

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 障害者対策総合研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Comprehensive Research for Persons with Disabilities

研究開発課題名： (日本語) 脳脊髄液減少症の非典型例及び小児例の診断・治療法開拓に関する研究
(英語) Research of cerebrospinal fluid (CSF) hypovolemia in which CSF leak could not be detected by our reported methods and in children cases.

研究開発担当者 (日本語) 山形大学医学部 特任教授 嘉山孝正
所属 役職 氏名： (英語) Yamagata University Faculty of Medicine, Specially appointed professor, Takamasa Kayama.

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 脳脊髄液減少症の非典型例の診断・治療法開拓に関する研究
開発課題名： (英語) Research of cerebrospinal fluid (CSF) hypovolemia in which CSF leak could not be detected by our reported methods.

研究開発分担者 (日本語) 山形大学医学部 特任教授 嘉山孝正
所属 役職 氏名： (英語) Yamagata University Faculty of Medicine, Specially appointed professor, Takamasa Kayama.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山形大学 名誉教授 深尾 彰
所属 役職 氏名： (英語) Yamagata University, Emeritus professor, Akira Fukao.

研究開発分担者 (日本語) 北海道公立大学法人札幌医科大学医学部 教授 三國信啓
所属 役職 氏名： (英語) Sapporo Medical University, Professor, Nobuhiro Mikuni

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 特任教授 齋藤洋一
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Specially appointed professor, Youichi Saitoh.

研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学 医学部 教授 高安正和

所属 役職 氏名: (英語) Aichi Medical University School of Medicine, Professor, Masakazu Takayasu.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 教授 宇川義一

所属 役職 氏名: (英語) Fukushima Medical University School of Medicine, Professor, Yoshikazu Ugawa.

研究開発分担者 (日本語) 昭和大学 医学部 教授 有賀 徹

所属 役職 氏名: (英語) Showa University School of Medicine, Professor, Tohru Aruga.

研究開発分担者 (日本語) 日本医科大学 医学部 病院教授 喜多村孝幸

所属 役職 氏名: (英語) Nippon Medical School, Professor, Takayuki Kitamura.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山形大学 医学部 教授 細矢貴亮

所属 役職 氏名: (英語) Yamagata University Faculty of Medicine, Professor, Takaaki Hosoya.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山形大学 医学部 教授 佐藤慎哉

所属 役職 氏名: (英語) Yamagata University Faculty of Medicine, Professor, Shinya Sato

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 教授 畑澤 順

所属 役職 氏名: (英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Professor, Jun Hatazawa.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 研究員 西尾 実

所属 役職 氏名: (英語) Nagoya City University, Researcher, Minoru Nishio.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

【非典型例に対する研究】

- ・非典型例の一つと考えられる「いわゆるクリアランス亢進例」について、症例の多い前研究班時代からの研究協力者施設の画像データを後方視的に解析した結果、「MRI の性能向上、撮影方法の工夫により、クリアランス亢進があれば、かなりの割合で髄液漏を検出できる。」との結果を得た。更に、少量の漏出の所見と思われる新たな画像所見も見いだした。
- ・この結果を受けて、非典型例とされた症例を対象とした新たな臨床試験のデザインとして、現在、①撮影する MRI は原則として 1.5T とする、②RI 脳槽シンチや CT ミエログラフィーも行う、③症状は、既往として起立性頭痛があることを原則とするが、脳脊髄の症状があり、医師が脳脊髄液の漏出を疑う場合も対象とする、を基本方針としてプロトコルを策定中である。

【診療ガイドライン策定】

- ・平成 28 年度まず、策定方法について議論を行った。その結果、①各パートを分執筆し、それを統合する、②新しい知見を追加することは認めるが、基本はこれまでの研究班の研究結果を基に執筆する、③現時点で標準的な内容を記載する、④5 年を目途に改定する方針とする、ことを確認した。
- ・脳脊髄液漏出症診療指針（診療ガイドライン）の各項目を研究開発代表者、研究開発分担者、研究開発協力者で以下のごとく分担した。

1. 緒言 (嘉山孝正先生)
2. 病態（定義） (三國信啓先生、喜多村孝幸先生)
3. 誘因（原因） (深尾 彰先生、佐藤慎哉先生、島 克司先生)
4. 症状 (高安正和先生、鈴木晋介先生、竹下克志先生)
5. 鑑別疾患 (齋藤洋一先生、宇川義一先生、加藤真介先生)
6. 診断法
 - a)画像診断
 - ・頭部 MRI、脊髄 MRI (細矢貴亮先生、鹿戸将史先生)
 - ・RI 脳槽シンチ (畑澤 順先生、篠永正道先生)
 - ・CT ミエログラフィー (前田 剛先生、守山英二先生)
 - b)髄液圧測定 (有賀 徹先生、西尾 実先生)
7. 治療法 (紺野慎一先生、中川紀充先生)
 - a)保存療法
 - b)硬膜外自己血注入療法（ブラッドパッチ）
8. その他 (有賀 徹先生)

・次に診療指針（診療ガイドライン）の各パートの案が提出された段階で、全体会議を開催し内容について議論を行った。主な議論は以下の通りである。

①症状に関して、頭痛・頸部痛を必須とするものではないが、頭痛・頸部痛は最も重要な症状であり、その出現頻度には差があることを記載する。②鑑別診断に関しては、国際頭痛分類を基に作成されているが、疾患の記載順序について、可能であれば頻度別に並べるなどの工夫を行う。③CT ミエログラフィーの記載に関して、神経根に沿った漏出の診断は難しいので、そのことについての記載が必要。④「8. その他」について、「脳脊髄液漏出症の診断を巡る社会的諸問題と今後の課題」を加える。⑤診療指針（ガイドライン）の記載方法について、「本疾患にはエビデンスとなる RCT はほとんどなく、脳卒中ガイドラインのような推奨グレード分けはできないが、本研究班のこれまでの研究結果等を引用しながら、多くのガイドラインが採用しているような【推奨】・【解説】・【文献】に分けて記載する。

・平成 28 年度終了時点では、上記の点について修正したものを e-mail 等を用いて審議中である。

【小児の脳脊髄液減少症研究への参画】

・篠永正道研究開発代表者の小児脳脊髄液減少症を対象とする研究では、平成 28 年度臨床研究プロトコルの策定がなされた。本臨床研究プロトコルの策定に関して、合同会議・メール審議等を通じて、当研究班も参画した。詳細は、研究開発代表者：[篠永正道](#)総括研究報告を参照されたい。

英文

【Research of cerebrospinal fluid (CSF) hypovolemia in which CSF leak could not be detected by our reported methods】

- As a result of retrospective research on patients with only high RI clearance, who is considered to be one of atypical cases of CSF leak, the CSF leakage can be detected at a considerable rate by devising the MRI imaging technique. In addition, we found a new image finding that seems to be a small amount of CSF leakage.
- Based on this result, the clinical-study-protocol is being formulated with the basic policy as (1) MRI to be taken with 1.5 T MRI system, (2)RI cisternography and CT myelography are also performed, (3)an orthostatic headache in a history is in principle, but a patient is included in this study, if the doctor suspects CSF leakage from other symptoms.

【Therapeutic guidelines for CSF hypovolemia】

- In 2016, we first discussed the formulation method of a therapeutic guideline. As a result, we decided a policy of the formulation as (1)basically based on the results of our previous research, (2)selecting the widely accepted idea and methods at the present time, (3)revising in 5 years.
- The guidelines is being formulated in collaboration with members of this research project as follows.

1. Introduction (Prof. T Kayama)
2. Definition (Prof. N Mikuni, Prof. T Kitamura)
3. Causes (Prof. A Fukao, Prof. S Sato, Prof. K Shima)
4. Symptoms (Prof. M Takayasu, Dr. S Suzuki, Prof. K Takeshita)
5. Differential disease (Prof. Y Saito, Prof. Y Ugawa, Prof. Kato)
6. Diagnostic method
 - A) Image diagnosis
 - Brain MRI, Spinal cord MRI (Prof. T Hosoya, Dr. M Kanoto)
 - RI cisternography (Prof. J Hatazawa, Prof. M Shinonaga)
 - CT myelography (Dr. T Maeda, Dr. E Moriyama)
 - B) Measurement of CSF pressure (Prof. T Aruga, Dr. M Nishio)
7. Therapeutic method (Prof. S Konno, Dr. N Nakagawa)
 - A) conservative therapy
 - B) Epidural autologous blood injection therapy (epidural blood patch)
8. Other (Prof. T Aruga)

- At the stage when the first draft of the guidelines was written, an editorial meeting was held to discuss the contents. The main editing points are as follows:

- (1)Headache and neck pain are not indispensable, but headache or neck pain is the most important symptom. It must states that headache and neck pain are the most frequent symptoms.
- (2)Differential diagnosis is made based on the international classification of headache disorders.
- (3)About CT myelography, it is necessary to describe that it is difficult to diagnose CSF leakage along the nerve root.
- (4) In 8. Others part, "Social problems and future tasks for diagnosing CSF" is taken up as a theme.
- (5) The guidelines is described separately as [recommended], [commentary],

[references] as many guidelines are adopting.

・ As of the end of 2016, those which are revised about the above points are being deliberated using e-mail etc.

【Research of cerebrospinal fluid (CSF) hypovolemia in children】

Our research group also participated in formulating the clinical-study-protocol joining the Prof. M Shinonaga's research group. For details, please refer to the overall report of "the research of cerebrospinal fluid (CSF) hypovolemia in children" by Prof. M Shinonaga.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 0件）

<研究開発代表者および分担者>

1. 鹿戸将史, 細矢貴亮, 画像診断-各種モダリティの所見と診断戦略-, 脊椎脊髄ジャーナル, 2016, 29, 10, 933-937.
2. 佐藤慎哉, 特集 脳脊髄液漏出症の診断と治療. 厚生労働省研究事業の総括, 脊椎脊髄ジャーナル, 2016, 29, 10, 926-931.
3. 佐藤慎哉, 脳脊髄液漏出症の診断と治療, 日本医師会雑誌, 2016, 145, 1, 68-69.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

<研究開発代表者および分担者>

1. 「外傷に伴う低髄液圧症候群」作業部会.外傷に伴う低髄液圧症候群を巡る温故知新, 口頭 (シンポジウム), 有賀 徹, 第40回日本脳神経外傷学会, 2017/3/10, 国内 (東京).
2. 症状と鑑別診断, 口頭 (モーニングレクチャー), 喜多村孝幸, 第16回日本脳脊髄液減少症研究会, 2017/3/5, 国内 (兵庫).
3. 脳脊髄液漏出症の画像診断, 口頭 (特別講演), 佐藤慎哉, 第45回日本放射線治療学会, 2016/2/19, 国内 (山形).
4. 髄液漏性頭痛, 口頭, 西尾 実, 中津川地域医療懇談会, 2016/9/9, 国内 (岐阜)
5. 当院における頭痛患者に占める脳脊髄液漏出症患者の割合について, 口頭, 西尾 実, 青山公紀, 間瀬光人, 第16回脳脊髄液減少症研究会, 2017/3/5, 国内 (兵庫).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし