

# iNPH Now

idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

【レポート】2014年6月7日 メルパルク京都にて

## 第9回関西iNPHセミナー 特別講演

### 認知症の画像診断(AD、DLB、iNPH)：ドパミントランスポータスキャンの有用性

演者：井関 栄三 先生 (順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター PET-CT認知症研究センター)



#### 認知症疾患の診断における機能画像所見の役割

アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症(VaD)、iNPHといった認知症疾患の治療法は疾患ごとに異なり、またこれらの疾患同士の併存症例も少なくないため、正確な診断や鑑別が重要です。さらに早期の治療開始によって症状の改善や良好な予後が得られる場合もあるため、軽度認知障害(MCI)段階でのMCI due to AD、MCI due to DLB、といった早期診断が望まれます。

認知症疾患の診断は、認知機能、運動機能、自律神経症状に関する所見のほか、頭部CT、MRIといった形態画像所見やFDG-PET、SPECT、MIBG心筋シンチグラフィなどの機能画像所見に基づいて行われます。また、今年からは、ダットスキャン®静注を用いた機能画像診断(DaTscan)による黒質線条体のドパミン神経脱落の直接的な評価も可能になりました(コラム参照)。

#### DaTscanによるPD、DLBの鑑別・早期診断

パーキンソン病(PD)やDLBの症例では、DaTscanにおいて被殻から始まって尾状核へと線条体シグナルの低下がみられます。シグナル強度を「Specific Binding Ratio(SBR)」として数値化し、健常例でのSBR=4~4.5を基準にPDやDLBなど黒質線条体路障害をもつ疾患ともたない神経疾患との鑑別法として使用しています。

当院では、DLBの診断に関して、パーキンソニズムの発現やMIBG心筋シンチグラフィ所見で異常がみられない早期から、DaTscanで軽度から重度のシグナル低下を検出することができ(図1)、他の所見と併せてprobable DLB、MCI due to DLBといった早期診断を行っています。また、パーキンソニズムの基準を満たさないごく軽微な筋のこばりといった症状の場合でもSBRの低下を認める症例もあり、SBRが将来的な症状顕在化の予測指標となる可能性も示唆されます。

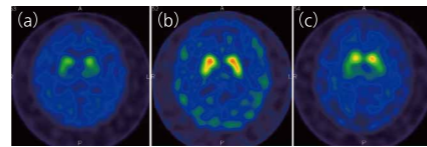


図1. DaTscanによるDLBの早期診断例  
(a)probable DLB: SBR=0.84. MIBG心筋シンチグラフィ所見では初期、後期ともにMIBG集積低下。軽度のパーキンソニズムの発現。  
(b)probable DLB: SBR=2.58. MIBG集積ほとんど低下なし。軽度のパーキンソニズムの発現。  
(c)MCI due to DLB: SBR=3.23. 初期、後期ともにMIBG集積低下。パーキンソニズムの発現はなし。

#### iNPHの併存疾患同定におけるDaTscanの有用性

当院では、iNPHにおける認知症疾患併存の可能性を検討する際にもDaTscanを使用しています。たとえばシャント術後も歩行障害の悪化がみられるiNPH診断例では、DaTscanの顕著なシグナル低下(SBR=0.84:図2)、および他の所見を総合して、probable DLBを併存疾患として同定しました。この症例ではMIBG心筋シンチグラフィでの異常所見は認められませんが、併存するDLBをDaTscanにより同定できたため、歩行障害に対する早期の薬物療法が可能となっています。

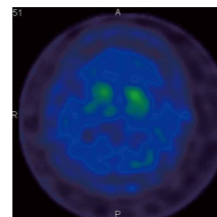


図2. iNPH+DLB例のDaTscan像

この症例ではMIBG心筋シンチグラフィでの異常所見は認められませんが、併存するDLBをDaTscanにより同定できたため、歩行障害に対する早期の薬物療法が可能となっています。

iNPHの併存疾患として、報告の多いADのほかDLBもしばしば認められ、またDLB自体にもアルツハイマー病理を合併する症例が頻りに認められます。これらの認知症疾患は、単に「合併症」、「comorbidity(併存症)」としてではなく、何らかの病態機序の関連をもって発症する可能性も考えられます。今後、認知症疾患の病態機序とそれらの間の関連性について、興味深い知見が得られることを期待します。

iNPHの併存疾患として、報告の多いADのほかDLBもしばしば認められ、またDLB自体にもアルツハイマー病理を合併する症例が頻りに認められます。これらの認知症疾患は、単に「合併症」、「comorbidity(併存症)」としてではなく、何らかの病態機序の関連をもって発症する可能性も考えられます。今後、認知症疾患の病態機序とそれらの間の関連性について、興味深い知見が得られることを期待します。

# 「レポート」 第6回名古屋iNPHセミナー 超高齢社会における 特発性正常圧水頭症 研究と診療の重要性

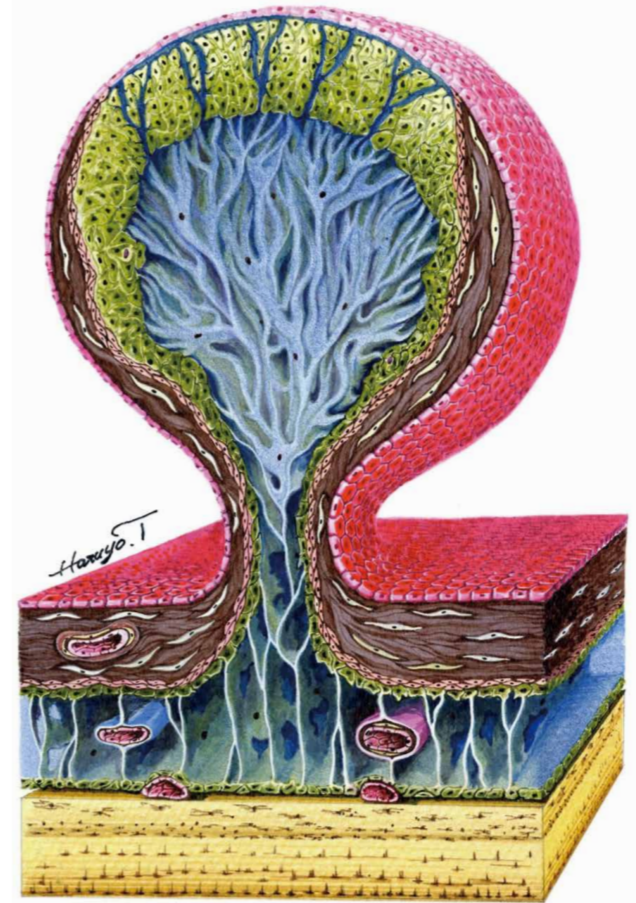


2014年7月26日 愛知県産業労働センター ウィンクあいちにて

## iNPHの病理解明に迫る 髄液循環・吸収動態の最新知見

世話人 若林 俊彦 先生(名古屋大学脳神経外科 教授) / 祖父江 元 先生(名古屋大学神経内科 教授)

7月26日、愛知県産業労働センターウィンクあいちにて第6回名古屋iNPHセミナーが開催され、iNPHの病理解明の基礎として近年注目されている、髄液の循環・吸収動態に関する最新知見をめぐり、議論が交わされた。福井県立病院の木多真也先生は、脳実質内の動脈周囲を血流と逆方向に流れるリンパ排水路が髄液の排出を担うという説と、それに基づくiNPH発症機序についての考察を発表された。一方、



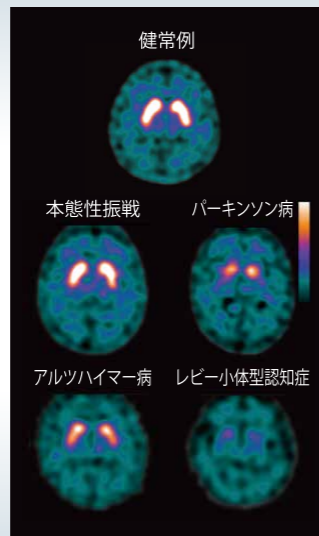
ヒトのクモ膜顆粒の微細構造。クモ膜下腔内の脳脊髄液が顆粒先端の硬膜が途切れた部分を通り、上矢状静脈洞へ流入する静脈血中に排出されると考えられる。(木多真也先生 提供)

京都府立医科大学の徳田隆彦先生は、静脈周囲腔を経路として間質液が排出されるというもうひとつの説を紹介された。

このほか6月7日の第9回関西iNPHセミナーから、認知症疾患の鑑別や早期診断における、新しい診断薬ダットスキャン®静注を用いた機能画像診断の有用性を考察された、順天堂大学の井関栄三先生の発表を紹介する。

#### ダットスキャン®静注による ドパミントランスポーターイメージング

黒質線条体ドパミン神経の終末部に局在し、ドパミンの再取り込みを担うドパミントランスポーター(DaT)は、pre synapticに異常がある疾患で減少します。ダットスキャン®静注は放射性的脳疾患診断薬で、DaT分布の可視化により黒質線条体ドパミン神経脱落の有無を確認できます(健常例および各疾患例での典型的な画像：右記画像)。「効能又は効果」は、「パーキンソン症候群およびレビー小体型認知症の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ」となっています。iNPHの診断では、3主徴の中でも特に歩行障害について、パーキンソン症候群(パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など)やレビー小体型認知症との鑑別、もしくはそれらの併存を確認する上で、有用性が期待されます。(日本メジフィジックス株式会社)



発行  
CODMAN NEURO  
DePuySynthes People inspired  
ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社  
デピュー・シンセス・ジャパン コッドマン&CMF事業部  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3丁目5番2号 TEL.03-4411-7912  
http://www.codman.jp

【教育講演 ①】

## 髄液の循環・吸収機構の新たな仮説： 異常蛋白蓄積病との重複病理を含めて

演者：木多 真也 先生（福井県立病院脳神経外科 部長）



### 動脈周囲のリンパ排水路からのISF排出

頭蓋内腔・脊髄腔の中で髄液(CSF)と間質液(ISF)は一定の総量を保った同一のコンパートメントを成し、心拍動や呼吸の影響による動的な挙動を示しながらCSF：ISF＝約1：2の容量構成比率で存在しています。CSFの吸収経路として従来注目されてきたのが、クモ膜顆粒(クモ膜絨毛)です。クモ膜顆粒は、上矢状静脈洞に側方から流入する外側裂孔内にクモ膜下腔から多数突出する構造体で、頭頂部に集中して分布します。クモ膜下腔内のCSFは、顆粒先端の硬膜が途切れた部分を通り、静脈血内に排出されると考えられます。

ただ実際には、CSF吸収は①クモ膜顆粒のほか、②脈絡叢、③毛細血管(脳表・脳実質)、④脳・脊髄神経周囲、⑤嗅神経周囲～頸部リンパ節といった複数の経路が担っています。各経路がCSF吸収に寄与する相対的割合は心拍動や呼吸によって瞬時に変動するほか、加齢によっても変化すると考えられます。

成分として各種代謝産物を含むISFの吸収経路に関しては、低分子量の物質が水と一緒に毛細血管から吸収されるのに対し、高分子量や不溶性の物質はリンパ排水路から排出されると考えられます。ただし脳内にはリンパ管が分布していません。相当するシステムとして機能すると考えられるのが、脳実質内からクモ膜下腔内を走行する動脈の周囲に形成される血管周囲腔で、これは最終的に頸部リンパ節に到達します。脳動脈は発生時、クモ膜下腔内の血管網を形成してから脳実質内へと穿通していきます。その際、皮質の深さまでは脳表から連続する軟膜を伴って進入するため、クモ膜下腔から脳皮質内まで動脈周囲に軟膜の鞘が形成され、血管周囲腔を成します。

ただし、ヒト剖検脳で血管周囲腔を透過電子顕微鏡により観察すると、free spaceとしての血管周囲腔はクモ膜下腔から脳表軟膜下腔、脳皮質内へと入るにつれて狭小となり、脳皮質内ではほぼfree spaceが失われます。ISF中の溶解分子の排出経路を調べるため、実験動物の脳実質内に投与した蛍光標識デキストランの挙動を追跡した研究では、デキストランが毛細血管か

ら動脈に向かって血管基底膜内を通過していくことが示されました。こうした知見から、血管周囲腔のリンパ排水路では、ISFとその溶解分子が脳実質内を拡散移動して毛細血管の基底膜に到達した後、血管基底膜内を動脈に沿って脳表に向かって流れることで排出されると考えられています。毛細血管から動脈に向かって血管が太くなるにつれ、ISFと溶解分子は中膜の平滑筋細胞間隙を走行する基底膜内を通過します。

### 弾性動脈の硬化とAD発症・進行機序の関連

CSFとISFは、以上のように静脈血やリンパ排水路への各種の排出経路を持つ一方で①脳室上衣、②脳表軟膜、③クモ膜下腔内を走行する動脈の血管周囲腔を成す軟膜、の3ヵ所で両方向性の交通を有します。このCSF・ISFの交通性を背景に、それらの排出機構の障害を共通の病理ととらえることで、iNPHやそのcomorbidityであるアルツハイマー病(AD)、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)などの疾患の発症・進行メカニズムを理解できる可能性があると考えています。

ADやCAAの原因物質であるアミロイドβ(Aβ)は、脳実質内～クモ膜下腔の動脈を囲む血管周囲腔からのリンパ排水路を通じて排出されます。ADやCAAでは、動脈の血管基底膜にAβが沈着・蓄積して排水路を詰まらせ、排出機構が障害されますが、その背景に、血管系の老化に伴う弾性動脈の硬化の影響があると考えられます(図)。

弾性動脈が硬化すると血管壁の拡張性が失われ、心拍動による拍動流が非拍動化・定速流化されずに末梢血流まで到達します。加えて、血管壁を伝わる脈波伝播の速度が上昇するとともに脈波反射の帰来も早期化する影響で、心収縮期が延長し心拡張期は短縮します。一方、動脈周囲のリンパ排水路におけるリンパ流は、脈波反射により駆出されることで動脈血流と逆方向に流れると考えられていますが、心拍動による動脈径の変動に伴い、血管周囲腔が収縮・拡張することでリンパ流量が増減すると考えられます。このため心収縮期延長・拡張期短縮はリンパ流量減少をもたらす、動脈周囲のリンパ排水路による排

出機能を低下させ、結果的にADやCAAの発症・進行につながると考えられます。

### 他の認知疾患とiNPHの重複病理解明の重要性

iNPHの発症機序についても、老化に伴う弾性動脈の硬化が原因となってCSF・ISFの挙動が停滞し、脳室拡大に至るという「hydrodynamic theory」がGreitzらにより提唱されています(図)。健康脳ではウィリス動脈輪の拍動が駆動するCSFの挙動に伴い、脳室が心拍動と一致した拡大・縮小を繰り返していますが、動脈が硬化して血管の拍動が失われるとCSFの挙動が停滞し、脳室容積の変動も減少すると考えられます。弾性動脈の硬化は一方で、末梢血流の拍動化により細動脈圧・毛細血管圧を上昇させることで脳組織圧亢進をもたらす、脳室と脳表の拍動性圧較差が形成される結果、徐々に脳室拡大を引き起こすと考えられます。この圧較差は、脳室上衣を介した脳実質中のISFと脳室中のCSFとの交通を妨げてISFの挙動を停滞させることにより、ISFとCSFの慢性的な増加、さらには脳室拡大をもたらすiNPH発症に至ると考えられます。

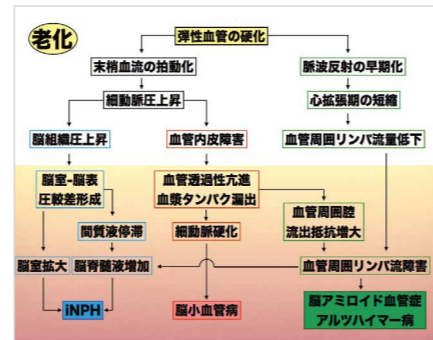


図. 弾性血管の硬化を重複病理ととらえたiNPH、脳小血管病、AD・CAAの発症機序

iNPHをめぐるのはシャント手術不応や術後の症状悪化といった未解決の臨床課題がありますが、iNPHのみに着目しても的確な病態理解は困難と思われる。ADや脳小血管病など、認知障害をもたらす他の疾患と重複する病理の解明を進めることが重要と考えています。

【教育講演 ②】

## iNPH：神経内科診療における問題点と解決法

演者：徳田 隆彦 先生(京都府立医科大学分子脳病態解析学 教授)



### 従来のCSF吸収仮説の矛盾点

iNPHは脳脊髄液(CSF)の吸収障害に起因した疾患ですが、CSFの循環・吸収動態は未だ不明点が多く、その解明はiNPH研究の課題の1つです。

従来CSFは、脈絡叢において1日約500mL産生されて、側脳室から第三脳室、第四脳室、脊髄クモ膜下腔へと一方向に流れ、最終的には脳表のクモ膜顆粒から静脈内へと吸収されると考えられてきました(「bulk flow theory」)。脳室とクモ膜下腔のCSF量が約135mLであることから、CSFは1日に3～4回入れ替わるというのが定説でした。しかしながら、①クモ膜下出血の際に見られるxanthochromiaが2～4週間も継続することや、②タップテストによるわずか30mLのCSF排除でiNPH症状の改善効果が1週間以上続くこと、③急性期脳梗塞により上昇したCSF内の総タウ濃度が正常化するまでに、3～5ヵ月も要することなど、従来のCSF吸収仮説では説明がつかない事象があり、矛盾が指摘されていました。

### CSF循環・吸収にまつわる新たな知見

このような状況の中、CSF循環・吸収に関わる新たな知見が、近年、相次いで報告されました。山田晋也先生らは、水分子自体を標識してその挙動を観察するtime-SLIP法を用いてCSF動態を調べ、CSFの流動はシルビウス裂の近傍付近までしかみられず、頭頂部ではほぼ認められないことを報告しました<sup>1)</sup>。この結果からは、シルビウス裂から頭頂部へと向かう明らかなCSF循環は、存在しない可能性が示唆されます。

また、脳実質内における間質液(ISF)の動態については、ISFが血管周囲基底膜内を通るリンパ排水機構により、動脈拍動を駆動力として毛細血管側から動脈の方向へ、つまり動脈血流と逆の方向に流れる、という説が木多真也先生らにより提唱されています<sup>2)</sup>。一方、CSF・ISFの挙動について異なる主張もあり、Iliffらは、クモ膜下腔に蛍光性のトレーサーを注入した検討から、CSFが動脈(para-arterial経路)から脳実質へと流入し、ISFが静脈(para-venous経路)

を通して脳から排出されるという仮説を提示しています。彼らは、この際のISF移動にグリア細胞が重要な役割を果たしていることから、この経路を「glymphatic pathway」として提唱しており、ISFに蓄積した溶質と水分を脳実質から排出するクリアランス機構として注目されています<sup>3)</sup>。ただしIliffらの説は、静脈周囲に排出路となる構造がみられないこと、アルツハイマー病(AD)の原因物質であるアミロイドβ(Aβ)は静脈壁でなく動脈壁に沈着することなど疑問点もあります。また、ISF排出経路として血管周囲腔に着目する点は木多先生らの説と共通しますが、想定する排出の駆動力は明確に異なっています。

なおこれに関連して、Xieらはマウスを用いた検討により、睡眠中は脳の間質腔が拡大しglymphatic pathwayが促進されて、脳老廃物の排出が増加するという報告を行いました<sup>4)</sup>。また本知見を裏付けるように、睡眠時間が短いと、長い場合と比べて脳のAβ沈着が増加するという知見も報告されています<sup>5)</sup>。

### 認知症の鑑別疾患としてのiNPH

iNPHの認知症合併頻度は80%と言われており、認知症原因疾患の中でも特にADは、iNPHと発症機序に共通点があり、罹患率も高いことから鑑別疾患あるいはcomorbidity(共存症)として重要です。全国調査からは、iNPHのAD合併率は15%と推定されています。

アミロイドPETによる脳内のAβアミロイド蓄積の描出は、AD診断の一助となりますが、アミロイド沈着の保有率は、健常者でも年齢とともに上昇することが分かっており、アミロイド沈着陽性だけではADを発症しているとは言えません。認知機能が正常あるいは軽度認知機能障害を有するiNPH患者を対象にアミロイドPETを実施した私たちの検討でも、対象が認知症を認めない患者であるにもかかわらず、皮質にAβ沈着を認める症例が存在しました<sup>6)</sup>。iNPH患者のAβ沈着は、ADとは異なり傍矢状部に集中しており、iNPHではADとは異なる固有のAβ蓄積パターンを示す可能性が示唆されますが(図)<sup>6)</sup>、認知症合併iNPH患者でアミロイドPETが陽性であった

場合、この所見をもって、その患者の認知症がADを合併していることによるのか、あるいはiNPH単独で出現しているのかを判断することは困難と言えます。

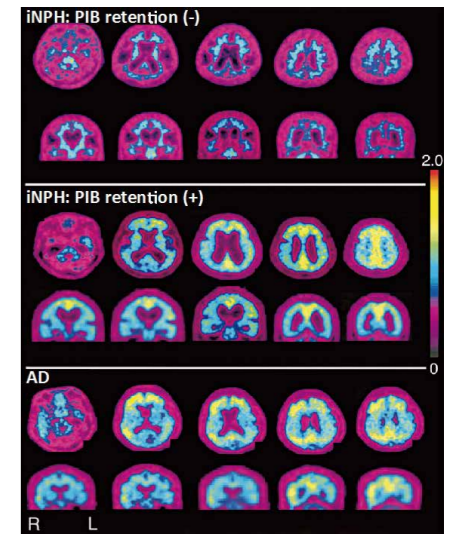


図. アミロイドPET画像。(上)iNPH患者、アミロイド沈着陰性。(中)iNPH患者、アミロイド沈着陽性。(下)AD患者。

ただし、軽度のAD病理(アミロイド沈着のみ)を有するiNPH患者ではシャント手術により認知症が改善したのに対し、AD病理が進行し明らかなタウ病変を有する患者では術後、改善を認めなかったという報告があり<sup>7)</sup>、タウ病理を伴っている場合は、認知症の責任病理がADである可能性が高いと考えられます。したがって、タウ病理を伴う証拠(脳生検でタウ陽性、CSF中のリン酸化タウ濃度上昇、タウイメージング陽性)がある場合、シャント術後も、認知機能障害が進行する可能性があり、手術の是非を慎重に判断する必要があると思われます。

#### 参考文献

- 1) Yamada S, et al. Radiology 249: 644-52. 2008
- 2) Weller RO, et al. Acta Neuropathol 117: 1-14. 2009
- 3) Iliff JJ, et al. Sci Transl Med 4: 147ra111. 2012
- 4) Xie L, et al. Science 342: 373-7. 2013
- 5) Spira AP, et al. JAMA Neurol 70: 1537-43. 2013
- 6) Kondo M, et al. Neuroreport 26: 41-6. 2013
- 7) Hamilton R, et al. Ann Neurol 68: 535-40. 2010

《ご報告》9月6～8日に英国ブリストルで開催されたHydrocephalus 2014 (<http://hydrocephalus2014.com/>)で、本誌でご紹介した文堂昌彦先生(Vol.11)、成田渉先生(Vol.12)の研究が表彰されました。先生方の研究のさらなる発展をお祈り申し上げます。