

目 次

- 正常圧水頭症とは…… 1

- 特発性正常圧水頭症の病態…… 2

- 特発性正常圧水頭症の発生頻度と症状の特徴…… 4

- 特発性正常圧水頭症の診断—シャント手術の有効性の術前予測—…… 5

- 特発性正常圧水頭症の診断に有用な検査法…… 6
 - (付) 特発性正常圧水頭症の診断に有用な検査法の実際…… 8

 - (付) 特発性正常圧水頭症の診断上参考となる補助検査法…… 18

- 特発性正常圧水頭症と類似疾患の鑑別診断…… 20

- 特発性正常圧水頭症のシャント手術による治療と予後—シャントシステムの選択と治療成績—…… 21
 - (付) 特発性正常圧水頭症に対するシャント手術とシャントシステム選択の実際…… 23

- 各種医療機関での特発性正常圧水頭症の診断・治療指針…… 30

- 特発性正常圧水頭症の重症度分類と治療による改善度…… 31

- 特発性正常圧水頭症に関する今後の重点研究課題…… 32

- 平成9年度厚生省特定疾患「難治性水頭症」調査研究分科会構成員…… 33

正常圧水頭症とは

高齢者の痴呆、歩行障害、尿失禁などの症状は、いずれも老化に伴いよくみられるものである。しかし、このような症状を示す高齢の患者を検査してみると脳室が拡大している。通常の水頭症と異なり、腰椎穿刺で測定した髄液圧は正常範囲内のことがある。1965年、AdamsとHakimは、このような水頭症を「正常圧水頭症」(normal pressure hydrocephalus, NPH)と呼んだ。この病名がつけられるのは、あくまでもシャント手術により、これらの症状が改善する場合と規定されている。したがって、このような定義のもとでは、実際にシャント手術をして症状の改善を確認して初めて診断が確定することになる。

高齢者にみられる痴呆の多くは、治療により改善が期待できないとされている中で、シャント手術により痴呆が改善できるという報告は画期的なもので、この疾患は“治療により治せる痴呆”ということで一躍注目されるようになった。

しかし、高齢者にしばしば認められる痴呆と同時に、脳室拡大もいろいろな疾患により起こることから、NPHの確定診断はきわめて困難である。すなわち、シャント手術の効果を術前に確実に予測することができないからである。このようなことからNPHは医学的には興味のある疾患であるが、実際の診療にあたっては、あまり注目されていないのが現状である。

NPHは2つに大別される。1つは、特発性NPHで、原因がはっきりとわかっていなくて、一般に“NPH”と呼ばれている。平成8年度から厚生省特定疾患「難治性水頭症」調査研究班では、原因不明のこのタイプの水頭症を対象として調査研究を行っている。もう1つは、出血、外傷、感染、腫瘍などに続発して発病する続発性NPHである。

当調査研究班では特発性NPHを下記のように定義し、調査研究をすすめている。

特発性正常圧水頭症の定義

特発性正常圧水頭症とは、脳脊髄液貯留の明らかな原因が特定できないにもかかわらず、画像上、脳室の拡大があり、徴候として何らかの歩行障害を認め、しばしば、痴呆（見当識障害など）や尿失禁を合併することのある症候群である。

特発性正常圧水頭症の病態

特発性 NPH も続発性 NPH と同様、まず症状として現れないごく軽度のくも膜炎をきたし、くも膜に癒着・肥厚ならびに線維化などを生じ髄液循環が障害されることが主原因と考えられ、病理学的検討からも証明されてきた。しかし、特発性 NPH は、こういった髄液循環障害のみならず、脳実質自体の異常で発症することもある。

脳動脈硬化を基盤とした微小血栓による小梗塞巣、あるいは何らかの脱髄変性が存在し、こういった脳実質障害が先行すると、脳室周囲組織の弾力性が低下し、わずかな髄液循環障害でも脳室拡大をきたすようになる。そして、脳室拡大の進行に伴い、脳室周囲組織の微小循環がさらに悪化し、脳実質の虚血がいつそう進行するという悪循環が形成される。特発性 NPH は、ほとんどが中高年者以降にみられることから、上述の脳血管障害あるいは変性疾患を基盤として、そこに髄液循環障害が加わって脳室拡大がもたらされるという可能性が高いといえる。

髄液圧が正常範囲内なのに、なぜ脳室が拡大する

のか？ この疑問に対して、Hakim ら (1965) は次のような考えを提唱した。すなわち、腰椎穿刺で測定した圧がたとえ正常範囲であるとしても、脳室の大きさが正常より大きくなると、Pascal の法則により、NPH 患者の脳室壁の受ける全体の圧力は高くなる (図 1)。しかし、この説に反対する者も多く、まだ真の原因は不明である。一般には、ふだんは正常圧であるが、睡眠時に間欠的に頭蓋内圧が高くなり脳室拡大をきたして症状が出現し、シャント手術を行えば間欠的な頭蓋内圧亢進を防ぎ、症状が改善すると考えられている。事実、頭蓋内圧の持続測定を行うと、NPH の患者の中には、間欠的圧波の出現や基本波の上昇などが認められる。

特発性 NPH は続発性のものと違って、その原因が不明である。しかし、どのような人にこの疾患が発症しやすいかに関しては、高血圧があり、軽症の脳卒中 (梗塞と出血) の既往のある人に発症しやすいという傾向のあることが知られている。

特発性 NPH の患者の多くに、脳室周囲の脳白質に血流低下または変性による病変が認められる。

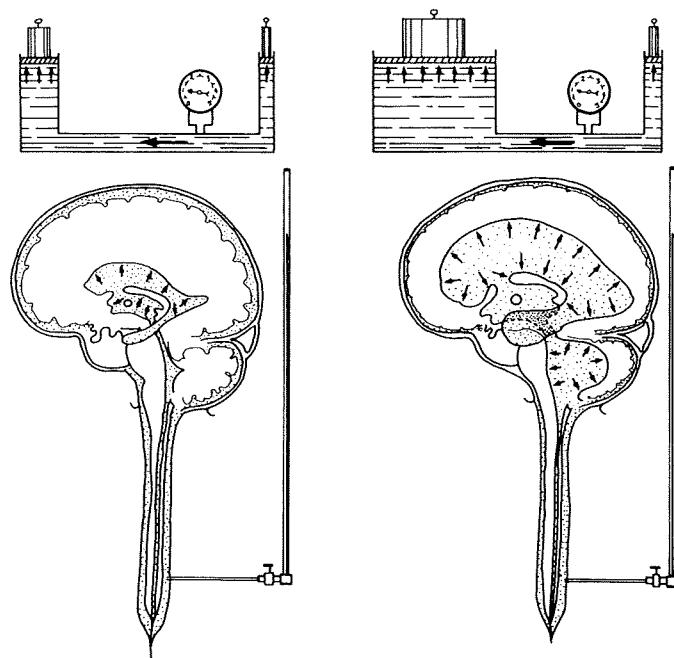


図 1 NPH における脳室拡大のメカニズム (Hakim and Adams, 1965)

これらの変化は、高血圧が持続すると大脳白質の細動脈の硬化が起きることによるものと考えられる。大脳白質が障害されると、髄液の循環も障害され、脳室周囲組織の弾力性が低下し、わずかな髄液循環障害でも脳室が拡大しやすくなると考えられる。

以上のような病態が特発性 NPH の基盤となっていると考えると、高血圧は、この疾患の危険因子あるいは疾患を進行させる因子の 1 つといえる。

これまでの研究によれば、特発性 NPH を大脳白質の変性萎縮をきたす Binswanger 病、多発性小梗塞による脳血管性痴呆と区別していたが、これら

の疾患は合併することが多く、厳密に区別することは困難である。これらの疾患は症状のみならず、CT または MRI による画像所見もよく類似しており、いずれも脳の小動脈の動脈硬化が基盤にあると考えられる。したがって、高血圧はこれらの病態を引き起こす可能性があり、その予防と治療が大切である。

Mori K, Mima T: To what extent has the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus been clarified? *Crit Rev Neurosurg* 8: 232-243, 1998.

特発性正常圧水頭症の発生頻度と症状の特徴

NPH という疾患を考えるときには、特発性のものと続発性のものを区別する必要がある。正常圧水頭症全体の約90%が続発性NPHである。続発性のものの原因として最も多いのは、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血で、多くの症例がシャント手術によって症状が著明に改善する。この型の水頭症はくも膜下出血患者の1/3から1/4の頻度で発病する。したがって、脳動脈瘤破裂の患者が脳神経外科施設で手術を受けるのが、年間、人口10万人につき10人前後であることから、かなり多くの患者がシャント手術を受けていることになる。

一方、特発性NPHは痴呆患者の約5%にみられる。年齢のピークは50代後半から60代後半で、性差は認められない。特発性NPHは、シャント手術の効果が期待できない脳萎縮、脳血管性痴呆、Alzheimer病、Binswanger病などと類似の病像を呈することが多く、その鑑別は困難である。したがって、シャント手術の効果を術前に予測することは難しく、シャント手術の有効性も続発性NPHほどでなく、これまでの治療成績では約半数でシャント手術が無効であった。さらにはNPH患者にこれらの痴呆を示す類似の疾患が合併することもある。以上のような理由から、痴呆を主症状とする脳室拡大の症例の中から、シャント手術の有効な特発性NPHを選別することは困難といえる。NPH全体の約10%が特発性と推定されているが、上記のような理由から、特発性NPHの頻度に関しては一定の数字を示すことが困難である。

当調査研究班では、全国に1000ほどある脳神経外科専門医のいる施設を対象に、特発性NPHと診断され、シャント手術が行われた患者について調査を行った。その結果、平成7年度には1年間で“該当症例なし”が70%、1例のみが18%で、2例以上の症例をもつ施設は12%にすぎなかった。この結果の背景には、高齢者の特発性NPHが比較的

まれな疾患であることのほかに、高齢者に多くみられる老化に伴って起こる痴呆や歩行障害との鑑別が困難なことや、シャント手術を行ってもシャントシステムの選択が適切でないときには、髄液の排出が十分でないために症状の改善が得られなかったり、髄液の過剰排出による合併症が多いため手術を避ける傾向がある。

この疾患でみられる痴呆は精神機能の障害によるもので、その症状は多彩である。発病初期には軽度の記銘力障害（物忘れ）が多い。進行すると自発性や意欲が低下し、何事にも興味を示さず無関心となる。日常動作の緩慢化などにより、1つのことを継続してやることが不可能となる。症状がさらに進むと、無動無言と呼ばれる状態に近くなる。他の疾患でもこのような精神機能の障害はみられるが、特発性NPHでは老人性痴呆のように記銘力障害や見当識障害（時、人、場所などを間違える）が強く前面にでたり、Alzheimer病のように言語、認識などの高次脳機能障害や人格の崩壊が出現することはむしろまれである。

この疾患における歩行障害は、筋力低下による麻痺性の歩行や筋硬直によるこわばり歩行ではなく、体幹の安定性を欠く小刻みでやや開脚のゆっくりした歩行となる。片足立ちや直線歩行は困難となる。さらに症状が進行すると、筋力そのものは保たれているのに、支えていても坐位をとったり、立位を保持することができなくなる。

3徴候のうちで尿失禁は最も遅く出現する症状で、その出現頻度はほかの2つの症状に比べると少ないとされている。尿意をもよおしてからトイレで排尿するまで、がまんできる時間が極端に短くなり（尿意切迫）、歩行障害もあるため、排尿が間に合わないということが初期には多くみられる。症状が進行すると、多くの場合、前頭葉の障害によるものと考えられる無関心さからくる失禁をきたす。

特発性正常圧水頭症の診断 — シャント手術の有効性の術前予測 —

これまでの調査研究結果から、シャント手術の有効な症例を術前にこれまでより高率に診断できるようになった。

シャント手術が有効な症例でも、手術時期を失うと脳の障害が不可逆的となる。通常、発病後3か月以内、遅くても6か月以内に手術を行わなければ効果は期待できない。

症状からは、シャント手術の有効例には、歩行障害を示すことが多く、精神症状に先行したり、歩行障害が唯一の症状であったりすることもある。このことが末期まで歩行障害が出現しにくい Alzheimer 病との重要な鑑別点となる。痴呆、歩行障害、尿失禁の3徴候を完全にそろえた典型例に対してはシャント手術が有効な場合が多いということも一般に認められている。

現在、症状とCTまたはMRIの所見を基本に、髄液循環動態に関する検査と脳血流に関する検査を組み合わせることにより特発性NPHを総合的に診断している。単独でシャント手術の有効性を術前に判定できる指標はまだない。しかし、腰椎穿刺または脊髄髄腔ドレナージで髄液を排除し、一時的に症状の改善のみられた場合には手術の効果が高率に期待できることから、この髄液試験的排除法は簡便でかつ最も信頼できる検査法といえる。MRIで脳梗塞が多発性にみられるときには、シャント手術の効果はあまり期待できない。一方、第3脳室後方から中脳水道にかけてが明瞭な無信号域 (flow void) として描出されるときには、シャント手術の効果が高いとされている。

そこで、当調査研究班では、特発性NPHが疑われる患者に対するシャント手術の有効性を術前に予測するため典型例と非典型例に分け、以下のような診断基準を作成した(表1, 2)。

表1 典型例に対する診断基準

- 臨床症状(3徴候)
- 画像所見
- 髄液タップテスト

表2 非典型例に対する診断基準

典型例に対する診断基準に加えて次の2つの検査を追加する。

- 髄液循環動態に関する検査
- 脳循環代謝に関する検査

Mori K, Mima T : Can we predict the benefit of a shunting operation for suspected normal pressure hydrocephalus? *Crit Rev Neurosurg* 7 : 263-275, 1997.

特発性正常圧水頭症の診断に有用な検査法

症状が典型的な症例は診断が容易であるが、そうでない場合には診断を確定するために、補助診断法としていくつかの検査を行う必要がある。主な検査法を次に概説する。

CT・MRI

特発性 NPH には脳室拡大を認めるが、これは CT または MRI により診断することができる。

脳室拡大は脳萎縮でも認められ、また、脳萎縮は特発性 NPH に合併することもあるので、両者の鑑別は必ずしも容易ではない。

CT では、脳室系が内側から圧力を受けて丸味をおびた拡大を示す (図 2)。約半数近くの症例で側脳室前角部に低吸収域 (periventricular lucency, PVL) を認めるが、水頭症にみられる PVL は脳室内圧亢進により髄液が脳室壁 (上衣) を透過して脳室周囲の白質内に貯留してくるためと考えられている。一方、脳室周囲白質の血流障害でも PVL が認められることがあり、PVL が認められたからといってシャント手術が有効だとはいえない。しかし、PVL を伴った場合、シャント有効例が多いという傾向は認められる。NPH では脳萎縮と違って、側脳室側角の拡大が体部の拡大に匹敵して認められ、脳表部分で脳溝、Sylvius 裂などは著明な拡大を示すことは少ない。

MRI でも脳室拡大を認めるが、T2 強調画像で

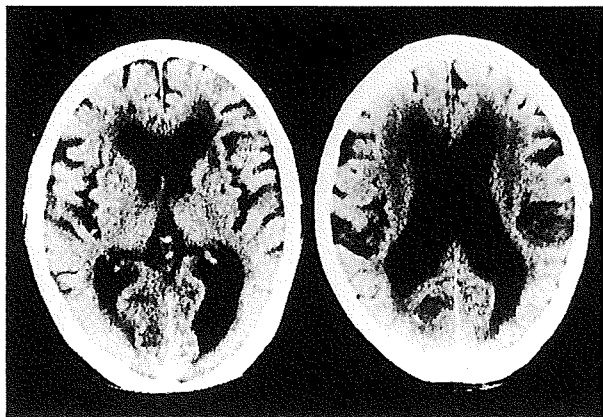


図 2 特発性 NPH 患者の CT スキャン



図 3 特発性 NPH 患者の T2 強調 MRI

CT での PVL に相当する高信号域 (periventricular high intensity, PVHI) ならびに大脳白質の広範囲な高信号域を認めることが多い (図 3)。一般的に MRI は CT に比べ、病変の描出に優れているといえる。この疾患では、第 3 脳室や中脳水道が拡大すると同時に、多くの症例でパルス波の増加により、髄液の移動が増強し、第 3 脳室や中脳水道は T1、T2 強調画像ともに無信号域 (flow void) として描出されることが多い。

髄液循環動態に関する検査法

1) 髄液排除試験 (髄液タップテスト)

18 ゲージ針を用い、腰椎穿刺にて約 20~40 ml の髄液を排除して、なんらかの症状の改善がみられるかどうかを調べる簡便できわめて有用な検査法である。髄液排除にて 3 日間の観察期間に少しでも症状が改善した症例は、シャントの有効率はかなり高い。しかも、髄液排除で症状改善の度合いが大きいほど、シャント手術の有効度も高いといえる。しかし、髄液排除試験で効果がみられなかった症例でも、シャント手術で効果を示すことがある。腰椎くも膜下腔にチューブを経皮的に挿入し、持続的に髄液を排出することで、3~5 日間の観察期間の間に症状が改善した症例にはシャント手術が効果を示すことが多いとされている。

2) CT 脳槽造影 (CT cisternography)

造影剤を腰椎穿刺によりくも膜下腔内に注入し、6時間、24時間、48時間後にCT検査を行う。NPHでは、脳室内に造影剤が逆流し、24時間以上滞留することが多く、このようなときには髄液の循環が障害されていると解釈する。

3) シネMRI

髄液の流れをMRIで捉えることができ、中脳水道での髄液の流れなど髄液循環動態の把握に役立つ。今後、一般的な検査法となる可能性がある。

4) 持続頭蓋内圧測定

頭蓋に穿頭して圧センサーを装着する方法が行われたが、侵襲が大きいため最近では腰椎くも膜下腔にチューブを経皮的に挿入する方法にとって代わられた。睡眠中に高い圧波が反復してみられる症例はシャント手術が有効なことが多い。逆に、睡眠中、頭蓋内圧が低く、圧波が反復してみられても圧波が小さい例では、シャント手術の効果が期待できない。レム睡眠期に頭蓋内圧が高いものは手術の効果が高い、などの報告がある。

5) 髄液負荷試験 (infusion test)

腰椎穿刺を行い、くも膜下腔へ生理的食塩水を注入し、髄腔内圧(頭蓋内圧)が注入後時間とともにどのように変化するかを記録し、一定の計算式から髄液の吸収抵抗値を測定する。この値が高いときに

は、シャント手術が有効だと考えられる。測定の詳細に関しては次章を参照されたい。

脳循環代謝に関する検査法

1) 脳血流 (CBF) の測定

CBFはSPECT (single photon emission CT)、キセノンCT (^{133}Xe -CT)、あるいはPET (positron emission CT)により測定する。特発性NPHでは、前頭葉の脳皮質の全般的な血流低下、および白質の血流低下がよく認められる(図4)。髄液排除にてCBFが増加する症例では、シャント手術が有効との報告もあるが、これも決定的なものではない。

2) 脳血管反応性の測定

本疾患の患者においては、重症度が増すに従い脳血流量は低下し、Diamox負荷による血管反応性も低下している。多くの症例において、シャント術後には脳血流量が増加し、Diamoxによる血管反応性も上昇する。

3) 脳酸素摂取率 (OEF) の測定

シャント術有効例では、脳血流量が低下しても、脳代謝率は維持されているため、脳酸素摂取率は亢進している。シャント術が有効な症例の多くで、シャント術後にOEFが低下している。測定の詳細に関しては次章を参照されたい。

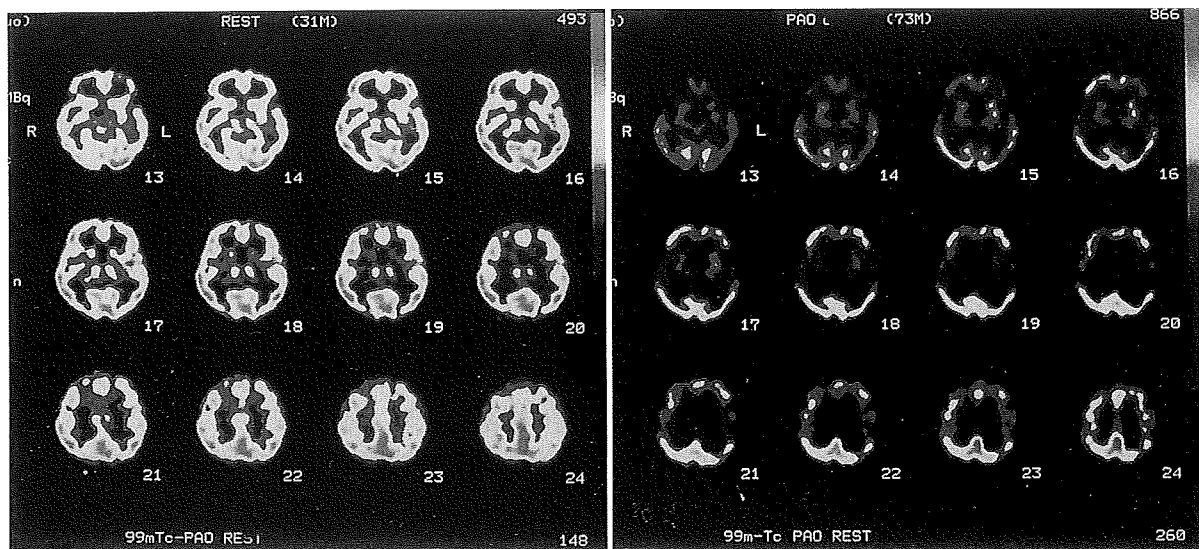


図4 正常(左)と特発性NPH患者(右)のSPECT

(付) 特発性正常圧水頭症の診断に有用な検査法の実際

髄液排除試験 (髄液タップテスト)

1回の腰椎穿刺で判定する方法である。20~40 mlの髄液を排除したのち臨床症状の改善をみ、時間経過とともに症状が元に戻れば、シャント術の効果が期待できるといえる。しかし、臨床症状の改善をみない場合でも、シャント術が効を奏する症例がある。また、実際にシャント術を行った翌日にその効果が出現する症例もあれば、術後経過とともに遅発性に徐々に効果が出現する症例もある。したがって、1回の腰椎穿刺でシャント術の効果を予測することは必ずしも容易ではない。

(担当: 所 和彦・千葉康洋)

持続的髄液排除試験

カネカメディクス社製のスパイナルドレーナージキットを用いて腰椎穿刺を行ったのち、シリコン製のspinal drainage catheterを挿入する。他端を20 cmほど皮下を通したのち体外に出し、一晚髄液圧を測定する。翌日1方弁である同社のアクティブバルブ(1方弁で、中圧を選んだ)と排液バッグを接続し、閉鎖回路とする。髄液の流出量はバッグの高さで決まるため、臥位ではベッド上、立位・坐位では胸部の乳頭線上に固定し、自由に歩行させる。髄液の1日流出量を200 mlまでとし、ドレーナージ期間は3~4日とした。

NPHが疑われた7症例に本法を用い、臨床症状の変化の有無と程度を本班研究分科会の重症度分類に従い評価した。評価点の上昇した3症例でシャント手術を行った結果、十分な臨床症状の改善が得られた。一方、評価点の変化しなかった4症例には、シャント手術を行わなかった。まだ症例数が少ないが、検査中病棟内で自由なADLをとらせることができ、かつ、NPHのシャント適応を判定するうえで重要な検査法といえる。

(担当: 所 和彦・千葉康洋)

CT cisternography

CT cisternographyはNPHの診断において有用な検査法の1つであり、造影剤の脳室内への逆流と停滞や脳表での停滞は重要な所見である。しかし、これらの所見は髄液循環障害を伴った脳萎縮性病変においても認められ、CT cisternographyだけでは、NPHの診断は不十分である。

NPHの疑われる患者を側臥位とし、21ゲージの腰椎穿刺針を用いて180 mg/mlのOmnipaque 6~8 mlをくも膜下腔に注入する。1時間の安静臥床を保たせたのち、3, 6, 24, 48時間後にCTスキャンを行い、以下に示す4つのパターンに分類する。

Type I: 正常型

一過性に造影剤の脳室内への逆流を認めても、24時間後のCTでは脳室内に造影剤を認めない。脳表の円蓋部や傍矢状部の造影剤は6時間後に最も認められ、24時間後には減少し、48時間後のCTでは消失する(脳表循環正常)。

Type II: 脳表循環吸収遅延型

造影剤を一過性に脳室内に認めても、24時間後のCTでは認められない。脳表の円蓋部や傍矢状部の造影剤は48時間後のCTでも認められる(脳表循環遅延)。

Type III: 脳室内逆流型

造影剤の脳室内逆流を認め、24時間後のCTでも脳室内に造影剤が残存している。しかし、6時間後あるいは24時間後のCTにおいて、脳表の円蓋部や傍矢状部の造影剤は脳室よりも高度または同程度に認められる(図5)。

Type IV: 典型的なNPHでみられる型

造影剤の脳室内逆流を認め、24時間後のCTでも脳室内に造影剤が残存し、しばしば48時間後にも認められる。しかも、脳表の円蓋部や傍矢状部の造影剤は脳室よりも目立たない(脳表循環障害)(図6)。または、造影剤が片側のSylvius裂や脳表の円蓋部、傍矢状部で目立たず左右差を認める(障

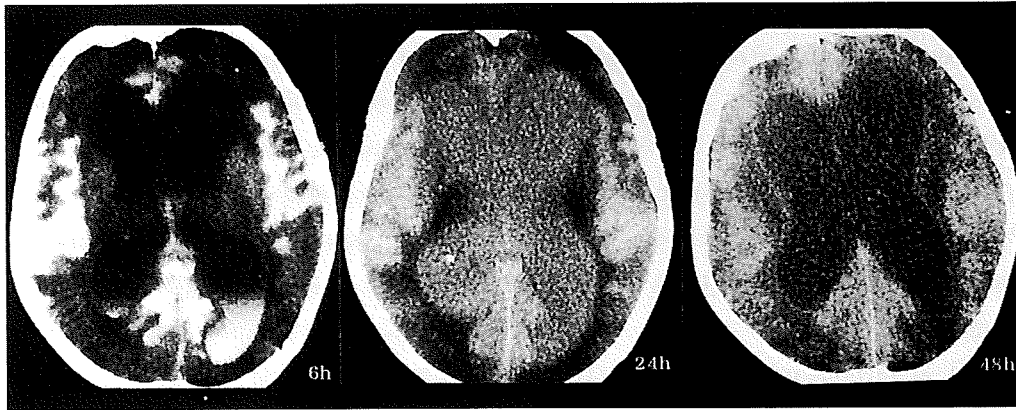


図5 特発性NPH患者のCT cisternography type III

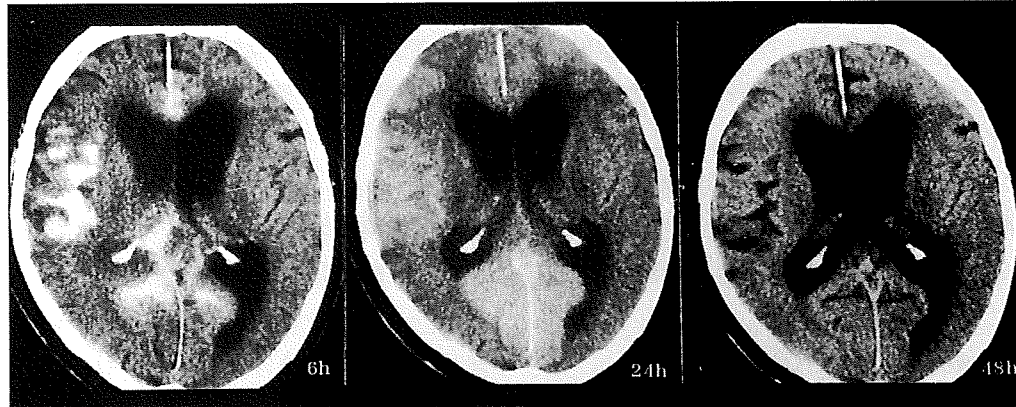


図6 特発性NPH患者のCT cisternography type IV

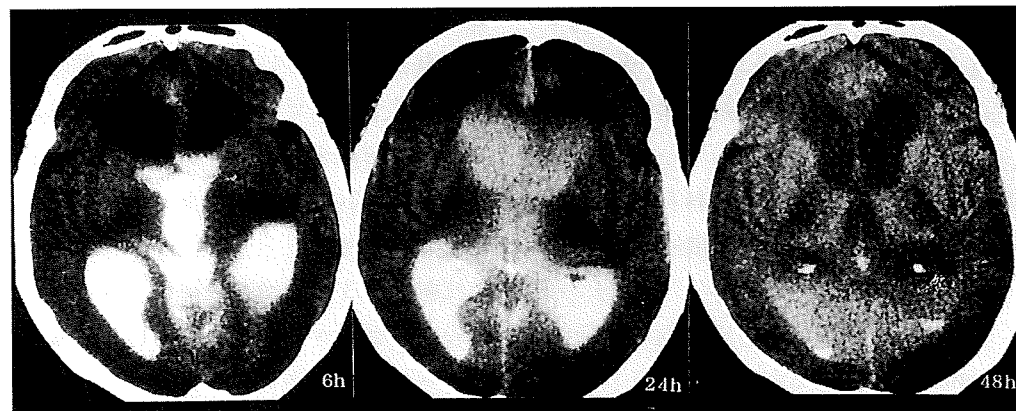


図7 特発性NPH患者のCT cisternography type IV

害側の脳表循環障害) (図7)。

われわれのCT cisternography分類では、type Iはnormal patternと考えられるが、3例すべてがシャント術に反応を示さなかった。Type IIは24時間後のCTで造影剤の脳室内停滞を認めないが、48時間たっても脳表に造影剤を認めるパターンで、3例中2例がシャント術に反応したがfairにとどまった。Type IVはtypical NPH patternと考えられるが、24例中23例はシャント術に反応を示したが、転帰不良のものは7例(fair 6例, poor 1例)

あった。転帰不良例はいずれも高齢であったり、基礎疾患として高度の脳損傷を合併した症例で、術前の脳血流量がきわめて低値を示していた。また、sylvian fissureの造影剤に左右差を認めたものは全例頭部外傷後の症例であり、シャント術により改善した。Type IIIも造影剤の脳室内停滞を認めるが、type IVとの違いは造影剤の脳室内逆流の程度ではなく、脳表の造影剤が脳室内の造影剤よりも目立っていることにある。言い換えれば、type IIIは“diminished cerebral blush”を認め、脳表の髄液循環障害がより高度であることを意味する。また、

type II と type III の 8 例にも 5 例に改善を認めており、CT cisternography のみでは NPH の診断は困難である。

特発性 NPH の 10 例についてみると、すべての type がみられたが、シャント術に反応した 6 例は type II から type IV のパターンを示した。このことから、type I を示す特発性 NPH はシャント術の適応がないと思われる。

われわれの CT cisternography 分類に従えば、

1) Type IV を示すものは、NPH の可能性がきわめて高く、シャント術は有効と考えられる。

2) Type I を示すものは、NPH の可能性がきわめて低く、とくに特発性 NPH にシャント術の適応はないと考えられる。

3) Type II または type III を示すものでも、NPH の可能性があり、シャント術により改善が期待できる。 (担当：張 家正・桑名信匡)

CT cisternography の玉木分類

CT cisternography の分類は研究者ごとに異なるものを用いているが、比較的古くから一般的に用いられている玉木の分類 (*Neuroradiology* 16: 193-198, 1978; *J Comput Assist Tomogr* 3: 209-216, 1979) とシャント効果の予測結果を次にあげる。

Type I: 腰部くも膜下腔に注入された造影剤は正常人では脳表くも膜を循環し 24 時間から 48 時間で吸収される。

Type II: ときに注入後 6 時間以内に脳室内に一過性に逆流 (reflux) を認めるが、全体的に type I と変わらない。

Type III-a: 拡大した脳室内に 24 時間以後も造影剤の脳室内への逆流、停滞 (stasis) を認めるが、本質的に type II と同様、脳表くも膜下腔内の髄液循環吸収はほぼ正常である。

Type III-b: 脳室内の軽度の造影剤の停滞がみられ、脳表くも膜下腔の髄液循環吸収が明らかに遅延している。

Type IV: 脳表髄液循環吸収と脳室内髄液循環吸収がほぼ同程度のもの。

Type V: 脳表くも膜下腔が高度にブロックされ、脳室内に造影剤が停滞し長時間かけて経脳室的に髄液が吸収される、正常髄液循環動態が逆転した

もの。

NPH とみなされた 48 例の患者 (うち 24 例は特発性、24 例は続発性) に持続頭蓋内圧測定と CT cisternography を施行し、脳室-腹腔シャントの効果調べた (脳神経 35: 131-137, 1983)。それによると、CT cisternography 上の髄液循環障害の重症度別分類と B 波の出現頻度 (% B 波) は有意の相関を示し、髄液シャントの有効率は CT cisternography が type V で % B 波が 25% 以上の症例では 100%、type IV で % B 波が 20% 以上の症例では 90%、type III-b で % B 波が 5% 以上の症例では約 70% であったのに対し、type III-a で % B 波が 5% 以下の症例ではシャント術の効果はみられなかった。 (担当：江原一雅・玉木紀彦)

腰部髄液圧持続測定

患者を側臥位とし、硬膜外針を用いて腰椎穿刺を行い、ポリエチレン管 (硬膜外留置カテーテル; 直径 0.45 mm, 長さ 100 cm; 八光) を腰部くも膜下腔に約 10 cm 挿入留置する。カテーテルの先端に水色の注射針を挿入し、これに 3 方活栓を連結する。注射針が抜けるのを防止するため、あらかじめ注射針用キャップにポリエチレン管の通過できる程度の小孔をあけておき、この孔にポリエチレン管を通し、注射針をポリエチレン管に挿入し、注射針をキャップにはめたのち、キャップ先端を清潔な紙テープで固定する。

注射針に 3 方活栓を接続し、さらにポリエチレン製の硬性延長チューブを連結したのち、圧トランスデューサーに接続する。圧トランスデューサーは血压持続測定用のものでよいが、血压測定の場合と異なり加圧バッグに接続する必要はないので、この部分の 3 方活栓は閉鎖しておく。われわれは価格の点から圧測定用のドーム型ダイアフラム (TA 1011 D; 日本光電) を介して圧トランスデューサー (TP-400 T; 日本光電) に接続している。ドーム型圧ダイアフラムを用いる場合、これに 1 方の経路から生食水を入れ、他端を 3 方活栓に連結する。硬性の延長管に連結し、これを先に作製した留置ポリエチレン管側の 3 方活栓に連結して、システムを完成させる。ドーム型圧測定用ダイアフラムの中の気泡を抜き、髄液がゆっくりと吸引できるのを確認する。測定システム内全体に気泡のないことを確認す

る。ドーム型圧測定用ダイヤフラムとその両端の3方活栓は清潔ガーゼで被い、清潔操作を終了する。患者を仰臥位にし、留置ポリエチレン管が引っ張られないように注意しながら、圧トランスデューサーをドーム型圧ダイヤフラムに接続する。髄液圧は低いので、両者の膜面が密着するようにあらかじめ水滴を1滴たらししておくようにしている。

圧アンプに電源を入れたのち、ドーム直前の3方活栓は髄液側を閉鎖してドーム側が大気と同圧となるようにする。この状態で圧トランスデューサーの膜面を中腋窩線の高さに設定し、適当な器具を用いて固定する。記録計は長時間の描記が可能で、かつ1時間15 cm (2.5 mm/min) 程度の低速描記が可能な機器が必要である。われわれはサーマルレコーダRTA-1100 (日本光電) を用いている。ポリエチレン管は細く長いため圧のdumping効果があり、振幅は約1/2となるが、平均圧はdumpingの影響を受けない。したがって、最高圧、最低圧はいずれもデータとして正確な値ではなく、平均圧のみが正確な値となる。しかし、同じ測定系で行う限りデータを比較することは意味があると思われるので、われわれは圧波観察をより容易にするため最高圧・最低圧も記録できるようにしている。記録には最高圧40 mmHgが記録できる程度の圧幅が観察に便利で、血圧のように高い圧設定は不要である。

圧波の出現は夜間に多いので、われわれは夕食後に測定を開始し翌朝まで行うようにしている。ポリエチレン管抜去前に長時間測定後の圧ドリフトの有無をチェックするため、測定側の3方活栓を閉鎖して大気に開放し零点を確認している。終了時に、造影剤を注入してCT脳槽造影を行うこともある。体動によるアーチファクトは棘波様の急峻な圧変動を示すのでこれは除外する。時間ごとに平均圧を計算し、測定時間全体での平均値を算出する。圧波はLundbergの規定に従い、A波は基本圧が突然50~100 mmHgにまで上昇し、しかもこれが5~20分程度持続する波とし、B波は1分間に6回程度の基本圧の急激な上昇を示す波とし、測定時間全体における出現時間の頻度(%)を算出する。われわれは特発性NPHの診断基準として、以前は基礎圧13 mmHg以上で圧波15%/時を診断基準としていたが、最近では基礎圧は10 mmHg以上で圧波12%/時でもよいと考えている。(担当:石川正恒)

Diamox 負荷テスト

NPHの診断に際し、髄液循環障害の証明は不可欠であり、①CT脳槽造影や、②持続頭蓋内圧(ICP)モニタリング、③生食水を髄腔内に注入しての髄液流出抵抗測定、あるいは④髄液ドレナージによる症状の改善の証明、などが試みられている。しかし、①は非定量的であり厳密な判定には問題がある。一方、②における夜間のB波出現や、④における直接症状の改善を証明することはかなり有用な判定基準ではあるが、持続ドレナージで患者を拘束する点で問題となる。③も有用ではあるが、患者の髄腔内に生食水を注入する必要があり、やや侵襲的である。これらの点を考慮し、簡便な髄液循環障害の診断方法としてDiamox (acetazolamide) 負荷テストを考案した。

Diamox投与により脳血管床は拡張し、脳血流量(CBF)ひいては脳血液量(CBV)が増加する。このCBVの増加は、頭蓋内への容量負荷と考えられる。髄液循環が正常な場合は、このCBVの増加は髄液により代償されICPに大きな変化はみられないが、髄液循環障害例では過大なICP上昇が認められる。

腰椎穿刺により脊髄ドレナージを留置し、圧トランスデューサーに接続してICPをモニターし、Diamox 1000 mgを静脈内投与前後のmean ICP値の差の最大値(Δ ICP)を測定する。DiamoxによるICP上昇のpeakは通常10分以内にみられるので、30分程度のICPモニターで判定は十分可能である。

NPH 17例(シャント有効群13例、シャント無効群4例)を対象として検討したところ、シャント有効群13例の Δ ICPは 13.5 ± 6.3 mmHgであったのに対し、無効群では Δ ICPが 4.8 ± 5.7 mmHgと低値であり、両群間に有意差を認めた。また個々の症例を検討すると、外減圧施行例1例と術前にDiamoxによるCBFの増加をみなかった1例が、シャントは有効であったにもかかわらず、 Δ ICPがそれぞれ6, 3 mmHgと低値(false negative)であり、広範囲脳梗塞例1例が、 Δ ICPが13 mmHgを示したにもかかわらずシャント無効(false positive)であった。これらのfalse positiveおよびfalse negative例を除くと、 Δ ICPが10 mmHgを境としてシャント有効群と無効群を分けることがで

きた。これら17例全例で、同時にXe-CTによるCBF測定も行っており、シャント有効群と無効群の間で、CBFの増加程度に明らかな差は認められなかった。

本法は、薬物を髄腔内に投与することなく、かつ短時間で髄液循環障害を判定できる有用な方法と考えられる。ただし、DiamoxによるCBF増加が見られない例や、外減圧などの処置が施されている例ではfalse negativeに、また、すでに脳梗塞などの重大な脳実質障害の存在する例ではfalse positiveに出ることがあり、判定にさいしては注意を要する。

Diamox 1000 mg 投与によって $\Delta ICP \geq 10$ mmHgの場合、髄液循環障害があると考えられ、広義のシャント適応と考える。このうち脳実質障害が明らかでない例ではシャント術が絶対適応である。しかし、著明な脳実質障害が明らかに存在する例では、たとえ髄液循環を改善しても臨床的改善をみない場合が考えられ、相対的なシャント適応となる。また、Diamox 投与によっても $\Delta ICP < 10$ mmHgの場合は、Diamox 負荷前後のCBFを測定する必要がある。CBF増加がみられるにもかかわらず $\Delta ICP < 10$ mmHgの場合はシャント適応なしと判定できるが、CBFの増加がみられない場合には本

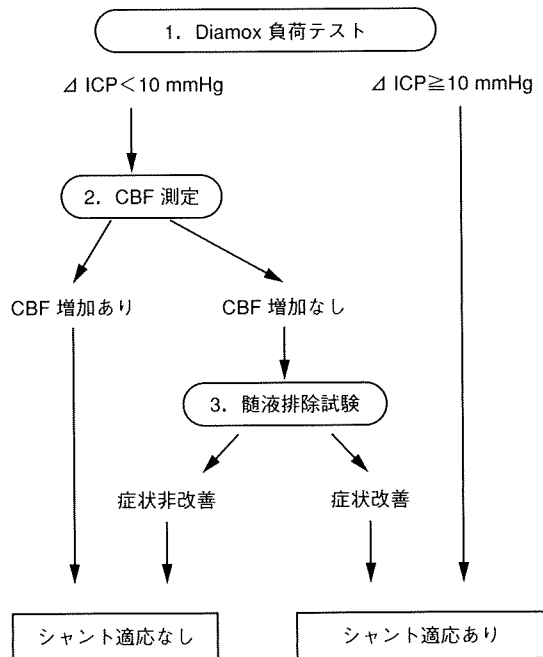
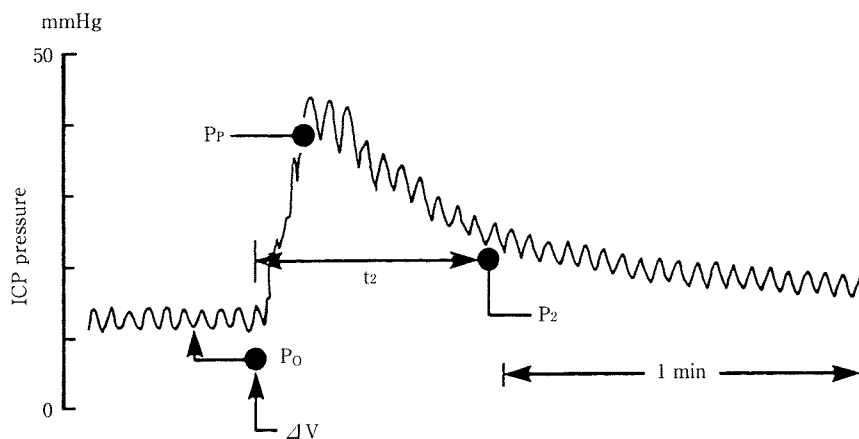


図8 Diamox 負荷テストを用いたシャント適応決定のフローチャート

法による判定は不可能であり、ほかの方法での判定が必要となる。われわれは通常、髄液排除試験を用いている。

図8にわれわれの施設におけるシャント適応判定のフローチャートを示す。(担当:三宅裕治)



(Lumbar saline 10-15 ml bolus injection)

$$R_0 = \frac{t_2 \cdot P_0}{\frac{\Delta V}{\log_{10} \frac{P_p}{P_0}} \cdot \log_{10} \left(\frac{P_2 (P_p - P_0)}{P_p (P_2 - P_0)} \right)} \text{ mmHg/ml/min}$$

ΔV = volume injected into the CSF space

R_0 = ICP pressure prior to injection

P_p = peak ICP pressure produced by the bolus injection

P_2 = instantaneous pressure at an elapsed time (t_2) on the recovery slope

t_2 = the elapsed time from the instant of volume injection to the point at which P_2 determined

図9 CSF outflow resistance (R_0) の決定 (Marmarou ら, 1975)

髄液流出抵抗 (CSF outflow resistance, Ro) の測定

右前頭部硬膜外腔にセンサーを設置して、硬膜外圧持続測定を行う (記録スピード 1 mm/min)。硬膜外圧持続測定中に infusion test を行い、Marmarou (1975) の算出式より Ro を算出する (図 9)。

患者を側臥位にし (頭位は水平位)、19 ゲージ針にて腰椎穿刺を行う。硬膜外圧基本圧が安定してから、硬膜外圧基本圧を 3 分間記録する (記録スピード 10 mm/min)。その後、腰椎穿刺針から生理的食塩水を注入する (注入条件を一定にすることが大切)。注入スピードは 1 ml/sec (single bolus injection 法) とし、硬膜外圧がプラトーになるか、記録紙をスケールアウトする前に注入を中止する。総注入量は 10~15 ml とする。注入中止後、10 分間硬膜外圧を測定する。Single bolus injection 法を用いたときには、Ro が 20 mmHg/ml/min 以上のときには NPH が疑われる。

Ro の値は、測定条件 (注入速度、注入量、注入部位、ICP 測定部位) の違いがあるため、報告ごとに異なる。測定条件の違いを考慮すると、シャント手術有効の境界は 10~20 mmHg/ml/min 以上であると考えられる。最近では、特に特発性 NPH に関しての Ro がさらに低い傾向があるとの報告もある。

(担当: 竹内東太郎)

脳血流量測定

X 線 CT や MRI が主に形態学的検査法であるのに対し、放射性トレーサーを用いての核医学的手法による血流測定は機能的検査法である。3 次元の断層像で脳血流量を測定することができ、ポジトロン核種を用いる場合には positron emission tomography (PET)、従来の γ 線を放出する核種を用いる場合には single photon emission computed tomography (SPECT) と呼ぶ。

PET は SPECT に比べ測定精度に優れるが、きわめて短い半減期の核種を用いるため医用サイクロトロンで核種を製造する必要がある。このため、多額の投資となり、施行可能施設は全国で 20 数か所と少ない。SPECT は放射性トレーサーが放射性医薬品会社から供給され、SPECT 装置も全国で 1300 台以上稼働しており、容易に施行しうる。

PET, SPECT による脳血流測定は形態学的検査法では捉えることのできない、または早期には捉えることが困難な臨床症状に合致した脳虚血病巣を発症直後から描出できる。脳血管造影が脳実質外の比較的太い血管情報を提供するのに対し、脳血流 PET, SPECT は機能的血管として重要な脳実質内の微小循環の情報を提供する。脳血管障害が存在しない場合、脳血流イメージングは神経細胞の活動度を反映するので、痴呆の診断などにも有用である。最近では SPECT において採血が不要の非侵襲的な脳血流の測定方法が開発され広く施行されている。

核医学的手法を用いない脳血流測定法には非放射性キセノンと X 線 CT を用いた方法があり、保険適用となっている。核医学的手法はまったく副作用がなく安全に施行できるが、非放射性キセノンを用いる方法では軽度の麻酔作用が問題となる。

(担当: 松田博史)

Patlak Plot 法による非侵襲脳血流量

脳血流の測定方法としては、放射性のトレーサーを用いる SPECT による核医学的検査法が主体である。保険適応となっている脳血流 SPECT 用放射性医薬品には *N*-イソプロピル-[¹²³I] パラヨードアンフェタミン (パーヒュザミン®)、^{99m}Tc-ヘキサメチルプロピレンアミノキシム (セレプロテック®)、^{99m}Tc-エチルシステネイトダイマー (ニューロライト®) および ¹³³Xe ガスまたは注射液がある。¹³³Xe ガス以外は、静脈内投与を行う。

セレプロテック、ニューロライトの場合には、投与直後からガンマカメラで大動脈弓と大脳の時間放射能曲線を 100 秒ほど記録し、それらを解析することにより脳血流測定を行うことができる。SPECT の撮像開始時間はパーヒュザミンの場合、投与後 10~30 分、セレプロテックやニューロライトの場合、投与 5 分後から^{99m}Tc の物理的減衰 (半減期 6 時間) の許す限り任意の時間内、¹³³Xe の場合は投与直後である。SPECT の撮像時間は 30 分以内である。¹³³Xe の使用は、高速にデータを採取しうる特殊な SPECT 装置を必要とすること、空間解像力に乏しいことなどの理由で施行件数が減少している。また、強力な脳血管拡張剤であるアセタゾラミド (Diamox) を投与し、脳血流の増加をみることにより脳循環予備能を測定することができる。この

際には、脳血流トレーサー投与10分前に Diamox 500 mg~1 g を静脈内投与しておく。

正常例の全脳平均血流量は脳組織 100 g あたりに換算して、毎分 40~50 ml である。シャント術の効果が期待される NPH としては、全脳平均血流量が軽度の低下にとどまり、MRI などで脳溝拡大などの脳萎縮が著明でなく、さらに、大脳皮質ではなく脳室周囲の白質が選択的に血流低下を示すものが考えられている。その中で、Diamox に対する反応性が悪く脳循環予備能が低下している症例は進行が速いので、シャント術を急ぐ必要があると考えられる。

(担当：松田 博史)

Xe-CT による CBF 測定

従来の Xe による 2 次元的 CBF 測定では本疾患における脳室拡大が影響するため、傍側脳室組織などの血流を的確に捉えることはできなかった。しかし、Xe inhalation CT study により空間分解能が高く局所解剖性が得られるこの rCBF (局所脳血流) 測定は、本疾患に有用な情報を提供するものと思われる。

30% キセノンコールドを使用し 3 分間吸入、5 分間排出法を用い、脳血流の解析システム AZ-7000 W (安西総業) により脳血流測定を行った。rCBF はそれぞれの関心領域 (frontal, temporal, occipital, periventricular region, thalamus) を設定し、安静時および glycerol 200 ml 負荷後にそれぞれの関心領域で測定を行った。

安静時の rCBF 測定では、シャント術有効群と無効群において前頭葉に統計的有意差 ($p < 0.05$) を示したのみである。しかし glycerol 負荷後では frontal, temporal, thalamus において統計的有意差 ($p < 0.05$) が認められ、いずれもシャント術有効群が無効群に対し高値を示した。安静時に対する glycerol 負荷後の rCBF の平均増加率を各関心領域にて検討すると、有効群ではいずれも 20% 以上の増加が認められたのに対し、無効群ではほとんど増加を示さなかった。以上の結果により、この glyceol 負荷は髄液循環障害を改善し、いわば非侵襲的に髄液排除を行った状態を得ることができ、さらに脳血流増加作用により血管予備能をみきわめ、髄液循環障害と脳実質障害の両者の存在を知ることができるものとする。(担当：堀部 邦夫)

PET による脳循環代謝測定

^{15}O などのポジトロン核種を用いて脳血流代謝を画像化する。ポジトロンは陽電子と呼ばれ、数 mm 飛んでから陰電子と結合し、ついで全質量が運動エネルギーに変換される。この際、ポジトロン核種は 511 keV のガンマ線のエネルギーを 180° の方向に出し消滅する特徴をもつ。そこで対向するポジトロンカメラを検出器として 180° の方向から同時計測すれば、粒子が消滅した位置を同定できる (図 10)。

臨床検査では transmission scan と emission scan を行う。Transmission scan は被検者の 511 keV のガンマ線の透過性の体内分布を知るためであり、個人の吸収係数の分布を知ることにより損失されたカウントを体内から出たカウントとして忠実に再現し、体外計測にて画像を作成するためである。Emission scan は、脳循環代謝測定のためポジトロン核種を静注あるいは吸入する。投与するポジトロン核種の活性が半分になる「半減期」は、 ^{15}O で約 2 分である。このようにポジトロン核種は、半減期が短いので投与量あるいは投与速度に応じて体内の標的臓器 (ここでは脳) への経時的放射能活性の変化を的確に捉える必要がある。一般には血中の経時的活性で代用する。

経時的放射能活性の変化を積分すれば、臓器に入ってくる量 (入力関数) が明らかになり、これを脳の局所放射能活性で補正すれば、単なる放射能活性の分布が、生理学的あるいは病的に意味がある機能画像へと変換できる。当センターにて用いている ^{15}O 標識ガスによる脳血流代謝測定では、 C^{15}O_2 、 $^{15}\text{O}_2$ のガスを持続吸入後、平衡状態になったところで、あるいは C^{15}O を一定時間吸入したのち、脳

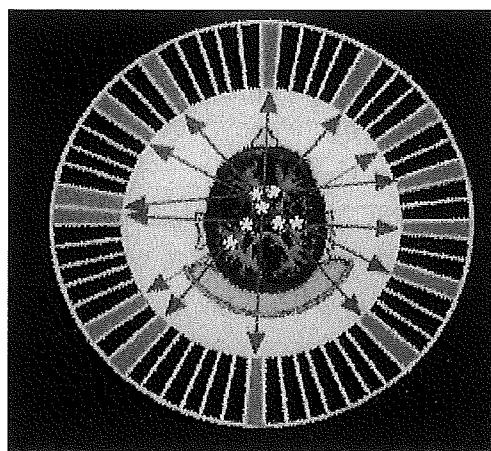


図 10 ポジトロン CT による同時計測を示す模式図

の放射能活性をポジトロンカメラで測定する。また測定中に血液および血漿のカウントを経時的にガンマカウンターで計測する。 $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$ ではtwo compartment modelを用いて局所脳血流 (regional cerebral blood flow, rCBF), 酸素代謝 (regional cerebral metabolic rate of oxygen, rCMRO₂) を測定する。脳の時間的変化は動脈と静脈の濃度差で表される Kety and Schmit の式を用いるが、平衡時法では標的臓器の時間的変化=0として計算式をたてる。これに放射能のトレーサーでは、活性の減衰を補正するための計算が必要になる。 $C^{15}O_2$ は吸入後、肺内で carbonic anhydrase の作用のもとに $H_2^{15}O$ に変換される。 $^{15}O_2$ は脳内で $H_2^{15}O$ に代謝されるので、 $^{15}O_2$ については吸入後血中に取り込まれた成分と脳内で $H_2^{15}O$ に代謝された成分をそれぞれ平衡状態に達しているとして式をたて計算する。また脳内で酸素がどれだけ消費され、代謝物としての水 ($H_2^{15}O$) に代謝されたかが、酸素摂取率 (oxygen extraction fraction, OEF) である。また $C^{15}O$ は投与されれば、ただちに赤血球と結合し速やかに平衡に達するので、血中のカウントにて簡単に脳血液量を求めることができる。

^{15}O 標識ガス吸入法による PET は現在最も信頼できる局所の脳血流量, 脳酸素代謝量, 脳酸素摂取率などを知ることのできる方法であり、特発性

NPH 患者においても髄液排除試験やシャント術の前後で施行することにより、病態生理をより客観的に評価できる。

われわれは、特発性 NPH とは明確に区別し難い疾病である Binswanger 病症例を対象とし、髄液排除試験 (腰椎穿刺により 20~30 cc 髄液を採取して、歩行, 知的機能などの臨床症状の改善を検討) を行った。その試験の前と後 1~2 週めの時点で ^{15}O 標識ガス吸入法による PET を行い、臨床症状の改善した群 (改善群) と変化のなかった群 (不変群) で PET 所見の変化の有無を比較検討した。Binswanger 病の症例では、rCBF, rCMRO₂ ともに多くの局所脳領域で正常より低下していたが、改善群と不変群では差はみられなかった。改善群においては髄液排除試験ののち、rCBF が小脳, 視床, 基底

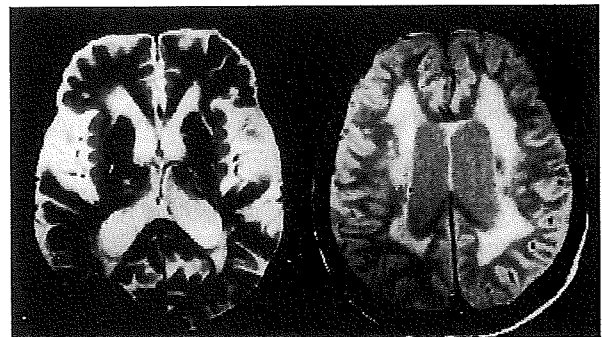


図 11 MRI T2 強調画像(左)とプロトン密度画像(右) 写真の左右は患者の左右に当たる。

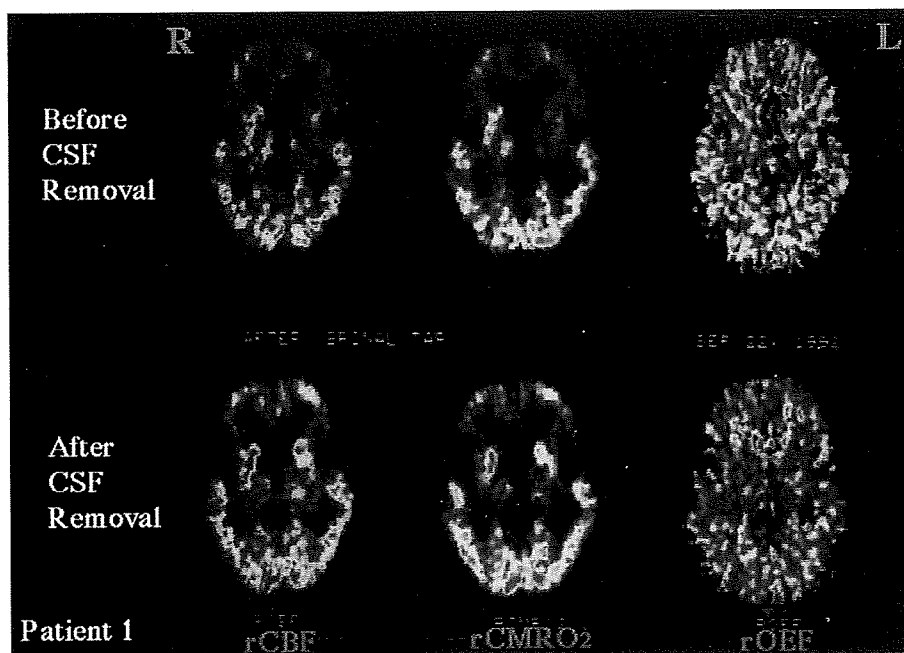


図 12 PET 画像(基底核と視床を含む断面)

写真の左右は患者の右左に当たる。上段 3 画像は髄液排除試験前, 下段 3 画像は後の所見。左側が rCBF, 中央が rCMRO₂, 右側が rOEF を示す。

核を含むほとんどの脳局所領域で上昇を認めた。rCMRO₂は脳皮質や視床では不変であったが、小脳と基底核で上昇していた。rOEFは明らかな変化を示さなかった。一方、不変群では、rCBF, rCMRO₂, rOEFいずれも明らかな変化を示さなかった。以上から、Binswanger病には特発性NPHと類似の髄液循環障害が関与する症例が含まれ、髄液排除試験の有効な例における改善の機序として、主に小脳と基底核の循環代謝の改善が関与することがPETにより明らかとなった。ここでは髄液排除試験での検討を紹介したが、NPHの一般的な治療法であるシャント術においてもPETを用いて効果の客観的評価と病態生理の解明が可能と思われる。

改善群の代表例提示

69歳、男性。高血圧、ラクナ梗塞の既往あり。約1年来の歩行障害、反応遅延、認知機能低下が緩徐に進行性にみられた。髄液24cc排除ののち、認知機能障害と歩行障害の改善を認め、効果は数週間持続した。具体的には、MMSE (minimal state examination; 簡易認知機能尺度の1つ) 19 → 22, WAIS-R (成人精密知的機能尺度の1つ) total IQ 71 → 74, 10 m 歩行時間 18秒 → 14秒, 身長あたりの歩幅 25% → 30%。MRIでは基底核の多発性ラクナ、側脳室周囲の広範な白質病変と脳室拡大を認めた(図11)。PETでは髄液排除試験の前に比べ、排除後ではrCBF, rCMRO₂とも小脳、基底核と脳皮質領域で上昇を示し、それに伴ってrOEFは低下した(図12)。

(担当: 宮下光太郎・林田孝平)

SPECTによるIMP急速静注法

左橈骨動脈にカニューレを挿入し持続採血装置に接続する。N-イソプロピル-p-¹²³I-ヨードアンフェタミン (IMP) 2 mCiを急速静注する。静注直後から5分間、約1.2 ml/minの速度で動脈血を採取する。静注直後から30分間、ガンマカメラにて全脳の時間放射能曲線を作成する。静注約35分後から各スライスSPECT像を作成する。OM (orbito-meatal) ライン上4 cmのレベルで関心領域 (ROI)を設定し、脳血流量を定量的に算出する。静注後早期のearly imageと静注後2~4時間以降のlate imageを撮影するが、early imageの方が局所脳血分分布をより反映するといわれている。最近で

は、SPECTで^{99m}Tc-ヘキサメチル-プロピレン-アミン-オキシム (HMPAO)による経静脈性アンギオグラフィーを利用した動脈採血不要の定量法も試みている。

われわれはNPH患者40例に対しIMP急速静注法によるSPECTのearly imageから、術前および術後(術後施行時期1~6か月、平均施行時期2.2±0.8か月)の平均脳血流量(mCBF)を測定した。シャント手術有効群(27例)のmCBFは術前24.65±4.16 ml/100 g/min, 術後46.58±7.39 ml/100 g/minであり、術後に有意なmCBFの増加を認めた(p<0.001)。一方、シャント手術無効群(13例)のmCBFは術前21.77±5.12 ml/100 g/min, 術後24.82±4.97 ml/100 g/minであり、術前・術後で有意差は認めなかった。このことから、シャント手術有効群では脳実質障害が脳循環障害に起因しており、脳血流量の増加によって症状が改善することが示唆された。

(担当: 竹内東太郎)

脳血管反応性の測定

^{99m}Tc-HMPAO SPECTを用いて、Patlak plotを応用したMatsudaらの方法(*Eur J Nucl Med* 19:195-200, 1992)で全脳平均血流量(以下脳血流量)を求める。2日後にDiamox 500 mg静注の15分後の脳血流量を同様の方法で測定する。Diamox負荷後の脳血流量の増加率(%)を脳血管反応性として評価した。

脳血流量の増加率(%) =

$$\frac{\text{Diamox 負荷後の脳血流量} - \text{負荷前の脳血流量}}{\text{Diamox 負荷前の脳血流量}}$$

×100

測定結果はmean±SD (%)で示した。

脳血管反応性の正常値は13.1±4.6% (range 8.0~21.5%)であった。NPH症例において、3主徴のそろった群の増加率は-0.1±2.4%と脳血管反応性は著明に障害されており、しかも、ほとんどが3%以下に低下していた。一方、3主徴のうち1つまたは2つしか認めない群の増加率は8.6±4.6%と軽度低下しているものの、脳血管反応性は比較的保たれており、すべて3%以上であった。しかし、いずれの群も術後の脳血管反応性は有意に増加した。脳室拡大を認めNPHが疑われたが、臨床

経過より NPH ではないと診断された例において、脳血管反応性は 13.1 ± 6.0 (range 5.7~24.5%) と保たれており、すべて 3% 以上であった。

これらのことから、NPH は脳血管反応性が障害されており、特に、3 主徴がそろっており、脳血管反応性が 3% 以下に低下している症例は NPH と考えられ、シャント術の適応があると思われる。3 主徴のうち 1 つまたは 2 つしか認めない症例では、脳血管反応性は比較的保たれているが、症状の進行に伴い脳血管反応性が低下する症例は NPH と考えられる。NPH において脳血管反応性が障害される機序としては、脳室拡大による前大脳動脈の伸展や微小循環障害のため (Meyer JS, et al: *Surg Neurol* 21: 195-203, 1984), または脳室周囲の白質水分量の増加やこれによる組織圧の増加のためと考えられる (Tanaka A, et al: *Neurosurgery* 40: 1161-1167, 1997). (担当: 張 家正・桑名信匡)

脳酸素摂取率 (OEF) の測定

脳の動脈-静脈酸素濃度較差を測定すれば、脳で摂取された酸素量を知ることができる。この濃度較差を動脈酸素濃度で除すれば、脳での酸素摂取率を計算することができる。

頸動脈から動脈血を採血し、酸素濃度を測定する $\langle \text{AO}_2 \text{ (O}_2 \text{ ml/dl)} \rangle$ 。次に右頸静脈洞 (できなときは左) から採血し、酸素濃度を測定する $\langle \text{JO}_2 \text{ (O}_2 \text{ ml/dl)} \rangle$ 。この差が脳の動脈-静脈酸素濃度較差 $\langle \text{AVDO}_2 \text{ (O}_2 \text{ ml/dl)} \rangle$ である。酸素摂取率 (OEF) は、次のように計算できる。

$$\text{OEF} = \text{AVDO}_2 / \text{AO}_2 = (\text{AO}_2 - \text{JO}_2) / \text{AO}_2$$

頸動脈からの採血は、上腕動脈あるいは大腿動脈

などで代用できる。頸静脈から採血するには、頸静脈を直接穿刺する方法もあるが、われわれの施設では次のようにしている。右大腿静脈を穿刺し、4~5 フレンチのカテーテルを挿入する。そこから下大静脈、右房、上大静脈、内頸静脈を経由して頸静脈洞にいたり、採血する。これがいちばん安全で患者に負担・不安を与えない方法と考える。ただし、カテーテルの操作に慣れた者が行わないと、静脈損傷を起こして重篤な合併症を引き起こす可能性があるので注意を要する。

このような測定は、PET 装置の出現以前にはよく用いられていた方法であり、原理的にはどこの施設でも施行できるので、脳循環代謝をおおまかに把握するための古くて新しい方法ではないかと考える。

なお、血中酸素濃度を直接測定する装置がない場合には、血中酸素濃度を以下のように計算する。

$$\text{AO}_2 = 1.39 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SaO}_2 + 0.003 \cdot \text{PO}_2$$

$$\text{JO}_2 = 1.39 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SjO}_2 + 0.003 \cdot \text{PjO}_2$$

ここで、Hb はヘモグロビン値、 SO_2 は酸素飽和度、 PO_2 は酸素分圧である。

NPH において、脳酸素摂取率 (正常値は 0.33~0.37 と推定) は、特発性 NPH で 0.41 ± 0.04 、続発性 NPH で 0.45 ± 0.02 と亢進し、高値であるほどシャント術による症状改善が著明であった。以上の結果より、NPH の病態において、脳血流量低下にかかわらず脳酸素摂取率が 0.40 以上に亢進し、代償機能が作動している場合には、脳機能不全が可逆的変化の範囲内であり、シャント手術が有効であることが示唆された。

(担当: 森 貴久・美馬達夫)

(付) 特発性正常圧水頭症の診断上 参考となる補助検査法

Cerebral Oximeter による脳酸素飽和度の測定

脳組織酸素代謝，すなわち脳皮質における酸素の供給と消費の情報を得ることのできる無侵襲生体計測が近赤外線分光法を用いて臨床的に行われるようになった。

本疾患において Somanetics INVOS-3100 Cerebral Oximeter を用い，前額部にセンサープローブを固定し前頭葉皮質の酸素飽和度 (rSO₂) を連続的に安静時と glycerol 負荷後に測定した。

シャント術有効群は安静時 rSO₂ 62.9±4.55%，glycerol 負荷後 65.0±4.84%，無効群は安静時 63.6±8.08%，負荷後 62.8±7.82% であった。有効群においては 1 例が安静時，負荷時とも同じ値であった以外すべて増加を示した。また，無効群はこれに対し低下傾向を示した。本疾患において glycerol 負荷後 rSO₂ が増加する因子として，glycerol 負荷により灌流圧が改善され脳血流が増加した結果と思われる。(担当：堀部 邦夫)

脳脊髄液タウ蛋白濃度

脳脊髄液中のタウ蛋白は本来 Alzheimer 病の診断マーカーとして注目されていた。その後，Alzheimer 病以外の神経変性疾患でも上昇していることが示され，脳死患者や剖検時採取の脳脊髄液で上昇が認められるなど，最近では広く中枢神経障害のマーカーとして位置づけられている。

測定にあたって脳脊髄液を -80°C で保存する。測定直前に解凍し，10000g，30 分間遠心し，上清を測定に当てる。総タウ蛋白量 (リン酸化・非リン酸化タウ蛋白量) の測定には Innostest hTau ELISA キット (Innogenetics 社) を用いる。測定は triplicate で行う。

NPH 患者 20 例の測定結果は 391±66 pg/ml で，正常値 141±41 pg/ml (自験値) と比べ有意に高値をとった。痴呆・歩行障害・尿失禁の重症度と相関を示し，神経変性の程度をモニターできる。

(担当：武田雅俊，工藤 喬)

アポリポ蛋白 E の遺伝子型

アポリポ蛋白 E4 は Alzheimer 病のリスクファクターとして注目されている。しかし，近年 Alzheimer 病以外の神経変性疾患でも ε4 のアレル頻度が高いとの報告が相次ぎ，アポリポ蛋白 E は神経の伸長，維持，分化，修復に関与し，その異常は Alzheimer 病に限らず，広く神経障害の感受性に影響を与える可能性が高い。

ヘパリン処理した患者血より，ゲノム DNA を抽出し，ApoE Amplification キット (Innogenetics 社) を用いて ApoE のエクソン 4 を増幅し，ApoE 遺伝子測定キット (Innogenetics 社) にて遺伝子型を決定する。

26 例の NPH 患者のアレル頻度を検討したところ，ε4 のアレル頻度は 0.11 であり，文献報告による正常対照患者群の頻度 0.16 と同等で，特に NPH 患者で高値であるという結果は得られなかった。しかし，Nacmias らは 13 例の NPH 患者のアレル頻度を検討し，ε4 のアレル頻度は 0.23 で正常対照値より高値であったと報告している (*Neurosci Lett* 229:177-180, 1997)。

(担当：武田雅俊・工藤 喬)

髄液中 C-type Natriuretic Peptide (CNP)

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多くの研究が行われてきた。しかし，中枢神経系の水・電解質の調節に直接関与し，水頭症の成立機序にも関与すると推定されるペプチドを定量分析し，水頭症の病態成立機序の解明，あるいは新しい治療法の開発を試みた研究はいまだ散見されるに過ぎない。

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 1 つである。CNP のアミノ酸配列は他のナトリウム利尿ペプチド，すなわち，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, 血管平滑筋弛緩にかか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 および 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, 主に神経細胞で産生分泌されている。ANP が全身の水・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などをあわせ考えると, CNP は中枢神経系における電解質や水分の調節に関与している可能性が考えられる。

このような諸事項を勘案し, 当研究班では NPH 患者における髄液中の CNP 濃度を測定してきたが, その結果, NPH 患者の髄液中の CNP 濃度は, 対照患者の CNP 濃度に比べ高値を示す傾向が明らかになった。

髄液中 CNP 濃度は, Kaneko らの方法 (*Brain Res* 612:104-109, 1993) に準じて Sep-Pak C 18 cartridge にて髄液中のペプチドを抽出したのちに, 坑 CNP 抗体を用いた radioimmunoassay 法にて定量した。健常人の髄液中 CNP 濃度は, Kaneko らの文献の値 4.27 ± 0.59 pg/ml を参考にした。

32 例の NPH 患者の髄液サンプルを対象とした。その内訳は特発性 NPH 17 例, くも膜下出血後 NPH 8 例, 外傷後 NPH 3 例, 脳内出血後 NPH 3 例, 脳腫瘍術後 NPH 1 例である。平均年齢は 68 歳, 男女比は 18:14 であった。さらに特発性 NPH 17 例の平均年齢は 75 歳で, 男女比は 10:7 であった。NPH 患者の髄液中 CNP 濃度は 8.53 ± 3.41 pg/ml で, 対照群に比し統計学的有意 ($p < 0.01$) に髄液中の CNP 濃度が高値であった。さらに特発性 NPH 患者の髄液中 CNP 濃度は, 8.88 ± 2.89 pg/ml で, 対照群に比し統計学的有意 ($p < 0.01$) に髄液中の CNP 濃度が高値であった。今回の測定結果より, 術前髄液中 CNP 濃度が 8 pg/ml 以上では NPH の可能性が高いと考えられた。

(担当: 佐藤 潔・宮嶋雅一・新井 一)

血清 $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン値 ($\alpha 1$ -ACT)

$\alpha 1$ -ACT は, 神経変性疾患 (Alzheimer 病, Pick 病など) に代表される「脳の病的老化」の際に認められるアミロイド沈着 (病的には“老人

斑”といわれる) の程度を知る指標である。アミロイド沈着の程度と相関し, 特に Alzheimer 型痴呆と混合型痴呆において有意に高値を示すといわれている。

NPH のシャント手術適応を決定する際, 脳実質障害が可逆性か否かが重要である。脳実質障害は「脳の病的老化」による変化と, 脳動脈硬化などによる脳循環障害とからなる。脳循環障害に起因すれば可逆性であるため症状が改善する可能性があるが, 「脳の病的老化」に起因すれば不可逆性であるためシャント手術によって症状は改善しない。したがって, $\alpha 1$ -ACT が高値であれば, 脳実質障害の病態が「脳の病的老化」であるため, シャント手術が無効である可能性が高いと考えられる。

内頸静脈直接穿刺カテーテル法により, 内頸静脈球部付近の静脈血 (血清量 0.5 ml, 全血量 3~5 ml) を採取する。これを専用容器 (ポリチューブ, ポリスピリッツ) で凍結保存し, 1 週間以内に測定する。

内頸静脈直接穿刺カテーテル法 (東松山変法): 仰臥位で頭位を対側に 30~45°傾け, 頸部を伸展させる。原則として右側頸部より穿刺する。いわゆる「頸静脈三角」の頂点 (甲状軟骨の喉頭隆起の高さで総頸動脈の外側, 鎖骨の 2~3 横指上方で総頸動脈の外側) が穿刺点で, 約 30°の角度で外耳孔に向けて穿刺する。約 30~35 mm の深さで内頸静脈に達する。No 4 フレンチカテーテルを内頸静脈に挿入し, 患者が耳への放散痛を訴える高さ (通常穿刺点より 12~15 cm の長さ) に達したら約 5 mm カテーテルを引き抜き, その部位の静脈血を採取する。手技に慣れれば, 全過程 10~15 分で採血が終了するため, 患者の負担は軽く, 本法による合併症も認めていない。

われわれの検討では, 正常成人 30 例における $\alpha 1$ -ACT 平均値は, 37.07 ± 6.26 mg/dl であった。NPH 患者 65 例における $\alpha 1$ -ACT 平均値は, シャント手術有効群 (36 例) が 42.21 ± 9.29 mg/dl, シャント手術無効群 (29 例) が 63.92 ± 11.14 mg/dl であり, シャント手術が有効なものほど有意に $\alpha 1$ -ACT が低値であった ($p < 0.05$)。さらに $\alpha 1$ -ACT が 55 mg/dl 以上は全例シャント手術が無効であったことから, 有効と無効の $\alpha 1$ -ACT 値の境界は 55 mg/dl 付近と考えられた。

(担当: 竹内東太郎)