

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

研究分担者 橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

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

研究要旨 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

A. 研究目的

我々は特発性正常圧水頭症のリスクファクターとして糖尿病が脳に与える病態生理学的変化を究明する目的から、自然発症型糖尿病モデルラット(DMラット)の脳組織学的変化として、脳細動脈レベルにおける基底膜の肥厚ならびに線維化増生を報告し、且つ頭蓋内圧波形解析を用いてDMラットの脳コンプライアンス低下の根拠として頭蓋内圧波形成分U2/U1比の上昇が挙げられると報告をおこなった。今回は、頭蓋内コンプライアンスの評価における頭蓋内圧波形解析の妥当性についての検証実験を行った。

B. 研究方法

週齢60週のSDratをもちい、Codman ICP sensor 挿入モニタリング下の水中毒モデル、凍結損傷モデル(n=4)を用いて、それぞれの頭蓋内圧上昇にともなう圧波形(頭蓋内圧P1, P2, P3, 微分波形U1, U2, U3)を解析した。

C. 研究結果

凍結損傷モデルにおいては頭蓋内圧の上昇に伴い、頭蓋内圧波形変化はP1, U1の上昇を認めたが、P2, U2の上昇は顕著ではなかった。一方水中毒モデルでは頭蓋内圧の上昇に伴い、P1, U1のみならず、P2, U2の上昇も観察された。

D. 考察

凍結損傷モデルは、血管原生浮腫のモデルと考えられ、以前報告した持続髄液注入モデルと同様に細胞外液が増加する病態を反映すると考えられる。細胞外液が増加する病態においては頭蓋内圧波形はP1, U1の上昇は観察されるが、P2, U2の上昇

は観察されず、反対に水中毒のように細胞性浮腫を起こす病態では頭蓋内圧上昇時のP2, U2が上昇するという結果より、細胞浮腫に伴う細胞外腔の減少は末梢の血管のコンプライアンスを低下させるものと考えられる。これまでの糖尿病細動脈硬化モデルは水中毒モデルに類似しており、毛細血管基底膜肥厚は脳血管コンプライアンスの低下を潜在的に起こしていると推測された。

E. 健康危険情報

該当特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

Onodera H, Oshio K, Uchida M, Tanaka Y, Hashimoto T. Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats. Brain Res. 2012 Jun 15;1460:73-7.

2. 学会発表

Onodera H, Oshio K, Uchida M, Tanaka Y, Hashimoto T. Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats. Hydrocephalus 2012 Kyoto

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし。

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

研究分担者 橋本康弘 福島県立医科大学・生化学講座 教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断に用いられているタッグテストは、髄液排除による機能回復を指標とするため、シャント術後の症状改善を予測できる優れた検査法である。一方、擬陰性例が少なからず認められることから、新たな補助診断マーカーが求められている。我々は、髄液型トランスフェリンがiNPHでは低下することを示した。また、シャント手術後にはほとんどの症例で髄液型トランスフェリンが増加することを明らかにした。すなわち、髄液型トランスフェリンは髄液代謝のマーカーであり、iNPHの補助診断マーカーになり得ることが示された。

A. 研究目的

iNPHの原因は不明であるが、病態の基礎には髄液の吸収低下があると推測されている。また、髄液吸収低下の2次的現象と推測されるが、髄液の産生低下が報告されている。我々は、iNPHで髄液型トランスフェリンが低下することを見出したが、これは髄液産生の減少に伴う現象と推測された。この仮説を検証する目的で、シャント手術前後の髄液型トランスフェリンの測定を行った。

B. 研究方法

分析対象は、順天堂大学脳神経外科においてiNPHの診断を受け、シャント手術が行われた患者である。髄液試料は、タッグテスト時に得られたものと、術後1~2ヶ月後に得られたものを我々が開発した方法(ウエスタンブロット法の変法)にて測定し、術前と術後の値を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会によって承認を受けている(承認番号:613)。患者からは同意書を頂き、個人情報保護のため、臨床教室で連結可能匿名化した髄液試料を用いた。

C. 研究結果

シャント手術前には、多くの患者で髄液型トランスフェリンが低下していた。シャント手術を受

けた19症例で術後1~2ヶ月の髄液型トランスフェリンの測定をおこなったところ、15症例で増加が認められた。これはシャント手術により髄液代謝(産生)が増加し、それに伴って髄液型トランスフェリンの値も増加したと考えられる。すなわち髄液型トランスフェリンは、髄液産生を反映するマーカーであることが示唆された。

D. 考察

疫学調査から、国内のiNPH患者は約31万人と推定されている。しかし、本症の根治療法であるシャント術を受けている患者数は、年間数千例にすぎず、多くのiNPH患者は、根治療法の恩恵を受けていない。この理由のひとつは補助診断法として有効な髄液マーカーが確立していないためと考えられる。髄液型トランスフェリンは髄液産生のマーカーとしてiNPHの病態を反映し、有力な補助診断法になると考えられる。

E. 結論

髄液型トランスフェリンは髄液産生のマーカーであり、iNPHの補助診断法になることが期待される。

F. 健康危険情報

(分担者のため記入なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. K. Nara, K. Shirotani, H. Arai, Y. Hashimoto, et al. "A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH", *Neurobiology of Aging*, 33(8):1807-1815, 2012
2. 橋本康弘, 宮嶋雅一, 新井 一, 松本由香, 城谷圭朗 他4名: "認知症の髄液糖鎖マーカー", 「Cognition and Dementia」, メディカルレビュー社, Vol.11 No.2 p.35-40, 2012
3. K. Shirotani, Y. Hashimoto, et al. "High Throughput ELISA to Measure an Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal fluid", *Int. J. Alz. Dis.*, in press

2. 学会発表

1. Kiyomitsu Nara, Keiro Shirotani, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Yasuhiro Hashimoto, et al. "A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH", *Hydrocephalus* 2012, Kyoto, Japan (October 19-22, 2012)
2. 奈良清光, 荻谷慶喜, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘 ほか: 「脳型糖タンパク質の中樞神経疾患マーカーとしての意義」, 第6回東北糖鎖研究会, 弘前(2012年10月12日, 13日)
3. 橋本康弘, 城谷圭朗, 奈良清光, 荻谷慶喜, 松本由香, 宮嶋雅一, 新井 一 ほか: 「髄液に特徴的な脳型トランスフェリンの認知症マーカーとしての意義」, 第31回日本糖質学会年会, 鹿児島(2012年9月17日~20日)
4. 橋本康弘: 特別講演「認知症の髄液診断マ-

カー」, 第14回脳教カンファレンス, 裏磐梯猫魔ホテル(福島県北塩原村)(2012年7月21日)

5. 奈良清光, 城谷圭朗, 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘 ほか: 招待講演「次世代ポストゲノムの時代, 糖鎖研究はおもしろい」, 第75回日本皮膚科学会東京支部学会, 東京(2012年2月18日, 19日)
6. 橋本康弘: 「疾患の解明と治療・創薬のための糖鎖科学(疾患と糖鎖)」, 財団法人神奈川科学技術アカデミー(KAST)平成23年度教育講座「糖鎖科学・糖鎖工学の基礎から応用」, 川崎(2012年1月24日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 出願番号: 特願2012-178722, 出願日: 2012年8月10日
橋本康弘, 城谷圭朗, 奈良清光, 荻谷慶喜ら: 「糖鎖アイソフォーム検出方法及び糖鎖アイソフォーム検出装置」
2. 出願番号: PCT国際出願JP2011-079218, 出願日: 2011年12月16日
橋本康弘, 城谷圭朗, 新井 一, 宮嶋雅一 ら: 「METHOD FOR ENRICHMENT AND SEPARATION OF SPINAL FLUID GLYCOPROTEIN, METHOD FOR SEARCHING FOR MARKER FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE WHICH UTILIZES THE AFOREMENTIONED METHOD, AND MARKER FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE」

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

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 櫛村由紀恵, 藤原康弘 松下記念病院神経内科
山田圭介 同 脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症(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。もとより、iNPHは症候・画像ともに対称性疾患であることから、合併例の鑑別に当たっては本所見を確認することが有用と考えられた。

A. 研究目的・方法

“特発性正常圧水頭症(iNPH)と診断される例にはshunt術が無効、あるいは効果が一過性の例があり、それらには大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)が含まれている”ことが報告されている。

本年は、合併例の鑑別に有用な画像所見を明らかにする目的で、iNPHに特徴的なMRI所見を呈したCBD/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。

B. 研究結果

【症例1】 79歳男。2008年から歩きにくくなり、数回転倒した。また、反応が鈍くなり、無為になった。2009年から尿失禁も認めた。2010年3月、当科受診。

【所見】 下方視制限、口尖らし反射陽性、左優位の固縮、左肢節運動失行、小刻み歩行、すくみ足。

【タップテスト】 陽性(3m up & go test: 18→14秒, MMSE: 22→28点)

【MRI】 iNPH様所見(高位円蓋部のくも膜下腔狭小化・シルビウス裂開大・脳室拡大)、中脳被蓋萎縮、第三脳室拡大、左側頭葉萎縮、大脳白質に高信号域、側脳室の壁不整。

【SPECT】 前頭・側頭部で左側優位の著しい血流低下(図1)。

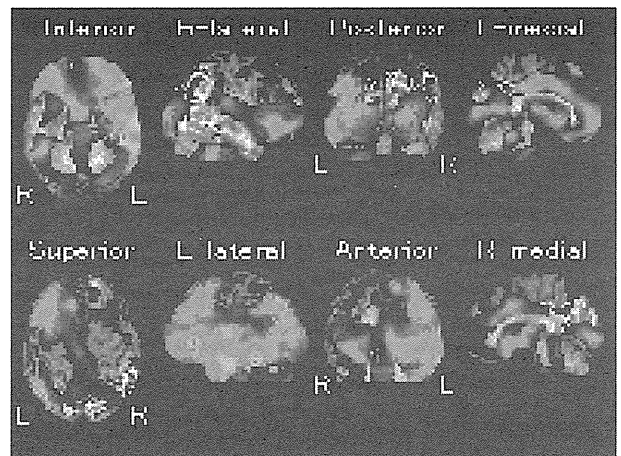


図1. 症例1の^{99m}Tc-ECD SPECT(e-ZIS)

【症例2】 74歳女。2008年から無為になり、歩行障害も始まった。同年末に悪性リンパ腫で入院した際、嚥下障害を指摘された。その頃から尿失禁も始まった。2011年3月、当科受診。

【所見】 下方視制限、口尖らし反射陽性、頸部固縮、左優位の固縮、左肢節運動失行、ミオクローヌス、歩行不可。

【タップテスト】 陽性(3m Up & Go test; 測定不能→30秒, MMSE; 15→15点)

【MRI】 iNPH様所見、中脳被蓋萎縮、両前頭葉軽度萎縮、大脳白質に高信号域。

【SPECT】 シルビウス裂に加えて、前頭葉でも右側優位の血流低下(矢印、図2)。

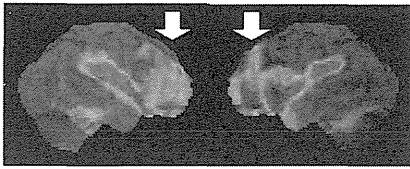


図2. 症例2の¹²³I-IMP SPECT(3D-SSP)

【症例3】 74歳女. 2008年からもの忘れ. 歩行も小刻みになり, 頻回に転倒. 2009年にタップテストを受けるも陰性. 2010年9月から尿失禁. 2011年には足がすくみ, 身体が右に傾くようになった.

【所見】 無欲状顔貌, 下方視制限, 頸部後屈, 頸部固縮, 四肢固縮, 強制把握, 開脚・小刻み歩行

【タップテスト】 陽性(3m up & go test; 測定不能→1分40秒, MMSE; 16→18点)

【CT】 iNPH様所見, 中脳被蓋萎縮, 大脳白質にびまん性低吸収域.

【SPECT】 前頭・側頭・頭頂部で右側優位の血流低下(図3). 脳幹においても低下.

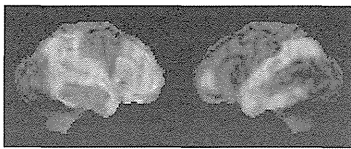


図3. 症例3の¹²³I-IMP SPECT(3D-SSP)

【症例4】 78歳女. 2011年1月から意欲低下, 動作緩慢, 尿失禁が徐々に進行. 2011年9月, 当科受診.

【所見】 無欲状顔貌, 下方視制限, 頸部固縮, 四肢固縮, 強制把握, 開脚・小刻み歩行.

【タップテスト】 陽性(3m Up & Go test; 測定不能→1分40秒, MMSE; 16→18点)

【MRI】 iNPH様所見, 中脳被蓋の高度萎縮, 大脳白質に高信号域.

【SPECT】 前頭葉背外側部に右側優位の低下域(矢印, 図4). 脳幹においても低下.

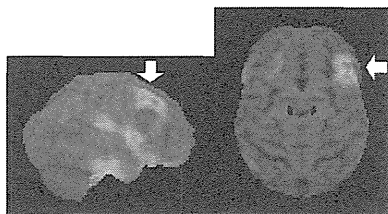


図4. 症例4の¹²³I-IMP SPECT(3D-SSP, 右外側面と上面)

C. 考察

iNPHに特徴的なMRI所見を呈したPSP/CBD症例において, CT/MRI像の左右差は明瞭ではなかったが, SPECTでは前頭葉背外側部を中心に非対称性の血流低下域を認めた. 池田も,「MRIで左右差が乏しく, SPECTで血流低下の左右差が明らかであった皮質基底核変性症(CBD), 違いのわかるSPECT診断シリーズ⑧, 日本メジフィジックス社」を報告しており, CBD/PSP例の画像の左右差はSPECTの方が鋭敏に検出できると考えられる.

iNPHは, もとより, 症候・画像ともに左右差のない疾患であることから, 脳血流SPECT像で左右差を確認することは, 合併例の鑑別に有用と考えられた.

D. 結論

CBD/PSPを合併するNPHの鑑別にあたっては, 脳血流SPECTにおける非対称性の血流低下像を確認することが有用と考えられた.

E. 研究発表

Ishii K, Hashimoto M, Hayashida K, Hashikawa K, Chia-Cheng Chang, Nakagawara J, Nakayama T, Mori S, Sakakibara R: A Multicenter Brain Perfusion SPECT Study Evaluating Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement. Dement Geriatr Cogn Disord 2011;32:1-10

繁田雅弘, 大野篤志, 森 敏, 村山繁雄, 足立 正, 斉藤祐子, 徳丸阿耶, 石井賢二, 浦上克哉: アルツハイマー病診療のスキルアップを考えるーこの症例をどう見るかー, 老年精神医学雑誌, 23(suppl-1):7-18, 2012

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

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

研究分担者：数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

研究協力者：山本大介 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

和田民樹 大阪警察病院精神科

野村慶子 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

灘 信子 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

山下典夫 岩手医科大学超高磁場MRI診断・病態研究部門

研究要旨 【目的】特発性正常圧水頭症(iNPH)では、脳室系とシルビウス裂の拡大、および高位円蓋部と正中部のクモ膜下腔の狭小化という脳形態変化が生じる。本研究では、シャント術前の脳形態変化の程度と術前後における歩行と認知の改善の程度との関係を検討した。【方法】腰部腹腔(LP)シャント術前と術3カ月後に歩行と認知機能を評価した。脳形態変化の度合いを以下の様に定義した。(1) voxel-based morphometry (VBM)を用いて術前の側脳室+シルビウス裂+第三脳室の体積(vVS)を求めた。(2) 同様に高位円蓋部と正中部のクモ膜下腔の体積(vHCM)を求めた。(3) それぞれを頭蓋内容積で除してnormalized vVS (nvVS)とnormalized vHCM (nvHCM)を求めた。(4) nvVS/nvHCMを脳形態変化の程度の指標とした。【結果】Timed up and Go test(TUG), Alzheimer Disease Assessment Scale(ADAS), Frontal assessment battery(FAB)は術後に有意に改善し、nvVS/nvHCMも術後に有意な改善を示した。術前のnvVS/nvHCMは、術前後におけるTUG, ADAS, FABの改善と有意な負の相関を示した。【考察】シャント術前に脳形態変化が軽度な患者ほど、シャント術後に歩行と認知が大きく改善した。nvVS/nvHCMはシャント術による改善の指標となる可能性がある。

A. 研究目的

iNPH患者を対象に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。

B. 研究方法

対象は2005年5月～2012年3月に大阪大学精神科を受診し、特発性正常圧水頭症の診断を受け、LPシャント術により症状改善が確認された16例(M/F:8/8, 平均年齢:75±4.9, 平均MMSE21.5±3.2; iNPH Grading Scale歩行:2.0±0.4, 認知2.6±0.5, 排尿1.6±1.0)。この患者に対して、シャント術前および3カ月後に歩行および認知機能を評価

した。脳形態変化の度合いを以下の様に定義した。すなわち,(1) voxel-based morphometry (VBM)を用いて術前の側脳室+シルビウス裂+第三脳室の体積(volume of the lateral ventricle, third ventricle, and Sylvian fissure: vLS)を求めた。(2) 同様に高位円蓋部と正中部のクモ膜下腔の体積(volume of subarachnoid space at the high convexity and midline: vHCM)を求めた。(3) それぞれの容積を頭蓋内容積で除してnormalized vVS (nvVS)とnormalized vHCM(nvHCM)を求めた。(4) nvVS/nvHCMを脳形態変化の程度の指標とした。nvVS/nvHCMが大きい程、より重度の脳形態変化を示すことになる。そして歩行検査および認知検査の術前後における

改善の度合いと、術前のnvVS/nvHCMとの関連を検討した。

C. 研究結果

シャント術後にTimed up and Go test (TUG), Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS), Frontal assessment battery (FAB), Trail making test A (TMT-A)の得点が有意に改善した。またvVSとnvVSは有意に縮小し、vHCMとnvHCMは有意に拡大した。また術前のnvVS/nvHCMは、術後に縮小し、脳形態変化が軽減した(表1)。さらにnvVS/nvHCMと術前後におけるTUG(相関係数 $r = -0.49$, $p = 0.04$), ADAS($r = 0.50$, $p = 0.04$), FAB($r = -0.49$, $p = 0.04$)の得点の改善と有意な負の相関を示した。

	術前	3カ月後	p値
	Mean ± SD	Mean ± SD	
ADAS	15.3 ± 7.3	12.1 ± 5.6	0.03
FAB	10.2 ± 2.6	11.6 ± 2.7	0.04
TMT-A	124 ± 76	129 ± 134	0.92
TUG	19.7 ± 10	14.8 ± 5.8	0.005
HCM	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.001
VS	0.44 ± 0.06	0.40 ± 0.06	0.001
VS/HCM	5.1 ± 1.4	3.9 ± 1.0	0.001

D. 考察

これまではiNPH患者の脳形態変化の程度を表す指標としてはEvans indexが一般的であった。しかしEvans indexは両側側脳室の前角間の2次元的な距離であるため、脳の形態変化の指標としては信頼度が低かった。実際、上下方向に側脳室が拡大した場合には、Evans indexは大きくならない。そこで脳の形態変化を3次元的に信頼性高く表現する方法が模索されていた。本研究では、脳形態変化を、脳室系およびシルビウス裂の拡大と高位円蓋部および正中部のクモ膜下腔容積の比であらわす山下らの方法を用いた。そして術前の脳形態変化の程度とシャント術による症状の改善の程度との関連を調べた。その結果、術前の脳形態変化が少ない患者ほど、シャント術後の歩行障害と認知障害の改善が大きいことが明らかになった。脳形態変化の程度はiNPHの重症度と捉えることも出来るた

め、この結果より軽症のiNPH患者ほど、シャント術の効果が高いと考えられた。すなわち、軽症の間にシャント術を行うことを示唆する結果であった。今後は、脳形態変化の程度でシャント術の効果予測が出来るか否かを検証する必要がある。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Wada T, Kazui H, et al. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics* (in press)

2. 学会発表

- Yamamoto D, Kazui H, et al. Association between the brain deformation and the improvement of clinical symptoms after shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012.10.19th to 22th.*
- Wada T, Kazui H, et al. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Hydrocephalus 2012, Kyoto, 2012.10.19th to 22th.*

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む)

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MRI画像統計解析手法が有効なことを明らかにしてきたが、本手法が発症前診断に使用可能かどうかは明らかとなっていない。そこで、iNPHの前駆状態と考えられているasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH(AVIM)に対しvoxel-based morphometry(VBM)を適応し、特徴的な形態変化の自動検出を試みた。本手法によってAVIMにおける高位円蓋・正中部くも膜下腔の拡大と側脳室・Sylvius裂の縮小を鋭敏かつ定量的に捉えることができた。本手法はiNPHの発症前診断や発症予測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)の特徴的な画像所見だが、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)およびtensor-based morphometry(TBM)による自動解析法を本症に適用し、その妥当性と高い診断能を明らかにしてきた。

一方で、健常高齢者の中にDESHの所見を呈する例が散見されることが近年注目され、asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH(AVIM)と呼ばれている。AVIMはiNPHの前駆状態である可能性が高く、発症前診断や発症予測・予防へつながることが期待されているが、その診断は必ずしも容易ではなく、定量的指標も明らかとなっていない。そこで本年度は、既に報告済のCSF-VBM手法をAVIMに応用し、本症の特徴的な画像所見の自動検出法と定量化法を確立するとともに、その識別能を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

対象は、AVIM 7例(61-82歳、平均71.7歳、男性6例 女性1例)(数井裕光分担研究者、加藤丈夫分担研究者の協力による)で、1.5T MRI装置を用いて撮像された3D-GRE法によるT1強調画像を解析し

た。また、既に報告済のiNPH、Alzheimer病(AD)、Parkinson病(PD)、健常高齢者の画像も解析対象とした(森悦朗分担研究者の協力による)。

山下典生研究協力が中心となり、SPM8(Statistical Parametric Mapping 8)とVBM toolbox8を用いてCSFオブジェクトの自動抽出および解剖学的標準化を行った後、以前に作成したROI(<http://amrc/iwate-meD.ac.jp>)を適応して、高位円蓋・正中部(HCM)と脳室・Sylvius裂(VS)のCSF密度を自動取得し、DESHの指標であるVS/HCMを算出した。

(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

AVIMにおけるCSF密度はHCMで0.17-0.21(median 0.20)、VSで0.67-1.15(0.88)であり、iNPH[0.11-0.25(0.18)、0.59-1.17(0.95)]と同一レンジにあり、かつAD、PD、健常者[HCM:0.22-0.35(0.28)、0.19-0.33(0.27)、0.26-0.31(0.27); VS:0.22-0.63(0.37)、0.23-0.65(0.43)、0.18-0.40(0.24)]と比し有意な低値および高値を呈した。

AVIMにおけるVS/HCMは3.24-6.28(4.57)であり、AD、PD、健常者[0.78-2.60(1.35)、0.74-2.93(1.54)、0.65-1.35(0.85)]と感度100%・特異度100%で識別可能であった(カットオフ値3.0)(図1)。

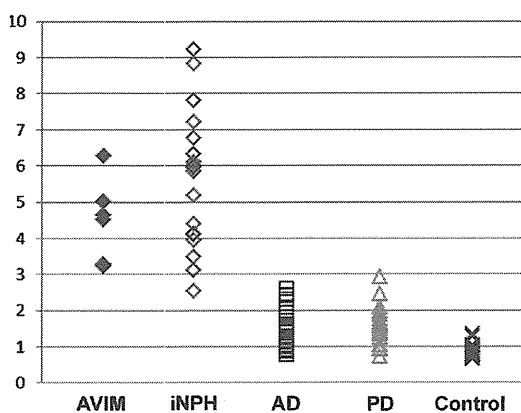


図1. AVIMとiNPH, AD, PD, 健常者におけるVS/HCM値

D. 考 察

CSFオブジェクトを用いたVBMによって、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。AVIMにおけるHCM-ROI, VS-ROIのCSF密度はiNPHと同等であり、iNPHと同一の形態変化であることが客観的に示された。また、VS/HCMを用いることで、他疾患や健常者と高い感度・特異度で識別可能であり、AVIMの画像診断指標として極めて有望と考えられた。また、本指標を用いることで、AVIMのスクリーニング、

経過観察、発症予測など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

CSF-VBMを用いることで、AVIMの特徴的な形態変化であるDESHを定量的に自動検出可能であることが明らかとなった。本手法はiNPHの発症前診断や発症予測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皮質脊髄路における白質微細構造変化に関する研究

研究代表者又は研究分担者 青木茂樹 順天堂大学放射線科・教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症患者の脳MRIを用いた拡散テンソル(DTI)解析は客観的な示標として注目される。さらにdiffusional kurtosis imaging(DKI)も加え、NPHの皮質脊髄路の白質における微細構造変化を検討することで、歩行障害との関連や病態解析が可能となると思われた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症における皮質脊髄路の水分子拡散から見た微細構造変化を検討するため、患者群と健常者群における拡散定量値を比較する。

B. 研究方法

3T MRI装置を用いて撮像したデータを解析し、皮質脊髄路tractographyを描出する。その描出されたtractographyにおける拡散定量値を計測し、患者群と健常者群で統計解析する。

(倫理面への配慮)

検査に関しては、NPHの評価に必要なMRIであり、さらに倫理委員会の承諾を得て、患者の同意のもとに行っている。

C. 研究結果

皮質脊髄路tractographyは、神経線維と平行な方向の拡散定量値で有意な差が認められた。

D. 考察

患者群における皮質脊髄路では、神経線維方向に水分子の拡散定量値が上昇していた。従って、脳室拡大による圧迫の影響として、皮質脊髄路は神経線維方向に伸展された状態であると考えられ、水分子もその伸展された方向に拡散しやすい状態である可能性が示唆された。

E. 結論

特発性正常圧水頭症患者の皮質脊髄路tractographyにおける拡散定量値による解析は、組織構造や病態の新たな評価となりうることを示唆

された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori T, Sato R, Aoki S, Yuasa T, Mizusawa H. Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. AJNR 2012 ; 33(2):274-9.
- 2) Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, et al. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. AJNR 2012;33(1):97-103.

2. 学会発表

- 第71回 日本医学放射線学会総会
Cypos賞 Silver Medalを受賞
- 第20回 国際磁気共鳴医学会大会
オーストラリア メルボルン
- 第13回 日本正常圧水頭症学会
大阪 ホテルエルセラーン
- 第40回 日本磁気共鳴医学会大会
京都 国立京都国際会館

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特発性正常圧水頭症における認知障害の特徴：アルツハイマー病との比較

研究分担者 森 悦朗 東北大学医学系研究科高次機能障害学分野

研究要旨 特発性正常圧水頭症(以下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、それらの間の鑑別に有用な簡便な検査法を開発する。1) definite iNPHおよびMMSEをマッチさせたprobable AD, 健常者の間で、記憶、注意、言語、遂行機能、視覚認知、視空間認知を比較した。また術前の成績とシャント術1年後の成績を比較した。iNPHでは記憶以外の成績がADより重度に低く、術後には遂行機能の改善が認められた。これらの結果からiNPHでは、遂行機能と後方皮質機能の障害が認められ、シャント術によって遂行機能が改善することが示された。2) iNPH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iNPHとADで比較して検討した。CBTの検査—再検査信頼性(級内相関係数)は良好であった。その成績は遂行機能検査の成績と相関し、ADと比較しiNPHではより低下していた。iNPHとADとの鑑別において、最も良好な判別能を示した。これらからiNPHでは遂行機能の障害はiNPHに特徴的で、遂行機能障害を簡便に評価するテストとしてCBTはiNPHとADを鑑別する有用な検査法であることが示された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(以下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、それらの間の鑑別に有用な簡便な検査法を開発する。

B. 方法

研究1：対象はdefinite iNPHおよびMMSEをマッチさせたprobable AD, 健常者である(表1)。記憶、注意、言語、遂行機能、視覚認知、視空間認知を評価し、それらの成績を比較する。また術前の成績とシャント術1年後の成績を比較した。

	iNPH	AD	NC	p value
Subjects, n	32	32	30	0.960 (χ^2 test)
Females/males	16/16	17/15	15/15	
Age, years	76.3 ± 4.6	76.0 ± 5.8	76.8 ± 5.7	0.860*
Education, years	10.1 ± 3.6	9.9 ± 2.5	10.5 ± 2.8	0.762*
CSF shunt operation (VP/LP)	22/10			

Means ± SD except for number of subjects. * p values are based on one-way analysis of variance. CSF = Cerebrospinal fluid; VP = ventriculo-peritoneal; LP = lumbo-peritoneal.

表1. 研究1の対象の背景.

研究2：対象はdefinite iNPHおよびMMSEをマッチさせたprobable ADと健常者である(表2)。iNPH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。CBTでは20から1までを逆に数えさせ、最初に誤った数(first-error score), および1から20まで順に数えたときとの所要時間の差(reverse-effect index)を得た。まずこれら指標の信頼性と妥当性を検討するために検査—再検査信頼性を級内相関係数によって検討した。また、これらの指標をiNPHとAD間で比較し、2疾患を分ける際の感度と特異度をROC解析で求めた。またiNPH群内で指標と標準的神経心理テスト成績との相関を検討した。

Variables	iNPH (n = 20)	AD (n = 20)	P-value ^a
Age in years, mean (SD)	75.5 (5.0)	77.6 (5.5)	0.226
Sex, female/male	9/11	10/10	0.752
Education years, mean (SD)	10.7 (4.0)	10.2 (2.5)	0.791
MMSE, mean (SD)	22.4 (3.8)	22.7 (3.2)	0.791
Total score: 30			
ADAS word recall, mean (SD)	14.5 (4.3)	14.4 (3.5)	0.936
Total score: 30			
ADAS word recognition, mean (SD)	25.9 (8.3)	28.3 (7.3)	0.335
Total score: 36			
CSF shunt operation (VP/LP)	15/5		

表2. 研究2の対象の背景.

C. 研究結果

研究1：iNPHでは記憶以外の成績がADより重度に低下していた(表3)。術後には遂行機能の改善

が認められた(表4)。これらの結果からiNPHでは、遂行機能と後方皮質機能の障害が認められ、シャント術によって遂行機能が改善することが示された。

Test/subtest	Total score	iNPH (n = 32)	AD (n = 32)	NC (n = 30)	H	p value
MMSE	30	21.6 ± 4.6 ^a	21.3 ± 3.4 ^a	28.7 ± 1.3	52.942	<0.001
Digit span		7.7 ± 1.8 ^a	8.5 ± 1.3	9.4 ± 1.6	13.543	<0.001
Spatial span		7.6 ± 1.9 ^{a,b}	8.8 ± 1.4 ^a	10.6 ± 1.8	32.172	<0.001
Word fluency						
Phoneme		11.5 ± 6.2 ^{a,b}	17.1 ± 8.1	22.1 ± 7.8	25.815	<0.001
Category		7.1 ± 4.1 ^a	8.2 ± 3.0 ^a	15.1 ± 5.3	39.575	<0.001
TMT-A, s	18	163.8 ± 110.4 ^{a,b}	96.9 ± 65.4 ^a	52.3 ± 19.5	32.321	<0.001
FAB	18	9.9 ± 3.0 ^{a,b}	12.1 ± 2.5 ^a	15.7 ± 1.7	47.928	<0.001
WAB object naming	60	57.8 ± 3.2	57.0 ± 3.6	58.7 ± 1.6	4.588	0.101
ADAS word recall						
True recall	30	12.9 ± 4.0 ^a	13.7 ± 3.5 ^a	21.5 ± 2.8	52.220	<0.001
False recall		0.6 ± 0.9	0.9 ± 1.6	0.3 ± 0.5	2.973	0.226
ADAS word recognition						
True recognition	36	23.4 ± 9.2 ^a	24.6 ± 10.6 ^a	31.3 ± 3.9	15.869	<0.001
False recognition	36	0.7 ± 2.4	4.3 ± 6.4 ^{a,c}	0.1 ± 0.3	28.960	<0.001
d'		2.50 ± 0.90 ^a	2.06 ± 0.89 ^a	3.37 ± 0.52	33.245	<0.001
Visual discrimination						
Length and size	20	20.0 ± 0.0	20.0 ± 0.0	20.0 ± 0.0	0.000	1.000
Direction	15	13.8 ± 2.3 ^a	13.7 ± 1.8 ^a	14.8 ± 0.5	14.792	<0.001
Complex form	20	18.3 ± 2.5 ^{a,b}	19.6 ± 0.7	19.7 ± 0.6	14.620	<0.001
Overlapping figures	12	11.5 ± 0.8 ^a	11.7 ± 0.6	12.0 ± 0.2	9.474	<0.001
Visual counting	56	49.9 ± 5.3 ^{a,b}	53.8 ± 2.8	55.2 ± 1.0	30.922	<0.001

表3. 術前の神経心理学検査結果。

Test/subtest	Total score	Before (n = 26)	After (n = 26)	p value
MMSE	30	22.2 ± 4.6	23.2 ± 4.5	0.087
Digit span		7.5 ± 2.0	7.7 ± 1.8	0.537
Spatial span		7.6 ± 2.0	7.7 ± 1.6	0.842
Word fluency				
Phoneme		12.1 ± 6.5	12.3 ± 6.5	0.613
Category		7.7 ± 3.1	7.8 ± 3.9	1.000
TMT-A, s	18	165.1 ± 119.0	126.2 ± 85.0	0.027
FAB	18	10.3 ± 2.9	11.6 ± 3.6	0.013
WAB object naming	60	58.3 ± 3.1	58.8 ± 2.4	0.245
ADAS word recall				
True recall	30	13.4 ± 4.0	13.8 ± 5.0	0.452
False recall		0.5 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.771
ADAS word recognition				
True recognition	36	23.9 ± 8.2	23.3 ± 10.1	0.788
False recognition	36	0.7 ± 2.6	0.2 ± 0.5	0.410
d'		2.56 ± 0.80	2.59 ± 0.99	0.798
Visual discrimination				
Length and size	20	20.0 ± 0.0	20.0 ± 0.0	1.000
Direction	15	13.5 ± 1.5	13.5 ± 1.6	0.775
Complex form	20	18.3 ± 2.3	18.8 ± 1.4	0.138
Overlapping figures	12	11.5 ± 0.8	11.7 ± 0.8	0.350
Visual counting	56	50.6 ± 5.4	52.4 ± 3.9	0.074

表4. 術前術後の神経心理学検査の変化。

研究2: CBTの両指標の検査-再検査信頼性(級内相関係数)は良好で、検査・再検査間のスコアの差は有意ではなく、練習効果は認められなかった(表5)。first-error score, reverse-effect index, および標準的な遂行機能検査の成績はADと比較しiNPHではより低下していた(表6)。CBTの両指標はFABと語流暢性検査の成績と相関し、またfirst-error scoreは反応抑制の検査であるStroop color-word testおよびgo/no-go testの成績と相関していた(表7)。iNPHとADとの鑑別において、最も良好な判別能を示したのはfirst-error scoreであり、3.25をカットオフとしたとき、感度80%、特異度85%で

ADと鑑別した(図1)。

Variables	ICC	Median (range)		P-value ^a
		First assessment	Second assessment	
Counting-backward test				
First-error score	0.649	5.3 (0-17)	5.0 (0 to 17)	0.212
Reverse-effect index	0.699	12.8 (1.5-40.1)	10.7 (-0.1 to 60.7)	0.881
FAB				
Total score	0.648	11.0 (5-17)	12.0 (7 to 18)	0.006**
PVF				
Total number of words	0.858	12.0 (2-23)	11.0 (2 to 26)	0.754
SCWT				
Error rate (%) (set 3)	0.735	21.7 (0.0-63.3)	18.3 (0.0 to 86.7)	0.186
Digit span				
Forward	0.581	5.0 (3-6)	5.0 (3 to 7)	0.782
Backward	0.701	3.5 (1-4)	3.0 (1 to 5)	0.739

表5. 検査-再検査信頼性(級内相関係数ICC)と練習効果。

Variables	iNPH (n = 20)	AD (n = 20)	NC (n = 10)	Pvalue ^a
Counting-backward test				
First-error score	5.3 (0-17)	0.8 (0-10)	1.6 (0-3.8)	<0.001**
Reverse-effect index	12.8 (1.5-40.1)	6.4 (1.3-28.9)	3.5 (2.4-8.4)	0.013*
FAB				
Total score	11.0 (5-17)	13 (9-18)	15.0 (13-17)	0.003**
Subtest score				
Similarities	1.0 (0-3)	1.5 (0-3)	2.0 (1-3)	0.529
Phonemic verbal fluency	1.0 (0-3)	2.0 (1-3)	3.0 (1-3)	0.013*
Luria motor sequence	1.0 (0-3)	1.0 (1-3)	2.0 (1-3)	0.009**
Conflicting instruction	3.0 (1-3)	3.0 (2-3)	3.0 (3)	0.159
Go/no-go test	1.5 (0-3)	2.5 (0-3)	2.5 (1-3)	0.019*
Prehension behaviour	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)	1.000
PVF				
Total number of words	12 (2-23)	19 (7-31)	22.0 (12-33)	0.001**
SCWT				
Error rate (%) (set 3)	21.7 (0-63.3)	6.7 (0-33.3)	3.3 (0-10)	0.011*
Digit span				
Forward	5.0 (3-6)	5.0 (4-6)	6.0 (4-7)	0.046*
Backward	3.5 (1-4)	4.0 (2-5)	4.0 (2-5)	0.021*

表6. CBTおよび神経心理検査成績の比較。

Variables	First-error score		Reverse-effect index	
	r _s	P-value	r _s	P-value
MMSE				
Total score	-0.517	0.020*	-0.604	0.005**
FAB				
Total score	-0.688	0.001**	-0.760	<0.001**
Subtest score				
Similarities	-0.379	0.100	-0.484	0.031*
Phonemic verbal fluency	-0.507	0.023*	-0.523	0.018*
Luria motor sequence	-0.252	0.284	-0.421	0.065
Conflicting instruction	-0.439	0.053	-0.624	0.003**
Go/no-go test	-0.480	0.032*	-0.257	0.274
Prehension behaviour	N/D	N/D	N/D	N/D
PVF				
Total numbers of words	-0.545	0.013*	-0.669	0.001**
SCWT				
Error rate (set 3)	0.596	0.006**	0.383	0.096
Digit span				
Forward	0.127	0.592	-0.034	0.886
Backward	-0.430	0.059	-0.281	0.230

表7. CBTと標準的神経心理検査成績との相関。

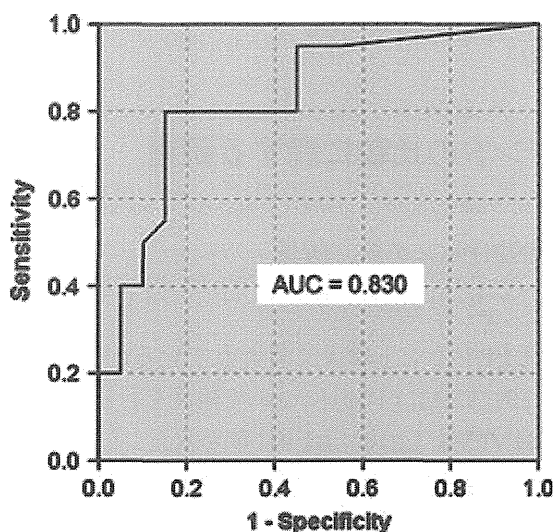


図1. First error scoreのROC解析.

D. 考察

これらからiNPHでは遂行機能と後方皮質機能の障害が認められ、シャント術によって遂行機能が改善することが示された。特に遂行機能の障害はiNPHに特徴的で、遂行機能障害を間便に評価するテストとしてCBTを開発し、CBTはiNPHとADを鑑別する有用な検査法であることが示された。

E. 結論

iNPHの認知障害は、比較的広範な認知ドメインにみられるが、遂行機能障害が特徴的であり、その簡便に評価法としてCBTは有用である。

F. 研究

1. 論文発表

- 1) Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, Kazui H. The value of cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 9:1, 2012
- 2) Dos Santos Kawata KH, Hashimoto R, Nishio Y, Hayashi A, Ogawa N, Kanno S, Hiraoka K, Yokoi K, Iizuka O, Mori E. A validation study

of the Japanese version of the Addenbrooke's Cognitive Examination- ReviseD. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2:29-37, 2012

- 3) Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 126:279-286, 2012
- 4) 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
- 5) 石井一成, 塚部明大, 森 悦朗, 新井 一, 石川正恒. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン改訂における画像診断. *臨床放射線* 57:343-348, 2012
- 6) 菅野重範, 森 悦朗. iNPHと高次脳機能障害. *Clinical Neuroscience* 30:417-419, 2012
- 7) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの改訂のポイント. *日本医事新報* 4596:75-80, 2012
- 8) 森 悦朗. その他の変性疾患に伴う認知症および特発性正常圧水頭症. *内科* 109:805-809, 2012
- 9) 森 悦朗. 非アルツハイマー型認知症の病態と診断. *日本医師会雑誌* 141:539-544, 2012
- 10) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症：診断・治療・リハビリテーション. *東北医学雑誌* 124:33-37, 2012
- 11) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症の臨床. *老年期認知症研究会誌* 19:66-69, 2012
- 12) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン改訂について. *老年精神医学雑誌* 23:793-799, 2012

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

研究分担者 石川正恒 音羽病院NPHセンター 所長

研究要旨 iNPHに対する治療法としてVPシャントとLPシャントはよく行われているが、両者の比較については十分な知見はない。自験例で92例(VP42, LP50)について検討を行った。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。

A. 研究目的

iNPHに対する治療法としてVPシャントとLPシャントはよく行われているが、両者の比較については十分な知見はない。自験例で92例について検討を行った。

B. 研究方法

過3年間における新規手術92例(VP42, LP50)について検討を行った。大多数はCodman-Hakim valveを用いた。

C. 研究結果

両者に年齢・性別に有意差はない。

有効率はVP83.3%, LP80%と有意差なし。シャント再建率はVP4.7%(2例) LP14%(2例)で、有意差はないものかなりの違いを認めた。機能不全は9例中8例は半年以内であった。LPの場合、中枢管閉塞2例、中枢管折損2例、結紮不十分1例、腹側端閉塞1例、下肢痛1例であった。

D. 考察

LPシャントはiNPHの治療法として我が国でよく行われるようになったが、シャント閉塞の多いことから欧米では殆ど行われていない。それだけに、本邦でのシャント機能不全についての検討は重要

である。自験例ではLPシャントに再建率が高かった。これには手技の不慣れな点もあるが、LPシャントに対する技術的な向上が必要と考えられた。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川正恒：特発性正常圧水頭症研究の歴史. 老年精神医学雑誌 23: 787-792, 2012
- 2) 石川正恒：正常圧水頭症. 脳神経外科学II. 太田富雄 他編 金芳堂, 2012 pp.1817-1829

2. 学会発表

- 1) 石川正恒 他：正常圧水頭症の分類に関する考察. 第13回日本正常圧水頭症学会 H24/2/11 大阪
- 2) 石川正恒 他：iNPHにおけるタップテストの感度・特異度. 第25回日本老年脳神経外科学会 H24/3.16松本
- 3) Ishikawa M, et al: The evidences based on a prospective cohort study in Japan. 4th ISHCSF meeting, Kyoto

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

研究分担者 中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究協力者 川上忠孝 (現 小山市市民病院 神経内科)

研究要旨 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以前の班会議で報告した。今回の目的は、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することである。上下肢の記録電極の貼付部位や刺激用コイルの選択などは以前の報告と同様とした。対象はPD群93例、PSP群66例、iNPH群47例。症状はUPDRSで評価し、『椅子からの起立』『姿勢』『歩行』『姿勢保持反射』『動作緩慢』の5つの項目の合計点を歩行UPDRSとして、各疾患群を歩行UPDRSの10点未満と10点以上に分けて3疾患間の統計学的検討を行った。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。

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、これらの疾患群において、臨床症状の差(=UPDRSスコアの差)がTMSの結果に与える影響について検討を行った。

(倫理面への配慮)

TMSは電気生理学的検査法として認可され、保険適応も受けており、検査の施行については問題ないと判断したが、全ての被験者に説明と同意を行っている。

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き、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(下肢では前脛骨筋)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。

2) 対象

自治医大病院神経内科通院中の患者。PD93例(男：女=45:48, 平均 63.3 \pm 11.5才), PSP66例(男：女=44:22, 平均 68.9 \pm 7.3才), iNPH47例(男：女=28:19, 平均 73.3 \pm 7.6才)

3) 検査結果の評価

患者の状態はUPDRSで評価し、『椅子からの起立』『姿勢』『歩行』『姿勢保持反射』『動作緩慢』の5つの項目の合計点を“歩行UPDRS”とし、各疾患群を歩行UPDRSの10点未満と10点以上に分けて3疾患間の統計学的検討(Kruskal-Wallis検定)を行った。

C. 検査結果

1) MTは上下肢ともPSP>PD>iNPHの傾向を

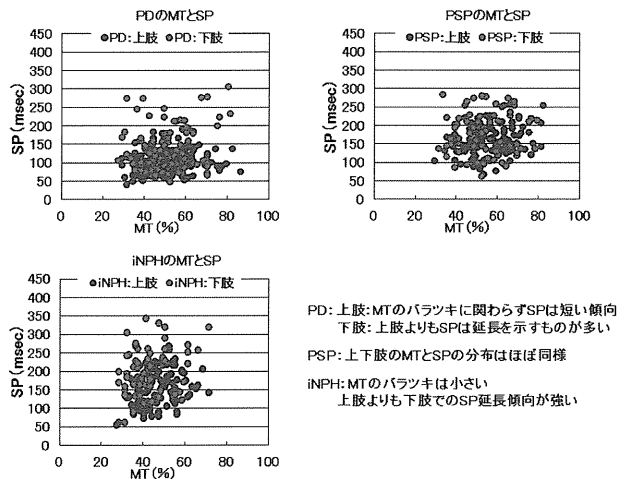
示し、SPは上肢でPSP>iNPH>PD、下肢でiNPH>PSP>PDの傾向を認めた。

2) MTでは3疾患とも歩行UPDRSの大小による違いを殆ど認めなかった。

3) iNPHのSPは他の2群と比較して、上下肢のSPの差が大きい傾向を示した。

4) PDの下肢SPは、歩行UPDRSの高い群で延長傾向を認めた。

表1



D. 考察

1) PD・PSPと異なり、iNPHのMTは上肢ではほぼ正常、下肢は正常よりむしろ低下していた。iNPHの病初期には、神経変性は殆ど無く、脳室拡大に伴う圧排のため、神経細胞の興奮性が亢進していることがその原因と考えられる。SPは皮質内興奮系と抑制系のバランスの結果を表すと考えら

れ、SPの著明な延長は皮質内抑制系の亢進ないしは興奮系の低下を示唆すると思われる。

2) 歩行障害の軽重で分類した場合、症例数が少ないため有意差は認めなかったが、PDの下肢では重症群の方でSPが延長する傾向がみられた。一方PSPやiNPHでは重症度に関わらずSP値に変化はなかった。PDの歩行障害進行の機序として、軽症から重症になるにつれて皮質内抑制系ニューロンが優位となる可能性がある。

E. 結論

- 1) TMSによりMTとSPを測定することで、PD・PSP・iNPHの3疾患群を鑑別することが可能であると考えられた。
- 2) PD・PSP・iNPHそれぞれの病態生理の相違を、MT及びSPの値で推測しようと思われた。

F. 研究成果

1. 論文発表:
 2. 学会発表
- 1) Parkinson's disease and lethal outdoor work
Kawakami T and Nakano I, et al. The MDS 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Dublin, Ireland June 21, 2012)
 - 2) MMSE・語流暢性課題・時計描画検査の組み合わせによる認知症性疾患の鑑別の試み.
川上忠孝, 中野今治他. 第53回日本神経学会学術大会(東京, 2012年5月24日)

iNPHシャント後の高次脳機能の変化に関する研究

研究分担者 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経内科

研究協力者 大槻美佳 北海道大学医学研究科神経内科 保健科学研究院

佐久嶋研 北海道大学医学研究科神経内科

村田純一 札幌麻生脳神経外科病院

研究要旨 definite iNPHと診断された患者26名(59~85歳:平均75.3歳)について、タップ前後、シャント後1カ月、6カ月、1年の認知機能検査を行い、タップ前の成績と比較した。その結果、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。

A. 研究目的

我々はこれまでの研究で、シャント後の認知機能の変化に対して、以下のことを明らかにしてきた。① definite iNPHと診断された患者において、シャント後1~6カ月前後の高次脳機能評価は、タップ後の改善した水準を維持できていた。従って、この時期に認知機能が低下する患者がいれば、他疾患やシャント不全を疑うべきと考えられた。② タップ後・シャント後には、様々な機能の改善がみられるが、一定の水準を超えて低下してしまった前頭葉機能は改善しない。

今回は、これらの結果を踏まえ、シャント後6カ月以上経た時点の認知機能を評価し、認知機能毎の相違を検討した。

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、definite iNPHと診断された患者26名(男性16名、女性10名、59~85歳:平均75.3歳)である。

認知機能評価は、タップ前後、シャント後1カ月以内、3カ月、6カ月、1年以降の時期に可能な限り施行した。認知機能検査として、以下を施行した。注意・集中の指標として数唱、逆唱、言語の想起、視覚性探索および前頭葉機能の指標であるTrail Making Test(TMT) A&B、全般的知的機能の指標であるRaven's色彩マトリックス(RPCM)であ

る。

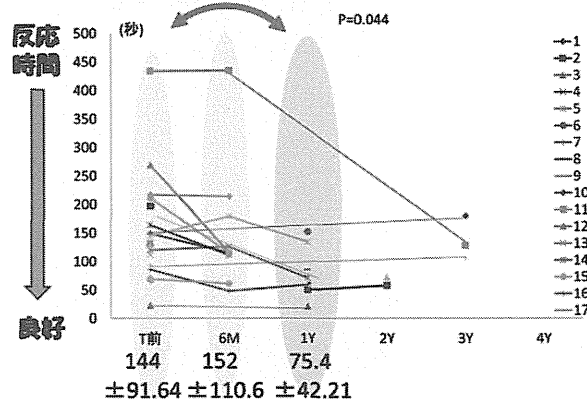
C. 研究結果

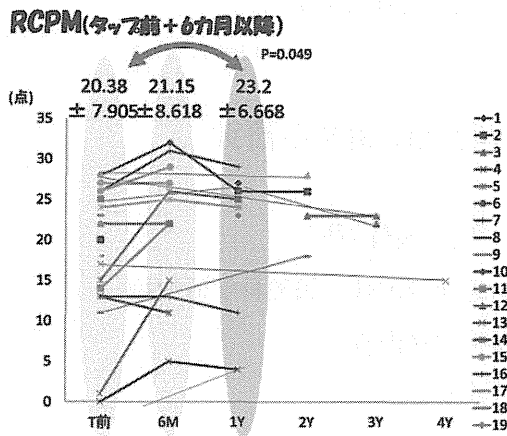
認知機能の成績は、概ねシャント後1カ月まではほぼ全例で改善傾向を示したが、その後は課題によって異なる経過を示した。

順唱、逆唱、語想起は概ね、シャント後6カ月以降、不変あるいは軽度低下を示した。TMT-AおよびRCPMは、シャント後、不変~改善を示し、タップ前を指標にした比較で、6カ月以降は有意な改善を認めた。TMT-Bはほとんどの例で、施行不能であり、それは改善しなかった。

順唱、逆唱、語想起課題で低下を認めた患者について、特に他の機能低下やシャント不全、他疾患の発症は認めなかった。

TMT-A(タップ前と6カ月以降)





D. 考察

シャント施行患者における認知機能の変化に関して、シャント後6カ月～1年の期間では、タップ前と比較して、TMT-AおよびRCPMでは、さらなる改善の可能性が示唆された。このことは、これらの検査が、良好な状態維持を評価する指標になりえる可能性を示唆すると考えられた。

一方、数唱、逆唱、語想起課題は、不変か軽度の低下を示した。低下を示した患者でも、全般的

な機能低下やシャント不全、他疾患の合併を認めなかったことより、数唱、逆唱、語想起課題は、特別の問題点やイベントがなくても変動ないし、加齢の影響なども受けて低下を示すことがあると推測され、これらの成績は必ずしも、状態の悪化を示唆するものではなく、長期フォローの指標にはしにくいと考えられた。

E. 結論

シャント後の認知機能の指標として、安定して良好な状態を反映するTMT-A、RCPMは、長期フォローの指標として有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

iNPHの排尿QOL：Shunt手術後の薬物追加治療を含めて

研究分担者 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)は、時にshunt手術後3徴の改善が十分でない場合、またはshunt手術が施行できない場合がある。残遺排尿障害は、適切な抗ムスカリン薬または五苓散を投与することにより、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。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)の排尿障害は、3徴の1つであり、shunt手術後改善することが知られている。しかし、時にshunt手術後の改善が十分でない場合、またはshunt手術が施行できない場合があり、その際の対処法がまだ十分に明らかにされていないように思われる。我々は、排尿QOL障害のあるiNPH患者に対して、薬物追加治療を試みた。

B. 研究方法

対象は、臨床・放射線学的に診断したiNPH患者8名で、手術後(definite)3名、手術未施行例(probable)5名、男性7名女性1名、平均年齢75歳あり、いずれも排尿QOL障害がみられた。これらの患者のうち、3名に抗ムスカリン薬(中枢移行性が少ないimidafenacinまたはpropiverine、膀胱M3受容体等を遮断)を、5名に五苓散(脳脊髄液産生に関わるアクアポリン受容体等を介して浮腫、水代謝を改善させる)を3か月間内服投与し、前後で排尿症状問診票とウロダイナミクスを施行し評価した。

C. 研究成果および考察

抗ムスカリン薬を投与した3名(imidafenacin 0.2mg/日3か月間2名、propiverine 20mg/日3か月間1名)で、初発尿意量105>125ml、最大尿意量178>235ml、排尿筋過活動67>67%と改善が認められた。B)五苓散15g/日を3か月間投与した5名で、初発尿意量138>105ml、最大尿意量282>285ml、排尿筋過活動100>60%と軽度改善が認められた。両群とも副作用はみられなかった。

D. 考察

少数例のため確定的なことは言えないが、手術後または手術未施行例で、排尿QOL障害のある8名に抗ムスカリン薬または五苓散を投与したところ、排尿障害に他覚的改善を認め、抗ムスカリン薬の改善度がより高いように思われた。今後、shunt手術後症状が残遺するもの、shunt手術を施行できなかったものに対して、副作用等に注意しながら、積極的な排尿治療が可能と思われた。

E. 結論

iNPHの排尿障害は、適切な抗ムスカリン薬または五苓散によりある程度の改善が期待できると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tateno F, Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y, Mouri T, Uchiyama T, Yamamoto T. Incidence of emergency intestinal pseudo-obstruction in Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc. 2011 Dec;59(12):2373-5.
2. Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, Yuasa T, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T, Terada H; the members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement). Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. NeuroUrol Urodyn.

- 2011 Oct 28. doi: 10.1002/nau.21222. [Epub ahead of print]
3. Tateno F, Sakakibara R, Kawai T, Kishi M, Murano T. Alpha-synuclein in the Cerebrospinal Fluid Differentiates Synucleinopathies (Parkinson Disease, Dementia With Lewy Bodies, Multiple System Atrophy) From Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Oct 26. [Epub ahead of print]
 4. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2011 Oct 10. [Epub ahead of print]
 5. Ogawa E, Sakakibara R, Yoshimatsu Y, Suzuki Y, Mouri T, Tateno F, Kishi M, Oda S, Imamura H. Crohn's disease and stroke in a young adult. *Intern Med*. 2011;50(20):2407-8.
 6. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:924605. Epub 2011 Sep 12.
 7. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, Tateno F, Kishi M, Ogawa E, Kurosu T, Shirai K. Stroke and Cardio-ankle Vascular Stiffness Index. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]
 8. Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, Tateno F. Pure isolated internuclear ophthalmoplegia. *Intern Med*. 2011;50(16):1785.
 9. Kishi M, Sakakibara R, Ogawa E, Tateno F, Takahashi O, Koga M. Bilateral abducens palsy in a case of cytomegalovirus-associated Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*. 2011 Jul 22. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. Sakakibara R¹, Tateno F², Takahashi O³, Sugiyama M³, Kishi M¹, Ogawa E¹, Yano H⁴, Uchiyama T⁵, Yamamoto T⁵, Awa Y⁶, Yamanishi T⁷. Evaluation of imidafenacin on urinary sensation and brain function using real-time measurement of oxyhemoglobin concentration changes in frontal micturition area of OAB patients 41th International Continence Society, Glasgow, UK, 2011 8.29-9.2
 2. Sakakibara R¹, Tateno F¹, Takahashi O², Sugiyama M², Kishi M¹, Ogawa E¹, Yano H³, Uchiyama T⁴, Yamamoto T⁴, Awa Y⁵, Yamanishi T⁶. White matter lesions versus Alzheimer's disease: which is more significant burden on OAB and incontinence in the elderly dementia? 41th International Continence Society, Glasgow, UK, 2011 8.29-9.2
 3. Sakakibara R¹, Haruta H¹, Ogata T¹, Tateno F¹, Takahashi O², Kishi M¹, Ogawa E¹, Yano H³, Uchiyama T⁴, Yamamoto T⁴, Yamanishi T⁵ Relationship between detrusor overactivity with frontal cognitive hypo-function ; a study in elderly dementia with OAB 41th International Continence Society, Glasgow, UK, 2011 8.29-9.2