

キアリ奇形 1 型手術例における術後増悪についての考察と
脊髄空洞症素因遺伝子解析研究の進捗

分担研究者 矢部一郎 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：矢野俊介¹⁾、濱内祝嗣²⁾、関 俊隆²⁾、白井慎一³⁾、松島理明³⁾、
岩田育子³⁾、松本直通⁴⁾、寶金清博²⁾、佐々木秀直³⁾

所属：1)札幌麻生脳神経外科病院、2)北海道大学脳神経外科、
3)北海道大学神経内科、4)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り、そのような術後の悪化が起こることは残存症状に直結する。今回さらに検討を加え、術後増悪を予防する方策について考察する。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。2007 年から 2016 年の間でキアリ 1 型奇形に対して大孔部減圧術および硬膜外層切除を行い、1 年以上の画像 follow-up が可能であった 24 例を対象とした。素因遺伝子解析については家族内発症例に加えて、発症者と家系内非発症者の 5 組（うち 2 組はトリオ）を対象に解析中した。術後髄液腔狭窄について、統計学的に検討したところ、術前において後頭蓋-C1-C2 角度(0-C1-C2)が 160 度未満の症例や環椎後弓腹側偏位が 4mm 以上のもので術後狭窄をきたしやすい傾向があった。素因遺伝子解析については、家族例に加えて発症者と家系内非発症者の 5 組を対象に解析中であるが、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。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り、そのような術後の悪化が起こることは残存症状に直結する。今回さらに検討を加え、術後増悪を予防する方策について考察する。

B. 方法

2007年から2016年の間でキアリ1型奇形に対して大孔部減圧術および硬膜外層切除を行い、1年以上の画像 follow-up が可能であった24例を対象とした。

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5組(うち2組はトリオ)を対象に

解析した。

この研究は北海道大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

対象とした患者は24名(男性4名、女性20名)で、手術を受けた時点の年齢は平均31.8歳であった。そのうち19例で脊髄空洞を伴っていた。術後の髄液腔狭窄を惹起する可能性が高い術後の硬膜内層くびれについては、有り群が14例、無し群が10例であった。今回の対象中には術後に空洞が拡大した例は無かったが、空洞径が改善しなかった例は各群それぞれ1例ずつ存在した。有り群では4例で術後に髄液腔狭窄を認めたが、無し群では認められなかった。術後髄液腔狭窄について、統計学的に検討したところ、術前において後頭蓋-C1-C2角度(0-C1-C2)が160度未満の症例や環椎後弓腹側偏位が4mm以上のもので術後狭窄をきたしやすい傾向があった(Mann-Whitney U test)。この結果から考察すると、術後の空洞増悪を予防するためには、環椎後弓腹側偏位が4mm以上あり、0-C1-C2が160度未満の症例の場合には、硬膜外層切除よりも全層切除を選択したほうがより良い可能性を示している(図)。

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。

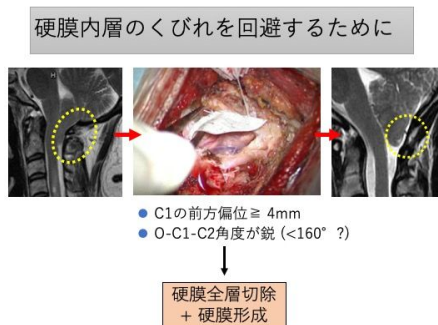


図. 第一椎体後弓の前方偏位が4mm以上あり、後頭蓋C1-C2角度が160度以下の症例の場合には硬膜切除および硬膜癒性を考慮したほうが良いかもしれない。

D. 考察

今までの結果は、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。今回の検討により、後者については術後の空洞増悪を予防するためには、環椎後弓腹側偏位が4mm以上あり、O-C1-C2が160度未満

の症例の場合には、硬膜外層切除よりも全層切除を選択したほうがより良い可能性を示している。

素因遺伝子解析については、現時点で明確な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 第一椎体後弓の前方偏位が4mm以上あり、後頭蓋C1-C2角度が160度以下の症例の場合には硬膜切除および硬膜形成をしたほうが術後の増悪を予防できる可能性がある。

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

該当なし

2. 学会発表

1) Yabe I: Identification of a gene associated with progressive supranuclear palsy. Newly emerging concepts on PSP and CBD, 60th Annual Meeting of Japanese Neurological Association, Osaka, Japan, 2019

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