

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591692

研究課題名（和文）脊髄空洞症発症に関わる髄内微小循環の解明と新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the role of intramedullary microcirculation in the pathogenesis of syringomyelia and the possibility of a new treatment

研究代表者

小柳 泉 (KOYANAGI IZUMI)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40250435

研究成果の概要（和文）：脊髄空洞症の成因に関して、実験的および臨床例での検討を行い、脊髄内の微小循環と組織間液の動態が重要な役割を果たしていることを確認した。脊髄空洞症では、組織間液の増大が空洞周囲の実質に存在し、中心管周囲から後索下部など、中央部から周囲へ拡大するように分布していた。これらの髄内浮腫は、治療による空洞の縮小とともに消失した。髄内の静脈系からの組織間液の吸収障害が、空洞形成の本態であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Pathogenesis of syringomyelia was studied using experimental models and radiological analysis of clinical cases. The results indicate that the dynamics of extracellular fluid and intramedullary microcirculation plays an important role in development of syringomyelia. In syringomyelia, the increased extracellular fluid state was present around the central canal and the syrinx and spread centrifugally. Such interstitial edema disappeared after treatment of the syrinx. Disturbed absorption of the extracellular fluid through the intramedullary venous system will be the primary mechanism in the pathogenesis of syringomyelia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：脊髄空洞症、髄内微小循環、組織間液

## 1. 研究開始当初の背景

脊髄空洞症は、脊髄内に空洞が形成される病態であり、キアリ奇形を代表とする大孔部病変や、癒着性クモ膜炎、脊髄外傷、二分脊椎症、脊柱管狭窄症など、多くの脊髄病変に発生する。脊髄の空洞は、脳室系から脊髄中心管を通して髄液が流入するという仮説や、クモ膜下腔の圧上昇のため脊髄表面から髄液が流入するという仮説が存在しているが、空洞の発生機序は解明されていない。脊髄空洞症に対する外科治療は、大孔部減圧術や、空洞のシャント手術が行われているが、時に極めて難治性であり、進行性の脊髄障害や脊髄性疼痛をもたらすため、病態の解明と治療方法の確立は、脊髄外科領域の重要な課題の一つである。

我々はこれまでの多くの脊髄空洞症に対する外科治療を行ってきたが、従来の仮説では説明不可能な臨床像を経験してきた。例えば、大孔部病変に伴った脊髄空洞症の殆どは、空洞と脳室系との交通は確認できないこと、空洞-クモ膜下腔シャント術も空洞の縮小に有効であること、さらに、癒着性クモ膜炎に合併した脊髄空洞症では、脊髄クモ膜下腔が完全に閉塞しているにもかかわらず、空洞が発生すること等である。これらの事実は、空洞内容液は、髄液の進入ではなく、脊髄内で産生される髄液が関与していることを示唆している。すなわち、脊髄内には、髄内の細動脈・毛細血管レベルで産生され、髄内静脈から吸収される組織間液が存在し、脊髄空洞症は髄内微小循環障害、特に組織間液の吸収障害によって発生すると仮定すると、多くの事実が説明可能となる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、脊髄空洞症の成因に関す

る臨床での経験と仮説に基づき、脊髄空洞症の動物モデルおよび臨床例での画像分析を駆使して、脊髄空洞症の発生に関わる脊髄内の血液および組織間液の微小循環、脊髄周囲の髄液循環を解明し、新たな治療の可能性を検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 脊髄空洞症モデルの作成

ラットを使用し、クリップ圧迫による脊髄損傷、カオリンあるいはテープによる脊髄周囲クモ膜下腔の閉塞による脊髄内外の循環障害を作成する。

### (2) エビデンスの分析と臨床における脊髄空洞症の画像分析

臨床におけるヒト脊髄空洞症のMRI画像について、特に空洞周囲の実質の信号変化を中心に分析を行い、髄内の組織間液循環の動態を検討する。PubMedを主に使用し、実験脊髄空洞症およびヒト脊髄空洞症の成因に関するすべてのエビデンスのレビューを行う。

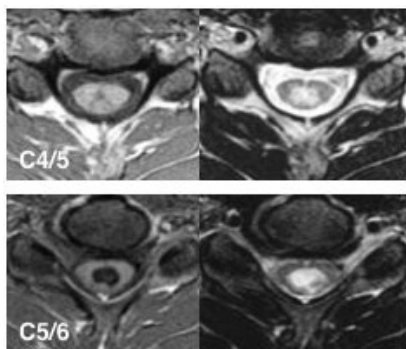
## 4. 研究成果

### (1) ヒト脊髄空洞症の画像分析

キアリ1型奇形14例の手術治療前後での脊髄MRI画像を定性的および定量的に分析した。男性6例、女性8例で、年例は6-79才。MRIは1.5T機種を使用し、T1強調像、T2強調像の矢状断、軸面像が撮像された。脊髄空洞症は頸胸髄に存在しており、空洞はT1強調像では低信号、T2強調像では高信号で描出された。2例ではほぼ中心管に一致する小さな空洞であったが、12例は脊髄が腫大する大きな空洞を示した。これらの12例では、空洞の描出はT1とT2強調像で差異がみられた。脊髄正中部の矢状断像での空洞面積はT1強調像で $763.6 \pm 371.7\text{mm}^2$ 、T2強調像で $989.1$

$\pm 519.3\text{mm}^2$ であり、T2強調像で有意に大きな面積を示した ( $p=0.0192$ )。脊髄実質の信号変化としては、空洞の大きな12例中9例で空洞の周囲にT2強調像で高信号領域がみられた(図1)。このような脊髄実質の高信号領域は、拡大した中心管の周囲(4例)、白質後索の底部(7例)、灰白質後角の底部(5例)に分布していた。全例、外科治療(大孔減圧術12例、大孔減圧術と空洞クモ膜下腔シャント術2例)が行われ、空洞の縮小が得られたが、空洞の縮小と共に脊髄実質の高信号領域も現象あるいは消失した。空洞周囲にみられた脊髄実質の高信号領域は、可逆的な変化であり、組織間液の増加と考えられた。また、脊髄中央部から辺縁へ広がる分布から、脊髄周囲のクモ膜下腔からの髄液の進入は考えにくく、髄内での吸収障害の機序が考えられた。

図1：脊髄空洞症のMRI軸面像。左：T1強調像、右：T2強調像。中心管や空洞の周囲の脊髄実質にT2強調像で高信号域が広がっており、組織間液の増加がみられる。



## (2) 実験脊髄空洞症

クリップによる脊髄損傷では髄内を頭尾側方向に進展する出血性壊死が生じた。テープによる硬膜嚢の絞扼は脊髄の浮腫とともに対麻痺を生じた。しかし、ヒトでみられる脊髄空洞症のように、急性の脊髄性麻痺を伴

わない脊髄空洞症とは異なる病態と考えられ、今後もさらに検討が必要と考えられた。

## (3) 脊髄空洞症のエビデンス

現在までラット、ウサギ、猫、犬を使用した実験脊髄空洞症モデルが報告されている。大孔部へのカオリン注入では水頭症とともに脊髄中心管の拡大が形成される。脊髄クモ膜下腔へのカオリン注入は種々の程度の空洞を形成するが、脊髄損傷を同時に作成する事によって脊髄空洞症の発生頻度は増加する。脊髄内へカオリンあるいは化学物質を注入する方法でも空洞が発生する。これらは、髄液循環の障害、脊髄内の中心管あるいは組織間液の還流異常を作成する方法である。しかし、ヒトでのキアリ奇形1型に伴う脊髄空洞症を再現したモデルは現在まで存在しない。

ヒト脊髄空洞症の代表例であるキアリ奇形1型では、1987年以降に18例の剖検所見の報告がある。共通所見は、空洞壁に上皮細胞が存在、あるいは、空洞と中心管の交通が存在すること、脊髄後角に空洞が進展すること、第四脳室と空洞の直接的な交通はないことであった。脊髄空洞症における髄液動態は、水溶性造影剤のクモ膜下腔注入による空洞描出の研究と、cine-mode MRIを使用した心拍に伴う髄液動態の研究が現在まで報告されている。水溶性造影剤のクモ膜下腔注入後数時間で空洞が遅発性に造影されることが数多く報告され、クモ膜下腔の髄液進入が脊髄空洞症の成因とする説を支持してきた。しかし、正常脊髄での臨床および実験研究の分析からは、クモ膜下腔の髄液と脊髄内組織間液は、正常の状態で大なる交通が存在することが明らかとなり、脊髄空洞症に特徴的な現象ではないことがわかった。Cine-mode MRIは、キアリ奇形1型における大孔部の種々の

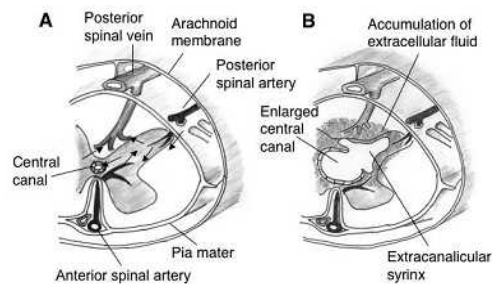
髄液動態の障害を定量的に明らかとしたが、空洞の有無での差異や、空洞への髄液進入を証明することはできなかった。空洞内の圧測定臨床研究では、空洞圧はクモ膜下腔とほぼ同じであり、単なる圧勾配による髄液進入が成因にはなり得ないことがわかった。さらに、キアリ奇形1型では脊髄クモ膜下腔のコンプライアンス（圧変化に対する体積変化）は低下しており、大孔減圧術により改善することが臨床研究により明らかとなっており、本病態での重要なエビデンスとなっている。

#### (4) 脊髄空洞症の成因に関する新しい仮説

現在までのエビデンスの検証と、今回の研究成果より、ヒト脊髄空洞症の成因に関して新しい仮説の構築が可能となった。クモ膜下腔の髄液と脊髄の組織間液は、血管周囲腔を通して自由な交通が存在し、さらに中心管は組織間液あるいは髄液の能動的な搬送の役割を果たしている。中枢神経系における髄液の吸収は、静脈系からも起こることも良く知られており、組織間液の由来は、髄内の微小血液循環からの産生と血管周囲腔からの髄液であり、中心管と髄内静脈系がそのクリアランスに参与する（図2-A）。キアリ奇形1型では、下垂した小脳扁桃による大孔部での背側のクモ膜下腔のブロックがあり、これがクモ膜下腔のコンプライアンス低下の原因となっている。脊髄背側の後脊髄静脈はクモ膜下腔に存在するため（脊髄腹側では軟膜下に前脊髄静脈が存在する）、クモ膜下腔の圧変化に直接影響を受け、静脈のコンプライアンスの低下が存在していると考えられる。このような脊髄静脈系のコンプライアンスの低下は、髄内の組織管間液の吸収を妨げる結果となり、中心管からの能動的搬送が多くなる。この結果、中心管の拡大、髄内中心部の組織間液の増加、中心管壁の破綻による後角ある

いは中心灰白質への空洞の進展が生じる（図2-B）と考えられる。癒着性クモ膜炎に伴う脊髄空洞症では、クモ膜下腔の癒着に伴った静脈還流障害のため組織間液の吸収障害が生じるといえる。このように、脊髄空洞症の成因は、髄液の進入ではなく、髄内の組織間液の吸収障害が本態といえる。

図2：脊髄空洞症の成因のシエマ。A：正常状態での組織間液の動態。B：キアリ1型奇形に伴った脊髄空洞症での組織間液の吸収障害と空洞形成。



#### 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3件）

Koyanagi I, Houkin K: Pathogenesis of syringomyelia associated with Chiari type 1 malformation: Review of evidences and proposal of a new hypothesis. Neurosurgical Review, 2010, in press. 査読有

村上友宏、小柳 泉: 脊髄空洞症. 脊椎・脊髄イメージング 標準検査法から最新情報まで. 脊椎脊髄ジャーナル 23:423-428, 2010. 査読無

Akiyama Y, Koyanagi I, Yoshifuji K, Murakami T, Baba T, Minamida Y, Nonaka T, Houkin K: Interstitial spinal-cord oedema in syringomyelia associated with Chiari

type 1 malformations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:1153-1158, 2008. 査読有

〔学会発表〕(計1件)

Koyanagi I, Murakami T, Kaneko T, Akiyama Y, Houkin K

Syringomyelia with Chiari type 1 malformation: Analysis of spinal cord parenchymal changes and a hypothesis for syrinx formation. 26th Annual Meeting of the AANS/CNS Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves. Orland, USA, Feb 17-Mar 20, 2010

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小柳 泉 (KOYANAGI IZUMI)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 40250435

### (2) 研究分担者

竇金 清博 (HOUKIN KIYOHITO)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90229146

秋山 幸功 (AKIYAMA YUKINORI)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号: 50404653

### (3) 連携研究者

本望 修 (HONMOU OSAMU)

札幌医科大学・神経再生医学講座・

特任教授

研究者番号: 90285007