

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。
- ・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。

【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 mm H<sub>2</sub>O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 mm H<sub>2</sub>O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。

治療法確立にむけて

今回、対象疾患を「脳脊髄液漏出症」とした。実は、「脳脊髄液漏出症」は、“CSF leak”として国際疾病分類ICD-10に既に収載されている疾患である。更に、本疾患の治療に関してしばしば問題とされる「硬膜外自家血注入療法（いわゆるブラッドパッチ療法）」に関しても、米国NIHが運営する一般人向けホームページに、CSF leak（脳脊髄液漏出症）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。漏出部位が特定されている「脳脊髄液漏出症」に対して漏出部位を自家血で閉鎖を試みる治療は、理にかなっている治療手段であると思われる。日本では、現時点で保険診療適応外の治療であるが、早急に「脳脊髄液漏出症」に対するこの治療法の有効性と安全性を評価する事が求められている。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、平成24年度には、臨床試験を開始する予定である。

おわりに

今回の「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」は、その名のとおり図に示す「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診断および治療法の検討も課題である。

〈研究班メンバー〉

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」

研究代表者：

嘉山孝正（山形大学医学部 脳神経外科）

研究分担者：

有賀 徹（昭和大学医学部 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 (山形大学医学部 総合医学教育センター)

篠永正道 (国際医療福祉大学附属熱海病院 脳神経外科)

高安正和 (愛知医科大学 脳神経外科)

西尾 実 (名古屋市立大学医学部 脳神経外科)

畑澤 順 (大阪大学大学院 放射線統合医学講座 (核医学))

馬場久敏 (福井大学医学部 整形外科)

深尾 彰 (山形大学大学院 公衆衛生予防医学講座)

細矢貴亮 (山形大学医学部 放射線診断科)

三國信啓 (札幌医科大学 脳神経外科)

吉峰俊樹 (大阪大学医学部 脳神経外科)

班長協力者:

加藤真介 (徳島大学医学部 整形外科)

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)

鈴木晋介 (国立病院機構仙台医療センター 脳神経外科)

中川紀充 (明舞中央病院 脳神経外科)

守山英二 (国立病院機構福山医療センター 脳神経外科)

〈五十音順〉

#### 参 考 文 献

- 1) Schaltenbrand G: Neuere Aschauungen 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) 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: 15-18: 2007
- 4) Mokri B: Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia evaluation of a concept, Mayo Clinic Proc, 74: 1113-1123: 1999
- 5) Schievink WI: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks, Cephalalgia, 28: 1347-1356: 2008

## Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cerebrospinal Fluid Leak

Shinya Sato, M.D.

General Medical Education Center, Yamagata University, Faculty of Medicine

### [ABSTRACT]

Intracranial hypotension, whose symptoms include headaches, dizziness and nausea, is a disease caused by the leaking of cerebrospinal fluid. The concept of this disease was put forth more than 70 years ago, and has gained consensus around the world. However, the term 'cerebrospinal fluid hypovolemia,' used almost synonymously, has no unequivocal definition as it includes cases whose cerebrospinal fluid pressure do not fall under the threshold of intracranial hypotension. Research on its clinical picture and clarification of its diagnostic criteria have been called for since the relation between cerebrospinal fluid hypovolemia and traffic injuries was recognized as a social problem. The Cerebrospinal Fluid Hypovolemia Research Group (directed by Takamasa Kayama), beneficiary of a scientific research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, published in October 2011, the "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cerebrospinal Fluid Leak," with the approval of academic societies related to the disease. This report presents an overview of the "Guidelines for Diagnosis and Treatment for Cerebrospinal Fluid Leak," including the reasons why the Study Group decided to provide criteria for cerebrospinal fluid leak, and not for cerebrospinal fluid hypovolemia.

**Key Words** : intracranial hypotension, cerebrospinal fluid hypovolemia, cerebrospinal fluid leak, epidural blood patch

# 特発性低髄液圧性頭痛(低髄液圧症候群)

Spontaneous intracranial hypotension



佐藤 慎哉

Shinya SATO

山形大学医学部総合医学教育センター

◎特発性低髄液圧性頭痛(低髄液圧症候群)は脳脊髄液の漏出により頭痛やめまいなど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ている。その後、同様の症状を呈しても低髄液圧でない症例が存在するとの理由で“脳脊髄液減少症”の名称が提唱されたが、臨床像に異なる点も多く、疾病の定義に混乱が生じている。さらに、脳脊髄液減少症と交通外傷の因果関係が社会問題化し、その臨床像と診断基準を明確にすることが求められていた。このような状況のもと、2007年度から厚生労働科学研究費補助金を受けて「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究(研究代表者:嘉山孝正)」が開始され、2011年、わが国の本症候群に関連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した。本稿では、以上のようなこれまでの歴史を振り返りながら、低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症、脳脊髄液漏出症についての現時点での診断・治療の考え方を概説する。



低髄液圧性頭痛、低髄液圧症候群、脳脊髄液減少症、脳脊髄液漏出症

脳脊髄液(髄液)の漏出によって起立性の頭痛が生じることは古くから知られており、その原因として腰椎穿刺が有名である。同様の頭痛は、腰椎穿刺以外に硬膜損傷を伴うような脊椎脊髄外傷後などにも生じる。今回のテーマである原因が特定できず特発性とされる症例も、いまから70年以上も前に報告<sup>1)</sup>されている。これらの病態は当時、髄液の漏出を直接検出する検査法がなく、髄液検査により診断されることが多かったため、その診断は“髄液圧の低下”に重きがおかれ、“低髄液圧症候群(低髄液圧性頭痛)”とよばれた。

その後、髄液圧が正常ながら典型的な低髄液圧症候群の症状をもつ患者の存在も報告され<sup>2)</sup>、このような病態も含めて“脳脊髄液減少症”という用語が使われるなど、現在でもその疾患概念自体に混乱が生じている。

本稿では、低髄液圧性頭痛(低髄液圧症候群)について、低髄液圧による頭痛の発生機序から、その診断法・治療法、さらには解決すべき問題点について解説する。



## 低髄液圧によってなにが起こるか

まず髄液圧の低下がなにをもたらすのかを考えてみたい。頭蓋内腔の構成要素は脳実質80%、血管10%、髄液10%で、成人男性の総髄液量は140 mL程度とされている。これらは硬膜とくも膜に包まれた閉鎖腔内に存在している。髄液は脳室に存在する脈絡叢から1日500 mL程度産生され、その大部分は頭蓋円蓋部のくも膜顆粒より吸収され、恒常性を保っている。

髄液圧は腰椎穿刺により測定した場合、側臥位では頭蓋内の圧と腰椎レベルでの圧は等しく10~15 cmH<sub>2</sub>O前後である。立位では腰椎レベルの髄液圧は40 cmH<sub>2</sub>O程度まで上昇する一方、頭蓋内圧は逆に低下し、陰圧となることもある。

脳・脊髄を包む硬膜・くも膜に何らかの理由で穴があき、中の髄液が漏れると、脳が動きやすくなる。脳自体には痛覚受容体は存在しないが、脳神経、脳の血管や頭蓋底の硬膜には痛覚受容体が存在し、脳の動きに伴って受容体が刺激され痛みを感じる。つまり髄液の漏出による頭痛は“牽引

性頭痛(脳神経、血管などが牽引されて生じる頭痛)”に分類される。髄液が漏れることにより多くの患者では髄液圧が低下しているため、低髄液圧症候群の頭痛もこの牽引性頭痛であると説明されている。この頭痛が立位になることにより出現・増悪するのは、立位になると、髄液が多く存在する頭蓋の位置が髄液の漏出部位より相対的に高くなることによって髄液の漏出量が増え、頭蓋内の髄液とともに脳が下方(尾側)へ移動し、痛覚受容体をより強く刺激するためである。ただし、このほかの頭痛の発生機序として、静脈の拡張や髄液減少によるアデノシン受容体の活性化が関与するとの考えもある。

## 診断法

低髄液圧症候群の診断には、起立性の頭痛を主体とする症状、低髄液圧(多くの文献では6 cmH<sub>2</sub>O未満を採用)が大切である。それに加え、いくつかの画像診断が用いられる。

画像診断には、髄液の漏出を直接描出するものと髄液の漏出による髄液循環の変化や低髄液圧による間接所見を検出するものがある。

### 1. 髄液漏出の直接描出法

① RI脳槽シンチグラフィ……腰椎穿刺により髄液腔に放射線同位元素(RI)を注入し、頭蓋・脊椎をガンマカメラで撮影し髄液の漏出部位を検出する方法。

② CTミエログラフィー……RIの代りにX線用の造影剤を注入し、CTスキャンで漏出部位を検出する方法。

これらは、漏出部位を直接特定できる可能性があるが、RIや造影剤注入のために腰椎穿刺を行う必要があり、穿刺部位からの髄液漏との鑑別がしばしば問題となる。

③ 脊髄MRI……MRIは、腰椎穿刺による薬剤投与を行わなくても硬膜の外に存在する水信号をとらえられる方法である。ただし脊髄の硬膜の外には静脈叢が発達しているため、髄液と静脈叢を区別するためにガドリニウム(Gd)による造影MRIを撮影する必要がある。

### 2. 髄液漏出や低髄液圧の間接所見描出法

① RI脳槽シンチグラフィ……注入された

RIは髄液腔を頭蓋内へと流れ、やがては頭蓋骨傍正中部に存在するくも膜顆粒から吸収されて体循環に入り、腎から排泄される。髄液漏があるとRIがくも膜顆粒まで到達する時間が遅れたり、到達しなかったりする。一方、漏出した髄液に含まれていたRIは速やかに体循環に入って腎から排泄され、通常より早期に膀胱に集積する場合がある。

② 頭部MRI……髄液漏や脳脊髄液減少の間接所見である硬膜下水腫や硬膜下血腫、頭蓋内静脈の拡張、脳下垂体の腫大、硬膜の血管床増大による硬膜増強効果を検出するものである。静脈の拡張や硬膜の増強効果はGdによる造影MRIで評価する(「サイドメモ1」参照)。

## 低髄液圧症候群(低髄液圧性頭痛)の診断基準

低髄液圧症候群(低髄液圧性頭痛)の診断基準については、国際頭痛学会の『国際頭痛分類第1版(1988年、ICHD-I)』においては“7.2.2 髄液瘻性頭痛”として、また『国際頭痛分類第2版(2004年、ICHD-II)』<sup>3)</sup>では“7.2.3 特発性低髄液圧性頭痛”として取り上げられた(表1)。これらの診断基準では、ブラッドパッチ(Epidural Blood Patch, 硬膜外自己血注入法)を診断的治療に位置づけるなど問題点もあるが、広く用いられている基準である。

一方、2000年ごろより低髄液圧症候群と同様の症状を呈しながら髄液圧が低くない症例が存在することを理由に“脳脊髄液減少症”という病名も使われるようになった。もともとはアメリカのMokriら<sup>2)</sup>により提唱された概念であるが、わが国では、低髄液圧症候群を積極的に治療してきた

サイド  
メモ  
1

### モンロー・ケリーの法則

この法則は、「頭蓋骨に囲まれた頭蓋内腔の容積は一定であるため、脳と血液と髄液の容積の総和は一定で、なにかの減少分は、他の要素の増加で補われる」というものである。硬膜下水腫や硬膜下血腫、頭蓋内静脈の拡張、硬膜の血管床増大はこの法則によって生じた変化であると考えると理解しやすい。

表 1 『国際頭痛分類第2版』における7.2.3「特発性低髄液圧性頭痛」診断基準<sup>3)</sup>

<p>A. 頭部全体および・または鈍い頭痛で、座位または立位をとると15分以内に増悪し、以下のうち少なくとも1項目を満たし、かつDを満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 項部硬直</li> <li>2. 耳鳴</li> <li>3. 聴力低下</li> <li>4. 光過敏</li> <li>5. 悪心</li> </ol> <p>B. 少なくとも以下の1項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低髄液圧の証拠をMRIで認める(硬膜の増強など)</li> <li>2. 髄液漏出の証拠を通常の脊髓造影, CT 脊髓造影, または脳槽造影で認める</li> <li>3. 座位髄液初圧は60ミリ水柱未満</li> </ol> <p>C. 硬膜穿刺その他髄液瘻の原因となる既往がない</p> <p>D. 硬膜外血液パッチ後, 72時間以内に頭痛が消失する</p>
--

表 2 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と解釈——脊髓MRI/MRミエログラフィー

<p><b>1. 硬膜外脳脊髄液</b></p> <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が、重要な所見である</li> <li>・脊髓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>2. 硬膜下脳脊髄液</b></p> <p><b>特徴</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・理論上ありうるが、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> <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、脊髓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>
--

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」公表(2011年10月)

医師などが、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、独自の診断基準である『脳脊髄液減少症ガイドライ

ン2007』<sup>4)</sup>を発表した。『脳脊髄液減少症ガイドライン2007』では、髄液圧が正常な症例や従来の診断基準では髄液の漏出を直接描出できない患者を

表 3 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>1. 硬膜外の RI 集積</p> <p>判定基準</p> <p>&lt;陽性所見&gt;</p> <p>① 正・側面像で片側限局性の RI 異常集積を認める</p> <p>② 正面像で非対称性の RI 異常集積を認める</p> <p>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>&lt;付帯事項&gt;</p> <p>・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>&lt;理由&gt;</p> <p>* technical failure (half-in half-out や穿刺部からの漏出等)を除外できない</p> <p>* PEG (pneumoencephalography) では硬膜下注入がしばしば認められた</p> <p>&lt;読影の注意事項&gt;</p> <p>① 正確な体位で撮像されていること、側彎症がないこと</p> <p>② 腎や静脈叢への集積を除外すること</p> <p>③ perineural cyst や正常範囲の nerve sleeve 拡大を除外すること</p> <p>④ 複数の画像表示条件で読影すること</p> <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> <p>・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</p> <p>・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>解釈</p> <p>・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</p> <p>・非対称性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の“疑”所見とする</p> <p>・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>2. 脳脊髄液循環不全</p> <p>判定基準</p> <p>・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</p> <p>*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>特徴</p> <p>・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>解釈</p> <p>・円蓋部の RI 集積遅延は、脳脊髄液循環不全の所見とする</p> <p>・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</p> <p>・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>3. 2.5 時間以内の早期膀胱内 RI 集積</p> <p>判定基準</p> <p>・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>特徴</p> <p>・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>解釈</p> <p>・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> <p>4. まとめ</p> <p>・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</p> <p>・非対称性の RI 異常集積は、脳脊髄液漏出の“疑”所見とする</p> <p>・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>・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</p> <p>・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</p>
--

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」公表(2011年10月)

診断するために、これまでの診断基準になかった“RI 脳槽シンチグラフィーにおける早期膀胱内 RI 集積”や“RI クリアランスの測定”をあらたに組み入れ、それを重視する一方、これまで重要視さ

れていた“頭部 MRI の硬膜肥厚所見”や“低髄液圧”を参考程度に格下げするなど、国際頭痛学会の診断基準とは趣を異にしている。また、体位変換による症状の変化に要する時間を国際頭痛分類

表 4 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

<p>1. 硬膜外の造影剤漏出</p> <p>判定基準</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>特徴</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、現時点でもうとも信頼性が高い検査法といえる</li> </ul> <p>解釈</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“確実”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> <p>2. 硬膜下腔への造影剤漏出</p> <p>判定基準</p> <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>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・理論上ありうるが、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>解釈</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・異常所見には含めない</li> </ul> <p>3. まとめ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
--

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」公表(2011年10月)

の15分ではなく2時間としたことも大きな相違点である。

### 最近のあらたな展開

低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)は、交通外傷との関係で近年社会問題化しており、その病態研究が求められていた(「サイドメモ2」参照)。そのような状況のもと平成19(2007)年度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)」が開始された。本研究班は本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からの代表や、前述の脳脊髄液減少症研究会の会員も含む班員で構成され、「誰がみても納得できる科学的な根拠に基づく診

療指針」の策定をめざしている。本研究会では、2011年10月に“脳脊髄液漏出症”の画像判定基準(表2~4)および画像診断基準(表5)を公表した。

この基準の対象は“低髄液圧症候群”でも“脳脊髄液減少症”でもなく、“脳脊髄液漏出症”である。これは「脳脊髄液が減少するという病態が存在するとしても、現実に脳脊髄液の量を臨床的に計測する方法はなく、われわれは低髄液圧や脳脊髄液の漏出を診断できるにすぎない」との考えに基づいている。実は、2008年にアメリカの有名な研究者である Schievink<sup>5)</sup>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であるとしている。さらに、CSF leakは『国際疾病分類 ICD-10』にすでに記載されている疾患であることから“脳脊髄液漏出症”をターゲットとした画像判定および画像診断基準をつくったことに正当性がある。ただし“低髄液



表 5 脳脊髄液漏出症の画像診断基準

<p><b>脳脊髄液漏出症の画像診断</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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”所見の組合わせが得られた場合、脳脊髄液漏出症“確定”とする</li> <li>・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</li> </ul> <p>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</p> <p><b>“確定”所見</b></p> <p>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</p> <p>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</p> <p>脳槽シンチグラフィ：片側限局性 RI 異常集積＋脳脊髄液循環不全</p> <p><b>“強疑”所見</b></p> <p>脊髄MRI/MR ミエログラフィー：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 造影されない硬膜外水信号病変</li> <li>② くも膜下腔と連続する硬膜外水信号病変</li> </ol> <p>脳槽シンチグラフィ：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 片側限局性 RI 異常集積</li> <li>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</li> </ol> <p><b>“疑”所見</b></p> <p>脊髄MRI/MR ミエログラフィー：硬膜外水信号病変</p> <p>脳槽シンチグラフィ：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 非対称性 RI 異常集積</li> <li>② 頸～胸部における対称性の集積</li> </ol>
--

圧症”は“脳脊髄液漏出症”とまったく独立しているわけではなく、その多くはオーバーラップしているものと考えられるため、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ものの“脳脊髄液漏出症”の補助診断として有用であることから“低髄液圧症”の画像判定基準(表6)と“低髄液圧症”の診断基準(表7)も参考基準として合わせて策定した。

さらに2011年には、国際頭痛学会の機関誌である『Headache』に、本症の有名な研究者である Schievink, Dodick, Mokri, Silberstein, Bousser, Goadsby が連名で国際頭痛分類の次回改訂に向けた提言を行っている<sup>6)</sup>。このなかにあらたな診断基準が掲載されている。第2版との大きな違いとして、症状変化に関する時間の規定がなくなったことがあげられる。この時間の規定は『国際頭痛分類第2版』に基づく診断と『脳脊髄液減少症ガイドライン2007』に基づく場合の大きな争点になっていたポイントであり、このように改訂された場合の将来的な影響は少なくない。

サイド  
メモ  
2

交通外傷と低髄液圧症候群

低髄液圧症候群と外傷性頸部症候群(頸椎捻挫、いわゆる“鞭打ち症”)に関して、2001年に平塚共済病院(当時)の篠永らにより「頸椎捻挫に続発した低髄液圧症候群」と題する学会報告が行われたことに端を発し、あたかも難治性の外傷性頸部症候群の多くが低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症)のように誤解され、裁判で争われるなど社会問題化していた。そのため、外傷が契機となって低髄液圧症候群が生じるかどうかについて、日本(脳)神経外傷学会は、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、低髄液圧症候群に関する国内外の300編余の文献検討を行うなどして診断基準を作成した(2007年3月公表。その後、2010年3月改訂)。内容は、外傷に関する事項以外は基本的に『国際頭痛分類第2版』に準じている。この診断基準は、日本脳神経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る。

表 6 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	<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>
特徴	<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>
解釈	<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>
2. 硬膜下水腫(subdural effusion)	
判定基準	<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>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</p>
特徴	<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>
解釈	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の“参考”所見とする</li> </ul>
3. 硬膜外静脈叢の拡張	
判定基準	<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>
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な所見のひとつではあるが、客観的判断が難しい</li> </ul>
解釈	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の“参考”所見とする</li> </ul>
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	<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>
解釈	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低髄液圧症の“参考”所見とする</li> </ul>
5. まとめ	
	<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>

## 治療法

低髄液圧症候群の治療法として、安静と十分な水分補給による保存的治療がまず試みられるべきである。後述するブラッドパッチが有名であり、国際頭痛分類の診断基準のなかにも取り上げられているが、保存的治療が first choice である。

ブラッドパッチは、硬膜外に自己血を注入し髄液漏の閉鎖を試みる方法である。この方法の歴史は古く、腰椎穿刺後の低髄液圧症候群に対しては1960年に<sup>7)</sup>、特発性低髄液圧症候群に対しても1989年に<sup>8)</sup>最初の報告がなされている。また、アメリカ NIH が運営する一般人向けホームページ

表 7 低髄液圧症の診断基準

<ul style="list-style-type: none"> <li>・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmH<sub>2</sub>O 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</li> <li>・起立性頭痛を前提に、びまん性の硬膜造影所見と 60 mmH<sub>2</sub>O 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</li> <li>・複数の“参考”所見があった場合には、低髄液圧症“疑”とする</li> </ul> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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</p>
--

にも、CSF leak(脳脊髄液漏出症)の有効な治療としてブラッドパッチが紹介されている。これまで健康保険適応外の治療法であったが、さきの研究班が関連学会合同の画像判定基準・画像診断基準を公表したことを受けて、2012年6月に先進医療として認められた。

### ● おわりに

本稿のテーマは、“特発性低髄液圧性頭痛(低髄液圧症候群)”であった。この“低髄液圧症候群”は“脳脊髄減少症”および“脳脊髄液漏出症”とかなりの部分オーバーラップしていることが予想されるが、それぞれを診断する観点が異なるため、いまだ統一的な解釈ができる段階には至っていない。現在、前述の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(山形大学医学部脳神経外科教授)〕において、そのための取組みがなされている。

### 文献

- 1) Schaltenbrand, G.: *Zentralbl. Neurochir.*, **3**: 290-300, 1938.
- 2) Mokri, B. et al.: *Neurology*, **51**: 786-790, 1998.
- 3) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(編): 日本頭痛学会誌, **31**: 13-188, 2004.
- 4) 脳脊髄液減少症研究会ガイドライン作成委員会(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, 2007, pp.15-18.
- 5) Schievink, W. I.: *Cephalalgia*, **28**: 1347-1356, 2008.
- 6) Schievink, W. I. et al.: *Headache*, **51**: 1442-1444, 2011.
- 7) Gormley, J. B.: *Anesthesiology*, **21**: 565-566, 1960.
- 8) Rupp, S. M. and Wilson, C. B.: *J. Neurosurg.*, **70**: 808-810, 1989.

\* \* \*

# Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on chronological changes

Keita Sakurai<sup>1</sup>, Minoru Nishio<sup>2</sup>, Kazuo Yamada<sup>2</sup>,  
Masashi Shimohira<sup>1</sup>, Yoshiyuki Ozawa<sup>1</sup>, Noriyuki Matsukawa<sup>3</sup>,  
Takuya Oguri<sup>3</sup>, Yoshino Ueki<sup>3</sup>, Junko Tohyama<sup>4</sup>,  
Takemori Yamawaki<sup>5</sup> and Yuta Shibamoto<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Radioisotope cisternography (RICG) is useful for detecting cerebrospinal fluid (CSF) leakage in spontaneous intracranial hypotension (SIH) patients. However, RICG can cause iatrogenic CSF leakage (ICSFL) due to a lumbar puncture.

**Objectives:** To compare the RICG findings of SIH and ICSFL.

**Methods:** The presence of direct findings suggesting CSF leakage and indirect findings including early visualization of the bladder and absence of radioactivity over the brain convexities were evaluated in seven SIH and six ICSFL patients. Radioisotope clearance was assessed semi-quantitatively.

**Results:** In contrast to the variety of anatomical levels at which direct findings were detected in the SIH patients, the ICSFL patients only displayed direct findings at the lumbosacral level. None of the ICSFL patients displayed direct findings at 1 hour after the tracer injection. Although early visualization of the bladder was depicted in all patients, no activity was visualized over the brain convexities in the SIH patients. In the semi-quantitative analysis, the tracer retention index at 24 hours was lower in the SIH patients than the ICSFL patients.

**Conclusions:** The early appearance of direct findings above the lumbosacral level, the absence of radioactivity over the brain convexities and a low tracer retention index are suggestive of SIH.

## Keywords

Spontaneous intracranial hypotension, post-puncture cerebrospinal fluid leakage, radioisotope cisternography, chronological change

Date received: 16 February 2012; revised: 26 April 2012; 2 July 2012; accepted: 26 July 2012

## Introduction

Orthostatic headache is a characteristic symptom of spontaneous intracranial hypotension (SIH) but, recently, various atypical types of headache and associated symptoms as well as the presence of a normal

cerebrospinal fluid (CSF) pressure have been reported (1–4). As the spectrum of its clinical manifestations widens, the diagnosis of SIH by imaging findings including subdural fluid collection, enhancement of

<sup>1</sup>Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan

<sup>3</sup>Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan

<sup>4</sup>Department of Radiology, Toyota-kai Medical Corporation Kariya Toyota General Hospital, Japan

<sup>5</sup>Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University, Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

### Corresponding author:

Keita Sakurai, Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467–8601, Japan.  
Email: ksak666@yahoo.co.jp

the pachymeninges, and sagging of the brain, and the demonstration of low CSF pressure are insufficient as is the efficacy of epidural blood patching (5,6); therefore, the demonstration of paraspinal CSF leakage (i.e. the presence of extrathecal CSF) by diagnostic imaging is expected to become very important.

Radioisotope cisternography (RICG), computed tomography myelography, spinal magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance myelography (MRM) have been reported to be useful for detecting CSF leakage (7–11). In particular, RICG is considered to be useful because it can evaluate not only the direct signs of leakage but also indirect signs and allows quantitative analysis (12,13). However, RICG carries a risk of iatrogenic CSF leakage (ICSFL), even when the puncture is performed carefully using a fine needle, and ICSFL can mimic SIH, leading to misdiagnosis (14). Since the imaging findings of SIH and ICSFL have rarely been compared (15), the present study attempted to investigate the differences in the RICG findings of SIH and ICSFL patients.

## Materials and methods

### Subjects

This was a retrospective study evaluating the differences in the imaging findings of SIH and ICSFL patients using data obtained at our hospital. This study was approved by our institutional review board, which waived the requirement for informed consent.

The privacy of the patients was completely protected. Between September 2005 and October 2010, seven patients (mean age  $\pm$  SD:  $41 \pm 11$  years; two men and five women) were diagnosed with SIH according to typical radiological findings, including enhancement of the pachymeninges and sagging of the brain, and the diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-2), excluding criterion d (resolution of headache within 72 hours after epidural blood patching), because not all patients required epidural blood patching (16). In addition, six patients (mean age  $\pm$  SD:  $50 \pm 12$  years; three men and three women), including five with a medical history of orthostatic headache and one with ventricular dilatation due to brain atrophy, were diagnosed with ICSFL according to the results of previously reported 3-day imaging examinations (Day 1: brain and whole spinal MRI and MRM. Day 2: intrathecal injection of radioisotopes by lumbar puncture; RICG at 1.0, 2.5 and 6.0 hours; second lumbar spinal MRI and MRM at 8–10 hours after the lumbar puncture. Day 3: RICG at 24 hours) (14). None of the patients displayed head and spinal MRI findings suggestive of SIH. Furthermore, none of the ICSFL patients fulfilled the diagnostic criteria of ICHD-2, and abnormal imaging findings appeared only after the intrathecal injections of radioisotope, which suggested that lumbar punctures were the primary cause of the CSF leakages in these patients. The clinical characteristics of the 13 patients are summarized in Table 1. None of the patients underwent a computerized tomography-myelogram.

**Table 1.** Clinical features of the SIH and ICSFL patients.

Case No	Sex	Age	Diagnosis	Gauge of spinal needle	Puncture level	Number of punctures	Opening pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Duration of bed rest (hour)
1	F	27	SIH	25	L4/5	1	negative	2.5
2	F	36	SIH	25	L4/5	1	0	2.5
3	M	55	SIH	25	L4/5	N.A.	0	2.5
4	F	41	SIH	25	L4/5	1	0	2.5
5	F	39	SIH	25	L4/5	1	0	2.5
6	M	31	SIH	25	L4/5	1	0	2.5
7	F	61	SIH	25	L4/5	1	0	2.5
8	F	34	ICSFL	25	L4/5	1	110	2.5
9	F	44	ICSFL	25	L4/5	1	120	2.5
10	M	43	ICSFL	25	L4/5	1	125	2.5
11	F	57	ICSFL	25	L4/5	1	110	2.5
12	M	72	ICSFL	25	L4/5	1	110	2.5
13	M	48	ICSFL	18	L3/4–L5/S	N.A.	110	2.5

SIH: spontaneous intracranial hypotension; ICSFL: iatrogenic cerebrospinal fluid leakage; F: female; M: male; L: lumbar; S: sacral; N.A.: not applicable.

### Radionuclide cisternography

The intrathecal injection of 37 MBq (1 mCi) In-111 diethylenetriamine-penta-acetic acid was performed carefully at the L3/4 or L4/5 level using a 25-gauge (G) pencil point spinal needle (excluding patient no. 13, who was punctured with an 18-G spinal needle). After the injection, all patients took bed rest for 2.5 hours. Whole cerebrospinal axis planar images were obtained at 1.0, 2.5, 6.0 and 24 hours after the injection using a dual-head gamma camera system (E.CAM; Siemens, Erlangen, Germany) equipped with medium-energy low penetration parallel hole collimators at an acquisition time of 6.7 min. The energy window was centered at 172 and 247 keV and opened by  $\pm 15\%$ . Images were acquired in a  $256 \times 1024$  matrix. Before the intrathecal injection of the radionuclide, the measurement of CSF pressure and CSF sampling was performed.

### Image analysis

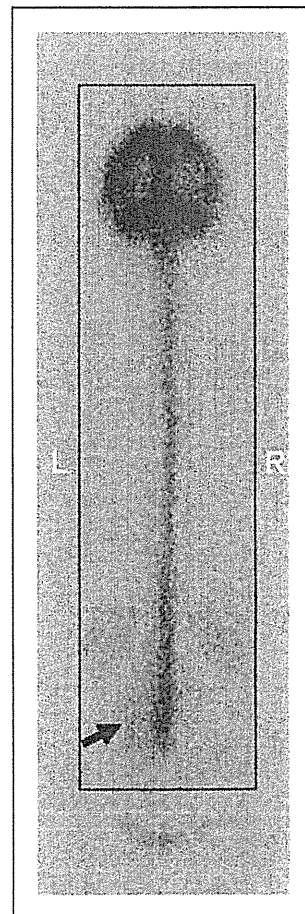
**Qualitative analysis.** In RICG, focal areas of increased radioactivity in the unilateral or bilateral paraspinal regions were defined as a direct abnormal finding that was suggestive of CSF leakage. This finding was graded on a 4-point scale: grade 0, no paraspinal activity; grade 1, possible leakage (faint paraspinal activity involving an area with a diameter that is shorter than the transverse diameter of the area of spinal canal activity); grade 2, probable leakage (strong paraspinal activity involving an area with a diameter that is shorter than the transverse diameter of the area of spinal canal activity); grade 3, definite leakage (strong paraspinal activity involving an area with a diameter that is longer than the transverse diameter of the area of spinal canal activity) (10). The anatomical level at which direct findings appeared and the time at which they were first detected was assessed. Indirect abnormal findings were defined as early visualization of the bladder (radioactivity in the bladder at 1.0 or 2.5 hours after injection) and no visualization of activity over the brain convexities (no marked accumulation around the brain at 24 hours after injection) (12). The RICG images were independently reviewed by a neuroradiologist (K.S.) and a neurosurgeon (M.N.), who were blinded to the patients' clinical information, and abnormal findings were determined by agreement.

**Semi-quantitative analysis.** As a semi-quantitative assessment, the degree of radioactivity in the whole CSF space excluding the bladder was assessed on postero-anterior RICG images in order to evaluate radioisotope clearance from the CSF space at 1.0, 2.5, 6.0 and 24 hours after the tracer injection (Figure 1). Due to the

square shape of the region of interest, radioactivity in the kidneys and epidural space could not be excluded from the count. After correcting for the radioactive decay of the tracer, the tracer retention index of each scan phase relative to the first scan (1 hour after the injection) was calculated for both the SIH and ICSFL patients.

### Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the SPSS 11.0 statistical software program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Mann-Whitney U test was used for comparisons of the patients' age data, the timing of the initial appearance of direct findings, the grade of the direct findings and the tracer retention index. Fisher's exact test was used for comparisons of the gender distribution between groups. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .



**Figure 1.** RICG posteroanterior image of a 44-year-old ICSFL patient (case 9). RICG was performed at 24 hours after the tracer injection and detected abnormal activity in the left paraspinal area. The square indicates the region of interest in which radioactivity was counted.

**Table 2.** Radiological features of the SIH and ICSFL patients.

Case no.	Direct finding		Indirect findings		Tracer retention index		
	Level (grade)	Time of the initial appearance (h)	EVB	NVA	2.5 h	6 h	24 h
1	Ct (2), T (1)	2.5	+ (1 h)	+	0.97	0.72	0.18
2	Ct (1), T (1), L (1)	1	+ (1 h)	+	0.73	0.22	0.04
3	T (3)	2.5	+ (1 h)	+	0.96	0.74	0.12
4	Ct (3), L (3)	2.5	+ (1 h)	+	0.62	0.18	0.04
5	C (2), CT (3), L (2)	1	+ (1 h)	+	0.95	0.61	0.14
6	C (3), L (1)	1	+ (1 h)	+	0.81	0.26	0.05
7	T (2), L (1)	2.5	+ (2.5 h)	+	0.99	0.58	0.10
8	L (3)	6	+ (1 h)	-	0.98	0.46	0.13
9	L (3)	6	+ (1 h)	-	0.93	0.51	0.11
10	L (3)	2.5	+ (1 h)	-	0.92	0.55	0.23
11	—*	—	+ (1 h)	-	0.89	0.59	0.29
12	L (3)	6	+ (1 h)	-	0.99	0.78	0.38
13	L (2)	2.5	+ (1 h)	-	0.78	0.46	0.18

SIH: spontaneous intracranial hypotension; ICSFL: iatrogenic cerebrospinal fluid leakage; h: hour(s); EVB: early visualization of the bladder; NVA: no visualization of activity over the brain convexities; C: cervical; Ct cervicothoracic; T: thoracic; L: lumbosacral; N.A.: not applicable.

\*Radioisotope cisternography showed a small area of epidural accumulation on the caudal side of the dural sac at 6 hours after the tracer injection, but this finding was not categorized as cerebrospinal fluid leakage.

## Results

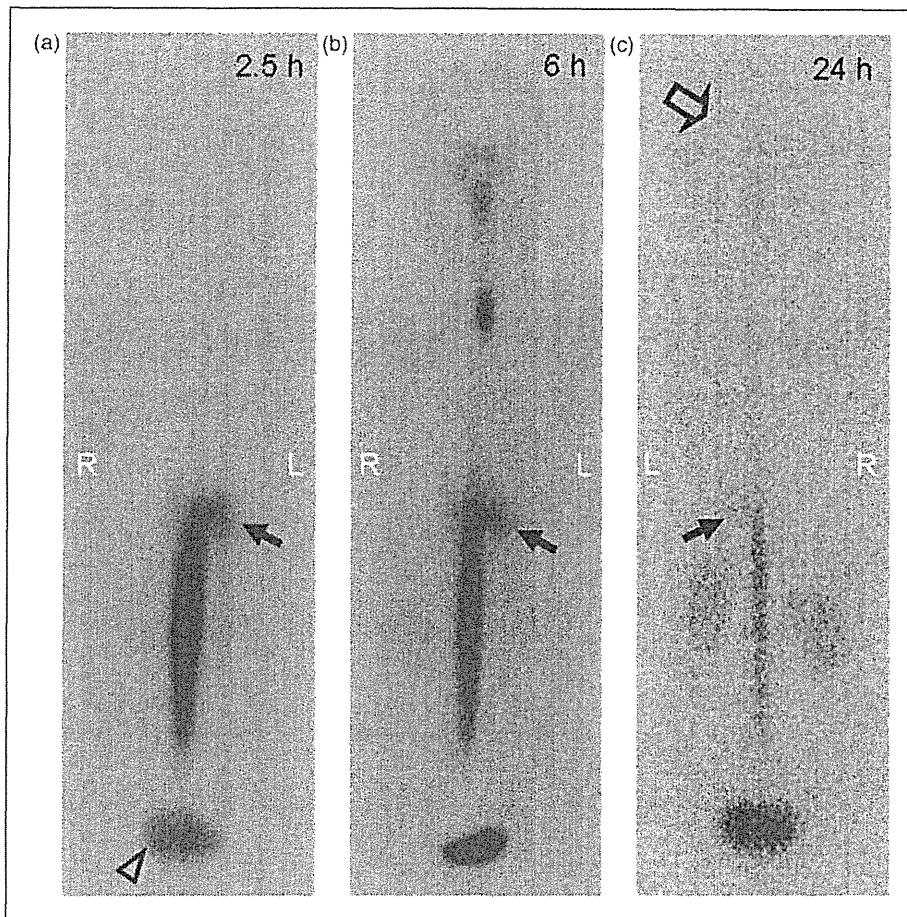
There were no significant differences in the mean age or gender distribution between the SIH and ICSFL patients ( $p=0.20$  and  $0.59$ ). The radiological features of the patients are summarized in Table 2. In six of the seven SIH patients, spinal MRI and MRM was performed before RICG; four were found to have a spontaneous leakage at the lumbar level and two were not. In one subject (case no. 4), spinal MRI and MRM was performed only after the RICG examination, so it was difficult to determine whether or not the lumbar level leakage on RICG was spontaneous or iatrogenic. However, CSF leakage appeared 2.5 hours after the tracer injection at the cervicothoracic level, but at the lumbosacral level it appeared 6 hours later. The cervicothoracic level finding was considered to be caused by SIH. In contrast to the variety of anatomical levels at which direct findings were observed in the SIH patients (Figures 2, 3), the ICSFL patients only displayed direct findings at the lumbosacral level on RICG (Figure 4). Furthermore, the ICSFL patients revealed a higher grade of lumbosacral direct findings than the SIH patients; the mean direct finding grade ( $\pm$ SD) was  $1.6 \pm 0.8$  in the SIH patients and  $2.8 \pm 0.4$  in the ICSFL patients ( $p=0.04$ ). The initial appearance of direct findings occurred earlier in the SIH patients than the ICSFL patients ( $p=0.02$ ). None of the

ICSFL patients displayed direct findings at 1 hour after the tracer injection.

During the evaluation of indirect findings, early visualization of the bladder was depicted in all patients (Figures 2–4). Contrary to other findings, the absence of activity over the brain convexities was exclusively detected in the SIH patients (Figures 2, 3). The tracer retention index data obtained in the semi-quantitative analysis are shown in a boxplot (Figure 5). The SIH patients displayed a lower mean tracer retention index than the ICSFL patients at 24 hours after the tracer injection ( $p=0.03$ ). Notably, the tracer retention index of one of the ICSFL patients (case 13) was relatively high, despite them being punctured with an 18-G spinal needle (18% at 24 hours).

## Discussion

Although the most common sites of CSF leakage in spinal CSF leak syndrome have been reported to be the cervicothoracic junction and the thoracic area (17), multiple simultaneous spinal CSF leaks were detected at the initial presentation in some of the patients reported in the literature, as well as some of the patients in this study (7,10). On the other hand, lumbosacral dominant leakages have also been reported (13,18). As lumbar puncture carries a risk of CSF leakage, it is necessary to carefully evaluate not



**Figure 2.** Direct finding of CSF leakage at the thoracic level on serial RIGG images taken at 2.5, 6, and 24 hours after the tracer injection in a 55-year-old SIH patient (case 3). Left-dominant abnormal paraspinal activity was seen at the lower thoracic level at 2.5 to 24 hours after the tracer injection ((a)–(c), arrows). Early visualization of the bladder was depicted at 2.5 hours after the tracer injection ((a), open arrowhead). At 24 hours after the injection, an RIGG image revealed limited uptake and rapid washout of the intrathecal tracer and the absence of activity over the brain convexities ((c), open arrow).

only the presence of direct findings but also other imaging findings that are suggestive of CSF leakage.

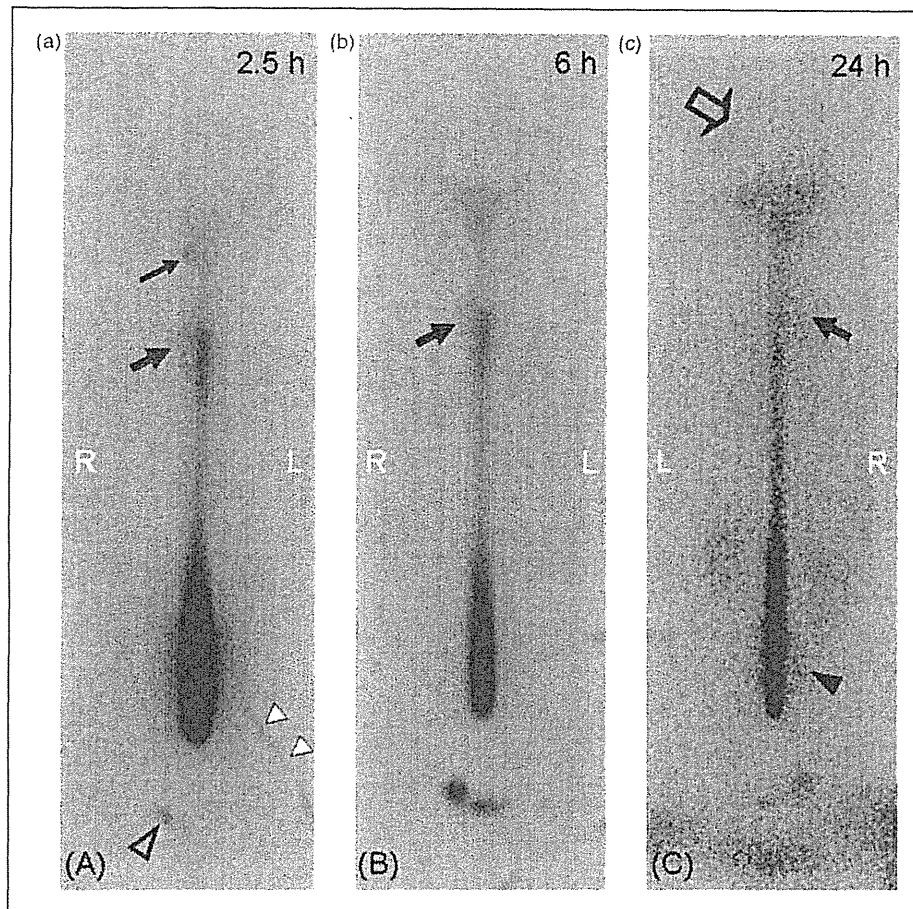
It is not surprising that the ICSFL patients only displayed direct findings at the lumbosacral level because the thecal punctures were performed at this location. Direct findings appeared later in the ICSFL patients than the SIH patients (at 6 hours after the tracer injection in three of the five cases and at 2.5 hours in two cases). Notably, none of the ICSFL patients displayed direct findings at 1 hour after the tracer injection. Taking the 2.5 hours' bed rest enjoyed by the subjects into account, it is plausible to assume that body movements including upright positioning after bed rest can worsen CSF leakage through post-puncture dural tears and, hence, cause the late appearance of direct findings.

Indirect findings as well as direct findings of CSF leakage have been utilized for the diagnosis of SIH, especially in cases in which RIGG fails to demonstrate direct findings (12,19). However, the utility of indirect findings is disputed. For example, early visualization of

the bladder has been reported in both SIH and ICSFL patients (14,20,21). This suggests that tracer leakage through dural defects, even those caused by the small sized 25-G pencil point spinal needle, could migrate into the extrathecal space and produce imaging findings similar to those of SIH.

Although semi-quantitative evaluations of RIGG images have also been performed for the diagnosis of SIH (13,22,23), no study has compared the results of these evaluations between SIH and ICSFL. In this study, the SIH patients displayed a lower mean tracer retention index at 24 hours than the ICSFL patients. As well as the absence of activity over the brain convexities in the SIH patients, this finding indicates the unusual diffusion of tracer into the extra-arachnoid space and its rapid uptake by the circulation. As reported previously (9), the precise cause of spontaneous CSF leakage was not clarified in this study. However, considering the presumed underlying structural weakness of the spinal meninges due to small dural tears and the complex and





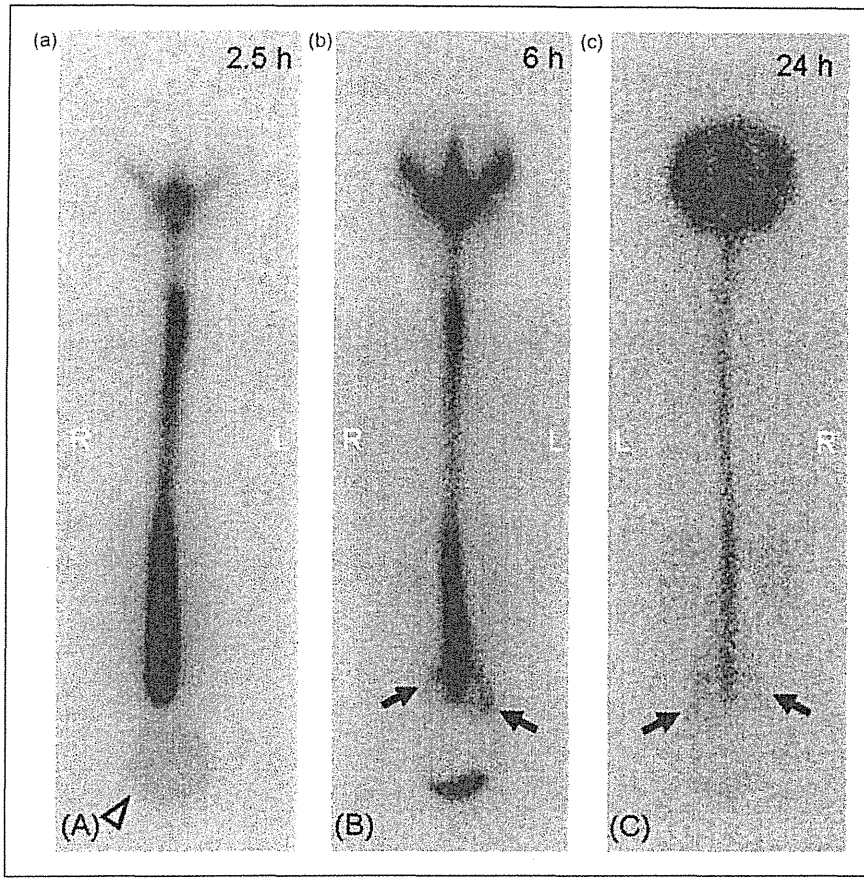
**Figure 3.** Direct findings were observed at multiple levels on serial RIGG images taken at 2.5, 6 and 24 hours after the tracer injection in a 39-year-old SIH patient (case 5). In addition to the abnormal right paraspinal activity observed at the level of the cervicothoracic junction at 2.5 to 24 hours after the tracer injection ((a)–(c), arrows), RIGG images revealed a cervical level leak at 2.5 hours and a lumbosacral level leak at 24 hours ((a), small arrow; (c), arrowhead). Similar to the RIGG images of case 3, early visualization of the bladder, limited uptake of the tracer and the absence of activity over the brain convexities were depicted ((a), open arrowhead; (c), open arrow). The white arrowheads (a) indicated tracer accumulation along the urethral catheter.

fragile nature of the meningeal diverticula (17), it is plausible to assume that these structural abnormalities could cause more intense temporal tracer leakage than iatrogenic post-puncture dural tears caused by fine spinal needles.

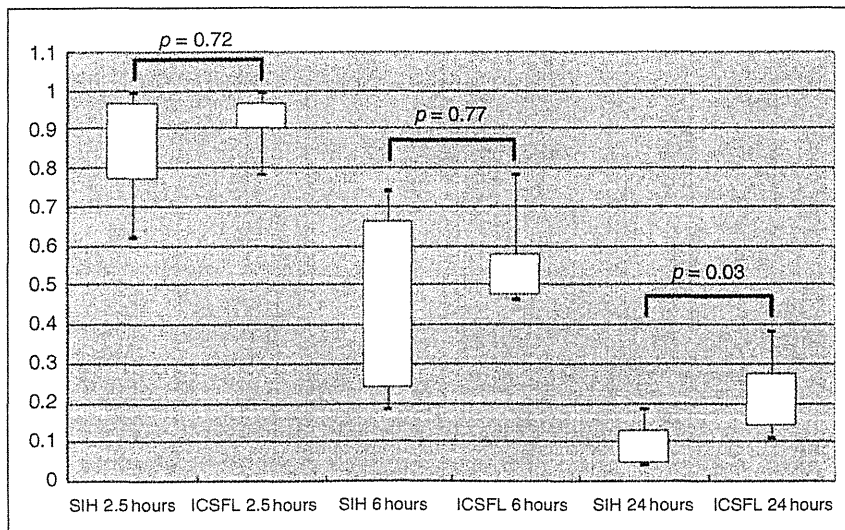
The RIGG findings, including the presence of CSF leakage outside the lumbosacral levels, the absence of radioactivity over the brain convexities and the chronological changes, should be useful to diagnose SIH, irrespective of the CSF leakage findings at the lumbosacral levels. Considering the similarities of the direct findings at the lumbosacral levels between ICSFL and SIH, it appears important to evaluate these findings on RIGG. Another advantage is that these findings can be evaluated through usual examination and any special analysis software or MRI is not required.

The small number of subjects, especially SIH patients with CSF leakages localized to the lumbosacral levels, is the main limitation of this study. This would

not affect our results regarding the timing of the initial appearance of direct findings of CSF leakage because the SIH patients displayed an earlier initial appearance time despite the distal location of their puncture sites. However, the small number of subjects might have affected the diagnostic value of the semi-quantitative evaluation of the tracer retention index. Thus, it is necessary to compare the findings of SIH patients with localized lumbosacral-level CSF leaks with those of ICSFL patients in order to further analyze the severity and distribution of direct findings of CSF leakage at the lumbosacral level. Another limitation is that healthy normal controls were not recruited for ICSFL subjects. There are two reasons why we used symptomatic subjects for the comparison of ICSFL and SIH. One is that RIGG is a costly and invasive examination, which could cause various complications, including not only ICSFL but also infectious meningitis, intracranial, spinal hematoma and so on (24–26). Another is related



**Figure 4.** Serial RIGG images taken at 2.5, 6 and 24 hours after the tracer injection in a 34-year-old ICSFL patient (case 8). RIGG images revealed left-dominant abnormal paraspinal activity at the lumbosacral level at 6 to 24 hours after the tracer injection ((b) and (c), arrows). In addition to the direct findings, early visualization of the bladder was depicted at 2.5 hours after the tracer injection ((a), open arrowheads).



**Figure 5.** Boxplots of the tracer retention index for RIGG in the SIH and ICSFL patients. At 2.5 and 6 hours after the tracer injection, there was no significant difference between the SIH ( $0.86 \pm 0.13$  [SD],  $0.47 \pm 0.23$ ) and ICSFL patients ( $0.92 \pm 0.07$ ,  $0.56 \pm 0.11$ ) ( $p = 0.72$  and  $0.77$ , respectively). However, at 24 hours after the injection, the tracer retention index of the SIH patients ( $0.09 \pm 0.05$ ) was lower than that of the ICSFL patients ( $0.22 \pm 0.09$ ) ( $p = 0.03$ ).

to the clinical indication of RICG. Generally, RICG is performed to evaluate symptomatic subjects with a suspicion of CSF leakage and hydrocephalus. Therefore, it is highly unusual to perform this examination in asymptomatic subjects. Thus, we think that evaluating symptomatic subjects is more reasonable in the clinical situation than evaluating healthy subjects. Since abnormal imaging findings appeared only after the intrathecal injections of the radioisotope, lumbar punctures were considered to be the primary cause of the CSF leakages in ICSFL patients (even if a small amount of image-negative spontaneous CSF leakage might exist). Finally, our results regarding the direct findings and tracer retention index in ICSFL patients should not be applied to all kinds of ICSFLs because needle sizes and anatomical levels for thecal punctures could affect the results.

In conclusion, additional imaging findings that are related to chronological changes would be useful for distinguishing post-puncture ICSFLs from SIH. Lumbosacral dominant CSF leakage and early visualization of the bladder should be carefully interpreted because CSF leakage, even that caused by the use of fine spinal needles, can cause these findings.

#### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### References

- Mokri B. Spontaneous cerebrospinal fluid leaks: from intracranial hypotension to cerebrospinal fluid hypovolemia – evolution of a concept. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1113–1123.
- Schievink WI. Misdiagnosis of spontaneous intracranial hypotension. *Arch Neurol* 2003; 60: 1713–1718.
- Morki B, Hunter SF, Atkinson JL, et al. Orthostatic headaches caused by CSF leak but with normal CSF pressures. *Neurology* 1998; 51: 786–790.
- Vetruigno R, Mascalchi M, Chierichetti F, et al. Hypoactive-hypoalet behavior ('psychic akinesia') in intracranial hypotension syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1452–1454.
- Schievink WI, Maya MM, Louy C, et al. Diagnostic criteria for spontaneous spinal CSF leaks and intracranial hypotension. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 853–856.
- Leep Hunderfund AN and Mokri B. Orthostatic headache without CSF leak. *Neurology* 2008; 71: 1902–1906.
- Benamor M, Tainturier C, Graveleau P, et al. Radionuclide cisternography in spontaneous intracranial hypotension. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 150–151.
- Chiapparini L, Farina L, D'Incerti L, et al. Spinal radiological findings in nine patients with spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiology* 2002; 44: 143–150.
- Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JL, et al. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 1996; 84: 598–605.
- Yoo HM, Kim SJ, Choi CG, et al. Detection of CSF leak in spinal CSF leak syndrome using MR myelography: correlation with radioisotope cisternography. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 649–654.
- Wang YF, Lirng JF, Fuh JL, et al. Heavily T2-weighted MR myelography vs CT myelography in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 2009; 73: 1892–1898.
- Morioka T, Aoki T, Tomoda Y, et al. Cerebrospinal fluid leakage in intracranial hypotension syndrome; usefulness of indirect findings in radionuclide cisternography for detection and treatment monitoring. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 181–185.
- Moriyama E, Ogawa T, Nishida A, et al. Quantitative analysis of radioisotope cisternography in the diagnosis of intracranial hypotension. *J Neurosurg* 2004; 101: 421–426.
- Sakurai K, Nishio M, Sasaki S, et al. Postpuncture CSF leakage: a potential pitfall of radionuclide cisternography. *Neurology* 2010; 75: 1730–1734.
- Yousry I, Förderreuther S, Moriggl B, et al. Cervical MR imaging in postural headache: MR signs and pathophysiological implications. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1239–1250.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: S1–S160.
- Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 2286–2296.
- Tomoda Y, Korogi Y, Aoki T, et al. Detection of cerebrospinal fluid leakage; initial experience with three-dimensional fast spin-echo magnetic resonance myelography. *Acta Radiol* 2008; 49: 197–203.
- Takahashi M, Momose T, Kameyama M, et al. Detection of cerebrospinal fluid leakage in intracranial hypotension with radionuclide cisternography and blood activity monitoring. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 339–343.
- Halaç M, Albayram S, Ceyhan E, et al. Is early bladder activity in radionuclide cisternography an indirect sign of spontaneous intracranial hypotension or sequence of lumbar puncture? *Clin Nucl Med* 2007; 32: 850–853.
- Ishihara S, Otani N and Shima K. Spontaneous intracranial hypotension (SIH): the early appearance of urinary bladder activity in RI cisternography is a pathognomonic sign of SIH? *Acta Neurochir* 2003; 86(Suppl.): 587–589.
- Horikoshi T, Ikegawa H, Uchida M, et al. Tracer clearance in radionuclide cisternography in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia* 2006; 26: 1010–1015.
- Takahashi K and Mima T. Cerebrospinal fluid leakage after radioisotope cisternography is not influenced by needle size at lumbar puncture in patients with intracranial hypotension. *Cerebrospinal Fluid Res* 2009; 6: 5.

24. Sánchez-Menoyo JL, Ruiz-Ojeda J, Martínez-Arroyo A, et al. Spinal cord hemorrhage complicating diagnostic lumbar puncture. *Rev Neurol* 2009; 48: 418-420.
25. Sinclair AJ, Carroll C and Davies B. Cauda equina syndrome following a lumbar puncture. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 714-716.
26. Alexopoulou A, Dourakis SP, Georgousi KK, et al. Intracerebral hematoma following intrathecal administration of methotrexate in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2005; 78: 159-160.