

初診時に、iNPHに特徴的なMRを呈していたが、3徴は明らかでなかった 1症例の3年間の臨床経過

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室
同 核医学講座
近畿大学医学部放射線医学講座
関西労災病院 心療内科・精神科
国立病院機構大阪医療センター 精神神経科・心療内科

教井裕光¹、山本大介¹、徳永博正¹、久保嘉彦¹、吉田哲彦¹、木藤友美子¹、高屋雅彦¹、
上甲航子¹、野村麻子¹、和田民樹¹、杉山博通¹、下瀬川憲久¹、畑澤 順¹、石井一成¹、
武田雅俊²

症例：初診時70歳、中卒、男性

- 主訴：歩行時のふらつきと物忘れ
- 既往歴：特記事項無し。
- 現病歴
 - 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とのこと。
 - 2006年(70歳時)1月頃、症状の悪化を自覚した。
 - 2006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。
 - 2006年6月、精査のため当院当科紹介受診。

歩行機能の経過

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPHGS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 TVG時間(秒)	102.9±2	88.9±2	111.1±1.4	104.4±0.6
10m往復歩行時間(秒)	13.7±1.1	15.5±1.6	16.5±1.1	14.8±1.7
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	間断なし	8歩の間に2歩以上のやり直し

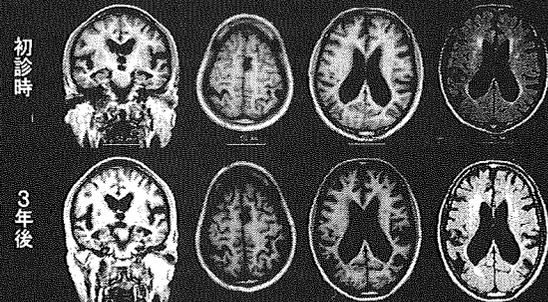
認知機能の経過

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPHGS認知	1 物忘れの自覚のみ	1 同左	1 同左	1 (排除後1) 若干、物忘れが悪化か
MMSE各計点(/30)	25	23	24	24 (排除後 27)
TMT-A(秒)(1.1e)	60 (50-75)	69 (50-75)	44 (75-90)	58 (50-75) (排除後 49)
WAIS-III符号集点(SS)	23 (7)	34 (7)	29 (6)	29 (6)
WAIS-III積木集点(SS)	16 (7)	16 (5)	16 (5)	16 (5)
WAIS-R AC index	89	84	79	73
FAB(/18)	13	15	15	13 (排除後 15)
RBMT物語即時・遅延再生集点とPS(O-2)	5-35 (1,1)	-	11-7 (2,2)	6-5 (2,2)
RBMT絵再認識集点とPS(O-2)	9 (1)	-	9 (1)	9 (1)

排尿機能と髄液圧の経過

	初診時	1年後	2年後	3年後
iNPHGS排尿	1 頻尿	1 同左	1 同左	1 同左
尿失禁症状質問表				
尿意切迫	なし	なし	なし	なし
排尿記録(入院中・通院記録)				
排尿回数	7回以下(質問表)	13	11.3	16
夜間排尿回数	4回以上(質問表)	3.8	4.2	4
失禁回数	0(質問表)	0	0	0
髄液圧 (cmH ₂ O)	18	16	18	17

頭部MRI所見



脳室系、シルビウス裂の拡大の可能性、右側脳室前角のPVHの拡大の可能性有り。
Evans index:0.32→0.33。

髄液腔の容積変化の測定

- 初診時と3年後の頭部MRI(3D-SPGR)のデータをSPM5のsegmentationを用いて、灰白質・白質・髄液に分け、髄液のみを抽出した画像を解析した。
- SPMの自動処理では不完全な部分があったため、修正すべき部分をマニュアルで修正した。
- 以下の領域を関心領域として設定した。
 - 側脳室
 - シルビウス裂～局所的な髄液貯留部位
- 上記関心領域の容積をMRIcroで測定した。



髄液腔の容積の変化

	側脳室	シルビウス裂～局所的な 髄液貯留部位		
	本例	68歳健康高齢者	本例	68歳健康高齢者
初診時	106.651cc	53.310cc	71.894cc	35.628cc
3年後	116.390cc	52.745cc	74.181cc	32.068cc

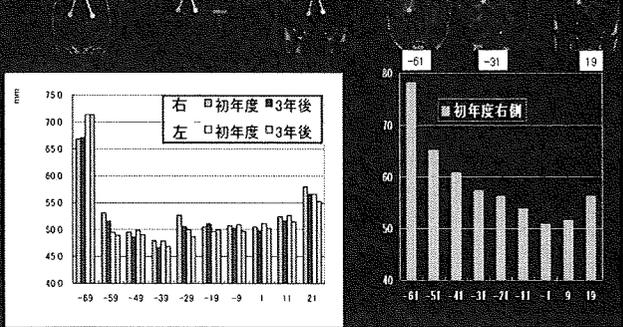
髄液腔の形態の変化の測定

1. 初診時と3年後の頭部MRI (3D-SPGR)を比較するために、SPM5のco-registerを用いて位置合わせをした。
2. 以下の2点間の距離をAC-PCラインに垂直な冠状断像で測定。
 - 頭頂部(正中)―側脳室上端(左・右)
 - 頭頂部(正中)―側脳室下端(左・右)
 - 頭頂部(正中)―側頭葉底面下端(左・右)
3. 測定は前方から10スライス(1cm)間隔の冠状断像で行ったが、誤差を小さくするために、連続する3枚のスライスで測定し、平均。測定にはImageJを用いた。



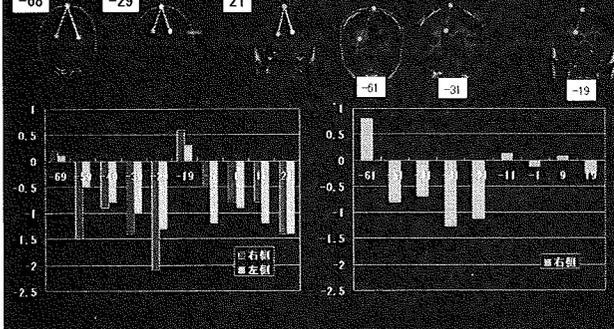
MRI上の距離の変化:側脳室最上部

68歳男性健常高齢者



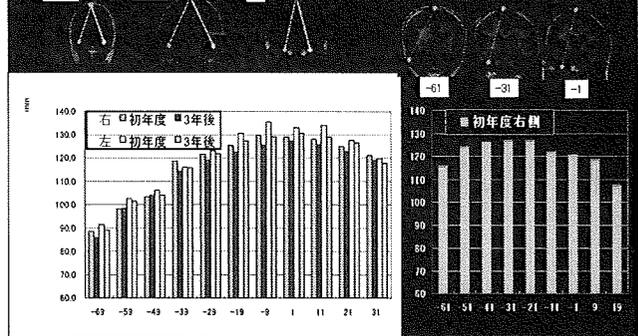
3年後-初年度:側脳室最上部

68歳男性健常高齢者



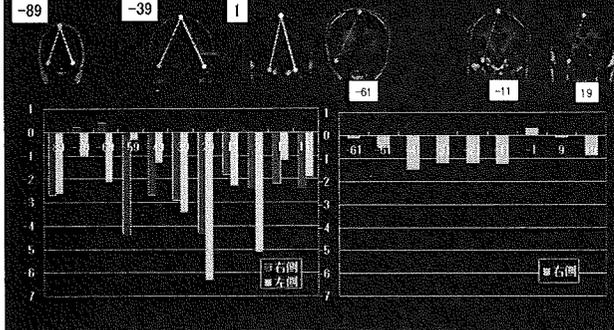
MRI上の距離の変化:側頭葉最下部

68歳男性健常高齢者



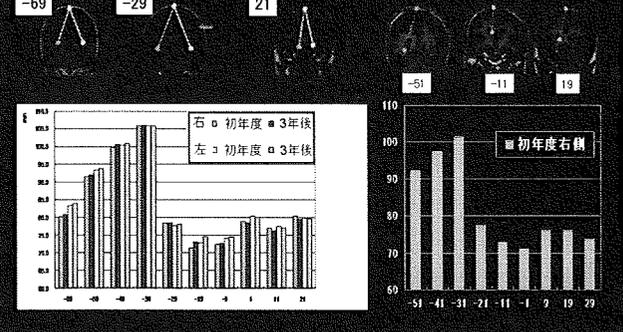
3年後-初年度:側頭葉最下部

68歳男性健常高齢者



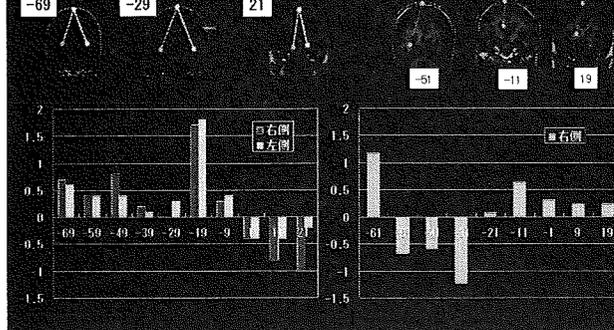
MRI上の距離の変化:側脳室最下部

68歳男性健常高齢者

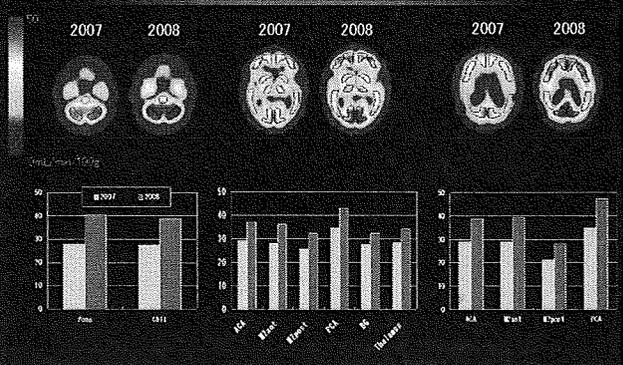


3年後-初年度:側脳室最下部

68歳男性健常高齢者



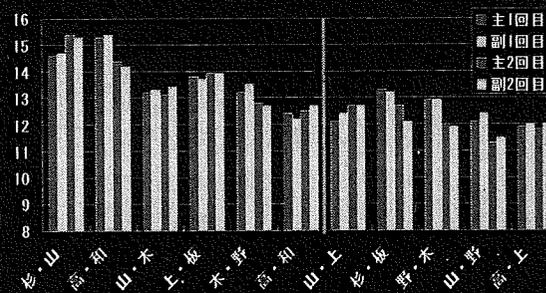
ARG-SPECTの経過



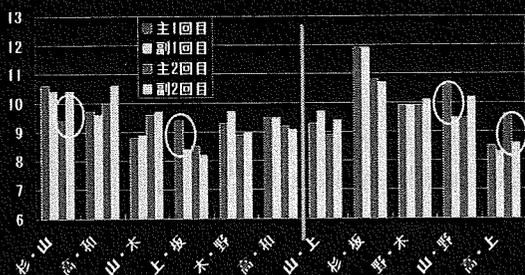
結果のまとめ

- 3年間で臨床症状の悪化はごく軽度であった。
 - 継ぎ足歩行は苦手であったが、速度、歩容ともに明らかな異常は3年間認めなかった。
 - 初診時から注意、記憶の低下の可能性があったが、明らかな異常はなかった。徐々に注意機能、作動記憶、遂行機能が悪化。
 - 失禁はないが、排尿回数が増加。
- 画像検査では水頭症の変化が進行した可能性があった。
 - 側脳室の容積が増加した。
 - 側脳室は若干上方に拡大した可能性があった。
 - 側頭葉(大脳)が上方に変位した可能性があった。
 - 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のであれば、側脳室が下方にも拡大した可能性がある。
 - 脳血流の絶対値は経過中、改善した。

髄液排除前後10m往復歩行検査測定計測者間一致率(3年目)



髄液排除前後TUG検査計測者間一致率(3年目)



毎日歩行測定データの最速値をとると10%以上の改善を認めず。

	TUG				10m歩行				
	時間(1回目・2回目) (秒)	歩数(1回目・2回目) (歩)	時間(1回目・2回目) (秒)	歩数(1回目・2回目) (歩)					
排除前	1日目	10.6	9.4	16	16	14.6	15.4	30	31
	2日目	9.7	10.0	15	16	15.3	14.4	32	30
	3日目	8.8	9.6	15	16	13.2	13.1	29	29
	4日目	9.4	8.5	15	16	13.6	13.9	28	28
	5日目	9.3	8.9	15	15	13.2	12.8	30	29
	6日目	9.5	9.2	15	15	12.4	12.5	29	29
	排除前平均	9.6±0.6	9.3±0.5	15.2±0.4	15.7±0.5	13.6±1.1	13.7±1.1	30.0±1.4	29.3±1.0
排除後	1日目	9.3	8.9	16	17	12.1	12.7	30	30
	2日目	11.9	10.8	16	17	13.3	12.7	29	29
	3日目	9.9	9.9	14	16	12.9	12.0	30	29
	4日目	10.6	9.5	14	16	12.1	11.3	29	29
	5日目	8.5	9.6	14	16	11.9	11.8	28	29
	排除後平均	9.8±1.3	9.7±0.6	14.7±1.0	16.3±0.5	12.4±0.6	12.1±0.6	29.3±0.5	29.2±0.4

成人難治性水頭症/
NPH及びLOVAに生ずる
Hydrocephalus-Parkinsonism
Complex

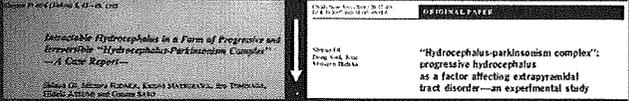
東京慈恵会医科大学附属病院
総合母子健康医療センター
Jikei University Hospital
Women's and Children's Medical Center
JWCMC

大井 静雄 ○三輪 点 野中 雄一郎 田母 神令

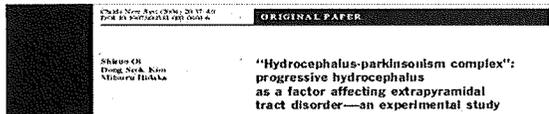
Background

著明な脳室拡大を呈する成人水頭症の中には、その治療が困難となった場合にその症候も著明となってParkinsonismを伴う例があり、難治性に至る水頭症病態がある。

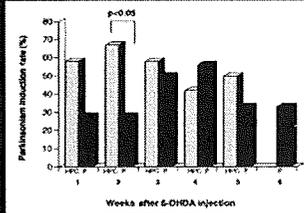
この臨床概念を我々は"Hydrocephalus-Parkinsonism Complex"と命名した(1995)。また動物実験モデルの開発にも成功し報告してきた。(Oj S et al: Childs Nerv Syst. 2004)



この病態はNPHに限らずLOVAでも経験する場合があります。その特異病態および治療についての難治性について考察した。



Positive rotation frequency in the rats

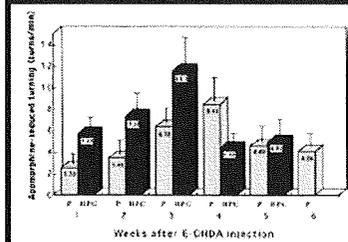


60 rats

- 20: kaolin into the cisterna magna (model of hydrocephalus)
- 20: 6-OHDA into the right substantia nigra (model of "unilateral parkinsonism")
- 20: kaolin plus 6-OHDA (model of "hydrocephalus-parkinsonism complex")

Model of "unilateral parkinsonism"
Model of "hydrocephalus-parkinsonism complex"

Graph of the rate of apomorphine-induced rotation in rats.



60 rats

- 20: kaolin into the cisterna magna (model of hydrocephalus)
- 20: 6-OHDA into the right substantia nigra (model of "unilateral parkinsonism")
- 20: kaolin plus 6-OHDA (model of "hydrocephalus-parkinsonism complex")

Model of "unilateral parkinsonism"
Model of "hydrocephalus-parkinsonism complex"

"Hydrocephalus-Parkinsonism Complex"
Cases (当院 2001.1~2009.12)

全水頭症症例 366 例中 4例 (1.1%)

4例の内訳は・・・

NPH 1例

LOVA 3例 (18例中3例 17%)

Case 1 61歳女性

主訴: 歩行障害(小刻み歩行). 両上肢rigidity, tremor

現病歴: 1年前から右下肢を引きずるようになり、徐々に歩幅も減少してきた。腰椎病変は特になし。次第に歩行障害となり座位から立位への変換が困難となり(マッサージやリハビリで症状増悪)、当院紹介受診。両上肢rigidity, tremorも認めた。MRI上、LOVAと診断。

既往歴: 特になし

初診時



当院での経過

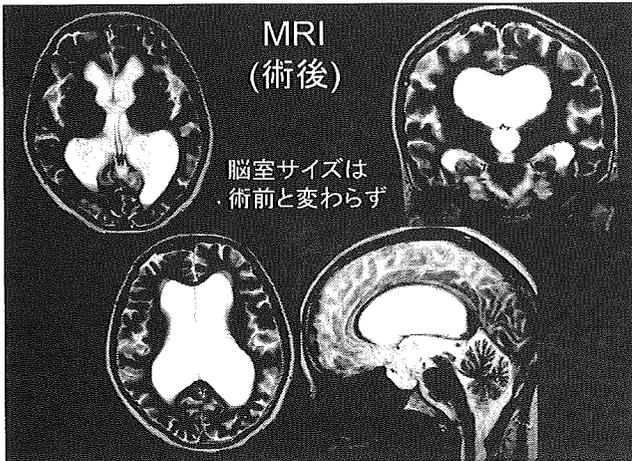
症状: 軽度 dementia (MMSE 26/30)
両上肢rigidity, tremor, masked face
両下肢外旋位(右>左)

ETV施行⇒症状は全て改善した。
術中CSF圧 15cm H₂O
直後にVentriculo-Cisternography施行。



ETV直後

24H後



無症状のまま経過順調であったが・・・

3年後に再度歩行障害、両手指姿勢時tremor. (7Hz程度)、masked faceが次第に出現。

Symmetrel (50) 3T3x, Neodopaston (100) 3T3x 投与されるも無効。

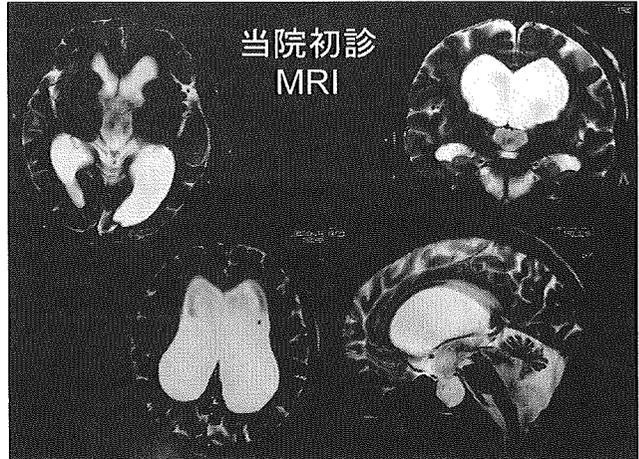
ETV部位を再度内視鏡で確認するも第3脳室底は開窓されており、major pathwayはkeepされていた。

Case 2 64歳 女性

主訴: 歩行障害

現病歴: 5年前から歩行障害、軽度rigidity認め、他院にて脳室拡大指摘されるもリハビリのみで経過をみていた。過去2回tap testを施行したが(15ml, 18ml)いずれも症状悪化を認めたためオベの適応はないとされていた。当院紹介受診。

既往歴: 特になし



当院での経過

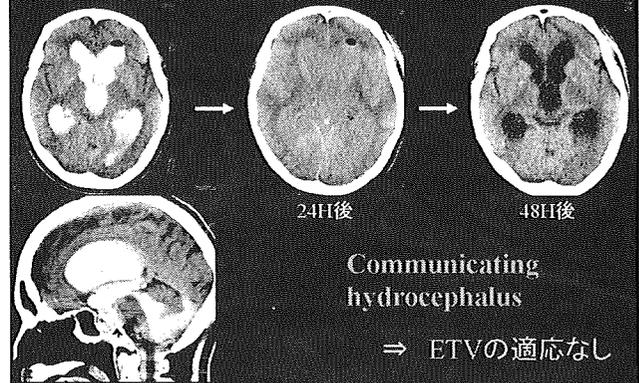
症状: 歩行障害のみ。
小刻み、magnet. broad-based gait (+)。
方向転換困難。

HDS-R 27/30 MMSE 30/30

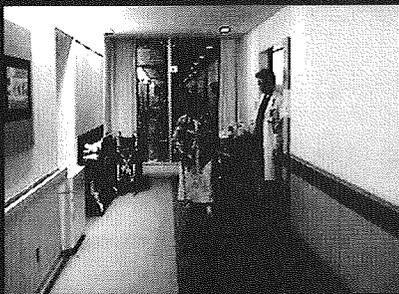
Ommaya reservoir設置。
⇒術中CSF圧 14~18cm H₂O

Ventriculo-Cisternography施行。

Ventriculo-Cisternography



CSF tap test by Ommaya reservoir



	時間	歩数	距離約5m
Tap 前	8秒	14歩	
↓	↓	↓	
Tap 後	13秒	24歩	

Reservoirから10ml tapするも症状悪化。その後5ml/day x 4 days tapしても症状の改善はなかったためシャントの適応はないと判断。

↓

Parlodel (2.5) 6T3x 投与するも無効。

Case 3 63歳女性

主訴: dementia

現病歴: 4年前にめまいで近医受診時、MRI上脳室拡大指摘された。精査入院し脳圧正常と診断され経過をみていたがここ数ヶ月で進行性のdementia、右手の軽度tremor、尿失禁認め当院紹介受診。HDS-R 21点。MRI上LOVAと診断された。

既往歴: 特になし

当院での経過

症状: dementia, 右手の軽度tremor

ETV試みるもMonro孔が90%閉塞しており第3脳室への進入は不可能。
⇒術中CSF圧 22cm H₂O

Ventriculo-Cisternography施行。
⇒ Non-communicating hydrocephalusであることが確認できた。

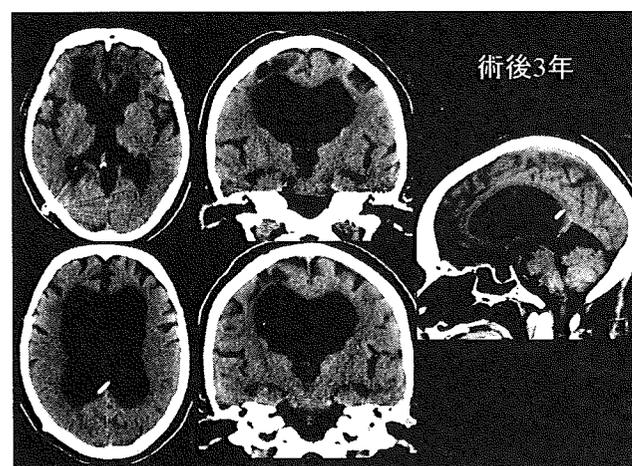
術翌日、全身性痙攣重積発作を発症。CT上右前頭葉に出血性梗塞を認めた。意識障害、左半身不全麻痺認めた。保存的に加療し血腫は吸収されたがその後長期臥床となった。

↓

水頭症に対しVPシャント施行。

↓

両上肢のtremor、rigidity、重度のdementiaを認めた。
抗Parkinson薬投与するも無効。

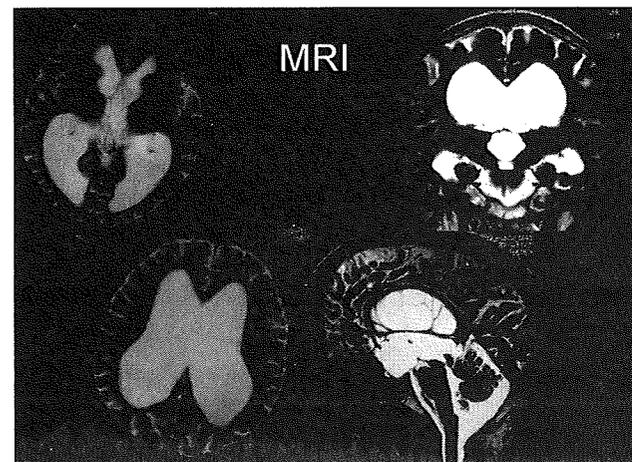


Case 4 48歳男性

主訴: 両手tremor、記憶障害 歩行障害

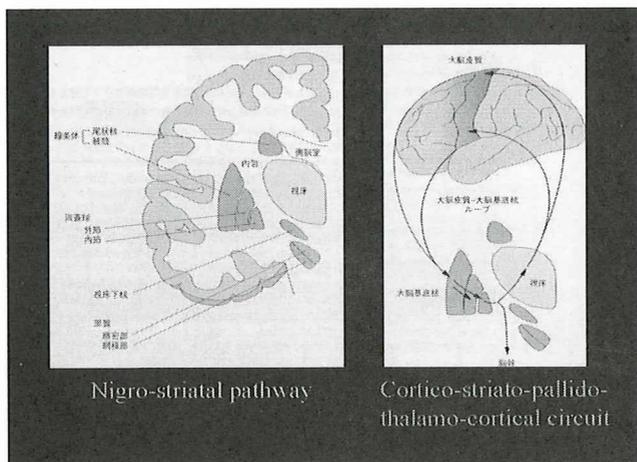
現病歴: 幼少時から頭囲拡大を指摘されていたが特に日常生活には不自由せず生活してきた。数ヶ月前から上記症状が進行性にみられ当院紹介受診。MRI上LOVAと診断された。

既往歴: 全身性けいれん発作 17年前 (last attackは10年前)



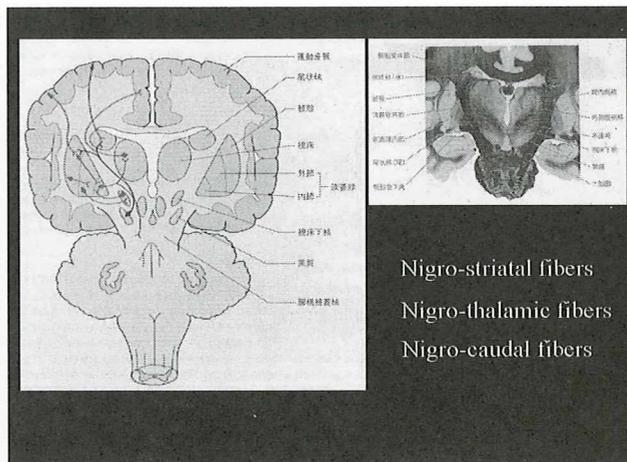
Hydrocephalus患者に伴う Parkinsonismの特徴

- ・NPHのうちakinesia, rigidity, tremor等のParkinson症状を出すのは14-40%。
- ・rigidity, tremorは両側性。
- ・tremorは静止時、姿勢時、動作時どれも認められる。
- ・歩行時の腕振り良好。
- ・足外開き、拳上低下、歩隔の拡大。
- ・外的キューによる改善は少ない。
- ・抗Parkinson薬は無効。



Nigro-striatal pathway

Cortico-striato-pallido-thalamo-cortical circuit



Nigro-striatal fibers
Nigro-thalamic fibers
Nigro-caudal fibers

LOVA

long-standing overt ventriculomegaly in adults

J Neurosurg 92:933-940, 2000

Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults

SHIZUO OT, M.D., MASAMI SHIODA, M.D., MASAYOSHI SHIBATA, M.D., YUME HONDA, M.D., KOICHI TOGO, M.D., MASAKI SHINODA, M.D., RYUICHI TSUGANE, M.D., AND OSAMU SATO, M.D.

Tremor	4/20例
Akinesia or masked face	3/20例

Diagnostic Criteria

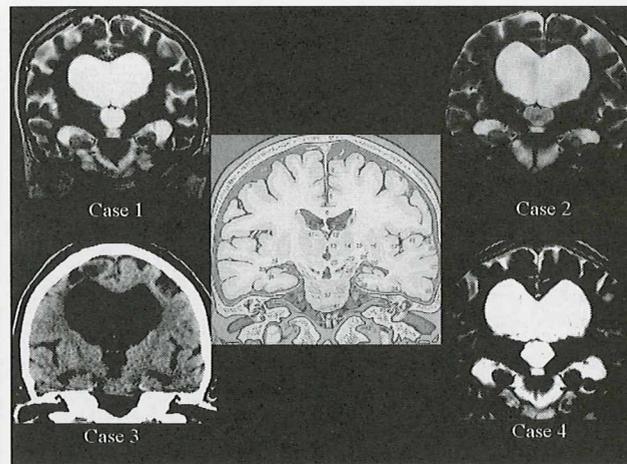
Category	Definition
concept	chronological entity of progressive hydrocephaly w/ long-standing ventriculomegaly in adult, most likely starting from infancy
diagnostic criteria	1) overt ventriculomegaly involving the lateral & third ventricles w/ obliterated cortical sulci on CT/MR imaging 2) clinical symptoms include macrocephaly w/ or w/o subnormal IQ, headaches, dementia, gait disturbance, urinary incontinence, vegetative state, akinetic mutism, apathetic consciousness, & parkinsonism 3) shuntages may demonstrate expanded or destroyed sulci versus as evidence of long-standing ventriculomegaly
therapeutic specificity	treatable w/ shunt, but extremely delicate pressure control such as that provided by a PPV is required; neuroendoscopic third ventriculostomy is mostly effective

* Definitive LOVA applies to patients having the diagnostic criteria of 1 and also 2 and/or 3.

Clinical symptoms include macrocephaly w/ or w/o subnormal IQ, headaches, dementia, gait disturbance, urinary incontinence, vegetative state, akinetic mutism, apathetic consciousness, & parkinsonism.

LOVAの特徴

- ・幼少時から脳室拡大を認め、成人になって症状出現。
- ・著明な脳室拡大+頭圍拡大 (+2SD以上 57cm:female 58cm:male 以上), +トルコ鞍の拡大、破壊。
- ・中脳水道狭窄を認め、非交通性水頭症の1病態である。
- ・ICPは基本的にhigh pressure. 治療により改善するが ventriculomegalyは改善しない。
- ・頭蓋内のコンプライアンスが落ちているためシャントを選択する場合はover drainageによる subdural hematomaを防ぐために圧可変式が好ましい。
- ・治療はETVが最もeffective



Conclusion

NPH及びLOVAに生ずるHydrocephalus-Parkinsonism Complexは長期間に拡大していた脳室によりnigro-striatal pathway やcortico-striato-pallido-thalamo-cortical circuitが圧排されること、または脳室周囲の白質組織の虚血、変性によるものと思われる。

脳のコンプライアンスが悪いため、シャントもしくはETVによりCSF圧は減少するが脳室拡大は改善しない。そのため脳室の圧排による症状も改善せず抗Parkinson薬も無効であり難治性である。

LOVA症例は著明な脳室拡大を認めるが全例Parkinsonismを呈する訳ではない。どのような症例がParkinsonismを呈するのか今後解明の必要がある。

Thank you for your attention

Jikei University Hospital
Women's and Children's Medical Center
JWCMC

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

洛和会音羽病院 正常圧水頭症センター
 公立能登総合病院 脳神経外科
 東京共済病院
 神鋼病院 脳神経外科
 順天堂大学 脳神経外科
 東北大学大学院医学研究科 高次機能障害学
 大阪大学大学院医学研究科 精神医学

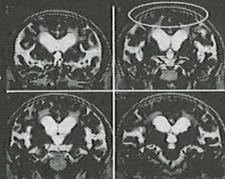
石川正恒
 橋本正明
 桑名信匡
 平井 収
 宮嶋 雅一
 森 悦朗
 数井 裕光

目的

- 髄液排除試験(タップテスト) は特発性正常圧水頭症に対するシャント効果を術前に予測に有用とされている。
- しかし、タップテストは特異度は優れているが、感度が低いとされている。
- 本研究では、タップテストの感度・特異度を明らかにするとともに、精度向上にむけての検討をSINPHONIのデータを用いて行った。

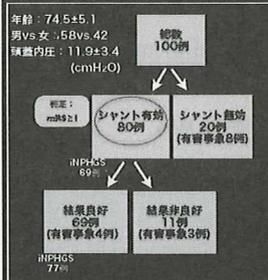
SINPHONI

- ・日本のエビデンスレベルの高い研究がない！
- ・iNPHに関する医師主導型共同研究
- ・冠状断MRIの高位円蓋部狭小化の診断的意義および圧可変式バルブを用いたVPシャント(三宅宅初期圧設定法)の有用性を検討
- ・1年間の登録と1年間の追跡(Oct.2004-Dec.2006)
- ・primary endpointはmRSで1段階以上の改善率
- ・タップテスト、CT脳水構造、脳血流 等の検討



entry criteria	年齢: 60-95歳	症状: NPH 三徴候の1つ以上	MRI: 室拡大 (Evans Index<0.3)	高位円蓋部狭小化	原因不明
----------------	------------	------------------	----------------------------	----------	------

SINPHONIの結果と タップテストの検査項目



- タップテストの検査項目
- 1) iNPH重症度分類
 - 2) 3m timed up&go test
 - 3) MMSE

iNPH重症度分類

重症度	診断基準	認知障害	相応障害
0	正常	正常	正常
1	3分つき、歩行速度の低下のみ	記憶・記憶の点のみ	視覚・実行性
2	歩行障害を認め、自立歩行可能	日常生活に支障を認めるが、3分つき歩行の相当は保てる	動作の大半 (特に1-2分)
3	歩行または認知障害が認められ歩行困難	日常生活に支障を認める	視覚の大半 (特に1-2分)
4	歩行不能	日常生活に支障を認める	認知障害のほとんどが保たれていない

統計的手法

- 統計ソフトJMP V8を使用
- 変数: 基本項目とタップテスト関連項目
- シャント有効性に有意に関連している変数を同定: 単変量・多変量ロジスティック回帰分析
- 感度・特異度等: Receiver-Operating-Curve (ROC)
- 決定木分析

変数リスト

	基本	タップテスト関連
1	Gait-D-BL	Gait-D-Tap
2	Cogn-D-BL	Cogn-D-Tap
3	Urin-D-BL	Urin-D-Tap
4	CSFP	Any-D-Tap
5	Evans index	TUG(% change)
6	Age	MMSE-Tap
7	Sex	

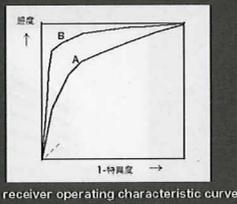
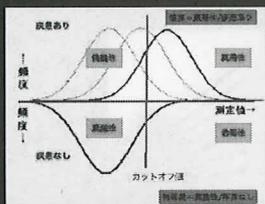
連続尺度 順序尺度 順序尺度二値化 名義尺度

感度・特異度

	疾患あり	疾患なし	
検査陽性	真陽性 a	偽陽性 b	陽性予測度 a/(a+b)
検査陰性	偽陰性 c	真陰性 d	陰性予測度 d/(c+d)
	感度 a/(a+c)	特異度 d/(a+c)	正診率 (a+d)/(a+b+c+d)

- 感度・特異度を計算するには検査陰性であっても治療した群が必要
- 陽性・陰性予測度は検査前確率(=有病率)に影響されるので、診断基準の明確な研究では感度・特異度の方が指標としては望ましい
- 正診率は真陽性と真陰性の診断率を示す指標

ROC曲線

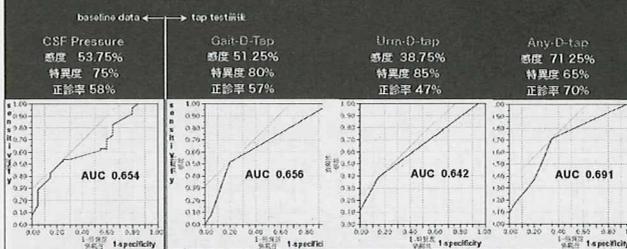


receiver operating characteristic curve (受信者動作特性曲線)

- ある値でカットオフしたときの感度と特異度の点をプロット
- 曲線が左上に膨らむほど臨床的に有用な検査(曲線下の面積が大きいほど優れた検査)
- 各種検査法の優劣を比較可能

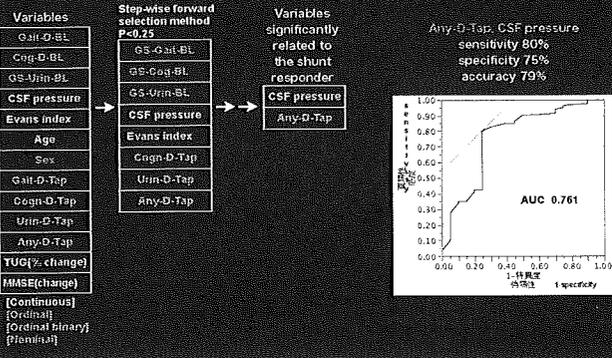
シャント効果予測(1)

単変量ロジスティック回帰分析を用いて

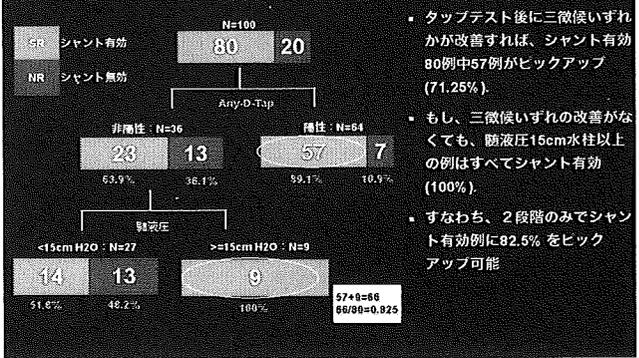


シャント効果予測(1)

多変量ロジスティック回帰分析を用いて



決定木分析



タップテストの成績

CSF tap test

	sensitivity%	specificity%	accuracy%
Haan & Thomas, 1988	43	100	54
Malm et al, 1995	62	33	54
Walchenbach et al. 2002	26	100	45
Kubo et al. 2007	70	100	
Gait-D-Tap	51.25	80	57
Urin-D-Tap	38.75	85	47
Any-D-Tap	71.25	85	70
CSF pressure	53.75	75	58
Any-D-Tap+CSF Pressure	80	75	79

tubulate, nonlubricate

External lumbar drainage (ELD)

	sensitivity%	specificity%	accuracy%
Haan & Thomas, 1988	100	100	100
Williams et al. 1998	97	60	75
Walchenbach et al. 2002	50	80	58
Marmarou et al. 2005	95	64	88
Woodworth et al. 2009	91	70	

- 従来のタップテストは特異性は高いが、感度が低い
- 今回の検討でも同様で、歩行や排尿障害は特異度は高いが感度が低い
- "三徴候いずれかの改善"に髄液圧を加えると、感度・特異度ともにまずまずの結果となる
- ドレナージは感度・特異度ともに高いが、認知障害のある高齢者への検査としては、侵襲性の点でやや難がある

結論

- SINPHONIのデータ100例を用いて、タップテストのシャント有効性予測の診断精度を多変量解析を用いて検討した。
- タップテストの個別の指標として、1)髄液圧、タップ後の2)歩行改善、3)排尿の改善、4)三徴候いずれかの改善の4項目が挙げられたが、いずれも単独としては診断精度は十分ではなかった
- 三徴候いずれかの改善と髄液圧の二つの変数を用いると、感度・特異度ともにまずまずの精度が得られた
- 決定木分析では髄液圧は15cm水柱以上であった。
- タップテストは侵襲度が低いという点やどの施設でも実施可能であるが、シャント効果予測の精度を向上させるには、症状の変化のみならず髄液圧にも着目する必要があると考えられた

Hydrocephalus 2012

International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (ISHCSF)

- Hydrocephalus 2002, Cos, Greek (水頭症の国際学会)
- Hydrocephalus 2006 Votborg, Sweden (水頭症の国際学会)
- Hydrocephalus 2007 Rhodes, Greek (水頭症の国際学会)
- Hydrocephalus 2008 Hannover, Germany (ISHCSF予備会)
- Hydrocephalus 2009 Baltimore, USA (第1回)
- Hydrocephalus 2010 Créta, Greek (第2回)
- Hydrocephalus 2011 Cambridge, England (第3回)
- Hydrocephalus 2012 Kyoto, Japan (第4回)



INPH(正常圧水頭症)タップテスト後の 高次脳機能評価はいつ行うべきか

○佐々木秀直1)、大槻美佳2)3)、佐久嶋研1)、村田純一4)

- 1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野
- 2) 北海道医療大学心理学部
- 3) 市立札幌病院神経内科
- 4) 札幌麻生脳神経外科

これまでの検討

1. INPH患者の認知機能障害の特徴:
全般的知的機能低下や後方領域(頭頂葉・後頭葉)の機能低下に比較して、前頭葉機能低下が顕著
2. タップ後・シャント後の認知機能:
1) 様々な機能の改善がみられるが、一定の水準を超えて低下してしまった前頭葉機能は改善しない
→ 前頭葉機能の改善には臨界期がある
2) 年齢は認知機能改善に関与する要因ではなかった
3. シャント後の認知機能改善:
シャント後、6ヶ月程度は徐々に改善する能力もあつたが、その後の改善は認めなかった

今回の目的

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。

対象

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た25例(男性20名、女性5名。59歳～84歳:平均75.4歳)(全例up & go testで歩行改善)

認知機能検査はタップ後1～7日に行った。

方法

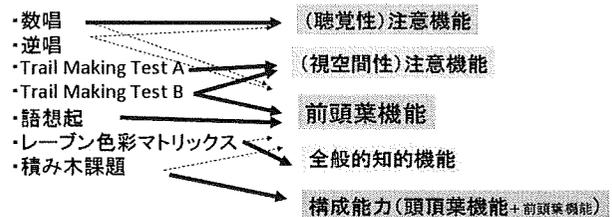
認知機能評価を以下の時期に施行した

- ①タップ前
- ②タップ後(1～7日後)

タップ後1日目に施行: 4名	} 早期群
2日目に施行: 3名	
3日目に施行: 5名	
4日目に施行: 1名	
5日目に施行: 8名	} 晩期群
6日目に施行: 1名	
7日目に施行: 3名	

* 早期群の平均年齢75.6歳、晩期群75.1歳、
t検定でのp-valueは0.8368で有意差なし

認知機能検査



ベースラインの群間比較(タップ前)

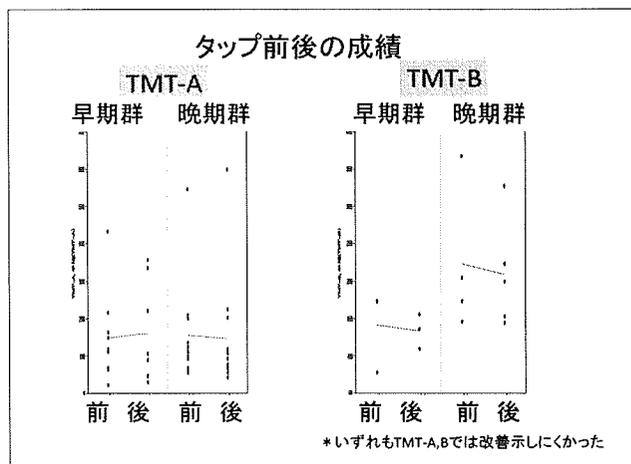
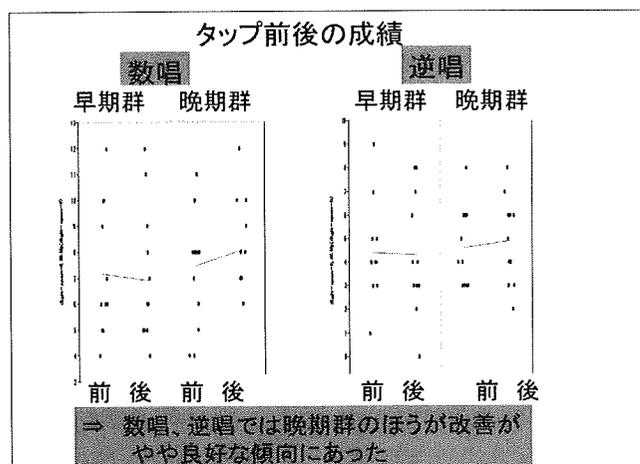
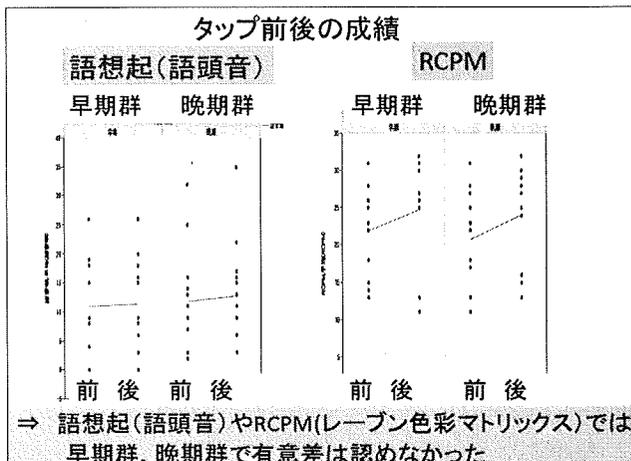
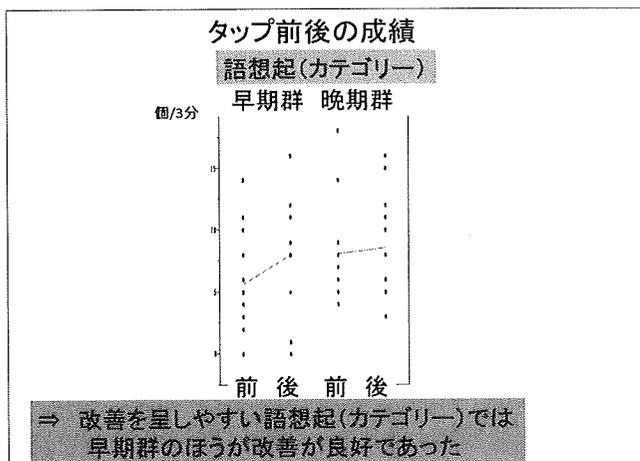
(平均)	早期群	晩期群	p-value
語想起:カテゴリー	5.6666667	8.08333333	0.1787
語想起:語音頭	11	11.83333333	0.8127
TMT-A	150.444444	156.454545	0.9203
TMT-B	141.666667	223.25	0.2623
RCPM	21.9090909	20.7692308	0.7139
digit-span-f	7.16666667	7.46153846	0.7567
digit-span-b	4.41666667	4.61538462	0.7899

⇒ 有意差なし

全被験者におけるタップ前後の変化

関与する主な部位	検査	N	Paired t test			
			前(平均)	後(平均)	差の平均	p-value
全般的知的能力	RCPM	24	21.2916667	24.375	3.08333333	0.0018
左前頭葉-側頭葉	語想起:カテゴリー	24	6.875	8.29166667	1.41666667	0.0347
左前頭葉	語想起:語音頭	24	11.4166667	12.0416667	0.625	0.4141
前頭葉	TMT-A	18	153.75	154.285714	-11.7222222	0.2405
	TMT-B	6	188.285714	181.375	-20.5	0.1808
	digit-span-f	25	7.32	7.52	0.2	0.5743
	digit-span-b	25	4.52	4.64	0.12	0.689

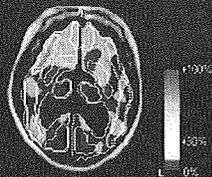
⇒ 前頭葉に負荷がかかる課題は改善しにくい、
その他は改善しやすい(前回の検討結果と一致)



まとめ

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であり、これは昨年検討結果と一致する
2. 改善しやすい課題のうち、カテゴリーからの語想起課題で、早期群のほうが有意な改善を示したが、その他(RCPM, 語頭音からの語想起)では両群の改善に有意差は認めなかった
3. 改善しにくい数唱、逆唱は、晚期群のほうが、改善が認めやすい傾向にあった
4. 以上より、改善しやすい検査、しにくい検査の両者を考慮すると、晚期群のほうがより多種の検査で改善を示す可能性が推測された

INPH患者のシャント術前後の脳血流変化:
NEURO FLEXERによる解析



松下記念病院神経内科
森 敏

Matsushita Memorial Hospital

【背景と目的】

- 特発性正常圧水頭症 (INPH) は、歩行障害・認知症・尿失禁を3主徴とするが、これらの症状に対応する病変部位は明らかではない。
- 今回、シャント前後の脳血流変化をNEURO FLEXER法で解析し推定を試みた。

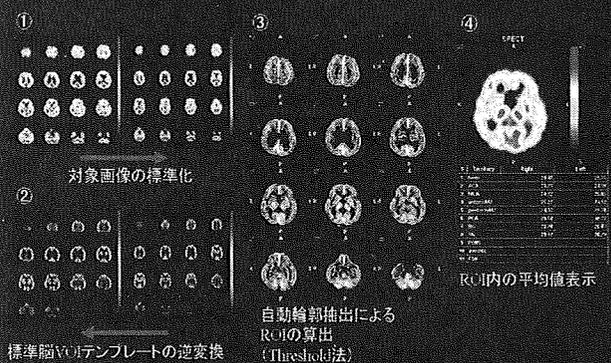
Matsushita Memorial Hospital

【対象と方法】

- 対象: シャントが著効したINPH1例
- 方法:
 - ◆ 術前後に¹²³I-IMP SPECT
 - ◆ Graph plotで定量
 - ◆ NEURO FLEXERで局所の血流増加率を解析 (半球, ACA, MCA, M2-ant, -post, PCA, B.G., Thalamus)

Matsushita Memorial Hospital

NEURO FLEXER: 逆変換を利用した患者脳への自動ROI設定



Matsushita Memorial Hospital

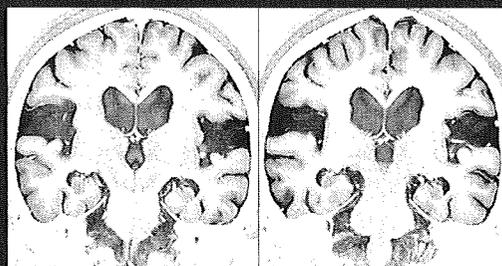
症例 (66/F): タップテスト前後



2005から歩行障害。2008.2 もの忘れが強くなり来院。

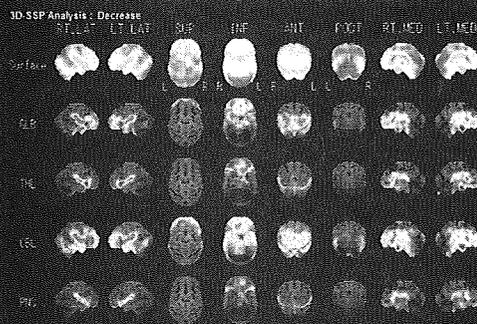
Matsushita Memorial Hospital

66F: MRI冠状断



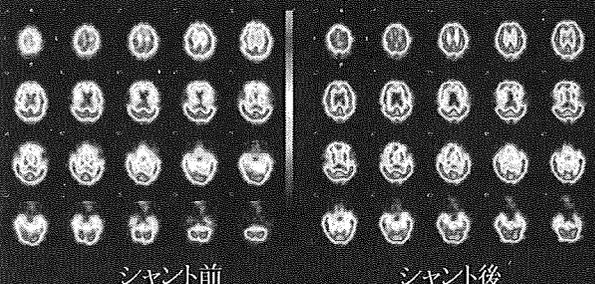
Matsushita Memorial Hospital

66/F : 脳血流SPECT(Decrease)



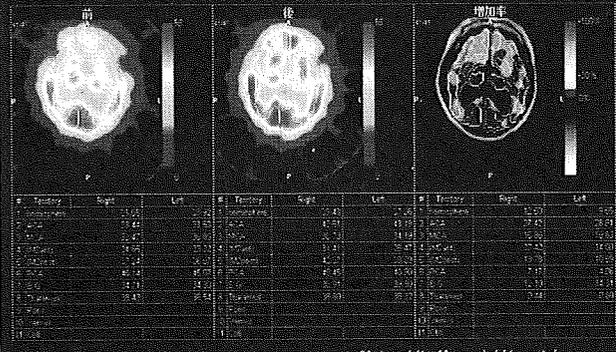
Matsushita Memorial Hospital

脳血流SPECT (66F, graph plot)



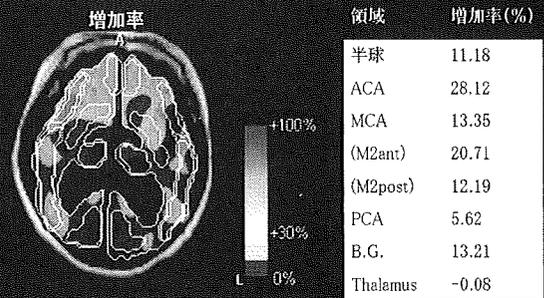
Matsushita Memorial Hospital

各脳領域(ROI)の脳血流増加率



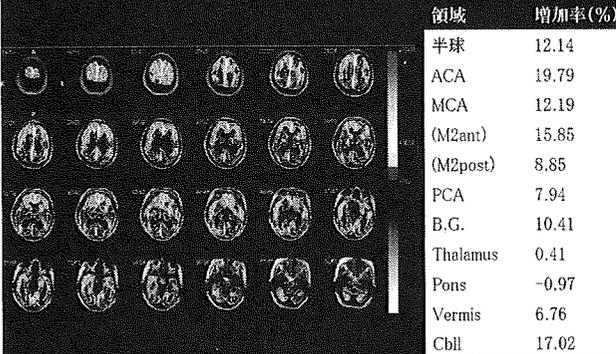
Matsushita Memorial Hospital

各脳領域の脳血流増加率



Matsushita Memorial Hospital

各脳領域(VOI)の脳血流増加率

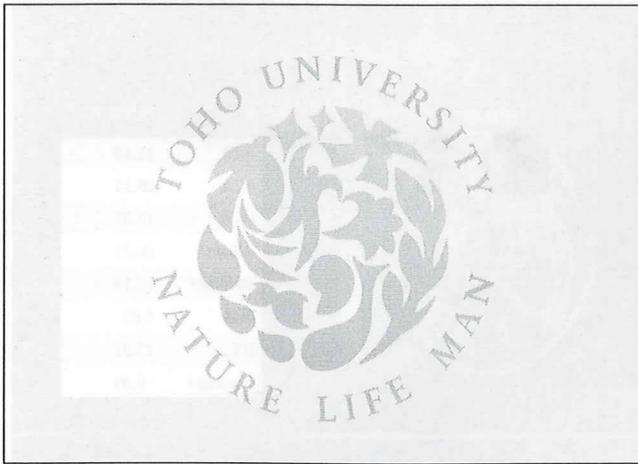


Matsushita Memorial Hospital

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3徴の責任病巣と考えられた。

Matsushita Memorial Hospital



Toho Sakura Neurology

iNPH shunt後の排尿障害改善と前頭葉・中部帯状回血流増加

1 榎原隆次 2 内田佳孝 3 長尾達樹 4 石井一成 5 橋本正明 6 石川正徳 7 内山晋之 8 山本達也 9 山崎友典 10 岸聡志 11 小川那美奈 12 高橋博 13 杉山憲

SIRPHON (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement)

東邦大学 1 東邦大学佐倉病院神経内科 2 千葉大学放射線科 3 東邦大学佐倉病院神経外科 4 兵庫県立高松若狭機能研究センター画像研究科 5 公立松原総合病院神経外科 6 北野病院神経外科 7 千葉大学神経内科 8 松原医科大学泌尿器科 9 東邦大学佐倉病院臨床検査部

Toho Sakura Neurology

前頭葉と膀胱

ヒト前頭前野から帯状回にかけての皮質下(傍正中部)電気刺激は尿意切迫感をきたす

Sem-Jacobsen, C.W.: Depth electrographic stimulation of the human brain and behavior. Thomas, Springfield, 1968.

前頭葉単一ニューロン活動と膀胱求心性入力

ネコ前頭葉皮質には膀胱収縮弛緩に対応した単一細胞電位がみられる

18 neurons 94 neurons

山本, 榎原他 2006

前頭葉と膀胱

H₂¹⁵O-PETを用いた健康ボランティアの蓄尿負荷PET

2007 basugpta, Kavia & Fowler BJU International

前頭葉と膀胱

fNIRSを用いた蓄尿・排尿負荷脳血流real time測定

Sakakibara R et al. Neuronal Urodynamic 2009: in press.

iNPHの3徴

Japanese NPH grading scale-revised (JNPHGS-R) による臨床グレーディング

- 歩行障害
 - 0 正常
 - 1 自覚的ふらつき
 - 2 他覚的歩行障害: 跛歩
 - 3 他覚的歩行障害: 杖、歩行器、介助
 - 4 歩行不能
- 認知障害
 - 0 正常
 - 1 自覚的注意記憶障害
 - 2 他覚的注意記憶障害
 - 3 時間場所の覚識障害
 - 4 高度認知症
- 排尿障害
 - 0 正常
 - 1 尿意切迫、頻尿 (OAB)
 - 2 尿失禁: 時に (週に1-3回)
 - 3 尿失禁: しじは (毎日)
 - 4 排尿コントロールの喪失

このうち排尿障害については従来不明な点が多かった

iNPHの排尿障害に関連した右前頭葉血流低下

iNPHの脳室拡大は汎汎である

iNPHの血流低下は汎汎型のみならず前頭葉優位型が少なくない(53%) by 3D-SSP 2007 Sasaki H et al.

iNPHの排尿障害に関連した右前頭葉血流低下 by 3D-SSP 2007 榎原他

右前頭葉血流低下と iNPHの排尿筋過活動

iNPHのウロダイナミクス所見

total number of patients	42	average
free flow		
voided volume		102.5
maximum flow	(ml/s)	11.7
post-void residual	(ml)	42.1
post-void residual > 100 ml		14.3%
cystometry		
first sensation	(ml)	134.1
bladder capacity	(ml)	200.8
detrusor overactivity		95.2%

Sakakibara R et al. NeuroUrol Urodyn
2008;27(6):507-10.

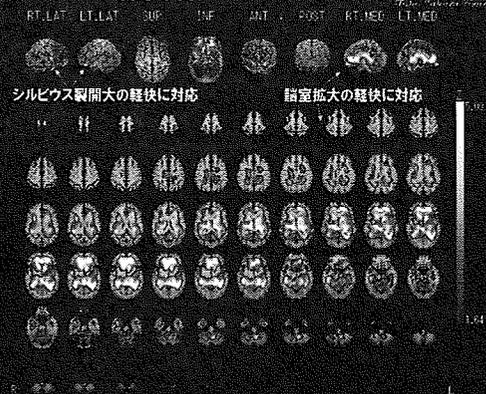
目的

- iNPH shunt手術前後での、排尿障害改善に
関係する脳血流変化を、IMP脳血流SPECTと
統計画像解析を用いて検討する

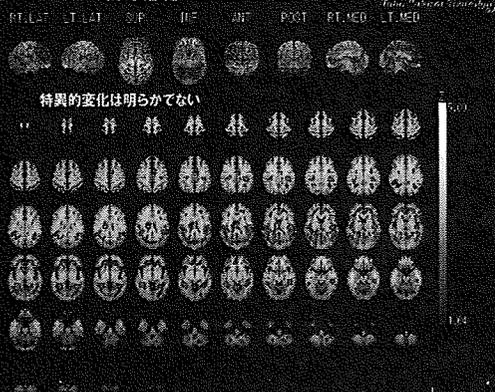
対象と方法

- 対象: 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(男
性48名,女性27名;平均年齢73歳)
- SPECT脳血流画像は111 MBqの $[^{23}\text{I}]\text{-IMP}$ を静注して施行
- NEUROSTAT (3D-SSP)ソフトウェアを用いて、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
計学的差異を画像化

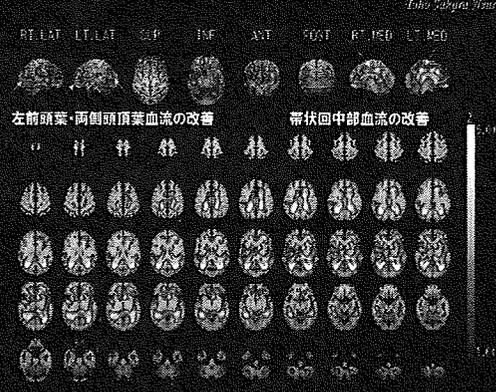
排尿不変 total increase n=32



排尿悪化 total increase n=11



排尿改善 total increase n=32



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。
- 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。

結語

iNPH shunt後の排尿障害改善に
関係する脳血流変化を、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
していた。

INPH症例の脳血流評価における新手法応用の検討

自治医科大学 神経内科

○川上忠孝、中野今治

SPECT画像の新しい解析方法: vbSEEとHDIについて

1. vbSEE (Voxel-Based Analysis, Statistical Parametric Extension Estimator) 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、**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 **2次元・3次元の解析** や、Tensor-Based Morphometry (TBM) による **脳縮みの解析** が可能となる。
2. 今回用いた **Tensor-based morphometry (TBM)** の技術は 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 **2次元・3次元の解析** や、Tensor-Based Morphometry (TBM) による **脳縮みの解析** が可能となる。
3. 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、HDIによるvbSEEを施行し、その結果を比較してみた。

症例1 (S.T.): 68才、男性

【現病歴】

1年前からの記憶力低下、『言葉が出にくい』で近医を受診
INPHの可能性を指摘されて当科紹介受診

【神経所見】

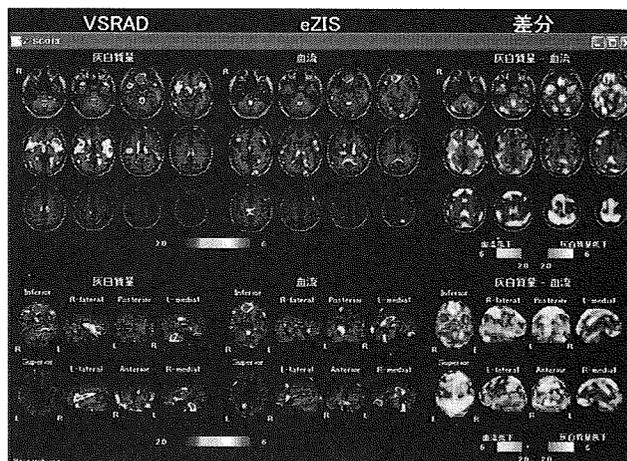
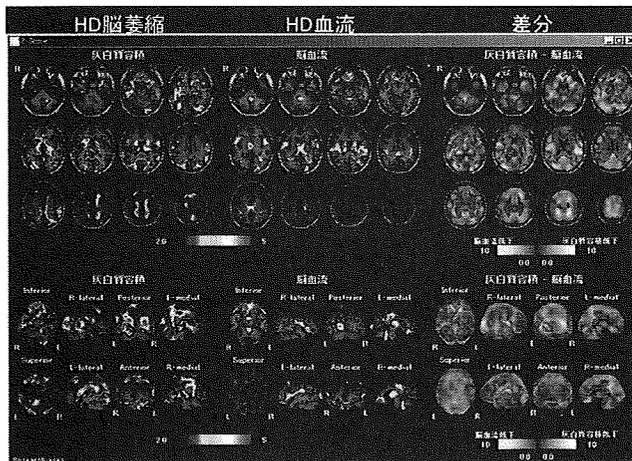
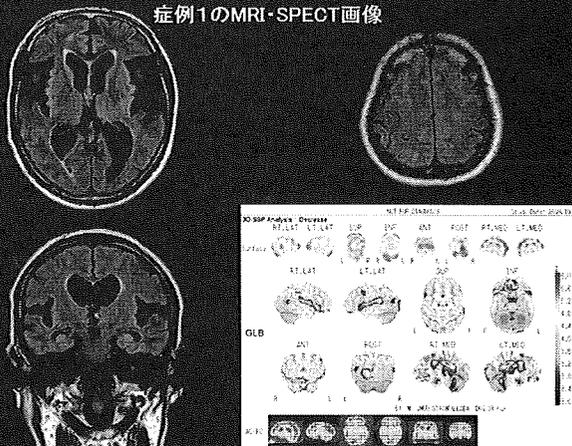
HDS-R: 26点、物の置き忘れ(+)、尿失禁(-)、歩行障害(-)

【画像所見】

MRI: Evans Index=32.7%、シルビウス裂開大、
高位円蓋部の脳溝狭小化
右frontal下面にcystic lesion(+)

SPECT (3D-SSP): 両側後部帯状回に血流低下

症例1のMRI-SPECT画像



症例2 (T.T.): 78才、男性

【現病歴】

2006年6月 歩行時ふらつき、易転倒性出現
2008年 物忘れ・尿失禁・易疲労感
2009年1月 精査目的で当科入院

【神経所見】

HDS-R 21点/MMSE 24点
小刻み歩行、軽度構音障害、頻尿

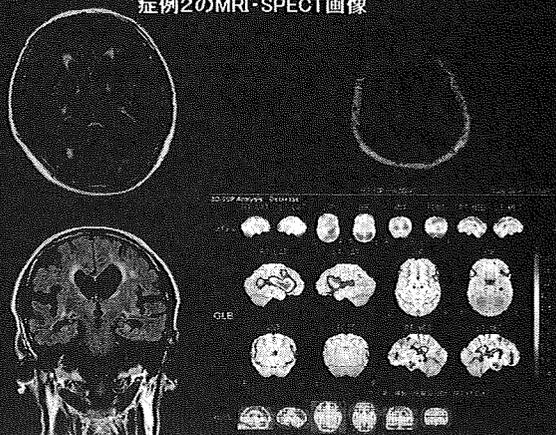
【画像所見】

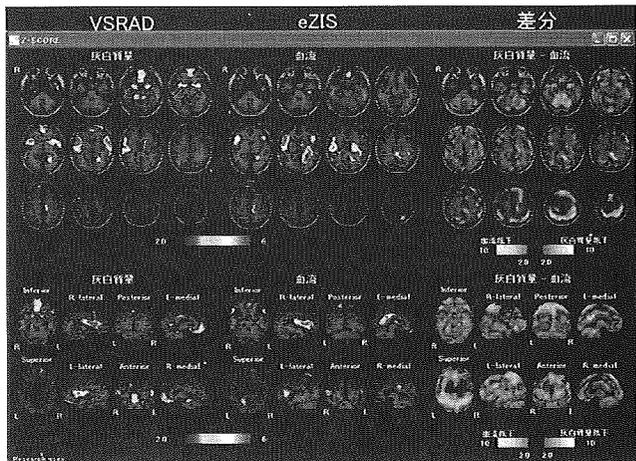
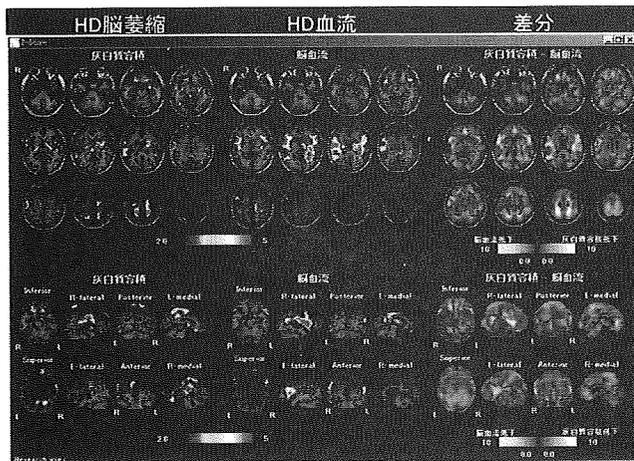
MRI: Evans Index=31%
高位円蓋部の狭小化はやや弱い
シルビウス裂開大(+)
SPECT (3D-SSP): 後部帯状回に血流低下

【tap test】

前後で明らかな改善を認めず

症例2のMRI-SPECT画像





結果

1. HD脳血流とHD萎縮によるvbSEE解析では、2症例ともテント上の広範な灰白質量減少が見られた
2. 従来のVSRADとeZISによる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

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
2. HDを使用したTBMでは、MRIのVSRAD解析ができない施設で、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. HDIによるvbSEEの結果は従来の方法による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

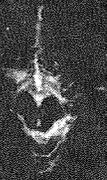
謝辞

画像解析ソフトウェア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

**MRIを使用したCSF Bulk Flow Imaging (Time-SLIP 法)
による CSF dynamicsの観察**

S. Yamada, J.G. McComb

Tokai Univ. Oiso Hospital
Department of Neurosurgery
Collaborates with
Childrens Hospital of Los
Angeles



Material and Method

MRI Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-Slip) technique was used in this study.
(TOSHIBA EXCELART /VANTAGE V.8 or higher)

MRI visualization of cerebrospinal fluid movement with spin labeling: Preliminary results in normal and pathophysiological conditions. *Radiology* 249:644-652, 2008. Yamada S, et al



INTRODUCTION

- The ideal tracer to study CSF movement is CSF itself.
- Using time-spatial labeling inversion pulse (Time-SLIP) it is possible to visualize CSF movement non-invasively in the clinical setting.

INTRODUCTION

- Single Shot Sequential Image Acquisitions.
- CSF Flow Dynamics Analysis Software.
- Multiple Tags
- CSF flow Driving Force

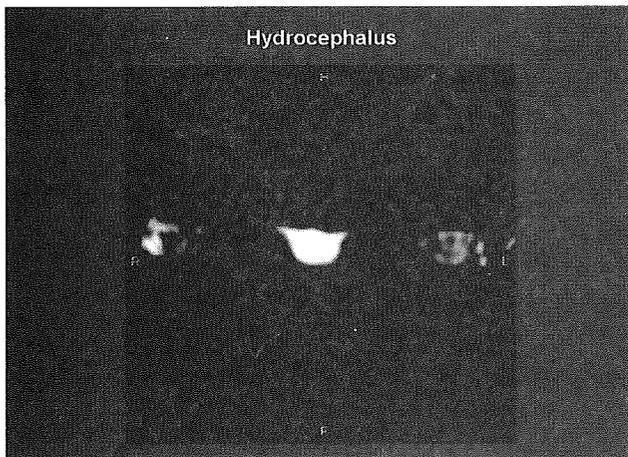
CSF flow from the third ventricle to the fourth ventricle



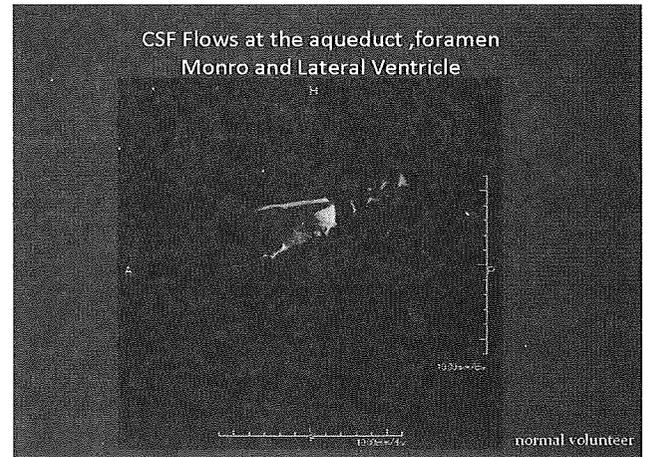
CSF reflux flow into the lateral ventricles

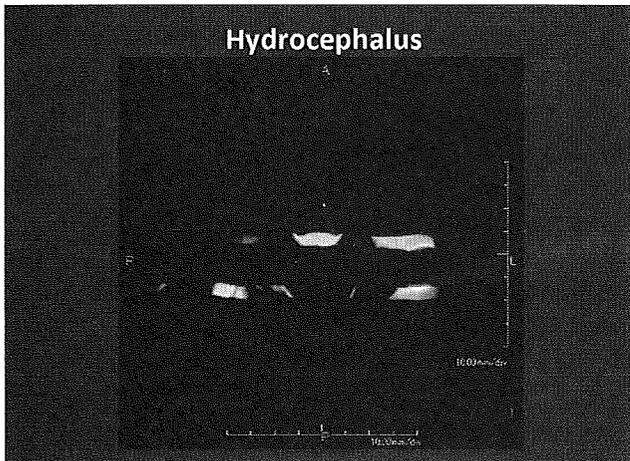
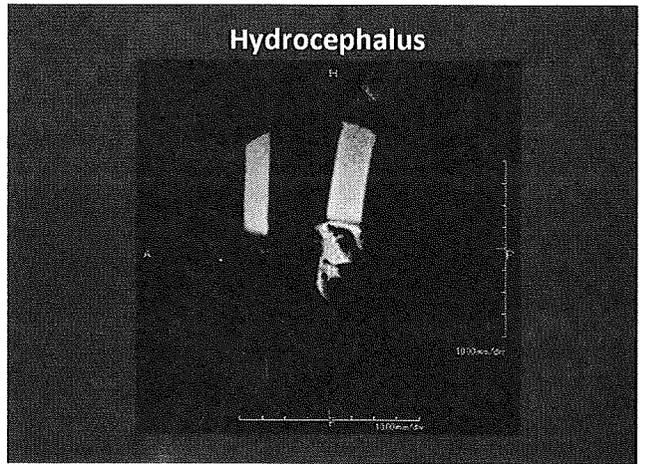
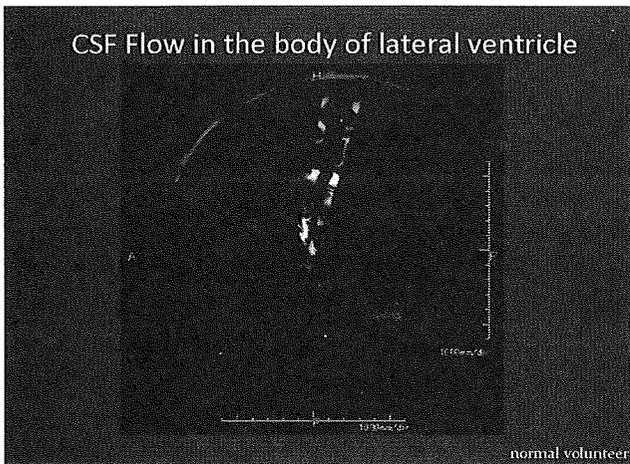
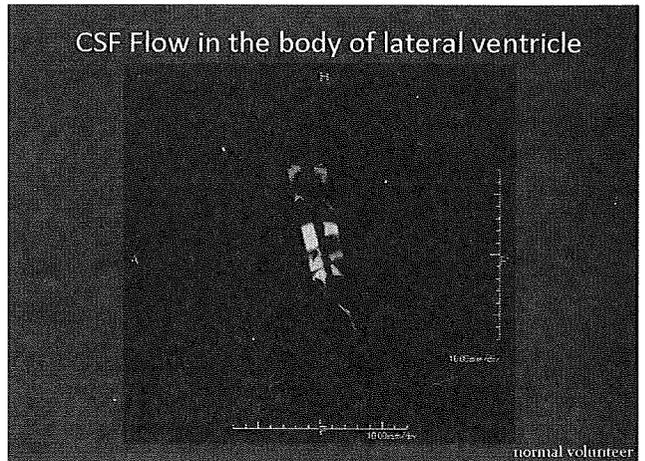
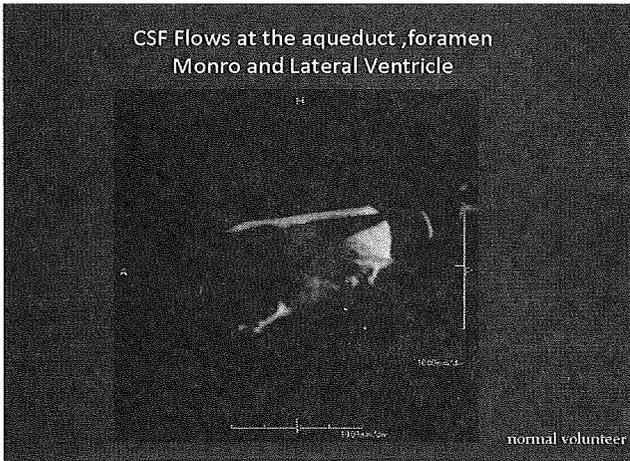


Hydrocephalus

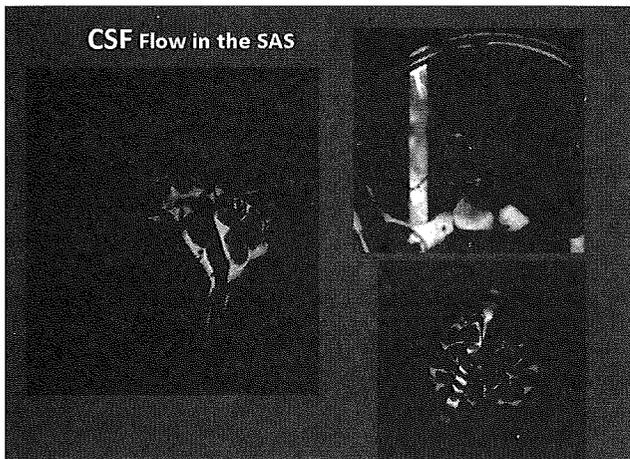


CSF Flows at the aqueduct, foramen Monro and Lateral Ventricle





- Intra ventricle CSF dynamics in physiological condition**
- Active CSF exchange among the ventricle system.
 - Turbulent (vortex) flow in the third and fourth ventricle.
 - Quiet convection type flow in the body of lateral ventricle.



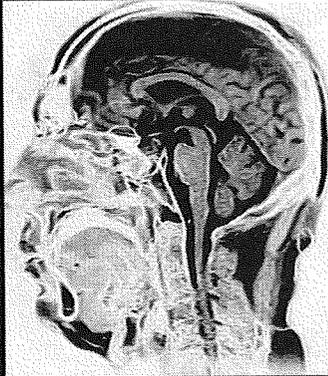
Driving forces of CSF Flow Other than cardiac beats

respiration

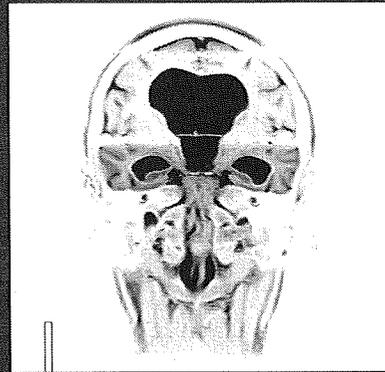
CSF flow during inhalation



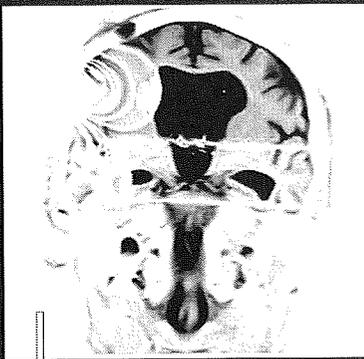
CSF flow during exhalation



Respiration drive CSF movements in Hydrocephalus

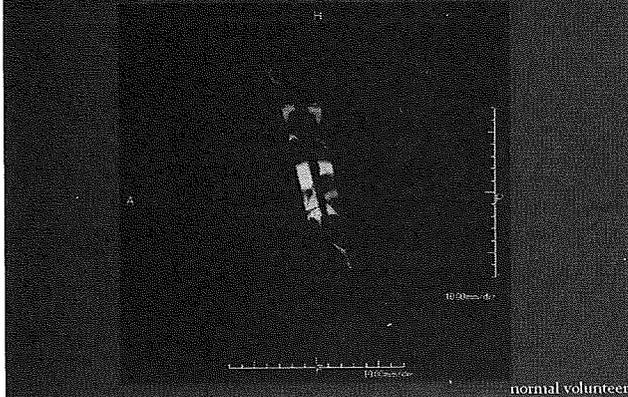


Respiration drive CSF movements in Hydrocephalus



motion

CSF Flow in the body of lateral ventricle



CSF flow : Shaken

