

201231034A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

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

(H23-難治-一般-018)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

Annual Report of the research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus,
Studies on the etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2011-Nanchi-General-018)

平成 25 年 (2013) 年 3 月

研究代表者 新井 一

目 次

I . 総括研究報告

- 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……………3
新 井 一

II . 分担研究報告

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究

- 山形県高島町の高齢者におけるiNPHとAVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の発症率の推定とAIVMの経過観察：10年間のcommunity-based studyから……………11
加 藤 丈 夫

- シャント術未実施特発性正常圧水頭症の経過に関する考察……………13
和 泉 唯 信

(2) 動的髄液学

- 髄液の流れを可視化するから動態の定量化に向けた研究……………15
松 前 光 紀

- 特発性水頭症における脳脊髄液ダイナミクスの観察—time-SLIP法による観察—
多施設共同試験の開始—Preliminary result—……………17
山 田 晋 也

(3) 脳血管からのアプローチ

- 頭蓋内圧波形解析による頭蓋内コンプライアンス評価の試み……………19
橋 本 卓 雄

(4) 髄液中の糖蛋白，プロテオミクス研究による診断マーカーの探索

- iNPHマーカーとしての髄液トランスフェリン……………20
橋 本 康 弘

(B) 病態研究：

(1) 画像研究

- CBD/PSPを合併するNPHの鑑別ポイント：脳血流SPECTにおける非対称性の血流低下……………22
森 敏

- 特発性正常圧水頭症における脳変形の程度と術後の歩行・認知の改善との関係について……………24
数 井 裕 光

- 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……………26
佐々木 真 理

- 特発性正常圧水頭症の皮質脊髄路における白質微細構造変化に関する研究……………28
青 木 茂 樹

(2) 高次機能障害，排尿機能障害，歩行障害の研究

- 特発性正常圧水頭症における認知障害の特徴：アルツハイマー病との比較……………29
森 悦 朗

- iNPHにおけるVPシャントとLPシャントの比較に関する研究……………32
石 川 正 恒

経頭蓋的磁気刺激検査法(TMS)によるパーキンソン病(PD)・進行性核上性麻痺(PSP)・特発性正常圧水頭症(iNPH)の鑑別……………33

中野 今治

iNPHシャント後の高次脳機能の変化に関する研究……………35

佐々木 秀直

iNPHの排尿QOL：Shunt手術後の薬物追加治療を含めて……………37

榊原 隆次

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………39

堀 智勝

(3) iNPH類似疾患の診断と治療

成人水頭症特殊型における病態と治療に関する研究……………40

大井 静雄

Prepontine cisternal trappingを伴う交通性水頭症に関する解剖学および生理学的解析……………42

藤井 幸彦

(4) iiNPH剖検脳の病理学的研究

Longstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA) 型水頭症の神経病理所見……………44

宮田 元

(C) 治療研究：

(1) 外科的治療法の検討

腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントに関する研究……………47

伊達 勲

特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の最終報告：特にシャント法、ASDの有無による
圧設定の変化に関して……………50

橋本 正明

特発性正常圧水頭症のMRI拡散テンソル法(DTI)脳画像：脳梁領域FA低値と臨床症状の関連……………53

三宅 裕治

特発性正常圧水頭症患者のQOL評価に関する研究……………55

折笠 秀樹

(2) 非侵襲的治療の開発

① NPHの歩行リハビリテーションプログラムの開発に関する研究……………57

② 「特発性正常圧水頭症：シャント手術後のシャント圧管理に関する研究」……………60

③ 「描画検査が示す正常圧水頭症の高次脳機能の長期的変化」……………62

湯浅 龍彦

特発性正常圧水頭症のリハビリテーションに関する研究

－地域包括ケアシステムと社会環境の問題点について－……………64

平田 好文

Ⅲ. 資 料

班会議プログラム……………67

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

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

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPHと略す)は、認知障害、起立歩行障害、尿失禁を来し、高齢者のQOLを阻害し、寝たきり状態を招き、ひいては家族負担と医療費を増大させるために、高齢化社会を迎えたわが国においては大きな問題となる。従って本研究を進めることにより、本症の早期診断、早期治療法を確立し、同時に本症の存在を広く社会に知らしめることが、疾病の予防という観点から喫緊の課題といえる。iNPHの早期診断、早期治療の推進は、高齢者において治療可能な歩行障害(treatable gait disturbance)と予防可能な認知障害(preventable dementia)を見逃さずに適切に対処することにつながり、厚生労働行政の面からも大いに意義深いことと考える。

疫学研究ではCommunity-based studyの結果よりiNPHの発症率は1.2/1000人/年、AVIM(Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI)の発症率は1.3/1000人/年である事が明らかにされた。本年度は更に(a) iNPH全国疫学調査：病院ベースの疫学調査 (b) 全国AVIM多施設共同追跡調査：AVIMの臨床経過を追跡し、iNPHの発症率を推定する。この2つの疫学調査が開始された。

早期診断法の開発では①iNPHの髄液中に特異的に変動する脳型糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)を発見し、その測定法を開発した。②MRI CSF-based morphometry (VBM)法により各部位での髄液容積が自動計測可能となった。③アルツハイマー病と鑑別に有用な遂行機能検査counting backward test(CBT)が開発された。

治療研究では新iNPH診療ガイドラインに則り、Japan Shunt Registry 2(JSR2)の登録を開始した。参加施設は全国脳神経外科200施設を予定し、1年間に300例の登録を目標とする。NPH歩行プログラムを新規に開発した。これは広く高位レベルの歩行障害に関わる病態に対して有効に作用することが期待される。更に、術後患者のQOL向上の為には地域リハビリテーションの連携が必要であることから、iNPH地域連携パスが作成され、試験運用された。

研究代表者(氏名と所属)

新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究分担者(氏名と所属)

青木 茂樹 順天堂大学医学部放射線科 教授
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 神経内科老年神経学 臨床教授
大井 静雄 聖トマス大学 学長
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
数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野 講師
加藤 丈夫 山形大学医学部第三内科 神経内科 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 放射線診断学 教授
伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科学 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・脳神経外科部長

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	森山記念病院脳神経外科 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	滋賀県立大学人間看護学部 教授
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)

石井 一成	近畿大学医学部 放射線医学教室 放射線診断学部門 准教授
井関 一海	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 助教
伊関 千書	山形大学医学部内科学第三講座 医員
伊藤 聖	三次神経内科クリニック 花の里 院長
稲垣 隆介	聖トマス大学 講師
三輪 点	日本赤十字社 足利赤十字病院 脳神経外科
大塩恒太郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 助教
大槻 美佳	北海道大学医学研究科保健学科 准教授
大浜 栄作	社会医療法人全仁会 倉敷平成病院・倉敷老健 理事・施設長
織田 雅也	ビーハラ花の里病院 脳神経内科 部長
鳩之浦智仁	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 大学院生
荻谷 慶喜	福島県立医科大学医学部生化学講座 助教
川上 忠孝	自治医科大学神経内科 講師
喜多 大輔	金沢大学 助教
熊谷 直子	高知大学医学部附属病院臨床試験センター 特命助教
栗山 長門	京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学 同附属脳・血管系老化研究センター 社会医学部門 講師
菊地陽一郎	岡山大学 脳神経外科 医員
小山 哲男	西宮協立脳神経外科病院 部長
城谷 圭朗	福島県立医科大学医学部生化学講座 准教授
杉山 博通	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・神経心理 医員
高橋 賛美	山形大学医学部内科学第三講座 助教
徳田 隆彦	京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学 准教授
中島 円	順天堂大学脳神経外科 准教授
西山 健一	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 准教授
野村 慶子	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 大学院生
松岡 浄	順天堂大学臨床研究センター 准教授
宮嶋 雅一	順天堂大学脳神経外科 前任准教授
山越 聖子	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 大学院生
善本 晴子	森山記念病院脳神経外科 医長
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 研究員
和田 民樹	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 大学院生
奈良 清光	福島県立医科大学医学部生化学講座 講師
松本 由香	福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 専攻医
米岡有一郎	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 助教

研究目的

本研究班の目的は平成20-22年度に実施された厚生労働科学研究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」の成果を受けて、更にその研究を深めんとするものである。究極的には、iNPHの病因・病態を明らかにし、治療法と予防法を確立して、もって老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。3年間に、以下の重点課題について研究を進める。テーマI：iNPHの疫学研究，テーマII：AVIMに関する研究，テーマIII：iNPH類似疾患に関する研究，テーマIV：iNPHの原因究明(特に髄液の流れ，髄液ダイナミクスに関する研究)，テーマV：iNPHの早期診断(髄液中のマーカの研究)，テーマVI：iNPH剖検脳の検討，テーマVII：iNPHの病態研究(画像研究，高次脳機能障害，排尿機能障害，歩行障害の研究)，テーマVIII：新iNPH診療ガイドラインを用いての治療：Japan Shunt Registry (JSR)，テーマIX：iNPHに対するリハビリテーションプログラムの開発，iNPH地域連携パス，iNPHノートの導入，テーマX：iNPHの早期診断早期治療への道筋開拓である。

本研究が必要である理由，そして特色・独創的な点：iNPHの疫学研究はユニークであり，世界的にみてもこのような地域ベースの研究はない。また，本研究班で明らかとなったiNPH患者で特異的に増加する髄液糖蛋白の発見は，診断精度の向上をもたらすと期待される。iNPH剖検脳の検討は世界的にみても希有であり，病因解明に大いに寄与するものと考えられる。iNPHの予備軍と考えられるAVIMの全国調査，新たなガイドラインに基づく前向き全国調査JSRは，ともに世界に類を見ない調査研究であり，今後のiNPH診療の方向性を提示できると考えられる。iNPH地域連携パス，iNPHノートの臨床現場での使用は，退院後の患者支援に大きな力となるものと期待できる。

研究方法

疾患の特異性から，本研究班の班員は脳神経外科医と神経内科医が中心となり，これに精神科医，画像専門の放射線科医，神経病理学者，統計学者，生化学の専門家が集まり，病因研究，病態研究と治療研究を行った。研究の方向性を明確にする為に，各分野のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのおの課題について研究を遂行した。

(A) 病因研究(とりまとめ幹事：湯浅，加藤)

(1) 疫学研究(分担者：加藤，和泉，栗山，折笠)：初年度の研究成果よりiNPHの発症率は1.2/1000人/年で，AVIMの発症率は1.3/1000人/年であることがCommunity-based studyの結果より明らかにされた。この値は，これまでのhospital-based studyから報告されている発症率と比較してかなり高い値である。また，iNPHは，AVIMを経て発症することが観察された。本年度は，(a) iNPH全国疫学調査：一次調査表と2次調査表を作成し，特定階層病院を選定した。全国の脳神経外科，神経内科，精神科，内科施設を対象に，iNPH全国疫学調査を平成25年1月より開始した。(b) 全国AVIM多施設共同追跡調査：AVIMの登録を継続し，その後の臨床経過を追跡した。

(2) 動的髄液学(分担者：松前，山田)：低侵襲に髄液動態を観察する方法として，MRI time-SLIP法及びPhase Contrast法を開発し，これらの方法を用いた，多施設共同研究体制を構築した。本年度はこれらの方法を用いて，iNPHの髄液循環動態を解析した。

(3) 脳血管からのアプローチ(分担者：橋本(卓))：iNPH発症の危険因子として微小血管病変が指摘されている。ラットを用いて脳脊髄液圧測定と波形解析によるコンプライアンスの評価を行った。その結果頭蓋内圧波形解析は頭蓋内圧コンプライアンスの評価に有用であることが明らかになった。本年度は，Possible iNPH症例における脳脊髄液圧測定，波形解析によるコンプライアンス評価の診断的有用性を検討した。

(4) 髄液中の糖蛋白，プロテオミクス研究による診断マーカーの探索(分担者：新井，橋本(康))：iNPHの髄液中に特異的に変動する糖蛋白である脳型糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)を発見し，この糖タンパクを定量する事により，iNPHの髄液診断法を確立した。更に，一般病院で容易に測定できる自動分析法を開発した。本年度は症例数を増やして脳型Tfの正常化と臨床症状の改善が相関するか否かを検討した。

(B) 病態研究(幹事：石川，数井)

(1) 画像研究(分担：森(敏)，数井，佐々木(真)，青木)：新たに開発されたCSF-based morphometry (VBM)法を用いて，iNPHにおけるシャント術前後及びAVIMのCSF容積変化を測定し，iNPHの正確

かつ簡便な画像診断法を確立した。NPHの病態生理解明を目的として、拡散MRI(拡散テンソル、Q space imagingおよびdiffusional kurtosis imaging)白質における微細構造の変化を定量的に評価した。

(2) 高次脳機能障害、排尿機能障害、歩行障害の研究(分担：森(悦)、石川、中野、佐々木(秀)、榊原、堀)：iNPHの認知障害の特徴をアルツハイマー病(AD)との比較で明らかにし、新たに鑑別に有用なcounting backward test(CBT)を開発した。このCBTと経頭蓋的磁気刺激検査(TMS)、SPECTによりAD、パーキンソン病(PD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)とiNPHの鑑別が可能となった。携帯歩行計を用いた解析を行い、iNPHにおける歩容の変化の本質を捉える。ウロダイナミックスにより排尿障害の病因が明らかになり、この結果をもとに排尿障害に対する薬物治療を試みた。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療(分担：大井、藤井)：NPHの中に内視鏡的第三脳室開窓術(ETV)が症状改善に寄与する一群の交通性水頭症をPrepontine cisternal trapping(PCIT)という病態として提唱した。更にLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adult(LOVA)の発症前病態をPre-LOVAと命名することを提唱した。これらの病態の診断法と治療指針を検討した。

(4) iNPH剖検脳の病理学的研究(分担：宮田)：iNPHの剖検脳より、径の細い最小動脈レベルでの硬化性病変の重要性が認識されるに至った。本年度はLOVAの剖検例の解析を行った。

(C) 治療法の研究(幹事：松前、橋本(正))

外科的治療法の検討(分担：伊達、橋本(正)、三宅、折笠)：新iNPH診療ガイドラインに則り、前向き観察研究であるJapan Shunt Registry 2(JSR2)の登録を開始した。参加施設は全国脳神経外科200施設を予定し、1年間に300例の登録を目標とする。次年度はJSR2の結果をもとに短絡術の治療成績、合併症の頻度、QOLの評価などを解析し、新iNPH診療ガイドラインの妥当性を評価する。

非侵襲的治療の開発(分担：湯浅、平田)：髄液シャント術々後の患者にとって、ADLを維持し、QOLを高めることは重要な課題である。その為には、多角的な視点でプログラムを考案する必要があるが、起立・歩行のリハビリテーションプログラムの確立は中でも重要である。湯浅らは歩行を

ビデオ収録し、歩行の要素を3軸即ち左右軸、前後軸、上下軸に分解して観察し、iNPHの歩行の特徴を明らかにした。これに基づき歩行障害のリハビリテーションプログラムを提案した。平田らは超高齢者社会において在宅生活を維持するのが可能であるかという観点から、iNPHの患者の住む地域と家庭の環境面を検討した。

研究成果

初年度は先行研究(iNPH前向き多施設共同研究；SINPHONI)の結果を基に、診療ガイドラインの改訂を行い、2011年7月に刊行した。本年度はガイドラインの英語版を改訂し、脳神経外科の国際誌に掲載した。このガイドラインはエビデンスをベースに作成されており、学術的にも非常に高い評価を受けている。ガイドラインの発刊後、急速にiNPHの外科手術症例数も増加しており、臨床的観点からも非常に有益であった。ガイドライン発刊後の本邦でのiNPH診療の現状をシャントレジストリー(JSR)によりモニターした。その結果、本邦でのiNPH診療の現状は、治療成績及び合併症率ともにヨーロッパの多施設共同研究の結果と同等の結果であり、国際的に見て非常に高いレベルにあると考えられる。また、本邦の特色としてLPシャントによる治療が急速に普及し、外科的治療全体の約6割を占めていた。国際的に見てiNPHの診断及び治療においては、欧米諸国を抜いて世界の最先端に位置している。iNPH診療は、超高齢化社会に突入した本邦における老人医療のモデルケースになると考えられる。Community-based studyの疫学調査の結果より年間12万人の患者が発症していると考えられるが、本年度に実施したアンケート調査では、シャント治療が行われているのは年間僅か4000件足らずで、治療をされているのはごく一部に過ぎないと推定される。しかし正確なiNPHの治療件数は以前不明であり、本年度より開始した病院ベースでの全国疫学調査の結果が待たれる。

平成24年度に実施した研究成果を病因研究、病態研究、治療研究の順にまとめる。

(A) iNPHの病因研究(とりまとめ幹事：湯浅、加藤)

(1) 疫学研究(分担者：加藤、和泉)：加藤らのCommunity-based studyの結果よりiNPHの発症率は1.2/1000人/年、AVIMの発症率は1.3/1000人/年

である事が明らかにされた。和泉らは長期間追跡し得たシャント術未実施iNPH症例の臨床経過についてまとめ、半年から2年程度でADL障害が進む可能性がある一方で、3年以上ADLが維持される例が存在することが示された。

(2) 動的髄液学(分担者：松前，山田)：髄液循環動態を新しく開発したMRI time-SLIP法及びPhase Contrast法を用いて可視化することに成功した。MRI time-SLIP法により冠状断モンロー孔を通過する脳脊髄液は、iNPH全例において障害され正常の脳脊髄液ダイナミクスが観察された例は一例も認めなかった。松前らは髄液の循環動態として重要な圧力勾配の定量評価を行った。正常ボランティアに比べ、水頭症患者の圧力勾配は高い患者が多く観察された。また中脳水道閉塞症の患者では、圧力勾配の低下が観察された。さらに、術後の評価では減圧術後圧力勾配が低下する症例が観察され、流体力学的定量法の有用性が示された。

(3) 脳血管からのアプローチ(分担者：橋本(卓))：iNPH発症の危険因子として、糖尿病の存在が指摘されている。糖尿病発症モデルラットを用いて、これら動物の微小血管病変と髄液循環動態との関連について検討した。iNPHの病理所見では脳細動脈での基底膜の肥厚を認めた。iNPHの頭蓋内圧波形解析により脳のコンプライアンスの低下を認めた。

(4) 髄液中の糖蛋白，プロテオミクス研究による診断マーカーの探索(分担者：橋本(康))：iNPHの髄液中に特異的に変動する糖蛋白である脳型糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)を発見することができた。シャント手術前には、多くの患者で髄液型Tfが低下していた。シャント手術後にTfの増加が認められた。これはシャント手術により髄液代謝(産生)が増加(回復)し、それに伴って髄液型Tfの値も増加したと考えられる。すなわち髄液型Tfは、髄液産生を反映するマーカーであることが示唆された。

(B) iNPHの病態研究(とりまとめ幹事：石川，数井)

(1) 画像研究(分担：佐々木(真)，青木，三宅，数井)：佐々木らは新たに開発されたCSF-based morphometry (VBM) 法を用いて、初年度はiNPHにおけるシャント術前後のCSF容積変化を測定し、シャント後の高位円蓋部領域でのCSF容積の増加と側脳室領域でのCSF容積の縮小を認めた。本年

度はAVIMにおける高位正中・円蓋部，脳室・シルビウス裂領域のCFS量を自動ROI解析を用いて定量した。その結果AVIMのDESH所見を高精度に自動解析可能であることが明らかとなった。青木らの拡散MRI(拡散テンソル，Q space imagingおよびdiffusional kurtosis imaging)の検討で、NPHでは皮質脊髄路がストレッチされ密になり、過度に揃った状態であることが示唆された。三宅らはFractal Anisotropy (FA) 脳画像の2群間比較において、健常群に比較して、iNPH群は脳梁線維が広範に低FA値であった。また患者の症状と脳梁FA値の相関解析において、歩行障害で有意な相関が見られた。数井らはシャント術前の脳形態変化の程度と、シャント術前後における歩行障害と認知障害の改善の度合いとの関連を検討した。その結果、シャント術前の脳形態変化の程度が少ない患者ほどシャント術後の歩行障害と認知障害の改善が大きかった。すなわち、軽症のiNPH患者ほど、シャント術の効果が高いと考えられ、軽症の間にシャント術を行うべきことが示唆された。

(2) 高次脳機能障害，排尿機能障害，歩行障害の研究(分担：森(悦)，佐々木，中野，堀，榊原)：初年度と本年度はiNPHの認知障害の特徴をアルツハイマー病(AD)との比較で明らかにし、鑑別に有用な簡便な検査法を開発した。iNPHでは記憶以外の成績がADより重度に低下しており、主に遂行機能と後方皮質機能の障害が認められ、シャント術により遂行機能の改善を認めた。iNPHの遂行機能障害を簡便に検出する検査法としてcounting backward test (CBT)を開発し、その診断精度を検討した。ADとの鑑別において、CBTのfirst-error scoreは感度特異度ともに80%以上で、CBTはiNPHとADを鑑別する有用な検査法と判断される。佐々木らはシャント後の高次脳機能の変化を観察した。シャント後、TMT-A, RCPMは安定した成績維持ないし、さらに改善が示唆され、シャント後のフォローに有用であると考えられた。中野らは初年度経頭蓋磁気刺激検査(TMS)による抑制時間(SP)がPSPやiNPHの上肢では延長し、PDでは短縮していることを報告した。本年度は、これらの疾患の歩行障害についてUPDRSで評価し、TMSで測定される各疾患の刺激閾値(MT)やSPが歩行障害の程度により差が認められるか否かを検討した。その結果、TMSによるMTとSPの測定で、PD・PSP・iNPHを鑑別することが可能であることが確認された。堀

らは初年度は聴覚・視覚刺激提示による重心動揺の基礎研究を応用し、iNPHの歩行支援を行った。本年度は歩行障害の特徴を携帯歩行計を用いた解析を行った。携帯歩行計による分析では、歩行時間と歩数の評価に加えて、加速度の変化と運動軌道の変化を捉えることが可能である。今回の解析では、歩行速度の改善に、上下左右の揺れのばらつきが減少が随伴していた。改善排尿機能障害に関しては、初年度でiNPH患者のウロダイナミクスを検査し、排尿障害の病因を明らかにした。本年度はこの結果をもとにシャント治療後の排尿障害に抗ムスカリン薬を使用し、排尿障害の他覚的改善を認めた。排尿障害に対して積極的な薬物治療によりQOLの改善が期待される。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療(分担：藤井、大井、森敏)：近年iNPHに関する知見が集積するにつれ、脳室拡大を呈しかつiNPHと類似の臨床症状を呈する交通性水頭症のなかに、神経内視鏡による第3脳室開窓術(ETV)が症状改善に大きく寄与する一群の症例のあることが知られるようになった。藤井らはこの水頭症病態は脳幹周囲槽での髄液停滞が後頭蓋窩の脳槽拡大と全脳室拡大を惹起していると考え、Prepontine cisternal trapping (PCIT)という病態を提唱した。大井らは初年度はLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adult(LOVA)の発症前の頭囲拡大のみで他の神経学的異常所見がなく、著明な脳室拡大を認める病態をPre-LOVAと命名することを提唱した。本年度はpre-LOVAでは、進行性脳室拡大ではなく、トルコ鞍拡大やDQ/IQの著明な悪化を進行の指標とするべきことが明らかにされた。iNPHに特徴的な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)4例の頭部CT/MRI・脳血流SPECT像を、左右差に着目して解析した。CT/MRIでは左右差は明瞭でなかったが、SPECTでは前頭葉を中心に非対称性の血流低下を認めた。

(4) iNPH剖検脳の病理学的研究(分担：宮田)：過去2例のiNPHの剖検脳より、iNPHではBinswanger病よりも更に径の細い最小動脈レベルでの硬化性病変の重要性が認識されるに至った。本年度はLOVA型のNPHの剖検例より、微小血管硬化はiNPH剖検脳の所見と共通しているが、脳室拡大の程度はiNPHをはるかに凌駕していた。白質の線維性グリオシスもiNPHに比して強く、脳のコンプライアンス低下がより顕著であることが示

唆された。本例における認知症の背景病理はタウオパチーと水頭症の合併が重視された。アストロサイトのタウオパチーは著明な脳室拡大に関連する虹的变化が示唆された。

(C) 治療法の研究(とりまとめ幹事：松前、橋本(正))

外科的治療法の検討(担当：伊達、石川、橋本(正)、折笠)：初年度はiNPH診療ガイドラインの改訂を行い、7月に発刊した。本年度はガイドラインの英語版の改訂を行い、国際誌に掲載した。更に新iNPH診療ガイドラインに則り、前向き観察研究であるJapan Shunt Registry 2(JSR2)の登録を開始した。JSR2開始前に行った全国の脳神経外科1108施設へのアンケート調査の結果は、回収率39%で1年間に約1600件のiNPHの外科的治療が行われており、4年前の調査と比べてLPシャントの件数が増加し、約55%がLPシャントにより治療されていた。JSR2の参加施設は全国脳神経外科200施設を予定し、1年間に300例の登録を目標とする。次年度はJSR2の結果をもとに短絡術の治療成績、合併症の頻度、QOLの評価などを解析し、新iNPH診療ガイドラインの妥当性を評価する。伊達らは腹部手術の既往がある症例において腹腔鏡支援下脳室腹腔シャントを実施し、その有用性について検討した。腹腔鏡による術野の視認性は以前と比べると飛躍的に向上しており、癒着のない部分にカテーテルを留置することも可能であることから、腹部手術の既往がある症例においては、腹腔鏡支援下の脳室腹腔シャントは有用であると考えられた。石川らは自験例で92例(VP42, LP50)について比較検討を行った。有効率は共に80%台であったが、再手術の比率はVP5%、LP14%とLPに多かった。LPシャントはVPシャントと効果は同等であるが、シャント機能不全はより多い。手技的な習熟や更なる工夫が必要と考えられる。折笠らはiNPHのQOLを評価するために、簡易型QOL質問票であるEQ-5D-3L(以後EQ-5Dと約す)が有用かどうかを、当該患者データ(n=37)を用いて検討した。EQ-5Dは診療で使われるiNPHGS(疾病グレード)とは異なり、日常生活での身体面の障害度を評価するmodified Rankin scale(mRS)と最も相関が強かった。逆に、iNPHGSとはあまり相関していなかった。その意味ではEQ-5DによるQOL調査は有用だが、EQ-5Dは精神面評価をほとんど含まないので注意が必要で

ある。

非侵襲的治療の開発(担当：湯浅，平田)：

初年度はiNPHの歩行支援を目的として、聴覚・視覚刺激提示による重心動揺の基礎的研究がなされた。本年度はiNPHの歩行リハビリテーションプログラムの開発が行われ、この歩行プログラムは、広く高位レベルの歩行障害に関わる病態に対して有効に作用することが期待された。

iNPH術後患者のQOL向上の為には地域リハビリテーションの連携が必要であることから、平田らは超高齢者社会において在宅生活を維持するのが可能であるかという観点から、iNPHの患者の住む地域と家庭の環境面を検討した。iNPHは超高齢者の疾患であり、多くの場合、低活動状態に陥りやすい家庭環境にある。退院後はシャント機能を維持する為に地域リハを利用するのみならず、家庭環境や地域コミュニティが保たれていることが重要である。

研究目的の達成度

達成できた目的・目標は、全体では初年度に診療ガイドラインの改訂を行い、発刊した。次年度に改訂ガイドラインの英語版の改訂を行い、国際誌に掲載したことである。

個々の主な研究課題では、**病因研究**；疫学研究では、Community-based studyの結果よりiNPHの発症率は1.2/1000人／年、AVIMの発症率は1.3/1000人／年である事が明らかにされた。hospital-based studyは現在進行中であり、hospital-based studyでのiNPHの頻度と治療状況は未だ把握できていない。本年度中にiNPH全国疫学調査を実施し、次年

度に集計解析を行う。初年度より全国規模でAVIMの登録・追跡調査を開始したが、症例の登録が十分に進んでいない。全国疫学調査の中に、AVIMの情報盛り込み、AVIMの登録・追跡調査を推進する。髄液動態研究ではMRIによる髄液循環動態の可視化に成功し、iNPH発生のメカニズムの解析を試みている。髄液研究ではiNPHで特異的に変動する糖蛋白質を発見し、その測定法の開発に成功した。現在臨床への応用の段階にある。病因研究はほぼ予定通りに進行し、達成度は60%である。**病態研究**：NPHの新分類が提唱され、iNPHの位置づけが明確にされた。iNPHにおける認知障害の特徴が明らかにされ、アルツハイマー病と鑑別可能な認知検査法が開発された。治療前後の認知機能障害の変化、精神症状の特徴が明らかにされ、歩行障害の新たな解析法が開発された。画像研究では新たに開発された手法を用いて、シャント術前後の髄液容積変化の自動定量に成功した。病態研究は新たな手法が次々と開発され、達成度は60%である。**治療研究**：排尿障害に対する薬物治療と歩行障害に対するリハビリテーションプログラムが開発された。術後患者のQOL向上の為に、iNPH地域連携パスとiNPHノートが作製された。iNPHの外科治療の現状を映すJapan Shunt Registry (JSR)の解析結果を報告した。本年度より新iNPHガイドラインに則したJSR2を開始した。症例の登録が遅れている為、次年度も引き続きJSR2の登録を延長する。JSR2より提案される現場検証により、新iNPHガイドラインの妥当性とiNPHの包括的「診療の質」の進展が期待される。今後の治療研究はリハビリテーション及び地域連携の構築もこれからの課題であり、達成度は30%である。

II. 分担研究報告

山形県高畠町の高齢者におけるiNPHとAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の発症率の推定とAVIMの経過観察： 10年間のcommunity-based studyから

研究分担者 加藤丈夫 山形大学医学部第三内科 教授

研究協力者 伊関千書, 高橋賛美, 佐藤秀則, 和田 学, 川並 透

研究要旨 山形県高畠町の70歳の全住民を10年間追跡調査し, iNPH とAVIMの発症率を調査した。

70歳の全住民350人のうち, 271人(77.4%)が2000年の研究に参加し, その時点でiNPHが1人, AVIMが3人いた。2008-2010年のフォローアップ時では, はじめのAVIM 3人のうち1人がiNPHを発症しており, 2人はAVIMのままであった。70歳時にAVIMの基準に該当しない健常高齢者の中から, 10年間で2人が新たにiNPHを発症した。この2人は発症前, 脳MRIでtight high convexity (THC)を呈していた。10年間で合計3名が新規にTHC/AVIMとなったと考えられた。以上より, iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。

A. 目的

1. 世界的にiNPHの疫学データは希少であるため, iNPHとAVIMの発症率を推定する。2. 地域住民の中から, AVIMやiNPHが発症してくる臨床経過を観察する。

B. 対象と方法

対象は山形県高畠町において2000年度に70歳であった住民350人。2000年度の受診は271人。一般身体所見, 神経学的診察, 血液生化学検査, 脳MRI(全員対象)を施行。8-9年後(78-79歳時)に全例の脳MRI含め再診察, 検査を施行した。死亡者に対してはカルテ・画像の閲覧を行った。AVIMは以下の3項目を全て満たすものと定義した: ①症状(歩行障害, 認知症)がなく, ②画像上Evans index > 0.3である脳室拡大, かつ ③脳MRI上, 高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化 (tight high convexity: THC)。

C. 結果

70歳全住民350人のうち, 271人(77.4%)が2000年の研究に参加した。2000年の時点で, iNPHが

1人, AVIMが3人であった。2008-2010年のフォローアップ時では, はじめのAVIM 3人のうち1人がiNPHを発症しており, 2人はAVIMのままであった。70歳時にAVIMの基準に該当しない健常高齢者の中から, 10年間で2人が新たにiNPHを発症した。この2人はTHCを経て発症した。10年間で合計3名が新規にTHC/AVIMとなったと考えられた。以上より, iNPHの発症率は1.2/1000 person-yearで, THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。

D. 考察

これまでhospital-based studyから報告されていたiNPHの疫学と比較して, 本研究で高い発症率が示された理由を考察する。今回見出したiNPHの3人のうち1人しか病院を受診していなかったことからわかるように, 1. 本研究の方法で地域に潜在するiNPH患者を見出すことができたこと, 2. Community-based studyでは, hospital-based studyに比べて, 軽症の患者を発見していること, が挙げられる。また, 本研究から, iNPH患者は, THC/AVIMを経て発症することが観察された。

E. 結 論

iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Arawaka S, Kawanami T, Kato T: Changes in subarachnoid space precede ventriculomegaly in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Intern Med* 51, 1751-1753, 2012.
- ② Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H: Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52, 775-809, 2012
- ③ 栗山長門, 宮田 元, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症の疫学, 病理. *老年精神医学雑誌* 23, 800-806, 2012

2. 学会発表

- ① Kato T, Iseki C, Takahashi Y, Nakashita S, Wada K, Nakashima K, Izumi Y, Kaji R: Prevalence of AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) among the elderly in different areas of Japan: A review of literature. The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus

2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.

- ② Iseki C, Takahashi Y, Koyama S, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Kato T: The incidence rate of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japanese elderly: A longitudinal, community-based study for 10 years. The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ③ Takahashi Y, Iseki C, Sato H, Wada M, Kawanami T, Kato T: Which domains of cognitive function are associated with enlarged lateral ventricles? : A community-based study for Japanese elderly. The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ④ Sato H, Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T: Segmental copy number changes in the SFMBT1 and/or CES1P1 genes in elderly individuals with VIM (ventriculomegaly with features of idiopathic NPH on MRI). The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.

G. 知的所有権の取得状況

なし

シャント術未実施特発性正常圧水頭症の経過に関する考察

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 龍児 徳島大学病院神経内科

研究要旨 シャント術未実施の特発性正常圧水頭症(iNPH)の予後について調査した。シャント術未実施のまま1年以上経過を追跡し得た10例(女性5例, 男性5例, 年齢64-87歳・平均77.9±6.8歳, 追跡期間13-37ヶ月・平均24.9±8.9ヶ月)の臨床経過について, modified Rankin Scale(mRS), iNPH Grading Scale(iNPHGS)の推移を調査した。7例はmRSの悪化を認めなかった(最長37ヶ月の追跡)。mRSが1段階以上悪化した3例のうち, 1例はAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) からPossible iNPH with MRI supportへの進展で, 残りの2例はいずれも初診時iNPHGSの認知障害重症度が3レベルと進行した状態であった。シャント術未実施例の予後については知見が少なく, ガイドラインの診断基準に基づいたiNPH例での知見の集積が必要である。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)症例において, 脳神経外科でシャント術の検討がなされた際に, その方法が選択されない理由として, 本人・家族の拒否, 全身合併症, 高齢, 効果が期待できないという専門医の判断などがある。治療適応の判断に関して, 予測される予後の情報は重要で, 術後経過の予後に関しては, 多施設共同研究SINPHONIなどによりエビデンスが集積されつつある。一方, シャント術を実施しない場合の予後については, 認知症や歩行障害, 排尿障害などの症候が進行し, 日常生活動作(ADL)が低下していくと予測されるが, その具体的な長期経過については知見に乏しい。今回, 当院で年単位追跡し得たシャント術未実施iNPH症例の臨床経過についてまとめた。

B. 研究方法

過去3年間で当院を受診したiNPHは35例(女性21例, 男性14例, 年齢64-91歳・平均79.5±6.0歳)であった。シャント術未実施のまま1年以上経過を追跡し得た10例(女性5例, 男性5例, 年齢64-87歳・平均77.9±6.8歳, 追跡期間13-37ヶ月・平均23.8

±9.6ヶ月)の臨床経過について, modified Rankin Scale(mRS), iNPH Grading Scale(iNPHGS)の推移を調査した。

C. 研究結果

初診時スケールの平均値は, mRS 2.4±0.7, iNPHGS/歩行障害2.2±0.6, 認知障害 1.5±1.3, 排尿障害1.2±1.1であった。

7例はmRSの悪化を認めなかった。最長で37ヶ月間ADLが維持された例が2例認められた。1例は慢性硬膜下血腫を契機にNPHが判明し, Tap testは陰性で, リハビリの継続のみで良好なADLが維持された。もう1例は腰部脊柱管狭窄症術後12年経過し, 歩行障害が固定した状態から変動が無かった。

mRSが1段階以上悪化した3例のうち, 2年前後の経過でADLが悪化した例が2例あり, 速い例は半年程度で悪化した。1例はAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) からPossible iNPH with MRI supportへの進展で, 残りの2例はいずれも初診時iNPHGSの認知障害重症度が3レベルと進行した状態であった。

D. 考 察

今回の検討では、症例数は少ないが、シャント術未実施iNPHの経過としては、半年から2年程度でADL障害が進む可能性がある一方で、3年以上ADLが維持される例が存在することが示された。

シャント術の有無による予後の違いを前方視的に群間比較した研究において、シャント術施行群の方が5年まで日常生活自立率は高かったという報告がみられるが[Savolainen S, et al. Acta Neurochir (Wien), 2002], シャント術未実施例の予後については知見が少ない。診療ガイドラインの診断基準に基づき診断され、共通の尺度で評価されたiNPH例での知見の集積が望まれる。

E. 結 論

iNPHのシャント術未実施症例の経過において必ずしもmRSの悪化がみられない例がある。長期経過についても知見の集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 織田雅也, 日地正典, 伊藤 聖, 和泉唯信:

頭部外傷後に正常圧水頭症を発症し, 良好な転帰をたどった1例. Dementia Japan 26: 343-348, 2012.

2. 学会発表

- 1) 織田雅也, 伊藤 聖, 日地正典, 中村 毅, 宮地隆史, 丸山博文, 和泉唯信. 健常高齢者を対象としたAVIM頻度調査. 第12回正常圧水頭症学会, 大阪, 2012年2月.
- 2) 和泉唯信, 織田雅也, 日地正典, 伊藤聖, 中村 毅, 宮地隆史, 丸山博文: 健常高齢者を対象としたasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の頻度調査. 第21回日本脳ドック学会総会, 広島, 2012年6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

髄液の流れを可視化するから動態の定量化に向けた研究

研究分担者 松前光紀 東海大学医学部・外科学系 脳神経外科学領域・教授

研究要旨 頭蓋内を循環する髄液流の可視化は多くの研究成果が報告されている、我々はMRIを用い流れではなく動態の定量化を試みた。その結果、髄液の流れを発散・回転・圧勾配などの物理的変量を用いて表示し、さらに定量化することを可能とした。

A. 研究目的

水頭症の病態を解明するため、髄液の循環動態を解明することは重要である。

その解明にあたっては、生体に侵襲を加えないことが重要であり、MRIの有用性が期待される。

B. 研究方法

1.5テスラ臨床用MRIを用いフェーズコントラスト法で、頭蓋正中部にて矢状断を、モンロー孔の部位にて冠状断の撮像を行い、コンピュータ解析した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の指針に従いMRI撮像した。

C. 研究結果

正常ボランティアで、乱流が生じていない部位を探索すると、中脳水道できれいな層流を示していることが判明した。

そこで中脳水道における、髄液の流れではなく、髄液の循環動態として重要な圧力勾配の定量評価を行った。正常ボランティアに比べ、水頭症患者の圧力勾配は高い患者が多く観察された。また中脳水道閉塞症の患者では、圧力勾配の低下が観察された。さらに、術後の評価では減圧術後圧力勾配が低下する症例が観察され、流体力学的定量化の有用性が示された。

D. 考察

髄液の循環を流体力学的手法で解析することは、

水頭症の病態を解明するにあたり重要である。

正常ボランティアの解析で、髄液の循環は中脳水道で層流を示した。この部位において髄液の圧力勾配を観察すると、正常ボランティアと水頭症患者の間で、大きな差を見出した。また、減圧操作術後の機能評価も可能であることが示された。

E. 結論

非侵襲的方法であるMRI装置を用いて髄液の循環動態を流体力学的に解析した。

ボランティアにおける髄液循環を解明し今後水頭症患者を蓄積し解析を行う。

F. 研究発表

学会発表

Hydrocephalus 2012 Kyoto A prominent CSF pressure gradient in the basal cistern, and CSF turbulence in the third ventricle Evaluation by the newly described CSF hydrodynamic analysis MRI
2012年10月

水頭症の分類を目指したMRによる脳脊髄液の速度・渦・圧勾配の解析第5回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会 2012年11月

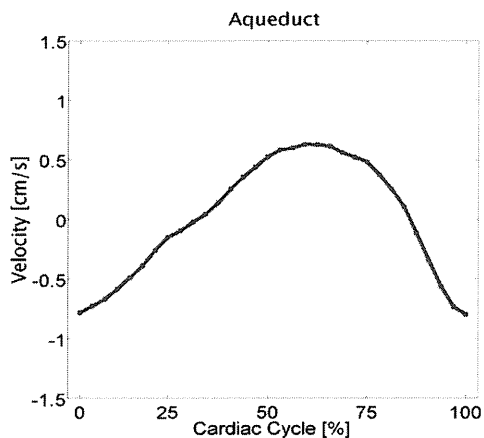
G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

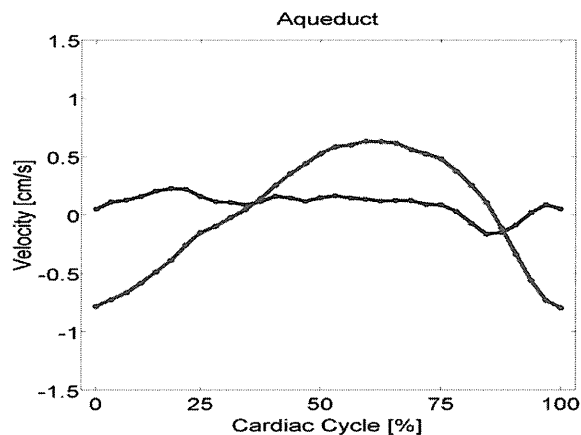
1. 特許取得

MRIを用いた髄液循環の流体力学的解析(特許出願予定)

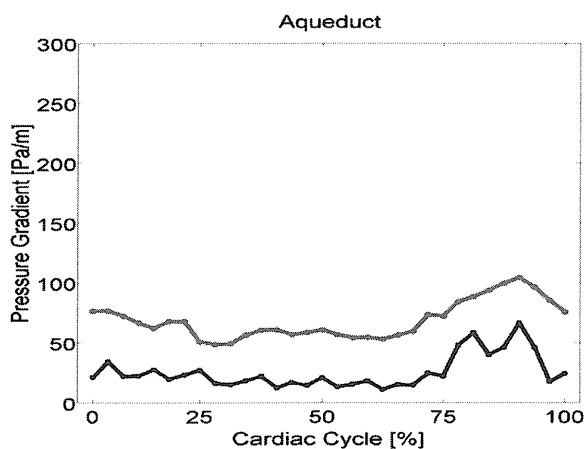
髄液循環の定量化



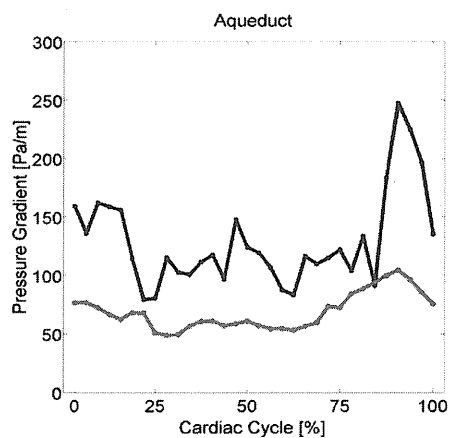
健常者中脳水道における流速の定量化



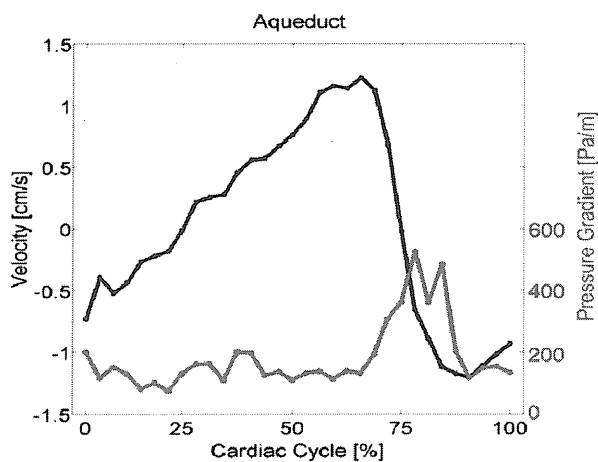
中脳水道閉塞患者における流速の定量化



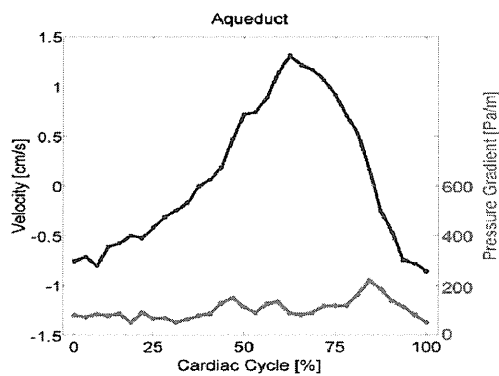
中脳水道閉塞における圧力較差(赤線：正常者)



水頭症における圧力較差(赤線：正常者)



Chiari I術前



Chiari I術後

流速測定(黒線)と圧力勾配(赤線)を術前術後で比較する。術後流速の傾斜がなめらかとなり圧力勾配の低下が確認される。

特発性水頭症における脳脊髄液ダイナミクスの観察
—time-SLIP法による観察— 多施設共同試験の開始
-Preliminary result-

研究分担者 山田晋也 東海大学附属大磯病院 脳神経外科

研究協力者 宮嶋雅一, 新井 一 順天堂大学附属順天堂医院 脳神経外科

橋本正明 公立能登総合病院, 脳神経外科

二宮 敬 八千代病院, リハビリテーション科

McComb JG Division of Neurosurgery, Children's Hospital of Los Angeles and
the Department of the Neurosurgery Keck School of Medicine,
University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

研究要旨 特発性水頭症患者における脳脊髄液ダイナミクスの変化を特定し、診断精度の向上をはかるために、MRI time-SLIP法を使用して特発性水頭症におけるスタンダード撮像法を計画し、多施設共同試験を開始する。

A. 研究目的

特発性水頭症患者における脳脊髄液ダイナミクスの変化を特定し、診断精度の向上をはかる。

B. 研究方法

特発性水頭症、多施設共同試験(試験開始時4施設、東海大学附属大磯病院、順天堂大学病院、公立能登病院、八千代総合病院)を2012年4月に開始させた。MRI time-SLIP法を使用して髄液ダイナミクスの観察をdefinitive iNPHの症例において検討をする。iNPH症例術前にtime-SLIP法で髄液ダイナミクスの観察をおこない、shunt responderであるdefinitive INPH症例の術前髄液ダイナミクスを抽出し、正常脳脊髄液ダイナミクスとの比較検討を行うことを目的とする。

東芝MRI vantage/Excerptを使用、Time-SLIP法での観察を術前に施行する。観察部位を共通とするためプロトコールを作成、矢状断での中脳水道、橋前槽、冠状断でモンロー孔が描出される断面を当初、脳脊髄液ダイナミクスの観察部位とした。ダイナミクス評価を客観的に行うために、髄液ダ

イナミクスの半定量化トレーシングソフトウェア、CSF Dynatracer (仮称)を開発、脳脊髄液ダイナミクスの評価の客観化を計った。観察データは、匿名化した後、センターに集め脳脊髄液dynamicsを解析、その後に、臨床データとつきあわせた。現在までに11例(女6例:男7例、平均年齢74歳)のdefinitive iNPH患者のtime-SLIP法の観察解析を行った。Definitive iNPHの定義はシャント術によってmRSで一点以上の改善とした。

(倫理面での配慮)

倫理委員会の承認を得て、倫理面への配慮しながら研究を進める。患者本人、あるいは家族からインフォームドコンセントを取り、個人情報等の守秘に十分配慮した状態で研究をすすめる。

C. 結果

橋前槽、9例で正常髄液拍動があり、2例に拍動消失を認めた。中脳水道では、脳脊髄液の拍動が早くなる症例が約半数、非常に遅くなる例が2例に認められた。冠状断モンロー孔を通過する脳脊

髄液は、何らかの程度で全例において障害され正常の脳脊髄液ダイナミクスが観察された例は一例も認めなかった。

D. 結 語

冠状断でモンロー孔を通過する脳脊髄液 dynamics に異常が見られない例のiNPH症例は存在

しなかった。他の部位での観察では相対所見であり、今後症例を積み重ね検討が必要であることが示唆された。今後、参加施設を増やし症例数を積み重ねiNPH患者に特異的な脳脊髄液ダイナミクスの特徴を解明し、iNPH患者抽出のための診断精度の向上をはかる。