

- 1) Chung SJ, Kim JS, Lee MC: Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: Clinical and imaging features and outcome. *Neurology* 55: 1321-1327, 2000.
- 2) Gormley JB: Treatment of post spinal headache. *Anesthesiology* 21: 565-566, 1960.
- 3) 川又達朗, 刈部 博, 土肥謙二, 苗代 弘, 平林秀裕, 村上成之: 外傷に伴う低髄液圧症候群: 日本と海外論文の比較. *神経外傷* 30: 21-29, 2007.
- 4) 石川慎一: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科での取り組み. 脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会編: 脳脊髄液減少症ガイドライン 2007. 東京, メディカルレビュー社, 2007, pp.27-36.
- 5) 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.
- 6) Labadie EL, van Antwerp J, Bamford CR: Abnormal lumbar isotope cisternography in an unusual case of spontaneous hypoliquorrheic headache. *Neurology* 26: 135-139, 1976.
- 7) 中込忠好: 低脳脊髄液圧性頭痛. *ペインクリニック* 25: 463-470, 2004.
- 8) 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. 東京, メディカルレビュー社, 2007, pp.15-18.
- 9) Rice GG, Dabbs CH: The use of peridural and subarachnoid injections of saline solution in the treatment of severe postspinal headache. *Anesthesiology* 11: 17-23, 1950.
- 10) Rupp SM, Wilson CB: Treatment of spontaneous cerebrospinal fluid leak with epidural blood patch. *J Neurosurg* 70: 808-810, 1989.
- 11) Schaltenbrand G: Neuere Aschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation. *Zentralbl Neurochir* 3: 290-300, 1938.
- 12) Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JLD: Spontaneous spinal cerebral fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 84: 598-605, 1996.
- 13) Schievink WI, Morreale VM, Atkinson JLD, Meyer FB, Piepgras DG: Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leak. *J Neurosurg* 88: 243-246, 1998.

ことが多いとされている。ここで注目したいのは、この「外傷に伴う低髄液圧症候群」の臨床像が、まさしく昨今問題になっている「脳脊髄液減少症」の臨床像と共通する点である。「脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群ではない）」の診断基準としては、前述の脳脊髄液減少症研究会の「脳脊髄液減少症暫定ガイドライン 2007」<sup>8)</sup>があるが、本研究会は、脳脊髄液減少症についてこれまで多くの治療をされてきた方々が入会されており、日本（脳）神経外傷学会作業部会で検討された日本からの論文の著者も多く含まれている。そのため、「外傷に伴う低髄液圧症候群」v.s.「特発性低髄液圧症候群」は、「低髄液圧症候群」v.s.「低髄液圧を伴わない脳脊髄液減少症」の関係と言い換えることもできる。【検査と診断】のところでも述べたが、「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班」では、この問題に対処すべく、Fig. 5 のごとく疾患概念を整理し、検討を進めている。

## おわりに

外傷に伴い低髄液圧症候群を発症しうることは、日本脳神経外傷学会での検討や先にまとめられた厚生労働科学研究費による研究班の中間報告からも認知されつつある。しかしながら、わが国特有の「外傷に伴う低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）」の病態に迫るには、脳脊髄液の量を定量評価する有効な方法がない以上、現有の検査法をうまく組み合わせ、間接的にはあっても「脳脊髄液量の減少」を証明しなくてはならない。現在、その作業を「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班」が行っている。

## 要 旨

### 頭部外傷に伴う低髄液圧症候群の考え方

佐藤 慎哉 嘉山 孝正

低髄液圧症候群は、脳脊髄液の漏出によ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、また、1988 年の国際頭痛分類（初版）にも記載されるなど、単に古いだけでなく、広く知られている病態である。しかし、近年、本症候群と外傷性頸部症候群との関係が取りざたされ、その診断・治療が社会問題化している。現在、低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）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）」が進められており、今回は、この研究成果も踏まえ、頭部外傷に伴う低髄液圧症候群の考え方について概説したい。

脳外誌 20: 887-895, 2011

# Current Topic

今月のテーマ |  
脳脊髄液漏出症

## 脳脊髄液漏出症画像判定基準・ 画像診断基準

佐藤慎哉<sup>1)</sup> 嘉山孝正<sup>2, 3)</sup>

Shinya SATO, Takamasa KAYAMA

1) 山形大学医学部総合医学教育センター  
〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2

2) 山形大学医学部脳神経外科

3) 国立がん研究センター

Key Words: 低髄液圧症, 脳脊髄液減少症, 脳脊髄液漏出症,  
CSF leak

### ■ 診断基準の必要性

低髄液圧症（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、腰椎穿刺後に生ずることはそれ以前から知られていたが、特発性の低髄液圧症も70年以上前の1938年にその疾患概念が提唱されるなど、低髄液圧症に関しては古くからほぼ世界共通の疾患概念が存在していた。一方、低髄液圧症と類似の症状を呈しながらも髄液圧が正常の症例が存在する等の理由から後年提唱された脳脊髄液減少症は、低髄液圧症のほぼ同義語として用いられてはいるが、双方の臨床病態や画像検査所見に差異が大きく、その疾患の定義自体に混乱が生じている。さらに、近年、この脳脊髄液減少症と交通外傷の因果関係が裁判等で争われ社会問題化している。

これまでも本疾患の診断に関して国際頭痛学会の国際頭痛分類第2版（ICHD-II）、日本（脳）神経外傷学会の「外傷に伴う低髄液圧症候群の診断基準」、脳脊髄液減少症研究会の「脳脊髄液減少症ガイドライン2007」などが発表されていたが、広く

コンセンサスを得られたわけではなかった。以上のような理由で、脳脊髄液減少症の臨床像および診断基準を明確にすることが強く求められていた。

### ■ 診断基準作成の経過

社）日本脳神経外科学会は、前述のような社会の状況を踏まえ、平成18（2006）年、京都で開催された第65回学術総会において学術委員会主催の「脳脊髄液減少症」の公開シンポジウムを企画するとともに、日本脳神経外科学会として「脳脊髄液減少症」の病態解明と治療法の確立に関する研究に取り組むことを宣言した。それを受けて、当時の学術委員長であった嘉山孝正が、平成19年度厚生労働科学研究費補助金により「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班（研究代表者：嘉山孝正）」を立ち上げ、現在に至っている。

研究班では、脳脊髄液減少症（低髄液圧症）の主要症状である「起立性頭痛」の患者を対象に、これまでも診断における有効性が報告されている頭部MRI、脊髄MRI（脊髄ミエログラフィー）、脳槽シンチグラフィーを用いた診断基準作成のための臨床

試験を実施した。そして平成 23 (2011) 年 6 月、登録された起立性頭痛患者 100 名中、脳脊髄液漏出が確実と考えられる症例 16 例、疑い例 17 例の存在が確認され、その検討結果をもとに、「脳脊髄液漏出症」の画像判定および画像診断基準（案）を公表した。（「脳脊髄液漏出症」に関しては、次の項で解説する）。その後、この基準案は、脳脊髄液減少症に関係するわが国の学会である、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 (2011) 年 10 月、横浜で開催された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された。

### ■ 低髄液圧症、脳脊髄液減少症、脳脊髄液漏出症

研究班では、この画像判定基準・画像診断基準を作成するにあたり、まず疾患概念についての検討を

行った。「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるのは上述のとおりであるが、脳脊髄液の量を臨床的に計測できる方法は、残念ながら現時点では存在しない。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、測定できない以上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（図 1）。

以上から、今回は「脳脊髄液減少症」ではなく「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準を作成した（表 1A～D）。

一方、硬膜肥厚に代表される頭部 MRI の所見は、「低髄液圧」の間接所見であるが、「脳脊髄液漏出症」と「低髄液圧症」は密接に関係しており、「低髄液圧症」の診断は「脳脊髄液漏出症診断」の補助診断として有用である。そのため、「低髄液圧症」の画像判定基準と「低髄液圧症」の診断基準を別に定め、参考基準として掲載した（表 2A, B）。

なお、以上の基準は原因によらず共通である。

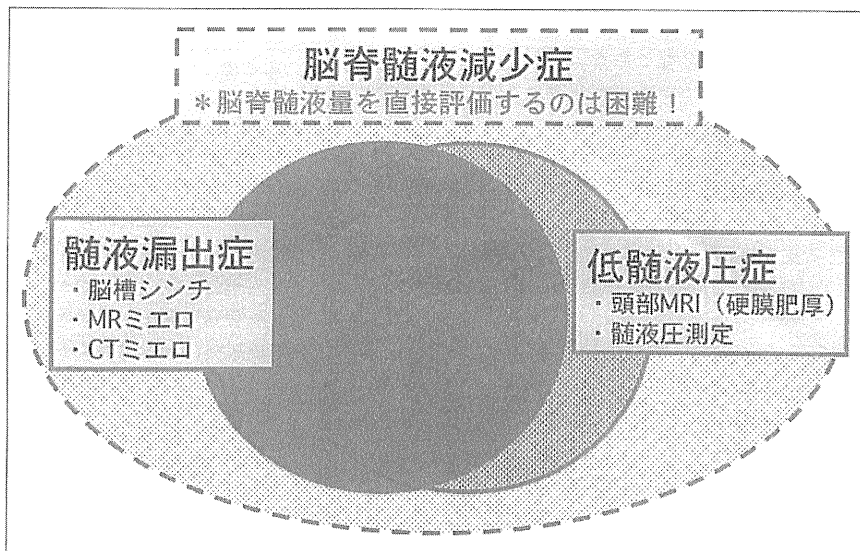


図 1 脳脊髄液減少症の疾患概念図

## ■ 脳脊髄液漏出症の位置付け

今回、われわれは最初の研究ターゲットを「脳脊髄液漏出症」とした。この考え方は、以下の理由により国際的にも支持が得られるものと確信している。

まず、低髄液圧症から脳脊髄液減少症へと新たな疾患概念が提唱された米国の研究者のなかからも、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が2008年に発表されている。

また、実はCSF leakは国際疾病分類ICD-10に収載されている疾患であり、さらにCSF leakはNIHが運営する疾患の説明を目的としたホームページにも取り上げられ、そのなかにはしばしば問題

とされるブラッドパッチ (硬膜外自家血注入法) も治療法として紹介されている。

## ■ 脳脊髄液漏出症研究の今後の方向性

今後は、診断だけでなく治療も含めた「診療ガイドライン」の策定に向け、今回作成した診断基準により「脳脊髄液の漏出が確実に存在する」と診断された患者を対象としたブラッドパッチを含む治療法の有効性・安全性を検討する必要がある。

また、今回の画像判定基準・画像診断基準では、「脳脊髄液漏出の疑い」はあるものの、「脳脊髄液漏出 確実」とは診断できなかった周辺病態に関する検討も今後の課題である。

表 1A 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈 (脊髄 MRI / MR ミエログラフィー)

1. 硬膜外脳脊髄液	2. 硬膜下脳脊髄液
<p><b>【判定基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・硬膜外に脳脊髄液の貯留を認める。</li> <li>①硬膜外に水信号病変を認めること。</li> <li>②病変は造影されないこと。</li> <li>③病変がくも膜下腔と連続していること。</li> <li>* 静脈叢やリンパ液との鑑別が必要である。</li> <li>* Perineural cyst や正常範囲の nerve sleeve 拡大を除外する必要がある。</li> </ul> <p><b>【特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MIP像 (MR ミエログラフィー) における所見の陽性率は低い、重要な所見である。</li> <li>・脊髄MRIの脂肪抑制T2強調水平断像と脂肪抑制造影T1強調水平断像による脊柱管内における硬膜外脳脊髄液の所見は診断能が高い。</li> </ul> <p><b>【解釈】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・硬膜外の水信号病変のみの場合、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。</li> <li>・病変が造影されない場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。</li> <li>・病変がくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。</li> <li>・病変が造影されず、かつくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。</li> </ul>	<p><b>【特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・理論上あり得るが、実際の診断例はない。</li> <li>* くも膜嚢胞との鑑別が必要である。</li> </ul> <p><b>【解釈】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・異常所見には含まない。</li> </ul>
	<p><b>3. まとめ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MR ミエログラフィーにおける所見陽性率は低いものの、脊髄MRI / MR ミエログラフィーは脳脊髄液漏出の診断に重要である。</li> <li>・硬膜外に水信号病変を認める場合、脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。</li> <li>・硬膜外の水信号病変が造影されない場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。</li> <li>・硬膜外の水信号病変がくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。</li> <li>・硬膜外の水信号病変が造影されず、かつくも膜下腔と連続している場合、脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。</li> </ul>

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 (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班」による脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準

表 1B 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈 (脳槽シンチグラフィー)

<p><b>1. 硬膜外の RI 集積</b></p> <p><b>【判定基準】</b>          (陽性所見)          ① 正・側面像で片側限局性の RI 異常集積を認める。          ② 正面像で非対称性の RI 異常集積を認める。          ③ 頸～胸部における正面像で対称性の RI 異常集積を認める。</p> <p>(付帯事項)          ・腰部両側対称性の集積 (クリスマスツリー所見等) は参考所見とする。</p> <p>(理由)          ＊ Technical failure (half-in half-out や穿刺部からの漏出等) を除外できない。          ＊ PEG (pneumoencephalography) では硬膜下注入がしばしば認められた。</p> <p>(読影の注意事項)          ① 正確な体位で撮像されていること, 側彎症がないこと。          ② 腎や静脈叢への集積を除外すること。          ③ Perineural cyst や正常範囲の nerve sleeve 拡大を除外すること。          ④ 複数の画像表示条件で読影すること。          ＊ 脳槽シンチグラフィーは撮像条件や画像表示条件が診断能力に強く影響するが, いまだ条件の標準化はなされていない (本研究班では, ファントムスタディーを行い, 撮像・画像表示を標準化している)。</p> <p><b>【特徴】</b>          ・本法は脳脊髄液漏出のスクリーニング検査法と位置付けられる。          ・本法のみで脳脊髄液漏出を確実に診断できる症例は少ない。</p> <p><b>【解釈】</b>          ・片側限局性の RI 異常集積は, 脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。          ・非対称性の RI 異常集積は, 脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。          ・頸～胸部における対称性の集積は, 脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。</p>	<p><b>2. 脳脊髄液循環不全</b></p> <p><b>【判定基準】</b>          ・24 時間像で脳槽より円蓋部の RI 集積が少なく, 集積の遅延がある。          ＊いずれかの時相で, 脳槽内への RI 分布を確認する必要がある。</p> <p><b>【特徴】</b>          ・脳脊髄液漏出がある場合に, 一定の頻度で認められる。</p> <p><b>【解釈】</b>          ・円蓋部の RI 集積遅延は, 脳脊髄液循環不全の所見とする。          ・脳脊髄液漏出の『疑』所見に加えて脳脊髄液循環不全が認められた場合, 脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。          ・脳脊髄液漏出の『強疑』所見に加えて脳脊髄液循環不全が認められた場合, 脳脊髄液漏出の『確実』所見とする。</p>
<p><b>4. まとめ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・片側限局性の RI 異常集積は, 脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。</li> <li>・非対称性の RI 異常集積は, 脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。</li> <li>・頸～胸部における対称性の集積は, 脳脊髄液漏出の『疑』所見とする。</li> <li>・脳脊髄液漏出の『疑』所見と脳脊髄液循環不全があれば, 『強疑』所見とする。</li> <li>・脳脊髄液漏出の『強疑』所見と脳脊髄液循環不全があれば, 『確実』所見とする。</li> </ul>	<p><b>3. 2.5 時間以内の早期膀胱内 RI 集積</b></p> <p><b>【判定基準】</b>          ・観察条件を調整して膀胱への集積を認めれば, 陽性とする。</p> <p><b>【特徴】</b>          ・正常者でも高頻度に見られる。正常所見との境界が明確ではなく, 今回の診断基準では採用しない。</p> <p><b>【解釈】</b>          ・客観的判定基準が確立されるまでは参考所見にとどめ, 単独では異常所見としない。</p>

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 (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班」による脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準

表 1C 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈 (CT ミエログラフィー)

1. 硬膜外の造影剤漏出	2. 硬膜下腔への造影剤漏出
<p><b>【判定基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>硬膜外への造影剤漏出を認める。</li> <li>①画像上、解剖学的に硬膜外であることを証明すること。</li> <li>②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。</li> <li>③硬膜の欠損が特定できる。</li> <li>④くも膜下腔と硬膜外の造影剤が連続し、漏出部位を特定できる。</li> </ul> <p><b>【特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症例の蓄積が少ない。</li> <li>Technical failure (half-in half-out や穿刺部からの漏出等) を否定できれば、現時点で最も信頼性が高い検査法と言える。</li> </ul> <p><b>【解釈】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。</li> <li>硬膜の欠損や漏出部位を特定できれば、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>硬膜下腔への造影剤漏出を認める。</li> <li>①画像上、解剖学的に硬膜下腔であることを証明すること。</li> <li>②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。</li> <li>③くも膜の欠損が特定できる。</li> <li>④くも膜下腔と硬膜下腔の造影剤が連続し、漏出部位を特定できる。</li> </ul> <p><b>【特徴】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>理論上あり得るが、実際の診断例はない。</li> <li>* くも膜嚢胞との鑑別が必要である。</li> </ul> <p><b>【解釈】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>異常所見には含めない。</li> </ul>

### 3. まとめ

- CT ミエログラフィーで硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出を診断できる。
- 穿刺部位からの漏出を否定できれば、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。
- 硬膜の欠損やくも膜下腔と連続する硬膜外造影剤貯留は、脳脊髄液漏出の『確定』所見である。

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 (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班」による脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準

表 1D 脳脊髄液漏出症の画像診断基準

### 脳脊髄液漏出症の画像診断

- 脳脊髄液漏出の『確定』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確定』とする。
- 脳脊髄液漏出の『確定』所見があれば、脳脊髄液漏出症『確定』とする。
- 脳槽シンチグラフィーと脊髄 MRI / MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『強疑』所見と『強疑』所見、あるいは『強疑』所見と『疑』所見の組み合わせが得られた場合、脳脊髄液漏出症『確定』とする。
- 脳槽シンチグラフィーと脊髄 MRI / MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『疑』所見と『疑』所見、あるいは一方の検査のみ『強疑』、『疑』所見が得られた場合、脳脊髄液漏出症『疑』とする。

『確定』所見	『確定』所見	『強疑』所見	『疑』所見
CT ミエログラフィー：くも膜下腔と連続する硬膜外造影剤漏出所見	CT ミエログラフィー：穿刺部位と連続しない硬膜外造影剤漏出所見 脊髄 MRI / MR ミエログラフィー：くも膜下腔と連続し造影されない硬膜外水信号病変 脳槽シンチグラフィー：片側限局性 RI 異常集積 + 脳脊髄液循環不全	脊髄 MRI / MR ミエログラフィー：①造影されない硬膜外水信号病変、②くも膜下腔と連続する硬膜外水信号病変 脳槽シンチグラフィー：①片側限局性 RI 異常集積、②非対称性 RI 異常集積 or 頸～胸部における対称性の集積 + 脳脊髄液循環不全	脊髄 MRI / MR ミエログラフィー：硬膜外水信号病変 脳槽シンチグラフィー：①非対称性 RI 異常集積、②頸～胸部における対称性の集積

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 (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班」による脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準

表 2A 低髄液圧症の画像判定基準と解釈 (脳 MRI)

<p>1. びまん性の硬膜造影所見 (diffuse dural enhancement)</p> <p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・硬膜に両側対称性にびまん性かつ連続性に造影効果と硬膜の肥厚を認める。</li> <li>① 冠状断像で大脳鎌および小脳テントが連続的に造影されること。</li> <li>② 少なくとも連続する 3 cm 以上の範囲で造影効果が確認できること。</li> <li>③ 造影程度は少なくとも大脳皮質よりも高信号を示すこと。</li> </ul> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の特徴的所見として、広く受け入れられている所見である。</li> <li>・低髄液圧症であっても、時期によっては認められないことがある。</li> </ul> <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・びまん性の硬膜増強所見があれば、低髄液圧症の『強疑』所見とする。</li> <li>・びまん性の硬膜増強所見がなくても、低髄液圧症を否定はできない。</li> </ul>	<p>2. 硬膜下水腫 (subdural effusion)</p> <p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・硬膜とくも膜間に液体貯留を認める。</li> <li>① T2 強調像では脳脊髄液とほぼ同等の均一な高信号を呈する。</li> <li>② FLAIR 法では脳脊髄液よりも高信号を呈することがある。</li> </ul> <p>* 脳萎縮に伴うくも膜下腔の拡大と混同してはいけない。</p> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の随伴所見として、広く受け入れられている所見である。</li> <li>・外傷や脳萎縮に伴い、低髄液圧症とは関係なく臨床的にしばしばみられる所見でもある。</li> <li>・本所見単独では診断的意義が乏しい。</li> </ul> <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の『参考』所見とする。</li> </ul>
<p>3. 硬膜外静脈叢の拡張</p> <p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・斜台あるいは上位頸椎背側の静脈叢が拡張する。</li> <li>① 脂肪抑制造影 T1 強調像の正中矢状断像で判定する。</li> <li>② ある程度の範囲と厚さで、拡張所見陽性とする。</li> </ul> <p>* 皮質静脈や静脈洞の拡張所見については variation が大きく除外した。</p> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な所見の一つではあるが、客観的判断が難しい。</li> </ul> <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の『参考』所見とする。</li> </ul>	<p>4. その他の脳 MRI 所見</p> <p>〈小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大(上に凸)等〉</p> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・いずれも硬膜の造影効果ほど顕著な所見ではなく、正常所見との境界を明確に規定することができない。</li> </ul> <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の『参考』所見とする。</li> </ul>
<p>5. まとめ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・びまん性の硬膜造影所見を、低髄液圧症の『強疑』所見とする。</li> <li>・その他の脳 MRI 所見は、すべて『参考』所見にとどめる。複数の『参考』所見があった場合には、低髄液圧症の『疑』所見とする。</li> <li>・脳ヘルニアやキアリ奇形の除外が必須である。</li> </ul>	

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 (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班」による低髄液圧症の画像判定基準・診断基準

表 2B 低髄液圧症の診断基準

- ・ 起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmHgO 以下の髄液圧（仰臥位・側臥位）があれば、低髄液圧症『確定』とする。
  - ・ 起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmHgO 以下の髄液圧（仰臥位・側臥位）のいずれか 1 つあれば低髄液圧症『確定』とする。
  - ・ 複数の『参考』所見があった場合には、低髄液圧症『疑』とする。
- \* 脳 MRI におけるびまん性硬膜造影所見のみを『強疑』所見とする。
- \* 発症直後にはびまん性硬膜造影所見（硬膜肥厚）が認められない場合があるため、数週間の期間を置いて複数回検査することが推奨される。
- \* 硬膜外静脈叢の拡張、小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大（上に凸）等については、正常所見との境界を明確に規定することができないため低髄液圧症の『参考』所見とする。

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（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班」による低髄液圧症の画像判定基準・診断基準

## 文 献

- 1) Schaltenbrand G: Neuere Anschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation. Zentralbl Neurochir 3: 290-300, 1938
- 2) 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
- 3) Mokri B: Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia evaluation of a concept. Mayo clinic Proc 74: 1113-23, 1999
- 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社, 東京, 2007, p15-8
- 5) Schievink WI: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. Cephalalgia 28: 1347-56, 2008



# 低髄圧症/脳脊髄液減少症の画像診断

## — Floating dural sac sign について

細矢貴亮 鹿戸将史 畑澤 順 佐藤慎哉 嘉山孝正

### はじめに

脳脊髄液の漏出により頭蓋内髄液圧が低下すると、起立時に牽引性頭痛が生じる。起き上がると強い頭痛があり、臥床により改善するという特徴的頭痛である。通常 60 mm 水柱以下の低髄液圧が証明され、低髄圧症と呼ばれる。わが国では、髄液圧が正常な場合でも低髄圧症と同様の症状を呈する病態があることを踏まえ、脳脊髄液減少症という名称が提唱されている<sup>1)</sup>。本症は、軽微な交通外傷後にも続発すると報告<sup>2)</sup>されたことから、大きな社会問題に発展している。鞭打ち症すべてが脳脊髄液減少症に起因するかのような誤解が生じたことによる。

本症に関して、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)として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)が進行中である。本研究班では、起立性頭痛を唯一の症例登録基準として 100 例登録時に画像解析を行い、2011 年 5 月に報告書を提出している。画像解析の目的は、間違いなく脳脊髄液減少症であるという症例を拾い上げるための画像診断基準を作成することにあつた。本稿では、画像解析結果の概要とその際得られた知見を紹介する。

### 画像所見の整理

画像診断基準を作成するにあたって、「脳脊髄液減少症」の画像所見について文献を含めて検証を試みた。少なくとも現時点においてさえ脳脊髄液の量を客観的に評価できる方法はない。どのような所見をもって「脳脊髄液減少症」と診断できるのかが問題であった。従来の画像所見は大きく 4 項目に大別できた。

① 低髄圧症を示唆する所見(脳 MRI)、② 脳脊髄液の漏出所見(脳槽シンチグラフィ、CT ミエログラフィー、脊髄 MRI/

MR ミエログラフィー)、③ 脳脊髄液の循環不全(脳槽シンチグラフィ)、そして、④ 膀胱の早期描出所見(脳槽シンチグラフィ)である。

ブラッドパッチ療法という侵襲的治療法を前提にした場合、術前に脳脊髄液の漏出を証明することは必須と思われる。そこで、「脳脊髄液減少症」ではなく「脳脊髄液漏出」の画像診断基準を作成することとした。脳硬膜のびまん性増強効果をはじめとする脳 MRI で観察される所見については、「低髄圧症」を示唆する所見として別枠とした(表 1)。また、膀胱の早期描出所見については診断基準から除外することとした。感度を上げるように表示するとほぼ全例に膀胱の早期描出がみられ、画像の表示条件を設定しない限り診断基準を作れないことが判明したからである。

### 脳脊髄液漏出の画像診断法

#### 1. 脳槽シンチグラフィ

非常に感度がよくスクリーニング検査法として普及しているが、所見の判定は困難なことが多かった。多椎体にわたる漏出所見は本当に異常なのか、結論が得られなかったからである。特に、典型的所見とされている腰部クリスマスツリー所見については、穿刺部位からの漏出や technical failure が除外できないと考えた。

#### 2. CT ミエログラフィー

現時点で最も信頼性の高い診断法と考えられる。しかしながら、施行例が少なく詳細な検討はできなかった。ただし、施行されていた 2 例ではいずれも穿刺部からの漏出所見が認められた。

#### 3. 脊髄 MRI/MR ミエログラフィー

MR ミエログラフィーは大部分の症例に施行されていたが、陽性所見が得られたのは 3 例のみであった。一方、脊髄 MRI の T2 強調水平断像は必ずしも全例に施行されていたわけではないが、高頻度に脊柱管内硬膜外腔の拡大所見が認められた。教科書や文献にも記載が見られ<sup>3,4)</sup>周知の所見と思われるが、これまであまり注目されていなかったようである。非常に特徴的

表 1 低髄圧症の診断基準

起立性頭痛を前提に、60 mmH<sub>2</sub>O 以下の髄液圧とびまん性硬膜造影所見(脳 MRI)のうち、いずれかの所見があれば低髄圧症とする。

#### 【参考】低髄圧症の画像所見

脳 MRI におけるびまん性硬膜造影所見のみを低髄圧症の『強疑』所見とする。

\* 発症直後には硬膜肥厚が認められない場合があるため、数週間の期間を置いて複数回検査することが推奨される。

\* 硬膜外静脈叢の拡張、小脳扁桃の下垂、脳幹の扁平化、下垂体前葉の腫大(上に凸)等については、正常所見との境界を明確に規定することができないため低髄圧症の参考所見に留めた。

ほそや たかあき 山形大学教授/画像医学  
かのと まさふみ 山形大学/画像医学  
はたざわ じゅん 大阪大学教授/核医学  
さとう しんや 山形大学教授/脳神経外科学  
かやま たかまさ 山形大学教授/脳神経外科学  
国立がん研究センター理事長

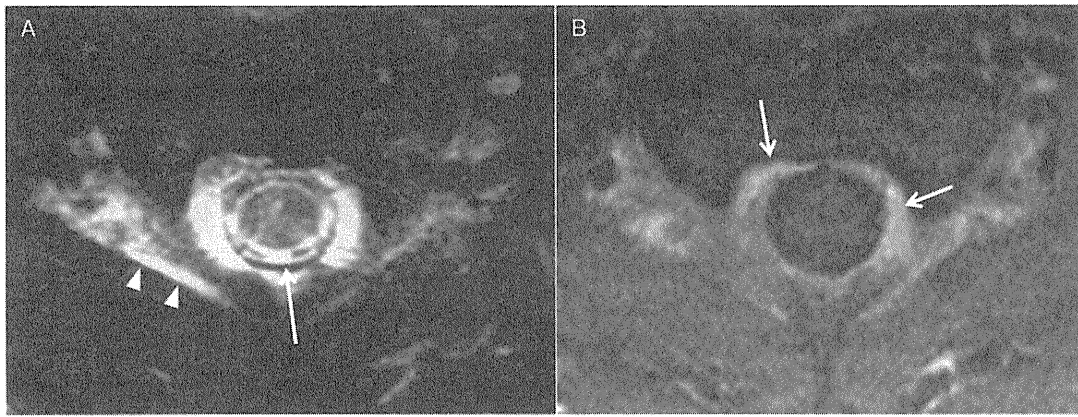


図 1 Floating dural sac sign

A) C2 レベルの T2 強調像, B) 同部位の造影 T1 強調像

液体で満たされた脊柱管内に硬膜嚢が浮いて見える (A 矢印). 脊柱管外にも液体成分が広がっている (A 矢頭). 液体の一部は造影され, 静脈の拡張であることがわかる (B 矢印).

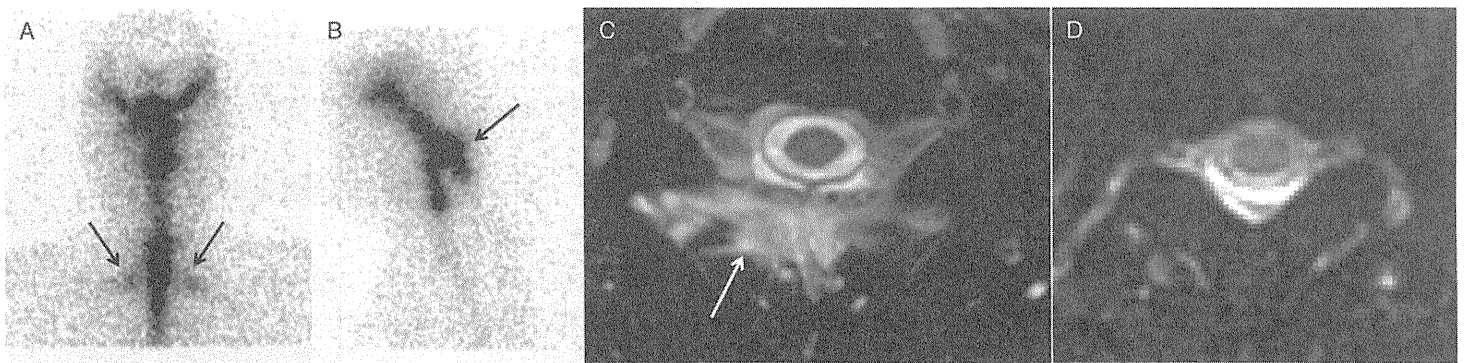


図 2 脳脊髄液漏出症(確実例)

A) 脳槽シンチグラフィー正面像, B) 脳槽シンチグラフィー側面像, C) 上部頸椎の T2 強調像, D) 上部胸椎の T2 強調像

脳槽シンチグラフィーで, 頭頸移行部の背側 (B 矢印), 上部胸椎両側 (A 矢印) に RI の異常集積を認める. 上部頸椎レベル (C), 上部胸椎レベル (D) の両者で floating dural sac sign が明瞭である. 上部頸椎レベルでは脊柱管外にも液体成分が広がっている (C 矢印).

な所見であり “floating dural sac sign” と名付けた (図 1). ただし, 造影施行例は少なく, MRI だけで脳脊髄液漏出確実と診断できたのは 4 例であった.

### Floating dural sac sign

脊柱管内の硬膜外腔が拡大し, T2 強調像において三日月状~全周性の高信号を示す所見である (図 1). 腹部 CT で傍大動脈リンパ節腫大の際にみられる floating aorta sign をヒントに命名した. 脳脊髄液の漏出が脊柱管内の硬膜外腔に起こるのであれば, 神経根に沿った漏出が多椎体にわたってみられることも説明が付きやすい.

T2 強調像のみの所見では, 硬膜外の液体 (脳脊髄液, 静脈), 硬膜外脂肪増生, 硬膜外出血の可能性もある. T1 強調像, 脂肪抑制法, 造影等を用いれば鑑別可能であり, 造影されない液体であることが証明できれば脳脊髄液漏出と診断可能と思われる. ちなみに, 硬膜外静脈拡張や硬膜外脂肪増生は, 低髄圧症/脳脊髄液減少症と関連している可能性も高い. また, 硬膜外出

血は臨床的に容易に鑑別可能な病態であろう.

班研究で画像解析を行った症例の中から, 許可が得られた 1 例を呈示しておく (図 2).

### 衝撃の報告

班研究における画像解析の途上, 衝撃の研究結果が発表された<sup>5)</sup>. Sakurai らは, 起立性頭痛を主訴とする 10 例に対して脳槽シンチグラフィー前後に脊髄 MRI/MR ミエログラフィーを施行し画像所見を検討した. 結果, 脳槽シンチグラフィー前には全例の脊髄 MRI/MR ミエログラフィーに異常所見を認めず, 脳槽シンチグラフィー後には脳槽シンチグラフィーで異常を認めた 5 例の脊髄 MRI/MR ミエログラフィーで脳脊髄液の漏出所見を認めた. なお, 対象となった 10 例は脳槽シンチグラフィーで全例に膀胱の早期描出所見が得られたが, International Classification of Headache Disorder, 2nd edition における spontaneous intracranial hypotension の診断基準は満たしていなかった.

表 2 脳脊髄液漏出の画像診断基準

- 脊髄液漏出の『確定』所見があれば、**脳脊髄液漏出症『確定』**とする。
- 脊髄液漏出の『確定』所見があれば、**脳脊髄液漏出症『確定』**とする。
- 脳槽シンチグラフィと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『強疑』所見と『強疑』所見、あるいは『強疑』所見と『疑』所見の組み合わせが得られた場合、**脳脊髄液漏出症『確定』**とする。
- 脳槽シンチグラフィと脊髄 MRI/MR ミエログラフィーにおいて、同じ部位に『疑』所見と『疑』所見、あるいは一方の検査のみ『強疑』、『疑』所見が得られた場合、**脳脊髄液漏出症『疑』**とする。

『確定』所見

CT ミエログラフィー：くも膜下腔と連続する硬膜外造影剤漏出所見

『確定』所見

CT ミエログラフィー：穿刺部位と連続しない硬膜外造影剤漏出所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：

くも膜下腔と連続し造影されない硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィ：

- ① 片側限局性 RI 異常集積  
+脳脊髄液循環不全
- ② 非対称性 RI 異常集積 or 頸～胸部における対称性の集積  
+SPECT の水平断像で確認  
+脳脊髄液循環不全

『強疑』所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：造影されない硬膜外水信号病変

or くも膜下腔と連続する硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィ：

- ① 片側限局性 RI 異常集積
- ② 非対称性 RI 異常集積 or 頸～胸部における対称性の集積  
+SPECT の水平断像で確認  
or 脳脊髄液循環不全の所見

『疑』所見

脊髄 MRI/MR ミエログラフィー：硬膜外水信号病変

脳槽シンチグラフィ：

非対称性 RI 異常集積 or 頸～胸部における対称性の集積

この報告を素直に信ずるならば、腰椎穿刺後の腰部異常所見は医原性である可能性がきわめて高い。また、膀胱の早期描出所見は特異性の低い所見と考えられる。脳脊髄液漏出のスクリーニング検査法としては、腰椎穿刺を要さない方法を選択せざるを得ないであろう。

画像解析結果

画像解析は脳脊髄液漏出の画像診断基準(表 2)を用いて行った。その結果、100 例中 16 例が脳脊髄液漏出確定と判定された。漏出部位は、頭頸移行部 1 例、頸部 4 例、頸胸移行部 6 例、胸部 3 例、腰部 2 例であった。16 例のうち「低髄圧症」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 例であり、脳脊髄液漏出確定と判定できたのは 13 例(65%)である。脳脊髄液漏出の画像診断基準に脳 MRI 所見は含まれていないのであるから、低髄圧症と脳脊髄液漏出との間に強い関係があることは間違いない。硬膜肥厚があるにもかかわらず脳脊髄液の

漏出を確認できなかった 7 例の内訳は、慢性硬膜下血腫等のため脳槽シンチグラフィ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。

画像診断の方向性

低髄圧症/脳脊髄液減少症の治療法を考慮すると、画像診断では脳脊髄液の漏出所見が重要な鍵であることは間違いあるまい。今回の解析結果は、起立性頭痛を呈する患者の中に一定の頻度で脳脊髄液の漏出があることを示唆する。この中には交通事故に起因すると考えられる患者も含まれていた。

低髄圧症/脳脊髄液減少症が疑われる患者に対して最初に行う画像検査としては、腰椎穿刺を要さない脊髄 MRI/MR ミエログラフィーを考えておくべきであろう。“floating dural sac sign”の検出頻度が比較的高かったことを考慮すると、スクリーニング検査法としては脂肪抑制法を用いた T2 強調水平断像が有力である。所見があった場合には、多方向撮影や造影を追加して確認する必要がある。

脊髄 MRI/MR ミエログラフィーで脳脊髄液漏出の所見が得られブラッドパッチの適応と考えられた場合、脳槽シンチグラフィや CT ミエログラフィーの適応となる。脊髄 MRI/MR ミエログラフィーで所見が得られなくても、低髄圧症を疑わせる脳 MRI 所見が認められたり臨床的に脳脊髄液漏出が強く疑われる場合には、脳槽シンチグラフィや CT ミエログラフィーの適応となろう。脊髄 MRI/MR ミエログラフィーで所見がなく脳槽シンチグラフィや CT ミエログラフィーで脳脊髄液の漏出所見が検出された場合は、腰椎穿刺による医原性漏出でないことを確認しておかなくてはなるまい。腰椎穿刺後早期に、再度の脊髄 MRI/MR ミエログラフィーが必要と考えられる。

むすび

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)における画像解析結果を踏まえ、低髄圧症/脳脊髄液減少症の画像診断について述べた。未だ確定的なことはいえないが、近い将来、低髄圧症/脳脊髄液減少症の適切な画像診断プロトコルを呈示したいと考えている。

文献

- 1) 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社; 2007.
- 2) 篠永正道. 頸椎捻挫に続発した低髄液圧症候群. 第 16 回日本脊髄外科学会. 2001.
- 3) 井田正博. 低髄液圧症候群; 画像診断. 神経外傷. 2007; 30: 30-7.
- 4) 森 壘, 柳下 章. 脳脊髄液漏出症候群. 柳下 章, 編. エキスパートのための脊椎脊髄疾患の MRI. 第 2 版. 三輪書店; 2010. p. 454-7.
- 5) Sakurai K, Nishio M, Sasaki S, et al. Postpuncture CSF leakage; a potential pitfall of radionuclide cisternography. Neurology. 2010; 75: 1730-4.

# 大脳皮質の新しい前駆細胞

大平 耕司  
おおひら こうじ

藤田保健衛生大学総合医科学研究所講師  
システム医科学研究部門

宮川 剛 同 教授  
みやかわ つよし

## はじめに

脳を構成している細胞は大きく2つに分類できる。脳における情報処理と伝達を主に担う神経細胞と、それら神経細胞の維持や情報伝達のサポートなどを行うグリア細胞である。これらの細胞は、個体発生時期に、神経幹細胞から分裂時期を異にして生み出されてくることが明らかとなっている。すなわち、発生初期から中期にかけて神経細胞が、発生後期にグリア細胞が生み出されてくる。グリア細胞について、成体の脳でもグリア細胞の前駆細胞が同定されていることや脳損傷などの条件下で増加することが知られている。一方、神経細胞は個体発生時期にのみ産生され、成体ではほとんど産生されない、という認識が長く一般的であった。しかしながら、1960年代より組織細胞学的実験手法が発達するにつれて、成体の脳でも神経細胞が生み出されていることが徐々に明らかとなってきた<sup>1)</sup>。本稿では、成体神経新生の中でも大脳皮質に焦点を当て概説したい。さらに、最近、われわれが発見した成体大脳皮質に存在する神経前駆細胞の知見について解説する。

## 成体大脳皮質における神経新生

成体の中枢神経系において神経新生が認められている部位は、海馬の歯状回と側脳室に沿って存在している脳室下帯の2カ所である<sup>1)</sup>。その他の中枢神経系の領域で神経新生が起こるのかどうかについては、長く議論が続いている。その中でも、大脳皮質は認識・思考・意識などといった高次脳機能を生み出す基盤であるため、その神経新生についての問題は最も大きな関心が払われてきた。現代神経科学の基礎を築いたスペインの神経解剖学者 Santiago Ramón y Cajal は、著書“Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso”<sup>2)</sup>の中で、“Once development was ended, the fonts of growth and regeneration of the axons and dendrites dried up irrevocably. In adult centers, the nerve paths are something fixed and immutable: everything may die, nothing may be regenerated”と、大脳皮質を含めた中枢神経系において発生期にできあがった神経細胞や回路は再生せず失われていくだけであると記した。さらに1960年代末からDNA複製のマーカーである3H-thymidineを用いて大脳皮質の神経新生について一連の実験を行ったYale大学のPasko Rakicも、神経新生は胎生期のみ起こる現象であるとした<sup>3)</sup>。このように、19世紀から現代まで各時代において第一線で活躍する神経解剖学者らの研究により、成体の大脳皮質では神経新生は起こらない、という主張が

長く医学界では常識であった。しかし、新生神経細胞を検出するための免疫染色や顕微鏡の技術等が開発されてくると、1960年代より成体大脳皮質でも神経新生が起こることが徐々に報告されてくる。これらの研究では健康な齧歯類や霊長類が用いられており、総神経細胞に対する新生神経細胞の割合は約0.005~0.03%と低レベルであった<sup>4~6)</sup>。回顧的であるが、新生細胞の検出技術が未熟であった頃に、健康な動物で生じる大脳皮質の神経新生を実験的に捉えることが困難であったことは容易に想像できる。一方、最近の研究により、大脳皮質に損傷を与えると、そのほとんどの研究で神経細胞の新生が認められており、さらに総神経細胞数に対する新生神経細胞の割合も約0.06~1%と健常状態に比較し高いレベルであることが明らかとなっている<sup>6,7)</sup>。これらのことより、損傷に反応して大脳皮質の神経細胞を産生する神経幹細胞や前駆細胞が脳内に存在することが予測された。しかし、成体大脳皮質の神経幹細胞や前駆細胞が、どこに存在し、どのような性質を有しているのか、これまで全く明らかにされていなかった。また、成体大脳皮質の神経幹細胞や前駆細胞が同定されていなかったことが、論争を長期化させることの大きな原因であったと考えられる。

## 成体大脳皮質の神経幹細胞や前駆細胞

現在、成体大脳皮質の神経細胞を産生する神経幹細胞や前駆細胞の存在部位として考えられているのは、脳室下帯、大脳皮質白質、大脳皮質灰白質、大脳皮質表層の4カ所である。

健常状態において脳室下帯で生じた神経細胞は嗅球へ移動する。しかし、大脳皮質に虚血などの損傷を起こさせると、脳室下帯から大脳皮質の損傷した領域へ移動する神経細胞が観察されている<sup>8)</sup>。

初代培養レベルであるが、ヒトやラットの大脳皮質白質から神経幹細胞が得られている<sup>9,10)</sup>。これらの研究の場合、ヒトは脳疾患の手術で切除された大脳皮質が<sup>9)</sup>、ラットはレーザーで損傷を受けた大脳皮質が使用されており<sup>10)</sup>、脳損傷により活性化した神経幹細胞であると考えられる。

ラット大脳皮質灰白質について、DNA複製のマーカーであるBrdU、神経細胞マーカーNeuN、グリア前駆細胞マーカーNG2の3重染色をタイムコースに沿って観察することにより、一部のNG2陽性細胞が神経細胞を産生していることを示唆するデータが得られている<sup>5)</sup>。

ここまでの報告では、大脳皮質の神経幹細胞/前駆細胞を直接同定したデータはなかった。このような中で、最近、われわれ

## Importance of distinction between paroxysmal and continuous patterns of pain during evaluation of pain after brachial plexus injury

Mohamed M. Aly · Youichi Saitoh · Haruhiko Kishima · Koichi Hosomi · Toshiki Yoshimine

Received: 11 October 2010 / Accepted: 4 November 2010 / Published online: 20 November 2010  
© Springer-Verlag 2010

We read with great interest the manuscript of Bonilla et al. entitled “Pain and brachial plexus lesions: evaluation of initial outcomes after reconstructive microsurgery and validation of a new pain severity scale” [3]. The authors described a new pain scoring scale to quantify pain after brachial plexus injuries and used it to assess patients' pain before and after reconstructive surgery. Within this scale, [3] the authors integrated pain intensity scale (measured on a scale ranging from 0 to 10), with other parameters like the disability in daily activities and sleep, pain frequency, use of pain medication, and the number of zones affected by pain.

We agree with the authors that the use of such a multi-dimensional pain scale would be useful as a standard outcome measure across studies for BPA pain that would greatly enhance the comparability, validity, and clinical applicability of these studies. Whereas most of the available reports used pain intensity scales, such as the visual

analogue scale as the sole outcome measure, the new pain scale integrated factors beyond changes in pain intensity which may be more objective and of more relevance to the patient outcome.

One limitation of the above-mentioned pain scale is that it did not distinguish between the different patterns of BPA pain. It is well known that BPA pain has two patterns which are quite distinct from each other in terms of frequency and pain quality [5, 6]. Continuous background pain is usually described as burning, throbbing, and/or aching sensations and continues for a long duration, whereas paroxysmal pain is usually described as “electrical shock” or “shooting” paroxysms and usually lasts only for a few seconds [5, 6]. Although the authors included pain frequency [3], described as no pain to continuous pain, in their pain scale, this may not be sufficient to allow distinction between the two types of pain. Instead, we suggest that pain character (burning vs shooting) be also included during evaluation [1, 4]. Each type of pain should be quantified separately using visual analogue scale [1, 4]. Separate rating for the two patterns of pain will be particularly useful in evaluating the outcome of neurosurgical procedures for BPA pain [1, 6], thereby allowing clinicians to study the differential effects of the procedures on pain. Sindou et al. reported that DREZotomy was more effective for paroxysmal than continuous pain [6]. They explained the differential effects of DREZotomy based on the distinct pain origin for each type of pain [6]. Paroxysmal pain is said to originate from hyperactive neurons in the dorsal horn, whereas continuous pain extend beyond the dorsal horn up to the thalamus [6]. Also recently, our group reported that electrical motor cortex stimulation was more effective for continuous than paroxysmal pain [1]. Therefore, it can be said that pain classification is important to appropriately select patients

---

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00701-010-0874-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

---

M. M. Aly · Y. Saitoh (✉) · H. Kishima · K. Hosomi · T. Yoshimine  
Department of Neurosurgery,  
Osaka University Graduate School of Medicine,  
2-2 Yamadaoka,  
Suita 565-0871, Japan  
e-mail: saito@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

M. M. Aly · Y. Saitoh · H. Kishima · K. Hosomi · T. Yoshimine  
Department of Neuromodulation and Neurosurgery,  
Center of Advanced Science and Innovation, Osaka University,  
Osaka University Graduate School of Medicine,  
2-2 Yamadaoka,  
Suita 565-0871, Japan

for treatment and to better understand the underlying mechanisms of pain as well [1, 4]. Finally, such distinction goes in line with several previous reports which have emphasized that classifying neuropathic pain, according to their different components, will help to develop a mechanism-based treatment [2].

**Conflicts of interest** None.

## References

1. Aly MM, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kishima H, Morris S, Shibata M, Yoshimine T. Differential efficacy of electrical motor cortex stimulation and lesioning of the dorsal root entry zone for continuous versus paroxysmal pain after brachial plexus avulsion. *Neurosurgery* (In Press)
2. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 138(2):343–353
3. Bonilla G, Di Masi G, Battaglia D, Otero JM, Socolovsky M (2010) Pain and brachial plexus lesions: evaluation of initial outcomes after reconstructive microsurgery and validation of a new pain severity scale. *Acta Neurochir (Wien)* doi:10.1007/s00701-010-0709-3
4. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F (2004) Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 108:248–257
5. Parry CB (1984) Pain in avulsion of the brachial plexus. *Neurosurgery* 15:960–965
6. Sindou M, Blondet E, Emery E (2005) Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg* 102:1018–1028

## 痛みの脳内機序

紺野 慎一\*

**Abstract** 人体に痛み刺激が加わると側坐核や腹側淡蒼球で  $\mu$ -opioid が産生される。この  $\mu$ -opioid 産生に関与しているのが dopamine である。ストレス、不安、うつなどが存在すると、腹側被蓋野から tonic dopamine が放出される。Tonic dopamine が増加すると、痛み刺激に対する phasic dopamine の反応性は低下し、十分な  $\mu$ -opioid が産生されなくなり、痛みは増幅されている。以上の機序が、心理社会的因子と慢性腰痛との関連性を説明する分子生物学的機序である。

**Key words** 腰痛 (low back pain), ドパミン (dopamine), ミューオピオイド ( $\mu$ -opioid)

## はじめに

近年の分子生物学的研究の進歩はめざましい。特に functional MRI (以下、fMRI) や PET を用いた痛み領域の研究により、注目すべき事実が次々と明らかになってきている。その中の一つに、中脳辺縁系 dopamine system が挙げられる。慢性腰痛にはストレスやうつなどの心理社会的因子が深く関与していることは明白である。例えば、椎間板ヘルニア手術適応例と無症状例 (76%) との差異は、morphology (神経根の被圧程度)、work perception (仕事上のストレス、集中度、満足度、失職)、psychosocial factor (不安、抑うつ、自制心、結婚生活) の3つであることはすでに報告されている<sup>1)</sup>。すなわち、椎間板ヘルニアの症状を起こす2/3の因子は、腰椎の器質的異常ではなく、心理・社会的因子である。菊地は近年の腰痛に関する文献レビューを行い、腰痛は腰椎の器質的疾患ではなく、「生物・心理・社会的疼痛症候群」としてとらえる必要があると述べている<sup>2)</sup>。

最近の分子生物学的研究により、心理社会的因子が慢性疼痛となぜ密接な関係を持つかが解明されつつある。半場は慢性疼痛と辺縁系・大脳基底核との関係をより明確に記述する目的で、大量の文献レビューを行い、最新の痛みの神経科学の研究成果を報告している<sup>3)</sup>。本論文では、中脳辺縁系 dopamine system を中心に、痛みの脳内機序を考察する。

## 中脳辺縁系 dopamine system

中脳辺縁系 dopamine system とは、腹側被蓋野 (VTA) から、側坐核 (NAc) や腹側淡蒼球 (VP)、前頭皮質 (PFC)、扁桃体 (Amyg) などへ軸索をのびしている dopamine 回路をいう。人体に痛み刺激が加わると VTA neuron に高振幅の活動電位の群発射が起こり、主に側坐核や腹側淡蒼球で  $\mu$ -opioid が産生される。この  $\mu$ -opioid 産生に関与しているのが dopamine である。すなわち、痛み刺激が加わると腹側被蓋野から大量に phasic dopamine が放出される。Phasic dopamine の放出により、側坐核や腹側淡蒼球で  $\mu$ -opioid が産生され、痛みが抑制される<sup>1)</sup> (表1)。中脳辺縁系 dopamine

\* Shinichi KONNO, 〒960-1295 福島市光が丘1  
福島県立医科大学医学部整形外科学教室, 教授

表 1. 痛みと dopamine system

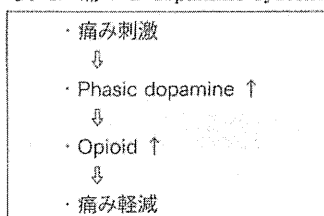
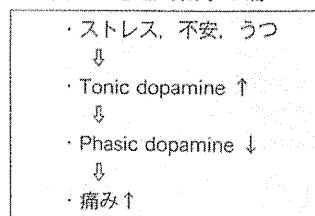


表 2. 心理的因子と痛み



system は、無意識に機能しているが、なんらかの原因で機能しなくなると痛覚過敏の状態に陥る。

### Pleasure-related analgesia

Phasic dopamine の放出は、痛み刺激のみではなく、快感や報酬の期待によっても起こる。さらに、pleasure-related analgesia の科学的根拠が得られている。すなわち、痛みは、以下の pleasure により抑制される。心地よい匂い<sup>5)</sup>やイメージ<sup>6)</sup>、好きな音楽<sup>7)</sup>、好きな食べ物<sup>8)9)</sup>などは、明らかに痛みを抑制する効果が認められている。すなわち、痛みと快感には相互作用が存在する。一方、抑うつ、不安、ストレスなどが存在すると phasic dopamine は痛み刺激に十分に反応せず、その結果、 $\mu$ -opioid はきちんと産生されず、痛みの抑制機構が働かない。Phasic dopamine は tonic dopamine により制御されている。Tonic dopamine は、細胞外シナプス間隙に常に一定の濃度を保って分泌され、phasic dopamine の反応性を制御している。すなわち、tonic dopamine が増加すると phasic dopamine の放出は減少し、逆に tonic dopamine が減少すると、phasic dopamine の放出が刺激される<sup>10)</sup>(表 2)。

### 患者の治療に対する期待と dopamine system

患者の治療に対する期待(プラセボ効果)には、脳の報酬系が関与している。報酬系とは生体が生き延びて遺伝子を次世代に渡すのに必要な行動をとると快感を感じる回路であり dopamine system が関与している<sup>11)12)</sup>。除痛を目的に患者に対し何の情報も与えずに、すなわち、治療に対する期待を与えずにモルヒネを注射すると、その効果は有意に減少することが報告されている<sup>13)</sup>。

### ストレス, 不安, うつと dopamine system

ストレス、不安、うつなどが存在すると、海馬がシナプス前抑制として働き、腹側被蓋野から tonic dopamine が放出される。Tonic dopamine が増加すると、痛み刺激に対する phasic dopamine の反応性は低下し、十分な  $\mu$ -opioid が産生されなくなり、痛みは増幅されていく<sup>14)</sup>(表 2)。以上の機序が、心理社会的因子と慢性疼痛との関連性を説明する分子生物学的機序である。痛み刺激を強くしていくと健常者では phasic dopamine の放出が痛みの強さに比例して増加する。しかし、線維筋痛症の患者ではこの比例関係が認められない。すなわち、線維筋痛症の患者ではこの dopamine system が破綻していることが明らかにされている<sup>12)</sup>。ストレス、不安、うつなどの心理社会的因子を有している患者に対しては、以上の事実を伝える必要があると考える。すなわち、慢性疼痛と心理社会的因子の間には分子生物学的レベルで説明可能な病態が明らかに存在しているという事実である。

### 痛みの視覚化

近年、機能的脳画像法の発達に伴い、腰痛に関する脳イメージング研究が行われるようになってきた。慢性腰痛患者では、視床の体積が減少している、脳での痛みの認識が増強などの報告がある。しかし、腰痛に関する研究はまだ少ない。そこで、我々は機能的脳画像法の一つである fMRI を使用して、腰痛を模した腰部圧迫痛み刺激に対する脳賦活を解析して、腰痛に特異的な疼痛関連脳活動を検討した<sup>15)</sup>。

対象は、慢性腰痛患者(以下、患者群)7名、正常ボランティア(以下、健常群)8名とした。年齢は、



表 3. 圧迫刺激の強さ  
撮像前の圧迫刺激の強さの平均値(N)

	正常ボランティア	慢性腰痛患者
VAS 3	141±16 N	97±30 N*
VAS 5	182±19 N	127±38 N*

明らかに慢性腰痛患者のほうが腰部圧迫痛み刺激に対する疼痛閾値が有意に低い。(\*p<0.05)

患者群では22~44歳(平均33歳)、最多年代層は20歳代、健常群では、22~42歳(平均29歳)、最多年代層は20歳代であった。慢性腰痛は、10段階評価のvisual analogue scale(以下、VAS)で3以上の痛みが12週以上持続する腰痛と定義した。体位は腹臥位とした。刺激は、腰部圧迫刺激とした。圧迫部位は、第4.5腰椎椎間で正中から5cm左外側とした。圧迫は、20mlのシリンジに25mlの空気を入れ密封した25ml/ディスポシリンジを用いた。まず、個人ごとに圧迫の強さを決定した。撮像前に、撮像時の体位である腹臥位で圧迫部位を押し、VASで3と5のそれぞれの痛み感覚を引き起こす圧迫力を3回ずつ測定して平均した。この痛み感覚をVAS-iとした。実験は、30秒間の安静期と30秒間の圧迫刺激を交互に3回繰り返すブロック型パラダイムで行った。個人ごとに定めたVAS=3の刺激で1回、続いてVAS=5の刺激で1回と、各手技を3分間施行した。エコープラナー法による全脳T2強調MRIスキャンを施行して、blood oxygenation level-dependent signal(以下、BOLD信号)を得た。撮像時にそれぞれの刺激における痛みと不快感を記憶して、撮像後に口頭で回答を得た。この不快感をVAS-uとした。撮像は、3.0テスラMRIスキャナーを使用して、3D-SPGRで高精細解剖画像を撮影した。fMRIの解析には、解析ソフトウェアBrain-Voyagerを使用した。患者群と健常群を各々解析して脳賦活部位を求め、続いて各群で解析した。

撮像前の腰部圧迫痛み刺激の強さの平均値は、健常群と比較して、患者群のほうが有意に低かった(表3)。すなわち、慢性腰痛患者では痛み刺激に対する閾値が低い。撮像中の不快感の強さでは、健常群と比較して、患者群のほうが有意に高かった(表4)。すなわち、患者群では痛み刺激に

表 4. 不快感の強さ  
撮像中の圧迫刺激による不快感の強さ(VAS)

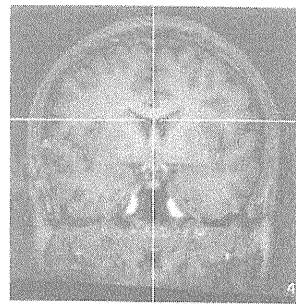
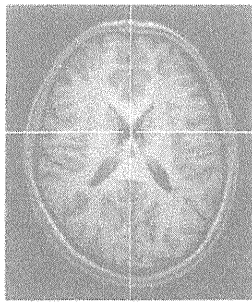
	正常ボランティア	慢性腰痛患者
VAS 3	1.73±0.64	4.90±0.64*
VAS 5	4.07±0.95	5.86±1.53*

明らかに慢性腰痛患者のほうが腰部圧迫痛み刺激に対する不快感が有意に高かった。(\*p<0.05)

対し強い不快感を示す。VAS=3での患者群と健常群における脳賦活部位の比較を示す。上段の健常群では、右前運動野に賦活が認められた。これに対して、下段の慢性腰痛患者では右半球優位の賦活化が認められた。特に、右島皮質、後帯状皮質、右前運動野、右前頭皮質に賦活が認められた(図1)。VAS=3において賦活された右島皮質、右前運動野、そして右前頭皮質は疼痛関連脳部位として知られている領域である。患者群において後帯状皮質が賦活しているのは、腰部圧迫痛み刺激に特徴的であった。一方、疼痛関連脳部位とされる第1次感覚野や第2次感覚野(以下、S1、S2)には賦活化が認められなかった。次に、VAS=5での患者群と健常群における脳賦活部位の比較を示す。上段の健常群では、右島皮質、後帯状皮質、右前運動野、そして右補足運動野に統計学的に有意な脳賦活が得られた。これに対して、下段の患者群では、右島皮質、後帯状皮質、右補足運動野、右前運動野、右前頭皮質、そして両側視床に活性が認められた(図2)。VAS=5において、健常群と患者群の両方で後帯状皮質が賦活していた。しかし、S1とS2は賦活されなかった。

患者群では、腰部圧迫痛み刺激に対して、疼痛域値が低く、また不快感が高かった。この結果は、慢性腰痛患者では、侵害刺激に対する感受性が亢進していること、また痛みに対する感情的反応が誇張されることを示唆している。腰痛に特徴的な脳賦活部位として、後帯状皮質、補足運動野、前運動野、島皮質、前頭皮質、そして視床が考えられる。腰部圧迫痛み刺激により、後帯状皮質が賦活化されたが感覚野は賦活化されなかった。これは、腰痛の慢性化の特異的なパターンである可能性がある。ただし、他の痛み刺激との比較検討が今後必要である。

正常  
8名



慢性腰痛  
7名

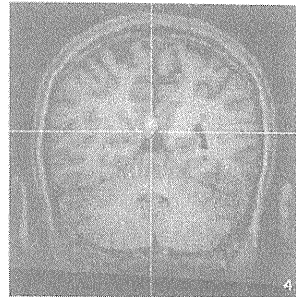
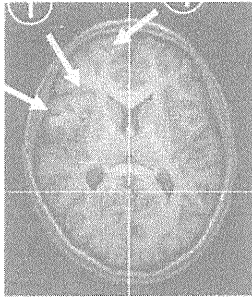
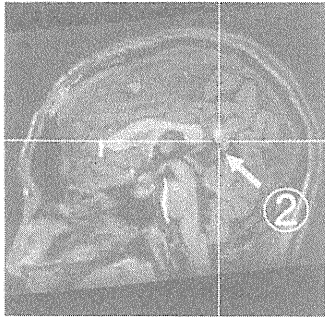
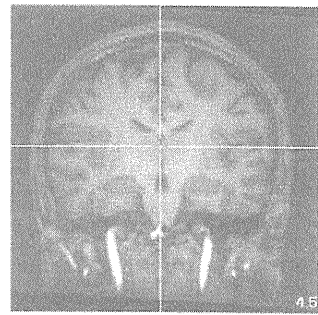
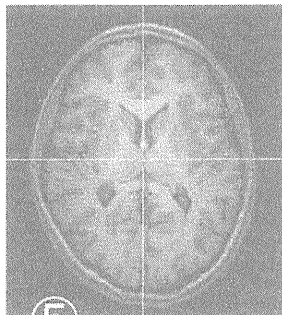
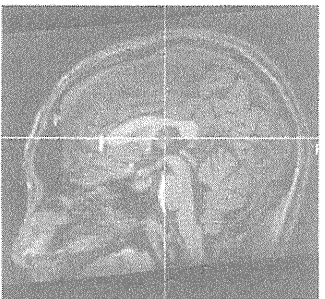


図 1. fMRIによるVAS=3での比較

慢性腰痛例では右島皮質(1), 後帯状皮質(2), 右前運動野(3), 右前頭皮質(4)に活性あり

正常  
8名



慢性腰痛  
7名

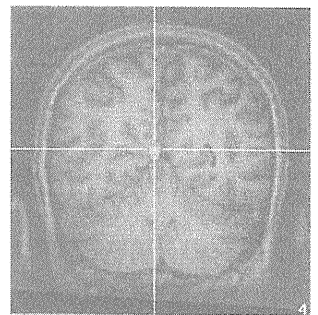
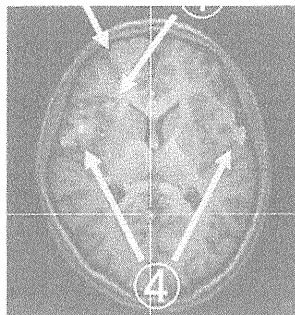
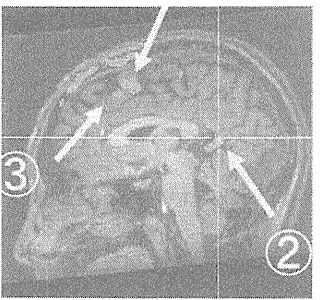


図 2. fMRIによるVAS=5での比較

慢性腰痛例では両島皮質(1), 後帯状皮質(2), 前帯状皮質(3), 両前運動野(4), 右前頭皮質(5), 右補足運動野(6)に活性あり

## 参考文献

- 1) Boos, N., Rieder, R., Schade, V., et al. : The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, work perception, and psychosocial factors in identifying symptomatic disc herniations. *Spine*. **20** : 2613-2625, 1995.
- 2) Kikuchi, S. : New concept for backache : biopsychosocial pain syndrome. *Eur Spine J*. **17** : S421-S427, 2008.
- 3) 半場道子 : 慢性疼痛と辺縁系. *新薬と臨床*. **59** : 11-20, 2010.
- 4) Wood, P. B. : Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain*. **120**(3) : 230-234, 2006.
- 5) Villemure, C., Slotonic, B. M., Bushnell, M. C. : Effects of odors on pain perception : deciphering the roles of emotion and attention. *Pain*. **106** : 101-108, 2003.
- 6) Kenntner-Mabiala, R., Pauli, P. : Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*. **42** : 559-567, 2005.
- 7) Roy, M., Peretz, I., Rainville, P. : Emotional valence contributes to music-induced analgesia. *Pain*. **134** : 140-147, 2008.
- 8) Dum, J., Herz, A. : Endorphinergic modulation of neural reward systems indicated by behavioral changes. *Pharmacol Biochem Behav*. **21** : 259-266, 1984.
- 9) Reboucas, EC., et al. : Effect of the blockade of  $\mu$ 1-opioid and 5HT2A-serotonergic/ $\alpha$ 1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. *Psychopharmacology (Berl)*. **179** : 349-355, 2005.
- 10) Schultz, W. : Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*. **30** : 259-288, 2007.
- 11) Leknes, S., Tracey, I. : A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*. **9**(4) : 314-320, 2008.
- 12) de la Fuente-Fernandez, R., et al. : Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. **293** : 1164-1166, 2001.
- 13) Petrovic, P., et al. : Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*. **46** : 957-969, 2005.
- 14) Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., et al. : Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. **25** : 3576-3582, 2007.
- 15) Kobayashi, Y., Kurata, J., Sekiguchi, M., Kokubun, M., Akaishizawa, T., Chiba, Y., Konno, S., Kikuchi, S. : Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients : an FMRI study. *Spine*. **34** : 2431-2436, 2009.

