

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て髄液短絡術前後の歩行分析を行った。その結果、歩行速度のみならず、治療によって、歩行軌道が安定することを検出することができた。

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)、歩行軌道の変化などについて計算した。

(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、2例とも施行前に比べ、歩行速度が改善したが、その改善には、症例1では、歩幅の拡大が、症例2では歩行サイクルの上昇が寄与していた。携帯歩行計で得られる歩行軌道进行分析すると、症例1では、歩行速度が上がる際横方向への軌道のぶれの変動が減少、また、症例2では横方向のぶれそのものの減少が見られることがわかった。

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。こういった歩行分析には、従来、ビデオ撮影などによる煩雑な分析が必要であった。そのため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、時にその変化は数値的に比較的小さく、日常臨床上変化が捉えにくくシャント効果判定に迷うことがある。今回、携帯歩行計を用いた分析では、複雑な装置を必要とせず、歩行軌道のぶれの評価ができ、容易に転倒することが病悩のひとつである水頭症患者の評価に有用となる可能性があると考えられる。

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 なし
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

成人水頭症特殊型における病態と治療に関する研究

研究分担者 大井静雄 聖トマス大学 学長

研究要旨 成人の水頭症, 特に申請者らが提唱した新たな概念であるLOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adult) におけるiNPHとの鑑別点, 特にそこから生ずる臨床の諸問題と混乱につき臨床研究をすすめる. 私共は, 本研究班の分担研究の中で, Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults [LOVA] 発症時期前(0歳~発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がなく, かつ画像上著明な脳室拡大を認める病態を“Pre-LOVA”と命名することを提唱し, LOVAにおける水頭症病態の経年変化につき分析を進めてきた. その結果, Pre-LOVAは頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認める症例が稀ならず存在することよりLOVAと比較してより正常圧(ただし停止性)で交通性水頭症例である可能性も高いと考えられた. また, その中で稀に進行性, 停止性を繰り返しながらも, 顕著な神経症状を出さない範囲で常に不安定な状態である可能性をもつものがあることも報告した.

A. 研究目的

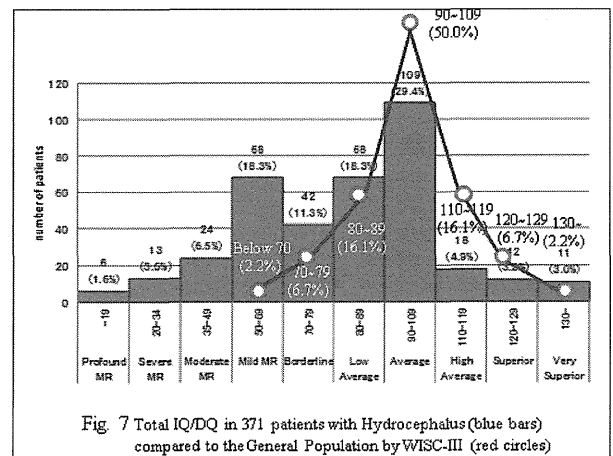
私共の提唱から国際的に普及してきたMulti-Categorical Hydrocephalus Classification (McHC) 分類による水頭症分類でも, LOVAは, iNPHとは極めて異なる経時的变化(McHC Category VII. Chronology)を呈し, その特性がPre-LOVAに現れ, iNPHとは全く異質の水頭症の病態であることを強調し分析を進めた.

B. 研究方法

今年度には, 他の研究プロジェクトに進めてきた自験の水頭症症例371例の中でのDQ/IQの分布に基づき提唱したSuper-high Intelligence/Development Quotient [SHIDQ] の概念に沿って, Pre-LOVA / LOVAのSHIDQの発現率とその経年的変化を解析した.

C. 研究結果及びD. 考察

結果には, Pre-LOVAからLOVAへの進行過程でEvans Indexは変化しないものの, トルコ鞍拡大の進行やDQ/IQの低下を認めると考えられることから, Pre-LOVA時期はトルコ鞍拡大やDQ/IQの著明な悪化を進行の指標とすべきことが, 本年度の研究成果の中においても強調された.



D. 研究発表

1. 論文発表: 雑誌

- Oi S, Miwa T, Nonaka Y, Maeda E, Saito K: Intellectual Development and Super-High Intelligence/Development Quotient [SHIDQ] in Hydrocephalus Patients Journal of Hydrocephalus Vol.4, 1:1-9, 2012
- Oi S: The Development quotient in English [EDQ] as an Indicative Scale of English Language Neuronal Development in Nonnative Children's Brain Journal of Hydrocephalus, Vol.4, 1:10-24, 2012

- Oi S:
A Cohort Study of Development Quotient in English [EDQ] in 133 Children.
“Oi Kids’ Brain EDQ” Cohort Study I Journal of Hydrocephalus, Vol.4, 1:25-30, 2012
 - 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
 - Muroi A, Symes NP, Oi S:
Giant syringobulbia associated with cerebellopontine angle arachnoid cyst and hydrocephalus. A case report and literature review J. Neurosurgery, 8(1):30-4, 2011
 - Shinoda M, Murakata A, Fujii M, Ishikawa R, Oi S:
Controversy in Neuroendoscopic Third Ventriculostomy: a Current Status Review J. Neuroendoscopy, 1:12-18, 2010
 - Oi S:
Frameless Free-Hand Neuroendoscopic Surgery-Development of the Finest Rigid-rod Neuroendoscope Model to Cope with the Current Limitations of Neuroendoscopic Surgery-J. Neuroendoscopy, 1(2):2-11, 2010
 - Oi S:
A Proposal of “ Multi-categorical Hydrocephalus Classification ” : McHC-Clinical Review in 72,576,000 Patterns of Hydrocephalus-Journal of Hydrocephalus, 2:1-21, 2010
2. 学会発表
「なし」
- E. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得等, 知的財産の取得・申請状況
国際ガイドライン: Oi S, Inagaki T, Shinoda M, Takahashi S, Ono S, Date I, et al COE-Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Study Group: Guideline for management and treatment of fetal and congenital hydrocephalus: Center Of Excellence-Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Guideline 2011
2. 実用新案登録
「なし」

Prepontine cisternal trappingを伴う交通性水頭症に関する 解剖学および生理学的解析

研究分担者 藤井幸彦 新潟大学脳研究所脳神経外科 教授

研究協力者 西山健一 新潟大学脳研究所脳神経外科特任 准教授

研究要旨 交通性水頭症の一型としてprepontine cisternal trappingを提唱し、INPHとの異同を明確にすることで交通性水頭症に対する従来型の概念を再考する。

A. 研究目的

脳幹周囲槽での髄液停滞が後頭蓋窩の脳槽拡大と全脳室拡大を惹起する病態をprepontine cisternal trapping(PCiT)として提唱する。PCiTを解剖学および生理学的に解析して、INPHとの違いを明確化し、交通性水頭症に対する従来型の概念を再考する。

B. 研究方法

新潟大学、順天堂大学、Charitéの3病院でETVを施行した症候性の交通性水頭症23例を対象に、画像所見に焦点を当てて後方視的に検討する。対象症例は全てMRIで全脳室拡大を認め、脳室内に閉塞機転はないが矢状断像で第三脳室底の下方変位を伴うものである。

C. 研究結果

手術時平均年齢は20.6歳(8ヶ月-74歳)で乳幼児期と老年期に二極化した。老年期の症状は記憶力低下6例、歩行障害5例で、INPH症状に類似した。ETVの有効率は82.6%。全例に共通するMRI所見として、第四脳室出口部が開大し大孔に至る後頭蓋窩が拡張、脈絡叢はこの腔内で小脳虫部内側に付着し、中脳水道の拡大とT2強調像で同腔に至る著明なflow voidを認めた。CISS画像が撮像された17例中15例の矢状断像で、橋前面槽を横断する膜様構造を指摘した。術中内視鏡所見でも同構造は確認され、この膜の穿孔後に第三脳室底の著明な拍動が得られた。RI脳槽シンチ施行例では、術前の髄液吸収遅延はなく、術後に髄液循環が促進され

たことを確認している。

Time-Slip法によるMR画像では、術前に認められなかった橋前面槽のpulsatile flowが術後に出現することを確認した。

D. 考察

橋前面槽における髄液循環障害(PCiT)は、脳室と遠位脳槽間に圧格差を生じ、所謂‘脳室外非交通性水頭症’を惹起する。その病因としてmesencephalic leaf of lilliequist’s membraneの肥厚や多層化により脚間槽と橋前面槽の交通が遮断されることが推察される。本病態は交通性水頭症に分類されるがINPHとは異なる範疇であり、診断ではMRIの矢状断像が必須であり、治療では頭蓋内髄液短絡手術であるETVが有用である。

E. 結論

PCiTに起因する交通性水頭症は、INPHと異なり脳槽内髄液循環の閉塞がその病因と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenichi Nishiyama, Masakazu Sano, Shinya Jinguji, Atsuko Harada, Junichi Yoshimura, Yukihiko Fujii: An organic light-emitting diode display for use in neuroendoscopic surgery in the ventricle. Acta Neurochir 154:1523-1525, 2012

2. 西山健一, 藤井幸彦: 神経内視鏡下中脳水

道形成術. 脳神経外科速報 22:910-916, 2012

3. 原田敦子, 西山健一, 吉村淳一, 岡本浩一郎, 森 宏, 淡路正則, 稲川正一, 藤井幸彦: 脳神経外科治療における胎児MRIの役割. 小児の脳神経 37:251-257, 2012
2. 学会発表
1. Kenichi Nishiyama, Masakazu Miyajima, Ulrich W. Thomale, Yukihiko Fujii, Hajime Arai. Hydrocephalus with Prepontine cisternal trapping (PCiT) (23rd ESPN Congress and 56th Annual meeting of SRHSB, Amsterdam, The Netherlands, 1-5 May 2012)
2. Kenichi Nishiyama, Atsuko Harada, Masakazu Sano, Junichi Yoshimura, Yukihiko Fujii. Clinical features of occlusion of ETV (Hydrocephalus 2012., Kyoto, 19-22 Oct. 2012)
3. Kenichi Nishiyama, Masakazu Miyajima, Ulrich W. Thomale, Yukihiko Fujii, Hajime

Arai. Hydrocephalus related to prepontine cisternal trapping; Analysis with usage of CISS and TIME-SLIP technique on MRI (The International Hydrocephalus Imaging Working Group in 2012, Kyoto, 19 Oct. 2012)

4. 西山健一, 藤井幸彦. 微小解剖セミナー: 水頭症の内視鏡手術に必要な解剖と知識(第32回日本脳神経外科コンgres, 2012.5.11-13, 横浜)
5. 西山健一, 宮嶋雅一, Ulrich W. Thomale, 藤井幸彦, 新井 一. Prepontine cisternal trapping (PCiT)を伴う交通性水頭症(第40回日本小児神経外科学会, 2012.6.7-8, 岡山)

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

Longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) 型水頭症の神経病理所見

研究分担者 宮田 元 秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究所 部長

研究協力者 龍福雅恵 秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究所
大浜栄作 倉敷平成病院・倉敷老健

共同研究者 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科
福村由紀, 齋藤 剛 順天堂大学医学部人体病理病態学

研究要旨 著明な脳室拡大を呈し, longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) 型水頭症と診断された高齢者の1剖検例(死亡時82歳, 男性, 全経過約17年)の剖検脳について神経病理学的所見を報告した. 固定後脳重量は950g. 大脳の断面では側脳室全体と第三脳室が著しく開大していた. 中脳水道は開存していた. 側脳室上衣細胞の大部分は脱落し, 脳室周囲白質に密な帯状グリオースが見られた. その中に遺残上衣細胞の線状配列や塊状集簇が散見された. 大脳白質の容積は著しく減少し, 脳梁は高度の菲薄化とV字型変形を呈していた. 深部白質から脳回内白質にかけて髄鞘の不規則な淡明化と粗鬆化が認められ, 深部白質や基底核には高血圧性血管症とラクナ梗塞が散見された. 神経原線維変化はBraak & Braak stage IVでCA2から嗅内野にかけて嗜銀性顆粒も認められた. 変性神経突起を含む老人斑は海馬支脚にごく少数認められるのみだった(CERAD score A). 脳室周囲白質や脳回内白質では一部の反応性アストロサイトもAT8陽性だった. 本例の脳室拡大や白質の線維性グリオースはiNPHに比して強く, 脳のコンプライアンスがより顕著であったことが示唆された. また長期にわたる著明な脳室拡大と高血圧性血管症に関連した慢性虚血性病態がリン酸化タウ蛋白の蓄積を助長した可能性も示唆され, 水頭症とタウオパチーとの合併が認知症の背景病理として重視された.

A. 研究目的

著明な脳室拡大を呈し longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) 型水頭症と診断された高齢者の剖検例について, 病理所見の一部を報告する. なお, 本例の臨床病理学的概略は新井らにより本研究班の平成22年度総括・報告書に記載されているが, 本報告は分担研究者・宮田が剖検脳の一部組織の提供を受け, 独自に神経病理学的評価を行ったものである.

B. 材料と方法

【症例】 死亡時82歳, 男性

【既往歴】 糖尿病, 高血圧(治療歴不詳)

【病歴】 65歳頃から歩行時に体幹のふらつきを自覚し, 歩行障害が出現するとともに周囲から認知症を指摘されるようになった. 70歳時, LOVA 型水頭症と診断され, 神経内視鏡的に第三脳室開窓術を受けた. 術後はADLの十分な改善が得られず, 73歳時に脳室腹腔短絡術を受けた. 術直後はADLがやや改善し独歩可能となるも再び徐々にADLが低下し, 寝たきり状態となった. 脳室腹腔短絡術から約5ヶ月後には転倒し, 左慢性硬膜下血腫の急性増悪を来し, 穿頭血腫洗浄ドレナージ術を2回受けた. シャント圧は20cmH₂Oに設定された. 以後, 在宅介護を受けていたが, 82歳時には経口摂取困難となり, 低血糖(3mmg/dl)による意識障

害(JCS300)と呼吸停止で救急搬送された。その後、胸水貯留による呼吸不全で死亡した。全経過約17年。

【検討材料・資料】

1. ホルマリン固定剖検脳の外表所見と脳の冠状断および脳幹・小脳水平断の写真
2. 左大脳半球1割面(中隔側坐核の後面切出し)
3. 右大脳半球1割面(外側膝状体の前面切出し)
4. 一部の脳底部主幹動脈

C. 研究結果

【神経病理学的所見】

固定前脳重量950g。外表所見上、大脳の萎縮は目立たないが、断面では側脳室全体と第三脳室が著しく開大しているが左右差は目立たない。シルビウス裂を含め脳溝の開大は目立たず、むしろ狭小化している。海馬は萎縮している。大脳白質の容積は著しく減少し、とくに深部白質の容積の減少が目立つが白質の色調は比較的良く保たれている。脳梁は高度の菲薄化とV字型変形を呈している。中脳水道は開存している。黒質と青斑核の色調は薄い。組織学的に大脳深部白質から脳回内白質にかけて髄鞘の淡明化と粗鬆化および線維性グリオーシスに加え、胞体・突起の発達した反応性アストロサイトの増生と突起破壊症も認められる。U線維は比較的良く保たれている。側脳室上衣細胞の大部分は脱落し、脳室周囲白質に密な帯状グリオーシスが見られる。その中に遺残上衣細胞の線状配列や塊状集簇(ependymal cell nest), ependymal canalが散見される。神経原線維変化はBraak & Braak stage IV。海馬CA2から嗅内野にかけて嗜銀性顆粒も認められる。びまん性老人斑が多数見られるが変性神経突起を含む老人斑は海馬支脚にごく少数認められるのみである(CERAD score A)。大脳皮質には老人斑や虚血性病変に一致したグリオーシスも散見され、皮質や脳室周囲白質および脳回内白質では一部の反応性アストロサイトがAT8陽性で、それらの多くは4-repeat tau陽性である。深部白質や基底核には小動脈・細動脈硬化、毛細血管周囲硬化、小動脈瘤およびラクナ梗塞が散見される。電顕的に毛細血管では内皮細胞の基底膜とアストロサイトの基底膜が離解し、その間にコラーゲン線維が蓄積している。脳底部主幹動脈には粥状動脈硬化が見られるが、より末

梢側の皮質枝(くも膜下腔の中等大動脈)にも及んでいる。海馬CA1には軽度の細胞脱落と突起破壊症を伴うグリオーシスが見られる。大脳皮質には ballooned neuronが散見される。 α シヌクレイノパチー、TDP-43異常、PSP、CBDの所見は認められない。くも膜の顕著な肥厚や癒着もない。アクアポリン1は脳室周囲白質と皮質直下のU線維に、アクアポリン4は脳室周囲白質と皮質に強く発現している。

D. 考察

本例における微小血管硬化は高血圧性血管症として矛盾しない。この点ではビンスワンガー病やiNPHと共通している。しかし脳室拡大の程度はビンスワンガー病やiNPHをはるかに凌駕している。白質の線維性グリオーシスもiNPHに比して明らかに強く、本例では脳のコンプライアンス低下がより顕著であることを示唆している。白質病変が脳室周囲白質に強く、深部白質のみならず脳回内白質にまで及んでいる点はiNPHと共通する特徴であり、ビンスワンガー病とは異なっている。すなわち、ビンスワンガー病では大脳深部白質の変性が最も顕著で、脳室周囲白質はU線維とともに比較的よく保たれ、病変が脳回内白質に及ぶ例はない。また、本例に認められるタウオパチーが神経細胞のみならず皮質や白質のアストロサイトにも広範かつ顕著に認められる点も特徴的である。アルツハイマー神経原線維変化は、ボクサー脳、脳腫瘍、ウイルス性脳炎、血管腫、脳動静脈奇形、頸椎症性脊髄症など様々な病態に伴って誘導されることが知られている。このことから、本例では長期にわたる著明な脳室拡大と高血圧性血管症に関連した慢性虚血性病態がリン酸化タウ蛋白の蓄積を助長した可能性が示唆される。さらに本例ではアルツハイマー病に特徴的な変性神経突起を含む老人斑がほとんど認められないことを併せ考慮すれば、認知症の背景病理として水頭症とタウオパチーとの合併が重視される。アクアポリン1とアクアポリン4の発現様式は、これまで我々が本研究班で報告してきたiNPH剖検脳における発現様式と同様であり、明らかな相違点はない。なお、白質におけるアストロサイトの突起破壊症は死戦期の病態を反映した変化と考えられる。今後は類似症例の蓄積とともにLRGの発現についてもiNPH剖検例と比較検討する必要がある。

E. 結 論

LOVAの一部検例における神経病理学的所見を報告した。iNPHとの病理学的相違点を明らかにするためには類似症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

栗山長門, 宮田 元, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症の疫学, 病理. 老年精神医学雑誌 23:800-806, 2012

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録

なし

腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントに関する研究

研究分担者 伊達 勲 岡山大学大学院 脳神経外科

研究協力者 亀田雅博 岡山大学大学院 脳神経外科

研究要旨 脳室腹腔シャントは水頭症に対する標準的な手術方法の一つであるが、我々はいまだにシャント閉塞、シャント感染、偽嚢胞形成といったシャント機能不全に対する解決策を持ち得ていない。今回、腹部手術の既往がある症例において腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントを実施し、その有用性について検討した。腹腔鏡による術野の視認性は以前と比べると飛躍的に向上しており、癒着のない部分にカテーテルを留置することも可能であることから、腹部手術の既往がある症例においては、腹腔鏡支援下の脳室腹腔シャントは有用であると考えられた。

A. 研究目的

脳室腹腔シャントは水頭症に対する標準的な手術方法の一つであるが、我々はいまだにシャント閉塞、シャント感染、偽嚢胞形成といったシャント機能不全に対する解決策を持ち得ていない。脳室腹腔シャントは通常腹部の小切開で行われるが、最近では、痛みやシャント閉塞の軽減に、脳室腹腔シャントの腹腔側のチューブを腹腔鏡支援下に留置することが有用であるという報告がみられる^(1,2)。今回、腹部手術の既往がある症例において腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントの有用性について検討した。

B. 研究方法

研究対象は1歳の女兒。出生後まもなく、腸回転異常にて手術を行った。生後6カ月の時点で、未頸定であり、頭囲拡大を認めたため、当科紹介となった。頭部CTにて水頭症を認めた。以前の腹部手術による癒着が懸念されたので、小児外科と合同で腹腔鏡支援下にシャントチューブの留置を行うこととした。小児外科との合同手術に当たっては、患者(家族)の自由な選択を保障すること、何ら不利益を受けることなく自由意思で研究への参加・不参加を選択でき、意思表示を撤回できることを保障する形で倫理面への配慮を図った。

C. 研究結果

手術の際は、最初に腹腔鏡にて癒着のない領域を確認し、その部分へ向けてパッサーを通し腹腔鏡支援下にカテーテルを留置した。術後経過に問題はなく、現時点で術後半年が経過したが、シャントは問題なく機能している。

D. 考察

Johnsonらは2009年に腹部手術の既往がある症例に対する腹腔鏡支援下シャント手術の有用性を報告している。対象は過去に複数回の脳室腹腔シャント手術を行った8症例で、このうち6例において癒着を剥離する必要がある、これら8症例に対して腹腔鏡支援下にシャント手術を行い、平均14.6カ月のフォローアップ期間中、再シャント手術を要した症例はなかったとしている¹⁾。

また、Naftelらは腹腔鏡支援下にシャント手術を行った475例と小開腹で行った335例の比較を2011年に報告しており、これら2群間において、過去の腹部手術の既往がある症例、BMIが高い症例では、腹腔鏡支援下にシャント手術を行った症例が有意に多かったとしている。また、術後のシャント閉塞は、腹腔鏡支援下群にて有意に少なく、このシャント閉塞率の有意な低下は、正常圧水頭症の症例での閉塞率低下によるものであったと報告している。加えて腹腔鏡支援下シャント手術は、手術時

間短縮、在院日数短縮の観点において小開腹によるシャント手術より有意に良好であったとしている²⁾。

2000年以前のもを主体とする過去文献では、腹部手術の既往がある場合、特に小児例においては、腹腔鏡下手術の適応外とされていた。しかし、その後の腹腔鏡の機能向上は、腹腔鏡による術野の視認性の向上をもたらし、癒着のない部分にカテーテルを留置することを可能とした。このように、現在では腹腔鏡支援にて腹腔側カテーテルを安全に留置できるため、腹部手術の既往があるNPH症例においては、今後も腹腔鏡支援下シャント術の実施は十分検討に値するものと考えられる。

E. 結 論

腹部手術の既往がある症例においては、腹腔鏡支援下の脳室腹腔シャントは有用であり、今回のような小児水頭症例のみでなく、iNPH症例への更なる適応も検討に値すると考える。

- 1) Johnson BW et al., Laparoscopic-assisted placement of ventriculo-peritoneal shunt tips in children with multiple previous open abdominal ventriculo-peritoneal shunt surgeries, *Eur J Pediatr Surg* 19: 79-82, 2009
- 2) Naftel RP et al., Laparoscopic versus open insertion of the peritoneal catheter in ventriculoperitoneal shunt placement: review of 810 consecutive cases, *J Neurosurg* 115:151-158, 2011

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Overheated and melted intracranial pressure transducer as cause of thermal brain injury during magnetic resonance imaging. Tanaka R, Yumoto T, Shiba N, Okawa M, Yasuhara T, Ichikawa T, Tokunaga K, Date I, Ujike Y. *J Neurosurg*. 2012 Oct 12. [Epub ahead of print]
2. Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Fujii K, Yoshida K, Inoue S, Michiue H, Chiocca EA, Kaur B, Date I *Neuropathology*. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/

j.1440-1789.2012.01344.x. [Epub ahead of print]

3. Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction. Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Fujii K, Date I *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(8):539-47.
4. Cryptogenic West syndrome and subsequent mesial temporal lobe epilepsy. Agari T, Kobayashi K, Watanabe K, Date I, Ohtsuka Y. *Epileptic DisorD*. 2012 Sep;14(3):334-9.
5. Clinical and radiographic features of moyamoya disease in patients with both cerebral ischaemia and haemorrhage. Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I *Br J Neurosurg*. 2012 Aug 30. [Epub ahead of print]
6. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Otani N, Tomura S, Shima K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):373-84. doi: 10.1002/ana.23602. Epub 2012 Aug 22.
7. Evidence-based guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. English Edition. Committee for Guidelines for Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Japanese Society on Surgery for Cerebral Stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(6):355-429. No abstract available.
8. Intravenous grafts of amniotic fluid-derived stem cells induce endogenous cell proliferation and attenuate behavioral deficits in ischemic stroke rats. Tajiri N, Acosta S, Glover LE, Bickford PC, Jacotte Simancas A, Yasuhara T, Date I, Solomita MA, Antonucci I, Stuppia L, Kaneko Y, Borlongan CV. *PLoS One*. 2012;7(8):e43779. doi: 10.1371/journal.pone.0043779. Epub 2012 Aug 17.
9. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. Agari T, Date I *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(7):470-4.

10. Fatal outcomes of pediatric patients with moyamoya disease associated with pulmonary arterial hypertension. Report of two cases. Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, Date I Clin Neurol Neurosurg. 2012 May 22. [Epub ahead of print] No abstract available.
 2. 学会発表
 1. 第41回日本脳卒中の外科学会：STROKE 2012：福岡, 2012.04 Suction decompression法を併用した内頸動脈瘤クリッピング術の基本—セッティングとクリップの選択— 伊達 勲, 徳永浩司, 菱川朋人
 2. 第28回スパズム・シンポジウム：STROKE2012：福岡, 2012.04 くも膜下出血後脳血管攣縮検知におけるINVOSの役割—血管径とINVOS値の関係を中心に— 小野成紀, 伊達 勲
 3. 第28回スパズム・シンポジウム：STROKE2012：福岡, 2012.04 細胞膜透過ドメイン11Rを用いたHO-1蛋白の脳血管攣縮に対する効果 小川智之, 小野成紀, バンギ ダニエル, 武 玉梅, 道上宏之, 富澤一仁, 松井秀樹, スタイガー ハンス ヤコブ, 伊達 勲
 4. 第70回備後脳神経外科医会学術講演会：福山, 2012.05 大きな内頸動脈瘤の外科治療(特別講演) 伊達 勲
 5. 第40回日本小児神経外科学会：岡山, 2012.06 小児中枢神経疾患に対する神経内視鏡の様々な使用方法 小野成紀, 菊池陽一郎, 黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
 6. 第5回脳血管手術研究会：名古屋, 2012.07 Suction decompression法併用による大型・巨大内頸動脈瘤に対するクリッピング術 伊達 勲
 7. 第15回日本医学英語教育学会学術集会：東京, 2012.07 日本医学英語検定試験(医英検)普及のための施設受験の取り組み—岡山大学の場合—(シンポジウム) 伊達 勲
 8. 第17回日本脳腫瘍の外科学会：横浜, 2012.09 脳室内・脳室近傍腫瘍に対する神経内視鏡的アプローチによる治療戦略 黒住和彦, 市川智継, 小野成紀, 亀田雅博, 大西 学, 伊達 勲
 9. 平成24年岡山医学同窓会広島支部総会：広島, 2012.09 インテリジェント手術室での脳神経外科手術(特別講演) 伊達 勲
 10. 平成24年度医学生・研修医等をサポートするための会：大阪, 2012.10 日本脳神経外科学会理事の立場から 伊達 勲
 11. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会：大阪, 2012.10 神経内視鏡を駆使した様々な脳神経外科手術と神経内視鏡のPitfall 小野成紀, 亀田雅博, 黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
 12. (社)日本脳神経外科学会第71回学術総会：大阪, 2012.10 特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の成果と今後の提案 橋本正明, 新井 一, 宮嶋雅一, 伊達 勲, 松前光紀, 折笠秀樹
 13. 第46回多摩脳神経外科懇話会：武蔵野, 2012.11 デバイス・IT・テクニクへの好奇心を脳神経外科手術に生かす(特別講演) 伊達 勲
 14. 第19回日本神経内視鏡学会：東京, 2012.11 脳室内・脳室近傍腫瘍に対する神経内視鏡を用いた治療戦略 亀田雅博, 黒住和彦, 市川智継, 小野成紀, 伊達 勲
 15. 平成24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「特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班班会議：東京, 2012.11 腹腔鏡支援下脳室腹腔シヤントの有用性 亀田雅博, 伊達 勲
 16. 第20回仙台脳神経外科セミナー：仙台, 2012.11 パーキンソン病に対する外科治療—脳深部刺激療法・脊髄刺激療法と再生療法—(特別講演) 伊達 勲
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む.)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
該当なし

特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の最終報告
 : 特にシャント法, ASDの有無による圧設定の変化に関して

研究分担者 橋本正明 公立能登総合病院 脳神経外科 副院長

研究協力者 新井 一, 宮嶋雅一 順天堂大学 脳神経外科

伊達 勲 岡山大学 脳神経外科

松前光紀 東海大学 脳神経外科

折笠秀樹 富山大学バイオ統計学・臨床疫学

研究要旨 前向き臨床観察研究であるJapan Shunt Registry of iNPH(JSR)の概略結果を昨年報告した。今回は最終報告としてVPおよびLP shunt, with or without ASD(anti-siphon device)によるアウトカムおよび設定圧の状況を報告する。JSR最終登録100症例(平均年齢: 75.4 ± 6.3 , 男:女=63:37%)を対象とした。シャント術はLP shunt(55%), VP shunt(45%)とLP shuntが優位を占め, 96例には圧可変式バルブが, 70%にASDが使用された。VPまたはLP shunt間ではSR率に変化は無かったが, with or without ASDの比較では66.7/78.6%とwith ASD群の方がSR率が高かった。SR群でASDの有無による圧設定経過を見ると, 初期設定/6M圧(cmH_2O)の比較でwith ASD群で $15.1 \pm 3.8 / 13.9 \pm 3.2$, without群で $13.3 \pm 4.4 / 11.7 \pm 5$ と有意に設定圧の経過に差が見られた。日本のiNPH診療は旧ガイドラインに沿って適切に診療され, アウトカムも良好なようである。今後ともJSR-I/IIから提案される現場検証により, 新iNPHガイドラインの妥当性やiNPHの包括的「診療の質」の進展が期待される。

A. 研究目的

「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究班」では前向き臨床観察研究としてJapan Shunt Registry of iNPH(JSR: UMIN, 00000-2374)の概略結果を昨年報告した。今回は追加報告としてVPおよびLP shunt, with or without ASD(anti-siphon device)によるアウトカムおよび設定圧の状況を報告するとともに, 今後のJSR-IIの役割を確認する。

B. 研究方法

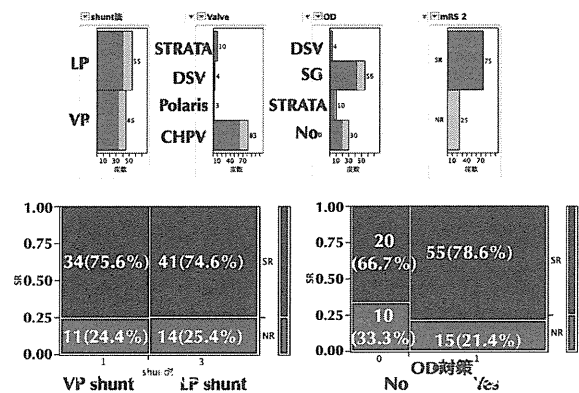
iNPHが疑われ, tap test陽性者の手術群に関するコホート研究としてJSR最終登録100症例(平均年齢: 75.4 ± 6.3 , 男:女=63:37%)を対象とした。今回はVPおよびLP shunt, with or without ASD(anti-siphon device)によるアウトカムおよび設定圧状況を検討した。

C. 研究結果

シャント術はLP shunt(55%), VP shunt(45%)とLP shuntが優位を占めた。重力バルブ(4)をのぞく96例には圧可変式バルブが, 70%にASDが使用されていた。

Fig. 1

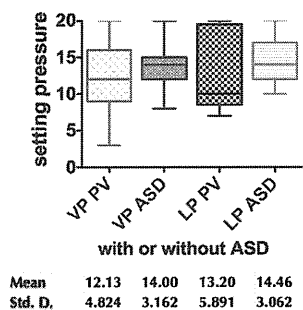
shunt method, Valve, ASD種類とShunt responder



シャント効果はmRS/GS評価でshunt responder (SR) 75/88%, 術後6ヶ月では71/82%で1段階以上の改善が確認された。腰椎穿刺圧, BMIおよびEvans' indexの間には相関関係が見られた。VPまたはLP shunt間ではSR率に変化は無かったが, with or without ASDの比較では66.7/78.6%とwith ASD群の方がSR率が高かった。SR群でASDの有無による圧設定経過を見ると(Fig.2), 初期設定/6M圧(cmH₂O)の比較でwith ASD群で15.1 ± 3.8/13.9 ± 3.2, without群で13.3 ± 4.4/11.7 ± 5と有意に設定圧の経過に差が見られた。

Fig. 2

Shunt responder and setting pressure in 6M

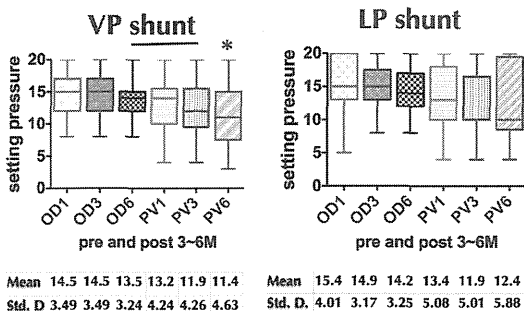


● Shunt responder群の比較では特に有意差はない。

Fig.3に示すようにVP shunt, LP shunt毎に比較してもASD使用群では設定圧が高い傾向にあることが示唆された。

Fig. 3

VP vs LP : with or without ASD



● VP or LP shuntの群にわけてもASD群の設定圧は高い傾向にある

D. 考察

SINPHONI以降, 本邦ではiNPHに対するより安全で確実なシャント治療を目指し, 臨床現場においても圧可変式バルブの使用は標準となり, また, 徐々にLP shuntの割合が半数以上に増え対応されて

いた。更に, そのアウトカムもVP shuntを標準とするSINPHONIに比肩する成績が確認された。前回報告したようにJSRでは試行的に行った家族のQOL評価では77%の症例に好評価を得ている。

一方, ASDの使用も一般的となり, JSRでは70%の症例にその使用が確認された。今回の検討により, VPまたはLP shuntにおけるshunt responder (SR)の圧設定の検討では, 両shunt方法ともwith ASD群が高圧設定となっており, SR群でも同様の傾向が確認された。このことは, 圧可変式バルブにASDをつけた際に, 流用制限による髄液過剰排泄の防止とともに, 起立時におけるASD効果による頭蓋内陰圧環境の適正化による臨床効果を示唆するものであり, そのメカニズムに関して今後の検討が望まれた。

現在, iNPHの診療ガイドライン(ver. 2)も発刊され, 新しいNPH分類の提案, AVIM, probable iNPH with MRI supportedなどの新しい評価も必要とされている。JSRの成果より, SINPHONI-II LP shunt with ASDの良好な結果が期待されるとともに, その解析の一如となり, また, JSR-IIがQOLを含めた良好なアウトカム, および適切なシャント管理法への提案が出来ることを期待する。

E. 結論

日本のiNPH診療は旧ガイドラインに沿って適切に診療され, アウトカムも良好なようである。今後ともJSR-I/IIから提案される現場検証により, 新iNPHガイドラインの妥当性やiNPHの包括的「診療の質」の進展が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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; 7:18

2. 学会発表

1) Masaaki Hashimoto, Masaichi Miyajima, Hajime Arai, Hideki Origasa, Isao Date, Mitsunori Matumae, and for JSR group.

Outline Results and Proposal in The Japan

Shunt Registry of INPH (JSR) Hydrocephalus
2011 Copenhagen, Sep. 4-7.

- 2) Masaaki Hashimoto, Masaichi Miyajima,
Hajime Arai, Hideki Origasa, Isao Date,
Mitsunori Matumae, and for JSR group.
Final Results and Proposal in The Japan Shunt

Registry of INPH (JSR) Hydrocephalus 2012
Kyoto, Oct. 19-22.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

特発性正常圧水頭症のMRI拡散テンソル法(DTI)脳画像： 脳梁領域FA低値と臨床症状の関連

研究分担者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究協力者 小山哲男 西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科 部長

研究要旨 MRI拡散テンソル法(DTI)を用いて、特発性正常圧水頭症(INPH)患者の脳内神経線維病変の評価を行った。INPH 20例、年齢マッチングを行った健常被験者群16例を対象とし、Tract-based Spatial Statistics(TBSS)を行った。Fractional Anisotropy(FA)脳画像の2群間比較において、健常群に比較して、INPH群は脳梁線維が広範に低FA値であった。また患者の症状と脳梁FA値の相関解析において、歩行障害で有意な相関が見られた。これらの結果はINPH患者では脳梁線維に広範な神経変成が起こり、それが症状の一部と関連していることを示す。INPHの病態解明及び診断に役立つ知見である。

A. 研究目的

超高齢社会の到来に伴い、特発性正常圧水頭症(INPH)患者は今後増加すると考えられ、病態解明が不十分であり、診断や治療に難渋する 경우가少なくない。本研究の目的は、近年様々な神経疾患において神経変成の評価に応用されているMRI拡散テンソル法(DTI)を用いてINPH患者の脳内神経障害を評価し、健常被験者との比較、および臨床症状との関連について解明することである。

B. 研究方法

対象は、2010年5月から2012年1月に、以下の条件に合致するINPH患者および健常被験者を集めた。INPH群は、認知障害、歩行障害、あるいは排尿障害より本症が疑われ、MRI T1-weight画像にて脳室拡大、High parietal sulciの狭小化が見られ、腰椎穿刺にて脳脊髄液圧が正常範囲にあることが示された20例であった。健常群は、日常生活動作が自立かつ60歳以上で、当院脳神経外科および神経内科をめまい又は頭痛を主訴に来院し、脳画像検査、血液生化学検査、神経学的検査にて特記すべき所見がなく、2週間の観察期間に完治した症例16例であった。

【DTI撮像及び画像プロセス】

これらに外来初診時より2-4週間後にDTIおよび

T2-WeightのMRI撮像を行った。脳画像解析にはフリーウェアのソフトウェアパッケージFSL(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)を用いた。まず個人ごとのFractional Anisotropy(FA)値を算出し、FA brain mapを作成した。次に被験者間および群間の比較のため、Tract-based Spatial Statistics(TBSS)を用いて、各個人のFA brain mapの標準脳変換及び神経線維束のSkeletonization(骨子化)を行った。これら手順で得られた脳画像データについて、次の解析を行った。

【解析1】

全脳でのINPHの神経線維病変を明らかとするため、標準脳変換及び骨子化されたFA brain mapを用いてINPH群と健常群の2群間比較を行った(FSL-randomize, threshold-free cluster enhancement, $P < 0.005$)。

【解析2】

複数の先行研究でINPHにおいて脳梁領域でのFA低下が報告されている。そこで解剖学的標準脳テンプレート(JHU White Matter Labels)を用いて関心領域(ROI)を脳梁に設定し、各個人の標準脳変換及び骨子化されたFA brain mapにおいてROIのvoxel平均FA値を求めINPH群及び健常群で二群比較を行った。(t-test, $P < 0.05$)。さらにINPH群において、認知障害、歩行障害、排尿障害(NPHGS; 症状なし

-重症, 0-4)との相関を評価した(Spearman's rank correlation test, $P < 0.05$).

C. 結果

解析1において, INPH患者群は健常群に比較して, 脳梁のほぼ全域でFA低値が著明であった. 一方, INPH患者群が有意に高いFA値を示した領域は検出されなかった. 解析2において, 脳梁FA値は健常群で 0.618 ± 0.036 (平均 \pm 標準偏差)に対してINPH群では 0.696 ± 0.040 と, 統計的有意($P < 0.001$)な低値であった. 患者群においてINPHGSスコアは認知障害 0-3(中央値1), 歩行障害1-3(中央値2.5), 排尿障害0-4(中央値2.5)に分布した. 脳梁FA値と歩行障害スコアは統計的有意(相関係数 -0.467 , $P = 0.038$)な相関を示した. 一方, 認知障害(相関係数 -0.216 , $P = 0.360$), 及び排尿障害(相関係数 -0.300 , $P = 0.198$)は統計的有意に至らなかった.

D. 考察

INPHは高齢者の認知症性疾患のひとつである. 超高齢社会を迎えた本邦において, その病態解明と診断は重要である. DTIを用いてINPHの神経線維障害を評価した本研究では, 健常被験者群と比較してINPH群で脳梁線維の障害が著明であった. 相関解析では脳梁線維の障害は歩行障害と関連があることが示された. 脳梁領域のFA値の低下は, 本疾患の病態の一部を表している.

DTIの撮像は非侵襲的であるため, 患者の体力的及び心理的負担が少ない. 事実, 本研究のDTI撮像は外来診療にて行われている. 一方, 脳画像診断は定量的解析に不向きな場合が少なくない. 今回, 新しいDTI解析技術であるTBSSを用いて, 各個人のFA brain mapの標準脳変換および神経線維束のSkeletonization(骨子化)を行い, 患者間の比較や症状との定量的解析を行った. 我々のグループでは簡易なコンピュータ・プログラミングを用いて, これらの解析を半ば自動化して行っている. DTIの外來撮像とコンピュータ・プログラミングを用いた解析は患者及び医療従事者の双方にとって負担の少ない方法である. 今回のデータ収集と解析が民間病院で可能であった点からも, この手法の臨床的な実用性を裏付けている.

DTIは様々な神経関連の評価に試みられている. 先行研究では, アルツハイマー病等での大脳領域のFA値の低下が報告されている. 今回の研究で明らかとなった脳梁FA値低下について, その程度, 他の領域との低下率等について, INPHの疾患に特異な点を明らかとすることが今後の課題である.

E. まとめ

健常被験者に比較して, INPH患者では脳梁領域のDTI-FA値が著明に低下し, その程度は臨床症状と関連していた. DTIがINPHの病態解明と診断に役立つ可能性が示唆された.

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Koyama T, et al : Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus : a voxel-based fractional anisotropy study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012; 52 (2) : 68-74.
 2. Marumoto K, et al : Diffusion tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Parkinson's disease: diagnosis of gait abnormalities. *Fluids Barriers CNS*. 2012 Sep 18;9(1):20.
2. 学会発表
 1. 小山哲男, 三宅裕治, 他 特発性正常圧水頭症患者の拡散テンソルMRI脳画像研究 : Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) の結果と脳梁のFA値による診断の可能性. 第13回日本正常圧水頭症学会 2012年2月11日大阪
 2. Koyama T, Marumoto K, Domen K, Ohmura T, Miyake H. Fractional anisotropy in the corpus callosum declines in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract-based spatial statistics study. The 4th meeting of the international society for hydrocephalus and cerebrospinal fluid disorders. 2012 Oct 19-22. Kyoto, Japan.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性正常圧水頭症患者のQOL評価に関する研究

研究分担者 折笠秀樹 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学 教授

研究協力者 松岡 浄 順天堂大学臨床研究センター 准教授

熊谷直子 高知大学医学部付属病院臨床試験センター 助教

研究要旨 特発性正常圧水頭症のQOLを評価するために、簡易型QOL質問票であるEQ-5D-3L(以後EQ-5Dと約す)が有用かどうかを、当該患者データ(n=37)を用いて検討した。EQ-5Dはわずか5問しかなく、調査は容易に実施できる点で利点がある。EQ-5Dは診療で使われるiNPHGS(疾病グレード)とは異なり、日常生活での身体面の障害度を評価するmodified Rankin scale(mRS)と最も相関が強かった。逆に、iNPHGSとはあまり相関していなかった。その意味ではEQ-5DによるQOL調査は有用だが、EQ-5Dは精神面評価をほとんど含まないので注意が必要である。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症の患者に対する生活の質(QOL)は重視されつつある。高齢化に伴い介護度評価も関心度が高まっている。我々は、最も簡易とされるEQ-5Dという5問からなる質問票を用いて、QOLを評価することとした。

B. 研究方法

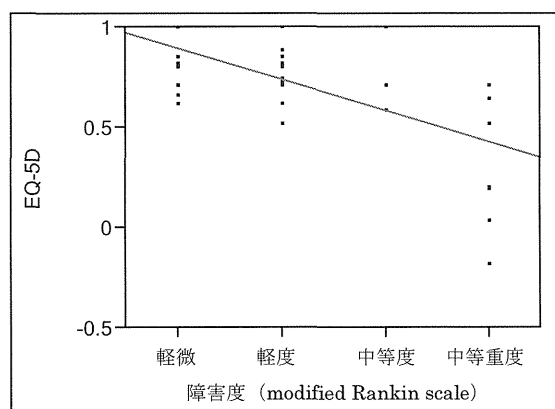
平成23年8月から9月にかけて調査された、特発性正常圧水頭症の患者QOL調査データ(n=37)を用いた。EQ-5Dは、1)移動の程度、2)身の回りの管理、3)ふだんの活動、4)痛み・不快感、5)不安・ふさぎ込みの5要素から成り、各質問は3段階評価(1, 2, 3)になっている(資料参考)。高いほどQOLは高い(最大1.0)。

C. 研究結果

男性16名(平均75歳)と女性21名(平均78歳)から成り、EQ-5Dの中央値は0.74であった。介護度で言うと、要介護が22名(59%)、要支援5名(14%)、自立10名(27%)であった。EQ-5Dは年齢とともに下がるが、個人差のほうが大きいうであった。また、男女間でEQ-5Dに差はなかった。介護度が進むとともにEQ-5Dは低くなる傾向はみられたものの、有意な傾向ではなかった。一方、modified Rankin scale(神経疾患の障害度disabilityを評価)とは強く相関していた(図1参考)。特に、中等重度(moderately severe disability)になるとEQ-5Dは大きく低下した。iNPHGSという重症度スケールとは多少の相関は示したが、modified Rankin scaleよりは弱かった。但し、iNPHGSのwalking disturbanceとは強く相関していた。

| 参考 | EQ-5D質問 |
|-----------|---|
| 移動の程度: | もっとも当てはまるもの、1つに○を付けて下さい。 () 私は多歩回るのに問題はない () 私は多歩回るのにいくらか問題がある () 私はベッコリ歩行に難たきである |
| 身の回りの管理: | もっとも当てはまるもの、1つに○を付けて下さい。 () 私は身の回りの管理に問題はない () 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある () 私は洗面や着替えを自分でできない |
| ふだんの活動: | もっとも当てはまるもの、1つに○を付けて下さい。 () 私はふだんの活動を行うのに問題はない () 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある () 私はふだんの活動を行うことができない ふだんの活動とは、仕立、洗濯、買物、金銭活動です。 |
| 痛み/不快感: | もっとも当てはまるもの、1つに○を付けて下さい。 () 私は痛みや不快感はない () 私は中程度の痛みや不快感がある () 私はひどい痛みや不快感がある |
| 不安/ふさぎ込み: | もっとも当てはまるもの、1つに○を付けて下さい。 () 私は不安でもふさぎ込んでいない () 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる () 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる |

図 1



重回帰分析の結果では(表1参考), EQ-5Dには modified Rankin scaleのみが有意に影響していた。

表1. EQ-5Dに関連する要因

| Factors | Coefficient | SE | P-value |
|-----------------|-------------|-------|---------|
| Age | 0.001 | 0.009 | 0.94 |
| Gender (men) | -0.033 | 0.042 | 0.44 |
| Modified Rankin | -0.205 | 0.067 | 0.0049* |
| Nursing level | 0.023 | 0.022 | 0.31 |
| Gait | -0.028 | 0.065 | 0.67 |
| Cognition | 0.025 | 0.045 | 0.59 |
| Incontinence | 0.045 | 0.055 | 0.43 |

D. 考察

特発性正常圧水頭症患者に対して, QOLを評価した研究は数件しかない。EQ-5Dという簡便QOLを用いた研究は皆無である。今回の研究から, EQ-5Dは診療現場で使用している重症度スケール(iNPHGS)とは異なるものと思われ, 対象患者にQOLを調査する臨床的意味はあることが判明した。但し, EQ-5Dの精神面のQOL評価は非常に貧弱な点が欠点と思われた。

E. 結論

特発性正常圧水頭症患者におけるQOLはiNPHGSという重症度スケールとは相関していなかったため, QOLを調査する意味はあると思われた。但し, EQ-5Dは精神面QOLの評価が弱いので注意が必要である。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. Masuyama S, Tsujino T, Origasa H, et al. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in treatment of congestive heart failure: the J-MELODIC study *Circulation Journal* 76: 833-842, 2012Apr.
2. Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: Results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Advances in Therapy* 29(10): 900-912, 2012 Nov.
3. 橋本正明, 新井 一, 宮嶋雅一, 伊達 勲, 松前光紀, 折笠秀樹. 特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の成果と今後の提案. 第13回日本正常圧水頭症学会, 大阪, February 11, 2012. [第13回日本正常圧水頭症学会記録集, p.31, 2012.]
4. Origasa H, Hashimoto M, Miyajima M, Arai H. Quality of life assessment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *International Society for Quality of Life Research 19th Annual Conference*, Budapest, October 24-27, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

NPHの歩行リハビリテーションプログラムの開発に関する研究

研究分担者 湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター センター長

研究協力者 大宮貴明 鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター・難病脳内科

澤浦宏明 鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター・脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の治療,特に髄液シャント術々後の患者にとって,ADLを維持し,QOLを高めることは重要な課題である.その為には,多角的な視点でプログラムを考案する必要があるが,起立・歩行のリハビリテーションプログラムの確立は中でも重要である.今回,歩行に関わる3軸(左右,前後,上下軸)に着目して,iNPHの歩行を解析すると共に,3軸を意識した歩行訓練路面を考案した.この路面には,梯子(magic ladder),平均台(balance beam),飛び石(stepping stone)の三種の種目が組み込まれ(triple loading test for locomotion:TLTL),これを一通り行うことによって,3軸の機能訓練ができるよう工夫した.結果:iNPH症例の歩行の特徴は,歩隔の拡大であり,左右軸のバランス障害にある.その原因として前頭葉性の歩行障害機序が考えられた.この際,TLTLを4名の術後患者に応用して,3mTUGの改善と2分間歩行の改善傾向をみとめた.結論:TLTLを組み込んだこの度の訓練路面はiNPH術後患者のADL改善維持に貢献する可能性がある.この効果は前頭葉の高次脳機能を介しての歩行の改善であると推論した.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)の治療として,髄液シャント術(VPS/LPS)が行われ一定の成果が得られている.しかし,退院した患者の社会復帰を含めてADLの機能維持がどう行われているのかは重要な問題で,術後の長期管理が大きな課題である.殊にADLに直接関わる運動機能,即ち起立歩行のリハビリテーションプログラムは未だ確立されていないのが実情である.そこで本研究では,iNPH/NPHの起立歩行のリハビリテーションプログラムがどうあるべきか,論理を考証し,自宅で簡便に出来る新たなリハビリテーションプログラムを提案する.

B. 研究方法

以下の順に研究を進めた.

(1) ビデオ解析による歩行の特徴の解析:iNPH/NPH症例と起立歩行障害を呈する各種の神経変性疾患(パーキンソン病,進行性核上性麻痺(PSP),脊髄小脳変性症, Binswanger病などで)の歩行をビ

デオ収録して解析して特徴を明らかにする.その為起立・歩行の解析における3軸の視点を導入した.即ち本研究では歩行の要素を3軸即ち左右軸,前後軸,上下軸に分解して観察することを提案したい.その理由は,この起立・歩行の3軸は小児における発達の軌跡である(a)寝がえり(左右軸),(b)這行(前後軸),(c)起立(上下軸)に沿った視点であり,歩行がそれぞれ時期と生理機構を異にする運動の総合として発達して来たことを意味するからである.

(2) 起立・歩行の新たなリハビリテーションプログラムの提案:従来に論理に捉われず,ここでは起立と歩行に関する新たな立場として3つの論理背景(仮説)が重要であることを指摘しそれに基づいたリハビリテーションプログラムを提案する.3つの仮説的論理背景とは即ち,(a)起立・歩行は成長と発達に沿った3つの軸の総合運動である,(b)起立・歩行の中心路は前頭葉から中脳外,脊髄に至る経路であるが,これを感覚系,基底核小脳系,そして大脳前頭葉が制御している総合運動である

という考え、そして(c)歩行を複雑系たる脳の創発現象であるという視点である。これら3つの論理を背景にもって新たなプログラムが考案されるべきである。

(3) 以上の3つの仮説的論理に基づいた自宅で簡便に実施できる起立・歩行リハビリテーション路面の提案である。

C. 研究結果とD. 考察

(1) ビデオ解析結果：iNPH/NPH症例を含む各種の神経疾患の歩行をビデオに収録し、それぞれの疾患の特徴を検討した。本研究では、歩行の3軸に注目して特徴を抽出した。iNPH/NPHでは、病期にもよるが、初期からの進行期までおしなべて最大の特徴は左右バランスの障害であった。つまり歩隔の拡大に疾患特性がある。他には摺り足(上下軸)や小歩(前後軸)、速度の低下なども指摘できるが、これらは他の神経疾患とオーバーラップする症候であった。他の疾患の特徴をあげると、PSPでは姿勢反射障害が最大の特徴であり、小歩、摺り足はパーキンソン病に特異的であった。先天性小脳欠損の1例においては、四肢や体幹の運動失調は軽微であり、対して歩隔の拡大と動作緩慢が見られた。脊髄小脳変性症にあっては、歩隔の拡大、四肢体幹の運動失調、上肢のバランス姿勢などが特徴的であった。浮かんだ疑問は歩隔の拡大が果たして小脳の固有の症状か、或いは前頭葉の症状である可能性である。そこで、Binswanger病の歩行は明らかにNPHに近似しており、歩隔の拡大、小歩、摺り足などがしばしば見られる。起立や歩行に強い恐怖心を覚え、その為に起立も歩行も障害される例が数例あったが、いずれも歩隔は拡大する。即ち、起立・歩行を支える機構において、前頭葉の関わりが極めて大きいことが示唆された。

(2) 起立・歩行の新たなリハビリテーションプログラムの提案：この作業の前提となる論理的立場として、ここでは起立・歩行を(a)発達に沿った3つの軸の総合運動として見る、(b)感覚系、基底核小脳系、そして大脳前頭葉が制御している総合運動として見る、そして、(c)複雑系たる脳の創発現象であると考える立場を提案した。つまり、歩行を脳の複雑系の創発現象と見做す立場からすると身体=脳=外界環境の3つが立場を変えてそれぞれ複雑系同志として互いに影響(働き掛け)を及ぼしているものと見極める所にポイントがある。そこ

から起立・歩行の新規リハビリテーションプログラムとして、(イ)身体プログラム、(ロ)脳プログラム、(ハ)環境プログラムの整備が重要であるという論拠が生まれる。そこで本研究には、(イ)身体プログラムとして、<姿勢の矯正> 壁際起立、バックボンチェア、<下肢の筋力> 四股、屈伸、横歩き、自転車こぎ、<体力・健康維持> 太極拳、日本式ラジオ体操、フォークダンス、散歩、足に錘をつけるなど、(ロ)脳プログラムとして、<発育史に沿った3軸を意識した訓練> 床運動として寝がえり、這行、リズム、起立訓練、<歩行制御系に沿った訓練> 三半器官の強化、古い歩行系の再開発(ナンバ歩行)、阿波踊りを提案した。そして(ハ)環境プログラムの整備として外界環境の整備が重要で、その試みとしては、階段、坂道、動く歩道などの整備であり、自宅で簡便に実施できるリハビリテーション路面として、マジックラダー、平均台、飛び石を含む鎌ヶ谷式歩行訓練路面(図-1)を提案した。

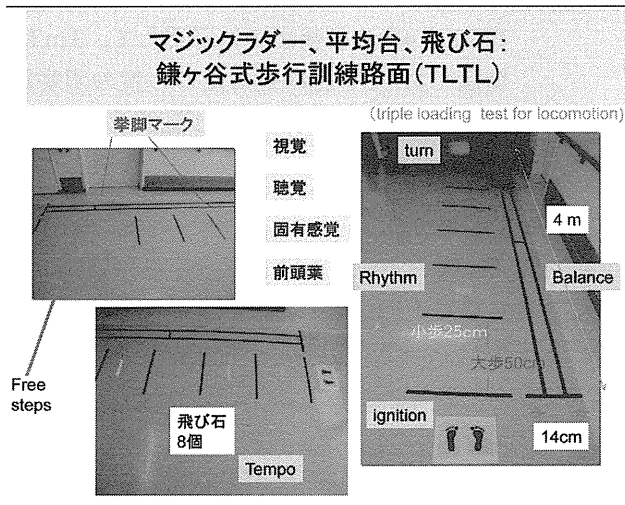


図-1：歩行訓練路面

この路面には梯子(magic ladder)、平均台(balance beam)、飛び石(stepping stone)の三種の種目がそれぞれ前後軸(歩幅)、左右軸(バランス)、上下軸(リズム)に関わる運動効果を期待して盛り込まれているものである。このテストをtriple loading test for locomotion(TLTL)と命名した。

(3) TLTL路面の効果：VPSの術後のNPH症例(4例)において、TLTLを1セット実施し、3mTUGと1分間歩行を測定した。結果、後者の改善は僅か(5%)しかなかったが、前者は12%改善した。つまり僅か1クールの施行で運動機能の改善傾向がみられ、患者や家族が楽しみながら実施でき、自宅にて十