

## 320列Area Detector CTを用いた冠状断撮影による大脳高位円蓋部の 局所脳血流測定を試み

研究分担者 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，大木宏一，木村浩晃，安部貴人，小泉健三，伊澤良兼  
慶應義塾大学医学部内科（神経）

**研究要旨** 特発性正常圧水頭症（iNPH）の診断にはMRI冠状断の大脳高位円蓋部“tightness”が有用である。SPECTによる脳血流画像では同部位に集積増加を認めるが、局所脳血流量（rCBF）の絶対値は検討されていない。我々は、iNPH疑い患者に対してXeCTを用いたrCBFの測定を行い、タップテスト陽性群ではテスト直後に前頭葉の血流増加を認め、同部の物理的圧迫の解除に伴う脳微小循環の改善が病態基盤である可能性を報告してきた。しかし、通常のXeCTでは高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。今回、320列Area Detector CTを用いた冠状断CTによる大脳高位円蓋部のrCBF測定の可能性につき基礎的検討を行った。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者において、髄液30ml除去試験（タップテスト）後、短期間（3日以内）に歩行障害を中心とした神経徴候が改善することは、①iNPHの診断根拠となり、さらに、②脳室・腹腔シャント術（シャント術）の適応条件となる。既に我々は、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、タップテストの直前・直後において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局所脳血流量（rCBF）の増加反応が認められることを報告し、タップテストの除圧効果による大脳前方領域の即時的な脳血流改善が、iNPHの歩行障害改善の主たるメカニズムであると結論した。

一方、iNPH患者では、MRI冠状断画像によって明らかとなる大脳高位円蓋部の“tightness”が診断に有用である。これに随伴して、SPECTによる脳血流画像では、同部位に集積増加を認め、脳実質密度の増加を反映した所見と推測されるが、局所脳血流量（rCBF）の絶対値の検討はされていない。同部は、拡張した側脳室による圧迫を受けやすく、局所脳機能としては低下していると推論さ

れるが、rCBFとの関係は不明である。また、タップテストによる除圧効果がこの部分のrCBF変化にどのような影響を与えるかは興味深い問題である。しかし、通常のXeCTでは、高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。今回、320列Area Detector CTを用いた冠状断CTによる大脳高位円蓋部のrCBF測定の可能性につき、基礎的な検討を行った。

### B. 研究方法

1回転で体軸方向に最大160mm撮影可能な320列Area Detector CTにより脳全体を短時間で撮影しボリュームデータを取得することが可能となった。この技術を用いてXe-CTによる脳血流画像の作成を試みた。被検者は健康な33歳男性1例である。CT装置は東芝メディカルシステムズAquilion ONETMを用いた。Xeガス吸入は当院で従来採用しているXeガス濃度26%、3分吸入-5分排出法のプロトコールで行った。第1回撮影は水晶体を撮影範囲より除いたため100mm（0.5mm×200）の範囲でガントリ角度を15度とし、Xeガス吸入開始より0, 1, 2, 3, 4, 6, 7分の計7回撮影を行った。撮影条

件は120kV, 250mAsであり1スキャン当たりのCT Dose Index vol.は38.4mGy, Dose Length Productは384.2mGy・cmであった。以上により得られたデータから脳血流量マップを作成した。さらに1分後を間引いた6スキャン, 1分後と5分後を間引いた5スキャンのデータより同様に脳血流量マップを作成した。

### C. 研究結果

左視床に関心領域をおいた脳血流量絶対値は7スキャン58.3, 6スキャン56.4, 5スキャン58.6ml/100g/minであった。その際, 実効線量はそれぞれ6.19, 5.30, 4.42mSvであった。

### D. 考察

Perfusion CTで用いられる頭部ダイナミックボリュームスキャン(120kV, 100mAs, 撮影範囲140mm, 20スキャン)での実効線量は11.52mSvである。検査の実際においてはXeガス吸入終了前後に稀に体動のため解析から除かれるスキャンが出ることを考慮すると計6スキャンが最も妥当性の高い撮影回数と考えられた。今後水晶体防護具を装着し撮影範囲を全脳(160mm)とし, さらに管電圧や管電流の低減が可能かどうか撮影条件の検討を進めていきNPH患者での撮影に移行する予定である。

### E. 結論

320列Area Detector CTを用いたXeCT-CBF法によりiNPH患者における高位円蓋部の脳循環動態を検討することが可能になると考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Suzuki N, et al : Mechanism of the cerebrospinal fluid removal test responsible for improving the gait disturbance in patients with iNPH, as evaluated using the XeCT-CBF method. *Mov Disord* 2009 ; 24 (suppl 1) : S424-425.

#### 2. 学会発表

Suzuki N, et al : Mechanism of the cerebrospinal fluid removal test responsible for improving the gait disturbance in patients with iNPH, as evaluated using the XeCT-CBF method The Movement Disorder Society' s 13th International Congress of Parkinson' s Disease and Movement Disorders (June, 2009 in Paris)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得 : なし

#### 2. 実用新案登録 : なし

#### 3. その他 : なし

## iNPH症例の脳血流における新手法応用の検討

研究分担者 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究協力者 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** SPECTによる局所脳血流，特に初期アルツハイマー病における評価法としては，現在3D-SSPが頻用されているが，この方法では部分容積効果（partial volume effect）の影響を受け，萎縮が強い部位では見かけ上の低集積を示すことがある．特にiNPH症例においては，側脳室の拡大やシルビウス裂の開大など，髄液の貯留するスペースが著明に拡大しているため，部分容積効果による局所脳血流の変化は特に重要な問題となる．

新たな解析法として，High Dimensional Warping（HD）という方法を使用すると，解剖学的標準化を行ったデータを用いてのeZIS（血流）解析や，Tensor-based morphometry（TBM）による萎縮の解析が可能となると考えられる．一方，vbSEE（voxel-based Analysis Stereotactic Extraction Estimation）というソフトウェアを用いると，eZIS等のanalysis formatデータ（現行ではSPM2）で得られた統計解析結果についてVoxel-Based Morphometry（VBM）解析を行うことができる．vbSEEを用いると，VSRADとSPECTの様な機能画像と形態画像の同時表示による乖離の観察／相互作用の考察や，標準正規分布（Zスコア）による画像乖離の視覚化が可能となるとされる．

今回は，ドレナージ術は施行できなかったが臨床的にiNPHが疑われた2症例についての上記ソフトウェアによる解析を行った．その結果，HDによるvbSEEの結果は，従来の方法（VSRADとeZIS）によるvbSEEとは異なるものであったが，その解釈に関しては更なる検討が必要であると考えられた．vbSEEの有用性については今後の検討課題であると思われた．

### A. 研究目的

iNPH症例におけるSPECTでの脳血流解析が臨床の場でしばしば行われているが，脳室拡大を特徴とするiNPHでは，組織が存在しない部分が混在することにより，空間分解能の悪いSPECT画像では部分容積効果により血流の過小評価が起こる点が問題となる．今回は新しく開発された血流評価法をiNPHに応用して見るのが目的である．

### B. 研究方法

今回用いたHigh Dimensional Warping（HD）とは，Tensor-based morphometry（TBM）の技術をSPECT画像に応用した萎縮解析であり，解剖学的標準化処理の非線形変換パラメータから萎縮の程

度を解析する方法である．個人脳を標準脳に変形する「解剖学的標準化」の手法で，従来法よりもTemplate（標準脳）により似る（解剖学的標準化の精度が向上する）ように変形することができる．解剖学的標準化を行ったデータを用いてのeZIS（血流）解析や，TBMによる萎縮の解析が可能となる．

一方，vbSEE（voxel-based Analysis Stereotactic Extraction Estimation）とは，eZIS等のanalysis formatデータ（現行ではSPM2）で得られた統計解析結果について，Voxel-Based Morphometry（VBM）解析を行うことができるソフトウェアである．vbSEEを用いると，血流低下と萎縮のどちらが強い変化を示しているのかを，Z-scoreの差に

よる正負の値として読みとることが可能となる。

今回、iNPHが疑われた2症例に対して、従来のeZIS (SPECT) とVSRADとによるvbSEEと、HDによるvbSEEを施行し、その結果を比較してみることにした。以下に今回検討した症例を提示する。

【症例1】1年前からの記憶力低下と言葉が出にくいのを主訴に紹介受診。入院時、物の置き忘れを認めるもMMSEは26点。尿失禁や歩行障害は認めなかった。MRIではEvans Index=32.7%で、シルビウス裂の開大と高位円蓋部の脳溝狭小化を認めた。SPECTによる3D-SSPでは両側後部帯状回に血流低下(画像1)を認めた。

【症例2】1年半前からの歩行時ふらつき・易転倒性、その後の物忘れ・尿失禁等を主訴に入院。入院時MMSEは24点で小刻み歩行と軽度構音障害を認めた。MRIではシルビウス裂の開大と高位円蓋部の狭小化、SPECTの3D-SSPでは症例1と同様に両側後部帯状回に血流低下を認めた。

### C. 研究結果 (画像2)

1. HD脳血流とHD萎縮によるvbSEE解析では、2症例とも、テント上における脳血流低下よりも灰白質量の広範な減少が優位であると判定された。

2. 従来のVSRADとeZISを使用したvbSEE解析では、HDの解析とは異なり、灰白質量減少よりも血流低下(後部帯状回も含む)が優位であった。

### D. 考察

1. vbSEEでは、萎縮(VSRAD又はHD萎縮の何れか)と血流(eZIS)の比較(差分)、もしくは、時期の異なるeZIS(血流情報)等、2つの統計画像を比較することにより臨床的に有用な情報を得ることが可能となると考えられる。

2. High Dimensional Warping (HD)を用いたTBMでは、MRIのVSRAD解析ができない施設において、SPECTだけから血流(機能)情報だけでなく、萎縮(形態)情報も提供できることが期待される。

3. HDによるvbSEEの結果は、従来の方法(VSRADとeZIS)によるvbSEEと異なるものであったが、その解釈に関しては今後の症例の蓄積が待たれる。

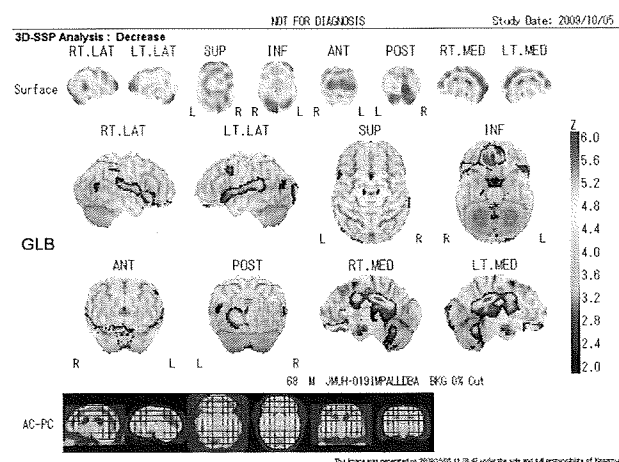
### E. 結論

新しいソフトウェアを使用することにより、脳血流及び脳萎縮の評価を多面的に行うことが可能になると考えられた。今回は2症例のみでの検討であったが、今後はシャント手術前後の変化の検討などにも使用できる可能性が考えられる。

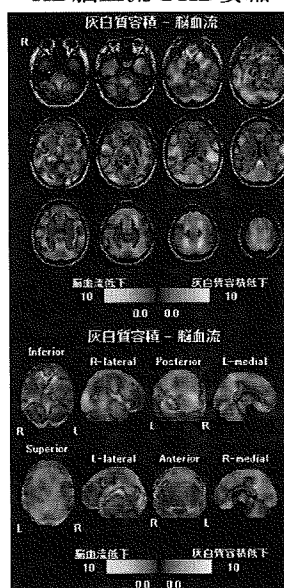
### 【謝辞】

今回の検討に際して、画像解析ソフトウェアvbSEEならびにHigh Dimensional Warpingの使用をご快諾いただきました埼玉医科大学国際医療センター核医学科 松田博史先生に深謝致します。

### 【画像1】



### HD脳血流とHD萎縮



(症例2における結果も症例1と同様の結果を示した)

## 特発性正常圧水頭症（iNPH）患者のシャント術前後の脳血流変化： NEURO FLEXER法による解析

研究分担者 森 敏 松下記念病院神経内科 部長

**研究要旨** 特発性正常圧水頭症（iNPH）は、歩行障害・認知症・尿失禁を三徴とする疾患であるが、これらの症状に対応する病変部位は明らかにされていない。今回、シャント術前後の脳血流変化から責任病巣の推定を試みた。対象はシャント術が著効したiNPHの1例。シャント術前後に<sup>123</sup>I-IMP SPECTを実施し、graph plot法で脳血流を定量した。次に、脳の各部位における血流変化をNEURO FLEXER法で解析した。すなわち、術前後の脳血流変化を画像化するとともに、10の関心領域（大脳半球、前大脳動脈、中大脳動脈（M2ant, M2post）、後大脳動脈、基底核、視床、橋、虫部、小脳半球）における血流変化率を算出した。その結果、術後に20%以上の血流が増加した領域は、前大脳動脈領域（28%）と中大脳動脈前半部（21%）であった。iNPH患者の症状改善は前頭葉の血流増加と関連しており、同部が三徴の責任病巣と推定された。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）は、歩行障害、認知症、尿失禁を三徴とする高齢者疾患であるが、これらの症状に対応する病変部位は明らかにされていない。

脳血流SPECTを用いてiNPHの責任病巣を推定する方法は二つある。健常者と比べて脳血流が低下している部位から推定する方法と、もう一つはシャント術前後で脳血流が変化する部位（正常化する部位）から推測する方法である。

今回、後者を実施した。脳血流の変化をNEURO FLEXER法で画像化するとともに脳の各部位における変化率を算出した。

### B. 研究方法

対象は髄液シャント術が著効したdefinite iNPHの1例。

シャント術前後に<sup>123</sup>I-IMP SPECTを実施し、graph plot法で脳血流を定量した。次に、術前後のデータをNEURO FLEXER法により解析した。脳血流変化を画像化するとともに、脳血流SPECTのオリジナル画像上に自動設定された10の関心領域—大脳半球、前大脳動脈、中大脳動脈（M2ant,

M2post）、後大脳動脈、基底核、視床、橋、虫部、小脳半球—における脳血流増加率を算出した。なお、視床の関心領域は手動にて補正した。

主な関心領域（ROI）が同一スライス上に並ぶモンロー孔のレベルにおいて脳血流変化率を算出し、次に全脳において各領域（VOI）の変化率を求めた。

### C. 研究結果

#### 1. シャント前後の脳血流 SPECT

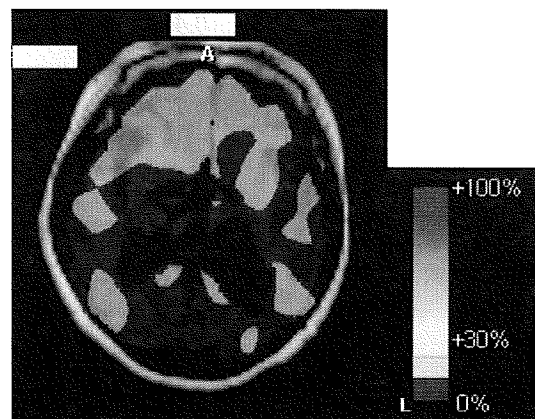


図1 モンロー孔レベルの脳血流変化：大脳半球の前方部で脳血流が増加している。

シャント前には、大脳半球前方部（前頭葉）で脳血流が低下していたが、シャント後には低下部の血流が上昇（正常化）していた（図1）。

2. モンロー孔レベルの各領域（ROI）の増加率（表1）

表1 モンロー孔レベルにおける各領域（ROI）の脳血流増加率

領域	増加率（%）
半球	11.18
ACA	28.12
MCA	13.35
(M2ant)	20.71
(M2post)	12.19
PCA	5.62
B.G.	13.21
Thalamus	-0.08

術後に 20% 以上の血流増加を認めた領域は、前大脳動脈領域（28%）と中大脳動脈前半部（21%）であった。

3. 全脳における各領域（VOI）の増加率（表2）

表2 全脳における各領域（VOI）の脳血流増加率

領域	増加率（%）
半球	12.14
ACA	19.79
MCA	12.19
(M2ant)	15.85
(M2post)	8.85
PCA	7.94
B.G.	10.41
Thalamus	0.41
Pons	-0.97
Vermis	6.76
Cbll	17.02

全脳における各領域（VOI）の血流増加率は、前大脳動脈領域、中大脳動脈前半部に加えて、小脳半球（Cbll）でも中等度の上昇が見られた。

#### D. 考察

1. NEURO FLEXER 法の特徴と問題点

NEURO FLEXER 法は、オリジナルの SPECT 画像上に自動的に関心領域（ROI）を設定するシス

テムで、ダイアモックス負荷時の血管予備能の測定を目的に開発された。今回、本法を iNPH 患者に適用し、術前後の脳血流変化を画像化するとともに、各領域の増加率を算出した。

もとより、iNPH 脳は変形が著しいため統計画像解析には馴染まないが、本法は MRI と Fusion 画像が作成でき、MRI 画像をもとに ROI を手動補正できることから、iNPH 脳にも適用可能と考えられる。

iNPH 脳の解析においては、シャント前後で脳の形態が変化することも問題である。拡大した脳表くも膜下腔や脳室がシャントにより縮小すると考えられるからである。しかし、この変化はごく僅かであることが経験的に知られており、SPECT 画像は空間分解能が低いこともあり無視しうると考えられる。

2. iNPH の症候から推定される病変部位

今回、iNPH 患者のシャント術前後の脳血流変化を解析したところ、シャント後に前頭葉の血流が上昇（正常化）することが明らかになった。

iNPH の三徴は、歩行障害、認知症、尿失禁であるが、いずれも前頭葉性失調性歩行、前頭葉性認知機能障害 bradyphrenia、前頭葉内側部の排尿中枢の障害による切迫性尿失禁であり、責任病巣としては前頭葉が想定されている。今回、シャント後に脳血流の増加が確認された前頭葉は、症候学から推定される病変部位とも一致し、同部が本症の責任病巣であることを推測させる。

#### E. 結論

iNPH 患者の症状改善は前頭葉の血流増加と関連しており、同部が三徴の責任病巣と考えられた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表

森 敏：特発性正常圧水頭症の診断と治療 治療学 42：697-701, 2008

森 敏：水頭症と緑内障の関連 日本医事新報 4471：28-29, 2010

2. 学会発表

森 敏：神経内科医から見た特発性正常圧水頭症の診断 第10回日本正常圧水頭症研究会ミニレクチャー（2009.2.14）

森 敏：MRI, SPECT, 脳槽シンチを通して見た特発性正常圧水頭症 第3回関西脳核医学研究会（2009.2.28）

森 敏：脳表の髄液滞留滞留が著しい特発性正常  
圧水頭症は Evans index  $> 0.3$  に抵触する 第  
50 回日本神経学会総会 (2009.5.21)

森 敏：特発性正常圧水頭症の診断 第 187 回日

本神経学会九州地方会ランチョンセミナー  
(2009.9.26)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録・その他：なし

## 特発性正常圧水頭症Shunt後の排尿障害改善と前頭葉・中部帯状回血流増加

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** 特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH）の手術後の、排尿障害改善に関する脳血流変化を、SPECTおよび統計的脳マッピングを用いて検討した。その結果、iNPH shunt後の排尿障害改善が、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していることを見出した。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH）は、歩行障害、認知症と共に排尿障害をきたす疾患である。前回我々は、shunt手術前のiNPH患者が、ウロダイナミクスで高頻度に神経因性膀胱（排尿筋過活動）を呈しており、それが（右）前頭葉血流低下と関連することを報告した。今回、iNPH shunt手術後の、排尿障害改善に関する脳血流変化を、SPECTおよび統計的脳マッピングを用いて検討した。

### B. 研究方法

対象は、臨床・放射線学的に診断したiNPH患者で、shunt手術前および12か月後のJapanese NPH grading scale-revised（JNPHGS-R）および脳SPECTを施行できた75名中、JNPHGS-Rの排尿障害score（0-4）が1以上改善した32名である。SPECT脳血流画像は111 MBqのN-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]-iodoamphetamine（IMP）を静注して行なった。これら32名について、shunt手術前および12か月後の間の標準化平均トレーサーカウントの統計学的差異を、NEUROSTAT（3D-SSP）ソフトウェアを用いて画像化した。

### C. 研究成果および考察

排尿障害不変群32名では、シルビウス裂および脳室拡大の軽快に対応する所見が認められた（ $p < 0.05$ ）。排尿障害改善群32名では、さらに、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加がみられた（ $p < 0.05$ ）。排尿障害悪化群11名では、特異的変化はみられなかった。

### D. 考察

iNPH shunt後の排尿障害改善は、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していた。排尿障害は、iNPH患者および介護者にとって大きな負担となる、大事な症候と思われる。とくに、shunt後に前頭葉・中部帯状回血流が増加する例では、排尿反射に対する抑制系の回復により、神経因性膀胱（排尿筋過活動）が改善した可能性が考えられた。

### E. 結論

iNPH shunt後の排尿障害改善は、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, M CY, Awa Y, Yano M, Yanagisawa M, Kobayashi M, Higuchi Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S. Comparing bromocriptine effects with levodopa effects on bladder function in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 11. [Epub ahead of print]

Hirano S, Asahina M, Uchida Y, Shimada H, Sakakibara R, Shinotoh H, Hattori T. Reduced perfusion in the anterior cingulate cortex of patients with pure autonomic failure: an <sup>123</sup>I-IMP SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep; 80 (9) : 1053-5.

Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M,



- Ogawa E, Isaka S, Yuasa J, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C, Takahashi O. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Aug ; 57 (8) : 1515-7.
- Sakakibara R, Koide N, Kishi M, Ogawa E, Shirai K. Aseptic meningitis as the sole manifestation of Behçet's disease. *Neurol Sci.* 2009 Oct;30 (5) : 405-7.
- Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, Shirai K. Exercise-induced hypertension in pure autonomic failure. *Eur J Neurol.* 2009 Aug ; 16 (8) : e151-2.
- Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Yamaguchi C, Awa Y, Yano HM, Yanagisawa M, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S. Biphasic effect of apomorphine, an anti-parkinsonian drug, on bladder function in rats. *Neuroscience.* 2009 Sep 15 ; 162 (4) : 1333-8.
- Homma Y, Yamaguchi O ; Imidafenacin Study Group. A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol.* 2009 May ; 16 (5) : 499-506.
- Kishi M, Sakakibara R, Nagao T, Terada H, Ogawa E. Thalamic infarction disrupts spinothalamocortical projection to the mid-cingulate cortex and supplementary motor area. *J Neurol Sci.* 2009 Jun 15 ; 281 (1-2) : 104-7.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Kuwabara S, Mori M, Ito T, Yamamoto T, Awa Y, Yamaguchi C, Yuki N, Vernino S, Kishi M, Shirai K. Prevalence and mechanism of bladder dysfunction in Guillain-Barré Syndrome. *Neurol Urodyn.* 2009 ; 28 (5) : 432-7.
- Furukawa R, Sakakibara R, Hosoe N, Kishi M, Ogawa E, Suzuki Y. Ataxia and middle cerebellar peduncle lesions in hepatic encephalopathy. *Neuroradiology.* 2009 Apr ; 51 (4) : 273-4.
- Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009 May 15 ; 24 (7) : 972-8.
- Yamamoto T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Shimizu E, Hattori T. Effects of electrical stimulation of the striatum on bladder activity in cats. *Neurol Urodyn.* 2009 ; 28 (6) : 549-54.
- Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Awa Y, Yamaguchi C, Hattori T. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases : a urodynamic assessment. *Urol Int.* 2008 ; 81 (3) : 335-9.
- Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Shirai K. Isolated facio-lingual hypoalgesia and weakness after a hemorrhagic infarct localized at the contralateral operculum. *J Neurol Sci.* 2009 Jan 15 ; 276 (1-2) : 193-5.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res.* 2009 Feb ; 19 (1) : 20-31.

## 2. 学会発表

- Sakakibara R Special presentaion. Genito-urinary dysfunction. Teaching Course 4202 ; The Movement Disorder Society' s 12<sup>th</sup> International Congress of Parkinson' s Disease and Movement Disorders. Chicago, IL, USA, 2008 6
- Wyndaele JJ, Sakakibara R Committee 10 : Neurological diseases. The 4<sup>th</sup> Meeting of The International Consultation on Incontinence (ICI) . Paris, France, 2008 7

## 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

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の診断におけるタップテストの意義について、検討した。タップテストは単独の指標で評価すると、感度・特異度は必ずしも高くはないが、髄液圧を加えると感度・特異度が上昇した。髄液圧高値もよい指標と考えられた。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症の診断とシャント効果の予測にタップテストは有用とされているが、その感度は低いとされている。我々はSINPHONI共同研究のデータをもとに、タップテストの診断的意義について検討した。

### B. 研究方法

100例のデータセットを用いた。シャント後1年間の観察中にmodified Rankinscaleで1段階以上改善した群をシャント有効群（SR）とすると、SRは80例であった。タップテスト前後の評価にはINPH重症度分類（GS）、3 meter Up&Go test、MMSEを用いた。GSには歩行（G）、認知（C）、排尿（U）の三要素を0-4の5段階分類、更にその三要素のいずれかの改善の有無（Any-Domain-Tap）を用いた。名義ロジスティック回帰分析および決定木分析を行った。

### C. 研究結果

説明変数として、タップテスト前後の項目のみの場合と患者の基礎データを追加した場合の各々にて検討したが、もっとも高い感度・特異度を示したのはAny-Domain-Tapと髄液圧の組み合わせで、感度・特異度は80%・75%であった。タップテスト前後の変化の中で、歩行はよく用いられる指標であるが、感度・特異度51.25%・80%であった。Any-Domain-tapと髄液圧とで決定木分析を行うと、1段階以上改善ありは64例中57例がSRであり、Any-Domain-Tapが陰性でも髄液圧が15cm以上の9例は全例SRで、2ステップのみで82.5%のSRをピックアップ可能であった。

### D. 考察

#### E. 結論

タップテストの評価項目では歩行改善が重要と考えられてきたが、今回の検討では特異度は高いものの、感度不十分であった。三徴いずれかが陽性または三徴が陰性であっても髄液圧が高いという基準では高い感度・特異度がえられており、臨床的にも首肯できる結果であった。以上より、タップテストはシャント効果予測に有効と考えられる。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

石川正恒：正常圧水頭症。神経疾患最新の治療。pp156-161 小林祥泰，水澤英洋編集，南光堂，2009 ○石川正恒：特発性正常圧水頭症。脳神経外科周術期管理のすべて。メディカルビュー社 pp571-577, 2009

##### 2. 学会発表

Ishikawa M, et al. : Evaluation of CSF tap test for predicting shunt Effectiveness in InpH. Hydrocephalus 2009, Baltimore, 2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## AVIMの症候学的・神経画像学的推移に関する研究

研究分担者 数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

**研究要旨** 特発性正常圧水頭症（iNPH）の3徴が顕在化していないAVIMと考えられる超早期iNPH例の3年間の症候学的、神経画像学的推移を検討した。その結果、歩行は初診時より継ぎ足歩行が困難であり、この症状はその後認められたが、速度、歩容ともに明らかな悪化は認めなかった。認知機能については初診時境界域であった注意機能、作動記憶、遂行機能が徐々に悪化した。排尿については、失禁は認めなかったが、排尿回数が増加した。MR画像では水頭症の変化が進行した。すなわち側脳室とシルビウス裂の容積が増加し、側脳室は上方に拡大した可能性があった。また側頭葉（大脳）が上方に変位した。側脳室の最下端には明らかな変化はなかったが、大脳が上方に変位した結果との整合性を考えれば、側脳室が下方に拡大したと考えられた。脳血流SPECTによる脳血流絶対値測定の結果、経過中の1年間に脳血流が全般的に改善した。この結果より、脳血流は必ずしも一方向性に悪化するわけではないことが明らかになった。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus：iNPH）では3徴（歩行障害、認知障害、排尿障害）が臨床的に顕在化する前に脳室系の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化が明らかになる可能性が報告され、このような状態をasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on magnetic resonance imaging（AVIM）と呼ぶことが提唱された。しかしAVIMが必ずiNPHに移行するか否かについては、未だ明らかではない。またAVIMからiNPHへの移行についてもその様態は明らかになっていない。そこで今回、我々は、初診時にAVIMと考えられた症例の経過を詳細に観察し、AVIMからiNPHへの移行の様子を明らかにしようと試みた。

### B. 研究方法

**症例：**初診時70歳、中卒、男性。主訴は歩行時のふらつきと物忘れ。現病歴は、神経症によると考えられる頻尿が20歳頃から、55歳頃からふらつきと物忘れの自覚があった。70歳時の1月頃、症状の悪化を自覚。同年4月、近医受診。頭部MRIで脳室拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化、局所的髄液貯留像を指摘されたため、当院当科紹介受診。

**方法：**1年に1回3徴の詳細な臨床評価を行った。

また神経画像学的には、3DSPGRMR画像を用いて側脳室とシルビウス裂およびこれに連続する局所的な髄液貯留部位の容積を測定した。また頭蓋骨正中最上部から側脳室最上部、側脳室最下部、側頭葉最下部の距離を測定した。そして初年度と3年後の結果を比較した。さらに1年後と2年後のARG-SPECTデータを比較して脳血流の絶対値の推移を明らかにした。

（倫理面への配慮）

本研究は認知症性高齢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

#### （1）臨床症状の経過

##### ① 歩行障害

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPH3S歩行	1 ふらつきの自覚のみ	1 同左	1 同左	1 同左
2回測定 TUG時間 (秒)	102*92	88*92	111*114	104*106
10m往復歩行時間 (秒)	137*141	155*146	165*161	146*147
歩容				
Wide-based	なし	なし	なし	なし
すくみ足	なし	なし	なし	なし
継ぎ足歩行	8歩の間に1歩のやり直し	8歩の間に2歩以上のやり直し	問題なし	8歩の間に2歩以上のやり直し

## ② 認知障害

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPH診断	1 物忘れの自覚のみ	1 同左	1 同左	1 若干 物忘れが顕化か
MMS-E 合計点 (30)	26	25	26	24 (軽度抑後 27)
TMT-A 総時間 (秒)	60 (50-75)	69 (50-75)	44 (75-90)	58 (50-75) (抑後 49)
WAIS-III 符号集点 (SS)	22 (7)	WAIS-R 34 (7)	29 (6)	29 (6)
WAIS-III 積棒集点 (SS)	16 (7)	WAIS-R 16 (6)	16 (6)	16 (6)
WMS-R AC index	88	84	79	73
FAB (18)	13	15	15	13 (抑後 15)
FEMT 抑後時・遅延再生集点とFSQ(0-2)	5・3.5 (1.1)	-	11・7 (2.2)	6・5 (2.2)
FEMT 総再生集点とFSQ(0-2)	9 (1)	-	9 (1)	9 (1)

## ③ 排尿障害

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPH診断	1 排尿	1 同左	1 同左	1 同左
尿失禁症候群分類表				
尿意切迫	なし	なし	なし	なし
尿意記録(入院中) 過剰記録				
抑尿回数	7回以下(質問表)	10	11.3	16
夜間尿回数	4回以上(質問表)	3.8	4.2	4
失禁回数	0(質問表)	0	0	0
排尿量 (cc/日)	18	16	18	17

### (2) 神経画像学的検査結果の経過

#### ① 容積測定

3年間の間にそれぞれ側脳室は106.7ccから116.4ccに、シルビウス裂～局所的髄液貯留像は71.9ccから74.2ccに拡大した。

#### ② 頭蓋骨正中最上部からの距離

3年間の間にそれぞれ、側脳室最上部までは1～1.5mm短縮し、側脳室最下部は1～6mm短縮、側頭葉最下部については、全般的に変化を認めなかった。

#### ③ ARG-SPECTによる脳血流測定

1年後と2年後の画像を比較した結果、全般的に脳血流の改善を認めた。ただし、改善を認めた2年後の結果でも、健常者と比較すると全般的に低下していた。

## D. 考察

AVIMの3年間の経過観察中、歩行障害、排尿障害に進行を認めなかったが、注意機能、精神運動速度の悪化を認めた。しかし臨床的にiNPHの状態になったとは判定できなかった。以上よりAVIMは緩徐進行性であること、その進行の際には認知障害が歩行障害、排尿障害に先行することが明らかになった。

神経画像検査の結果より、AVIMでは側脳室と

シルビウス裂の拡大が徐々に進行すること、脳が上方に変位することが明らかになった。この知見はiNPHの病態解明に重要である。経過中の2年間において脳血流に改善を認めた。このことはAVIMの段階では脳血流は一方向性に悪化しないことを示唆する。脳室拡大に伴う脳の圧迫に対して代償機構が働き、脳血流が改善した可能性が考えられた。

## E. 結論

3年間の経過観察ではAVIMからiNPHには移行しなかった。しかしiNPH性の認知機能が悪化し、側脳室とシルビウス裂の容積が拡大したことよりAVIMは緩徐進行性であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Kazui H., Mori E., Ishikawa M, Hashimoto M., Kuwana N., Takeda M., for the SINPHONI group. Improvement of cognitive impairment by shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. 14<sup>th</sup> International congress of International Psychogeriatric Association, Montreal, Canada, 2009, September 1-5, 2009 (oral)
- 2) 数井裕光, 木藤友実子, 高屋雅彦, 山本大介, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 杉山博通, 徳永博正, 武田雅俊. 早期の特発性正常圧水頭症疑い例の3年間の臨床経過. 第20回日本老年医学会近畿地方会, 大阪, 2009.12.5.

## 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

## 正常圧水頭症（iNPH）タップテスト後の高次脳機能評価はいつ行うべきか

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

協同研究者 大槻美佳 北海道医療大学心理科学部

佐久嶋研 北海道大学医学研究科神経内科学分野

村田純一 札幌麻生脳神経外科病院

**研究要旨** 正常圧水頭症患者の高次機能を、タップテスト後3日以内の早期群と、4-7日以内の晩期群に分けて比較検討した。その結果、前頭葉に負荷のかかる検査は改善しにくいですが、一方Raven's色彩マトリックスやカテゴリーからの語想起は早期から改善した。

### A. 研究目的

正常圧水頭症（iNPH）疑いの患者に、タップテストを施行する際、タップ後どの時期に高次脳機能の評価を行うべきかは「数日後」とされているが、明らかな指標はない。そこで、今回、タップ後の1週間の中で、どの時期に行うとより効果的な改善所見が得られるのかを検討した。

### B. 研究方法

対象は日本正常圧水頭症研究会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25例である。その内訳は男性20名、女性5名、年齢は59歳～84歳であり、その平均75.4歳である。認知機能検査をタップ前とタップ後（1日～7日）に施行した。いずれも、up & goテストで改善が認められている症例である。タップ後1日～3日以内に検査しえた患者を早期検査群、4～7日の期間に検査しえた患者を晩期検査群とした。認知機能検査としては、以下の項目とした。すなわち、1) 数唱と逆唱；2) 言語の想起機能であるカテゴリーからの語想起および語頭音からの語想起；3) Trail Making Test（TMT）-AとTMT-B；4) Raven's色彩マトリックス（RCPM）；5) 積木課題（WAIS-Rより）の5項目である。

（倫理面への配慮）

被験者に検査の目的、内容、意義を説明して同

意を得て行った。研究は北大病院の自主臨床研究審査委員の承認を得た。

### C. 研究結果

カテゴリーからの語想起課題のみは、早期検査群の改善がやや良好であったが、数唱・逆唱、RCPMでは両群で差異なし、一方、TMT-Aや積木課題は、晩期検査群のほうで改善が良好であった（TMT-Bは殆どの症例で検査前に不可である者が多く、タップ後も不可であり、比較できなかった）。

### D. 考察

今回用いた認知機能検査では、数唱は主に聴覚性注意機能、逆唱は注意機能と前頭葉機能、TMT-Aは視空間性注意機能、TMT-Bは視空間性注意機能と前頭葉機能、語想起は前頭葉機能、RCPMは全般的知的機能、積み木課題は頭頂用機能を反映していると考えられている。これらの検査項目については、タップテスト後の改善の時期については比較してみると、全般の注意機能や全般的知的機能などの複合的な能力の変化は、タップテスト後の日数に依存しないが、前頭葉機能、頭頂葉機能などは、排液した直後より、数日経た方がむしろ良好になる可能性が示唆された（表）。従って、タップ後の認知機能検査は、タップ直後より、4～7日程度経たほうが、改善を検出しやすい可能性が示唆された。この結果は、

iNPHでは、全般的知的機能低下や頭頂葉や後頭葉後方領域の機能低下に比較して、前頭葉機能低下が顕著であること、その中で前頭葉機能が改善しにくいことなどの、我々の検討結果に合致するものであった。

表 タップテスト前後における検査の比較

検査項目 (例数)	前期	晩期	差 (平均)	P値 <sup>%</sup>
PCPM (24)	21.3	24.4	3.1	0.0018
語想起 <sup>*</sup> (24)	6.9	8.3	1.4	0.0347
語想起 <sup>#</sup> (24)	11.4	12.0	0.6	0.4141
TMT-A (18)	153.8	154.3	-11.7	0.2405
TMT-B (6)	188.3	181.4	-20.5	0.1808
数唱 (25)	7.3	7.5	0.2	0.5743
逆唱 (25)	4.5	4.6	0.1	0.689

\* : category ; # : 語頭韻 ; % : paired t-test

#### E. 結論

1. タップテスト前後の認知機能検査では、前

頭葉に負荷のかかる検査は改善しにくい傾向がある。

2. 改善しやすい課題では、カテゴリーからの語想起課題で早期群の方が優位な改善を示した。その他(RCPM, 語咽頭からの語想起)では、両群に優位差を認めなかった。

3. 改善しにくい数唱, 逆唱は晩期群のほうが改善を認めやすい傾向にあった。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### 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. 特許出願

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

## 特発性正常圧水頭症における白質病変の分布，アクアポリンの発現 および脳実質内毛細血管の電子顕微鏡的検討

研究分担者 宮田 元 秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究所 部長

共同研究者 大浜栄作 倉敷平成病院・倉敷老健

宮嶋雅一，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** 特発性正常圧水頭症（probable iNPH）の1剖検例（死亡時68歳，男性，全経過6ヶ月）について，白質病変の分布，アクアポリン（AQP）の発現，および脳実質内毛細血管の電子顕微鏡的検討を行った。髄鞘の淡明化は大脳円蓋部のみならず大脳腹側の深部白質や脳回内白質にも及んでいた。線維性グリオシスは脳室周囲白質と脳回内白質およびU線維部に広範囲に認められ，脳実質の柔軟性・弾力性が既に失われつつあったことが示唆された。AQP1は主として脳回内白質の，AQP4は主として皮質の組織学的に正常なアストロサイトで強く発現し，びまん性～まだら状の分布を示した。これに対して脳浮腫ではAQP1もAQP4も発現が低下～消失していたことから，iNPHにおけるAQPの発現増強は髄液循環動態異常に関連した変化である可能性が示唆された。大脳白質のGFAP陽性反応性アストロサイトではAQP1とAQP4の発現は低下～消失していた。大脳深部白質の毛細血管では電顕的に内皮細胞・アストロサイト間の基底膜が離解し，両者の間隙にコラーゲン線維が蓄積していた。同所見は皮質には認められず，白質の血管病変のみでiNPHの広範な白質病変や髄液循環動態異常を説明することは困難と考えられた。今後，大脳皮質におけるAQP発現の変化と髄液循環動態異常との関連について，より詳細な検討が必要である。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）剖検脳における不可逆性変化の有無と局在を明らかにするため，髄鞘淡明化と線維性グリオシスの分布を検討した。さらに脳実質内微小血管における髄液吸収の可能性や髄液循環動態異常におけるアクアポリン（AQP）の関与の可能性を明らかにするため，AQP1とAQP4の免疫組織化学および脳実質内微小血管の微細構造を検討した。

### B. 材料と方法

平成20年度分担研究で報告したprobable iNPH剖検脳（死亡時68歳，男性，全経過6ヶ月）のホルマ

リン固定・パラフィン包埋組織を用いて以下の検討を行った。

#### 1. 大脳白質病変の分布

被殻前端と前交連レベルの両側大脳半球断面，脳梁膨大部の1cm後方と側脳室後角後端レベルの右大脳半球断面を用いてパラフィン包埋半球切片を作製し，髄鞘染色とHolzer染色により髄鞘淡明化と線維性グリオシスの分布を検討した。

#### 2. 大脳におけるAQP1とAQP4の発現

前頭葉，頭頂葉，海馬を含む側頭葉の一部を用いてAQP1（mouse monoclonal, Santa Cruz）とAQP4（rabbit polyclonal, Santa Cruz）の発現を免疫組織化学的に検討した（ポリマー標識法，DAB

発色)。なお、くも膜下出血後脳浮腫（81歳、女性、全経過5日）と筋萎縮性側索硬化症（67歳、男性、全経過1年8ヶ月）の剖検脳から海馬を含む側頭葉を比較対照として用いた。

### 3. 脳実質内微小血管の微細構造

大脳におけるcollagen type IV (mouse monoclonal, DAKO)の免疫組織化学的発現を検討し、さらに前頭葉皮質と深部白質の毛細血管を透過型電子顕微鏡で観察した。

## C. 研究結果

**結果1:** 髄鞘の淡明化は円蓋部の深部白質や脳回内白質のみならず大脳腹側にも及んでいた。線維性グリオーシスは脳室周囲白質に最も強く、次いで脳回内白質とU線維にも広範囲に認められ、深部白質には目立たなかった。髄鞘の淡明化と線維性グリオーシスは必ずしも一致しなかった。

**結果2:** 筋萎縮性側索硬化症の組織学的に著変のない側頭葉では、AQP1は脳回内白質とU線維部および歯状回分子層のアストロサイトに弱陽性、AQP4はアンモン角を含む皮質の多くのアストロサイトに発現し、いずれの免疫反応もびまん性の分布を示した。脳浮腫ではAQP1とAQP4の発現が全体的に著明に低下～消失していた。iNPHにおけるAQP1の発現は主として脳回内白質とU線維部および歯状回分子層の、AQP4は主として皮質および歯状回門多形細胞層と海馬回の、いずれも形態学的に正常なアストロサイトの微細な突起に強く発現し、まだら状～びまん性に分布していた。とくにAQP4の免疫反応は対照2例に比して明らかに増強し、かつ陽性像の分布も異なっていた。また、いずれの症例でも大脳白質のGFAP陽性反応性アストロサイトではAQP1とAQP4の発現は低下～消失していた。なお、連続切片による検討や二重免疫組織化学による検討ではAQP1とAQP4の発現様式により4種類のアストロサイトの存在が確認された（AQP1+/AQP4+, AQP1-/AQP4+, AQP1+/AQP4-, AQP1-/AQP4-）。

**結果3:** コラーゲンtype IVの免疫反応は深部白質の毛細血管もしくは毛細血管後静脈と考えられる微小血管の内皮細胞直下と脳実質側で全周性もしくは部分的に二層に認められた。電顕的には毛細血管内皮細胞の基底膜と周囲アストロサイトの基底膜が離解し、両者の間隙にコラーゲン線維が蓄積していた（毛細血管もしくは毛細血管後静脈周

囲硬化）。同所見は大脳皮質には認められなかった。

## D. 考察

AQP1は正常では脈絡叢上皮細胞に発現し、各種病的状態ではアストロサイトにも発現することが知られている。本例の白質病変やAQP1の発現が髄液循環動態異常に続発したものの否かは不明であるが、広範な線維性グリオーシスは脳実質の柔軟性・弾力性が既に失われつつあったことを示唆する。髄液循環動態と脳室拡大に関するhydrodynamic theoryは脳実質内毛細血管による髄液の吸収を前提としている。その上で、くも膜下腔における動脈の拍動制限とこれによる末梢血管床へのpulsatile stressの増加が脳実質コンプライアンスを低下せしめ、その結果、脳室壁から脳室内髄液に伝わる拍動が髄液からの反作用として脳室壁を押し戻し、脳室拡大に至る。この理論に従えば、髄液の吸収は主として血管成分の豊富な灰白質で行われていると考えるのが自然である。しかしながら、本例における微小血管硬化像は白質に観察され皮質には認められないことから、微小血管硬化のみで髄液吸収障害を説明することは困難である。さらに脳実質の毛細血管内皮細胞は非有窓型で相互にtight junctionで接着し、飲み込み小胞も極めて少ないといった解剖学的特徴から、水分子が自由に通過するとは考え難く、また、AQP1の発現も強く抑制されている（Dolman D et al, J Neurochem 93:825-833, 2005）。従って血液脳関門を預かる内皮細胞では「血管内静水圧による濾過」と「血漿膠質浸透圧による吸収」による限定的な水分移動のみが想定される。脳実質内の血管周囲腔はくも膜下腔と連続しており、細動脈や細静脈まで存在する。毛細血管は基底膜を介して直接アストロサイトの終足に接しているため血管周囲腔は存在しない。従って細動脈・毛細血管移行部や毛細血管・細静脈移行部は髄液・間質液移行部と考えられ、髄液循環動態異常に関連して同部に何らかの影響が及ぶ可能性がある。また、髄液は脳室壁上皮細胞間から白質線維間や細胞間隙など脳実質内にも広く浸透し間質液と交通している。

本例におけるAQP1とAQP4の発現は毛細血管を強調するものではなく、AQP陽性アストロサイトに突起腫大などの合目的な形態変化も見られな



かった。しかしながら、とくにAQP4発現はiNPHの皮質で増強しており、脳浮腫におけるAQP4発現の低下～消失とは異なる現象である。このことは皮質AQP4の発現増強が毛細血管近傍や細胞間隙といった微小環境における液体成分の組成や量などの変化を反映している可能性を示唆する。

毛細血管へのpulsatile stressの増加が実際に静水圧上昇と水分濾過量増加、さらに間質液の増加や組成の変化につながっているか否かは、髄液循環動態異常や皮質AQP4発現増強の病理学的意義に関わる問題である。今後もiNPHに特異的な病理所見を追求するとともに、髄液循環動態に関する画像解析結果や髄液の生化学的解析結果とも併せた詳細な検討が必要である。

#### E. 結論

probable iNPHの1剖検例における白質病変の分

布、AQPの発現および脳実質内毛細血管の微細構造について検討し、大脳白質の広範囲な線維性グリオシスと白質の毛細血管周囲硬化像を示すとともに、大脳皮質におけるAQP4の発現増強が髄液循環動態異常に関連する変化である可能性を示した。

#### G. 研究発表

宮田 元, 宮嶋雅一, 高瀬 優, 中島 円, 八尾隆史, 新井 一, 大浜栄作. 全経過6ヶ月で死亡した特発性正常圧水頭症の一剖検例. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会 (2009年6月4-6日, 高松市)

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 特発性正常圧水頭症の前向き観察研究 JSR：Japan Shunt Registry of iNPHの始動

研究分担者 橋本正明 公立能登総合病院脳神経外科

JSR研究グループ・運営委員会 新井 一, 松前光紀, 伊達 勳, 橋本正明, 宮嶋雅一

**研究要旨** 特発性正常圧水頭症（iNPH）の診療には日本、欧米にけるガイドライン発刊以後、種々の前向き臨床試験や登録事業が進行中であり、安全性とともに、より効果的な方法を目指し検討が始まっている。このような流れの中で、本研究班ではiNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry（JSR of iNPH）」を企画、準備し、本年10月より登録を開始した。JSRでは、各種のシャント手術法や、シャント・システム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、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性を探索することを目的としている。今回、この臨床研究の概略および倫理指針への対応やその位置づけを確認するとともに、iNPHに関わる、新しい仮説提案や概念構築の可能性を確認する。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）のより安全性、効果的な診療を探索する目的で、本研究班ではiNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry（JSR of iNPH）」を準備し、本年10月より登録を開始した。JSRでは、各種のシャント手術法や、シャント・システム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、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性を探索することを目的としている。

### B. 研究方法

これまでの班会議およびSINPHONI結果を踏まえた議論を通して下記が確認された。

- 1) SINPHONIの成績により日本のiNPH-ガイドラインの妥当性を検証できた。
- 2) SINPHONIではiNPHのmajor group (DESH)が提案されている。(DESH: disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)
- 3) DESH以外のShunt responsive ventriculomegaly群の存在認識。
- 4) DESHという形態的一群においても未だ

comorbidityの存在が示唆される。

5) 日本ではLP shuntも積極的に行われ、また、ASDの使用も比較的に進んでいる。

6) ADLばかりでなくQOL factorもやはり重要性を増している。

以上のような種々の臨床的疑問に探索的に対応すべく、当研究班の事業としてiNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (iNPH-JSR)」を企画、準備した。

### C. 研究結果

本年度4月1日より施行された「臨床研究に関する倫理指針」への対応、組織立てを調整し、必要書類の準備、主要施設のIRB申請許可を待ち、本年10月より登録を開始した。

本調査の倫理的な位置付けは、「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日厚生労働省告示第255号、平成20年7月31日全部改訂）に準じ、臨床研究における診療後に診療記録から情報を抽出する「既存資料のみを用いる前向き観察研究」として位置づけ、研究デザインや運用マニュアルおよび必要書類を下記のように作成した。

- 1) JSR protocol (version 2.0) および付録説明

- 2) Short design manualおよび運用フローチャート
- 3) 患者説明, 同意書
- 4) iNPH 診療経過用紙 (図)
- 5) 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル

- 6) 重篤な有害事象に関する報告書 (第1報, 最終報告)
- 以上のような基本構成を整え準備した。現在、研究運営に関わる主なQ&Aを順次策定中である。

### Japan Shunt Registry of iNPH

<b>INPH 診療経過用紙 (報告書)</b>				最終登録	20	年	月	日	
施設番号		症例番号		登録担当医師					
年齢:	才	性別:	M      F	身長(cm):	体重(kg):	BMI:			
初発症状:頭痛、ふらつき、歩行障害、認知症状、尿失禁				シャント年月日: 20 年 月 日					
発症から受診までの時期: 月				シャント法: VP      VA      LP      ETV					
進行経過: 緩徐進行   波状進行   急性増悪   停止性				使用システム   バルブ位置: 頭部、胸部、腹部					
背景因子 糖尿病   高血圧   高脂血症   喫煙				固定差圧バルブ ( )					
脳梗塞				圧可変式バルブ: CHPV   SOPHY   Poraris   proGAV					
その他 ( )				OD 対策: STRATA   SG   SA   DSV					
				その他 ( )					
術前評価				術後評価					
必須項目	OPTION	登録時 (tap test: TT, drainage tes, DT)							
		TT前	TT後	DT前	DT後	退院時	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
評価項目		初圧(cm)		初圧(cm)		設定圧(cm)			
		排液量(ml)		排液量(ml)		圧変更回数			
ADL scale	mRS					mRS			
iNPHGS	歩行					歩行			
	認知					認知			
	失禁					失禁			
scale合計						scale合計			
その他評価	3m往復歩行(秒)					3m往復歩行(秒)			
	MMSE(点)					MMSE(点)			
	頭痛スケール					頭痛スケール			
	髄液排液効果		無・有		無・有	Shunt効果	無・有	無・有	
介護保険	寝たきり度					寝たきり度			
認知	日常生活自立度					日常生活自立度			
	家族のQOL								
画像所見		観察 Evans Index				Evans Index			
		%				%			

#### D. 考察

JSRでは登録がしやすく、経過観察期間としてshunt術後6ヶ月という比較的短期予後を確認する事としている。JSRではこれまでのmRS, INPH grading scale をとおした効果と安全性とともに、介護度を含めたQOL要素まで視野に入れ、shunt手術法、shunt system (anti-siphon deviceの要不要)などを臨床的、社会的効果まで含めて、より多面的探索する事を目指しており、その成果に期待するところである。

#### E. 結論

JSRにおける種々の症例経験を通じた探索により、iNPHに関わる、新しい仮説提案や概念構築、次期計画、実践を視野に入れた作業仮説の提案までを可能態として期待する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 60 卷3号 247-255. 2008

- 2) the Japanese Society of NPH. Guidelines for management of idiopathic NPH. Neurologia medico-chirurgica. Supplement Vol. 48, March, 2008

2. 学会発表

- 1) 橋本正明：水頭症病態とその治療における歴史的変遷および現状での” Brain storm”：Bulk flow theory から hydrodynamic theory への Paradigm shift は必要か？ Progress in Research on Brain Edema and ICP (2007) ,

p67-86.

- 2) M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, and for the SINPHONI group. Improvements of NPH symptoms after shunting operation and occurrence of serious adverse events in a prospective study of iNPH (SINPHONI) . Hydrocephalus 2008 Sept. 17<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> , Hannover, Germany.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし