

症例1, 2のまとめ

1. 大脳白質変性と小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化はビンスワンガー病の病理像と共通
2. 白質, 基底核, 視床のラクナ梗塞や高血圧性血管症(フィブリノイド変性など)は軽微で, ビンスワンガー病ほどでない
3. 白質病変の分布はビンスワンガー病とは異なっている

ビンスワンガー病: 白質, 基底核, 視床に多発性ラクナ梗塞(22/23例)

脳回内白質は保たれる 細動脈硬化

CASE 3: 75F, definite INPH, 15 years clinical course

固定後脳重量920g
 脳室拡大: 中等度
 脳溝はむしろ閉塞
 前頭葉脳回内白質に
 嚢胞性変化

病変は前頭葉(円蓋部脳回内白質)に強く, U線維も病変に陥っている

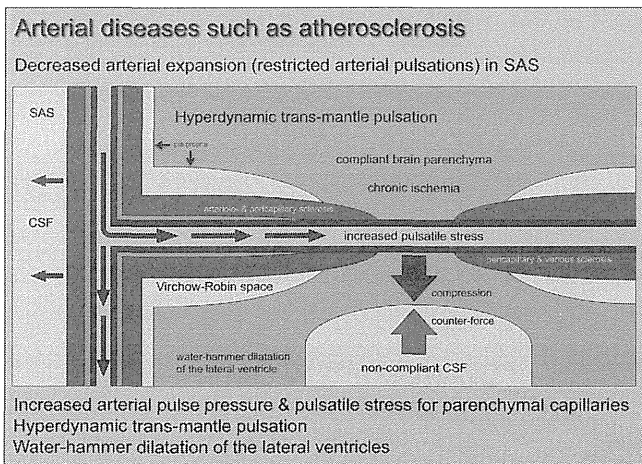
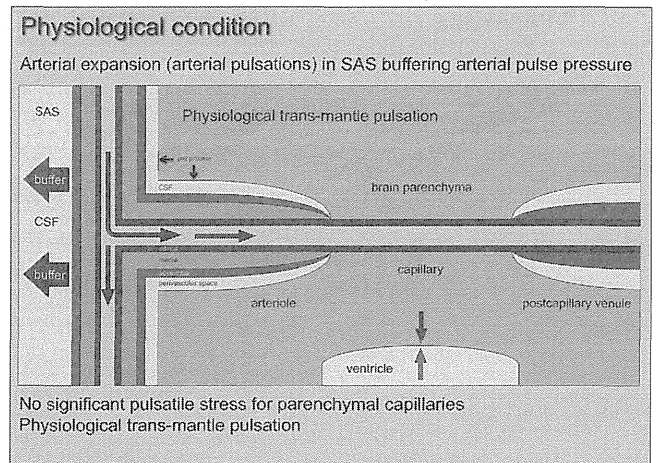
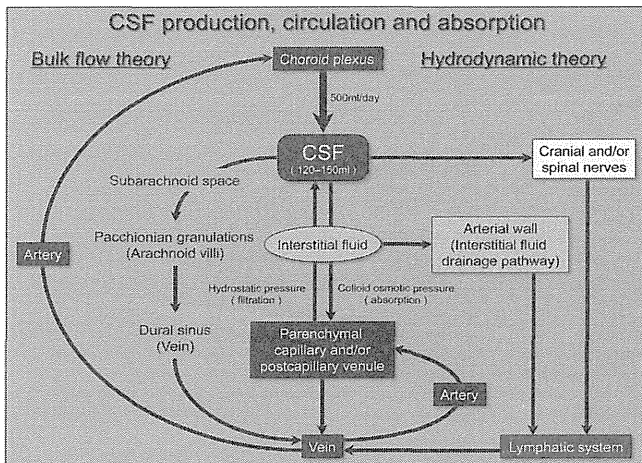
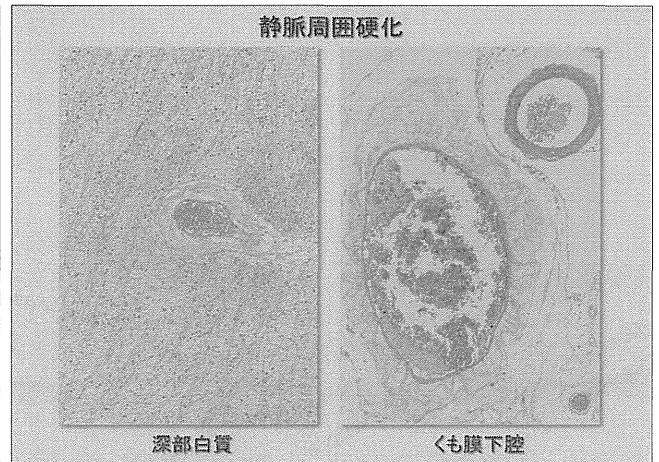
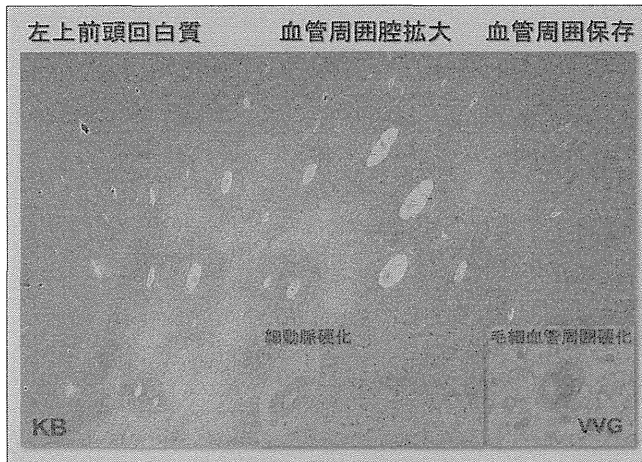
KB

右上前頭回

嚢胞化・嚢胞形成

"Syringoencephalia"

嚢胞内面が膠原線維で被われている (ラクナ梗塞ではない)



結語

1. 本研究班で検討したiNPHの3剖検例について神経病理所見を総括した
2. 大脳白質変性と小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化はビンスワンガー病と共通する所見であるが、白質病変の分布と性状はビンスワンガー病とは異なる
3. iNPHにおける微小血管硬化は髄液循環動態の異常に関連した変化である可能性がある
4. 毛細血管周囲硬化は白質の慢性虚血のみならず髄液吸収障害の一因である可能性がある

特発性正常圧水頭症における歩行障害の特徴

- 携帯歩行計を用いた解析

森山記念病院 脳神経外科
同 リハビリテーション科

善本 晴子 堀 智勝
西村 尚志 中野 雅浩
遠藤 敦 勝見 奈生子
中山 真奈美

Moriyama Memorial Hospital

背景

- 特発性水頭症に特徴的な歩行障害は、歩幅の減少、足の拳上低下、歩幅の拡大などとされているが、その評価には床反力を計測するforce plate、マーカーを併用したビデオ分析など、煩雑な装置が必要であった。
- われわれは簡便に用いることのできる携帯歩行計を用いて歩行分析を行い、特発性または2次性水頭症患者において、タップテスト前後、あるいはシャント手術前後の歩容の変化を分析してきた。

Moriyama Memorial Hospital

携帯歩行計



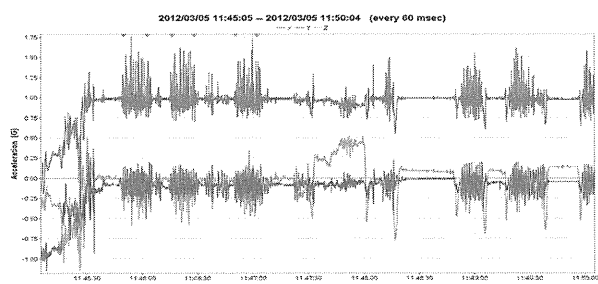
Moriyama Memorial Hospital

解析用コンピューター



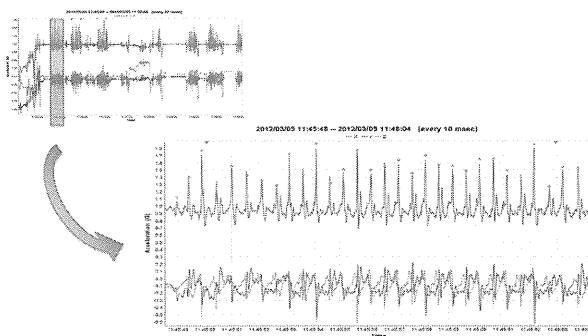
Moriyama Memorial Hospital

解析結果の例



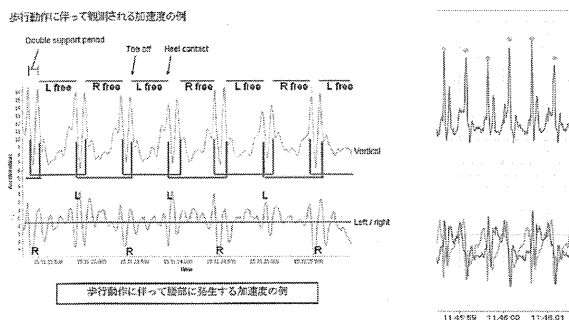
Moriyama Memorial Hospital

歩行動作を選択



Moriyama Memorial Hospital

一步一步の歩行動作を抽出する



Moriyama Memorial Hospital

過去3年間の我々の報告

特発性または2次性水頭症患者において、タップテスト、シャント手術前後に見られる歩容の改善の要素には症例ごとにvariationが見られることを報告してきた。

- 歩幅の拡大
- 歩行サイクルが早くなる
- 蹴り出す際の加速度が大きくなる
- 横方向のぶれが小さくなる
- 横方向のぶれの変動が小さくなる

過去にStolzeら(2000)は、INPHでの歩行改善は主に歩幅の改善であり、不安定性や歩行サイクルは不変であったと報告したが、これまでのわれわれの観察ではそれと異なる症例がみられた。

Moriyama Memorial Hospital

これまでの報告をふまえた本年度以降の課題

- 昨年度までは、歩幅、歩行サイクル、前後・左右・上下方向の最大加速度について、個々の症例ごとに、検査や治療に伴う変化を分析してきた。
- 3次元方向への加速度波形を詳細に観察することにより、iNPHに見られる歩行障害のパターンの説明ができるか。
- 視覚的に診断される“不安定歩行”をより他覚的に記載することができるかの解析を試みた。

Moriyama Memorial Hospital

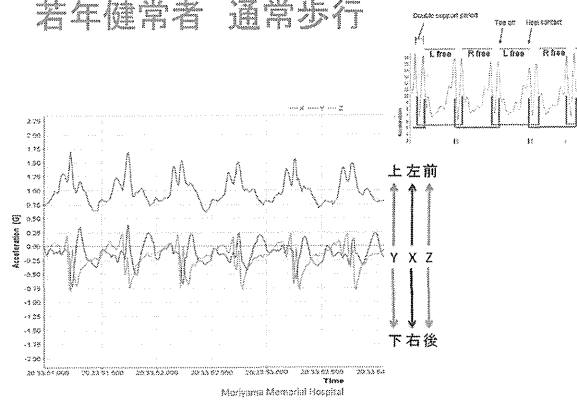
対象と方法

- 若年健常者の歩行(通常、速歩)
- 水頭症症例(術前、術後)
- 小脳梗塞
- 整形外科疾患

上記症例での歩行の波形観察を行う

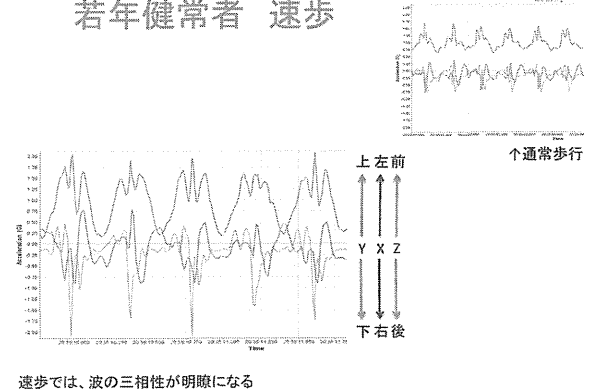
Moriyama Memorial Hospital

若年健常者 通常歩行



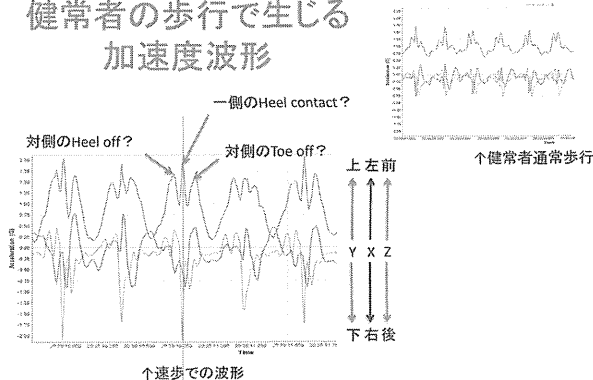
Moriyama Memorial Hospital

若年健常者 速歩



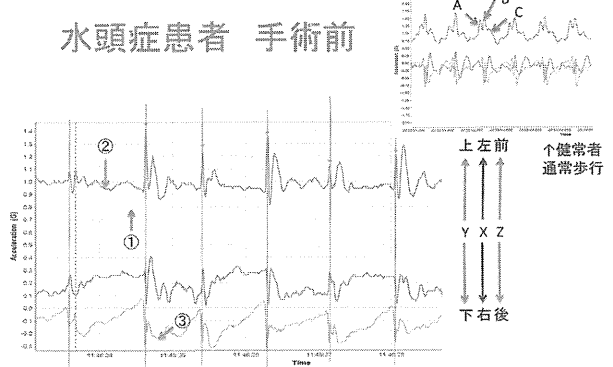
速歩では、波の三相性が明瞭になる

健常者の歩行で生じる 加速度波形



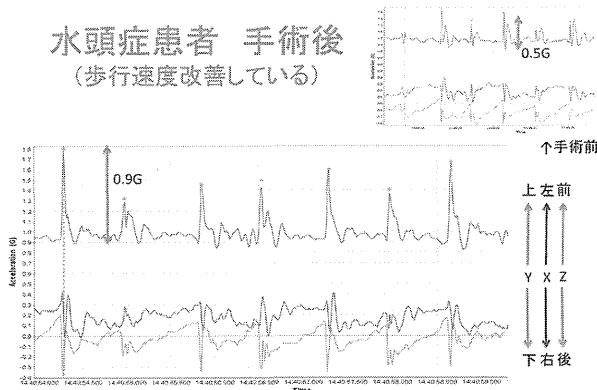
↑ 速歩での波形
Yの一番高い山と同時に、瞬時に強く鋭い制動Zがかかる→ heel contactであろう

水頭症患者 手術前



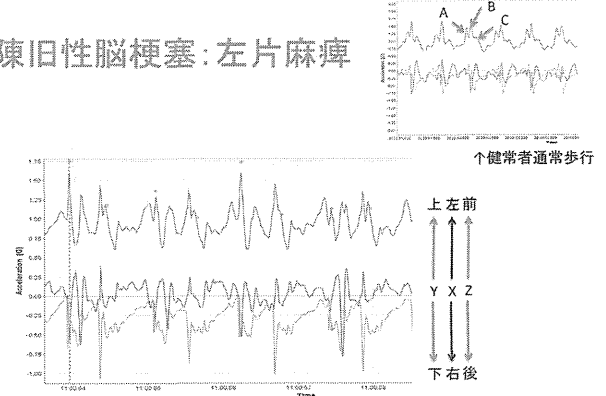
①強い制動がかかるBの前の山Aがない
②上下方向の加速度の変化が小さい ③強い制動がかかるBのあとのZの谷が深く長い

水頭症患者 手術後 (歩行速度改善している)



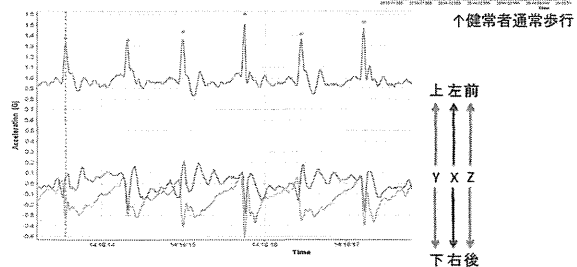
①上下方向の加速度の変化が大きくなっている
③強い制動のあとの2回目の谷からの立ち上がりが少し早い

陳旧性脳梗塞: 左片麻痺



定常性がなくリズム不整、激しい上下・左右動。
深い制動からの前方への転換はゆっくりした谷でなく、すぐゆるむ波形をつくりながら前方へ

ごく軽症の小脳梗塞 (視診では殆ど異常がない歩行)



上下動はそれなりにあるが、深い制動を作るBの前のAの波がない。
深い制動からの前方への転換は、水頭症に似たゆっくりした谷

結語

- 3次元方向への加速度波形の観察により、iNPHの歩行の不安定性を説明するかもしれない事象が見いだされた
- 来年度以降、典型例・多数例で歩行の加速度波形の分析を継続していく
- iNPHと診断される群の中でも、その歩行の特徴には variation がありそうであるが、その中にも共通する特徴を見だし、可能であれば、パーキンソン病など、他の疾患と明確に違う特徴を抽出し、携帯歩行計が、iNPHの診断機器として使用できるかも検討していきたい。

Moriyama Memorial Hospital

高次脳機能検査を用いて特発性水頭症患者の予後予測は可能か

谷口 真¹・中野今治²
 東京都立神経病院
 脳神経外科¹・脳神経内科²



特発性正常圧水頭症 診療ガイドライン

背景

リサーチクエスション10 CSFタップテスト

CSFタップテストは特発性正常圧水頭症に対するシャント術適応の決定に有用か?

回答 脳液排除後に症状改善があればシャント術有効の可能性は高い(陽性予測率94~100%)。本法は簡便で、いずれの施設でも行える点で優れているが、感度が低く、偽陰性例が多いのが欠点である。
 [第1章 117頁] 5/20

簡便にiNPHに対するシャント手術の効果を予測できる付加情報はなにか?

特発性正常圧水頭症 診療ガイドライン

背景

特発性正常圧水頭症 Q&A

Question 22
 タップテストでは何を指標に評価すればよいのですか?

ANSWER
 タップテスト後にみられる歩行改善は患者・評価者ともに捉えやすい所見です。タップテスト後の歩行改善の発現時期は約1週間あり、術後から数日から数日後の場合もあります。また、日によって歩行状態が変化し、定量的な評価が難しい場合があります。認知機能の改善はやや遅れて出現するので、検査当日または翌日と1週間後の複数回の評価が必要です。認知機能や排尿機能の評価も大切です。MRIでの流量計測なども行われていますが、その診断的価値はまだまだ明らかではありません。

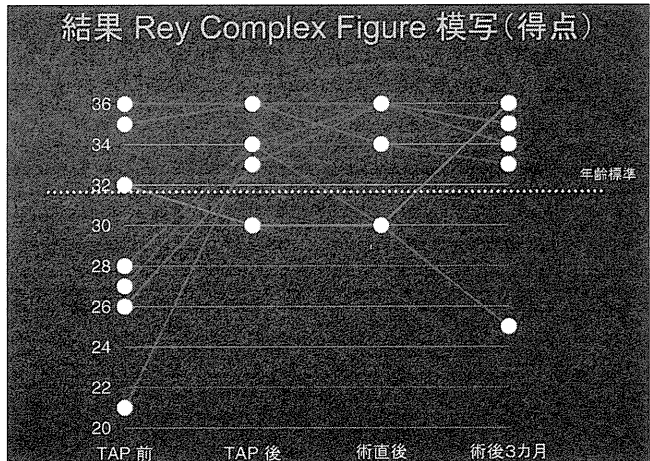
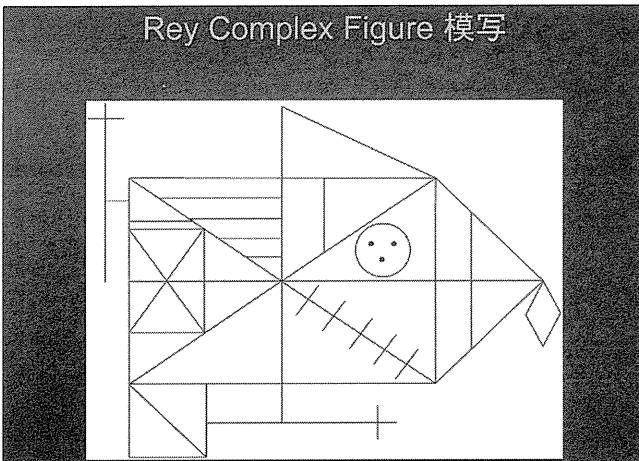
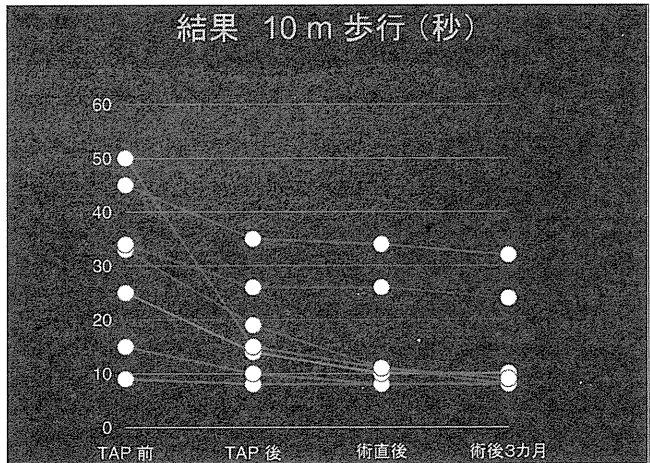
認知機能は、タップテストで評価しにくい

患者

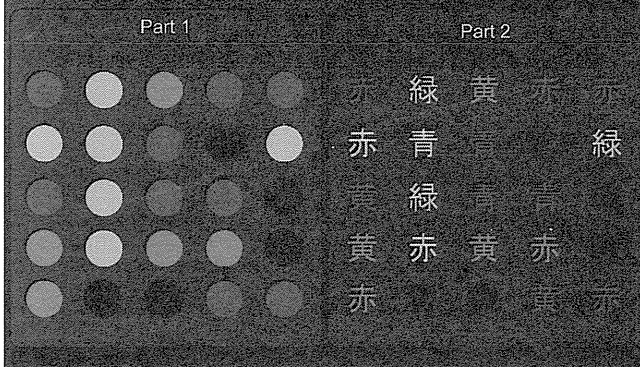
- ▶ iNPHが疑われ、タップテスト陽性
- ▶ タップテストの後に冷却期間を設定、再度症状の悪化を確認したものを適応とする
- ▶ 8例(6M 2F)・平均73歳(65-81)
- ▶ VP シャント Codman Hakim バルブ使用 初期設定圧 17 cm 水柱
- ▶ うち、4例は途中で圧設定変更

方法

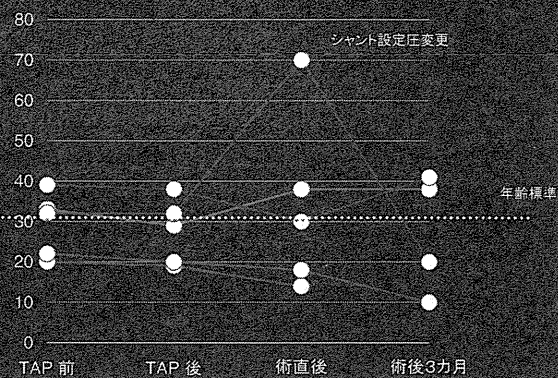
- ▶ タップテスト 20 cc 連続3日間
- ▶ 歩行の改善が見られたものを陽性と定義
- ▶ タップテスト前後・術直後・3カ月後評価
- ▶ 認知機能評価も同時に施行
 - ▶ Ray Complex Figure 模写
 - ▶ modified stroop test
 - ▶ KWCST



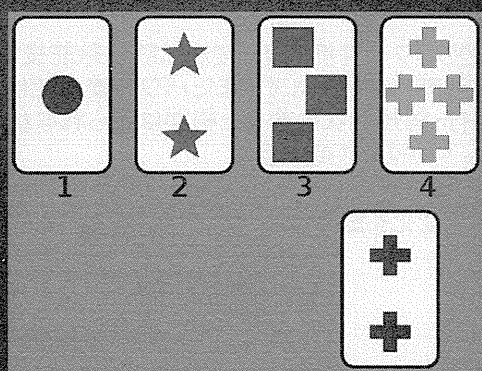
modified Stroop Test



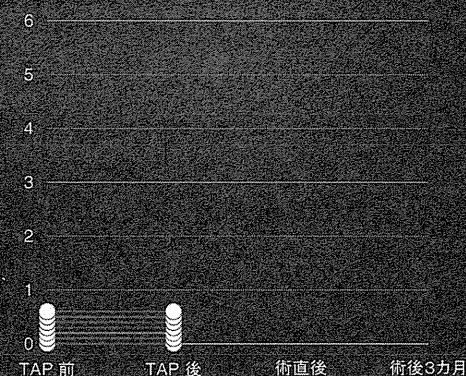
結果 modified stroop test(秒)



Wisconsin Card Sorting Test



結果 KWCST (CA達成度)



KWCST CA達成度 0 ほどのくらいある？

- KWCST 実施件数 201 件/年
- CA 達成度 0 の比率 17 / 201 = 8.5 %
 - てんかん 3 (30, 44, 45 yo)
 - MS 1 (30yo)
- 60 歳以上での施行件数 135 件/年
 - CA 達成度 0 11 / 135 = 8.0 %

結果 MEDE-C (得点)



まとめ

- Rey complex figure 模写と modified stroop test の成績はシャント効果と並行する傾向にあったが、例外も存在し確実性に欠けた
- KWCST のカテゴリ達成度 0 は、他の認知症を呈する疾患に対して INPH で特筆すべき変化の可能性はある

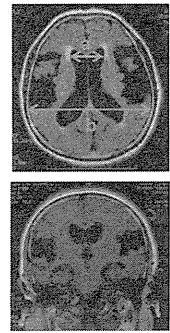
正常圧水頭症における 髄液排除試験による脳機能変化の 脳波NAT解析による検出

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
2) 脳機能研究所、3) 日本光電

青木保典¹⁾ 数井裕光¹⁾ 田中稔久¹⁾ 石井良平¹⁾ 武者利光²⁾
松崎晴康²⁾ 今城郁³⁾ 和田民樹¹⁾ 池田俊一郎¹⁾
畑真弘¹⁾ 山本大介¹⁾ 杉山博通¹⁾ 清水芳郎¹⁾
野村慶子¹⁾ 吉山顕次¹⁾ 岩瀬真生¹⁾ 武田雅俊¹⁾

特発性正常圧水頭症(iNPH) (Idiopathic normal pressure hydrocephalus)

- 高齢者に緩徐進行性に歩行障害、認知障害、排尿障害を来す。
- 髄液循環障害による脳室拡大。
- Evans index = a/b > 0.3
- 髄液圧は正常。
- クモ膜下出血、髄膜炎などの先行疾患がない。
- シヤント手術により、症状が改善する場合がある。
- シヤント手術の効果を予測するために少量の髄液試験排除(30ml)が行われている。



方法

- 脳波測定; 19チャンネル、sampling rate 500Hz
- 安静閉眼時でアーチファクトの少ない区間を500秒選択した。
- 500秒の脳波に対し、moving average filter処理を行った後にNAT解析を行った。
- Definite iNPH11名(Responder)とpossible iNPH13名(NonResponder)の2群に分け、髄液試験排除前後のNPV値にt検定を行いp値<0.05を有意とした。
- 髄液試験排除によるNPV変化量と認知歩行機能検査結果改善度との間でピアソンの相関解析も行った。p値<0.01を有意とした。

髄液試験排除による脳活動変化 に関する過去の研究

- 脳波パワー解析では、髄液試験排除前後で有意変化は見られず、またパワー変化量は歩行・認知症状の変化と相関は見られなかった。(Sand T et al, 1994)
- SPECT検査では、髄液試験排除前後で有意な血流変化を認めなかった。(Bo K et al, 1996)

髄液持続大量排除において 変化を捉えた研究

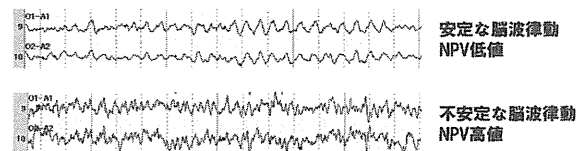
- 右利きの患者に対し、腰部に髄液排除カテテルを3日間留置し、400mlの髄液を排除し、その前後でfMRIを測定した研究では、髄液排除前後比較において、運動機能課題時に左側運動前野と両側補足運動野に有意な血流増加を認めた。(Lenfeldt N et al, 2008)

NAT (Neuronal Activity Topography) 画像化法

- 1) 「規格化パワーバリエーション」 NPV (Normalized Power Variance)

$$NPV = \frac{(\text{Power} - \text{Powerの平均})^2 \text{の平均}}{(\text{Powerの平均})^2} ; \text{Powerは脳電位の2乗}$$

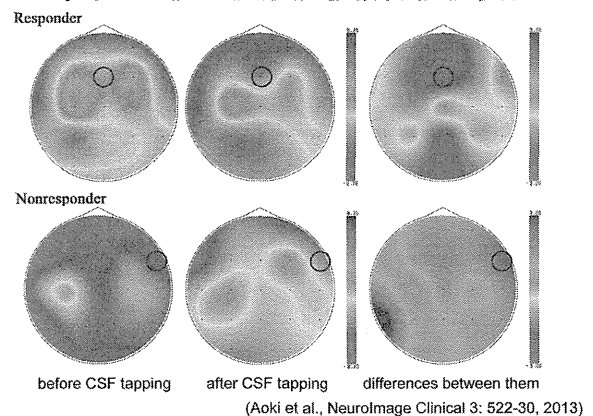
脳波パワーの分散値(NPV)は、脳波律動の不安定性の鋭敏な指標になると考えられている。(Chen et al., 2012; Aoki et al., 2013)



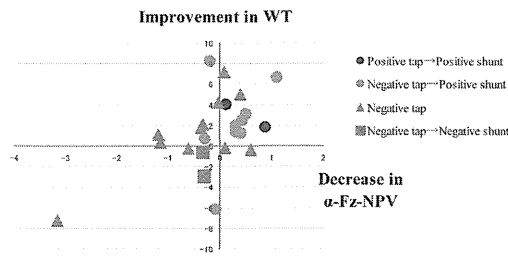
本研究の目的

- 我々は、脳波律動の不安定性(NPVの増加)が脳機能障害を表し、脳波律動の安定化(NPVの低下)が脳機能回復を表すのではないかとの仮説を立て、iNPH患者の髄液排除による脳機能回復とNPV値の変化量の関係性を調べた。
- また、髄液試験排除前後におけるNPV値変化量を用いてシヤント手術の効果予測を試みた。

α 帯域NPV値の髄液試験排除前後変化

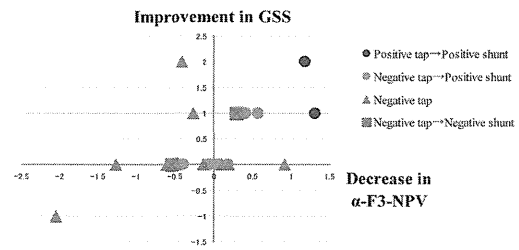


α 帯域 Fz 部 Δ NPVと Δ 10m往復の相関($r=0.55$ 、 $P=0.004$)



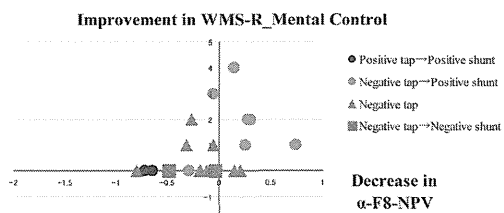
(Aoki et al., NeuroImage Clinical 3: 522-30, 2013)

α 帯域 F3 部 Δ NPVと Δ 歩容の相関 ($r=0.55$ 、 $P=0.005$)



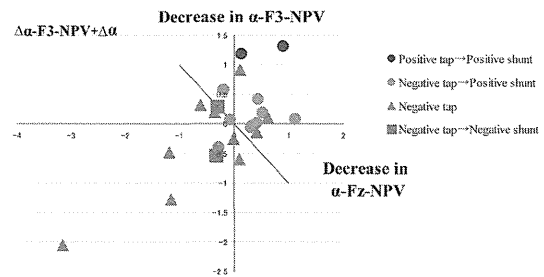
(Aoki et al., NeuroImage Clinical 3: 522-30, 2013)

α 帯域 F8 部 Δ NPVと Δ WMSR_精神統制の相関($r=-0.52$ 、 $P=0.008$)



(Aoki et al., NeuroImage Clinical 3: 522-30)

α 帯域Fz部 Δ NPV、 α 帯域F3部 Δ NPV を用いたシャント手術効果予測



陽性予測率; 100%(10/10)、陰性予測率; 66%(2/3)

(Aoki et al., NeuroImage Clinical 3: 522-30, 2013)

考察

- 髄液試験排除前後において、fMRI、SPECT、脳波パワ解析では変化が捉えられなかったが、脳波NAT解析において脳機能と相関する変化が捉えられた。
- 髄液排除による認知歩行機能改善とF3、Fz、F8部位の α 帯域NPVの減少が相関した。つまり、認知歩行機能の改善は、NAT値の減少として現れると考えられた。
- 脳機能との相関が、 α 帯域に見れたことは脳機能回路の多くが α 帯域に描出されていることと矛盾しない。

- 歩行機能との相関が、F3部とFz部に見られたことは、左前運動野と補足運動野が歩行機能を司っていること(Wang C et al, 2008)、fMRI研究において持続ドレナージ後に左前運動野と補足運動野に血流増加が見られた事(Lenfeldt N et al, 2008)とも矛盾しない。
- 上記NPV変化量を用いて高い予測率でシャント手術の効果を実測することができ、シャント手術適応の可否を決める客観的な指標として有用であると考えられた。

まとめ

- NAT解析は、侵襲的なシャント手術の結果を、非侵襲的に安価に予測する客観的手法として、臨床的に有用である可能性が示唆された。
- NAT解析は、iNPHの病態と髄液排除による症状改善の機序の解明に有用である可能性が示唆された。

2) 「Zスコア」→健常者群からの差をその標準偏差で規格化

$$Z_j = \frac{NPV_j - \{NPV\}_{\text{正常群}}}{\sigma_j \text{正常群}} \quad ; \sigma \text{は標準偏差}$$

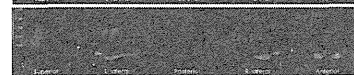
正常者データベース52例(先行研究; T. Musha et al., 2002)

皮質ニューロン活動の局所的な活動性を標準脳面上に表示

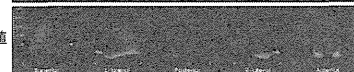
A群平均値



B群平均値



A群平均値-B群平均値



iNPHに関する全国疫学調査 —患者数推計結果—

○栗山長門 (京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学)
 宮嶋雅一、中島円、新井一 (順天堂大学医学部 脳神経外科)
 黒沢美智子 (順天堂大学医学部 衛生学)
 福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学医学部 公衆衛生学)
 玉腰暁子 (北海道大学医学部 予防医学講座公衆衛生学分野)
 森悦朗 (東北大学医学部 高次機能障害学)
 加藤丈夫 (山形大学医学部 内科学第三講座)
 千葉真由美、天野理恵、浦得明憲 (株) メディサイエンスプランニング)

iNPH全国疫学調査 目的

- ・iNPHの頻度と分布を明らかにする
- ・全国の多施設を対象に、特発性正常圧水頭症(以下iNPH)の患者数の推計と、二次調査によって得られた臨床所見の結果から、臨床疫学像を明らかにすること。
- ・頻度—患者数
- ・リスク要因—臨床疫学像 (・予後(追跡))

方法 1

- ・今回の全国疫学調査は、「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」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班の共同で実施した。
- ・全国の病院データベースから、病床規模ごとに層化したのちに、調査対象となる病院を無作為に抽出(診療科単位)した。
- ・1次調査→2次調査を下記マニュアルに従って実施した。

調査ならびに患者数推計方法は、特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者:永井正規)が2006年度に作成した『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版』に準拠。

方法 2

- ・調査は、一般病院ならびに調査対象診療科および特定階層病院について、施行。
- ・調査対象診療科: 脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科(病床規模に応じて無作為に抽出)
- ・第一次調査: 診療科毎の2012年中の患者数を尋ね、第一次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する第二次調査を依頼した。第一次調査は、2013年1月に診断基準とともに発送依頼(未返送科への再依頼は2月)し、4月締め切り。
- ・第二次調査発送: 第一次調査で患者ありと報告のあった診療科宛、5月に患者の詳細情報報告を依頼し、7月31日最終締め切り。

全国疫学調査の実際

1. 診断基準: 新ガイドライン
2. 調査対象期間: 2012年1月-同年12月
2013年1月開始(倫理委員会審査済)
3. 調査対象診療科および特定階層病院について
 - ◇脳外科
 - ◇神経内科
 - ◇精神神経科
 - ◇内科
4. 調査票について
 - 1次調査票: 提示
 - 2次調査票: 提示

本日の報告

5. 1次調査の集計と患者数の推計
患者(受療者)数の推計—全国の該当診療科から無作為抽出
6. 2次調査と臨床疫学像の解析
臨床疫学像の把握—1次調査で患者ありと回答した診療科
診断基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより補正

現在の作業

調査疾患 (診断基準)

調査疾患 (診断基準):
 iNPH(特発性正常圧水頭症)診断基準
 2011年に改定された第2版本ガイドラインにもとづき、possible, probable, definiteの3段階に分類。

- ・ 1. Possible iNPH
 - ・ 必須項目
 - ・ (1)60歳代以降に発症する。
 - ・ (2)歩行障害、認知障害および尿失禁の1つ以上を認める。
 - ・ (3)脳室が拡大 (Evans index>0.3) している。
 - ・ *Evans index: 両側側脳室前角間最大幅/その部位における両側内径幅。
 - ・ (4)他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない。
 - ・ (5)脳室拡大をきたす可能性のある先行疾患(くも膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など)がない。
- ・ 2. Probable iNPH
 - ・ 必須項目
 - ・ (1)Possible iNPHの必須項目を満たす。
 - ・ (2)脳脊髄液圧が200mmH₂O以下で、脳脊髄液の性状が正常である。
 - ・ (3)以下のいずれかを認める。
 - ①歩行障害があり、高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が認められる。
 - ②タップテスト(脳脊髄液清除試験)で症状の改善を認める。
 - ③ドレーパージュテスト(脳脊髄液持続排除試験)で症状の改善を認める。
- ・ 3. Definite iNPH
 - ・ シャント術施行後、客観的に症状の改善が示される。

1次調査票

「特発性正常圧水頭症」の一次調査票

調査票番号: _____

調査票提出日: 2013年 月 日

調査対象科: _____

調査対象患者名: _____

① 特発性正常圧水頭症の診断基準を満たすか
 1. なし 2. あり

② シャント手術を治療として行ったか
 1. なし 2. あり

③ 診断基準でiNPHの特徴を有する無症状性脳室拡大 (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI-AMTD) の疫学調査に
 1. 参加する 2. 不参加

2次調査票

特発性正常圧水頭症 (iNPH) 全国疫学調査票 (二次調査票)

患者氏名: _____

性別: _____ 年齢: _____

調査票提出日: _____

1. 診断基準 (診断基準を満たすか) _____

2. 脳脊髄液圧 (mmH₂O) _____

3. 脳脊髄液性状 (正常か) _____

4. 脳室拡大 (Evans index) _____

5. 先行疾患 (あり/なし) _____

6. 歩行障害 (あり/なし) _____

7. 認知障害 (あり/なし) _____

8. 尿失禁 (あり/なし) _____

9. シャント手術 (あり/なし) _____

10. 症状の改善 (あり/なし) _____

1症例につき、A4:1枚の内容。

調査研究に関する問い合わせ先:

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 事務局
 〒113-8421
 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部脳神経外科
 電話: 03-3813-3111(内線3737)
 FAX: 03-5802-0823
 e-mail: mmasaka@juntendo.ac.jp

〒602-8566
 京都市上京区河原町通広小路の梶井町465 基礎医学舎8F
 京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学
 電話: 075-251-5789
 FAX: 075-251-5799
 e-mail: nkuriyam@koto.kpu-m.ac.jp