

200834032A

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

平成 21 (2009) 年 3 月

研究代表者 新井 一

目 次

I. 総括研究報告

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 3
新井 一

II. 分担研究報告

1. Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)
に関する地域住民疫学調査11
加藤 丈夫
2. 急性期病院における正常圧水頭症患者入院診療の動向12
稲富雄一郎
3. 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究14
橋本卓雄
4. 脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析16
澤本和延
5. 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18
橋本康弘
6. MRI を用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けて
—脳脊髄液循環の可視化の試みに関する研究—20
松前光紀
7. 新たな MRI 撮像方法 (Time-Slip 法) を使用した脳脊髄液循環動態描出に関する研究22
山田晋也
8. Lambda Chart 解析を用いた iNPH の病態および治療評価に関する研究24
藤井幸彦
9. 臨床的に iNPH が疑われた 10 症例の画像的解析25
中野今治
10. 特発性正常圧水頭症における MRI 所見の画像統計解析に関する研究27
佐々木真理
11. 特発性正常圧水頭症の心電図 QT dispersion, JT dispersion, 三徴と手術前後での画像変化29
和泉唯信
12. 脳表の髄液滞留が著しい特発性正常圧水頭症例は Evans index > 0.3 に抵触する31
森 敏
13. 特発性正常圧水頭症に対するシャント術後の局所脳血流変化:
XeCT-CBF からみた NPH の病態について (第 3 報)34
鈴木則宏

14. 特発性正常圧水頭症の脳血流 SPECT を用いた脳循環病態の解析	36
湯 浅 龍 彦	
15. 「超早期 iNP」の脳血流の検討	39
数 井 裕 光	
16. 特発性正常圧水頭症におけるタップテストの診断的意義に関する研究	41
石 川 正 恒	
17. 特発性水頭症における歩行解析の研究	42
堀 智 勝	
18. iNPH における認知機能障害のタップ前後・シャント後の変化に関する研究	44
佐々木秀直	
19. 特発性正常圧水頭症の精神症状：術前の特徴と術後の改善	45
森 悦 朗	
20. 正常圧水頭症の排尿障害に関する研究：尿流動態検査を用いた検討	47
榊 原 隆 次	
21. 特発性正常圧水頭症の長期治療成績および神経内視鏡治療の可能性に関する研究	49
伊 達 勲	
22. Probable iNPH の一剖検例	51
大 浜 栄 作	
23. 「正常圧水頭症の疫学・病態と治療」に関する研究	53
三 宅 裕 治	
24. 「特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究」の設立準備	55
橋 本 正 明	
25. 特発性正常圧水頭症アンケート調査の結果 —特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究の設立に向けて—	57
新 井 一	
26. 歩行支援を目的とした聴覚・視覚刺激提示による重心動揺の基礎的研究	58
湯 浅 龍 彦	
27. 特発性正常圧水頭症 (i-NPH) における地域リハビリテーションの為の 地域連携パスと i-NPH ノート (患者・家族用) 作成に関する研究	60
平 田 好 文	
III. 資 料	
1. 夏期ワークショッププログラム	65
2. 班会議プログラム	90

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症（iNPH）は高齢者の認知障害，歩行障害，排尿障害，転倒や寝たきりの原因として看過できない重要な研究課題である。1) 病因研究：疫学研究では，iNPHのpreclinical stageであると考えられるAVIMの存在が明らかにされた。髄液研究では髄液に特異的な糖蛋白が発見され，その蛋白は脈絡叢より分泌されており，髄液産生の指標になると期待される。画像研究ではMRIによるトレーサーを用いない脳脊髄液トレーシングの開発，頭蓋内環境測定法の開発，Lambda Chart解析などの新しい検査法が開発された。今後これらの新しい検査法によりiNPHの病態解析が大きく前進することが期待される。病理研究では新たにprobable iNPHの剖検が得られ，この例では細動脈・細小動脈硬化の他に毛細血管の硬化を認め，毛細血管を含む微小血管の硬化は髄液の吸収障害の原因である可能性が示唆された。2) 病態研究：タッグテストの診断的意義，治療前後の認知機能障害の変化，精神症状の特徴が明らかにされ，歩行障害の新たな解析法が開発された。更にiNPHの排尿障害はウロダイナミックスによる検出より神経因性膀胱が主因である事が示された。脳血流の研究では，超早期iNPHの症候の明らかになる以前に脳血流の低下を認める事が明らかになった。前方優位の血流低下パターンを示す例が多く，この前方優位型では髄液短絡術に最も良好な治療成績であった。3) 治療研究：治療の現状把握の為に全国アンケート調査を行い，調査項目を検討した。この結果をもとに，前向き観察研究であるJapan Shunt Registryをスタートし，治療成績，合併症の頻度などを解析し，安全で効果的な治療法を提案する。術後のQOL向上の為に地域リハビリテーションの連携が必要であることから，iNPH地域連携バスとiNPHノートが作成された。

研究分担者（氏名と所属）

新井 一	順天堂大学医学部脳神経外科 教授
湯浅 龍彦	鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科 センター長
石川 正恒	洛和会音羽病院脳神経外科正常圧水頭症センター センター所長
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 教授
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部脳神経内科 教授
加藤 丈夫	山形大学医学部生命情報内科学分野 教授
橋本 康弘	福島県立医科大学学生化学講座 教授
伊達 勲	岡山大学大学院医歯薬総合研究科脳神経外科 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	徳島大学神経内科老年神経学 臨床教授
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
大浜 栄作	鳥取大学医学部脳神経病理学 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
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 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
榊原 隆次	東邦大学医療センター佐倉病院神経内科 准教授
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
森 敏	松下記念病院神経内科 部長
澤本 和延	名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 教授

橋本 卓雄	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 教授
平田 好文	熊本託麻台病院脳神経外科 院長
三宅 裕治	西宮協立脳神経外科病院 院長
山田 晋也	東海大学医学部付属大磯病院脳神経外科 准教授
藤井 幸彦	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 教授

A. 研究目的

我が国が未曾有の高齢化社会に突入している中で、高齢者の認知障害、歩行障害、尿失禁排尿障害、転倒や寝たきりの原因としてiNPHは看過できない重要な研究課題である。本研究班の目的は平成17年度から同19年度に掛けて実施された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」の成果を受けて、更に研究を深めんとするものである。究極的には、iNPHの原因を探求し、その病態を明らかにし、治療法と予防法を確立して、もって老年期の難治性病態の1つを解決に導くことにある。

本研究班では今後3年間に取り組みたいと考える重点課題として以下の点を掲げて研究班を推進する。

(A) 病因研究：

- (1) 疫学研究
- (2) 髄液動態の解析
- (3) 脳のコンプライアンスの解析
- (4) 髄液マーカーの探索
- (5) 基礎研究

(B) 病態研究(画像研究、歩行・認知・排尿障害、病理研究)：

- (1) 画像研究
- (2) 歩行・認知・排尿障害研究
- (3) 病理研究

(C) 治療研究：

- (1) 外科的治療法の検討
- (2) 内科的非侵襲的治療の開発

B. 研究方法

当研究班の班員構成は、脳神経外科医のみならず神経内科医、基礎研究者を統合して研究班が組織されている。標記の目的達成を目指して、平成20年7月に夏季ワークショップを開催し、新たな班研究の目的の徹底と班員の相互理解と研究チーム作りをはかった。各研究分担者がそれぞれの課題について研究を行うが、各分野に取りまとめ幹事を決め、研究の方向性を明確にする体制を組織した。幹事の構成は、病因研究は湯浅龍彦・加藤丈夫、病態研究は石川正恒・数井裕光、治療研究は橋本正明・松前光紀である。適時幹事会を行い研究計画の立案や問題点を討議する。

研究班では2つの前向き調査研究を計画した。第1に疫学的研究よりiNPHのpreclinical stageであるAVIM (Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の存在が明らかにされた。AVIMの頻度とiNPHの関係を明らかにする目的で研究班内での前向き調査研究を計画し、登録フォームを作成した。第2にシャントの効果と安全性を全国的に調査する目的でJapan Shunt Registry (JSR) を計画した。調査に先立ち全国の主な脳神経外科施設にアンケートを行い、登録フォームを作成した。これらの調査研究は次年度よりスタートする予定である。

C. 研究結果

(A) 病因研究

疫学研究

加藤丈夫研究分担者(山形大学第3内科)らは山形県高島町の地域住民疫学調査により、iNPHのpreclinical stageであるAVIM (Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の存在を初めて報告した。このAVIMは70歳の地域住民の1.5%に認められる。今後AVIMのうち年間何%がiNPHを発症するかは次年度開始される班内前向き調査で検討する。

稲富雄一郎研究分担者(済生会熊本病院脳卒中センター神経内科)は急性期病院における後方視的調査を行い、iNPHが急性期病院一般外来あるいは脳ドックを初診して診断される事はほとんどないことを報告した。この事実は地域一般病院では本疾患についての認知度が低い事を意味しており、更なる啓発活動が必要でと考えられた。

基礎研究

橋本卓雄研究分担者(聖マリアンナ医科大学脳神経外科)らはkaolin水頭症モデルにおいてkaolin注入で生じた化学的炎症が原因となりAQP-4の発現が減少し、脳実質内から血管内への水分の移動が低下したことで、水頭症の原因、あるいは促進因子になった可能性を報告した。AQP-4を介した髄液流出の制御が、新たな水頭症の治療につながる可能性が考えられる。

澤本和延研究分担者(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)らは水頭症病態における脳脊髄液流の障害は、脳室下帯神経幹細胞からの神経再生メカ

ニズムにも影響を及ぼす可能性を報告した。この発見は脳脊髄液の機能に対する新しい展開を示唆する。

髄液マーカーの探索

橋本康弘研究分担者（福島県立医科大学学生化学）らはレクチンアレイ法による髄液の糖タンパク質の解析により、脈絡叢上皮細胞から分泌される糖タンパク質が髄液型糖鎖を持つ事を明らかにした。髄液中のこの糖タンパク質はiNPHで低値となることから、iNPHの新たな診断マーカーとなることが示された。

髄液動態の解析

山田晋也研究分担者（東海大学付属大磯病院脳神経外科）らは任意の部位の髄液に直接 RF pulse をかけ、脳脊髄液自体を内因性トレーサーとして、生理的条件下での脳脊髄液循環を観察する MRI (Time-Slip 法) を用いて、水頭症における特徴的な脳脊髄液循環の変化を捉えた。水頭症においては、中脳水道を流れる脳脊髄液の拍動は強くなるが、第3脳室と側脳室の髄液の交換は消失していることが明らかにされた。更に、藤井幸彦研究分担者（新潟大学脳研究所脳神経外科）らは高磁場 MR 画像から Lambda Chart 解析を用いて生体内水分子の拡散特性を視覚的に解析し、iNPH の病態及び治療評価に関する研究を開始した。

(B) 病態研究

画像研究

森悦朗研究分担者（東北大学医学系研究科高次機能障害分野）らは iNPH に特徴的な MRI 所見を DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) と呼称することを提唱している。しかし、中野今治研究分担者（自治医科大学内科学講座神経内科部門）の報告では、画像所見が典型的でない症例 (DESH 以外の症例) でもシャント効果が認められることがあり診断には慎重を要すると述べている。

佐々木真理研究分担者（岩手医科大学放射線科）は脳脊髄液 (CSF) マップを用いた両側検定 voxel-based morphometry (VBM) 法を元に、iNPH に特徴的な MRI 所見 (DESH) を高精度に自動検出し定量解析する方法を開発した。今後班内の前向き調査研究にこの方法を使用する予定である。

和泉唯信研究分担者（徳島大学神経内科）らは MRI で中脳の形態の変化が歩行障害に関与している可能性を見出した。森敏研究分担者（松下記念病院神経内科）はシルビウス裂などの脳表髄液腔に滞留が著しい iNPH 症例は Evans index > 0.3 に抵触するため、iNPH の診断基準を見直す必要があることを提唱した。

脳循環研究

中野今治研究分担者（自治医科大学内科学講座神経内科部門）らは iNPH の SPECT による脳血流評価には、脳萎縮の影響を加味して考える必要があり、3D-SSP

以外のソフトの開発が必要であると報告した。

鈴木則宏研究分担者（慶応義塾大学医学部神経内科）らは XeCT によりシャント前後における局所脳血流量 (rCBF) を定量し、シャント術後症状の改善する例では両側大脳皮質前方領域で rCBF の増加を認めることを発見した。

湯浅龍彦研究分担者（鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病センター・難病内科）らはシャント術有効例では、脳血流量と脳血管反応性は有意に低下しており、3D-SSP 解析では、前頭葉や前部帯状回に血流低下を認める前方優位型 (58%)、側頭頭頂葉や後部帯状回に血流低下を認める後方優位型 (13.7%)、前頭葉や側頭頭頂葉から後部帯状回に血流低下を認める混合型 (28.2%) に分類でき、後方型と混合型ではシャントによる認知障害の改善が不良であったと報告した。

数井裕光研究分担者（大阪大学大学院医学系研究科精神医学）らは超早期 (AVIM) と iNPH の脳血流を SPECT にて測定し、すべての関心領域において、AVIM と Possible iNPH のいずれの群も健常高齢者群より有意に rCBF が低下していた。しかし AVIM と Possible iNPH の間には有意な差は認められなかった。

歩行・認知・排尿障害研究

石川正恒研究分担者（洛和会音羽病院正常圧水頭症センター）は iNPH 前向き多施設共同研究 SINPHONI でのタップテストの検査特性を検討し、評価法として INPHGS が最も高い尤度比を示した事を報告した。

iNPH の症状では歩行障害が最も多い症状で、術後の改善率は9割と良好である。堀智勝研究分担者（東京女子医科大学脳神経外科）らによる歩行解析の結果、歩行障害の改善は重心の前後移動がよりスムーズになったことに起因することを発見した。更に、健常者の歩行パターンと比較し、iNPH 患者では足を蹴りだす際の重心が内側にずれていることが確認された。この動きは腓腹筋やヒラメ筋の筋収縮が十分に行われていないことに起因していると考えられた。PET 検査により iNPH の歩行は臀部周囲の筋緊張の上昇と下腿筋群の筋緊張低下により引き起こされることを明らかにした。

認知機能について佐々木秀直研究分担者（北海道大学医学研究科神経内科分野）らは、iNPH における認知機能障害は前頭葉機能低下と考えられ、シャント術による認知機能改善は、年齢の制約を受けないこと、評価判定は術後6カ月前後が適切であることを明らかにした。

森悦朗研究分担者（東北大学医学系研究科高次機能障害分野）らは術前の精神症状の特徴をアルツハイマー病 (AD) と比較した結果、AD に比して無為・無関心の有病率、重症度が高かった。シャント術後精神症状、

特に認知の変動は有意に改善したことを報告した。

榊原隆次研究分担者（東邦大学医療センター佐倉病院神経内科）は、排尿障害は尿流動態検査の結果、排尿筋過活動が95%と高頻度に認められたことから、膀胱の中枢自律神経制御に変化が起きていることを報告した。

伊達勲研究分担者（岡山大学大学院医歯薬総合研究科脳神経外科）らは、術後長期治療成績は、加齢による活動性低下、体重変化によるシャント流量の変化、脳梗塞、糖尿病、心臓疾患などの余病、生活環境の変化などの高齢者特有の問題により、必ずしも効果が持続しない事を報告した。

病理研究・病態仮説

大浜栄作研究分担者（鳥取大学医学部脳研脳神経病理）らにより probable iNPH と診断された剖検例が報告され、毛細血管周囲硬化を含む微小血管の硬化を認め、これが髄液吸収障害の原因となる可能性が示唆された。しかし、iNPH に特異的な神経病理所見を同定するには更なる症例の蓄積が必要であると考えられる。

三宅裕治研究分担者（西宮協立脳神経外科病院）らは加齢や生活習慣病に由来する細動脈硬化、くも膜下腔のコラーゲン増生などによる髄液循環障害により頭蓋内圧が軽度上昇し、脳細動脈圧が軽度上昇する。これに細動脈硬化による脳細動脈圧の低下の要素が加わり、脳還流圧が低下することがiNPH 病態の本質と考えられることを提唱した。今後この病態仮説を証明する病理所見や動物実験の蓄積が期待される。

(C) 治療研究

外科的治療法の検討

iNPH の外科治療にはシャント手術法や使用システムなどが幅広しており、一概に治療成績を比較検討することも容易でなく、それらの機能的特徴や使用法、使用成績などの評価が必要と思われる。また、iNPH の診断ばかりでなく、その治療に適したシャント・システムの選択や管理法の合理化を検討することも望まれる。その現状を踏まえ、日本の現状における診療状況を把握し、今後のiNPH 診療の諸問題への提案を検討すべく、前向き臨床観察研究を計画した（橋本正明研究分担者：公立能登総合病院脳神経外科）。

特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究を始動するにあたり、年間の手術症例数、調査に協力できる施設を把握する目的で全国の脳神経外科施設にアンケート調査を行った。その結果よりガイドライン発刊前と比較して、格段にiNPH を治療している施設と症例数が増加した。特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究が順調に機能すれば、約200施設より約1000例の症例の登録が期待された。

リハビリテーション

湯浅龍彦研究分担者（鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病

センター・難病内科）らにより、iNPH 患者に聴覚刺激や視覚刺激を与え、歩行を支援する目的として、重心動揺の基礎研究が行なわれた。その結果視覚刺激を与えることで、体の揺れが大きくなる傾向が明らかにされ、今後歩行支援への応用が期待される。

iNPH は高齢者の疾患であり、多くの場合低活動状態に陥りやすい家庭環境にある。平田好文研究分担者（熊本総合病院）は、退院後シャント機能を維持する為には地域リハビリテーションとの連携が極めて重要であることを指摘し、iNPH における地域連携ネットワーク形成の手段として、地域連携バスと患者・家族の為のiNPH ノートを作成した。

D. 考察

本年度は、本研究班のスタート年であったが、昨年度までの湯浅班を概ね継続しているため、それぞれの研究課題に対してスムーズに研究が開始され、病因研究、病態研究、治療研究それぞれに大きな進歩があった。

病因研究の疫学研究では、山形県高島町の70歳の脳MRI健診の追跡調査より、iNPH の preclinical stage であると考えられる AVIM の存在が明らかにされた。今後全国規模で AVIM の登録・追跡調査を行い、iNPH の予防法と早期治療の確立を目指す。髄液研究では髄液に特異的な糖蛋白が発見され、その蛋白は脈絡叢より分泌されており、髄液産生の指標になると期待される。画像研究では MRI によるトレーサーを用いない脳脊髄液トレーシングの開発、頭蓋内環境測定法の開発、lumbal Chart 解析などの新しい検査法が開発された。今後これらの新しい検査法により iNPH の病態解析が大きく前進することが期待される。病理研究では新たに probable iNPH の剖検が得られ、この例では細動脈・細小動脈硬化の他に毛細血管の硬化を認め、毛細血管を含む微小血管の硬化は髄液の吸収障害の原因である可能性が示唆された。

iNPH の病態研究では、タップテストの診断的意義、治療前後の認知機能障害の変化、精神症状の特徴が明らかにされ、歩行障害の新たな解析法が開発された。更に iNPH の排尿障害はウロダイナミクスによる検討より神経因性膀胱が主因である事が示された。脳血流の研究では、超早期 iNPH の症候の明らかになる以前に脳血流の低下を認める事が明らかになった。前方優位の血流低下パターンを示す例が多く、この前方優位型では髄液短絡術に最も良好な治療成績であった。

治療研究では、治療の現状把握の為に全国アンケート調査を行い、調査項目を検討した。次年度はこの結果をもとに、前向き観察研究である Japan Shunt Registry をスタートし、3年度に治療成績、合併症の頻度などを解析し、安全で効果的な治療法を提案する。

術後の QOL 向上の為には地域リハビリテーションの連携が必要であることから、iNPH 地域連携バスと iNPH ノートが作成された。次年度以降実施する予定である。

E. 結 論

iNPH の研究は初年度の研究を通して大きな進歩が得られたと考えられる。iNPH の疫学研究は極めてユニークであり、世界中を探してもこのような地域ベースのスタデーはなされていない。本研究班を通して今

後出て来るであろう疫学データは貴重である。本研究班で発見した髄液中の iNPH に特異的な糖蛋白は今後大いに期待の持てる発見である。世界中どこにも未だない方向へ伸展する可能性を秘めている。iNPH 剖検脳に記載された所見は新発見である。iNPH の予備軍と考えられる AVIM の全国調査、治療成績を前向きに全国規模で検討する Japan Shunt Registry など、世界に類を見ない調査研究であり、今後安全で効果的な iNPH の診療の方向性を提示できると考えられる。

II. 分担研究報告

Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) に関する地域住民疫学調査

研究分担者 加藤丈夫 山形大学第3内科

研究協力者 伊関千書, 高橋賛美, 川並 透 山形大学第3内科

研究要旨 特発性正常圧水頭症の特徴である高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大のある健常(神経症状のない)高齢者をAVIMと定義し、2000年(70歳)と2008年(78歳)に脳MRIを含む住民健診を行った。70歳時のAVIMは1.5%(4/268人)であり、8年間に2人(50%)が神経症状を呈した。8年間に新たにAVIMになった人は1.8%(3/167人)であり、年間発生率は少なくとも0.2%と推測された。

A. 研究目的

地域住民におけるAVIMの発生頻度の調査。

B. 対象と方法

2000年度の高島町の70歳全住民350人を対象に健診を行った。2000年の受診者は269人(男/女=101/168)で受診率は76.9%、78歳時の2008年に追跡調査を施行した。健診の内容は全員を対象に脳MRI、高次脳機能検査、血液・生化学検査、血圧測定、歩行の評価を行った。

C. 結果

70歳269人のうち78歳までの死亡者は30人(男/女=16/14)、78歳時に脳MRIを受診した人は167人(男/女=65/102)であった。70歳時にEvans index > 0.3であった受診者は8.2%(22/269人)、78歳時にEvans index > 0.3であった受診者は16.8%(28/167人)であった。明らかな神経症状がなく、Evans index > 0.3かつ高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化の所見が認められる場合をAVIMと定義すると、70歳時のAVIMは1.5%(4/268人)であった。このうち、8年間の経過で2人が神経症状を呈したが、残りの2

人は無症候のままであった。78歳時に新たにAVIMになった人は3人いた。これらの人達の脳MRIを後方視的に見ると、8年前のMRIでも高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化が認められた。

D. 考察・結論

これまで私達は、山形県高島町と寒河江市の高齢者を対象に脳MRI健診を行ってきたが、今回は高島町の高齢者の追跡調査の結果について示した。今回の検討により、地域住民でも加齢に伴い脳室拡大を有する人の頻度が増加することが確認された。さらに、AVIMからは8年間の経過で高率(半数)に神経症状が出現したことより、AVIMはiNPHを含む神経疾患の予備軍である可能性が示唆された。一方、初回健診時(8年前)に脳室拡大のなかった受診者からも新たなAVIMが出現したことより、脳室拡大の前に高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化が出現する可能性が示唆された。今後の検討事項として、70歳時に脳室拡大のあった受診者(高島町)の半数以上(55%)は、78歳時に受診しておらず、現在、これらの人の追跡調査を行っている。さらに、寒河江市の高齢者の追跡調査も行う必要がある。

急性期病院における正常圧水頭症患者入院診療の動向

研究分担者 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 急性期病院における正常圧水頭症（NPH）入院患者の動向を検証した。当院に2003-2007年の5年間にNPHを主病名に入院した患者について、背景、診断経緯、NPHの原因、入院時診療について後方視的に調査した。65名（平均72歳、男性42%）がNPHの診断で入院し、うち41%に相当する27例（平均74歳、男性56%）がiNPHと診断された。入院契機は他院からの紹介が24例（83%）であり、内訳はリハ・神経専門科17例、一般内科6例、精神科1例の11施設からであった。当院初診の5例は他科入院中紹介2例、救急外来1例であり当科外来（年間初診5000例超）初診は2例であった。当院では併設する検診施設で年間2000例超の脳ドックを実施しているが、調査機関の5年間に同施設経由でのNPH入院例は皆無である。診断のためにタップテスト（9例）、脳槽イソピスト造影CT（22例）の少なくとも一方を26例に実施した。LPシャント術は24例（83%）に施術され、うち13例（48%）では臨床上改善を認めた。地域特性の関与も大きいと考えられるが、iNPHが急性期病院一般外来あるいは脳ドックを初診して診断される事は、稀である可能性がある。地域一般病院に対し、本疾患についての啓発が必要であると考ええる。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（ideopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）について社会的認知の程度は未確定であり、発見・外科的治療に至っていない患者の潜在が懸念されている。

そこで、今回急性期病院における正常圧水頭症（NPH）入院患者の動向を検証することとした。

B. 研究方法

対象は急性期病院である当院に、2003-2007年の5年間にNPHを主病名に入院した患者である。

患者背景（年齢、性別）、診断経緯（初診、紹介）、

NPHの原因、入院時診療（診断のための検査、治療）について後方視的に調査した。

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

65名（平均72歳、男性42%）がNPHの診断で入院し、うち41%に相当する27例（平均74歳、男性56%）が最終的にiNPHと診断された。

入院契機（図1）は他院からの紹介が24例（83%）

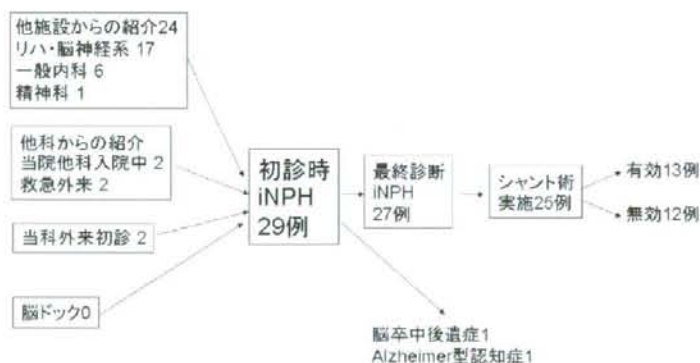


図1：対象患者の診断から治療までの経緯

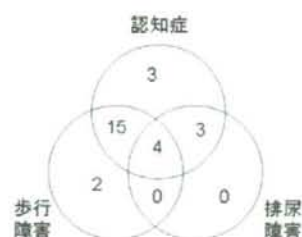
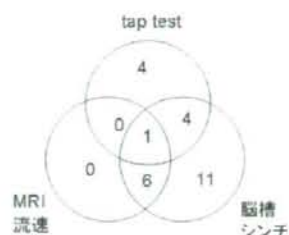


図2: 最終診断 iNPH 患者の3症候



何れも実施せず: 1例

図3: 最終診断 iNPH 患者の実施検査と結果

	陽性/実施数
tap test	8/9
MRI流速	6/7
脳槽シンチ	21/22

であり、内訳はリハ・神経専門科17例、一般内科6例、精神科1例の11施設からであった。当院初診の5例は他科入院中紹介2例、救急外来1例であり当科外来(年間初診5000例超)初診は2例であった。当院では併設する検診施設で年間2000例超の脳ドックを実施しているが、調査機関の5年間に同施設経由でのNPH入院例は皆無であった。

症候(図2)は認知症25例、歩行障害21例、排尿障害7例であった。診断のための検査(図3)として、タップテスト(9例)、脳槽インジウム造影CT(22例)の少なくとも一方を26例に実施した。LPシャント術(図1)は24例(83%)に施術され、うち13例(48%)では臨床上改善を認めた。

D. 考 察

地域特性の関与も大きいと考えられるが、iNPHが急性期病院一般外来あるいは脳ドックを初診して診断される事は、稀である可能性がある。地域一般病院に対し、本疾患についての啓発が必要と考える。

E. 結 論

急性期病院に入院するNPHの患者のほとんどは、他医からの紹介であった。脳ドック・救急病院一般外

来からの患者抽出は稀であると推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yuichiro Inatomi, Toshiro Yonehara, Yoichiro Hashimoto, Teruyuki Hirano, Makoto Uchino. Correlation between ventricular enlargement and white matter changes. J Neurol Sci 2008; 169: 12-17

2. 学会発表

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(2006.06.30, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 教授

研究要旨 水チャンネル蛋白のなかで脳内に最も多く存在すると考えられている aquaporin-4 (AQP-4) は頭蓋内の水の恒常性維持に重要な役割をはたしていると考えられ、水頭症の病態においても何らかの役割を担っていることが推察される。本実験においては、大孔より kaolin 懸濁液を注入する kaolin 注入モデルを用い、水頭症における AQP-4 の発現について検討を行った。kaolin 注入水頭症モデルにおいて、体重の著明な減少を認めた。頭蓋内圧は注入 6 時間より上昇し、1 週にて最高となった。免疫染色にて 2 週後において脳室の拡大、GFAP 陽性細胞の増加を認め、血管周囲の AQP-4 の発現は保たれているが、大脳皮質には炎症性細胞浸潤と思われる細胞の増加を認め、全体的には AQP-4 の発現は低下しているのが確認できた。Western blots では GFAP は 2 週後に著明な増加を示したが、AQP-4 は注入 6 時間より低下、24 時間で約 40% と最低となり、2 週後まで持続した。結果からは kaolin 注入で生じた化学的炎症が原因となり AQP-4 の発現が減少し、脳実質内から血管内への水の移動が低下したことで、水頭症の原因、あるいは促進因子になった可能性があると考えられた。AQP-4 を介した髄液流出の制御が可能となれば、現在行われている外科的治療にかわる非侵襲的な治療法の開発につながる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

Aquaporin (AQP) は細胞膜に存在する選択的水透過性膜蛋白であり、水の恒常性維持に関与していると考えられている。現在発見されているサブタイプは 13 種類であり、中枢神経系においては AQP-4 がもっとも豊富にあるとされ、グリア細胞、上皮細胞、小脳プルキンエ細胞などに多く発現している。このため AQP-4 は脳内の水の恒常性維持に重要な役割をはたしていると考えられている。これまで様々な病態で AQP-4 の発現に変化が確認されている。今回我々は水頭症に伴う AQP-4 の発現とその局在について、実験的検討を行った。

B. 研究方法

マウス大孔より kaolin 懸濁液を注入する kaolin 注入モデルを用い、水頭症モデルを作製し、体重変化、頭蓋内圧変化を測定した。水頭症における AQP-4 の発現について免疫染色を行った。また、Western blot 解析を行い、検討を行った。AQP-4 に加えて glial fibrillary acidic protein (GFAP) でも同様に検討を加えた。

C. 研究結果

kaolin 注入水頭症モデルにおいて、脳室の拡大および体重の著明な減少を認めた。頭蓋内圧は注入 6 時間

より上昇し、注入 1 週にて最高値を示した。免疫染色にて 2 週後において脳室の拡大、GFAP 陽性細胞の増加を認めた。血管周囲の AQP-4 の発現は保たれているが、大脳皮質には炎症性細胞浸潤と思われる細胞の増加を認め、全体的には AQP-4 の発現は低下しているのが確認できた。Western blot 解析では GFAP は 2 週後に著明な増加を示したが、AQP-4 は注入 6 時間より低下、24 時間で最低となり、2 週後まで持続した。

D. 考 察

脳組織に存在する数種類の AQP のなかで AQP-4 は発現量が豊富であり、その局在として中枢神経系では astrocyte と脳室上皮細胞に発現が認められている。astrocyte では特に血管周囲を囲む end-feet、脳表を取り囲む glia limitans に多く発現しており、血液脳関門や脳表での水の動きを円滑に行うよう制御し、脳脊髄腔を循環する髄液は、産生と吸収のバランスにて脳環境の恒常性を維持していると推測される。水頭症はそのバランスが崩れることにより発生する。kaolin 水頭症モデルは、髄液の産生過多でなく、その環流障害が原因と考えられている。本モデルでは上皮細胞下の大型細胞核浸潤、ならびに脳表皮質下の GFAP 陽性の astrocyte の出現を認め、脳実質に化学的炎症性変化がおこったと考えられた。Western blot 解析でも GFAP は増加し、astrocyte の増生が示唆された。これらのこ

とから、kaolin 注入による脳の化学的な炎症が astrogliosis を誘発したと推察された。astrocyte の数が増えれば、AQP-4 の発現も増加するようになるが、Western blot 解析の結果からは、AQP-4 の発現が減少していることが示された。AQP-4 の免疫染色上、炎症細胞浸潤を認める脳室上衣下の部位を筆頭に脳実質の染色性が低下する傾向が認められ、これが AQP-4 の発現の低下につながったものと考えられた。AQP-4 は過剰に生じた髄液により起こる間質性浮腫の改善に重要な役割を担っていることが示唆されており、水頭症では、脳実質内の AQP-4 が髄液吸収経路としての役割を持つと考えられる。実験の結果からは kaolin 注入で生じた化学的炎症が原因となって AQP-4 の発現を減少させ、脳実質内に移行した水の血管内への排出を低下させ、水頭症の原因、促進因子になったと考えられた。

E. 結 論

AQP-4 が病的状態での髄液環流について何らかの役割があり、これらを介した髄液流出の制御が、あらたな水頭症の治療につながる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

実験的水頭症マウスにおけるアクアポリン4の発現について、聖マリアンナ医科大学雑誌 2009 印刷中

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析

研究分担者 澤本和延 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 教授

研究要旨 側脳室外側壁の脳室下帯で産生されたニューロンの移動方向は、側脳室内の脳脊髄液の流動によって制御されている。我々は、脳梗塞後の神経再生過程における脳脊髄液の役割について、脳脊髄液内に分泌されているガイダンス分子 Slit に着目し解析を行った。Slit 遺伝子のノックアウトマウスでは、再生過程に見られる脳室下帯から線条体に向けた新生ニューロンの移動が減少し、その移動形態にも異常を認めた。これらの結果から、水頭症病態における脳脊髄液流の障害は、脳室下帯神経幹細胞からの神経再生メカニズムにも影響を及ぼす可能性が示唆された。

A. 研究目的

側脳室外側壁に存在する脳室下帯は、成体においてもニューロンを産生し続け、脳損傷後の修復・再生を担う特殊な領域である。側脳室壁の繊毛の協調運動が作り出す脳脊髄液の流動は、側脳室内に分泌される様々な蛋白質の脳内分布に影響を与える。我々は、正常脳において、この流動が新生ニューロンの前方への移動方向の決定に関与していることを見出したが、神経再生過程における役割は不明である。そこで、線条体梗塞・側脳室拡大を惹起する中大脳動脈閉塞（MCAO）モデルを用い、神経再生過程における脳脊髄液内に分泌される Slit 蛋白質の機能を解析し、脳梗塞後の再生・修復過程と脳脊髄液流の役割、水頭症病態の関係を検討した。

B. 研究方法

Slit 遺伝子のノックアウト（Slit KO）マウスに MCAO により脳梗塞巣を作製し、組織学的解析によりその後の神経組織の修復過程を野生型マウスと比較した。まず MCAO3 日後の脳固定切片を用い、成熟ニューロンマーカーの免疫染色によってニューロンの脱落範囲の計測を行った。次に、MCAO18 日後の脳固定切片を作製し、梗塞巣へ移動中の新生ニューロンの定量・移動形態の解析を行った。本研究のすべての動物実験は、名古屋市立大学大学院医学研究科動物実験委員会の承認のもと、日本実験動物学会の「動物実験に関する指針」に則して行った。

C. 研究結果

MCAO 3 日後のニューロン脱落範囲については、野生型・Slit KO マウス間に有意な差は認めなかった。MCAO 18 日には、野生型マウスの梗塞側線条体では、

脳室下帯から梗塞巣にかけて多数の新生ニューロンが細長い鎖状の細胞塊を形成して分布していたが、Slit KO マウスでは、線条体の新生ニューロンは少数であり、また脳室下帯近傍に、球状の異常な凝集塊を形成して分布していた。

D. 考察

Slit は、脳の発生過程において細胞移動や軸索伸長の方向を制御するガイダンス分子として知られるが、成体においても脈絡叢で産生されて脳脊髄液中に分泌されている。本研究で使用している脳梗塞モデルでは、線条体および隣接する大脳皮質に梗塞巣が形成され、同側の側脳室が拡大する。その結果、脳室の容積と形態が大きく変化し、脳脊髄液の流動も多大な影響を受けるため、Slit の分布にも変化が生じていることが推測される。本研究で、Slit が再生過程の新生ニューロンの誘導にも重要であることが明らかになり、正常圧水頭症における脳脊髄液流の障害が、脳室下帯神経幹細胞からの神経再生メカニズムに影響を及ぼす可能性が示唆された。

E. 結論

脳梗塞モデルの神経再生過程において、側脳室周囲の神経幹細胞が産生する新生ニューロンの傷害部位への移動は、脳脊髄液中に分泌される蛋白質 Slit によって制御されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaneko, N. and Sawamoto, K.: Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci. Res.* In press.

- Kohyama, J., Kojima, T., Takatsuka, E., Yamashita, T., Namiki, J., Hsieh, J., Gage, F.H., Namihira, M., Okano, H., Sawamoto, K., and Nakashima, K.: Epigenetic regulation of neural cell differentiation plasticity in the adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105, 18012-18017, 2008.
- Sunabori, T., Tokunaga, A., Nagai, T., Sawamoto, K., Okabe, M., Miyawaki, A., Matsuzaki, Y., Miyata, T., Okano, H.: Cell-cycle-specific nestin expression coordinates with morphological changes in embryonic cortical neural progenitors. *J. Cell Sci.* 121, 1204-1212, 2008.
- Okano, H. and Sawamoto, K.: Neural stem cells: Involvement in adult neurogenesis and CNS repair. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 363: 2111-2122, 2008.
- 澤本和延. 幹細胞ニッチ. 田畑泰彦編. 遺伝子医学MOOK別冊ますます重要になる細胞周辺環境の科学技術—細胞の生存, 増殖, 機能のコントロールから再生医療まで—(印刷中)(分担執筆).
- 黄誌恵・廣田ゆき・澤本和延. 発達期における上衣細胞絨毛の成熟と脳脊髄液循環. 小児の脳神経(印刷中).
- 澤本和延. 新規GSK3bインヒビターによって明らかになった成体神経前駆細胞の増殖におけるWnt/ β -cateninシグナルの機能. 実験医学増刊号 分子標的薬開発への挑戦(印刷中).
- 小島拓郎・廣田ゆき・澤本和延. 成体脳のニューロン新生. 慶應医学(印刷中).
- 澤本和延・金子奈穂子・鈴木重明. 脳梗塞後の神経再生: 基礎研究の現状と臨床応用への課題. 再生医療 7: 19-25, 2008.
- 廣田ゆき・澤本和延. ニューロンの移動制御と細胞接着. 実験医学 26: 2191-2195, 2008.
- 加藤康子・金子奈穂子・村上信五・澤本和延. 成体脳で生まれて移動・成熟するニューロン—嗅覚障害の治療への応用の可能性. *Nagoya Med. J.* 49: 241-245, 2008.
- 澤本和延・岸本憲人. 脳室壁付近に存在する成体神経幹細胞ニッチの機能と進化. 細胞工学 27: 681-685, 2008.
- 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳におけるニューロン新生と脳梗塞後の神経再生メカニズム. 実験医学 26(増刊号: 神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム): 224-229, 2008.
- 廣田ゆき・澤本和延. 成体脳室下帯で誕生し移動するニューロン. 蛋白質核酸酵素 53: 863-869, 2008.
- 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳におけるニューロンの新生と移動・成熟. 日本神経精神薬理学雑誌 28: 63-68, 2008.
- 澤本和延. 成体脳室下帯におけるニューロン新生のメカニズム. 小児の脳神経 33: 27-29, 2008.
- 金子奈穂子・澤本和延. 成体脳のニューロン新生とその異常. *Brain and Nerve* 60: 319-328, 2008.
- 池田麻記子・廣田ゆき・大塚隆信・澤本和延. 神経幹細胞がもたらす再生医学のプレイクスルー. 現代医学 55: 255-262, 2007.

2. 学会発表

- Hirota, Y., Ohshima, T., Kaneko, N., Ikeda, M., Iwasato, T., Kulkarni, A. B., Mikoshiba, M., Okano, H. and Sawamoto, K.: Function of Cdk5 in neuroblast migration in the postnatal subventricular zone. *Neuroscience* 2008. 2008.
- 澤本和延. 細胞移植を用いない脳疾患再生医療の可能性. 第55回日本電気泳動学会. 2008.
- 澤本和延. 成体脳における新生ニューロンの移動. 第51回日本神経化学学会大会. 2008.
- 金子奈穂子, Martin, O., 廣田ゆき, Rubenstein, J., 村上富士夫, Arturo, A. B., 岡野栄之, Marc, T. L., 澤本和延. 成体脳の新生ニューロンの移動におけるSlit-Roboシグナルの機能の解析. 第51回日本神経化学学会大会. 2008.
- Sawamoto, K.. Neuronal migration in the adult brain after ischemic injury. 第31回日本神経科学学会大会. 2008.
- Kaneko, N. and Sawamoto, K. Migration and Maturation of olfactory interneurons in the adult brain. 第31回日本神経科学学会大会. 2008.
- Kojima, T. Hirota, Y. Ema, M. Takahashi, S. Miyoshi, I. Okano, H. and Sawamoto, K. Young neurons migrate along the blood vessel scaffold in the regenerating postnatal brain. 第31回日本神経科学学会大会. 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし.

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

研究分担者 橋本康弘 福島県立医科大学

研究協力者 奈良清光, 二川了次, 本多たかし, 星 京香, 遠山ゆり子 福島県立医科大学
久野 敦, 平林 淳, 伊藤浩美, 成松 久 産業技術総合研究所
萩原良明, 木下憲明 株式会社 免疫生物研究所
新井 一, 宮嶋雅一, 近藤聡英 順天堂大学脳神経外科
湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院
岩村晃秀, 本田和弘 国府台病院

研究要旨 我々は、脈絡叢上皮細胞から分泌される糖タンパク質が「髄液型糖鎖」を持つことを見出した。この糖タンパク質は特発性正常圧水頭症で低値となることから、新たな診断マーカーとなることが示された。

A. 研究目的

髄液は中枢神経系に由来する成分を含んでおり、iNPHのバイオマーカー検索の優れた研究対象であると考えられる。本研究では、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。

B. 研究方法

レクチンアレイ法による糖タンパク質の解析：脳脊髄液中の糖タンパク質を43種類のレクチンを固定化したマイクロアレイにアプライした。糖タンパク質の糖鎖構造に依存して、レクチンへの結合パターン（レクチンプロファイル）が得られる。なお、シグナルの検出はコアタンパク質部分に対する抗体を用いた。

ヒト材料を用いる実験では本人の同意書をとっている。また実験計画は研究所の倫理委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

バイオマーカー候補分子のスクリーニング：

我々は、糖タンパク質のタンパク部分に対する抗体を使って糖鎖部分が異なる（と推測される）糖タンパク質のスクリーニングを行った。その結果、候補分子としてGPX-1を髄液に見出した。髄液よりGPX-1を完全精製し、同じコアタンパク質をもつ血清GPXとともにレクチンマイクロアレイにて分析した。血清GPXはSSAレクチンに対して極めて強いシグナルを与えた

が、GPX-1はSSAレクチンと殆ど反応せず、極めてユニークな糖鎖構造を持つことが示唆された。即ち、後者は「髄液型糖鎖」をもつ糖タンパク質であることが示唆された。また、ヒト脈絡叢組織におけるGPX-1の発現を検討したところ、組織化学的にも生化学的にもGPX-1の発現が確認された。即ち、GPX-1は脈絡叢から分泌されていることが示唆された。GPX-1の値をiNPH患者の髄液で測定したところ、コントロール群に比べて1/3に低下していた。すなわちGPX-1は新たなバイオマーカーになることが示された。

D. 考察

脈絡叢組織は髄液を活発に産生する組織であり、糖タンパク質の分泌を行っていることが予想された。GPX-1は血清中のGPXとは異なる糖鎖を持ち脈絡叢組織から分泌されていることが示唆された。iNPH患者でGPX-1レベルを調べたところ、コントロール群と比べてその値が1/3に減少していた。iNPHは髄液の吸収異常が一義的な原因と考えられている。これによって引き起こされる髄液の過剰が何らかのフィードバック機構により髄液産生の低下を誘導し、GPX-1の低値を引き起こすものと考えられた。今後症例数を重ねることによって診断マーカーとしての意義を確立する予定である。

E. 結論

本研究より、以下の事実が見出された。

- ① 脈絡叢が産生する糖タンパク質の一部は「髄液型糖鎖」を持つ。
- ② GPX-1 は iNPH の診断マーカーになりうる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tachida, Hashimoto *et al.* "IL-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP: Resulting decrease of Abeta producton", *J Neurochem*, 2008, 104 (5): 1387-1393
2. Kitazume, Hashimoto *et al.* "Processing of glycosyltransferases by Alzheimer's b-secretase", *Exp Glycoscience*, 2008, 192-194
3. Sugimoto, Hashimoto *et al.* "Simultaneous Tracking of Capsid, Tegument and Envelope Protein Localization in Living Cells", *J Virology*, 2008, 82 (11), 5198

-5211

4. Naito, Hashimoto *et al.* "Germinal Center Marker GL7 Probes Activation-Dependent Repression of NeuGe", *Mol Cell Biol*, 2007, 27 (8), 3008-3022
5. Kitazume, Hashimoto *et al.* "Molecular insights into 2,6-sialyltransferase secretion in vivo", *Glycobiology*, in press
6. Futakawa, Hashimoto *et al.* "Development of sandwich ELISA for plasma 2,6-sialyltransferase, a possible hepatic disease biomarker", *Anal Chim Acta*, in press

H. 知的財産権の出願 (特許)

- ① 出願番号：特願 2008-293940 「糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症の診断」

MRI を用いた非侵襲的頭蓋内環境測定法の確立に向けて —脳脊髄液循環の可視化の試みに関する研究—

研究分担者 松前光紀 東海大学医学部脳神経外科

研究要旨 頭蓋内環境の非侵襲的な測定方法の確立に向けて、我々はMRIを用いた手法を提案し、基礎的検討を重ねてきた。本研究では、心拍同期下でのPC法を用いた頭蓋内脳脊髄液運動の可視化を試みた。

【研究1】

A. 研究目的

我々は、半閉鎖腔と仮定する頭蓋内腔を出入りする動脈血流、脳脊髄液流を、Phase Contrast法を用いて非侵襲的に計測し、頭蓋内圧指標（ICPI）、頭蓋内組織弾性指標（BCI）を推定する為の基礎的研究を行ってきた。前年度の研究に於いて、正常圧水頭症例手術前後測定では得られた指標に大きな変化は認められず、本法もたらす結果の解釈に関して一定の見解を導き出せなかった。そこで、意図的に頭蓋内環境を変化させた際に本法における指標が変化するかを検証した。

B. 研究方法

健常ボランティアに於いて可逆的な変化として脳血管の血流変化を意図し過呼吸負荷を加えた例で、PC法を用いた大孔レベルでの計測、解析を行った。

C. 研究結果

過呼吸負荷では特に頭蓋内弾性指標に関する変化を認めた。

【研究2】

A. 研究目的

研究1は測定した変化に個体差があることを確認する事にもなった。そこで、正常脳脊髄液循環に対する検証が必要であると考え、まず髄液循環の可視化を試みた。

B. 研究方法

第3脳室および脳底部脳槽を含む範囲に撮像範囲を決めた。前後、左右、上下の3軸方向に対して心電図同期PC法を用いて、1心拍内での脳脊髄液流速測定を行った。髄液の移動をボクセル毎に色調変化にて表示させた。

C. 研究結果

1心拍内での脳室内、脳槽内の髄液運動を可視化し得た。

D. 考察

研究1においては、被験者間で同一の負荷では無く、頭蓋内環境の変化を実測できてはいないが、本法が可逆性変化程度の環境変化を十分捉える可能性を示唆した。しかし、得られた結果に関する一定の結論を導く結果には至らなかった。そこで、正常脳脊髄液流の評価に研究内容を発展させる事とし、精彩な測定を行った。より正中部では上下方向を主体とした、外側部で

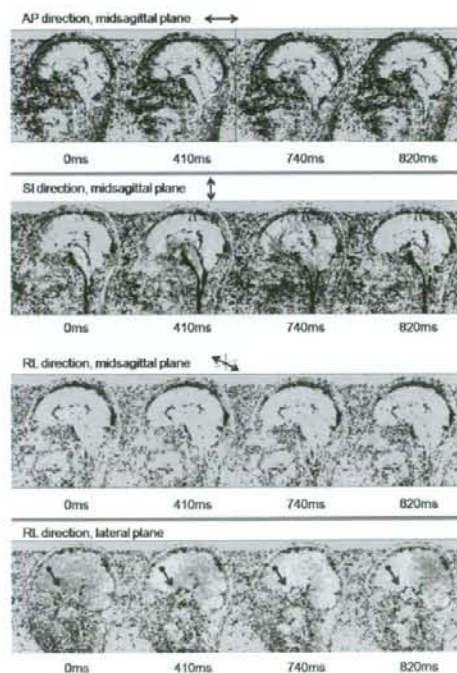


図1