

特発性NPHに対するシャント手術後の合併症

横浜南共済病院脳神経外科

○伊藤 進、張 家正、野口哲央、桑名信匡

当院で過去16年間にNPHでシャント手術を行った115例中、特発性NPHと考えられた症例は10例あり、NPH症例の8.7%であった。これら10例のうち、シャント後に何らかの処置を必要とした例は3例あり、その内訳は、シャント感染1例、硬膜下水腫1例、低髄圧症候群1例であった。

シャント感染を合併した例は、初回手術後4ヶ月目に腹部の創に感染しシャントを抜去した。シャント抜去後4ヶ月目にシャント再建術を行いその後の経過は良好である。シャント感染については、通常のシャント手術と同様の配慮は当然として、さらに特発性NPH例には高齢者が多く、皮膚が薄く弱い傾向にあるため、valveの設置部位や、皮下縫合に吸収糸を用いるなど、創部に対し症例に応じて十分に注意を払う必要があると思われた。

硬膜下水腫については、術後のCTの経過で無症候性に硬膜下腔の拡大を生じた例で、LPシャントに併設したMedos valveの圧を調節することで、硬膜下血腫を形成することなく、対処可能であった。

低髄圧症候群と思われる、頭痛、嘔吐を呈した例でも、同様にMedos valveの圧を調節することで症状の軽快を見た。

Medos Programmable Valve を用いたシャント術後に生じた合併症

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

我々は過去15例の特発性水頭症に対して Medos Programmable Valve (MPV)を用いて治療してきた。全例において痴呆を主訴に、12例は歩行障害もともない受診した。3主徴を認める定型的症例は10例、痴呆のみや3主徴を充たさない非定型的症例は5例であった。今回はシャント術直後および長期経過観察中に見られた合併症に関し検討し報告する。

MPVの初期設定圧は60-100 (mean =80±18 mmH₂O)とした。前期の9症例における圧設定は60-80 (mean =67±8.7 mmH₂O)の範囲とやや低めに初期圧を設定した。これらの内4症例に術後硬膜下水腫の発生が見られた。しかし、overdrainage (OD)による頭痛を2例に認めるも他の2例では特に自覚症状はみられなかった。それぞれ設定圧を変更することにより対処可能であり、硬膜下水腫は消失し、頭痛も軽快した。この症例の内1例は特異な臨床経過を示したので下記に提示する。

症例 66才女性。痴呆、歩行障害にて当科入院。MPV 60mmH₂Oの設定にてVP shunt施行。硬膜下水腫、頭痛等のOD signを認めたため徐々に設定圧を上げ150 mmH₂Oにて症状軽快し、施設転出。その2年後、約1ヶ月の経過で徐々に意識障害出現し、昏睡状態にて当科搬入された。水頭症の再燃を認めMPV 40 mmH₂Oに再設定することにより水頭症の改善および意識の回復がみられた。しかしOD signとして頭痛を認め圧設定を60 mmH₂Oとしたが水頭症を来したため、再度40 mmH₂Oに再設定した。この時点でslit ventricleを呈するも、臨床症状は特に変化なく経過し、現在50 mmH₂Oの設定圧で経過観察中である。本症例では髄液循環抵抗の長期的な変動、および至適設定圧範囲の狭小化などが問題として提起される。従来は圧固定システムでは治療困難な症例と思われここに報告する。これらの経験より、以後の6症例において初期設定圧を100mmH₂Oとし手術を行った。それ以後硬膜下水腫および血腫の発生は現在まで見られていないが、至適設定圧の検討には時間を要するよう思われた。これらの6症例中4例において設定圧を80 mmH₂Oへ変更し経過観察中である。現時点において全15症例中8症例に圧変更を行っており、Medos設定圧は40-140 mmH₂O (mean =79±25 mmH₂O)の範囲に及んでいる。

case	age	sex	HDSR	GD	IN	MEDOS setting pressure			complication
						initial	No. of changes	latest	
TM	70	F	14	n	p	80	1	100	SD Collection
MS	59	M	0	p	p	80	1	70	
SH	66	F	16	p	p	60	9	40	OD/UD/OD...
KT	64	F	21	p	n	60	4	140	SD Collection
TI	73	F	14	p	p	60	0	60	
DS	73	F	3	n	p	60	0	60	
SY	72	F	0	p	p	70	2	50	
HS	80	M	0	p	p	70	0	70	SD Collection
NT	66	F	0	p	p	60	0	60	
FS	75	M	19	n	n	100	1	80	
MH	59	M	20	p	p	100	1	80	
IG	70	M	11	p	p	100	1	80	
HY	74	M	14	p	p	100	0	100	
KM	77	F	8	p	p	100	1	80	
KM	72	F	17	p	n	100	0	100	

HDSR: Hasegawa dementia scale-revised, GD: gait disturbance, IN urinary incontinence
SD: subdural, OD: overdrainage, UD: underdrainage

MPVを利用した患者管理においては症例を重ね経験を積むと共に、その初期圧設定の方針において若干の修正を加えた。前述のように症例によっては60-70 mmH₂Oの設定圧によっても硬膜下水腫の発生を認め、最近では特発性水頭症の圧設定は80-100 mmH₂Oとやや高めの設定圧から開始することとし、以後は状況に応じて設定圧を変更している。ただし、設定圧の変更に際し80 mmH₂O以下の低圧域では10 mmH₂Oの変化でも症状の軽快や増悪が見られることがあり、10 mmH₂Oの変化ごとに症状の変化を見る必要があるものと考えられる。100 mmH₂O以上の高圧域では経験上20-50 mmH₂Oなど大幅な変更も可能かと思われた。最終的にMPVの設定圧は40-140 (mean =79±25 mmH₂O)の範囲に及んでおり、症例により至適圧は低圧から高圧まで種々に及んでいた。このように個々の症例によるその設定圧の予測は術前極めて困難であり、また長期的には患者の髄液循環抵抗の変動も予想される。以上により特発性水頭症例においては長期にわたりきめ細かな圧調整が望まれ、MPVはその治療において極めて有用であると思われた。

「特発性NPHのシャント術後の合併症について」

聖友病院脳神経外科、大阪大学脳神経外科*

○堀部邦夫、金村米博*

合併症に関しては Delta valve level 1 を 40 名に使用し、3 名 (8.5%) over drainage、2 名 (5%) シャント閉塞、1 名 (2.5%) 腹壁内水腫が発生し、over drainage に対してはすべて Medos Programmable Valve System に変更した。又閉塞例及び腹壁内水腫に関してはそれぞれ入れ換えを行った。Medos 21 名を使用した症例では、over drainage 2 名 (9.5%)、infection 1 名 (5%) で over drainage の 1 名は圧変更で対処できたが、もう 1 名はその後外傷があり急性硬膜下血腫を生じ死亡した。又 infection 例はシャントシステムを抜去したが、septic shock で死亡した。以上の症例から断定的な事はいえないが体位変化に伴う圧流量特性に優れているとされる Delta valve でも必ずしも over drainage を予防出来ない事、又 Medos は初圧は 90 mmH₂O 程度の設定が望ましく、その後に臨床症状と CT を見ながら徐々に圧を下げていくのが理想でシャント有効群の平均圧は 60 mmH₂O 台であった。90 mmH₂O の初圧設定で over drainage になり症状が悪化する症例は mis diagnosis が原因と考えられる。

シャント術の直後および長期経過観察中に生じた合併症

大阪医科大学脳神経外科

○梶本宜永、三宅裕治、小川大二、太田富雄

平成6年以降、大阪医科大学付属病院にて15例の特発性NPH症例のシャント治療を行った。当施設の水頭症治療の特色は、頭蓋内圧および腹腔内圧をモニターしつつプログラマブル・バルブを設定する方式を考案して治療に応用していることである。この方式により特発性NPH症例15例全例においてオーバドレナージおよびアンダードレナージによる合併症は発生していない。

具体的な設定手順は以下の通りである。各症例とも頭部にOSAKA telesensor (5例) またはOmmayaレザボア (10例) を留置しており、それぞれテレメトリックもしくは翼状針穿刺により頭蓋内圧の測定が可能となっている。また、腹腔側チューブにもOmmayaレザボアを設置しており、これを介して腹腔内圧が測定可能となっている。シャント術後早期にこれらを用いて坐位における腹腔内圧およびシャント落差を計測し、頭蓋内圧が -15mmHg 前後になるようなプログラマブルバルブの設定を算出し、バルブ設定を行なう。その後、頭蓋内圧を計測して目標とした -15mmHg 前後になっているのかを確認し、適宜バルブの微調整を行なう。

この方法は頭蓋内圧および腹腔内圧の測定を要するのであまり一般的でない。そこで、膀胱内圧や身長や体重から腹腔内圧を推定し適切なプログラマブルバルブの設定を算出できる方式を開発中である。

われわれが経験したシャント術後合併症としては、Medosバルブの設定ミスから一過性にオーバドレナージが生じた症例と、Sophyバルブの出口部にあるプラスチック製細管の破断によりシャント機能不全に陥った症例が各一例存在した。前者では、無症候であるものの両側性の硬膜下液貯留が発生したが、設定を元に戻すことで改善してきている。Medos valveのより簡便な設定確認方法の開発が望まれる。

われわれの方式は、オーバドレナージおよびアンダードレナージの発生頻度を少なくとも数%以下に抑える可能性を秘めている。治療リスクと治療効果を天秤にかけた場合、100%の治療効果が期待しづらい特発性NPHの治療において、合併症を減らせることは大きな福音と考えられる。

シャント術の直後および長期経過観察中に生じた合併症

順天堂大学脳神経外科，多摩南部地域病院脳神経外科*

○佐藤 潔、宮嶋 雅一、新井 一、和智 明彦*

森班調査期間中に経験した特発性正常圧水頭症は、中脳水道狭窄（大井らの提唱する Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adult）を除外すると7例であった。性別は男性2例，女性5例で、診断時年齢は59歳より82歳、平均年齢は70歳であった。使用したシャントシステムは、Delta valve performance level 0.5：3例，Delta valve performance level 1.0：1例，Medos programmable valve：2例，Multipurpose valve low pressure：1例であった。

7例中2例にシャント術直後の合併症を認めた。この2例は共にMedos programmable valve使用症例であった。1例は低髄液圧症候群と，他例は硬膜下水腫で、いずれも設定圧を変更する事により低髄液圧症候群は改善した。低髄液圧症候群の原因は初期圧の設定が低過ぎた事によるover drainageであったと思われる。アンチサイホン付のvalveでは、over drainageに起因する合併症は生じなかったが、脳室の縮小程度は軽度であった。Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Studyの結果では、Medos programmable valveを使用した96例の特発性正常圧水頭症の内51例に硬膜下水腫の合併を認めており、この内8例に外科的治療が必要であった。更に硬膜下水腫の合併は、初期圧を低圧(30-60 mmH₂O)に設定した例では、中圧(80-130 mmH₂O)に設定した例と比較して2倍以上の頻度であったと報告されている(J Neurosurg 88:490-495,1998)。programmable valveを使用する場合には、圧の設定は術前の頭蓋内圧測定を基づいて慎重に決定しなければならないと考えられる。

長期経過観察中に生じた合併症は2例に認めた。1例は61歳女性、初回手術後3カ月でシャント機能不全の為シャント再建術を施行した。使用したシャントシステムはMultipurpose valveであった。他の1例は70歳女性で、小刻み歩行で発症、Delta valve performance level 1.0を使用しシャント術が行われた。。術直後歩行障害は改善したが、痴呆症状の改善は認めなかった。術後4カ月目に左側頭葉の脳梗塞を合併した。術後約1年目より歩行障害が再度増悪し、CTにて脳室拡大を認めた。shuntgraphyとInfusion testを施行したが、シャントの閉塞は認めなかった。MRIにて広汎な白質の障害を認めBinswanger型血管性痴呆と診断した。くも膜下出血後に生ずる正常圧水頭症の中には、シャントの閉塞がないにも関わらず、徐々に脳室拡大が進行してくる症例（大井らの提唱するtrue NPH)を認め、valveを超低圧に下げる事により、脳室の縮小と臨床症状の改善を認める例を経験する。一方ではシャント流量の増加だけでは症状の改善を得られないBinswanger型血管性痴呆などの脳の虚血性変化による脳室拡大も存在する。これらの鑑別診断には、Infusion testによる髄液吸収抵抗値(Ro),髄液中CNP測定などが、治療にはprogrammable valveの使用が有用であると考えられる。

特発性NPH患者のシャント術後に生じた合併症

高知医科大学脳神経外科、藤枝平成記念病院脳神経外科*

○美馬達夫、坂本貴志、吉田守*、平井達夫*、森惟明

【目的と対象】高知医科大学脳神経外科において施行したシャント術は、厚生省特定疾患「難治性水頭症」研究分科会の研究課題が特発性正常圧水頭症（NPH）となった平成8年度年度以前は2症例で、平成8年度以降が12症例である。平成8年度以前の2症例のうち、1例はシャント術の3年後に肺炎で死亡し、もう一例は住所移転のため調査不能のため、平成8年度以降の12症例についてのみ、シャント術後に生じた合併症の解析を行った。フォローアップ期間は13-20カ月（平均 16.5 ± 2.2 月）である。年齢は66-81歳（平均年齢 75.8 ± 5.5 歳）で、男9例、女3例であった。使用したシャントシステムの内訳は以下に示す。低圧+アンチサイフォンデバイスをバルブより10cm下（AS10cm下）：2例。0圧+AS10cm下：6例。メドス圧可変式バルブ（メドス）：2例。メドス+AS20cm下：2例。重症度の内訳は軽症5例、中等度4例、重症3例であった。

【結果】シャント術の結果は、著効5例、軽度改善4例、不変3例であった。3徴候のうち改善した症状は、歩行障害が9例、意欲低下・見当識障害が6例、排尿障害が4例であった。著効例におけるシャントシステムの内訳は、低圧+AS10cm下：1例（1/2）、0圧+AS10cm下：2例（2/6）、メドス：1例（1/2）、メドス+AS20cm下：1例（1/2）で、シャントシステムによる改善の違いは少なかった。

シャント術の2-4カ月後に、慢性硬膜下血腫が3例生じており（0圧+AS10cm下2例、メドス1例）、1例は穿頭術を行い、0圧バルブを用いた2例はメドス圧可変式バルブに変更し、慢性硬膜下血腫は消失した。しかし、3例のうち症状が改善しなかった症例が2例で、改善した1例も、画像上の改善度に比べ臨床症状の改善は大幅に遅れ、NPHにおける慢性硬膜下血腫の合併は、通常の慢性硬膜下血腫の患者に比べて、脳に与える障害が想像以上に強く、患者の最終予後に大きな影響を与えることが示唆された。シャント術後のunderdrainageは、2例に生じており、1例は脳室チューブの閉塞（2カ月後）で、1例（8カ月後）はASでの流量不全が原因であった。前者は、脳室チューブを変更し、後者はASの位置をバルブ10cm下から20cm下に変更し、症状は悪化前の状態に改善している。なお、我々の関連施設も含めた調査では、シャント術により症状が改善した症例は17症例であったが、その内の5例に2カ月から2年4カ月の間にunderdrainageが生じており、シャント再建、あるいはメドス圧可変式バルブの圧設定を下げることで、症状は再び改善し、その後長期間にわたって良好なADLを得ている。

シャント感染が2例（ともに3カ月後）に生じ、1例はシャントを抜去し、もう一例はシャント抜去後は持続脳室ドレナージを使用し、髄膜炎を治療し、その後メドス圧可変式バルブを用いたVPシャントを設置した。シャント感染の2症例とも、繰り返す腹痛が特徴で、シャントチューブに沿った皮膚の発赤所見は全く認められなかった。1例は髄膜炎に移行した結果シャント感染が判明し、もう1例はバルブを穿刺し採取した髄

液所見は正常であったにも関わらず、細菌培養で細菌が同定されたためシャント感染と診断できた。このことは、シャント感染は、バルブおよびシャントチューブ内において細菌が培養されているような状態が長く続いており、細菌がチューブ内を順行性に腹腔側に流れ、ときおり軽度の腹膜炎をおこしては自然寛緩し、逆行性に髄膜炎を来すのは最終段階であることを示唆している可能性がある。したがって、シャント感染の診断には、バルブを穿刺して採取した髄液の細菌培養が必須であり、髄液の性状や細胞数等の所見だけでは不十分であると考えられる。

なお、シャント術に関連しない合併症としては、1症例に1年3カ月後に視床出血を来した。

【結論】以上の結果をまとめると、シャント術を施行した特発性NPH 12症例のうち9例（75%）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、慢性硬膜下血腫3例、underdrainage 2例、シャント感染2例、という少なからぬ合併症を来した。自験例から、慢性硬膜下出血の予防には、メドス圧可変式バルブを用い、初圧設定は8 cm水柱以上の高めにし、シャント術直後の改善が認められなくとも圧設定を下げることに性急にならず、1カ月後から1-2 cm水柱単位で徐々に下げることが大切であると考えている。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。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、我々の施設では現在、シャント手術に際し施行している。

【考察】特発性NPHのシャント術による治療において、我々の施設において、この2年間の症例に限っても、58%（7/12）という少なからぬ合併症を来したことは、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。

脳室腹腔短絡術施行後に両側慢性硬膜下血腫を繰り返し来した特発性正常圧水頭症症例

島根医科大学脳神経外科

○澤木 顕、八田順子、森竹浩三

当科において過去10年間に経験した特発性正常圧水頭症（以下NPH）に対するシャント術の症例（V-Pシャント:5例，L-Pシャント:1例）では，1例で両側の慢性硬膜下血腫（以下CSDH）を合併し，再発を繰り返した．再三にわたる手術（穿頭洗浄術，小開頭血腫除去術）とシャント圧変更を適宜行ったにも関わらず，症状は一時的に緩解するにとどまった．

【症例】85歳，男性．1991年頃（当時78歳）より動作がやや緩慢になり，歩行障害が出現した．1993年頃より痴呆症状が悪化し，尿失禁の状態となった．近医でMRIを撮像され，当院神経内科に紹介された．同科においてMRI，RICisternography，SPECT，CSF tap testを行った結果，特発性NPHと診断され当科に転科した．1994年12月14日，V-Pシャント術を施行した．圧可変式シャントシステム（MEDOSシャントシステム）を用い，圧は130mmH₂Oとした．術前は長谷川式簡易知能スケール（HDS-R）13点で，歩行は介助なしでは困難で，尿失禁の状態であった．術後はHDS-R17点で，一本杖歩行可，尿意を知らせるようになった．手術後約1か月でやや動作が鈍くなり，HDS-R15点となったため，圧を110mmH₂Oに下げた．follow up CTでは脳室サイズは縮小したものの，硬膜下腔が拡大していた．シャント圧を150mmH₂Oにあげたにもかかわらず，CSDHとなり1995年4月11日，両側穿頭洗浄術を行った．その後経過は良好であったが，同年10月，再び活動性が低下し，CTでは脳室サイズは拡大傾向を示したため，圧を130mmH₂Oに下げた．1996年8月，CTでCSDHをみとめたが，mass effectは軽度で，症状も安定していたため経過を観察していた．1998年2月12日，自宅で転倒し頭部を打撲した．CT上脳挫傷，急性硬膜下血腫を認め，保存的に治療を行っていたが，再びCSDHへと移行したため両側穿頭洗浄術を行った．シャント圧を一時的に180mmH₂Oにあげた後，160mmH₂Oに下げた．3月になり再び血腫（左）が増大し小開頭血腫除去術を行った．以後シャント圧を140mmH₂Oに下げたものの痴呆は改善せずHDS-R5点，介助なしでは歩行が困難な状態に戻り，時に尿失禁の状態である．

本症例を経験した後，当科では特発性NPHに対するシャント術を行うにあたり原則として（1）圧可変式バルブ（圧可変式シャントシステム：MEDOS）を用い，（2）圧設定はシャント設置時180mmH₂Oとし，（3）その後，画像上の脳室拡大およびPVL（PVHI）所見や患者の活動様式（臥位，座位，立位，歩行など）の変化を参考に段階的に低下させている．そして，（4）硬膜下血腫などシャントによる低圧合併症を避けるため120mmH₂O以下には設定せず中圧にとどめている．

シャント術後及び長期経過観察中に生じた合併症

東北大学医学部脳神経外科

○白根礼造、吉田康子、吉本高志

症例1：69才男性

平成7年9月より痴呆、小刻み歩行、尿失禁出現

平成8年1月に正常圧水頭症の診断でVPシャント術施行、その後リハビリテーションを行ったが半年の経過で歩行障害と尿失禁が改善した。しかし痴呆は改善傾向が認められなかった。その頃から歩行中に突然に気を失うという発作が出現するようになる。倒れたときの血圧は低値であった。

症例2：68才男性

平成6年より歩行障害出現、平成7年9月神経内科にてNPHを疑われ脳槽造影が行われた。髄液循環障害を示唆する所見が疑われ、髄液排除試験にて著しい症状の改善を認めたためそのまま経過観察されていた。平成8年6月に徐々に痴呆症状、歩行障害が悪化したということで脳神経外科紹介となり圧可変バルブを用いてVPシャント術が施行された。低圧に設定すると低脳圧症状が出現し中圧では脳室の大きさには変化がないものの歩行障害は改善した。しかしその後症状は再悪化しシャントの圧変更によっても改善が認められなかった。

症例3：70才女性

平成8年秋から歩行障害が出現しParkinsonismの診断のもとに投薬を受けていたが症状は徐々に悪化した。その頃から記憶力の低下が認められた。平成10年3月に尿失禁が出現し正常圧水頭症の診断を受けて圧可変バルブを用いてVPシャント術が施行された。術後は痴呆症状の改善がわずかに認められたが低脳圧症状が著しく高圧に設定している状態であった。臨床症状には大きな変化は認められない。

成人の水頭症病態経時的変化と病期 Staging : Hydrocephalus Chronology in Adult (HCA) Stage I-V (Part-1)

成人特発性水頭症25例における Stage 分類と病態の多様性・難治性要因への対応

東海大学医学部脳神経外科

○大井静雄、伊藤 薫

I. 緒言

水頭症病態は、同一個体においても経時的に変化する。頭蓋内急性疾患発生後の水頭症病態の発現、進行、慢性期変化そして治療後の一連の病態症候の経時的変化 (Hydrocephalus Chronology in Adult : HCA) について、私共は Stage I-V に分類し、正常圧水頭症 (NPH) の治療上の諸問題につき検討してきた ("Critical Reviews in Neurosurgery" vol 8, in press, 1998)。症候学上のカテゴリー (Symptomatological Category) としての水頭症性痴呆 (Hydrocephalic Dementia) は、HCA Stage III の時期を中心に発生するが、病態生理学上のカテゴリー (Pathophysiological Category) としての真性正常圧水頭症 (True NPH) は、Stage III~IV にみられる病態であり、現在、いわゆる一般に NPH と総称される症例群には Stage II-IV の症例が混在することを報告してきた。そして、その治療手段として、短絡システムの選択を中圧、低圧、超低圧の range に求めることが、治療側の重要な役割であり、この個々の症例での病態の経時的変化対応そのものが、難治性要因のひとつになっていることを強調してきた。

成人特発性水頭症も、個々の症例により、多様な病態がみられる。HCA の Staging においても、その発症の Stage も異なる。私共は、自験の成人特発性水頭症を後方視的に分析し、その Stage 分類から症候学及び病態生理学的特徴さらには治療上の諸問題を検討した。

II. 対象と方法

1998年6月までに経験した成人特発性水頭症25例を対象とし、その症候及び頭蓋内圧動態を中心とした病態生理学的分析結果、治療法とその治療成績、長期予後に付分析した。Stage 分類には、HCA Stage I~V を用いた。

III. 結果

25例の年齢分布は、15~77歳 (平均46歳) で男性15例、女性10例であった。水頭症病態としては、LOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adult, "Child's Nerv Syst 12, 181-187, 1996) の概念に相当する例が14例 (56.0%)、症候学的に Hydrocephalic Dementia の概念にあてはまる例が7例 (28.0%)、及び Hydrocephalus・Parkinsonism Complex の症例が2例 (8.0%)、病態生理学的に True NPH の頭蓋内圧動態を呈した例が2例 (8.0%) あった。Hydrocephalic Dementia を呈した7例において、LOVA の病態を呈した例が3例あり、hydrocephalus chronology として HCA Stage II が1例、Stage III が4例、Stage IV が2例あった。

治療方針として、LOVA の14例のうち、短絡術が7例に、また、神経内視鏡手術による第3脳室開放術もしくは中脳水道開放術が4例にその両者が3例に施行された。短絡シ

システムには、最終的に低圧が3例、中圧が7例に選択された。低圧もしくは超低圧によってのみ症候の改善をみた例は2例あり、この2例はいずれも症候として dementia を呈し、病態生理学的にも HCA Stage IV の True NPH の頭蓋内圧動態が示唆された。また、短絡管設置後、低髄液圧症候、さらには硬膜下血腫もしくは slit ventricle syndrome を呈した例が5例あり、一部には極めて難治性水頭症の病態に陥った例があった。

IV. 考察と結論

成人特発性水頭症の病態は極めて多彩であり、診断時には様々な経時的段階に至っている。水頭症病態としては LOVA の概念に相当する症例群が最も多く、全体の56%を占めたが、この中にも3例は、dementia を主たる症候とするものであり、特発性例の中でも単一の水頭症分類には多様な病態が混在することが示唆された。症候学的概念としての Hydrocephalic Dementia を呈する例（成人特発性水頭症の28.0%）の中にも様々な stage がみられ、極めて高圧性の頭蓋内圧を呈する例から、低圧もしくは超低圧の短絡システムを用いてはじめて症候の改善をみた HCA Stage IV の症例が混在し、個々の病態に応じた短絡システムの選択の重要性が示唆された。中圧の短絡システムでは改善されない、いわゆる難治性の NPH(?) とされている例の中に True NPH の概念で対応すべき症例の混在もあり得ることが強調される。

難治性水頭症の核医学指標による治療効果予測

国立循環器病センター放射線診療部、脳血管内科*

○林田孝平、宮下光太郎*

1. はじめに

前年度、Binswanger病症例を対象とし、髄液採取試験し、歩行、知的機能などの臨床症状の改善を検討を行った。試験前後でO-15標識ガス吸入法によるPETを行い、臨床症状の改善群では髄液採取試験後、脳血流量が改善したが脳酸素代謝量は不変であり、不変群では、脳血流量、脳酸素代謝量ともに変化なかった。これらの脳循環代謝の指標の変化は、髄液採取試験後に脳室の拡大が軽減され、脳血流が改善したものと解される。このことにより脳室の拡大を一過性に軽減させれば、循環は改善し、脳血液量は増加すると考えられる。Tc-99mに赤血球を標識すれば赤血球の動態を経時的に長時間観察でき、髄液採取試験後の脳実質の動静脈の血流の改善を脳血液量として観察できる。今回、髄液採取試験の前後で、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。

2. 方法

体内Tc-99m赤血球標識法は、テクネピロリン酸キット（第一ラジオアイソトープ研究所）を生理食塩水で溶解し、その半量を静注し、さらに30分後に、Tc-99m O4-740MBqを投与する。体内で標識されたTc-99m赤血球は、15分後に平衡に達し、循環する脳血液量の分布を観察できる。

①髄液採取試験前に体内Tc-99m赤血球標識法にて赤血球にTc-99mを標識し、汎用コリメータを装着したリング型ガンマカメラ（島津製作所SET070）にて30分間の収集により脳血液量SPECTを撮像し、終了時に3mlの静脈採血を行った。

②髄液を20mlを採取した。（髄液の放射能活性はない。）

③髄液採取試験3時間後に新たな放射性薬剤を投与することなく脳血液量SPECTを再度撮像し、終了時に3mlの静脈採血を行った。撮像直後に、頭部の位置を動かさない状態でTc-99m HMPAO 370MBqを投与し、脳血流SPECTを撮像した。

④X線CT、脳血流SPECTを参考にして、脳室を含まない白質の関心領域を髄液採取試験3時間後の脳血液量SPECTに設定し、さらに髄液採取試験前の脳血液量SPECTにおいても同位置の関心領域を設定した。

⑤髄液採取試験前後で採血した静脈血の全血と遠心後の上清部分のカウント比により赤血球標識率を求め、脳血液量SPECTにおける関心領域のカウントをTc-99m赤血球の分布、つまり脳血液量に変換した。次いで髄液採取試験前後の脳血液量の変化率を求めた。

脳室が拡大を認めた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。

3. 結果

体内Tc-99m赤血球標識による標識率は、髄液採取試験前では91.85±4.68%、髄液

採取試験3時間後では $95.52 \pm 1.82\%$ 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 $-6.69 \pm 5.75\%$ 、増加群が2例平均 $6.09 \pm 5.53\%$ であった。

4.考察

水頭症ではシャント手術が有効な例もあり、髄液採取試験前後の歩行、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。このような有効例では髄液採取試験後は、臨床症状の改善例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場合脳実質の微小循環が回復し、この結果脳血液量が増加する。

本法は、赤血球にTc-99mを一回標識すれば髄液採取試験の前後の長時間にわたり、赤血球の動態から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

5.まとめ

髄液採取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にて観察できた。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。

周産期に水頭症を発現しなかったHTXラットは長期飼育により脳室拡大をきたしNPHのモデル動物となりうるか？

自治医科大学解剖学講座、高知医科大学脳神経外科*

○大河原重雄、益子敏弘、間藤方雄、美馬達夫*、森惟明*

中枢神経系に於いて、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、或いは続発性水頭症は一般に知られている脳脊髄の流路の閉塞（中脳水道、或いは第四脳室正中口・外側口等の閉塞）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来す疾患である。本報告では周産期に水頭症の発現を見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を検討した。

HTXラットに於いては、約三割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、脳脊髄液の灌流不全が来されていることが伺われた（平成8年度研究報告書）。

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、更に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。巾約1mmの前額断標本を作製し観察すると、第三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ンに包埋した。厚切り切片を光顕で、超薄切片を電顕で観察すると、大脳皮質に於いては、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細胞の出現は稀で、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ラットに於いては、脳脊髄液の産生・吸収に関与する脈絡叢、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、或いは閉塞が生じ、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。

脳虚血侵襲における神経栄養因子の変動と役割の解明

岐阜薬科大学分子生物学¹、大鵬薬品創薬研究所²、愛知文教女子短大³、関東労災病院脳外科⁴
○古川昭栄¹、山崎靖人²、橋本吉秀¹、古川美子^{1,3}、茂野卓⁴

哺乳類の脳は酸素消費量が他の組織に比べて著しく高く、中枢ニューロンは虚血障害（血管閉塞、心臓停止など）を受けると酸素不足により速やかに死に至る。また虚血が一過性の場合、大部分のニューロンが生き延びるのに、一部のニューロンは血流再開数日後に変性・脱落に至ることがある（遅延性ニューロン死:DND）。前者の偶発的な死が受動的なネクロシスの形態をとるのに対し、タンパク質合成阻害剤により抑制される後者はアポトーシスの形態をとる。すなわち虚血侵襲によりスイッチオンされる死プログラムが存在すると考えられている。DNDを受けやすい部位のひとつが海馬CA1錐体細胞である。現在のところ興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が海馬内に多量に放出され、受容体の活性化に伴いカルシウムイオンがニューロン内に流入する結果、タンパク質分解酵素や脂質分解酵素あるいはプロテインキナーゼCなどの酵素が活性化され細胞死を引き起こすと考えられている。しかしカルシウムイオンの上昇、種々の酵素の活性化がどのような機構で細胞死を引き起こすのか不明である。

両側の頸動脈を5分間閉塞し、一過性の脳虚血を起こしたスナネズミはニューロン死の研究によく用いられるモデル系である。1991年、茂野らは一過性前脳虚血の前あるいは直後に神経成長因子(NGF)を脳室内投与するとDNDが顕著に抑制されることを明らかにした。その後塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)にも同様の効果が報告された。一過性脳虚血による海馬CA1の選択的DNDと同様の軽度のニューロン死はてんかん、低血糖症、グルタミン酸などの興奮毒中毒などでも観察され広汎に発生していると考えられる。したがって脳虚血動物は種々の脳損傷、脳疾患の機序、治療法を解明していく上で有用なモデルと考えられる。頸動脈閉塞動物モデルの他、グルタミン酸受容体（非NMDA型）アゴニストであるカイニン酸を脳室や腹腔内に投与した動物も同様なモデル系として利用されている。著者らはこの二つのモデル系を使いNGF、BDNFの発現と海馬ニューロン死について検討してきた。その意義について考察したい。

I 遅延性海馬ニューロン死とニューロトロフィン

1)NGF：外的に与えたNGFによってDNDが抑制されるという事実から、海馬ニューロンは自身が産生するNGFになんらかの形でオートクリン応答すると考えられる(NGF受容体TrkAの発現は証拠がないが低親和性受容体p75が発現している。また、NGFが高濃度であればTrkB、TrkCを介してシグナル伝達する可能性もある)。スナネズミに5分間の前脳虚血を施し脳各部位のNGFを経日的に測定すると2日以降、海馬で有意に低下した。CA1を含む背側部、歯状回(DG)を主とする腹側部に分けて調べると意外にもNGFの低下はニューロン死の起こらない腹側部であった。背側部のNGF量は虚血直後には変化がなく18日以降に正常値より高くなった。この結果の解釈として、CA1領域ではニューロン死の進行とともにNGFを産生能をもつ反応性アストロサイトが多数出現しニューロン死によるNGFの低下を補うが、DG領域では反応性アストロサイトの出現が少なくCA1ニューロン死による興奮性神経回路網（NGF産生をドライブする）の障害がもとで顆粒ニューロンでのNGF産生が低下してしまうと推定された。虚血直後の変化を時間オーダーで解析する必要があると考えられた。

2)BDNF：良好な抗体が使えるBDNFについて免疫組織化学的手法で検討した。スナネズミに一過性前脳虚血(5分)を施行しBDNF発現をニューロン死の起こるCA1と起こらないCA3領域について経時的に(3, 6, 12, 24時間, 7日)比較検討した。虚血3,6時間後にニューロン層の染色性が亢進したが両部位での変化に違いはなかった。しかしCA3領域に比べCA1領域の放射線維層(stratum radiatum)の染色性は6,12時間後に顕著な低下を示した。放射線維層には錐体ニュー

ロンの樹状突起が分布しており、細胞体で合成されたBDNFの一部は樹状突起に送られ、そこで分泌され、近傍のTrkB受容体を介してオートクリン機構で作用すると考えられる。すなわちニューロンの細胞体内の量には違いがないが、CA1領域では細胞体から樹状突起へのBDNF輸送が低下しそこでのBDNF分泌、応答が低下していると推定した。BDNFによる保護作用を失ったCA1ニューロンが脆弱であっても不思議はないと思われる。BDNFの受容体であるTrkBについて同様な免疫組織観察を行ったが虚血前後の発現変化は全く認めなかった。このように突起へのBDNF輸送機能の低下によるBDNF分泌、作用不全が選択的なCA1ニューロン死をもたらしていると推定された。虚血7日後にはCA1ニューロンは死滅し、CA1放射線維層にBDNF陽性またはTrkB(チロシキナーゼ型)陽性の反応性アストロサイトが多数出現した。しかしニューロン死の最終決定が虚血後6時間位であることを考慮すると(BDNF投与によってニューロン死を抑制できる限界点)アストロサイトによるBDNF産生は時間的に遅く、ニューロン死の抑制には寄与できていないと思われる。むしろその後、オートクライン機構でアストロサイトに作用し、その増殖、機能亢進を起し、生き残ったニューロンによる神経回路網の再構築に寄与するのではないだろうか。脳にとっては障害された瀕死のニューロンを生かす努力をするよりも、さっさと切り捨て、生き残ったニューロンでやりくりする方策を探る方が得策なのだろうか。

II カイニン酸による海馬ニューロン死とニューロトロフィン

1)NGF：錐体ニューロンの興奮性選択死はカイニン酸でも起こることが知られている。カイニン酸はnon-NMDA型グルタミン酸受容体のアゴニストであり、腹腔内に投与すると海馬CA1錐体ニューロンに強い毒性を示す。カイニン酸をラット腹腔に投与し海馬全体での変化を観察すると、1時間後にNGFタンパクレベルの低下が、2時間後にNGFmRNAの著明な増加が起こった。つまりmRNAの増加とタンパク質の低下という一見相反する現象が刺激後短時間のうちに起こった。GABAアゴニストを事前に投与すると抑制されるのでいずれの変化もnon-NMDA型グルタミン酸受容体を介する変化であることは確かであるが、連続する事象ではなく独立して進行すると解釈される。海馬を背側と腹側に分けて調べると、背側(CA1を含む)ではmRNAレベルは変化しないのにタンパクレベルは長時間(2-8時間のあいだ)低下する。一方、腹側ではmRNAレベルは著明に増加し、タンパクレベルは2時間後のみ低下するが以後上昇に転じる。つまりカイニン酸に対する応答は部位により異なっていた。背側では長時間にわたりNGFレベルが低下するが、腹側ではこの低下は短時間である。虚血後数時間以内にNGFを脳室に投与すればニューロン死は抑制できることを考え併せると、non-NMDA型受容体の活性化によって高度のNGF産生を開始できる復側ニューロンは自己応答することによって細胞死を回避できるのに対し、背側ニューロンは死へのカスケードを阻止できるだけのNGFを産生できないのではないだろうか。背側では反応性アストロサイトがNGFを産生しはじめるが、カイニン酸侵襲後8時間を過ぎており、すでにニューロン死に向かうカスケードは動き始めてしまっている。この場合のアストロサイトによるNGF産生はニューロン死を防ぐためではなく、修復に向かう脳再編成に重要な働きがあると考えられる。

2)BDNF：BDNFとその受容体、TrkBの発現がカイニン酸投与後のラット海馬でどのように変化するかを検討した。興味深いのはカイニン酸を投与して2時間前後にはこれらの発現が一斉に低下することである。海馬内NGFレベルの低下がやはりこの時間に見られることからカイニン酸投与2時間前後には一時的にタンパク質翻訳機構が障害されると考えられる。CAとDG領域で同じ変化がみられることからニューロン死の選択性には関係していない。BDNFタンパク質は4,8時間後にCA,DGいずれのニューロン層でも発現が高まった。しかし8時間後にはDGに比べ、CA1領域のBDNF染色性が弱くなり、TrkB発現の低下とその陽性細胞数が著しく減少した。このように海馬でのBDNF産生・応答システムはカイニン酸の神経毒性によって乱され、特にCA1領域で激しい。CA1のこの性質はカイニン酸による選択的ニューロン死を考える上で重要な要因ではないかと思われる。

特発性正常圧水頭症の重症度判定基準に関する分科会長試案

高知医科大学脳神経外科

○森惟明

2000年から介護保険が導入されることになっているが、特発性正常圧水頭症の患者の多くは何らかの介護を必要とすることから、介護保険適応のための重症度基準と整合性のある重症度判定基準の作成が求められている。

当分科会では、正常圧水頭症の調査研究にあたって、3徴候の重症度を合算した重症度判定基準（0～12）を用いてきた。また、治療による改善度は、重症度の変化、すなわち-1（悪化）～+2（著明改善）で示してきた。しかし、この分類は、まだ十分だとはいえないことから、重症度を痴呆の程度、画像所見、補助診断法の結果などを加味し、より総合的に、また客観的・定量的に判定できないものか検討してきた。

正常圧水頭症の重症度判定基準作成にあたっては、いくつかの問題がある。まず、その病態が完全には解明されていないということである。現在までに、解明されたことは、この疾患は単一疾患とは言えず、その病態はただ単に髄液循環障害のみによるものではなく、脳実質の循環代謝障害を伴っていることが多く、multifactorial diseaseあるいはsyndromeであるというべきである。したがって、重症度判定の項目を選定するにあたって、3徴候のみでよいのかどうか問題となる。その際、検査所見を組み込むのであればどのように組み込むのかも問題となる。項目が選定されたとして、それぞれの項目をどのように重みづけするのも問題である。3徴候にしても、これまでは任意に同じ重みで加算し評価してきたが、その発現頻度ならびにシャント術による改善度が異なるので、同じ重みでは真の重症度とはならない。

以上述べたようなことから、正常圧水頭症の重症度判定基準の作成は非常に困難な作業と言わざるを得ない。そこで、討論のためのたたき台として分科会長の独断にもとづき、試案を示すことにした。重症度判定基準作成のprincipleは、介護保険における重症度判定基準との整合性を念頭に簡便で客観性・再現性があり、使いやすいものとした。基準の中心をなすものは、あくまでも身体所見とし、以下に示すように3徴候総合した重症度を5段階に分類し、もし補助診断として各種検査（画像診断、精神機能検査、髄液循環動態検査、脳循環代謝検査の4つに分類する）を行った場合にはその所見を0（正常）～3（重度）に分類したものか、数値を付帯するものである。

正常圧水頭症の重症度判定基準（案）

- 0 : 正常
- 1（軽度） : 日常生活はなんとか自分でできる。
- 2（中等度） : 日常生活に部分的な介助が必要。
- 3（重度） : 日常生活の能力がかなり低下し、
痴呆のため意志疎通ができない。
- 4（最重度） : 日常生活が一人では不可能で、全
面的介助が必要。
-

正常圧水頭症重症度の付帯事項としての 補助的検査所見（案）

- | | |
|-----------|-----|
| ・画像所見 | 0～3 |
| ・精神機能障害 | 0～3 |
| ・髄液循環動態異常 | 0～3 |
| ・脳循環代謝障害 | 0～3 |
-

(0 : 正常, 1 : 軽度, 2 : 中等度, 3 : 重度)

研究分科会構成員（脳神経外科）からの試案

1) 特発性正常圧水頭症の重症度分類

北野病院脳神経外科

○石川正恒

0度：正常

1度：不安定性歩行を自覚するも、支持具不要

2度：不安定性歩行あるが、支持具のみで歩行可能

3度：不安定性歩行強く、介助が必要

4度：ベッドで座ることも困難

(知的活動の低下や尿失禁は重症度の分類には組み込まない)

2) 特発性正常圧水頭症の Hydrocephalus Chronology・5段階病期評価試案と短絡システム選択の問題点

— 治療選択と短絡術後病態変化に起因する難治性要因をも考慮した重症度基準評価 —

東海大学医学部脳神経外科

○大井静雄、伊藤 薫

I. 問題提起と論点

「正常圧水頭症」(NPH) の概念に関しては、Hakim (1964) の本病態の提唱以来、病態生理学的分析が進み、その病態が明らかにされてきた。特に、持続頭蓋内圧測定的手法によって、これら NPH とみなされてきた水頭症病態には、極めて多様性があり、様々な stage (Hydrocephalus Chronology in Adult: HCA Stage I-V, "Critical Reviews of Neurosurgery, Vol. 8, in press, 1998) にあるものが混在していることが明らかになってきた。そして、難治性水頭症に陥った症例の中には、治療側の治療選択（特に短絡システムの選択）に起因する要因も検討すべき例があることも本研究課題には重要な見解であると考えられる。特に水頭症病態が HCA Stage IV に移行した場合、通常の中圧以上の短絡システム (HCA Stage II, III に適応) では病態を停止せしめるに至らず、さらに進行していく症例がある。その診断基準および診断法においては、持続頭蓋内圧測定あるいは短絡管流量測定によって、設置された低圧短絡システムは patent shunt でありながら十分な短絡量を得られず、緩徐進行性水頭症の所見があるものであること、そして、その治療法としては短絡システムを超低圧化することによってのみ進行性の脳室拡大と症候を改善せしめることができる水頭症病態であることが特徴である。さらには、各水頭症病態の検索の後、短絡システム設置後の病態変化にも多様な状況が発生し得る。特に著しい髄液過剰排除後の長期に存続する低頭蓋内圧の動態変化 (HCA Stage V) には重大な神経症候の出現や、生命への危険を伴う難治性水頭症へと移行する可能性がある。

II. HCA 分類 (Stage I-V) を用いた自験の成人特発性水頭症性痴呆の分析

私共の原因不明の水頭症性痴呆の症例については7例の経験があり、これらは成人特発性水頭症例25例の28.0%を占める。そして、HCA 分類では、Stage II が1例、Stage III が4例、Stage IV が2例であった。Stage IV では、短絡システムを低圧もしくは open end peritoneal tube を用いた超低圧システムで、はじめて治療効果が得られるものであった (True NPH)。さらには、進行性脳室拡大が認められ症候学的には術前に hydrocephalic dementia が否定できなかった2例で、中圧の短絡システムが設置され治療効果が得られなかった。これらでは短絡術に反応を示さない dementia であると判断されたが、後方視的には、True NPH の可能性も否定できず、低圧もしくは超低圧の短絡システムへの移行が必要であった可能