

法と言える。

硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出の「確実」所見である。

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。

2. 硬膜下腔への造影剤漏出

【判定基準】

硬膜下腔（静脈叢を含む）への造影剤漏出を認める。

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。

②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。

③クモ膜の欠損が特定できる。

④クモ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。

【解釈】

異常所見には含めない。

●脳脊髄液漏出症および低髄液圧症の画像診断

基準（案）

1. 脳脊髄液漏出の画像診断

・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「確実」所見があれば、脳脊髄液漏出症「確実」とする。

・RI脳槽シンチグラフィと脊髄MRI/MRミエログラフィにおいて、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「確実」とする。

・RI脳槽シンチグラフィと脊髄MRI/MRミエログラフィにおいて、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：クモ膜下腔と連続する硬膜外造影剤漏出所見

「確実」所見

CTミエログラフィ：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：クモ膜下腔と連続し造影されない硬膜外水信号病変

RI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：造影されない硬膜外水信号病変 or クモ膜下腔と連続する硬膜外水信号病変

RI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：硬膜外水信号病変

RI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

2. 低髄液圧症の画像診断

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。

*発症直後には硬膜肥厚が認められる場合があるため、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）などについては、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にとどめた。

【参考】

低髄液圧症の診断基準を以下のように簡素化する。

起立性頭痛を前提に、6cmH₂O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液圧症とする。

治 療

外傷に伴う低髄液圧症候群と特発性も含めた他の原因によるもので、異なる治療法が選択されるわけではない。まず安静臥床が基本であり、症状が改善しない場合に外科的療法が考慮される。

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がfirst choiceである。具体的には、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。

対症療法として、時に非ステロイド系消炎鎮痛剤やマ

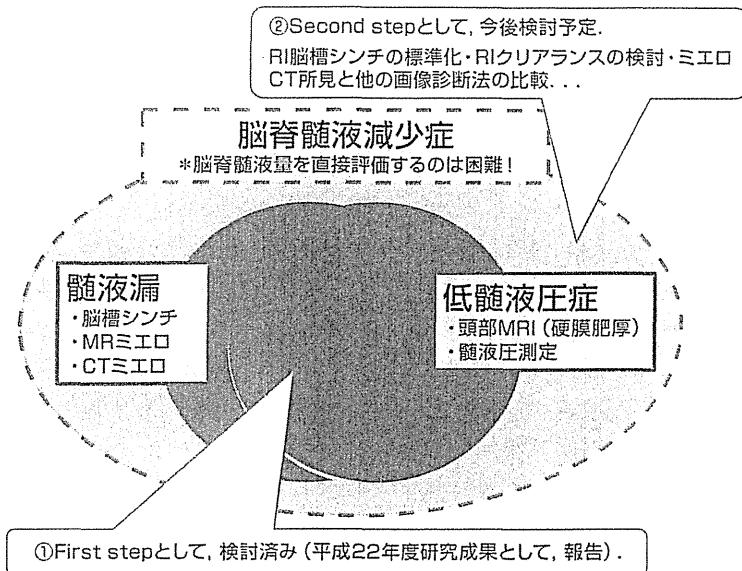


Fig. 5 Aim in further research for cerebrospinal fluid hypovolemia, cerebrospinal fluid leakage, and intracranial hypotension. ("Cerebrospinal fluid hypovolemia research group" directed by Takamasa Kayama).

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。

外科的治療法：硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ）。保存療法では症状が改善せず、かつ脳脊髄液の漏出部位が明らかな場合に行われる治療法で、漏出部位の閉鎖を目的に、硬膜外穿刺にて、自己静脈血を硬膜外に注入する。歴史的背景のところで述べたが、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、一部の医師などによって最近になり新たに開発された方法ではない。しかしながら、現時点では健康保険適応外の治療法であり、その適応を十分検討のうえ、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 20~30 mL、頸椎・胸椎部では 10 mL 前後である。

外科的治療としては、ブラッドパッチにても改善しない場合に、直達手術による漏出部位の閉鎖が行われることもある。

外傷性低髄液圧症候群 vs. 特発性低髄液圧症候群

外傷が契機となって低髄液圧症候群が生ずるか否かについて、学会としてはじめて検討したのは日本（脳）神経外傷学会である。日本（脳）神経外傷学会では、2006 年 1 月に「外傷に伴う低髄液圧症候群作業部会」を立ち上げ、2010 年 3 月までに 22 回の検討会が開催された。

そこでは、低髄液圧症候群に関する国内外の 300 編余の文献検討、診断基準作成・公表（2007 年 3 月）、作成した診断基準による前向き調査（2007 年 9 月～2008 年 8 月）が行われた。詳細は、日本脳神經外傷学会のホームページで閲覧、ダウンロードが可能であり、ここでは述べないが、この前向き調査で「4 例の外傷に伴う低髄液圧症候群患者」が認定された。

前述の厚生労働省研究班の平成 22 年度研究報告でも脳脊髄液漏出ありとされた患者 16 例中 5 例で、外傷が契機となったと報告されている。

このように、低髄液圧症候群が外傷を契機として生じることは間違いないと思われるが、その臨床像に関してはいまだ多くの問題点がある。前述の日本（脳）神経外傷学会の作業部会の報告³⁾によると、海外からの論文 201 編と、日本の症例 27 編の「外傷に伴う低髄液圧症候群」の臨床像を比較した結果、外傷の原因と漏出部位で、2 つの群に著しい差があることが明らかとなった。すなわち外傷の原因として、欧米の報告では交通事故が 20% なのに対して、日本では約 70% が交通事故である。また漏出部位も、欧米の報告では約 90% が頸胸椎などのに対して、わが国では腰椎が非常に多かった。この欧米の症例の臨床像は、これまで報告されている特発性低髄液圧症候群のそれと変わりはない。つまり、日本でのみ外傷に伴うものと、特発性のもので臨床像が異なることになる。このことについては、以前からいくつかの報告があり⁴⁾⁷⁾、その中では外傷に伴うものは髄液圧が正常範囲の

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」⁸⁾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」の関係と言え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、現存の検査法をうまく組み合わせて、間接的にではあっても「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。

文献

- Chung SJ, Kim JS, Lee MC: Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: Clinical and imaging features and outcome. *Neurology* 55: 1321-1327, 2000.
- Gormley JB: Treatment of post spinal headache. *Anesthesiology* 21: 565-566, 1960.
- 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.
- 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.
- 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.
- Labadie EL, van Antwerp J, Bamford CR: Abnormal lumber isotope cisternography in an unusual case of spontaneous hypoliquorrheic headache. *Neurology* 26: 135-139, 1976.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rupp SM, Wilson CB: Treatment of spontaneous cerebrospinal fluid leak with epidural blood patch. *J Neurosurg* 70: 808-810, 1989.
- Schaltenbrand G: Neuere Aschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation. *Zentralbl Neurochir* 3: 290-300, 1938.
- Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JLD: Spontaneous spinal cerebral fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 84: 598-605, 1996.
- Schievink WI, Morreale VM, Atkinson JLD, Meyer FB, Piepras DG: Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leak. *J Neurosurg* 88: 243-246, 1998.

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

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 mmH₂O 以下の低髄圧が証明され、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¹⁾。本症は、軽微な交通外傷後にも続発すると報告²⁾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に画像診断基準を作成することについた。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ー, CT ミエログラフィー, 脊髄 MRI/

表 1 低髄圧症の診断基準

起立性頭痛を前提に、60 mmH₂O 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。

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ー), そして、④ 膀胱の早期描出所見(脳槽シンチグラフィー)である。

プラッドバッヂ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ー

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い。多椎体にわたる漏出所見は本当に異常なのか、結論が得られなかつたからである。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^{3,4)}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

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

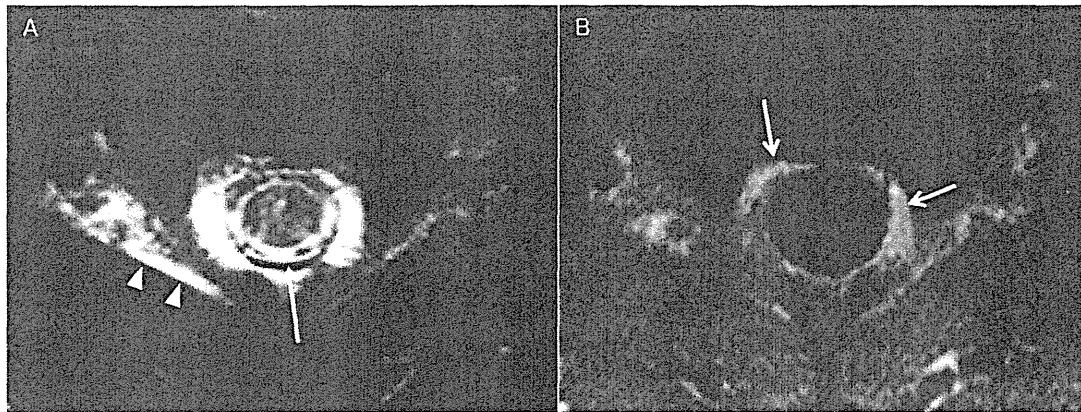


図 1 Floating dural sac sign

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囊が浮いて見える(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).

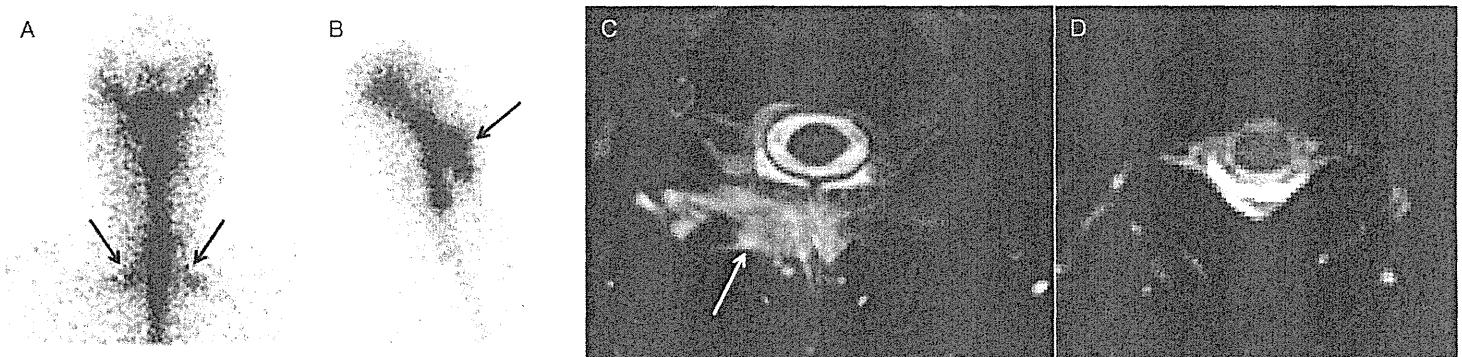


図 2 脳脊髄液漏出症(確実例)

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つきやすい。

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がある。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⁵⁾。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【確実】所見があれば、脳脊髄液漏出症【確実】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【確実】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

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
【確実】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：

- ① 片側限局性 RI 异常集積
+ 脳脊髄液循環不全
- ② 非対称性 RI 异常集積 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ー：

- ① 片側限局性 RI 异常集積
- ② 非対称性 RI 异常集積 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ー：

非対称性 RI 异常集積 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実と判定された。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、脳脊髄液漏出確実と判定できたのは 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つた 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ーが行えなかつた症例が 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ー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ひあるまい。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。所見があつた場合には、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ーや 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ーや 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ーや 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) 森翠, 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
みやかわ つよし

同教授

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なうグリア細胞である。これらの細胞は、個体発生時に、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¹⁾。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

成体の中脳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¹⁾。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はれてきた。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”²⁾ 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、神経新生は胎生期にのみ起こる現象であるとした³⁾。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靈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^{4～6)}。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^{6,7)}。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⁸⁾。

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^{9,10)}。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⁹⁾、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¹⁰⁾、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⁵⁾。

ここまで報告では、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

脳脊髄液漏出症治療の考え方 —ガイドライン策定を目指して

* 山形大学医学部脳神経外科学教授

**山形大学医学部総合医学教育センター長

*嘉山孝正 **佐藤慎哉

summary

脳脊髄液減少症は、現在、外傷性頸部症候群“いわゆる鞭打ち症”との関係で、我が国において社会問題化している疾患である。本稿では、疾患概念が混乱しているこの「脳脊髄液減少症」、古くから提唱されている「低髄液圧症候群」、そして今回対象とした「脳脊髄液漏出症」の関係を解説しながら、「脳脊髄液漏出症」の診断・治療について考える。

key words

低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症、脳脊髄液漏出症、ブラッドパッチ

はじめに

本稿では、厚生労働科学研究費補助金による「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2011年10月に公表した「脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準」作成に至る研究成果を基に、現時点での「脳脊髄液漏出症」の診断・治療の考え方を紹介したい。

脳脊髄液漏出症とは何か？

今回作成した基準は、前記のように「脳脊髄液漏出症」を対象としたものである。本研究班があえて「脳脊髄液減少症」ではなく「脳脊髄液漏出症」を対象にせざるをえなかつたのは、以下のような理由による。

腰椎穿刺により髄液が漏れ、起立性頭痛が生じることは以前から知られており、読者諸氏の中にも経験された方が多くいると思われ

る。しかし、腰椎穿刺を受けていないにもかかわらず同様の症状を呈する疾患があることを、1938年にドイツの神経学者Schaltenbrand¹⁾が初めて報告した。彼は、実際には低髄液圧に着目したわけではなく、腰椎穿刺によっても髄液が採取できなかったことから“spontaneous aliquorrhea”と命名した。この報告が、現在で言うところの特発性低髄液圧症候群の最初の報告とされている。

その後70年余、多くの研究者により診断、治療に関する研究報告がなされている。中でも米国の研究者であるMokriやSchievinkは有名で、自験例を基にそれぞれ疾患分類を提唱している。

本疾患の公的な診断基準としては、国際頭痛学会の国際頭痛分類第1版(1988年、ICHD-I)で「7.2.2 髄液漏性頭痛」として、国際頭痛分類第2版(2003年、ICHD-II)²⁾で「7.2.3 特発性低髄液圧性頭痛」として取り上げられた。この診断基準は、「ブラッドパッチ後72時間以内に頭痛が改善すること」の

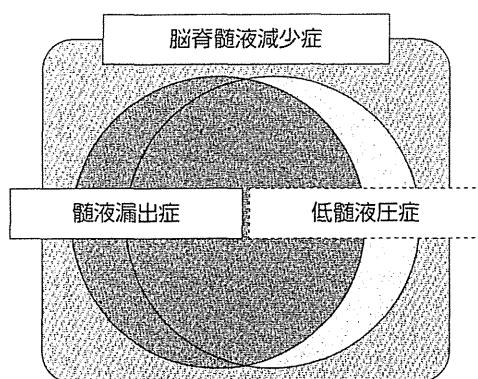


図1 脳脊髄液漏出症と脳脊髄液減少症、低髄液圧症の関係

ように、診断的治療が含まれるなど問題点も多いが、国際的には広く用いられている。このように Schaltenbrand の報告に始まる本疾患は、脳脊髄液の漏出によって低髄液圧になり、起立時の牽引性頭痛を引き起こす症候群として長い間コンセンサスを得ていた。

それでは、なぜ、現在日本で本疾患が注目を浴びているのであろうか。それは、難治性の頭頸部外傷（特に外傷性頸部症候群、「いわゆる鞭打ち症」）とされた患者の中に本疾患が少なからず存在するとの報告がなされたことによる。この報告がきっかけとなり、全国各地で本疾患と頭頸部外傷の因果関係が裁判で争われ、社会問題化している。

外傷が契機となって低髄液圧症候群が生じるか否かについて、日本（脳）神経外傷学会が「外傷に伴う低髄液圧症候群」作業部会を立ち上げ、診断基準を作成した（2007年公表、2010年改訂）。この診断基準について本稿では詳述しないが、基本は国際頭痛分類同様に低髄液圧症の診断に主眼が置かれている。また、この診断基準を用いて前方視的調査を行った結果、稀ではあるが「外傷を契機とした低髄液圧症候群」が存在すると報告された。

しかし、これで本疾患をめぐる問題点が解

決したわけではなかった。それは、前出の Mokri³⁾ が1999年に、本疾患の中には髄液圧が正常の症例が存在するとの理由で、「本症の病態は脳脊髄液の減少であり、脳脊髄液減少症とすべき」とする論文を発表したことが大きく関係している。この報告が、問題の「脳脊髄液減少症」の始まりである。

その頃日本では、低髄液圧症候群と外傷性頸部症候群の関係を初めて報告した篠永正道氏らが中心となり、2003年に「低髄液圧症候群研究会」（その後、脳脊髄液減少症研究会と改名）を設立、2006年に「脳脊髄液減少症暫定ガイドライン2006」、翌年一部を改正した「脳脊髄液減少症ガイドライン2007」⁴⁾ を発表した。このガイドラインは、髄液圧が正常な症例、画像診断を駆使しても髄液の漏出を直接描出できない症例を診断するために、前記の国際頭痛分類や日本（脳）神経外傷学会の診断基準とは趣を異にしており、このことが「脳脊髄液減少症」の疾患概念をめぐる混乱に一層拍車をかける結果となった。

このような社会状況のもと、日本脳神経外科学会は2006年に、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。それを受けて、2007年度から厚生労働科学研究費補助金を受け「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）がスタートした。研究班では研究を進めるに当たり、まず疾患概念について検討を行った。その結果、脳脊髄液が減少するという病態が存在するとしても、現時点では現実に脳脊髄液の量を臨床的に計測できる方法はなく、「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるが、あくまでも推論であること、画像診断では「低髄液圧」「脳脊髄液漏出」等を診断できるにすぎないことから、研究班がまず対象とするのは「脳脊髄液減少症」ではなく、「脳脊髄液漏出症」としたのである（図1）。

実は、研究対象を「脳脊髄液漏出症」としたことの正当性は、以下のような事実にも裏打ちされている。すなわち、前出の本疾患に関する有名な研究者である Schievink⁵⁾ も2008年に、「本症の本態は髄液の漏出であり、CSF (cerebrospinal fluid) leak (脳脊髄液漏出症) という名称を使うべき」との論文を発表している。さらに、CSF leak は国際疾病分類ICD-10にすでに収載されている疾患である。

■ 脳脊髄液漏出症の画像判定および診断基準

研究班では、起立性頭痛を主訴とする患者100名の臨床所見、画像所見を基に「脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準」を作成した。また、硬膜肥厚などの頭部MRIの所見は「低髄液圧」の間接所見であるが、「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ことから、併せて「低髄液圧症」の画像判定基準と診断基準も参考基準として作成した(表1～4)。

これらの基準は、2010年度の研究成果として2011年6月に報告し、その後、本疾患に関係のある学会(本研究班は、これらすべての学会からの代表者を含んで構成されている)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、日本脊髓障害医学会の了承・承認を受け、同年10月横浜市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基準として公表した(表1～4)。

■ 治療について

「脳脊髄液漏出症」の治療においても、こ

れまで「低髄液圧症候群」や「脳脊髄液減少症」に関して言われているように、安静臥床と十分な補液がまず試みられるべきである。問題は、これらによっても改善しない場合の硬膜外自家血注入療法(いわゆるブラッドパッチ療法)の取り扱いである。

米国国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)が運営する一般人向けホームページには、CSF leak(脳脊髄液漏出症)の有効な治療法としてブラッドパッチ療法が紹介されている。

日本では、現時点では保険診療適用外であるが、早急に本法の有効性と安全性を評価することが求められている。研究班では、この目的のためブラッドパッチ療法を先進医療として申請し、2012年度には臨床試験を開始する。

■ 今後の方向性

今回の「脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準」は、その名の通り図1に示す「脳脊髄液漏出が確実な症例」を診断するためのものである。今後は、「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課題である。

●文 献

- 1) Schaltenbrand G: Zentralbl Neurochir 3: 290, 1938.
- 2) 日本頭痛学会新国際頭痛分類普及委員会 編: 日頭痛会誌 31: 13, 2004.
- 3) Mokri B: Mayo Clin Proc 74: 1113, 1999.
- 4) 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, メディカルレビュー社, 大阪, 2007, p15.
- 5) Schievink WI: Cephalgia 28: 1345, 2008.

表1 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈

A. 脊髄MRI/MRミエログラフィー

1. 硬膜外脳脊髄液

【判定基準】

- ・硬膜外に脳脊髄液の貯留を認める。
- ①硬膜外に水信号病変を認めること、②病変は造影されないこと、③病変がくも膜下腔と連続していること。
*静脈叢やリンパ液との鑑別が必要である。
- *perineural cystや正常範囲のnerve sleeve拡大を除外する必要がある。

【特徴】

- ・MIP像(MRミエログラフィー)における所見の陽性率は低いが、重要な所見である。
- ・脊髄MRIの脂肪抑制T2強調水平断像と脂肪抑制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。

【解釈】

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

2. 硬膜下脳脊髄液

【特徴】

- ・理論上ありうるが、実際の診断例はない。
- *くも膜囊胞との鑑別が必要である。

【解釈】

- ・異常所見には含めない。

3. まとめ

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

B. 脳槽シンチグラフィー

1. 硬膜外のRI集積

【判定基準】

〈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。

〈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。

〈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。

〈読影の注意事項〉

- ①正確な体位で撮像されていること、側弯症がないこと、②腎や静脈叢への集積を除外すること。
- ③perineural 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、未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)。

【特徴】

- ・本法は脳脊髄液漏出のスクリーニング検査法と位置づけられる。
- ・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。

【解釈】

- ・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。

2. 脳脊髄液循環不全

【判定基準】

- ・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。

【特徴】

- ・脳脊髄液漏出がある場合に、一定の頻度で認められる。

【解釈】

- ・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。

3. 2.5時間以内の早期膀胱内RI集積

【判定基準】

- ・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。

【特徴】

- ・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。

【解釈】

- ・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。

4. まとめ

- ・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。
- ・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。
- ・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。

C. CTミエログラフィー

1. 硬膜外の造影剤漏出

【判定基準】

- ・硬膜外への造影剤漏出を認める。
- ①画像上、解剖学的に硬膜外であることを証明すること。②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。
- ③硬膜の欠損が特定できる。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。

【特徴】

- ・症例の蓄積が少ない。
- ・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。

【解釈】

- ・硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出の「確実」所見である。
- ・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。

2. 硬膜下腔への造影剤漏出

【判定基準】

- ・硬膜下腔への造影剤漏出を認める。
- 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。②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。
- ③くも膜の欠損が特定できる。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。

【特徴】

- ・理論上ありうるが、実際の診断例はない。
- *くも膜囊胞との鑑別が必要である。

【解釈】

- ・異常所見には含めない。

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「確実」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。

表2 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「確実」所見があれば、脳脊髄液漏出症「確実」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「確実」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
・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
「確実」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
「強疑」所見
・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
「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

表3 低髄液圧症の画像判定基準と解釈

脳MRI

1. びまん性の硬膜造影所見 (diffuse dural enhancement)

【判定基準】

- ・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。
 ①冠状断像で大脳錐および小脳テントが連続的に造影されること。
 ②少なくとも連続する3cm以上の範囲で造影効果が確認できること。
 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。

【特徴】

- ・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。
- ・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。

【解釈】

- ・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。
- ・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。

2. 硬膜下水腫 (subdural effusion)

【判定基準】

- ・硬膜とくも膜間に液体貯留を認める。
- ①T2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。
- ②FLAIR法では脳脊髄液よりも高信号を呈することがある。

注：脳萎縮に伴うくも膜下腔の拡大と混同してはいけない。

【特徴】

- ・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。
- ・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見られる所見でもある。
- ・本所見単独では診断的意義が乏しい。

【解釈】

- ・低髄液圧症の「参考」所見とする。

3. 硬膜外静脈叢の拡張

【判定基準】

- ・斜台あるいは上位頸椎背側の静脈叢が拡張する。
- ①脂肪抑制造影T1強調像の正中矢状断像で判定する。
- ②ある程度の範囲と厚さで、拡張所見陽性とする。

*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。

【特徴】

- ・重要な所見の1つではあるが、客観的判断が難しい。

【解釈】

- ・低髄液圧症の「参考」所見とする。

4. その他の脳MRI所見

(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)

【特徴】

- ・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。

【解釈】

- ・低髄液圧症の「参考」所見とする。

5. まとめ

- ・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。
- ・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。
- ・脳ヘルニアやキアリ奇形の除外が必須である。

表4 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60mmH₂O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60mmH₂O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「確実」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。

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¹⁾ 嘉山孝正^{2, 3)}

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、恶心、嘔吐、聽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。

これまでに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、これまでに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。

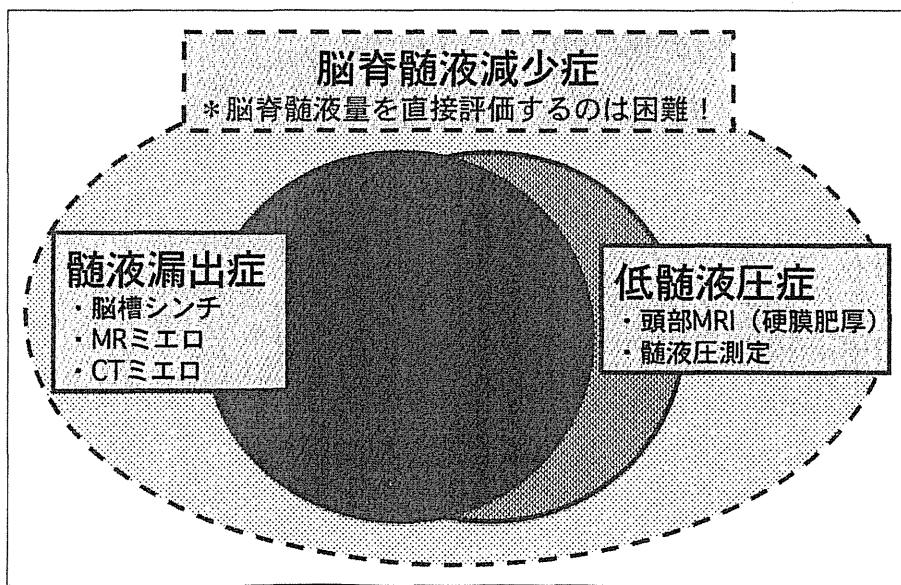


図 1 脳脊髄液減少症の疾患概念図

Current Topic

■ 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>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・硬膜外に脳脊髄液の貯留を認める。 <p>①硬膜外に水信号病変を認めること。 ②病変は造影されないこと。 ③病変がくも膜下腔と連続していること。 * 静脈叢やリンパ液との鑑別が必要である。 * Perineural cystや正常範囲のnerve sleeve拡大を除外する必要がある。</p> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none">・MIP像(MRミエログラフィー)における所見の陽性率は低いが、重要な所見である。・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。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none">・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。・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。・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。・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。	<p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none">・理論上あり得るが、実際の診断例はない。* くも膜囊胞との鑑別が必要である。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none">・異常所見には含めない。
	<p>3. まとめ</p> <ul style="list-style-type: none">・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。・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。・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。・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。・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。

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）

1. 硬膜外の RI 集積	2. 脳脊髄液循環不全
<p>【判定基準】</p> <p>〈陽性所見〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 正・側面像で片側限局性の RI 异常集積を認める。 ② 正面像で非対称性の RI 异常集積を認める。 ③ 頸～胸部における正面像で対称性の RI 异常集積を認める。 <p>〈付帯事項〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>〈理由〉</p> <ul style="list-style-type: none"> * 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>〈読影の注意事項〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 脊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。 <p>* 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>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 片側限局性の RI 异常集積は、脳脊髄液漏出の『強疑』所見とする。 ・ 非対称性の RI 异常集積は、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>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳脊髄液漏出がある場合に、一定の頻度で認められる。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
4. まとめ	<p>3. 2.5 時間以内の早期膀胱内 RI 集積</p> <p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

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

Current Topic

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>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・硬膜外への造影剤漏出を認める。 ①画像上、解剖学的に硬膜外であることを証明すること。 ②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。 ③硬膜の欠損が特定できる。 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。 <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症例の蓄積が少ない。 ・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。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・硬膜外に造影剤を証明できれば、脳脊髄液漏出の『確実』所見である。 ・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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・硬膜下腔への造影剤漏出を認める。 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。 ②穿刺部位からの漏出と連続しないこと。 ③くも膜の欠損が特定できる。 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。 <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・理論上あり得るが、実際の診断例はない。 *くも膜囊胞との鑑別が必要である。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・異常所見には含めない。

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『確実』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			
『確定』所見	『確実』所見	『強疑』所見	『疑』所見
CT ミエログラフ イー：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 异常集積 + 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 异常集積、②非対称性 RI 异常 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 异常集 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）

1. びまん性の硬膜造影所見 (diffuse dural enhancement)	2. 硬膜下水腫 (subdural effusion)
<p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>①冠状断像で大脳錐および小脳テントが連続的に造影されること、 ②少なくとも連続する3cm以上の範囲で造影効果が確認できること。 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。</p> <p>【特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 	<p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・硬膜とくも膜間に液体貯留を認める。 <p>①T2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。 ②FLAIR法では脳脊髄液よりも高信号を呈することがある。</p> <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"> ・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。 ・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もある。 ・本所見単独では診断的意義が乏しい。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低髄液圧症の『参考』所見とする。
3. 硬膜外静脈叢の拡張	4. その他の脳MRI所見
<p>【判定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・斜台あるいは上位頸椎背側の静脈叢が拡張する。 <p>①脂肪抑制造影T1強調像の正中矢状断像で判定する。 ②ある程度の範囲と厚さで、拡張所見陽性とする。</p> <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"> ・重要な所見の一つではあるが、客観的判断が難しい。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低髄液圧症の『参考』所見とする。 	<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"> ・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。 <p>【解釈】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低髄液圧症の『参考』所見とする。
5.まとめ	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・脳ヘルニアやキアリ奇形の除外が必須である。

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」による低髄液圧症の画像判定基準・診断基準