

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 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 非侵襲的に髄液循環を可視化し定量化するため、MRIを用い健常者と水頭症患者において流体力学的解析を行い、特発性正常圧水頭症の病態解明を飛躍的に推進する。臨床的知見を医学者が流体力学的知見を工学者が提供し、医工連携研究を推進する。

A. 研究目的

MRI Phase contrast法は、広く普及した撮像法で流体の拡散を可視化する撮像法である。さらにPhase contrast法は、流速・圧力格差などの情報を提供できるので、髄液循環の定量解析が可能である。

分担研究者はこのMRI Phase contrast法の特性を生かし、iNPHの病態解析を従来になかった方法で行った。

B. 研究方法

MRI Phase contrastを用い、頭蓋内の髄液循環を4Dで解析した。高齢者を主体とするiNPHの患者背景を十分考慮し、健常者を対象とした髄液循環の観察は、20歳～49歳で21名、50歳～80歳で23名とし、高齢者で健常者とiNPH患者群の比較検討が行えるように配慮した。

(倫理面への配慮)

本学の倫理委員会から研究の許可を得た。

C. 研究結果

健常者の髄液循環は、①第三脳室で髄液は激しく攪拌され、②第三脳室で攪拌された髄液は隣接する脳室の間を双方向性に行き来し、③髄液の圧力勾配は頭蓋腔の中心部が高く、④その圧力は円蓋部で急激に減少し、⑤中脳水道における圧力格差は頭蓋腔における髄液循環を代表する定量値であること、⑥中脳水道の圧力勾配は年齢とともに

増加の傾向にあるが統計学有意差を認めないこと。

⑦水頭症患者は健常者に比べ中脳水道における圧力勾配が有意に上昇していることなど、本法の有用性を明らかとした。

D. 考察

Phase contrastは、髄液循環の定量性に優れ、頭蓋内の広い範囲で髄液の動態を明らかにするが、長時間の撮像時間が欠点である。

E. 結論

MRI Phase contrast法を用いた髄液循環動態の解明で、健常者とiNPH患者の髄液循環動態の違いを解明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

M Matsumae, et al. Velocity and Pressure gradients of cerebrospinal Fluid assessed with magnetic resonance imaging. J Neurosurg. Aug. 9 2013. DOI:10.3171/2013.7.JNS121859

2. 学会発表

第72回日本脳神経外科学会総会 MRIを用いた髄液循環の解析

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

MRI Phase contrastを用いた髄液循環の定量解析

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— 多施設共同試験計画および、time-SLIP法の新たな研究開発の報告

研究分担者 山田晋也 東芝林間病院 脳神経外科

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。

研究目的)

MRI time-SLIP法による特発性水頭症における髄液ダイナミクスの変化を捉え、多施設共同研究により症例の蓄積をすることにより特発性水頭症特有の髄液ダイナミクスのパターンを解析し診断精度の向上を計ることを目的とする。

方法)

1. 明らかに水頭症状態であることがはっきりしている特発性水頭症の脳脊髄液ダイナミクスを観察し水頭症発生時における髄液ダイナミクスの変化が起きる部位と程度を探り、2. その結果を元にして特発性水頭症における髄液ダイナミクスの観察部位を決定する。3. さらにTime-SLIP法の可能な施設で水頭症研究に参加している施設を対象に共同研究を行う。対象患者はシャント術でmodified Rankin Scaleで1以上の改善の見られたdefinitive iNPHの症例の術前、術後の髄液ダイナミクスを解析する。各施設間での撮像方法を出来る限り統一するために撮像プロトコルを作成した。観察部位は、モンロー孔を介した(側脳室、第三脳室間)、正中矢状断中脳水道(第3脳室、第四脳室間)、正中矢状断における橋前槽、各部位の髄液ダイナミクスとした。髄液ダイナミクスの解析は、Time-SLIP法に習熟した脳外科医による読影と自動解析ソフト(ダイナトレーサー、東芝R&D)を使用して各部位の髄液ダイナミクスを解析する。

結果)

途中経過の限られた症例内では、中脳水道での髄液は速くなる傾向にあるが、一部正常例より遅

い症例が散見された。橋前槽における髄液のダイナミクスは異常を見ることがなかった。モンロー孔を通過する髄液は正常では第三脳室から側脳室へ逆流する様子が認められるが、正常髄液ダイナミクスを保っている例は一例も見あたらなかった。一部、昨年度の京都での国際水頭症学会で報告した。

考察)

2011年度はまず水頭症に特徴的な髄液ダイナミクスを探るために、クモ膜下出血後の水頭症、非水頭症例の比較検討を行った。水頭症発生群では、中脳水道での髄液の動きが速くなる傾向にあり、モンロー孔での側脳室、第三脳室間の髄液の交換の消失する所見を認めた。また、橋前槽では全例に髄液の動きが制限される所見が認められクモ膜下出血後水頭症の特徴的所見と考えられた。この結果をもとに、2012年度2013年度は特発性水頭症例の特にdefinitive iNPH例における観察を開始した。観察点はクモ膜下出血後水頭症で特徴的に変化の見られた部位に絞り観察を開始した。症例数を集積させるため多施設共同試験を開始し、撮影条件をなるべく一定にするために撮影プロトコルを作成、さらに観察者間誤差を低減させるために自動解析ソフト(ダイナトレーサー、東芝R&D)を開発した。中間報告では、中脳水道での髄液の動きは大きくなる傾向にはあるが、中には非常にゆっくりとした動きを見せる症例が散見され、中脳水道の髄液ダイナミクスのみで水頭症診断を行うと、これらの症例を見落とすことになることが指摘された。モンロー孔での髄液ダイナミクスでは正常例は一例もなく全例で異常所見が認められ

ている。橋前槽の観察では、クモ膜下出血後の水頭症の多数にこの部位での髄液ダイナミクスの障害が認められるにもかかわらず特発性水頭症では異常を認めなかった。すなわち橋前槽クモ膜下腔での髄液ダイナミクス障害がないことが特発性水頭症の特徴として今のところ捉えられる。症例集

積を容易にするためにon-lineでの症例集積を試みる。東芝林間病院に専用サーバーを設置し各施行病院からデータを匿名化して送信、読影および解析ソフトで解析後結果を返信することを可能とする様に準備中である。

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 大塩恒太郎 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室講師
橋本卓雄 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室教授
研究協力者 小野寺英孝 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学教室助教

研究要旨 自然発症II型糖尿病ラット、高血圧ラットにおける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脳細動脈硬化が頭蓋内コンプライアンスに与える影響の評価

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。特に、糖尿病、高血圧が脳細動脈に起こす組織学的変化の検討は多くなされておらず、またその変化がどのような病態に関わっているのかについては明らかではなかった。我々は自然発症II型糖尿病ラット (SDTrat) の脳細動脈基底膜に肥厚が生じていることを示しが、さらに自然発症高血圧ラット (SHrat) の脳細動脈の変化と糖尿病におけるその変化がどのように異なるのかについて、電顕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頭蓋内コンプライアンスの評価について、SDTratとSHrat、凍結損傷モデルrat、水中毒モデルratとの比較にて検討した。

B. 研究方法

週齢60週のSDTrat、週齢67週のSHratとコントロールとして週齢60週のSDratの脳組織を摘出し、その脳皮質切片に0.2% oolong tea extract (OTE) stainを加え電顕の組織学的に基底膜肥厚を測定、比較検討を行った。また、各ラットに対し持続髄液灌流法を施行し、平均頭蓋内圧で10、20、30、40mmH₂O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。また、週齢60週のSDratを用い、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。(Welch t-test)

C. 研究結果

60週齢のSDTrat、並びに67週齢のSHratの脳細動脈基底膜は線維増生所見を認め、それぞれは60週齢のcontrol SDratに比較して、優位に肥厚していた。

頭蓋内圧波形はSDTrat、SHratでは頭蓋内圧の上昇に伴いP2, U2が上昇したが、controlではP1, U1の上昇が認められた。SDTratではU2/U1の2群比較検討ではMean pressure ICPで10, 20mmH₂Oでは差が認められないが、30, 40mmH₂Oでは有意差が認められた。(P<0.001)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。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

SDTrat、SHratにおいて同様の脳細動脈の基底膜の肥厚と線維増生所見が観察され、同週齢のコントロールラットに同所見が認められなかったことより、高血圧や糖尿病が脳細動脈の病的変化に影響を与えていることが分かる。こうした変化は、アルツハイマー病とも共通した変化であり、脳細動脈のagingに関連しているとも考えられる。また

SDTrat, SHratの持続髄液灌流法で得られる頭蓋内圧波形は類似しており、同様の所見は水中毒モデルラットの頭蓋内圧波形とも類似してP2, U2の上昇に反映された。一方でコントロールラットの頭蓋内圧波形は凍結損傷モデルの波形と類似していた。水中毒モデルは細胞内液が増量する細胞性浮腫を反映し、凍結損傷モデルは細胞外液が増量する血管原性浮腫を反映すると考えられており、それらの変化は脳組織のコンプライアンスを反映するものと考えられ、同様に糖尿病や高血圧にて生ずる脳細動脈レベルでの基底膜肥厚性変化が髄液圧の上昇に対する頭蓋内コンプライアンスの低下を頭蓋内圧波形に反映させている可能性があると考えられる。

E. 結論

高血圧と糖尿病による脳細動脈基底膜の変化は“肥厚”“線維化”の2点で共通し、それに伴う頭蓋内コンプライアンスの変化も頭蓋内圧波形解析所見上共通し頭蓋内コンプライアンスの低下を反映している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 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 RESEARCH 1460 73-77 2012

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

Assessment of Brain Compliance Using ICP

Waveform Analysis in Water Intoxication Rat Model. Acta Neurochirurgica Supplement 118 219-221 2013

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.

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

大塩恒太郎, 小野寺英孝, 田中雄一郎, 橋本卓雄. II型糖尿病モデルラットにおける脳毛細血管レベルの病理組織学的変化. Stroke 2013 2013年3月

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

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 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プテストは、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た。我々は、髄液中に特徴的な糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)が存在し、iNPHの補助診断マーカーになり得ることを示した。また、研究当初のマーカー測定法はウエスタンブロット法であり、時間と手間を要するものであったが、マーカーの迅速な測定法を開発した。

A. 研究目的

我々は髄液中に特徴的な糖鎖を持つTfを見出した。本研究の目的は、(1) このTfアイソフォームが特発性正常圧水頭症の診断マーカーになるか否かを検証すること、および(2) マーカーの迅速測定法を開発することである。

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。(1) 髄液試料は、タップ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。(2) マーカーとなるTfアイソフォームの特徴は糖鎖構造にあるため、糖鎖結合分子と抗Tf抗体を組み合わせることで、糖鎖アイソフォーム特異的なアッセイ系(ELISA)を構築した。

(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取っており、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

(1) 髄液型Tfのマーカーとしての確立

iNPHでは、コントロール群に比べて髄液型Tfが有意に低下することを示した。すなわち、髄液型

TfはiNPHの補助診断マーカーになり得ることが示された。

(2) Tf糖鎖アイソフォームの迅速測定方法の開発

糖鎖結合分子と抗Tf抗体を組み合わせることで、糖鎖アイソフォームの迅速測定系(ELISA)を構築した。従来法に比べ、10倍以上の効率でマーカー測定が可能となった。

D. 考察

国内のiNPH患者の推定症例数に比べ、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、ごく少数にすぎず、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Tf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。また、本研究により開発された迅速測定法が実用化されれば、iNPHの診断・治療の促進が期待される。

E. 結論

髄液型Tf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示された。また、糖鎖アイソフォームの迅速測定法が開発された。

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. Hoshi, Y. Hashimoto, et al. “ Lectin-dependent inhibition of antigen-antibody reaction: application for measuring α 2,6-sialylated glycoforms of transferrin ”, *J. Biochem.*, 154 (3) :229-232, 2013, doi: 10.1093/jb/mvt065
2. 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘 他3名: “iNPHマーカーとしての髄液トランスフェリン”, 「iNPH Now」, Vol.10 p.2 2013
3. 橋本康弘, 宮嶋雅一, 新井 一 他3名: “髄液中トランスフェリンと特発性正常圧水頭症”, 「Clinical Neuroscience」, Vol.31 No.5 p.618-619, 2013
4. 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘 他6名: “第10章 脳脊髄液バイオマーカー”, 「臨床認知症」特集: アルツハイマー病の早期診断, Vol.2 No.2 p.35-40, 2013
5. K. Shirovani, 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
6. 橋本康弘, 宮嶋雅一, 新井 一 他6名: “認知症の髄液糖鎖マーカー”, 「Cognition and Dementia」, Vol.11 No.2 p.35-40, 2012
7. K. Shirovani, Y. Hashimoto, et al. “ High Throughput ELISA to Measure an Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal fluid ”, *Int. J. Alz. Dis.*, 2011;2011:352787. doi: 10.4061/2011/352787. Epub 2011 Aug 17.
8. M. Nakajima, H. Arai, Y. Hashimoto, et al. “Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus”, *Acta Neurochirurgica*, 153 (6):1339-46, 2011
9. 城谷圭朗, 橋本康弘 他2名: “診断マーカーとしての糖鎖修飾”, 「日本臨床」, 69巻, 増刊号8, 69-73, 2011
10. 橋本康弘, 城谷圭朗 他 12 名: “特発性正常圧水頭症の新規糖鎖マーカー”, 「老年期認知症研究会誌」, Vol.18, 115-116, 2011
11. 二川了次, 橋本康弘: “認知症の糖鎖マーカー: 特発性正常圧水頭症を例として”, 「脳21」, Vol.14 No.1 p.32-36, 2011

2. 学会発表

1. 星 京香, 荻谷慶喜, 松本由香, 橋本康弘 ほか: 「髄液型糖鎖と中枢神経疾患」, 第11回JCGGシンポジウム, 仙台(2013年10月25日, 26日)
2. 星 京香, 荻谷慶喜, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 城谷圭朗, 橋本康弘 ほか: 「SSAレクチンによる抗原-抗体反応の阻害: 髄液中 α 2, 6-シアル酸化トランスフェリン測定への応用」, 第7回東北糖鎖研究会, 新潟(2013年9月27日, 28日)
3. 星 京香, 荻谷慶喜, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 城谷圭朗, 橋本康弘 ほか: 「認知症マーカーとしての α 2, 6シアル酸化トランスフェリンの新規測定法」, 第86回日本生化学会大会, 横浜(2013年9月11日~13日)
4. 城谷圭朗, 星 京香, 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘 ほか: 「認知症の糖鎖バイオマーカーのハイスループット測定法」, 日本薬学会第133年会, 横浜(2013年3月27日~30日)
5. 橋本康弘, 松本由香: 「特発性正常圧水頭症における手術前後の髄液型トランスフェリンの推移」, 第14回日本正常圧水頭症学会, 東京(2013年2月9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24年度教育講座「糖鎖科学・糖鎖工学の基礎から応用」, 川崎(2013年1月22日)
7. Kiyomitsu Nara, Keiro Shirovani, 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)
8. 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枢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)
9. 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)

10. 橋本康弘：特別講演「認知症の髄液診断マーカー」，第14回脳教カンファランス，裏磐梯猫魔ホテル(福島県北塩原村)(2012年7月21日)
11. 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)
12. 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)」，財団法人神奈川県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)
13. 新井 一，橋本康弘ら：「認知症糖鎖マーカーのハイスループット測定法」，第5回東北糖鎖研究会，仙台(2011年12月9日，10日)
14. 高柳 淳，橋本康弘ら：「IgM抗体のIgG化とFab5量体化(抗髄液型糖鎖抗体の改変)」，第30回日本糖質学会年会，長岡(2011年7月11日～13日)

Ⅷ. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. PCT国際出願 JP2013-071653(出願日：2013年8月9日)
橋本康弘ら「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. PCT国際出願 WO2012/081701(出願日：2011年12月16日)
新井 一，宮嶋雅一，橋本康弘ら「髄液型糖タンパク質の富化・分離方法」

進行性核上性麻痺はiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈する

研究分担者 森 敏 滋賀県立大学人間看護 教授

研究要旨 iNPH様の症候・MRI像を呈した進行性核上性麻痺(PSP)／大脳皮質基底核変性症(CBD)の脳血流は、iNPH所見(シルビウス裂で低下・頭頂部で増加)とPSP/CBD所見(脳幹・前頭葉で低下)を併せ持っていた。前頭葉の非対称性低下は共存例の鑑別に有用と考えられた。

近年の臨床・剖検報告を概観したところ、①iNPHとPSP/CBDが高率に共存、②NPHの剖検例は大半がPSP、一方③PSPにも一時的だがシャント術が有効だった。以上から、PSPはiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈すると考えられる。

A. 研究目的

『H20-22年度分担研究総合報告書』において、“大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)はiNPH様病態を取りうる”ことを報告した。

H23-25年度は、

1. iNPHとPSP/CBDの両者の症候を併せ持つ症例の脳血流パターンを明らかにした。
2. 近年の臨床・剖検報告を、“共存症 comorbidity”の視点から概観し、iNPHとPSPの関係を考察した。

B. 研究方法

1. iNPHに特徴的なMRI像を呈したPSP/CBD4例を¹²³I-IMP SPECTで解析した。
2. 近年のiNPH・PSP・CBDの臨床報告、NPHの剖検報告と関連論文を対象とした。

C. 研究結果

1. 脳血流像はiNPH所見(シルビウス裂で低下・頭頂部で増加)とPSP/CBD所見(脳幹・前頭葉で低下)を併せ持っていた。CT/MRIでは左右差は

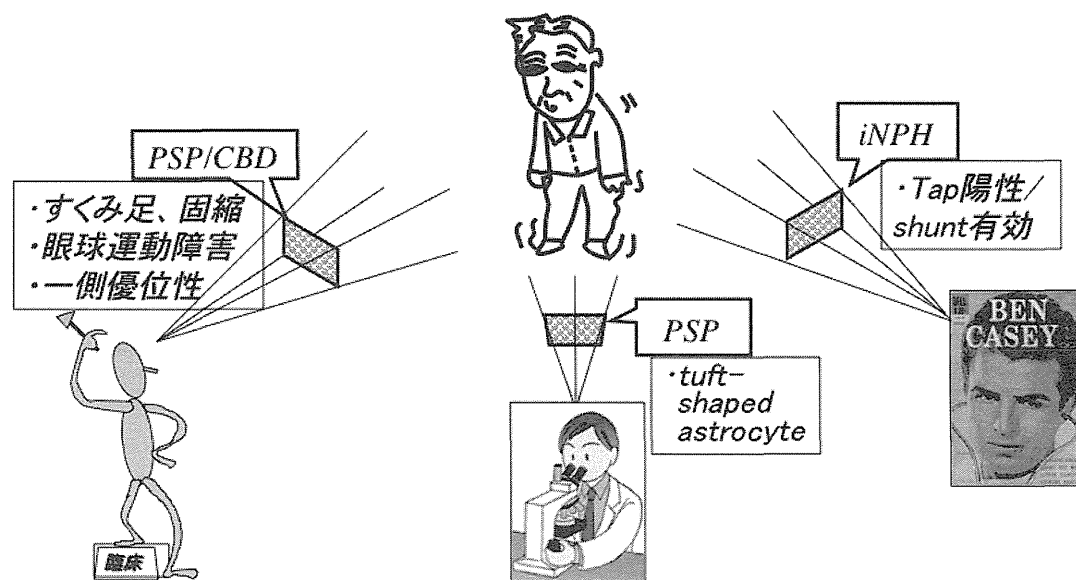


図1. iNPHを取りまく状況：脳外科医はシャント術有効からiNPHと診断，病理医は組織所見からPSPと診断，神経内科医は錐体外路徴候・眼球運動障害等からPSP/CBDと診断。

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。

2. ①iNPHとPSP/CBDが高率に共存、②NPHの剖検所見は大半がPSP(図1)、一方③PSPにも一時的だがshunt術が有効である。

D. 考察

1. iNPHは、もとより、症候・画像ともに左右差のない疾患である。そこで、脳血流SPECTで左右差を確認することは、PSP/CBD共存例の鑑別に有用と考えられる。

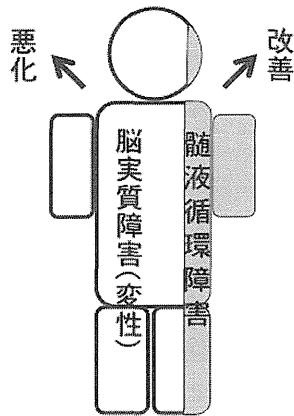


図2. PSPは、脳実質内病変(変性)と実質外病変(髄液循環不全)を併せ持つ。後者はシャント術で改善するが、前者は徐々に進行する。

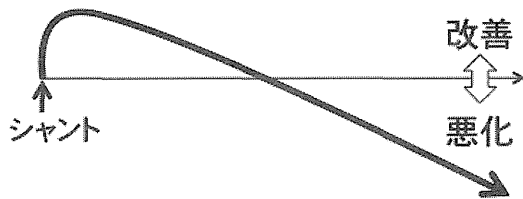


図3. iNPHを呈するPSPの臨床経過：シャント術により一時的に改善するが、その後進行する。

2. iNPHは、臨床的にPSP/CBDが高率に共存し、その剖検所見も大半がPSPであった。このことは、PSPがiNPHの主たる原因疾患(primary disease)であ

ることを示している。

一方、PSPがシャント反応性をもつことは、本症が髄液循環障害を伴い、部分症としてiNPHを呈しうることを示している(図2, 3)。

E. 結論

1. PSP/CBDが共存するiNPHの鑑別に脳血流SPECTが有用である。
2. PSPはiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

森 敏 低髄液圧症候群(脳脊髄液減少症),「今日の神経疾患治療指針, 第2版」(水澤英洋他編), p953-955, 医学書院, 2013

G. 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神経画像・生理検査を用いた病態解明, およびシャント術効果予測法開発研究

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講座

研究協力者 和田民樹, 山本大介, 青木保典, 清水芳郎, 野村慶子, 吉山顕次
大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座

研究要旨 我々はMR画像を用いて特発性正常圧水頭症(iNPH)の脳脊髄液腔の容積測定を行い、臨床症状との関連を検討する2つの研究を行った。また脳波データをNAT (Neuronal activity topography)解析することのiNPH診療における有用性を検討した。その結果、iNPHにおいて脳の弾性が高い患者ほど、シャント前の症状が軽く、この弾性を規定するものとして、PVHの程度が示唆された。また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。さらに脳波NAT解析は、iNPH患者の脳機能変化を鋭敏に捉えることができ、かつシャント術の効果予測に有用であった。

A. 研究目的

iNPHの病態機序の解明、シャント術の効果予測法の開発はまだまだ不十分である。本研究班研究に於いて我々はMR画像を用いて脳脊髄液腔の容積測定を行い、臨床症状との関連を検討する2つの研究を行った。また脳波データをNAT(Neuronal activity topography)解析し、これを髄液排除試験の効果判定に応用する検査法を開発した。

B. 研究方法

① 脳形態変化と臨床症状の関係について:MR画像上、水頭症の所見を呈するが臨床症状が顕在化していないAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)という状態があり、これはiNPHの超早期段階であると考えられている。このことから「iNPHでは脳の形態が変化し症状の発現を予防している、また脳の弾性が高い例ほど症状が軽いのではないか」との仮説を立てた。そこで脳の弾性の程度とシャント術前の臨床症状の程度との関係を調べ、さらに脳の柔らかさが脳の白質変化の強さと関連するか否かを検討した。対象はdefinite iNPH 9例(M/F:4/5, 年齢

74.9±5.0歳, MMSE 20.3±5.0点)。シャント前, 1年後に頭部MRIを施行し, 平成22年度の当班会議において山下らが報告したvoxel-based morphometry (VBM)を応用した髄液腔容積測定法で以下の領域の容積を測定した。すなわち, 側脳室+シルビウス裂+第三脳室の容積(volume of the lateral ventricle, third ventricle, and Sylvian fissure: vLS)と高位円蓋部と正中部のクモ膜下腔の容積(volume of subarachnoid space at the high convexity and midline: vHCM)である。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, nvVS/ nvHCMを脳形態変化の程度の指標とした。nvVS/ nvHCMが大きい程, より顕著な脳形態変化を示すことになる。手術前後での変化比(nvLV/HC術前/nvLV/HC術後= nvLV/ nvHC変化比)を脳の弾性と規定した。さらに, MRI T2FLAIR画像において, Fazekas scaleでPVHを評価した。そして術前の歩行検査, 認知検査の結果とnvLV/nvHC変化比との関連を調べた。またnvLV/ nvHC変化比とFazekas scaleとの関連を調べた。

② 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:対象はdefinite 16例(M/F:8/8, 年

年齢：75 ± 4.9, MMSE2 1.5 ± 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, シヤント術前および3か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. 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.

③ 髄液排除による脳機能変化の脳波NAT解析による検出 : 対象は右利きのpossible iNPH 24例 (M/F:13/11, 年齢 : 77 ± 5.0歳, MMSE : 21.8 ± 4.1, iNPH Grading Scale歩行 : 2.0 ± 0.6, 認知2.4 ± 0.7). この患者に対して, 30mlの髄液排除を行い, その前後で認知, 歩行検査と脳波測定を行った. 脳波データは, 脳波パワーの分散値を計算する脳波NAT (Neuronal activity topography) で解析し, 脳波電極部位における各周波数帯 (δ , θ , α , β , γ) 毎のNAT値と, 認知歩行検査の指標変化との相関を算出した.

C. 研究結果

① 脳形態変化と臨床症状の関係について : 術前後のnvLV/nvHC変化比と術前のmodified Rankin scale (mRS), iNPH Grading Scale (iNPHGS) の歩行, 認知のスコア, 歩行機能検査であるgait status scale (GSS), Timed Up & Go Test (TUG), 10m往復歩行検査, 認知機能検査であるFrontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Test part A (TMT-A), Wechsler Memory Scale revised (WMS-R) 注意/集中力スコアと有意な相関を認めた. またPVHが重度の5例と軽度の4例との間でnvLV/nvHC変化比を比較したところ, 重度例の方がnvLV/nvHC変化比が有意に小さかった. 以上より, nvLV/nvHC変化比が大きな患者の方が, 術前の歩行・認知機能障害が軽く, T2FLAIR画像で白質の高信号が軽症であった.

② 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 : シヤント術後にTUG, Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS), FAB, TMT-Aの得点が有意に改善した. またnvVS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. さらにnvVS/nvHCMと術前後におけるTUG, ADAS, FABの得点の改善と有意な負の相関を示した.

③ 髄液排除による脳機能変化の脳波NAT解析による検出 : 髄液排除後の δ , α 帯域左背側前頭部におけるNAT値減少量と歩容(左右の動揺, すくみ足等)の改善度, α 帯域前頭正中部, α , β 帯域右前部前頭部, α , β 帯域左背外側前頭部におけるNAT値減少量と歩行テストの秒数の改善度, α 帯域右背外側前頭部におけるNAT値減少量とWMSR精神統制の改善度がそれぞれ有意に相関した. さらに髄液排除で改善した歩行に相関する α 帯域左背側前頭部と α 帯域前頭正中部のNAT値変化量を組み合わせたところ, 髄液シヤント手術の効果を陽性的中率100%(10/10), 陰性的中率66%(2/3)で判別できた.

D. 考察

研究①の結果よりiNPHにおいて, 脳の弾性が強い患者では, 脳が変形することで症状の発現を防いでいる可能性が示唆された. また, この弾性を規定するものの1つとして, 大脳白質病変の程度があった. また研究②では, DESHの中では, 脳の変形が強い患者の方が症状の改善が乏しかった. この結果からは, 脳変形が軽度の段階でシヤント術を施行した方が術後の予後がよいことが示唆された. 研究③では, 髄液排除試験の精密化を目指した. 現在, 髄液排除試験の効果判定は臨床症状の評価や認知検査, 歩行検査の結果を用いている. しかしこれらの検査結果は変動することがあり, また検者の主観に左右される面もあるため, これらの臨床評価に脳波のゆらぎの程度の改善を加えた. そして, この方法でより正確に髄液排除試験の効果を検証できる可能性が示唆された. 本検査法の有用性については今後, より多くの症例での確認していきたい.

E. 結論

iNPHにおいて脳の弾性が残存している患者は, シヤント前の症状が軽く, この弾性を規定するものとして, 大脳白質の高信号があることが示唆された. シヤント術前の脳形態変化の程度が少ない患者ほどシヤント術後の歩行障害と認知障害の改善が大きかった. 脳波NAT解析は, iNPH患者の脳機能変化を鋭敏に捉えることができ, かつシヤント術の効果予測に有用であった.

F. 研究発表

1. 論文・書籍発表

- 1) 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*. 13(1):41-8, 2013.
- 2) Yamamoto D, Kazui H, et al. Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement in cognition and gait in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 35(3-4):197-207, 2013.
- 3) Aoki Y, Kazui H, et al. EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *NeuroImage: Clinical* 3 () 522-530, 2013.

2. 学会発表

- 1) 山本大介, 和田民樹, 清水芳郎, 野村慶子, 杉山博通, 神森朋子, 吉山顕次, 数井裕光, 武田雅俊. tap testにおける歩行障害の連続評価について. 第4回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会, 東京, 2011.11.6.
- 2) 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, 10.19-22, 2012.

- 3) 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, 10.19-22, 2012.
- 4) Aoki Y, Kazui H, et al. EEG analysis using Neuronal Activity Topography in iNPH patients before and after CSF Tapping. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Congress, Kyoto, 6.23-27, 2013
- 5) Aoki Y, Kazui H, et al. 正常圧水頭症における髄液排除試験による脳機能変化の脳波NAT解析による検出. 第43回日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013.11.7-9.

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、本手法が治療効果指標や発症前診断法となりうるかは明らかとなっていない。そこでiNPH手術例やAVIM例に対し画像統計解析を適応し、特徴的形態変化の自動検出を試みた。本手法によってiNPH, AVIMにおけるDESH所見と経時的変化を鋭敏かつ定量的に捉えることができた。

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(disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus, DESH)はiNPHの特徴的画像所見であるが、視覚的判定は時に容易ではない。我々は今までCSFオブジェクトを用いたvoxel-based morphometry (VBM)による自動解析法を本症に適用し、その高い診断能と汎用性を明らかにしてきた。一方で、iNPHにおけるDESHの僅かな経時的変化やAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)における軽微な形態変化の判定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。そこで我々は、iNPHにtensor-based morphometry (TBM)を適用して術前後の変化の定量的検出能を検討するとともに、AVIMにCSF-VBMを適用してDESH所見の検出能を検討した。

B. 研究方法

対象は、①definite iNPH患者8例(森悦朗分担研究者の協力)と公開データベースの健常者、②AVIM 13例およびiNPH, Alzheimer病, Parkinson病, 健常高齢者(数井裕光・加藤丈夫・森悦朗分担研究者の協力)で、1.5T MRI 3D-GRE T1強調画像を解析した。山下典生研究協力者が中心となり、SPM8を用いて①のTBM解析、②のCSF-VBM解析を行った後、以前に作成したROI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

iNPH患者では、TBMによって術後HCMの有意な拡大(1.12 ± 0.08)、VSの有意な縮小(0.96 ± 0.06)、HCM-VS値の有意な増大(1.11 ± 0.08)を認めた(図1)。

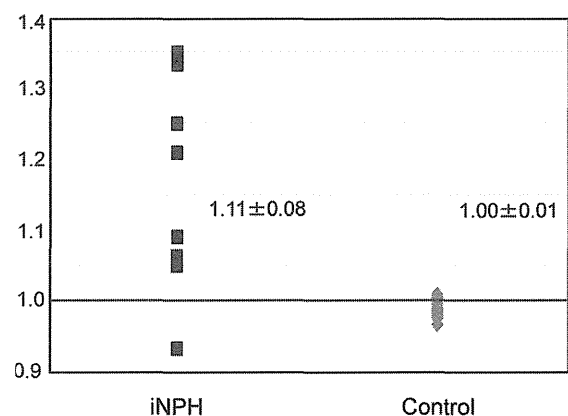


図1 iNPH患者と健常者における縮小・拡大率のHCM-LS値

AVIM例では、VS/HCM値が有意に増大しており(0.77 ± 0.18)、健常者や他疾患と感度85%・特異度98%で識別可能であった(カットオフ値2.8)(図2)。

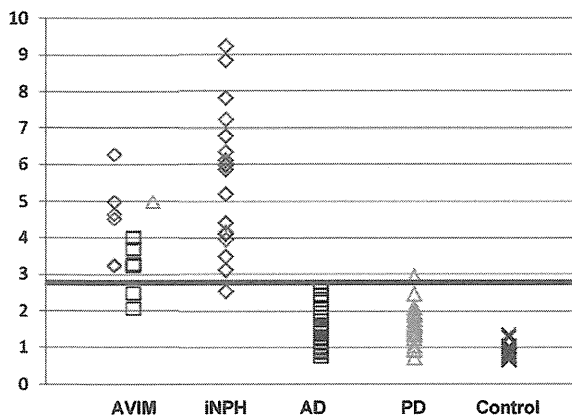


図2 AVIMとiNPH, AD, PD, 健常者におけるVS/HCM値

D. 考察

TBMによってiNPHにおけるシャント術前後の僅かな形態変化を検出可能であることが明らかとなり、DESHの経時的変化の定量評価法として使用可能であることが示唆された。また、CSF-VBMはiNPHにおけるDESHのみならず、AVIMにおけるDESHも自動検出可能であり、AVIMの判定基準として使用可能であることが示唆された。

これらの手法はiNPHの発症前診断や治療効果判定に有望と考えられる。

E. 結論

TBM・CSF-VBMを用いることで、iNPHやAVIMの特徴的な形態変化や経時的変化を定量的に自動検出可能であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita F, Sasaki M, et al. Voxel-based

morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neuroimaging 2013 (epub)

2. 学会発表

山下典生, 佐々木真理, 他. AVIMにおける高位正中・円蓋部, 脳室・シルビウス裂領域の自動CSF容積解析の検討. 第15回日本正常圧水頭症学会 2014年2月 大阪

山下典生, 佐々木真理, 他. AVIMにおける高位正中・円蓋部, 脳室・シルビウス裂領域の自動CSF容積解析の検討. 第14回日本正常圧水頭症学会 2013年2月 東京

Yamashita F, Sasaki M, et al. Automatic measurement of CSF volume change after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2012, October 2012, Kyoto

山下典生, 佐々木真理, 他. Tensor-based morphometryを用いたiNPHにおけるシャント術前後CSF容積変化定量化の検討. 第13回日本正常圧水頭症学会 2012年2月 大阪

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MRI定量解析：皮質脊髄路の拡散テンソル解析を中心に

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。iNPHの皮質脊髄路の拡散テンソルやその応用である非ガウス分布拡散解析により微細構造変化を検討する。

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diffusional tensor imagingやその応用を用いて比較する。

B. 研究方法

3T MRIの撮像したデータを解析し、皮質脊髄路tractographyを描出し、そのDTI/DKI定量値をを計測し、患者群と健常者群で統計解析する。可能な術前後の変化も見る

(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

患者群の皮質脊髄路では、白質の密度に関連するFAが上昇し、正規分布からの解離を示すMean Kurtosisは低下していた。

D. 考察

皮質脊髄路は神経線維の方向と垂直方向に圧排された状態であると考えられ、白質が密になり、整列した状態であると考えられる。白質の変性は強くはないと、思われた。

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が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori T, Yuasa T, Aoki S, et al. Altered Microstructure in Corticospinal Tract in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Comparison with Alzheimer Disease and Parkinson Disease with Dementia. AJNR 2011; 32(9):1681-7
- 2) Hori M, Fukunaga I, Masutani Y, 中略3名, Aoki S. Visualizing non-Gaussian diffusion: clinical application of q-space imaging and diffusional kurtosis imaging of the brain and spine.MRMS 2012;11(4):221-33.
- 3) Nakanishi A, Fukunaga I, Hori M, Miyajima M, Aoki S. Microstructural changes of the corticospinal tract in iNPH: a comparison of DTI/DKI. Neuroradiology. 2013; 55(8): 971-6.

2. 学会発表

国際磁気共鳴医学会大会 2012, 13
日本正常圧水頭症学会 2011, 12, 13
日本磁気共鳴医学会大会 2011, 12, 13
北米放射線学会 2013

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の症候学と画像に関する研究

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 (iNPH) の症候学と画像上の特徴, およびその両者の関係を明らかにする. この研究ではdefinite iNPHの患者を対象にしてMRIの解析によって歩行障害の機序に関する一連の検討を行った. iNPHの歩行障害には, 脳室拡大からもたらされる運動関連領域における大脳白質の圧排や変形が歩行障害寄与していることが示された. また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counting backward test(CBT)が有用であることを示した. また, 従来橋前槽のくも膜肥厚に伴う正常圧水頭症は特発性正常圧水頭症と区別されず, その中に含まれていたと考えられるが, MRI画像診断によって2次性正常圧水頭症の原因の一つとして, 特発性正常圧水頭症とは明瞭に分離できることを示した.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の症候学と画像上の特徴, およびその両者の関係を明らかにする. この研究ではdefinite iNPHの患者を対象にしてMRIの解析によって歩行障害の機序に関する一連の検討を行った.

B. 研究方法 症候学的研究

definite iNPHおよびMMSEをマッチさせたprobable ADを対象に,

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.

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)を求め, それら指標の信頼性と妥当性を検討した. 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.

画像研究

Definite iNPHの患者を対象として,

1) 3D-MRIを用いての定量的に中脳径, 断面積を計測し, シャント術後のそれらの変化と歩行障害の改善との関係を検討した.

2) 3D-MRIを用いて脳室およびくも膜下腔のCSF量, 大脳半球体積を計測し, シャント術前後のそれらの変化と歩行障害の改善との関係を検討した.

3) 拡散テンソル画像を用いて大脳白質のmean diffusivity (MD) とfractional anisotropy (FA)を計測し, 歩行障害との関係を検討した.

4) iNPHの疑いで精査したものから非交通性水頭症が疑われた10例を分離し, 3-D CISS (Constructive interference in a steady state) 画像によって閉塞機転を調査し, iNPHとの差異を検討した.

C. 研究結果 症候学的研究

1) iNPHでは記憶以外の成績がADより重度に低下していた. 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

て遂行機能が改善することが示された。

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。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。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。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。

画像研究

1) 中脳径あるいは中脳断面積は術後に有意な変化は認められず、また中脳径あるいは中脳断面積の変化と歩行障害の改善との間には有意な関係は示されず、中脳仮説には否定的な結果であった。

2) 大脳半球およびテント下くも膜下腔の体積は術後に有意な変化は認められなかった。脳室とシルビウス裂下くも膜下腔の体積は有意に減少し、シルビウス裂上くも膜下腔は有意に増加していた。脳室内CSFの減少と歩行障害の改善に有意な相関が示された。

3) 大脳半球白質の平均FAは歩行障害と相関し、voxel-based statistical mapを用いた検討では歩行障害は内包前脚および補足運動野下の白質のFA低下と相関していた。

4) 中脳水道狭窄が2例、橋前槽くも膜肥厚が5例、Blake's pouch cystが2例、原因不明が1例であった。橋前槽くも膜肥厚例では、中脳水道閉塞症やBlake's pouch cystと同様に、特発性正常圧水頭症例に比べ、やや若年発症で、Evans' indexはやや大きい傾向があった。橋前槽のくも膜肥厚は、橋前槽に橋を取り囲むように膜様構造を認め、cine phase-contrast画像ではその部位で脳脊髄液拍動は途絶していた。また全例に小脳下部に嚢胞を認めた。Blake's pouch cystとは異なり第4脳室の拡大および脈絡層の挙上所見は認めなかった。しかしBlake's pouch cyst例にも小脳下部に嚢胞が認められ、さらに橋前槽くも膜肥厚を伴う例があり、共通した所見が認められた。

D. 考察

一連の画像研究から以下のようなことが考察で

きる。1) iNPHでは中脳歩行誘発野が障害されることで歩行障害が生じるという仮説があるが、MRIを用いた今回の検討よりこの中脳仮説は否定的である。2) 脳室内CSFの減少と歩行障害の改善に有意な相関が示されたことから、歩行障害の発現には脳室拡大が関与していることが示唆される。3) 歩行障害は特定部位の大脳白質の障害と関連していることが示唆される。4) 従来橋前槽のくも膜肥厚に伴う正常圧水頭症は特発性正常圧水頭症と区別されず、その中に含まれていたと考えられるが、今回の研究によって、MRI画像診断によって2次性正常圧水頭症の原因の一つとして、特発性正常圧水頭症とは明瞭に分離できる。

また一連の臨床的研究からは次のようなことが考察できる。1) 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。2) 特に遂行機能の障害はiNPHに特徴的であるが、遂行機能障害を間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。

E. 結論

iNPHの歩行障害には、脳室拡大からもたらされる運動関連領域における大脳白質の圧排や変形が歩行障害寄与している。

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。

従来橋前槽のくも膜肥厚に伴う正常圧水頭症は特発性正常圧水頭症と区別されず、その中に含まれていたと考えられるが、MRI画像診断によって2次性正常圧水頭症の原因の一つとして、特発性正常圧水頭症とは明瞭に分離できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, Saito M, Nishio Y, Iizuka O, Kanno S, Kikuchi H, Mori E. Is the midbrain involved in the manifestation of gait disturbance in idiopathic normal-pressure hydrocephalus? J Neurol 258:820-825, 2011
- 2) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, Ishikawa M, Hirono N, Takeda M. Effect of shunt operation on idiopathic normal pressure hydrocephalus

- patients in reducing caregiver burden: Evidence from SINPHONI. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27:363-370, 2011
- 3) Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, Uchiyama M, Hanaki R, Kikuchi H, Hiraoka K, Yamasaki H, Iizuka O, Takeda A, Itoyama Y, Takahashi S, Mori E. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 258:1949-1957, 2011
 - 4) Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, Kikuchi H, Yamasaki H, Shimomura T, Iizuka O, Mori E. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 1:202-211, 2011
 - 5) 森 悦朗. iNPH診療におけるDESHの価値. *脳* 21 14:144-149, 2011
 - 6) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症. *日本内科学会雑誌* 100:2187-2194, 2011
 - 7) Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Count-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 126:279-286, 2012
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 菅野重範, 森 悦朗. iNPHと高次脳機能障害. *Clinical Neuroscience* 30:417-419, 2012
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci* 328:64-69, 2013
 - 20) Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Oowler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Research and clinical care a report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 10:22, 2013
 - 21) Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K. Voxel-Based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging*, doi: 10.1111/jon.12049, 2013
 - 22) 森 悦朗. 特発性正常圧水頭症の画像所見を示す認知症の鑑別診断. *最新医学* 68:833-

841, 2013
23) 森 悦朗. Common diseaseは神経学の主戦
場である－現状と展望：認知症. BRAIN

and NERVE：神経研究の進歩9:1017-1022,
2013