

脊髄空洞症に関する研究

氏名; 矢部一郎

所属; 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学

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る。しかしながら、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かった。われわれは本症の臨床経過を解析し、外科治療後の残存症状として痛みを中心とした感覚障害が多く、とくに空洞が脊髄後角に進展する症例で顕著であること、キアリ奇形1型の術後臨床経過を後方視的に解析し、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であること、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こと、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ことを明らかにした。また本症の素因遺伝子解析研究も進捗させた。

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ため、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。そこでわれわれは平成29年度に、臨床経過を解析し、その残存症状について検討した。ついで平成30年度にはキアリ1型奇形における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かったため、その術後変化について後方視的に検討した。平成31年度においては、術後増悪を予防する方法について検討した。

また、素因遺伝子解析について継続して実施した。

B. 研究方法

平成29年度においては、2003年7月から2017年10月の間に北海道大学病院神経内科または脳神経外科に通院中の患者27例(キアリ奇形1型を伴う症例22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) の臨床経過を後方視的に解析し、残存症状を調査した。

平成 30 年度においては、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術後増悪について解析した。

平成 31 年度においては、2007 年から 2016 年の間でキアリ I 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、術後予防方策について考察した。

素因遺伝子解析については症例を徐々に蓄積し、最終的に家族発症例 (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) の母) 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。

(倫理面への配慮) これらの研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

C . 研究結果

平成 29 年度に実施した術後残存症状に関する調査では、22 例を対象に実施したところ、術前と変化なし 6 例、軽減するも残存 13 例、消失 1 例、もともと無症状 2 例であった。平均術後通院期間 37.2 ± 27.9 か月で、術後投薬治療が必要であったものは 9 例であり、その投薬目的のほとんどが疼痛緩和であった。疼痛の一部は難治性に経過し、1 例は脊髄刺激療法が施行され奏効した。神経放射線学的解析では脊髄後角へ空洞が伸展している症例では大きさに関係なく痛みが残存する傾向があり (相関係数 0.60, $P = 0.03$) また大きな空洞でも中心にある場合は疼痛が残存しない傾向が認められた (相関係数 - 0.60, $P = 0.03$)

平成 30 年度に実施したキアリ奇形術後経過に

関する検討では、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 年近く経過した後に空洞の出現を認めた。術前に脊髄空洞が認められた 22 症例のうち、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 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する傾向がみられた。

平成 31 年度に実施した術後増悪を予測する因子の検討では、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。欧米でキアリ奇形の素因遺伝子として報告されている *MYBPC1*, *COX20*, *CEP170*, *AKT* の各遺伝子との関連は本邦例では認められていない異も明らかにした。

D. 考察

諸外国より報告された有病率 8.2 人/10 万人と比較して、本邦の有病率 1.96 人/10 万人は低い値である。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。また、MRI の普及に伴い潜在的に無症候性脊髄空洞症と診断される例も多いことが明らかである。症候性脊髄空洞症の約 7 割で外科手術を受けているが、術後残存症状などについては今まで明らかにされていなかった。しかし、今回の検討で痛みを中心とした感覚障害が術後残存症状として頻度が高いことや、本症の医療依存度に大きく関わっていることが明らかとなった。神経放射線学的解析では、空洞の局在と疼痛により本症の予後が規定される可能性も示唆され、とくに脊髄後角へ空洞が伸展する病型においては、術後の慎重な経過観察が必要なことが明らかとなった。また、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。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、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。

素因遺伝子解析研究では、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. 外科治療後の残存症状として痛みを中心とした感覚障害が多く、とくに空洞が脊髄後角に進展する症例で顕著である。
2. 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。
3. 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。
4. 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. 文献

- 1) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci* 313: 147-52, 2012
- 2) Yabe I, Matsushima M, Seki T, Sasaki H. A nationwide survey of familial syringomyelia.

G. 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