

＜シンポジウム 15—5＞特発性正常圧水頭症 (iNPH) : 病態研究最近の進歩

特発性正常圧水頭症病態研究： 最近の進歩～特発性正常圧水頭症の髄液診断について

中島 円 新井 一 宮嶋 雅一

(臨床神経 2010;50:973-976)

Key words : 特発性正常圧水頭症, leucine-rich alpha-2-glycoprotein, タウ蛋白, 認知症, 髄液

はじめに

高齢者において歩行障害, 認知症様の症状, 尿失禁を呈する特発性正常圧水頭症 (iNPH) と鑑別すべき疾患のなかには, アルツハイマー病 (AD), 進行性核上性麻痺 (PSP) などのパーキンソン病 (PD) 関連疾患といったさまざまな神経変性疾患がある。iNPH は髄液短絡術 (シャント) により症状の改善が期待できるため, これらの神経変性疾患と正確に鑑別することがきわめて重要となるが, 確定診断の助けとなる有力な補助診断法は未だ存在しない。

アルツハイマー病 (AD) に対する髄液診断としては, アミロイド β 1-42 (A β 1-42) と総 tau の測定が有用と報告されてきたが¹⁾²⁾, 軽度認知障害 (MCI) と AD に関しては, 近年の多くの研究の結果, 髄液中 A β 42, A β 40, 総 tau, リン酸化 tau (p-tau) を測定することにより鑑別が可能となってきた³⁾⁴⁾。一方当教室での先行研究では, iNPH の髄液をプロテオーム解析した結果, コントロール群と比較して leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) が著明に増加しており, この蛋白が iNPH の診断に有用である可能性が示唆された⁵⁾。その後当教室では, LRG の sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) による診断キットの開発 (Human LRG Assay Kit-IBL) をおこない, iNPH 患者の髄液診断へ応用した。

本研究では, iNPH 患者の髄液中 LRG および総 tau 蛋白を測定し, 髄液排泄試験 (tap test : TT) の結果および shunt による臨床症状改善の結果と比較した。これらの髄液診断により, iNPH と他の疾患を鑑別し, shunt 手術適応をより正確に決定しえるかを検討した。

方 法

iNPH の疑いで TT を施行した 90 症例 (年齢 57~86 歳 (平均 73.4), 男 : 女 = 53 : 37) を対象に, 髄液中の LRG, 総 tau を測定した。TT の結果に基づき手術適応を判断し, 同意のえられた 52 症例 (年齢 57~86 歳 (平均 73.5), 男 : 女 = 33 : 19) に対して shunt 術を施行し, 術前後での歩行障害の改善度を

Table 1 Group Classification.

	tau < 200pg/ml	tau \geq 200pg/ml
LRG \geq 67ng/ml	A	B
LRG < 67ng/ml	C	D

The 90 cases for which the tap tests were carried out were categorized as A, B, C or D by setting the values for LRG concentration of 67 ng/ml and for tau protein concentration of 200 pg/ml.

評価するとともに, 認知機能評価として術前および術後 12 カ月後の時点の mini-mental state examination (MMSE) と Frontal Assessment Battery (FAB) の改善度を検証した。

TT の評価基準は, ガイドライン⁶⁾に基づき JNPHGS-R⁷⁾ (Table 1) のいずれか一つでも改善, 3m up and go テストで 10% 以上の改善, MMSE 3 点以上の改善のいずれかの陽性所見をもって TT 陽性と判定した。shunt 手術後, JNPHGS-R で 1 ランク以上の改善がみとめられたものを shunt responder (SR) とし, Welch の t 検定をもちいて統計学的に解析し手術予後を判定した。

結 果

Shunt を施行した 52 例について症状改善がえられた SR 群と効果の無かった shunt non-responder (SNR) 群で比較すると, 髄液中 LRG は SR 平均 96.8ng/ml (最大値 220 最小値 26), SNR 平均 29.3ng/ml (最大値 128 最小値 4) と両群間に有意差がみとめられた ($P < 0.01$, Welch の t 検定) (Fig. 1A)。一方総 tau 蛋白の測定値による両群の比較では SR 平均 167.4 μ g/ml (最大値 520 最小値 57), SNR 平均 264.9 μ g/ml (最大値 791 最小値 90) と明らかな有意差はみとめられなかった (Fig. 1B)。LRG 測定値で SR, SNR の ROC 曲線を作成すると感度 81.6%, 特異度 78.6% であった (Fig. 2)。

髄液中 LRG, 総 tau 濃度のカットオフ値を LRG : 67ng/ml, tau : 200pg/ml に設定し, A 群 (LRG \geq 67ng/ml, tau < 200pg/ml), B 群 (LRG \geq 67ng/ml, tau \geq 200pg/ml), C 群 (LRG < 67ng/ml, tau < 200pg/ml), D 群 (LRG < 67ng/ml,

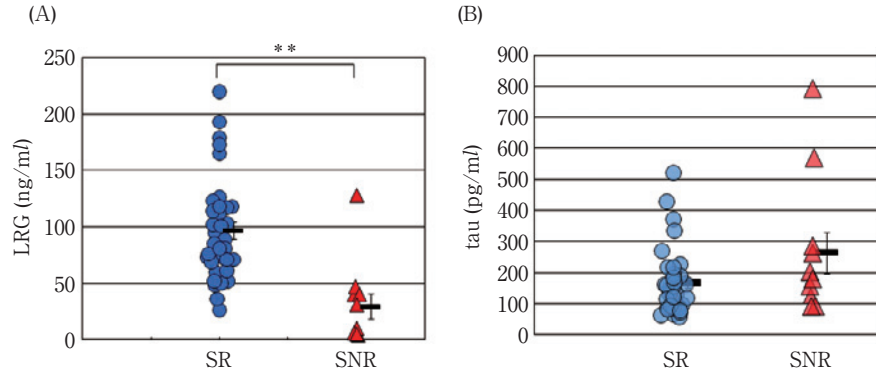


Fig. 1 Result of tap tests 90 cases.

SR; shunt responder, SNR; shunt nonresponder. Levels of CSF LRG (A), tau protein (B) ratio in studied groups. Each blue circle represents shunt responders and red triangles represents the shunt nonresponder individual. Horizontal lines indicate median values.

(A) Correlation between LRG and SR and SNR.

LRG levels were found to be significantly higher in the SR group (96.8 ± 44.6 ng/ml [mean \pm SD]) than the SNR group (29.2 ± 35.1 ng/ml; ** $P < 0.01$)

(B) Correlation between tau and SR and SNR.

Tau protein levels in the CSF did not significantly differ between the SR group (167.4 ± 105.4 pg/ml) and the SNR group (264.9 ± 209.5 pg/ml; $P > 0.05$)

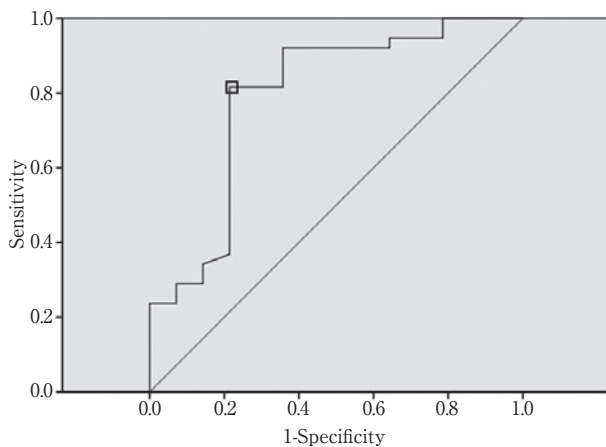


Fig. 2 ROC curve analysis for LRG in CSF for the differentiation of SR from SNR.

ROC curve analysis with area under the curve (AUC) and SE calculated using Statistical Package of the Social Science (SPSS). Cutoff is given for sensitivity + specificity maximized for SR vs SNR. The optimum cutoff were 67 ng/ml for LRG (\square). AUC and SE are 0.792 and 0.078 respectively.

tau ≥ 200 pg/ml) の 4 群に分類し検討した (Table 1).

A 群 ; LRG ≥ 67 ng/ml, tau < 200 pg/ml となった 34 症例中 31 症例 (91.2%) が TT 陽性を呈し, このうち shunt 術を施行した 22 症例全例で術後歩行が改善した. さらに, 術前の MMSE 22.1 が術 6 カ月後には 26.0, FAB については術前 11.4 が術後 13.4 と認知機能に著明な改善がみとめられる (Table 2). しかし LRG 濃度が高値であっても tau 蛋白濃度が高値である B 群 ; LRG ≥ 67 ng/ml, tau ≥ 200 pg/ml は, 21

例中 15 例 (71.4%) が TT 陽性で, 9 割以上が SR であるが, MMSE score は 17.6 から 21.6, FAB で 9.3 から 10.5 と改善をみとめるものの, 認知症判定の基準を超えなかった. C 群 ; LRG < 67 ng/ml, tau < 200 pg/ml は 24 例中 15 例 (62.5%) が TT 陽性であるが, SR は 5 割を切った. D 群 ; LRG < 67 ng/ml, tau ≥ 200 pg/ml は 11 例中 6 例 (54.2%) が TT 陽性と判断されたものの, MMSE スコア上 17.3 から 17.8, FAB が 11.3 から 12.3 と術前後で改善がえられず, SR の症例は 2 例 (33%) とほとんどが shunt 効果を期待できない擬陽性群であることが判明した (Table 2).

考 察

LRG は collagen や fibronectin などの binding protein であり, collagen を介して TGF- β と結合しているとの報告⁸⁾がある. 当教室でおこなった高齢者剖検脳をもちいた免疫染色法による検討では, LRG は大脳皮質に多く発現し, また一部の非活性星細胞および星細胞から毛細血管周囲に伸展している end foot に発現がみられた. また, LRG は加齢とともに脳内で発現が増加する傾向にある. この発現様式は水チャネルである AQP4 と逆の関係性が指摘されており, 現時点においては, LRG が脳内でどのように機能を担っているのかはまったく不明であるが, 髄液吸収に関与していると想定される.

今回えられた結果からとくに A 群 ; 髄液中 LRG ≥ 67 ng/ml, tau < 200 pg/ml は, shunt 術による症状改善が高く期待できる症例群であることが示唆された. 今後, 腰椎変性症や側彎などの腰椎が変形した患者などの十分な髄液排除が困難であるような症例についても, 髄液中の LRG, 総 tau を測定することにより, 少量の髄液採取によって iNPH の鑑別診断が

Table 2 Evaluation of tap test and shunt response, cognitive outcomes by group.

	Group A	Group B	Group C	Group D
Tap test positive (n = 90)	31/34 (91.2%)	15/21 (71.4%)	15/24 (62.5%)	6/11 (54.2%)
Shunt responder (n = 52)	22/22 (100%)	10/11 (90.9%)	6/13 (46.2%)	2/6 (33%)
MMSE pre (\pm SE)	22.05 (\pm 0.96)	17.62 (\pm 2.03)	22.1 (\pm 1.25)	17.25 (\pm 4.55)
12 months after (\pm SE)	25.65 (\pm 0.85)	21.62 (\pm 1.96)	24.29 (\pm 1.23)	17.75 (\pm 4.50)
Mean of difference (\pm SE)	3.6 (\pm 0.76)	4.0 (\pm 1.25)	2.23 (\pm 0.55)	0.5 (\pm 0.87)
CC	0.656	0.806	0.905	0.982
P-value	**	**	**	
FAB pre (\pm SE)	11.38 (\pm 0.68)	9.6 (\pm 1.15)	12.0 (\pm 0.72)	11.33 (\pm 1.86)
12 months after (\pm SE)	13.08 (\pm 0.57)	10.5 (\pm 1.59)	12.87 (\pm 0.72)	12.33 (\pm 1.20)
Post-pre mean (\pm SE)	1.69 (\pm 0.57)	1.25 (\pm 0.86)	0.87 (\pm 0.41)	1.0 (\pm 2.0)
CC	0.6	0.852	0.836	0.573
P-value	*			

MMSE: mini mental state examination, FAB: frontal association battery

SE: standard error, CC: correlation coefficient,

P-value; P < 0.05 *, P < 0.01 **

可能になるものと考えられる。

結 語

髄液中 LRG 濃度は、iNPH 診断のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。TT に加えて LRG, tau を同時に測定することにより、TT 疑陽性群を分別し、手術効果を予測しえる可能性があると思われた。

文 献

- 1) Lins H, Wichart C, Bancher C, et al. Immunoreactivities of amyloid beta peptide and total tau protein on lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm* 2004;111:273-280.
- 2) Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau 181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2007;14:168-173.
- 3) Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, et al. Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of

conversion of MCI. *Neurology* 2007;24:2205-2212.

- 4) Kapaki E, Paraskevas GP, Papageorgiou SG, et al. Diagnostic value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:47-53.
- 5) Li X, Miyajima M, Mineki R, et al. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:859-864.
- 6) Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, et al. Guideline for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica Suppl* 2008;48.
- 7) Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus; A multi-institutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 2001;95:970-973.
- 8) Li X, Miyajima M, Jiang C, et al. Expression of TGF-betas and TGF-beta type II receptor in cerebrospinal fluid of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Lett* 2007;413:141-144.

Abstract**Diagnostic value of CSF biomarker profile in idiopathic normal pressure hydrocephalus; leucine-rich α -2-glycoprotein is a potential biological marker**

Madoka Nakajima, M.D., Hajime Arai, M.D. and Masakazu Miyajima, M.D.
Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine

Object: Cerebrospinal fluid (CSF) shunting can improve symptoms of elderly patients idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). However, adjunctive means for confirming the diagnosis remain unavailable. We have previously reported specific increase of leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG) in iNPH CSF, and present study investigates its potential clinical applications.

Methods: We performed CSF tap test (TT) on 90 patients and shunting in 52 patients (mean age 73.5 years), evaluating symptom improvement and higher cerebral functions-MMSE and Frontal Assessment Battery (FAB) before and twelve months after shunting. LRG and tau protein concentrations in TT CSF were simultaneously measured using ELIZA. Then we compared the predictive value of these concentrations with TT results regarding successful shunting outcomes.

Findings: Positive combinations of TT and LRG concentrations of 67 ng/mL or higher, gave 81.6% sensitivity and 78.6% specificity. Therefore we used LRG (67 ng/mL) and tau (200 pg/mL) cutoff values, $LRG \geq 67$ ng/ml and $\tau < 200$ pg/ml, 31 of 34 patients (91.2%) had a positive TT and all operated 22 patients were shunt responders. Dementia MMSE and FAB scores in them increased from a baseline of 22.05 to 25.65 and 11.38 to 13.08 respectively.

Conclusions: A combination of positive TT and biomarkers quantification such as LRG and tau protein, can reliably predict shunting outcome in iNPH patients.

(Clin Neurol 2010;50:973-976)

Key words: idiopathic normal pressure hydrocephalus, leucine-rich alpha-2-glycoprotein, tau protein, dementia, cerebrospinal fluid
