

RESEARCH ARTICLE

Open Access



終糸病と神経頭蓋脊柱症候群の定義、臨床像および画像の特徴

ミゲル=B・ロヨ=サルバドール(Miguel B. Royo-Salvador)^{1*}、マルコ=V・フィアヨス=リベラ(Marco V. Fiallos-Rivera)¹、ホリア=C・サルカ(Horia C. Salca)¹、ガブリエル・オジェ=フォルトゥン(Gabriel Ollé-Fortuny)²

要約

はじめに:アーノルド・キアリ型症候群、特発性脊髄空洞症、特発性脊柱側弯症、頭蓋底陥入症、扁平頭蓋底、歯突起後屈、脳幹のよじれといった現在まで原因不明といわれていた病気をまとめた、終糸病と神経頭蓋脊柱症候群という二つの新しい概念を提案します。

方法:新しい病気の症状、症状の経過、神経学的徴候、および373人の患者の画像において目に見える変化について説明します。

結果:症例には、平均年齢33.66歳の72%の女性が含まれています。患者の48%において、最初の症状の出現から診断までにかかる年数は10年より長く、64%は進行性の臨床像を示しました。最も頻度の高い症状は、頭痛が84%、腰仙痛が72%、頸痛が72%、平衡感覚の乱れが72%、知覚異常が70%でした。最も頻度の高い神経学的徴候は、上肢の腱反射異常が86%、下肢の腱反射異常が82%、足底反射異常が73%、握力の低下が70%、温覚異常が69%、腹壁反射異常が68%、ミンガツイーニ徴候陽性が66%、痛覚異常が65%、口蓋垂と舌の偏位が64%でした。また、最も頻繁に観察された画像の特徴は、小脳扁桃の下垂が93%、第12胸椎-第1腰椎よりも下にある脊髄円錐が88%、特発性脊柱側弯症が76%、複数の椎間板症が72%、そして脊髄空洞症が52%でした。

結語:これは研究への新しい道を開く革新的な変化をもたらすとともに、患者が選択できる治療の選択肢を広げることができると考えます。

キーワード:アーノルド・キアリ症候群、脊髄空洞症、脊柱側弯症、終糸

序論

この研究論文は、脊髄係留症候群、アーノルド・キアリI型症候群と特発性脊髄空洞症、特発性脊柱側弯症およびその他の関連疾患の病因関係、

最後に、特発性脊柱側弯症の発症における脊髄係留の役割、といった3つの研究ラインを現在まで追求してきた研究者の努力を統合し、まとめたものです。

脊髄係留解放手術の最初の症例は1857年にJohnson [1]、1891年にJones WL[2]によってすでに発表されましたが、脊髄係留と特定の神経学および脊椎症状との関係、つまり脊髄係留の最初の概念は、1909年にFuchs[3]によって脊髄膜瘤の患者の症例で示唆され、[4]のち1940年にはLichtensteinも述べています。

* 代表著者連絡先: mroyo@institutchiaribcn.com

¹Institut Chiari & Siringomielia & Escoliosis de Barcelona, Passeig Manuel Girona 16, 08034 Barcelona, Spain
著者詳細はこの記事の最後にあります。



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

1953年、Garceau[5]は「終糸症候群」または「脊髓牽引症候群」と定義し、同様の症例を3例報告し、太くて緊張状態にある終糸の切断後に改善しました。一方JonesとLoveは1956年に「緊張終糸」という用語を提案しました[6]。

1976年にHoffmann [7]は、低位脊髓円錐と太い終糸といった放射学的基準に関連する同様の臨床像を定義するために「潜在性脊髓係留」という用語を使用しました。

何十年にもわたる曖昧さと困難ののちの継続的な貢献の結果として、ついに脊髓係留症候群が記述されましたが、これは脊柱の奇形による脊髓の異常係留によって引き起こされ、二分脊椎の形で身体検査を通して明らかになりました。

Fuchs、Lichtenstein、Yamada[3、4、8]によると、臨床像は主に下肢の感覚神経および運動神経の障害、足の頻繁な変形、皮膚異常および泌尿生殖器の異常が見られます。潜在性二分脊椎に関連する症候性の脊髓係留の有病率は、トルコにおける小学生5499人の0.1%でした[9]が、一般的に全種類の二分脊椎は、世界中1000人の出生あたり0.5~10人の範囲で発生します[10]。症例の10~20%で指示される外科的治療は、腰椎椎弓切除術を伴う脊髓-髄膜-脊椎奇形による脊髓係留の解放手術です。

一方、全く異なる研究分野において、過去数十年間で多くの著者がアーノルド・キアリ型症候群、特発性脊髓空洞症、特発性脊柱側弯症の関連性[11-18]を確認しましたが、より詳細な研究を開始するための十分な病原性の説明や因果関係の可能性などの言及はありませんでした。

最後に、私達の見解に最も近い3番目の研究ラインでは、脊柱と脊髓間の成長の非同期性による特発性脊柱側弯症、アーノルド・キアリ型症候群、頭蓋底陥入症の病因を説明しようとしており、これは1981年と1986年にRothによって提案されたメカニズム[19、20]で、2001年にPorter[21、22]が提案したように、これが脊髓係留を引き起こし、胸椎の前部要素の過度の成長と変形をもたらし、1984年にDickson[23]によって提案されたメカニズムによれば、回転を伴う脊柱側弯症の発生につながります。最近のいくつかのMRI画像の研究、特にWinnie Chouのチームによって実施された研究では、これらの理論を支持する特発性脊柱側弯症患者の特徴を特定し[24]、2009年のMilhoratらのように、これらの基準を治療に適用した例もあります[25]。

博士論文「脊髓空洞症の病因学への貢献」[26]で提示されている議論に基づく、脊髓と脳の牽引は、特発性脊髓空洞症、アーノルド・キアリ型症候群、特発性脊柱側弯症、扁平頭蓋底や頭蓋底陥入症、

歯突起後屈や脳幹のよじれといった特発性と考えられる他の疾患の病因に關与する主要なメカニズムとして提案されています[27、28]

この研究論文の目的は、神経頭蓋脊柱症候群の概念を導入し、アーノルド・キアリ型症候群、特発性脊髓空洞症、特発性脊柱側弯症、扁平頭蓋底、頭蓋底陥入症、歯突起後屈や脳幹のよじれとして知られる疾患の形で、神経系、頭蓋、脊柱に影響を与える一連の画像および臨床像を定義することです。終糸病は神経頭蓋脊柱症候群の中で最も頻繁な先天性の形態です。

方法

2009年4月14日から2015年12月16日までの間に、バルセロナキアリ奇形&脊髓空洞症&脊柱側弯症研究所(以下、「当研究所」)にて、アーノルド・キアリ型症候群、特発性脊髓空洞症、特発性脊柱側弯症、扁平頭蓋底、頭蓋底陥入症、歯突起後屈、脳幹のよじれ、低位脊髓円錐および関連疾患の一つまたは複数の診断を受けた患者1285名のうち、大後頭孔減圧術、脳室腹腔シャント術、脊柱側弯症装具、椎間板切除術、狭窄症による椎弓切除術といった外科治療を受けた患者や、中枢神経系および末梢神経系の脱髄性、炎症性、腫瘍性または外傷性疾患の症例といった症状または画像の提示を妨げる可能性のある重要な神経学的または脳神経外科的病歴例を除外した後、この研究のために完全なデータを提示するために選択された373名の例で臨床像および画像の特徴を提示します。

患者は通常、終糸病および神経頭蓋脊柱症候群の診断・治療・経過観察のための「終糸システム」(<https://filumsystem.com/enfermedad-del-filum>、<https://filumsystem.com/enfermedades-implicadas/>、<https://institutcharibcn.com>)にて提示)と呼ばれる私達独自の治療計画に関心があるため、母国で上記一つまたは複数の病気の診断を受けた後、私達にコンタクトを取ります。それは、私達が唯一終糸システム®適用認可を受けた機関であることと、また、ACIE(スペインイノベーション認定機関)による研究開発(R&D)認証1583.001.16-160920-CER-RD.001、ENAC(スペイン国家認定機関)による研究開発(R&D)認証33/C-PR074、IQNet(国際相互承認)、およびアエノール(AENOR)品質マネジメントシステムISO 9001:2015規格による終糸病の研究、診断、治療への認証ES-0081/2015、さらにISO9001:2008品質マネジメントの国際規格による品質マネジメントシステム認証を取得した私立の専門医療機関でもあるからです。

患者が当研究所に来所し患者登録されると、まず患者の既往歴と家族歴を記録、解剖学的順序に従って神経頭蓋脊柱症候群と考えられる症状について綿密な質問が行われ、徹底的かつ詳細な神経学的検査が続きます。神経学的検査は神経頭蓋脊柱症候群に焦点が当てられ、主に表1に示す手順で構成されます。多くの患者は当研究所での診察前に、少なくともT1強調画像とT2強調画像の軸位断像と矢状断像を含む脊椎全体のMRI検査画像と正面像と側面像の立位での全脊柱X線検査画像を送ります。これらは全て以下に定義される病気を探るために徹底的に分析されます。

表1: 神経学的検査。¹現在Jamarの握力計も採用しています。²統計分析には含まれていません。

手順	調査結果
1. 瞳孔の検査	縮瞳、散瞳、瞳孔不同、対光反射の低下
2. 眼球運動検査	斜視、眼振
3. 口蓋垂と舌の検査	偏位、非対称
4. Collinsの握力計による握力測定 ¹	対応する年齢および性別グループの10パーセンタイル未満の片手または両手の減少
5. 深部腱反射、腹壁反射、足底反射	消失、減少、亢進、病的反射
6. 少なくとも40の身体領域の温覚検査	感覚脱失、感覚鈍麻、感覚過敏、異常感覚、誘発性錯覚
7. 少なくとも40の身体領域の痛覚検査	感覚脱失、感覚鈍麻、感覚過敏、異常感覚、誘発性錯覚
8. ラセーグ徴候	疼痛が誘発された場合は陽性、疼痛の位置と角度を明示
9. ミンガッツィーニ徴候	不全麻痺
10. 逆ラセーグ徴候 ²	腹臥位での脚の屈曲により疼痛が誘発された場合は陽性
11. バレー徴候 ²	不全麻痺
12. 背中と下肢の圧痛点 ²	親指の圧力で痛みが誘発された場合は陽性
13. 仙骨部の検査と触診 ²	変形、仙骨部皮膚陥凹、過敏症
14. 背中、肩、肩甲骨の検査 ²	肩の非対称、翼状肩甲骨、脇腹のしわ、胸部、側弯姿勢
15. ロンベルグ徴候	不安定、後方突進、側方突進
16. 爪先歩行および踵歩行検査 ²	不全麻痺、不安定、運動失調
17. 大腿四頭筋徴候 ²	片方の膝を地面についた状態から立ち上がるのが困難または不可能な場合は陽性

1. 後頭頸椎移行部奇形で最も頻繁に見られるのは、Chamberlain線を5mm以上超える歯突起を伴う頭蓋底陥入症、Boogaard角が135度以上またはWelcher基底角が140度以上の扁平頭蓋底、Thiébaud-Wackenheimer-Vrousos頭蓋底線の延長線2mm以上後ろにある歯突起後屈、そして扁平頭蓋底の重要な症例に見られる脳幹のよじれです(図1)。

小脳扁桃下垂は、小脳扁桃の一方または両方がMcRae線で示される大後頭孔面よりも下がっている場合を指します。また、一般的に行われる小脳扁桃の下垂をミリメートル単位で測定する方法ではなく、私達は大後頭孔や環椎後弓、軸椎棘突起など、小脳扁桃の先端が到達した後頭-椎骨構造に関連して報告します(図2)。さらに、私達が定義する小脳扁桃の嵌入とは、小脳扁桃がMcRae線と接触または親密な関係にある状態で、他の著者が「キアリ奇形0型」と呼んでいるものと同等の小脳扁桃下垂の初期形態と見なします。

2. 私達が定義する脊髄内嚢胞とは、あらゆるサイズ、形状、場所に発生する特発性脊髄空洞症のことで、異常な造影剤の増強がないこと、腫瘍性、血管奇形、炎症性の脊髄空洞症を除外し、患者の既往歴と画像上から見られる外傷性の脊髄空洞症も除外します。その上で脊髄空洞症の空洞については、縦方向の拡張が椎骨1個または複数の椎骨レベルかによって分類しました(図3)。また、私達は次の2種類に対して脊髄空洞症の初期段階と考えています。a) T2強調矢状断像では脊髄内に1本または2本の高信号の平行線の形で、T2強調軸位断像では(限局性高信号として)目に見える脊髄浮腫と一般的に関連づけられる脊髄虚血-浮腫の場合(図4) [29]。b)糸状の脊髄空洞症の直径には達しないが、明らかな中心管の拡張が見られる場合(図5)。
3. 脊柱偏位または特発性脊柱側弯症は、冠状断像において脊柱側弯症の弯曲のあらゆる脊柱の不整合のことで、立位の脊椎X線で確認できます。私達は、コブ角が10度未満の場合は軽度、コブ角が10度~40度は中等度、コブ角が40度を超える場合は重度と3種類に分けました(図6)。あらゆる脊椎領域の矢状面での

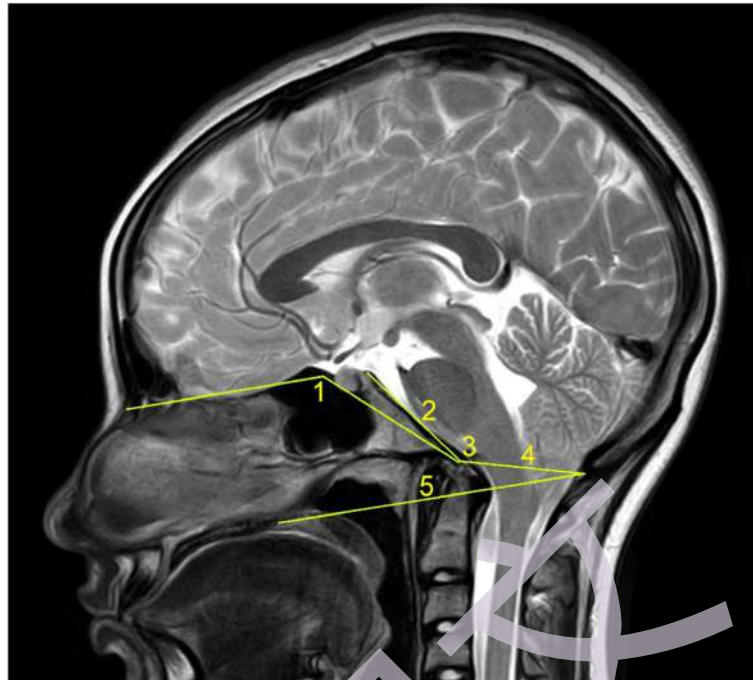


図1: 後頭頸椎移行部奇形の評価に使用されるパラメータ。1.Welcher基底角、2.Thiébaud-Wackenheim-Vrousos頭蓋底線、3.Boogaard角、4.McRae線、5.Chamberlain線。

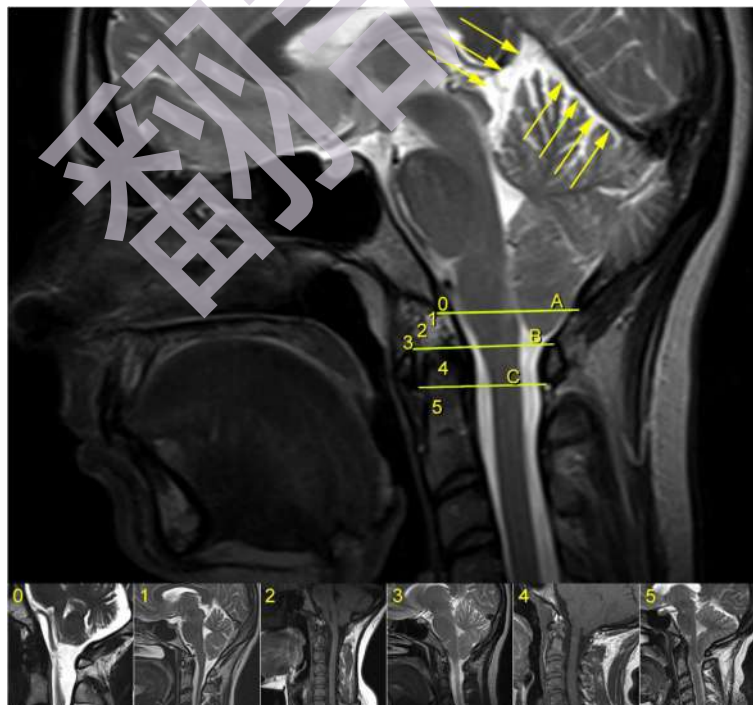


図2: 小脳扁桃下垂の分類と各程度の例。A.McRae線(A0)、B.環椎上端、C.環椎下端。A-B間を3分割し、上位をグレード1、中位をグレード2、下位をグレード3とします。環椎上端から環椎下端間をグレード4とし、環椎下端より下をグレード5とします。小脳扁桃がちょうどA線に到達する場合に「小脳扁桃の嵌入」とします。矢印は小脳扁桃下垂に関連して頻繁に起こる別のパラメータである「上小脳スペースの拡大」を示しています。



図3: 脊髓空洞症の空洞の拡張の分類。グレード1は椎骨1個未満、グレード2は椎骨1個から5個、グレード3は椎骨6個から10個、グレード4は11個以上。

「生理的」彎曲の増加や減少は脊髄の異常牽引の証拠であるため、矢状面彎曲異常は冠状面彎曲異常と同等に重要であると考えます。

4. 低位脊髄円錐は、脊髄円錐の先端の位置が第12胸椎-第1腰椎の椎間板よりも下にある場合を指します。先端が到達する椎骨に従って分類され、各椎体は3分割されます(図7)。

また、私達は他の興味深いMRI画像の特徴、例えば、上小脳スペースの拡大(図2)、緊張状態の脊髄(図5および図8の矢状断像)、側方化した脊髄(図8の冠状断像または軸位断像)、目に見える内終糸および/または外終糸、そして最後に回転性側弯を頻繁に観察しましたが、これらの変化はこの患者グループの統計分析の対象ではありませんでした。

JPEG形式のデジタル画像は、プレビューバージョン8.1(アップル、アメリカ、カリフォルニア州クパチーノ)で表示され、大部分であるDICOM形式のデジタル画像は、OsiriXバージョン5.8.2(Pixmeo SARL、スイス、ベルネ)で表示されました。

データ分析のために、診察を通して集められた患者それぞれの一般データ、症状、徴候、および画像は、デジタルデータベース(FileMaker Pro Advanced 11.0v2、ファイルメーカー、アメリカ、カリフォルニア州サンタクララ)に含まれる一覧表に記録され、そこから、Microsoft Excel 2011 for Macバージョン14.1.0(マイクロソフト、アメリカ、ワシントン州レッドモンド)に移行され、次にSPSSデータベース(バージョン21、IBM、アメリカ、ニューヨーク州アーモンク)に移されました。

私達は一般データ(性別、年齢、タイプ、臨床経過の時間)の最初の記述的分析を行い、変数を症状、徴候、画像の特徴の3つの主要なカテゴリーに分けました。この研究の客観的変数は地形的基準を考慮し、上記の3つのカテゴリー間の関連を探して分析されました。また、順序データにピアソンのカイ二乗検定とケンドールの順位相関係数を使用し、層化データにマンテル・ヘンツェルカイ二乗検定を使用し、有意水準をp値<0.05としました。最後に、地形的基準に従って症状と兆候をグループ化することによって連続変数を作成し(表2)、様々な種類の画像の特徴とこれらの変数は、最初に平均の比

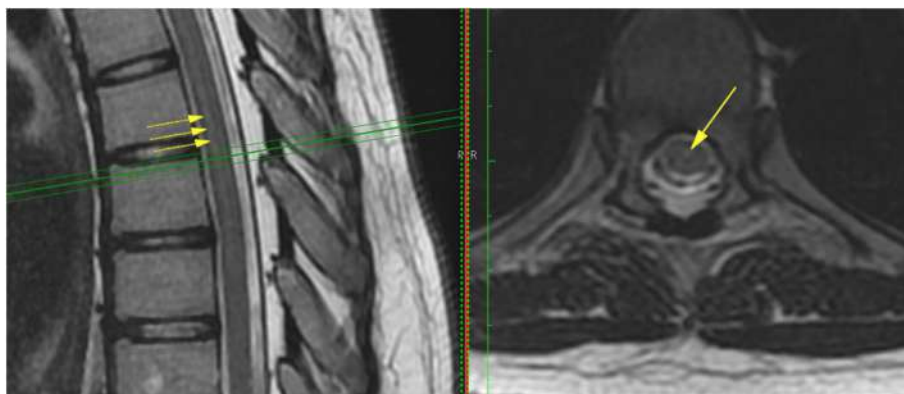


図4: 矢状断像(左の矢印)の胸部部に見える脊髄虚血-浮腫。これは軸位断像(右の矢印)では脊髄中心部の浮腫の画像に対応します。

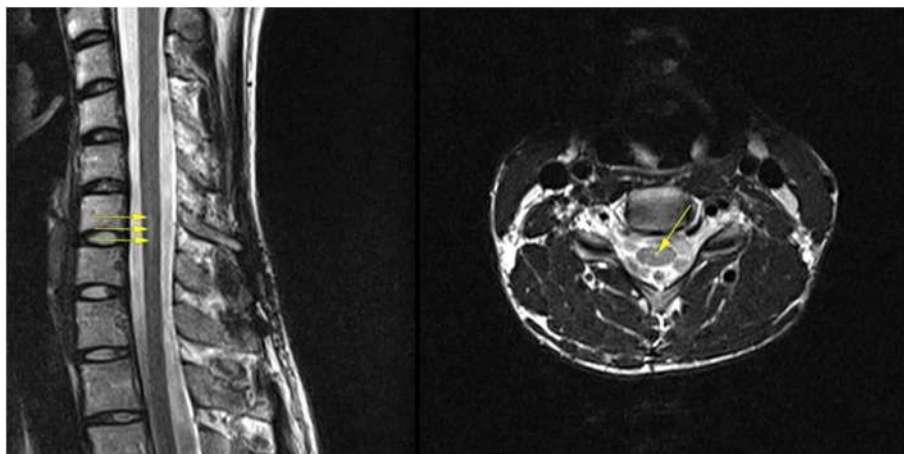


図5: 中心管の拡張(矢印)。矢状断像(左)では脊髄の緊張状態もはっきりと確認できます。

較と独立したサンプルのスチューデントのt検定、次に散布図の作成とピアソンの相関係数を通して一緒に分析されました。

結果

**その1-記述的分析
一般データ**

選出された患者373人のうち、270人(72%)は3歳から76歳までの女性でした(中央値33、平均33.66、標準偏差15.87)。最初の症状が現れてから診断が確定するまでに要した時間は、177例(48%)で10年より多く、70例(19%)で5年から10年、76例(20%)で2年から5年で、それより短くなることは稀です(図9)。

神経学的臨床像

分析された患者の10%以上で発見された症状と、特定の神経学的検査を通して発見された徴候を表3および表4に示します。

1研究を通して大変頻繁に観察された他の症状もあったことをここで言及する価値があると考えます。これらの症状は最初のリストでは予測されていなかったため、今回の分析では評価されておらず、全体の数を示すことしかできません。137例(37%)の羞明、126例(34%)の音敏感、57例(15%)の複数の身体部分の不随意運動または線維束性筋収縮、そして40例(11%)の様々な領域で電気が流れているような感覚が観察されました。

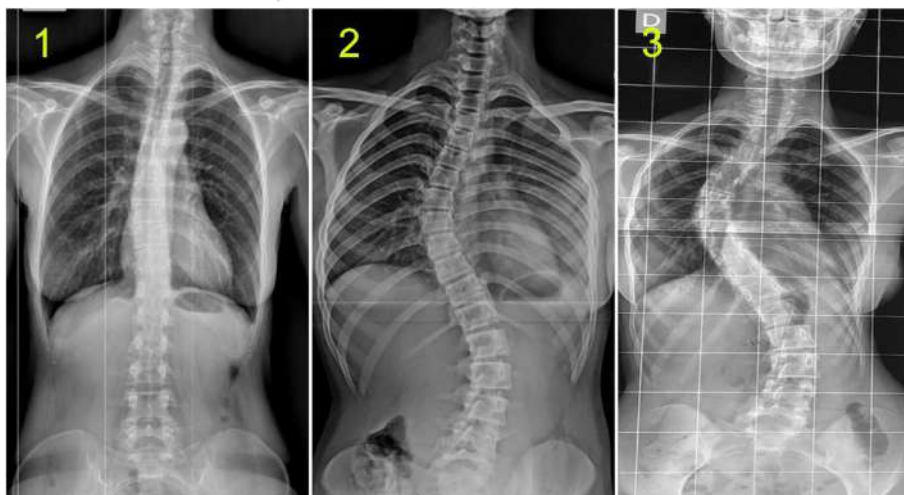


図6: 特発性脊柱側弯症の分類。1.軽度、2.中等度、3.重度。

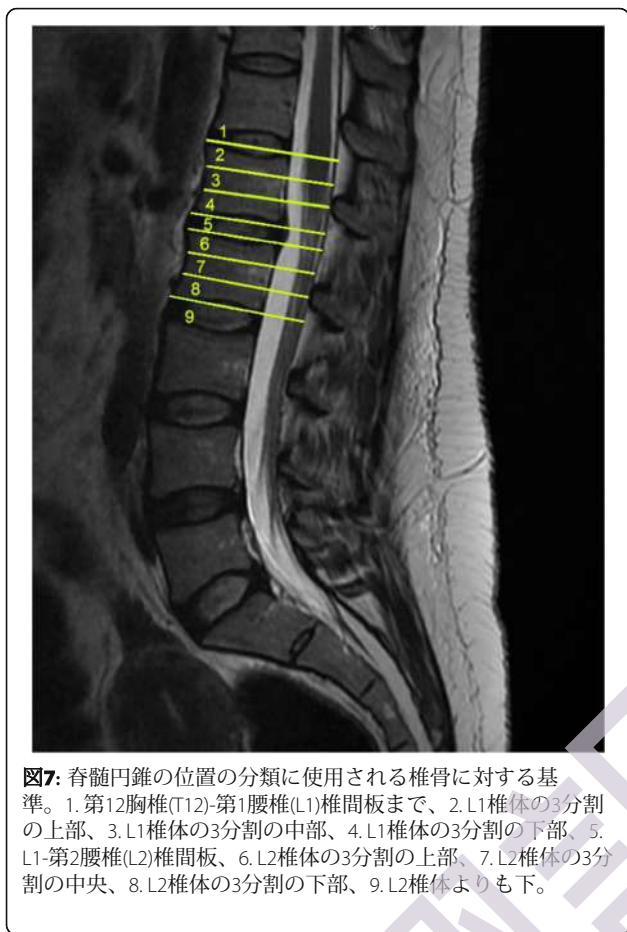


図7: 脊髓円錐の位置の分類に使用される椎骨に対する基準。1. 第12胸椎(T12)-第1腰椎(L1)椎間板まで、2. L1椎体の3分割の上部、3. L1椎体の3分割の中部、4. L1椎体の3分割の下部、5. L1-第2腰椎(L2)椎間板、6. L2椎体の3分割の上部、7. L2椎体の3分割の中央、8. L2椎体の3分割の下部、9. L2椎体よりも下。

それとは反対に、当初は研究対象に含まれていたものの、本分析に使用するにはあまりにも稀であったために十分ではないとして除外されることになった症状があり、それは23例の意識消失(6%)、20例の発声障害(5%)、20例の過眠症(5%)、24例の腹痛(6%)、28例の感覚異常(8%)、複数の身体部分の29例の振戦(8%)と22例の萎縮(6%)です。また、私達の患者のうち14人(4%)のみが睡眠時無呼吸を報告したことは注目すべき点です。臨床経過の種類に関しては、ほとんどの症例で進行性(239人、64%)、次に慢性(117人、31%)であり、他の種類ははるかに稀であることがわかりました(図10)。

画像の特徴

小脳扁桃下垂(アーノルド・キアリI型症候群)は273例(73%)に見られ、他の73例(20%)は小脳扁桃の嵌入と見なされました。私達は、非常にバランスの取れた比率であらゆる程度の下垂を確認することができました。最も頻度の高い変形は、

環椎後弓のすぐ前に到達する小脳扁桃下垂です(75例、20%)(図11)。

脊髓内嚢胞(特発性脊髓空洞症)は194例(52%)で見られ、139例(37%)は脊髓虚血-浮腫、別の8例(2%)では中心管の拡張のみでした。最も多く確認された場所は、99例(26%)の頸胸髓部であり、他の部分に拡張を伴うかどうかに関わらず頸髓空洞症が135例(36%)存在したことは注目すべき点です。脊髓空洞症の拡張に関しては、頻りに椎骨11個以上の長さを超えていました(66例、18%)(図12)。

脊柱偏位(特発性脊柱側弯症)は284例(76%)で観察され、多くの例(170例、46%)で軽度(コブ角10度未満)でした(図13)。

椎骨レベルに対する脊髓円錐の先端の位置は非常にさまざまで、最も多かったのは第1腰椎と第2腰椎の椎間板の位置で、87例(23%)に見られました(図14)。

本研究では、**後頭頸椎移行部奇形**として**歯突起後屈**が18例(5%)、**頭蓋底陥入症**が15例(4%)、**扁平頭蓋底**が10例(3%)、**脳幹のよじれ**が6例(2%)見つかりました。

最後に、合計267例(72%)が**複数の椎間板症**として分類されました。

その2-二変量解析

以下の統計的に有意な関連(P値<0.05)が見つかりました。

A. 頭蓋または一般症状に関連した徴候

口蓋垂および/または舌の偏位: 頭痛を伴う(p=0.011)、吐き気および/または嘔吐を伴う(p=0.014)。

自発眼振: 平衡障害を伴う(p=0.020 ケンドール)、耳鳴りを伴う(p=0.000)、認知機能障害を伴う(p=0.011 ケンドール)。

ロンベルグ徴候陽性: 平衡障害を伴う(p=0.002)。

握力低下: 認知機能障害を伴う(p=0.021 ケンドール)。

温覚障害: 気分変動を伴う(p=0.000)。

B. 脊髓の症状に関連した徴候。

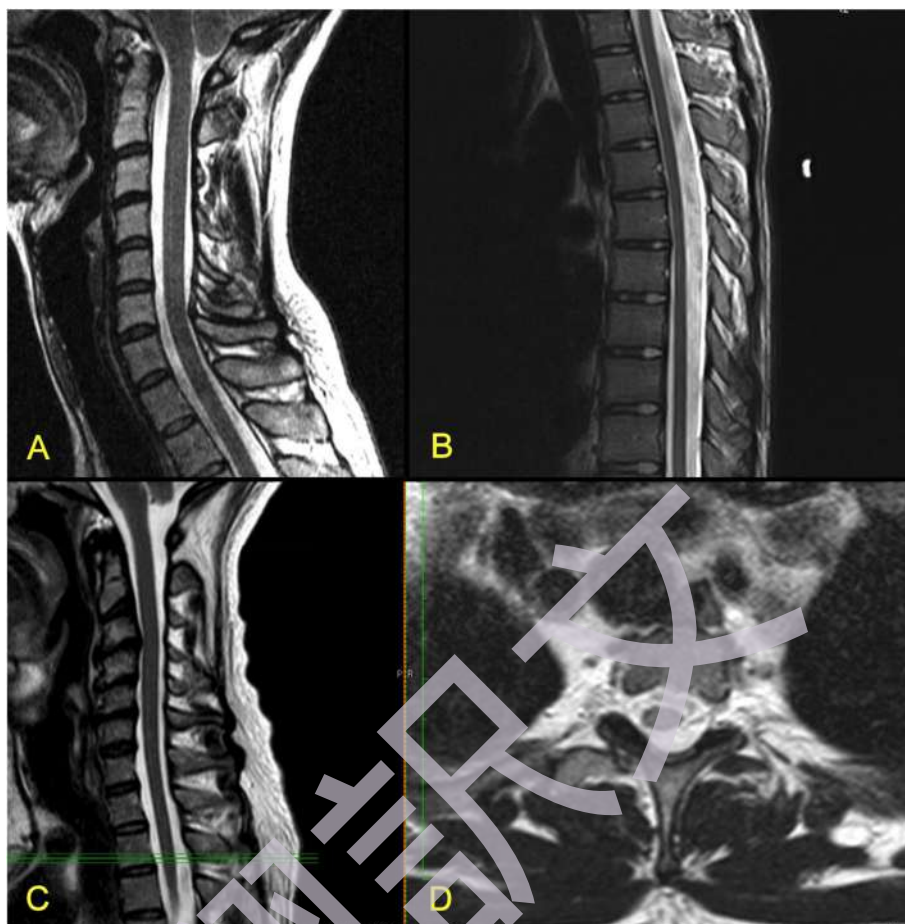


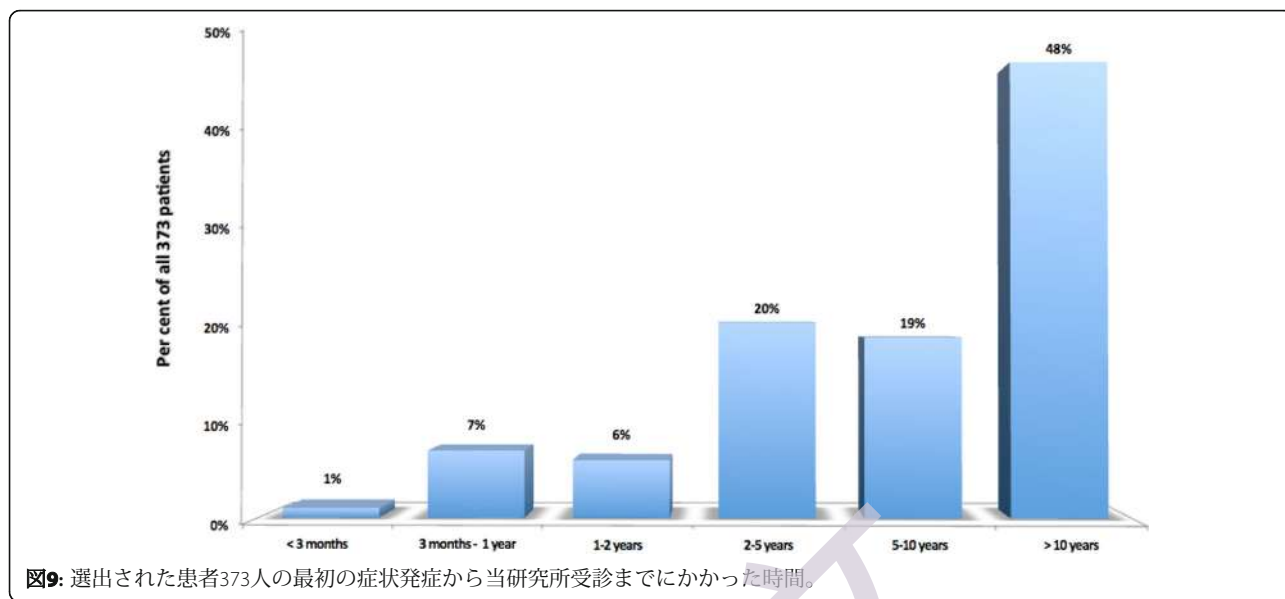
図8: 緊張状態の脊椎(AとCは頸髄、Bは胸髄)および側方化した脊椎(DはCの緑二重線で示された部分)の特徴を表したMRI画像。

温覚障害: 頸痛を伴う ($p=0.004$)、上肢痛を伴う ($p=0.000$)、上肢の痺れを伴う ($p=0.000$)、上肢の脱力感を伴う ($p=0.000$)、下肢痛を伴う ($p=0.045$ ケンドール)、温度感覚異常を伴う ($p=0.000$)。

痛覚障害: 頸痛を伴う ($p=0.044$ ケンドール)、上肢痛を伴う ($p=0.000$)、上肢の痺れを伴う ($p=0.000$)、上肢の脱力感を伴う ($p=0.001$)、下肢痛を伴う ($p=0.011$)。

表2: 新連続変数尺度の作成-特定の患者の各変数の値は、地形的基準に従って収集された様々なカテゴリ変数の個々の値の合計。

新連続変数	要素	範囲
一般症状	認知機能障害+気分変動+不眠+全身倦怠感	4-11
頭部症状	頭痛+吐き気/嘔吐+平衡障害+嚥下障害+視覚の変化+耳鳴り+複視	7-15
頸部症状	頸部痛+上肢痛+上肢の痺れ+上肢の脱力感	4-8
脊髄症状	背部痛+腰仙部痛+下肢痛+胸部痛+下肢の痺れ+下肢の脱力感+錯感覚+温度感覚異常+痙攣+括約筋の変化+歩行障害	11-21
頭部徴候	眼振+口蓋垂および/または舌の偏位	2-4
脊髄徴候	温覚異常+痛覚異常+上肢深部腱反射+下肢深部腱反射+腹壁反射+足底反射+ラセーグ徴候+ミンガツィーニ徴候+ロンベルグ徴候+握力	10-25



上肢深部腱反射の異常: 上肢の脱力感を伴う (p=0.042)、括約筋の変化(p=0.024 ケンドール)。

握力低下: 上肢の脱力感を伴う (p=0.000)。

下肢深部腱反射の異常: 下肢の脱力感を伴う (p=0.002)、歩行障害を伴う (p=0.046 ケンドール)。

ミンガツィーニ徴候陽性: 下肢の脱力感を伴う (p=0.001)。

変数は依然として関連しており、さらに下記との重要な関連も見られます。上肢痛 (p=0.003)、下肢の痺れ(p=0.045)、痛覚異常 (p=0.000)、足底反射異常(p=0.010)。

- **脊柱偏位(特発性脊柱側弯症)に関連した臨床変数:** 背部痛(p=0.034)、自発眼振(p=0.038 ケンドール)、温覚異常(p=0.013)、腹壁反射異常 (p=0.044 ケンドール)、足底反射異常 (p=0.001)。

C. 臨床変数(症状と徴候)と画像の特徴との関係

- **脳扁桃下垂に関連した臨床変数:** 頭痛 (p=0.018)、口蓋垂および/または舌の偏位 (p=0.013)、握力低下(p=0.042)。
- **脊髓内嚢胞に関連した臨床変数:** 吐き気/嘔吐 (p=0.000)、視覚の変化(p=0.001)、耳鳴り (p=0.007)、認知機能障害(p=0.001)、不眠 (p=0.021)、全身倦怠感(p=0.000)、上肢の痺れ (p=0.014)、温度感覚異常(p=0.019)、上肢の脱力感(p=0.006)、口蓋垂および/または舌の偏位 (p=0.027)、温覚異常 (p=0.001)、腹壁反射異常 (p=0.002)。頸部要素のみの脊髓空洞症だけを考慮すると、不眠を除いて、これら全ての

D. 複数の画像の特徴との関係

- **小脳扁桃下垂:** 後頭頸椎移行部奇形を伴う (p=0.015 ケンドール)、頸部要素のみの脊髓空洞症を伴う (p=0.003)、脊髓円錐の位置を伴う (p=0.008)、脊柱偏位を伴う (p=0.014 ケンドール)。
- **脊髓円錐の位置:** 脊柱偏位を伴う (p=0.045 ケンドール)。

さらに、層化解析のマンテル・ヘンツェル検定によると、小脳扁桃下垂と低位脊髓円錐間の正の関係は、中等度または重度の脊柱側弯症がある場合にのみ存在することがわかりました。また、小脳扁桃下垂と全部位を含む脊髓内嚢胞間の場合、関係はないように見えますが、より詳細に分析すると実は関係があることは興味深いですが、小脳扁桃下垂と頸部のみの脊髓

表3: 選出された患者373人における症状の頻度。1不安定、めまい、回転性めまいなど。2かすみ目、眼閃、閃輝暗点など。3手の冷えおよび/または足の冷え、冷たさ/熱さに敏感/鈍感など。4失禁/尿閉・滞留便、切迫感、頻回など。A分析の過程で「認知機能障害」としてグループ化されました。B分析の過程で「気分の変化」としてグループ化されました。

症状	頻度	%
1. 頭痛	312	84
2. 吐き気/嘔吐	182	49
3. 平衡障害 ¹	268	72
4. 嚥下障害	141	38
5. 視覚の変化 ²	212	57
6. 複視	58	16
7. 耳鳴り	171	46
8. 言語障害 ^A	92	25
9. 記憶障害 ^A	162	43
10. 注意障害 ^A	143	38
11. 悲しみ ^B	100	27
12. 不安 ^B	45	12
13. 神経過敏 ^B	196	53
14. 不眠	181	49
15. 全身倦怠感	183	49
16. 上肢痛	167	45
17. 下肢痛	208	56
18. 胸部痛	81	22
19. 頸部痛	268	72
20. 背部痛	243	65
21. 腰仙部痛	270	72
22. 上肢の痺れ	110	30
23. 下肢の痺れ	76	20
24. 錯感覚	262	70
25. 温度感覚異常 ³	146	39
26. 痙攣	44	12
27. 上肢の脱力感	182	49
28. 下肢の脱力感	175	47
29. 括約筋の変化 ⁴	192	52
30. 歩行障害	170	46

空洞症間の正の関係は、小脳扁桃下垂と胸髄および/または腰髄の脊髄空洞症間の負の関連によって無効になります。

地形的基準に従って症状と徴候をグループ化して形成された新連続変数に適用された平均の比較と独立したサンプルのt検定(表2)は、下記の正の関係を明らかにしました。

全ての脊髄空洞症(脊髄内嚢胞)と、頸部要素のみの脊髄空洞症を考慮した場合でも、脊髄内嚢胞のない患者より一般症状と頭部症状が少ないことは、言及する価値があります(これらは負の関連)。

同じ新連続変数に適用されたピアソン相関係数に関しては、症状と徴候のグループ内で良好な相関関係が観察されました。最も強いものは、一般症状-頭部症状 (r=0.531, p=0.000)、脊髄症状-脊髄徴候 (r=0.523, p=0.000)、脊髄症状-頸部症状 (r=0.513, p=0.000)、頭部症状-脊髄症状 (r=0.420, p=0.000)、一般症状-脊髄症状(r=0.414, p=0.000)です。また、弱くなるものの(r 0.106と0.149の間)、頭部症状-小脳扁桃下垂、頭部徴候-小脳扁桃下垂、脊髄徴候と脊髄内嚢胞と脊髄徴候-脊髄内嚢胞間には、統計的に有意な正の相関(p < 0.05)があります。同様に、一般症状-脊柱偏位、一般症状-脊髄内嚢胞、頭部症状-脊髄内嚢胞、脊髄症状-小脳扁桃下垂、頭部徴候-脊髄内嚢胞間には、統計的に有意な弱い負の相関(p<0.05, r 0.120と0.197の間)が認められます。全体として、小脳扁桃下垂が頭部症状と頭部徴候と正の相関がある一方で、もう一つの主要な画像異常である脊髄内嚢胞が頸部症状と脊髄徴候と正の相関があることは注目すべき点です。

考察

歴史的に、言及された病気は1910年にFuchs[3]と1940年にLichtenstein[4]が脊髄係留症候群として、1976年にHoffman[7]が潜在性脊髄係留として、そして1953年にGarceau[5]が脊髄牽引症候群および終糸症候群として、一般的に1つまたは2つの論文で定義されてきました。それらのいずれにおいても、特発性脊髄空洞症、アーノルド・キアリ型症候群、特発性脊柱側弯症、頭蓋底陥入症、扁平頭蓋底、歯突起後屈、脳幹のよじれと、画像上では一見正常に見える終糸によって引き起こされた中枢神経系と脊椎間の不調和な成長の衝突との相関関係は示されていません。

表4: 選出された患者373人の徴候の頻度。

徴候	頻度	%
1. 自発眼振	204	55
2. 口蓋垂および舌の偏位	237	64
3. 温覚障害	257	69
4. 痛覚障害	242	65
5. 上肢深部腱反射異常	322	86
6. 下肢深部腱反射異常	309	83
7. 腹壁反射異常	254	68
8. 足底反射異常 ¹	274	73
9. ラセーグ徴候陽性	165	44
10. ミンガツィーニ徴候陽性	245	66
11. ロンベルグ徴候陽性	188	50
12. 握力低下	259	70

¹バビンスキー反射は片側または両側は109人(29%)に見られました。

これまでこれらの疾患は、その病理学的メカニズムに関連して考えられることはありませんでしたが、1992年の博士論文「脊髓空洞症の病因学への貢献」[26]で、特発性脊髓空洞症患者の脊髓円錐の位置が低いという統計的証拠から、ヒトの神経系全体に影響を与える尾部の軸力の存在が提起されました。

私達の1996年の論文[27, 28]では、一見正常、つまり画像上では明らかにならない異常終糸が、脊髓と中枢神経系全体の牽引を引き起こし、脊髓と中枢神経系はもちろん、その周囲

の頭蓋と脊柱にも影響を及ぼし、それがアーノルド・キアリI型症候群、特発性脊髓空洞症、特発性脊柱側弯症、扁平頭蓋底、頭蓋底陥入症、歯突起後屈、脳幹のよじれを引き起こす共通の原因になっています。私達は、患者においてこれらの病気の1つまたは複数の存在を確認できる場合に「神経頭蓋脊柱症候群」と呼び、外傷性、腫瘍性、感染性、明らかな先天奇形、またはその他の原因を特定できない場合には、「終糸病」と呼びます。

1981年と1986年にRoth[19, 20]は、神経脊柱奇形のない脊柱側弯症とアーノルド・キアリI形症候群を説明するために、脊柱と脊髓間の不調和な成長を提案しました。

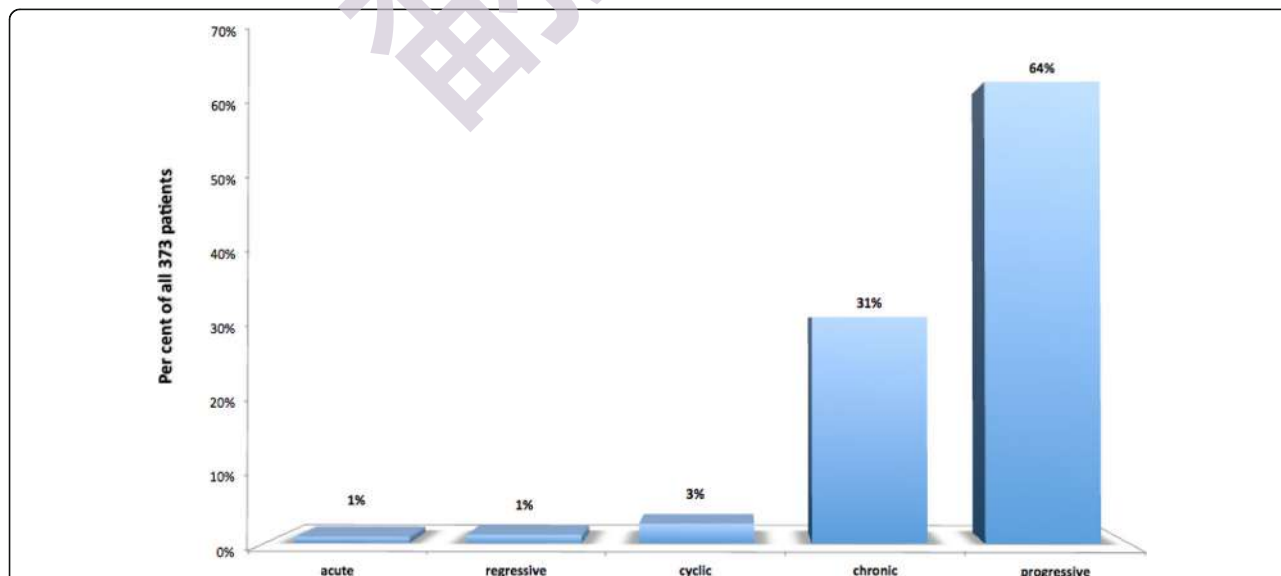
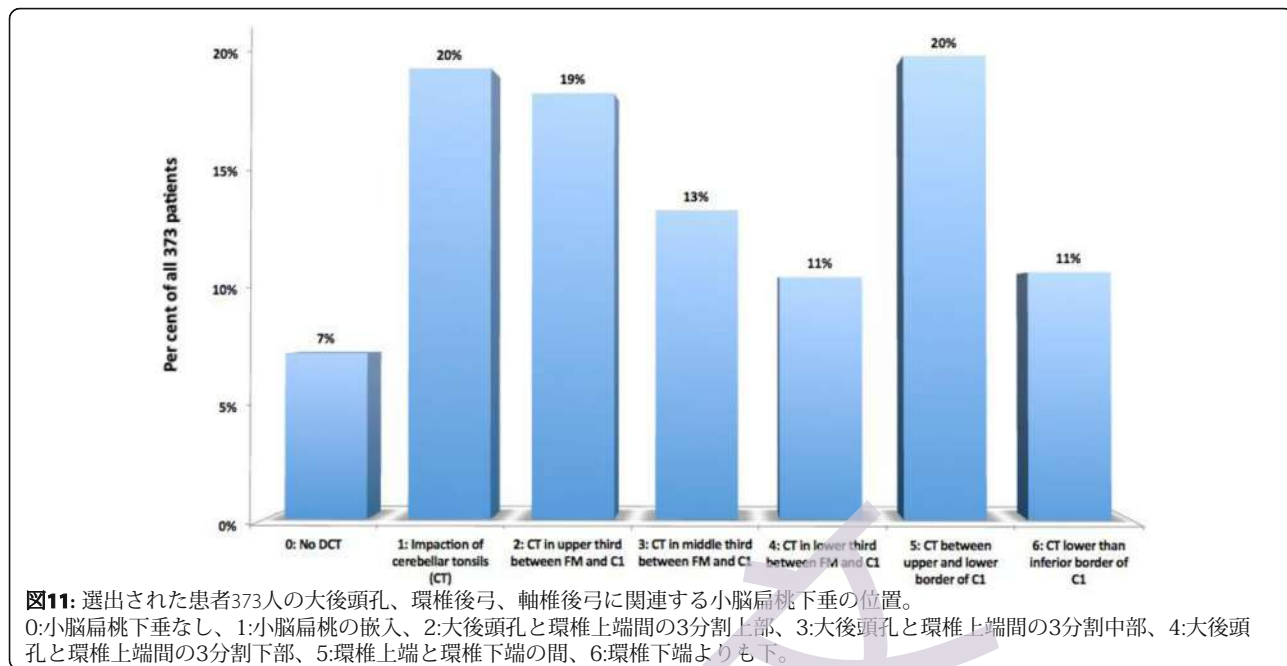
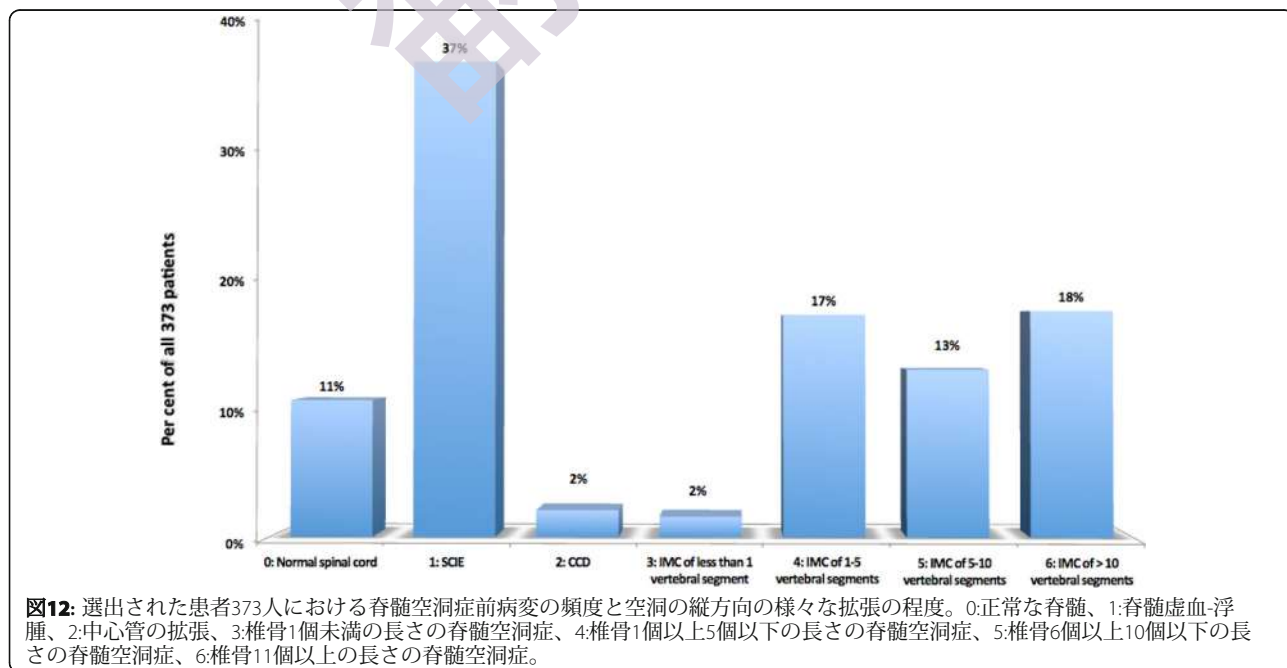


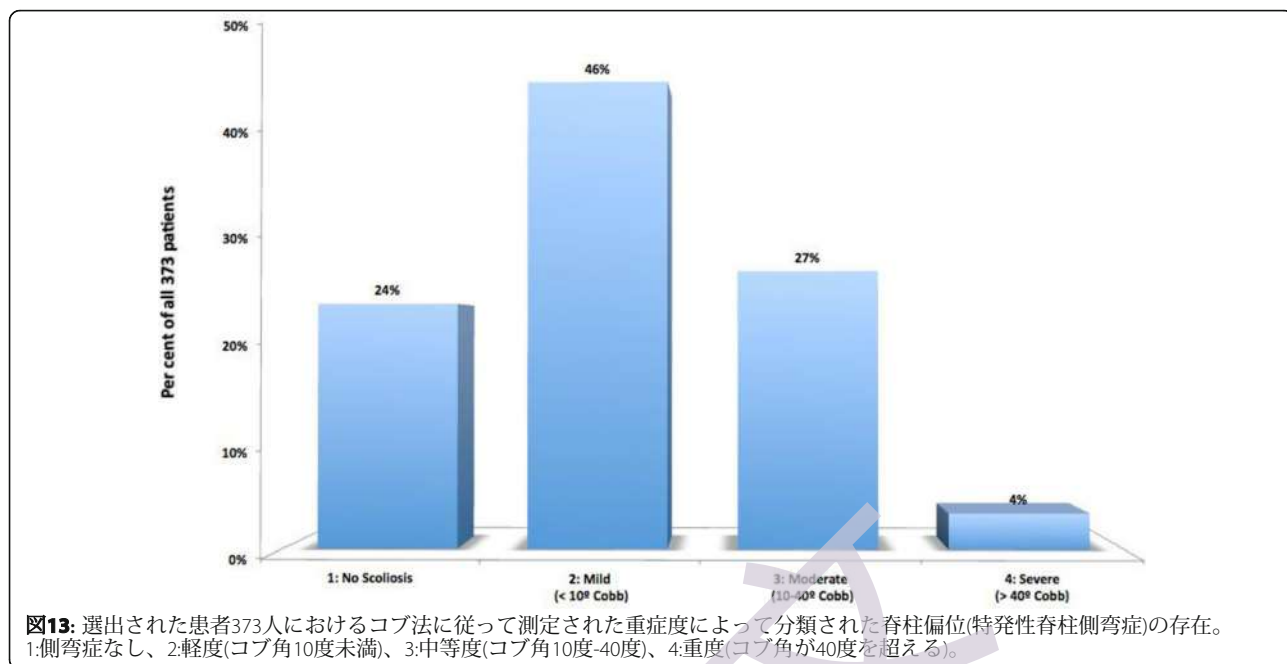
図10: 選出された患者373人の臨床経過の種類。急性(acute)=過去6ヶ月以内に症状が現れる。退行性(regressive)=時間の経過とともに症状が軽減または消失する。周期性(cyclic)=一定の周期で症状が現れる。慢性(chronic)=長期間に渡って症状がほぼ一定にある。進行性(progressive)=時間の経過とともに症状の程度および/または頻度が増加する。



私達は、この不調和な成長、そして一見正常に見える終糸によって引き起こされた力学的衝突が、特発性脊髄空洞症、特発性脊柱側弯症、頭蓋底陥入症、歯突起後屈、扁平頭蓋底、脳幹のよじれといった特発性疾患の原因であると考えています。尾部の牽引は子宮内のヒト胚の第9週から全ての人間に存在すると想定され、あらゆる特発性の脊柱偏位は、この尾部の牽引の結果である可能性があります。

TestutとLatarjet Péré[30]は1900年に、「この点(脊柱の側方彎曲を指す)について調べたところ、100人の成人において側方彎曲は93回確認され、まっすぐな脊柱が確認できたのは7回だけでした。したがって、脊柱の側方彎曲があるのは正常であると考えられます」と述べているのが興味深い点です。これは、93%の潜在的な有病率の冠状断像での脊柱偏位が常に認識されているわけではないことを示すと同時に、尾部の軸力の存在の

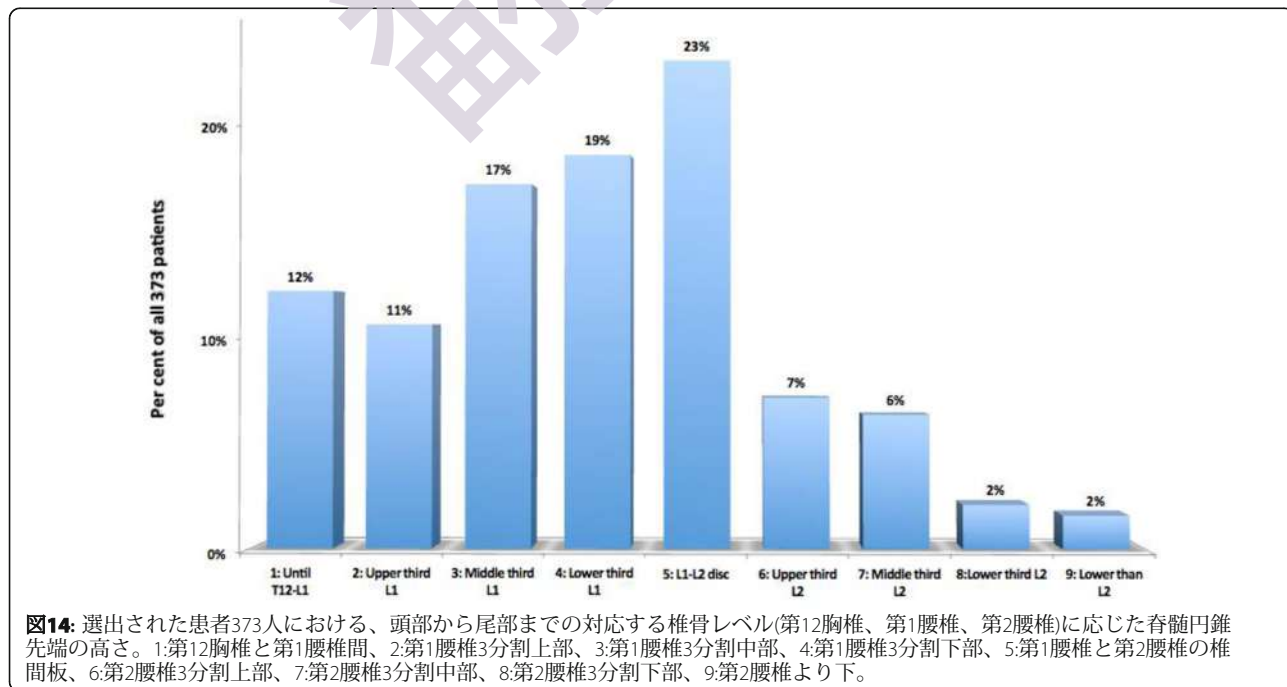




可能性、つまり終糸病が存在することを示唆しています。脊柱偏位は終糸病に見られる複数の徴候の中の一つであるため、大多数の人間で(通常は気づかれない)終糸病の画像上の特徴および症状や徴候があると言っても過言ではなく、それらの症状や徴候を通して中枢神経系と脊柱間の力学的衝突の普遍的な存在を確認することができます。

患者が当研究所を選択するかどうかは、当研究所とは関係のない医療専門家による特定の病気の

事前診断、ならびに患者がこれらの診断名および提案された外科治療に対する同化、および治療法の提案がないことによることを私達は理解しています。いくつかの要因(症状の程度、個人の気質や性格、地域の文化的習慣、インターネットの使いやすさ、社会的地位など)が、選択バイアスを引き起こす可能性があります。現在の治療の明らかな限界への理解と同時に、セカンドオピニオンのこの検索でさえ、



この病気を患った患者を定義すると仮定することができます。したがって、この臨床的および画像的特徴を説明しようとする研究者を落胆させてはなりません。これらの病気で苦しんでいる全ての母集団の患者サンプルの代表性は、これが新しい病気に対する最初の記述に過ぎないことを考えると、より客観的な条件下でこの世界人口がよりよく特徴付けられるべき今後の研究を考慮すると、心配する必要はありません。

373例の結果に基づく

疫学

影響は女性(72%)が優勢であり、診断される最も頻繁な年齢は33歳(平均33.66歳、標準偏差15.87歳)で、発症から診断までにかかる年数は、患者の48%において10年以上かかっています。

症状

終糸病の主な症状は、頻度の高い順に、頭痛84%、腰仙部痛72%、頸部痛72%、平衡障害72%、錯感覚70%、背部痛65%、視覚の変化57%、下肢痛56%、神経過敏53%、括約筋の変化52%、全身倦怠感49%、上肢の脱力感49%、吐き気および/または嘔吐49%です。

徴候

終糸病の主な徴候は、頻度の高い順に、上肢深部腱反射異常86%、下肢深部腱反射異常82%、足底反射異常73%、握力低下70%、温覚障害69%、温覚障害68%、温覚障害66%、痛覚障害65%、口蓋垂および/または舌の偏位64%、自発眼振55%、ロンベルグ徴候陽性50%、ラセーグ徴候(下肢)陽性44%です。実行された統計分析を通して、脊髓円錐の位置と小脳扁桃下垂($p=0.008$)、そして脊髓円錐の位置と脊柱偏位($p=0.045$)の相関関係の存在が確認できたことは重要です。また、小脳扁桃下垂と頸部要素のみの脊髓空洞症($p=0.003$)の相関も確認できると同時に、小脳扁桃下垂と“低位”脊髓空洞症(頸部要素以外、つまり胸髄または胸腰髄の脊髓空洞症)($p=0.001$)の興味深い逆の関係も観察できました。さらに、小脳扁桃下垂と脊柱偏位($p=0.014$)の相関を確認しました。全ての症状と徴候の中で、(片側または両側の)ラセーグ徴候陽性($p=0.048$)と(片側または両側の)握

力低下($p=0.019$ ケンドール)のみ、脊髓円錐の位置と相関があり、足底反射異常は頸部要素のみの脊髓空洞症($p=0.005$)と脊柱偏位($p=0.000$)と相関があります。

画像

画像上では、頻度が高い順に、小脳扁桃の位置変化93%(小脳扁桃下垂73%、小脳扁桃の嵌入20%)、第12胸椎-第1腰椎よりも低い低位脊髓円錐88%、脊柱偏位76%、複数の椎間板症72%、脊髓内の空洞52%が観察できます。

結語

この研究で観察されたものは、博士論文で結論づけられたものと互換性があります。終糸を介して神経系全体にもたらされる尾部の牽引は、脳とその下部である小脳扁桃を大後頭孔から移動させ、小脳扁桃下垂が起こります。脊柱は脊髓の外傷を最小限に抑えようと、脊柱側弯症、後弯症、過前弯、回転を伴う側弯、生理的彎曲の消失といった脊柱の異常な彎曲を引き起こします。脊髓内の中心組織は虚血と壊死を起こし、間質液または血清で空洞が形成され、それが脊髓空洞症となります。骨成熟の開始時に頭蓋と脳幹に作用することにより、扁平頭蓋底、頭蓋底陥入症、歯突起後屈、脳幹のねじれが現れます。脊髓空洞症の経過は、空洞の瘻孔、空洞内液と脳脊髄液の混合、そして弁機能がある場合は脊髓の再膨張、または空洞の崩壊、脊髓萎縮へと向かいます。

博士論文とその結果として発表された学術論文[26、27、28、31、32]の結論として、病因が先天性の場合は終糸病、脊髓と脊柱間の力学的衝突が後天性の場合は神経頭蓋脊柱症候群とし、新しい疾病分類学および病因学概念の記述へと進みました。個人および一般集団における終糸病の影響を評価するために、尾部の牽引の起源をよりよく理解することは将来の研究において重要であり、それは中枢神経系、頭蓋、脊柱、またその他の組織における脊髓と脊柱間の非同期成長の大きさ、影響、異常を理解するのに役立つと考えます。この知識は、これらの病気の新しい外科的および遺伝子治療を可能にするでしょう。生物学の分野では、哺乳類に属するその他の動物における終糸病の存在、また哺乳類以外の脊椎動物における終糸病の有無を決定することは重要かもしれません。

このパラダイムシフトの最も重要で実践的な結論は、これらの異常をできるだけ早く修正または予防するために私達が提案する終糸切断手術という外科的治療です。これは、本論文に含まれるほとんどの患者に適用されたように、尾骨挿入のすぐ上の終糸を解放することを目的とし、高リスクで複雑な外科治療の代替治療として行われている低侵襲治療です[31、32]。しかしながら、本研究論文の診断および疾病分類の目的に含まれていないため、これらの治療の革新は今後の論文の主題となることでしょう。

謝辞

ミゲル=B・ロヨ=サルバドル(Miguel B. Royo-Salvador)氏は、バルセロナ自治大学医学部解剖学・ヒト発生学のホセ=マリア・ドメネク=マテウ(José María Domenech Mateu)教授、およびその後継者であるアルフォンソ・ゴンザレス=バエサ(Alfonso Rodríguez Baeza)教授の科学的支援、および博士論文「脊髄空洞症の病因学への貢献」の実現と、その後の1996年の2つの論文での終糸病の記述に対する協力をいただいたジュアン・ソレッツ=リエナス(Joan Solé Llenast)教授に感謝の意を表します。会の運営などにもご協力いただきました。マラ=エスピノ=エルナンデス(Mara Espino Hernández)氏は、バルセロナキアリ奇形&脊髄空洞症&脊髄側弯症研究所、キアリ&脊髄側弯症&脊髄空洞症基金、そしてバルセロナ終糸アカデミーのプロジェクト管理、社会的、経済的運営に携わっていただきました。また、患者ケア、データの収集、作成、研究に携わったバルセロナキアリ奇形&脊髄空洞症&脊髄側弯症研究所のスタッフに感謝いたします。また、私達の患者さんとそのご家族、介護者に感謝いたします。患者さんの存在なしに、この研究は成り立ちませんでした。

貢献

研究デザイン:ミゲル=B・ロヨ=サルバドル
データ収集:マルコ=V・フィアヨス=リベラ、ホリア=C・サルカ、ミゲル=B・ロヨ=サルバドル
統計分析:ホリア=C・サルカ、ガブリエル・オジェ=フォルトゥン
データ解釈:ミゲル=B・ロヨ=サルバドル、ホリア=C・サルカ
原稿の準備:ミゲル=B・ロヨ=サルバドル、ホリア=C・サルカ
文献検索:ミゲル=B・ロヨ=サルバドル、ホリア=C・サルカ

助成金

本研究に対する助成金は受け取っていません。

本研究データと資料の入手について

本研究に使用および/または分析されたデータは、合理的な要求に応じて著者から入手可能です。

倫理委員会の承認と参加への同意

この論文では、当研究所の患者データベースを過去に遡って使用しました。患者データは、EU一般データ保護規則2016/679(89条1項)で確立された必要な技術的および組織的な保証と対策が採用されたため、倫理委員会の意見を考慮せず、研究が開始された時点(2009年)に存在する法律に従って匿名化されました。前述のように、バルセロナキアリ奇形&脊髄空洞症&脊髄側弯症研究所はACIE(スペインイノベーション認定機関)による研究開発(R&D)認証1583.001.16-160920-CER-RD.001、ENAC(スペイン国家認定機関)による研究開発(R&D)認証33/C-PRO74、IQNet(国際相互承認)、そしてアエノール(AENOR)品質マネジメントシステムISO 9001:2015規格による終糸病の研究、診断、治療への認証ES-0081/2015を取得しています。

公開への同意

この種類の研究では、匿名化された(認識できない)画像のみが使用されているため、参加者のデータと画像の公開に正式な同意は必要ありません。個人データの保護に関する基本法3/2018(追加条項17.d)に従い、これは秘密保持の約束がなされ、特定の安全対策が採用されている場合に準拠します。

データと資料の入手

利益相反:全ての著者は、この論文で記述されている内容または資料に対して、金銭的利益(名誉職、教育助成金、講演会運営事業への参加、会員、雇用、コンサルタント、株式やその他の財産所有、専門家の証言、特許ライセンス契約)や非金銭的利益(個人的または専門的な関係、所属、知識または信念など)のある組織団体に所属または関与していないことを証明します。

Author details

¹バルセロナキアリ奇形&脊髄空洞症&脊髄側弯症研究所(Passeig Manuel Girona 16, 08034 Barcelona, SPAIN)
²シマ病院麻酔科(Barcelona, SPAIN)

Received: 12 September 2019 Accepted: 22 April 2020

Published online: 11 May 2020

参考文献

1. Johnson A. Sacrum of a child containing a fatty tumour connected with the anterior of the spinal canal. *Lancet*. 1857;2:35–6.
2. Jones W. Spina bifida occulta: no paralytic symptoms until seventeen years of age: spine trephined to relieve pressure on the cauda equina: recovery. *Br Med J*. 1891;1:173–4.
3. Fuchs A. Ueber Beziehungen der Enuresis nocturna zu Rudimentärformen der Spina bifida occulta (Myelodysplasia). *Wien Med Wochenschr*. 1910;80:1569–73.
4. Lichtenstein BW. Spinal dysraphism. Spina Bifida and myelodysplasia *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1940;44:792–809.
5. Garceau GJ. The filum terminale syndrome (the cord-traction syndrome). *J Bone Joint Surg*. 1953;35:711–6.
6. Jones PH, Love JG. Tight filum terminale. *Arch Surg*. 1956;73:556–66.
7. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. *Childs Brain*. 1976; 2:145–55.
8. Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of "tethered cord syndrome". *J Neurosurg*. 1981;54:494–503.
9. Bademci G. Prevalence of primary tethered cord syndrome associated with occult spinal Dysraphism in primary school children in Turkey. *Pediatr Neurosurg*. 2006;42:4–13.
10. Sahmat A, et al. The prevalence and distribution of Spina bifida in a single major referral Center in Malaysia. *Front Pediatr*. 2017;5:237.
11. Aghakhani JN, Parker F, Tadie M. Syringomyelia and Chiari abnormality in the adult. Analysis of the results of a cooperative series of 285 cases. *Neurochirurgie*. 1999;45(Suppl 1):23–36.
12. Anderson FM. Occult spinal dysraphism. Diagnosis and management *The Journal of Pediatrics*. 1968;73:163–77.

13. Avellaneda A, Isla A, Izquierdo M, editors. Malformaciones de la Unión Cráneo-Cervical (Chiari I y Siringomielia). Madrid: Consensus document. Editorial Médica A.W.W.E. S. A; 2009.
14. Klekamp J, Samii M. Syringomyelia: diagnosis and treatment springer. Heidelberg: Berlin; 2012.
15. Marés R. Aportación de la resonancia a estudio de la siringomielia. Correlaciones clínico-morfológicas y precisiones fisiopatológicas. Doctoral thesis: Autonomous University of Barcelona, Barcelona; 1988.
16. Massimi L Della Pepa GM Caldarelli M Di Rocco C (2012) Abrupt clinical onset of Chiari type I/syringomyelia complex: clinical and physiopathological implications. *Neurosurg Rev* 35:321–329.
17. Ollivier D'Angers CP (1837) *Traité des maladies de la moelle épinière; contenant l'histoire anatomique, physiologique et pathologique de ce centre nerveux chez l'homme*. Mequignon-Marvis, Paris.
18. Tubbs RS, Oakes WJ, Heimbürger RF. The relationship of the spinal cord to scoliosis. *J Neurosurg*. 2004;101:228–33.
19. Roth M. Idiopathic scoliosis from the point. *View of the Neuroradiologist Neuroradiology*. 1981;21:133–8.
20. Roth M. Cranio cervical growth collision: another explanation of the Arnold-Chiari malformation and of basilar impression. *Neuroradiology*. 1986;28:187–94.
21. Porter RW. Can a short spinal cord produce scoliosis? *Eur Spine J*. 2001;10:2–9.
22. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J*. 2001;10:473–81.
23. Dickson RA, Lawton JO, Archer IA, Butt WP. The pathogenesis of idiopathic scoliosis. Biplanar spinal asymmetry *The Journal of Bone & Joint Surgery (British Volume)*. 1984;66:8–15.
24. Chu WCW, et al. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent scoliosis - result of an asynchronous neuro-osseous growth, summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis*. 2008;3. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-3-8>.
25. Milhorat TH, et al. Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: preliminary results of sectioning filum terminale. *Surg Neurol*. 2009;72:20–35.
26. Royo-Salvador MB. Aportación a la etiología de la siringomielia. Doctoral thesis: Autonomous University of Barcelona, Barcelona; 1992.
27. Royo-Salvador MB. Syringomyelia, scoliosis and idiopathic Arnold-Chiari malformations: a common etiology. *Rev Neurol*. 1996;24:937–59.
28. Royo-Salvador MB (1996) [Platybasia, basilar groove, odontoid process and kinking of the brainstem: a common etiology, with idiopathic syringomyelia, scoliosis and Chiari malformations] *Revista de Neurología* 24:1241–1250.
29. Weyreuther M, Heyde CE, Westphal M, Zierski J, Weber U. Inflammatory conditions. In: *MRI atlas orthopedics and neurosurgery the spine*. Berlin Heidelberg: Springer; 2007. p. 143–94.
30. Testut L. *Tratado de Anatomía Humana*. Salvat Editores, Barcelona. Volume I; 1926.
31. Royo-Salvador MB, Sole-Llenas J, Domenech JM, Gonzalez-Adrio R. Results of the section of the filum terminale in 20 patients with syringomyelia, scoliosis and Chiari malformation. *Acta Neurochir*. 2005;14:515–23.
32. Royo-Salvador MB. A new surgical treatment for syringomyelia, scoliosis, Arnold-Chiari malformation, kinking of the brainstem, odontoid recess, idiopathic basilar impression and platybasia. *Rev Neurol*. 1997;25:523–30.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

