

200731017A

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19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-General-017)

平成20(2008)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. 成人水頭症におけるiNPHとLongstanding Overt Ventriculomegaly in Adults [LOVA]  
の概念・定義・病態分析・治療方針の諸問題

大井 静雄..... 11

2. アストロサイトの障害によって起こる視神経脊髄炎の研究  
～アクアポリン4抗体の意義

三須 建郎..... 15

3. 脳の水チャネルについて

辻田 実加..... 17

4. 特発性正常圧水頭症の治療におけるリハビリテーションプログラム

平田 好文..... 19

5. 髄液ダイナミクスと水チャンネル

大塩 恒太郎..... 23

## III. 分担研究報告

1. 脳MR画像で特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴を呈する高齢住民の追跡調査

加藤 丈夫..... 25

2. 特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームへの入所者を対象  
としたNPHの頻度の推定

和泉 唯信..... 27

3. 検診患者における脳室拡大と大脳白質病変に関する研究

稲富 雄一郎..... 29

4. 特発性正常圧水頭症におけるアクアポリン4の消失

大浜 栄作..... 31

5. 特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究

堀 智勝..... 33

6. 正常脳および水頭症脳における脳脊髄液のHydrodynamics :  
非造影Time-slip 法による脳脊髄液のbulk flow imaging

湯浅 龍彦、山田 晋也..... 35

7. MRI を用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けて  
～精度向上に向けた試みと、正常圧水頭症患者における計測例

松前 光紀..... 37

8. 頭蓋内圧変化が頭蓋内oxy-hemoglobin量およびdeoxy-hemoglobin量に及ぼす影響 :  
特発性正常圧水頭症における脳循環障害の発生仮説

湯浅 龍彦、梶本 宜永..... 39

9. 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および歩行状態の  
変化様式

数井 裕光..... 41

10. 「iNPHにおける認知機能障害の特徴と改善：タップ前後、シャント後の比較」に  
関する研究 ー第2報ー

佐々木 秀直..... 43

1 1.	特発性正常圧水頭症の認知機能障害：術前の特徴とタップ後の変化 森 悦朗	45
1 2.	正常圧水頭症の排尿障害に関する研究 榊原 隆次	47
1 3.	特発性正常圧水頭症は髄液の滞留様式から 3病型－脳表滞留型、脳室滞留型、脳表脳室滞留型－に分けられる 森 敏	49
1 4.	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	53
1 5.	特発性正常圧水頭症に対するタップテスト直前・直後の局所脳血流変化： XeCT-CBFからみたNPHの病態について（第2報） 鈴木 則宏	55
1 6.	iNPHが疑われた2症例についての臨床的検討－TMSとMRIの比較－ 中野 今治	57
1 7.	水頭症および関連疾患における髄液内免疫学的因子の動向に関する研究 篠田 正樹	59
1 8.	特発性正常圧水頭症（iNPH）の髄液診断法に関する研究（2007） 新井 一	61
1 9.	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	65
2 0.	正常圧水頭症の診断と治療に関するトレンドと最新の治療としての 神経内視鏡の応用 伊達 勲	67
2 1.	特発性正常圧水頭症におけるシャント手術法と低脳圧症状の検討 富永 悌二	69
2 2.	CHPV with SGによるiNPH患者の術後圧設定状況とその安全性からの検討： より生理的なシャントシステムへ向けての一考察 橋本 正明	71
2 3.	実地診療におけるiNPH診断の流れの現状 石川 正恒	75
2 4.	Binswanger型血管性痴呆におけるspinal tapの意義 －iNPHの病態を踏まえたサロゲート療法の可能性－ 宮下 光太郎	79
2 5.	特発性正常圧水頭症のリハビリテーションプログラムに関する研究 湯浅 龍彦	81
2 6.	市中病院神経内科における正常圧水頭症（iNPH）診療に関する研究 －患者サイドのニーズおよび臨床研修における課題 後藤 淳	85
IV. 資料		
1.	ワークショッププログラム	89
2.	班会議プログラム	145
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	227

# 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（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

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、歩行障害、認知障害、尿失禁を3徴とし、高齢者の転倒や寝たきり状態の原因となる。本年度は、iNPHの原因に関して大きな進歩があった。世界的にも貴重な病理所見から、本疾患の本態が、脳の最小動脈の硬化性病変にあることが示された。iNPHの病態形成にコンプライアンス低下がよりはっきりと認識されるに至り、ここでは、脳髄液のダイナミズムの消失を来し、周辺の大動脈からの拍動性の外圧が脳室拡大あるいはSylvius列拡大の因子となるという考え方が示唆された。診断的には画像診断とタップテストの有用性がほぼ確定した。

治療法としてはVPシャント術とサイフォンガードの有用性が示され、iNPHの3徴の中で、歩行障害は治療反応性がもっともよかった。iNPHの認知症は前頭葉症状が主体であることが明らかになったが、低下した前頭葉機能はシャント術後も中々改善しなかった。早期診断、早期治療が重要な理由がここにある。一方、iNPHの排尿障害には、右前頭葉の機能障害が大きく関与していることが示された。そして、iNPHの危険因子として、喫煙と耐糖能の低下が明らかとなり、予防活動への一つの目標が出来た。今後は、術後の早期リハビリ技術の開発、非侵襲的な治療法の開発、そしてiNPHを広く世の中に啓蒙、広報することが大切である。

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
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	岩手医科大学先端医療研究センター 准教授
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 講師
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科 医長
榊原 隆次	東邦大学医療センター桜病院内科学講座神経内科学 准教授
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
篠田 正樹	聖路加国際病院脳神経外科 医長
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
中野 今治	自治医科大学神経内科 教授
橋本 正明	公立能登総合病院脳神経外科 副院長・部長
橋本 康弘	福島県立医科大学学生化学講座 教授
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 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

森 敏 松下記念病院神経内科 部長  
研究協力者  
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  
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

## A. 研究の目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、歩行障害、認知障害、尿失禁を3徴とする症候群で、くも膜出血や髄膜炎などに続発する2次性水頭症を除く、原因不明の病態を指す。わが国では2005年に日本正常圧水頭症研究会によって、画像診断基準が定められ、また、髄液タップテストという診断基準が提唱されるに至り、関心の高まりを見せて来ている領域である。先天性水頭症が小児の問題であるのに対して、iNPHは、主に高齢者を侵す疾患であり、高齢化社会を迎えたわが国の大きな問題である。早期に診断し、適切に治療すれば、歩行障害、認知障害、尿失禁から患者を救い出せるし、寝たきり老人の数を減らすことも可能である。

本研究班は平成17年度からスタートした。本研究班の目指すところは、(1)iNPHの疫学研究、(2)iNPHの病因究明、(3)iNPHの病態解明と治療法・予防法の開発であり、本研究班の活動を通して老年期の難治性病態の一つを解決に導くことを目的とする。

## B. 研究方法

疾患の特異性から、本研究班の班員は脳外科医、神経内科医が中心となり、これに画像専門の放射線科医、神経病理学、生化学の専門家が集まり、疫学研究、臨床病態研究、画像研究、治療研究を行っている。研究は、疫学研究、病態研究など臨床研究が重点的に実施されているが、病理学的研究あるいは髄液を用いた基礎研究、髄液のプロテオミクスにも力を傾注している。

### (倫理面への配慮)

本研究班で行った研究は、以上の通り、臨床病態研究、疫学研究が主体であって、臨床検査で採取した髄液を用いた生化学分析を行うも現段階では遺伝子は扱わず、また、実施した手術療法、即ち、VPシャント術はいずれも既存の医療行為の範囲であって、倫理的な大きな問題は含まれない。また、手術患者を登録してその予後を経過観察する前向き研究は、それぞれの

倫理委員会を通して実施している。このように本研究で行うそれぞれの研究課題においては倫理面に十分配慮して実施されている。

## C. 研究成果

平成19年度に実施した研究の経過と結果を疫学研究、病因の究明、病態研究、治療研究、その他の順にまとめる。

### 1) iNPHの疫学研究

iNPHの疫学研究は本研究班のひとつの大きな成果である。3つの側面から検討を続けている。

#### (a) population-based study :

ここでは山形県の特定の市町村(高島町・寒江江市)の協力を得て、65歳以上の地域住民全員の脳検診を定期的に続けた。伊関千書、川並透、加藤丈夫らは、脳MR画像上で特発性正常圧水頭症(iNPH)が疑われた高齢住民の追跡調査を実施して、65歳以上の地域住民の脳のCT画像を市町村当局と共同で定期的に実施した。まず画像所見からiNPHが疑われる症例をピックアップした。その結果、画像所見から選抜されたpossible iNPH(Evans' indexが0.3以上でかつ高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化)の有病率は、61歳で0.45%、70-72歳で0.53%であった。そしてそれらを経年的に追跡すると、画像上iNPHを呈した12人中、有症状者は4人であった。06年に追跡出来たのは10人で、この内症状の悪化は1名のみであった。更に07年には追跡できた7名中、症状の悪化が2名に見られた。但し、trail making testとfrontal assessment battery(FAB)では4名にスコアの悪化があった。

#### (b) 老人福祉施設におけるiNPHの実態調査 :

わが国独特の養護老人福祉制度の下で特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームに骨折や寝たきり状態に落ちいつている入所者にもiNPHが見つかることがあった。iNPH症例がどれくらい存在するのが調査された。伊藤聖、和泉唯信、梶龍児らの調査では、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%が iNPH の画像所見を呈した。

(c)一般市中病院でのiNPHの頻度：

一般救急を扱う市中病院でのiNPHの頻度の見当をつける目的で脳ドック施設を持つ救急病院の中でiNPHの頻度を算定した。稲富雄一郎は、検診患者における脳室拡大と大脳白質病変を検討し、正常人においても脳室拡大とPVHは相関する可能性が考えられた。この結果はNPH患者においても同様のことが言える可能性があり、NPHにおける白質病変の臨床的意義は乏しい可能性もあると考えられた。

2) iNPHの病因究明

本年度本研究班の活動を通して重要な展開があった事柄は、髄液の流れに関する新しい考え方と視点が得られたことである。即ち、脳のコンプライアンスという概念へのパラダイムシフトがあったことは質的な大変革であった。

(a)iNPHの病理検索：

大浜栄作、宮田元、岡田隆晴、伊藤雄二、安原正博らは、1例の剖検例ではあるが特発性正常圧水頭症におけるアキアポリン4 (AQP4)の消失を報告した。AQP4は、正常対照例では、毛細血管周囲、軟膜直下、脳室周囲で強い発現が認められた。大脳皮質のprotoplasmic astrocyte、白質のfibrillary astrocyteの胞体と突起にも発現が認められたが、その数はGFAP陽性アストロサイトに比し少数であった。iNPH病変部では、AQP4の発現は低下ないし消失しており、AQP4陽性アストロサイトの数は極めて少数であった。GFAPで認められるclasmotodendrosisは、AQP4でも陽性であった。

(b)MRを用いた髄液の動的画像：

加藤宏一、武田貴裕、岩田誠、阿部香代子、小野由子、堀智勝らは、正常圧水頭症に対するphase-contrast cine MRIによる中脳水道髄液流速測定と脳槽造影による髄液循環動態の比較検討した。即ち、脳室拡大を伴い神経症状から正常圧水頭症(NPH)が疑われる症例に対し、MR脳槽造影での中脳水道の流速測定評価およびCT脳槽造影検査を行い、髄液の循環動態について正常対照者と比較、検討を行った。NPHが疑われた11例と正常対照3例において、中脳水道の髄液流速を定量測定し時間流速曲線よりその傾きをvelocity gradient (VG)として算出した。正常対照の中脳水道VGは5.2-6.6で、NPHの11例

中7例のVGは5以下で、その7例中5例にVP shunt術後の改善がみられた。NPHの11例中8例で側脳室への逆流が著明で、この8例中6例で手術後の改善がみられた。逆流の見られない例では、VG値は大きい傾向にあり、臨床症状の程度も軽かった。NPHでは頭蓋内コンプライアンスの低下により、心収縮期における髄液の上向き流から下向き流へ速度変化が小さくなり、そのような例ではshunt手術が期待できることが示唆された。

一方、山田晋也、湯浅龍彦は、MRシネ画像である非造影Time-slip法によって脳脊髄液のbulk flow imagingを検討した。その結果、正常者において、側脳室、第三脳室、第四脳室間で脳脊髄液の活発なmixingが認められた。第三脳室内で脳脊髄液の強い乱流を認めた。シルビウス裂内に活発な脳脊髄液の動きを認めるが、シルビウス裂から脳表クモ膜下腔に連続する脳脊髄液の流れは認められず、脳表クモ膜下腔での脳脊髄液には積極的な流れを認められなかった。水頭症脳では、側脳室と第三脳室の脳脊髄液のmixingが消失、第三脳室と第四脳室間の脳脊髄液のmixingは強くなることが観察された。

(c) 脳のコンプライアンスの測定：

本年度の研究班の研究活動を通して、iNPHの病因に脳のコンプライアンス低下という概念の重要性がクローズアップされた。厚見秀樹、松前光紀、黒田輝、丸橋幸介、本田真俊は、昨年引き続き、MRIを用いた脳のコンプライアンスの非侵襲的測定法の確立に向けて検討を重ね、正常圧水頭症患者における計測例を報告した。

また、梶本宜永、黒岩敏彦、三宅裕治、湯浅龍彦らは、軽微な頭蓋内圧の上昇が脳循環に及ぼす影響を明らかにするために、頭蓋内圧が頭蓋内血液量に及ぼす変化を、髄液負荷試験により近赤外線酸素モニターを用いて検討した。結果は、頭蓋内圧上昇とともに脳血液量が徐々に減少し、同時に測定した頭蓋内コンプライアンスの低下と一致していた。この際、oxy-hemoglobin (Hb)に比べ、deoxy-Hbの比率が高まり、静脈うっ滞と解釈できる現象も観察された。一方、頭蓋内圧の低下とともに、頭蓋内血液量は、急速に回復し、これらの変化は可逆的であった。

3) iNPHの病態研究

iNPHでは歩行障害、認知機能障害、排尿障害が3徴とされている。iNPH研究班ではこの病態研究

に大きな力が傾注された。本年度は以下の報告がなされた。

(a) iNPH症例の歩行障害：

本研究班における昨年度までの検討の結果、iNPH患者は独特の歩行障害パターンを呈する。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。また髄液シャント術前と術後早期で、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)の重要性が指摘された。

そして本年度、久保嘉彦、数井裕光、吉田哲彦、木藤友実子、徳永博正、武田雅俊らは、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および歩行機能の変化様式を検討し、歩行は排除後早期から改善することを示した。一方、認知機能検査には、排除後早期から改善を認めるものと少し遅れて改善する検査があった。

(b) 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検討された。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除の治療には抵抗性である。このことは今後髄液排除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。

大槻美佳、佐々木秀直は iNPH における認知機能障害の特徴をタップ前後、シャント後で比較検討した。iNPH の認知機能の特徴は、全般的知的機能の低下の程度に比較して、前頭葉機能低下が顕著であるという解離にある。タップ前後、シャント後で注意機能・全般的知的機能・語想起能力・構成能力は改善する場合もあるが、低下してしまった前頭葉機能は改善しないと考えられた。iNPH のシャント後長期の認知機能改善は、タップ前後での変化のみでは予想できず、シャント後数ヶ月を経て改善を示す可能性も示唆された。

齋藤真、管野重範、西尾慶之、森悦明らは、特発性正常圧水頭症の認知機能障害の特徴を術

前後、タップ前後で比較した。iNPH の術前の特徴として、Alzheimer 病に比して全般性注意や前頭葉機能が主に低下していることが示された。TMT-A、数唱、FAB は iNPH を術前に鑑別する際の基準として有用であり、早期治療が重要な iNPH 治療の一助になると考えられる。一方、タップ後の改善の程度を加味しても予測率に著明な変化は認められず、術前の神経心理学的評価の重要性が示唆された。

(c) iNPHの排尿障害と脳機能：

榊原隆次、内田佳孝、石井一成、数井裕光、橋本正明、白井厚治、内山智之、山西友典らは、<sup>123</sup>I]-IMP SPECT による検討から特発性正常圧水頭症の排尿障害において右前頭葉血流低下を指摘した。排尿障害と関連して右優位両側前頭葉皮質、左下側頭回の血流低下がみられた。さらに、排尿障害と関連して右上前頭回、左内側前頭・頭頂回、両側後部帯状回、左橋中脳の血流亢進がみられた。歩行・認知障害の排尿障害に対する影響を減少させるため、歩行障害軽度群(grade 0, なし, grade 1, 自覚的歩行障害のみ)で同様に検討したところ、排尿障害と関連して右前頭葉皮質の血流低下がみられた。認知障害軽度群(grade 0, なし, grade 1, 自覚的認知障害のみ)においても同様の血流低下がみられた。排尿障害は、iNPH 患者および介護者にとって大きな負担になるが、これには歩行・認知障害により2次的に引き起こされる機能性尿失禁のみならず、右前頭葉の機能障害が大きく関与していると考えられた。

(d) iNPHの画像研究と生理学検査：

画像研究はiNPHの診断基準の根幹をなすと同時に、病態研究の重要なツールである。本研究班でも様々な検討が重ねられた。即ち、脳画像統計解析ソフト VBMが紹介され、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。脳 MRI 矢状断像における画像の特徴が検討され、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が示された。それを、“cingulate sulcus sign”と呼ぶことが提唱された。iNPHの脳血流SPECT の検討がなされ、iNPH症例群において前部帯状回に有意な血流低下が認められた。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。また、



慢性水頭症の中には、iNPHと鑑別すべき疾患がある (Long standing overt ventriculomegaly in adults : LOVA、或はBlake's pouch cyst) ことが報告された。iNPHの脳血流に関してXeCTによるrCBF測定が髄液タップテストの直前・直後に実施されて、タップテスト直前・直後のrCBFは陽性群においては、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。タップテスト陰性例においても、タップテスト直前後のrCBF増加が観察された。

森 敏は、probable および definite iNPH 27 例。髄液動態は、3 次元脳槽シンチ法で解析し iNPH は髄液の滞留様式から 3 型、脳表滞留型、脳室滞留型、脳表脳室滞留型に分けられるとした。

脳表滞留型 (15 例、55%) : 脳室逆流はなく、主にシルビウス裂、半球間裂前部、前頭極前部など脳表に滞留する、脳室滞留型 (1 例、4%) : 脳室滞留が主で脳表の滞留はごくわずかに留まる、脳表脳室滞留型 (11 例、41%) : 脳室、脳表いずれにも滞留を認める。脳表滞留型の MRI 像は、高位円蓋部のクモ膜下腔が狭小化し、シルビウス裂が開大し、脳梁角が鋭角化していた。脳室滞留型は、脳室拡大が著しいが、高位円蓋部クモ膜下腔の狭小化やシルビウス裂の開大はなく、脳梁角の鋭角化も認めなかった。脳表脳室滞留型は、両者の中間の形態を示した。

山下典生、佐々木真理、本田 聡、松田博史は、NPH の脳画像統計解析 voxel-based morphometry を応用し、高位円蓋部 ROI 作成の試みた。それは、iNPH の診断には MRI 所見(側脳室拡大、基底槽・Sylvius 裂拡大、高位円蓋部脳溝・脳槽狭小化)が重要な役割を果たすが、その判定は必ずしも容易ではない。昨年度 Voxel-based morphometry (VBM)を本症に最適化することで、画像統計解析による MRI 所見の検出を試み、灰白質ではなく脳脊髄液画像を解析する手法によって良好な結果を得ることに成功した。本年度は前回の結果から高位円蓋部を中心とした ROI を作成し、iNPH 群と健常高齢者群における群間差を検討、ROI の信頼性・妥当性を確認することを目的とした。その結果、高位円蓋部 ROI の、全脳平均を 50 に基準化した相対的脳脊髄液容積値は iNPH 群で  $44.7 \pm 12.7$ 、健常群で  $95.3 \pm 6.8$  と非常に大きな差を示した。両群は 60~75 のカットオフ値で 100%識別することができた。

一方、高橋慎一、鈴木則宏、傳法倫久、大木

宏一、木村浩晃、加藤元一郎らは、XeCT-CBF を用いて NPH の病態が検討した。2 日間の間隔において脳血流測定を実施した患者 (n=4) においては、タップテスト直前での rCBF に軽微な減少を認めた。タップテスト直前・直後の rCBF は陽性群 (n=8、平均年齢 77.3 歳、平均罹病期間 3.4 年) 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。今回はタップテスト陰性例 (n=1、年齢 73 歳、罹病期間 1 年) においても、タップテスト直前後の rCBF 増加が観察された。

管野重範、高木正仁、西尾慶之、森悦朗、藤村幹らは、脳室系の形成不全による成人発症の正常圧水頭症を報告した。日常診療上、既往歴、臨床症状として iNPH に矛盾しないものの、神経画像所見においてシルビウス裂の拡大、高位円蓋部の狭小化が認められない症例が散見される。その一部には、Long standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA) の診断基準を満たす症例もあるが、LOVA に該当しない症例もあるとの問題点を指摘した。

川上忠孝、中野今治は、NPH や PSP では経頭蓋的磁気刺激(TMS)による抑制時間(SP)が延長するが刺激閾値(MT)には有意差がないことを報告し、次いで脳室ドレナージ前後で TMS により経過を観察し得た症例の報告を行った。本年度は、TMS ではほぼ同様の傾向を示すも tap test で効果が見られた症例とそうでない症例とを比較検討した。

#### 4) iNPHの髄液の研究;特異的糖蛋白の同定と意義

篠田正樹は昨年度夏季ワークショップに引き続き、NPHの髄液中の神経栄養因子と髄液内免疫学的因子について報告した。このように、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は本年度も大きな成果を導いている。

##### (a) 髄液中の leucine rich glycoprotein(LRG) :

iNPH 症例では髄液中に leucine rich glycoprotein(LRG)が特異的に増加することが発見された。これは iNPH の診断に寄与するかもしれない。新井一、中島円、宮嶋雅一、野中康臣、荻野郁子らは、特発性正常圧水頭症の髄液診断法の確立にむけた LRG 蛋白の役割を検討した。LRG 濃度のカットオフ値を 1000pg/ml、

TAU 濃度のカットオフ値を 200pg/ml とし、タップテストを施行した患者を 4 群に分類した。LRG 濃度が 1000pg/ml より高く、TAU 濃度が 200ng/l より低値の症例群では、シャントによる症状改善率はきわめて高い傾向を示した。今後、LRG の特異的な抗体を作成して免疫組織学的に検討して行く予定である。

(b) 髄液中のもう一つの特異糖タンパク(P1)の発見：

橋本康弘、奈良清光、鈴木實、萩原良明、木下憲明、新井一、宮嶋雅一、近藤聡英、岩村秀晃、本田和弘、湯浅龍彦らは、髄液中の糖タンパク質糖鎖に注目し、LRG に対する検討と同時に髄液中の糖タンパク質糖鎖を対象として広くバイオマーカーを検索する研究を行った。既にコアタンパク質に対する抗体が得られているもの、あるいは我々が新たに抗体を作成した糖タンパク質に対してウエスタンブロット法にて検討を行った。髄液中の糖タンパク質は、血清中にも存在することが多いので、血清と比較して異なる(糖鎖の)不均一性を示す糖タンパク質をスクリーニングした。ある糖タンパク質(proteinX)では、2本のバンド(P1及びP2と名付けた)が髄液中に存在するのに対し、血清中にはP2バンドのみが検出された。糖鎖を除去するための酵素処理をしたところ、P1及びP2とも同じ移動度を示すバンドを産物として生じた。従ってP1とP2は異なる糖鎖構造を持つことが示された。P1は髄液中にのみ認められることから、中枢神経系由来であることが示唆され、その糖鎖変化はiNPHのマーカー候補であると考えられた。

## 5)iNPHの治療研究

(a)iNPHの治療法としての神経内視鏡の応用的研究：

体内に異物を挿入することのない正常圧水頭症の治療方法としての神経内視鏡治療の可能性が模索された。伊達勲と小野成紀は、正常圧水頭症の新たな治療技術として、神経内視鏡の応用を検討した。最新の細径硬性鏡が有するクリアな画像により、脳室内構造、形態の把握、脳室内から透見できる神経や血管などの把握、嚢胞内の観察等が、神経構造に侵襲を与えることなく可能であった。先端に CCD カメラを有する軟性鏡 VEF-V は、複雑な脳室内構造に対しても、硬性鏡と同等の画質で広い視野の元、観察

可能であった。また、脳室底開窓やシャントチューブ抜去に関しても、これらの硬性鏡と軟性鏡を組み合わせて使用することにより、クリアな画像のもとストレスなく最小限の侵襲で手術を行うことが可能であった。より低侵襲で安全な正常圧水頭症の手術法の開発が期待される。

(b) サイフォンガードバルブの適応と問題点：  
永松謙一、近藤健男、西嶋一智、出江紳一、富永悌二らは、LP シャントにおける低脳圧症状に対するサイフォンガードバルブ(SG)の有効性の検討した。VP シャント症例では SG の有り無しに関わらず 8%に術直後、頭痛めまいなどの低脳圧症状が認められたが、圧設定を上げることで消失した。LP シャント症例では SG 無しの症例 8 例中 8 例(100%)に術直後の低脳圧症状を認めた。LP シャント症例で SG 有りの者には低脳圧症状を示したものはなかった。LP シャント術後の低脳圧症状の予防に SG 付バルブの使用が有効であると考えられた。

橋本正明、塚田利幸、長谷川貴之、喜多大輔、佐野宏樹らは、CHPV with SG による INPH 患者の術後圧設定状況とその安全性からの検討した。CHPV より本来、髄液排除率が低い CHPV with SG によるシャント術後の圧設定の経過は、思いのほか、高圧設定であり、過去の CHPV 症例の圧設定と比較して高い傾向にあった。このことより、INPH 症例において CHPV による過剰排せは ADL, QOL に関して負の効果を持つという仮説が浮かび上がる。INPH 症例に対する CHPV with SG において、シャント効果は十分に見られており、その機能は必要十分な髄液排除、サイフォン効果による頭蓋陰圧状態を防ぎ、脳循環を安定させる SG の効果が推測された。CHPV with or without ASD の検討には、シャント・システムの髄液排出機能とともに、術後の ADL や肥満度を考慮し、より生理的なシャント・システムや、安全な術後管理に向け再考の必要性を感じる。今後とも、シャント後の日常生活における臥位、立位の変化、その総和としての ADL と頭蓋内圧、脳循環状態などの検討が望まれる。

(c)治療法としての繰り返し髄液タップの療法、リハビリの意義：

シャント術の適応にならない高齢患者に対しては、便法として、髄液タップの療法を考慮すべきである。また、iNPH 患者は術後も注意障害や意欲低下があつて、身体リハに加えてメン

タルのトレーニングを含めて術後のリハビリが極めて重要であることが指摘された。いずれも今後の課題である。西田南海子と石川正恒は、外来にてタップテストを施行した iNPH 疑い 140 症例についてタップテストの意義を検討した。タップテストの結果は1週間後の外来診察時に、歩行障害、認知障害、尿失禁のいずれかに、一過性であっても改善を認めた例を陽性と判定した。タップテスト陽性であったのは男性 29%、女性 25%であった。実際にシャント手術に至ったものが男女ともに 23%であり、シャント術が有効であったものは 22%と、ほぼ全例が definite iNPH であった。画像、症候にて正常圧水頭症が疑われる possible iNPH 例の中で、タップテスト陽性例は 1/4 であった。タップテストの感度自体にも関連すると思われるが、高齢者では本人、家族はかならずしも治療に積極的ではなく、一過性の改善を陽性とは申告しない場合も存在する。また、たとえ、陽性であっても全身状態や本人・家族の意向により手術に至らない例も存在する。しかし、全体としては症状改善が得られた例(probable iNPH)では本人・家族から治療への積極的な希望が述べられる傾向にあった。以上の結果より、画像や症候だけでなく、タップテストは治療へのインフォームドコンセントを得る上でも重要と考えられる。

宮下光太郎は、Binswanger 型血管性痴呆における spinal tap の意義を報告した。ここで、は、タップテストの意義に関して、診断法としての側面と、短期間ではあろうが VP シャントなどを実施しない場合のサロゲート療法となり得ることが示唆した。

大久保 裕史、寄本 恵輔、間瀬 康平、湯浅龍彦は、iNPH におけるリハビリテーションの意義と実際を検討した。特発性正常圧水頭症 (iNPH) の治療は、髄液短絡術であり、リハビリテーションは廃用性症候群の改善及び予防が中心となる。iNPH におけるリハビリテーションは、髄液排液試験前後や短絡術前後における評価や髄液短絡術前後の早期離床を実施し、日常生活の拡大を目指すことがまず目標になる。更に、その中において、髄液短絡術後にも遷延する姿勢反射障害やすくみ足に対し、正常歩行を再構築することを目的としたリハビリテーションの構築が急務である。

#### 6) iNPH の啓蒙活動の重要性

後藤淳、足立智英、荒川千晶、野越慎司、植田敏浩、高木誠らは、iNPH が臨床と教育現場にどう浸透しているか調査した。初期臨床研修医における iNPH の認識と理解は、研修医ごとに大きな差があり、知識としても十分定着していないものから、受け持ち医として積極的に診断プロセスを体験し、理解しているものまで多様であった。患者家族のレベルにも対応できる医療者を増やすためには、卒然教育や臨床研修の現場での改善の努力の必要性が示唆された。

iNPH の危険因子として、喫煙と耐糖能の低下が明らかとなり、予防活動への目標が出来、一般への啓蒙活動の重要性が示唆された。

#### D. 考察

iNPH は、認知症、歩行障害、尿失禁、寝たきりの原因となり、高齢者の QOL を妨げ、医療費負担増の原因疾患として重要な位置を占める疾患である。にも係らず世の中の認識はまだまだ不足している状況にある。本研究班では、夏季ワークショップにはスエーデン、カロリンスカ大病院から Dan Greitz 先生をお招きしての iNPH のコンプライアンスの講演、国内からアクアポリンに関する基礎研究者をお招きしての情報交換を交えながら本年度も活発な研究活動が展開された。

iNPH の疫学データはこれまで殆ど皆無の状況であったので、今回のデータは貴重である。population based study の成果は特に貴重である。平成 18 年度の、山形県高島町・寒河江市における population-based study からは、喫煙と耐糖能の低下が危険因子であることが示されている。脳ドック検診からは、空腹時血糖と拡張期血圧が iNPH の危険因子となることが明らかになった。今後 iNPH の予防法の確立に発展させる上の一助となる。

一方、施設入所者には、一般人口に比して明らかに高率に iNPH 画像所見を有すものの頻度が高く、このことは、転倒原因となった元の疾患に iNPH が隠されている可能性があり、脳外科や神経内科以外の分野にも広く iNPH を周知する必要がある。更にはもっと広く世の中に認識して頂くよう啓蒙活動も重要である。

iNPH の原因は未だ不明である。本研究班のスタート時点では全く雲をつかむ感であったが、大きく変化している。つまり、以下に説明する通り、本研究班の活動成果を通して、脳のコンプライア

ンスの低下がキーポイントになることが徐々に鮮明になりつつある。即ち、本研究班での成果は、世界的にも貴重なiNPH症例の脳組織検査所見の報告にある。iNPH症例では脳の最小血管に極めてユニークな病変があり、大脳白質には特異なcystic病変が見られた。そして本年の検討結果から、浸潤するアストロサイトのアクアポリンは低下していた。このことは、iNPHの病態解明に一つの重要な方向性を示すことになる。iNPHではBinswanger病よりも更に径の細い最小動脈レベルでの病変の重要性が認識されるに至った。また、髄液の動態画像は極めてユニークかつ具体的な髄液流の障害と、特異な画像形態形成のヒントを与えつつある。また、最小動脈を中心とした脳血管障害が如何にして脳のコンプライアンスを低下せしめるかの研究も今後へ期待が繋がる成果であった。また、本研究班々員の研究には脳のコンプライアンスそのものを物理係数として算定する技術開発も現在進められていて、将来的な成果が期待される。

以上の研究結果と前述の病理所見から、iNPHの病態の発生の根幹に脳のコンプライアンス低下が重要なモメントになっていると考えられた。コンプライアンス低下により脳髄液のダイナミズムの消失があって、周辺の大動脈からの拍動性の外圧が脳室拡大あるいはSylvius列拡大の因子となるという考えが示唆されるのである。潜在する脳のコンプライアンス低下、その原因は剖検例に示された脳の最小動脈血管病変と繋がる事項である。脳のコンプライアンス低下こそがiNPHの本体に迫る大きな因子となる可能性を秘める。従来のBulk flow説一点張りでは、iNPHの成因を理解できず、脳のコンプライアンスの破綻を重視する新たな観点、つまりFlow dynamic説の立場からの新たな視点を持つことがiNPHの病因を理解し、治療の開発をもたらす糸口になると期待される。

一方、髄液を用いた研究は益々重要であるが、昨年度に引き続き髄液中のleucine rich glycoprotein(LRG)の意義が検討され、iNPHの診断マーカーとしての意義がより鮮明になった。また、本年度は更にもう一つの特異的な分子が同定され(P1と命名)、今後その意義が追及される段階となった。

本年度iNPHの3徴に関して新たな指摘がなされた。治療に最もよく反応するのが歩行障害であることはほぼ固まって来た。本年iNPHの認知障害の主体が前頭葉機能障害であり、一旦

低下してしまった前頭葉機能はシャント後短期には改善しないことが示され、早期診断、早期治療の重要性と、VP シャント術以外の薬物治療、病因に基づいた根本療法を考案して行かなければならないことが示唆された。これらは、新たな治療法の開発は今後の重要性を示唆する。また、画像でiNPHを疑う症例は、例え歩行障害等で明らかな異常を呈さなくとも、高次脳機能や前頭機能障害で見るとスコアの悪化が示されるのであるから、これは丁度アルツハイマー型認知症で微細な軽度認知障害(MCI)として早期発見、早期治療に注目が集まっているのと同様に、iNPHにおける発症予備軍として研究し、対処法を考案して行くべきことを示唆する。iNPHの排尿障害について多数例で検討され、右前頭葉の機能障害が大きく関与することが示されたことは大きな成果であった。

治療法に関しては、手術術式やシャントバルブの問題は今後も大きな研究課題である。将来的にはより克明な病態解明が進、iNPHの分子機構の解明へと研究を進めなければならない。その中からより本質的な治療プログラムが考案されるべきである。また、緊要な課題としては、iNPHの高次脳機能障害にマッチしたリハビリプログラムの開発が重要であり、ただ単に髄液圧のコントロールだけでは、iNPH患者が示すより複雑で困難な病態の根本的な治療にはなり得ない。

最後により将来的にはiNPHの地域での検診体制お整備も課題になろう。発症予防の為の介入的方法の工夫など本研究班で実施すべき課題は多い。

## E. 評価

### 1) 達成度について

本研究が3年前から始まった。iNPHの病態研究は可成りしっかり伸展した(60%)、一方、iNPHの病因解明の糸口が見つかった。大きな発見である。しかし、これを深めるのは今後の研究班の課題である(従って達成度は40%である)。iNPHの治療法の開発に関しても、VPシャント術のみでは十分とは言えない。リハビリの問題もこれからである。という訳で治療法に関しても達成度は30%と評価する。いずれもこれからというところである。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義に

ついて

学術的には大きな成果があったと思う。それは、iNPH の成因に関して大きなヒントが得られたということからの評価である。特に剖検例から得られた新たな所見、髄液の機能画像から得られた最新情報は大きな成果である。また、髄液中の疾患特異的な蛋白や糖蛋白の発見は世界的にも大きな成果と言える。このような点は現時点では世界のトップを走る成果である。今後、わが国の研究レベルが世界を真実リードすることもあながち夢ではないと考えている。

### 3) 今後の展望について

すでに述べたように iNPH 研究は、これまで余り顧みられなかった髄液にスポットライトを当てることが出来た点で、学問的にも大きな広がりが見込まれる。iNPH の研究の進歩がもたらす効果は計り知れないものがある。大いに研究を進めなければならない。iNPH は治療可能な歩行障害、認知障害であり、高齢化社会に突入したわが国では特に重要な研究課題であるし、広く国民に周知すべき病態である。

### 4) 研究内容の効率性について

未だ効率的かどうかを云々する段階ではない。

臨床（脳外科と神経内科の共同で）と基礎の学者、脳の機能画像を扱う者、リハビリテーションなどが総力を上げて互いに協力して共同研究をするというわが国の研究組織のメリットを十分に効率よく発揮しながら研究が勧められているし、今後もそのような指導力を発揮して研究を進めたいと念じている。

### F. 結論

3 年間にしては、当初の予想を遥かに超えた成果が得られた。これからがいよいよ本研究班の活動を伸ばして行く段階になる。iNPH の研究は今後益々発展すべきである。社会的な貢献度の大きな研究分野、研究テーマであり続けるであろう。

### G. 研究発表 なし

### H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む） なし

## II. 特別講演記録

特別講演

成人水頭症における iNPH と Longstanding Overt Ventriculomegaly in Adults  
[LOVA] の概念・定義・病態分析・治療方針の諸問題

大井静雄 東京慈恵会医科大学脳神経外科・教授

【緒言】水頭症とは髄液循環障害を生じた臨床病態の総称である。水頭症の原因・病態は極めて多彩、多様性であり、その分類・用語はしばしば論議の対象となる。水頭症を種々の側面より分類した私共の分類法を表1に示す<sup>1</sup>。この一案のように多様な側面をもつ水頭症の分類は、それぞれの病態を細分化し、特殊性を表すべく考慮すべきである。さらには、水頭症の用語や各型の概念に関しても著しい混乱が見られ、その概念そのものが、さらにそれぞれに特有な病態に基づく治療法の選択にも影響を及ぼしている。本講演では、これらの背景を考慮し、成人期の水頭症につき、特に、極端に病態と治療指針を iNPH と Longstanding Overt Ventriculomegaly in Adults [LOVA] 概念・定義・病態分析・治療方針の諸問題に関し検討した。

表1 水頭症の分類 (大井らによる)

Objects involved	Category	Subtypes
Patient	Onset	Congenital-acquired Fetal-neonatal-infantile-child-adult-geriatric Acute-subacute-chronic
	Causes	Primary-secondary, idiopathic
	Underlying lesions	Dysgenetic, post-hemorrhagic, post-SAH, post-IVH, post-meningitic, post-traumatic, with brain tumor, with spinal cord tumor, with brain abscess, with arachnoid cyst, with cysticercosis, etc.
	Symptomatology	Macrocephalic-normocephalic-microcephalic Occult-symptomatic-overt Coma-stupor-dementia Hydrocephalus, parkinsonism complex etc.
Hydrocephalus	Pathophysiology: (1) CSF circulation	Communicating-non-communicating Nonobstructive-obstructive External-internal-interstitial Isolated compartments: UH, IFV, IRV, ICCD, DCH, DLFV, etc.
	(2) ICP dynamics	High-normal
	Chronology	Slowly progressive-progressive-long-standing-arrested
Treatment	Post-shunt	Shunt-dependent-shunt-independent Slit-like ventricle-slit ventricle syndrome, etc.

【正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus: NPH)、Hakim & Adams】

正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus: NPH)は1964年及び翌1965年にHakimとAdamsにより初めて詳細に報告された病態である<sup>2,3</sup>。彼らはこの種の水頭症を外科的に治療可能なDementiaを臨床症状として伴う症候群と定義した。しかし、その名称として病態生理学的側面から定義付け、「正常圧」水頭症の用語を提唱した。このことが彼らが病態を報告してから40年が経過した今なお、水頭症の分類を混乱させている。持続的な脳圧測定が技術的に可能となり、正常圧水頭症患者における頭蓋内圧のダイナミックな変化が明らかになるにつれ正常圧水頭症という名称自体が矛盾を孕む事となった。

1998年大井らによりこの混乱を解決すべく「hydrocephalic dementia; 水頭症性痴呆」という名称が提唱された<sup>4</sup>。

【交通性/非交通性水頭症と閉塞性/非閉塞性水頭症、Dandy および Russel】

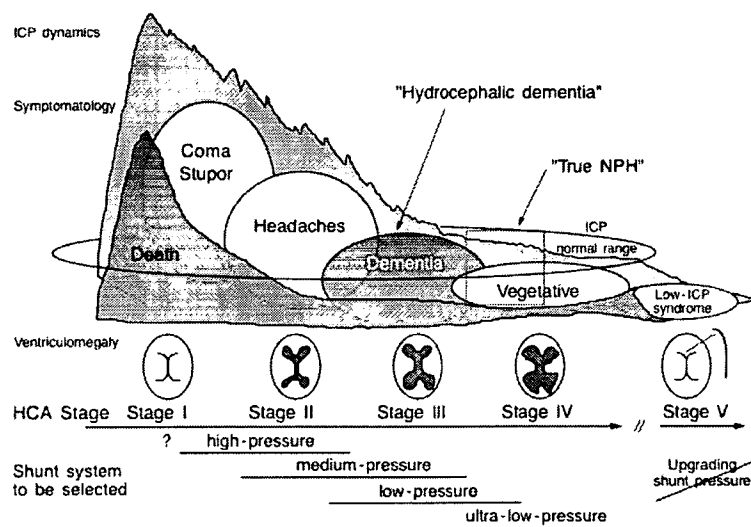
交通性/非交通性水頭症と閉塞性/非閉塞性水頭症もまた混乱を来し易い用語である。Dandyの交通性/非

交通性水頭症の定義では、側脳室と腰椎のくも膜下腔が物理的に交通しているか否かが分類の基準であり(側脳室に色素を注入し、腰椎穿刺で色素を証明する)、一方の閉塞性/非閉塞性水頭症では脳室系から脳槽、くも膜下腔に至る脳脊髄液の通過経路全てにおいて閉塞があるか否かがその基準となる。すなわち、純粋な意味での非閉塞性水頭症は脈絡叢乳頭腫に伴う髄液産生過剰もしくは静脈洞血栓症に伴う髄液の吸収障害のふたつの病態に限られ、その他の病態、すなわち、髄液のブロックが髄液主循環路のどこに存在していても閉塞性水頭症と定義される。Hakim & Adams の iNPH のこの側面からの定義では、交通性水頭症を意味する。したがって、治療手段としては、脳室の髄液短絡排除(多くは脳室・腹腔短絡術)が適応である。それに対して、LOVA は非交通性水頭症であり、多くが神経内視鏡手術による第3脳室開放術が第1選択で適応となる。

【Hydrocephalus chronology in adult (HCA)、Oi S et al】

近年、水頭症は病態生理学的に一つの状態に留まっているのではなく、時間経過とともに変化をしていることが明らかになってきた。1998年大井らはこの変化を HCA として発表した<sup>4</sup>。急性の脳疾患により続発性の水頭症を生じた患者において、頭蓋内圧は脳のコンプライアンスの経時的変化と関わり合いながら大きく変化する。大井はこの水頭症の変遷(HCA)をIからVの5つの時期に分類した(図1)。この分類によると、文字通りの正常圧水頭症はIII期後半からIV期に相当する。iNPH は、原因不明の水頭症群ではあるものの、長期に存続した場合には、特に、この HCA Stage の StageIV に移行する傾向をみる。この場合には、臨床的には Vegetative の症候を呈し、Dementia が主たる症候の水頭症は、まだ高圧期の StageIII が多く、これを iNPH 定義上と呼ぶには、病態生理学的側面に矛盾する。これに対して、LOVA は、明らかに高圧性であり、Stage III の症候を呈するものが多い。

図1 Hydrocephalus Chronology in Adults (大井らによる)



【Longstanding overt ventriculomegaly in adult (LOVA)、Oi S et al】

LOVA (表2) は、最初、1996年に大井らが二分脊椎の患者が成長した後に、著明な脳室拡大を示した2症例の治療経験として、繊細な脳のコンプライアンスが故に、その治療法に注意を要することを警告したことに始まる<sup>5</sup>。2症例とも脊髄披裂に対する閉鎖術を出生直後に受けた既往があったが水頭症に対するシャント手術は思春期になるまで必要とされず、施行されなかった。思春期になってシャントを施行すると、2例とも髄液排出過剰に伴う硬膜下血腫を来した。そして、硬膜下血腫改善の後も繊細なシャント圧管理が必要になった。大井はこの病態を成人期の長期存続型著明脳室拡大: Long-standing Overt



Ventriculomegaly in Adults (LOVA)と名付け、2000年に20症例をまとめその原著論文を国際誌に発表した<sup>6</sup>。現在に至るまでに、その病態と治療法は確立されているが、非常に興味深いのは、LOVAがおそらく胎児期より存在する中脳水道狭窄症を原因としており、成人期に至るまでゆっくり時間をかけて進行性に著明な脳室拡大を来し、水頭症が顕在化するという点である。LOVAの患者の中には、小さな頃から頭が大きかった記憶を語る者が圧倒的に多い(例えば、帽子のサイズがその年齢用のものでは入らないくらい大きかった)。LOVAの臨床症状は歩行障害・Dementia・尿失禁といった、いわゆる正常圧水頭症の3徴候と、これに頭囲拡大が特有の徴候として加わる。治療に関しては神経内視鏡による第3脳室底開窓術が有効であり、圧可変機能を持たないシャントを用いた短絡術を施行すると両側硬膜下血腫が必発である<sup>7</sup>。圧可変機能を持ったシャントによる治療では髄液排出過剰を予防するため、短絡術直後にはバルブを高圧設定として治療をする。適正に治療されれば予後は良好である。本稿で紹介した用語を正しく用いるなら、LOVAとは水頭症性Dementia (Hydrocephalic Dementia)の原因となり得る高圧を示す非交通性水頭症の特殊型である。頭囲拡大を示す児童の中にどの程度の割合でLOVAに移行する症例があるのか非常に興味深いところである。

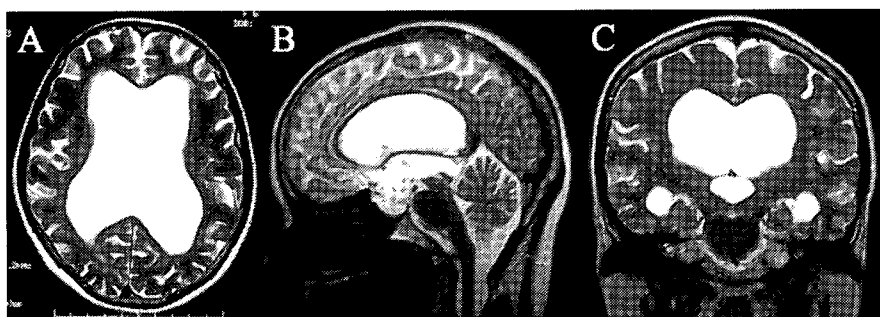
表2 LOVA

*Concept, diagnostic criteria, and treatment of LOVA\**

Category	Definition
concept	chronological entity of progressive hydrocephaly w/ long-standing ventriculomegaly in adult, most likely starting from infancy
diagnostic criteria	1) overt ventriculomegaly involving the lateral & third ventricles w/ obliterated cortical sulci on CT/MR imaging 2) clinical symptoms include macrocephaly w/ or w/o sub-normal IQ, headaches, dementia, gait disturbance, urinary incontinence, vegetative state, akinetic mutism, apathetic consciousness, & parkinsonism 3) neuroimages may demonstrate expanded or destroyed sella turcica as evidence of long-standing ventriculomegaly
therapeutic specificity	treatable w/ shunt, but extremely delicate pressure control such as that provided by a PPV is required; neuroendoscopic third ventriculostomy is mostly effective

\* Definitive LOVA applies to patients having the diagnostic criteria of 1 and also 2 and/or 3.

図2 LOVA



61歳女性1年前から進行性の歩行障害と痴呆を契機にLOVAを診断

A: 水平断にて著明な脳室拡大を認める、B: 矢状断にて第3脳室の拡大、中脳水道狭窄、トルコ鞍空洞症を認める、C: 冠状断にて両側脳室と第3脳室の対称性拡大を認める。脳室造影では、中脳水道閉塞による非交通性水頭症であり、極めて高圧性の水頭症であった。治療は、神経内視鏡手術による第3脳室開放術で完治した。

## 参考文献

- <sup>1</sup> Oi S: Classification and Definition of Hydrocephalus: Origin, Controversy, and Assignment of the Terminology, in Cinalli G, Maixner WJ, Sainte-Rose C (ed). *Pediatric Hydrocephalus*. Springer, Milano, pp 95–112, 2004
- <sup>2</sup> Hakim S: Some observation on CSF pressure. Hydrocephalic syndrome in adult with “normal” CSF pressure: recognition of a new syndrome [Spanish]. Thesis no. 957, Javeriana University School of Medicine, Bogota, Colombia, 1964
- <sup>3</sup> Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH: Symptomatic Occult Hydrocephalus with “Normal” Cerebrospinal-fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N Engl J Med* 273: 117-126, 1965
- <sup>4</sup> Oi S: Hydrocephalus chronology in adults: confused state of the terminology. *Crit Rev Neurosurg* 8 (6): 346-356, 1998
- <sup>5</sup> Oi S, Sato O, Matsumoto S: Neurological and medico-social problems of spina bifida patients in adolescence and adulthood. *Childs Nerv Syst* 12 (4): 181-187, 1996
- <sup>6</sup> Oi S, Shimoda M, Shibata M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Tsugane R, Sato O: Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 92(6): 933-40, 2000
- <sup>7</sup> Oi S, Hidaka M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Shimoda M, Tsugane R, Sato O: Neuroendoscopic surgery for specific forms of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 15(1): 56-68, 1999

講演

アストロサイトの障害によって起こる視神経脊髄炎の研究～アクアポリン4抗体の意義

三須建郎 東北大学病院 神経内科(多発性硬化症治療学)

【研究の目的と背景】

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系のあらゆる場所に空間的・時間的に多巣性の病変が出現する疾患である。その病態においては、軸索を取り巻く髄鞘に対する自己免疫性の炎症性脱髄を起こすことが主体と考えられてきた。一方で、脱髄疾患の多くは臨床的・病理的には古典的な MS を含めた多様な疾患群であり、明確な病態の違いによる特異的な治療法の開発というものが求められてきた。

視神経脊髄炎(NMO)は、視神経と脊髄が選択的に障害される炎症性疾患であるが、1894年に Devic が提唱して以来 MS との異同が問題となってきた。本邦では比較的頻度が高く、臨床的に MS との区別ができなかった背景から、視神経脊髄型 MS (OSMS) として呼称してきた。しかし、比較的脊髄病変が長く、女性優位に発症し、オリゴクローナルバンドが陰性である点など、OSMS と NMO は共通の臨床的特徴を有する疾患であった。近年、NMO・OSMS の患者血清には中枢神経系の微小血管や軟膜に特異的に反応する NMO-IgG があることが判明し、その標的抗原がアクアポリン4 (AQP4) であることが報告された。AQP4 は水チャンネルの一つで生体の水輸送に重要な働きをしており、中枢神経系では主にアストログリアの足突起に特異的に発現している。しかし、抗 AQP4 抗体がどのように疾患の発症に関わるかは不明であり、病理学的な解析が必要と思われた。

【研究方法】

NMO 12 例 (平均 59.3 才、経過 8.0 年、女性 8 例、男性 4 例)、MS 6 例 (平均 36.7 才、経過 10.3 年、女性 3 例、男性 3 例) の剖検脊髄を用い、正常対照との比較検討を行った。各症例の脊髄標本を用いて、病巣における免疫グロブリン(IgG, IgM)や活性化補体 (C9neo) の発現を免疫組織学的に検討した。また AQP4、ミエリン塩基性蛋白 (MBP)、グリア繊維細胞酸性蛋白 (GFAP) の発現を免疫組織学的に検討した。

【研究結果】

健常者脊髄では、灰白質に AQP4 の発現が認められ、また白質における主に微小血管や軟膜に発現が認められた。NMO の病変は、壊死・脱髄を伴い、血管の増生と肥厚性変化、マクロファージの浸潤を伴う特徴を有している。NMO 全例において、病巣における AQP4 の発現低下が認められた。特に活動期には脊髄中心部を含む広範な AQP4 発現の低下が認められ GFAP 染色も低下が認められた。一方、AQP4 および GFAP の発現低下部位において、髄鞘の構成蛋白 MBP が比較的保たれる傾向が認められた。補体・免疫グロブリンの証明される活動期病巣の血管周囲では AQP4 欠損が明らかで、GFAP も陰性であった。また、末梢ミエリン P0 は GFAP 陰性の激しい病巣周囲に浸潤しており、血液脳関門の破堤による Schwann 細胞による再髄鞘化と考えられた。一方、MS では MBP が欠損しているのに対して、広範な AQP4 欠損は証明されず GFAP とともに病巣において好発現し、反応性グリオシスを呈していた。

【考察】

MS は、その名前の由来ともなっているとおり、多発性に硬化(グリオシス)を起こす事を特徴とし、炎症・脱髄を伴う。グリオシスは GFAP と AQP4 の発現が亢進するが、NMO では病巣部位で AQP4・GFAP の発現が消失してグリオシスが認められず、MS とは全く異なる疾患であることが示唆された。

脊髄における AQP4 の発現部位が灰白質および白質の血管周囲に認められることは、NMO の病巣が比較的灰白質優位・血管周囲に起こりやすい、血管周囲の免疫グロブリン・補体の沈着や血管壁の肥厚などの特徴を有することと矛盾しない。今後は、アクアポリン4抗体がどのようにしてアストロサイトの障害・細胞死を起こすのか、より生化学的な検討が必要である。アクアポリン4は、単に水を通す道として機能しているだけでなく、アストロサイトの遊走や活性化を制御している事が示唆されており、本研究における NMO 病巣での AQP4 や GFAP の欠落の意味を考える上で興味深い。今後、NMO の病態におけるアクアポリン4の中樞神経系での機能をより詳細に検討することによって、アストロサイトの障害に起因して浮腫、脱髄、軸索障害、そして壊死にまで至る一連の病態機序の全容が解明できるかもしれない。

#### 【結論】

NMO がアクアポリン4の欠落とアストロサイトの障害に起因し、MSとは異なる病態を有する疾患であることが判明した。今後、アストロサイトに起因する他の疾患の理解に、本疾患の病態研究が果す役割は大きいと思われる。