

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。大脳皮質のLRG陽性アストロサイトは皮質全層にわたり均一な分布を示す領域が認められる一方、大脳皮質深層に偏在している部や、陽性細胞が全く認められない領域もあり、症例により一定しなかった。急性～亜急性期脳梗塞塞巣ではLRGの発現は好中球の細胞膜にも認められた。反応性アストロサイトにLRGの発現は見られなかった。慢性骨髄性白血病の急性転化・多発性脳転移例では好中球系を主体とする骨髄性白血病細胞がLRG陽性だった。血管内悪性リンパ腫症(B-cell type)でも好中球がLRG陽性で、腫瘍細胞にLRGの発現は見られなかった。脱髄病巣の生検脳組織では反応性アストロサイトやリンパ球にLRGの発現は見られなかった。極めて良好な固定条件にもかかわらず大脳皮質にLRG陽性細胞は認められないか、あっても微弱陽性のものがごくわずか見られるのみだった。

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。また全体的にプルキンエ細胞のLRG免疫反応自体も比較的減弱している印象があった。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減弱していた。歯状核でもLRG陽性像は比較的少なかった。また、アクアポリン4(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。

D. 考 察

脳では小脳プルキンエ細胞、大脳皮質の(非反応性)アストロサイト、視床下部神経細胞(室傍核と視索上核)の一部が、血液では好中球が髄液LRGの由来となり得ることが示唆された。とくに小脳プルキンエ細胞と大脳皮質の(非反応性)アストロサイトにおけるLRG発現は比較対照に比して減弱し

ており、iNPHにおける髄液LRG増加との関連性が示唆された。大脳皮質におけるLRG陽性アストロサイトの形態学的特徴と分布はAQP4の発現に類似しており、いずれも正常(非反応性)アストロサイトで、固定条件や免疫組織化学的手技によるアーチファクトでは説明できない不規則な分布を示していることから、何らかの生理的機能状態を反映したものであることが示唆された。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、今後さらに検討を進める必要がある。また、今回の検討ではLRGが小脳プルキンエ細胞のみならず視床下部の室傍核や視索上核の一部の神経細胞にも強く発現していることが新たに判明した。iNPH剖検脳におけるこれらの神経核に顕著な変化は認められなかったが、いずれの神経核も水分バランスに重要な役割を演じている点で興味深い。すなわち、高利尿ホルモンであるバゾプレシンはこれらの神経核で分泌され、軸索輸送により下垂体後葉まで運ばれる。その分泌は血液の膠質浸透圧によって影響を受ける。今後、視床下部のLRG陽性神経細胞と産生ホルモンとの関係についても確認する必要がある。

E. 結 論

probable iNPHの1剖検例におけるLRGの局在と分布について免疫組織化学的に検討した結果、小脳プルキンエ細胞のLRG発現の減弱や分布の変化および大脳皮質の(非反応性)アストロサイトのLRG発現の減弱を示し、iNPHにおける髄液LRG増加との関連性が示唆された。また、視床下部神経細胞(室傍核と視索上核)の一部と好中球もLRGを発現していることを示した。

F. 研究発表

なし

G. 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 伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科

研究要旨 正常圧水頭症における腰椎腹腔シャントの有効性と課題について正常圧水頭症患者に対する、腰椎腹腔シャントと脳室腹腔シャントの有効性、効果に対する比較検討を行ったところ、手術時間や、周術期における合併症発生率などに関しては明らかな統計学的有意差は認められず、LPシャントはVPシャントとほぼ同等の侵襲性であると結論付けられた。iNPHに関しては、特に高齢者に対して行われていること、手技が比較的不慣れであることなどの理由で特に合併症が高率に生じており注意が必要と考えられた。

A. 研究目的

正常圧水頭症(NPH)に対する治療法として、多くの施設で脳室腹腔シャント(VPシャント)が標準的に行われており、その有効性も確立している治療法である。その一方で、高齢化社会をむかえた現在、日本の高齢者医療の方向性として、高齢者NPH患者に対し脳実質を直接穿刺することのデメリットや、頭部に傷ができるなどといった整容的観点から、短絡管設置距離が短かく手術操作が比較的容易であることなど、さまざまな理由から腰椎腹腔シャント(LPシャント)を施行する施設も次第に増えており、われわれの施設においても、近年ではLPシャント選択例が増加している。このような社会的背景の中、今回、当科におけるNPH患者に対するLPシャントの有効性、課題などについて、最近の症例を中心にVPシャントと比較分析したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2006年から2010年までの5年間におけるNPH患者のうちシャント治療を行った56名。LP、VPのシャント術式選択は、水頭症の機序、患者のActivity、腰椎疾患の有無、年齢、全身合併症の状態などを総合的に判断して決定した。術式については、原則LPシャントでは左下側臥位で腸骨稜にバルブを設置した。VPシャントでは、原則右前角穿刺とした。使用したシャントシステムは全例Codman-Hakim antisiphon valveを用い、三宅の圧

設定表から身長と体重より初期圧設定を行った。LP群、VP群間で、原疾患、シャント術式、合併症、予後などについて比較検討した。

C. 研究結果

VPシャント症例は計38例の検討で、平均年齢54.5歳、男：女=1：0.88、原疾患、くも膜下出血後：10.5%、腫瘍関連水頭症：39.5%、脳内出血後：7.9%、iNPH(特発性正常圧水頭症)：29%、その他：13.2%であった(Figure 1)。合併症は3例で、シャント閉塞1例、シャント感染1例、硬膜下水腫1例であった。LPシャント症例は計18例、平均年齢65.6歳、男：女=1：1.57、原疾患、くも膜下出血後：38.9%、腫瘍関連水頭症：11.1%、感染後：22.2%、iNPH：27.8%であった(Figure 1)。合併症は3例でシャント閉塞1例、シャント腹壁への脱落1例、硬膜下血腫1例であった。傾向として、VPシャントは脳腫瘍に関連したNPHに多く施行され、LPシャントはSAH症例で多い傾向にあった。また、iNPHの全体に占める割合は、LP、VPシャントともほぼ同率で、3割弱の症例数を占めていた(Figure 1)。手術時間に関しては、LPで平均49分、VPで64分であり両群間で有意差は認めなかった。出血量は両手技ともに、ごく少量で有意差はなかった。NPHに対して高齢者で特にLPシャントが多く行われる傾向にあったが、合併症に関してはVP(8%)よりLP(17%)で頻度は高く(有意差あり)(Figure 2)、全症例の合併症発生率に対してiNPHに限ってみるとさらに高頻度の合併症(約25%)を認めた。

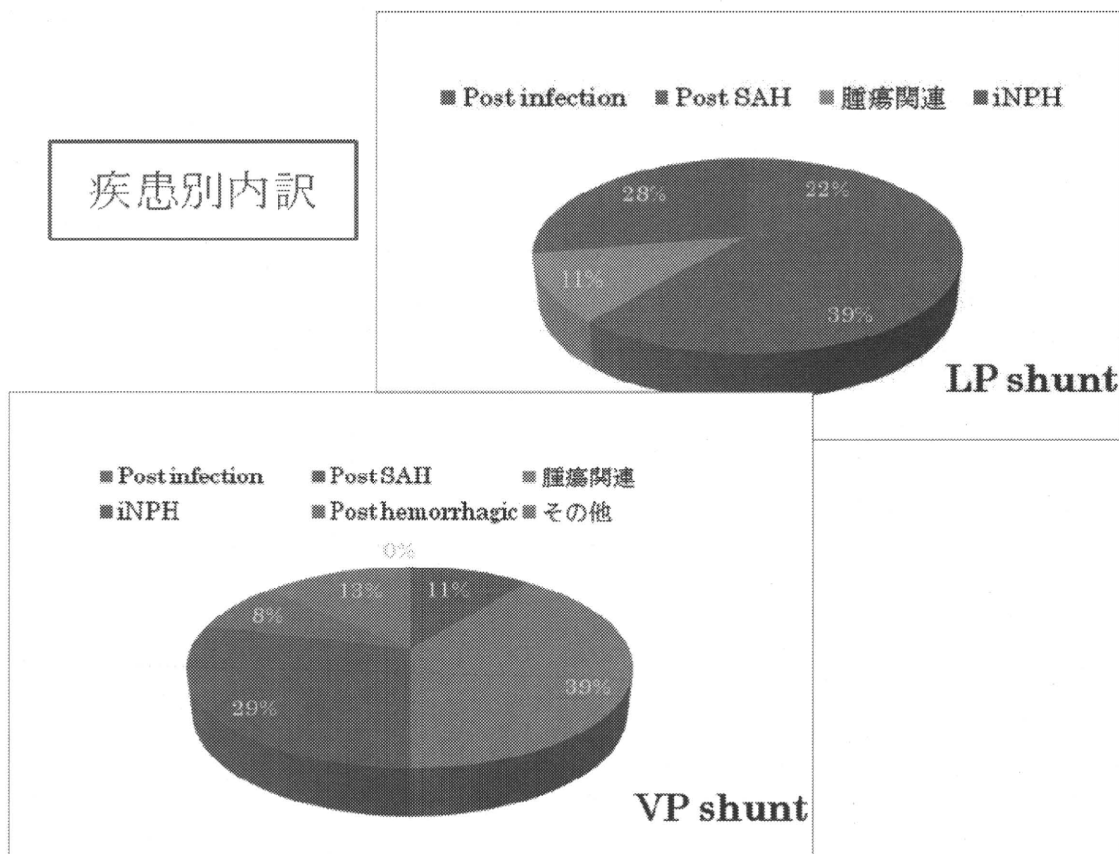


Figure 1 Original underlying diseases

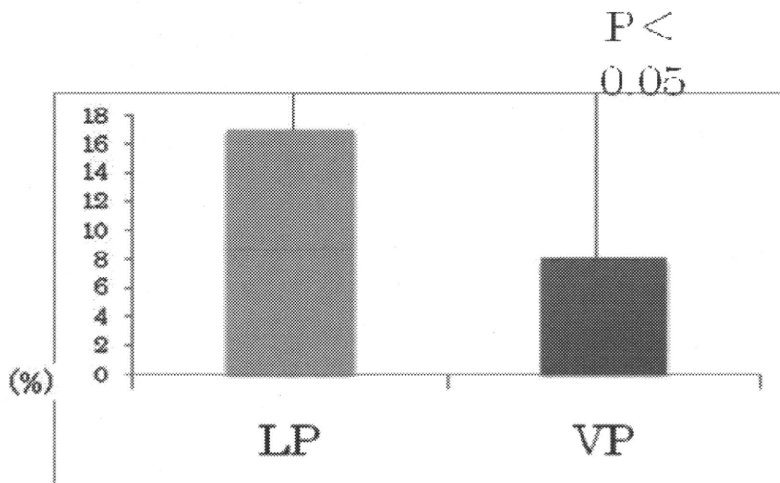


Figure 2

D. 考 察

LPシャントは交通性水頭症と診断された場合、脳を直接触らずに水頭症病態を改善することのできる現時点での唯一の治療法であり、特に高齢者に対しては比較的容易に施行できる治療手技と言える。日本では超高齢化社会を迎え、iNPHと考えられる、いわゆる Treatable dementia 症例の増加が

問題となっており、できるだけ高齢者に対する低侵襲な手術治療のニーズが増加していることもうなずける。このような背景の中、本研究は、実際、LPシャントの侵襲性の低さは果たしてVPよりも勝っているのか、また、合併症発生率の実態等について、最近の成績を明らかにする目的で行われた。実際、手術時間や、周術期における合併症発

生率などに関しては明らかな統計学的有意差は認められず、LPシャントはVPシャントとほぼ同等の侵襲性であると結論付けられた。iNPHに関しては、特に高齢者に対して行われていること、手技が比較的慣れであることなどの理由で特に合併症が高率に生じており注意が必要と考えられた。

E. 結論

近年高齢者等に多く用いられるようになったLPシャントであるが、原疾患等を考慮したうえで慎重に施行することでより良い成績が得られるようになった。その一方で、病態により生じる合併症にも十分留意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 胎児水頭症の分類と臨床上の諸問題— Perspective classification of congenital hydrocephalus (PCCH) と Multi-categorical hydrocephalus classification (McHC) を用いた先天性水頭症の解析と展望— 小野成紀, 伊達 勲, 大井静雄 小児の脳神経 35(4): 355-362, 2010

2. 学会発表

1. 第38回日本小児神経外科学会：富山, 2010.06 胎児水頭症前方視的多施設共同調査中間報告—登録時後方視的調査を中心に—

小野成紀, 大井静雄, 荒木 尚, 伊藤 進, 内門久明, 竹本 理, 白根礼三, 栗原 淳, 稲垣隆介, 田代 弦, 井原 哲, 伊達 勲

2. 第38回日本小児神経外科学会：富山, 2010.06 岡山大学病院小児頭蓋顔面形成センターにおける頭蓋縫合早期癒合症骨モデル作成による手術シュミレーションの効果と手術成績 小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木股敬裕, 本城 正, 山城 隆, 伊達 勲
3. 第22回日本頭蓋底外科学会：久留米, 2010.07 神経内視鏡の頭蓋底外科への応用—頭蓋内外における脳神経外科領域での使い分け— 小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木股敬裕, 小野田友男, 西崎和則, 伊達 勲
4. 第15回日本脳腫瘍の外科学会：大阪, 2010.10 頭蓋底, トルコ鞍近傍疾患への神経内視鏡の適応と限界 小野成紀, 石田穰治, 安原隆雄, 黒住和彦, 市川智継, 山田 潔, 木股敬裕, 西崎和則, 伊達 勲
5. (社)日本脳神経外科学会第69回学術総会：福岡, 2010.10 神経内視鏡の適応と限界—頭蓋底, トルコ鞍周辺疾患を中心に— 小野成紀, 石田穰治, 安原隆雄, 山田 潔, 木股敬裕, 西崎和則, 伊達 勲

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
3. その他 なし

正常圧水頭症シャント術レジストリーの中間報告

分担研究者 折笠秀樹 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学教授

研究要旨 正常圧水頭症シャント術レジストリーは2010年より全国レベルで開始され、現時点(2010年11月)では全国の12施設から43例が6カ月追跡までのデータとして蓄積された。シャント術はVP54%, LP18例(44%)で多数を占めた。タップテストにより症状(iNPHGS歩行, 認知, 失禁)は改善傾向が示された。シャント術による有効率は6カ月時点で78%に及んだが、シャント術による違いは明確ではなかった。今後も登録例を増やして、病態や治療法の改善へ向けての基礎となる疫学データになることを希望する。

A. 研究目的

本研究は正常圧水頭症に対するシャント術を施行した500症例を目標に前向きに登録し、病態及び予後を検討することを目的とする。

B. 研究方法

前向きコホート研究という形式に従い、2010年初頭よりシャント術レジストリーが全国レベルで開始された。

ベースラインとして人口統計、随伴症状、進行経過、基礎疾患、シャント術の種類などを調査した。診断の後、タップテスト前後、シャント術後(退院時, 3ヶ月後, 6ヶ月後)に、次にあげるようなデータが取られた。それらは、症状(iNPHGS歩行, 認知, 失禁, 合計点), 3m歩行, MMSE, 機能予後(mRS), 寝たきり度, 脳室拡大率(Evans index), 有害事象などである。

C. 研究結果

(ベースライン) 平均年齢は76歳(62~87歳), 男性65%, 平均BMI23.1(17.0~36.6)であった。随伴症状としては、頭痛0.2%, ふらつき21%, 歩行障害70%, 認知症状33%であった。発症から受診までの平均月数は27カ月(1~84カ月)であり、進行経過は軽徐進行が73%, 波状進行が10%, 急性増悪が17%であった。基礎疾患としては、糖尿病26%, 高血圧44%, 脳梗塞16%, また喫煙率は7%であった。

シャント術の内訳については、VPが54%, LPが44%, ETV2%であった。Evans indexの中央値は

35%, 3m歩行は平均18秒, MMSEは平均19点であった。

(術後の経緯) 水頭症(iNPHGS), mRS, 寝たきり度, 3m歩行については、徐々に良好になる傾向が一貫して見られた。シャント効果は6カ月時点で78%に及んだ。また、重篤な有害事象(SAE)は15%で認められた。

タップテストの前後でiNPHGS歩行は著しく改善したが、その他の症状はあまり改善が見られなかった。しかし、iNPHGSの合計点で見ると、タップテストの前後で1.3点改善(95% CI: 0.9 to 1.7, $P < 0.0001$)が見られた。なお、機能予後についてはあまり変化がなかった。

シャント術の有効率は6カ月時点で78%を示し、脳室拡大を示すEvans indexは術前後で平均1.5%改善した(95% CI: 0.7 to 2.2, $P=0.0003$)。

シャント術の選択と病態の関係については、軽徐進行症例でLPシャントが多かったが(94%, VPシャントは55%), その他については不明確であった。

D. 結論

正常圧水頭症シャント術レジストリーが2010年より全国レベルで開始され、現時点(2010年11月)での43例の成績を中間報告した。シャント術はVPとLPが多数を占めた。タップテストにより症状は改善傾向が示された。シャント術の有効率は6カ月時点で78%に及んだが、シャント術による違いは不明確であった。

E. 健康危険情報

特に無し.

F. 研究発表

本研究に直接関係する業績は無し.

Origasa H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y. Clinical importance of adherence to treatment with eicosapentaenoic acid in patients with hypercholesterolemia. *Circ J*, 74 (3):510-517, 2010.

Uchiyama S, Shibata Y, Hirabayashi T, Mihara B, Hamashige N, Kitagawa K, Goto S, Origasa H, Shimada K, Kobayashi H, Isozaki M, Ikeda Y. Risk factor profiles in patients with stroke,

myocardial infarction, and atrial fibrillation : A Japanese multicenter cooperative registry. *J Stroke and Cerebrovas Dis*, 19(3) : 190-197, 2010.

Higashi Y, Fujita M, Origasa H, Miyata T, Matsuo H, Naritomi H, Shigematsu H. Study design of SEASON Registry : Prospective surveillance of cardiovascular events in antiplatelet-treated arteriosclerosis obliterans patients in Japan (SEASON). *Int Heart J*, 51(5) : 337-342, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し.

INPH診療におけるOutcome評価の現状と今後の提案

分担研究者 橋本正明 公立能登総合病院 脳神経外科
喜多大輔 金沢大学附属病院 脳神経外科

研究要旨 INPHの診療成績は臨床症状評価, 画像所見, 診断テスト, シヤント法, シヤントシステム, 術後のマネジメントなど各種の総合効果として現れてくる. その効果を評価するスケールは時代とともに変遷してきている. 過去のINPH研究において30例以上を対象とした臨床試験の成績をADL scale, INPH specific scale毎に分類し検討した. SINPHONIの成績はShunt responder/術後1年でmRS 80%/69%, iNPH scaleで89%/77%と, その中でも良好な成績を示していた. INPH specific scaleは診断においては大変有効であり, ADL scaleではその診療全体の有効性を他疾患と比較可能とする. 今後は介護度, 介護負担度, 更にはQOL scaleなどを用いて, より良いINPH診療に向けた取り組みも必要と考える.

A. 研究目的

INPHの診療成績は臨床症状評価, 画像所見, 診断テスト, シヤント法, シヤントシステム, 術後のマネジメントなど各種の総合効果として現れてくる. その効果を評価するスケールは時代とともに変遷してきているが, 大きく分けてADL (Stein-Langffit scale, mRS, etc.), 各種のNPH specific scaleや非特異的効果スケールなどが用いられてきた. 過去のINPH研究における臨床成績も短期3ヶ月, から長期5年にわたる成績まで報告されており, それぞれの評価スケールにも統一性が無く, 成績を比べる際には注意を要する. 以上の観点より, 現状におけるシヤント治療後の成績を比較検討し, 今後のINPH診療における術後評価項目への提案検討した.

B. 研究方法

1980年以降, 30例以上を対象としている評価基準の明瞭な臨床試験の成績をADL scale, INPH specific scale毎に分類して評価した. mRSやStein-Langffit scaleはADL scaleとして分類し, NPHの3主徴を中心とする評価スケールはNPH specific scaleとした. また, 術後3~6ヶ月の成績を短期, 術後1年, および2年以上の成績を長期として比較検討した.

C. 研究結果

短期(3~6ヶ月), 1年, 3~5年に分け比較すると, ADL scaleではそれぞれ平均(mean \pm SD) $75 \pm 6.4 / 63 \pm 12.8 / 37 \pm 8\%$ と改善率は低下を示していた. INPH scaleでは $90 \pm 6.5 / 89 \pm 4.3 / 78 \pm 4.6\%$ と良好な成績を示していた(図1). SINPHONIの成績はShunt responder/術後1年でmRS 80%/69%, iNPH scaleで89%/77%と, その中でも良好な成績を示していた.

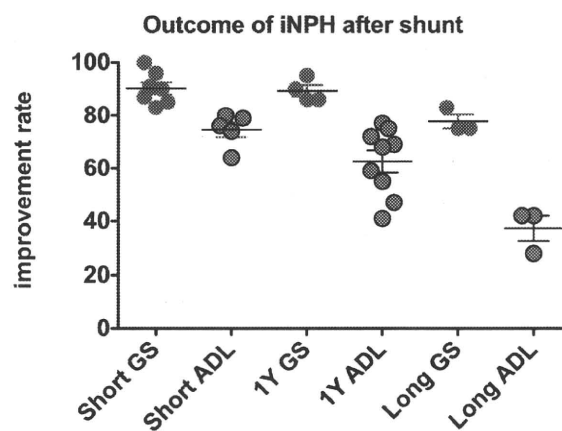


Fig. 1

D. 考察

今回, 過去のINPH臨床試験における術後成績をOutcome評価スケールの種別, および評価時期を

区別し比較検討した。NPH評価は当初、ADL評価 (handicap, functional scale) に類するStein-Langffit scaleより始まるが、シャント効果を十分に反映しないとの理由で、1980年以降、NPHに特化した各種のNPH specific grading scale (GS)が開発され用いられてきた経緯がある。図1に示されるようにGS評価では診断を優先し、3主徴の変化をとらえることが主眼とされている。そのためNPHはShunt responder (definite INPH)を確定する上での診断においては大変有効であり、術後短期では概ね90%程度の改善率が得られている。一方、ADL scaleではGS評価より短期で15%、1年では25%とその成績に乖離が見られる。術前診断、術後のマネジメント、高齢者故の他疾患の合併等術後成績に関わる多様な要素の総和としての術後Outcomeとして、他疾患の治療成績との比較や、診療の医療経済効果を比べる際にはADL scaleは必須と思われる。このようにINPHの診断率とADL scaleとは全く別な意味を持つ。

Outcome measurements of iNPH

- 日常生活自立度 (ADL scale)
 - mRS: Dutch study, SINPHONI, EU study
 - Stein Langffit scale (1974) / Black scale (1980)
- 疾患特異的評価スケール (iNPH scale)
 - Vanneste, Kurauss, Kiefer index, Japan INPH grading scale,
- ↓
- 介護負担度 (Zarit Caregiver Burden Interview)
- ↓
- 生活の質 (Quality of Life)
 - SF 36 (SF 8), SIP
 - EuroQoL-5D: preference-based measure (効用値換算○)

Fig. 2

最近各種の診療におけるOutcome評価として、ADL scaleばかりでなく、介護度、介護負担度やpatients' orientedな評価としてQOL (Quality of Life) に関わる評価も進んできている。INPHでは認知症を伴うため、その評価が困難とされてきたが、INPH診療評価にもQOL scaleを用いた臨床研究も進みだしている。その中でEuroQoL-5Dは医療経済効用値換算可能で世界的にも普及しており、また、測定負荷も少なく日本の臨床現場にも対応可能なQOLスケールと推察され、今後はINPH診療においてもその導入が期待される。

E. 結論

INPH診療においてOutcomeを比較する際には評価スケールがADLまたはINPH specific scale, その他等、カテゴリー分類を確認の上検討を要する。今後は介護度、介護負担度、更にはQOL scaleなどを用いて、より良いINPH診療に向けた取り組みも必要と考える。

F. 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巻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
- 3) 橋本正明, 塚田利幸, 吉田優也：INPH患者の診療において通常Axial CT scanを用いて病態をどのように評価できるか? とらえるべき確実な所見とその限界. 脳神経検査のGnothi seauton Part2. 小川彰編集 シナジー 2010.1105 pp33-37
- 4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N., The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI) Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme : a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res 2010; 71 : 18

2. 学会発表

- 1) 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. 17th - 20th, Hannover, Germany.
- 2) THE VALIDITY OF JAPANESE INPH GUIDELINES IN A PROSPECTIVE STUDY OF INPH (SINPHONI) M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, the SINPHONI group. 2010.0523 5th International Hydrocephalus Workshop, Creta.
- 3) 橋本正明¹, 石川正恒², 森悦朗³, 桑名信匡⁴,

SINPHONI group 特発性正常圧水頭症患者
の術後成績における介護負担度の検討 第69
回日本脳神経外科学会総会 2010.1027-29

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

様々な理由で髄液短絡術を見合せているNPH症例に対する五苓散の効果：

オープン試験

分担研究者 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

研究協力者 森 朋子, 竹内 優 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科

服部高明 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科, 東京医科歯科大神経内科

田宮亜堂 千葉大学医学部脳神経外科

澤浦宏明 鎌ヶ谷総合病院 脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)や2次性水頭症の症例にあつて、様々な理由で髄液短絡術が適応にならない症例がある。そうした例に五苓散を試み効果を検討した。対象は、2次性NPH2例、iNPH2例、AVIM1例であり、AVIMを除いてはいずれもタップテストが陽性であることが確認された例である。加えて髄液短絡術術後でありながら、その効果が減弱した1例にも同様に投与した。効果の判定は、3mTUGと2分間歩行距離で行った。結果は、全例で歩行機能を中心とする運動機能が改善した。五苓散は蒼朮を含む5種類の生薬の合剤である。これらは、いずれも水チャンネルAQPの水透過性を抑性する。今回の結果は、脳のAQP4またはAQP1を介してNPH患者の脳の水の出入りを制御して、効果を発揮したものと推察した。また、iNPHと2次性NPHでは原因は異なるが、病態カスケードには共通路があると推定された。そして、iNPHの病態の根本に脳の水分動態の制御に関わる脳組織のコンプライアンスの問題が存在することが示唆された。今後は、多施設で検討すると共に、五苓散の高次脳機能に及ぼす効果や意欲改善の有無などを検討する必要がある。

A. 研究目的

正常圧水頭症の治療は、VP-シャント術、ないし、LP-シャント術など観血的髄液短絡術がなされる。しかし、高齢であるとか、重大な合併症があるとか、あるいは患者や家族が手術を希望しないことなどによって、全例に手術が出来るわけではない。しかし、タップテストを施行して、その結果が有効であるにも拘わらず治療に踏み切れない症例の存在は、臨床家としては、真に忍びがたいものがある。何らかの対策を講じたいと願う。そうした時、繰り返し髄液タップを行う事もあるが、手順の煩わしさから広くは行われていない。

こうした事態は必ずしも稀でなく、手術以外の治療法の開発は焦眉の急である。我々はそうした症例に漢方薬である五苓散を試み、一定の効果を見出したので、症例を集積し結果を報告する。

B. 研究方法

脳画像診断にてNPHが疑われ、髄液タップテストが陽性であった症例で、何らかの理由でシャント術が適応にならなかった5症例とiNPHと診断されVP-短絡術が実施されたものの、その後、シャント術の効果が薄れて来た1症例を対象とした。最初の5症例の内訳は、iNPH2例、2次性NPH2例、

AVIM1例であり、AVIMの1例はタップテスト未施行である。これらの例に患者に目的を説明し、同意を得て、五苓散を服用して頂いた。五苓散は既成の医療用漢方製剤を用い、一日5.0gを朝夕2分食間に服用した。

(倫理面への配慮)

用いた五苓散は既成の医療用漢方に収載されたものであり、頭痛、むくみなど体の浮腫状態への適応がある。常用量は7.5g/日であるが、今回は全例5.0/日とした。中止の条件は設定せずいつでも止められる旨説明した。本人並びに家族によく説明し同意を得て開始した。

C. 対象と結果

【症例-1】UN68歳男性、6-7年前のCo中毒後遺症のあとに、歩行障害を来し、脳MRIにてNPHを疑わせる所見あり、タップテストを実施。3mTUGではタップ前8.16がタップ後6.58秒に改善。しかし、シャント術を希望せず、五苓散(2.5)2包を投与した。投与前の3mTUGは6.4秒であったが、投与後112日においても6.8秒を維持している。

【症例-2】TE86歳男性、脳MRIにて水頭症と、白質変性からBinswanger病も疑われる症例である。タップテストにて効果あり(タップ前26.2秒がタップ後23.9秒に短縮)。胃に悪性腫瘍なり、シャント術出来ず、五苓散を開始した。開始前1分間歩行(12m)がようやくであったが、開始後2分間歩行では21mと距離は伸びなかったが、2分間を介助なしで独歩できるようになった。

【症例-3】OH78歳男性、易転倒性で発症、脳MRIにてPSPを疑った。しかし、高位円蓋部所見が軽度あるため、iNPHを考えタップテストを実施した。結果、タップ前3mTUGが30.3秒であったがものがタップ後2日目に18.4秒に著明改善した。経過観察して、タップ後2カ月後に3mTUGは再び27.7秒に悪化した。当時前立腺肥大あり、手術を受けたばかりであって、脳の手術は少し見合わせたいとの意向であったことから、同意を得て五苓散の服用を開始した。服用1カ月後には3mTUGは18.1秒と改善した。

【症例-4】IG78歳男性、脳MRI所見でNPHの診断をうけるも運動機能に以上なく、無症候性水頭症として経過を見ていた例である。しかし、3mTUGは8.73秒であるも、FABにて11点と低下していた。

五苓散を投与し、3mTUGは7.85秒と若干改善し、FABは13点に改善した。

【症例-5】NT72歳女性、agitationで始まったNPHで、長期に経過観察していた症例である。4-5年前に一度髄液タップを行い、症状改善(疎通がよくなり、抗精神薬の服薬量が半減した)。その後、シャント術を希望せず、症状はゆっくり悪化、低い所で安定した状況で、2度目のタップや処置を拒否。疎通もつきにくくなっていた。そこで家族に説明した上で五苓散を試みることにした。投与前19mであった1分間歩行が投与後4カ月後には33mに大幅に改善し、疎通も改善した。

【症例-6】TY 79歳、男性、主訴は歩行障害。7-8年前から足が前に出にくく、4-5年前からは容易に転倒。3年前から尿失禁、物忘れ、2年前から現実と空想のことが混乱。タップテスト陽性。1年前にVP-シャント術施行、尿失禁、頻尿、夜間頻尿がほとんど改善。現在、小歩だが、一日8,000-10,000歩を歩いていた。2010年初めより排尿回数が増え、時々尿失禁が出現。シャントバルブでの圧調整に関してはもう少し現状で様子を見たいとの脳外科の判断を頂き、患者からは逆にもう少し何とかならないかとの愁訴あり、そこで説明して五苓散を開始した。五苓散服用開始前、3mTUG8.25秒であったが、服用2週間後には7.79秒、4週間後6.79秒と改善。2分間歩行(m)は、服用前が75m/2分であったが、服用2週間後78m、服用4週間後には87mと大幅に改善した。

以上、原因によるNPH5症例(2次性NPH1例、iNPH2例、AVIM1例、Binswangerに伴うNPH1例)と1例のシャント術々後iNPH症例に対して五苓散を試み、いずれも有効ないし著効した。

D. 考察

五苓散は、蒼朮を含む5種類の生薬を混合したものである。五苓散中の生薬成分(分量比)は、沢瀉(Alismatis Rhizoma) 6.0、茯苓(Hoelen) 3.0、猪苓(Polyporus) 3.0、蒼朮(Atractylodis Lanceae Rhizoma:ALR) 3.0、桂枝(Cinnamon Cortex) 2.0である。最近これらの生薬はいずれも水チャンネルAQPの水透過性を抑性することが注目されている。長井一史(熊本大学薬学部)はAQP-5を含むliposomeにおいて、ALRを添加すると水の透過性が抑制されることを証明した。五苓散の生薬の各生薬と水透過性抑制作用の力価は、ALR52.9%、Polyporus50.7%、

Alismatis Rhizoma 21.8% (×2), Hoelen 30.3%, Cinnamon Cortex 17.1%である(熊本大学薬学部長井一史)。こうした五苓散のAQPに対する効果から推測して、今回のNPH6症例に対する結果は、五苓散がAQP4、或いはAQP1を介して、NPH脳の水代謝を制御し、効果を発揮したものと推察した。

以上の結果からiNPHと2次性NPHは原因はそれぞれ別であるとしても、途中の病態カスケードには、共通路があり、NPHの病態形成に髄液循環障害とその起点に脳のコンプライアンスの低下がある可能性が示唆された。

E. 結論

五苓散は、(1)タップテストにて改善を示すNPH例で、髄液シャント術の第2選択肢として、或いは、(2)シャント術々後例で何らかの理由で効果が減衰

して来た例において、代替医療として考慮すべき価値のある治療法と考える。今後は、多施設で検討すると共に、五苓散の高次脳機能に及ぼす効果や意欲改善の有無などを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

五苓散投与による副作用はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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 Shunt後の排尿障害の対応：抗コリン薬の選択を含めて

分担研究者 榊原隆次 東邦大学医療センター 佐倉病院神経内科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)は、時にshunt手術後3徴の改善が十分でない場合、またはshunt手術が施行できない場合がある。残遺排尿障害は、適切な抗ムスカリン薬を選択することにより、副作用なく、ある程度の改善が期待できるように思われる。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)の3徴(歩行障害, 排尿障害, 認知症)は, shunt手術後いずれもある程度改善することが知られている。しかし, 時にshunt手術後3徴の改善が十分でない場合, またはshunt手術が施行できない場合があり, 対処法がまだ十分に明らかにされていないように思われる。我々はこのうち, 排尿障害について検討した。

B. 研究方法

対象は, 臨床・放射線学的に診断したiNPH患者2名である。症例1: 68歳男性, 経過8年, 歩行・認知・排尿障害のため発症まもなく近医大学病院を受診, tap test陽性にて脳室腹腔shunt手術施行し, 3徴が軽度改善(definite)。JNPHGS-R 歩行障害3/4(要介助, HY3程度, 小刻み, 開脚性), 認知障害3/4(MMSE15/30), 排尿障害3/4(切迫性および知らず知らず尿失禁数回/日, 前立腺体積27.9ml)。残遺した過活動膀胱が困るため受診。症例2: 77歳男性, 経過1年, JNPHGS-R歩行障害3/4(要介助, HY3程度, 小刻み, 開脚性), 認知障害1/4(MMSE26/30), 排尿障害1/4(夜間頻尿3回, 切迫性尿失禁1回/月, 前立腺体積18.5ml)。tap testで顕著な改善なくshunt手術を施行せず(probable)。過活動膀胱が困るため受診。中枢移行性が少ないimidafenacin 0.2mg/日を3か月間内服前後で, ウロダイナミクス検査と認知機能検査を施行した。

C. 研究成果および考察

症例1: 尿失禁が軽度軽快。検査では膀胱容量220ml>242mlと軽度増大。排尿筋過活動(DO)あ

り。MMSE15>19, FAB(前値なし>)13, ADAScog(前値なし>)25。症例2: 夜間頻尿3>1回, 尿失禁が軽快。検査では膀胱容量242ml>400mlと軽度増大。DOなし(感覚性尿意切迫)。MMSE26>25, FAB8>8, ADAScog 10>10。口渇, 便秘は目立たなかった。

D. 考察

iNPHでshunt手術後症状が残遺した1名, shunt手術を施行しなかった1名の排尿障害に対して, 中枢移行性が少ない抗ムスカリン薬imidafenacinを3か月間投与したところ, 認知機能の増悪を認めることなく, 排尿障害が改善した。今後, shunt手術後症状が残遺するもの, shunt手術を施行できなかったものに対しても, 中枢性の副作用等に注意しながら, 積極的な排尿治療が可能と思われる。

E. 結論

iNPHの排尿障害は, 適切な抗ムスカリン薬によりある程度の改善が期待できると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦. 末梢神経障害による排尿障害. 医薬の門 69: 70-74 2009
2. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦, 服部孝道. 脳疾患と過活動膀胱: 脳卒中, パーキンソン病, 認知症. 自律神経 2009; 46, 2: 82-89.
3. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦, 服部孝道

- OABを有する高齢認知症患者の治療. 自律神経 2009; 46, 231-235.
4. 山西友典, 水野智弥, 吉田謙一郎, 榊原隆次, 内山智之, 服部孝道 過活動膀胱の現状: 定義, 病因と診断について. 自律神経 2009; 46 : 399-402.
 5. 山西友典, 水野智弥, 吉田謙一郎, 榊原隆次, 内山智之, 山本達也, 伊藤敬志 ブタ膀胱上皮および平滑筋におけるRhoAの発現とCarbachol収縮におけるY27632 (Rho-kinase阻害薬)の役割. 自律神経 2009; 46 : 320-323.
 6. 榊原隆次, 岸雅彦, 内山智之, 服部孝道 定量的排便機能検査(キューエルガット). 自律神経 2009; 46 : 466-469.
 7. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦. パーキンソン病, 基礎・臨床研究のアップデート: 排尿障害. 日本臨床 2009; 67増刊4 : 518-522.
 8. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦, 山本達也. 神経因性膀胱の話題: 各疾患における神経因性膀胱: 認知症. 総合リハビリテーション 2009; 37, 11 : 1023-1027.
 9. 山本達也, 榊原隆次, 桑原聡. 神経因性膀胱の話題: 各疾患における神経因性膀胱: 脊髄小脳変性症. 総合リハビリテーション 2009; 37, 11 : 1017-1021.
 10. 榊原隆次, 岸雅彦, 内山智之 シャイドレーガー症候群と多系統萎縮症. 難病と在宅ケア 2009; 15, 7 : 47-51.
 11. 榊原隆次, 岸雅彦, 内山智之 MSA以外の神経難病の排尿障害対応策. 難病と在宅ケア 2009; 15, 6 : 11-15.
 12. 榊原隆次, 岸雅彦 パーキンソン病の自律神経障害. 東邦医学会 2009; 56, 4 : 296-305.
 13. 榊原隆次, 内山智之, 岸雅彦. パーキンソン病診療Q&A, パーキンソン病の排尿障害. Frontiers in Parkinson's disease 2010; 3, 1 : 58-61.
 14. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Jan 15;25(1):2-12.
 15. Wyndaele JJ, Kovindha A, Igawa Y, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Sakakibara R, Wein A; ICI 2009 Committee 10. Neurologic fecal incontinence. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29 (1):207-12.
 16. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Igawa Y, Sakakibara R, Wein A. Neurologic urinary incontinence. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29(1) : 159-64.
2. 学会発表
 1. Sakakibara R, Tsunoyama K, Takahashi T, Kishi M, Ogawa E, Uchiyama T, Yamamoto Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C. Real-time measurement of oxyhemoglobin concentration changes in the frontal micturition area: an fNIRS study The 4th Pan-Pacific Continence Society Meeting, Kita-Kyushu, Japan, 2009 9.10
 2. Sakakibara R, Yamaguchi C, Tsunoyama K, Uchiyama T, Yamamoto Yamanishi T, Awa Y, Yamanishi T, Takahashi T, Kishi M. Bladder sensation and neurologic diseases The 4th Pan-Pacific Continence Society Meeting, Kita-Kyushu, Japan, 2009 9.10
 3. Sakakibara R, Tsunoyama K², Takahashi O³, Uchiyama T⁴, Yamamoto T⁴, Yamanishi T⁵, Kishi M¹, Ogawa E¹, Awa Y⁶, Yamaguchi C⁷ Real-time measurement of oxyhemoglobin concentration changes in the frontal micturition area: an fNIRS study 39th International Continence Society, Sanfrancisco, USA, 2009 9.29-10.3

特発性正常圧水頭症のリハビリテーションに関する研究

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)は地域リハビリテーション(リハ)と地域医療機関の連携が必要である。平成20年度にi-NPHの地域連携パスとi-NPHノートVersion1を作成したが、連携の全くない状況では有効と言えず、患者・家族、地域の医療機関、介護施設などがi-NPHを理解することがまず必要であった。そこで、i-NPHの解説・手術・リハに関する簡単な説明を付けることで地域連携パスとi-NPHノートVersion2を開始することとした。i-NPHは歩行障害・認知障害・排尿障害があることから、転倒の頻度が多いことに注目し、i-NPHにおける転倒骨折の頻度と地域連携パスの有用性について検討した。

B. 研究方法

1) i-NPHにおけるアンケート調査

i-NPHにおけるリハの必要性を検証するために、平成22年8月に全国のi-NPHの手術を登録している261施設(JSR)にアンケート調査を行った。アンケート調査項目は、i-NPH術前後におけるリハの必要性、退院後の地域リハ、及び介護サービスの利用状況、地域連携パスの必要性である。

2) i-NPH地域連携パス及びi-NPHノート

Version2としてi-NPHの理解を深めるために以下の5項目とした。

① i-NPHの診断・治療：症状、画像検査、タップテスト、シャント手術と合併症

② i-NPHのリハビリテーション：地域リハと介護サービス、生活目標、自主トレーニング

③ i-NPHの地域連携パス：op病院とかかりつけ医の連携を1年間記録する。

④ NPH score, m-RS, 要介護認定生活自立度

⑤ i-NPHノート：患者・家族を含めたチーム医療確立の為に、患者・家族・op病院とかかりつけ医・ケアマネージャーなどが自由に記入できることを目標として作成した。

3) 転倒骨折と地域連携パス

過去10年間で、i-NPHにシャント手術を施行した50例を対象として、術前の転倒骨折と地域連携パスの必要性の検討を行った。

C. 研究結果

1) アンケート調査について

アンケート回答は143施設(145名 55%)であった。アンケート調査の結果は以下に示す。アンケート調査からは、i-NPHにはリハは必要と考えられているが、地域リハはあまり利用されておらず、地域連携パスは予想より多くの人が必要だと考えていた。

① i-NPHのリハは99%が必要と回答。

② i-NPHの院内リハは62%が必ずしている。

③ 退院後のリハを必ずしているのは12%であった。退院後は通院リハ34%、通所リハが36%であった。

④ 要介護認定申請は21%が必ずしていた。ケアマネージャーとは50%でリハの相談をしていた。

⑤ 在宅リハは64%が必要であると思っている。家族にもリハが必要であると51%が説明している。

⑥ i-NPHの地域連携パスは40%が必要だと考えている。

2) i-NPH地域連携パス、連携ノートVersion2について(当院での使用症例)

① 10名全例在宅であった。在宅症例のうち介護サービスの利用は7名で全体の70%であった。通所リハ5名2回～5回/週(平均2.8回/週)で、3例は介護認定を受けておらず自宅のみの生活であった。

② i-NPH地域連携パスは、op病院とかかりつけ医との間の連携を行った。(1年間記入予定)初診、タップテスト、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た。i-NPHノート(患者・家族用)は、患者・家族がi-NPHの治療とリハの理解が得られるために以下の項目を自ら記入する形式とした(表2)。家族を含

め、地域リハのスタッフもよく記載されていて情報の共有が可能であった。

3) i-NPHの転倒骨折と地域連携パスについて

① 転倒骨折は22例(44%)に術前に生じていた。骨折部位は腰椎骨折が最も多く5例、大腿骨頸部骨折4例で、体幹及び下肢の骨折は63%であり、尻もち転倒や側方転倒が多くみられた。肩甲骨骨折(14%)、肋骨骨折(14%)は後方転倒・側方転倒があることを示している。前方転倒による手関節骨折や膝蓋骨骨折はそれぞれ1例(4.5%)と少なかった。

② 転倒骨折により、リハビリテーションとして入院・治療した症例は5例ですべて廃用症候群(廃用)を呈しており、術前に骨折のリハ・廃用のリハが必要であり、シャント後にも長期のリハを必要とした。退院後もすべて地域連携により地域リハビリテーションが必要であった。

D. 考察

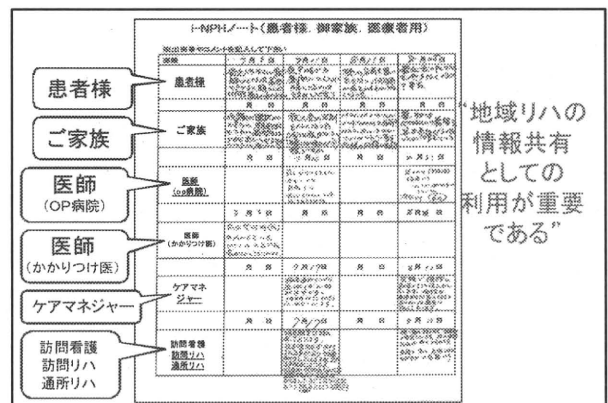
i-NPHのリハについてはほとんど報告がない。全国アンケート調査結果からは院内で術前術後のリハは行われているが、退院後はあまり行われておらず、介護サービスの利用状況も少なかった。退院後の地域リハはi-NPHにおいて最も重要なポイントである。その為には、まず地域リハのみならずi-NPHとシャント手術の理解が最も大事である。家族からの情報は特に重要である。最近、癌の地域連携パス(私のカルテ)が開始されているが、全く観点が異なっている。その比較を別表に示す(表1)。i-NPHにおけるリハの目的はシャント機能の維持と廃用症候群の予防である。術後のシャント機能を維持するには出来るだけ起居動作、立位、歩行動作が生活の中に組み込まれていることが望ましい。このことは廃用症候群の予防と共通するところである。しかし、退院時このことを指導しても家族だけでは十分目的を達することは困難なことが多い。本研究の生活環境をみてもわかるように介護人が常時いる可能性は少ないからである。この生活機能の維持向上時リハビリが行われないとシャント機能の悪循環が生じて、ADLが低下し、廃用や肥満が生じ、シャント機能不全が生じることとなる。この問題点を打破するためには地域リハが必要と考えている。本研究では在宅リハプログラムを取り入れることで対応することとした。正常圧水頭症における地域連携パスはop病院とか

かりつけ医との間の循環型のみならず通所リハやケアマネジャーを含めた循環型として作成した。脳卒中地域連携パスはそのリハ資源で様々に異なっているが、正常圧水頭症に関してはop病院もかかりつけ医やケアマネジャーとの関係はあまり地域に差異なく利用可能である。われわれは患者・家族と医療機関の間の連携ツールとしてi-NPHノートを作成した。これは、それぞれの連携機関が患者を中心に書き込むことで情報を共有する手段として利用する為である。これによってシャント機能の維持とQOLの向上に必要な情報を共有していくことが最も重要だと考えている。今回、転倒骨折を伴うi-NPH症例に注目したこのような検討は全く行われておらず、高齢者の転倒の5%に骨折が生じると言われているが、認知症の転倒骨折のうちi-NPHが多数存在する可能性が示唆された。

(表1)

	悪性腫瘍(私のカルテ)	i-NPH(パス&ノート)
認知度	◎	×
リハビリ	△	○
症例数	多い	少ない
連携	OP病院↔診療所	OP病院↔診療所 ↕ 地域リハ
参加	◎	○
家族参加	○	◎

(表2)



E. 結論

i-NPHは、超高齢者の疾患であり、多くの場合低活動状態に陥りやすい家庭環境にある。退院後は、シャント機能を維持する為には地域リハを十分に

利用することが重要であり地域連携パスやi-NPHノートを用いることが必要である。しかし、アンケート調査からは退院後の地域連携は必要と考えられているが地域リハの介護サービスの利用はまだ少なく、治療成績QOL向上の為に地域連携パス及びi-NPHノートの普及を推進することを強調したい。

F. 研究発表

- ① 論文発表：なし

② 学会発表

- 第10回日本正常圧水頭症研究会(H21.2.14-15)
- 第11回日本正常圧水頭症研究会(H22.2.6)
- 日本脳神経外科学会第69回学術総会イブニングセミナー(H22.10.28)
- 日本医療マネジメント学会第9回九州・山口連合大会(H22.11.5-6)

G. 知的所有権の取得状況

予定なし

Ⅲ. 資 料

平成22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・病態と治療に関する研究」班会議

日時：平成22年11月27日（土）

場所：順天堂大学10号館1階カンファレンスルーム

平成22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・病態と治療に関する研究」班会議

ご案内

日時：平成22年11月27日（土）

場所：順天堂大学10号館1階 カンファレンスルーム

参会受付

午前9時30分より順天堂大学10号館1階105カンファレンスルーム前受付にて開始いたします。

発表者の皆様へ

原則的にご自身のノート型PC（Windows, Macとも可）をご持参ください。Macをご持参の方は、プロジェクターとPCを接続するための専用アダプターをご持参ください。発表時間は討論を含めて12分（時間厳守）です。

昼食について

お弁当とお飲物をご用意いたします。