

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09179

研究課題名(和文) Overflow leak testの偽陽性についての検証

研究課題名(英文) Verification of false positives in "Overflow leak test"

研究代表者

中居 永一 (Nakai, Eiichi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：80437714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：CTミエログラフィー用のファントムに造影剤を原液で10 $\mu$ lから300 $\mu$ l注入した結果、最小の10 $\mu$ lでも視認が可能であった。また、造影剤が脳脊髄液に混ざった状態を想定した10倍希釈の造影剤においても最小の10 $\mu$ l(実質1 $\mu$ l)で視認可能であった。Overflow leak testを想定したMRI用のファントムでは10 $\mu$ lから5000 $\mu$ lを注入して検証を行った。その結果、視認には1000 $\mu$ l以上の量が必要であった。これらの結果から、CTミエログラフィーでは偽陽性が生じやすく、Overflow leak testでは最低でも1mlは必要であり抜針の際に漏れる量では偽陽性は生じにくいと言えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳脊髄液減少症の漏出部位診断に用いられるCTミエログラフィーは以前よりその精度に疑義が生じていたが、対照となる検査がなく十分な検証がされていなかった。今回新しい機序のOverflow leak testが提案されたことで検証が可能となった。本研究ではCTミエログラフィーがOverflow leak testと比較し、明らかに偽陽性が生じやすいことが実証された。対してOverflow leak testでは同じ腰椎穿刺を行うにも関わらず偽陽性が生じにくいことが確認され、その有効性の一部が実証された。これは、脳脊髄液減少症の診療上非常に有益な情報であると言える。

研究成果の概要(英文)：Results from injecting contrast agent in volumes ranging from 10 $\mu$ l to 300 $\mu$ l into a phantom for CT myelography showed that visibility was possible even with the smallest volume of 10 $\mu$ l. Additionally, in contrast agent diluted 10 times to simulate mixing with cerebrospinal fluid, visibility was still achievable with the minimum volume (effectively 1 $\mu$ l). Verification was performed by injecting 10 $\mu$ l to 5000 $\mu$ l into the phantom for the overflow leak test. As a result, a volume of 1000 $\mu$ l or more was required for visual recognition. From these results, it can be said that false positives are likely to occur in CT myelography, while at least 1 ml is required in the overflow leak test, and false positives are unlikely to occur with the amount that leaks when the needle is removed.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳脊髄液減少症 CTミエログラフィー Overflow leak test 偽陽性 ファントム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳脊髄液減少症は国内では2000年頃より、報告が出始めた。これは脳脊髄液の断続的な漏出により生じた脳脊髄液の不足により、起立性に頭痛などを生じる病態である。当初は脳脊髄液の漏出という病態そのものに疑義が挙がる状況であったが、嘉山孝正を研究代表者とする厚労省の脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班が立ち上げられ、『脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準』が2011年に製作された。その後続いて2012年に脳脊髄液減少症の治療法として硬膜外自家血注入療法(ブラッドパッチ療法)が先進医療と認定され、2016年に保険収載され一般的に使用可能となった。こうした経過の中で脳脊髄液減少症は一般的に認知されるようになり、高知大学医学部附属病院にも患者の紹介などが増えた。脳脊髄液減少症をブラッドパッチで治療するにあたり、漏出部位の特定は重要であるが当時用いていたCTミエログラフィーやRI脳槽シンチグラフィーの漏出部位診断の精度は低く、5割にも満たない検出率で治療に難渋する傾向があった。こうした中でこれらに代わる新しい漏出部位診断法として我々が発案した『Overflow leak test』であり、最初の論文は2016年の*J Neurosurg*に掲載された。2018年には技術としてアメリカで特許取得した。(United States Patent: No.9,907,864 B1, Date of Patent: Mar.6,2018)

CTミエログラフィーは造影剤を髄注した後、造影剤が硬膜外に漏出したタイミングを予測して髄注後1時間後、3時間後など複数回全脊椎のCTを撮影する。これに対して、『Overflow leak test』は事前に脂肪抑制T2WIの全脊椎MRIを撮影し、その後アートセレブもしくは生理食塩水を20ml髄注し、容積を超えた脳脊髄液が硬膜外より溢れた状態で2回目のMRIを同じ条件で撮影する。この前後のMRI画像の比較で画像の変化を認めた部位を漏出部位と判定する。CTが造影剤を10ml髄注するのに対して『Overflow leak test』は同じ手技で腰椎穿刺を行いアートセレブもしくは生理食塩水を20ml髄注する。CTミエログラフィーでは以前より抜針の際などに針孔から髄腔内に入れた造影剤が漏れ出す、もしくは針から直接造影剤が漏れるなどの手技的な問題で硬膜外に造影剤確認され、偽陽性が疑われる状況が時々生じることが指摘されていた。同じ手技で腰椎穿刺を行う『Overflow leak test』においても同様の問題が生じる可能性があり、本研究においてファントムを用いてCTミエログラフィーと『Overflow leak test』の偽陽性についての検証を行った。

### 2. 研究の目的

CTミエログラフィーは造影剤10mlを腰椎穿刺により髄腔内に注入する。注入後は、腰椎穿刺針を抜針するが、その際に漏れた造影剤が硬膜外に確認されることがある。このため、硬膜外の瘻孔から漏れ出した造影剤なのか、穿刺の際に手技的な問題で硬膜外に確認された造影剤なのか判断が難しい状況が生じることがある。このため、穿刺部位付近での陽性所見は常に偽陽性の可能性を念頭におく必要があった。同じ手技で腰椎穿刺を行いアートセレブもしくは生理食塩水を髄注する『Overflow leak test』においも抜針の際に同様の機序でアートセレブもしくは生理食塩水が硬膜外に漏れる可能性は否定できない。しかしながら、造影剤は体内においては自然には存在しない異質な物質であり、ごく少量でも検出がされ偽陽性が生じやすく『Overflow leak test』では元々生体内に存在する水成分を利用しているのと同じ手技で同量の水が硬膜外に漏れたと想定してもCTミエログラフィーと同じような偽陽性は生じにくいと仮説を立てた。

本研究では硬膜外の環境を再現したCTファントムとMRIファントムを製作し、穿刺の際の漏出を想定した状況を再現し、それぞれの陽性所見を示す条件を検証した。これにより『Overflow leak test』では穿刺に伴う偽陽性が生じにくい事を立証する。

### 3. 研究の方法

#### ファントム製作

##### ・CTファントム

硬膜外の環境を再現するにあたってCT値は-80~-90を目標とした。このため、アガロースなど水を主成分とした場合はマイナスの環境は再現できないことが判明し、最終的にオレイン酸と12-Hydroxy Stearic Acidで脂性のファントム製作を試みた。これに合わせて造影剤も脂性のリピオドールを採用した。オレイン酸と12-Hydroxy Stearic Acidにリピオドールを混ぜることでCT値の調整を行い、CT値-80~-90のCTファントムを製作した。最終的にはオレイン酸20ml、12-Hydroxy Stearic Acid 5g、リピオドール0.07mLの割合に決定した。製作した固形物は2度粉碎したうえでオレイン酸2mlにリピオドール0.09mLを混ぜて作った間質液と50%の割合で混ぜた。これをAirの混入を可及的に抑えてケースに充填させてCTファントムを製作した。

##### ・MRIファントム

MRIファントムは臨床と同じ撮影条件で硬膜外の信号値に合わせて100~200を目標とした。CTファントムと同じオレイン酸と12-Hydroxy Stearic Acidでは再現が困難であったため、アガロースにガドリニウムを混入して信号値の調整を行った。最終的には0.6%のアガロース100mlに対してガドリニウム1.3mlの割合で決定した。これを2度粉碎したうえでAirの混入を可及的

に抑えてケースに充填させて MRI ファントムを製作した。

・撮影

ファントムでは生体と異なり wash out が生じない為、撮影タイミングは造影剤、生理食塩水を注入後に撮影した。いずれも注入後 15 分以内の撮影であった。

・解析 (image J)

ファントムにより得られた画像は画像処理ソフト ImageJ により解析を行った。解析方法は、造影剤もしくは生理食塩水の注入部位に関心領域 (ROI) を設定し、その最大信号値を取得した。漏れた造影剤を検出するには、その関心領域内の最大信号値が背景信号より大きくなければならないので、背景信号の信号値及び信号の標準偏差を取得し、下記の式より Contrast とした。Contrast は関心領域の最大信号値と背景信号の平均値の差であるので、Contrast の値が背景信号の信号値のバラつきである標準偏差より大きい場合、検出可能となります。この処理を CT ファントム及び MRI ファントムで同様に行った。

$$\text{Contrast} = \text{関心領域の最大信号値} - \text{背景信号の平均値}$$

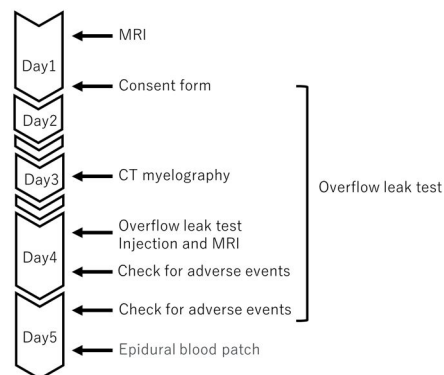
#### 4. 研究成果

本研究成果は『Overflow leak test』の特定臨床研究『脳脊髄液手術用洗浄灌流液髄注による低髄液圧症の漏出部位診断法 (Overflow leak test) の有効性評価 ~ EICI study ~ 』 (jRCTs061190002 特定臨床研究審査会承認番号: CRB6180010) の結果と合わせて学会報告を行った。現在論文執筆中である。

#### 『脳脊髄液手術用洗浄灌流液髄注による低髄液圧症の漏出部位診断法 (Overflow leak test) の有効性評価 ~ EICI study ~ 』の結果

EICI study は 2019 年から 2023 年までの期間で実施された。Time line は Fig.1 に示す。試験デザインは単群であり、選択基準は 18 歳以上、髄液圧 60mmH2O 以下とした。除外基準は 出血傾向がある患者、腰椎穿刺が困難な患者、妊婦とした。募集人数は 18 名とした。対照は CT ミエログラフィーとした。同意取得後に症状、外傷の既往、合併症の情報収集を行った。本研究は定期的に第三者機関により監査を行い、品質を保持した。画像の判定は判定基準に従い 2 人で行い、同一画像内で判定が異なった場合は consensus reading を行い、漏出シグナルの最終判断を行なった。

Fig. 1



推定された漏出部位にはブラッドパッチを実施した。完治の判定は症状の完全な消失と社会復帰を確認して終診となったものを完治と判定した。完治をもってブラッドパッチを行った部位を最終的に漏出部位と確定した。

#### 【結果】

結果は Table.1 に示す。CT ミエログラフィーでは 18 症例中、5 症例 (27.8%) で漏出シグナルを認めた。対して『Overflow leak test』では 16 症例 (88.9%) で漏出シグナルを認めた。全症例中 13 症例が完治となり、最終的な漏出部位を確定した。完治をしなかった 5 例については漏出部位未確定とした。CT ミエログラフィーでは漏出シグナルを認めた 5 症例中、1 症例が漏出部位を示したと判定され、精度は 20.0% であった。対して『Overflow leak test』により漏出シグナルを認めた 16 症例中、13 症例が漏出部位を示したと判定され、精度は 81.3% であった。いずれかの検査で漏出部位が示された 16 症例では 13 症例が 1 回もしくは 2 回のブラッドパッチで治療が完結できた。11 症例は 1 回の治療で完結できた。

CT ミエログラフィーと『Overflow leak test』の結果が異なったのは 3 症例あった。No.7 と No.11 は CT ミエログラフィーでは胸椎背側の硬膜外に広範に造影剤の漏出を認めた。『Overflow leak test』ではいずれも C1/2 に漏出を認め、この部位にブラッドパッチを行い完治となった。No.13 は、CT ミエログラフィーでは腰椎穿刺部の L3/4 の硬膜外に造影剤を認めたが、『Overflow leak test』では C1/2 に漏出を認めた。この症例も C1/2 にブラッドパッチを実施して完治となった。これらの 3 症例の CT ミエログラフィーの所見は最終的に偽陽性と判定した。No.13 は本研究の課題である「抜針の際などに針孔から髄腔内に入れた造影剤が漏れ出す、もしくは針から直接造影剤が漏れるなどの手技的な問題で硬膜外に造影剤確認され、偽陽性が疑われる状況」であったと思われた。Fig.2

Table.1

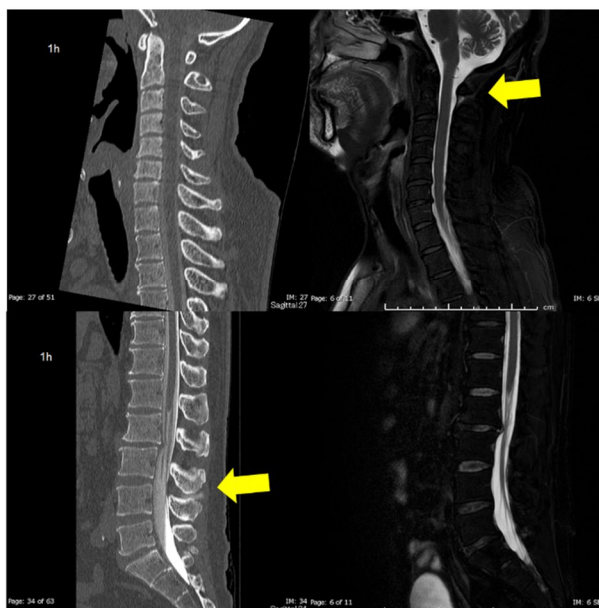
No.	年齢	性別	CTミエロ	Overflow leak test	EBP範囲	EBP回数	治療結果
1	40	F	特定不能	特定不能	複数箇所	3回以上	未完治
2	72	F	特定不能	L3/4-L5/S1	L3-L5	1	完治
3	84	F	特定不能	L2~5	L2-L5	1	完治
4	21	M	特定不能	L5/S1	L2-S1	3回以上	未完治
5	44	F	特定不能	C1/2	C1-C3	1	完治
6	48	M	特定不能	L5/S1	複数箇所	3回以上	未完治
7	44	F	Th1-L4	C1/2	C1-C3	1	完治
8	32	M	特定不能	L3/4-L4/5	L3-L5	1	完治
9	35	F	特定不能	C1/2-C4/5	C1-C4	1	完治
10	34	M	C1/2	C1/2	C1-C3	1	完治
11	33	M	Th2-L1	C1/2	C1-C4	2	完治
12	68	M	特定不能	特定不能	複数箇所	3回以上	未完治
13	56	M	L3/4	C1/2	C1-C3	1	完治
14	72	F	特定不能	L4	Th12-L5	2	完治
15	57	M	特定不能	L3-5	L2-S1	1	完治
16	41	M	L3-4	L3-5	複数箇所	3回以上	未完治
17	74	M	特定不能	L3-S1	L2-S1	1	完治
18	21	F	特定不能	L3/4	L2-L5	1	完治

Fig. 2

CTM (1 hour after intraspinal injection)

Cervical

Thoracic



Overflow leak test

### 『Overflow leak test の偽陽性についての検証』の結果

腰部は脳脊髄液減少症の漏出の好発部位であり、CT ミエログラフィーにおいては腰椎穿刺に伴う造影剤の漏れの存在は以前より指摘されており、EICI study においても 1 例確認された。

『Overflow leak test』の結果がない状況であれば、一般的には腰部に治療が行われていた可能性が高い。

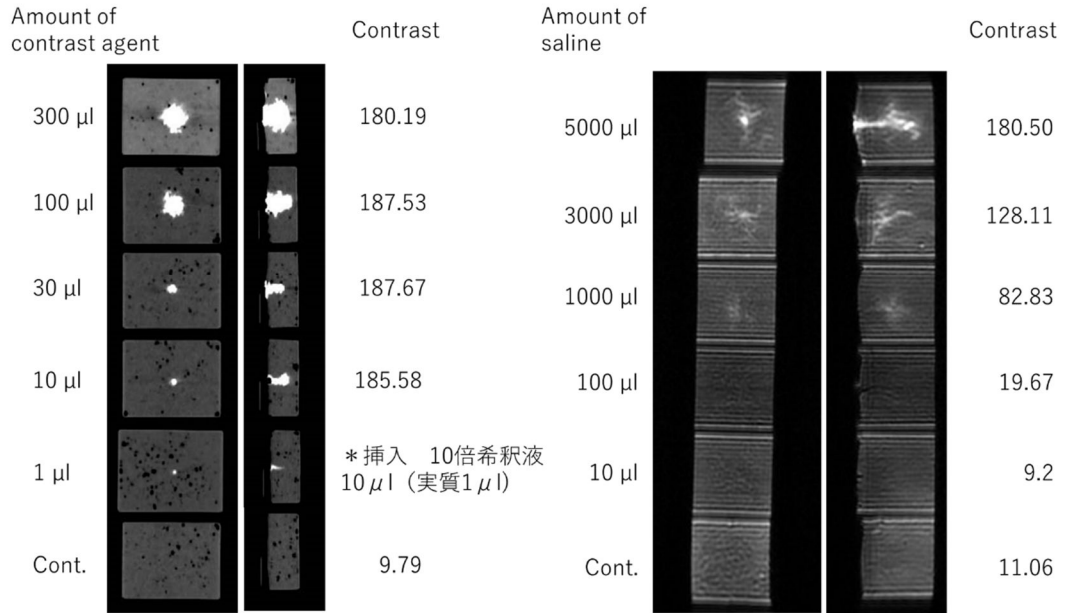
ファントムによる偽陽性の検証結果は Fig.3 に示した。ファントムによる CT ミエログラフィーの検証では造影剤 10 $\mu$ l から Contrast は 180 を超え、肉眼的に視認できる状況であった。造影剤が脳脊髄液に混ざって希釈されたものを再現した 10 倍希釈においても 10 $\mu$ l (実質的には造影剤 1 $\mu$ l) においても視認可能であった。造影剤は体内に存在しない物質でありごく少量であっても検出可能と判定された。対して『Overflow leak test』を再現したファントムでは容量依存性に Contrast は増加した。視認には 1000 $\mu$ l を超える量が必要と思われた。臨床においては実際 3000 $\mu$ l 程度の漏出が必要な印象であった。

本研究の結果から、CT ミエログラフィーではごく少量の造影剤の漏れで陽性所見を呈してしまうことが実証された。この為、容易に偽陽性が生じる可能性があり穿刺部位付近の所見は常に偽陽性の可能性を念頭におく必要がある。対して『Overflow leak test』では少量では陽性所見を呈することはできず腰椎穿刺の際に漏れる量では検出が困難であり、偽陽性は生じにくいとの仮説が検証できた。

【総括】

これらの結果から『Overflow leak test』は漏出部位検出法としてCTミエログラフィーと比較し精度が高く、被曝がない、造影剤アレルギーがない、偽陽性が生じにくいと言える。『Overflow leak test』は脳脊髄液減少症の機序に合致した理想的検査法であり、今後脳脊髄液減少症の標準的な漏出部位診断法となる可能性がある。

Fig. 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 Overflow leak testの偽陽性についての検証
3. 学会等名 日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 Overflow leak testの偽陽性についての検証
3. 学会等名 第46回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 Overflow leak testの偽陽性についての検証
3. 学会等名 第2回日本脳脊髄液漏出症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 脳脊髄液減少症の漏出部位診断方法 Overflow leak testの臨床研究結果報告
3. 学会等名 第47回日本脳神経外傷学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 脳脊髄液減少症の漏出部位診断方法 Overflow leak testの臨床研究結果報告
3. 学会等名 第3回日本脳脊髄液漏出症学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中居 永一
2. 発表標題 脳脊髄液減少症の漏出部位診断方法 Overflow leak testの臨床研究結果報告
3. 学会等名 第97回 日本脳神経外科学会 中国四国支部会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	上羽 哲也  (Ueba Tetsuya)  (00314203)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授   (16401)	
研究 分担者	福田 仁  (Fukuda Hitoshi)  (80807917)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授   (16401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------