

19980855

厚生省特定疾患

難治性水頭症調査研究分科会

平成10年度研究報告書

Annual Report of the Research Committee
of "Intractable Hydrocephalus"
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1998

平成11年3月

March 1999

分科会長 森 惟 明

Chairman: Koreaki Mori, M. D.

厚生省特定疾患

難治性水頭症調査研究分科会

平成10年度研究報告書

Annual Report of the Research Committee
of "Intractable Hydrocephalus"
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1998

平成11年3月

March 1999

分科会長 森 惟 明

Chairman: Koreaki Mori, M. D.

目 次

平成 10 年度 構成員名簿

総合研究報告	1
--------------	---

分科会長 森 惟明

総括研究報告	3
--------------	---

分科会長 森 惟明

I. 共同疫学調査

1. 高齢者特発性正常圧水頭症の共同研究 —短期追跡例の検討ならびに長期追跡例の検討—	9
--	---

北野病院 脳神経外科¹⁾, 高知医科大学 脳神経外科²⁾

石川 正恒¹⁾, 森 惟明²⁾, 美馬 達夫²⁾

II. 臨床像

1. 特発性水頭症に対する現状での認識：新重症度分類の評価を含めて Our present recognition of Idiopathic hydrocephalus in adults	13
--	----

公立能登総合病院 脳神経外科

橋本 正明, 向井 裕修, 岡田 尚巳

2. 20 年間に経験した特発性正常圧水頭症について — 145 例の正常圧水頭症の経験から—	17
--	----

神奈川県総合リハビリテーションセンター 脳神経外科

千葉 康洋, 所 和彦, 日高 聖, 服部 恭久

3. Hydrocephalus Chronology in Adult [HCA Staging] —成人特発性水頭症の分類概念と病態生理の特殊性及び治療選択からみた難治性要因—	22
---	----

東海大学 脳神経外科

大井 静雄, 柴田 将良, 本多ゆみえ, 東郷 康二,

篠田 正樹, 下田 雅美, 津金 隆一, 佐藤 修

III. 髄液排除検査

1. 特発性正常圧水頭症—その 1 外来での髄液タップテストによるシャント手術適応の決定と術後経過	25
--	----

済生会八幡総合病院 脳神経外科センター

梶原 収功, 岡本 右滋, 藤村 直子

2. 脳萎縮を伴う特発性正常圧水頭症（非定型特発性正常圧水頭症） —腰椎髄液排除試験との比較検討およびシャント有効群の長期追跡調査—	29
東松山市立市民病院 脳神経外科 竹内東太郎, 笠原 英司, 岩崎 光芳	

IV. シャントシステム

1. 圧可変バルブの新しい初期圧設定法と微量流量計を用いたシャント流量測定	37
大阪医科大学 脳神経外科 三宅 裕治, 太田 富雄, 梶本 宜永, 小川 大二	
2. Medos valve を併用した LP shunt の定量的流量測定を試み	42
横浜南共済病院 脳神経外科 ¹⁾ , 神奈川県総合リハビリテーションセンター 脳神経外科 ²⁾ 伊藤 進 ¹⁾ , 張 家正 ¹⁾ , 野口 哲央 ¹⁾ , 桑名 信匡 ¹⁾ , 所 和彦 ²⁾	
3. 特発性 NPH 治療におけるシャントシステムの選択と長期的問題点	45
高知医科大学 脳神経外科 美馬 達夫, 坂本 貴志, 森 惟明	

V. 脳循環代謝

1. 循環性・代謝性代償機構からみた脳白質病変の重症度評価	51
国立循環器病センター 放射線診療部 ¹⁾ , 同 内科脳血管部門 ²⁾ 林田 孝平 ¹⁾ , 福島 和人 ¹⁾ , 宮下光太郎 ²⁾	
2. Glycerol 負荷局所血流量測定による特発性正常圧水頭症のシャント手術適応の検討	54
聖友病院 脳神経外科 ¹⁾ , 大阪大学 脳神経外科 ²⁾ , 国立大阪病院 脳神経外科 ³⁾ 堀部 邦夫 ¹⁾ , 金村 米博 ²⁾ , 中谷 進 ³⁾	

VI. 画像解析

1. 正常圧水頭症の計量学的画像解析による病態解明	57
島根医科大学 脳神経外科 ¹⁾ , 高知医科大学 脳神経外科 ²⁾ 八田 順子 ¹⁾ , 森竹 浩三 ¹⁾ , 美馬 達夫 ²⁾ , 森 惟明 ²⁾	
2. 水頭症及び痴呆症における MEG 所見	61
東北大学 脳神経外科 白根 礼造, 中里 信和, 吉本 高志	

VII. Binswanger 病との病態類似性

1. Binswanger 病患者に対するシャント術後の長期フォローアップ 65
信楽園病院 神経内科¹⁾, 同 脳神経外科²⁾, 同 リハビリテーション科³⁾,
現・堀川内科・神経内科医院⁴⁾, 現・特別養護老人ホーム松風園⁵⁾
堀川 楊¹⁾⁴⁾, 野田 恒彦¹⁾, 田中 一¹⁾, 江口 郁代¹⁾,
岸田 興治²⁾⁵⁾, 小林 啓志²⁾, 皆川 信²⁾, 渡部裕美子³⁾
2. Binswanger 病と特発性正常圧水頭症の神経病理学的比較検討 70
鳥取大学 脳神経病理¹⁾, 信楽園病院 神経内科²⁾ (現:堀川内科神経内科医院), 同 病理³⁾
大浜 栄作¹⁾, 宮田 元¹⁾, 堀川 楊²⁾, 森田 俊³⁾

VIII. 髄液成分解析

1. 水頭症脳脊髄液中のニューロトロフィンレベル 73
岐阜薬科大学 分子生物学¹⁾, 高知医科大学 脳神経外科²⁾
古川 昭栄¹⁾, 新田 淳美¹⁾, 美馬 達夫²⁾, 森 惟明²⁾
2. 中枢神経における C-type natriuretic peptide(CNP)の発現と
特発性正常圧水頭症における髄液中 CNP の変動について 76
順天堂大学 脳神経外科¹⁾, 多摩南部地域病院 脳神経外科²⁾, 高知医科大学 脳神経外科³⁾
佐藤 潔¹⁾, 宮嶋 雅一¹⁾, 新井 一¹⁾, 和智 明彦²⁾,
美馬 達夫³⁾, 森 惟明³⁾

IX. 動物病態モデル

1. 正常圧水頭症モデルとしての慢性脳血流低下砂ネズミ 81
大阪大学大学院 生体統合医学神経機能医学講座¹⁾, 高知医科大学 脳神経外科²⁾
工藤 喬¹⁾, 車谷 隆宏¹⁾, 美馬 達夫²⁾, 武田 雅俊¹⁾
2. 慢性脳血流低下砂ネズミモデルに於ける脳微小血管の変化 85
自治医科大学 解剖学講座¹⁾, 大阪大学大学院 生体統合医学神経機能医学講座²⁾
高知医科大学 脳神経外科学講座³⁾, 国際医療福祉大学 保健学部⁴⁾
大河原重雄¹⁾, 益子 敏弘¹⁾, 工藤 喬²⁾, 美馬 達夫³⁾,
森 惟明³⁾, 間藤 方雄¹⁾⁴⁾
3. 老化 HTX ラットに於ける水頭症の発現と FGP 細胞(MATO)の役割に関する研究 91
自治医科大学 解剖学講座¹⁾, 高知医科大学 脳神経外科学講座²⁾,
国際医療福祉大学 保健学部³⁾
大河原重雄¹⁾, 益子 敏弘¹⁾, 美馬 達夫²⁾, 森 惟明²⁾,
間藤 方雄¹⁾³⁾

研究成果の刊行に関する一覧表.....	97
平成 10 年度前期研究発表会総会プログラム・抄録集	103
平成 10 年度後期研究発表会総会プログラム・抄録集	147
特発性正常圧水頭症とはどのような病気ですか?	175
特発性正常圧水頭症の診断基準ならびに治療指針	195
特発性正常圧水頭症の病態と治療指針	231

難治性水頭症調査研究分科会 平成10年度構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
分科会長	森 惟明	高知医科大学 脳神経外科	教 授
分科会員 (監 事)	大井 静雄	東海大学 脳神経外科	助 教 授
	佐藤 潔	順天堂大学 脳神経外科	教 授
	白根 礼造	東北大学 脳神経外科	助 教 授
	森竹 浩三	島根医科大学 脳神経外科	教 授
	石川 正恒	北野病院 脳神経外科	部 長
難病特別研究員	工藤 喬	大阪大学 精神医学教室	助 手
研究協力者	林田 孝平	国立循環器病センター 放射線診療部	医 長
	大河原重雄	自治医科大学 解剖学講座	教 授
	竹内東太郎	東松山市立市民病院 脳神経外科	部 長
	古川 昭栄	岐阜薬科大学 分子生物学教室	教 授
	三宅 裕治	大阪医科大学 脳神経外科	講 師
	橋本 正明	公立能登総合病院 脳神経外科	部 長
	千葉 康洋	神奈川県総合リハビリテーションセンター 脳神経外科	副 院 長
	桑名 信匡	横浜南共済病院 脳神経外科	部 長
	堀部 邦夫	聖友病院	名誉院長
	堀川 楊	堀川内科・神経内科医院、信楽園病院	院長・嘱託
大浜 栄作	鳥取大学 脳神経病理	教 授	
班外協力者	梶原 収功	八幡総合病院 脳神経外科センター	副 院 長
経理事務連絡 担当責任者	森 惟明	高知医科大学 脳神経外科 ☎783-8505 南国市岡豊町小蓮	教 授
	美馬 達夫 (事務局)	Tel : 0888-80-2397 (直通) FAX : 0888-80-2400	講 師

平成10年度総括研究報告

森 惟 明

I. 平成10年度における研究目標

当分科会は「正常圧水頭症の診断基準と治療指針の設定」を重要研究課題として平成8年に研究を開始し、本年度をもって3年間の研究成果をまとめることになった。

本年度はこれまでの研究成果をもとに、患者家族と一般医家向けと専門医家向けの小冊子を作成することにした。

研究課題としては、脳神経外科分科会構成員には①シャント術が有効であった症例の長期予後調査、②シャント術直後および長期経過観測中に生じた合併症の種類と頻度、対処法、今後の合併症予防対策、③医学的に合理的な、客観的指標に基づいた特発性正常圧水頭症の5段階の重症度基準（案）の作成を依頼した。

脳外科以外の分科会構成には、独自の研究成果を発表してもらうことにした。

II. 研究成果

1. 特発性正常圧水頭症に関する小冊子の作成

分科会のこれまでの研究成果をもとに、患者家族と一般医家向けの小冊子「特発性正常圧水頭症とはどのような病気ですか?」、また専門医家向け小冊子「特発性正常圧水頭症の診断基準ならびに治療指針」と、これに病態と治療に関する成果ならびに新たな重症度基準を追加した新版「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」を作成した。これらの小冊子が、シャント手術を行う前にその有効性を予測する診断基準として用いられ、特発性水頭症の早期診断、早期治療を可能にし、これまで「老化による」と片づけられていた症状を改善することにより、高齢患者のQOLを高められるものと考ええる。

高知医科大学 脳神経外科

Key words: Normal pressure hydrocephalus (NPH)

2. 髄液タップテストにする手術適応の決定

髄液タップテストは特発性NPHの診断基準の一つに入れているが、その有用性を改めて調査した。

平成10年3月から6月までの4か月間に脳神経外科一施設の外来を受診した4,106人(延外来数15,368人)のうち、CTで脳室拡大がみられ、歩行障害、尿失禁、痴呆などの症状が認められた50症例(59-93歳、平均72.1歳、男性27例、女性23例)を対象とした。

髄液タップテストに至った50例の症状で最も多かったものは歩行障害で84%を占め、尿失禁が18%、見当識障害や記名力障害などの痴呆症状が45%であった。歩行障害はふらつきが多くを占めていたが、振戦や寡動を伴わないParkinson病様の小股歩行が16%にみられた。症状が歩行障害のみの症例は45%(Parkinson病様の小股歩行のみが14%)、痴呆のみの症例は8%で、尿失禁のみの症例はみられなかった。歩行障害と痴呆がみられた症例は33%で、歩行障害と尿失禁がみられた症例は18%、歩行障害、痴呆、尿失禁のすべての症状がみられた症例は17%であった。

髄液タップテスト後、何らかの症状軽快がみられた症例は30例(60%)であった。髄液タップテスト後、症状軽快の発現時期は、2~4日目に多く認められ、7日目には元に戻る症例が多かった。髄液タップテスト後軽快した症状は、歩行障害が96%で最も多く、尿失禁が60%、痴呆が53%であった。歩行障害、尿失禁ともに軽快した症例は60%、歩行障害、痴呆ともに軽快した症例は38%、歩行障害、尿失禁、痴呆全てが軽快した症例は40%であった。髄液タップテスト後に低髄圧症候群と考えられる頭痛がみられた症例は1例のみであり、髄膜炎などの検査で行う腰椎穿刺後に経験する低髄圧症候群の頻度に比べ非常に低い頻度であった。髄液タップテスト時に初圧と終圧を測定したが、髄液タップテスト後の症状軽快例と不変例との間に有意差はなかった。

50例に外来で髄液タップテストを行い、30例(60%)に症状の軽快がみられたが、このうち23例にシャント手術を行い、78%の症例に症状の軽快が得られた。歩行障害は90%の症例で軽快し、尿失禁は60%の症例で軽快がみられたが、痴呆は36%の症例で軽快がみられるのみであった。特発性NPHの初期の症状であると考えられる歩行障害は頻度も高く、外来でも容易に気づかれる症状で、髄液タップテスト後に明らかな改善がみられた。尿失禁は特発性NPHのかなり進んだ症状と考えられるが、

シャント術後 60% と想像したよりも高い頻度で改善がみられ、歩行障害と似かよったメカニズムによる障害と考えられた。シャント手術無効例は痴呆を主体とした症例で、シャント手術後に歩行障害や尿失禁が軽快しても痴呆が残存する症例が多かった。シャント手術後に軽快した痴呆症状も、反応性の低下や軽度の見当識障害といったごく軽い症状が多かった。特発性NPHに伴う痴呆は、くも膜下出血や外傷後のNPHにみられる痴呆と病態が違うのではないかと考えられた。

3. シャント術が有効であった症例の長期予後調査結果

高齢者特発性NPHは髄液シャント手術によって歩行障害などの症状改善が得られるが、高齢者の疾患であり、脳血管障害も病態の一部に關与しているのではないかと考えられているために、シャント効果は短期間に限られるのではないかと意見もある。今回、シャント効果の長期予後を調査する目的で分科会員および協力会員の施設における特発性NPHのシャント有効例について予後調査を行った。

集計した症例は130例で、男性77例、女性53例であった。平均年齢(±標準偏差)は70.3(±9.0)歳であった。追跡期間は平均31.3(±34.6)か月で、最長300か月、最短1か月、中央値21か月であった。シャント効果が持続したのは78例(60%)で、その平均期間は29.5(±38.1)か月、中央値21か月であった。一方、悪化例は52例(40%)で、悪化期間は平均16.1(±38.1)か月、中央値8か月であった。

重症度に関する要因として、歩行障害、痴呆、尿失禁、年齢、発症後の期間の5項目を選択し回帰分析を行ったところ、歩行障害および痴呆の2項目が重症度に深く關与していることが明らかになった。

悪化原因はシャント関連27例、脳血管障害8例、その他17例であった。その他の中には不明が7例あり、これを除くとシャントトラブルは60%と最も多くを占めていた。シャントトラブル27例中、シャント機能不全は15例、硬膜下血腫/水腫10例、感染2例であった。悪化例の多くはシャント再建後に改善が得られていた。以上より、特発性NPHでもシャント効果は過半数の例で持続しており、5年以上の長期にわたって持続する例もみられた。一方、悪化は40%にみられたが、その原因の多くはシャントトラブルであり、シャント機能を最適に保つ努力をすることによって今後治療成績を向上させうると考えられた。

4. シャント術後の合併症と予防対策

分科会構成員の施設及び関連病院で特発性NPHに対してシャント術を行った症例を対象に、合併症の種類と頻度、対処法、今後の合併症予防対策に関して報告してもらった。

今回の報告によると、シャント術を施行した特発性NPHの70%~80%が症状の改善を示したが、手術および術後管理に細心の注意を払ったにも関わらず、

overdrainage(慢性硬膜下血腫)、underdrainage、シャント感染を高率に來した。overdrainageの予防には、メドス圧可変式バルブを用い、初圧設定は10~15cmにし、シャント術直後の改善が認められなくても圧設定を下げることに性急にならず、術後1~2cm水柱単位で徐々に下げることが大切であることが判明した。経過観察中に認めるunderdrainageは、シャント再建により患者を悪化前の状態に長期にわたり改善させている点で、特発性NPHの治療において極めて重要な問題と言える。シャント術により改善していた症状が再び悪化した際、老化や多発性脳梗塞の進行と簡単に片づけず、CTやMRIの画像上で明白な脳室の再拡大がなくとも、まずunderdrainageを疑うことが大切であることも判明した。シャント感染は、慢性硬膜下血腫やunderdrainageに比べ、患者を重篤な状態に陥れる点で最も避けたい合併症である。シャント感染の予防として、細心の注意を払った清潔で愛護的な手術操作に加え、アミノグリコシド系抗生剤入りの生理食塩水で、シャントシステムの内部を満たしておくといった処置も有効であると考えらる。

多くの施設において、この2年間の症例に限っても、40%~50%の高頻度で合併症を來したことは、高齢者に発症する特発性NPHの治療が、現在においても未だに多くの問題点をはらんでいることを改めて示したと言える。しかし、シャント感染を除けば、メドス圧可変式バルブの適正な使用は、overdrainageによる慢性硬膜下血腫の予防と治療、またunderdrainageによる症状の未改善や再悪化の治療の点で有用であり、合併症の大幅な軽減をもたらすものと考えられる。

5. 核医学指標によるシャント術効果の予測

今回、髄液排除試験の前後で、特発性NPHにおける脳循環不全の改善を検出するため、脳血液量SPECTによる検査法の開発を行った。

脳室拡大を認めた7例(男性6例、女性1例平均75±6歳)において、本法にて白質の脳血液量の変化率を求めた。体内^{99m}Tc赤血球標識による標識率は、髄液排除試験前では91.85±4.86%、髄液排除試験3時間後では95.52±1.82%であった。また白質の脳血液量の変化において、低下群が5例で平均-6.69±5.75%、増加群が2例で平均6.09±5.53%であった。

特発性NPHではシャント術が有効な例が多く、髄液排除試験前後の歩行、知的機能などの臨床症状の改善にて適応が決定されている。髄液排除試験後の臨床症状の改善例では脳血流改善が示されており、脳室の拡大を一過性に軽減した結果脳実質の微小循環が回復し、脳血液量が増加するものと考えられる。本法は、赤血球に^{99m}Tcを1回標識すれば髄液排除試験前後の長時間にわたり赤血球の動態が把握でき、脳実質の動静脈の血流の改善を脳血液量として捉えることができた。すなわち、髄液排除試験前後において脳血液SPECTにて脳実質の動静脈の血流改善を脳血液量の増加として観察できた。これにより

脳循環不全の改善を予測でき、水頭症のシャント手術の適応決定に応用できるものと考え。

6. Binswangerに対するシャント術の効果

1) Binswanger病患者に対するシャント術後の長期 follow-up

Binswanger 病 (BD): subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type)は、多くは長年の高血圧による細小動脈硬化と大脳白質の変性、萎縮を主病変とする疾患であるが、脳室の拡大(水頭症)を伴うことが多い。臨床的には一見Parkinson 病様のすり足、小刻み・突進歩行と、脳血管性痴呆、無抑制型の神経因性膀胱による尿失禁を伴い、放置すれば早晩寝たきりに移行する。内科的治療を試みても改善がみられず進行する患者で脳室拡大が強い場合、患者のQOLを高め、数年でも家族や社会の介護負担を軽減することを目的に、患者や家族の希望があれば積極的に脳室-腹腔 (V-P)シャント手術を行ってきた。もともと進行性病変であって、流れに棹さすような治療法ではあるが、ときには数年間歩行を維持させる。今回、本症におけるシャント手術後の長期フォローアップを行い、長期予後の実際を知ることが目的として、全症例のカルテ調査と患者家族へのアンケート調査を行った。

1981年11月～1997年12月の16年間に水頭症を伴ったBDでシャント手術を行った68症例を対象とした。男性38例、女性30例、初回手術時の年齢は、65歳以下3例、65～69歳11例、70～74歳21例、75～79歳24例、80～85歳9例であった。初回はV-Pシャント術が66例、V-Aシャント術が2例に行われた。平成元年以降は、圧可変バルブを使用した。全症例の入院・外来病歴を調査し、患者、家族に診療中断後の状態を問い合わせ、あわせて介護する家族にとって本症へのシャント術が実際の程度役に立ったかを答えてもらった。

68例中、シャント手術後何らかの症状の改善を見た有効群は61例(86.7%)、改善しなかった無効群が7例(8.8%)、うち術前より悪化した悪化群が3例(4.4%)であった。悪化群は初期の手術患者で、それぞれ人工透析、慢性気管支炎、糖尿病の患者であった。有効群の患者の病状の重篤な悪化(歩行不能になるなど)までの有効期間は、3か月以下7例、3～12か月7例、2年19例、3年6例、4年8例、5年5例、6～10年4例で、追跡中断が5例あり、検索中である。初期の病状悪化は、シャントトラブル、脳梗塞、転倒による硬膜下血腫などであり、数年を経た悪化は、癌や心筋梗塞、BDの自然経過による痴呆の進行などであった。アンケートに回答した45家族の76%が手術は役立ったと評価した。

脳室周囲白質の変性と持続する高血圧によって生じられる脳室拡大に対するシャント術の意義は、脳室からの圧迫を除くことで、周囲白質へのもともと乏しい血流を改善し、水頭症によるさらなる周囲白質の変性という悪循環を絶ち、病変進行のスピードを遅らせようと

する試みである。その意義と限界を理解したうえで慎重に試みるならば、水頭症を伴うBDへのシャント手術は、有用な治療法と考えられた。

2) Binswanger病の剖検例：シャント術を施行した症例と施行しなかった症例での相違点

Binswanger病(BD)は、脳血管性痴呆、脳血管性パーキンソニズム、あるいは高齢者の歩行障害の原因として、特に高血圧の既往を有する高齢者ではよくみられる病態である。本症患者の一部に対し正常圧水頭症(NPH)に行うのと同様の脳室-腹腔(V-P)シャント手術が有効であることが、1988年堀川らによって初めて報告された。このことから、本症は特発性NPHと共通の病態を有することが推察される。今回18剖検例をもとに本症の神経病理学的特徴を明らかにし、これまで報告されている特発性NPHのそれと比較した。

検索した18剖検例の年齢は死亡時58～84歳(平均73歳：16例は65歳以上)、臨床経過は2年5か月～15年(平均6年1か月)である。18例中16例が高血圧(またはその既往)を有していた。18例中5例にV-Pシャント手術が施行され、その効果は著効1例、有効3例、無効1例であった。通常肉眼的、顕微鏡的に加え、6例については解剖時採取した前頭葉深部白質を電顕的にも検索した。

肉眼的には、多くの例でびまん性軽度の脳回の萎縮と、脳底部動脈の中等度～高度のアテローム硬化がみられた。断面では、さまざまな程度の大脳白質の萎縮と側脳室および第3脳室の拡大がみられた。顕微鏡的には、萎縮した大脳白質は、有髄線維の減少と基質の粗鬆化、オリゴデンドログリアの減少、斑状の線維性膠症を示し、細小動脈の著明な硝子様肥厚がみられた。こうした変化は、前頭葉で最も強く、次いで頭頂葉、後頭葉に強く、側頭葉で最も軽かった。大脳皮質は一般によく保たれていたが、大脳基底核や視床にはラクネを伴う例が多かった。電顕的には、大脳白質で残存有髄線維の髓鞘の変性・崩壊、オリゴデンドログリアの変性(胞体の膨化、グリコーゲン顆粒の増多、高電子密度の異常構造物の出現など)、毛細血管の血管周囲腔の著明な開大と膠原線維の増多がみられた。

以上により、BDの大脳白質病変は、白質を栄養する細小動脈および毛細血管硬化による慢性虚血性変化と考えられ、特に毛細血管の変化が重要な役割を演じていると考えられた。

従来の報告によると、特発性NPH患者は対照に比し高血圧を有する割合が有意に高い。すなわち、Graff-Radfordらは特発性NPH19例(56～86歳、平均74歳)中14例、74%(対照では122例中38例、31%)に、Kraussらは65例(50～87歳、平均71歳)中54例、83%(対照では70例中25例、36%)に高血圧を認めている。MRIによる研究では、Bradleyらが、65歳以上の特発性NPH55例中51例、93%に深部白質の梗塞巣を認め、対照の61例中41例、67%に比し、有意に高いことを報告し

ている。また、Kraussらによると、特発性NPH患者は対照に比しより多数かつ重度の脳室周囲および深部白質病巣を有する。一方、臨床的に特発性NPHと診断された患者の剖検はこれまでに26例の記載があり、それらの病理診断の内訳は次の通りである：髄膜炎、Parkinson病、進行性核上性麻痺がそれぞれ1例、Alzheimer病6例、1次性変性疾患4例、高血圧性脳血管障害12例、Binswanger病1例である。すなわち、剖検例においても、半数は高血圧性脳血管障害と診断されている。これらの症例において大脳白質の所見として、びまん性変性とグリオーシス、浮腫性ないし海綿状変化、有髄線維、オリゴデントグリアの減少が記載されており、さらに、大脳白質、大脳基底核、視床および橋底部における多発性ラクネと脳底部血管の中等度ないし高度のアテローム硬化および高血圧性アンギオパチー（内膜および中膜の全周性肥厚、硝子化、ときにフィブリノイド変性）が記載されている。

以上より、BDと特発性NPHの多くの例は神経病理学的にきわめてよく類似していることが判明した。

7. 周産期に水頭症を発見しなかったHTXラットは長期飼育より脳室拡大をきたしNPHのモデル動物となり得るか？

中枢神経系において、細動静脈壁と神経組織の接点であるVirchow-Robin腔は脳脊髄液の流路として重要な間隙であると考えられている。同腔には中枢神経系に固有なマクロファージ系細胞であるFGP(MATO)細胞が生理的条件下で存在し、脳脊髄液循環の一翼を担っている。

一方、先天性、あるいは続発性水頭症は一般に知られている脳脊髄液の流路の閉塞に起因することが病理解剖例、動物実験による成績から明らかとされている。しかし、NPHは今まで知られている脳脊髄液循環経路には障害がなく、原因不明の脳室拡大をきたす疾患である。今回は周産期に水頭症の発現をみなかった先天性水頭症HTXラットを2年間飼育し、同ラットのVirchow-Robin腔を形態学的に検索し、老HTXラットがNPHのモデル動物となりうるかどうかを検討した。

HTXラットにおいては、約30%の割合で周産期に水頭症を発症することが知られている。4～9週齢の水頭症を発現しなかったHTXラットを観察したところ、脳室の拡大は認められないが、FGP細胞の異物摂取能は同年齢のWistar系ラットに比し低かった。32週間飼育したHTXラットでは中脳水道の軽度拡大が観察され、同ラットのFGP細胞は未熟型或いは退行変性を示していた。また、脳脊髄液の流路であるFGP細胞と星状膠細胞限界膜との間隙は狭小化を示し、脳脊髄液の循環障害がきたされていることが伺われた。

今回は生後18か月及び24か月のHTXラットを検索した。エーテル麻酔下に心臓から冷生理食塩水を灌流後、さらに2%パラフォルムアルデヒドと2.5%グルタルアルデヒドの混合液を灌流し、脳を摘出した。幅約1mmの前断標本を作成し観察すると、第3脳室と中脳水道の軽度

拡大が観察された。その程度は24か月ラットに於いて強かった。その後標本を細切し、オスミウム酸で処理したのちエポキシに包埋した。厚切り切片を光顕で、超薄切片を電顕で観察すると、大脳皮質においては、同年齢のWistar系ラットで高頻度に観察される巨大な脂質成分に富む空胞化した細胞内顆粒を有するFGP細胞の出現はまれで、退行変性を示すFGP細胞の出現頻度が高かった。退行変性したFGP細胞の周辺には膠原線維が沈着し、また星状膠細胞のグリア限界膜は不明瞭となり、FGP細胞との境界が不鮮明となっていた。

以上の所見から、高齢のHTXラットにおいては、脳脊髄液の産生・吸収に関する脈絡叢、脳室上衣細胞の詳細も検討しなければならないが、FGP(MATO)細胞の機能障害により、Virchow-Robin腔の狭小化、あるいは閉塞が生じ、脳脊髄液の循環障害が惹起され、脳室拡大がもたらされたと推察された。

8. 脳室拡大をきたす慢性脳循環不全モデル（砂ネズミ）における病態の解析

正常圧水頭症(NPH)の病態解明には、動物モデルは必要不可欠である。これまで、先天性水頭症をきたした動物や化学物質を投与し水頭症を起こさせた動物などがモデルとして使用されてきたが、実際の病態とかなりかけ離れている感は否めない。これまでに、長期間脳血流を低下させたモデル動物の開発に成功し、その神経病理学的、行動薬理学的、神経化学的な検討を行ってきた。

方法は、成熟砂ネズミ（雌、体重60～50g）の片側総頸動脈をペントバルビター麻酔下に露出し、コイル状クリップ（直径0.1mmのステンレスワイヤを内径0.2～0.3mm、1ピッチ0.5mm、全長2.5mmに加工したもの）を装着し、1週間の回復後に他側の総頸動脈にも同様の手技によりコイル状クリップを装着した。一定期間飼育した動物を慢性脳血流低下モデルとした。手術8週間後に水素クリアランス法を用いて、このモデルの皮質局所脳血流量を計測すると、対照の73～76%に低下していた。このモデル動物の受動回避反応獲得能を測定したところ、対照と比較して有意に低下していることがわかった。

本モデル動物脳を血流低下12週後に観察すると、脳室の拡大、白質の粗鬆化、皮質の萎縮といった特徴的な変化がみられた。このような変化は、Binswanger病の病理所見と類似性があり、この点に注目した。脳室拡大の頻度を経時的に調べてみると、血流低下1週、2週あるいは1か月後では10%以下であったが、2か月になると急増し40%に達していた。皮質の組織障害は血流低下1か月後から出現し、斑状の神経細胞脱落が多く認められるほか、楔状の壊死巣が認められるものもあった。一方、海馬、基底核における障害は、血流低下1週間後から出現していた。海馬では、歯状回、CA1からCA4に至るすべての領域で神経細胞脱落とグリオーシスが認められたが、特にCA1で頻度が高かった、基底核においては、しばしば局所的な壊死を伴う病巣が認められ、壊死巣の周

辺にはアストログリアやマクロファージが増殖していることが認められ、皮質、海馬、基底核の変化は、経時的に検討すると、同程度に推移することがわかり、大部分の障害が処置後すぐに生じたと思われる血流動態の変化に伴う急性の虚血変化と考えられた。海馬、基底核において皮質より早期に、またより激しい変化がみられたが、これらの領域が虚血に対して脆弱な部分であることに由来すると考えられた。

微小管関連蛋白2 (microtubule-associated protein 2, MAP2)、ニューロフィラメントH (neurofilament H, NFH)、グリア線維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) に対する抗体を用いて免疫組織化学的に本モデルを検討すると、神経細胞脱落が顕著でない部位でも変化がみられた。皮質、海馬ではMAP2染色性が低下する部分があり、樹状突起の変化が示唆され、視床の軸索部位ではNFH染色性が増加し、NFHの増加またはそのリン酸化の増加が示唆された。GFAP反応性増加は小血管による灌流の境界に一致して楔状に観察された。これらの樹状突起、軸索、グリアの細胞骨格蛋白質の変化は、慢性脳血流低下によるニューロン、グリアの機能異常を示していると考えられた。白質には、質的に異なる2つの病変が区別された。1つは白質病変の近傍の海馬、基底核、皮質に上述の病変が存在するもので、この場合には白質には壊死、粗鬆化、グリオーシスが認められ、4週後から12週後のどの時期の個体にも認められた。この変化は、海馬などにみられた急性の虚血変化と質的に同じものと考えられた。一方、8週後からのみ出現する白質の変化は他の領域に障害を伴わず、白質のみに粗鬆化とグリオーシスが認められた。この白質の変化は急性虚血性の変化とは考えにくく、脳血流低下が長くつづいたために生じたと考えられた。この点を本モデルの特徴的な病理変化として注目している。

本モデルに特徴的な白質病変を経時的に詳細に検討した。白質にはニューロンの軸索とそれを包むミエリン (myelin) があるが、それぞれのマーカー蛋白質として、NFHおよびミエリン塩基性蛋白質 (myelin basic protein, MBP) を選び、脳血流低下持続時間に伴う推移についてELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) を用いて検討した。MBPの減少は1か月後に有意となるのに対し、NFHのそれは2か月たって初めて有意になることがわかった。これは、本モデル動物の白質病変においてミエリンの障害が軸索のそれに先行することを示唆しており、慢性脳血流低下による白質病変の形成機序の解明に役立つものと考えられる。

NPHは基礎に脳実質の循環不全があり、Binswanger病の病態と類似性を示唆する所見などから、本モデル動物はNPHのモデル動物になりうる可能性がある。

III. 特発性正常圧水頭症の重症度基準の作成

分科会内でのアンケート調査結果をもとに、日常診療において重症度をより総合的に判断するための新しい基準 (試案) を作成した。

重症度基準は次のような方針のもとに作成した。なお、重症度基準は小冊子「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」の巻末に記載したので参照されたい。

- 1)この重症度基準は、分科会として集積した症例から得られたエビデンスに基づき、治療効果の判定や医療公費負担対象の選定に、臨床的に使用可能な医学的基準を目指した。
- 2)医学的基準に基づく重症度は要介護度と結びつくが、この重症度基準は要介護度のみに着目したものではないので、要介護度は介護重症度として付帯事項中に記載するにとどめた。しかし、この記載は、将来、本疾患の要介護度を決めるときに貴重なデータとなるものとする。
- 3)一般的な検査であっても重症度と必ずしも相関しないもの、特殊な検査などは参考所見として付帯事項中に記載することにした。
- 4)重症度を3徴候の重症度スコアの合計点をもとに5段階に分類した。治療により症状が改善し正常となることがあるので、重症度分類に正常 (0) を入れた。なお、3徴候の重症度判定をよりの確なものにするため、従来スコアの内容をより具体的なものに修正した。
- 5)痴呆の重症度判定には、広く一般的に用いられている「改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)」を使用し、点数を付帯事項中に記載しておくことにした。
- 6)発症後時間がたつと病態が不可逆的となり、治療による病状の改善が期待できないことから、発症推定年を付帯事項中に記載しておくことにした。
- 7)画像所見は重症度とは必ずしも相関しないことから重症度判定には用いないが、脳室拡大が著明な症例では重症度が高いという傾向がみられ、治療効果判定、経過観察に有用と考えられるので、付帯事項中に記載することにした。脳室拡大の指標としては、従来、Evans' Index が最も一般的に用いられてきたが、当分科会での調査研究結果によると、Cella Media Index がMRI上 volumetry (全脳室容積/全頭蓋内容積) と最もよい相関を示したので両方を用いることにした。
- 8)付帯事項にシャント手術日と症状改善度を記載することにした。

IV. 今後の研究の進め方

まず、本研究が高齢者を対象とするものであり、しかも痴呆や歩行障害といった高齢者にはありふれた症状を有する患者対象とするものであることから、脳神経外科、神経内科、老年内科、精神科といったところの医師が共

同研究を行うことが必要と考えられる。また、分科会員の構成には大学等の研究機関に偏ることなく、高齢者の患者を多く診察している一般病院の医師をも含めることが望ましい。

今後は、次のようなテーマで研究をすすめる必要がある。

- 1)統一した診断基準にもとづく本症の疫学調査
- 2)本症に対するより確実かつ簡便な診断法の開発
- 3)本症に見られる歩行障害の鑑別診断とその発症機序についての研究
- 4)本症にみられる痴呆と他の高齢者痴呆との鑑別診断に関する研究
- 5)本症における脳循環代謝障害の特徴（非発症例との比較を中心に）
- 6)本症における髄液循環動態の特異性
- 7)本症に対するシャント術における至適設定圧の求め方
- 8)本症に対するシャント術後の合併症の予防とその対策に関する研究
- 9)本症に対するシャント術以外の治療法の開発

高齢者特発性正常圧水頭症の共同研究 —短期追跡例の検討ならびに長期追跡例の検討—

石川正恒、 森 惟明*、 美馬達夫*

I. はじめに

高齢者特発性正常圧水頭症は急速に高齢社会に移行しつつあるわが国にとって、髄液短絡術によって高齢者の歩行障害や痴呆の改善がえられる点で社会的ニーズの高い疾患である。しかし、発症時期が不明であることや確定診断に到る補助診断法がないこと、合併症の頻度が高いことなどから、治療を控える傾向にあったことは否めない。本分科会では診断基準確立の作業をする¹⁾とともに本邦での年間発生例数²⁾や髄液シャント術の有効性についての調査をすすめてきたが、本調査研究分科会としては最終年度となる今回は会員、研究協力員および班外研究員の施設で、本分科会が発足以来の過去3年間に於いて65歳以上の症例で特発性正常圧水頭症の診断で髄液シャント術を施行した症例のシャント有効性、合併症および最終観察時の改善度など髄液シャント術の短期成績に関するアンケート調査を行った。また、高齢者で脳血管障害の関与が推測されている³⁾。本疾患でシャント有効性がどれくらいの期間維持されているのかを明らかにする目的で髄液シャント術の長期成績に関するアンケート調査もおこなった。これらの臨床調査により高齢者における特発性正常圧水頭症に関する有用な知見が得られたので報告する。

II. 方法

(1) 髄液シャント術の短期成績について

過去3年間(1995年10月から1998年10月)において髄液シャント術を施行した症例のシャント有効性、合併症および最終観察時の改善度などの詳細な検討については会員、研究協力者および班外協力者の14脳神経外科施設(大阪医科大学、神奈川県総合リハビリセンター、高知医科

大学、公立能登総合病院、済生会八幡総合病院、島根医科大学、順天堂大学、聖友病院、東海大学、東北大学、東松山市立市民病院、横浜南共済病院、都立大久保病院、北野病院)での治療例を集計した。調査項目は、A)年齢、B)性別、C)発症から髄液シャント術までの期間、D)術前のNPHとしての全般的重症度(軽症、中等症、重症)、E)古典的三徴候(歩行、痴呆、尿失禁)の程度(正常0、疑い1、軽症2、中等症3、重症4)、F)髄液シャント術の種類(脳室腹腔シャント、腰部髄液腔腹腔シャント、脳室心房シャント)、G)圧可変式バルブの使用の有無および種類、H)アンチサイフォンバルブの使用の有無、I)シャント術後1~3ヶ月以内の全般改善度(悪化-1、変化なし0、軽度改善1、著名改善2)と改善した症状、J)シャント術後の追跡期間、K)術後の症状悪化の有無および悪化原因、L)シャント再建回数、M)穿頭術回数、N)初回術前との比較についての検討を行った。

(2) 髄液シャント術の長期成績

シャント有効性がどれくらいの期間維持されているかについての検討は、1997年12月末までに上記14施設で髄液シャント術を施行した症例の中で有効例のみを抽出し、年齢、性別、年齢、追跡期間、シャント有効期間について検討した。

III. 結果

(1) シャント術の短期成績

集計し得た症例は120例で、男女比は70:50であった。平均年齢は70.2±8.7歳で、発症から入院までの期間は14.9±14.8ヶ月(最短2ヶ月~最長96ヶ月)であった。重症度では軽症40例、中等症44例、重症36例とほぼ同等であった。古典的三徴候の頻度については、歩行障害のみみられる例が94%、痴呆のある例が88%、尿失禁が77%で、程度は中程度の痴呆がやや多いものの、全体的には統計的に有意な差を認めなかった。髄液シャント術は脳室腹腔吻合術が105例と大多数を占め、残りは腰部クモ膜下腔腹腔吻合術であった。また、圧可変バルブが89例、差圧バルブが31例で、圧可変バルブが3/4を占めていた。アンチサイフォンバルブは22例に使用されていたが、圧可変バルブに併用したのは2例のみであった。初回手術

北野病院 脳神経外科、
高知医科大学 脳神経外科*

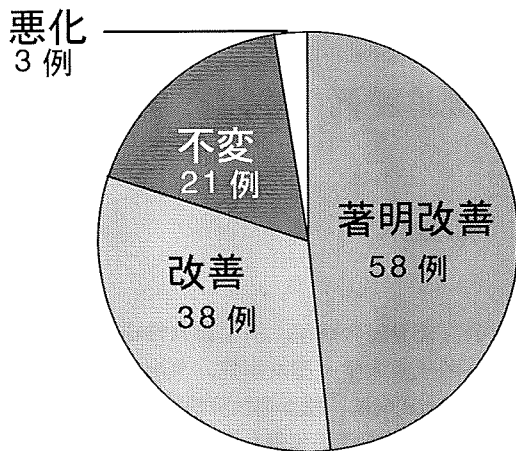


Fig. 1 シャント後1~3ヶ月での症状改善の比率(総数120例)

1~3ヶ月後の症状変化(Fig. 1)をみると、著明改善58例(48.3%)、軽度改善38例(31.7%)、不変21例(17.5%)、悪化3例(2.5%)で、著明改善と軽度改善例とあわせると80%を占めており、シャント改善の得られた例はかなりの高率であった。症状改善の得られた96例の内訳をみてみると、歩行障害のみの改善が24例、歩行障害・痴呆・尿失禁の三徴候とも改善が22例、歩行障害・尿失禁の改善が21例、歩行障害・尿失禁が9例であった。痴呆のみの改善は11例、痴呆と尿失禁は6例、尿失禁のみは3例であった。平均15.8±11.4ヶ月間追跡した106例の中で悪化なしが70例(66%)、underdrainage 8例、慢性硬膜下血腫6例、シャント機能不全2例、シャント感染3例、脳血管障害2例、心疾患2例、悪性腫瘍3例、その他10例で、シャント関連の合併症が18%、脳血管障害や悪性腫瘍などの他疾患による症状の悪化が16%にみられた。シャントバルブとシャント合併症の関連については19例中11例がunderdrainage、19例中6例がoverdrainageによる慢性硬膜下血腫で、これらのうちは圧可変バルブは前者で5例、後者で3例とほぼ半数を占めていた。

最終観察時と初回術前との重症度比較の可能であった103例についてみると、“改善が維持されている”61例(59.2%)、“改善だが最高時ほどではない”14例(13.6%)、変化なし18例(17.5%)、悪化7例(6.8%)、死亡3例(2.9%)であり、髄液シャント術によりシャント有効性が維持されていたのは72.8%であった。

(2) シャント術の長期成績

集計しえた例は130例で、男女比は77:53であった。年齢は70.3±9.0歳であった。追跡期間31.3±34.6ヶ月であった(中央値21ヶ月)。効果持続は78例(60%)で、悪化が42例(32.3%)、悪化時期不明は10例(7.7%)であった。シャント有効例のみの持続期間は29.2±25.2(中央値21ヶ月)

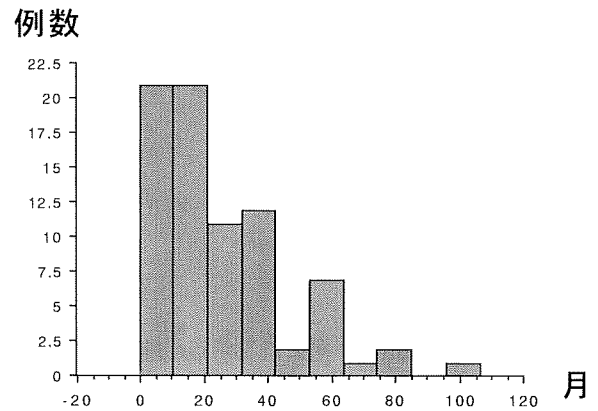


Fig. 2 シャント長期有効例の有効期間(総数78例)

月)で、最長10年1例、48ヶ月以上有効であった例が25例19.2%を占めていた(Fig.2)。

一方、シャント効果が持続しなかった例の症状悪化時期は16.1±16.6ヶ月(中央値8ヶ月)であった。悪化原因はシャント関連が27例(51%)、脳血管障害8例(15.4%)、悪性腫瘍などその他の原因が17例(32.7%)であった。悪化群と非悪化群で年齢、術前から手術までの期間、重症度、改善度で有意の差を認めなかった。

IV. 考察

今回の検討では髄液シャント術によるシャント改善率は術後1~3ヶ月では80%と高率であった。従来より高齢者特発性正常圧水頭症はシャント有効率が低いことが知られている⁴⁾。今回の分科会では統一した診断基準は作成中であったため各施設での独自の診断基準で手術適応を決めているが、いずれの施設でも高齢者特発性正常圧水頭症についての関心が深く診断の確度も高かったと考えられる。また、圧可変バルブの使用率が80%と高いことも高改善率に寄与していると考えられる。圧可変バルブは症状の変化をみながら設定圧を変化させることができるので、シャント有効時の圧が個々の例で異なり、有効時と合併症発生時で設定圧の差圧がわずかな高齢者特発性正常圧水頭症には有用と考えられる。

シャントバルブとシャント合併症の関連については差圧バルブに合併症が多い傾向があるものの、圧可変バルブを用いてもなおかつ至適頭蓋内圧を維持することの困難な例があることを示していると考えられた。シャント効果を長期間維持するにはきめ細かい圧管理が必要と考えられる。

また、悪性腫瘍、肺炎、脳血管障害等の高齢者に多く見られる合併疾患によって症状の悪化を来すのは本疾患の特徴でもあるが、注意深い全身管理によって幾分なり

とも悪化要因を減少させうると考えられる。

高齢者特発性正常圧水頭症は脳血管障害も病態の一部に関与しているのではないかと考えられている²⁾ために、シャント効果は短期間に限られるのではないかと考えられている。今回の調査ではシャント効果の持続は平均29.2ヶ月で最長例は10年、4ヶ月以上の例も全体の約1/5に認められている。すなわち、シャント有効期間は平均2年、症例によっては4年以上もシャント効果が持続し、有意義な社会生活が可能になると考えられる。このことは急速に高齢者が増加しているわが国にあって、介護の必要性を減じうるといふ点で意義あることと考えられる。しかし、有効性維持は短期成績の72.8%にくらべると長期追跡ではやはり低下しており、至適髄液圧を長期間維持し、合併症を軽減することが今後の課題と考えられる。

V. 結語

高齢者の特発性正常圧水頭症は発症時期や原因が不明確でしかも脳血管性痴呆との鑑別が容易ではないために、従来より見過ごされてきた印象があるが、本疾患の存在を認識し、至適髄液圧を維持するようにつとめることで、高齢者であっても有意義な社会生活が可能になる。今後はシャント合併症をさらに減少させるとともにシャント機能を長期に維持するための更なる研究が必要と考えられる。

[謝辞]

本調査を行うにあたり、厚生省特定疾患難治性調査研究分科会の会員、研究協力者および班外協力者にご協力を頂いた。こころより御礼申し上げます。

佐藤潔、森竹浩三、大井静雄、白根礼造、千葉康洋、桑名信匡、竹内東太郎、三宅裕治、橋本正明、堀部邦夫、青木信彦、梶原収功

[参考文献]

- 1) 森 惟明：平成8年度総会開催に当たって—今後の研究目標—。厚生省特定疾患調査研究分科会。平成8年度研究報告書。pp5-6, 1997
- 2) 石川正恒、近藤明憲、野島邦治、森 惟明：正常圧水頭症の全国調査結果。厚生省特定疾患調査研究分科会。平成8年度研究報告書。pp7-9, 1997
- 3) 石川正恒、菊池晴彦：“正常圧水頭症”最新内科学体系72 神経・筋疾患8”脳脊髓の腫瘍、外傷。脊椎異常（荒木淑郎、金沢一郎、柴崎浩、杉田英夫 編集）中山書店。pp200-208, 1996
- 4) Black P.M. : Idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurg 52 : 371-377, 1980

特発性水頭症に対する現状での認識 ：新重症度分類の評価を含めて

橋本正明、向井裕修、岡田尚巳

I. はじめに

特発性水頭症に対する治療は高齢化社会における痴呆や老人のQOLに対する医療対策が求められたヨーロッパを中心に検討されてきている^{1,3,4)}。我が国においても差し迫る高齢化社会に対して、本疾患の病態を含め、適切な診断基準および手術適応が求められている^{1,2,6)}。原因の明瞭な二次性正常圧水頭症(Normal Pressure Hydrocephalus; NPH)とは異なり特発性水頭症の示す病態は、症状出現様式や術後の経過など特異的な面をもつ^{3,4,6)}。圧可変式シャントバルブ(Medos Programmable valve; MPV)の利点は個々の症例における最適な圧設定を可能にし、従来の差圧バルブと比較しシャント有効率の向上や水頭症病態の再評価などが期待されている⁶⁾。当施設において1994年以来過去5年間に21例の特発性水頭症例に対してMPVを用いて治療を行った。今回、特発性水頭症に対する難治性水頭症調査研究班の新重症度基準を用いてこれまでの水頭症治療例を判定し、その有効性およびその問題点を検討した。さらに、本疾患においてMPVを用いた管理法ならびに症状の推移を検討し、特発性水頭症に対する現状での認識に関し若干の考察を加え報告する。

II. 対象と方法

緩徐進行性の歩行障害、痴呆、および尿失禁を呈し、脳室サイズの拡大(Evans' index 30%以上)を示し、明瞭な原因の特定できない水頭症を特発性水頭症と定義した。特発性水頭症と診断され、MPVによるVP shuntを施行したのは21例であり、男性7例、女性14例、年齢は59~80歳(mean ± SD = 71 ± 6.2)と70歳以上は15例(71.4%)であり、高齢者に多くみられた。家族および本人から確認した症状出現から手術までの期間は6ヶ月から30ヶ月(mean ± SD = 16 ± 7.9)におよんでいる。これらの症例を対象として術前にCT, MRIによる画像所見とともに痴呆(長谷川式)、歩行障害、および尿失禁の程度を難治性水頭症調査研究班の特発性正常圧水頭症の重症度分類²⁾に従い分類した。MPVによるVP shunt術前後の臨床経過を評価し、重症度が1段階以上改善を示した

公立能登総合病院 脳神経外科

Key Words: 特発性水頭症、メドス プログラマブルバルブ、重症度基準、シャント効果。

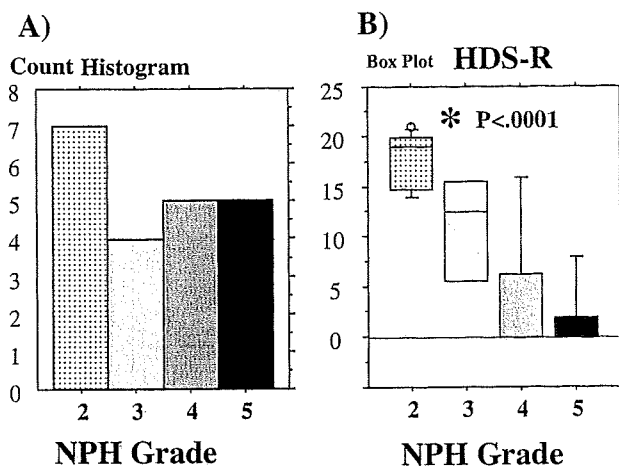


図1. A) NPH総合重症度判定基準(NPH Grade)における手術前評価の患者数ヒストグラムを示す。B) 21例の患者の手術前の長谷川式スケール(HDS-R)をNPH GradeごとにBox Plotで示す。

ものを有効群と判断した。更に介護重症度の判定も検討に加え、特発性水頭症に対するMPVによるシャント有効率やその特殊な病態に関し検討した。統計的評価はStatView Ver 4.01, student t-test およびANOVAを用いて評価した。

III. 結果

シャント手術を施行した21例において手術前状態をNPH総合的の重症度判定基準²⁾を用いて評価すると、正常、ほぼ正常の0, 1の群はみられず、2, 3, 4, 5群はそれぞれ

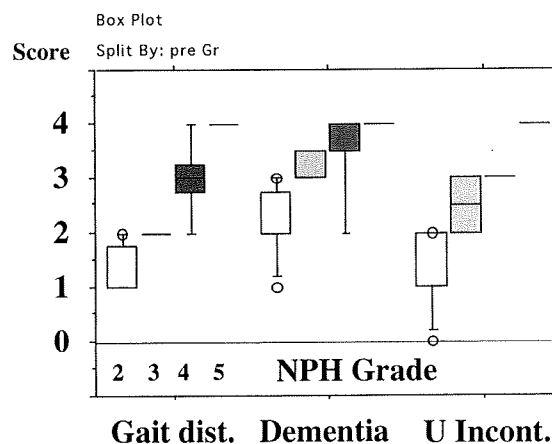


図2 歩行障害、痴呆および尿失禁に関する評価を総合NPH Gradeに従いBox Plotにて示す。

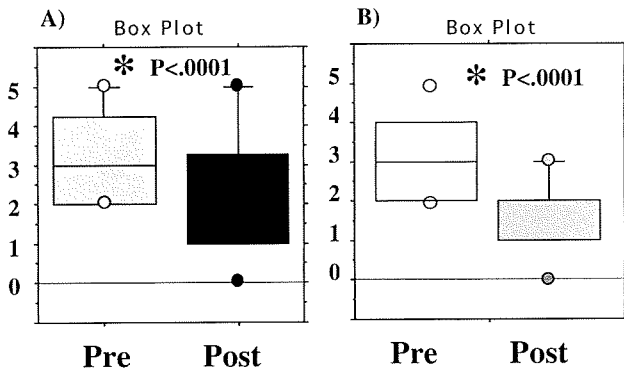


図3. A) 手術前後のNPH Gradeの変化をBox Plotで示す。B) シャント有効群 (15例) における手術前後のNPH Gradeの変化をBox Plotで示す。それぞれの評価においてシャント術後有意 ($P<.0001$) に改善が得られている。

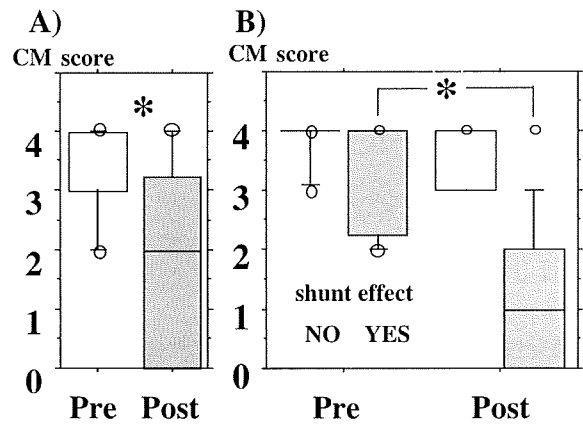


図4. A) 21例の手術施行例における介護重症度判定 (Care Management score: CM score) の手術前後の評価をBox Plotで示す。B) シャント有効群 (15例) における手術前後のCM scoreの変化をBox Plotで示す。それぞれの評価においてシャント術後有意 ($P<.0001$) に改善が得られている。

7, 4, 5, 5 例と軽症から最重症にまでおよんでいた (図1-A)。それぞれの群における手術前の長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は、重症度の増悪とともに悪化が見られ、2, 3 群間に統計的有意差 ($P<0.0001$) がみられた。3, 4, 5 群間ではHDS-Rの標準偏差が大きくその有意差はみられなかった (図1-B)。次に水頭症の3徴候である歩行障害、痴呆および尿失禁の重症度スコアを検討すると (図2) 歩行障害および尿失禁では重症度に見合ったスコアの悪化が見られた。痴呆では4 群における標準偏差が大きくみられた。明瞭なシャント有効例は15例 (71.4%) にみられ術前重症度 2.8 ± 0.9 から術後 1.5 ± 0.9 と有意な改善を示した。他の5例は重症度に現れない軽度の改善を認め、無効は1例であった。有効群 (15例) における改善症状は歩行障害において明瞭であり、効果の持続も良好と思われた。術前および術後の総合的重症度を比較すると図3-A) に示すように術前 3.38 ± 1.2 から術後 2.33 ± 1.6 と有意 ($P<0.0001$) に軽快がみられた。この比較をシャント有効群 (15例) において評価すると図3-B) に示すように、術前 2.9 ± 1.03 から術後 1.47 ± 0.8 と同様に有意に軽快がみられ、術後の標準偏差も少なく安定した評価が得られた。介護重症度判定で同様に検討すると図4に示すように全例を対象とすると術前 3.43 ± 0.8 から術後 1.85 ± 1.6 、シャント有効群では術前 3.27 ± 0.9 から術後 1.13 ± 1.24 とそれぞれ有意に改善がみられた。

特異的な術後経過を示し、特発性水頭症の病態生理を考慮する上で示唆的な2症例を提示する。

症例1: 77歳、女性。術前は15ヶ月の緩徐進行性経過を示し、診断時には長期ベッド上臥床状態、HDS-Rはスケールアウトであり、総合的重症度判定は5、介護重症度4と評価された。MRIではPVHを伴う脳室拡大を示し、Binswanger病に一致する画像所見を示した。MPVによるシャント術後4ヶ月ではHDS-R 15点、総合的重症度は4に回復した。この時期以後、症状の軽快は目覚ましく術後9ヶ月ではHDS-R 25点と正常域に改善し、総合

的重症度は2と回復した。

症例2: 72歳、女性。診断前12ヶ月の緩徐進行性の痴呆 (HDS-R 14) を主訴とし、軽度の歩行障害、頻尿を呈し、術前MRIではPVHを伴わない脳室拡大を示した。シャント術後早期に歩行、頻尿は正常化し、HDS-Rは25に改善した。以後歩行および頻尿の症状悪化は認めないが、MPVの低圧化調節にも関わらず徐々に痴呆の悪化がみられている。

痴呆 (HDS-R) に関しては7例で改善、8例では不変と評価されたが、表情が豊かになる、反応性が向上する等 scaleでは表せない効果があり、今後の検討課題と考えられた。これらの変化を考慮すると無反応の1例、術後一過性の改善2例を除き15/21例に効果がみられていることとなる。また、症例2のごとく一旦痴呆が改善するも再度悪化 (MPVの低圧化調節にもかかわらず) 症例を2例認めている。術前の有病期間が長い例や重症度が重症から最重症の5例では、何らかの反応性の向上はみられるもののその改善率は悪く、早期の診断とともにその対応が望まれた。症例1に示すようにMRIにおける脳室周囲白質のT2強調所見を呈する例においてもその効果は見られた。

検討症例は未だ少ないが、これまでの経験から特発性水頭症に関する特徴を以下に記す。

- 1) 緩徐進行性 (半年から3年) の歩行障害、痴呆、および尿失禁を呈する。歩行障害、痴呆に伴う転倒傾向を認める。
- 2) 脳室サイズの拡大 (Evans' index 30%) を呈する。通常のPVL (PVH) やBinswanger typeの白質病変の有無は問わない。
- 3) 歩行障害は比較的明瞭に改善する。痴呆スケールの改善は著効、不変等種々見られる。ただし、反応性の向上、発語増加など発動性効果は重症例においても確認される。
- 4) MPVの圧設定は80-100 mmH₂Oを初期設定とし、症

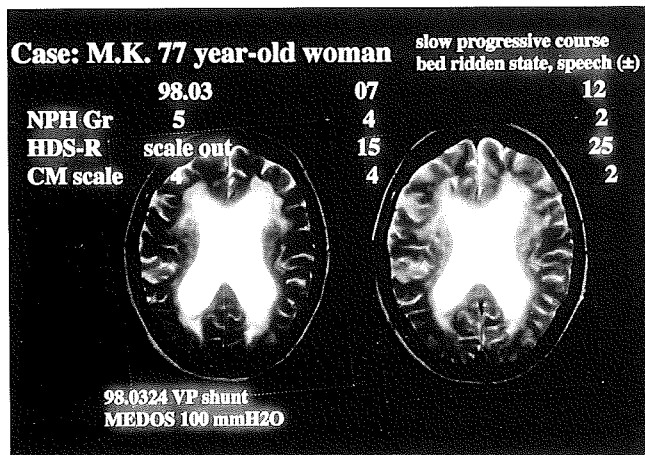


図5. 症例1. 77歳、女性。15ヶ月の経過で長期ベッド上臥床状態、NPH Grade 5の状態にて特発性水頭症と診断され、手術を施行。手術後軽微な軽快を示し、約9ヶ月経過してNPH Grade 2まで改善した。

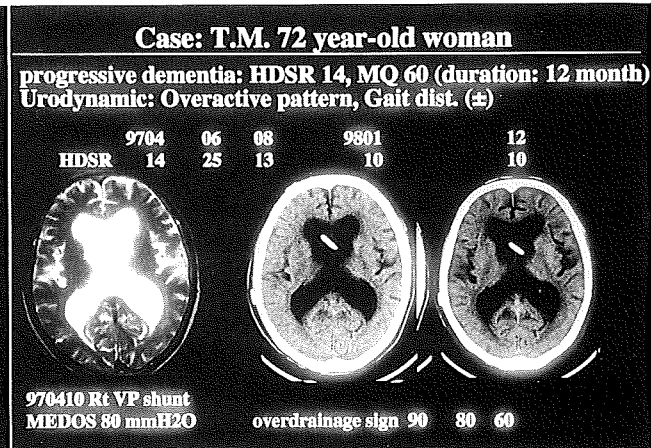


図6. 症例2. 72歳、女性。約12ヶ月の経過で痴呆および軽度の歩行障害を主訴にした特発性水頭症と診断され、手術を施行。手術後歩行障害は改善するも、痴呆は一旦改善するが以後徐々に増悪傾向を見る。

状に合わせ設定圧を低下させる。

これにより安全に至適圧を検討することができる。

5) 現状での設定圧は 71.7 ± 22.4 (140-40 mmH2O)となっている。40 mmH2O (1例), 50 mmH2O (1例), 60 mmH2O (6例), 70 mmH2O (3例), 80 mmH2O (4例)と全体としては他の2次性水頭症に比較し低圧設定傾向が見られる。著明改善群では60mmH2O以上で設定し、重症例で40-70 mmH2Oと低圧設定としていた。

IV. 考察

従来から報告されているように、水頭症に対するシャント手術における適切なシャントシステムに関しては異論はあるものの、原因の明確な二次性水頭症はもとより、原因が不明とされる特発性水頭症に関してもMPVの選択が適切と考えられる^{1,2,6)}。従来の特発性水頭症に対するシャント術の効果の報告は通常差圧バルブを使用した報告が多く、この際、真のシャント治療効果の判定にはMPVを用いた場合と単純に比較はできず、更に術前術後の患者の評価法も含めて再検討を要するものと考えられる。MPVを用い、特発性水頭症に対する最も大きな成績報告としてオランダより多施設共同研究の成績が発表されている¹⁾。この報告では101例の特発性水頭症に対しMPVを用い治療を行い歩行障害、痴呆をスケール化したNPH scaleを使用し57% -76%の改善を確認している。この評価にはNPH scaleで15%以上の改善をシャント効果ありと判断しており、評価に現れない軽快症例も含めるとかなりの効果が想像される。我々の経験からも15/21例 (71%) に明瞭な効果が見られ、重症度で評価されない改善例を含めると90%を超える確率で効果が見られており、特発性水頭症はshunt effective hydrocephalusとして明らかにその存在を再認識する必要を痛感する。

特発性水頭症の病態生理を検討する際に、前回の班会

議にも多数の報告²⁾があったように、その病態基盤として深部白質の動脈硬化性変化が関与する極めて軽度の髄液流通、吸収不全をその本態と考える。これらの動脈硬化性変化は加齢に伴うものであり、この条件に何らかの負荷条件が加わることにより本疾患における特徴的進行性病態が成立するものと推測する。概ね歩行障害、痴呆を主訴とすることから転倒歴を有する症例が多い。このことは水頭症病態の誘発もしくは加速因子の一つとして重要と考える。高齢者において症状が正常加齢と分別し難く、発症時期が不明瞭となり、このことより水頭症病態の潜在時期が個々の症例において特定し得ないことより種々の問題が生じる。そのshunt効果が不安定とされる原因は前記によりshunt時期や臨床的な重症度が症例毎に異なることによるものと推測される。shuntによる改善症状に関しては歩行障害は比較的明瞭に観察評価可能であるが、痴呆においてHDS-Rでは評価し難い意志発動性の効果もみられており、今後より良いスケールが求められる。今回の術前術後の重症度の改善を比較すると全症例においても、また明瞭なシャント効果がみられた群においても有意に改善が見られており、特発性水頭症に対する班会議の新重症度基準は重症例を除き概ね評価に耐え得るものと考えられる。いずれにしる特発性水頭症の診断、治療は早期に行うのが適切であり、効果的と考えるが、軽症例においてどの時点で手術適応に踏み切ることが正常な加齢現象との比較 (false positiveの除外)、cost benefitの問題としても大きな問題として残され今後の検討を要する。

水頭症の3徴候である歩行障害、痴呆および尿失禁の症状に関してシャント有効群 (15例) における改善症状は従来から報告されているように^{1,3,4)}歩行障害において明瞭であり、効果の持続も良好と思われた。痴呆に関しては7例で改善、8例では不変と評価され、また症例2のごとく術後の改善経過において歩行障害と痴呆に差異が見られている。これらのことから特発性水頭症において

歩行障害と痴呆の成因を一律に脳室拡大による前頭葉周囲白質の機能異常を原因としえないものと考えられる。痴呆の成因として、前角周囲白質、視床、海馬、帯状回、大脳皮質の障害ばかりでなく diaschisis 等の機能異常を含めたより広汎な検討⁹⁾の必要性を感じた。また当院の手術適応⁶⁾においてMRI, CT scan の画像所見における水頭症以外に脳室周囲の periventricular hyper intensity (PVH), periventricular lucency (PVL)の所見の有無は特に問わないとしている。症例1に示すように画像所見からは水頭症を合併したBinswanger病と診断される症例においてもシャント効果は明瞭に得られている。元来Binswanger病は脳室拡大を合併するものとされており⁸⁾、この点において特発性水頭症とBinswanger病との異同に関し再検討を要するものと考ええる。

MPVによる至適圧は特発性水頭症においては低圧設定傾向を見る⁶⁾が、著明改善群では60mmH₂O以上で、重症例では40-70 mmH₂Oと設定し、より低圧設定としていた。術後に低圧設定とした初期の4例に術後軽度の硬膜下貯留液を見たがいずれも圧調整により消失した。これらの反省から80-100 mmH₂Oを初期設定とし、症状に合わせ設定圧を低下させることにより安全に至適設定圧を得ている。特発性水頭症をhydrocephalus chronologyの観点から検討する¹⁰⁾ことは極めて重要と考える。約1年間の経過で徐々にCT scanの上で水頭症の進行を認め、それとともに症状の増悪を観察しえた症例⁷⁾が数例あり、症状が潜在している時期は別として、顕性化以降は少なくとも進行性病態であり、転倒による頭部打撲等で急性増悪する可能性も考慮される。重症例の場合にMPVの設定圧が低圧設定となる傾向がみられているが、その理由として腹圧やADL低下によるdrainage不足の調節の結果とも考えられる。更にはlow pressure shunt dependent stateに由来するnarrow effective setting rangeである等、その他の病態も含め今後さらに厳密に検討する必要があるものと考ええる。

V 結語

シャント術が有効な特発性水頭症例の特徴を理解するに従い、当施設ではその手術件数が増加する傾向にある。特発性水頭症に関する病態生理の理解とともに、Binswanger病との異同に関し再検討を要するものと考ええる。高齢化社会の進展にともない特発性水頭症患者の適切な診断、治療により、患者の介護度が改善され、結果としてQOLを高めるものと考ええる。

文献

- 1) Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al: Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 87:687-693, 1997
- 2) 特発性正常圧水頭症の病態と治療指針 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班(班長 森惟明) pp 1-41, 1998
- 3) Caruso R, Cervoni L, Vitale AM, et al: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. *Neurosurg Rev* 20:104-107, 1997
- 4) Zaaroor M, Bleich N, Chistyakov A, et al: Motor evoked potentials in the preoperative and post-operative assessment of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:517-521, 1997
- 5) Hashimoto M, Minamide H, Mukai H, et al: Selection of shunt system in the management of patients with hydrocephalus- differential pressure valve vs programmable valve. *Current Tr Hyd (Tokyo)* 7:35-39, 1997
- 6) 橋本正明、向井裕修、南出尚人他：水頭症に対する適切なshunt systemの検討および特発性水頭症に対するProgrammable shunt valveによる治療 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会 平成9年度報告書。pp 56-60, 1998
- 7) 橋本正明、向井裕修、南出尚人他：特発性水頭症典型例および非典型例の報告 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会 平成9年度報告書。pp 151-152, 1998
- 8) Zeumer H, Schonsky B, Sturn KW, et al: Predominant white matter involvement in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *J. Comput. Tomogr.* 4:14-19, 1980
- 9) Tatemichi TK: How acute brain failure becomes chronic: A view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 40:1652-1659, 1990
- 10) 大井静雄、伊藤薫：真性正常圧水頭症 (True Normal Pressure Hydrocephalus) の概念の提唱—病態の厳密な定義と髄液短絡流通量からみた正常圧水頭症の難治性要因—厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会 平成9年度報告書。pp 27-33, 1998