

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

分担研究者 佐々木真理 岩手医科大学

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望視されているが、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。そこで本研究では脳脊髄液(CSF)領域に着目し、高精度アルゴリズムを併用したvoxel-based morphometry法を用いてCSF領域を抽出し、脳室・Sylvius裂と高位円蓋部の関心領域におけるCSFボクセルの割合LV, HCを自動算出した。LV/HCを指標とすることで、iNPHとAlzheimer病・Parkinson病・健常者を高い精度で識別し、iNPHのシャント術前後の変化を検出することも可能であった。本手法はiNPHの診断や治療効果判定の精度向上に寄与すると考えられた。

A. 研究目的

側脳室・Sylvius裂の拡大と高位円蓋部・正中部の脳槽・脳溝の狭小化の共存は特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴的画像所見だが、視覚的判定はしばしば容易ではない。

本所見の正確な検出には客観的手法であるvoxel-based morphometry(VBM)などの画像統計解析が有効と考えられるが、本症では脳の変形や信号変化が強いため、前処理の脳実質抽出の段階で重大なエラーが高頻度に発生し、解析が困難であった。

そこで我々は、脳脊髄液(CSF)に着目し、研究協力者の国立精神・神経センター山下典生氏の着想によるCSFオブジェクトを用いたVBM自動解析法を新たに開発し、さらに本手法に新たな高精度CSF領域抽出プログラムを併用することで、iNPHの高精度自動診断法、自動治療効果判定法の確立を試みた。

B. 研究方法

対象はdefinite iNPH患者22例(67~83歳, 平均76.6), AD患者24例(68~87歳, 平均75.1), PD患者19例(70~78歳, 平均72.9), 健常高齢者14例(58~73歳, 平均63.1)で、1.5T MRI装置を用い、3D-GRE法による矢状断、水平断T1強調画像を取得した。

まず、SPM5 + VBM toolbox 5, およびSPM8 +

VBM toolbox 8を用いてCSFオブジェクトの自動抽出を行い、その精度を検討した。

次いで、各群データを元にDARTELとMarsBar ROI analysis toolを用いて側脳室・Sylvius裂ROIおよび高位円蓋部ROI($P < 0.05$, FDR correction: 100 voxel以上)を作成し、これらのROI内のCSFボクセルの比率(LV, HC)を自動取得し、両者の比であるLV/HCを算出した。得られたLV, HC, LV/HC値を4群間で比較検討した。

(倫理面への配慮)

画像解析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

SPM5 + VBM toolbox 5ではiNPH群22例中10例でCSF領域の抽出に失敗したが、SPM8 + VBM toolbox 8では全例で抽出に成功することができた。

iNPH群において、AD群・PD群・健常群に比し、LV値の有意な増加、HC値の有意な減少を認めた($p < 0.001$)。

LV/HC値はiNPH群(4.75 ± 1.40)はAD群(1.36 ± 0.47), PD群(1.49 ± 0.49), 健常群(0.89 ± 0.17)に比し有意に増加しており($p < 0.001$), 閾値を3.00とすることで、iNPH群を感度91%, 特異度100%で、他の3群と識別することが可能であった(図1)。

iNPH患者のシャント術前後の比較では、術前/術

後にHC値の有意な増加($p<0.01$), LV値, LV/HC値の有意な減少($p<0.05$)を認めた。

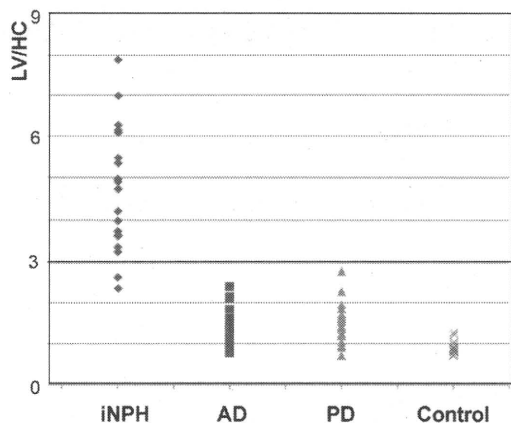


図1 iNPH, AD, PD, 健常者におけるLV/HC値

D. 考察

脳実質の変形が著しいiNPHでは従来の画像統計解析手法は適応困難であったが、われわれの考案した高精度CSF領域抽出法併用VBMによって、安定した解析が可能となった。特にLV/HC値はiNPHの特徴を正確に反映しており、高い感度・特異度で類似疾患との識別が可能であり、本症の画像診断法として有望と考えられた。

E. 結論

CSF領域を用いた画像統計解析によって、iNPH

に特徴的な画像所見を高精度に自動検出することが可能となった。本手法はiNPHの診断・治療方針決定・治療効果判定に有望と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sasaki M, et al. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 2008 ; 50(2) : 117-122

Yamashita F, Sasaki M, et al. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology* 2010 ; 52(5) : 381-386

2. 学会発表

特に無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

特発性正常圧水頭症に局所脳血流変化：XeCT-CBFからみたNPHの病態について

分担研究者 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, 木村浩晃, 安部貴人, 小泉健三, 伊澤良兼
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 特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断にはMRI冠状断の脳高位円蓋部“tightness”が有用である。SPECTによる脳血流画像では同部位に集積増加を認めるが、これまで局所脳血流量(rCBF)の絶対値や治療による変化については検討されていない。XeCTによるrCBF測定は、その絶対値評価が可能であり、同一患者で繰り返し測定を行うことができる。しかし、通常のXeCTでは高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。320列Area Detector CTを用いた冠状断CTとXeCT-CBFによるiNPH疑い患者の脳高位円蓋部のrCBFについて報告する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)患者において、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。

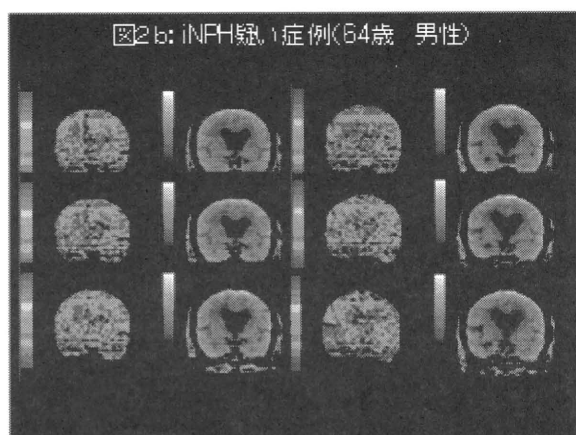
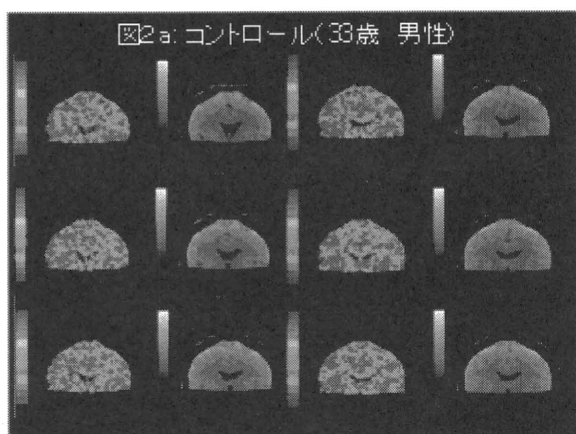
一方、iNPH患者では、MRI冠状断画像によって明らかとなる脳高位円蓋部の“tightness”が診断に有用である。これに随伴して、SPECTによる脳血流画像では、同部位に集積増加を認め、脳実質密度の増加を反映した所見と推測されるが、局所脳血流量(rCBF)の絶対値の検討はされていない。同部は、拡張した側脳室による圧迫を受けやすく、局所脳機能としては低下していると推論されるが、rCBFとの関係は不明である。しかし、通常のXeCTでは、高位円蓋部は骨によるアーチファクトのため、信頼性のあるrCBF測定が困難であった。今回、320列Area Detector CTを用いた冠状断CTによる脳高位円蓋部のrCBFにつき比較検討した。尚、iNPH疑い例について、今回タップテスト実施後のCBF測定は実施していない。

B. 研究方法

昨年の分担研究報告のとおり、1回転で体軸方向に最大160mm撮影可能な320列Area Detector CTにより脳全体を短時間で撮影しボリュームデータを取得することが可能となった(平成21年度総括・分担研究報告書. 2010年, 41~42頁参照)。対象は健常者1名(33歳, 男性)、iNPH疑い症例(64歳, 男性)1名である。iNPH疑い症例に実施した脳血流SPECT像より、矢状断画像において中心溝前後の脳高位円蓋部におけるトレーザー集積が高く(図1, 同部位を含む冠状断画像として、両側Sylvius裂を含むスライス面を選択し、正中部皮質とこれに近接する外側皮質にXeCT-CBF画像ROIを設定した(図2a, b)。幅2mmで連続6スライスのROI内のrCBFを計測し、その絶対値と正中部/外側部のrCBF比(左右平均値)を算出した。

図1: iNPH疑い症例 脳血流SPECT(ECD)





C. 研究結果

健常者における正中部rCBF(ml/100 g/min)は55, 外側部は75, その比は0.73であった. iNPH疑い患者では正中部rCBFは24, 外側部は19, その比は1.22と, SPECT画像同様に高かったが, rCBF絶対値はそのいずれにおいても健常者より低下していた.

D. 考察

iNPH患者における大脳高位円蓋部のrCBFは正常者に比して低下しているが, 正中部では外側部よりrCBF低下が軽度であるため, SPECT画像では同部の高集積が強調されると考えられた.

E. 結論

既報の前頭葉とともに, 高位円蓋部のrCBF低下

はiNPHの病態に関与する可能性があり, 今後さらにタッグテスト後, シャント術後のrCBF変化の検討が必要である.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表研究発表

1. 論文発表:

- ① Suzuki N, et al : Mechanism of the cerebrospinal fluid removal test responsible for improving the gait disturbance in patients with iNPH, as evaluated using the XeCT-CBF method. *Mov Disord* 2009 ; 24 (suppl 1) : S424-425.

2. 学会発表:

- ① 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グテストのメカニズム. 第49回日本神経学会総会(2008年, 横浜)
- ② Suzuki N, et al : Mechanism of the cerebrospinal fluid removal test responsible for improving the gait disturbance in patients with iNPH, as evaluated using the XeCT-CBF method The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders(2009, Paris)
- ③ 木村浩晃, 傳法倫久, 大木宏一, 山田 哲, 伊澤良兼, 関守信, 小泉健三, 高橋慎一, 星野晴彦, 鈴木則宏 : 320列Area Detector CTを用いたXe-CT脳血流画像. *STROKE*2010 (2010年, 盛岡)

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

MRI, 脳血流SPECT, 神経症候学を通して見た特発性正常圧水頭症 (iNPH) —大脳皮質基底核変性症／進行性核上性麻痺はiNPH様病態を取り得る—

分担研究者 森 敏 滋賀県立大学人間看護教授

研究要旨

1. シルビウス裂など脳表髄液腔に滞留が著しい特発性正常圧水頭症 (iNPH) 例ではEvans index (EI) 値が小さく、診断基準のEI 0.3に抵触する例も存在する。
2. シャント術後に前大脳動脈領域(28%)と中大脳動脈前半部(21%)で有意に血流が増加していたことから、前頭葉が三徴の責任病巣と推定された。
3. iNPHの症候・画像をそなえ、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大脳皮質基底核変性症／進行性核上性麻痺の4例を経験した。これらは、同様の病態が二次性にも生じることを示しており、iNPHは単一な疾患ではなく症候群と考えられる。

A. 研究目的

MRI, SPECT, 神経症候学によりiNPH症例を解析した。

1. RIの脳室逆流の程度により分けられたiNPHの3病型-脳表滞留型, 脳表脳室滞留型, 脳室滞留型-のEvans index (EI) を比較した。

2. シャント術前後で脳血流が変化する部位からiNPHの責任病巣を推定した。

3. iNPHの症候・画像をそなえ、タップテストが陽性またはシャント術が有効であった大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)の4例を報告した。

B. 研究方法

1. 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。頭部MRIにて両側側脳室前角間最大幅と頭蓋内腔最大横径を計測しEIを算出した。

2. 対象は髄液シャント術が著効したdefinite iNPHの1例。シャント術前後に¹²³I-IMP SPECTを実施し、graph plot法で脳血流を定量した。術前後の変化をNEURO FLEXER法により解析した。

3. 臨床症候・画像・経過を解析した。

C. 研究結果

1. 各病型のEI

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($p=0.006$), そのうち3例が診断基準のEI > 0.3 を満たさなかった。

2. シャント術前後の脳血流変化

術前には、大脳半球前方部で脳血流が低下していたが、術後には同部の血流が上昇(正常化)した。

3. [症例1] 79歳男。2008年小刻み歩行, 翌年頻尿, 下方視制限, 左優位固縮, 小刻み歩行, 左肢節運動失行, すくみ足。タップテスト陽性。iNPH所見に加えて、中脳被蓋萎縮, 第三脳室拡大, 右下頭頂小葉萎縮, 前頭葉萎縮, 白質高信号, 側脳室壁不整。シャント術による改善なし。

[症例2] 60歳男。2001年小刻み歩行。2004年シャント術著効。2006年転倒傾向。下方視制限, 固縮。2007年左肢節運動失行。2008年歩行困難, 左手拘縮。同じく、中脳被蓋萎縮, 右下頭頂小葉萎縮, 側脳室壁不整, 前頭葉白質高信号。

[症例3] 79歳女。2008年加速歩行, 易転倒性, 尿失禁, 知的能力低下。タップテスト陽性。下方視制限と頸部固縮。同じく、中脳被蓋萎縮, 第三脳室拡大, 右下頭頂葉萎縮, びまん性白質病変。

[症例4] 60歳女。2005年もの忘れ, 2007年小

刻み歩行，易転倒性，尿失禁．2009年シャント術で改善するもその後悪化．2010年4月，ミオクロームス，頸部固縮，左肢節運動失行．同じく，中脳被蓋軽度萎縮，右下頭頂小葉萎縮，後角周囲白質高信号，側脳室壁不整．

表1. 4例の経過

	病型	Tap test	Shunt 効果	術後悪化
Case1	CBD	+	-	+
2	CBD	/	+	+
3	PSP	+	+	/
4	CBD	/	+	+

表2. 4例のMRI所見

	iNPH 所見	中脳萎縮	頭頂葉萎縮	白質病変	側脳室壁不整
Case1	+	+	±	+	+
2	+	+	+	+	+
3	+	+	±	+	-
4	+	±	+	+	+

D. 考察

1. 脳表滞留型のEI値は小さく，診断基準のEI>0.3に抵触する例も存在することが判明した．これは，脳表滞留型では，脳室拡大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た．

2. iNPHの三徴は，歩行障害，認知症，尿失禁であるが，いずれも前頭葉性失調性歩行，前頭葉性認知機能障害bradyphrenia，前頭葉内側部の排尿中枢の障害による切迫性尿失禁であり，責任病巣としては前頭葉が想定される．今回，シャント後に脳血流が増加した前頭葉は，症候学から推定される病変部位と一致し，同部が本症の責任病巣と考えられる．

3. CBD/PSPは髄液循環障害を伴う

4例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ことから，iNPHと同様，髄液が過剰に滞留した状態があったと推定される．これらの症例は同様の病態が二次性にも生じることを示している．iNPHは単一な疾患ではなく症候群と考えられる．

CBDとPSPはいずれも稀なパーキンソン症候群であり，PSPの有病率は人口10万当たり5~6.3人，CBDはさらに低い(PSP：CBD=2.5：1)．このように稀な疾患が水頭症を偶然に合併する率は限りな

く低く，両者には有意な関係が存在すると考えられる．実際，これらの疾患がiNPHの画像所見を呈する率は，15%（西宮）から27%（中田）と報告されている．

E. 結論

1. 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値が小さく，EI>0.3に抵触する例もある．

2. iNPH患者の症状改善は前頭葉の血流増加と関連しており，同部が三徴の責任病巣と考えられた．

3. CBD/PSPは髄液排泄障害を伴いiNPH様病態を取り得る．iNPHは単一な疾患ではなく，症候群と考えられる．

G. 研究発表

1. 論文発表

森 敏：水頭症と緑内障の関連 日本医事新報 4471：28-29，2010

森 敏：特発性正常圧水頭症，神経内科72巻増刊号6「認知症診療マニュアル」，p416-421，科学評論社，2010

森 敏，石川正恒：「特発性正常圧水頭症を見逃さないために」日本医事新報 4488：38-45，2010

森 敏：水頭症(特発性正常圧水頭症)，BRAIN NURSING 2010夏期増刊「脳神経疾患の画像の見かた」p209-215，MCメディカ出版，2010

森 敏：鑑別診断のdecision tree，臨床放射線55巻11号(10月臨時増刊号)「知っておきたい認知症の臨床と画像」p1327-1334，金原出版，2010

森 敏：認知症のとらえ方・対応の仕方(改訂4版)，金芳堂；京都：1-166，2010

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

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

AVIMの症候学的・神経画像学的研究とDefinite iNPHに対する 臨床評価の有用性に関する研究

分担研究者 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 木藤友実子, 高屋雅彦, 和田民樹 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教

研究要旨 頭部MRIで脳室系の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化を認めるが、臨床症状は明らかでないAsymptomatic Ventriculomegaly with iNPH feature on MRI (AVIM)が近年注目されている。我々は平成20年度に、このAVIMの脳血流を絶対値測定し、症状が顕在化しているiNPHと健常高齢者の脳血流と比較した。そしてAVIMの段階で、すでにiNPHと同程度の全般的な脳血流低下を認めることを明らかにした。平成21年度には、このAVIMの症例の中で数年間の詳細な経過観察ができていた症例の症候学的、神経画像学的変化を明らかにした。その結果、歩行は初診時より継ぎ足歩行が困難であり、この症状はその後も認め、また速度、歩容ともに明らかに悪化した。認知機能については初診時境界域であった注意機能、作動記憶、遂行機能が徐々に悪化した。MR画像では水頭症の変化が進行した。最終年度は、definite iNPHを対象に髄液排除翌日と1週間後の検査結果とシャント術後の検査結果の関連を検討するとともに、シャント術の効果に対する予測能はどちらの検査時がよりよいか検討した。結果は、両検査時で一長一短であった。この結果より、総合的に考えると、翌日に評価することで十分であると結論づけた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus : iNPH)では3徴(歩行障害、認知障害、排尿障害)が臨床的に顕在化する前に脳室系の拡大と高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化が明らかになる可能性が報告され、このような状態をasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on magnetic resonance imaging(AVIM)と呼ぶことが提唱された。AVIMははまだ明確にされていないiNPHの病態機序の解明する手がかりとなる重要な病態である。平成20年度、21年度は、AVIMの脳血流評価と縦断的研究を行った。最終年度は、definite iNPHを対象に髄液排除翌日と1週間後の検査結果とシャント術後の検査結果の関連を検討するとともに、シャント術の効果に対する予測能はどちらの検査時がよりよいか検討した。

B. 研究方法

対象 : 2002年12月から2010年4月までに大阪大学神経科精神科神経心理専門外来を受診したiNPH

疑い109例のうち、(1)平成20年度の研究では、AVIM5例、iNPH8例と健常高齢者12名。(2)平成21年度の研究では、数年間経過観察できていたAVIM1例。(3)平成22年度は、definite iNPH連続19例。

方法 : (1)脳血流SPECT, ARG法で絶対値測定した脳血流をROI法で各領域ごとの脳血流を算出し、3群間で比較。(2)AVIM1例の歩行、認知機能、神経画像検査結果を経時的に評価し、推移を検討。(3)シャント術後の検査成績と髄液排除の1日後および1週間後それぞれの検査成績との相関係数を算出した。またシャント術後効果の有無に対する髄液排除1日後および1週間後の各検査の陽性・陰性予測率を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は認知症性高齢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おこなった。

C. 研究結果

(1) 脳領域のほとんど全てで、AVIM、iNPH両

群ともに健常高齢者よりは有意に血流が低下していた。しかしAVIMとiNPHの間では脳血流に差を認めなかった。

(2) AVIM症例では、歩行は初診時より継ぎ足歩行が困難であり、この症状はその後も認め、また速度、歩容ともに経時的に悪化した。認知機能については初診時境界域であった注意機能、作動記憶、遂行機能が徐々に悪化した。MR画像では水頭症の変化が進行した。

(3) 髄液排除1日後、1週間後両方の時期のいずれの検査においてもシャント術後成績との間に有意な相関を認めた。MMSE、FABでは両時期ともシャント術後成績と同程度の相関を認めた。しかしTUGは1週間後、10m往復歩行は排除1日後、TMT part Aは1週間後、WMS-Rの注意/集中力の指標は1日後の方が強い相関を認めた。またシャント術後効果に対する陽性・陰性予測率は、いずれの時期でも陽性予測率は高値であったが、陰性予測率は低値であった。特に1週間後の方が高いという検査はなかった。

D. 考察

AVIMはiNPHの前駆段階と考えられるが、他の病態を含んでいる可能性もある。しかし今回我々の検討では、連続例のAVIMは脳血流が低下しており、また軽いものの水頭症に合致する症状を有していた。髄液排除後、複雑な過程を含む認知機能は1週間後くらいの遅い時期の方が改善率が高いのではないかと経験的に考えられてきた。しかし今回の我々の結果からは、排除後翌日の結果と大差ない検査がほとんどであった。従って、日常診療では評価しにくい1週間後の検査をあえて行う必要はないと考えられた。

E. 結論

(1) AVIMの時期から脳血流はiNPHと同程度の低下をしているため、脳血流低下がiNPHの症状発現の原因ではないと考えられた。

(2) AVIMはiNPHの前駆段階と考えられた。認知機能の中では、注意機能、作動記憶、遂行機能が早期より障害される可能性が示唆された。

(3) iNPHのシャント術後効果予測判定の際には、髄液排除後の歩行および認知機能検査は髄液排除1週間後に行う必要性はなく、1日後の評価のみで良いと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 2008 ; 25(1) : 37-45.
 - 数井裕光. 特発性正常圧水頭症の認知機能障害. *BRAIN and NERVE* 60 : 225-231, 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.
 - Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, Nomura K, Hashimoto M, Ohkawa S, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol.* 2009 ; 21(3) : 165-74.
 - 数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症の診断と治療. *老年精神医学雑誌vol.20増刊号 - III 老年精神医学の臨床最前線IV. アルツハイマー病以外の認知症 - Update*, 81-86, 2009
 - Takaya M, Kazui H, Tokunaga H, Yoshida T, Kito Y, Wada T, Nomura K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Global cerebral hypoperfusion in preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2010 ; 298 : 35-41.
 - 数井裕光. 第XIV章精神の症状・徴候と疾患2 精神疾患, H正常圧水頭症. *看護学テキスト NICE 疾病と治療III (松田 暉, 荻原俊男, 難波光義, 鈴木久美, 林直子編)* 247-249, 南江堂, 東京, 2010
 - 数井裕光, 武田雅俊. 代表的疾患 5. 特発性正常圧水頭症. *新しい診断と治療のABC66 認知症 (三村将編)* pp107-115, 最新医学社, 大阪, 2010.
 - 数井裕光, 武田雅俊. 治る認知症を鑑別するための留意点. *CLINICIAN* 57 : 375-380, 2010.
- ##### 2. 学会発表
- Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, Takeda M, for the SINPHONI group. Improvement of

- caregiver burden by shunt operation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) : Evidence from SINPHONI Hydrocephalus 2008, Hanover, 2008.9.17-20 (oral)
- Takaya M, Kazui H., Kitou Y, Yoshida T, Takeda M. Two cases of with NPH complicated with psychotic disorder. Hydrocephalus 2008, Hanover, 2008.9.17-20 (oral)
 - 栗本龍, 木藤友美子, 吉田哲彦, 池澤浩二, 高屋雅彦, 徳永博正, 数井裕光, 石井良平, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 武田雅俊. 脳磁図を使った特発性正常圧水頭症における髄液排除効果の評価. 第9回日本正常圧水頭症研究会, 金沢, 2008.3.1
 - 高屋雅彦, 上甲統子, 木藤友美子, 吉田哲彦, ドロンベコフ・タラント, 橋本亮太, 徳永博正, 数井裕光, 貴島晴彦, 吉峰俊樹, 武田雅俊. 精神疾患に水頭症を合併した2症例. 第9回日本正常圧水頭症研究会, 金沢, 2008.3.1
 - 和田民樹, 高屋雅彦, 上甲統子, 木藤友美子, 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, 木藤友美子, 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
 - 木藤友美子, 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
 - 木藤友美子, 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
 - Kazui H., Mori E., Ishikawa M, Hashimoto M., Kuwana N., Takeda M., for the SINPHONI group. Improvement of cognitive impairment by shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. 14th International congress of International Psychogeriatric Association, Montreal, Canada, 2009, September 1-5, 2009 (oral)
 - 数井裕光, 木藤友美子, 高屋雅彦, 山本大介, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 杉山博通, 徳永博正, 武田雅俊. 早期の特発性正常圧水頭症疑い例の3年間の臨床経過. 第20回日本老年医学会近畿地方会, 大阪, 2009.12.5.
 - 数井裕光. iNPHの認知障害と精神症状. 第14回日本神経精神医学会教育講演, 仙台, 2009.11.5-6
 - 木藤友美子, 高屋雅彦, 吉田哲彦, 和田民樹, 野村慶子, 上甲統子, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症を合併した統合失調症の一症例. 第4回日本統合失調症学会 吹田, 2009.1.30-31
 - 高屋雅彦, 木藤友美子, 和田民樹, 安田由華, 橋本亮太, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 統合失調症疑いの患者に正常圧水頭症が合併した症例. 第4回日本統合失調症学会 吹田, 2009.1.30-31
 - 疇地道代, 和田民樹, 高屋雅彦, 木藤友美子, 吉田哲彦, 野村慶子, 上甲統子, 池澤浩二, 高橋秀俊, 石井良平, 岩瀬真生, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いた正常圧水頭症のCSF tap testによる脳血流変化の検討. 第10回日本正常圧水頭症研究会, 熊本, 2009.2.14-15.
 - 高屋雅彦, 木藤友美子, 和田民樹, 野村慶子, 上甲統子, 徳永博正, 数井裕光, 下瀬川恵久, 畑澤順, 武田雅俊. 「超早期iNPH」の脳血流の検討. 第10回日本正常圧水頭症研究会, 熊本, 2009.2.14-15.
 - 高屋雅彦, 木藤友美子, 徳永博正, 下瀬川恵久, 畑澤順, 数井裕光, 武田雅俊. 「超早期」特発性正常圧水頭症の脳血流—脳血流動態からの特発性正常圧水頭症の病態解明—. 第24回日本老年精神医学会, 横浜, 2009.6.20.
 - 木藤友美子, 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タップテスト後

の症状変化に関する検討. 第24回日本老年精神医学会, 横浜, 2009.6.19-20.

- 和田民樹, 疇地道代, 野村慶子, 上甲統子, 高屋雅彦, 木藤友実子, 石井良平, 岩瀬真生, 徳永博正, 数井裕光, 武田雅俊. 近赤外分光法を併用した髄液排除試験により診断し, シェント手術に至った特発性正常圧水頭症の1例. 一髄液排除の効果判定における近赤外分光法の可能性—第24回日本老年精神医学会, 横浜, 2009.6.19-20(19)
- 数井裕光, 武田雅俊, SINPHONI study group. 特発性正常圧水頭症におけるシェント術の介護負担に対する効果—多施設共同研究 SINPHONIからの知見—. 第105回日本精神神経学会学術総会, 神戸, 2009.8.21-23
- 数井裕光, 木藤友実子, 高屋雅彦, 山本大介, 上甲統子, 和田民樹, 野村慶子, 杉山博通, 徳永博正, 武田雅俊. 早期の特発性正常圧水

頭症疑い例の3年間の臨床経過. 第20回日本老年医学会近畿地方会, 大阪, 2009.12.5.

- 山本大介, 数井裕光, 徳永博正, 高屋雅彦, 杉山博通, 和田民樹, 木藤友実子, 上甲統子, 野村慶子, 久保嘉彦, 吉田哲彦, 武田雅俊. 初診時にiNPHとして典型的なMRI所見を呈していたが, 3徴は明らかでなかった症例の3年間の臨床経過. 第11回日本正常圧水頭症研究会, 吹田市, 2010.2.6.

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

正常圧水頭症 (iNPH) の診断に関する諸問題の検討

分担研究者 川上忠孝, 中野今治 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iNPHを疑う時, MRIやSPECT, 磁気刺激検査等の検査をはじめ, tap testの結果などを総合して治療(shunt術)の適応を決定しているが, tap testの結果が陰性でも, shunt術により症状の改善を認めることがある. 2008年度の研究報告では, ①tap test陰性例でも臨床症状などでiNPHを強く疑う時はシャント術の適応を積極的に考える必要があること, ②3D-SSPの検討では, definite iNPH例でもアルツハイマー病と同様の後部帯状回血流低下を認めるが, 脳萎縮の為に過大評価されている可能性があり, より正確な評価のために3D-SSP以外のプロトコルの必要性があること, 等を報告した. 2009年度には, SPECTの新たな解析法として, 松田らの開発したHigh Dimensional Warping (HD)という方法, 及び, vbSEE(voxel-based Analysis Stereotactic Extraction Estimation)というソフトウェアを用いたVoxel-Based Morphometry (VBM)解析を行い, 従来の方法との比較検討を試みた. 2010年度の報告では, 新たな画像解析法等は検討出来なかったが, パーキンソン病とiNPHを合併したと考えられる症例の臨床・神経生理学的検討結果を報告した.

A. 研究目的

1) iNPH疑い症例について, 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.

2) iNPHに対するSPECT検査では, 部分容積効果などにより血流低下が過大評価されている可能性もあり, 他の方法による脳血流や脳萎縮の解析を行う.

B. 研究方法

まず, 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(男性7名:女性3名, 平均年齢 76.40 ± 9.35 歳(56~88歳))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の検討を2008年に行った.

次年度には新しい画像解析法をiNPH2症例(68才, 78才の男性2名)で施行した. この方法はHigh Dimensional Warping (HD)と呼ばれるものであり, Tensor-based morphometry (TBM) の技術をSPECT画像に応用した萎縮解析で, 解剖学的標準化処理の非線形変換パラメータから萎縮の程度を解析する方法である. 個人脳を標準脳に変形する「解剖学

的標準化」の手法で, 従来法よりもTemplate(標準脳)により似る(解剖学的標準化の精度が向上する)ように変形することができるとされる. 解剖学的標準化を行ったデータを用いてのeZIS(血流)解析や, TBMによる萎縮の解析が可能となる.

一方, vbSEE(voxel-based Analysis Stereotactic Extraction Estimation)とは, eZIS等のanalysis formatデータ(検討当時はSPM2)で得られた統計解析結果について, Voxel -Based Morphometry (VBM)解析を行うことができるソフトウェアである. vbSEEを用いると, 血流低下と萎縮のどちらが強い変化を示しているのかを, Z-scoreの差による正負の値として読みとることが可能となる.

2009年度は, iNPH2症例に対して従来のeZIS (SPECT)とVSRADとによるvbSEEと, HDによるvbSEEを施行し, その結果を比較した.

C. 研究結果

1) iNPH疑い10症例の検討結果

a) Evans Indexは10例全てで0.3以上の値を示した.

b) 高位円蓋部の脳溝狭小化は10例中9例で認

められたが、10例中4例でSylvius裂が明らかに開大、3例が軽度開大で、残り3例はSylvius裂開大を認めなかった。

c) tap test陽性3例と、陰性であったがiNPHの画像的特徴を示した1例でシャント術が施行され、何れもiNPH症状の改善を見た。

d) SPECT結果：左右の平均(全症例)では、血流低下(Z-score > 2のvoxel面積の割合)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血流低下を認めた。

2) 新しい画像解析法について

a) HD脳血流とHD萎縮によるvbSEE解析では、2症例とも、テント上における脳血流低下よりも灰白質量の広範な減少が優位であると判定された。

b) 従来のVSRADとeZISを使用したvbSEE解析では、HDの解析とは異なり、灰白質量減少よりも血流低下(後部帯状回も含む)が優位であった。

D. 考察

1. iNPHでは高位円蓋部の脳溝狭小化は高率に見られたが、Sylvius裂開大(-)であってもtap test実施を考慮すべきである。

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るが、通常の3D-SSPによる局所脳血流の検討では、脳室拡大の影響により血流低下が過大に評価されている可能性があるため注意する必要がある。

3. High Dimensional Warping(HD)を用いたTBMでは、MRIのVSRAD解析ができない施設において、SPECTだけから血流(機能)情報だけでなく、萎縮(形態)情報も提供できることが期待される。

E. 結論

1. Tap testやMRI所見が全て揃わなくても、臨床的に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べきである。

2. 通常のSPECTによるiNPH患者の脳血流評価では脳萎縮の影響が無視出来ないが、新しい画像解析ソフトウェアを使用することで脳血流及び脳萎縮の評価を多面的に行えるようになり得る。

F. 健康危険情報

特記事項無し

[謝辞]

画像解析ソフトウェアHigh Dimensional WarpingならびにvbSEEの使用をご快諾いただきました埼玉医科大学国際医療センター核医学科 松田博史先生に深謝致します。

特発性正常圧水頭症の診断に関する研究

分担研究者 石川正恒 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断精度向上のための検討を行った。くも膜下腔の不均衡はiNPH診断に有用で、また、水頭症診断にくも膜下腔の形態を着目した点は画期的である。タップテストも歩行改善だけでなく、高髄液圧を加えると有用と考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は高齢者で認知・歩行・排尿障害を呈し、脳室拡大を伴い、髄液シャントが有効である。高齢化の進む我が国では対策が急務であるが、症状、画像ともに非特異的で、その鑑別診断は容易ではない。本研究では診断の向上にむけての検討を行った。

B. 研究方法

本邦と国際iNPH診療ガイドライン(ガ)の違いを検討するとともに、MRIおよびタップテストについて、日本でのiNPH共同研究(SINPHONI)のデータを用いて、検討した。

C. 研究結果

SINPHONIではNPH三徴のいずれかと脳室拡大に加えて、高位円蓋部狭小化のみられる例では1年間の経過中に80%の例でmRSの改善を認めた。また、シルビウス裂の拡大を90%以上の例で伴っており、DESHと名付けた。タップテストでは歩行改善は特異度は高いものの、感度は十分でなく、感度も上昇させるには、髄液圧15cm水柱以上という条件で、各々80%、75%というまずまずの結果をえた。

D. 考察

iNPHの画像は脳萎縮との鑑別が困難とされてきたが、鑑別は可能で、DESH(Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus)所見は水頭症が脳室のみならず、くも膜下腔の不均衡が重要であることを明らかにした。また、タップテ

ストは特異度は高いものの、偽陰性例がやや多い点に問題があるが、三徴候いずれかの改善および高髄液圧の条件で感度・特異度ともに有用なレベルと考えられた。

E. 結論

iNPHは画像・タップテストによりかなり高いレベルの診断が可能になった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Ishikawa M: Clinical significance of cerebrospinal fluid tap test and MRI/CT findings of tight high convexity in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)* 50: 119-123, 2009
- 2: Hashimoto M, Ishikawa, M, et al: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based schema-a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*. 7: 18, 2010

2. 学会発表

- 1: Ishikawa M, et al.: Evaluation of CSF tap test for predicting shunt Effectiveness in iNPH. *Hydro-cephalus 2009, Baltimore, 2009*
- 2: Ishikawa M: Disproportionately Enlarged subarachnoid-space Hydrocephalus (Special lecture). *The 5th International Hydrocephalus Workshop (Crete, Greek), 2010-5-22*

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

iNPHにおけるタップテストおよびシャント手術前後の高次脳機能に関する検討

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経内科学

共同研究者 大槻美佳 北海道医療大学心理科学部

佐久嶋 研 北海道大学医学研究科神経内科学

村田純一 札幌麻生脳神経外科病院

研究要旨 iNPH患者について、タップ前後とシャント術後で高次脳機能の改善程度を検討した。

その結果、タップテスト前後の比較では早期より語想起などの簡単な課題は改善するが、前頭葉や全般的脳機能に負荷がかかる複雑な課題でもと、項目によっては遅れて改善すること、シャント術後も高次脳機能の改善は6ヶ月まではみられるが、それ以後の改善は期待しにくいこと、などが明らかとなった。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)における歩行障害と認知機能障害は前頭葉機能低下とされている。特に高次脳機能はシャント手術後、どの時点まで改善が期待できるのかについては知られていない。タップテスト反応例では、この検査単独で歩行障害は早期から改善のは無論であるが、高次脳機能障害がどの程度に改善するのが、改善するとしたらどの時点でどの項目を評価すべきかなど、よくわかっていない。そこで高次脳機能について、シャント術前後、さらにタップテスト前後で比較検討した。

B. 研究方法

対象は、日本正常圧水頭症研究会iNPH診療ガイドラインに基づいて臨床的にiNPHと診断された症例である。全例up & go testで歩行改善を認めた。タップテスト前後の高次脳機能の評価は、29例について行った。高次脳機能検査はタップ前およびタップ後1週間以内に行った。これを、タップ後3日以内に施行した早期検査群(13名)、タップ後4～7日に施行した晚期検査群(16名)に分けて比較した。シャント術後の改善については、27例について検討した。検査を、術後1週間以内、1ヶ月後、6ヶ

月後、1年後に施行し、得点の推移を検討した。

高次脳機能検査の項目は、注意・集中の指標として順唱、一部前頭葉機能に負荷のかかる逆唱、視覚性探索と変換作業の指標であるTrail Making Test(TMT)_A & TMT-B、全般的知的機能の指標としてRaven's Colored Progressive Matrices(RCPM)、言語機能及び一部前頭葉に負荷のかかる語想起課題、構成能力の指標としての積み木課題、の6課題である。

(倫理面への配慮)

被検者には予め検査の主旨を十分に説明し、了解を得て検査を行った。

C. 結果

タップ前後で後早期群(1～3日目)と、晚期群(4～7日目)を比較した結果、単純な順唱や語想起課題では両群に差異は認めなかった。やや前頭葉に負荷のかかる逆唱では、晚期群で良好な傾向がみられ、さらに前頭葉を含む複雑な課題(RCPM、積み木課題、TMT)では、晚期群のほうが改善は良好であった。

シャント術後の経過では、術後1～6ヶ月までは改善したれいがあるが、6ヶ月を超えてさらに改善し続けた例は認められなかった。また、その改善

程度が年齢の影響を受ける可能性を考慮して、75歳未満と75歳以上の二群に分けて比較したが、改善の度合いに差を認めなかった。今回施行したテストバッテリーの中で、TMT-Bについては、検査を最後まで完了した例の少ないことから、比較はできなかった。

D. 考察

iNPHにおいてタップテスト反応例は、シャント術の効果も高いとされている。今回の検討結果では、タップテスト反応例の中には、高次脳機能の改善も歩行機能と同じくタップのみで改善する例のあることが明らかになった。また、検査の項目別の解析では前頭葉機能や全般的脳機能の改善には時間のかかることも明らかになった。シャント術後の改善も半年程度まで認められている。これらの改善程度は、水頭症の程度や罹病期間等の影響を受けていることが予想される。iNPHにおいてタップテスト反応例の比率はそれ程高いものではないが、検査に伴い高次脳機能の改善例のあることは、術後の高次脳機能の改善を予測する上で一

つの指標となり得ることを示唆している。

E. 結論

術後・タップ後の改善について、高次脳機能検査で見える限り、語想起など単純な課題は早期より改善し、遅れて全般的知的機能や前頭葉機能の改善が認められた。その改善傾向は術後の改善は6ヶ月まで続き、それ以降は大きな変化は期待できない。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当無し

正常圧水頭症の排尿障害に関する研究

分担研究者 榊原隆次 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の3徴の中で、排尿障害は良く知られており、高齢者の生活の質、早期入院入所、医療経済等の観点からも近年注目されている。我々は1) iNPH42名による尿流動態検査の結果、NPHの排尿障害の病態として、排尿筋過活動を95%と高頻度に認め、神経因性膀胱の関与を確認した。2) iNPH75名によるSPECT検査の結果、排尿筋過活動の機序として、前頭葉血流の低下がみられ、shunt手術後に、排尿障害の改善と共に前頭葉血流低下が改善した。3) shunt手術後排尿障害の改善が十分でない例、およびshunt手術が施行できない例での排尿障害に対して薬物療法を施行した。その結果、適切な抗ムスカリン薬を選択することにより、認知症増悪の副作用なく、排尿障害をある程度改善させることが可能と考えられた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)の3徴の中で、排尿障害は良く知られており、高齢者の生活の質、早期入院入所、医療経済等の観点からも近年注目されている。我々はその病態(1)、機序(2)について検討し、難治例の薬物治療(3)についても検討した。

B. 研究方法 および

C. 研究成果

(1) 病態研究の対象は42名で、これらの患者に対して尿流動態検査(UDS)を施行した。その結果、核上性障害を示す排尿筋過活動が95%に認められた。

(2) 機序研究の対象は75名で、これらの患者に対してshunt手術後の、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 shunt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有意に関連していることを見出した。また、shunt前患者の検討でも、排尿障害は前頭葉血流低下と有意に関連していた。

(3) iNPHでshunt手術後症状が残遺した1名、shunt手術を施行しなかった1名の排尿障害に対して、中枢移行性が少ない抗ムスカリン薬imidafenacinを3か月間投与したところ、認知機能

の増悪を認めることなく、排尿障害が改善した。

D. 考察

iNPH患者の排尿障害は、排尿反射を抑制している前頭葉排尿中枢の障害によるものと考えられ、shunt手術は、前頭葉排尿中枢の機能を回復させることにより、排尿障害を改善させると考えられる。一部の患者でshunt手術後に排尿障害が残遺する場合、またはshunt手術が施行できない例でも、適切な薬剤を選択することにより、認知症増悪の副作用なく、ある程度の改善が期待できるように思われる。

E. 結論

iNPHの排尿障害は、疾患の一部であり、高齢者の生活の質の観点からも、shunt手術前後の経過をfollowすべきと考える。shunt手術の効果が十分でない場合も、適切な薬剤を選択することにより、ある程度の改善が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal

- pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn.* 2008 ; 27 : 507-510.
2. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Igawa Y, Sakakibara R, Wein A. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010 ; 29 : 159-64.
 3. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 ; 25 : 2-12.
 4. Wyndaele JJ, Kovindha A, Igawa Y, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, Castro D, Sakakibara R, Wein A ; ICI 2 0 0 9 Committee 1 0. Neurologic fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010 ; 29 : 207-212.
 5. Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M, Ogawa E, Isaka S, Yuasa J, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C, Takahashi O. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 57 : 1515-1517.
 6. Sakakibara R, Uchiyama T, Kuwabara S, Mori M, Ito T, Yamamoto T, Awa Y, Yamaguchi C, Yuki N, Vernino S, Kishi M, Shirai K. Prevalence and mechanism of bladder dysfunction in Guillain-Barré Syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2009 ; 28 : 432-437.
 7. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res.* 2009 ; 19 : 20-31.
 8. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, Awa Y, Yamaguchi C, Hattori T. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases : a urodynamic assessment. *Urol Int.* 2008 ; 81 : 335-339.
 9. Hiraga A, Sakakibara R, Mori M, Yamanaka Y, Ito S, Hattori T. Urinary retention can be the sole initial manifestation of acute myelitis J *Neurol Sci.* 2006 ; 251 : 110-112.
 10. Ito T, Sakakibara R, Komatsuzaki A, Nakata M, Uchiyama T, Hiruma K, Hattori T : Aseptic meningoencephalitis presenting with bilateral vestibular ataxia : a case report *Internal Medicine* 2006 ; 45 : 551-552.
 11. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yamamoto T, Liu Z, Shimizu E, Hattori T. Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats *Neuroscience* 2006 ; 142 : 1273-1280.
 12. Ito T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Hattori T. Videomanometry of the pelvic organs : a comparison of the normal lower urinary and gastrointestinal tracts *Int J Urol* 2006 ; 13 : 29-35.
- 2. 学会発表**
- Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, Lui Z, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Yamanishi T, Hattori T. The short- and long term effects of a single dose of apomorphine on micturition function in uni- and bi-lateral 6-hydroxydopamine treated parkinson's disease model rats 36th Annual Meeting, International Continence Society, Christchurch, New Zealand, 2006 11.
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
なし

特発性正常圧水頭症の神経病理学的所見とアクアポリンおよび leucine-rich α -2-glycoproteinの発現に関する免疫組織化学的検討

分担研究者 大浜栄作 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経病理部門(H20)
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(H21-H22)

研究協力者 大浜栄作 倉敷平成病院・倉敷老健(H21-H22)
中島 円, 宮嶋雅一 順天堂大学医学部脳神経外科

共同研究者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科
高瀬 優, 八尾隆史 順天堂大学医学部人体病理病態学

研究要旨 臨床的に特発性正常圧水頭症(probable iNPH)と診断された1剖検例(死亡時68歳, 男性, 全経過6ヶ月)について, 脳の神経病理学的評価を行い, さらにGFAP, アクアポリン1(AQP1), アクアポリン4(AQP4)およびleucine-rich α -2-glycoprotein(LRG)の分布と局在について免疫組織化学的に検討した. 脳重1,080g. 非対称性脳室拡大, 大脳円蓋部脳溝および両側外側溝の狭小化を呈していた. 病変は主として大脳白質にあり, 有髄線維の軽度減少と斑状および線維性グリオシスが主として脳室周囲から深部白質に見られ, 一部の脳回内白質にも及んでいた. 広範な線維性グリオシスは脳実質コンプライアンス低下の背景病理として重視された. 大脳深部白質や基底核には高血圧性血管症も認められた. AQP1は主として脳回内白質の, AQP4は主として皮質の正常アストロサイトで発現が増強しており, 髄液循環動態異常に関連した変化である可能性が示唆された. LRGは小脳プルキンエ細胞と大脳皮質・深部灰白質の正常アストロサイトで発現が減弱し, LRG陽性アストロサイトの数はAQP4陽性アストロサイトに比して極めて少なかった. 今後もiNPH剖検例を蓄積するとともに, 髄液循環動態異常の病理学的機序を解明するために, AQPの発現増強と髄液循環動態異常との関連, LRGの生物学的・病理学的意義と髄液LRGの変動との因果関係について, さらに詳細な検討を進める必要がある.

A. 研究目的

2004年に発表された特発性正常圧水頭症(iNPH)診療ガイドラインの診断基準によってprobable iNPHと診断された1剖検例について, 髄液循環動態異常の病理機序を解明するため, 脳の神経病理学的所見を評価するとともに, アクアポリン1(AQP1), アクアポリン4(AQP4)およびleucine-rich α -2-glycoprotein(LRG)の分布と局在について免疫組織化学的に検討した.

B. 材料と方法

症例: 死亡時68歳, 男性. 高血圧の既往歴あり. 歩行障害, 認知障害, 尿失禁を来し, その約3ヶ月

後に外来を受診. 頭部MRIで脳室拡大を指摘され, 髄液排除試験によりprobable iNPHと診断された. 髄液LRGは119 ng/ml(正常値50 ng/ml以下)と高値を示した. 発症6ヶ月後, 胆管癌と腎癌のため全経過約6ヶ月で死亡. 本例の剖検脳について以下の検討を行った.

- ①神経病理学的評価
- ②脳実質内微小血管の微細構造
- ③AQP1, AQP4, LRGの免疫組織化学的発現

C. 研究結果

結果①: 脳重1,080g. 非対称性脳室拡大, 大脳円蓋部脳溝, 両側外側溝の狭小化, 大脳深部白質

の容積は減少。病変の首座は大脳白質にあり、有髄線維の減少と斑状グリオシスが主として脳室周囲から深部白質に見られ、一部の脳回内白質にも及んでいた。線維性グリオシスは脳室周囲白質に最も強く、次いで脳回内白質とU線維にも広範囲に認められ、深部白質には目立たなかった。U線維は比較的保たれていた。深部白質や大脳基底核には細・小動脈硬化や毛細血管周囲硬化が見られ、脳底部主幹動脈には軽度の動脈硬化が見られた。脈絡叢には異常所見はなかった。くも膜や軟膜の線維性肥厚や癒着、炎症細胞浸潤はなかった。アルツハイマー病やパーキンソン病、その他の神経変性疾患や癌の脳転移、全脳虚血の所見も認められなかった。

結果②：電顕的には深部白質の毛細血管もしくは毛細血管後静脈と考えられる微小血管では内皮細胞とアストロサイトの間の基底膜が離解し、両者の間隙にコラーゲン線維が蓄積していた。同所見は大脳皮質には見られなかった。

結果③：AQP1は脳回内白質，U線維部，齒状回分子層の，AQP4は皮質，齒状回多形細胞層，海馬回の，いずれも形態学的に正常なアストロサイトの微細な突起に強く発現し，比較対照例に比して免疫反応が増強していた。反応性アストロサイトではAQP1とAQP4の発現は低下・消失。LRGは小脳プルキンエ細胞と大脳皮質や深部灰白質の形態学的に正常なアストロサイトの胞体・突起に発現していたが，比較対照例に比して免疫反応が減弱していた。AQP4陽性アストロサイトに比してLRG陽性アストロサイトの数は極めて少なかった。反応性アストロサイトにLRGの発現は見られなかった。LRGの発現は視床下部(室傍核と視索上核)の一部の神経細胞や好中球にも認められた。

D. 考察

本例の白質病変の性状や脳血管の変化はビンスワンガー病と共通しているが，ビンスワンガー病に比して生地組織の粗鬆化が軽く反応性アストロサイトの数も多い。また病変が脳回内白質にも及んでいる点でビンスワンガー病とは異なり，むしろ我々が平成18年度の本研究班で報告したdefinite iNPHの1剖検例(死亡時75歳，女性，経過15年，2回のシャント手術歴あり)の病変分布に類似している。脳回内白質病変がiNPHに特異的な変化であるか否かについては，本疾患の神経病理所見の確立

と併せて，今後さらなる症例の蓄積を待たなければならぬ。白質の広範な線維性グリオシスは脳実質の柔軟性・弾力性が既に失われつつあったことを示唆し，コンプライアンス低下の背景病理として重視される。

髄液循環動態と脳室拡大に関するhydrodynamic theoryは脳実質内毛細血管による髄液の吸収を前提としている。この理論に従えば，髄液の吸収は主として血管成分の豊富な灰白質で行われていると考えるのが自然であるが，本例の微小血管硬化像は白質主体であり，これのみで髄液吸収障害を説明することは困難である。さらに脳実質の毛細血管内皮細胞の解剖学的特徴から，水分子が自由に通過するとは考え難く，また，AQP1の発現も強く抑制されている。一方，細動脈・毛細血管移行部や毛細血管・細静脈移行部は髄液・間質液移行部と考えられ，髄液循環動態異常に関連して同部に何らかの影響が及ぶ可能性がある。実際，本例の大脳皮質におけるAQP4の発現増強は毛細血管近傍や細胞間隙といった微小環境における液体成分の組成や量などの変化に対するアストロサイトの生理的機能状態を反映している可能性がある。また，髄液は脳室壁上衣細胞間から白質線維間や細胞間隙など脳実質内にも広く浸透し間質液と交通している。したがって白質主体の微小血管硬化像にはこうした解剖学的要因も関与していると考えられる。

iNPHでは髄液中にLRGが増加することが知られているが，その由来や病理学的意義の詳細については依然として不明である。本研究結果から小脳プルキンエ細胞や大脳皮質アストロサイトにおけるLRG発現低下と髄液LRG増加との関連性が示唆された。また，今回の検討ではLRGが視床下部(室傍核と視索上核)神経細胞にも強く発現していることが新たに判明した。iNPH剖検脳におけるこれらの神経核に顕著な変化は認められなかったが，いずれの神経核も水分バランスに重要な役割を演じている点で興味深い。今後，視床下部のLRG陽性神経細胞と産生ホルモンとの関係についても確認する必要がある。

E. 結論

本症に特異的な神経病理所見を確立するために今後もiNPH剖検例を蓄積するとともに，髄液循環動態異常の病理学的機序を解明するために，AQPの発現増強と髄液循環動態異常との関連，LRGの

生物学的・病理学的意義と髄液LRGの変動との因果関係について、さらに詳細な検討を進める必要がある。

F. 研究発表

宮田 元, 宮嶋雅一, 高瀬 優, 中島 円, 八尾隆史, 新井 一, 大浜栄作. 全経過6ヶ月で死亡

した特発性正常圧水頭症の一剖検例. 第50回日本神経病理学会総会学術研究会(2009年6月4-6日, 高松市)

G. 知的財産権の出願・登録

なし