

特発性正常圧水頭症におけるタップテストの診断的意義に関する研究

研究分担者 石川正恒 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター 所長

研究要旨 特発性正常圧水頭症におけるタップテストの診断的意義に関する研究をMRI冠状断を用いたSINPHONIのデータを用いて検討した。INPHGSが評価法として最も高い尤度比を示した。今後、評価法についての検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症におけるタップテストは診療ガイドラインでは重要な診断のステップとなっており、実地診療においても重要な補助診断法である。しかし、タップテストは偽陰性例が存在することも知られている。今回、我が国初の共同研究であるSINPHONIでのタップテストの検査特性を検討した。

B. 研究方法

我が国初の共同研究であるSINPHONIで、古典的三徴候のいずれかを有し、MRI冠状断で高位円蓋部部狭小化を有する高齢者をpossible iNPHとしてVPシャントを行ったが、全例で髄液30 ml排除のタップテストが施行されており、このデータをもとに各種パラメータで検査特性を検討した。

C. 研究結果

SINPHONIでは術後成績をmodified Rankin scale (mRS)で評価、タップテストの評価を1) INPH重症度分類 (INPHGS), mRS, ミニメンタルテスト (MMSE), 起立歩行試験 (TUG) のいずれかが陽性、2) INPHGSで陽性例のみ、3) MSEで陽性、4) TUGで陽性で判定すると、もっとも感度のよいのは1)の90.4%であるが、特異度は33.3%であった。2)は感度74%、特異度75%で両者とも比較的高い値であった。MMSEは特異度が高いものの感度は低かった。一方、5) 術後成績、タップテスト評価ともにINPHGSで行うと感度73%、特異度88%であった。これらいずれも

陽性予測度 (PPV) は90%前後、陰性予測度 (NPV) は20~30%であった。尤度比では5)が6.1ともっとも高かった。

D. 考察

どのような指標を用いてタップテストや術後成績を評価するかは標準的なものではなく、評価法によって検査特性が大きく異なる。PPV高値、NPV低値は検査前確率が高いため、MRI冠状断の高い診断能力を示すものと考えられた。

E. 結論

今後、望ましい評価法についての検討が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 48 Suppl. S1-S23, 2008

2. 学会発表

Ishikawa M, Hashimoto Mori E, et al. Validation of CSF tap test in prospective study of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Hydrocephalus* 2008 Sept. 2008, Hannover

Ishikawa M, Hashimoto Mori E, et al. Importance of coronal section MRI-based diagnosis for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *EFNS* 2008, Madrid

特発性水頭症における歩行解析の研究

研究分担者 堀 智勝 東京女子医科大学脳神経外科 主任教授

研究協力者 島田裕之 東京都老人総合研究所

井上龍也 東京女子医科大学脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症（iNPH）に最も多く見られる歩行障害に関し、その特徴、髄液シャント術前後の比較・評価・解析を行う。またPETを用いた歩行障害筋の同定・解析からリハビリ方法や歩行補助機器の研究・開発も併せて行う。

A. 研究目的

歩行障害はiNPHにおいて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最も改善率が良好と報告されている。

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、メカニズムも明らかでなく、詳細な歩行解析・評価が必要と考えられる。そこでわれわれは、iNPH患者の術前・術後の歩行解析を行うと共に、高齢者歩行障害の患者における歩行時の各骨格筋の糖代謝を下肢のPETを用いて解析し、iNPH患者の歩行障害患者との比較、検討を行うと共に、歩行障害患者に対するリハビリ方法の検討や、歩行補助機器の研究・開発まで行うことを目的としている。

B. 研究方法

【対象】 Japanese normal pressure hydrocephalus grading scale-revised (JNPHGS-R) 重症度0-3の患者11名。

【方法】 11名全例に髄液シャントを行い、シャント術前後において、force plate system (GANGUS)を用いて定量的評価を行った。

また歩行障害を有する高齢者における下肢筋群の評価をPETを用いて行い、iNPH患者との比較・検討を行った。

（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、個人情報の厳守を徹底する。

C. 研究結果

11例中9例で足の挙上低下、小刻み歩行、ふらつき感に改善を認めた。

Average cyclogramでは術後で前後方向の重心移動が大きく左右へのぶれは小さくなり、channel comparisonでピークが2峰性となることとあわせ、歩行時の重心移動は改善が見られた。また、術後ほとんどの例で歩幅の増加・歩行速度の改善がみられた。

歩行障害を有する老人の下肢筋群に対するPET検査では大殿筋、中殿筋、大腿二頭筋といった股関節周囲筋群の活動性の上昇と腓腹筋、ヒラメ筋の活動性低下

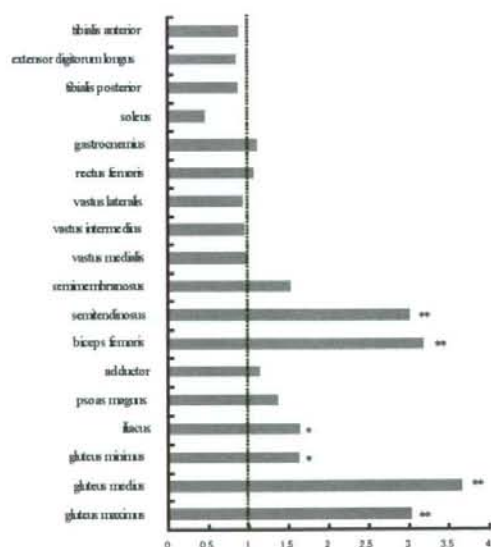


表1 PETを用いた歩行負荷後下肢筋群の活動性の比較。健常者に比べ大殿筋、大腿二頭筋等における歩行負荷後のブドウ糖の取り込みは約3倍に上昇し、ヒラメ筋におけるそれは約半分低下していた。

が認められた。これに対し歩行補助機器を用いることにより、股関節周囲筋群の活動性の低下とひらめ筋の活動性上昇、歩行速度の改善と歩幅の延長が認められた。3カ月の訓練の後、歩行補助機器を外した後も歩行の改善は継続した。

D. 考 察

iNPHでは歩行障害が最も多い症状であるが、術後の改善率も約9割(11例中9例)と良好であった。これは重心の前後移動がよりスムーズになったことに起因していた。しかし健常者の歩行パターンと比較すると、足を蹴り出す際の重心が健常者に比べ、内側にずれていることが確認された。この動きは腓腹筋やひらめ筋といった筋の収縮が十分に行われていないことに起因していると考えられた。

このことは、歩行障害患者におけるPET検査で腎部周囲の筋緊張の上昇と下腿筋群の筋緊張低下によって引き起こされていると考えられた。

すなわち、今後iNPHの歩行障害に対するリハビリ加療としては、更なるデータの集積が必要ではあるが、この下腿筋群が重要な役割をもつと考えられた。

今後、水頭症による歩行障害患者の各筋群の評価をPETを用いて解析し、正常により近い筋緊張へ近づけ

るためのリハビリ方法の研究や、歩行補助機器の開発・研究についても進めていくことが必要であると考えられた。

E. 結 論

iNPH患者における歩行障害は、手術加療が有効である。しかし同時に、歩行形態を改善する術後リハビリに対する研究も併せて行う必要があり、今後歩行補助機器を含めた更なる研究・開発が重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

特発性正常圧水頭症の歩行解析と歩行障害に対する今後の取り組み、堀智勝、島田裕之、井上龍也、平成20年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症の疫学・病態に関する研究」班会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

iNPHにおける認知機能障害のタップ前後・シャント後の変化に関する研究

研究分担者 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経内科学分野

研究協力者 大槻美佳 北海道医療大学心理科学部

研究要旨 iNPHにおける認知機能障害は前頭葉機能低下とされる。今回、この前頭葉機能障害について、年齢による差異、シャント術後期間と改善の関係を検討した。対象は27例（75歳未満12名、75歳以上15名）である。結果として、両群に有意差を認めなかった。シャント術後、1～6カ月後までは認知機能が改善する症例は存在したが、6カ月を超えてからも改善した症例は認められなかった。以上より、シャント術による認知機能改善は、年齢の制約を受けないこと、評価判定は術後6カ月前後が適切と推定された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）の認知機能障害の特徴として、全般的知的機能や頭頂葉・後頭葉など後方領域の機能に比して、前頭葉機能低下が顕著であること、また、タップテスト後には、様々な機能の改善が見られるが、ある水準より低下してしまった前頭葉機能は改善しないことがこれまでに明らかになっている。今回、改善する認知機能について、年齢による差異、また、シャント術後の期間と改善の関係を検討した。

B. 研究方法

対象：日本正常水頭症研究会 iNPH 診療ガイドラインに基づいて、iNPHと診断され、認知機能の評価を施行しえた27例（男性20名、女性7名、59歳～85歳：平均75.9歳）。

方法：認知機能検査をタップ前後（タップ後は施行後1週間以内）およびシャント後（1週間以内、1カ月後、6カ月後、1年後）に施行した。認知機能検査として以下を施行した。注意・集中の指標として数唱、一部前頭葉機能にも負荷のかかる逆唱、視覚性探索と変換作業の指標であるTrail Making Test-A, B、全般的知的機能の指標としてRaven's Colored Progressive Matrices、言語機能および一部前頭葉に負荷のかかる語想起課題（カテゴリーからの想起、語頭音からの想起）、構成能力の指標として積み木課題。

（倫理面への配慮）

被検者に検査の目的、内容、意義を説明して同意を得て行った。

C. 研究結果

27例中、75歳未満12名と75歳以上15名の認知機

能の改善の度合いを比較したが、有意差は認めなかった。また、シャント後、1～6カ月後までは、認知機能がさらに改善する症例は存在したが、6カ月を超えてからさらに改善を続けた症例は認めなかった。

D. 考察

タップテスト・シャント術による認知機能改善は、年齢の制約を受けないと推測された。タップテスト後やシャント直後に改善が不十分であった認知機能は、6カ月後までは改善が期待できるが、6カ月以後は、その時点以上の改善はみられず、6カ月後がシャント効果の評価として適切な時期である可能性が示唆された。

E. 結論

シャント手術の効果には年齢による差を認めない。術後の改善は6カ月まで続くので、効果判定は6カ月前後が適切である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項無し。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 上記、いずれも該当無し。

特発性正常圧水頭症の精神症状：術前の特徴と術後の改善

研究分担者 森 悦朗 東北大学医学系研究科高次機能障害学分野

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) におけるシャント術前の精神症状の特徴、および術後の変化について、Neuropsychiatric Inventory plus (NPI plus) を用いて検討した。術前の精神症状の特徴をアルツハイマー病 (AD) 患者と比較した結果、AD に比して無為・無関心の有症率、重症度が高かった。シャント術後、NPI plus の認知の変動は有意に改善した。シャント術によって、認知機能が改善されるだけでなく、精神症状、特に認知の変動も改善される可能性が示唆された。

A. 研究目的

先行研究では、iNPH の 8 割以上に精神症状が認められること、その特徴として焦燥、傾眠、自発性低下などが挙げられている。しかしこれまで iNPH の精神症状を系統的に評価した研究はなく、シャント術による精神症状の変化について明らかにされていない。今回我々は iNPH における精神症状を系統的に評価し、(1) AD 患者と比較することでその特徴を明らかにし、また (2) 精神症状に対するシャント術の効果について検討した。

B. 研究方法

東北大学病院高次機能障害リハビリテーション科、および秋田県立リハビリテーション・精神医療センターリハビリテーション科に入院後、髄液シャント術が施行され、日本正常圧水頭症研究会による診療ガイドラインの診断基準の Definite iNPH に合致する患者 37 名 (76.0 ± 4.3 歳；教育歴 10.5 ± 3.8 年；女性 14 名、男性 23 名；VP シャント 24 名、LP シャント 13 名)、および年齢、性別、教育歴を一致させた NINCDS-ADRDA の診断基準の probable Alzheimer disease (AD) に合致する患者 37 名 (75.8 ± 4.7 歳；教育歴 10.0 ± 2.5 年；女性 20 名、男性 17 名) を対象とした。精神症状の評価には NPI に認知の変動の項目を加えた NPI plus を用いた。また NPI plus のスコアと神経心理検査との相関を検討するため、MMSE、Trail Making Test-A (TMT-A) を施行した (7 分以上要した場合 420 秒を代入)。iNPH 37 名のうち、18 名については、術前および術 1 年後に NPI plus、modified Rankin Scale (mRS)、iNPH Grading Scale (iNPHGS)、MMSE を施行した。iNPH と AD 間の有症率の比較には χ^2 検定および Fisher の直接法を、重

症度の比較には Mann-Whitney U 検定を、iNPH の術前後の有症率の比較には McNemar 検定を、重症度の比較には Wilcoxon 検定を用いた (有意水準 $p = 0.05$)。

C. 研究結果

(1) 術前の群間比較

表 1 NPI plus の有症率 (スコアが 1 以上)

	iNPH (/37)	AD (/37)	<i>p</i>
被害妄想	21.6%	29.8%	0.425 ^a
誤認妄想	8.1%	5.4%	1.000 ^b
幻覚	8.1%	2.7%	0.615 ^b
興奮	51.4%	35.1%	0.159 ^a
うつ	35.1%	32.4%	0.806 ^a
不安	27.0%	37.8%	0.321 ^a
多幸	2.7%	5.4%	1.000 ^b
無為無関心	78.4%	56.8%	0.047^a
脱抑制	10.8%	16.2%	0.496 ^a
易刺激性	40.5%	24.3%	0.136 ^a
異常行動	13.5%	18.9%	0.528 ^a
認知の変動	35.1%	24.3%	0.309 ^a
合計	89.2%	89.2%	1.000 ^b

^aPearsonの χ^2 検定、^bFisherの直接法

MMSE は iNPH (20.8 ± 5.2) と AD (20.9 ± 3.6) で差はなかった (t 検定； $p = 0.917$)。NPI plus について iNPH で最も有症率が高かったのは無為無関心 (78.4%) で、AD の有症率 (56.8%) に比して有意に高く ($p < 0.05$) (表 1)、重症度スコアでも有意に高かった ($p < 0.05$) (図 1)。iNPH の無為無関心のスコアは MMSE の得点と負の相関を示し (Spearman's $r_s = -0.383$, $p < 0.05$)、TMT-A の達成時間と正の相関を示した (Spearman's $r_s = 0.326$, $p < 0.05$)。

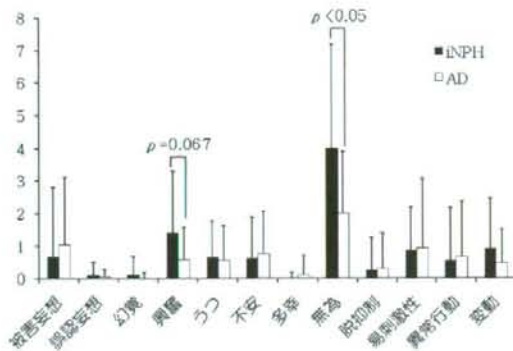


図1 NPI plus 重症度スコア

表2 術前後のNPI plusの有症率(スコアが1以上)

	iNPH 術前 (/18)	iNPH 術後 (/18)	p
被害妄想	11.1%	5.6%	1.000
誤認妄想	0.0%	0.0%	NA
幻覚	5.6%	0.0%	1.000
興奮	44.4%	16.7%	0.062
うつ	16.7%	11.1%	1.000
不安	11.1%	11.1%	NA
多幸	0.0%	0.0%	NA
無為無関心	83.3%	66.7%	0.375
脱抑制	5.6%	11.1%	1.000
易刺激性	33.3%	33.3%	NA
異常行動	5.6%	5.6%	NA
認知の変動	38.9%	16.7%	0.289
合計	88.9%	83.3%	1.000

McNemar検定, NA: not assessed

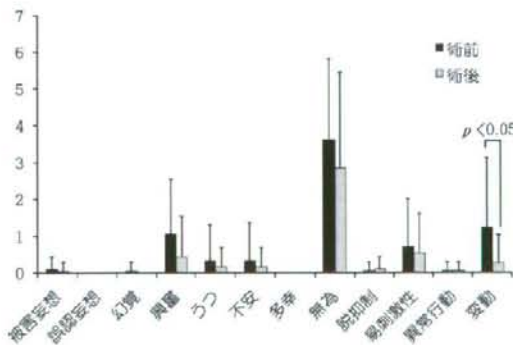


図2 術前後のNPI plus 重症度スコア

(2) 術前後の比較

シャント術後, mRS (術前 2.83 ± 0.9 ; 術後 1.89 ± 0.8), iNPHGS (術前 6.50 ± 1.9 ; 術後 4.39 ± 2.6) が

有意に改善し (Wilcoxon 検定; $p < 0.05$), MMSE の改善 (術前 21.4 ± 5.1 ; 術後 23.2 ± 4.7) に有意傾向を認めた (t 検定; $p = 0.063$). NPI plus に関しては, 各下位項目の有症率の改善は有意ではなかったが (表 2), 重症度スコアの比較では認知の変動が有意に改善していた ($p < 0.05$) (図 2).

D. 考 察

iNPH の精神症状の特徴として無為無関心が挙げられ, AD に比して有症率, 重症度が高かった. iNPH の無為無関心のスコアと, MMSE, TMT-A の成績との間に有意な相関を認めた. シャント術後, mRS, iNPHGS は有意に改善し, MMSE に改善傾向を認めた. NPI plus の認知の変動が有意に改善した.

E. 結 論

シャント術によって認知機能だけでなく精神症状, 特に認知の変動改善すること示唆された. INPH において精神症状は患者本人の苦痛であるのはもちろんと, 介護者にとって大きな負担となっているが, シャント術によってその負担が軽減されることが期待できる.

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 森悦朗. 特発性正常圧水頭症の歩行障害. Brain and Nerve 60: 219-224, 2008
- Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E. Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord 25: 329-335, 2008
- Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, Takeuchi T, Kazui H, Koyama H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurol Med Chir Tokyo 48 Suppl: S1-23, 2008
- Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. Neurol Med Chir Tokyo 48: 97-200, 2008

2. 学会発表

- Saito M, Nishio Y, Kanno S, Mori E. Discriminating idiopathic normal pressure hydrocephalus from Alzheimer's disease: distinctive cognitive profiles and the contribution of the CSF tap test. Eur J Neurol Suppl. 2008; 15: 299-299.

正常圧水頭症の排尿障害に関する研究：尿流動態検査を用いた検討

研究分担者 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、従来、歩行・認知障害により2次的に引き起こされる機能的尿失禁が注目されてきた。ところが今回、iNPH 42名による尿流動態検査の結果、排尿筋過活動が95%と高頻度に認められたことから、神経因性膀胱が大きく関与していると考えられた。多量の残尿を呈するものも、男女少数例ではあるがみられたため、エコー残尿測定を随時行うことも勧められる。

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

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）。

C. 研究成果および考察

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。

D. 考 察

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みられたことから、本疾患で、膀胱の中枢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。

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が大きく関与していることが考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T: Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2008; 27: 507-510.
- 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*. 2011; 251: 110-112 2006
- Ito T, Sakakibara R, Komatsuzaki A, Nakata M, Uchiyama T, Hiruma K, Hattori T: Aseptic meningoencephalitis presenting with bilateral

total number of patients	42	
	average	range
free flow voided volume	102.5	19-250
maximum flow (ml/s)	11.7	3-33
post-void residual (ml)	42.1	0-228
post-void residual > 100 ml	14.3%	female 3 (105-228 ml); male 3 (100-180 ml)
cystometry		
first sensation (ml)	134.1	0-300
bladder capacity (ml)	200.8	20-470
detrusor overactivity	95.2%	

- 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 polycarbophil 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 polycarbophil 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 Urodyn* 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, Liu 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

特発性正常圧水頭症の長期治療成績および神経内視鏡治療の可能性に関する研究

研究分担者 伊達 勲 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科

研究協力者 小野成紀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の髄液循環動態, 診断, 治療法に関していまだに不明な点が多い。脳室-腹腔, 脳室-腰椎シャント術が現在の iNPH 治療法のスタンダードとなっているものの, シャントの適応に関しては施行して初めて有効かどうかの確診がなされているのが現状である。また, iNPH における髄液循環動態から, その症例群の一部には, 髄液吸収障害以外の症例も存在することが示唆され, 本疾患に対する診断や治療上の新たな問題点も浮き彫りになりつつある。本研究では, 当科における脳室腹腔シャント術後長期成績等について検討し, iNPH の病態や治療法の再認識について考察する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) に対しては, 脳室-腹腔, 脳室-腰椎シャント術が治療法のスタンダードとなっているものの, シャントの適応, 有効性, 合併症などに関する長期成績についてはいまだ不明な点が多い。また, 症例によっては第3脳室底閉塞などの内視鏡による治療が奏効する場合もしばしば経験する。

今回我々は, 最近5年間に iNPH と診断され脳室腹腔シャント術が施行された症例に対し, 長期予後, 合併症, および神経内視鏡の適応などについて検討した。

B. 研究方法

iNPH の診断とシャント術の適応は iNPH ガイドライン 2004 を用いた。研究対象は, 2004 年から現在まで当科で診察をした Possible iNPH 30 例中, タップテストで症状の改善を認めた 24 例。シャント症例では全例で右側脳室前角穿刺による脳室-腹腔シャントを行った。シャントシステムは, 全例で Codman-Hakim valve (Codman, U.S.A.) を用いた。期間前半では siphon guard なし, 期間後半では siphon guard ありのものを使用した。初期圧設定は, 三宅らの早見表および術中脳圧測定値を参考に設定した。術後1カ月で諸症状に変化が見られず, 脳室の縮小も認めない症例で設定圧の変更を外来にて実施した。外来での圧変更は1度に最大 3 cmH₂O までとした。

C. 研究結果

年齢層は 62-84 歳 (平均 74 歳) で男女比は 1.3:1 であった。Follow-up 期間は 3 カ月~60 カ月 (平均

31 カ月) であった。iNPH ガイドライン 2004 の記載によるシャント有効例は, 術直後では 20/24 例 (83%), 6 カ月では 15/23 例 (65%) で, 現在まで Follow した全症例総計では 13/18 例 (72%) であった。シャント初期圧設定はほとんどの症例で術中の脳圧測定値の +2~-4 cmH₂O の間での設定であり, 8-18 cmH₂O (平均 12 cmH₂O) であった。脳内出血, 感染など短期手術合併症は 0 例, 6 カ月以内でのバルブ圧変更は 7 例 (29%) であり, うち約半数で多数回の圧変更を必要とした。比較的慢性期での合併症として, シャント閉塞 0 例, 慢性硬膜下血腫 3 例 (全例 6 カ月以内, うち 2 例で穿頭術施行) という結果であった。これらの症例中いわゆる著効例 (寝たきり状態から術後完全自立生活) は 3 例 (12.5%) であった。認知障害, 歩行障害, 介護度はともに術後は改善するものの, 6 カ月から 1 年の間で次第に状態が悪化する例も多く認められた。また, 術後比較的長期での QOL 悪化に関与したと考えられる患者の状態変化として, 穿頭が必要な術後慢性硬膜下血腫 2 例, 大脳萎縮を認めた症例 2 例, 脳梗塞を来した症例 2 例, 大幅な体重増加症例 3 例, 家族の患者への関与の極端な減少 2 例が認められた。

D. 考 察

iNPH に対するシャント術長期成績を検討した文献的考察として, Pujari らが (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008) 術3年後で, 歩行障害の改善 83%, 認知障害の改善 84%, 術7年後ではそれぞれ 87%, 86% という結果を示しているように, 多くの文献で長

期的にも8割から9割の改善率を挙げているものが多い。しかしながら、本研究結果では、術後一時的になんらかの症状改善が得られる症例がほとんど(83%)であった一方で、術6カ月から1年後で改善度が術前と同等かそれ以下に低下する症例も数多く見受けられた。これらを個々に分析すると、加齢による活動性低下、体重変化によるシャント流量の変化、脳梗塞、糖尿病などの余病、家族の支援やリハビリ通院頻度の低下といった生活環境の変化などの高齢者特有の問題点が浮き彫りとなった。

E. 結 論

iNPHに対するシャント治療はゴールドスタンダードであり、MRI、SPECT等の画像診断による適切な診断を行うことにより術直後は明らかに症状が改善する例がほとんどを占める。しかし、長期にわたってFollowしていく過程で、加齢による活動性低下、体重変化によるシャント流量の変化、脳梗塞、糖尿病、心臓疾患などの余病、生活環境の変化などの高齢者特有の問題により思ったほどの症状改善が得られなくなる症例も少なからず経験した。iNPH治療の今後として、正確な診断とともに、このような高齢者特有の課題に対する対策も必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hishikawa T, Ono S, Ogawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Effects of deferoxamine-activated hypoxia-inducible factor-1 on the brainstem after subarachnoid hemorrhage in rats *Neurosurgery*. 2008; 62 (1): 232-40
2. 伊達 勲, 小野成紀, 大井静雄: 神経管癒合不全の最新の画像診断と神経内視鏡の応用 小児の脳神経 33 (1): 51-53, 2008
3. Ono S, Arimitsu S, Ogawa T, Manabe H, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Continuous evaluation of regional oxygen saturation in cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage using INVOS®, portable near infrared spectrography

Acta Neurochir Suppl 104: 215-218, 2008

4. Ono S, Hishikata T, Ogawa T, Nishiguchi M, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Date I: Effect of deferoxamine-activated hypoxia inducible factor-1 on the brainstem following subarachnoid haemorrhage *Acta Neurochir Suppl* 104: 69-73, 2008
 5. Ogawa T, Ono S, Ichikawa T, Michiue H, Arimitsu S, Onoda K, Tokunaga K, Sugiu K, Tomizawa K, Matusi H, Date I: Direct protein transduction method to cerebral arteries by using 11R: new strategy for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage *Acta Neurochir Suppl* 104: 161-163, 2008
- ### 2. 学会発表
1. International Society for Pediatric Neurosurgery 2008, Cape Town, South Africa, 2008, 10
Efficacy of new flexible neuroendoscope, VEF-V, for pediatric hydrocephalus
Ono S, Shimazu Y, Yasuhara T, Kambara H, Date I
 2. International Society for Pediatric Neurosurgery 2008, Cape Town, South Africa, 2008, 10
Neuro-endoscopic approach for hydrocephalus in achondroplasia: technical consideration and its efficacy
Shimazu Y, Ono S, Yasuhara T, Kambara H, Date I
 3. 第36回日本小児神経外科学会: 東京, 2008.05
二分脊椎に関連する病態への神経内視鏡の応用—最新機器の使用経験から—
小野成紀, 大井静雄, 伊達 勲
 4. 第50回日本小児神経学会総会: 東京, 2008.05
神経疾患に対する細胞移植・再生療法—脳虚血を中心に— (シンポジウム)
伊達 勲
 5. 第4回 Craniostylosis 研究会: 大阪, 2008.07
生下時から診断された比較的重度の頭蓋縫合早期癒合の3例
小野成紀, 大井静雄, 伊達 勲
 6. 第15回日本神経内視鏡学会: 東京, 2008.11
神経内視鏡を用いて治療した脳室関連疾患63例の検討
小野成紀, 島津洋介, 安原隆雄, 黒住和彦, 市川智継,
伊達 勲

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Probable iNPH の一剖検例

研究分担者 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 宮田 元 秋田県立脳血管研究センター病理学研究部

宮嶋雅一, 中島 円, 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科

高瀬 優, 八尾隆史 順天堂大学医学部人体病理病態学

研究要旨 臨床的に probable iNPH（特発性正常圧水頭症）と診断された1剖検例の神経病理所見を報告した。脳重 1,080 g。非対称性の脳室拡大，大脳円蓋部脳溝および両側外側溝の狭小化を呈し，大脳深部白質の容積は減少していた。脳梁は菲薄化し，VないしU字型を呈していた。病変は主として大脳白質にあり，脳室周囲から深部白質で髄線維が軽度ながら広範囲に減少し，一部は脳回内白質まで及んでいた。U線維は保存される傾向が見られた。大脳白質病変は側脳室周囲白質で最も強く，上衣細胞の脱落と線維性グリオシスからなっていた。深部白質病変は髄鞘と軸索の軽度の減少および斑状グリオシスからなり，その程度は前頭・頭頂葉で強く，後頭葉，側頭葉では軽かった。同様の変化は一部の脳回内白質にも認められた。深部白質や大脳基底核には細・小動脈硬化や毛細血管周囲硬化からなる高血圧性血管症の所見も認められ，ビンズワングー病と共通する病理所見を呈していた。以上のことから，iNPH に特異的な神経病理所見を同定するためには今後さらなる症例の蓄積が必要であるが，毛細血管周囲硬化を含む微小血管の硬化は物質交換障害のみならず，髄液吸収障害の原因である可能性も考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

2004年に発表された特発性正常圧水頭症（iNPH）診療ガイドラインの診断基準によって probable iNPH と診断された1剖検例の神経病理所見を報告する。

B. 研究方法

死亡時68歳。男性。歩行障害，認知障害，尿失禁を来し，その約3カ月後に外来を受診した。発症4カ月後の頭部MRIで脳室拡大を指摘された。髄液排除試験により歩行障害と認知障害が改善し，probable iNPH と診断された。髄液一般検査およびタウ蛋白は正常範囲だったが，髄液LRGは119 ng/ml（正常値50 ng/ml以下）と高値を示した。発症6カ月後，手術予定で入院するも胆管癌と腎癌のため全経過約6カ月で死亡。既往歴に高血圧の記載があるが，治療歴を含め詳細は不明である。このほか，発症2年前に膀胱癌の手術歴があり，術後化学療法と放射線治療が発症7カ月前まで施行された。

C. 研究結果

脳重量1,080 gと軽度に減少しているが，脳回萎縮，

脳溝開大は認められず，脳幹・小脳にも萎縮は認められない。両側小脳扁桃から二腹小葉が腹側に膨隆し，小脳延髄槽が狭小化している。剖面では左右非対称の側脳室拡大，大脳円蓋部脳溝および両側外側溝の狭小化を認めるが，鳥槽は比較的開大している。大脳深部白質の容積は減少している。脳梁は菲薄化し，VないしU字型を呈している。髄鞘染色では脳室周囲白質から深部白質を中心とする淡明化が見られ，一部の脳回内白質にも同様の変化が認められる。深部白質および脳回内白質病変は組織学的に髄鞘と軸索の軽度の減少と斑状グリオシスからなっている。これらアストロサイトに突起破壊症は認められない。側脳室上衣細胞は部分的に脱落し，直下の脳室周囲白質には著明な線維性グリオシスを認める。大脳白質病変の程度は脳室周囲で最も強く，深部白質や脳回内白質では比較的軽い。深部白質病変は前頭・頭頂葉の特に円蓋部で最も強く，後頭葉，側頭葉では軽い。U線維は保存される傾向が見られる。

脳底部主幹動脈は軽度の動脈硬化を呈し，深部白質病変部では細・小動脈硬化のほか内径3～6 μmの毛細血管周囲硬化も認められる。不整な壁周囲肥厚を示

す毛細血管も散見され、同所見は橋核にも認められる。被殻では外側線条体動脈の硬化と血管周囲腔の拡大およびラクナ梗塞が認められる。大脳皮質と小脳皮質にも微小梗塞巣が散在している。脈絡叢には特記すべき異常は見られない。

くも膜や軟膜の線維性肥厚や癒着、炎症細胞浸潤は見られない。神経原線維変化の分布は Braak & Braak stage III。老人斑は diffuse plaque が頭頂葉皮質に少数散在するのみで、neuritic plaque は認められない。αシヌクレイン陽性構造物も見られない。MSA, PSP, CBD などの神経変性疾患や癌の脳転移および全脳虚血の所見も認められない。

D. 考 察

本例の臨床病理像について我々が平成 18 年度の本研究班で報告した definite iNPH の 1 剖検例（死亡時 75 歳、女性、経過 15 年、2 回のシャント手術歴あり）および 23 例のビンズワングー病剖検例（死亡時 57～92 歳、平均 74 歳、罹病期間 20 カ月～15 年、平均 6 年 5 カ月）と比較検討した。本例は 6 カ月という短い罹病期間でシャント手術を受けていないという臨床経過の特徴を有す。ビンズワングー病では高血圧の既往歴を有する例が多いが（91.3%）、本例でも高血圧の既往歴がある。左右非対称の脳室拡大はビンズワングー病でも認められることがあるが、脳梁の V 字型変形はシャント手術歴のある definite iNPH 剖検脳にもビンズワングー病剖検脳にも認められなかった所見である。また本例では大脳円蓋部脳溝の狭小化が definite iNPH 剖検脳より顕著に認められた。これらの肉眼的所見は白質異栄養症やアルツハイマー病など他の疾患に伴う脳室拡大でも認められることがあり、必ずしも iNPH に特異的とはいえないものの、少なくとも iNPH の脳室拡大はビンズワングー病のそれとは性状が異なることを示している。

本例の白質病変の性状や脳血管の変化は definite iNPH 剖検脳の病変部白質やビンズワングー病剖検脳と共通している。しかし、ビンズワングー病としては生体組織の粗鬆化が軽度で反応性アストロサイトの数も多い。これには 6 カ月という短い罹病期間が関係していることも考えられるが、病変が脳回内白質にも及んでいる点でビンズワングー病とは異なり、むしろ definite iNPH 剖検脳の病変分布に類似している。一方、本例における白質病変の程度が脳室周囲白質に最も強い点は、円蓋部脳回内白質に最も強い definite iNPH 剖検脳とは異なり、さらに definite iNPH 剖検脳で認められた嚢胞性変化も認められない。罹病期間の異なる 2 例の iNPH 剖検脳に見られた脳回内白質病変が一連の経時的変化であるか否か、そして iNPH に特異的

な変化であるか否かについては、本疾患の神経病理所見の確立と併せて、今後さらなる症例の蓄積を待たなければならない。

一般内臓器では水分や栄養などの物質交換は毛細血管と毛細血管後静脈で行われている。Greitz D (2004) は脳室拡大の機序を髄液循環・代謝機構から考慮する際、側脳室脈絡叢で産生される脳脊髄液がくも膜下腔を循環した後、くも膜顆粒から弁機構を介して硬膜静脈洞に吸収されるとする 'bulk flow theory' の限界を示し、脳脊髄液は脳実質内の毛細血管で吸収されるとする 'hydrodynamic concept' の重要性を強調している。その上で、脳室拡大の機序を次のように説明している。すなわち、動脈硬化などの血管病変により動脈の拍動が制限されると、拍動が髄液で干渉されずに末梢血管床に pulsatile stress として伝わり、脳実質全体がより強く拍動する（脳実質コンプライアンスの低下）。その結果、脳室壁から脳室内髄液に伝わった拍動が、非圧縮性である髄液からの反作用として逆に脳室壁を押し戻し、脳室拡大に至るといふ。ここで興味深いのは脳実質コンプライアンスの低下の背景として動脈病変が想定されていることである。本例では脳底部主幹動脈に動脈硬化が見られた。さらに深部白質の細動脈硬化や毛細血管周囲硬化は高血圧の既往歴と併せて高血圧性血管症として矛盾しない。上記の理論に則して考慮すれば、くも膜下腔における動脈の拍動制限と脳実質内毛細血管への pulsatile stress の増加が毛細血管周囲硬化の病理機序の一つとも考えられる。さらに、毛細血管を含む微小血管の硬化は物質交換のみならず、髄液吸収障害の一因である可能性も考慮する必要がある。

今後も iNPH の剖検例の蓄積により、iNPH に特異的な病理所見を確認するとともに、脳内微小血管における髄液吸収の可能性について、水チャンネル分子アクアポリンの関与の可能性を含め、その発現解析や機能解析などにより明らかにする必要がある。

E. 結 論

臨床的に probable iNPH と診断された 1 剖検例（68 歳、男性、全経過 6 カ月）の病理所見を報告した。本例にはビンズワングー病と共通する病理所見があった。高血圧性血管症による毛細血管周囲硬化を含む微小血管の硬化が物質交換障害のみならず、髄液吸収障害の原因である可能性も考慮する必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

「正常圧水頭症の疫学・病態と治療」に関する研究

研究分担者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究協力者 梶本宜永 大阪医科大学脳神経外科 講師

研究要旨 髄液はくも膜顆粒を通して上矢状静脈洞へ吸収されるというのが定説となっているが、乳幼児や小型動物ではなくも膜顆粒は存在しないにもかかわらず脳室拡大を来すことはなく、疑問点も多い。脳血液関門も水分子は容易に通過しうること、髄液の間質液としての働き、等を考慮すれば、髄液吸収は他の身体部位と同様に、脳表の静脈性毛細血管で行われていると考えるのが妥当である。この様に考えると細静脈硬化は髄液吸収障害に関与している可能性があり、くも膜下腔での通過障害と複合的に関与する事により、特発性正常圧水頭症における特徴的な脳室拡大を来すことを説明しうる。また、細動脈硬化と細静脈硬化、さらには脳室拡大による細静脈圧排などにより脳還流圧が低下し、特発性正常圧水頭症の症状が発現するものと考えられる。

A. 研究目的

超高齢社会の到来とともに大きな社会問題となりつつある特発性正常圧水頭症（以下 iNPH）は、特発性という名が示す通り原因や病態が明らかでない点が多く、有効な予防法や、正確な診断が困難な症候群である。われわれは、文献の考察をもとに、iNPH の病態と考えられる仮説を提唱する。

B. 研究方法

iNPH の病態に関連する過去の文献、生理学教科書より、1. 髄液循環（特に吸収部位）、2. 脳室拡大機序、3. 症状発現機序、4. 病態に関連すると思われる因子等につき検討した。

C. 研究結果

1. 髄液の主な吸収部位は脳表の静脈性毛細血管と考えられる。

2. 髄液の吸収障害による軽度の頭蓋内圧（以下 ICP）上昇と、くも膜下腔での髄液通過障害による圧格差により、iNPH に特徴的な脳室拡大が説明しうる。

3. 症状発現には、脳室拡大による神経線維の伸展よりも、脳還流圧低下が関与していると考えられる。

4. 細静脈硬化が髄液吸収障害に関与している可能性がある。また、くも膜下腔での髄液通過障害には、TGF- β 1 などの成長因子が関与している可能性がある。脳還流圧の低下には、従来から言われている細動脈硬化に加え、細静脈硬化の関与が考えられる。

D. 考 察

Weed が報告して以来、髄液はくも膜顆粒で吸収されるというのが定説となっていたが、乳幼児や小型動物ではなくも膜顆粒が見られないこと、電顕的検索でもくも膜顆粒に吸収機構が見られないこと、脳槽造影時に造影剤が上矢状静脈洞に到達する以前に血中に造影剤が確認されること、など疑問点も多い。そもそも髄液は、脳の間質液としての働きも有することを考慮すれば、他の部位の間質液と同様に静脈性毛細血管で吸収されると考えるのが生理学的にも妥当である。分子量の小さい物質は、脳血液関門を通過することが可能であり、当然髄液も自由に毛細血管壁を行き来するものと考えられる。

この様にくも膜顆粒が髄液吸収部位ではないと考えられる事から、Greitz らは Bulk flow theory を否定し、いわゆる Hydrodynamic theory を提唱した。これは動脈硬化により頭蓋内の大きな動脈のコンプライアンスが低下すると、動脈圧は毛細血管に減衰されることなく伝わり、それによる毛細血管の過大な拍動が時間軸とともに脳全体を外側へと圧排する力（transmantle pulsatile stress）となり、脳室拡大を来すというものである。また彼はもし髄液吸収障害が脳室拡大の原因なら、障害部位に最も近くも膜下腔（特に円蓋部）が最も著明に拡大するはずだと述べている。しかし本当にそうであろうか？ 髄液吸収障害により軽度上昇した ICP は当然全髄液腔に伝播する（バスカルの法則）が、腔に掛かる張力（= 拡大のしやすさ）を考えるとその半径に比例するため（ラプラスの法則）、脳室、脳

底部くも膜下腔、円蓋部くも膜下腔の順に拡大しやすいと考えられる。

近年の分子生物学の進歩により、くも膜下出血後のNPHに関しては、慢性期に髄液中のTGF- β 1の増加が見られ、これにより誘導されたくも膜下腔でのコラーゲンの増生が髄液循環障害に寄与しているとの知見が得られている。TGF- β 1に限らず、EGF、FGF、PDGFなどの成長因子は、加齢性因子でもあり、高血圧や、細動脈硬化、ひいてはiNPHにも関与している可能性は否定できない。iNPHの髄液腔拡大に関しては高位円蓋部狭小化と脳底部・シルビウス裂開大を伴う脳室拡大（不均衡な髄液腔拡大）が典型的とされているが、必ずしもこの特徴を有するものばかりではない。この様な髄液腔拡大形態の多様性も、髄液通過障害の発生部位による違いと考えると説明しやすい。即ち、コラーゲンの増生が円蓋部くも膜下腔中心に見られれば、脳底部くも膜下腔との圧格差が出現し、脳底部くも膜下腔、シルビウス裂の拡大が著明となり、必然的に大脳は頭頂側へシフトする形となり、iNPHに特徴的な髄液腔拡大が説明できる。

また、脳底部くも膜下腔（Liliequist membrane部）で通過障害が発生すれば、後頭蓋窩のくも膜下腔や脳室拡大が主体となるものと考えられる。この様な症例においては、内視鏡的第三脳室底開窓術が有効と考えられる。

NPH症状発現機序に関しては、Tap後の症状の改善が速やかな例が多いことを考えると、脳室拡大による

神経線維の直接的障害よりも、脳循環障害を介して発現しているものと考えられる。TapあるいはシャントによりICPが低下し、結果的に脳還流圧が増大することが症状改善に繋がるものと考えられる。

脳還流圧低下の原因に関しては、動脈サイドの問題として細動脈硬化が挙げられる。SINPHONIでは明らかではなかったものの、われわれの施設のiNPH症例の約半数で高血圧を合併しており、高脂血症の合併も稀ではない。Binswanger病で見られる様な高度なものであるかどうかは別にして、ベースに細動脈硬化があると考えるのは自然である。加えてiNPHにおいては、静脈サイドの問題として軽度ICP上昇により静脈圧が上昇していることが予想される。梶本は、近赤外を用いた検討で、iNPH症例でのCBV低下を明らかにしており、Greitzも同様の意見である。この事実、iNPHにおいて、細静脈が圧排されている事を示唆している。また、BrownらがLeukoaraiosis部で示した細静脈硬化も静脈圧上昇に関与している可能性がある。

E. 結 論

加齢や生活習慣病に由来する細動脈硬化、くも膜下腔のコラーゲン増生などによる髄液循環障害によりICPが軽度上昇し、脳細動脈圧が軽度上昇する。これに細動脈硬化による脳細動脈圧の低下の要素が加わり、脳還流圧が低下することがiNPH病態の本態と考えられる。

「特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究」の設立準備

研究分担者 橋本正明 公立能登総合病院脳神経外科 副院長

研究協力者 宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の治療は外科的治療が主体であり、高齢者を対象としているが故に、シャント効果と安全性がより積極的に求められている。現状での各種シャント手術法やシャント・システムとの種々の組み合わせによる治療成績、合併症の頻度などを幅広く比較検討し、今後の INPH 診療の方向性を探索する目的で、日本における INPH 臨床登録事業として Japan Shunt Registry (JSR) of iNPH を計画した。INPH の治療に際して今後は QOL をもしやに入れた、より有効、安全な診療が求められており、JSR は現状を評価し、次なる実践計画を視野に入れた作業仮説の提案を目指し、今後の事業計画を論ずる。

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。日本を含め、欧米においても種々の前向き臨床試験や登録事業が進行中である。このような状況において、現在 iNPH の外科的治療にはシャント手術法や使用システムなどが幅寄せされており、一概に治療成績を比較検討する事も容易ではなく、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思われる。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も望まれる。その現状を踏まえ、日本の現状における診療状況を把握し、今後の iNPH 診療への諸問題への提案検討すべく、Japan Shunt Registry (iNPH-JSR) を計画し、その概略を述べる。

研究成果

1) 現状のシャント・システムの現状: programmable valve with or without ASD

現在、iNPH の治療において日本では圧可変式バルブの使用が推奨されている。更には、第3世代バルブとして Anti-siphon device (ASD) を結合させた hybrid type とすることで、より積極的に OD 問題に対処すべく、第3世代のシステムとして圧可変式バルブに ASD を付属した CHPV with SiphonGuard や、Adjustable Delta valve (STRATA)、および Miethke, proGAV など市販されている。今後は ASD の付属の適否が問われている。

2) シャント手術法

髄液シャント術の方法には、現在、VP, VA, LPshunt や内視鏡的手術法などがある。それぞれ長所

短所はあるが、世界的には VP shunt が主流をなしている。一方、本国内で LP shunt の脳への非侵襲が見直され、徐々に普及しつつある。しかしながら、各手術法にはそれぞれ特有の問題が内在しており、これまでそれぞれの比較した報告はされていない。

3) 現在、世界で行われている iNPH の研究

iNPH のガイドライン発刊以降、2008.9 現在、図1に示すように世界の各地域において種々の前向き臨床試験や登録事業が進行している。

Prospective study としては SINPHONI を含めて5つが確認されており、SINPHONI 同様 CHPV と outcome を見るものや、最近では with or without ASD の randomized design も始まっている。ADL scale は mRS やその他、各種の INPH scale が使用されており、また、SF36 などの QOL scale も出てきている。Shunt registry (図2) としては UK と Sweden のものが実質的に活動しているがそれぞれ、種々の水頭症を対象と

	Kick off/Size	Contents	Results
SINPHONI NCT00221091	Sep. 1st. 2004 137 → 100 DESH/ CHPV	mRS, NPHCSR, ZCBI MRI, CBF, CTC, Tap test CHPV setting list	BL 3, 6, 12M shunt R: 80% Favorable mRS 69%
European NPH study 12 cent/ 9 countries	May 12th 2006 156 pts → 70 (12M) CHPV (initial 12)	Duration of symp. Tap test (50cc), Ro, BL 1, 3, 12M	MMS 21-29 mRS 64%
SVASONA ISRCTN1046698	randomised with or without shunt assistant (CHPV vs proGAV)	18-80 y.o./ Now 57pts/each group Hypothesis: SDE 25-10% SF-36	/SDEffusion 15% dropout 10%
proGAV German	05.04-06.02 prospective observ.	survival rate of shunt iNPH 41% and others	144/163 (88%)
Spanish study	13 Hosp. 136-62(6M)	GAV/ EI 49-35%	5% complication

図1

特発性正常圧水頭症アンケート調査の結果 —特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究の設立に向けて—

研究代表者 新井 一 順天堂大学病院 院長
研究分担者 橋本正明 公立能登総合病院 副院長
研究協力者 宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究を始動するにあたり、年間の手術症例数、調査に協力できる施設を把握する目的で全国の脳神経外科施設にアンケート調査を行った。その結果、回収率は38%、年間手術件数は1211例であった。また、239施設に研究の同意が得られた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）の前向き臨床観察研究を始動するにあたって、iNPHに対する治療の現状を把握する目的に全国アンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国の脳神経外科訓練施設（1161施設）すべてに、往復はがきによるアンケート用紙を郵送した。アンケートの内容は、1.平成19年4月1日から平成20年3月31日までに手術されたiNPHの症例数、2.シャント方法、3.シャントシステム、4.調査への協力の可否、の4項目である。

C. 研究結果

1.アンケートの回収率は38%で442施設より回答を得た。この442施設中昨年度iNPHを治療した施設は251施設で約6割の施設に及んだ。回答のない施設はiNPHを治療しなかったと仮定すると、全国の脳神経外科訓練施設の約2割がiNPHの治療を行った事になる。昨年1年間の手術症例総数は1211例で、施設あたりの手術数は約8割の施設が年間5例以下であった。

最多施設は年間57例であった。2.シャント方法では、VPシャントが最も多く855例、次いでLPシャント324例、VAシャント13例、その他5例であった。平成15年の全国調査と比較してLPシャントが著しく増加している。3.シャントバルブの選択では95%が圧可変バルブを使用していた。4.本研究への参加は239施設で可能であるとの回答を得た。

D. 考 察

特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究はiNPHの診療において更なる良好な治療成績を目指すべく、治療に関係する問題点を探索することを目的とする。現在QOLを視野に入れた、有効かつ安全な治療が求められており、本研究を通して治療の現状を把握評価し、今後の治療の基盤を提案できればと考えている。

E. 結 論

ガイドライン発刊前と比較して、格段にiNPHを治療している施設と症例数が増加した。特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究が順調に機能すれば、約200施設より約1000例の症例の登録が期待される。

歩行支援を目的とした聴覚・視覚刺激提示による重心動揺の基礎的研究

研究分担者 湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科 センター長

共同研究者 佐藤太一 東京電機大学工学部機械工学科

穂坂伸昭 東京電機大学大学院履行研究科知能機械工学専攻

研究要旨 本研究は、パーキンソン病患者に聴覚刺激や視覚刺激を与えて、歩行を支援することを目的としている。振幅が時間とともに変化する「変動音」を作成し、被験者にそれを刺激として与え、重心動揺を計測した。「閉眼状態のときに、重心動揺の速度ベクトルが大きくなる」という知見が得られた。また、音像が左右に移動する音を作成し、ヒトの振れ（加速度）を計測した。一方、視覚刺激として、メトロノームにマーカーをつけたものを被験者に提示した。視覚刺激を与えることで、ヒトの振れが大きくなる傾向が認められた。

A. 研究背景と目的

パーキンソン病の「すくみ足」、「突進歩行」といった歩行障害は、工学的な観点で捉えると、「重心が上手に動かない」という問題になる。本研究では、ヒトに音や視覚情報を与え、それらの情報（刺激）をトリガーにしてヒトの重心動揺を促すことができるか否かの基礎的な実験を行う。

B. 研究方法と結果と考察

(1) 体の振れ計測と変動音を与えたときの重心動揺
被験者（健常者1名）を立たせ、体の振れを加速度計で計測した。図1に計測結果（左右方向の体の振れ）を示す。図1から、加速度に0.8秒の周期性が認められる。これは、ヒトには1.25 Hzで振れるという「固有の振れ」があることを意味する。

機械工学の分野では、物体の「固有の振れ（固有振動数という）」と同じ振動数の外力を物体に与えると物体が大きく振れる（「共振」現象という）ことがよく知

られている。この知見に基づいて、ヒトに1.25 Hzの音刺激を与えることを考えた。

作成した刺激音を図2に示す。この音は、400 Hzの純音を搬送波とし、1.25 Hz（周期0.8秒）で振幅変調させた「変動音」である。

作成した「変動音」により重心の振れがどのように変化するかを検討した。被験者に「変動音」、または「400 Hzの純音（変動音に対する比較音）」を1分間与えた。このときの体の振れを、重心動揺計を用いて計測した。また、音刺激を与えない実験（音なし）も実験に加えた。なお、これらの実験は、開眼と閉眼の2種類の状況で行った。被験者は、健常者5名である。

図3に重心動揺速度（実験結果）を示す。開眼状態に比べ、閉眼状態のときに重心動揺の速度ベクトルが大きいたことが認められる。一方、「変動音」、「純音」ならびに「音なし」の結果には、顕著な差が認められない。つまり、機械工学で周知の「共振」現象を、ヒトに拡大適用するのは困難であることが分かった。

(2) 移動音像を与えたときの体の振れの検討

続いて、音像を移動させたときの影響を検討した。

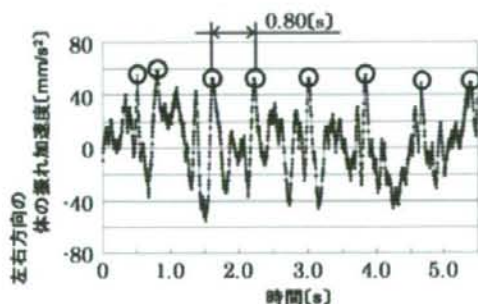


図1 左右方向の体の振れ加速度（体の振れ計測結果）

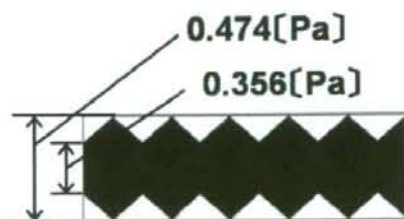


図2 作成した変動音

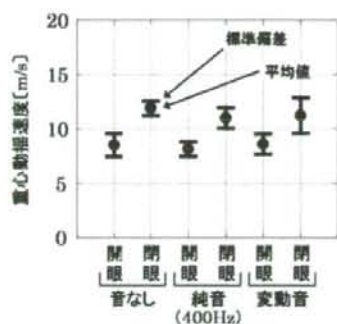


図3 重心動揺の速度ベクトルの大きさ (被験者A)

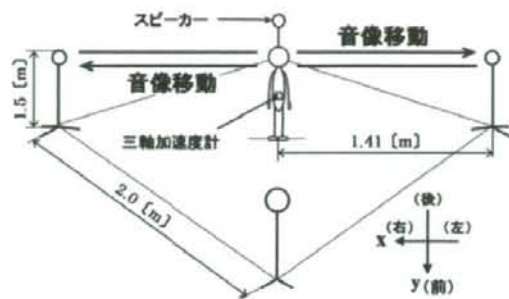


図4 移動音像提示による体の振れ実験の概要

これは、救急車が近づき、そして遠ざかるときに、その音に自然と注意が向くというヒトの習性に着眼したものである。

図4に実験概要を示す。被験者(健常者1~3名)を半無響室に立たせ、移動音像を与えた。体の振れを三軸加速度計で計測した(計測時間:30秒)。音としては200, 400, 600, 800, 1000 Hzの純音とガラスの割れる音、太鼓の音、寺の鐘の音を使用した。200, 600, 800, 1000Hzの純音は周期10秒で左右に移動させた。400 Hzの純音は周期10秒の他、周期1秒と周期5秒でも左右に移動させた。またガラスの割れる音、太鼓の音、寺の鐘の音は、周期8秒と周期16秒で左右に移動させた。これらの移動音像により体の振れが大きくなる傾向は認められなかった。

(3) 視覚刺激を加えた場合の体の振れへの影響

ここまでの実験で明らかになったことは、閉眼状態のときに重心動揺の速度ベクトルが大きくなるということである。この知見に基づいて、開眼/閉眼状態を周期的に作り出すことで重心動揺を大きくすることができないか考えた。

図5に示すように、半無響室に被験者(健常者3名)を立たせ、被験者の目の前(前方20 cm)にマーカーを取り付けたメトロノームを置いた。マーカーの動き(視覚刺激)に同期した移動音像(聴覚刺激)を被験者に与え、被験者の体の振れを三軸加速度計で計測した

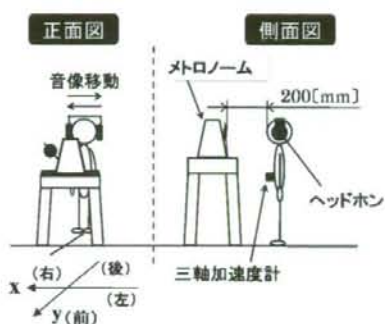
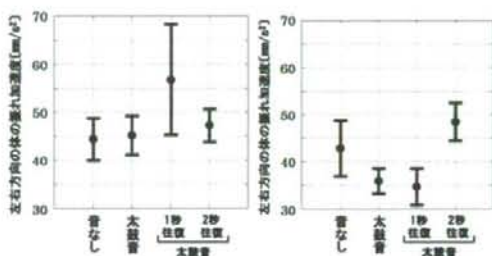


図5 移動聴覚・視覚刺激提示による体の振れ実験の概要



(a) 被験者Tの体の振れ加速度 (b) 被験者Mの体の振れ加速度

図6 左右方向の体の振れ加速度(移動聴覚・視覚刺激提示による体の振れ実験)

(計測時間:30秒)。なお、音としては太鼓の音を使用した。

図6にヒトの左右方向の振れの実験結果を示す。視覚刺激によって、体の振れが大きくなる傾向が認められた。

C. 結論

被験者を立たせ、音刺激、視覚刺激を与えた。このときの被験者の振れ、あるいは、重心動揺を計測した。実験結果から、以下の知見を得た。

1. 閉眼状態のときに、重心動揺の速度ベクトルが大きくなる。
2. 移動音像(聴覚刺激)とメトロノームにつけたマーカー(視覚刺激)を同期させて与えることで、体の振れが大きくなる傾向がある。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性正常圧水頭症（i-NPH）における地域リハビリテーションの為の地域連携パスと
i-NPH ノート（患者・家族用）作成に関する研究

研究分担者 平田好文 熊本託麻台病院 院長

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（i-NPH）は高齢者の疾患であり、術後のQOL向上の為に地域リハビリテーション（リハ）の連携が必要である。しかし大腿頭部骨折、脳卒中などの地域医療連携比べて、i-NPHは現在、基幹病院と地域リハの連携は全くない状況である。われわれはi-NPHにおける地域連携ネットワーク形成の手段としてのi-NPHの地域連携パスとi-NPHノート（患者・家族用）の作成を試みた。

B. 研究方法

過去4年間で、腰椎-腹腔シャント術（LPS）により歩行障害の改善が認められたi-NPH30名を対象とした。男19名、女11名で年齢は68才～88才（平均77.6才）である。以下の点について検討し、i-NPHの地域連携パス、i-NPHノートの作成を行った。

- 1) i-NPHの患者の生活・家庭環境
- 2) i-NPH術後の地域リハの利用状況
- 3) i-NPHの地域連携状況

C. 研究結果

1) i-NPH患者の生活・家庭環境
30名中昼間独居50%、夫や妻と二人暮らし30%、終日独居15%、若い介護者があるのは7%であり、昼間のみや終日独居を合わせると65%は低活動状態であると推測された。

2) i-NPH術後の地域リハの利用状況

30名中在宅は25名（83%）、老健入所4名（13%）、グループホーム1名（3%）であった。在宅症例のうち介護サービスの利用は15名で全体の50%にすぎなかった。通所リハ9名、短期入所3名、訪問看護3名と介護サービスの利用は少ない状況である。

3) i-NPHの地域連携状況

高齢者の生活管理をかかりつけ医として診療所へ16名をお願いしたが、op病院とかかりつけ医やケアマネージャーとの連携は不十分で話し合いや担当者会議は行われていない。

4) i-NPH地域連携パスのオーバービューを作成した。

op病院、かかりつけ医、介護サービス、ケアマネージャーとの間と連携を図に示した（図1）。

5) i-NPH地域連携パス（医療者用）

op病院とかかりつけ医との間の連携を示した（図2）。

① 初診、タッピングテスト、シャントop、リハ、退院、地域リハ、再診との経過をop病院と診療所間の循環型とし、各病院のタッピングテストやシャントの臨床パスはそのまま利用できる形式とした。

② NPHの3主張、ADLの評価、治療の継続（圧可変式、シャント圧などのシャント機能の連携）リハの継続を1年間できることを目標としている。

6) i-NPHノート（患者・家族用）

① 患者、家族がi-NPHの治療とリハの理解が得ら

i-NPH地域連携パス(医療者用)

No.	連携機関	Op病院 (かかりつけ医)					A 病院 (主治医)					C 病院 (主治医)					TEL (TEL)	
		医師	看護師	リハビリ	介護	ケアマネ	医師	看護師	リハビリ	介護	ケアマネ	医師	看護師	リハビリ	介護	ケアマネ	TEL	FAX
1	基幹病院 (熊本託麻台病院)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
2	かかりつけ医 (診療所)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
3	グループホーム (グループホーム)																	
4	介護サービス (介護サービス)																	
5	ケアマネ (ケアマネ)																	
6	老健 (老健)																	
7	グループホーム (グループホーム)																	
8	介護サービス (介護サービス)																	
9	ケアマネ (ケアマネ)																	
10	老健 (老健)																	
11	グループホーム (グループホーム)																	
12	介護サービス (介護サービス)																	
13	ケアマネ (ケアマネ)																	
14	老健 (老健)																	
15	グループホーム (グループホーム)																	

図1

i-NPHノート(患者様、御家族用)

	氏名(漢字)	氏名(仮名)	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	歩行距離(歩)	歩行速度(歩/分)	歩行時間(分)	歩行回数(回)
活動状態	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ケアプラン 書の作成	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行距離	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行回数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行速度	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歩行時間	○	○	○						