

特発性正常圧水頭症の認知機能障害に関する研究

分担研究者 数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
研究協力者 久保嘉彦、荻野 敦、三好紀子、木村修代、吉田哲彦、木藤友実子、徳永博正
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究要旨：特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）の認知機能障害の様態およびその評価法に関する一連の研究を行った。平成17年度はアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の認知機能障害とiNPHのそれとを比較し、iNPHでは、記憶、見当識の障害はADよりも軽度であるが、前頭葉機能が関連する認知機能が重度であることを明らかにするとともに、認知機能評価が両疾患の鑑別に有用であることを明らかにした。平成18年度にはiNPHの3徴を評価するための世界で初めての尺度であるJapanese NPH grading scale-revised (JNPHGS-R)を標準化した。平成19年度は髄液排除試験に伴う認知機能、歩行機能の変化の推移を検討した。iNPH例を対象に、認知機能および歩行機能の髄液排除前、1日後及び1週後で評価したところ、改善例においては、歩行および前頭葉機能は、排除1日後より改善が認められその効果は1週後も持続した。全般性認知機能、あるいは記憶機能は排除1週間になって改善を認めた。機能によって改善時期が異なるため、正確な評価のためには髄液排除後の機能評価時期を機能ごとに設定する必要があると考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）の認知機能障害の詳細を明らかにすることは、他の認知症との鑑別のために重要である。平成17年度はiNPHの認知機能障害を、認知症の原因疾患として最も多いアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）のそれと比較することで明らかにし、またiNPHとADの鑑別における認知機能検査の有用性を検討した。平成18年度は、我々が作成していたJapanese NPH grading scale-revised (JNPHGS-R)を平成17年度の研究で明らかになった認知機能障害の特徴に従い一部改変した。その上でJNPHGS-Rを標準化した。JNPHGS-Rを用いた髄液排除試験はシャント術の効果予測に有用であると考えられるが、髄液排除後の症状評価を排除後何日目に行なうべきかについては明らかにされてこなかった。そこで平成19年度は髄液排除後の歩行および認知機能の変化様式を検討し、どの時点で評価するのが最も有効かを明らか

にした。

B. 研究方法

平成17年度研究ではiNPH群は、当施設および兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院から、①iNPHの3徴のいずれかを呈し、②Magnetic Resonance (MR)画像で脳室拡大所見を認め、③髄液排除試験で症状の改善を認めた患者を選択した。対照のAD群は、NINCDS-ADRDAのprobable ADの診断基準を満たし、年齢、性別、MMSEの得点でiNPH例とマッチさせて、iNPH1例につきAD2例ずつを選択した患者である。認知機能検査としては、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)を施行し両群間で成績を比較した。

平成18年度研究では当施設、北野病院脳神経外科および西宮協立脳神経外科病院を受診し、①1つ以上のNPHの3徴の症状を呈し、

②MRIでEvans Index >0.3を満たすiNPH例を選択した。全例について髄液排除を行い、その前後に2名の評価者が独立してJNPHGS-Rで評価し、これらのスコアの一致率を κ 係数で評価した。また髄液排除前後に、Timed Up and Go test (TUG) および Gait Status Scale (GSS)で歩行を、MMSE、Frontal Assessment Battery (FAB)、Trail Making Test-A(TMTA)で認知機能を、International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)で排尿を評価した。そしてJNPHGS-Rの3徴のスコアとそれぞれの検査結果との相関をスピアマン順位相関分析で検討することによって妥当性を検討した。また髄液排除前後でJNPHGS-Rのスコアが改善した群と改善を認めなかった群に分けて、この群間で各検査の成績の変化に差があるか否かを検討した。

平成19年度研究では対象は平成18年度研究と同様の患者群で、全例に対して髄液排除を行い、その前と1日後および1週後に単一の評価者が認知機能および歩行を評価した。歩行の評価はTUGおよびGSSで、認知機能はMMSE、FAB、TMTで評価した。各々の検査ごとに、1日後および1週後のいずれかの時点で髄液排除前より成績の改善を認めたものを改善群、いずれの時点においても改善を認めなかったものを非改善群と分類し、repeated ANOVAを用いて両群における検査成績の変化様式について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は認知症患者の臨床データを扱うため、個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに、解析はデータを匿名化した後におこなった。

C. 研究結果

ADと認知機能検査の結果を比較したところ、iNPHで有意によかった項目は、ADASの見当識、WMS-Rの全般性記憶と遅延再生であった。逆にiNPHが有意に悪かった項目は、WMS-Rの注意/集中、WAIS-Rの数唱、算数、積木模様、符号であった。この結果よりiNPH

HはADよりも前頭葉機能障害が重度である一方、記憶、見当識は保たれることが明らかになった。さらに判別分析の結果、WMS-R全般性記憶、WAIS-R数唱、WAIS-R符号、WAIS-R類似が有意な因子として抽出され、これらの用いることによってiNPHとADを各々85.7%の確率で有効に分類できると考えられた。

JNPHGS-Rの標準化研究の結果については、JNPHGS-Rの3徴全てに於いて検査者間一致率 κ 係数が0.75以上でエクセレントであった。またJNPHGS-Rの歩行スコアとTUGおよびGSSとの相関、認知スコアとMMSE、FAB、TMTAとの相関、および排尿スコアとICIQ-SFとの相関は有意で妥当性も確認された。さらに髄液排除前後にJNPHGS-Rのそれぞれのスコアが1以上改善したか否かで分類された改善群と非改善群との間で、歩行に関してはGSS、認知に関してはMMSE、排尿に関してはICIQ-SFで有意差を認めたことより、JNPHGS-Rによって髄液排除による変化を測定できると考えられた。

髄液排除後の歩行および認知機能の変化様式の検討では、髄液排除によって排除1日後か1週間後に改善を認めた改善群では、TUG、GSSおよびFABでは1日後において有意な改善を認め、1日後と1週間後の成績は同程度であった。TMTでは1日後において改善の傾向を認め、1週後に有意な改善を認めた。これに対してMMSEでは1日後では改善を認めず、1週後に有意な改善を認めた。このことより髄液排除による症状の改善の時期は症状によって異なることが明らかになった。

D. 考察

今回の一連の研究により、iNPHとADとの鑑別を、認知機能検査を用いて簡便にかつ鋭敏に行うことができるようになった。ADを除外診断されたiNPH例には、さらにiNPHの診断を正確にするため、かつシャント術の効果予測を行うために髄液排除試験を行う。この髄液排除試験を行うためにこれまでに色々な評価法が用いられていた。しかしiNPHの症状評価を行うための標準化された尺度はなかった。

今回の研究によりJNPHGS-Rが標準化され、この尺度は高い信頼性、妥当性ととも症状の変化をとらえうることが証明された。この尺度を用いることによって髄液排除試験の感度、特異度があがると考えられる。さらに最終年度の研究結果によって、髄液排除試験においてJNPHGS-Rに併用されるTUG、GSS、FAB、TMT、MMSEの適切な評価時期が明らかになった。すなわち、TUG、GSS、FAB、TMTは排除1日後に評価すれば変化を捉えうるが、MMSEについては1週後でないとは変化は捉えられない。今回のこの知見に従って評価時期を設定すればより正確な評価が出来ると考えられる。

E. 結論

①iNPHでは、前頭葉機能が関連する認知機能の障害がADよりも重度である一方、記憶、見当識は保たれている。そして、認知機能検査はiNPHとADの鑑別に有用である。

②iNPH患者の認知機能障害の特徴を考慮して作成されたJNPHGS-Rの信頼性と妥当性が確認された。本スケールを標準的に使用することで髄液排除試験の評価などの信頼性の向上が期待される。

③iNPHでは症候によって髄液排除後の改善の速度が異なる。従って、髄液排除後の症状評価の時期は、評価項目によって適切な時期を選択する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Miyoshi N, Kazui H, Oginō A, Ishikawa M, Miyake H, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M. Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20:71-76, 2005

Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M. Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:113-9, 2006

Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y,

Kimura N, Tokunaga H, Ogino A, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (in press)

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価法. *認知神経科学* 7:240-244, 2005

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害と診断. *老年医学* 43 : 1484-1494, 2005

三好紀子、数井裕光、武田雅俊.特発性正常圧水頭症の臨床症状および検査. *内科* 95:809-813, 2005

久保嘉彦、数井裕光、武田雅俊.特発性正常圧水頭症の症状と評価法. *脳* 21 8:168-172, 2005

荻野淳、数井裕光、三好紀子、橋本衛、大川慎吾、武田雅俊.特発性正常圧水頭症の認知機能障害.第6回日本正常圧水頭症研究会発表論文集 p36-38、メディカルレビュー社、大阪、2005

三好紀子、数井裕光、荻野淳、石川正恒、三宅裕治、徳永博正、池尻義隆、武田雅俊.特発性正常圧水頭症における認知機能障害と歩行障害の関係.第6回日本正常圧水頭症研究会発表論文集 p36-38、メディカルレビュー社、大阪、2005

数井裕光.「治る認知症」特発性正常圧水頭症の診断のポイントは何ですか. *クリニシアン* 53 : 321-324, 2006

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害をめぐって. *老年精神医学雑誌* 17 : 417-422, 2006

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24:1245-1247, 2006

数井裕光.治る認知症を見逃さない(特発性正

常圧水頭症).絵でみる心の保健室(武田雅俊、田中稔久監修、大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室編集)pp70-73、アルタ出版、東京、2007

2. 学会発表

Kazui H. Diagnosis and management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. International Psychogeriatric Association 2007 Osaka Silver Congress, Satellite Symposia, Osaka, October 14-18, 2007.

Kubo Y et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. International Psychogeriatric Association 2007 Osaka Silver Congress, Satellite Symposia, Osaka, October 14-18, 2007.

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害.兵庫脳研メモリアルカンファレンス、東京、2005.4.15

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害.第10回認知神経科学会学術集会 シンポジウム「痴呆性疾患における認知機能障害の特徴」、京都、2005.7.9-10

数井裕光.特発性正常圧水頭症の認知機能障害.第19回老年期痴呆研究会、東京、2005.7.23

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断—臨床症状・画像診断を中心に—.第3回iNPHセミナー—特発性正常圧水頭症:再考と発展、東京、2005.7.30

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断と治療.第8回堺認知症カンファレンス、堺、2005.10.22

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断—臨床症状・画像診断を中心に—.神戸iNPHセミナー—特発性正常圧水頭症:再考と発展、神戸、2005.11.5

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断と治療.名古屋大学大学院医学系研究科大学院基礎医学特論、名古屋、2006.1.20

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断と治療.大阪市住吉区医師会医薬情報交換会、大阪、2006.1.27

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断—認知機能・画像診断を中心に—.名古屋iNPHセミナー、名古屋、2006.3.17

数井裕光.NPHGSR、およびその他の臨床評価に関する解析テーマ.SINPHONI 委員会会議、東京、2006.5.13

数井裕光.特発性正常圧水頭症の診断.第16回中部老年期痴呆研究会、名古屋、2006.10.14

久保嘉彦、吉田哲彦、木藤友実子、木村修代、三好紀子、荻野淳、徳永博正、数井裕光、三宅裕治、石川正恒、武田雅俊.特発性正常圧水頭症患者の髄液排除試験における認知機能及び歩行機能の変化様式.第30回日本高次脳機能障害学会、福岡、2006.11.16-17

数井裕光.認知障害、評価方法、アルツハイマー病との鑑別.ティーチ・イン・セミナーiNPH診療のState of the Art、仙台、2007.3.9.

数井裕光.iNPH 症例の介護負担とタップテストの最適化に関する検討.特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究—診断法及びシャント術の効果・安全性に関して— SINPHONI 全体会議、神戸、2007.5.12.

数井裕光.iNPH におけるタップテストの有用性.関西iNPHセミナー2007—iNPH 共同研究報告と病態解明—、大阪、2007.9.29.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし

市中病院神経内科における正常圧水頭症（iNPH）診療に関する研究

分担研究者 後藤 淳 東京都済生会中央病院神経内科

共同研究者 遠山周吾、荒川千晶、守屋里織、野越慎二、足立智英、

安芸都司雄、浅田英穂、植田敏浩、中川晋、高木 誠

東京都済生会中央病院 脳卒中センター神経内科、脳血管内治療科、
脳神経外科、臨床研修室

研究要旨

iNPHの適切な診断と治療のためには、患者とその家族の訴えを適切に捉え、正確な知識に基づいて専門施設へのトリアージを行う初診医、プライマリケア医と専門施設との連携が不可欠である。市中病院神経内科としての当施設の特性を踏まえ、臨床の現場における様々なレベルの課題を抽出し検討し、iNPHの不幸な歴史を繰り返さぬために患者サイド、医療サイドの問題を明らかにした。プライマリケアの段階での適切なトリアージの観点から、初期臨床研修にも注目し、卒然卒後教育を含めた啓発の重要性も示唆された。

A. 研究目的

正常圧水頭症を疑われ市中病院神経内科を受診する患者の多くは、歩行障害などの古典的 trias や画像上の脳室拡大を契機とし、複数の医療機関を経ることもあり、鑑別診断や治療適応の判定に苦慮することも少なくない。診療上の課題が多い非典型例/境界例を検討し問題点を明らかにすることを試みた。

さらにiNPHの疾患、病態概念が探索され、適切な診断と治療、ケアが普及するためには、診療ガイドラインや難病情報センターなどの情報とfirst touchを担う医師の認識や啓発も重要である。プライマリケアを重視した初期臨床研修の現場で、研修医の認識や研修の機会を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

(1) 当科で正常圧水頭症と関連する病態が疑われ、シャント術が実施され患者本人の同意が得られた2症例を検討した。受診動機、臨床症状経過、画像を含む各種補助検査、鑑別診断、患者と本人への説明と受け止め、シャント術を中心に検討した。説明と同意を得た上で、個人情報保護に十分留意

し、倫理面への配慮を行った。

(2) 難病情報センターで公開されている解説項目を中心に臨床研修医の協力を得てアンケート形式で調査を行う。正常圧水頭症を含む疾患について、卒前教育、初期研修などにおける研修医の認識や学びの機会の現状を調査する。日常臨床において頻度の高い高齢者の歩行障害、記憶障害、排尿障害も踏まえて、知識としての学びの機会とともに直接診療にふれる機会についても検討する。

C. 研究結果

(1) 境界症例の検討から臨床現場での病態診断法や障害の評価法の標準化とともに、シャント術の効果に臨界期があるのかなど、NPH 診療におけるさまざまな問題が示唆された。

a. 受療者(患者)と家族レベルの問題として；受診動機とそのタイミング、初診の診療科、受診から診断までの流れ、iNPH 概念の混乱を背景とした情報不足や未整備のインフォームドコンセント、iNPH 診療における patient's delay と doctors' delay、iNPH 患者と家族のための生活指導、生活リハビリ、転倒事故、骨折予防の具体的対策、社会資源の体系化など。

b. 医療機関あるいは医師レベルの問題として；iNPH 概念の混乱を背景とした様々な *vias*、内科系と外科系の連携、臨床症状の定量的評価と治療効果の客観的評価の問題、シャント術有効性の臨界期の問題、関連疾患の適切な鑑別と確定診断が得られない過程でのインフォームドコンセント、セカンドオピニオンのあり方、診療の標準化への努力と個々の症例に応じたオーダーメイド医療の充実、*treatable gait disturbance* のための診療科を超えた診療指針の必要性など

c. 医学的課題として；iNPHの病態生理、機能的病態としての側面(髄液動態、脳循環代謝)をベッドサイドでとらえる方法論の限界、MRI冠状断での高位円蓋部の脳溝狭小化やシルビウス裂開大などの特徴的な画像所見の背景となる髄液動態と症候の責任病態、*tap-test* 反応性の交通性水頭症または歩行障害の鑑別、認知症をきたす疾患におけるNPH病態の臨床的意義など。

(2) 臨床研修医へのアンケートから

アンケートの対象：当院初期臨床研修医 28名(1年目12名, 2年目16名;出身校21校)、アンケート形式：Yes/No(一部記述式)

iNPHに関する基本的知識や意識を当院の初期臨床研修医を対象に検討した。21の医学校出身の28名の研修医の協力を得た(回収率68%)。回答までに半数以上が救急外来、内科総合病棟、神経内科の研修を修了していた。正常圧水頭症について、*term*としては知っていても(100%)、患者さんに説明できる(42%)レベルは限られていた。卒後教育における神経系疾患への実際的なアプローチには、知識としてのレベルと解離を認めた。卒後、初期研修レベルでも、研修医による意識の差は大きく、ほとんど理解していない者から、自ら学び専門家にも迫る者まで幅広かった。

D. 考察

(1) 典型的なNPHと異なる症例を検討した。症例1は、典型的3徴を欠き、画像上は典型的な高位円蓋部の脳溝狭小化を示したが、歩行障害と認知障害のいずれも軽症であった。患者本人と家族の強い希望を背景に適応が検討されシャント術に至った。症例2は、脳萎縮による‘*hydrocephalus ex*

vacuo’が示唆され、経過観察中にタップテストを含む補助検査からNPH病態との異同や症候性NPHの可能性が問題となった。家族はインターネットなどで積極的に情報収集し、治療のゴールデントimeを逃すことなくシャント術を実施することを希望した。*treatable gait disturbance* としても社会的な関心が高まっている疾患としての“正常圧水頭症”の治療方針の決定における家族の役割の重要性が示唆された。今後、本疾患の治療とケアの方針を検討するにあたり、患者と家族の積極的治療の希望への対応につき様々な課題が確認された。我が国で作成された診療ガイドラインは、特発性水頭症の診療において、極めて重要な役割を果たしつつあるが、現状は、診療科や個々の医師の間でも認識が異なる。臨床の現場にありふれた症候から特発性水頭症を疑い、適切な診断過程を経て治療に至るには、様々なレベルで解決すべき課題があることが示唆される。

今回の症例は、いずれも家族レベルの問題と医師のレベルでの問題と医学的課題が、診療の現場で問われていたが、その内容は異なっていた。NPHと診断することと、診断されたNPHをいつ治療すべきかという根拠をどこに求めるか。著明な大脳白質病変を有し、タップテスト反応性の臨床症状を有する疾患をいかに扱うべきかという点にある。

市中病院神経内科施設としての当院で経験されたNPHとその関連疾患について、臨床的に検討し、患者と家族のサイド、医療者サイドから、診療上の問題点を抽出することを試みた。とくに典型的ではない症例においては、*clinical evidence* 以前の様々なレベルでの課題が明らかとなった。NPHとその関連疾患については、発症機序や病態生理についても未知の点が多く、症例の集積や適切な診断と治療適応の判定においても、標準化された補助検査法や臨床の現場で再現性の高い評価法が求められている。NPHの発症や進行に関連する因子が明らかになれば、一次予防や二次予防も可能となることが示唆される。

E. 結論

市中病院におけるiNPHの診療現場での課題を

症例に基づき検討した。診断と治療介入に際して患者家族サイド、医療者サイドの様々な問題が示唆された。

iNPH の適切な診断、治療の前提として、プライマリケア医レベルでの適切な知識に基づくトレーニングが不可欠である。臨床研修病院におけるiNPH 診療においては、将来のプライマリケア医も含めた、臨床教育の重要性も示唆された。

参考文献

- 1) 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン、第1版、日本正常圧水頭症研究会 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会（編）メディカルレビュー社 大阪 2004。
- 2) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et.al. :CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry . Am J Neuroradiol. 19(7):1285-6, 1998.

正常圧水頭症の排尿障害に関する研究

分担研究者 榊原 隆次 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. 国際禁制学会の方法に準じた尿流動態検査(UDS)の対象は特発性NPH(iNPH)患者42名で、男性36名、女性6名;平均年齢72歳である(62-83歳)。2. N-isopropyl- p-[¹²³I]- iodoamphetamine (IMP)脳血流 SPECT 検査および排尿障害を指標とした統計画像解析(3D-SSP法)の対象はiNPH 100名であり、男性58名、女性42名;平均年齢74歳である(60-84歳)。

C. 研究成果および考察

1. UDSの結果、蓄尿期の平均初発尿意量は134.1 ml とほぼ正常だが、膀胱容量は200 ml と低値を示した(健常対照では平均405 ml)。同時に排尿筋過活動が95%に認められた。男女少数例で残尿がみられた。
2. 排尿障害と関連して右優位両側前頭葉皮質、左下側頭回の血流低下がみられた。さらに、排尿障害と関連して右上前頭回、左内側前頭・頭頂回、両側後部帯状回、左橋中脳の血流亢進がみられた。歩行・認知障害の程度を合致させた

群でも同様の結果が得られた。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

(1.) 論文発表

- Asahina M, Hiraga A, Hayashi Y, Mizobuchi K, Sakakibara R, Lee K, Hattori T : Ischemic electrocardiographic change induced by exercise in a patient with chronic autonomic failure Clin Auton Res 16: 72-75 2006
- Hiraga A, Sakakibara R, Mori M, Yamanaka Y, Ito S, Hattori T : Urinary retention can be the sole initial manifestation of acute myelitis J

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

特発性性常圧水頭症(iNPH)の認知機能障害に関する研究

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

研究要旨

iNPH患者 20例についてタップテスト及びシャント術後で認知機能を評価した。その結果、1)iNPHの認知機能障害の特徴は全般的知的機能の低下の程度に比較して、前頭葉機能低下がより顕著に障害されること;2)タップ前後・シャント後で注意機能・全般的知的機能・語想起能力・構成能力は改善する場合もあるが、既に低下した前頭葉機能は改善しないこと;3)iNPHのシャント後長期の認知機能改善はタップ前後での変化のみでは予想できないこと、などが明らかになった。iNPHの治療においてはシャント術が歩行障害を改善させることが重視されているが、社会復帰の面では前頭葉機能障害が軽度な時期に早期診断することが重要である。

A. 目的

特発性性常圧水頭症(iNPH)の認知機能障害の特徴を明らかにし、シャント術前後を比較して治療効果の予測及び回復課程を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象: 日本正常圧水頭症研究会診療ガイドラインに基づいて possible iNPHと診断された症例で、3年間の研究期間の間にタップテストあるいはシャント術後で認知機能の評価を施行しえた患者は20例である。その内訳は男性15名、女性5名で、年齢平均は75.4歳(59歳~85歳)である。

方法: 認知機能評価としてタップテストあるいはシャント術の前後に注意・集中の指標である数唱、逆唱、視覚性探索・ワーキングメモリの指標として Trail Making Test(TMT)AおよびB、全般的知的機能の指標として Raven Colored Progressive Matrices(RCPM)、言語機能の指標として語想起(カテゴリーからの想起、語頭音からの想起)、頭頂葉の構成能力として積み木課題(WAIS-R6)を施行した。

(倫理面への配慮)予め被験者に説明し同意を得て検査を行なった。学術発表において、個人

情報の匿名化に配慮した。

C. 結果

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

D. 考察

iNPHの認知機能検査に関する検討では、初年度の検討で数唱は正常範囲であるが、逆唱、TMT-B、語想起など前頭葉機能に負荷のかかる認知機能が選択的に想起から障害される事を明らかにした。シャント手術の前後で比較したところ、歩行障害は改善するが、進行した前頭葉機能障害は回復しにくいことが明らかになった。すなわち、治療効果の視点から歩行障害

が重視されているが、認知機能障害が軽度な時期に確定診断と治療することが社会復帰に重要であると考えられる。

E. 結論

- 1) iNPHの認知機能の特徴は、全般的知的機能の低下の程度に比較して、前頭葉機能低下が顕著であるという解離である。
- 2) シャント術により全般的知的機能は軽度なものは改善する場合は有る。しかし、いったん低下した前頭葉機能は改善し難い。
- 3) iNPHのシャント後長期の認知機能改善は、タップ前後での変化のみでは予想できないこと、術後の緩徐な回復の可能性については経過の経過追跡が必要であること。

F.健康危険情報

該当事項なし

G.研究発表

1.論文発表

大槻美佳、佐々木秀直、岸本利一郎、村田純一、北川まゆみ: 特発性性常圧水頭症における認知機能障害の特徴 -タップテスト前後、シャント手術 1 ヶ月後での比較. 医療 2006;60(7):448-452

2.学会発表

該当事項なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当事項なし

2.実用新案登録

該当事項なし

3.その他

該当事項なし

正常圧水頭症への神経内視鏡の応用：最新機器の使用経験から

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 近年発展が目覚ましい神経内視鏡は、非交通性正常圧水頭症に対する治療 tool としてその確固たる地位を占めつつある。本研究では当科における最新の内視鏡の使用経験から、正常圧水頭症に対するその治療に対する役割、利点や改善点について検討した。その結果、最新の硬性鏡、軟性鏡の使用により今まで以上に手術適応は拡大しつつあり、より安全で確実な正常圧水頭症の治療が可能となりうることが示唆された。

A. 研究目的

比較的正常圧を示す非交通性水頭症、すなわち、中脳水道狭窄症、中脳グリオーマ、マジャンディー孔、ルシカ孔の狭窄や後頭蓋窩嚢胞性病変に対しては、標準化された治療法としての脳室腹腔短絡術とともに、近年の神経内視鏡の発展に伴い、第3脳室底開窓術も盛んに行われるようになった。その手術成績を非交通性水頭症に限ると、脳室腹腔短絡術に劣らないとの報告も散見されるようになった。このような背景の中、我々は、最新の神経内視鏡をさまざまな背景疾患を有する正常圧水頭症に対して使用する経験を得、これらの疾患への応用の可能性について検討した。

B. 研究方法

症例は、最近3年以内に神経内視鏡手術を行った、画像上非交通性が疑われ、頭痛、記憶障害、歩行障害、失禁などの症状を呈する正常圧水頭症の患者。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 CCD カメラを先端に配した高画質の軟性鏡、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、終板などの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

全患者数は26名で、うち何らかの形で内視鏡的に第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抜去+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て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 9th 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

iNPH の診断における経頭蓋的磁気刺激法の有用性についての検討

分担研究者 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科部門
川上忠孝 自治医科大学内科学講座神経内科部門

【研究要旨】

iNPH はパーキンソン病(PD)や進行性核上性麻痺(PSP)等の、小刻み歩行やすくみ足等の特有な歩行障害を呈するパーキンソン症候群との鑑別が問題となることがある。本学会議の研究において、2005 年度には経頭蓋的磁気刺激検査(TMS)による iNPH とパーキンソン病(PD)及び進行性核上性麻痺(PSP)の鑑別を試みた。iNPH・PSP・PD 症例に対して TMS による大脳皮質の安静時刺激閾値(MT)と抑制時間(SP)を測定し、Control 群(NC)と比較検討した。その結果、NC との比較では、iNPH では SP は延長、MT の軽度低下を示し、PSP では SP は延長し MT は軽度上昇した。PD では SP は短縮し MT はほぼ同じであった。TMS を用いて MT・SP を測定することにより NPH と PD、PSP を鑑別することが可能であると考えられ、TMS はパーキンソン症候群の診断の一助になりうると結論した。

今年度の報告では、iNPH が疑われた 2 症例について、TMS や tap test・MRI 画像検査などで検討を行った。以前の報告では、iNPH 症例では TMS による SP が延長することを示したが、今回の 2 症例では tap test による反応に違いがあり、一方は iNPH ではない可能性があるかと判断したが、TMS による両上肢の SP は 2 例とも差違を認めなかった。TMS による iNPH の診断には、SP のばらつきが比較的大きいため、tap test の効果予測には TMS よりも頭部 MRI の所見が有用であると考えられた。

【はじめに】

経頭蓋的磁気刺激検査(transcranial magnetic stimulation : TMS)は、電磁誘導によりコイルに生じる渦状の誘導電流を利用し、頭蓋内の脳実質や脊髄からの神経根を刺激する方法である。最近では、検査法としてのみではなく、頻回刺激によりうつ病の治療に応用したり、ジストニア治療に対する臨床研究が行われたりしている。

運動野にある一定以上の刺激強度の磁気刺激を加えると、対応する部位の筋に運動誘発電位(motor evoked potential : MEP)が誘発される。この MEP が誘発される最小の刺激強度を安静時刺激閾値(motor threshold : MT)と言い、出力に対する%表示(最大 100%)で表す。目的となる筋に随意収縮を加え、MT の 1.2 倍の強さで TMS を運動野に加えると、TMS 直後の MEP の立ち上がりからおおよそ 100~200msec の休止期において再度筋収縮が出現することが知られており、これを抑制時間(silent period : SP)と呼んでいる。2005 年度には、iNPH と PD、PSP の 3 疾患の鑑別のため、TMS により誘発される SP と MT の検討を行った。TMS 検査は保険診

療上認められた検査法であり、患者には全て検査に対する informed consent を得ており、倫理上の問題は無いと判断した。

【TMS の方法】

上肢は円形コイル、下肢はダブルコーン型コイルを用い、それぞれのコイルの中心を Cz に置き、母指対立筋(上肢)と前脛骨筋(下肢)に表面血電極を装着し記録した。50 μ V 以上の MEP が半数以上出現するときの刺激強度を刺激閾値(MT)とした。ついで、母指対立筋(又は前脛骨筋)に随意収縮を加えながら、MT の 1.2 倍の強さで TMS を繰り返し(約 10 回)施行し、得られる筋電図を加算処理して SP の値を測定した。SP は MEP の立ち上がりから再度筋収縮が出現するまでの時間とした。

【iNPH・PD・PSP の検討】

iNPH 24 症例(平均 71.4 歳)、PD 73 症例(64.0 歳)、PSP 53 症例(68.5 歳)、NC 10 症例(58.4 歳)について検討した。(右グラフ参照)

iNPH : MT=46.5 \pm 7.6%、SP=151.1 \pm 48.4msec
PSP : MT=55.3 \pm 10.9%、SP=161.4 \pm 40.9msec
PD : MT=50.2 \pm 10.4%、SP=103.8 \pm 31.4msec

NC : MT=49.4±6.3%、SP=127.5±37.9msec

iNPHでは、NCと比較してSPは延長し、MTは軽度低下する傾向を認めた。PSPでは、NCと比較してSPは延長(P<0.05)し、MTは軽度上昇する傾向を認めた。PDでは、NCと比較して、SPは短縮するがMTはほぼ同じ値をとった。

この結果、TMSを用いてMT・SPを測定することによりパーキンソン症候群(パーキンソン病、PSP)とiNPHを鑑別することが可能であると考えた。

【術後経過をTMSで観察した症例】

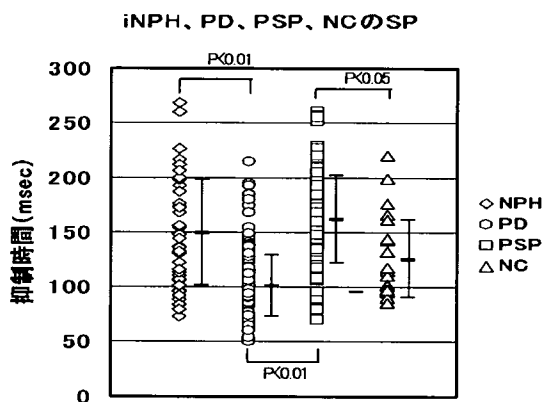
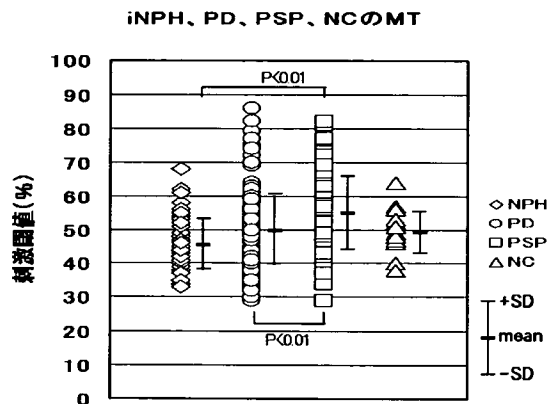
昨年度は、shunt手術により歩行障害が著明に改善したiNPH症例のTMS変化を経時的に観察し報告した。iNPHでは術後SPが短縮することを予想したが、実際はMTは上昇傾向を示しSPは一定の傾向を示さなかった。

【iNPHが疑われた2症例の検討】

詳細は今年度の研究報告書に記載している。2症例とも臨床的には小刻み歩行や後方突進現象、軽度のwide baseを認めていた。症例1ではtap testにより認知機能・UPDRS-III・歩行時間の何れにおいても改善を認めた。一方、認知症の合併を認めず、MRIでもSylvius裂開大や高位円蓋部の脳溝拡大を認めない症例2ではtap testにより歩行状態は改善しなかった。TMSでは2症例ともSPは正常だったが、tap testは症例1では有効であり、症例2では無効であった。画像所見やtap testを加えた臨床的診断の方がより確実である可能性が考えられる。

【考察】

iNPHとPD、PSPのTMSによる比較検討では、iNPHにおけるSPの延長傾向とMTの低下傾向を示し、パーキンソン症候群の鑑別に有用であると考えた。しかしながら、グラフにあるように、各疾患群でのSP・MTの値にはバラツキが大きく、個々の症例で検討した場合、疾患の鑑別という点ではTMSの有用性は高くないと言わざるを得ない。そのような症例においては、画像診断やtap test等による評価の方がiNPH診断にはより役立つ可能性があると考えられる。



iNPH、PSPとPDでは、無動や小刻み歩行、すくみ足など互いに類似した症状を認めるが、SPの値はPDとiNPH・PSPでは短縮・延長と逆の傾向を示している。PDではiNPHやPSPと異なり、上肢での筋固縮が目立っており、この点がSPの違いに表れているのかも知れない。SP値の延長という点では、iNPHとPSPは同じように延長傾向を示すが、PSPではshunt術を施行しても症状の改善は期待できない。TMSでのSPは皮質内抑制系の機能を反映すると考えられているが、抑制系に関与する機構としては大脳皮質内だけでは無く、基底核系の関与も考えられ、SPの動きは単純なものではないことが示唆される。

【結語】

疾患群としてのパーキンソン症候群の比較にTMSは有効と考えるが、個々の症例におけるiNPHの診断に関しては、TMSの結果よりも、画像所見やtap testを加えた臨床的診断の方がより確実である。

特発性正常圧水頭症のシャント術におけるシャント・システムの現状と今後の可能性

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 渡辺卓也、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。現在、髄液シャント術において使用されているシャント・システムの現状と基本概念を、これまでに至る歴史的な背景を含め確認した。今後、iNPH の診断ばかりでなく、その治療に適したシャント・システムの選択や管理法の合理化を検討することが望まれる。日本の多施設共同・前向き臨床試験 (SINPHONI) や、現在世界で進行している iNPH の prospective study においても Codman Hakim programmable valve (CHPV)が使用されている。また、圧可変式バルブに Anti-siphon device を備えた次世代バルブも使用されつつある。当院では CHPV with or without SiphonGuard (SG) の使用経験を元に、iNPH の治療における ASD の可能性を検討してきた。ADL,QOL の面からも with SG の有効性を確認しており、iNPH の治療に関して次世代シャント・システムの持つ可能性を提案する。

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。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。現在、髄液シャント術において使用されているシャント・システムにも圧可変式バルブに ASD 機能を付属した次世代バルブが出現しており、それらの機能的特徴や使用法、使用成績などの評価が必要とおもわれる。また、iNPH の診断ばかりでなく、その治療に適したシャント・システムの選択や管理法の合理化を検討することが望まれる。その治療に使用されるシャント・システムの基本概念を確認するとともに、当院での治療成績を検討し、次世代システムの有効性や役割を確認し、iNPH に対するシャント治療における問題点を提案する。

B. 研究成果

1) 現状のシャント・システムの現状

水頭症に対する、現在流通している各種、多様なシャントバルブの要点を以下に確認する。

(1) 第一世代

現在使用されているシャントバルブの基本構造は 1950-60 年代までに開発、確立された。これらは 1) slit valve 2) diaphragm valve 3) ball-and-cone の 3 種類の差圧バルブ (differential pressure valve : DPV)に分類され、これらを第 1 世代とする。

(2) 第二世代

立位における髄液過剰排泄(overdrainage:OD)の問題が注目され、これらに対処する目的で第二世代の各種システムが多数出現する。当初、OD 対策として 1) membrane type の anti-siphon device (ASD: 1973)が考案され、次には 2) DPV の基本形を基に種々の圧可変式 Adjustable valve も検討された。更には 3) Autoregulating valve として Orbis-

Sigma valve (flow regulating system, 1987) 市販され、4) SiphonGuard などこの範疇に入る。OD, Siphon effect は重力にまつわる問題であり 5) Gravitational valve も考案されている。現在、一般的に programmable valve は Codman Hakim programmable valve (CHPV, 1987) 18 range, Sophy 3-8 range (1984) として流通している。更には 5) Miethke (Dual switch valve) など開発されてきた。

(3) 第三世代

完成の域に入った DPV に ASD を結合させる hybrid type とすることで、より積極的に OD 問題に対処すべく、CHPV with SiphonGuard や、Adjustable Delta valve (STRATA) など第3世代のシステムとして、進化、変遷してきている。

INPH のシャント治療に当院では 1994 年より CHPV を使用し、これまで 93 例の経験がある。その中でやはり圧可変によっても不可抗力と思われる OD 問題を経験し、2003 年より CHPV with SG を選択し現在 60 症例まで経験を重ねてきた。それらの経験より、極めて有効な治療成績が得られており、平成 19 年度「総括研究報告書」に記載した。

C. 考察

CHPV optimal pressure with or without SiphonGuard

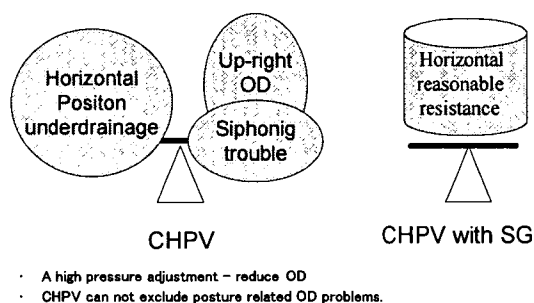


Fig. 1 chPV with or without の至適圧の概念

INPH の治療に際しては当初、十分な髄液排出機能や差圧バルブの圧可変による対応が注目されたが、それにまつわる OD 問題とのジレンマが存在した。その問題を解決すべく現在、第三世代の

シャント・システムが流通始めている。これらのシステムは圧可変バルブに ASD を付加したものであり、すくなくとも DPV よりは流量を制限している。当院の経験より、CHPV with SG の有用性として 1) 術後、早期の離床開始、2) 起立位の頭痛消失、3) 軽度の外傷による慢性硬膜下血腫の頻度も低下、4) CHPV と同様のシャント効果など、ADL ばかりでなく QOL に関しても多大な効果が確認された。このことより CHPV with or without SG の両者の比較から、今後の iNPH の治療においてより積極的に with ASD の使用が患者の QOL を含めた治療成績に生かせる可能性が示唆される。以上のように、臨床現場では第 2-3 世代のバルブの使用経験とともに水頭症病態、シャント治療の理解が深まりつつある。

Without ASD では起立位ではサイフォン効果により容易に頭蓋内圧は陰圧化し、頭痛、めまいなど低髄液圧症状を来しやすく、また軽微な外傷により急性、慢性をとわず硬膜下血腫を惹起しやすい。そして、立位では頭蓋内が陰圧の状態でも平衡以降、髄液産生量だけが流れることとなる。この状態は shunt dependent negative pressure (SDNP) 状態として認識される。また、至適設定圧は臥位の低流量と SDNP を伴う立位の ADL レベルとのバランスで決定されることとなる。With ASD では起立位のサイフォン効果が防止され、SDNP による不要な頭蓋内陰圧状態が回避され、without ASD と比較しても髄液排泄量は十分に保たれていることが推測される。故に、至適圧設定は臥位時の腹腔、頭蓋内の関係だけで設定可能となる利便性がある。さらには、総括論文で述べたように、without ASD による術後の SDNP 自体が ADL を制限する可能性も考えられる。現在、欧米においてもシャント・システムに求められる効果と安全性を求め、新しい概念の基に iNPH の治療にアプローチされており、好成績が得られ始めている。これらのことより、高齢者である iNPH 患者の治療には SDNP を防止し、しかも必要十分な髄液排出を可能とする with ASD による第3世代のシャント・システムの有効性が仮説としても十分に成立することが認識された。

日本の前向き臨床試験 SINPHONI の結果や現在進行中である EU の study の結果を待ち、今後の INPH の診断および治療がエビデンスを元に改訂されていくものと思われる。現在、正常圧水頭症の病態生理として Bulk flow theory 以外に、頭蓋内の脳血流循環、頭蓋内圧脈波とともに髄液循環を考察する hydrodynamic theory が注目を集めている。今後、両理論の妥当性も検討しながら、INPH 診療の進歩を期待したい。

E. 結論

NPH の病態生理におけるこれまでの概念を整理し、INPH の治療に望まれるシャント・システムの検討を含めて、現在、進行中である prospective study の結果をもとに、今後、INPH の診療はよりいっそうの進歩が期待される。

G. 研究発表

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

- 1) 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
- 2) 橋本正明：特発性正常圧水頭症の治療におけるシャント・システムの現状
Brain and Nerve 2008.03 in print

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

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）

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

髄液は血液（大循環系）とは切り離されたユニークな循環系である。また、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 Leucine Rich Glycoprotein (LRG) の解析。

脳脊髄液中の

② 髄液中の糖タンパク質糖鎖の解析

ヒト材料を用いる実験では本人の同意書をとっている。また実験計画は各研究機関・大学の倫理委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

中嶋・新井らにより、iNPH 患者では Leucine Rich Glycoprotein (LRG) が増加していることが見出されている。このタンパク質はその名が示すように糖タンパク質であるが、その糖鎖構造に対する情報は全く得られていない。我々は、2次元電気泳動法と質量分析法を組み合わせることで LRG の糖鎖シ

グナルを検出した（近藤、鈴木）。また、LRG の大量精製のために、LRG のコアタンパク質のアミノ酸配列に対するペプチド抗体の作製を行った（萩原）。この抗体は、培養細胞で発現したリコンビナント LRG に対して強い反応性を示したので、この抗体を用いて精製法を確立すると共に LRG 上の糖鎖を検出するためのレクチン・サンドイッチ ELISA 法を確立する予定である（萩原、奈良）。

LRG に対する検討と同時に髄液中の糖タンパク質糖鎖を対象として広くバイオマーカーを検索する研究を行った。既にコアタンパク質に対する抗体が得られているもの、あるいは我々が新たに抗体を作成した糖タンパク質に対してウエスタンブロット法にて検討を行った。髄液中の糖タンパク質は、血清中にも存在することが多いので、血清と比較して異なる（糖鎖の）不均一性を示す糖タンパク質をスクリーニングした。ある糖タンパク質（proteinX）では、2本のバンド（P1 及び P2 と名付けた）が髄液中に存在するのに対し、血清中には P2 バンドのみが検出された。糖鎖を除去するための酵素処理をしたところ、P1 及び P2 と同じ移動度を示すバンドを産物として生じた。従って P1 と P2 は異なる糖鎖構造を持つことが示された（奈良、本田）。

P1 は髄液中にのみ認められることから、中枢神

経系由来であることが示唆され、その糖鎖変化は iNPH のマーカー候補であると考えられた。今後、PI の持つ糖鎖を完全決定することにより、その糖鎖構造をターゲットとしたスクリーニング系の構築を行う予定である。

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。

E. 結論

従来、疾患マーカーの探索として、プロテオミクス研究が行われてきた。しかし、プロテオミクスは一定の成果をあげることが出来たものの、当初期待されたような革新的なマーカーの発見にはつながらなかった。一方、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、糖鎖は優れた疾患マーカーになることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北爪しのぶ、中川和博、山本正雅、樋口真人、西道隆臣、橋本康弘、“アルツハイマー病 β セクレターゼによるシアル酸転移酵素切断の pathophysiology,” 日本血栓止血学会誌, 17, 78-82, 2006
- 2) 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
- 3) Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saïdo, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto. “Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of A β production.” *J. Neurochem.*, 2007 in press
- 4) Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto. “Processing of glycosyltransferases as Alzheimer’s β secretase (BACE1),” *Glycoscience Lab Manual* in press
- 5) K. Nakagawa, S. Kitazume, R. Oka, K. Maruyama, T.C. Saïdo, Y. Sato, T. Endo, Y. Hashimoto: Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptides. *J. Neurochem.*, 96, 924-933, 2006
- 6) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, K. Nakagawa, S. Takashima, Y. Hashimoto: Screening a series of sialyltransferases as possible BACE1 substrates. *Glycoconjugate J.*, 23, 437-441, 2006
- 7) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, K. Nakagawa, Y. Luo, M. Citron, H. Shitara, C. Taya, H. Yonekawa, J.C. Paulson, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto: In vivo cleavage of alpha2,6-sialyltransferase by Alzheimer’s beta-secretase (BACE1). *J. Biol. Chem.*, 280, 8589-8595, 2005