

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

協力研究者 橋本康弘・鈴木 實

独立行政法人・理化学研究所

研究要旨

脳脊髄液中のタンパク質は、中枢神経系の細胞から分泌され、その代謝は病態を反映していると考えられる。これらタンパク質のほとんどは、糖鎖修飾を受けているが、その糖鎖構造は細胞の病的状態によって大きく変化すると考えられる。本研究では、特発性正常圧水頭症の診断マーカーとして、脳脊髄液中の糖タンパク質糖鎖の分析を行う。

A. 研究目的

脳脊髄液中に分泌される糖タンパク質の糖鎖の中で、特発性正常圧水頭症（iNPH）において特異的に変化をするものを検出し、疾患マーカーとしての有用性を検討する。糖タンパク質の一例として、従来から研究対象としている分泌型シアル酸転移酵素に結合している糖鎖変化を解析する。

B. 研究方法

①レクチンマイクロアレイ法による糖タンパク質の網羅的解析。

脳脊髄液中の糖タンパク質を網羅的に解析するために、試料中のタンパク質を蛍光色素でラベル化し、レクチンマイクロアレイにアプライする。存在する糖鎖構造に依存して、レクチンへの結合パターン（レクチンプロファイル）が得られる。コントロールと iNPH の間で、プロファイルの差を検出し、その差に関連している糖タンパク質の同定を行う。

②分泌型シアル酸転移酵素の検出

シアル酸転移酵素はゴルジ装置内に存在する糖転移酵素の一種である。この酵素は糖タンパク質のシアル酸化を触媒しており、一定時間ゴルジ装置内に留まった後にプロテアーゼによる切断を受けて細胞外に分泌される。我々は、このプロテアーゼがアルツハイマー病の“原因酵素”βセクレターゼであることを見出した。孤

発性アルツハイマー病はβセクレターゼ活性が上昇し、アミロイド前駆体タンパク質からの病原ペプチドAβの切り出しが増加するためと考えられている。我々は、βセクレターゼ活性の上昇を分泌型シアル酸転移酵素量の測定により、モニターする方法の開発を行った。

ヒト材料を用いる実験では本人の同意書をとっている。また実験計画は研究所の倫理委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

①体液中の糖タンパク質を蛍光色素によりラベル化し、ゲル濾過法によってラベル化剤を除去し、レクチンマイクロアレイ法にアプライすると、定量性に優れたレクチンプロファイルが得られることを確認した。予備実験により、中枢神経系の細胞が産生する糖タンパク質糖鎖は、血清糖タンパクの糖鎖とは大きく異なることが確認された。

②分泌型シアル酸転移酵素は微量成分なので高感度に検出するためのサンドイッチ ELISA 系を開発した。この方法は、1-100 ng の範囲で直線性を示し高感度かつ定量性の良い測定法であることが示された。また、ヒト血清の分泌型シアル酸転移酵素を簡便かつ正確に計量することが可能であった。

D. 考察

特発性正常圧水頭症では、神経細胞が圧迫されることにより、機能異常を生じている。即ち、神経細胞が脳脊髄液内に分泌する各種の糖タンパク質の糖鎖が変化する可能性が高い。また脳脊髄液は、脈絡叢から分泌されているが、分泌液中には臓器・組織特異的な糖タンパク質が分泌されると考えられている。特発性正常圧水頭症は脳脊髄液の代謝異常であることから、この異常を反映した糖タンパク質糖鎖の変化が検出されると推測される。従来、脳脊髄液と血清に同じ糖タンパク質が存在する場合、血清の糖タンパク質の一部が脳脊髄液に漏れ込んでいると考えられていた。しかし、我々は血清と脳脊髄液ではコアタンパク質が同一でも糖鎖構造が著しく異なることを見出した。このことは、脳脊髄液中の糖タンパク質は、体循環から独立した中枢神経系固有の代謝産物であることを示している。従って、中枢神経疾患において、糖鎖変化は重要なバイオマーカーになることが期待される。

①分泌型糖転移酵素は、一般に微量成分であり、正確な定量法の開発は成されて来なかった。我々の開発したサンドイッチ ELISA 法は 1-100 ng の範囲で直線性を示し、ヒト材料にも適用可能であることが示された。今後、脳内の β セクレターゼ活性を測定する有用な手段になると期待される。これにより、アルツハイマー病の早期診断が可能になり、特発性正常圧水頭症との鑑別診断が容易になると考えている。

E. 結論

従来、疾患マーカーの探索として、プロテオミクス研究が行われてきた。しかし、プロテオミクスは一定の成果をあることが出来たものの、当初期待されたような革新的なマーカーの発見にはつながらなかった。一方、我々の研究結果から、コアタンパク質が同一であっても糖鎖部分は、由来する臓器によって異なることが示された。糖鎖の構造は遺伝子に直接コードされておらず、遺伝子から見れば二次的な産物であるため、細胞の環境や病的状態によって容易に変化することが知られている。従って、糖鎖は優れた疾患マーカーになることが期待される。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願 (特許)

- ①特許申請予定「糖鎖をバイオマーカーとした特発性正常圧水頭症の診断方法」
- ②特許申請中 2006 年「肝細胞癌の診断方法」
- ③特願 2005-138070「血清糖蛋白質をバイオマーカーとするアルツハイマー病の診断方法」
- ④特願 2003-382374「アルツハイマー病の診断方法」
- ⑤特許取得 2002-141438「シアル酸転移酵素の切断部位認識抗体およびそれを用いたスクリーニング方法」
- ⑥ PTC: 2003-382374 “Diagnostic method for Alzheimer’s disease”

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」と挙げてある。

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、メカニズムを明らかでなく、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 歩行してもらい、数回歩行を繰り返す。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。個人情報厳守を徹底する。

C. 研究結果

H18 年 12 月現在で 10 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、術前は足の挙上低下、ふらつき感を訴えていたが、8 例で術後自覚症状の改善がみられている。

D. 考察

iNPH 患者では、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、足挙上の改善などが明らかとなっている。

G. 研究発表

1. 論文発表

加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成: 特発性正常圧水頭症における歩行解析. 医療(0021-1699)60 巻 7 号 Page446-447(2006.07); 国立医療学会

iNPH 症例の立位安定性に関する研究

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

共同研究者 岩村晃秀 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究要旨

iNPH における立位保持困難および不安定性について、客観的な検討はこれまでなされていない。本研究では、iNPH 患者における立位の安定性を検討する目的で、重心動揺計を用いて患者の髄液排除試験前後の変化を調べた。その解析の結果、髄液排除試験後に、姿勢制御の改善の傾向が見られた。重心動揺検査は、今後、iNPH の病態の理解、特に歩行障害の病態の詳細な評価に寄与する検査方法と考えられる。

A. 研究目的

iNPH の病態において主体となる歩行障害の背景には、立位バランスの不安定性があり、シャント術後に歩行障害の改善と同様、立位バランスの改善も認められるのが一般的である。しかしながら、iNPH における立位保持困難および不安定性について、客観的な検討はこれまでなされていない。本研究では、重心動揺計を用いて iNPH の立位バランスを解析し、その結果をふまえ iNPH の歩行障害の検討に寄与する方法論を考慮するのが目的である。

重心動揺計とは、被検者の足底圧の垂直作用力を変換機により検出し、足底中心の動揺を電気信号変化として出力する足圧検出装置であり、複数のパラメータを算出し、それらを総合的に評価する事で、前庭・半器官系、脊髄固有反射系、視覚系、およびそれらを制御する中枢神経系の機能を検査するものである。

B. 研究方法

iNPH ガイドラインに基づく probable iNPH の 4 例において、髄液排除試験の前後で重心動揺計検査にて、軌跡長・外周面積・単位面積軌跡長の各パラメータを算出し、立位保持の不安定性の変化の有無を評価する。重心動揺検査は 3 回施行し、各パラメータの平均値を用いている。

（倫理面への配慮）

本邦では、1983年に日本平衡神経科学会より重心動揺検査の基準が提示され、19

87年には重心動揺計の JIS 規格が制定されている。そして1994年には、保険診療適用の検査となっている。患者および家族に対しては、検査の必要性および検査方法について詳細かつ具体的に説明し、考えられる有害事象についても十分に理解を得た上で施行した。後述の論文発表、学会発表にあたっては、患者の個人情報に充分配慮し、個人特定の可能性がないようにした。

C. 研究結果

単位面積軌跡長について、髄液排除試験の前後で各症例とも数値の改善の傾向を認めた（症例1：21.14→30.08、症例2：29.94→32.01、症例3：26.29→33.80、症例4：19.75→22.46）。一方、軌跡長および外周面積については、髄液排除試験の前後で、各症例毎の一定の傾向は認められなかった。

D. 考察

単位面積軌跡長は、視覚性の影響が少なく微細な姿勢制御を評価しうるパラメーターとされており、iNPH の起立時の不安定性が髄液の排除により何らかの改善の傾向を示す可能性は示唆されたものと考えられる。このパラメーターは、脊髄固有反射性の姿勢制御に関連するものと考えられ、迷路性障害を有する患者で悪化する傾向があるとされるが、今回の検査の結果が iNPH の病態をどのように説明しうるものなのか、今後は症例を増やして統計処理を行う等、さらなる検討が必要である。さらに、シャント手術前後における評

価も、今後検討する必要がある。

また、髄液排除試験の感度に対する客観的な評価方法として、重心動揺検査が寄与する可能性があるものと考えられる。

E. 結論

重心動揺検査は iNPH における立位不安定性の評価に対し、有用な検査方法である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

未定。今後続報を日本正常圧水頭症研究会などで発表する予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

予定なし。

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

なし。

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

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

研究協力者 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】

脳室ドレナージ前後で TMS などにより経過を観察し得た 1 症例を報告した。症例：手術時 54 歳の女性。現病歴：50 才頃から動作緩慢・易転倒性出現。近医を受診し Parkinson 病として加療を開始されたが頭部 MRI で NPH を疑われ当科を紹介受診した。神経学的所見：HDS-R21 点。麻痺(-)、軽度前傾姿勢、自力立位が困難、後方への姿勢反射欠如。歩容：やや足を広げ小刻み歩行。四肢運動は全体に緩慢で拙劣。MRI・脳槽シンチ：iNPH の所見に矛盾しない。経過：tap test はごく軽度の改善だったが、MRI 画像や脳槽シンチの結果から iNPH と診断し、脳室ドレナージ術を施行した。TMS による安静時刺激閾値は経過中徐々に上昇したが、抑制時間(SP)では一定の傾向は無かった。CT 画像では、Evans Index には殆ど変化がないがシルビウス裂拡大が改善傾向にあった。術後は歩行障害が改善し、術後約 2 年で歩行はほぼ正常で、UPDRS-III motor score も 2 点と著明に改善を認めた。

【はじめに】

経頭蓋的磁気刺激検査(transcranial magnetic stimulation：TMS)は、体外に置いたコイルに瞬間的な電流を流すことにより、生体内に誘導電流が発生することを利用して、非侵襲的に神経細胞を電氣的に刺激する検査法である。我々は昨年 の 班 会 議 で、NPH や 進 行 性 核 上 性 麻 痺 (PSP) で は TMS に よ る 抑 制 時 間 (SP) は 延 長 する が パーキンソン病(PD)では短縮すること、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)ことを報告し、NPH と他のパーキンソニズムとの鑑別診断に有用である可能性を示した。今回は、iNPH の 1 症例で脳室ドレナージ前後の TMS を施行することにより経過を観察することができたので報告する。

【TMS の方法】

上肢は円形コイル、下肢はダブルコーン型コイルを用い、それぞれのコイルの中心を Cz に置き、母指対立筋(上肢)と前脛骨筋(下肢)に表面皿電極を装着し記録した。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(又は前脛骨筋)に随意収縮を加えながら、

MT の 1.2 倍の強さで TMS を繰り返す(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時間とした。

【症例】

手術時 54 歳の女性。現病歴：50 才頃から動作緩慢・易転倒性出現。52 才時に近医を受診し Parkinson 病として加療を開始された。その後も歩行障害が進行し、転倒も増え、トイレが間に合わず失禁することもあった。頭部 MRI で NPH を疑われて当科を紹介受診、精査目的で入院となった。《入院時神経学的所見》意識清明、HDS-R21 点、脳神経系に異常なし。麻痺(-)、軽度前傾姿勢で、自力立位が困難、後方への姿勢反射欠如。歩容：やや足を広げ小刻み歩行。四肢運動は全体に緩慢で拙劣。筋固縮(-)。《画像所見》：MRI では側脳室・シルビウス裂・第 3 脳室の著明な拡大を認めるが脳溝拡大は見られなかった。脳槽シンチ：72 時間で脳室内への逆流を認めた。

《入院後経過》tap test では UPDRS-III motor score が 23 点から 18 点に減少し、動作や歩行速度はやや改善した印象が見られたが大きな改善とは言えなかった。しかし、MRI 画像や

脳槽シンチの結果で iNPH の可能性が高いと判断、2004 年 10 月に脳室ドレナージ術を施行した。術後は歩行障害の改善を認め、術後約 2 年経過した時点で歩行はほぼ正常となり、UPDRS-III motor score も 2 点と著明に改善した。CT 画像での経過観察では、Evans Index には殆ど変化を認めていない(術前 0.39→術後 1 年 8 ヶ月 0.36)が、シルビウス裂拡大は縮小傾向にあると考えられた。

【結果】 TMS の結果は右グラフ参照。

刺激閾値は、上下肢とも経過を追うごとに上昇を認めたが、SP は一定の傾向を示さなかった。

【考察】

TMS に於ける SP は皮質内抑制系の機能を反映すると考えられている。iNPH では、手術により症状が改善すれば SP が正常化(短縮)することを当初想定していたが、本症例術後 1 年 8 ヶ月の時点で運動症状が著明に改善したにも関わらず SP 値は一定の傾向を示さず、MT は上下肢とも上昇する傾向を認めた。

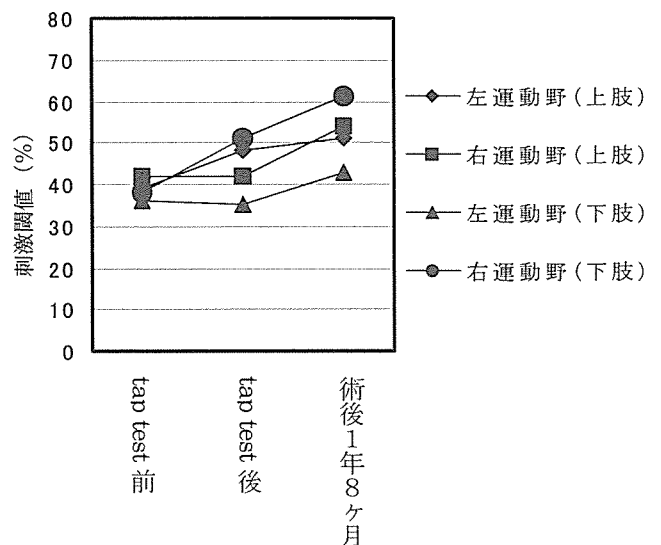
TMS の MT は錐体路の興奮性を反映していると考えられており、錐体路障害において上昇するが、低下する場合は錐体路の易興奮性の存在が考えられる。術前に MT が低下傾向であった点は昨年の報告と同様で、その理由は不明だが、iNPH に脳室ドレナージ術を施行した場合の TMS による指標としては、SP 値の変動よりもむしろ刺激閾値の方が臨床症状を反映している可能性がある。

本症例ではドレナージ術による脳室縮小はごく軽度であったが、臨床症状は著しい改善を呈した点も特筆すべきと思われた。

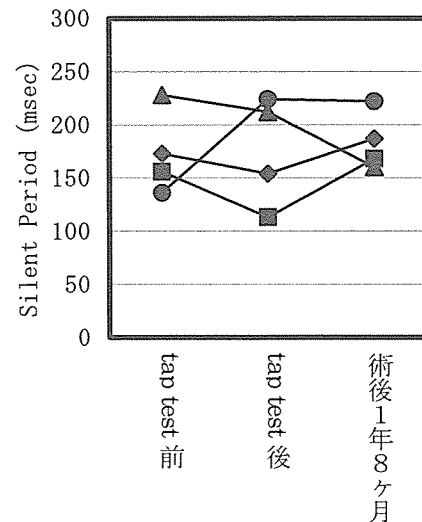
【結語】

1. 脳室ドレナージ術前後において、UPDRS と TMS により経過を観察し得た iNPH の 1 症例を報告した。
2. 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。
3. 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る。

グラフ1. 刺激閾値の経時変化



グラフ2. SPの経時変化



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

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

研究要旨

正常圧水頭症（iNPH）における機能障害について、その特徴、タップテスト前後、シャント術前後での変化をガイドラインで possible iNPH と診断された 12 例（男性 9 例、女性 3 例、59-84 歳：平均 75.2 歳）について検討した。（方法は、タップテスト前および後（1～5 日）、またはシャント術前および後 1、3～6 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(RCPM)、5) 語頭音からの語想起、6) カテゴリーからの語想起の課題を施行した。結果は、全例で前頭葉機能に負荷がかかる課題で顕著に低下しており、これが iNPH の特徴と考えられた。このことより、iNPH の認知機能検査としては、前頭葉機能に負荷がかかる検査（逆唱、TMT-B、語頭音からの語想起など）と、軽症では低下しにくい検査（数唱、RCPM など）を組み合わせ、その解離を検出するのが特徴抽出に有用である可能性が考えられた。また、正常範囲を越えて大きく低下してしまった機能は、タップ後・シャント後 6 ヶ月でも改善しなかったが、軽度低下の機能は改善を示した。このことより、認知機能低下が重度になってしまう前に、シャント適応を考慮することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

正常圧水頭症における認知機能の特徴、タップテスト前後またはシャント術前後での変化を検討する。

B. 研究方法

対象：ガイドラインで possible iNPH と診断された 12 例（男性 9 例、女性 3 例、59-84 歳：平均 75.2 歳）。（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。）

方法：タップテスト前および後（1～5 日）、またはシャント術前および後 1、3～6 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(RCPM)、5) 語頭音からの語想起、6) カテゴリーからの語想起の課題を施行した。

C. 研究結果

数唱ではほぼ全例が正常範囲、タップ後・シャント後も不変、逆唱では全例で低下、タップ後・シャント後は改善する場合としない場合の両者があった。TMT-A では正常～中等

度低下あり、タップ後・シャント後で不変～改善ありと一定しなかった。TMT-B では全例で低下、タップ後・シャント後で改善なしであった。RCPM では正常～低下など症例によって異なったが、タップ後・シャント後は不変～改善を認めた。語想起課題では、カテゴリーからの想起は軽度の低下、語頭音からの想起では全例低下、また、タップ後・シャント後で改善は認めなかった。

D. 考察

- 1) iNPH では全般的知的機能の低下は軽度～重度に認めるが、その重症度に関わらず、全例で前頭葉機能に負荷がかかる課題（逆唱、TMT-B、語頭音からの語想起）で顕著に低下しており、これが iNPH の特徴と考えられた。
- 2) いったん正常範囲を越えて大きく低下してしまった機能は、タップ後、シャント後 6 ヶ月でも改善していなかったが、軽度低下の機能は、タップ後あるいはシャント後に改善を示した。

E. 結論

- 1) iNPH の認知機能検査としては、必ず低下する前頭葉機能に負荷がかかる検査と、軽症では低下しにくい検査（数唱、RCPM など）を組み合わせ、その解離を明らかにするのが、特徴抽出に有用である可能性が考えられた。
- 2) 認知機能低下が重度になってしまう前に、シャント適応を考慮することが望ましいと考えられた。

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

大槻 美佳, 佐々木 秀直, 岸本 利一郎, 村

田純一, 北川 まゆみ: 特発性正常圧水頭症における認知機能障害の特徴—タップテスト前後、シャント術1ヶ月後での比較—. 医療 2006;60(7):448-452

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

特発性正常圧水頭症の病理所見

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 岡田隆晴¹，金子美紀子¹，伊藤雄二²，岡田 夢²，安原正博³，宮田 元⁴
東京都多摩北部医療センター脳外科¹・検査科²，京都府立医科大学法医学³
鳥取大学医学部脳研脳神経病理⁴

研究要旨 臨床的に definite iNPH（特発性正常圧水頭症）と診断された1剖検例の神経病理所見を報告した。脳重 920g。中等度の脳室拡大を呈し、病変は大脳白質に局限していた。大脳白質では、有髓線維がまだら状に消失し、血管周囲は保存されていた。U線維も保存傾向が見られた。病変部では、oligodendroglia と astrocyte がともに著しく減少し、gliosis は認められないか微弱であった。病変部およびU線維部に残存している astrocyte の多くは clasmatodendrosis に陥っていた。大脳白質病変は前頭葉円蓋部の脳回内白質で最も強く、特に右上前頭回の脳回内白質には多数の小嚢胞が形成されていた。これらの嚢胞のうちの1つは、その内面を膠原線維の被膜で被われていた。病変部では、細動脈硬化（硝子様肥厚）と毛細血管周囲硬化が認められたが、深部白質や大脳基底核、視床には動脈硬化や高血圧性血管症の像は認められなかった。これらの所見から、本例の大脳白質病変の発生には局所の髄液循環動態の異常、細動脈・毛細血管の硬化、脳虚血が重要な役割を演じていることが示唆された。

A. 研究目的

2004年に発表された特発性正常圧水頭症（iNPH）診療ガイドラインの診断基準によって definite iNPH と診断された症例の剖検例は極めて少なく、その病理所見の詳細は不明である。今回、上記の診断基準により臨床的に definite iNPH と診断された1剖検例の病理所見を報告する。

B. 症例

死亡時 75 歳，女性。60 歳で不安定歩行，62 歳で健忘症，63 歳で尿失禁出現。64 歳時に某病院にて VP シヤント術（オービスシグマバルブ）を受け，症状は全て消失し，脳室拡大も正常化した。リハビリ目的で某医療センターに入院。来院時に痴呆は認められず（HDS-R 28），尿失禁もなかった。歩行は杖歩行で安定していた。66 歳および 68 歳時に 3 症状とも再発したが，いずれも自然に軽快・消失した。71 歳時に歩行障害，痴呆，失禁が再発したため 2 回目の VP シヤント術を受けたが効果なく，脳室縮小も見られなかった。75 歳で死亡。全経過 15 年（初回手術より 11 年，再手術より 4 年）。既往歴に高血圧

の記載があるが，初回手術後死亡まで 11 年間は正常血圧であった。

C. 神経病理所見

脳重量 920g と著明に減少しているが，脳回萎縮，脳溝開大は認められず，脳溝はむしろびまん性に閉じている。脳幹・小脳にも萎縮は認められない。剖面では両側の側脳室，特に前角，と第 3 脳室の中等度の拡大と大脳白質，特に前頭葉白質の萎縮と灰白色の変色が見られる。組織学的には，病変は大脳白質にほぼ局限し，大脳皮質，基底核，視床，脳幹，小脳，脊髄には認められない。くも膜や軟膜の線維性肥厚や癒着，炎症性細胞浸潤は認められない。

大脳白質病変は前頭葉，特に円蓋部の脳回内白質で最も強く，頭頂葉，後頭葉，側頭葉では軽い。病変は髄鞘と軸索の消失からなり，斑状である。病変部でも小～中等大の動脈周囲の有髓線維と U 線維は保存されている。病変部ではマクロファージは認められず，oligodendroglia と astrocyte の数が著しく減少しており，hypocellular である。著しい有髓線維の減少に比し，gliosis は殆ど認められない

か、極めて軽微である。GFAP 免疫染色では、白質と皮質の一部で astrocyte の clasmatodendrosis (突起破壊症) が認められる。

病変の最も強い右上前頭回の脳回内白質には多数の嚢胞が互いに癒合傾向を示しつつ存在し、そのうちの1つの嚢胞は内面を全周性に膠原線維に被われ、その周囲に弱い gliosis を伴っている。

より軽微な病変を示す左上前頭回の脳回内白質では著明な細動脈硬化 (硝子様肥厚) と毛細血管周囲硬化が認められる。有髄線維の血管周囲性保存が見られる血管はほぼ小～中等大動脈であり、動脈硬化は認められない。大脳基底核や視床の血管に高血圧性血管症の像は認められない。

アルツハイマー病および全脳虚血の所見は認められない。

D. 考察

本例の白質病変の特徴として以下の4点があげられる。1) 病変の程度は、前頭葉、特にその円蓋部の脳回内白質に最も強く、右上前頭回の脳回内白質は嚢胞化し、嚢胞壁内面を膠原線維で被われた嚢胞が存在する。2) 病変部では oligodendroglia のみならず、astrocyte の数も著明に減少し、残存する astrocyte の多くは clasmatodendrosis に陥っている。3) 白質病変は明瞭な血管周囲性保存を示す。4) 病変部では著明な細動脈硬化 (硝子様肥厚) と毛細血管周囲硬化が認められるが、小動脈や中等大動脈には動脈硬化は認められず、大脳基底核や視床にも高血圧性血管症の所見は見られない。

右上前頭回の脳回内白質に見られた内面が膠原線維で被われた嚢胞の像は、ビンズワングー病でしばしば共存するラクナや脳梗塞による嚢胞では認められないユニークな像であり、脊髄空洞症で脊髄実質内に形成される空洞 syrinx の像に類似している。脊髄空洞症における空洞の発生機序についてはさまざまな考え方があがるが、髄液循環動態の異常が重要な役割を演じているとする点では意見が一致している。本例の白質病変も髄液循環動態の異常に関連して発生した可能性が考えられる。astrocyte の clasmatodendrosis は、アルツハイマーにより記載され、Cajal によって命名さ

れた astrocyte の不可逆的な死生的変化である。これまでさまざまな疾患や病変で認められており、虚血性または浮腫性脳病変に関連する二次的变化とする意見が多いが、一次的变化とする報告もある。いずれにしても、astrocyte にこのような不可逆的な変化が生じることは、astrocyte の有するさまざまな機能が障害されることを意味するものであり、病態や症候に反映すると考えられる。

広範な有髄線維の変性・消失を示しながら血管周囲の有髄線維が変性を免れる像は、間歇型一酸化炭素中毒の特徴として知られている Grinker's myelinopathy の像に極めてよく類似している。動物実験での成績によると、このような像の発生には低酸素症と血圧低下 (脳虚血) の両者の負荷が必須であることが示されている。本例の脳にもこの両者が加わっていたことが示唆される。

本例の白質病変部に認められた細動脈硬化および毛細血管周囲硬化は、ビンズワングー病で認められる所見と同じである。しかし、本例では白質の小動脈や中等大動脈に動脈硬化は認められず、大脳基底核や視床にフィブリノイド変性や血管壊死などの高血圧性血管症の像が認められない点でビンズワングー病と異なっている。本例で見られた細動脈硬化や毛細血管周囲硬化は高血圧によるものではないと考えられる。その原因については、現時点では不明と言わざるを得ないが、これらの血管変化が大脳白質病変の発生に関与している可能性は高いと考える。

今後 iNPH の剖検例の蓄積により、本例で認められた所見の恒常性を確認する必要がある。

E. 結論

臨床的に definite iNPH と診断された1剖検例 (75歳、女性、全経過15年) の病理所見を報告した。本例の大脳白質病変の発生には、局所の髄液循環動態の異常、細動脈・毛細血管の硬化、脳血流の低下 (脳虚血) が重要な役割を演じている可能性がある。

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし

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
流速計測を用いた頭蓋内環境推定に関する基礎的検討

分担研究者 松前 光紀
東海大学医学部脳神経外科 教授

研究協力者 厚見 秀樹¹、黒田 輝²、菅野 崇臣²、本田 真俊³
東海大学 1) 医学部脳神経外科、2) 大学院工学研究科電気工学専攻
3) 医学部付属病院放射線技術科

研究要旨：MRI を用いた、非侵襲的頭蓋内圧および頭蓋内コンプライアンス測定方法の確立を目指し、基礎的検討を行った。Phase Contrast 法を用いた、血流および髄液の流体計測を応用する。頭蓋内環境を模した等価電気回路による圧および弾性率の指標を導く解釈モデルを構築し、健常者と頭蓋内圧亢進状態と判断される例での計測値の比較を行った。安定かつ高い精度の計測を目標とし、解釈モデルおよび計測法の洗練化によって、水頭症病態の解明への応用を目指す。

A. 研究目的

頭蓋内圧や頭蓋内コンプライアンスは、常に侵襲的に計測されてきた。タップテストに代表される脳脊髄腔への穿刺による圧測定などは、髄液循環動態の異常としての正常圧水頭症の判断に重要な要素となっている。非侵襲的な頭蓋内環境の計測が可能になれば、水頭症病態の解明につながる有益な情報をもたらすはずである。我々は、MRI を用いた非侵襲的計測法の確立を目指し、基礎的研究を行った。

B. 研究方法

頭蓋内に流入する動静脈のおよび脳脊髄液の流量を MRI にて計測する。まず、1.5T MRI (Gyroscan, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) による流体計測制度の評価を定常流ファントムで行った。大孔レベルにて、椎骨動脈の蛇行をさけ、血管および脊髄腔に対してほぼ垂直になる断層面を決定し、Phase Contrast 法 (TR 20.1ms, TE 12.7ms, FA 10°, Slice thickness 10mm, VENC 5~160 cm/sec) にて得られた流速より流量を求めた。次いで、頭蓋内環境を模した等価電気回路を考案した。(図1) 流体と圧力変化を電気回路に置き換え、数学的な手法を用いて、測定可能な流量から、脳組織弾性と頭蓋内圧の指標を導くモデルとなる。血流と髄液の循環回路は独立し、それぞれの流量は電流として解釈した。脳実質は変圧器として2つの回路の圧調節、伝播を担うと解釈とした。MRI 測定

値より、それぞれの回路圧、変圧器特性を逆問題の解法によって推定し、頭蓋内圧、脳弾性の指標を導いた。

この回路と数学的解法の妥当性を評価する為に、ファントムを用いて、実測値と MRI 計測値との評価を行った。ファントムは、頭蓋内腔としての半閉鎖腔と、その内部に髄液腔としてシリコンゴムによって一部境界された半閉鎖腔から成る。人工心肺ポンプによって外腔を流体が循環し、シリコンゴムを介して圧変化が内腔へ伝播し、満たされた流体に流れを発生させた。それぞれの腔の内圧を実測し、同時に MRI による流量を計測した。MRI 計測値より等価電気回路法で求めた圧指標、弾性指標と、実測値の比較により数学的解法の妥当性を評価した。

最後に、健常ボランティア 25 名 (年齢 22~63 才) および頭蓋内圧亢進が疑われる患者ボランティア 11 名の測定、解析を試みた。すべてのボランティアに対して、実験の目的を説明し、インフォームドコンセントをもって参加協力を得た。

C. 研究結果

MRI phase contrast 法の測定精度は、実測値との誤差が約 10% 認められた。

ファントムでの等価電気回路の妥当性を検証する実験では、1000通りの初期値より逆問題を解くと、95%の解が3次元空間に直線上に分布する関係を得た。つまり、一つの測定値

から二つの推定値が相関を持って分布する解法であると判断した。今回我々が定義する頭蓋内圧指標 (Intra-Cranial Pressure Index, ICPI) は、 $1/(M \cdot I_2)$ (回路同士の相互インダクタンス: M , 髄液回路側流量: I_2)とし、頭蓋内圧指標(Brain Compliance Index: BCI)は、 M/X_2 (髄液回路側リアクタンス: X_2)とした。

健常者での MRI 計測値に基づいた ICPI および BCI を求めた。また、頭蓋内占拠性病変を有する頭蓋内亢進例でも同様に計測した。(図 2) この結果、健常例群は、BCI が高く ICPI が低い領域に、患者群では、BCI が低く ICPI が高い領域に分布する傾向を得た。同一健常者での繰り返し計測では、10回の測定値は約10%の標準偏差を有する事を確認した。

次いで、患者群で治療行為前後での変化に関して、測定を行った。現時点の測定では、一定の見解は得られなかったが、治療前後で BCI および ICPI が、測定誤差を超えて変化する事を認め、頭蓋内環境の変化を捉えている事を確認した。

D. 考察

本法による頭蓋内圧指標、頭蓋内弾性指標が10%の測定誤差を持ち測定される事が確認された。健常者と患者ボランティアでの頭蓋内環境計測では、それぞれのグループの傾向を認める事から、頭蓋内環境を反映したパラメータと判断した。流体方程式より頭蓋内圧指標を求める方法が、過去の報告例としてあり、動物実験も含めた検証が行われている。我々の方法でも同様の方法論で頭蓋内圧指標を測定できる事から、相関性に関しての評価を進める予定である。

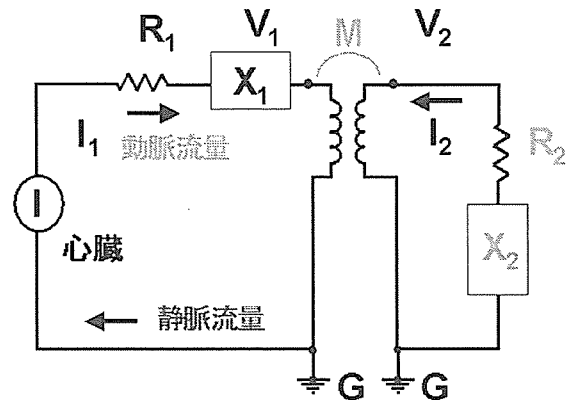
E. 結論

頭蓋内環境のパラメータを非侵襲的に測定する方法を目指し、基礎的検討を行った。計測方法、数学的解釈の洗練化により、精度の高い測定を行う事で水頭症病態での測定に十分応用が可能と考え、病態解明のツールとして利用できると考えている。

F. 研究危険情報

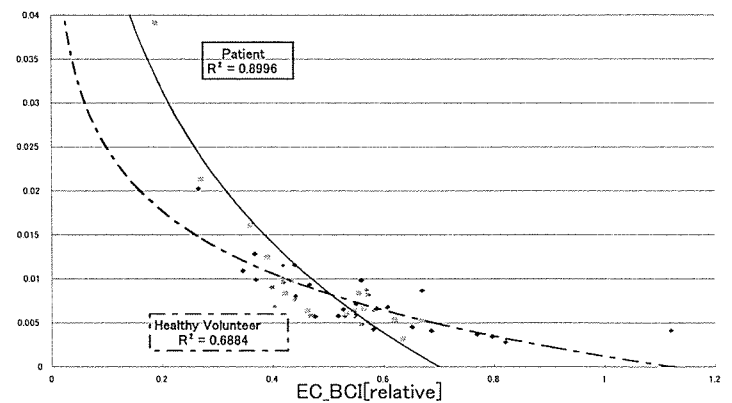
特になし

図 1)



I : 電流 R : 抵抗 V : 電圧 M : インダクタンス
X : リアクタンス G : 地電位

図 2)



縦軸 : ICPI, 横軸 : BCI

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松前光紀 : 脳脊髄液循環動態と生理機能. CLINICAL NEUROSCIENCE 2006, 24:1209-12

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

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 講師

研究協力者 久保嘉彦、吉田哲彦、石田友実子 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究要旨：38例の特発性正常圧水頭症（iNPH）例を対象に、iNPHの3徴の評価スケールであるJapanese NPH grading scale-revised（JNPHGS-R）の標準化を行った。30cc単回の髄液排除の前後に2名の評価者が独立して3徴をJNPHGS-Rで評価した。またJNPHGS-Rの評価時に、歩行をTUGとGSSで、認知をMMSE、FAB、TMTAで、排尿をICIQ-SFでも評価した。JNPHGS-Rの2名の評価者間の一致率は十分高く信頼性が確認された。またJNPHGS-Rの歩行のスコアはTUGとGSSの得点と、JNPHGS-Rの認知のスコアはMMSE、FAB、TMTAの得点と、JNPHGS-Rの排尿のスコアはICIQ-SFの得点と有意に相関し、JNPHGS-Rの妥当性も確認された。さらにJNPHGS-Rの歩行、認知、排尿それぞれのスコアの変化で改善群と非改善群とに分類すると、それぞれGSS、MMSE、ICIQ-SFの得点が改善群でのみ改善していたことから、JNPHGS-Rで髄液排除の効果を判定できると考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus：iNPH）の3徴（歩行障害、認知障害、排尿障害）の評価尺度として我々はJapanese NPH grading scale-revised（JNPHGS-R）を以前に作成したが、標準化はなされていなかった。そこで今回、我々はこのスケールの標準化を行った。

B. 研究方法

対象：2004年10月～2006年2月までに大阪大学附属病院神経科精神科、北野病院脳神経外科または西宮協立脳神経外科病院を受診し、かつ①少なくともNPHの3徴のうち1つ以上の症状を認める、②MRIでEvans Index>0.3、③症状を説明する他の疾患がない、④NPHの先行疾患が明らかでない、④脳脊髄圧が正常の条件を満たす38例（男/女：26/12、平均年齢74.8歳）。

方法：全例について単回のCSF tapを行い、その前と1週後に2名の評価者が独立してJNPHGS-Rで3徴を評価し、これらのスコアの

致率を κ 係数で評価することによりJNPHGS-Rの信頼性の検討を行った。

JNPHGS-Rの評価と同時期に、歩行の評価のためにTimed Up and Go test（TUG）を施行した。また歩行レベル、姿勢反射障害、Wide based gait、左右の動揺、小刻み歩行、加速歩行、すくみ足、継ぎ足歩行の様態を2～5段階で評定し、それらを合計するGait Status Scale（GSS）でも評価した。認知検査であるMini Mental State Examination（MMSE）、Frontal Assessment Battery（FAB）、Trail Making Test-A（TMTA）もJNPHGS-Rの評価と同時期に施行した。排尿についてもInternational Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form（ICIQ-SF）の最初の3項目による評価をJNPHGS-Rの評価と同時期に行った。本研究ではこの3項目の得点をICIQ-SFの得点とした。そしてJNPHGS-Rの3徴のスコアとそれぞれの機能の検査結果との相関をスピアマン順位相関分析で検討することによってJNPHGS-Rの妥当性を検討した。

また CSF tap 前後で JNPHGS-R の歩行のスコアが 1 点以上改善した群と改善を認めなかった群に分けて、この群間で TUG および GSS のスコアの変化の仕方に差があるか否かを、TUG または GSS の検査得点を従属変数、群と時間 (tap 前後) を独立変数とした repeated ANOVA で検討した。認知スコアに対しても同様に 2 群分けを行い、MMSE、FAB、TMT-A の変化に差があるか否かを検討した。排尿に関しても同様に 2 群分けを行い ICIQ-SF の変化に差があるか否かを検討した。全ての統計解析では 0.05 を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

本研究は認知症性高齢者の臨床データを扱うため、個人情報の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

今回の対象となった 38 例の CSF tap 前の JNPHGS-R のそれぞれの平均スコアは歩行 2.1、認知 2.0、排尿 1.8 であった。またそれぞれの検査の平均は TUG で 18.6 秒、MMSE で 22.6 点、FAB で 10.4 点、TMTA で 158 秒であった。ICIQ-SF の平均得点は 5.1 であった。

2 名の評価者間の κ 係数は、tap 前では、歩行障害 0.79、認知障害 0.76、排尿障害 0.81、tap 後ではそれぞれ、0.80、0.85、0.85 であった。

JNPHGS-R の歩行スコアと TUG との相関係数は CSF tap 前で 0.56、tap 後で 0.61、GSS との相関係数はそれぞれ 0.52、0.68 であった。JNPHGS-R の認知スコアと MMSE、FAB、TMTA の相関係数は、tap 前、tap 後の順で、それぞれ -0.54、-0.63、-0.44、-0.48、0.44、0.44 であった。JNPHGS-R の排尿スコアと ICIQ-SF との相関係数は tap 前で 0.58、tap 後 0.55 であった。これらの相関は全て有意であった。

JNPHGS-R の歩行スコアが CSF tap で 1 段階以上改善した症例は 9 例であった。Repeated

ANOVA で GSS では有意な交互作用が認められ、post hoc Tukey test で改善群においてのみ tap 前後で得点の有意な改善を認めた。TUG では交互作用は有意ではなかった。

JNPHGS-R の認知スコアが CSF tap で 1 段階以上改善した症例は 5 例であった。Repeated ANOVA で MMSE では有意な交互作用が認められ、post hoc Tukey test で改善群において tap 前後で得点の有意な改善を認めた。FAB と TMTA では交互作用は有意ではなかった。

JNPHGS-R の排尿スコアが tap 前後で 1 段階以上改善した症例は 9 例であった。Repeated ANOVA で ICIQ-SF では有意な交互作用が認められ、post hoc Tukey test で改善群において tap 前後で有意な改善を認めた。

D. 考察

κ 係数は 0.75 以上でエクセレントとされるため、JNPHGS-R は信頼性が高い評価スケールであることが確認された。また JNPHGS-R の各項目のスコアは今回施行した諸検査の成績と有意な相関を認めたため、妥当性についても問題ないと考えられた。さらに JNPHGS-R のスコアに基づいて分類された改善群で、歩行については GSS が、認知については MMSE が、排尿については ICIQ-SF が tap 前と比較すると後に有意に改善していたことより JNPHGS-R は tap 前後の変化を捉えるためにも有用であると考えられた。

E. 結論

iNPH の 3 徴を評価することに対する JNPHGS-R の信頼性と妥当性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

久保嘉彦ら、特発性正常圧水頭症患者の髄液排除試験における認知機能及び歩行機能の

変化様式第30回日本高次脳機能障害学会、
福岡、2006.11.16-17

なし。

2. 実用新案登録

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

3. その他

1. 特許取得

なし。

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～

協力研究者 伊達 勲
岡山大学大学院 神経病態外科学（脳神経外科）教授

研究要旨

近年上梓された iNPH 診療ガイドラインによって iNPH に対する診断、治療法のみならず、その疾患概念も再構築されつつある。本診療ガイドラインによりシャント著効例に遭遇する頻度も高まっていると考えられる。このような症例から得られた知見とともに、岡山大学脳神経外科関連施設での最近 3 年間での診療の変化をアンケート調査により明らかにし、iNPH 診療の最近のトレンドを分析した。その結果ガイドラインに沿った診療が幅広く行われるようになってきている傾向が示された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）はくも膜下出血、髄膜炎などの基礎疾患がなく、歩行障害を主体とする、高齢者に多い脳室拡大を伴う病態と定義される。この概念は、ここ数年来、脳神経外科医、神経内科医などに浸透しつつあり、アルツハイマー痴呆症、脳血管性痴呆やパーキンソン病と診断されてきた疾患群の中にも外科的治療で症状改善が期待できる疾患が潜在していることが指摘されはじめている。このような背景の中、2004 年に iNPH 診療ガイドラインが上梓されるにいたり、シャント著効例に遭遇する頻度も上昇しつつある。本研究では、当科において経験した iNPH 症例のシャント著効例を提示するとともに、岡山大学脳神経外科関連施設においてアンケート調査を施行し、ガイドライン前後における診断・治療の変遷および、現在の iNPH 診療のトレンドを分析した。

B. 研究方法

2003 年から現在まで計 28 人の正常圧水頭症を対象とした。歩行障害、認知症、失禁のひとつ以上の症状を呈し MRI 冠状断で特徴的な高位円蓋部の脳溝の狭小化、脳室拡大のある症例に対し tap テストを施行した。症状改善を認めた症例に対し脳室腹腔シャントを施行した。また、岡山大学脳神経外科関連施設に対し iNPH の診断・治療法などにつき fax にて診療ガイドラインの前後（2003 年及び 2006 年）にアンケート調査を行った。

C. 研究結果

tap テスト改善例 86%、手術施行 14 例、うち著効例 2 例、改善 10 例、不変 2 例であった。14% に over drainage による合併症を認めた。シャント後 3 ヶ月における諸症状の改善については、歩行障害 86%、認知症 75%、失禁 40% の改善であった。iNPH 診療に関するアンケートでは、ガイドライン前では tap テスト、MRI 所見などは認知されていたものの、疾患概念や診断法、シャント法に施設によりばらつきが見られた。ガイドライン後のアンケートでは、ガイドラインの認知度は高まり、診断方法がより均一化されていた。シャント法においては圧可変式バルブがほとんどの施設で用いられるようになった。

D. 考察

iNPH に特徴的な MRI 等の画像上の変化や、tap テスト、その他の診断方法を適切に組み合わせることにより、シャント有効率は上昇し、手術成績は向上した。診療ガイドラインの登場により、岡山大学脳神経外科関連施設における本疾患の認知度は確実に向上し、診断・治療の質も向上しつつある。iNPH の更なる認知、診断の向上が今まで見過ごされてきた iNPH 患者の QOL 改善に重要であると考えられた。

E. 結論

iNPH 診療ガイドラインの登場により iNPH 診断・治療の質は向上しつつある。マスメディア等による iNPH の概念の更なる普及により、iNPH 診療の前進が期待される。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Guo, Ono, Oi, et al.: Dynamic motion analysis of fetuses with central nervous system disorders by cine magnetic resonance imaging using fast imaging employing steady-state acquisition and parallel imaging: a preliminary result. J Neurosurg 105:

94-100, 2006.

小野成紀ら：長期追跡後確定診断できた、NPH様脳室拡大を呈する成人中脳被蓋部神経膠腫の1例、第7回日本正常圧水頭症研究会論文集、東京、p p58-61

2. 学会発表

小野成紀ら：第7回日本正常圧水頭症研究会、2006年1月、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

「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」

分担研究者 橋本正明

公立能登総合病院 脳神経外科 副院長

協力研究者：渡辺卓也、佐野宏樹 金沢大学脳神経外科 助手、大学院

研究要旨

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)のshunt治療において、診療ガイドラインでは圧可変式差圧バルブが推奨されている。現在、髄液シャント術において使用されているシャント・システムの現状と基本概念を、これまでに至る歴史的な背景を含め確認した。今後、iNPHの診断ばかりでなく、そ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を検討することが望まれる。現在、日本において進行中である多施設共同・前向き臨床試験の中間報告を概略報告するとともに、世界で進行しているiNPHのprospective studyとSINPHONIとを比較し、その役割を確認し、iNPHに関わるその診断と治療における問題点を提案する。

A. 研究目的と方法

iNPHの診断と治療において、外科的shunt治療の安全性が大きな役割を担っている。その治療に使用されるシャント・システムの歴史的変遷を確認し、現状における基本概念を確認する。更に、今後のiNPHに対する標準的な診断と治療を確立すべく、現在、日本において進行中である多施設共同・前向き臨床試験の中間報告を概略報告する。また、世界で進行しているiNPHのprospective studyとSINPHONIとを比較し、その役割を確認し、iNPHに関わるその診断と治療における問題点を提案する。

B. 研究成果

1) 現状のシャント・システムの現状

水頭症に対するシャント治療は19世紀後半より始まり、第二次大戦後silicon elastomerの使用により急速に発達、進歩した。現在流通している各種、多様なシャントバルブの現在に至る概念の変遷を再度確認するとともに、正常圧水頭症における治療、シャントバルブに望まれる

要点を以下に確認する。

(1) 第一世代

現在使用されているシャントバルブの基本構造は1950-60年代までに開発、確立された。これらは1) slit valve 2) diaphragm valve 3) ball-and-cone の3種類の差圧バルブ(differential pressure valve : DPV)に分類され、これらを第1世代とする。

(2) 第二世代

第一世代が出そろおうと共に、シャント治療は確立するも立位における髄液過剰排泄(overdrainage:OD)の問題が注目され、postural problemとしてODやunder drainage等の問題認識が高まった。これらに対処する目的で焦点をOD対策にあて、第二世代の各種システムが多数出現する。当初、OD対策として1) membrane typeのanti-siphon device(ASD: 1973)が考案され、次には2) DPVの基本形を基に種々の圧可変式Adjustable valveも検討された。更には3) Autoregulating valveとしてOrbis-Sigma valve(flow regulating system, 1987)市販され、4) SiphonGuardなどもこの範疇に入る。OD, Siphon