

は左右方向を主とした脳脊髄液の流れが確認された(図1).

E. 結 論

MRIを用いた手法により、生理的な状態を把握する事で、病的な状態との変化との比較が可能になり、病態の把握につながる可能性を示唆した。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 山田晋也 東海大学付属大磯病院脳神経外科 准教授

研究要旨 特発性水頭症（iNPH）の病態解明に脳脊髄液循環動態の把握が重要であることは異論がない。しかし従来の画像診断法における脳脊髄液循環動態の観察では iNPH を診断するのに十分な診断基準は結果として得られていない。本研究では新たな MRI 撮像方法において脳脊髄液循環動態の描出を試みた。生理的条件下における脳脊髄液循環動態においても従来知られていない知見が得られ、水頭症時における特徴的な脳脊髄液の循環動態変化が捉えられた。

A. 研究目的

MRI を使用して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のトレーサーとして、生理的条件下での脳脊髄液の動きを乱すことなく観察することが可能となった（Time-Slip 法）。教科書的に現在まで言われている脳脊髄液の循環と Time-SLIP 法による脳脊髄液循環動態観察による知見を比較検討する。

B. 研究方法

装置名：EXCELART/Vantage V7、使用コイル：NV SPEEDER。脳脊髄液 Time-Slip 法にて撮像を行った。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ことで脳脊髄液そのものを内因性のトレーサーとして生理的な脳脊髄液循環動態を乱すことなく流れを描出することを可能とした。正常者（10 例）、iNPH 患者（3 例）、正常圧水頭症（10 例）、における脳室内及び脳槽内、脳脊髄液循環動態の観察を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は施設倫理審査委員会の承認を得て、インフォームドコンセントを得て施行された。

C. 研究結果

正常者脳においては、第三脳室の拍動を中心として側脳室、第四脳室との間で脳脊髄液の exchange が認められた。第三脳室内では脳脊髄液の turbulence flow が特徴的に認められた。正常者において橋前槽に拍動性の強い髄液の流れを認めた。シルビウス裂内にも早い髄液の拍動流を認めるがシルビウス裂から脳表に向かう髄液、脳円蓋部、脳表の髄液にはまったく流れが認められなかった。特に脳槽脳脊髄液の拍動と循環は

呼吸をその driving force としている様相が観察された。水頭症脳においては、第三脳室と第四脳室間の中脳水道を流れる脳脊髄液の拍動は強くなるが第三脳室と側脳室間の髄液の exchange は消失していることが特徴的所見として捉えられた。各種水頭症において髄液循環障害の原因に応じた脳脊髄液循環の変化が認められた。脳槽における脳脊髄液の動きでは、くも膜下出血後正常圧水頭症では橋前槽の髄液拍動流の消失が認められた。

D. 考 察

正常者脳における、第三脳室の拍動を中心とした脳脊髄液の exchange および、第三脳室内の脳脊髄液の turbulence flow が脳室内脳脊髄液循環の特徴的所見として認められたが、この乱流により脈絡叢から産性される微量な分泌物質は第三脳室内で vortex され第三脳室内脳脊髄液に均等に分布され、脳脊髄液を介して効果的に視床下部、下垂体、松果体等の周囲脳組織に作用するように考えられた。さらにこのよく攪拌された脳脊髄液は中脳水道を何度か to and flow を繰り返しながら通過し最終的に脳室系からくも膜下腔に流出する。脳脊髄液が中脳周囲あるいは第四脳室底の脳組織間液と exchange をするためにも効果的な動きであると考えられる。往来から知られる神経伝達方法である wired (synaptic) transmission に対しこの第三脳室、第四脳室での脳脊髄液を介した微量分泌物の脳組織への作用 (volume transmission) の存在を示唆する所見と考えられた。水頭症脳においては、第三脳室と第四脳室間の脳脊髄液の拍動は強くなるが第三脳室と側脳室間の髄液の exchange は消失していることが特徴的所見として捉えられた。脳コンプライアンス低下、モンロー孔拡大に伴う、両側脳室と第三脳室の単脳室化の結果として考えられた。脳槽における脳脊髄液の循

環動態観察としては、正常者において橋前槽に拍動性の強い髄液の流れを認められ、くも膜下出血後の正常圧水頭症では橋前槽の髄液拍動流の消失が認められることから頭蓋内脳槽における脳脊髄液の重要な循環部位と考えられた。特に脳槽脳脊髄液の拍動と移動は呼吸をその driving force としている様相が観察された。シルビウス裂から脳表に向かう髄液、脳円蓋部、脳表の髄液は、正常者、病的状態にかかわらずまったく流れが認められず、くも膜顆粒を脳脊髄液の吸収路とする教科書的な概念は人においても再考を要することが強く示唆された。

E. 結 論

従来の脳脊髄液循環の観察法に比べてデータの平均化等の必要がないことから、観察されたものそのものが脳脊髄液の循環と考えることができる本方法では、画像化プロセスの段階でのバイアスの入らないことが特徴である。今回の新たな MRI 撮影方法の工夫、開発により往來教科書に述べられてきた脳脊髄液の循環動態とは大分異なる脳脊髄液の循環動態が観察された。今後さらに、正常者における脳脊髄液の流れを再考するとともに水頭症病態における脳脊髄液循環動態の変化、特徴につき研究を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada S, Miyazaki M, Kanazawa H, et al., Visualization of Cerebrospinal Fluid Movement with Spin Labeling at MR Imaging: Radiology Volume 249, number 2, pp 644-652, Nov. 2008.

2. 学会発表

山田晋也：CSF Bulk Flow Imaging, 埼玉 CSF セミナー 埼玉 2008 02 02

Yamada S: Non-Contrast Bulk Flow Imaging of Cerebrospinal Fluid (CSF) using Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP) 国際核磁気共鳴学会 (ISMRM) (トロント カナダ) 2008 05 08

山田晋也：脳脊髄液循環動態の描出。CSF Bulk Flow Imaging—Time Spatial labeling Inversion pulse を応用して—。福井脳神経疾患談話会 (福井) 2008 05 12

山田晋也：非造影 Time-slip 法による脳脊髄液の bulk flow imaging—正常脳、水頭症脳における脳脊髄液循環動態の観察—。脳浮腫 頭蓋内圧フォーラム (東京) 2008 06 21

山田晋也：脳脊髄液循環の基礎知識と新知見 Time-SLIP 法をもちいた脳脊髄液循環動態観察による診療への応用。The Best Image 東京 2008 12 20

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

研究分担者 藤井幸彦 新潟大学脳研究所脳神経外科 教授

研究要旨 高磁場 MR 画像から Lambda Chart 解析を用いて iNPH における生体内水分子の拡散特性を視覚的に解析し、その病態および治療評価に関して検討する。

A. 研究目的

高磁場 MR 画像解析により iNPH の病態を視覚的に解析し、治療評価方法としての意義を探求する。

B. 研究方法

導入として、片側中頭蓋窩クモ膜嚢胞の治療前後で 3T-MR 装置を用い覚醒下で撮影を施行し、3D-SPGR 法による whole brain 再構成画像から頭蓋内の volume change を術前後で比較する。また Lambda Chart 解析を行い、mean diffusivity の指標となる trace、および不等方性拡散の指標となる anisotropic angle を術前後で比較検討する。

C. 研究結果

6 歳小児例の右中頭蓋窩クモ膜嚢胞 (MFAC grade 3) に対して、3T-MR 装置を用い術前、術後 1 週間、術後 2 カ月に覚醒下で撮影を施行した。

その結果、頭蓋内容量は、術後 2 カ月では術前に比して髄液腔は全体の 1.7% 減少、灰白質は 1.4% の増加、白質は 0.3% の増加を認めた。Lambda Chart 解析では、trace は術前後で著変を認めなかったが、anisotropic angle は術後 2 カ月で両側前頭側頭葉において増大を認めた。

D. 考察

今回測定出来た両側前頭側頭葉における anisotropic angle の増大の主な要因は、第一固有値の高値によると思われる。不等方性拡散の指標となる anisotropic

angle の変化は脳内における水の拡散特性の変化を捉えており、これは脳内微細構造の変化を反映している。本例では、右側 MFAC の手術後に脳実質の volume が増大し、更に脳内微細構造の変化が両側前頭側頭葉で生じたことを拡散テンソル解析により観測し得たものと考えられる。

E. 結論

正常圧水頭症関連疾患において脳内微細構造の手術前後における変化を拡散テンソル解析により観測し得た。

脳内微細構造を解析する上で Lambda Chart は極めて有用と思われ、未解明の部分が多い iNPH の病態解析および治療評価への応用が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

臨床的に iNPH が疑われた 10 症例の画像的解析

研究分担者 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究協力者 川上忠孝 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究要旨 臨床的には iNPH と考えられても、シャント術にまで至る症例というのはその中のごく一部である。今回我々は、2007 年 1 月から 2008 年 9 月までに当科に入院した iNPH 疑いの 10 症例について臨床的及び画像的検討を行った。【症例】男性 7 名：女性 3 名、平均年齢 76.40 ± 9.35 歳（56～88 歳）。頭部 MRI は全例に施行し、Sylvius 裂の開大・高位円蓋部の脳溝狭小化・Evans Index の評価を行った。SPECT（3D-SSP 解析実施）を施行できた 8 症例については前部帯状回と後部帯状回の血流低下を検討した。Tap test は全例に施行し、総合的に判断して iNPH と診断し、シャント術の適応と考えられた 4 症例で当院脳外科により手術を施行した。【結果】Sylvius 裂開大や高位円蓋部の脳溝狭小化が典型的でない症例が一部含まれるが、3 症例では tap test 陽性を根拠としてシャント術を施行した。残る 1 例は tap test で明らかな改善を認めないが画像上は iNPH に compatible であり、患者やその家族からの強い希望もあったため手術を施行し、結果的には良好な効果が得られた（definite iNPH）症例である。SPECT を施行した 8 例中 7 例で後部帯状回の血流低下を認めた。【考察】1. Tap test 陰性例でも他の所見で iNPH を強く疑う症例ではシャント術の適応を積極的に考える必要がある。2. 3D-SSP を用いた今回の検討では、definite iNPH 例でも AD と同様の後部帯状回血流低下を一見認めるが、脳萎縮の為に過大評価されている可能性があり、局所脳血流の正確な評価のためには 3D-SSP 以外のプロトコルが必要になると考えられた。

A. 研究目的

臨床的に iNPH の特徴を有すると考えられても、最終的にシャント術にまで至る症例に遭遇することは神経内科医ではさほど多くない。また、手術施行例でも必ずしも満足のいく結果が得られるとは限らない。今回は、当科に入院した iNPH 疑いの 10 症例について画像等による臨床的検討を行い、手術に至った症例とそうでない症例の臨床的差違を検討することが目的である。

B. 研究方法

2007 年 1 月から 2008 年 9 月の間に当科に入院した iNPH 疑いの 10 症例を対象とした。症例の内訳は、男性 7 例：女性 3 例（平均年齢 76.40 ± 9.35 歳（56～88 歳））。全例に頭部 MRI を施行し、Sylvius 裂の開大、高位円蓋部の脳溝狭小化および Evans Index に着目した。

Tap test は全例に施行し、前後での歩行時間を比較した。

SPECT は 8 例に施行した。3D-SSP を用いて、前部帯状回・後部帯状回の血流低下を評価した。これは、

^{123}IMP -SPECT の結果データを、medi+SEE[®] を用いて脳内の各部分を小さな pixel に細分化し、有意な血流低下とされる Z-score > 2 となる pixel 数を計算し、各部分で低下を示した pixel 数をパーセント表示するものである。各症例の前部帯状回、後部帯状回の結果に着目して検討した。

C. 研究結果

1. MRI 結果の検討（表 1）

1) Evans Index は 10 例全てで 0.3 以上の値を示した。2) 高位円蓋部の脳溝狭小化は 10 例中 9 例で認められたが、Sylvius 裂が明らかに開大しているものは 10 例中 4 例、軽度開大は 3 例であり、残り 3 例では Sylvius 裂開大を認めなかった。

2. SPECT 結果の検討（表 2）

1) 殆どの症例で前部帯状回/後部帯状回の何れも血流低下を認めた。2) 左右の平均（全症例）では、血流低下は前部帯状回 $34 \pm 20\%$ 、後部帯状回 $15 \pm 12\%$ であり、SPECT を施行した全例で前部あるいは後部帯状回の血流低下を認めた。

表 1、表 2 の症例 3 は、tap test 陰性であったが、患

表1 MRIの結果

NO	年齢・性	Sylvius裂開大	脳溝狭小化	Evans Index	Tap test	手術の効果
1	83M	±	+	0.38	+	+
2	70M	-	+	0.34	+	+
3	56F	+	+	0.46	-	+
4	80M	+	±	0.35	+	+
5	83M	±	+	0.37	-	未施行
6	81M	-	+	0.35	-	未施行
7	77F	±	+	0.35	-	未施行
8	88M	+	+	0.33	-	未施行
9	68F	-	+	0.39	-	未施行
10	78M	+	-	0.31	-	未施行

表2 SPECTの結果

NO	年齢・性	前部帯状回		後部帯状回		Tap test	手術の効果
		左	右	左	右		
1	83M	12.8%	25.0%	0%	0%	+	+
2	70M	42.2%	33.3%	21.8%	22.7%	+	+
3	56F	23.9%	20.6%	10.0%	6.4%	-	+
4	80M	7.2%	16.7%	18.2%	46.4%	+	+
5	83M	(未検)	(未検)	(未検)	(未検)	-	未施行
6	81M	63.3%	52.2%	1.8%	0.9%	-	未施行
7	77F	(未検)	(未検)	(未検)	(未検)	-	未施行
8	88M	23.3%	26.7%	19.1%	7.3%	-	未施行
9	68F	70.6%	77.2%	28.2%	26.4%	-	未施行
10	78M	18.3%	45.6%	9.1%	29.1%	-	未施行

者本人や家族からの強い希望があり、シャント手術を施行した。以下にその概要を記載する。【症例3】56歳、女性。55歳頃から首下がりや歩行困難（小刻み歩行）が出現、切迫性尿失禁も認めた。物忘れはその暫く前から見られていた。入院時のMMSEは20点。首下がり（+）で歩行はwide base・小刻み歩行で、腕の振りは小さく後方突進（+）であった。MRIではSylvius裂開大や高位円蓋部の脳溝狭小化があり、iNPHに典型的な所見を呈していた。Tap test(3m up & go)では、前23秒/43歩に対し後25秒/44歩と改善が見られなかった。患者及び家族の強い希望があり、シャント手術を施行したところ、首下がりは変化がなかったが、

術後の3m up & goは14秒/9歩と著明な改善を認め、シャント術が効果的であったと考えられた。

結果は以下の通りである。

1. 3例ではtap test陽性を根拠にシャント術を施行した。1例はtap test陰性も画像はiNPHに合致しており、家族・本人の強い希望でシャント術を施行し、何れの症例も症状の改善を認めた。また、tap test陽性例の1例では、Sylvius裂開大が見られないが脳溝の狭小化とtap test陽性を認めており、画像所見と臨床所見はiNPH診断で必ずしも一致はしなかった。2. SPECTを施行した全例で前部あるいは後部帯状回の見かけ上の血流低下を認めた。

D. 考 察

1. Tap test陰性例であっても臨床・画像的にiNPHを強く疑う症例ではシャント術の適応を前向きに考える必要がある。

2. iNPHではSPECTでアルツハイマー病(AD)との鑑別が可能とも言われているが、今回の検討ではdefinite iNPH例でも前部或いは後部帯状回血流低下を示す率が高かった。これに関しては、3D-SSPがSPECTの結果を標準脳に投射して判定するものであり、脳室拡大の影響により局所血流低下が過大に評価されている可能性があると思われた。iNPH症例のような脳萎縮を来す疾患においては、3D-SSP以外の他のプロトコルによる局所脳血流の評価が必要になってくると思われる。

E. 結 論

1. iNPHに対するシャント術の適応に関しては、画像所見が必ずしも典型的でない症例でも効果が認められることもあるため、治療法の説明時などには十分注意を払う必要がある。

2. iNPHでの脳血流評価には、脳萎縮の影響を加味して考える必要がある。

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

研究分担者 佐々木真理 岩手医科大学 准教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の正確な画像診断には画像統計解析が有効と思われるが、本症では解剖学的変形が強いため、実際の解析は極めて困難であった。本研究では脳脊髄液領域に着目し、iNPH と Alzheimer 病、健常者の画像統計解析を行った。脳室・Sylvius 裂と高位円蓋部に関心領域を設け、2 箇所の脳脊髄液ボクセルの比を指標とすることで、iNPH と他群を高い精度で判別することができた。本手法は iNPH の診断や治療戦略決定に有望と考えられた。

A. 研究目的

高位円蓋部・正中部の脳槽・脳溝の狭小化 (tight high convexity/midline area) と側脳室・Sylvius 裂の拡大は特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴的画像所見であり、診療ガイドラインの参考項目にも取り上げられている。本所見は脳萎縮や他の水頭症と紛らわしく、実際の判定には高度な専門知識と読影能力が必要である。本所見の診断能向上には画像統計解析が有効であることが予想されるが、本症は幾何学的変形が強いため、segmentation などの前処理段階で深刻な不具合が生じてしまい、従来の手法では解析が不可能であった。

そこで今回、研究協力者の国立精神・神経センター武蔵病院の山下典生氏の着想による脳脊髄液 (CSF) マップを用いた両側検定 voxel-based morphometry (VBM) 法を元に、新たな指標である側脳室・高位円蓋部比 (LV/HC ratio) を発案し、その妥当性と診断精度について検討した。

B. 研究方法

対象は iNPH 患者 12 例 (definite 2 例, probable 10 例)、Alzheimer 病 (AD) 患者 14 例、健常高齢者 17 例で、1.5T MRI 装置 (Signa MR/i, GE) を用い、3D RF-spoiled GRE 法による矢状断 T1 強調容積データを取得した。撮像条件は VSRAD (voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease) の推奨条件に準拠した。

SPM (statistical parametric mapping) を用いて CSF map を抽出し、DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through an exponentiated lie algebra) による解剖学的標準化を行った後、群間比較を両側検定にて行い、有意差領域 ($P \leq 0.05$) を

CSF 拡大域と縮小域に分けて抽出した。

上記結果より作成した側脳室・Sylvius 裂 ROI (LV)、高位円蓋部 ROI (HC) 内の CSF map ボクセル数を SPM を用いて自動取得し、両者の比である LV/HC ratio を算出した後、3 群間で比較検討した。

(倫理面への配慮)

読影実験の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

C. 研究結果

iNPH, AD, 健常者全例で SPM による CSF マップの抽出に成功した。

CSF マップを対象とした両側検定 VBM を行った結果、iNPH 群で、AD 群、健常群に比し、高位円蓋部

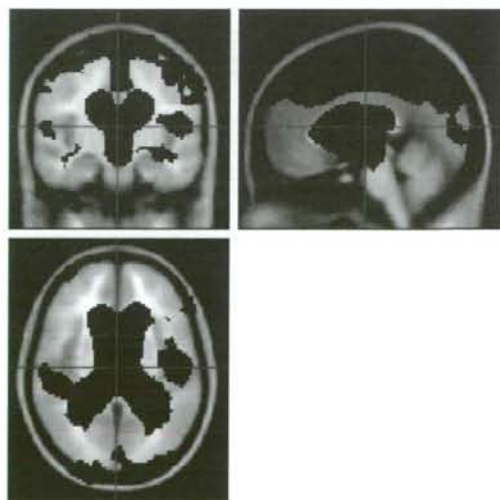


図1 iNPH と AD, 健常者の差異より作成した ROI

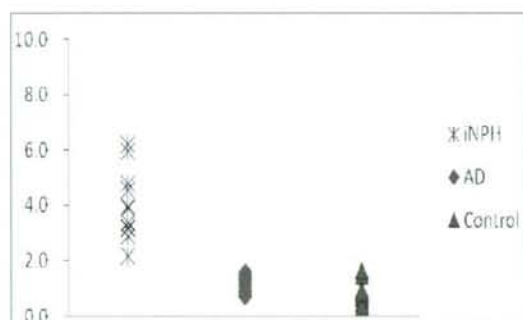


図2 上記ROIより算出したLV/HC ratio

CSF領域の有意な縮小、および側脳室・Sylvius裂部CSF領域の有意な拡大を認めた。

上記結果より作成した側脳室・Sylvius裂ROI (LV) (図1赤)、高位円蓋部ROI (HC) (図1青)から算出したLV/HC ratioはiNPH群 3.9 ± 1.2 、AD群 1.2 ± 0.3 、健常群 0.9 ± 0.3 であり、カットオフ値を1.9に設定することで、iNPH群と他群を感度・特異度100%で、識別することが可能であった(図2)。

D. 考 察

CSFマップに対するVBMから得られたROIを用いることで、幾何学的変形の強い本症においても高精度の画像統計解析が可能となった。我々の考案したLV/HC ratioは本症の視覚的特徴を正確かつ鋭敏に反映しており、AD群や健常群と高い感度・特異度で識別す

ることが可能であり、iNPHの画像診断支援法として有効と考えられた。

今後、tap testやシャント術の効果との関連等を検討し、治療効果予測biomarkerとしての意義を検討する予定である。また、VSRADへの実装の可能性も検討したい。

E. 結 論

CSFマップを画像統計解析の対象とすることで、iNPHに特徴的なMRI所見を高精度に自動検出し定量解析することが可能となった。本手法はiNPHの診断や治療戦略決定に有望と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表

佐々木真理：正常圧水頭症の画像診断，第44回日本医学放射線学会秋季臨床大会 福島 2008年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

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

研究分担者 和泉唯信 徳島大学神経内科

研究協力者 伊藤 聖 ビハーラ花の里病院神経内科

沖田進司 中国労災病院脳神経外科

研究要旨 iNPH での歩行障害、認知障害、排尿障害及び自律神経障害の指標として心電図変化を観察し、手術前後での画像所見との関連を検討した。心電図 QTd, JTd は術前の中脳サイズ、術前後の中脳の変化とは関連がなかった。術後に歩行が改善した患者群では中脳の前後径と左右径から算出された面積の有意な増加がみられた。一方歩行が改善しなかった群のそれでは変化が乏しかった。これらの結果は iNPH の治療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示唆するものである。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) はおもに歩行障害、排尿障害、認知機能障害の三徴を症状とし、高齢者で見られる原因不明の水頭症である。このうち歩行障害の頻度は高く、加療により改善を得られる。iNPH に伴う歩行障害は歩幅の減少、足の掌上の低下、歩幅の拡大などで特徴づけられ加療によく反応する。しかし乍らこれら歩行障害の責任病巣は排尿障害、自律神経障害の責任部位同様明らかでなく、これまでの報告では前頭葉や基底核、中脳などがその候補として挙げられている。今回我々は iNPH の手術前後で中脳のサイズの変化を測定し、三徴および自律神経障害の指標としての心電図所見との関連を観察した。

B. 研究方法

2005 年 11 月から 2006 年 11 月までの間に当院にて診断、髄液シャント術を行った 21 例である。男性 10 例、女性 11 例、年齢 62 ~ 89 歳、平均 78.9 歳。手術前後で日立東芝 Xlead を使用し水平断にてスライス厚 5 mm で頭部画像検査を行った。

iNPH の診断は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作成の特発性正常圧水頭症診療ガイドラインに基づき行い、手術は全例でコッドマンハキム圧可変式バルブ(サイフォンガード付き)を用いた髄液シャント術を行った。歩行障害、認知障害、排尿障害は術前および術後 3 カ月での JNPHGS-R で評価した。画像は術前後で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) および中脳前後径、左右径を測定し、中脳面積を中脳前後径と左右径の積として算出した。

臥位安静状態で 12 誘導心電図を紙速度 25 mm/秒で記録した。QT 間隔は QRS complex の始まりから T 波の終わりまでを計測した。QRS 間隔は Q 波の始まり、または Q 波が認められないときは R 波の始まりから S 波が基線に復するまでを計測した。JT 間隔は各々の QRST complex で QT 間隔より QRS 間隔を差し引いて求めた。T 波の振幅が低く T 波の終点が明らかでない場合は除外した。QT dispersion (QTd) は最大の QT 間隔から最小の QT 間隔を差し引いて求めた。JT dispersion (JTd) は最大の JT 間隔から最小の JT 間隔を差し引いて求めた。

統計は対応のある t 検定を使用し、結果は平均 ± 標準誤差で示した。

C. 研究結果

術前での三徴の頻度について、歩行障害は全例 (100%) に、認知障害は 15 例 (71.4%) に、排尿障害は 17 例 (81.0%) に認めた。心電図 QTd は 68.9 ± 20.5 (30-120) msec、心電図 JTd は 54.2 ± 21.4 (20-90) msec だった。シャント術後 3 カ月での JNPHGS-R は歩行障害の改善例 76.2%、認知障害の改善例 46.7%、排尿障害の改善例 64.5% であり、悪化した例はなかった。中脳面積は歩行障害の改善した例では術前 $6.85 \pm 1.05 \text{ cm}^2$ が術後 $8.34 \pm 0.91 \text{ cm}^2$ と有意に増加していたものの、歩行障害が不変だったものは術前で $5.36 \pm 0.89 \text{ cm}^2$ 、術後 $6.06 \pm 0.56 \text{ cm}^2$ と

差を認めなかった。EIは歩行の改善の有無にかかわらず術前 0.33 ± 0.004 術後 0.32 ± 0.04 及び術前 0.34 ± 0.05 術後 0.32 ± 0.04 と前後で差はなかった。排尿障害、認知障害、自律神経障害の有無と中脳面積、EIの変化では差を認めなかった。

D. 考 察

iNPHの治療としては髄液シャント術が効果があるとされ、特に認知機能障害、排尿障害と比較し歩行障害の改善率は高い。しかしながら髄液シャント術後の大脳容積の変化や脳室体積の変化と歩行障害の改善の関係は明らかでない。手術成績について歩行障害の改善率はこれまでの報告のと比較しても今回の結果は良く、全ての症例で三徴いづれかの症状の改善は認められており、可変式差圧バルブの設定は適切であったと考えられる。それにもかかわらず術後の脳室の縮小は著明ではなかった。今回の検討では歩行障害の改善した例において術前と比較して中脳の拡大がみられている。その一方でEIでは歩行の改善と関連していなかった。本検討では術前後ともCTを使用した。これは脳の画像所見はCTよりもMRIでより詳細な所見がえられるものの、MRIは診療点数が高く経済的に負担を強いるほか、術後は磁場の影響によりバルブ圧の再設定が必要となるためCTを選択した。今回の検討ではEIに差がなかった一方で中脳サイズの変化には差が認められている。

iNPHでの歩行障害は主要な症候であるもののその機序は明らかでない。これまでの報告としては下肢へ連絡する皮質からの神経線維が脳室拡大による直接的な圧迫がある。または側脳室拡大が皮質-皮質下-基底核の回路を圧排することで前頭葉性の歩行障害を呈するとされている。iNPHの歩行障害の特徴としては失調性、失行性と表現されるが、失調性歩行は基底核病変のみでは説明できず、前頭葉機能、脳幹部などの関与が推測されている。特に中脳の脚橋被蓋核及び青斑核中脳部は歩行に大切な役割をしているといわれている。今回の結果では術後に歩行が改善したものでEIに差がみられないものの中脳の拡大が観察され、これが歩行障害の改善に関与していた可能性がある。LeeらはiNPHの患者で対照と比べて中脳の縮小を観察し、ま

たMoccoらもiNPHに対する脳室腹腔シャント術後に中脳の拡大があったことからiNPHの症状発現、治療に中脳が重要な役割があるとしており、今回の結果もこれらを支持するものだった。

iNPHにおける歩行障害の出現する機序に中脳の圧排の関与が示唆され、この容積回復が歩行改善の目安となりうると考えられた。

E. 結 論

今回の結果では術後に歩行が改善したものでEIに差がみられないものの中脳の拡大が観察され、iNPHにおける歩行障害の症状発現、治療に中脳が重要な役割があり、これが歩行障害の改善に関与していた可能性がある。また、この容積回復が歩行改善の目安となりうると考えられた。一方認知機能、排尿障害、自律神経障害と中脳変化は相関が見られず、歩行障害とは異なった機序の関与が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

K Fujita, S Nakane, M Harada, Y Izumi, R Kaji: Diffusion tensor imaging in patients with Creutzfeldt Jakob disease. JNNP 79: 1304-1306, 2008.

2. 学会発表

伊藤聖, 沖田進司, 和泉唯信: 特発性正常圧水頭症に対する治療後に中脳のサイズが変化した症例. 第9回日本正常圧水頭症研究会. 2008年3月1日, 金沢文化ホール 石川

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 森 敏 松下記念病院神経内科 部長

研究要旨 昨年度、特発性正常圧水頭症（iNPH）は脳槽シンチの RI 滞留パターンから 3 病型—脳表滞留型、脳表脳室滞留型、脳室滞留型—に分けられ、脳表滞留型では脳室拡大の程度が軽いことを報告した。そこで今回、各病型の Evans index（EI）を PC 上で再測定し、診断基準の EI > 0.3 に抵触するかどうかを調べた。対象は、タップテストが陽性あるいはシャントが有効であった iNPH 29 例。内訳は、脳表滞留型 17 例、脳表脳室滞留型 11 例、脳室型 1 例である。MRI 水平断で、両側側脳室前角間最大幅と頭蓋内腔最大幅を測定し、EI を算出した。各病型の EI は、脳表滞留型 0.325 ± 0.027 、脳表脳室滞留型 0.362 ± 0.027 、脳室滞留型 0.383 であった。脳表滞留型の EI は脳表脳室滞留型より有意に小さく、3 例が EI > 0.3 を満たさなかった。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 EI > 0.3 に抵触するため、診断基準さらには脳室拡大を前提とする本症の定義を見直す必要がある。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）は、「クモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患がなく、歩行障害を主体として認知症、尿失禁をきたし、髄液循環障害に起因する脳室拡大を伴う病態」と定義されている（特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 2004）。脳室拡大の指標としては Evans index（EI）が用いられており、EI > 0.3 が本症の診断要件となっている。

昨年度、脳槽シンチの RI 滞留パターンから本症は 3 病型—脳表滞留型、脳表脳室滞留型、脳室滞留型—に分けられ、シルビウス裂など主として脳表髄液腔に髄液が滞留する脳表滞留型では脳室拡大が軽度であることを報告した。

そこで今回、各病型の EI を再度 PC 上で精密に測定し、iNPH の診断基準 EI > 0.3 に抵触するかどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は、タップテストが陽性あるいはシャント術が有効であった iNPH 29 例。内訳は、脳表滞留型 17 例（ 75.1 ± 4.7 歳）、脳表脳室滞留型 11 例（ 73.9 ± 5.6 歳）、脳室型 1 例（74 歳）である。

EI の測定には、AC-PC 線に平行に撮像した MRI-T1 強調画像の水平断を用いた。両側側脳室前角間最大幅と頭蓋内腔最大横径を PC 上で計測した。なお、頭蓋内腔横径は前者と同一スライスのものには限定せず、最大値を採択した。これらの値から EI 算出した。

C. 研究結果

各病型の EI は、脳表滞留型 0.325 ± 0.027 、脳表脳室滞留型 0.362 ± 0.027 、脳室滞留型 0.383 であった。脳表滞留型の EI は脳表脳室滞留型より有意に小さく（Mann-Whitney U test, $p=0.0058$ ）、そのうち 3 例が EI > 0.3 を満たさなかった（図 1, 2）。

症例提示（EI=0.29）

主訴：歩行障害

病歴：2005 年から歩行に障害を来し、一時寝たきりになった。2006 年から小刻み歩行となった。2008

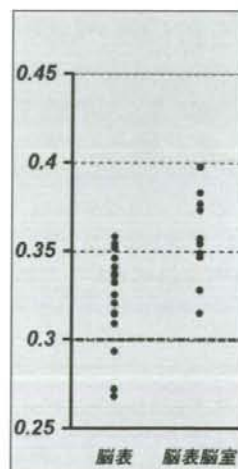


図1 脳表滞留型および脳表脳室滞留型の Evans index (散布図)。脳表滞留型の EI は“拡大 (EI > 0.3)”から“拡大の疑い (0.3-0.25)”の領域に分布し、3 例が 0.3 を下回っている。

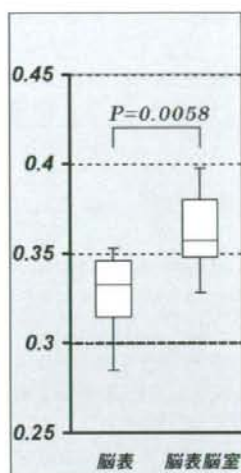


図2 脳表滞留型および脳表脳室滞留型の Evans index (箱ヒゲ図)。脳表滞留型の EI は脳表脳室滞留型より有意に小さい ($p=0.0058$, Mann-Whitney U-test)。



図3 Evans index = 0.29 の特発性正常圧水頭症例。シルビウス裂の著しい拡大を認めるが、脳溝・クモ膜下腔はシルビウス裂上部 (Δ) と下部 (\blacktriangle) で明らかな差はない。

年2月もの忘れが強くなったため来院した。歩行は、開脚、小刻みで、タップテスト前後で、歩行障害の著明な改善を認めた (3m Up & Go テスト: 19 → 9 秒)。LP シヤント後、改善した状態が持続している。

頭部 MRI では、シルビウス裂の著しい開大を認めるが、脳室拡大は軽度 (EI=0.29) で、高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化も明らかではなかった (図3)。

D. 考 察

国内外の iNPH の診断基準において、脳室拡大は主たる診断要件である。しかし昨年度報告したように、脳表髄液腔を中心に髄液が滞留する脳表滞留型では、脳室拡大の程度が軽い。そこで今回、probable および definite iNPH 症例を対象に、これらが診断基準 EI > 0.3 に抵触するかどうかを調べた。

1. EI 測定上の問題点

1942 年、Evans は脳室拡大の程度を定量的に評価するための指標を考案した。すなわち、心胸郭比に倣って、両側側脳室前角間最大幅と頭蓋内腔最大横径の比をとり、脳室拡大の指標とした。EI は、気脳写の前後像で定義されており、両径は必ずしも同一レベルにはないが、ガイドラインでは軸位画像の同一スライス上で両径を測定することになっている。

iNPH 症例をガイドライン方式で計測すると、側脳室前角間幅が最大となるスライス面は脳梁角の鋭角化により上方にずれるため、同面の頭蓋内腔横径は最大横径より小さくなる。その結果、EI は見かけ上大きな値を示すことになる。本研究では、原著に従って頭蓋内腔の最大横径を計測し、EI を算出した。

2. 脳表滞留型は EI > 0.3 に抵触する

Evans は本指標を種々の脳疾患で計測し、0.20-0.25 を“正常”、0.25-0.30 を“拡大の疑い”、0.30 < を“明らかな拡大”と報告した。以後、脳室拡大を表す具体的な数値として EI > 0.3 が広く用いられており、本症の診断基準でも EI > 0.3 が採用されている。

今回の検討から、脳表滞留型の EI は“明らかな拡大”の領域には留まらず“拡大の疑い”の領域にまで分布することが明らかとなった。これは、脳表滞留型では、脳室拡大の程度が軽度であることに加えて、脳梁角の鋭角化により側脳室前角間最大幅が狭くなるためと考えられる。そこで、本症の診断基準、さらには“明らかな脳室拡大”を前提とする本症の定義を見直すことが必要となる。

3. iNPH の病態

今日の iNPH の画像診断でもっとも重視されている所見に、high convexity tightness とシルビウス裂開大がある。脳表クモ膜下腔の下部は拡大しているが上部は狭小化していることから、クモ膜下腔全体としては不均衡な拡大が生じていると捉えられる。そこで、iNPH の形態学的特徴を表す用語として DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) が提唱されている。しかし、両所見は同一の原因により生じる脳の形態変化であり、互いに関連したものである。すなわち、シルビウス裂に脳脊髄液が滞留すると、前頭頂弁蓋が上方に押し上げられシルビウス裂が開大する。それに伴い、シルビウス裂上方の脳溝・クモ膜下腔も狭小化すると考えられるのである (図4)。ちなみに、脳梁角の鋭角化も同様の変化と考えられる。

多くの症例はシルビウス裂開大と high convexity tightness が共存しているが、呈示した症例では、シルビウス裂開大は顕著であるが、high convexity tightness が明瞭ではない。そこで両所見では、シルビ

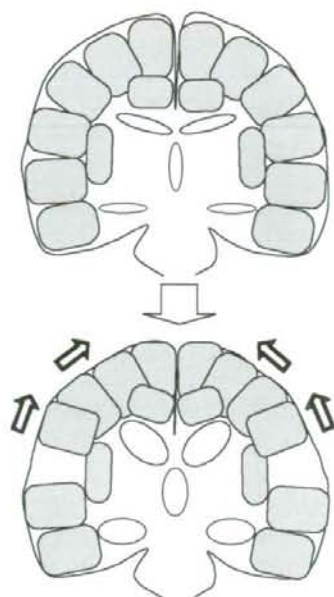


図4 シルビウス裂開大と高位円蓋部脳溝・クモ膜下腔狭小化の関係(模式図)。シルビウス裂に髄液が滞留すると、前頭頂弁蓋が上内方に押し上げられ、脳溝・クモ膜下腔の狭小化を生じると考えられる。

ウス裂開大の方がより普遍的な所見であり、脳槽への髄液滞留が一次的な病態と考えられる。

以上を総括すると、iNPHは病因論的には次のように考えられる。「加齢とともに病的な髄液吸収障害が起こり、脳表髄液腔とりわけ脳槽を中心に髄液が滞留す

る病態(Cisternal CSF Stasis in Senescence, CCSS)」であり、脳室拡大は副次的所見と考えられる。

E. 結論

シルビウス裂など脳表髄液腔に髄液滞留が著しい脳表滞留型のiNPH症例は $EI > 0.3$ に抵触するため、診断基準さらには脳室拡大を前提とする本症の定義を見直す必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

森 敏：特発性正常圧水頭症の診断と治療 治療学 42: 697-701, 2008

森 敏：アルツハイマー病の病理・病態 危険因子としての非遺伝的要因「頭部外傷」日本臨床2008年増刊アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療のパラダイム— p52-55, 日本臨社, 2008

2. 学会発表

森 敏：iNPHの鑑別診断と実際例. Saitama CSFセミナー'08 (2008.2.2)

森 敏：MRI, SPECT. 脳槽シンチを通して見たiNPH 第9回日本正常圧水頭症研究会セミナー (2008.2.28)

森 敏：iNPHは髄液の滞留様式から3型に—脳表滞留型、脳室滞留型、脳表脳室滞留型—に分けられる第49回日本神経学会総会 (2008.5.17)

森 敏：改訂臨床診断基準を通してみるレビー小体型認知症の臨床像 第26回神経治療学会イブニングセミナー (2008.6.26)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録・その他：なし

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）

研究分担者 鈴木則宏 慶應義塾大学医学部内科（神経） 教授

研究協力者 高橋慎一，大木宏一，木村浩見 慶應義塾大学医学部内科（神経）
大平貴之 慶應義塾大学医学部脳神経外科

研究要旨 タップテスト後 3 日以内に実施された Up-and-Go テストで、所要時間（sec）に 10% 以上の改善を認めた特発性正常圧水頭症（iNPH）疑い患者 8 症例のうち、シャント術を施行された 3 症例において XeCT による局所脳血流量（rCBF）の変化を検討した。タップテスト直後、およびシャント術後 3 カ月の双方において左右大脳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。いずれの症例とも、シャント術後 3 カ月において歩行機能改善、rCBF 増加反応は維持されていたが、左右大脳皮質前方領域の rCBF 増加量はタップテスト直後のそれに比して減弱傾向であった。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）患者において、髄液 30 ml 除去試験（タップテスト）後、短期間（3 日以内）に歩行障害を中心とした神経徴候が改善することは、① iNPH の診断根拠となり、さらに、② 脳室・腹腔シャント術（シャント術）の適応条件となる。既に我々は、Up-and-Go テストにて所要時間（sec）に 10% 以上の改善を認めた症例では、タップテストの直前・直後において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局所脳血流量（rCBF）の増加反応が認められることを報告し、タップテストの除圧効果による大脳前方領域の即時的な脳血流改善が、iNPH の歩行障害改善の主たるメカニズムであると結論した。今回、シャント術を施行された患者において rCBF が長期的（3 カ月後）にどのように変化するかを検討した。

B. 研究方法

平成 18 年 8 月から平成 19 年 9 月までに慶應義塾大学病院神経内科で診療した iNPH 疑い患者連続 10 名に髄液タップテストを施行した。施行前に Up-and-Go テスト、前頭葉機能評価テスト（HDS-R、MMSE、TMT-A&B、FAB 等）を行い、髄液タップテスト直前、直後 2 回の脳血流測定を行った患者計 9 名を評価対象とした。このうち Up-and-Go テストにて所要時間（sec）に 10% 以上の改善を認めたタップテスト陽性例は 8 名、陰性例は 1 名であった。タップテスト陽性患者 8 例のうち、3 例にシャント術が施行され、術後 3 カ月にお

ける rCBF を、タップテストの直前・直後の rCBF とともに比較検討した。

C. 研究結果

タップテストを施行された 3 症例では、タップテスト直後において、左右の大脳皮質前方領域に明らかな rCBF 増加反応が観察されたが、同深部白質領域での増加反応は軽微であった（図 1）。シャント術後 3 カ月では、これらの増加反応は減弱傾向となり、大脳皮質後方領域においても同様の傾向が認められた。

D. 考 察

iNPH の病態は十分に確定されていないが、原因の特定できない頭蓋内高位円蓋部の癒着・線維化による

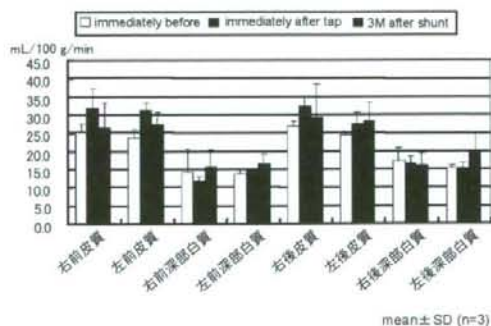


図 1 シャント術施行例における局所脳血流量（rCBF）の変化

脳脊髄液の吸収障害に起因する脳室拡大、これに伴う神経細胞体や軸索の圧迫あるいは伸展による神経機能障害が関連していると推測される。また、神経細胞のみならず、脳実質内微小血管も圧迫を受けている可能性があり、微小循環障害が神経機能障害の原因となっている可能性もある。シャント手術や、髄液タップテスト（脳脊髄液 30 mL 除去）という軽微な除圧処置によっても短期間（3 日以内）に、主要な神経徴候（①歩行障害 ②認知機能障害 ③排尿障害）が改善することは、神経細胞あるいは微小血管、あるいはその双方に対する除圧効果から、可逆性の神経機能障害が改善することを示唆する。

平成 17-19 年度の研究結果からは、タップテストによる即時的な神経徴候（特に歩行障害）の改善効果は、その責任病巣と考えられる補足運動野、外側運動前野を含む前頭葉における皮質、白質の脳微小循環改善を主体としたものであることが結論された。今回、シャント術後 3 カ月後には、歩行改善の維持にも拘わらず、同部位の rCBF 増加反応は減弱したことから、シャント術の効果には微小循環改善効果のみならず、これに伴う 2 次的な神経機能改善も関与している可能性を示唆するものと考えられた。

E. 結 論

iNPH 患者における髄液シャント術は、拡大した側脳室壁に加わる圧増大に起因する同部の脳微小循環障害の改善と、これに伴う神経機能改善効果の双方を介して歩行障害に代表される神経症候を改善させるものと推測された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高橋慎一、大木宏一、傳法倫久、木村浩晃、加藤元一郎、大平貴之、鈴木則宏：XeCT-CBF からみた特発性正常圧水頭症の病態と髄液タップテストのメカニズム。第 49 回日本神経学会総会、平成 20 年 5 月 15 日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

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

研究分担者 湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病センター・難病脳内科 センター長

共同研究者 張 家正 横浜南共済病院脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症の診断ならびに治療成績の予測に、脳循環病態の解析が有用かどうかを検討した。髄液短絡術有効例では、脳血流量や脳血管反応性は有意に低下していた。3D-SSP 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 76 例 (58.0%)、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 18 例 (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 37 例 (28.2%) の 3 つに分類した。術後 3-4 カ月では前方優位型と混合型において、すべての症状で改善を認めたが、後方優位型は歩行のみ改善を認めた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症の診断ならびに治療成績の予測に、脳循環病態の解析が有用かどうかを検討した。

B. 対象と方法

対象は歩行障害、尿失禁や痴呆のうち、少なくともひとつを有し、脳室拡大 (Evans index>0.28) を認め、脳血流 SPECT 及び髄液短絡術を施行された症例である。治療効果の判定には NPH grading scale を用いた。1) ^{99m}Tc -HMPAO SPECT を 162 例 (年齢は 56-91 歳) に施行し、patlak plot 法により平均脳血流量 (ml/100 g/min) を測定し、acetazolamide 500mg 負荷後

の血流増加率より脳血管反応性 (%) を測定した。2) ^{123}I -IMP SPECT を 131 例 (年齢は 59-94 歳) に施行し、iSSP による 3D-SSP 解析を行った。

C. 研究結果

1) 髄液短絡術有効例では、脳血流量や脳血管反応性は有意に低下していた ($P < 0.01$)。髄液短絡術無効例の脳血流量も低下していたが、脳血管反応性は保たれていた (Table 1)。髄液短絡術改善症例の脳血流量と脳血管反応性はいずれも有意に増加した (Table 2)。

2) 3D-SSP 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 76 例 (58.0%)、側頭頭頂葉や後部

Table 1. Preoperative CBF and CVR values in responders and non-responders

	CBF (ml/100g/min)	CVR (%)
Responder	38.2±4.3 (146)	8.6±6.6 (141) * †
Non-responder	38.5±6.9 (16)	12.2±3.2 (15)

Numbers in parentheses indicate number of patients.

* $p < 0.0025$ compared with normal controls.

† $p < 0.005$ compared with non-responders

Table 2. Changes in CBF and CVR after shunting in responders

	CBF (ml/100g/min)	CVR (%)
before	37.9±4.4 (68)	5.1±5.1 (62)
after	38.9±4.3 (68)*	11.1±6.4 (62)**

Numbers in parentheses indicate number of patients.

* $P < 0.02$ compared with the CBF value before shunting

** $P < 0.001$ compared with the CVR value before shunting

Table 3. Changes in the scores of grading scale 3-4 months after shunting according to the CBF reduction patterns

		Anterior (76)	Mixed (37)	Posterior (18)
Gait disturbance	before	2.5±0.7	2.4±0.8	2.6±0.6
	after	1.2±1.1*	1.1±1.0*	1.5±1.0**
Dementia	before	2.1±1.2	2.5±1.1	2.4±1.5
	after	1.0±1.2*†	1.8±1.2**	2.1±1.6
Urinary incontinence	before	2.9±1.4	2.2±1.4	2.5±1.5
	after	0.5±1.1*	0.6±1.0*	1.4±1.6

Numbers in parentheses indicate number of patients.

*P<0.0001 compared to the score before shunting

**P<0.02 compared to the score before shunting

†P<0.025 compared to the score of dementia after shunting in the patients with mixed or posterior-dominant type

Table 4. Changes in the scores of grading scale 12-36 months after shunting according to the CBF reduction patterns

		Anterior (41)	Mixed (20)	Posterior (8)
Follow-up period (months)		19.3±7.9	21.5±8.1	16.0±8.3
Gait disturbance	before	2.5±0.7	2.5±0.7	2.5±0.8
	after	1.1±1.1*	1.1±1.2*	1.9±1.2
Dementia	before	1.9±1.2	2.5±1.1	2.0±1.6
	after	0.7±1.0*	2.4±1.3	2.8±1.0
Urinary incontinence	before	2.2±1.3	2.2±1.4	3.1±1.4
	after	0.4±1.1*	0.8±1.3**	2.4±1.7

Numbers in parentheses indicate number of patients. There was no significant difference in the follow-up period between the groups.

*P<0.0001 compared to the score before shunting

**P<0.005 compared to the score before shunting

帯状回に血流低下を認める後方優位型 18 例 (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 37 例 (28.2%) の 3 つに分類した。術後 3-4 カ月では前方優位型と混合型において、すべての症状で改善を認めたが、後方優位型は歩行のみ改善を認めた。(Table 3)。術後 12-36 カ月では、前方優位型はすべての症状において改善を認め、混合型は歩行と尿失禁において改善を認めた。しかし、後方優位型は有意な改善を認めなかった (Table 4)。

D. 結 論

脳血管反応性は脳代謝の低下しているアルツハイマー病では保たれるが、脳循環虚血病態では障害される。特発性正常圧水頭症の脳血流量や脳血管反応性は低下しており、白質水分量増加に起因する hemodynamic ischemia と考えられる [1, 2]。3D-SSP では前方優位型が多く、特発性正常圧水頭症の特徴と思われる。一方、後方優位型や混合型はアルツハイマー病の合併が考えられ、認知障害の改善が不良である。特発性正常圧水頭症の診断ならびに治療成績の予測に、

脳循環病態の解析は有用である。

参考文献

1. Chang C-C, Kuwana N, Noji M, et al: Cerebral blood flow in patients with normal pressure hydrocephalus. Nucl Med Commun 20: 167-169, 1999
2. Chang C-C, Kuwana N, Ito S, et al: Impairment of cerebrovascular reactivity in patients with normal pressure hydrocephalus. Nucl Med Commun 21: 139-141, 2000

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「超早期 iNPH」の脳血流の検討

研究分担者 数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究協力者 徳永博正, 高屋雅彦, 木藤友実子, 和田民樹, 野村慶子
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究要旨 頭部MRIにおいてのみ特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) の特徴を有する無症候性の症例, すなわち Asymptomatic Ventriculomegaly with iNPH features on MRI (AVIM) が, 近年注目されている. このAVIMの脳血流の特徴を調べるために, AVIM症例5例, Possible iNPH症例8例, 健常高齢者12人を対象にIMP-SPECT (ARG法) を施行し, 関心領域ごとの局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF) を求めた. そして3群間でrCBFを比較したところ, 全ての関心領域において, AVIM, 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. これらの結果から, 脳血流SPECTの所見が臨床症候と必ずしも相関しないことが示され, 無症候の場合でも顕著な血流低下を呈している場合があることが明らかとなった. このことはiNPH発症のメカニズム解明に有益であると考えられる.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断において頭部MRIの脳室とシルビウス裂の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化は重要なサインであることが認識されてきた. 最近, 我が国の地域高齢者に対する疫学研究にて, 3徴が明らかでないにもかかわらずこの特徴的なMRI所見を有する者 (Asymptomatic Ventriculomegaly with iNPH features on MRI: AVIM) が, 高齢者の約1%に存在することが報告された. そしてこのAVIMの一部の人が後にiNPHの症候を呈することも明らかになり, iNPHでは臨床症状が明らかになる前から特徴的なMRI所見を呈する可能性が明らかになった. このAVIMはiNPHの病態を理解する上で重要な状態であると考えられるため, 本研究では, このAVIM例の脳血流の様態を明らかにした.

B. 研究方法

2007年4月1日より2008年7月31日まで大阪大学医学部附属病院精神科受診症例のうち, AVIM5例, iNPHガイドラインのPossible iNPH8例を対象とし, 健常高齢者12人を対象とした.

3群に対して, 脳血流を測定するためにARG法によるIMP-SPECT検査を施行した. そして脳内に関心領域 (ROI) を設定しrCBFを求めた. ROIは両側半球

の高位円蓋部, 頭頂葉, 前頭葉外側, 側頭葉外側, 後頭葉外側, 前頭葉内側, 後頭葉内側, 後部帯状回と楔前部, 半卵円中心, 前頭葉白質, 視床, 尾状核頭, さらに橋, 小脳虫部, 両側小脳半球に設定した.

このROIごとのrCBFを, 上記3群間で比較した. 統計解析は統計ソフトウェア jmp7 を用いて一元配置分散分析及びHsuのMCB検定による多重比較検定を行った. 有意水準は $p < 0.05$ に設定した.

(倫理面への配慮)

本研究は認知症患者の臨床データを扱うため, 個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに, 解析はデータを匿名化した後に行った.

C. 研究結果

ROIごとのrCBF血流を3群比較した結果, 高位円蓋部も含め, すべてのROIにおいて, AVIM, Possible iNPHのいずれの群も健常高齢者群より有意に低下していた. 一方, AVIMとpossible iNPHの2群間では全てのROIにおいて有意差はみられなかった.

AVIMとpossible iNPHの間で局所脳領域によって血流低下の程度に差があるかどうかを検討するために, ROIごとにrCBFの減少率: (症例のrCBF - 健常者のrCBFの平均) / (健常者のrCBFの平均) を求めた. そ

の結果、減少率はAVIM、Possible iNPHのいずれの群においても、すべてのROIにおいて同程度の低下を示し、局所脳領域による血流量低下の程度の差はみられなかった。

D. 考察

無症候ではあるが、頭部MRIにてiNPHに特徴的な所見を有しているAVIMの症例は、脳血流においてもiNPHと同様の血流低下を有していることが明らかになった。つまり、頭部MRI及び脳血流SPECTにおいて同様の所見を有していても、症候が出る例と出ない例が存在するということであり、症状を出現させる他の要因の存在が示唆された。

E. 結論

MR画像でiNPHの特徴的なMR画像を呈しているが症候が明らかでない無症候性iNPHでも脳血流は既に症候頭在例と同等に低下していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 木藤友実子、数井裕光：誌上ディベート 正常圧水頭症の診断はタップテストで十分か。不十分であるとの立場から。Cognition and Dementia 7: 79-84, 2008
- 数井裕光、高村明孝、武田雅俊：特発性正常圧水頭症。臨床精神医学 37 (5): 561-571, 2008
- 吉田哲彦、数井裕光、武田雅俊：特発性正常圧水頭症。老年精神医学雑誌 特集 治療可能な認知症-Update 19: 975-982, 2008

2. 学会発表

- 和田民樹、高屋雅彦、上甲統子、木藤友実子、吉田哲彦、徳永博正、数井裕光、武田雅俊。早期の特発性正常圧水頭症と診断した1例—髄液排除試験の有用性— 第103回近畿精神神経学会、大阪、2008.7.19
- 貴島晴彦、押野 悟、齋藤 洋一、平田雅之、細見晃一、後藤哲、柳澤琢史、数井裕光、木藤友実子、吉峰俊樹。特発性正常圧水頭症に対する腰椎クモ膜下腔-腹腔シャント術の有用性と安全性。第67回日本脳神経外科学会総会、岩手、2008.10.1-3
- 木藤友実子、久保嘉彦、吉田哲彦、高屋雅彦、上甲統子、和田民樹、野村慶子、徳永博正、数井裕光、三宅裕治、石川正恒、橋本衛、大川慎吾、武田雅俊。特発性正常圧水頭症の精神行動障害について。第8回阪神不安気分障害研究会、大阪、2008.11.13
- 木藤友実子、久保嘉彦、吉田哲彦、高屋雅彦、上甲統子、和田民樹、野村慶子、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における精神行動障害と認知機能障害の関連について。第32回日本高次脳機能障害学会、松山、2008.11.19-20

G. 知的財産権の出願・登録状況（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。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。