

201027106A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山 孝正

平成23（2011）年4月

本平成 22 年度総括研究報告書の研究課題名に誤りがありましたので、訂正させていただきます。

誤)脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究

↓

正)脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究

平成 23 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野)

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究(H22-神経・筋一般-018)

研究代表者 嘉山 孝正

目 次

I. 総括研究報告

| | |
|-----------------------------|---|
| 脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究----- | 1 |
| 嘉山孝正 | |

(添付資料)

- 1) 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
- 2) 脳脊髄液減少症・脳脊髄液漏出症・低髄液圧症の疾患概念図
- 3) 脳脊髄液漏出症および低髄液圧症の画像判定基準（案）・画像診断基準（案）
- 4) 脳脊髄液漏出症診断フローチャート（案）

II. 分担研究報告

| | |
|-----------------------------|----|
| 脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究----- | 51 |
|-----------------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- | 53 |
|--------------------------|----|

| | |
|----------------------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷----- | 57 |
|----------------------|----|

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）
総括研究報告書

脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する研究

研究代表者 嘉山孝正 国立がん研究センター理事長・中央病院長
山形大学医学部脳神経外科教授

研究要旨：脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）は、50年以上も前に提唱された疾患であるが、近年、本症が頭頸部外傷後に続発すると報告されたことに端を発し、あたかも「むち打ち症」の患者の全てが脳脊髄液減少症であるかのごとく誤解され、交通事故の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。その理由は、医師の間での診断基準が科学的でなく、独自の診断基準を使っているためである。本研究は、まず①文献的考察から脳脊髄液減少症とされた臨床概念を検証し、その臨床像を規定する。②近年発達してきたMRI画像所見と脳脊髄液減少症のこれまで髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討することによって、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基づく診断基準を作成、新たな診断基準による本症の原因疾患別患者割合、さらに特に問題となっている「むち打ち症患者の中で脳脊髄液減少症患者の占める頻度の把握」、不確実な診断・治療による合併症発生の回避を目的としている。平成19年度に研究代表者及び研究分担者の文献検索の結果をもとに、臨床研究のためのプロトコールを作成した。完成したプロトコールは、各研究者所属施設の倫理委員会の審議を経て登録を開始、第一例が平成20年5月に登録され、平成21年度末までに72例が登録されていた。今年度は、新たな研究費の支援を受け研究を継続し、途中解析に必要な100例を確保、途中解析を行った。本報告書では、この途中解析の結果を中心に報告する。

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（札幌医科大学脳神経外科教授）、吉峰俊樹（大阪大学脳神経外科教授）。

班長協力者：加藤真介（徳島大学整形外科教授）、紺野慎一（福島県立医科大学整形外科教授）、島 克司（防衛医科大学校脳神経外科教授）、鈴木晋介（国立病院機構仙台医療センター脳神経外科医長）、中川紀充（明舞中央病院脳神経外科部長）、守山英二（国立病院機構福山医療センタ

ー脳神経外科医長）〈五十音順〉

A. 研究目的

脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）は、50年以上も前に提唱された疾患であるが、近年、本症が頭頸部外傷後に続発すると報告されたことに端を発し、あたかも「むち打ち症」の患者の全てが脳脊髄液減少症であるかのごとく誤解され、交通事故の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。その理由は、医師の間での診断基準が科学的でなく、独自の診断基準を使っているためである。

本研究は、まず①文献的考察から脳脊髄液減少症とされた臨床概念を検証し、その臨床像を規定する。②近年発達してきたMRI画像所見と脳脊髄液減少症のこれまで髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討することによって、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基づく診断基準を作成、新たな診断基準による本症の原因疾患別

患者割合、さらに特に問題となっている「むち打ち症患者の中で脳脊髄液減少症患者の占める頻度の把握」、不確実な診断・治療による合併症発生の回避を目的としている。

B. 研究方法

(1) まず本症の診断に関する文献レビューを行い、臨床像を検討し、診断プロトコール(研究計画書)を作成する。(2) 次に、作成した新たな診断プロトコールによる前方視的解析を行い、診断基準を確立する。(3) その後、新たな診断基準による原因疾患別患者割合と治療法の検討をおこない、診療ガイドラインを作成する。既に存在する国際頭痛学会、日本神経外傷学会等のガイドラインをプロトタイプとしながら今回の研究結果を加え、本疾患に関連する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(ガイドライン)を作成する。

<臨床試験プロトコール>

以下に、現在進行中の「臨床試験のためのプロトコール」(概略)を示す。詳細については添付資料(1)「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」を参照。

[研究の対象]

○対象患者

研究代表者・研究分担者および研究協力者所属施設を受診した「座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛」を主訴とする患者。

○選択基準

1) 座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛があること。

*頭痛以外の症状の有無は問わない。

[研究の方法]

○研究デザイン

多施設共同前方視的観察研究

○症候評価項目

1) 座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛

①発症時期

②頭痛の原因となるエピソードの有無

③頭痛の種類(性質・部位)

④体位による変化の時間経過

⑤現在の頭痛の程度(重症度):

Visual analog scale で評価

⑥これまで一番強かった時の頭痛の程度:

Visual analog scale で評価

⑦頭痛が一番強かった時期

2) 頭痛以外の症状の有無/症状出現時期/体位による変化の有無

3) 頭頸部外傷が先行する場合の追加事項

*Quebec WAD task force report (1995)による grading にて経時的評価を行う。

○画像検査の項目

1) 頭部 MRI

2) MR ミエログラフィー

3) 脳槽シンチグラフィー

*それぞれの検査手技、条件、判定基準に関しては、文献等のシステムティックレビューに基づき、プロトコールには具体的に規定する。

○治療方法

治療方法に関しては、現時点でコンセンサスが得られていないことから、各施設が個々の患者で判断し、実施する。ただしその内容と転機は、経過報告書により報告する。

○画像中央判定

登録した被験者について、画像診断検討委員会が被験者の画像を再審査し、最終診断を行う。

○研究期間・予定症例数

登録期間は、暫定的に平成 22 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月 31 日までとする。本研究の最終報告書作成時までを研究期間とする(平成 25 年 3 月予定)。予定症例数は、各施設の実態調査の結果に基づき、250 例とする。

(なお、予定症例数は、診断に用いられている画像診断の本症に対する感度・特異度が現時点では不明であるため、新規登録 28 例を既登録例 72 例に加え、合計 100 例の段階で途中解析を行い、その結果に基づき、今後の研究を見直すこととする。)

○本研究の実施に際しての倫理的配慮

1) 本研究は、ヒトを対象とした臨床研究であ

り、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。2) 研究の参加にあたっては、説明同意文書を含む研究計画書について、各施設の倫理委員会に文書による承認を得る。3) 被験者の特定には登録番号のみが用いられ、被験者情報の機密は保持される。4) 説明同意文書には、データは研究者により厳重に保護されること、データ検証のため研究事務局の担当者が担当医同席のもと、本研究に関連する診療記録等の一部を直接閲覧することがある旨記載される。

○被験者への説明と同意

担当医師は本研究について被験者本人に説明し、参加について文書による同意を被験者本人より得るものとする。また研究計画書は、被験者本人の希望により、いつでも閲覧できるとする。登録は文書による同意取得後に行う。

○行政機関個人情報保護法に基づく追加事項

患者登録票には、氏名、住所、生年月日、カルテ番号等の情報が記載されないので、個人を特定できない。被験者の特定には登録番号が用いられ、被験者情報の機密は保持される。

○データの品質保証

各研究実施医療機関の責任医師（研究代表者・研究分担者および班長協力者）は、原資料（診療記録、ワークシート等）と患者登録票との整合性に責任を負う。研究事務局は、適宜電話、訪問等による品質管理を実施する。必要に応じ、担当医師立ち会いのもと原資料の直接閲覧による確認を行う。

*（倫理的配慮）は、研究計画書中に記載。

C. 研究結果

登録症例数が8月末までに予定の100例に達したため、途中解析を行った。途中解析は、まず100症例の画像所見について、2名の放射線科専門医による画像判定を行ったのち、その結果について3回の班会議を開催し、討議の結果に基づき画像判定基準（案）および画像診断基準（案）を作成した。さらにその画像診断基準（案）により”髄液漏あり”と判定された症例について、臨床的検討

を行った。

①疾患概念について：

画像診断基準（案）を作成するにあたり、疾患概念についての検討がなされた。「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるが、現実には脳脊髄液の量を臨床的に計測できる方法はない。脳脊髄液が減少するという病態が存在することは是認できるとしても、現時点ではあくまでも推論である。画像診断では、『低髄液圧』、『脳脊髄液漏出』、『RI循環不全』を診断できるにすぎない。また、治療法として注目されているブラッドパッチ療法は、脳脊髄液の漏出を止める方法である。そのため今回の診断基準案は、『脳脊髄液減少症』ではなく「**脳脊髄液漏出症**」の**診断基準（案）**とすべきである。一方、硬膜肥厚に代表される頭部MRIの所見は、『低髄液圧』の間接所見であり、実際の髄液圧測定等と合わせて、『**低髄液圧症**』の**診断基準（案）**として別に定める。

なお、上記の疾患概念図を添付資料（2）に示した。

②『脳脊髄液漏出症』および『低髄液圧症』の画像判定・画像診断基準（案）

『脳脊髄液漏出症』および『低髄液圧症』の画像判定基準（案）・画像診断基準（案）については、異常所見の解釈等に関する記述も含め添付資料（3）にまとめたので、参照されたい。

③脳脊髄液漏出症確実例の臨床所見

上述の②の診断基準（案）により、登録された100例中16例（16%）が脳脊髄液漏出症確実、17例（17%）が疑いありと判定された。

この確実例16例の臨床的特徴は、以下の通りである。

- 1) 登録施設受診までの病悩期間は、1日～8ヶ月（中央値15.5日）。
- 2) 発症時期は、16例全てが明確。
- 3) 原因
 - 外傷 5例
 - 交通事故 2例／交通事故以外の頭頸部外傷 2例／転倒（尻餅）1例
 - 腰椎穿刺 1例
 - 重労働 1例

無し（特発性）9例

4) 頭痛の性質

安静臥床で軽快する頭痛：100%
ズキンズキンと脈打つ痛み：88%
頭全体を締めつけられるような頭痛：69%
首のこりに伴う後頭部痛：69%
気圧の低下で増強する頭痛：63%
目の奥の痛み：38%
頭皮がピリピリする感じの頭痛：25%
脳自体を後方に引っ張られるような頭痛：19%
首が脳に突き刺さるような頭痛：6%

5) 体位変換による頭痛の変化

座位・立位によって悪化するまでの時間：
0～30分（中央値2分）

6) 頭痛以外の随伴症状

嘔気嘔吐：75%
項部硬直：63%
上背部痛：56%
倦怠・易疲労感：44%
めまい：38%
歩行困難：38%
目のかすみ・視力低下：31%
耳鳴り：25%
難聴：25%
音が大きく響く：25%
上肢の痛み・しびれ：25%
腰痛：25%
物が二重に見える：13%
顔面非対称：6%
排尿障害：6%
顔面の痛み・しびれ：0%

*ただし、これらの随伴症状の合併頻度について「髄液漏ありと診断された16例」と「髄液漏ありと診断されなかった84例」を比較したが、「髄液漏ありの患者」において統計学的に有意に頻度が高いものは無かった。

7) 画像診断から推定される漏出部位

頸椎：5例
頸胸椎：6例
胸椎：3例
腰椎：2例

8) 軽快／治癒にいたるまでの治療内容

安静臥床＋補液：5例
安静臥床→ブラッドパッチ：5例
ブラッドパッチ：4例
安静臥床→ブラッドパッチ→手術：1例

9) 低髄液圧症との関連

16例のうち『低髄液圧症』の指標である頭部造影MRIによる硬膜肥厚が認められたのは、13例（81%）であった。一方、100例中硬膜肥厚が認められたのは、20例あり髄液漏が確認できなかった7例の内訳は、慢性硬膜下血腫等のため脳槽シンチが行えなかった症例が3例、総合判定で強疑の症例が1例、疑の症例が1例、脳槽シンチグラフィの所見が髄液循環障害のみであった症例が2例であった。

④『脳脊髄液漏出症』診断フローチャート（案）

今回の途中解析で得られたデータをもとに、診断に用いられたそれぞれの検査およびその組み合わせについて感度、特異度、尤度比を算出、更に検査の侵襲性も考慮して『脳脊髄液漏出症』の診断フローチャート（案）を作成した（添付資料(4)参照）。

D. 考察

①画像診断基準について

今回の診断基準は、登録された100例を基に作成したものである。作成する段階で、脳槽シンチグラフィにおける撮像条件の統一化（統一基準の作成）の必要性、今回の臨床研究の必須項目には入っていなかったCTミエログラフィーや脳槽シンチグラフィによるRIクリアランスの検討などの必要性が指摘されている。また、今回、診断項目には入らなかった腰部の対称性RI集積や早期膀胱造影のみが認められる症例の再検討も来年度以降の課題である。

②脳脊髄液漏出症の臨床像について

・今回の検討では、起立性頭痛患者の16%で髄液漏が確実に関与していた。今回検討の対象とした患者の症状は、「これまで治療を受けていない起立性頭痛がある」のみであり、この中には頸椎捻挫や緊張性頭痛の患者も含まれていることが予想されるが、この16%という数字はけし

て低くない頻度であった。

・また、予想されたことではあるが、脳脊髄液の漏出と低髄液圧症には密接な関係があることが、2つの独立した画像診断結果の比較により検証された。

・原因としては、特にエピソードの無い特発性の症例が最も多かったが、一方で交通事故を含む外傷が約1/3の5例に認められ、外傷が契機になるのは、決して希ではないことが明らかとなった。

・体位による頭痛の変化については、多くの症例が数分で変化するものの、症例によっては30分以上を要する場合があることが明らかとなった。

・漏出部位に関しては、頸胸椎が多く、腰椎は少ないという、これまで報告された欧米の文献と同様の結果であった。

・治療に関しては、今回の臨床研究に於いては特に規定しておらず、各登録施設独自の基準により治療法が選択された。その結果をまとめると、31%は安静臥床+補液が有効であった。一方、安静臥床+補液では治癒せず、最終的にブラッドパッチが追加され、治癒又は軽快した症例が38%あり、次の研究課題としてブラッドパッチも含めた治療法の検討が必要であることが再確認された。

E. 結論

平成19年度に本症の診断に関する文献的考察を行い、臨床像を検討の上、診断プロトコルを作成した。さらに平成20年度から、診断基準の確立と治療法の検討をおこなうための前方視的臨床研究を開始し、本年度、登録症例100例の時点で途中解析を行った。

登録症例の画像診断所見を基に、新たな判定基準(案)および画像診断基準(案)を作成し、登録症例を再検討したところ、『起立性頭痛を主訴とする患者』の中に脳脊髄液漏が原因と考えられる患者(『脳脊髄液漏出症』)の存在が確認できた。

今回の検討により明らかとなった『脳脊髄液漏出症(脳脊髄液減少症の一部)』の臨床像は、

これまで関連する学会や研究会の間で議論されながらもコンセンサスを得られていなかったいくつかの『脳脊髄液減少症』の問題点に対して、解決の糸口を与えるものとする。

ただし、今回作成した画像判定基準(案)および画像診断基準(案)は、まず第一段階として、『脳脊髄液漏』が確実な症例を診断するための基準であり、その周辺病態の取り扱いに関しては、更なる検討が必要である。また今回の検討過程で、撮像方法に関する基準の統一(特に脳槽シンチグラフィ)や現在の臨床研究のプロトコルにない検査(CTミエログラフィーや脳槽シンチグラフィにおけるRIクリアランス測定など)についての追加検討の必要性が指摘されている。最終的な判定基準・診断基準の作成のためには、今回作成した画像判定基準(案)・画像診断基準(案)の検証作業に加えて、上述の検討も行う必要があり、来年度以降、新たな臨床研究プロトコルを作成して、臨床研究を継続する予定である。

F. 健康危険情報

平成22年度に記入すべき健康危険情報無し。

G. 研究発表

<1. 論文発表>主なもののみ記載

【著書】

1) 篠永正道：総説. 守山英二編, 脳脊髄液減少症の診断と治療. 金芳堂, 京都, 2010, pp1-5.

2) 中川紀充:小児・若年者の脳脊髄液減少症. 守山英二編, 脳脊髄液減少症の診断と治療, 金芳堂, 京都, 2010, pp107-119.

3) 佐藤慎哉：低髄液圧症候群. 山口徹、北原光夫、福井次矢編, 今日の治療指針 私はこう治療している, 医学書院, 東京, 2010, p773.

4) 佐藤慎哉, 嘉山孝正：脊髄関連疾患2(髄液漏出). 上原登志夫, 大林完二, 隅谷護人, 益子邦洋, 松岡博昭編, 総合診療マニュアル, 金芳堂, 京都, 2010, pp685-687.

5) 守山英二：生理的髄液循環, 外傷と脳脊髄液減少症, 診断基準, 脳MRI所見, RI脳槽シンチグラフィ, 治療実績, むち打ち損傷とその

周辺, 硬膜穿刺後頭痛, 守山英二編, 脳脊髄液減少症の診断と治療. 金芳堂, 京都, 2010, pp7-10, pp11-15, pp17-23, pp25-31, pp33-55, pp91-106, pp125-132, pp133-135.

【雑誌】

- 1) Oshino S, Saitoh Y, Yoshimine T: Withstand pressure of a simple fibrin glue sealant: experimental study of mimicked sellar reconstruction in extended transsphenoidal surgery. *World Neurosurg* 73(6):701-704, 2010.
- 2) 犬飼千景, 犬飼 崇, 松尾直樹, 清水郁男, 五島久陽, 高木輝秀, 高安正和: 頸椎神経根診断における curved coronal MPR imaging の有用性. *脳神経外科* 38(3):251-257, 2010.
- 3) 土肥謙二, 有賀 徹: 外傷に伴う低髄液圧症候群-日本脳神経外傷学会の取り組みと診断基準. *医学のあゆみ* 235(7):781-786, 2010.
- 4) 有賀 徹, 阿部俊昭, 小川武希, 他: 「外傷に伴う低髄液圧症候群」作業部会報告. *神経外傷* 32(2):92-100, 2009.
- 5) 喜多村孝幸, 戸田茂樹 寺本明: 低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)の症状. *医学のあゆみ* 235(7):751-755, 2010.
- 6) 長谷川七重, 細矢貴亮: 知っているのと得する神経画像診断ワンポイント 11. 注目の疾患: 脳脊髄液減少症と正常圧水頭症. *Modern Physician* 30(12): 1595-1598, 2010.
- 7) 畑澤 順: 特発性低髄液圧症候群と脊髄脳槽シンチグラフィ. *医学のあゆみ*, 235(7):765-769, 2010.
- 8) 篠永正道: 脳脊髄液減少症の診断. *ブレインナーシング* 26(6): 87-92, 2010.
- 9) 篠永正道: 脳脊髄液減少症. *ブレインナーシング* 夏季増刊: 229-235, 2010.
- 10) 篠永正道: 交通事故との関連-交通外傷後脳脊髄液減少症の診断と治療-. *医学のあゆみ* 235(7): 775-780, 2010.
- 11) Sakurai K, Nishio M, Sasaki S, Ogino H, Tohyama J, Yamada K, Shibamoto Y: Postpuncture CSF leakage: a potential

pitfall of radionuclide cisternography. *Neurology* 75(19):1730-1734, 2010.

12) 西尾 実, 山田和雄: ブラッドパッチ療法 *医学のあゆみ* 235(7): 771-774, 2010.

< 2. 学会発表 > 主なもののみ記載.

- 1) 佐藤慎哉, 嘉山孝正, 他: 3か月の安静臥床にて治癒した特発性脳脊髄液減少症の経時的頸椎 MRI 髄液漏出所見. 第 39 回日本神経放射線学会. 2010.2. (郡山)
- 2) 喜多村孝幸: Burden of Migraine and Cluster headache. 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 2010.10. (福岡)
- 3) 喜多村孝幸, 戸田茂樹, 寺本明: 低髄液圧性頭痛(脳脊髄液減少症)の診断と治療. 第 38 回日本頭痛学会総会. 2010.11. (東京)
- 4) 吉原章王, 宇川義一, 他: 血液透析が症状の増悪に関与した特発性低髄液圧症候群の一例. 第 38 回日本頭痛学会総会. 2010.11. (東京)
- 5) 篠永正道: 特発性低髄液圧症候群と外傷性脳脊髄液減少症の相違について. 第 15 回日本脳神経外科救急学会. 2010.2. (東京)
- 6) 篠永正道: 外傷後脳脊髄液減少症の診断と治療. 第 33 回日本脳神経外傷学会. 2010.3. (東京)
- 7) 篠永正道: 交通外傷後脳脊髄液減少症の診断と治療. 第 46 回日本交通科学協議会総会. 2010.6. (筑波)
- 8) 篠永正道: 特発性低髄液圧症候群 vs 外傷後脳脊髄液減少症. 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 2010.10. (福岡)
- 9) 西尾 実, 櫻井圭太, 山田和雄: 脳脊髄液減少症においてより正確な所見を得るために - 脳槽シンチグラフィ前後の腰椎 MRI 画像の施行について - 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 2010.10. (福岡)
- 10) 中川紀充: 低髄液圧症候群の診断における造影脳 MRI 所見の有用性と限界性. 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 2010.10. (福岡)
- 11) 守山英二, 寺田洋明: 中斜角筋切除術追加が有効な交通外傷後胸郭出口症候群. 第 25 回日本脊髄外科学会. 2010.6. (名古屋)

12) 守山英二, 寺田洋明 : 交通外傷後脳脊髄液減少症と胸郭出口症候群. 日本脳神経外科学会第 69 回学術総会. 2010. 10. (福岡)

13) 守山英二, 寺田洋明 : 交通外傷後胸郭出口症候群の治療経験. 第 64 回国立病院総合医学会. 2010. 11. (福岡)

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む。)

該当無し。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)

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 (国立がん研究センター)

2010 年 4 月 1 日改訂 Version 1.9

研究内容・症例登録に関する問い合わせ：

<研究事務局>

〒990-9585

山形県山形市飯田西 2-2-2

山形大学医学部脳神経外科内

脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究事務局

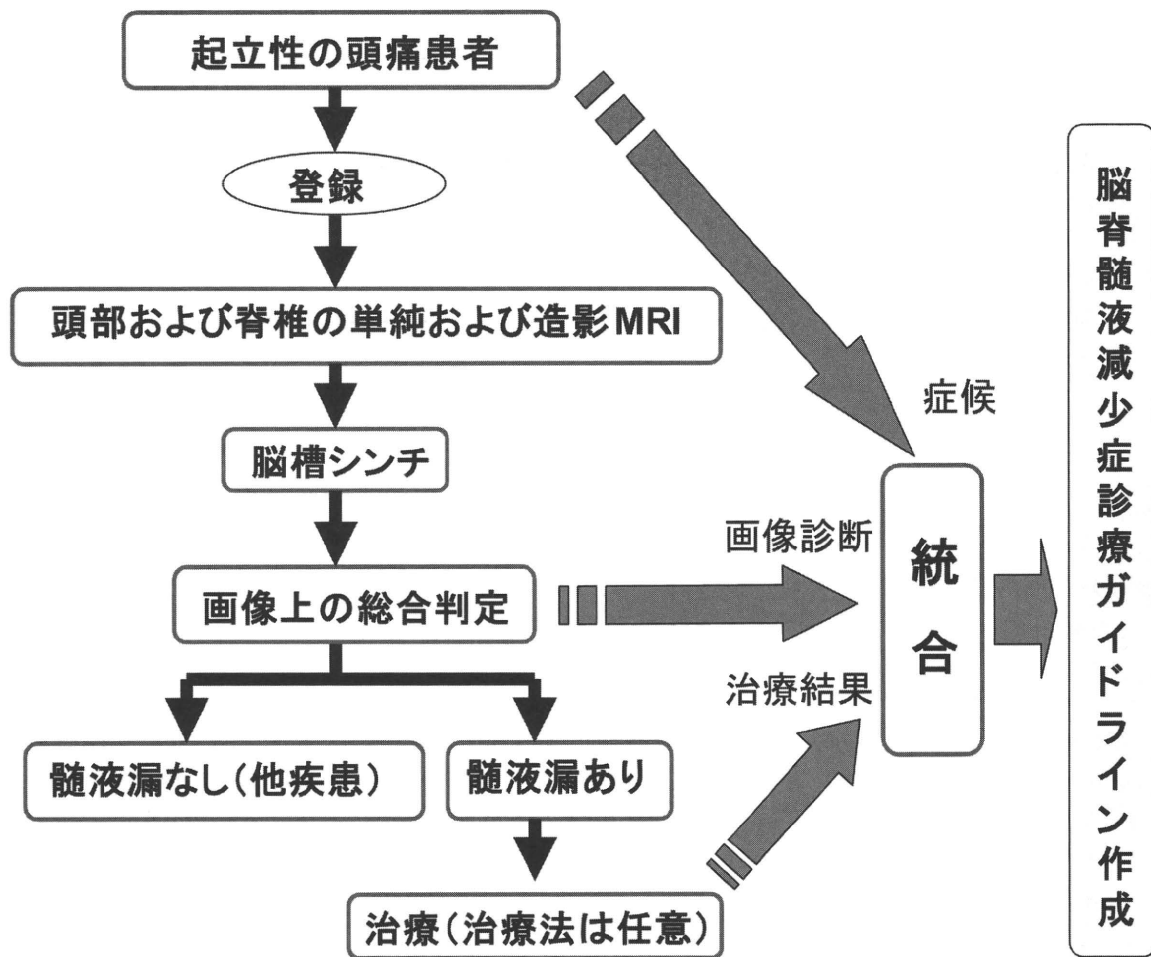
TEL: 023-628-5349

FAX: 023-628-5351

E-mail: nouge@med.id.yamagata-u.ac.jp

0 シェーマ・概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

脳脊髄液減少症症例の前方視的研究を行い、診断、治療、予後の実態を把握、システマティックレビューの結果と併せ、「脳脊髄液減少症の診療ガイドライン(仮題)」を作成することを目的とする。

0.3 対象

研究代表者・研究分担者および研究協力者所属施設を受診した「座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛」を主訴とする患者

0.4 治療

任意

0.5 予定症例数

250例(100例で途中解析を行う)

0.6 研究期間

4年3か月(平成19年12月1日～平成24年3月31日)

目次

| | | |
|-----|-------------------|----|
| 0 | シエーマ・概要 | 2 |
| 1 | 研究協力の任意性および撤回の自由 | 5 |
| 2 | 研究の背景と目的 | 5 |
| 2.1 | 背景 | 5 |
| 2.2 | 研究の目的 | 5 |
| 3 | 研究責任者および研究組織 | 6 |
| 3.1 | 研究代表者 | 6 |
| 3.2 | 研究分担者 | 6 |
| 3.3 | 研究協力者 | 6 |
| 3.4 | 症候検討委員会 | 6 |
| 3.5 | 画像診断検討委員会 | 7 |
| 3.6 | 治療法検索委員会 | 7 |
| 3.7 | 研究事務局 | 8 |
| 4 | 研究の対象 | 8 |
| 4.1 | 対象患者 | 8 |
| 4.2 | 選択基準 | 8 |
| 4.3 | 除外基準 | 8 |
| 5 | 研究の方法 | 8 |
| 5.1 | 研究デザイン | 8 |
| 5.2 | 被験者登録手順 | 8 |
| 6 | 観察項目およびスケジュール | 9 |
| 6.1 | 症候評価項目 | 9 |
| 6.2 | 画像検査の項目 | 10 |
| 6.3 | スケジュール | 11 |
| 6.4 | 治療方法 | 11 |
| 7 | 脳脊髄液減少症診断のための画像検査 | 11 |
| 7.1 | 画像検査手順 | 11 |
| 7.2 | 画像検査法 | 12 |
| 7.3 | 脳脊髄液減少症を疑う画像所見 | 13 |
| 8 | 画像の中央判定 | 15 |
| 8.1 | 中央判定 | 15 |
| 8.2 | 最終診断 | 16 |

| | | |
|------|---------------------|----|
| 9 | 問題発生時の対応 | 16 |
| 10 | 研究期間 | 16 |
| 11 | 研究計画の概要 | 16 |
| 12 | 予想される危険性 | 17 |
| 13 | 被験者の利益および不利益 | 17 |
| 14 | 費用負担に関する事項 | 17 |
| 15 | 知的所有権に関する事項 | 17 |
| 16 | 倫理的配慮 | 17 |
| 16.1 | 本研究の実施に際しての倫理的配慮 | 18 |
| 16.2 | 患者への説明と同意 | 18 |
| 17 | 行政機関個人情報保護法に基づく追加事項 | 18 |
| 18 | データの品質保証 | 18 |
| 18.1 | 品質管理と品質保証 | 18 |
| 18.2 | 患者登録票の作成と報告 | 19 |
| 18.3 | データの集積と管理 | 19 |
| 18.4 | 記録の保存 | 19 |
| 19 | 研究計画書の改訂 | 19 |
| 20 | 結果の公表 | 20 |

別紙1：患者登録票

別表2：経過報告書

別紙3：患者への説明同意文書

1 研究協力の任意性および撤回の自由

本研究への協力の同意は被験者の自由意志であり、強制的なものではない。同意しなくとも被験者の不利益になることはない。

また、一旦同意した場合でも、被験者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。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や、診療に伴って採取された場合の診療記録などのように、調査結果などを廃棄することができない場合もある。

2 研究の背景と目的

2.1 背景

脳脊髄液減少症(低髄液圧症候群)は、脳脊髄液の漏出により頭痛、めまい、悪心、嘔吐、聴力障害等を引き起こす疾患で、25年以上も前にその疾患概念が提唱され、低髄液圧症候群に関しては世界同一の概念でコンセンサスが得られている。

一方、ほぼ同義語で用いられてはいるが、低髄液圧症候群から比べると後年提唱された脳脊髄液減少症の中に低髄液圧でないものも存在する等の個人的経験の論文があり、その為、疾病の定義に混乱が生じ、我が国ではいくつかの問題が最近指摘されている。

低髄液圧症候群の診断基準としては、国際頭痛学会、日本神経外傷学会の診断基準も存在するが、例えば国際頭痛学会の診断基準は、症状が中心の判定基準であり、さらに診断的治療法(ブラッドパッチをして症状が消えれば本症と診断する)が用いられているなど科学的でない。そのため、科学的な診断基準に基づく本症の患者数や原因疾患別等の検討は未だなされていない。

近年、我が国では、本症と交通外傷の因果関係をめぐる問題が生じ、種々の社会問題を起こしている。例えば、過剰医療と見逃し医療の問題、種々の疾病がこの疾患とされるものに含まれている可能性などである。その問題を解決する為には、本疾患の臨床像および診断基準を明確にする必要がある。

2.2 研究の目的

本研究では、基本診療科である日本脳神経外科学会、日本整形外科学会、日本神経学会、本症に関連のある日本頭痛学会、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、診断に関連のある放射線医学、疫学・統計学の専門家から構成された研究組織により、これまで髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討する。その結果から、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基

づく診断基準を作成、本症の原因疾患、特に問題となっている「むち打ち症との関連」の疫学的解析や有効な治療法の検索を行い、最終的には「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(ガイドライン)」を作成する事が本研究班の目的である。

3 研究責任者および研究組織

3.1 研究代表者

嘉山 孝正 国立がん研究センター 脳神経外科

3.2 研究分担者

有賀 徹 昭和大学 救急医学講座
宇川 義一 福島県立医科大学 神経内科
喜多村孝幸 日本医科大学 脳神経外科
篠永 正道 国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科
高安 正和 愛知医科大学 脳神経外科
西尾 実 名古屋市立大学 脳神経外科
橋本 信夫 京都大学 脳神経外科
畑澤 順 大阪大学 核医学講座
馬場 久敏 福井大学 整形外科
深尾 彰 山形大学 公衆衛生・予防医学講座
細矢 貴亮 山形大学 放射線診断科
吉峰 俊樹 大阪大学 脳神経外科

3.3 研究協力者

井田 正博 東京都保健医療公社荏原病院 放射線科
加藤 真介 徳島大学 整形外科
紺野 慎一 福島県立医科大学 整形外科
鈴木 晋介 仙台医療センター 脳神経外科
島 克司 防衛医科大学校 脳神経外科
中川 紀充 明舞中央病院 脳神経外科
守山 英二 福山医療センター 脳神経外科

3.4 症候検討委員会

*登録症例の症候に関するデータを収集、解析し、診断指針を検討する。

嘉山 孝正 国立がん研究センター 脳神経外科
有賀 徹 昭和大学 救急医学講座
宇川 義一 福島県立医科大学 神経内科

| | |
|-------|--------------------|
| 喜多村孝幸 | 日本医科大学 脳神経外科 |
| 篠永 正道 | 国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科 |
| 高安 正和 | 愛知医科大学 脳神経外科 |
| 馬場 久敏 | 福井大学 整形外科 |
| 深尾 彰 | 山形大学 公衆衛生・予防医学講座 |
| 吉峰 俊樹 | 大阪大学 脳神経外科 |
| 紺野 慎一 | 福島県立医科大学 整形外科 |
| 島 克司 | 防衛医科大学校 脳神経外科 |
| 中川 紀充 | 明舞中央病院 脳神経外科 |
| 守山 英二 | 福山医療センター 脳神経外科 |

3.5 画像診断検討委員会

* 登録症例の画像に関するデータを収集、解析し、画像診断指針を検討する。

| | |
|-------|------------------|
| 嘉山 孝正 | 国立がん研究センター 脳神経外科 |
| 宇川 義一 | 福島県立医科大学 神経内科 |
| 西尾 実 | 名古屋市立大学 脳神経外科 |
| 畑澤 順 | 大阪大学 核医学講座 |
| 深尾 彰 | 山形大学 公衆衛生・予防医学講座 |
| 細矢 貴亮 | 山形大学 放射線診断科 |
| 加藤 真介 | 徳島大学 整形外科 |
| 中川 紀充 | 明舞中央病院 脳神経外科 |

3.6 治療法検索委員会

* 行われた治療データを収集、解析し、治療指針を検討する。

| | |
|-------|--------------------|
| 嘉山 孝正 | 国立がん研究センター 脳神経外科 |
| 篠永 正道 | 国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科 |
| 高安 正和 | 愛知医科大学 脳神経外科 |
| 橋本 信夫 | 京都大学 脳神経外科 |
| 馬場 久敏 | 福井大学 整形外科 |
| 深尾 彰 | 山形大学 公衆衛生・予防医学講座 |
| 鈴木 晋介 | 仙台医療センター 脳神経外科 |
| 守山 英二 | 福山医療センター 脳神経外科 |

3.7 研究事務局

| | |
|-------|-----------------|
| 佐藤 慎哉 | 山形大学 総合医学教育センター |
|-------|-----------------|

4 研究の対象

4.1 対象患者

研究代表・研究分担者および研究協力者所属施設を受診した「座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛」を主訴とする患者

4.2 選択基準

1) 座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛があること。

* 頭痛以外の症状の有無は問わない。

4.3 除外基準

1) 意識障害のある患者

2) 心不全、腎不全、肝不全、呼吸不全など重度の全身合併症がある患者

3) 出血傾向のある患者

4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される場合

5) 妊娠中・妊娠中の可能性のある女性、授乳中の女性

6) Gd 造影剤、In-DTPA、局所麻酔薬に対するアレルギーの既往を有する患者

7) その他、研究担当医師が不相当と考えた患者

5 研究の方法

5.1 研究デザイン

多施設共同前方視的観察研究

5.2 被験者登録手順

1) 各研究実施医療機関は、倫理委員会の承認を得て、「倫理委員会審査結果通知書」の写しを研究事務局に郵送する。

2) 研究事務局から配布された患者登録票(別表1)に必要事項を記入する。

3) 患者登録票は原本を研究事務局に郵送する。また研究実施機関においては、患者登録票のコピーを保存する。

4) 研究実施機関の研究責任者は、研究事務局から FAX にて連絡のあった登録番号を保存している患者登録票のコピーに記載し、厳重に管理・保存する。

5) 被験者ごとに同様の手順(2)～(4)を行い、登録完了とする。

6) 各研究実施医療施設の研究責任者は、登録した被験者の MRI および RI 脳槽シンチのデジタル画像データを、患者登録番号のみを記載し、被験者を匿名化した上で、画像診断検討委員会代表に郵送する。送られたデータは、画像診断検討委員会にて検討され、同委員会が「最終診断」を行う。

7) 各研究実施医療施設の研究責任者は、被験者の診断・治療が終了した時点で、経過