Chiari 奇形の成因—後頭蓋窩・後頭骨の形態的分析に基づいた 脳幹・小脳下垂の成因の再考と分類—

Classification of Chiari Malformations Based on the Mechanism of Ptosis of the Brain Stem and Cerebellum
—Morphometric Study of the Posterior Cranial Fossa—

西川 節^{*1,2} 大畑裕紀^{*3} Thomas H. Milhorat^{*2} Paolo A. Bolognese^{*2} Roger W Kula^{*2}
大畑建治^{*3} 坂本博昭^{*3,4} 生野弘道^{*1}

Misao Nishikawa, M.D., Ph.D.^{*1,2}, Hiroki Ohata, M.D.^{*3}, Thomas H. Milhorat, M.D.^{*2}, Paolo A. Bolognese, M.D.^{*2}, Roger W. Kula, M.D.^{*2}, Kenji Ohata, M.D.^{*3}, Hiroaki Sakamoto, M.D.^{*3,4}, Hiromichi Ikuno, M.D.^{*1}

はじめに

Chiari 奇形では、後頭骨が低形成であるために後頭蓋窩が狭小化している。このために、脳幹・小脳が脊柱管内に下垂すると考えられてきた^{1~3}。すなわち、Chiari 奇形の成因は、後頭骨の発生起源である傍沿軸中胚葉の異常であると考えられた^{2,3}。また、ほかにさまざまな原因で脳幹・小脳が脊柱管内に下垂することも示されてきた^{4~6}。このように脳幹・小脳下垂の成因の違いに対する認識不足から治療方法の選択に混乱が生じ、不適切な治療によって神経症状の再発を繰り返している例も多い。このことから Chiari 奇形の定義、分類を見直す必要に迫られている。しかしながら、脳幹・小脳下垂の成因の違いを明確に示す診断方法が確立されていない。

そこで、2007 年以来、著者らが経験した Chiari 奇形例を対象として、MRI、CT 再構成画像を用いた後頭蓋窩の形態的計測とその多変量解析の結果から、脳幹・小脳の脊椎管内への下垂の成因を再考した^{2~6}。この検討から推察できた脳幹・小脳下垂の成因に基づいて、Chiari 奇形 (Chiari malformation type I : CM-I) を分類した。さらに、脳幹・小脳下垂の成因に基づいた手術方法の適応についても考察した。

対象と方法

対象は、MRI、CT 再構成画像で後頭蓋窩容積の計測・形態的分析を行った正常 (normal volunteers) 100 例〔16~69 歳 (平均年齢 38.7 歳)、男性 40 例、女性 60 例〕と、Chiari 奇形 (MRI 上、小脳扁桃の下垂が McRae line より 5 mm 以上) 500 例〔16~69 歳 (平均年齢 37.7 歳)、男性 178 例、女性 322 例〕である。また、二分脊椎 (髄膜瘤) に伴った Chiari 奇形 II 型 (CM-II) 30 例〔16~31 歳 (平均年齢 21.5 歳)、男性 12 例、女性 18 例〕と、その他に、小脳扁桃の下垂が McRae line より 0~5 mm 未満の 50 例 (CM-I absence)〔17~58 歳 (平均年齢 35.4 歳)、男性 18 例、女性 32 例〕にも後頭蓋窩容積の計測・形態的分析を行った。

1 形態的分析

MRI、2D ならびに 3D-CT 再構成画像において、OsiriX software (free access) を用いて後頭蓋窩容積 (volume of the posterior cranial fossa : PCFV)・形態 (axial length of basiocciput, exocciput and supraocciput) ならびに脳幹・小脳の容積 (the posterior fossa brain volume : PFBV)・形態 [axial length of the brain stem, cerebellum (下垂した小脳扁桃は除く) and the position of fourth ventricle] を計測した (Fig. 1, 2)^{2~7}。計測結果の多変量解析によって、CM-I 例を分類し、それぞれの群における脳

^{*1} 社会医療法人弘道会守口生野記念病院脳神経外科 / Department of Neurosurgery, Moriguchi-Ikuno Memorial Hospital, Koudoukai Health System

連絡先: 〒570-0002 守口市佐太中町 6-17-33 社会医療法人弘道会守口生野記念病院脳神経外科 西川 節 [Address reprint requests to: Misao Nishikawa, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Moriguchi-Ikuno Memorial Hospital, Koudoukai Health System, 6-17-33 Satonaka-machi, Moriguchi-shi, Osaka 570-0002, Japan]

^{*2} The Chiari Institute, Department of Neurosurgery, North Shore University Hospital, Great Neck, New York, USA

^{*3} 大阪市立大学大学院脳神経外科 / Department of Neurosurgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

^{*4} 大阪市立総合医療センター小児脳神経外科 / Department of Pediatric Neurosurgery, Osaka City General Hospital

Fig. 1 Volumetric calculation of the posterior cranial fossa

The posterior cranial fossa (PCF) was defined as a nearly circular space bounded by the tentorium cerebelli, occipital bone, clivus, petrous bone, and petrous ridges. The ridges of the petrous bones form the anterolateral border of the cavity, and their connection to the posterior clinoids (posterior petroclinoid ligament) forms the anterior border. The posterior fossa brain volume (PFBV) was defined as the neural contents of the PCF including the cerebellum, mesencephalon, pons and medulla. Volumetric calculations were performed using radiographic analysis software (OsiriX). The volume of PCF (PCFV) was calculated on reconstructed 2D-computed tomography images, and the PFBV were calculated on axial and sagittal magnetic resonance images, excluding the fourth ventricle and herniated cerebellar tonsils and medulla. PCFV was divided into the volume above Twining's line (PCFV-ATL) and below Twining's line (PCFV-BTL).

幹・小脳の下垂の成因を検討した。さらに、脳幹・小脳下垂の成因に対する治療適応を考察した。

2 頭蓋頸椎移行部の不安定性、脊髄係留症候群

頭蓋頸椎移行部における不安定性の存在の診断と固定範囲の決定は、後頭骨、環椎、軸椎、頸椎の位置関係の測定結果と頭蓋頸椎牽引試験の結果に基づいて行った (Fig. 3)。頸椎ダイナミックX線、頭蓋頸椎移行部の2D-CT再構成画像において、後頭骨、環椎、軸椎、頸椎間の距離、角度を測定し、正常範囲 (コントロール群の平均値±標準偏差) を逸脱した例を不安定性があるとした。

また、頭蓋頸椎牽引試験とは仰臥位にて前述の計測を行った後、座位でもう一度前述の計測を行い、標準変化値 (コントロール群の平均変化値±標準偏差) を超えて偏位している状態・現象 [頭蓋骨が尾側すなわち脊柱管に対して沈み込む現象 (cranial settling)] の有無を検索する試験である⁴⁾。症例によっては、この cranial settling によって脳幹部・上位頸椎への圧迫が生じて神経症状が発現する。さらに、座位において頭部に装具を装着して牽引することによって、もとの位置関係に整復されるか否か、神経症状が消失するか否かを診断した⁴⁾。

脊髄係留症候群の診断は、両下肢の筋力低下、知覚障害、神経因性膀胱、尖足などの神経症状の有無、MRI において conus medullaris が第2腰椎よりも尾側に位置しているか否か、終糸の直径が2 mm 以上であるか否かによって行った⁵⁾。

3 統計解析

統計解析は、IBM SPSS statistics (IBM Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。2 群間の平均値の比較には Mann-Whitney 検定を、3 群間以上の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いて評価し、 $p < 0.01$ を有意差があるとした。多変量解析では、重回帰分析を用いて解析した。有意な差の実測値は信頼区間 95% の値で区切った。

結果

脳幹・小脳の容積、形態 (axial length of the brain stem and cerebellum) に正常群と有意な差は認められなかった。計測項目のうち、正常群と有意差が認められた説明変数、すなわち後頭蓋窩の容積 (PCFV)、脳幹・小脳の容積 (PFBV) の PCFV に対する比 (PFBV/PCFV)、後頭骨の大きさ (axial length of basiocciput, axial length of exocciput)、脳幹部の長さ (axial length of the brain stem : BSL) で重回帰分析を行うと、目的変数の CM-I 群は独立した3群 (CM-I type A, CM-I type B, CM-I type C とした) に分類できた。Table 1, 2 に各群の説明変数の平均値を示す。Table 3, 4 に結果から得られた各群の特徴を示した。

CM-I type A 167 例 : PCFV : 平均 187.8 ml, volume of area of foramen magnum (VAFM) : 25.0 ml, PCFV above Twining's line (PCFV-ATL) : 42.7 ml, basiocciput : 48.5 mm, exocciput : 25.6 mm で、後頭蓋窩容積・大孔部容積・後頭骨のサイズは正常であった。

CM-I type B 178 例 : PCFV : 平均 188.0 ml, VAFM : 18.4 ml, PCFV-ATL : 51.7 ml, basiocciput : 36.9 mm, exocciput : 17.5 mm で、後頭蓋窩容積は正常で、大孔部容積・後頭骨のサイズは小さかった。この群では PCFV-

Fig. 2 Morphometric analysis of the posterior cranial fossa

- a** : 2D-reconstructed, sagittal computed tomography (CT) image demonstrating morphometric measurements of the basiocciput, supraocciput and anterior-posterior diameter of the foramen magnum.
- b** : 2D-reconstructed, coronal CT image demonstrating morphomeric measurements of exocciput.
- c** : 2D-reconstructed CT image demonstrating the area of the foramen magnum.
- d** : Sagittal magnetic resonance image (MRI) demonstrating morphomeric measurements of the brain stem and cerebellum, medullary height (MH), the position of the 4th Ventricle (4VH).

ds : top of dorsum sellae, hgC : hypoglossal canal, iop : internal occipital protuberance, jf : jugular foramen, jt : jugular tubercle, oc : occipital condyle, ts : tuberculum sellae.

Twining's line : the line between the tuberculum sellae and internal occipital protuberance.

Using 2D-reconstructed CT and MRI scans of the head, the size of the occipital bone was determined by measuring its enchondral parts (exocciput, basiocciput, and supraocciput), which enclose the posterior cranial fossa (Fig. 1). Measurements included the axial length of the clivus (basiocciput and basisphenoid) from the top of the dorsum sellae to the basion; the axial length of the supraocciput from the center of the internal occipital protuberance (IOP) to the opisthion; the axial length of the occipital condyle (exocciput) from the top of the jugular tubercle to the bottom of the occipital condyle, and the supraocciput (distance between opisthion and the center of the IOP). The volume of area of foramen magnum was defined as the area at 2 levels : (1) the inferior outlet between the basion and opisthion and (2) the superior outlet at the level of the jugular tubercles. The axial length of the brain stem was defined as the distance between the midbrain-pons junction and medullo-cervical junction. The MH was defined as the vertical distance between the ponto-medullary junction and foramen magnum. The position of the 4VH was defined as the vertical distance between the apex of the 4th ventricle and the Twining's line. TH means the length of herniation of cerebellar tonsils. Radiographic analysis software (OsiriX : free access) was used to measure and calculate.

Fig. 3 Morphometric analysis at the cranio-vertebral junction

- a, b** : Reconstruction of CT image at the midline of the sagittal slice of the cranio-cervical junction on supine position showing reference lines and landmark points for morphometric measurements.

Line A : line of the posterior surface of the anterior arch of atlas.

Line B : line between the lowest point of the anterior arch of atlas and the lowest point of posterior arch of atlas.

Line C : line of clivus.

Line D : line of the posterior surface of the dens.

Line E : line between the top of the anterior arch of atlas and the lowest point of the posterior arch of atlas.

BAI : interval between the basion and anterior arch of atlas, BDI : interval between the basion and the top of dens, ADI : interval between the anterior arch and atlas (dens), DAI : interval between the top of dens and line B, AXA : angle between the atlas and the axis (angle between line D and line E), CAA : angle between the clivus and the atlas (angle between line C and line E), CAX : angle between the clivus and the axis (angle between line C and line D).

Table 1 Results of volumetric analyses

	PCFV (ml)	VAFM (ml)	PCFV-ATL (ml)	PFBV/PCFV
Normal control	190.1 (12.3)	25.5 (3.8)	44.5 (4.1)	0.74 (0.08)
CM-I type A : 167 cases	187.8 (13.1)	25.0 (3.7)	42.7 (4.2)	0.75 (0.07)
CM-I type B : 178 cases	188.0 (12.4)	18.4 (3.3) *	51.7 (4.4) **	0.82 (0.09) *
CM-I type C : 155 cases	165.8 (12.8) *	17.8 (3.5) *	42.4 (4.7)	0.87 (0.07) *
CM-II : 30 cases	161.5 (13.0) *	16.9 (3.4) *	41.1 (4.5)	0.88 (0.06) *
CM-absence : 50 cases	188.2 (13.8)	18.8 (3.2) *	43.5 (4.3)	0.77 (0.05)

PCFV : volume of posterior cranial fossa, VAFM : volume of area of foramen magnum, PCFV-ATL : posterior cranial fossa volume above Twining's line, PFBV : posterior fossa brain volume, CM-I : Chiari malformation type I, CM-II : Chiari malformation type II

Parentheses : standard deviation (SD)

*Significantly small ($p < 0.001$), **significantly large ($p < 0.001$)

Table 2 Results of morphometric analyses

	Occipital bone size (mm)		BSL (mm)	Position of 4th Vent.
	Basiocciput	Exocciput		
Normal controls	47.7 (5.5)	24.1 (3.4)	51.5 (5.4)	4.2 (1.8)
CM-I type A : 167 cases	48.5 (4.8)	25.6 (3.6)	58.1 (4.7) **	7.8 (2.0) **
CM-I type B : 178 cases	36.9 (5.2) *	17.5 (3.3) *	51.0 (4.6)	5.5 (1.9)
CM-I type C : 155 cases	36.6 (5.4) *	17.0 (3.5) *	60.4 (5.1) **	8.2 (2.1) **
CM-II : 30 cases	36.4 (5.3) *	16.8 (3.2) *	61.5 (5.2) **	9.6 (2.2) **
CM-absence : 50 cases	40.5 (5.7) *	19.6 (4.8) *	50.4 (5.5)	4.0 (2.0)

BSL : brain stem length, Vent. : ventricle, basiocciput : axial length of basiocciput, exocciput : axial length of exocciput, CM-II : Chiari malformation type II

Parentheses : standard deviation (SD)

*Significantly small ($p < 0.001$), **significantly large ($p < 0.001$)

Table 3 Subtypes of Chiari malformations (CM-I) classified based on the morphometric analyses, and surgical procedures involved

	CM-I type A : 167	CM-I type B : 178	CM-I type C : 155
PCFV	Normal	Normal	Small
VAFM	Normal	Small	Small
Occipital bone size	Normal	Small	Small
PCFV-ATV	Normal	Large	Normal
PBFV/PCFV	Normal	Large	Large
Brain stem & cerebellum	Normal/displacement	Normal	Displacement
Surgical procedures	FMD/others	FMD	ESCP + BT (VPS)

CM-I : Chiari malformation type I, PCFV : posterior cranial fossa volume, VAFM : volume of area of foramen magnum, FMD : foramen magnum decompression, ESCP : osteoplastic expansive suboccipital cranioplasty, BT : burning of cerebellar tonsils, VPS : ventriculo-peritoneal shunt

Table 4 Other mechanisms of ptosis of the brain stem and cerebellum, and surgical procedures involved

	CVI : 110	Traction (tethering) : 25	Others : 155
PCFV	Normal	Normal	Normal
VAFM	Normal	Normal/large	Normal/large
Occipital bone size	Normal	Normal	Normal
PCFV-ATV	Normal	Normal	Normal
PBFV/PCFV	Normal	Normal	Normal
Brain stem & cerebellum		Normal or downward displacement	
Surgical procedures	CCF/FMD	Untethering	VPS/others

CVI : cranio-vertebral instability, PCFV : posterior cranial fossa volume, VAFM : volume of area of foramen magnum, CCF : cranio-cervical fixation, FMD : foramen magnum decompression, ESCP : osteoplastic expansive suboccipital cranioplasty, BT : burning of cerebellar tonsils, VPS : ventriculo-peritoneal shunt

ATL(51.7 ml)がほかの群より有意に大きかった($p<0.001$).

CM-I type C 155 例: PCFV: 平均 165.8 ml, VAFM: 17.8 ml, PCFV-ATL: 42.4 ml, basiocciput: 36.6 mm, exocciput: 17.0 mm ($p<0.001$) で, 後頭蓋窩容積・大孔部容積・後頭骨のサイズは小さかった.

CM-II 30 例では, PCFV: 平均 161.5 ml, VAFM: 16.9 ml, PCFV-ATL: 41.1 ml, basiocciput: 36.4 mm, exocciput: 16.8 mm ($p<0.001$) で, 後頭蓋窩容積・大孔部容積, 後頭骨のサイズは小さく, CM-I type C に類似した特徴があった.

CM-absence (50 例) では, PCFV: 平均 188.2 ml, VAFM: 18.8 ml, basiocciput: 40.5 mm, exocciput: 19.6 mm で, 後頭蓋窩容積・後頭骨のサイズは正常で大孔部容積は小さかった.

CM-I type B, CM-I type C, CM-II では, PFBV/PCFV はほかの群に比べて有意に高く, これらの群では後頭蓋窩は窮屈であるといえた. CM-I type A では PFBV/PCFV は正常 (0.75), CM-absence でも PFBV/PCFV は正常 (0.77) で, 特に後頭蓋窩が窮屈というわけではなかった.

CM-I type A, C と CM-II では, 脳幹部の axial length (BSL) (平均 58.1 mm, 60.4 mm, 61.5 mm) はほかの群に比べ長く ($p<0.001$), 第 4 脳室の位置は低位 (平均 7.8 mm, 8.2 mm, 9.6 mm) ($p<0.001$) であった.

その他の成因として, 後頭蓋窩腫瘍, くも膜嚢胞などの二次的要因が 17 例あった.

考 察

Chiari 奇形例は, 後頭蓋窩容積が正常な群 (CM-I type A, B) と狭小化した群 (CM-I type C) に分けられた. そのうち CM-I type B, C, CM-absence 群では大孔部容積は狭小化しており, 後頭骨のサイズは小さかった. また, CM-I type B, C 群では, PFBV/PCFV が高く, 後頭蓋窩が窮屈な状態であるといえた. その結果, 脳幹・小脳が脊柱管内に下垂するものと考えられた. CM-I type B では大孔部容積の狭小化を, 小脳テントが急峻となることによって Twining's line より頭側の容積が代償している. その結果, CM-I type C, CM-II と比べ PFBV/PCFV が若干小さくなっており, 後頭蓋窩全体の容積としては正常になると考えられた. 最近, Taylor ら⁸⁾ が, CM-I を 2 群 (spacious and crowded subtypes) に分けて報告している. この報告では, 後頭蓋窩の骨性容積が狭小化していることが脳幹・小脳が下垂する原因であるとしながらも, 2 群の subtype に分類できることから, 脳幹・小脳の下垂にはほかになんらかの要因が関与して

いることを示唆している. 脳幹・小脳の下垂には, 大孔部周辺の狭小化, すなわち後頭骨の低形成が影響していることは間違いない. そこで, 後頭骨の発生起源を発生学的見地からみてみると, 後頭骨分節, 傍沿軸中胚葉までさかのぼることができる²⁾. したがって, CM-I type B, C, CM-absence における脳幹・小脳の下垂の成因としては, 後頭骨の発生起源である傍沿軸中胚葉の異常が関係していると考えられた.

一方, 後頭蓋窩容積・大孔部容積ともに正常な例 (CM-I type A) においては, PFBV/PCFV は正常群と有意な差は認められなかった. すなわち, 脳幹・小脳の下垂の成因は後頭蓋窩が窮屈なためではなく, ほかの要因によるものが考えられた. Milhorat ら⁴⁾とともに著者らは, 頭蓋骨が尾側すなわち脊柱管に対して座位・起立時に沈み込む現象 (cranial settling) があることを示した. この cranial settling も脳幹・小脳の下垂の成因の 1 つであると考えられる. また, Milhorat ら⁵⁾とともに著者らは, 脊髄係留による牽引によっても脳幹・小脳が脊柱管内へ下垂することを示した. このように CM-I type A では, 傍沿軸中胚葉の異常以外の原因によって脳幹・小脳が脊柱管内に下垂していると考えられた.

CM-I type A, C では, 脳幹部が伸張しており, 小脳が低位にある. これは, CM-II と同様の特徴であり, 脳幹部の牽引, あるいは脳幹部の尾側への絞り出し現象が働いていることも考慮された⁸⁾.

Chiari 奇形例の治療にあたっては, 後頭蓋窩の容積, 形態的特徴から考察した脳幹・小脳の下垂の成因に対する適切な手術方法を選択することが重要であると思われる. この考えに基づいて手術適応を検討すると, CM-I type B, CM-absence では大孔部が狭小化しているので, 大孔部減圧が適切である.

しかし, CM-I type C では後頭蓋窩が窮屈であるので, 著者らは必ずしも大孔部減圧のみでは十分ではなく, 症例に応じた後頭蓋窩拡大を考慮する必要があると考えている (Table 3). CM-I type A では, 脳幹・小脳の下垂の成因に対する治療が必要である (Table 4). 頭蓋頸移行部に不安定性のある例には固定術を, 牽引のある例には牽引の解除を, 頭蓋内圧亢進のある例にはそのコントロールが重要である (Table 4).

症例の分類に際して, 実測値のばらつきによって信頼区間の外側, すなわち標準偏差値 (S. D.) より大きい小さい例では正常例と重なり合っており, これらの範囲にある症例に関しては, ほかの測定値の結果も合わせて分類を検討しなければならない. 今後さらに統計的解析を加えて検討を重ねていくことにしている.

まとめ

Chiari 奇形における脳幹・小脳の下垂の成因，分類，治療方法を決定するには，後頭蓋窩，頭蓋頸椎移行部の形態的計測が重要である。

Chiari 奇形は後頭蓋窩，大孔部容積，後頭骨のサイズによって3群に分類できた。CM-I type B, C, CM-absence では，脳幹・小脳の下垂は傍沿軸中胚葉の異常によるものと考えられたが，CM-I type A ではほかの成因が推察された。

Chiari 奇形例の治療にあたっては，後頭蓋窩の容積，形態的特徴から考察された脳幹・小脳の下垂の成因に対する適切な手術方法を選択することが重要であると思われる。

利益相反開示

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Badie B, Mendoza D, Batzdorf U : Posterior cranial fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* **37** : 214-218, 1995
- 2) Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, et al : Pathogenesis of Chiari malformation : a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* **86** : 40-47, 1997
- 3) Milhorat TH, Chou MW, Trindal EM, et al : Chiari I malformation redefined : clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* **44** : 1005-1017, 1999
- 4) Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al : Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and Chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* **7** : 601-609, 2007.
- 5) Milhorat, TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al : Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome : preliminary results of section filum terminale. *Surg Neurol* **72** : 20-35, 2009
- 6) Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, et al : Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta Neurochir (Wien)* **152** : 1117-1127, 2010
- 7) Alperin N, Loftus JR, Oliu CJ, et al : Magnetic resonance imaging measures of posterior cranial fossa morphology and cerebrospinal fluid physiology in Chiari malformation type I. *Neurosurgery* **75** : 515-522, 2014
- 8) Taylor DG, Mstorakos P, Jane JA Jr, et al : Two distinct populations of Chiari I malformation based on presence or absence of posterior cranial fossa crowdedness on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* **129** : 1934-1940, 2017