

FAQ 7

長期成績はでているのか

日本正常圧水頭症研究会

- 森班終了後のNPHの調査・研究の継続
- EBMに基づくわが国のiNPH診療ガイドラインの作成
- SINPHONI (Japanese Study of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement)
- 湯浅班との今後の共同研究

iNPH 調査・研究の今後の課題

- 定義の確立
- 病態・病因の究明
- 重症度分類(治療効果判定基準)の作成
- 診断法(検査法)ならびに治療法の確立
- 長期予後の調査
- エビデンスとなるような調査・研究成果 (Multi-institutional study)
- 診療ガイドラインの改訂(英文版の作成)
- 国際学会の設立

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究(H17- 難治-17)」班

夏季ワークショップ

平成17年8月12日(金) 13:50~21:00
8月13日(土) 9:00~16:10

山崎製パン企業年金基金会館
(3F 陽光の間)
千葉県市川市市川

NPH研究班

新たな出発

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

研究班スタートにあたって

夏季ワークショップ 平成17年8月12日(金)~13日(土)

「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」
(H17-難治-17)

The research committee of normal pressure hydrocephalus and related disorders : studies on the etiology, pathogenesis and therapy, supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2005-Nanchi-17)

主任研究者 湯浅 龍彦
国立精神・神経センター国府台病院・神経内科

厚労省
水頭症関連研究班の歴史

- ※ 昭和53年より 特定疾患調査研究事業「水頭症研究班」がスタート
- ※ 平成 4年度~平成6年度 「難治性水頭症研究班」(森 惟明班長)
- ※ 平成 7年度 「難治性水頭症研究班」(森 惟明班長)
- ※ 平成 8年度~平成10年度 「難治性水頭症研究班」(森 惟明班長)
- ※ 平成11年度~平成13年度 「先天性水頭症の分子生物学的メカニズム解明と治療法開発に関する調査研究班」(山崎麻美班長)
- ※ 平成14年度~平成16年度 「先天性水頭症に関する調査研究」(山崎麻美班長)
- ※ 平成17年度 難治性疾患克服研究事業
「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究」班

※平成11年より 日本正常圧水頭症研究会(森 惟明会長)
 ㊦平成17年1月29日第6回日本正常圧水頭症研究会(郡山) 竹内東太郎会長
 ㊦平成16年5月1日 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン

本研究班の幹事(監事)

※ 主任研究員	湯浅 龍彦
※ 主任幹事	石川 正恒
※ 同	森 悦郎
※ 幹事	堀 智勝
※ 同	鈴木 則宏
※ 同	加藤 丈夫
※ 同	新井 一
※ 監事	本田 聡
※ 事務局担当	岩村晃秀

(広報/難病振興財団)

大いなる疑問

※iNPHのidiopathicとは何か?

- ☐ある一つの疾患があるわけではない。
- ☐髄液循環動態不全が本態であろう。
- ☐髄液の産生、循環、吸収に関する解剖・生理、病理学の理解が必要。

・果たして”normal pressure”でよいのか?
=>Idiopathic chronic hydrocephalus in elderly (iCHE)

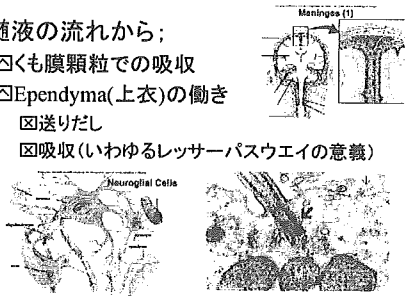
iNPH / iCHE

今回の夏期ワークショップの狙い

- ※研究班の目的の確認
 - ☐4大研究課題
- ※各個別研究を共同研究へ発展させる。
 - ☐Coreの設立
 - ☐他の研究者に自分のテーマを理解して頂き、互いに協力して研究を進める。

研究のポイント(1)
髄液のダイナミクス-2

⌘ 髄液の流れから;
 ☐ も膜顆粒での吸収
 ☐ Ependyma(上衣)の働き
 ☐ 送りだし
 ☐ 吸収(いわゆるレツサーパスウェイの意義)



The diagram illustrates the meninges (Meninges (1)) and neuroglial cells. It shows the flow of cerebrospinal fluid (CSF) from the ventricles through the subarachnoid space, its absorption by the meningeal granules, and its production by the ependymal cells (Ependyma) lining the ventricles. The diagram also highlights the role of neuroglial cells in the process.

研究のポイント(2)
髄液そのものの研究

⌘ 髄液プロテオーム解析
 ⌘ 画像を駆使した髄液のダイナミクス研究
 ☐ 中脳水道フロー
 ☐ 上衣下領域(sub-ependymal region)のADCマップなど
 ⌘ 脊髄レベルでの髄液の停滞にも注目すべきである。
 ⌘ 末梢神経の機能に対する影響はありやなしや?

※ 第5回日本正常圧水頭症研究会(抄録集) 三宅裕治会長 平成16年1月31日
 ⌘ 特別講演 大阪大学名誉教授 橋本一成先生
 「神経系の組織液としての髄液—その循環路、いわゆるマイナーパスウェイとその臨床的意義」は承蒙に富んだ講演であり、再度！ご一読願います！

研究のポイント(3)
iNPH/iCHE周辺疾患の研究

⌘ PSPは高率にNPH/CH状態を合併する可能性がある。個別に病態研究・疫学調査が必要。

新たな学問分野の構築を目指して研究を進めよう!

主任研究者の思い入れ:
 1) iNPH/iCHEとは、髄液循環不全にもとづく病態であつて、この分野の研究には髄液動態に対する新たな考え方と学問的基盤の構築が求められる。
 2) 髄液の組成と生理的役割またその循環動態を正しく認識した「髄液生態学」を現代の光で捉え直す必要がある。
 3) 髄液は、現在皆が考えている以上に重大な働きをしていると思われる。常識を凌駕する広範な問題が関わっている可能性があり、この分野は高齢化社会の重要な学問的研究対象である。

=> 将来は髄液の分子病態の研究が重要。

Mission of our Study Group

⌘ iNPHの概念の普及
 ⌘ iNPHの真の原因究明
 ⌘ iNPHの治療法の確立

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究班」

班 会 議 プ ロ グ ラ ム

期 日：平成 17 年 12 月 3 日（土）9：00～16：05
場 所：国立精神・神経センター国府台病院研修庁舎 2 階大会議室

主任研究者：湯浅龍彦
国立精神・神経センター国府台病院神経内科
〒272-8516 千葉県市川市国府台 1-7-1
TEL：047-375-6310

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究班」

◇ 幹事会 ◇ (9:00~10:00)

国府台病院応接室

1. はじめに (10:05~10:10) 主任研究者 湯浅 龍彦
2. iNPH の諸問題 (10:10~10:35) 座長 石川 正恒
(1) ガイドラインと SINPHONI より見えてきた高齢者 iNPH の諸問題
公立能登総合病院脳神経外科 橋本正明 (SINPHONI 運営委員会代表)、
北野病院脳神経外科 石川正恒 (SINPHONI 運営委員会代表)
(2) 市中病院神経内科における正常圧水頭症の診療上の諸問題について
東京都済生会中央病院神経内科
後藤淳、荒川千晶、守屋里織、村井麻衣子、足立智英、高木誠
3. 疫学研究など (10:35~11:15) 座長 本田 聡
(3) 特発性正常圧水頭症の有病率の推定—山形県高畠町、山形県寒河江市における住民検診から—
山形大学生命情報内科学講座 (第三内科) 伊関千書、川並透、加藤丈夫、
東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学 森悦朗
(4) 老人福祉施設入所者における Evans Index の計測
微風会ビハーラ花の里病院 伊藤聖、
徳島大学神経内科 和泉唯信、梶龍兒
(5) 健診受診者における脳室拡大例の臨床像
済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 稲富雄一郎、米原敏郎、
熊本大学大学院神経内科 平野照之、内野誠
4. 髄液研究 (11:15~11:40) 座長 鈴木 則宏
(6) Binswanger 型血管性痴呆と iNPH の接点—spinal tap test が及ぼす脳血流と代謝への影響の差異—
国立循環器病センター内科脳血管部門 宮下光太郎、成富博章
(7) 特発性正常圧水頭症における髄液中 leucine-rich alpha-2-glycoprotein(LRG)の測定
順天堂大学脳神経外科 宮嶋雅一、李仙鋒、新井一
5. 歩行障害・排尿障害 (11:40~12:20) 座長 新井 一
(8) 特発性正常圧水頭症における歩行障害
北野病院脳神経外科 石川正恒、松本敦仁、鈴木孝征
(9) 特発性正常圧水頭症の歩行解析
東京女子医科大学脳神経外科 加藤宏一、堀智勝
(10) 正常圧水頭症の排尿障害: 報告例の要約と最近経験した非典型例(残尿の目立つ症例)の報告
千葉大学大学院医学研究院神経病態学(神経内科)
榊原隆次、内山智之、服部孝道

.....昼食・休憩 (40分).....

6. 認知機能・高次機能・精神症状など (13:00~13:50)

座長 加藤 丈夫

(11) 特発性正常圧水頭症の認知機能障害 —アルツハイマー病との比較—

大阪大学大学院医学系研究科精神医学 数井裕光

(12) iNPH における高次機能の変化

北海道医療大学心理科学部 大槻美佳、

北海道大学医学研究科神経内科学分野 佐々木秀直

(13) iNPH の認知障害の特徴と tap test による認知機能の変化

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 西尾慶之、森悦朗

(14) 易怒性を主体とする精神症状にて発症し、NPH と考えられた2例

国立精神・神経センター国府台病院 1.神経内科 2.精神科 3.放射線科 4.脳神経外科
岩村晃秀¹、早川洋²、望月智子²、根本英明¹、本田聡³、新村核⁴、湯浅龍彦¹

7. 画像病態研究他 (13:50~14:30)

座長 佐々木 真理

(15) MRI 水平断における特発性正常圧水頭症の高位円蓋部所見

岩手医科大学放射線科 佐々木真理、柴田恵理

国立精神・神経センター国府台病院放射線科 本田聡

(16) 特発性正常圧水頭症の MRI 診断における高位円蓋部所見-冠状断像と水平断像の比較

国立精神・神経センター国府台病院放射線科 本田聡、

岩手医科大学放射線科 佐々木真理、柴田恵理

(17) 特発性正常圧水頭症患者の脳血流：3D-SSP 法による解析

松下記念病院神経内科部長 森敏

~~~~~  
.....休憩 (10分).....  
~~~~~

8. 病理 (14:40~15:05)

座長 堀 智勝

(18) ビンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討

鳥取大学医学部脳研脳神経病理 大浜栄作、宮田元、

信楽園病院神経内科 堀川楊、脳神経外科 小林啓志

(19) 経頭蓋的磁気刺激検査による iNPH とパーキンソン症候群(パーキンソン病及び進行性核上性麻痺)の鑑別法の検討

自治医科大学神経内科 川上忠孝、中野今治

9. iNPH 疫学研究のあり方について

『特定疾患の疫学に関する研究班 (主任研究者 永井正規)』から (15:05~15:25)

埼玉医科大学公衆衛生学 柴崎智美

10. その他打合せ (15:25~16:00)

主任研究者 湯浅 龍彦

11. 事務連絡 (16:00~16:05)

事務局

12. 閉会挨拶 (16:05)

主任研究者 湯浅 龍彦



国立精神・神経センター国府台病院

Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

国府台病院への交通

国府台病院及び精神保健研究所は、市川市（人口 445 千人）の国府台にあります。昔、下総の国府が置かれた由緒ある、緑の多い高台で、西は江戸川をはさんで東京都に隣接しています。付近は住宅・文教地区で、環境は良好です。

所在地

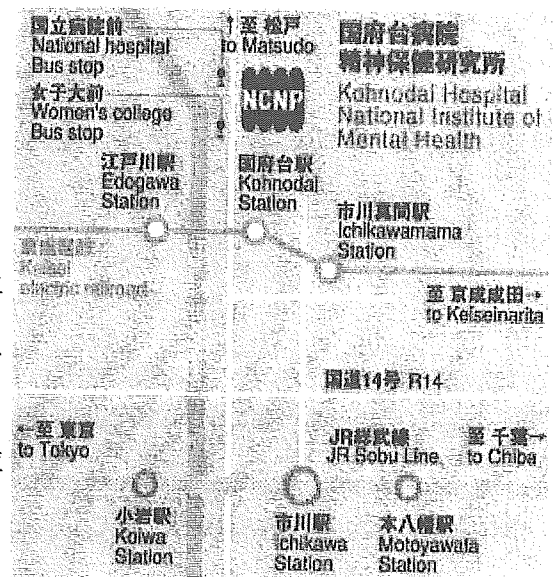
〒272-8516

千葉県市川市国府台 1-7-1

TEL 047-372-3501 (代表)

交通機関

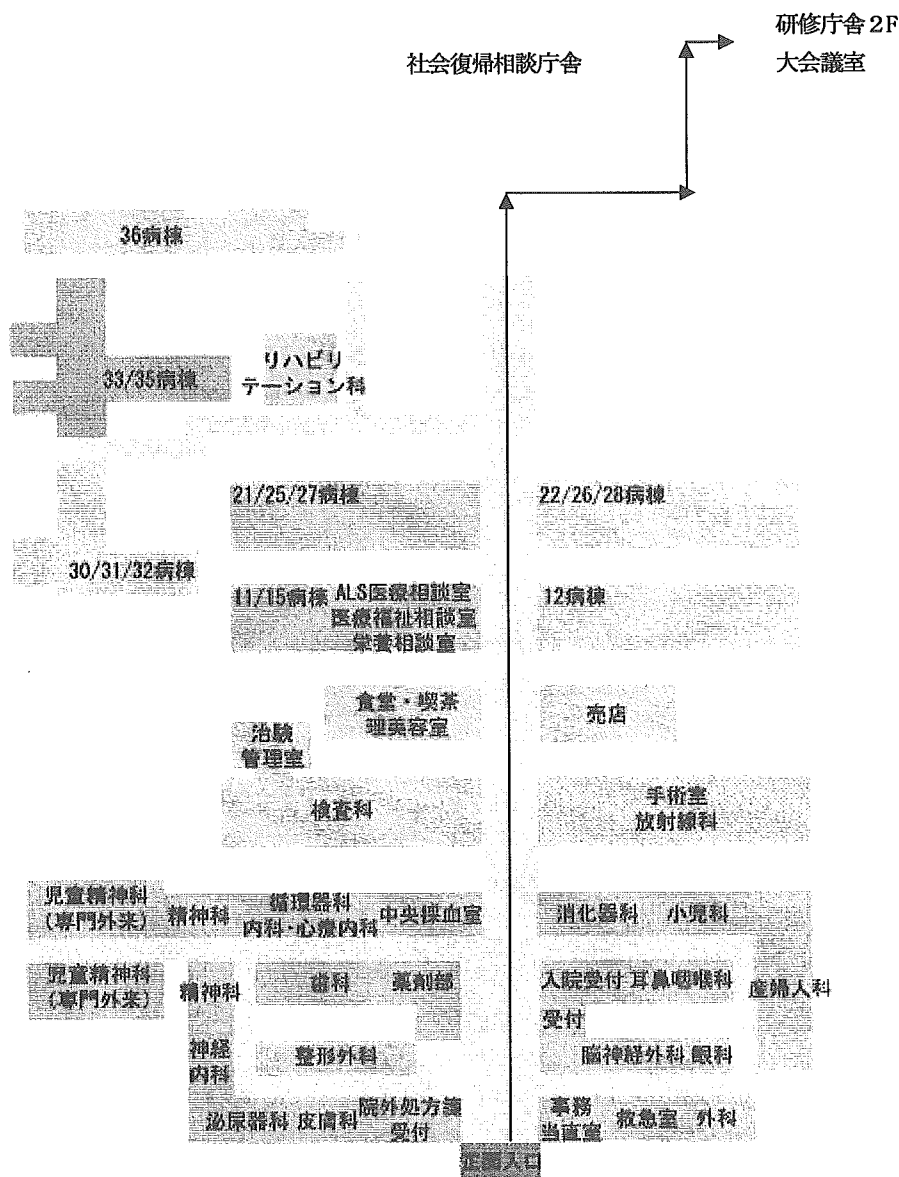
1. JR 総武線市川駅下車、京成バス（松戸車庫行）にて国立病院前下車 所要時間約 15 分
2. JR 常磐線松戸駅下車、京成バス（市川駅行）にて国立病院前下車
3. 京成電鉄京成国府台駅下車、京成バス（松戸車庫行）にて国立病院前下車 所要時間約 5 分

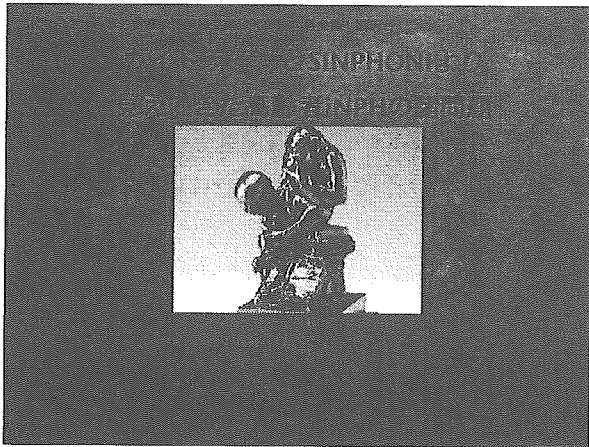




国立精神・神経センター国府台病院

Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan





Japan & US movements

- May. 2004: Japan iNPH Guidelines
- Sep. 2004: SINPHONI kick off
- Apr. 2005: Research committees of Japan
Intractable Hydrocephalus
Ministry of Health, Labour and Welfare
- Sep. 2005: Guidelines in US and Germany
- Sep. 2005: Clinical Trials gov - dead line (0913)

日本正常圧水頭症研究会、脳神経核医学研究会 with TRI support

SINPHONI

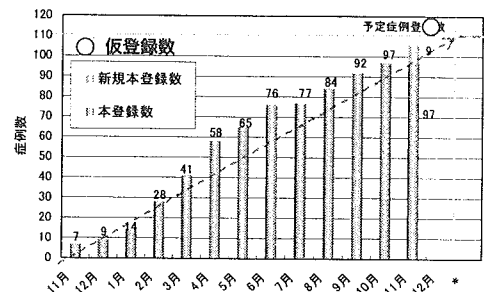
特発性正常圧水頭症の診断法および
シャント術の効果・安全性に関する研究

- 臨床試験（種類、開発段階）：
第2相 探索的試験 Phase IIa
効力・安全性の探索的評価 (pilot trial)
- 臨床的Evidence level: phase IIa
時間シリーズ・自己対照試験

目標症例数の設定根拠

シャント術により、術前から術後1年の時点の日常生活自立度(mRSの1段階以上)の真の改善割合が50%と仮定する。標本改善割合が50%のとき、真の改善割合の95%信頼区間が [40%, 60%]の区間になるために必要な症例数は97例である。ここでは、症例の脱落などを考慮して、目標症例数は110例とした。

SINPHONI進捗状況 2005.1130



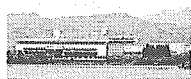
2004.09.19
Kick off meeting

2005.10.29
全体会議

2005.10.29 SINPHONI全体会議

「SINPHONIの運営における今後の展開」

with TRI support



日時 : 2005年10月29日 (土)
pm 17:00~18:30: 90 min
場所 : 国立京都国際会館 Room C-1

SINPHONI 中間概況 - pre-cleaning data -

患者基本情報

2005.10.05 true registry : 76 cases
Male : Female = 47 (61.8%) : 29 (38.2%)
mean age ± SD = 74.4 ± 5.4 y.o.
Evans' Index = 35.84 ± 4.62

ADL and care

mRS = 3.08 ± 0.98

ZCBI = 30.43 ± 17.61 (3 ~71) scale 0-88

iNPH GS-R = 6.79 ± 2.36 (post tap = 5.45 ± 2.61)

3mU&G = 23.89 ± 19.22 (post tap = 21.15 ± 19.05)

MMSE 20.45 ± 6.52 (post tap = 22.38 ± 6.0)

有害事象

6 cases

pneumonia 2
SDH = 2 (with ope 1)
infarction 1

MRI

1) sylvian fissure slight ~ mild = 82%

2) focal dilatation = 31.6%

3) deep white matter change : slight ~ mild = 47.4%

SPECT: SPECT 参加施設 = 96.5%

Ant 38.9% > mixed 31.94% > post 22.2%

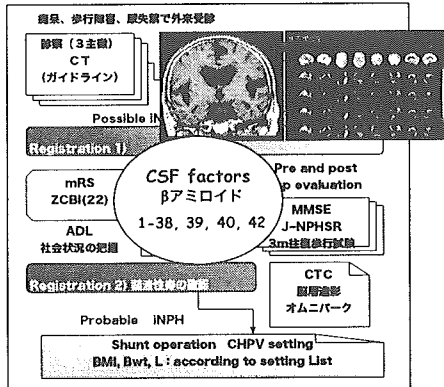
CTC

Vent Ref = 71%

Sylvian fissure delayed washout = 54.4%

brain parenchyma = 50~70% abnormal

FLOW CHART OF PROTOCOL



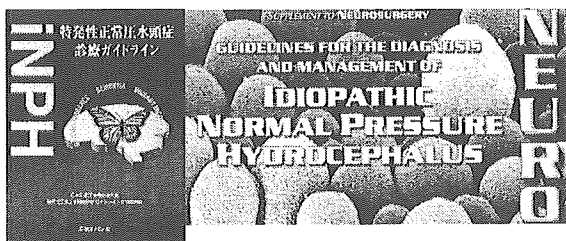
prognosis of iNPH after shunting operation

year	name	No.	criteria	shunt	system	F	R%
1980	Black	62	triad, CT, L pres. (180mmH2O)/ RIC	VA57/ VPS	Hakim med.	36.5 m	61.3
1990	Benzel	37	triad, CT (V size, PVL, atrophy)/ RI Cist.	VP	DP - high	2 m	70
1995	Malm	35	Triad(gait), CT, L pres., Ro, Tap test	un known	OSV/DP	3m/ 3y	72
1996	Krauss	41	triad(gait), MRI, tap test, Ro, ICP	VA35/ VP6	DP or CHPV	16 m	90
2000	Boon	95	Triad (G, D), CT, atrophy/Ro	VP	Hakim low/	1 y	76
2002	Anderson	20	triad, CT, tap test/ volumetry of Vent.	VP	CHPV	17.5 m	100
2002	Kahlon	51	Triad, CT, MRI, Ro, tap test	VP/VA	CHPV	6 m	84
200X	SINPHONI	110	well designe	VP	CHPV	1. y	90

iNPH movements

2004.0501

2005.0901



strategy of iNPH after Guidelines

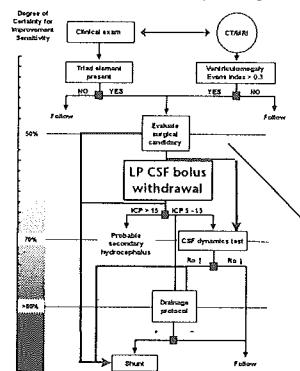
iNPH Guidelines Study Group

Guidelines for the Diagnosis and Management of Idiopathic NPH

- 1) Marmarou, A Ph.D.: Chairman
Development of Guidelines for iNPH: Introduction.
- 2) Relkin, M.D., Ph.D.
Diagnosing iNPH
- 3) Marmarou, A Ph.D.
The Value of Supplemental Prognostic Tests for the Preoperative Assessment of iNPH
- 4) Klinge, P M.D., Ph.D.
Outcome of Shunting in iNPH and the Value of Outcome Assessment in Shunted Patients.
- 5) Bergsneider, M M.D.
Surgical Management of iNPH

Congree of Neurological Surgeons in US
Neurosurgery. 57(3) SUPPLEMENT:S2-1-S2-3, Sep. 2005.

Management of Normal Pressure Hydrocephalus: Diagnosis



Schema for predicting shunt responsive INPH on the basis of the evidentiary tables.

Description of iNPH
 classification
 Probable
 Possible
 Unlikely

CTG
 研究者論議

CTG

臨床試験登録：医学雑誌編集者国際委員会の声明

Clinical trial registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors

DeAngelis C, Drazen JM, Frazelle EA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kezdis S, Larive C, Marston A, Oberleke ABPM, Schwabek IV, Sox RH, Van Der Woude MB

2004年9月15日号のJAMAに、欧米の医学雑誌の編集責任者らで作る国際委員会から、以下の声明が出されました。 Clinical Trial Registration - A Statement From the International Committee of Medical Journal Editors. DeAngelis CD, et al. JAMA 292:1363-64, 2004.

新着ニュース: 2004/9/17 (2005.06 from TRI)

登録していない臨床試験は医学雑誌に掲載されなくなる!

<要約> 選択的な臨床試験報告は、臨床的な意思決定に用いられるエビデンス全体を歪める。一般に、研究者や雑誌編集者はポジティブな結果を公表することに熱心である。もし、全ての試験が開始時に公的機関に登録されれば、あらゆる試験の存在は公文書の一部となり、臨床研究の関係者はあらゆる種類の臨床エビデンスを調査できる。この目標を促進するために、11のICMJE(医学雑誌編集者国際委員会)の会員雑誌(JAMA, NEJM, The Lancetなど)では、以下の試験登録ポリシーを採択することとした。

- 雑誌に掲載を考慮する1つの条件として、公的な試験登録への登録を要求する。
- 臨床試験は、患者登録の開始時までに登録されなければならない。

ClinicalTrials.gov

Linking patients to medical research

Study to Evaluate Efficacy of Shunt Operation for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

This study is currently recruiting patients. Secondary Endpoints: Pressure, Improvement in Gait, Balance, Cognitive Function

Sponsors and Collaborators: Transnational Research International Center, Japan; Eisai Inc. & Mitsubishi; Johnson & Johnson; FABRIK MEDICALS (SIN), CO., LTD.; Shionogi Pharmaceutical Co., Ltd.

Information provided by: Transnational Research International Center, Japan
 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00221091

Purpose

SINPHONI

The study evaluates the efficacy of shunt operation for idiopathic normal pressure hydrocephalus, and determines the prognostic status of neurosurgical procedures currently available in the clinic.

Condition	Intervention	Phase
Idiopathic normal pressure hydrocephalus	Shunt operation	Phase 3
	Best available neurosurgical procedure	

Medical Condition: Idiopathic normal pressure hydrocephalus

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Non-Randomized, Open Label, Active Control, Single Group Assignment, Safety/Efficacy Study

SINPHONI information

Study Type: Interventional
 Study Design: Treatment, Non-Randomized, Open Label, Active Control, Single Group Assignment, Safety/Efficacy Study

Official Title: Clinical Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus for Neurological Improvement

Further Study Details:

Primary Outcomes: modified Rankin scale
 Secondary Outcomes: cognitive function, NPH grading scale
 Expected Total Enrollment: 110

Study start: September 2004
 Last follow-up: October 2005
 Data entry closure: October 2005

Study ID Numbers: BRI NPH 03-01 Last Updated: Oct. 5, 2005
 Record first received: September 13, 2005
 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00221091
 Health Authority: Japan: Ministry of Health, Labor and Welfare; Japan: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

A service of the U.S. National Institutes of Health
 Developed by the National Library of Medicine.

6 studies were found

SINPHONI

1. **Study of the Effect of Sinphoni in Patients With Normal Pressure Hydrocephalus**
 Condition: idiopathic normal pressure hydrocephalus

2. **Establishing the Prevalence of Sinphoniemia**
 Conditions: Arnold Chiari Deformity; Hydrocephalus; Spinaomyelia

3. **Study of Brain Tumors, Floccal Tumors, Vestibular Neuronitis, and Acoustic Neuroma**
 Condition: Facial Nerve Palsy

Display Selected Studies

US strategy: Oct. 2005.~

2. Recruiting
Anterior Pituitary Function in Patients With Hydrocephalus
 Expected total enrollment: 30
3. Recruiting
Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Registry
 Longitudinal, Defined Population, Prospective study
 Expected total enrollment: 3000
4. Recruiting
A Precision and Accuracy Study of the Codman Valve Position Verification (VPV) System.
 Expected total enrollment: 300

Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Registry

This study is currently recruiting patients.
 Weekly Update 6/20/05/02/05/2005

Sponsors and Collaborators: Codman & Shurtzoff
 The American Association of Neurological Surgeons (AANS)

Information provided by: Codman & Shurtzoff

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00237701

Purpose

The overall aim of the registry is to develop a longitudinal, observational database that is focused on adult patients with Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) that can be used as a source of clinical information for individual surgeons, as well as a national data repository for scientific inquiry and publications.

Condition	Phase
Normal Pressure Hydrocephalus	Observational

Medical/Key related topics: hydrocephalus

Study Type: Observational

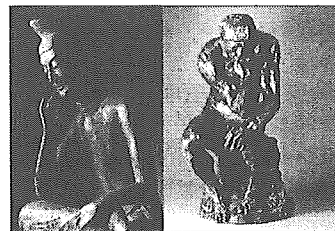
Study Design: Longitudinal, Defined Population, Prospective Study

Further Study Details: Record first received: October 4, 2005

Expected Total Enr: 3000

Study start: October 2004 **Expected completion:** October 2011

International movements



after J GL and US GL
 SINPHONI
 班會議
 US and European movements

iNPH movements

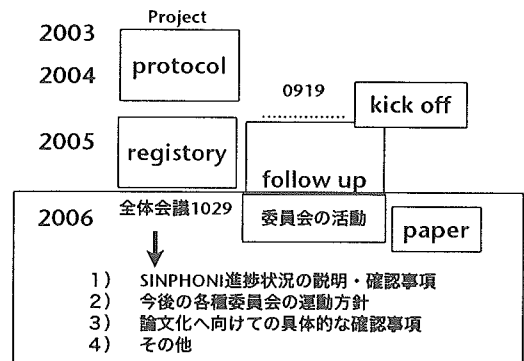


Clinical Data Bank
 Epidemiology ~ pathophysiology
 Differential diagnosis
 Prospective study windows
 diagnosis and management

VP shunt or LP shunt
 new device- with or without ASD

J-Strategy on the international movements

SINPHONI timeline



International movements1)

Congree of Neurological Surgeons in US
Neurosurgery. 57(3) SUPPLEMENT:S2-1-S2-3, Sep. 2005.

INPH Guidelines Study Group.

Guidelines for the Diagnosis and Management of Idiopathic
Normal-Pressure Hydrocephalus.

Development of Guidelines for Idiopathic Normal-pressure
Hydrocephalus: Introduction.

Chairman: Marmarou, Anthony Ph.D.;
Bergsneider, Marvin M.D.; Relkin, Norman M.D., Ph.D.; Klinge,
Petra M.D., Ph.D.; Black, Peter McL, M.D., Ph.D.

10. エンドポイントの定義

主要エンドポイント
術後1年の日常生活自立度の改善(mRSの1段階以上の改善)
副次エンドポイント
iNPHスケール合計点と項目別得点、mRS、3m起立歩行時間、
MMSEの経時的変化 ZCBIスコアの改善 腰椎穿刺髄液排出試
験及びCT脳槽撮影の診断精度 重篤な有害事象の発生

11. 統計学的考察 11.1. 目標症例数の設定根拠

シャント術により、術前から術後1年の時点の日常生活自立度(mRSの1段階以上)の
真の 改善割合が50%と仮定する。標本改善割合が50%のとき、真の改善割合の
95%信頼区間が [40%, 60%]の区間になるために必要な症例数は97例である。こ
こでは、症例の脱落などを考慮して、目標症例数は110例とした。

SINPHONIのあゆみ

- 2004
0919 SINPHONI Kick off meeting in TRI Kobe.
2005.
0129 第6回正常圧水頭症研究会 郡山 竹内会長
0220 運営委員会1 北野病院
IRB通過催促のお願い。
登録画面でcomment欄をお願いします。
たけしの家庭の医学：0301 pm 8- 板東先生出演。
- 0605 運営委員会2 北野病院
同日、午後 独立データモニタリング委員会
全体会議の開催を1029に予定
- 0812-13 厚労省iNPH班会議もスタート
- 0913 Clinical Trials Government – registry
- 1029 BFIC 石井先生 SINPHONI CBF 発表
SINPHONI 全体会議

市中病院神経内科における正常圧水頭症の
診療上の諸問題について

東京都済生会中央病院 神経内科、脳神経外科
リハビリテーション科言語療法室

後藤 淳、荒川千晶、守屋里織、村井麻衣子
足立智英、安芸都司雄、浅田英穂
春原則子、高木 誠

平成17年度「正常圧水頭症と関連疾患に関する研究班」報告書 2005.12.3

目的

正常圧水頭症を疑われて一般市中病院の神経内科を受診する患者は、歩行障害をはじめとする古典的triasや画像上の脳室拡大を契機とすることが多く、複数の医療機関を経ていたり、同様の症候を呈する疾患との鑑別診断に苦慮することが少なくない。

今回、当施設においても診断上の課題が多い非典型例、境界例を検討し、診療上の問題点を明らかにすることを試みた。

方法

2005年3月から10月までに当科で正常圧水頭症と関連する病態が疑われ、シャント術が実施され患者本人の同意が得られた2症例を対象とした。受診動機、臨床症状経過、画像を含む各種補助検査、鑑別診断、患者と本人への説明と受け止め、を中心に診療の現場における問題点を検討した。

Case 1: S.T. 71 F

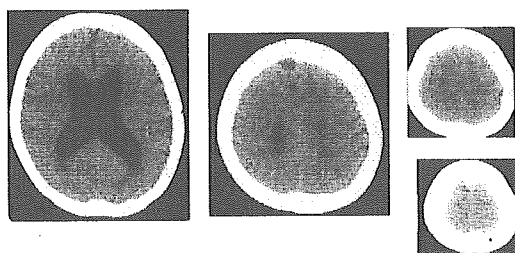
2004年12月頃よりの歩行障害。画像上の脳室拡大を指摘され2005年8月当院紹介受診。

歩行障害(不安定歩行、加速歩行、歩幅拡大)、
軽度認知障害(三宅式、立方体透視模写、手指構成低下;
HDS-R 23/30,MMSE 23/30,RCPM 17/36)

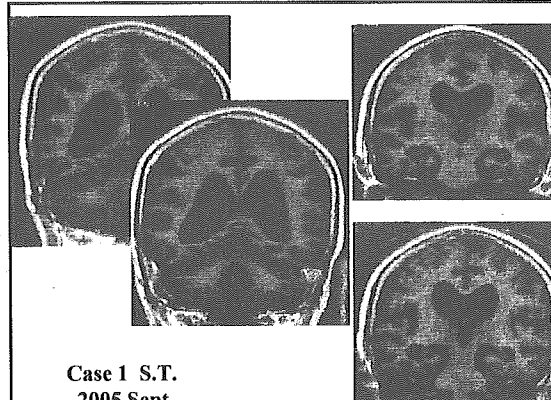
尿失禁なし。

画像検査上、高位円蓋部の脳溝狭小を伴う脳室拡大。
RI脳槽造影: 12、24時間で脳室内逆流、滞流遅延あり。
タップテスト(28ml)で歩行障害改善。

本人、家族への説明の結果シャント術
(Codman-Hakim 圧可変バルブ)実施。

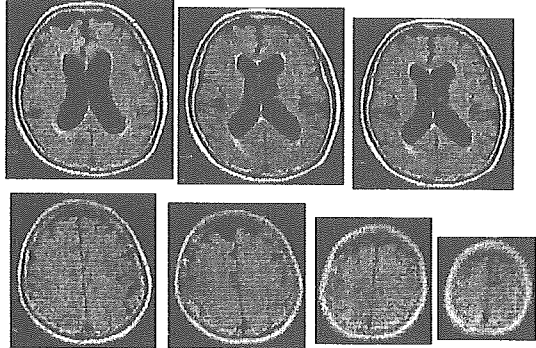


Case 1 S.T.
2005 Sept



Case 1 S.T.
2005 Sept

Case 1 S.T. 2005 Sept



Case 2: K.W. 75 M

高血圧既往。
 1999年頃より“ペンギン様”歩行障害を指摘される。
 この頃より“物忘れ”が目立つ。
 2003年転倒、整形外科受診時にA病院神経内科紹介され、
 脳室拡大の精査を勧められるが自己中断。
 2004年歩行障害で当院受診。
 臨床、画像から当初、多発性脳梗塞、vascular dementia
 として通院。
 2005年になり失禁も著明になりNPH合併の可能性に
 ついて検討された。
 当院通院期間1年半には、HDS-R、MMSEに著変なく、
 言語性記憶、かな拾いテスト、語列挙で著明な低下を認めた。

Case 2: K.W. 75 M

画像上は明らかな脳溝拡大を伴う脳室拡大を認め、
 脳血流SPECT eZIS上も、疾患特異性の高い血流パターン
 を認めなかった。
 タップテストでは、歩隔に比して歩幅が広がり、
 方向転換時の小刻み歩行が改善された。
 またFABは8点から13点に改善した。
 RI脳槽造影で脳室内逆流を認めた。

シャント術による症状改善の可能性を本人、家族へ説明し、
 本人の強い希望で4月退院。
 家族の強い希望と説得により10月シャント術を実施した。

Case 2 K.W.

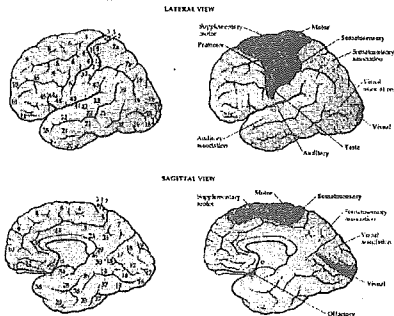
Tap test 前後における frontal lobe function

	pre	post
1. Conceptualization	1	3
2. Mental flexibility	1	2
3. Motor programming	3	3
4. Sensitivity to interference	2	3
5. Inhibitory control (Go/No-Go)	1	1
6. Environmental autonomy	1	1
TOTAL	8/18	13/18

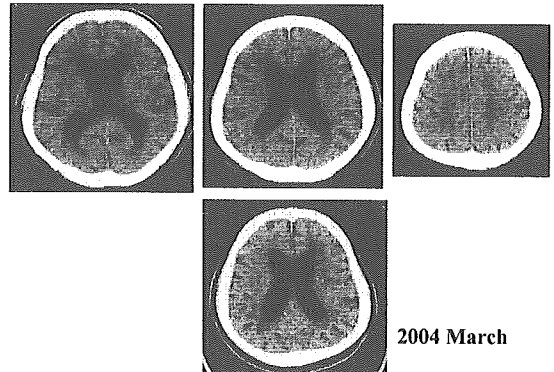
FAB(frontal assesment battery; Dubois 2000)翻訳版

NUMBERED ANATOMICAL AREAS OF THE CEREBRAL CORTEX (BRODMANN'S AREAS)

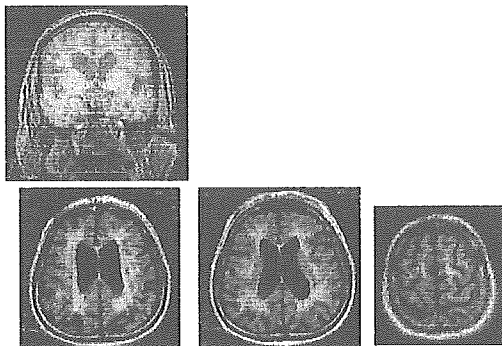
LOCALIZATION OF MOTOR AND SENSORY FUNCTIONS



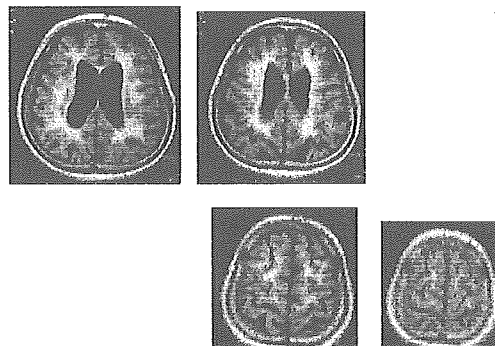
Case 2 K.W. 2005 Oct



Case 2 K.W. 2005 Jan.



Case 2 K.W. 2004 March



Case 2 のまとめ

1. 診断は？
vascular dementia
Binswanger disease
2. 臨床症状と責任病巣は？
frontal lobe dysfunction
3. 病態診断は？
tap test responsive encephalopathy
hydrocephalus ex vacuo

White-matter hyperintensities Subcortical infarcts

“Subcortical infarcts and gliosis often render the cerebral white matter rubbery to palpation”

“The alteration in the physical properties of the supporting white-matter periventricular tissues in patients with microvascular (Binswanger) disease contribute to white-matter atrophy and ventricular enlargement.”

L. Caplan 2002 AJNR

市中病院神経内科におけるNPHと関連疾患

Treatable gait disturbance ADL改善のbenefit
“iNPHの不幸な歴史”を繰り返さないために。

1. 臨床の現場の要請
患者と家族のインフォームドコンセント
標準化された評価方法
ICの根拠としてのEBM
臨床研修医に示すべきあり方
2. iNPHの本態に迫るために
なるべくpureな症例を集積する
3. 現場で悩む症例
“tap test sensitive” Binswanger disease (Case 2)
“typical MRI without full syndrome” (Case 1)

市中病院神経内科におけるNPH

患者、家族へのICとその問題点

標準化された検査、診断基準、ガイドラインの必要性
多様な情報源(インターネットなど)のある社会背景

FAB training effectは、あるのか？ また除外可能か？

シャント後の圧調節と起立性頭痛

効果判定のための経過観察 3ヵ月後のmRS

Shunt-responsive encephalopathy どこまで待てるか？

市中病院神経内科におけるNPH 臨床研修医とNPH

Harrison's Principles of Internal Medicine (16thed.)

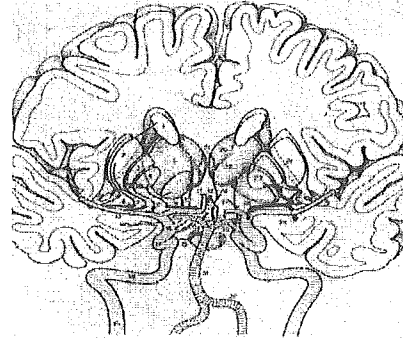
"Normal-pressure hydrocephalus"
In "other causes of dementia"

歴史的背景(とくにAD, MID, DLBとの関係)
In many cases periventricular edema is present.
Unlike in AD, the NPH patient has early and prominent
gait disturbance and no evidence of cortical or
hippocampal atrophy on neuroimaging studies.

RI cisternography

stretching and distortion of white matter tracts
in the corona radiata

Cerebrovascular architecture of basal ganglia



Nieuwenhuys
(1980)

Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia
(Verghese 2002 NEJM)

特発性正常圧水頭症の有病率の推定

山形県高島町、山形県寒河江市における住民検診から

伊関千書 川並透 加藤丈夫
 (山形大学生命情報内科学分野)
 森悦朗
 (東北大学大学院医学系研究科
 高次脳機能障害学)

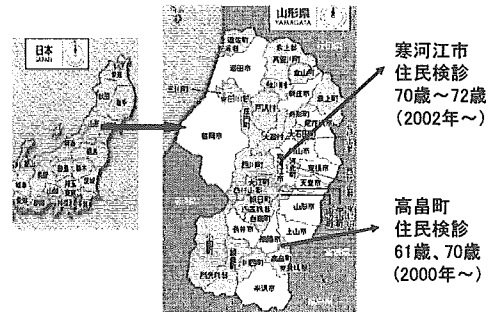
背景

特発性正常圧水頭症の有病率に関しては、
 これまでの研究では病院受診者を対象とした検討が
 中心であり、住民での有病率は現時点でも不明である。

目的

地域住民を対象として
 特発性正常圧水頭症の有病率を推定する。

対象



対象(数字:人)

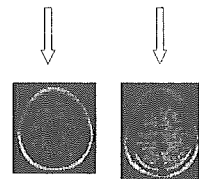
	全住民	脳MRI 受診者	脳MRIの 受診率	
高島町	306	223	72.9%	61歳の群 脳MRI受診者 529人
61歳	男 156	男 111	71.2%	
2002年	女 150	女 112	74.7%	
高島町	346	271	78.2%	70～72歳 の群
70歳	男 129	男 102	79.1%	
2000年	女 217	女 169	77.8%	
寒河江市の 一部の地区	490	296	60.4%	脳MRI受診者 567人
70歳～72歳	男 227	男 133	52.1%	
2002～2005年	女 263	女 163	62.0%	

方法

①検診で得られた脳MR画像水平断
 にてEvans Indexを計測し、
 Evans Index ≥ 0.3 である群を抽出。



②さらに高位円蓋部の脳溝とくも膜
 下腔の狭小化を満たすものを、
 MR画像上での特発性正常圧水頭症
 として抽出した。



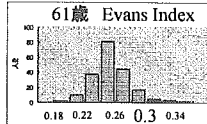
(東北大学森悦郎教授の判断による)

結果(61歳)

脳MR画像検査受診者 223人(男 111人、女 112人)

①Evans Index ≥ 0.3 ...8人(4.0%)

Evans Index平均値 0.25 ± 0.026



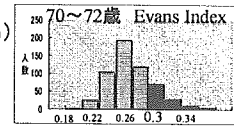
②MR画像上で正常圧水頭症が疑われた症例
3人(男性2人、女性1人)(1.3%)

結果(70~72歳)

脳MR画像検査の受診者 565人(男性231人、女性334人)

①Evans Index ≥ 0.3 ...39人(6.9%)

Evans Index平均値 0.26 ± 0.027



②MR画像上で正常圧水頭症が疑われた症例
10人(男性6人、女性4人)(1.8%)

結果(61歳)

MR画像でNPHが疑わしい症例

症例	性別	Evans Index	HDS-R	MMSE	歩行障害(受診当時)
1	女	0.31	未検	未検	なし
2	男	0.32	28	26	なし
3	男	0.34	23	19	あり(lt. arm swing低下)

結果(70~72歳)

MR画像でNPHが疑わしい症例

症例	性別	Evans Index	HDS-R	MMSE	歩行障害(受診当時)
1	男	0.33	29	26	なし
2	女	0.35	未検	未検	なし
3	男	0.3	21	23	なし
4	女	0.33	25	25	なし
5	男	0.3	11	16	車椅子
6	男	0.31	21	22	なし
7	男	0.3	25	27	なし
8	女	0.33	11	25	あり(膝の動揺)(両膝人工関節)
9	女	0.31	28	30	あり(膝、股関節術後)
10	男	0.35	27	30	なし

考察

- 今回は脳MR画像のみにて正常圧水頭症の有病率を推定している。
- 真の有病率の推定には、脳MR画像で正常圧水頭症が疑われた症例に対して歩行障害や尿失禁、認知症を含めた個別の診察が必須であると考えられた。
- このため、真の有病率は、今回私たちが推定したものよりも低いことが予想される。

考察2

- 65歳以上の地域住民でのアルツハイマー病の有病率は8.0%程度と推察されている。
(H.Isii et al,1999)宮城県田尻町研究
- 地域住民の特発性正常圧水頭症の有病率は、今回私たちが得た1.3%(61歳)、1.8%(70~72歳)という値より低いことを考慮するならば、アルツハイマー病の1/10程度と推察された。