原 著

キアリ 1 型奇形に伴う脊髄空洞症 —治療効果に關与する因子の検討—

福住 曜子, 谷 諭, 磯島 晃, 長島 弘泰,
阿部 俊昭, 松島 雅人*

The Analysis of the Factor effect to the Outcome of Foramen Magnum Decompression Surgery
for Syringomyelia associated with Chiari Type 1 Malformation

by

Yoko Fukuzumi, M.D., Satoshi Tani, M.D., Akira Isoshima, M.D., Hiroyasu Nagashima, M.D.,
Toshiaki Abe, M.D., Masato Matsushima, M.D., *

from

Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine
Division of Clinical research and development Department of Internal medicine,
The Jikei University School of Medicine*

We have treated 205 Syringomyelia patients associated with Chiari Type 1 malformation. We then investigated the relationship between factors such as gender, age, preoperative complications, and the degree of postoperative improvement to ascertain the factors with a high probability of influencing improvement by univariate and multivariate analyses.

The results of univariate analysis indicated that patients with scoliosis, difficult labor, and intraoperatively confirmed arachnoiditis potentially minimized their positive surgical outcome and required greater care in their management. The results of multivariate analysis showed that Abe's grade 1a, 2, 3a, and 4 patients could expect their symptomatic improvement in the maximum value of their own grade.

Key words: Chiari Type 1 malformation, syringomyelia, foramen magnum decompression, statistical analysis, Abe's grade

Spinal Surgery 21 (2) : 123~130, 2007

はじめに

我々はこれまでキアリ 1 型奇形に伴う脊髄空洞症 205 例に対し大孔部減圧術を行い、空洞の発生・病態・症状経過の特徴などについて報告してきた [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15]. 術後経過については、98%の症例が画像上の空洞縮小を認めるにも関わらず、症状の改善を示す症例は限られており、症状改善度に関わる因子の発見が急がれる。そこで今回、術後自覚症状改善度に影響を及ぼす因子について検討し、手術効果予知の可能性を探ったので報告する。

対象と方法

1980年 5 月から 2004 年 5 月の間、キアリ 1 型奇形に伴う脊髄空洞症に対し同一施設同一術者で行った大孔部減圧術 (Foramen Magnum Decompression surgery) 205 例を対象とした。性別は男性 70 例・女性 135 例で、平均年齢 31.8 ± 14.8 歳であった。術後自覚症状改善に関わる可能性のある因子として性別、側弯症 (29 例)・頭蓋底陥入症 (17 例)・下垂体性小人症 (7 例)・水頭症 (6 例)・出生時難産 (31 例) 等の術前合併症 5 項目の有無、手術時確認した脳底部くも膜炎 (8 例) の有無計 7 項目を検討した (Table 1)。尚、出生時難産とは患者

(Received : December 11, 2006, Accepted : September 28, 2007)

東京慈恵会医科大学 脳神経外科, 東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室* (連絡先: 福住曜子, 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学 脳神経外科) Address reprint request to: Yoko Fukuzumi, M.D., Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461 Japan

Table 1: Patient's back ground

	N	%
性別		
男性	70	34.1
女性	135	65.9
術前合併症		
側弯症	29	14.1
頭蓋底陥入症	17	8.3
下垂性小人症	7	3.4
水頭症	7	2.9
難産	31	15.1
術中所見		
くも膜炎	8	3.9

Table 2: Numbers of patients classified using Abe's grade

Abe's Grade		N
0	No dissociated sensory loss(DSL) or motor weakness(MW)	22
1a	DSL on one side of upper limb	83
1b	MW on one side of upper limb	22
2	DSL and MW on one side of upper limb	32
3a	DSL and MW on one side of upper limb and DSL on other side	16
3b	DSL and MW on one side of upper limb and MW on other side	3
4	DSL and MW on both sides of upper limb	19
Unclassified		8

Table 3: Summary of operative outcome

	改善	不変	悪化	改善率(%)
Brain stem sign	4	176	1	2.2
Sensory sign	33	123	4	20.6
Motor sign	24	132	4	15.0
Pain	37	118	2	23.6

本人や母親から聴取した結果、出産当初産婦人科医から分娩所要時間の遷延や吸引分娩、回旋異常等の指摘があった場合を定義した。また、脳底部くも膜炎は手術時くも膜の著しい肥厚性変化を認めた場合に定義した。

症状分類は、阿部分類〔7〕に従って感覚障害・運動障害の有無と分布部位により8型に分類した。内訳は無症状のグレード0が22例、一側上肢の感覚障害を呈するグレード1aが83例、一側上肢の運動障害を呈するグレード1bが22例、一側上肢の運動及び感覚障害を呈するグレード2が32例、一側上肢の運動及び感覚障害に加え対側の感覚障害のあるグレード3aが16例、3aに対側の運動障害が加わるグレード3bが3例、両上肢の運動及び感覚障害を呈する最重症例のグレード4が19例、分類不能が8例であった（Table 2）。

解析方法は、性別・術前合併症・手術時確認されたくも膜炎と術後症状改善度の関連性は χ^2 乗検定を用い、 $p<0.05$ を優位と判定した。術後症状改善度の評価項目は、感覚障害・運動障害・疼痛・脳幹部症状（下位脳神経症状、下方注視性眼）振の4つの自覚症状で、改善・不変・悪化に分類し判定した。阿部の分類が予後にどのように関連しているかの評価には、性、年齢、合併症などの影響を調整するために、ロジスティック回帰分析を用いた。すなわちgrade0を基準とし、各グレードをダミー変数として自覚症状悪化のリスクをオッズ比にて表示した。年齢は連続変数として扱った。性は男性=0、女性=1、それ以外の調節変数については、なし=0、あり=1としてオッズ比を算出した（Table 9）。術後症状改善度の評価項目は、感覚障害・運動障害・疼痛・脳幹部症状（下位脳神経症状、下方注視性眼振）の4つの自覚症状で、改善・不変・悪化に分類し判定した。4症状のうち1つでも改善している場合を改善群とした。尚、

各症状の術後変化は自覚的訴えに基づいており一定のスケールを用いて客観的評価を行ったものではない。尚、今回の解析に関連する数値等の意味を以下に説明する。

χ^2 乗検定：統計的仮説検定のうち度数表における行要素と列要素が独立か否かを評価する検定。

p値：2変数が独立しているという帰無仮説に基づいて算出された値で0.05未満の時、帰無仮説を棄却し対立仮説を採択する。一般的にはp値が0.05または0.01未満を呈する場合2群間に優位差があると判断する。

ロジスティック回帰分析：それぞれの変数の結果への独立した関連を評価する方法で、その関連の大きさはオッズ比で表される。オッズ比とは例えば疾病がある場合、疾病がない場合と比較し表れうる結果の起こる倍率を意味する。また95%CI（95%信頼区間）とは推定をある幅で表現するものであり真の値が95%の確率でこの幅に存在する事を示すものである。

結 果

Table 3に全体数で見た各症状改善率を示した。

<1-1：性別と術後症状改善度（Table 4）>

感覚障害・運動障害・疼痛・脳幹部症状ともに男女間に治療効果の差は認めなかった。

<1-2：術前合併症の有無と術後症状改善度>

出生時難産例において感覚障害（ $p=0.069$ ）及び運動

Table 4: Postoperative improvement-1: Univariate analysis of gender

性	Male				Female				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	2	58	0	3.3	2	118	1	1.7	0.60
Sensory sign	10	42	1	18.9	23	81	3	21.5	0.84
Motor sign	9	43	1	17.2	15	89	3	14.0	0.64
Pain	10	42	0	18.2	27	76	2	21.7	0.43

Table 5: Postoperative improvement-2: Univariate analysis of difficult labor

難産	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	0	18	0	0	4	157	1	2.5	0.53
Sensory sign	2	11	2	13.3	31	111	2	21.5	0.069
Motor sign	2	11	2	13.3	22	120	2	15.3	0.067
Pain	6	9	0	40	30	109	2	21.3	0.28

Table 6: Postoperative improvement-3: Univariate analysis of scoliosis, hydrocephalus

側弯症	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	1	24	0	4.0	3	151	1	1.9	0.53
Sensory sign	5	19	0	20.8	28	103	4	20.7	1.00
Motor sign	4	20	0	16.7	20	111	4	14.8	0.88
Pain	1	22	0	4.3	35	96	2	26.3	0.049*

水頭症	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	0	10	0	0	4	165	1	2.4	1.00
Sensory sign	2	7	0	22.2	31	115	4	20.6	1.00
Motor sign	3	6	0	33.3	21	125	4	14.0	0.33
Pain	0	8	0	0	0	36	110	0	0.28

Table 7: Postoperative improvement-4: Univariate analysis of pituitary dwarfism, basilar impression

下垂体性小人症	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	0	7	0	0	4	168	1	2.2	1.00
Sensory sign	0	7	0	0	33	115	4	21.7	0.46
Motor sign	0	7	0	0	24	124	4	15.8	0.66
Pain	0	7	0	0	36	111	2	24.2	0.27

頭蓋底陥入症	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	0	11	0	0	1	64	1	1.5	1.00
Sensory sign	2	8	0	20.0	31	114	4	20.8	1.00
Motor sign	1	8	1	10.0	23	123	3	15.4	0.27
Pain	3	7	0	30.0	33	111	2	22.6	0.74

Table 8: Postoperative improvement-5: Univariate analysis of arachnoiditis

くも膜炎	(＋)				(－)				P値
	改善	不変	悪化	改善率(%)	改善	不変	悪化	改善率(%)	
Brain stem sign	0	8	0	0	3	94	1	3.1	0.178
Sensory sign	0	7	1	0	19	62	1	23.2	0.071
Motor sign	0	7	1	0	14	66	2	17.1	0.170
Pain	0	8	0	0	26	55	0	32.1	0.099

障害 (p=0.067) が改善しにくい傾向にあった (Table 5)。

側弯症例では疼痛が優位に改善しにくい事が分かった (p=0.047)。水頭症・下垂性小人症・頭蓋底陥入症は、術後症状改善度との関連性はなかった (Table 6, 7)。

< 1-3 : 手術時に確認されたくも膜炎の有無と術後症状改善度 (Table 8) >

術中くも膜炎が確認された例では、感覚障害 (p=0.071) 及び疼痛 (p=0.099) が改善しにくい傾向にあった。

< 2 : 阿部分類と症状改善度 (Table 9) >

グレード1a・2・3a・4は、有意に自覚症状が改善した。逆にグレード1b・3bは自覚症状の改善が得にくい事が分かった。この結果、従来自覚症状の改善が見込まれにくいと考えられていたグレード3a・4など、症状が両側にわたる症例においても、改善が見込まれることが明らかとなった。ただし、その改善度は各グレード内に留まる軽度から中等度のものであり、グレード1aがグレード0になる等の著効ではなかった。

考 察

キアリ1型奇形に伴う脊髄空洞症に対する手術効果は、早期手術が好結果を生むであろうという記載が散見されるのみである [2, 4, 6, 9, 14]。術後改善度に影響を及ぼす因子についての具体的検討は、限られた症例数の中での報告がいくつかあるのみで、意見の一致を見ていない [2, 9, 13, 14, 15, 17]。自験例は205例と今までの報告の中では最も多く、検討に値するものと考え今回の研究に至った。

1 : キアリ1型奇形に伴う脊髄空洞症手術後自覚症状の改善度に関与する因子について

阿部 [1] は、脊髄空洞症の治療成績に影響する因子として、1) 空洞縮小の有無、2) 脳底部くも膜炎の有無、3) 症状の進行度、4) 年齢、5) 合併奇形の有無、6) 手術術式をあげている。そのうち予後不良例は、空洞の縮小が起こらない例・くも膜炎が原因の例・症状が進行した例と総論的に述べている。

具体的な術前合併症の検討は、Onoら [14] Wysokinskiら [16] 久保田ら [12] が行っている。側弯症に関しては、予後不良因子であるという報告 [14, 16] と予後とは無関係という報告 [12] がある。側弯症が予後不良因子であると述べているものは、1) 側弯症を伴った成人脊髄空洞症例は経過が長く症状も進行しており、手術結果が不良である [14]。2) 筋萎縮・失調・側弯症を認めた例は空洞が縮小しても長期予後はfair止まりである [16] という報告である。一方で側弯症が予後とは関連しないという報告は久保田ら [12] が行っている。彼らは症状改善不良例の中に空洞縮小遅延例があることから、空洞縮小遅延例と合併奇形の関連を検討している。彼らは、側弯は空洞縮小に明らかな影響を与えず、頭蓋底陥入症が空洞縮小遅延を起こしやすいと報告した。その結果、予後と関係するものは頭蓋底陥入症であり、側弯症は予後とは無関係であると報告している。

症状から見た検討は2報告あり、知覚障害が2年以上持続する例は改善不良である [8] というものと、感覚障害・運動障害が2～3年持続した例は改善不良である [13] というものである。

自験205例の解析の結果から、いくつかの傾向が明らかとなった。合併奇形と予後の関連では、頭蓋底陥入症は予後不良因子でなかったが側弯症は予後不良因子であった。頭蓋底陥入症と予後には関連があるという久保田

**Table 9: Postoperative improvement:
Multivariate analysis of Abe's grade
using logistic model method**

阿部分類	Odd ratio	95% C.I.		P
		min	max	
1a	10.5	1.3	87.9	0.029*
1b	5.5	0.5	56.9	0.154
2	19.4	2.2	174.1	0.008*
3a	12.3	1.24	123.1	0.032*
3b	10.7	0.28	405.4	0.202
4	13.2	1.34	129.6	0.027*
分類不能	38.3	1.47	993.0	0.028*
性差	0.97	0.48	1.97	0.938
年齢	1.01	0.98	1.03	0.653
側弯症	1.95	0.62	6.17	0.256
頭蓋底陥入症	1.99	0.45	8.72	0.363
水頭症	0.52	0.09	2.94	0.463
難産	0.44	0.12	1.61	0.216

らの報告とは異なった結果となった。側弯症合併例の手術効果は報告により意見が分かれていたが、自験例では手術による改善が得にくいという点が明らかとなった。男女間の手術効果に有意差がない点、出生時難産であった例で症状改善が望みにくい傾向にあった点は、新たな発見であった。後者に関してはApgar scoreという統一の尺度を聴取出来ずに難産と定義した事に疑問が残ったが、必要な情報と考え検討に至った。キアリ奇形を有する解剖学的特徴に加え分娩時に起こった頭蓋、頸椎の物理的变化により、頭蓋頸椎移行部の髄液循環障害が発生した可能性や、分娩時間遷延に伴うanoxic damageにより同部の微小循環障害が起こった可能性を考察した。更に術中くも膜炎の所見が認められた例は、知覚障害の改善が解析上不良である傾向が分かった。また改善度だけで見ても全ての項目に於いて術後改善が認められず (Table 8)、二期的に、空洞-くも膜下シャント術などの追加手術を必要とした。その原因としては、1) 髄液循環障害の程度が強く、大孔部減圧術のみでは髄液循環の改善が不十分、2) くも膜炎に伴った微小循環障害が不可逆的となったため改善が不良なのではないかと推測した。

2：術前重症度と術後改善度の関係

手術効果は、早期であるほど期待出来ると報告されている [1, 3, 5, 8, 13]。

阿部分類1a, 2, 3a, 4が有意に改善しており、感覚障害・運動障害・疼痛・脳幹部症状等4つの自覚症状の治療効果が従来期待しにくいとされていた3a, 4など、症状が両側にわたる症例においても何らかの症状の改善が見込まれることが示唆された。ただし、その改善度は感覚障害、運動障害で見ればグレード内に留まる軽度から中等度のものであった。これらの結果から、重症例でも改善が期待できるため、ためらわず早期に手術を施行すべきと考えられた。尚、阿部分類1b, 3bに於いて自覚症状の改善が得にくかった事の理由は、1b, 3bは他の分類に比べて運動障害を主とするために、握力の改善等の軽度な他覚的改善を自覚的改善として把握しにくかったためと考えた。

結 語

キアリ1型奇形に伴う脊髄空洞症に対する大孔部減圧術後自覚症状の改善度に関与する因子について検討した。

側弯症、出生時難産、くも膜炎を呈する症例は、手術による自覚症状の改善度が低い、あるいは低い傾向にある事が分かった。それにより、側弯症、出生時難産、術中くも膜炎が確認される症例の治療方針は慎重に決定されるべきと考えた。

一方で、術前グレードは手術効果に関与しない因子である事も分かった。

これらの結果から、基本的な治療方針は軽症例、重症例ともに診断後早期に手術を施行すべきと考えられた。ただし、前述の予後不良因子及び改善度を考慮に入れながら十分なinformed consentを得なければならないと考えた。

文 献

1. 阿部俊昭：1. 中枢神経系先天奇形 4) Chiari奇形、脊髄空洞症。監修：佐藤 潔，編集：大井静雄，最新小児脳神経外科学～21世紀の専門医コンセンサステキスト～，東京，三輪書店2000，133～139
2. 阿部俊昭，磯島 晃，長島弘泰，他：脊髄空洞症の発生病態における中心管の役割。脊椎背髄11(8)：733-738，1998

3. 阿部俊昭, 野田靖人, 長島弘泰, 他: 難治性の脊髄空洞症と二分脊椎症に伴う脊髄機能障害の治療と予防に関する研究 (班長 玉木紀彦) Chiari I型奇形に伴う脊髄空洞症における難治性感覚障害例の形態学的・電気生理学的検討. 平成8年度研究報告: 27-33, 1997
4. 阿部俊昭, 奥田芳士, 磯島 晃, 他: 難治性の脊髄空洞症と二分脊椎症に伴う脊髄機能障害の治療と予防に関する研究 (班長 玉木紀彦) キアリI型奇形に伴う脊髄空洞症に対する大孔部減圧術の髄液循環動態に及ぼす効果. 平成9年度研究報告: 45-51, 1998
5. 阿部俊昭, 奥田芳士, 長島弘泰, 他: 脊髄空洞症の手術. 臨床神経35(12): 1406-1408, 1995
6. 阿部俊昭, 田中英明, 長島弘泰, 他: Chiari I型奇形に伴った脊髄空洞症の発生病態における中心管の果たす役割. 小児の脳神経21(5): 299-306, 1996
7. 阿部俊昭, 田洪公一, 尾上尚志, 他: 脊髄空洞症の症状推移と神経症状発現機序についての考察. 臨床神経32(9): 979-983, 1992
8. Attall N, Parker F, Tadié M, Aghakani N, Bouhassira D: Effects of surgery on the sensory deficits of syringomyelia and predictors of outcome: a long term prospective study. Surg Neurol 51(4): 383-390, 1999
9. 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭: 特集 小児の脊髄脊椎疾患 小児脊髄空洞症とChiari奇形. 脊椎脊髄18(2): 104-108, 2005
10. 磯島 晃, 野田靖人, 谷 諭: 脊髄空洞症における痛みの頻度と病態. 脊椎背髄15(12): 1181-1186, 2002
11. 磯島 晃, 阿部俊昭: 小児神経外科の主な疾患と最新の治療 中枢神経の経過観察 脊髄空洞症. Clin Neurosci 20(3): 304-306, 2002
12. 久保田基夫, 山内利宏, 佐伯直勝, 他: Chiari I型奇形に伴う脊髄空洞症に対する大後頭孔拡大術 - 空洞縮小遅延例の神経放射線学的特徴 -. 脊髄外科 18(2): 81-86, 2004
13. Nishikawa M, Sakamoto H, Kitano S, et al: A clinical study on long-term outcome in patients with syringomyelia associated with Chiari malformation. 脳と神経 51(4): 318-23, 1999
14. Ono A, Ueyama K, Okada A, et al: Adult Scoliosis in Syringomyelia associated with Chiari I Malformation. Spine 27(2): E23-E28, 2002
15. 長島弘泰, 磯島 晃, 谷 諭, 他: 脳神経外科の術式のポイント. 脳神経外科(3) 脊髄空洞症に対する手術. J Clin Rehabil 15(1): 4-7, 2006
16. Wysokinski T, Kiwic G: Type I Chiari malformation coexisting with syringomyelia: pathogenesis, treatment choice and prognostic factors for remote outcome in the light of own case. Neurol Neurochir Pol 32-6: 1571-1582, 1998

Reviewer's comment : 高橋 宏 (都立神経病院 脳神経外科)

205例という多数例のキアリI型奇形を対象として、大孔減圧術施行後の手術結果を追跡調査し、自覚的症状の変化を統計学的に分析しています。出生時難産であった例、側弯症のある例、くも膜炎を呈した例では術後の自覚的改善度が低いという結果を示しています。また、Abe's gradeが進んだ例であっても、手術により何らかの改善はみられると結論されています。多数例を分析した内容そのものは貴重であり、分析結果も今後の臨床に役立つものと考えます。個人的に知りたいこととしては、脊髄内における空洞の広がり方・形によって改善の仕方が変わるのではないかという疑問です。空洞が前角に広がった例、後角に広がった例等で各々改善度、自覚症状の変化にかなり差があるように感じています。この論文の問題は、私のような脊髄外科医にはやや難しい統計学的分析の方法を駆使して、結論に至っています。脊髄外科医にも理解できるように統計学的方法や数値の意味づけ等に関して説明も加わっていますが、数字だけの論文を読むことに我々外科医が馴れていないことを実感致しました。従って、さらに言わせてもらえば、実態としての症例の呈示があるとより具体的となって分かりやすくなるかと感じました。

Reviewer's comment : 張 漢秀 (埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科)

キアリI型奇形に伴う脊髄空洞症に対し、大孔部減圧術を行った205例について、症状改善に関わる因子を統計的に分析した論文です。運動、知覚、痛みに関する術後の改善率は、15から23%で、大部分の症例で、症状は不変となっています。性別、難産の有無、側弯症の有無、水頭症の有無、下垂体性小人症の有無、頭蓋底陥入症の有無、くも膜炎の有無に関し、単変量解析が行われており、側弯症のある症例では、痛みの症状の改善度が有意に高いという結果が得られていますが、その他は、全て有意差はありませんでした。最後に、上記の因子からくも膜炎を除き、阿部分類のクラス分けを新しい因子として加えたもので、従属因子を「overallの改善」に変更して、多変量解析が行われています。この際に、阿部分類のgrade 0をダミー変数として使用し、それに対して、各gradeを比較するという形になっています。阿部分類の多くのグレードで、有意に改善度が高いという結果になっています。

グレードの高い症例でも、手術による改善が期待できるという結論には、私も賛成いたしますが、本論文での統計手法については、若干の疑念をさしはさまざるを得ません。ロジスティック回帰で、阿部分類のgrade 0をダミー変数として、それに対比する形で、各gradeを独立因子として解析が行われていますが、grade 0は、ほぼ無症状に近い状態と考えられ、改善度は当然低くてしかるべきと思われます。すると、本研究では、無症状の群と、有症状の群との間で、改善度を比較していると言う形になり、有症状の群で、改善度が高いのは、ある意味当然のことと解釈することもできます。多くの症例を分析された貴重なデータをお示しいただき、大変感謝いたしますが、上記の点もご検討いただき、将来、ご意見を御教示頂ければ、幸いです。

Reviewer's comment : 松村 明**(筑波大学大学院人間総合科学研究科脳神経機能制御医学 (脳神経外科学))**

キアリI型奇形の治療効果に関与すると考えられた因子を抽出し、205例という大きな症例数を丹念に retrospective な分析をした価値の高い論文であるといえます。

成人のキアリI型においてほとんどの患者さんで脊髄空洞症の縮小がみられるにもかかわらず、自覚症状の改善が画像所見と合致しないことは少なからず経験されることであり、外来の長期フォローアップの際に患者さんへの説明に苦慮することがあります。

そのような観点からして本論文は興味深い結果を示唆していると思われます。今回の結果の中で出生時難産例、側弯症例、くも膜炎症例などにおいて症状の改善が有意に不良であることを示したことは重要な知見だと思われます。

筆者らの考察にもありますが、今後は出産時難産例、側弯症例、くも膜炎症例などの因子と症状出現の機序の関係をより詳細に分析し、さらにはそれぞれの因子についてどのように対処したらよいのかを明らかにしていくことが臨床的にも非常に重要であり、興味深い点だと思います。大変大きな課題とは思いますが、筆者らの今後のさらなる研究成果を期待しております。