

れるために以下の項目を自ら記入する形式とした。

- ② シャント機能維持：体重、便秘、転倒、尿失禁の有無、万歩計の利用
- ③ シャントの合併症：頭痛、腰下肢痛、創の状況
- ④ リハの維持：通所リハ、介護老人保健施設、訪問看護などの介護サービスと閉じこもり予防の指導
- ⑤ 治療の継続：血圧、内服管理など

D. 考 察

退院後の地域リハはi-NPHにおいて最も重要なポイントである。i-NPHにおけるリハの目的はシャント機能の維持と廃用症候群の予防である。術後のシャント機能を維持するには出来るだけ起居動作、立位、歩行動作が生活の中に組み込まれていることが望ましい。このことは廃用症候群の予防と共通するところである。しかし、退院時このことを指導しても家族だけでは十分目的を達することは困難なことが多い。本研究の生活環境をみてもわかるように介護人が常時いる可能性は少ないからである。この生活機能の維持向上時リハビリが行われないとシャント機能の悪循環が生じて、ADLが低下し、廃用や肥満が生じ、シャント機能不全が生じることとなる。われわれの症例でも術後在宅で閉じこもり状態となり体重が10 kg増加したことによりシャント圧を幾度となく変更し、最終的に超低圧パブルへ変更した症例を経験している。この問題点を打破するためには地域リハが必要と考えている。脳卒中地域連携バスは急性期-回復期-維持期と進んでいく一方向型であるが、正常圧水頭症における地域連携バス

はop病院とかかりつけ医との間の循環型のみならず通所リハやケアマネージャーを含めた循環型として作成した。脳卒中地域連携バスはそのリハ資源で様々に異なっているが、正常圧水頭症に関してはop病院もかかりつけ医やケアマネージャーとの関係はあまり地域に差異なく利用可能である。われわれは患者・家族と医療機関の間の連携ツールとしてi-NPHノートを作成した。これは、それぞれの連携機関が患者を中心に書き込むことで情報を共有する手段として利用する為である。これによってシャント機能の維持とQOLの向上に必要な情報を共有していくことが最も重要だと考えている。

E. 結 論

i-NPHは、高齢者の疾患であり、多くの場合低活動状態に陥りやすい家庭環境にある。退院後は、シャント機能を維持する為には地域リハを十分に利用することが重要であり地域連携バスやi-NPHノートを用いることが必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表：未発表

第10回日本正常圧水頭症研究会にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

III. 資 料

平成20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

「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班会議

夏季ワークショップ

日時：平成20年7月12日（土）

場所：順天堂大学10号館1Fカンファレンスルーム

平成20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
「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班会議夏季ワークショップ

ご 案 内

1. 日時：平成20年7月12日（土）

2. 場所：順天堂大学10号館1Fカンファレンスルーム

3. 参会受付

午後1時30分より順天堂大学10号館1Fカンファレンスルーム受付にて開始いたします。

4. 発表者の皆様へ

原則的にご自身のノート型PC（Windows,Macとも可）をご持参ください。

PCに「外部出力D-Sub ミニ15ピン（3列）」があるかどうかあらかじめご確認ください。
Macをご持参の方は、プロジェクターとPCを接続するための専用アダプターをご持参ください。

記憶メディア（CD-R,USBメモリー）にてご持参をご希望の場合は、Windowsの静止画にて下記の用意いたしますPCに見合う形状にしてください。

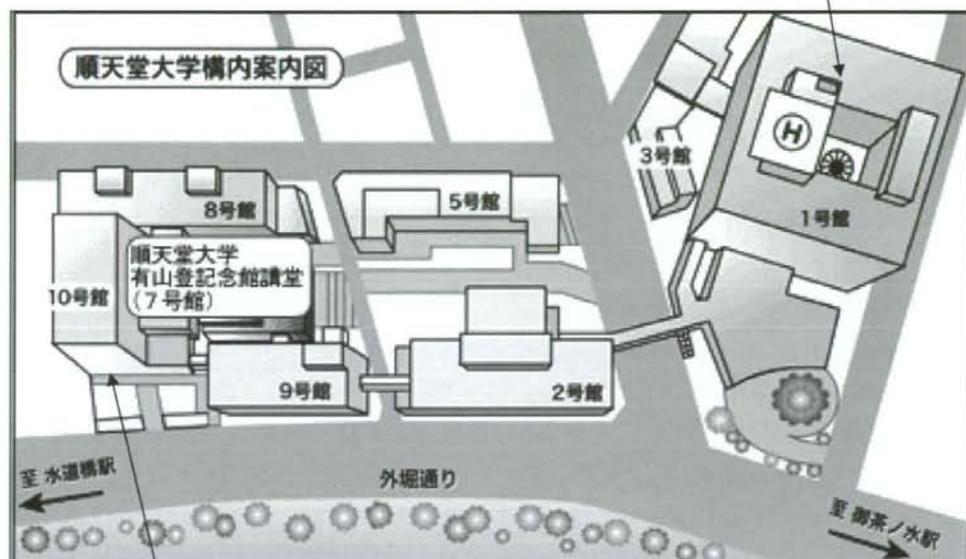
◎ Windows XP・・・PowerPoint：2000, 2003

5. 懇親会について

午後6時から順天堂大学1号館1F レストランヒルトップにて懇親会を行いますので是非ご参加ください。参加費は3000円です。会費は参会受付時にお渡しください。

会場のご案内

1号館1F レストランヒルトップ



10号館1F カンファレンスルーム

プログラム

挨拶(14:00-14:10) 新井 一 (順天堂大学脳神経外科)

セッション1 (14:10-15:40) 座長: 石川 正恒

正常圧水頭症班会議 これまでの研究を振り返って

湯浅 龍彦 (鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科)

特発性正常圧水頭症の髄液中の診断マーカーの検索: 糖タンパク質糖鎖に注目して

橋本 康弘 (福島県立医科大学・生化学講座)

脳室下帯の幹細胞による神経再生メカニズム: 脳脊髄液流の関与の可能性

澤本 和延 (名古屋市立大学大学院・再生医学分野)

休憩(15:40-15:55)

セッション2 (15:55-16:55) 座長: 湯浅 龍彦

AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRI)の提唱 と遺伝子多型解析

加藤 丈夫 (山形大学生命情報内科学)

特発性正常圧水頭症 Japan Shunt Registry of iNPH

橋本 正明 (公立能登病院脳神経外科)

休憩(16:55-17:10)

今後の研究について(17:10-17:40) 新井 一

懇親会(18:00-) 順天堂大学1号館1F レストランヒルトップ

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究 (20261701)
夏季ワークショップ
平成20年7月12日(土) 順天堂大学10号館1F

正常圧水頭症研究班- これまでの成果と今後の課題 -

新班班のスタートに当たって

ver.21-7

湯浅 龍彦

医療法人同和会顧問 神経内科津田沼・
鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター センター長
難病脳内科

2-(a) iNPHの疫学研究：
(1) population-based study



これは世界にも数少ないiNPHの疫学研究の最
初の成果。

10歳以上の地域住民の脳CT検査。
Possible (NPH) zone indexが3以上かつ
高圧性液体を伴う下野の拡大を
1例で45%、
70-72歳で53%
経年的診断可能 (possible) iNPHの有病率は
7.5人中の4人、
17年には診断できた7名中、健忘の悪化は7名。

iNPHの疫学

(2) 市中病院でのiNPHの有病率

東京都の市中病院(脳CT検査)でiNPHの有病率は、
脳CT検査の2.1%に増加した(2013年)。

・東京都の市中病院(脳CT検査)でiNPHの有病率は、
脳CT検査の2.1%に増加した(2013年)。

・東京都の市中病院(脳CT検査)でiNPHの有病率は、
脳CT検査の2.1%に増加した(2013年)。

・東京都の市中病院(脳CT検査)でiNPHの有病率は、
脳CT検査の2.1%に増加した(2013年)。

・東京都の市中病院(脳CT検査)でiNPHの有病率は、
脳CT検査の2.1%に増加した(2013年)。

(3) 老人福祉施設におけるiNPHの有病率
(和泉・伊藤ら)

- ・特別養護老人ホームに人工尿造瘻者の11.4%
- ・養護老人ホーム尿造瘻者の15.9%
- ・グループホーム尿造瘻者の11.1%
- ⇒ 一人ひとりに当てて脳CT検査。
養育や療養が可能な施設にもiNPHがうつる。
⇒ iNPHそのものの有病率と異なる。

脳内液体中のタンパク質のみならず、それ以外の成分 (糖質、脂質、
内因、金属イオン) にもよく影響する。

③ 東京都立総合医療センター

④ 東京都立総合医療センター

1. はじめに

- ・ 特異性正常圧水頭症 (iNPH) は、歩行障害、認知障害、尿失禁を3徴とする症候群で、くも膜下出血や髄膜炎などに続発する2次性水頭症を除く、原因不明の病態を指す。
- ・ iNPHは、主に高齢者を侵し、高齢化社会を迎えたわが国の大きな問題である。

「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」(前期湯浅班)は平成17年度にスタート。
本レビューでは前期研究班(平成17-19年度)における班員の研究活動の足跡をたどり、
本年度から始まる新規研究班(新班班)の研究指針の一助とすることを目的とする。

2-(b). 平成17年度~19年度
(前期研究班のまとめ)

- ・ (a) iNPHの疫学研究
- (b) iNPHの成因
- ・ (c) iNPHの病態研究 (歩行、認知機能、排尿機能)
- ・ (d) iNPHの診断 (画像診断、髄液診断)
- ・ (e) iNPHの治療 (治療前後での変化、新規治療法、リハビリ)
- ・ (f) その他

2-(b) iNPHの成因：一つ一つのデータの蓄積から概念の変革へ

- ・ 髄液動的画像：
iNPHでは中脳水道でのto and flowが損なわれること(加藤、堀ら)、
脳室への髄液の逆流が全く消失してしまう(山田ら)。
- ・ 実験仮説：
脳の最少動脈病変⇒コンプライアンス低下(堀本ら)
⇒脳髄液のダイアミズムの消失⇒周辺の大動脈から拍動性の外圧が脳室を拡大、あるいはSylvius列拡大する。
- ・ iNPHの剖検例(大浜ら)：

iNPH: 大いなる疑問 (平成17年)

iNPHのdiagnosisとは何か？
ある一つの疾患があるわけではなく、
脳室拡大不全が本質であろう。
脳室拡大不全、原因、病態に關する。
解剖、生理、病理学の理解が必要

「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」(前期湯浅班)は平成17年度にスタート。
本レビューでは前期研究班(平成17-19年度)における班員の研究活動の足跡をたどり、
本年度から始まる新規研究班(新班班)の研究指針の一助とすることを目的とする。

新たな学問分野の構築を目指さず。
(平成17年 前期研究班)

前期研究班の思い入れ

1. iNPHは、従来の研究にもとづいて研究されてきたが、この分野の研究には従来以上に多くの学問分野の知見が必要である。
2. 脳室の拡大と生体恒常性との関係はよく知られていない。脳室拡大不全のメカニズムを明らかにする必要がある。
3. 脳室は、液体が膨らむことによって拡大するが、この過程には、脳室の壁が膨らむことによって、この分野は学問分野の重要な学問的研究である。

⇒ 従来の研究の分子病態の研究が重要。

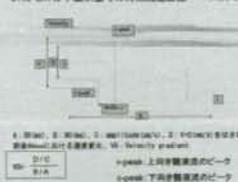
2. 平成17年度~19年度
(前期研究班のまとめ)

- (a) iNPHの疫学研究
- ・ (b) iNPHの成因
- ・ (c) iNPHの病態研究 (歩行、認知機能、排尿機能)
- ・ (d) iNPHの診断 (画像診断、髄液診断)
- ・ (e) iNPHの治療 (治療前後での変化、新規治療法、リハビリ)
- ・ (f) その他

脳室拡大不全の病態の検証

「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」(前期湯浅班)は平成17年度にスタート。
本レビューでは前期研究班(平成17-19年度)における班員の研究活動の足跡をたどり、
本年度から始まる新規研究班(新班班)の研究指針の一助とすることを目的とする。

Cine MRIの中脳水道での時間流速画像 加藤、堀



東京女子医大 脳神経外科¹⁾、神経内科¹⁾、
神経放射線科²⁾
加藤 龍彦¹⁾、武田 貴樹²⁾、岩田 誠²⁾、伊藤 貴子²⁾、小野 由子²⁾、堀 賢輔²⁾

中脳水道の髄液流は一心周期の中で、to-and-froである。
正常対照の中脳水道のVG(velocity gradient)は5.2~6.6(平均5.77)。
・iNPH症例の11例中8例では、VR(ventricular reflux)が著明かつ、
VGが低下(3.3~5.4、平均3.75)。
・この4例中7例で手術後の症状改善が顕著であった。
VGが小さいほど脳室内コンプライアンスが小さくなると思われる。

脳静脈虚脱が脳血流低下をきたす (根本)

正常
循環抵抗の増大→細胞脈の拡大→脳血流維持
停止性水頭症
SAH後の慢性状の脳室拡大

iNPH
循環抵抗の増大→細胞脈が低反応→脳血流低下
潜在的血流低下

血圧でなくICPからみた自動調節能の概念が必要

発症仮説

Binswanger病

iNPH

iNPHの発生仮説(根本)

高血圧など

増悪期(脳静脈虚脱)
細胞脈硬化
脳静脈の硬化
脳室拡大
ICP上昇
脳室拡大
ICP上昇
脳室拡大
ICP上昇

AQP4-dependent fluid absorption in brain.

大塚ら

Figure 6. Schematics of AQP4-dependent fluid absorption in brain. AQP4 expression (green) is localized to astrocytes in the brain. Fluid absorption pathways (blue arrows) show that astrocyte AQP4 is the central fluid handling molecule and can absorb the interstitial space. Astrocyte AQP4 is the primary fluid handling molecule and can absorb the interstitial space. Astrocyte AQP4 is the primary fluid handling molecule and can absorb the interstitial space.

Papadopoulos MC 2004 FASEB

特異性正常圧水頭症の病理所見

同病相病、高年発症予、伊藤健二、岡田 夢、安藤正博、吉田 亮、大塚幸夫*

東京脳脊髄センター脳神経科・神経科
京都府立医科大学脳神経科
高松大学脳神経科(特約)

脳静脈虚脱の脳動脈中流大動脈には動脈硬化は無い

脳室拡大

脳室拡大

脳室拡大

脳室拡大

特異性正常圧水頭症におけるアアポリン4の欠落

大塚幸夫*, 吉田 亮*, 岡田健二*, 伊藤健二*, 安藤正博*

1 高松大学脳神経科
2 京都府立医科大学脳神経科
3 高松大学脳神経科(特約)

3. 研究成果=iNPHの病理検索(大塚ら)

世界的にも貴重なiNPH症例の脳組織検体がなされ、極めて特異な所見が報告された。
即ち、iNPH症例では脳小血管に極めてユニークな病変があり、大脳白質には特異なcystic病変が見られた。
更に遠慮するアストロサイトの変化はこれまで特異で、同細胞のアアポリン染色は低下していた。
iNPHではiNPH症例よりも更に2倍近い脳小血管レベルでの病変の重要性が認識された。

iNPH 脳上野(大塚らより)

GFAP

AQP4

The CSF Circulation

Bulk flow model Revised model

CSF is absorbed by arachnoid villi

The CSF is absorbed by the brain capillaries - not by the arachnoid villi

CSF is absorbed by brain capillaries

従来のBulk flow説のみでは、iNPHの成因を理解できない。新たな観点、つまりFlow dynamic説の立場からの新たな視点と仮説を持つことが、重要。

脳のコンプライアンスを測定する

脳のコンプライアンスIndex

発見者, 仮説表記

【先々が用いた脳脊髄液動態学的手法】
発見者, 仮説表記

1. 従来的に測定される脳脊髄液圧 (ICP)およびコンプライアンスを、非侵襲的に測定される「ブラムク」から導き出す方法の確立。
→ 脳室内圧指数 (Intracranial Pressure Index, IPI)
→ 脳脊髄液動態学指数 (Brain Compliance Index, BCI)を導く。

2. 脳室内を予備的として、主たる構成成分の運動を測定する事で上記指数への応用を打掛ける。

3. 大脳レベルで、脳室内出入りして両側内側室、両側側室を流し、流出部として脳脊髄液の流出を測定する。予備的測定と決定する脳脊髄液動態学的手法の応用を検討している。

2017年 京都府立医科大学脳神経科(特約)

2017年 京都府立医科大学脳神経科(特約)

視神経脊髄炎の病巣におけるアアポリン4の欠落 ~多発性硬化症との相違~

イトの意義に注目して

三須建郎
多発性硬化症治療学(神経内科)

ライオンホテル・ユーカリ(千葉県佐倉市)
平成19年9月25日~26日

【2017年 京都府立医科大学脳神経科(特約)】
「多発性硬化症の病巣と治療に関する研究」(主任: 湯澤龍彦先生)
iNPHを多面的に考察する。
水チャネル・髄液の動的な流れ。
そして疫学・リハビリテーションプログラム~

2-(c). 平成17年度~19年度 (前期研究班のまとめ)

- (a) iNPHの疫学研究
- (b) iNPHの成因
- (c) iNPHの病態研究 (歩行、認知機能、排尿機能)
- (d) iNPHの診断 (画像診断、髄液診断)
- (e) iNPHの治療 (治療前後での変化、新規治療法、リハビリ)
- (f) その他

2-(c) iNPHの病態研究: (1) 歩行障害

iNPHの歩行障害の特徴

(加藤宏一、堀 智勝ら)

iNPH歩行障害の特徴は、歩行速度の減少、歩幅の減少、足掌上の低下、左右バランスの失調である。

- Motor cortexから生じるperiventricular descending fiberの圧迫。
- Frontal cortexとbasal ganglia間のfiberが脳室拡大により障害され、前頭葉障害様の平衡異常を呈する。
- 視床でのCBF低下があり、視床が関係する。
- 中脳脚に位置する, Mesencephalic locomotor region (MLR) の影響で、歩行のリズムが障害され、不安定性、broad-baseとなる。
- MLRは黒質の後外側に相当し、その病変はパーキンソン病のfreezing gait, postural instabilityを生じさせる。

MRI水平断における特異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



iNPHの病態研究: (2) iNPHの認知機能障害

(久保嘉彦、数井裕光ら、大槻、佐々木ら)

- 認知障害は歩行障害に次ぐiNPHの主要徴候である。
- iNPHでは、前頭葉機能を用いる課題(注意機能、作動機能、精神運動速度、遂行能力)の低下が顕著。
- iNPHの認知機能障害は、歩行障害に比して髄液排泄の治療には抵抗性である。
- 今後髄液排泄以外の方法による治療法の確立が重要な課題となる。

2-d. 研究成果 = iNPHの診断

脳 MRI 矢状断像における iNPH, Alzheimer 病, 進行性核上性麻痺(PSP)の鑑別
"Cingulate Sulcus sign"
加藤丈夫, O. 安達真人, 川並 透



iNPHの画像研究

山本、山本、山本

iNPHの病態研究:

(3) iNPHの排尿障害



iNPH 100名に排尿障害評価、脳CT/MRI、SPECTを施行した。

iNPHの排尿障害は右前頭葉の血流低下と関連した。

iNPH患者の排尿障害は、歩行・認知障害による2次的機能的尿失禁と右前頭葉の機能障害によるものが混在する(榊原ら)。

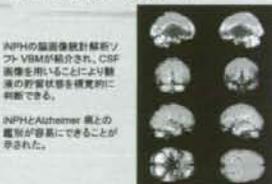
iNPHの脳画像統計解析

- VBMによるアブローザ(1)高位円蓋部内面の拡大-

山本 真由子, 佐々木 真由子, 山本 聡
山本 真由子

- (1) 脳画像統計解析ソフト-VBMが紹介され、CSF画像を用いることにより脳内の野の状態を客観的に判断できる。
- (2) iNPHとAlzheimer病との鑑別が可能になることが示された。

iNPH vs AD群 (GSF ↑ ↓)



2-(d). 平成17年度~19年度 (前期研究班のまとめ)

- (a) iNPHの疫学研究
- (b) iNPHの成因
- (c) iNPHの病態研究(歩行、認知機能、排尿機能)
- (d) iNPHの診断(画像診断、髄液診断)
- (e) iNPHの治療(治療前後での変化、新規治療法、リハビリ)
- (f) その他

iNPHは髄液の滞留様式から3型(脳表滞留型、脳室滞留型、脳表脳室滞留型)に分けられる

以下型は神経線維内にも、見、見、見

	脳表型	脳室型	脳表脳室型
脳室	○	○	○
脳表	✓	○	✓
脳表内	○	○	○
位置	○	○	○

脳表滞留型 脳表脳室滞留型 脳室滞留型

probableおよびdefinite iNPH 27例。髄液動態を3次元脳槽シンチ法で解析した。iNPHは髄液の滞留様式から3型(脳表滞留型、脳室滞留型、脳表脳室滞留型)に分けられる。

- 脳表滞留型(15例, 55%): 脳室逆流はなく、主にシルビウス裂、半球間裂前部、前頭横断前部など脳表に滞留する。
- 脳室滞留型(1例, 4%): 脳室滞留が主で脳表の滞留はごくわずかに留まる。
- 脳表脳室滞留型(11例, 41%): 脳室、脳表いずれにも滞留を認める。

INPHの髄液の研究

特異性正常圧水頭症の髄液診断法の確立にむけたLRG蛋白の役割

新井 一、○中島 円、宮嶋雅一、野中康臣、荻野郁子
順天堂大学脳神経外科

Conclusion

INPHでは、髄液中
leucine rich
glycoprotein (LRG) ;
INPH症例ではLRGが
特異的に増加する。

Cut Off Value
TAU:200pg/ml = chronic neuronal death marker
LRG:1000pg/ml = disturbance of CSF absorption?

	LRG<1000pg/ml	LRG>1000pg/ml
TAU<200pg/ml	A	B
TAU≥200pg/ml	C	D

Shunt Effectiveness A>B>C>>>>D

INPHの髄液の研究

認知機能障害の特徴を術前後、タップ前後で比較

INPHの特徴は、Alzheimer 病に比しても全脳性注意や前注意機能が主に低下している。
TMT-A、数唱、FABはINPHの術前の鑑別に有用。

INPHの認知機能障害の特徴と改善

・タップ前後、シャント前後の比較

大橋英治¹、佐々木芳直²

¹ 日本脳神経学会 脳神経外科専門医
² 日本脳神経学会 脳神経外科専門医

結果

- INPHでは、全脳性認知機能障害を認めるが、受検、TMT-Aの低下が顕著であった。
ある程度の認知機能が保たれている時期には、「他の機能に比して前注意機能」の低下が顕著である。
- どの機能でも、一定の水準以下に低下してしまえば、シャント後、数ヶ月経過後にも改善しなかった。
INPHの認知機能に関しては、障害が進む前に治療を開始することが重要。
- シャント後数ヶ月で改善してくるのは、
・TMT-A
・RCMP であった。
- シャント後、(視覚空間性)注意機能、作業速度、全般的知能力は改善する可能性がある。
タップ前後で、シャント後の改善を後測するのは難しいが、RCMP、TMT-Aが指標にしやすいと考えられた。

(伏見、佐々木より)

髄液中の糖タンパク質・糖鎖をマーカーとしたINPHの診断法の開発

平成19年度研究費
「正常圧水頭症と関連する神経・免疫と免疫に関する研究費」

糖鎖は、糖タンパク質(ここではproteinXと呼ぶ)では、2本のバンド(P1及びP2を付けた)が髄液中に存在するのに対し、血清中にはP2バンドのみが検出された。

糖鎖を除去するための酵素処理をしたところP1及びP2とも同じ移動度を示すバンドを産出して生じた。従ってP1とP2は異なる糖鎖構造を持つことが示された。

LRGとは別に、INPHの髄液中の糖タンパク質の糖鎖に着目して、新たなINPHの診断マーカーの開発を試みた。新たに抗体を作成した糖タンパク質に対してウェスタンブロット法にて検出し、血清と比較して異なる(糖鎖の)不均一性を示す糖タンパク質をスクリーニングした。

髄液中のINPHの診断マーカーの開発

- PIのP1とP2
- 糖鎖型の糖鎖を持つ糖タンパク質 (PI) の開発
 - PIの多量体スクリーニング系の開発
 - マーカーとしての診断意義の確認
- LRGのP1とP2
- 新規抗体の作成と検定 (糖鎖除去・P1)
 - 抗原抗体反応 (糖鎖除去・P2)

PIは髄液中にのみ認められることから、中枢神経系由来であることが示唆され、その糖鎖変化はINPHのマーカー候補であると考えられた。

タップテスト前後のrCBFの変化 (高橋慎一、鈴木則宏ら)

- タップテスト2日前とタップテスト後にrCBF測定を行った。
- タップテスト陽性群においては、側脳室体部近傍の深部白質と皮質の前方領域のrCBFの増加反応が認められた。
- タップテストによる症状改善の機序：側脳室壁に加わる圧増大に起因する同部の脳微小循環障害の改善が一因である可能性が示唆された。

2. 平成17年度～19年度 (前期研究班のまとめ)

- (a) INPHの疫学研究
- (b) INPHの成因
- (c) INPHの病態研究 (歩行、認知機能、排尿機能)
- (d) INPHの診断 (画像診断、髄液診断)
- (e) INPHの治療 (治療前後での変化、新規治療法、リハビリ)
- (f) その他

2-(e)INPHの治療略



2-(e)INPHの治療略

INPHはTreatable gait disturbanceと理解すべし (石川ら)2-(e)

結果 (西田、石川)

	術前	術後	術前
歩行速度 (歩行)	0.42 (0.02)	0.48 (0.02)	0.47 (0.02)
歩行時間 (歩行)	31.2 (0.02)	27.5 (0.02)	28.5 (0.02)
歩行歩数 (歩行)	44 (0.02)	50 (0.02)	48 (0.02)
歩行歩数 (歩行)	44 (0.02)	50 (0.02)	48 (0.02)

結語 (西田、石川)

症状と画像からINPHを疑った外来患者の約1/4にタップテスト陽性を認めた。タップテスト陽性はシャント有効性予測に有用であった。タップテスト陽性でも陰性性の可能性があるため、フレネーションテストをnext stepとして勧められる (信頼性についての配慮が必要)。

INPH患者においては、術後のリハビリプログラムの整備が重要 (平田好文)

INPH患者の術後リハビリの問題点:

- ・退院後の在宅率 83% (老健 13%, その他)
- ・老々介護 30%、昼間の独居50%、終日独居13%
- ・万歩計:1日平均歩行数:402歩。
- ・地域リハの利用者 50%、
- ・自覚性が低下、生活活動性が低い=>活動性の確保が課題

2. 平成17年度～19年度 (前期研究班のまとめ)

- (a) iNPHの疫学研究
- (b) iNPHの成因
- (c) iNPHの病態研究(歩行、認知機能、
排尿機能)
- (d) iNPHの診断(画像診断、髄液診断)
- (e) iNPHの治療(治療前後での変化、
新規治療法、リハビリ)
- • (f) その他

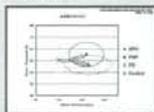
3. 今後の課題： 主に治療法の開発、社会的な啓蒙活動に関連して

- 新たな概念に基づいた治療法の開発
- 新たな外科治療法の確立
- 外科手術の適応のない症例(高齢者、認知障害のつよい例、精神症状の前面にでた例)に対する対応策の工夫：繰り返しタップ療法、
- 内科的治療法の開発：薬物療法の工夫
- 術後患者の継続治療体制の確立：メンタルトレーニング、排尿訓練、歩行リハビリ、社会参加のプログラム
- 危険因子の特定と予防法の確立
- ホームページの充実：軽度認知障害や基底核症候群からのiNPH例の早期診断。
- 術後症例を中心とした患者会のお世話。
- 診療マニュアル。

⇒ 新井班にて更なる発展を期する

2-(f) その他： iNPHの背景にある各種の疾患/病態

- NPHを合併しうる神経変性疾患(NPH+ α)：
進行性核上性麻痺(PSP)、
Alzheimer病(SDAT)、
Parkinson病(PD)、
Corticobasal変性(CBD)



神経変性疾患
に上SNPH
PD、PSPH
基底核(以上
中野)

- 近縁の概念：純粋基底核症候群PEFS(湯浅)、
原発性進行性すくみ足障害PPFG(秋口)。
- 鑑別病態：頸椎症性失立歩行(CSAA)
LOVA: Long-standing Overt Ventriculomegaly
in Adults(大井)

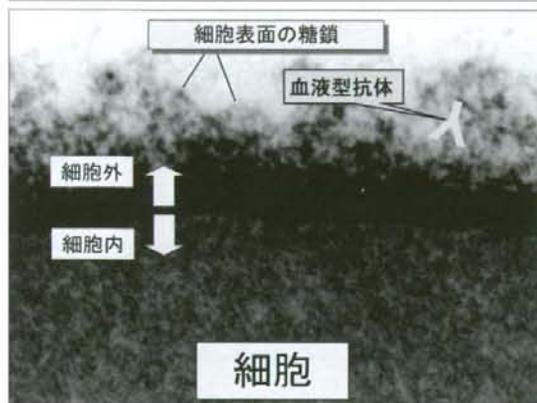


糖タンパク質の糖鎖をマーカーとした iNPHの診断

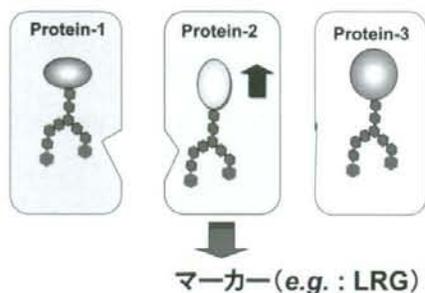
2008. 7. 12 於：順天堂大学

- ① 糖鎖とは
- ② 髄液に特徴的な糖鎖マーカーの検索
- ③ 糖鎖マーカーによるiNPHの診断の試み

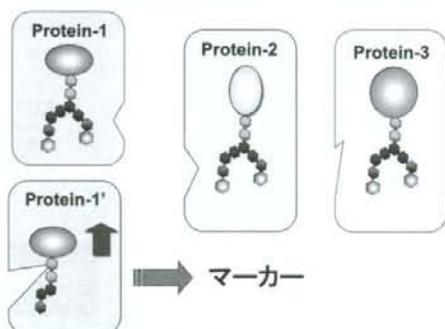
福島県立医科大学
橋本康弘



プロテオミクスによるマーカーの探索



バイオマーカーとしての糖鎖の意義

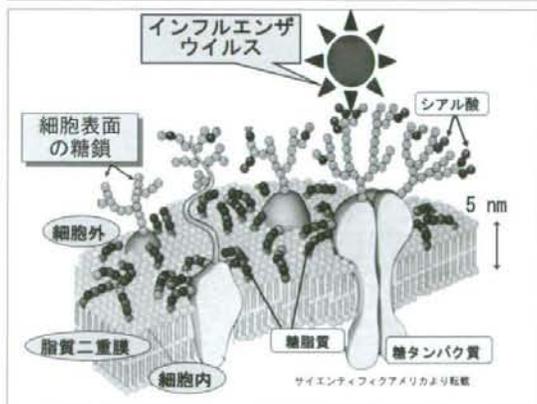


ABO血液型物質(糖鎖)

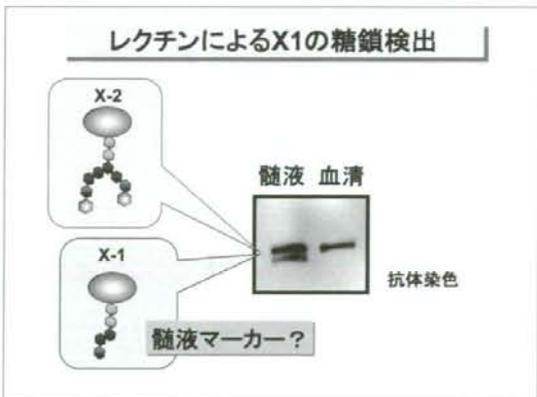
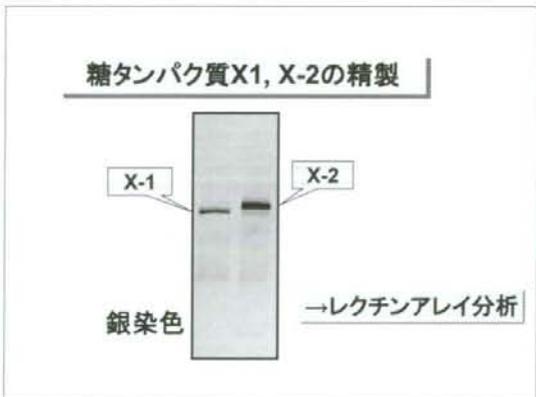
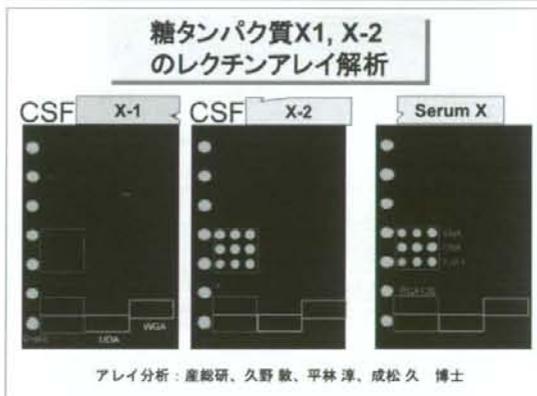
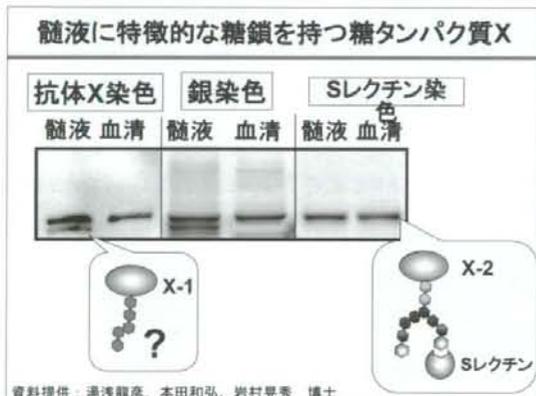
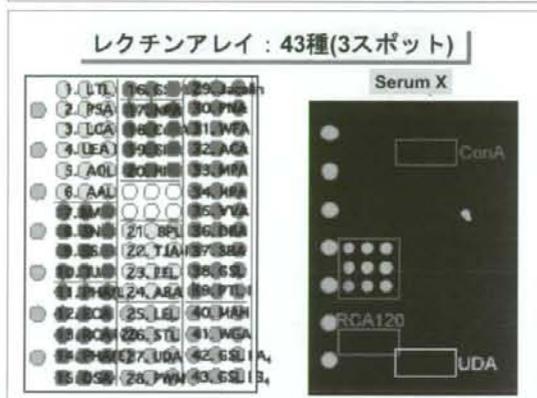
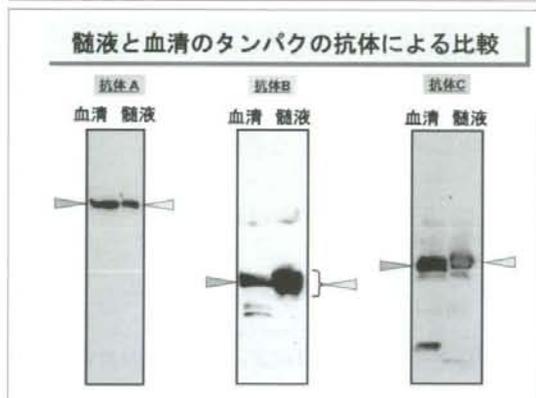
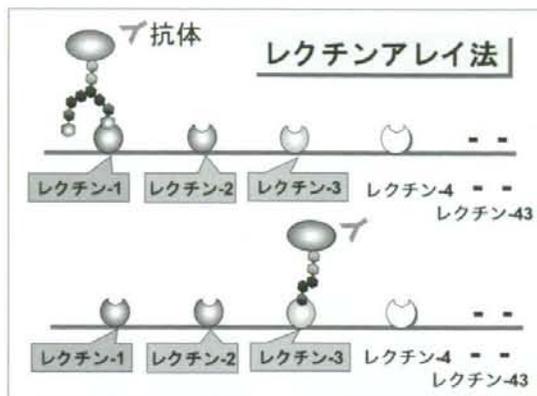
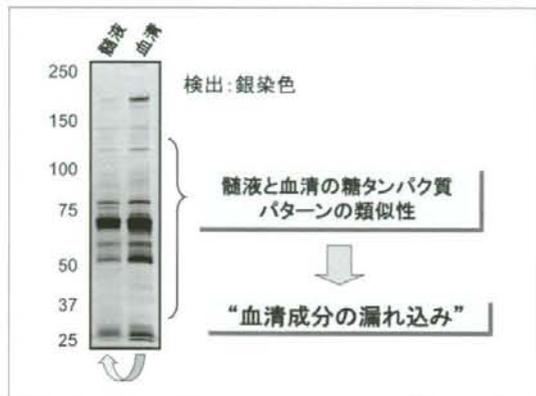


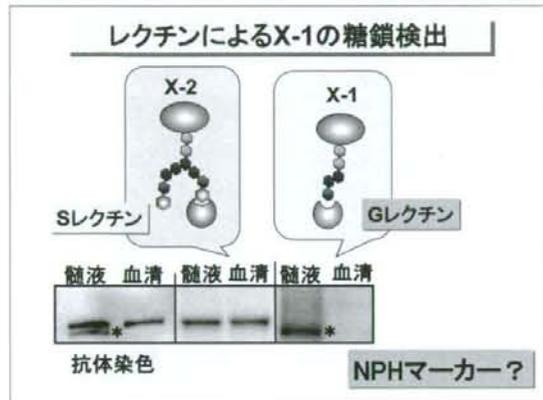
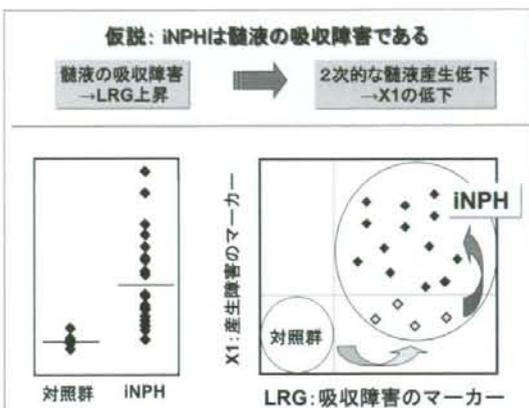
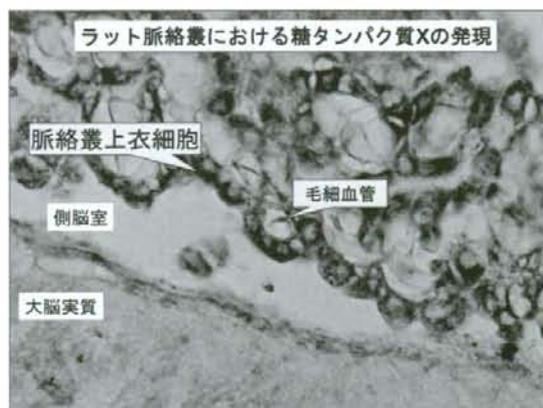
実施科 (d)	検体量 (ml)	実施科 (d)	検体量 (ml)	実施科 (d)	検体量 (ml)
消化管 D M		肝 関 連		T M 関 連	
インスリン (40)		HCVモニターゲノタイプ (50)		CEA-CLIA (30)	
C-ペプチド (150)		HCV分岐鎖プローブ法 (50)		AFP-CLIA (30)	
グルカゴン (180)		HCV-RNA定性 (40)		AFPレクチン分画 (20)	
インスリン抗体-セット (20)		HCV-RNA高濃度定量 (50)		AFP-L3分画-LBA (20)	
C-ペプチド(原) (150)		HCVコア蛋白-IRMA (140)		CA19-9-CLIA (10)	= SLe ^a
ガストリン (130)		HCV群別測定 (250)		SLX (180)	= SLe ^x
膵ホスホリパーゼA2 (250)		HBs抗原-CLIA (170)		エラスターゼ1 (150)	
トリプシン (230)		HBs抗体-CLIA (170)		PIVKA2-ECLIA (20)	
PSTI (120)		STN (180)		CA125-CLIA (180)	
Hb-A1c					

ガン(TM)関連抗原の半数近くは糖鎖!

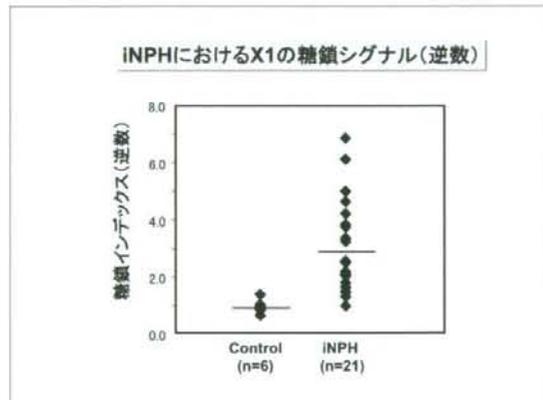
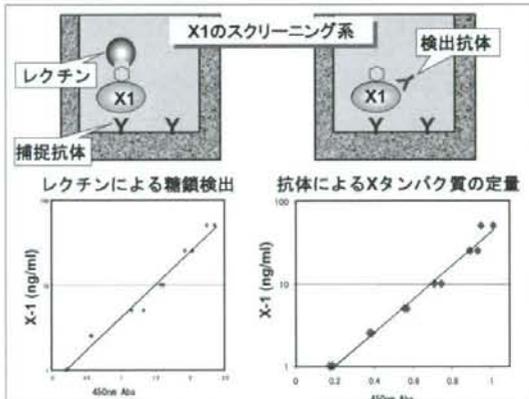
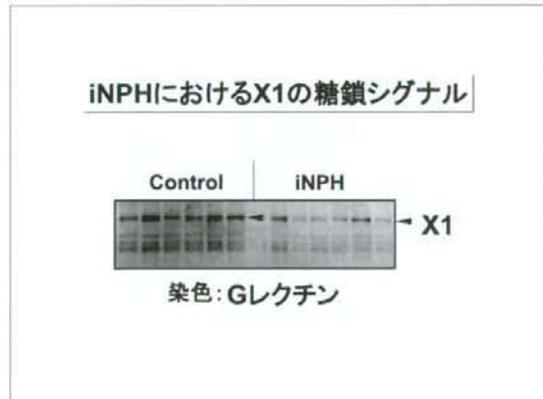


- ① 糖鎖とは
- ② 髄液に特徴的な糖鎖マーカーの検索
- ③ 糖鎖マーカーによるiNPHの診断





- まとめ
- ① 髄液糖鎖マーカー (X-1)の同定
 - ② X-1はiNPHで低値を示した
- 今後の課題
- ① 疾患特異性
 - ② 感度
 - ③ 多数症例によるvalidation
 - ④ X-1産生細胞の同定とX-1産生の意義



共同研究者

福島県立医科大学: 星京香、遠山ゆり子、亀高愛、二川了次、奈良清光、城谷圭朗

免疫生物研究所: 萩原良明、木下憲明

順天堂大学脳神経外科: 新井 一、宮嶋雅一、近藤聡英

鎌ヶ谷総合病院: 湯浅龍彦

国府台病院: 本田和弘、岩村晃秀

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の遺伝子調査

山形大学医学部生命情報内科(第三内科)
加藤 丈夫

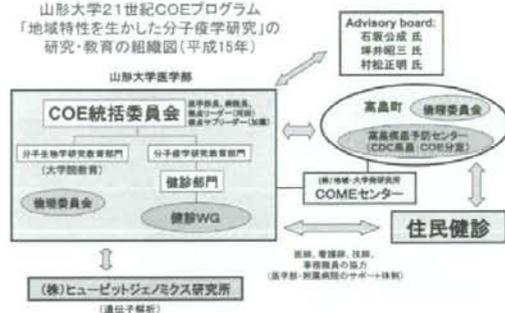
分子疫学研究に山形は最も理想的な地域

1. 山形県の地域住民を対象：遺伝的多様性が小さい
米国：多民族国家
2. 住民の移動が少ない：完璧な追跡調査が可能
都会：住民の移動が多い
3. 病院の患者調査でない：ノイズを最小限にできる
病院の患者：平均2~3の他疾患：対照例にも疾患あり→ノイズ、大きい
4. 臨床疫学データの精度がきわめて高い：この精度の検診は他にない
(75g糖負荷試験、脳MRI、頸部血管エコー、眼底検査、24時間血圧モニター、FVW、等)
5. コホートの規模が大きい：舟形、寒河江、白鷹、高森、川西(人口計314,000人)
≪ 福岡県久山町の人口7,500人
6. 地域住民からの信頼「無形の財産」：遺伝子解析の高い同意率
1979年(29年前)より山形大学による地域住民の健診

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の遺伝子調査

1. 山形の臨床疫学研究・分子疫学研究
2. iNPHの臨床疫学研究
 - 1) AVIM
Asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRI の提唱
 - 2) Risk factorsの存在
3. AVIM, iNPHのリスク遺伝子
 - 1) SNP (single nucleotide polymorphism) と CNV(copy number variation)
 - 2) 孤発性PDとALS

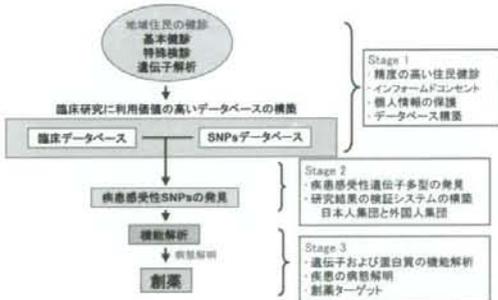
山形大学21世紀COEプログラム
「地域特性を生かした分子疫学研究」の
研究・教育の組織図(平成15年)



特発性正常圧水頭症 (iNPH) の遺伝子調査

1. 山形の臨床疫学研究・分子疫学研究
2. iNPHの臨床疫学研究
 - 1) AVIM
Asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRI の提唱
 - 2) Risk factorsの存在
3. AVIM, iNPHのリスク遺伝子
 - 1) SNP (single nucleotide polymorphism) と CNV(copy number variation)
 - 2) 孤発性PDとALS

21世紀COEプログラム「地域特性を生かした分子疫学研究」の研究の流れ



インフォームドコンセントの徹底(2段階方式)

医師による
研究概要の説明
(7~8人を対象)



講習を受けた看護師による
個別説明と同意取得
(マンツーマン方式)

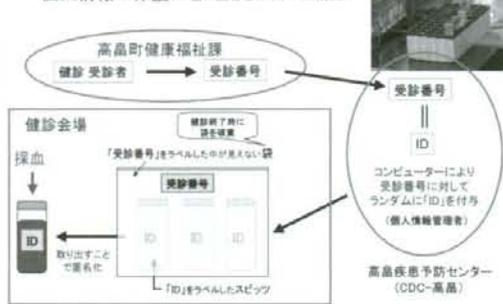


鉄則：同意について迷っている時には、同意は頂かない

インフォームドコンセント (2段階方式)



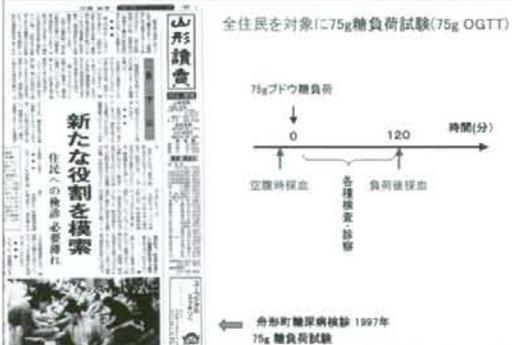
個人情報の保護(二重の匿名化システムの構築)



精度の高い検査(1)



精度の高い検査(2) (脳卒中予防健診)



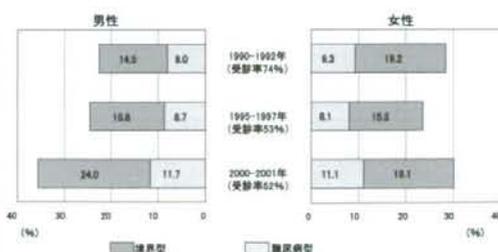
1回の健診に動員した医療スタッフ

多数の医師、看護師、技師の参加



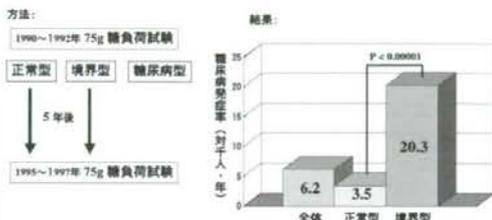
舟形町(人口4984人)における5年毎の糖尿病有病率

対象一般住民の糖尿病の有病率は不明
 方法: 40歳以上の全住民を対象に75g糖負荷試験



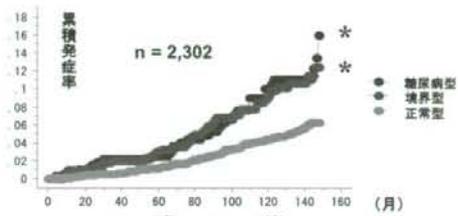
(Sekikawa A, et al, Diabetes Care, 1993; Sekikawa A, et al, Int J Epidemiol, 2000)

耐糖能別の糖尿病発症率 (舟形町糖尿病検診より)



結論: 境界型は糖尿病発症のハイリスク群 ⇒ 食事・生活指導は境界型の人を重点的に (Sekikawa et al, Diabetes Care, 1993; Sekikawa et al, Int J Epidemiol, 2000)

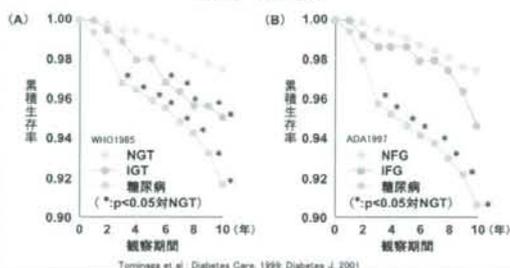
耐糖能別の脳卒中の累積発症率



(山形県舟形町の40歳以上の住民) * : P < 0.0001 vs. 正常

舟形スタディー: IGTは心血管疾患のリスクファクターとしてIFGよりも重要

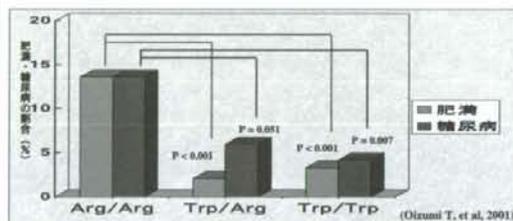
舟形コホート集団の生命表分析(心血管イベント): 10年間のフォローアップ



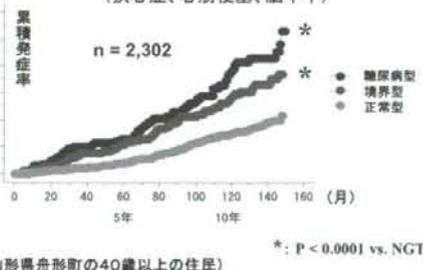
Tomiyama et al, Diabetes Care, 1999; Diabetes J, 2001

β₂-アドレナリン受容体遺伝子多型と肥満・糖尿病

- β₂-アドレナリン受容体 (β₂-AR): 脂肪細胞に発現, 脂質代謝, 熱産生に関与
- β₂-AR遺伝子多型: 64番目のアミノ酸がアルギニン(Arg) or トリプトファン(Trp)
- Arg/Arg, Trp/Arg, Trp/Trp の3つの多型
- 舟形町糖尿病検診 (n = 1,685; 女 935, 男 750, 平均年齢 58.7 ± 12.4歳)
- (肥満: BMI > 30 kg/m², 糖尿病: 75g OGTTにより診断)



耐糖能別の心・脳血管障害の累積発症率 (狭心症、心筋梗塞、脳卒中)

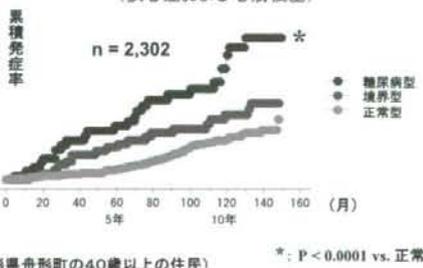


糖尿病のリスク遺伝子 (舟形町研究)

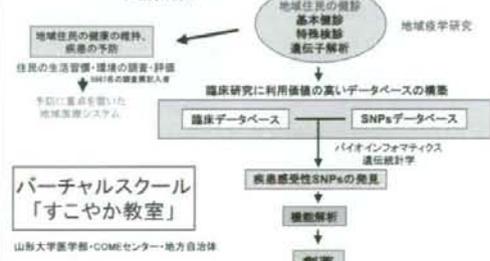
候補遺伝子 120 (398 SNPs)
(β細胞機能, 脂質代謝, 糖分解, 糖新生, インスリン抵抗性, 食物摂取, エネルギー摂取, その他)

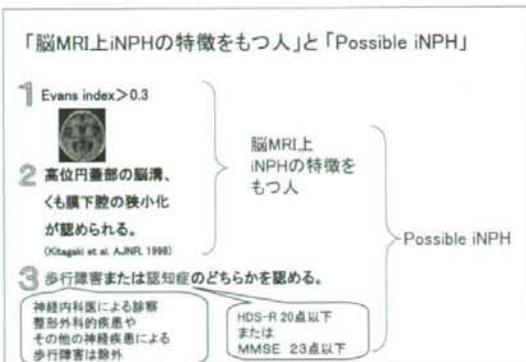
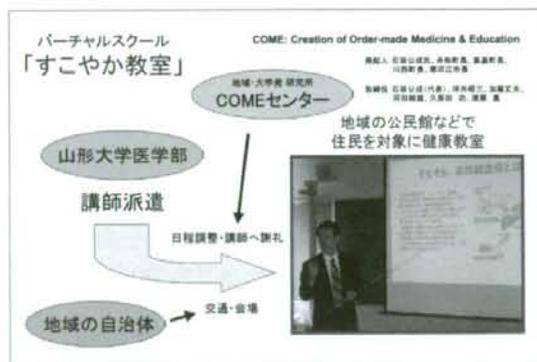
- MET (met proto-oncogene)
 - ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1)
 - FABP2 (fatty acid-binding protein 2)
 - LDLC (low-density lipoprotein receptor defect C complementing)
 - Aldolase B
 - SUR (sulfonylurea receptor)
- (Daimon M, et al, 2003)

耐糖能別の虚血性心疾患の累積発症率 (狭心症および心筋梗塞)



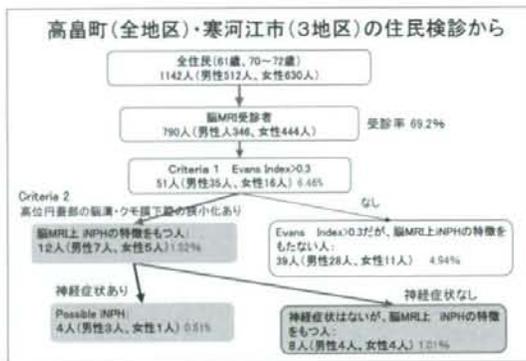
3) 豊紀COEプログラム 「地域特性を生かした分子疫学研究」の研究の流れ





特発性正常圧水頭症 (iNPH) の遺伝子調査

- 山形の臨床疫学研究・分子疫学研究
- iNPHの臨床疫学研究
 - AVIM
Asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRIの提唱
 - Risk factorsの存在
- AVIM, iNPHのリスク遺伝子
 - SNP (single nucleotide polymorphism) と CNV (copy number variation)
 - 孤発性PDとALS



神経症状はないが、脳MRI上 iNPHの特徴をもつ人: 790人中 8人(男性4人、女性4人)
地域の高齢者の約1%

Asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRI (AVIM)

AVIM の追跡調査

AVIM#	年齢	性	2000-2004	2007-2008
1	72	男	なし	D
2	70	女	なし	D+G+U
3	70	男	なし	なし
4	70	女	なし	なし
5	72	女	なし	なし
6	70	男	なし	なし
7	61	女	なし	なし
8	61	男	なし	なし

D: dementia, G: gait disturbance, U: urinary incontinence

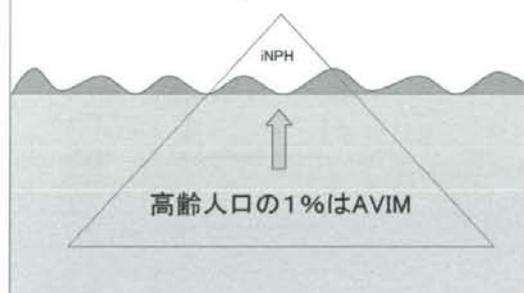
統計学的方法

1 リスクファクターの比較
平均値の差の検定にはt検定、
ノンパラメトリック変数データにはMann-WhitneyのU検定、
比率の検定には χ^2 検定を行った。

2 ロジスティック回帰分析
単変量と多変量解析にて行った。

以上の統計学的処理にはSPSS ver.12を使用し、
統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

AVIM → preclinical iNPH ?



リスクファクターの比較

	AVIM & possible iNPH	左記以外	P値
n(男/女)	12(7/5)	659(372/287)	
平均年齢(歳)	68.2±4.5	67.6±4.4	0.50
喫煙(%)	50	15.6	<0.01
MMSE	25.3±3.4	26.0±2.6	0.54
高血圧(%)	83.3	58.7	0.29
高脂血症(%)	41.7	33.7	0.99
高コレステロール血症(%)	25	33.7	0.53
IGT/DM(%)	58.3	27.5	0.02
糖尿病(%)	33.3	15.2	0.09
ラクナ梗塞の数	0.6±1.0	0.5±1.0	0.63
PVH (Fazekas scale)	1.6±0.9	1.1±0.7	0.08
DWMH (Fazekas scale)	1.6±1.0	1.0±0.9	0.08
Max IMT (縦動脈)	1.7±0.4	1.7±0.7	0.25
Plaque score (横動脈)	3.3±2.7	2.7±3.8	0.20

IGT: Impaired glucose tolerance

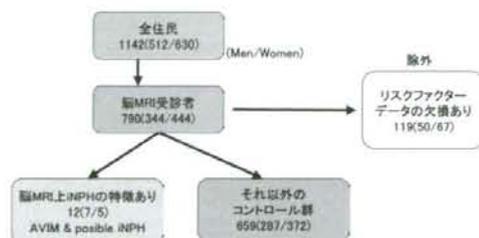
AVIM & possible iNPHのリスクファクター 検討項目

- 喫煙 現在の喫煙の有無
 - 高血圧 160/95 mmHg または治療中
 - 高脂血症 TC \geq 220 mg/dl and/or TG \geq 150 mg/dl または治療中
 - 高コレステロール血症 TC \geq 220 mg/dl または治療中
 - 耐糖能障害/糖尿病 または治療中 75g OGTTで判定(1998年WHOの基準) (IGT/DM)
 - ラクナ梗塞の数
 - 脳室周囲高信号(PVH)
 - 深部白質高信号(DWMH)
 - 内頸中頸椎合体(Max IMT)
 - プラークスコア(PS)
- 脳MRI
頸動脈超音波検査

ロジスティック回帰分析

	OR	95%CI	P value
age	1.034	0.894-1.196	0.653
sex	0.924	0.252-3.394	0.905
Smoking	5.778	1.594-20.939	0.008**
Hypertension	2.426	0.505-11.64	0.268
Hyperlipidemia	0.869	0.260-2.904	0.819
IGT/DM	3.479	1.056-11.455	0.040*

解析対象(ケースとコントロール)



AVIM & possible iNPH のリスクとして
喫煙と耐糖能障害
の可能性が示唆された。

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の遺伝子調査

- 山形の臨床疫学研究・分子疫学研究
- iNPHの臨床疫学研究
 - AVIM
 - Asymptomatic ventriculomegaly with iNPH features on MRI の提唱
 - Risk factors の存在
- AVIM, iNPH のリスク遺伝子
 - SNP (single nucleotide polymorphism) と CNV (copy number variation)
 - 孤発性PDとALS

環境要因を示唆する知見

黒質ドパミン神経細胞死を惹起する神経毒

- MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

ヘロイン合成の副産物 → 麻薬常用者に parkinsonism
サルにMPTP投与 → parkinsonism

- ロテノン (rotenone)

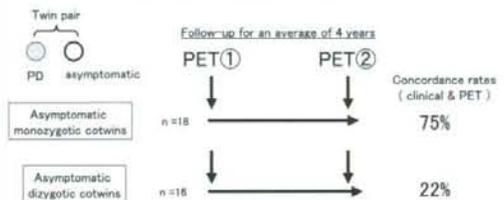
マメ科の植物の根に含まれる毒素: 殺虫剤、矢毒

病気の分類

臓器・系統別分類	遺伝子の観点からの分類
脳・神経疾患 循環器疾患 呼吸器疾患 消化器疾患 内分泌・代謝疾患 血液疾患 ・ ・ ・	単一遺伝子病 (単因子遺伝病) メンデル遺伝 多因子疾患 (多因子遺伝病) (生活習慣病、等) 遺伝素因+環境・習慣

遺伝素因を示唆する知見(1)

The role of inheritance in sporadic PD:
Evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins.



PET: positron emission tomography using [¹⁸F]fluorodopa

Piccini et al. Ann Neurol. 1999

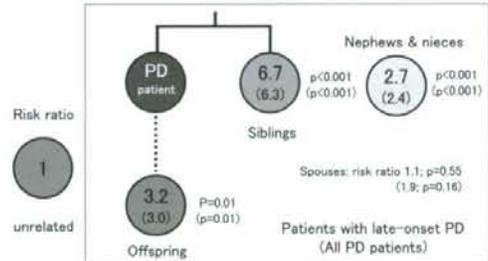
多因子疾患の発症・進展

(遺伝素因 + 環境要因)

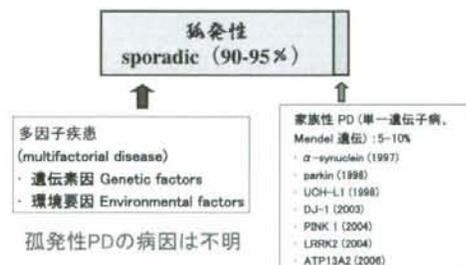


遺伝素因を示唆する知見(2)

Familial aggregation of Parkinson's disease
(Icelandic study: Sveinbjornsdottir et al. N Engl J Med 2000)



パーキンソン病の病因



遺伝素因 → 遺伝子多型

- ・ 一塩基多型 (SNPs)
- ・ コピー数多型 (copy number variation: CNV)
- ・ その他