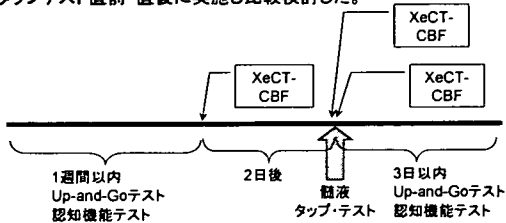


作業仮説と研究プロトール(第2報)

髄液タップテストが短期間に神経微候を改善させる機序として、脳血流改善による効果为中心であるという作業仮説を検証するために、髄液タップテスト後数日間で生じる緩徐な機能改善や、日常歩行やリハビリテーションに起因する機能改善(代謝改善)にカップリングした二次的な脳血流増加を完全に排除するプロトールを検討した。iNPH患者において、XeCTIによる局所脳血流量(rCBF)測定を髄液タップテスト直前・直後に実施し比較検討した。



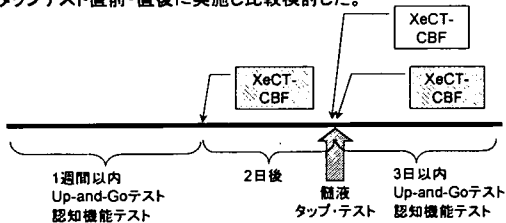
iNPH患者プロフィール
(平成18年8月～平成19年9月現在)

No	性別	年齢(歳)	罹病期間(年)	歩行障害	認知機能障害	排尿障害	U&G(秒)短縮率(%)	HDS-R+MMSE+FAB Δ素点	TMT Δ(B-A)(秒)	タップテスト判定
1	男性	83	4	⊙	○	○	13	0	19	陽性
2	男性	71	1	○	なし	○	17	7	95	陽性
3	男性	76	7	⊙	なし	なし	19	-1	-46	陽性
4	男性	73	1	⊙	○	なし	-20	3	-69	陰性

以上の4例には、タップテストの2日前、タップテストの直前、直後の合計3回のrCBF測定を実施した。

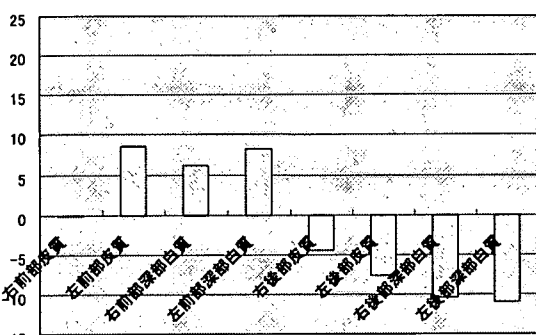
作業仮説と研究プロトール(第2報)

髄液タップテストが短期間に神経微候を改善させる機序として、脳血流改善による効果为中心であるという作業仮説を検証するために、髄液タップテスト後数日間で生じる緩徐な機能改善や、日常歩行やリハビリテーションに起因する機能改善(代謝改善)にカップリングした二次的な脳血流増加を完全に排除するプロトールを検討した。iNPH患者において、XeCTIによる局所脳血流量(rCBF)測定を髄液タップテスト直前・直後に実施し比較検討した。

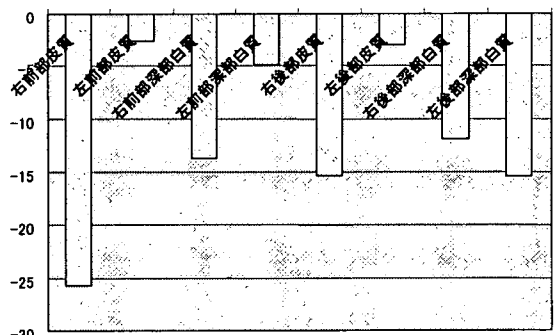


タップテスト陽性例(n=3+3)
と
タップテスト陰性例(n=3+1)
の
rCBF測定結果のまとめ

ΔrCBF% (pre- vs immediately after-tap)
髄液タップテスト陽性例(n=6)の平均値

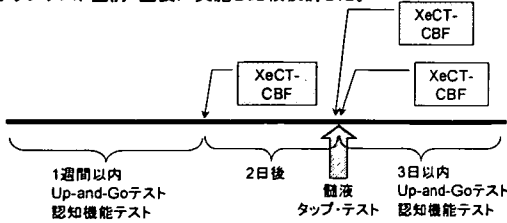


ΔrCBF% (pre- vs immediately after-tap)
髄液タップテスト陰性例(n=4)の平均値



作業仮説と研究プロトール(第2報)

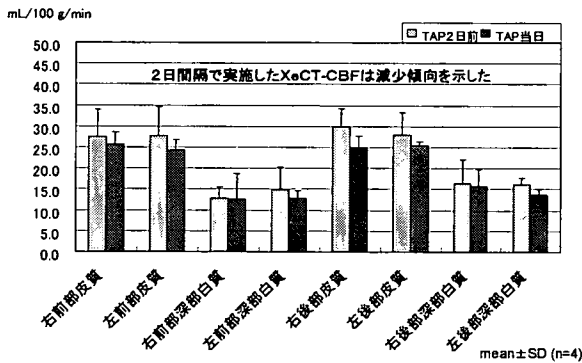
髄液タップテストが短期間に神経微候を改善させる機序として、脳血流改善による効果を中心であるという作業仮説を検証するために、髄液タップテスト後数日間で生じる緩徐な機能改善や、日常歩行やリハビリテーションに起因する機能改善(代謝改善)にカップリングした二次的な脳血流増加を完全に排除するプロトールを検討した。iNPH患者において、XeCTによる局所脳血流量(rCBF)測定を髄液タップテスト直前・直後に実施し比較検討した。



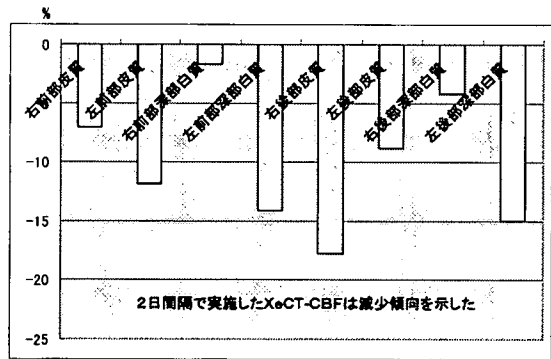
タップテスト前2回のXeCT-CBF検査による rCBF値の変化

タップテスト陽性例(n=3)
と
タップテスト陰性例(n=1)

△rCBF% (pre- vs immediately before-tap)
髄液タップテスト陽性例(n=3)と陰性例(n=1)の平均値

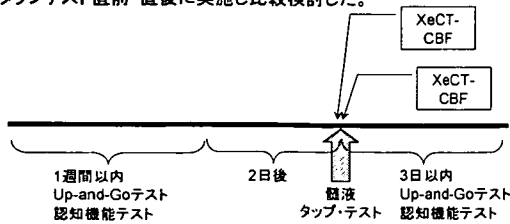


△rCBF% (pre- vs immediately before-tap)
髄液タップテスト陽性例(n=3)と陰性例(n=1)の平均値



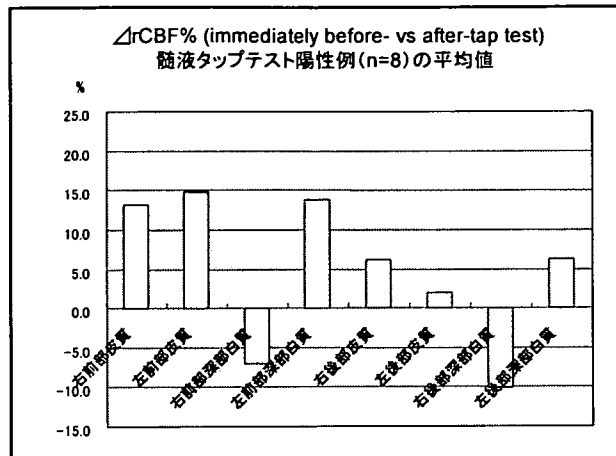
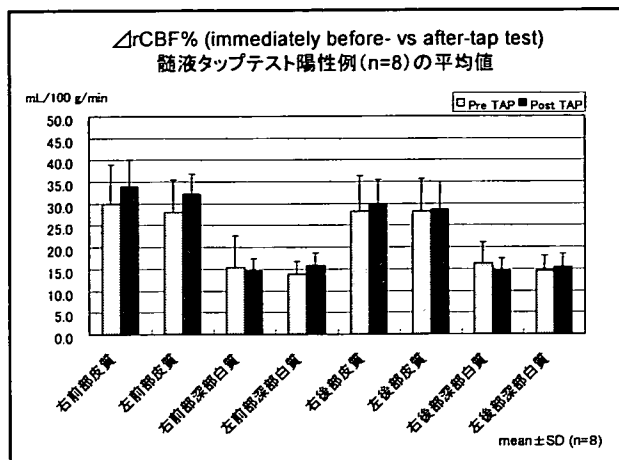
作業仮説と研究プロトール(第2報)

髄液タップテストが短期間に神経微候を改善させる機序として、脳血流改善による効果を中心であるという作業仮説を検証するために、髄液タップテスト後数日間で生じる緩徐な機能改善や、日常歩行やリハビリテーションに起因する機能改善(代謝改善)にカップリングした二次的な脳血流増加を完全に排除するプロトールを検討した。iNPH患者において、XeCTによる局所脳血流量(rCBF)測定を髄液タップテスト直前・直後に実施し比較検討した。



iNPH患者プロフィール
(平成18年8月～平成19年9月現在)

No	性別	年齢(歳)	罹病期間(年)	歩行障害	認知機能障害	排尿障害	U&G(秒)短縮率(%)	HDS-R+MMSE+FAB Δ果点	TMT Δ(B-A)(秒)	タップテスト判定
1	男性	83	4	⊕	○	○	13	0	19	陽性
2	男性	71	1	○	なし	○	17	7	95	陽性
3	男性	76	7	⊕	なし	なし	19	-1	-46	陽性
4	男性	73	1	⊕	○	なし	-20	3	-69	陰性
5	女性	79	4	○	⊕	○	18	0	NA	陽性
6	男性	83	3	⊕	○	○	22	2	-33	陽性
7	男性	77	4	⊕	○	○	39	4	-79	陽性
8	女性	74	2	⊕	○	○	14	3	-75	陽性
9	男性	75	2	⊕	○	○	29	-1	78	陽性



第2報のまとめ

・前回報告後、新たにiNPH患者 (n=9) においてタップテスト2日前 (n=4/9) と直前・直後 (n=9/9) にXeCTを用いたrCBF測定を行った。

・タップテスト2日前とタップテスト後にrCBF測定を行ったこれまでの全ての症例 (陽性群6例、陰性群4例) の解析結果は前回の報告結果を支持した。すなわち、歩行障害を中心に症状改善を認めたタップテスト陽性群においては、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2日前と直前の基礎rCBFは減少傾向を示した (n=4))

・今回タップテスト陽性群 (n=8) において、タップテスト直前・直後でもrCBFの増加反応が認められた。iNPH患者におけるタップテストの意義として、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が、神経機能改善の一因である可能性が示唆された。

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

○梶本宜永1)、黒岩敏彦1)、三宅裕治2)、湯浅龍彦3)
1) 大阪医科大学脳神経外科、
2) 西宮協立脳神経外科病院、
3) 国立精神・神経センター国府台病院

髄液循環障害と脳循環障害の接点

間接的

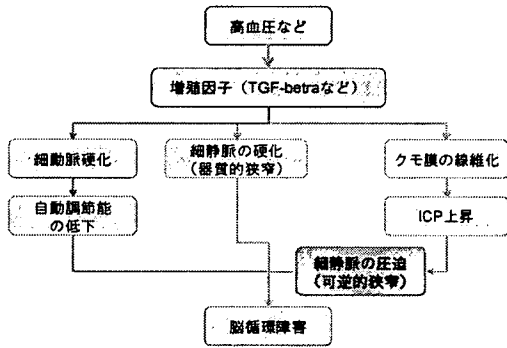
- 疫学的
 - Binswanger病共通するリスクファクター:
 - 血管リスク (高血圧など, Krauss, 1996)
- 神経放射線学的
 - 小窩性脳梗塞やleukoaraiosisといった虚血性変化を伴いやすい。(Boon, 1999)
- 症候学的
 - Binswanger病と臨床症状も共通している。

直接的

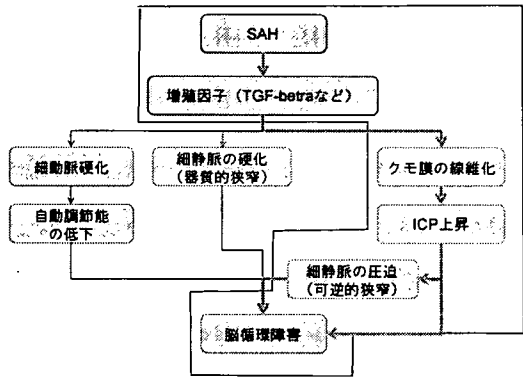
- 脳血流の低下
 - 症状の改善とともに脳血流も改善

なぜ、軽微なICP上昇が脳循環障害をきたすのか?

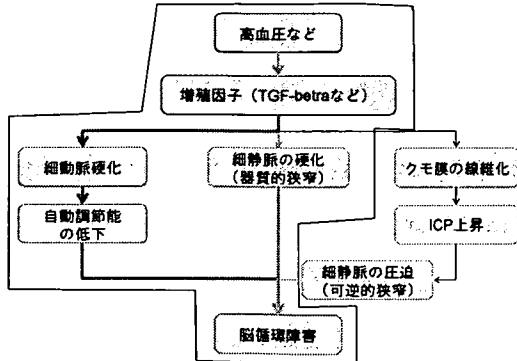
iNPHの発生仮説



sNPHの病態



Binswanger病の病態



深部白質病変における細動脈硬化

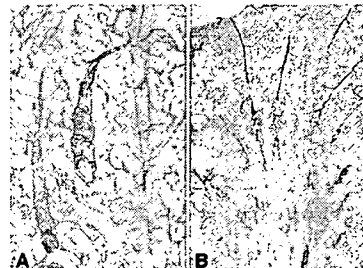


Fig. 1. Tortuous arterioles in cavities in the white matter. (A) Staining with antibody to collagen IV in a thick collagen section shows two tortuous arterioles in cavities outlined by collagen IV-stained basement membranes. (B) Staining for alkaline phosphatase in a thick collagen section shows several arterioles that become tortuous as they enter the white matter. Note the lighter background staining around the tortuosities, an indication of the extent of the cavities.

Brown et al. Journal of the Neurological Sciences 203- 204 (2002) 15

深部白質病変における細静脈硬化 Periventricular venous collagenosis



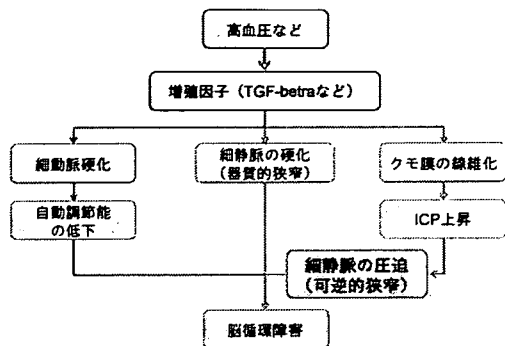
- Fig. 2. Severe periventricular venous collagenosis in a case of leukoaraiosis.
- (A) Staining with trichrome in a paraffin section shows numerous affected veins (green) near the ventricle.
- (B) Staining with hematoxylin and eosin in a paraffin section shows a few thickened veins (arrows) at higher magnification.

Brown et al. Journal of the Neurological Sciences 203- 204 (2002) 15

capillary collagenosis

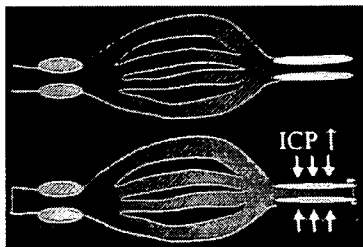
Lin J-X, Akiguchi I, et al.: Stroke 31:1838-1842, 2000
Tanoi Y, et al. Acta Neuropathol (Berl) 100:347-355, 2000
秋口一郎. 脳神経 2006
頭蓋内圧上昇が傍脳室白質や動静脈圧迫が、結果として傍脳室白質の虚血病変を合併しても何ら不思議ではない。
秋口一郎: Binswanger病 神経内科58 (suppl. 3) 524-532, 2003

iNPHの発生仮説



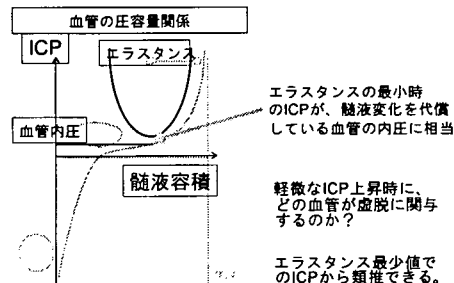
発症仮説

Binswanger病



iNPH

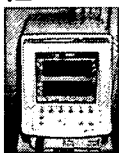
血管虚脱とICPの関係を理解するための基礎知識



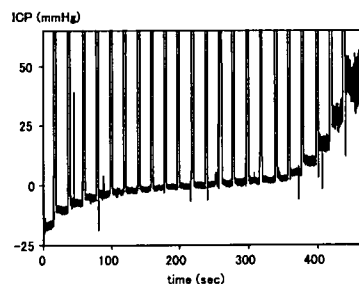
- 血管内外の圧差が無い時、容積が変化する

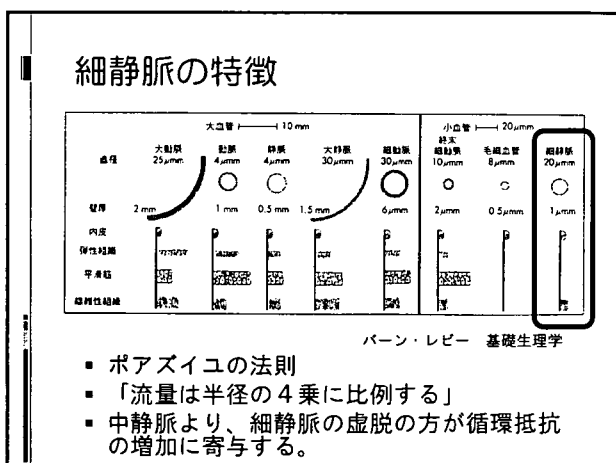
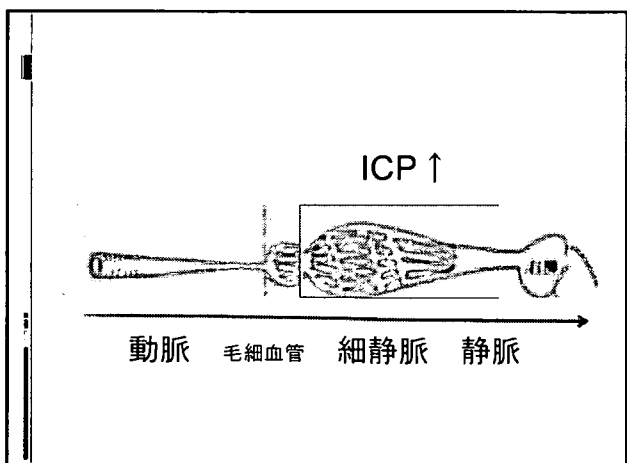
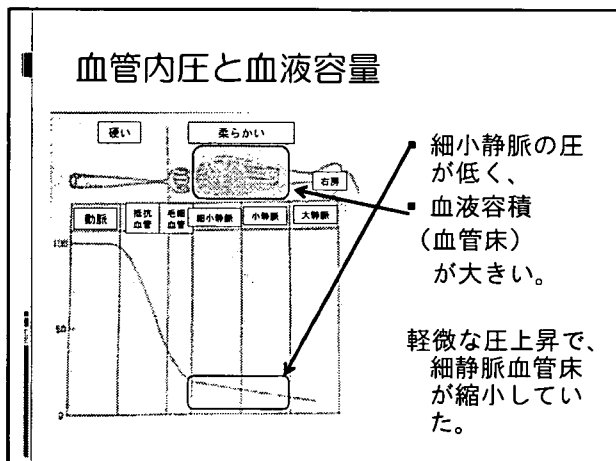
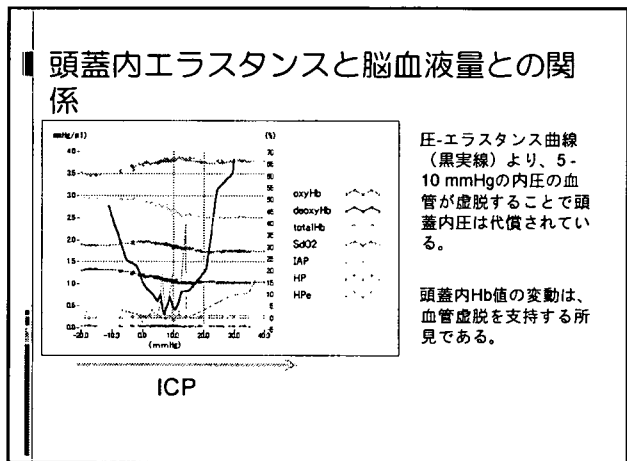
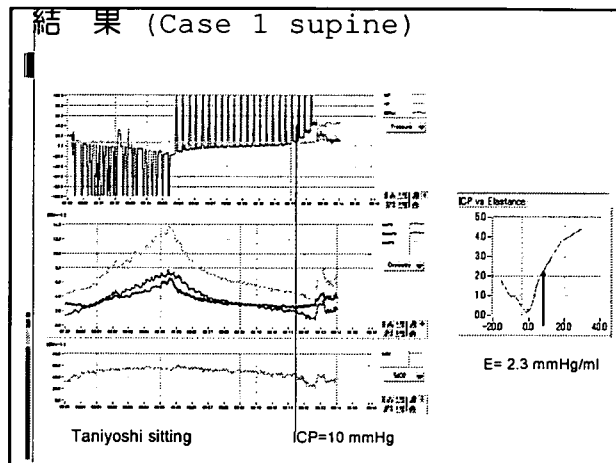
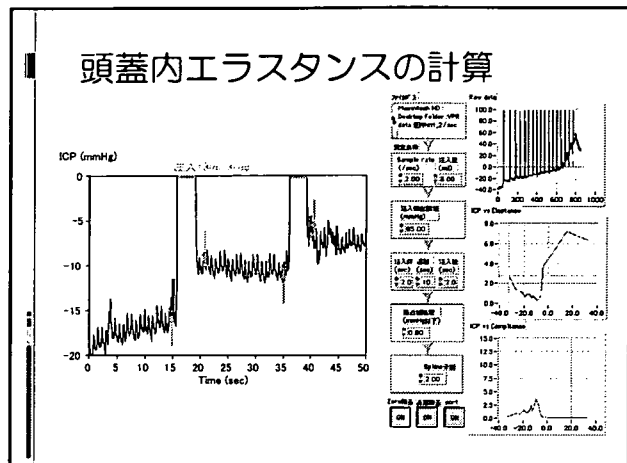
方法

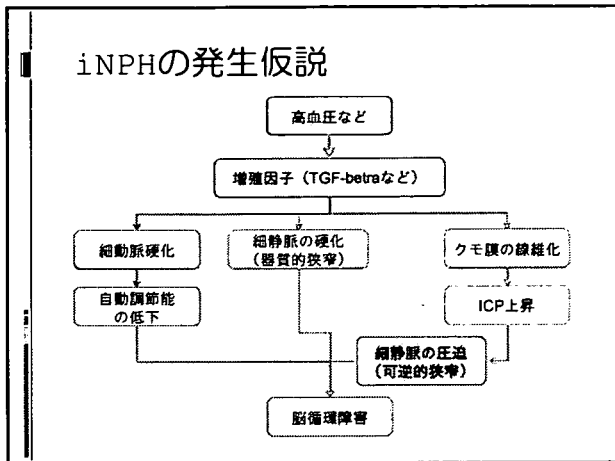
- 対象：正常圧水頭症患者（シャント術後）
- 測定項目：
 - ICP ----- 圧トランスデューサー
 - 頭蓋内弾力性 ----- ICP変化率から計算
 - 頭蓋内oxyHb ----- 脳酸素モニター（島津OM200）
 - 頭蓋内deoxyHb ----- 同上
 - 頭蓋内totalHb ----- 同上
 - 脳酸素飽和度 ----- 同上



連続bolus注入法







細静脈虚脱が脳血流低下をきたす機序

- 正常
 - 循環抵抗の増大→細動脈の拡大→脳血流維持
 - ・ 停止性水頭症
 - ・ SAH後の無症状の脳室拡大
- iNPH
 - 循環抵抗の増大→細動脈が低反応→脳血流低下
 - 潜在的な血流低下

血圧でなくICPからみた自動調節能の概念が必要

正常圧以下にICPを下げる方が有効

：細静脈を扱

Beneficial Effect of Siphoning in Treatment of Adult Hydrocephalus

Marvin Bergsneider, Warwick J Peacock, John C Mazziotta, Donald P Becker
Archives of Neurology, Oct 1999; 56, 10;

- The postoperative ICP in the upright position was usually negative (mean ± standard deviation, -14.9 ± 4.5 mm Hg), and, in the supine position, it was positive (4.7 ± 4.6 mm Hg).

Miyake et al. Neurosurgery 1992-98 May 1997, Volume 40, Number 5 931 A New Ventriculoperitoneal Shunt with a Telemetric Intracranial Pressure Sensor: Clinical Experience in 94 Patients with

結 語

1. 5-10 mmHgの内圧の血管が、その血管床を減少 (Hb低下) させることで頭蓋内圧を緩衝していた。
2. 内圧値 (5-10 mmHg) と血管床の大きさから、細静脈の血管床が縮小していると考えられた。
3. iNPHでは、潜在的な脳循環不全 (細動脈硬化、細静脈硬化) が存在している。軽微なICPの上昇が、細静脈の血管床の縮小と循環抵抗の増大をきたし、脳循環障害を顕在化させると考えられた。

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

東京女子医大 脳神経外科¹⁾、神経内科²⁾、
神経放射線科³⁾

加藤宏一¹⁾、武田 貴裕²⁾、岩田誠²⁾、阿部 香代子³⁾、
小野 由子³⁾、堀智勝¹⁾

目的

- 脳槽造影は髄液の動態を解剖学的変化とともに把握できるが、侵襲的であり日数も要する。一方、cine MRIは非侵襲的で外来で検査可能である。
- 中脳水道のphase-contrast cine MRI髄液流撮影による流速測定評価および脳槽造影検査を行い、髄液の循環動態と症状、髄液シャント術の有用性についてNPH患者と正常対照者群で比較、検討を行った。

対象

- Idiopathic NPH 5例； 68-75歳、男性4名女性1名
- Secondary NPH 6例； 51-71歳、男性5名
- 正常対照 3例； 28-55歳、男性3名

<cine MRI> 方法1

- 使用機種；Excelart1.5T (TOSHIBA)
- 撮像条件；TR:30ms、TE:10ms
収集matrix: 128 × 256、flip angle:20°
FOV: 16 × 16cm
- Phase contrast法；ECG同期により、R波出現から30msごとに中脳水道のaxial断面についてscanを施行。

中脳水道における上向き髄液流から下向き髄液流へ変わる位相の速度変化に着目し、その傾きをvelocity gradient(VG)として算出。

Phase-contrast cine MRI

特徴

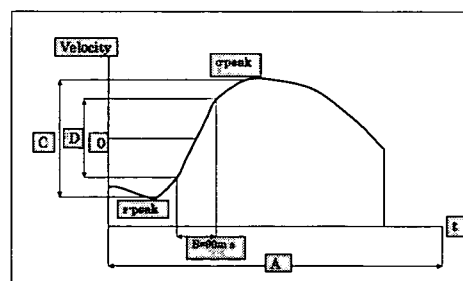
- 中脳水道における髄液流速とflow patternを定量的に測定
- 非侵襲的で短時間に髄液循環動態を検査
- 中脳水道は細いためROIが設定しやすい



KKI

中脳水道レベルでの髄液循環はto-and-froと呼ばれ頭側と尾側方向の成分からなる脈流。

Cine MRIの中脳水道での時間流速曲線



A: RR(ms)、B: 90(ms)、C: amplitude(cm/s)、D: V=0(cm/s)をはさむ前後90msにおける速度変化、VG: Velocity gradient

$$VG = \frac{D/C}{B/A}$$

r-peak: 上向き髄液流のピーク
c-peak: 下向き髄液流のピーク

方法2

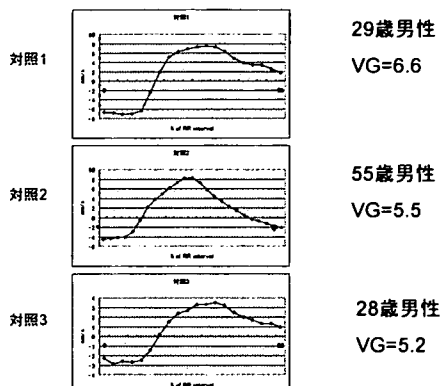
<脳槽造影検査>

・CT:ヨード造影剤(オムニパーク[®]180)8~10mlを髄注し、1・3・6・24・48時間後に撮影した。

・RI:RI(¹¹¹In-DTPA18MBq)を髄注し、3・6・24・48時間後に撮影した。

側脳室への逆流(ventricular reflux; VR)の有無、くも膜下腔内の髄液の流れと吸収の程度・時間を評価。
正常対照には脳槽造影検査は行なわなかった。

正常対照

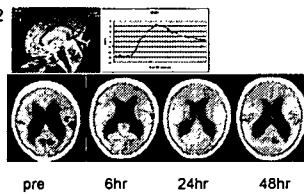


結果

case	age&sex	trias	diagnosis	VG	VR	VP shunt
1	73 M	GD	i-NPH	3.3	+	good
2	75 M	GD	i-NPH	5.7	-	ND
3	68 F	GD	i-NPH	4.9	-	no change
4	73 M	GDU	i-NPH	5.3	+	good
5	69 M	GDU	i-NPH	2.8	+	good
6	51 M	GDU	s-NPH	4.1	+	excellent
7	68 M	GD	s-NPH	5.4	+	no change
8	61 M	U	s-NPH	-	-	ND
9	61 M	GD	s-NPH	2	+	good
10	69 F	GD	s-NPH	3.1	+	good
11	71 M	GD	s-NPH	4	+	good

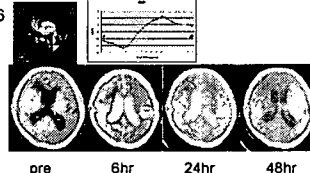
G: gait disturbance, D: dementia, U: urinary incontinence,
i-NPH: idiopathic NPH, s-NPH: secondary NPH, VG: velocity gradient,
VR: ventricular reflux, VP shunt: ventricular-peritoneal shunt, ND: not done

症例2



75歳 男性 i-NPH
基礎疾患: old CVD
Triad: 痴呆、歩行障害
Ventricular reflux -
Velocity gradient: 5.7
Tap test: not effective

症例6



51歳 男性 s-NPH
基礎疾患: SAH
Triad: 痴呆、歩行障害、尿失禁
Ventricular reflux 3+
Velocity gradient: 4.1
V-P shunt: effective

結果

- 正常対照の中脳水道VG(velocity gradient)は5.2-6.6(平均5.77)であった。
- 11例中8例でVR(ventricular reflux)が著明でVGは3.3-5.4(平均3.75)であった。この8例中7例で手術後の症状改善がみられた。
- 一方、症例4や7のようにVGが高いにもかかわらずVRが強い例や、症例8のように中脳水道流がなくVGが測定できない例もあった。

考察

Velocity gradient(VG)の小さい例では、ventricular reflux(VR)が著明にみられた。Ventricular reflux(VR)の見られない例では、velocity gradient(VG)は大きい傾向にあり、臨床症状の程度も軽かった。

中脳水道の髄液流は一心周期の中で、尾側から頭側へ、そして頭側から尾側へと流れが変化するto-and-froである。NPHの中脳水道流速に関しては大きくなるという報告や、変化しないと報告があり、現在一定の結論は出ていない。

考察

- 今回我々は、中脳水道における流速波形の違い、特に心収縮期におけるpeak-to-peak intervalが延長し、髄液の上向き流から下向き流への速度変化がNPHでは小さくなる傾向があることに着目しVGとして算出した。
- NPHでは予想通りVGが低下する傾向にあり、特にVGが5以下の例では手術による症状の改善が期待できる可能性が示唆された。一方、NPHとして非典型的な例や正常対照ではVGは大きくなる傾向があった。
- VGは時間当たりの速度変化の程度を算出したものであるが、圧力勾配と負の相関をすることがNavier-Stokesの式(圧力勾配 = $-\text{密度} \times \text{速度変化} / \text{時間変化} + \alpha$)で示されている。頭蓋内の圧力勾配と頭蓋内コンプライアンスは逆相関することが示唆されており、VGが小さいほど頭蓋内コンプライアンスが小さくなると思われる。

考察

- 脳槽造影の結果からも髄液の脳室内、脳槽、くも膜下腔への停滞により、コンプライアンスが低下していることが予想される。
- Cine MRIのflow patternの違いと脳槽造影検査におけるCSFの逆流・停滞の有無は、髄液流のgeneratorである脳実質の拍動および伝わり方により影響されると考えられる。
- NPHは、基礎疾患、症状、罹病期間をふまえ、頭部CT、排液試験、脳槽造影検査、cine MRIなどによる多面的評価が必要である。

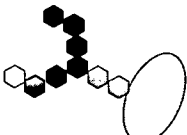
まとめ

- NPHでは脳脊髄液の逆流や停滞などに反映される髄液循環障害が、頭蓋内コンプライアンスの低下をもたらし、そのコンプライアンス低下により、中脳水道における上向き髄液流から下向き髄液流に変わる速度変化が小さくなると思われる。また、そのような例では髄液シャント手術が期待できることが示唆された。

髄液中の糖タンパク質・糖鎖をマーカーとしたiNPHの診断法の開発

平成19年度班会議
「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班」

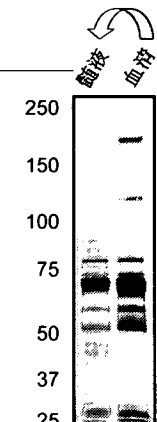
2007. 11. 09



橋本 康弘 (福島県立医科大学)
鈴木 貴 (理化学研究所)
木下 憲明・萩原 良明 (IBL)
湯浅 龍彦・本田 和弘・岩村 晃秀 (国府台病院)
新井 一・宮嶋 雅一・近藤 聡英 (順天堂大学)

“血清成分の漏れ込み”か？

微量成分の比較: ウェスタンブロット
髄液と血清の糖タンパク質の比較
糖鎖の差異の検討



脳脊髄液と血清の糖タンパク質パターンの類似性


銀染色

髄液と血清の糖タンパク質(糖鎖)

湯浅龍彦・本田和弘・岩村晃秀先生(国府台病院)

患者1 患者2

血清型 髄液 血清 髄液 血清



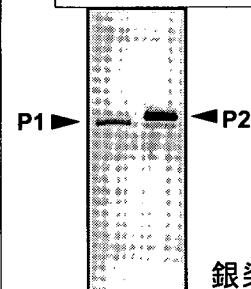
抗体染色

髄液型

髄液中の糖タンパク質の精製

近藤聡英・宮嶋雅一・新井一先生(順天堂大学)

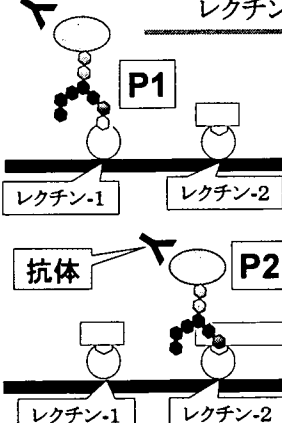
完全精製
↓
糖鎖認識アレイ
(レクチン・アレイ分析)



銀染色

レクチン・アレイ: 43種類

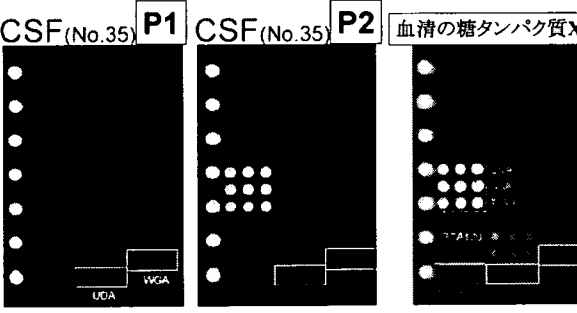
久野敦・平林淳・成松久先生(産総研)



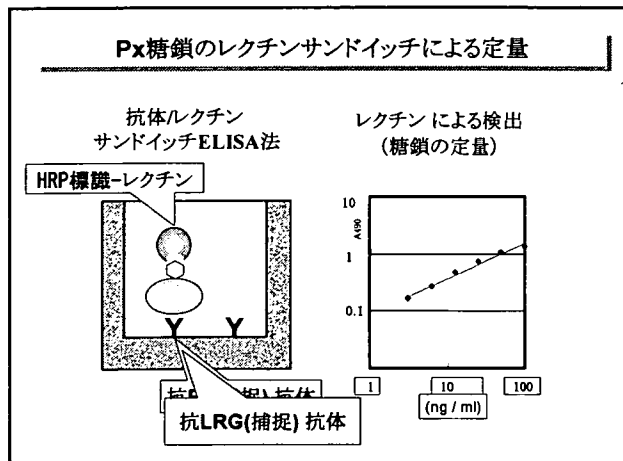
1. UTI	16. E0	29. G0
2. PSA	17. N0	30. PNA
3. LCA	18. B0	31. WEA
4. UEA1	19. S0	32. ACA
5. AGL	20. H0	33. WEA
6. AAL	21. BPL	34. HPA
7. AAR	22. TLA	35. YVA
8. N0	23. PEL	36. D6A
9. S0	24. ABA	37. SBA
10. J0	25. LE1	38. GSA
11. C0	26. STL	39. MAH
12. C0	27. UDA	40. WGA
13. S0	28. P4M	41. WGA
14. S0	29. GSA	42. GSA
15. S0	30. P4M	43. GSA

髄液中P1, P2のレクチン・アレイ解析

CSF (No.35) P1 CSF (No.35) P2 血清の糖タンパク質X



脳脊髄液中のP1は中枢神経系のバイオマーカーになりうる



- 髄液中のiNPHの診断マーカーの開発**
- P1プロジェクト
- 髄液型の糖鎖を持つ糖タンパク質(P1)の同定
 - P1の多献体スクリーニング系の開発
 - マーカーとしての診断的意義の確認
- LRGプロジェクト
- 新規LRG抗体の作製と検定(福島医大・IBL)
 - LRG糖鎖の解析(福島医大・理研)

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

新井 一、○中島 円、宮嶋雅一、野中康臣、荻野郁子
順天堂大学脳神経外科

11.24 研究会

【目的】

- ・ 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バイオマーカーを測定することにより、とくにタップテスト陰性例(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する。

【対象と方法】

- 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&シャントがおこなわれた30例を対象とする。
- 年齢60-85歳(mean74.1)
- Male 20, Female 10
- 酵素免疫測定法にて、Leucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)と慢性的神経細胞死のマーカーとして髄液中TAU蛋白を測定した。
- 得られた髄液中LRG濃度とTAU濃度の測定値をiNPH重症度、高次機能検査値、シャントによる症状改善を比較検討した。

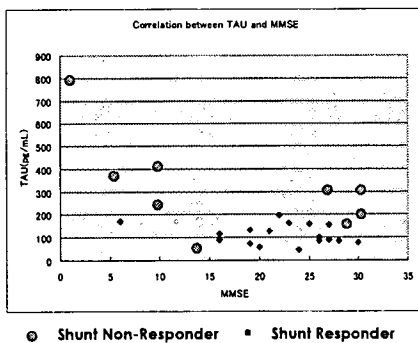
Shunt Responder

JNPHGS-R で1ランク以上の改善

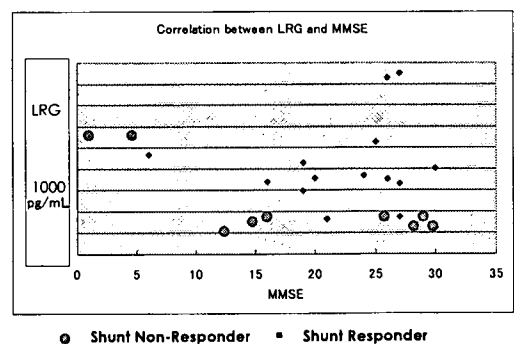
Japanese NPH grading scale: JNPHGS-R
日本特発性正常圧水頭症

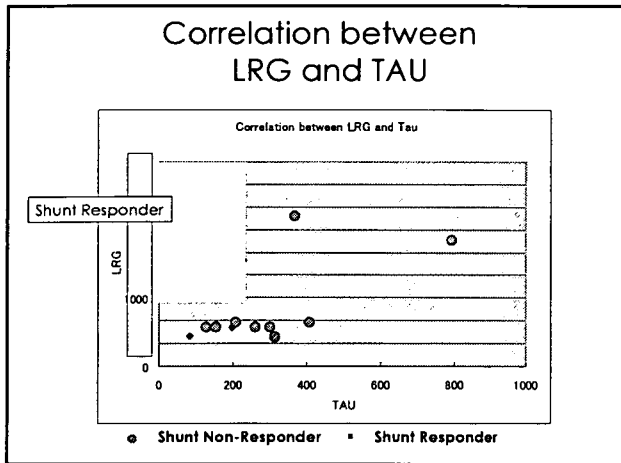
項目	軽度	中等	重症
1. 歩行時、歩行速度の遅延のみ	通常、歩行速度の遅延のみ	軽度歩行速度遅延	中等歩行速度遅延
2. 日常生活動作(ADL)の軽度障害	通常、ADLは軽度遅延のみ、軽度歩行速度遅延のみ	軽度歩行速度遅延のみ	中等歩行速度遅延のみ
3. 日常生活動作(ADL)の中等障害	軽度歩行速度遅延のみ	中等歩行速度遅延のみ	重症歩行速度遅延のみ
4. 歩行不能	通常、歩行速度遅延のみ	軽度歩行速度遅延のみ	重症歩行速度遅延のみ

Correlation between TAU and MMSE



Correlation between LRG and MMSE



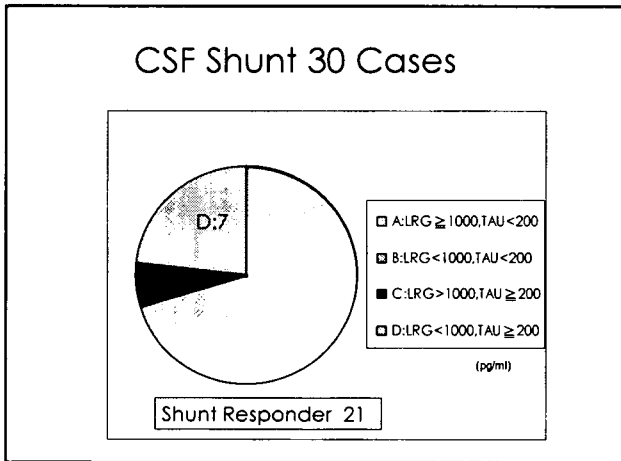


Group Classification

Cut Off Value

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

	LRG ≥ 1000pg/ml	LRG < 1000pg/ml
TAU < 200pg/ml	A	B
TAU ≥ 200pg/ml	C	D



CSF Shunt 30 Cases

	Shunt Responder	Shunt Non-responder
LRG ≥ 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) $7 / (3+7) = 70\%$

Prognostic Factors for Positive Response

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

Shunt Non-Responder

LRG (+)
 Sensitivity :85.7%
 Specificity :77.8%
 PPV: 90%
 NPV: 70%

TAU(-) / LRG(+)
 Sensitivity :85.7%
 Specificity :100%
 PPV: 100%
 NPV: 75%

Tap Test困難なCase 74yo Male

現病歴) 高学歴、卒業後社勤務、国際会議の企画、同時通訳学校の経営などインテリジェンスが高い職歴
 2002年より物忘れ、失禁が始まる酔うと頻りに転倒する。
 2003年、韓国旅行中に迷子になる。
 2004年、外での食事の際に自分の席を間違えることが2回。
 2005年、夜間はオムツをするようになり、約束の場所には地図を渡して何度も説明しても目的の場所に到着できない。
 2006年、歩行障害、失禁が顕著になる。
 既往歴) HT, DM, Lumbar canal stenosis, BH166cm, BWS86kg.

Obesity!

Tap Test 困難なCase

90mmの腰椎線指針にてtapするが腰椎脊柱管狭窄症のため、
 十分な排液が困難。 それでもtap後一時的に失禁が消失。
 3m up and go 24歩, 18.3sec ⇨26歩, 16.9sec
 MMSE 26/30, FAB 14/18,
 TMT-A 1'50, -B 5'15(Error 2)

Biomarker
 TAU 87pg/ml
 LRG 1546pg/ml

↓
VP shunt (Codman Hakim12cmH2O)

術後 尿失禁消失。 独りで旅行に行けるようになる



Conclusion

Cut Off Value

TAU:200pg/ml • chronic neuronal death marker
 LRG:1000pg/ml • disturbance of CSF absorption?

	LRG≥1000pg/ml	LRG<1000pg/ml
TAU<200pg/ml	A	B
TAU≥200pg/ml	C	D

Shunt Effectiveness A>B>C>>>>>D

MRIを用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けてー

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

東海大学医学部脳神経外科 厚見秀樹、松前光紀
 東海大学大学院工学研究科電気工学専攻 黒田輝、丸橋幸介
 東海大学医学部付属病院放射線技術科 本田真俊

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi

【はじめに】

- #. 侵襲的に測定される脳脊髄液圧(ICP)およびコンプライアンスを、非侵襲的に測定されるパラメータから導き出す方法の確立。
 → 頭蓋内圧指標 (Intracranial Pressure Index, ICPI)
 → 脳組織弾性率指標 (Brain Compliance Index, BCI)を導く。
- #. 頭蓋内を半閉鎖腔と考え、主たる構成成分の運動を測定する事で上記指標への応用を目指す。
- #. 大孔レベルで、頭蓋内流入路として両側内頸動脈、両側椎骨動脈を、流出路として脳脊髄液の1心拍内での流れを計測し、半閉鎖腔と仮定する頭蓋内環境の指標への応用を検討している。

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi

【AlperinらのMRIを用いた頭蓋内圧測定の試み】

- MRIを用いて、内頸動脈、椎骨動脈、頸静脈、CSFに関する流量を大孔レベルで測定。
 脊椎の拍動によって生じる流量を減じた差が、頭蓋内組織の体積変化を生じる事を示した。
- 血流系を出入力、CSFを出力とした頭蓋内組織の数学的評価を試みた。
- 頭蓋内組織の体積変化より、**流体方程式**より導き出された頭蓋内圧予測値と、動物実験による実測値との評価で高い相関を得られる事を示した。

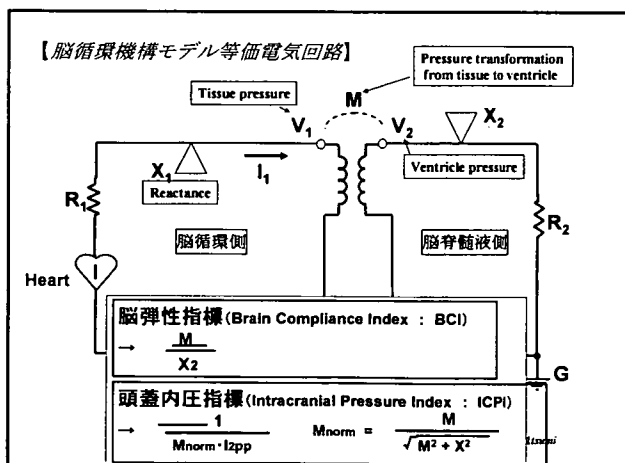
Alperin, Magn Reson Med 1996; 35: 741-754
 Alperin, Radiology 2000; 217: 877-885

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi

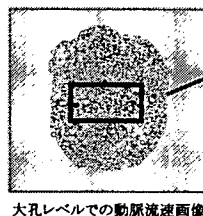
【我々が用いた脳循環等価電気回路モデル】

- # MRI位相コントラスト法(PC法)による血流、脳脊髄液流を測定し、測定断面を計測する事で流量を定量する。
- # 血流、脳脊髄液流を電流、圧力を電圧、脳実質から脳脊髄液腔への圧変換を変圧器で代用した**等価電気回路**を構築し、それぞれの回路要素を数学的類似性によって定義した。
- # MRIにて計測した流量を電流として代入した後、数学的な手法により(逆問題を解く)、電圧としての頭蓋内圧および回路素子として**脳組織弾性率指標 (Brain Compliance Index, BCI)**を導く方法として応用する。

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi

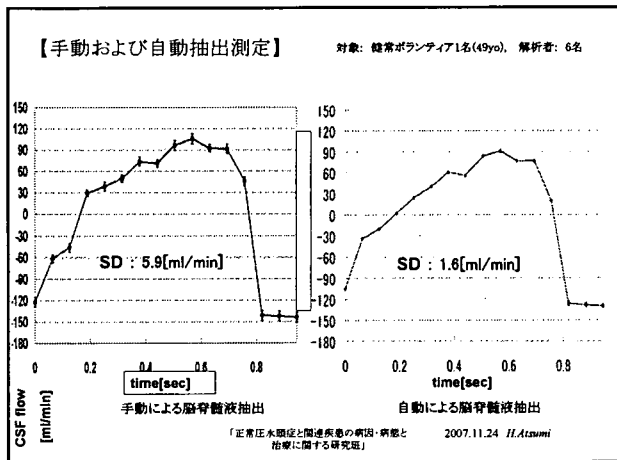
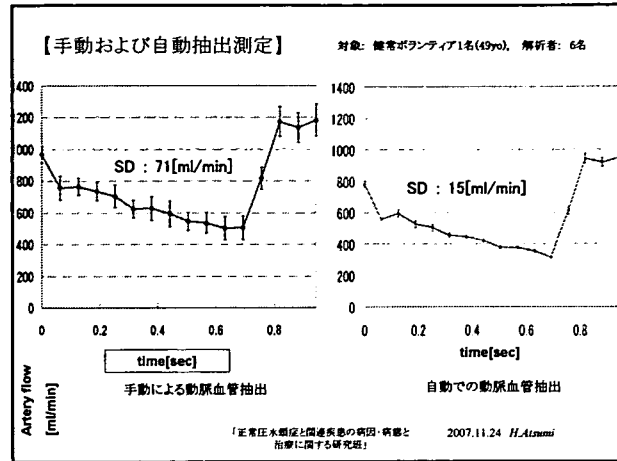
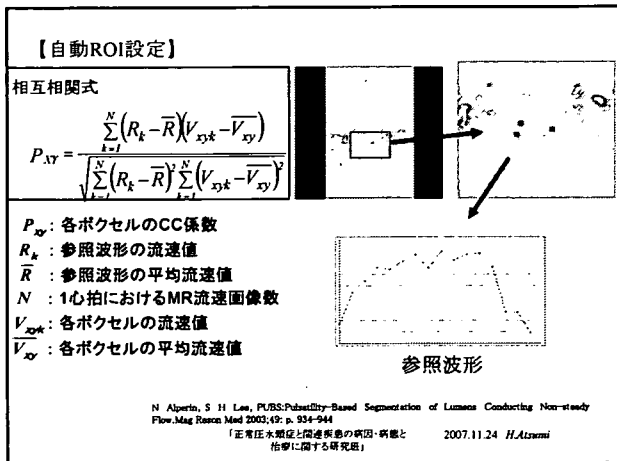


【測定精度向上に向けた試み】



マニュアルトレースによる測定誤差を減少させたい。

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi

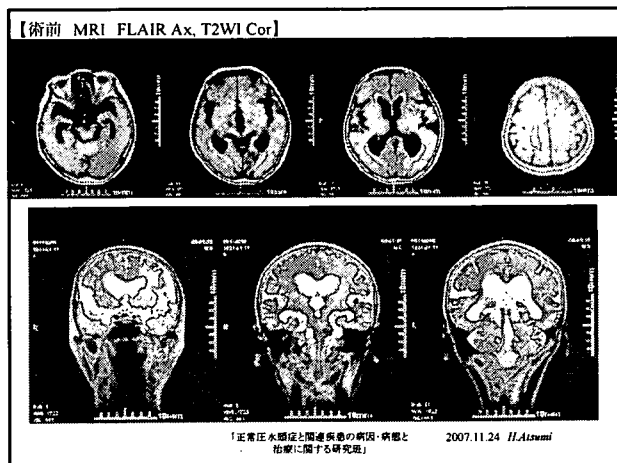


【Case】

76歳、女性
 主訴: 意欲低下、認知症状の悪化、歩行障害
 既往症: 高血圧症、骨粗鬆症。
 頭頸部外傷、中枢神経系感染症などに特記すべき既往歴を認めず。

現病歴:
 本年4月頃より、意欲低下、物忘れ(特に日時)、見当識に変化があり認知症の悪化と家族が認識した。近医MRIにて、右小脳橋角部腫瘍と脳室拡大を指摘され、塩酸ドネペジルの服用が開始。
 約1ヶ月で症状の増悪があり、当院紹介受診。

「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班」 2007.11.24 H. Atsumi



【術前評価】

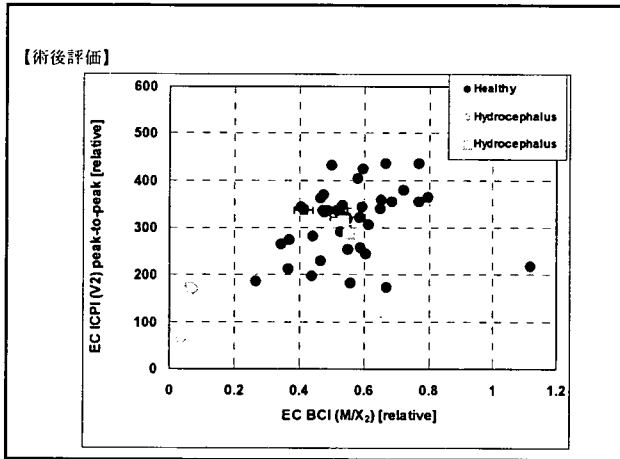
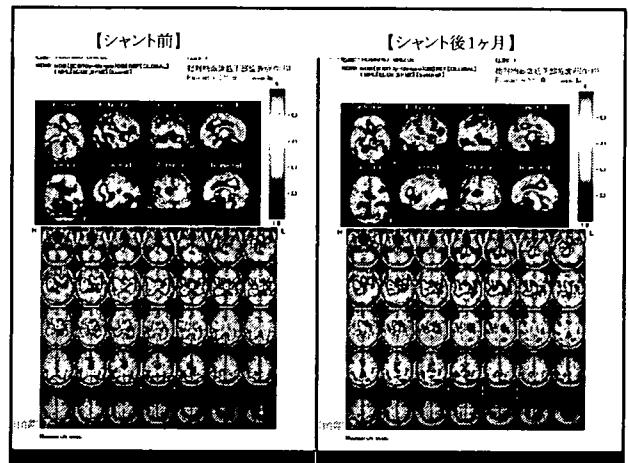
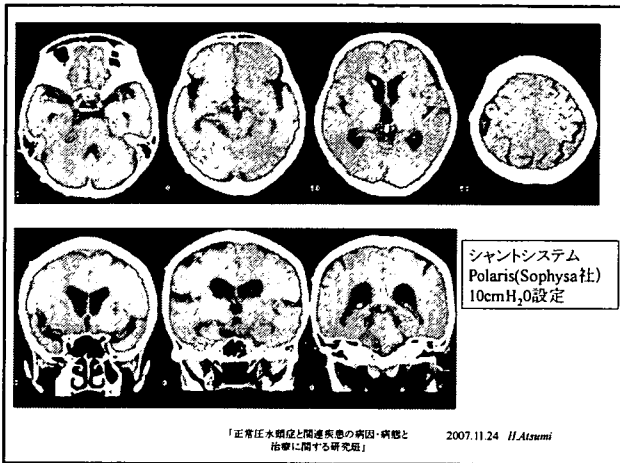
- @JNPHSG-R歩行障害 2度
- @JNPHSG-R認知障害 3度
 - @HDS-R 14点/30点
 - @MMSE 18点/30点
 - @FAB 10点/18点
- @JNPHSG-R尿失禁 2度
- @3m Up & Goテスト 15秒

→

- @TAPテスト
 - 排液量30ml、初圧 9cmH₂O
 - @HDS-R 16点/30点
 - @MMSE 14点/30点
 - @3m Up & Goテスト 13秒

- @CT脳槽造影 注入量5ml
 - 脳室内逆流24時間あり
 - 48時間消失
 - 脳表停滞 24時間あり
 - 48時間消失
- @脳血流(SPECT)
 - 左 39.2ml/100g/min
 - 右 38.1ml/100g/min

「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班」 2007.11.24 H. Atsumi



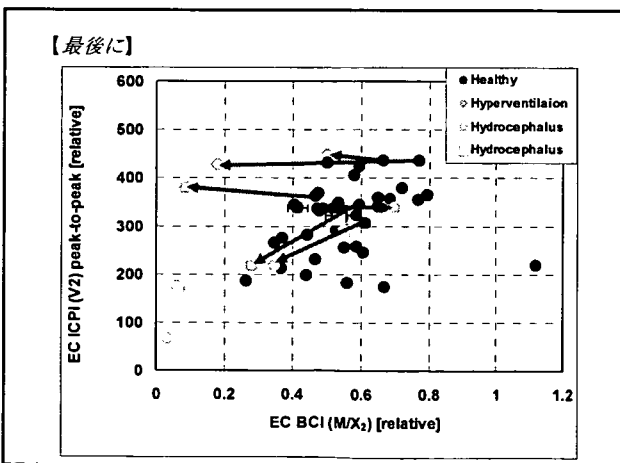
【まとめ】

本研究は、頭蓋内圧と頭蓋内組織弾性に関する指標を、非侵襲的に計測する方法論の確立に向けて行われた基礎的検討である。

測定精度の向上を目指し、流れのプロファイルを認識させ、自動的に同じ信号変化を認めるピクセルを抽出するプログラムにより、流れの抽出精度に著しい向上を確認した。

TAPテスト陰性例の正常圧水頭症患者に対して、我々が提案する1心拍内での動脈、脳脊髄液流測定による等価電気回路を用いた頭蓋内環境測定法を応用し、シャント術前、シャント術後での計測を行った。

「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班」 2007.11.24 H.Atsumi



平成19年度NPH班 報告書 (2007-11-24)

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¹⁾, 宮田 元¹⁾,
岡田隆晴²⁾, 伊藤雄二³⁾, 安原正博⁴⁾

- 1) 鳥取大学医学部脳研脳神経病理,
- 2) 東京都多摩北部医療センター脳外科, 3) 検査科,
- 4) 京都府立医科大学法医学

75歳、女性、iNPH、全経過15年

神経病理所見のまとめ

1. 脳重920g. 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 (-) ~ (+) clasmotodendrosis
 - ・前頭葉 >> 頭頂・側頭・後頭葉
 - ・円蓋部脳回内白質 > 深部白質
 - ・萎縮化・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
 - ・フィブリノイド変性・血管壊死 (-)
 - ・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 (-)

Aquaporin (AQP)

- 300以下のアミノ酸より成る膜蛋白質で、1蛋白質が1水チャネルを形成する。
- AQP0~AQP12が存在する。
- 脳にはAQP1, 3, 4, 5, 8, 9が発現。
- AQP4とAQP9がアストロサイトに発現。
- 脳におけるAQP4の発現部位:
 - 軟膜下 (グリア限界膜) 毛細血管内皮細胞
 - 脳室上衣下 脈絡叢上皮
 - 血管周囲終足
 - 視床下部
- 脳におけるAQP4の機能
 - 血液脳関門, 髄液脳関門における水の移動
 - 脳脊髄液量の調節
 - K⁺の緩衝
 - 浸透圧受容体
 - ホルモン分泌

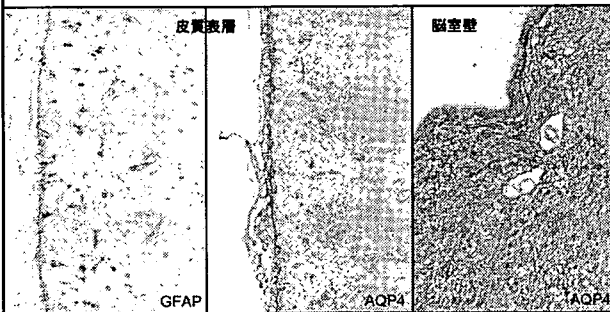
検索対象と方法

対象: 剖検脳 (前頭葉)

正常脳	3例
浮腫脳	3例
脳梗塞	4例
ピンスワンガー病	5例
iNPH	1例

方法: 10%ホルマリン固定・パラフィン包埋・5μ厚切片
KB, HE,
GFAP, AQP4免疫染色

正常脳におけるAQP4の発現



正常脳

