

髄液中Secreted amyloid precursor protein- α はiNPHの診断的並び予後を 予想するマーカーである.

研究分担者 新井 一 順天堂大学脳神経外科

共同研究者 宮嶋雅一, 中島 円 順天堂大学脳神経外科

研究要旨 術後の良好な認知機能を予見する術前の髄液biomarkerを同定することを目的とする。iNPHの診断にて、L-P shuntを施行した46例を対象とし、術前Tap test時に採取した髄液検体を、total tau (Tau), hyperphosphorylated tau (p-tau), amyloid- β 1-42 peptide (A β 42), secreted amyloid precursor protein-total, - α , - β (sAPP, sAPP α , sAPP β), の特異抗体を用いて、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法に定量した。術後6ヶ月時のMMSE25点以上と25点未満のグループに分けて比較すると、術後MMSE 25点以上のグループのp-Tau, sAPP α は、25点未満のグループと比較すると有意に低値であった。術後の良好な認知機能を予見するbiomarkerとしてp-tau, sAPP α が抽出された。ROC解析を行うと、sAPP α のcut off を198 ng/mlとすると、sensitivity 66.7%, specificity 82.9%で術後6ヶ月時のMMSEは25点以上になることが予想された。sAPP α は単独でiNPHの鑑別診断と認知機能の予後を予想するマーカーとなり得ると考えられる。

A. 研究目的

シャント術後の症候改善率は歩行障害が最も高く、58%~90%と報告されている。認知障害は評価方法が様々であるが29%~80%と報告され、歩行障害は改善するが、認知障害の十分な改善が得られず、介護負担が増大する例が存在する。この研究はiNPHと他の認知障害を示す疾患との鑑別および術後の良好な認知機能を予見する髄液biomarkerを同定することを目的とする。

B. 対象と方法

過去3年間にiNPHの診断にて、lumboperitoneal shunt (LPS) を施行した46例を対象とした。患者の平均年齢は74.7 \pm 6.9歳、男女比は27:19、LPSによりMMSE, FAB, TMT-Aの改善、iNPHGSすべてのScoreの改善とmRSでの改善を認めた。術前Tap test時に採取した髄液検体を、total tau (Tau), hyperphosphorylated tau (p-tau), amyloid- β 1-42 peptide (A β 42), secreted amyloid precursor protein-total, - α , - β (sAPP, sAPP α , sAPP β), それぞれの特異抗体を用いて、enzyme-linked immunosorbent

assay (ELISA) 法に定量した。それぞれのbiomarkerの値と術前及び術後6ヶ月のMMSEとFABの関係を解析した。更に10例のアルツハイマー病(AD)と8例の認知機能障害のない正常者(NC)を対照として比較検討した。

C. 結果

iNPHはADと比較してTau, p-tau, sAPP, sAPP α , sAPP β 濃度は有意に低い値を、NCと比較してp-Tau, sAPP, sAPP α , sAPP β 濃度は有意に低い値であった。ROC解析を行うと、sAPP α のcut offを234.5 ng/mlとすると、sensitivity 95.5%, specificity 100%でiNPHとAD及びNCの鑑別が可能であった。術後6ヶ月時のMMSE25点以上と25点未満のグループに分けて比較すると、術後MMSE 25点以上のグループのp-Tau, sAPP α は、25点未満のグループと比較すると有意に低値であった。術後の良好な認知機能を予見するbiomarkerとしてp-tau, sAPP α が抽出された。ROC解析を行うと、sAPP α のcut offを198 ng/mlとすると、sensitivity 66.7%, specificity 82.9%で術後6ヶ月時のMMSEは25点以上になるこ

とが予想された。

D. 考察

APPは膜貫通蛋白であり、小胞体で産生され、ゴルジ装置に輸送される。シナプス末端への軸索輸送後に、 α 及び β セクレターゼにより、可溶性APP (sAPP α , sAPP β)とC末端断片(α CTFs, β CTFs)に切断される。APPの生理的機能は未だに不明な点が多いが、神経の成長と可塑性に関係があるとされている。大脳白質の慢性虚血性変化によりAPPの軸索輸送は障害を受ける報告されており、更にSelnesらは脳の慢性微小血管病変では、髄液中sAPP α とsAPP β は対象群と比較して低値を示すことを報告している。これはsAPPの軸索輸送または代謝が、微小血管病変により障害を受けるのではないかと考察している。iNPHの病理学的所見は、慢性微小血管病変と同様に脳室周囲白質の微小血管の硬化像を認め、sAPPの軸索輸送の障害を惹起する可能性がある。すなわち、iNPHにおける髄液中のsAPPの減少は、慢性微小血管病変と同様の機序によると推察される。

E. 結語

sAPP α は単独でiNPHの鑑別診断と認知機能の予後を予想するマーカーとなり得ると考えられるが、より感度と特異度を上げる為には、他のマーカーとの併用が必要である。本研究は対照となる症例が少なく、単一施設の後方視的研究である為、この結果を証明するには今後多施設の前方視的研究が必要である。

F. 研究発表

Miyajima M, Watanabe M, Nakajima M, Ogino I, Arai H : The evaluation of CSF biomarkers for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Hydrocephalus 2011, Copenhagen, Sep 2011

Nakajima M, Miyajima M, Watanabe M, Ogino I, Arai H : Cerebrospinal fluid shunts lower concentrations of amyloid β oligomers in cerebrospinal fluid. Hydrocephalus 2011, Copenhagen, Sep 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) の一剖検例

研究分担者 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

研究協力者 龍福雅恵 秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究部

共同研究者 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科

福村由紀, 齋藤 剛 順天堂大学医学部人体病理病態学

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) の1剖検例 (死亡時78歳, 男性, 全経過2年9ヶ月) の剖検脳について神経病理学的所見を報告した。固定後脳重量は1,200g。大脳の断面では側脳室と第三脳室の軽度開大および大脳深部白質の軽度減少を認め、脳室壁直下の白質から深部白質を中心に広範囲に髄鞘の淡明化が見られた。同様の所見は大脳円蓋部のみならず側頭葉深部白質や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と一部の脳回内白質に認められた。大脳白質にはGFAP陽性反応性アストロサイトが広範囲に増生しており、大脳深部白質の細動脈・小動脈硬化および毛細血管周囲硬化が認められた。同所見は皮質には認められなかった。大脳白質病変の分布は本研究班で2008年に報告されたprobable iNPH剖検例に類似していた。今後、疾患特異性の高い病理所見を同定するために、さらなる症例の蓄積と比較検討が必要であるとともに、微少血管の硬化像と髄液循環動態異常との関連についても、より詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) 剖検脳の1剖検例について、剖検脳の神経病理学的所見を報告する。なお、本例の臨床病理学的概略は新井らにより本研究班の平成22年度総括・報告書に記載されているが、本報告は分担研究者・宮田が剖検脳の一部組織の提供を受け、独自に神経病理学的評価を行ったものである。

B. 材料と方法

【症例】 definite iNPH剖検脳 (死亡時78歳, 男性, 全経過2年9ヶ月)

【既往歴】 高血圧 (治療歴不詳), 尿路結石 (経過観察)

【病歴】 75歳頃から歩行障害が出現。画像診断にて脳室拡大と頭頂部脳溝の狭小化が指摘された (DESH)。76歳時、髄液タップテストで歩行の改善が認められたため、腰部くも膜下腔腹腔シャント (L-P shunt) を施行。術前のMMSEは26点。術後は

歩行障害が改善、MMSEは28点に改善。退院後は近医でリハビリテーションを行っていたが、手術から1年4ヶ月後の78歳時、尿路感染の悪化による敗血症を来し、死亡した。

【検討材料・資料】

- ホルマリン固定後の剖検脳の外表所見と大脳の冠状断面の写真
- 右大脳半球の2断面 (乳頭体の前面切出し, 右頭頂後頭葉)
- 歯状核を含む小脳半球矢状断
- 一部の脳底部主幹動脈 (部位の詳細不明)

C. 研究結果

【神経病理学的所見】

固定後脳重量は1,200g。大脳の断面 (前面) では側脳室と第三脳室が軽度開大しているが左右差は目立たない。左シルビウス裂が一部で軽度開大している。扁桃核や海馬は良く保たれている。基底核、視床、視床下核、中脳黒質、小脳にも肉

眼的に特記すべき異常は見られない。大脳白質の容積は軽度減少し、脳梁も軽度ながら菲薄化とV字型変形を来している。組織学的に、大脳深部白質では広範囲に髄鞘の淡明化が認められ、一部は脳回内白質にも及んでいるが、U線維は良く保たれている。脳室周囲白質と一部の脳回内白質では線維性グリオシスが認められる。側脳室前角では広範囲に上衣細胞が脱落し、脳室周囲白質が帯状に強い線維性グリオシスを呈している。深部白質にはアストロサイトの突起破壊症が広範囲に見られる。深部白質や基底核では小動脈・細動脈硬化が認められ、視床にはフィブリノイド壊死とラクナ梗塞が見られる。淡蒼球では神経細胞の急性虚血性変化が認められ、同様の所見は比較的軽度ながら小脳皮質や海馬CA1錐体神経細胞にも見られた。脳底部主幹動脈には粥状動脈硬化が見られるが、皮質枝(くも膜下腔の中等大動脈)の動脈硬化は目立たない。神経原線維変化はBraak & Braak stage I相当。側頭葉および頭頂葉新皮質にはdiffuse typeの老人斑(moderate density)が見られるがneuritic plaqueは認められない(CERAD score 0)。その他、MSA, PSP, CBDなど神経変性疾患を示唆する所見はない。くも膜の顕著な肥厚や癒着は見られない。

D. 考 察

本例における神経病理学的所見をこれまで本研究班で報告してきたiNPH剖検例〔probable iNPH(死亡時68歳, 男性, 全経過6ヶ月, 2008年報告), definite iNPH(死亡時75歳, 女性, 全経過15年, 2006年報告)〕やビンズワナー病23剖検例(死亡時57~92歳, 平均74歳, 男性18, 女性5, 罹病期間20ヶ月~15年, 平均6年5ヶ月)の所見と比較する。

本例では白質病変が脳室周囲に最も顕著で、一部の脳回内白質にも及んでいた。この病変分布の特徴はこれまでのiNPH症例と共通している。一方、ビンズワナー病では大脳深部白質の変性が最も顕著で、脳室周囲白質はU線維とともに比較的よく保たれ、病変が脳回内白質に及ぶ例はなかった。ビンズワナー病では大脳深部白質における基地組織の粗鬆化が目立つわりには反応性アストロサイトの増生は比較的軽く、胞体は萎縮性で突起の発達も弱く、むしろ全体的に不活発である。これに対してiNPH剖検例では大脳深部白質における基地組織の粗鬆化は比較的軽く、反応性アストロサ

イトの増生も比較的活発である。以上の病理学的相違点はiNPHとビンズワナー病の病態の違いを反映している可能性が高く、今後も注目すべき点と考えられる。高血圧の既往歴と小動脈・細動脈微硬化すなわち高血圧性血管症の存在はこれまでのiNPH症例と同様であり、ビンズワナー病とも共通している。

本例では脳室拡大が軽く対称性であり、脳梁の菲薄化やV字型変形は軽度であった。このように肉眼所見が全体的に軽度であるのは、生前に受けたLPシャント手術の治療効果を反映したものと考えられる。しかしながら、白質成分で覆われた側脳室壁では広範囲に上衣細胞が脱落し、著明な線維性グリオシスを来していた。また、脳回内白質にも線維性グリオシスが認められ、組織学的には不可逆性変化を呈していた。これらの変化は髄液循環動態異常による二次的变化を反映している可能性が高い。なお、本例では死戦期の敗血症と血圧低下の事実および淡蒼球の急性虚血性変化から、全脳虚血が示唆される。このことから深部白質に認められたアストロサイトの突起破壊症は死戦期の急性病態を反映したものと考えられた。

疾患の病態解明を進める上で、ヒト組織を対象とした検討を行うことが極めて重要であることは論を俟たない。今後、疾患特異性の高い病理所見を同定するために、さらなる症例の蓄積と比較検討が必要であるとともに、微少血管の硬化像と髄液循環動態異常との関連についても、より詳細な検討が必要である。

E. 結 論

definite iNPHの一剖検例における神経病理学的所見を報告した。大脳白質では広範囲に髄鞘淡明化と線維性グリオシス、細動脈・小動脈硬化および毛細血管周囲硬化像が認められ、ビンズワナー病と類似しているものの、病変の性状や病変分布は異なっており、本研究班で2008年に報告されたprobable iNPH剖検例に類似していた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録

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 脳神経外科学教室

研究協力者 大塩恒太郎 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室

研究要旨 自然発症Ⅱ型糖尿病ラットの脳細小動脈レベルにおける動脈硬化性変化の組織学的検討と髄液持続還流法を用いた頭蓋内圧波形解析によるコンプライアンス評価の試み

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH)は、疫学的に糖代謝異常、喫煙、高血圧、肥満がリスクファクターとして挙げられている。これまでの研究で報告にて、自然発症Ⅱ型糖尿病ラット(Spontaneously Diabetic Toriirat: 以下SDTrat)において脳組織の病理学的変化として細動脈レベルで基底膜の肥厚性変化が生ずることを示した。糖尿病における基底膜の変化が高血圧とどのように異なっているのかについて組織学的検討を加え報告する。さらに頭蓋内圧波形解析による脳のコンプライアンスの評価の方法を、自然発症Ⅱ型糖尿病ラットとコントロールラットの比較において検証した。

B. 研究方法

週齢60週の自然発症Ⅱ型糖尿病ラット(Spontaneously Diabetic Toriirat: 以下SDTrat)とコントロールとして同週齢のSDratについて、0.2% oolong tea extract (OTE) stainを加え電顕的病理組織学的検討を行った。

また、各ラットに対しContinuous infusion methodを施行し、Mean pressure ICPで10, 20, 30, 40mmHg各計測点で測定記録した頭蓋内圧波形(P1, P2, P3)を、微分解析し、微分解析波形(dp/dt)をU1, U2, U3としてそのU2/U1比を2群間で比較した。(Welch t-test)

C. 研究結果

60週齢のSDTratは同週齢のcontrol ratに比較し、

細動脈の基底膜レベルで肥厚所見が確認され、2重構造が観察された。また肥厚所見を示す基底膜内にはOTE染色で染まるfibrous collagenが確認された。

頭蓋内圧波形はSDratでは頭蓋内圧の上昇に伴いP2が上昇したが、controlではP2の上昇は認められなかった。U2/U1の2群比較検討ではMean pressure ICPで10, 20cmH₂Oでは差が認められないが、30, 40mmHgでは有意差が認められた。(P<0.001)

D. 考察

糖尿病において脳細動脈レベルで生ずる基底膜の肥厚性変化の構造は二重構造所見の点で高血圧と一致するが、基底膜内のcollagenosisは高血圧には認められずむしろaigingに関連した変化に類似していると考えられた。

またこのような病理学的変化が存在しても頭蓋内圧波形解析上は頭蓋内圧上昇と考えられるレベルまで有意差は認められず、正常頭蓋圧では潜在する変化であるといえる。

E. 結論

糖尿病により発生する脳細動脈の基底膜肥厚は高血圧性変化、ならびに加齢性変化を併せ持つといえる。U2/U1の比較は脳のコンプライアンス変化を評価する方法として有用であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

小野寺英孝, 大塩恒太郎, 内田将司, 田中雄一郎,
橋本卓雄. 糖尿病ラットにおける髄液循環の
検討, 日本脳神経外科学会 第70回学術総会
2011年10月

Oshio K, Onodera H, Uchida M, Tanaka Y,
Hashimoto T.

Assessment of brain compliance using ICP
differential wave form analysis with
experimental water intoxication model in rat.

The XVth International Symposium of Brain
Edema and Cellular Injury - Brain Edema
2011. October.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

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

正常圧水頭症の分類に関する研究

研究分担者 石川正恒 音羽病院正常圧水頭症センター 所長

研究要旨 近年、特発性正常圧水頭症の研究がすすんだことで、DESHとnon-DESHに分類されるようになったが、これらとは別に病態発現は乳幼児期と推定されるも、中高年に正常圧水頭症の症状を発現する一群がある。これらも正常圧水頭症に含めることを提案した。

A. 研究目的

正常圧水頭症(NPH)は特発性(iNPH)と二次性(sNPH)に分類される。iNPHはその画像的特徴からDESHとのnon-DESHに分類されるようになったが、これらとは別に症状発現は乳幼児期と推定されるも、中高年にNPH症状を発現する一群がある。

本研究では、これら一群をNPHに含めることの是非を検討した。

B. 研究方法

自験例および文献例を中心に、NPHに含めることの是非を検討した。

(倫理面への配慮)

個別症例については匿名化を行い、プライバシー保護について留意した。

C. 研究結果

症状発現は乳幼児期と推定されるも、中高年にNPH症状を発現する一群をcongenital/developmental etiologiesとし、原因は乳幼児期にあると推定されることからsNPHの一部とした。従来のsNPHはacquired originとした。

D. 考察

congenital/developmental etiologiesの一群は非交

通性水頭症の要素を持ち、第3脳室底開窓術の適応となる症例が多い。NPHは特有の症状とシャント有効という特徴を有する症候群と規定すれば、非交通性も含めうることとなる。但し、これらは従来のsNPH(acquired origin)と異なることに留意が必要である。

E. 結論

NPHをNPHの三徴候いずれかを有し、脳室拡大、髄液圧正常域でシャント有効な一群とする症状主体の分類であれば、congenital/developmental etiologiesもNPHの一群とみなすことは可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

石川正恒: Comparison of the Japanese and the International guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Chin.J. Minim Invasive Neurosurgery. 16:21-26, 2011

2. 学会発表

Ishikawa M: Proposal of a new classification of normal pressure hydro-Cephalus. The 3rd ISHCSH meeting, Sept 5, 2011, Copenhagen

Ishikawa M: A new classification of normal pressure hydrocephalus, The 15th meeting of EFNS (Sept. 12, Buda pest)

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究

研究分担者 大井静雄 聖トマス大学 ローリエット・インターナショナル・ユニバーシティーズ
三輪 点, 稲垣隆介, 高橋里史, 宮嶋雅一, 小野成紀, 新井 一, 伊達 勲

研究要旨 我々はLong-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)発症時期前(0歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がない, かつ画像上著明な脳室拡大を認める病態を“Pre-LOVA”と命名することをここに提唱し, LOVAにおける水頭症病態の経年変化につき分析を試みた. その結果Pre-LOVAは頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認めることよりLOVAと比較してより正常圧, 交通性の可能性が高いと考えられ, かつ進行性, 停止性を繰り返す神経症状を出さない範囲で常に不安定な状態である可能性があることが考えられ, さらにMulti Categorical Hydrocephalus Classification (McHC)分類による水頭症分類でもiNPHやLOVAとは異なる水頭症の病態であることが示唆された. またPre-LOVAからLOVAへの進行過程でEvans Indexは変化しないものの, トルコ鞍拡大の進行やDQ, IQの低下を認めると考えられるためPre-LOVA時期はトルコ鞍拡大や, DQ, IQの著明な悪化を進行の指標とし適切な治療のタイミングを計ることが大事であると考えられた.

A. 研究目的

Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults (LOVA)は, Oiらにより, 2000年に提唱された成人水頭症の概念であるが, 小児期には頭囲拡大以外の神経症状を認めず成人期になってから発症するため, 実際にはLOVA患者が発症前にどのような病態の経時的変化を伴ってきたかについては把握できない場合が多い. 私共は, このLOVA発症以前の病態を“Pre-LOVA”と命名することをここに提唱し, LOVAにおける水頭症病態の経年変化につき分析を試みた.

B. 研究方法

“Pre-LOVA”を,「LOVA発症前の期間(0歳～成人期発症前)には頭囲拡大のみで他の神経学的所見がなく, 画像上著明な脳室拡大を認める, いわゆる潜在性非症候性水頭症(so called “occult asymptomatic hydrocephalus”の病態)」と定義し, 該当の症例を多施設共同調査にて集積した. 分析には, “Pre-LOVA”からLOVAへ仮に進行するものとして, Evans Indexやトルコ鞍拡大の程度を用いて, “Pre-LOVA”～LOVA Chronological Stage (5段

階)のStaging (“PL-LC” Stage I-V と命名)を試み, McHC分類(Oi S, 2010)を用いて, それらの症例の分析から“Pre-LOVA”～LOVAの経時的解析を試みた. Pre-LOVA患者は10名(診断時平均8.5歳, 7ヶ月～21歳, 中央値7.5歳)であり, LOVA患者は12名(同43.2歳, 20～62歳, 44歳)であった. いずれも個々のデータは匿名化され, 個人が特定されないようになっているため倫理面の問題は特にない.

C. 研究結果

Pre-LOVA, LOVAでそれぞれDQ, IQ値は平均107.3, 87.8, Evans Indexは平均0.36, 0.38, トルコ鞍拡大の程度は5段階評価(5=拡大強)で平均2.0, 4.1であった. 大井によって提唱された水頭症全カテゴリー表現型分類法McHC分類では, Pre-LOVAとLOVAでは3項目相違が認められた.

D. 考察

“Pre-LOVA”では水頭症が, 進行性, 停止性の間を行き来する常に不安定な状態である可能性があると考えられる. また“Pre-LOVA”ではLOVAと比較してより正常圧かつ交通性水頭症の可能性があ

り、DQ, IQも比較的高値に保たれると考えられる。またMcHC分類上においてもPre-LOVAはLOVAとは異なる水頭症病態であることが示唆され、さらにLOVAとMcHC分類上異なる水頭症分類であるiNPHとも異なる病態であることが示唆された。またPre-LOVAからLOVAへの進行過程でEvans Indexは変化しないものの、トルコ鞍拡大の進行やDQ, IQの低下を認めると考えられる。Pre-LOVA時期はトルコ鞍拡大や、DQ, IQの著明な悪化を進行の指標とし適切な治療のタイミングを計ることが大事である。

E. 結論

私共が提唱する“Pre-LOVA”の概念は、LOVAの発症機構やそれ以前の経時的病態変化の解明につながる水頭症病態の一側面である。LOVAのいまだ解明されていない病態、たとえば、停止性となり無症状のまま経過している“Pre-LOVA”の症例が、いつどのようにLOVAへと進行して症状が出現するのか、DQ, IQなど高次脳機能指数はそれに伴って如何に変化していくのか、また“Pre-LOVA”の手術適応などにつき、今後もより長期、継続的な分析を高いエビデンスレベルで大規模に行っていく計画である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Oi. S: Hydrocephalus research update--

controversies in definition and classification of hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010 50(9):859-869

- Oi S : A proposal of “ Multi-categorical Hydrocephalus Classification ” : Mc HC - Critical Review in 72,576,000 Patterns of Hydrocephalus J. Hydrocephalus, 2010 2:1-21.
- Oi S, Shimoda M, Shibata M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Tsugane R, Sato O. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. J Neurosurg. 2000 Jun;92(6):933-940.

2. 学会発表

- 第70回日本脳神経外科学会学術総会「Pre-LOVAのMulti-categorical Hydrocephalus Classification (McHC)分類上の概念、知能予後およびLOVAへの進行過程(Chronological Stage)の検討」

三輪 点 大井静雄 野中雄一郎 稲垣隆介 篠田正樹 宮嶋雅一 高橋里史 小野成紀 野村貞宏 西山健一 吉田一成

G. 知的所有権の取得状況

特になし

Prepontine cisternal obstruction (PCiO) を伴う交通性水頭症の 病態と診断, 治療に関する研究

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 頭蓋内短絡術が有効な交通性水頭症としてPrepontine cisternal obstruction (PCiO)を提唱し, iNPHとの異同を明確化して交通性水頭症に対する従来型の概念を再考する.

A. 研究目的

頭蓋内短絡術が有効な交通性水頭症としてPrepontine cisternal obstruction (PCiO)を提唱し, 脳幹周囲槽での髄液停滞に起因する後頭蓋窩の脳槽拡大と全脳室拡大の病態と診断, 治療を検討することで, 交通性水頭症に対する従来型の概念を再考する.

B. 研究方法

導入として新潟大学, 順天堂大学, Charitéの3病院でETVを施行した症候性の交通性水頭症23例を対象に, 臨床像と画像所見を後方視的に検討する. 対象症例は全てMRIで全脳室拡大を認め, 脳室内に閉塞機転はないが矢状断像で第三脳室底の下方変位を伴うものであり, 同所見が脳室と脳槽間の圧格差に起因すると考えてETVの手術適応とした.

C. 研究結果

手術時平均年齢は20.6歳(8ヶ月-74歳)で, 乳幼児期と老年期に二極化した. 男性8例, 女性15例. 症状は頭痛9例, 頭囲拡大8例, 記銘力低下6例, 歩行障害5例, 多動/注意障害3例, 精神発達障害2例で, 各症状は年齢に対応していた. ETVの有効率は, 82.6%(19/23). 全例に共通するMRI所見として, 第四脳室出口部が開大し大孔に至る後頭蓋窩が拡張, 脈絡叢はこの腔内で小脳虫部内側に付着し, 中脳水道の拡大とT2強調像で同腔に至る著明なflow voidを認めた. CISS画像が撮像された17例中15例の矢状断像で, 橋前面槽を横断する膜様構造を指摘. 術中内視鏡所見でも同構造は確認され, この膜の穿孔後に第三脳室底の著明な拍動が得ら

れた. RI-cisternography施行例では, 術前の髄液吸収遅延はなく, 術後に髄液循環がより促進されたことを確認した.

D. 考察

本研究結果から, 橋前面槽の膜様構造による髄液循環障害(prepontine cisternal obstruction: PCiO)が本水頭症の原因と考察した. PCiOは脳室と遠位脳槽間に圧格差を生じ, 脳室外非交通性水頭症を惹起するものである.

従って, 本病態は交通性水頭症に分類されるがiNPHとは異なる範疇であり, 診断ではMRIの矢状断像が, 治療ではETVが有用である.

E. 結論

PCiOに起因する交通性水頭症が存在する. 本病態は脳槽内髄液循環の閉塞であり, iNPHとは異なる水頭症である.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 西山健一, 岡本浩一郎, 藤井幸彦: 発達期における髄液循環動態からみたBlake's pouch cystの病態解析と治療に関する研究. 小児の脳神経, 2011, 36: 464-466

2. 学会発表

1) Kenichi Nishiyama, Masakazu Miyajima, Yukihiro Fujii, Hajime Arai. ETV in 'extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus' (Hydrocephalus 2011, Copenhagen, September 4 - 7. 2011)

- 2) Kenichi Nishiyama, Junichi Yoshimura, Manabu Natsumeda, Atsuko Harada, Tetsuya Nagatani, Masakazu Miyajima, Yukihiko Fujii. Akinetic mutism associated with recurrent hydrocephalus (Hydrocephalus 2011, Copenhagen, September 4 - 7. 2011)
- 3) 西山健一, 佐野正和, 原田敦子, 吉村淳一, 森 宏, 藤井幸彦 乳児期水頭症に対する ETV(第70回日本脳神経外科学会総会, 横浜, 2011/10)

- 4) 西山健一, 原田敦子, 佐野正和, 吉村淳一, 藤井幸彦 ETV閉塞の臨床像と長期管理に関する考察(第4回日本水頭症脳脊髄液学会, 東京, 2011/11)

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 |

特発性正常圧水頭症 (iNPH) 様のMRI所見を呈した大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性麻痺 (PSP) の脳血流SPECT

研究分担者 森 敏 滋賀県立大学人間看護学部 教授

研究協力者 五影昌弘, 藤原康宏 松下記念病院神経内科

山田圭介 松下記念病院脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 様のMRI所見を呈した大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性麻痺 (PSP) 2症例を¹²³I-IMP SPECTで解析した。これらの脳血流像は iNPHとCBD/PSPの所見を併せ持っていた。iNPHの診療成績を向上させるためにはこれらの症例を適切に鑑別することが重要であり、脳血流SPECTは有用なツールになる。

A. 研究目的・方法

“特発性正常圧水頭症 (iNPH) と診断される症例の中にshunt後進行する例があり、これらにはパーキンソニズムを呈する例が含まれている”ことが本会でも報告されている。一方、パーキンソン病関連疾患である進行性核上性麻痺 (PSP) の15~27% にiNPHに特徴的なMRI所見が認められると報告されている。

昨年、“大脳皮質基底核変性症 (CBD) / PSPはiNPH様の病態を取りうる”ことを報告した。本年は、iNPH様の症候・画像を呈したCBD/PSPの新たな2症例を経験し、¹²³I-IMP SPECTで解析したので報告する。

B. 研究結果

[症例1] 74歳女性。2008年から反応が鈍くなり、無為になった。同じ頃から、歩行障害も始まった。頭部CTでiNPHが疑われたが、同年末に悪性リンパ腫が発見され入院治療を受けた。その際、嚥下障害を指摘された。また、その頃から尿失禁も始まった。2011年3月、神経内科を受診した。

神経所見：仮面様顔貌(+), 瞬目減少(-), 下方視制限(+), 口とがらし反射(+), 頸部後屈(++), 頸部固縮(++), 四肢固縮(+, +++), 肢節運動失行(+

-, +), ミオクローヌス(+, +), 起立：要介助, 歩行：不可。

タッグテスト：3m Up & Go test; 測定不能→30秒, MMSE; 15→15点。

MRI: 円蓋部のクモ膜下腔狭小化, シルビウス裂開大, 脳室拡大 (Evans index 0.34), 中脳被蓋の中等度萎縮, 両前頭葉萎縮, 大脳白質に散在性病変 (図1)。

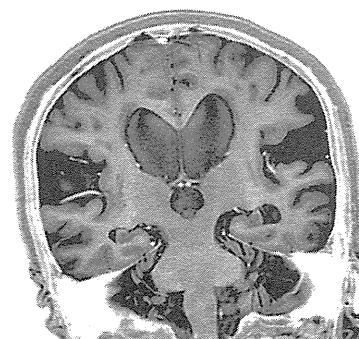


図1. 症例1の頭部MRI (STIR反転画像, 冠状断) : 円蓋部のクモ膜下腔狭小化・シルビウス裂開大・脳室拡大が確認できる。

脳血流SPECT：シルビウス裂・前部帯状回で低下。脳幹部および前頭葉でびまん性低下 (右側優位)。両頭頂部で増加。

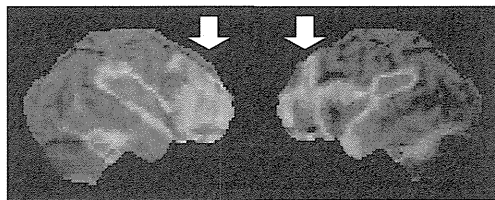


図2. 症例1の脳血流SPECT/3D-SSP(両外側面)：シルビウス裂の高度な血流低下に加えて、前頭葉に右側優位のびまん性血流低下(矢印)を認める。

[症例2] 78歳女性. 2011年1月から意欲が低下し、動作も鈍くなった。同じ頃から尿失禁が始まった。症状は徐々に進行し、2011年9月に神経内科を受診した。

神経所見：無欲状顔貌(+), 瞬目減少(-), 下方視制限(+), 頸部後屈(++), 頸部固縮(++), 四肢固縮(+, +), 強制把握(++), 歩行：開脚・小刻み。

タッグテスト：3m Up & Go test;測定不能→1分40秒, MMSE;16→18点。

MRI:高位円蓋部の脳溝クモ膜下腔狭小化, シルビウス裂開大, 脳室拡大(Evans index 0.34), 中脳被蓋の高度萎縮(図3), 橋rarefaction, 大脳白質に散在性病変。



図3. 症例2の頭部MRI(T1強調, 矢状断)：中脳被蓋部の高度萎縮(矢印)を認める。

脳血流SPECT：シルビウス裂・側脳室周囲・前部帯状回・前頭葉背外側部(右側優位)・脳幹部・深部灰白質で低下(図4)。両頭頂部で増加。

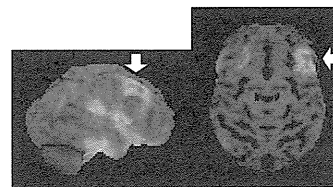


図4. 症例2の脳血流SPECT/3D-SSP(右外側面と上面)：シルビウス裂の低下域に加えて、前頭葉背外側部(矢印)に右側優位の低下域を認める。

C. 考察

iNPH様の症候・画像を呈したCBD/PSPの脳血流像は、iNPH所見(シルビウス裂で高度低下, 頭頂部で増加)とCBD/PSP所見(脳幹・前頭葉で低下)を併せ持っていた。

D. 結論

iNPHの診療成績を向上させるためには、shunt後に進行する症例を術前に鑑別することが重要であり、脳血流SPECTは有用なツールになる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Kazunari Ishii, Masaaki Hashimoto, Kohei Hayashida, Kazuo Hashikawa, Chia-Cheng Chang, Jyoji Nakagawara, Teiji Nakayama, Satoru Mori, Ryuji Sakakibara: A Multicenter Brain Perfusion SPECT Study Evaluating Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:1-10

森 敏：介護保険と認知症ケア，日内医誌，100(8):2162-2169, 2011

森 敏：歩く時のバランスが悪く、軽いもの忘れがあり、時に尿失禁が見られる症例、「プライマリケア医の認知症診療入門セミナー」(小坂憲司編)，p186-195，新興医学出版社，2011

F. 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

iNPH 類似の画像を呈した患者における磁気刺激検査の結果 — これまでのiNPH/PSP 症例との比較検討—

研究分担者 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究協力者 川上忠孝 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨 経頭蓋磁気刺激検査(TMS)による抑制時間(SP)が正常圧水頭症(iNPH)や進行性核上性麻痺(PSP)の上肢で延長し、一方パーキンソン病(PD)ではSPが短縮していることを以前の班会議で報告した。今回、画像上でAVIMないしiNPHが疑われる患者について、TMSの結果をこれまでの症例と比較し、考察を加えた。

症例は73才男性。10年以上前から酒席などで左手のふるえを自覚。1年前から手のふるえが増強し、半年前から足の動きの鈍さも自覚。尿失禁(-)、物忘れ(-)。**[既往歴]** 高血圧、糖尿病で内服加療中。**[検査所見]** MRI: Evans Index=0.334, シルビウス裂開大は明らかではないが高位円蓋部はやや狭小化。磁気刺激検査: 結果は下記表に記載。UPDRS-III score: 16点だが歩容には全く異常なく、大股ですたすと歩けた。3m up & goは13歩、8秒73であった。

これまでの検索で、TMSにおけるiNPHとPSPの特徴は、MTは上下肢ともPSPがiNPHより有意に上昇し、上肢SPはPSPで有意に延長、下肢はiNPHとPSPどちらも延長、と言う結果であった。今回の症例は、経過からは本態性振戦が考えられるが、最近の下肢症状からは初期パーキンソン病(PD)の可能性も否定出来ない。TMSでは四肢のSP延長と特に両下肢でのMT低値を呈したが、PDではSP短縮が特徴であり、今回の結果には合致しない。本症例の結果は、四肢SPの延長はPSPに近いが、MTはむしろiNPHに近い結果であった。症状はiNPHらしくはなく、画像上AVIMに近い状態かも知れない。今後の経過観察により、iNPHの早期診断に対するTMSの有用性が見いだせる可能性が示された。

A. 研究目的

これまでの班会議で、TMSを用いて運動閾値(MT)および抑制時間(SP)を測定することによりパーキンソン病(PD)と進行性核上性麻痺(PSP)・iNPHを鑑別することが可能になると報告した。即ち、PDではSP短縮・MT正常で、iNPHとPSPではSPが著明延長を示すも、PSPのMTは上昇し、iNPHはほぼ正常範囲に留まると考えられる。

今回は画像上AVIMないしiNPHが疑われた症例についてTMSを施行し、その結果をこれまでの症例(PD・PSP・iNPH)と比較検討するのが本報告の目的である。

B. 研究方法

1) TMSの方法

上肢は円形コイル、下肢はダブルコーン型コイルを用い、それぞれのコイルの中心をCzに置き、母指対立筋(上肢)と前脛骨筋(下肢)に表面皿電極を装着しTMSによる運動誘発電位(MEP)を記録した。刺激強度を30-40%程度から徐々に上げていった時、50 μ V以上のMEPが半数以上出現し出した時の刺激強度を刺激閾値(MT)と定義する。ついで、母指対立筋(又は前脛骨筋)に随意収縮を加えた時、MTの120%の強度でTMSを繰り返し(約10回)施行し、得られるMEPを加算処理してSPの値を測定した。SPはMEPの立ち上がりから再度筋収縮が出

現するまでの時間(msec)とした。TMS 検査は保険診療上認められた検査法であり、今回のTMS も診断目的のものであるため、倫理上の問題は無いと判断している。

2) 症例呈示(Case:AS)

症例は73才男性。10年以上前から酒席などでの左手のふるえを自覚している。1年前から手のふるえが増強し、半年前から足の動きの鈍さも自覚するようになった。尿失禁や物忘れは認めていない。高血圧、糖尿病で内服加療中である。MRI 検査では、Evans Index=0.334、シルビウス裂開大は明らかではないが高位円蓋部はやや狭小化を認めた。磁気刺激検査：結果は下記表に記載。UPDRS-III score：16点だが歩容は全く問題なく、大股ですたすと歩けた。

3m up & go は13 歩，8 秒73 であった。

C. 検査結果

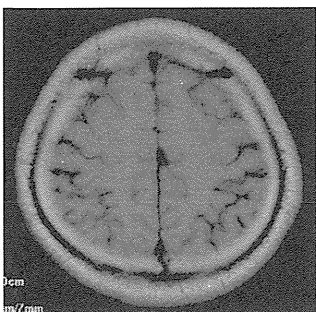
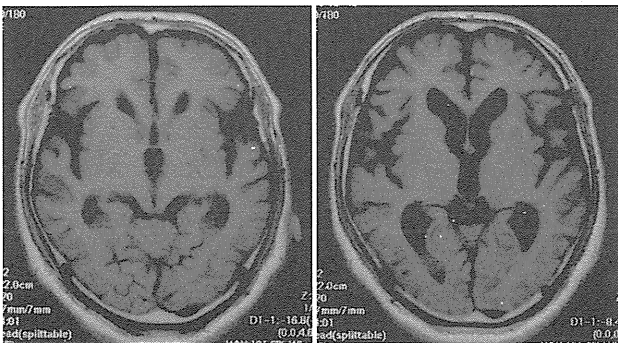
【これまでのiNPH/PSP症例のまとめ】

iNPH疑い：42症例 PSP疑い：70症例

	iNPH群	PSP群	Case AS	
			左運動野	右運動野
上肢MT(%)	46.7±10.2*	55.6±10.9*	43	44
上肢SP(msec)	145.6±52.2†	163.7±40.9†	165	184
下肢MT(%)	42.0±9.1*	53.6±13.1*	32	32
下肢SP(msec)	192.6±56.4	183.2±64.4	194	184

(*:p<0.0001, †:p=0.0431)

本症例のMRI 所見(T1 W)



Evans Index=0.334

1) iNPH 疑いの42症例と、PSP 疑い70症例の検討では、運動閾値(Motor threshold：MT)は上下肢ともiNPHよりPSPで有意に上昇していた。

2) 上肢SPはPSPで有意に延長していたが、下肢はiNPHとPSPの双方で延長し、2群間に有意差を認めなかった。

3) Case:ASでは、四肢SPはPSP群と同様に著明に延長していたが、MTは上下肢ともPSPと比較して明らかに低値であり、iNPH群よりも低下傾向にあった。

D. 考察

今回の症例について、10年以上にわたって振戦のみを認めていたことから、本態性振戦が最も考えられるが、最近の下肢症状(歩容のしずらさの自覚)からは初期パーキンソン病(PD)の可能性も否定できないと思われる。

今回の症例は、TMSで四肢のSP延長と特に両下肢でのMT低値を呈したが、これまでのPD症例の検討では、上下肢ともSPが短縮することが特徴であり、今回の結果には合致しない。

個々の症例においてMTとSPのみで明確にiNPHとPSP、PD等を鑑別できるわけではないが、両下肢でSPが著明に延長している一方、MTが低値である点は、よりiNPHに近い状態であろうと考えられた。

しかしながら、iNPH特有の症状(認知症、歩行障害、尿失禁)は認めておらず、広い意味ではAVIMに近い状態なのかも知れない。本症例での今後の経過観察、及び複数のAVIM症例でのTMSによる評価の蓄積が今後の課題である。

E. 結論

AVIMないしはiNPH初期症例において、TMSによる早期診断の可能性が示唆された。

F. 研究成果

論文:

- 1. Doi, Y, Yokoyama T, Nakamura Y, Nagai M, Fujimoto K, Nakano I :How can the national burden of Parkinson's disease comorbidity and mortality be estimated for the Japanese population? J Epidemiol 2011;21:211-216.

- 2. Asari S, Fujimoto K, Miyauchi A, Sato T, Nakano I, Muramatsu S : Subregional 6-[18F] fluoro-L-m-tyrosine uptake in the striatum in Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2011; 11:35-40.
3. Akimoto C, Morita M, Atsuta N, Sobue G, Nakano I : High-Resolution Melting (HRM) analysis of the Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene in Japanese sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) patients. *Neurology Research International* (in press):
4. Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H : Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci* (in press)
5. Iida A, Takahashi A, Kubo M, Saito S, Hosono N, Ohnishi Y, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakajima M, Ozaki K, Tanaka T, Tsunoda T, Oshima S, Sano M, Kamei T, Tokubo T, Aoki M, Hasegawa K, Mizoguchi K, Morita M, Takahashi Y, Katsuno M, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Kaji R, Nakano I, Kamatani N, Tsuji S, Sobue G, Nakamura Y, Ikegawa S: A functional variant in ZNF512B is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis in Japanese. *Human Mol Genet* 2011;20:3684-3692.
- 6. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, Mizukami H, Asari S, Ikeguchi K, Kawakami T, Urabe M, Kume A, Sato T, Watanabe E, Ozawa K, Nakano I : A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for parkinson's disease. *Molecular Therapy* 2010;18:1731-1735.
7. Ishihara K, Ichikawa H, Suzuki Y, Shiota J, Nakano I, Kawamura M : Is lesion of Exner's area linked to progressive agraphia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia? An autopsy case report. *Behav Neurol* 2010;23:153-158.
8. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G, Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan: Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;276:163-169.
2. 学会発表
1. Electrophysiological evaluation using transcranial magnetic stimulation for progressive supranuclear palsy, idiopathic normal pressure hydrocephalus, and Parkinson's disease. Kawakami T and Nakano I, et al. The MDS 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Tronto, Canada)

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 教授

研究要旨 我々は特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断に脳脊髄液(CSF)領域を用いたvoxel-based morphometry(VBM)によるMRI画像統計解析が有効なことを明らかにしてきたが、本手法では同一患者のわずかな経時的変化を捉えるには不十分で、シャント術の効果判定などに応用することは困難であった。そこで、本年度は新たな解析手法であるtensor-based morphometry(TBM)を本疾患に適応し、シャント術前後の形態変化の自動検出を試みた。本手法によって高位円蓋部くも膜下腔の拡大と側脳室・Sylvius裂の縮小を鋭敏に捉えることができた。本手法はiNPHの早期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(dis-proportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus: DESH)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。我々は今まで脳脊髄液(CSF)オブジェクトを用いたvoxel-based morphometry(VBM)による自動解析法を提唱し、その妥当性と高い診断能を明らかにしてきたが、シャント術の前後における同一患者のわずかな変化を高精度に捉えることは困難で、治療効果判定などの指標としては不十分であった。そこで、本年度は新たな解析手法であるtensor-based morphometry(TBM)を本症に応用し、シャント術前後のiNPH患者の軽微な形態変化の自動検出法と定量化法の確立に取り組み、縦断解析の更なる精度向上を試みた。

B. 研究方法

対象は、definite iNPH患者8例(67-80歳、平均76.6, MMSE 16-28, 中央値23.5)(森悦朗分担研究者の協力による)で、1.5T MRI装置を用い、シャント術前(42.9±17.2日前)、および術後(404.2±24.2日後)に3D-GRE法による水平断T1強調画像を取得した。また公開データベース(Open Access Series of imaging Studies: OASIS)の健常者20例の画像(撮像間隔20.6±23.32日)も対象とした。

山下典生研究協力者が中心となり、SPM8(statistical parametric mapping 8)とVBM toolbox8を用いて頭蓋内容を自動抽出して、2回の撮像のcoregistrationを行った後、変形フィールド計算によって縮小・拡大率を算出した。次いで、解剖学的標準化を行い、昨年度に作成したROIを適応し、高位円蓋部(HC)と脳室・Sylvius裂(LV)のCSF縮小・拡大率を自動取得した。

(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

健常者では2回の計測間の差異は、HCで 1.00 ± 0.01 , LVで 1.01 ± 0.01 , HC-LVで 1.00 ± 0.01 であり、我々のTBM法の高い精度が示された(図1)。また、上記の結果から、有意の縮小・拡大率のカットオフ値を2SDに相当する ± 0.02 に設定した。

Definite iNPH患者において、HCの縮小・拡大率は 1.12 ± 0.08 と有意に拡大し、LVの拡大率は 0.96 ± 0.06 と有意に縮小していたが、カットオフ値以下の変化を示す例が存在した(HC: 1例, LV: 2例)。HC-LV値は 1.11 ± 0.08 と有意に増大した(図1)。また、全例がカットオフ値以上の値を示し、シャント術前後で有意な形態変化を示したことが確認できた。

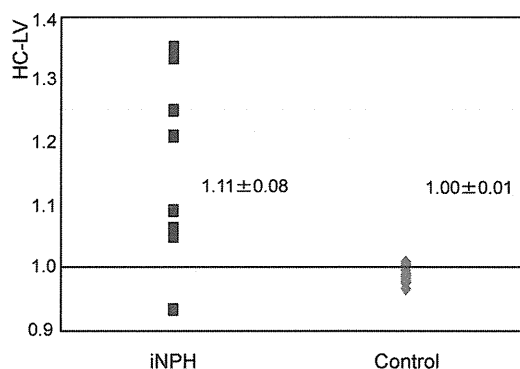


図1 iNPH患者と健常者における縮小・拡大率のHC-LV値

D. 考察

高精度頭蓋内領域抽出法を併用したTBMによって、脳実質の変形が著しい本症においても高精度・好感度な経時的変化の自動解析が可能となった。本手法によるHC値の拡大、LV値の縮小は従来のシャント術後の形態変化の視覚的特徴を正確に反映しており、さらにHC-LV値を用いることでより高い感度・特異度で形態変化を捉えることが可能であり、iNPHの治療効果判定法の一つとして有望と考えられた。

また、AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) や LOVA (long-

standing overt ventriculomegaly in adults) などの経過観察やiNPHの発症予測の指標としても使用可能であることが推察された。

E. 結論

最新鋭の領域抽出プログラムとTBMを用いることで、iNPHのシャント術前後の軽微な形態変化を定量的に自動検出することが可能となった。本手法はiNPHの早期診断や治療効果判定に有望と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
特に無し
2. 学会発表
特に無し

G. 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の画像診断：拡散テンソル法MRIの臨床的有用性の検討

研究分担者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究協力者 小山哲男 西宮協立脳神経外科病院 リハビリテーション科部長

研究要旨 特発性正常圧水頭症(INPH)患者の脳内神経線維病変の特徴を解明するため、MRI拡散テンソル法(DTI)を用いた。INPH 10例、年齢マッチングを行った健常被験者群10例を対象とし、神経線維の異方向性の指標であるFractional Anisotropy(FA)値を比較した。解析の関心領域(Region of Interest: ROI)は脳梁前部の小鉗子と錐体路とした。小鉗子FA値はINPH群で平均0.504、健常被験者群で平均0.631であり、著明な差異が見られた。INPH群において、小鉗子FA値は尿失禁症状と相関を示し、また歩行障害とも関連する傾向を示した。一方、錐体路FA値においては、INPH群で平均0.588、健常被験者で0.632と、その差異は小さかった。INPH群において錐体路FA値と臨床症状の間に有意な関連はみられなかった。この結果は小鉗子領域のFA値低下はINPHの症状に関連すること、さらにINPHの脳画像診断に有用である可能性を示唆する。

A. 研究目的

超高齢社会の到来に伴い、今後特発性正常圧水頭症(INPH)患者は増加すると考えられるが、病態の解明が進んでおらず、診断や治療に難渋する場合が少なくない。近年、脳神経疾患の臨床分野でMRIをはじめとする画像診断が急速な進歩をとげている。とりわけMRI拡散テンソル法(DTI)は神経線維の障害の評価を可能とし、脳挫傷や脳卒中において神経障害の評価や予後予測への応用が試みられている。本研究では、DTIを用いてINPH患者の神経障害を評価し、健常被験者との比較を通じてその特徴を明らかとする。

B. 研究方法

2010年5月～2011年5月に、以下の条件に合致するINPH患者および健常被験者を集めた。

INPH患者：歩行障害、認知障害、あるいは失禁より本症が疑われ、MRI T1-weight画像にて脳室拡大、high parietal sulciの狭小化が見られ、腰椎穿刺にて脳脊髄圧が正常範囲にあることが示された症例10例。

健常被験者：日常生活動作が自立かつ60歳以上で、当院脳神経外科または神経内科を頭痛あるい

はめまいを主訴に来院し、脳画像検査および血液生化学検査、神経学的検査にて特記すべき所見がなく、2週間の観察期間に完治した症例10例。

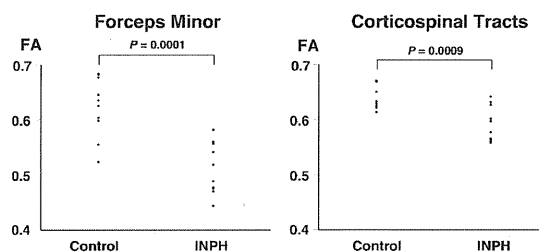
これらの2群20例に対し、外来初診時より2-4週間後にDTIおよびT2-WeightのMRI撮像を行った。脳画像解析にはフリーウェアのソフトウェアパッケージFSL(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)を用いた。FSL-FDTを用いて個人ごとにDTI解析を行ってFractional Anisotropy(FA)値を算出し、FA brain mapを作成した。さらに被験者間および群間の比較のため、FSL-FNIRTを用いて個人のFA-brain mapを解剖学的標準脳(JHU ICBM-81, Mori et al., Neuroimage, 2008)に変換した。解析の関心領域(ROI)は解剖学的標準脳のテンプレートを用いて小鉗子と錐体路に設定した。FSL-UTILSを用いて、各ROIのVoxelあたりのFA値の平均を求めた。

各ROIにおいて、INPH群と健常被験者群の2群間の統計比較を行った(*t*-test, $P < 0.05$)。さらにINPH患者において、modified Rankin Scale (mRS)、INPH grading scale(INPHGS)の認知障害、歩行障害、排尿障害スコアによる臨床症状の評価と各ROIのFA値の関連を評価した(Spearman's rank correlation test, $P < 0.05$)。

C. 結果

小鉗子(Forceps Minor)のFA値は、INPH患者において0.444 – 0.582、健常被験者において0.525 – 0.685に分布し、統計的有意差を認めた($P = 0.001$)。それらの平均値は健常被験者群0.631に対してINPH患者群0.504であり、INPH患者群において20%以上の低下を認めた。一方、錐体路(Corticospinal Tracts)のFA値は、INPH患者において0.558 – 0.642、健常被験者において0.614 – 0.671に分布し、こちらも統計的有意差を認めた($P = 0.009$)。それらの平均値は健常被験者群0.632に対してINPH患者群0.588であり、INPH患者において8%程度の低下に留まっていた。

INPH患者群においての各ROIのFA値とmRSおよびINPHGSの相関解析にて、小鉗子FA値は排尿障害と統計的有意な相関($P = 0.023$)を示した。また統計的有意には至らなかったが歩行障害($P = 0.066$)およびmRS($P = 0.079$)と関連する傾向を示した。その一方、錐体路FA値にはこのような関連はみられなかった。



D. 考察

DTI-FA値は、健常被験者と比較してINPH群において小鉗子、錐体路ともに低下していた。とりわけ小鉗子では20%以上の低下を示し、その低下の程度は臨床症状と関連する傾向があった。このことは、小鉗子FA値の低下はINPHの画像特徴の一つであることを示し、本所見がINPHの画像診断に

役立つ可能性を示唆する。

今回、先行研究による知見を参考とし、脳梁前部の小鉗子と錐体路にROIを限定した。しかし他のROIがINPHの特徴をより鋭く反映している可能性が残されている。今後の課題として、全脳FA値の2群間の直接比較が可能なTract Based Spatial Statistics (TBSS)等、より新しい脳画像解析の応用が挙げられる。

今回は健常被験者との比較を行った。しかし、実際の臨床現場では大脳基底核皮質変成症、進行性核上麻痺、パーキンソン病との鑑別がしばしば問題となる。DTIをもちいたINPHの診断を、より有用なものとするためには、これらの患者群との比較が課題として挙げられる。

E. まとめ

健常被験者に比較して、INPH患者では小鉗子領域のDTI-FA値が著明に低下し、その程度は臨床症状と関連していた。DTI-FA値がINPHの診断に役立つ可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Koyama T, et al: Diffusion Tensor Imaging of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Voxel-Based Fractional Anisotropy Study. Neurol Med Chir 52, No. 1, 2012 : In press

2. 学会発表

小山哲男, 三宅裕治: 特発性正常圧水頭症患者と脳出血?脳梗塞患者の間に見られた拡散テンソル法MRI所見の差異. 第12回日本正常圧水頭症研究会. 2011年2月12日 千歳市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし