

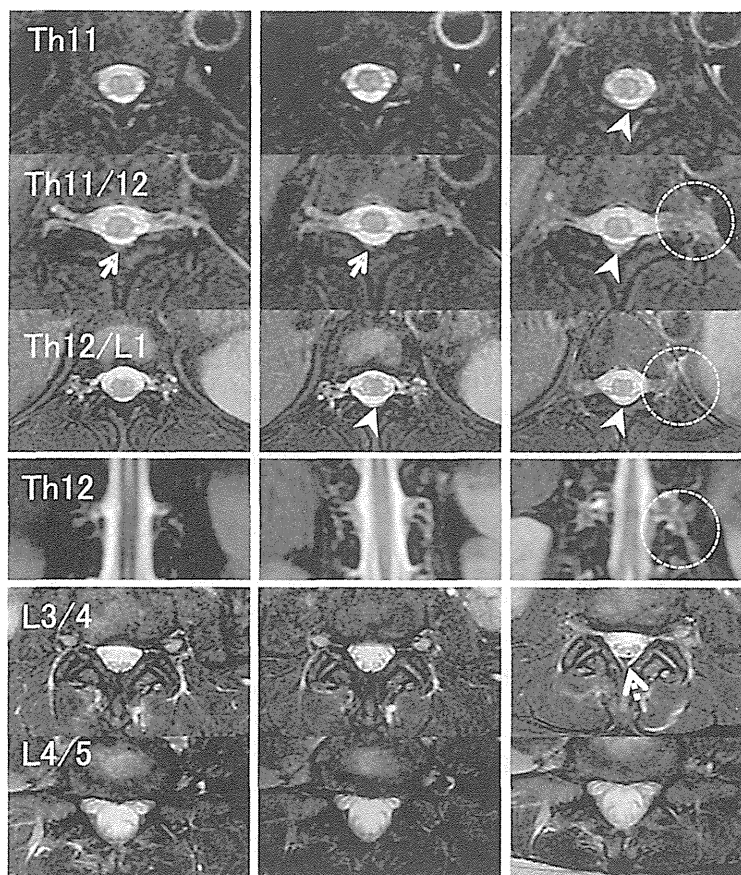
Fig.7 Patient 3 (No.903). Serial whole body radioisotope cisternograms (posterior view) taken at 1, 2.5, 6, and 24 hours after injection, at the diagnosis (upper row) and at the follow-up (lower row) are seemingly normal. Accelerated RI clearance and its normalization after treatment is the only abnormality.

は、検出率も中間と言うことであろう。厚労省研究班では誤注入、穿刺孔漏出の疑いから、腰部対称性 RI 異常集積(クリスマスツリー)所見を参考所見にとどめているが、むしろ大量の髄液漏出を示す所見と考えるべきであろう。

今回の検討では RIC/CTM 前後の硬膜外漏出液量増加が、診断感度を向上させる可能性が示された。P 群 47 例中 33 例 (70.2%), I 群 52 例中 15 例 (28.8%) に硬膜外漏出液増加を認め、大部分の例では胸腰椎移行部の脊柱管内硬膜外水信号増加と腰髄神経根に沿った漏出所見であった。外傷性脳脊髄液漏出症患者では、従来腰椎以下の漏出が多いとされてきた<sup>10,11)</sup>。しかし今回の結果をみると、実際は症例 1~3 のように胸腰椎移行部の漏出が脊柱管内硬膜外腔を尾側に流れて、腰髄神経根に沿って広がる姿が RIC で捉えられることが多かったと思われる。慢性的な髄液漏出患者では、髄液量減少、髄液圧低下により、髄液漏出量が減少し、病的ではあるが一種の平衡状態にあると考えられる。そこに RI 溶液 + 造影剤、計

11 ml が注入されれば、髄液量増加~髄液圧上昇により、髄膜破綻部からの漏出が一旦増加するのは当然であろう。その結果、水成分の描出に優れた MRI でも検出困難であった微量あるいは間欠的漏出の検出が容易になる。このような漏出水分量の増加は、pressure/volume enhancement とでも言うべき一種の造影効果と考えることができる。

Sakurai らは SIH 診断において、穿刺孔漏出 (iatrogenic CSF leakage: ICSFL) による RIC 画像修飾の可能性を指摘している<sup>13,14)</sup>。この報告では CTM が併用されておらず、増加した硬膜外漏出液の起源も十分に検証されていない。そのため ICSFL と判定した例の中にも、脳脊髄液漏出症患者が含まれていた可能性がある。25G ペンシルポイント針の穿刺孔漏出に関しては、死体硬膜を使用した精緻な実験データがある<sup>12)</sup>。同一条件下で、25G ペンシルポイント針、従来の 22G ランセット針の漏出量はそれぞれ、 $0.25793 \pm 0.080449$  ml/hr と  $3.27577 \pm 7.672956$  ml/hr (平均  $\pm$  SD) と桁違いである。平均漏出量だけ



**Fig.8** Patient 3 (No.903). Serial fat-saturated horizontal T2-weighted MR images (*upper and lower row*) and 3D-MR myelograms (*middle row*) at the diagnosis, before (*left column*), 2 hours (*middle column*), 5 hours (*right column*) after spinal puncture and injection of 10 ml contrast medium + 1 ml RI solution. Pre-puncture images show a faint water signal at Th11/12, which remains unchanged at 2 hours (*white arrow*). At 2 hours, a new small fluid collection is noted at Th12/L1 (*white arrowhead*). Images at 5 hours show marked increase of epidural fluid collection at Th11-Th12/L1 (floating dural sac sign: *white arrowheads*) and left dominant spread of fluid into paraspinal tissues at Th11/12-Th12/L1 (*white broken circles*). The latter finding is well delineated by 3D-MR myelograms (*middle row, white broken circle*). Minimum increase of epidural fluid collection was found at the puncture site (*broken arrow*).

でなく、SDの違いも大きい。ペンシルポイント針では、口径に応じて常に一定の穴が開くものに対して、ランセット針では時に桁違いに大きな穴が開くことを示している。実際のRIC/CTM同時検査でも、25Gペンシルポイント針の穿刺孔漏出の広がりとは従来限定的とされている<sup>11)</sup>。25Gペンシルポイント針のICSFLによるRIC画像修飾については、今後さらに検討が必要であるが、Sakuraiらは「穿刺孔漏出の影響は腰仙椎以下に留まる」と結論しており、頸胸椎～胸腰椎移行部を含む漏出所見は、現時点でも真の漏出と考えてよいであろう。

先般公開されたICHD-3では、RIC所見は“outdated test, less sensitive”とされている<sup>3)</sup>。しかし、症例2の脊髄MRI画像では、RIC/CTM後のみに胸腰椎移行部に漏出がみられた。この例はRIC/CTMを行わなければ、MRI診断は不可能だったことになる。しかもRIC直接所見、早期膀胱内RI集積所見、RIクリアランス亢進も髄液漏出を示唆しており、少なくともこの症例ではRICが“less sensitive”とは言えない。間接所見（早期膀胱内RI集積）まで含めれば、RICの感度は高いとする専門家は少なくない<sup>82)</sup>。厚労省研究班では、「髄注したRIが血液中に移行する

時間は個人差が大きく、髄液漏出がなくても早期に膀胱に集積する場合がある」との理由で早期膀胱内 RI 集積所見は参考所見に留められている。しかし、「個人差が大きく」の根拠とされたデータは 1970 年代のものである。研究対象は髄液循環異常が強く疑われる患者群である上に、RI 注入技術に問題があり誤注入の率が高い<sup>2,6)</sup>。この点に関し近年の研究では、「正常対照群では、腰椎穿刺により投与した髄液中 RI は投与 3 時間後には頭蓋内に移行し、これに伴い血液中 RI 値の上昇が認められた。この血液中 RIC 所見値はトレーサー投与 12 時間前後でピークとなり、その後減少した。このことより、トレーサーは腰椎レベルから頭蓋内へ到達するには少なくとも 3 時間を要し、その後徐々に吸収、排池されることが示唆された。」と結論している<sup>7)</sup>。症例 1, 2 の治療前後の変化でもわかるように、早期膀胱内 RI 集積所見は脳脊髄液漏出症診断に役立つ可能性がある。

RI クリアランス (定量分析) は、髄液循環異常を数値化する手段である<sup>9,11)</sup>。1970 年代の研究には限界はあるが、髄腔内投与された RI (<sup>111</sup>In-DTPA) の半減期は約 16 時間とされていた<sup>2)</sup>。現在の脳脊髄液漏出症検査で、髄液漏出なしと判定された患者の半減期は平均 14.7 時間であり、健常者での半減期は 14~16 時間程度と考えると良さそうである<sup>11)</sup>。今回示した 3 例のように、脳脊髄液漏出症患者では RI クリアランス亢進と治療奏効後の正常化は普通にみられる現象である<sup>9,10,11)</sup>。症例 3 のように RI クリアランス亢進のみが診断根拠となり、治療効果とともに RI クリアランスが正常化することもある。今後、RI クリアランス、早期膀胱内 RI 集積所見の有用性も検討、報告する予定である。

## VI おわりに

今回の研究でも、交通事故などの外傷が脳脊髄液漏出症の原因となることが示された<sup>10,11)</sup>。診断検査法には一長一短があるが、現時点では複数の検査を組み合わせる感度、特異度を上げる必要がある。脊髄 MRI で、“floating dural sac sign (FDSS)” を呈さない例もあり、少なくとも現時点では RIC, CTM などの侵襲的検査を省略するのは危険である。RIC, CTM は、それ自体の利点に加えて、髄液漏出を一時

的に増加させ MRI 診断を容易にする場合があることが示された。

本論文の要旨は、第 36 回日本脳神経外傷学会 (2013 年, 名古屋) で発表した。

## 文 献

- 1) Chiapparini L, Farina L, D'Incerti L, et al: Spinal radiological findings in nine patients with spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiology* 44: 143-150, 2002.
- 2) 浜田信夫, 辻芝洋, 安田憲幸, ほか: <sup>111</sup>In-DTPA による Cisternography の検討. *核医学* 15: 101-110, 1978.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629-808, 2013.
- 4) Hosoya T, Hatazawa J, Sato S, et al: Floating dural sac sign is a sensitive magnetic resonance imaging finding of spinal cerebrospinal fluid leakage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53: 207-212, 2013.
- 5) Hoxworth JM, Patel AC, Bosch EP, et al: Localization of a rapid CSF leak with digital subtraction myelography. *AJNR* 30: 516-519, 2009.
- 6) 川口新一郎, 飯尾正宏, 村田啓, ほか: 脳槽スキャン不成功例の検討. *核医学* 14: 43-252, 1977.
- 7) 眞島静, 赤井文治, 種子田護: 水頭症における RI を用いた髄液吸収動態の検討. *脳神経外科ジャーナル* 16: 410-416, 2007.
- 8) 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* 33: 181-185, 2008.
- 9) Moriyama E, Ogawa T, Nishida A, et al: Quantitative analysis of radioisotope cisternography in the diagnosis of intracranial hypotension. *J Neurosurg* 101: 421-426, 2004.
- 10) Moriyama E, Terada H, Ishikawa S: Spinal cerebrospinal fluid leakage after motor vehicle accident. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49: 306-309, 2009.
- 11) 守山英二: VI. RI 脳槽シンチグラフィ. 脳脊髄液減少症の診断と治療, 守山英二 (編著), 金芳堂, 京都, 2010, pp33-55.
- 12) O'Connor G, Gingrich R, Moffat M: The effect of spinal needle design, size, and penetration angle on dural puncture cerebral spinal fluid loss. *AANA J* 75:111-116, 2007.
- 13) Sakurai K, Nishio M, Sasaki S, et al: Postpuncture CSF leakage. A potential pitfall of radionuclide cisternography. *Neurology* 75: 1730-1734, 2010.
- 14) Sakurai K, Nishio M, Yamada K: Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on chronological changes. *Cephalalgia* 32: 1131-1139, 2012.

- 15) 佐藤慎哉, 嘉山孝正 : 低髄液圧症候群, 脳脊髄液減少症, 脳脊髄液漏出症. 脳神経外科ジャーナル 22: 443-451, 2013.
- 16) Schievink WI: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. Cephalalgia 28: 1345-1356, 2008.
- 17) Schievink WI: Novel neuroimaging modalities in the evaluation of spontaneous cerebrospinal fluid leaks. Curr Neurol Neurosci Rep 13: 358, 2013.
- 18) Wang YF, Lirng JF, Fuh JL: Heavily T2-weighted MR myelography vs CT myelography in spontaneous intracranial hypotension. Neurology 73: 1892-1898, 2009.
- 19) Watanabe A, Horikoshi T, Uchida M. et al: Diagnostic value of spinal MR imaging in spontaneous intracranial hypotension syndrome. AJNR 30: 147-151.2009
- 20) 渡辺新, 小俣朋浩, 堀越徹, ほか : 特発性低髄液圧症候群 (脳脊髄液漏出症) の発生頻度についての検討 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 (平成 24 年 10 月大阪)  
[https://www.jnss.or.jp/jns\\_journal/pdfout?sys=20120330](https://www.jnss.or.jp/jns_journal/pdfout?sys=20120330)
- 21) Wiesemann E, Berding G, Goetz F, et al: Spontaneous intracranial hypotension: correlation of imaging findings with clinical features. Eur Neurol 56: 204-210, 2006.

---

■ 守山 英二  
(国立病院機構福山医療センター 脳神経外科)  
〒720-8520 広島県福山市沖野上町4-14-17

---

脳脊髄液漏出症画像診断：  
治療結果からの検証

守山 英二

国立病院機構福山医療センター 脳神経外科

Key words:

Epidural blood patch  
Intracranial hypotension  
CSF hypovolemia  
Radioisotope cisternography  
Spinal CSF leak

Received July 28, 2014

Accepted November 4, 2014

Neurotraumatology 37: 96-104, 2014

Image diagnostics of spinal CSF leak:  
Validation by therapeutic response

EIJI MORIYAMA

Department of Neurosurgery, National Hospital Organization,  
Fukuyama Medical Center

*Objective:* The Cerebrospinal Fluid Hypovolemia Research Group beneficiary of a scientific research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has so far adopted a very strict image diagnostic criteria. The purpose of this study is to weigh the MHLW criteria against the existing image diagnostics from the aspect of therapeutic response to epidural blood patch (EBP).

*Materials and Methods:* Between March 2011 and January 2013, 178 patients suspected with spinal CSF leak underwent combined radioisotope cisternography (RIC) and computed tomography myelography (CTM). A total of 99 patients, 47 patients with RIC direct leak sign (Group P), and 52 patients with indirect findings (Group I), were diagnosed as having spinal CSF leak. 30 patients out of these 99 patients fulfilled the MHLW criteria. Outcomes after epidural blood patch treatments were divided into four categories, Excellent (Ex): no symptoms remained, Good (G): returned to premorbid life with minor symptoms, Fair (F): apparent improvement but partially restricted ADL, and No response (NR): no or minimum improvement with severely restricted ADL. Relationships between outcomes and image findings, such as the compatibility with MHLW criteria, patterns of RIC findings (existence or absence of direct leak signs), were analyzed.

*Results:* 86 patients underwent a total of 141 EBP treatments (average 1.6 times). Overall outcomes were as follows, Ex: 24, G: 25, F: 26, and NR: 11. Approximately 60% of treated patients returned to premorbid life (Ex+G). The compatibility with MHLW criteria did not affect outcomes. Normalization or sufficient reduction of RI clearance after EBP treatments was a significant factor for favorable outcomes.

*Conclusion:* This study confirmed the reliability of RIC in the diagnosis of spinal CSF leak from the aspect of therapeutic response. In addition, RIC is a reliable method to confirm the cessation of CSF leak after treatment.

I ————— はじめに —————

前回の論文で、脳脊髄液漏出症診断における RI 脳槽シンチグラフィ (RIC)、脊髄 MRI, MR 脊髄造

影 (MRM), CT 脊髄造影 (CTM) 所見の比較検討結果を報告した<sup>10)</sup>。現在の厚労省画像診断基準は特異度重視の基準であり、非該当例の脳脊髄液漏出症診断が否定されるわけではない<sup>12)</sup>。本稿ではこれら厚

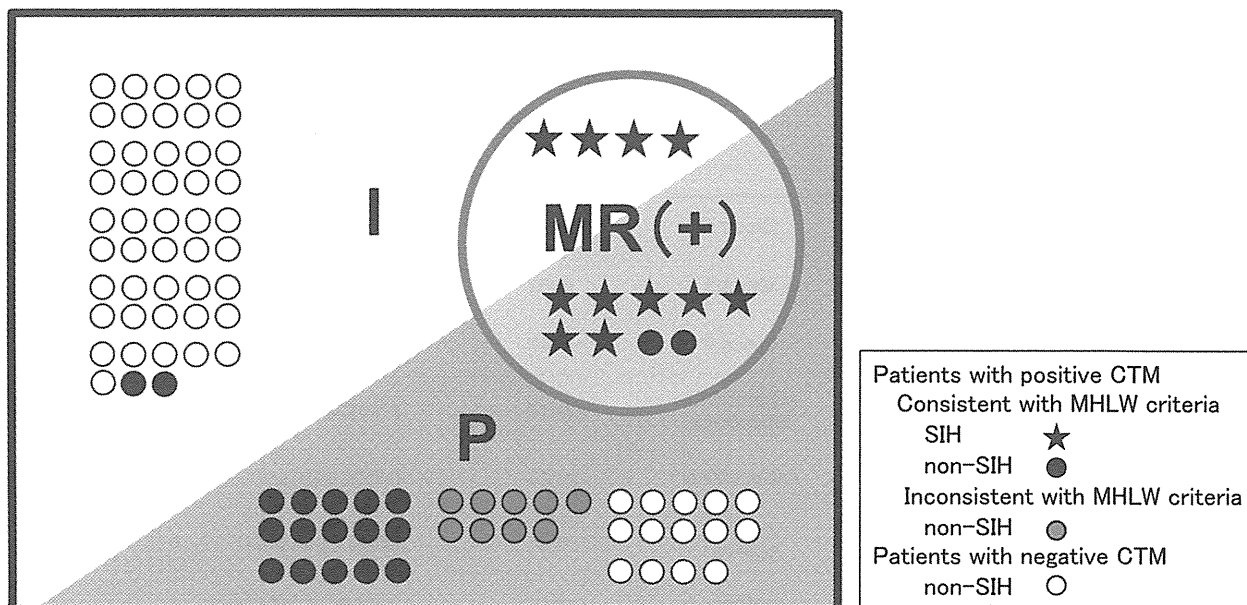


Fig.1 Patterns of image diagnosis in patients who underwent CTM/RIC studies.

Correspondence between areas and diagnostic process are as follows, white trapezoidal area (Group I): patients with indirect RIC findings (early bladder filling and/or accelerated RI clearance). Shaded triangular area (Group P): patients with direct RIC findings, Circular area (MR): patients with positive MRI findings (diffuse pachymeningeal enhancement). Small black stars represent SIH patients compatible with the criteria of MHLW research group. Representations of other figures are as follows, black small circles: patients with positive CTM compatible with MHLW criteria, gray small circles: patients with positive CTM findings inconsistent with MHLW criteria, white small circle: patients with negative CTM.

労省画像診断基準非該当患者の脳脊髄液漏出症診断の妥当性を、硬膜外ブラッドパッチ (EBP) 治療効果から検討し、より実際的な画像診断基準について考察する。

## II 対象・方法

前稿と同じく平成 23 年 3 月～平成 25 年 1 月の間に、初回診断目的に RIC/CTM 同時検査を行った 178 例の中で、何らかの髄液漏出画像所見を認めた患者を対象とした。RIC/CTM 併用検査は前稿でも報告したように、25G ペンシルポイント針で腰椎穿刺、髄液圧測定後、延長チューブを用いて、造影剤 10 ml, RI 溶液 1 ml の順に注入した<sup>7,8,9,10,11)</sup>。CT 撮影は注入後 1.5 時間、RIC は 1, 2.5, 6, 24 時間後に撮影した。早期膀胱内 RI 集積所見の判定は、厚労省画像診断基準に準じて「最大カウントの 20% に画像表示のピークを設定した画像表示」で行った。Grade 0: 1～2.5 時間画像で膀胱内 RI 集積を認めない, Grade 1: 明らかな膀胱内 RI 集積を 2.5 時間画像で認める, Grade 2: 明らかな膀胱内 RI 集積を 1 時間画像で認

める、の 3 段階に分類した。RI クリアランス分析の詳細は以前報告した<sup>7,9)</sup>。下部胸椎以下の MRI 検査を検査前日、検査当日穿刺後 5 時間後 (後半の症例では 2 時間後にも) に行った。

当院では平成 17 年以降、院内倫理委員会の承認下に自由診療で硬膜外ブラッドパッチ治療 (EBP) を行ってきた。平成 24 年 7 月以降は、厚労省診断基準『確定』～『确实』所見患者には、先進医療による治療が可能となった。それ以外の患者には自由診療での治療を継続している。いずれの場合にもインフォームドコンセントを得た後に EBP 治療を行った。EBP 以外は通常の診療内容と同一であり、画像など臨床データの研究目的使用に関して、個人情報保護について説明の上で同意書を取得した。原則として EBP 後 2 ヶ月以降に、効果確認目的検査を同じプロトコルで施行し、同時に治療効果の判定を行った。症状改善、検査所見改善が不十分な場合には、EBP 治療の追加を勧めた。追加治療後も同様に確認検査、治療効果判定を行い、最大 4 回の EBP 治療を行った。最終治療後に確認検査を行わなかった例では、2～3 ヶ月後の外来受診時に効果判定を行った。

Table 1 Comparison of 2.5 – 6 hours RI clearance among patient groups divides by RIC findings

		Number of patients	RI clearance (2.5~6 hrs.)	
RIC findings	Group N	n=79	0.0484 ± 0.0100	}
	Group I	n=52	0.0876 ± 0.0242	
	Group P	n=47	0.1238 ± 0.0558	
Patterns of leak @ (Group P)	Lumbosacral symmetrical	n=14	0.1464 ± 0.0733	
	Asymmetrical	n=23	0.1121 ± 0.0371	
	Unilateral localized	n=3	0.09555 ± 0.0332	
MRI findings (DPGE, FDSS)	positive	n=13	0.1892 ± 0.0063	}
	negative	n=38	0.1176 ± 0.0020	

Statistically significant difference was found between Group N and P, and Group N and I (\* $p < 0.001$ : Bonferroni test). In Group P patient, no significance was found among subgroups divided by the pattern of RI leaks, symmetrical RI leak of lumbosacral region (Christmas tree), asymmetrical leak, and unilateral localized leak ( $p = 0.07$ : ANOVA). Patients with positive MRI findings had significantly faster RI clearance (# $p < 0.001$ : unpaired t-test). @: Seven SIH patients with thoracic symmetrical leak are not included.

治療効果は、Excellent (Ex)：無症状に回復，Good (G)：一部症状が残るが病前の生活に復帰し，ADLの制限なし，Fair (F)：改善は明らかだが残存症状のため，ADLに一部制限あり，No Response (NR)：症状改善なし～わずかな改善，の4段階に分類した。最終EBP後確認RIC検査時の治療効果（転帰）とRIC所見の差異，厚労省画像診断基準適合の有無などによる転帰の違いを検討した。さらにRIC間接所見（RIクリアランス亢進，早期膀胱内RI集積所見）と他の画像所見の関係，治療前後でのRIC所見の変化について検討した。

ス亢進；47例）であった。直接漏出所見を厚労省画像診断基準に当てはめると，非対称性RIC異常集積が最多であり，いわゆるクリスマスツリー所見（腰部対称性異常集積）がこれに続いていた（Table 1）。漏出レベルは，非対称性23例中7例が下部胸椎～腰椎，16例が腰椎以下であった。腰部対称性RI異常集積所見14例中の7例は，胸椎下部～胸腰椎移行部から漏出が始まっていた。SIH患者7例は，すべて胸椎レベルの対称性漏出所見であった。

I群は，早期膀胱内RI集積所見＋RIクリアランス亢進；45例，早期膀胱内RI集積所見のみ；2例，RIクリアランス亢進のみ；5例であった。P群47例中33例にCTMで漏出所見を認め，その中の24例が厚労省画像診断基準『確実』所見に該当していた。I群52例中6例（SIH；4例，交通外傷後；2例）にCTMで漏出を認め，すべて厚労省画像診断基準『確実』所見であった。Floating dural sac sign (FDSS)，diffuse pachymeningeal enhancement (DPGE)など明白なMRI異常所見を認めた例（MR群）が13例（SIH；11例，外傷後発症；2例）あり，9例がP群，4例がI群であった。

### III 結 果

#### 〔1〕 診断経過

前稿で報告した診断結果をFig.1に整理した<sup>10)</sup>。178例中99例（55.6%）にRIC陽性所見を認めた。内訳は，直接所見陽性47例（26.4%）：P群，間接所見のみ陽性52例（29.2%）：I群，陽性所見なし79例（44.4%）：N群，であった。P群はすべて間接所見陽性（早期膀胱内RI集積所見；46例，RIクリアラン

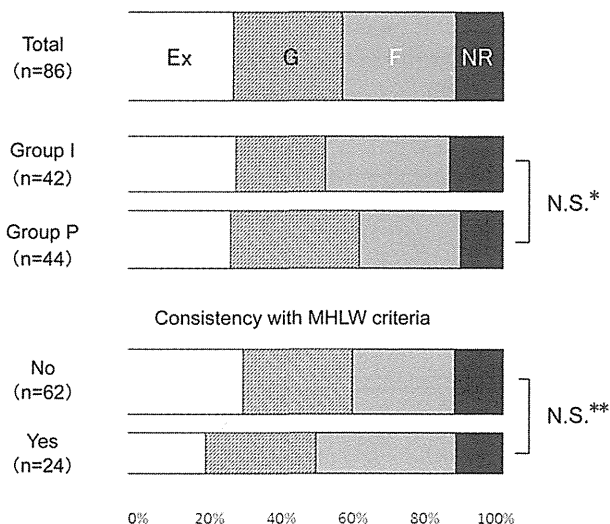


Fig.2 Outcome of patients after EBP treatments.

Top row: overall outcome (Ex: 24, G: 25, F: 26, NR: 11). Middle row: Comparison between patients with and without direct RI leak (Group P and I). Bottom row: Comparison between patients consistent and inconsistent with the image diagnostic criteria of Ministry of Health, Labour and Welfare Research Group. N.S.: not significant (\*:  $p=0.63$ , \*\*:  $0.41$ , Mann-Whitney's U-test)

## [2] 治療経過, 転帰

P群 47 例中 44 例, I群 52 例中 42 例, 合計 86 例が計 141 回の EBP 治療 (平均 1.6 回, 1 回: 51 例, 2 回: 18 例, 3 回: 14 例, 4 回: 3 例) を受けた。治療群の発症機転は交通外傷 51 例, スポーツ外傷 5 例, 医原性 4 例 (腰椎穿刺: 3 例, 脊椎手術: 1 例), SIH 11 例など, 罹病期間は  $14.7 \pm 19.8$  カ月 (平均  $\pm$  S.D.) であった。治療を受けなかった 13 例の主な理由は, 経済的問題, 家庭~職場の事情など社会的なものであった。各 EBP 治療の間隔は,  $5.4 \pm 3.4$  カ月 (平均  $\pm$  S.D.) であり, 最終治療から  $3.7 \pm 1.9$  カ月 (平均  $\pm$  S.D.) に行った転帰判定の結果を Fig.2 に示した。

全体の 1/3 弱 (86 例中 24 例) が治癒 (無症状に回復: Ex), G の 25 例を加えた 49 例 (57.0%) が発症前の生活に戻っていた。11 例 (12.8%) は無効~わずかな改善 (NR) であった。RIC 上の直接所見の有無, 厚労省画像診断基準『確実』所見への適合の有無による治療成績の差異はなかった ( $p=0.63, 0.41$ : Mann-Whitney U 検定)。治療後数日~数週間は, 穿刺部痛, 腰背部痛, 下肢の痺れ感などを訴える患者がいたが, 永続的な神経症状, 感染などの問題となる合併症は皆無であった。治療効果確認の RIC 検査は P 群 42

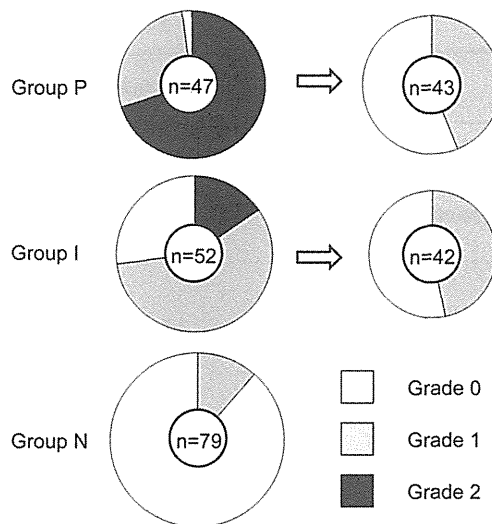


Fig.3 The frequency of early bladder filling.

Left: Frequency of early bladder filling at the diagnosis in each group. Right: Frequency after EBP treatments.

Grade 0: no apparent RI accumulation in urinary bladder at 1, 2.5 hours, Grade 1: apparent accumulation at 2.5 hour, Grade 2: apparent accumulation at 1 hour.

例, I 群 35 例, 計 77 例で行った。P 群で直接漏出所見の残存を 2 例に認めた。

## [3] RI クリアランス

実際の診断においては, 2.5~6 時間の RI クリアランス値が最も有用であると考えている<sup>7,9)</sup>。その主な理由は, ① RI 注入後 2 時間は安静臥床としているので, 2.5 時間までは身体活動が少なく漏出が少ない可能性がある, ② 午前 10 時前後に RI を注入するので, 6~24 時間の大半は睡眠時間であり, 同じく漏出が少ない可能性がある, の 2 点である。

P 群, I 群, N 群の 2.5~6 時間の RI クリアランス値はそれぞれ,  $0.1238 \pm 0.0558$ ,  $0.0876 \pm 0.0242$ ,  $0.0484 \pm 0.0100$  (平均値  $\pm$  S.D.), 半減期に換算すると  $6.5 \pm 2.6$  時間,  $8.4 \pm 1.9$  時間,  $14.9 \pm 3.4$  時間であり, N 群と Q 群, P 群の間に有意差がみられた ( $p < 0.001$ , Bonferroni 検定, Table 1)。P 群では漏出パターンにより差があり, 腰部対称性 RI 異常集積 (クリスマスツリー), 非対称性, 片側限局性の順に RI クリアランスが早かったが有意差はなかった。MRI 所見陽性患者 13 例と陰性 P 群患者 38 例の RI クリアランスには有意の差があった ( $0.1892 \pm 0.0063$  vs  $0.1176 \pm 0.0020$ :  $p < 0.001$ , unpaired t-test)。



Table 2 Factors influencing the outcome after EBP treatments

	Total (n=86)	Ex (n=24)	G (n=25)	F (n=26)	NR (n=11)	
Age	36.3 ± 13.2	38.0 ± 15.5	37.4 ± 14.5	34.0 ± 10.8	35.2 ± 10.3	
Gender	male	30	9	10	4	1
	female	56	15	15	22	10
EBP	1.6 ± 0.9 (1~4)	1.1 ± 0.3	1.4 ± 0.8	1.8 ± 0.8	2.5 ± 0.9	
Onset ~ diagnosis (mos)	14.7 ± 19.8	11.1 ± 9.9	15.5 ± 18.3	19.2 ± 28.8	18.5 ± 26.4	
	Total (n=77)	Ex (n=18)	G (n=23)	F (n=26)	NR (n=10)	
RI clearance (2.5~6 hrs.)	before EBP	0.1058 ± 0.0399	0.0987 ± 0.0349	0.0977 ± 0.0308	0.1085 ± 0.0321	0.1300 ± 0.0707
	after EBP	0.0632 ± 0.0214	0.0477 ± 0.0096	0.0556 ± 0.0096	0.0734 ± 0.0260	0.0816 ± 0.0236

Normalization of RI clearance after treatment significantly related to favorable outcomes (\* $p < 0.001$ : Bonferroni test). Conversely, the number of EBP treatments, and gender (female) were significantly related to unfavorable outcomes (\* $p < 0.001$ : Bonferroni test, # $p = 0.002$ : Mann-Whitney test).

#### [4] 早期膀胱内 RI 集積所見

診断時には P 群 47 例中 46 例 (Grade 1; 13 例, Grade 2; 33 例), I 群では 52 例中 38 例 (Grade 1; 30 例, Grade 2; 8 例) に早期膀胱内 RI 集積所見を認めた。N 群では 79 例中 6 例に Grade 1 の早期膀胱内 RI 集積所見を認めたのみであった。治療後には, P, I 群ともに Grade 2 の早期膀胱内 RI 集積は認められず, それぞれ 43 例中 18 例, 32 例中 12 例に Grade 1 の所見がみられた (Fig.3)。

#### [5] 髄液圧

腰椎穿刺困難のため座位で穿刺した例を除いた髄液圧は, N 群:  $12.9 \pm 1.8$  cm 水柱 ( $n=65$ ), P 群:  $12.7 \pm 2.0$  cm 水柱 ( $n=45$ ), I 群:  $12.0 \pm 4.0$  cm 水柱 ( $n=42$ ) であった。P 群 42 例, I 群 33 例の合計 75 例で EBP 治療前後の髄液圧が比較可能であった。治療前後で  $12.3 \pm 3.3$  cm 水柱 (平均値  $\pm$  S.D.) から  $13.4 \pm 2.8$  cm 水柱と増加傾向であったが統計学的に有意差はなかった。

#### [6] 転帰に関連する因子 (Table 2)

治療後 RI クリアランス値と転帰には関連があり, Ex 群 (18 例):  $0.0477 \pm 0.0096$ , G 群 (23 例):  $0.0556 \pm 0.0096$ , F 群 (26 例):  $0.0734 \pm 0.0260$ , NR 群 (10 例):  $0.0816 \pm 0.0236$  であった。Ex 群と F 群, NR 群の値には有意差がみられた ( $p < 0.001$ , Bonferroni 検定)。治療前 RI クリアランス値にも同様の傾向がみられたが, 有意差はなかった。

EBP 治療効果と患者年齢, 罹病期間には関連はなかった。効果不十分~不良例 (F, NR) は有意に女性に多く ( $p = 0.002$ , Mann-Whitney U 検定), EBP 施行回数にも転帰による差がみられた ( $p < 0.001$ , Bonferroni 検定)。

## IV 症例呈示

症例 1 (No.1031): 34 歳, 男性。乗用車運転中の玉突き衝突事故。頭痛 (起立性要素は明瞭でない), 頸部痛, 両上肢の痺れ~脱力, めまいなどが続くため, 受傷 24 ヶ月後に初期診療医から脳脊髄液漏出症, 胸郭出口症候群の疑いで紹介。頭部 MRI は異常所見な

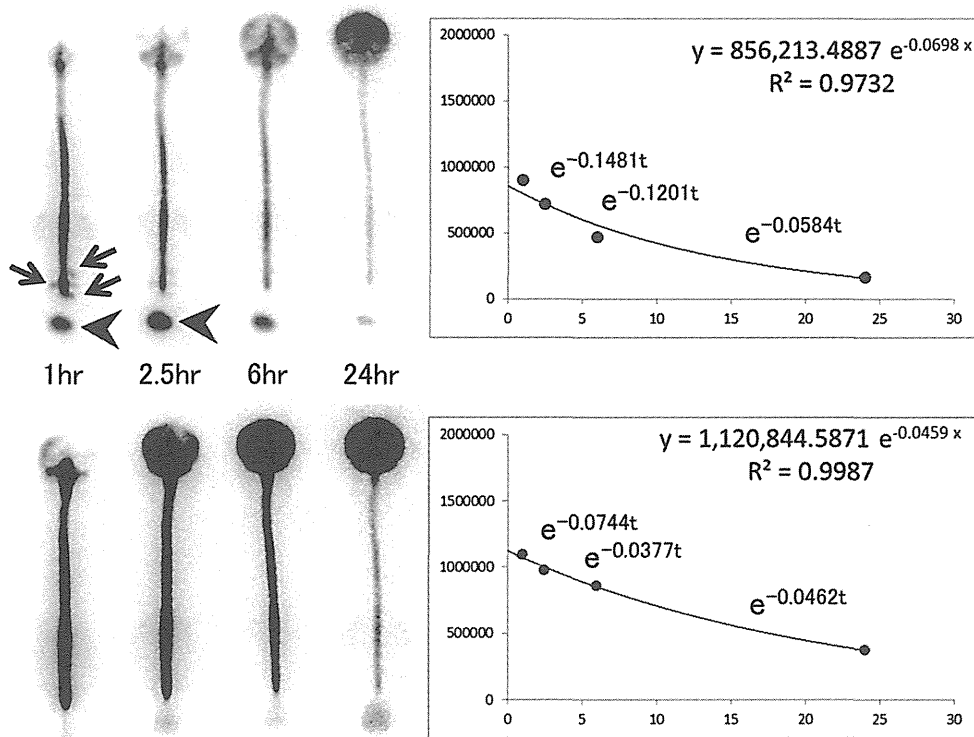


Fig.4 Serial whole body radioisotope cisternograms (posterior view) and quantitative analysis.

Images at the diagnosis (upper row) showing leaks in the lumbosacral spine (arrows) and early bladder filling (arrowheads). Accelerated RI clearance was also prominent. These findings were disappeared at the follow-up (lower row).

く、3ヵ月後に入院検査となった。

RI 脳槽シンチ (RIC) では、1 時間画像で腰椎下部～仙椎レベル、右側有意に直接漏出像を認め、非対称性 RI 異常集積と判定した (Fig.4)。早期膀胱内 RI 集積所見 (Grade 2)、RI クリアランス亢進も明らかであった。2.5～6 時間の RI クリアランス  $e^{-0.1201t}$  は半減期に換算すると、5.8 時間となり SIH にも匹敵する値である。CTM では胸腰椎移行部以下に発達した神経根鞘を認め、その周辺に造影剤漏出が疑われた (Fig.5)。MRI 画像ではこの部分の神経根鞘周辺水分量が経時的に増加していた。CTM で腰椎穿刺経路に微量の造影剤漏出を認めたが、経時的 MRI では穿刺孔漏出の広がりには限定的であった。

厚労省画像診断基準『疑』所見、ICHD-3「7.2.2 髄液瘦性頭痛」の診断で、EBP 治療施行、頭痛は速やかに軽快。残った症状に対してペインクリニック治療 (斜方筋ブロック、頸部筋群へのトリガーポイント注射) を行い、症状はさらに改善した。治療 15 ヶ月後の再検査ではこれらの画像所見は消失し、RI クリ

アランスも正常化していた。

## V 考 察

従来の SIH 診断において、RIC は信頼性の高い検査法とされていた<sup>5,6,13,16</sup>。外傷後発症例でも同じであり、今回呈示した症例 1 のように RIC 所見に基づく診断例の治療成績は概ね良好である<sup>8,9</sup>。なお、この例は厚労省画像診断基準『疑』所見と判定したが、CTM での胸腰椎移行部の所見、さらに MRI 上のその部分での経時的水分量増加からは、『確定』～『確実』所見と判定して良いのかもしれない。前稿では CTM 所見がさらに明瞭な例、逆に CTM では漏出所見が明らかでない例を示した<sup>10</sup>。これらの患者に共通するのは、RIC 陽性所見 (直接所見陽性～RI クリアランス亢進のみ) と治療後の症状改善、検査所見の正常化である。経験的には RIC に基づく脳脊髄液漏出症診断、治療効果判定は十分な信頼性があると考えている<sup>7,8,9</sup>。

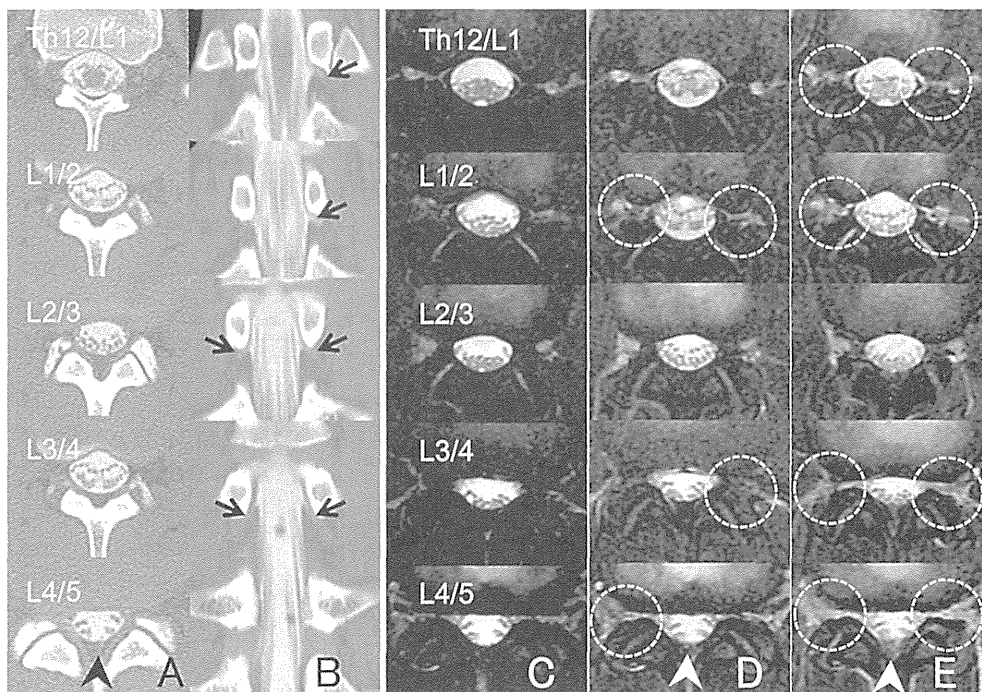


Fig.5 CTM taken 1.5 hours after lumbar puncture, horizontal images (A) and coronal images (B). The latter images show well developed nerve sheaths filled with contrast medium at thoracolumbar junction (black arrows). Faint extravasation of contrast medium is suspected around these structures. Faint leak is found at the puncture site, L4/5 (black arrowhead). Right: Fat-saturated horizontal T2-weighted MR images of the spine before (C), 1 hour after (D), and 5 hours after lumbar puncture (+ injection of 10 ml contrast medium and 1 ml RI solution). (E) Postpuncture images show sequential fluid increase along spinal nerve roots into paraspinal tissues (broken white circles). Only a small amount of fluid is found at the puncture site, L4/5 (white arrowheads).

しかし 2013 年 6 月に公開された国際頭痛分類第 3 版 (ICHD-3) では、RIC は “less sensitive, outdated test” とされている<sup>1,14)</sup>。これは画像解像度の低さを考慮したものであろう。一方、厚生労働省研究班では穿刺孔漏出による画像修飾を危惧して、RIC 所見のみによる診断を認めていない<sup>12)</sup>。すなわち “less specific” と考えており、この 2 つの批判、不信は相反するものである。今回の対象症例の診断結果をみると、厚生労働省画像診断基準適合例の大部分は RIC 直接所見陽性 (P 群)、残りは RIC 間接所見陽性 (I 群) に含まれていた。P 群患者はすべて間接所見陽性であり、少なくとも間接所見を考慮すれば、RIC 検査を “less sensitive” とは言い切れない可能性がある (Fig.1)。問題は RIC 検査の “specificity”, すなわち厚生労働省画像診断基準適合例 (『確定』～『確実』) 以外の P、I 群患者の脳脊髄液漏出症診断の適否である。これらの患者が真の脳脊髄液漏出症であれば、厚生労働省画像診断基準で診断できるのは一部、おそらく髄

液漏出量が多い重症例ということになる。

現状では脳脊髄液漏出症診断の “gold standard” となる検査法は存在しない。一方、この病態に対する EBP の有効性については多くの報告があり<sup>2,4,5,13)</sup>、その治療効果は診断の参考となる指標の一つと考えられる。現在の厚生労働省画像診断基準は特異度を重視しており、『確定』～『確実』所見患者が脳脊髄液漏出症であることはまず間違いない。RIC 所見により脳脊髄液漏出症と診断された患者群の EBP 治療成績と、厚生労働省画像診断基準適合例の成績に差がなければ、RIC 所見に基づく診断は妥当なものと考えられる。逆に画像診断基準適合例の治療成績の方が有意に良好であれば、RIC 検査は “less specific” ということになる。今回の検討では、厚生労働省画像診断基準適合例 24 例と、それ以外の 62 例の EBP 治療成績に差がなかった。厚生労働省画像診断基準への適合の有無によらず、呈示症例のように症状改善と RIC 検査所見改善がみられたことから、RIC 所見に基づく診断は妥当

と思われる。さらに RIC 所見陽性例 (P 群) と間接所見のみ陽性例 (I 群) の間に治療成績の差がみられなかったことは、RIC 間接所見のみに基づく診断も精度が高いことを示唆している。

治療効果と治療後 RI クリアランスの相関は、① EBP により髄液漏出が停止～減少し、② その程度に応じて症状の改善が得られる、ということであろう。「患者による症状経過の自己評価」と「RI クリアランスによる髄液漏出量の推定」、それぞれの信頼性を相互に確認、証明しているように思われる。今回の N 群の 2.5～6 時間の RI クリアランス  $e^{-0.0484 \pm 0.0100t}$  は、以前に報告した 252 例の値  $e^{-0.0492 \pm 0.0120t}$  に近似している<sup>9)</sup>。この 2 つのデータは検査条件が少し異なっている。後者では CTM を併用しておらず、注入薬液量が 10 ml 少ない。この違いが髄液循環に影響する可能性があるが、少なくとも RI クリアランス値に対する影響はないようである。この 2 つの RI クリアランス値、さらに今回、治療 (Excellent) と判定した患者の 2.5～6 時間値  $e^{-0.0477 \pm 0.0096t}$  から、成人の正常髄液循環では  $e^{-0.047 \sim 0.050t}$  (半減期換算約 14～15 時間) 付近を正常平均値と考えるのが妥当と思われる。

RI クリアランス値も他の検査データと同じく、誤差、個体差、年齢の影響などがあり、正常値と異常値間に明確な境界はありえない<sup>9)</sup>。福山医療センターでは従来、2.5～6 時間値  $e^{-0.07t}$  以上は原則クリアランス亢進、 $e^{-0.06t} \sim e^{-0.07t}$  は亢進の疑いと見なしてきた。しかし 25G ペンシルポイント針による腰椎穿刺後頭痛患者 (PDPH) の 2.5～6 時間 RI クリアランスが、 $e^{-0.0614t} \sim e^{-0.0630t}$  であることをみると、 $e^{-0.06t}$  以上は基本的に異常値と見なすべきと思われる<sup>11)</sup>。一方でこの値は、手技上の問題 (穿刺孔漏出) に起因する可能性もあり、CTM、MRI による穿刺孔漏出の検索、評価など慎重な判断が求められる。最終的には、硬膜外生食パッチ～持続注入などの一時的症状改善効果による判定が有用であろう<sup>4)</sup>。

もう一つの RIC 間接所見「早期膀胱内 RI 集積」は、従来の SIH 診断において重要な所見と考えられていた<sup>5,6,16)</sup>。今回の検討では早期膀胱内 RI 集積所見も、脳脊髄液漏出症診断の参考になることが示された。P 群 47 例中 46 例、I 群 52 例中 38 例にこの所見を認め、後者の内の 2 例では唯一の診断根拠となった。髄液漏出のない患者の一部 (N 群 79 例中 6

例: 7.6%)、さらに 25G ペンシルポイント針による腰椎穿刺後頭痛患者でも、軽度の早期膀胱内 RI 集積所見を認めることがあり注意が必要であるが、脳脊髄液漏出症の診断、治療効果判定に有用な所見であろう。特に Grade 2 (1 時間での早期膀胱内 RI 集積) は、硬膜外～硬膜下誤注入さえ否定できれば、少なくとも成人では髄液漏出を強く示唆すると思われる。

今回の治療効果の分析では、86 例中 11 例 (12.8%) が治療効果なし～わずかな改善 (NR) であった。これらの患者は、① EBP 治療回数が多い、② 治療後の RI クリアランス値が高値、③ 女性が多い、などの特徴があった。②は、結局髄液漏出が止まっていない (あるいは減少が不十分である) こと、さらに①は、患者側の要因 (漏孔の大きさ、形状、数、部位など) により EBP 有効率に差がある可能性を示唆している。SIH、腰椎穿刺後頭痛患者では安静臥床、水分補給による治癒例が少なくない。おそらく漏孔の自然閉鎖～治癒力と、漏孔開存の方向に働く髄液圧～髄液流の強弱が患者の転帰 (治癒、逆に慢性化) を決定するのであろう。自然治癒しない患者に EBP が十分な治療効果を上げるためには、「漏孔周辺に十分な血液を注入して、漏出を一旦停止～十分に減少させて漏孔が閉鎖しやすい状況にする → 血液が吸収されるまでの期間に、髄膜の再生、あるいは適度の癒着が起こる」、などの条件が揃う必要があると思われる。同じように硬膜外に血液を注入しても漏孔に到達しにくい (広範囲に広がりにくい) 患者群があるのかもしれない。女性の治療成績が不良である理由も不明であるが、男性に比べて脊柱管、硬膜外腔が狭く、血液が広がりにくい、などの可能性がある。追加 EBP 治療の時期については、今回の患者群では結果的に  $5.4 \pm 3.4$  カ月 (平均  $\pm$  S.D.) であったが、再治療時のトラブルは経験していない。治療期間短縮のためには EBP 間隔の短縮が望ましい。そのためには短期間に繰り返し治療した場合の安全性の確認、再治療の適応の適切な判断が必要である。いずれも今後検討すべき EBP の技術的課題であろう。

## VI 結 論

現在は RIC、CTM のような腰椎穿刺を要する画像検査は敬遠され、脊髄 MRI による硬膜外貯留液の

証明が重視される傾向にある<sup>1,3,13,15)</sup>。一方で ICHD-3 では, “It is not clear that all patients have an active CSF leak, despite a compelling history or brain imaging signs compatible with CSF leakage.” と述べられている<sup>1)</sup>。RIC 検査を中心に脳脊髄液漏出症診断を行ってきた経験からは, この認識は主に MRI 診断感度の限界に起因するのように感じる。「髄液漏出としか思えない病歴, あるいはそれに合致する脳画像検査所見 (DPGE) にもかかわらず, MRI で髄液漏出を証明できない患者」に RIC/CTM 検査を行えば, 少なくとも RIC 間接所見が得られる可能性が高いのではないだろうか。RIC は, そのわずかな侵襲性を補うのに十分な利点を備えていると考える。

本論文の要旨は, 第 37 回日本脳神経外傷学会 (2014 年, 東京) で発表した。

#### 文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629-808, 2013.
- 2) Horikoshi T, Watanabe A, Uchida M, et al: Effectiveness of an epidural blood patch for patients with intracranial hypotension syndrome and persistent spinal epidural fluid collection after treatment. *J Neurosurg* 113: 940-946, 2010.
- 3) Hosoya T, Hatazawa J, Sato S, et al: Floating dural sac sign is a sensitive magnetic resonance imaging finding of spinal cerebrospinal fluid leakage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53: 207-212, 2013.
- 4) 石川慎一: VIII. 硬膜外自家血注入. 脳脊髄液減少症の診断と治療, 守山英二 (編著), 金芳堂, 京都, 2010, pp75-89.
- 5) Mokri B, Schievink WI: Headache associated with abnormalities in intracranial structure or function: Low-cerebrospinal-fluid pressure headache. *In* Wolff's Headache and Other Head Pain. 8th ed., Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (eds), Oxford University Press Inc., New York, 2008, pp513-531.
- 6) 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* 33: 181-185, 2008.
- 7) Moriyama E, Ogawa T, Nishida A et al: Quantitative analysis of radioisotope cisternography in the diagnosis of intracranial hypotension. *J Neurosurg* 101: 421-426, 2004.
- 8) Moriyama E, Terada H, Ishikawa S: Spinal cerebrospinal fluid leakage after motor vehicle accident. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49: 306-309, 2009.
- 9) 守山英二: VI. RI 脳槽シンチグラフィ. IX. 治療実績. 脳脊髄液減少症の診断と治療, 守山英二 (編著), 金芳堂, 京都, 2010, pp33-55, pp91-106.
- 10) 守山英二: 脳脊髄液漏出症診断の最前線. *神経外傷* 37: 7-17, 2014.
- 11) 守山英二: 脳脊髄液漏出症の画像診断: 技術的検討. *CI 研究* 36 (2): 2014 (掲載予定).
- 12) 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 低髄液圧症候群, 脳脊髄液減少症, 脳脊髄液漏出症. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 22: 443-451, 2013.
- 13) Schievink WI: Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *Cephalalgia* 28: 1345-1356, 2008.
- 14) 寺山靖夫: 国際頭痛分類第 3 版 β 版 (ICHD-3β) 頭痛治療のニュー・ストリーム—新国際頭痛分類とわが国の新診療ガイドライン 非血管性頭蓋内疾患による頭痛. *Clinical Neuroscience* 32 (5): 511-513, 2014.
- 15) Watanabe A, Horikoshi T, Uchida M. et al: Diagnostic value of spinal MR imaging in spontaneous intracranial hypotension syndrome. *AJNR* 30: 147-151, 2009.
- 16) Wiesemann E, Berding G, Goetz F, et al: Spontaneous intracranial hypotension: correlation of imaging findings with clinical features. *Eur Neurol* 56: 204-210, 2006.

■ 守山 英二

(国立病院機構福山医療センター 脳神経外科)

〒720-8520 広島県福山市沖野上町 4-14-17



