

令和 元 年 5 月 30 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861158

研究課題名（和文）脳脊髄液漏出症における神経放射線画像の解析および診断精度向上への応用

研究課題名（英文）Analysis of neuroradiological images in cerebrospinal fluid leakage and its application to diagnostic accuracy improvement

研究代表者

堀田 祥史（HORITA, YOSHIFUMI）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：80721547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000 円

研究成果の概要（和文）：「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に基づいて検査を行い、脳脊髄液漏出症と診断された症例に対して、保存的加療または硬膜外自家血注入療法（ブラッドパッチ）を行うことで高い治療効果が得られた。脳脊髄液の漏出部位を特定することは必ずしも容易ではないが、脳脊髄液漏出症を適切に診断できれば治療効果は高かった。また脳脊髄液漏出症と診断されたすべての症例で脊髄MRIにおいてfloating dural sac sign（FDSS）を認め、治療後の症状の改善とともにこの所見も縮小・消失した。FDSSは診断に関して有用な所見となる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においても脳脊髄液漏出症に対するブラッドパッチの有効性と安全性が示された。平成28年4月よりブラッドパッチが保険適用となり、今後脳脊髄液漏出症の正確な診断が求められている中で、「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に則った検査において診断を行うことが重要であると思われた。また診断基準に含まれていないFDSSが脳脊髄液漏出症と診断された全ての症例で認められ、今後の診断の一助になる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Good results were obtained by conservative treatment or epidural autologous blood injection therapy (Epidural Blood patch) for cases diagnosed with cerebrospinal fluid leakage based on “Diagnostic imaging criteria for cerebrospinal fluid leakage”. Although it is not always easy to identify the site of cerebrospinal fluid leakage, the therapeutic effect was high if cerebrospinal fluid leakage could be properly diagnosed. In addition, in all cases diagnosed with cerebrospinal fluid leakage, floating dural sac sign (FDSS) was recognized on spinal cord MRI, and this finding was reduced and disappeared accompany with improvement of symptoms after treatment. The FDSS was considered to be a useful sign for diagnosis of cerebrospinal fluid leakage.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳脊髄液漏出症 脳脊髄液減少症 低髄液圧症 画像診断 MRI CTミエログラフィー 脳槽シンチグラフィ  
ブラッドパッチ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19（共通）

#### 1．研究開始当初の背景

脳脊髄液漏出症とは、脳脊髄液腔から脳脊髄液が持続的ないし断続的に漏出することにより減少し、頭痛、頸部痛、めまい、耳鳴り、倦怠感など様々な症状を呈する疾患である。治療としてブラッドパッチの有効性が認められているものの、本研究開始時は保険外診療のため治療費の負担が問題になっていた。また発症機序・診断・治療においては様々な議論もあり、わが国においても特に交通外傷との因果関係をめぐる種々の社会問題を起こしていた。こういった問題を解決するために、客観的な画像診断等を軸にして脳脊髄液漏出症の診断を行うため、関連学会がいくつかの診断基準・ガイドラインを作成してきた。

そして平成 23 年 10 月に嘉山らによる上述の「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」が発表され、引用されるようになった。その後この判定診断基準に基づき、確たる画像診断等の下に平成 28 年 4 月よりブラッドパッチは保険適用となった。

#### 2．研究の目的

(1)「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に則って検査を行い、そこから得られた画像所見の解析を工夫することにより診断精度を向上させることが本研究の目的である。

(2)「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」には記載されていない新しい所見についても合わせて検討する。

#### 3．研究の方法

(1)「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に基づき、以下の検査を行う。

頭部 MRI（単純+造影）  
脊髄 MRI（単純+造影）  
腰椎穿刺（髄液圧測定）  
CT ミエログラフィー  
脳槽シンチグラフィー。

(2)これらで得られた画像データを詳細に検討し、コントラストやスライス厚の変更、椎体骨の subtraction や 3D イメージ画像の作成、他モダリティ同士の fusion 画像作成など画像解析を工夫することにより、脳脊髄液漏出症の診断精度を向上させられるか検討を行う。

(3)また上述の診断基準に含まれていない新たな画像所見についても合わせて検討を行う。

#### 4．研究成果

(1)症例について（下表参照）

本研究期間中に「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」に則って新たに検査を行った症例数は 34 例だった。そのうち脳脊髄液漏出症または低髄液圧症と診断した症例は 8 例だった（強疑 1 例含む）。内訳として男女比は 1:1 で、年齢は 30～40 歳代が多かった。これら 8 例はすべて原因が特定できない特発性であり、以前より原因として挙げられている外傷性や医原性のものはなかった。主な症状としては全例で頭痛（起立性）を認め、他の症状として頸部痛が 2 例、複視、耳鳴、肩痛、めまい、嘔気それぞれ 1 例ずつだった硬膜下血腫を合併しているものが 4 例いた。この 8 例のうち、脳脊髄液漏出部位を特定できたのはわずか 1 例のみで、その部位は第 12 胸椎レベルであった。髄液圧は正常範囲のものから、0mmH<sub>2</sub>O と極端に低値の例までいた。1 例を除いて全例で頭蓋内硬膜のびまん性造影を認め、低髄液圧症と診断された。

(2)治療について（下表参照）

保存的治療が 3 例、保存的治療に加えてブラッドパッチを行ったものが 5 例だった。漏出部位を特定できた症例 7 は漏出部位からブラッドパッチを行った。特定できなかった他の 4 例についてはいずれも腰椎レベルからブラッドパッチを行った。ブラッドパッチにおける大きな有害事象はなかった。硬膜下血腫を合併していた症例 1 は血腫量が少なかったため、特に穿頭術を追加することなく、血腫は消失した。症例 5 はすでに他院で穿頭術が行われており、保存的治療中に徐々に縮小を認めたため、そのまま経過をみたところ 1 ヶ月後にはほぼ消失していた。症例 7 と 8 は中等量の両側硬膜下血腫を合併しており、ブラッドパッチ後に穿頭術を実施した。硬膜下血腫の再発はみられずに経過した。

保存的治療、ブラッドパッチいずれの症例も治療後数日以内に症状の改善を認めた。8 例中 4 例についてはすでに治療後 1 年以上が経過しているが、いずれも再発も後遺症もなく日常生活に復帰している。

症 例	年 齢	性	原 因 特	硬膜下血腫	髄液圧	FDSS	頭痛以外の症状	漏出部位の特定	漏出 症	低髄液圧 症	治 療
1	37	M	発 性 特	あり	70	あり	複視	困難	确实	确实	EBP
2	42	M	発 性 特	なし	0	あり	めまい	困難	确实	確定	EBP
3	25	F	発 性 特	なし	155	あり		困難	确实	×	保 存
4	35	M	発 性 特	なし	160	あり	頸部痛、肩痛、 嘔気	困難	确实	确实	保 存
5	41	F	発 性 特	あり	未実施	あり		困難	強疑	确实	保 存
6	29	F	発 性 特	なし	0	あり		困難	确实	確定	EBP
7	40	F	発 性 特	あり	85	あり	耳鳴	可能	確定	确实	EBP
8	54	M	発 性	あり	105	あり	頸部痛	困難	确实	确实	EBP

髄液圧の単位は mmH<sub>2</sub>O、EBP: ブラッドパッチ

### (3) 漏出部位を特定できるか

実際に脳脊髄液漏出部位を特定できたのは1例だった。特定不能の症例では画像解析の工夫を行っても見つけることはできなかった。このことから脳脊髄液漏出症における脳脊髄液漏出は、いわゆる外傷性や脳神経外科手術後における髄液漏とは機序が異なっていることが予想される。外傷性や術後の髄液漏では、脳脊髄液は硬膜内より硬膜外に漏出し、そこで貯留する。そして通常起立性頭痛を主訴として訴えることはない。しかし脳脊髄液漏出症の場合、明らかに硬膜外に脳脊髄液が貯留している症例はないが症状として起立性頭痛が出現する。以上から脳脊髄液漏出症における脳脊髄液漏出は、硬膜外組織に直接漏出して貯留するのではなく、異なる経路で脳脊髄液が吸収される組織（例：硬膜外または硬膜内の毛細静脈等）に流出し、かつ持続的に吸引されるような状態になっていることが仮説として考えられた。しかしながらこの病態の解剖生理学的な解明はいまだなされていないため、今後さらなる研究が望まれる。

### (4) FDSS について

FDSS と脳脊髄液漏出症との関連についての報告はすでにある。脊髄MRIにおいて脳脊髄液漏出症と診断された8例すべてで認められた。よってFDSSの存在は脳脊髄液漏出症を示唆する可能性が高いと思われた。本研究で認められたFDSSには以下の3つのタイプがあった。造影MRIでもCTミエログラフィーでも造影されるもの、造影MRIでは造影されないが、CTミエログラフィーで造影されるもの、造影MRIで造影されるが、CTミエログラフィーでは造影されないもの。本研究で認められたFDSSは多くが または で、ごく一部のタイプが認められた。一般的に造影MRIで造影されるのは脈管であるため、硬膜静脈の拡張、充血がFDSSの主体であると思われるが、造影MRIで造影されないFDSSは漏出した脳脊髄液じたいを表している可能性がある。特に のタイプは硬膜内に注入されたCT造影剤によって造影されていることから、

硬膜内の脳脊髄液が漏出しているものをみている可能性があると思われる。

#### (5) 治療後の画像所見の変化

症状の改善と平行して脳硬膜の造影所見、FDSS は改善がみられた。よってこれらの所見は病状の回復を評価する指標になると考えられた。前者のほうがより早く変化がみられ、治療後 2 週間ほどでかなり改善していた。後者は前者と同様に治療後 2 週間で改善がみられるが、完全に消失するまでは 3-6 ヶ月かかるものが多かった。また一部に完全に消失しないものがあったが、まだフォローアップ期間が短い症例も含まれているので、今後の検査結果を俟ちたい。

#### (6) 今後の展望

現行の「脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準」は脳脊髄液漏出症の診断において、非常に有用な基準であることが本研究でも確認された。しかしながら、腰椎穿刺を必要とすることと検査による被曝が問題点として残る。特に前者は硬膜を穿刺することにより穿刺部からの脳脊髄液漏出が起こるため、偽陽性を生じさせる可能性がある。また硬膜下血腫を伴う症例の場合は、脳ヘルニアの危険からそもそも腰椎穿刺したいが禁忌となることもある。腰椎穿刺が不可能であれば、引き続いて行う CT ミエログラフィーや脳槽シンチグラフィーを行うことができず、結果として脳ならびに脊髄 MRI のみでの診断となってしまう。現状脳および脊髄 MRI のみで脳脊髄液漏出症と診断されることは稀で、多くは CT ミエログラフィーや脳槽シンチグラフィーの結果が必要になる。

以上をふまえて研究代表者は MRI のみで脳脊髄液漏出症をより正確に診断できないか、さらなる研究・検証を続けていきたい。もし MRI のみで診断することができれば、患者は必ずしも入院する必要はなく、被曝することもなく、硬膜下血腫を合併していても安全に検査ができるからである。

#### < > 参考文献 >

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 脳外誌 22 巻、2013、443-451

Hosoya T, Hatazawa, J, Sato S, et.al Floating dural sac sign is a sensitive magnetic resonance imaging findings of spinal cerebrospinal fluid leakage Neurol Med Chir (Tokyo) 53, 2013, 207-212

### 5 . 主な発表論文等

#### 〔学会発表〕(計 4 件)

堀田 祥史、小松 克也、木村 友亮、秋山 幸功、鰐淵 昌彦、三國 信啓 脳脊髄液漏出症の診断における脳槽シンチグラフィーの意義 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 2018 年 10 月

堀田 祥史 脳脊髄液減少症～これまでの知見、これからの視点～ 第 85 回札幌脳外科集談会 2018 年 5 月

堀田 祥史、小松 克也、秋山 幸功、鰐淵 昌彦、三國 信啓 当院で診断・治療を行った脳脊髄液漏出症と低髄液圧症について 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会 2017 年 10 月

堀田 祥史、小松 克也、秋山 幸功、鰐淵 昌彦、三國 信啓 当院で経験した外傷性脳脊髄液減少症 第 40 回日本脳神経外傷学会 2017 年 3 月

#### 〔その他〕

#### アウトリーチ活動

堀田 祥史 脳脊髄液減少症とは 第 35 回日本脳神経外科コンgres 総会開催記念札幌市民公開講座 2015 年 5 月

### 6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。