

200500890A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

# 正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と 治療に関する研究

(H17-難治-17)

平成17年度 総括・分担研究報告書

Annual Report of the research committee of normal pressure hydrocephalus and related disorders, studies on the etiology, pathogenesis and therapy

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2005-Nanchi-17)

平成18(2006)年3月

主任研究者 湯 浅 龍 彦

## 目 次

<b>I. 総括研究報告</b>	
正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 湯浅 龍彦	----- 1
<b>II. 特別講演記録</b>	
わが国におけるNPH研究の流れー班研究を中心にー 森 惟明	----- 7
<b>III. 分担研究報告</b>	
1. 特発性正常圧水頭症に目を向けることの意義 湯浅 龍彦	----- 11
2. 特発性正常圧水頭症の原因と病態研究 鈴木 則宏	----- 15
3. 市中病院神経内科における正常圧水頭症診療上の諸問題に関する研究 後藤 淳	----- 17
4. 特発性正常圧水頭症の有病率の推定 ～山形県高島町、山形県寒河江市における住民検診から～ 加藤 丈夫	----- 19
5. 検診受信者における脳室拡大例の臨床像に関する研究 稲富 雄一郎	----- 21
6. 老人福祉施設入所者における Evans index の計測 和泉 唯信	----- 23
7. iNPH 疫学研究のあり方について 『特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）』から 柴崎智美	----- 25
8. 特発性正常圧水頭症の画像診断における 冠状断像と水平断像の差異と精度に関する研究 本田 聡	----- 27
9. 特発性正常圧水頭症における高位円蓋部所見の画像研究 佐々木 真理	----- 29
10. Binswanger 型血管性痴呆と iNPH の接点 ー spinal tap test が及ぼす脳血流と代謝への影響の差異ー 成富 博章	----- 31
11. 特発性患者の脳血流:3D-SSP 法による解析ー 森 敏	----- 37
12. 特発性正常圧水頭症における髄液のプロテオーム解析に関する研究 新井 一	----- 39
13. 特発性正常圧水頭症における髄液のプロテオーム解析に関する研究 富永 悌二	----- 41
14. 特発性正常圧水頭症の歩行障害と重症度分類に関する研究 新村 核	----- 43
15. 特発性正常圧水頭症における歩行障害 石川 正恒	----- 45
16. 特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究 堀 智勝	----- 47
17. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害に関する研究 数井 裕光	----- 49

18. iNPHにおける高次機能の変化 佐々木 秀直	-----	51
19. 正常圧水頭症の排尿障害に関する研究 榊原 隆次	-----	53
20. 経頭蓋的磁気刺激検査によるNPHとパーキンソン症候群 (パーキンソン病及び進行性核上性麻痺)の鑑別法の検討 中野 今治	-----	55
21. ビンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討 大浜 栄作	-----	57
22. 皮質下血管病変を有する特発性正常圧水頭症に対する VPシャント術の有効性の検討 森 悦朗	-----	59
23. ガイドラインとSINPHONIより見えてきた高齢者iNPHの諸問題 橋本 正明	-----	61
24. 正常圧水頭症と頸椎症合併の診断・治療に関する研究 湯浅 龍彦	-----	65
25. さまざまな神経疾患を背景にもつ正常圧水頭症の診断・治療に関する研究 湯浅 龍彦	-----	67
<b>IV. 資料</b>		
1. 夏季ワークショッププログラム	-----	69
2. 班会議プログラム	-----	83
3. 多施設共同研究計画書	-----	151
4. 登録ならびに評価に関する資料一覧	-----	161
5. 研究協力のお願いと同意書	-----	185
6. 倫理審査申請書	-----	195
<b>V. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	-----	199

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究

主任研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院 放射線診療部長

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)は高齢者の認知障害、歩行障害、転倒や寝たきりの原因として重要な研究課題である。本年度においては以下の研究成果が得られた。疫学データとして頻度が算出され、一般高齢者の2%に、療養型施設入所中の20%に脳室拡大が見られる。髄液プロテオーム解析から、leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein (LRG)は対照に比較してiNPH患者では著明に増加する。iNPHでは前部帯状回における血流低下が特徴的で、前頭葉機能が関連する注意機能、作動記憶、精神運動速度、遂行能力などが障害されている。シャント術により歩行障害は改善するも認知障害の改善は短期的には得られない。したがってiNPHは痴呆に着目するより treatable gait disturbance として認識すべきである。排尿障害では、尿失禁のみならずDHIC(排尿筋過活動+収縮不全の合併)する。経頭蓋磁気刺激検査におけるiNPHの特徴としては、抑制時間は延長、安静時刺激閾値は軽度低下していて、NPHとPDとはパターンが異なる。シャント術による合併症は、術後6.19%に流量過多による急性、慢性硬膜下血腫が発生した。ビンズワンガ一病との異同について、病理所見が検討された。頸椎症性失失歩は未だ広く認知されていないが、鑑別診断が重要であることが指摘された。

分担研究者

石川 正恒	田附興風会北野病院脳神経外科 部長
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科 高次脳機能障害学 教授
本田 聡	聖路加国際病院放射線科 医員
堀 智勝	東京女子医科大学医学部脳神経外科 主任教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科 教授
加藤 丈夫	山形大学大学院生命環境医科学専攻 生命情報内科学科 教授
新井 一	順天堂大学医学部脳神経外科 教授
和泉 唯信	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経内科 講師
稲富雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター 医長
大浜 栄作	鳥取大学医学部神経病理学 教授
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 助手
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科 医長
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野臨床神経学 教授
佐々木真理	岩手医科大学放射線医学講座神経放射線診断学 講師
富永 悌二	東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野脳神経外科学 教授
中野 今治	自治医科大学神経内科 教授
成富 博章	国立循環器病センター内科脳血管部門 臨床心理部長
新村 核	国立精神・神経センター国府台病院脳神経外科 医長
橋本 正明	公立能登総合病院脳神経外科 部長
榊原 隆次	千葉大学医学部付属病院神経内科 講師
森 敏	松下記念病院神経内科 部長

A. 研究目的

我が国が未曾有の高齢化社会に突入している中で、高齢者の認知障害、歩行障害、転倒や寝たき

りの原因として特発性正常圧水頭症(iNPH)は看過できない重要な研究課題である。本研究班の目的はiNPHの原因を探求しその病態を究明し、治療

法と予防法を開発し、もって老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。本研究班で今後3年間に取り組みたいと考える重点課題としては以下の4点である。

(その1) iNPHの診断基準の精度と妥当性の検証、(その2) iNPHの原因と病態研究：症例収集、背景疾患の検討、背景因子の解明、画像研究、髄液の研究、脳病理研究を通して iNPHの成立機転を明らかにする。(その3) iNPHの疫学的研究、(その4) iNPHの治療研究、手術症例と対照症例を登録し一定期間(術後最低1〜最大3年)その経過を観察し(コホート)、手術の効果(機能予後、生命予後、QOL改善)を評価するである。

## B. 研究方法

標記の目的達成を目指して、平成17年においては、夏季ワークショップを開催し、新たな研究班の目的の徹底と班員の相互理解と研究チーム作りをはかった。そして、髄液タップテストの意義を検証する研究計画書の整備、iNPHの手術症例のコホート研究の為にプロトコルを整備した。これまで iNPHの疫学研究はなされたことがない。当研究班では、地域の検診体制の中から、あるいは脳ドック検診の中から iNPH 予備軍をピックアップし、危険因子を解析できるように整備した。また、特用老人ホーム入所者を対象とした iNPH の疫学調査を実施した。iNPHの病態研究では、iNPHの認知障害の特徴、歩行障害の特徴、排尿機能の特徴、画像の特徴、病理学的検討を取り上げて研究を開始した。

以上のように、平成17年以内に iNPHの疫学研究、病態研究、病理研究、治療研究の体制が整備された。

当研究班の班員構成は、脳外科医のみならず神経内科医、基礎研究者を糾合して新研究班が組織されている。

本研究班の活動を通して得られるであろう研究成果と波及効果としては、特発性正常圧水頭症 iNPHの原因が明らかにされ、迅速な診断と治療法の開発により、わが国の高齢者医療の一端に新たな技術が導入され、老年期転倒防止、老齢期の歩行困難の解消、寝たきり防止、寝たきりからの解放、ある種の認知症の軽減、ある種の尿もれの解消、早期発見のツールの開発と治療法の開発により寝たきり予備軍の対策案の提案へと波及効果が見込まれる。而してこれに悩む患者のQOLの向上が謀られ、家族や介護の負担の軽減、高騰する医療費の削減に貢献することが期待される。

我々が今まさに研究をスタートしなければなら

ない理由がここにある。

倫理面への配慮)

## C. 研究結果

### (1) iNPHの疫学研究

過去に iNPHの疫学研究が実施されたことは国内外を通して初めてであろうと考える。本年度以下の通り貴重なデータが出てきた。加藤丈夫分担研究者らは山形県の地域住民を対象とした脳MRI検診を実施し、61歳の受診者223人中の1.3%に、そして、70〜72歳の受診者567人中1.8%に Evans Index  $\geq 0.3$  と高位円蓋部の脳溝とくも膜下腔の狭小化を認めた。一方、稲富雄一郎分担研究者は、熊本市内の脳卒中センターにおける脳ドック受診者244例中、受診時50歳以上の188例で検討し、Evans ratio  $> 0.3$  例を5例(2.7%)に認めた。さらに脳室拡大群と非拡大群の臨床像を群間比較し、空腹時血糖、拡張期血圧などが危険因子となっていることを指摘した。これはNPHの背景に動脈硬化の危険因子が存在することを指摘した重要な結果である。更に、和泉唯信分担研究者らは、特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームに入所中の60歳以上の109名で調査し、EI  $> 0.3$  でかつ画像上 iNPH が疑われたものは20名(18%)であったという。

つまり、一般住民検診、脳ドック検診、施設入所中の順に iNPHの疑診例(現段階ではリスク群の頻度と考える)が増加する傾向が如実に見てとれ、貴重な成果である。

### (2) iNPHと関連疾患の画像研究

画像研究は、本研究班では一つの中心的テーマである。ここでは、iNPHの診断根拠となる画像の特徴を明らかにして簡便な診断基準を提案することと、iNPHの病態研究手段としての画像研究がある。本田聡分担研究者(聖路加国際病院放射線科)と佐々木真理分担研究者(岩手医科大学放射線科)は、iNPHの画像診断法を検討し、iNPHの高位円蓋部所見の検出は必ずしも冠状断でなくても水平断のみでも十分に正確な判定が可能であって有用であると結論した。

一方、iNPHの病態研究に関わる画像研究の成果として、森敏分担研究者(松下記念病院)は、脳血流を<sup>123</sup>I-IMP SPECTを3D-SSP法で解析し、前部帯状回における血流低下が iNPHの特徴的なパターンであるとした。また、成富博章分担研究者と宮下光太郎協力者(国立循環器病センター)らは、Binswanger型血管痴呆患者において iNPHを合併

する例においてシャント術前後でPET検査を実施し、術後rCMRO<sub>2</sub>の改善を得た部位は小脳と基底核のみで有意の結果であったという。

### (3) 髄液の解析、プロテオーム解析

iNPH 患者の髄液そのものを分析することは、iNPH の病態を考える上で重要な研究方法である。これまで文献的に iNPH において検討された髄液中の各種マーカーとしては、tau, neurofilament, GFAP, A $\beta$ , delta-sleep-inducing peptide, peptide YY, somatostatin, monoamine, lactic acid, cholecystokinin, さらに血清 ApoE 遺伝子多型,  $\alpha$ -1-antichymotrypsin 濃度などである(鈴木則宏分担研究者 慶應義塾大学)。一方、髄液プロテオーム解析では、iNPH の髄液中に含まれるタンパク質解析を網羅的に行い、本疾患に特異的な髄液中タンパク質の同定を試み、本疾患の病態の解明と補助診断法としての髄液診断を確立することを目的とする(富永悌二分担研究者 東北大学大学院)が、分担研究者新井一ら(順天堂大学)は、髄液プロテオーム解析から、leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein (LRG) は対照に比較して iNPH 患者では著明に増加している、iNPH の初期診断に役立つマーカーとなる可能性を示唆した。

### (4) 病態解析 (歩行、認知機能障害、排尿障害、神経生理学的研究)

#### (a) iNPH の歩行の特徴:

石川正恒分担研究者(北野病院)は、iNPH では歩行障害、認知障害、尿失禁の3徴のうち、もっとも頻度の高いのは歩行障害であり、シャント術後に最も改善率の高いのも歩行障害であった。iNPH は treatable dementia として語るより、treatable gait disturbance として認識する必要があることを強調した。また、堀智勝分担研究者(東京女子医科大学)らは、歩行解析靴を用いて歩行解析を実施し、まづ、正常歩行では床接地時(踵)と蹴り出し時(つま先)にピークを持つ2峰性の接地パターンとなるのに対して、iNPH 患者では足の挙上が小さいために踵が早く接地し、その後で重心が移動(踏み込み)し、蹴り出し時に負荷にかかる3峰性のパターンが多くみられるとした。また、cadence(時間当たりの歩数)でみると、iNPH では一般に減少しているが、歩行障害が軽度(初期)の場合、cadence を大きくし歩幅の狭小化を補うことで速さ自体はほとんど変化していないことが多いことが判明した。一方、新村核分担研究者(国立精神・神経センター国府台病院)は、特に重症度の

高い症例については歩行障害の評価方法に対する再検討の必要があることを指摘し、JNPHGS-R を用いて各症例における歩行機能・認知機能・排尿機能の術前後の変化を評価した。さらに歩行機能については別に Motor age test (MAT) も用いて評価した。

#### (b) iNPH の認知機能障害:

数井裕光分担研究者(大阪大学大学院)らは、Alzheimer 病と iNPH 患者での群間比較の結果、iNPH 例では、記憶、見当識の障害は AD よりも軽度であるが、前頭葉機能が関連する注意機能、作動記憶、精神運動速度、遂行能力などは AD よりも重度であることを指摘した。佐々木秀直分担研究者(北海道大学大学院)らも iNPH の認知機能障害は前頭葉機能低下であることを指摘し、タップテストやシャント術後の早期では、低下した認知機能が正常範囲内にまで改善するのは難しいことを指摘した。正常圧水頭症の高次脳機能障害が果たして「治癒しうる痴呆」と言えるのかどうか疑問を投げかけた。今後長期の経過観察と検討が必要である。

#### (c) 排尿障害:

榊原隆次分担研究者(千葉大学医学部)は、iNPH における排尿障害では、尿失禁のみならず DHIC(排尿筋過活動+収縮不全の合併)による排出障害をきたすことがあることを初めて指摘し、エコー残尿測定を随時行なうことが重要であるとした。

#### (d) 経頭蓋的磁気刺激検査:

中野今治分担研究者と川上忠孝共同協力者(自治医科大学内科学講座神経内科)らは、NPH とパーキンソン症候病及び進行性核上性麻痺の鑑別法に経頭蓋的磁気刺激検査(TMS)を施行し、NPH では、SP(抑制時間 silent period)は延長、MT(安静時刺激閾値 motor threshold)は軽度低下、PSP 群では、SP は延長し、MT は軽度上昇する傾向、PD 群では、SP は短縮するが MT はほぼ同じ値をとった。このように TMS を用いて MT・SP を測定することにより NPH と PD、PSP を鑑別することが可能であった。

### (5) 病理学的研究

大浜栄作分担研究者(鳥取大学医学部脳研脳神経病理部)は、ピンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討を実施し、生前 V-P シャントがなされた5例を含め23例全例で、①高位円蓋部脳溝の狭小化、②局所性脳溝拡大、③シルビウス裂拡大は認められなかったとした。

## (6)手術効果に関する研究

橋本正明分担研究者(公立能登総合病院)は、1993.Janより CHPV を使用した 280 症例を対象に、再手術を要した shunt 合併症の現状を検討した。シャント術後の合併症は大きく機能不全と過剰排泄の 2 種類に分けた。機能不全はチューブ・トラブル 2.6%あり、慎重な手術により回避可能と判断する。iNPH の患者では転倒、頭部外傷を含めて 6.19%に流量過多による急性、慢性硬膜下血腫に外科的処置を要した。特に iNPH 症例では髄液過剰排泄問題が多く、CHPV は圧可変式とはいえ、その本態は差圧バルブであり、調節困難な流量過多もあり注意を要する。今後、シャント治療後の合併症の克服に向け、iNPH の治療に適したシャント・システムの選択や管理法の合理化が必要であることを指摘した。

シャント術の効果と影響に関して、森悦朗分担研究者(東北大学大学院)らは、VP シャント術により著名な歩行の改善が認められた。しかし、認知機能障害の有意な改善は認められなかった。VP シャント術は皮質下血管病変の合併を有する特発性正常圧水頭症にも臨床症状の改善をもたらす有用な治療法であると考えられる。ビンスワンガー病と診断を下す前に iNPH の病態への関与を考慮すべきであると警鐘を鳴らした。

## (7)鑑別疾患とそれに合併する NPH

iNPH はしばしば他の変性疾患、Alzheimer 病、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症(本誌和泉論文)、多系統萎縮症、純粋易転倒症候群(PEFS)、純粋アキネジア、原発性進行性すくみ足障害 (PPFG)などに伴って出現する。岩村晃秀研究協力者(国立精神・神経センター国府台病院)らは、iNPH 患者に合併した変形性頸椎症に伴う失立失歩と呼ばれる歩行障害を報告した。この頸椎症性失立失歩は未だ広く認知されておらず、これと正常圧水頭症の歩行障害を臨床的に鑑別することは難しい。

NPH には、認知障害や運動障害以外にも実に多彩な高次脳機能症状を合併する。apathy、情動障害、失認、注意障害、失読、失書、失算などもしばしば見られる。一方、NPH に情動障害が主体の iNPH 症例がある。このような例は疑診例とされてしまいがちであるが、明らかにシャント術が有効なことから重要な NPH の病型として認識する必要がある。

(8)その他 冒頭にも述べたように iNPH/iCHE の概念と意義が国民に広く正しく認識されていると

は言い難い状況がある。一般への普及にはまだまだ多くの問題を抱えているが、後藤淳分担研究者(東京都済生会中央病院)らは、NPH 診療における、さまざまなレベルでの問題を指摘している。即ち、一般の国民に対してどのような症状があれば、どのタイミングでどこの病院のどの科を受診したらよいかははっきりしていない。いざ受診したとしても診断から治療への流れがはっきり伝わっていない。iNPH 概念の混乱と未整理状態が未だ続いている現状では、インフォームドコンセントに際しての整備されたエビデンスに基づく情報が不足している。患者と家族のための生活指導、生活リハビリ、転倒事故、骨折予防の具体的対策、社会資源の体系化などが早急に求められる。iNPH 診療における patient's delay と doctors' delay を防ぐためにも一般医療のためのガイドラインが必要であることを指摘した。

## D. 考察

iNPH の年間新規患者数については海外の報告で 100 万人あたり 2.2 人という推計値が出されている(Neurology 1992;42:54-59)のみであったが、本邦でのデータはこれまでは全くなかった。今回 3 施設から 3 種の異なったレベル(住民検診、脳ドック、療養型施設)で iNPH のリスク群としての頻度が算出され、高齢者のおよそ 2%に、そして療養型施設入所中のおよそ 20%に脳室拡大が見られるという分けて、今後はこれらの中から iNPH 確診例がどれくらい出てくるのかを算定して行く必要がある。いずれにしても今回の調査の意義は大きい。勿論、今回このような疫学データが出せるようになったのは、我が国では 2004 年に提案された iNPH ガイドラインに沿った診断基準が整備されたおかげである。

次に、iNPH の病態研究は本研究班の柱の一つである。歩行、認知機能、排尿障害について従来にない結果が出された。特に諸外国とは言語体系の異なる日本人では独特のアプローチが必要である。

iNPH の病因とも一部関係してくるが、様々な疾患に合併する iNPH については詳細な検討を続けるべきである。それは、iNPH の本態が髄液循環不全であるとの仮説に立脚する時には、様々なレベルで生じるかもしれない髄液還流障害因子の特定が重要になるからである。今回髄液プロテオーム解析示された leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein の増加という結果は、iNPH の診断マーカの意義としてのみならず、今後 iNPH の機序を考える上で一つの手がかりになるかもしれない。今後も髄液を対象とした研究は重要である。iNPH の病態解明と共に

新たな治療法、あるいは予防法の開拓を続けて行かねばならない。

以上、平成 17 年度から新たに始まった本研究班で扱う特発性正常圧水頭症は、印象的にはパーキンソン症候群の数%がこれに該当すると思われるが、老年期社会を迎えて大きな克服課題の一つになることは間違いない。現時点では、診断基準がようやく整備されたところであるが、発症機序や従って根本療法、更には予防法についてはこれからの大きな問題として残されている。その意味から本疾患を難治性疾患として研究を推進することの意義は大であると考ええる。

#### E. 結論

1)本年度は、本研究班のスタート年にあたり、iNPH に関する初めての疫学データ、歩行解析、認知機能障害の特徴、画像研究のための新たなかつ簡便なガイド、脳機能画像による病態機序、髄液研究、症例研究が推進され、一定の成果があがった。

2) 次年度に向けては、それぞれの研究の幅と深みを増して行くべきと考える。さらに、iNPH の病態（本質）に迫る研究を進めなければならないが、髄液そのものを対象とした研究、iNPH 患者の多因子解析からリスクファクターを特定して行く作業

が大切と考える。

3) 治療に関しては現在実施されているシャント術の技術向上を目指すのは勿論、あたらな根本療法、内科的治療法、さらに進んで予防法の開発が大きな課題である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## II. 特別講演記録

わが国におけるNPH研究の流れ—班研究を中心に

History of study on normal pressure hydrocephalus, based mainly on the results achieved by the research committee of “intractable hydrocephalus” sponsored by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

高知大学名誉教授 森 惟明  
Koreaki Mori, M.D.  
Professor Emeritus Kochi University

別冊請求先: 森 惟明  
〒781-8132 高知市一宮東町5丁目25-7

要 旨

1965年、Adams と Hakim により提唱された「正常圧水頭症」(NPH) という疾患は、その症状としてみられる高齢者の痴呆が髄液シャント手術により改善できるという画期的なもので、一躍脚光を浴びるようになりました。

1978年から旧厚生省の水頭症研究班ではNPHの研究が開始されましたが、脳萎縮との鑑別が困難で、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かったことから、脳神経外科医には次第に注目されなくなりました。

近年、我が国が高齢社会を迎えたことから、特発性NPHが改めてクローズアップされるようになりました。

本稿では、これまでの班研究を中心に、その成果を振り返り、今後の問題点につき述べます。

キーワード: 特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus)、班研究 (study sponsored by the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan)、診療ガイドライン (guideline for the diagnosis and management of idiopathic normal pressure hydrocephalus)

本 文

わが国における正常圧水頭症の研究の流れに関して、以下に概説します。

● 水頭症が何故、厚生省(現厚生労働省)の調査研究事業の対象となったか  
水頭症が難治性である場合、または、二次的に難治性となった場合には、小児では知能の発育が障害され、成人では痴呆の原因となります。  
そこで、厚生省は水頭症を難病と位置付け、昭和53年から水頭症調査研究事業を開始しました。

● 班研究を中心とする、これまでの水頭症調査研究の変遷(表1)  
最初の森安班では、正常圧水頭症を研究対象にしました。松本班、菊池班では、特に水頭症の型にとらわれずに研究が行われました。森班では、最初の4年間は胎児期から高齢者にいたるあらゆる型の水頭症について調査研究に当たりましたが、その後の3年間は特発性正常圧水頭症に特化して研究が行われました。山崎班では、先天性水頭症を対象に研究が行われ、この時期には正常圧水頭症の研究は一時中断しました。

森班終了後は、平成11年、主として班員が中心となり発足した日本正常圧水頭症研究会へと研究が継承されました。

平成17年より始まった湯浅班では、日本正常圧水頭症研究会の世話人が班員として加わり、「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療」につき研究が行われることになりました。

● 班研究を中心に、これまでの研究で明らかになった成果と、課題とし残されている問題点について

○ 正常圧水頭症の定義

1965年、Hakim と Adams は、高齢者の痴呆、歩行障害、尿失禁の3徴候を示す水頭症に対して「正常圧水頭症」という名前をつけました。

シャント手術により痴呆を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を浴びるようになりました。

しかし、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症状が改善する場合と規定されていますので、シャント手術をして症状の改善を確認してからでないと診断が確定できません。

脳神経外科医の間では、シャント手術を行う前に、その有効性を高率に予測する診断基準がないために、治療に関する関心が薄れていきました。

そこで、研究班では、正常圧水頭症に対するシャント手術の術前効果を予測する診断基準の確立を目指して研究を進めることになりました。

#### ○ 従来から知られている水頭症と正常圧水頭症の違い

水頭症は、髄液循環障害により脳室が拡大し、頭蓋内圧（髄液圧）が亢進する病態であります。しかし、正常圧水頭症は、髄液圧が正常範囲であるのにも関わらず脳室が拡大し、脳萎縮と紛らわしい脳室拡大を示します。

正常圧水頭症における脳室拡大の機序は、病因・病態の解明と共に解決を迫られる課題となりました。

#### ○ 正常圧水頭症の分類

くも膜下出血などの後に起こる“続発性”正常圧水頭症の場合には、比較的早期にシャント手術が行われ、良好な治療成績をあげています。しかし、原因不明の“特発性”正常圧水頭症の診断はきわめて難しいため、これまで積極的に治療が行われませんでした。

#### ○ 特発性正常圧水頭症の病因

特発性正常圧水頭症では、髄液循環障害だけでなく、同時に何らかの脳実質の病変を有することが分かりました。

この病態には加齢加えて脳動脈硬化を基礎とした脳血管障害、あるいは、なんらかの脳の変性・脱髄疾患による大脳白質病変が存在し、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が起こりやすくなるものと考えられます。脳室がいったん拡大すると、それにとまって脳室周囲組織の微小循環がさらに悪くなるという悪循環を生じます。

患者の中には、水頭症の他に脳血管障害、ピンスワンガー病、アルツハイマー病などの疾患を合併することがあります。また、関連疾患が多く存在することから病態は均一でなく、多因子による病因が考えられ、広範なスペクトルを有することから、疾患というよりは症候群と考えられます。

#### ○ 特発性正常圧水頭症の三徴候

三徴候のうち最も多いのは歩行障害であることが判明しました。また、シャント手術が最も有効なものも歩行障害であります。三徴候を完全に揃えた典型例でなくても、歩行障害のみでもシャント手術の有効なことが多いことは注目に値します。

#### ○ シャント手術効果の術前予測

これまでシャント手術の手術適応は、治療効果が期待できないので高齢者に侵襲となる手術を行うべきでないとするものから、疑わしい症例全例に手術を行うというもので様々でした。

これまでの研究結果から、単独でシャント手術の有効性を術前に判定できる検査法はまだありませんが、症状と各種検査を組み合わせれば、シャント手術の有効な症例を術前に高率に診断できるようになりました。

##### ■CT・MRIによる画像所見

これまでの研究より、正常圧水頭症に特異的な所見は、脳室が拡大すると同時に、シルビウス裂、脳底部のくも膜下腔も拡大しますが、円蓋部のくも膜下腔は狭小化するという所見です。この像はMRIの前額断で明確に認められます。

##### ■髄液排除試験

腰椎から髄液を排出することにより、一時的に症状の改善のみられた場合には、手術の効果が期待できることから、この検査法は簡単でかつ最も信頼できる検査法といえます。

腰椎穿刺による排液よりドレナージによる方が高い予測率が期待されますが、高齢者にとって侵襲が強いことから、適切な検査法かどうか今後の検討を要します。髄液排除試験陽性でもシャント手術に反応しない症例が20%近く見られ、このような症例の扱いも課題として残っています。

##### ■髄液排除試験以外にシャント手術の有効性を術前に予測できる検査法

その他の補助検査法として、RI脳槽造影、頭蓋内圧持続測定、脳血流測定などが行われることがあります。これらの検査法の有用性については、今後の検討が必要であります。

#### ○ 特発性正常圧水頭症に対して行われるシャント手術

大部分の症例で、脳室-腹腔（V-P）シャント手術が行われますが、シャントの圧設定範囲がきわめて狭く、初期設定圧が適正でないと期待した効果が得られないことが分かりました。すなわち、髄

液の過剰流出だけでなく、過少流出も治療効果を妨げる要因となることが明らかとなりました。

患者が起立するとサイフォン効果のため髄液が過剰に流出し、硬膜下血腫を生じたりすることがあります。

現時点では、シャント・システムとして圧可変式バルブを使用し、体型などを考慮したきめ細かな初期圧設定を行い、必要に応じて圧調整を行うことで、最大限の治療効果があげられるものと考えられます。

#### ○ 重症度分類

研究班では、患者の重症度の客観的に評価と治療効果を判定のために、3徴候それぞれの重症度を5段階に分けた分類を作成し用いてきました。診療ガイドラインでもこの分類を基に改訂したものが提唱されていますが、将来的には、より一般的に用いられる重症度判定基準が必要となるかも知れません。

#### ○ 長期治療成績

研究班の調査結果によりますと、60～70%前後がシャント手術により、なんらかの症状の改善がみられ、そのうちの30%くらいが著明な改善を示しています。シャント手術による合併症を起こすことなく、髄液排出が適切に行われている場合には、シャント手術による症状の改善の持続は30～50%と推定されます。今後、更に調査が必要と思われれます。

#### ○ 特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン

研究班では、これまでの調査研究結果に基づき診断基準を作成しました。(図1)。

平成14年から、Dr. Marmarou と、日本において Consensus meeting が2回開催され、米国でのガイドラインに刺激され、日本正常圧水頭症研究会の世話人に臨床疫学の専門家が加わり、2年間かけて平成16年にEBMにもとづく診療ガイドラインが発刊されました。近い将来の改訂に向け、前方視的臨床研究のため SINPHONI (Japanese Study of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement) が開始され、近日中にその結果が報告される予定です。

新しく発足した湯浅班では、これまでの研究に引き続き新しい研究課題の取り組みが開始されましたが、その研究成果が期待される所でありまます。

#### ● 特発性正常圧水頭症研究の今後の課題

今後の課題を以下に列挙しておきます。

1. 定義の確立
2. 病態・病因の究明
3. 重症度分類（治療効果判定基準）の改訂
4. 診断法（検査法）ならびに治療法の確立
5. 長期予後の調査
6. エビデンスとなるような調査・研究成果の発表
7. 診療ガイドラインの改訂
8. 国際学会の設立

#### ● 参考文献

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. New England Journal of Medicine 273: 117-126, 1965
2. Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observation on cerebrospinal fluid dynamics. Journal of Neurological Science 2:307-327, 1965
3. Mori K, Mima T: Can we predict the benefit of a shunting operation for suspected normal pressure hydrocephalus? Critical Review of Neurosurgery 7:263-275, 1977
4. Mori K, Mima T: To what extent has the pathophysiology of normal-pressure hydrocephalus been clarified? Critical Review of Neurosurgery 8:232-243, 1998
5. Mori K: Management of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: A Multi-Institutional Study Conducted in Japan. Journal of Neurosurgery 95: 970-973, 2001
6. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al: Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. Journal of Neurosurgery 102:987-997, 2005
7. 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会平成8年度研究報告書(分科会長 森 惟明)、平成9年3月
8. 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会平成9年度研究報告書(分科会長 森 惟明)、平成10年3月

9. 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究分科会平成10年度研究報告書(分科会長 森 惟明)、平成11年3月
10. 厚生省難治性水頭症調査研究班作成小冊子「特発性正常圧水頭症とはどのような病気ですか」(患者向け)平成10年6月、にゅーろん社刊
11. 厚生省難治性水頭症調査研究班作成小冊子「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」(医家向け)平成10年11月、にゅーろん社刊
12. 日本正常圧水頭症研究会作成「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」平成16年5月、メディカルレビュー社刊

### Ⅲ. 分担研究報告書

特発性正常圧水頭症に目を向けることの意義

主任研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院部長神経内科

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)を研究班として取り上げることの意義と目的について論じた。iNPH は高齢社会を迎えた我が国にあっては、治療可能な歩行障害、あるいは治療可能な認知障害として重要な課題である。iNPH の原因と病態についての研究はこれまで関心の低かったこともあって必ずしも進んでいないのが現状である。「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」をスタートするにあたり、問題点を整理し、iNPH に関して緊急に実施すべき個別研究課題が何か、今我々はどうのような目標に向かって研究を進めてゆけばよいかについて本研究班の方針を示した。

はじめに

「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」班が平成 17 年度から新たにスタートした。本研究班のルーツは昭和 53 年の特定疾患調査研究事業「水頭症研究班」まで遡るが、そこでは、小児の先天性水頭症を主題として研究が進められてきた経緯がある。途中、平成 4 年から平成 10 年の間、高知医大の森惟明班長により正常圧水頭症に関する研究が行われた(本誌森論文参照)。その後、再び研究の主題が先天性水頭症に移って 6 年が経過し、本年度から再び特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure hydrocephalus(iNPH)の研究班としてスタートした。

今なぜ iNPH の研究が重要か。それは我が国が未曾有の高齢化社会に突入していることにも関連するが、iNPH が高齢者の認知障害、歩行障害、転倒や寝たきりの原因として看過できない、しかも正しく診断できれば治療法もあるということで、重要な病態であるからである。ただ、残念なことには、一般的には iNPH の意義が正しく認識されているとは言い難い状況があって、その臨床的、社会的意義については今後研究班の活動を通して明らかにされなければならない。

本稿では iNPH 研究班のスタートに当たり、本研究班で取り上げる課題と問題点がどこにあるのかということについて解説する。

I) iNPH の名称について

まず、「正常圧」という表現にはこれまでも何度も論議されて来た<sup>1)</sup>。決して「正常圧」ではないというのがその論議の核心である。髄液の圧の均衡としては緩やかな高圧に傾いている<sup>2)</sup>。Bret<sup>1)</sup>は、慢性水頭症 chronic hydrocephalus が実態を現す言葉として推奨している。同様の病態はどの年齢にも従って若年者にもあるとした。本研究班では、NPH の名称に関して論議するつもりはなく、より重要な論点である脳室拡大の機序

の解明と予防と治療法開発に重点を置く。現実的な問題を取り上げる立場から老年期における原因不明の慢性水頭症が研究の対象となる。その意味から、本研究班は、老年期の特発性慢性水頭症 idiopathic chronic hydrocephalus in elderly (iCHE)を対象とした臨床研究を目指すものである。

II) iNPH/iCHE の本態は何か

正常圧水頭症 normal pressure hydrocephalus (NPH)という概念は Adams RD, Fisher CM, Hakim ら (1965) らより以前からあったとされるが<sup>1)</sup>、近年この概念を普及させたのは、間違いなく Adams ら<sup>3)</sup>である。彼らは、くも膜下出血の後に歩行障害、認知障害、尿失禁を 3 徴とする症候群で、髄液を抜くことにより症状が改善するとした。このようなくも膜下出血や髄膜炎などの髄液吸収障害をもたらす明らかな原因のあるものと、そのような明快な原因疾患がなくて、慢性の水頭症を来すものがある。そのようなものを特発性 NPH(iNPH)と呼ぶ。

iNPH/iCHE は決して一つの疾患を表わすものではない。これが一つの疾患単位であるとするためには、原発性 primary の病態が存在するかどうか大きな鍵になる。それは今後の研究の伸展による分けであるが、現時点では疾患単位というよりは、様々な原疾患を背景に有する髄液循環動態異常に基づく症候群と見做すのが正しい立場と考える。それはあたかも高血圧症に様々な原因とリスクファクターが存在するのと同じと考えれば分かりやすい。髄液循環動態の異常があって、一見緩やかな平衡状態にあるものの慢性的に僅かの均衡の崩れがあって機能的・動的には脳圧亢進状態が潜在していて、画像で見れば、脳室が拡大している状態と考えるべきである。原因不明の慢性の水頭症という所以はここにある。この脳室拡大の機序を理解するには、髄液の産生、循環、吸収に関する生理的な側面と病態の解明が必須である。

そこで、iNPH/iCHEの本態が髄液動態異常にあるということは直感的に理解できるのであるが、具体的な機序となると明らかでない。iNPH/iCHEに関しては未だに不明の事が多い。iNPH/iCHEにまつわるミステリーを列挙すると、(1)脳室拡大がいつから始まったのか明らかでない。(2)脳室拡大があっても殆ど無症状の人もある。つまり脳室拡大と症状が相関しない。(3)症状が現れる時に最後の引き金となる因子が特定されていない。(4) iNPH/iCHEの画像所見上、本質的な所見と随伴所見とを区別しておく必要があるが今の所それが明らかでない。(5)髄液タップテストに見られるように僅か30mlの髄液を抜くだけでドラマチックに症状が改善する例がある。恐らく物理的に圧迫されたり、伸展されていた構造が除圧によって圧迫・伸展から開放されたと考える分けである。この際に脳のどの構造のどのような機能がこれに関わっていたのか明らかでない。(6)最後に iNPH/iCHEの本態が何か、何が髄液循環動態不全を引き起こすのか、まさに本研究班での研究を通して機序が明らかにされるであろう。

### III) iNPH/iCHEの背景因子

それでは、iNPH/iCHEの背景にはどのような因子、あるいは疾患があるのであろうか。どのようなリスクファクターが関わっているのだろうか。混乱を避けるために再度強調しておきたいことは、すくなくとも髄液の吸収障害が予測されるクモ膜下出血や明らかな髄膜炎の既往症例は本論議から除くが、ある疾患、例えば Alzheimer 病の患者に iNPH/iCHE が合併している場合<sup>4)-7)</sup>、Alzheimer 病における何んらかの因子が iNPH/iCHE の誘因となっている可能性があると考えられる。しかし、逆は真ならずである。同様の考え方は、Binswanger 病についてもいえるし、進行性核上性麻痺や<sup>8)</sup> 大脳皮質基底核変性症<sup>9)</sup> についてもいえる。つまり iNPH/iCHE の背景には様々な疾患が存在し、それらの疾患固有の因子がリスクファクターとして作用するかも知れないし、各疾患の共通項が特に重要なリスクファクターとして働く可能性もあるであろう。

### IV) iNPH/iCHEの本質的な問題は髄液にある

髄液循環動態不全症が iNPH/iCHE の本質的な側面であるとの立場からすれば、髄液そのものの研究が大切である。つまり、髄液の循環動態の研究と髄液を対象とした研究である。

(a)髄液の循環動態に関しては、髄液の産生、送り出し、吸収が深く関わっている。この生理的な側面については本誌の任にあらず、阿部の論文<sup>10)</sup>を参照願いたい。それによれば、髄液は、脳に123ml存在する。その内の25mlが脳室にあるとされる。側脳室、第3脳室、第4脳室の脈絡叢で毎分0.35-0.4ml、一日当たり500ml産生される。第3脳室から第4脳室へは中脳水道を通過して、脳

室からはマジャンデイ孔、ルシュカ孔を通り、脊髄中心管の最尾側は中山孔を通過してクモ膜下空に抜ける。正常では1日に4回すっかり入れ替わるとされる。髄液の吸収は、クモ膜顆粒から上矢状静脈洞への経路が主要な経路と考えられているが、これとは別に通常はくも膜下腔の毛細血管、脳へ出入りする動静脈周囲腔から盛んに吸収される。脊髄周囲の椎間孔の静脈からも吸収される。髄液の一部は、末梢神経の走行にともないクモ膜下腔が進展して神経周膜管内に及び全身に分布する。この経路が東洋医学の経絡であるとの説(橋本一成 第5回日本正常圧水頭症研究会特別講演「神経系の組織液としての髄液—その循環路、いわゆるマイナーパスウェイとその臨床的意義」)がある。

脳室から髄液が移動するに当たって髄液に波動を与え移動させ、送り出す力は何であろうか。それには、心臓の拍動、脳の弾性と軟性、脳室上衣細胞の絨毛の働きが重要である。

著者の仮説では、脳室上衣細胞の絨毛の働きの欠如、脳の弾性と軟性が失われること、脳へ出入りする動静脈周囲腔からの吸収低下が髄液循環停滞の主要な因子となっているものと考えている。脳実質で生じている様々な微小循環の障害や異常な蛋白の分泌やそれらのクリアランスの低下も加わって循環動態停滞が促進されると考えられる。

髄液と血液との間には、血液髄液関門があって、血液成分が髄液内にそのまま直接分泌されることはない。一方、髄液には、脳実質から、脳の血管周囲腔を通して様々な物質が分泌される。髄膜からも髄液に生理活性物質が分泌される<sup>11)</sup>。

(b)髄液の生化学的研究：NPHにおける髄液研究は、ダイナミクスと髄液に漏れ出すバイオロジカルマーカーとの関連が重要である。髄液中のTNF- $\alpha$ <sup>12)</sup>、glycosphingolipid (sulfatide)<sup>13)</sup>、tau<sup>14)</sup>、髄液galaninレベルは術後に低下する<sup>15)</sup>。また、髄液中のglial fibrillary acidic protein (GFAP)はNPH例で高値<sup>16)</sup>であった。髄膜から髄液に分泌されるtrace蛋白はNPHでは低い。新井らは、髄液のフロテオーム解析でleucine-rich  $\alpha$ -2-glycoproteinの出現をNPHのマーカーとしての意義を提唱した。

### V) iNPH/iCHEの疫学的研究

この点に関しては、世界的にも全く情報の欠落している部分である。今回正常圧水頭症研究班主導によりiNPHの診断基準が示されたのを機会に我が国における本疾患(病態)の頻度を推計する。現在山形県下の特定地域での悉皆的住民検診、また、老健・介護施設などにおける頻度、脳ドック検診を通しての頻度の推計を開始したところである。

### VI) iNPH/iCHEの原因と病態研究

iNPH/iCHE の原因と病態研究は、当研究班の重要な任務と考える。症例収集、背景疾患の検討、背景因子の解明、画像研究、髄液の研究、脳病理研究を通して iNPH/iCHE の成立機転を解明する。その為にコアとなる 8 課題を設定して、現在検討中である。

(a)画像 NHP 脳画像研究: iNPH/iCHE において脳画像研究は中心課題である。2 つの側面があって、まず iNPH/iCHE の最初の診断根拠を与えるのが画像所見である。脳 CT にて前頭葉の側脳室前角の最大径/頭蓋冠の内板の最大径比が 0.3 以上のものを NPH 疑い例とする。そして、MRI にて高位円蓋部所見(水平断では parasagittal 部の脳溝狭小化、冠状断では下位脳槽部の拡大と高位円蓋部が上方へシフトして parasagittal 部の脳溝狭小化している所見)、局所の髄液溜まり所見があれば iNPH と見做す。

次に iNPH の病態についての情報を与えるのも脳画像所見である。その場合には、一つには背景疾患に特異的な所見と、iNPH の固有の所見に別かれる。背景疾患として重要なものは、Alzheimer 病、進行性核上性麻痺<sup>8) 17)-19)</sup> である。

NPH/iCHE の病態に関連した画像研究としては、Pet 画像による研究<sup>20)</sup> では、NPH 患者で最も脳血流の低下する部位は、大脳基底核と視床であって、大脳皮質ではないとされている。シャント術前後に有意な変化を呈す脳の部位と症状の相関を見て行くことが大切である。今後、MRI の技術の進歩に伴い、中脳水道フロー、上衣下領域の ADC マップなど、更には、脊髄レベルでの髄液の停滞にも注目した研究などができるであろう。

(b)認知機能:NPH における認知障害は、80% 以上の頻度で見られるが、様々な症状があるが、骨格は、アパシー、物忘れ、注意障害などのいわゆる皮質下障害のパターンを呈す。しかし、中には Alzheimer 病との合併例や大脳巣症状を呈すものもある。前頭葉徴候が見られることもある。シャントでどの程度この認知障害が好転するか否かは、今後の班研究の課題である。当面の問題はこの独特の認知障害を検出するバッテリーをどうしたらよいかということである。

(c)排尿機能: NPH における尿失禁の意義はいうまでもないが、他の 2 症状程には検討は進んでいない。膀胱機能障害として、蓄尿障害と排尿障害があるが、NPH 初期には蓄尿障害が主体となり、切迫性尿失禁、頻尿を呈す。本研究班では、NPH 下における排尿機能障害の病態研究を進めるに当たり新に排尿障害の障害基準を設けた。

(d)歩行機能解析: NPH における歩行障害のパターンの解析は中心課題である。3 徴の中で最も高頻度でおよそ 90% の患者に出現する。失行性あるいは magnetic gait といわれ、失立、失歩との類似点がある。前後・左右・上下の 3 方向に渡って全てのベクトルに異常を呈す。前後にはストラ

イドが延びず、小歩であり、方向転換が遅く、すくんでしまい、左右には wide based であって、バランスが悪く、上下方向には足がしばしば床にへばり付き、足は分回しとなって膝が上がらない。すり足になる。しばしばパーキンソン歩行と混同されるが、異なる。シャント手術で最も改善するのがこの歩行障害であるが、wide based な状態は最後まで残る。

VII)他の疾患(CVD と神経変性疾患)との関連: ここでは Alzheimer 病、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、純粋易転倒症候群(PEFS)、純粋アキネジア/原発性進行性すくみ足障害 (PPFG)などが鑑別疾患になると同時に、これらの疾患に続発する NPH 状態は NPH のリスク因子としても重要な研究課題である。他方、脳血管性痴呆の中から特に Binswanger 病、CADASIL などにおいてはより本質的な所で iNPH の発生因子が浮かび上がってくる可能性がなかろうかと密かに期待している。

NPH には、認知障害や運動障害以外にも実に多彩な高次脳機能症状を合併する。apathy、情動障害、失認、注意障害、失読、失書、失算などもしばしば見られる。一方、NPH に情動障害が主体の症例がある<sup>21)-23)</sup>。このような例は疑診例とされてしまいがちであるが、明らかにシャント術が有効なことから重要な NPH の病型として認識する必要がある。

VIII) iNPH/iCHE の治療研究:手術症例、非手術例を登録し、術後一定期間(1-3 年)前向き調査を実施して、2004iNPH 診断基準の有効性とタップテストを検証する予定である。

まとめ

- 1) iNPH/iCHE とは、髄液循環不全にもとづく病態であって、この分野の研究には髄液動態に対する新たな考え方と学問的基盤の構築が求められる。
- 2)髄液の組成と生理的役割またその循環動態を正しく認識した「髄液生態学」を現代の光で捉え直す必要がある。
- 3)髄液は、現在皆が考えている以上に重大な働きをしていると思われる。常識を凌駕する広範な問題が関わっている可能性があり、この分野は高齢化社会の重要な学問的研究対象である。
- 4)将来は髄液の分子病態の研究が重要となる。
- 5)本研究班の進むべき方向とミッションは、(1)iNPH の概念の普及、(2) iNPH の真の原因究明、(3)iNPH の治療法の確立である。

[謝辞:本研究の一部は平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研

究」(H17-克服-17)の援助を受けた]

文献

- 1) Bret P, Guyotat J, Chazal J : Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus" J Neurolo Neurosurg Psychiatry 73:9-12,2002
- 2) Symon L, Dorsch N W C : Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. J Neurosurg 42:258-73,1975
- 3) Adams R D, Fisher C M, Hakim S et al : Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. N Engl J Med 273:117-126, 1965
- 4) Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M : Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. Acta Neurochir (Wien) 141:849-853,1999
- 5) Golomb J, Wisoff J, Miller D C et al : Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response.J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:778-781
- 6) Silverberg G D, Mayo M, Saul T et al:Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. Lancet Neurol. 2:506-511,2003
- 7) Chakravarty A.:Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus - a hypothesis. Med Hypotheses. 63 :827-33,2004
- 8) 岩村秀晃、根本英明、信太昭子ほか :さまざまな神経疾患を背景にもつ正常圧水頭症について。第6回日本正常圧水頭症研究会発表論文集(メジカルビュー社)2005,pp18-pp20
- 9) 森松光紀 : 大脳皮質基底核変性症(CBD)について.医療 59 : 455- 460, 2005
- 10) 阿部和厚 : 髄液の産生と吸収. 神経内科 62 : 311-315,2005
- 11) Bretschneider J,Riepe M W,Petereit H-F et al:Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningopathy involved in normal pressure hydrocephalus? J Neurolo Neurosurg Psychiatry 75 :1614 -1616,2004
- 12)Tarkowski E, Tullberg M, Fredman P et al : Normal pressure hydrocephalus triggers intrathecal production of TNF-alpha. Neurobiol Aging.24:707-714, 2003
- 13)Tullberg M, Mansson J E, Fredman P et al :CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arterio - sclerotic encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 69:74-781,2000
- 14) Kudo T, Mima T, Hashimoto R et al :Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. Psychiatry Clin Neurosci 54:199-202,2000
- 15) Mataro M, Poca MA, Del Mar Matarin M et al :CSF galanin and cognition after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 74:1272 - 1277 ,2003
- 16) Albrechtsen M, Sorensen P S, Gjerris F et al: High cerebrospinal fluid concentration of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci. 70:269-274,1985
- 17) Morariu M A : Progressive supranuclear palsy and normal-pressure hydrocephalus. Neurology. 29:1544- 1546, 1979
- 18)Ambrosetto P, Bacci A :Coexisting clinical and CT findings of progressive supranuclear palsy and normal pressure hydrocephalus. Case report.Ital J Neurol Sci. 9:283-285,1988
- 19) 西宮仁 : 進行性核上性麻痺の画像診断 : 特徴と診断のポイント.医療 59 : 477- 481, 2005
- 20) Owler B K, Momjian S, Czosnyka Z et al: Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values. J Cereb Blood Flow Metab. 24:17-23,2004
- 21) Fersten E, Glowacki M, Walasek N et al: Diagnostic difficulties due to atypical symptoms in normal pressure hydrocephalus. A case report. Neurol Neurochir Pol. 39:247-251,2005
- 22) Price TR, Tucker GJ. : Psychiatric and behavioral manifestations of normal pressure hydrocephalus. A case report and brief review. J Nerv Ment Dis. 164:51-55,1977
- 23) Pinner G, Johnson H, Bouman W P et al : Psychiatric manifestations of normal-pressure hydrocephalus: a short review and unusual case. Int Psychogeriatr. 9:465-470,1997

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症の原因と病態研究

分担研究者 鈴木則宏  
慶應義塾大学医学部内科(神経) 教授

研究協力者 高橋慎一 慶應義塾大学医学部内科(神経) 助教授  
研究協力者 高尾昌樹 慶應義塾大学医学部内科(神経) 専任講師

研究要旨

本研究は treatable dementia あるいは treatable gait disturbance として重要性が注目されている iNPH の原因を探求しその病態を明らかにすることにある。歩行障害、認知機能障害、尿失禁・排尿障害については症候を個々に検討し、さらに長期予後のデータベースを作成する。今後の課題としては鑑別診断、病理学的検討、画像検討、髄液マーカーなどの補助診断の意義と有用性を検討し確立していく必要がある。そして、iNPH の臨床、画像、病理、分子生物学から、疾患概念を確立し、iNPH が均一な病態生理を背景とする均一な疾患であるのか、それとも病態生理は類似していても基礎疾患は異なる heterogeneous なものなのか、などの問題点を解明する必要がある。

A. 研究目的

近年、進行性の認知症症状を呈する症例の中に iNPH の存在が認められることが明らかにない、さらこれらの症例の中でシャント術が良好な反応を呈するものがあることが明らかになり、treatable dementia あるいは treatable gait disturbance として重要性が注目されている。本研究の目的は iNPH の原因を探求しその病態を究明することにある。

B. 研究方法

1. 症候解析

① 歩行障害の成因について

iNPH では歩行の特徴として、歩幅の減少(petit pas gait)、足の挙上の低下(magnet gait)、歩隔の拡大(broad-based)があげられる。ここでの解明課題は失調性あるいは失行性といわれているがその病態は何であるのか、治療により歩幅の改善が見られるとされているが、客観的かつ定量的な分析は可能であるのか、について脳血流測定を含めた定量的症候分析により解明する。

② 認知機能障害

iNPH で見られる機能障害としては、注意機能の障害や思考速度、反応速度、作業速度の低下、語想起障害といった前頭葉の障害を示唆する症状がある。また、記憶障害といった再生機能の障害、さらに巧緻運動障害、書字障害などが特徴づけられている。これらの病巣をどこに求めればよいのか、治療によりどこまで改善するのか、認知機能の改善を反映する指標はなにか、どの程度の認知症であれば改善しうするのか、などの課題を神経心理学的検査によりその妥当性ととも解明する。

③ 尿失禁、排尿障害

iNPH において尿失禁は典型的症状とされているが詳細は不明である。Urodynamic study から

は切迫性尿失禁とされるがその機序をどのように理解し、病巣をどこに求めるのか。治療に反応するのか。などの課題を排尿機能検査と自律神経機能検査から解明する。

④ その他

NPH ではこれまで手術例、非手術例ともに長期予後のデータがきわめて乏しいためその構築が必要である。さらに重症度分類の再評価が必要でありその試案の作成が必要である。

2. 病理学的研究

臨床的 NPH のなかで、病理学的には髄膜の明らかな肥厚、AD、多発性脳梗塞と正常な髄膜、アミロイドアングリオパシー、Binswanger 病と報告されているが実態は不明である。しかし、他の痴呆性疾患と異なり、均一な神経病理所見が iNPH に対して確立しているわけではなく、病理学的に iNPH と診断する基礎的知見が希薄でありその蓄積が必要である。

さらに NPH のなかで、脳血管障害を合併している症例が多いとも考えられているがその関与はどうかという課題がある。また他の変性疾患との合併例をどう考えていくかも大きな課題である。

3. 画像研究

脳室の拡大 (Evans Index 側脳室前角幅/頭蓋内腔幅比は 0.3 を超える)、シルビウス裂とそれ以下の脳溝拡大、高位円蓋部の脳溝とくも膜下腔の狭小化、MRI 上脳室周囲および深部白質変化 (leukoaraiosis) が健常高齢者に比べ iNPH では高頻度などの特徴が明らかにされている。しかし画像診断で脳室拡大は短期間に進行することはなく、通常の脳萎縮との鑑別も必ずしも容易でない場合も多い。Binswanger 病などにおいても Cisternography において、脳室内への逆流現象が認められることが報告されており本法の再評価も必要である。今後の検討を要する iNPH の画像