

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591667

研究課題名(和文) 遷延性脳脊髄液喪失状態の脳内モノアミン代謝に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of cerebrospinal fluid loss on cerebral monoamine metabolism.

研究代表者 堀越 徹 (HORIKOSHI TORU)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授

研究者番号：50209300

研究成果の概要：

低髄液圧症候群は近年注目される疾患であり、特に本邦では外傷後の髄液漏出との関連が指摘されている。しかし、なぜ多彩な症状を呈するかという点を含めて、本病態については明らかでない。

本研究の目的は、低髄液圧症候群における髄液中モノアミン代謝産物について検討するとともに、髄液漏出動物における脳内モノアミンを計測し、脳脊髄液喪失が脳内モノアミン代謝に及ぼす影響の有無について評価することである。髄液喪失ラットを作成し、マイクロダイアライシス法によって髄液減少が脳内セロトニン・ドパミン代謝に及ぼす影響について評価した。その結果、髄液漏出は少なくとも急性期においては脳内モノアミン代謝には影響を及ぼさないものと考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳脊髄液減少症、低髄液圧症候群、モノアミン、セロトニン

1. 研究開始当初の背景

近年、髄液圧が低下することによって発症する低髄液圧症候群が注目されており、その原因の多くは脊髄硬膜管に発生した瘻孔より髄液が外側に流出することによるとされている。この病態では髄液圧の低下に伴って立位において脳神経組織がけん引されることによって起立性頭痛などを生じる。しか

し、この病態が遷延すると慢性頭痛や精神症状などの難治性の病像を呈するとされるが、そのメカニズムは究明されていない。実際に本疾患と診断されている患者は、頭痛の他に、抑うつ、しびれ、めまい、倦怠感、震えなどを訴えることが多いが、これらの症状が髄液漏出に関連しているのか、あるいは、心因反応など他のメカニズムの結果生じる

のかを明らかにすることは、病態の本質を理解するうえだけではなく、社会医学的にも重要と考えられる。

脳脊髄液は、従来、脳組織に対する外力の緩衝装置としての役割が主なものであると認識されてきたが、最近の研究によって脳脊髄液が脳組織代謝やホメオスターシスに深くかかわることが認識されている。

さて、セロトニンは神経伝達物質の主たるモノアミンのひとつであり、セロトニンおよびその受容体の異常が、うつ病、偏頭痛、パニック障害、摂食障害、睡眠障害、不安障害などに深くかかわっていることが知られているが、このようなセロトニンが関与する病態は、低髄液圧症候群の慢性例に見られる症状に類似している。そこで脳脊髄液とセロトニン代謝との関連性に着目した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、低髄液圧症候群における髄液中モノアミン代謝産物について検討するとともに、髄液漏出動物モデルを作製し、脳内モノアミンを計測し、脳脊髄液喪失が脳内モノアミン代謝に及ぼす影響の有無について評価することである。

3. 研究の方法

MRIおよびRI脳槽シンチグラフィを用いた低髄液圧症候群診断に関する臨床研究を進めるとともに、モノアミン代謝産物である 5-hydroxyindolacetic acid (5 HIAA), homovanilic acid (HVA)の髄液中濃度について計測した。また、髄液喪失の動物モデルを作成し、マイクロダイアライシス法によって髄液減少が脳内セロトニン代謝に及ぼす影響について評価した。実験にはラットを使用し、脊髄硬膜を開放することによって髄液漏出状態を作成した。

4. 研究成果

低髄液圧症候群患者では、脂肪抑制MRIにおいて視神経周囲髄液が喪失していることが新たに確認された。髄液減少状態においては、頭蓋腔硬膜は頭蓋骨と癒着しているために、その容積を減ずることはできないが、脊髄硬膜管および視神経周囲くも膜下腔はこのような解剖学的制限をうけないため、髄液減少状態においては同部の髄液から減少しはじめ、発症早期から画像所

見を呈するものと考えられた。特に、MRI検査は仰臥位で実施されるため、水位の最も高い位置は視神経周囲くも膜下腔となる。したがって、視神経周囲くも膜下腔における髄液量が、髄液量減少のもっとも鋭敏な指標と考えられ診断上有用と思われる。

また、モノアミン代謝では、ドーパミンの最終代謝産物である髄液中HVAが5例中3例で高値を示していた。これは、ストレスに伴うドーパミン作動神経の過活動の結果とも考えられるが、症状の類似している慢性頭痛患者において異常値を認めなかったことから、髄液喪失状態がモノアミン代謝に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

実験系においては、ラットを用いて髄液漏出モデルを作成し、マイクロダイアライシスにより脳内セロトニンおよびドーパミンを経時的に計測した。計測値の変動は個体差が大きく、髄液漏出前後における一定の傾向は認められなかった。髄液は少なくとも急性期においては脳内モノアミン代謝には影響を及ぼさないものと考えられた。しかし、本実験においては、髄液喪失状態を長期に維持することが困難であったため、慢性期におけるモノアミン代謝に関する情報を得ることができなかった。

臨床例との相関性の高いデータを得るには、大型動物を用いた実験系を考案する必要があると考えられた。また、髄液漏出による症状は立位において発生することが知られており、これは立位において脊髄硬膜管に水圧がかかるために髄液漏出が促進されることによると考えられている。したがって、いわゆる四つ足動物において、脊髄硬膜管は水平に位置するため、ここに瘻孔が発生しても、髄液圧勾配が発生しないため、はたして直立歩行を行うヒトと同様の病態が生じるかという点でも疑問があり、実験系の限界があると思われる。サルなどを用いた実験を考慮する必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. Watanabe A, Horikoshi T, Uchida M, Koizumi H, Kinouchi H. Diagnostic value of spinal magnetic resonance

imaging in spontaneous intracranial hypotension syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 30:147-151,2009 (査読あり)

2. Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T, Uchida M, Ishigame K. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. J Neurosurg 109:255-258, 2008 (査読あり)

3. 堀越 徹、渡辺 新、内田幹人、坂爪徳、木内博之。特発性脳脊髄液減少症治療後の RI 脳槽シンチグラム所見—トレーサークリアランス基準値の策定は可能か—。CI 研究 30:93-100, 2008 (査読あり)

4. Horikoshi T, Imamura, Matsuzaki Z, Umeda T, Uchida M, Mitsuka H Kinouchi. Patulous Eustachian tube in spontaneous intracranial hypotension. Headache 47:131-135, 2007 (査読あり)

[学会発表] (計 11 件)

1. 2009 年 7 月 30 日 第 1 回松島カンファレンス 脳脊髄液減少症診療。 堀越 徹、木内博之

2. 2009 年 2 月 8 日 第 7 回脳脊髄液減少症研究会 (東京) 脳脊髄液減少症に関する最近論文のレビュー (脳脊髄液減少症は静脈洞血栓症をおこすか) 堀越 徹

3. 2009 年 2 月 8 日 第 7 回脳脊髄液減少症研究会 (東京) 脳脊髄液減少症における脊髄 MRI の診断的意義 堀越 徹、渡辺 新、内田幹人、木内博之

4. 2009 年 2 月 7 日 第 7 回脳脊髄液減少症研究会 (東京) 脳脊髄液減少症の診断基準についての私案 堀越 徹

5. 2008 年 10 月 2 日 第 67 回日本脳神経外科学会総会 (盛岡) シンポジウム 外傷性脳脊髄液減少症の治療経験。 堀越 徹、渡辺 新、内田幹人、木内博之

6. 2008 年 4 月 25 日 第 31 回日本脳神経外傷学会 (大阪) シンポジウム 外傷性脳脊髄液減少症の臨床像。 堀越 徹、渡辺 新、内田幹人、木内博之

7. 2008 年 3 月 19 日 庵原郡医師会講演会 (蒲原) 脳脊髄液減少症診療の現状と課題。 堀越 徹

8. 2008 年 2 月 22 日 第 31 回日本脳神経 CI 学会 (東京) 眼窩脂肪抑制 MRI における視神経鞘径は頭蓋内圧を反映する。 渡辺 新、木内博之、堀越 徹、内田幹人、坂爪 徳

9. 2008 年 2 月 22 日 第 31 回日本脳神経 CI 学会 (東京) シンポジウム 特発性脳脊髄液減少症治療後の RI 脳槽シンチグラム所見—トレーサークリアランス基準値の策定は可能か—。 堀越 徹、内田幹人、渡辺 新、坂爪 徳、木内博之

10. 2008 年 2 月 17 日 第 6 回脳脊髄液減少症研究会 低髄液圧症候群における視神経鞘径の検討。 渡辺 新、堀越 徹、内田 幹人、木内博之

11. 2007 年 11 月 6 日 第 8 回日本脳神経核医学研究会 (仙台) 脳脊髄液減少症における核医学検査の有用性と限界 (シンポジウム) 堀越 徹、内田幹人、渡辺 新、木内博之

[図書] (計 2 件)

1. 堀越 徹、渡辺 新、内田幹人、木内博之。脳槽シンチグラフィーのみでは脳脊髄液減少症は診断できない。小川彰編：脳神経検査のグノーティー・セアウトン —この検査ではここがみえない。pp (印刷中)、2009、シナジー出版

2.堀越 徹、木内博之．脳脊髄液減少症ガイドライン 2007 の意義と限界．脳脊髄液減少症研究会編：脳脊髄液減少症ガイドライン 2007. Pp61-67, 2007. メディカルレビュー社

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀越 徹 (HORIKOSHI TORU)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
准教授

研究者番号：50209300

(2) 研究分担者

内田幹人 (UCHIDA MIKITO)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・
助教

研究者番号：30313795

(3) 連携研究者

なし