

2014/9088A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業
(障害者対策総合研究開発事業(神経・筋疾患分野))

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 嘉山 孝正

平成27(2015)年4月

目 次

I. 総括研究報告

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究-----	1
嘉山孝正	

(添付資料)

- ・脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究計画書 II
- ・【告示】厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の一部を改正する件

II. 分担研究報告

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究-----	59
------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	61
--------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	63
----------------------	----

I. 総括研究報告

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究

研究代表者 嘉山孝正 山形大学医学部脳神経外科教授

研究要旨：脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群）は、70年以上も前に提唱された疾患であるが、近年、本症が頭頸部外傷後に続発すると報告されたことに端を発し、あたかも「むち打ち症」の患者の全てが脳脊髄液減少症であるかのごとく誤解され、交通事故の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。その理由は、医師の間での診断基準が科学的でなく、独自の診断基準を使っているためである。本研究は、まず①文献的考察から脳脊髄液減少症とされた臨床概念を検証し、その臨床像を規定する。②近年発達してきたMRI画像所見と脳脊髄液減少症のこれまで髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討することによって、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基づく診断基準を作成、新たな診断基準による本症の原因疾患別患者割合の把握、不確実な診断・治療による合併症発生の回避を目的としている。平成19年度に文献レビューの結果をもとに、臨床研究のためのプロトコールを作成した。そのプロトコールによる臨床研究を、各研究者所属施設の倫理委員会の承認を経て平成20年度に開始し、平成22年8月登録症例100例の時点で、解析を行った。その結果に基づき脳脊髄液減少症の中核を成すのは「脳脊髄液の漏出」であると規定し、平成23年10月に「脳脊髄液漏出症」の画像判定基準・画像診断基準を公表した。平成24年6月、本画像診断基準を満たした患者を対象としたブラッドパッチ療法が先進医療として承認された。現在、研究班の8施設を含む44施設が先進医療の承認を受けている。また、ブラッドパッチ療法が承認されたことをうけて、新たに治療に関する臨床研究を平成24年6月から開始し、今年度も継続した。平成27年3月末の時点で、74例が登録されている。この登録症例の概要については、以下の報告書本文に記載する。

研究分担者：有賀 徹（昭和大学救急医学講座教授）、宇川義一（福島県立医科大学神経内科教授）、喜多村孝幸（日本医科大学脳神経外科臨床教授）、佐藤慎哉（山形大学総合医学教育センター教授）、篠永正道（国際医療福祉大学附属熱海病院脳神経外科教授）、高安正和（愛知医科大学脳神経外科教授）、西尾 実（名古屋市立大学脳神経外科非常勤講師）、畑澤 順（大阪大学核医学講座教授）、馬場久敏（福井大学整形外科教授）、深尾 彰（山形大学公衆衛生予防医学講座教授）、細矢貴亮（山形大学放射線診断科教授）、三國信啓（札幌医科大学脳神経外科教授）、吉峰俊樹（大阪大学脳神経外科教授）。

研究協力者：加藤真介（徳島大学整形外科教授）、紺野慎一（福島県立医科大学整形外科教授）、島 克司（医療法人医鳳会／防衛医科大学校脳神経外科前教授）、鈴木晋介（国立病院機構仙台

医療センター脳神経外科医長）、中川紀充（明舞中央病院脳神経外科部長）、守山英二（国立病院機構福山医療センター脳神経外科医長）〈五十音順〉

A. 研究目的

脳脊髄液減少症（低髄液圧症候群）は、70年以上も前に提唱された疾患であるが、近年、本症が頭頸部外傷後に続発すると報告されたことに端を発し、あたかも「むち打ち症」の患者の全てが脳脊髄液減少症であるかのごとく誤解され、交通事故の後遺障害として法廷で争われるなど、社会問題化している。その理由は、医師の間での診断基準が科学的でなく、独自の診断基準を使っているためである。

本研究は、まず①文献的考察から脳脊髄液減少症とされた臨床概念を検証し、その臨床像を規定する。②近年発達してきたMRI画像所見と

脳脊髄液減少症のこれまで髄液漏の根拠とされていた画像診断所見の疾患特異性、髄液漏と症状の因果関係を検討することによって、脳脊髄液減少症の科学的根拠に基づく診断基準を作成、新たな診断基準による本症の原因疾患別患者割合の把握、不確実な診断・治療による合併症発生の回避を目的としている。

B. 研究方法

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

C. 研究結果

平成 22 年度に起立性頭痛患者 100 名(脳脊髄液漏出確実例 16 例、疑い例 17 例)の検討結果をもとに策定した「脳脊髄液漏出症の画像判定基準(案)・画像診断基準(案)」は、その後、本症に関係する我が国の学会である、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本整形外科学会、日本頭痛学会、日本脳神経外傷学会、日本脊髄外科学会、日本脊椎脊髄病学会、日本脊髄障害医学会の了承・承認を得て、平成 23 年 10 月横浜で開催された(社)日本脳神経外科学会第 70 回学術総会において、正式な画像判定基準・画像診断基準として公表した。次に、この判定基準・診断基準をもとに、治療法を検討するため「ブラッドパッチ療法の先進医療申請」を行った。申請は、研究班で検討した内容をもとに、まず日本医科大学附属病院が申請し、平成 24 年 6 月に認められた。その後、研究班の施設としては明舞中央病院、福山医療センター、国際医療福祉大学熱海病院、名古屋市立大学附属病

院、仙台医療センター、札幌医科大学附属病院、愛知医科大学附属病院の 8 施設が承認を受けている。(全国では、平成 27 年 3 月現在、研究班の 8 施設を含み 44 施設が承認されている。)

ブラッドパッチ療法の先進医療承認をうけて、「脳脊髄液漏出症」に対する治療法の検討と、本基準で診断されるものの周辺病態を検討するための新たな臨床研究を平成 24 年 6 月より開始し、平成 26 年度も継続した。以下にその概略を示す。

＜臨床研究プロトコール II＞

*本プロトコールの詳細については添付資料「脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究計画書 II」を参照。

【研究の対象】

○対象患者

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

○選択基準

1) 座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛があること。

*頭痛以外の症状の有無は問わない。

【研究の方法】

○研究デザイン

多施設共同前方視的臨床研究

○症候評価項目

1) 座位または立位により発生、あるいは増悪する頭痛

①発症時期

②頭痛の原因となるエピソードの有無

交通事故／スポーツ／転倒／脊髄・脊椎手術／腰椎穿刺／その他

③今の頭痛の種類(性質・部位)

＜性質＞

・頭全体がしめつけられるような頭痛

・首のこりに伴って出現する後頭部の鈍痛

・脳自体が後方や下方に引っ張られるような感じの頭痛

- ・首が脳に突き刺さるような感じの頭痛
- ・目の奥の痛み
- ・ズッキンズッキンと脈打つような頭痛
- ・頭の皮膚（表面）がピリピリチリチリするような頭痛
- ・気圧の低下（台風や雨降りの前）に伴って増悪する頭痛
- ・乗物（自転車、自動車、電車など）によって増悪する頭痛
- ・安静臥床により軽快するような頭痛

<部位>

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

④体位による変化の時間経過

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

⑤現在の頭痛の程度（重症度）：

Visual analog scale で評価

⑥これまで一番強かった時の頭痛の程度：

Visual analog scale で評価

⑦頭痛が一番強かった時期

2) 頭痛以外の症状

①下記の症状の有無／症状出現時期／体位による変化の有無

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

- ・排尿障害
- ・上背部痛
- ・腰痛
- ・その他

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

③これまで一番辛かった時の症状の程度：

Visual analog scale で評価

④その症状が一番強かった時期

3) 頭頸部外傷が先行する場合の追加事項

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

○脳脊髄液漏出症診断のための画像検査

1) 画像検査手順

選択基準を満たし、研究への参加の同意が得られた被験者に対して、頭部 MRI、脊髄 MRI/MR ミエログラフィー、CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィーを行う。

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

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

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

2) 画像検査法

A. MRI

撮像法（頭部）

Gd 造影 T1 強調画像脂肪抑制 3 方向（軸位、冠状断、矢状断；SE）

FLAIR、T2 強調画像（造影後でも可）+ α （拡散強調画像、等）

撮像法（脊髄・脊椎）

- ・脊髄 MRI

T2 強調画像脂肪抑制横断像（全脊椎）

+ Gd 造影 T1 強調画像脂肪抑制横断像
(全脊椎)

*脂肪抑制法が難しい場合は T1 強調画像
を加えて代用できる。

T2 強調画像横断像 (全脊椎) +T1 強調画像
横断像 (全脊椎)

+ Gd 造影 T1 強調画像横断像 (全脊椎)

・MR ミエログラフィー

A. 頸椎から胸椎レベル正面、側面

B. 胸椎から腰椎レベル正面、側面

B. CT ミエログラフィー/脳槽シンチグラフィー
<実施法>

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

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

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

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

<撮像法>

①CT ミエログラフィーは、造影剤注入 1.5 時間後に多列ヘリカル CT 装置で穿刺部を含めた全脊椎を撮像する。0.5~1.5 mm 厚で撮像し、3 mm

厚で観察する。造影剤の漏出が疑われる部位では、連続する元画像を観察して確認する。造影剤が不均等に分布して薄く診断に適さない場合には、当該部位について造影剤注入 4 時間後に再検する。観察の際のウィンドウレベルは、脳脊髄液腔における造影剤の CT 値の半分とする。
②脳槽シンチグラフィーは、注入後 2~3, 4~6, および 24 時間に、中エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラを用いて、頭部を含めた背腹 2 方向からの平面像を撮像する。なお、注入手技の成否と穿刺部漏出の確認、24 時間残存率算定のための reference として、注入後 1 時間以内に頭部も含めた背面像と側面像を撮影する。画像表示は、最大カウントの 20% に画像表示のピークを設定すること。

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

④脳脊髄液循環動態の解析法

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

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

$$R=Ae^{-CX} \quad A \text{ は定数}$$

により、クリアランス C を求める。

3) 脳脊髄液漏出症を疑う画像所見

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

○治療方法

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

2) 保存的治療にて Visual analog scale で最悪の症状を100%とした場合に30%以上の症状改善が認められなかった場合には、硬膜外自己血注入法(ブラッドパッチ)を行なう。髄液漏出部を含む広い範囲の硬膜外に自己静脈血を注入し漏出部位を閉鎖する。注入量は、腰椎部では20~40mL、頸椎・胸椎部では10~15mL前後とする。

3) ブラッドパッチが無効の場合の治療に関しては、任意とする。

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

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

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

○画像の中央判定

・登録した被験者について、研究代表者および研究分担者の2名の放射線科医が被験者の画像を再審査し、画像中央判定を行う。

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

○研究期間および目標症例数

平成24年4月1日から平成26年9月30日まで、被験者登録を行う。本研究の最終報告書作成時までを研究期間とする(平成27年3月末を

予定)。

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

○倫理的配慮

(1) 本研究は、ヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

(2) 研究の参加にあたっては、説明同意文書を含む研究計画書について、各施設の倫理委員会に文書による承認を得る。

(3) 被験者の特定には登録番号のみが用いられ、被験者情報の機密は保持される。

(4) 説明同意文書には、データは研究者により厳重に保護されること、データ検証のため研究事務局の担当者が担当医同席のもと、本研究に関連する診療記録等の一部を直接閲覧することがある旨記載される。

○被験者への説明と同意

担当医師は本研究について以下の内容を被験者本人に説明し、参加について文書による同意を被験者本人より得るものとする。また研究計画書は、被験者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。登録は文書による同意取得後に行う。説明同意文書には以下の事項が含まれている。(1) 研究への協力の任意性と撤回の自由、(2) 研究目的および内容、(3) 研究計画書等の開示、(4) 予想される危険性およびその対応、(5) 研究協力者にもたれされる利益および不利益、(6) 費用負担に関すること、(7) 知的所有権に関すること、(8) 倫理的配慮、(9) 個人情報保護に関すること。

○行政機関個人情報保護法に基づく追加事項

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

○データの品質保証

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

検討結果

平成 26 年度は、3 月末までに 22 例の解析が終了し、昨年度までに解析を行った 50 例と合わせて 72 例での解析が可能となった。本報告書には、今年度新規登録の 22 例と、これまでの症例を合わせた 72 例での解析結果を記載する。後に述べるごとく、今年度、目標症例数である治療例 20 例に達したが、他に現在治療中または経過観察中の症例が 2 例あり、正式な検討は、これらの症例の治療結果が出た時点で行う予定である。

1) 画像診断：

今年度登録され解析された 22 例中、画像判定基準・画像診断基準にもとづき各施設が診断した結果は、脳脊髄液漏出症と診断されたのは 13 例（59%）、脳脊髄液漏出症疑は 5 例（23%）、髄液漏出が否定されたのは 4 例（18%）であった。疑い例中 2 例は、漏出を証明できなかったが低髄液圧症の所見を有していた。

昨年度までのデータを加えた解析可能な 72 例中、脳脊髄液漏出症と診断されたのは 53 例（73.6%）、脳脊髄液漏出症疑は 11 例（15.3%）、髄液漏出が否定されたのは 8 例（11.1%）であった。疑い例中 5 例は、漏出を証明できなかったが低髄液圧症の所見を有していた。

更に今年度の 22 例について放射線診断医 2 名による画像の中央判定を以下に記載する。

<Floating dural sac sign と硬膜肥厚>

・解析対象の 22 例中、Floating dural sac sign (FDSS) が認められたのは 8 例であったが、4

例は静脈拡張であり、最終的に漏出と判定したのは 4 例であった。FDSS と紛らわしい artifact が 6 例に認められた（図 1 参照）。

・Gd 造影頭部 MRI が撮影された 20 例中、4 例が硬膜肥厚あり、2 例が硬膜肥厚疑いと判定された。

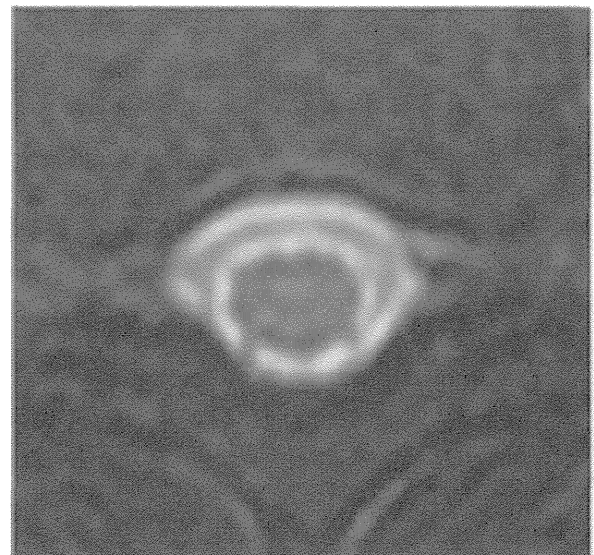
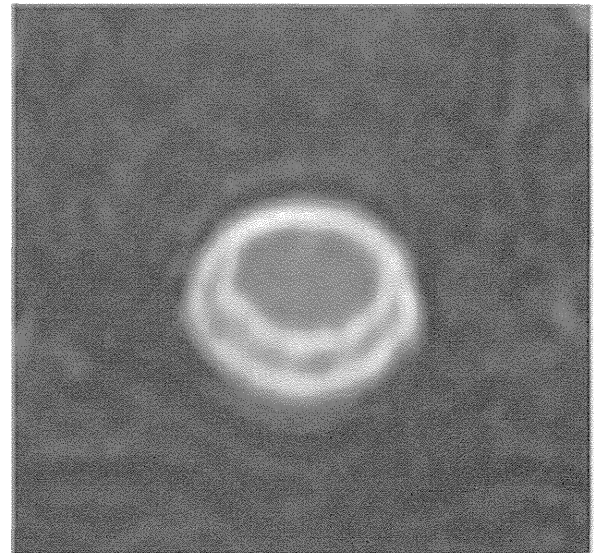


図 1：Artifact が FDSS 様に見える例

Artifact と判定する根拠は、(1) 硬膜と思われるものが全周性でないこと（どこかで連続性がとぎれる）、(2) 厚さが均一でないこと（硬膜にしては厚い部分がある）、(3) 上下スライスで位置が一定しないこと、の 3 点である。

<硬膜外注入・穿刺部漏出>

・CT ミエログラフィーの検討により、22 例中 2

例で造影剤の硬膜外への注入が疑われ、5例で穿刺部から造影剤漏出が認められた。

昨年度までの症例を合わせると72例中6例で造影剤の硬膜外への注入が疑われ、21例で穿刺部から造影剤漏出が認められたことになる。

・CTミエログラフィーにおいて、今年度解析した22例中11例で神経根に沿う造影剤の広がりが観察された。この内2例は他の漏出所見と重複して観察された。症例によっては、治療後のCTミエログラフィーでこの所見が消失し、漏出所見であったと考えられる症例も存在した。

・今年度の22例中硬膜外注入の2例を除く20例について、CTミエログラフィーおよび腰椎穿刺前後の脊髄MRIで穿刺部漏出の有無を検討した結果、16例に穿刺部漏出を認め、内3例はCTミエログラフィーのみ、5例はMRIのみ、8例は両方で穿刺部漏出が確認された。

<総合判定結果>

・画像中央判定により、最終的に脳脊髄液漏出症が確定または確実とされた症例は、平成26年度5例で、合計22例となった。(穿刺部からの漏出が疑われる症例や神経根に沿った造影剤の広がりのみを認めるなど画像所見がequivocalとされたものを除いた。)

【参考】

・これら中央判定により脳脊髄液漏出症と判定された症例の平均髄液圧は4.7cmH₂O[-1~16]、24時間RI残存率は、平均9.2%[1.6~26.4]であった。

・原因(誘因):特発性10例(46%)、スポーツ・整体など4例(18%)、交通事故・外傷6例(27%)、重労働2例(9%)であった。

<クリアランス亢進例の検討>

・平成26年度は、これまで検討課題としていたRI脳槽シンチグラフィーでクリアランスの亢進を認めるものの、脊髄MRIやCTミエログラフィーで明らかな漏出所見無しとされた症例の検討を行った。この検討には、登録症例3例と本臨床研究の対象外とされたが、必要な検査が行われている4例の画像データを新たに提供して

頂き、この7例について画像中央判定を行った。

・早期膀胱集積:5例/FDSS:陽性3例、artifact疑い3例/CTミエログラフィー:漏出4例、神経根に沿うひろがりのみ3例/穿刺部漏出:7例(内訳:CTミエログラフィー5例、腰椎穿刺前後のMRI6例)。(図2および図3参照)

・最終判定:漏出確定・確実4例、漏出強疑2例、穿刺漏出1例。

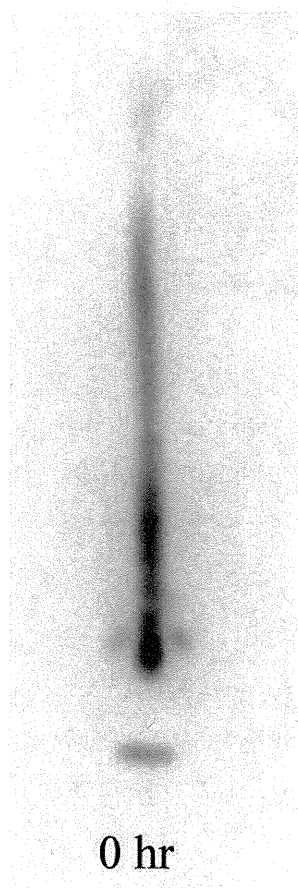
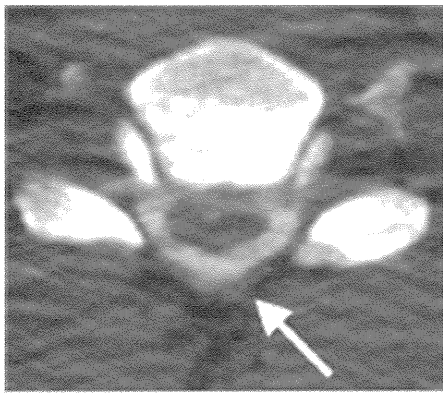
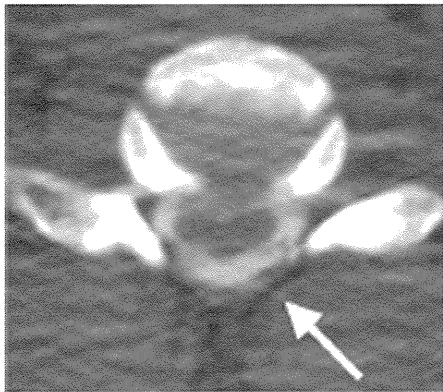


図2:クリアランス亢進例

(RI注入直後の画像。早期膀胱集積と腰部対称性のRI集積の所見を認めるが、明らかなRI漏出所見は無い。)



C6



C7

図3：クリアランス充進例（図2と同一症例）
（CT ミエログラフィーで頸椎レベルに造影剤の漏出を認める。画像中央判定により確認された。）

2) 治療効果：

プロトコールに記載したごとく、治療はまず保存的治療を行ない、保存的治療にて Visual analog scale で最悪の症状を100%とした場合に30%以上の症状改善が認められなかった場合には、硬膜外自己血注入法（ブラッドパッチ：EBP）を行なった。

<各施設の診断による確定確定症例 53 例>

- ・安静にて治癒：5 例 (9.4%)
- ・安静にて軽快：1 例 (1.9%)
- ・ブラッドパッチにより治癒：20 例
(37.7%：20/全 53 例, 42.6%：20 例/EBP47 例)
- ・ブラッドパッチにより軽快：25 例
(47.2%：25/全 53 例, 53.2%：25 例/EBP47 例)
- ＊治療後の VAS mean 30.5 [1-80]
- ・ブラッドパッチにより不変：2 例
(3.8%：2/全 53 例, 4.3%：2 例/EBP47 例)

・ブラッドパッチにより悪化：0 例

＊有害事象：感染徴候を伴わない不明熱（1 例、自然寛解）、迷走神経反射（一過性血圧低下、徐脈：1 例、アトロピン投与で回復）、頭蓋内圧上昇（硬膜下血腫合併例：一過性意識障害、徐脈：1 例、自然回復）。

<中央判定による確定確定症例 22 例>

- ・安静にて治癒：4 例 (18.2%)
- ・安静にて軽快：1 例 (4.5%)
- ・ブラッドパッチにより治癒：10 例
(45.5%：10/全 22 例, 58.8%：10 例/EBP17 例)
- ・ブラッドパッチにより軽快：7 例
(31.8%：7/全 22 例, 41.2%：7 例/EBP17 例)
- ＊治療後の VAS mean 20.0 [5-30]
- ・ブラッドパッチにより不変・悪化：0 例

D. 考察

①脊髄 MRI axial T2 像の有用性について：

本研究班の画像判定基準および診断基準においては、脊髄 MRI axial T2 像に重きを置いている。これは、脊髄 MRI が腰椎穿刺前に髄液漏の評価を行うことが可能であるためである。これまで本症の診断において、しばしば腰椎穿刺による RI や造影剤の漏出との区別が問題視されてきた経緯がある。昨年度の画像中央判定による検討では頭部造影 MRI で硬膜の増強効果を認め低髄液圧症と診断されたほとんど全ての症例での Floating dural sac sign (FDSS) が陽性であり、脊髄 MRI axial T2 像の有効性を強く示していると考察した。しかしながら、FDSS は脊髄の硬膜外腔全周に渡る髄液の漏出がある症例での所見であること、また今年度の検討では FDSS の中には静脈の拡張と思われるものや、artifact と思われるものが混在していた。以上から脊髄 MRI axial T2 像の FDSS 所見単独では、一般の医療施設でのスクリーニングとしては有効であるが、髄液漏出が少ない例や漏出方向に偏りがある例の診断には、複数方向で硬膜外の水信号を確認することや、Gd 造影 T1 強調脂肪抑制画像や CT ミエログラフィーとの比較検討が必要であると考えられる。

②穿刺部からの漏出について：

現在行なっている臨床試験は、本症の診断に用いられている MRI、RI 脳槽シンチ、CT ミエログラフィーを同一症例に行い、それぞれの所見を比較できる点がこれまでになくユニークな点である。これまでの登録症例 72 例の画像中央判定結果をみると、21 例（この中には、他部位からの髄液漏出が確認された症例も含まれている。）に穿刺部からの漏出所見が認められた。この穿刺部からの漏出は、24 時間 RI 残存率や RI クリアランスの評価に影響を与えることが懸念される。

腰椎穿刺前後の MRI の比較で、穿刺部以外にも穿刺部から離れた部位に髄液漏出が確認される症例が存在する。この現象は Pressure/volume enhancement (PVE)として、近年、学会等で報告されている。メカニズムに関しては、まだ議論の余地はあるが、既存の漏出部位からの漏出が一時的に増加した結果とも考えられ、漏出部位の同定が困難であった症例の診断に役立つ可能性があり、研究班としても今後、検討して行く予定である。

③脳槽シンチグラフィー施行時の RI クリアランス亢進例の検討：

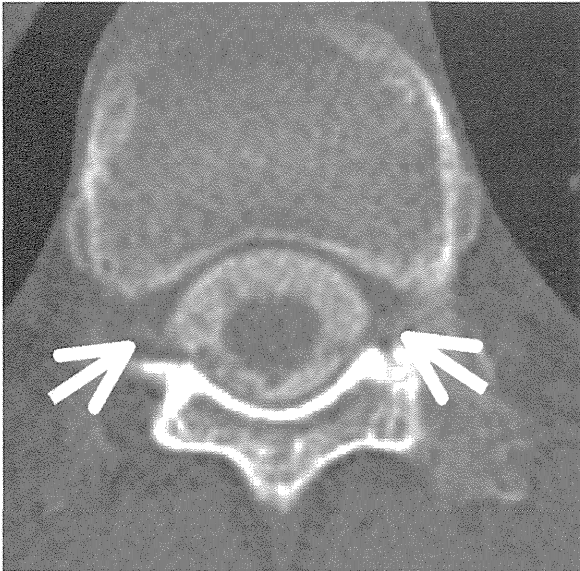
今年度は、これまで検討課題としていた脳槽シンチグラフィーで RI クリアランスの亢進を認めるものの、各施設での判定では脊髄 MRI や CT ミエログラフィーで明らかな漏出所見無しとされた症例の画像中央判定を行った。この結果からは、検討した 7 例中 4 例で脊髄 MRI や CT ミエログラフィーでの漏出が確認された。今後、本症の脊髄 MRI や CT ミエログラフィーの診断法が普及することによりこのような症例は少なくなるものと考えられるが、RI クリアランスの亢進が認められた場合には、再度、他のモダリティの画像を検討する必要があるかもしれない。

これに関連して検討対象の 7 例中 3 例に CT ミエログラフィーにおいて神経根に沿った造影剤の広がりを認めている。現在の判定基準では、この神経根に沿った造影剤の広がりは、神経根を包む硬膜嚢との鑑別が難いため漏出所見とは

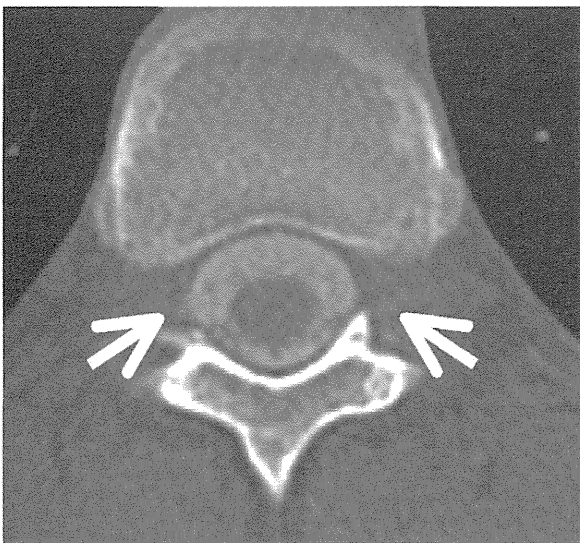
していない。しかし、注入した血液による硬膜嚢の圧迫・狭小化の可能性も否定できないものの、術後にこの造影剤の広がりが映らなくなった症例もあることから、今後も引き続き検討が必要である。（図 4 参照）

④ブラッドパッチの有効性について：

症例数が 50 例余の段階で治療効果を正確に判定するのは困難であるが、大まかな傾向は把握できるものとする。今回、画像中央判定により脳脊髄液漏出症が確定・確実な症例に限定した検討をおこなった結果でも、約 6 割が治癒、残 4 割の症例も軽快しており、悪化や有害事象がなかったことから、診断をしっかりと行なえば脳脊髄液漏出症に対するブラッドパッチ療法は有効かつ安全な治療法であることが期待される。ただし、慢性硬膜下血腫を伴った症例等では、ブラッドパッチにより一過性に頭蓋内圧が上昇し、意識障害や徐脈を呈する場合があります注意を要する。



ブラッドパッチ前



ブラッドパッチ後

図4：CT ミエログラフィーで、ブラッドパッチ前後で神経根に沿った造影剤の広がり消失した例。

E. 結論

我が国の本症に関係する学会の承認を受けた画像判定基準・画像診断基準を公表できたことにより、少なくとも今回中核となる病態と規定した「脳脊髄液漏出症」に関しては、広くコンセンサスが得られた。それにより、治療に関して「先進医療」制度を活用した診療が可能とな

った。現在、本研究班以外にも全国で 36 施設が先進医療の承認を受け診療を行なっている。本研究班では、平成 24 年度からブラッドパッチ療法の有効性・安全性の評価も含めた治療法の検討と周辺病態の検討を新たな臨床研究を継続中である。

以上から、最終目的である「誰がみても納得できる診療ガイドライン」の策定に向けて、平成 22 年度から本年度（平成 26 年度）までの 5 年間に大きな進展があったものとする。

本研究は、今年度が二期目の二年目であったが、継続中の臨床試験も次年度早期に完結する見込みがたち、最終年度である来年度は、本研究の最終目的である「科学的根拠に基づく診療指針」の策定を完了できる見込みである。

F. 健康危険情報

平成 26 年度に記入すべき健康危険情報無し。

G. 研究発表

<1. 論文発表>主なもののみ記載

【書籍・雑誌】

- 1) 喜多村孝幸:4. 硬膜損傷と髄液漏. pp205-210. 徳橋泰明, 三井公彦編: 脊椎脊髄術中・術後のトラブルシューティング第2版, 6 脊椎術後脳脊髄液減少症に対する処置, 三輪書店, 東京, 2014
- 2) 喜多村孝幸:低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症). pp171-174. 水澤英洋編: 神経症候群(第2版) V—その他の神経疾患を含めて—, X 脊髄・脊椎疾患, 髄液動態異常, 日本臨牀社, 大阪, 2014.
- 3) 有賀 徹: 外傷に伴う低髄液圧症候群について. 賠償科学 41: 51-54, 2014.
- 4) 佐藤慎哉: 脳脊髄液漏出症の画像判定基準と画像診断基準(基準作成の概要). 賠償科学 41: 67-78, 2014.
- 5) 篠永正道: 外傷性脳脊髄液減少症は稀な疾患ではない!! —交通外傷後脳脊髄液減少症の多数臨床経験から—. 賠償科学 41: 15-26, 2014.
- 6) 篠永正道: 脳脊髄液減少症と心身症の関わり.

心身医学 54(11): 1026-1033, 2014.

[書籍・雑誌：研究協力者]

7) 中川紀光 (編)：小児・若年者の起立性頭痛と脳脊髄液減少症、金芳堂、京都、2014.

8) 守山英二：脳脊髄液漏出症画像診断の最前線。神経外傷 37：7-17, 2014.

9) 守山英二：脳脊髄液漏出症画像診断：治療結果からの検証。神経外傷 37：96-104, 2014.

< 2. 学会発表 > 主なもののみ記載

1) 宇川 義一：当院における脳脊髄液漏出症の検討-脊髄 MRI 横断像での髄液漏出所見について。第 55 回日本神経学会学術大会, 2014/05/21-24, 福岡。

2) 喜多村孝幸：脳神経外科における頭痛治療のトピック-脳脊髄液減少症の診断と治療-。房総疼痛研究会。2014/2.

3) 喜多村孝幸：頭痛診療のトピック-脳脊髄液減少症の診断と治療-。第 13 回ペインクリニック診断研究会。2014/4/24

4) 喜多村孝幸：頭痛診療のトピック-女性の片頭痛&脳脊髄液減少症-。第 3 回郡山頭痛研究会。2014/6.

5) 喜多村孝幸：頭痛診療のトピックス～最近の知見から～。城西頭痛セミナー。2014/10.

6) 喜多村孝幸：脳脊髄液減少症の診断基準。第 13 回脳脊髄液減少症研究会。2014/2/16

7) 喜多村孝幸：低髄液圧症候群（脳脊髄液減少症）の最新の治療。第 42 回日本頭痛学会総会。2014/11/14-15

8) 佐藤慎哉：脳脊髄液漏出の画像診断。第 47 回南大阪脳神経外科学研究会, 2014/8/23, 狹山市。

9) 高安正和：False localizing sign を呈した脳脊髄液減少症。第 37 回日本神経外傷学会。2014/3/7, 東京。

10) 高安正和：脳脊髄液減少症に対する硬膜外自家血注入療法 7 症例の検討。日本脳神経外科学会第 73 回学術総会。2014/10/9, 東京。

11) 西尾 実：見逃されやすい頭痛。中津川地域医療懇談会, 2014/.9/19, 中津川。

12) 西尾 実：慢性頭痛に対する予防薬の選択。

第 42 回日本頭痛学会。2014/11/14-15, 下関。

13) 西尾 実：労作後に脳脊髄液漏出症を発症し約一年後に診断・完治した症例。あいち頭痛フォーラム 2014。2014/12/18, 名古屋。

[学会発表：研究協力者]

14) 鈴木晋介：特発性脳脊髄液減少症に合併した慢性硬膜下血腫 15 例：臨床経過の検討。日本脳神経外科学会第 73 回学術集会。2014/10/9-11, 東京。

15) 守山英二：脳脊髄液漏出症の診断：RIC シンチと CT ミエロについて。第 13 回脳脊髄液減少症研究会。2014/2/16, 東京。

16) 守山英二：脳脊髄液漏出症診断の最前線。第 37 回日本脳神経外傷学会。2014/3/7-8, 東京。

17) 守山英二：交通外傷、不登校児に潜む脳脊髄液漏出症。第 4 回備州 Brain Conference。2014/2/20, 福山。

18) 守山英二：RI 脳槽シンチ/CT 脊髄造影同時施行 (RIC/CTM) による脳脊髄液漏出症診断。第 37 回日本脳神経 CI 学会総会。2014/2/28, 大宮。

19) 守山英二：脳脊髄液漏出症画像診断基準：治療成績からの考察。日本脳神経外科学会第 73 回学術集会。2014/10/10, 東京。

20) 守山英二：腰椎穿刺後頭痛の診断、治療、さらに回避について。第 68 回国立病院総合医学会。2014/11/15, 横浜。

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）
該当無し。

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）
「脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究」

脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する 研究計画書 II

研究代表者：嘉山孝正（山形大学医学部脳神経外科）
2012 年 5 月 17 日 Version 1.0
2013 年 4 月 1 日 Version 1.1
2014 年 4 月 1 日 Version 1.2

研究内容・症例登録に関する問い合わせ：

<研究事務局>

〒990-9585

山形県山形市飯田西 2-2-2

山形大学医学部脳神経外科内

脳脊髄液漏出症の診断・治療法の確立に関する研究事務局

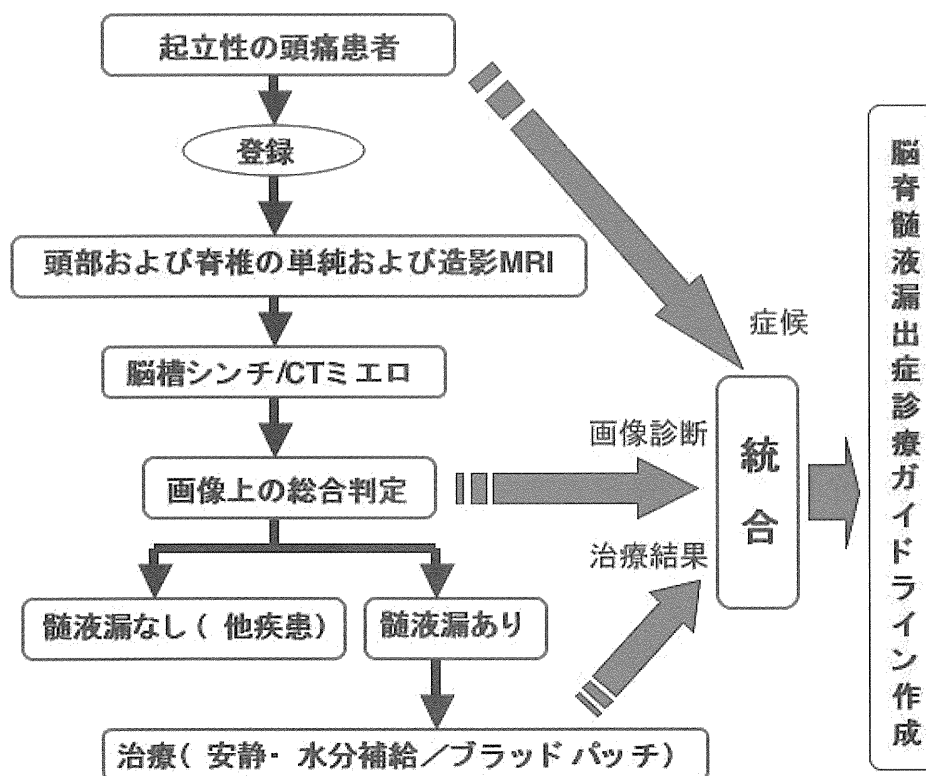
TEL： 023-628-5349

FAX： 023-628-5351

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

0 シェーマ・概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

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

0.3 対象

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

0.4 治療

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

0.5 目標症例数

登録症例 100 例、治療例 20 例(平成 26 年 9 月 30 日)。

0.6 研究期間

2 年 10 ヶ月(平成 24 年 6 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日)

目次

0	シエーマ・概要	2
1	研究協力の任意性および撤回の自由	5
2	研究の背景と目的	5
	2.1 背景	
	2.2 研究の目的	
3	研究責任者および研究組織	6
	3.1 研究代表者	
	3.2 研究分担者	
	3.3 研究協力者	
	3.4 研究事務局	
4	研究の対象	7
	4.1 対象患者	
	4.2 選択基準	
	4.3 除外基準	
5	研究の方法	7
	5.1 研究デザイン	
	5.2 被験者登録手順	
6	観察項目およびスケジュール	8
	6.1 症候評価項目	
	6.2 画像検査の項目	
	6.3 スケジュール	
	6.4 治療方法	
7	脳脊髄液漏出症診断のための画像検査	11
	7.1 画像検査手順	
	7.2 画像検査法	
	7.3 脳脊髄液漏出症を疑う画像所見	
	7.4 低髄液圧症を疑う画像所見	
8	画像の中央判定	21
	8.1 中央判定	
	8.2 最終診断	
9	問題発生時の対応	22
10	研究期間	22

1 1	研究計画の概要	22
1 2	予想される危険性	22
1 3	被験者の利益および不利益	23
1 4	費用負担に関する事項	23
1 5	知的所有権に関する事項	23
1 6	倫理的配慮	23
16.1	本研究の実施に際しての倫理的配慮	
16.2	患者への説明と同意	
1 7	行政機関個人情報保護法に基づく追加事項	24
1 8	データの品質保証	24
18.1	品質管理と品質保証	
18.2	患者登録票の作成と報告	
18.3	データの集積と管理	
18.4	記録の保存	
1 9	研究計画書の改訂	25
2 0	結果の公表	25

別紙 1 : 患者登録票

別表 2 : 経過報告書

別紙 3 : 患者への説明同意文書

1 研究協力の任意性および撤回の自由

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

また、一旦同意した場合でも、被験者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。ただし同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合や、診療に伴って採取された場合の診療記録などのように、調査結果などを廃棄することができない場合もある。

2 研究の背景と目的

2.1 背景

低髄液圧症は、脳脊髄液の漏出により頭痛、めまい、悪心、嘔吐、聴力障害等を引き起こす疾患で、70年以上も前にその疾患概念が提唱され、低髄液圧症に関しては世界同一の概念でコンセンサスが得られている。

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

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

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

平成 19 年から開始された本研究班において、画像診断基準(案)を作成するにあたり、疾患概念についての検討がなされた。「脳脊髄液減少症」という病名が普及しつつあるが、現実に脳脊髄液の量を臨床的に計測できる方法はない。脳脊髄液が減少するという病態が存在することは是認できるとしても、現時点ではあくまでも推論である。画像診断では、『低髄液圧』、『脳脊髄液漏出』、『RI 循環不全』を診断できるにすぎない。また、治療法として注目されているブラッドパッチ療法は、脳脊髄液の漏出を止め