

「脳脊髄液産生マーカーによる脳脊髄液漏出症の診断法の開発」

福島県立医科大学・橋本康弘

【背景】

髄液漏出症は原因不明の難治性の疾患であり髄液の減少を引き起こす。髄液の減少により脳は下方へ転位し、脳神経が伸展するため、頭痛、耳鳴り、悪心、倦怠感などの症状を呈する。これらの症状は、いわゆる“不定愁訴”であり、客観的に評価することが難しい。CT、MRI による形態学的な所見により診断できることもあるが、陽性所見を示さない症例も少なくからずあり、診断が難しい疾患である。定量的に髄液漏出を評価するために、髄液中に放射性アイソトープ（RI）を投与する検査が行なわれる。髄液漏出があると、24 時間後の髄液中 RI 値が減少する。しかし、この検査は擬陽性が多い欠点がある。従って、本疾患の診断の客観的指標となる新たなバイオマーカーが求められている。

我々は、髄液に特徴的なトランスフェリン（脳型 Tf）が髄液産生マーカーであることを示した(1)。脳型 Tf が本疾患の診断マーカーとなるか否かを検討した。

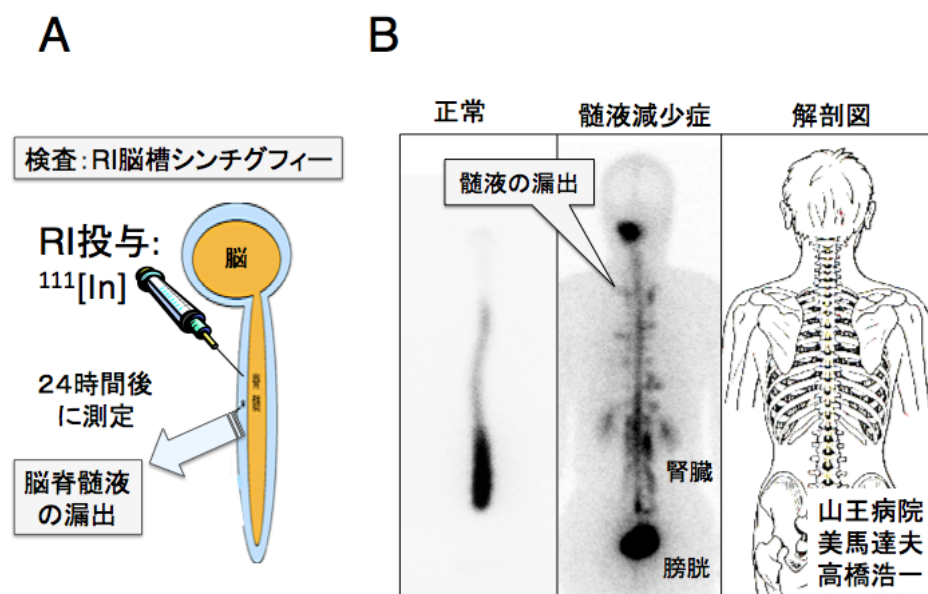


図1 RI 脳槽シンチグラフィ

本法では、髄液中に放射性同位元素（RI）を投与し、24 時間後の放射活性の残存量および組織分布を調べる（A）。正常では 24 時間後に 30%以上の放射活性が残存する。髄液減少症では 20%以下の残存量となる。図では、脊髓根よりの髄液の漏出像および漏出髄液の腎臓・膀胱への集積がしめされている（B）。ただし、B に示されるような典型的な漏出像が得られるのは全症例の 10%以下である。

【結果および考察】

髄液減少症では、RI 残存率が 20%以下となるが、その診断感度および特異度は、それぞれ 88%、54%であった。脳型 Tf 値がコントロールの 2.5 倍に増加していた ($p=0.00$)。カットオフ値を 10.00 とすると、診断感度および特異度は、それぞれ 82%、79%であり、脳型 Tf 値は RI 検査より優れた診断方法であることが示された (図 2)。それぞれの症例で得られた RI 検査の結果と脳型 Tf の値を二次元展開した。両者は中程度の相関を示した。また、RI 残存率は極めて擬陽性が多いことが示された (図 3)。

髄液減少症は、30～50 歳代で発症し、多くの症例では、髄液漏出の場所が特定できないことが多い。図 1 に示されるように、髄液漏出の場所が同定された場合 (全患者の 6～9%) には、自己血を漏出部位に注射して治療する (ブラッドパッチ法)。ブラッドパッチ法は本年 4 月 1 日より保険適用となり、本疾患に苦しむ患者の福音となった。しかし、上記のように診断が難しいため、漏出部位が特定されないままに、“取りあえず” 数カ所にブラッドパッチ法を施す“治療的診断”が行なわれることがあり、過剰医療の原因となっている。脳型 Tf により一次スクリーニングがおこなわれれば、陽性患者にのみ詳細な RI、CT、MRI 検査が施行され、客観的かつ正確な診断に基づく治療が可能となる。

【文献】

(1) Futakawa S, *et al.*, (2012) “A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH.” *Neurobiol Aging*, 33(8):1807-1815

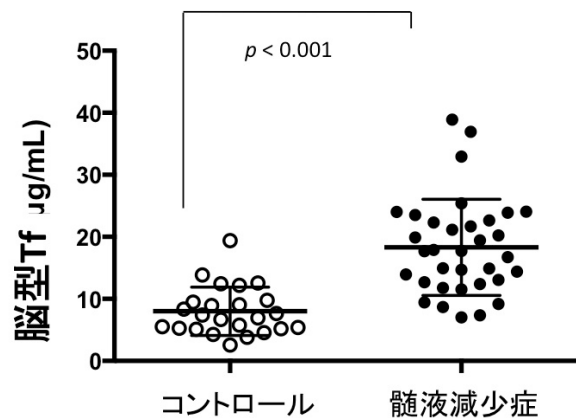


図 2 髄液減少症における脳型 Tf 値
髄液産生マーカーである脳型 Tf 値は髄液減少症の 2 倍以上に増加していた。

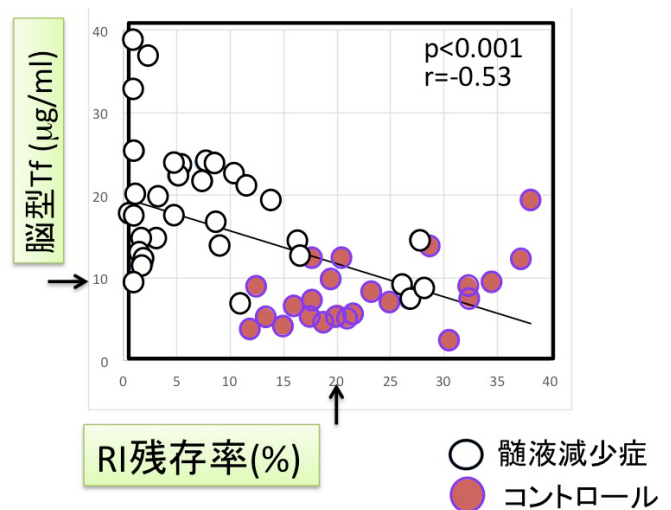


図 3 脳型 Tf 値と RI 残存率の 2 次元展開

両マーカーは中程度の相関を示す。RI 残存率の感度・特異度はそれぞれ 88%、54%であるが、脳型 Tf 値の感度・特異度はそれぞれ 82%、79%であり、後者が優れた診断マーカーであることが示された。