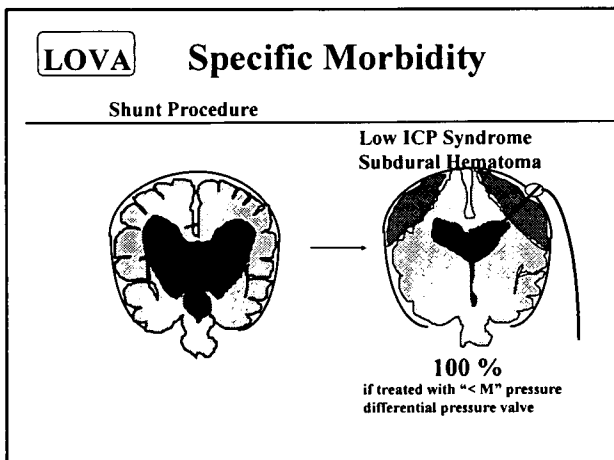
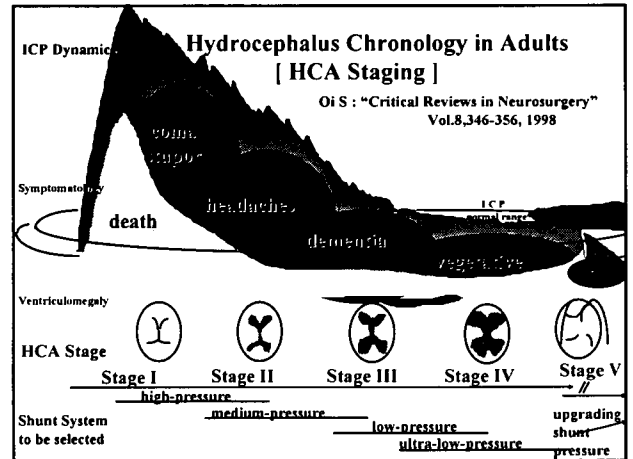


### Hydrocephalus Chronology in Adults [ HCA ] Stage I - V

Categorical and Therapeutic Problems in "LOVA", "True NPH" and "Hydrocephalic Dementia"

Oi S : "Critical Reviews in Neurosurgery" Vol.8,346-356, 1998

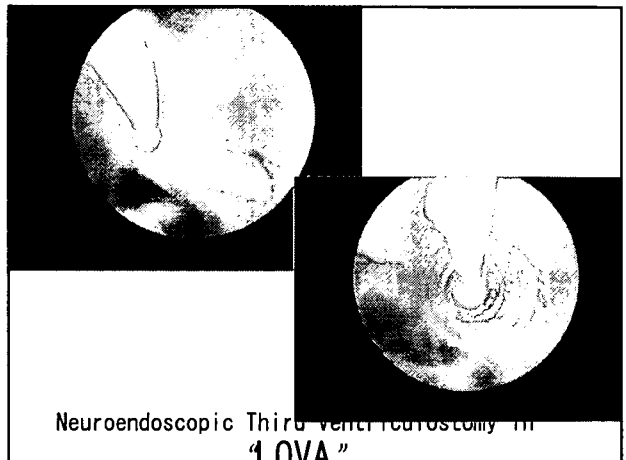
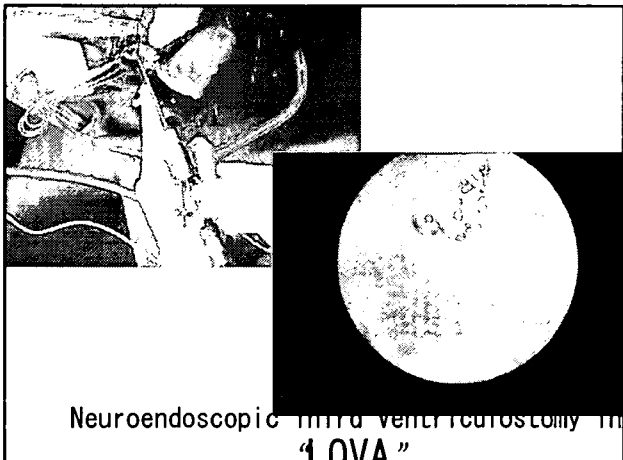
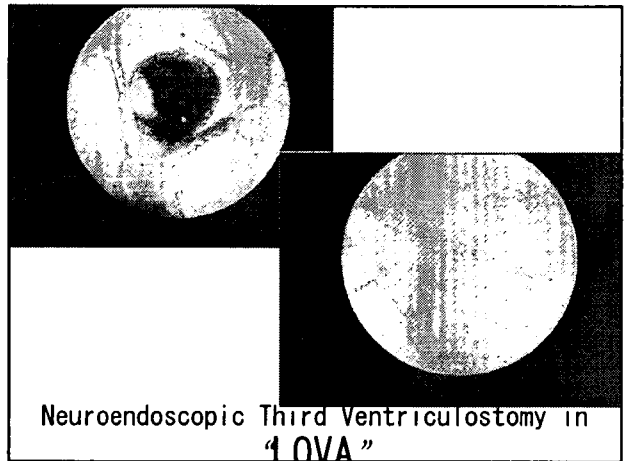
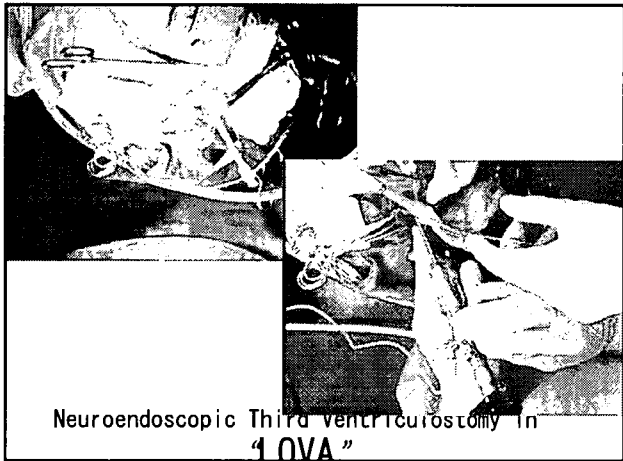
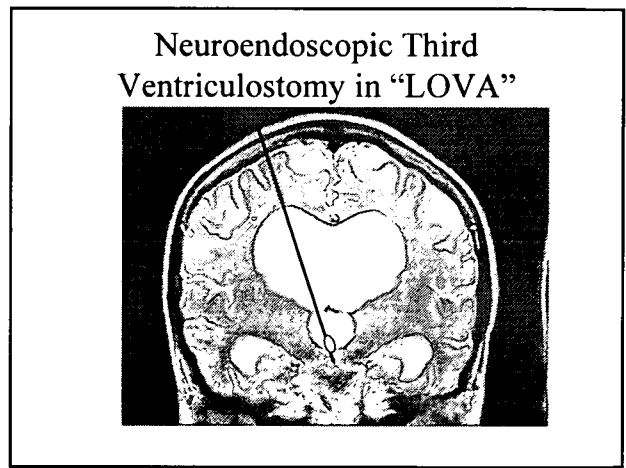
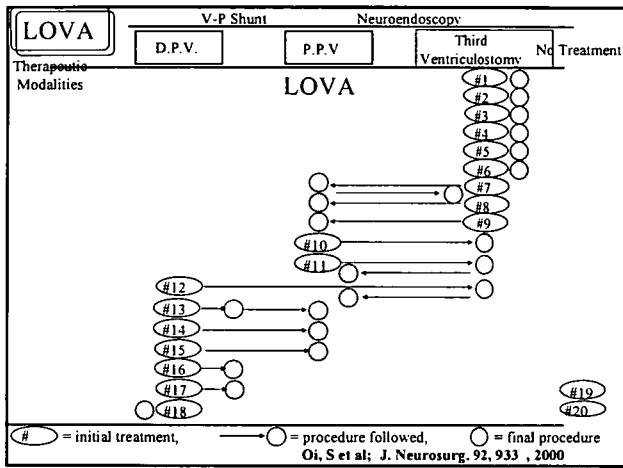


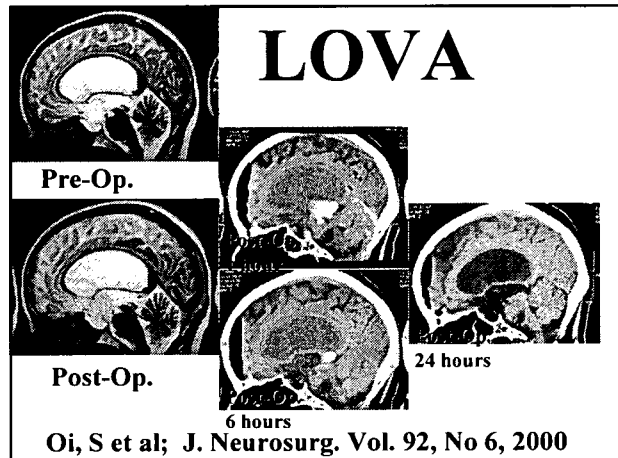
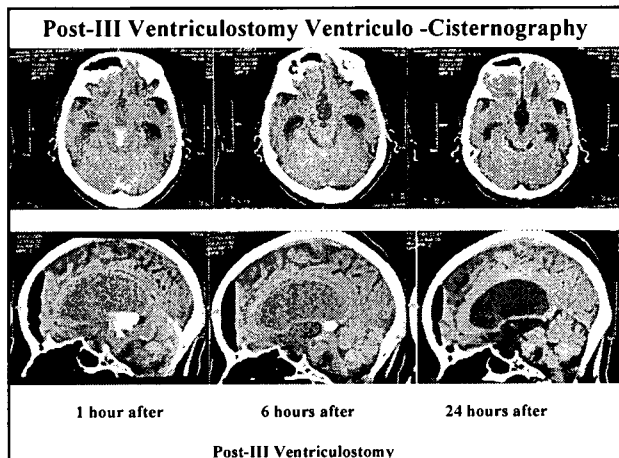
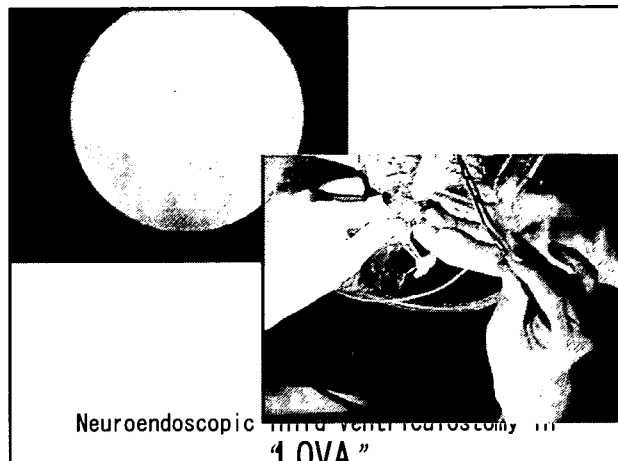
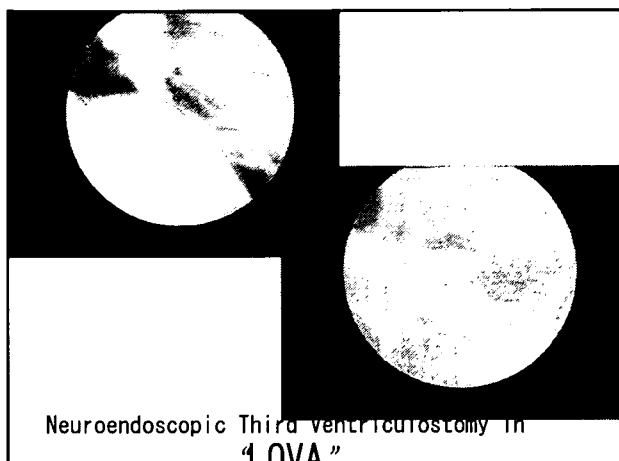
### LOVA Therapeutic Modalities and Outcome-1

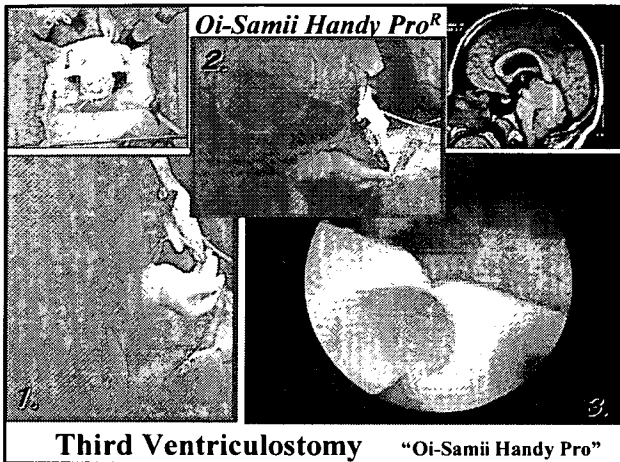
Initial Treatment* (No. of Patient)	Initial Outcome**			
	Arrested Hydrocephalus	Progressive Subdural Hematoma	Slit Ventricle Syndrome	
<b>V-P Shunt (9)</b>				
Differential-pressure Valve (7)	0	2	7	2
Pressure-programmable Valve (2)	1	1	0	0
<b>Neuroendoscopy (7)</b>				
III Ventriculostomy (7)	5	2	0	0

\* V-P shunt = ventriculo-peritoneal shunt, \*\* Subdural Hematoma includes subdural effusion, Slit Ventricle Syndrome developed after subdural hematoma subsided in more than several years later.

Oi, S et al; J. Neurosurg. 92, 933, 2000







**Oi-Samii Handy Pro<sup>R</sup>**  
**Clinical Results**  
 2001.1 - 2003.7

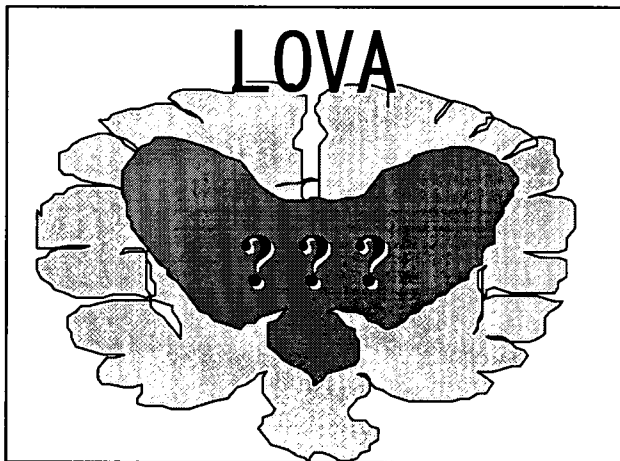
**66 Cases**

- Third Ventriculostomy : 20 cases
- Fourth Ventriculostomy/Aqueductal Plasty/Koranyiplasty : 7 cases
- Cyst Fenestration : 12 cases
- Brain Tumors : 13 cases
- Navigational (Shunt Placement etc.) : 32 cases

Directly-procedure-related

**Morbidity : 0** (subdural fluid collection, asymptomatic:3)

**Mortality : 0** (hemorrhage:0, infection:0)



**How much would you like to release the "Pressure" ?**

- Brain Compression = IQ↓?
- Brain De-compression = IQ↑?

**iNPH vs. LOVA**

図 1 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)

図 2 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)

図 3 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)

**Super High IQ**

● Verbal IQ : 184

図 1 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)

図 2 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)

図 3 1. Long-standing overt ventriculomegaly in adult (LOVA)  
 2. 正高圧水頭症 (iNPH)



厚生省NPH班 2007年度 ワークショップ

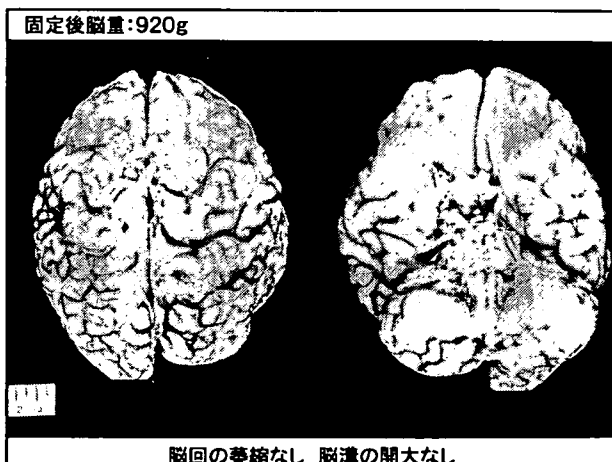
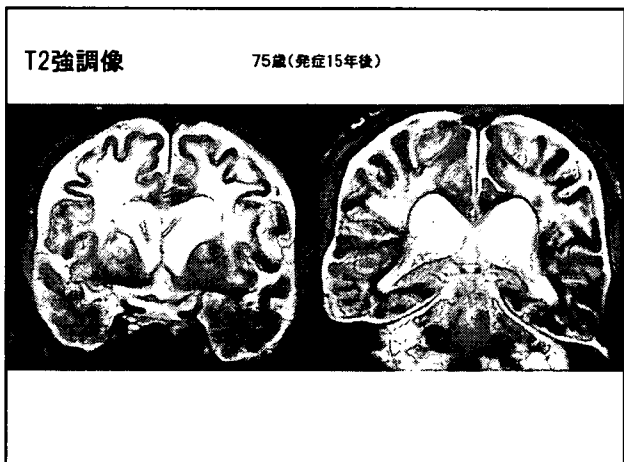
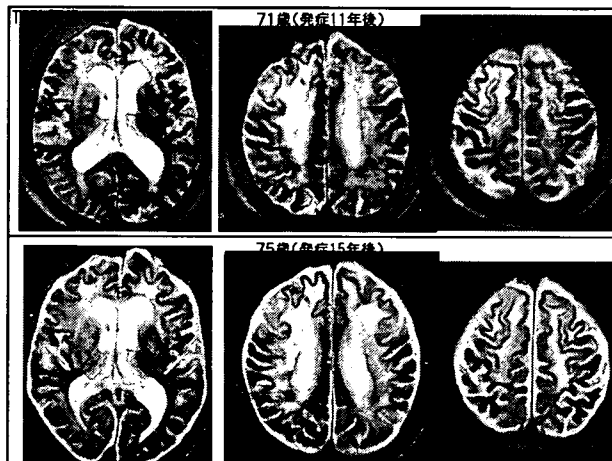
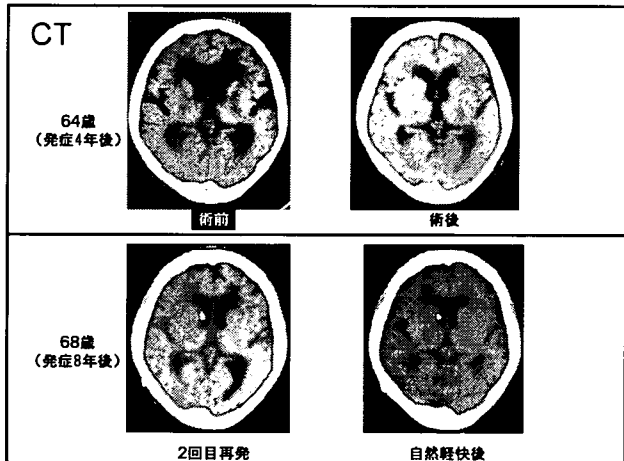
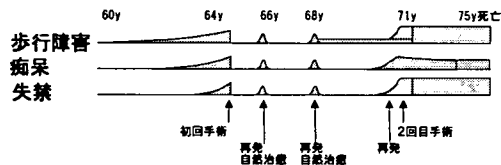
特発性正常圧水頭症の1剖検例  
病態機序についての考察

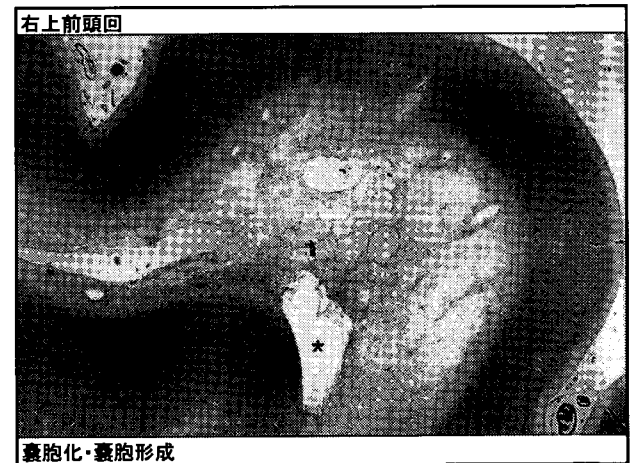
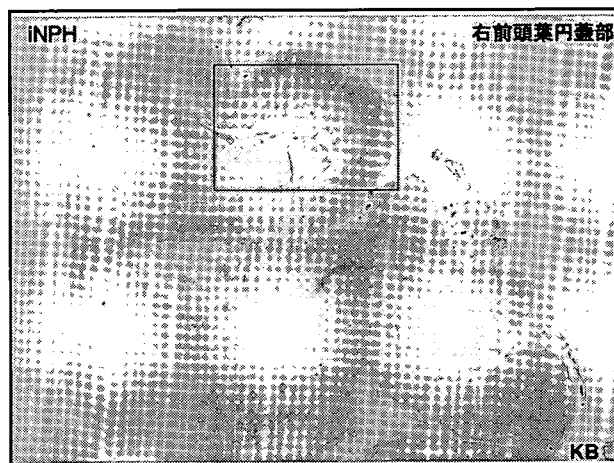
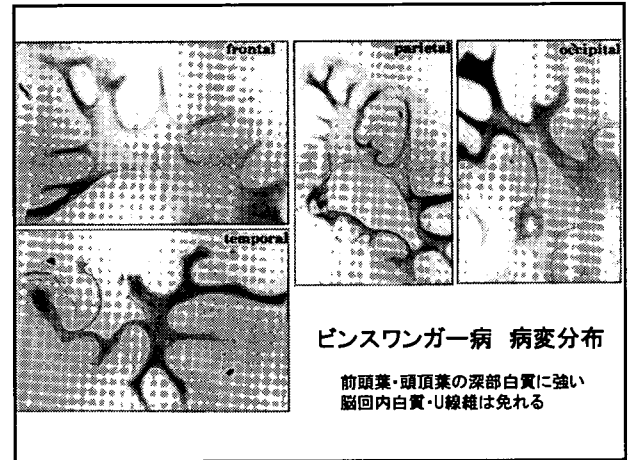
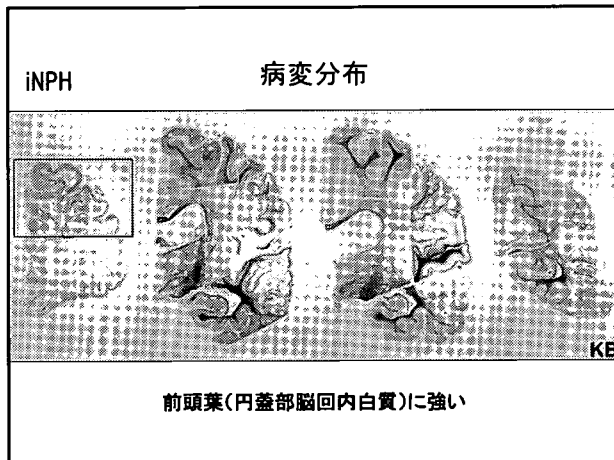
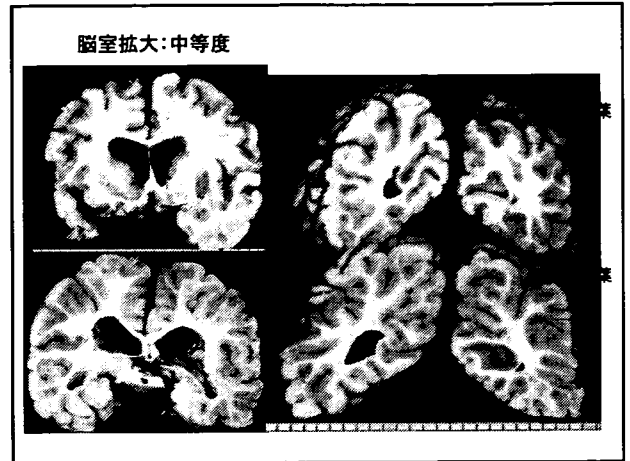
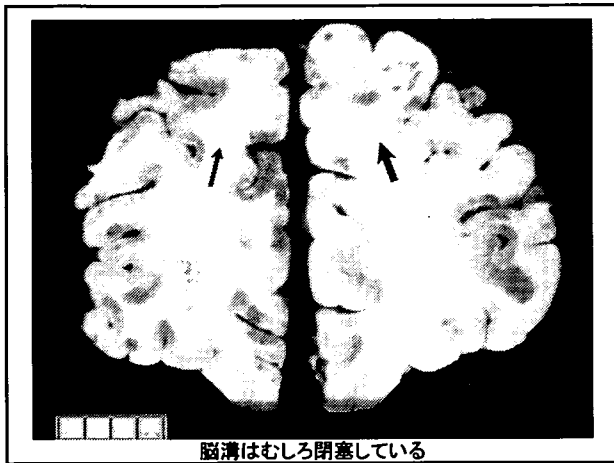
大浜栄作<sup>1</sup>、宮田 元<sup>1</sup>、岡田隆晴<sup>2</sup>、伊藤雄二<sup>3</sup>、安原正博<sup>4</sup>

鳥取大学医学部脳神経病理<sup>1</sup>  
東京都多摩北部医療センター脳外科<sup>2</sup>・検査科<sup>3</sup>  
京都府立医科大学法医学<sup>4</sup>

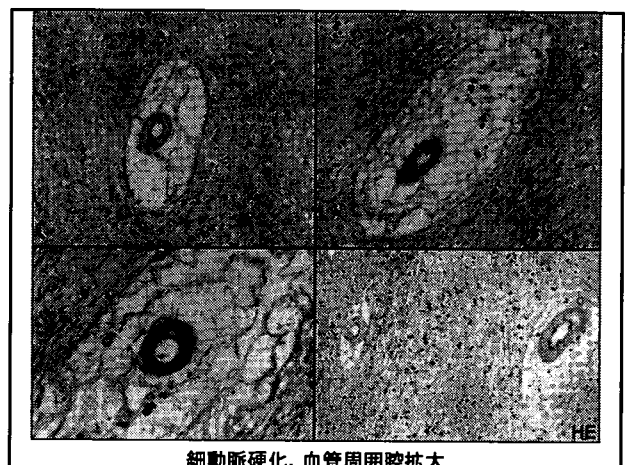
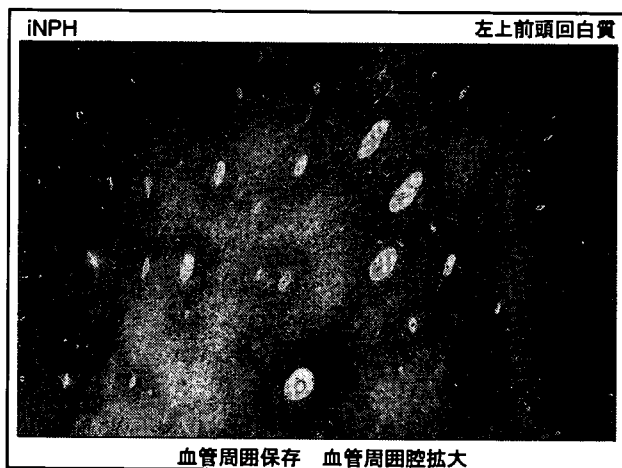
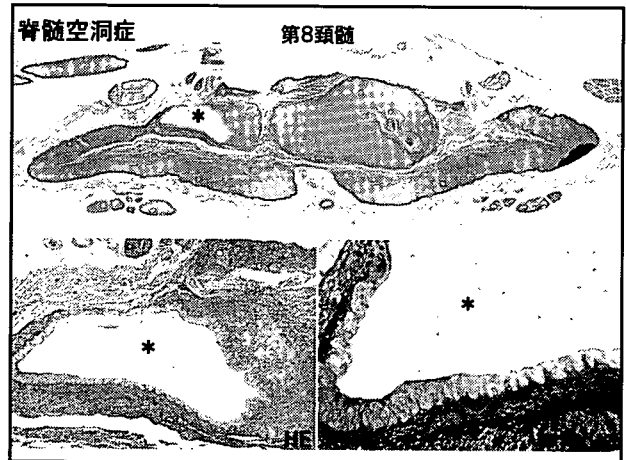
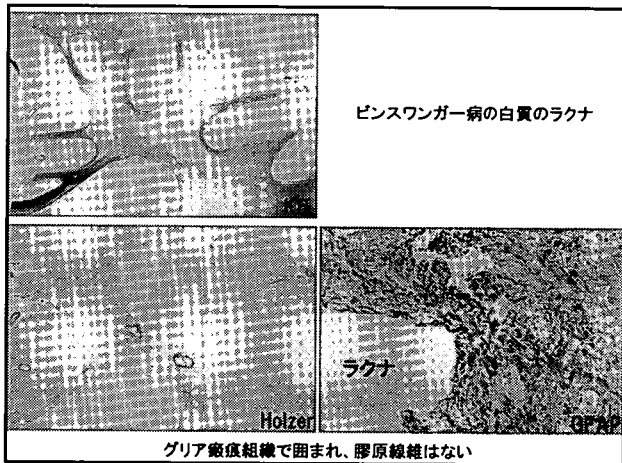
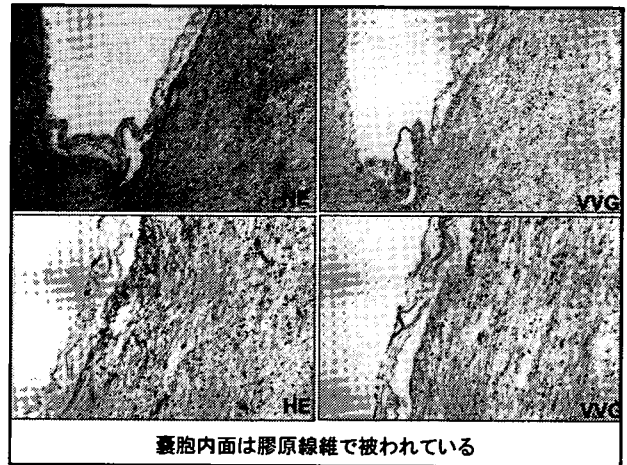
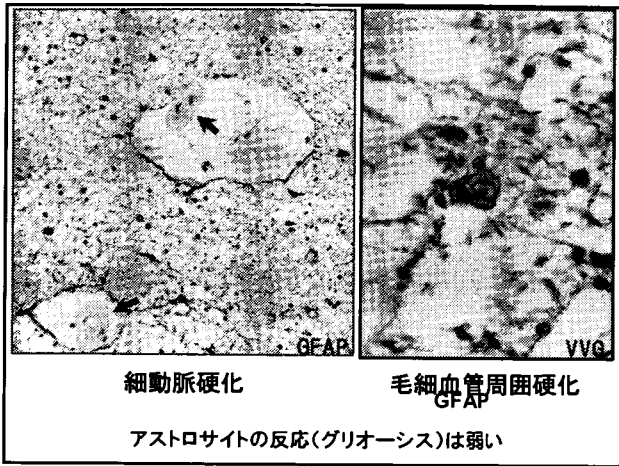
死亡時75歳 女性

主主訴 水頭症術後管理  
既往歴 高血圧(当科での経過中は正常血圧)  
家族歴 父親が高血圧  
現病歴 60才から不安定歩行、ついで健忘症、失禁にて発症した。64才で聖路加国際病院にてVPシャント(オービスシグマ)を受けた。症状は全て消失し、術後リハビリ目的で当科に紹介された。

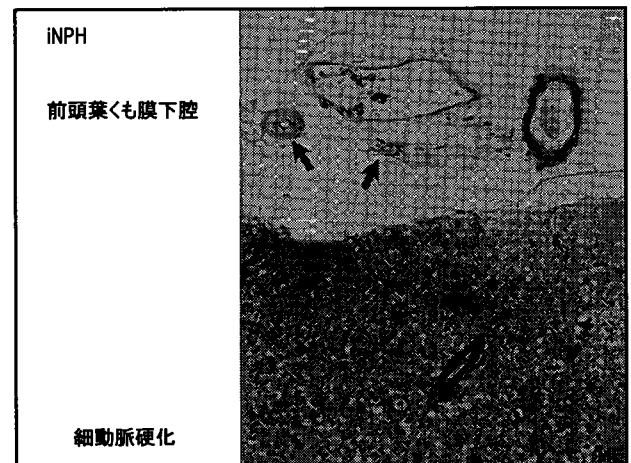
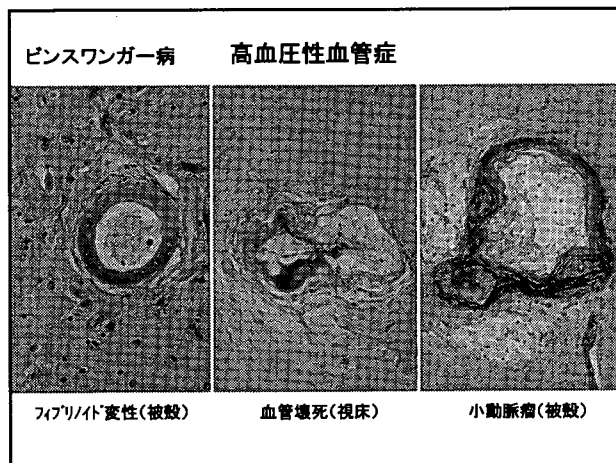
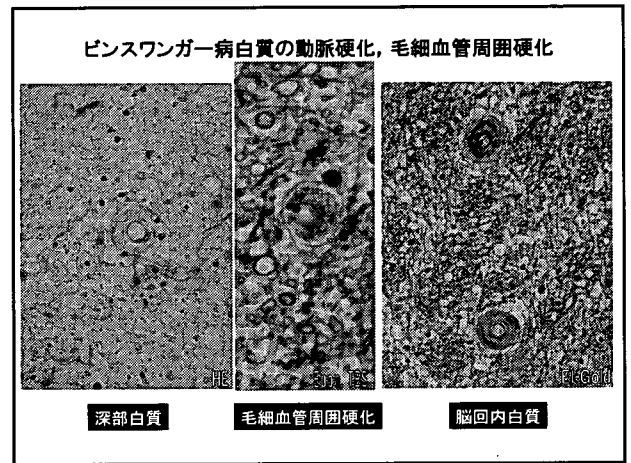
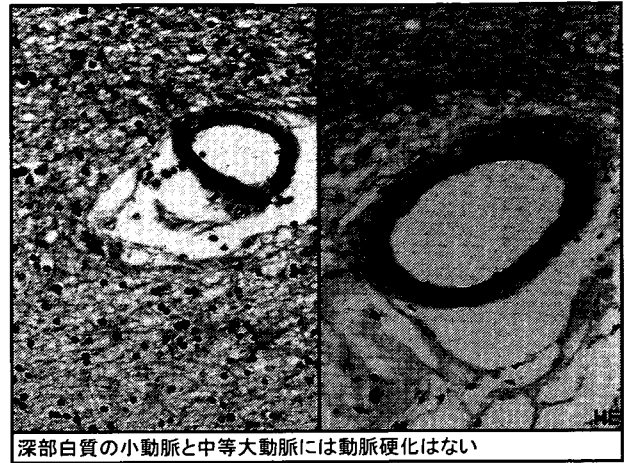
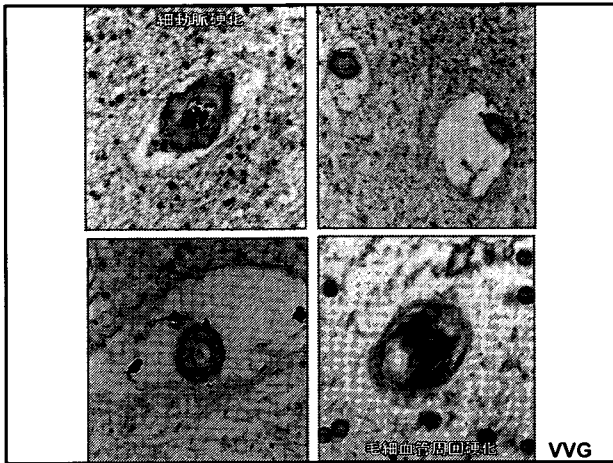


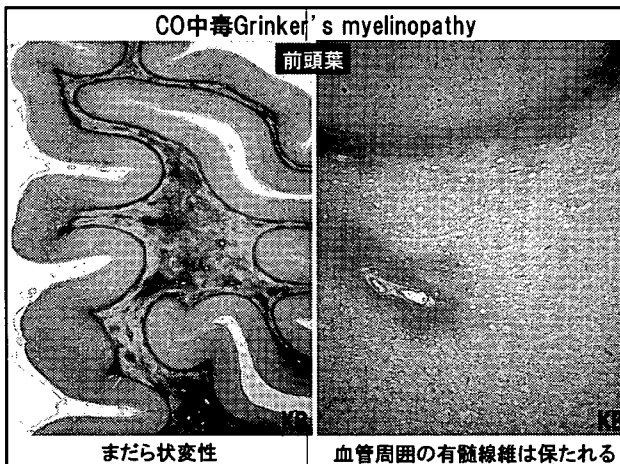
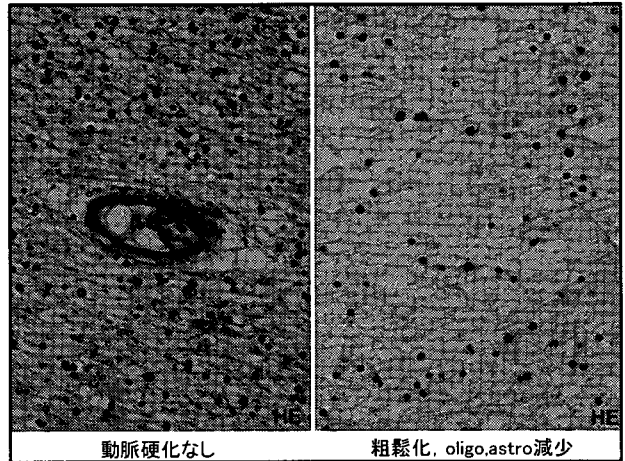
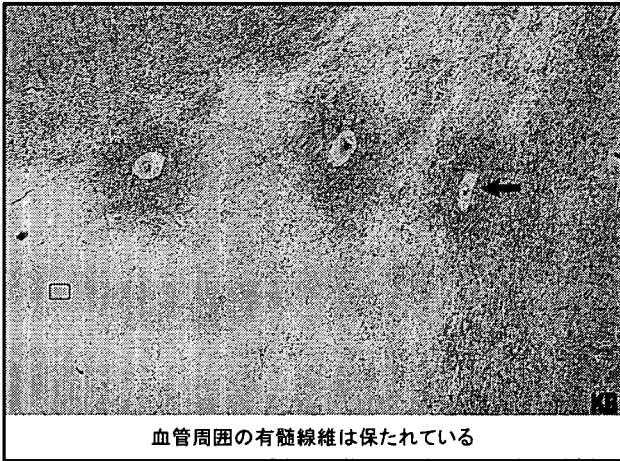
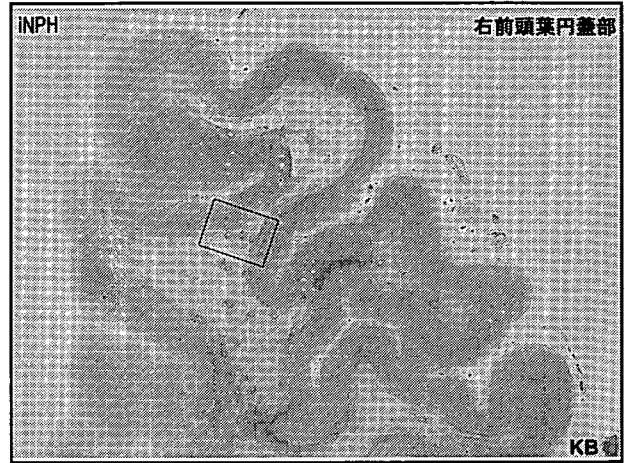
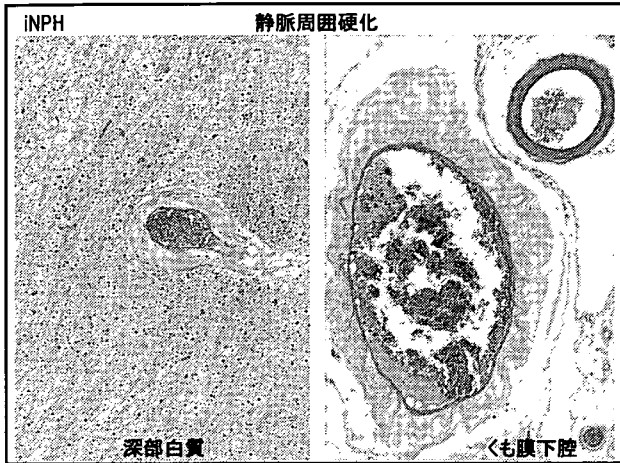












神経病理所見のまとめ (75歳、女性、INPH、全経過15年)

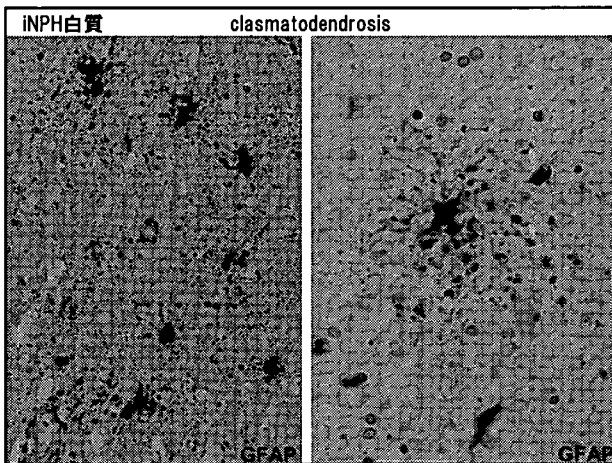
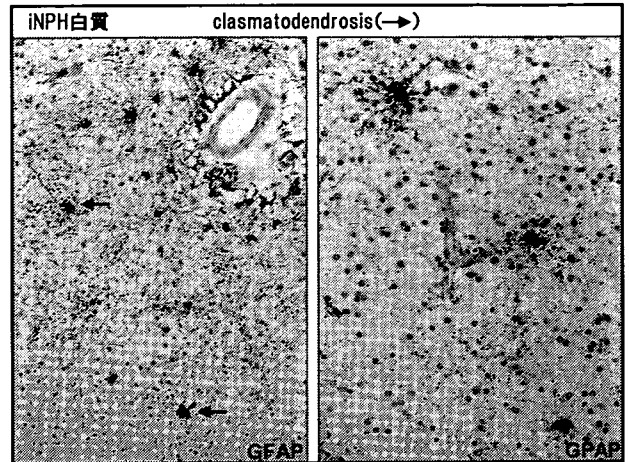
1. 脳重 920 g, 脳回萎縮なし, 脳溝はむしろ閉塞
2. 脳室拡大(中等度)
3. 大脳白質の変性(有髄線維の消失)
  - ・まだら状変性
  - ・血管周囲は保存, U線維は保存傾向
  - ・オリゴデンドログリア: 減少
  - ・アストロサイト: 減少, グリオシス(-)(+), clasmatodendrosis
  - ・前頭葉>> 頭頂・側頭・後頭葉
  - ・円蓋部脳回内白質> 深部白質
  - ・囊胞化・囊胞壁内面は膠原線維で被われる
4. 細動脈硬化・毛細血管周囲硬化
  - ・脳回内白質で著明
  - ・高血圧性血管症(-) ラクナ(-)
5. アルツハイマー病の所見(-)

全脳虚血の所見(-)  
くも膜の癒着・肥厚・炎症所見(-)

**Clasmatodendrosis (突起破壊症)**

Eisath(1906), Alzheimer(1960)によって記載され, Cajal (1913)により命名されたastrocytesの死生像~壊死像

白質のastrocytesに最も典型的に見られ, 突起がちぎれて顆粒~小体(Füllkörperchen, filling bodies)として見える。astrocytesのアメーバ様変化ameboid gliaともよばれる。



**各種疾患におけるclasmatodendrosisの記載**

Alzheimer(1910): 麻痺性痴呆, 老年痴呆, 脳梅毒, 進行性舞踏病, アルコールせん妄, 感染性せん妄, てんかんのけいれん重積, てんかんのもうろう状態, 急性緊張病, 脳腫瘍・急性期脳梗塞 脳腫瘍の周辺, 重症尿毒症, 糖尿病昏睡, 敗血症, 各種の実験的急性~亜急性中毒

白木ら(1953): 疫痢脳

新井ら(1922,1993): 急性期脳梗塞・脳出血, 慢性期脳腫瘍・脳外傷の浮腫性白質病変

秋口ら(1996,1997,1998): Binswanger病, Alzheimer病の白質病変

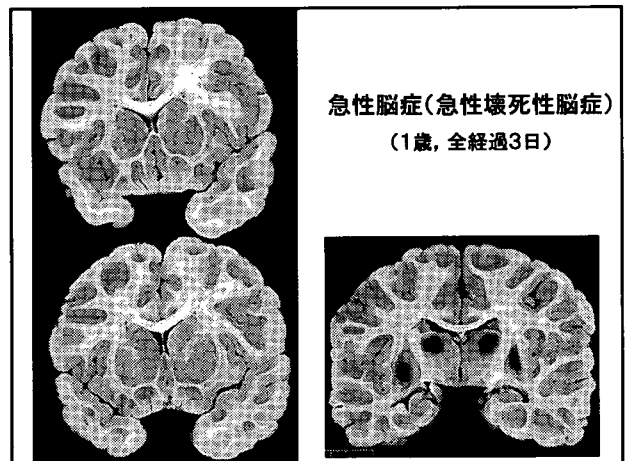
Sahlasら(2002): AD with PVH例のPHV部に一致して出現。

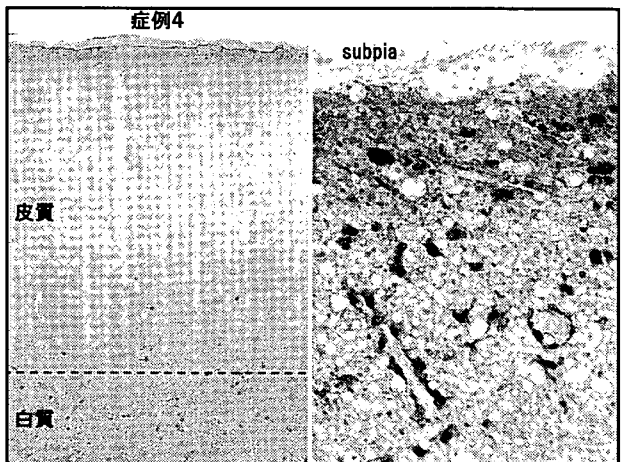
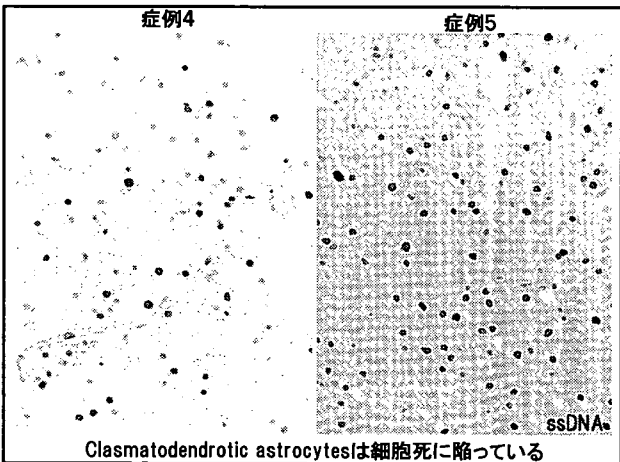
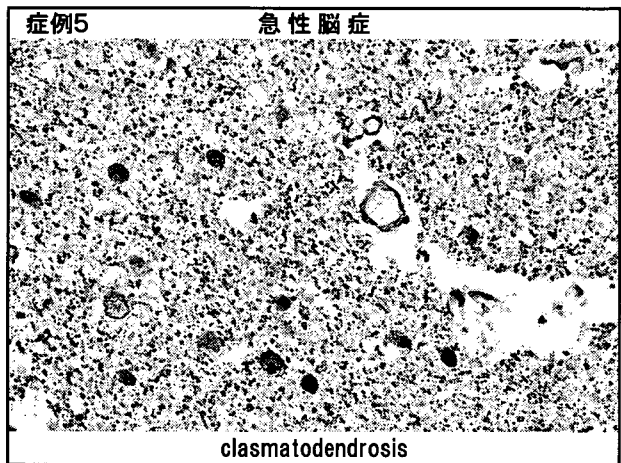
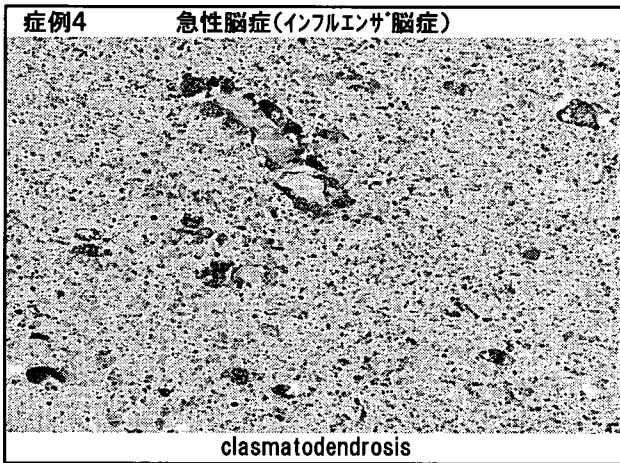
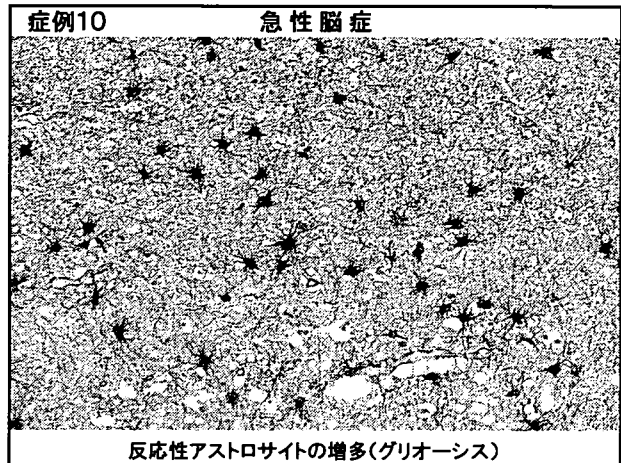
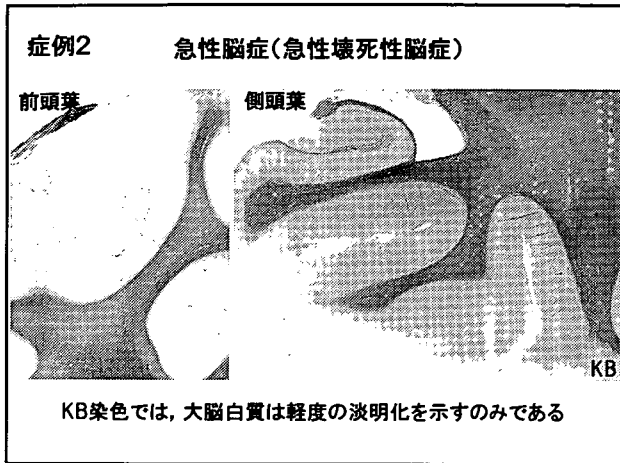
大浜ら(2003): 急性脳症

**急性脳症 検索症例**

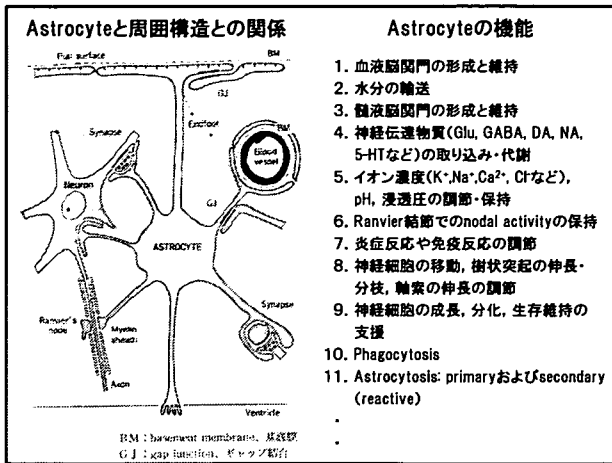
症例	年齢 (歳)	性	全経過 (日) 発熱(脳症)から	脳重量 (g) (正常値)	病理診断	Clasmatodendrosis
1	3	F	5 (3)	1250 (1140)*	Reye症候群	+
2 <sup>1)</sup>	1	M	3 (29h)	1046 (1000)*	急性壊死性脳症	+
3 <sup>2)</sup>	4	F	3 (2.5)	1340 (1190)*	急性壊死性脳症	+
4 <sup>3)</sup>	2	M	1.5 (5h)	1510 (1060)*	インフルエンザ脳症 (急性脳症)	+
5	1	F	17 (16)	(1000)*	(急性脳症)	+
6	4	F	5 (4)	1310 (1190)*	(急性脳症)	+
7	12	F	1 (1)	1580 (1320)*	(急性脳症)	+
8 <sup>4)</sup>	29	M	18 (14)	1600 (1400)*	急性浮腫性脳症	+
9	6	F	3 (2)	797 (1350)	Reye様症候群 (急性脳症)	+RAと共存 (RAのみ)
10	5	M	9 (9)	1000 (1220)	(急性脳症)	

1) Neuroathology 13:315-325,1993 2) 小児神経学の進歩 31:91-102, 2002 \* C uncal and/or tonsillar herniation  
3) Acta Neuropathol 105:233-239, 2003 4) 脳神経 53:1057-1062,2001 RA: reactive astrocytes







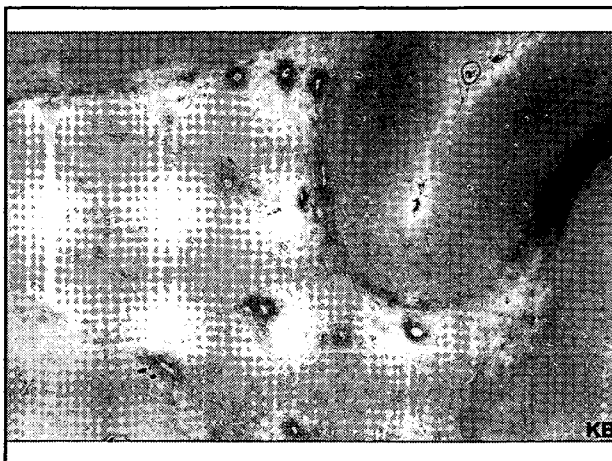
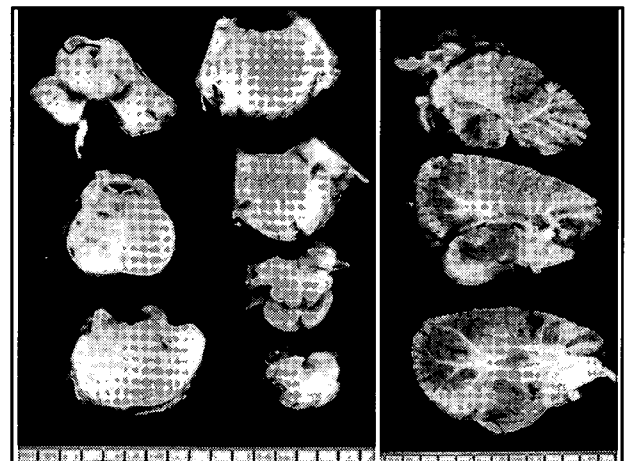


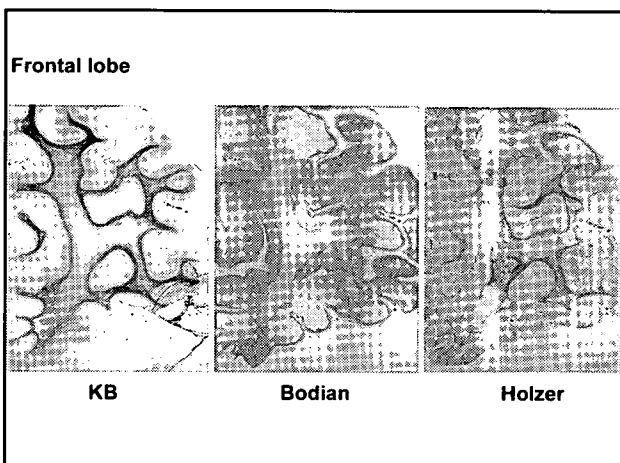
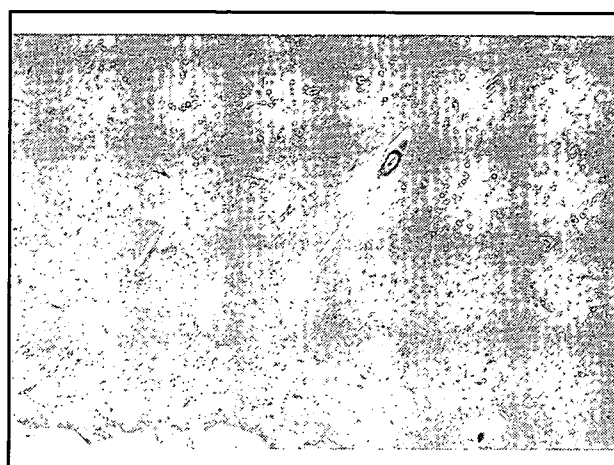
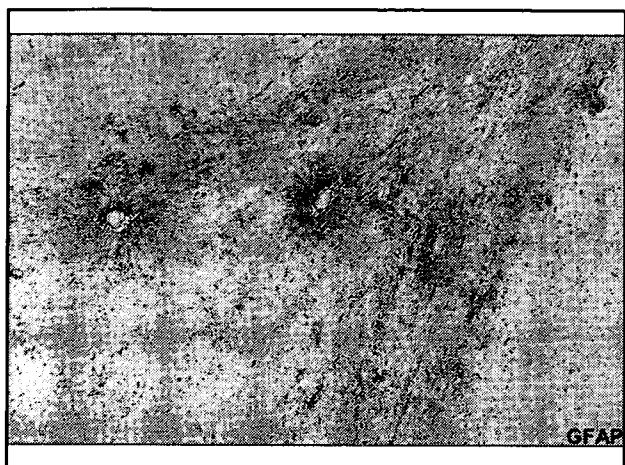
### Discussion

1. arteriosclerosis & pericapillary sclerosis  
・病変が高度な脳回内白質で(+++), 深部白質では(-)~(+)
2. 前頭葉円蓋部脳回内白質の嚢胞化・嚢胞形成  
・嚢胞壁内面は膠原線維で被われる(syringencephalia)  
・syringomyelia の syrinx に類似  
・abnormal intracranial hydrodynamicsの存在を示唆する
3. 血管周囲性保存を示す大脳白質病変:  
・CO中毒(間歇型)の大脳白質病変 Grinker's myelinopathy に類似  
・動物実験では hypoxia+ischemia により形成される
4. astrocyte の clasmatodendrosis (突起破壊症)  
・ischemia または edema に関連した二次的変化  
・AD with PVH の剖検例の脳室周囲白質に一次的变化として認められ, PVHの原因(Sahlasら, 2002)

### 結語

1. 臨床的に definite iNPH の1剖検例(75歳, 女性, 全経過15年)の病理所見を報告した。
2. iNPH の白質病変はピンスワンガー病と共通点と相違点がある。
3. iNPH の大脳白質病変の発生と進展には局所の脳虚血, 低酸素症, 髄液循環動態の異常, clasmatodendrosisが重要な役割を演じている可能性がある。





視神経脊髄炎の病巣におけるアクアポリン4の欠落  
～多発性硬化症との相違～

アストロサイトの意義に注目して

三須建郎  
東北大学 多発性硬化症治療学(神経内科)

〒981-8505 仙台市青葉区中央1-10-1  
平成19年9月25日・26日

【正味注水腫と髄鞘損傷の病態・病態と治療に関する研究】(主任:湯浅隆彦先生)  
①研究を多面的に考察する:  
～病理・水チャネル・髄液の動的流体系、  
そして疫学・リハビリテーションプログラム～

NMOは自己抗体(アクアポリン4抗体)・補体を介する炎症疾患


NMOは、自己抗体を有する割合が古典型MSより有意に高い (Fukazawa, 1993)

血管周囲の免疫グロブリン、補体の沈着が特徴であることが報告されている。 (Lucchinetti, 2002; Misu, 2005)

NMO患者の血清中に、中枢神経の軟膜、血管周囲に反応する抗体(NMO-IgG)が証明され、その標的抗原がアクアポリン4(AQP4)であることが証明された。 (Lennon, 2004; Lennon, 2005)

Aquaporin4抗体(NMO-IgG)の免疫染色

NMO-IgG  
Factor 8



Aquaporin-4 water channelの抗体(2005年)

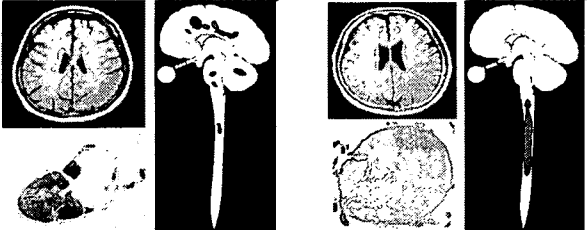
多発性硬化症の病型

古典型 MS (classical MS, CMS)  
Western type MS

視神経脊髄炎(NMO)  
視神経脊髄型MS(OSMS)  
Japanese/Asian MS

血清AQP4抗体陰性

血清AQP4抗体陽性



対象と方法

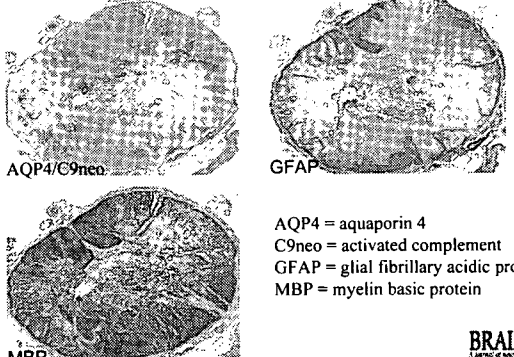
対象(剖検例)  
12例 NMO  
6例 MS  
8例 正常対照

方法  
HE, KB, Bodian  
免疫組織化学法  
Aquaporin-4, GFAP, MBP, PLP  
CD45LCA, IgG, IgM, C9neo

病期分類

Acute inflammatory	血管周囲の著明細胞浸潤・急性期(2w)
Actively demyelinating	病変のミエリン含有Meの浸潤
Chronic active	病変辺縁のMe浸潤
Chronic inactive	全般的に細胞浸潤は少ない

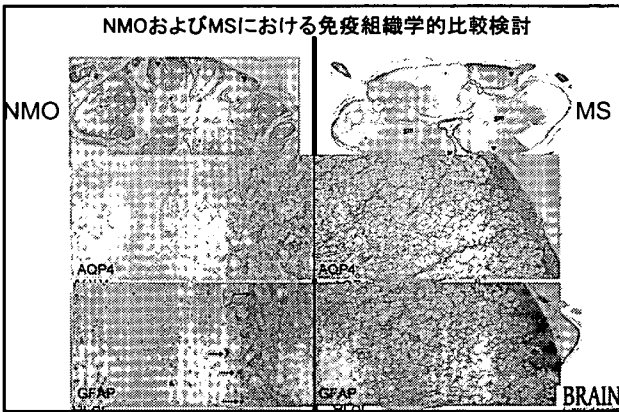
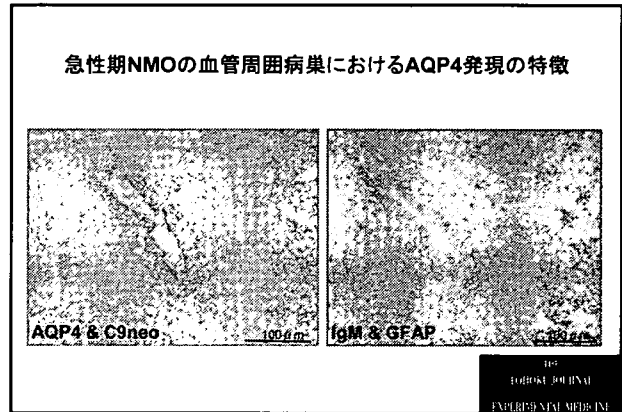
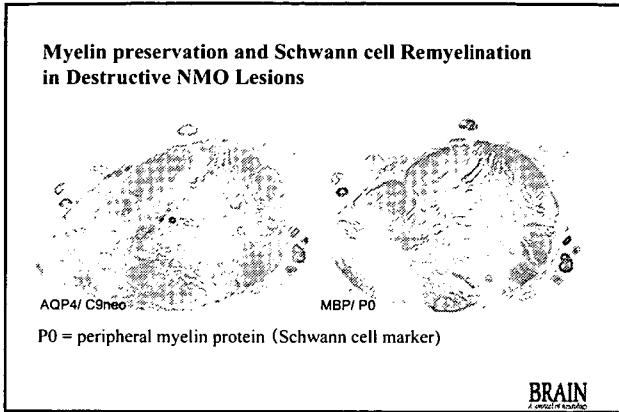
急性期NMO病巣におけるAQP4,GFAP,MBPの発現



AQP4 = aquaporin 4  
C9neo = activated complement  
GFAP = glial fibrillary acidic protein  
MBP = myelin basic protein

BRAIN  
A journal of pathology





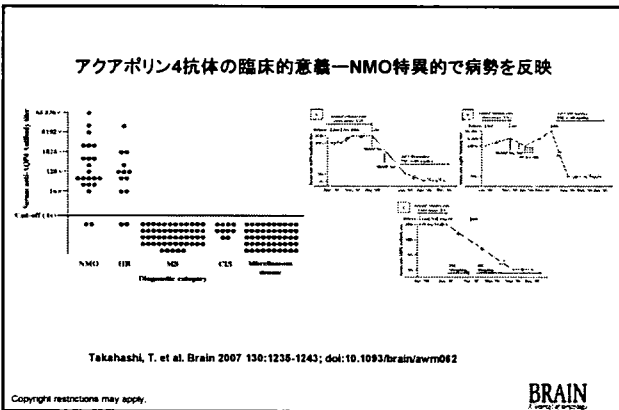
### NMO病巣における病期毎のAQP4, GFAP, MBP染色パターン

Table 3. The patterns of aquaporin 4, glial fibrillary acidic protein, and myelin basic protein expression in lesions of neuromyelitis optica

Lesion pattern	AQP4	GFAP	MBP	Lesion staging			
				Acute inflammatory (n=22)	Active demyelinating (n=25)	Chronic active (n=8)	Chronic inactive (n=12)
Pattern A	(-)	(-)	(+)	16	7	3	0
Pattern B	(-)	(-)	(-)	3	7	0	1
Pattern C	(-)	(+)	(+)	2	4	0	0
Pattern D	(-)	(+)	(-)	1	6	4	6
Pattern E	(+)	(+)	(-)	0	1	1	3
Pattern F	(+)	(+)	(+)	0	0	0	2

AQP4 = aquaporin 4, GFAP = glial fibrillary acidic protein, MBP = myelin basic protein  
(-) : complete loss of immunoreactivity, (+) : partially preserved immunoreactivity

BRAIN  
A JOURNAL OF NEUROLOGY



- ### AQP4とNMO病態の関連
- NMO病巣は、中枢神経系のAQP4の多い部分に生じる傾向がある (脊髄中心管、視床下部、最後野、など) (Misu, 2005; Pittock, 2006)
  - AQP4の欠落は、NMO-IgGの反応局在に一致する血管周囲に証明される (Lennon, 2004; Lennon, 2005; Misu, 2006)
  - AQP4抗体価はNMO特異的であり、臨床経過、病変の重症度と相関する (Takahashi, 2007)
  - AQP4、GFAPが欠落し、MBPが比較的保たれ、アストログリア障害に関連か (Misu 2006/2007)
  - GFAP陰性病変にP0陽性髄鞘再生—血液(神経)脳関門の障害が関与か (Itoyama, 1985; Misu, 2007)

### The role of water channel aquaporins in CSF dynamics



### Composition of intracranial space

#### Monro-Kellie Doctrine

- If arising Space Occupied Lesion (SOL),
- Compensation will occur by the Moving the Blood or CSF.

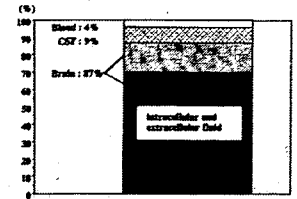
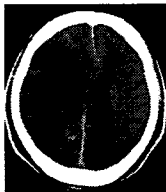


Fig. 1 The Monro-Kellie-Burrows hypothesis. The craniocerebral space consists of three fundamental physiological compartments. The adult intracranial spaces is composed of approximately 87 percent brain, 9 percent cerebrospinal fluid, and 4 percent blood. The brain parenchyma contains 75 to 80 percent water.

### Edema

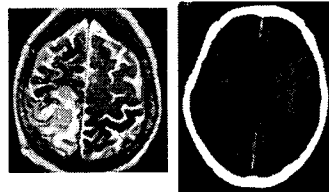
Intra Cellular Fluid ↑

- Cytotoxic edema (Ischemia)
- Osmotic edema



External Cellular Fluid ↑

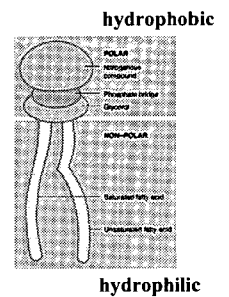
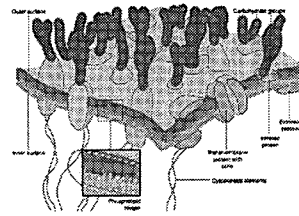
- Vasogenic edema (brain tumor, abscess, )
- Interstitial edema (hydrocephalus)



How water moving?

### Cell Membrane

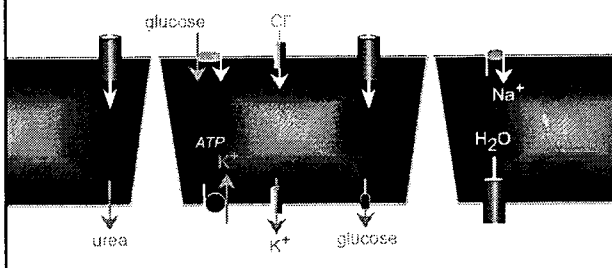
- H<sub>2</sub>O (MW:18) = hydrophilic



Water can not diffuse by cell membrane.

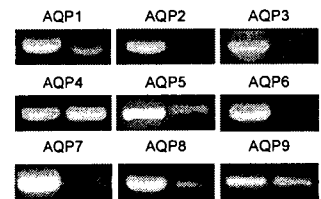
### Aquaporin (AQP)

Facilitate water transport membrane protein  
 Aquaporin family 13 subtype AQP0-12



### Aquaporins expression in Brain

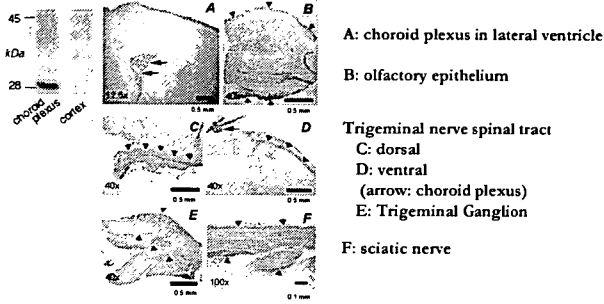
#### Brain RT-PCR



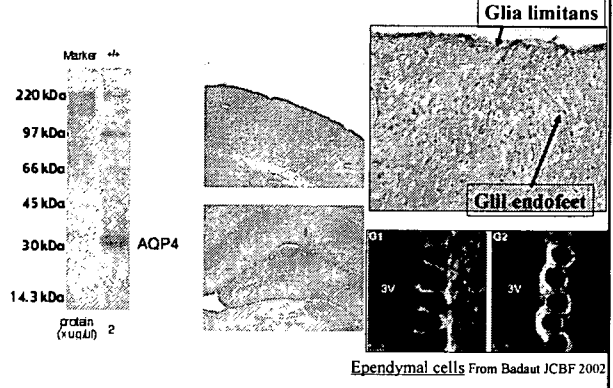
Ref)

- AQP1: choroid plexus epithelium, dorsal root ganglion
- AQP3: cultured astrocyte (mRNA)
- AQP4: astrocyte (glial endfoot, glia limitans, ependymal cell)
- AQP5: astrocyte (mRNA) (Ischemia up-regulation)
- AQP8: cultured astrocyte (only mRNA)
- AQP9: astrocyte (glialimitans & sub-ependymal white matter)

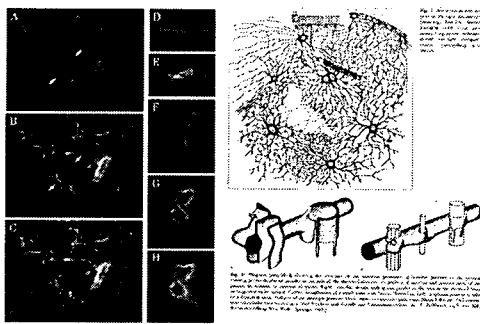
### AQP1 expression in CNS



### AQP4 Expression in CNS



### AQP4 in glial endfoot

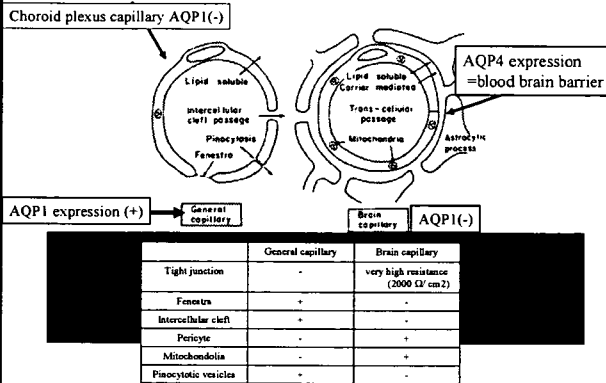


Cy3: GFAP, FITC: AQP4

### CSF production & absorption and Aquaporins

- CSF production
  - Choroidal CSF production (Approximetry 70-80%): choroid plexus cells = blood CSF barrier (AQP1)
  - Extrachoroidal CSF production (Approximetry 30%): Transparenchymal (ependymal cells & glia) blood brain barrier (AQP4)
- CSF absorption
  - Venous Sinus via Arachnoid Villi
  - Transparenchymal route : ECS → blood brain barrier (AQP4)

### Capillaries in choroid plexus & BBB



### Choroid Plexus

