

C. 研究結果

健常者における正中部rCBF(ml/100g/min)は55, 外側部は75, その比は0.73であった. iNPH疑い患者では正中部rCBFは24, 外側部は19, その比は1.22と, SPECT画像同様に高かったが, rCBF絶対値はそのいずれにおいても健常者より低下していた.

D. 考察

iNPH患者における大脳高位円蓋部のrCBFは正常者に比して低下しているが, 正中部では外側部よりrCBF低下が軽度であるため, SPECT画像では同部の高集積が強調されると考えられた.

E. 結論

既報の前頭葉とともに, 高位円蓋部のrCBF低下はiNPHの病態に関与する可能性があり, 今後さらにタップテスト後, シヤント術後のrCBF変化の検討が必要である.

F. 健康危険情報: 該当なし

G. 研究発表研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表:

木村浩晃, 傳法倫久, 大木宏一, 山田哲, 伊澤良兼, 関守信, 小泉健三, 高橋慎一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 320列Area Detector CTを用いたXe-CT脳血流画像. STROKE2010(2010年, 盛岡)

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

特発性正常圧水頭症に対するシャント術効果と画像所見

研究分担者 稲富雄一郎 済生会熊本病院

研究要旨 当院でシャント術を受けた特発性正常圧水頭症(iNPH)患者について、シャント術の有効群と無効群で頭部CT/MRI画像について経時的に群間比較した。21名がiNPHの診断でシャント術を受け、うち12名(58%)が有効と判定された。有効群、無効群間で、年齢、性別、術前臨床症候に差はなかった。また画像所見ではEvans Index、シルビウス裂開大、大脳縦裂・円蓋部狭小化、脳溝局所拡大、およびPVL重症度に両群間で差はなかった。Evans Indexの経過中術前比最大収縮率は有効群で92.0%、無効群で94.3%とやや有効群で良好であった。Evans Indexの経過中推移については無効群では比較的变化がないが、有効群では術後21-30でむしろ一旦上昇し、その後は数年掛けて徐々に低下する傾向を認めた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)に対するシャント術の効果の画像所見による術前予測やシャント術の治療効果と画像所見変化の関係は明らかでない。

今回、我々はシャント術を受けたiNPH入院患者の画像所見を術前・術後において、有効・無効群間で比較した。

B. 研究方法

対象は当院に2003-2009年の7年間に入院し、シャント術を受けたiNPH患者。頭部CT/MRI画像について術前・術後に主としてEvans Indexにより経時的に評価した。シルビウス裂開大、大脳縦裂・円蓋部狭小化、脳溝局所拡大も評価した。

有効群は術前と、退院前(平均で術後2週間)でHDS-Rが3点以上の改善、up and go testが10%以上の改善のいずれか、両者とも実施し得なかった症例では臨床所見上明らかな改善を認めたものとし、それ以外を無効群とした。

なお、本研究は対象患者個々の情報は充分保護されているものと判断した。

C. 研究結果

21名(平均74.6歳、男性14名、女性7名)がiNPHの診断でシャント術(VP2例、LP19例)を受けた。うち12名(58%)が有効(HDS-R改善10例、U&G改

善3例、臨床的改善1例)と判定された。両群間で、臨床像に差はなかった。また画像所見ではEvans Indexをはじめ両群間で差はなかった(表)。Evans Indexの経過中術前比最大収縮率にも明らかな群間差はなかった(表、図)。最大収縮を示す時期は両群ともに一定の傾向は見られなかった。Evans Indexの経過中推移については無効群では比較的变化がないが、有効群では術後21-30日でむしろ一旦上昇し、その後は数年掛けて徐々に低下する傾向を認めた(図)。

D. 考察

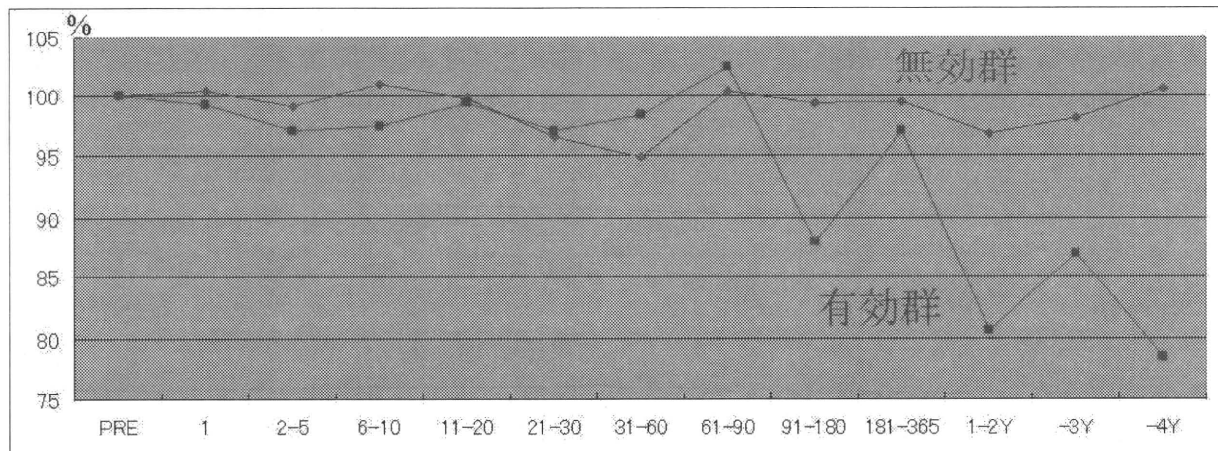
治療効果を術前に予測可能な指標は確認できなかった。脳室拡大、白質病変はNPH以外の病態・加齢にも関与していると考えられ、特に長期経過例では不可逆性脳障害を考慮すべきであると考えられる。またシャント術有効例では、術直後には治療効果と脳室縮小が必ずしも同期しない可能性がある。Evans Index以外の指標による評価、前向き調査による定点観測が必要と考えられる。

E. 結論

本研究では、シャント術の治療効果を術前に予測できる画像所見上の指標は確認できなかった。一方、シャント術有効例では、術直後には治療効果と脳室縮小が同期しない可能性がある。

表：シャント術有効群，無効群の臨床像

		有効群 12例	無効群 9例
年齢, 歳		75.3	73.8
男性		9(75%)	5(56%)
術前症候 術前症候	認知症	11(91%)	7(78%)
	歩行障害	10(83%)	8(89%)
	排尿障害	2(17%)	3(33%)
画像所見	Evans Index %	36.6 (30.0-43.1)	36.5(29.4-38.8)
	Silvius裂開大	無1軽2中6重3	無1軽1中5重2
	大脳縦裂狭小化	無0軽4中6重2	無0軽2中6重1
	円蓋部脳溝狭小化	無1軽4中5重2	無0軽5中3重1
	脳溝局所拡大	2	0
	PVL重症度	無0軽1中9重2	無0軽0中4重5
LPシャント：VPシャント		11：1	8：1
在院日数, 平均(中央値)		12(11)	21(16)
術前症候	HDS-R改善	10/11	0/2
	U&G改善	3/3	0/1
	臨床的改善	12/12	0/9
EI 最大収縮, %(range)		33.7(26.8-42.8)	24.4(28.2-36.6)
術前比EI 最大収縮率, %(range)		92.0(78.4-100)	94.3(85.6-100)



図：術前比Evans Indexの経時的変化

F. 研究発表

ドック学会総会 2006.06.30, 東京

1. 論文発表

Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. J Neurol Sci 2008; 169 : 12-17

2. 学会発表

稲富雄一郎, 米原敏郎, 橋本洋一郎, 平野照之, 内野誠. 脳室拡大と白質病変. 第15回日本脳

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

iNPHの画像所見を呈し、臨床的にはiNPHとパーキンソン病合併が 疑われた症例の検討

研究分担者 川上忠孝, 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究要旨 画像上iNPHが疑われる症例でも、臨床的には他の疾患との鑑別が困難なことが少なからずある。画像上は典型的iNPHだが、臨床症状や検査所見からはiNPHとパーキンソン病(PD)の合併と考えられた症例について検討した。[症例][現病歴]パーキンソニズム精査目的で紹介された74才女性。当科初診時にYahrⅡ度のPDと診断したがLevodopa開始後に振戦は軽減し、歯車様固縮がやや目立つようになった。頭部MRIではiNPHに一致する所見を認めtap test等による評価目的で入院した。[検査所見]MRI: Evans Index=0.365, シルビウス裂・側脳室拡大を認め高位円蓋部は狭小化。磁気刺激検査(TMS): 抑制時間(上肢)267msec/238msec, (下肢)213msec/279msec。[Tap test前後の比較](前/後)UPDRS-Ⅲ: 18点/15点, HDS-R: 18点/18点, FAB: 4点/5点, 3m up & go: 25秒・30歩/18秒・18歩, MIBG心筋シンチ(早期H/M/後期H/M): 2.08/1.67。[経過]検査所見及び臨床症状からPDと診断したが、画像上iNPHの特徴を示し、TMSでもiNPHに矛盾しない結果が得られた。Tap testでは明らかな改善を認めたが、本人及び家族が手術を拒否したため、外来で経過を観察中である。iNPHとPD合併例でのTMSの結果についての考察を行った。

A. 研究目的

画像上は典型的iNPHと考えられる症例でも、日常診療においては他の疾患との鑑別が困難、或いは他疾患合併の可能性が否定出来ないことが少なからず見られる。今回、画像上は典型的iNPHを呈したが、臨床症状からはiNPHとPDの合併と診断した症例について、種々の検討を行うこととした。

B. 研究方法

[症例及び現病歴] 74才女性。うつ状態のために2年間通院していた近医からパーキンソニズム精査目的で紹介された。当科初診時には両上肢の軽度振戦と寡動を認め、YahrⅡ度のPDと診断した。Levodopa開始後に振戦は軽減したが上肢の歯車様固縮がやや目立つようになった。スクリーニング目的で施行した頭部MRIでiNPHに一致する所見を認めたため、精査目的で入院となった。

[検査所見] MMSE 19/30点, Myerson (+) UPDRS-Ⅲ score: 計18点 内訳: 構音障害1点, 筋強剛(首)1点, 振戦(左手)1点, 指タップ(左手)2点,

グーパー(左右)1点ずつ, 踵タッピング(左右)1点ずつ, 起立1点, 姿勢2点, 歩行1点, 姿勢保持反射2点, 動作緩慢3点

[Tap test前後の比較] (前/後)UPDRS-Ⅲ: 18点/15点, HDS-R: 18点/18点, FAB: 4点/5点, 3m up & go: 25秒・30歩/18秒・18歩, MIBG心筋シンチ: 2.08(早期H/M)/1.67(後期H/M)。

[磁気刺激検査] 刺激閾値×1.2倍での抑制時間(SP)(上肢)267msec/238msec, (下肢)213msec/279msec(表1, 2参照)。

C. 研究結果

1. 臨床症状及び検査所見から、iNPHにPDを合併したと考えられる女性例を報告した。

2. 本症例では、TMSでのPDにおけるSP短縮が消失し、他のiNPHと同様にSP延長を認めた。

3. Tap test後は無動・姿勢保持反射の改善を反映してUPDRSも僅かに減少したが、他のPD症状には変化が見られなかった。

表1

刺激閾値(%)	本症例	
	左運動野	右運動野
上肢	55	53
下肢	42	51
抑制時間(msec)		
上肢	267	238
下肢	213	279

表2

刺激閾値(%)	参考値	
	iNPH	PD
上肢	46.±7.6	50.2±10.4
下肢	43.±8.6	50.8±11.7
抑制時間(msec)		
上肢	151±48	104±31
下肢	193±54	129±54

D. 考 察

1. iNPHに他疾患の合併が想定される場合、shunt手術による改善度がtap testなどでどの程度予

測可能か、十分に検討する必要がある。

2. TMSによるSPの延長に関して：これまでの経験ではSP短縮のPD患者にレボドパを投与してもSP延長を認めず、本症例で見られたSP延長はL-DOPAの影響ではない。基底核系の機能異常を示すPDでは、皮質に対して脱抑制的に働き、SPが短縮すると考えられる。一方、iNPHでは皮質内抑制系の増強によりSPは延長すると思われるが、iNPH+PD症例では大脳の状態変化を伴うiNPHで認めるSP延長が優位となる可能性が考えられた。

E. 結 論

iNPHに他疾患の合併が想定される場合、shunt手術による改善度がtap testなどでどの程度予測可能か十分に検討する必要がある。今後は、形態異常があるが機能異常がないAVIM症例におけるSP変化を検討したい。

F. 健康危険情報

特記事項無し

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 堀 智勝 森山記念病院

研究要旨 正常圧水頭症患者において携帯歩行計を用いた歩行解析を行い、髄液短絡術で改善する歩容の内容は症例により異なっていることを示した。また、FAB総点が歩行能力と相関しiNPHにおける指標として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

正常圧水頭症症例の歩行を、タップテストならびに脳室腹腔シャントの手術前後で加速度計の入った携帯歩行計を用いて記録し、その病態を詳細に分析する。

B. 研究方法

対象は森山記念病院に入院後、脳室腹腔シャント術を施行され、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に相同する水頭症患者1例、くも膜下出血治療後1例、脳腫瘍手術後2例。全例でタップテストならびに脳室腹腔シャント術施行前後で歩行を記録し、歩行運動の平均加速度から得られる歩行の蹴りだしの強さ、歩行周期(秒/ストライド)などについて計算した。また、高次機能検査との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本検査は患者には非侵襲的であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

タップテストおよび脳室腹腔シャント術施行後は、施行前に比べ、A. 蹴りだしの強さはあまり変わらないが歩行サイクルが短くなる症例、B. 歩行サイクルはあまり変わらないが蹴りだしが強くなる症例、C.歩行サイクルや蹴りだしの強さのばらつきが少なくなる症例 など、症例ごとにタップテストや治療前後で異なる経過を示した。特発性水頭症の1例では、脳室腹腔シャント術後、圧調整を行うと、歩行の蹴りだしの強さが強くなり、歩行周期は短縮し、全体のばらつきが小さくなる、

などの経過を捉えることができ、これらより、視覚的な歩容の改善を数値化することができた。また、FAB総点が歩行能力と相関し、iNPHにおける指標として有用である可能性が示唆された。

D. 考察

iNPHの歩行障害の特徴として、歩幅の減少、足の挙上低下、歩隔の拡大が3大特徴とされている。臨床では簡便化のため主に歩行時間と歩数で評価されていると考えられるが、今回、携帯歩行計を用いた分析で歩行サイクルと蹴りだしの強さ、それらのばらつきという側面から、歩容を別の面から評価できたと考える。

E. 結論

歩容の評価として携帯歩行計は有用であると考えられた。携行歩行計は24時間の観察も可能であり、日内変動を示す症例にも活用できると思われる。今後症例の集積により、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

善本晴子, 堀智勝, 鎌田恭介, 太田貴裕, 松尾成吾, 森山貴 特発性正常圧水頭症における上肢運動機能(機能MRIによる評価) 医学のあゆみ Vol.235 No 11 1149-1150

2. 学会発表

なし

H. 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

大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)は髄液排泄障害を伴い 特発性正常圧水頭症(iNPH)様病態を取り得る

分担研究者 森 敏 滋賀県立大学人間看護学部教授

研究協力者 五影昌弘, 村西 学 松下記念病院神経内科

川上 理, 柘植雄一郎, 山田圭介 同脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の症候・画像をそなえ、タップテストが陽性あるいはシャント術が有効であった大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)の4例を経験した。今までiNPHは原因不明のため「特発性」と称せられてきたが、これらの症例はiNPHと同様の病態が二次性にも生じることを例示している。iNPHは単一な疾患ではなく症候群と考えられる。

A. 研究目的・方法

特発性正常圧水頭症(iNPH)の症候・画像をそなえ、タップテストが陽性またはシャント術が有効であった大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)の4例を経験し、臨床症候・画像を検討した。

B. 研究結果

[症例1] 79歳男。2008年から小刻み歩行、翌年から頻尿。神経学的には、下方視制限、左優位の固縮、左肢節運動失行、小刻み歩行、すくみ足を認めた。タップテスト陽性。頭部MRIでは、iNPH所見に加えて、中脳被蓋萎縮、第三脳室拡大、右下頭頂小葉萎縮、前頭葉萎縮、白質高信号、側脳室の壁不整を認めた。なお、シャント術による改善は認められなかった。

[症例2] 66歳男。2001年から小刻み歩行。2004年にシャント術を受け著効。2006年から転倒傾向。この時、下方視制限、固縮を認めた。2007年には左肢節運動失行。2008年には歩行困難となり、左上肢は拘縮した。MRIにて、右下頭頂小葉萎縮、側脳室の壁不整、前頭葉白質の高信号を認めた。

[症例3] 79歳女。2008年から加速歩行、易転倒性、尿失禁、知能低下。下方視制限と頸部固縮を認めた。

タップテスト陽性。画像では、中脳被蓋萎縮、第三脳室拡大、右下頭頂小葉萎縮、皮質直下に及ぶ白質病変を認めた。シャント術に反応し、経過観察中。

[症例4] 60歳女。2005年からもの忘れ。2007年には小刻み歩行、易転倒性、尿失禁。2009年シャント術で改善するも、その後悪化。2010年4月当院を受診。両側ミオクローヌス、頸部固縮、左上肢優位の固縮、左肢節運動失行を認めた。画像にて、中脳被蓋軽度萎縮、右下頭頂小葉萎縮、後角周囲白質高信号、側脳室の壁不整を認めた。

C. 考察

1. CBD／PSPは髄液循環障害を伴う

4例はタップテストが陽性あるいはシャント術が有効であったことから、iNPHと同様、髄液が過剰に滞留した状態があったと推定される。この髄液循環障害は、排除の効果が一時的であったことから、基礎疾患の変性過程とは直接的な関係はないと考えられる。

iNPHは原因不明のため「特発性」と称せられてきたが、これらの症例は同様の病態が二次性にも生じることを例示している。iNPHは単一な疾患ではなく症候群と考えられる。

表1. 4例の経過

	病型	Tap test	Shunt効果	術後悪化
Case1	CBD	+	-	+
2	CBD	/	+	+
3	PSP	+	+	/
4	CBD	/	+	+

2. CBD vs PSP

いずれも稀なパーキンソン症候群であり、PSPの有病率は人口10万当たり5~6.3人、CBDはさらに低い(PSP:CBD=2.5:1)。このように稀な疾患が水頭症を偶然に合併する率は限りなく低く、両者には有意な関係が存在すると考えられる。実際、これらの疾患がiNPHの画像所見を呈する割合は、15%(西宮)から27%(中田)と報告されている。

3例は、肢節運動失行・ミオクロヌスなどの皮質症状を示し、症候の左右差が見られることから、臨床的にはCBDと診断される。残りの1例は臨床的にはPSPと考えられるが、画像所見が他の3例と酷似していることから、CBDも否定できない。両病型はいずれも4-repeat tauopathyで同一疾患と見なされることもあるが、より稀なCBDに合併例が多く見られたことは興味深い。

表2. MRI所見

	iNPH所見	中脳萎縮	頭頂葉萎縮	白質病変	側脳室壁不整
Case1	+	+	±	+	+
2	+	+	+	+	+
3	+	+	±	+	-
4	+	±	+	+	+

3. 頭頂葉萎縮

4例に共通の画像所見に、右優位の下頭頂小葉萎縮がある。CBDの脳萎縮部位はvolumetryで検討されており、頭頂葉白質が指摘されている。今回の所見はこれに合致する。ちなみに右側は、CBDにおいて障害側とされている。

4. 白質病変

広範な白質病変を伴う疾患にピンスワンガー病があり、iNPHとの鑑別がしばしば問題となる。4例に白質病変が認められたが、脳回内の白質(intragyrally white matter)が障害されていること、深

部灰白質に梗塞が認められないことから、血管病変ではなく変性過程を反映したものと考えられる。

5. 症候による鑑別

iNPHは歩行障害が主症状であるため、下半身の症候に目が行きがちだが、これら4例は脳神経領域や上肢にも異常所見を呈している。そこで鑑別には、下方視制限・頸部固縮・肢節運動失行・ミオクロヌスなど上半身の症状にも注目する必要がある。

D. 結論

1. CBD/PSPは髄液排泄障害を伴いiNPH様病態を取り得る。

2. iNPHは単一な疾患ではなく、症候群と考えられる。

3. 鑑別には、下方視制限・頸部固縮・肢節運動失行・ミオクロヌス・すくみ足などに注目し、中脳被蓋萎縮・下頭頂小葉萎縮・白質病変・側脳室の壁不整を画像で確認する。

4. これらの疾患を鑑別することにより、iNPHの治療成績の向上が期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 森 敏：水頭症と緑内障の関連 日本医事新報 4471：28-29, 2010
- 森 敏：特発性正常圧水頭症, 神経内科72巻増刊号6「認知症診療マニュアル」, p416-421, 科学評論社, 2010
- 森 敏, 石川正恒：「特発性正常圧水頭症を見逃さないために」日本医事新報 4488：38-45, 2010
- 森 敏：水頭症(特発性正常圧水頭症), BRAIN NURSING 2010 夏期増刊「脳神経疾患の画像の見かた」p209-215, MCメディカ出版, 2010
- 森 敏：鑑別診断のdecision tree, 臨床放射線55巻11号(10月臨時増刊号)「知っておきたい認知症の臨床と画像」p1327-1334, 金原出版, 2010
- 森 敏：認知症のとらえ方・対応の仕方(改訂4版), 金芳堂;京都:1-166, 2010

F. 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

正常圧水頭症の分類に関する研究

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

研究要旨 正常圧水頭症(NPH)は特発性(iNPH)と二次性(sNPH)に分類されるが、我々はiNPHをDESHとnon-DESHとに分類、sNPHを後天性と先天性に分類した。この分類は治療法の違いも包括でき、先天性代償性水頭症の遅発発症例をsNPHに含めることができる。

A. 研究目的

正常圧水頭症(NPH)は高齢者で認知・歩行・排尿障害を呈し、脳室拡大を伴い、髄液シャントが有効という特徴を有し、高齢化の進む我が国では重要性が増している。その分類については、我がと海外とで一部こととなっている。今回、この違いを克服するために、新たな分類を提案する。

B. 研究方法

本邦と国際iNPH診療ガイドライン(ガ)の違いを検討するとともに、従来の論文についても検討を加えた。

C. 研究結果

NPHは特発性(iNPH)と二次性(sNPH)に分かれるが、iNPHを国際ガでは40歳以上日本ガでは60歳以上としている。これにより、先天性代償性水頭症がより多く含まれることになる。我々はiNPHには本邦の共同研究で明らかになったDESH型とnon-DESH型、そして、sNPHには後天性と先天性に分類し、先天性のものは交通性、非交通性いずれも可とした。

D. 考察

NPH研究には病態の同質のものを集めることが、重要である。国際ガではiNPHを40歳以上、本邦では60歳としており国際ガでは先天性代償性水頭症を含めている可能性が高い。NPHは従来よりiNPH

とsNPHとに分類されていたが、後者は後天性かつ交通性だけを含めてきた。一部には先天性代償性水頭症をiNPHに含めているが、従来のiNPHとの間で混乱が生じている。

我々は先天性は交通性、交通性を問わずsNPHに含めるのがよいと考えている。

この分類により、神経内視鏡などの治療法の違いも包括可能である。

E. 結論

NPHをiNPHとsNPHに分類し、iNPHをDESHとnon-DESHを分類、sNPHを後天性と先天性に分類した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa M, et al : Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and magnetic resonance imaging/computed tomography findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol med-chirur.* 50 (2) : 119-123, 2010

2. 学会発表

Ishikawa M : Disproportionately Enlarged subarachnoid-space Hydrocephalus (Special lecture). The 5th International Hydrocephalus Workshop (Crete, Greek), 2010-5-22

正常圧水頭症(iNPH)タッピングテスト後の高次脳機能評価時期と課題の関係

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

共同研究者 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

村田純一 札幌麻生脳神経外科病院

研究要旨 iNPH患者について、タッピング前後で高次脳機能の評価を行い、改善の程度をタッピングの時期で比較した。その結果、複雑で多彩な課題を用いる場合には、タッピング後1~3日後より、4~7日後に施行したほうが改善を認めやすいと考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)疑いの患者に、タッピングテストを施行する際、タッピング後、どの時期に高次脳機能の評価を行うべきか、明らかな指標はない。タッピング後の1週間の中で、施行時期と課題内容の関係を検討し、どの時期に高次脳機能評価を行うべきか、検討した。

B. 研究方法

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、高次脳機能評価を施行しえた29例(男性21人、女性8人、59歳~84歳：平均74.8歳)である。全例up & go testで歩行改善を認めた。

方法：全例、タッピング試験の前後で、高次脳機能評価を施行し、その結果を比較した。検査の項目は、順唱、逆唱、Trail Making Test (TMT)-A、TMT-B、語想起、積み木課題、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM)の6課題である。タッピング試験後の検査は、術後1~7日後に行った。これを、高次脳機能検査の評価を、タッピング後3日以内に施行したものの13名(早期検査群)、タッピング後4~7日に施行したものの16名(晚期検査群)にわけて、比較した。早期群の平均年齢は75.4±6.6歳、晚期群は74.4±5.1歳で、二群間に年齢の有意差は認めない。また、二群間でタッピング前の高次脳機能検査の結果につい

ては、有意差を認めない(表)。TMT-Bについては、検査を最後まで完了した例の少ないことから、比較はできなかった。

(倫理面への配慮)

検査の主旨を十分に説明し、被験者の了解を得て検査を行った。

表. タッピング前のベースラインの群間

	早期検査群	晚期検査群
対象人数	13人	16人
年齢(歳)	75.4±6.56	74.4±5.12
順唱(点/12)	7.08±2.39	7.00±2.31
逆唱(点/12)	4.23±2.05	4.25±1.73
語想起語頭韻(個)	11.2±7.56	11.2±8.27
TMT-A(秒)	148.3±114.5	147.0±130.4
積み木課題	11.5±10.8	14.0±8.21
RCPM(点/35)	20.69±8.49	20.56±8.00

C. 結果

高次脳機能検査に関して、タッピング後早期(1~3日目)に施行した群と、晚期(4~7日目)に施行した群

を比較した結果、単純な順唱や語想起課題では両群に差異は認めなかった。やや前頭葉に負荷のかかる逆唱では、晩期群で良好な傾向がみられ、さらに前頭葉を含む複雑な課題(RCPM, 積み木課題, TMT)では、晩期群のほうが改善は良好であった(図1と図2)。

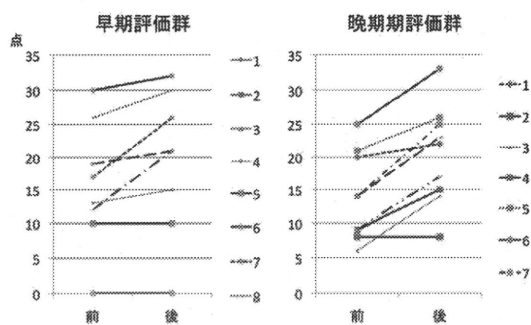


図1. 積み木課題の改善

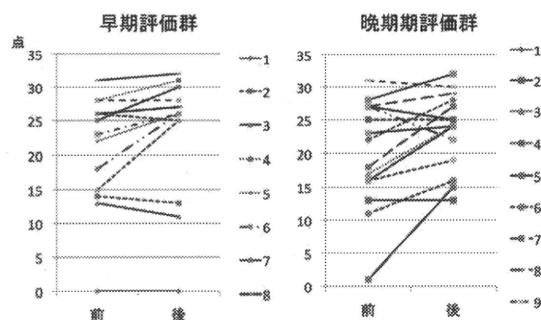


図2. PCPMの改善

D. 考察

タップテストでは歩行機能の改善は早期から認

められる。しかし、高次機能の改善経過については、よくわかっていない。改善するとしても、水頭症の程度、重症度によっては、歩行障害は改善しても高次脳機能障害の改善は遅れることも十分に予想される。iNPHのシャント手術の効果を予測するために、術前に高次脳機能の改善度を評価することは臨床的に意義がある。この場合、簡単な検査であればタップ後の早期に検査しても良いが、前頭葉に負荷のかかる複雑な検査をする場合には四日以降に施行する方がよい結果がでることがわかった。検査する上で考慮しておきたい事項である。

E. 結論

タップ後の高次脳機能検査として、複雑で多彩な課題を用いる場合には、タップ後1~3日後より、4~7日後に施行したほうが改善を認めやすいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- いずれも該当無し

Definite iNPHに対する臨床評価の有用性に関する研究

分担研究者 数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究協力者 和田民樹 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究要旨 (1) シャント術を施行し術後に症状の改善を認めた特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) 19例において、歩行および認知機能検査の髄液排除後成績とシャント術後成績との相関の強さを髄液排除1日後、1週間後それぞれで比較検討した。その結果、髄液排除1日後、1週間後両方の時期のいずれの検査においてもシャント術後成績との間に有意な相関を認めた。二つの髄液排除後の検査のうちより強い相関を認めたのは、歩行はTimed Up & Go Test (TUG) で髄液排除1週間後、10m往復歩行で排除1日後、認知機能はTrail Making Test part A (TMT part A) は1週間後、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の注意/集中力の指標は1日後であった。Mini-mental state examination (MMSE)、Frontal assessment battery (FAB) では両時期ともシャント術後成績と同程度の相関を認めた。(2) シャント術を施行したprobable iNPH 21例において髄液排除後の歩行および認知機能検査のシャント術後効果に対する陽性・陰性予測率を髄液排除1日後と1週間後で比較検討した。いずれの時期のいずれの検査でも陽性予測率は高値であったが、陰性予測率は低値であった。

A. 研究目的

本邦では特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus : iNPH) でシャント術を施行するか否かを決定する際に、シャント術後効果予測判定方法として髄液排除試験が広く用いられている。しかし、その判定をより正確に行うために、どの検査を髄液排除後のどの時期に行うべきであるかということについては明確にされていない。そこで、シャント術後に症状の改善を認めたDefinite iNPHにおいて、当院で行っている歩行検査および代表的な認知機能検査の成績が髄液排除1日後と1週間後でいずれの方がよりシャント術後の検査成績に近似した値を取るのか、また髄液排除1日後と1週間後検査のシャント術後改善に対する陽性・陰性予測率はどの程度かを検討することにした。

B. 研究方法

対象：2002年12月から2010年4月までに大阪大学

神経科精神科神経心理専門外来を受診したiNPH疑い109例のうち、(1) シャント術を行い術後に症状の有意な改善を認めたdefinite iNPH連続19例(男性10例：女性11例、平均年齢 76 ± 5.4 歳、平均罹病期間 3.7 ± 3.4 年) ※症状の有意な改善とは、2つの歩行検査の両方で10%以上の改善かつ歩容を評価するGait Status Scale (GSS) にて1点以上の改善が認められること、あるいは施行した認知機能検査の半数以上で、健常者の1SD以上の改善を認められることとした。なお、MMSEについては3点以上の改善を有意とした。(2) 髄液排除試験後に症状の有意な改善を認めたprobable iNPHでシャント術施行に至った連続21例(男性10例：女性9例、平均年齢 75.2 ± 6 歳、平均罹病期間 3.7 ± 3.3 年) このうち19例は(1)と重複する。

方法：髄液排除前、1日後、1週間後、およびシャント術3、6、12ヶ月後にTUG、10m往復歩行、MMSE、FAB、TMT part A、WMS-R注意/集中力の項目の検査を施行した。その上で(1) シャント

術後の検査成績と髄液排除の1日後および1週間後それぞれの検査成績との相関係数を算出した。(2) シャント術後効果の有無に対する髄液排除1日後および1週間後の各検査の陽性・陰性予測率を算出した。

シャント術後については最も改善した時期の成績を予測することを考え、(1)、(2)いずれにおいても、シャント術後検査成績は、各患者で施行された検査時期のうち最善の検査成績を採用した。

(倫理面への配慮)

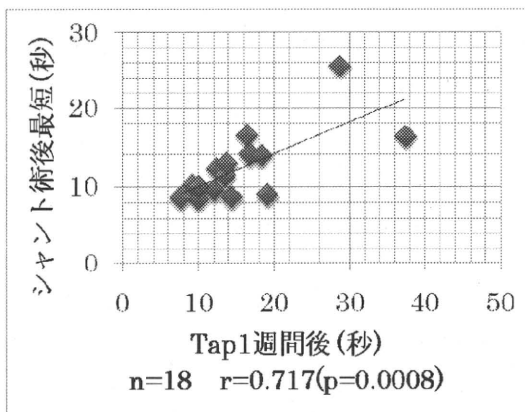
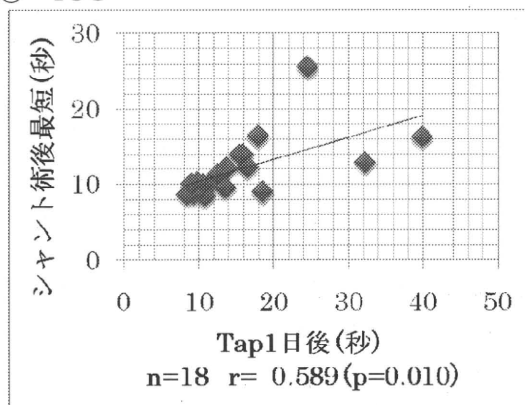
本研究は認知症性高齢者の臨床データを扱うため、個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに、解析はデータを匿名化した後におこなった。

C. 研究結果

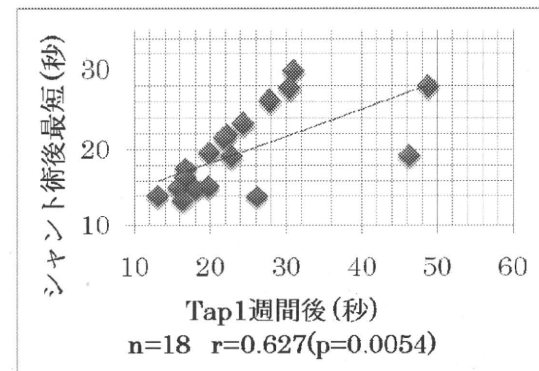
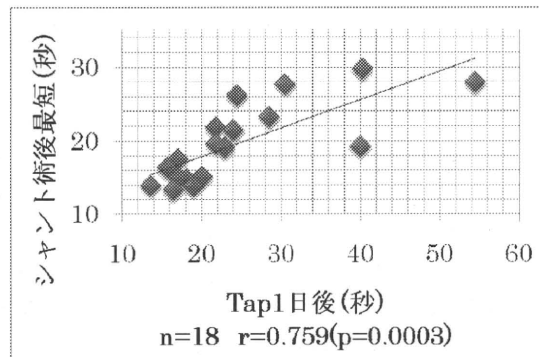
(1) 髄液排除後検査とシャント術後検査との相関 (nが19未満の検査項目があるのは、症状が重症で検査困難例があり、それを除外したため)

(i) 歩行検査

① TUG

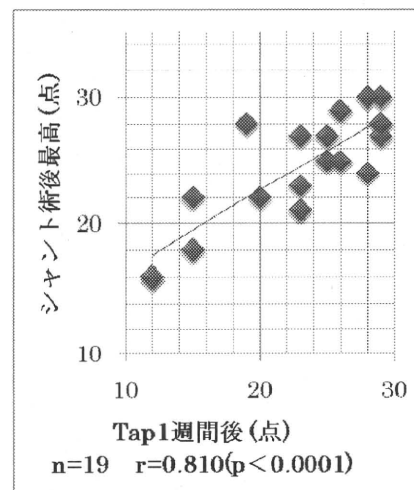
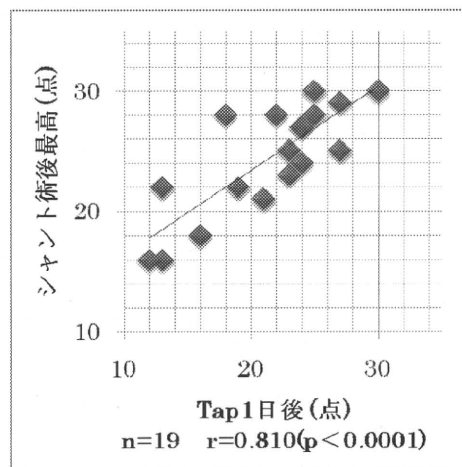


② 10m往復歩行(はずれ値を示した1例を除く)

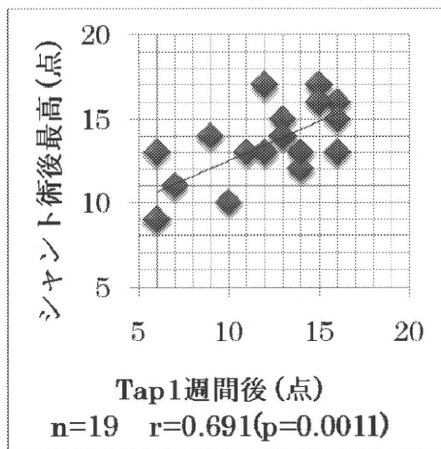
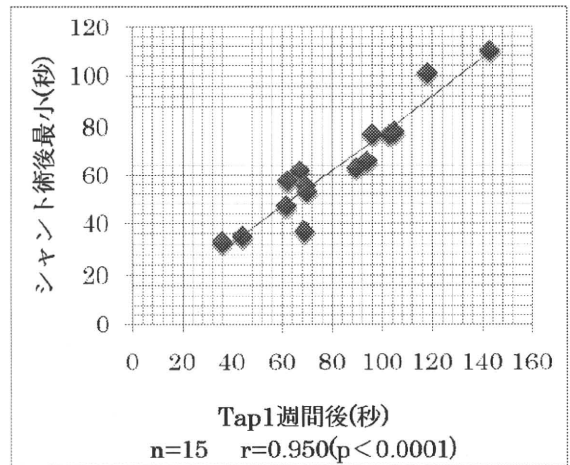
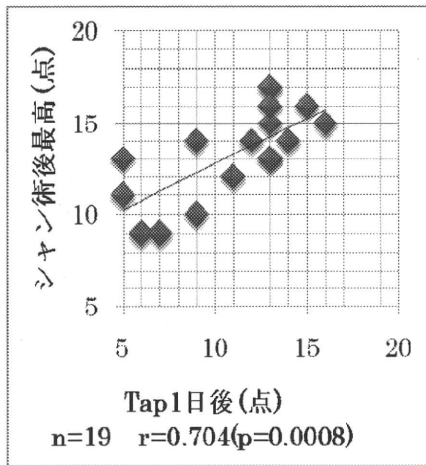


(ii) 認知機能検査

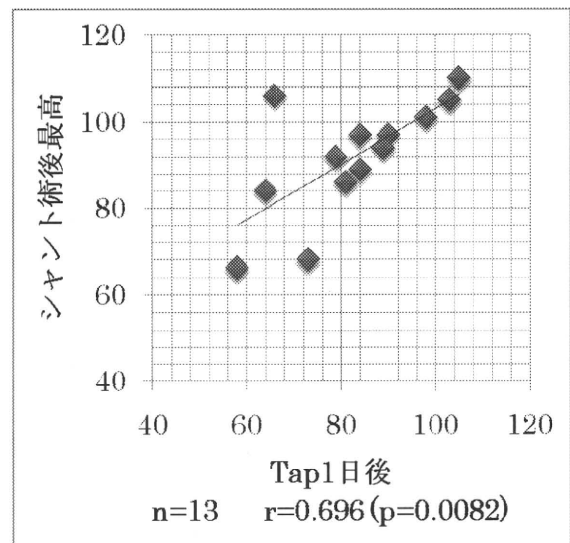
① MMSE



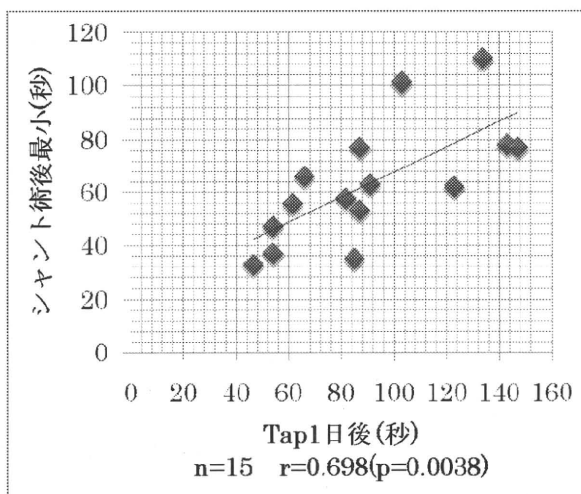
② FAB



④ WMS-R注意/集中力 index



③ TMT-A (はずれ値を示した2例を除く)



(2) 髄液排除後検査のシャント術後検査に対する陽性・陰性予測率

① TUG

髄液排除1日後

陽性予測率：100%，陰性予測率：12.5%

髄液排除1週間後

陽性予測率：100%，陰性予測率：16.7%

② 10m往復歩行

髄液排除1日後

陽性予測率：100%，陰性予測率：0%

髄液排除1週間後

陽性予測率：100%，陰性予測率：0%

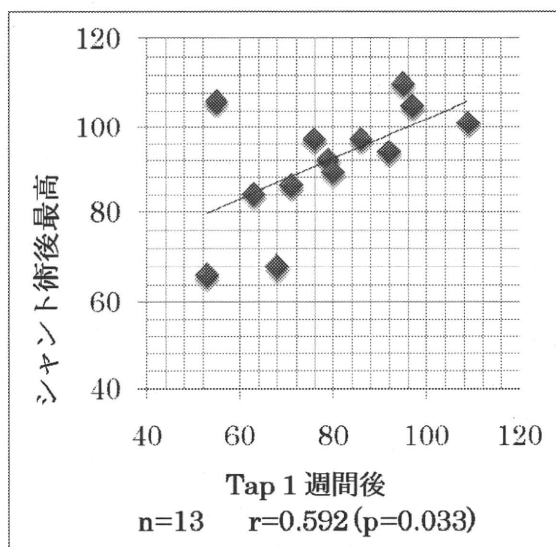
③ MMSE

髄液排除1日後

陽性予測率：100%，陰性予測率：11.8%

髄液排除1週間後

陽性予測率：87.5%，陰性予測率：15.4%



④ FAB

髄液排除1日後

陽性予測率：100%，陰性予測率：15.4%

髄液排除1週間後

陽性予測率：100%，陰性予測率：18.2%

⑤ TMT partA

髄液排除1日後

陽性予測率：(髄液排除後に改善した者なく算出不可)，陰性予測率：5.6%

髄液排除1週間後

陽性予測率：100%，陰性予測率：6.7%

⑥ WMS-R注意/集中力 index

髄液排除1日後

陽性予測率：100%，陰性予測率：8.3%

髄液排除1週間後

陽性予測率：(算出不可)，陰性予測率：7.1%

D. 考察

Definite iNPHにおいてシャント術後の歩行および認知機能検査成績と髄液排除1日後、1週間後の検査成績の相関を調べた。さらに、probable iNPHにおいて各検査の陽性・陰性予測率を算出した。髄液排除後の検査成績は髄液排除1週間後より1日後成績の方がシャント術後成績とより強い相関が認められた。このことからシャント術後効果予測判定を行う際には、今回検討した検査項目では髄液排除1日後に行う方が1週間後に行うよりも有用であると考えられた。なお、TMT partAは、髄液排除1週間後の方が1日後よりもシャント術後結果に強く相関していたが、陽性・陰性予測率ともに他の検査と大差なく、1週間後の検査施行を強く勧

めるものではないと思われた。また、TUGについては椅子からの立ち座りを含む複雑な検査であり、検査に慣れる必要があるために、シャント術後成績が髄液排除1日後成績より1週間後成績に相関したのではないかと考えられた。ただし、髄液排除試験陰性の患者にはシャント術は行われなため、各検査の陽性・陰性予測率には偏りが生じている可能性がある。

E. 結論

iNPHのシャント術後効果予測判定の際には、髄液排除後の歩行および認知機能検査を髄液排除1週間後に行う必要はなく、1日後のみでよい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takaya M, Kazui H, Tokunaga H, Yoshida T, Kito Y, Wada T, Nomura K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Global cerebral hypoperfusion in preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2010; 298 : 35-41.
- 数井裕光. 第XIV章精神の症状・徴候と疾患 2精神疾患, H正常圧水頭症. 看護学テキストNICE 疾病と治療III(松田 暉, 荻原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子編) 247-249, 南江堂, 東京, 2010
- 数井裕光, 武田雅俊. 代表的疾患 5. 特発性正常圧水頭症. 新しい診断と治療のABC66 認知症(三村將編)pp107-115, 最新医学社, 大阪, 2010.
- 数井裕光, 武田雅俊. 治る認知症を鑑別するための留意点. *CLINICIAN* 57 : 375-380, 2010.

2. 学会発表

なし

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

特発性正常圧水頭症とLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adults型 水頭症の病理学的検討

研究分担者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科教授

共同研究者 宮嶋雅一, 中島 円 順天堂大学脳神経外科

研究要旨 認知症を伴う慢性成人水頭症病態の中には、髄液循環吸収障害に起因した交通性水頭症と定義される特発性正常圧水頭症(iNPH)と先天性水頭症の遅発発症で主に中脳水道狭窄症を認めるLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adult(LOVA)の概念がある。我々は今回両水頭症病態に対し剖検脳を用い、病理学的側面から病態の相違を検討した。LOVA型水頭症症例の病理組織はアルツハイマー病の病理組織と類似しており、老人班および神経原線維変化が認められた。iNPHではアミロイドの沈着が認められるものの、神経原線維変化への進行はほとんど認められなかった。慢性成人水頭症において神経原線維変化の進行は、シャント治療の効果と密に関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

認知症状を伴う慢性成人水頭症病態(Hydrocephalus-Dementia Complex)の中に、特発性正常圧水頭症とLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adult(LOVA)の概念¹がある。両者はしばしば混同されやすく、諸外国の論文でもLOVA型水頭症をiNPHとして含めて報告している文献が多数みられるが、病理学的に検討された報告は少ない。iNPHの大脳皮質病理所見では、iNPH皮質生検の結果を報告した文献²では約30-50%に神経顆粒細胞の空胞状変化や神経原線維変化、アミロイドやタウ蛋白の沈着などアルツハイマー病に類似した病理所見を示すといわれる。今回両水頭症の剖検脳を比較し、病理学的側面から病態の相違を検討した。

B. 研究方法

iNPH症例は77歳男性で、既往に高血圧、腎結石があり来院1年前から歩行障害が出現した。長谷川式簡易知能検査28点、MMSE26点、前頭葉機能検査(FAB)12/18点と軽度認知機能障害を認め、画像上は軽度脳室拡大頭頂部脳溝狭小化やシルビウス裂開大などの所見があり、当科外来精査にてiNPH

と診断した。76歳時に腰椎腹腔シャント手術を受け歩行障害の改善を認めたものの、手術施行後1年後に腎結石による尿路感染症から敗血症になり、多臓器不全を合併し死亡となった。LOVA症例は82歳、男性。小児期より頭が大きいことは指摘されていたが、日常生活に支障はなく経過した。65歳時より歩行時に体幹のふらつきを自覚するようになり、徐々に歩行障害、認知機能障害を呈した。当施設で70歳時に神経内視鏡下第三脳室開窓術を施行したが、認知機能障害の改善が得られなかったため、73歳時に脳室腹腔シャント術を施行した。しかしその後も認知症、歩行障害が進行した。82歳時に呼吸障害で救急外来受診となり2日後に呼吸不全にて死亡した。画像上は著明な側脳室および第三脳室の拡大を認め、大脳皮質は非薄化していた。

両症例の剖検脳、また比較対照群としてアルツハイマー病の症例をホルマリン固定しパラフィン包埋組織の脳各部位の病理切片を作成した。HE染色、Bielshowsky's silver stain/Gallyas染色、アミロイド β_{1-42} (A β_{1-42})、リン酸化タウ蛋白(pTAU)、Elastica Masson、特発性正常圧水頭症(iNPH)の髄液中に増加するLeucin Rich $\alpha 2$ Glycoprotein(LRG)などの免疫組織染色を行なった。

C. 研究結果

iNPH症例では、肉眼的には脳室拡大は軽度で、海馬の萎縮は認められなかった。顕微鏡所見では白質の空胞変性があり、大脳皮質、脳室周囲の細動脈に血管壁の肥厚を認めた。A β ₁₋₄₂で形成される老人斑は側頭葉皮質に限局して認め、pTAUの蓄積による神経原線維変化は大脳皮質にわずかに認めるのみであった。LRGの免疫反応はoligodendrogliaやmicrogliaとは異なり、一部の非反応性アストロサイト胞体や毛細血管を取り巻くように血管周囲に伸展させる突起などに認められ、大脳深部皮質に多く発現が認められた。大脳皮質と白質のLRG遺伝子発現量をPCR法により比較した結果、白質よりも皮質に多くLRGが発現していることが確認された。一方、LOVA患者脳の肉眼的な所見では、側脳室の著明な拡大と脳室周囲白質、海馬の萎縮が認められた。髄鞘染色では白質の減少を認め、髄鞘の淡明化を認めた。神経細胞の脱落が目立ち、皮質、脳室周囲の細動脈には、血管壁の著しい肥厚性変化があった。A β ₁₋₄₂の蓄積は大脳皮質を中心に広範囲に認められ、またpTAUによる染色では大脳皮質に少数の神経原線維変化を認め初期アルツハイマー病の病理所見に酷似したが、比較対象としたアルツハイマー病症例の病理像と比較すると軽度であった。LRGによる免疫染色はiNPH症例より発現が低いものの、比較対照のアルツハイマー病症例よりも顕著に発現していた。

D. 考察

今回iNPH患者の病理所見は、A β の沈着を軽度認めているものの、pTAUで染色される神経原線維変化まではほとんど来していない。本iNPH症例の認知機能障害は軽度であり、腰椎腹腔シャント手術後、速やかに症状の改善が得られた。シャント術試行前の神経変性が軽度であることは、速やかな症状改善に関係すると推察される。一方LOVA型水頭症では、小児期から脳室拡大を呈し、壮年期以後運動機能と認知機能低下が認められるようになるが、本症例のように病状の進行した症例においては、例えシャント手術や第三脳室底開窓術を行っても運動機能と認知機能は改善せず、手術効果が得られない。病理組織では、多くの神経原線維変化を呈していた為、不可逆的な要素が多く、神経症状の改善を得ることができなかつたと推察された。

E. 結論

iNPHとLOVA型水頭症の剖検脳により、2つの病態の異なる慢性成人型水頭症の病態を検討した。LOVA、iNPH両剖検症例とも、加齢による変化、疾病の進行状態、髄液シャントの影響など様々な要因が、病理所見に反映されていると考えられ、今後症例を積み重ねて、はじめて両病態の相違が明確になるものと思われる。

1. Oi S, Shimoda M, Shibata M, et al: Pathophysiology of long-standing over ventriculomegaly in adults. J Neurosurg 92: 933-940, 2000

2. Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, et al: Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. ANN NEUROL 68: 446-453, 2010

F. 研究発表

1. 論文発表

中島 円, 宮嶋雅一, 荻野郁子, 渡邊麻季, 宮田とも子, 新井 一, 萩原良明, 小林恭子: Leucine-rich-alpha-2-glycoproteinとタウ蛋白による髄液診断は認知症が改善する特発性正常圧水頭症の症例群を鑑別する. 未病と抗老化19(1): 79-85, 2010

2. 学会発表

中島 円, 宮嶋雅一, 荻野郁子, 渡邊瑞也, 水谷喜彦, 新井 一: ヒト検体脳における leucine-rich α 2 glycoproteinの局在と機能. 第11回日本正常圧水頭症研究会, 大阪, Feb. 2010

M. Nakajima, M. Miyajima, I. Ogino, H. Arai: Localization of leucine-rich alpha 2 glycoprotein ("Hydrocephalus Specific Protein) in the Post-mortem Human Brain. 5th International Hydrocephalus Workshop, Creta, May 2010

中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一: Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults剖検脳におけるAquaporin4, Leucine Rich α 2 Glycoprotein発現に関する免疫組織化学的検討. 日本脳神経外科学会総会, 福岡, Oct. 2010

中島 円, 宮嶋雅一, 荻野郁子, 渡邊瑞

哉, 新井 一: Long-standing Overt
Ventriculomegaly in Adults, idiopathic Normal
Pressure Hydrocephalus剖検脳における
Aquaporin4, Leucin Rich α 2 Glycoprotein発
現に関する免疫組織化学的比較検討所見. 日

本認知症学会, 愛知, Nov. 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

iNPH剖検脳におけるleucine-rich α -2-glycoproteinの発現に関する 免疫組織化学的検討

分担研究者 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

共同研究者 宮嶋雅一, 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科

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, leucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)の局在と分布について免疫組織化学的に検討した. 正常対照脳ではLRGの免疫反応は小脳プルキンエ細胞, 一部の視床下部神経細胞(室傍核と視索上核)および大脳皮質や深部灰白質の形態学的に正常(非反応性)な一部のアストロサイトの胞体・突起に認められた. LRG陽性プルキンエ細胞は深部小葉ほど多く表層小葉ほど少ない傾向があった. プルキンエ細胞の軸索と思われる線状ないし点状の陽性像が歯状核周囲から歯状核神経細胞周囲まで比較的密に分布していた. これに対して, iNPH剖検脳ではLRG陽性プルキンエ細胞は表層小葉に多く深部小葉には少なかった. 大脳皮質・深部灰白質のLRG陽性アストロサイトは対照群に比して数は少なく免疫反応自体も弱かった. 歯状核でもLRG陽性像は比較的少なかった. また, AQP4陽性の正常(非反応性)アストロサイトに比してLRG陽性アストロサイトの数も極めて少なかった. 視床下部LRG陽性細胞には顕著な変化は認められなかった. 検索した全ての症例において好中球にもLRGの強い発現が認められた. iNPH剖検脳におけるLRG発現の減弱や分布の変化の病理学的意義や髄液LRG増加との因果関係およびAQP発現の変化や髄液循環動態異常との関連について, 今後さらに詳細な検討を進める必要がある.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)では髄液中にleucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)が特異的に増加することが本研究班によって明らかにされている. しかし, その由来や病理学的意義の詳細については依然として不明である. そこで, 抗ヒトLRG抗体を用いてiNPH剖検脳におけるLRG局在と分布について免疫組織化学的に検討した.

B. 材料と方法

検討対象はprobable iNPH剖検脳(死亡時68歳, 男性, 全経過6ヶ月), 比較対照として中枢神経系疾患のない剖検脳(4例, 年齢62~85歳, 心筋梗塞2/大動脈瘤破裂2), 脳梗塞剖検脳(4例, 年齢73~80歳, 全経過4~12日), 白血病剖検脳1例(61歳, 男性), 血管内悪性リンパ腫症剖検脳1例(79

歳, 女性), および活動性脱随性病変の生検組織1例(59歳, 女性)について, ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いて大脳, 脳幹, 小脳の広範囲を検索した. 免疫組織化学の一次抗体(Anti-Human LRG (329) rabbit polyclonal, IBL, 希釈倍率1:10)の反応はmicrowaveを37度以下で12分間照射後, 4℃でovernight incubationとし, 二次抗体以下はEnVision-HRPによるポリマー標識法, DAB発色とした. 熱処理や蛋白分解酵素などの抗原賦活処理は行わなかった.

C. 研究結果

正常脳ではLRGの免疫反応は小脳プルキンエ細胞, 一部の視床下部神経細胞(室傍核と視索上核)および大脳皮質や深部灰白質の形態学的に正常(非反応性)な一部のアストロサイトの胞体・突起に認