

歴は高血圧症。MRI上、両側シルビウス裂、基底槽の拡大と、頭蓋冠部くも膜下腔狭小化を伴った脳室拡大を認めた。TAP試験にて、前後の神経症状、認知能に著しい変化は認めなかったが、極めて短時間での症状改善が指摘され、短絡管設置とした。圧可変バルブを用いたVPシャント後、特に認知機能に関しての著しい改善を確認した。

本例において、本人及び家族のインフォームドコンセントを得た後に、MRIによる流量測定より頭蓋内圧、頭蓋内コンプライアンス測定を試みた。図) 健常ボランティアによる測定データと、本例の術前、術後を示す。本例においては、健常ボランティアによる測定値が示す範囲内に、手術前、後ともに収まる結果であった。本例の解析データが持つ意味は現時点では不明であるが、他の慢性期水頭症病態例などの測定値なども今後検討し、意義を解析していく予定である。

F. 研究危険情報
特になし

図 1)

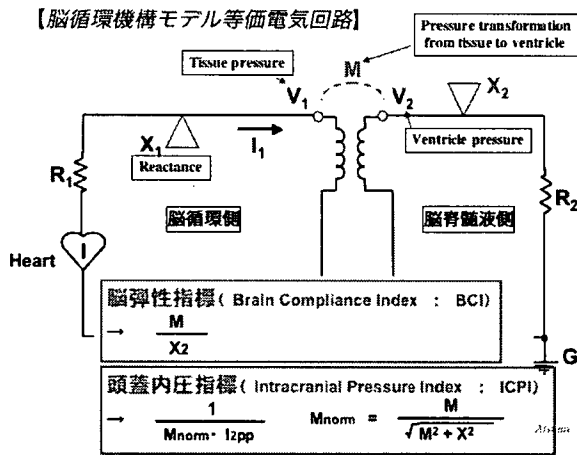


図 2)

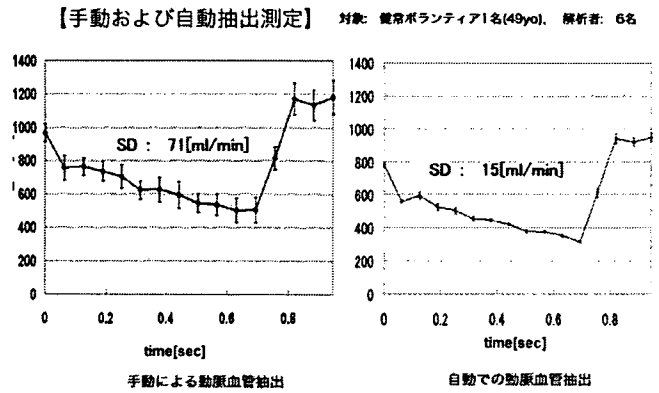


図 3)

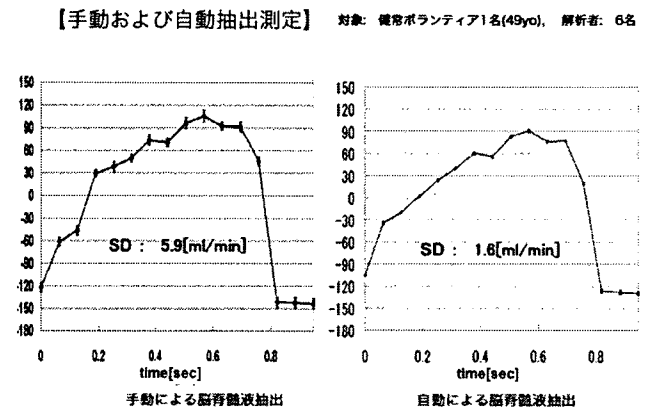
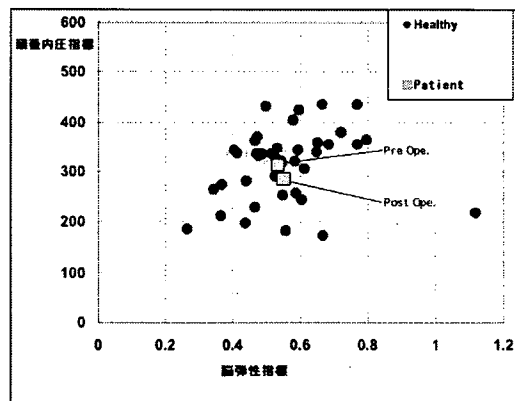


図 4)



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

分担研究者	湯浅龍彦	国立精神・神経センター国府台病院
	梶本宜永	大阪医科大学脳神経外科
	黒岩敏彦	大阪医科大学脳神経外科
	三宅裕治	西宮協立脳神経外科病院

はじめに：

特発性正常圧水頭症（INPH）の病態には、脳循環障害も関与していると以下の理由から考えられる。すなわち、脳血流は低下し、虚血性変化をしばしば合併し、脳血管性痴呆や Binswanger 脳症との臨床症状の共通点が多い。しかし、器質性の脳血流障害と異なる点は、脳血流低下がシャント術後に可逆的に改善する点にある。

しかし、INPH 程度の軽微な頭蓋内圧の上昇では、生理的には脳循環にはほとんど影響しないはずである。可逆的な脳循環障害がどのような機序により生じるのかは未だに明らかでない。我々は、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脳酸素モニターを用いて検討した。

結果：

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。

結語：

頭蓋内静脈の様に柔らかい管腔においては、周囲の圧の上昇とともに虚脱し、灌流抵抗が増大する現象が知られている（スターリング抵抗）。本結果は、比較的軽微な圧でも脳血管床（静脈側）が虚脱して、脳血液量が減少することを示した。慢性的かつ潜在的な脳循環障害に陥っている高齢者において、軽微な頭蓋内圧上昇によってもたらされた血管虚脱と脳循環抵抗の増大が INPH の発症に関与していると考えられた。

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

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 久保嘉彦、吉田哲彦、木藤友美子、徳永博正
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究要旨：41例の特発性正常圧水頭症（iNPH）例を対象に、認知機能障害および歩行障害の髄液排除後の変化様式を検討した。30cc単回の髄液排除の前、1日後および1週後に歩行をTUGとGSSで、認知機能をMMSE、FAB、TMTで評価した。それぞれの検査ごとに、髄液排除前後の得点変化により改善群と非改善群とに分け、群と検査時点の二元配置repeated ANOVAにて検討した。その結果、全ての検査において群と時点の交互作用を認めなかった。Post hoc testの結果、非改善群では全ての検査で、排除前、1日後、1週後の3時点間で有意差を認めなかった。改善群では、MMSEでは排除前に比して1週後にのみ改善を認めた。TUT、GSS、FAB、TMTでは排除1日後より成績が改善したが、1日後と1週後の成績の間には有意差を認めなかった。以上より髄液排除後、速やかに歩行と前頭葉機能が改善するが、全般性の認知機能の改善は遅れることが明らかになった。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH）の髄液排除試験において、髄液排除後の症状評価をいつ行なうべきかについては明確にされていない。今回、我々は髄液排除前後の歩行および認知機能の変化様式を検討した。

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で脳室拡大を認める（Evans Index >0.3）、③症状を説明する他の疾患がない、④NPHの原因になるような先行疾患が明らかでない、⑤脳脊髄圧が正常（200mmH₂O以下）の条件を満たす41例（男/女:28/13、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日後および1週後に単一の評価者が認知機能および歩行の評価を行なった。

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。認知機能については Mini Mental State Examination（MMSE）、Frontal Assessment Battery（FAB）、Trail Making Test（TMT）を施行した。

各々の検査ごとに、1日後および1週後のいずれかの時点でTap前より成績の改善を認めたものを改善群、いずれの時点においても改善を認めなかったものを非改善群と分類した。MMSEとTUGについては特発性正常圧水頭症ガイドラインに沿って、MMSEでは3点以上、TUG（所要時間、歩数）では10%以上を改善とした。FABでは、2点以上、TMTでは10%以上、GSSでは2点以上を改善とした。両群における検査成績の変化様式について、各検査の検査得点を従属変数、群と時間（tap前、1日後および1週後）を独立変数としたrepeated ANOVAで検討した。MMSEについては、記憶機能と関連する見当識と遅延再生の合

計点についても解析を行なった。この解析の際の改善群と非改善群の分類は MMSE の合計点の変化を基にした。有意水準は0.05 とした。post hoc test としては Turkey 法を用いた。

(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41例のCSF tap 前のそれぞれの検査の平均は TUG の所要時間で 18.7 秒、所要歩数で 26.8 歩、GSS で 8.2 点、MMSE で 21.9 点、FAB で 10.2 点、TMTA で 163.6 秒、TMTB で 384.6 秒であった。

Repeated ANOVA では、全ての検査において群と時点の交互作用を認めた。そして post hoc test で、非改善群は全ての検査において3時点間の有意差を認めなかった。

改善群における post hoc test の結果を以下にまとめる。TUT では所要時間、歩数ともに Tap1 日後において有意な改善を認め、1 日後と 1 週後の成績は同程度であった。GSS でも同様の変化様式であった。FAB では Tap1 日後において有意な改善を認め、1 日後と 1 週後の成績は同程度の成績であった。TMT では A、B ともに Tap1 日後において改善の傾向を認め、1 週後でも有意な改善を認めた。これに対して、MMSE の合計点では Tap 前に比して Tap1 日後では改善を認めなかったが、1 週後では Tap 前および 1 日後と比して有意な改善を認めた。MMSE の見当識と遅延再生の合計点も、MMSE 合計点と同様に Tap 前と比して Tap1 日後では改善を認めなかったが、1 週後では Tap 前および 1 日後と比して有意な改善を認めた。

D. 考察

歩行障害の評価である TUG と GSS および前頭葉機能検査である FAB、TMT は Tap1 日後に改善する

一方、MMSE 合計点および見当識、遅延再生の合計点の改善は Tap1 週後に認められた。このことより髄液排除後の改善は機能によって改善時期が異なること、歩行機能および前頭葉機能は髄液排除後速やかに改善するのに対して、全般的な認知機能、あるいは記憶機能の改善はやや遅れることが明らかになった。iNPH の歩行障害の責任部位の候補として前頭葉があげられている。歩行障害と前頭葉機能障害の改善がよく似た経過をとることは、責任部位が関連しているからかもしれない。またこれらの機能は、髄液排除によって圧排の影響を取り除くことで速やかに改善するのかもしれない。これに対して記憶および全般的な認知機能障害の改善には圧排の解除に続く何らかの二次的な要因が必要で、このために改善が遅れるのかもしれない。

E. 結論

iNPH では症候によって髄液排除後の改善の速度が異なる。従って、髄液排除後の症状評価の時期は、評価項目によって適切な時期を選択する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kubo Y, Kazui H, et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (in press)

2. 学会発表

Kubo Y, et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. IPA 2007 Osaka Silver Congress, October 14-18, 2007 Osaka, Japan

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における認知機能障害の特徴と改善：タッパ前後、シャント後の比較」に関する研究
- 第2報 -

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経内科学分野 教授
研究協力者 大槻美佳 北海道医療大学心理科学部 准教授

研究要旨

iNPH患者20例についてタッパテスト・シャント術後で認知機能を評価した。その結果、1) iNPHの認知機能障害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より顕著であること; 2) タッパ前後・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、既に低下した前頭葉機能は改善しないこと; 3) iNPHのシャント後長期の認知機能改善は、タッパ前後での変化のみでは予想しないこと、などが明らかになった。

A. 目的

特発性慢性高圧水頭症(iNPH)患者の認知機能障害は一般に皮質下型の痴呆に類似、あるいは前頭葉機能低下と報告されており、シャント術で認知機能が改善するとされている。しかし、iNPHに特異的な障害パターンがあるのか、また、どんな機能が改善するのかなど、詳細は明らかではない。そこで昨年度に引き続き、iNPHの認知機能障害について、タッパ前の特徴、タッパ前後での変化、シャント後の変化を検討した。

B. 研究方法

対象: iNPHと診断され、タッパテストあるいはシャント術後で認知機能の評価を施行しえた患者20例である。その内訳は男性15名、女性5名、年齢平均は75.4歳(59歳～85歳)である。

方法: 診断は日本正常圧水頭症研究会 iNPH診療ガイドラインに基づいて行なった。認知機能評価としてタッパテストあるいはシャント術の前後に注意・集中の指標である数唱、逆唱、視覚性探索・ワーキングメモリの指標としてTrail Making Test(TMT)AおよびB、全般的知的機能の指標としてRaven Colored Progressive Matrices(RCPM)、言語機能の指標として語想起(カテゴリーからの想起、語頭音からの想起)、頭頂葉の構成能力として積み木課題(WAIS-R6)を施行した。

(倫理面への配慮) 予め被験者に説明し同意を得た上で検査を行なった。学術発表において、個人情報の匿名化を行なった。

C. 結果

タッパテスト前は、全ての症例で、TMT(B)が顕著に低下・ないし全く不可であり、重度の前頭葉機能低下が示唆された。これは、全般的な知的機能低下(RCPMでの成績低下)を伴わない症例でも同様であった。シャント直後1ヶ月以内では、どの項目も大きな改善を示さなかった。3～6ヶ月後にいくつかの項目で改善を呈した症例と、ほとんど改善を認めない症例があった。改善の可能性がある課題は注意・集中力、視覚性探索などの作業の早さ、語想起、構成能力などであったが、前頭葉機能に関与する課題では改善は認められなかった。

D. 考察

iNPHの基本的病像は思考と動作の緩慢、及び歩行失行と表現される特徴的歩行障害である。シャント手術で歩行障害は改善するが、前頭葉機能障害は回復しにくい。この結果は、発病時に既に前頭葉深部白質を中心に器質的病変が代償閾値を超えて進行していることを示唆している。治療反応性の点で歩行障害が重視されがちであるが、実生

活への復帰の面では認知機能障害が固定する前に
診断・治療することが重要である。

F.健康危険情報 該当事項なし

E. 結論

- 1) 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である。
- 2) 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。
- 3) 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。

G. 研究発表

- 1.論文発表 該当事項なし
- 2.学会発表 該当事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 該当事項なし
- 2.実用新案登録 該当事項なし
- 3.その他 該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症の認知機能障害：術前の特徴とタップ後の変化

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症 (iNPH) における術前の認知機能障害の特徴について一般的な神経心理検査を用いて検討し、タップ前後の成績変化を比較した。ベースラインの検査において、iNPH 患者はアルツハイマー病 (AD) 患者に比して主に前頭葉機能が障害されていた。各検査の最適なカットオフ値を設定し、変数増加法によるロジスティック回帰分析を行うと、85.3%の予測率で iNPH と AD を分類可能であった。タップ後の成績変化の比較では Frontal Assessment Battery (FAB) が改善しやすいことが示されたが、FAB の成績変化をロジスティック回帰分析で強制投入しても予測率は 88.2% とほとんど上昇しなかった。これらの結果から AD との鑑別には術前の詳細な神経心理学的評価が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

先行研究では、iNPH の認知機能障害の特徴として、遂行機能障害を伴った全般性注意低下や思考緩慢といった障害が示唆されている。しかし臨床で一般的に用いられる神経心理検査による検討はされていないこと、タップ後の認知機能障害の改善とシャント反応性との関係が明らかでないなどの問題点が挙げられる。今回我々は iNPH の術前の認知機能障害の特徴を一般的な神経心理検査を用いて明らかにすること、またタップ前後での神経心理学的検査の成績変化を比較し、各検査のタップテストにおける有用性を検討することを研究の目的とした。

B. 研究方法

当科に入院後、髄液シャント術が施行され、日本正常圧水頭症研究会によるガイドラインの診断基準のうち、definite iNPH の症例 14 名 (76.3 ± 3.3 歳；教育歴 9.71 ± 3.7 年；女性 6 名、男性 8 名；VP シャント 6 名、LP シャント 8 名)、および対照群として年齢等を合わせた AD 患者 20 名 (75.4 ± 5.0 歳；教育歴 9.5 ± 1.9 年；女性 10 名、男性 10 名) を対象に、Mini-Mental State Examination (MMSE)、数唱 (順唱 + 逆唱)、空間スパン (順 + 逆順)、語列挙 (語頭音 + 動物)、Trail Making Test-A (TMT-A)、Frontal Assessment Battery (FAB) をタップ前後に 2 回、AD は間隔を空けて 2 回施行した。検定は、1 回目の検査の群間比較には t 検定を (有意水準 $p = 0.05$)、タップ後の成績変化は 2 要因分散分析 (課題要因

(検査 1 回目 vs 2 回目) 2 水準_群要因 (iNPH vs AD) 2 水準) を用いて検討した (有意水準 $p = 0.05$)。さらにこれら因子のうち $p < 0.1$ の項目について ROC 解析を用いて最適なカットオフ値を設定し、変数増加法によるロジスティック回帰分析を行って設定したカットオフ値によって 2 群をどの程度分類できるか検討した。

C. 研究結果

1 回目の検査で、MMSE の成績に有意な群間差はなかったが ($p > 0.1$)、iNPH は AD に比して数唱、空間スパン、語列挙、TMT-A、FAB の成績が有意に低かった ($p < 0.05$) (表. 1)。

表.1 ベースラインの群間比較

	iNPH	AD	p値
MMSE	19.9 ± 5.5	20.5 ± 2.7	0.711
数唱 (桁)	6.9 ± 1.5	8.4 ± 1.2	0.004
空間スパン (桁)	6.6 ± 2.0	8.7 ± 1.6	0.003
語列挙 (個)	14.2 ± 9.0	22.6 ± 9.7	0.015
TMT-A (sec)*	230 ± 115	118 ± 91	0.003
FAB (/18)	8.2 ± 3.3	11.2 ± 2.8	0.008

*7分以上経過：420 sec を代入 (iNPH 2名、AD 1名)

FAB と MMSE の間に高い相関がみられたため ($r = 0.547$ ； $p < 0.01$)、以後の ROC 解析およびロジスティック回帰分析では FAB を MMSE で割った値 (FAB*) を用いて解析した。ROC 解析による曲面の下の面積 (AUC) は TMT-A が最も大きく (.814)、次いで数唱 (.780)、空間スパン (.775)、FAB*

(.775)であった。タップ前後の成績変化について行った 2 要因分散分析で、FAB の交互作用に有意傾向を認めた ($F(1, 32) = 4.10, p = 0.051$)。検査の繰り返しによる主効果に有意傾向があり ($p = 0.067$)、群の主効果に有意であった ($p < 0.05$) (図)。

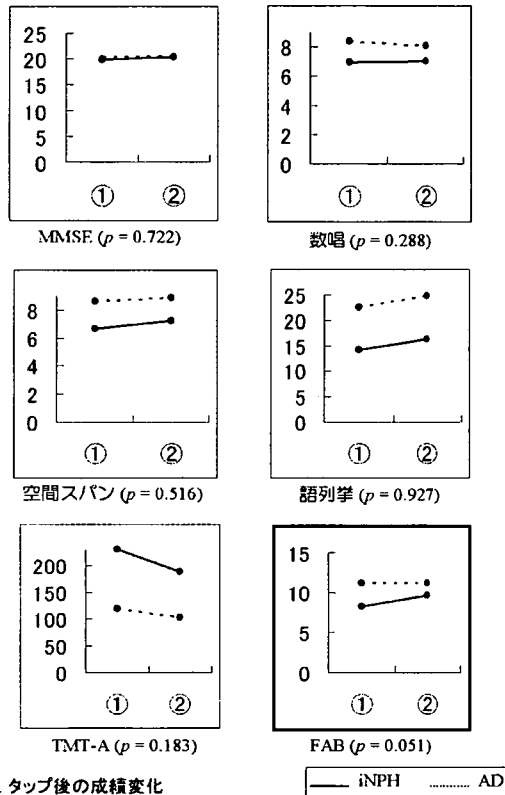


図. タップ後の成績変化

AUC は 0.680 で、1 点の改善が最適なカットオフ値であった。変数増加法によるロジスティック回帰分析では、ベースラインの検査では TMT-A、数唱、FAB*の組み合わせで最も予測率が高く (85.3%)、それにタップ前後の FAB の成績変化を加えると予測率が 88.2%であった (表. 2)。

考察

iNPH の術前の特徴として、AD 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。一般的な神経心理検査を用い、適切なカットオフ値を設定することで高い予測率を得ることができた。TMT-A、数唱、FAB は、iNPH と AD を術前に鑑別する際の基準として有用であった。タップ前後での成績変化の比較では、タップ後に FAB が改善しやすいことが示されたが、その改善の程度を加味しても予測率はほとんど変化しなかった。

表.2 ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p
TMT-A	6.39	0.68 – 59.94	0.105
FAB*	18.55	0.90 – 383.31	0.059
数唱	11.65	0.96 – 141.20	0.054
FAB (タップ後の変化)	0.58	0.06 – 5.19	0.623

		予測値		
ベースライン		iNPH	AD	%
観測値	iNPH	12	2	85.7
	AD	3	17	85.0
	%	80.0	89.5	85.3

↓

		予測値		
強制投入後		iNPH	AD	%
観測値	iNPH	13	1	92.9
	AD	3	17	85.0
	%	81.3	94.4	88.2

D.

E. 結論

術前の認知機能障害を詳細に評価することで高い予測率が得られた一方、タップによる改善が予測率に反映されないことが示された。これらの結果から術前の神経心理学的評価の重要性が示唆され、早期治療が重要な iNPH 診断の一助になると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 紙上発表

- 1) Sasaki H, Ishii K, Kono A, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, Ohkawa S, Kawaguchi T, Mori E. Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* 21: 39-45, 2007
- 2) 森悦朗. iNPH の診断の要点. *脳神経外科ジャーナル* 16: 387-391, 2007
- 3) 森悦朗. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) : 再考. *臨床精神薬理* 10: 1377-1386, 2007
- 4) 森悦朗. 特発性正常圧水頭症の歩行障害. *Brain and Nerve*, 印刷中

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 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

研究要旨

排尿障害は、高齢者の生活の質、早期入院入所、医療経済などの観点から近年注目されている。正常圧水頭症(NPH)の排尿障害の中で、尿失禁は3徴の一つとして良く知られており、尿意切迫感・頻尿(OAB)は早期症状としても注目される。NPHの排尿障害の病態機序として、右前頭葉の血流低下等による排尿筋過活動、歩行・認知/意欲・意識障害による二次的な機能的尿失禁、の両者が考えられる。一方、多量の残尿を呈するものが、男女共少数例ではあるがみられるため、エコー残尿測定を随時行うことが勧められる。

A. 研究目的

排尿障害は、高齢者の生活の質、早期入院入所、医療経済などの観点から近年注目を集めている。正常圧水頭症(normal pressure hydrocephalus, NPH)は、歩行障害、認知症と共に排尿障害をきたす疾患であるが、排尿障害の病態については十分に明らかにされていない。我々はこの点について検討した。

B. 研究方法

1. 国際禁制学会の方法に準じた尿流動態検査(UDS)の対象は特発性NPH(iNPH)患者42名で、男性36名、女性6名；平均年齢72歳である(62-83歳)。
2. N-isopropyl- p-[¹²³I]- iodoamphetamine (IMP)脳血流SPECT検査および排尿障害を指標とした統計画像解析(3D-SSP法)の対象はiNPH100名であり、男性58名、女性42名；平均年齢74歳である(60-84歳)。

C. 研究成果および考察

1. UDSの結果、蓄尿期の平均初発尿意量は134.1 mlとほぼ正常だが、膀胱容量は200 mlと低値を示した(健常対照では平均405 ml)。同時に排尿筋過活動が95%に認められた。男女少数例で残尿がみられた。
2. 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・認知障害の程度を合致させた群でも同様の結果が得られた。

D. 考察

1. 従来の報告では、症例数が少ないものの、排尿筋過活動の頻度は63-100%と本結果とほぼ同様であった。iNPH患者で排尿筋過活動が高頻度にみられたことから、本疾患で、膀胱の中樞自律神経制御に変化が起きていることが示唆されると思われた。
2. iNPHにおける排尿筋過活動などの排尿障害の責任病巣として、右前頭葉皮質などの血流低下が大きく関与しているものと思われた。

E. 結論

NPHの排尿障害の病態機序として、右前頭葉の血流低下等による排尿筋過活動、歩行・認知/意欲・意識障害による二次的な機能的尿失禁、の両者が考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Asahina M, Hiraga A, Hayashi Y, Mizobuchi K, Sakakibara R, Lee K, Hattori T : Ischemic electrocardiographic change induced by exercise in a patient with chronic autonomic failure Clin Auton Res 16: 72-75 2006
 2. Hiraga A, Sakakibara R, Mori M, Yamanaka Y,

- Ito S, Hattori T : Urinary retention can be the sole initial manifestation of acute myelitis J Neurol Sci. 251: 110-112 2006
3. Ito T, Sakakibara R, Komatsuzaki A, Nakata M, Uchiyama T, Hiruma K, Hattori T : Aseptic meningoencephalitis presenting with bilateral vestibular ataxia: a case report Internal Medicine 45: 8; 551-552 2006
 4. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yamamoto T, Liu Z, Shimizu E, Hattori T : Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats Neuroscience 142: 1273-1280 2006
 5. Ito T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Hattori T : Videomanometry of the pelvic organs; a comparison of the normal lower urinary and gastrointestinal tracts Int J Urol 13: 29-35 2006
 6. Ito T, Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Asahina M, Higashi M, Arai K, Ito S, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Yamanishi T, Hattori T : Urinary dysfunction and autonomic control in amyloid neuropathy Clin Auton Res 16: 66-71 2006
 7. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Yamanishi T, Awa Y, Yamamoto K, Hattori T : Incomplete emptying and urinary retention in multiple system atrophy: when does it occur and how do we manage it? Mov Disord 21: 6; 816-823 2006
 8. Ito T, Sakakibara R, Ito S, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Yamaguchi T, Odaka T, Higashi M, Hattori T : Mechanism of constipation in familial amyloid polyneuropathy: a case report Intern Med. 45: 20; 1173-1175 2006
 9. Kanesaka T, Sakakibara R, Ito S, Ito T, Odaka T, Yamaguchi T, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Hattori T : Intestinal pseudo-obstruction in acute myelitis Intern Med 45: 35-36 2006
 10. Liu Z, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Ito S, Awa Y, Odaka T, Yamaguchi T, Hattori T Bowel dysfunction in Wolfram syndrome Diabetes Care 29: 2; 472-473 2006
 11. Sakakibara R, Yamaguchi C, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamamoto K, Kinou K, Hattori T : Imidapril, an ACE inhibitor, could reverse loss of bladder sensation J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 1100-1101 2006
 12. Sakakibara R, Yamaguchi T, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Okada T, Hattori T : Calcium polycarbophil improves constipation in non-traumatic spinal cord disorders Clin Auton Res 16: 4; 289-292 2006
 13. Sakakibara R, Yamaguchi Y, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamamoto K, Ito T, Liu Z, Odaka T, Yamaguchi C, Hattori T : Calcium polycarbophil improves constipation in primary autonomic failure and multiple system atrophy subjects Mov Disord Published Online: 5 Dec 2006
 14. Sawai S, Sakakibara R, Kanai K, Kawaguchi N, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Hattori T : Isolated vomiting due to a unilateral dorsal vagal complex lesion Eur Neurol. 56: 4; 246-248 2006;
 15. Shimada J, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Mori M, Asahina M, Hattori T : Intestinal pseudo-obstruction and neuroleptic malignant syndrome in a case of parkinsonian patient with chronic constipation Eur J Neurol 13: 306-312 2006
 16. Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Yamanishi T, Nomura F, Hattori T : Bladder sensation in peripheral nerve lesions Neurorol Uroldyn. 25: 7; 763-769 2006
 17. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T : Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function Neurorol Uroldynam 25: 4; 356-360 2006
 18. Yamamoto T, Sakakibara R, Yamanaka Y, Uchiyama T, Asahina M, Liu Z, Ito T, Koyama Y, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Hattori T : Pyridostigmine in autonomic failure: can we treat postural hypotension and bladder dysfunction with one drug? Clin Auton Res 16: 4; 296-298 2006
 19. Yamanaka Y, Sakakibara R, Asahina M, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito S, Suenaga T, Odata T, Yamaguchi T, Uehara K, Hattori T : Chronic intestinal pseudo-obstruction as the initial feature of pure autonomic failure J Neurol Neurosurg Psychiatry 77: 6; 800 2006
2. 学会発表
 Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Yamanishi T, Hattori T The short- and long term effects of a single dose of apomorphine on micturition function in uni- and bi-lateral 6-hydroxydopamine treated parkinson's disease model rats 36th Annual Meeting, International Continence Society, Christchurch, New Zealand, 2006 11

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

分担研究者 森 敏 松下記念病院神経内科部長

研究要旨

脳槽シンチの RI 滞留パターンから特発性正常圧水頭症 (iNPH) の病型分類を行なった。また、それぞれの病型の MRI 像を比較した。対象は、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た。RI の滞留状況から次の 3 病型に分けられた。1. 脳表滞留型 (55%) : 脳室逆流はなく、シルビウス裂、半球間裂前部など脳表に滞留する、2. 脳室滞留型 (4%) : 脳室滞留が主で脳表の滞留はごくわずかに留まる、3. 脳表脳室滞留型 (41%) : 脳表、脳室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、両型の中間の状態を示した。iNPH は、髄液の滞留様式から 3 病型に分けられ、それぞれの病型で脳の形態や位置が異なる。

A. 研究目的

脳槽シンチの RI 滞留パターンから特発性正常圧水頭症 (iNPH) の病型分類を行ない、それぞれの MRI 像を比較した。

B. 研究方法

対象は、probable および definite iNPH 27 例である。髄液動態は、3 次元脳槽シンチ法で解析した。すなわち、腰椎穿刺でクモ膜下腔に ^{111}In -DTPA を 37MBq 注入し、6、24、48 時間後に SPECT 撮影した。次に、得られたデータを最大値投影法 (MIP 法) で処理し、立体画像をシネ回転し、動画解析を行った。

頭部 MRI の読影は、冠状断および水平断で行なった。

C. 研究結果

RI 滞留パターン

いずれの症例も、48 時間後に RI の滞留を認めた。24 時間後の脳室および脳表の RI 滞留状況から次の 3 病型に分けられた。

1. 脳表滞留型 (15 例、55%) : 脳室逆流はなく、シルビウス裂、半球間裂前部、前頭極前方部など脳表に滞留する (図 1)。

2. 脳室滞留型 (1 例、4%) : 脳室滞留が主で、脳表滞留はシルビウス裂、半球間裂前部にごくわ

ずかに認めるのみである (図 2)。

3. 脳表脳室滞留型 (11 例、41%) : 脳表・脳室いずれにも滞留を認める。脳表および脳室の滞留比率は症例によりさまざまである (図 3)。

ただし、上記 3 病型は互いに連続的で、その区分は必ずしも明瞭ではない。

各病型の MRI 像

脳表滞留型の MRI 像は、高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔が狭小化 (tight high convexity) し、シルビウス裂・脳底槽が開大し、脳梁角 (callosal angle) が鋭角化していた。脳室は 3 病型の中ではもっとも小さく、Evans index が 0.3 を下廻る例もあった。一方、脳室滞留型は、脳室拡大が著しいが、tight high convexity 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、両者の中間の状態を示した。

D. 考察

1. RI の滞留様式から 3 病型に分けられる

脳表および脳室の RI 滞留状況から、3 病型に分けられた。髄液は脳表クモ膜下腔と脳室に存在する。もし、両腔が交通性のある静的な水槽なら、RI は時間の経過とともに両腔に拡散するであろう。しかし、両腔に分布するもの以外に、脳表あるいは脳室に偏在するものが存在していた。このことは、両腔間や脳表クモ膜下腔に拡散を阻害する因

子が存在することを意味している。

2. 脳表滞留型：新たに見いだされた病型

髄液の排泄障害のため脳表に RI が滞留した状態であり、脳室逆流を防ぐ機構（脳室と脳表クモ膜下腔の圧較差など）が機能しているため逆流は起こらないと考えられる。もとより、健常者では同機構が働いており脳室逆流は起こらない。その意味からも、3 病型の中ではもっとも正常に近い状態と考えられる。

従来、正常圧水頭症（NPH）の画像診断では、RI の脳室逆流を特徴的所見としてきた。それを欠く本型は、非 NPH と診断されていたものであり、新たに見いだされた病型といえる。診断の歴史的経緯から本型の存在意義は大きい。

本型で見られる *tight high convexity*・シルビウス裂開大・V字型脳梁（V-shaped corpus callosum）は、脳表クモ膜下腔、特にシルビウス裂後枝に髄液が滞留することによる脳の形態・位置の変化である。そのため、脳表の滞留量が多いため本型で顕著になると考えられる。

3. 脳表脳室滞留型：より進行した状態？

脳表に加えて、上流の脳室にも RI が滞留した状態である。脳室逆流を防ぐ機構が破綻したため逆流を生じると考えられる。形態学的にも、脳室は脳表滞留型のそれより大きく、脳室逆流の結果と考えられる。本型は、髄液の排泄障害に逆流防止機構の破綻が加わった状態であり、脳表滞留型より進行した状態と推測される。

本型の MRI 像は、脳表滞留型に比べ、*tight high convexity* やシルビウス裂開大が不明瞭になっている。これは、脳室の滞留量が増加することにより、脳表の滞留量が減少するためと考えられる。

4. 脳室滞留型：著しい脳室拡大は中脳水道狭窄が原因ではない

著しい脳室拡大が存在するが、*tight high convexity* やシルビウス裂開大は認めない。このような病型は、一般的に LOVA (long-standing overt ventriculomegaly in adult) と呼ばれ、中脳水道の機能的狭窄が原因と考えられてきた。しかし、もしそうであるならば、脳室圧は高く、逆流は起こらないはずである。今回の結果はまったく反対で、脳室逆流がもっとも著しいタイプであった。そこで、中脳水道狭窄が原因とは考えられない。

本型を、脳表脳室滞留型の脳室滞留が著しい例として捉えることも可能である。しかし、脳表に

十分な余地があるにも関わらず脳表集積がわずかであることから、脳底部あるいはテント下での髄液循環障害が推測される。

本型は先行疾患が明らかではないため特発性交通性水頭症に分類される。しかし、他の二型とは髄液の循環動態が異なるため、別の病態として分けておく方が良いかもしれない。検討症例が1例と少なく、今後の症例の積み重ねとさらなる検討を要する。

5. MRI 所見は各病型で異なる

脳室拡大

国内外の iNPH の診断基準において、脳室拡大は主たる診断要件である。今回の検討では、脳室拡大は脳室滞留型で高度、脳表滞留型で軽度であった。iNPH の多数を占める脳表滞留型は、脳室拡大が軽度であることに加えて、脳梁角が鋭角化することから、通常の水平断では脳室拡大が捉え難くなっている点に注意を要する。

tight high convexity とシルビウス裂開大

今日の iNPH の画像診断でもっとも重視されている所見に *tight high convexity* とシルビウス裂開大がある。それぞれの病型の MRI 像を比較したところ、これら脳表髄液腔の変化が著しい例では脳室拡大が軽度で、逆に脳表変化の乏しい例では脳室拡大が著しかった。これは、一定量の髄液が滞留する場合、脳表と脳室に振り分けられ、両者の滞留量には反比例の関係があるためと考えられる（図4）。

上に述べたように、*tight high convexity* とシルビウス裂開大は、明瞭な例も不明瞭な例も存在する。そこで、本所見を唯一の診断指標とすると判定に迷うことになる。また、誤って本症を否定してしまう危険性もある。iNPH の画像診断では、脳表変化と脳室拡大の関係を念頭に置き診断を行なう必要がある。

脳梁角の鋭角化

脳梁の成す角が鋭角になること（V字型脳梁）は気脳写の時代から知られていた。V字型脳梁は、脳表滞留型ではよく認められる所見であったが、脳表脳室滞留型では脳梁角はやや大きくなり、脳室滞留型ではさらに鈍になっていた。脳梁角の鋭角化も、シルビウス裂後枝の開大に伴う変化であるため、脳表滞留型においてもっとも顕著になると考えられる。

E. 結論

iNPHは、髄液の滞留様式から3病型に分けられ、それぞれの病型で脳の形態や位置が異なる。

G. 研究発表

1. 論文発表

森 敏：特発性正常圧水頭症 (iNPH) 診療における神経内科の役割と問題点 脳神経外科ジャーナル (第16巻5号、392-396, 2007)

森 敏：特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断はいかに変わったか 日本認知症学会誌 (第20巻3号、191-200, 2006)

森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 外来精神医療 (第6巻第2号、90-94, 2007)

森 敏：アルツハイマー病の病理・病態 危険因子としての非遺伝的要因「頭部外傷」 日本

臨床2008年増刊アルツハイマー病-基礎研究から予防・治療のパラダイム- (inpress)

2. 学会発表

森 敏：iNPH診療のstate of the art：神経症候、歩行障害、パーキンソニズムとの鑑別 第8回日本正常圧水頭症研究会ティーチインセミナー (2007.3.9)

森 敏：特発性正常圧水頭症の脳血流：断層画像統計解析による評価 第48回日本神経学会総会 (2007.5.16)

森 敏：iNPHの画像と診断 第27回日本脳神経外科コンgres総会モーニングセミナー (2007.5.19)

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

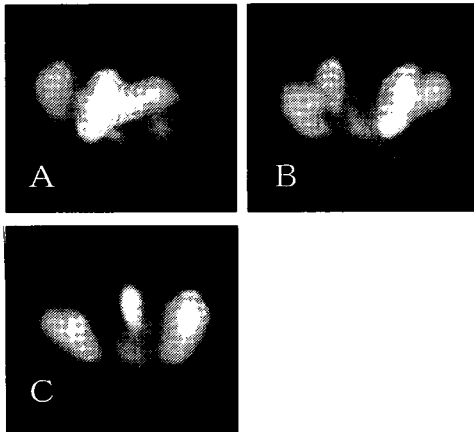


図 1. 脳表滞留型の 3 次元脳槽シンチ (^{111}I -DTPI 注入 24 時間後)

- A. 左側面：シルビウス裂の上行枝・後枝に V 字型の強い集積が見られる。大脳半球前方部にも強い集積を認める。脳室逆流は認めない。
- B. 左前面：半球間裂前部にもシルビウス裂と同等の強い集積を認める。
- C. 前面：テント下にも滞留を認めるが、傍矢状部の集積は欠損している。

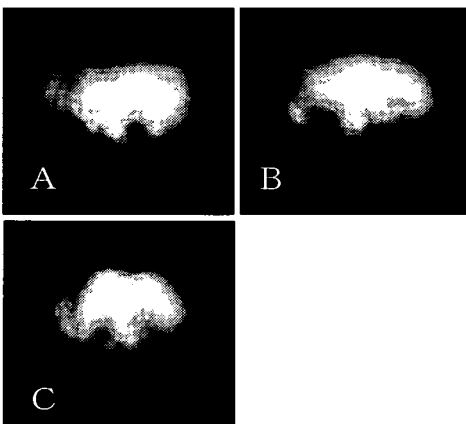


図 2. 脳室滞留型の 3 次元脳槽シンチ (^{111}I -DTPI 注入 24 時間後)

- A. 左側面：側脳室に強い集積を認める。
- B. 左前面：シルビウス裂の集積はほとんど見られない。
- C. 前面：中央部の強い集積は、側脳室と第 3 脳室の形状を示しており、脳室滞留とわかる。

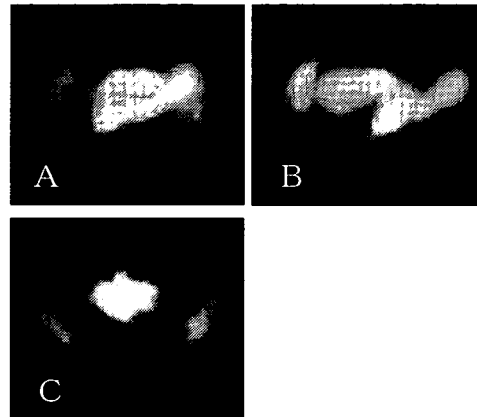


図 3. 脳表脳室滞留型の 3 次元脳槽シンチ (^{111}I -DTPI 注入 24 時間後)

- A. 左側面：シルビウス裂後枝に加えて側脳室の滞留も見られる。
- B. 左前面：左右のシルビウス裂の集積に挟まれるように脳室滞留が見られる。
- C. 前面：半球間裂の集積の左右に蝶形の脳室集積が見られる。傍矢状部を含む頭頂部の集積は欠損している。

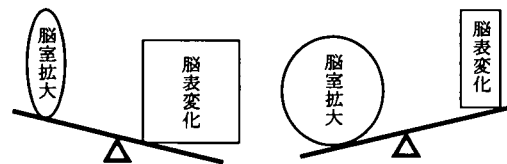


図 4. iNPH 脳における脳室拡大と脳表変化との関係

tight high convexity・シルビウス裂拡大など脳表変化が著しい例では脳室拡大が軽度で、脳表変化が軽度の例では脳室拡大が著しい。

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

分担研究者 佐々木 真理 岩手医科大学 准教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)の画像診断には画像統計解析による診断支援が有効と思われるが、本症は解剖学的変形が強いため実際の解析は困難である。本研究では脳脊髄液領域に着目した画像統計解析手法を考案し、本症と Alzheimer 病、健常者の自動比較解析を行った。本症における高位円蓋部狭小化、Sylvius 裂周囲拡大を高精度に検出することができた。画像統計解析手法は iNPH の診断や治療戦略決定に有望と考えられた。

A. 研究目的

高位円蓋部・正中部の脳槽・脳溝の狭小化(tight high convexity/midline area)と Sylvius 裂・基底槽の拡大は特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴的画像所見であり、診療ガイドラインの参考項目にも取り上げられている。本所見は脳萎縮や部分容積効果と紛らわしく、実際の判定には高度な専門知識と経験が必要である。本所見の診断能向上には画像統計解析が有効であることが予想されるが、本症は幾何学的変形が強いため、灰白質抽出などの前処理段階でエラーが生じてしまい、従来の手法では解析が不可能であった。

そこで今回、研究協力者の国立精神・神経センター武蔵病院の山下典生氏の着想による脳脊髄液(CSF)マップを用いた両側検定 voxel-based morphometry (VBM)法を新たに開発し、その妥当性と診断精度を検討すると共に、Alzheimer 病に対する疾患特異性についても検証した。

B. 研究方法

対象は iNPH 患者 12 例(definite 2 例、

probable 10 例)、Alzheimer 病(AD)患者 15 例、健常高齢者 13 例で、1.5T MRI 装置(Signa MR/i, GE)を用い、3D RF-spoiled GRE 法による矢状断 T1 強調容積データを取得した。撮像条件は AD の画像統計解析ソフトウェアである VSRAD (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease)の推奨条件に準拠した。

VBM には SPM (Statistical Parametric Mapping)を用い、CSF map の segmentation, normalization, smoothing を行った後、健常者群、AD 群との個別比較、群間比較を両側検定にて行い、有意差領域($P \leq 0.05$)を CSF 拡大域(赤)と縮小域(緑)に色分けして表示した。また、高位円蓋部 ROI を設定し、ROC 解析による最大尤度検定を行った。

(倫理面への配慮)

読影実験の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

C. 研究結果

iNPH 全例で SPM による灰白質マップ、白質マップの抽出に失敗したが、CSF マップの抽出には成功した。

CSF マップを対象とした両側検定 VBM を行った結果、iNPH 全例で、健常者、AD 患者に比し、高位円蓋部・正中部の CSF 領域の有意な縮小、および側脳室・Sylvius 裂部 CSF 領域の有意な拡大を認めた。群間比較でも同様の結果を認めた(図 1)。

高位円蓋部 ROI を用いた ROC 解析では、健常者、AD 患者との識別に関する ROC 曲線下面積 Az 値は各 0.99, 0.98 であり、最大尤度(カットオフ値 70mm³)における感度・特異度は各 92%, 92%; 87%, 92%であった。

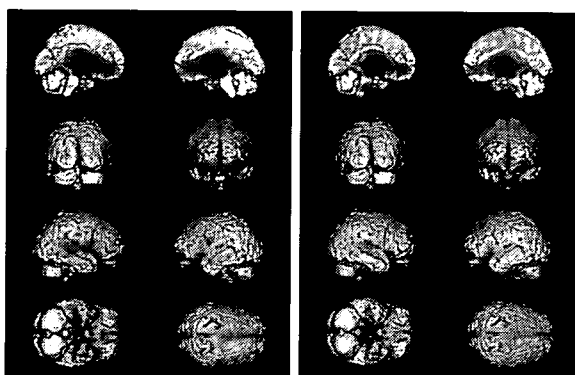


図 1 iNPH 群 vs. 対照群 iNPH 群 vs. AD 群
iNPH 群において、高位円蓋部/正中部の CSF 領域は狭小化し(緑)、脳室・Sylvius 裂周辺部は拡大している(赤)

D. 考察

CSF マップを VBM の対象とすることで、幾何学的変形の強い本症においても安定した画像統計解析が可能となった。今回の解析結果は本症の視覚的特徴を正確かつ鋭敏に反映しており、画像診断支援法として妥当なものと考えられた。また、高位円蓋部 ROI を用いた検討では、健常群や AD 群と高い感度・特異度で識別することが可能であり、スクリーニングや鑑別診断に有効であることが予想される。

今後、タップテストやシャント術の効果との関連について検討し、治療効果予測 biomarker としての意義を明らかにしていきたい。また、VSRAD の次期バージョンへの実装を検討し、本手法の普及を推進したいと考えている。

E. 結論

CSF マップを画像統計解析の対象とすることで、iNPH に特徴的な MRI 所見を高精度に検出することが可能となった。本手法は iNPH の診断や治療戦略決定に有望と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki M, Honda S, Yuasa T, et al: Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 2007 (published online)

2. 学会発表

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

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）

分担研究者 鈴木則宏 慶應義塾大学医学部内科（神経）教授

研究協力者 高橋慎一、傳法倫久、大木宏一、木村浩晃：慶應義塾大学医学部内科（神経）

加藤元一郎：慶應義塾大学医学部精神神経科

研究要旨

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者において、髄液タップテスト（髄液 30 ml 除去）が短期間（3 日以内）に歩行を中心とした神経徴候を改善させる機序を検討した。XeCT による局所脳血流量（rCBF）測定を髄液タップテスト前後に実施し比較検討したところ Up-and-Go テストにて所要時間（sec）に 10%以上の改善を認めた症例では、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。この反応はタップテスト直前・直後という極めて短時間でも観察されたことより、iNPH の病態の基礎には拡大した側脳質壁への髄液圧増大に伴う微小循環障害があり、タップテストは除圧効果による即時的な血流改善による二次的な機能（歩行）障害の改善と結論された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者において、髄液タップテスト（髄液 30 ml 除去）が短期間（3 日以内）に神経徴候（歩行あるいは認知機能障害）を改善させる機序として、除圧に伴う脳血流改善効果が果たす役割を検討した。テスト後数日間で生じる緩徐な機能改善や、その間の日常歩行やリハビリテーションによる機能改善（代謝改善）とカップリングした二次的な局所脳血流量（rCBF）増加を完全に排除するために、XeCT による rCBF 測定を髄液タップテスト直前と直後に実施し比較検討した。

B. 研究方法

平成 18 年 8 月から平成 19 年 9 月までに慶應義塾大学病院神経内科で診療した iNPH 疑い患者 10 名に髄液タップテストを施行した。施行前に Up-and-Go テスト、前頭葉機能評価テスト（HDS-R、MMSE、TMT-A&B、FAB 等）を行い、実施 2 日前に 1 回目の脳血流測定を行った

患者（n=4）を含め、髄液タップテスト直前、直後 2 回の脳血流測定を行った患者計 9 名を評価対象とした。Up-and-Go テストにて所要時間（sec）に 10%以上の改善を認めた症例をタップテスト陽性とし、これ以外を陰性とした。

C. 研究結果

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（図 1、2）。

図1 Δ rCBF% (immediately before- vs after-tap test)
髄液タップテスト陽性例 (n=8) の平均値

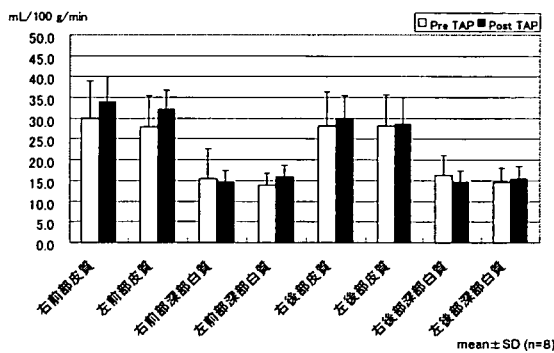
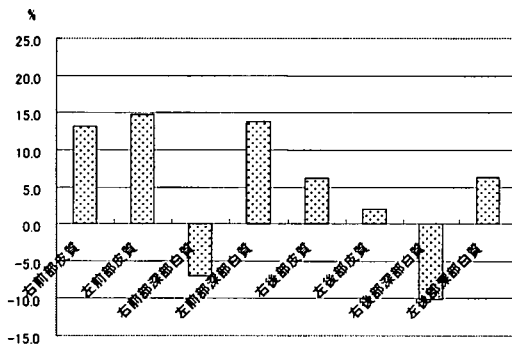


図2 Δ rCBF% (immediately before- vs after-tap test)
髄液タップテスト陽性例 (n=8) の平均値



D. 考察

iNPH の病態は十分に確定されていないが、原因の特定できない頭蓋内高位円蓋部の癒着・線維化による脳脊髄液の吸収障害に起因する脳室拡大、これに伴う神経細胞体や軸索の圧迫あるいは伸展による神経機能障害が関連していると推測される。また、神経細胞のみならず、脳実質内微小血管も圧迫を受けている可能性があり、微小循環障害が神経機能障害の原因となっている可能性もある。シャント手術や、髄液タップテスト（脳脊髄液 30 mL 除去）という軽微な除圧処置によっても短期間（3 日以内）に、主要な神経徴候（①歩行障害 ②認知機能障害 ③排尿障害）が改善することは、神経細胞あるいは微小血管、あるいはその双方に対する除圧効果から、可逆性の神経機能障害が

改善することを示唆する。しかし、そのいずれが中心であるかについて結論は得られていない。

今回の研究は、平成 18 年度報告書において得られた結果を踏まえ、XeCT による局所脳血流量 (rCBF) 測定のタイミングを検討し、タップテストの意義は除圧効果に伴う微小循環障害の改善が主要なメカニズムである仮説を立証するために立案された。特に iNPH における可逆性神経徴候 (3 徴) のうち、最も早期に改善し、タップテストの結果判定に重要な歩行障害の改善を指標とし、その改善例においては、タップテスト直後において、歩行障害の責任病巣と考えられる補足運動野、外側運動前野を含む前頭葉における皮質、白質における rCBF の増加反応が観察されたことから、機能活動 (代謝) とカップリングして増加した脳血流変化の可能性を否定しえた。

E. 結論

iNPH 患者における髄液タップテストは、拡大した側脳室壁に加わる圧増大に起因する同部の脳微小循環障害の改善を介して歩行障害に代表される神経機能を改善すると結論された。

F. 健康危険情報：該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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—

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
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】

iNPH が疑われた 2 症例について、TMS や tap test・MRI 画像検査などで検討を行った。症例 1 は 79 歳、男性。75 歳頃から歩行困難、77 歳時から認知障害と尿失禁も出現した。MRI では Evans index=0.36、Sylvius 裂の開大、第 3 脳室・側脳室拡大と高位円蓋部脳溝の狭小化を認め、iNPH として矛盾無いものと判断した。Tap test では歩行時間の短縮と UPDRS 及び HDS-R の改善を認めた。症例 2 は 74 歳、男性。73 歳から間欠性跛行が出現、尿失禁も少量認めた。入院時の MMSE は 28 点。歩行は wide base で小刻み歩行を呈し、腕の振りは小さく後方突進(+)であった。MRI は Evans index=0.32、第 3 脳室・側脳室拡大を認めるも Sylvius 裂開大や高位円蓋部の脳溝拡大は明らかでなく、tap test で変化は見られず、iNPH としては非典型的であると思われた。以前の報告では、iNPH 症例では TMS による抑制時間(SP)が延長することを示したが、今回の 2 症例では TMS による両上肢の SP は正常範囲であった。Tap test の効果予測には TMS よりも頭部 MRI の所見が有用であると考えられた。

【はじめに】

前回までの班会議で、経頭蓋的磁気刺激検査 (transcranial magnetic stimulation : TMS)では、

①NPH や PSP では、刺激閾値 (MT) には対照と有意差が無いのに対して、抑制時間(SP)は延長する。② パーキンソン病 (PD) では SP が短縮傾向を示す。③ NPH シヤント術後の長期フォローでは SP 値は術前と変化無く、MT は上下肢とも上昇する傾向があることを報告した。

今回、tap test の前後で TMS を施行し、tap test の効果 (+) と (-) であった各 1 症例についての検討を加え報告した。

【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時間とした。尚、TMS 検査は保険診療上認められた検査法であり、今回の TMS

も治療を目的としたものではないため、倫理上の問題は無いものと判断している。

【症例 1】

79 歳、男性。75 歳頃から歩行困難・歩行時の右への偏倚が出現。76 歳時にはパーキンソン病が疑われ Levodopa 製剤の投与を受けるも改善せず。77 歳時から認知障害と尿失禁も出現してきた。入院時神経学的所見は HDS-R 17 点。軽度前傾姿勢で後方突進(+)、wide base で小刻み歩行を呈していた。MRI では Sylvius 裂の開大、第 3 脳室・側脳室拡大と高位円蓋部脳溝の狭小化を認めた。Tap test では歩行時間の短縮と UPDRS の改善を認めた。

【症例 2】 74 歳、男性。73 歳から間欠性跛行が出現、尿失禁も少量認めるようになり、近医 MRI で脳室拡大を指摘され来院。入院時の MMSE は 28 点。歩行は wide base で小刻み歩行を呈し、腕の振りは小さく後方突進(+)であった。MRI は第 3 脳室・側脳室拡大を認めるも Sylvius 裂開大や高位円蓋部の脳溝拡大は明らかでなかった。

【結果】 TMS の結果は右グラフ参照。

症例 1 では tap test により認知機能・UPDRS-III・歩行時間の何れにおいても改善を認めた。一方、認知症の合併を認めず、MRI でも Sylvius 裂開大

や高位円蓋部の脳溝拡大を認めない症例2では tap test により歩行状態は改善しなかった。

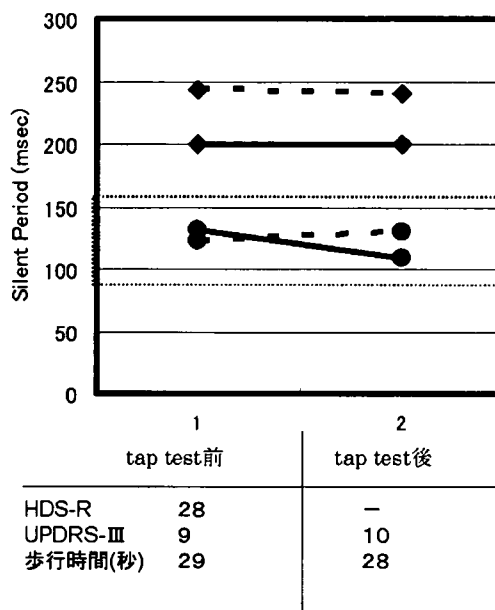
【考察】

今回の2症例では SP は正常であったが、tap test は症例1では有効であり、症例2では無効であった。Tap test 有効であった症例1はMRIで輪状溝の開大と高位円蓋部脳溝の狭小化、Evans Index 0.36 と iNPH の典型像を呈していた。Tap test 無効であった症例2はMRIで脳室拡大を認めるものの輪状溝の開大は目立たず、高位円蓋部の脳溝は典型的な狭小化は示していなかった。以上より、TMS の SP が正常範囲であっても tap test 有効例があり、tap test の効果予測には TMS よりも頭部MRIの所見が有用であると考えられた。

【結語】

1. iNPH を当初疑われた症例で、Tap test が有効であった例と、無効であった例の臨床的検討結果を報告した。
2. iNPH の診断に関しては、TMS での SP 測定よりも、画像所見や tap test を加えた臨床的診断の方がより確実である可能性が考えられる。

TMSの結果:症例(2)



□ : 上肢 SP 値の mean ± SD を示す

TMSの結果:症例(1)

