

特発性正常圧水頭症の分類に関する研究

研究分担者 石川正恒 音羽病院正常圧水頭症センター 所長

研究要旨 本邦初のiNPH共同研究の結果をもとに、iNPH症例の画像的特徴として、脳室拡大以外にくも膜下腔の不均衡が存在することを認めた。そして、この所見をDESHと命名するとともに、このような特徴を有さない例もあることを考慮してDESHとnon-DESHに分類した。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は歩行・認知・排尿障害を有し、髄液シャント術によって症状改善が得られ、自立度向上や介護負担軽減が得られる病態であり、高齢化が進行する本邦では確実な診断と適切な治療は重要である。我々は共同研究の結果からiNPH診断のための分類について、検討した。

B. 研究方法

2004年から開始した本邦初のiNPH共同研究の結果を基にiNPHの画像所見を検討した。

C. 研究結果

iNPH患者では脳室拡大に加えて、高位円蓋部狭小化とシルビウス裂開大を示す症例が多いことを認めた。従来、水頭症は脳室系の変化を中心に診断されてきており、この特異な所見に着目して、Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH)と命名した。一方、iNPH症例の中にはDESH所見のない例もあることから、iNPHの画像所見をDESHとnon-DESHに分類した。

D. 考察

DESHという新たな水頭症の概念は国際的にも反響をよび、2012年に本分担研究者が京都で開催した第4回国際水頭症髄液疾患学会で多くの議論がなされた。従来、このような形態変化を示す水頭

症はなく、DESH所見は高齢者に特有の病態ではないかと考えられる。髄液が脈絡叢から産生され、中脳水道を経て一方向性に流れるという従来の説は否定されつつある。

今後、髄液の産生吸収やiNPHの発症機序や病態とDESH所見がどのような関係にあるのかといった研究が進むと考えている。

E. 結論

iNPHは長らく原因不明とされてきたが、画像的な特徴を有することから、病態との関連が推測されるようになった。更なる研究の進歩が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Ishikawa M: The evidences based on a prospective cohort study in Japan. The 4th ISHCSF meeting (Hydrocephalus 2012 Kyoto) Kyoto, Japan Oct. 20, 2012, Kyoto
 - 2) Ishikawa: Predictability of shunt effectiveness on MRI findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus.
World Congress of Neurology. Vienna, Sept.24, 2013

経頭蓋的磁気刺激を応用した正常圧水頭症(iNPH)及び類縁疾患の検討

研究分担者 中野今治 都立神経病院

研究協力者 川上忠孝 新小山市民病院神経内科

谷口 真 都立神経病院脳神経外科

研究要旨 1) 経頭蓋磁気刺激検査(TMS)における抑制時間(SP)は上肢ではPSPやiNPHでは延長し、PDでは短縮していた。刺激域値(MT)は、PDでは変化がないがiNPHはやや低下、PSPでやや上昇していた。PD、PSP、iNPHの歩行障害をUPDRSで評価し、歩行障害の強さとTMSのMTおよびSPとの関連を調べた結果、MTとSPの測定によりPD、PSP、iNPHを鑑別できる可能性が示された。

2) iNPHの診断ならびにVPシャント手術の有効性を予見する手段として汎用されている髄液排除試験で脳機能の評価する尺度を探索した結果、KWCSTが鋭敏な診断ツールとなる可能性が示された。

A. 研究目的

I) TMS:iNPHおよびPD、PSP症例でTMSによる評価を行い、UPDRS subscoreの違いによるTMS結果の違いを検討、TMSによるこれら3疾患の鑑別の可能性について議論する。

II) 前頭葉機能検査指標探索:iNPHに対する髄液排除試験およびVPシャント術の脳機能に対する有効性を予見できる検査指標を探索する。

B. 研究方法

I) TMS

1) 方法: 刺激コイルの中心をCzに置き、母指対立筋(上肢)と前脛骨筋(下肢)に表面皿電極を装着しTMSによる運動誘発電位(MEP)を記録した。50 μ V以上のMEPが半数以上出現し出した時の刺激強度を刺激閾値(MT)とする。SP値は被検筋に随意収縮を加えた時、MTの1.2倍の強度でTMSを施行し、MEPを加算処理して、MEPの立ち上がりから再度筋収縮が出現するまでの時間(msec)をSPとした。

2) 対象: PD 93例(男:女=45:48, 平均 63.3 \pm 11.5才), PSP 66例(男:女=44:22, 平均 68.9 \pm 7.3才), iNPH 47例(男:女=28:19, 平均 73.3 \pm 7.6才)

II) 前頭葉機能指標探索: 髄液排除試験で歩行機能の改善のあった、患者連続8例(6M 2F)平均73歳(65-81)について、髄液排除試験前、直後、シャント手術直後、3カ月後にこれに併せて前頭葉機能検査を行った。髄液排除試験は20cc連続3日間とした。前頭葉検査は、Ray Complex Figure 模写、modified stroop test, KWCSTを行った。

C. 研究結果

I) TMS: a) MTは上下肢ともPSP>PD>iNPHの傾向を示し、SPは上肢でPSP>iNPH>PD、下肢でiNPH>PSP>PDの傾向を認めた。b) MTでは3疾患とも歩行UPDRSの大小による違いを殆ど認めなかった。c) iNPHのSPは他の2群と比較して、上下肢のSPの差が大きい傾向を示した。d) PDの下肢SPは、歩行UPDRSの高い群で延長傾向を認めた。

II) 前頭葉機能指標探索: Ray Complex Figure 模写の得点は、髄液排除試験直後に大多数の例で改善が見られたが、かえって悪化する例や経時追跡で歩行の改善にもかかわらず悪化する例も見られた。Modified Stroop test の秒数は髄液排除試験の前後、シャント後もほとんど変化が見られずあまり予見性はないと判断された。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ー達成度が0であった。

	部位	歩行UPDRS	PD	PSP	iNPH
MT(%) (mean ±SD)	上肢	<10	51.3±10.7	54.5±10.7**	47.7±11.2**
		≥10	48.0±12.8	57.9±10.9	48.6±11.1
	下肢	<10	51.2±11.1**	56.4±16.6†	42.2±9.3**†
		≥10	50.4±17.3	55.5±14.0*	42.6±9.7*
SP(m Sec) (mean ±SD)	上肢	<10	108.3±32.0**†	164.0±38.9**	145.9±47.4†
		≥10	104.4±38.7†	165.7±41.9†	156.3±43.1*
	下肢	<10	125.7±51.8**†	183.0±57.7**	199.5±61.1†
		≥10	157.3±72.3	184.9±74.8	204.0±59.0

(*: p<0.05, **: p<0.01)

D. 考察

I) TMS

1) PD・PSPと異なり、iNPHのMTは上肢ではほぼ正常、下肢は正常よりむしろ低下していた。iNPHの病初期には、神経変性は殆ど無く、脳室拡大に伴う圧排のため、神経細胞の興奮性が亢進していることがその原因と考えられる。SPは皮質内興奮系と抑制系のバランスの結果を表すと考えられ、SPの著明な延長は皮質内抑制系の亢進ないしは興奮系の低下を示唆する。

2) 歩行障害の軽重で分類した場合、PDの下肢では重症群の方でSPが延長する傾向がみられ、重症になるにつれて皮質内抑制系ニューロンが優位となる可能性がある。一方PSPやiNPHでは重症度に関わらずSP値に変化はなかった。

II) 前頭葉機能指標探索：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のカテゴリー達成度が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ー達成度0のものがわずか5.9%しかないことを勘案しても、正常圧水頭症に特異的に感度の高い検査指標となり

得る可能性を示すものと思われた。

E. 結論

I) TMSによりMTとSPを測定することで、PD・PSP・iNPHの3疾患群を鑑別することが可能であると考えられた。

II) KWCSTが鋭敏な前頭葉機能診断ツールとなる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究成果

- 1) T.Kawakami, K.Fujimoto, and I.Nakano. : Electrophysiological evaluation using transcranial magnetic stimulation for progressive supranuclear palsy, idiopathic normal pressure hydrocephalus, and Parkinson's disease. The MDS 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Tronto, Canada)
- 2) T.Kawakami, K.Fujimoto, and I.Nakano. : Parkinson disease and lethal outdoor work. The MDS 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Dublin, Ireland)

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

iNPHの排尿障害：対症治療と病態の追求

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 特発性正常圧水頭症(iNPH)は、時にshunt手術後3徴の改善が十分でない場合、またはshunt手術が施行できない場合がある。残遺排尿障害は、適切な抗ムスカリン薬または五苓散を投与することにより、副作用なく、ある程度の改善が期待できるように思われた。その機序として、従来から知られる排尿筋過活動の他に、膀胱知覚過敏が重畳している可能性が考えられた。この点をふまえ、今後、患者ごとの適切なケアを目指してゆく必要がある。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)の排尿障害は3徴の1つである。排尿障害は、患者の生活の質(QOL)を阻害する重要な症候であるものの、研究が比較的乏しく、詳細は知られていない。今回我々は、下記の点について検討した。

B. 研究方法、研究成果および考察

1. 排尿QOL障害のあるiNPH患者8名(手術後3名、手術未施行例5名)のうち、3名に抗ムスカリン薬(中枢移行性が少ないimidafenacinまたはpropiverine、膀胱M3受容体等を遮断)を、5名に五苓散(脳脊髄液産生に関わるアクアポリン受容体等を介して浮腫、水代謝を改善させる)を3か月間投与し、前後でウロダイナミクスを施行したところ、排尿障害に他覚的改善を認め、抗ムスカリン薬の改善度がより高いように思われた。今後、shunt手術後症状が残遺するもの、shunt手術を施行できなかったものに対して、副作用等に注意しながら、積極的な排尿治療が可能と思われた。

2. iNPHにおける膀胱知覚過敏

近年、膀胱知覚過敏(bladder hypersensitivity, BHS)が、排尿筋過活動(detrusor overactivity, 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と思われた。

C. 結論

iNPHの排尿障害は、適切な抗ムスカリン薬または五苓散によりある程度の改善が期待できると思われる。その機序として、従来から知られるDOの他に、BHSが重畳している可能性があり、複雑な病態を呈している可能性がある。この点をふまえ、今後、iNPHの排尿障害に対して、患者ごとの適切なケアを目指してゆく必要がある。

D. 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、髄液排除試験および髄液短絡術前後で三次元方向への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

特発性正常圧水頭症での、治療に伴う歩行の改善には、歩幅の拡大が寄与する例、歩行サイクルの上昇が寄与する例など、症例によりバリエーションがあった。歩行軌道分析では、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する例、横方向のぶれそのものの減少が見られる例があった。また、正常者と比べると、正常圧水頭症では、上下方向の加速度の形成が三峰性でなく、二峰性

になっている、後方への強い制動のあと、加速度の前方向への転換に時間がかかる、などの特徴が見られた。

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、今回用いている携帯歩行計は簡便であることが非常に有利である。その波形分析から、これまでに臨床応用にかんがりの努力を要した歩行分析の一部が、この機器で代替できる可能性があるが、これまでに確立されている重心移動波形とリンクさせた意味付けなど、臨床応用にはまだ検討を重ねる必要がある。

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 本研究の目的は、概念の上でも明確な病態の認識を必要とする成人の水頭症、特に私共が2000年に提唱し国際的に認識の広まった、新たな水頭症概念である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ことにある。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、本研究の成果の一つとして、報告した。

本研究によって成し得た大きな研究成果に、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を用いた場合には、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が明確となったことが強調される。

今年度には、これを受けて、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。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、この研究成果の中においても強調された。

最終年度の本研究の成果の一つには、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)を開催してきた。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いことを報告した。

以上、本研究班の個人研究としての研究成果には、新たな水頭症分類法McHCの提唱や新たな水頭症病態“OIV”と”Pre-LOVA”の概念の提唱があり、国際誌に報告されるに至った。

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。

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。

Super-high Intelligence/Development Quotient [SHIDQ] の概念と、Pre-LOVA / LOVAのSHIDQの発現率及びその経年的変化

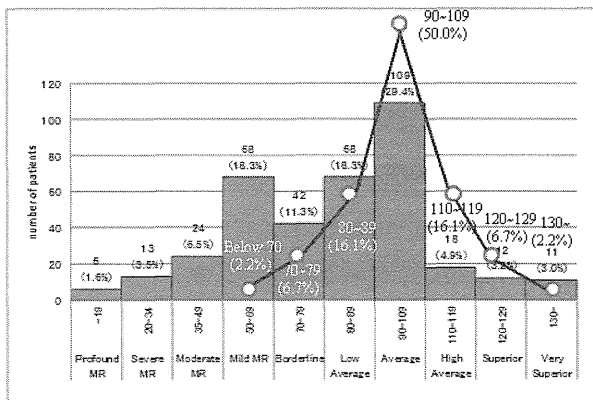


Fig. 7 Total IQ/DQ in 371 patients with Hydrocephalus (blue bars) compared to the General Population by WISC-III (red circles)

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。

E. 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

- Ventricleostomy: 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, 2:1-21,2

2. 学会発表

「なし」

F. 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」

MRIを用いた正常圧水頭症の統合的画像解析

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 MRIを用いた統合的画像解析により、脳槽内髄液動態異常に起因するPCiTと、脳室内髄液路閉塞に起因するLIASの病態および治療を、iNPHとの異同を考慮しつつ解明した。

A. 研究目的

MRIを用いた統合的画像解析により、各種正常圧水頭症の病因を明確化し、解剖学的および生理学的異同から特発性正常圧水頭症病態の本質を解明する。特に脳室内または脳槽内閉塞機転を有し慢性に経過する正常圧水頭症に焦点を当てた解析から、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

MRIで脳室脳槽圧格差を示唆する第三脳室底の下方変位を伴うが、脳室内閉塞機転を認めない正常圧水頭症(Prepontine cisternal trapping: PCiT)と、中脳水道に閉塞機転を認めるがMRI上脳室脳槽圧格差を示さない正常圧水頭症(Late-onset idiopathic aqueductal stenosis: LIAS)を対象とした。前者では、新潟大学、順天堂大学、独国シャリテール大学の3病院で症候性水頭症23例にETVを施行し、後方視的に臨床的検討と画像解析を行った。後者ではETV手術後10年を経過して特発性正常圧水頭症(iNPH)として再発した臨床例に関して同様に解析した。

C. 研究結果

PCiT群の手術時平均年齢は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、歩行障害5例でiNPH症状に類似した。ETV有効率は82.6%。全例に共通の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矢状断像15例(88.2%)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、膜穿孔後に第三脳室底の拍動を得た。RI脳槽シンチでは術前の髄液吸収遅延は無く、術後は髄液循環促進を認めた。またTime-Slip法によるMR画像では橋前面槽のpulsatile flowが術後に出現することを確認した。

一方LIAS例では、MRI上脳室脳槽間圧格差を認めないにも拘らずETVが10年間有効であった。この間、MRI所見では脳室縮小を維持したが、瀰漫性脳萎縮と傍側脳室部白質病変(T2WI, Flair画像で高吸収域)の緩除増大が指摘された。また、高血圧症と腰椎脊柱管狭窄症を合併。iNPHはタップテストで診断し、シャント手術で症状改善を得た。

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槽の交通が遮断されることが推察される。本病態は脳室内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(iNPHでは冠状断像のDESH所見が重要)であり、治療では頭蓋内髄液短絡手術であるETV(iNPHではシャント手術)が有用である。なお、従来本邦が提唱したiNPHガイドラインに基づけば、PCiTは続発性正常圧水頭症(SNPH)に分類されることになる。

一方同様にSNPHに分類されるLIASが、長期経

過後にiNPHを発症することが確認された。その症候化する過程で、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。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、加齢因子が関与することが強く示唆された。

E. 結論

交通性の正常圧水頭症として脳槽内髄液動態異常に起因するPCiTと、非交通性で脳室内髄液路閉塞に起因するLIASは、現状ではSNPHに分類され、ETV手術が有効である。LIAS治療後のiNPH発症までの老化に関わる経時的MRI変化から、iNPHの病因に加齢の強い関与が示唆された。

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.
6. Nishiyama K, Sano M, Jinguji S, Harada A, Yoshimura J, Fujii Y：An organic light-emitting diode display for use in neuroendoscopic surgery in the ventricle. *Acta Neurochir* 154:1523-1525, 2012
7. 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
8. 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

9. 西山健一, 岡本浩一郎, 藤井幸彦：発達期における髄液循環動態からみたBlake's pouch cystの病態解析と治療に関する研究。小児の脳神経 36: 464-466, 2011
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, Fujii 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)

10. Nishiyama K, Miyajima M, UW. Thomale, Fujii Y, Arai H. Hydrocephalus with Prepontine cisternal trapping (PCiT) (23rd ESPN Congress and 56th Annual meeting of SRHSB, Amsterdam, The Netherlands, 1-5 May 2012)
11. Nishiyama K, Harada A, Sano M, Yoshimura J, Fujii Y. Clinical features of occlusion of ETV (Hydrocephalus 2012,, Kyoto, 19-22 Oct. 2012)
12. Nishiyama K, Miyajima M, UW. Thomale, Fujii Y, Arai H. 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)
13. 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)
14. 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)
15. Nishiyama K, Miyajima M, Fujii Y, Arai H. ETV in 'extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus' (Hydrocephalus 2011, Copenhagen, September 4 - 7. 2011)
16. Nishiyama K, Yoshimura J, Natsumeda M, Harada A, Nagatani T, Miyajima M, Fujii Y. Akinetic mutism associated with recurrent hydrocephalus (Hydrocephalus 2011, Copenhagen, September 4 - 7. 2011)
17. 西山健一, 佐野正和, 原田敦子, 吉村淳一, 森宏, 藤井幸彦. 乳児期水頭症に対するETV(第70回日本脳神経外科学会総会, 横浜, 2011/10)
18. 西山健一, 原田敦子, 佐野正和, 吉村淳一, 藤井幸彦. ETV閉塞の臨床像と長期管理に関する考察(第4回日本水頭症脳脊髄液学会, 東京, 2011/11)

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Longstanding Overt Ventriculomegaly in Adults (LOVA)型水頭症との比較検討

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

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 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、先天性・脳発達異常に関連した病態と考えられているlongstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA)型水頭症の1剖検例の神経病理学的所見との比較検討を行った。

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症例群(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、先天性・脳発達異常に関連した病態と考えられているlongstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA)型水頭症の1剖検例の神経病理学的所見との比較検討を行った。

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：LOVA型水頭症剖検例：死亡時82歳，男性，全経過約17年(第三脳室開窓術より12年，VPシャント手術より9年)。糖尿病と高血圧の既往歴がある。

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では脳梁の菲薄化とV字型変形が見られた。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。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1, 2では大脳基底核や視床にごく軽微な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。

LOVA剖検脳(固定前脳重量950g)は、外表所見上、大脳の萎縮は目立たないが、剖面では側脳室全体と第三脳室が著しく開大していた。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た。海馬は萎縮していた。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た。脳梁は高度に菲薄化しV字型変形を呈していた。中脳水道は開存していた。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が認められた。U線維は比較的良く保たれていた。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シスが見られた。大脳皮質には、びまん性老人斑が多数見られたが、アルツハイマー病変はBraak & Braak stage IV, CERAD score Aだった。海馬CA2から嗅内野にかけて嗜銀性顆粒も認められ、大脳皮質には ballooned neuronが散見された。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もAT8陽性で、それらの多くは4-repeat tau陽性

だった。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た。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た。粥状動脈硬化が脳底部主幹動脈から皮質枝まで及んでいた。くも膜の顕著な肥厚や癒着はなかった。

D. 考 察

iNPHとLOVA型水頭症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共通しており、ピンスワンガー病とは異なっている。白質の微小血管硬化像は高血圧性血管症と共通する変化である。この所見がLOVA型水頭症剖検脳では大脳深部や基底核に認められ、小動脈瘤およびラクナ梗塞を伴っているのに対して、iNPH剖検例ではフィブリノイド変性やラクナ梗塞といった高血圧性血管症としての変化が極めて軽く、さらにiNPH症例3では微小血管硬化が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関連するものではない可能性が示唆される。LOVA型水頭症剖検脳における脳室拡大の程度は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。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。以上より、本例の認知症の背景病理として水頭症と高血圧性血管症およびタウオパチーの合併が重視される。

E. 結 論

iNPHの3剖検例とLOVA型水頭症の1剖検例における神経病理学的比較検討結果を報告した。iNPHにおける白質病変の分布はLOVA型水頭症と共通しているものの、脳室拡大の程度や病変の性状および微小血管硬化の程度と分布が異なっていた。iNPHにおける微小血管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る。

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

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

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 特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究として、期間中、3つの観点から検討を行った。

まず最初は診断・治療に関連するもので、当科におけるiNPHを中心とした正常圧水頭症治療アルゴリズムの検討である。正常圧水頭症(NPH)の病態は様々であり、その鑑別にはiNPH診療ガイドラインを基本とし、さらにMRI CISS, CINE, CT cisternographyのいずれかを追加し、iNPHと診断された場合にはシャント奏効因子および合併症を考慮して、腰椎-腹腔(L-P)あるいは脳室-腹腔(V-P)シャントの選択を行っている。このアルゴリズムにより、iNPHに対してより詳細な検査、治療が体系的に行えるようになった。

続いて治療に関連するもので、腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントに関する検討である。腹腔鏡による術野の視認性は以前より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では、腹腔鏡支援下の脳室腹腔シャントは有用であると考えた。

最後に病態と診断に関連するもので、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見つけるべく、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)患者の画像比較を行った。結果、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。

A. 研究目的

正常圧水頭症(NPH)の一般診療においては、いかに特発性正常圧水頭症(iNPH)とその他のNPHをいかに鑑別し治療を行うかが大切である。また、パーキンソン症状を呈して紹介となるケースもあることから、パーキンソン病をはじめとする他疾患との鑑別も重要である。以上より、iNPH診療ガイドラインをベースにした当科の治療アルゴリズムが妥当なものであるか評価すること、また、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必要があると考えた。また、シャント手術は水頭症に対する標準的な治療法の一つであるが、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根本的な解決策を持ち得ておらず、シャント再建が必要となることもある。この際、腹部の癒着で手術に難渋するケースもあることから、腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントの有用性について検討することとした。

B. 研究方法

1) 治療アルゴリズムの検討：NPH手術症例49例について、年齢、性別、ADL、診断、検査方法、手術方法、予後、合併症等分析した。当科の治療アルゴリズムとしては、病歴・既往歴聴取および現症状評価に始まり、頭部CT、頭部MRI(単純、Cine, CISS画像等)、腰椎MRI、CT cisternography

等の画像診断から水頭症の機序を推察。歩行状態の評価、高次機能検査等を行った後に、iNPHと診断された場合にはTap testを施行。歩容の改善等が得られた症例ではV-PシャントまたはL-Pシャントに進む。また高齢者等で腰椎に特に異常を認めない場合は、L-Pシャントを積極的に行うというものである。

2) 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の探索：DBS治療を受けたパーキンソン病患者17名(DBS群)、ならびに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)。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。

3) 腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントの有用性：腸回転異常にて手術の既往のある1歳女児。生後6カ月の時点で、未頸定、頭囲拡大あり、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。

C. 研究結果

1) 治療アルゴリズムの検討：症例数は合計で49例。年齢は24から85歳(平均年齢69.1歳)。男女比は4:3であった。疾患の内訳はiNPHが49.0%、クモ膜下出血後NPHが34.7%であった。アルゴリズムに沿った治療の内訳は、V-Pシャント 32例(65.3%)、L-Pシャント 13例(26.5%)であった。iNPHにおけるV-PシャントとL-Pシャント治療群間では、V-Pシャントでは術前2.50→術後1.78($p=0.03$)、L-Pシャントでは術前2.83→術後2.00($p=0.11$)と、V-Pシャントで予後良好という結果であった。またiNPHでは高齢者でLPシャントが多く行われる傾向にあった(VPシャント治療群の平均年齢：73.6歳、LPシャント治療群の平均年齢：77.3歳)合併症は、49例中、シャント感染、シャント閉塞がそれぞれ1例ずつの2例(4.1%)であった。

2) 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の探索：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。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-123 MIBG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。以上より、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。

3) 腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントの有用性：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、現時点で術後半が経過したが、シャントは問題なく機能している。

D. 考察

正常圧水頭症(NPH)の病態は様々であり、その鑑別にはiNPH診療ガイドラインを基本として当科ではMRI CISS, CINE, CT cisternographyのいずれかを行っている。iNPHと診断された場合にはシャント奏効率および合併症を考慮して、L-PシャントあるいはV-Pシャントの選択を行っている。L-Pシャント適応症例の特徴として「75歳以上の後期高齢患者」、「術前mRSが3以上と比較的悪い症例」、「Tap test後にmRSで1以上の改善が認められた症例」、「腰椎MRIで異常がない症例」ということが挙げられる。逆に「Tap test後に効果が見られるものの「著効」とまでは言えないか、あるいは効果が遅発性に認められる症例」や「腰椎疾患のある症例」に対してはV-Pシャントのよい適応と考えている。また、このアルゴリズムに基づいて実施したVPシャントとLPシャントの間には、手術時間や周術期における合併症発生率などに関しては統計学的有意差を認めず、ほぼ同等の結果が得られたため、症例・治療法選択にあたり、本アルゴリズムの妥当性が確認できた。

パーキンソン症状はiNPHの三徴ではないが、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。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、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。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clearな違いがあった。この違い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になると考えられた。

2000年以前のもの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。実際に、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り、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。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

NPH治療アルゴリズムに基づいた患者選択、治療を行うことで、iNPHに対してより体系的な治療が行えるようになった。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

えられた。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、小児水頭症症例のみでなく、iNPH症例への更なる適応も検討に値すると考えられた。

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, Okameda 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, Odate I. *Int J Mol Sci.* 2013 Nov 28;14(12):23390-401.
2. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. Sato K, Okameda 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, Odate 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, Okameda M, Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Liu K, Haruma J, Nishibori M, Yasuhara T, Odate 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, Odate I. *J Neurosurg.* 2013 Oct;119(4):961-5.
5. 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, Odate I, Ujike Y. *J Neurosurg.* 2012 Oct 12. [Epub ahead of print]
6. 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, ODate I
Neuropathology. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/
j.1440-1789.2012.01344.x.
7. Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction. Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Fujii K, ODate I
Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(8):539-47.
 8. Cryptogenic West syndrome and subsequent mesial temporal lobe epilepsy. Agari T, Kobayashi K, Watanabe K, ODate I, Ohtsuka Y. *Epileptic Disord.* 2012 Sep;14(3):334-9.
 9. Clinical and radiographic features of moyamoya disease in patients with both cerebral ischaemia and haemorrhage. Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, ODate I
Br J Neurosurg. 2012 Aug 30.
 10. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury. Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, ODate 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.
 11. 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.
 12. 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, ODate 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.
 13. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. Agari T, ODate I
Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(7):470-4.
 14. Fatal outcomes of pediatric patients with moyamoya disease associated with pulmonary arterial hypertension. Report of two cases. Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, ODate I
Clin Neurol Neurosurg. 2012 May 22. [Epub ahead of print] No abstract available.
 15. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas. Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, Otsuka S, Kambara H, Tamiya T, Kondo S, ODate I
Neuropathology. 2012 Mar 15. doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01312.x.
 16. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion Kikuchi Y, Yasuhara T, Agari T, Kondo A, Kuramoto S, ODate I, Kameda M, Kadota T, Baba T, Tajiri N, Wang F, Tayra JT, Liang H, Miyoshi Y, Borlongan CV, ODate I
Journal of Cellular Physiology 226(5): 1390-1398, 2011
 17. Posterior decompression of far-out foraminal stenosis caused by a lumbosacral transitional vertebra - case report - Miyoshi Y, Yasuhara T, ODate I
Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 153-156, 2011
 18. BDNF-secreting capsule exerts neuroprotective effects on epilepsy model of rats Kuramoto S, Yasuhara T, Agari T, Kondo A, Jing M, Kikuchi Y, Shinko A, Wakamori T, ODate I, Kameda M, Wang F, Kin K, Eda Hiro S, Miyoshi S, ODate I
Brain Research 1368: 281-289, 2011
 19. Chiari Malformation with Thick Occipital Bone Yasuhara T, Miyoshi Y, ODate I
Acta Med. Okayama 65: 59-61, 2011
 20. Noonan syndrome with occipito-atlantal dislocation and upper cervical cord compression due to C1 dysplasia and basilar invagination Miyoshi Y, Yasuhara T, ODate I
Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 463-466, 2011
 21. Mesenchymal stem cell transplantation therapy for Parkinson's disease and cerebral ischemia Wang F, Yasuhara T, ODate I, Kameda M, ODate I