

iNPH対策の深化に向けた産学連携の推進と社会実装

山田 茂樹 氏

名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科学分野 講師

名古屋市立大学大学院の山田茂樹氏をお招きし、iNPHを取り巻く現状や、産学連携を通じてAIによる自動画像認証技術や歩行障害の自動判定に関する臨床研究について、さらには今後の社会実装に向けた課題や展望についてお話いただきました。



山田 茂樹 氏
Dr. Shigeki Yamada

名古屋市立大学 大学院医学研究科
脳神経外科学分野 講師
Lecturer, Department of Neurosurgery,
Graduate School of Medical Sciences,
Nagoya City University

 主催：日本医療政策機構（HGPI）

講演のポイント

- ・ 未診断の潜在患者が相当数いるといわれているiNPHは、治療によって改善可能な認知症（Treatable Dementia）である
- ・ iNPHの主な症状として認知機能低下に加えて、歩行障害と排尿障害がある。進行性疾患であり、iNPHを放置すれば、死亡リスクが3倍上昇するとの報告もある
- ・ iNPHを見逃さないためには、特徴的な画像所見DESH（くも膜下腔の脳脊髄液の不均衡分布）が重要である
- ・ 産学連携共同研究では、3次元・4次元の画像解析に加えて、AIを活用したDESHの自動検出を行っている
- ・ 別の産学連携共同研究では、スマートフォンで定量的に歩行を評価する無料iPhoneアプリとして社会実装されている
- ・ AIによる3次元歩行解析スマートフォンアプリを新たに開発し、専門家にかかる前に個人レベルでiNPHの症状に気づき、より正確な診断・治療が可能となる

■ iNPHは、認知症のなかでアルツハイマー型に次いで多発している可能性がある

現在、65歳以上の5人に1人が認知症を発症するといわれ、2025年には、認知症発症者が約730万人に達すると推計されている。そのうち最も多いのはアルツハイマー型（50%）で、多くの場合、記憶障害や昼夜逆転（不眠）、行動異常（せん妄・暴力）がみられる。次に多いのはレビー小体型（20%）であり、認知機能の変動、幻視・睡眠中行動異常、パーキンソン症状・便秘といった症状を特徴とする。

稀な病態として、前頭側頭型（5%）、脳血管性（15%）とは別に、私たちが対策を進めたいと考えている特発性正常圧水頭症（iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus）がある。iNPHでは、ボーっとしてやる気がない、やったことをすぐ忘れる、注意力散漫などの症状が見られ、認知症全体の3%を占めるといわれる。ただし、診断に至っていない潜在的患者数はその10倍に上ると考えられており、もし認知症全体の30%を占めるならば、iNPHはアルツハイマー型に次ぐ認知症の原因疾患となる可能性がある。

■ iNPHの症状の進行

iNPHの症状では、認知機能低下よりも歩行障害・転倒で発見されることが多い。iNPHに特有の歩容（歩様）として、ふらつきから始まり、すり足、開脚・小刻み歩行になると方向転換時に転倒しやすくなる。また、坂道の下り坂で止まれない突進現象や、急に一歩目が出なくなるすくみ足が生じるようになると、さらに転倒しやすくなる。転倒するようになると怖がってひとりで歩く機会が減り、足の筋力が弱って活動性は低下し、さらに認知機能の低下も重なる。近年では、iNPHを治療しなければ、死亡リスクが3倍上昇するという研究もスウェーデンから報告され、世界的には「死に直結する病気」として考えられ始めている。

■ 企業と連携したウェブサイトによる情報発信

iNPHは従来、「治療で改善できる認知症（Treatable Dementia）」として知られていたが、認知機能よりも歩行障害・転倒で発見されやすく、歩行障害の方が治療効果が明確なため、最近は「予防できる転倒（Preventable Falls）」としてiNPHの啓発活動を行っている。ウェブサイト「高年齢者の水頭症_iNPH.jp」には、患者と家族の体験談、ドクターズボイスなどが掲載されており、私も協力させていただいている。

■ DESHとは

「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」が2011年に出版され、画像所見「DESH（Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus）」という画像所見が重要であることが追記された。2020年に第3版が出版され、iNPHにおける重要な併存疾患が及ぼす影響、シャント術における合併症を減らすための工夫（シャントやバルブの管理、術後転帰・長期管理、リハビリテーション等）といった内容が追記された。

DESHとは、脳室拡大に加えて、シルビウス裂の開大、高位円蓋部の脳溝の狭小化のくも膜下腔の脳脊髄液の不均衡分布を示す画像所見のことである。DESHの画像所見に加えて、iNPHの典型的な3徴候である歩行障害、認知機能障害、排尿障害（頻尿、切迫性失禁）が明らかにみられる方にタップテスト（髄液排除試験）を実施し、症状の改善が確認された場合に、髄液シャント術の適応となることが多い。

通常、脳脊髄液が脳循環に合わせて動くことで、頭蓋内の圧は一定に保たれている。私たちは、この脳脊髄液の動きがiNPHにおける脳室拡大やDESHに関連していると考え、画像解析研究を進めている。4D Flow MRIという新しい方法では、心拍に同期した脳脊髄液の動きを計測することができる。健常者では加齢に伴って、脳が萎縮して、脳脊髄液が増え、脳室とくも膜下腔の境界であるマジェンディ孔が広がり、脳室内に脳脊髄液が多く入り込み、脳の拍動に伴う脳脊髄液の拍動性の動きが脳室内に伝搬しやすくなる。私は、この脳脊髄液の拍動性の動きが大きくなることで、脳室の壁が傷んで脳室が拡大するのではないかと考えている。iNPH患者では、同年代健常者よりも脳室内の脳脊髄液の拍動性の動きがさらに大きく、脳室が異常に拡大する。

■ DESHの評価（重症度分類）と産学連携共同研究

DESHの評価は、高位円蓋部の脳溝狭小化やシルビウス裂の拡大の程度に応じて、それぞれ0～3の4段階に分類する方法（Narita et al. 2016）、欧州で広く浸透しているiNPH Radscaleでは高位円蓋部の脳溝狭小化を0～2の3段階、シルビウス裂の開大は有無の2段階に分類する方法（Kockum et al. 2018）が提案されているが、いずれも基本的には主観的な評価である。

主観的評価は、簡便性に優れている反面、日常的に画像を見ていない不慣れた医師ではDESHを発見することが難しく、専門家同士でも評価が分かれてしまうという問題がある。私は、iNPHの脳室はX軸（左右水平方向）よりもZ軸（縦方向）に大きくなりやすいことを発見し、脳室拡大の指標として良く知られているEvans indexはX軸方向であるため、iNPHの脳室拡大には適していないと考え、新たにZ軸方向に計測するZ-Evans indexをiNPHの脳室拡大の指標として提唱している（Yamada et al. 2015）。

また、Z軸方向への脳室拡大の結果、側脳室の天井の角度Callosal Angle（脳梁角）が<90度と急峻になるという指標は、近畿大学の石井先生が提唱し、世界的に活用されている（Ishii et al. 2008）。さらに私は、Z軸方向への脳室拡大によって、その上部の脳が圧迫されていることがiNPHの画像所見として重要であることを発見し、BVR（Brain/Ventricle Ratio, BVR at AC<1.0）やCVR（Convexity-SAS/Ventricle Ratio <1.0）をDESH判別指標として提唱している（Yamada et al. 2016）。

最近、MRIで脳を3次元（3D）で撮影することが可能となった。私が共同研究をしている企業が開発した脳区域解析アプリを使うことで、3D MRIのデータから脳を前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉などの21領域に、脳脊髄液を各脳室とくも膜下腔の5領域に自動分割し、それぞれの体積を瞬時に出力してくれる。この脳区域解析アプリを応用することでCVR等の3D指標も容易に計算できるようになった。

私達の産学連携の画像解析共同研究では、画像診断支援AIの開発を支援するクラウド型AI開発支援サービスを使って、iNPHの特徴的画像所見であるDESHを自動検出し、脳室、高位円蓋部・正中のくも膜下腔、シルビウス裂と脳底槽の領域抽出と体積計算を瞬時に行うAIを作ることに成功し、今後の社会実装を目指している。

■ タップテスト（髄液排除試験）

髄液シャント術の適応を判定するためのタップテストでは、太めのスパイナル針（19G）で腰椎穿刺し、髄液を約30ml自然排出でゆっくりと抜き、前後で症状が改善するかをチェックする。

症状が改善した場合は手術の適応となるが、髄液シャント術には、脳室-腹腔シャント（V-Pシャント）、脳室-心房シャント（V-Aシャント）、腰椎-くも膜下腔腹腔シャント（L-Pシャント）がある。私は、手術の成功率を上げるために、VINCENTの開頭シミュレーターアプリ（富士フイルム株式会社）を活用して、個別の患者さんの頭と脳室の形に合わせて最適な脳室穿刺のルートをシミュレーションしてから手術を実施することを推奨してきた。

■ タップテストの段階でシャント術後の症状改善を数値で予測する

歩行障害、認知機能障害、排尿障害といった症状が改善したかどうかは、人によって評価が分かれる。どの程度良くなる見込みならば手術を受けるかという基準も、患者さんやその家族によって異なり、医師と患者間で見込みが大きく異なると、手術後のトラブルにつながる。こうした主観的评价や価値観は人によって異なるため、歩行や認知機能の重症度や改善する見込みを数値化して客観的评价にすることが重要と考えている。

「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」では、初版から3m-Timed Up & Go Test (TUG) を推奨してきた。TUGは、合図で椅子から立ち上がって、片道3mの直線を歩き、ターンして、再び直線を歩いて、ターンして元の椅子に座るまでの秒数を計測する。タップテストでTUGが何秒改善すれば、シャント術後に何秒改善することが見込まれるかを全国多施設共同研究SINPHONI (V-Pシャント術) およびSINPHONI-2 (L-Pシャント術) で検討したところ、タップテストでTUGが5秒以上改善すれば、V-P/L-Pシャント術から1年後に約40%はTUGが10秒以上の改善、約65%は少なくとも5秒以上の改善が見られることが明らかになった。

一方、タップテストでTUGが悪化もしくは5秒未満の改善に留まった患者さんの多くは、V-P/L-Pシャント術から1年後も悪化もしくは5秒未満の改善に留まる可能性が高いわけだが、もともと（タップテスト前）のTUGが20秒未満の軽症歩行障害の患者では、タップテスト後やシャント術後にTUGの秒数改善の余地が狭いため、他の客観的评价法が必要と考えた。

■ スマートフォンアプリを使った歩行解析研究

こうした背景から、2017年より新たな産学連携の共同研究「スマートフォンアプリを使った歩行解析」がスタートした。現在は、信愛会脊椎脊髄センター、山形大学、産業技術総合研究所、名古屋市立大学が新たに加わり、研究を継続している。

最初は、スマートフォンをポーチに入れてお腹に密着させてスマートフォンアプリを用いてTUGを計測する歩行解析研究を行った。この研究で、歩行障害が軽いiNPH患者ではタップテスト後にTUGの秒数が改善するのではなく、前後・上下・左右の体幹の3次元加速度が改善する（大きくなる）ことを発見した。この体幹3次元加速度の95%信頼楕円体体積が指標として有用であることを発見した。そこで、TUG 13.5秒が50点になるように設定し、歩行障害が比較的軽いTUG<13.5秒ではTUGの秒数を反映し、歩行障害が比較的軽いTUG<13.5秒では体幹3次元加速度の95%信頼楕円体体積を反映して、0点から100点の間で点数が分布するiTUGスコアをつくり、iTUGスコアを瞬時に計測できるスマートフォンアプリ「ハカロシリーズiTUG」を株式会社デジタル・スタンダードの青柳幸彦氏と新たに開発した (Yamada et al. 2019)。

このスマートフォンアプリの社会実装は、できるだけ多くの人に活用してもらうだけでなく、iTUGスコアを歩行機能評価の国際標準尺度にすることを目的として無料でリリースし、日本語版だけでなく英語版もつくった現在、日本全国の病院介護施設に限らず、韓国や欧州の病院にも利用者の輪が広がっている。

さらに歩行障害の重症度ではなく、iNPH特有の病的歩容（歩き方）のすり足、開脚歩行、小刻み歩行を数値化できないかと考えて、スマートフォンアプリで15歩直線歩行を計測して、体幹の加速度変化（前後方向、垂直上下方向、左右水平方向）を解析したところ、iNPHの病的歩容の特徴として、前後と垂直方向の加速度の振幅が小さく、左右方向の振幅が大きい傾向が見られた。しかし、体幹の加速度の変化ではすり足、開脚歩行、小刻み歩行などの足の動きは判別できないという結論に至った。

■ 3次元動作解析アプリ「Three-Dimensional Pose Tracker for Gait Test (TDPT-GT)」

すり足、開脚歩行、小刻み歩行を客観的に評価する方法としては、モーションキャプチャーが良く知られているが、これには非常に高価な機材と広い場所と、全身にマーカーを装着する必要があるため、診療や介護の現場に普及させることができないと考えた。そこで、体には何も装着せずにスマートフォンで簡単にモーションキャプチャーができないかと考え、この産学連携の共同研究で3次元動作解析用スマートフォンアプリ「Three-Dimensional Pose Tracker for Gait Test (TDPT-GT)」を新たに開発した (Aoyagi et al. Sensors. 2022)。

このアプリは、実際のヒトの動きをAIで学習させたのではなく、コンピューター内に存在する3次元のキャラクターを動かして、コンピューター内の擬似カメラで撮影することで、100万を超える大量の学習用データを最初に作成した。キャラクターにはbone data（骨格）があり各関節の座標値は既知であるため、機械学習には最適であった。このAIを最近のiPhoneに内蔵されている高性能のニューラルエンジンで動かすことで、カメラに映ったヒトを頭から足先までの全身24箇所（24箇所）の3次元座標を瞬時に推定することができる。例えば、テレビ画面に映っている野球選手の画像からも、動作を3次元化することができる。

現在、モーションキャプチャーを用いた歩行解析研究の第一人者である産業技術総合研究所の人間拡張研究センター 運動機能拡張研究チームの小林吉之先生がスマートフォンアプリTDPT-GTで得られた3次元相対座標の信頼性を検証している。スマートフォンアプリTDPT-GTで得られた3次元相対座標を用いて関節角度の動きが計算できるが、3D角度よりも体軸面（矢状面、冠状面、軸位面）に投影した2次元相対座標を使った2D角度の方が、足の開き具合などがより分かりやすくなると考えた。さらに、各投影面上に動いた軌跡をプロットして、その75%信頼楕円を計算し、その楕円の中心点、長軸の長さ、最大値・最小値などを使って、病的歩容の指標を探索した。

矢状面投影座標における股関節の可動域の左右平均2D角度が30度未満であれば、すり足歩行、膝関節の可動域の左右平均2D角度が45度未満であれば、小刻み歩行とすり足歩行、左右踵の垂直方向の上がり幅が下肢の長さの10%未満であれば、すり足歩行の可能性が高いことを発見した。さらに、軸位面投影座標による踵に対するつま先の外側偏移度（開き具合）と股関節に対する踵の外側偏移度の合計が下肢の長さの10%以上であれば、開脚歩行の可能性が高いことを発見した。これらの指標が瞬時に計測・表示されるスマートフォンアプリを新たに開発し、社会実装して、病院の専門家を受診しなくても個人レベルで、すり足、開脚歩行、小刻み歩行や、転倒リスクを検知できるようになればと考えている。

【ご参考】TDPT-GTによる歩行解析に関するご論文

Quantitative Gait Feature Assessment on Two-Dimensional Body Axis Projection Planes Converted from Three-Dimensional Coordinates Estimated with a Deep Learning Smartphone App [[ウェブサイト](#)] [[PDF](#)]

■ ビッグデータやヘルスケアデータの可能性

iPhoneには、「Apple Research」というアプリがあり、例えば米国のApple Heart and Movement Studyという研究には17万5,000人が登録し、3,300万のワークアウトデータ、4万回の転倒記録が蓄積されている。これからは、こうしたビッグデータを活用することで、転倒リスクと関連する新たなことが明らかになると思われる。

iNPHでは6分間歩行試験、30秒間椅子立ち上がりテストが重要といわれているが、最近のiPhoneでは、身に着けているだけで歩数や歩幅、両足の支持時間がヘルスケアデータとして蓄積されるばかりでなく、Apple Researchで開発されたAIによる擬似6分間歩行試験や歩行の安定性（ふらつき度）なども数値化されており、これらのヘルスケアデータを活用した歩容や転倒リスクをiNPH患者のタップテスト前後やシャント術前後の評価に利用したり、個人レベルで確認したりすることができる時代である。

■ 認知機能検査アプリ「Stroop Test」

認知機能については、一般的にMMSE（Mini-Mental State Examination）や長谷川式簡易知能評価スケールが広く用いられており、iNPHでもタップテスト前後やシャント術前後の評価に有用だが、iNPHでは動作が遅くなり、やった事を忘れるという特有の認知機能低下が知られている。欧州では2012年にHellström Scaleが開発され、この遂行機能を評価する目的のStroop Test（ストループテスト）が広く使われているが、日本では、このStroop Testはあまり広まっておらず、テスト機材を持っていない病院が多い。そこで、簡易アプリ版Stroop Testとして「ハカロシリーズ ストループテスト」を株式会社デジタル・スタンダードに無料でリリースしてもらい、現在多くの病院でタップテスト前後や髄液シャント術前後の評価として使われている。

このように、医師の専門的知識のみに頼るのではなくICTを医療・介護サービスに利活用する時代になってきた。診療にAI・スマートデバイスを取り入れ、病院を受診して初めて診断されるのではなく、患者さんやご家族をはじめ皆さん自身が自分の症状・病気に気づき、より正確な診断・治療を目指していくことが重要と考えている。

開催概要

日時：2022年12月16日（金） 18:30-20:00

形式：オンライン（Zoomウェビナー）

言語：日本語

参加費：無料

登壇者プロフィール

山田 茂樹（名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経外科学分野 講師）

名古屋市生まれ。1997年に岐阜大学医学部を卒業後、京都大学・脳神経外科に入局。2001年に京都大学大学院博士課程に進学し、ゲノム解析・医療統計学・流体力学を学び、2002年から東京大学・生産技術研究所と共同研究をスタート、2004年にフランス国立ゲノムセンターへ留学。2004年 博士課程修了（医学博士）、2005年に日本脳神経外科学会専門医、2007年に日本脳卒中学会専門医を取得。2017年から現在まで、富士フィルム株式会社と画像解析、株式会社デジタル・スタンダードと歩行解析の産学・医工連携共同研究を継続中。2013年から2019年に勤務した洛和会音羽病院にて、石川正恒先生に師事し、特発性正常圧水頭症を専門領域とするようになった。2019年から2022年に滋賀医科大学・脳神経外科に勤務し、2022年10月より名古屋市立大学・脳神経外科に勤務し、特発性正常圧水頭症の啓発活動、診断・治療法の新規開発、病態解明の研究に従事。

医療政策のオピニオンリーダーやイノベーターを招き、さまざまな医療政策のテーマに関するセミナーを開催しています。

詳細は当機構ウェブサイトより <http://www.hgpi.org/>