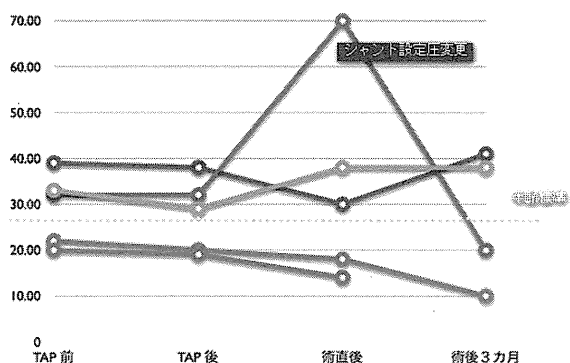


Wisconsin Card Sorting Test (Keio Version) (KWCST)では、全例が髄液排除試験前後ともカテゴリ達成度が0であった(図4)。



D. 考察

髄液排除試験前後で、認知面の改善を測定する指標として採用したどの指標も満足のいく予見効果を提供しなかったが、臨床的印象からあまり認知面の問題が目立たない正常圧水頭症も含めて全

ての例でKWCSTのカテゴリ達成度が0であったことは、他の理由から当院でKWCSTを施行した60歳以上の症例で同じくカテゴリ達成度0のものがわずか5.9%しかないことを勧告しても、正常圧水頭症に特異的に感度の高い検査指標となり得る可能性を示唆するものと思われた。

E. 結論

今回使用した検査指標単独では、正常圧水頭症の診断にもシャント手術予見効果にも十分な寄与は無いが、KWCSTが鋭敏な診断ツールとなる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 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

神経疾患による膀胱知覚過敏～iNPHを含めて

研究分担者 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 近年、膀胱知覚過敏(bladder hypersensitivity, BHS)が、排尿筋過活動(DO)と共に最近注目されている。ウロダイナミクス検査室を受診した944名におけるBHSの頻度を調査したところ、神経・精神疾患の0-22%でBHSがみられ、疾患の内訳は、膀胱求心線維を侵す末梢中枢疾患、基底核疾患、精神科疾患などであり、膀胱求心線維活動の亢進などが想定された。iNPHで頻度は少ないもののBHSが認められることは重要であり、DOにBHSが重畳している場合も少なくないと思われ、shunt手術での改善率を含め、今後DOと共に検討する必要がある。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)の排尿障害の機序として、これまで膀胱の異常収縮(排尿筋過活動detrusor overactivity, DO)が注目されてきた。一方近年、膀胱知覚過敏(bladder hypersensitivity, BHS)が、DOと共に最近注目されている。しかし、神経疾患によるBHSはこれまで余り知られていない。我々はこの点について検討した。

B. 研究方法

対象は過去6年間にウロダイナミクス検査室を受診した944名で、ファイルメーカープロを用いて泌尿神経学的所見(神経学的診察と排尿症状問診票IPSS, OABSS)・ウロダイナミクス所見を後ろ向きに検討した。DOを伴わず初発尿意量が100ml未満のものをBHSと定義した。とウロダイナミクスを施行し評価した。

C. 研究成果および考察

各疾患におけるBHSの頻度:直腸・子宮癌術後18名中22.2%, 腰椎症39名中20.5%, 心因性排尿障害10名中20%, 脊髄腫瘍27名中18.5%, 糖尿病53名中17.3%, 脊髄炎20名中15.0%, 家族性脊髄小脳変性症35名中14.3%, アルツハイマー病17名中11.8%, 頸椎症45名中8.9%, 多発性硬化症23名中8.7%, パーキンソン病123名中8.1%, 多系統萎縮症125名中8.0%, ニューロパチー16名中6.3%, 前立腺肥大症

51名中5.9%, 多発性脳梗塞33名中3.0%, iNPH42名中2%(1名)(排尿筋過活動は95%, 40名), レヴィー小体型認知症16名中0%, 純粋自律神経不全症14名中0%, HAM10名中0%などであった。

D. 考察

神経・精神疾患の0-22%でBHSがみられ、疾患の内訳は、膀胱求心線維を侵す末梢中枢疾患、基底核疾患、精神科疾患などであり、膀胱求心線維活動の亢進などが想定された。iNPHで頻度は少ないもののBHSが認められることは重要であり、排尿筋過活動にBHSが重畳している場合も少なくないと思われる。今後iNPHのBHSについて、膀胱電気知覚、機能的脳画像による解析を行う予定である。

E. 結論

iNPHの一部にBHSがみられた。DOにBHSが重畳している場合も少なくないと思われ、shunt手術での改善率を含め、今後DOと共に検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 書籍
なし

2. 論文発表

1. Takahashi O, Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Yano

- H, Sugiyama M, Uchiyama T, Yamamoto T. White matter lesions or Alzheimer's disease: which contributes more to overactive bladder and incontinence in elderly adults with dementia? *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 2370-2371.
2. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Ogawa E, Uchiyama T, Yamamoto T. Vascular incontinence: incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurol Int.* 2012 Jun 14; 4(2):e13. doi: 10.4081/ni.2012. e13. Epub 2012 Sep 6.
 3. Terayama K, Sakakibara R, Ogawa A, Haruta H, Akiba T, Nagao T, Takahashi O, Sugiyama M, Tateno A, Tateno F, Yano M, Kishi M, Tsuyusaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Weak detrusor contractility correlates with motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Oct 18. doi: 10.1002/mds.25225. [Epub ahead of print]
 4. Doi H, Sakakibara R, Sato M, Masaka T, Kishi M, Tateno A, Tateno F, Tsuyusaki Y, Takahashi O. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 319: 86-88.
 5. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Nomura F, Ito T, Yanagisawa M, Yano M, Awa Y, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S. Receiver operating characteristic analysis of sphincter electromyography for parkinsonian syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31: 1128-1134.
 6. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Takada N, Hosoe N, Suzuki Y, Takahashi M, Uchiyama T, Yamamoto T. Constipation and metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy abnormality. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 185-187.
 7. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y, Mouri T, Uchiyama T, Yamamoto T. Incidence of emergency intestinal pseudo-obstruction in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2373-2375.
 8. Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, Yuasa T, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T, Terada H; SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement). Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: a SPECT study. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31: 50-55.

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、健常者、脳梗塞患者において携帯歩行計を用いて歩行分析を行った。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、健常者、脳梗塞患者にの歩行を、三次元記録できる加速度計の入った携帯歩行計を体幹の中心に固定して記録し、その歩行状態を詳細に分析する。

B. 研究方法

対象は健常者、脳梗塞罹患者、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である。水頭症患者では、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、歩行運動に伴って形成される波形を、比較検討した。

(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

この携帯歩行計では、健常者では、歩行にとともに、垂直方向に対して上方への加速度が、三峰の波形で形成されていることが多かった。この三峰の山は、速歩の方がより明瞭に記録された。水頭症患者では、三方の山のうち最初の山、すなわち、後方への強い制動がかかる前の上方への加速度が脱落していた。また、強い後方への制動のあと、前方方向へ進む加速度の立ち上がりが遅い傾向が見られた。脳室腹腔シャント術施行後は、前方方向への加速度の転換が、手術前に比べて速くなっている例があった。脳梗塞患者では、全体的に定常性がない歩行が特徴的であった。また、小脳梗塞の例では水頭症に似た特徴があった。

D. 考察

携帯歩行計は、歩行によって両側の下肢からもたらされる加速度を、体幹中央で記録するものである。従って、従来force plate、片足ずつにつけられる加速度計などで報告されてきた、heel contact, toe offといった片側の歩行を加算した加速度を観測していると思われる。この機器により観測された歩行の加速度波形がなにを意味するかについては、今後さらに検討しなければならないが、本年に行った症例群からは、歩容の特徴を簡便に計測する可能性が示唆される。

E. 結論

加速度計を歩容分析に実用化するためには、従来のforce plateによる情報との統合を行い、その波形の同定を詳細に行う必要がある。しかし、その簡便性は従来の歩行分析機器に比べ優れており、来年度移行引き続き検討する。

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/Laureate International Universities

共同研究者 三輪 点 慶應大学医学部脳神経外科

野中雄一郎 東京慈恵会医科大学脳神経外科

斉藤和恵, 前田恵理 東京慈恵会医科大学小児科

研究要旨 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。

最終年度の本研究の一つとして、私共は、2004年～2013年の10年間に、世界諸国15カ国において49回におよぶ水頭症を主体とした神経内視鏡手術技術講習会(うち、9回はLive Surgery Education, 合計40症例, 延べ14施設)の症例を分析した。特に、ケニア、インドの症例には、乳児期、幼児期の症例で著しい脳室拡大と頭囲拡大を呈する例が多く、乳幼児期著明脳室拡大【Overt Infantile Ventriculomegaly: “OIV”】の概念の提唱とともに、その後の長期予後としてPre-LOVAからLOVA【Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults】への移行例と比較して検討した。その結果には、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”と呼び、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。その結果からも、その特性がPre-LOVAに現れ、iNPHとは全く異質の成人水頭症の病態であることを強調した。また、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、著明脳室拡大のままに際立った高知能を示す例が少なくないことをここに報告した。

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変化(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。その中で、LOVAの症例の幼年期における発症病態の解明には、乳幼児期にすでに著明な脳室拡大および頭囲拡大を伴う例のPre-LOVAへの以降の機序の検討が深愒であると考えら

れる。今年度の研究の目標をこの点に絞り、海外での自験例を分析した。

B. 研究方法

著者らは、2004年～2013年の10年間に、世界諸国15カ国において49回におよぶ水頭症を主体とした神経内視鏡手術技術講習会(うち、9回はLive Surgery Education, 合計40症例, 延べ14施設)を経験した。これらの大多数は、乳幼児期の著明脳室拡大例であり、そのうち、Pre-LOVAに以降すると考えられる症例を研究対象として、分析した。

C. 研究結果及びD. 考 察

特に、ケニア、インドの症例には、乳児期、幼児期の症例で著しい脳室拡大と頭囲拡大を呈する例が多く、乳幼児期著明脳室拡大【Overt Infantile Ventriculomegaly: "OIV"】の概念の提唱とともに、その後の長期予後としてPre-LOVAからLOVA【Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults】への移行例と比較して検討した。その結果には、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”と呼び、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。その結果からも、その特性がPre-LOVAに現れ、iNPHとは全く異質の成人水頭症の病態であることを強調した。

E. 研究発表

1. 第3国支援難治性水頭症治療報告記

“すこやかなれ、世界のこども達！大井静雄 著
「ケニアの水頭症のこども達に救いを」

Part 1. ケニアでの講演・講習会指導開催および手術指導の報告(2007年)

Part 2. 第2回ケニア神経内視鏡手術指導ワークショップ“Oi Handy Pro™“Live Surgery. (2009年)

「インドの水頭症のこども達に救いを」

Part 1. インド5大都市大学院大学病院にてのライブサージャリー(実践手術技術指導)

(2008年)

Part 2. “マザーテレサの家“での祈り(2009年)

Part 3. マザーテレサ役の本物の愛(2011年)

Part 4. インド屈指の大学院大学医学部AIIMSでの難治性水筒症例の手術(2012年)

(*Part 3, Part 4を本年度追加報告 さらにPart 5 / Part 6 ; 2013年を追加報告作成中)

● 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」

G. 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
「なし」

2. 実用新案登録

「なし」

慢性閉塞性水頭症に対するETV治療10年後に発症した特発性正常圧水頭症例 の報告と病態考察

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 准教授

研究要旨 続発性正常圧水頭症の治療後に発症した特発性正常圧水頭症例の臨床像を解析し、正常圧水頭症の病因とその分類および適切な治療法を検討する。

A. 研究目的

続発性正常圧水頭症(sNPH)に分類される慢性閉塞性水頭症への治療後、長期経過で特発性正常圧水頭症(iNPH)を発症した臨床例を解析し、NPHの病因および病態分類における従来の概念を再考する。

B. 研究方法

続発性正常圧水頭症の典型例と理解される中脳水道狭窄に伴う慢性閉塞性水頭症例を取り上げ、そのETV手術後10年を経過して発症した特発性正常圧水頭症に関して、主に臨床経過とMRI所見の変化を解析した。

C. 研究結果

提示症例は67歳時に歩行障害、記憶力低下を発症した男性例。MRIでは中脳腫瘍および所謂PVHを伴う両側側脳室と第三脳室の拡大を認めたが、第三脳室底の下方変位などの脳室脳槽間圧格差を示す所見は認めなかった。しかしETVが奏効し、以後10年間は神経学的に異常を呈さず経過した。この間、MRI所見では脳室縮小を維持し、瀰漫性脳萎縮と傍側脳室部の白質病変(T2WI, Flair画像で高吸収域)の増大が指摘された。また、高血圧症と腰椎脊柱官狭窄症を合併し、治療が続けられた。77歳時に歩行障害の再燃と認知症症候が出現したため、再度精査を施行。MRIではシルビウス裂も含めて脳萎縮と白質病変の増悪、更に全脳室系の拡大を認めたが、明らかなDESHとは判断できなかった。しかしタックテストが陽性なことから

iNPHと診断してV-Pシャント術を行い、症状の改善を得た。MRIではシャント術前に比して脳室の縮小が確認された。

D. 考察

本邦が提唱するiNPHガイドラインに基づけば、本例はsNPHの治療終了後、長期経過を経て発症したiNPHと理解できる。iNPHが症候化する過程で、MRI上(髄液路の閉塞が無いにも関わらず)脳室拡大と全脳萎縮の進行、白質病変の増加を経時的に確認した。そして、これらは老化と深く関わる所見と理解し得る。従ってiNPHの発症に、加齢による因子が関与することが、強く示唆された。

本例では、初発時のMRI所見で脳室脳槽間圧格差を指摘出来なかったにも拘らず、ETVが有効であった。これは正常圧水頭症に対するETVの有効性を主張する諸家の報告を支持する結果である。一方、iNPHの発症後はETVが無効となった。この原因が、10年間で髄液路の流出抵抗が増加しETVのみでは対応困難になったのか、あるいは根本的にsNPHとiNPHの病因が異なることに起因するのか、現状では結論を得ない。今後、髄液動態と脳のコンプライアンスとの関連や、その経時的変化の研究結果が待たれるところである。

E. 結論

続発性正常圧水頭症に対するETV治療後に発症した特発性正常圧水頭症例において、MRI画像所見から老化に関わる経時的変化を確認した。特発性正常圧水頭症の病因に、加齢の強い関与が示唆

される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishiyama K, Natori Y, Oka K. A novel three-dimensional and high-definition flexible scope. Acta Neurochir DOI 10.1007/s00701-013-1922-7
 2. Jinguji S, Nishiyama K, Yoshimura J, Yoneoka Y, Harada A, Sano M, Fujii Y. Endoscopic biopsies of lesions associated with a thickened pituitary stalk. Acta Neurochir (Wien) 155 (1): 119-124, 2013
 3. 西山健一：有機ELディスプレイの脳神経外科手術における可能性。月刊新医療40(9) 76-79, 2013
 4. 西山健一, 藤井幸彦：水頭症の内視鏡手術に必要な解剖と知識。脳外誌 22: 349-356, 2013
 5. 西山健一：小児の頭蓋内感染症。小児脳神経外科 診療ガイドブック。メジカルビュー社, 2013, P355-364.
- ##### 2. 学会発表
1. Nishiyama K, Yoshimura J, Nagatani T, Miyajima M, Fujii Y. Akinetic mutism and parkinsonism associated with recurrent hydrocephalus. International Hydrocephalus Imaging Working Group meeting, Fall 2013, Mainz, Sep. 29-Oct. 3, 2013
 2. Nishiyama K, Harada A, Sano M, Yoshimura J, Fujii Y. Clinical features of occlusion of ETV. 41st Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Mainz, Germany, Sep. 29-Oct. 3, 2013
 3. Nishiyama K, Sano M, Yoshimura J, Fuji Y. NPH after ETV for chronic aqueductal

stenosis. NPH-a comprehensive course, Berlin, Sep. 23-24, 2013

4. Nishiyama K. The outcome and management of tectal gliomas (Invited, Breakfast session) 15th WFNS, Seoul, Sep. 8-13, 2013
5. Nishiyama K, Harada A, Yoshimura J, Sano S, Fujii Y. Experiences with usage of the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) for treatment of pediatric hydrocephalus. The 25th Annual Meeting of the Korean Society for Pediatric Neurosurgery, Jinju, Korea, May 24, 2013
6. 西山健一：脳室内病変に対する軟性内視鏡手術の現状と展望(ランチョンセミナー)。第20回日本神経内視鏡学会(2013.11.7-8, 甲府)
7. 西山健一, 佐野正和, 吉村淳一, 藤井幸彦, 原田敦子：小児水頭症におけるETV閉塞の臨床像と長期管理のあり方。第 回日本脳神経外科学会総会(2013.10.16-18, 横浜)
8. 西山健一, 原田敦子, 佐野正和, 吉村淳一, 藤井幸彦：ProGAVによる小児水頭症の治療成績(ランチョンセミナー)。第41回日本小児神経外科学会(2013.6.7-9, 大阪)
9. 西山健一：小児水頭症：基礎・診断・治療。小児神経外科教育セミナー2013(2013.6.9, 大阪)

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の神経病理所見とビンスワンガー病との比較検討

研究分担者 宮田 元 秋田県立脳血管研究センター 脳神経病理学研究部 部長

研究協力者 龍福雅恵 秋田県立脳血管研究センター 脳神経病理学研究部 研究員

大浜栄作 社会医療法人 倉敷平成病院・倉敷老健 理事, 施設長

研究要旨 本研究班において我々がこれまでに検討した特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) の剖検脳(3症例)の神経病理学的所見をまとめ、さらにiNPHと臨床的類似性を示すビンスワンガー病 (Binswanger disease : BD) (自験23症例)の神経病理学的所見との異同について考察した。

A. 研究目的

iNPHの臨床診断と治療に関する指針「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」改訂第2版(2011年)では、iNPH症候群のなかに「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus : DESH)」という特徴的かつ診断に有用なMRI画像所見を示す一群が規定されるとともに、DESHの所見を伴わないiNPH症候群(non-DESH)が存在する可能性も考慮されている。しかしながらiNPHの剖検例は極めて少なく、その病理所見の詳細は未だ不明である。また本症は脳脊髄液吸収障害に起因する病態とされているが、正常の脳脊髄液循環動態の詳細も未だ明らかにされていない。そこで、本研究班において我々がこれまでに検討した特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) の剖検脳の神経病理学的所見をまとめ、さらにiNPHと臨床的類似性を示すビンスワンガー病 (Binswanger disease : BD) の神経病理学的所見との異同について考察した。

B. 材料と方法

対象：旧ガイドライン(2004年)の診断基準によってiNPHと臨床診断された3症例の剖検脳。いずれの症例も臨床経過を後方視的に再評価した結果、現行のガイドライン第2版によるiNPHの診断基準を満たしていた。全例に高血圧症の既往歴がある。

症例1：死亡時68歳，男性，probable iNPH，全

経過6ヶ月

症例2：死亡時78歳，男性，definite iNPH，全経過2年9ヶ月(LPシャント術後1年4ヶ月)

症例3：死亡時75歳，女性，definite iNPH，全経過15年(初回VPシャント手術より11年，再手術より4年，初回手術後は正常血圧だった)

比較対照：BD剖検例(自験23症例)：死亡時57-92歳(平均74歳)；男性18例，女性5例；罹病期間20ヶ月-15年(平均6年5ヶ月)。5例中4例でVPシャント手術が有効だった。23例中21例(91.3%)に高血圧症の既往歴がある。

C. 研究結果

iNPH剖検脳は肉眼的に全例で高位円蓋部脳溝の狭小化を呈していた。症例1, 2では脳梁の菲薄化に加えV字型変形も見られた。これら2例では組織学的に白質病変が側脳室周囲白質に最も顕著で、次いで大脳深部白質に強く、さらに一部の脳回内白質やU線維にまで及んでいた。一方、症例3では病変が前頭葉円蓋部脳回内白質に最も強く、一部のU線維まで及び、内面が膠原線維で覆われた嚢胞性変化を伴っていた(syringoencephalia)。白質病変部では組織の粗鬆化、有髄線維とオリゴデンドログリアの減少および軽度の斑状グリオーシスを呈していた。また、脳底部主幹動脈の粥状動脈硬化(軽度~中等度)に加えて大脳白質の小動脈硬化、細動脈硬化および毛細血管周囲硬化が認められた。これらの微小血管硬化像は症例1, 2では大脳白質の広範囲に認められたのに対して、症例3では嚢胞

性変化を伴う前頭葉白質病変部とその周囲のくも膜下腔に限局し、他の深部白質や被殻、視床、橋底部には見られなかった。症例3ではさらに静脈周囲硬化も見られた。症例1, 2では大脳基底核や視床に少数のラクナ梗塞が認められたが、症例3ではなかった。小動脈のフィブリノイド変性は症例2でのみ視床の一部に限局性に認められた。全例で、くも膜の癒着や肥厚はなく、病理学的にアルツハイマー病やその他の既知の神経変性疾患は否定的だった。

D. 考察

iNPHの病理・病態解明に関する我々の取り組みは、ビンスワンガー病(Binswanger disease: BD)患者に対する脳室腹腔短絡術の有効性を示した堀川らの報告(新潟医学会雑誌102: 390-398, 1988; 厚生省難治性水頭症調査研究班(班長 森 惟明)編, 「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」にゆーろん社, 東京, p.28, 1998)に端を発している。BDは脳血管性認知症, 脳血管性パーキンソンニズム, あるいは高齢者の歩行障害の原因として、とくに高血圧症の既往を有する高齢者ではありふれた病態である。臨床的にはNPHと同様に歩行障害, 尿失禁, 認知症が三大症状である。NPHに脳室腹腔短絡術が有効であることも以前からよく知られている。以上のような臨床的類似性から、iNPHとBDの異同について両者を神経病理学的に比較検討したところ、自験23例のBD剖検脳には肉眼的に高位円蓋部脳溝の狭小化や局所性脳溝拡大、シルビウス裂拡大といったDESHに特徴的な所見は認められなかった。組織学的にiNPHの白質病変の分布は脳室周囲白質や脳回内白質にも及ぶ点でBDとは異なり、病変部白質におけるグリオーシスはBDに比してやや活発である。白質の微小血管硬化像はBDとiNPHに共通している。しかし、この所見が症例3では嚢胞性変化を伴う白質病変部に限局していることから、iNPH剖検脳で見られる微小血管硬化像は必ずしも高血圧によるものではない可能性が示唆される。

髄液循環動態と脳室拡大に関するhydrodynamic theoryは脳実質内毛細血管による髄液の吸収を前提としている(Greitz D. Neurosurg Rev 27: 145-165, 2004)。この理論に従えば、髄液の吸収は主として血管成分の豊富な灰白質で行われていると考えるのが自然である。しかしながら、iNPH剖検脳における微小血管硬化像は白質に観察され、皮質に

は認められないことから、微小血管硬化のみで髄液吸収障害を説明することは困難である。さらに脳実質の毛細血管内皮細胞ではその解剖学的特徴から「血管内静水圧による濾過」と「血漿膠質浸透圧による吸収」による限定的な水分移動のみが想定される。脳実質内の血管周囲腔はくも膜下腔と連続し、細動脈や細静脈まで存在するが、毛細血管は基底膜を介して直接アストロサイトの終足に接しているため血管周囲腔は存在しない。従って細動脈・毛細血管移行部や毛細血管・細静脈移行部は髄液・間質液移行部と考えられ、髄液循環動態異常に関連して同部に何らかの影響が及ぶ可能性がある。また、髄液は脳室壁上皮細胞間から白質線維間や細胞間隙など脳実質内にも広く浸透し間質液と交通している。

以上のことからiNPH剖検脳で観察された白質の毛細血管周囲硬化は髄液循環動態異常を反映した変化である可能性があり、微小血管硬化が髄液循環動態の異常とともに大脳白質病変の発生に関与している可能性は高いと考える。

E. 結論

iNPHの3剖検例における神経病理学的所見を報告した。大脳白質では広範囲に髄鞘淡明化とグリオーシス、小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化像が認められ、BDの病理所見と共通点はあるものの、病変の性状や病変分布がBDとは異なっていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

宮田 元, 大浜栄作. 特発性正常圧水頭症(iNPH)の神経病理. 老年期認知症研究会誌 Vol.20 No.1: 6-9, 2013

2. 学会発表

宮田 元. 特発性正常圧水頭症(iNPH)の神経病理. 第27回老年期認知症研究会(2013年7月27日, 東京都)

宮田 元, 龍福雅恵, 大浜栄作. 特発性正常圧水頭症(iNPH)の神経病理所見とビンスワンガー病(BD)との異同. 第15回日本正常圧水頭症学会(2014年2月1日, 大阪府)

G. 知的財産権の出願・登録

なし

脳深部刺激療法(DBS)治療を受けたパーキンソン病患者とパーキンソン症状を合併したdefinite iNPH(特発性正常圧水頭症)患者の画像比較

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 iNPHの手術症例の中には、パーキンソン症状を呈するも、パーキンソン病としては非典型的で、画像所見上iNPHを疑うとして脳神経外科に紹介される症例もある。すなわち、パーキンソン症状を伴う脳室拡大症例の中には、シャント反応性のiNPH患者が一定数含まれている可能性が示唆される。DBS治療を行ったパーキンソン病患者とdefinite iNPH患者の画像をretrospectiveに比較検討した結果、パーキンソン症状を合併したdefinite iNPH患者の画像上の特徴は、DBS治療を受けたパーキンソン病患者と比較して、明らかにEvans indexが高く、I-123 MIBG心筋交感神経シンチグラフィで自律神経機能の低下所見を認めないというものであると判明した。これは、パーキンソン症状を呈する患者の中から、シャントで治療可能なiNPH症例を発掘するための手掛かりがなると考える。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)ガイドラインが策定される以前の論文には、正常圧水頭症と診断された患者の4-8割にパーキンソン症状が合併しており、これらの症例に対して、シャント手術を行うことで症状の改善が認められたというものがある^{1,2)}。パーキンソン症状を伴うL-Dopa内服中の脳室拡大症例の中には、シャント反応性のiNPH患者が一定数含まれている可能性が示唆される。脳深部刺激療法(DBS)治療を受けたパーキンソン病患者と、術前にパーキンソン症状を合併していたdefinite iNPH患者の画像をretrospectiveに比較検討し、パーキンソン症状を呈する患者の中から、シャントで治療可能なiNPH症例を発掘するための手掛かりを探索することを目的とした。

B. 研究方法

当院で2013年にDBS治療を受けたパーキンソン病患者17名(DBS群)、ならびに2011年以降、術前にパーキンソン症状を合併していたdefinite iNPH患者3名(shunt群)。それぞれの患者の術前MR/CT画像におけるEvans index, Disproportionately

Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH)所見, iodine-123-meta-iodobenzylguanidine (I-123 MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィについて比較検討した。なお、患者への治療行為において、患者が何ら不利益が被ることがないことを保障すること形で倫理面への配慮を図った。

C. 研究結果

shunt群ではVP shuntを2例でLP shuntを1例で実施した。Evans indexはDBS群で 0.26 ± 0.01 , shunt群で 0.35 ± 0.01 と有意にshunt群で大きかった。iNPHに特徴的とされるDESH所見はshunt群では全例で認められたが、DBS群では17名中4名にしか認めなかった。また、パーキンソン病に特徴的なI-123MIBG心筋交感神経シンチグラフィによる自律神経機能の低下所見は、shunt群では全例で認めなかったが、DBS群では17名中15名に認めた。なお、DBS群でEvans indexが0.3を超えた症例は1例あり、DESHも認めたが、I-123 MIBG心筋交感神経シンチグラフィにおける自律神経機能の低下所見を認めた。

D. 考 察

iNPH患者にパーキンソン症状を認める機序としては、脳室拡大に伴い脳室周囲白質の虚血が生じ、それに伴いnigrostriatal pathway及びcortico-striato-pallido-thalamo-cortical circuitの機能障害が生じることが原因ではないかという報告があり³⁾、近年の報告にも、definiteなiNPHの患者の7割にパーキンソン症状を認め、歩行障害、姿勢不安定、動作緩慢といった症状がシャント手術で改善したとするものがある⁴⁾。以上より、パーキンソン症状を伴う脳室拡大症例の中には、シャント反応性のiNPH患者が一定数含まれている可能性が示唆される。

E. 結 論

パーキンソン症状を合併したdefinite iNPH患者の画像上の特徴は、DBS治療を受けたパーキンソン病患者と比較して、明らかにEvans indexが高く、I-123 MIBG心筋交感神経シンチグラフィで自律神経機能の低下所見を認めないというものであった。これは、パーキンソン症状を呈する患者の中から、シャントで治療可能なiNPH症例を発掘するための手掛かりがなると考える。

1) Jacobs L et al., "Normal-pressure" hydrocephalus. Relationship of clinical and radiographic findings to improvement following shunt surgery. JAMA. 1976 Feb 2; 235(5):510-2.

2) Curran T et al., Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. Mov Disord. 1994 Sep;9(5):508-20.

3) Curran T et al., Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. Mov Disord. 1994 Sep;9(5):508-20.

4) Akiguchi I et al., Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. J Neurol. 2008 Sep;255(9):1392-9. Epub 2008 Jun 27.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Regenerative medicine for epilepsy: from basic research to clinical application.

Yasuhara T, Agari T, ○Kameda M, Kondo A, Kuramoto S, Jing M, Sasaki T, Toyoshima

A, Sasada S, Sato K, Shinko A, Wakamori T, Okuma Y, Miyoshi Y, Tajiri N, Borlongan CV, ○Date I.

Int J Mol Sci. 2013 Nov 28;14(12):23390-401.

2. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats.

Sato K, ○Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, Wang F, Shinko A, Wakamori T, Toyoshima A, Takeuchi H, Sasaki T, Sasada S, Kondo A, Borlongan CV, Matsumae M, ○Date I.

Int J Mol Sci. 2013 Oct 30;14(11):21513-24.

3. Mannitol enhances therapeutic effects of intra-arterial transplantation of mesenchymal stem cells into the brain after traumatic brain injury.

Okuma Y, Wang F, Toyoshima A, ○Kameda M, Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Liu K, Haruma J, Nishibori M, Yasuhara T, ○Date I. Neurosci Lett. 2013 Oct 25;554:156-61.

4. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease.

Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, ○Date I. J Neurosurg. 2013 Oct;119(4):961-5.

2. 学会発表

1. 平成25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, 2013.11

脳深部刺激療法(DBS)治療を受けたパーキンソン病患者とパーキンソン症状を合併したdefinite iNPH(特発性正常圧水頭症)患者の画像比較

○亀田雅博, ○伊達 勲

2. 第6回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会：東京, 2013.12

iNPH手術症例の比較検討—LP shunt firstの方針に変更して—(シンポジウム)○亀田雅博, 菊池陽一郎, 小野成紀, ○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

21世紀以降のINPH前向き臨床試験の比較と日本の現状

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

喜多大輔 金沢大学附属病院 脳神経外科

研究要旨 我が国の前向き臨床試験であるSINPHONIの成果や、日本の特徴として最近LP shuntが増加傾向もあることより、2009および2012よりINPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (JSR of iNPH) IおよびII」を行った。JSRにおいてLP shunt, VP shuntのアウトカムにおける非劣勢を、また、ASD使用における有効性を確認してきた。SINPHONI以降、世界でiNPHの前向き臨床試験としてEU multicenter試験, SVASONA(ドイツ), DEPSS (オランダ)などの成績が出そろい、それらを比較検討し、我が国における今後の臨床試験の方向性を検討した。

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、シャント法、シャントシステム、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。2004から2006に行われた我が国のSINPHONIではVP shuntとCHPVによるshunt診療の前向き研究であり、アウトカム・スケールをmRS、疾患特異的スケールとしてiNPH grading scaleを用いた。JSRでは同様のスケールを用い、術後6ヶ月の時点の評価した。SINPHONI以降、世界でiNPHの前向き臨床試験としてEU multicenter試験, SVASONA(ドイツ), DEPSS (オランダ)などの成績が出そろい、それらを比較検討し、我が国における今後の臨床試験のあり方を検討した。

B. 研究方法

SINPHONI, JSRを含め現在、世界で確認されるiNPHの前向き臨床試験のデザインや成績を比較検討し、残された問題点を洗い出すべく、今後の臨床試験の方向性を検討する。

C. 研究結果

1) SINPHONI (日本)

(研究期間2004~2006. 論文発表2010)

Cohort : VP shunt and CHPV, 100 data set

SINPHONI特徴として画像所見であるDESHを登録基準としており、その成績はShunt responder/術

後1年でmRS 80%/69%, iNPH scaleで89%/77%と良好な成績が確認された。SAEは15例であり、シャント圧設定はQRTに従い調整されており、術後のシャント圧設定変更によりOverdrainage (OD)問題は概ね調整可能で外科的対応は2例と極めて少なかった。

2) EU multicenter study on iNPH

(研究期間2004~2008. 論文発表2012)

Cohort : VP shunt and CHPV 115 data set

International Guidelinesに準拠するも、日本と異なりEvans' indexによる画像基準が中心である。mRSによる1年のアウトカムはmRS 69%, iNPH scale 84%とSINPHONIと同様の成績であった。ただし、28%の患者群に何らかの合併症が確認され、17例(15%)に再shunt術を要しており、圧設定含めてprotocol上の問題点が推定される。

3) SVASONA (ドイツ)

(研究期間2007~2008. 論文発表2013)

RCT : VP shunt. CHPV vs GV 118 data set

圧可変バルブと重力バルブ(GV)でOD問題をテーマにRCTを行ったもので、両者でOutcome (Kiefer scale)には有意差はないものの、QOL scaleであるSF-12では有意差を示せ、OD問題では有意にGVが優れていた。ただし、このバルブにおいても9/60(15%)にOD問題が発生しており、未だ改良が望まれる。

4) DEPSS(オランダ)

(研究期間2003~2006. 論文発表2013)

RCT: VP shunt. STRATA low 30/ high 28 set
両群を3~9ヶ月観察し、改善率には両者に差はなく、ODに関して高圧設定群に優位に少なく、まずは高圧設定からはじめ、状況に合わせて設定圧を低下することを進めている。

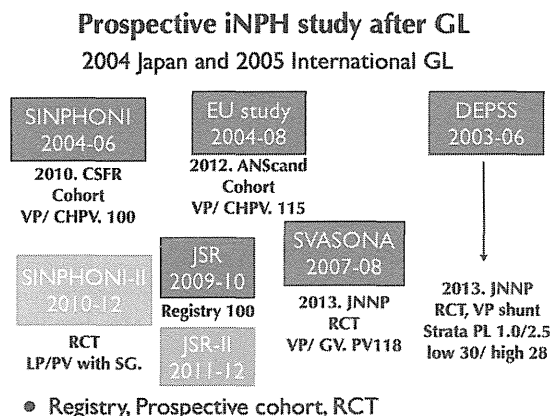
5) JSR(日本)前向き観察研究

(研究期間2009~2010. 学会発表2013)

臨床実地におけるiNPH 100 data set

日本におけるiNPHの登録事業で、JSRでは全体の55%にLP shuntが選択され、その内85%にASDが使用されていた。シャント効果はGS評価でshunt responder 88%, 術後6ヶ月では82%で1段階以上の改善が確認された。画像診断では何らかのDESH所見が98%で確認され、適切にガイドラインに準拠して日常診療が行われていることが推察された。

Fig 1.



D. 考察

今回、SINPHONIを含め最近のiNPH臨床試験における研究デザインや術後成績を比較検討した。Fig 1にその概略を示す。ADLによる概略のoutcomeはmRS、疾患特異的scaleではiNPH scale, Kiefer scaleなどであった。

SINPHONIでは適応基準にDESHがあり、圧設定に関わるprotocolが準備されていたことで、ODに関してもEU study, SVASONAと比べても良好な成績が得られた。SVASONAでは重力バルブを使用するもODはSINPHONI以上に発生しており、圧設定や術後における管理法に問題が残されているようである。DEPSSにおいてもSTRATAを使用しながらまずは高圧設定から始めることを勧めている。JSRではLP shuntがVP shuntに比肩しうるアウトカ

ムであり、また、ASDを使用している症例が多く、OD問題に関わる事例も少なく良好な成績が得られた。現在、日本のSINPHONI-IIやJSR-IIが解析途中であるが、SINPHONI-IIはLP shunt with SG (ASD)であり、JSR-IIはoutcome評価にQOL指標であるEQ-5Dも加えており、今後その解析が待たれる。

以上、2000年に入り臨床研究のデザイン、方法論も熟成され得つつあり、iNPHに関わる研究テーマもこの10年間で移りつつある。画像診断ばかりでなく、シャント機能に関わる

- 1) Programmable valve (PV) の標準化
- 2) PV with ASD の有効性
- 3) VP~LP 非劣性
- 4) Outcome scale: ADL ~ QOL
- 5) 各ASDシステムの特徴理解
- 6) ASDの機能特性に合わせた管理法
- 7) 手術効果維持管理のリハビリ生活支援等、これら種々のテーマを包括的に研究、検討して行くことが今後とも望まれる。

E. 結論

本研究班のJSR事業により日本におけるiNPH診療において適切にガイドラインに準拠して日常診療が行われていることが推察された。また、LP shuntのVP shuntに対する非劣性、ASDの有効性等日本の成績は世界に比肩しうることが確認された。今後はこれまでのADL評価、医療経済効果とともにQOL scaleなどを用いて、より良い包括的iNPH診療に向けた取り組みが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.
 - 2) iNPH診療ガイドライン 第2版 日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会 メヂカルレビュー社 2011.0710.
2. 学会発表
 - 1) Masaaki Hashimoto, Masaichi Miyajima,

Hajime Arai, Hideki Origasa, Isao Date,
Mitsunori Matumae, and for JSR group.

Final Report of Japan shunt Registry
(JSR): especially on shunt route and pressure
setting of programmable valve.

Hydrocephalus 2013 Athens ,1 July.

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術後患者に対する音楽療法の試み

研究分担者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究要旨 iNPH術後患者の内、症状が再増悪、あるいは改善が不十分であった5例に対し音楽療法(90分/回, 1/週, 3ヶ月間)を行い、前後で認知障害, 歩行障害, 介護負担度の変化を検討した。具体的な施術内容は、リズム感醸成のための太鼓叩きや、リズムに合わせた足踏み、好きな歌に合わせた前後左右への体重移動訓練、歌やリズムに合わせた歩行訓練、などである。1クールの音楽療法後、全例でMMSE, FAB, 3mTUGの改善を認め、特にZBIの改善が著明であった。好きな音楽に合わせての訓練による情緒、意欲の改善に加え、体重移動訓練が静歩行から動歩行への転換を促し、また音楽リズムが歩行に際してキューとして働くことなどによる効果と思われた。

A. 研究目的

音楽療法は、音楽を聞いたり演奏したりする際の生理的・心理的・社会的な効果を応用して、心身の健康の回復、向上をはかる事を目的とする補完医療と定義され、認知症やパーキンソン病での効果が認められるとされている。今回われわれはiNPH患者を対象に音楽療法を行う機会を得たので報告する。

B. 研究方法

当院にてiNPHと診断されLPシャントを施行された患者の内、症状が再増悪、或いは効果が不十分と考えられた5名(男4名, 女1名)を対象に、全日本音楽療法学会(理事長: 日野原重明先生)認定の音楽療法士が、週1回、90分のセッションを3ヶ月間行い、施術前後で歩行、認知、およびZBI評価を行った。

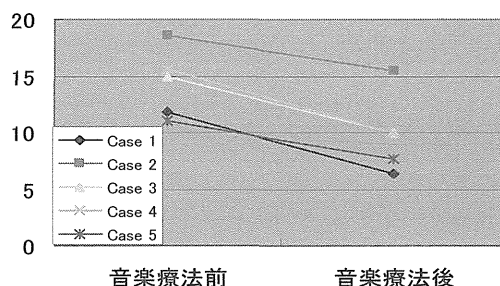
症例	年齢	性別	DESH 所見	術式	術後音楽療法 開始までの期間
1	70	男	±	LP	3M
2	79	男	+	LP	3Y
3	82	男	+	LP	4.5Y
4	80	女	+	LP	1Y
5	78	男	-	LP	3M

具体的施術内容は、リズム感醸成のための太鼓

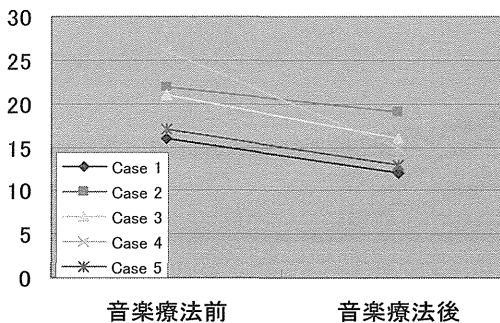
叩きや、リズムに合わせた足踏み、好きな歌に合わせた前後左右への体重移動訓練、歌やリズムに合わせた歩行訓練、などである。

C. 結果

1. 3m TUG: 歩行時間



2. 3m TUG: 歩数

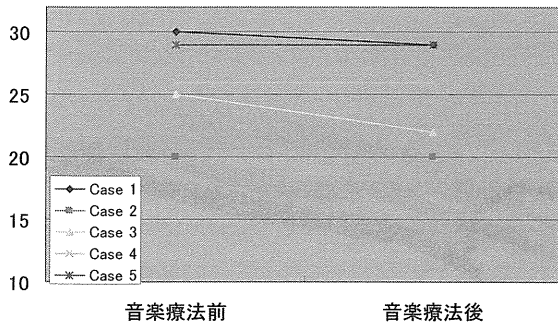


全例で、音楽療法後に歩行時間、歩数の改善を認めた。また本人、家族からもふらつきや突進歩行が改善するとともに、駅までの所要時間短縮、

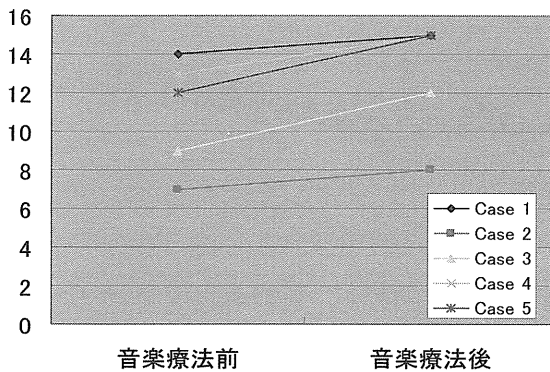
歩行に際し休憩が不要になった、等の意見が聞かれた。

一人暮らしの1名を除き、ZBIは著明に改善し、介護者の負担感は大幅に軽減された。

3. MMSE

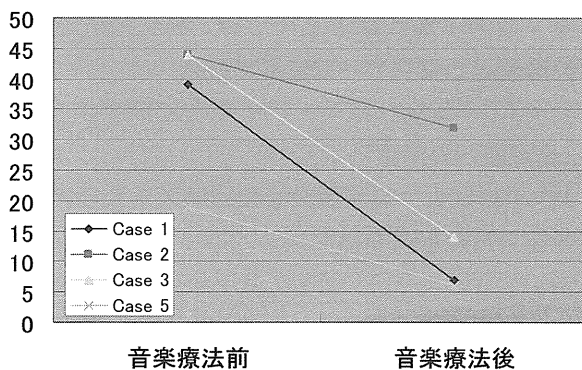


4. FAB



音楽療法後にMMSEの改善は明らかでなかったが、FABは全例で改善した。また本人、家族から意欲や反応性が改善したとの意見が得られた。

5. ZBI



D. 考察

音楽療法による歩行改善は、ガブリエルが述べているように音楽そのものが持つ「動きへの誘因」という性質に加えて、従来の報告にある多発性硬化症やパーキンソン病における歩行改善機序と同様、音楽リズムそのものが歩行に際しての内的キューの役割を果たしていると考えられる。また今回取り入れた体重移動訓練は、iNPHに特徴的な静歩行を動歩行へと変換する有効な手段と考えられる。また、これらの訓練施行時に、音楽療法士が即興で患者の好み、テンポに合わせた演奏を行うことで、心身のリラックス、ひいては情緒面での改善にも繋がったと思われる。さらに、配偶者との共同訓練や、一つ一つの課題を克服して得られる成功体験や、その際に肯定的評価を与えることが訓練意欲上昇に寄与したものと考えられる。

E. まとめ

iNPH患者の中で、症状再燃例、改善不十分であった5例に対し音楽療法を施行したところ、全例で認知障害、歩行障害の改善が見られ、介護負担感の軽減に繋がった。ただ診療/介護報酬化されていない現状では、継続して行うことは困難と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

三宅裕治、他：iNPH術後患者に対する音楽療法の試み。第15回日本正常圧水頭症学会。2014年2月1日大阪(予定)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性正常圧水頭症の前向き観察研究(JSR-II)の 統計解析計画書作成に関する研究

研究分担者 折笠秀樹 富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学
橋本正明 公立能登総合病院脳神経外科
宮嶋雅一 順天堂大学医学部脳神経外科

研究協力者 熊谷直子 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター
松岡 浄 順天堂大学臨床研究センター

研究要旨 特発性正常圧水頭症患者をシャント術後6か月追跡するコホート研究(通称, JSR-II)を平成24年より実施中である。本研究の統計解析計画書(別冊として添付)を事前に作成したので報告する。

A. 研究目的

通称JSR-IIは、Japan Shunt Registry of iNPH for QOLの略である。このJSR-IIでは特発性正常圧水頭症(iNPH)でシャント術を施行した患者を全国から前向きに連続登録し、診療状況及びアウトカムについて明らかにすることを目的とする。また、アウトカム同士の関連性、及び生活の質(QOL)の意義についても明らかにする予定である。有効性アウトカムとしてはModified Rankin Scale (mRS)、iNPH重症度スケール(iNPHGS)、日常生活自立度(ADL)、MMSE、QOL(EQ-5D調査表)を調査し、安全性アウトカムとしては有害事象を中心に調査する。

B. 研究方法

JSR-II研究は前向きコホート研究デザインで実施され、iNPHの症状である歩行障害、認知障害、または尿失禁の一つ以上を認め、かつCT/MRIにて脳室拡大を認めたとうえでシャント術を施行した患者を前向きに連続登録する。その後、術後3か月と6か月の時点で有効性アウトカム(mRS, iNPHGS, ADL, MMSE, QOLなど)を調査する。さらに、術後6か月までに生じた有害事象についても調査する。

目標症例数は500例と設定した。当該患者へ

シャント術を施行し、術前から術後6か月にかけてiNPHGS合計点が1点以上改善することを立証するために必要な症例数として設計した。その際、iNPHGS合計点の変化量に関する標準偏差を5点と仮定し、6か月時のデータが欠落している割合をおよそ20%と仮定した。なお、仮説検証の検出力は80%とした。

JSR-II研究実施計画書に基づき、詳細な統計解析計画書Version 1.0を作成することが本研究の目的である。研究実施計画書をはじめ、臨床研究者や統計担当者との意見も一部参考にした。

(倫理面への配慮)

JSR-II研究は、実施施設または順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

JSR-II研究の統計解析計画書Version 1.0を作成したので、その内容について述べる。

1) ベースラインデータの解析

患者背景データの解析、シャント診療実態データの解析、画像所見データの解析、そしてアウトカム(mRS, iNPHGS, MMSE, ADL, EQ-5D)ベースライン値の解析を実施する計画である。すべて記述統計に留める。

2) アウトカムに関する解析

アウトカムであるmRS, iNPHGS, 3m往復歩行, MMSE, 頭痛スケール, 日常生活自立度(ADL), 家族のQOLについて, Tap test前・後, 退院時, 3か月時, 6か月時にかけての推移を図示する。また, Tap test前から3か月時及び6か月時へかけての変化量に関する記述統計量を算出する。EQ-5DによるQOL及びEvans indexについては, Tap test前から6か月時への変化量について算出する。さらに, 髄液排液効果の有無, Shunt効果については, 有効率を算出する。有害事象の発現率及び重篤な有害事象の発現率を算出する。

3) 仮説検証のための解析

現段階で想定した3つの解析を計画した。第一はシャント術の有効性に関する解析である。症例数設計の根拠としたiNPHGS合計点の変化量に関する推計をはじめ, 有効性の諸項目に関する推計を含む。第二はシャント術の有効性を修飾する要因分析である。これについては, さまざまの事前設定したサブグループ解析を通じて検証する。最後に, アウトカム同士の関連分析であるが, 主にiNPHGS, mRS, ADL, QOL同士の相関分析を通じ, 当該患者のQOLがどういった位置づけにあるかを分析する。

D. 考察

JSR-IIは大規模コホート研究であり, そこから得られる知見は多様である。今回作成した統計解析計画書をさらに製錬していくつもりである。

E. 結論

JSR-II研究の統計解析計画書を事前に作成したので報告した。

F. 研究発表

1. 折笠秀樹(監訳): 臨床研究を正しく評価するには: Dr.ファーバーグが教える26のポイント. 東京: ライフサイエンス出版, 2013 Jul.
2. Sumi S, Origasa H, Houkin K, Terayama Y, Uchiyama S, Daida H, Shigematsu H, Goto S, Tanaka K, Miyamoto S, Minematsu K, Matsumoto M, Okada Y, Sato M, Suzuki N: A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: Development and validation. International Journal of Stroke, 8(4): 251-257, 2013 Jun.
3. Origasa H, Lee SH, Nakagawa H, Kumagai N, Fuse H, Tobe K: Pioglitazone use and bladder cancer: hospital-based results from a nested case-control study in Japan. Jpn Pharmacol Ther, 41(7):663-667, 2013 Jul.
4. Kumagai N, Origasa H, Nagao T, Takekawa H, Okuhara Y, Yamaguchi T: Prognostic significance of smoking in patients with acute ischemic stroke within 3 months of onset. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 22(6): 792-798, 2013 Aug.
5. Inoue H, Okamura K, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H, Kumagai N, et al.: Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. Circulation Journal, 77(9):2264-2270, 2013 Sep.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

「種々の背景を有す非iNPH症例：今後の治療をどうすべきか」

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 澤浦宏明 鎌ヶ谷総合病院 脳神経外科

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

森 朋子 鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター・難病脳内科

研究要旨 Tap testで効果を認めた37例について、DESH所見を基に3群に分け各群間に差異があるかどうか、およびTap test後の治療状況・歩行改善状況の検討を行った。年齢のみ有意差を認めるものがあつたが、性別、3m TUG、画像検査(Evans Index(EI), callosal angle(CA))では有意差を認めなかつた。高位円蓋部狭小化所見(HCT)なしと判断したもので、手術後に軽度だが脳溝の拡大した症例があり、HCTの判断が難しい例が存在した。HCTの改善した症例の方が歩行状態の改善を認める例が多かつたが、有意差を認めなかつた。Non DESH群で手術をせずに東洋医学的アプローチで長期にわたり良好な歩行状態を維持している症例を認めた。

A. 研究目的

DESH所見の重要性は明らかであるが、non DESH例においてもシャント術が効果を示す例も指摘されている。これらを正確に診断し、より良い治療に導いていくことが求められている。当院では平成21年より脳外科、神経内科と神経心理が連携した水頭症外来を開設し、種々のNPH症例に対してTap testを積極的に実施している。本研究はこれらの検査所見、治療経過を集計し、今後のNPH診断・治療戦略に資することを目的とした。

B. 研究方法

対象は2009年2月以降、Tap testにて歩行障害の改善を見た37例である。DESHが18例、non-DESHが19例であり、高度白質変性を認める7例をnon-DESH A群(A群)とし、高度白質変性を認めなかつた12例をnon-DESH B群(B群)とした。性別は男性24例、女性13例で、年齢は男性平均76.5才、女性平均75才である。各群においてTap test前の①年齢・性別、②3m TUG結果、③画像検査について群間に差異がないかどうかの検討を行った。さらにTap test後のVP shunt施行状況と、shunt手術例における術前後の歩行改善度と画像の変化を調査し、

各群の特徴を検討した。

C. 結果

群別の男性の割合は61.1%、71.5%、66.6%で、男女比に有意差はなかつた。年齢はDESH、B群、A群の順であり、Mann-Whitney検定でDESHとA群の間に有意差($P<0.05$)を認めた。3m TUGの結果はDESHの平均15.7秒、B群18.1秒、A群26.4秒であつた。検査不能例がDESHに1例、A群に2例、B群に1例認められたので、3m TUGで20秒以上かかつた例についても統計学的に比較したが、有意差は認めなかつた。EIとCAではDESHのEIが35.25%で最も大きく、CAは94.2度最も小さかつた。逆にA群でEIが32.3%と小さく、CAが114.2と大きくなつていた。B群はその間の値を示していた。両値とも有意差は認めなかつた。VP Shunt実施率は経過観察中の症例を除き、DESH 91.4%(16/17例)、A群50%(2/4例)、B群70%(7/10例)であり、手術を施行していない例が存在した。Non DESH群で虚血性心疾患のため手術を施行せず、鍼灸、五苓散を含めた漢方治療や、リハビリテーションなどの複合的アプローチを用い、Tap testより28か月経過した段階でも非常に良好な状況を維持している例と82歳女