

特発性患者の脳血流:3D-SSP 法による解析

分担研究者 森 敏
松下記念病院神経内科部長

研究要旨

シャント術が有効であった特発性正常圧水頭症（iNPH）患者の脳血流を 3D-SSP 法で解析した。対象は、iNPH 6 例とコントロール 11 例である。脳血流は ^{123}I -IMP SPECT で撮像した。個々の症例の 3D-SSP 像を解析するとともに、疾患群とコントロール群を群間比較し、血流低下／上昇域を明らかにした。低下域は、外側面では拡張したシルビウス裂と皮質ポケットが強く低下し、内側面では側脳室に加えて前部帯状回が中等度低下していた。一方上昇域は、外側面では高位円蓋部と後頭葉に、内側面では上前頭回後部から後頭葉にかけて認められた。シルビウス裂・皮質ポケット・側脳室の低下域は本法のデータ抽出法に起因する偽陽性所見、上昇域は皮質が圧縮されることによる部分容積効果、本症の責任病巣としては前部帯状回が考えられた。今回明らかになった iNPH に特徴的な脳血流パターンは、本症の病態を考える上で、また画像診断において有用な情報を与えると考えられる。

A. 研究目的

シャント術により症状の改善を認めた特発性正常圧水頭症（iNPH）患者の脳血流を 3D-SSP 法により解析し、本症に特徴的な血流低下／上昇域を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、シャント術が有効であった iNPH 6 例と年齢を合わせた正常コントロール 11 例である。脳血流は ^{123}I -IMP SPECT で撮像し、得られたデータを 3D-SSP 法により解析した。個々の症例の 3D-SSP 像を解析するとともに、疾患群とコントロール群の群間比較を行い、本症に共通の低下／上昇域を検討した。また、Inverse 法により元画像上の抽出ポイントを確認した。

C. 研究結果

低下域

外側面では、拡張したシルビウス裂がさまざまな範囲・程度に低下していた。典型例では、シルビウス裂とその上行枝が V 字形に強い低下域として描出された（図 1）、また皮質ポケット-シルビウス裂とその上行枝の延長線上に多く見られる-をもつ例では同部が強く低下していた（図 2）。また内側面では、側脳室に加えて前部帯状回が中等度低下していた（図 3）。

前部帯状回のカウントは脳実質から抽出されていたが、シルビウス裂・皮質ポケット・側脳室については脳実質外から抽出されていた。

上昇域

外側面では、高位円蓋部と後頭葉に（図 4）、また内側面では、上前頭回後部から後頭葉にかけて帯状に認められた（図 5）。なお、帯状回に有意な上昇は認めなかった。

D. 考察

3D-SSP 法では、個々の脳を標準脳に合わせた後、脳表から 6 ピクセル（13.5mm）のなかで最大のカウントを脳表に抽出し、脳表面像を作成する。しかし、脳溝が拡大している場合や、脳表に深い窪みがある場合などは、誤って脳実質外のカウントを抽出し、低下域として描出することになる。

iNPH は、髄液の吸収障害により、脳室の拡大・シルビウス裂の開大・皮質ポケットの形成など、脳の形態変化をきたす疾患である。今回、これらの部位で血流が低下していたが、元画像上の抽出ポイントを確認したところ、脳実質外のデータを抽出していた。すなわち、シルビウス裂・側脳室・皮質ポケットの低下域は偽陽性所見と考えられる。一方、前部帯状回の低下域は、脳実質から抽出されており、陽性所見と考えられる。iNPH の三徴は、歩行障害、尿失禁、痴呆であるが、いずれも前頭葉性失調性歩行、前頭葉内側部の排尿中枢の障害による切迫性尿失禁、前頭葉性認知機能障害 bradyphrenia と、責任病巣としては前頭葉が想定されてきた。今回とらえられた前部帯状回の血流低下は、上記推測を支持する所見と考えられ

る。

上昇域は、高位円蓋部や後頭葉、さらに大脳内側面を縁取るように認められた。これらの領域は、脳溝やクモ膜下腔が狭小化し皮質が圧縮されている部位であり、血流上昇は単位容積当りの血流が増加するための部分容積効果と考えられた。

E. 結論

今回明らかになった iNPH に特徴的な脳血流パターンは、偽陽性所見や部分容積効果も含めて、本症の形態変化・機能異常を反映したものであり、本症の病態を考える上で、また画像診断においても有用な情報を与えると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）の脳血流：3D-SSP法による解析 第64回日本脳神経外科学会総会ランチョンセミナー

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録・その他：なし

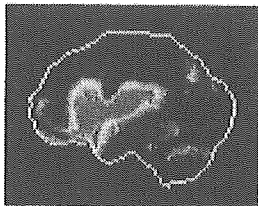


図1. 拡張したシルビウス裂とその上行枝がV字形の強い低下域として描出されている（definite iNPH 症例の ^{123}I -IMP SPECT、3D-SSP 法、全脳で正規化）。

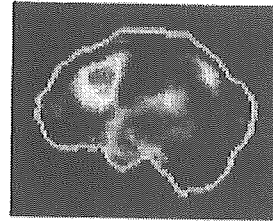


図2. 前頭葉の皮質ポケットが強い低下域として描出されている。（definite iNPH 症例の ^{123}I -IMP SPECT、3D-SSP 法、全脳で正規化）。

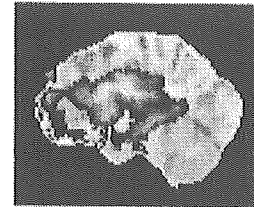


図3. 側脳室に加えて前部帯状回が中等度低下している（矢頭、iNPH 群とコントロール群の脳血流の群間比較、Z-score>1.64 の低下域、全脳で正規化）。

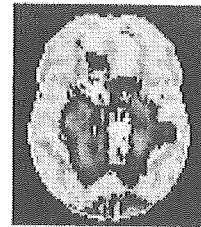


図4. 高位円蓋部から後頭葉にかけて血流上昇域が見られる（iNPH 群とコントロール群の脳血流の群間比較、Z-score>1.64 の上昇域、橋で正規化）。

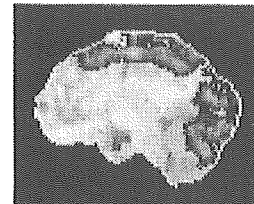


図5. 上前頭回後部から後頭葉内側面にかけて帯状に血流上昇域が見られる（iNPH 群とコントロール群の脳血流の群間比較、Z-score>1.64 の上昇域、全脳で正規化）。

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

分担研究者 新井 一
順天堂大学脳神経外科教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症(INPH)の髄液をプロテオーム解析し、INPH の診断に有用な蛋白を探索した。INPH の診断基準は、『特発性正常圧水頭症診療ガイドライン』に従い、INPH15例（男性9例、女性6例、平均年齢 71.7 ± 2.4 歳）と対照12例（男性7例、女性5例、平均年齢 64.3 ± 2.9 歳）の髄液を2次元電気泳動し比較した。質量解析により9個の増加している蛋白スポットより、6種類の蛋白が同定された。即ち $\alpha 1$ -antichymotrypsin (ACT), apolipoprotein D (apoD), apolipoprotein J (apoJ), haptoglobin, serum albumin, α -1-microglobulin/bikunin precursor (AMBP), 2つのイソフォームの leucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)であった。特にLRGは対照に比較してINPHでは著明に増加しており、INPHの診断に役立つ蛋白の一つ考えられる。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (INPH) は、脳室拡大に伴い、歩行障害、尿失禁、認知障害のいわゆる3徴候を呈する症候群であるが、その発症機序は今だ不明である。確定診断には、「脳室腹腔短絡術によって症状が改善する」という条件があるが、術前に短絡術の効果の予測はしばしば困難な事がある。本研究では髄液蛋白のプロテオーム解析を行い、INPHの補助診断マーカーを探索することを目的とする。

B. 研究方法

INPHの診断基準は、『特発性正常圧水頭症診療ガイドライン』に従い、INPH患者15例（男性9例、女性6例、平均年齢 71.7 ± 2.4 歳）と対照は頭痛を主訴に来院し、クモ膜下出血や髄膜炎を疑われ腰椎穿刺を行った患者と頭部MRI、tap test、infusion test などによりINPHが否定的であった患者12例（男性7例、女性5例、平均年齢 64.3 ± 2.9 歳）。なお、採取した髄液を解析する旨を患者もしくはその家族に説明し同意を得た。

採取時の髄液検体の細胞数と蛋白はすべて正常範囲内であった。髄液検体は2000gにて10分間遠心し、細胞成分を取り除いて使用した。髄液蛋白を二次元アクリルアミド電気泳動にて分離後、銀染色と質量分析を行った。得られた蛋白スポットをPDQuest softwareを用いて分析し、対照と比較して増減した蛋白スポットを質量分析し蛋白を同定した。

C. 研究結果

INPH15例の髄液と対照12例の髄液を比較して11個の蛋白スポットに顕著な変化を認め、質量解析により7種類の蛋白が同定された。(Fig.1, 2) 9個の増加している蛋白スポットより、6種類の蛋白が同定された。即ち $\alpha 1$ -antichymotrypsin (ACT), apolipoprotein D (apoD), apolipoprotein J (apoJ), haptoglobin, serum albumin, α

-1-microglobulin/bikunin precursor (AMBP), 2つのイソフォームの leucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)であった。特にこのLRGは対照患者の髄液での発現は極微量であった。

D. 考察

INPH患者脳の病理解剖所見では、血管の変性やアルツハイマー病の脳で見られる変化が認められる。INPHにおけるアルツハイマー病の発病率は、一般人に比較してはるかに高率である。ACT, apoJ, apoD, haptoglobin $\alpha 1$ はINPH患者の髄液で顕著に増加していたが、これらの蛋白はアルツハイマー病の患者の髄液中においても増加していることが報告されている。INPHとアルツハイマー病の髄液中にこれらの蛋白が増加するメカニズムは明らかではないが、この両者には共通する病態が存在することが示唆される。

LRGは初めヒト血清中の蛋白として同定された。LRGの配列はleucine残基の高い周期性を示すleucine-rich repeat(LRR)を含んでいる。他のLRRを含む多くの蛋白の機能は知られているが、LRGの機能は今だ明らかになっていない。この蛋白の7番目の位置ごとにleucineが存在する部位はleucine-zipper構造を示しており、蛋白と核酸、蛋白と蛋白の相互作用に関与している。

LRGとTGF- β type II receptor(T β R-II)が協同発現すると報告されている。LRGのアミノ酸配列は推定上の膜結合領域を有しており、細胞表面においてT β R-IIと結合する可能性を示唆している。transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)の脳槽内投与により交通性水頭症が作成され、更にTGF- $\beta 1$ のトランスジェニックマウスでは水頭症が発現すると報告されている。これらの結果により、INPHでの髄液中LRG変化はTGF- $\beta 1$ と相関する事が推察される。

E. 結論

今回の検討でINPHの髄液中LRGは有意に高

値であることは、髄液中 LRG 値が INPH の補助診断マーカーとしての可能性を示唆している。

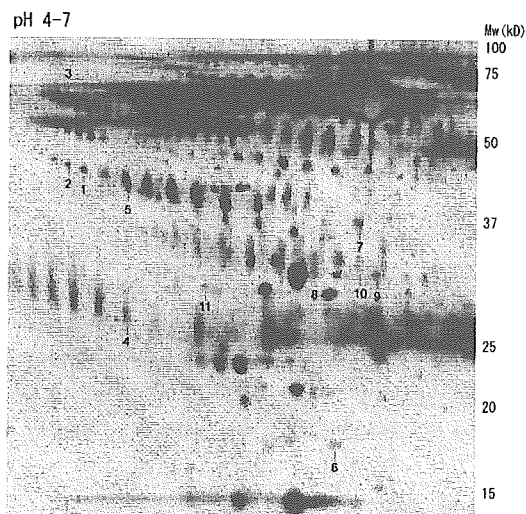


Fig.1 INPH 患者髄液の典型的な 2 次元電気泳動像



Fig.2 INPH と対照と比較して有意な変化のあった蛋白スポット
3; ACT, 1 & 2; LRG, 4; apoD, 5 & 6; haptoglobin, 7; PRO 2044, 8 & 10; apo J, 9; serum albumin, 11;
AMBP

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における髄液のプロテオーム解析に関する研究

分担研究者 富永 悌二

東北大学大学院神経外科学分野教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症症例の脳脊髄液におけるタンパク質の解析を行い、疾患特異性のある髄液中タンパク質（疾患マーカー）の同定を試み、それを手がかりに本疾患の病態の解明と髄液診断の確立を目標とした。現在まで、3例の特発性正常圧水頭症症例の髄液を採取し、 -80°C 冷凍保存している。

A. 研究目的

臨床症例の血液・尿・髄液などのサンプルにおけるタンパク質を解析し、病態に連動して変動するタンパク質を同定し、疾患バイオマーカーの発見につながる疾患プロテオミクス研究が近年注目を浴びている。特発性正常圧水頭症の発症メカニズムや病因は未だ明らかでないが、本疾患の診断には髄液排除試験が有用であり広く行われている。本研究では、診断・治療の過程で得ることのできる特発性正常圧水頭症症例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。

B. 研究方法

ガイドラインに基づいて診断された特発性正常圧水頭症症例について、脳室腹腔シャント術施行時に脳脊髄液を採取し、 -80°C で凍結保存する。凍結保存した髄液については、プロテオーム解析の手法により髄液中タンパク質同定を行い、健常

人髄液によって得られたデータと比較検討する。また、特発性正常圧水頭症症例においては、術前後の評価として3m Up&Go testおよびmini mental state examination(MMSE)を施行する。

C. 研究結果

表1に示すように、現時点では特発性正常圧水頭症3症例（75歳～89歳）において、脳室腹腔シャント手術施行時に髄液を採取し、 -80°C で凍結保存している。

D. 考察・展望

プロテオーム解析の意味する網羅的なタンパク質解析を可能にした方法として、質量分析法がある。これは、MALDI-TOF/MS (matrix assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法)やESI-MS/MS (electrospray ionization – tandem mass spectrometry: エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法)などの分析で得た情報をタンパク質・核酸配列データベースで検索して同定する方法で、現状では最も高感度で迅速なタンパク同定法である。また、これらの質量分析法ではゲル電気泳動法や液体クロマトグラフィー法で目的物質を精製・分離する必要があるが、そういった処置が不要となるSurface enhanced laser desorption ionization (SELDI)-プロテインチップ法といった手法も確立されており、Alzheimer病、Creutzfeldt-Jakob病、各種腫瘍性疾患などの診断

および病勢評価に用いられるマーカーを検出する
試みが精力的になされている。我々は、このよう

な手法を用いて疾患特異的なバイオマーカーの検
出を試みる計画である。

<表1>

症例	年齢	診断	手術	3m Up&Go test		MMSE	
				術前	術後	術前	術後
K. S.	77	特発性NPH	脳室腹腔シャント術	11.14	9.45	15	15
S.H.	89	特発性NPH	脳室腹腔シャント術	40.00	18.07	15	15
H. H.	75	特発性NPH	脳室腹腔シャント術	11.14	11.43	15	11

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

分担研究者 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

研究要旨

特発性正常圧水頭症（iNPH）ガイドラインの普及が必要であるが、同時にガイドラインの実用性および妥当性の問題を検証することが重要である。ガイドラインが推奨する Japanese NPH grading scale revised (JNPHGS-R) を用いて JNPHGS-R を主に歩行機能の観点から客観的な検証を試みた。歩行障害に対する評価方法について、JNPHGS-R は過去の報告による改善率にほぼ匹敵し妥当な評価方法であると思われるが、特に重症度の高い症例については評価方法に対する再検討の余地を考慮する必要があると考えられた。

A.研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）に対する治療戦略について本邦では平成 16 年 4 月に初めて診療ガイドラインが制定され、iNPH の診断・治療に寄与しつつある。現在当施設においてもガイドラインに沿って iNPH の診療に携わっておりその有効性を実感しているが、同時にガイドラインに対する客観的な検証を積み重ねる事でよりよい改訂を行なっていく事も重要であると考えている。今回我々は、平成 16 年から平成 17 年 2 月までに当施設でシャント手術を施行した iNPH 例に対し、ガイドラインが推奨する Japanese NPH grading scale revised (JNPHGS-R) を用いて症状の変化を評価し、JNPHGS-R を主に歩行機能の観点から客観的な検証を試みた。

B.研究方法

術前の髄液排除試験にて臨床症状の改善を認めた 10 例（男 7、女 3、平均 75 才）を対象とした。術後の経過観察期間は平均 23 日であった。[方法] 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。認知機能についても別に長谷川式簡易痴呆テスト (HDS) を用いた。さらに、症状の評価の他に ADL における客観的な指標である Barthel Index (BI) を用いて各症例の術前後の ADL の変化も検討した。

C.研究結果

JNPHGS-R における歩行機能の評価を用いると、80%で歩行機能の改善を認めた。一方 MAT では評価できた 9 例中 7 例（78%）で改善した。ここで、JNPHGS-R にて grade が術前後で変化なしと評価された例の中で、1 例は MAT で評価すると術後改善しており臨床的にも機能改善を認めている。記憶力に関しては JNPHGS-R では術前に変化はなかった。一方、HDS では 10 例中 5 例で改善、2 例で悪化していた。尿失禁に関して

は JNPHGS-R では 10%で改善がみられるのみであった。BI においては 9 例中 7 例で改善した。

D.考察

歩行障害に関しては、JNPHGS-R による術後評価は過去の報告による改善率（60-90%）に匹敵する結果であり、妥当な評価方法と思われる。しかしながら、臨床的には機能改善しているにも関わらず、JNPHGS-R では同じ grade の範疇内である症例が存在することから、scale の若干の見直しの必要の余地があることも示唆される。認知機能については JNPHGS-R では術後変化はほとんど見られず、HDS でも有意な変化が見られなかった。排尿機能についても同様に JNPHGS-R ではほとんど変化が認められなかった。認知機能と排尿機能の変化については、術後一定期間を経ないと評価が難しいと考えられており、今回の術後観察期間が短時間であることが変化に乏しい事と関連している可能性がある。そのため認知機能と排尿機能における JNPHGS-R の検討は今後の長期的な経過観察にゆだねられる事になると思われる。一方、BI では ADL が術後有意に改善しており、JNPHGS-R 以外に ADL の観点からの評価も有用である可能性も示唆される。

E.結論

歩行障害に対する評価方法について、JNPHGS-R は過去の報告による改善率（60-90%）にほぼ匹敵し妥当な評価方法であると思われるが、特に重症度の高い症例については評価方法に対する再検討の余地を考慮する必要があると考えられた。

F.研究危険情報

特になし

G.研究発表

国立病院総合医学会
当院における特発性正常圧水頭症のシャント術前後の評価

特発性正常圧水頭症における歩行障害

分担研究者 石川 正恒
北野病院 脳神経外科部長

研究協力者 鈴木孝征¹、山添直博¹、青木友和¹、野島邦治¹、戸田弘紀¹、松本敦仁²
1 北野病院 脳神経外科、2 姫路医療センター脳神経外科

研究要旨

特発性正常圧水頭症は歩行障害、認知障害、尿失禁のうち、もっとも頻度の高いのは歩行障害であり、シャント術後の症状でもっとも改善率の高いのも歩行障害であった。このことより treatable gait disturbance として認識する必要があると考えられた。

A.研究目的

近年、診療ガイドラインの策定によって特発性正常圧水頭症への関心が高まってきているが、今なお treatable dementia として認識されている傾向がある。しかし、特発性正常圧水頭症では歩行障害の方がより発見しやすく、改善しやすい症状である。我々は特発性正常圧水頭症の歩行障害の特徴を明らかにするべく、自験例において検討を加えた。

B 研究方法

研究を二つのデータを用いて行った。[A]歩行障害の頻度を検討するために、1998年から2004年までの7年間における自験65例について歩行障害、認知障害、尿失禁の頻度を検討した。[B]平成16年10月から平成17年8月までのSINPHONI共同研究の15症例で、3m up&go testを行い、術前、tap test翌日、シャント術1ヶ月後のデータを比較検討した。

C 研究結果

データ[A]において、65例中歩行障害は63例(96.9%)、認知障害は35例(53.8%)、尿失禁は31例(47.7%)で、歩行障害がもっとも多かった。歩行障害あり63例のうち、歩行障害単独例は18例(27.7%)で、1/4以上を占めていた。データ[B]では全例で歩行障害を15例全例に認めた。歩行障害の特徴として、小刻み歩行、すり足歩行、緩徐歩行は全例に認められた。小刻み歩行はないが、歩行を止められずに突進現象のみられる例が2例認めた(図1)。

髄液シャント術後の歩行改善ありは12例、改善なしは3例で、tap testの予測率は感度100%、特異度66.6%と高い有用性を認めた。症状別にみると、歩行障害は93.3%と最も高い改善率であり、認知障害は63.6%、尿失禁は55.6%であった(図2)。

平均歩行時間は術前20.53秒、術後15.69秒で有意の改善を認め、tap testとも高い相関を認め

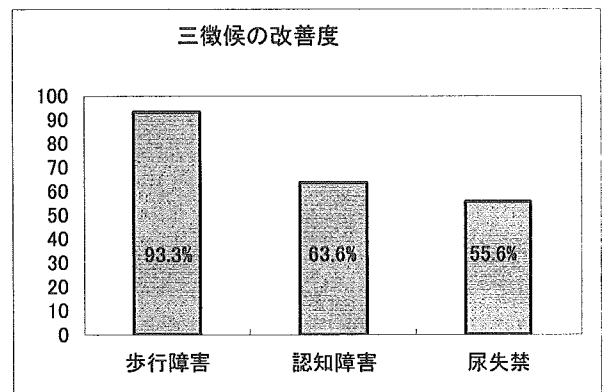
た。また、歩数、歩幅でも改善を認めた。

図1

歩行障害の特徴(15例)

小刻み歩行	15/15
すり足歩行	14/15
開脚歩行	14/15
不安定歩行	13/15
緩徐歩行	15/15
突進現象	2/15
Parkinson病	2/15
間欠性跛行	2/15

図2



D.考察

特発性正常圧水頭症は treatable dementia として知られているが、歩行障害はもっとも高頻度に見られ、小刻み、すり足、不安定、開脚といった特徴を有している。今回の検討では3m up&go testでシャント術後に定量的にも有意の改善を認め、しかも tap testとも高い相関を有していたことから、特発性正常圧水頭症は treatable gait disturbance としての特徴を強く有していると考えられる。正常圧水頭症は従来、treatable dementia としてよく知られてきたが、実際には認知障害の

改善よりは歩行障害の改善の方が頻度も高く、自立を高め、介護の軽減を図るという意味で treatable gait disturbance として認識すべきと考えられた。

E. 結論

特発性正常圧水頭症は treatable gait disturbance として認識すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川正恒：高齢者特発性正常圧水頭症の診断と治療。神経科学の基礎と臨床 11：脳室とその周囲器官。ブレン出版 2003:107-20
- 2) 石川正恒：特発性正常圧水頭症の診断と治療。脳と神経 2003, 53:653-659,
- 3) 石川正恒：特発性正常圧水頭症の治療-最近の動向 iNPH・新しい診療ガイドラインについて。ブレインメディカル 2003, 13:111-18
- 4) 石川正恒：高齢者の水頭症。きょうの健康 NHK 出版 2004, 103-7
- 5) 石川正恒：特発性正常圧水頭症-診療ガイドラインに関連して。日本臨床増刊号 痴呆症学 (2) 2004, 290-95
- 6) Ishikawa M: Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurologia medico-chirurgica 2004, 44:222-3
- 7) 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 石川正恒 (編集) メディカル レビュー社 2005
- 8) 石川正恒：成人の水頭症。はどる 2005, 17:41-4,

9) 石川正恒：特発性正常圧水頭症ガイドラインの紹介。Geriatric Neurosurgery 2004, 16:11-6

10) 石川正恒：特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン。脳神経外科の最新医療 (菊池晴彦編) 先端医療技術研究所 2004, 74-7

11) 石川正恒：特発性正常圧水頭症。Annual Review 2005 神経 2005:23:230-1

12) 石川正恒：正常圧水頭症の病態機序 神経内科 2005, 62:329-35

13) 石川正恒：特発性正常圧水頭症 JCLS 2005, 23:230-1

14) 石川正恒：特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断と治療 Clinical Magazine 2005. 41-3

15) 石川正恒：特発性正常圧水頭症の概念と治療指針。脳 21 2005, 8:161-7

16) 石川正恒：正常圧水頭症。臨床検査 2005, 49:439-44

17) 石川正恒：正常圧水頭症 現代老年精神医療 (武田雅俊編) 永井書店 2005, 613-8

2. 学会発表

1) 石川正恒：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの紹介。第5回日本正常圧水頭症研究会。2004年、大阪

2) 石川正恒：第45回日神経学会総会。特発性正常圧水頭症の診断の流れと治療。2004 東京

3) Ishikawa M, et al: Japanese guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. EFNS2004, Paris, 2004

4) Ishikawa M, et al: Japanese guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. WFNS2005, Marrakesh, 2005

特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究

分担研究者 堀 智勝
東京女子医科大学脳神経外科主任教授

研究協力者 加藤宏一 東京女子医科大学脳神経外科

研究要旨

特発性正常圧水頭症にもっとも多くみられる歩行障害に関し、その特徴、髄液シャント術後の変化などを評価・解析する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は歩行障害、認知症、尿失禁、また、精神症状を呈するが、その中でも歩行障害は94-100%ともっとも多く認められる症状であり、髄液シャント術後にもっとも改善率が良好とされている。2004年5月に日本正常圧水頭症研究会より公表された「特発性正常圧水頭症ガイドライン」では診断基準の参考項目として「歩行は歩幅が狭く、すり足、不安定で、とくに方向転換時に不安定性が増す」と挙げている。

しかしiNPHの歩行障害の客観的評価や髄液シャント術後の改善度の定量的評価の報告はいまだ少なく、詳細な歩行解析・評価が必要と思われる。そこで、われわれは歩行解析システムを用い、iNPH患者の術前・術後の歩行データを収集・解析し、その特徴および術前での効果予測に関し明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

対象) iNPH患者で髄液シャント術施行の患者
方法) 髄液シャント術前後において、歩行解析システムGANGAS (T&T medilogic, GmbH)を用い定量的な解析を行う。被験者には圧センサーのついたシートを靴底に入れ自然な速さで約5m歩行してもらう。数回歩行を繰り返し、速度、歩幅、1分間あたりの歩数、重心移動、足底接地パターン等を計測、解析する。

また、以下のような3次元的な歩行解析も追加する予定である。

・頭部、体幹上部と体幹下部の運動制御（骨盤と対側肩の動きの比較等）

・個々の関節の動き

足関節、膝関節、股関節、体幹、頭のポジションおよび腕の振り

（倫理面への配慮）

研究対象者への文章による説明を行い、理解・同意を得てから研究に参加いただく。個人情報の厳守を徹底する。

C. 研究結果

H17年12月現在で5名の術前術後の歩行解析を行っている。

iNPHの歩行パターンとして歩幅の減少、足の挙上低下、外股、重心の左右差が大きいことのほかに以下のような特徴もみられている。

床接地パターン；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が、iNPH患者では足の挙上がい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、蹴り出し時に負荷のかかる3峰性のパターンが多くみられる。これらの歩行パターンも術後早期には改善傾向がみられている。

Cadence(時間当たりの歩数)；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。

また、全例で、術前より足が軽くなり動きやすくなったと自覚症状の改善がみられている。

D; 考察

現在のところ研究対象数は少ないが、パーキンソン病など、他疾患の歩行障害とは異なる特徴がみられている（パーキンソン病は内股になることがほとんどだが、iNPHでは外股となる、など）。Cadenceの大きい段階では髄液シャント術後の改善度も良好であり、髄液シャント術後の効果予測に有用であると思われる。今後は初期症状としての特徴を明らかにし、iNPH早期発見につながるようにしていきたい。

E. 結論

iNPHでは歩行障害がもっとも多い症状であり、髄液シャント術後の改善も良好である。歩行障害の定量的評価・特徴に関してはいまだ報告が少なく、今回のわれわれの研究では接地パターンの異常・初期段階での歩数の増加などが明らかとなっている。

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認知機能障害に関する研究

分担研究者 数井裕光
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究協力者 荻野淳（NTT西日本大阪病院神経・精神・心療内科）、
三好紀子、久保嘉彦、吉田哲彦（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

研究要旨：特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）の認知機能障害をアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）のそれと比較することにより明らかにした。対象はiNPH21例と、年齢、性別、MMSEの得点でiNPH例とマッチさせて、iNPH1例につきAD2例ずつを選択した42例のAD患者。これらの患者にAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)を施行した。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よりも重度であった。さらに判別分析の結果、認知機能検査によってiNPHとADは鑑別可能であると考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）が歩行障害、認知機能障害、排尿障害という3徴を呈することはよく知られている。しかしそれぞれの症状の詳細については不明な点が多い。特に近年、認知症性高齢者の増加に伴い、他の認知症との鑑別が必要となることが多く、認知機能障害の詳細を明らかにすることは重要である。本研究の第一の目的は、iNPHの認知機能障害を、認知症の原因疾患として最も多いアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）のそれと比較することによって明らかにすることである。第二の目的は、認知機能検査によるiNPHとADの鑑別能を検討することである。

B. 研究方法

対象：iNPH患者は、大阪大学神経科精神科および兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院に精査入院した患者で、iNPHの3徴のいずれかを呈し、Magnetic Resonance (MR)画像で脳室拡大所見を認め、CSF tap testで症状の改善を認め、後述の標準化された認知機能検査が施行可能であった患者とした。対照のAD患者は、大阪大学神経科精神科神経心理研究室の認知症データベースに登録されているNINCDS-ADRDAのprobable ADの診断基準を満たす患者の中から、年齢、性別、MMSEの得点でiNPH例とマッチさせて、iNPH1例につきAD2例ずつを選択した患者である。iNPH群は女性10人、男性11人で、平均年齢は74.5±5.1歳、平均教育歴は9.2±1.8年、平均Mini Mental State Examination (MMSE)スコアは21.6±5.4であった。AD群では、それぞれ74.4±4.8歳、10.1±2.9年、21.7±4.4であり、二群間で、性別 ($\chi^2=0.00$, $p=1.0$)、年齢 ($t=0.00$, $p=0.90$)、教育歴 ($t=1.46$, $p=0.17$)、MMSEスコア ($t=0.08$, $p=0.94$) において有意差を認めなかつた。

った。

認知機能検査：認知機能検査としては、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)を施行した。これらの検査およびMMSEは全てCSF tap test、またはシャント術の前に施行した。

（倫理面への配慮）

本研究は認知症患者の臨床データを扱うため、個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに、解析はデータを匿名化した後におこなった。

C. 研究結果

認知機能検査の結果を表1にまとめる。iNPH群が有意によかった項目は、ADASの見当識、WMS-Rの全般性記憶と遅延再生であった。逆にiNPH群が有意に悪かった項目は、WMS-Rの注意/集中、WAIS-Rの数唱、算数、積木模様、符号であった。その他の項目は2群間で有意差は認めなかった。

表 1

Test/subtest	iNPH	AD	p値†
ADAS			
見当識	6.3±1.8	4.8±2.1	0.009*
構成	4.2±0.77	4.5±0.97	0.38
WMS-R			
全般性記憶	48.7±27.8	34.9±16.4	0.02*
注意/集中	40.0±10.5	48.6±12.4	0.008*
遅延再生	16.0±15.1	4.8±5.4	<0.001*
WAIS-R			
知識	7.8±2.0	7.4±2.1	0.47
数唱	7.3±2.5	9.6±2.8	0.003*
単語	7.6±2.0	7.9±2.4	0.62
算数	6.6±1.5	8.0±1.9	0.007*
理解	7.0±2.7	7.4±3.1	0.57
類似	7.8±3.1	7.1±2.3	0.29
絵画完成	7.8±2.9	8.0±3.4	0.78
絵画配列	6.0±2.0	7.0±2.4	0.09
積木模様	6.1±3.0	8.1±3.1	0.019*
組合	6.0±3.2	7.7±3.2	0.052
符号	5.3±2.2	7.6±3.1	0.003*

認知機能の評価がiNPHの診断に役立つか否かについても判別分析を用いて検討した。判別分析の結果、WMS-R全般性記憶、WAIS-R数唱、WAIS-R符号、WAIS-R類似が有意な因子として抽出され、ADについては、 $-0.10711 \times \text{WMS-R全般性記憶} + 1.18642 \times \text{WAIS-R数唱} + 0.68716 \times \text{WAIS-R符号} + 0.40700 \times \text{WAIS-R類似} - 7.87603$ という式で、iNPHについては、 $0.01473 \times \text{WMS-R全般性記憶} + 0.51831 \times \text{WAIS-R数唱} - 0.21594 \times \text{WAIS-R符号} + 0.91943 \times \text{WAIS-R類似} - 5.27366$ という式を用いればともに85.7%の確率で診断できるという結果になった。

D. 考察

認知機能検査の結果、iNPHはADよりも記憶障害、見当識障害は軽度であることが明らかになった。WAIS-Rの積木模様とADASの構成検査はともに構成課題と考えられるが、今回の研究では、ADASの構成課題では有意差を認めなかった。今回の症例のADASの構成検査は5点満点中それぞれ4.2、4.5で両群ともで良い得点であった。ADでは一般的に構成能力が障害されるとされているが、今回の対象AD症例はいまだADASの構成下位検査は良好に出来る軽症の患者であったと考えられた。WAIS-Rの積木模様の課題はADASの構成課題と比較すると難易度が高く、この課題を解くには構成能力に加えて、遂行機能、プランニングといった前頭葉機能も必要であると考えられる。この前頭葉機能の必要性の有無の差が、両構成課題の結果の差となってあらわれたのであ

ろうと考えられた。数唱課題は注意機能や作動記憶を評価する検査である。算数課題は、単なる計算課題ではなく、文章題である。この課題に解答するためには、計算能力に加えて、問題解決能力、遂行能力などの前頭葉機能も必要となる。符号課題では、精神運動速度、注意機能、作動記憶が評価される。以上の結果より、iNPH患者では、記憶、見当識の障害はADと比較すると軽度であるが、前頭葉機能が関連する注意機能、作動記憶、精神運動速度、遂行能力などがADよりも重度であることが明らかになった。そして、これらの認知機能検査がiNPHとADの鑑別に有用であることが明らかになった。WMS-R、WAIS-Rはともに1時間以上の時間を要する検査なので、実際の臨床場面で、ルーチン検査として行うことは困難であるが、認知機能の評価が両疾患の鑑別に有用であるということが示唆された。

E. 結論

iNPH患者では、記憶、見当識の障害はADと比較すると軽度であるが、前頭葉機能が関連する注意機能、作動記憶、精神運動速度、遂行能力などがADよりも重度であった。そして、これらの認知機能検査はiNPHとADの鑑別に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

数井裕光：特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価法。認知神経科学（印刷中）

Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda T: Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (in press)

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

iNPH における高次機能の変化

分担研究者 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 教授

共同研究者 大槻 美佳 北海道医療大学心理科学部 助教授

村田 純一、北川 まゆみ 札幌麻生脳神経外科病院 医師

岸本 利一郎 北海道大学病院神経内科 医員

研究要旨

正常圧水頭症における認知機能について、タップテストまたはシャント術前後での変化を検討した。対象はガイドラインで possible iNPH と診断された 7 名(男性 1、女性 6、71-84 歳：平均 77.3 歳)。方法は、タップテスト前と後 (1~3 日)、またはシャント術前と後 1.5 ヶ月に、1)数唱、2)逆唱、3)Trail Making Test(TMT) A,B、4)Raven 色彩マトリシスを施行した。施行前は 1)はほぼ正常であったが、2)3)では全例が低下していた。また全例で、施行前に正常範囲内の成績であった課題は施行後も正常範囲内であり、施行前に低下していた課題は施行後にも正常範囲内にまで改善を示すことはなかった。以上より、正常圧水頭症の認知機能障害は前頭葉機能低下がひとつの特徴と考えられた。また、タップテストやシャント術後早期では、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が示唆された。正常圧水頭症の高次脳機能障害が「治癒しうる痴呆」と言えるのか、今後長期の経過観察と検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

正常圧水頭症における高次脳機能障害の特徴と、タップテスト前後またはシャント術前後で、高次脳機能障害の変化を検討する。

B. 研究方法

対象はガイドラインで possible iNPH と診断された 7 例(男性 1 例、女性 6 例、71-84 歳：平均 77.3 歳)。方法は、タップテスト前および後 (1~3 日)、またはシャント術前および後 1.5 ヶ月で、1)数唱、2)逆唱、3)Trail Making Test(TMT) A,B、4)Raven 色彩マトリシスの課題を施行した。

C. 研究結果

結果は、タップテストまたはシャント術施行前では、数唱などの一般注意機能では正常であるものが 5/7 例と多かったが、TMT などの前頭葉機能を用いる課題では、正常範囲は 1 例も認めなかった。また、いずれの課題でも施行前に正常範囲内であったものは施行後でも同様に正常範囲内の成績、施行前に正常範囲よりも低下していたものは施行後に正常範囲内にまで改善を示すことはなかった。なお、全ての症例で、試行前後の歩行状態は up&go テストで 10%以上の改善を示していた。

D. 考察

正常圧水頭症の認知機能障害は、単純な数唱などの注意機能は保たれやすいと考えられたが、TMT などで検出される前頭葉機能低下が全例に認められ、これがひとつの特徴と考えられた。従って、正常圧水頭症の認知機能評価として、前頭

葉機能が指標として有用であると考えられた。また、タップテスト (1~3 日) 後またはシャント術 1.5 ヶ月後の早期の時期では、施行前に正常範囲内の成績であった課題は、正常範囲内であったが、施行前に正常範囲内よりも機能低下を示していた課題では、正常範囲内にまで改善した例はなく、高次脳機能障害の改善は難しいことが示唆された。

E. 結論

正常圧水頭症の認知機能障害は、前頭葉機能低下がひとつの特徴と考えられ、これを指標にするのが有用であると考えられた。また、タップテスト後 1~3 日、またはシャント術 1.5 ヶ月の範囲内では、正常範囲を超えて低下してしまった認知機能が、改善するのは難しいことが示唆された。正常圧水頭症の高次脳機能障害が、「治癒しうる痴呆」と言えるのか、今後長期の経過観察が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
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

正常圧水頭症の排尿障害に関する研究

分担研究者 榊原隆次
千葉大学医学部神経内科講師

研究要旨

正常圧水頭症(NPH)の排尿障害の内容として、尿失禁は3徴の一つとして良く知られているものの、残尿(排出障害)をきたした報告は少ない。我々はそのような1例を経験し、尿流動態検査を施行した。その結果、排尿障害の病態機序としてDHIC(排尿筋過活動+収縮不全の合併)が考えられた。NPHでは尿失禁のみならずDHICによる排出障害をきたすことがあるので、エコー残尿測定を随時行なうことが勧められる。

A. 研究目的

正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus, NPH)による排尿障害の主体は、頻尿・尿失禁であり、排尿困難・残尿をきたすことは少ない。一方、最近我々は、NPH女性例で、切迫性尿失禁とともに多量の残尿をきたした症例を経験した。

B. 方法

患者に対する十分な説明後の了解をもとに、尿流動態検査を施行し、残尿をきたす病態を検討した。

C. 研究結果

症例は61歳の女性。既往歴として、10年前から腹圧性尿失禁あり。以前の尿流動態検査では、膀胱内圧曲線は蓄尿・排出期とも正常で、残尿はみられなかった。失禁テスト(パッドテスト)では数10グラムの腹圧時の尿失禁がみられた。2年前から歩行障害が出現し、1カ月前から物忘れが出現し、当科へ入院した。経過中、腹圧動作と関係なく、急にトイレに行きたくなる、という尿意切迫感がみられるようになった。残尿感、排尿困難感はなかった。入院時現症では、軽度の痴呆(改定版長谷川式簡易痴呆スケールで20/30点)がみられ、軽度の開脚性小刻み歩行を認めしたが、筋強剛や振戦はなく、その他の神経学的所見に異常はみられない。すなわち運動系では、軽度のパーキンソン症状と軽度の運動失調の合併と考えられた。入院後の排尿状態の観察では、腹圧性尿失禁はむしろ軽度であり、日中と夜間の尿意切迫感と切迫性尿失禁(過活動膀胱 overactive bladder OAB 症状とも称される)がみられた。ところが、超音波残尿測定で平均121 mlの残尿が認められた(正常<30 ml)。検査所見では、脳脊髄液検査での髄液圧は88 mmH₂Oと正常ないし低下を示した。髄液中の蛋白細胞増多はみられなかった。頭部CTおよびMRIでは、脳室拡大と穹隆部圧排所見を認めた。R1脳槽センチで脳室への逆流像(reflux)を認め、髄液流出抵抗検査で流出抵抗の高値を認めた。排尿機能検査を再検討したところ、初発尿意量320 ml(正常100-300 ml)、最大尿意量520 ml

(同200-600 ml)と、前者がやや延長しており、蓄尿終末に、軽度の排尿筋過活動を認めた。排出期に排尿筋外括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssynergia, DSD)はみられず、膀胱収縮不全を認めた(detrusor hyperactivity with impaired contractile function, DHIC)。外括約筋筋電図の波形分析の結果は正常であった。検査後の残尿量は150 mlであった。この症例において、脳室腹腔シャント手術を施行する前に、灸治療(中極—正中線上で、臍の中心と恥骨直上を5等分して恥骨から5分の1; 横骨—腹内線上、恥骨直上; 三陰交—内果頂点から4横指上で、脛骨後縁の1 cm 後方(左右対称); 水泉—内果頂点の高さで内果後縁とアキレス腱前縁の間から2 cm 下でやや前寄り)を施行したところ、灸治療期間中の残尿量が57 mlと減少していた。脳室腹腔シャント手術後、神経症状が消失し、頻尿・尿失禁が消失し、残尿量も30 ml未滿へと正常化した。

D. 考察

我々の症例では、排尿機能検査上、排尿筋過活動(蓄尿期)プラス収縮不全(排出期)(いわゆるDHIC)を呈していた。DHICは、高齢者の排出障害の一因として、近年注目されており、我々の経験では、NPH以外の脳疾患でも観察されることが少なくない。その詳細な病態機序は不明であるが、おそらく、排尿促進部位と抑制部位の両者が、同時に障害されたためではないかと考えられる。一方、排尿障害に対する東洋医学・代替医学(alternative medicine)的アプローチが近年注目されている。このうち、排尿障害に対する鍼灸治療の効果について、鍼治療(acupuncture)については幾つかの報告がみられるものの、灸治療(moxibustion)については従来ほとんど知られていない。灸(温熱)刺激と鍼刺激は、共に末梢Delta, C線維(TRPV/VR1受容体)を求心路とする体性神経自律神経反射(somato-autonomic reflex)により、下部尿路機能に変化をもたらすことが考えられる。従来の報告では、皮膚刺激により膀胱弛緩が観察されたとの報告が多いが、Satoらは、動物の下肢皮膚刺激により、膀胱弛緩時には収縮が、膀

膀胱収縮時には弛緩がみられたと報告している。本症例では、下腹部(膀胱近傍)・下肢遠位部(膀胱支配随節の近傍)での皮膚温熱刺激が、体性神経自律神経反射により膀胱促進をもたらした可能性が考えられた。

E. 結論

NPH では尿失禁のみならず DHIC による排出障害をきたすことがあるので、エコー残尿測定を随時行なうことが勧められる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(1)榊原隆次、内山智之、劉志、山本達也、伊

藤敬志、阿波裕輔、山西友典、服部孝道：痴呆と排尿障害—アルツハイマー病とレヴィー小体型痴呆を中心に。日本自律神経学会雑誌 2005; 42: 131-134.

(2)Sakakibara, R., Ito, T., Uchiyama, T., Asahina, M., Liu, Z., Yamamoto, T., Yamanaka, Y., Hattori, T. Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76: 729-732.

(3)Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yoshiyama, M., Yamanishi, T., Hattori, T. Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. Neurourol. Urodynam. 2005; 24: 273-275.

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

分担研究者 中野今治
自治医科大学内科学講座神経内科部門教授

共同協力者 川上忠孝
自治医科大学内科学講座神経内科部門

【研究要旨】

NPHでは小刻み歩行やすくみ足等の歩行障害を呈することが知られており、しばしば他のパーキンソニズムとの鑑別が重要となることが見受けられる。我々は、錐体路疾患や大脳皮質内抑制系の評価に用いる経頭蓋的磁気刺激検査(TMS)を用いて、NPHとパーキンソン病(PD)及び進行性核上性麻痺(PSP)の鑑別を試みた。【症例及び方法】NPH14例、PSP41例、PD53例に対してTMSによる大脳皮質の安静時刺激閾値(MT)と、母指対立筋での抑制時間(SP)を測定し、Control群と比較検討した。【結果】NPH: SPは延長、MTは軽度低下。PSP: SPは延長($P<0.05$)、MTは軽度上昇。PD: SPは短縮するがMTはほぼ同じ値(何れもControlとの比較)。各疾患間の比較では、PDはNPH($P<0.01$)やPSP($P<0.01$)よりもSPは短縮し、PSPのMTはPD($P<0.05$)やNPH($P<0.01$)よりも高値だった。【結語】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ると考えられた。TMSはパーキンソン症候群の診断の一助になりうる。

A. 研究目的

経頭蓋的磁気刺激検査(transcranial magnetic stimulation: TMS)は、神経変性疾患における錐体路障害の評価などに対する検査法として広く利用されるようになってきている。最近では脊髄小脳変性症やうつ病などに対する治療法としての応用の可能性も検討されている。円形コイルに流れる電流の向きを変える(コイルを裏返す)ことにより、大脳皮質運動野を左右選択的に刺激することが出来る点が特徴である。運動野にある一定以上の刺激強度の磁気刺激を加えると、対応する部位の筋に運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)が誘発されるようになる。MEPが誘発されるようになる最小の刺激強度を安静時刺激閾値(motor threshold: MT)と言い、出力に対する%表示(最大100%)で表す。

NPHではすくみ足や小刻み歩行などの歩行障害を示すことがあり、パーキンソン症候群(パーキンソン病(PD)及び進行性核上性麻痺(PSP))との鑑別が必要になることがしばしば認められる。手や足の筋に随意収縮を加えながら、MTの1.2倍の強さでTMSを運動野に加えると、TMS直後のMEPの立ち上がりからおおよそ100~200msecの休止期において再度筋収縮が出現することが知られており、これを抑制時間(silent period: SP)と呼んでいる。今回はこれら3疾患の鑑別のため、TMSにより誘発されるSPとMTの検討を行った。

B. 研究方法

円形コイルの中心をCzに置き、母指対立筋(上肢)の安静時MTを記録した。50 μ V以上のMEPが半数以上出現するときの刺激強度を刺激閾値

(MT)とした。ついで、母指対立筋に随意収縮を加えながら、MTの1.2倍の強さでTMSを繰り返し(約10回)施行し、得られる筋電図を加算処理してSPの値を測定した。SPはMEPの立ち上がりから再度筋収縮が出現するまでの間とした。

【症例】

1. NPH: 14症例(男:女=6:8)、平均年齢71.4 \pm 8.1歳
全例MRIでの側脳室の拡大を認め、14例中9例では脳槽シンチで48時間後の逆流を認めている。
2. PSP: 41症例(男:女=29:12)、平均年齢68.5 \pm 6.4歳
NINDS-SPSPのcriteriaでpossible~probable PSPに合致する症例。MRIでの脳幹萎縮の所見を認めるか、その後の経過でPSPと判断されたものを含む。
3. PD: 53症例(男:女=29:24)、平均年齢64.0 \pm 10.6歳
緩徐進行性の左右差のあるパーキンソニズムを呈する例。画像所見で異常を認めず、Gelb (Arch Neurol 56, 33-39, 1999)らのdiagnostic criteriaでprobable PDに合致する症例。検査時にはlevodopa・agonistは服用しておらず、検査後に抗パ薬が有効なことを確認した。
4. 対照群: 10例(男:女=3:7)、平均年齢=58.4 \pm 10.6歳
疾患対照(Bell麻痺)及び正常対照。

C. 研究結果

NPH : MT=46.0±8.1%、SP=164.8±52.3msec

PSP : MT=55.1±10.9%、SP=160.4±38.5msec

PD : MT=50.1±11.0%、SP=100.0±27.5msec

Control : MT=49.4±6.3%、SP=127.5±37.9msec

1. NPH 群では、Control 群と比較して SP は延長し、MT は軽度低下する傾向を認めた。
2. PSP 群では、Control 群と比較して SP は延長 ($P<0.05$) し、MT は軽度上昇する傾向を認めた。
3. PD 群では、Control 群と比較して、SP は短縮するが MT はほぼ同じ値をとった。
4. PD は NPH ($P<0.01$) や PSP ($P<0.01$) よりも SP は短縮していた。PSP の MT は PD ($P<0.05$) や NPH ($P<0.01$) よりも高値を示した。

D. 考察

1. SP は大脳皮質内抑制系の機能を反映していると考えられており、NPH および PSP での SP の延長は、この抑制系の機能が亢進していることを示唆する。

2. 大脳皮質内に限局して考えると、MT の変化は運動ニューロンの反応性の変化を示しており、PSP では神経細胞の変性により反応性が低下 (MT は上昇) する。一方、NPH では脳室拡大による神経細胞への影響は基本的に可逆性であるため MT の上昇が起こらないと推測される。

E. 結論

TMS を用いて MT・SP を測定することによりパーキンソン症候群(パーキンソン病、PSP)と NPH を鑑別することが可能になると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

川上忠孝、藤本健一、中野今治：パーキンソン病・進行性核上性麻痺における上下肢の抑制時間：磁気刺激での検討。第46回日本神経学会総会、鹿児島、2005年5月25-27日(プログラム抄録集 P.214)。

ビンスワングー病剖検脳肉眼的検討

分担研究者 大浜栄作
鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門教授

共同研究者 宮田 元¹, 堀川 楊², 小林啓志³
鳥取大学医学部脳研脳神経病理¹, 信楽園病院神経内科², 脳神経外科³

研究要旨 ビンスワングー病の自験剖検脳 23 例に、特発性正常圧水頭症に特徴的な画像所見（高位円蓋部脳溝の狭小化，局所性脳溝拡大，シルビウス裂拡大）に対応する肉眼所見が存在するか否かを検討した結果，全例で，これらの所見は認められなかった。

A. 研究目的

ビンスワングー病 (BD) は，歩行障害，痴呆，尿失禁を 3 徴とし，高血圧を有する高齢者に多く見られる動脈硬化性皮質下白質脳症である。1988 年堀川ら¹⁾ は，本症患者の一部に特発性正常圧水頭症 (iNPH) に行うのと同様の脳室一腹腔 (V-P) シヤント術が有効であることを報告し，その後 1998 年に長期フォローアップの結果，68 例中 61 例 (89.7%) に症状の改善が認められたことを報告した²⁾。彼らの成績は，BD が iNPH と一部共通の病態を有することを示唆するが，他方では iNPH を BD と誤診，もしくは両者が共存していた可能性も考えられる。一方，1998 年に Kitagaki ら³⁾ により iNPH に特徴的な画像所見が見出され，それらは昨年発表された iNPH 診療ガイドライン⁴⁾ でも重要な所見として採用されている。これらの画像所見は，以前には臨床的にも病理学的検索でも広くは認識されていなかったものである。そこで，我々が BD と病理診断した剖検脳に，iNPH に特徴的な画像所見に対応する肉眼所見が存在するか否かを検討した。

B. 研究方法

剖検により我々が BD と病理診断した 23 例 (男性 18 例，女性 5 例) を対象とした。23 例中 18 例は堀川らの症例であり，うち 5 例は生前 V-P シヤント術がなされ，その効果は著効 1 例，有効 3 例，無効 1 例と評価されていた。23 例の死亡時年齢は 57-92 歳 (平均 74 歳) で，20 例は 65 歳以上であった。発症から死亡までの期間は 1 年 8 ヶ月-15 年 (平均 6 年 5 ヶ月) であった。10% フォルマリン固定脳のブレインカッティング時の外表および断面 (5 mm 厚の冠状断スライス) 所見の記載と写真を用いて，①高位円蓋部脳溝の狭小化，②局所性脳溝拡大，③シルビウス裂拡大の有無を検討した。

C. 研究結果

生前 V-P シヤントがなされた 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。

D. 考察

BD と iNPH は共に歩行障害，痴呆，尿失禁を 3 徴とし，高血圧やラクナなどの脳血管障害性病巣を有する高齢者に好発すること，病理所見として大脳白質の変性・萎縮と脳室拡大を示すことなどの類似点がある。しかし，今回の我々の検索結果は，生前 V-P シヤントの有効性が認められた 4 例を含め 23 例全例で iNPH を特徴づける画像所見に対応する肉眼所見は認められなかった。このことは，これらの画像所見が BD と iNPH の鑑別に有効であること，および両疾患における脳室拡大と大脳白質の萎縮の原因が異なることを示唆する。しかし，BD 例の多数に V-P シヤントの有効性を認めた堀川らの報告²⁾ は，BD と iNPH に一部共通する病態機序の存在することを示唆する。iNPH において髄液排除により症状が改善するメカニズムは未だ未明であるが，両者に共通する病態機序として，原因は異なっても一旦脳室拡大が生じると，周囲脳実質，特に脳室周囲白質を栄養する細小動静脈や毛細血管が圧迫されて虚血を生じ，これが大脳白質変性と脳室拡大を進行させる副次的要因になっていることが考えられる。

E. 結論

BD 剖検例脳 23 例 (うち 4 例は生前 V-P シヤントがなされ，有効であった) に，iNPH の特徴的な画像所見とされる高位円蓋部脳溝の狭小化，局所性脳溝拡大，シルビウス裂拡大の肉眼所見は認められなかった。

F. 文献

- 1) 堀川 楊ら. 新潟医学会誌 102 : 390-398, 1988
- 2) 堀川 楊ら. 厚生省難治性水頭症調査研究班 (班長 森 惟明) 編 特発性正常圧水頭症の病態と治療指針. P28, にゅーろん社, 東京, 1998
- 3) Kitagaki H et al. AJNR Am J Neuroradiol 19:1277-1284, 1998
- 4) 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. 日本

正常圧水頭症研究会編 メディカルレビュー社,
大阪, 2004

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし