

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

1. 認知症の悪化リスクとしての脳脊髄液の分布異常の探索的研究
および
2. 受診以前の過程における悪化リスクの検出についての探索的研究

研究分担者 伊関 千書 東北大学高次機能障害学

研究要旨

1. 認知症の病因疾患の種類とは関係なく、脳脊髄液の分布に特徴的なパターンが認められる患者がいることが明らかになった。これらは、これまで認知症疾患のみで指摘されたことがないものであるが、水頭症の表現型としては認識されているので、認知機能や認知症の重症化のマーカーである可能性もあり、症候や病因、その他の臨床因子との関連、縦断的な変化を今後検討すべきである。
2. 一般クリニックでの認知症の診断や紹介をするかどうか、そのタイミングの判断は、認知症の専門的な治療の妨げや遅れにつながっており、認知症の重症化にも関連する可能性が高い。治療方針や紹介への判断には、診断上の考慮事項の知識、医師のコミュニケーションスタイル、生活様式やケアに関連する要因など、複数の要因が影響しており、重症化予防のために、今後介入できる点も多いと思われる。

1. 認知症の悪化リスクとしての脳脊髄液の分布異常の探索的研究

A. (1) 研究目的

ハイライト文：認知症の重症化リスクとなりうる新たな MR 画像バイオマーカーとして、脳脊髄液分布パターンを探索する。

背景：既存の認知症の悪化リスクとなる MR 画像バイオマーカーとしては、脳萎縮、白質病変、脳室拡大、脳の局所的萎縮（海馬）、

血管周囲腔の拡大等が報告されている。これらは、アルツハイマー病やその他の神経変性疾患、脳血管障害が起きている結果である場合が多い。今回私たちは、変性や血管障害とは、異なる機序と想定されている脳脊髄液 (CSF) の分布異常が、どの程度、どのように起きているかを調査することとした。既存の CSF 分布異常パターンは、報告は多くない。DESH(disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) が iNPH (特発性正常圧水頭

症、Hakim 病) のリスクとして知られている程度であるため、それと関連した異常がないかを特に検討した。

B. (1) 研究方法

【方法】対象：2024 年 4 月～12 月に山形県篠田総合病院認知症疾患診療センターを受診し、頭部 MRI を撮影された患者連続 437 例（画像条件不備 16 例除外後）

頭部 MRI： VSRAD 解析条件で撮影された T1 矢状断ボリューム画像と AC-PC line の水平断 3mm 厚において、臨床条件 Blind の神経内科医師 1 名が以下の所見を判定した。大脳脳溝の部分的な拡大または CSF 貯留部位(pooling)有無、Tight high convexity (THC) 有 無 、 Sylvian fissure dilatation(SFD)有無、Evans index(EI)の計測で EI>0.3 の有無

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. (1) 研究結果

【結果 1】患者の平均年齢は 81.5 (±8.7 (標準偏差)) 歳。EI 陽性 118 名 (27.0%)、THC 陽性 113 名 (25.9%)、SFD 陽性 96 名 (22.0%)、pooling 72 名 (16.5%) が認められた。

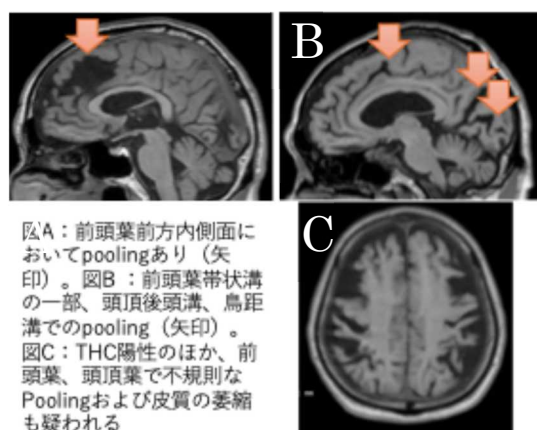
【結果 2】同じ対象者で複数部位を示すものもカウントした。Pooling の部位は、

- 1 前頭・側頭葉穹窿部脳溝間 33 名
- 2 頭頂・後頭葉穹窿部脳溝間 17 名
- 3 大脳鎌周囲・大脳内側面 14 名
- 4 前頭葉外側に水腫様貯留 4 名
- 5 頭頂後頭溝など後方系溝間(2 以外) 4 名

6 分類不明 6 名

【結果 3】Pooling 陽性者 72 名のうち EI 陽性 20 名、THC 陽性 46 名 (63.9%)、SFD 陽性 34 名であった。

DESH の必須条件 THC との合併率では、EI 陽性者中の THC 陽性者 45 名 (38.1%) SFD 陽性者中の THC 陽性者 54 名 (56.2%) pooling 46 名 (63.9%) であった。



D. 考察 (1)

これまであまり指摘がないが、pooling の発生頻度の多さは、THC との関連と頻度が高く、DESH の形成過程に関与している可能性がある。

これらの CSF 分布の特徴は、これまで認知症疾患で指摘されたことがないものである。なぜなら、大脳皮質の萎縮に伴う変化として解釈されがちであってこれまではその解釈が通例であったからである。実際皮質萎縮がどのくらいあるのかは、今後本研究の延長で行う予定である皮質容量測定が参考になると思われる。

CSF 分布の特徴は、当然、健常高齢者での頻度も調査すべき所見である。しかし、これまで指摘されていないので、本研究対象者である認知症患者で頻度が高い可能性が十分高い。つまり、認知症に生じやすい状態で

あると考えられるので、認知機能や認知症の重症化のマーカーである可能性もあり、症候や病因、その他の臨床因子との関連、縦断的な変化を今後検討すべきである。

また、大脳穹窿部脳溝間には、どの脳葉に限らず、全ての脳葉で CSF pooling が起こることがわかった。大脳皮質萎縮が起きている部位とは全く関係なく、つまり萎縮と関係なく生じているように見えた。なぜその部位で pooling が生じるのかについて解明が必要である。また、逆に皮質萎縮がない部位で pooling が起きているので、この2つ(皮質萎縮と pooling) が誤って判断されることがあるので注意が必要である。

今回、iNPH の診断を全く受けていない健忘症を主体とした認知症の患者群でこれらの所見が認められたことは初めての報告となる。これらが、患者の症候・症状の悪化リスク因子となっている可能性が想定される。

また逆に、歩行障害がない患者で生じていた CSF 分布異常であったので、症状が悪化する前のバッファー(緩衝)的な意義として生じている可能性も考えられる。この現象は健忘症などのいわゆる認知症らしい症状でも生じている可能性もある。この証明には縦断的な観察が必要だとわかったので、今後の研究課題となりうる。

近年、頭蓋内水の分布に関与するグリンパティック機構が、認知症疾患での機能低下していることが明らかになっている。この機構の機能低下は、脳内水動態の異常であると同時に、アミロイド β やタウといった脳の老廃物と考えられる蛋白の脳内蓄積を引き起こすとされ、認知症の病理メカニズムに関与していると解明されてきている。本研究はこの機構の機能低下が、MRI でわか

るマクロの頭蓋内水分布の特徴または異常として検出されている可能性があり、マクロの異常からミクロ病理の推察に繋がる研究が必要であると思われた。



Glymphatic CSF influx

上図はグリンパティック機構による脳実質内の水移動の想定図 (Eide et al. より一部抜粋)

E. 結論

- 認知症の病因疾患の種類とは関係なく、THC、SFD、poolong という CSF の分布に特徴的なパターンが認められることが明らかになった。
- 大脳穹窿部脳溝間には、全ての脳葉で CSF pooling が起こることがわかった。
- これらの CSF 分布の特徴は、これまで認知症疾患で指摘されたことがないものである。認知機能や認知症の重症化のマーカーである可能性もあり、症候や病因、その他の臨床因子との関連、縦断的な変化を今後検討すべきである。

2. 受診以前の過程における悪化リスクの 検出についての探索的研究

A. (2) 目的

認知症疾患における、受診前の患者と医療機関の行動や関係性、対話が及ぼす認知症重症化の影響を探索する

B. (2) 方法

2021-24 年の東北大学高次機能障害学で特発性正常圧水頭症 (iNPH) で入院し精査した患者のカルテの後ろ向き解析

(倫理的配慮)

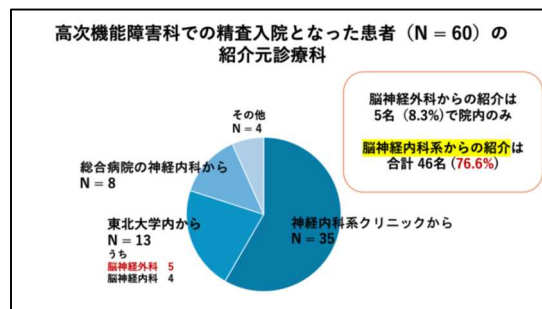
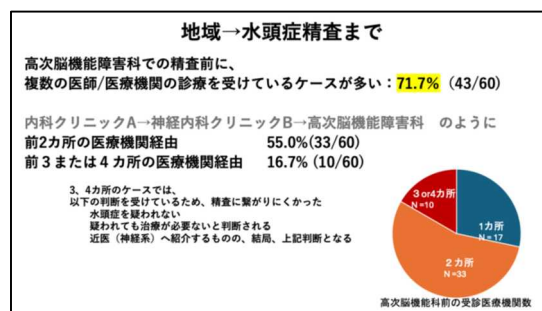
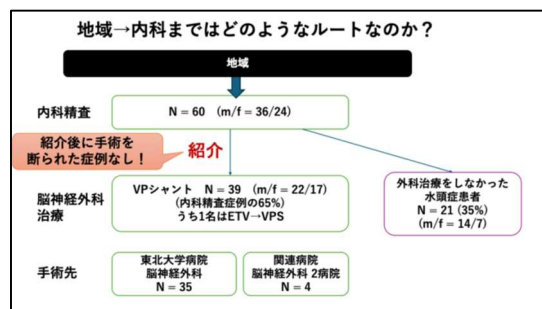
本研究は福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. (2) 結果

連続した 60 名の iNPH 患者が対象となった。当科での評価に先立ち、43 名 (71.7%) の患者が複数の医師や医療機関を受診していた。33 名 (55.0%) の患者は当院に来院する前に 2 つの医療機関を受診しており、10 名 (16.7%) は 3 つまたは 4 つの医療機関を受診していた。これらの症例では、複数の医療機関のいずれかで神経内科医または脳神経外科医の診察を受けていたものの、水頭症を疑わないという判断がなされたか、あるいは疑われたとしても治療の必要はないと判断されていた。

当院への紹介元は、神経内科が 46 例 (76.6%)、脳神経外科が 5 例 (8.3%)、老年医学が 3 例、内科が 1 例であった。21 例 (35%) の患者はシャント治療を拒否した。この決定は、患者、家族、および医師 (神経内科医または脳神経外科医) によって共同

で行われた。主な理由は以下の通りであった：7 例は穿刺検査が陰性であった；3 例は DESH (脳水腫) を示唆しない画像所見であった；4 例は手術を避けたいと希望した；2 例は 3 年以上経過しても病状の進行がごくわずかであった；2 例は認知症が改善しない場合、治療を継続したくないとした；1 例は長期ケアを優先した。



D. (2) 議論

受診前の要因が認知症の進行に影響するという観点での研究はほとんどこれまでなく、今後の解析の追加や他の疾患での検討も今後すべきと思われた。

特に iNPH では、認知症に加えて歩行障

害が伴うが、受診前に診断や病院同士での連携が遅れたり途切れたりすることが、受診や精査、治療の遅れに数ヶ月単位での影響を及ぼすことがわかった。iNPH以外の認知症疾患でも、受診までの予約の遅れや複数の医師や医療機関の連携にかかる時間や連携の問題が、患者の治療までの遅れに十分つながっている可能性がある。

受診前の問題として、一般脳神経内科医や一般脳神経外科医から認知症専門医への紹介が滞っている可能性がある。そこではまず、患者の状態が「精査治療が必要な状態であると判断されない」「疾患が疑われない」といった、医師の個別の判断があることがわかった。一般的な診療医や開業医に、認知症疾患に対しての情報や診療指針の浸透が十分ではないと思われた。そのため、一般医において、患者の認知症の診療指針が独自に判断されていて、その判断タイミングが遅かったり、もしくは誤っていたりする場合がある。それが患者の症状の重症化や治療の遅れにつながっているとわかった。

現在、認知症の薬物治療の広報が盛んに行われているものの、医療機関同士の連携や認知症の診療の正しい広がりはまだ不十分であることが明らかになった。今後この、診療連携やプライマリ認知症診療を広めるの重要性について、認知症の専門医も認識して、取り組みを行うべきである。

治療方針の決定には、診断上の考慮事項、医師のコミュニケーションスタイル、生活様式やケアに関連する要因など、複数の要因が影響している。これらに対して、前向きな検討・分析・研究も必要である。

E. (2) 結論

一般クリニックでの診断は、iNPHの専門的な治療の妨げとなっている。治療方針の決定には、診断上の考慮事項、医師のコミュニケーションスタイル、生活様式やケアに関連する要因など、複数の要因が影響している。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 15:16:1362637.

Yamada S, Kawano H, Otani T, Ii S, Ito H, Okada K, Iseki C, Tanikawa M, Yoshida K, Watanabe Y, Wada S, Oshima M, Mase M. Higher cerebral blood flow on four-dimensional flow magnetic resonance imaging in young women, *Scientific Progress*, 2024 107(3), 368504241266371
Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? *J Neurosurg Sci.* 2025. 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. 69(1):64-78.

Yamada S, Ito H, Iseki C, Otani T, Ii S, Watanabe Y, Wada S, Oshima M. Regional Brain Volume Changes in Hakim's Disease vs. Alzheimer's and Mild Cognitive Impairment. *Brain Commun.*

2025. 26;7(2):fcaf122.

Kawai, R., Kazui, H., Ueba, T., Nakamura, N., Minami, M., Nakajima, M., Yamada, S., Kishima, H., Kanemoto, H., Iseki, C., & Mori, E. Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan. *Fluids Barriers CNS*. 2025. 22(1):69.

伊関千書. 【近年話題の認知症をめぐる「わかりにくい」概念の意義】 Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) とはなにか よく見る脳室拡大から発見できるリスク状態. 老年精神医学雑誌 2025 年 36 巻 3 号, Page232-237

伊関千書. 【すぐに役立つ特発性正常圧水頭症診療のための最新知見】 アルツハイマー病, パーキンソン関連疾患との鑑別/併存診断法とアルゴリズム. 老年精神医学雑誌 2025 年 36 巻 7 号 Page596-601

河合 亮, 数井 裕光, 上羽 哲也, 中村 夏子, 南 まりな, 中島 円, 山田 茂樹, 貴島 晴彦, 鐘本 英輝, 伊関 千書, 森 悦朗. 老年精神科医の診療に役立つ iNPH の最新知見; 実践の手引き書とタップテスト動画の紹介も含めて 我が国の脳神経外科施設における特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) 診療に関する実態調査. 老年精神医学雑誌 2025 年 36 巻増刊 II Page144

伊関千書. 老年精神科医の診療に役立つ iNPH の最新知見; 実践の手引き書とタップテスト動画の紹介も含めて これで安心!! iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断. 老年精神医学雑誌 2025 年 36 巻増刊 II Page142

2. 学会発表

国際学会, 国際シンポジウム

Iseki C. Identifying late-onset adult hydrocephalus (iNPH or Hakim disease)

in a rural area of Japan and the implications of the Mechanism of hydrocephalus. 37th The Korean Society for Pediatric Neurosurgery, Invited lecture, Seoul, South Korea. May, 2025.

Iseki C. Educational Seminar: Beyond Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH in the modern landscape of neurodegenerative diseases, Hydrocephalus 2025, Toulouse, Invited Lecture, France, September, 2025.

Iseki C, Morioka D, Kawakatsu S, Kimura M, Ohta Y, Kobayashi R, Suzuki K. Investigation of coexisting disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) on imaging in cases of dementia with Lewy bodies (DLB). *Hydrocephalus* 2025, Toulouse, France, September, 2025

Iseki C. Epidemiology, Natural History, and Genetic Factors of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. ICKMDS (5th International Conference of Korean Movement Disorder Society) 2025, Invited lecture, Jeju, Korea, October 2025.

国内発表

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

失語症病型を含む前頭側頭型認知症の食行動異常の分析. 佐藤優樹, 林瞳美, 伊関千書, 勝瀬一登, 柿沼一雄, 太田祥子, 川上暢子, 菅野重範, 鈴木匡子. 第66回日本神経学会学術総会, 大阪, 2025年5月

伊関千書. 「老年精神科医の診療に役立つ iNPH の最新知見: 実践の手引き書とタップテスト動画の紹介も含めて」これで安心!! iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断 老年精神医学会, シンポジウム, 金沢, 2025年9月

伊関千書. 『特発性正常圧水頭症 (ハキム病)』のわかりにくさを解明する～診療と研究のアップデート. 「ハキム病の病態は他の認知症疾患と関係しているのか?」. 第44回日本認知症学会, シンポジウム, 新潟, 2025年11月

伊関千書. シンポジウム 「認知症予防と iNPH 診療 (日本正常圧水頭症学会合同シンポジウム)」 「iNPH の最近の動向 — prodromal iNPH も見据えて—」 第14回日本認知症予防学会, シンポジウム, 東京, 2025年9月

伊関千書. シンポジウム: DESH 再考 in 2026 「DESH があつたらなぜ悪い～症候の観察から～」. 第27回日本正常圧水頭症学会学術集会, 山形, 2026年2月

伊関千書. 大会長講演: Hakim 病の疫学、病因、病態をめぐって. 第27回日本正常圧水頭症学会学術集会, 山形, 2026年2月

伊関千書. くすりがわかる “パーキンソン・パンデミック” に 薬物療法で立ち向かう 「パーキンソン病患者さんと診察室から立ち向かう!」 第99回日本薬理学会年会 シンポジウム, 仙台, 2026年3月

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

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

本研究に使用する予定である、富士フイルム株式会社の AI 画像自動解析ソフトウェア VINCENT (TM): 脳領域解析および脳脊髄液腔解析のアプリケーション開発 (1) においては、伊関千書は共同研究者の 1 人であり、データ構築に貢献した。また、その過程においては、本研究の今後の発展に必要な、脳容積や脳脊髄液腔の健常基本データを得ることができた。

Reference (アプリ開発)

(1) 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.