

## (付) 特発性正常圧水頭症の病態に 関する班研究の成果

### Binswanger 病と特発性正常圧水頭症の 神経病理学的比較検討

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。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) シヤ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。われわれは 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 シヤ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。

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。

以上より、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る。

従来報告によると、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 NPH 19 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シス、浮腫性ないし海綿状変化、有髄線維、オリゴデンドロ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。

(担当: 大浜栄作・宮田 元・堀川 楊・森田 俊)

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?

中枢神経系において、細動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（中脳水道、あるいは第 4 脳室正中口・外側口などの閉塞）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。本報告で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 細胞は未熟型ある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きたされていることがうかがわれた（平成 8 年度研究報告書）。

今回は生後 18 か月および 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% パラホルムアルデヒドと 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 1 mm の前額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 か月ラットにおいて強かった。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測された。

(担当:

大河原重雄・間藤方雄・美馬達夫・森 惟明)

### 脳室拡大をきたす慢性循環不全モデル (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。われわれは以前より、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 60~50 g）の片側総頸動脈をペントバルビタール麻酔下に露出し、コイル状クリップ（直径 0.1 mm のステンレスワイヤーを内径 0.2~0.3 mm、1 ピッチ 0.5 mm、全長 2.5 mm 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する。一定期間飼育した動物を慢性脳血流低下モデルとする。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、筆者らはこの点に注目している。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シスが認められるが、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た。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るが、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る。

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

る。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、グリオシスが認められ、4週間後から12週間後のどの時期の個体にも認められる。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週間後からのみ出現する白質の変化はほかの領域に障害を伴わず、白質のみに粗鬆化とグリオシスが認められた。この白質の変化は急性虚血性の変化とは考えにくく、脳血流低下が長く続いたために生じたと考えられる。筆者らは、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。

前述の本モデルに特徴的な白質病変について経時的に詳細を検討した。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ると指摘する意見やBinswanger病の病態との類似性を指摘する意見などから、われわれのモデル動物はNPHのモデル動物になりうる可能性がある。

(担当：工藤 喬・車谷隆宏・武田雅俊)

## 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に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、手術時期を失する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循環代謝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（髄液タップテスト）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

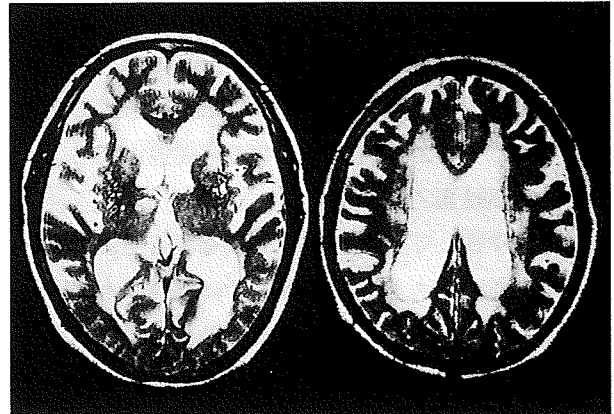


図 3 特発性 NPH 患者の T2 強調 MRI

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つつある。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 ( $^{133}\text{Xe}$ -CT)、あるいはPET (positron emission tomography)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、シャント手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

シャント手術有効例では、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。シャント手術が有効な症例の多くで、シャント手術後に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。

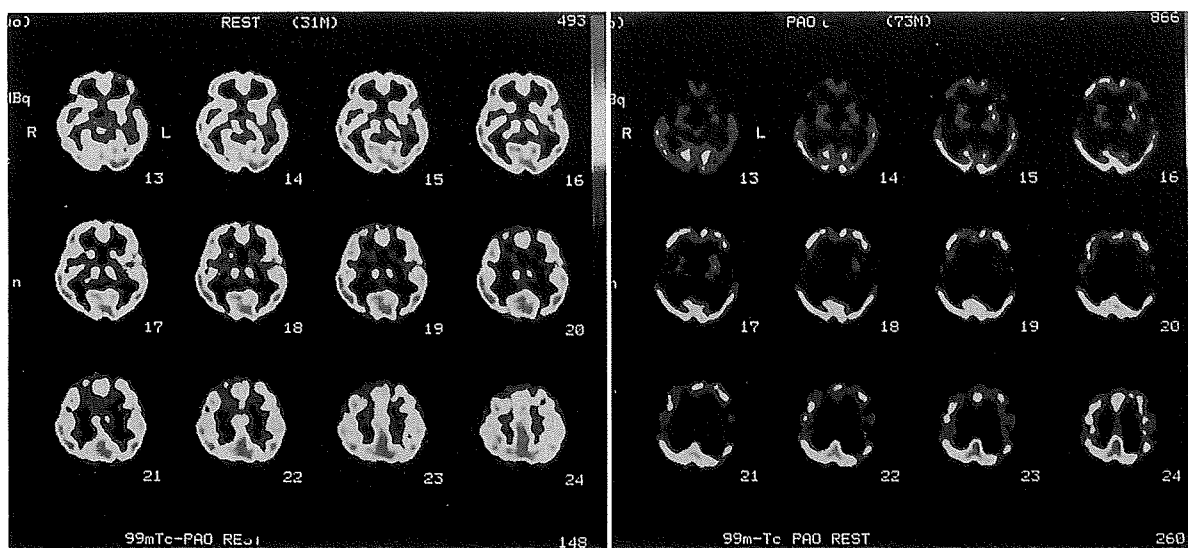


図4 正常(左)と特発性NPH患者(右)のSPECT

## (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、シャント手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、シャント手術が効を奏する症例がある。また、実際にシャント手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手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)

### 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

外来診療における髄液タップテストで診断可能な特発性NPH患者の頻度とシャント手術の有効性を調査した。

平成10年3月から6月までの4か月間に外来受診した4106人(延外来数15368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。

外来にて18Gスパイナル針で腰椎穿刺を行い、髄液を最低5 ml排液した。7日以内に再診し、症状の軽快が認められ、本人、家族の了解が得られた23症例(65~93歳、平均76.7歳、男性14例、女性9例)に対し、MEDOS可変式バルブを用いてV-PないしV-Aシャント手術を行った。術後の症状の変化、低髄圧症状の有無や経時的CTにおける脳室の大きさ、硬膜下腔の拡大の程度をみて、適宜バルブ圧を変更した。髄液タップテスト前後の症状の変化、シャント手術前後の症状の変化およびCT所見を分析し、シャント手術のよい適応となる症例の症状、CT所見を検討した。

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、見当識障害や記憶力障害などの痴呆症状が45%、尿失禁が18%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(59%)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例は、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、痴呆すべ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。

本人、家族の了解が得られた23例(65~93歳、平均76.7歳、男性14例、女性9例)に対し、MEDOS可変式バルブを用いた21例にV-Pシャント、2例にV-Aシャント手術を行った。シャント手術後、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たのみである。シャント手術後症状の軽快が思わしくなく、シャント無効と判定した症例は5例で、痴呆を症状の主体とした3例、術後肝不全が急速に進行し不幸な転帰をとった1例が含まれていた。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く、シャント手術後に軽快した痴呆症状は、反応性の低下や軽度の見当識障害といった軽い症状が多かった。

シャント手術時、MEDOS可変式バルブ圧は脳室穿刺時の髄液圧に応じて80~120 mmH<sub>2</sub>Oに設定した。術後、症状の変化をみながらバルブ圧を変更し、現時点で120 mmH<sub>2</sub>Oに設定している症例が3例、110 mmH<sub>2</sub>Oが2例、100 mmH<sub>2</sub>Oが4例、80 mmH<sub>2</sub>Oが8例、70 mmH<sub>2</sub>Oが3例、50 mmH<sub>2</sub>Oが3例である。歩行障害や尿失禁は軽快したものの痴呆の軽快がなく、バルブ圧を50 mmH<sub>2</sub>O、70 mmH<sub>2</sub>Oに下げて経過をみている症例が5例あるが、痴呆の軽快はみられていない。シャント手術時のバルブ設定圧80 mmH<sub>2</sub>O、90 mmH<sub>2</sub>Oで硬膜下水腫を併発した症例が3例(13%)あり、1例は転

倒して急性硬膜下水腫へと移行したが、手術することなくバルブ圧を120 mmH<sub>2</sub>Oに上げることにより軽快し、症状の増悪もみられなかった。低髄圧症候群と考えられる頭痛が出現した症例が2例(9%)みられた。シャント手術後、脳室サイズの縮小が認められた症例は65%であった。シャント手術前にPVLが認められた症例は15例(65%)であったが、術後にPVLの消失または減少がみられた症例は5例(22%)であった。

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。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たのみである。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も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、シャント手術後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症状の主体とした症例で、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。

今後の課題の1つは、シャント手術無効例をいかに減らすかであり、痴呆症状が当初考えられたほど軽快しないことを認識したうえで、患者、家族と主治医以外に特発性NPHについての専門知識をもった第3者が手術適応の検討に加わるのが有効と思われた。もう1つの課題は、1回の髄液タップテストで症状の軽快がみられなくても、必ずしもシャント手術が無効でない症例があるはずであり、複数回の髄液タップテストやCT脳槽造影との組み合わせなどの検討が必要であると思われた。

(担当：梶原収功・岡本右滋)

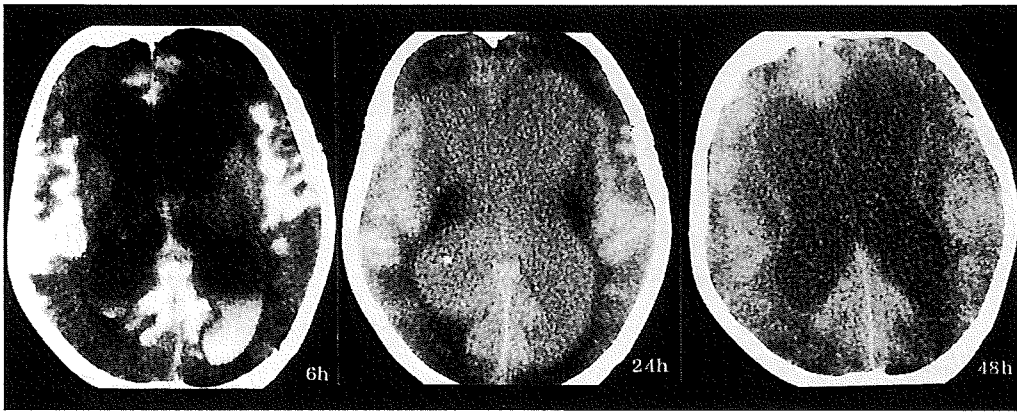


図5 特発性 NPH 患者の CT cisternography type III

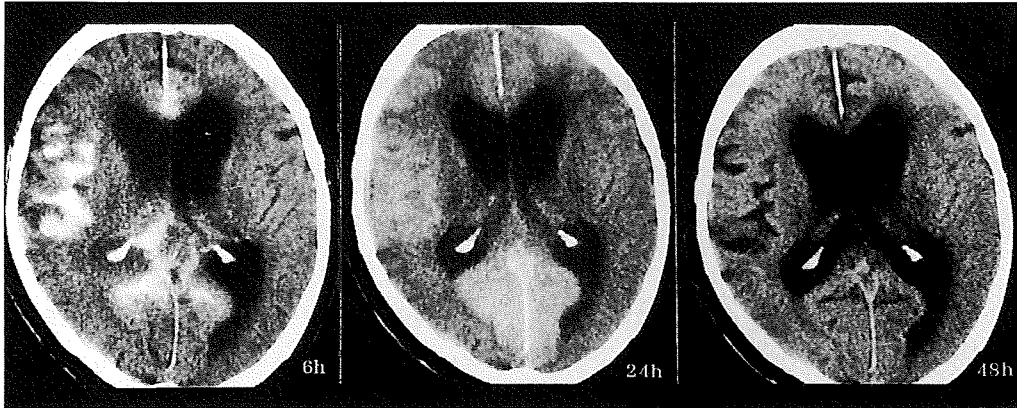


図6 特発性 NPH 患者の CT cisternography type IV

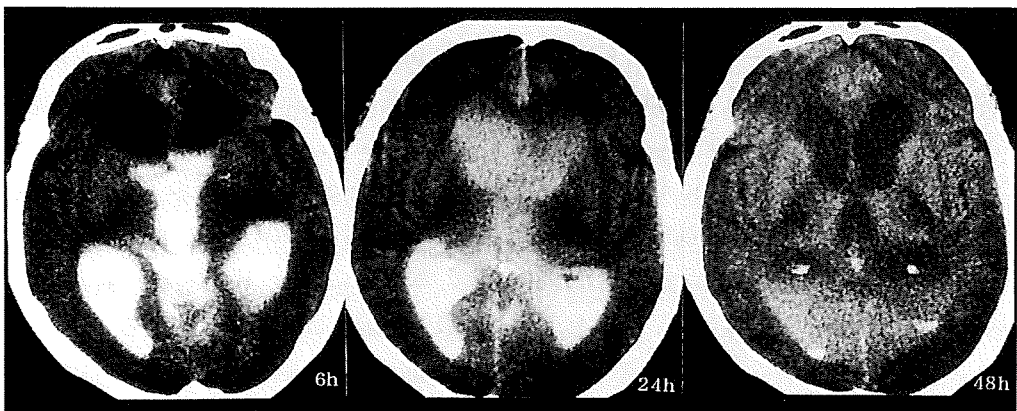


図7 特発性 NPH 患者の CT cisternography type IV

### 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の造影剤ほど目立たない(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手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例がシャント手術に反応したがfairにとどまった。Type IVはtypical NPH patternと考えられるが、24例中23例はシャント手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障害を合併した症例で、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、シャント手術により改善した。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、シャント手術に反応した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はシャント手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、シャント手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にシャント手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、シャント手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を調べた(*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手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圧持続測定用のものでよいが、血圧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、これを先に作成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ア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アフラムに接続する。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峻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、① CT 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る, 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 ( $\Delta$ 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 $\Delta$ ICPは $13.5 \pm 6.3$  mmHgであったのに対し, 無効群では $\Delta$ ICPが $4.8 \pm 5.7$  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,  $\Delta$ 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,  $\Delta$ 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,  $\Delta$ 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。

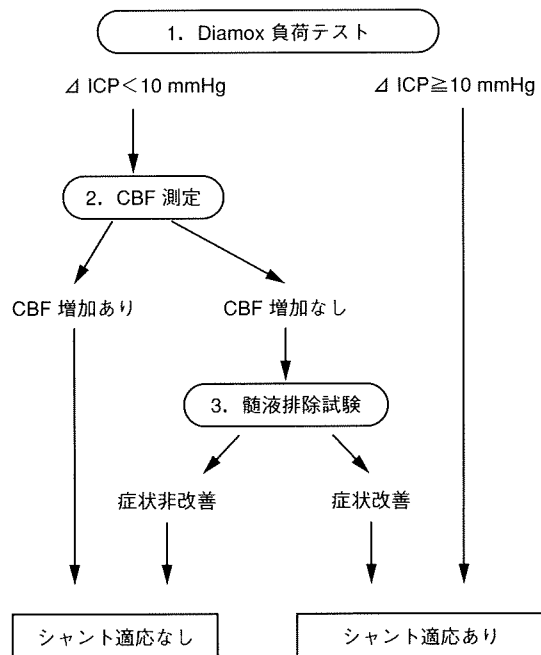
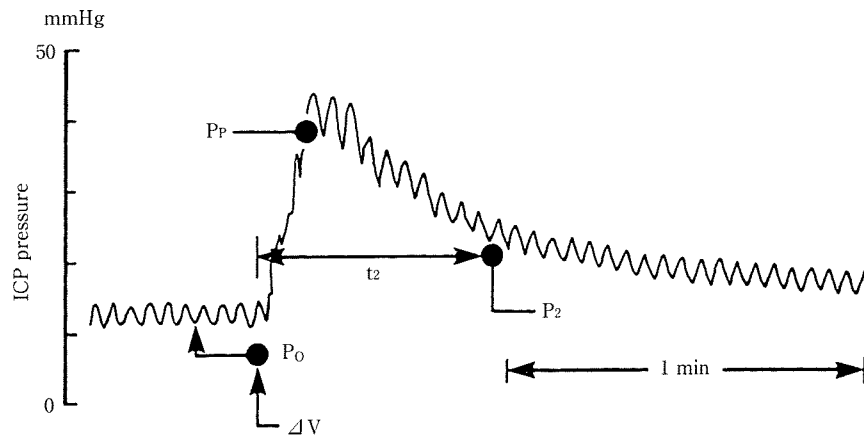


図8 Diamox 負荷テストを用いたシャント適応決定のフローチャート

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増加がみられない例や, 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手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)

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

$\Delta V$  = 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, $R_0$ ) 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  $R_0$  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、 $R_0$  が 20 mmHg/ml/min 以上のときには NPH が疑われる。

$R_0$  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

に関する  $R_0$  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  $\gamma$  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定量

脳血流の測定方法としては、放射性的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- $^{123}\text{I}$  パラヨードアンフェタミン (パーヒュザミン®)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヘキサメチルプロピレンアミノキシム (セレプロテック®)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -エチルシステネイトダイマー (ニューロライト®) および  $^{133}\text{Xe}$  ガスまたは注射液がある。 $^{133}\text{Xe}$  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  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の物理的減衰 (半減期 6 時間) の許す限り任意の時間内、 $^{133}\text{Xe}$  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。 $^{133}\text{Xe}$  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で、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。シャント手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、シャント手術を急ぐ必要があると考えられる。

(担当：松田博史)

#### PET による脳循環代謝測定

$^{15}\text{O}$  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、 $^{15}\text{O}$  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。

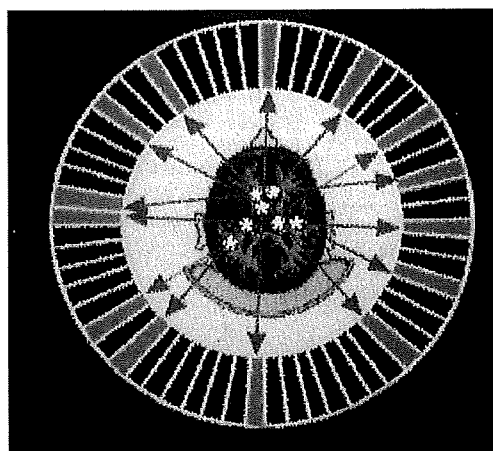


図 10 ポジトロン CT による同時計測を示す模式図

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 $^{15}\text{O}$ 標識ガスによる脳血流代謝測定では、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ 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 $\text{C}^{15}\text{O}$ を一定時間吸入したのち、脳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。 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ 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, rCMRO<sub>2</sub>)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。 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ は吸入後、肺内でcarbonic anhydraseの作用のもとに $\text{H}_2^{15}\text{O}$ に変換される。 $^{15}\text{O}_2$ は脳内で $\text{H}_2^{15}\text{O}$ に代謝されるので、 $^{15}\text{O}_2$ については吸入後血中に取り込まれた成分と脳内で $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 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( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ )に代謝されたかが、

酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)である。また $\text{C}^{15}\text{O}$ 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。

$^{15}\text{O}$ 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手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20~30ml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 $^{15}\text{O}$ 標識ガス吸入法によるPETを行い、臨床症状の改



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。

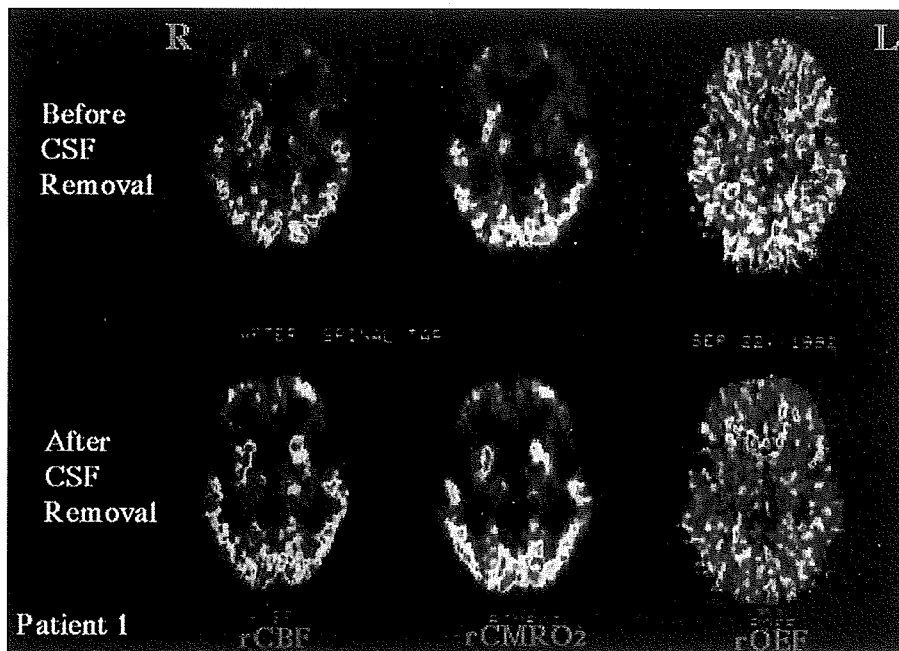


図12 PET画像(基底核と視床を含む断面)

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rCMRO<sub>2</sub>、右側がrOEFを示す。



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, rCMRO<sub>2</sub> 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、基底核を含むほとんどの脳局所領域で上昇を認めた。rCMRO<sub>2</sub> は大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, rCMRO<sub>2</sub>, 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 の一般的治療法であるシャント手術においても 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 24 ml 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, rCMRO<sub>2</sub> とも小脳, 基底核と大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-L-<sup>123</sup>I-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

各スライスの SPECT 像を作成する。OM (orbitomeatal) 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 の方が局所脳血分流分布をより反映するといわれている。最近では, SPECT で <sup>99m</sup>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)

#### Xe-CT による CBF 測定

従来 of Xe による 2 次元 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, シャント手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、いずれもシャント手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 glycerol 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考えられる。

(担当: 堀部 邦夫)

### 脳血管反応性の測定

$^{99m}\text{Tc}$ -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 (%) =

$$\frac{\text{Diamox 負荷後の脳血流量} - \text{負荷前の脳血流量}}{\text{Diamox 負荷前の脳血流量}} \times 100$$

測定結果は mean  $\pm$  SD (%) で示した。

脳血管反応性の正常値は  $13.1 \pm 4.6\%$  (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  $-0.1 \pm 2.4\%$  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  $8.6 \pm 4.6\%$  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  $13.1 \pm 6.0$  (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、シャント手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 (できないときは左) 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。

$$AO_2 = 1.39 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0.003 \cdot PO_2$$

$$JO_2 = 1.39 \cdot Hb \cdot SjO_2 + 0.003 \cdot PjO_2$$

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  $0.41 \pm 0.04$ 、続発性 NPH で  $0.45 \pm 0.02$  と亢進し、高値であるほどシャント手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)

### 核医学指標による治療効果予測

前回、Binswanger 病症例を対象として髄液排除試験をし、歩行、知的機能などの臨床症状の改善の検討を行った。試験前後で  $^{15}O$  標識ガス吸入法による PET を行い、髄液排除試験後、臨床症状の改善群では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がなかった。これらの脳循環代謝の指標の変化は、髄液排除試験後に脳室の拡大が軽減され、脳血流量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、脳血流量は増加すると考えられる。 $^{99m}Tc$  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、髄液排除試験後の脳実質の動静脈の血流の改善を脳血流量として観察できる。今回、髄液排除試験の前後で脳循環不全の改善を検出するため、脳血流量 SPECT による検査法の開発を行った。

体内  $^{99m}Tc$  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  $^{99m}TcO_4$  740 MBq を投与する。体内で標識された  $^{99m}Tc$  赤血球は 15 分後に平衡に達し、循環する脳血流量の分布を観察できる。

1) 髄液排除試験前に体内  $^{99m}Tc$  赤血球標識法にて赤血球に  $^{99m}Tc$  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 SET 070）にて 30 分間の収集により脳血流量 SPECT

を撮像し、終了時に 3 ml の静脈採血を行った。

2) 髄液を 20 ml 採取した。（髄液の放射能活性はない。）

3) 髄液排除試験 3 時間後に新たな放射性薬剤を投与することなく脳血流量 SPECT を再度撮像し、終了時に 3 ml 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  $^{99m}Tc$ -HMPAO 370 MBq を投与し、脳血流 SPECT を撮像した。

4) X 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排除試験 3 時間後の脳血流量 SPECT に設定し、さらに髄液排除試験前の脳血流量 SPECT においても同位置の関心領域を設定した。

5) 髄液排除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、脳血流量 SPECT における関心領域のカウントを  $^{99m}Tc$  赤血球の分布、つまり脳血流量に変換した。次いで髄液排除試験前後の脳血流量の変化率を求めた。

脳室拡大を認めた 7 例（男性 6 例、女性 1 例、平均  $75 \pm 6$  歳）において、本法にて白質の脳血流量の変化を求めた。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  $91.85 \pm 4.86\%$ 、髄液排除試験 3 時間後では  $95.52 \pm 1.82\%$  であった。また白質の脳血流量の変化において、低下群が 5 例で平均  $-6.69 \pm 5.75\%$ 、増加群が 2 例で平均  $6.09 \pm 5.53\%$  であった。

水頭症ではシャント手術が有効な例もあり、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。このような有効例では、髄液排除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、この結果脳血流量が増加する。本法は、赤血球に  $^{99m}Tc$  を 1 回標識すれば髄液排除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流量として捉えることができる。髄液排除試験前後において脳血流量 SPECT にて脳実質の動静脈の血流改善を脳血流量の増加として観察できる。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。

(担当：林田孝平・宮下光太郎)

## (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 (rSO<sub>2</sub>) を連続的に安静時と glycerol 負荷後に測定した。

シャント手術有効群は安静時 rSO<sub>2</sub> 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 rSO<sub>2</sub> 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 Innotest 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