

iNPH Now

idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

(前ページより) 転倒骨折や脳卒中や心不全などの既往があり廃用が進行している例や、膝関節手術後の関節拘縮など併存疾患の影響で歩行障害が悪化していた例にみられました。しかし併存疾患がない例では85歳未満と同様に改善しており、90歳以上でも著明に改善した例がありました。これに対し認知障害では、術前の時点で加齢の明瞭な影響はみられず、また術前のMMSEスコアの高低によらず改善の可能性があったことがわかりました(前ページ図1b)。認知機能回復が不十分な例では、アルツハイマー型認知症など他の認知症疾患の合併も疑う必要があると考えられます。

手術の安全性確保のための術前評価や麻酔管理の工夫

高齢患者の外科的治療では、手術の安全性確保が非常に重要です。術前、既往歴の把握や全身状態の評価に加え、抗凝固薬・抗血小板薬内服例に対しては、適切なタイミングでの休薬や休業期間短縮の工夫が必要になります。また、当院では全身麻酔が術後の身体・精神状態に及ぼす影響を軽減するため、術中の気道管理におけるラリゲルマスクの使用、術翌日からの早期離床といった工夫を行っています。本検討では重篤な手術合併症の発生は

なく、全例で術翌日から歩行開始し、術後の廃用による症状悪化はみられませんでした。周術期全身合併症は軽症の肺炎による発熱1例でした。再手術を要したシャント関連合併症は、創部SSIによるシャント抜去1例、硬膜下血腫による穿頭術1例でいずれも軽快しました。

本検討により、85歳以上でもLPシャント術による十分な臨床症状の改善が期待でき、適切な術前評価により手術の安全性も確保できると考えられました。iNPHでは、患者の年齢に上限を設けない積極的なシャント術治療が望ましいと考えます。

【学会演題 Pick Up ③】

特発性正常圧水頭症に対するLPシャント後の歩行障害改善と術後残存する認知症に対するドネペジルの有効性についての検討

演者：森内 秀祐 先生 (りんくう総合医療センター 脳神経外科)



アルツハイマー型認知症合併の可能性を考慮したiNPH治療

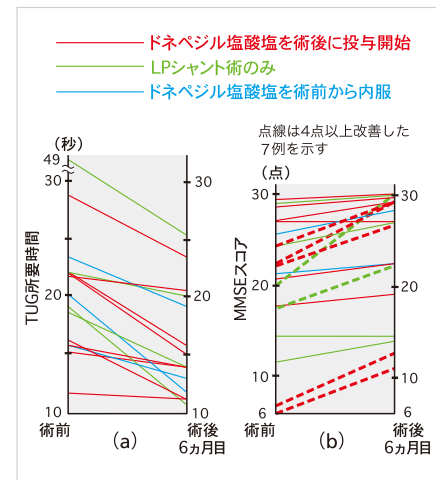
iNPHに対するシャント術後、歩行障害は改善するものの認知障害が残存する症例の中には、アルツハイマー型認知症(DAT)との合併例が含まれると考えられます。しかし、認知症状によるiNPHとDATの鑑別はしばしば困難となります。当院ではiNPH例に対しLPシャント術施行後、認知症状改善を認めなかった症例にドネペジル塩酸塩を投与する治療プロトコルを実施し、歩行障害および認知障害の改善効果を検討しました。歩行障害、認知障害の評価にはそれぞれ3m Up & Go Test(TUG)所要時間、MMSEスコアを用いました。

検討対象は2010年以降にLPシャント術を施行したiNPH 19例(年齢:67~87歳(平均年齢:79歳)、男性:13例・女性:6例)とし、手術適応はDESH所見に加えてタップテストによるTUG所要時間もしくはMMSEスコアの改善がみられた症例としました。TUGおよびMMSEはタップテスト前後、シャント術前および術後1、3、6ヵ月目に実施しました。

ドネペジル塩酸塩投与開始後にMMSEスコアが改善

その結果、ドネペジル塩酸塩内服例は、術前より内服していた3例、術後にMMSEスコア改善を期待して投与開始した10例を合わせて13例となりました。歩行障害改善については、術前より歩行不能であった3例を除き、全例でTUG所要時間が術前から術後6ヵ月目にかけて短縮しました(図a)。認知障害については、術前から術後6ヵ月目にかけてMMSEスコアの平均点は21点→24点と上昇し、4点以上改善した例が7例ありました(図b)。このうち2例はドネペジル塩酸塩非内服例であり、シャント術のみによってMMSEスコア、TUG所要時間ともに著明な改善を示しました(MMSE:20点→30点/18点→22点、TUG:19秒→11秒/49秒→26秒)。他の5例ではドネペジル塩酸塩投与開始後にMMSEスコアが改善していました。

本検討により、タップテストによる歩行改善例に対するLPシャント術は、iNPHの歩行障害改善に有効であることが確かめられました。一方で術後に残存する認知障害の改善には、ドネペジル塩酸塩の投与が有効と考えられました。

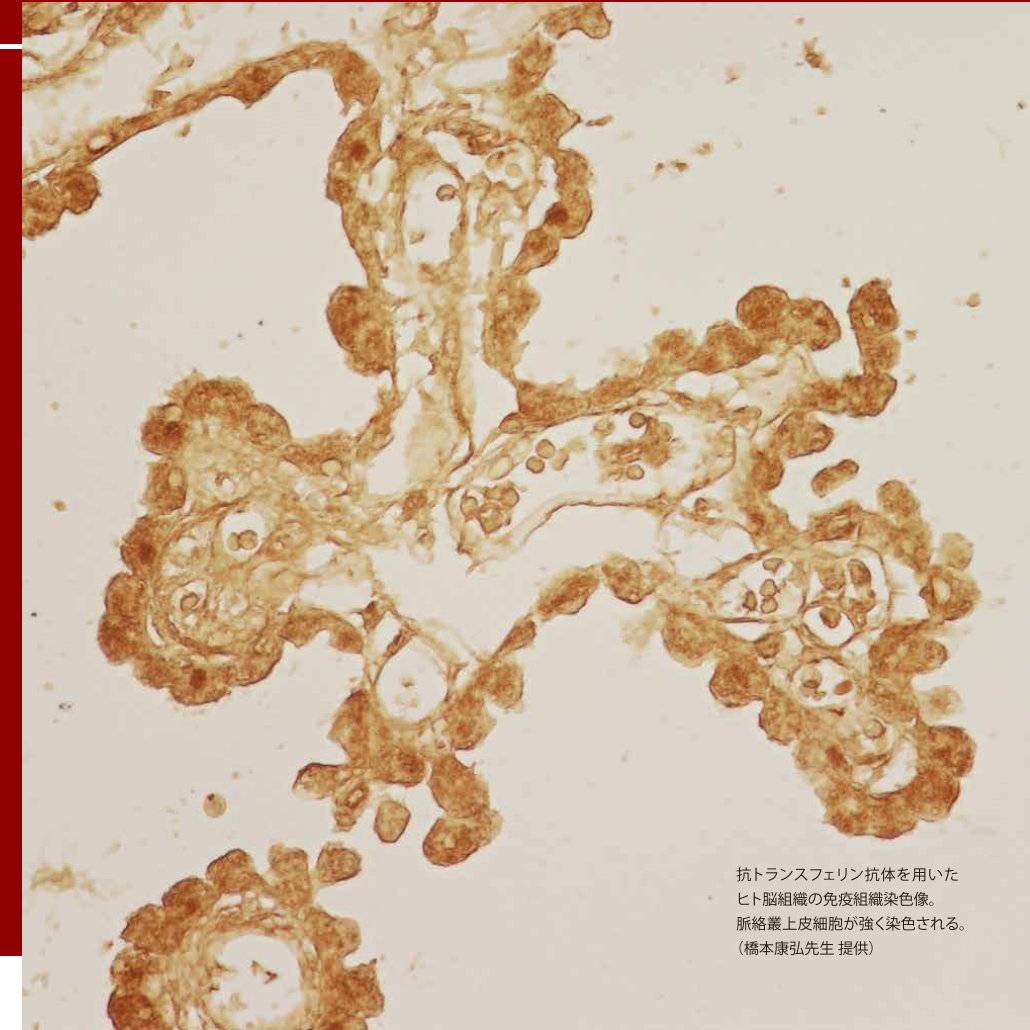


図・術前から術後6ヵ月目にかけてのTUG所要時間(a)およびMMSEスコア(b)の変化

iNPH Now 次号のご案内 Vol.11

【レポート】
▶第8回 関西iNPHセミナー (5月24日・メルパルク京都)

「レポート」 第14回日本正常圧水頭症学会 髄液の産生と 吸収の再考



抗トランスフェリン抗体を用いたヒト脳組織の免疫組織染色像。脈絡叢上皮細胞が強く染色される。(橋本康弘先生 提供)



2013年2月9日 東京ステーションコンファレンスにて “Post Kyoto”の iNPH診療を問い直す

会長 宮嶋 雅一 先生 (順天堂大学医学部脳神経外科 先任准教授)

2月9日、東京ステーションコンファレンスにて第14回日本正常圧水頭症学会が開催された。主要な討論課題の一つとされたのが、昨年10月開催のHydrocephalus 2012 Kyotoでも論点となった髄液産生・吸収機構の問題。学会テーマに「髄液の産生と吸収の再考」を掲げ、企画された特別講演やポストセミナーで関連演題が発表された。また、特別セッションでiNPH診療ガイドライン第2版によるiNPHの病型分類「DESH型/non-DESH型」

の位置付けが再検討されたほか、iNPHと他の神経変性疾患の合併をめぐる諸問題も各セッションで議論された。参加者数は計274人、演題数は70題に上った。

今号では、学会前日に開催されたプレリミナリーセミナーで、iNPHの新規バイオマーカー開発に関して話題を提供された福島県立医科大学学生化学講座教授の橋本康弘先生の講演に加え、学会当日のプログラムから注目を集めた3演題の発表内容を紹介する。

[プレリナリーセミナー・注目演題]

iNPHマーカーとしての髄液トランスフェリン

演者：橋本 康弘 先生 (福島県立医科大学学生化学講座)

共同発表者：松本 由香*・齋藤 清*・本多 たかし*1・中島 円*2・宮嶋 雅一*2・新井 一*2
 * 福島県立医科大学脳神経外科学講座 *1 同大学看護学部 *2 順天堂大学脳神経外科



生体内において、上皮細胞からの分泌タンパク質は通常、翻訳後修飾として細胞種特異的な糖鎖修飾を受けることが知られています。私たちはこの性質を利用すれば、糖鎖の測定から特定の細胞が病的な状態にあることを検出できると考え、疾患マーカーとしての糖鎖マーカーの有用性に着目してきました。その一つとしてiNPHの診断に有用な新規バイオマーカーの開発を目指し、髄液内の糖タンパク質を対象とした糖鎖マーカーの検索を行ってきました。

性があると考えています。

また、iNPH例へのシャント術による治療介入の前後で髄液型Tfの濃度変化を追跡すると、術直後から増加し始め、数ヵ月後には大多数の症例で正常域の水準まで回復することがわかりました(未発表データ)。したがって髄液型Tfは、シャント術後の予後評価においても有用なマーカーである可能性が考えられます。

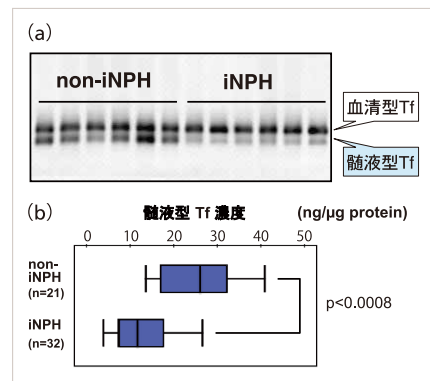


図1. 抗トランスフェリン抗体による髄液型Tfの検出(a)と、iNPH群における髄液中の髄液型Tf濃度の減少(b)

iNPH診断・予後評価における髄液型Tfの有用性

まず、髄液に特徴的な糖鎖構造を持つ糖タンパク質を同定するため、糖鎖アイソフォームを電気泳動で分離し、各種抗体によるイムノプロット法を用い、髄液タンパク質のスクリーニングを行いました。その結果、髄液トランスフェリンの電気泳動パターンから、血清トランスフェリンと同じ移動度を示す血清型トランスフェリン(血清型Tf)のほかに、髄液に特徴的なバンドが現れる髄液型トランスフェリン(髄液型Tf)が検出されました(図1a)。

このトランスフェリンの両糖鎖アイソフォームについて、髄液中の濃度をiNPH群とnon-iNPH(コントロール)群で測定し比較しました(図1b)。すると髄液型TfはiNPH群で有意に低下していましたが、血清型Tfは両群間で差がみられず、両トランスフェリンの代謝は独立していることが示されました。このことから、髄液型TfはiNPHの診断マーカーとして有用である可能

髄液型Tfの産生部位と糖鎖構造の同定

髄液型Tfの産生部位を同定するため、抗トランスフェリン抗体を用いて脳組織の免疫組織染色を行うと、脈絡叢上皮細胞が強く染色されました(表紙画像参照)。したがって髄液型Tfは、脈絡叢上皮細胞から分泌タンパク質として髄液とともに分泌されると推測されます。一方、髄液型Tf、血清型Tfの

糖鎖構造をタンデム質量分析により解析したところ、髄液型Tfは脳組織内に特徴的にみられる糖鎖を持つのにに対し、血清型Tfは血清トランスフェリンと非常に類似した構造であることが判明しました(図2)。血清のタンパク質濃度は髄液の約30倍あり、この濃度勾配により血液から髄液に拡散した血清トランスフェリンが血清型Tfと考えられます。このように髄液中の両トランスフェリンの由来が異なることが、iNPH例において髄液型Tfのみ減少する背景にあると考えています。

今後の展望としては、糖鎖認識分子のレクチンを利用して、髄液型Tf以外にも髄液に特徴的な糖鎖構造を持つ糖タンパク質を検出し、iNPHを含めた中枢神経系疾患の診断マーカーとしての有用性を検証していきたいと考えています。

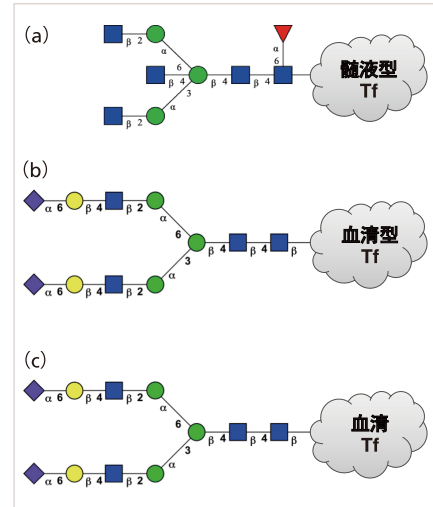


図2. 髄液型Tf(a)、血清型Tf(b)、血清トランスフェリン(c)の糖鎖構造

[学会演題 Pick Up ①]

特発性正常圧水頭症様の頭部画像所見を示す患者の頻度は90歳以上の超高齢者で極めて高い

演者：布村 仁一 先生 (医療法人元秀会 弘前小野病院 神経内科)



iNPHの発症リスク因子の一つは年齢と考えられていますが、その病因・発症機序の詳細は未解明であり、高齢者における

有病率・発症率の実態についても検討が続けられています。私たちは頭部CT所見を用いた検討から、高齢者の中で画像診

断上iNPHが疑われる症例の頻度は、従来想定されてきたより高頻度に上ることを報告してきました。その背景として、歩行障

害や認知障害を呈する神経変性疾患とiNPHの鑑別は、臨床症状のみではしばしば困難なことから、誤って他疾患と診断されるiNPH例が一定数存在してきた可能性があると考えています。

今回、iNPH発症と年齢の関係を考察するため、直近1年間に当院で頭部CTを施行した30歳以上の615例(男性：287例・女性：328例、平均年齢：78.9歳、年齢分布：図1)を対象に、CT所見上iNPHが疑われた症例の出現頻度を調べ、年齢との関係を解析しました。iNPHを疑う「iNPH様画像所見」の定義は高位円蓋部くも膜下腔・脳溝の狭小化を認める例としました。

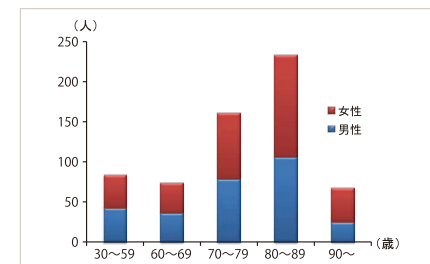


図1. 当院で頭部CTを施行した615例の年齢分布

頭部CT軸位断像はiNPH画像診断に有用

その結果、iNPH様画像所見例の頻度は10.4%(64例)、平均年齢は81.9歳でした。頻度を年齢層別にみると、30~50歳代では1例も出現せず、60・70・80歳代ではいずれも10%前後であったのに対し、90歳代では約20%と高率に上っており(図2)、高齢になるほど増加する傾向が認められました。また、常時臥床状態にあるなど高度のADL障害を伴う患者が検討対象615例の約2/3を占めており、その中にはアルツハイマー病や血管性認知症と診断されていた例でiNPH様画像所見を呈した例が多数含まれていました。一方で、ADL障害が高度ではなくタップテスト施行可能であったiNPH様画像所見例は、非常に高いタップテスト陽性率を示しました。したがって今後、画像診断によりiNPH疑い例を早期発見し、ADL障害が軽度なうちに治療を開始することが重要と考えられます。

CTは、軸位断像であればMRIよりも高位円蓋部くも膜下腔・脳溝狭小化所見の発

見が容易と考えられます(図3)。一般医家に向けたiNPH啓発を進めることにより、CTをスクリーニング検査としてiNPHの早期発見に役立てられるのではないかと考えます。

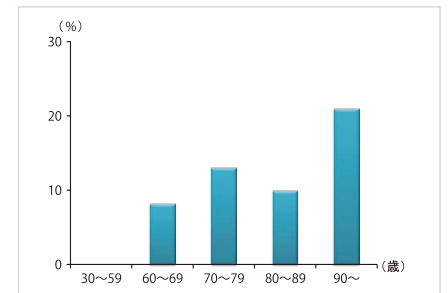


図2. iNPH様画像所見例の年齢層別出現頻度

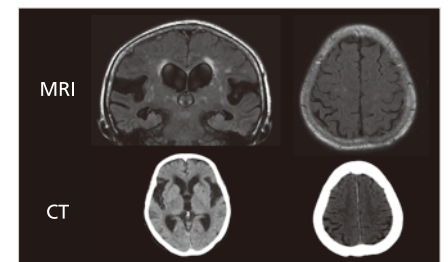


図3. MRI, CTによるiNPHの画像所見

[学会演題 Pick Up ②]

85歳以上のiNPH患者はシャントによって改善するのか

演者：鮫島 直之 先生 (東京共済病院 脳神経外科)



シャント術の適応判断における年齢の意義の検証

iNPHに対するシャント術の適応をめぐり、85歳以上の高齢患者において三徴、とりわけ認知障害と排尿障害に対する十分な治療効果が期待できるのかが臨床上の問題点となっています。今回、当院のiNPH例を対象に、85歳以上に対するシャント術の三徴改善効果を検討しました。

2009年4月~2012年10月にLPシャント術を施行したiNPH214例を、85歳未満188例(88%)と85歳以上26例(12%、うち90歳以上7例(3.3%))の2群に分け、術後3ヵ月目に評価した三徴の改善効果と比較しました。三徴それぞれにおける改善の基準としては、歩行障害はTimed Up & Go Test (TUG) 所要時間の10%以上の短縮、認知障害はMMSEスコア3点以上の上昇、排尿障害はiNPHGSスコア1点以上の減少と決めました。

認知・排尿障害の改善率は加齢の影響を受けない

その結果、歩行障害の改善率(改善例の頻度)は85歳未満で92%、85歳以上で73%と加齢により有意に低下しましたが、認知障害および排尿障害の改善率は両群間で有意差を認めませんでした(表1)。

表1. 年齢によるLPシャント術の治療効果の比較

| 術後3ヵ月目の三徴改善 | 85歳以上 (n=26) | 85歳未満 (n=188) | p値 |
|-------------------------|--------------|---------------|-------|
| 歩行障害 (TUG所要時間:10%以上短縮) | 73% | 92% | 0.003 |
| 認知障害 (MMSEスコア:3点以上上昇) | 54% | 65% | 0.307 |
| 排尿障害 (iNPHGSスコア:1点以上減少) | 62% | 71% | 0.332 |

85歳以上の各症例における改善の有無および程度をみると、歩行障害は術前から加齢に伴い重度となる傾向が認められました(図1a)。非改善例は、(次ページへ)

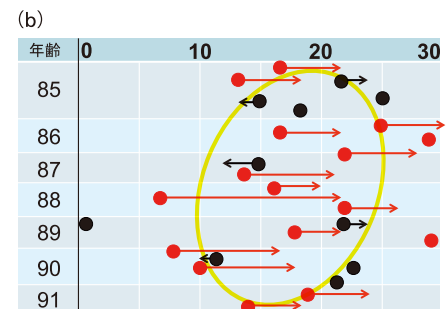
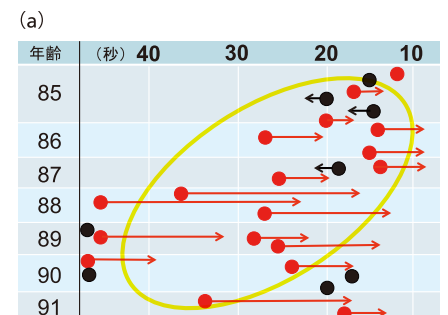


図1. 85歳以上における術前後のTUG所要時間(a)およびMMSEスコア(b)の変化