

200731017B

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17年度～19年度 総合研究報告書

Annual Report of the research committee of normal pressure hydrocephalus and related disorders, studies on the etiology, pathogenesis and therapy (2005～2007)

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan

主任研究者 湯 浅 龍 彦

平成20 (2008) 年3月

目 次

I. 総合研究報告

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

湯浅 龍彦..... 1

II. 総合研究報告 (分担)

1. 特発性正常圧水頭症の臨床的特徴に関する研究..... 15

石川 正恒

2. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害：術前の特徴とタップ後の変化..... 17

森 悦朗.....

3. 特発性正常圧水頭症における歩行解析の研究..... 19

堀 智勝.....

4. 特発性正常圧水頭症に対するタップテスト後の局所脳血流変化：
XeCT-CBFからみたNPHの病態について..... 21

鈴木 則宏.....

5. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の有病率の推定・
特発性正常圧水頭症 (iNPH) のリスクファクター・
脳MR画像で特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴を呈した高齢住民の追跡調査..... 23

加藤 丈夫.....

6. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の髄液診断法に関する研究..... 25

新井 一.....

7. 特発性正常圧水頭症におけるMRI所見に関する研究..... 29

佐々木 真理.....

8. 老人福祉施設入所者におけるiNPHの頻度の推定..... 31

和泉 唯信.....

9. 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..... 35

稲富 雄一郎.....

10. 正常圧水頭症と関連疾患の剖検例を用いた病理学的検討..... 37

大浜 栄作.....

11. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害に関する研究..... 39

数井 裕光.....

12. 市中病院神経内科における正常圧水頭症 (iNPH) 診療に関する研究..... 43

後藤 淳.....

13. 正常圧水頭症の排尿障害に関する研究..... 47

榊原 隆次.....

14. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の認知機能障害に関する研究..... 49

佐々木 秀直.....

15. 正常圧水頭症への神経内視鏡の応用：最新機器の使用経験から..... 51

伊達 勲.....

16. iNPHの診断における経頭蓋的磁気刺激法の有用性についての検討..... 53

中野 今治.....

17. 特発性正常圧水頭症のシャント術におけるシャント・システムの現状と今後の可能性..... 55

橋本 正明.....

18. 糖タンパク質の糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断法の開発..... 59

橋本 康弘.....

19. MRIを用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けて..... 63

松前 光紀.....

20. Binswanger型血管性痴呆とiNPHの接点	
—spinal tapの影響と代替療法の可能性、髄液カテコラミンからの考察—	
宮下 光太郎	65
21. MRI、脳血流SPECT、脳槽シンチを通して見た特発性正常圧水頭症(iNPH)	
—髄液の滞留パターンから3型に分けられ、各病型で脳の形態や位置が異なる—	
森 敏	67
22. 特発性正常圧水頭症における治療適応および手術法についての研究	
富永 悌二	71

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 平成17年度	73
2. 平成18年度	75
3. 平成19年度	77

I. 総合研究報告書

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）

主任研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院 放射線診療部長

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、歩行障害、認知障害、尿失禁を3徴とする症候群である。本研究班の目的：iNPHの疫学研究、病因の究明、病態研究と治療法の開発である。研究結果：一般社会におけるiNPHの頻度に関して、画像所見から選ばれたPossible iNPHの有病率は、61歳で0.45%、70-72歳で0.53%であった。特別養護老人ホームに入所高齢者の23.4%、養護老人ホーム入所高齢者の15.7%、グループホーム入所者の11.1%にiNPHの画像所見を認めた。iNPHのリスクファクターとしては、空腹時血糖と拡張期血圧が上がった。iNPHの病態：iNPHの病理検査結果から、脳の最小血管に極めてユニークな病変が認められた。大脳白質には特異なcystic病変が見られ、浸潤するアストロサイトのアクアポリンは低下していた。髄液動態変化として、iNPHでは中脳水道でのto and flowが損なわれること、また、iNPHでは脳室への髄液の逆流が全く消失してしまうことが明らかにされた。iNPHの病態の根幹には脳のコンプライアンス低下という事態が想定された。治療に最もよく反応する症候は、歩行障害であった。認知障害の特徴は特に前頭葉機能の低下が顕著であった。iNPHの排尿障害は右前頭葉機能と関連することが示された。iNPH患者の髄液中にはleucine rich glycoprotein(LRG)が特異的に増加していた。iNPH患者では術後身体リハに加えてメンタルのトレーニングを含めた広汎なリハビリプログラムの開発が必要とされ、いずれも今後の課題とされた。

分担研究者

石川 正恒	田附興風会北野病院脳神経外科 部長
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学 教授
堀 智勝	東京女子医科大学医学部脳神経外科 主任教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科 教授
加藤 丈夫	山形大学大学院生命環境医科学専攻 生命情報内科学科 教授
新井 一	順天堂大学医学部脳神経外科 教授
佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター 准教授
和泉 唯信	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経内科 講師
稲富雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター 医長
大浜 栄作	鳥取大学医学部神経病理学 教授
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 講師
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科 医長
榊原 隆次	東邦大学医療センター桜病院内科学講座神経内科学 准教授
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野臨床神経学 教授
篠田 正樹	聖路加国際病院脳神経外科 医長
伊達 勲	岡山大学大学院医歯薬総合研究科神経病態外科学 教授
中野 今治	自治医科大学神経内科 教授
橋本 正明	公立能登総合病院脳神経外科 副院長・部長
橋本 康弘	福島県立医科大学学生化学講座 教授
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
宮下光太郎	国立循環器病センター内科脳血管部門 医長
森 敏	松下記念病院神経内科 部長

研究協力者

鈴木 實 理化学研究所フロンティア・スイング 脂質発現制御
富永 悌二 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野脳神経外科学 教授

1. 研究の目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、歩行障害、認知障害、尿失禁を3徴とする症候群で、くも膜出血や髄膜炎などに続発する2次性水頭症を除く、原因不明の病態を指す。わが国では2005年に日本正常圧水頭症研究会から、画像診断基準が定められ、また、髄液タップテストという診断基準が提唱されるに至り、俄に関心の高まりを見せて来た領域である。iNPHは、高齢者を侵す疾患であり、先天性水頭症が小児の問題であるのに対して、iNPHは高齢化社会の問題である。早期に診断し、適切に治療すれば、歩行障害、認知障害、尿失禁から救い出せるし、寝たきり老人の数を減らすことも可能である。いずれにしても、原因を明らかにし、病態を研究し、早期診断、早期治療法の確立が重要なキーポイントになる。

本研究班は平成17年度からスタートした。従来先天性水頭症とは距離を置いて、高齢化社会の重要な難治性病態の一つであるiNPHを中心に研究班を組織した。本研究班の目指すところは、(1)iNPHの疫学研究、(2)iNPHの病因究明、(3)iNPHの病態解明と治療法・予防法の開発であり、本研究班の活動を通して老年期の難治性病態の一つを解決に導くことを目的とする。

2. 研究方法

上記の目的を達する為に、全国からこの方面に造詣の深い班員を募り研究班を組織した。班員は疾患の特異性から、脳外科医、神経内科医、精神科医が中心となり、これに画像専門の放射線科医、神経病理学者が加わり、途中年度からは髄液の基礎研究の必要性から基礎の生化学者の参加も得た。結果的には研究の主体は、疫学研究、病態研究が主体となった。しかし、病理検査あるいは髄液を用いた基礎研究、即ち髄液のプロテオミクスから新たな発見があった。

(倫理面への配慮)

本研究班で行った研究は、以上の通り、臨床病態研究、疫学研究が主体であって、臨床検査で採取した髄液を用いた生化学分析を行ったがものの現段階では遺伝子は扱わず、また、現段階で実施した手術療法、即ち、VPシャント術等はいずれも既存の医療行為の範囲であって、倫理的な大きな問題は含まれない。また、手術患

者を登録してその予後を経過観察する前向き研究は、それぞれの施設で倫理委員会を通して実施している。このように本研究で行う各研究課題においては倫理面に十分配慮して実施した。

3. 研究結果

上に述べたように本研究班の主要な目標は、iNPHの疫学研究、病因の究明、病態研究と治療法の開発である。過去3年間に実施した研究の主な経過と結果を以下に説明する。

1) iNPHの疫学研究に関して

本研究班がスタートした3年前にはiNPHのしっかりした疫学データは皆無であった。折しもiNPHの診断基準が漸く整備されたばかりであったので、直ちに全国調査も難しい状況であったが、幸い時期を同じくして、山形県のある市町村で、老年期の一斉調査が始まることになっていた。本研究班の目的を理解して頂き、iNPHの調査と一緒に開始することが出来た。そういう幸運にも恵まれて本研究班では以下の3系統の疫学調査をスタートさせることが出来た。(a) population-based study: ここでは山形県の特定の市町村(高島町・寒河江市)の協力を得て、65歳以上の地域住民全員の脳検診を定期的に続けた。検査項目にiNPHの画像診断と認知障害の検査を加えた。(b) 老人福祉施設(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)におけるiNPHの実態調査: わが国独特の養護老人福祉制度の中で、iNPHの症例数がどれくらい存在するのか、ある施設の協力を得て、調査を行った。そして、疫学調査の第3として、(c) 一般市中病院で行われる脳ドック検診を通してiNPHの実態調査: 一般救急を扱う市中病院でのiNPHの頻度の見当をつける目的で脳ドック施設を持つ救急病院の中でiNPHの頻度を算定した。

疫学調査の結果: (a)iNPHの population-based study; これは世界にも類を見ないiNPHの疫学研究の始まりとなった。65歳以上の地域住民の脳のCT画像を市町村当局と共同で定期的に実施した。まず画像所見からiNPHが疑われる症例をピックアップした。その結果、画像所見から選抜されたPossible iNPH(Evans' indexが0.3以上でかつ高位円蓋部くも膜下腔の狭小化)の有病率は、61歳で0.45%、70-72歳で0.53%であった。そしてそれらを経年的に追跡すると、

画像上の iNPH を呈した 12 人の中で、有症状者は 4 人であったが、06 年に追跡出来たのは 10 人で、この内症状の悪化は 1 名のみであった。更に 07 年には追跡できた 7 名中、症状の悪化は 2 名であった。但し、trail making test と frontal assessment battery(FAB)では 4 名にスコアの悪化を見た。

(b) 老人福祉施設から見た iNPH の頻度；特別養護老人ホームに入所高齢者の 23.4%、養護老人ホーム入所高齢者の 15.7%、グループホーム入所者の 11.1%に iNPH の画像所見を認めた。これらの施設では、一般人口に比して明らかに高率に iNPH 画像所見を有すものの頻度が高く、骨折や寝たきり状態に落ちいつている入所者にも iNPH が見つかることがあった。このことは、転倒原因となった元の疾患に iNPH が隠されている可能性を脳外科や神経内科以外の分野にも広く認識して頂く活動も必要であるし、更には iNPH をもっと早い段階で広く世の中に認識して頂くような啓蒙活動が重要であることを示すものである。

(c) 市中病院における iNPH の頻度：ある地方都市の救急病院で行われる脳ドック検診の中から iNPH の頻度を見ると、脳ドック被検者の 2.8%に脳室拡大(EI \geq 0.3)、40%に PVH が認められた。また、東京都心の救急病院に於ける成績では、頭部 CT 所見が検討された 239 例(男性 126 例、女性 113 例、平均 73.6 歳)中、軽微であるが iNPH の可能性がある症例は 21 例(8.8%)で、脳室拡大と円蓋部脳溝狭小化を示す症例は 5 例(2.1%)であった。以上は画像所見からの推計であって、これらの中の iNPH の症状の有無等は、今後の検討課題である。

(d) iNPH のリスクファクターの検討：以上の疫学調査では、iNPH の画像上の頻度に加えて iNPH の危険因子が何かを検討された。脳ドック検診例からは、空腹時血糖と拡張期血圧が iNPH の危険因子となることが明らかになり、また、平成 18 年度の、山形県高島町・寒河江市における population-based study からは、喫煙と耐糖能の低下が危険因子であることが示された。

2) iNPH の病因究明に関して：

iNPH の病因究明は、最も大きな問題であるし難題である。しかし過去 3 年間の班研究活動にてようやく少し糸口が見えて来た。まづ感じたことは、特発性という命名が意味するところは、即ち原因が不明ということであるので、原因究明を目指す本研究班には相応しくない。慢性水頭症などに改めるのがよかろうと思う。

それはさておき、本研究班 3 年間の活動を通して、病因という観点から重要な展開のあった事柄は、髄液の流れに関する新しい考え方と視点が得られて来たこと、脳のコンプライアンスという概念へのパラダイムシフトがあったことである。

(a) iNPH の病理検索結果：世界的にも貴重な iNPH 症例の脳組織検査がなされ、極めて特異な所見が報告された。即ち、iNPH 症例では脳の最小血管に極めてユニークな病変があり、大脳白質には特異な cystic 病変が見られた。更に浸潤するアストロサイトの変化はこれまた特異で、同細胞のアクアポリン染色は低下していた。iNPH では Binswanger 病よりも更に径の細い最小動脈レベルでの病変の重要性が認識されるに至った。また

(b) MR を用いた髄液の動的画像の結果：平成 19 年度の班会議では髄液の流れそのものを画像化する技法が報告され、iNPH では中脳水道での to and flow が損なわれること、また、iNPH では脳室への髄液の逆流が全く消失してしまうことなどが明らかにされた。

つまり、これら病理所見と髄液動的画像の停滞像から、iNPH の病態の根幹には脳のコンプライアンス低下という事態が想定されるのである。コンプライアンス低下により脳髄液のダイナミズムの消失があつて、周辺の大動脈からの拍動性の外圧が脳室拡大あるいは Sylvius 列拡大の因子となるという考えが示唆されるのである。潜在する脳のコンプライアンス低下、その原因は剖検例に示された脳の最小動脈血管病変と繋がる事項である。脳のコンプライアンス低下こそが iNPH の本体に迫る大きな因子となる可能性を秘める。従来 of Bulk flow 説一点ばかりでは、iNPH の成因を理解できず、脳のコンプライアンスの破綻を重視する新たな観点、つまり Flow dynamic 説の立場からの新たな視点を持つことが iNPH の病因を理解し、治療の開発をもたらし糸口になると期待される。本研究班々員の研究には脳のコンプライアンスそのものを物理係数として算定する技術開発も現在進められていて、将来的な成果が期待される。

3) iNPH の病態研究 (iNPH の歩行障害、認知機能障害、排尿障害) に関して

iNPH では歩行障害、認知機能障害、排尿障害が 3 徴とされている。過去 3 年間の iNPH 研究班ではこの病態研究に大きな力が傾注された。

(a) iNPH 症例の歩行の特徴：iNPH 患者は独特の歩行障害パターンを呈する。歩行解析により、足の挙上困難、ふらつき感がみられたが、髄液シャント術後は 10 例中 8 例でふらつきは軽くなり、歩行の安定を自覚できたという。また髄液シャント術前

と術後早期で、歩数の減少がみられた。iNPH症例の歩行のリズムの形成障害や不安定性、broad-baseとなることにおける中脳脚に位置するMecencephalic locomotor region (MLR) の重要性が指摘された。

(b)iNPH症例の認知機能障害の特徴：認知障害は歩行障害に次ぐiNPHの主要徴候である。その特徴と髄液減圧による改善効果について検討された。iNPHでは、全般的な認知機能低下を認めるが、前頭葉機能を用いる課題の低下が顕著であることが特徴と考えられた。また、タップ前から低下していた機能は、タップ後においても或はシャント術後でもほとんどが不変であり有意の改善は得られなかった。iNPHの認知機能障害は、歩行障害に比して髄液排泄の治療には抵抗性である。このことは今後髄液排泄以外の方法による治療法の確立が重要な課題であるということを示唆する。

(c) iNPHに関連する排尿障害：iNPH 100名に排尿障害評価表、脳CT/MRI、SPECTを施行した結果から、iNPHの排尿障害は右前頭葉血流低下と関連していた。排尿障害は、iNPH患者および介護者にとって大きな負担になるが、これには歩行・認知障害により二次的に引き起こされる機能性尿失禁のみならず、右前頭葉の機能障害が大きく関与していると考えられた。

(d)iNPHの画像研究：iNPHの脳画像統計解析ソフト VBMが紹介され、CSF画像を用いることにより髄液の貯留状態を視覚的に判断でき、それによって、iNPHとAlzheimer病との鑑別が容易にできることが示された。脳MRI矢状断像における画像の特徴が検討され、cingulate sulcusをつぶさに観察するとiNPHとAlzheimer病、進行性核上性麻痺の特徴がそれぞれに現れて鑑別上役立つとの結果が示された。それを、“cingulate sulcus sign”と呼ぶことが提唱された。iNPHの脳血流SPECTの検討がなされ、iNPH症例群において前部帯状回に有意な血流低下が認められた。また、iNPHの診断、特にAlzheimer型認知症との鑑別において、3D-SSP解析を用いた脳血流SPECTが有用である可能性が示唆された。また、慢性水頭症の中には、iNPHと鑑別すべき疾患がある(Long standing overt ventriculomegaly in adults:LOVA、或はBlake's pouch cyst)ことが報告された。iNPHの脳血流に関してXeCTによるrCBF測定が髄液タップテストの直前・直後に実施されて、タップテスト直前・直後のrCBFは陽性群においては、側脳室体部近傍の深部白質と皮質の前方領域を中心としてrCBFの増加反応が認められた。タップテスト陰性例においても、タップテスト直前後のrCBF増加が観察された。

(e)髄液コントロールによりどの症状が最も改善するか：結果は、VPシャントであれ、繰り返シタップ治療であれ、最も良く改善したのは、iNPH患者の歩行障害であった。一方、初期に対処すれば可逆性であるとしても認知障害は一般にVPシャント術前後で比べてそう大きな改善は得られなかった。また、排尿障害に対する治療成績は今期の研究では結論は不十分であった。

4) 髄液に漏れ出すiNPHに特異的な糖蛋白の発見

iNPHにおける髄液研究は本態に迫る重要な研究分野である。髄液動態の研究、あるいは髄液中に漏れ出る様々な分子の研究がそれである。

(a)髄液中の leucine rich glycoprotein(LRG); iNPH症例では髄液中に leucine rich glycoprotein(LRG) が特異的に増加することが発見された。これはiNPHの診断に寄与するかもしれない。因にLRG(+), NFL(-)(+), Tau(-)の症例はシャントの効果があつた。LRG濃度のカットオフ値を1000pg/ml,TAU濃度のカットオフ値を200pg/mlとし、タップテストを施行した患者を4群に分類した。LRG濃度が1000pg/mlより高く、TAU濃度が200ng/lより低値の症例群では、シャントによる症状改善率はきわめて高い傾向を示した。今後、LRGの特異的な抗体を作成して免疫組織学的に検討して行く予定である。

(b)髄液中の特異糖タンパク(P1):LRGとは別に、iNPHの髄液中の糖タンパク質の糖鎖に着目して、新たなiNPHの診断マーカーの開発を試みた。新たに抗体を作成した糖タンパク質に対してウエスタンブロット法にて検討し、血清と比較して異なる(糖鎖の)不均一性を示す糖タンパクをスクリーニングした。その結果 preliminaryではあるが、ある糖タンパク質(ここではproteinXと呼ぶ)では、2本のバンド(P1及びP2と名付けた)が髄液中に存在するのに対し、血清中にはP2バンドのみが検出された。糖鎖を除去するための酵素処理をしたところP1及びP2とも同じ移動度を示すバンドを産物として生じた。従ってP1とP2は異なる糖鎖構造を持つことが示された。P1は髄液中にのみ認められることから、中枢神経系由来であることが示唆され、その糖鎖変化はiNPHのマーカー候補であると考えられた。今後、P1の持つ糖鎖を完全決定することにより、その糖鎖構造をターゲットとしたスクリーニング系の構築を行う予定であり、これらはiNPHの新たな診断マーカーとして期待できる。

5)iNPHの治療に関する検討(脳外科シャント術、

シャントバルブ開発、非手術的治療法の開発、iNPHのリハビリ)

(a)iNPHへの神経内視鏡の応用：体内に異物を挿入することのない正常圧水頭症の治療方法としての神経内視鏡治療の可能性が模索された。結果は今後の課題。慎重な手術適応の決定と最新の神経内視鏡治療により、より低侵襲で安全な正常圧水頭症の手術が可能となるものと思われた。

(b)LPシャントにおける低脳圧症状に対するサイフォンガードバルブの有効性の検討、LPシャント術後の低脳圧症状の予防にサイフォンガード付バルブの使用が有効であると考えられる。シャント・システムの髄液排出機能とともに、術後のADLや肥満度を考慮し、より生理的なシャント・システムや、安全な術後管理に向け再考の必要性を感じる。今後とも、シャント後の日常生活における臥位、立位の変化、その総和としてのADLと頭蓋内圧、脳循環状態などの検討が望まれる。

(c)今後の方向：高齢者で外科手術の向かない症例に対する繰り返しタッピング療法などが試みられた。今後の課題である。また、iNPH患者は術後も注意障害や意欲低下があつて、身体リハに加えてメンタルのトレーニングを含めて術後のリハビリが極めて重要である。いずれも今後の課題である。

4. 考 察

iNPHは、認知症、歩行障害、尿失禁、寝たきりの原因となり、高齢者のQOLを妨げ、医療費負担増の原因疾患として重要な位置を占める疾患であるに係らず世の中の認識はまだ不足している状況にある。そのiNPHの研究班が組織されたことは真に重要な意義を有すものであった。時あたかもiNPHの診断基準や髄液タッピングテストという簡便で分かりやすい診断法がiNPH研究会の活動を通して確立されたばかりであつて、本研究班がスタートするには真によいタイミングであつた。その様にして組織されたiNPH研究班であつたが、ここにまとめたように当初の予想を遥かに超えた研究成果が上がつたものと自負している。

iNPHの疫学データはこれまで殆ど皆無の状況であつたので、今回のデータは貴重である。population based studyが行えたのは極めて重要な宝であつて、今後更に経年的な経過観察を実施しなければならないと考える。また、例えば脳外科的なシャント術を受けた方の経過観察体制などの確立も今後の課題である。また、iNPH

の危険因子として、喫煙、耐糖能障害が指摘されたことも重要であり、今後iNPHの予防法に発展させる上の助けにならう。

iNPHは未だ原因不明の疾患であるが、今回その病因の一端が明らかになったことは、今後のこの方面の一層の研究の進展を促すきっかけとなると思われる。つまり、脳のコンプライアンスの低下がキーポイントにならうかと予測されるので、今後の研究の方向性も自ずからそのような方向を模索しなければならないと考える。また、病態研究からも大きな成果が報告された。真つ先に治療に反応するのは、歩行障害であるが、残念ながら認知症に関しては相変わらず治療が困難であり、早期診断、早期治療の重要性を再認識すると同時に、VPシャント術以外の薬物治療、病因に基づいた根本療法を考案して行かなければならない。新たな治療法の開発は今後の重要な課題である。また、画像でiNPHを疑う症例は、例え歩行障害等で明らかな異常を呈さなくとも、高次脳機能や前頭機能障害で見るとスコアの悪化が示されるのであるから、これは丁度アルツハイマー型認知症で微細な軽度認知障害(MCI)として早期発見、早期治療に注目が集まっているのと同様に、iNPHにおける発症予備軍として研究し、対処法を考案して行くべきであろう。

治療法に関しては、手術術式やシャントバルブの問題は今後も大きな研究課題である。将来的にはより克明な病態解明が進み、iNPHの分子機構の解明へと研究を進めなければならない。その中からより本質的な治療プログラムが考案されるべきである。また、緊要な課題としては、iNPHの高次脳機能障害にマッチしたリハビリプログラムの開発が重要であり、ただ単に髄液圧のコントロールだけでは、iNPH患者が示すより複雑で困難な病態の根本的な治療にはなり得ない。最後により将来的にはiNPHの地域での検診体制お整備も課題にならう。発症予防の為の介入的方法の工夫など本研究班で実施すべき課題は多い。

5. 評価

1) 達成度について

本研究が3年前から始まつた。iNPHの病態研究は可成りしっかり伸展した(60%)、一方、iNPHの病因解明の糸口が見つかった。大きな発見である。しかし、これを深めるのは今後の研究班の課題である(従つて達成度は40%である)。iNPHの治療法の開発に関しても、VPシャント術のみでは十分とは言えない。リハビリの問題もこれか

らである。という訳で治療法に関しても達成度は30%と評価する。いずれもこれからというところである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

学術的には大きな成果があったと思う。それは、iNPHの成因に関して大きなヒントが得られたということからの評価である。特に剖検例から得られた新たな所見、髄液の機能画像から得られた最新情報は大きな成果である。また、髄液中の疾患特異的な蛋白や糖蛋白の発見は世界的にも大きな成果と言える。このような点は現時点では世界のトップを走る成果である。今後、わが国の研究レベルが世界を真実リードすることもあながち夢ではないと考えている。

3) 今後の展望について

すでに述べたようにiNPH研究は、これまで余り顧みられなかった髄液にスポットライトを当てることが出来た点で、学問的にも大きな広がりが見込まれる。iNPHの研究の進歩がもたらす効果は計り知れないものがある。大いに研究を進めなければならない。iNPHは治療可能な歩行障害、認知障害であり、高齢化社会に突入したわが国では特に重要な研究課題であるし、広く国民に周知すべき病態である。

4) 研究内容の効率性について

未だ効率的かどうかを云々する段階ではない。臨床（脳外科と神経内科の共同で）と基礎の学者、脳の機能画像を扱う者、リハビリテーションなどが総力を上げて互いに協力して共同研究をするというわが国の班研究組織のメリットを十分に効率よく発揮しながら研究が勧められているし、今後もそうあるよう指導力を発揮して研究を進めたいと念じている。

6. 結論

3年間にしては、当初の予想を遥かに超えた成果が得られた。これからがいよいよ本研究班の活動を伸ばして行く段階になる。iNPHの研究は今後益々発展すべきである。社会的な貢献度の大きな研究分野、研究テーマであり続けるであろう。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	262件
原著論文による発表	32件

それ以外（レビュー等）の発表 118件
そのうち主なもの

- 1) 論文発表（著者、題名、発表誌名、巻、頁、発行年）
 - (1) 大槻美佳、佐々木秀直、岸本利一郎、村田純一、北川まゆみ：特発性正常圧水頭症における認知機能障害の特徴—タッピングテスト前後、シャント術1カ月後での比較—。医療 60(7):448-452、2006
 - (2) 山本達也、榊原隆次、伊藤敬志、劉志、内山智之、阿波裕輔、服部孝道 神経因性膀胱における排出障害に対するurapidilの効果 神経治療学 22: 5; 641-644 2005
 - (3) 森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）診療における神経内科の役割と問題点 脳神経外科ジャーナル（第16巻5号、392-396、2007）
 - (4) 森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）の診断はいかに変わったか 日本認知症学会誌（第20巻3号、191-200、2006）
 - (5) 森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 外来精神医療（第6巻第2号、90-94、2007）
 - (6) 松前 光紀 厚見 秀樹 画像誘導治療 脳神経外科 Vol.35 No.4 329-342 2007
 - (7) 松前 光紀 厚見 秀樹 脳髄液循環動態と生理的機能 CLINICAL NEUROSCIENCE Vol.24 No.11 1209-1212 2006
 - (8) 後藤京子、後藤 淳、鈴木則宏：頻度の高い機能的頭痛 片頭痛・群発頭痛レジデントノート 7(3):313-318、2005.
 - (9) 米田武史、大塚邦之、後藤 淳、後藤京子、濱田潤一：多発性脳神経麻痺の経過中に脳幹出血をきたし転移性前立腺癌が疑われた一症例。臨床神経学 45(2);151. 2005.
 - (10) 大塚邦之、米田武史、石津暢隆、後藤 淳：脳主幹動脈狭窄を合併し reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した高血圧脳症の51歳男性。臨床神経学 45(7); 533、2005.
 - (11) 後藤 淳、荒川千晶、守屋里織、高木誠ら：市中病院神経内科における正常

- 圧水頭症診療上の諸問題について
医療 60(8); 19-22、2006.
- (12) 玉川聡、辻 貞俊、後藤 淳、林 明
人、目崎高広、長谷川一子：職業性ジ
ストニア—我が国における現状。産業
医学レビュー 19(2);109-119、2006
- (13) 後藤 淳、高木 誠：【頸動脈狭窄治
療の進歩】 頸動脈狭窄の内科的治療
の現状。脳と循環 11(1); 39-46、2006.
- (14) 後藤 淳：ブレインアタック 2006
t-PA時代の診断と治療 t-PAで変わる
ブレインアタック治療— t-PA 静注
療法の禁忌と注意事項 Medicina
43(2);272-278、2006.
- (15) 後藤 淳、高木 誠：よくわかる 脳
卒中のすべて 14 章 特殊な原因による
脳卒中 pp.192-208 (山口武典、岡田
靖 編) 2006 年 3 月永井書店
- (16) 後藤 淳、高木 誠：頸動脈狭窄の治
療—保存的治療 737-747. 日本臨
床 64(Suppl.8) インターベンション時
代の脳卒中学
- (17) 豊田一則、矢坂正弘、長田乾、長尾
毅彦、坂本知浩、後藤 淳、山本
正博、内山真一郎、是恒之宏、岩
出和徳、高橋淳、峰松一夫：脳卒
中の大規模調査 抗血栓療法中に発
症した脳出血の臨床的特徴 多施設
共同後ろ向き研究 (循委 15 公-1) 脳卒
中 28(1); 85、2006.
- (18) 荒川千晶、守屋里織、足立智英、後
藤 淳、高木誠：幹細胞移植後に発症
した HHV6 辺縁系脳炎の症例。臨床神
経学 46 巻 5 号 Page359
- (19) 佐々木真理：特発性正常圧水頭症の画
像 診 断 。 Clinical Neuroscience
24:1255-1258、2006
- (20) 佐々木真理：特発性正常圧水頭症の画
像診断。Brain and Nerve 60: 2007 (in
press)
- (21) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知
機能障害とその評価法 認知神経科
学 7:240-244、2005
- (22) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知
機能障害と診断 老年医学 43 :
1484-1494、2005
- (23) 三好紀子、数井裕光、武田雅俊 特発
性正常圧水頭症の臨床症状および検
査 内科 95:809-813、2005
- (24) 久保嘉彦、数井裕光、武田雅俊 特発
性正常圧水頭症の症状と評価法 脳
21 8:168-172、2005
- (25) 荻野淳、数井裕光、三好紀子、橋本衛、
大川慎吾、武田雅俊 特発性正常圧水
頭症の認知機能障害 第 6 回日本正常
圧水頭症研究会発表論文集 p36-38、メ
ディカルレビュー社、大阪、2005
- (26) 三好紀子、数井裕光、荻野淳、石川正
恒、三宅裕治、徳永博正、池尻義隆、
武田雅俊 特発性正常圧水頭症にお
ける認知機能障害と歩行障害の關係
第 6 回日本正常圧水頭症研究会発表論
文集 p36-38、メディカルレビュー社、
大阪、2005
- (27) 数井裕光 「治る認知症」特発性正常
圧水頭症の診断のポイントは何です
か クリニシアン 53 : 321-324、2006
- (28) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知
機能障害をめぐる 老年精神医学
雑誌 17 : 417-422、2006
- (29) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知
機能障害とその評価 CLINICAL
NEUROSCIENCE 24:1245-1247、2006
- (30) 数井裕光 治る認知症を見逃さない
(特発性正常圧水頭症) 絵でみる心
の保健室 (武田雅俊、田中稔久監修、
大阪大学大学院医学系研究科・精神医
学教室編集) pp70-73、アルタ出版、東
京、2007
- (31) 加藤宏一、堀 智勝、廣瀬 昇、小林
一成：特発性正常圧水頭症患者にお
ける歩行解析(Gait analysis in idiopathic
normal pressure hydrocephalus)、医療
2006 vol.60 No.7 446-447
- (32) 石川剛久、嶋崎晴雄、森田光哉、澤田
幹雄、瀧山嘉久、中野今治、川井俊郎：
両下肢の多発性単神経根症で発症し
た原発不明癌による髄膜癌腫症の 1 剖
検例。臨床神経 45 : 32-37、2005.
- (33) 中村優子、澤田幹雄、嶋崎晴雄、森田
光哉、中野今治：免疫グロブリン静注
法 (IVIg) は機能的伝導ブロックを速
やかに解消する—慢性炎症性脱髄性
多発ニューロパチー(CIDP)の 1 例に
おける経時的電気生理学的解析から
—。神経治療学 23 : 57-61、2006.
- (34) 河又千鶴、森田光哉、柴田亮行、中野
今治：新しい SOD1 遺伝子変異をみと
めた家族性筋萎縮性側索硬化症
(FALS)の症例:剖検結果をふまえて。

臨床神経学 47 : 211-216、2007.

- (35) 宮嶋雅一、李仙鋒、新井 一、特発性正常圧水頭症における髄液のプロテオーム解析 -Leucine-rich alpha-2-glycoprotein(LRG)を中心に-、国立医療学会誌、60 巻、438-441、2006
- (36) 宮嶋雅一、野中康臣、中島 円、新井 二、特発性正常圧水頭症診療における脳神経外科の役割、脳外誌、16 巻、397-402、2007
- (37) 宮嶋雅一、内視鏡的第3脳室底開窓術、脳神経外科、35 巻、543-555、2007
- (38) 北爪しのぶ、中川和博、山本正雅、樋口真人、西道隆臣、橋本康弘、“アルツハイマー病βセクレターゼによるシアル酸転移酵素切断の pathophysiology、”日本血栓止血学会誌、17、78-82、2006
- (39) 森悦朗、特発性正常圧水頭症再考、神経内科 62:316-322、2005
- (40) 森悦朗、特発性正常圧水頭症の画像診断、脳 21 8:173-180、2005
- (41) 寺澤由佳、和泉唯信、中根俊成、梶龍兒、松崎和仁、永廣信治：正常圧水頭症と大脳皮質基底核変性症を合併していると考えられた1例、医療 60(8): 510-512、2006.
- (42) 橋本正明 特発性正常圧水頭症の治療 Clinical Neuroscience pp1263-1267. vol.24. No.11. 2006
- (43) 小野成紀、松井利浩、伊達 勲：中国・四国地区における岡山大学脳神経外科関連施設での特発性正常圧水頭症アンケート調査、第6回日本正常圧水頭症研究会発表論文集、第6巻、p123-125、2005
- 2) 学会発表（発表者、題名、学会名、発表年）
- (1) 榎原隆次、伊藤敬志、内山智之、劉志、山本達也、阿波裕輔、山本香織、木納美香、山口千晴、山西友典、服部孝道 多系統萎縮症の排尿障害：残尿・尿閉の出現磁気共鳴画像とその対処 第58回日本自律神経学会 千葉 2005 10
- (2) 森 敏：特発性正常圧水頭症（iNPH）の脳血流：3D-SSP 法による解析 第64回日本脳神経外科学会総会ランチョンセミナー、2005
- (3) 森 敏：iNPH 診療における神経内科医の役割 第47回日本神経学会・第25回日本脳神経外科コンgres総会合同セミナー、2006
- (4) 森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 第47回日本神経病理学会セミナー、2006
- (5) 森 敏：レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症：臨床と画像診断のポイント 第6回日本外来精神医療学会教育講演、2006
- (6) 森 敏：iNPH 診療の state of the art：神経症候、歩行障害、パーキンソニズムとの鑑別 第8回日本正常圧水頭症研究会ティーチンセミナー、2007
- (7) 森 敏：特発性正常圧水頭症の脳血流：断層画像統計解析による評価 第48回日本神経学会総会、2007
- (8) 森 敏：iNPH の画像と診断 第27回日本脳神経外科コンgres総会モーニングセミナー、2007
- (9) 稲富雄一郎、米原敏郎、橋本洋一郎、平野照之、内野誠：脳室拡大と白質病変、第15回日本脳ドック学会総会（06.06.30、東京）
- (10) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知機能障害 兵庫脳研メモリアルカンファレンス、東京、2005.4.15
- (11) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知機能障害 第10回認知神経科学会学術集会 シンポジウム「痴呆性疾患における認知機能障害の特徴」、京都、2005.7.9-10
- (12) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の認知機能障害 第19回老年期痴呆研究会、東京、2005.7.23
- (13) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断—臨床症状・画像診断を中心に— 第3回 iNPH セミナー 特発性正常圧水頭症：再考と発展、東京、2005.7.30
- (14) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断と治療 第8回堺認知症カンファレンス、堺、2005.10.22
- (15) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断—臨床症状・画像診断を中心に— 神戸 iNPH セミナー 特発性正常圧水頭症：再考と発展、神戸、2005.11.5
- (16) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断と治療 名古屋大学大学院医学系研究科大学院基礎医学特論、名古屋、

- 2006.1.20
- (17) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断と治療 大阪市住吉区医師会医薬情報交換会、大阪、2006.1.27
- (18) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断—認知機能・画像診断を中心に— 名古屋 iNPH セミナー、名古屋、2006.3.17
- (19) 数井裕光 NPHGSR、およびその他の臨床評価に関する解析テーマ SINPHONI 委員会会議、東京、2006.5.13
- (20) 数井裕光 特発性正常圧水頭症の診断 第 16 回中部老年期痴呆研究会、名古屋、2006.10.14
- (21) 久保嘉彦、吉田哲彦、木藤友実子、木村修代、三好紀子、荻野淳、徳永博正、数井裕光、三宅裕治、石川正恒、武田雅俊 特発性正常圧水頭症患者の髄液排除試験における認知機能及び歩行機能の変化様式 第 30 回日本高次脳機能障害学会、福岡、2006.11.16-17
- (22) 数井裕光 認知障害、評価方法、アルツハイマー病との鑑別 ティーチ・イン・セミナー iNPH 診療の State of the Art、仙台、2007.3.9.
- (23) 数井裕光 iNPH 症例の介護負担とタップテストの最適化に関する検討 特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究—診断法及びシャント術の効果・安全性に関して— SINPHONI 全体会議、神戸、2007.5.12.
- (24) 数井裕光 iNPH におけるタップテストの有用性 関西 iNPH セミナー2007—iNPH 共同研究報告と病態解明—、大阪、2007.9.29.
- (25) 加藤宏一、堀 智勝；正常圧水頭症における術前・術後の機能的画像診断・神経心理学的所見の評価、特発性正常圧水頭症班会議 H17 年度夏季ワークショップ
- (26) 加藤宏一、堀 智勝、廣瀬 昇、小林一成；特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析、特発性正常圧水頭症班会議 H17 年度冬季ワークショップ
- (27) 加藤宏一、堀 智勝、廣瀬 昇、小林一成；特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析、H18 年脳神経外科学会総会
- (28) 加藤宏一、堀 智勝、廣瀬 昇、小林一成；特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析、特発性正常圧水頭症班会議 H18 年度冬季ワークショップ
- (29) 加藤宏一、Mikhail Chernov、堀 智勝、小林一成；特発性正常圧水頭症患者(iNPH)における歩行解析、H19 年 第 8 回日本正常圧水頭症研究会
- (30) 加藤宏一、武田 貴裕、岩田誠、阿部香代子、小野 由子、堀智勝；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、特発性正常圧水頭症班会議 H19 年度冬季ワークショップ
- (31) 中村優子、氏家無限、嶋崎晴雄、森田光哉、中野今治；全健忘発作時に血流が両側視床で低下し海馬では保たれていた一過性全健忘の一例。第 173 回日本神経学会関東地方会、東京、2005 年 6 月 4 日
- (32) 川上忠孝、藤本健一、中野今治；経頭蓋的磁気刺激 (TMS) による正常圧水頭症 (NPH) とパーキンソン病 (PD、PSP) の鑑別。第 47 回日本神経学会総会、東京、2006 年 5 月 11 日-13 日。
- (33) 浅利さやか、滑川道人、藤本健一、中野今治；急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を続発した単純ヘルペス脳炎の 1 例。第 12 回日本神経感染症学会、福岡、2007 年 10 月 12 日-13 日。(学術集会詳録集 p.194)
- (34) 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。
- (35) 宮嶋雅一、特発性正常圧水頭症診療における脳神経外科の役割、脳神経外科コンgres、2006
- (36) 宮嶋雅一、特発性正常圧水頭症における髄液中 -Leucine-rich alpha-2-glycoprotein1 (LRG1) の測定とラット脳における LRG1 の発現、第 7 回日本正常圧水頭症研究会、2006
- (37) 宮嶋雅一、正常圧水頭症の治療経験—脳室腹腔短絡術から腰椎くも膜下腔腹腔短絡術へ、第 6 回日本正常圧水頭症研究会、2005
- (38) 中島 円、宮嶋 雅一、野中 康臣、新井 一；特発性正常圧水頭症の髄液診断法；leucine-rich α -2-glycoprotein

- (LRG)の有用性について. 第8回日本正常圧水頭症研究会、March.10、2007
- (39) 中島 円、宮嶋 雅一、野中 康臣、新井 一: 覚醒下に CT と fluoroscope を用いた低侵襲腰椎腹腔短絡術. 第16回脳神経外科手術と機器学会「CNTT」、東京、April.12-13
- (40) M.Nakajima, M Miyajima, Y.Nonaka, H Arai: "Leucine-rich α -2-glycoprotein is a potential biological marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus." International Psychogeriatric Association 25th Anniversary 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, Japan, October 14-18, 2007
- (41) 中島 円、宮嶋 雅一、野中 康臣、新井 二: "Leucine-rich α -2-glycoprotein is a potential biological marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus." 第26回日本認知症学会学術集会 17-18 Oct
- (42) 橋本康弘: アルツハイマー病 β セクレターゼによる糖転移酵素のプロセッシングとその病理学的意義. 第4回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京、(2006)
- (43) 中川和博、北爪しのぶ、岡律子、西道隆臣、佐藤雄治、遠藤玉夫、橋本康弘: アミロイド前駆体タンパク質のシアル酸化による神経毒性ペプチドA β の産生促進. 第26回日本糖質学会年会、仙台、(2006)
- (44) 岡律子、北爪しのぶ、立田由里子、小川加寿子、杉本一路、高島晶、樋口真人、荒井啓行、西道隆臣、三善英知、谷口直之、橋本康弘: Quantitative analysis of plasma alpha2,6-sialyl epitopes(ST6Gal I products) on upregulation of BACE1. 第78回日本生化学会大会、神戸(2005)
- (45) 北爪しのぶ、山本正雅、岡律子、立田由里子、小川加寿子、橋本康弘: Platelet function was modified by ST6Gal I expression. 第78回日本生化学会大会、神戸(2005)
- (46) 山地俊之、三ツ木元章、高島晶、辻本雅文、橋本康弘: シグレック-7(ナチュラルキラー細胞レセプター)の糖鎖認識と細胞内シグナル伝達. 第25回日本糖質学会年会、大津(2005年)
- (47) 北爪しのぶ、杉本一路、岡律子、立田由里子、小川加寿子、三善英知、谷口直之、橋本康弘: アルツハイマー病 β セクレターゼによる可溶性シアル酸転移酵素の産生. 第15回LECラット研究会大会、東京(2005年)
- (48) 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 2007年3月、宮城
- (49) SINPHONI 運営委員会代表 橋本正明、石川正恒 iNPH の日本前向き臨床試験(SINPHONI)の結果とその意味 The result of Japanese prospective INPH study (SINPHONI) and its implication in clinical practice. 2007.10.03 日本脳神経外科学会、日米欧合同 INPH evening seminar
- (50) 小野成紀、市川智継、松井利浩、徳永浩司、伊達 勲: 内視鏡固定用アーム一体型システム EndoArm を用いた内視鏡支援手術の25例、第12回神経内視鏡学会、2005
- (51) 小野成紀、松井利浩、伊達 勲: 中国四国地区における岡山大学脳神経外科関連施設での iNPH アンケート調査、第6回日本正常圧水頭症研究会、2005
- (52) 小野成紀、伊達 勲: 長期追跡後確定診断できた、NPH 様脳室拡大を呈する成人中脳被蓋部神経膠腫の1例、第7回日本正常圧水頭症研究会、2006
- (53) 小野成紀、伊達 勲: 複雑な形態の脳室を有する水頭症に対する内視鏡的アプローチ、第14回神経内視鏡学会、2007
- (2) 海外
 口頭発表 51 件
 原著論文による発表 105 件
 それ以外(レビュー等)の発表 5 件
 そのうち主なもの
 1) 論文発表(著者、題名、発表誌名、巻、頁、発行年)
 (1) Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Asahina M, Liu Z, Yamamoto T, Yamanaka Y, Hattori T: Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB) J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 729-732 2005
 (2) M.Matsumae J.Koizumi H.Fukuyama

- H.Ishizaka Y.Mizokami T.Baba
H.Atsumi A.Tsugu S.Oda. World's first
magnetic resonance
imaging/x-ray/operting room suite: a
significant milestone in the improvement
of neurosurgical diagnosis and treatment.
J Neurosurgery. 107:266-273, 2007
- (3) Hasegawa Y, Yoneda Y, Okuda S,
Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe
M, Okada Y, Ikeda K, Ibayashi S.: The
Effect of Weekends and Holidays on
Stroke Outcome in Acute Stroke Units.
Cerebrovasc Dis. 20(5):325-331,2005.
- (4) Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A,
Gotoh J, Watanabe M, Okada Y, Ikeda K,
Ibayashi S, Hasegawa Y. : Hospital cost
of ischemic stroke and intracerebral
hemorrhage in Japanese stroke centers.
Health Policy. 73(2):202-11,2005.
- (5) Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A,
Shibata E, Ohba H: Narrow CSF space at
high convexity and high midline areas in
idiopathic normal pressure
hydrocephalus detected by axial and
coronal MRI. Neuroradiology 2007
(published online)
- (6) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, Ishikawa
M, Miyake H, Tokunaga H, Ikejiri Y,
Takeda M. Association between
cognitive impairment and gait
disturbance in patients with idiopathic
normal pressure hydrocephalus. Dement
Geriatr Cogn Disord 20:71-76, 2005
- (7) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N,
Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H,
Ikejiri Y, Takeda M. Cognitive
impairment in patients with idiopathic
normal pressure hydrocephalus. Dement
Geriatr Cogn Disord 21:113-9, 2006
- (8) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, Kito Y,
Kimura N, Tokunaga H, Ogino A,
Miyake H, Ishikawa M, Takeda M.
Validation of grading scale for evaluating
symptoms of idiopathic Normal Pressure
Hydrocephalus. Dementia and Geriatric
Cognitive Disorders (in press)
- (9) Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J,
Kawamura M, Yoshida M, Hashizume Y,
Nakano I: Argyrophilic grain disease
presenting with frontotemporal
dementia: A neuropsychological and
pathological study of an autopsied case
with presenile onset. Neuropathology
25: 165-170, 2005.
- (10) Ouyang Y, Takiyama Y, Sakoe K,
Shimazaki H, Ogawa T, Nagano S,
Yamamoto Y, Nakano I: Sacsin-relate
ataxia (ARSACS): Expanding the
genotype upstream from the gigantic exon.
Neurology 66: 1103-1104, 2006.
- (11) Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau
J: Reveersible limbic encephalitis with
antibodies against the membranes of
neurons of the hippocampus. J Neurol
Neurosurg Psychiatry 78: 324-325, 2007.
- (12) Li X, Miyajima M, Arai H; Expression of
TGF-betas and TGF-beta type II receptor
in cerebrospinal fluid of patients with
idiopathic normal pressure
hydrocephalus. Neurosci Lett. 14, 141-144,
2007
- (13) Li X, Miyajima M, Arai H; Analysis of
potential diagnostic biomarkers in
cerebrospinal fluid of idiopathic normal
pressure hydrocephalus by proteomics.
Acta Neurochir(Wien), 148, 859-864,
2006
- (14) Shen X, Miyajima M, Arai H; Expression
of the water-channel protein aquaporin 4
in the H-Tx rat: possible compensatory
role in spontaneously arrested
hydrocephalus. J Neurosurg, 105, 459-464,
2006
- (15) Li X, Miyajima M, Arai H; Analysis of
cerebellum proteomics in the
hydrocephalic H-Tx rat, NeuroReport. 16,
571-574, 2005
- (16) Li X, Miyajima M, Arai H; Analysis of
TGF-beta2 and TGF-beta3 expression in
the hydrocephalic H-Tx rat brain. Childs
Nerv Syst, 21, 32-38, 2005
- (17) Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa,
Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku
Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu
Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto.
“Interleukin-1beta upregulates TACE to
enhance alpha-cleavage of APP in
neurons: Resulting decrease of A-beta
producton. J. Biol. Chem, 2007 in press
- (18) Shinobu Kitazume, Shou Takashima and

- Yasuhiro Hashimoto.” Processing of glycosyltransferases as Alzheimer’s β secretase (BACE1)”, Glycoscience Lab Manual in press
- (19) K. Nakagawa, S. Kitazume, R. Oka, K. Maruyama, T.C. Saido, Y. Sato, T. Endo, Y. Hashimoto: Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptides. *J. Neurochem.*, 96, 924-933, 2006
- (20) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, K. Nakagawa, S. Takashima, Y. Hashimoto: Screening a series of sialyltransferases as possible BACE1 substrates. *Glycoconjugate J.*, 23, 437-441, 2006
- (21) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, K. Nakagawa, Y. Luo, M. Citron, H. Shitara, C. Taya, H. Yonekawa, J.C. Paulson, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto: In vivo cleavage of alpha2,6-sialyltransferase by Alzheimer’s beta-secretase (BACE1). *J. Biol. Chem.*, 280, 8589-8595, 2005
- (22) N. Kotani, S. Kitazume, K. Kamimura, S. Takeo, T. Aigaki, H. Nakato, Y. Hashimoto: Characterization of *Drosophila* aspartic proteases that induce the secretion of a Golgi-resident transferase, heparan sulfate 6-O-sulfotransferase. *J. Biochem.*, 137, 315-322, 2005
- (23) T. Yamaji, M. Mitsuki, T. Teranishi, Y. Hashimoto: Characterization of inhibitory signaling motifs of the natural killer cell receptor Siglec-7: Attenuated recruitment of phosphatases by the receptor is attributed to two amino acids in the motifs. *Glycobiology*, 15, 667-676, 2005
- (24) Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer’s disease? *Am J Psychiatry* 162:676-682, 2005
- (25) Nishio Y, Kazui H, Hashimoto M, Shimizu K, Onouchi K, Mochio S, Suzuki K, Mori E. Actions anchored by concepts: defective action comprehension in semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1313-1317, 2006
- (26) Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. *J Neurol Sci* in press
- (27) Guo WY, Ono S, Oi S, et al. Dynamic motion analysis of fetuses with central nervous system disorders by cine magnetic resonance imaging using fast imaging employing steady-state acquisition and parallel imaging, *J Neurosurg*, 105, 94-100, 2006
- 2) 学会発表 (発表者、題名、学会名、発表年)
- (1) Sakakibara R, Yamamoto T, Hashimoto K, Nakazawa K, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Hattori T Striatal dopamine level increases in the urinary storage phase in cats: an in vivo microdialysis study 4th congress of the International Society for Autonomic Neuroscience Marseille France 2005 7
- (2) Kazui H. Diagnosis and management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. International Psychogeriatric Association 2007 Osaka Silver Congress, Satellite Symposia, Osaka, October 14-18, 2007.
- (3) Nakano I, Ishihara K, Sugie M, Shiota J, Kawamura M, Kitamoto T.: An autopsy case of MV2 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD) with marked and diffuse cortical spongiform changes: A cortical form? 8th European Congress of Neuropathology 2005. Amsterdam, The Netherlands, 25-28 June 2005.
- (4) Ishikawa T, Morita M, Nakano I: A SPECT study using eZIS and SPM97 in ALS with dementia cases. XVIIIth World Congress of Neurology, Sydney Australia, 5-11 November 2005.
- (5) Awatsu Y, Morita M, Nakano I: A case of posterior reversible encephalopathy syndrome complicated by tatotsubo cardiomyopathy and hypercatecholaminemia. 5th Congress of the International Society for

- Autonomic Neuroscience (ISAN), Kyoto Japan, October 5-8, 2007. (Abstracts, AUTONOMIC NEUROSCIENCE: Basic and Clinical 135: p.144)
- (6) Miyajima M, Neurosurgical management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. The 12th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons, 2007
- (7) M.Nakajima, M Miyajima, Y.Nonaka, H Arai: Cerebrospinal diagnostic method for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the effectiveness of leucine-rich α -2-glycoprotein analysis. The 9th Biannual Meeting of The Japan Academy of Hydrocephalus(JAH), Versailles, France, May.9-12 2007
- (8) M.Nakajima, M Miyajima, Y.Nonaka, H Arai: Leucine-rich α -2-glycoprotein is a potential biological marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. 4th International Hydrocephalus Workshop, Rhodes, Greece May.17-20,2007
- (9) S. Kitazume, S. Takashima, S. Futakawa, Y. Tachida, K. Ogawa, and Y. Hashimoto: Plasma ST6Gal I as a marker of hepatic disease. Frontiers in Glycomics :Bioinformatics and Biomarkers in Disease, Barhesda, USA(2006)
- (10) K. Nakagawa, S. Kitazume, K. Maruyama, T.C. Saido and Y. Hashimoto: Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptide, 10th International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD2006), Madrid, Spain(2006)
- (11) S. Kitazume, R. Oka, K. Ogawa, Y. Hagiwara, N. Kinoshita, H. Takikawa and Y. Hashimoto: Plasma sialyltransferase: its formation mechanism and application to hepatitis diagnosis, 5th International ZSymposium on Glycosyltransferases (GlycoT 2006), Tsukuba, Japan(2006)
- (12) T. Yamaji, M. Mitsuki, S. Takashima, M. Tsujimoto and Y. Hashimoto: Inhibitory signaling of natural killer cell receptor, Siglec-7, XVIII International Symposium on Glycoconjugates, Firenze, Italy (2005)
- (13) S. Kitazume, K. Nakagawa and Y. Hashimoto: Alzheimer β -secretase (BACE1 protease) is responsible for the cleavage and secretion of α 2,6-sialyltransferase in vivo, 2nd Workshop the Netherlands-Japan on Recent Advances in Glycobiology, Utrecht, The Netherlands, (2005)
- (14) Mori E. Ideopathic normal pressure hydrocephalus: reappraisal. 3rd Congress of the International Society of Vascular Behavioral & Cognitive Disorders, 2007
- (15) Masaaki Hashimoto and Masatsune Ishikawa and cooperative study group of SINPHONI in the Japanese Society of Normal pressure hydrocephalus; The First Report of results in SINPHON (Prospective clinical trial of iNPH in Japan) : Study of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement. 4th International HC Workshop in Rhodes. Greece Progress&Controversies in HC. 17-20 May, 2007
- (16) Date I, Usefulness of integrated endoscope-holder system and ultrasonic bone curette, Brazillian Neuro-oncology Meeting, 2007
- (17) Ono S, Matsui T, Date I, Application of real-time navigation system for neuroendoscopic surgery, The 9th Biannual Meeting of Japan Academy of Hydrocephalus, 2007
- (18) Ono S, Oi S, Date I, Neuroendoscopic approach to slit-like ventricle: Collaboration between equipments and technique, Neuroendoscope 2007, 2007
- (19) Ono S, Kambara K, Ichikawa T, Date I, Endoscope-assisted microscopic surgery using endoarm: From our experience over 150 consecutive patients, Neuroendoscope 2007, 2007
8. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
- | | |
|-----------|----|
| 1) 特許取得 | なし |
| 2) 実用新案登録 | なし |
| 3) その他 | なし |

Ⅱ. 総合研究報告書(分担)

特発性正常圧水頭症の臨床的特徴に関する研究

分担研究報告 石川正恒 北野病院脳神経外科

要旨：2004年に公表された特発性正常圧水頭症（iNPH）診療ガイドラインによって、その存在意義がより明らかとなってきている。我々はガイドラインの診断の流れに沿って診療を行い、iNPH診療の実態について検討した。症状と画像からiNPHが疑われた症例中タップテスト陽性は53.4%であった。タップテスト陽性例の中でシャント手術実施は21%であったが、シャント手術有効は89%と高い有効率を認めた。高位円蓋部クモ膜下腔狭小化はタップテスト陽性と高い相関を認めた($P<0.0001$)。

臨床症状では歩行障害96.9%、認知障害53.8%、尿失禁47.7%と歩行障害がもっとも多く認め、その特徴は小刻み、すり足、緩徐歩行であった。脳血流では前頭葉内側に血流低下を認め、アルツハイマー病との鑑別に有用であった。今回の研究により、iNPHの臨床像がより明確になったと考えられる。

A:研究目的

超高齢化の進行とともに、高齢者に多い特発性正常圧水頭症の正しい診断と適切な治療はますます重要となっている。本研究では特発性正常圧水頭症の歩行障害、タップテストやMRI画像診断の意義、脳血流変化などを検討し、特発性正常圧水頭症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B:研究方法

NPH三徴のいずれか一つを有し、MRI/CTにて軽度～中等度脳室拡大を認める例につき、タップテストを行い、症状の一過性改善を認めた例で、髄液シャント手術を希望した症例にシャント手術を行った。タップテストの陽性率やシャント有効率、および臨床的特徴などを後方視的に検討した。また、これらの症例にはヨードアンフェタミンを用いたSPECTを行い脳血流三次元画像にて検討した。

C:研究結果

- 1) 自験例65例において、NPH三徴の発現頻度を検討した。歩行障害は63例(96.9%)、認知障害は35例(53.8%)、尿失禁は31例(47.7%)で、歩行障害がもっとも多かった。歩行障害の特徴は小刻み、すり足、緩徐歩行であった。
- 2) 自験88例において、診療ガイドラインの診断の流れに沿って診療を進めた場合にタップ

テストの陽性率やMRIでの高位円蓋部くも膜下腔狭小化の発現率を検討した。タップテスト陽性は47例(53.4%)であった。タップテスト陽性例の中でシャント手術実施は19例(40.4%)で、このうちシャント有効は89%であった。MRIで高位円蓋部くも膜下腔狭小化を認めたのはタップテスト陽性群で47例中42例、タップテスト陰性群41例中では16例であり、両者の間には高い相関($p<0.0001$)を認めるものの、両者が不一致の例も21例に見られた。

- 3) IMP-SPECTによる脳血流三次元画像を18例で検討した。内側面血流低下は前方優位型・後方優位型・混合型がそれぞれ12・0・6例、外側面ではそれぞれ7・2・9例と、前方優位の血流低下傾向を認めた。正常対照群とのt検定の結果、前部帯状回に有意な血流低下所見を得た。前頭葉内側の脳血流低下はiNPHの臨床的特徴に関連するものと推測され、アルツハイマー病との鑑別上からも重要な所見と考えられた。

D:考察

本研究により、診療ガイドラインで示された診断の流れで、タップテスト陽性は約50%の例にみられ

ること、手術にまで至る例はiNPH疑い例の20%程度であること、一方、タッグテスト陽性例のシャント有効率は90%近くで非常に高いこと、古典的三徴のうち、歩行障害はほとんどの症例で認められ、小刻み、すり足、緩徐歩行が特徴などが明らかになった。また、脳血流検査では前頭葉内側に血流低下を認め、アルツハイマー病との鑑別に有用と考えられた。

E:結論

Possible iNPH例で、タッグテスト陽性例は約半数を占めていたが、実際に手術に至るのは全体の20%程度であった。今後、より侵襲度の低い治療の開発が望まれる。

G:研究発表

1. 論文発表

- 1)石川正恒：特発性正常圧水頭症の治療の現状。医学のあゆみ 220:596-597,2007
- 2)石川正恒：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの目的と要点 脳外誌 16:380-386,2007
- 3)石川正恒：特発性正常圧水頭症。内科学（第9版 杉本恒明、矢崎義雄 総編集 朝倉書店）pp.1900-1903,2007

2. 学会発表

- 1)石川正恒：特発性正常圧水頭症における歩行障害 第33回運動障害研究会（特別講演）2007.1.20
- 2)石川正恒、他：特発性正常圧水頭症の画像診断 第36回日本神経放射学会 高松 2007.2.10
- 3)石川正恒、他：高齢者側脳室著明拡大例はiNPHではないのか？ 第8回日本正常圧水頭症研究会 仙

台 2007.3.10

- 4)石川正恒：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの国際比較 第8回日本正常圧水頭症研究会特別講演 仙台 2007.3.10
- 5)石川正恒、他：特発性正常圧水頭症の局所脳血流変化 第33回日本脳卒中学会 福岡 2007.3.22
- 6)石川正恒、他：特発性正常圧水頭症の局所脳血流変化 第20回日本老年脳神経外科学会 京都 2007.3.30
- 7)石川正恒：特発性正常圧水頭症診療の現状と展望 第16回中・四国痴呆研究会特別講演 2007.4.21
- 8)石川正恒：正常圧水頭症 北医師会三地区合同学術講演会 京都 2007.5.23
- 9)石川正恒：特発性正常圧水頭症診療の現状と展望-SINPHONI速報 長崎iNPHセミナー 長崎 2007.7.28
- 10)石川正恒、他：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの国際比較 2007.10.4
- 11) Ishikawa M: Comparison between Japanese and International Guidelines for idiopathic NPH 4th International Hydrocephalus Workshop Rhodes, Greece 2007.5.21
- 12) Ishikawa M: Idiopathic normal pressure hydrocephalus:overviews Guidelines and Cooperative study. Codman meeting HongKong RPC 2007.6.17
- 13) Ishikawa M, Suzuki TI: Regional changes of cerebral blood flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus European Fedearation of Neurological Society Brussel Belgium 2007.8.26
- 14) Ishikawa M: Idiopathic normal pressure hydrpcephalus WFNS 13 interium meeting Nagoya Japan 2007.11.21