

## 無症候iNPHの臨床的、画像学的追跡調査結果

研究分担者 數井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野講師  
研究協力者 末廣聖、鐘本英輝、佐藤俊介、東眞吾、鈴木由希子、松本拓也、  
吉山頭次、池田学 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野

### 研究要旨

iNPHの前駆段階と考えられているAVIMはiNPHの病態機序の解明の鍵となる。今年度は、初診時に他覚的にはiNPHの3徴が明らかではなかったiNPH疑い例9例について、1年間の認知機能と歩行機能、および頭部MR画像の変化を調査した。その結果、9例全例の解析においては、1年間で認知機能、歩行機能に関しては明らかな進行を認めなかった。しかし脳容積については、有意に脳室系容積が拡大し、脳室系容積/高位円蓋部容積の比が大きくなり脳変形度が増した。1年後に9例中4例で他覚的な3徴が明らかになった。この移行例とその他の非移行例との間の比較では、症例数が少ないため有意差は認めなかったが、移行例で、初診時にiNPH的な歩容の特徴を有し、脳室がより大きく、高位円蓋部がより小さく、脳変形度がより大きい傾向が認められた。また1年間の経過観察で、移行例では高位円蓋部の狭小化が進む可能性が示唆された。以上より、他覚的3徴を有さないiNPH例の一部では、その後、他覚的3徴が明らかになり、またDESHがより明確になる方向に脳変形が進む傾向にあることが明らかになった。

### A. 研究目的

iNPHの前駆段階と考えられているAVIMはiNPHの病態機序の解明の鍵となる。今年度は、初診時に他覚的にはiNPHの3徴が明らかではなかったiNPH疑い症例について、1年間の症候、および頭部MR画像の変化を明らかにした。

### B. 研究方法

阪大病院神経科受診した患者で、頭部MRIでDESHが認められ、かつiNPHグレーディングスケール（iNPHGS）による3徴の重症度の評価が0か1（他覚症状を認めないレベル）の患者を対象とした。DESH（不均衡なクモ膜下腔の拡大を有する水頭症）については、YamashitaらがVBM8を利用してiNPH患者のクモ膜下腔容積を測定するために開発した画像解析ソフトでも確認し、脳室系/高位円蓋部容積部（VS/HCM）の容積比 $>2.81$ （Yamashita, J Neuroimaging 2013）を基準とした。これらの症例をDESH01と名付けた。そして初診時と1年後の認知検査/認知検査の結果

の変化、VSとHCMの両容積とVS/HCMで表現される脳変形度の変化を明らかにした。また1年後の評価で、DESH01にとどまった非移行例とiNPHGSの3徴いずれかの評価で2を認めた移行例とに分けて、それぞれの評価値の変化を比較した。

### （倫理面への配慮）

本研究は阪大病院倫理審査委員会の審査を受けて承認されている。iNPH患者の臨床データを扱うため、個人情報の秘匿には厳重な管理を行うとともに、解析はデータを匿名化した後に行った。

### C. 研究結果

DESH01は9例（全例男性、年齢  $73.1\pm 3.3$ 歳、MMSE  $28.0\pm 1.3$ ）であった。この9例の1年間の変化は、認知検査（表1）でも歩行検査（表2）でも明らかではなかった。しかし脳容積については、有意に脳室系容積が拡大し、脳室系容積/高位円蓋部容積の比が大きくなり脳変形度が増した（表3）。

9例のDESH01例の中で、1年後に3徴で他覚的症狀が明らかになった移行例は4例であった。その内訳は認知障害における移行が3例、排尿における移行が1例であった。移行例と非移行例との間で初回の認知検査で有意な差を認めた項目はなかった(表4)。歩行についても両群間で有意な差を認めた項目はなかったが、移行例ではGSSRの点が高い傾向があり、iNPH的な歩容の特徴をより有している可能性があった(表5)。脳室系と高位円蓋部の容積については、初回の評価で、移行例で、初診時にiNPH的な歩容の特徴を有し、脳室がより大きく、高位円蓋部がより小さく、脳変形度がより大きい傾向が認められた(表6)。また1年間の経過観察で、移行例では高位円蓋部の狭小化が進む可能性が示唆されたが、非移行例では逆に高位円蓋部が拡大する可能性が示唆された(表7)。

表1 DESH01の1年間の認知検査結果の推移

	初回	1年後	p値
MMSE ( /30)	28.0±1.3	27.4±1.1	0.238
FAB ( /18)	13.4±1.2	12.8±2.5	0.490
TMT-A	63.6±14.8	73.1±38.2	0.674
WMS-R A/C素点	53.3±7.5	54.1±9.6	0.833
WAIS-3 符号	41.1±8.3	40.4±12.3	0.779
WAIS-3 積木	27.8±6.6	24.4±8.5	0.182
RBMT絵画再認 ( /10)	9.6±0.8	9.9±0.4	0.157
RBMT物語直後再生 ( /25)	10.1±3.6	11.4±4.6	0.498
RBMT物語遅延再生 ( /25)	7.9±4.6	9.1±3.8	0.498

表2 DESH01の1年間の歩行検査結果の推移

	初回	1年後	p値
3m TUG (s)	11.4±2.0	10.1±1.2	0.161
10m往復WT (s)	15.5±1.5	14.8±0.9	0.093
GSSR ( /18)	0.5±0.8	1.1±1.1	0.129

表3 DESH01例の1年間のVS、HCM、VS/HCMの推移

	初回	1年後	p値
VS	0.82±0.10 (0.95)	0.86±0.11	0.008
HCM	0.20±0.03 (0.18)	0.20±0.04	0.594
VS/HCM	4.14±0.75 (5.85)	4.38±0.86	0.011

括弧内はiNPHGSで2以上の3徴を有するiNPH例での値(Yamashita, J Neuroimaging 2013より)

表4 移行例と非移行例の初回の認知検査結果の比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
MMSE ( /30)	28.3±0.5	27.8±1.8	0.615
FAB ( /18)	13.3±2.1	13.4±0.5	0.961
TMT-A	64.7±18.7	63.0±14.5	0.901
WMS-R A/C素点	58.0±7.2	50.4±6.8	0.213
WAIS-3 符号	42.5±7.2	39.8±10.2	0.677
WAIS-3 積木	27.5±6.0	28.0±8.1	0.924
RBMT物語直後再生 ( /25)	9.3±3.8	9.6±4.3	0.931
RBMT物語遅延再生 ( /25)	8.2±7.1	6.8±3.1	0.778

表5 移行例と非移行例の初回の歩行検査結果の比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
3m TUG (s)	11.0±2.8	11.6±1.7	0.748
10m往復WT (s)	16.6±1.4	14.9±1.3	0.162
GSSR ( /18)	1.0±0.8	0.0±0.0	0.092

表6 移行例と非移行例の間のVS、HCM、VS/HCMの比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
初回			
VS	0.84±0.13	0.81±0.08	0.806
HCM	0.20±0.04	0.21±0.03	0.624
VS/HCM	4.38±0.82	3.96±0.73	0.624
1年後			
VS	0.86±0.11	0.86±0.11	1.000
HCM	0.19±0.04	0.21±0.03	0.462
VS/HCM	4.63±0.86	4.18±0.90	0.624

表7 DESH01例の1年間のVS、HCM、VS/HCMの変化の比較（2回目引く1回目）

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
VS	0.023±0.01	0.051±0.05	0.302
HCM	-0.0051±0.82	0.002±0.73	0.078
VS/HCM	0.26±0.10	0.22±0.23	0.765

#### D. 考察

本研究では症例数が少なかったため、統計学的有意差を認める項目は少なかったが、他覚的3徴を有さないiNPH例全体として、1年後に脳変形が進むことが明らかになった。またその中の一部の症例では、1年間の間に他覚的3徴が明らかになり、さらにそのような症例では、脳画像上DESHがより明確になる方向に脳変形が進む傾向にあることが明らかになった。

#### E. 結論

他覚的3徴を有さないiNPH例の脳変形は1年間の間に進行し、一部では、他覚的3徴が明らかになる。AVIMでも脳変形が進行している可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kazui H, et al. Association between high

biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 369,236-241, 2016.

Kanemoto H, Kazui H(CA), et al. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 361:206-212, 2016.

数井裕光. 認知症診療におけるチーム医療. Clinician 63:7-12, 2016.

数井裕光. 特発性正常圧水頭症の診断, 治療の現況. Brain and Nerve 68:429-440, 2016.

吉山顕次、数井裕光. 正常圧水頭症の診断. 老年精神医学雑誌 27: 758-763, 2016.

鐘本英輝、数井裕光. 特発性正常圧水頭症における抑うつ状態とその治療 - シェント術を中心に - 臨床精神薬理 19, 1725-1732, 2016.

##### 2. 学会発表

数井裕光. 特発性正常圧水頭症の prodromal stage. 第21回日本神経精神医学会シンポジウム, 熊本市, 2016.

数井裕光. iNPH に対する医師主導多施設共同研究の成果と診療連携. 第35回日本認知症学会学術集会シンポジウム, 東京, 2016.

#### 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