

正常圧水頭症の計量学的画像解析による病態解明

八田 順子¹⁾、森竹 浩三¹⁾、美馬 達夫²⁾、森 惟明²⁾

I. はじめに

原因の明らかでない特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus; INPH) は、シャント手術効果の期待できない高齢者における脳萎縮、脳血管性痴呆、アルツハイマー病、ピンスワンガー病などと類似の病状を呈することが多く、その鑑別が重要である。しかしながらその診断基準、および手術適応に関しては長年の研究にもかかわらずいまだに結論が得られていない。

我々は特発性正常圧水頭症患者の術前 MRI における脳室ならびに脳室周辺構造物としての視床、海馬の計測を行い、これらの計測結果と主症状との関係、およびこれらの計測により算出したパラメータがシャント術適応決定のための因子として利用しうるか否かを検討してきた。今回、13名の INPH 患者を対象に後方視的検討を行ったので報告する。

II. 方 法

対象は大阪医科大学、高知医科大学、順天堂大学、聖友病院、東北大学、公立能登総合病院の各脳神経外科施設より MRI フィルムの提供を受けた INPH 患者、および当施設における INPH 患者の計 13 名、ならびに对照群の 5 名である。脳室 (total ventricular volume: TVV)、視床 (thalamic volume; THV) および全頭蓋容積 (total cranial volume: TCV) の計測には、T1 強調像において大孔から頭頂部までを 5mm スライスで撮像した axial image を用い、第 4 脳室から側脳室体部までの容積を計測した。海馬体積 (hippocampal volume: HPV) の計測には T1 強調像において 5mm スライスで撮像した coronal image を用いた。画像解析ソフトには NIH image1.61 を用いて、当科所有のアップル社製マッキントッシュコンピュータ (PowerMac8500/120) 上で、マニュアル操作で画像解析を行った。各計測結果間の相関性を検討したが、TVV、

THV および HPV は個体差の影響を除去するため各々の値を TCV で除した相対値を用いた。

III. 結 果 (Table 1)

水頭症患者群の平均年齢は 77.4 ± 4.6 歳、对照群は 73.8 ± 6.8 歳であった。頭蓋内における脳室容積比 (TVV/TCV) は、对照群で平均 $3.53 \pm 0.50\%$ であり、水頭症患者群では平均 $9.39 \pm 2.98\%$ と对照群に比較して有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。全頭蓋内容積に対する視床体積比 (THV/TCV) は、对照群で $0.96 \pm 0.04\%$ であり、水頭症患者群においては $0.81 \pm 0.12\%$ と对照群に比較して有意に低い値を示した ($p < 0.05$)。海馬の計測は、両群において coronal image の得られた 5 名について行い、海馬体積比 (HPV/TCV) は对照群で 0.46% 、水頭症患者群で $0.42 \pm 0.11\%$ であった。海馬体積に関しては对照群の症例数が少なく、統計学的検討は行えていない。

1. 脳室容積と視床体積、および長谷川式スコアとの関係 (1) 視床体積と脳室容積

頭蓋内容積に対する視床体積比 (THV/TCV) と脳室容積比 (TVV/TCV) には明らかな相関性は認められなかった。しかし、視床体積比は、脳室容積の増加に伴い減少する傾向は認められた ($r=0.4095$)。

(2) 長谷川式スコアと脳室容積

長谷川式スコアと脳室容積比 (TVV/TCV) には、脳室容積の増加にともない、長谷川式スコアが減少する負の相関関係が認められた ($p < 0.01$) (Fig. 1)。

(3) 長谷川式スコアと視床体積

長谷川式スコアと視床体積比には、視床体積比の増加にともない、長谷川式スコアも増加する正の相関関係が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

(4) 長谷川式スコアと初発症状出現から手術までの期間

手術までの期間が長くなるにつれて、長谷川式スコアが低下する関係が認められた ($p < 0.05$)。

2. 術前脳室容積と術後の症状改善度

INPH 患者 13 名のうち、VP シャント術の施行された 12 名において、厚生省班会議において使用されている重症度分類を用いて、術前と術後の症状改善度に注目し検

¹⁾ 島根医科大学 脳神経外科

²⁾ 高知医科大学 脳神経外科

Key Words: 特発性正常圧水頭症、シャント手術
MRI、画像解析

Table 1 Summary of volumetric study on ventricular system and periventricular structures

	Age	TCV (ml)	TVV (ml)	TVV/TCV (%)	Thalamus		Hippocampus		
					total volume(mm ³)	THV/TCV(%)	total volume(mm ³)	HPV/TCV(%)	
INPH	1	71	1109.0	111.0	10.01	6657.6	0.60		
	2	73	1401.9	175.3	12.50	10103.5	0.72	4416.3	0.32
	3	73	967.6	116.1	12.00	8877.4	0.92		
	4	76	904.7	56.4	6.24	7149.3	0.79		
	5	77	1201.8	78.9	6.56	7928.2	0.66		
	6	79	1200.5	159.5	13.29	9660.7	0.80		
	7	81	1594.7	125.7	7.88	10324.0	0.65	6083.0	0.38
	8	82	879.6	88.7	10.08	7359.9	0.84		
	9	83	905.4	109.5	12.09	7805.0	0.86		
	10	80	1571.5	123.3	7.84	14637.9	0.93		
	11	77	1498.2	65.2	4.36	13019.0	0.87	8470.0	0.57
	12	70	1374.8	174.4	12.68	12473.8	0.91	5913.4	0.43
	13	84	1402.3	92.0	6.56	13236.1	0.94		
mean	77.4	1231.69*	113.53*	9.39*	9940.95*	0.81*	6220.65	0.42	
SD	4.6	261.55	38.49	2.98	2646.40	0.12	1676.16	0.11	
Control	1	69	1414.2	46.3	3.27	14130.4	1.00	6572.6	0.46
	2	75	1408.8	42.7	3.03	13990.7	0.99		
	3	68	1496.2	65.0	4.34	14247.3	0.95		
	4	72	1397.9	50.2	3.59	13549.6	0.97		
	5	85	1407.1	48.4	3.44	12784.0	0.91		
	mean	73.8	1424.80	50.50	3.53	13740.38	0.96	6572.55	0.46
SD	6.8	40.32	8.55	0.50	596.41	0.04			

TCV: total cranial volume, TVV: total ventricular volume, THV: thalamic volume, HPV: hippocampal volume.
SD: standard deviation, *: p<0.05.

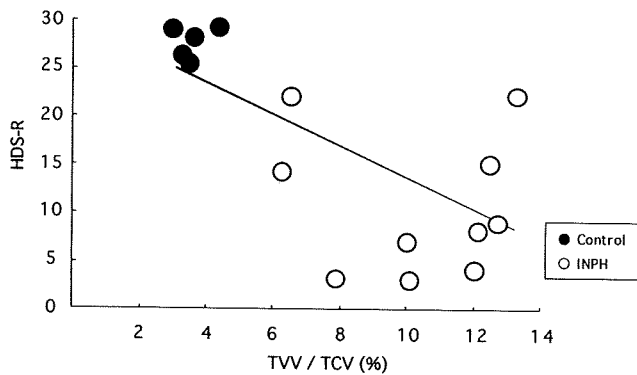


Fig. 1 TVV/TCV and HDS-R

TVV: total ventricular volume, TCV: total cranial volume, HDS-R: Hasegawa's score.

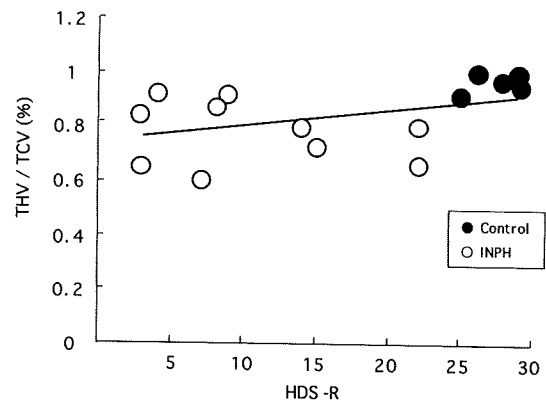


Fig. 2 THV/TCV and HDS-R

THV: thalamic volume, TCV: total cranial volume, HDS-R: Hasegawa's score.

討を行った。術前、術後における主症状の重症度は Table 2 に示した。術前点数 (preoperative score)、術後点数 (postoperative score) とは 3 主症状の重症度分類における点数の合計を指し、また改善点数 (improvement score) とは術前点数から術後点数を引いた値とした。VP シャント術により約 70 % に症状の改善が得られ、術後に最も高い改善を示したのは尿失禁であった。

(1) 術前脳室容積比と術後の改善点数

術前の脳室容積比 (TVV/TCV) と術後の改善点数に

は、明らかな相関関係は認められなかった。しかし術前の脳室容積比が 10 % 未満の患者群と 10 % 以上の患者群に分けて改善点数の平均値を比較してみると、それぞれ 3.0 ± 2.3 、 1.2 ± 1.5 であり、10 % 以上の患者群で改善度が低い傾向が認められた (Fig. 3)。

(2) 初発症状出現から手術までの期間と術後の改善点数
初発症状出現から手術までの期間と術後の改善点数には、手術までの期間が長いものほど術後の改善点数は低い傾向が認められた。特に術前の脳室容積比が 10 % を越

Table 2 Summary of improvement of symptoms after V-P shunt

Case	Age	Preoperative state			Postoperative state			Improvement score		
		Preoperative score	GD	DM	UI	Postoperative score	GD		DM	UI
1	71	7	1	3	3	4	0	2	2	3
2	73	7	1	3	3	7	1	3	3	0
3	76	4	1	2	1	4	1	2	1	0
4	77	7	2	2	3	3	1	1	1	4
5	79	5	1	3	1	5	1	3	1	0
6	81	12	4	4	4	10	4	4	2	2
7	82	12	4	4	4	11	3	4	4	1
8	83	9	3	3	3	9	3	3	3	0
9	80	10	4	3	3	3	2	0	1	7
10	77	3	1	1	1	1	1	0	0	2
11	70	7	2	2	3	4	1	1	2	3
12	84	5	1	2	2	2	0	2	0	3
	77.8	7.3	2.1	2.7	2.6	5.3	1.5	2.1	1.7	2.1

GD: gait disturbance, DM: dementia, UI: urinary incontinence.

Improvement score= (Preoperative score - Postoperative score).

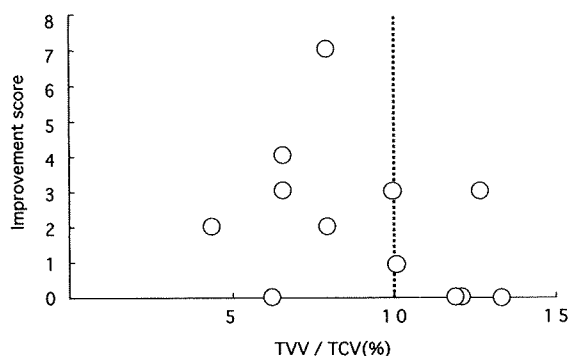


Fig. 3 TVV/TCV and improvement score

TVV: total ventricular volume, TCV: total cranial volume.

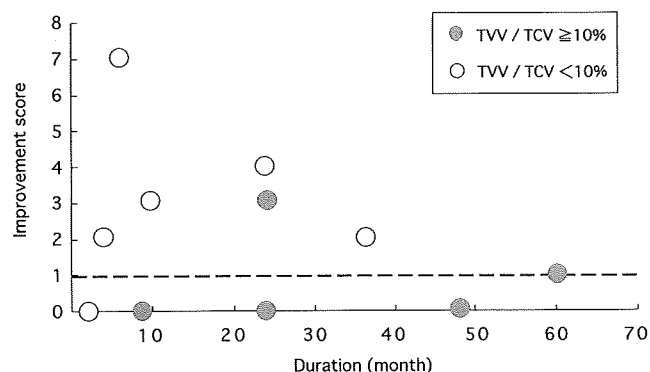


Fig. 4 Duration from onset and improvement score

TVV: total ventricular volume, TCV: total cranial volume.

える患者群では、手術までの期間にかかわらず、術後の症状の改善度は低かった (Fig. 4)。

IV. 考 察

今回の検討では、INPH群において全脳室容積は対照群に比較して約3倍の拡大を示し、有意差を認めた。また視床体積においても有意な減少を認め、これは脳室容積の増加に伴って減少する傾向がみられた。

水頭症において、その初期には脳室内圧が大脳核よりも弱い白質の部分に圧迫がかかるが、脳室拡大が進行するにつれて大脳核も影響を受け、神経細胞萎縮が起こると考えられており¹⁾、今回の結果は、この説を支持する結果と考えられる。

視床は、mammillothalamic tractを介して乳頭体および脳弓と連絡しており、大脳辺縁系の一部と考えられる。

よってINPH群における視床体積の減少は、水頭症で見られる痴呆症状に関係する可能性が疑われる。今回の検討では、痴呆症状の指標となる長谷川式スコアは、視床体積に正の相関を示し、脳室拡大につれて、また手術までの期間が長くなるにつれて低下する傾向を示した。以上の結果より水頭症患者における痴呆症状の発現には、脳室拡大に伴う視床体積の減少が関係し、それは手術までの期間が長くなれば悪化していく可能性が考えられた。

臨床的には第3脳室の拡大で痴呆症状を示す症例も経験されており、今後第3脳室容積と視床体積、および痴呆症状との関係においても検討する必要があると考える。

海馬体積と脳室拡大および長谷川式スコアとの相関性については、今回は症例数が少なく、今後症例数を増やして検討する必要があると考えている。

術前の脳室容積比と術後の改善点数においては、明らかな相関関係は認められなかったが、術前の脳室容積比

が10%未満の患者群と10%以上の患者群に分けた場合、改善点数の平均値は10%以上の患者群で低く、改善度が低い傾向が認められた。さらに、初発症状出現から手術までの期間と術後の改善点数においては、手術までの期間が長期化するにつれて、改善点数の低下が認められ、特に術前の脳室容積比が10%を越える患者群では、手術までの期間にかかわらず、術後の症状の改善度は低いことが示唆された。

水頭症の画像上の診断基準、およびシャント術の有効性に関しては、これまでにいくつかの報告がある。Bradley²⁾、Jackら³⁾はMRIで認められる著しい髄液のflow void signはNPHの診断に有効であり、加えてシャント術が有効である症例でみられることを報告した。しかし、これに対しては否定的な考えも報告されており⁴⁾、現在も画像上の診断基準に明確なものはない。今回得られた、術前の脳室容積比が10%以上では術後の改善度が低いという結果は、10%という数値が意味する病態に関して、さらに症例数を増やして検討する必要があるが、MRIにおける脳室容積測定は特発性正常圧水頭症の術前のシャント術適応の因子の一つとして臨床応用しうることが示唆された。

参考文献

- 1) 久野恒一、三宅和夫：CT Scanにおける脳室拡大の判定基準に関する考察。CT研究2(1):37-44,1980
- 2) Bradley WG, Whittemore AR, Kortman KE, Watanabe AS, Homyak M, Teresi LM, Davis SJ: Marked cerebrospinal fluid void: Indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. Radiology 178: 459-466, 1991
- 3) Jack CR Jr, Mokri B, Laws ER Jr, Houser OW, Baker HL Jr, Petersen RC: MR findings in normal pressure hydrocephalus: Significance and comparison with other forms of dementia. J Comput Assist Tomogr 11: 923-931, 1987
- 4) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jüngling FD, Droste DW, Wakhloo AK: Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: Can it predict outcome after shunting? Neurosurgery 40: 67-74, 1997

水頭症及び痴呆症におけるMEG所見

東北大学医学部脳神経外科 白根礼造、中里信和、吉本高志

I はじめに：

脳磁図 magnetoencephalography (MEG) は大脳皮質神経細胞の電気活動に伴って発生する超微弱な磁界であり、超伝導量子干渉素子(SQUID)と呼ばれる超高感度磁気センサーによって測定が可能である。MEGは高い空間分解能と高い時間分解能の両者を持ち合わせた優れた脳機能検査法である。MEGはてんかん異常波検出に早くから利用され、てんかん外科治療への有力な診断法として大きな期待が寄せられてきた^{2,4)}。

正常圧水頭症では、脳梗塞に伴う組織障害や小出血により慢性的髄液循環障害が惹起され徐々に痴呆状態に移行すると考えられる。脳神経外科的治療の可能性は病像が完成する以前の病初期に限定されており、早期の診断が必須と考えられている。しかし従来の画像診断法では脳の機能的評価は不可能であるため、我々はMEGの特質を最大限に活用し、痴呆患者に対しても施行可能な負荷試験法を開発し痴呆病態における多角的機能画像を作成することを目的として検討を行ってきた。しかしこの3年間においては東北大学脳神経外科では特発性正常圧水頭症患者が認められなかったため、他の原因による成人水頭症患者、痴呆患者に対して検討を行った。

II 対象、方法：

続発性水頭症患者2名、くも膜下出血後遺症患者4名、遷延性意識障害患者4名、慢性硬膜下血腫患者2名を対象としてヘルメット型64チャンネル脳磁計装置を用いて体性感覚誘発磁界、聴覚誘発磁界を検討した。体性感覚誘発磁界は正中神経、後脛骨神経への電気刺激として0.3msec持続の矩形波を每秒2.7回与え、200回の平均加算を行った。刺激強度は運動閾値の20%とした。聴覚誘発磁界は刺激として周波数2000Hzのトーンバーストを持続時間60ms音圧80dBで一側耳から与え、対側耳は50dBの白色雑音でマスクした。刺激間隔は平均每秒0.3回で50回の加算平均を行った。MEGの測定にはヘルメット型脳磁計を用いた。これは液体ヘリウムを入れた容器の底に配置されたSQUIDセンサーによって、頭皮からの磁界を頭部全体から測定する装置である。

東北大学 脳神経外科

KEY WORDS: 水頭症、痴呆症、脳磁図

位置決めはSigna Advantage(GE Medical Systems, 1.5T)を用い、連続スライス厚1.5mmのT1強調画像によって立体画像を再構成した。撮像時に直径7mmの肝油球をnasionと左右外耳孔前方に装着し、肝油球中心を通る直交3軸座標系を定義した。MEGの測定直前に肝油球をコイルと置換して座標軸を適合させた。

III 結果：

症例毎のMEG所見をFigureに示した。歩行障害が認められた水頭症患者における後脛骨神経刺激の体性感覚誘発磁界(Figure 1)では健常者と同等の位置に信号源が推定され潜時も正常範囲内であった。正中神経刺激による体性感覚誘発磁界(Figure 2)も同様である。聴覚誘発磁界(Figure 3)でも、左右差や潜時の延長などは観察されなかった。

片麻痺のある慢性硬膜下血腫患者(Figure 4)2例における計測では、正中神経刺激による体性感覚誘発磁界で一例が左正中神経刺激N20m反応：19.6ms(正常)右正中神経刺激N20m反応：19.6ms(正常)であったのに対しもう一例では左正中神経刺激N20m反応：20.4ms(軽度遅延)、右正中神経刺激N20m反応：21.2ms(軽度遅延)と両側で遅延傾向が認められ、麻痺側にその傾向が強かった。しかしくも膜下出血後の脳血管攣縮による片麻痺の患者(Figure 5)や、自発性に極めて乏しい遷延性意識障害患者患者(Figure 6)においては正常反応が観察されている。

IV 考察：

MEGの臨床における役割については、脳の外科手術前に中心溝を同定するため体性感覚誘発磁界を用いることの有用性が報告されている¹⁾。腫瘍や血管奇形を有する症例で、中心溝の機能が代償性に偏位するか否かは従来より議論が多かったが、これまでの解析結果からは解剖学的中心溝と機能局在は常に一致しており、解剖学的中心溝が偏位する場合は機能も一致して偏位することが確かめられている。下肢の領域では、後脛骨神経刺激P38m成分が中心溝内側端に推定されることが知られているが、陰茎背神経刺激では下肢領域よりもさらに深部の半球間裂に信号源が推定されている⁵⁾。水頭症患者においてこれらのparameterに変化が現れることが期待されたが、明らかな異常所見は得られなかった。

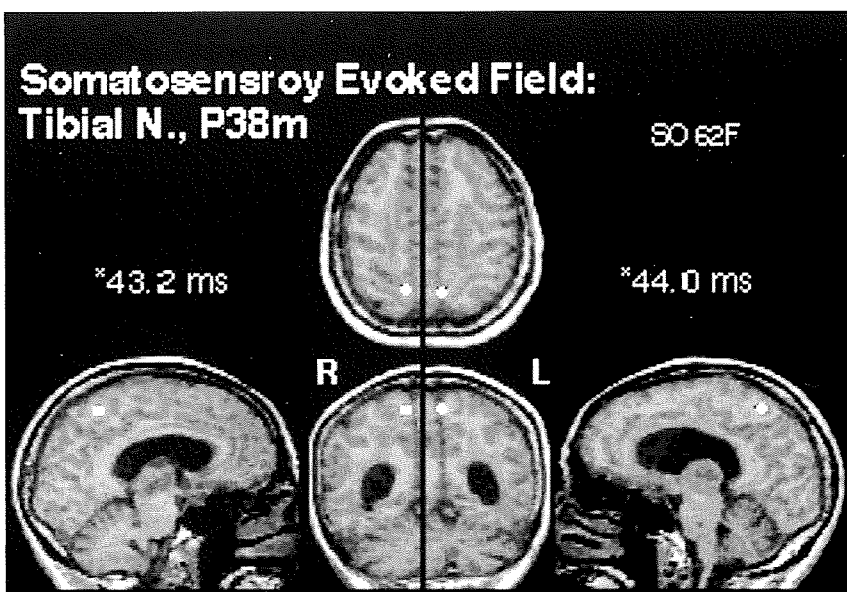


Figure-1

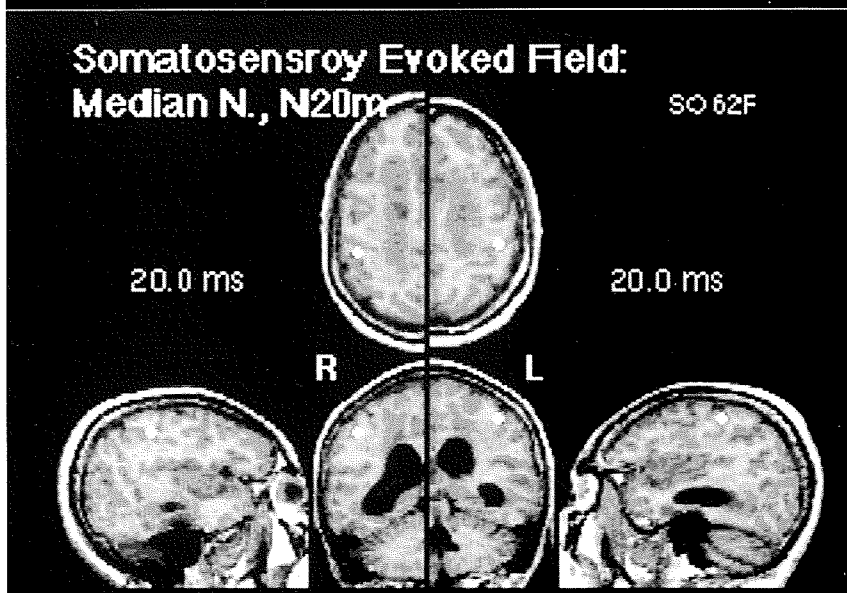


Figure-2

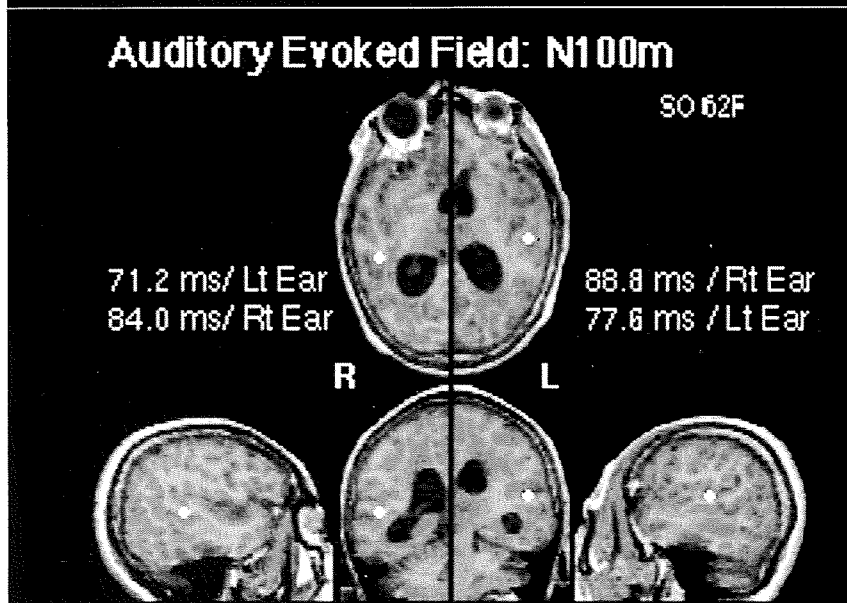


Figure-3

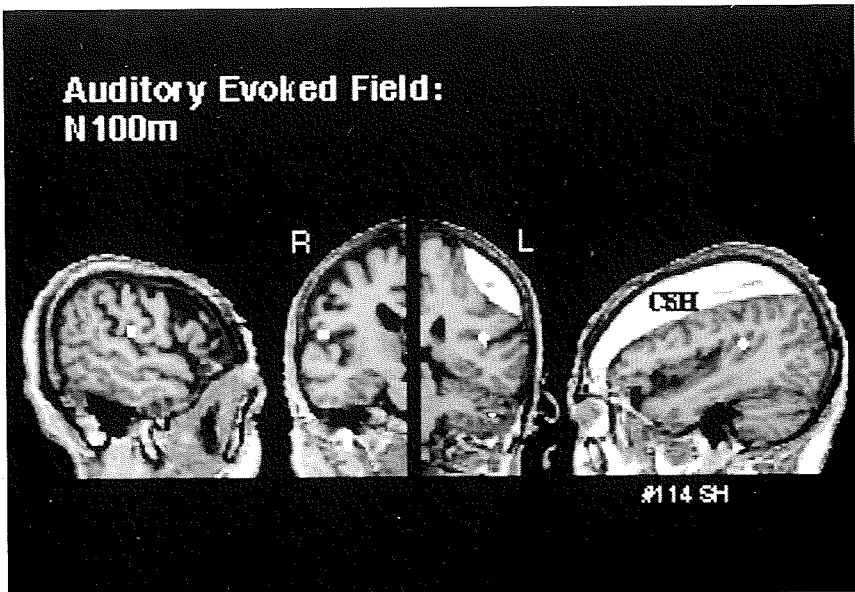


Figure-4

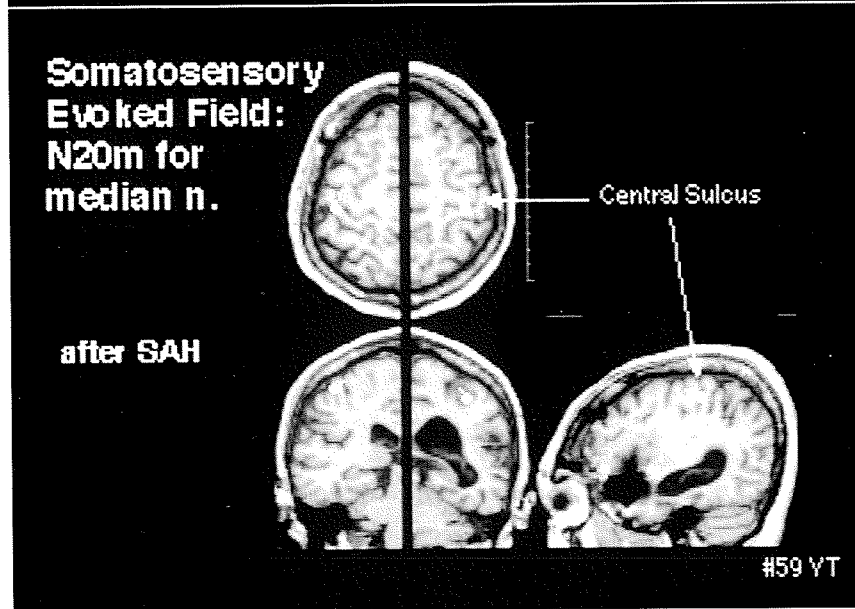


Figure-5

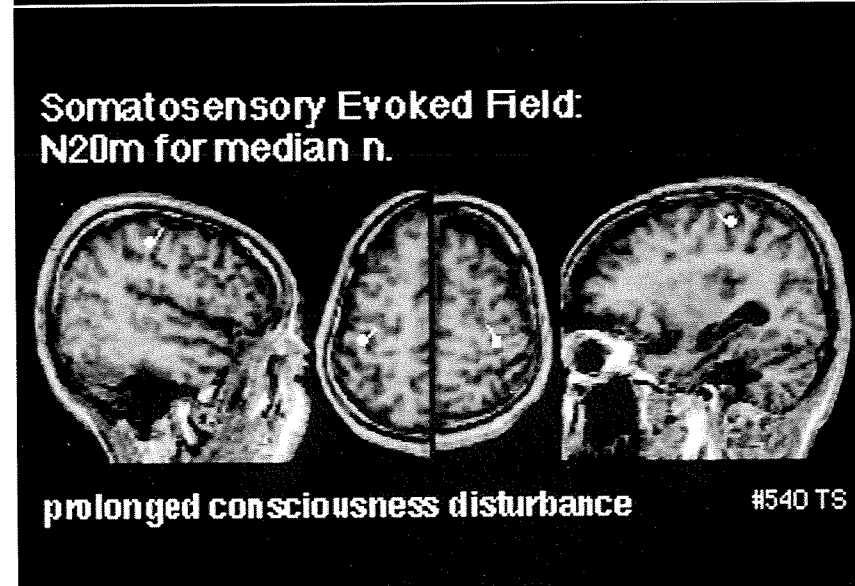


Figure-6

聴覚誘発磁界においては、大脳シルヴィウス裂後方の側頭葉上面が両側に活動することが知られている。最も顕著な信号は音刺激後約100msに出現するN100m反応である。従来の脳波における聴覚誘発電位N100成分では脳の左右の活動を分離して評価することが困難であったが、聴覚誘発磁界では脳の聴覚機能を大脳皮質レベルで左右の間に明確に区別して評価できる。特に、遷延性意識障害患者の残存機能評価や、将来的には言語・認知機能に関連した潜時の遅い成分、逆に潜時の短い成分から大脳皮質聴覚機能の解明が期待されている(3,4)。白質に影響の出やすい慢性水頭症患者において異常が検出される可能性を期待して検査を行ったが、明らかな異常は観察できなかった。

その他、視覚誘発電磁界も臨床に応用されているが(6)、患者に固視が要求されるため痴呆患者では測定が困難であり今後の検討課題である。

脳磁計測では、複雑な脳活動のすべてを一度に解析することは困難である。そこで誘発反応など標的を絞った検査を行う必要があるが、痴呆患者の測定中には頭部が動かないよう支持する装置も含めた周辺機器のデザインが要求されている。計測されたMEGから脳内電気活動を推定することを逆問題と呼ぶ。一般に逆問題には唯一の解は得られないため、生理的に意味のある限定条件を加えることにより、近似解を得なければならない。実際には、MEGに習熟した験者が、信号源推定の各段階でアルゴリズムに干渉できることが必要である。逆に危険なことは、測定データの良否にかかわらず電流双極子モデルを走らせ、最終結果を鵜呑みにすることであろう。

医療技術の進歩の方向性として、非侵襲性は最も重要な事項の一つである。脳磁計の開発は今後さらに加速され、MEGの測定自体はますます容易になるものと期待される。しかし、MRIやCTなどの他の画像診断装置と比べ、MEGにおいては画一的な解析方法を期待することは難しい。その意味において水頭症を始めとする痴呆症のMEGによる検討は端緒にすぎないばかりである。

V 文献：

(1) 川村 強他：MEG-MRI 統合システムによる中心溝同定。脳神経外科 22: 737-741, 1994

(2) Nakasato N et al: Comparison of MEG, EEG, and ECoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 171: 171-178, 1994

(3) Nakasato N et al: Neuromagnetic evaluation of cortical auditory function in patients with temporal lobe tumors. J Neurosurg 1997 Apr;86(4):610-618

(4) Nakasato N et al: Functional localization of bilateral auditory cortices using an MRI-linked whole head magnetoencephalography (MEG) system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 94:183-190, 1995

(5) 中川晴夫 他：陰莖背神経電気刺激による体性感覚誘発磁界。日本生体磁気学会誌 8:98-101, 1995

(6) 関 薫 他：パターンリバーサル視覚誘発磁界におけるP100mの信号源。脳波と筋電図 22: 369-374

Binswanger病患者に対するシャント術後の長期フォローアップ

堀川 楊^{1, 4}、野田恒彦、田中 一、江口郁代¹、
岸田興治^{2, 5}、小林啓志、皆川 信²、渡部裕美子³

I. 緒言

第一線の病院で神経内科の診療をしていると、高血圧の既往のある高齢の患者が、一見パーキンソン病様の歩行障害を訴えてしばしば受診する。患者の歩行は、小刻み擦り足でゆっくり歩き、体全体のリズムカルな動きが失われ、腕の振りは乏しく、上体が後方にそっくり返りがちで、狭いところで急に足がすくんで転倒したり、逆に長い距離では次第に加速度が増して転んだりする。しかしベッド上では、麻痺や失調症や筋強剛は無く、下肢はスムーズに動く。Kinesie paradoxaleがあり、すくみ足が床にかいた横線を跨がせたり、そばで号令をかけたことで改善する。風邪や、軽い怪我などをきっかけに、急に腰が抜けたように立てなくなって初診することもある。歩行障害は、進行性に増悪し、数年で寝たきりになる例が多い。

この歩行障害を、歩行という行動パターンを統合する大脳の主に前頭葉の高次機能の障害、すなわち歩行という動作に於て、下肢を適切に用いることの障害で、これを説明するに足る知覚、運動障害が存在しない、歩行開始が遅い、という、Meyer and Baron の定義¹⁾をとり、ここでは歩行失行と呼ぶ。

信楽園病院神経内科で昭和52年に経験した、歩行失行の第1例(症例1 No0306324)は48才男性で、20才から高血圧があり、41才で軽い片麻痺が生じ、以後両側の四肢の運動機能の低下と球麻痺が進行し、尿失禁、知的活動の低下が目立った。歩行は小刻み、擦り足、前屈姿勢で、パーキンソン病に似るが、振戦と筋強剛はない。CT上側脳室の拡大と脳室周囲の広範な低吸収域があり、脳血管写では、前、中大脳動脈の末梢に、軽い狭窄をみるのみであった。R I 脳槽シンチグラフィーでは、正常圧

信楽園病院 神経内科¹、脳外科²、
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

Key Words: Binswanger病、歩行失行、シャント手術、
長期予後、家族の評価

水頭症(NPH)の徴候は認められなかったが、脳室拡大が病態に関与していることは十分に疑われ、治療法としてシャント術の可能性を脳外科に打診したが適応はないと断られた。やがて歩行は不能となり、座位も保持できなくなり、3年後に嚥下性肺炎で死亡した。

この症例が著者らが臨床的にBinswanger病、Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type)^{2, 3)}と診断した第1例であった。

この第1例以後、10余年にわたり同様の歩行障害を主訴とした患者62例の臨床像、検査成績、治療、特に当院に脳外科が開設されて以後の本症に対するシャント術に対する反応、死亡例の病理像がBinswanger病であること等を調べ既に報告した^{4, 5)}。

当院でのBinswanger病へのシャント術の第1例は昭和56年11月に行われ、8年間歩行可能であった。以後平成9年12月までの16年間に68例に手術を行った。この度、厚生省特定疾患「難治性水頭症調査研究分科会」への参加を機に手術症例全例のカルテ調査と、患者家族へのアンケート調査を行い、本症へのシャント術の長期予後と、その有用性をあらためて検討した。

II. 対象と方法

Binswanger病の臨床像は、1976年から1990年までに歩行失行を主訴として診療を受け、画像等から本症と診断した62症例の手術例、非手術例の検討を再録した。今回の研究は、Binswanger病による歩行失行、尿失禁、脳血管性痴呆の治療のために、共存する水頭症に対し1981年(昭和56年)11月～1997年(平成9年)12月の16年間にシャント術を行った患者68症例を対象とした。男性38例、女性30例である。手術時の年齢は、65歳以下が3例、65～69歳が11例、70～74歳が21例、75～79歳24例、80～85歳が9例であった。初回はVPシャント術が66例に、VAシャント術が2例に行われた。平成1年以降は圧可変バルブを使用している。全症例の入院、外来病歴を調査し、患者、家族に当院での診療中断した後の病状を問い合わせ、併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に役に立ったかをアンケートにより回答を得た。

手術成績を次のように検討した。まず68例のシャント

術前後の、歩行、尿失禁、痴呆の各々の障害度を、以下の基準で判定した。歩行障害の程度：0；杖なしで歩行、1；杖または伝い歩き、2；要介助、3；歩行不能。尿失禁の程度：0；正常、1；まれに失禁、2；毎日失禁、3；常に失禁。痴呆の程度（当初はHDS、その後HDS-Rによる）：0；normal、1；subnormal、2；predementia、3；dementia。VPシャントの効果判定は、上記3徴候のそれぞれにつき、術前より1 grade以上上がったものは悪化、同じであれば不変、1, 2, 3 grade上昇したものは、それぞれ軽度、中等度、高度改善とした。各徴候で、症状が術後0になったものも高度改善とした。

III. 結果

1) Binswanger病の臨床像

(1) 既往歴と合併症

1990年までの62例の手術、非手術の対象患者のうち、87%に高血圧があった。TIA, RIND, ラクネ、小出血などの軽い脳血管障害を、過去に、或は経過観察中に起こしたものが、37例(60%)あった。糖尿病は11例(18%)に見られた。

(2) 高血圧と歩行失行発現年齢の関係

高血圧の既往のある群では、高血圧発見の年齢と歩行失行発現年齢の間には正の相関があり($r=0.768, p<0.001$)、20歳から高血圧のあった患者は既に40歳頃歩行失行が発症している。

(3) 神経学的徴候

経過中に見られた神経学的徴候は、著者らが注目した歩行失行(100%)に加えて、夜間頻尿や尿失禁など無抑制型神経因性膀胱が56例(90%)にあり、活動性の低下が主体で、人格崩壊や、記憶、認知障害の比較的軽い痴呆が56例(90%)に見られた。これが本症の三主徴で、次いで軽い片麻痺、腱反射亢進、仮性球麻痺など、両側性の錐体路徴候が約50%に、筋強剛や振戦、ロジスキネジーなどの錐体外路徴候は、それぞれ18, 8, 15%に見られた。前頭葉徴候の強制把握は10%に、感情失禁は23%に見られたが、いずれも進行例であった。

(4) 一般検査所見

検査所見では、脳波の基礎波が7~9HZと徐波化し、髄液蛋白が19/44例で45mg/dl以上であり、総コレステロール値が平均180mg/dlとやや低値の他は、正常であった。

(5) 脳のCT所見

CT像の特徴は既に報告されているものと同様に、脳室周囲白質のびまん性低吸収域で、多くの例に側脳室拡大を見る。大脳皮質萎縮は著明でなく、脳室拡大が強い場合はむしろくも膜下腔が狭小化している。患者62例の側脳室拡大の程度を、歩行失行のない70才以上の患者20例をコントロールとして比較すると、Bicaudate cereb

roventricular indexとCella-media indexともに、危険率0.1%以下で、歩行失行のある患者の側脳室はコントロール群より有意に拡大している。

(6) RI脳槽シンチグラフィー

$^{111}\text{In-DTPA}$ による脳槽シンチグラフィーを47例に行った。明らかなNPH像を呈するものは1例もないが、シルビウス溝へも流入するが、脳室内へも若干逆流するventricular reflux(±)と判定した患者が25例(53%)、アイソトープ注入後48時間でも、カウントが最高値の1/2以下まで低下しないクリアランス遅延が、8例(17%)に認められた。19例(40.4%)は正常であった。

(7) 剖検例の病理組織像

Binswanger病として長期観察して死亡した18例を剖検し、本症であることを確認した。結果は既に大浜らが詳述しており⁶⁾、当班会議でも報告された。

2) Binswanger病の治療法とその効果

(1) 内科的治療法

患者の歩行障害、痴呆、尿失禁などが、Binswanger病によると判断された場合、とりあえず内科的治療を行う。(a)最近急速に病状が悪化した場合にはその引き金になった病態を補正する。すなわち感染症、脱水、電解質異常、心、腎不全などがあればその治療をする。(b)糖尿病、高血圧の管理をする。(c)血管拡張剤や、脳代謝賦活剤を試みる。予防的に抗血小板療法を行う。(d)歩行障害に、イミプラミンや、L-DOPSが有効なこともある。(e)排尿障害について泌尿器科的検査を行い無抑制型の尿失禁であれば、イミプラミン、塩酸フラボキサート、塩酸テロリジンなどを試みる。(f)歩行、日常生活動作の改善を目的として、リハビリテーションを一定期間行う。多くの症例が、これらにより一時期症状の改善を見た。

(2) 外科的治療法

内科的治療によっても歩行障害が改善しない症例で、CT像で水頭症を伴い、脳表のくも膜下腔が圧迫により狭くみえる場合、脳槽シンチグラフィーの結果の如何に関わらず、患者や家族の希望があれば、脳室-腹腔シャント(以下VPシャント)を行った。シャントが奏効した症例の経過は、例えば、以下の如くであった。

症例2：N.O. (No013866-9) 75才男性

患者は、高血圧と糖尿病で治療を受けていた。2年前より、しばしば尿失禁がみられた。3ヶ月前に腎癌のため片腎摘出術を受けて以来、急速に夜間譫妄と知的レベルの低下がみられ、歩行失行が生じた。入院時、介助してようやく歩けるレベルで、ベッドの昇降も出来なかった。画像から水頭症を伴ったBinswanger病と診断したが、内科的治療と訓練の効果が無く、RI脳槽シンチグラフィーは正常であったが、VPシャントを行った。CT像では術前に見られた著明な側脳室の拡大と脳室周囲の白室の低吸

収域は、ともに著しく改善した。シャント後尿失禁は消失、歩行は杖なしで自立し、会社社長として家族の援助を受けながら働き、5年後胃癌で死亡した。

3) シャント術後の長期予後

68例のシャント術後の観察期間は、最長13年、最短2ヶ月、平均4年6ヶ月であった。経過観察期間に36人が死亡し、11人の消息が分からず、21人が健在であった。

術直後に見られた手術の効果は、何らかの改善を見た有効例が61例、89.7%、無効例が7例、10.3%うち不変が4例、5.9%、手術が直接、悪化の引き金になったと考えられる死亡例が3例4.4%あった。悪化例の3例はいずれも初期の症例で、2例はそれぞれ慢性透析、慢性呼吸不全で治療中で、陳旧性のラクネ梗塞があり、術後数日で新たに脳梗塞を起こして仮性球麻痺、嚥下性肺炎を繰り返して死亡した。第3例は糖尿病で経口糖尿病薬で長く治療していた患者であるが、術後数日して低血糖発作をおこし、肺炎を併発して半年後死亡している。

シャント術が何らかの効果をもたらした有効例の、効果持続期間（表1）は、1年以下が14例23%で、3ヶ月以下が7例、3から6ヶ月が3例、6から12ヶ月が4例、1から2年が19例、31%、3年以上8年まで有効であった例は、23例、38%であった。追跡調査が中断し、アンケートへの回答も得られず有効期間が不明の患者が5例、8%有った。残念ながら今回のシャント効果は、約半数が2年以下しか続かなかったことになるが、逆に約40%の患者が3年から8年もの間良い状態を維持していたことがわかった。

表1 シャント術有効例の効果持続期間

1年以下	14例
＜3月	7
3-6	3
6-12	4
2年	19例
3年	6例
4年	8例
5年	5例
6年	0例
7年	1例
8年	3例
期間不明	5例
計	61例

4) シャント術後の合併症

シャント術に関連する術後の合併症は、1例はチューブ先端が第3脳室壁を損傷してことが疑われ、3例で、右前頭葉のチューブ挿入部に小出血があり術直後はレベルが低

下したが、その後順調に改善している。明らかなシャントトラブルが16例に22回あり、結局シャント再建術を必要としたのは14回であった。平成1年以後の圧可変バルブ使用患者は圧バルブの変更のみでコントロール可能であった。低脳圧症候群が2例にあった。2例は、腹部外科手術のためにVAシャントに切り替えた。

術後の病状を悪化させる要因となった合併症では、慢性硬膜下血腫が7例、肺炎が8例、悪性腫瘍の治療で寝たきりになった患者が7例、痴呆の増悪が寝たきりになる要因となった例が17例あった。慢性硬膜下血腫は、初期の圧可変バルブの使用前の術後に多く発生した。

5) シャント術の効果に関する家族の評価

本症に対するシャント手術についての家族の評価を表2に示した。アンケートの回収が45家族の段階で、手術は役に立った、有用であったと評価した家族が35例(77.7%)、有用でないとした人が5例、悪化させたとした人が3例あった。よく分からないとした人が2例あったが、いずれも患者と介護者が共に死亡して、子供からの回答であった。カルテ調査から類推したシャント術の効果持続期間と、アンケートによる家族の評価は良く相関し、有効期間が1年以上有れば、家族は有用であったと判断している。シャント効果が1年以下の患者でも直後には良かったが、脳梗塞が起きて寝たきりになったような患者ではその間は有用であったと判断している家族もある。役に立ったとした家族の返事には、一時期にせよ家族の介護を必要とせず暮らせたことを画期的であったと評価するものも多く、Binswanger病の水頭症へのシャント術が、その意義と限界をよく説明して行われれば、社会からも受け入れられるものであることを示唆している。

表2 シャント術に対する家族の評価
効果持続期間との関係

有効期間 (加齢調査)	家族の評価			
	有用	有用でない	悪化させた	不明
＜6月	2	2		1
6-12月	4	1		
2年	13			
3年	6	1		
4年	5			1
5年	4			
6年				
7年				
8年	1			
無効		1	3	
計	35(77.7%)	5	3	2

IV. 考察

著者らが20年前にこの研究を始めた頃は、Binswanger病は極めて希な疾患とされ、その診断は病理学的検索によるしかなかった。しかしCTやMRIの普及により、その特徴的な白質病変が容易に認められる様になり、本症は高血圧の既往のある高齢者に於ては極く有りふれた疾患で、脳血管障害のなかで慢性虚血性脳病変として位置づけられるべきものと考えられる。その病態、臨床像、神経放射線学的特徴などについて、すでに優れた総説も出されている。特に主徴候の一つである痴呆に関しては、脳血管性痴呆あるいはmulti-infarct dementiaの本態はこの白質病変にほかならないとする論文も多い。しかし本症の最も重要な徴候である歩行障害について検討をした論文は少なく⁷⁾、とりわけその治療法について言及したものは殆どない。

この歩行障害は、診察室で一見して判るほど典型的で、多くの例では治療しなければ早晩寝たきりに移行することが多く、介護する家族や社会に取って大きな問題となる。内科的治療及び水頭症が共存する場合にはシャント術を併用することによって数年でも歩行を可能にし、失禁や痴呆を軽く出来れば、臨床的には十分意味を持つ。

こうした臨床像と治療への反応から推察したBinswanger病の発症のメカニズムを考えたのが、図1である。

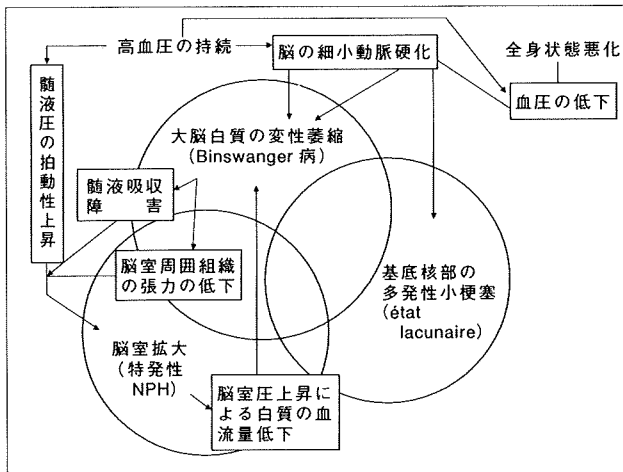


図1 発症メカニズムについての考察

高血圧が長年持続すると、脳の細小動脈が、広範に硬化性変化を生ずる。其れが高度になると、全身状態の悪化や外科手術、心疾患、治療による血圧の過度の低下などで脳の血流が減少したときに、脳表から側脳室に向かって長い距離をはしる髄質動脈の末端の灌流域である脳室周囲白質から血流障害が起こり、慢性化するに連れ白質の広範な変性萎縮を来すのであろう。これが、Binswa

nger病の中核を成す病態で、歩行失行、尿失禁、血管性痴呆は、こうした大脳の皮質間、皮質と基底核などを結ぶ白質繊維の広範な機能低下によって生ずると思われる。

同様な細小動脈硬化症が基底核部に多発性ラクネ梗塞を生じ、état lacunaire ラクネ状態を共存させる。

この両者による脳室周囲組織の張力の低下と高血圧に伴う脳脊髄圧の拍動性上昇とが相まって、脳室拡大を許すと推論されている。他にも脳表の血管の硬化による髄液吸収の低下や⁸⁾、脳室壁のmicrovilliの偏平化などによる髄液の流通障害示唆されており⁹⁾、本症における脳室拡大のメカニズムは単一ではないかも知れない。いずれにせよ脳室拡大が強まれば、さらに周囲の白質は圧迫され、血流は更に低下して悪循環が成立すると思われる。

水頭症を伴うBinswanger病に対するシャント術は、拡大した脳室の圧を減らすことで、周囲白質の血流を改善させ、放置すれば更に進行するであろう白質の変性萎縮のスピードを遅らせようとする試みで、本症の基本的病態である大脳の細動脈硬化症を治療しているわけではない。そこにこの治療法の限界がある。

著者らの長期フォローアップを行った68シャント術症例の約半数が2年以内に何らかの悪化を来していることは、その限界を如実に物語っている。しかし一度は強い歩行障害に陥った患者が、シャントにより改善し、その40%が3~8年歩行可能であったこと、手術を受けた患者家族の77.7%が患者へのシャント術が有効であったと評価したことは、この治療法の存在意義を社会的に評価したものと見て大きな意味を持つ。

CTやMRから白質病変の不可逆性を推定は出来ず、十分科学的な手術適用の基準はまだ無い。しかしその臨界時期の臨床的な一つの目安は、まだ介助すれば何とか歩けるレベルであるかどうかのように思う。心、肺、腎などの重篤な合併症のある患者は、術後に悪化することが多いので無理はすべきでない。今後更に過去の手術例について分析し、手術適用の条件を決める作業が必要である。

V. 結語

著者らが20年にわたって診療し、追跡してきた歩行失行の一原因としてのBinswanger病の臨床像と、その治療として共存する水頭症に対しシャント術を行った68症例の長期予後及び手術効果に関する患者家族の評価について述べた。シャント術は、本症の原因である脳の細動脈硬化症を治療するわけではなく、本質的に限界のある治療法ではあるが、術後89.7%に何らかの症状の改善を見、うち40%にその効果が3年以上持続していること、家族の評価が予想以上に高かったことを見ると、治療法の選択肢の一つとして十分に検討に値すると考える。

参考文献

- 1) Meyer, J. S. and Barron, D. W. : Apraxia of gait. A clinicophysiological study. *Brain*, 83:261-284, 1960
- 2) Binswanger, O. : Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 31: 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186, 1894
- 3) Olszewski, J. : Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Review of the literature on the so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. *World neurol.*, 3:359-375, 1962
- 4) 堀川 楊, 野田恒彦, 岸田興治, 小林啓志, 皆川 信, 大浜栄作:高齢者の歩行失行の一原因としてのBinswanger病。—その臨床・病理と, 治療について—。新潟医学会雑誌, 102:390-398, 1988
- 5) 堀川 楊, 岸田興治:Binswanger病の臨床像とその治療。医学の歩み, 154:527-532, 1990
- 6) 大浜栄作, 田中信一郎, 堀川 楊, 森田 俊:ピンスワングー型痴呆の病理学的特徴。 *Geriat. Med.* 35:554-560, 1997
- 7) Thomason, P. D. and Marsden, C. D. : Gait disorder of subcortical arterio sclerotic encephalopathy: Binswanger disease. *Movement Disorders.* 2:1-8, 1987
- 8) Earnest, M. P., Farn, S., Karp, J. H. and Rowland, L. P. : Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. *Arch. Neurol.*, 31:262-266, 1974
- 9) 朝長正徳: Progressive subcortical encephalopathy. *神経内科*, 19:551-559, 1983

Binswanger 病と特発性正常圧水頭症の神経病理学的比較検討

大浜栄作¹⁾、宮田 元¹⁾、堀川 楊²⁾、森田 俊³⁾

I. はじめに

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ありふれた病態である¹⁾。病理学的には、長期間の高血圧による考えられる細小動脈および毛細血管の硬化、大脳白質の変性、萎縮および脳室拡大を特徴とする²⁾。さらに、本症患者の一部に正常圧水頭症 (NPH) に行うのと同様の脳室-腹腔 (V-P) シェ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^{1,3)}。これらのことから、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。本稿では、これまでわれわれが経験した 18 剖検例をもとに、BD の神経病理学的特徴を明らかにし、これまで文献的に報告されている特発性 NPH のそれと比較した。

II. 検索症例および方法

検索した 18 剖検例²⁾ 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 ヶ月~15

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)、病理³⁾

Key Words: Binswanger 病、特発性正常圧水頭症、
神経病理所見

年 (平均 6 年 1 ヶ月) 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。通常の肉眼的、光顕的検査に加え、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。

特発性 NPH については、生前臨床的に特発性 NPH と診断され、剖検された症例を MEDLINE により収集し、それらの病理診断および病理所見について、BD と比較検討した。

III. 結果

1. BD 自験例の剖検所見²⁾

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。剖面では、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髄鞘の変性・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。

2. 特発性 NPH の剖検所見⁴⁻¹³⁾

生前、臨床的に特発性 NPH と診断され、剖検された症例は文献的に 26 例あった。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、その他の 1 次性神経変性疾患 4 例、高血圧性脳血管障害 12 例、Binswanger 病 1 例である。これらのうち、高血圧性脳血管障害と診断された 12 例の神経病理所見をみてみると、大脳白質のびまん性変性とグリオーシス、浮腫性ないし海綿状変化、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、脳底部大血管の中等度ないし高度のアテローム硬化、大脳白質・基底核の血管の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。

IV. 考察

これまでの多くの研究および自験例の結果から、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る²⁾。

一方、BD における脳室拡大は、従来より白質の変性、萎縮に伴って生じた単なる二時的変化とみなされ、注目されることなく今日に至っているように思われる。BD 患者の一部に V-P シャントが有効であるという事実は、BD においても特発性 NPH におけると同様のメカニズムが働いていることを示唆する。

今回の特発性 NPH の文献例の調査から、臨床的に特発性 NPH と診断された症例の半数は高血圧性脳血管障害例であり、それらの病理所見は、BD のそれと極めてよく類似していることが判明した。このことは、これまで

の臨床研究によっても示されている。すなわち、Graff-Radford ら¹⁴⁾ は特発性 NPH 19 例（56～86 歳、平均 74 歳）中 14 例、74%（対象では 122 例中 38 例、31%）に、Krauss ら¹⁵⁾ 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¹⁶⁾ が、65 歳以上の慢性 NPH 55 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¹⁷⁾ 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。

以上より、BD と特発性 NPH の多くの例（高血圧や脳梗塞を伴う例）は神経病理学的に極めてよく類似していると結論される。

V. 結語

BD の自験 18 剖検例の神経病理所見と文献検索により得られた特発性 NPH のそれとを比較検討した。臨床的に特発性 NPH と診断された 26 剖検例のうち、12 例は高血圧性脳血管障害、1 例は BD と病理診断されていた。これら 13 例の神経病理所見は、BD 自験例のそれと極めてよく類似していた。

文献

- 1) 堀川 楊、野田恒彦、岸田興治、小林啓志、皆川 信、大浜栄作：高齢者の歩行失行の一原因としての Binswanger 病—その臨床・病理と、治療について—。新潟医学会雑誌 102 (7): 390-398, 1998
- 2) 大浜栄作、田中信一郎、堀川 楊、森田 俊：Binswanger 型痴呆の病理学的特徴。老年医学 35 (5): 554-560, 1997

- 3) 堀川 楊、岸田興治 : Binswanger 病の臨床像とその治療. 医学の歩み 154 (9): 527, 1990
- 4) Deland FH, James AE, Jr., Ladd DJ, Konigsmark BW : Normal pressure hydrocephalus : a histologic study. Am J Clin Pathol 58: 58-63, 1972
- 5) Curran T, Lang AE : Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus : case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. Movement disorders 9 (5): 508-520, 1994
- 6) Coblenz JM, Mattis S, Zingesser LH, Kasoff SS, Wisniewski HM, Katzman R : Presenile dementia. Arch Neurol 26: 299-308, 1973
- 7) Di Rocco C, Di Trapani G, Maira G, Bentivoglio M, Macchi G, Rossi GF : Anatomico-clinical correlations in normotensive hydrocephalus. J Neurol Sci 33: 437-452, 1977
- 8) Tedeschi E, Hasselbalch SG, Waldemar G, Juhler M, Høgh P, Holm S, Garde L, Knudsen LL, Klinken L, Gjerris F, Paulson OB : Heterogeneous cerebral glucose metabolism in normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 608-615, 1995
- 9) Akai K, Uchigasaki S, Tanaka U, Komatsu A : Normal pressure hydrocephalus, neuropathological study. Acta Pathol Jpn 37 (1): 97-110, 1987
- 10) Earnest MP, Fahn S, Karp J, Rowland LP : Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. Arch Neurol 31: 262-266, 1974
- 11) Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D, Katzman R : Syndrome of normal pressure hydrocephalus : possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 40: 73-79, 1977
- 12) Newton DR, Pickard JD, Weller RO : Normal pressure hydrocephalus and cerebrovascular disease : findings of postmortem. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 804, 1989
- 13) Del Bigio MR, Cardoso ER, Halliday WC : Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus : cortical biopsies and autopsy findings. Can J Neurol Sci 24: 121-126, 1997
- 14) Graff-Radford NR, Godersky JC : Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. Neurology 37: 868-871, 1987
- 15) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T : Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. Stroke 27: 24-29, 1996
- 16) Bradley WG, Jr., Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M : Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus : implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. AJNR 12: 31-39, 1991
- 17) Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jüngling FD, Bohus M, Droste DW : White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group : a comparative study. Neurosurgery 40: 491-496, 1997

水頭症脳脊髄液中のニューロトロフィンレベル

古川昭栄1)、新田淳美1)、美馬達夫2)、森惟明2)

I. はじめに

脳には多くの神経栄養因子が存在し機能している。そのなかで神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、ニューロトロフィン (NT) -3、NT-4/5はニューロトロフィンファミリーと総称され最もよく研究されている^{1,2)}。相互に50-60%のアミノ酸ホモロジーをもち、118-123個のアミノ酸単鎖ポリペプチド鎖2分子が非共有結合した構造をとる。培養下で前脳基底核コリナジックニューロン、黒質ドーパミンニューロン³⁾、運動ニューロンなどに生存維持効果を示すばかりでなく、障害モデル動物におけるこれらニューロンの変性、脱落を抑制する⁴⁾。またシナプス機能の維持や可塑性、高次脳機能にも関与することが証明されつつある⁵⁾。このようにニューロトロフィンは脳の恒常性維持に重要な役割を担っていると考えられ、生体内レベルを定量することにより脳内の病態を推定する指標となる可能性がある。しかし生体内の存在量がきわめて微量であり検出、定量のための高感度で特異的な方法が必要である。

本研究はニューロトロフィンファミリーの脳脊髄液中のレベルと正常圧水頭症の病態、臨床症状などとの関連を明らかにすることを目的とした。平成8年度では、1) BDNF、NT-3の高感度酵素免疫測定法を確立し、これにすでに保有していたNGF測定系も用いて、2) この3種のニューロトロフィンが脳脊髄液中に存在する、3) いずれのレベルも個人差が大きい、4) シャント術前後に変動する症例が多い、などを明らかにした。平成9年度では、1) NT-3レベルは臨床症状の軽い患者ほど高く、重いほど低値を示す傾向がある、2) 手術前後のレベルの比(後/前)は重症度が高いほど小さくなる傾向がある、などを明らかにした。

今年度も同様にNPH患者脳脊髄液中のNGF、BDNF、NT-3レベルを測定し、3年間の研究を総括するために特に臨床症状や症状の改善度との関連性を検討した。

岐阜薬科大学 分子生物学1)、
高知医科大学 脳神経外科2)

Key Words: 正常圧水頭症、ニューロトロフィンファミリー、酵素免疫測定法、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)

II. 対象と方法

神奈川県リハビリテーションセンター、公立能登総合病院、聖友病院、順天堂大学、高知医科大学より提供を受けた計61患者の脳脊髄液(腰椎穿刺液、シャント術中の脳髄液、バルブから採取された脳髄液のいずれか) 118検体を測定対象とした(表1)。

表1 測定に用いた試料の提供施設、患者数、検体数

施設名	患者数	検体数
神奈川県リハビリテーションセンター	2	5
公立能登総合病院	7	14
聖友病院	16	42
順天堂大学	10	16
高知医科大学	26	41
計	61	118

脳脊髄液中のNGF、BDNF、NT-3レベルは平成8年度に報告した酵素免疫測定法に従った。脳脊髄のタンパク質濃度は血清などに比べ極端に低いので、測定の前に脳脊髄液と等量の0.1 M トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6、2% 牛血清アルブミン、1 M 塩化ナトリウムを含む)と混合した後、測定に供した。

III. 結果

ニューロトロフィンレベルは個人差が非常に大きいことをすでに報告した。考えられる理由の一つとしてサンプリングの問題、つまり各施設ごとに、個々の患者ごとに採取法に微妙な違いがあるのではないかという懸念があった。しかし、今回のBDNFの測定値には患者間、試料ごとの大きな変動がなく、最大値と最小値はせいぜい2倍の違いでしかなかった。このことは今回の試料についてはサンプリングの問題がないことを示唆している。しかしそれでも、NGFとNT-3レベルには患者間で大きな違いが見い出され、なんらかの生理的意義が存在すると考えられた(図1)。

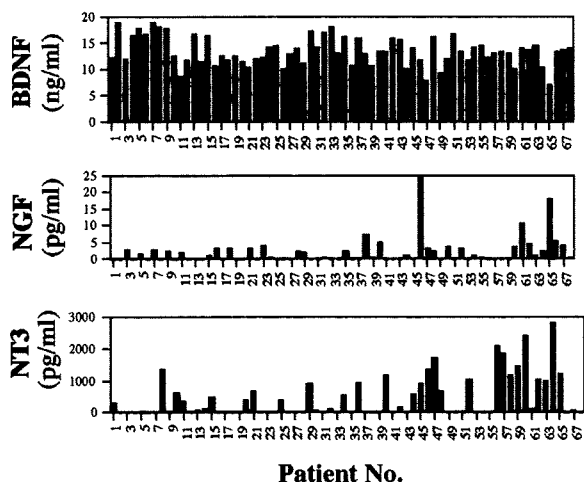


図1 検体ごとのニューロトロフィンレベル
脳脊髄液67検体についてBDNF、NGF、NT-3レベルを測定し濃度をグラフに表わした。

次にシャント手術前の臨床症状とニューロトロフィンレベルとの相関性を検討した。痴呆、歩行障害、失禁の各重症度のスコアの合計を3段階(0-4, 5-9, 19-14)に分け、各々の群のBDNF、NT-3、NGFレベルについて平均±SEを縦軸にプロットしたのが図2である。

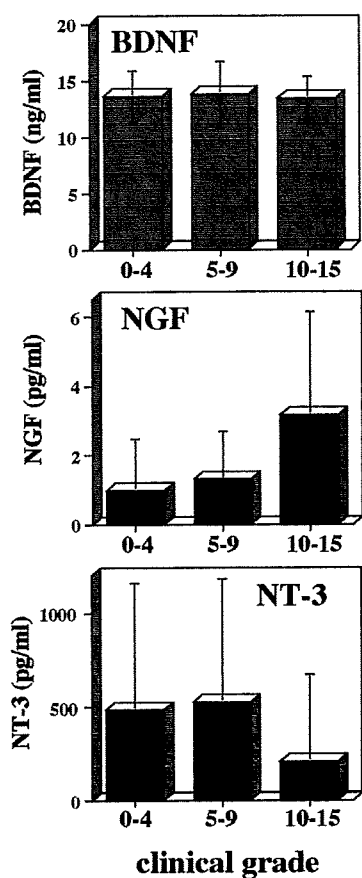


図2 ニューロトロフィンレベルと臨床症状の相関
手術前または手術中に採取された脳脊髄液中の各ニューロトロフィン濃度を縦軸に、採取時の臨床症状のスコアを横軸にプロットした。

BDNFレベルは臨床症状と関係なく一定値を与えたが、NGFレベルは重症度の増加とともに高値を、NT-3レベルは逆に低値を示す傾向が見られた。個々の値の偏差が大きいためいずれも統計学的有意差は見い出せなかった。

次に、手術後の臨床症状の改善度と手術前の各ニューロトロフィンレベルとの関係を検討した。0から5段階までの改善度に分類した患者についてそれぞれのニューロトロフィンレベルをプロットしたのが図3である。改善度の悪い患者でNGFが高値を示すものの割合が高かったがBDNF、NT-3レベルは特に改善度と関連はなかった。

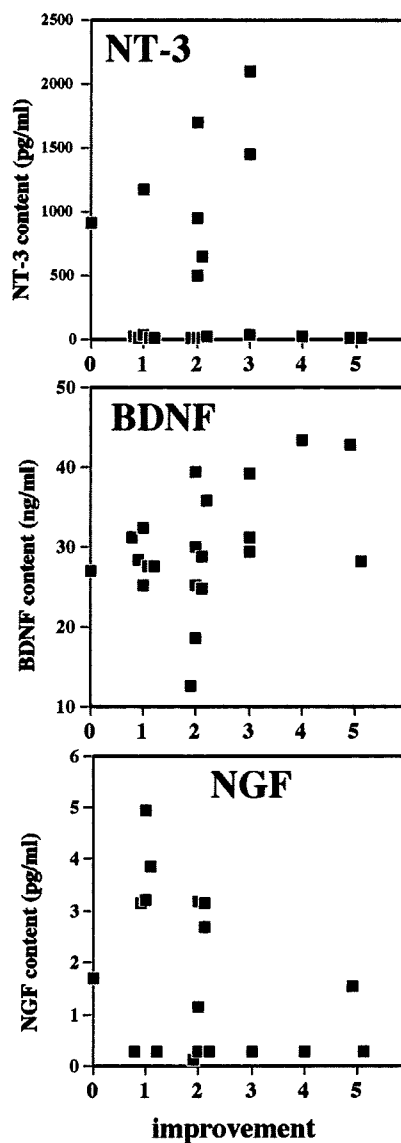


図3 手術前のニューロトロフィンレベルと手術後の改善度との相関

昨年度と同様、シャント術前後で変動する患者が多かった。髄液は術前には腰椎穿刺で、術後は脳室から採取されているのでこの違いを反映するとも考えられたが、術後にレベルが増加するもの、減少するものはほぼ同数でありそれでは説明できない。この違いは術後の脳の応

答の違いを反映すると考えられるので、個々の患者の手術前後の値の比（後/前）を種々の観点から比較した。その結果、NGFまたはNT-3について手術前後の比が高値を示す患者はすべて臨床症状が軽度であった（図4）。しかし臨床症状が軽度であってもこの比が低い患者も多かった。すなわち、臨床症状の軽い一部の患者では手術後にNGFまたはNT-3が高くなり脳機能の修復に有利な環境作りが成されているのではないかと考えられる。

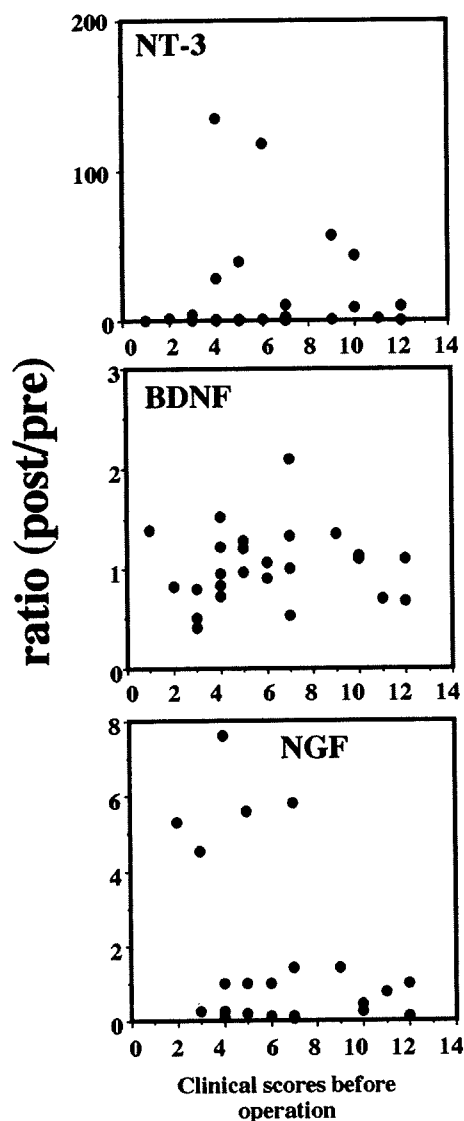


図4 手術前後のニューロトロフィンレベルの変動比と臨床症状の改善度の関係

V考察

本研究で用いた酵素免疫測定法は、数pg/mlのニューロトロフィンを検出でき、それぞれのニューロトロフィンに対し特異的である。これまでヒト脳脊髄液中のBDNF、NT-3レベルに関する報告が全くないことや、正常値が不明であるため、その生理的意義はいまだ不明である。しかし3年間にわたり水頭症患者脳脊髄液中のレベルを検

討した結果、患者ごとに固有の値を示し、手術前後に大きく変動するケースが多く見受けられた。この事実は、脳の種々の病態を反映したニューロトロフィン産生の変動と密接に関連すると考えられた。ただ、水頭症の発症原因、臨床症状、改善度などは直接相関するものではなかった。患者個々の病歴や臨床経過、短期的な症状の変遷など、もっと患者に関する綿密な情報を得て比較検討する必要があると感じた。

本研究で培ったヒトニューロトロフィンレベルの測定法は他の神経疾患にも応用が可能であり、今後アルツハイマー病やパーキンソン病など、ニューロトロフィンの標的ニューロンに障害をきたす神経変性疾患にもチャレンジして行きたいと考えている。

引用文献

- 1) 古川美子, 古川昭栄: NGF. 細胞増殖因子 (黒木登志夫編) pp 102-119, 1995
- 2) 古川昭栄: 神経栄養因子とは. *Clinical Neuroscience*, 13: 764-768, 1995
- 3) Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, Lindsay RM: BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 350: 230-232, 1991
- 4) Koliatsos VE, Clatterbuck RE, Winslow JW, Cayouette MH, Price DL: Evidence that brain-derived neurotrophic factor is a trophic factor for motor neurons in vivo. *Neuron* 10: 359-367, 1993
- 5) Kim HG, Wang T, Olafsson P, Lu B: Neurotrophin 3 potentiates neuronal activity and inhibits gamma aminobutyrate synaptic transmission in cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 12341-12345 1994

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

佐藤 潔、宮嶋 雅一、新井 一、和智 明彦*、美馬 達夫**、森 惟明**

はじめに

本研究の主題となる C-type natriuretic peptide (CNP) は南野らにより豚の脳から単離されたナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つである¹⁾。CNP のアミノ酸配列は他のナトリウム利尿ペプチド、即ち、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) や脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と相同性は高いが、ナトリウム利尿、利尿、血管平滑筋弛緩に関わる薬理学的作用はこれらのペプチドより低いことが明らかにされている。ANP 及び BNP は主に心臓に存在するのに対し、CNP は主として中枢神経系に局在するペプチドである。CNP の産生分泌細胞は神経細胞と推定されているが、これを直接証明した報告はない。一方、ナトリウム利尿ペプチドの receptor として、Guanylate Cyclase-A (GC-A), Guanylate Cyclase-B (GC-B), そして、クリアランス receptor (C) の存在が既に明らかにされているが、CNP は選択的に GC-B と結合しそれを活性化するとされる²⁾。また、GC-B は広くアストロサイと血管内皮細胞に存在することは知られている。更に、ANP が全身の水分電解質バランスと血圧の制御に関与していること、また、CNP はその局在が脳に特定されていること等を併せ考えると、CNP は中枢神経系における電解質や水分の homeostasis に関与している可能性が考慮される。

従来、髄液中の神経ペプチド、蛋白とその分解酵素、アミノ酸、モノアミンとその分解産物などの定量分析を行い、水頭症に伴う脳の代謝障害を探りつつ、水頭症の病態成立機序を解明しようとする幾多の研究が行なわれてきた。しかし、中枢神経系の水分電解質の調節に直接関与し、水頭症の成立機序にも深く関与すると推定されるペプチドを定量分析し、水頭症の病態

の成立機序の解明、あるいは、新しい治療法の開発を行なおうとする研究ははまだ散見されるに過ぎない。このような諸事項を勘案すると、特発性正常圧水頭症患者における髄液中の CNP 濃度を測定することにより特発性正常圧水頭症の病態解析と治療法に新しい局面を展開し得るのではないかと考えられる。

対象と方法

A.

中枢神経における CNP の産生・分泌細胞とその標的細胞を証明する為に以下の基礎実験を行った。すなわち、胎生 15 日の Wister ラットの大脳皮質を Neurobasal Medium と B27 supplement の無血清培地にて 7 日間培養した。この一次培養細胞は 90%以上が神経細胞である事を抗 MAP-2 抗体を用いて免疫組織学的に証明した。生後 1—2 日齢の Wister ラットの大脳皮質を 20% 牛血清添加 Dulbecco's Modified Eagle's Medium 培地で 14 日間一次培養後、更に 20 日間二次培養した。この細胞は抗 GFAP 抗体に陽性であり、この細胞はアストロサイトである事が証明された。1) これらの細胞を抗 CNP 抗体を用いて免疫染色し CNP 産生・分泌細胞を同定した。2) これらの細胞に 10^{-5} M CNP 添加し、15 分後に固定した。抗 cGMP 抗体を用いて、CNP の標的細胞を同定した。3) 神経細胞を培養液中ナトリウム濃度をそれぞれ 80mM、100mM、145mM で培養し、それぞれの培養液中 CNP 濃度を radio immunoassay 法にて測定した。

B.

難治性水頭症調査研究班の各施設（高知医科大学、聖友病院、神奈川総合リハビリテーションセンター、公立能登総合病院、多摩南部地域病院、順天堂大学）より提供された特発性正常圧水頭症患者 54 例の髄液と対照としてほぼ同年齢の Parkinson 病患者 15 例の髄液中の CNP 濃度を測定した。特発性正常圧水頭症患者 54 例の平均年齢は 73.3 歳、男女比は 29 : 25 で、一方対照群 15 例の平均年齢は 69.3 歳、男女比は

順天堂大学 脳神経外科、
多摩南部地域病院 脳神経外科
高知医科大学 脳神経外科

Key Words: 特発性正常圧水頭症、CNP、
髄液、神経細胞、アストロサイト