

201122054A

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23年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山 孝正

平成24（2012）年4月

目 次

I. 総括研究報告

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究-----1

嘉山孝正

(添付資料)

・脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究計画書 II (案)

II. 分担研究報告

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究-----47

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----49

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----51

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・治療法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、70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年度に文献レビューの結果をもとに、臨床研究のためのプロトコールを作成した。そのプロトコールによる臨床研究を、各研究者所属施設の倫理委員会の承認を経て平成20年度に開始し、平成22年8月登録症例100例の時点で、解析を行った。その結果に基づき脳脊髄液減少症の中核を成すのは「脳脊髄液の漏出」と規定し、昨年度「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準（案）・画像診断基準（案）を策定した。さらに今年度、同基準案は関連学会の承認を得て、正式な基準として平成23年10月に公表した。

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

一脳神経外科医長）〈五十音順〉

A. 研究目的

脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）は、70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、日本脳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。

C. 研究結果

平成 22 年度に起立性頭痛患者 100 名(脳脊髄液漏出確実例 16 例、疑い例 17 例)の検討結果をもとに策定した「脳脊髄液漏出症の画像判定基準(案)・画像診断基準(案)」は、その後、本症に関係する我が国の学会である、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本整形外科学会、日本頭痛学会、日本脳神経外傷学会、日本脊髄外科学会、日本脊椎脊髄病学会、日本脊髄障害医学会の了承・承認を得て、平成 23 年 10 月横浜で開催された(社)日本脳神経外科学会第 70 回学術総会において、正式な画像判定基準・画像診断基準として公表した。

今年度は、この判定基準・診断基準をもとに、「脳脊髄液漏出症」に対する治療法の検討と、本基準で診断されるものの周辺病態を検討するための新たな臨床研究プロトコールを作成した。以下にその概略を示す。

なお、本プロトコールは、治療法の検討を行うためブラッドパッチの先進医療承認が原則必要である。研究参加施設において、先進医療が承認され次第、IRB 等の審査を経て研究が開始される。

<臨床研究プロトコール II (案)>

*本プロトコールの詳細については添付資料

「脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究計画書 II(案)」を参照。

【研究の対象】

○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。

○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臨床研究

○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

交通事故/スポーツ/転倒/脊髄・脊椎手術/腰椎穿刺/その他

③今の頭痛の種類(性質・部位)

<性質>

・頭全体がしめつけられるような頭痛

・首のこりに伴って出現する後頭部の鈍痛

・脳自体が後方や下方に引っ張られるような感じの頭痛

・首が脳に突き刺さるような感じの頭痛

・目の奥の痛み

・ズッキンズッキンと脈打つような頭痛

・頭の皮膚(表面)がピリピリチリチリするような頭痛

・気圧の低下(台風や雨降りの前)に伴って増悪する頭痛

・乗物(自転車、自動車、電車など)によって増悪する頭痛

・安静臥床により軽快するような頭痛

<部位>

- ・頭全体
- ・前頭部
- ・側頭部（含こめかみ）
- ・頭頂部
- ・後頭部
- ・右／左／両側

④体位による変化の時間経過

- ・座位または立位による増悪までの時間
- ・臥位により緩解するまでの時間

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

①下記の症状の有無／症状出現時期／体位による変化の有無

- ・嘔気嘔吐
- ・頸部硬直
- ・めまい
- ・耳鳴り
- ・目のかすみ、視力低下、視野欠損
- ・倦怠・易疲労感
- ・複視（物が二重に見える）
- ・顔面神経麻痺（顔面の非対称）
- ・顔面痛、顔面のしびれ
- ・難聴
- ・聴覚過敏（音が大きく聞こえる）
- ・歩行障害（歩き難い）
- ・上肢の痛み・しびれ
- ・排尿障害
- ・上背部痛
- ・腰痛
- ・その他

②頭痛以外で最もつらい症状の現在の程度（重症度）：Visual analog scale で評価

③これまで一番辛かった時の症状の程度：

Visual analog scale で評価

④その症状が一番強かった時期

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。

○脳脊髄液漏出症診断のための画像検査

1) 画像検査手順

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、脊髄 MRI/MR ミエログラフィー、CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィーを行う。

*CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィーの際に、髄液圧の測定を併せて行う。

*腰椎穿刺による影響を避けるため、脊髄の MRI/MR ミエログラフィーは必ず脳槽シンチグラフィー、CT ミエログラフィー施行前に行う。

*腰椎穿刺による影響を評価するため、脊髄 MRI/MR ミエログラフィーで異常所見がみられなかった例では CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィー施行後翌日までに再度脊髄 MRI/MR ミエログラフィーを施行する。

2) 画像検査法

A. MRI

撮像法（頭部）

Gd 造影 T1 強調画像脂肪抑制 3 方向（軸位、冠状断、矢状断；SE）

FLAIR、T2 強調画像（造影後でも可）+ α （拡散強調画像、等）

撮像法（脊髄・脊椎）

・脊髄 MRI

T2 強調画像脂肪抑制横断像（全脊椎）

+ Gd 造影 T1 強調画像脂肪抑制横断像（全脊椎）

*脂肪抑制法が難しい場合は T1 強調画像を加えて代用できる。

T2 強調画像横断像（全脊椎）+T1 強調画像横断像（全脊椎）

+ Gd 造影 T1 強調画像横断像（全脊椎）

・MR ミエログラフィー

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

B. CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィー ＜実施法＞

①原則として、CT ミエログラフィーと脳槽シンチグラフィーを同時に施行する。やむを得ない場合は、それぞれを単独で実施しても良い。

②脳脊髄液腔用造影剤オムニパーク 240 mgI/ml (またはイソビスト 240) および脳槽シンチグラフィー用放射性医薬品 Indium-111 標識ジエチレントリアミン 5 酢酸 (111In-DTPA) 注射液を使用する。

③無菌操作と汚染に注意し、消毒したディスポーザブル手袋を用いて、23 ゲージ以上の細いディスポーザブル穿刺針 (25G ペンシルポイント針を推奨) で腰椎穿刺する。穿刺は第 3～4 腰椎間、第 4～5 腰椎間で行う。髄液の逆流を確認したら延長チューブを接続して髄液圧を測定した後、髄液検査用として約 2 ml の脳脊髄液を採取、その後延長チューブからオムニパーク 240 mgI/ml 10 ml をゆっくり注入する。造影剤注入後引き続き 111In-DTPA 37MBq をゆっくり注入する。

④比重の高い造影剤を全脊椎領域に誘導するため、および造影剤の濃度を均一化するために、頭高位/骨盤上位 (下図参照) を保ちながら、体を 2～3 回回転させる。なお、CT 撮像前にはもう一度 2 回転以上の回転を行う。

＜撮像法＞

①CT ミエログラフィーは、造影剤注入 1.5 時間後に多列ヘリカル CT 装置で穿刺部を含めた全脊椎を撮像する。0.5～1.5 mm 厚で撮像し、3 mm 厚で観察する。造影剤の漏出が疑われる部位では、連続する元画像を観察して確認する。造影剤が不均等に分布して薄く診断に適さない場合には、当該部位について造影剤注入 4 時間後に再検する。観察の際のウィンドウレベルは、脳脊髄液腔における造影剤の CT 値の半分とする。

②脳槽シンチグラフィーは、注入後 2～3, 4～6, および 24 時間に、中エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラを用いて、頭部を含めた背腹 2 方向からの平面像を撮像する。なお、注

入手技の成否と穿刺部漏出の確認、24 時間残存率算定のための reference として、注入後 1 時間以内に頭部も含めた背面像と側面像を撮影する。画像表示は、最大カウントの 20% に画像表示のピークを設定すること。

③撮影終了後最低 3 時間は、頭高位 (10～20° の Fowler 体位) での安静とする。常に痙攣の発生に注意し、痙攣がおこった場合には、呼吸抑制に気をつけながら直ちにセルシン 10 mg をゆっくり静注する。

④脳脊髄液循環動態の解析法

・24 時間 RI 残存率 : RI 脳槽シンチグラフィーにおいて、注入直後の RI カウントを、24 時間後の髄液腔の RI カウントで除した値を 24 時間残存率と定義する。

・RI クリアランス : RI 注入後 2-3 時間、4-6 時間の脳槽シンチグラフィー全身背面像で、頭部および脊柱管を含む関心領域を設定し全カウント (T) を測定する。脊柱管近傍に腎臓が描出されている場合は、左右の腎臓を囲む領域に関心領域を設定し全カウントを測定する (左右腎のカウントの和を K とする)。(T-K) により、各撮像時間 (X) における残存カウント R を求める。

$$R=Ae^{-CX} \quad A \text{ は定数}$$

により、クリアランス C を求める。

3) 脳脊髄液漏出症を疑う画像所見

画像判定および診断は、本研究班の「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に基づいて行う。

○治療方法

1) 画像診断基準にて、「脳脊髄液漏出症」确实以上と診断された場合には、まず、2 週間の安静臥床により髄液漏の軽減と漏出部位の自然閉鎖を促す。同時に経口水分摂取や補液を行ない髄液の増加を図る。水分補給は、経口摂取・補液を含め一日 2L 以上を目安とする。

2) 保存的治療にて Visual analog scale で最悪の症状を 100%とした場合に 30%以上の症状改善が認められなかった場合には、硬膜外自己血注入法 (ブラッドパッチ) を行なう。髄液漏出

部を含む広い範囲の硬膜外に自己静脈血を注入し漏出部位を閉鎖する。注入量は、腰椎部では20～40mL、頸椎・胸椎部では10～15mL前後とする。

3) ブラッドパッチが無効の場合の治療に関しては、任意とする。

注1) 慢性硬膜下血腫に対する治療は、主治医の判断とするが、治療経過報告書の治療欄に記載すること。

注2) 画像診断基準にて、「脳脊髄液漏出症」強疑以下と診断された場合、および、治療においてブラッドパッチの同意が得られなかった場合には、研究中止とし、治療に関しては主治医の判断とする。ただし、行われた治療と転帰を報告するものとする。

注3) ブラッドパッチは、現時点で保険適応外の治療であるが、研究班の参加施設が「先進医療」として申請し、認められた手技にて治療を行う。

○画像の中央判定

・登録した被験者について、研究代表者および研究分担者の二名の放射線科医が被験者の画像を再審査し、画像中央判定を行う。

・各施設の施設責任者と画像中央判定会の判定が異なった症例については、後日当研究班の全体会議において検討する。

○研究期間および目標症例数

平成24年4月1日から平成25年2月28日まで、被験者登録を行う。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)。

目標症例数は、平成23年度までの研究結果をもとに登録症例数100例、治療症例数20と例とする。

○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できる旨記載される。

○被験者への説明と同意

担当医師は本研究について以下の内容を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こととする。登録は文書による同意取得後に行う。説明同意文書には以下の事項が含まれている。(1) 研究への協力の任意性と撤回の自由、(2) 研究目的および内容、(3) 研究計画書等の開示、(4) 予想される危険性およびその対応、(5) 研究協力者にもたれされる利益および不利益、(6) 費用負担に関すること、(7) 知的所有権に関すること、(8) 倫理的配慮、(9) 個人情報の保護に関すること。

○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ため、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・研究分担者および研究協力者)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。

D. 考察

① 研究対象を「脳脊髄液漏出症」としたことの正当性：

平成 22 年度の検討において、我々は、主たる研究対象を「脳脊髄液漏出症」とした。これは、「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるが、臨床的に脳脊髄液の総量を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、低髄液圧や脳脊髄液漏出、RI 循環不全を診断できるにすぎない。また、ブラッドパッチ療法は、もともとは脳脊髄液の漏出を止める方法であることによる。

この研究対象の正当性は、以下のような事実にも裏付けられている。

(1) 米国における本疾患研究の第一人者である Schievink が、2008 年に「本症の本態は髄液の漏出であり、CSF leak (脳脊髄液漏出)」という名称を使うべきとの論文を発表している。

(2) CSF leak (脳脊髄液漏出) は国際疾病分類 ICD-10 に既に収載されている疾患である。

(3) 米国 NIH が運営する一般人向けホームページに、CSF leak (脳脊髄液漏出) の有効な治療としてブラッドパッチ療法が紹介されている。

これらの事実から、「脳脊髄液漏出」が確実な患者さんに対して、国際的には治療法として用いられているブラッドパッチ療法の有効性と安全性を早急に評価し、安全な適応基準を策定することが必要である。

②脳脊髄液漏出症と周辺病態について：

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。この基準により 16 例が「脳脊髄液漏出」確実と診断されている。一方、残 84 例のうち 17 例は、「脳脊髄液漏出」が疑われるものの診断には至らなかった。これら「疑い例」に関する検討は今後も必要である。具体的には、脳槽シンチグラフィにおける撮像条件の統一化、前回の臨床研究では必須項目に入っていなかった 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を新しい臨床研究プロトコールに加えており、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行う予定である。

E. 結論

我が国の本症に関係する学会の承認を受けた画像判定基準・画像診断基準を公表できたことにより、少なくとも今回中核となる病態と規定した「脳脊髄液漏出症」に関しては、広くコンセンサスが得られた。それにより、治療に関して「先進医療」制度を活用した臨床研究の可能性が生まれ、現在申請中である。以上から、最終目的である「誰がみても納得できる診療ガイドライン」の策定に向けて、平成 22 年度、23 年度は大きな進展があったものと考えている。

平成24年度は「D. 考察」でも述べたが、ブラッドパッチ療法の有効性・安全性の評価も含めた治療法の検討を、新たな臨床研究により開始する予定である。また、周辺病態の検討も継続する。

F. 健康危険情報

平成 23 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

【雑誌】

1) 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 頭部外傷に伴う低髄液圧症候群の考え方. 脳外誌 20(12): 887-895, 2011.

2) 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準. 脳神経外科速報 22(2): 200-206, 2012.

3) 吉原章王, 宇川義一: 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 日本頭痛学会誌. 印刷中

4) 細矢貴亮, 鹿戸将史, 畑澤 順, 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 低髄液圧症/脳脊髄液減少症の画像診断—Floating dural sac sign について. Clin Neurosci 29(12): 1431-1433, 2011.

5) Aly MM, Saitoh Y, Kishima H, Hosomi K, Yoshimine T: Importance of distinction between paroxysmal and continuous patterns of pain during evaluation of pain after

brachial plexus injury. Acta Neurochir 153(2):437-438, 2011.

6) 紺野慎一:特集 運動器の痛み-その診断と治療-痛みの脳内機序: Monthly Book Orthopaedics 24(5):211-216, 2011.

< 2. 学会発表 > 主なもののみ記載

1) 佐藤慎哉, 嘉山孝正:脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準. 日本保険医学会平成23年度研究講演会, 平成24年3月(東京).

2) 佐藤慎哉, 嘉山孝正:脳脊髄液漏出症診療ガイドライン. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 平成23年10月(横浜).

3) 佐藤慎哉, 嘉山孝正:頭部外傷に伴う低髄液圧症候群の考え方. 第31回日本脳神経外科コンgres総会. 平成23年5月(横浜).

4) 吉原章王, 守谷 新, 生田目禎子, 望月仁志, 宇川義一, 安藤 等, 佐久間潤, 齋藤 清:発熱を主訴とした脳脊髄液減少症の一例. 第88回日本神経学会東北地方会. 平成23年9月(盛岡).

5) 小柳 泉, 村上友宏, 金子高久, 三國信啓:脊柱靭帯骨化症に対する直達手術での硬膜欠損. 第26回日本脊髄外科学会. 平成23年6月(沼津).

6) 小柳 泉, 金子高久, 村上友宏, 三國信啓:脊柱靭帯骨化症手術における硬膜欠損の処置. 第18回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会. 平成23年9月(千葉).

7) 柳澤琢史, 貴島晴彦, 後藤雄子, 押野 悟, 細見晃一, 圓尾知之, 谷 直樹, 平田雅之, 齋藤洋一, 吉峰俊樹:頸髄引き抜き損傷後疼痛に対する一次運動野電気刺激療法と後根進入帯破壊術の効果比較. 第25回日本ニューロモデュレーション学会. 平成23年5月(東京).

8) 篠永正道:脳脊髄液減少症の治療戦略. 第9回脳脊髄液減少症研究会. 平成23年2月(東京).

9) 篠永正道:人工髄液髄注による脳脊髄液減少症の治療. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 平成23年10月(横浜).

10) 篠永正道:難治性頭痛の原因の一つとして

の脳脊髄液減少症. 第39回日本頭痛学会総会. 平成23年11月(大宮).

11) 渡邊和之, 矢吹省司, 大谷晃司, 恩田 啓, 二階堂琢也, 紺野慎一:軽微な外傷後に発症し, 手術治療を要した若年者の頸椎後弯変形-1例報告-. 第21回東北脊椎外科研究会. 平成23年1月(仙台).

12) 矢吹省司, 紺野慎一, 菊地臣一:頸椎症性脊髄症に脊髄障害性疼痛症候群は存在するか? 第40回日本脊椎脊髄病学会. 平成23年4月(東京).

13) 鈴木晋介, 上之原広司:当科のブラッドパッチ効果不十分例の検討. 第9回脳脊髄液減少症研究会. 平成23年2月(東京).

14) 鈴木晋介, 上之原広司:当科のSIH. 第9回脳脊髄液減少症研究会. 平成23年2月(東京).

15) 鈴木晋介, 上之原広司:腰椎麻酔による痔手術後, 慢性頭痛が8年間続いた症例-ブラッドパッチ著効例, 診断がむずかしかった-. 第9回脳脊髄液減少症研究会. 平成23年2月(東京).

16) 中川紀充:脳脊髄液減少症疑い症例の検討から, ブラッドパッチの作用を考察する. 第9回脳脊髄液減少症研究会. 平成23年2月(東京).

17) 守山英二:脳脊髄液漏出症診断におけるCT脊髄造影とRI脳槽シンチの比較. 日本脳神経外科学会第70回学術総会. 平成23年10月(東京).

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。) 該当無し。

平成 23 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（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」

脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する

研究計画書 II（案）

研究代表者：嘉山孝正（国立がん研究センター）

2012 年 3 月 31 日 Version 1.0

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

脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究事務局

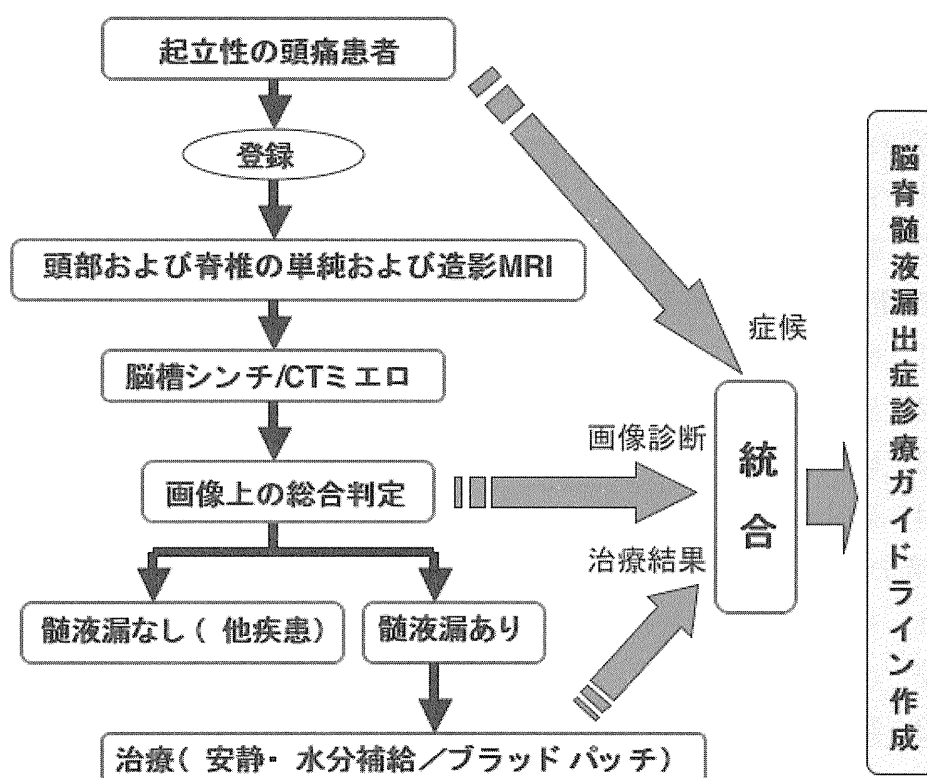
TEL： 023-628-5349

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

脳脊髄液漏出症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、「脳脊髄液漏出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

- 1) 安静臥床+水分補給(2週間)
- 2) 1)が無効の場合、ブラッドパッチ。
- 3) 2)が無効の場合の治療に関しては任意。

0.5 目標症例数

登録症例 100 例、治療例 20 例(平成 25 年 2 月 28 日)。

0.6 研究期間

1 年(平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 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	6
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	研究事務局	7
4	研究の対象	7
4.1	対象患者	7
4.2	選択基準	7
4.3	除外基準	7
5	研究の方法	7
5.1	研究デザイン	7
5.2	被験者登録手順	7
6	観察項目およびスケジュール	8
6.1	症候評価項目	8
6.2	画像検査の項目	10
6.3	スケジュール	10
6.4	治療方法	11
7	脳脊髄液漏出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	脳脊髄液漏出症を疑う画像所	14
7.4	低髄液圧症を疑う画像所見	19
8	画像の中央判定	21
8.1	中央判定	21
8.2	最終診断	21
9	問題発生時の対応	22
10	研究期間	22

1 1	研究計画の概要	2 2
1 2	予想される危険性	2 2
1 3	被験者の利益および不利益	2 3
1 4	費用負担に関する事項	2 3
1 5	知的所有権に関する事項	2 3
1 6	倫理的配慮	2 3
16.1	本研究の実施に際しての倫理的配慮	2 3
16.2	患者への説明と同意	2 4
1 7	行政機関個人情報保護法に基づく追加事項	2 4
1 8	データの品質保証	2 4
18.1	品質管理と品質保証	2 4
18.2	患者登録票の作成と報告	2 4
18.3	データの集積と管理	2 4
18.4	記録の保存	2 5
1 9	研究計画書の改訂	2 5
2 0	結果の公表	2 5

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

低髄液圧症は、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、70年以上も前にその疾患概念が提唱され、低髄液圧症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、低髄液圧症から比べると後年提唱された脳脊髄液減少症は、その中に低髄液圧でない症例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、脳脊髄液減少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、種々の疾病がこの脳脊髄液減少症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。

平成 19 年から開始された本研究班において、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。以上から今回の研究対象は、『脳脊髄液減少症』ではなく「脳脊髄液漏出症」を対象とするものである。

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、日本脳神経外傷学会、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、脳脊髄液漏出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
佐藤 慎哉	山形大学 総合医学教育センター
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
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
馬場 久敏	福井大学 整形外科
三国 信啓	札幌医科大学 脳神経外科
吉峰 俊樹	大阪大学 脳神経外科

3.3 研究協力者

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 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) ヨード系造影剤、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臨床研究

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、登録した被験者の本研究計画書に規定した撮像条件・表示条件に合致した MRI、RI 脳槽シンチグラフィ、CT ミエログラフィのデジタル画像データを、被験者を匿名化した上で、研究事務局に郵送する。送られたデータは、研究代表者および研究分担者の放射線科医二名にて検討され、「画像中央判定」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、経過報告書(別表2)を記入、郵送により画像診断所見、選択した治療法と転機を研究事務局へ報告する。

8) 研究事務局は、被験者ごとに患者登録票の記載事項と画像の中央判定結果を収集し解析を行う。

6 観察項目およびスケジュール

6.1 症候評価項目 (*別表1参照)

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

交通事故／スポーツ／転倒／脊髄・脊椎手術／腰椎穿刺／その他

③今の頭痛の種類(性質・部位)

<性質>

- ・頭全体がしめつけられるような頭痛
- ・首のこりに伴って出現する後頭部の鈍痛
- ・脳自体が後方や下方に引っ張られるような感じの頭痛
- ・首が脳に突き刺さるような感じの頭痛
- ・目の奥の痛み
- ・ズッキンズッキンと脈打つような頭痛
- ・頭の皮膚(表面)がピリピリチリチリするような頭痛
- ・気圧の低下(台風や雨降りの前)に伴って増悪する頭痛
- ・乗物(自転車、自動車、電車など)によって増悪する頭痛

- ・安静臥床により軽快するような頭痛

< 部位 >

- ・頭全体
- ・前頭部
- ・側頭部(含こめかみ)
- ・頭頂部
- ・後頭部
- ・右／左／両側

④体位による変化の時間経過

- ・座位または立位による増悪までの時間
- ・臥位により緩解するまでの時間

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

①下記の症状の有無／症状出現時期／体位による変化の有無

- ・嘔気嘔吐
- ・頸部硬直
- ・めまい
- ・耳鳴り
- ・目のかすみ、視力低下、視野欠損
- ・倦怠・易疲労感
- ・複視(物が二重に見える)
- ・顔面神経麻痺(顔面の非対称)
- ・顔面痛、顔面のしびれ
- ・難聴
- ・聴覚過敏(音が大きく聞こえる、音が頭に響く)
- ・歩行障害(歩きにくい)
- ・上肢の痛み・しびれ