

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07753

研究課題名(和文) Time SLIP法による小動物脳神経疾患における脳脊髄液循環動態に関する研究

研究課題名(英文) Observation of cerebrospinal fluid movement using TimeSLIP in small animal

研究代表者

北川 勝人 (KITAGAWA, Masato)

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号：50409067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：神経疾患として来院した症例の中で、脳脊髄液循環異常を病態としている水頭症、脊髄空洞症、さらにコントロールとして特発性てんかん症例に対し、Time-SLIP撮影を行った。コントロール群と水頭症群に比較したところ、脊髄空洞症症例では、他と比較すると頸部での脳脊髄液のながれの出現率に違いが見られた。頸部の脊髄循環動態の変化が脊髄空洞症発生に寄与していることを示唆した。脳室腹腔シャント術を施した空洞内への流入が見られない症例では空洞が消失し、脳脊髄液循環の変化は、空洞消失に寄与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cases with neurological signs, that came our hospital, were taken Time-spatial labeling inversion pulse (Time-SLIP). Hydrocephalus or syringomyelia as case with abnormal cerebrospinal fluid (CSF) circulation and idiopathic epilepsy as control group were selected and investigated. In syringomyelia cases, there were differences in appearance probability of CSF movement at the cervical area, comparing to other disease. It was suggested that changes of CSF circulation at the cervical area contributes to syringomyelia. A syringomyelia case, which movement to syrinx did not appear, was treated with a ventriculoperitoneal shunt, and syrinx resolved. It was suggested that change in CSF circulation might resolve syringomyelia.

研究分野：小動物臨床

キーワード：脳脊髄液 Time-SLIP 脊髄空洞症 水頭症

## 1 . 研究開始当初の背景

CSF 循環障害による脳障害は、水頭症やキアリ奇形などの代表的な疾患の他に、脳腫瘍、脳血管障害、脳炎などの疾患の二次的に CSF 循環障害が発生することはよく知られている。

これら二次的な CSF 循環障害は、循環経路に対する圧迫や炎症による閉鎖、CSF 吸収部位の閉鎖などの障害によって起こる。CSF 循環障害による脳障害は、CSF が CSF 循環経路内に貯留し、圧力(脳室内圧)を上昇させ、脳室拡大を起こし、脳実質に物理的な損傷を生じさせる。これらの循環障害の診断には、MRI 検査による循環経路の拡大所見が重要である。特に循環障害が主な原因である水頭症やキアリ奇形などの疾患においては、脳室や中脳水道などの CSF 循環経路の拡大や閉塞が明らかかな場合は障害部位が特定できる可能性はある。しかし、脳実質の弾力性(compliance)の低下や脳腫瘍による圧迫などにより脳室拡大が見られない症例もあるため、CSF 循環障害、さらには障害部位の検出は困難である事が多い。一方、圧迫による障害以外に、脳脊髄液循環障害による脳障害が示唆されている。代表的なのは頭部外傷とアルツハイマーとの関連であり、頭部外傷の二次的に発生する CSF 循環異常による疾患関連物質(Tau タンパク)の排泄障害が考えられている。(Milke et al. 2014 Neurology) このように、明確な CSF 循環経路の拡大がみられなくても、様々な脳疾患で CSF 循環障害が発生することがあり、脳に影響を起こしている可能性がある。医学領域では、CSF 循環動態を解析するため脳脊

髄液循環動態の変化を可視化する phase contrast 法、RI や CT システルノグラフィーなどの方法が利用されている。しかし、これらの方法では、トレーサーや造影剤などの投与が必要であり、また直接 CSF 動態は確認できない。

Time-SLIP 法は選択的非造影磁気共鳴血管造影法で、その手法を利用して生理状態のもとで脳脊髄液の動きが可視化できる方法である。Time-SLIP 法により、呼吸による CSF 動態 (Yamada, Fluids Barriers CNS. 2013)、特発性正常圧水頭 症の異常動態(Yamada, Rinsho Shinkeigaku 2010)などの報告があり、生理的および病的状態における CSF 動態が解明されつつある。獣医領域においては、生理学的な CSF 循環動態の研究は少なく、また phase contrast 法による脊髄空洞症の病態解析に関する報告 (Cerdeira-Gonzalez et al. VetRadiolUltrasound. 2009)はあるが、詳細な CSF 循環動態 についての報告は少ない。さらに、イヌは、ヒトの CSF 循環経路とは違って正中孔(マジェンディ孔)が存在せず、また側脳室と脳幹の角度が違いため、CSF 循環動態に違いが存在する可能性があり、脳疾患の病態を解明するためイヌ・ネコの脳疾患における CSF 循環動態の解析が必要とされている。

## 2 . 研究目的

犬猫における水頭症や脊髄空洞症など脳脊髄液循環障害に対する診断治療の確立のため、Time-SLIP を利用して脳脊髄液循環障害の循環動態を調査し、病態による脳脊髄液循環動

態を明確にすることである。

### 3 . 研究方法

( 1 ) 本学動物病院に来院した脳疾患症例を対象とした。一般身体検査、血液検査、心電図、X線検査、神経学的検査を行った後、ガス麻酔下にてMRI撮影を行った。MRI撮影条件は、T1強調像、T2強調像、FLAIR像、造影剤投与後T1強調像を行ったあとTime-SLIP撮影を行った。Time-SLIPは、矢状断像にて中脳水道、橋前槽、小脳尾側部の背側、腹側にtagを設定し脳脊髄液循環動態を観察した。

( 2 ) 脊髄空洞症症例において、MRI矢状断像にて、空洞頭側部にtagを設定し、Time-SLIP撮影を行い、空洞内への流入を観察した。また1例の脊髄空洞症症例に脳室腹腔シャント術を行い、術前術後のTime-SLIP撮影を行い、循環動態の変化を観察した。

### 4 . 研究成果

( 1 ) 対象症例は、84症例(雄24、去勢雄24、雌6、避妊雌30)で、詳細は表1の通りである。このうち脳脊髄液循環障害として脊髄空洞症例群(n=14)、水頭症症例群(n=5)、そしてコントロールとして特発性てんかん症例群(n=31)として、流れが見える症例の割合を比較した。中脳水道、橋前槽の流れは、各群で同じ傾向を示していたが、脊髄空洞症群では、頸部背側の流れが確認できた症例の割合は多くみられた。この結果は、脊髄空洞症が形成されるには、頭頸部接合部の脳脊髄液循環動態の変化が関連している可能性を示唆し

た。

( 2 ) 脊髄空洞症症例群(n=15)の空洞内への流入を調査したところ2症例のみに空洞内への流入が認められた。Time-SLIP撮影法にて空洞内への流入が見られない脳室拡大を伴った脊髄空洞症症例1症例に脳室腹腔シャント術を行ったところ、脊髄空洞が消失した。これらの結果から、脊髄空洞症の発生メカニズムの一つである脳室から中心管への流入は、イヌにおいて主な発生メカニズムでは無い可能性が高いことが考えられる。しかし、空洞への流入が見られない症例においても空洞が消失したことは、脳脊髄液の循環動態を変化させる事で空洞症を消失させる可能性がある事を示唆した。または、空洞への流入変動が小さくTime-SLIPでは観察できない可能性がある。

### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 5 件)

北川勝人、犬の脳脊髄液循環障害-病態・診断そして治療まで、日本獣医内科学アカデミー学術大会 2017年

田中那津美、先天性水頭症3頭における脳脊髄液循環動態の検討、日本獣医師会獣医学術学会年次大会 2017年

北川勝人、脊髄空洞症、日本獣医内科学アカデミー学術大会 2016年

Tanaka N, CEREBROSPINAL FLUID  
MOVEMENT USING MAGNETIC RESONANCE SPIN  
LABELING IN 3 DOGS WITH CONGENITAL  
HYDROCEPHALUS. ECVN-ESVN Annual  
Symposium 2016

Tanaka N, MRI FINDINGS OF DOGS WITH  
HYDROCEPHALUS. ECVN-ESVN Annual  
Symposium 2015

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ] ( 計 0 件 )

[ その他 ] ( 計 0 件 )

## 6 . 研究組織

### ( 1 ) 研究代表者

北川 勝人 (KITAGAWA, Masato)  
日本大学・生物資源科学部獣医学科・教授  
研究者番号 50409067

### ( 2 ) 研究分担者

杉谷 博士 (SUGIYA, Hirosi)  
日本大学・生物資源科学部獣医学科・教授  
研究者番号 20050114

### ( 3 ) 研究協力者

山田 晋也 (YAMADA, Shinya)  
伊藤 大介 (ITO, Daisuke)

石川 智恵子 (ISHIKAWA, Chieko)

小野 かおり (ONO, Kaori)

田中 那津美 (TANAKA, Natsumi)

太田 茂雄 (OTA, Shigeo)