

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

分担研究者 篠田 正樹 聖路加国際病院 脳神経外科医長

研究要旨

成人水頭症と髄液貯留病態における髄液内免疫学的因子の定量を行った。髄液中 chemokine の各種病態における変化は認められなかったが、水頭症では髄液中 MBP の有意の増加が認められ、解剖学的障害部位の差異によるものと考えられた。

A. 研究目的

水頭症の病態解明を目的として髄液内の炎症性サイトカインである chemokine 関連蛋白を定量し、水頭症関連病態との比較を行った。

B. 研究方法

患者は成人水頭症（H 群）3 例（long standing overt ventriculomegaly in adult LOVA 2 例、正常圧水頭症 1 例）、成人孔脳症（P 群）2 例、成人くも膜嚢胞（C 群）3 例の手術（髄液排除術、髄液短絡術、脳室壁／嚢胞壁解放術）時に髄液を採取し、髄液一般検査を施行したのち、 $-50^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存し、Enzyme Immuno Assay(EIA)法により Interleukin-8 (IL-8)、macrophage inflammatory protein- $1\beta$  (MIP- $1\beta$ )、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)を定量した。二群間分散検定により各症例群を比較した。H 群、C 群のみ myelin basic protein (MBP)を EIA 法により比較検討した。

C. 研究結果

各症例群の平均年齢は H 群 46.7 才、P 群 21.0 才、C 群 49.3 才。髄液一般検査では蛋白全症例平均 24 mg/dl。H 群 21.5 mg/dl、P 群 35 mg/dl、C 群 19 mg/dl であり有意の差は認められなかった。Figure 1,2,3 の様に IL-8 は C 群で、MIP は P 群で、MCP は H 群で高値の傾向を認めたが、有意の差は認められなかった MBP は H 群は C 群にくらべて有意に高値を認めた( $P=0.0186$ )。

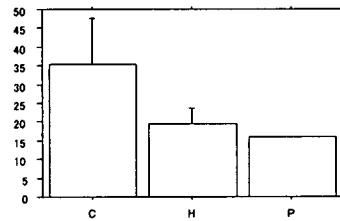


Figure 1 IL-8 (pg/ml)

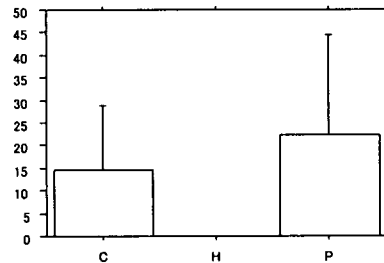


Figure 2 MIP (pg/ml)

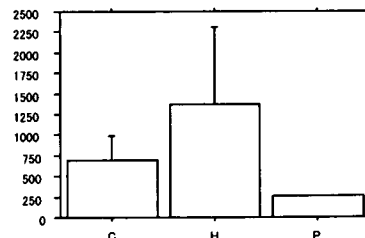


Figure 3 MCP (pg/ml)

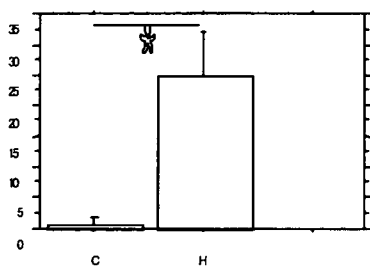


Figure 4 MBP (ng/ml)

#### D. 考察

今回の結果では各種 chemokine 解析において成人髄液貯留病態における差異は認められなかったが、脳虚血・梗塞例にて増加が報告されている MCP が最も高値を呈したことが興味深い。成人白質の障害を繁殖する髄液内 MBP の増加が水頭症例にて有意に認められたことはくも膜嚢胞との解剖学的相違点より容易に考えられる。また、1例ではあるが正常圧水頭症症例において MBP が 32 と全症例中最高値 (LOVA は 26.2、11.7) であったことは、慢性の白質障害の程度の違いがあらわれているものと考えら

れた。

#### E. 結論

成人水頭症と各種髄液貯留病態における髄液内免疫学的因子の定量を行い分析を行った。髄液中 chemokine の各種病態における有意な変化は認められなかったが、水頭症では髄液中 MBP の有意の増加が認められ、その解剖学的障害部位の差異によるものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

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

特記事項なし

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(iNPH)の髄液診断法に関する研究（2007）

分担研究者 新井一 順天堂大学脳神経外科  
研究協力者 宮嶋雅一, 中島円, 野中康臣, 荻野郁子  
順天堂大学脳神経外科

研究要旨

特発性正常圧水頭症（iNPH）の髄液をプロテオーム解析し、iNPH の診断に有用な蛋白を探索した結果、leucine-rich alpha-2-glycoprotein(LRG)が著明に増加しており、iNPH の診断に有用であると報告した。タップテスト陰性例または困難例の手術適応の決定と症状改善の予測を可能にする補助診断法を確立することを目的とし、本年度は iNPH 診療ガイドラインに従い、診断目的で行なったタップテストにて得られる髄液検体の LRG と tau protein(TAU)を ELISA 法にて測定した。得られた髄液中 LRG 濃度、TAU 濃度と シャントによる症状改善度（iNPH 重症度、高次機能検査）を比較検討した。

A. 研究目的

歩行障害、認知症などの症状を示す高齢者の特発性正常圧水頭症(iNPH)と鑑別すべき疾患の中には、アルツハイマー病やパーキンソン病、進行性核上性麻痺(PSP)などがあり、iNPH の確定診断に到る補助診断法は未だ存在しない。わが国の iNPH 診療のガイドラインの中心となる髄液タップテストは、陽性予測率は高いが、偽陰性となる場合もあり、髄液タップテストが陰性であっても シャントにより症状の改善を期待できる症例が数多く存在する。また、高齢者が多い iNPH 患者では脊椎の変形合併があり、髄液タップテストの際に十分な量の髄液排除が困難で、タップテスト遂行が不完全な場合がある。このような現状から、本疾患の髄液診断法の確立は社会的急務となっている。今回我々はタップテスト陰性例および困難例の手術適応の決定と症状改善の予測を可能にする補助診断法を確立するため、iNPH 診療ガイドラインに従い、診断

目的で行なったタップテストにて得られる髄液検体を使用し、LRG および TAU を測定した。

B. 研究方法

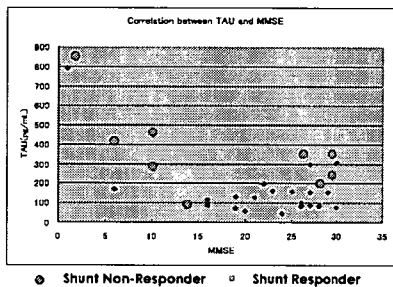
2006年1月より20ヶ月間で、当施設にて iNPH が疑われ、タップテストおよびシャントがおこなわれた 30 例を対象とした。内訳は年齢 60-85 歳(mean74.1)、男性 20 人、女性 10 人である。

髄液のプロテオーム解析により同定した LRG と慢性的神経細胞死の指標として TAU の髄液中濃度を各々の特異抗体を用い ELISA 法にて測定した。今回 Japanese iNPH grading scale-revised (JNPHGS-R) で 1 ランク以上の改善が認められたものを Shunt Responder とし、これらの蛋白の髄液中の濃度を神経心理学的検査〔Mini Mental Scale Examination(MMSE), Frontal Assessment Battery(FAB)〕所見、髄液タップテストによる改善度と比較検討した。

C. 研究結果

LRG, TAU とも性別および年齢で明らかな相関はみられなかったが, TAU と MMSE では, 負の相関がみられる傾向にあった.(表 1)

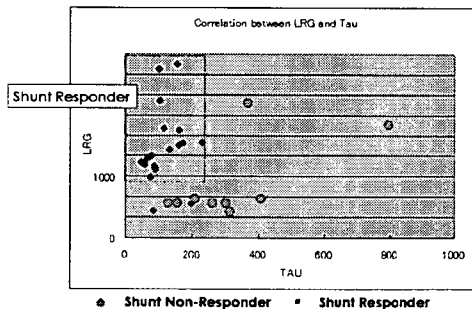
Correlation between TAU and MMSE



(表 1)

LRG を縦軸, TAU を横軸にして Shunt Responder と Shunt Non-Responder を示すと, LRG: 1000pg/ml, TAU: 200pg/ml の測定値で分類することで Shunt Responder と Shunt Nonresponder をほぼ区別し得た(表 2).

Correlation between LRG and TAU



(表 2)

そこで LRG, TAU の cut off 値をそれぞれ, 1000pg/ml, 200pg/ml と仮定し, 表 3 のごとく A,B,C,D にクラス分類した.

Group Classification

Cut Off Value

- LRG: 1000pg/ml
- TAU: 200pg/ml

	LRG $\geq$ 1000pg/ml	LRG<1000pg/ml
TAU<200pg/ml	A	B
TAU $\geq$ 200pg/ml	C	D

(表 3)

結果, LRG 濃度が 1000pg/ml 以上かつ TAU 濃度が 200pg/ml 未満のもの (Class A) は, 全例が shunt responder となり, また今回はタッグテスト陽性ならば, LRG 濃度が 1000pg/ml 未満でも TAU 濃度が 200pg/ml 未満 (Class B) であれば, 改善度は Class A に比べて少ないものの shunt responder となり得た.

CSF Shunt 30 Cases

	Shunt Responder	Shunt Non-responder
LRG $\geq$ 1000pg/ml	18	2
LRG<1000pg/ml	3	7

- Sensitivity 18/(18+3)=85.7%
- Specificity 7/(2+7)=77.8%
- Positive Predictive Value (PPV) 18/(18+2)=90%
- Negative Predictive Value (NPV) 7/(3+7)=70%

(表 4)

タッグテスト陽性で, 髄液中 LRG 濃度を 1000pg/ml 以上を組み合わせた診断法を評価すると, Sensitivity: 85.7%, Specificity: 77.8%, Positive Predictive Value (PPV): 90%, Negative Predictive Value (NPV): 70%であった(表 4).

Prognostic Factors  
for Positive Response

	LRG(+)	LRG(-)
TAU(-)	18	3
TAU(+)	0	0

Shunt Non-Responder

TAU(-) / LRG(+)  
Sensitivity :85.7 %  
Specificity :100%

PPV: 100%  
NPV: 75%

(表 5)

さらに LRG $\geq$ 1000pg/ml であっても TAU $\geq$ 200pg/ml の症例を除外することにより、Sensitivity: 85.7%, Specificity: 100%, PPV: 100%, NPV: 75% とさらに Specificity は改善した(表 5)。

以上により、シャント効果の期待度は、クラス分類で A>B>C>D の順となる可能性が示唆された。

#### D. 考察

iNPH と鑑別しなければいけないパーキンソン病関連疾患では、相手の合図により、外的キュー (cue sign) の影響で、タップテスト陽性と診断されることがあり、疑陽性と

なることがあり得る。しかし今回のようにタップテストに LRG, TAU 測定による補助診断を併用することによって、誤診断を予防し、高い診断率を得ることが可能となると思われる。

LRG 濃度が 1000pg/ml 以上、TAU 濃度が 200ng/l 以下では、タップテスト陽性率、シャント術により症状改善率はきわめて高い傾向を示した。また LRG が高くても TAU 蛋白が高く、アルツハイマー型認知症などの合併が疑われる症例ではシャント術後に歩行の改善は見られるものの認知症の改善は乏しかった。TAU が高値であれば、不可逆的な損傷が、軸索のみならず神経細胞に及んでいると考えられ、とくに高次機能などの症状回復は期待できないと推察された。

#### E. 結論

1. LRG 濃度は、iNPH の診断のためのバイオマーカーとして有用であると考えられた。
2. LRG, TAU を同時に測定することは、手術効果の予測の一助となる可能性がある。

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

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

分担研究者 橋本康弘（福島県立医科大学）  
研究協力者 奈良清光（福島県立医科大学）  
鈴木 實（理化学研究所）  
萩原良明、木下憲明（株式会社 免疫生物研究所）  
新井 一、宮嶋雅一、近藤聡英（順天堂大学脳神経外科）  
湯浅龍彦、岩村晃秀、本田和弘（国府台病院）

研究要旨：正常圧水頭症は治療可能な“認知症”であり、その特異的な診断マーカーの検索は社会的な急務である。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

髄液は中枢神経系に由来する成分を含んでおり、iNPH のバイオマーカー検索の優れた研究対象であると考えられる。本研究では、髄液中の糖タンパク質の糖鎖に着目して、新たな iNPH の診断マーカーの開発を試みた。

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測定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 $\beta$ 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

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、今後、脳脊髄液におけるグライコプロテオミクスが正常圧水頭症や神経変性疾患との鑑別診断のマーカーになりうることを期待される。

#### G. 研究発表

1) Ichiro Sugimoto, Satoshi Futakawa, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Jamey D. Marth, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, and Yasuhiro Hashimoto. "Beta-Galactoside alpha 2,6-sialyltransferase I Cleavage by BACE1 Enhances the sialylation of soluble glycoproteins -a Novel Regulatory mechanism for alpha 2,6-sialylation," J. Biol. Chem, 2007 in press

2) Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto. "Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton. J. Neurochem, 2007 in press

3) Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto." Processing of glycosyltransferases as Alzheimer's  $\beta$ secretase(BACE1)", Glycoscience Lab Manual in press

#### H. 知的財産権の出願 (特許)

なし

## 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

分担研究者 伊達 勲 岡山大学医学部附属病院脳神経外科教授

研究要旨 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 診療のトレンド分析を行った。また、当科における最新の内視鏡の使用経験から、NPH に対するその治療に対する役割、利点等について検討した。その結果、iNPH の診断と治療はガイドラインに沿った概念が広く浸透していた。また、最新の硬性鏡、軟性鏡の使用により手術適応は拡大しつつあり、より安全で確実な NPH の治療が可能となりうることが示唆された。

### A. 研究目的

2004 年に上梓された iNPH 診療ガイドラインにより、水頭症の診断と治療はより均一化がはかれるようになった。そこで最近3年間での iNPH 診療の変化を岡山大学脳神経外科関連施設でのアンケート調査により明らかにし、診療のトレンド分析を行った。それに加え、非交通性 NPH に対して最新の神経内視鏡を使用する経験を得、これらの疾患への応用の可能性についても検討した。

### B. 研究方法

中国・四国地区における岡山大学関連施設（全72施設：A項施設15、C項施設22、診療所および医院35）対し、iNPH に関する、認知度、診断法、治療法などについて30項目の質問を行った。また、内視鏡手術に関しては、最近3年以内に神経内視鏡手術を行った症例で、画像上非交通性 NPH が疑われ、頭痛、記憶障害、歩行障害、失禁などの症状を呈する NPH の患者。内視鏡は、硬性鏡として細径の Oi handy pro（Karl-Storz, Germany）、Endoarm（Olympus, Japan）および Gaab（Codman, U.S.A.）を、軟性鏡として高画質である VEF-V（Olympus, Japan）を症例によって使い分けた。すべての症例に対して、第3脳室の開窓を試みた。また、症例によって第3脳室底の開窓が困難であったものでは、代替部位の開窓を設けるか、内視鏡観察下での短絡管留置、抜去を行った。これらの手技を行う上で、それぞれの神経内視鏡の特徴や長所、短所などについて検討した。

### C. 研究結果

iNPH に関しては、93%の施設で iNPH は認識されていた。iNPH に対する手術件数が年間5件以上ある施設はなかった。診断に関しては、MRI 冠状断の有用性の認知度は76%と高率であった。治療は86%で脳室腹腔短絡術が行われ、シャントバルブは85%で Hakim 圧可変式バルブが使用されていた。また、iNPH ガイドラインの認知度は83%と高かったが、SINPHONI の認知度は49%にとどまった。神経内視鏡について、全患者数は26名で、うち何らかの形で第3脳室の開窓が可能であった症例が18例で、4名は内視鏡観察下での短絡管除去+ドレナージ留置、4名は内視鏡観察下での短絡管留置術を施行した。手技上の合併症が認められた例はなかった。

最新の細径硬性鏡 Oi handy pro 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。また、その操作性の高い形状により術者単独での脳室内操作が比較的容易に可能となった。一方、先端に CCD カメラを有する軟性鏡 VEF-V は、複雑な脳室内に対しても、硬性鏡とほぼ同等の画質で広い視野の元、観察が行えた。また、その柔軟性を生かして、単一の Burr hole から脳室のさまざまな部位にアプローチが可能であった。また、脳室底開窓や短絡管挿入、抜去に関しても、これらの硬性鏡と軟性鏡を組み合わせる使用することにより、クリアな画像のもとストレスなく正確で安全に、かつ最小限の侵襲で手術を行うこと



が可能であった。

#### E. 結論

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を提示した。疾患ごとの慎重な手術適応の決定と最新の神経内視鏡治療により、より低侵襲で安全な正常圧水頭症の手術が可能となるものと思われた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Guo WY, Ono S, Oi S, Shen SH, Wong TT, Chung HW, Hung JH.

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.

Journal of Neurosurgery

105:94-100, 2006

##### 2. 学会発表

S.Ono, T. Matsui, and I Date

Application of real-time navigation system for neuroendoscopic surgery

第9回日本水頭症治療シンポジウム (The 9<sup>th</sup> Biannual Meeting of Japan Academy of Hydrocephalus)

2007, Paris

S. Ono, S. Oi, and I Date

Neuroendoscopic approach to slit-like ventricle:

Collaboration between equipments and technique

Neuroendoscope 2007

2007, Paris

S. Ono, K. Kambara, T. Ichikawa, and I. Date

Endoscope-assisted microscopic surgery using endoarm: From our experience over 150 consecutive patients

Neuroendoscope 2007

2007, Paris

#### 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におけるシャント手術法と低脳圧症状の検討

分担研究者 富永悌二 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野教授

研究協力者 永松謙一\*、近藤健男\*\*  
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野\*  
東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野\*\*

### 研究要旨

特発性正常圧水頭症症例 (iNPH) 56 例に対し、脳室腹腔シャント術(VPS)39 例と腰椎クモ膜下腔腹腔シャント術(LPS)17 例をそれぞれ施行し、術後の低脳圧症状について検討した。VPS 症例では siphon guard (SG)無し有りあわせ 39 例中 3 例で低脳圧症状が見られたが、圧設定上昇で症状は消失した。LPS 症例では SG 無しの症例 8 例中 8 例に術直後の低脳圧症状を認め、うち 2 例では圧設定を上げても低脳圧症状は消失せず SG 設置術の追加が必要であった。また SG 有りの 9 例では低脳圧症状を示したものはなかった。iNPH 症例への LPS では高率に低脳圧症状を来すことが予想される。低脳圧症状を予防するためには SG の併用が有用な手段の一つと考えられた。

### A. 研究目的

iNPH に対するシャント術後の低脳圧症状出現は、臥床状態を遷延させることによりリハビリ継続困難を引き起こし、術後の日常生活機能を低下させる原因となりうる。また VPS と LPS の手術法の違いによる治療予後の差異は未だ不明である。本研究では、VPS と LPS の術後経過、特に低脳圧症状について比較検討することを目的とした。

### B. 研究方法

平成 17 年 4 月から平成 19 年 10 月に iNPH と診断された 56 症例に対し、髄液シャント術を施行した。内訳は VPS 39 例、LPS 17 例である。シャントバルブシステムは Codman Hakim Programmable Valve (CHPV) を使用し、LPS では平成 18 年 1 月以降の 6 例、VPS では平成 19 年 2 月以降の 9 例には初回手術時より SG 付のバルブを使用した。VPS、LPS ともに初期圧設定は性別、身長、体重をもとに三宅らの方法に基づいて行なった。術後 3 日目より 3、4 日毎に圧設定を 2cmH<sub>2</sub>O ずつ下げていき、効果が最大に得られたと思われる時点を経験した最終的な設定圧とした。低脳圧症状出現時には圧設定を上げて対応したが、その後も症状の改善が見られない場合には SG の追加を行なった。

### C. 研究結果

VPS 症例では SG 無し 33 症例中 2 例 (6%) および SG 有り 6 例中 1 例 (17%) に術直後より頭痛めまいなどの低脳圧症状が認められたが、3 例とも圧設定を上げることで低脳圧症状は消失した。LPS 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、うち 2 例 (25%) では圧設定を上げても低脳圧症状は消失せず、初回術後約 1 ヶ月後に SG 設置術の追加が必要であった。LPS 症例で SG 有りの 9 例では低脳圧症状を示したものはなかった。

以下に代表症例を提示する。

症例：77 歳女性。平成 18 年から歩行障害が急速に進行し、半年の経過で車椅子使用となる。物忘れと失禁も認められるようになった。画像所見・髄液タップテストの結果から iNPH と診断。平成 19 年 1 月 10 日 CHPV without SG を用い LPS を施行した。初期圧は 14 cmH<sub>2</sub>O に設定した。術後より起立時のめまい・頭痛が出現したため低脳圧症状と判断し、シャント圧を 20 cmH<sub>2</sub>O に変更し抗めまい薬を投与した。4 週間経過観察するも、めまいは継続したため、平成 19 年 2 月 14 日 SG 設置術施行。術後翌日にはめまいが消失し、リハビリ継続が可能となり、

歩行自立・尿失禁消失し自宅退院となった。

#### D. 考察

本研究では iNPH 症例における VPS と LPS の術後低脳圧症状出現状況に明確な差異が認められた。VPS では術後低脳圧症状出現の割合が低く、出現した場合でも圧設定の変更のみで対応可能であった。LPS では、SG 無しで行なった症例全例で術後低脳圧症状が出現し、そのうち 25% (8 例中 2 例) では圧設定変更ではコントロールできなかったため SG 追加が必要であった。LPS で高率に低脳圧症状が出現した理由の一つとしては、硬膜穿刺部からの髄液漏出といった手技面の問題が考えられる。しかしながら、SG 追加で 2 例とも速やかに低脳圧症状が消失したこと、およびはじめから SG を併用した LPS 症例 9 例では全例低脳圧症状を来たさなかったことから考えると、手技面の問題が主因とは考えにくい。SG はアンチサイフォンデバイスの一種であり、急激な流量上昇時に流量

を制限する仕組みとなっている。このことから推測すると LPS では、VPS と比べ流量が急激に変化する状況が発生している可能性が考えられる。

シャント方法・シャントデバイスの違いによる髄液動態の変化や予後の変化については不明な点も多く、今後の知見の蓄積が必要である。

#### E. 結論

iNPH 症例に対し LPS を施行する際には、高率に低脳圧症状を来たすことが予想される。低脳圧症状の予防には SG の併用が有効な手段の一つと考えられた。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表 なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

**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**

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：喜多大輔、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。当院では iNPH 患者に Codman Hakim programmable valve (CHPV) を主体に用いて shunt 治療を行ってきた。この CHPV の使用経験より iNPH に適切な shunt system として CHPV に antisiphon device (ASD) である SiphonGuard (SG)の必要性を認識し、2003 年より CHPV with SG を使用し、これまで 60 症例に良好な治療成績を得てきた。今回は、これらの症例を対象に、術後の圧設定状況を BMI と modified Rankin Scale (mRS)を考慮し検討した。SG 使用症例においても、OD 症状は認められるが、従来の CHPV 単体よりもその程度、頻度は明らかに低下し、容易に圧調整で改善した。また、術後の不穏状態が少なくなったり、早期リハビリも促進できる利点があった。以上より、iNPH 症例に対する CHPV with SG は OD 症状を減少させ、安全、有効なシステムと考えられた。今後の iNPH 治療における、より生理的なシャントシステムの理解へ向けた示唆を得たので報告する。

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・システムは診療ガイドラインで圧可変式差圧バルブが推奨されている。今世紀に入り種々のシャント・バルブが開発されてきており、iNPH の shunt 治療においても、antisiphon device (ASD)の有効性が報告されてきている。当院では INPH 患者に Codman Hakim programmable valve (CHPV) を主体に用いて shunt 治療を行ってきた。この CHPV の使用経験より iNPH に適切な shunt system として CHPV に ASD である SiphonGuard の必要性を認識し、2003 年より CHPV with SiphonGuard (SG)を使用し、これまで 60 症例に良好な治療成績を得てきた。今回は、これらの症例を対称に、術後の圧設定状況を BMI と modified Rankin Scale (mRS)を考慮、

検討し、より生理的なシャントシステムの理解へ向けた示唆を得たので報告する。

B. 研究成果

対象症例は CHPV with SG を使用しシャント術を施行した 60 症例（男性 31, 女性 29 例, mean±SD= 73.9±7 歳）を対象とした。SG に関わる初圧設定は当初は underdrainage (UD)を不安視し 100mmH<sub>2</sub>O 前後に、後半 overdrainage(OD)は不要であろうとの認識で 150mmH<sub>2</sub>O を中心に設定した。術後は NPH 症状、ADL, OD 症状を検討し圧変更を加えた。圧設定範囲は 60~200 mm(mean±SD= 116±31 mm)に及んだ。術前、術後 6 ヶ月の mRS では術前 3.5±0.8 から術後 2.25±1.0 と有意に改善が見られた (fig.1)。術後 6 ヶ月の mRS と設定圧(Setting Pressure: SP)の間には ADL の改善と共に高設定の傾向が見られるも有意差は見られなかった。一方、BMI による肥満度（1 瘦

せ、2普通、3やや肥満、4肥満)とSPの間には肥満度があがるとともに設定圧が低下し、肥満度1,2と3,4の間に有意な差が見られた(fig.2)。SGによるシャント群ではOD症状として軽度の頭痛3例、硬膜下水腫2例がみられ、圧変更により消失した。転倒による脳挫傷、硬膜下血腫は1例づつ見られた。SG使用症例においても、OD症状は認められるが、従来のCHPV単体よりもその程度、頻度は明らかに低下し、容易に圧調整で改善した。また、術後の不穏状態が少なくなったり、早期リハビリも促進できる利点があった。

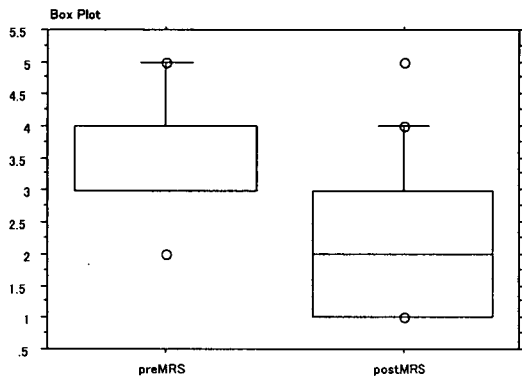


Fig.1. CHPV with SG 60 症例の術前後における mRS

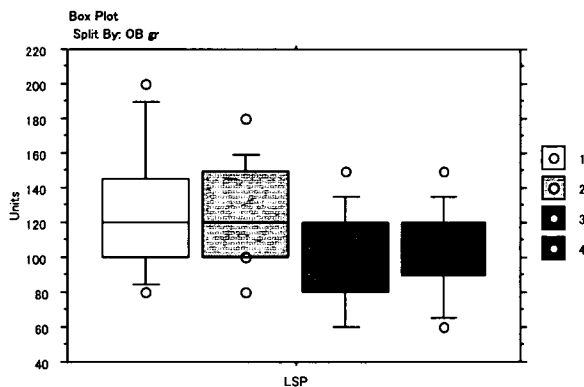


Fig.2 術後における圧設定の肥満度による関係

### C. 考察

CHPV は圧可変式バルブであるが、その基本構造は差圧バルブであり、高圧設定としても立位の頭蓋内陰圧の状態は理論的には不可避とされる。従来の経験でも、シャント術後に

は20%前後のOD由来の症状が認められ、圧可変バルブによりこれらの多くは改善、軽快させることはできるが、未だ、十分とはいえない。CHPVと比較し、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(fig.3)。

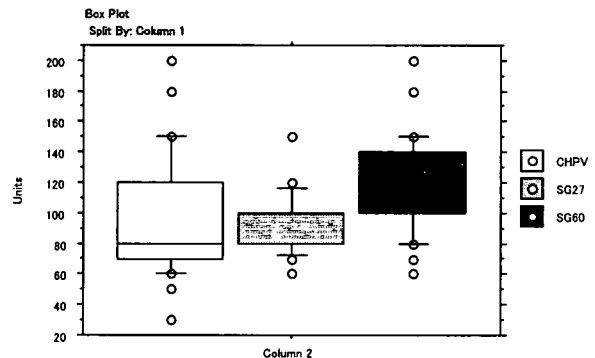


Fig.3 術後における圧設定の比較

このことより、iNPH症例においてCHPVによる過剰排泄はADL, QOLに関して負の効果を持つという仮説を設定する。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および、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、更にはQOLをも指標とした改善度の検討や、頭蓋内圧、脳循環状態などのシャント術後の頭蓋内環境の検討が望まれる。

### E. 結論

iNPH症例に対するCHPV with SGはOD症状を減少させ、安全、有効なシステムと考えられた。

## G. 研究発表

Masaaki Hashimoto and Masatsune Ishikawa , and cooperative study group of SINPHONI in the Japanese Society of Normal pressure hydrocephalus : The First Report of results in SINPHON (Prospective clinical trial of iNPH in Japan) :Study of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement. 4th International HC Workshop in Rhodes. Greece Progress&Controversies in HC. 17-20 May, 2007

SINPHONI 運営委員会代表 橋本正明、石川正恒 : iNPH の日本前向き臨床試験(SINPHONI)の結果とその意味

The result of Japanese prospective INPH study (SINPHONI) and its implication in clinical practice. 2007.1003 日本脳神経外科学会、日米欧合同

## INPH evening seminar

### 論文

橋本正明 : 特発性正常圧水頭症の治療 Clinical Neuroscience pp1263-1267. vol.24. No.11. 2006

## H. 知的財産権の出願・登録状況 : 特になし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 実地診療におけるiNPH診断の流れの現状

分担研究者 石川正恒 北野病院脳神経外科

研究要旨：2004年に公表された特発性正常圧水頭症（iNPH）診療ガイドラインにおいて診断の流れが示されているが、実際の症例数がどれくらいあるのか、また、その頻度はどれくらいかはいまだ不明である。我々は自験例のもと、三徴候のいずれか一つ以上と画像上脳室拡大を有するpossible iNPH 88例に外来でタップテストを行った。タップテスト陽性は47例、陰性は41例で、陽性率は53.4%であった。タップテスト陽性例の中で、シャント手術実施は19例で、全体の21%であった。19例中シャント手術有効は17例(89%)と高い陽性率を認めた。高位円蓋部クモ膜下腔狭小化はタップテスト陽性と高い相関を認めた( $P<0.0001$ )。シャント手術実施例はタップテスト陽性例の60%近くあり、今後より侵襲度の低い治療法の開発が必要と考えられる。

### A:研究目的

特発性正常圧水頭症は2004年に診療ガイドラインを公表して以来、その存在が注目されている。診療ガイドラインにおける診断の流れでは、三徴候のいずれか一つと画像上の脳室拡大の条件下でタップテストを行うことになっており、さらにMRI冠状断での高位円蓋部狭小化が重要とされている。一方で、タップテストの偽陰性率の高さが問題となっている。本研究では症状と画像上脳室拡大がみられて、iNPHが疑われる例にタップテストを行い、高位円蓋部狭小化の有無との相関を見ることとした。

### B:研究方法

過去3年2ヶ月の間に、三徴候のいずれか一つ以上と画像上脳室拡大を有する例(possible iNPH例)を診断目的にて88例に外来でタップテストを行った。タップテストは原則30ml排除することとした。1週間後に外来にて問診を行い、3徴のいずれかが一過性であってもみられたものを陽性とした。タップテストの結果ならびに手術の頻度、手術効果について検討を加えた。

### C:研究結果

88例の男女比は52:36と男性に多く、年齢は男女ともに平均75歳であった。タップテスト陽性は47例、陰性は41例で、陽性率は53.4%であった。タップテスト陽性例の中で、シャント手術実施は19例であった。19例中シャント手術有効は17例(89%)と高い陽性率を認めた。一方、高位円蓋部くも膜下腔狭小化との関係をみると、タップ陽性47例中は高位円蓋部くも膜下腔狭小化あり42例、なし5例、一方、タップテスト陰性41例中高位円蓋部くも膜下腔狭小化1あり16例、なし25例であり、画像からみたタップテストの感度は89%、特異度61%、陽性予測率72%、陰性予測率83%と高い予測率を示すものの、両者の間には高い相関( $P<0.0001$ )が見られた。しかし、偽陽性、偽陰性はわずかながら存在した。タップテスト陽性でもシャント手術を行わなかった例が28例と60%近くに認められたが、本人または家族が希望をしない例が大半で、手術によるリスクのために実施不可能な例は2例だけであった。

#### D:考察

本研究により、診療ガイドラインで示された診断の流れで、タップテスト陽性は約50%の例にみられること、手術にまで至る例はタップ陽性例の40%程度しかないこと、すまわち、全体からみればシャント手術実施例は20%程度であること、一方、タップテスト陽性例のシャント有効率は90%近くで非常に高いことなどが明らかになった。また、本研究において、iNPHは高齢者が多いため、タップテストが陽性でも必ずしも本人・家族が手術を希望しない例が多いことが明らかとなった。今後、より非侵襲的な治療法の開発が必要と考えられる。

#### E:結論

Possible iNPH例で、タップテスト陽性例は約半数を占めていたが、実際に手術に至るのは全体の20%程度であった。今後、より侵襲度の低い治療の開発が望まれる。

#### G:研究発表

##### 1. 論文発表

1)石川正恒:特発性正常圧水頭症の治療の現状。医学のあゆみ 220:596-597, 2007

2)石川正恒:特発性常圧水頭症診療ガイドラインの目的と要点 脳外誌 16:380-386, 2007

3)石川正恒:特発性正常圧水頭症 内科学(第9版 杉本恒明、矢崎義雄 総編集 朝倉書店) pp.1900-1903, 2007

##### 2. 学会発表

1)石川正恒:特発性正常圧水頭症における歩行障害 第33回運動障害研究会(特別講演) 2007.1.20

2)石川正恒、他:特発性正常圧水頭症の画像診断 第36回日本神経放射学会 高松 2007.2.10

3)石川正恒、他:高齢者側脳室著明拡大例はiNPHではないのか? 第8回日本正常圧水頭症研究会 仙台 2007.3.10

4)石川正恒:特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの国際比較 第8回日本正常圧水頭症研究会特別講演 仙台 2007.3.10

5)石川正恒、他:特発性正常圧水頭症の局所脳血流変化 第33回日本脳卒中学会 福岡 2007.3.22

6)石川正恒、他:特発性正常圧水頭症の局所脳血流変化 第20回日本老年脳神経外科学会 京都 2007.3.30 2007.3.22

7)石川正恒:特発性正常圧水頭症診療の現状と展望 第16回中・四国痴呆研究会特別講演 2007.4.21

8)石川正恒:正常圧水頭症 北医師会三地区合同学術講演会 京都 2007.5.23

9)石川正恒:特発性正常圧水頭症診療の現状と展望-SINPHONI速報 長崎iNPHセミナー 長崎 2007.7.28

10)石川正恒、他:特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの国際比較 2007.10.4

11)Ishikawa M: Comparison between Japanese and International Guidelines for idiopathic NPH



4th International Hydrocephalus Workshop  
Rhodes, Greece 2007.5.21

12)Ishikawa M: Idiopathic normal pressure  
hydrocephalus:overviews Guidelines and  
Cooperative study. Codman meeting  
HongKong RPC 2007.6.17

13)Ishikawa M, Suzuki TI: Regional changes of  
cerebral blood flow in idiopathic normal  
pressure hydrocephalus European Fedearation  
of Neurological Society Brussel Belgium  
2007.8.26

14)Ishikawa M: Idiopathic normal pressure  
hydrpcephalus WFNS 13 interium meeting  
Nagoya Japan 2007.11.21

## 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—

分担研究者 宮下光太郎 国立循環器病センター内科脳血管部門医長

研究要旨： Binswanger 型血管性痴呆(VDB)の根本的な病態として脳内細動脈の高度な動脈硬化症があるため iNPH の面からの治療戦略に対しては否定的な見解が主流であり、実際 VP シヤント術などの全身麻酔をとまなう治療の負担は ADL の低下した高齢者が中心の VDB では決して少なくない。これらの患者に対する診断的治療は外来でも施行できる腰椎穿刺(ST)である。我々は VDB 患者において ST を施行し、有効性とその持続効果を検討した。対象は VDB 患者 20 例のうち、ST の有効な症例は 8 例であり、うち 3 例は VP シヤントを施行したため今回の解析から除外し、残る 5 例について ST の効果持続期間、ST 施行回数と施行時の効果を検討した。効果の持続期間としては、3 例で 1～4 週間であった。2 回目の効果ではそれらの 3 例で 5～8 割程度再現性が見られ、1～3 年外来でフォローし得た。以上より、VDB において ST は iNPH の病態が併存するか否かを評価する手段であるとともに、短期間ではあろうが VP シヤ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か検討の余地があることが示唆された。

#### A. 研究目的

VDB の一部では iNPH の要素が病態に関与し腰椎穿刺による髄液排液 (ST) が有効なことから、ST の有効性、再現性と持続期間について検討し、ST が VDB の代替療法 (surrogate therapy) となり得るかを検討した。

#### B. 研究方法

VDB 症例に対して ST を施行し、30ml もしくはそれ以下でも排液し得るかぎり排液し、歩行機能 (10m 歩行時間、身長に対する歩幅%) および認知機能 (MMSE) をその前後で比較して、改善の有無を検討した。さらに VP シヤントを施行しなかった症例について、ST の再現性と持続時間について検討した。

#### (倫理面への配慮)

患者もしくは家族に研究目的を説明し文書による同意を得た。

#### C. 研究結果

VDB 20 例 (男 13 例、70±8 歳) において、ST 有効例は 8 例 (男 6 例、68±10 歳) みられた。うち、VP シヤントを施行したのは 3 例 (男 2

例、64～72 歳) で、残る 5 例 (男 4 例、73±5 歳) は ST のみで経過をみることとなった。ちなみに VP シヤントを施行しなかった理由としては、患者ないし家族が全身麻酔や安静臥床などの手術リスクの informed consent に対して拒否した (2 例)、高齢なので手術は受けたくない (2 例) としたこと、医師側からは ST 効果があるものの再現性が乏しい (2 例)、比較的軽症であり手術をしてもらうほどではない (1 例)、腎機能障害や肝機能障害などのため手術に耐え得る体力がない (2 例) だった。

ST の効果については、この 5 例全例で 10m 歩行時間 (前 31.4±7.5、後 21.4±6.5 秒)、歩幅指数 (前 13.5±7.0、後 19.8±6.1%)、MMSE (前 15.6±6.7、後 19.8±8.4) の改善を認めた。持続期間では、2 例が 3 日程度で症状がもとに戻ったが、1 例は 1 週間、2 例は 4 週間持続した。また、ST 効果の再現性では、持続時間が 3 日の例はなしに 2 割程度、1 週間の例は 5 割程度、4 週間の例は 7～8 割と、持続時間が長いほど再現性が良い傾向を認めた。また、髄液産生を抑制する目的でダイアモックス (アセタゾラミド)、カテコラミン減少の結果 (H18 度湯浅班研究報告) を踏まえドプス (L-threo Dops) の少量投

与も一部の例で併用した。  
持続期間が1週間以上の3例について外来で経過観察した。1週間の1例は1ヶ月毎にSTを繰り返したが、徐々に効果が減弱しADLも低下して1年後他院入院を契機に中断した。4週間の2例は2ヶ月毎にSTを繰り返す、1例は腎機能低下による透析導入のため1.5年で経過観察を中断したが、もう1例は徐々にADL低下がみられ骨折を契機に中段するまで3年間経過をみることができた。

#### D. 考察

VDBのST有効例は今回の検討から4割程度(8/20)みられ、その病態の一部にiNPHが深く関与することが示唆された。これらのうち再現性は半数程度にみられ、その有効期間は長いものでは4週間程度であった。髄液の産生量が正常成人の場合、1日あたり約200mlであることを考慮すると1ヶ月ものST効果の持続の機序は不明である。髄液産生量に比べ髄液腔はせいぜい50ml程度であり、STの際に30mlもの大量の排液によって髄液産生と吸収の平衡が急激に

変化し、復元するまでに相当の時間を要することがこれだけ長期間にわたる効果の持続をもたらすのではないかと推察される。いずれにせよ、ST効果の再現性がある例でVPシャントを施行し得なかった症例において、外来での定期的なSTの施行により数年間は外来通院可能であった。

#### E. 結論

VDB自体が進行性で積極的な治療手段があまりない現状を考慮すれば、一部の症例において外来STはVPシャントのsurrogate therapyとなり得ることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 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

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究協力者 大久保 裕史<sup>1</sup>、玉田良樹<sup>1</sup>、寄本恵輔<sup>1</sup>、岡田 仁<sup>2</sup>、岩村晃秀<sup>3</sup>

国立精神・神経センター国府台病院 1リハビリテーション科 理学療法士、  
2脳神経外科、3神経内科

### 研究要旨

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH)の治療において、近年診療ガイドラインが制定されたが、ガイドラインにはiNPHにおけるリハビリテーションの役割は示されていない。これは病態の特徴上、髄液短絡術自体が症状を改善させるため、リハビリテーションの有効性を示せていないのが現状である。現に高齢者を対象とするリハビリテーションの日常においても、潜在的にiNPHを持つ症例が存在することが推測され、歩行障害を呈する症例の中にはiNPHが存在する可能性があり、腰髄排液試験(TAP test)や髄液短絡術により歩行障害が改善する場合があることを認識することによりiNPHを疑う症例を感知できるようになるものと考えられた。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)に対するリハビリテーションの有効性を図るため、ガイドラインが推奨する評価スケールと当施設にて用いている評価スケールを併せ、術前後での定量的評価を行い症状の変化を客観的な検証をすること。また、iNPHに対するリハビリテーションの役割を明確にすることである。

### B. 研究方法

対象はTap testにより症状の改善を認め、脳室腹腔吻合術(VP-Shunt)を施行した18例(男性11例、女性7例、61-81歳:平均年齢74.6歳)とした。方法は、Japanese NPH grading scale revised(JNPHGS-R)、Barthel index(BI)、Motor age test(MAT)、3m timed up and go test(3m TUG)、改訂長谷川式簡易知能評価(HDS-R)、Mini Mental State Examination(MMSE)を用いて、TAP前後、VP-shunt術前・後、終了時における日常生活関連動作、運動機能、認知機能を評価し変化を検討した。

### C. 研究結果

評価結果を図1・2、表1にまとめる。術前後に

におけるJNPHGS-Rの改善率の変化については、歩行障害のみならず認知障害に有意な改善を認め、各評価項目と各評価時期についても有意に改善を認めた。JNPHGS-Rと今回用いた評価項目の関連性については、歩行障害と3mTUG、BI、MATに、また認知障害とBI、HDS-R、MMSEに、そして、BIと排尿障害およびJNPHGS-Rの相関関係が高いことも認めた。

### D. 考察

各評価時期において経時的改善を認めた。これはVP shuntの有効性が客観的に認められたこと、また、その改善には術後早期から離床を促し、積極的なリハビリテーションが介入したこともその改善に寄与したと考えた。したがって、iNPHの治療効果を最大限に引き出すためにリハビリテーションが実施されることは極当たり前の取り組みとなっていなければならないと考えた。また、術前後でのJNPHGS-Rと当施設で使用した評価項目との相関性は高く、特にJNPHGS-Rの全ての項目と相関性を認めたのはBIであり、このことはiNPHがADL全般を阻害していることを反映しているものと考えられる。したがって、iNPHをADL