

キアリ奇形 1 型手術例における術後経過の検討と
脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科

共同研究者：矢部一郎¹⁾、濱内祝嗣²⁾、関 俊隆²⁾、松島理明¹⁾、高橋育子¹⁾、
松本直通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)横浜市立大学遺伝学

研究要旨

脊髄空洞症は 2015 年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。とくに本症に併発するキアリ 1 型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあるが、そのような術後の悪化が起こる頻度や残存症状との関連は明らかになっていない。そこで今回、術後変化について後方視的に検討した。加えて、本症の病態を解明するために実施中である素因遺伝子解析研究の進捗について報告した。術前に脊髄空洞がない症例は 32 例中 10 例(31.3%)であり、1 例(10%)で術後 3 年近く経過した MRI にて空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた症例は 32 例中 22 例(68.8%)であった。22 例のうち、術後初回 MRI(術後平均 11.4 日、中央値 7 日)で 18 例(81.8%)に空洞の縮小傾向が認められた。18 例中 14 例(77.8%)ではその後も縮小状態を保っていたが、4 例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り 22 例中 4 例(18.2%)では術後初回 MRI で既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存した。以上の結果は、キアリ奇形術後の髄液循環変化は一様ではなく、慎重な経過観察が必要であることを示唆している。素因遺伝子解析研究については、新たにキアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症の姉妹と軽度のキアリ奇形 1 型のみを認める母の家族例を見出した。現在この家族例に加えて、発症者と家系内非発症者の 3 組と伴に次世代シーケンサーを用いて解析中であるが、現時点で素因遺伝子は同定できていない。

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。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、その有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。脊髄空洞症の発症素因は解明されていないが、家族歴症例が報告されていること、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ものと考えられている。そこでわれわれは本研究班において家族性脊髄空洞症の疫学調査を実施し、本邦において家族例は極めてまれながら少数例存在することを報告した。これらのことは、病態には遺伝要因が関与することを推定させるものであるので、素因遺伝子解析を実施中である。

また、本症は2015年より指定難病に認定されているが、外科治療が可能な疾患であり、外科治療後の残存症状の頻度や、継続治療の必要な患者の割合などが把握されておらず、治療後の医療依存度がよくわかっていない。とくにキアリ1型奇形においては、大孔減圧術後の小脳扁桃の高さと空洞径の変化が多様であり、一過性の空洞拡大や小脳扁桃下垂も出現することがあるが、そのような術後の悪化が起こる頻度や残存症状との関連は明らかになっていない。そこで今回、術後変化について後方視的に検討した。

B. 方法

北海道大学病院脳神経外科において、2002年

から2017年までの間に硬膜外層切除を伴う大孔減圧術を受けたキアリ奇形1型患者で、術前のMRIがあり、術後3か月以上のMRIによる経過観察が行われている患者を対象として後方視的に解析した。

素因遺伝子解析については家族発症例(キアリ奇形1型に脊髄空洞を伴う姉妹例とキアリ1型奇形のみ母)に加えて、発症者と家系内非発症者の3組(うち2組はトリオ)を対象に解析した。

これらの研究は北大病院自主臨床研究および北海道大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

対象とした患者数は32名で、男性7名、女性25名、手術を受けた時点の年齢は平均25.4歳であった。最終MRIが行われた平均術後日数は1,353.8日、中央値は856日であった。術前に脊髄空洞がない症例は32例中10例(31.3%)であり、1例(10%)で術後3年近く経過したMRIにて空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた症例は32例中22例(68.8%)であった。22例のうち、術後初回MRI(術後平均11.4日、中央値7日)で18例(81.8%)に空洞の縮小傾向が認められた。18例中14例(77.8%)ではその後も縮小状態を保っていたが、4例でその後に空洞が拡大する現象が認められた。また、残り22例中4例(18.2%)では術後初回MRIで既に空洞の拡大傾向が認められた。空洞が出現または拡大した症例では神経症状が残存した。

素因遺伝子解析研究については、家系例

については、表現型は異なるものの母も罹患者である可能性も考慮し、母を患者とした場合としなかった場合の両パターンでフィルタリングを行ったが、明瞭な原因遺伝子変化は見出されていない。CNVについては、XHMM (eXome Hidden Markov Model, エクソーム隠れマルコフモデル) による解析を行ったが、現時点で明瞭な結果は得られていない。既知の神経疾患および代謝性疾患や骨系統疾患の責任遺伝子を特に候補遺伝子として注意を払いつつ、SureSelect Human All Exon v6 (Agilent) でカバーされる全ての遺伝子について検討しているが、現時点で明瞭な結果は得られていない。

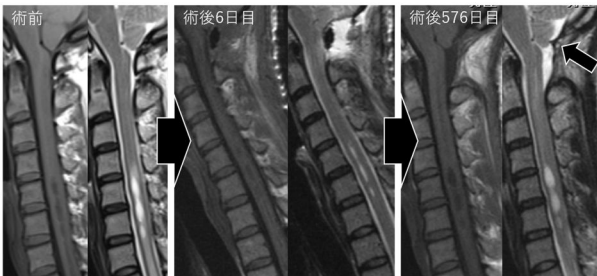


図. 術後長期経過後に空洞が増大した症例の頸髄MRI。術後に頭蓋頸椎移行部の硬膜に新たに肥厚部分が出現し(矢印)、小脳扁桃表面のくも膜下腔の局所的な狭小化を起こしている。

D. 考察

以上の結果は、キアリ奇形術後の髄液循環変化は一様ではなく、慎重な経過観察が必要であることを示唆している。

症例を詳細に検討すると、術後早期の空洞拡大については、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因であり、それに軽度の硬膜外浸出液による圧迫が加わることが髄液還流障害を引

き起こす可能性が考えられた。術後長期経過後の空洞拡大については、硬膜を一部残存させる本手術法に特有の合併症であると考えられた。

素因遺伝子解析については、現時点で明確結果は得られていない。素因遺伝子が複数存在する可能性も十分にあり、トリオを中心としてさらに症例を蓄積した上で、解析を進める必要がある。

E. 結論

1. キアリ奇形1型の術後臨床経過を後方視的に解析し、とくに術後残存症状について報告した。術後早期の空洞拡大は、不十分な硬膜外層の摘出が主な原因が考察され、術後長期経過後の空洞拡大は、硬膜を一部残存させる手術法に特有の合併症であると考えられた。今後、手術方法の改良を考慮する必要がある。

2. 素因遺伝子解析研究は進捗中であり、トリオを中心とした今後のさらなる症例蓄積が必要である。

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, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y,

Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. Sci Rep 2018; 8: 819.

- 2) 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄空洞症. 神経治療学 2017; 34: 346-349.

2.学会発表

- 1) 矢部一郎、矢口裕章、加藤容崇、三木康生、高橋秀尚、白井慎一、高橋育子、藤岡伸助、渡部 昌、中川 伸、國枝保幸、池田佳生、長谷川成人、西原広史、大塚稔久、田中伸哉、坪井義夫、畠山鎮次、若林孝一、佐々木秀直 : Bassoon 遺伝子変異は一部のタウオパチー発症に関与する. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5/23-5/26, 2018

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