)、空洞形成に關与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要

である。

E. 結論

・家族性脊髄空洞症の疫学調査について

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. 今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症は5家系であり、いずれもキアリ奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認める家系であった。

・脊髄空洞症病態における自己免疫機序について

での検討

1. 脊髄空洞症患者血漿を用いた抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体の測定結果を報告した。
2. キアリ奇形1型に伴う脊髄空洞症の1例において、抗 MOG 抗体が陽性であった。
3. 該当症例は解離性感覚障害を認めない点が非典型的であったが、それ以外のリン両所見および経過は脊髄空洞症として典型的経過を辿るものであった。

F. 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) Takahashi I, Hama Y, Matsushima M, Hirotsu M, Kano T, Houzen H, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H. Identification of plasma microRNAs as a biomarker of sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Brain* 8; 67, 2015
- 4) Mori F, Miki Y, Tanji K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Sortilin-related receptor CNS expressed 2 (SorCS2) is localized to Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 608: 6-11, 2015
- 5) Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 35: 432-440, 2015
- 6) Kitta T, Yabe I, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H, Shinohara N. Clinical efficacy of istradefylline on lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease. *International Journal of Urology* 23; 893-894, 2016
- 7) Li S, Zhang P, Kim NC, Kolatis R, Kanagaraj A, Yabe I, Tanino M, Tanaka S, Sasaki H, Kim HJ, Taylor P. Genetic Interaction of hnRNPA2B1 and DnaJB6 in a *Drosophila* Model of Multisystem Proteinopathy. *Hum Mol Genet* 25; 936-950, 2016
- 8) Sakushima K, Yamazaki S, Hayashino Y, Fukuhara S, Yabe I, Sasaki H. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 360; 153-157, 2016

- 9) Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease. Brain Pathol 26; 359-370, 2016

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.
- 2) 矢部一郎, 加藤容崇, 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, 田中伸哉, 佐々木秀直. 家族性進行性核上性麻痺家系の遺伝子解析および神経病理学的解析. 第56回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.
- 3) 矢部一郎, 矢口裕章, 加藤容崇, 三木康生, 谷川 聖, 白井慎一, 高橋育子, 藤岡伸助, 國枝保幸, 西原広史, 田中伸哉, 坪井義夫, 若林孝一, 佐々木秀直; 家族性進行性核上性麻痺症候群家系の遺伝子解析結果に基づいた孤発性進行性核上性麻痺の遺伝子解析研究. 第57回日本神経学会学術集会. 神戸, 2016

G.知的所有権の取得状況(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