

iNPH Now

idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

他の手法と比べて、内腔の境界を自動抽出するPUBS法は時系列画像データを用いるためSN比(signal-noise ratio)が高く、より高精度な境界抽出が可能です。

脳室周囲WMHの容積は、MRIのFLAIR画像および同時に得られる脳全体の3DT1強調画像のセグメンテーションに基づいて信号強度の閾値を設定し、その閾値を用いて定量化しました。このとき、WMHの容積の影響による閾値のバイアスが最小と

なるよう、2段階の処理で閾値決定を行いました。すなわち、まず高信号強度の値を除外した後、バイアスのない閾値データから脳組織とCSFの2クラスに分離したヒストグラムを得ることにしました。

予備的結果：薬物治療後に白質病変容積が減少

このMRI画像解析手法を用いて、NPH3

症例を対象に予備的検討を行いました。その結果、ACZを125mg/日で4週間投与する薬物治療を行った場合と、神経内視鏡的第三脳室底開窓術(endoscopic third ventriculostomy: ETV)による外科的治療を行った場合のいずれにおいても、WMHの容積減少が観察されました。

[注目演題 Pick Up ③]

慢性水頭症に対する脳脊髄液シャント術後に尾状核と海馬において観察される血管内皮細胞増殖因子受容体2と血管密度の変化

演者: Stephen M. Dombrowski, Ph.D. (Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Cleveland Clinic)



慢性水頭症に伴う脳内の血管新生増加

慢性水頭症(chronic hydrocephalus: CH)は脳血流(cerebral blood flow: CBF)減少と脳組織への酸素供給量低下を伴うことが知られています。私たちはこれまでの研究で、CHではCBF減少に伴い、海馬において血管密度上昇と血管内皮細胞増殖因子受容体2(vascular endothelial growth factor receptor-2: VEGFR-2)の発現増加がみられることを報告しました。

今回、私たちは慢性閉塞性水頭症の実験モデルを用いて、海馬と尾状核におけるニューロンとグリア細胞のVEGFR-2発現と血管密度が、シャント術施行後にどう変化するかを調べました。

シャント術施行が脳の虚血を改善し血管新生を抑制

14頭の成犬を①「シャント術施行CH(CH-S)群」(外科的処置によるCH発症誘導後、第12週にシャント術施行)②「未治療CH(CH-U)群」(外科的処置によるCH発症誘導後、シャント術を施行しない。第12~16週後)③「対照(SC)群」(同様の外科的侵襲を加えるがCH発症を誘導しない。第12~16週後)の3群に分けました。血管密度(本数/mm²)およびVEGFR-2発現細胞の密度(%)は、免疫組織化学的手法と形態的計数手法により推計しました。

その結果、尾状核のニューロンではVEGFR-2発現細胞の密度がCH-S群(21~32%)においてCH-U群(50%)より有意に低下してお

り(p<0.01)、CH-U群ではSC群の2~4倍に達していました。血管密度もCH-S群においてCH-U群より有意に低下していました(p<0.01)。血管密度およびVEGFR-2発現についての同様の変化は、海馬のニューロンにおいてもみられました。また、脳室サイズの変化はVEGFR-2発現と相関していました。

今回の研究から、シャント術施行によりCHIに伴うVEGFR-2の発現と血管密度の増加が有意に抑制されることが示されました。この結果は、CHが低酸素性虚血性脳症の一つであり、シャント術により改善されるという仮説を支持しています。今後、VEGFR-2の作動物質および拮抗物質の研究が進展すれば、CHIにおけるVEGF発現に関する理解が深まり、脳損傷や脳機能障害の治療方法の開発にもつながる可能性があると考えています。

Hydrocephalus 2012 Kyoto "Next Step in Hydrocephalus Research"

The International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders 第4回大会

会期: 2012年 10月 19日(金)~22日(月)

会場: ウェスティン都ホテル京都

会長: 石川 正恒 先生(洛和会首脳病院正常圧水頭症センター 所長)

後援: (社)日本脳神経外科学会、(財)日本二分脊椎・水頭症研究振興財団

【事務局長】滋賀医科大学脳神経外科学講座教授 野崎 和彦 先生 電話: 077-548-2257 FAX: 077-548-2531

<http://www.ishcsf2012.jp>

iNPH Now

次号のご案内 Vol.5 2011年12月発行

[レポート]

日本脳神経外科学会第70回学術集会 イブニングセミナー

▶NPH Management: Past, Present, and Future

Professor of the Department of Neurosurgery the Director of the UCLA Adult Hydrocephalus Program Marvin Bergsneider, M.D.

UPTO DATE 世界の水頭症研究 2011 HYDROCEPHALUS



2011年9月4~7日 コペンハーゲンにて 第一線のiNPH研究者が各国から集結

Congress President Bertil Romner, M.D., Ph.D. (Professor of Neurosurgery, Copenhagen University and Rigshospitalet)



9月4~7日、デンマーク・コペンハーゲンのRigshospitaletにて、The International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (ISHCSF)の年次大会として3回目となる、Hydrocephalus 2011が開催された。会場4日間にわたっての世界各国からの参加者総数は計325名に上り、成人・小児の水頭症における臨床・研究の最新知見について、130演題を越す発表が行われるとともに活発な議論が交わされた。来年、Hydrocephalus 2012の開催国となる日本からは、計18名の先生方が参加した。

今号では、現在国内で進行中の大規模臨床研究「Japan Shunt Registry of iNPH」の中間解析結果について発表を行った、公立能登総合病院脳神経外科部長の橋本正明先生に、参加報告手記をご寄稿いただいた。そのほか、注目を集めた海外の著名研究者による3演題を紹介する。



発行
ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社
メディカルカンパニー コッドマン事業部
〒101-0065 東京都千代田区西神田3丁目5番2号 TEL.03-4411-7912
<http://www.codman.jp>



【Hydrocephalus 2011 参加報告手記】

iNPHの臨床・研究における日本独自の動向に世界の水頭症研究者が注目

演者：橋本 正明 先生（公立能登総合病院脳神経外科 部長）



「Hydrocephalus 2011」は、運営母体の「ISHCSF (International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders)」がNPO法人として誕生してからの学会年次大会「Hydrocephalus」として開催第3回目です。そこでまず、21世紀に入って以降の国内外における水頭症研究の主な動向を確認しながら、Hydrocephalus開催の歴史を振り返り、今回の学会参加の概略報告をしたいと思います。

ガイドライン以前 (2000年代前半)

国内外の iNPH 研究における近年最も目立った動きとしては、2004年に日本から「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」が、2005年にはA. Marmarou 先生を中心とした欧米のグループから「International INPH guidelines」が、それぞれ相次いで発表されたことがまず、挙げられると思います。ただしこれらは研究の集大成としての成果であり、そこへ至った始まりは、2000年代初頭にiNPH診療をevidence-based medicine (EBM)として再認識する運動が胎動し始めたことに遡ります。2001年2月に San Diego、同年5月にはKos Greece(「Delphi conference」)、同年11月にはHannoverで、欧米の研究者を中心とした国際的な議論の場が持たれ、iNPH診療に対する国際ガイドラインの骨格が議論されていきました。

この流れの中で同年4月、Marmarou先生が来日され、「INPH consensus meeting」が東京で開催されました。このとき、Marmarou先生が国際ガイドラインの現状案を紹介されたことが、日本のiNPH診療の現況と今後のあり方について議論が深まる一つのきっかけとなりました。そして 2002年2月、日本正常圧水頭症研究会(現・日本正常圧水頭症学会)で日本のiNPH診療ガイドライン作成プロジェクトが動き出しました。

時代はEBMでしたので、ガイドライン作成の作業の中から探索的に出てくる問題点に対し、translational studyの実施を求める潮流が自然と熟成されました。2004、2005年の国内外のガイドライン発刊と期を同じくして、日本では「SINPHONI」、EUでも同様なprospective studyが、ほとんど同時期にスタートすることとなりました。

ガイドライン以降と ISHCSF発足

二つのガイドライン発刊以降の主な動きとしては、2006年9月にスウェーデンのGöteborgで国際会議「Hydrocephalus 2006」が開催されました。水頭症をテーマとしたこの会は神経内科医のC. Wikkelsö先生が会長を務め、脳神経外科のほかにも神経内科、放射線科、精神科、基礎系、medical engineeringなど多様な領域の参加者が集まり、この分野の今後の可能性を感じさせる会となりました。私はSINPHONIのstudy designについて発表しました。

2007年5月には、ギリシャのRhodesで「Hydrocephalus Workshop」が「Progress & Controversies in Hydrocephalus」をテーマに、Marmarou先生を会長として開催されました。翌2008年9月にはHannoverで「Hydrocephalus 2008」がP. Klinge先生を会長として開催され、このときにISHCSFの組織化が検討されて同年12月のNPO法人化につながりました。2009年9月にはBaltimoreで「Hydrocephalus 2009」(会長：M. Williams先生)が開催されました。

「Hydrocephalus 2010」は2010年5月にCreteで、Marmarou先生を会長として開催が予定されていましたが、残念ながら2010年1月22日、Marmarou先生の突然の訃報がもたらされました。Tony's spiritを受け継ぐとの総意でH. Rekatte先生が会長を務め、「Marmarou memorial」をテーマとして予定通りに開催されました。そして今回のCopenhagenにおけるHydrocephalus 2011を迎えました。

Hydrocephalus 2011にて Japan Shunt Registryの中間報告

SINPHONI以降、国内でLPシャントの普及が徐々に進む中、2010年から日本正常圧水頭症研究会による「SINPHONI-II」、および厚生省班会議による「Japan Shunt Registry (JSR)」がスタートしました。さらには日本の「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版」も2011年に発刊されました。このように国内のiNPH研究が活発化する状況の中、Hydrocephalus 2011には日本から20名近くが参加しました。

B. Romner先生が会長を務めたこの会は、会場となったRigshospitalet内の大きな階段講義場が各演題、つねに満員になる盛況で4日間にわたり開催されました。NPH の定義と管理、シャント合併症、予後評価とQOL、シャント技術の進歩、小児水頭症、神経内視鏡手術、実験モデルによる水頭症の基礎研究などをテーマにさまざまなタスクフォースセッションのほか、特別講演「Tony Marmarou lecture」や「S. Hakim. 先生追悼講演」なども行われました。NPH、小児水頭症を含め、水頭症の臨床・研究における2011年の新知見について活発な発表・議論が行われる会となりました。

日本からは、森悦朗先生が日本の新ガイドライン、石川正恒先生がNPHの新分類の提案、私がJSRの67症例の中間解析について、発表しました。会場ではSINPHONIの成績やDESHの概念についても十分理解されていました。日本ではサイフォン効果防止装置付きLPシャントが主流になりつつあることなど、欧米とは異なった動きの中で、SINPHONIに比肩しうる成績が出てきているJSRの今後に、興味が集まっているようでした。全体として、iNPH研究における日本のアプローチや成績が、世界に十分比肩しうるものであることが確認できました。

21世紀に入り、水頭症や脳脊髄液疾患の“the art and science”は、エビデンスレベルの高い成果を基に世界中で有意義かつオープンな議論が交わされ、着実な進展が実感されます。こうした中、2012年には「Hydrocephalus 2012」が、石川正恒先生を会長に京都で開催予定です。日本開催の回を成功裏に収め、その成果を継承していくためにも、皆さんの参加を望んでいます。

最後に、Anthony Marmarou先生の忘れたい言葉を引用します。

“Hydrocephalus is one of the more complex injuries to the most complex organ. Why should we expect a simple solution?”

“We simply have to keep trying! What isn't published doesn't exist.”

【注目演題 Pick Up ①】

iNPHの臨床研究における対象症例の選択基準は症例集積や必要な参加施設数の設定にどう影響するか

演者：Michael A. Williams, M.D. (Medical Director of the Sandra and Malcolm Berman Brain & Spine Institute)



iNPHの治療と研究における併存疾患 (comorbidity) の意義

iNPHは認知障害、歩行障害、排尿障害を中心とした高齢者に特有の症候群ですが、多くの症例では、iNPHとの直接的な関連がないものも含めて、何らかの慢性の併存疾患 (comorbidity) を持っているのが実態です。したがってiNPH患者の治療においては併存疾患も視野に入れ、3徴改善だけでなく全身的な健康状態の回復を目標とすることが重要といえます。

一方、治療手段の有効性について仮説検証を行う臨床研究に際しては、併存疾患の存在は解析結果に影響を及ぼす交絡因子となる場合があります。仮説の内容や研究デザイン次第では、一定の症状の併存疾患がある症例を、研究対象から除外する必要が生じる可能性があります。

特に、治療法について理想的条件下での「効能 (efficacy)」を検証する研究では、実臨床での「効果 (effectiveness)」を検証する場合と異なり、併存疾患を理由に多数の症例が除外されるのが一般的です。iNPH治療の効能の検証であれば、認知障害の症状が共通するアルツハイマー病の併存症例は除外される必要があります。

そこで今回、私たちはiNPHの疑いがある症例のデータベースを作成しました。そして各種の併存疾患に着目し、それぞれの症状に基づいて症例を除外していくと、症例数がどの程度まで絞り込まれていくかを調べました。それにより、今後iNPHの臨床研究を計画する際、一定の選択基準をクリアする症例がどの程度の頻度で存在するかを推定できるようにすることを意図しました。

併存疾患の症状に基づく臨床研究の対象症例選択

脳室拡大所見もしくは臨床症状からiNPHが疑われる60歳超の371例(3施設、平均年齢74.5±8.0歳、男性218例(59%))について、継続的な症例記録を後方視的に検討しました。検討項目は3徴(歩行障害、記憶障害、失禁)の有無、発症期間、重症度のほか、先行イベント、3徴の原因となり得る他の疾患、脳神経外科の手術歴、CTもしくはMRIの画像所見(脳室サイズ、脳脊髄液循環障害、高位円蓋部狭小化、脳萎縮、白質病変)などです。

これらの検討項目に基づき、iNPHの併存疾患に該当する条件を除外基準として371例に一定の順序で適用していくと、ほ

ぼ全例が除外される結果となりました(図)。したがってiNPHの臨床研究では、対象症例の除外・選択基準をどのように設定するかが、症例集積に大きな影響を及ぼすといえます。特に個々の選択基準の条件について、選択・除外の閾値をどのレベルとするかにより、研究プロトコルの基準を満たす症例の数は大きく変わると考えられます。

今回の371例の集積データにより、iNPHの臨床研究を計画するにあたり、統計上必要な対象症例数を得るためにスクリーニングすべき症例数や参加施設数の推計が可能となりました。

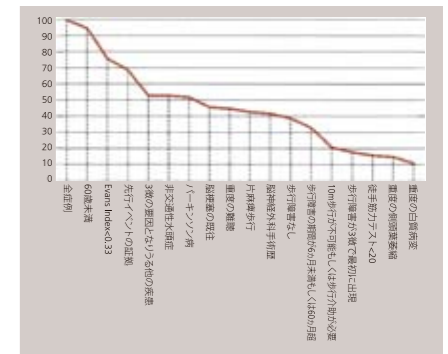


図 1. iNPH疑い例371例に、併存疾患に基づく症例除外基準を順次適用した際の症例数の絞り込み。適用の順序によりパターンは変化する。

【注目演題 Pick Up ②】

正常圧水頭症に対する薬物療法の有効性評価に寄与するMRI画像解析：効果の予備的検討

演者：Norman R. Relkin, M.D. (Department of Neurology and Neuroscience, Weill Cornell Medical College)



アセタゾラミド投与による髄液循環改善の定量的評価

特発性頭蓋内圧亢進症 (idiopathic intracranial hypertension: IIH) とiNPHは、いずれも脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の吸収障害に起因すると考えられている病態です。IIHの治療については、アセタゾラミド (acetazolamide: ACZ) が髄液圧コントロールによる症状緩和に効果を示すことが知られています。一方、NPHに対するACZ投与の有効性は、十分に確かめられてはいません。

IIHにおける治療効果を評価するにあたっては、ACZ投与が脳脊髄液腔の容積と脳脊髄液循環動態 (CSF hydrodynamics) にもたらす変化について、精度の高い定量的な特徴的パターンを抽出することが不可欠です。

そこで、髄液産生量および脳室上衣を介する髄液の流れの指標として、速度を信号化するMRI手法により測定される中脳水道の正味の髄液の流れ、およびFLAIR画像上における脳室周囲の白質病変 (white matter hyperintensity: WMH) の変化について、測定方法が有効であるかを検討しました。

私たちはこれまでの研究で、CSF産生について確度の高い推定を行うには、高い時間分解能・空間分解能による脳撮像と、脳脊髄液腔境界を自動抽出できる解析手法が必要であることを明らかにしました。そしてその目的のために、拍動性に基づき画像のセグメンテーションを行う「PUBS法 (pulsatility-based segmentation method)」を開発しました。PUBS法は、心拍動に伴う速度情報を利用し、脳脊髄液腔内腔と背景のピクセルを識別します。1時点における1枚の画像データのみを利用する多くの