

2009J6025A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

Annual Report of the research committee of normal pressure hydrocephalus,
studies on the epidemiology, pathogenesis and therapy

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2008-Nanchi-General-017)

平成 22 年 (2010) 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

(A) 病因研究：

- 脳MRIで特発性正常圧水頭症（iNPH）の特徴が認められた高齢者の前頭葉機能検査……………11
加 藤 丈 夫

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………13
稲 富 雄 一 郎

- iNPH頻度調査を実施した老人福祉施設入所者を対象とした追跡調査……………16
和 泉 唯 信

- 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……………18
山 田 晋 也

- 頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する検討【1心拍内での髄液運動の可視化】……………20
松 前 光 紀

- 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……………23
橋 本 康 弘

- Leucine-rich $\alpha 2$ glycoproteinの脳局在および役割の解明……………25
新 井 一

- 脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析……………27
澤 本 和 延

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………30
橋 本 卓 雄

(B) 病態研究（画像研究，歩行・認知・排尿障害，病理研究）：

- 特発性正常圧水頭症の症候形成：MRIを用いた研究……………31
森 悦 朗

- 特発性正常圧水頭症の拡散テンソルtractographyを用いた視覚的・定量的解析……………35
湯 浅 龍 彦

- 3DAC imageを用いたNPHにおける脳実質の拡散特性解析および治療評価に関する研究……………37
藤 井 幸 彦

- 正常圧水頭症に伴う機能障害の病態と治療に関する研究……………38
堀 智 勝

- 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……………39
佐々木 真 理

320列Area Detector CTを用いた冠状断撮影による大脳高位円蓋部の局所脳血流測定を試み	41
鈴木 則 宏	
iNPH症例の脳血流における新手法応用の検討	43
中野 今 治	
特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者のシャント術前後の脳血流変化: NEURO FLEXER法による解析	45
森 敏	
特発性正常圧水頭症Shunt後の排尿障害改善と前頭葉・中部帯状回血流増加	48
榊原 隆 次	
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	50
石川 正 恒	
AVIMの症候学的・神経画像学的推移に関する研究	51
数井 裕 光	
正常圧水頭症 (iNPH) タップテスト後の高次脳機能評価はいつ行うべきか	53
佐々木 秀 直	
特発性正常圧水頭症における白質病変の分布, アクアポリンの発現および脳実質内毛細血管の電子顕微鏡的検討	55
宮 田 元	
(C) 治療研究:	
特発性正常圧水頭症の前向き観察研究JSR: Japan Shunt Registry of iNPHの始動	58
橋本 正 明	
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に地域連携パスとi-NPHノート (患者・家族用) version2作成に関する研究	61
平田 好 文	
成人水頭症特殊型における病態と治療に関する研究	63
大井 静 雄	
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	65
伊達 勲	
オーバードレナージ症状の発現機序とCHPV-SGの有用性に関する研究	68
三宅 裕 治	
III. 資 料	
班会議プログラム	73
特発性正常圧水頭症の前向き観察研究 - Japan Shunt Registry of iNPH -	153
AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI; 文献1) の登録	189
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

研究目的は、iNPHの原因及び病態を明らかにし、治療法と予防法を確立し、老年期の難治性病態の一つを解決に導くことである。研究方法は、方向性を明確にするために、病因研究、病態研究、治療研究のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのおのの課題について研究を行った。髄液動態では新たなMRI撮影法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出に成功した。この方法を用いて、iNPH患者における髄液動態異常を侵襲なく解明することができるものと思われる。髄液マーカーの探索では、昨年度得られた糖蛋白とは別に、より感度の高いマーカー糖蛋白が得られ、iNPHの髄液診断の精度が上がるものと期待される。画像研究では、iNPHの大脳白質障害をMRI拡散テンソル画像を用いて解明する研究が行われ、iNPHにおける大脳白質障害と神経症候との関係を解明する大変有用な方法と期待される。改良型iNPHノートが作成され、一部の地域ではiNPHの地域連携パスが開始された。また、班全体として、AVIMの班内での前向き調査が開始され、この調査の結果は、iNPHの早期診断法と予防に大きく貢献するものと考えられる。更にシャント治療の前向き観察研究である全国調査JSRの登録を開始した。次年度には上記研究の成果を基に、安全で効果的なiNPHの診療の方向性を提示できるものと考えられる。

研究分担者（氏名と所属）

石川 正恒	洛和会音羽病院正常圧水頭症センター 所長
和泉 唯信	徳島大学医学部・歯学部附属病院神経内科 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
大井 静雄	東京慈恵会医科大学 脳神経外科 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
加藤 丈夫	山形大学医学部内科学第三（神経・内分泌代謝・血液内科学）講座 教授
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
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
佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター 教授
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
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部神経内科 教授
伊達 勲	岡山大学大学院脳神経外科 教授
中野 今治	自治医科大学神経内科 教授
橋本 卓雄	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 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	福島県立医科大学医学部生化学講座 教授
平田 好文	熊本託麻台病院脳神経外科 院長
藤井 幸彦	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 教授
堀 智勝	森山記念病院 名誉院長
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
三宅 裕治	西宮協立脳神経外科病院 院長
宮田 元	秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究部 部長
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授
森 敏	松下記念病院神経内科 部長
山田 晋也	東海大学医学部附属大磯病院脳神経外科 准教授
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

研究協力者（氏名と所属）

大浜 栄作	介護老人保健施設 倉敷老健 施設長
折笠 秀樹	富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学教室 教授
宮嶋 雅一	順天堂大学医学部脳神経外科 先任准教授

A. 研究目的

本研究班の目的は、iNPHの原因及び病態を明らかにし、治療法と予防法を確立し、老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。

B. 研究方法

研究の方向性を明確する為に、各分野のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのこの課題について研究を行う。病因研究の幹事は加藤丈夫研究分担者（山形大学第3内科）と湯浅龍彦研究分担者（鎌ヶ谷総合病院神経内科）、病態研究は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）と数井裕光研究分担者（大阪大学精神医学）、治療研究は松前光紀研究分担者（東海大学医学部脳神経外科）と橋本正明研究分担者（公立能登総合病院脳神経外科）とした。また、班全体として、iNPHの予備軍とされるAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の班内での前向き調査とシャント治療の前向き観察研究である全国調査Japan Shunt Registry (JSR) の登録を開始する。

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究：初年度の疫学調査により、iNPHの予備軍と考えられるAVIMの存在が明らかにされた。今年度はAVIMについての研究班内調査が立案され、次年度4月からの実施を予定している。

(2) 髄液動態の解析：これまでの研究により確立されたMRIによる髄液動態解析法を用いて、iNPH患者における髄液動態異常を解明する。

(3) 髄液マーカーの探索：初年度に確立した髄液特異的糖蛋白の測定法を用いて、iNPH患者の解析を行う。

(4) 基礎研究：実験動物と病理標本を用いた研究を行い、iNPHの発症とアクアポリン及び線毛運動障害、脳動脈硬化との関係を明らかにする。

(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：MRI拡散テンソル画像による解析を行い、他疾患との鑑別や治療効果の判定に応

用する。

(2) 歩行・認知・排尿障害研究：iNPH患者が呈する様々な病態毎に特徴を明らかにして、治療指針を作成する。

(3) 病理研究：剖検例の解析結果をまとめて、iNPHの病態の本質に迫る。

(C) 治療研究：

(1) 外科的治療法の検討：前向き観察研究であるShunt Registryを開始する。この結果を基に、ガイドラインの見直しを含め安全で効果的な治療指針を提案する。

(2) 内科的非侵襲的治療：本研究班で作成したi-NPHの地域連携パスとi-NPHノートの実地導入の結果を踏まえて、これらの一般使用を視野に入れて評価を行う。

C. 研究結果

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究

加藤丈夫研究分担者（山形大学第3内科）らは、昨年度地域住民の検診により、iNPHの脳画像的特徴を有するが、通常の検査では明らかな神経症状を呈さないAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) 高齢者が約1%存在することを報告した。本年度はより詳細な高次脳機能検査を行い、同年代の健常者と比較した。その結果、両群間で有意な差を認めなかった。このことより、脳画像所見の異常が神経症状出現に先行する可能性が示唆された。

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iNPH入院患者の動向を後方視的に調査した。その結果、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ことは少なく、一般病院での症例発見の役割が大きいこと、主要症候が認知症から歩行障害へと認識が変わっていることが明らかにされた。

和泉唯信研究分担者（徳島大学神経内科）らは、iNPH頻度調査を実施した老人福祉施設入所者

を対象とした追跡調査を行った。今回の調査では Evans indexが0.3以上であった例で、3年の経過で定型的なiNPH画像に進展した例は認めなかった。

(2) 髄液動態の解析

山田晋也研究分担者（東海大学大磯病院脳卒中センター神経外科）は、新たなMRI撮影法（Time-Slip）法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出に成功した。本年度は連続撮影を行うことにより、脳脊髄液の拍動流に関する新たなdriving forceに関する新たな知見が得られた。今後新たな解析プログラムの開発により、脳脊髄液拍動流の定量化が期待される。

松前光紀研究分担者（東海大学医学部脳神経外科）は髄液循環の可視化を目的に、心拍同期下でのPhase Contrast法を用いて髄液の流れを測定し、1心拍内での髄液の運動を明瞭に描出することに成功した。その結果として大槽から橋前槽、第3脳室底部の脳槽への上下方向への髄液の運動が描出され、外側孔では左右方向への運動が、室間孔、中脳水道周囲には大きな運動が確認された。一方で、側脳室体部、第3脳室内には速い流速の流れは認められず、頭蓋冠脳表部くも膜下腔にも規則正しい運動は確認されなかった。両研究とも、iNPH患者における髄液動態異常を解明するための有力な方法に発展する可能性を示した。

(3) 髄液マーカーの探索

橋本康弘研究分担者（福島県立医科大学大学生化学講座）らは、昨年度脈絡叢由来の糖蛋白を同定し、この蛋白の髄液中の濃度はiNPHで低下することを明らかにした。本年度は、この蛋白の糖鎖は髄液と血液では異なり、この糖鎖アイソフォームを区別して測定することにより、この糖蛋白はより感度の高いiNPHのマーカーになり得ることを示した。

宮嶋雅一研究協力者（順天堂大学医学部脳神経外科）らは、既にiNPHの髄液マーカーとして同定したLRG (leucine-rich $\alpha 2$ glycoprotein) の脳における局在を検討した。その結果、LRGは高齢者の深部大脳皮質のアストロサイトに特異的に発現していることが確認され、これがiNPH患者においては髄液吸収障害の原因の一つになる可能性が示唆された。

(4) 基礎研究

澤本和延研究分担者（名古屋市立大学再生医学）らは、側脳室内の脳脊髄液流動は、側脳室外

側壁の脳室下帯で産生されるニューロンの移動方向の制御に関与していることを示し、また、脳梗塞モデルにおける神経再生のプロセスには、脳脊髄液中に分泌されるSlit蛋白と、アストロサイトに存在する受容体Roboの相互作用が関与していることを証明した。このことから、iNPH患者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。

橋本卓雄延研究分担者（聖マリアンナ医科大学脳神経外科）らは、iNPHの動物モデルを作成する目的に、自然発症2型糖尿病ラットに着目し、糖尿病に伴う脳の細動脈硬化病変と脳のコンプライアンス低下との関係を検討した。

(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

iNPHの大脳白質障害について、MRI拡散テンソル画像を用いてそのメカニズムを解明しようとする研究が、森悦朗研究分担者（東北大学高次機能障害学）、湯浅龍彦研究分担者（鎌ヶ谷総合病院神経内科）、藤井幸彦（新潟大学脳研究所脳神経外科）、堀智勝（森山記念病院脳神経外科）よりそれぞれ報告された。未だそれぞれの結果の一致は認めないが、症例を重ねることにより、iNPHにおける大脳白質障害と神経症候との関係を解明する大変有用な方法になり得ると期待される。

佐々木真理研究分担者（岩手医科大学放射線科）らはMRIで脳脊髄液に着目し、脳脊髄液オブジェクトを用いた画像統計解析法を新たに考案した。脳室・Sylvius裂と高位円蓋部の関心領域における脳脊髄液ボクセル比を指標とすることで、iNPHとAlzheimer病・健常者を高い精度で識別することが可能であり、本手法はiNPHの診断や治療選択の精度向上に寄与すると考えられる。

iNPHの脳血流測定に関して、鈴木則宏研究分担者（慶應義塾大学医学部内科）らはXeCTでは高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、320列Area Detector CTを用いて冠状断撮影による大脳高位円蓋部の局所脳血流測定法を開発した。この方法によりiNPHにて最も影響を受ける高位円蓋部の脳循環動態を検討することが可能となると考えられる。中野今治研究分担者（自治医科大学内科学講座神経内科）らは、SPECTによる局所脳血流の

新たな解析法として、High Dimensional Warping (HD) 方法を用いることにより、iNPH患者における脳血流及び脳萎縮の評価を多面的に行うことが可能になるものと考えられた。森敏研究分担者（松下記念病院神経内科）らは、iNPH患者においてシャント前後の脳血流変化をNEURO FLEXER法にて解析し、症状の改善は前頭葉の血流増加と関連することを報告した。この結果は、タップテスト陽性群ではテスト後に前頭葉の血流増加を認めたとする、鈴木則宏研究分担者のXeCTでの結果と一致する。

(2) 歩行・認知・排尿障害研究

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、排尿障害改善に関係する脳血流変化を、SPECTおよび統計的脳マッピングを用いて検討した。その結果、iNPH患者においてシャント後の排尿障害改善が、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していることを見出した。

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、SINPHONI共同研究のデータをもとに、タップテストの診断意義について検討した。タップテストの評価項目では歩行改善が重要と考えられていたが、特異度は高いものの、感度は不十分であった。一方、髄液圧が高いという前提のもとでは、高い感度と特異度が得られた。佐々木秀直研究分担者（北海道大学医学研究科神経内科）らは、タップテスト後の高次脳機能評価を行う時期を、タップテスト後3日以内の早期群と、4-7日以内の晩期群に分けて比較検討した。その結果、前頭葉に負荷のかかる検査は改善しにくい、一方Raven's色彩マトリックスやカテゴリーからの語想起は早期から改善することが明らかになった。

(3) 病理研究

宮田 元研究分担者（秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学）らは、probable iNPHの1剖検例における白質病変の分布、AQPの発現および脳実質内毛細血管の微細構造について検討し、大脳白質の広範囲な線維性グリオーシスと白質の毛細血管周囲硬化像を示すとともに、大脳皮質におけるAQP4の発現増強が髄液循環動態異常に関連する変化である可能性を示した。

(C) 治療研究

(1) 外科的治療法の検討

橋本正明研究分担者（公立能登総合病院脳神経外科）らは、iNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (iNPH-JSR)」を前年度より企画、準備し、本年度10月より登録を開始した。JSRでは各種のシャント手術法や、種々のシャント・システムの組み合わせによる治療成績、合併症の頻度など幅広く比較検討し、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性が示せるものと考えられる。

(2) 内科的非侵襲的治療

平田好文研究分担者（熊本詫麻台病院脳神経外科）は、前年度にiNPHの地域連携パスとiNPHノートVersion 1を作成したが、連携の全くない状況では有効とは言えず、第1に患者・家族、地域の医療機関、介護施設などがiNPHを認識する必要があった。本年度はiNPHの理解を深めるために、Version 2を作成し、運用を開始した。Version 2では、iNPHのリハビリを進めるにあたり、地域リハビリの介護サービスでは不十分であるため、自主トレーニングの項目を取り入れた。

今後このiNPHノートを、研究班内の施設でも広く使用し、評価する予定である。

D. 考察

本年度は、本研究班2年後目にあたり、初年度より開始したそれぞれの研究課題（病因研究、病態研究、治療研究）は、何れも順調に進行している。

疫学研究では、全国規模でのAVIMの登録・追跡調査を開始する為の調査項目の選定、MRI画像の撮像法等が議論され、来年度から開始する準備が整った。この調査の結果は、iNPHの早期診断法と予防に大きく貢献するものと考えられる。

髄液動態では新たなMRI撮影法を用いて、脳脊髄液循環動態の直接的な描出に成功した。この方法を用いて、iNPH患者における髄液動態異常を侵襲なく解明することができると思われる。髄液マーカーの探索では、昨年度得られた糖蛋白とは別に、より感度の高いマーカー糖蛋白が得られ、iNPHの髄液診断の精度が上がるものと期待される。

病態研究の画像研究では、iNPHの大脳白質障害をMRI拡散テンソル画像を用いて解明する研究が、4施設より発表された。未だそれぞれの結果

の一致は認めないが、症例を重ねることにより、iNPHにおける大脳白質障害と神経症候との関係を解明する大変有用な方法になるものと期待される。また、本年度はiNPH患者の脳血流測定に関しても新しい測定方法が開発導入された。排尿障害の研究については、シャント手術による排尿障害の改善は、左前頭葉・両側頭頂葉・両側中部帯状回での血流増加と関連していることが明らかにされた。次年度は、iNPHの脳循環代謝に関する新たな研究成果が期待される。

治療研究では、本年度iNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (iNPH-JSR)」がスタートした。次年度にはJSRの結果より、安全で効果的なiNPH診療の方向性が示せるものと考えられる。

地域リハビリテーションと地域医療機関の連携が重要であり、初年度に地域連携パスとiNPHノートが作成された。本年度は改良型iNPHノートVersion 2が作成され、一部の地域では地域連携パスが開始された。次年度は研究班内の他の施設で

も広く使用し、評価する予定である。

E. 結 論

本研究班2年後目にあたり、初年度より開始したそれぞれの研究課題（病因研究、病態研究、治療研究）は、何れも順調に進行している。

病因研究では、iNPH予備軍であるAVIMの登録・追跡調査を開始する為の準備が整い、いよいよ次年度4月より班内調査を開始する。病態研究では、本年度は特にMRIを用いた新しい撮像法によるiNPHの病態解明に大きな進歩があった。治療研究では、臨床研究の倫理指針の変更で遅れていたJapan Shunt Registryを10月1日より開始することができた。iNPHの地域連携パスとiNPHノートが完成し、外科治療後の医療体制のあり方が検討された。

次年度には上記研究の成果を基に、安全で効果的なiNPHの診療の方向性を提示できるものと考えられる。

II. 分担研究報告

脳MRIで特発性正常圧水頭症（iNPH）の特徴が認められた 高齢者の前頭葉機能検査

研究分担者 加藤丈夫 山形大学医学部第3内科

研究協力者 伊関千書, 高橋賛美, 川並 透 山形大学医学部第3内科
鈴木匡子 山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学

研究要旨 地域住民の脳MRI検診により、iNPHの脳画像的特徴を有するが、明らかな神経症状を呈さない（asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI：AVIM）高齢者が約1%存在することを報告してきた。しかし、より詳細な高次脳機能検査を行えば、認知機能の低下を捉えることができる可能性は否定できない。そこで、frontal assessment battery（FAB）、trail making test AおよびBを施行し、同年代の健常者と比較した。その結果、両群間で有意な差は認められなかった。このことより、脳画像所見の異常が神経症状出現に先行する可能性が示唆された。

A. 背景と目的

高齢者の約1%では、臨床的には水頭症の症状を認めないのに脳MRIでiNPHの特徴を呈し（asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI：AVIM）、その一部は数年でiNPHになる可能性がある（Iseki et al. 2009）。しかし、長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）やMinimal state examination（MMSE）だけでなく、より詳細な高次脳機能検査をすれば、AVIMの時点で潜在的認知機能低下を捉えることができる可能性は否定できない。そこで本研究では、AVIMと健常高齢者に前頭葉機能検査を実施し、上記の課題を検討した。

B. 方法

山形県高島町と寒河江市の61歳以上の住民健診の一環として、神経学的診察、脳MRI撮像を行った。受診した790名のうち12名（1.5%、平均年齢 74 ± 4 歳）に画像上iNPHの特徴（Evans index >0.3 かつ高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化）が認められた。HDS-Rが20点以下またはMMSEが23点以下であるか、歩行障害を認める人をiNPH疑い（6名：男4名、女2名）とし、それ以外をAVIM

（6名：男3名、女3名）とした。対照群は、健診においてHDS-RとMMSEが共にカットオフ値以上であった21名（男11名、女性10名、平均年齢78歳）である。高次脳機能検査として、iNPHで低下するとされている前頭葉機能検査「frontal assessment battery（FAB）、trail making test AおよびB」を施行した。2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。P <0.05 を統計学的に有意と判断した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている。また、研究対象者には研究の目的・意義・可能性のある不利益等について口頭かつ文書で説明し、文書による同意が得られた人を研究対象とした。

C. 結果

AVIMと対照群との間で、検査結果に有意な差は認められなかった。iNPH疑い群では、対照群と比較してほとんどの検査項目で有意に低下していた。

D. 考 察

今回使用した前頭葉機能検査では、AVIMで明らかな異常を検出できなかった。これらの検査で異常が明らかになるのは、歩行障害を含め水頭症の症候が臨床的にも認められるようになった段階であった。異常が認められなかった理由として、検査の感度が不十分であった可能性は否定できない。一方、画像上の異常所見が先行し、ある閾値を越えると、認知機能低下を含め、神経症状が出現する可能性も考えられた。

E. 結 論

前頭葉機能検査（FAB, TMT-AとB）を行っても、AVIMには明らかな異常所見は認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K, Arawaka S, Kurita K, Daimon M, Mori E, Kato T : Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly : A prospective study in a Japanese population. J Neurol Sci 2009 ; 277 : 54-57

2. 学会発表

伊関千書, 高橋賛美, 永沢 光, 小山信吾, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫 : Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の疫学調査. 第50回日本神経学会総会, 2009年5月, 仙台 (ベストポスター賞を受賞)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 稲富雄一郎 済生会熊本病院脳卒中センター神経内科

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。対象は当院にNPHを主病名に入院した患者。入院契機，主要症候，補助検査，治療について後方視的に調査した。35例（平均73歳，男性63%）がiNPHと診断確定した。入院契機は他院からの紹介が29例（83%）であり，内訳はリハ・神経専門科20例，一般内科6例，精神科3の17施設からであった。当院初診の6例は他科入院中紹介2例，救急外来1例であり当科外来初診は3例であった。主要症候の頻度は2005年以前→2006年以降で認知症90→86%，歩行障害76→90%，診断のための補助検査としては2005年まではタップテスト5→15例，イソピスト脳槽造影CT19→6例であった。

A. 研究目的

正常圧水頭症（NPH），特発性正常圧水頭症（iNPH）について，潜在的に一定数の診断未確定患者が存在することが知られている。しかし患者発見に至るまでの診断経路の検証は充分でない。

今回，我々は急性期病院におけるiNPH入院患者の動向を検証した。

B. 研究方法

対象は当院に2003-2009年の7年間にNPHを主病名に入院した患者について，入院契機，主要症候，補助検査，治療について後方視的に調査した。

なお，本研究は後方視的調査であり，対象症例に対し各自の希望で通常の診療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

92名がNPHの診断で入院し，うち40例が初診時iNPHと診断され，さらに87%に当たる35例（平均73歳，男性63%）がiNPHと診断確定した。入院契機は他院からの紹介が29例（83%）であり，内訳はリハ・神経専門科20例，一般内科6例，精神科3の17施設からであった。当院初診の6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3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，調査期間中に同施設経由でのNPH入院例は皆無であった。主要症候の頻度は2005年までは認知症90%，歩行障害76%，排尿障害26%であったが，2006年以後は認知症86%，歩行障害90%，排尿障害28%となっていた（図1）。診断のための補助検査としては2005年まではタップテスト5例，イソピスト脳槽造影CT19例であったが，2006年以後はそれぞれ15例，6例であった（図2）。LPシャント術はうち30例（86%）に施術され，19例（63%）で臨床上改善を認めた。また各補助検査による手術効果予測を検証したところ，tap testが感度90%，特異度25%，的中精度71%と，いずれも好成績であった（表1）。

D. 考察

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少なく，一般病院での症例発見の役割が大きいと考えられる。また主要症候が認知症から歩行障害へと認識が変わって来ている可能性がある。さらに診断に際しては主流であった脳槽造影に変わって，より信頼性の高いタップテストが重視される傾向にあった。

E. 結 論

iNPHは主として、一般病院で発見される傾向がある。また主要症候が認知症から歩行障害に変化してきている。

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

なし

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

図1 入院時主要症候の動向

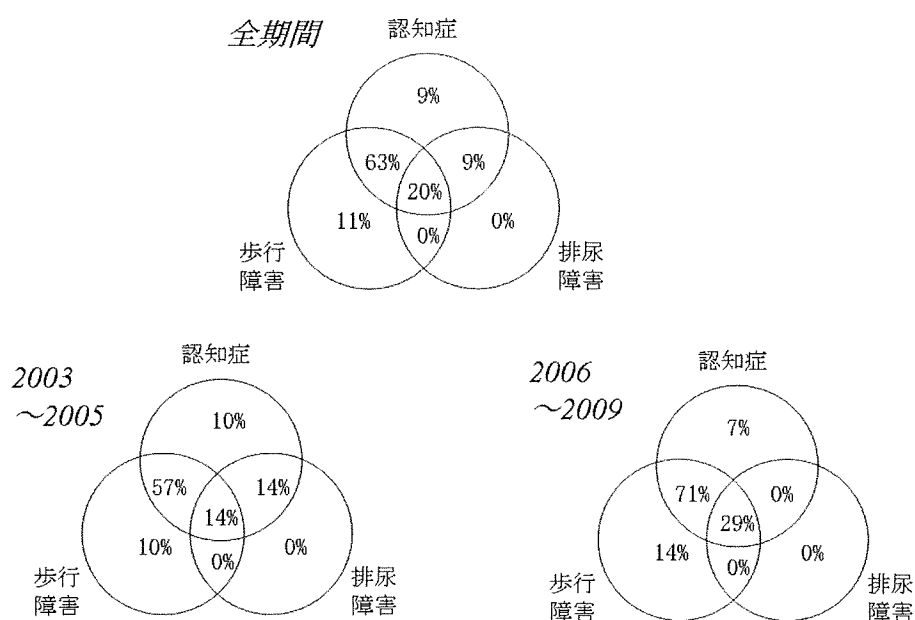


図2 補助検査選択の動向

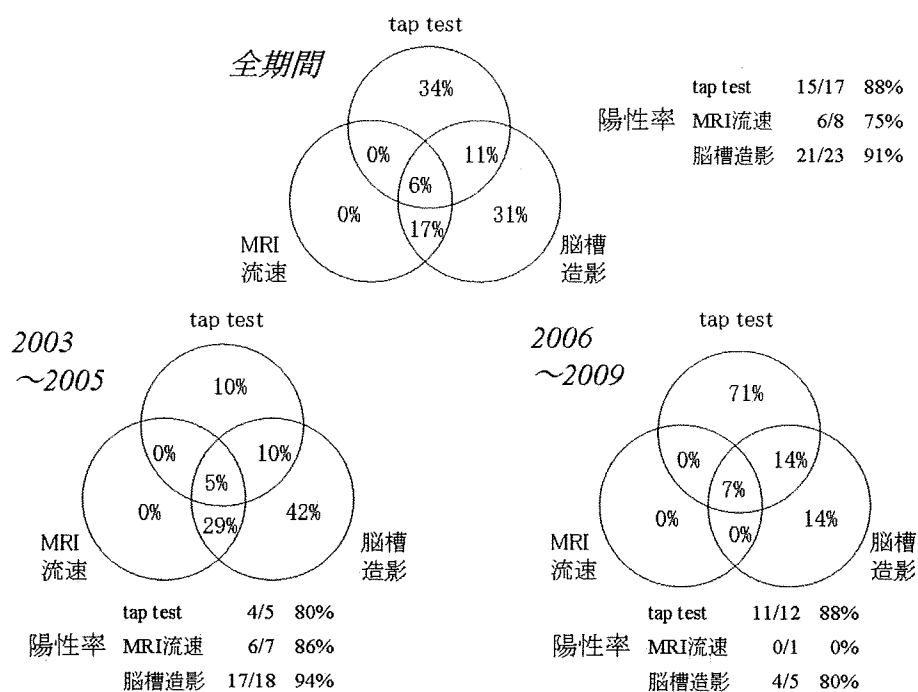


表1 補助検査による手術効果予測

	感度	特異度	陽性反応的中度	陰性反応的中度	的中精度
tap test (n=13)	90%	25%	75%	50%	71%
MRI流速 (n=7)	67%	25%	40%	50%	43%
脳槽造影 (n=21)	92%	11%	58%	50%	57%

iNPH頻度調査を実施した老人福祉施設入所者を対象とした追跡調査

研究分担者 和泉唯信 徳島大学病院神経内科

研究協力者 織田雅也 微風会ビハーラ花の里病院

伊藤 聖 三次神経内科クリニック花の里

梶 龍兒 徳島大学病院神経内科

研究要旨 2006年度に実施した老人福祉施設入所者におけるiNPH頻度調査の対象者につき、予後や画像変化を追跡し、新たなiNPH発症の有無を調査した。前回調査対象者で、2009年9月時点での転帰が確認できた109名（平均年齢 87.1 ± 9.2 歳）を対象とした。MRIを追跡しえた72例について、Evans index (EI) が0.3未満であった43例のうち、8例（18.6%）がEI 0.3以上に進展した。うち1例は高位円蓋部脳溝が他部位に比べて狭小化しており、iNPHに類似した所見を示した。ある時点でEI 0.3未満であっても、iNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆された。EIが0.3以上であった29例のうち、3年の経過で新たに定型的なiNPHに進展した例は認めなかった。

A. 研究目的

我々は、2006年度に老人福祉施設入所者におけるiNPH頻度調査を実施した。特別養護老人ホーム入所者54名、短期入所生活介護施設入所者10名、養護老人ホーム入所者51名において、EIが0.3以上の対象者は、全体の41.7%を占め、そのうち、iNPHの3徴のいずれかを呈し画像所見がiNPHに定型的であった例は、3例（2.6%）であった。今回、上記対象者の予後と画像変化に関する追跡調査を実施し、新規のiNPHが出現しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は、前回調査対象者で2009年9月時点での転帰が確認できた109名（女性83名、男性26名）、年齢65-104歳（平均 87.1 ± 9.2 歳）。転帰は「施設入所継続」、「入院・転医」、「死亡」に分類した。頭部MRIの追跡検査はGE 1.0-T Signa Infinity HiSpeed Plusを用い、前回調査と同様に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EIを算出し、また、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

判定した。

C. 研究結果

転帰について：施設入所継続69例（63.3%）、入院・転医17例（15.6%）、死亡23例（21.1%）であった。前回調査でEIが0.3以上であった群では45例中13例（28.9%）が死亡転帰をたどり、EIが0.3未満であった群（64例中10例、15.6%）よりも死亡転帰例の比率が高かったが、2群間の転帰の分布に統計学的有意差は認めなかった。

頭部MRIの追跡について：72例で追跡検査を実施しえた（前回EI<0.3 43例、前回EI>0.3 29例）。

前回EI 0.3未満で今回EI 0.3以上に進呈した例が8例あり、いずれも認知症を有していた。その8例中1例のみ、画像上iNPH類似の所見を認めた。この例は、3年前の入所時の診断はアルツハイマー型認知症で、すでに寝たきり・全介助の状態であった。MRI所見では、側頭葉内側面、海馬領域の萎縮が著明であったが、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大を認め、3年の経過でその傾向が強まっていたことから、アルツハイマー

型認知症と possible iNPHとの合併が疑われた。

前回EI 0.3以上の29例のうち、新たに定型的な iNPH画像を呈した例はなかった。EI 0.3以上で認知症診断のない例が4例あり、うち2例は軽度認知障害レベルの記銘力低下を認めた。

D. 考察

今回の追跡検査では、初回調査時にはEI 0.3未満であったが、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化を伴い、3年の経過でEI 0.3以上に進展し、iNPH病態の寄与が想定されたものを1例認めた。一方で、前回調査でEI 0.3以上であった例で、3年の経過で新たに定型的なiNPH所見に進展した例は認めなかった。本邦のiNPH診療ガイドライン上は、possible iNPHの必須項目にEI 0.3以上の脳室拡大が挙げられ、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化所見は参考項目として扱われている。本研究の結果からは、ある時点でEI 0.3未満であってもiNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆され、脳室拡大の程度よりもパターンの特異性が重要であると考えられた。

E. 結論

老人福祉施設入所者を対象とした調査において、ある時点でEI 0.3未満であってもiNPHの病態を有する症例が存在する可能性が示唆された。前回EIが0.3以上であった29例のうち、3年の経過で新たに定型的なiNPHに進展した例は認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zabstein CP, Yamamoto M, Lopez AN, Ujike H, Mata IF, Izumi Y, Kaji R, Maruyama H, Morino H, Oda M, Hatter CM, Edwards KL, Schellenberg GD, Tsuang DW, Yearout D, Larson EB, Kawakami H : LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson' s disease. *Mov Disord.* 24, 1034-1041, 2009.
- 2) Kamada M, Maruyama M, Tanaka E, Morino H, Wate R, Ito H, Kusaka H, Kawano Y, Miki T, Nodera H, Izumi Y, Kaji R, Kawakami H : Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurological Sci* 282 : 69-71, 2009.

2. 学会発表

- 1) 織田雅也, 日地正典, 伊藤 聖, 和泉唯信 : 血管性認知症と特発性正常圧水頭症の合併が考えられた1例. 第21回日本老年医学会中国地方会, 広島, 2009年11月.

H. 知的財産権の出願・登録情報

(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

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 東海大学附属大磯病院

研究要旨 特発性水頭症は、シャントによって症状が直後から改善することからも髄液循環障害がその病因であり、脳脊髄液循環動態の理解と描出ツールの開発は重要である。本研究では、新しく開発されたMRI撮像法であるTime-SLIP法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出方法の開発をさらに進めた。特に連続撮像を可能としたことから、脳脊髄液の拍動流に関連する新たなdriving forceの関与に関する知見が得られ、新たな解析プログラムによって脳脊髄液拍動流の定量化の可能性を示した。

A. 研究目的

MRIを使用して任意の部位の脳脊髄液自体を内因性のトレーサーとすることで、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）。脳脊髄液の拍動流に関連するdriving forceについての知見を得ることを目的に、撮像法に新たな改良を加え連続撮像を短時間収集することを可能にした。さらに、脳脊髄液流の定量解析を目的として、新たに解析プログラムをより開発した。

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、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ている。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。

（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

脳室内脳脊髄液拍動流

第三脳室、第四脳室内に強い拍動流、turbulence

flowが観察された。反面、側脳室内では、モンロー孔周辺を例外として、体部、三角部、側角ともに非常にゆっくりとした脳脊髄液の流れが観察された。

クモ膜下腔脳脊髄液拍動流

橋前槽に強い髄液の拍動流を認め、シルビウス裂内にも早い髄液の拍動流を認める。しかしシルビウス裂から脳表に向かう髄液、脳円蓋部、さらに脳表における髄液はまったく流れが認められなかった。

脳脊髄液拍動流 driving force

呼吸に伴い脳脊髄液の多量な移動が脳室内、クモ膜下腔、共に観察された。吸気早期に脳脊髄液は頭側に移動し、呼気において尾側に移動する様相が観察された。一呼吸における脳脊髄液の橋前槽における移動量は成人男性で約6mlであった。

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。呼吸の同期に合わせた髄液の動きを観察することでさらにその特徴が明確になった。

D. 考察

脳脊髄液の頭蓋内脈波（pulse pressure wave）は測定部位にかかわらず一定であるが、脳室内脳脊髄液拍動流（pulsatile flow）は各脳室によってその

動きが異なることが可視化された。第三脳室，第四脳室の活発な脳脊髄液の動きとは対照的に，側脳室内ではモンロー孔周辺を除き正常脳でも水頭症脳でも非常にゆっくりした脳脊髄液流が観察された。従来の心拍動に伴う 'to and fro' による髄液の移動量をはるかにしのぐ多量の髄液が呼吸に同期して脳室内，クモ膜下腔ともに移動することが正常脳，水頭症脳ともに確認された。脳脊髄液拍動流の定量化に新たに開発された解析プログラムが，それらの比較検討に大変有用であることが確認された。

E. 結論

今回の新たなMRI撮影方法の開発により往来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。髄液拍動流のdriving forceでは心拍同期による髄液の移動を凌駕する量の脳脊髄液が呼吸により流れることがはじめて可視化された。さらに定量，解析プログラムにより一呼吸で移動する脳脊髄液量が測定された。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

1. 山田晋也，諸星行男，宮崎美津恵，青木郁夫，山下祐市，清水誓子，中橋昌男
新世代のCSF Flow Imaging：Time-SLIP法の新たな臨床応用
Rad Fan Vol.7 No.9：31-34 2009
2. 山田晋也，MRIを試用した脳脊髄液hydrodynamicsの観察CSF bulk flow imaging

－現状と今後の展望－脳神経外科 第37巻
第11号：1053-1064 2009.11

3. 山田晋也，諸星行男，宮崎美津恵，青木郁夫，山下祐市，清水誓子，中橋昌男，
新しいCSF Flow Imaging – non contrast Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP)法を応用して –
Routine Clinical MRI 2010 BOOK 映像情報 Medical 増刊号 Vol.41 No.14：85-90 2009
2. 学会発表
1. 山田晋也：最先端MRI Time-SLIP法による脳脊髄液循環動態の可視化 – CSF flow imaging –，日本脳神経外科コンgres：大阪 2009 05，
2. 山田晋也：Time-SLIP法による脳脊髄液循環動態の可視化，日本放射線技術学会中国・四国部会第10回夏季学術大会：岡山 2009.07
3. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Shimizu S, Kanazawa H, Aoki I, Morohoshi Y, McComb JG：Investigation of Cerebrospinal Fluid Movement in Normal and Hydrocephalic Brain using a Non-contrast Time-Spatial Labeling Inversion Pulse Technique, Hydrocephalus 2009, Baltimore, ML, USA, 2009. Sep.,
4. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Shimizu S, Kanazawa H, Aoki I, Morohoshi Y, McComb JG：Clinical Investigation of Cerebrospinal Fluid Movement in Normal and Hydrocephalic Brains Using a Non-contrast Time-Spatial Labeling Inversion Pulse Technique, International Society for Pediatric Neurosurgery, Los Angeles, CA, USA, 2009 Oct.,
5. 山田晋也：正常および脳脊髄液関連病態におけるCSF dynamics – MRI CSF Bulk Flow Imaging (Time-SLIP法)による観察 –：第四回新都心神経内視鏡症例検討会，2009 10，

頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する検討【1心拍内での髄液運動の可視化】

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 本年度は、正常ボランティアにおける髄液循環の可視化を目指した。心拍同期下でのPhase Contrast法を用い、正中部から外側溝近傍までの範囲において、各断面での上下、左右、前後方向での髄液の流れを測定し、後処理として信号変化をそれぞれベクトル表示、色調変化を行った後に、それぞれの情報を統合させて、解剖学的画像上に重畳表示を行った。この事で、正中部から外側へ至る矢状断面上に、1心拍内での髄液の運動が明瞭に描出しえた。結果として、大槽から橋前槽、第3脳室底部の脳槽への上下方向への髄液の運動が描出され、外側孔では左右方向への運動が、室間孔、中脳水道周囲には大きな運動が確認された。一方で、側脳室体部、第3脳室内には速い流速の流れは認められず、頭蓋冠脳表部くも膜下腔にも規則正しい運動は確認されなかった。この知見を基に、正常髄液循環の解明に努め、病的環境での変化を捉える事を目指したい。

A. 研究目的

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報告してきた。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）を推定するものである。今回我々が計測部位として考えた大孔レベルでの脳脊髄液流が、頭蓋内での循環における意味を検証する為に、正常脳脊髄液循環の計測が必要であると考え、同法を用いた脳脊髄液運動の可視化を試みた。

B. 研究方法

正常ボランティアにて正中部から外側溝の一部を含む撮像範囲を決め、矢状断面として撮像を行った。1.5T MRIを用い、2D Phase Contrast法、slice thickness 2mm, gapless, Velocity encode 5cm/sec., 1心拍を14時相分割の設定とした。前後、左右、上下の3方向にそれぞれ位相エンコードを行い、各撮像断面での3軸方向への脳脊髄液流計測とした。計測データに基づき、自作したソフトウェアにより、撮像面内のボクセル毎の髄液の移動をベクトル表示させ、左右方向の移動を色調変化として表示させた。時相毎の変化を1心拍内の動き

として動画として表示させ観察した。その後、より視覚的に判断しやすい描出法として、測定値の50%未満を意図的に削除し、流速の速い成分のみを残す画像処理を加えた。処理後の画像は、同部位のT2強調画像上に重畳させた。

C. 結果

大槽レベルから橋前槽につながり鞍上部脳槽へ至る大きな髄液の運動が確認された。特に、大槽から脳底部脳槽への連続性は、速い速度成分のみを描出させるとより強調されたが、橋前槽から鞍上部への運動は複雑な運動であった。（図1：左が全体像、右が速い速度成分のみ）また、外側部シルビウス裂に左右方向への髄液の運動が確認された。第3脳室では室間孔周囲、および中脳水道周囲に、脳室内の髄液運動とは異なる運動が確認された。一方で、側脳室体部には速く、連続的な髄液の運動は確認できず、第3脳室内部も規則正しい運動は、上述部位以外では認めなかった。大孔レベルでは、上位頸髄を回り込む様な運動、及び大槽に規則的な運動が認められた。頭蓋冠脳表におけるくも膜下腔では、速い髄液の運動は認められず、外側部から正中部への連続的な観察においても、同様であった。