

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) の診断に関するいくつかの問題に関して検討した。1) 虚血性病変の合併と診断に関する問題に関しては、皮質下虚血性病変を合併し、血管性痴呆あるいはパーキンソニズムと診断されていた例においても脳室拡大、高位円蓋部くも膜下腔狭小化があれば髄液シャント術が有効であること、2) 成人の非交通性水頭症では高位円蓋部くも膜下腔狭小化とシルビウス裂拡大を欠くことが特徴で、治療には第三脳室開窓術が有効であることから iNPH とは概念的にも区別すべきであること、3) 高齢住民の MRI を施行した疫学調査における後方視的検討で、65 歳以上の住民の possible iNPH の有病率は 2.9% (95% 信頼区間: 1.0-6.7%) だと推定できること、4) 診断に寄与する認知機能障害の特徴として前頭葉機能障害が挙げられ、アルツハイマー病との鑑別において Trail Making Test-A, 数唱(注意), Frontal Assessment Battery が有効であることを示した。

A. 研究目的

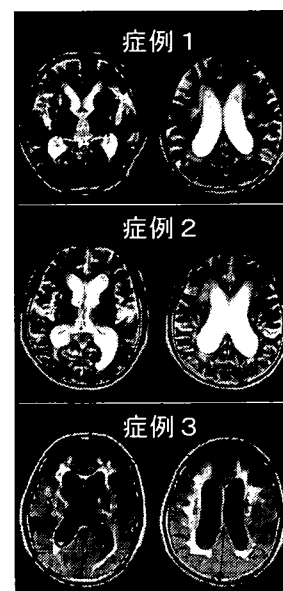
特発性正常圧水頭症 (iNPH) が初めて知られるようになって 40 年余になるが、これまで診療と研究が健全に進んできたとはとてもいえない。その方向性を歪めてきた理由のひとつに神経内科の関わりがあまりにも少なかったことが挙げられるかも知れない。iNPH の診療と研究において神経内科の関わる場所は大きい。特に鑑別診断、症候学、認知障害、疫学において神経内科は大きく寄与する。この研究では、診断に関するいくつかの問題、すなわち、1) 虚血性病変の合併と診断に関する問題、2) 成人の非交通性水頭症との区別の問題、3) iNPH の高齢住民における有病率、4) 診断に寄与する認知機能障害の特徴に関して検討を行った。

B. 研究 1

日本正常圧水頭症研究会による iNPH 診断基準の probable iNPH の基準を満たし、頭部 MRI 冠状断で高位円蓋部くも膜下腔および脳溝の狭小化、かつ皮質下虚血性病変（ラクナ梗塞および白質変化）を有して血管性痴呆あるいは血管性パーキンソニズムとの診断を受けていた 3 例に対して VP シャント術を施行した（図）。その結果全例において著明な歩行障害の改善を認めた。認知機能の明らかな改善は認められなかった。本研究は、皮質下血管病変を有する特発性正常圧水頭症患者においても VP シャント術が有効で

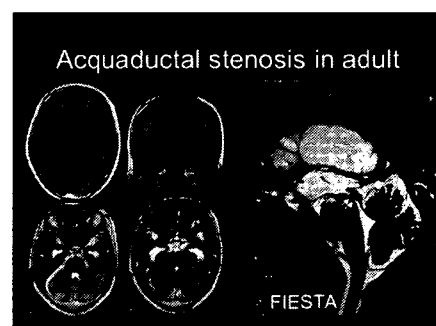
あることを示している。

皮質下血管病変を有し、歩行・認知障害を呈する患者においては、ビンズワナー病と診断を下す前に iNPH の病態への関与を考慮すべきである。特に高位円蓋部くも膜下腔および脳溝の狭小化に留意すべきである。このような皮質下血管病変を有する例においては、歩行に対する効果は明確である一方、認知機能に対する効果は限定的であるが、VP シャントは臨床症状の改善をもたらし得る有用な治療方法であることが示された。

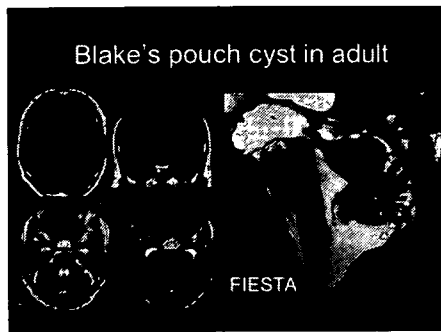


C. 研究 2

成人発症の非交通性水頭症の 2 例、すなわち中脳水道狭窄症（発症年齢歳）および Blake's pouch cyst (発



症年齢歳)では, 症状は正常圧水頭症の3徴を示し, 頭蓋内圧は正常, MRIでは中脳水道狭窄やcyst



の所見以外に, 著明な脳室拡大を示していた。iNPHと際だつ所見はシルビウス裂や脳底槽の拡大を欠き, 高位円蓋部くも膜下腔狭小化がないか軽度であることであった。このような例では第三脳室開窓術が有効であった。

D. 研究3

1996年に行われた旧田尻町痴呆有病率調査において無作為抽出された旧田尻町の65歳以上の住民のうちの170例の頭部MRIと臨床データを対象として後方視的にiNPHの有病率を推定した。この対象は, インタビューおよびMini-Mental State Examination (MMSE)が行われた65歳の住民2516人中2066人(87.8%)から, 全体の年齢・性別構成を考慮されて240人が無作為抽出され, そのうち200人に対しMRIが実施され, またそのうちのClinical Dementia Rating (CDR)が評価された170名である。また, 診察による神経学的所見の記録, 家族または本人による既往疾患, ADLなどについての質問表の記載が行われた。iNPHの画像の特徴である側脳室の拡大(Evans index>0.3)と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を評価(3名の神経内科医の合意)した。Evans index 0.3以上の例に対して, 歩行障害, 排尿障害, 認知障害の有無を神経学的所見の記録, CDR, 質問表の記載より判定した。CDR 0.5以上を認知障害ありと判断した。その結果, 13人(7.6%)でEvans index>0.3で, そのうちの5人(2.9%)が高位円蓋部クモ膜下対象者すべてに認知障害が認められ, 1人に歩行障害, 別の1人に排尿障害が認められた。ここから高齢住民におけるpossible iNPHの有病率は2.9%(95%信頼区間: 1.0-6.7%)だと推定できた。本研究は後方視的研究であり, 解釈に注意を要するが, 地域には見逃されているまたは誤診されているiNPHの患者が一定数存在することを示していた。

E. 研究4

definite iNPHの症例14名, および対照群とし

て年齢等を合わせたAD患者20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)をタッグ前後に2回, ADは間隔を空けて2回施行した。2群間を比較して $p < 0.1$ の項目を抽出し, それらについてROC解析を用いて最適なカットオフ値を設定し, さらに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, iNPHとADをよく分離する認知機能テストの組み合わせを求めた。その結果, ベースラインで2群間に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)。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, TMT-A, 数唱, FABで85.3%の予測率でiNPHとADを分類可能であった。タッグ後の成績変化の比較では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%にしか上昇せず, タッグ後の成績変化を加味しても予測率に著明な変化はみられなかった。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。

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 (タッグ後の変化)	0.58	0.06 - 5.19	0.623

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

↓

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

特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究

分担研究者 堀 智勝 東京女子医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症にもっとも多くみられる歩行障害に関し、その特徴、髄液シャント術後の変化などを評価・解析する。

1. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は歩行障害、認知症、尿失禁、また、精神症状を呈するが、中でも歩行障害は94-100%と最も多く認められる症状であり、髄液シャント術後にもっとも改善率が良好とされている。2004年5月に日本正常圧水頭症研究会より公表された「特発性正常圧水頭症ガイドライン」では診断基準の参考項目として「歩行は歩幅が狭く、すり足、不安定で、とくに方向転換時に不安定性が増す」と挙げている。

しかし iNPH の歩行障害の客観的評価や髄液シャント術後の改善度の定量的評価の報告はいまだ少なく、メカニズムを明らかでなく、詳細な歩行解析・評価が必要と思われる。そこで、われわれは歩行解析システムを用い、iNPH 患者の術前・術後の歩行データを収集・解析し、その特徴および術前での効果予測に関し明らかにすることを目的としている。

2. 研究方法

対象) iNPH 患者で髄液シャント術施行の患者
方法) 髄液シャント術前後において、歩行解析システム GANGAS (T&T medilogic, GmbH) を用い定量的な解析を行う。被験者には圧センサーのついたシートを靴底に入れ自然な速さで約5m 歩行してもらう。数回歩行を繰り返し、速度、歩幅、1分間あたりの歩数、重心移動、足底接地パターン等を計測、解析する。

また、以下のような3次元的な歩行解析も追加する予定である。

- ・頭部、体幹上部と体幹下部の運動制御(骨盤と対側肩の動きの比較等)
- ・個々の関節の動き

足関節、膝関節、股関節、体幹、頭の

ポジションおよび腕の振り

手術前に頭部の cine MRI を行い、中脳水道レベルでの髄液循環速度を測定、その速度変化から頭蓋内コンプライアンス、水頭症の進行度を判断、手術適応の材料となりえるか判断する。

(倫理面への配慮)

研究対象者への文章による説明を行い、理解・同意を得てから研究に参加いただく。個人情報への厳守を徹底する。

3. 研究結果

H19年12月現在で10数名の術前術後の歩行解析を行っている。

iNPH の歩行パターンとして歩幅の減少、足の挙上低下、外股、重心の左右差が大きいことのほかに以下のような特徴もみられている。

床接地パターン;正常歩行では床接地時(踵)と蹴り出し時(つま先)にピークを持つ2峰性の接地パターンとなるが、iNPH 患者では足の挙上が小さいために踵が早く接地し、その後で重心が移動(踏み込み)し、蹴り出し時に負荷のかかる3峰性のパターンが多くみられる。これらの歩行パターンも術後早期には改善傾向がみられている。

Cadence(時間当たりの歩数);一般に減少しているが、歩行障害が軽度(初期)の場合、cadence を大きくし歩幅の狭小化を補うことで速さ自体はほとんど変化していないことが多い。

また、全例で、術前は足の挙上低下、ふらつき感を訴えていたが、8例で術後自覚症状の改善がみられている。

Cine MRI に関しては、iNPH 患者において、下

向き髄液流の速度が遅く、循環障害、頭蓋内コンプライアンスの低下が生じていることが予想される。

4. 考察

iNPH 患者では、パーキンソン病など、他疾患の歩行障害とは異なる特徴がみられている（パーキンソン病は内股になることがほとんどだが、iNPH では外股となる、など）。Cadence の大きい段階では髄液シャント術後の改善度も良好であり、髄液シャント術後の効果予測に有用であると思われる。今後は初期症状としての特徴を明らかにし、iNPH 早期発見につながるようにしていきたい。

また、髄液循環障害の原因が頭蓋内コンプライアンスの低下に起因していることが予想され、髄液シャント術、また、内視鏡下での第3脳室開窓術も治療として有効と思われる。

5. 評価

1) 達成度について

iNPH に特徴的な歩行動態を評価可能となったが、病態の進行度、手術前後での変化との関係となると、症例数が少なく、明らかとはいえない。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

高齢者の歩行障害、転倒による外傷が多くなっている中、治療可能な iNPH を早期に発見することが可能となるため、社会的な意義は大きいと思われる。

3) 今後の展望について

引き続き、iNPH に特徴的な歩行障害を、発症初期の段階で発見できるよう評価・検討進めるとともに、歩行に対するリハビリテーションの方法に対しても検討していきたい。

4) 研究内容の効率性について

研究では歩行解析器を使用しているが、機器がなくても患者が診察室で歩行し、一定の特徴を満たすか否かで、iNPH の可能性を示唆できる評価方法を確立できれば、効率が上がると思われる。

6. 結論

iNPH では歩行障害がもっとも多い症状であり、

髄液シャント術後の改善も良好である。歩行障害の定量的評価・特徴に関してははまだ報告が少なく、今回のわれわれの研究では接地パターンの異常・初期段階での歩数の増加、足挙上の改善などが明らかとなっている。また、cine MRI を用いた髄液循環動態の検索から、循環障害の原因が頭蓋内コンプライアンスの低下に起因する可能性があり、術前に循環障害が認められた患者では、髄液シャント術後の改善が期待される。

7. 研究発表

(1)論文発表

加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成: 特発性正常圧水頭症における歩行解析. 医療 (0021-1699)60 巻 7 号 Page446-447(2006.07); 国立医療学会

(2)学会発表

正常圧水頭症における術前・術後の機能的画像診断・神経心理学的所見の評価, 加藤宏一, 堀智勝; 特発性正常圧水頭症班会議 H17 年度夏季ワークショップ

特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析, 加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成; 特発性正常圧水頭症班会議 H17 年度冬季ワークショップ

特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析, 加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成; H18 年脳神経外科学会総会

特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析, 加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成; 特発性正常圧水頭症班会議 H18 年度冬季ワークショップ

特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析, 加藤宏一, Mikhail Chernov, 堀智勝, 小林一成; H19 年 第8回日本正常圧水頭症研究会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, 加藤宏一, 武田貴裕, 岩田誠, 阿部香代子, 小野由子, 堀智勝; 特発性正常圧水頭症班会議 H19 年度冬季ワークショップ

8. 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対するタップテスト後の局所脳血流変化：

XeCT-CBF からみた NPH の病態について

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）に神経徴候（歩行あるいは認知機能障害）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。

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、除圧による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）増加を極力排除するために、XeCT による rCBF 測定を髄液タップテスト前と、直後（臥床 30 分以内）に実施し比較検討した。さらにタップテストの直前・直後での測定を実施することで、二次的な局所脳血流量（rCBF）増加を完全に排除した rCBF 変化も検討した。

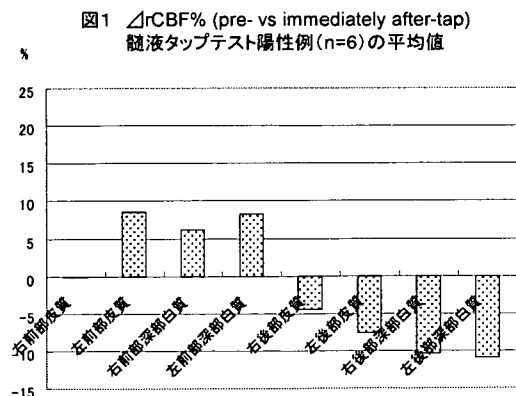
B. 研究方法

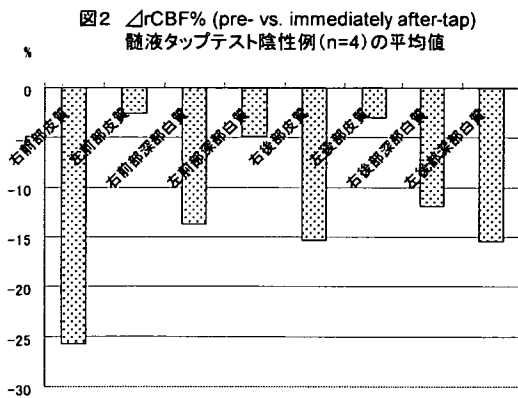
平成 17 年 4 月から平成 19 年 9 月までに慶應義塾大学病院神経内科で診療した iNPH 患者疑い患者 17 名に髄液タップテストを施行した。A:施行前に Up-and-Go テスト、前頭葉機能評価テスト（HDS-R、MMSE、TMT-A&B、FAB 等）を行い、実施 2 日前に 1 回目の脳血流測定を行った。髄液タップテスト後にそのまま臥位を保持し、30 分以内に 2 回目の脳血流測定を行った患者計 10 名を評価対象とした。B:タップテスト直前・直後に脳血流測定を行った 9 名（A との

重複例 4 名を含む）も合わせて検討した。A、B いずれにおいても 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

タップテスト陽性群（n=14）のうち、6 例はタップテスト 2 日前とタップテスト直後に rCBF 測定を実施した。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）。また重複を含む 8 例ではタップテスト直前・直後でも同様の rCBF の増加反応が認められた。これに対して陰性群（n=4）では、ほとんどの脳関心領域においてタップテスト直後の rCBF は減少した（図 2）。





D. 考察

iNPHは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、伸展による神経機能障害に起因すると推測されるが、神経細胞のみならず、脳実質内血管の圧迫による脳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。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、主要な神経徴候である歩行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。

iNPHの脳循環代謝動態については既に多くの研究報告があり、1. 前頭葉(白質)を中心とした脳血流/代謝の低下を認め、2. これらはシャント手術後に改善し、3. 髄液タップテスト

後の脳血流改善の有無はシャント術の効果予測に役立つ可能性がある」と総括できる。本研究は、タップテストの主要メカニズムは除圧効果に伴う微小循環障害改善にあるという仮説を検証することを目的とした。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2次的な脳血流増加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を改善すると結論された。シャント手術効果との関連、術後長期の神経機能の推移と脳循環代謝動態の変化についてはさらに検討を要する。

F. 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表: なし

G. 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

1. 特発性正常圧水頭症（iNPH）の有病率の推定
2. 特発性正常圧水頭症（iNPH）のリスクファクター
3. 脳MR画像で特発性正常圧水頭症（iNPH）の特徴を呈した高齢住民の追跡調査

～山形県高島町、寒河江市における住民検診から～

分担研究者 加藤丈夫 山形大学生命情報内科学分野(第3内科)

伊関千書 川並透 山形大学生命情報内科学分野(第3内科)

森悦郎 東北大学高次機能障害学講座

【研究要旨】

山形県の地域住民を対象とした検診（2000年～）では全受診者を対象として脳MRIを撮影し、神経学的診察、75gOGTTをはじめとした各種検査を実施している。2000～2004年の脳MRI受診者（61歳住民223人、70～72歳住民567人）において、iNPHに特徴的な所見である「脳室拡大」と「高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化」の両方の所見を呈する人を「画像上のiNPH」として抽出した。その結果、「画像上のiNPH」は61歳では3人（1.3%）、70～72歳では10人（1.8%）であった。「画像上のiNPH」のうち、歩行障害または認知症がある人は4人いた。この人達はiNPHの可能性が高いと考えられるため、iNPHの有病率は多く見積もって4/790人（0.51%）と推定された。また、「画像上のiNPH」のリスクファクターを検討した結果、喫煙と耐糖能異常が有意に関連していた。「画像上のiNPH」と判定された13人中12人（1人死亡）を追跡調査（2～7年間）し、歩行障害、高次脳機能障害および脳室拡大の経過を追ったところ、追跡開始時に歩行障害があった2人の受診者以外には、新たな歩行障害の出現はなかった。また、上記2人の歩行障害の悪化も認められなかった。追跡開始時に認知症は3人に認められ、経過中4人に増えた。前頭葉機能の悪化は5人に認められた。脳室拡大が進行した人は1人で、3徴が全て揃っていた。「画像上のiNPH」は地域の一般高齢者に高頻度（約1.5%）に認められ、その一部は「真のiNPH」に進行する可能性が示唆された。

【目的】

1. 地域の一般高齢者のiNPHの有病率の推定。
2. iNPHのリスクファクターの推定。
3. 脳MR画像でiNPHの特徴を呈する人の追跡調査。

【対象】2000～2004年に実施した山形県の一部地域の住民検診のデータについて、retrospectiveに検討した。対象は、山形県高島町の61歳の全住民306人（男性156人、女性150人）と高島町と寒河江市（3地区）の70～72歳の全住民836人（男性356人、女性480人）。

【方法】受診者全員を対象として生活歴調査、

問診、血液生化学検査（75gOGTTを含む）、脳MRI（水平断）、頸部血管エコー検査を実施した。神経学的診察は神経内科医が行い、他の疾患で説明不可能な歩行障害があった例を「歩行障害あり」と判定した。MMSE 24点未満またはHDS-R 20点未満を「認知症あり」と判定した。iNPHの有病率：脳MRIでEvans Index > 0.3の群を抽出し、一人の神経内科医がその群の中からKitagakiらの報告（AJNR 1998;19:1277-1284）に基づき、高位円蓋部の脳溝とクモ膜下腔の狭小化がある症例を判定・抽出し、「画像上のiNPH」と定義した。そして、「画像上のiNPH」群の神経所見をretrospectiveに検討し、歩行障害または認知障害があるか否か検討した。リス

クファクターの解析：「画像上の iNPH」群をケース、画像上 iNPH が疑われない群をコントロールとし、2 群間で高血圧、耐糖能障害 (IGT/DM)、高脂血症、MMSE、脳 MRI でラクナ梗塞の数、PVH・DWMH の Fazekas スケール、総頸動脈エコー検査での IMT (内膜中膜複合体の厚さ) と plaque score について検討した。「画像上の iNPH」の追跡調査：「画像上の iNPH」群を 2006 年と 2007 年に追跡調査し、高次脳機能検査に FAB (Frontal assessment battery) と TMT-A & B (trail making test-A & B) を追加した。

【結果】iNPH の有病率：「画像上の iNPH」は、61 歳の群では 3 人 (1.35%)、70~72 歳の群では 9 人 (1.59%) に認められた。そのうち、症状がある人は 61 歳の群では 1 人 (有病率 0.45%)、70~72 歳の群では 3 人 (男性 2、女性 1) (有病率 0.53%) であった。リスクファクター：喫煙者の割合は「画像上の iNPH」群で 50% (6/12

人)、コントロール群で 15.6% (103/659 人) ($P < 0.01$)、IGT/DM は「画像上の iNPH」群で 58.3% (7/12 人)、コントロール群で 27.5% ($P < 0.05$) であった。「画像上の iNPH」の追跡調査：2006 年と 2007 年の調査では、追跡可能であった受診者はそれぞれ 10 人と 12 人であった。歩行障害 (+) は 2 人で、症状の悪化や新たな発症は認められなかった。追跡開始時に認知症があった人は 3 人であったが、経過中に 4 人に増えた。2006 年から 2007 年の 1 年間で、TMT-B が遂行不能または FAB が悪化した人は 5 人いた。統計解析 (t 検定) では、この間 (2006 年→2007 年) に HDS-R ($p=0.003$) と FAB ($p=0.008$) のスコアが有意に悪化した。脳室拡大が進行した人は 1 人で、3 徴が全て揃っていた。

【考察】「画像上の iNPH」は地域の一般高齢者に高頻度 (約 1.5%) に認められ、その一部は「真の iNPH」に進行する可能性が示唆された。

特発性正常圧水頭症(iNPH)の髄液診断法に関する研究（2005-2007）

分担研究者 新井一 順天堂大学脳神経外科

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 蛋白を探索した. iNPH 症例 15 例と対照 12 例の髄液を 2 次元電気泳動し比較した. その結果, 9 個の増加している蛋白スポットを認め, 6 種類の蛋白を同定した. すなわち α 1-antichymotrypsin(ACT), apolipoprotein D(apoD), apolipoprotein J(apoJ), haptoglobin, serum albumin, α -1-microglobulin/bikunin precursor(AMBP), 2 つのイソフォームの leucine-rich α -2-glycoprotein(LRG)であった. とくに LRG は対照群に比較して iNPH では著明に増加しており, iNPH の診断に有用な蛋白の一つであると考えられた. 次に, 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, 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 シヤ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ヤ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. 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ことを目的とし, 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中の LRG, TAU を測定した.

B. 研究方法

対象と方法

研究 1 対象は、『特発性正常圧水頭症診療ガイドライン』に従い, iNPH 患者 15 例(男性 9 例, 女性 6 例, 平均年齢 71.7 ± 2.4 歳)と, 対照は頭痛を主訴に来院し, くも膜下出血や髄膜炎を疑われ腰椎穿刺を行なった患者および頭部 MRI, SPECT, タップテスト, infusion test などにより iNPH が否定的であった患者 12 例(男性 7 例, 女性 5 例, 平均年齢 64.3 ± 2.9 歳). 採取時の髄液検体の細胞数と蛋白はすべて正常範囲内であった. 髄液検体は 2,000g の条件下で 10 分間遠心し, 細胞成分を取り除いて使用した. 髄液蛋白を 2 次元アクリルアミド電気泳動にて分離後, 銀染色と質量分析を行なった. 得られた蛋白スポットを PDQuest soft ware を用いて分析し, 対照と比較して増減した蛋白スポットを質量解析し蛋白を同定した.

研究 2 研究 1 の結果をもとに診断に有用とされるバイオマーカーとして, 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 protein (TAU)の髄液中濃度をおのおのの特異抗体を用い ELISA 法にて測定した. 対象は 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ヤントがおこな

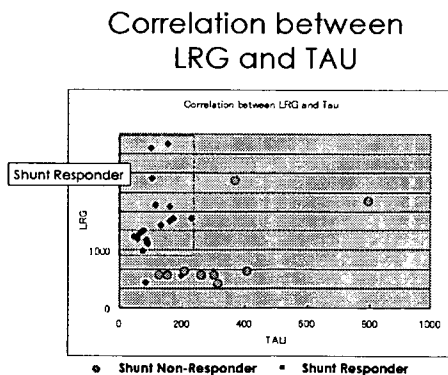
われた30例である。年齢60-85歳(mean74.1), 男性20例, 女性10例。

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 (MMSE, 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

研究1 iNPH患者髄液を2次元電気泳動像を行なうと下記のようになった。iNPH15例の髄液と対照12例の髄液を比較して11個の蛋白スポットに顕著な変化を認め, 増加している蛋白スポットより,6種類の蛋白が同定された。すなわち, α 1 antichymotrypsin (ACT), apolipoprotein D(apoD), apolipoprotein J(apoJ), haptoglobin, serum albumin, α -1-microglobulin/bikunin precursor (AMBP), 2つのイソフォームの leucine rich α -2-glycoprotein(LRG)であった。とくにLRGは対照患者の髄液での発現は極微量であった。このことからLRGがiNPH診断に有用なマーカーとなりえる可能性が示唆された。

研究2 タップテストおよびシャントを施行した30例の髄液中のLRG濃度, TAU濃度をELISA法で測定した。結果を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 Shunt Responder と Shunt Nonresponder を区別し得た(Fig.1)。



(Fig.1)

そこでLRG, TAUのcut off値をそれぞれ, 1000pg/ml, 200pg/mlと仮定し, Fig.2のごとくA,B,C,Dに4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

(Fig.2)

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 effectiveであった。また今回タップテスト陽性ならば,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 effectiveであった。タップテスト陽性と髄液中LRG1000pg/ml以上を組み合わせた診断法(Fig.3)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(Fig.3)。

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%

(Fig.3)

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%となり, さらにspecificityが改善した(Fig.4)。

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の順と考えられた。

Prognostic Factors for Positive Response

	LRG(+)	LRG(-)
TAU(-)	18	3
TAU(+)	0	7

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

(Fig.4)

D. 考察

iNPH と鑑別しなければいけない PSP などのパーキンソン関連疾患では、相手の合図により、外的キュー (cue sign) の影響で、短時間ならば歩行が改善してしまい、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、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高い診断率を得られると思われる。LRG 濃度が 1000pg/ml 以上、TAU 濃度が 200ng/ml 以下では、タップテスト陽性率、シヤ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ヤ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、神経症状の回復は期待できないと推定された。

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。

特発性正常圧水頭症における MRI 所見に関する研究

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)の画像所見は軽微な変化であり、その判定には十分な知識と経験が必要である。本研究では水平断における高位円蓋部所見の簡便な判定法を考案し、本法が高い診断精度を持つことを明らかにした。また、脳脊髄液領域に着目した画像統計解析手法を考案し、本症を高い感度・特異度で自動識別できることを明らかにした。これらの手法は 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: THC)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。本所見は冠状断 T1 強調画像にて判定されることが多いが、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。また、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。

今回、通常の水断 T1 強調画像における THC の簡便な判定法を考案し、その診断能を冠状断における所見と比較検討した。

また、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した。

B. 研究方法

1) 水平断における THC の視覚判定

iNPH 18 例、対照群 10 例を対象に 1.5T MRI 装置を用い水平断・冠状断 SE 法 T1 強調画像を撮像した。水平断では最上部から 2 断面のみを観察し、中央部の脳槽・脳溝が不明瞭なものを THC と判定することとした。連続確信度法による読影実験(5 名、3 回)を行い、ROC 解析にて検討した。

2) 画像統計解析による THC の自動判定

iNPH 12 例、Alzheimer 病(AD)15 例、対照群 13 例を対象に 1.5T MRI 装置を用い、矢状断 T1 強調容積画像を撮像した。VBM には SPM を用い、CSF map における対照群、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

1) 水平断における THC の視覚判定

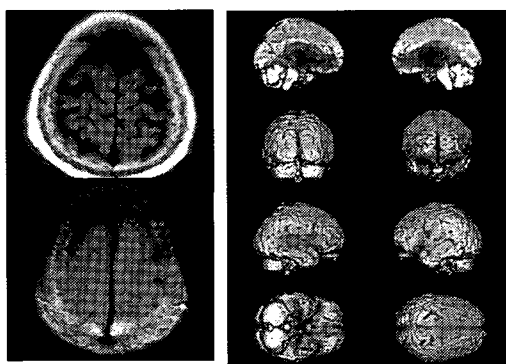
水平断と冠状断における THC 診断能は Az 値が各 0.95, 0.94 と極めて高く、有意差

を認めなかった。読影者間一致率も各 0.91-0.99, 0.89-0.98 と有意差を認めなかった。

iNPH の診断能は、水平断が Az 値 0.85, 冠状断が 0.87 であり、やはりほぼ同等であった。

2) 画像統計解析による THC の自動判定

CSF マップを対象とした両側検定 VBM を行った結果、iNPH では健常者、AD 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。高位円蓋部 ROI を用いた ROC 解析では、健常者、AD との識別に関する Az 値は各 0.99, 0.98 と極めて高かった。



THC (下段)

VBM (iNPH vs. control)

D. 考察

今回、水平断最上部断面に注目することで、初心者でも平易かつ正確に THC を視覚的に判定することができた。また、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 THC を自動検出することが可能となった。

iNPH における THC の判定は必ずしも容易ではなかったが、本研究による簡易視覚判定法と画像統計解析法を併用することで、THC の判定を平易かつ高精度に行うことができるようになった。これらの手法はスクリーニングや鑑別診断にも有効と考えられ、

その普及や啓蒙に努めていきたい。さらに、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。

E. 結論

簡便な視覚判定法と CSF マップを用いた画像統計解析手法を考案し、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

老人福祉施設入所者におけるiNPHの頻度の推定

分担研究者 和泉唯信 徳島大学神経内科

共同研究者 伊藤 聖 微風会ビハーラ花の里病院
梶 龍児 徳島大学神経内科

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)の老人福祉施設入所者での頻度はこれまでの報告では18%程度であるとされるも施設の種類の別での頻度はなお不明である。今回特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームへの入所者を対象とし、臨床症状、画像検査を行い iNPH の頻度の推定をおこなった。対象は特別養護老人ホームおよび短期入所生活介護施設入所者64名、養護老人ホーム入所者51名である。これ等のうち定型的な iNPH の画像を呈したものは全体で3名(2%)だった。その中でも要介護状態の高い利用者の多い特別養護老人ホームで頻度が高く、施設の種類の別により iNPH の頻度に差があると考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)の症状は歩行障害、認知症など高齢者においては非特異的であるため医療機関を受診しなかったり、また、受診しても鑑別がなされていないものが多かったと考えられる。これまで我が国においては iNPH の有病率の推定は行われているが、その多くは検診受診者や病院受診者を対象にしており、老人福祉施設入所者での頻度は不明である。福祉施設入所のきっかけとしては家庭の事情などのほか、歩行障害や認知症などの身体的症状を呈していることは多い。このため老人福祉施設入所者においては一般住民よりも iNPH の頻度は高い可能性がある。

今回iNPHの介護施設における有病率を推定し、臨床像を明らかにすることを目的とした。

B. 対象

特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームに入所した60歳以上の計148名である。男性30名、女性118名、年齢62歳～102歳。

臨床症状はJapan normal pressure hydrocephalus grading scale-revisedを使用し歩行障害、認知障害、排尿障害の各々の項目について重症度を0

～4の5段階で3徴候を評価し、HDS-R,MMSEを施行した。また、全般的機能の評価としてModified Rankin Scale(mRS)を用いた¹⁾。

頭部MRIはGE 1.0-T Signa Infinity HiSpeed Plusを用いスライス厚6mm、スライス間隔2mm、T1強調画像水平断にて両側側脳室前角間最大幅とその部位における頭蓋内腔幅の比Evans index (EI)を算出した。冠状断にて高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化の有無を判断した。

EIが0.3以上を呈したものを画像所見から脳室のサイズ、シルビウス裂、高位円蓋部および半球間裂などの所見を参考に石川ら²⁾の提唱した定型、ほぼ定型、非定型の3型に分類した。併せ診療録から症状発現からの期間、入所時点での診断名を調査した。

C. 結果

特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設および養護老人ホームに入所したものはそれぞれ54名、10名、51名、平均年齢85.3±9.8歳(62～101歳)、89.0±9.1歳(73～102歳)、82.1±8.4歳(65～99歳)。3徴で症候のみられなかったものはそれぞれ歩行障害2名(3.7%)、1名(10%)、17名(33.3%)、認知障害1名(1.9%)、

1名(10%)、9名(17.6%)、排尿障害は5名(9.3%)、2名(20%)、26名(51.0%)だった。HDSRで20点以下だったものは43名、5名、24名、MMSEで20点以下のものは40名、5名、18名であった。mRSも特別養護老人ホームで短期入所生活介護施設および養護老人ホームに入所したものよりも重症度の高いものが多かった。

EIが0.3以上だったものは特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホーム入所者でそれぞれ29名(53.7%)、1名(10%)、18名(35.2%)で、このうち3徴のいずれかを呈し、画像的に定型だったものは3名(5%)、0名(0%)、0名(0%)、ほぼ定型は12名(22%)、0名(0%)、8名(15.7%)、非定型は14名(25.9%)、1名(10%)、10名(19.6%)であった。

診断基準、参考項目³⁾より3徴のいずれかを呈し、画像上定型またはほぼ定型であったものの診療録上の主な診断名はアルツハイマー病13名、パーキンソン症候群2名、脳血管障害5名、脳萎縮1名、整形外科的疾患3名、その他2名で水頭症の診断をうけていたものは1名のみだった。症状の見られてからの期間は1年未満3名、1年から2年は2名、2年から3年2名、3年から4年4名、4年から5年5名、5年以上は6名、不明4名だった。

D. 考察

特別養護老人ホームは65歳以上であって、常時の介護を必要としかつ居宅においてこれを受けることが困難であり、やむを得ない事由により介護保険法に規定する介護老人福祉施設に入所することが著しく困難である者、または、介護福祉施設サービスに係る施設介護サービス費の支給に係る者などを入所させ、養護することを目的とする施設、養護老人ホーム：主に経済的な理由で居宅において養護を受けることが困難な65歳以上の自立者を入所させ、養護することを目的とする施設、短期入所生活介護施設：養護者の疾病その他の理由により、居宅において介護を受けることが一時的に困難となった高齢者に対して、短期間入所させ、養護することを目的とする施設と定義される。これら施設入所者ではiNPHの症状としてみられる歩行障害、排尿障害、認知症がみられることが多いが、その中でのiNPHの頻度は未だ不明である。今回の結果の介護施設入所者115名

の画像検査、臨床症候などより推定されたiNPHの頻度は2%~14%程度であった。

また、施設により入所理由、頻度に差が見られ、いずれも診断、鑑別診断が不十分であったと思われる例が見受けられた。特に認知症が先行したものでは歩行障害の鑑別はなされていなかった。原因の一つとして社会的な背景の関与が挙げられた。

E. 文献

- 1) McKhann G, Drachman D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- 2) 石川正恒、鈴木孝征、大脇久敬、ほか. 特発性正常圧水頭症のMRI/CT画像診断は可能か? *脳外科雑誌* 2006; 15: 619-25.
- 3) 日本正常圧水頭症研究会特発性水頭症診療ガイドライン作成委員会、特発性正常圧水頭症診療ガイドライン、大阪:メディカルレビュー社;2003

F. 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

特発性正常圧水頭症の手術経験、沖田進司 伊藤聖：第59回広島医学会総会、平成18年1月11日広島医師会館
合併症を有する高齢者正常圧水頭症での脳室腹腔短絡術、伊藤聖、沖田進司、松本昌泰：第18回日本老年医学会中国地方会、平成18年10月28日広島県情報プラザ
代謝性疾患にともなう認知症(ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症など)、伊藤聖：第59回広島医学会総会ラウンドテーブルディスカッション「認知症の早期発見と治療可能な認知症」18年1月11日広島医師会館
日地正典、伊藤 聖、堀江ノブコ、和泉唯信
拡散強調画像で特異な病変を呈した高齢発症の白質ジストロフィーの一例
第20回目で見る神経疾患懇話会・広島フォーラム
平成19年2月6日：ホテルグランヴィア広島

伊藤 聖 和泉唯信

特発性正常圧水頭症の頻度の推定- 老人福祉施設入所者における画像及び臨床症候での検討-
第8回日本正常圧水頭症研究会
平成19年3月10日ホテル仙台プラザ、宮城
診断までに長期間の経過を有した特発性正常圧水頭症と術後経過

伊藤聖

第2回広島 iNPH セミナー ホテルグランビア
広島 2006年8月
沖田進司、伊藤聖

特発性正常圧水頭症の手術経験

広島医学 60(3), 218-224, 2007

寺澤由佳、和泉唯信、中根俊成、梶龍兒、松崎和仁、永廣信治：正常圧水頭症と大脳皮質基底核変性症を合併していると考えられた1例. 国立医療学会誌 2006;60(8): 150-512

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

検診患者における脳室拡大と大脳白質病変に関する研究

分担研究者 稲富 雄一郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科医長

研究要旨

健常者における大脳白質高信号と脳室拡大の関係を検討した。対象は当院脳ドックを受診した50歳以上の健常者683例。Evans' index と Fazekas PVH grading の相関を調べた。さらに重回帰分析により、脳室拡大、白質高信号に相関する独立変数を検討した。Evans' index は PVH grading と弱い相関を認めた ($\rho=0.24$; $P<0.01$)。重回帰分析では Evans' index には年齢 ($\beta=0.032$; $SE=0.015$)、男性 (0.852; 0.191)、PVH grade (0.427; 0.165)が、一方 PVH 重症度には年齢(0.034; 0.003)、拡張期血圧(0.004; 0.002)、Evans' index (0.009; 0.002)、高血圧既往歴 (0.173; 0.053) が独立かつ有意な決定因子であった。健常者において脳室拡大と大脳白質病変は独立かつ有意な相関を認めた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (ideopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) における MRI 上の傍側脳室高信号域 periventricular hyperintensity (PVH) や深部白質高信号域 deep white matter hyperintensity (DWMH) といった白質変化が知られており、治療適応決定、予後推定の指標となるかどうか議論されてきた。しかしその臨床的意義は未確定である。

今回、我々は健康人における脳室拡大と白質変化の関係について検討した。

B. 研究方法

対象は当院脳ドックを受診した神経学的に異常なく、頭蓋内に脳疾患・外傷病巣を認めない683例(平均59歳、男性55%)である。これらについて脳室拡大と白質病変の重症度を比較検討した。

脳室拡大については MRI (FLAIR 画像、水平断) により、Evans' index、PVH については Fukuda の分類、DWMH については Fazekas の分類で評価した。脳室拡大と白質病変の相関関係は各スケールをまず Spearman の順位相関で評価し、また白質病変の重症度と各因子の関係をステップワイズ重回帰分析変数増加法で検討した。

なお、本研究は対象症例に対し各自の希望で通常の検診内容として実施された検査以外には、侵襲的介入を行うものではなく、また患者個々の情報は充分保護されているものと判断した。

C. 研究結果

Evans' index の平均は 0.248 ± 0.026 であった。19例(2.8%)が Evans' index >0.3 であった(図1)。PVH (Fukuda 分類の grade 1 以上) は 40%、DWMH (Fazekas 分類の grade 1 以上) は 29% であった。Evans' index は PVH ($\rho=0.24$; $P<0.01$) および DWMH ($\rho=0.24$; $P<0.01$) と弱い相関を認めた(図2)。

重回帰分析では年齢($\beta=0.034$; $SE=0.003$) 収縮期血圧 (0.004; 0.002)、Evans' index (0.019; 0.009)、および高血圧既往歴 (0.173; 0.053) が PVH 代有意な関連を認めた。一方、DWMH と有意な関連を認めたのは年齢 ($\beta=0.030$; $SE=0.003$) と高血圧既往歴(0.224; 0.049) のみであり、Evans' index とは有意な関係を認めなかった。

D. 考察

正常人においても脳室拡大と PVH は相関する可能性が考えられた。この結果は iNPH 患者

においても同様のことが言える可能性があり、iNPHにおける白質病変の臨床的意義は乏しい可能性もあると考えられる。本仮説はiNPH症例における経時的なMRIを含む評価により、検証される必要がある。

E. 結論

健常者において脳室拡大と大脳白室病変は独立かつ有意な相関を認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro

Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino.

Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. J Neurol Sci in press

2. 学会発表

稲富雄一郎、米原敏郎、橋本洋一郎、平野照之、内野誠。脳室拡大と白質病変。第15回日本脳ドック学会総会 2006.06.30, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案特許 なし

3. その他 なし

図1：対象患者のEvans ratio 分布

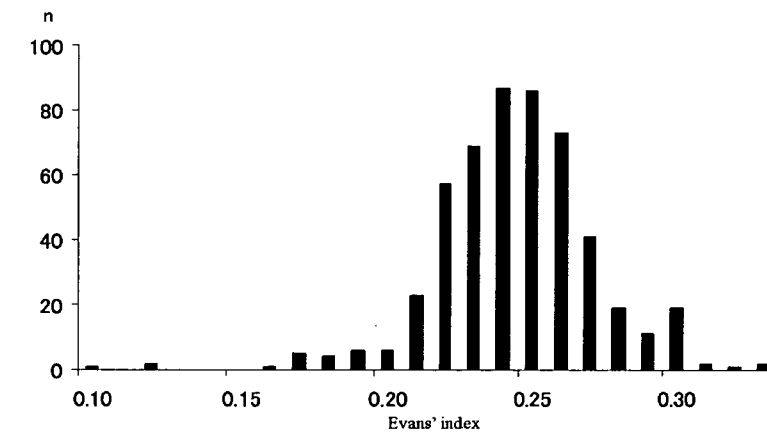
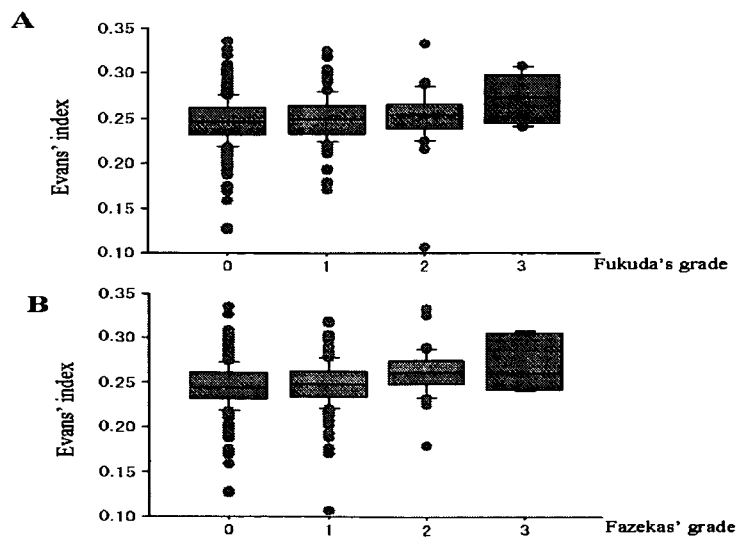


図2：対象患者のPVH, DWMH 重症度と Evans' index の関係



正常圧水頭症と関連疾患の剖検例を用いた病理学的検討

分担研究者 大浜栄作 鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門教授
共同研究者 堀川 楊¹, 小林啓志², 岡田隆晴³, 金子美紀子³, 伊藤雄二⁴, 岡田 夢⁴,
安原正博⁵, 宮田 元⁶
信楽園病院神経内科¹, 脳外科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⁵, 鳥取大学医学部脳研脳神経病理⁶

研究要旨

正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態の解明をめざして、平成17～19年度の3年間に剖検例を用いて病理学的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 平成17年度（ビンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討）

ビンスワンガー病（BD）は、臨床症状の類似性および一部の症例でVPシャント術が有効であることなどから、iNPHと一部共通する病態を有することが示唆されてきた。一方、近年iNPHに特徴的な画像所見が見出され、臨床診断上重要視されている。そこで、これまで我々がBDと病理診断した23剖検脳（男性18例、女性5例；死亡時年齢57～92歳、平均74歳；全経過1年8ヶ月～15年）を対象に、これらの10%ホルマリン固定脳のブレインカッティング時の外表および断面（5mm厚の冠状断スライス）所見の記載と写真を用いて、iNPHを特徴づける3つの画像所見、すなわち①高位円蓋部脳溝の狭小化、②局所性脳溝拡大、③シルビウス裂拡大の有無を検索した。その結果、23例全例において、これらの所見は認められなかった。この結果から、前記の画像所見は、iNPHとBDの鑑別に有用であること、および、両疾患は共に脳室拡大と大脳白質の変性・萎縮を示すものの、その成因は異なることが示唆された。

2. 平成18年度（特発性正常圧水頭症の病理所見）

2004年に発表されたiNPHの診断基準によってdefinite iNPHと診断された症例（死亡時75歳、全経過15年）の剖検所見を初めて報告した。

脳重量は920gと著しく減少していたが、脳回萎縮、脳溝の開大は認められなかった。断面では、脳室系の中等度の拡大が見られた。主病変は深部白質よりも脳回内白質に強い有髄線維の消失であった。病変部では、血管周囲の有髄線維は保存されていた。また、オリゴデンドログリアとアストロサイトが共に減少し、残存アストロサイトの多くはclasmotodendrosis（突起破壊症）に陥っていた。こうした大脳白質の変化は前頭葉で最も強く、側頭葉、後頭葉では軽度であった。変化の最も強い右上前頭回の脳回内白質は嚢胞化し、嚢胞のひとつは、その内面を全周性に膠原線維で被われていた。血管系では、細動脈と毛細血管の硬化が著明であった。大脳基底核や視床に高血圧性血管症の所見は認められなかった。これら病理所見から、本例の大脳白質変性の発生には、髄液循環動態の異常、細動脈や毛細血管硬化による脳血流の低下（脳虚血）が重要な役割を演じていることが示唆された。

3. 平成19年度（iNPHにおけるアクアポリンの消失）

アクアポリン4（aquaporin 4:AQP4）はアストロサイトの水チャネルを構成する蛋白質であり、脳における水分の移動や脳脊髄液量の調節に重要な役割を演じていることが示唆されている。昨年度報告したように、iNPHの大脳白質病変

の発生と進展に、アストロサイト (AQP4) が関与している可能性があることから、iNPH 剖検例を用いて、その大脳白質病変部における AQP4 の発現について免疫組織化学により検討した。その結果、本例の大脳白質病変部ではアストロサイトの AQP4 の発現は低下～消失していることが示された。このことは、アストロサイトが水分の移動 (流入や排出) の調節機能を失っていることを示唆する。脳浮腫発生の早期または急性期にはアストロサイトの AQP4 の発

現は増強していることが、主に動物実験で認められている。今回の我々の iNPH 例は全経過が 15 年と長く、かつ病変が非可逆的になっていることが、死亡 4 年前になされた 2 回目の VP シヤント術が無効であったこと、および画像所見から示唆されている。今後、VP シヤント術が有効な時期、すなわち、大脳白質病変が可逆的な時期における AQP4 の発現を検索する必要がある。