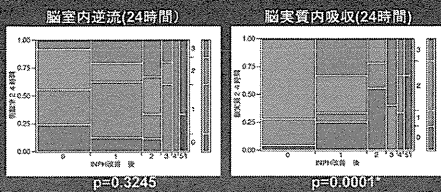


## CTC: 脳室内逆流と脳実質流入の比較

神田学院大学 医学部  
川口脳神経外科 Data 解析

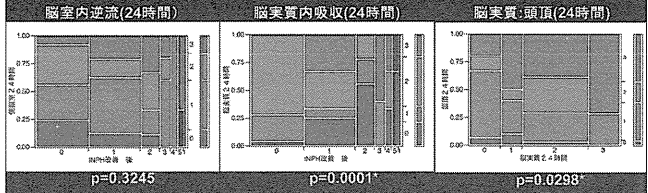


- 脳室内逆流では逆流の高度な例ほど高い改善例が増える傾向にあるが、有意差はない
- 脳実質内では吸収の少ない例ほど改善度が高い例が多く、有意差を認める
- 頭頂部(脳溝)に造影剤が多いほど、脳実質内に吸収されている

脳実質内への吸収が少ない例ほどシャント効果が大きい  
——INPHでは脳実質の髄液吸収能が低下

## CTC: 脳室内逆流と脳実質流入の比較

神田学院大学 医学部  
川口脳神経外科 Data 解析



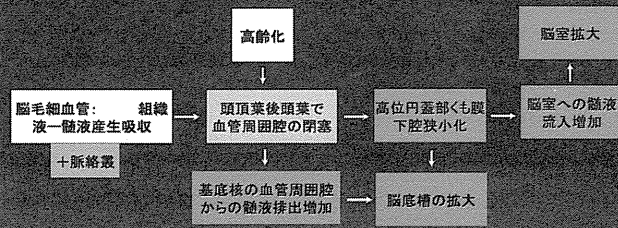
- 脳室内逆流では逆流の高度な例ほど高い改善例が増える傾向にあるが、有意差はない
- 脳実質内吸収では吸収の少ない例ほど改善度が高い例が多く、有意差を認める
- 頭頂部(脳溝)に造影剤が多いほど、脳実質内に吸収されている

脳実質内の吸収が少ない例ほどシャント効果が大きい  
——脳実質の髄液吸収能が低下

## lacuna or not?



## DESHの作業仮説



AVM(無症候群)が存在するのでも頭頂後頭部血管周囲腔の閉塞が先行するからではないか?

くも膜下腔の髄液がどこから供給されるかが今後の研究対象

## 結語

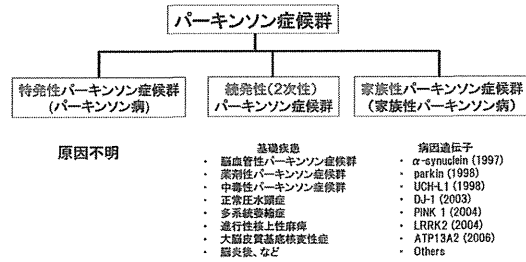
- INPHの病態には、高齢化に伴う脳実質内の病態を考慮する必要がある
- 髄液供給路としての血管周囲腔の研究が必要である

# 本邦および国外における 正常圧水頭症の家族内発症例

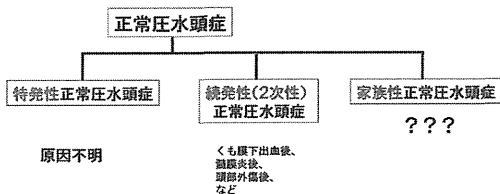
加藤丈夫(1)、高橋賛美(1)、佐藤秀則(1)、森本芳郎(2)、小野慎治(2)、  
宮嶋雅一(3)、新井一(3)、岐島直之(4)、桑名信匡(4)、見嶋光信(5)、  
山田晋也(6)、青木和哉(7)、Ming-Jen Lee(8)、Evangelia Liouta(9)

(1)山形大学第三内科、(2)長崎大学精神科、(3)順天堂大学脳神経外科、  
(4)東京共済病院脳神経外科、(5)恵み野病院脳神経外科、  
(6)東海大学大磯病院脳神経外科、(7)東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科、  
(8)Department of Neurology, National Taiwan University, Taipei、  
(9)Hellenic Center for Neurosurgical Research, Athens

# 疾患の分類 (パーキンソン症候群を例にして)



# 正常圧水頭症の分類



# Familial adult-onset NPH

| Authors, year         | Countries | Number of patients                                  | Types of hydrocephalus                       | Shunt effect | Mode of inheritance |
|-----------------------|-----------|---|--|--------------|---------------------|
| Portenoy et al, 1984  | USA       | 2 cases (siblings)                                  | 遺伝因子?<br>共通の環境因子?                            |              | ?                   |
| Cusimano et al, 2011  | Canada    | 2 cases (siblings)                                  |  |              |                     |
| Takahashi et al, 2011 | Japan     | 8 cases, 3 generations                              | 特発性NPHと区別がつかないNPHが<br>遺伝子異常で発症することを示した初めての報告 |              |                     |
| McGirr et al, 2012    | Canada    | 4 cases in 2 generations (proband, uncle & cousins) | communicating                                | +            | not determined      |

# 目的

国内外の家族内発症のNPH例を収集

# 結果

# 国内のNPHの家族内発症例 (山形家系)

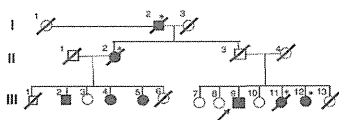
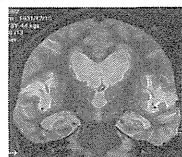
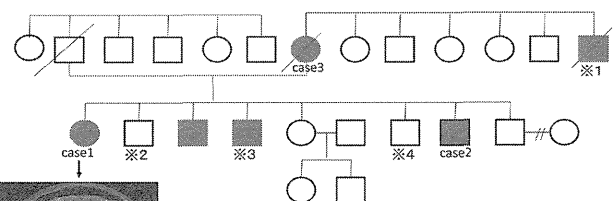


Fig. 1. Pedigree of the family. (○/□): normal woman/man, (●/■): woman/man with normal pressure hydrocephalus (NPH), (○/■\*): woman/man with suspicious NPH based on medical interview, (○/□): dead. The arrow (III-9) indicates the proband.

Takahashi et al: Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: A novel subgroup of NPH. *J Neurol Sci* 308:149-151:2011.



# 国内のNPHの家族内発症例 (長崎家系)



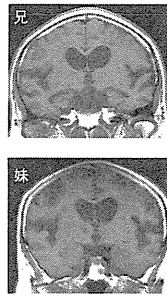
Case 1 55歳 女性  
高次脳機能障害(+), 歩行障害(+), 尿失禁(+)  
Tap testで3回は改善

(長崎大学精神科 森本芳郎先生より提供)

## 国内のNPHの家族内発症例

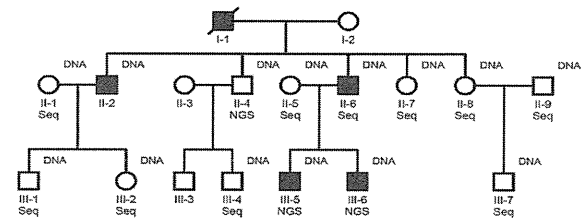
(同胞例・親子)

|   | 提供者(地域)   | 同胞/親子(年齢)                       |
|---|-----------|---------------------------------|
| 1 | 岐阜・桑名(東京) | 兄(76)・弟(73)                     |
| 2 | 岐阜・桑名(東京) | 兄(75)<br>弟:他院で手術                |
| 3 | 宮崎・新井(東京) | 弟:他院で診察                         |
| 4 | 宮崎・新井(東京) | 弟<br>兄:10年前死亡                   |
| 5 | 青木(東京)    | 兄(80)・弟(77)                     |
| 6 | 山田(神奈川県)  | 弟(78)<br>兄(87):車中で死亡            |
| 7 | 貝嶋(北海道)   | 兄(70)・妹(67)                     |
| 8 | 高橋(山形)    | 母(74): def. INPH<br>娘(50): AVIM |



## 国外のNPHの家族内発症例

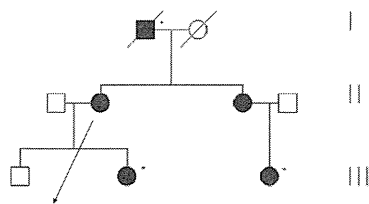
(台湾家系)



Personal communication with Dr. Ming-Jen Lee, Department of Neurology, National Taiwan University School of Medicine, Taipei, Taiwan

## 国外のNPHの家族内発症例

(ギリシャ家系)

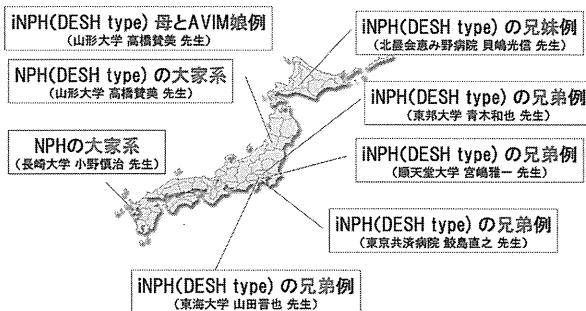


71歳 女性 (Evans index: 0.32)  
45歳より尿失禁(+)  
3年前より高次脳機能障害(+), 歩行障害(+)  
Shunt術で3徴は改善

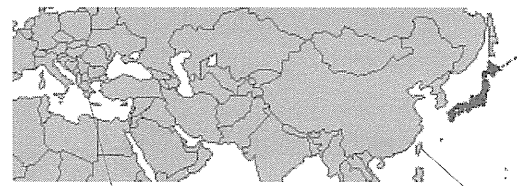
Evangelia Liouta et al: A novel case of familial normal pressure hydrocephalus.  
5th International Meeting on Hydrocephalus.  
29 June-2 July 2013, Athens

## 結果のまとめ

## 国内のNPHの家族内発症例

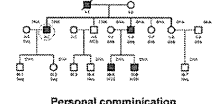


## 国外のNPHの家族内発症例



ギリシャ: 3世代 にわたり  
5人の発症者がいる1家系

台湾: 3世代 にわたり  
5人の発症者がいる1家系



## 結論

1. 家族歴を詳細に取ることにより、特発性NPHと診断されていた患者の中に、家族性NPHが存在する可能性が示唆された。
2. 遺伝子の突然変異により、特発性NPHと区別がつかないNPHが発症することが示唆された。
3. NPHの分類に、「特発性」と「続発性」以外に、今後、「家族性」を加える必要があると思われる。

## DESH所見は家族性か？

高橋真美 公平琢宗 岡田弘明 橋本龍佑 山口佳樹 佐藤孝則  
佐藤裕康 母谷治子 小山悠吾 和田学 川越誠 加藤丈夫  
山形大学医学部第三内科講座

- ◎ 2012年、McGirrとCusimanoは正常圧水頭症患者の血縁者は三徴のうち二つ以上を有する率が、対照群に比べ多いことを報告した
- ◎ 孤発性と思われていたiNPH患者に遺伝的素因が関連する可能性を示唆する
- ◎ これまでiNPH患者血縁者の画像的な検討は行われていない

### 背景 (1)

McGirrとCusimanoの報告、2012

iNPH発症者20人の一親等血縁者 (140人) vs 対照例21人の血縁者(151人)について比較

- ◎ 歩行障害12.1% vs 5.3%, 排尿障害9.3% vs 5.3%, 記憶障害 13.6% vs 4.0%
  - ◎ 歩行障害と排尿障害 4.3% vs 0.7%, 歩行障害と記憶障害 4.3% vs 0.0%, 記憶障害と排尿障害 4.3% vs 0.0%
  - ◎ 全症状 2.9% vs 0.0% 2つ以上の症状 7.1% vs 0.7%
- 有意にiNPH患者の血縁者で症状を呈する率が高い

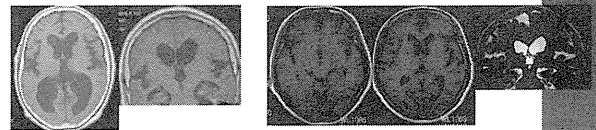
NPHに遺伝的素因の関与の可能性がある

- ◎ 画像による検証はまだ報告されていない

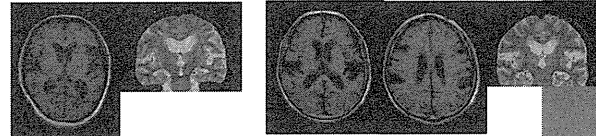
### 背景 (2)

当科で経験したDESH血縁者例

- ・ 家族性正常圧水頭症家系 (画像を確認した6人)
- ・ iNPH母, AVIM娘例 (74歳, 50歳)



- ・ AVIM従兄弟例 (74歳, 81歳)



### 目的

- ◎ DESHは家族性に出現するかを検討する

### 方法

2011年3月から2013年9月に当院でシャント術を施行したdefinite iNPH患者のうち協力の得られた6人の血縁者について診察とMRI (T1, T2, FLAIR水平断とT1冠状断) を施行 (山形大学医学部倫理委員会承認)

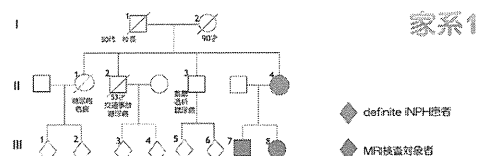
DESHの判断の基準 (佐々木真理先生案)

|    | 1) 脳室                      | 2) 高位円蓋部・正中部のくも膜下腔              | 3) シルビウス裂 |
|----|----------------------------|---------------------------------|-----------|
| a. | Evans index > 0.3 の脳室拡大    | 狭小化 (Tight high convexity; THC) | 拡大        |
| b. | 脳室拡大はあるが Evans index ≤ 0.3 | 狭小化も拡大もない                       | 拡大も狭小化もない |
| c. | 脳室拡大がない                    | 拡大                              | 狭小化       |

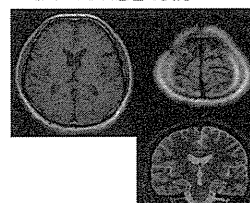
DESH: aが3 incomplete DESH: aが2, bが1 non-DESH: それ以外

### 結果

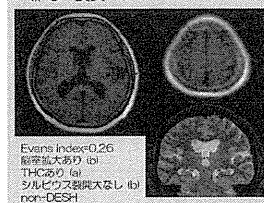
- ◎ definite iNPH患者6例 (家系1から6)の血縁者14人につき MRI検査、および可能な限り問診と診察を施行

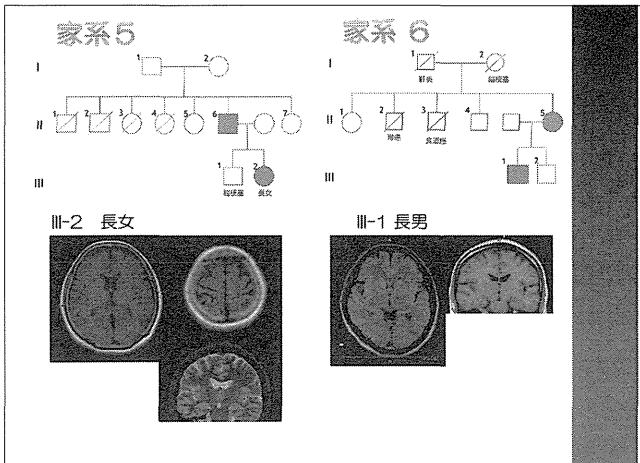
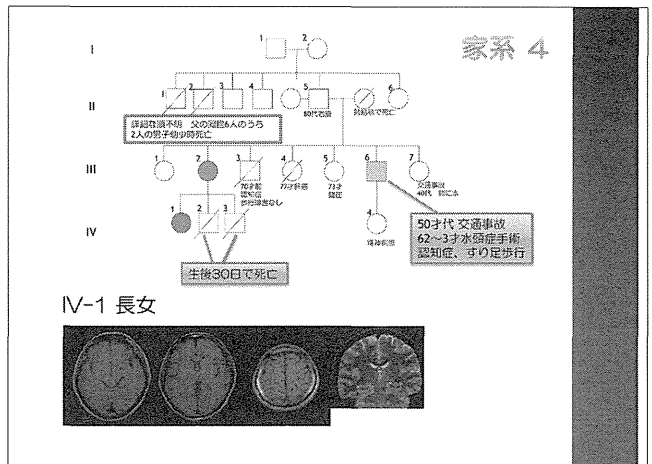
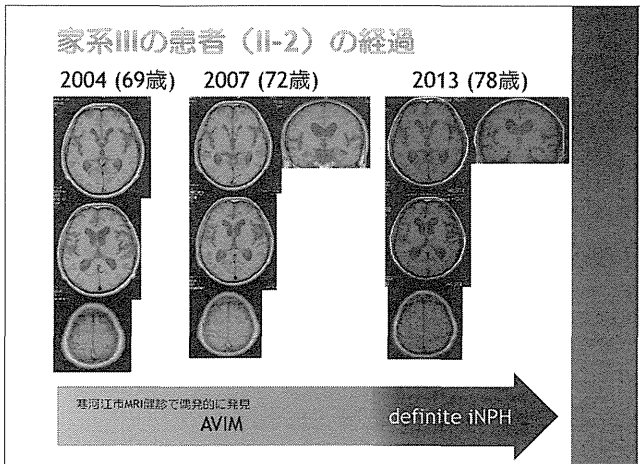
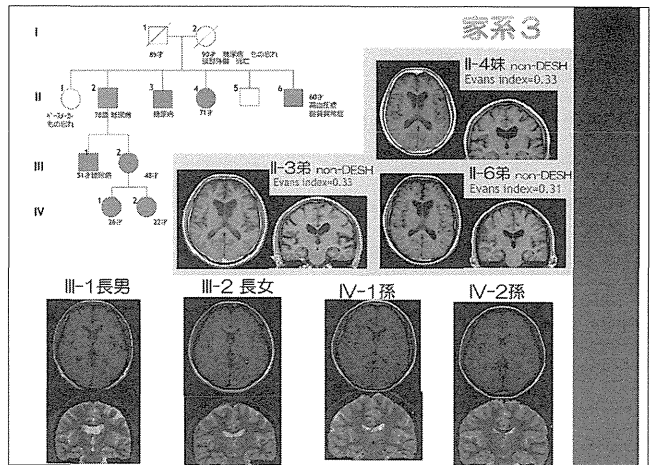
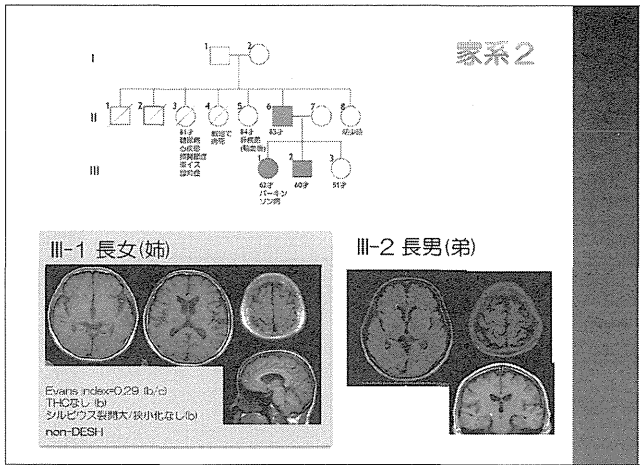


III-7 NPH患者の長男



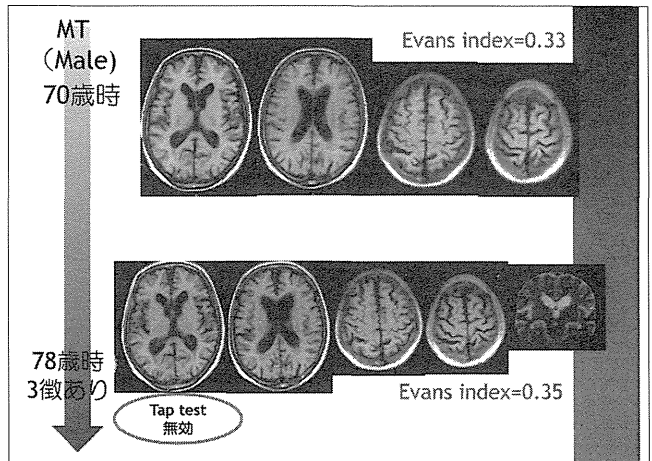
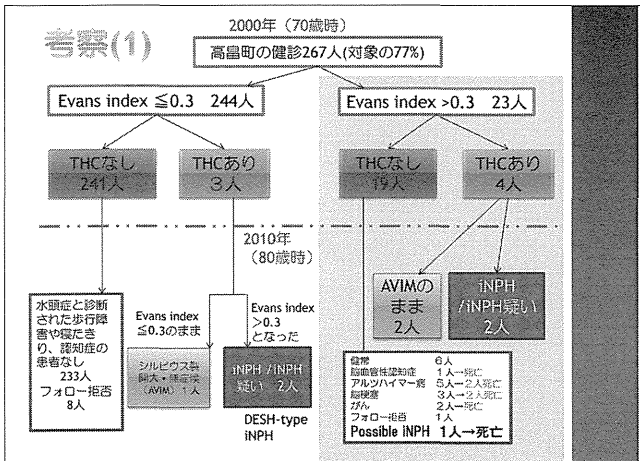
III-8 長女





### まとめ

- ◎ 6家系14人のMRIを調べた
- ◎ そのうち3人の同胞を調べ、全例にEvans index>0.3の脳室拡大があったもののいずれも non-DESH typeであった
- ◎ 子の世代11人を調べ、2人に脳室拡大が疑われたものの、Evans indexは0.3未満であった
- ◎ また症例4の弟は水頭症の手術を受けていた



## 考察(2)

- ◎ definite iNPH6人の血縁者14人のうち、同胞3人中全例がEvans index>0.3であった  
子の世代では11人中2人に脳室拡大が疑われた  
いずれもnon-DESHであった
- ◎ 検討した血縁者は同胞も含め患者より年齢が低い  
iNPHに関連する症状は認められないが今後の発症もあり得る

## 結語

特発性正常圧水頭症患者の家族に画像検査を行い、脳室拡大を呈する血縁者が存在した

今回の検索対象者中にはDESH所見は認められなかったがさらなる検索が必要である

脳脊髄圧波形解析による頭蓋内コンプライアンス評価の試み  
水頭症実験動物モデルにおける頭蓋内圧波形解析の評価

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科  
大塩恒太郎 小野寺英孝

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究 2013-11

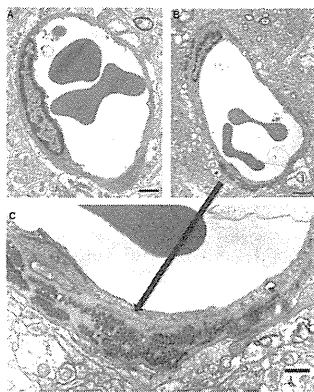
【目的】我々は自然発症型糖尿病モデルratの脳組織学的変化として、脳細動脈レベルにおける基底膜の変化の評価と、頭蓋内圧波形解析による脳コンプライアンスの評価を研究してきた。

これまでの報告で、糖尿病による形態変化として、電子顕微鏡レベルにおける基底膜の肥厚ならびに線維化増生を報告し、且つ頭蓋内圧波形解析を用いてDMラットの脳コンプライアンス低下の根拠として頭蓋内圧微小成分U2/U1比の上昇が挙げられると報告をおこなった。

同様の基底膜肥厚性変化、頭蓋内コンプライアンスの変化が、自然発症型高血圧ラットでも認められるのかについて評価を行った。

特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究

"ICPWF and Morphology in DM"



Photomicrograph of the ultra structure of the microvasculature from control rats (A) and DM rats (B). The basement membrane from DM rats (C) is thickened and fibrous collagen is observed internally within the basement membrane.  
Bars: A, B: 1  $\mu$ m; C: 0.5  $\mu$ m

"Intracranial Elasticity"

The pathological changes of Basement membrane thickning in past reports.

| Disease      | Pathological findings |              |
|--------------|-----------------------|--------------|
| Hypertension | Reduplication         | ?            |
| DM           | Reduplication         | Collagenosis |
| Aging        |                       | Collagenosis |

DM may accelerate the aging process?

## 【対象と方法】

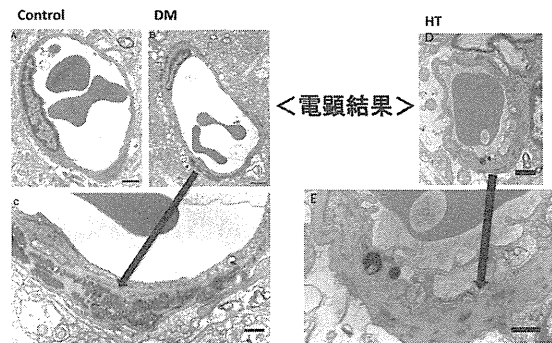
週齢67週の自然発症高血圧ラット (spontaneous hypertension rat: SHR) を用い、電顕病理組織学的検討を行った。特に細小動脈の変化を観察すべく、0.2% oolong tea extract (OTE)を行った。

SHR (spontaneous hypertension rats); Three male SHR rats (diabetic strain of Wistar Kyoto (WKY) rats, originally supplied by Dr. K Okamoto (Kinki University).

Male systolic BP 160mmHg (@ 4months of age)

67 週齢 体重 350~450g

特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究



Photomicrograph of the ultra structure of the microvasculature from control rats (A), DM rats (B) HT rats (D). The basement membrane from DM rats and HT rats (C) is thickened and fibrous collagen is observed internally within the basement membrane. Bars: A, B, D: 1  $\mu$ m; C, E: 0.5  $\mu$ m

特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究

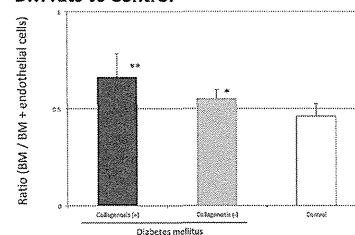
## 【結果】

The pathological changes of Basement membrane thickning in this reports.

- 電顕の病理組織検討では脳細動脈において基底膜肥厚の所見を認めた。また、OTE染色にて肥厚した基底膜内に線維化構造の増生を認めた。

| Disease      | Pathological findings |              |
|--------------|-----------------------|--------------|
| Hypertension | Reduplication         | Collagenosis |
| DM           | Reduplication         | Collagenosis |
| Aging        |                       | Collagenosis |

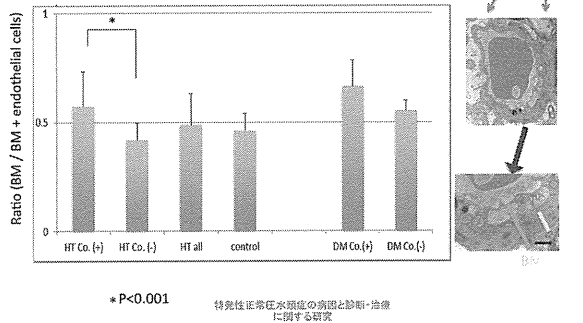
Analysis of basement membrane thickness.  
DM rats vs Control



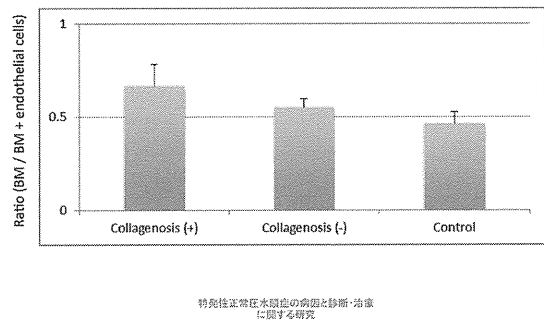
The white box indicates the control rats. The diabetic rats were divided into with changes of collagenosis (black box) and without fibrous collagen (gray box) (p < 0.01, p < 0.05, respectively).



### Analysis of basement membrane thickness. HT vs control vs DM



### Analysis of basement membrane thickness in SHR



### Materials and Methods (Increase of ICP)

#### Animals

Control rats: Three male Sprague-Dawley rats (60 weeks old; weight range: 880–1040 g)  
SHR (spontaneous hypertension rats); Three male SHR rats Wistar Kyoto (WKY) rats (74 weeks old; weight range: 350–450 g)

#### Intracranial Pressure

ICP was measured using a modified continuous flow injection method.  
Representative graph demonstrating an ICP pulse wave form. Artificial CSF was infused continuously into the lateral ventricle via a needle to obtain constant ICP. The infusion rate was transiently increased from 5 to 30  $\mu\text{l min}^{-1}$  (arrows) resulting in a step-wise increase of ICP.

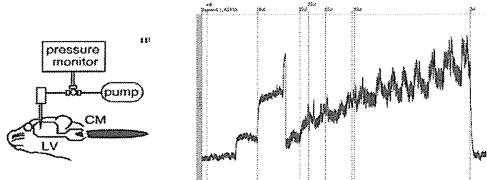
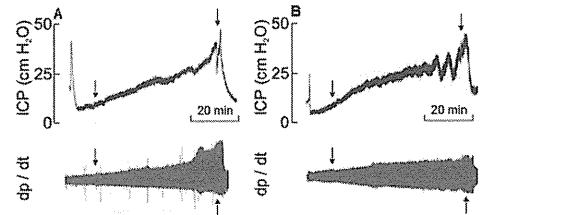


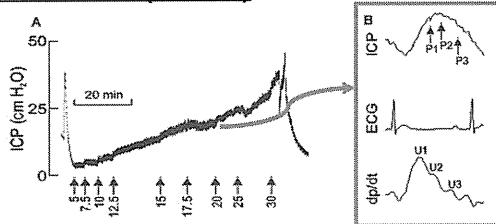
Fig. The control (A) and DM (B) rats were compared in terms of ICP



The dp/dt data at higher ICPs demonstrate an increase in the control rats and a stable response in DM rats.

The dp/dt wave pattern of hypertension rat resembles the DM rat's one.

### ICP wave form (ICPWF)



P1; the cardiac output and reflects intracranial vascular compliance  
P2 and P3; the cerebral bulk compliance including the brain substance, CSF, and the cerebrovascular capacity  
= the measurement of intracranial compliance

Hashimoto M et al.; Intracranial Pressure VIII: Springer-Verlag, 1989, 225-227  
Hashimoto M et al.; Intracranial Pressure VIII: Springer-Verlag, 1993, 367-371

### SHR

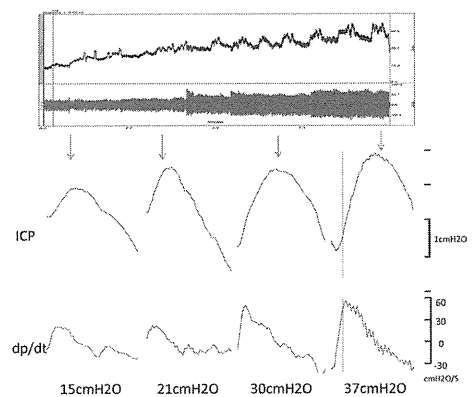
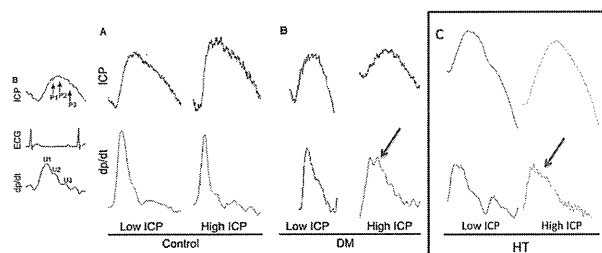


Fig. The ICP pulse wave forms and dp/dt curves generated at the low ICP and high ICP were compared in the control (A), DM (B) and HT (C) rats.



### 【結果まとめ】

- 糖尿病モデルラットの病期進行にともない確認された基底膜の肥厚所見ならびにOTE染色で確認される線維化組織の増生は、高血圧モデルラットにおいても確認された。
- また、の評価として行った頭蓋内圧波形解析の結果は糖尿病モデルと同様、高頭蓋内圧時にICP波形上のP2上昇、微分波形上のU1低下、U2上昇の所見が顕著となって示された。

特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究

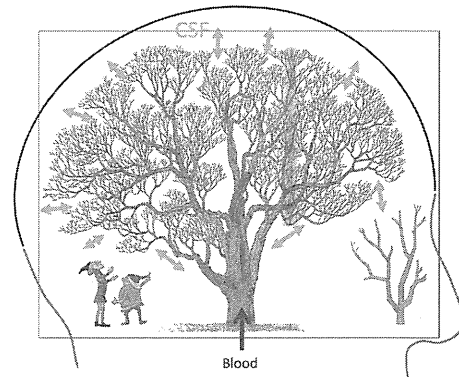


## 【結論】

- 高血圧モデルにおいても、加齢、アルツハイマー病で認められる変化、すなわち脳細動脈レベルでの基底膜の“肥厚”と“線維化”所見が糖尿病モデル同様、比較的若年で認められる。
- 高血圧ラットにおける頭蓋内圧波形解析の結果も、糖尿病ラットに類似し、頭蓋内コンプライアンス低下を示唆する結果が再現された。

特発性正常圧水頭症の病態と診断・治療に関する研究

The image of intracranial compliance via small vascular structure.



## 特発性正常圧水頭症の神経病理所見と ビンズワンガー病との比較検討

宮田 元<sup>1)</sup>, 龍福雅恵<sup>1)</sup>, 大浜栄作<sup>2)</sup>

- 1) 秋田県立脳血管研究センター 脳神経病理学研究部  
2) 社会医療法人 倉敷平成病院・倉敷老健

## iNPHのリスクファクター

1. 高血圧
2. 糖尿病
3. 低HDLコレステロール

病態機序に血管障害が関与している可能性が指摘されている

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン(第2版, 2011年)

## Autopsy cases of iNPH in the literature

|   |    |
|---|----|
| 1) Meningitis                           | 1  |
| 2) Parkinson's disease                  | 1  |
| 3) Progressive supranuclear palsy       | 1  |
| 4) Alzheimer's disease                  | 6  |
| 5) Another primary degenerative disease | 4  |
| 6) Hypertensive cerebrovascular disease | 12 |
| 7) Binswanger's disease                 | 1  |

大浜ら. 特発性正常圧水頭症の病態と治療指針. 1993より改変

## Three autopsy cases of iNPH

### Population characteristics

| 年齢  | 性 | 診断       | 罹病期間                       | 手術                           | 高血圧                    |
|-----|---|----------|----------------------------|------------------------------|------------------------|
| 68歳 | 男 | probable | 6ヶ月                        | なし                           | あり<br>詳細不明             |
| 78歳 | 男 | definite | 2年9ヶ月<br>手術後1年4ヶ月          | LP-shunt<br>有効               | あり<br>詳細不明             |
| 75歳 | 女 | definite | 15年<br>初回手術後11年<br>追加手術後4年 | VP-shunt<br>初回手術有効<br>追加手術無効 | あり<br>手術後11年間<br>は正常血圧 |

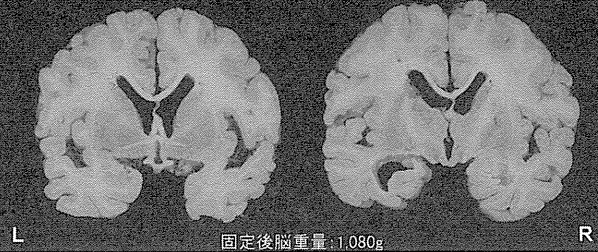
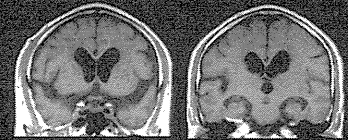
## iNPHの神経病理学的特徴～Binswanger病との比較～

|                           | iNPH                       | Binswanger's disease  |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
| DESHの肉眼所見                 | あり                         | なし (自験23例)            |
| 大脳白質病変                    | 脳室周囲, 深部, 脳回内白質            | 深部白質                  |
| U線維                       | 病変になり得る                    | 保たれる                  |
| 内面を膠原線維で覆われた囊胞性変化         | あり得る                       | なし                    |
| アテローム硬化                   | あり                         | あり                    |
| 小動脈・細動脈硬化<br>毛細血管周囲硬化     | 病変部白質, くも膜下腔               | 深部白質, 基底核, 視床,<br>橋底部 |
| フィブリノイド変性<br>血管壊死<br>小動脈瘤 | 3例中1例のみに<br>ごく軽度のフィブリノイド変性 | 顕著                    |
| ラクナ梗塞                     | (-)～軽微                     | 多い (22/23例)           |

## CASE 1: 68M, probable iNPH, 6 months clinical course

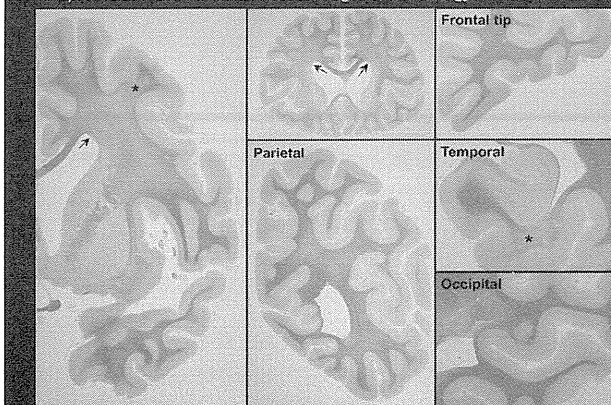
### AUTOPSY FINDINGS

- 1) 外表所見に特記すべき異常なし
- 2) 頭蓋内圧亢進所見なし
- 3) くも膜の肥厚や癒着なし
- 4) DESHの所見



### Loss of myelin staining in ...

- 1) cerebral deep and periventricular white matter : F>O>F-tip, T
- 2) convolutional white matter : frontal, cingulate, fusiform gyrus



## Mild rarefaction and gliosis / frontal deep white matter

