

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究-特発性正常圧水頭症を中心に-

研究分担者 伊関 千書 東北大学講師

研究要旨

研究 1, (認知症疾患である) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) と他の認知症疾患の鑑別について、文献のレビューを行った (Journal of Neurosurgical Science に掲載)。特にアルツハイマー病との併存/鑑別について、脳脊髄液バイオマーカーや PET を利用して考慮する文献が近年増加して、アルツハイマー型認知症 (AD) と iNPH の高い合併率に今後も注意が必要である。なぜならば、2つの病態が重畳すると認知症や歩けなくなる運動予後が悪くなると予想されるからである。また、iNPH は画像診断が重視されるため、最新の画像診断についてもレビューを行った。MRI でも形態のみならず、機能画像を用いる研究の広がりがあり、また SPECT や PET ではレビー小体病 (DLB, PD/PDD) との併存/鑑別についての使用の重要性を論じるエビデンスが蓄積しつつある。しかしながら、一つの検査で鑑別ができる検査は現在ないことに留意すべきと思われた。

研究 2, iNPH 自験例シリーズ 12 名の分析を行い、精神症状に対する介護者の負担は比較的低い傾向であったが、AD の合併およびレビー小体病の合併が疑われる場合に、認知症の重症化というよりは日常生活での排泄などのセルフケアの障害が重症化している場合が多く、妄想が家族の悩みとなっているケースが認められた。これは、iNPH に限らず、他の認知症疾患単独や認知症疾患どうしの合併であっても、認知機能障害の重症化よりも日常生活でのセルフケア障害が、本人や家族の困難や負担の中心になっている可能性を示唆した。本研究で行っている Physical Self-Maintenance Scaleなどを定期的に評価することは重要であると認識された。

研究 3, 失語症病型が中心症状である経過を持つ認知症 59 名において、食行動異常の後方視的分析を行った。言葉が出にくい「喚語困難」が中心症状であった群でも、食行動異常は多いと明らかになった。食事は少なくとも 1 日 3 回ある頻度の高い行動であり、本人と家族との接点となり家族にも目撃されやすいため、障害・症状が検出されやすいとわかり、認知症の重症度や生活での障害を捉えて支援にもつなげるためにも、注目すべき行動である。

【研究 1 iNPH と他の認知症疾患の鑑別・iNH の画像診断】

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) と他の認知症疾患の鑑別について、また iNPH の画像診断について、最新の文献のレビューを行い、他の研究者と共有し、合併に関しての今後の最良の診療について知見を重ねることを目的とした。

B. 研究 1 の方法

鑑別/併存診断について : Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “adult hydrocephalus”, “alfa synuclein”, “Alzheimer’s disease”, “beta-amyloid”, “cerebrospinal fluid”, “cilia”, “CSF”, “genes”, “hydrocephalus”, “idiopathic”, “Lewy Body Dementia”, “phosphorylated tau”, “shunt responsiveness”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.

画像診断について : Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “hydrocephalus”, “DaT scan”, “magnetic resonance imaging”, “flow”, “PET”, “SPECT”, and “imaging”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.

H. D. 研究 1 の研究結果と考察

Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima

M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025

Feb;69(1):20-36. および

Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M,

Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional

neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025

Feb;69(1):64-78.

より、抜粋する。

それぞれの論文中の文献が大量にあるため、それらは (R 番号) で示し、本稿は抜粋のため番号はシームレスではない。

<<神経変性と iNPH の併存に関するレビュー>>

<神経変性疾患と iNPH は併存しうる>

神経変性と iNPH の発症率は、一般的に年齢依存性である(論文内文献 (R) 19-23)。60 歳以上を対象としたアルツハイマー病 (AD) に関するメタアナリシスでも、同様の AD と iNPH の有病率 (有病率は 13 倍) が報告されている(R24)。したがって、60 歳以上の高齢者の約 0.1%が、AD と iNPH を併存 (合併し)、この併存の確率は年を取るほどに増加すると考えることができる。

iNPH 単独なのか、AD 単独なのか、はたまた iNPH と AD の併存なのか、という鑑別診断は困難であり、エビデンスが少ない。これまで様々な検査 (診断法) においてこれが検討されてきた。これには、1、剖検、2、脳生検、3、アミロイド PET、4、髄液バイオマーカー、5、血液バイオマーカー、6、臨床診断と脳 MRI の組み合わせが挙げられる (R25-28)。

1 の剖検による診断は実際上非常に少なく、明らかな鑑別所見の提案はないと現時点では言える。

2 の脳生検については少数の研究がある。シャント術を受けた iNPH 患者の約 19~24%が、手術と同時に施行された脳生検での神経病理学的検査にて、AD と診断

されている (R29-31)。生検での AD 陽性が診断されたとしても、iNPH 症状に対するシャントの有益な効果に影響しない (少なくともシャント術後の早期は)。しかし、中等度から重度の AD 症状を有する iNPH 患者の 32%では、ベースラインの認知テストのスコアが悪化し、シャント術後数ヵ月後の iNPH 症状の改善が少ない (R32)。脳生検を行ったシャント反応性の iNPH 患者 190 人に関する最近の系統的レビューによると、22 人 (12%) に AD 病態 (β アミロイド陽性、リン酸化亢進タウ陽性 ($A\beta$ +/ $HP\tau$ +)) がみられたが、大部分 (92 人、48%) には病的沈着はみられなかった (R33)。興味深いことに、70 人の患者 (37%) は $A\beta$ + の病理像しか示さなかった。 $HP\tau$ + だけを呈した患者は少数であった (6 人、3%)。同じレビューで収集された 36 人のシャント非反応患者のうち、大多数 (24 人、62%) は $A\beta$ +/ $HP\tau$ - の病理像を示したが、AD と臨床診断されていたのは 2 人 (5%) のみであった (R33)。

3 のアミロイド PET による鑑別について、Mallon et al. (R34) は、iNPH 患者にアミロイド PET を実施した 3 つの研究をレビューし、アミロイド PET 陰性患者 28 人中 18 人 (64.3%)、アミロイド PET 陽性患者 10 人中 5 人 (50%) がシャント手術に反応したことを明らかにした。PET が陽性の場合、シャント無効の診断の感度、特異度、精度は、それぞれ 33.3%、76.2%、58.3%であった (統計学的有意差には達しなかった)。

4 の CSF バイオマーカーによる鑑別については、iNPH 患者の CSF プロファイ

ルから AD を診断しようとする研究が近年増加している。一般に、 $A\beta$ 1-42 の髄液濃度は、iNPH 患者でも AD 患者でも低下するが、タウ濃度は、AD の合併病理が存在する場合には高くなる傾向がある。35 さらに、 $A\beta$ 1-42 の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する。これらの観察結果は、CSF 容量の拡大による希釈効果、および/または CSF 流出抵抗の増加による実質的沈着という、相互に排他的ではない 2 つのメカニズムで説明できる (R36, 37)。フィンランドの Kuopio NPH Registry では、222 人の iNPH 患者が参加し、脳生検によって AD のタイプに基づいたグループに分けられた。認知機能が正常な群

($n=33$) と iNPH がなく AD と診断された患者群 ($n=39$) の対照コホートも含まれた。その結果、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なることが明らかになった。 p -Tau181 と $A\beta$ 1-42 の比は、iNPH 患者における AD 病態の判別において中程度の精度を示した (感度 0.79、特異度 0.76、AUC 0.824) (R 38)。しかしながら、AD と iNPH は必ずしも CSF バイオマーカーだけで分離できず、この方法の課題と限界がある。Müller-Schmitz ら

(R39) は、AD 様の CSF プロフィールを持つ iNPH は、AD 様でないプロフィールを持つ iNPH よりも、タップテスト後に改善する可能性が高いと報告している。この研究では、どの診断基準が採用されたかは明確に示されておらず、iNPH と診断された患者の約半数が AD に適合する CSF プロファイルを有していた (R40)。同様に、Yang ら (R41) は、シャント非応答者に分類された iNPH 患者では、CSF プ

ロファイルがAD様（高 p-tau、低 A β 42）になる傾向があることを示し、AD様のCSFプロファイルがあるからシャントが無効であるという、両疾患が分離できるような結果と逆なのは、意外である留意すべき結果であるといえる。一方、アミロイドPET陽性のiNPH患者は手術に反応する可能性があり、臨床的根拠からPET陰性例と区別することはより困難である。注目すべきは、このようなPET検査はアミロイド沈着を確実に検出するだけであり、アミロイド沈着はADとは無関係の機序でも増加する可能性があることである。これは、脳生検の所見（非反応者の62%がA β +HP τ -の病理像を示したのに対し、ADは5%にしか認められなかった）とは対照的であるように思われるが（R33）、アミロイドに比べて分布が限られていることから、生検ではタウ沈着が見逃されることが多いと考えられる。

パーキンソン病（PD）とiNPHの関係は、in vivoでの α -シヌクレインの病理学的沈着を検出するのに非常に正確なシーディングアッセイが開発されたおかげで、最近明らかになった。例えば、メタアナリシスでは、レビー小体病態を対照群（プール感度0.94、特異度0.96）とAD（プール感度0.95、特異度0.88）から識別する上で、シーディングアッセイの診断能が非常に高いことが判明している（R42）。ドーパミントランスポーター（DAT）のこれまでのSPECT研究では、かなりの割合のiNPH患者で異常所見（線条体ドーパミン神経脱神経の代用）が報告されていた。例えば、ある横断研究では、62%の患者でこ

のような脱神経がみられたが（R43）、一方、同じコホートの追跡研究では、シャント治療を受けていない患者では、取り込みがさらに低下していることが示された

（R44）。対照的に、PDを伴わない連続したiNPH患者のCSFに seeding assay real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC)を採用した2つの研究では、陽性率は14%~20.5%とかなり低かった

（R45, 46）。このような割合は、320人の高齢者（平均年齢81.5歳）の連続シリーズで最大32%に見られた偶発性のシヌクレイン病理の割合と一致するかもしれない（R47）。興味深いことに、RT-QuIC陽性のiNPHでは、パーキンソン徴候（歩行のフリージング（すくみ）、体幹と上肢の筋強剛）がより多くみられたが、短期的にはシャント治療に対する反応は同様であり、時間の経過とともに運動症状はより進行した（R45, 46）したがって、iNPHにおけるDAT-SPECTの高率な陽性は、黒質-線条体経路の物理的な障害もしくは脳室拡大による検査自体への影響（すなわち変性でなくて）によるものであると結論づけるほうがよいのかもしれない。さらに、シャント手術後に取り込みが復活することが確認されており、よって変性によるDAT低下ではなかった可能性が高い

（R44）。別の研究では、iNPH 79例のうち23例がPDまたはPD認知症の診断基準にも合致し、8例がレビー小体型認知症の診断基準にも合致した。 α -シヌクレインを検出できる脳脊髄液でのRT-QuIC検査は、パーキンソニズムを併発したすべての被験者で陽性であったが、それ以外の被験者では陰性であった（前者13名に対し

て後者 19 名) (R48)。上肢のパーキンソニズムは、前者のグループで有意に顕著であり、後者よりも線条体 DAT の平均取り込みが低かったが、前述の研究と同様に、すべての患者で値は低下していた。同じグループからの 2 番目の報告では、運動症状はパーキンソニズムを合併した群でより重篤であったが、シャント手術は治療を受けなかった患者 (14 人対 7 人) と比較すると依然として有益であった (R49)。

神経変性疾患と iNPH は同じ個体で併存する可能性があるが、前者はシャント手術の有効性を、特に長期的には低下させる場合が多い。PD 関連の病態 (RT-QuIC) は完全にこの原則には従わないのかもしれないが、少なくとも AD 関連のバイオマーカーに関するいくつかの研究を総合するとこの原則は正しそうである。AD 病態はアミロイドとタウ沈着の二重陽性に依存しているものの、これらは同じ精度で検出することはできない (R50) し、高齢になるに従い、シヌクレインと AD 病態の組み合わせが理論的には多くなるため、複数の併発病態の組み合わせ (つまり iNPH+AD+レビー小体病など) も考慮しなくてはならないだろう。Giannini らによる研究 (R46) では、293 人の iNPH 患者のうち、4 分の 1 は A β 陽性 (CSF に基づく) であり、認知機能検査のスコアが低かったことが報告されている。

<iNPH は神経変性の素因となりうる>

フィンランドで行われた 5 年間の前向き研究では、AD のリスクは年齢をマッチさせた対照群よりも iNPH 群で高く、一般集団と同様に APOE が関与していることが

明らかになった (R51)。水頭症による脳への圧迫は、特に睡眠中の白質間質の分子の動きを制限し、アミロイドや他の代謝産物が髄液へ排出される機構を妨げている可能性がある。このことは、実験的水頭症の老齢ラット (若齢ラットではみられない) の脳でアミロイドの蓄積とリン酸化タウがみられるという動物実験データと一致している (R52)。iNPH に伴う静脈うっ血は、脳からの水排泄を減少させ、老廃物の蓄積を増加させるとも考えられている

(R53)。MR スペクトロスコピーでは、高分子のピークが iNPH では増加し、シャント手術後には減少することが示されており、老廃物の排泄障害が確認されている

(R54)。最近では、MRI 研究により、髄液トレーサーで iNPH における流入とクリアランスの減少が示されている (R55, 56) グリンパ系 (脳白質グリア細胞の間質での水の動きを中心とした脳内の水移動の比較的新しい概念である) の障害があることも、iNPH が神経変性過程に陥りやすいことを説明できるかもしれない (R57)。特に Ringstad らによる研究では、動脈の脈動が制限されることによってリンパ液の流れが減少し、溶質や髄液の輸送がさらに減少する可能性があると仮定している

(R14)。ここで重要な役割を果たすが、水の恒常性維持に関与する細胞膜タンパク質であるアクアポリンである。AQP タイプ 1 (AQP1) は主に脈絡叢に発現しており、髄液分泌に関与している。一方、AQP4 はアストロサイトの血管周囲終末に発現しており、髄液吸収に関与している。後者は、動物モデルで水頭症を引き起こすノックアウト研究でも確認されている

(R58, 59)。さらに、AD患者とiNPH患者の脳組織ではAQP4の発現が低下しているようであり、AQP4の髄液レベルが低下しているが、健常コントロールとの差はADでのみ有意であった(R57)。このような髄液でのAQP4の低下はまた、髄液βアミロイドと関連していることも興味深い。血管周囲の髄液や間質液の循環障害は、アミロイドβのクリアランスを阻害することが判明している(R60)。AQP4欠損マウスでは血液脳関門の完全性が正常であることから、これらの所見は血液脳関門の障害による二次的なものではない。これらの動物実験と同様に、ADではAQP4はアミロイド沈着に隣接する血管周辺でのみ失われている(R61)。

もう1つのリンパ管経路は、最近、硬膜内動脈周囲ドレナージ系で同定された。興味深いことに、iNPH患者では、認知機能に障害のない人と比較して、皮質下白質の血管周囲腔の拡大が少ない。これはおそらく、脳の上方変位による機械的閉塞が原因であり、最終的にリンパ管クリアランスの減少につながる(R62)。新たなアクアポリンのタイプ(例えば、アクアグリセロポリン9やAQP11)もまた、脳で同定されており、今後の研究でiNPHにおけるそれらの役割も明らかになるとよいと思われる。

<神経変性がiNPHの素因となる>

2011年にKlassen & Ahlskogが発表した論文では、1995年から2003年の間に米国のメイヨークリニックで受診した41例の腎性貧血症例の連続病理学的シリーズが発表された。63のうち13例(32%)が

最終的にシャント手術を受けた。2例は手術期の死亡または情報欠落のため経過観察なし、3例は経過観察期間が3年未満であった(1例は改善、2例は改善せず)。残りの8例のうち5例は持続的な改善がみられた。改善がみられなかった4症例は、病理学的に嗜銀性顆粒病(AGD)、進行性核上性麻痺(PSP)、レビー小体型認知症、血管性認知症と診断された。興味深いことに、AGDの症例ではシャント術で部分的な改善がみられた。病理学的に確立された神経変性疾患とiNPHの診断がしばしば関連することは、他の研究者からも指摘されており、これらの疾患のいくつかは"ventriculomegalic presentation(脳室拡大が関連する表現型、病態)"を呈するのではないかという考えが提起されている(R64)。これは、別の研究グループによって報告されているように、特にPSPの場合に考えやすいかもしれない(R65-70)。特に脳萎縮・神経変性を起こす他の疾患と比較した場合、MRI上のiNPHの特徴はPSPとより特異的に関連しているようである(R71-74)。

前述のように、iNPHにおける比較的少数の剖検研究では、全体的にAD(および血管)病態の有病率が高いことが報告されている(R25-28)。これらの関連の理由は不明である。PSPは、神経細胞とグリアにおけるタウ蛋白の蓄積を特徴とする原発性4リピートタウオパチーであり、タウは神経細胞で発現する微小管関連蛋白であり、軸索微小管の安定化因子として機能している。しかし、このタンパク質が凝集や高リン酸化など病的な状態になると、アストロサイトやミクログリアなど他の細胞内

に蓄積する。したがって、微小管関連タンパク質としてのタウの役割から、繊毛機能障害との関連性が推測される(R75)。

「NPH 先行仮説」または「アルツハイマー先行仮説」という発症（重畳）時系列の仮説を挙げることができ、AD に加わる水頭症の要素が議論されている (R76)。そして、我々は、もう一つの仮説として、神経変性が脳での生体力学的メカニズムを破壊し、脳-CSF 相互作用を変化させ、CSF 循環への二次的な影響をもたらし、(CSF 吸収障害が明らかでないにもかかわらず) 脳室拡大を助長することによって、iNPH につながる可能性も挙げたい。

前頭側頭型認知症 (FTD) の行動変形の患者における iNPH の有病率の増加 (7.25%対 1.1%) が報告されている。(R77) 。このことは、iNPH における C9ORF72 拡大の役割と一致している。

<独立したプロセスが iNPH と神経変性の素因となる>

表 2 は、いくつかの臨床研究および疫学研究において、iNPH と関連した病態を示したものである。これらの病態の中には、加齢に伴うもの、あるいは iNPH そのものやその治療による影響もある。また、iNPH の危険因子として知られているもの、特に睡眠時無呼吸症候群や血管障害の危険因子であるものもある(R78-85)

表 2. 臨床研究および疫学研究において iNPH に関連・または関連が疑われる原因の一覧

(*略語:*ciliary impairment;** : 高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症 ; √: 関連

あり;√?:関連疑い)

	エイジング	NPHの原因	NPHの効果	共通メカニズム	シャントの効果
頭部脊柱管狭窄症(脊髄症を伴う)	√		√?		
虚弱(コンディショニングの低下など)	√		√		
頭痛			√?		√
難聴	√			√?*	√?
神経変性疾患	√	√?	√?	√?*	
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	√?	√			
変形性関節症	√		√?		
末梢神経障害	√				
精神疾患(双極性障害、精神病)			√?	√?	
脊柱管狭窄症	√		√?		
血管の危険因子**について	√	√	√		
めまい				√?*	√?
視覚障害(緑内障など)	√				√

グリンパ系の障害と ICP (頭蓋内圧) のオシレーション (振動の一種) の増加は、血管の危険因子、特に高血圧と同様に、睡眠時無呼吸症候群 (iNPH 患者の 90%以上にみられる) でもみられる(R86)。各々のメカニズムが共有されている可能性もあるため、関連している疾患 (病態) 同士もあると思われる。

遺伝的要因について、188 人のシャント手術を受けた iNPH と 688 人の対照群における 23 の AD 関連多型を調べたところ、NME8 の変異のみが iNPH と有意に関連していた(R96)。NME8 は ciliary function に関与していることが知られている。注目すべきは、AD のリスク対立遺伝子である APOE ε 4 が、iNPH 群では一般集団より有意に濃縮されていないことである (R97, 98)。

<<iNPH の新しい画像検査>>

(Iseki C, et al. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.より抜粋する)

<Intravoxel incoherent motions (IVIM) 撮像法と研究~ゆっくりした CSF の動き

を iNPH でみる>

CSF は、古典的な概念における一方通行の流れとして「流れる」だけでなく、より複雑な動きがある。例えば、脳の静脈周囲空間から動脈の脈動によって駆動され、くも膜下腔や脳室へ排出されるような動きがある (R54)。研究では、比較的遅く繰り返す「振動」として機能する CSF の往復運動を解明する試みが進められている。脳 MRI は、水運動の 2 つの主要な要素を区別する：分子運動の拡散（ブラウン運動と呼ばれる）と、血管系内の血液の流れによる水分子の流動である。MRI の拡散強調画像（DWI）を用いて水分子運動を評価する手法である「イントラボクセルコヒーレント運動（IVIM）」が開発されました (R55)。主に組織の血流を推定するために開発されたこの手法は、すでに多様な臓器の腫瘍分析や脳血流解析に適用されている (R56)。IVIM を活用して、iNPH における髄液の運動が研究されており (R57)、今後の発展が望まれる。

<Phase-contrast (PC) MRI および 4D flow MRI ~速い CSF の動きを iNPH でみる>

一方、心臓や大血管で観察されるような、より大きく速い血流には、MR 血管造影でよく知られた位相差 (PC) MRI が適している。この方法を用いて、シャント後の転帰を予測するために、中脳水道管での髄液流が測定された (R58)。4D フロー MRI は、この PC MRI から生まれたもので、時分割 (CINE) と 3 次元 (3D) PC MRI (R59) と 3 方向速度の組み合わせと言える (R60)。Yamada S ら (R61) は、iNPH

における髄液の動きを解析するために、遅い髄液の動きには IVIM、速い髄液の動きには 4D flow MRI という 2 つの方法を採用し、それぞれ 45 と 9 の CSF の関心領域 (ROI) を設定し、その解析の結果、IVIM と 4D フロー MRI のデータを組み合わせて、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。iNPH 患者と対照群との間に FOI の差が認められた。iNPH 患者では、コントロールと比較して、脳動脈管での FOI と第 3 脳室での渦流が大きく (図、赤矢印)、表在クモ膜下腔での FOI は小さかった。この傾向は高齢の対照群でも見られた。彼らは、iNPH のように髄液量が増加すると、髄液振動が大きい頭蓋底部とは対照的に、髄液振動が最も小さい頭蓋上凸部が圧迫される可能性を示唆した。このような髄液振動の生理的力学状態の変化は、不均衡なくも膜下腔や脳脊髄液の分布をとる iNPH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus, DESH の形態を呈することが特徴) (R62) の形態を作るダイナミクスを説明することが可能であると思われた。

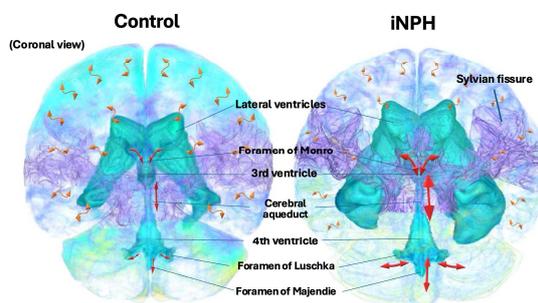


図 iNPH と対照群における IVIM と 4D flow MRI の差の概念図
赤矢印、FOI の大きいところ
橙矢印、FOI の小さいところ

IVIM, Intravoxel incoherent motions
FOI, fluid oscillation index

<拡散テンソル画像、Diffusion tensor imaging (DTI) ~iNPHの白質の信号からわかること>

脳MRIの拡散テンソル画像(DTI)は、拡散の大きさ、異方性の程度、方向性を明らかにすることができ、白質の評価に応用されている。DTIの一般的な指標は、平均拡散率(MD)、分画異方性(FA)などである(R63)。Kanno Sらも、iNPH患者の白質では対照群よりMDが高く、FAが低いと報告している。前頭葉の認知機能は前頭葉と頭頂葉の白質のFAと、歩行障害は左内被殻と左補足運動野の皮質下のFAと、それぞれ相関がみられた(R65)。DTIを用いた他の研究では、iNPHの白質以外でも障害部位が指摘されている。Yonesらはsuperior thalamic radiationに(R66)、Tsaiらは視床腹後核と腹後外側核に(R67)、Kangらは両側視床前輻射、右皮質脊髄路、両側inferior frontooccipital fasciculusに(R68)、それぞれiNPHでの障害を指摘している。また、シャントやタックテスト後の白質の変化も明らかにされている(R 69, 70)。

<Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) ~iNPHにおいて perivascular interstitial fluid (ISF) をみるために>

Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS)は、側脳室近傍の白質における血管周囲の

間質液(ISF)の動きが、平行に並んだ髄静脈に沿って支配的であると仮定しているもので(R71)、MRIにおける拡散解析の一つでもある。これは、白質での「グリンプ系」の概念を評価するものと仮説されている。iNPH患者では、ISFの機能を反映するALPS指数が対照群と比較して低下していた(R72)という報告や、iNPH患者のシャント後のALPS指数は、シャント前に比べて有意に高くなった(R73)というものがある。

<iNPHにおける脳血流と脳脊髄液の動脈スピラベリング (Arterial spin labeling, ASL) 法による研究>

MRIでの動脈スピラベリング(ASL)法は、造影剤を用いずに血液灌流をラベリングし追跡することができる。これを用いて、iNPH患者では脳室周囲白質、基底核、視床で脳血流(CBF)の低下が認められた(R74)。3D pulsed arterial spin labeling (PASL)により、iNPH患者では対照群と比較して全脳CBFが有意に低下し、高凸部、側頭葉、楔前部、視床で最も有意な差が観察された(R75)。また、下頭頂回、下後頭回、中側頭回における術前の灌流と改善が負の相関を示すなど、症状と特定の病変の灌流、シャント反応性と灌流との関連も明らかにした(R75)。Yamada Shinyaら(R76)は、Time-SLIP法と呼ばれるASLの応用として、非選択的的反転回復(IR)パルスと選択的IRパルスを組み合わせることで標的組織に焦点を当て、血流ではなく髄液の流れを評価した(R77)。この方法は、モンロー孔のようなCSFルートにおい

て、CSF 自体が、主に心拍動周期によって駆動されるダイナミックな短い周期の動きを示していることを解明した(R77)。ASLに関連した方法は、CBF 研究から CSF 研究に広がり、iNPH の病態メカニズムの研究が進んだ。

<iNPH における Magnetic resonance elastography (MRE) (エラストグラフィ) 一、脳の硬さを評価する検査>

音波を用いる磁気共鳴エラストグラフィ (MRE) は、組織の力学的特性を評価することができる (R78)。iNPH 患者では、脳の力学的特性が変化している (R79)。Karki らは、MRE を用いてシャント効果を予測する際に、iNPH の形態学的表現型として DESH の特徴である high convexity tight sulci (HCTS) 群を重視した。HCTS を有する iNPH 脳では、正中線頂点部の硬化と脳室周囲領域の軟化が認められた。非 HCTS 水頭症患者の一部では、頂点の硬化は脳の前頭部領域にシフトしていた。MRE による結果から、彼らは、シャントの臨床転帰を予測する AI 分類器を開発し AUC が 0.77 であった。MRE は、iNPH 脳の形態とともに新たな情報を提供する可能性がある。

【研究 2 iNPH における介護者の負担の特徴について】

A, 研究 2 の目的

認知症疾患であるものの、一般の人にはその知識がほとんど広まっていない iNPH における介護者の負担の特徴について知るこ

とを目的とした。

B. 研究 2 の方法

当講座での、iNPH 自験例シリーズ 12 名において、mini-mental state examination (MMSE), clinical dementia rating (CDR), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Physical Self-Maintenance Scale (PSMS), Neuropsychiatric inventory (NPI), Zarit 介護負担尺度 (ZBI), 患者家族への聞き取り, 患者自身への自己認識についての聞き取りを行った。それぞれの関係について頻度の集計を行い、家族と本人の認識については質的に評価を行った。

C. 研究 2 の結果

iNPH 群 12 名では、ZBI は 24.9 ±14.7 (平均±標準偏差)、中央値 18、それ以外の認知症疾患群 47 名で 25.7 ± 15.6、中央値 32 と、介護者の負担は低い傾向であった。ZBI スコアは、AD の合併およびレビー小体病の合併が疑われるケース(合併あり iNPH) 3 例で平均 19、それ以外の NPH 群(合併なし iNPH)で平均 5.0 と、前者が高い傾向があった。排泄などの質問項目が含まれる指標である PSMS は、合併あり iNPH 群で平均 4.7、合併なし iNPH 群で平均 4.0 であった。また家族からの聞き取りでは、合併あり iNPH では妄想をずっと聞かされることの苦悩、妄想により近所や外を覗くような行動をとってしまうことの悩みが聴取された。また、とくに尿失禁によっておむつからはみ出て寝具や衣類を濡らしてしまうことが見られる場合に、介護が困難である訴えが聞かれ

た。

D.研究2の考察

iNPHに限らず、他の認知症疾患単独や認知症疾患どうしの合併であっても、認知機能障害の重症化よりも日常生活でのセルフケア障害が、本人や家族の困難や負担の中心になっている可能性を示唆した。本研究で行っている Physical Self-Maintenance Scaleなどを定期的に評価することは重要であると認識された。

また尿失禁については、診察室では、本人は言わず、家族もなかなか言わないでいる場合が多い。それは、認知症の診察では、一般的に、認知機能の診察や問診をしている場合が多いため、家族の想起に上がりにくいいためと、話しにくい話題であるためであると考えられる。診察では、医療側から高頻度に、たとえば毎回の診察前にアンケートに記入してもらおうなどしても、聞くべき項目であると思われた。

E.研究2の結論

iNPHに加えて、DLBといった他疾患の併存があると疑われる場合に、妄想などの精神症状によって、また、尿失禁関連のセルフケア障害も伴いやすいため、家族が負担を覚えやすいことに注意すべきである。

【研究3 失語症病型が中心となる認知症における食行動異常～捉えやすい行動異常の一つに注目して】

A.研究3の目的

認知症の重症度を捉えやすい可能性がある行動として、少なくとも1日3回はされ

る食行動がある。本講座では診療の頻度が高いが他施設ではほとんどまとまった診療がされていない失語症を中心とした認知症病型の患者について、食行動の異常の有無やその内容について把握することを目的とした。

B.研究3の方法

2018年1月から2024年3月までに当科にてFTDと診断された連続症例を後ろ向きに検討した。食行動については、以下の2つの記録から情報を抽出した。介護者が回答した Neuropsychiatric Inventory (NPI) の食行動異常の有無と内容。入院時や外来における診療記録の内容から NPI の項目に相当する内容および具体的な食行動異常の記載を抽出した：1 食欲不振、2 体重減少、3 食欲亢進、4 体重増加、5 詰め込み食い、6 嗜好の変化、7 食べるものや順序が決まっている。本研究では上記7の項目を特定の順序、内容、時間等に反復性のある行動を食の常同行動とした。本研究では診療録食の異常行動として以下2つの項目を追加した。①好きな物ばかり食べる、我慢できない、自分で調理してしまうという行動を「食の脱抑制」とした。②FTD発症前にはみられなかった患者家族が異常と感じた調理行動を「異常な調理行動」とした。認知症重症度は Clinical dementia rating (CDR) のスコア、介護負担度は Zarit 介護負担尺度 (ZBI) のスコアを抽出した。群間の比較においては、症状の有症率では chi-square 検定を実施した。NPI、CDR、ZBI の比較では t 検定を用いた。

C. 研究3の結果

食行動異常が認められた患者の割合が bvFTD 群で 84.6%、SD 群では 62.5%、PNFA 群では 63.3%であった。また、すべての回答内容が、本人ではなく家族からの NPI 回答や、診察室での訴えに依っていた。

本研究では複数の食行動異常症状を持つ患者が bv 群で 72.7%、SD 群で 50.0%であり半数以上を占めていた。PNFA 群で 31.6%であった。複数の食行動異常は同時にある場合もあるが、常同的行動から異常な調理行動、そして食欲低下といったように経時的に変化する症例も認められた。

表 失語症病型群ごとに集計した、認知症の初発年齢、食行動異常の出現までの罹患年数、MMSE、食行動異常有症状者数

(略語：bvFTD；行動障害型前頭側頭型認知症、SD；意味性認知症、PNFA；原発性非流暢性失語症)

	bvFTD	SD	PNFA	全体	p
患者数	13	16	30	59	
性別 (男/女)	12/1	8/8	18/12	38/21	
初発年齢 (平均±標準偏差)	63.4±8.7	61.4±8.8	69.4±6.9	65.9±8.6	0.012
食行動異常出現までの罹患年数 (平均±標準偏差)	2.5±3.5	3.9±2.5	3.2±2.8	3.2±3.0	0.11
MMSE (平均±標準偏差)	21.6±6.6	20.7±6.5	22.5±5.8	21.8±6.2	0.67
食行動異常有症状者数 (有症率)	11 (84.6%)	10 (62.5%)	19 (63.3%)	40 (67.8%)	

D. 研究3の考察

既報告では PNFA 病型での食行動異常の出現はほとんどないとされている

(Bang J) が、検討が少ないことも考えられる。PNFA の症例検討や既存の研究では、失語症病型を診断基準としている認知症であるため、言語症状に焦点が当てられているからと思われる。しかし、本研究からは、PNFA 病型であっても食行動異常が

出現することが示唆された。食行動異常は、診察で問診しない限り、聴取されにくい症状であることが想定され、注意が必要である。

Aiello M によると、bvFTD 群、SD 群では多彩な食行動が確認されることが示されている。本研究では、初めてこれを PNFA でもありうると示した。また、初めて経時的に食行動異常の内容が変化することを示した。経時的な変化とそれによる二次的な障害、たとえば、るいそうや肥満、偏食による栄養成分の不足にも留意が必要と思われた。

E. 研究3の結論

言葉が出にくい「喚語困難」が中心症状であった認知症のグループ (PNFA) でも、食行動異常は多いと明らかになった。食事は少なくとも 1 日 3 回ある頻度の高い行動であり、本人と家族との接点となり家族にも目撃されやすいため、障害・症状が検出されやすいとわかり、認知症の重症度や生活での障害を捉えて支援にもつなげるためにも、注目すべき行動として、食行動を挙げたい。

(倫理面への配慮)

研究2については、今回の班研究における手順に沿って説明と同意を行った。

研究3については、当科で過去から「認知症の病態研究」を行っておりこれは東北大学医学部倫理委員会で承認をされている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):20-36. doi: 10.23736/S0390-5616.24.06363-X.
- Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):64-78.
- Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T, Tanikawa M, Iseki C, Watanabe Y, Wada S, Oshima M, Mase M. Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. *Front Aging Neurosci.* 2024 Mar 15;16:1362637.
- Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, Tanikawa M, Wada S, Oshima M, Mase M, Yoshida K. Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow. *Aging Dis.* 2024 Oct 1;15(5):2216-2229.
- Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kondo T, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka T, Tanikawa M, Ohta Y, Mase M. Development of a Gait Analysis Application for Assessing Upper and Lower Limb Movements to Detect Pathological Gait. *Sensors (Basel).* 2024 Sep 30;24(19):6329.
- Liu J, Kanno S, Iseki C, Kawakami N, Kakinuma K, Katsuse K, Matsubara S, Ota S, Endo K, Takanami K, Osawa SI, Kawaguchi T, Endo H, Mugikura S, Suzuki K. The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):4191-4202.
2. 学会発表
Iseki C. Distinguishing Pathological Gait by Artificial Intelligence and Fluctuation Analysis: Research with Motion Capture Application TDPT-GT Considering Hakim's Disease (iNPH). Special Lecture in Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Keynote Lecture. Nagoya, Japan; 2024/9
- Iseki C, Hommura T, Kawahara H, Ai Kawamura, Shoko Ohta, Nobuko Kawakami, Shigenori Kanno, Yasuyuki Ohta, Kyoko Suzuki. The Visual and Tactile Texture Perception in Older Community Residents and the Risk of Dementia Over Six Years. WFN SG ADCD 2024 Biennial meeting of World Federation of Neurology Specialty Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders 2024/4, Nara, Japan
- Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka Y, Tanikawa M, Kondo T, Ohta Y, Mase M. Assessment of Pathological Gait: Arm Swings and Stride

Length with a Deep Learning Smartphone App. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C, Sato Hidenori, Igari R, Sato Hiroyasu, Suzuki K, Kato T, Ohta Y. Two families presenting normal pressure hydrocephalus had the variant of KIF18B. Case reports and a review of Kinesin association with hydrocephalus. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

伊関千書：Hakim 病と asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の頻度. シンポジウム「ハキム病（特発性正常圧水頭症）の病態と治療」第 33 回日本脳ドック学会 シンポジウム, 広島, 2024 年 6 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症（ハキム病）の疫学と診断のポイント. シンポジウム「認知症予防における特発性正常圧水頭症の重要性」第 13 回日本認知症予防学会学術集会 シンポジウム, 横浜, 2024 年 9 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症（新名称：Hakim 病）の臨床と PET, SPECT. 「脳 PET、脳 SPECT の臨床」第 64 回日本核医学会学術総会 教育講演, 横浜, 2024 年 11 月

伊関千書：ハキム病（特発性正常圧水頭症）に関連した Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus

(DESH)は加齢に伴う重要な病態の一つである. 第 19 回日本水頭症脳脊髄液学会. 教育講演, 名古屋, 2024 年 11 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似疾患との鑑別・併存アルゴリズム. シンポジウム「iNPH の鑑別/併存診断と脳神経外科医との診療連携」第 43 回日本認知症学会学術集会, シンポジウム, 郡山, 2024 年 11 月

伊関千書：iNPH の疫学. 第 26 回日本正常圧水頭症学会学術集会 シンポジウム 東京 2025 年 2 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

例) 該当なし

2. 実用新案登録

例) 該当なし

3. その他

研究により得られた成果の今後の活用と提供について

iNPH と併存鑑別診断についての手引きの公開

<https://jnph.umin.jp/file/guideline120250310.pdf> の「併存/鑑別診断」の項目にまとめ、発表した。オンライン上で

(<https://jnph.umin.jp/>に PDF へのリンクが存在する)

2026 年 2 月には、認知症に関する市民公開講座を山形県天童市で開催予定であり、成果を還元する予定である。

Reference

- Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):20-36.
- Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):64-78.
- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1672-82.
- Aiello M, Silani V, Rumiati RI. You stole my food! Eating alterations in frontotemporal dementia. *Neurocase.* 2016 Aug;22(4):400-9.