

令和元年6月21日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19839

研究課題名（和文）「不均衡なクモ膜下腔の拡大」は正常圧水頭症に特異的か？既病理確定例による検討

研究課題名（英文）Clinicopathological analyses of pathologically-confirmed cases with characteristic morphological changes of normal pressure hydrocephalus

研究代表者

櫻井 圭太 (Sakurai, Keita)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：70453066

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：初年度は東京都健康長寿医療センターなどブレインバンクを有する専門施設のデータベースから生前のMRIにて「不均衡なクモ膜下腔の拡大を伴う水頭症（DESH）」を呈する7症例を抽出しました。2、3年目は背景病理、臨床情報に加え、画像の定性的及び定量的解析を行いました。その結果、DESH病理確定例の背景病理は嗜銀顆粒病、アルツハイマー病が多く、生前に正常圧水頭症(NPH)の3徴全てを有する症例が少ないことが判明しました。画像所見ではDESHに加え、海馬や中脳被蓋の萎縮を呈する症例が多いとの結果を得ました。本研究の結果はDESHはNPHに特異的とは限らず、様々な背景病理と関連しうることを示唆しています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は「治療可能な認知症」である特発性正常圧水頭症(iNPH)に特徴的とされる画像所見「不均衡なクモ膜下腔の拡大を伴う水頭症（DESH）」の特異性に関して、病理確定例を用いた検討を行いました。その結果、これらの病理確定例の背景病理は嗜銀顆粒病、アルツハイマー病が多く、生前にiNPHの3徴を必ずしも呈さないことから、DESHがiNPHに必ずしも特異的とは限らないことが示唆されました。様々な背景病理がDESHという共通した画像所見を呈しうることを理解するのはiNPHの生前診断において重要な情報になりうると思えます。

研究成果の概要（英文）：In the first year of this study, we researched the clinicopathological data of brain bank in the Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Fukushima hospital. As a result, we have found seven cases with "disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH)" which is one of the characteristic imaging findings of normal pressure hydrocephalus (NPH). Second and third year in this study, we evaluated their clinicopathological and radiological data. The common pathological diagnosis was argyrophilic grain disease of three cases. Additionally, other pathological diagnoses included Alzheimer disease, dementia with Lewy body disease, Huntington disease and multiple cerebral infarctions. Interestingly, six cases did not show the triad symptoms of NPH. Common imaging findings were DESH and atrophic changes of the hippocampus and midbrain. These results suggest that DESH is associated with various neuropathologic conditions and not specific imaging findings for NPH.

研究分野：神経放射線画像診断

キーワード：不均衡なクモ膜下腔の拡大を伴う水頭症 DESH 正常圧水頭症 神経変性疾患 病理診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化により認知症の患者数が増加している現状、「治療可能な認知症」である特発性正常圧水頭症 (iNPH) は正確に診断すべき病態と言っても過言ではない状況となっている。現在、歩行障害などの臨床症状に加え、magnetic resonance imaging (MRI) を中心とした画像検査が iNPH の診断において重視されている。中でも、本邦の多施設共同前向き臨床試験である SINPHONI によって提唱された「不均衡なクモ膜下腔の拡大を伴う水頭症 (DESH)」は iNPH の診断に有用な画像所見であり、古典的な視覚的評価に加え、先進的な画像統計解析を用いた研究などが行われている。しかしながら、iNPH に神経変性疾患が併存し、シャント術の反応性に影響する可能性があることは見過ごされがちな事実であり、加えて、iNPH や DESH の病理診断例における画像所見の詳細な報告は乏しいのが実情である。

2. 研究の目的

MRI の撮像及び病理学的診断が施行された症例群において、DESH を呈する症例群の画像所見及び背景病理を検討し、iNPH の臨床診断に寄与しうる新たな知見を検索することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

東京都健康長寿医療センター、さわらび会福祉村病院などブレインバンクを有する専門施設の協力により、生前の MRI にて DESH を呈した病理確定症例群を収集した。収集した DESH 症例群において、臨床情報の確認及び MRI 所見の定性的、定量的評価を行った。定性的評価は神経放射線科医が visual rating scale を含めた視覚的評価を行い、DESH に加え、中脳被蓋や海馬の萎縮など神経変性疾患を示唆する付随所見の有無を検索した。定量的評価は画像診断ワークステーションを用いて、脳室拡大、中脳被蓋の面積測定など手動的な関心領域法を中心とした解析を行った。

4. 研究成果

ブレインバンクの症例群を検索することにより、7 症例の病理確定例を検索しえた。背景病理は、嗜銀顆粒病 (AGD) が 3 名と最多であり、その他はレビー小体病理合併アルツハイマー病 (AD)、アルツハイマー病理合併レビー小体型認知症、ハンチントン舞蹈病、多発脳梗塞であった。嗜銀顆粒病を除いた 4 症例は臨床診断と背景病理は一致していた。特筆すべきは生前に iNPH が疑われていたのは 1 例のみであり、その他に iNPH の中核症状である歩行障害、失禁、認知機能障害の 3 徴が揃った症例は認められなかったことである。DESH に加え、海馬の高度萎縮 (Medial temporal atrophy score =4 程度) や中脳被蓋の萎縮 (正中矢状断での断面積 = $93.6 \pm 16.4 \text{ mm}^2$) が共通した画像所見として 6 症例に認められた。海馬の高度萎縮は辺縁系を障害する AGD や AD が主要な背景病理であったことが影響していた。iNPH と進行性核上性麻痺 (PSP) の関連は以前から報告されているが、非 PSP 病理を有する DESH 病理診断例での中脳被蓋の萎縮に関する報告は乏しく、新しい知見と考えられた。

5. 主な発表論文等

DESH 病理診断例に加え、検索過程で得られた病理診断例を中心に英文論文や総説などの執筆を行った。また、iNPH の診断に欠かせない腰椎穿刺に関連した画像所見として、“dinosaur tail sign” を提唱し、英文論文での発表を行った。

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1) [Sakurai K](#), Tokumaru AM, Ikeda T, Morimoto S, et al. Characteristic asymmetric limbic and anterior temporal atrophy in demented patients with pathologically-confirmed argyrophilic grain disease.

Neuroradiology accept on June 7, 2019 (査読有)

2) [Sakurai K](#), Morimoto S, Yamamoto A, Hashizume Y. Characteristic asymmetric atrophy in a patient with pathologically-confirmed progressive supranuclear palsy
Neurol Clin Neurosci 7(3): 154-155, 2019 (査読有)

3) [Sakurai K](#), Morimoto S, Kameyama M, Mase M. Dinosaur tail sign on spinal MRI in a patient with postdural puncture headache.

BMJ case reports Aug 2017. pii: bcr-2017-221447. doi: 10.1136/bcr-2017-221447. (査読有)

4) [Sakurai K](#), Kanoto M, Nakagawa M, Shimohira M, et al. Dinosaur tail sign: A useful spinal MRI finding indicative of cerebrospinal fluid leakage.
Headache 57(6): 917-925, 2017 (査読有)

5) [Sakurai K](#), Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, et al. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy.

Neuroradiology 59(5): 431-443, 2017

- 6) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 村山繁雄. 【中枢神経系の新たな疾患カテゴリーとその画像所見】 高齢者 tauopathy
臨床画像 33 (12): 1406-1417, 2017 (査読無)
- 7) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 下地啓五, 青木茂樹. 【PSP と CBD-その共通点と相違点】 進行性核上性麻痺 (PSP) 画像検査
Clinical Neuroscience 35 (3): 277-280, 2017 (査読無)
- 8) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 今林悦子, 下地啓五. 症例から学ぶ MRI の基礎 -臨床に直結する知識- 脳変性疾患, その他
画像診断 37 (1): 31-41, 2017 (査読無)
- 9) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 今林悦子. エキスパートの診断過程を学ぶ中枢神経系の画像診断 典型例, 非典型例から学ぶ異常所見のとらえ方 -Parkinson 症候群-
画像診断 36 (6): 516-528, 2016 (査読無)

〔学会発表〕(計 18 件)

- 1) 櫻井圭太. 日常臨床における認知症画像診断のポイント - 神経変性疾患を中心に - (教育講演)
第 135 回 神経放射線カンファレンス, 東北大学病院臨床小講堂 (宮城県仙台市), 2019/06/07
- 2) 櫻井圭太. 日常診療における神経画像診断活用法 - いかに高齢者の器質的疾患を捉えるか - (指名講演)
櫻井圭太. 日常臨床における認知症画像診断のポイント - 神経変性疾患を中心に - (指名講演)
- 第 34 回日本老年精神医学会, トークネットホール仙台 (宮城県仙台市), 2019/06/07
- 3) 櫻井圭太. 認知症・神経変性疾患の神経画像診断 - 適切な画像検査の活用 - (指名講演)
第 56 回多摩核医学技術検討会, パレスホテル立川 (東京都立川市), 2019/06/04
- 4) 櫻井圭太. 認知症の神経画像医学 - アルツハイマー病など変性認知症を中心に - (教育講演)
2018 第 3 回東京都認知症サポート医等フォローアップ研修, ベルサール新宿グランド コンファレンスセンター (東京都新宿区), 2018/12/01
- 5) 櫻井圭太. 認知症画像診断の基礎 - 必要な画像検査から画像所見まで - (指名講演)
2018 静岡県総合画像診断研究会 東部分科会夏季セミナー沼津リバーサイドホテル(静岡県沼津市), 2018/08/24
- 6) 櫻井圭太. 認知症画像診断の選択と活用のタイミング - 形態及び機能画像の活用 - (指名講演)
第 2 回日本脳神経外科認知症学会総会, タワーセンター船堀 (東京都江戸川区), 2018/06/23
- 7) 櫻井圭太. アルツハイマー病と嗜銀顆粒病などの鑑別 - 画像診断のポイント及び症例提示 - (教育講演)
長崎認知症カンファレンス, 長崎北病院 (長崎県西彼杵郡), 2018/04/26
- 8) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史, 他. 正常圧水頭症に特徴的な形態変化を呈した症例群の臨床及び病理学的検討
第 47 回神経放射線学会, つくば国際会議場 (茨城県つくば市), 2018/02/17
- 9) 櫻井圭太. 日常臨床で知っておきたい!! 認知症臨床で注目すべき MRI のポイント (指名講演)
第 22 回ニューロイメージングカンファレンス, キャッスルプラザ (愛知県名古屋市), 2018/01/27
- 10) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 飯島健. 変性認知症の画像診断 - アルツハイマー病や鑑別となる疾患を中心に - (教育講演)

第 24 回 New Horizon for Neurosciences, 東京スクエアガーデン (東京都中央区), 2017/12/02

11) 櫻井圭太, 亀山征史, 徳丸阿耶, 下地啓五, 他. 神経変性疾患における核医学診断の有用性 - 形態画像を生業とする診断医の視点 - (教育講演)

第 57 回日本核医学会学術総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2017/10/05

12) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史, 他. 認知症の画像診断 Up to date MRI による認知症の画像診断 (指名講演)

第 53 回 日本医学放射線学会秋季臨床大会, ひめぎんホール (愛媛県松山市), 2017/09/09

13) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史. 神経変性疾患をはじめとした認知症の画像診断 - 基礎的な MRI 撮像法と画像所見を中心に - (教育講演)

埼玉県神経内科医会 2017, パレス大宮 (埼玉県大宮市), 2017/05/18

14) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 下地啓五, 亀山征史, エキスパートの診断過程を学ぶ 中枢神経系の画像診断 典型例, 非典型例から学ぶ異常所見の捉え方 - パーキンソン症候群 - (指名講演)

第 46 回日本神経放射線学会, ソラシティカンファレンスセンター (東京都千代田区), 2017/02/19

15) 櫻井圭太. 認知症まるわかりセミナー 2. 画像診断の基礎から実践 MRI による認知症の画像診断 - その有用性と限界 - (指名講演)

第 56 回 日本核医学会学術総会, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市), 2016/11/3

16) 櫻井圭太. MRI による変性認知症の画像診断 -病理診断例を中心に- (教育講演)

第 8 回 関西脳神経外科認知症研究会, AP 大阪駅前 (大阪府大阪市), 2016/09/17

17) 櫻井圭太. ランチョンセミナー -筋縄ではいかない認知症の画像診断 -画像検査が有用であった症例を中心に- (指名講演)

第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ (埼玉県大宮市), 2016/09/10

18) 櫻井圭太. 変性認知症の画像診断 -基本的な画像所見及び解析法を中心に- (教育講演)

第 13 回 新潟県脳機能解析研究会, ホテルラングウッド新潟 (新潟県新潟市), 2016/08/25

〔図書〕(計 3 件)

1) 櫻井圭太, 徳丸阿耶. 各論 2. 進行性核上性麻痺 b. 画像診断
非定型パーキンソニズム - 基礎と臨床 -
下畑享良編集, 文光堂, 114-119, 2019

2) 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 打田佑人, 菅博人. 第 部 認知症外来における神経病理学的アプローチ 第 3 章 神経画像はどこまで神経病理を反映させうるか - 可能性と限界 -

認知症専門医のための臨床神経病理学

入谷修司編責, ワールドプランニング, 171-180, 2019

3) 櫻井圭太. . 神経画像検査, 血液検査, 髄液検査 MRI 検査
日本医師会雑誌 第 147 巻・特別号(2) 認知症トータルケア

栗田主一, 北川泰久, 鳥羽研二, 三村将, 弓倉整, 横手幸太郎編集, 日本医師会, S200-201, 2018

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 櫻井 圭太

ローマ字氏名: Sakurai Keita

所属研究機関名: 帝京大学

部局名: 医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70453066

(2)研究協力者

研究協力者氏名：徳丸 阿耶

ローマ字氏名：Tokumaru Aya

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。