

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 - 一般 - 017)

平成18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 (2006-Nanchi-General-017)

平成19（2007）年3月

主任研究者 湯 浅 龍 彦

目 次

I. 総括研究報告

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
-------	---

II. 特別講演記録

1. 正常圧水頭症とビンスワンガー病

—臨床および神経病理学的イメージングの対比について—

秋口 一郎	7
-------	---

2. 「水頭症モデルにおける神経栄養因子」に関する研究

篠田 正樹	9
-------	---

3. NPHの精神症状の特徴

早川 達郎	11
-------	----

III. 分担研究報告

1. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の有病率とリスクファクター

山形県高島町・寒河江市における住民検診より

加藤 丈夫	13
-------	----

2. 旧田尻町における特発性正常圧水頭症の有病率に関する研究

森 悦朗	15
------	----

3. 脳室拡大と大脳白質高信号に関する研究

稲富 雄一郎	17
--------	----

4. 一般病院における特発性正常圧水頭症を示唆する画像所見の割合に関する研究

本田 聡	19
------	----

5. 人福祉施設入所者におけるEvans Index>0.3を呈するものの特徴

和泉 唯信	21
-------	----

6. 特発性正常圧水頭症におけるMRI所見の画像統計解析に関する研究

佐々木 真理	23
--------	----

7. 特発性正常圧水頭症における脳血流SPECTの検討

石川 正恒	25
-------	----

8. 特発性正常圧水頭症患者の髄液循環動態：3次元脳槽シンチによる解析

森 敏	27
-----	----

9. 特発性正常圧水頭症に対するタップテスト後の局所脳血流変化：

XeCT-CBFからみたNPHの病態について

鈴木 則宏	31
-------	----

10. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の髄液診断法に関する研究

新井 一	33
------	----

11. Binswanger型血管性痴呆における脳室拡大および髄液モノアミン代謝の関連に関する研究

宮下 光太郎	35
--------	----

12. 糖タンパク質の糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断法の開発

橋本 康弘・鈴木 實	37
------------	----

13. 特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究

堀 智勝	39
------	----

14. iNPH症例の立位安定性に関する研究

新村 核	41
------	----

15. 経頭蓋的磁気刺激検査 (TMS) により術前後の経時的観察を行ったiNPHの1症例

中野 今治	43
-------	----

16. iNPHの認知機能障害に関する研究：特徴とタップ前後、シャント後の比較	
佐々木 秀直	45
17. 特発性正常圧水頭症の病理所見	
大浜 栄作	47
18. MRIを用いた非侵襲的頭蓋内圧・頭蓋内コンプライアンス測定を目指して 一流速計測を用いた頭蓋内環境推定に関する基礎的検討	
松前 光紀	49
19. 特発性正常圧水頭症の3徴の評価スケールの標準化研究	
数井 裕光	51
20. iNPHにおける診断と治療におけるトレンド ～シャント著効例と岡山大学脳神経外科関連施設でのiNPHアンケート調査をふまえて～	
伊達 勲	55
21. 「髄液シャント術におけるシャント・システムの現状とSINPHONIの中間報告」	
橋本 正明	57
22. 症状進行例における特発性正常圧水頭症に対する治療適応の検討	
富永 悌二	61
23. 馬尾神経鞘腫に伴う水頭症 —症例提示および文献的考察—	
榊原 隆次	63
24. Definite iNPHとParkinson病の合併例の治療に関する研究	
湯浅 龍彦	65
25. 市中病院神経内科におけるiNPH臨床の現状と問題点 —患者サイドのニーズと臨床研修医教育の観点から—	
後藤 淳	67
IV. 資料	
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	97
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	187

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

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-一般-017)

主任研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院(神経内科) 放射線診療部長

研究要旨

正常圧水頭症就中特発性正常圧水頭症(iNPH)は、高齢者の転倒、寝たきり、認知障害、尿失禁の原因として重要である。本研究班は平成17年度にスタートした。平成18年度本研究班での研究成果を以下にまとめる。iNPHの疫学調査（地域ベースと施設ベース）が実施され、地域検診結果から61歳で0.45%、70～72歳で0.53%がiNPHの画像所見と認知障害か歩行障害を合わせ持った。これらはiNPHの予備群と見なされる。一方確実例（髄液シャント術で効果のある例）の実数は不明であるが、シャントバルブの使用状況から多く見積もっても5～6千人と推定される。iNPHの危険因子として、今回、耐糖能異常と喫煙の既往が指摘された。また、iNPHの高次脳機能障害は前頭葉機能障害であること、VPシャント術により歩行障害は改善するが、認知障害への効果は乏しい。従って今後はiNPHの認知障害に対する薬物療法を含めた治療法の検討が必要となる。iNPHの原因は依然として不明である。iNPH患者の髄液中に特異的な糖蛋白（LRG）の存在が明らかとなった。また、世界で初めてと思われるiNPHの脳病理所見が示され、脳の最小動脈に強調される動脈硬化像、アストログリアの強い変性など原因に迫る新しい知見が示された。

分担研究者（氏名と所属）

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
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
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
本田 聡	聖路加国際病院放射線科 医員
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 講師
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
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
宮下光太郎	国立循環器病センター内科脳血管部門 医長
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 副院長・部長
榊原 隆次	千葉大学医学部付属病院神経内科 講師
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
森 敏	松下記念病院神経内科 部長

研究協力者

伊達 勲 岡山大学大学院医歯薬総合研究科神経病態外科学 教授
橋本 康弘 理化学研究所フロンティア研究システム・生体超分子システム研究グループ
鈴木 實 理化学研究所フロンティア・スフィンゴ脂質発現制御

A. 研究目的

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疾患である。症例によっては脳室腹腔(VP)シャント術により症状を軽快させることも可能であるが、疾患の本態は依然として不明であり、病因の理解と新たな治療法の開発が緊要である。本研究班では重点課題として、(1)iNPHの疫学研究、(2)原因究明と病態の解明、(3)治療研究を取り上げて研究を進める。

B. 研究方法

標記の目的を達成する為に、平成18年度においては、(1)iNPHの疫学研究では、地域ベースでの住民検診が実施された。また、一般救急病院における頻度、そして介護施設に入所中の高齢者の中での頻度が検討された。(2)原因究明と病態研究では、iNPH患者の認知機能、歩行障害の解析、手術前後での重心動揺の解析、髄液中のiNPH関連蛋白解析、髄液中のモノアミン代謝の検討、画像研究(スペクト画像、脳槽シンチ、脳血流)、脳のコンプライアンスに関する基礎研究、iNPH症例の脳病理研究が行われた。(3)治療研究では、VPシャント術の治療成績が示された。

C. 研究結果

1. 疫学研究

iNPHの疫学研究は世界的にも殆どなされていない。本年度山形県高島町・寒河江市におけるpopulation-based studyがなされ(山形大学生命情報内科 伊関千書、川並透、加藤丈夫、東北大学高次機能障害学 森悦郎)Possible iNPHの有病率は、61歳で0.45%、70-72歳で0.53%であった。同様に、宮城県旧田尻町における調査では(平岡宏太良、目黒謙一、森悦朗:東北大学医学部 高次機能障害学、東北大学医学部 高齢者高次脳医学)、無作為抽出された65歳以上の住民の7.6%にMRIにてEvans' indexが0.3以上であり、更に2.8%で、Evans' indexが0.3以上でかつ高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化と認知障害を認めた。

一方、脳ドックや救急医療を実施する都市部

の市中病院での調査では、脳ドック被検者の2.8%に脳室拡大(EI \geq 0.3)、40%にPVHを認めた(済生会熊本病院脳卒中センター 稲富雄一郎、米原敏郎、熊本市立熊本市市民病院、橋本洋一郎、熊本大学大学部医学薬学分野神経内科、平野照之、内野誠)。

同様に救急部を受診した患者の頭部CT所見が検討され、239例(男性126例、女性113例、平均73.6歳)中、軽微であるがiNPHの可能性がある症例は21例(8.8%)で、脳室拡大と円蓋部脳溝狭小化を示す症例は5例(2.1%)であった(聖路加国際病院放射線科 本田聡)。

本邦の医療制度の特質もあって老人福祉施設入所者におけるiNPHの頻度を明らかにしていくことは重要な課題である。そこで脳の画像所見からEvans Index $>$ 0.3を呈し、画像と臨床症状を検討してiNPHが疑われたものの頻度は、特別養護老人ホームに入所高齢者の23.4%、養護老人ホーム入所高齢者の15.7%、グループホーム入所者の11.1%であった(和泉唯信:徳島大学神経内科、伊藤聖:微風会ビハラー花の里病院、梶龍児:徳島大学神経内科)。

iNPHでは髄液シャント術にて改善のあった例を確実例と定義している。そのようなiNPHの確実例の実数に関しては疫学調査は全くなされていない。従ってiNPHの確実例の数は不明ということになるが、VPシャントバルブの使用概数の2倍で算定すると5-6千人の数値が推量される。

2.原因究明と病態の解明

(1)iNPHのリスクファクター

昨年は空腹時血糖と拡張期血圧が危険因子となるとの報告がなされた(済生会熊本病院脳卒中センター 稲富雄一郎)が、本年度は山形県高島町・寒河江市におけるpopulation-based studyから、iNPHの危険因子として喫煙とIGT/DMが「画像上のiNPH」の有意な危険因子であることが示された(山形大学生命情報内科 伊関千書、川並透、加藤丈夫)。このように両年に渡り指摘された結果から耐糖能異常とiNPHについては今後更に注目し研究を進める必要があると思われる。

(2) iNPHの画像研究

これには2つの側面、即ち、iNPHの診断に関するものと、iNPHの病態研究としての画像研究がある。本年度iNPHの脳画像統計解析ソフトVBMが紹介された(佐々木真理、山下典生、本田聡:岩手医科大学放射線科、国立精神・神経センター神経研究所、聖路加国際病院放射線科)。CSF画像を用いることにより髄液の貯留状態を視覚的に判断でき、それによって、iNPHとAlzheimer病との鑑別が容易にできることが示された。また加藤丈夫、安達真人、川並透ら(山形大学医学部器官病態統御学講座生命情報内科学分野、大島医院放射線科)は、脳MRI矢状断像における画像の特徴を検討した。そしてcingulate sulcusをつぶさに観察するとiNPHとAlzheimer病、進行性核上性麻痺の特徴がそれぞれに現れて鑑別上役立つとの結果を示し、それを、“cingulate sulcus sign”と呼ぶことを提唱した。

特発性正常圧水頭症における脳血流SPECTの検討がなされた(鈴木孝征、石川正恒:北野病院脳神経外科)。iNPH症例群において前部帯状回に有意な血流低下を認めた。また、iNPHの診断、特にAlzheimer型認知症との鑑別において、3D-SSP解析を用いた脳血流SPECTが有用である可能性が示唆された。

今やiNPH診断における脳槽シンチの役割は終わったとの認識が一般的であるが、森敏(松下記念病院神経内科)班員は三次元表示の脳槽シンチの診断と病態解析上の有用性と意義を示した。従来の描写では全く重なって見えていたものが、3次元表示では鮮明に分離され、解剖学的位置関係、髄液の流れの変化も立体的に把握できるのである。その結果、シャント術が有効なiNPH症例では、脳表の髄液循環経路のさまざまな部位(Sylvius裂・大脳縦裂前部・皮質ポケット・前頭極前部・大水平裂など)に髄液が滞留しており、脳室への逆流は必ずしも認められないことが明らかにされた。特に脳室への逆流は必ずしも認められないとの認識はiNPHの診断上重要であるばかりでなく、iNPHの髄液動態を考える上でも重要な結果であった。

iNPHではタップテストといって髄液をおよそ30ml抜くことによって一過性に症状の改善を見る場合がある。その時にどのような機序が働くのかは大きな謎であった。鈴木則宏、高橋慎一、傳法倫久、大木宏一、木村浩晃、加藤元一郎ら(慶應義塾大学医学部)は、タップテ

スト前と直後にXeCTを用いたrCBF測定を行った。歩行障害を中心に症状改善を認めたタップテスト陽性群においては、側脳室体部近傍の深部白質と皮質の前方領域を中心としてrCBFの増加反応が認められた。これに対して改善の認められなかったタップテスト陰性群(n=3)では、ほとんどの脳関心領域においてタップテスト直後のrCBF増加反応は観察されなかった。

iNPH症例の白質病変の意義は大きな研究課題であるが、稲富雄一郎、米原敏郎ら(済生会熊本病院 脳卒中センター神経内科)は、PVHは脳室拡大の独立かつ有意な関連因子であること、iNPH症例におけるPVHの疾患特異性は少ない可能性があることを指摘した。

(3) iNPHの髄液研究

iNPHにおける髄液研究は本態に迫る重要な研究分野である。髄液動態の研究、あるいは髄液中に漏れ出る様々な分子の研究がそれである。順天堂大学脳神経外科新井一、宮嶋雅一、中島円、野中康臣、荻野郁子らは、iNPH症例では髄液中にleucine rich glycoprotein(LRG)が特異的に増加することを発見し、これがiNPHの診断に寄与するかもしれないと報告した。因にLRG(+), NFL(-)(+), Tau(-)の症例はシャントの効果があつたという。

一方、国立循環器病センター内科脳血管部門の宮下光太郎、成富博章、大阪大学医学部神経内科大江洋史らは、髄液中のモノアミン代謝物を測定し、Binswanger型血管性痴呆症例において顕著な歩行障害と認知機能低下を示す場合においては、脳室拡大(iNPH)を伴うことが少なくないこと、セロトニン、ノルアドレナリンの代謝障害が関与している可能性を示唆した。

髄液のプロテオミクス研究は今後重要な研究課題であり、脳脊髄液中の糖タンパク質の解析、マーカー候補の糖タンパク質の解析、糖鎖のプロファイルによるマーカーとしての検討

(iNPHとControlの比較)質量分析法による糖鎖構造の決定が今後の課題に上ってきた(理化学研究所・フロンティア 橋本康弘・鈴木實)。

(4) iNPH症例の歩行解析・重心動揺計による解析・経頭蓋的磁気刺激検査

iNPH患者は独特の歩行障害パターンを呈する。東京女子医科大学脳神経外科、リハビリテーション科*加藤宏一、Mikhail Chernov、堀智勝、小林一成らは昨年度からこの方面の研究を進めている。iNPH症例の歩行解析により、足の挙上困難、ふらつき感がみられたが、髄液シャン

ト術後は10例中8例でふらつきは軽くなり、歩行の安定を自覚できたという。また3m up & goの平均は、髄液シャント術前と術後早期で、13.6秒19歩から13.3秒17歩と、歩数の減少がみられた。iNPH症例の歩行のリズムの形成障害や不安定性、broad-baseとなることにおける中脳脚に位置するMecencephalic locomotor region (MLR)の重要性を指摘した。

また、国立精神・神経センター国府台病院 新村核、岩村晃秀、湯浅龍彦らは、立位重心解析を実施し、足圧中心の動き(動揺)の全長を示す総軌跡長の変化について、タップテスト前後での一定の傾向はみとめられなかった。また、軌跡が散らばった全範囲を囲む外周面積についても、タップ前後で一定の傾向はみられなかった。しかし、総軌跡長を外周面積で割った値(単位面積軌跡長)については、全例でtap後増加をみとめた。このことは、総軌跡長がたとえ長くなっても、その散らばり範囲は一定の面積内に収まろうとする傾向といえると推論した。今回の結果より、iNPH症例での立位動揺性は、脊髄固有反射との関連をもつ可能性があるという新しい解釈を示した。

経頭蓋的磁気刺激検査(TMS)による検討では、昨年の班会議で、NPHやPSPではTMSによる抑制時間(SP)は延長するが、刺激閾値には有意差がない(但し、NPHでは正常対照に比べて僅かに低下している)ことが報告された。本年は術前後の経時的観察が行われ(自治医科大学 内科学講座神経内科部門川上忠孝、中野今治)、脳室ドレナージ術前後において、術後1年8ヶ月経過した時点で画像上の変化は小さなものであったが、臨床的には歩行障害などの著明な改善を示した。TMSをiNPH術後のfollowに用いる時、SPの変化よりも刺激閾値の変化の方が病勢を反映している可能性があった。

(5) iNPH症例の認知機能障害の特徴

認知障害は歩行障害に次ぐiNPHの主要徴候である。その特徴と髄液減圧による改善効果については昨年度から検討されている。本年度も、髄液タップ前後、シャント前後での比較検討がなされた(大槻美佳、佐々木秀直:北海道医療大学心理科学部、北海道大学医学研究科神経内科学分野)。その結果、iNPHでは、全般的な認知機能低下を認めるが、前頭葉機能を用いる課題の低下が顕著であることがiNPHの特徴と考えられた。また、タップ前から低下していた機能は、タップ後においても或はシャント術後でも

ほとんどが不変であり有意の改善は得られなかった。iNPHの認知機能障害は、歩行障害に比して髄液排泄の治療には抵抗性である。このことは今後髄液排泄以外の方法による治療法の確立が重要な課題であるということを示唆する。

(6) iNPHの魁け研究: iNPHの脳病理学的研究と脳のコンプライアンスに関する研究

昨年は主としてBinswanger病の脳病理の特徴が示された。本年度は、大浜栄作班員(鳥取大学医学部脳神経病理)によってiNPHの本邦初の剖検例が詳細に調べられ報告された。これは恐らく世界的にも貴重な発表となった(特発性正常圧水頭症の病理所見:岡田隆晴、金子美紀子、伊藤雄二、岡田夢、安原正博、宮田元、大浜栄作:東京都多摩北部医療センター脳外科・検査科、京都府立医科大学法医学、鳥取大学医学部脳神経病理)。詳細は大浜論文を参照されたいが、症例は全経過15年の75歳、女性、前頭葉に強調された病変分布、嚢胞化・嚢胞壁内面は膠原線維で被われる、大脳白質の変性(有髄線維の消失)、オリゴデンドログリア:減少、アストロサイト:減少、グリオシス(-)→(+)、clasmotodendrosis、細動脈硬化・毛細血管周囲硬化、フィブリノイド変性・血管壊死(-)、ラクナ(-)、Alzheimer病の所見(-)、全脳虚血の所見(-)、くも膜の癒着・肥厚・炎症所見(-)という点である。これはこれまでにない新所見であってiNPHの成因を考える上で新たな根拠を与えるものである。iNPHの成立機転における、アストロサイトの意義と、レッツサーパスウェイと言われていた脳実質から毛細血管への髄液流出経路の障害の関与を考えさせる。

更に、東海大学医学部脳神経外科 厚見秀樹、松前光紀、東海大学大学院工学研究科電気工学専攻 黒田輝、菅野崇臣、東海大学医学部附属病院放射線技術科 本田真俊らは、従来全くなかった新しい手法をiNPHの研究に取り入れた。それは、MRIを用いた非侵襲的頭蓋内圧・頭蓋内コンプライアンス測定を目指すものであり、一般に侵襲的に測定される脳脊髄液圧(ICP)およびコンプライアンスを、非侵襲的に測定されるパラメータから導き出す方法の確立を目指した。特に、脳弾性指標というものを測定する試みを示し、今後単に圧測定のみでなく、治療効果の推定や正常圧水頭症病態の解明へ向けて期待される新理論である。

このように大浜班員の示した脳病理所見も

また松前光紀班員が提唱した脳のコンプライアンスという概念、いずれも今後のiNPH研究が進むべき新たな方向性を示して、極めて意義深い結果であった。

3.iNPHの治療研究：手術効果の長期予後

iNPHの治療研究において治療効果を判定する判定基準を評価することは基本的に重要なことである。久保嘉彦、吉田哲彦、石田友実子、数井裕光、三宅裕治、石川正恒、武田雅俊(大阪大学医学部医学系研究科 精神医学、西宮協立脳神経外科病院 脳神経外科、北野病院 脳神経外科)らは、iNPHの38例を用いてJNPHGS-Rの信頼性および妥当性について検討を行なった。その結果は、評価者間一致率が確認された、それぞれの評価項目は他の評価法の成績と有意な相関が認められた。タップ後の症状の改善を検知しうる可能性が示唆され、今後JNPHGS-Rの使用がiNPHの治療効果判定の向上に寄与することが期待された。

一方、iNPHにおける診断の長期成績が岡山大グループから発表された(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科、神経病態外科学：伊達勲、小野成紀)。総数iNPH症例24人、年齢：68-79歳(平均76歳)、M/F: 10/14人、罹病期間：1ヶ月-3年(平均6ヶ月)、歩行障害：100%、認知障害：75%、尿失禁：54%、タップテスト改善例：86%、シャントによる改善(2ヶ月-2年6ヶ月)は、手術症例14例(著効例2例、改善：10、不変：2、シャント感染：0%、Over drainage: 14%、シャント後3ヶ月での諸症状の改善：歩行障害の改善、12/14(86%)、認知障害の改善、9/12(75%)、失禁の改善4/10(40%)であった。

また、本邦での先行研究であるSINPHONIの中間報告および諸外国のprospective studyの現状が報告された(SINPHONI 運営委員会代表：橋本正明、石川正恒)。現在117例が登録され113例がfixedされている。男性69例、女性48例である。平均年齢は74歳、各種の点数は、iNPH GS-R = 6.8(2~12) (post tap = 5.5: 0~12)、3mU&G = 23.4(8~106) (post tap = 20: 8~106)、MMSE 20.2(3~30) (post tap = 22: 3~30)である。今後の解析結果が待たれる。

また、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 富永悌二分担班員は、いずれも寝たきり状態のiNPH症例で、髄液タップテスト1-5日後に発話量がやや改善したことが確認された3例に対し、脳室腹腔シャント術を

施行。3例全例で術後1-3ヵ月には食事摂取、移乗動作、移動動作が可能となり、介助量も減少した。重症iNPH患者に対する治療方針と効果判定基準については新たなプロトコルの作成が必要であることを強調した。

4.iNPH症例の鑑別疾患、その他の疾患に合併するiNPH

従来からiNPHの背景疾患にAlzheimer病や進行性核上性麻痺、さらに皮質基底核変性症などの神経変性症が合併することが指摘されていた。そのことの意義がどこにあるのかということについては論議も分かれる。但し、iNPHそのものの成り立ちが依然として不明である現在、様々な関連病態を検討して行く作業は重要である。今回、馬尾神経鞘腫に伴う水頭症とiNPHのシャント術後に急速に症状の顕在化を見たパーキンソン病の例が報告された。それぞれの背景の病態に隠された意味は重要である。馬尾神経鞘腫に伴う水頭症-症例提示および文献的考察として、千葉大学大学院医学研究院神経内科学 榊原隆次、伊藤彰一、服部孝道らが発表した。彼らは考察の中で、脊髄腫瘍による水頭症の機序を考えているが、髄液蛋白増加によるくも膜顆粒閉塞あるいは無菌性くも膜炎、髄液蛋白増加の原因：腫瘍からの直接分泌、新生腫瘍血管からの血清蛋白漏出、など腫瘍もしくは腫瘍が髄膜に広がることによる閉塞、腫瘍によって惹起されたくも膜下の出血、腫瘍による脊髄静脈叢の圧迫、馬尾での髄液吸収の阻害など様々な考察している。しかし、病態生理学的観点から一旦髄液のバルク理論を離れて髄液のhydrodynamic論から見直してみる時に、大変大きな意義が見えてくる症例である。

同様に、国府台病院から発表されたdefinite iNPHと診断されたParkinson病の1例(国立精神・神経センター国府台病院：湯浅龍彦、岩村晃秀、新村核、信太昭子、岡田仁：神経内科、脳神経外科)は、パーキンソン病としての症状は軽く、足挙上低下、歩幅減少、歩幅拡大などiNPHの歩行障害の特徴を示し、歩行はゆっくりで不安定であって、髄液タップテストで、3m up and go testなどの改善を得た症例にVP shunt手術を施行、術後急速にパーキンソン症状が顕在化し、抗パーキンソン剤の併用により症状の改善を得た一例であった。この例はMIBG心筋シンチの結果もパーキンソン病の存在を示唆していて、パーキンソン病が潜在していたものである。

それが術後急速にパーキンソン症状が顕在化したところに本例の特徴がある。この解釈は、脳室からの圧迫が解除されてセロトナージック系の機能が改善するにつれて潜在していたドーパミン系の機能失調が顕在化した可能性が考えられた。

5. その他

iNPHはまだまだ多くの一般の臨床現場に根をおろしたわけではなく、市中病院神経内科におけるiNPH臨床には未だ大きな問題を抱えている。東京都済生会中央病院 脳卒中センター神経内科、脳血管内治療科、脳神経外科リハビリテーション科言語療法室 後藤 淳、遠山周吾、荒川千晶、守屋里織、野越慎二、足立智英、安芸都司雄、浅田英穂、植田敏浩、春原則子、高木誠らは、この問題を取り上げて論じた。そして、純粹に医学的な判断を導くガイドラインとともに、患者を取り巻く条件に対応した手引きなどの必要性を指摘した。そして更に臨床研修医のiNPHに関する認識は、必ずしも高くないが treatable dementia としての卒然教育の影響が大きいことが伺われた。画像所見上の高位円蓋部所見など、将来の臨床家のためにもありふれた症候に潜むiNPHへの適切な啓発の必要性が示唆された。

D. 考察

平成18年度「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-一般-017)」の研究成果をまとめた。

iNPHに関する疫学データは世界的にも乏しく、本研究班のデータは貴重である。

各班員の成果にもわが国独特の発展が見られた点は喜ばしいことであった。特にiNPHの脳病理所見が示されたことは大きな成果であり、今後のiNPHの病態を考察する上で、また、髄液のダイナミクスに関連して従来の考え方のみならず新たな視点をもって見つめ直すきっかけが与えられた。

古くて新しい脳槽シンチをより意義深い技術に高めた今回の仕事も意義があったし、また、髄液強調画像とでもいべき新たなMR技術も発展の兆しが見えた。病態の研究も昨年が続いて着実に進み、iNPHの歩行障害の特徴や重心動揺計での特徴も明らかになった。これらは治療

の判定にも重要な指標である。一方、iNPHの認知障害は現在の髄液排除では効果が薄いことも明らかになった。従って今後、本研究班の治療研究の目標に、iNPHの認知障害をターゲットにした薬物療法の開発が焦眉の急ということになった。本研究班で準備中の前向きコホート研究はようやく準備が整ったのが現状である。今後向こう数年間を要してVPシャント術の効果をじっくり見て行く必要がある。この点は先行研究であるSINPHONIの結果を見ながら適切に判断する。

本研究班の活動を通してiNPH研究に新しい方向が見えてきた。それは、脳のコンプライアンス測定という新たな挑戦が一つ、そして、脳の細動脈硬化症というものと脳の白質障害、その周辺のアストログリア細胞の変性という事実、これらを繋ぐ分子の研究が今後進むべき方向である。髄液側からの研究の伸展を計らなければならない。今後hydro-dynamics論に基づく病態の解釈と、治療法の開発、原因の究明という研究の方向性が重要である。

最後に、平成18年度夏季ワークショップについて略記する。これには米国からMarmarou教授(Virginia Commonwealth 大学)に来日参加して頂き、本研究班班員と貴重な意見交換が出来た。同じ席でBinswanger病について秋口一郎先生(康生会武田病院神経脳血管センター)から最近の進歩をご教示頂いた。更に篠田正樹先生(聖路加国際病院)からNPHの髄液中の神経栄養因子について、早川達郎先生(国立精神・神経センター国府台病院瀬精神科)からNPHの精神症状の特徴についてご教示頂いた。これらは本研究班班員の研究活動に大変役立つものであった。

E. 結論

iNPHは超高齢化社会を迎えたわが国の大きな社会問題である。その研究班が出来たことは極めてタイムリーであるし、意義深いことである。研究班スタート2年目の本年度は上に述べたように今後期待できる成果が上がった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

H. 知的財産の出願・登録状況：なし

II. 特別講演記録

正常圧水頭症とビンスワンガー病—臨床および神経病理学的イメージングの対比について

研究者 秋口 一郎 康生会武田病院神経脳血管センター長

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) とビンスワンガー病 (BD) との鑑別は古くからの問題点であるが、iNPH は髄液循環動態異常による概念であり、診断もそれを根拠にするべきである。一方、BD は高血圧性小血管病変による広汎な白質病変と多発ラクナを特徴とする皮質下血管性認知症の主要型である。最近、我が国で iNPH の新しい診断基準が提示され、iNPH が MRI による高位円蓋部脳溝狭小化と CSF tap test による症状改善を特徴とする独自の疾患単位であることが強調されている。この新しい診療ガイドラインに基づく診断基準を用いて iNPH の的確な症例の選別化とカテゴリー化 (possible, probable, definitive iNPH) をはかることがこの疾患の治療効果や予後評価とともに BD との鑑別に重要と考え、この診断基準による definitive iNPH と、iNPH にビンスワンガー病 (BD) の病態を合併した症例とを比較検討した。

B. 研究方法

シャント術後の歩行・認知・排尿障害に改善を認めた definitive iNPH 17 例を対象とした。診断には日本正常圧水頭症研究会の診療ガイドラインを用いた。比較のため BD と iNPH を合併した 2 例についてもその臨床・画像所見を検討した。

C. 研究結果

iNPH では 17 例全例に CT・MRI 上高位円蓋部脳溝狭小化とシルビウス裂開大を認めた。これらは脳室周囲白質病変を示した 16 例中 14 例とともに術後の改善を示した。88% に発症初期よりパーキンソニズム、29% に脳血管障害、47% に高血圧の既往があった。全例に歩行障害、65% に認知・排尿障害を認めたが、いずれも術後に改善した。一方、BD と iNPH 合併例では臨床症候、白質病変ともその改善は不十分であった。

D. 考察

iNPH と BD は、たとえ偶発的にせよ明らかに合併しうるし、iNPH では高血圧や動脈硬化性疾患、血管病リスクが有意に高度であることも報告されている。また、そもそも iNPH の潜在的な高髄液圧病態における傍脳室部の白質や動・静脈圧縮・圧迫が結果として傍脳室部白質の虚血性病変を合併しても何ら不思議はない。従って、iNPH と BD が傍脳室部病理で一部類似した所見を示すからといって同じカテゴリーの疾患ではない。BD は白質病変を主体とする高血圧性小血管病であり、一方、iNPH は傍脳室部虚血を併存しうる水頭症であり、これらはまったく違う病態と診断基準を有する異なった疾患である。ちなみに iNPH には AD 病理の合併も高度である。iNPH のシャント時や髄液圧モニター時の生検所見によれば、AD 病理は単なる皮質老人斑の存在については 20~48%、CERAD 基準による definite AD は 6% にみられるという。わが国の NPH 診断ガイドラインは possible, probable, definite の 3 段階の診断基準が示されている。それによると、60 歳以上で歩行障害、認知障害および尿失禁の 1 つ以上の症状ならびに脳室拡大があり、髄液圧が正常範囲のものが possible、その中で基本的に髄液排除試験に反応したものが probable、VP シャントに反応したものが definite である。このように BD も NPH も、診断基準に基づいてよりの確な症例の選別化とカテゴリー化をはかり、それにより治療効果や予後を評価しなければならない。

E. 結論

iNPH と BD はたとえ合併例があるとしてもお互いに異なった疾患概念、診断基準を有する疾患群と考えられた。高齢化における iNPH の増加は臨床的に重要と考えられ、シャント反応性のパーキンソニズムと可逆性白質病変に注意を要する。

G研究発表

1.論文発表

秋口一郎：Binswanger 病の病態と治療戦略. 脳神経 58 : 289-297, 2006.

2.学会発表

Akiguchi I, Kawamoto Y, Shirakashi Y, et al. Binswanger's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. A clinical and neuropathological imaging study [abstract]. Brain Pathol 2006;16(supple 1):S130. (2006 World Congress of Neuropathology 抄録集)

「水頭症モデルにおける神経栄養因子」に関する研究

研究者 篠田 正樹 聖路加国際病院 脳神経外科医長

研究要旨

水頭症はその一部では数少ない treatable dementia といえる症候群を呈する病態であり、現時点で一般的な痴呆治療への strategy へつながる可能性を持つ。その病態は主たる髄液循環障害にとどまらず、神経伝達物質、神経内分泌、細胞生理学的障害をも呈することが指摘され、複雑な組織変化を呈している。本研究では水頭症モデルにおける neuroimmunomodulation 効果に引き続いて起こる neurotrophic factor の変化により正常圧水頭症 neurotrophin family およびその high affinity receptor の変化を分子生物学的手法を用い解析してきた。本研究では神経栄養因子と水頭症病態との関連性についてわれわれの研究結果と併せ考察する。

A. 研究目的

交通性水頭症モデルにおける神経免疫学的反応の病理所見を踏まえ、in situ hybridization 法による神経成長因子（nerve growth factor (NGF)、brain derived neurotrophic factor (BDNF)、neurotrophin-3 (NT-3)）とその高親和性受容体 (trk(A), trkB, trkC) について細胞内表出を検討し、異常として捕らえられた NT-3 を同モデルに持続投与し、その効果を検証した。また、中枢神経ドーパミン系の栄養因子として重要な glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) の同モデルでの細胞内分布を検討し、病態を類推した。

B. 研究方法

カオリン水頭症の作成

180-200g 重の雌 Sprague Dawley rat をハロセン麻酔下に 25mg/0.1ml のカオリンを大槽内に注入し、カオリン水頭症を作成した。

酵素抗体法

水頭症ラットを全身麻酔下屠殺し、ホルマリン環流した後、凍結。組織切片を作成した。蛍光抗体法を使用し、組織標本作製した。

in situ hybridization

50bp の NGF、BDNF、NT-3、trk、trkB、trkC、GDNF を encode した 3' end [a-35S] dATP にて放射能標識 (specific activity 1-3 x 10⁷ cpm mg⁻¹) の DNA oligonucleotides probe を使用した。各標本は 16-18 時間 42°C の humidified chamber に 4x SSC、50% formamide、1 x Denhardt 溶液、1% sarcosyl、0.02 M

phosphate buffer、10% dextran sulfate、salmon sperm DNA、200 mM dithiothreitol を混合した最少 0.5 ng probe/slide (150,000 cpm/μl) の割合で hybridize した。各 slide は 1 x SSC (55°C) にて、各 15 分間 5 回洗浄を行い、ethanol 処理後、4°C にて 8 週間 exposure した。cresyl violet と toluidin blue 染色を施行。

Neurotrophin および trk mRNA signal の score 化

各細胞あたりの Neuron 数と、Neuron あたりの silver grain 数を計測し、後者は 10 段階に分類し Mann-Whitney 検定にて評価した。

海馬および脳梁の NT-3 の定量

4 匹の Sprague-Dawley rat を本実験と同様な手技にて水頭症にし、4 週後に屠殺、新鮮凍結とし、正常ラットを 5 匹 control とし、両者の corpus callosum、hippocampus において monoclonal antibody 3W3 (Emzyme Immunoassay microplate) により NT-3 の定量を行った。

NT-3 の水頭症モデルへの持続投与療法

カオリン投与後 1 週間目のラットの側脳室内に Alzet 社製 Osmotic minipump 2002 を使用し、持続 human recombinant full length NT-3 の投与を行った。行動を測定した後、3 週目に屠殺ホルマリン環流、前述の酵素抗体法で標本作製した。

C. 研究結果

1. 水頭症モデルでの局所免疫学的反応
脳梁、内側中隔核などの脳室周辺組織で reactive microglia を中心とした中枢神経細胞

のMHC(主要組織適応抗原)の class I および II の表出増加が認められた。

2. 水頭症モデルでの神経成長因子ファミリーおよび高親和性受容体

NGF は脳梁・内側中隔核で表出性増加、その受容体 trk は変化なし。BDNF は海馬で、trkB も海馬で増加していた。NT-3 は脳梁、海馬、脳室周辺組織で増加、trkC も同様部位で増加していた。定量 NT-3 値は水頭症モデルの脳梁・海馬にて増加していた。

3. 水頭症モデルに対する NT-3 脳室内持続投与

Behavior 測定・病理学的検索にても、明らかな変化は認められなかった。

4. 水頭症モデルでの GDNF

黒質での GDNF は軽度水頭症状態にて表出増加していたが有意の差は得られなかった。

重症状態において外側中隔核にて増加が得られた。

D. 考察

水頭症モデルにおいて神経成長因子ファミリーでは脳室周辺部位での表出性増加が認められたが、NGF などは trk の拘束性を得ずおそらく低親和性受容体(LANGFR)にてコントロールされているものと考えられた。

E. 結論

NT-3 表出性増加は水頭症の結果であって、蛋白投与が直接水頭症病態の改善には結びつかないと考えられた。

NPH の精神症状の特徴

研究者 早川達郎 国立精神・神経センター国府台病院精神科 医長

研究要旨

NPH に特徴的な精神症状というものはまだ明らかになっていない。今後 NPH の精神症状の特徴を捉えていくためには、適切な評価尺度の使用も含めて、症例を蓄積していく必要があると考える。

A. 研究目的

NPH の精神症状については、症例報告がいくつかのみで、詳細な検討は行なわれていない。NPH に特徴的な精神症状を見出す方法について検討した。

B. 研究方法

Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) は焦燥を評価するための特異的な尺度の一つであり、この評価を用いることの有用性について検討した。

(倫理面への配慮)

総論的な検討であり、問題はない。

C. 研究結果

CMAI 項目中に前頭葉機能障害に基づくと考えられる行為・行動異常が6項目にわたって認められた。

CMAI は前頭葉機能障害に基づく焦燥の評

価に有用であると考えられた。

D. 考察

NPH に特徴的な精神症状として、活動性低下症状（発動性の低下）および活動性亢進症状（焦燥、情緒的な不安定さ、攻撃性）があると考えた。活動性亢進症状に着目し、前頭葉機能障害との関連性を検討する必要があると考えた。

NPH に特徴的な精神症状をより詳細に検討し、精神科医が NPH を見逃さないように啓蒙していく必要があると考えるが、そのための手段の一つとして、CMAI による評価は有用であると考えた。

E. 結論

CMAI は前頭葉機能障害に基づく焦燥の評価に有用であると考えられた。

Ⅲ. 分担研究報告書

特発性正常圧水頭症(iNPH)の有病率とリスクファクター
山形県高畠町・寒河江市における住民検診より

分担研究者 加藤丈夫

山形大学生命情報内科学分野(第3内科) 教授

山形大学生命情報内科学分野(第3内科) 伊関千書 川並透

東北大学高次機能障害学講座 森悦郎

【研究要旨】 全員に脳 MRI を撮影した population-based study において iNPH の有病率は 4/790 人 (0.51%) と推定された。また、リスクファクターとして喫煙・糖代謝異常が関与する傾向があった。

【目的】 1、地域の中で iNPH の有病率を推定する。2、iNPH のリスクファクターを推定する。

【対象】 2000 年から 2004 年に施行した山形県一部地域の住民検診のデータについて、後ろ向きに検討した。対象は、山形県高畠町の 61 歳全住民 306 人 (男性 156 人、女性 150 人) と高畠町と寒河江市の 70~72 歳住民 836 人 (男性 356 人、女性 480 人)。

【方法】 全員を対象として生活歴調査、問診、血液生化学検査 (75gOGTT を含む)、脳 MRI (水平断)、頸動脈超音波検査を施行した。神経学的診察は神経内科医が行い、他の疾患で説明不可能な歩行障害があった症例を症状ありと判定した。MMSE (カットオフ 23/24) または HDS-R (カットオフ 19/20) にて認知障害を判定した。なお、この検診と研究は山形大学倫理委員会により承認されている。

iNPH の有病率: 本研究では、脳 MRI で Evans Index > 0.3 である群をまず抽出し、一人の神経内科医がその群の中から Kitagaki らの報告に基づき (*AJNR* 1998;19:1277-1284)、「高位円蓋部の脳溝とクモ膜下腔の狭小化」がある症例を判定、抽出し、「画像上の iNPH」群と定義した。本研究では、「画像上の iNPH」群の者で神経所見を retrospective に検討し、歩行障害か認知障害がある症例を「Possible iNPH」と定義した。

リスクファクターの解析: 「画像上の iNPH」群に対して本研究での脳 MRI 受診者のうち

画像上 iNPH が疑われないものをコントロール群とし、2 群間で以下のリスクを検討した。リスクファクター: 高血圧 (最高血圧 160 mmHg 以上、または最低血圧 95 mmHg 以上、または高血圧で治療中)、糖尿病 (HbA1c 6.5% 以上、または OGTT で糖尿病型、または糖尿病で治療中)、IGT (OGTT で境界型)、高脂血症 (空腹時 TC \geq 220mg/dl または空腹時 TG \geq 150mg/dl)、MMSE スコア、脳 MRI でのラクナ梗塞の数、PVH・DWMH についての Fazekas スケール、総頸動脈エコーでの IMT (内膜中膜複合体の厚さ) と plaque score。群間の比較は Mann-Whitney U test または χ^2 test を用いた。さらに「画像上の iNPH」へのリスクファクターの関与を、ロジスティック多変量回帰にて分析した。P < 0.05 を有意とした。

【結果】 iNPH の有病率: 61 歳住民 306 人のうち、脳 MRI 受診者は 223 人で、受診率は 72.9%、70~72 歳住民 836 人のうち、脳 MRI 受診者は 567 人で、受診率は 67.8%であった。

「画像上の iNPH」は、61 歳では 3 人 (1.35%)、70~72 歳では 9 人 (1.59%)、認められた。

「possible iNPH」は 61 歳では 1 人 (有病率 0.45%)、70~72 歳では 3 人 (男性 2、女性 1) (有病率 0.53%) であった。

リスクファクターの解析: データに欠損があった 119 例 (男/女 = 52/67) は解析の対象から除外し、671 人 (男/女 = 294/377) についてリスクファクターを解析した。

平均年齢は「画像上の iNPH 群」で 68.2±4.5 (SD) 歳、コントロール群で 67.6±4.4 (SD) 歳、高血圧症の割合は「画像上の iNPH 群」で 83.3% (10/12 人)、コントロール群で 58.7% (387/659 人) ($P=0.188$)、喫煙者の割合は「画像上の iNPH 群」で 50% (6/12 人)、コントロール群で 15.6% (103/659 人) ($P < 0.01$)、IGT/DM は「画像上の iNPH 群」で 58.3% (7/12 人)、コントロール群で 27.5% ($P < 0.05$)、糖尿病は「画像上の iNPH 群」で 33.3% (4/12 人)、コントロール群で 15.2% (100/659 人) ($P = 0.09$)、PVH と DWMH の Fazekas scale では両方とも「画像上の iNPH 群」で大きい傾向が認められ、 $P = 0.08$ であった。コントロール群に比べ、「画像上の iNPH 群」において喫煙と IGT/DM の合併率が有意に高かった。

多変量解析では、喫煙で $P < 0.05$ (non-adjusted ORs 6.32、adjusted ORs 4.99)、IGT/DM で $P = 0.051$ (non-adjusted ORs 4.25、adjusted ORs 3.28) であった。その他の要因は有意ではなかった。

【まとめ】

- 1、高齢地域住民の約 0.5% に iNPH の存在が疑われた。地域住民の中には症状があっても専門医を受診しない「潜在的な iNPH 患者」が存在することを示唆しているものと思われた。
- 2、iNPH のリスクについて地域住民を対象とした報告はこれまでにない。コントロール群と比べ、「画像上の iNPH 群」で喫煙と糖尿病の合併率が高かった。iNPH 患者に喫煙者が多いことは、これまでの hospital-based study では有意とはされていないが、本研究では喫煙が iNPH のリスクファクターとなる可能性が示唆された。iNPH に喫煙と糖尿病の合併が多いことは、iNPH の病態に血管系の異常・障害が関与している可能性が考えられた。

旧田尻町における特発性正常圧水頭症の有病率に関する研究

分担研究者 森悦朗
東北大学医学部高次機能障害学 教授

研究要旨：1996年に行われた旧田尻町痴呆有病率調査において無作為抽出された旧田尻町の65歳以上の住民のうちの170例の頭部MRIと臨床データを対象として後方視的に特発性正常圧水頭症(iNPH)の有病率を推定した。170例中5例(2.9%)にMRI上iNPHとして矛盾しない所見が認められ、その全例にiNPHとして矛盾しない症候が認められた。従って本調査における65歳以上の高齢地域住民におけるpossible iNPHの有病率は2.9% (95%信頼区間：1.0-6.7%)だと推定できた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(以下iNPH)についての疫学研究は十分になされていない。Vanneste(1992)は100万人の人口に対する発生率を2.2人と見積もった。Trenkwalder(1995)は65歳以上の住民にたいし訪問調査を行い、有病率を0.4%と算出した。しかしこれらの研究は調査方法に問題があり、徹底した地域における調査が真のiNPHの有病率を明らかにする上で必要である。我々は旧田尻町で以前行われた痴呆の有病率についての研究のMRIおよび臨床データを後方視的に分析し、地域在住高齢者における有病率の推定を試みた。

B. 研究方法

対象：

1996年に行われた旧田尻町痴呆有病率調査において無作為抽出された旧田尻町の65歳以上の住民のうちの170例の頭部MRIと臨床データを対象とした。この調査における対象の抽出方法は、65歳の住民2516人中2066人(87.8%)にインタビューおよびMini-Mental State Examination(MMSE)が行われた。そのうち240人が全体の年齢・性別構成を考慮して無作為抽出され、そのうち200人にたいしMRIが実施された。残りの40人は主に80歳以上で急病または身体能力の低下のためにMRIを施行できなかった。(詳細はArch Gerontol Geriatr 1999;29:249-265)。またその200名のうち170名にthe Clinical Dementia Rating(CDR)が評価された。また、診察による神経学的所見の記録、家族または本人による既往疾患、ADLなどについての質問表の記

載が行われた。

分析：

1. MRIの再評価

iNPHの画像の特徴である側脳室の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を評価した。側脳室の拡大については、水平断のT1画像よりEvans' indexを測定し、カットオフ値を0.3に設定した。高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化は冠状断のT1画像より視覚的に評価した。視覚評価は3名の神経内科医の合意に基づいた。

2. 臨床徴候の評価

Evans' index 0.3以上に対して、NPHの3徴である歩行障害、排尿障害、認知障害の有無を、神経学的所見の記録、CDR、質問表の記載より判定した。CDR 0.5(痴呆疑い)、CDR 1+(痴呆)の場合、認知障害ありと判断した。

C. 研究結果

1. MRI

13人の対象者(7.6%)のMRIでEvans' indexが0.3以上と測定された(グラフ)。そのうちの5人が、Evans' indexが0.3以上でかつ高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化を認めた。

