
特発性正常圧水頭症 (iNPH) の 神経病理

Neuropathology of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)

秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究所／部長

宮田 元*

鳥取大学名誉教授、社会医療法人倉敷平成病院・倉敷老健／理事、施設長

大浜栄作**

1. はじめに

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) は、くも膜下出血や髄膜炎などの先行疾患がなく、多くは高齢者で歩行障害を主体として認知障害、排尿障害をきたし、症状は緩徐に進行し、適切なシャント術によって症状の改善を得る可能性がある症候群である^{1,2)}。2004年、日本正常圧水頭症研究会から 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」が発表され³⁾、その後、2011年には正常圧水頭症学会と厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班(研究代表者:新井一 順天堂大学医学部教授;平成20年度~現在)との共同事業により改訂第2版が公表された^{1,2)}。現在、iNPH 症候群のなかには「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」⁴⁾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。

2. iNPH 剖検例の臨床経過概略

我々はこれまでに旧ガイドライン (2004年) の診断基準によって iNPH と臨床診断された3症例の剖検脳を神経病理学的に検討した。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⁵⁾

現病歴: 歩行障害、認知障害、尿失禁を来し、その約3ヶ月後に外来を受診した。発症4ヶ月後の頭部MRIで脳室拡大を指摘された。髄液排除試験により歩行障害と認知障害が改善し、probable iNPH と診断された。髄液一般検査およびタウ蛋白は正常範囲だった。手術予定となるも、発症6ヶ月後に胆管癌と腎癌のため死亡した。

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)⁶⁾

現病歴: 75歳頃から歩行障害を来し、画像診断にてDESHが指摘された。76歳時、髄液タップテストで歩行の改善が認められたため、LP シャントを施行された。術前のMMSEは26点。術後は歩行障害が改善し、MMSEは28点に改善した。その後リハビリテーションを行っていたが、手術から1年4ヶ月後の78歳時、尿路感染の悪化による敗血症を来し死亡した。

* Hajime Miyata (Director) : Department of Neuropathology, Research Institute for Brain and Blood Vessels - AKITA

** Eisaku Ohama (Professor Emeritus, Tottori University) : Kurashiki Heisei Hospital

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）⁷⁾

現病歴：60歳で不安定歩行、62歳で健忘症、63歳で尿失禁が出現した。64歳時にVPシャント術（オービスシグマバルブ）を受けた後、症状は全て消失し、脳室拡大も正常化した。HDS-R 28点、歩行は杖歩行で安定していた。その後、66歳および68歳時に3症状とも再発したが、いずれも自然に軽快・消失した。71歳時に歩行障害、痴呆、尿失禁が再発したため、2回目のVPシャント術を受けたが効果なく、脳室縮小も見られなかった。75歳で死亡。既往歴に高血圧の記載があるが初回手術後死亡まで11年間は正常血圧だった。

3. 神経病理所見

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では脳梁の菲薄化に加えV字型変形も見られた。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にまで及んでいたが、U線維は保たれていた。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 (syngocephalia)。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、他の深部白質や深部灰白質には見られなかった。さらに病変部白質や前頭葉円蓋部くも膜下腔にも小動脈硬化が認められ、静脈周囲硬化も見られた。症例1、2では大脳基底核や視床に少数の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。

4. 考察

iNPHの病理・病態解明に関する我々の取り組みは、ビンスワンガー病 (Binswanger disease: BD) 患

者に対する脳室腹腔短絡術の有効性を示した堀川らの報告^{8,9)}に端を発している。BDは脳血管性認知症、脳血管性パーキンソニズム、あるいは高齢者の歩行障害の原因として、とくに高血圧症の既往を有する高齢者ではありふれた病態である¹⁰⁾。臨床的にはNPHと同様に歩行障害、尿失禁、認知症が三大症状である。NPHに脳室腹腔短絡術が有効であることも以前からよく知られている。以上のような臨床的類似性から、iNPHとBDの異同について両者を神経病理学的に比較検討したところ、自験23例のBD剖検脳には肉眼的に高位円蓋部脳溝の狭小化や局所性脳溝拡大、シルビウス裂拡大といったDESHに特徴的な所見は認められなかった¹¹⁾。組織学的にiNPH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BDとは異なり、病変部白質におけるグリオシスはBDに比してやや活発である。白質の微小血管硬化像はBDとiNPHに共通している。しかし、この所見が症例3では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よるものではない可能性が示唆される (表)。

髄液循環動態と脳室拡大に関するhydrodynamic theoryは脳実質内毛細血管による髄液の吸収を前提としている¹²⁾。この理論に従えば、髄液の吸収は主として血管成分の豊富な灰白質で行われていると考えるのが自然である。しかしながら、iNPH剖検脳における微小血管硬化像は白質に観察され、皮質には認められないことから、微小血管硬化のみで髄液吸収障害を説明することは困難である。さらに脳実質の毛細血管内皮細胞ではその解剖学的特徴から「血管内静水圧による濾過」と「血漿膠質浸透圧による吸収」による限定的な水分移動のみが想定される。脳実質内の血管周囲腔はくも膜下腔と連続し、細動脈や細静脈まで存在するが、毛細血管は基底膜を介して直接アストロサイトの終足に接しているため血管周囲腔は存在しない。従って細動脈・毛細血管移行部や毛細血管・細静脈移行部は髄液・間質液移行部と考えられ、髄液循環動態異常に関連して同部に何らかの影響が及ぶ可能性がある。また、髄液は脳室壁上皮細胞間から白質線維間や細胞間隙など脳実質内にも広く浸透し間質液と交通している。

以上のことからiNPH剖検脳で観察された白質の毛細血管周囲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り、微小血管硬化が髄液循環動態の異常とともに大脳白質病変の発生に関与している可能性は高いと考える。

表 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嚢胞性変化	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 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, 橋底部
フィブリノイド変性 血管壊死 小動脈瘤	3例中1例のみに 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)

5. おわりに

iNPH の 3 剖検例における神経病理学的所見を報告した。大脳白質では広範囲に髄鞘淡明化とグリオーシス、小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化像が認められ、BD の病理所見と共通点はあるものの、病変の性状や病変分布は異なっていた。今後も iNPH に特異的な病理所見を追求するとともに、髄液循環動態に関する画像解析結果や髄液の生化学的解析結果とも併せた詳細な検討が必要である¹³⁾。

6. 謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」班（主任研究者：湯浅龍彦；平成 17 年度～平成 19 年度）ならびに厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班（研究代表者：新井 一；平成 20 年度～現在）の助成を受けた。

7. 参考文献

1) 日本正常圧水頭症学会, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン (第 2 版). メディカルレビュー社, 大阪, 2011.

2) Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52(11):775-809,

2012.

3) 日本正常圧水頭症研究会. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. メディカルレビュー社, 大阪, 2004.

4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N; Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7:18, 2010. doi: 10.1186/1743-8454-7-18.

5) 大浜栄作, 宮田 元, 宮嶋雅一, 中島 円, 新井 一, 高瀬 優, 八尾隆史. Probable iNPH の一剖検例. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 (H20-難治-一般-017) 平成 20 年度 総括・分担研究報告書 pp51-52, 2009.

6) 宮田 元, 龍福雅恵, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 福村由紀, 齋藤 剛. 特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) の一剖検例. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究 (H23-難治-一般-018) 平成 23 年度 総括・分担研究報告書 pp21-22, 2012.

7) 大浜栄作, 岡田隆晴, 金子美紀子, 伊藤雄二, 岡田 夢, 安原正博, 宮田 元. 特発性正常圧水頭症の病理所見. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 (H17-難治-一般-017) 平成 18 年度 総括・分担研究報告書 pp47-48, 2007.

- 8) 堀川 楊, 野田恒彦, 岸田興治, 小林啓志, 皆川 信, 大浜栄作. 高齢者の歩行失行の一原因としての Binswanger 病 - その臨床・病理と, 治療について -. 新潟医学会雑誌 102: 390-398, 1988.
- 9) 堀川 楊, 小林啓志, 岸田興治. Binswanger 病患者に対するシャント手術後の長期フォローアップ. 厚生省難治性水頭症調査研究班 (班長 森 惟明) 編, 「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」にゆーろん社, 東京, p.28, 1998.
- 10) 大浜栄作, 宮田 元, 堀川 楊, 森田 俊. Binswanger 病と特発性正常圧水頭症の神経病理学的比較検討. 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班 (班長 森 惟明) 編, 「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」にゆーろん社, 東京, p.4, 1998.
- 11) 大浜栄作, 宮田 元, 堀川 楊, 小林啓志. ビンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 (H17-難治-017) 平成 17 年度 総括・分担研究報告書 pp57-58, 2006.
- 12) Greitz D. The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. Neurosurg Rev 27: 299-300, 2004.
- 13) 栗山長門, 宮田 元, 加藤丈夫. 特発性正常圧水頭症の疫学, 病理. 老年精神医学雑誌 23:800-806, 2012.

この論文は、平成 25 年 7 月 27 日 (土) 第 27 回老年期認知症研究会で発表された内容です。