

「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究」

へのご協力をお願い

【調査研究への協力の任意性と撤回の自由】

この調査研究への協力の同意はあなたの自由意志でお決めください。ご協力いただかなくてもあなたの不利益になるようなことはありませんし、現時点で最善と考えられている治療を受けられることは保障されています。

一旦同意した場合でも、あなたの不利益になることはなく、いつでも同意を撤回することができ、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄できない場合があります。

【調査研究の目的および内容】

目的：

脳や脊髄の周りにある脳脊髄液が漏れ、脳や脊髄の周りの圧力が低くなることによって、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、難聴などが引き起こされる病気は、低髄液圧症候群と呼ばれ、25年以上も前から世界中で知られ、すでにたくさんの研究がなされています。またブラッドパッチと呼ばれる治療法も、この低髄液圧症候群の治療法として開発されたものです。一方、脳脊髄液減少症は、低髄液圧症候群とほぼ同じ意味で使われてはいますが、これは最近になって使われ始めた病名で、その中には脳や脊髄の周りの圧力が低くなく、低髄液圧症候群とは異なる病気が含まれている可能性があり、この二つを同じ病気として良いのかが問題となっています。特に日本では、脳脊髄液減少症と交通事故による「いわゆる鞭打ち症」との因果関係をめぐることが取沙汰され、社会問題となっています。その問題を解決するためには、脳脊髄液減少症の病気の本質を研究し、診断の基準を明確にする必要があります。

しかしながら、脳脊髄液減少症よりも古い歴史を持つ低髄液圧症候群には、国際頭痛学会や日本神経外傷学会が作った診断の基準もありますが、それでさえ、必ずしも科学的な根拠に基づいたものとは言えません。

この調査研究では、脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群）に関係する日本の主な学会

(日本脳神経外科学会、日本整形外科学会、日本神経学会、日本頭痛学会、日本神経外傷学会、日本脊椎脊髄病学会、日本脊髄障害医学会)からの代表とこの病気の診断に関係のある放射線医学、疫学・統計学の専門家で、診断と治療を研究するチームを作り、「脳脊髄液減少症の科学的な根拠に基づく診断の基準の作成」、「むち打ち症との因果関係の研究」や「治療法の確立」を行って、最終的には「誰がみても納得できる診療の指針（ガイドライン）」を作ることを目的としています。

調査研究方法：

脳脊髄液減少症や低髄液圧症候群の症状として最も大切な「座ったり立ったりした時に起こる、あるいは悪くなる頭痛」で病院を受診された患者さんにご協力をお願いし、同意していただいた方を登録し、症状や入院して行われる画像検査の結果、行われた治療法とその効果等を調査させていただきます。

なお、本調査研究で行われる検査は、これまでも脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群）に行われてきた検査であり、研究目的で新しい検査をおこなうわけではありません。また、治療法は、治療を受けられる病院と患者さんの合意のもとで決定され、調査研究にご協力いただいたことで制限を受けることはありません。

調査研究にご協力いただく主な期間は、入院されてから退院後およそ一ヶ月までです。検査や診察のスケジュールは、以下のとおりです。

スケジュール：

時 期	初診時	入院時	入院後1週間 以内 (+3日)	治療開始前 (-1日)	退院時 (-3日)	退院後1ヶ月 (±7日)
同意説明	●					
臨床症候	●	●		●c)	●	●
MRI (頭部)			●a)		(●)	●c)
MRI (脊椎部)			●a)		(●)	●c)
脳槽シンチ			●			
髄液圧測定			●b)			

a: 外来で行う事も可能。

但し、MRI と脳槽シンチの間隔は1週間以内とする。

b: 脳槽シンチと同時に行う。

c: 治療を行った場合に行う。

()は、任意。

【研究計画書の開示】

あなたが希望される場合、この調査研究の研究計画の内容を見ることができます。

【予想される危険性およびその対応】

脳脊髄液減少症や低髄液圧症候群を疑う症状として最も大切な「座ったり立ったりした時に起こる、あるいは悪くなる頭痛」で病院を受診された患者さんに行われる診療の内容を調査する研究であり、この研究のために新しい薬、検査法、もしくは治療法などを使うことはありません。

この調査研究では、診療内容のデータを研究事務局に郵送にて送り、使用しますが、あなたの氏名や住所、生年月日、診察券のID番号等の情報は記載されないため、それだけでは、あなたであることを特定できるデータとしては扱いません。したがって、個人情報の流出の可能性は非常に低いと考えます。

【調査研究協力者にもたらされる利益および不利益】

この調査研究を通して、脳脊髄液減少症の実態を明らかにすることで、より安全で優れた診断法や治療法の確立につながることを期待されます。また、研究者は、この調査研究の成果が患者さんにとってその時点での最善の治療につながるよう努力いたします。費用に関する利益、不利益については次項をご覧ください。

【費用負担に関すること】

今回の調査研究は、原則として保険診療の範囲で行います。この調査研究にご協力いただいたことで普通の治療を受けるよりも余計に費用がかかることはありません。ただし、脳脊髄液減少症と診断された後、治療の内容によっては自由診療となる場合があります。なお、調査研究にご協力いただいた方に対する交通費や謝金等のお支払いはいたしません。

【知的所有権に関すること】

この調査研究の結果として特許権等の知的所有権が生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれらについても権利はありません。

【倫理的配慮および個人情報の保護に関すること】

この調査研究がきちんと行われているかどうかを調べるために、この調査研究の取りまとめを行っている研究事務局の担当者によって、あなたのカルテ等を、主治医の先生の立ち会いのもと、確認させていただくことがあります。個人の情報については秘密が厳守されます。

また、この調査研究の結果が、医学論文として公表されることがありますが、その場合でも、あなたの氏名、住所、電話番号をはじめとして、プライバシーに関する情報は一切開示されることはありません。この調査研究では、あなたの住所や氏名などの個人情報は削除して、あなたの病気に関する情報のみを集め、管理いたします。この調査研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させていただくあなたの個人情報も厳重に管理いたします。

平成 年 月 日

(説明者)

所属 _____

氏名 _____

(署名または記名・捺印)

お問い合わせ先：山形大学医学部附属病院脳神経外科

TEL：023-628-5349

「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究」

への協力に関する同意書

_____病院
_____殿

私は、当該調査研究の目的、内容、安全性および危険性等について、説明文書に基づき説明いたしました。

平成 年 月 日

(説明者) 所 属 _____

氏 名 _____

(署名または記名・捺印)

(同席者) _____

私 (_____) は、「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究」(研究代表者 嘉山孝正) に関してその目的、内容、利益および不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により調査研究への協力に同意します。

* 説明を受け、承知または理解した項目をチェックしてください。

- 調査研究への協力の任意性と撤回の自由
- 調査研究の目的および研究内容
- 調査研究計画書等の開示
- 予想される危険性およびその対応
- 調査研究協力者にもたらされる利益と不利益
- 費用負担に関する事
- 知的所有権に関する事
- 倫理的配慮
- 個人情報保護に関する事

平成 年 月 日

調査研究協力者氏名 _____

(署名または記名・捺印)

同席者氏名 _____

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究

研究分担者：有賀 徹（昭和大学救急医学講座 教授）、宇川義一（福島県立医科大学神経内科教授）、喜多村孝幸（日本医科大学脳神経外科 准教授）、佐藤慎哉（山形大学総合医学教育センター 教授）、篠永正道（国際医療福祉大学附属熱海病院脳神経外科 教授）、高安正和（愛知医科大学脳神経外科 教授）、西尾 実（名古屋市立大学脳神経外科 講師）、畑澤 順（大阪大学核医学講座 教授）、馬場久敏（福井大学整形外科 教授）、深尾 彰（山形大学公衆衛生予防医学講座 教授）、細矢貴亮（山形大学放射線診断科 教授）、三國信啓（京都大学脳神経外科 准教授）、吉峰俊樹（大阪大学脳神経外科 教授）。

研究要旨

研究代表者の指導のもとに、「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する臨床試験」という課題で、低髄液圧症候群を含む脳脊髄液減少症、および外傷性頸部症候群に関する網羅的な論文検索を行った結果に基づき臨床試験プロトコルを作成し、各所属施設の倫理委員会等の手続きを経て、臨床研究を継続中である。

A.よりH.までの報告は、研究代表者と同一であるため、省略する。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤慎哉 嘉山孝正	低髄圧症候群.	小林祥泰 水澤英洋	神経疾患最新 の治療	南江堂	東京	2009	116-118
佐藤慎哉	低髄液圧症候群.	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指 針 2009	医学書院	東京	2009	708

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤慎哉 嘉山孝正	脳脊髄液減少症の画像 診断と臨床.	臨床放射線	54(6)	726-735	2009
篠永正道	RI 脳槽シンチグラフィ ーで髄液漏出を呈した 交通外傷による外傷後 症候群の症状と MRI 所 見の検討.	脊椎脊髄ジャ ーナル	22(4)	369-377	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

12

低髄圧症候群

佐藤 慎哉, 嘉山 孝正

低髄圧症候群は、脳脊髄液の漏出によって起立時の牽引性頭痛を主症状とする症候群である。低髄圧による頭痛は、1988年の国際頭痛分類(初版)にもすでに記載されていることから分かるように、決して新しい疾患概念ではなく、半世紀以上も前に、中枢神経系の診断法として唯一の方法であった腰椎穿刺後に発生しやすいことが知られていた。その後、腰椎穿刺以外の脊椎脊髄外傷後、さらには原因が特定できず「特発性」とされる症例の存在も報告されるようになった¹⁾。また最近では、髄液圧が正常ながら、典型的な低髄圧症候群の症状を持つ症例があることが報告され²⁾、このような症例も含めて「低髄圧症候群」に代わって「脳脊髄液減少症候群」という用語も使われている。

1 病態生理

頭蓋内腔の構成要素は、80%が脳実質、10%が血管、10%が髄液腔で、成人の髄液量は140mL程度とされている。これらは硬膜・くも膜という膜に包まれ存在している。髄液は、脳室内の脈絡叢で日に約500mL産生され、脳脊髄の表面を灌流後、頭蓋円蓋部のくも膜顆粒より吸収され、バランスを保っている。髄液圧は、側臥位では頭蓋内・腰椎レベルともに10~15cmH₂O前後であるが、立位になると、腰椎レベルでは40cmH₂O程度まで上昇し、逆に頭蓋内は陰圧になることもある。

髄液腔を包む硬膜・くも膜に何らかの理由で穴が空き、髄液が漏れると、内部の水とともに脳が動き、痛覚受容体のある脳神経、脳の血管や頭蓋底の硬膜が刺激され、痛みを感じる。すなわち低髄圧症候群の頭痛は「牽引性頭痛」に分類されている。低髄圧症候群のもっとも中核的症状である「起立性頭痛」は、立位になることにより、髄液が多く存在する頭蓋が、髄液の漏出部位より相対

的位置が高くなり、髄液の漏出量が増えるためと考えられている。頭痛の発生機序としては、このほか静脈の拡張や髄液減少によるアデノシン受容体の活性化が関与するとの考えもある。

2 原因

もっとも有名で、かつ歴史も古いのが腰椎穿刺後の髄液漏出である。髄液検査時や脊髄麻酔時には、現在でも穿刺針の工夫などの予防策がとられてはいるが、しばしば経験する。その他の理由としては、硬膜損傷を伴う脊髄・脊椎外傷や nerve sleeve の cyst, くも膜嚢胞, 髄膜瘤などの奇形に伴うものも報告されている。原因不明すなわち特発性の低髄圧症候群は、1938年に Schaltenbrandにより初めて報告されている¹⁾。

先にも述べたように、本症候群が近年関心を浴びているのは、本症候群といわゆるむち打ち症を含む外傷性頸部症候群との関連が取沙汰されていることにある。本症候群と外傷性頸部症候群に関しては、2000年頃、平塚共済病院(当時)の篠永正道らにより「頸椎捻挫に続発した低髄液圧症候群」と題する学会報告が行われたことに端を発している。頸椎捻挫と本症候群の関連については、海外でも詳細な検討はなされておらず、その関連は今後の検討課題である。

A 診断と検査

本症候群の診断には、起立性の頭痛を主体とする症状、低髄液圧(多くの文献で6cmH₂O未満とされている)が大切なものというまでもない。

さらに画像診断としては、直接髄液の漏出を描出するものと、髄液の漏出による低髄圧、髄液の減少による間接所見をみるものの2つに大別される。

1 髄液漏出の直接診断法

a. RI脳槽シンチグラフィー, CTミエログラフィー

腰椎穿刺により, 腰椎レベルの髄液腔に放射線同位元素(以下 RI と表現, 実際に使用するのは ^{111}In -DTPA) を注入し, 頭蓋・脊椎を γ カメラで撮影し, 髄液の漏出部位を検出する. RI の代わりに X 線用の造影剤を注入し, CT スキャンで漏出部位を検出する CT ミエログラフィーも同様の目的で行われることがある. これらの方法は, 直接的に漏出部位を特定できる可能性があるが, 一方, 腰椎穿刺を行わなければならない, 穿刺部位からの髄液漏との鑑別がしばしば問題となる. この対策として, 穿刺による髄液漏を減らす目的で通常よりも細い穿刺針を用いたり, 撮像を前後・左右だけでなくシングルフォトン・エミッション・トモグラフィー (single photon emission computed tomography: SPECT) で断層像を撮り, 穿刺部位と髄液漏出部位を特定したりする試みもなされている.

2 髄液漏の間接診断法

a. RI脳槽シンチグラフィー

RI脳槽シンチグラフィーは, 髄液漏出による間接所見も得られることがある. 注入された RI は, その時間経過に個人差があるものの, 髄液腔を頭蓋内へと流れて行き, やがては頭蓋骨傍正中部に存在するくも膜顆粒から吸収され, 体循環に入り, 腎臓から排泄される. 髄液漏があると, RI がくも膜顆粒まで到達する時間が遅延したり, 到達しなかったりする一方, 漏出した髄液に含まれていた RI は速やかに体循環に入り, 腎臓から排泄され, 通常より膀胱が早期に造影される場合がある.

b. 頭部 MRI

頭部 MRI の所見の理解には, Monro-Kellie の法則が大切である. この法則は, 「頭蓋骨に囲まれた頭蓋内腔の容積は一定であるため, 脳と血液と髄液の容積の総和は一定で, 何らかの減少分は, 他の要素の増加で補われる」というものである. MRI では, この法則に従って生じる硬膜下水腫や硬膜下血腫の有無, 頭蓋内静脈の拡張, 硬膜の血管床増大による硬膜増強効果を検出する. 静脈の拡張や硬膜の増強効果はガドリニウム

(Gd) による造影 MRI にて評価する必要がある.

3 注意

現在, 本症候群の診断基準としては, 国際頭痛学会の国際頭痛分類第 2 版³⁾ や, 脳脊髄液減少症研究会がまとめた脳脊髄液減少症ガイドライン 2007⁴⁾, 日本神経外傷学会の診断基準などがあるが, 対象としている疾患概念自体の相違や, 画像診断の判定基準の根拠が十分議論されていないなどの問題があり, 2007 年 4 月より, 厚生労働科学研究費補助金を受けて「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究 (主任研究者: 嘉山孝正)」が, 診断基準についての検討を行っている.

B 治療の一般方針

1 治療方針の立て方

低髄圧症候群の治療法としてまず試みられるべきは, 安静と十分な水分補給による保存的治療である. 後述する硬膜外自己血注入法 (ブラッドパッチ, epidural blood patch) のみが取沙汰されているが, 保存的治療が第 1 選択であることは, 諸家の一致するところである.

保存的治療としては, 2~3 週間の安静臥床と, 経口摂取・補液を含めた 1 日 2L 程度の水分補給を行う.

2 薬物療法

安静臥床にても症状が軽減しない場合は, 対症療法として, 下記の薬剤を症状に応じて適宜組み合わせ用いられる. カフェインは, 血管拡張性頭痛に対しての処方である.

処方例

- デパス® (0.5mg) 3錠, 分3
- ロキソニン® (60mg) 3錠, 分3
- カフェイン®末 0.3g/回, 頓用, 3回まで

3 外科的治療法

a. 硬膜外自己血注入法 (ブラッドパッチ)

安静臥床・十分な水分補給にても症状が改善せず, かつ髄液漏の存在部位が明らかな場合に行われる治療法で, 髄液漏出部の閉鎖を目的に, 硬膜外穿刺にて自己静脈血を硬膜外に注入する. 注入

量は部位により異なり，腰椎部では20～30mL，頸椎・胸椎部では10mL前後である。実は，この自己血注入法の歴史は古く，腰椎穿刺後の低髄液圧症候群に対しては1960年にGormleyにより行われている⁵⁾。このように，低髄液圧症候群に対する硬膜外自己血注入法は古い歴史をもつ治療法であり，最近になって新たに開発された方法ではないが，現在は保険適用外の治療法であり，また合併症の報告も少なからずあることから，その適応を十分検討の上，行われるべき治療法である。

文 献

- 1) Schaltenbrand G : Neuere aschauungen zur pathophysiologie der liquorzirkulation. Zentralbl Neurochir 3 : 290-300, 1938
- 2) Mokri B, Hunter SF, Atkinson JLD : Orthostatic headaches caused by CSF leak but with normal CSF pressures. Neurology 51 : 786-790, 1998
- 3) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第2版. 日頭痛会誌 31 : 13-188, 2004
- 4) 脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会 : 脳脊髄液減少症ガイドライン2007, メディカルレビュー, 東京, p15-18, 2007
- 5) Gormley JB : Treatment of post spinal headache. Anesthesiology 21 : 565-566, 1960

Topics

脳脊髄液減少症診断指針

低髄液圧症候群は決して新しい概念ではなく、「ブラッドパッチ」療法も、50年近く前から試みられている方法である。しかし、本症候群の病態にはいまだ不明の点が多く、診断根拠とされる画像診断所見の疾患特異性も未検討である。現在、本症に関連のあるすべての診療科が協力し、学会間の垣根を取り払い、誰がみても納得できる診療指針の作成のための取り組みが、前述の厚生労働者の「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究」によってなされている。

処方例・薬剤情報・副作用情報

- ・メリスロンはヒスタミン類似作用があり、胃酸分泌亢進や気道収縮を起こすおそれがあるので、消化性潰瘍・気管支喘息患者には慎重に投与するよう指導する。
- ・めまいに伴った悪心、嘔吐に使用するナウゼリンは動物実験（ラット）で骨格、内臓異常などの催奇形性が報告されているので、妊婦には投与禁忌である。
- ・メイロンは寒冷期に結晶が析出する可能性がある。その場合は暖めて結晶を溶解させてから使用すること。
- ・「トラベルミン」という薬品名であっても、医療用と薬局で市販している薬（トラベルミンR、トラベルミンファミリー、トラベルミン内服液など）では含有成分が異なる場合がある。患者が混同して使用しないよう指導すること。

低髄液圧症候群

intracranial hypotension

佐藤慎哉 山形大学教授・総合医学教育センター

病態と診断

A. 病態

髄液が減少することにより、髄液圧の低下や代償性の血管拡張、起立時の脳の下垂による脳表面の血管や脳神経の牽引による症状を呈する。症状としては、起立性頭痛が特徴的であり、ほかに項部硬直、耳鳴、聴力低下、光過敏、悪心を伴う場合もある。原因として、検査や麻酔目的で行われる腰椎穿刺や硬膜損傷を伴う脊髄脊椎外傷、髄膜の嚢胞などが知られているが、原因が特定できず特発性とされる症例もある。髄液の減少により髄液圧が低下していることが多く低髄液圧症候群とよばれるが、髄液圧が正常範囲内の症例も報告され、脳脊髄液減少症とよばれることもある。

B. 診断

起立性頭痛を主体とする臨床症状に加え、造影頭部MRIでの硬膜下腔拡大、静脈拡張、小脳扁桃下垂、硬膜肥厚など髄液減少による間接所見や、RI脳槽造影、CTミエログラフィーによる髄液漏出の直接所見をとらえることによりなされる場合が多い。

治療方針

髄液漏の軽減と漏出部位の自然閉鎖を期待し、安静臥床が治療の基本である。髄液の減少に対して

は、経口水分摂取や補液を行う。保存的治療によっても症状の改善がみられない場合、硬膜外自己血注入法（いわゆるブラッドパッチ）が行われる場合があるが、現時点では保険適用外治療である。

A. 保存的治療

2-3週間の安静臥床と経口摂取・補液を含め1日2L程度の水分補給を行う。

〔R〕処方例

ラクテック注（500 mL） 1回1,500 mL 1日1回
点滴静注

B. 薬物療法

安静臥床にても、症状が軽減しない場合は、下記の薬剤を適宜用いる。カフェインは、血管拡張性頭痛に対しての処方である。

〔R〕処方例 下記を適宜組み合わせる。

- 1) デパス錠（0.5 mg） 3錠 分3回
- 2) ロキソニン錠（60 mg） 3錠 分3回
- 3) アンナカ末 1回0.5g 頓用

C. 硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ）

安静臥床、十分な水分補給にても症状が改善せず、かつ髄液漏の存在部位が明らかな場合に行われる治療法で、髄液漏出部の閉鎖を目的に、硬膜外穿刺にて、自己静脈血を硬膜外に注入する。注入量は、部位により異なり、腰椎部では20-30 mL、頸椎・胸椎部では10 mL前後である。本法の歴史は古いですが、現在、保険適用外の治療法であり、また合併症の報告も少なからずあることから、その適応を十分検討のうえで行うべき治療法である。

■患者説明へのポイント

- ・髄液漏、髄液減少を診断するために行われるMRIやRI脳槽造影の判定基準が確立されていない。
- ・ブラッドパッチは、決して安全な治療法ではなく、安易に行うべきものではない。
- ・低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）の診断・治療法に関しては、現在、日本の関連する学会が協力して基準を策定中である。

脳脊髄液減少症の画像診断と臨床

佐藤慎哉* 嘉山孝正*

■ はじめに

「脳脊髄液減少症」としばしば同義に用いられて来た用語に「低髄液圧症候群」がある。低髄液圧症候群は、脳脊髄液の漏出によってひきおこされる起立時の牽引性頭痛を主症状とする症候群である。この疾患概念は70年以上も前からあり、当時、中枢神経系の診断法として唯一の方法であった腰椎穿刺後に発生しやすいことが知られていた。低髄液圧による頭痛は、1988年の国際頭痛分類（初版）にも記載されており、単に古いだけでなく、広く世に知られている病態である。しかし、最近になり髄液圧が正常ながら、低髄液圧症候群類似の症状を呈する症例が報告され、このような症例も含めて「脳脊髄液減少症」という用語が使われるようになった。

以上のように脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群）は、決して新しい疾患ではないが、近年、本症と外傷性頸部症候群「いわゆる“鞭打ち症”」との関係が取沙汰され、その診断・治療が確立していないことも相まって社会問題化している。さらに、古典的な低髄液圧症候群と頭頸部外傷後の脳脊髄液減少症では、症状の性質や画像診断の所見、髄液圧所見に相違が認められるとの報告もあり、問題は複雑化の一途を辿っている。現在、この二つの病態に関して、厚生労働科学研究費補助金「脳脊髄液減少症の診断・

治療の確立に関する研究（研究代表者：嘉山孝正・山形大学医学部長／脳神経外科教授）」が進行中である。そのため、本症の画像診断として確立したものは残念ながら現時点で存在しないが、本稿では、上述の研究班において行った脳脊髄液減少症の画像診断に関するシステマティックレビューの結果を中心に紹介する。

① 歴史的背景

腰椎穿刺によらずに起立性頭痛を生ずる疾患群が存在することを初めて報告したのは、1938年のSchaltenbrand¹⁾であるとされている。当時は、髄液漏を証明する画像診断法は確立しておらず、臨床症状と腰椎穿刺によって低髄液圧を証明し、報告した。また、治療に関しては、対象が腰椎穿刺後の低髄液圧症であったが、1950年にはRiceら²⁾により硬膜外生理食塩水注入法の有効性が、1960年には硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ）がCormley³⁾により初めて報告された。さらに、1989年にはRuppら⁴⁾が特発性低髄液圧症候群に対してブラッドパッチが有効であったとの症例報告を行った。一方、検査に関しては、1976年にLabadieら⁵⁾が特発性低髄液圧症候群に対するRIシステルノグラフィの有効性を報告、1996年にはSchievinkら⁶⁾が髄液漏の判定

* S. Sato, T. Kayama 山形大学医学部脳神経外科
〔索引用語：髄液漏，低髄液圧症候群，脳脊髄液減少症〕

におけるCTミエログラフィの有効性、本症に特徴的なMRI所見について報告している。疫学的な研究は、ほとんどなされておらず、我々が渉猟し得た限りで、疫学についての記載があったのは、1998年のSchievinkら⁷⁾の論文中的「1995年米国ミネソタ州での有病率が1/50,000と推定される」との記載のみであった。

このように、低髄液圧症候群は古くから知られている症候群であり、その治療法の一つであるブラッドパッチも決して新しい治療法ではない。しかしながら、その有病率や原因はいまだに不明確な部分が多く、新たに脳脊髄液減少症という概念も提唱され、その実態は昏迷の度を深めている。

② 病態生理

頭蓋内腔の構成要素は、80%が脳実質、10%が血管、10%が髄液腔で、成人の髄液量は140ml程度とされている。これらは硬膜、くも膜、軟膜につつまれ存在している。髄液は、脳室内の脈絡叢で一日に約500ml産生され、脳脊髄の表面を還流後、頭蓋円蓋部のくも膜顆粒より吸収され、バランスを保っている。髄液圧は、側臥位では頭蓋内、腰椎レベルともに10～15cmH₂O前後であるが、立位になると、腰椎レベルでは40cm H₂O程度まで上昇し、逆に頭蓋内は陰圧になることもある。

髄液腔を包む硬膜、くも膜に何らかの理由で穴があき、髄液が漏れると、内部の水と共に脳が動き、痛覚受容体のある脳神経、脳の血管や頭蓋底の硬膜が刺激され、痛みを感じる。すなわちこれまで低髄液圧症候群の頭痛は「牽引性頭痛」に分類されてきた。低髄液圧症候群の最も中核的的症状である「起立性頭痛」は、立位になることにより、髄液が多く存在する頭蓋が、髄液の漏出部位より相対的位置が高くなり、髄液の漏出量が増えるためと考えられる。頭痛の発生機序としては、この他、静脈の拡張や髄液減少によるアデノシン受容体の活性化が関与するとの考えもある。

③ 原因

最も有名で、かつ歴史も古いのが腰椎穿刺後の髄

液漏出である。髄液検査時や脊髄麻酔時、穿刺針の工夫などの予防策がとられてきてはいるが、現在でもしばしば経験する。その他の原因としては、硬膜損傷を伴う脊髄・脊椎外傷やnerve sleeveのcyst、くも膜嚢胞、髄膜瘤などの奇形に伴うものも報告されている。原因不明すなわち特発性の低髄液圧症候群は、歴史的背景のところでも述べたが、1938年にSchaltenbrand¹⁾によりはじめて報告された。

本症候群と外傷性頸部症候群（頸椎捻挫、いわゆる「鞭打ち症」）に関しての議論は、2001年に平塚共済病院（当時）の篠永正道らにより「頸椎捻挫に続発した低髄液圧症候群」と題する学会報告が行われたことに端を発している。この外傷性頸部症候群と本症候群の関連については、海外でも詳細な検討はなされておらず、その関連は今後の検討課題である。

④ 診断と検査

本症候群の診断には、起立性の頭痛を主体とする症状、低髄液圧（多くの文献で6cmH₂O未満とされていることが多い）が大切なのは言うまでもない。

さらに画像診断所見としては、RI脳槽シンチグラフィ・CTミエログラフィ、頭部および脊髄脊椎のMRI等が用いられ、直接髄液の漏出を描出、あるいは髄液の漏出による低髄液圧・髄液減少の間接所見により診断されている^{8) 9)}。これらについては、後述する。

本症の診断基準としては、国際頭痛学会の国際頭痛分類¹⁰⁾（第2版では7.2.3「特発性低髄液圧性頭痛」）や日本神経外傷学会の「低髄液圧症候群の診断基準」、脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会の「脳脊髄液減少症暫定ガイドライン2007」¹¹⁾の3つがあるが、各診断基準で取り上げている主要症状や参考とする画像診断法、画像診断基準がバラバラであり、現時点では意見の一致をみていない。

⑤ 治療

1) 保存療法

低髄液圧症候群の治療法としてまず試みられるべきは、安静と十分な水分補給による保存的治療であ

る。後述する硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ、Epidural Blood Patch）のみが取沙汰されているが、保存的治療が first choice であることは、諸家の一致するところである。

保存的治療としては、2～3週間の安静臥床と経口摂取・補液を含め1日2L程度の水分補給を行う。

2) 薬物療法

安静臥床にても、症状が軽減しない場合は、対症療法として非ステロイド系消炎鎮痛剤、マイナートランキライザー、カフェインなどが投与されることがあるが、いずれも根本的治療ではない。

3) 外科的治療法

硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ）：保存的療法では症状が改善せず、かつ髄液漏の存在部位が明らかな場合に行われる治療法で、髄液漏出部の閉鎖を目的に、硬膜外穿刺にて、自己静脈血を硬膜外に注入する。前述のように、低髄液圧症候群に対する硬膜外自己血注入法は古い歴史をもつ治療法であり、一部の医師等によって最近になり新たに開発された方法ではないが、現在は、保険適応外の治療法であり、その適応を十分検討の上、行われるべき治療法である。

注入量は、部位により異なり、腰椎部では20～30mL、頸椎・胸椎部では10mL前後である。

6 画像診断法

「診断と検査」の項でも述べたが、画像診断としては、RI脳槽シンチグラフィ・CTミエログラフィ、頭部および脊髄脊椎のMRI等が用いられ、直接髄液の漏出を描出、あるいは髄液の漏出による低髄液圧・髄液減少の間接所見により診断されている。

1) 髄液漏出の直接診断法

RI脳槽シンチグラフィ・CTミエログラフィ（図1）：腰椎穿刺により腰椎レベルの髄液腔に放射線同位元素（以下RIと表現。実際に使用するのは¹¹¹In-DTPA）を注入し、頭蓋・脊椎をガンマカメラで撮影し髄液の漏出部位を検出する。RIの代わりにX線用の造影剤を注入し、CTスキャンで漏出部位を検出するCTミエログラフィも同様の目的で行われる。これらの方法は、直接的に漏出部位を特定できる可能性があるが、一方、腰椎穿刺を行わなければならない、

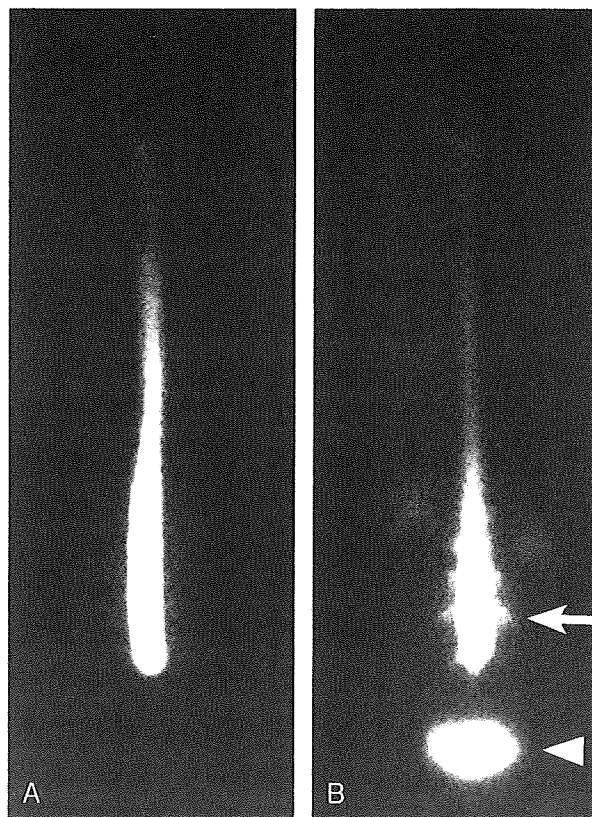


図1 低髄液圧症候群の画像所見 脳槽シンチグラフィ

¹¹¹In-DTPA 髄注後1時間後の画像。

A 正常例 B 低髄液圧症候群症例 Bでは、神経根に沿ったRIの漏出が疑われ（→）、また早期の膀胱造影所見が認められる（▲）。

穿刺部位からの髄液漏との鑑別がしばしば問題となる。この対策として、穿刺による髄液漏を減らす目的で通常よりも細い穿刺針を用いたり、撮像を前後・左右だけでなくシングルフォトン・エミッション・トモグラフィ（single photon emission computed tomography, SPECT）で断層像を撮り、穿刺部位と髄液漏出部位を特定する試みもなされている。

2) 髄液漏の間接診断法

RI脳槽シンチグラフィ：RI脳槽シンチグラフィは、髄液漏出による間接所見も得られることがある。注入されたRIは、髄液腔を頭蓋内へと流れて行き、やがては頭蓋骨傍正中部に存在するくも膜顆粒から吸収され、体循環に入り、腎臓から排泄される。髄液漏があると、RIがくも膜顆粒まで到達する時間が遅延したり、到達しなかったりする一方、漏出した髄液に含まれていたRIは速やかに体循環に入り、腎臓から排

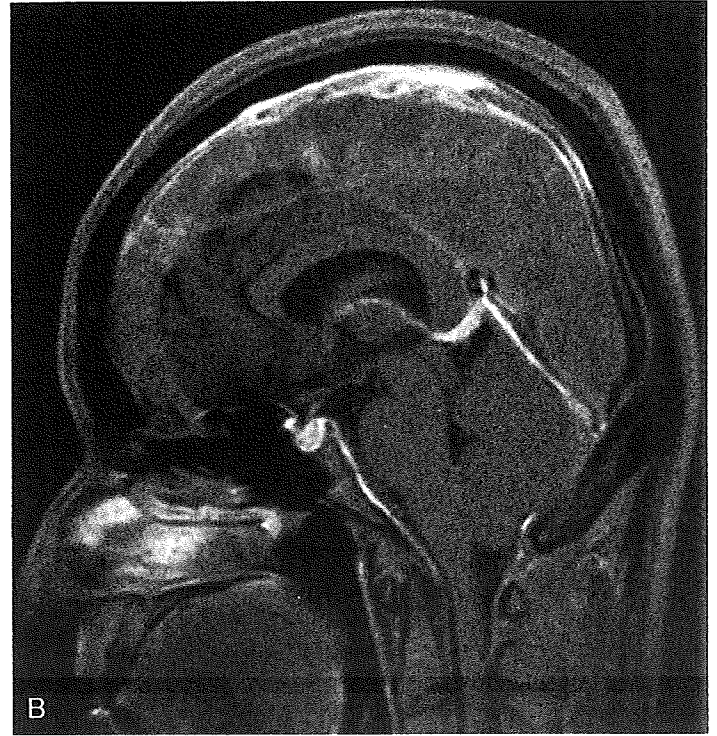
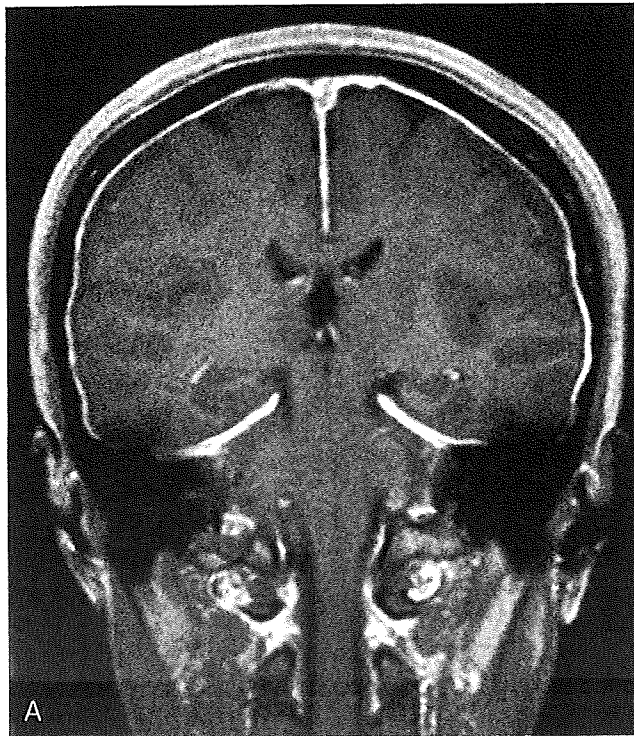


図2 低髄液圧症候群の画像所見 頭部MRI Gd造影 T1強調像
A 冠状断 B 矢状断 いずれの画像でも硬膜の増強効果が、またBでは小脳扁桃下垂の所見が認められる。

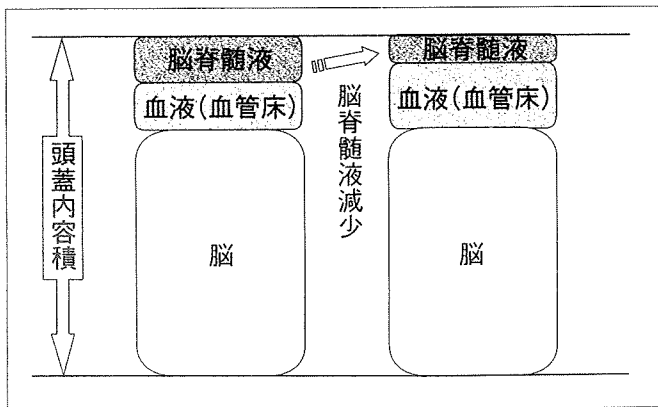


図3 モンロー・ケリーの法則
モンロー・ケリーの法則とは、頭蓋骨に囲まれた頭蓋内腔の容積は一定であるため、脳と血液と脳脊髄液の総和は一定で、何かの減少分は、他の要素の増加で補われるというもの。

泄され通常より膀胱が早期に造影される場合がある。ただし、その時間経過には個人差があるとされ、読影には注意を要する。

頭部MRI (図2) : 頭部MRIの所見の理解には、モンロー・ケリーの法則 (図3) が重要である。この

法則は、「頭蓋骨に囲まれた頭蓋内腔の容積は一定であるため、脳と血液と髄液の容積の総和は一定で、何かの減少分は、他の要素の増加で補われる」という法則である。MRIで認められる硬膜下水腫や硬膜下血腫、頭蓋内静脈の拡張、硬膜の血管床増大による硬膜増強効果 (静脈の拡張や硬膜の増強効果はガドリニウム (Gd) による造影MRIにて評価) は、この法則により説明できる。

3) 症例提示

起立性頭痛で発症し、ブラッドパッチが奏功した41歳女性の治療前後の画像所見を提示する (図4~7)。症状の改善と共に、画像所見の改善も認めている (名古屋市立大学脳神経外科症例)。

7 画像診断判定基準

これまで脳脊髄液減少症に関しては、上述のような画像診断法を様々に組み合わせられてきた。しかし、相互の画像所見の関係や異常所見の判断基準、各画像診断法の本症に対する感度や特異度は明らかとされていない。

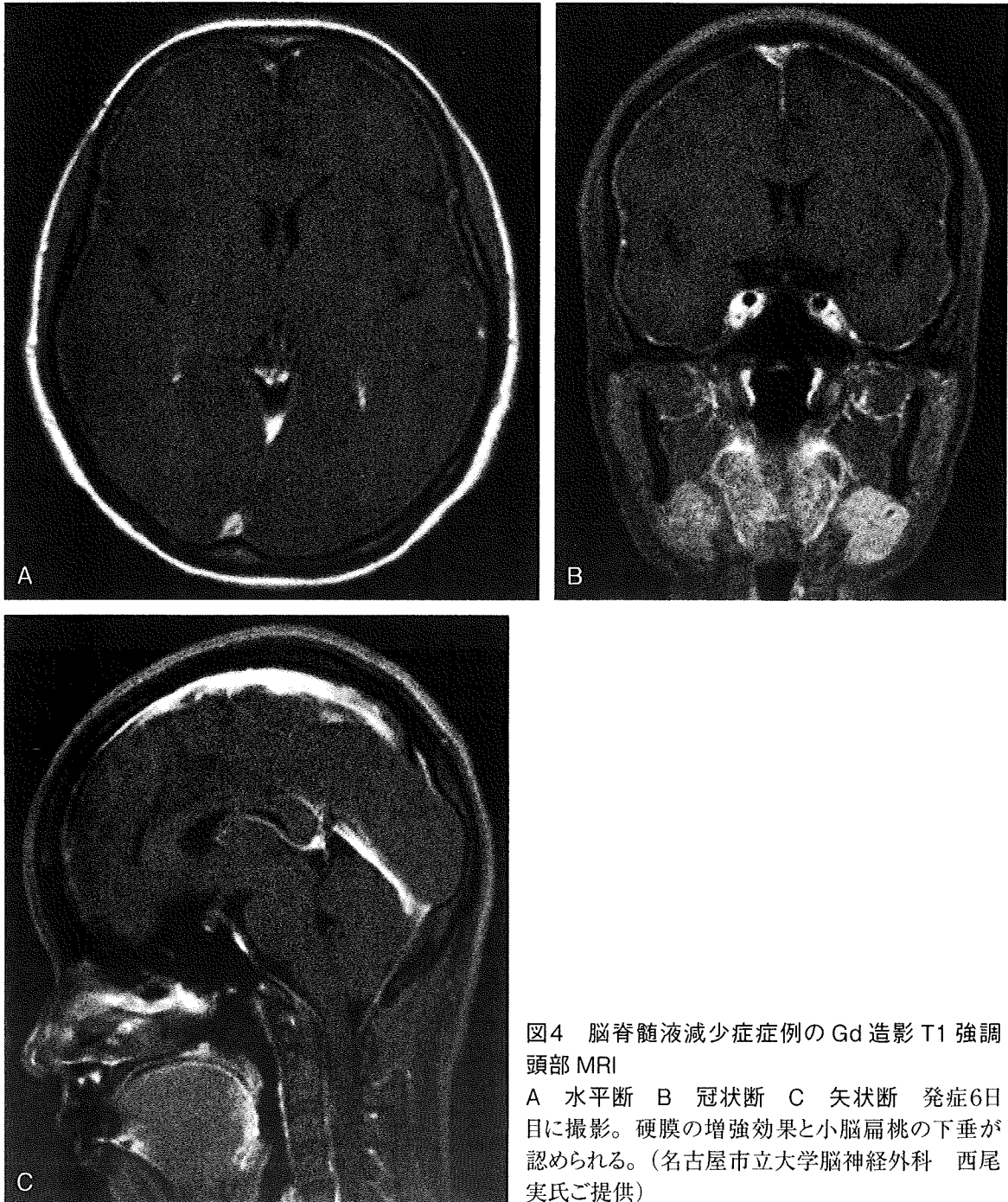


図4 脳脊髄液減少症症例のGd造影T1強調頭部MRI

A 水平断 B 冠状断 C 矢状断 発症6日目に撮影。硬膜の増強効果と小脳扁桃の下垂が認められる。(名古屋市立大学脳神経外科 西尾実氏ご提供)

現在進行中の厚生労働科学研究費補助金「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究」では、「起立性頭痛を有する患者」を対象にこれまで脳脊髄液減少症に対して行われてきた画像診断法の有効性を検討している。

以下に、本研究班の臨床研究プロトコルから画像診断に関する部分を抜粋して記載する。ただし、注意して頂きたいのは、今回紹介する画像診断法、異常判定基準が直ちに本症に対して推奨する画像

診断法、判定基準になるわけではない。本臨床試験の目的から各検査法の有効性を見逃さないように、今回は、検査法および判定基準を広く設定しており、今後の臨床試験の結果をもとに見直す予定である。

以下は平成19年度厚生労働科学研究費補助金：こころの健康科学研究事業(H19-こころ-一般-022)「脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究」研究計画書〔研究代表者：嘉山孝正(山形大学医学部脳神経外科)2008年11月18日

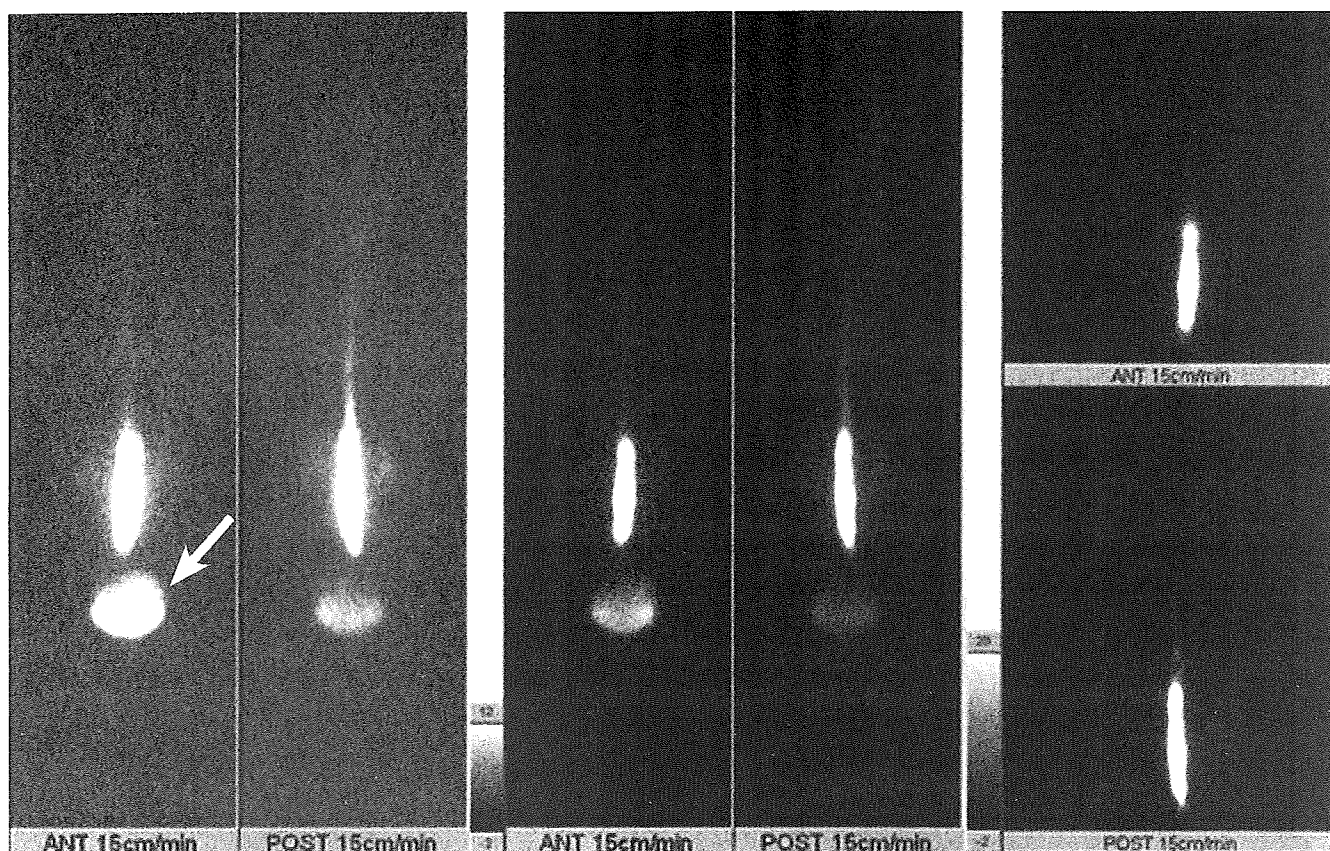


図5 脳脊髄液減少症症例（図4と同一症例）の脳槽シンチグラフィ
 RI 髄注1時間後の画像。膀胱の早期造影が認められる（→）。（名古屋市立大学脳神経外科 西尾 実氏ご提供）

Version 1.4] より抜粋した。

【脳脊髄液減少症診断のための画像検査】

1) 画像検査手順

脳脊髄液減少症の画像診断は、脳脊髄液の減少により一次的に生じる中枢神経系の病変（髄液の漏出、脳脊髄液腔の体積減少、脳の下降など）および二次的に生じる病変（造影剤による硬膜の増強、硬膜下水腫、硬膜静脈洞の拡張など）を客観的に評価する目的で行う。

選択基準を満たし、研究への参加の同意が得られた被験者に対して、頭部MRI、MRミエログラフィ、脳槽シンチグラフィを行う（脳槽シンチグラフィの際に、髄液圧の測定を併せて行う）。

2) 画像検査法

A. MRI

・撮像法（頭部）

- 1) FLAIR (FSE) 軸位もしくは冠状断
- 2) Gd 造影 T1 強調像 冠状断 (SE)
- 3) Gd 造影 T1 強調像脂肪抑制 正中矢状断 (SE)

造影前に頭部 T2 強調像, T1 強調像, 拡散画像, MRA などを追加してもよい。

・撮像法（脊髄・脊椎）

- 1) T2 強調像脂肪抑制 正中矢状断
- 2) MR ミエログラフィ
 - A. 頸椎から胸椎レベル正面, 側面
 - B. 胸椎から腰椎レベル正面, 側面
- 3) T2 強調像脂肪抑制 横断像（脳脊髄液の漏出が疑われる部位）
- 4) 造影 T1 強調像脂肪抑制 横断像（脳脊髄液の漏出が疑われる部位）