

機関番号：23903

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591691

研究課題名 (和文) 髄液漏出診断における簡便な検出方法の検討

研究課題名 (英文) Examination of simple and easy detection procedure in the cerebrospinal fluid leakage diagnosis

研究代表者

西尾 実 (NISHIO MINORU)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40315891

研究成果の概要 (和文)：

髄液漏出患者 6 名、髄液漏出の無い患者 6 名の髄液および血清サンプルについてリポカイン型プロスタグランジン D 合成酵素 (=L-PDGS) を測定した。髄液漏出患者群、髄液漏出の無い患者群間で血清中値及び髄液中値に対する血清中 L-PDGS 値の比を比較したがいずれにおいても有意な差を認めなかった。また低髄液圧者群、正常圧患者群間でも有意な差を認めなかった。腰椎穿刺部からの髄液漏出が発生した症例があったが、L-PDGS の血清中濃度には有意な変化は起こらなかった。L-PDGS は微細な髄液漏出があっても直ちに血清中濃度に反映しないため髄液漏出患者の指標とすることは難しいと考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

We measured the lipocain-type prostaglandin D synthetase (L-PDGS) in the cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples from 6 patients with CSF leakage and 6 patients without CSF leakage. The L-PDGS levels in the blood serum were compared for a group of patients with and without CSF leakage, for a group of patients with low CSF pressure and normal CSF pressure, and for a group of patients with and without CSF leakage after a lumbar puncture. In the comparison of any groups, significant concentrations of L-PDGS in the blood serum were not detected. Therefore, we conclude that even if a minute amount of CSF leakage occurs, it is difficult to evaluate because it does not affect the L-PDGS concentration levels in the patients' blood.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳脊髄液減少症 低髄液圧症候群 L-PDGS

1. 研究開始当初の背景

起立性頭痛に付随して、めまいやふらつき、耳鳴り、視機能障害、倦怠、うつなど多彩な症状を呈し、日常生活に支障を来している人々が多数存在している。その中に髄液漏出が原因で起こっている患者が存在し治療を受けることによって改善の余地があるにもかかわらず、その病態の研究が進んでいないがために救いの手が差し伸べられていない患者が確かに存在している。

2000年ころより提唱されはじめ『脳脊髄液減少症』という名が病態名として用いられ始めた。患者数は推定30万人に及ぶとされ、社会問題化している。

患者は脳神経外科をはじめ、神経内科、整形外科、耳鼻科、眼科、精神科など複数科を受診した後、原因不明として対症療法を受けている。脳脊髄液減少症を疑っても治療を手掛ける医家は少なく、その病名は徐々に知れ渡っているものの診察を待つ患者が多数存在している。この原因として

- (1) 診断方法が確立されていない
- (2) 髄液漏出を最も有効に判断できる検査は脳槽シンチグラフィであるが脊椎神経根部からの漏出所見と生理的な髄液吸収所見との比較検討が成されていない
- (3) 脳槽シンチグラフィは侵襲性のある検査であり、これに代わる簡便で有用な検査が見つからない

などが考えられ低侵襲で簡便な検査方法が確立されれば髄液漏出患者に恩恵をもたらすことができると考えられた。

2. 研究の目的

髄液漏出の診断は一般的に頭部MRIや脳槽シンチグラフィ・CTミエログラフィーといった検査を用いて評価されているが、臥床状態での画像診断となることや、侵襲を伴った検査であることから、髄液漏出陽性患者と陰性患者を鑑別する簡便で侵襲の低い検査方法の検討を目的とし lipocalin-type

prostaglandin D synthase (=L-PDGS)に着目した。L-PDGS(別名： β -trace)は主にくも膜

で産生され、髄液中の蛋白の6~10%を占めるのに対し、血中にはほとんど見られないという特徴を持つ。正常患者と髄液漏出患者でL-PDGSの髄液中および血中濃度を測定し、有意に髄液漏出患者の血中濃度が高値となれば、採血と髄液検査のみでの診断が可能となり得る。

また、髄液漏閉鎖治療後の確認マーカーとしても有用であれば脳槽シンチグラフィの代用検査として治療後にも用いることが出来るようになる。

この研究は脳槽シンチグラフィでの確定診断結果と血液中及び髄液中のL-PDGS値との相関関係を明らかにすると共に、髄液漏出閉鎖術後の変化を確認し、侵襲性のある脳槽シンチグラフィに依らない簡便な診断方法の検討を目的とした。

3. 研究の方法

起立性頭痛を伴っためまい、ふらつき、耳鳴り、全身倦怠感などの症状を呈する患者を診察した。このうち起立性変化を伴って、脳脊髄液減少症(低髄液圧症候群)による髄液漏出が疑われる患者に対し、その評価を目的とした脳槽シンチグラフィを施行した。

脳槽シンチグラフィ施行時に髄液を採取し-85度にて凍結保存した。また、髄液採取直前、採取3時間後、採取6時間後に静脈血を採取しこれを遠心分離器にて3000回転/分で10分間遠沈し、その血清成分を-85度にて凍結保存した。後日、髄液および血清サンプルについてL-PDGSを測定した。L-PDGSの測定には、ヒト尿中から精製したL-PDGSをスタンダード

にしてサンドイッチ ELISA 法を用いた。

4. 研究成果

当研究の期間中に当院を受診した起立性頭痛患者のうち、脳槽シンチグラフィーを施行し同意を得た上で問題なくサンプルを採取し得た症例のうち、髄液漏出患者群、髄液漏出の無い患者群間で血清中 L-PDGS 値および髄液中 L-PDGS 値に対する血清中 L-PDGS 値の比を用いて比較した (表 1)。

		髄液中 L-PGDS(ng/ml)	血清中 L-PGDS(ng/ml)	血清中/髄液中 L-PGDS 比
CSF leakage (+)	case1	54746	355	0.65
	case2	18516	448	2.42
	case3	20342	435	2.14
	case4	26023	517	1.99
	case5	19240	385	2
	case6	41074	437	1.06
CSF leakage (-)	case7	18915	1959	10.36
	case8	30786	445	1.45
	case9	13518	467	3.45
	case10	19879	386	1.94
	case11	7473	477	6.38
	case12	34676	558	1.61

表 1 髄液中及び血清中 L-PGDS 値

	L-PGDS(ng/ml)				serum/CSF (%)		
	CSF	serum			穿刺前	3 時間 後	6 時間 後
		穿刺前	3 時間 後	6 時間 後			
case9	13518	467	441	362	3.45	3.26	2.68

表 2

髄液漏出患者群と髄液漏出の無い患者群間の血清中 L-PDGS 値を比較したが、明らかな有意差を認めなかった (P=0.38)。また髄液中 L-PDGS 値に対する血清中 L-PDGS 値の比でもこの 2 群間の各症例で検討したが、明らかな有意差を認めなかった (P=0.24)。

Case1、4、6 の 3 症例は低髄液圧、ほかの全ての症例は正常髄液圧であったが、低髄液圧群と低髄液圧群との L-PDGS 値比較でも明らかな有意差を認めなかった (P=0.08)。

研究中、25G ペンシルポイントを用いて細心の注意を払い、一回穿刺しただけでも穿刺部からの髄液漏出が発生してしまう症例があることを確認したが (case9)、穿刺部漏出が起こっても L-PDGS の血中濃度には優位な

変化は起こらなかった (表 2)。

以上の点より L-PDGS は微細な髄液漏出があっても直ちに血中濃度に反映しないため髄液漏出患者の指標とすることは難しいと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① 西尾実、山田和雄 ブラッドパッチ療法
医学のあゆみ 査読無 Vol.235 No.7
771-774、2010
- ② Sakurai K、Nishio M、Sasaki S、Ogino H、
Tohyama J、Yamada K、Shibamoto Y.
Postpuncture CSF leakage: a potential
pitfall of radionuclide
cisternography.
Neurology 査読有、75(19):1730-4、2010

[学会発表] (計 13 件)

- ① 西尾実、間瀬光人、山田和雄: 低髄液圧
症候群 (脳脊髄液減少症) の現況と展望
平成 22 年度秋季名古屋市立大学整形外
科開業医会総会講演会 H22.10.30 名
古屋
- ② 西尾実、櫻井圭太、山田和雄: 脳脊髄液
減少症においてより正確な所見を得るた
めに - 脳槽シンチグラフィー前後の腰椎
MRI 画像の施行について - 第 69 回日本脳
神経外科学会総会 H22.10.27-29 福岡
- ③ 西尾実、山田和雄: より正確な脳槽シン
チグラフィー所見を得るために 第 8 回
脳脊髄液減少症研究会 H22.2.13-14
神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西尾 実 (NISHIO MINORU)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40315891

(2) 研究分担者

間瀬 光人 (MASE MITSUHIITO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

授

研究者番号：60238920

山田 和雄 (YAMADA KAZUO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90150341

(3) 連携研究者

櫻井 圭太 (SAKURAI KEITA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70453066