

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591710

研究課題名(和文)特発性正常圧水頭症に対する手術効果の予測に関する研究

研究課題名(英文)The study on prediction of the operation on idiopathic normal pressure hydrocephalus

研究代表者

吉山 顕次(Yoshiyama, Kenji)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20426498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：特発性正常圧水頭症(idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH)はシャント手術により症状が改善するが、すべての患者が手術で改善するわけではない。そのため、脳脊髄液排除試験が手術の効果予測に用いられるが、侵襲的な方法であり、また手術の効果を完全に予測することは難しい。本研究にて、非侵襲的な脳機能検査である頭部MRIによる形態の特徴や脳波検査によるパワーバリエーション解析によりiNPH患者に対するシャント手術効果予測がある程度可能であることを示した。また、シャント手術によりiNPH患者の精神症状や介護負担が改善することも示した。

研究成果の概要(英文)：The symptoms of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) can be reversed by shunt operation, while the symptoms of all patients with iNPH are not reversed. The cerebrospinal fluid (CSF) tap test is effective for prediction of shunt operation. However, CSF tap test is invasive and could not be complete prediction. In this study, we indicate that the association between the degree of deformation of the brain from MRI, which is noninvasive, before shunt operation and improvement of gait and cognitive impairment after shunt operation. We also indicate that Neuronal Activity Topography analysis, which calculates normalized power variance of electroencephalogram and is also noninvasive, could be prediction of shunt operation. And we indicate the effect of shunt operation on neuropsychiatric symptoms and care burden in patients with iNPH.

研究分野：神経心理学

キーワード：特発性正常圧水頭症 シャント手術 脳波 形態画像

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、高齢者において、明らかな先行疾患がなく、認知機能障害、歩行障害、排尿障害をきたす緩徐進行性の疾患であり、治療可能な認知症とされている。しかしながら、手術無効例が存在するため、手術の効果を予測することが重要である。現在のところ、脳脊髄液排除試験が最も手術の効果を予測するのに有用であると考えられている。脳脊髄液排除試験は、脳脊髄液排除の前後で、iNPH の臨床症状の改善を評価する検査であり、少量短期間排除と大量長期間排除とに大別される。少量短期間排除は通常タップテストと呼ばれ、排除は一回であることが多い。大量長期間排除は通常ドレナージテストと呼ばれ、3 から 5 日間、カテーテルが留置される。手術効果予測能に関して、ドレナージテストの方がタップテストよりも感度、特異度ともに高い傾向にあるが、ドレナージテストの方が浸襲は大きい。しかしながら、標準的な評価法はいまだなく、これらの検査で完全な手術効果予測は難しい。また、実際に臨床症状は変動があり、限られた状況で正確な評価を行うことは困難である。一方、臨床症状以外に頭部 MRI を用いた評価を行った研究もあるが、十分に確立されていない。

近年、脳画像の解析方法が進歩し、頭部 MRI 画像の標準化の精度を上げる DARTEL という方法や、voxel-based morphometry (VBM) という脳全体を自動的に形態解析する方法、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) という脳白質神経線維の状態を評価する方法など、画像検査データをより詳細に解析する方法が確立されている。また、安静時脳活動のゆらぎから脳の大域的ネットワーク活動を抽出することが、安静時 fMRI により可能となった。脳磁図においても、時間的変動を解析する temporal variability analysis という新しい解析法が見出されている。さらに iNPH に対する脳脊髄液のバイオマーカーの検索が、メタボノミクス解析を用いることで可能となっている。これらの方法を利用することで、より詳細に iNPH に特異的な解剖学的所見や脳脊髄液所見を得ることが出来るようになり、これらのことが、より正確な手術効果の予測に役立つことが期待できる。

2. 研究の目的

iNPH は、上記のように、手術によりその症状である認知機能低下や歩行障害、尿失禁が改善する事が期待できる疾患で、手術の効果を予測するため、脳脊髄液排除試験が広く行われているが、完全に手術の効果を予測することは難しい。本研究において、iNPH の患者に対し、脳機能画像、神経生理学的検査を用

いて、手術効果をより正確に予測することが可能かどうかを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 臨床診断にて、possible iNPH と診断され、タップテストを施行する患者 16 名を対象とし、当院で従来行っているタップテストと並行し、頭部 MRI 画像を用いて iNPH の特徴である、高位円蓋部の狭小化とシルビウス裂および脳室の開大を頭部 MRI 画像より定量的に測定した。そして、高位円蓋部の脳脊髄液の体積 (the subarachnoid space at high convexity/midline areas: vHCM) とシルビウス裂および脳室の体積 (the cerebrospinal fluid volume in the ventricles/sylvian fissure: vVS) の比、vVS/vHCM を計算し、手術による認知機能や歩行機能の改善との相関を調べた。

(2) 24 名の iNPH 患者を脳脊髄液排除や手術による改善群 11 名と非改善群 13 名に分け、脳波について、規格化パワーバリエーション (Normalized power variance: NPV) 解析を行い、脳脊髄液排除前後での、NPV 値の変化量と脳機能の変化を検討し、シャント手術の効果予測がどの程度可能か調べた。

(3) iNPH 患者のシャント手術による改善群 9 名と非改善群 9 名について、シャント手術前の脳波を用いて手術の効果を予想できるかを調べた。

(4) シャント手術により症状が改善した iNPH 患者 11 名について、脳脊髄液排除前後での Timed Up and Go Test を繰り返し施行した時の特徴を調べた。

(5) シャント手術を受け、手術 3 ヶ月間の経過観察を行った 22 名の iNPH 患者について、精神症状や介護負担がどのように変化するかを、Neuropsychiatric Inventory (NPI) と Zarit Burden Interview (ZBI) を手術後と手術後 3 ヶ月に用いて精神症状と介護負担を評価し、これらの変化およびこれらの 2 つの変化と認知機能障害、歩行障害、排尿障害の手術後と手術後 3 ヶ月の変化の関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 16 名の iNPH 患者の手術前の vVS/vHCM 比は、前頭葉機能を反映する、Frontal Assessment Battery や Trail Making Test A と有意に負の相関を示し、歩行にかかる時間とも有意に負の相関を示した。また、vVS/vHCM 比の手術による変化は、歩行にかかる時間の改善と有意に相関した。以上より、iNPH による脳の変形が小さいほど、手術により症状が良く改善することが明らかとなった。

(2) 改善群において、脳脊髄液排除前と比べ、

脳脊髄液排除後に 帯域の NPV 値の有意な減少が内側前頭葉で見られた。非改善群において、脳脊髄液排除前と比べ、脳脊髄液排除後に 帯域の NPV 値の有意な減少が背外側前頭前皮質で見られた。また、24 名の患者において、 帯域の NPV 値の脳脊髄液排除前後の変化について、左背側前頭葉での変化と脳脊髄液排除による歩容の改善、右前頭前野前部および左背外側前頭前皮質での変化と脳脊髄液排除による歩行速度の改善、内側前頭葉での変化と脳脊髄液排除による歩行速度の改善、右背外側前頭前皮質での変化と脳脊髄液排除による WMS-R の精神統制の改善、の各々に有意な相関が見られた。さらに、内側前頭葉および左背側前頭葉における 帯域の NPV 値の脳脊髄液排除前後の変化を用いて、シャント手術効果予測を行ったところ、陽性予想率は 100%、陰性予想率は 66%であった。このことから、シャント手術の結果を非侵襲的に予測することに脳波が有用であることが示唆された。

(3) 脳波上、ベータ NPV の値が、右前頭前野前方、右側頭部および右後頭部において、非改善群に比べ、改善群で有意に高値であった。さらに、これらの部位のベータ NPV 値を用いて、シャント手術の効果の陽性的中率 80%、陰性的中率 88%で判別できた。このことから、脳波 NAT 解析は、シャント手術効果予測に有用である可能性が示唆された。

(4) シャント手術で症状が改善した患者は、脳脊髄液排除試験前後での Timed Up and Go Test を繰り返し施行したときの標準偏差と最速値が有意に改善しており、かつこの 2 つの変化は有意に相関していた。このことから、脳脊髄液排除試験前後で歩行のばらつきが少なくなれば、シャント手術により症状が改善する可能性があることが示唆された。

(5) NPI の合計点、アパシーの得点、うつ得点は手術の後で有意に改善した。NPI の合計点、アパシーの得点、脱抑制の得点、易刺激性の得点の術後 3 ヶ月の改善は ZBI の術後 3 ヶ月の得点の改善と有意に正の相関が見られた。アパシーの得点の改善は前頭葉機能を評価する Frontal Assessment Battery の術後 3 ヶ月の改善と有意に相関した。以上より、シャント手術は iNPH の認知機能障害、歩行障害、排尿障害の改善のみならず、精神症状の改善にも効果があり、精神症状の改善は iNPH 患者の介護負担の軽減にもつながることを明らかにした。

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 8 件)

(1) Kanemoto H, Kazui H, Suzuki Y, Sato S,

Kishima H, Yoshimine T, Yoshiyama K. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neuro Sci. 査読有, 361, 2016, 206-12

DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.001

(2) 吉山顕次、数井裕光 正常圧水頭症 認知症の最新医療、査読無、5, 2015, 194-8

(3) 吉山顕次、数井裕光、武田雅俊 認知症疾患医療センターにおける特発性正常圧水頭症診療の現状 Brain and Nerve、査読有、67, 2015, 1139-45

DOI: 10.11477/mf.1416200273

(4) Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Katsimichas T, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Kanemoto H, Yoshida T, Nomura K, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Noninvasive prediction of shunt operation outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Sci Rep. 査読有, 5, 2015, 1-5

DOI: 10.1038/srep07775

(5) Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Yoshiyama K, Yoshida T, Shimizu Y, Nomura K, Iwase M, Takeda M. EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. Neuroimage Clin. 査読有, 3, 2013, 522-30

DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.009

(6) Wada T, Kazui H, Yamamoto D, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshida T, Yoshiyama K, Yamashita F, Kishima H, Yoshimine T, Takeda M. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal hydrocephalus. Psychogeriatrics 査読有, 13, 2013, 41-8

DOI: 10.1111/psyg.12001

(7) Yamamoto D, Kazui H, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshiyama K, Yoshida T, Kishima H, Yamashita F, Yoshimine T, Takeda M. Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement of clinical symptoms in patients with normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord. 査読有, 35, 2013, 197-207

DOI: 10.1159/000347147

〔学会発表〕(計 13 件)

数井裕光 Definite iNPH における術前の CSF 中のアルツハイマー病バイオマーカー値とシャント術 3 ヶ月後の歩行・認知の改善との関係 第 8 回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会 2015 年 11 月 22 日 東京

Kazui H Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of cognition and gait after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2015 2015 年 9 月 18 日~21 日 Banff Canada

Kanemoto H Association between apathy and regional cerebral blood flow in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2015 2015 年 9 月 18 日~21 日 Banff Canada

Azuma S Longitudinal observation of 4 patients with preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2015 2015 年 9 月 18 日~21 日 Banff Canada

Kanemoto H Effect of lumboperitoneal shunt on neuropsychiatric symptoms in the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2014 2014 年 9 月 6 日~8 日 Bristol U.K.

Suzuki Y Variability of functional mobility in patients with idiopathic normal hydrocephalus and its influence on the gait assessment. Hydrocephalus 2014 2014 年 9 月 6 日~8 日 Bristol U.K.

Aoki Y EEG analysis using Neural Activity Topography in iNPH patients before and after CSF Tapping. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013 年 6 月 23 日~27 日 Kyoto

Kazui H Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement in cognition and gait in idiopathic pressure hydrocephalus. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013 年 6 月 23 日~27 日 Kyoto

Wada T Reversibility of brain morphology after operation and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013 年 6 月 23 日~27 日 Kyoto

Nomura K Time course of improvement of cognitive and walking performances after transient cerebrospinal fluid tapping in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2012 2012 年 10 月 19 日~22 日 Kyoto

Wada T Reversibility of brain after shunt operation and preoperative clinical symptoms in idiopathic normal pressure

hydrocephalus. Hydrocephalus 2012 2012 年 10 月 19 日~22 日 Kyoto

Yamamoto D Association between the brain deformation and the improvement of clinical symptoms after shunt operation in idiopathic normal hydrocephalus. Hydrocephalus 2012 2012 年 10 月 19 日~22 日 Kyoto

〔図書〕(計 1 件)

(1) 吉山顕次、数井裕光、金芳堂、特発性正常圧水頭症の診療、2014、224

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉山 顕次 (YOSHIYAMA KENJI)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20426498

(2) 研究分担者

工藤 喬 (KUDO TAKASHI)
大阪大学・保健センター・教授
研究者番号：10273632

(3) 連携研究者

渡邊 嘉之 (WATANABE YOSHIYUKI)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20362733