

令和元年6月1日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01447

研究課題名(和文) 特発性正常圧水頭症における遂行機能障害 - 新しい検査法の開発と病態機序の解明 -

研究課題名(英文) The development of a new test for executive dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.

研究代表者

菅野 重範 (Kanno, Shigenori)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：00596645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は特発性正常圧水頭症(iNPH)における遂行機能障害の重症度を簡便かつストレスなく評価できるThe test for sustained attention and response suppression (SARS)を開発した。SARSはディスプレイ上に表示される刺激に対して教示した指示通りにスペースキーを押すだけの極めて単純な検査であるが、従来の神経心理検査と同水準で遂行機能障害の重症度を評価することが可能であった。SARSの有用性とSARSと神経画像解析の結果がもたらした知見に関する報告が終了次第、SARSをフリーのPCソフトウェアとして一般公開する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SARSによって算出される反応抑制障害の指標は遂行機能を評価するFrontal assessment battery (FAB)と言語性記憶を評価するAuditory verbal learning test (AVLT)の成績と有意な負の相関を示すことから、iNPHにおける遂行機能障害、言語性記憶障害の背景に反応抑制の障害が深く関連していることが明らかになった。また、iNPHにおける反応抑制の障害は安静時におけるデフォルト・モード・ネットワークの活動低下と両側前頭葉皮質下白質の損傷と強く関連することが明らかになった。

SARSの開発により、iNPHの診療における診断能力の向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed the neuropsychological test for sustained attention and response suppression (SARS), which could simply evaluate severity of executive dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) without psychological stress. Although the subjects in the study were asked only to press the space key according to instruction when the visual stimuli were presented on a display, the SARS could evaluate severity of executive dysfunction in the patients with iNPH with the same accuracy as the standard neuropsychological test, such as the Frontal Assessment Battery. We are going to release the SARS as a free PC software after publishing the manuscript of the study.

研究分野：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：遂行機能障害 特発性正常圧水頭症 神経心理検査 反応抑制 持続性注意

## 1. 研究開始当初の背景

正常圧水頭症 (NPH) は、脳脊髄液 (CSF) 圧が正常であるにもかかわらず脳室が拡大し、歩行障害、認知機能障害、排尿障害の 3 主徴を呈する症候群である。特発性正常圧水頭症 (iNPH) は水頭症の原因となる先行疾患が認められないものとして定義されている。近年日本におけるコホート研究によって、高齢者 (61 歳以上) での iNPH の有病率は 0.51-2.9% と報告され、Alzheimer 病 (AD) やパーキンソン病と並び、iNPH は認知症や歩行障害を呈する高齢者の代表的疾患であることが判明した。iNPH は認知症性疾患のなかでも CSF シャント術によって症状の改善を得ること出来る稀な疾患であり、日本が直面している高齢化社会において iNPH の早期診断は重要な課題である。

iNPH では遂行機能が重度に障害される。本研究の開始以前に研究代表者らは、iNPH 患者における遂行機能障害の重症度を簡便に測定し、従来の神経心理検査よりも iNPH と AD との鑑別を容易にする Counting-backward test (CBT) を開発した。その結果、iNPH 患者では持続性注意と反応抑制 (ある特定の刺激に対する正しい反応を維持するために、誤った反応を抑制する能力) が重度に障害されており、それらは遂行機能を評価する検査の結果に最も影響する因子であることが判明した。その一方、CBT を含めた従来の神経心理検査は、iNPH 患者に施行した場合結果の再現性に乏しく、CBT においてはその簡便さ故に被験者のプライドを傷つけるという問題が浮き彫りになった。

## 2. 研究の目的

上記の背景をもとに、研究代表者らは iNPH 患者の反応抑制と持続性注意の障害を定量的に評価し、かつ従来の神経心理検査よりも簡便かつ成績再現性の高い検査の開発を目指した。成績再現性の高い神経心理検査の存在は、CSF シャント術の適応を決定する上で重要な髄液排除試験において、認知機能の改善があったかどうか正確に把握するために必須である。また、検査の開発においては被験者の心理的ストレスにも配慮した。

更に、神経心理検査の成績と頭部 MRI データを用いた統計画像的アプローチにより、iNPH の遂行機能障害に関連する神経ネットワークの異常が検出されるかどうかを試みた。

本研究の成果により、iNPH 診療における鑑別診断能力、CSF シャント術の効果予測能力が向上し、治療の恩恵を受けられる iNPH 患者が多くなることを期待する。

## 3. 研究の方法

本研究のプロトコルはみやぎ県南中核病院倫理委員会において承認され、ヘルシンキ宣言に従い施行された。

### (1) 研究者参加者

#### iNPH 患者

みやぎ県南中核病院脳神経内科を受診した iNPH 患者 38 名が本研究に参加した。iNPH の臨床診断は神経内科専門医により特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第 2 版に基づいてなされ、CSF シャント術による症状改善は、術後に idiopathic normal pressure hydrocephalus grading scale (iNPHGS) の合計点が 1 点以上低下したものと定義した。上記の iNPH 患者のうち CSF シャント術が施行された患者は 26 名であり、術後 6 ヶ月の時点で症状の改善が得られた iNPH 患者は 20 名だった (以後この 20 名を Definite iNPH 群とする)。

CSF シャントの術式は全例で脳室-腹腔シャント術であった。現時点まで術後に 2 例で慢性硬膜下血腫が認められたが、幸い症状の増悪は認められず、圧可変式バルブの調整のみで硬膜下血腫は消失した。

#### 健常被験者

みやぎ県南中核病院健診センターで脳ドックを受けた健常者 12 名が本研究に参加した。選択基準は 1) 神経疾患と精神疾患の既往、認知機能に影響する内科疾患の既往がないこと、2) 頭部 MRI 上異常所見がないこととした。

#### AD 患者

みやぎ県南中核病院神経内科を受診した AD 患者 24 名が本研究に参加した。AD の臨床診断は神経内科専門医により The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) による Probable AD の診断基準に基づいてなされた。

### (2) 認知機能評価に使用した神経心理検査

#### SARS (The test for sustained attention and response suppression)

反応抑制と持続性注意の障害を簡便に評価する PC ソフトウェアである (研究代表者が作成) SARS は 2 つの課題からなる。

1) 赤丸課題：PCのディスプレイ中央に赤丸、もしくは青丸がランダムに呈示される。呈示時間は0.2秒であり、呈示間隔は2~3秒の間で変動する。被験者は赤丸が出たときのみPCのスペースキーを出来るだけ速く押すように教示された(各40回ずつ)。

2) 青丸課題：赤丸課題と同様の条件で赤丸と青丸が呈示されるが、この課題では青丸が出たときのみスペースキーを出来るだけ速く押すように被験者は教示された。

持続性注意障害の指標(SADI)と反応抑制障害の指標(RSDI)は以下の数式で算出した。

SDRT = 赤丸課題でスペースキーを押した際の反応時間(ミリ秒、正答のみ採用)の標準偏差

SDBT = 青丸課題でスペースキーを押した際の反応時間(ミリ秒、正答のみ採用)の標準偏差

$SADI = (SDRT / \text{赤丸課題の正答数}) \times 100$

$RSDI = (SDBT / \text{青丸課題の正答数}) \times 100$

どちらの指標においても高値であるほど障害が重度となる。

Mini-Mental State Examination (MMSE)：認知機能の各側面を簡便に評価できる妥当性の高い従来検査である。総点数を全般的な認知機能障害の重症度の指標として用いた。

Frontal Assessment Battery (FAB)：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにて推奨されている検査であり、遂行機能を簡便かつ多面的に評価し、妥当性が証明されている検査である。総得点を遂行機能障害の重症度の指標として用いた。

Auditory verbal learning test (AVLT)：言語性の記憶能力を定量的に評価できる検査である。即時再生の成績(5回施行の合計数)を即時記憶の指標、遅延再生の成績を近時記憶の指標とした。

iNPHにおいて上記の神経心理検査は髄液排除試験、かつCSFシャント術前に2回(2~3日間隔)施行した。検査終了後に、SARSの施行が不快だったかどうか被験者に質問した。

### (3) 頭部MRI検査

GE Signa 3Tを使用して以下の画像データを得た。

解剖画像

1mm-isotropic voxelのThree-dimensional spoiled gradient echo imaging(3D-SPGR)データを得た。このデータは各被験者の安静時機能的MRIデータを標準脳の座標に変換する際に使用した。

安静時機能的MRI

被験者には閉眼の状態でも極力動かず、かつ何も考えないように教示し、T2\*画像(echo-planar imaging (EPI))データを得た。全脳データの撮像回数は144回であり、撮像時間は約6分である。データの解析には最初の4回分のデータを使用せず、残りの140回分のデータを使用した。Oxford Centre for Functional MRI of the Brainより提供されている脳MRI解析ソフトであるFSLを使用し、安静時脳内ネットワークとして観察し得るデフォルト・モード・ネットワーク(DMN)、小脳ネットワーク、顕著性ネットワーク、左右の前頭頭頂ネットワーク、基底核ネットワーク、感覚運動ネットワークそれぞれの機能的結合性を表す脳マップを被験者毎に作成した。

拡散テンソル画像

30軸の傾斜磁場による拡散強調画像(EPI)とb0画像のデータを得た。FSLを用いて脳白質の構造完全性を表すFractional anisotropy (FA)マップを被験者毎に作成した。

iNPH患者において上記の検査は髄液排除試験、かつCSFシャント術前に施行した

## 4. 研究成果

### (1) SARSの有用性

SARSによって算出されるSADIとRSDIは、健常被験者群と比較しDefinite iNPH患者群において有意に高値であった。残念ながらSADIの再現性は従来の神経心理検査と比較し不良であり、かつ従来の神経心理検査の成績との間に有意な相関が認められなかったが、RSDIの再現性は従来の神経心理検査と同等であり、FABの総得点との間に有意かつ強い相関が認められた。また、RSDIはAVLTの即時再生と遅延再生の成績との間にも有意かつ中等度の相関が認められた。幸いSARSの施行を不快に思った被験者は一人もいなかった。

以上の結果から、SARSは簡便にiNPH患者における遂行機能障害の重症度を測定できることが実証された。また、iNPH患者では遂行機能障害のみならず記憶障害においても反応抑制の障害が関与しているという新たな知見を得ることもできた。残念ながら、SARSは従来の神経心理検査より成績再現性が高いとは言えなかったが、被験者に不快感を与えずに認知機能の評価することが出来る美点を持つことが判明した

SARSは学会発表と学術論文の形で報告した後に、PCソフトウェアとして一般公開する予定である。

### (2) iNPH患者における反応抑制障害の重症度と関連する安静時脳内ネットワークと大脳白質障害

Definite iNPH患者においてRSDIとDMNの機能的結合性との間に有意な負の相関が認められた。この結果から、iNPH患者では反応抑制障害が重度であるほど、安静時におけるDMNの活動が低下していることが明らかになった。内観、内省の創発、他の脳内ネットワークの制御に関与

していると考えられている DMN の機能低下が、iNPH 患者における反応抑制障害や遂行機能障害の増悪因子である可能性が示唆された。

また、iNPH 患者において RSDI と両側前頭前野の皮質下白質の構造完全性との間に有意な負の相関が認められた。従って、iNPH 患者では前頭前野の機能低下や同部位と他の脳領域との間にある情報伝達の障害によって反応抑制障害や遂行機能障害が出現、増悪するのかもしれない。

### (3) SARS による iNPH と AD の鑑別診断

現時点までのデータ解析の結果、SARS は以前研究代表者が開発した CBT とほぼ同等に iNPH と AD を鑑別できることが予想されているが、Definite iNPH 患者群における認知機能障害の重症度が AD 患者群と比較して軽い傾向が認められている (MMSE の成績で判定)。両患者群の間で成績を比較する上で認知機能障害の重症度や年齢などを含めた背景因子の統制が可能となるまで、AD 患者の研究参加を現在募っている状態である。

### (4) SARS による CSF シヤント術の予後予測

現時点まで本研究に参加した iNPH 患者において、CSF シヤント術後に症状の改善が認められなかった症例数が 6 と少ないこともあり、SARS を含めた神経心理検査における術後の予後予測能力を評価するのが困難な状態である。今後も本研究を継続する予定であり、CSF シヤント術が奏功しなかった症例数が 10 に及んだ時点で検証を開始する予定である。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

Shigenori Kanno, Makoto Saito, Tomohito Kashinoura Yoshiyuki Nishio, Osamu Iizuka, Hirokazu Kikuchi, Masahito Takagi, Masaki Iwasaki, Shoki Takahashi, Etsuro Mori, A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistic study, *Fluids and Barriers of the CNS*, 査読有, 14, 2017, 1-14

Toru Baba, Shigenori Kanno, Tomomi Shijyo, Yoshiyuki Nishio, Osamu Iizuka, Naoto Kamimura, Tomonori Ishii, Etsuro Mori, Callosal disconnection syndrome associated with relapsing polychondritis, *Internal Medicine*, 査読有, 55, 2016, 1191-1193  
DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5345  
DOI: 10.1186/s12987-016-0048-8

Yasuyuki Mamiya, Yoshiyuki Nishio, Hiroyuki Watanabe, Kayoko Yokoi, Makoto Uchiyama, Toru baba, Osamu Iizuka, Shigenori Kanno, Naoto Kamimura, Hiroaki Kazui, Mamoru Hashimoto, Manabu Ikeda, Chieko Takeshita, Tatsuo Shimomura, Etsuro Mori, The pareidolia test: a simple neuropsychological test measuring visual hallucination-like illusion, *PLoS one*, 査読有, 11, 2016, 1-13  
DOI: 10.1371/journal.pone.0154713

### 〔学会発表〕(計7件)

菅野重範, 小川薫一, 佐藤一志, 工藤貴弘, 荒井啓晶, 大友智, 渋谷聡, 鈴木匡子, 特発性正常圧水頭症の重症度に関連した安静時脳内ネットワークに関する検証, 第 60 回日本神経学会学術大会, 2019

菅野重範, 成田渉, 小林絵礼奈, 鈴木匡子, 豊島正子, 渋谷聡, 菊池寛昭, 特発性正常圧水頭症における持続性注意と反応抑制の障害, 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 2018

小林絵礼奈, 成田渉, 森田亜由美, 柿沼一雄, 齋藤裕美子, 川上暢子, 飯塚統, 菅野重範, 鈴木匡子, 原発性進行性失語症を呈したレビー小体型認知症の 1 例, 第 102 回日本神経学会東北地方会, 2018

菅野重範, 森悦朗, Preoperative thalamic volume predicts shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus, 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018

菅野重範, 大嶋龍司, 望月廣, 渋谷聡, L-DOPA の投与中止によりカタトニアが改善したパーキンソン病の 1 例, 第 100 回日本神経学会東北地方会, 2017

Shigenori Kanno, Etsuro Mori, Preoperative evaluation of thalamic volume might predict shunt responsiveness in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Hydrocephalus* 2017, 2017

Shigenori Kanno, A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus, XXIII World Congress of Neurology, 2017

### 〔図書〕(計1件)

平山和美 他, 中外医学社, 高次脳機能障害の理解と診察, 2017

## 6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名：荒井 啓晶

ローマ字氏名：(Hiroaki Arai)

研究協力者氏名：渋谷 聡

ローマ字氏名：(Satoshi Shibuya)

研究協力者氏名：菊池 寛昭

ローマ字氏名：(Hiroaki Kikuchi)

研究協力者氏名：豊島 正子

ローマ字氏名：(Masako Toyoshima)

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。