

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：74314

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791619

研究課題名(和文)特発性正常圧水頭症の睡眠と歩行に関する研究

研究課題名(英文)Study on the sleep and gait of idiopathic normal pressure hydrocephalus

研究代表者

西田 南海子(Nishida, Namiko)

公益財団法人田附興風会・医学研究所 第7研究部・研究員

研究者番号：80450237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：特発性正常圧水頭症(iNPH)の形態的基準である脳室拡大に付随して、DESH(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)と評される髄液不均等分布が重要視されている。一方、くも膜細胞で産生されるリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素(L-PGDS)はiNPHの生物学的マーカーとして有力候補である。今回、診断目的で得る髄液中のL-PGDS濃度を評価したところ、DESH症例においてL-PGDSが低値であること、また、L-PGDSが低値である程、脳梁角が狭く、白質障害及び前頭葉機能障害が軽度であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) is a cerebrospinal fluid (CSF) protein, and its concentration is decreased in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). L-PGDS behaves as a chaperone to prevent the neurotoxic aggregation of amyloid beta. The aim of this study was to clarify the relevance of the L-PGDS decrease for a unique morphological entity of iNPH called disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH). We evaluated L-PGDS, amyloid beta and tau in CSF, the clinical signs, the extent of DESH and the severity of parenchymal damage. L-PGDS and tau levels were decreased in DESH CSF. L-PGDS levels correlated positively with tau levels, age, callosal angle, and ARWMC scores, and negatively with frontal assessment battery. Our data support the diagnostic value of L-PGDS as a surrogate marker for DESH features, white matter damage, and frontal lobe dysfunction in iNPH, and suggest a possible interaction between L-PGDS and tau protein.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：iNPH L-PGDS tau CSF biomarker DESH white matter damage frontal lobe dysfunction sleep

1. 研究開始当初の背景

特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH) は原因不明の成人慢性水頭症であり、歩行障害、排尿障害、認知機能低下を三徴とし、画像上は脳室拡大を伴い、外科的脳脊髄液短絡 (シャント) 術による症状改善をもって診断確定に至る疾患であるものの、適切に診断・治療されているのは氷山の一角とされ、治療可能な歩行障害・認知症として、高齢化社会における診断・治療の意義は大きい。一方、そのメカニズムは加齢に伴う脳のコンプライアンス低下やくも膜機能障害に伴う脳脊髄液循環障害と仮定されるものの、病理学的特徴に乏しくバイオマーカーは未解明であり、症候・形態学的に似たアルツハイマー病やパーキンソン病のような変性疾患、或いは脳血管性認知症との鑑別が困難な場合も多い。

症候学的にも通常に加齢現象や他の変性疾患との線引きが難しく、脳室拡大の画像所見のみでは必ずしも治療適応判断につながらず、髄液循環障害のメカニズムすら不明な本疾患に対し、夜間の睡眠・日中の日常生活動作関連のデータ・検査で得られる髄液・治療前後に得られる画像をもとに、何等かの形で疾患の輪郭を明らかにできないかと考えた。睡眠に着目した理由としては、正常圧水頭症 (Normal Pressure Hydrocephalus: NPH) と呼ばれるが、頭蓋内圧は常時正常ではなく、レム睡眠中に B 波と呼ばれる律動的高値を呈し易いことが知られており、治療前には睡眠構築の障害、治療後の構築・深睡眠・レム睡眠の回復を認めるという報告に基づいた。例えば、睡眠と歩行の改善が、日常生活動作の改善による副産物であるのか、睡眠・歩行に関与する脳幹の脚橋被蓋核等、或いは、脳室周囲の関連器官に対するシャントの作用等の可能性はないかも考えた。

2. 研究の目的

本研究では、脳脊髄液短絡 (シャント) 治療前後の本疾患における睡眠・歩行に着目、髄液・血清中の関連神経調節物質、及び MRI 拡散強調画像を用いた関連脳機能野の変化を評価し、加齢とともに併発しやすい他の変性・血管障害性疾患との鑑別・病態解明の一助とすることを目的とした。また、そのような検討を通じて、加齢とともに変化するヒトの睡眠・歩行のメカニズムに迫ることを目的とした。

3. 研究の方法

iNPH に対するシャント術前後の患者、及び疾患の可能性が疑われるが保存的経過観察を行う方針となった患者に対し、一定期間において三徴 (歩行障害・排尿障害・認知機能

低下) の評価 (iNPH Grading Scale/MMSE/FAB/Timed up & go test)、睡眠障害の自覚的評価 (PSQI/ESS)、ポリソムノグラフィーを用いた他覚的評価、拡散強調画像を含めた MRI 撮像を施行、解析した。更に、髄液排除テストにおいてルーチンで 30cc 採取 (排除) する脳脊髄液の一部を用いてリポカリン型プロスタグランジ D 合成酵素 (L-PGDS) を中心とした睡眠関連髄液マーカーを測定する計画とした。これに加えて、鑑別すべき疾患としてのアルツハイマー病関連の髄液マーカーの測定を行った。

4. 研究成果

現時点では、期間内に得られた歩行・睡眠・髄液・画像のデータのごく一部の解析を完了したに過ぎず、臨床業務とのバランス・エフォートの問題として、今後の課題と考えている。当然予想すべきであったが、現実に取り組んだ際に感じた様々な問題点について、記載する。総括してみると、歩行・睡眠についてはかなり課題が残り、髄液・画像については、中間評価が可能で、今後も継続してデータを蓄積し、解析することにより現在の仮説を検証する余地があると見込める状況になっている。本研究の新規性としては、歩行・睡眠について新たな知見を得る事、或いは有効なアプローチ法を見出すことの方に重点がおかれるべきであったと考えており、その意味で、期間内には消化不足の感が否めない。これに比べて、髄液や画像については既存の研究手法を踏襲し易い状況にあり、単独研究であったが、様々な方面の研究者の方々 (論文共著者としてお名前をいただいております、本文内では謝辞を割愛する) から協力を仰ぐことにより、幸運にも予定以上に今後の研究の方向性を見いだすことができた。しかし、取り組み易い分、同様の手法・仮説での報告は多く、大規模な母集団を対象とした取り組みも多い分野である。ここはやはり、独自性を発揮すべき部分の解析が不十分であったことに反省を込めて、この部分につき先に報告を行う。

歩行：

歩行解析については、予算内で購入が可能なカメラ 2 台で 3 次元のモーションキャプチャが施行できるセットを取りそろえた。これを、病棟で、通常の歩行のビデオ撮影をしていた廊下に架台に設置し、必要な時に引き出せるようにした (施設の関係上、また、自身の動きをとりやすい職場環境の観点からも、カメラを定位置に固定設置はできなかった)。カメラ 2 台の距離をできるだけとれるように三脚を立て、廊下にマーキングしてキャリブレーションを行い、付属の反射フィル

ムを張ったボールを被験者につけて歩行していただいた。本来の歩行時の体の動きをとらえるには、衣服を身体にぴったりと沿った状態にすることが理想的であったが、往来の多い廊下で、高齢の被験者の方にそのような衣服を装着させるわけにもいかず、マーカーの位置の一定性の問題が残った。また、狭い廊下での2カメラでの撮影につき、キャリブレーションの信頼性についての課題も残した。当然ながら、歩行を解析するのであれば、それ相応のスタジオ的環境を確保する必要があるということである。結果的に歩行テストを前後で達成できた方は10名(全体では24撮影)となっている。取得したDATAについては体軸・骨盤の動き等に着眼した解析を目指していたが、マーカー依存した方法では難しいようであり、これを克服する方法で対応を試みている。また、腕ふりなど、抽出しやすい部分に着目した解析を今後検討するとともに、マーカーを装着していない、一次元の通常ビデオ撮影を完了している多くの母集団からも有効なパラメーターが得られないかと考えている。

睡眠：

ベースラインの睡眠障害にては、自覚症状について Epworth Sleep Scale (ESS) /ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) 及びポリソムノグラフィを用いた。ESS については、認知機能低下を背景とし、既に現場をリタイアした・車の運転等することも少ない本疾患の母集団に対し、適切な評価スケールであったかどうか、使用しつつ、悩まされた。PSQI についても同様の問題があったが、少なくとも、夜間頻尿に伴う不眠を取り上げられていると考えられ、本疾患の睡眠障害の尺度としては、幾分有用な印象もあった。ポリソムノグラフィは、更に有用な筈であり、簡易 PSG も併用して、18名の記録を完了した。現時点で、睡眠構築の問題は明らかであるものの、術後短期での睡眠ステージの有意な変化は見出せていない。しかし、睡眠中の自律神経機能等に着眼するなどして、更に検討を詳細に行う必要があると考えている。

画像・髄液：

現時点で解析完了し得られた成果として、睡眠・脳の恒常性維持に関わるとされる L-PGDS の濃度が、iNPH の形態的基準である脳室拡大に付随して重要視されている DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus) と呼ばれる髄液不均等分布の所見と関連していること、また、L-PGDS が低値である程、MRI 所見で評価される白質障害及び前頭葉機能障害が軽度である可能性、また、この物質の濃度が髄液中の神経変性の

マーカーである tau 濃度とよく相関することを確認し、論文として報告したことはひとつの成果として挙げたい。これについては、髄液マーカーの L-PGDS に限った検討を和文として報告、更に、tau 及び amyloid β を加えた検討成果を英文論文として報告した。厳密には、画像の定量評価は不十分な段階での報告であり、今後、髄液不均等分布については volumetry、白質障害については FA・MD 等、より定量性の高い評価法で再度検証する必要がある。また、当初の目論見であった大きなテーマである「加齢とともに変化するヒトの睡眠・歩行のメカニズムに迫ること」については、今後も継続したデータの蓄積と考察が必要であり、価値があると考えている。当面は、解析の不十分な部分につき、引き続き継続検討するとともに、本研究期間を通じて得た、iNPH 及び関連疾患とも言うべき変性疾患の知識や診察法、介護者の抱える問題への取り組み方、MRI 解析手法(FSL 等)や、論文の共著者となっていたいただいた先生方とのつながりを財産とし、次年度以後の研究テーマにもつなげて行きたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. Nishida N, Nagata N, Toda H, Jingami N, Uemura K, Ozaki A, Mase M, Urade Y, Matsumoto S, Iwasaki K, Ishikawa, M: Association of lipocalin-type prostaglandin D synthase with disproportionately enlarged subarachnoid-space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids Barriers CNS 11(9): in press, 2014.
2. 西田南海子, 永田奈々恵, 戸田弘紀, 尾崎彰彦, 松本禎之, 石川正恒, 裏出良博, 岩崎孝一: 髄液中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) 濃度は特発性正常圧水頭症における狭脳梁角、白質障害、前頭葉機能低下と相関する. **脳神経外科ジャーナル** 23(6): 492-498, 2014.

[学会発表](計6件)

1. 西田南海子, 永田奈々恵, 戸田弘紀, 石川正恒, 裏出良博, 岩崎孝一: 髄液中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (LPGDS) 濃度は iNPH における白質障害・円蓋部狭小化に関与する. 第15回日本正常圧水頭症学会(大阪大学コンベンションセンター) 2014.2.1
2. 西田南海子, 永田奈々恵, 戸田弘紀, 石川正恒, 裏出良博, 岩崎孝一: 髄液中リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素 (L-PGDS) はiNPHにおける前頭葉機

- 能低下に關与する. 一般社団法人日本脳神経外科学会 第72回学術総会 (パシフィコ横浜) 2013.10.16-18
3. Namiko Nishida, Nanae Nagata, Hiroki Toda, Masatsune Ishikawa, Yoshihiro Urade, Koichi Iwasaki: Potential role of L-PGDS as a surrogate marker of frontal lobe dysfunction in NPH. Hydrocephalus2013 (Athenaeum Intercontinental Athens Hotel, Athens, Greece) 2013.6.29-7.2
 4. Namiko Nishida, Nanae Nagata, Hiroki Toda, Masatsune Ishikawa, Yoshihiro Urade, Koichi Iwasaki: Potential role of L-PGDS as a surrogate marker of frontal lobe dysfunction in NPH. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia) 2013.6.16-20
 5. Namiko Nishida, Nanae Nagata, Hiroki Toda, Masatsune Ishikawa, Yoshihiro Urade, Koichi Iwasaki: Potential role of L-PGDS as a surrogate marker of frontal lobe dysfunction in NPH. 16th quadrennial meeting of the World Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery (Hotel Nikko Tokyo, Tokyo, Japan) 2013.5.27-30
 6. 西田南海子、永田奈々恵、戸田弘紀、石川正恒、裏出良博、岩崎孝一：髄液中リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (LPGDS) 濃度は iNPH における前頭葉機能低下に關与する. 第 14 回日本正常圧水頭症学会 (東京ステーションコンファレンス) 2012.2.9

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

西田南海子 (NISHIDA, Namiko)

公益財団法人田附興風会・医学研究所第7
研究部・研究員

研究者番号：80450237