

平成23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  
研究代表者 順天堂大学脳神経外科 新井 一教授

頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する基礎的検討  
分担研究者 東海大学脳神経外科 松前光紀

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

CSF循環の古典的な解釈は実測による計測  
が少ない為、正確な循環現象を把握するこ  
とが困難であった

そのため、CSFの流れの可視化は重要な意  
義を持つ

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

## 目的

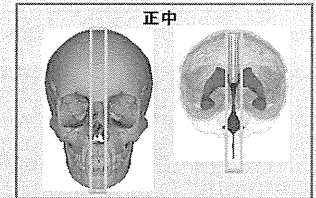
### MRI位相コントラスト法に基づく CSF循環動態の可視化

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

## 方法：ボランティア実験

- 撮像条件
- ・ 健常ボランティア 男性 4名
  - ・ 年齢：21, 22, 41, 51 歳 ・ 1.5T MRI
  - ・ 3D - Q flow ・ SENSE factor : 2
  - ・ マトリックス：256×256
  - ・ 空間分解能：2 [mm]
  - ・ スラプ厚：50 ~ 140 [mm]
  - ・ TR：16.1 ~ 16.6 [msec]
  - ・ TE：6.6 ~ 6.7 [msec] ・ FA：20°
  - ・ VENC：5 [cm/sec]
  - ・ FOV：250×250 [mm<sup>2</sup>]

- 血流成分除去
- ・ 3 cm/sec以上の速度を持つ  
ボクセルに対して閾値処理を行う
  - ・ 血管が通っていると判断される  
ボクセルに対してマスク処理を行う



Images are generated by Life Science Databases (LSDB)

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

正常圧水頭症の病態を解明するにあたって

- ・ 広い範囲で髄液循環を把握できること
- ・ 定量的な評価が可能であること
- ・ 流体力学的に循環動態を解明できること

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

## Divergence (発散) and Curl (回転)

Divergence

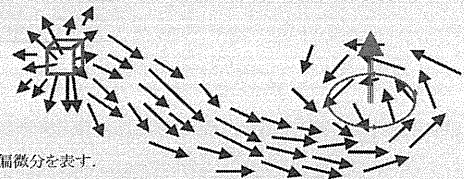
$$\nabla \cdot \mathbf{v}$$

ベクトル場における単位体積当たりの湧き出し量

Curl

$$\nabla \times \mathbf{v}$$

ベクトル場のある点の周辺において、場が回転しようとする傾向を表すベクトル



▽ナブラ：  
各方向への偏微分を表す。

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

## Pressure Gradient (圧勾配)

Navier-Stokes equation

$$\nabla P = -\rho \left( \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} \right) + \mu \cdot \nabla^2 \mathbf{v}$$

加速度
密度
粘度

P : Pressure

$\mathbf{v}$  : Velocity vector

$\rho$  : Fluid density

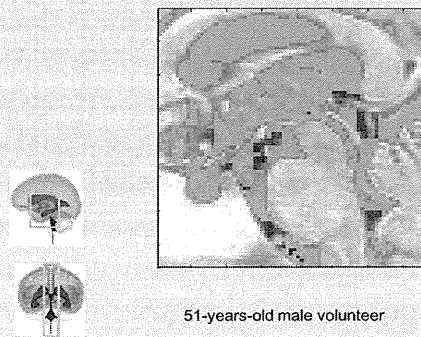
(In the CSF,  $\rho=1.0007\text{g/cm}^3$ ,  $\mu=1.1\text{cp}$ )

$\mu$  : Fluid viscosity

圧力勾配とは、各方向への圧力の変化率を表す。

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

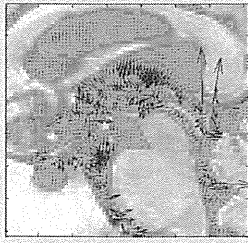
## Divergence (発散)



51-years-old male volunteer

Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.

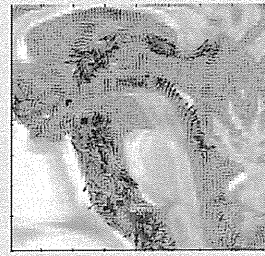
### Curl(回転)



51-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

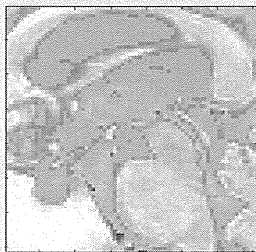
### Curl(回転)



21-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

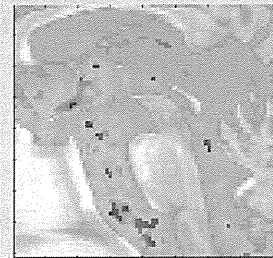
### Pressure Gradient



51-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

### Pressure Gradient



21-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

### Time-SLIP



54-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

### Time-SLIP



54-years-old male volunteer

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

### Velocity



23-years-old female  
Obstruction of Sylvian aqueduct

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

### Pressure Gradient



23-years-old female  
Obstruction of Sylvian aqueduct

*Tokai Univ. Neurosurgery. M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

## Velocity



75-years-old male  
Hydrocephalus

*Tokai Univ. Neurosurgery, M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

## Pressure Gradient



75-years-old male  
Hydrocephalus

*Tokai Univ. Neurosurgery, M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

## Take home message

- 髄液循環動態を頭蓋内の広い範囲で観察した。
- 流体力学的解析を用い、髄液の循環動態を評価した。
- 流体の流れを表現する、発散、回転、圧勾配など、物理的変量の可視化を行った。

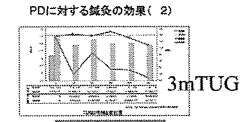
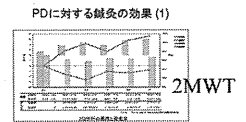
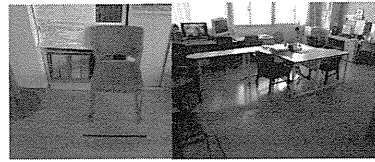
*Tokai Univ. Neurosurgery, M. Matsumae, M.D., D.M.Sc.*

## 2min Walking と3mTUGを通して 見えてきたNPHの治療戦略

湯浅龍彦<sup>1)</sup>, 澤浦宏明<sup>2)</sup>, 田宮亜堂<sup>2)</sup> 3)  
森朋子<sup>1)</sup>, 竹内優<sup>1)</sup>, 服部高明<sup>1)</sup> 4)

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター  
難病脳内科、脳神経外科、千葉大医学部脳神経外科、  
東京医科歯科大学神経内科

## 当院での 2MWTと3mTUG(2&3 DT)



PD(鍼灸前)	PD(鍼灸後)	Psp(治療前)	Psp(治療後)	NPH
2MWT (>)	(<)	(>)	(=)	<> 不明
				3mTUG

3mTUGに加えて2分間歩行(2min Walk:2MWT)を用いて  
検討して来た(ダブル試験: 2 & 3 DT)。

## 背景と目的

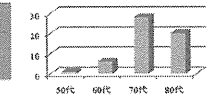
### 背景

2MWTと3mTUGには、  
疾患特性に依存した反応の差、  
認知行動学上の意味の違いがあるであろう。

### 目的

- (1)NPHでは、2 & 3 DT はどう反応するであろうか、
- (2) 2 & 3 DT を用いたNPHの長期経過観察から、  
タップテストの意義、NPHの病態、  
NPHの診断と治療を俯瞰し、  
今後の治療戦略を考察する。

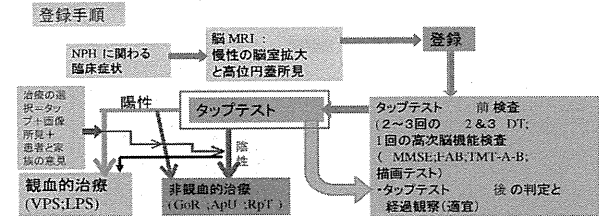
## 対象と方法



対象:平成20年11月～平成23年9月に当科  
NPH外来に登録された55症例

全登録55例  
・ 男性32例  
・ 女性23例

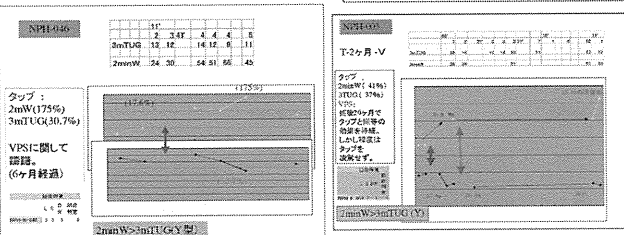
### 方法



## 2MWT = 3mTUG(ダブルで有効)例 タップ著効

NPH-K-046 (2MWT(175%)3mTUG(30.7%))  
タップ著効、かつ効果長期持続

NPH-K-003: タップ著効:VPS(+):  
VPS術後20ヶ月で 効果を持続。  
効果(T=V) 凌駕せず。



## 結果(1) 髄液タップテスト: 有効性の判断:2&3DTと3mTUG単独の比較

タップ30例(33度)の結果(2&3DTでの評価)(C/O:20%)

カットオフ値 20%に設定	有効例数		25度数	76%の有効率
		2MWT=3mTUG	2MWT>3mTUG	14度数
	2MWT<3mTUG	1検定のみ	5度数	2度数
	無効例数	8度数	24%	

3mTUG単独での有効性の評価(C/O:20%)

有効	21度数(64%)
無効	12度数(36%)

カットオフ値  
10%の影響 単独有効{3MTUG(2);2MWT(1)}=>両有効へ3例  
無効=>有効へは1例のみ

## 結果(2-1) タップ有効例 2MWT = 3mTUG(ダブル有効)

### (a)VPS選択例

- NPH-K-046: VPS(+): タップ著効(2MWT(175%)3mTUG(30.7%)): VPS有効
- NPH-K-003: VPS(+): 術後20ヶ月で効果を持続。タップと同等の 効果。  
効果(T=V) 凌駕せず。
- NPH-K-006: VPS(+): 術後18ヶ月も効果持続。 効果(T=V) 凌駕せず。
- NPH-K-031: VPS(+): 効果長期の維持が困難で、2MWTの落ち込みを求す。  
長期的戦略には追加対策が必要 効果(T=V) 凌駕せず。

=>VPSは有効である。その効果の程度はタップの程度を凌駕しない。  
費用対効果の検討が必要。

### (b) タップ著効、繰り返しタップが有効でVPSに至らない例

- NPH-K-012: タップ2回: タップ初回(2MWT(73%) 3mTUG(33%))  
2度目のタップ後効果(33%)長期に持続し、  
2度目のタップから15ヶ月から効果減弱開始。  
家族と本人がVPS躊躇し現在経過観察中

=> 1回のタップのみで、或いは繰り返しタップ(RpT)で長期改善例がある

## 結果(2-2): タップ有効例

### 2MWT = 3mTUG(ダブル有効)

- (c) タップ有効であるが、非観血療法; Goreisanや APUを検討中、VPS未施行の例
  - NPH-K-025: タップ有効 (2MWT(37%) 3mTUG(28%)) VPS(拒否);  
五帯散: 現在長期(17ヶ月間) 効果を持続。sNPH(Co中毒後遺症):
  - NPH-K-032: タップ有効 (2MWT(37%), 3mTUG(47%))  
五帯散: タップの効果持続。五帯散開始9ヶ月以降に病状急速悪化。  
VPSはこの後のチョイスとなる
  - NPH-K-041: タップ有効 (2MWT(55.5%) 3mTUG(41.1%))  
五帯散: タップと同等の効果。その後4週目に効果減弱開始。  
鍼灸(APU): 2mW(22%) 3mTUG(35%)効果回復し、現在経過観察中。  
VPSはこの後のチョイス
  - NPH-K-051: タップ有効例 (2MWT(30%), 3mTUG(40%))  
鍼灸(APU): 2MWT(35%), 3mTUG(40%)。タップと同等の効果。  
VPSはこの後のチョイス

=> タップ有効例にて、非観血的治療(五帯散・鍼灸)を検討した。2MWTと3mTUGで一定の効果が得られた。VPSを選択しない症例への治療の選択肢を提供できる。

### (d) 合併症にてVPS不適応例

- NPH-K-009: タップ有効。右足脈閉塞。脱落: VPS(-)
- NPH-K-033: タップ有効 (2mW(21%) 3mTUG(20%)) Agitation型 sNPH(結核性髄膜炎の既往) 類もやもや血管 見つかりシャント断念。脱落: VPS(-)
- NPH-K-034: タップ有効。施設入所後状態悪化。脳梗塞併発。脱落: VPS(-)

### 結果(3): タップ有効例 2MWT 或いは 3mTUG: 一方のみ有効

(a) 2MWT(無効) < 3mTUG(有効): (4例)

- NPH-014: VPS(有効) VPSの効果は術後18ヶ月で減衰。
- NPH-030: VPS(有効) 18ヶ月後VPS効果はタップ同等。
- NPH-037: VPS(有効) 6ヶ月後タップ効果を維持できない
- NPH-045: タップ効果4ヶ月持続後VPS施行(有効)。

=> VPSは有効; 白質変性軽度; iNPHに特異性あり

(b) 2MWT(有効) > 3mTUG(無効): (4例)

- NPH-022: VPS(+); 3mTUGは23%へ改善率上昇。  
術後16ヶ月で2MWT悪化、PD併発例
- NPH-023: iNPHであるがVPSできず。五苓散で効果:
- NPH-024: Binswanger病; VPS(-); 五苓散が微効
- NPH-K-005: (タップ初回2MWT<3mTUG;  
2回目タップ2MWT>3mTUG) Binswanger病でVPS(-)  
=> VPSへ持ち込めない例、白質変性が強い傾向がある

画像所見	総合判定
NPH-K-01 2 2 1 2	総合判定
NPH-K-03 2 2 1 2	総合判定
NPH-K-03 1 2 1 2	総合判定
NPH-K-045 2 2 1 2	総合判定
NPH-022 3 2 1 3	総合判定
NPH-023 2 1 2 2	総合判定
NPH-K-02 2 1 3 3	総合判定
NPH-K-00 1 2 3 2	総合判定

### 結果(4) タップ無効例: 2MWTと3mTUGの両試験無効

(a) タップ無効なるもVPS有効である例

- NPH-001: タップ無効; 画像典型; VPS有効
- NPH-006: 初回タップ無効、2回目タップ有効。  
VPS有効(術後18ヶ月の長期有効。程度はT-V)
- NPH-013: タップ無効; 画像典型; iLRG陽性; LPS有効
- NPH-020: タップ無効; 画像典型  
VPS有効(2MWT(25%), 3mTUG(26%))
- NPH-026: タップ無効; 画像典型、機能障害軽微  
VPS有効; 術後7M(2MWT(26%) 3mTUG(12%))

=> 初回タップ無効の8例中5例(6割)でシャント有効  
治療方針決定には、2回目タップ、画像所見、LRGを参考

(b) タップ無効、悪化、脱落例

- NPH-007: タップ無効、内頸動脈閉塞で脱落、鍼灸で改善
- NPH-050: タップで悪化; 2&3DTは悪化の一途。  
その後VPS施行術後4ヶ月にして改善に転化。
- NPH-028: タップで悪化; 2MWT(-25%) 3mTUG(-37%)  
脳梗塞右片麻痺併発症例、脱落  
=> 2&3DTが悪化する例は白質変性が強い、合併症に注意

画像所見	総合判定
NPH-001 1 1 1 1	総合判定
NPH-K-00 1 2 1 2	総合判定
NPH-K-01 2 3 2 3	総合判定
NPH-020 2 2 1 2	総合判定
NPH-K-02 3 2 1 3	総合判定
NPH-K-050 2 2 3 3	総合判定
NPH-K-02 2 1 2 2	総合判定
NPH-K-00 2 1 1 1	総合判定

NPH-013: タップ無効; LPS有効(高齢)

NPH-026: タップ無効; VPS有効;

NPH-007: タップ無効、内頸動脈閉塞で脱落、鍼灸で改善

### 長期治療観察結果と考察(1) 髄液タップ自体が長期効果を示す事例がある

	T-(x)-y	post-T(x)
NPH-046	T-(6ヶ月)	6
NPH-045	T-(8ヶ月)	8
NPH-005	T-2-T	2 10
NPH-012	T-(2ヶ月)	2 15
NPH-004	T-(0ヶ月)	2 18
NPH-014	T-(2ヶ月)	2
NPH-032	T-(2ヶ月)	2
NPH-006	T-(3ヶ月)	3
NPH-022	T-(3ヶ月)	3
NPH-029	T-(3ヶ月)	3
NPH-037	T-(3ヶ月)	3
sNPH-025	T-(4ヶ月)	4
NPH-041	T-(4ヶ月)	4
NPH-030	T-(6ヶ月)	5
NPH-031	T-(6ヶ月)	6
NPH-033	T-(11ヶ月)	11

髄液タップ効果が長期に及ぶ例:  
タップ後6ヶ月~18ヶ月の長期に亘って、歩行改善を示すものがある。  
頻度は: 33タップ中(21%)、  
有効タップ25度例中7度例(28%)。  
=> タップそのものがNPHの治療法として評価される。

### 長期治療観察結果と考察(2) VPSの効果の程度と持続 タップを凌駕、タップ同等、が相半ばする

	T-V	T<V	V効果持続月	1ヶ月	1例
NPH-020	1	1	2	6	2
NPH-040	1	1	2	9	1
NPH-022	1	1	2	11	1
NPH-014	1	1	2	13	1
NPH-001	1	1	2	16	2
NPH-027	1	1	2	18	1
NPH-026	1	1	2	20	1
NPH-024	1	1	2	20	1
NPH-030	1	1	2	29	1
NPH-005	1	1	2		
計	6	6			

VPSの効果: タップと同等=6例  
タップを凌駕す=6例  
効果の持続: 2ヶ月~29ヶ月

### 長期治療観察結果と考察(3) VPS後 2MWTが3mTUGに先駆けて低下する例: 2MWTがシャント圧調整の指標となる

### 長期治療観察結果と考察(4) 非観血療法への展望 NPHの病態は、5苓散(9例)やAPU(3例)でも 変化しうる微妙な髄液バランスに乗っかっている

	T	V(L)	Go	APU	T	V(L)	Go	APU
NPH-001					NPH-029			
NPH-003					NPH-030			
NPH-004					NPH-031			

1例(34例)

### まとめ

2MWTと3mTUGの組合せから、3mTUG単独では見えなかったものが見えてくる。

(a) 2MWT=3mTUG(両試験有効例):  
タップのみで長期に効果を示す例、VPS適応例が多く含まれる。しかしタップ有効例であっても様々な合併症を来しやすく(恐らく年齢的な因子)、VPSが適応にならなかった例も少なくない。

(b) 一方の試験のみ有効である場合:  
(a) 2MWT無効; 3mTUG有効例; 白質変性は軽度、VPS有効例が多い。  
3mTUGは iNPHに特異度が高い。  
(b) 2MWT有効; 3mTUG無効例; Binswangerなど白質変性の強い例が目立つ。

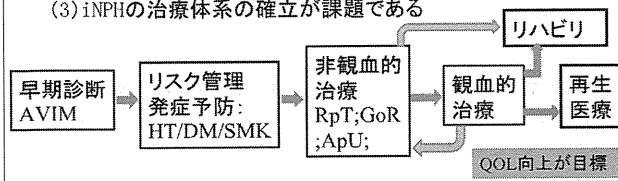
(c) タップ無効例:  
脱落例や重症例が見られる一方、比較的高率(64%)にVPS有効例が含まれる。そうした例の見極めには、2回目タップ、画像所見、LRGを参考とする。

(d) VPSの効果:  
VPSの効果はタップのそれを凌駕しないこともしばしばあって(半数)、費用対効果の面からも大きな課題。  
VPSの効果の持続は、期待より短い。2MWTの値の低下が先行する。シャント量調節、非観血療法の適応を考慮することになる。

(e) 今後の方向性: NPHの治療体系には、観血手術に加え、リピータップ、内科的な治療や発症予防、代替医療(五苓散や鍼灸)の検討を進める必要がある。

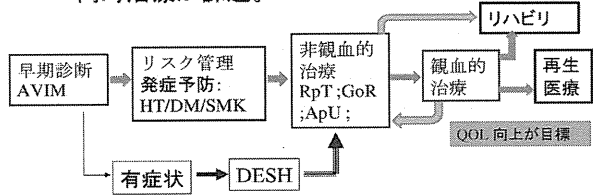
## 結論

- (1) iNPHは、タップ、シャント、五苓散で動きうる極めて微細・繊細な髄液圧のアンバランスの上に成り立っている病態である。
- (2) 2 & 3 DTは、iNPH診療において、簡便な検査方法であり、一定の方式に則れば、経過観察、そして、治療指針の重要な参考情報を提供し得る。
- (3) iNPHの治療体系の確立が課題である



## NPHの病態と今後の治療展望

- iNPH: 今後は、発症リスクの管理が重要となろう。  
 sNPH: 元の疾患の後遺症と予防処置が課題となる。  
 cNPH: 併存する疾患の治療と髄液循環管理の同時治療が課題。



## 当科におけるiNPHを中心とした 正常圧水頭症治療アルゴリズムの検討

岡山大学大学院 脳神経外科  
小野成紀、菊池陽一郎、伊達 勲

## Introduction

- ・ 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断と、その他の正常圧水頭症 (NPH) との鑑別
- ・ iNPHのシャント有効率をどれだけ上昇させることができるか

今回我々は、これらの点を踏まえて作成された当科のNPH治療アルゴリズムについての有用性について検討を行ったので報告する。

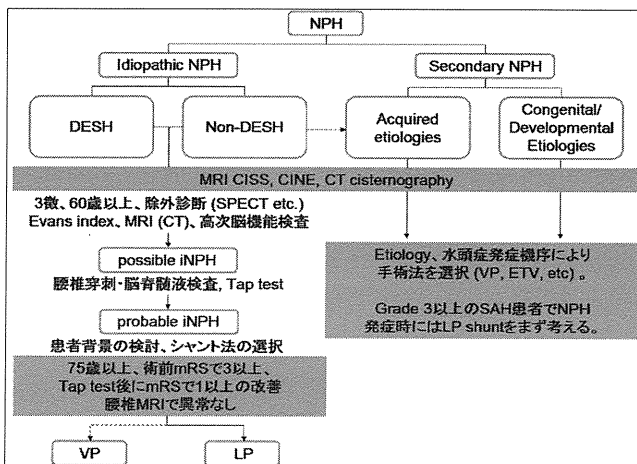
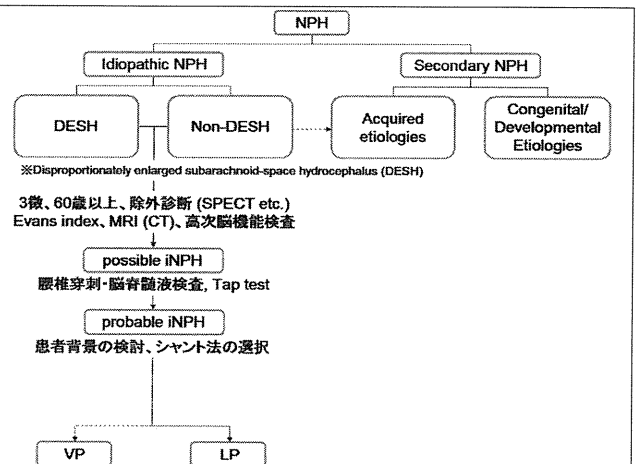
## Clinical material and methods

対象： 2006年1月～2011年9月までのNPH手術症例 49例

術式： シャント術 脳室-腹腔 (VP)、腰椎-腹腔 (LP)、  
硬膜下-腹腔 (SP)、脳室-心房 (VA)

第三脳室底開窓術 (ETV)

手術方法の選択はフローチャートに従い、「水頭症の機序」、「患者の年齢、ADL、病歴」、「歩行状態」、「高次脳機能評価」、「各種画像診断」、「Tap test、髄液所見」などから総合的に判断した。治療予後、合併症などについて分析した。



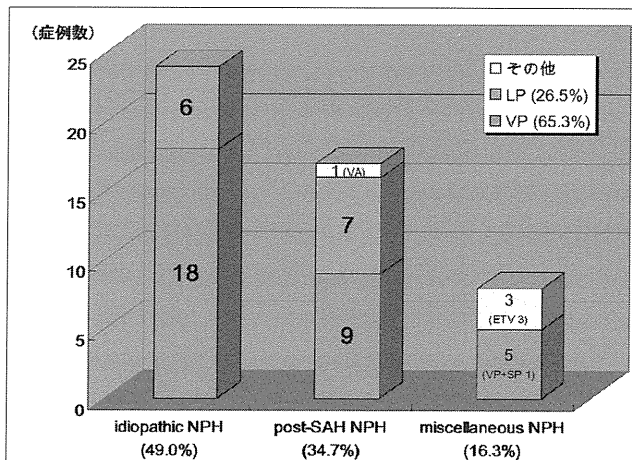
## Results

年齢 24～85歳 (平均69.1歳)

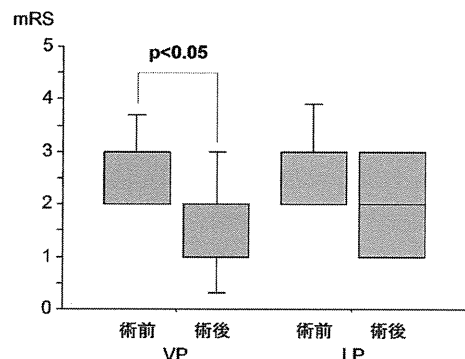
- iNPH: 59～85歳 (平均74.5歳)
- VP: 59～85歳 (平均73.6歳)
- LP: 74～82歳 (平均77.3歳)
- sNPH: 24～82歳 (平均63.9歳)

性別 男:女 = 4:3

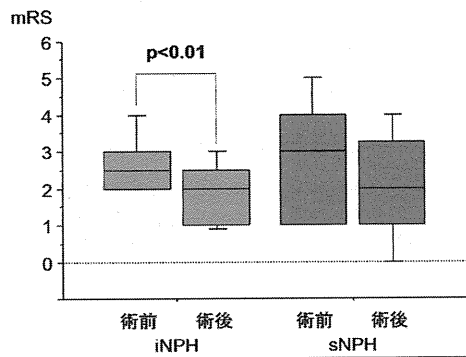
- iNPH 17:7
- sNPH 11:14



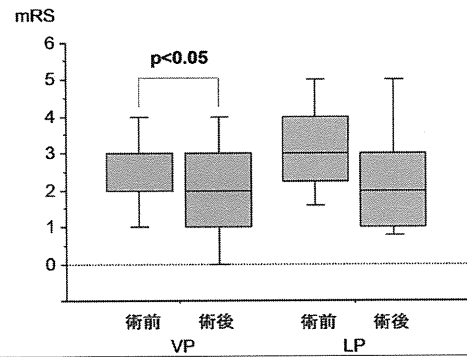
## 術前後のmRS変化 (VP vs LP)



### 術前後のmRS変化 (iNPH vs sNPH)



### iNPHにおける術前後のmRS変化 (VP vs LP)



## Discussion

- iNPHにおけるLP shuntの適応
  - 術前のmRSが比較的悪い患者
  - Tap test後にmRSで1以上の効果が見られる患者
  - 腰椎疾患のない
  - 高齢患者
- iNPHにおけるVP shuntの適応
  - Tap test後に効果が見られるが「著効」とまでは言えない、あるいは、効果が遅発性に認められる患者
  - 腰椎疾患のある患者

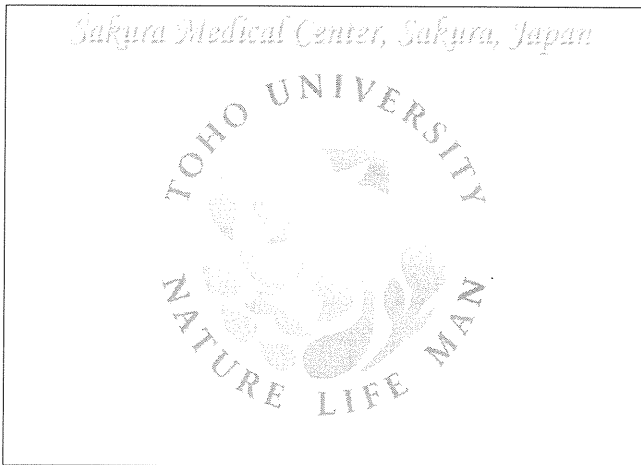
## 合併症(2/49例)

- 64F, iNPH例, 初診時mRS 2→Tap test後1  
VP shunt感染 → LP  
LP shunt効果不十分 → VP
- 77F, post-SAH sNPH例  
LP shunt閉塞 → VP

## Conclusion

iNPH治療ガイドライン、SINPHONI、SINPHONI2を基本とした当科のアルゴリズムにより、iNPHに対してより詳細な検査、治療が体系的に行えるようになった。iNPHのシャント方法については、その適応に検討の余地があるものと考えられた。





Toho Sakura Neurology

## 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の3徴に対する五苓散の効果

1 柳原隆次, 2 長尾建樹, 1 鶴野冬樹, 1 岸雅彦, 1 露崎洋平, 3 寺田一志

1 東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科  
2 東邦大学医療センター佐倉病院脳神経外科  
3 東邦大学医療センター佐倉病院放射線科

Toho University, Sakura Medical Center, Japan  
Toho Sakura Neurology  
SAKURA, CHIBURI, JAPAN

### Normal pressure hydrocephalus

MRI:

- enlarged ventricles
- tightened convex
- enlarged Sylvian fissures

Symptoms:

- dementia/ gait difficulty/ urinary incontinence

Positive spinal tap test:

- 30ml CSF drainage ameliorates symptoms

Treatment:

- ventriculo-peritoneal shunt etc.

### iNPHの排尿障害

NPH: 3徴としての尿失禁の記載: 1965 Hakim S. Adams RD  
NPH: 尿失禁: 機序未定~歩行障害+認知障害による2次的なものも疑われた  
iNPH: 尿失禁の前に尿意切迫・夜間頻尿 (OAB) のみの時期がある: 2008 Sakakibara S  
iNPH: 排尿筋過活動が75-95%にみられる: 1988 Ahlberg S 4例; 2008 Sakakibara S 42例

iNPHの排尿障害は広汎である  
iNPHの排尿障害に関連した右前頭葉血流低下 by 3D-SSP  
2011 Sakakibara Neurourology & Urodynamics in press

bladder improved  
Bladder no change  
iNPHのshunt後排尿改善に関連した前頭葉等血流増加 by 3D-SSP  
2009 神原 iNPH研究会

### 目的

- 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、脳室腹腔シャント術等を施行すると、症状が改善する疾患である。
- 時に、シャント術後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。
- その場合の対処法は、まだ十分に明らかにされておらず、患者の生活の質の観点から問題となっている。

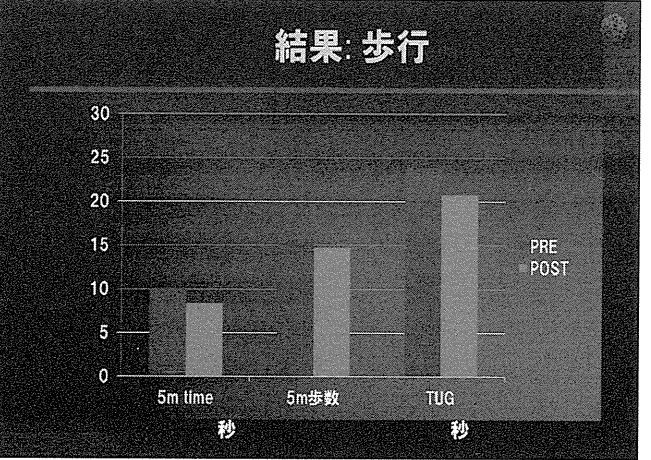
### 目的

- 水頭症モデルラットの脈絡叢に、脳脊髄液産生に関わるアクアポリン (AQP) 1, 4 mRNA発現が報告され、iNPH臨床例でAQP4発現低下が報告された。
- 漢方薬の五苓散が、浮腫、水代謝の観点から注目され、その機序としてAQPに対する作用が知られている。
- 我々は、手術後または手術未施行のiNPH5例に対して五苓散を投与し、3徴の他覚的評価を行なった。

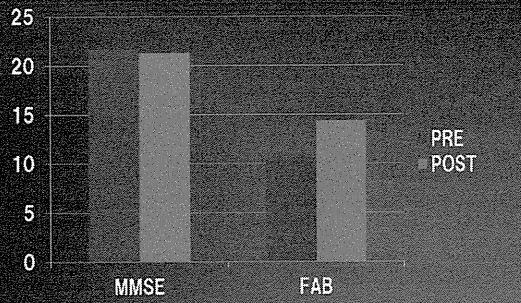
Paul L et al. Neurosurgery. 2010 Nov 25. [Epub ahead of print]  
Skjolding AD et al. Cerebrospinal Fluid Res. 2010 Nov 9:7-20.  
Wang D et al. Mol Cell Neurosci. 2011 Jan; 46(1):318-24  
大浜栄作他: 正常圧水頭症研究会 平成19年度報告書

### 方法

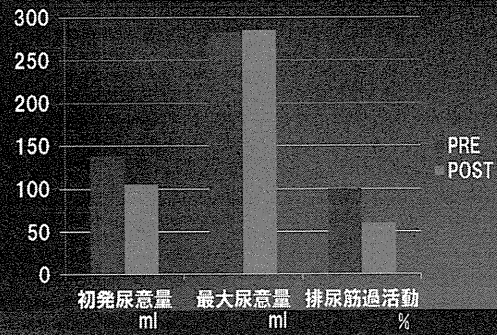
- 対象: iNPH5名 (手術後1名、手術未施行例4名、男性4名女性1名、平均年齢75歳)
- 介入方法: 五苓散 (7.5g/日から開始増量) 15g/日を3か月間投与
- 評価方法: 前後で、歩行障害 (2次元歩行解析による5m歩行時間, 3m Timed Up and Go [TUG] 時間)、認知症 (mini-mental state examination [MMSE], frontal assessment battery [FAB])、排尿障害 (膀胱内圧測定) の他覚的評価



## 結果: 認知



## 結果: 排尿

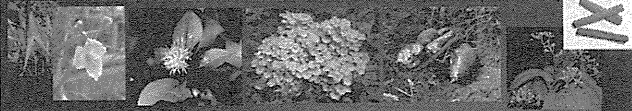


## まとめ

- 五苓散後、5名中2名で不変/進行、3名で改善が認められた。
- 全体では、5m歩行時間10.1>8.4秒、3mTUG時間23.8>20.8秒と不変/軽度改善、MMSE21.7>21.3、FAB10.7>14.3と軽度改善、初発尿意量138>105ml、最大尿意量282>285ml、排尿筋過活動100>60%と軽度改善が認められた。

## 五苓散と神経疾患

五苓散に含まれる生薬は、沢瀉4.0・蒼朮3.0・猪苓3.0・茯苓3.0・桂皮1.5。



浮腫状態に対して利尿効果を示す。

水の透過性を亢進するアкваポリンを抑制することで、細胞内への取り込みを抑え利尿効果を発揮する。

MLE-12細胞を用いた、5つの生薬別の透過性抑制効果は、コントロールを100とすると、沢瀉約84%・桂皮約80%・茯苓約82%・猪苓約50%・蒼朮約40%で、蒼朮・猪苓・茯苓が有効であることが報告された。

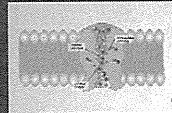
藤濱ら、漢方医学2005;29(5):215

## 五苓散と神経疾患

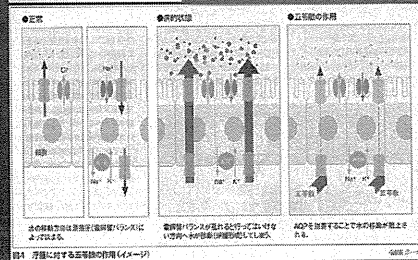
### 五苓散が期待できる病態

- 脳浮腫: 脳腫瘍・脳梗塞など  
2007 林明宗 日本東洋医学雑誌
- 慢性硬膜下血腫: 血腫の吸収促進  
2011 長尾建樹ら 日本脳神経外科漢方医学会; 2009 宮上光祐ら 脳神経外科
- 低髄液圧: 髄液減少症、腰椎穿刺後頭痛など  
2011 長尾建樹ら 日本脳神経外科漢方医学会; 2009 中江啓晴 日本東洋医学雑誌
- 透析時の不均衡症候群: 浸透圧勾配に基づく脳浮腫に対して予防効果  
2010 横溝大 日本脳神経外科漢方医学会
- 下肢の浮腫
- 腹水、嘔吐など→小児の嘔吐では坐薬(肛門内に投与)で即効性と報告。

## 五苓散と神経疾患



藤濱洋一郎、【モレキュラー漢方】炎症・水毒 和漢薬によるアкваポリン水チャネルの機能調節(解説/特集)、漢方と薬理科学 2008。  
藤濱洋一郎、和漢薬の利尿作用の科学的解明 生薬成分によるアкваポリン水チャネル機能の調節(解説) 漢方研究の進歩 2009。



## 結語

- 少数例のため確定的なことは言えないが、手術後または手術未施行のINPH5名に五苓散を投与したところ、軽度であるが、歩行障害、認知症、排尿障害に他覚的改善を認めた。
- 今後、患者の生活の質の観点から、五苓散を含めたINPHの治療オプションについて検討する必要があると考えられた。

特発性正常圧水頭症に対するLPシャントの長期成績  
—地域リハビリテーションの役割について—

熊本託麻台病院 脳神経外科 平田 好文, 村上 雅二  
熊本大学 脳神経外科 倉津 純一

11.11.05

はじめに

特発性正常圧水頭症(i-NPH)に対するシャント手術の長期成績の報告はほとんどみられていない。われわれはi-NPHに対してLPシャントを行い、術後地域リハビリテーション(地域リハ)を行ってきたので、LPシャントの長期成績と地域リハの有用性について報告する。

11.11.05

▼ i-NPHに対するLPシャントの長期成績

＜対象＞

過去8年間(平成15年～22年)でLPシャントが有効であったi-NPH33名

- ・NPHの3主徴があること
- ・タップテストが有効であること
- ・術後、1年以上のfollow-upできていること

11.11.05

※過去、8年間でLpshuntを行い、術後3主徴に改善がみられたi-NPH

- ・A群:生活状態をよく把握でき術後在宅生活をしている症例 33名
- ・B群:熊本県以外の遠隔地に居住し生活状態の把握が十分とはいえない症例 8名
- ・C群:術後、施設に入所していた症例 4名

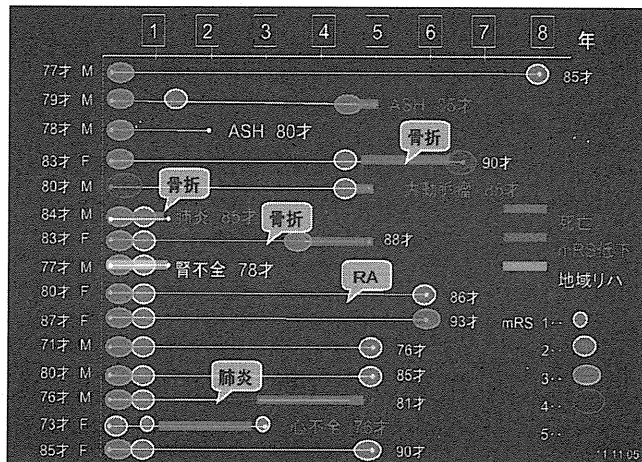
計 45名

11.11.05

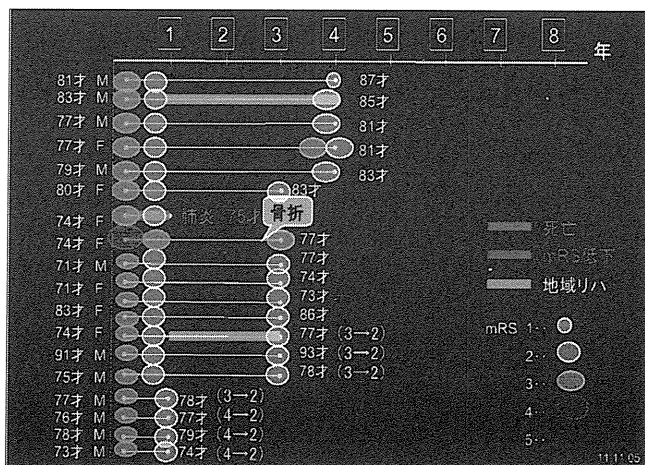
A群:生活状態を把握していた33名  
(H15年～22年:8年間)

- ・男20名, 女13名
- ・術前年齢:71～91歳(平均78.4歳)
- ・現在:73～93歳(平均82.4歳)
- ・生存:26名(78.8%)
- ・死亡:7名(21.2%)

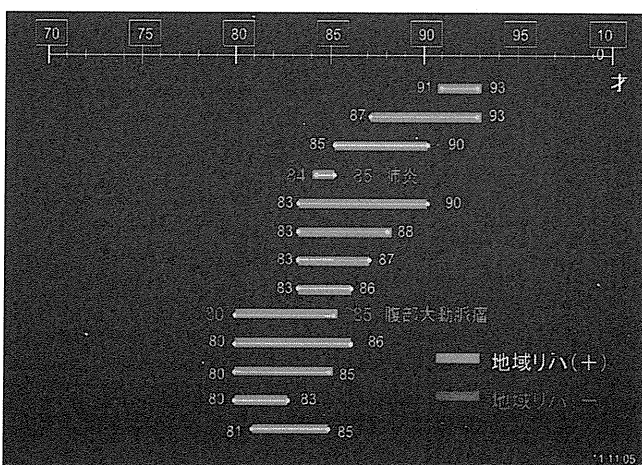
11.11.05



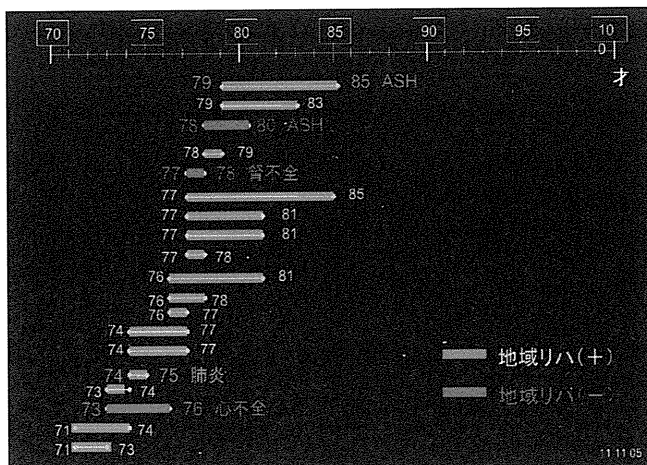
11.11.05



11.11.05



11.11.05



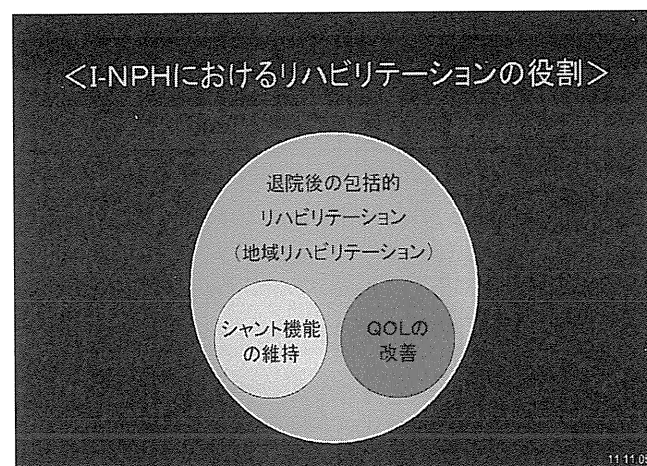
### < 死亡例 >

	年齢・性別	経過	原因
1	79才 M	4.5年	ASH
2	78才 M	2年	ASH
3	80才 M	5年	腹部大動脈瘤
4	84才 M	1年	肺炎
5	77才 M	2年	腎不全(透析)
6	73才 F	3年	心筋梗塞
7	74才 F	1年	肺炎

※悪性腫瘍の既往8例(24%)死亡なし

- OP前の転倒骨折 8/33例(24%)
  - 腰椎圧迫骨折 5例
  - 左大腿骨頸部骨折 2例
  - 肋骨骨折 1例
- 退院後の転倒骨折 3/33例(9%)
  - 大腿骨頸部骨折 3例

- ### ※退院後に少しずつADLが低下してきた時
- ①低活動による廃用症候群 → リハ対策
  - ②シャント不適合 → シャント圧変更
    - ・シャントシステム変更 (0cmH2Oへ) 1例
  - ③シャント不全
    - ・シャントチューブトラブル 2例
    - ・シャントチューブ閉塞 0例
  - ④シャント感染 0例



- ### < 地域リハビリテーション >
- 《定義》  
 地域リハビリテーションとは、障害のある人々や高齢者およびその家族が住み慣れたところで、そこに住む人々とともに、一生安全に、いきいきとした生活が送れるよう、医療や保健、福祉および生活にかかわるあらゆる人々や機関・組織がリハビリテーションの立場から協力し合って行う活動のすべてをいう。  
 (2001年10月 日本リハビリテーション病院・施設協会)
- ※ 継続的なリハビリテーション
    - ・通所リハ
    - ・通所介護
    - ・訪問リハ
    - ・訪問看護
    - ・訪問介護
    - ・短期入所
  - ※ 地域の支援システム
  - ※ 社会参加
  - ※ 社会の心構え

### < 退院時のサービス担当者会議 >

《目的》 シャント機能の維持の為に  
 地域リハビリテーションを共通認識し計画する

- ① デイケアに行く
- ② 外出ができる
- ③ 娘さんが仕事を続けられる

- ### > 結果
- ① 生存率は33名中79%であり、生存期間は平均4年であった。地域リハは91%が利用しており、転倒骨折率は術前24%から術後9%に低下していた。
  - ② 33名中7名が死亡、その生存期間は2.8年であった。原因は急性硬膜下血腫2例、肺炎2例、心筋梗塞・腎不全・腹部大動脈解離が各1例であった。
  - ③ 退院後のmRSは91%で術前より改善、または維持されており、mRSが低下した症例は3例(9%)で原因は肺炎1例、転倒骨折後の認知症増悪2例であった。
  - ④ シャント不全は2例(6%)、シャントシステム変更1例(3%)であった。

※i-NPHの長期成績報告  
 (1年以上の報告 i-NPH診療ガイドライン2007より)

報告	対象	方法	結果	レベル
Pujari S, et al. (2008)	i-NPH 55例 (5.9±2.5年)	シャント術後3~7年 VPshunt 53%圧可変式	歩行 87% 認知 86% 排尿 80% 53%シャント再建	4
Meier U, et al. (2008)	i-NPH 148例 (術後2~5年)	GAVを使用して VPshunt	術後2~5年の 成績は 79-60% 23例が死亡	4

11.11.05

➤ 結論

i-NPHの術後に地域リハビリテーションは高率に利用されており、転倒骨折の頻度は術後著明に低下していた。

しかし、一旦転倒骨折すると重要な予後悪化原因の1つであり、転倒予防の対策がさらに必要である。

11.11.05

## 認知機能に関するシャントの効果を 予見する髄液BIOMARKERの同定

順天堂大学 脳神経外科  
新井一 ○宮嶋雅一 中島円 荻野郁子 宮田晴子

2011 班会議

## Shunt術による認知機能の回復

INPH Grading Scale (認知機能障害)

- 0: 正常  
1: 注意または記憶障害の自覚のみ  
2: 注意または記憶障害を認めるが、時間と場所の見当識は良好  
3: 時間または場所に関する見当識障害を認める  
4: 状況に関する見当識は全くない、または、会話が成立しない

G2~4 ; 80人 → G0~1 ; 37人(46%)  
G2; 68%  
G3; 34%  
G4; 0%

認知障害が重度になるほど自立可能なレベルまでの回復は困難

(SIPHONIのデータから: 数井裕光 大阪大学精神医学講座)

## ADとのComorbidity?

### Amyloid and Tau Proteins in Cortical Brain Biopsy and Alzheimer's Disease

Leinonen V, et al. ANN NEUROL 2010



Possible INPH: 433, Shunt: 219 (Responder: 168)

Aβ+, HPr+: 42(10%) ~AD 34(81%)  
Aβ+, HPr-: 144(33%) ~AD 48 (33%)  
Aβ-, HPr-: 247(57%) ~AD 12(5%)

Possible iNPHの約半数でAβ凝集塊を認める。

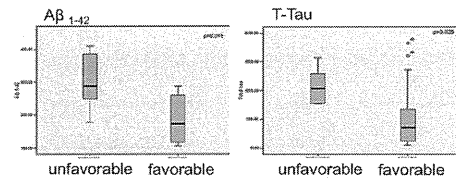
## Prognostic value of CSF biomarkers

Use of cerebrospinal fluid amyloid-β and total tau protein to predict favorable surgical outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.

Tarnaris A, et al. J Neurosurg 2011



Total: 21  
Favorable outcome: 17  
Unfavorable outcome: 4



A combination of Aβ<sub>1-42</sub> and total tau levels predicted favorable outcomes with a sensitivity of 80% and specificity of 82.4%.

## L-P shunt (2008~2011)

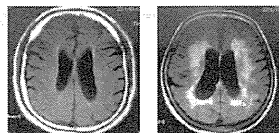
- 58 cases
- Age; 60~88 (76.4 ± 7.23)
- Male : Female = 34 : 24
- MRI : DESH : Non DESH = 45 : 13
- White matter lesions (The ARWMC Rating Scale)

Grade 0; 7 cases

Grade 1; 23 cases

Grade 2; 20 cases

Grade 3; 8 cases



Age-related white matter changes (ARWMC)

## 年齢、白質病変と術前の神経症候との相関

	Age	MRI (white matter change)	JNG S	JNG S	JNG S	JNG S	mRS	MMSE	FAB
			G	D	U	Total			
Age	○			○	○	○	○	●	●
MRI (white matter Change)	○	○		○			○		●



Grade 0

- 高齢ほど白質病変は重度。
- 高齢ほど認知障害、排尿障害の重症度。
- 高齢ほどADLは低下。



Grade 3

- 白質病変が重度なほど認知機能障害は重度。
- 白質病変が重度なほどADLは低い。
- 白質病変が重度なほど前頭葉機能は低下。

## 年齢、白質病変と術後の神経症候との相関

	Age	MRI (white matter change)	JNG S	JNG S	JNG S	JNG S	mRS	MMSE	FAB
			G	D	U	Total			
Age	○		○		○	○	○		
MRI (white matter Change)	○	○					○		

年齢と術後の認知障害の程度は相関が無い

白質病変が強いほど術後のADLが悪い。

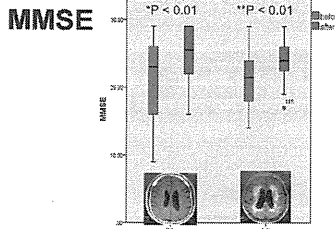
## Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes

Tisell M, et al ; J Neurosurg 2011



- Randomized controlled double-blind study
- 14 cases (Criteria for BD according to Bennett)
- 7; closed shunt, 7 open shunt
- 3 months after surgery, closed shunt – open
- 3 and 6 months after shunt placement
- Open shunt; improved motor (30%), psychometric (23%) scores at 3 months

白質病変の程度により認知機能障害の程度とシャント効果に差があるか？



The ARWMC Rating Scale 0,1 White matter 2,3

- 白質病変があってもMMSEはシャントにより改善する。

Age-related white matter changes (ARWMC)

NFL: neurofiment triplet protein

Tullberg M, et al. Neurology 50, 1998  
Agran-Wilsson A, et al. Acta Neurol Scand 2007

t-tau: total tau

p-tau: tau phosphorylated at threonine 181

Leinonen V, et al. Int J Alzheimer Dis 2011  
Kopaki EN, et al. European Journal of Neurology 2007

Aβ<sub>1-42</sub>: β-amyloid<sub>1,42</sub>

sAPPα: amyloid precursor protein α

Ray B, et al. J Psychiatr Res 2011

LRG1: leucine-rich α2-glycoprotein

LIX, et al. Acta Neurochir (Wien). 2006  
Nakajima M, et al. Acta Neurochir (Wien). 2011

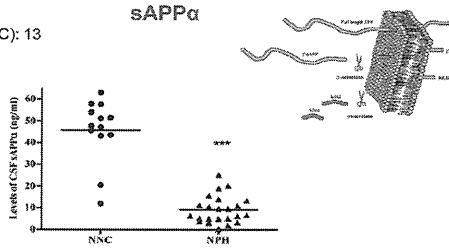
β trace: Lipocalin-type prostaglandin D synthase

Moto M, et al. Neuroscience Research 2003  
Bretschneider J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004

Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (Aβ) peptide and phospho-tau.

Ray B, et al. J Psychiatr Res 2011

NPH: 23  
Cont(NNC): 13



年齢、白質病変とBiomarkerとの相関

	sAPPα	Aβ <sub>1-42</sub>	pTau	Tau	protein	LRG	PGD	NF-L
Age			○					
MRI (white matter change)								

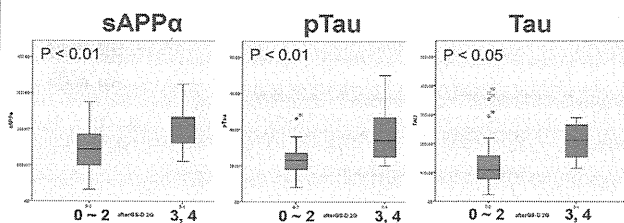
術前のJNPHGSとBiomarkerとの相関

	sAPPα	Aβ <sub>1-42</sub>	pTau	Tau	protein	LRG	PGD	NF-L
JNGS G							○	○
JNGS D			○					
JNGS U								
JNGS T			○					

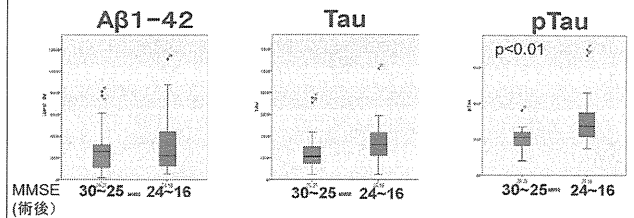
術後のJNPHGSとBiomarkerとの相関

	sAPPα	Aβ <sub>1-42</sub>	pTau	Tau	protein	LRG	PGD	NF-L
JNGS G			○	○				
JNGS D	○		○					
JNGS U								
JNGS T	○		○	○				

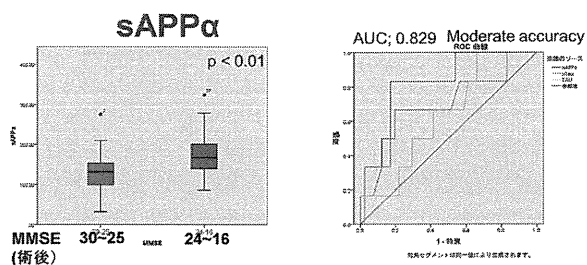
髄液中のBiomarkerと術後のJNPHGS-D



髄液中のBiomarkerと術後のMMSE



## 髄液中のBiomarkerと術後のMMSE

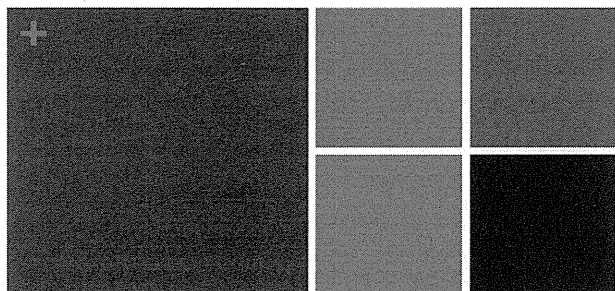


**sAPPα < 196 ng/ml : MMSE 25 <**  
**(Sensitivity 83%, Specificity 83%)**

## 結語

- 術後の認知機能を予測するBiomarkerとして、pTauとsAPPαが抽出された。
- pTauは年齢と術前の認知機能にも相関している。
- sAPPαは年齢と術前の認知機能とは関連がない。
- Accuracyは Tau, pTauと比較してsAPPαが高い。

**術前の認知障害が重症であっても、  
sAPPαの値が低ければ、  
術後の認知機能の回復が期待できる。**



JSR-2の実施計画

順天堂大学  
宮崎雅一

~2011.12末: プロトコルの最終案提示、Uminへ登録

2012.1~: 順天堂病院倫理委員会に提出  
全国の脳神経外科施設に研究参加の依頼状送付

回答のあった施設より倫理委員会用の書類送付、  
施設登録

2012.4.1~症例登録開始

2012.9.30 症例登録終了

2013.3.31 調査終了



## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川正恒	正常圧水頭症	山口 徹 他	今日の治療指針 2011	医学書院	東京	2011	810
石川正恒	正常圧水頭症の診断と治療	富永悌二	ビジュアル脳神経外科 4 脳室・松果体	メデイカルビュー社	東京	2011	162-171
日本正常圧水頭症学会	水頭症の概念、タップテスト	森 悦朗 新井 一	特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版	メデイカルレビュー社	東京大阪	2011	1-183
石川正恒	Q40: 特発性正常圧水頭症と認知症および転倒との関連は？	武藤芳照	認知症患者の転倒予防とリスクマネジメントー病院・施設・在宅でのケア	日本医事新報社	東京	2011	190-195
McComb JG Yamada S	Cerebrospinal Fluid Physiology	Winn HR	YOUMANS NEUROLOGICAL SURGERY	ELSEVIER	PHILADELPHIA USA	2011	1993-2001

### 【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川正恒	最新の治療デバイス：シャントシステム	Clinical Neuroscience	29	437-439	2011
石川正恒, 佐々木博信	iNPH 治療における医療経済効果の検討	脳 21	14	155-158	2011
Masatsune Ishikawa	Comparison of the Japanese and the International guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus	Chin. J. Minim Invasive Neurosurg	16 Suppl	21-26	2011
石川正恒	iNPH の術前評価と看護のポイント	ブレインナーシング	27	1236-1240	2011
石川正恒	医学と医療の最前線：特発性正常圧水頭症の診断と治療	日本内科会誌	100		2011
Oi S	Hydrocephalus Research Update - Controversies in Definition and > Classification of Hydrocephalus	Neuro Med-Chir (Tokyo)	50	859-869	2010
Oi S	Neuroendoscopy On-line Video Technical Education : From Basic to > Most Advanced Neuroendoscopic Technique with "Oi Handy Pro™"	J. Neuroendoscopy	1(1)	19-23	2010
Oi S	Classification of hydrocephalus: critical analysis of > classification categories and advantages of "Multi-categorical > Hydrocephalus Classification" (Mc HC)	Childs Nerv Syst	27	1523-1533	2011
Doi, Y, Yokoyama T, Nakamura Y, Nagai M, Fujimoto K, Nakano I	How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population?	J Epidemiol	21	211-6	2011
Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I, Muramatsu S	Subregional 6-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease	BMC Neurology	11:35	In press	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中原圭一, 嶋崎晴雄, 澤田幹雄, 中野今治	当院における posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 12 症例の検討	Journal of Japanese Congress on Neurological Emergencies	23	24-8	2011
Akimoto C, Morita M, Atsuta N, Sobue G, Nakano I	High-Resolution Melting (HRM) analysis of the Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene in Japanese sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) patients	Neurology Research International		In press	2011
Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H	Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan	J Neurol sci		In press	2011
Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokubo T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S	A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese	Human Mol Genet	20	3684-92	2011
石原健司, 堀部有三, 大野英樹, 杉江正行, 塩田純一, 中野今治, 河村 満	若年性認知症 2 剖検例の臨床病理学的検討	Brain and Nerve	63	1117-23	2011
中野今治	進行性核上性麻痺 (PSP) の発見から現在まで	難病と在宅ケア	17	8-10	2011
中野今治	孤発性 ALS 疫学, 症候, 神経病理	Clinical Neuroscience	29	982-6	2011
西山健一 他	発達期における髄液循環動態からみた Blake' s pouch cyst の病態解析と治療に関する研究	小児の脳神経	36	464-466	2011
H Atsumi	Newly developed electromagnetic Tracked flexible neuroendoscope -Technical note-	Neurol Med Chir (Tokyo)	51	611-616	2011
三宅裕治	iNPH の治療	Brain Nursing	27	80-83	2011
三宅裕治, 水谷早苗	治療可能な認知症	Expert Nurse	27	64-67	2011
三宅裕治	小児水頭症治療の現状—全国アンケート調査から; PartII—	小児の脳神経	36	392-394	2011
Koyama T, Marumoto K, Domen K, Ohmura T, Miyake H	Diffusion Tensor Imaging of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Voxel-Based Fractional Anisotropy Study.	Neurol Med Chir	52	In press	2012
山田晋也	特発性水頭症 (iNPH): 病態研究最近の進歩 病因 病態解明に向けて 髄液動態画像 MRI (Time-SLIP 法による観察)	臨床神経	Vol.50 No.11	966-969	2010 11月

