

講演

## 脳の水チャネルについて

辻田実加 潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

講演要旨：

生体内での水輸送を調節し、恒常性を維持することは生物が生きていく上で非常に重要である。例えば脳においてはその破綻により脳浮腫が発生し致命的となる。1990年代に細胞膜上に存在し水分子を通過させる水チャネル（アクアポリン）が発見され、生体内での水輸送の研究は分子レベルへと深まった。

現在、哺乳類では13種類のアクアポリン遺伝子（AQP0-AQP12）が確認されている。アクアポリン遺伝子ファミリーは、そのアミノ酸配列の相同性と機能から大きく2つのグループに分けられる。水分子のみを通過させるグループ（アクアポリン）とグリセリンなどの小物質を通過させるグループ（グリセロポリン）である。アクアポリン遺伝子ファミリーの分子はほぼ全身にわたって分布している。それぞれのアクアポリン遺伝子はユニークな組織分布を示しており、その発現組織分布からそれぞれに特有の生理的意義を担う可能性が示唆されている。例えば、腎臓のAQP2と尿の濃縮、唾液腺のAQP5と唾液の分泌などである。

脳に発現する主要なアクアポリン分子はAQP1, AQP4, AQP9である。脳のアクアポリン分子は生理的状态では、脳脊髄液量の調節など恒常性の維持に働いていることが示唆されている。一方、脳損傷時には脳浮腫の進行に関与している可能性が報告されている。さらに、視神経脊髄型多発性硬化症患者血清中にAQP4に選択的に結合する自己抗体が見いだされ、自己免疫性神経疾患との関連からも注目を集めている。

AQP1は脳の脈絡膜上皮細胞のアピカル側に強く発現している。AQP1ノックアウトマウスの解析では、脈絡膜の機能の一つであるCSF産生の低下が報告されている。

AQP4はアストロサイトに多く、特にエンドフィートの血管側に多く発現している。AQP4ノックアウトマウスを用いた脳浮腫モデルの解析では脳浮腫の形成が軽減されるケースと増悪されるケースがあり、前者では浮腫形成初期の脳での水の浸潤、貯留にAQP4の機能が関与し、後者では脳内の過剰な水の排出にAQP4の機能が関与していることが示唆されている。閉塞性水頭症モデルでは脳室から実質、実質から血管への水の排出にAQP4が寄与していることが示されている。また、ノックアウトを用いた解析でアストロサイトのMigration機能の障害が示唆されている。さらに、このマウスで聴覚、視覚の障害やseizureの閾値上昇がみられることから、AQP4がシグナルトランスダクションに関与すると考えられ、解析が行われている。その結果、細胞外スペースのサイズや細胞外カリウムのクリアランスの調節により、AQP4がシグナルトランスダクションに関与することが示唆されている。

AQP9はグリア細胞とカテコールアミンニューロンに発現し、細胞膜だけでなくミトコンドリアにも発現することが報告されている。ノックアウトマウスの脳機能における解析報告はまだないが、グリセロールや乳酸の放出を促進してニューロンへエネルギー基質を供給する役割を担う可能性が示唆されている。また、虚血などによって乳酸アシドーシスが生じた場合には細胞外スペースの過剰なラクテートをクリアランスする役割を担うと考えられている。また、ニューロンのAQP9はカテコールアミンニューロンに発現すること、グリセロールや乳酸がこのニューロンのアクチベーターとなることなどから、脳のエネルギーバランスに関与すると考えられている。

水チャネルとして発見されたアクアポリンが脳における水の恒常性だけでなくその他の重要な生理機能にも関与する可能性が示されつつある。また、発現量の変化などによってアクアポリンが脳の病的な状態を引き起こす原因になる可能性も見えてきた。AQP の機能制御、発現制御の解析を進め、その知見を臨床応用することにより、AQP が関与する中枢神経系疾患発症のメカニズムや治療法の開発に貢献できると考えている。

講演

特発性正常圧水頭症の治療におけるリハビリテーションプログラム

平田 好文 熊本託麻台病院 脳神経外科

研究要旨：

30例のiNPHに対して、術前・術後リハビリテーション（以下、リハ）および退院後の地域リハの役割と問題点について検討した。iNPHは高齢者疾患であり、術前すでに63%の症例が廃用症候群を呈していた。術後リハは、歩行障害の歩幅の減少、足の挙上低下、歩隔の拡大に対する歩行訓練と筋力増強訓練、ADL訓練を行った。退院後は地域リハに重点をおいて、シャント機能の維持と廃用症候群の予防を行った。在宅率は83%であり、地域リハの利用率は50%と十分ではなかった。iNPHの症例は、自発性が少なく生活活動性が低いため、地域リハで生活活動性を少しでも保つことが重要であることを強調したい。

A) 研究目的：

2004年に我が国で特発性正常圧水頭症（Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus：iNPH）の治療ガイドラインが発表され、iNPHは高齢化がすすむ社会で注目を集める疾患となっている。iNPHの診断と治療にはEBMが集積されつつあるがリハビリテーション（以下、リハ）に関してはまったく報告もなく、有用性についての検討はなされていない。

われわれの施設は、リハ専門病院の中で脳神経外科治療を行っているという特殊な立場にあり、iNPHの診断・手術・リハ、更に在宅までのアプローチが可能である。今回、われわれはiNPHの治療をすすめる中で、術前術後のリハおよび退院後の地域リハに注目し、iNPHのリハの必要性和プログラムについて検討したので報告する。

B) 研究対象及び方法

2003年～2006年の4年間で腰椎-腹腔シャント術（LPS）で臨床症状に改善のみられたiNPH 30例を対象とした。男性19例、女性11例、年齢は68才～88才（平均77.6才）である。臨床症状は、全例に認知障害・歩行障害・排尿障害の3主徴がみられていた。手術は全例LPSで圧可変式バルブ（Codmann-Hakim Programmable Valve）を用いた。手術の適応はタッピングテストを重視した。タッピングテスト前後で歩行機能を評価し、改善した場合を手術適応とした。iNPHの臨床症状の評価は、NPH重症度スコア（JNPHGS-R）と日常生活活動（ADL）の指標としてBarthel Index（B.I）を用いた。手術前後でJNPHGS-Rが改善し、3ヶ月以上継続した場合を有効とした。iNPHに対するリハの役割及びその問題点について、以下の項目を検討した。（iNPHのリハは歩行障害及びADL障害を中心とし、認知障害と排尿障害のリハについては検討していない。）1) 術前リハ評価：、タッピングテストの歩行評価は以下の2項目とした。a) 3m up&go, b) 10m歩行（2～3回連続）10m歩行において、初回歩行速度よりも2回目ないし3回目の歩行速度が10%以上低下したものを耐久性の低下ありとした。2) 術後リハ：術前の評価に基づいてiNPHの歩行訓練及びADL訓練を行った。3) 退院後の地域リハ：退院後の在宅率及びその状況について以下の項目を検討した。a) 退院後の在宅率、b) 家族背景、c) 在宅中の生活状況については万歩計を装着し、1日の歩数を測定した、d) 地域リハの利用状況：通所リハ、訪問看護及び老人保健施設への短期入所の利用状況。

### C) 研究結果

1. 術前リハ評価において3回連続10m歩行の結果から19例(63%)において耐久性の低下があり下肢に廃用症候群の要素を有していた。更にBIでは27例(90%)にADLの低下が見られていた。
2. 術後30例全例に歩行訓練及びADL訓練を行った。耐久性の低下を認めた19例において下肢の筋力増強訓練を行った。B・Iは術前平均70.3から術後は平均86.2となり、入院中にADLの改善が90%認められた。
3. ① 退院後の在宅率は30例中、在宅25例(83%)であった。残りは、老人保健施設に4例(13%)、グループホームに1例(3%)が入所していた。② 家族背景は30例中、高齢者夫婦の二人暮らし30%、昼間の独居50%、終日の独居13%、常に若い介護者が居る6%であった。ほとんどの家族の介護力は乏しかった。③ 万歩計を用いた8例の生活活動状態は1日の歩数52歩～563歩で平均402歩であり、生活活動性は低下していた。④ 地域リハは30例中15例(50%)が利用していた。訪問看護3例、通所リハ8例、短期入所3例の利用状況であったが、生活活動の維持のためのリハサービスとしては十分といえなかった。

### D) 考察

iNPHの診断・治療及びリハビリを行うにあたり、“iNPHは高齢者の疾患である”ということ念頭におく必要がある。iNPH治療ガイドライン<sup>7)</sup>では発症年齢は、60歳以上となっているが、石川ら<sup>2)</sup>は38例で平均74歳、Moriら<sup>6)</sup>は120例で平均70歳であったとの報告をしており、高齢者の疾患であることがわかる。われわれの症例の平均年齢は77.6歳で75歳以上の後期高齢者が80%を占めていた。骨格筋の筋力低下は50～60歳に始まり、10年間で15%ずつ減少し、70～80歳では30%減少する<sup>4)</sup>。大腿四頭筋の筋断面積は、20歳に比して80歳では40%減少するとの報告がある<sup>5)</sup>。高齢者の疾患であるiNPHでは、発症時から老化による筋力低下が生じた状態のうえに歩行障害が加わっているということがいえる。また、高齢者は廃用症候群に陥りやすく、不動・低運動により身体機能に廃用が生じ、低刺激により精神・神経機能にも廃用が加わってくる<sup>1)</sup>。特に家庭環境において、終日の独居や、家族が居ても昼間働いていることによる昼間のみの独居、たとえば夫婦二人暮らしであっても高齢者のみの二人暮らしとなると生活活動状態は低い状態となり、廃用症候群の増悪に拍車をかけることとなる。われわれの研究30例の生活環境は、終日の独居13%、昼間のみ独居50%、夫婦二人暮らし30%と全例極めて生活活動の低い状態であった。術前のリハ評価で63%が廃用症候群と認められたことも閉じこもり症候群となっていたことを示唆している。iNPHを診断・評価をするうえで老化と廃用症候群が先行している可能性のあることを考えておく必要がある。iNPHに対するリハの報告はない。iNPHの歩行の特徴は、歩幅の減少、足の挙上低下、歩隔の拡大であり、号令や目印となる線などのきっかけによる歩行障害の改善効果は少ない<sup>10)</sup>。われわれは、その症状に対応した歩行訓練を行っている。歩幅の減少に対してはステップ訓練、台またぎ訓練。足の挙上低下には、下肢挙上訓練。歩隔の拡大に対しては立位バランス訓練を行った。また、廃用症候群による下肢の筋力低下には、筋力増強訓練を行った。石川ら<sup>3)</sup>は、歩行障害の改善は93%にみられたとして、“iNPHは治療可能な歩行障害”と位置づけている。

退院後の地域リハ<sup>8)</sup>はiNPHにおいて最も重要なポイントである。iNPHにおけるリハの目的は、シャント機能の維持と廃用症候群の予防である。術後のシャント機能を維持するには出来るだけ起居動作、立位、歩行動作が生活の中に組み込まれていることが望ましい。このことは廃用症候群の予防と共通するところである。しかし、退院時このことを指導しても、家族だけでは十分目的を達することは困難なことが多い。本研究の生活環境をみてもわかるように介護人が常時いる可能性は少ないからである。この生活機能の維持向上時リハが行われないとシャント機能の悪循環が生じてADLが低下し、廃用や肥満が生じ、シャント機能不全が生じることとなる。この問題点を打破するためには地域リハが必要と考えている。術後の地域リハの利用は50%の利用状態で、現在も83%が在宅を継続することが出来ている。在宅での生活状態を定量的にするために8例に在宅後、万歩計をつけてもらい1日の歩数を計測したところ、地域リハを利用しない日はわずか1日平均402歩であった。われわれの症例報告例では地域リハを行った日は少なくとも500歩は確保できていた。脳卒中後の片麻痺患者は杖歩行状態で1日平均2000歩の報告<sup>9)</sup>と比較すると、極めて乏しい歩行

状態であった。しかし、退院後の地域リハの利用状況はまだ十分とはいえる状況では必ずしもなく、シャント機能維持、廃用症候群予防及びADLの維持のためにも更に地域リハの利用が望まれる。高齢者は加齢と共に、生活活動能力は低下していく可能性が高いことからシャント機能の維持のみでなく生活能力を維持するリハが組み込まれて初めて手術の有用性が示され、QOLの維持・向上が見込まれる。iNPHにおいては、術後のQOL維持のために、リハは重要なポイントであることを強調したい。

#### E) 結論

術前すでに閉じこもり症候群による歩行機能の低下を呈しており iNPH の歩行評価のみならず高齢者疾患としてのリハ評価が必要である。術後リハとしては、歩行訓練のみならず筋力増強訓練及び、ADL 訓練が必要である。iNPH の症例は、自発性が少なく生活活動性が低いため、退院後は地域リハで生活活動性を少しでも保つことが重要でありシャント機能の維持と廃用症候群の予防を目的として地域リハプログラムが必要であることを強調したい。

#### <文献>

- 1) 蜂須賀研二：二次障害の発症と予防—廃用過用，誤用．リハ医学 30：634-638，1993
- 2) 石川正恒，鈴木孝征，大脇久敬，松本敦仁：特発性正常圧水頭症のMR I / C T 画像診断は可能か？  
Jpn. I. Neurosurg 15 (9) 619-625
- 3) 石川正恒：こうかわってきた水頭症の診断・治療 水頭症のガイドラインとその背景  
J. Clin. Rehabilitation15(2):106-110,2006
- 4) 岩月宏泰：万歩計による脳卒中後片麻痺患者の歩行量測定の有用性  
理学療法 19 (4) 365-370, 1992
- 5) Lexell J, Taylor CC:Sjostrom M : What is the cause of aging atrophy? Neurol Sci 84:275-294, 1988
- 6) Mori K: Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: multiinstitutional study conducted in Japan, J  
Neurosurg 95 : 970,2001
- 7) 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作成委員会：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，2003
- 8) 大田仁史：地域リハビリテーション原論 Vol.4 8-9,2006
- 9) Rodgers MA, Evans WJ : Changes in skeletal muscle with aging effects of exercise training. Exerc Sports Sci Rev 21:65-102,1993
- 10) H Stolze, J.P Kutzt-Buschbeck, H Drucke, K Johnk, C Diercks, S Palmie, H.M Mehdorn, M Illert, G Deuschl : Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus : Which parameters respond to the CSF tap test? Clin Neurophysiol 111 : 1678,2000

講演

髄液ダイナミクスと水チャンネル

大塩恒太郎 町田市民病院 脳神経外科

橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

A：研究目的

特発性正常圧水頭症をはじめとし、明らかな閉塞機転をもたずに発病する非閉塞性の水頭症を考えるとき、病態の結果として起こる脳室拡大や頭蓋内圧亢進（a, b, c-wave）が、髄液の産生と吸収のバランスの崩壊の結果として起こることは、その治療（髄液シャント手術）の有用性より明白である。しかしながら、髄液産生と吸収、及び脳組織を取り巻く髄液移動のメカニズムについてはいまだ十分に解明されているとは言い難い。近年発見された促進性水透過性膜蛋白質：アクアポリン（AQP）は13のサブタイプを持つが、特にAQP1とAQP4は中枢神経系細胞に多く発現しており、特にAQP1が脈絡叢細胞のapical side、AQP4がglia limitans, vascular endfeetに局在することより、髄液産生吸収にもこれらの水チャンネルが重要な役割もつと推定されている。それぞれの蛋白発現の局在とその役割について、特にAQP1ノックアウトマウスを用いた髄液ダイナミクスの実験データと文献的考察を交えつつ、髄液の水が何処から来て、何処を通過して、何処へ消えていくのかを再考する。

B：研究方法

野生株（CD1）マウスとAQP1ノックアウトマウスを用い、髄液産生量及び髄液吸収、頭蓋内圧について比較検討した。髄液産生量の測定は、Pappenheimer et al. (1962)が報告した脳室—大槽還流法を改良し用い、髄液吸収能はDavson H et al (1970)が報告した持続注入法によって評価した。頭蓋内圧測定は脳室穿刺による髄液圧測定にて行った。またそれぞれに凍結脳損傷モデルを作成し頭蓋内圧及びsurvival rateを比較検討した。

C：研究結果

AQP1ノックアウトマウスは野生株マウスと比較して髄液産生量が20%—25%ほど少なく、頭蓋内圧が50%ほど低いことが判明した。また髄液吸収能については双方に差が無いことがわかった。凍結脳損傷モデルにおいて頭蓋内圧はAQP1ノックアウトマウスにて有意に低く、survival rateは優位に高かった。

D：考察

上記の結果、脈絡叢細胞のapical membraneに局在発現するAQP1は髄液の産生、吸収においては髄液産生のみに関与しており、頭蓋内圧の構成要素としてのCSF inflow dynamicsに関係するといえる。ただしAQP1の欠損が与える髄液産生量への影響は、20-25%の減少にとどまる。一見その結果は、従来考えられてきた髄液産生のrouteとしての脈絡叢の役割（髄液産生の70-80%程度を担うと考えられる。）と比較し少ない影響力しかもっていないように考えられるが、髄液産生はtranschoroidal routeとextrachoroidal routeの2つのrouteが存在すると考えられており、AQP1の局在が脳室系において脈絡叢細胞に局限することからもextrachoroidal routeの水の動きにAQP1が直接的に関与しないことは明白であり、おそらくextrachoroidal routeを含めた“AQP1を介さない水の通り道”がAQP1の欠損を代償的な働きをすると推察される。一方、頭蓋内圧がAQP1ノックアウトマウスにおいて有意に低い事実は、高いwater permeabilityを持つAQP1を通した水の動きが作り出す静水圧（hydrostatic pressure）が、頭蓋内構成要素である髄液圧に影響力を持つことを示している。また最近になり髄液吸収とアクアポリンの関与について新しい知

見が示された。AQP4 はグリア細胞、特に血液脳関門を構成する glial endfeet に強く発現しており、これまでも様々な脳浮腫モデルにおいてその重要な役割が示されてきたが、Bloch らにより AQP4 ノックアウトマウスにおいて、カオリン水頭症が野生株に比較して悪化することが報告された。水頭症は interstitial edema (細胞外液の増加) を発生させることが知られるが、これまでも水頭症と同様にして細胞外液の増加による脳浮腫をきたす凍結損傷、転移性脳腫瘍モデルにおいて、AQP4 欠損が血管性脳浮腫を悪化させることが報告されている。このように細胞外液または細胞間質液が過剰に増加する病態(水頭症を含めて)において、AQP4 はそれらの液体をクリアランスする方向で働くと考えられる。

#### E : 結論

AQP1 が髄液産生および髄液圧の構成に役割を果たしている evidence が示された。また AQP4 が細胞外腔及び間質に生じる過剰な水のクリアランスに役割を果たすことが明らかとなった。今後、特発性正常圧水頭症の病態解明のためにもアクアポリン研究の発展が期待される。

### Ⅲ. 分担研究報告書



## 脳MR画像で特発性正常圧水頭症（iNPH）の特徴を呈する高齢住民の追跡調査

分担研究者 加藤丈夫 山形大学生命情報内科学分野(第3内科)

研究協力者 伊関千書、川並透 山形大学生命情報内科学分野(第3内科)

【研究要旨】地域住民検診の脳MR画像でiNPHの特徴を呈した12人を追跡（2～6年）し、歩行障害、高次脳機能障害および脳室拡大の出現あるいは悪化の有無を調査・検討した。追跡開始時に歩行障害を呈した人は12人中2人いたが、いずれの人も症状の悪化はなく、新たな歩行障害の出現もなかった。一方、追跡開始時に3人に認められた認知症は、経過中4人に増えた。また、前頭葉機能の悪化は5人に認められた。脳MR画像で脳室拡大の進行は1人に認められ、iNPHの3徴を呈していた。脳MR画像でiNPHの特徴を呈する人の中には、preclinical iNPHが存在する可能性が示唆された。

### A：目的

地域住民検診の脳MR画像でiNPHの特徴を呈する受診者を追跡調査し、iNPHの臨床症状が出現するか否か検討する。

### B：対象と方法

2000～2004年に施行した山形県の一部地域の住民検診受診者「61歳の全住民306人（男性156人、女性150人）と70～72歳の住民836人（男性356人、女性480人）」を対象とした。脳MR画像でEvans Index > 0.3かつ「高位円蓋部の脳溝とクモ膜下腔の狭小化」（AJNR 1998;19:1277-1284）を呈する受診者を「画像上のiNPH」と定義した。地域住民の中の「画像上のiNPH」群を2～6年後（2006年および2007年）にMR画像を撮影し、神経所見を評価した。評価は神経内科医が行った。整形外科的疾患やその他の神経疾患によると考えられる歩行障害を除外したものを「歩行障害あり」と判定した。Mini-mental state examination (MMSE)で24点未満または改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)で20点未満を「認知症あり」と判定した。また、Frontal assessment battery (FAB) および Trail making test-A & B (TMT-A & B)も施行した。2006年から2007年にかけての上記の高次脳機能検査のスコアの変化を統計学的に評価した（t検定）。統計解析にはSPSSを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。脳室拡大はEvans

index で評価した。

### C：結果

2000～2004年の検診において「画像上のiNPH」の定義を満たす受診者は12人（男性7人、女性5人）いた。この時点で症状のある人は4人（歩行障害のみ1人、歩行障害と認知症の両方1人、認知症のみ2人）であった。2006年と2007年の調査では、追跡可能であった受診者はそれぞれ10人と12人であった。2006年に歩行障害のあった2人は、2007年にも歩行障害があり、症状の悪化は認められなかった。新たな歩行障害の発症もなかった。認知症に関しては、2000～2004年、MMSE 23点未満あるいはHDS-R 20点未満であった受診者は3人であった。2006年に追跡可能であった10人のうち、同じ認知症の基準を満たす受診者は1人増え4人になった。1年後の2007年の調査で追跡可能であった12人のうち、2006年には遂行できたTMT-B検査が、2007年には遂行できなくなった受診者が5人、同じく1年間でFABのスコアが3点以上減点した受診者が4人認められた。2006年から2007年の1年間で、HDS-R ( $p=0.003$ )とFAB ( $p=0.008$ )で有意な悪化が認められた。

脳室拡大については、12人中1人でEvans indexが0.34（2000年）から0.37（2006年）に悪化した。この受診者は6年間でiNPHの3徴を呈

するようになり、2007年の評価時では臥床状態に陥っていた。その他の受診者では Evans index の変化は認められなかった。

#### D：考察

脳MR画像でiNPHの特徴を呈する受診者を2～6年間追跡調査しても、歩行障害の新たな発症や悪化は認められなかった。一方、高次脳機能検査では、HDS-RとMMSEでカットオフ値以下となった受診者が追跡調査で1人増えた。さらに2006年から2007年の1年間で、高次脳機能のうち前頭葉機能を反映するとされるFABとTMT-Bの検査結果の悪化が目立った。

このことは、脳MR画像でiNPHの特徴を呈する人は、数年以内に、歩行障害よりも高次脳機能障害、特に前頭葉機能障害が出現する可能性が高いと考えられた。また、脳MR画像でiNPHの特徴を呈する人の全てが、真のiNPHになるか否かは不明であるが、少なくとも一部はiNPHに進展する可能性が考えられた。

#### E：結論

脳MR画像でiNPHの特徴を呈する人の中には、preclinical iNPHが存在する可能性が示唆された。

特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームへの入所者を対象とした

## iNPHの頻度の推定

分担研究者 和泉 唯信 徳島大学神経内科

共同研究者 伊藤 聖 微風会ビハーラ花の里病院  
梶 龍兒 徳島大学神経内科

### 研究要旨

老人福祉施設入所者でのEvans ratio $>0.3$ で3徴のいずれかを呈するものの頻度はこれまでの報告では18%程度であるとされるも施設の種別での頻度はなお不明である。今回特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホームへの入所者を対象とし、臨床症状、画像検査を行いiNPHの頻度の推定をおこなった。対象は特別養護老人ホーム入所者54名 85.3 $\pm$ 9.8歳(62-101歳)、短期入所生活介護施設入所者10名 89.0 $\pm$ 9.1歳(73-102歳)、養護老人ホーム入所者51名 82.1 $\pm$ 8.4歳(65-99歳)である。これ等のうち定型的なiNPHの画像を呈したものは全体で3名(2%)だった。その中でも要介護状態の高い利用者の多い特別養護老人ホームで頻度が高く、施設の種別により入所経路、入所理由などに差がみられた。

### A.研究目的

老人福祉施設入所者はiNPHにもみられる認知機能障害、歩行障害、排尿障害などの症状は有するものが多いものそれら症状は非特異的なため、その原疾患についてのiNPHの頻度は不明である。

今回我々はグループ内の老人福祉施設入所者のうち老人ホーム入所者の画像検査、知能検査等を行い、iNPHの頻度を推測、その入所経路、診断などについて調査した。

### B.対象

特別養護老人ホームに入所中の54名、年齢85.3 $\pm$ 9.8歳(62-101歳)および短期入所生活介護施設入所者10名、年齢89.0 $\pm$ 9.1歳(73-102歳)、養護老人ホーム入所者51名年齢82.1 $\pm$ 8.4歳(65-99歳)である。

臨床症状はJapan normal pressure hydrocephalus grading scale-revisedを使用し歩行障害、認知障害、排尿障害の各々の項目について重症度を0-4の5段階で3徴候を評価した。知能検査はHDS-RまたはMMSEを施行した。

頭部MRIはGE 1.0-T Signa Infinity HiSpeed Plusを用いスライス厚6mm,スライス間隔2mm,T1強調画像水平断にて、両側側脳室前角間最大幅とその部位における頭蓋内腔幅の比Evans index(EI)及びを算出した。冠状断にて高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化の有無を判断した。画像所見は定型例：①側脳室の軽度-中等度拡大、②高位円蓋部・半球間裂くも膜下腔の狭小化、③シルビウス裂拡大、④PVLの有無を問わない、⑤第三脳室著明拡大なし。疑い例：②または③が疑いに留まる。非定型例：第三脳室または側脳室の著明拡大、または②が狭小化なし。として分類した。

### C.結果

EIが $\geq 0.3$ 以上だったものは特別養護老人ホーム、短期入所生活介護施設、養護老人ホーム入所者でそれぞれ29名(53.7%)、1名(10%)、18名(35.2%)で、このうち3徴のいずれかを呈し、画像的に定型だったものは3名(5%)、0名(0%)、0名(0%)、ほぼ定型は12名(22%)、0名(0%)、8名(15.7%)、非定型は14名(25.9%)、1名(10%)、

10名(19.6%)であった。入所経路としては特別養護老人ホームでは老健よりが8名、他の施設よりが4名、在宅よりが2名、病院よりが1名であった。入所よりの期間は1年2ヶ月～8年5ヶ月(平均50.5ヶ月)だった。養護老人ホームでは在宅よりが4名、老健よりが3名、施設よりが1名であり、入所からの期間は2年3ヶ月～10年10ヶ月(平均66.8ヶ月)だった。

入所時の診断は特別養護老人ホーム入所者では整形外科的疾患5、アルツハイマー病4、甲状腺機能低下症4、高血圧4、脳血管障害4、糖尿病3、ASO3、肝硬変2、パーキンソン症候群2、心臓病2、慢性腎不全1、悪性腫瘍1、呼吸器疾患1、胆石1、リウマチ1、NPH1、養護老人ホームでは脳血管障害4、糖尿病4、高血圧2、高脂血症2、アルツハイマー病1、胃潰瘍1、慢性膵炎1、スモン1、高尿酸血症1、整形外科的疾患1

入所の契機となったイベントとしては特別養護老人ホーム、養護老人ホームとも認知症によるものが多くその他身寄りがいないなど社会的な要因が原因となっているものが見られた。

#### D. 考察

特別養護老人ホームは65歳以上であって、常時の介護を必要としかつ居宅においてこれを受けることが困難であり、やむを得ない事由により介護保険法に規定する介護老人福祉施設に入所することが著しく困難である者、または、介護福祉施設サービスに係る施設介護サービス費の支給に係る者などを入所させ、養護することを目的とする施設、養護老人ホーム：主に経済的な理由で居宅において養護を受けることが困難な65歳以上の自立者を入所させ、養護することを目的とする施設、短期入所生活介護施設：養護者の疾病その他の理由により、居宅において介護を受けることが一時的に困難となった高齢者に対して、短期間入所させ、養護することを目的とする施設と定義される。これら施設入所者ではiNPHの症状としてみられる歩行障害、排尿障害、認知症がみられることが多いが、その中でのiNPHの頻度は未だ不明である。今回の結果の介護施設入所者115名の画像検査、臨床症候などより推定されたiNPHの頻度は2%～14%程度であった。

また、施設により入所理由、頻度に差が見られ、いずれも診断、鑑別診断が不十分であったと思われる例が見受けられた。特に認知症が先行したものでは歩行障害の鑑別はなされていなかった。原因の一つとして社会的な背景の関与が挙げられた。

#### E. 文献

- 1) 森惟明. 特発性水頭症の病態と治療指針(厚生省難治性水頭症調査研究班、班長 森惟明)、にゅーろん社、1998
- 2) 石川正恒、鈴木孝征、大脇久敬、ほか. 特発性正常圧水頭症のMRI/CT画像診断は可能か? 脳外科雑誌 2006; 15 : 619-25.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

- 特発性正常圧水頭症の手術経験、沖田進司 伊藤聖：第59回広島医学会総会、平成18年1月11日広島医師会館
- 合併症を有する高齢者正常圧水頭症での脳室腹腔短絡術、伊藤聖、沖田進司、松本昌泰：第18回日本老年医学会中国地方会、平成18年10月28日広島県情報プラザ
- 代謝性疾患にともなう認知症(ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症など)、伊藤聖：第59回広島医学会総会ラウンドテーブルディスカッション「認知症の早期発見と治療可能な認知症」18年11月11日広島医師会館
- 日地正典、伊藤 聖、堀江ノブコ、和泉唯信 拡散強調画像で特異な病変を呈した高齢発症の白質ジストロフィーの一例
- 第20回目で見る神経疾患懇話会・広島フォーラム
- 平成19年2月6日：ホテルグランヴィア広島 伊藤 聖 和泉唯信
- 特発性正常圧水頭症の頻度の推定- 老人福祉施設入所者における画像及び臨床症候での検討- 第8回日本正常圧水頭症研究会
- 平成19年3月10日ホテル仙台プラザ、宮城

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 検診患者における脳室拡大と大脳白質病変に関する研究

分担研究者 稲富 雄一郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科医長

### 研究要旨

健常者における大脳白質高信号と脳室拡大の関係を検討した。対象は当院脳ドックを受診した50歳以上の健常者683例。Evans' index と Fazekas PVH grading の相関を調べた。さらに重回帰分析により、脳室拡大、白質高信号に相関する独立変数を検討した。Evans' index は PVH grading と弱い相関を認めた ( $\rho = 0.24$ ;  $P < 0.01$ )。重回帰分析では Evans' index には年齢 ( $\beta = 0.032$ ;  $SE = 0.015$ )、男性 (0.852; 0.191)、PVH grade (0.427; 0.165) が、一方 PVH 重症度には年齢 (0.034; 0.003)、拡張期血圧 (0.004; 0.002)、Evans' index (0.009; 0.002)、高血圧既往歴 (0.173; 0.053) が独立かつ有意な決定因子であった。健常者において脳室拡大と大脳白質病変は独立かつ有意な相関を認めた。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) における MRI 上の傍側脳室高信号域 periventricular hyperintensity (PVH) や深部白質高信号域 deep white matter hyperintensity (DWMH) といった白質変化が知られており、治療適応決定、予後推定の指標となるかどうか議論されてきた。しかしその臨床的意義は未確定である。

今回、我々は健康人における脳室拡大と白質変化の関係について検討した。

### B. 研究方法

対象は当院脳ドックを受診した神経学的に異常なく、頭蓋内に脳疾患・外傷病巣を認めない683例 (平均59歳、男性55%) である。これらについて脳室拡大と白質病変の重症度を比較検討した。

脳室拡大については MRI (FLAIR 画像、水平断) により、Evans' index、PVH については Fukuda の分類、さらに本年度は DWMH についても Fazekas の分類で評価した。脳室拡大と白質病変の相関関係は各スケールをまず Spearman の順位相関で評価し、また白質病変の重症度と各因子の関係をステップワイズ重回帰分析変数増加法で検討した。

なお、本研究は対象症例に対し各自の希望で通

常の検診内容として実施された検査以外には、侵襲的介入を行うものではなく、また患者個々の情報は充分保護されているものと判断した。

### C. 研究結果

Evans' index の平均は  $0.248 \pm 0.026$  であった。19例 (2.8%) が Evans' index  $> 0.3$  であった (図1)。PVH (Fukuda 分類の grade 1 以上) は 40%、DWMH (Fazekas 分類の grade 1 以上) は 29% であった。

Evans' index は PVH ( $\rho = 0.24$ ;  $P < 0.01$ ) および DWMH ( $\rho = 0.24$ ;  $P < 0.01$ ) と弱い相関を認めた (図2)。

重回帰分析では年齢 ( $\beta = 0.034$ ;  $SE = 0.003$ )、収縮期血圧 (0.004; 0.002)、Evans' index (0.019; 0.009)、および高血圧既往歴 (0.173; 0.053) が PVH 代有意な関連を認めた。一方、本年新たに追加検討した DWMH と有意な関連を認めたのは年齢 ( $\beta = 0.030$ ;  $SE = 0.003$ ) と高血圧既往歴 (0.224; 0.049) のみであり、Evans' index とは有意な関係を認めなかった。

### D. 考察

正常人においても脳室拡大と PVH は相関する可能性が考えられた。この結果は iNPH 患者においても同様のことが言える可能性があり、iNPH における白質病変の臨床的意義は乏しい可能性もあると考えられる。本仮説は iNPH 症例における

経時的なMRIを含む評価により、検証される必要がある。

Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino.  
Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. J Neurol Sci in press

E. 結論

健康者において脳室拡大と大脳白室病変は独立かつ有意な相関を認めた。

2. 学会発表 なし

F. 健康危険情報 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 特許取得 なし

2. 実用新案特許 なし

3. その他 なし

図1：対象患者のEvans ratio 分布

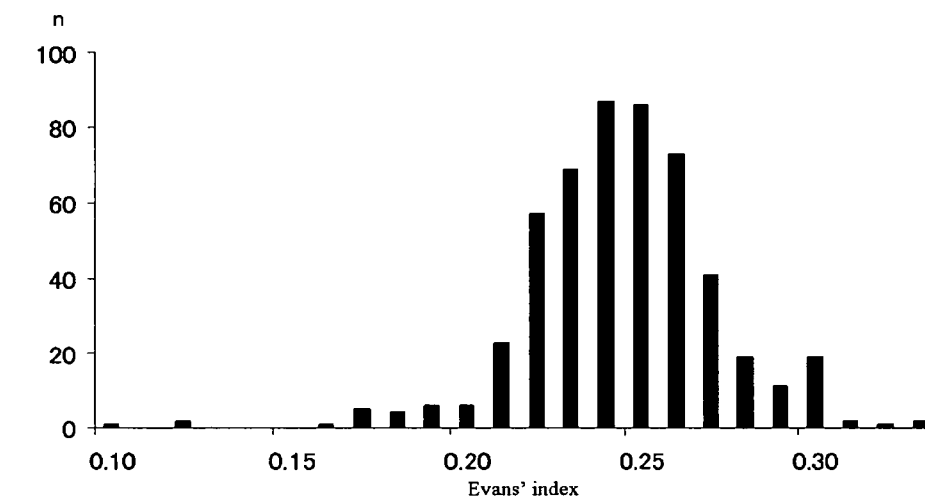
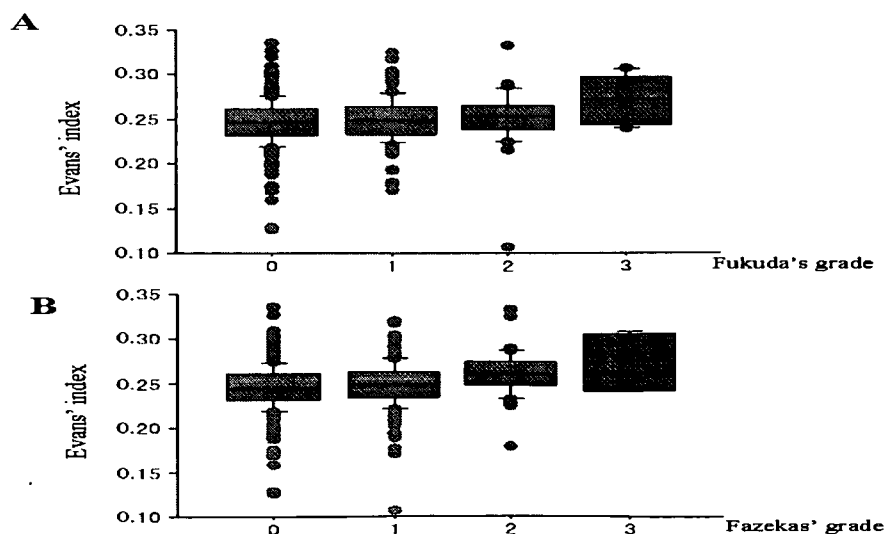


図2：対象患者のPVH, DWMH 重症度と Evans' index の関係



## 特発性正常圧水頭症におけるアクアポリン4の消失

分担研究者 大浜栄作 鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門教授

共同研究者 宮田 元<sup>1</sup>, 岡田隆晴<sup>2</sup>, 伊藤雄二<sup>3</sup>, 安原正博<sup>4</sup>

鳥取大学医学部脳研脳神経病理<sup>1</sup>, 東京都多摩北部医療センター脳外科<sup>2</sup>・検査科<sup>3</sup>, 京都府立医科大学法医学<sup>4</sup>

研究要旨 臨床的に definite iNPH と診断された1剖検例の大脳白質病部におけるアクアポリン4 (AQP4) の発現を検索し、正常脳、浮腫脳における AQP4 の発現と比較検討した。本例の大脳白質病変部では AQP4 の発現は低下または消失していた。

### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の大脳白質病変部では、有髄線維の消失がまだら状に起き (血管周囲は保存される)、オリゴデンドログリアとアストロサイトの数が減少し、残存するアストロサイトの多くが突起破壊症 (clasmotodendrosis) が陥っていることを昨年度の本会議で報告した。

アクアポリン4 (aquaporin4:AQP4) は、水チャネルを構成する蛋白であり、脳ではアストロサイトに局在し、特に毛細血管周囲のアストロサイトの足突起や軟膜直下部、脳室の上衣細胞直下部などに強く発現し、血液脳関門における水の移動や脳脊髄液量の調節などに重要な役割を演じていることが示唆されている。

本研究の目的は、iNPH における大脳白質病変の発生または進展にアストロサイトの発現する AQP4 が関与しているか否かを明らかにすることである。

### B. 研究方法

昨年度報告した iNPH 剖検例 (死亡時 75 歳、全経過 15 年)の前頭葉パラフィン切片を用いて、AQP4 および GFAP の免疫組織化学染色を行ない、年齢を一致させた正常対照例 3 例、脳浮腫例 3 例、脳梗塞例 (大脳白質のラクナ) 3 例、ビンスワングー病例 5 例の前頭葉病変部と比較検討した。

### C. 研究結果

AQP4 は正常脳では大脳皮質表層のグリア境界膜に一致して強い発現が認められ、軟膜には認められなかった。脳室壁では上衣細胞には発現は見られず、上衣下層に強く発現していた。大脳皮質では、血管周囲のみならず、基質全体にびまん性に発現していたが、5~6層ではまだら状の発現を示した。大脳白質では、U-線維部とこれより深部の白質で発現に差が認められた。深部白質では、AQP4 陽性アストロの数は GFAP 陽性のアストロサイトに比しはるかに少数であった。U-線維部における AQP4 の発現は深部白質のそれより強く、皮質深層よりは弱かった。

脳浮腫例では、がん転移巣周囲を GFAP 陽性の肥大アストロサイトが取り囲んでいたが、これらの肥大アストロサイトは AQP4 は発現していなかった。より深部の浮腫性白質部では、GFAP 陽性のアストロサイトが多数見られたが、その多くは clasmotodendrosis を示していた。これらのアストロサイトにおいても AQP4 の発現は低下~消失していた。KB 染色標本で淡明化を免れている U-線維部でも AQP4 の発現は低下していた。

大脳白質の新鮮なラクナでは病巣内外で AQP4 の発現は低下していた。これに対して、嚢胞化した陳旧性ラクナでは嚢胞壁とその周囲で AQP4 の強い発が認められた。

ビンスワンガー病の病変部(深部白質)では、GFAPでclasmatodendrosisは認められず、AQP4の発現は増強していた。KB染色で淡明化を免れているU-線維部では、AQP4の発現は増強していた。

iNPH例の脳白質病変部(前頭葉脳回内白質)における残存アストロサイトのAQP4の発現は低下～消失していた。有髄線維が保存されている血管周囲領域では、GFAP陽性のアストロサイトの胞体と突起が多数認められたが、これらにおけるAQP4の発現は著しく低下～消失していた。GFAP染色で認められるclasmatodendrosisは、AQP4染色でも同様に顆粒状構造として認めることができた。一方、これらの白質病変部の所見と対照的に、それを取り囲む脳皮質ではAQP4の発現がびまん性に増強していた。

#### D. 考察

今回検索した正常脳の脳白質では、AQP4陽性アストロサイトの数はGFAP陽性アストロサイトに比しはるかに少数であった。このことは、正常脳白質では、その水分量の調節にアストロサイトは活発に関与していない(または関与する必要がない)ことを示唆するものと考えられる。

近年主に動物実験の成績から、脳浮腫発生時にAQP4の発現が増強・持続すること、AQP4ノックアウトマウスでは脳損傷後の脳浮腫の程度が軽いことなどから、脳浮腫の発生と進行にAQP4が密接に関与していることが示唆されている。今回我々が検索した脳浮腫例は、いずれもがん転移による慢性期の脳浮腫例で、AQP4の発現は低下～消失していた。急性期脳浮腫例では今回と異なる所見が存在する可能性があり、今後検索する予定である。

今回検索したiNPH例は、昨年度報告したように死亡時75歳、全経過15年で、死亡4年前に受けた2回目のVPシャント術により症状および画像所見の改善は認められなかった。すなわち、脳白質病変が非可逆的な状態に至った慢性進行例である。病原部ではアストロサイト

の数の減少と残存アストロサイトのclasmatodendrosisが認められた。本例の病変部で示されたAQP4発現の低下～消失は、臨床経過および病変部の組織像を反映していると考えられる。白質病変が可逆的な時期にあるiNPH例では、本例と異なる所見が期待される。

#### E. 結論

死亡時75歳、全経過15年のiNPH剖検例の脳白質病変部では、アストロサイトのAQP4の発現は低下または消失していた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

岡田隆晴, 伊藤雄二, 宮田 元, 金子美紀子, 岡田 夢, 安原正博, 大浜栄作:  
特発性正常圧水頭症の病理所見.  
第48回日本神経病理学会, 2007年5月,  
東京

#### H. 知的財産権の出頭・登録 なし



## 特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究

分担研究者 堀 智勝 東京女子医科大学脳神経外科主任教授

### 研究要旨

特発性正常圧水頭症にもっとも多くみられる歩行障害に関し、その特徴、髄液シャント術後の変化などを評価・解析する。また、手術適応の判断材料となる髄液循環の異常を検討する。

#### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は歩行障害、認知症、尿失禁、また、精神症状を呈するが、その中でも歩行障害は94-100%ともっとも多く認められる症状であり、髄液シャント術後にもっとも改善率が良好とされている。2004年5月に日本正常圧水頭症研究会より公表された「特発性正常圧水頭症ガイドライン」では診断基準の参考項目として「歩行は歩幅が狭く、すり足、不安定で、とくに方向転換時に不安定性が増す」と挙げてある。

しかし iNPH の歩行障害の客観的評価や髄液シャント術後の改善度の定量的評価の報告はいまだ少なく、メカニズムを明らかでなく、詳細な歩行解析・評価が必要と思われる。そこで、われわれは歩行解析システムを用い、iNPH 患者の術前・術後の歩行データを収集・解析し、その特徴および術前での効果予測に関し明らかにすることを目的としている。また、術前評価として cine MRI を用い、髄液循環動態の変化を計測、手術適応の判断となりえるか検討する。

#### B. 研究方法

対象) iNPH 患者で髄液シャント術施行の患者  
方法) 髄液シャント術前後において、歩行解析システム GANGAS (T&T medilogic, GmbH) を用い定量的な解析を行う。被験者には圧センサーのついたシートを靴底に入れ自然な速さで約 5m 歩行してもらう。数回歩行を繰り返し、速度、歩幅、1 分間あたりの歩数、重心移動、足底接地パターン等を計測、解析する。

また、以下のような 3 次元的な歩行解析も追加する予定である。

- ・頭部、体幹上部と体幹下部の運動制御（骨盤と対側肩の動きの比較等）
- ・個々の関節の動き  
足関節、膝関節、股関節、体幹、頭のポジションおよび腕の振り

手術前に頭部の cine MRI を行い、中脳水道レベルでの髄液循環速度を測定、その速度変化から頭蓋内コンプライアンス、水頭症の進行度を判断、手術適応の材料となりえるか判断する。

#### （倫理面への配慮）

研究対象者への文章による説明を行い、理解・同意を得てから研究に参加いただく。個人情報の厳守を徹底する。

#### C. 研究結果

H19 年 12 月現在で 10 数名の術前術後の歩行解析を行っている。

iNPH の歩行パターンとして歩幅の減少、足の挙上低下、外股、重心の左右差が大きいことのほかに以下のような特徴もみられている。

床接地パターン；正常歩行では床接地時（踵）と蹴り出し時（つま先）にピークを持つ 2 峰性の接地パターンとなるが、iNPH 患者では足の挙上が小さいために踵が早く接地し、その後で重心が移動（踏み込み）し、蹴り出し時に負荷のかかる 3 峰性のパターンが多くみられる。これらの歩行パターンも術後早期には改善傾向がみられている。

Cadence(時間当たりの歩数)；一般に減少しているが、歩行障害が軽度（初期）の場合、cadence を大きくし歩幅の狭小化を補うことで速さ自体

はほとんど変化していないことが多い。

また、全例で、術前は足の挙上低下、ふらつき感を訴えていたが、8例で術後自覚症状の改善がみられている。

Cine MRI に関しては、iNPH 患者において、下向き髄液流の速度が遅く、循環障害、頭蓋内コンプライアンスの低下が生じていることが予想される。

#### D. 考察

iNPH 患者では、パーキンソン病など、他疾患の歩行障害とは異なる特徴がみられている（パーキンソン病は内股になることがほとんどだが、iNPH では外股となる、など）。Cadence の大きい段階では髄液シャント術後の改善度も良好であり、髄液シャント術後の効果予測に有用であると思われる。今後は初期症状としての特徴を明らかにし、iNPH 早期発見につながるようにしていきたい。

また、髄液循環障害の原因が頭蓋内コンプライアンスの低下に起因していることが予想され、髄液シャント術、また、内視鏡下での第3脳室開窓術も治療として有効と思われる。

#### E. 結論

iNPH では歩行障害がもっとも多い症状であり、髄液シャント術後の改善も良好である。歩行障害の定量的評価・特徴に関してはいまだ報告が少なく、今回のわれわれの研究では接地パターンの異常・初期段階での歩数の増加、足挙上の改善などが明らかとなっている。また、cine MRI

を用いた髄液循環動態の検索から、循環障害の原因が頭蓋内コンプライアンスの低下に起因する可能性があり、術前に循環障害が認められた患者では、髄液シャント術後の改善が期待される。

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

加藤宏一, 堀智勝, 廣瀬昇, 小林一成: 特発性正常圧水頭症における歩行解析. 医療 (0021-1699)60 巻7号 Page446-447(2006.07); 国立医療学会

##### 2. 学会発表

特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析, 加藤宏一, Mikhail Chernov, 堀 智勝, 小林一成; H19年 第8回日本正常圧水頭症研究会正常圧水頭症に対する phase-contrast cine MRI による中脳水道髄液流速測定と脳槽造影による髄液循環動態の比較検討, 加藤宏一, 武田 貴裕, 岩田誠, 阿部 香代子, 小野 由子, 堀智勝; 特発性正常圧水頭症班会議H19年度冬季ワークショップ

H 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

正常脳および水頭症脳における脳脊髄液の **Hydrodynamics** :  
非造影 **Time-slip** 法による脳脊髄液の **bulk flow imaging**

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院  
山田晋也 東海大学大磯病院脳神経外科  
Gordon J McComb ロンゾェルス小児病院脳神経外科

【目的】

Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (time-Slip)法によって脳脊髄液 bulk flow の可視化が可能となった。正常脳及び、水頭症脳においてのCSF循環動態とその変化を観察した。

【方法】

装置名：EXCELART/Vantage V7, 使用コイル：NV SPEEDER, 撮像条件：TR=5~9p-p(脈波同期) TE<sub>eff</sub>=80, ETS=5msec, FOV=22cm×26cm, matrix=224×256, Speeder factor=2 2D-FASE ST=5mm, BBTI=1500~8000msec, Slip厚=10~50mm、time-Slip time interval (TI)を変化させる事によって移動距離を可視化した後、動画表示にての比較観察を行った。この本法では、任意の場所を励起できる選択IRパルスと、非選択IRパルスを組み合わせる事でCSFそのものを内因性のトレーサーとしてCSFの流れを描出することが可能になった。

正常者、iNPH患者、閉塞性水頭症、における脳室内及び脳槽内、脳脊髄液循環動態の観察をおこなった。

【結果】

正常者において、側脳室、第三脳室、第四脳室間で脳脊髄液の活発なmixingが認められた。第三脳室内で脳脊髄液の強い乱流を認めた。シルビウス裂内に活発な脳脊髄液の動

きを認めるが、シルビウス裂から脳表クモ膜下腔に連続する脳脊髄液の流れは認められず、脳表クモ膜下腔での脳脊髄液には積極的な流れを認められなかった。水頭症脳では、側脳室と第三脳室の脳脊髄液のmixingが消失、第三脳室と第四脳室間の脳脊髄液のmixingは強くなることが観察された。

【結論】

time-Slip法による脳脊髄液bulk flow imagingにより直接的な正常、及び水頭症脳でのCSF Hydrodynamicsの観察が可能となった。

**MRI を用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けてー**  
**精度向上に向けた試みと、正常圧水頭症患者における計測例**

分担研究者 松前 光紀 東海大学医学部脳神経外科教授

研究協力者 厚見 秀樹<sup>1</sup>、黒田 輝<sup>2</sup>、丸橋 幸介<sup>2</sup>、本田 真俊<sup>3</sup>

東海大学 1) 医学部脳神経外科、2) 大学院工学研究科電気工学専攻

3) 医学部付属病院放射線技術科

研究要旨：MRI を用いて、非侵襲的に頭蓋内圧および頭蓋内コンプライアンスを測定する方法の確立を目指し、基礎研究を継続した。位相コントラスト法を用いた、血流および髄液の流体計測を利用し、頭蓋内を模した等価電気回路による圧および弾性率の指標を導く解釈モデルを構築し、生体情報の計測精度向上を試みた。また、正常圧水頭症と診断した例に対して、術前、術後での計測を行い、評価を行った。

**A. 研究目的**

半閉鎖腔として頭蓋腔を捉えた際に、腔内外の流体の移動を測定する事で、内部環境を推定する方法論として、等価電気回路を用いた頭蓋内環境モデルを提案した。(図1)一次、二次回路を規定し、血流、髄液流を代入する事で、電気回路としての関係より、頭蓋内圧および脳弾性の指標となるパラメタを導く事を目的とする。

**B. 研究方法**

頭蓋内に流入する動静脈のおよび脳脊髄液の流量は、MRI 位相コントラスト法にて計測した。大孔レベルにて、椎骨動脈の蛇行をさけ、血管および脊髄腔に対してほぼ垂直になる断層面を決定し、Phase Contrast 法にて流速計測を行った。1心拍は16位相にて計測した。得られたMRI データより流量情報を取り出す際の、測定精度を向上するプログラムを開発した。通常、経時的に得られるデータは、測定者の手入力により決定するROI(関心領域)より測定される。楕円形の脳脊髄腔や、必ずしも正円では無い動脈測定面にとって、手入力によるROIが精度の高い測定部位とは限らない我々が開発したプログラムは、自動的にROIを設定する。明らかなに脊髄腔内、血管腔内と考えられる画像内部(ボクセル)に関心領域を数点設定し、時相での変

化としての指標を決定する。その後、指標に類似した信号変化をする領域をROIとして自動設定するプログラムである。

**C. 研究結果**

ボランティアにより得られた画像データを用いて、手動測定および自動測定による値を示す。

(図2、3)手動測定は観測者を変更し、6名の平均値を求めた。結果としては、手動測定に比べ血流、髄液流共に、誤差の低減を確認し得た。これは、意図的に誤差データを付加した人工流速データを用いたファントム実験にても同等の測定誤差として確認された。

**D. 考察**

本法を用いた頭蓋内環境の推定において、測定範囲を自動的に抽出する方法の確立は、欠かせない点である。MRI 情報が有する測定誤差(信号/ノイズ)が存在する以上、測定方法の精度向上が必要不可欠である。今回の自動ROI抽出プログラムにより本法によって導きだされる指標の評価精度向上が期待できると考える。

**E. 症例**

76歳女性。主訴、意欲低下。歩行障害。認知症の悪化。数ヶ月で進行する主訴にて、画像上水頭症を疑われ精査目的で紹介となった。既往