

201024017A

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

(H20-難治-一般-017)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

Annual Report of the research committee of normal pressure hydrocephalus,
studies on the epidemiology, pathogenesis and therapy

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2008-Nanchi-General-017)

平成 23 年 (2011) 年 3 月

研究代表者 新井 一

目 次

I. 総括研究報告

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………3
新 井 一

II. 分担研究報告

(A) 病因研究：

- 家族性NPHの1家系の臨床報告およびAVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of INPH on MRI) /MRI-supported possible iNPHのリスク遺伝子のゲノムワイド解析……………9
加 藤 丈 夫

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………12
大 井 静 雄

- 特発性正常圧水頭症の実態を把握するための包括的疫学研究……………14
藤 井 幸 彦

- 高齢化地域の神経内科専門診療所における特発性正常圧水頭症の頻度調査……………16
和 泉 唯 信

- 頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する基礎的検討【脳室、くも膜下腔の脳脊髄液運動の可視化】……………18
松 前 光 紀

- 新たなMRI撮像方法 (Time-Slip法) を使用した脳脊髄液循環動態描出に関する研究……………20
山 田 晋 也

- 糖タンパク質の糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断法の開発……………23
橋 本 康 弘

- 脳脊髄液流の障害による神経再生機構の変化の解析……………25
澤 本 和 延

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………28
橋 本 卓 雄

(B) 病態研究：

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………30
森 悦 朗

- 特発性正常圧水頭症におけるMRI所見の画像統計解析に関する研究……………33
佐々木 真 理

- 拡散テンソル法MRIによる神経線維の評価：特発性正常圧水頭症患者と脳出血・脳梗塞患者に見られた差異……………35
三 宅 裕 治

- 320列Area Detector CTを用いた冠状断撮影とXeCT-CBFによる大脳高位円蓋部の局所脳血流量測定 (第2) 報……………37
鈴 木 則 宏

特発性正常圧水頭症に対するシャント術効果と画像所見	39
稲 富 雄一郎	
iNPHの画像所見を呈し、臨床的にはiNPHとパーキンソン病合併が疑われた症例の検討	41
中 野 今 治	
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	43
堀 智 勝	
大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性麻痺 (PSP) は髄液排泄障害を伴い特発性正常圧水頭症 (iNPH) 様病態を取り得る	45
森 敏	
正常圧水頭症の分類に関する研究	47
石 川 正 恒	
正常圧水頭症 (iNPH) タップテスト後の高次脳機能評価時期と課題の関係	48
佐々木 秀 直	
Definite iNPHに対する臨床評価の有用性に関する研究	50
数 井 裕 光	
特発性正常圧水頭症とLong-standing Overt Ventriculomegaly in Adults型水頭症の病理学的検討	54
宮 嶋 雅 一	
iNPH剖検脳におけるleucine-rich α -2-glycoproteinの発現に関する免疫組織化学的検討	57
宮 田 元	

(C) 治療研究：

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	59
伊 達 勲	
正常圧水頭症シャント術レジストリーの中間報告	62
折 笠 秀 樹	
NPH診療におけるOutcome評価の現状と今後の提案	64
橋 本 正 明	
様々な理由で髄液短絡術を見合せているNPH症例に対する五苓散の効果：オープン試験	67
湯 浅 龍 彦	
iNPH Shunt後の排尿障害の対応：抗コリン薬の選択を含めて	70
榊 原 隆 次	
特発性正常圧水頭症のリハビリテーションに関する研究	72
平 田 好 文	

III. 資 料

班会議プログラム	75
----------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

研究目的は、iNPHの原因及び病態を明らかにし、治療法と予防法を確立し、老年期の難治性病態の一つを解決に導くことである。研究方法は、方向性を明確する為に、病因研究、病態研究、治療研究のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのおのの課題について研究を行い、斑全体の研究として、全国規模の前向き観察研究であるJapan Shunt Registry(JSR)が実施され、Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI(AVIM)の研究班内調査が開始された。更に本年度は研究班員を中心に特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの改定作業が行われた。病因研究では家族性正常圧水頭症が報告され、SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossは遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。髄液マーカーの探索では、髄液中トランスフェリンを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となり、タップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。動物実験によりiNPHのリスクファクターである糖尿病に伴う脳の細動脈硬化により脳のコンプライアンス低下が生じることが明らかにされた。病態研究ではiNPHにおける神経症候と関係する大脳白質障害部位をVoxel-based Diffusion tensor imaging(DTI)analysisにより視覚化に成功した。治療研究では内科的非侵襲的治療として五苓散と排尿障害に対して抗ムスカリン薬imidafenacinの有効性が報告された。

研究分担者(氏名と所属)

石川 正恒	洛和会音羽病院正常圧水頭症センター 所長
和泉 唯信	徳島大学医学部・歯学部附属病院神経内科 臨床教授
稲富雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター神経内科 医長
大井 静雄	東京慈恵会医科大学脳神経外科 教授
折笠 秀樹	富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学教室 教授
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 講師
加藤 丈夫	山形大学医学部内科学第三講座 教授
榊原 隆次	東邦大学医療センター佐倉病院神経内科 准教授
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 教授
佐々木真理	岩手医科大学先端医療研究センター 教授
澤本 和延	名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 教授
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部神経内科 教授
伊達 勲	岡山大学大学院脳神経外科 教授
中野 今治	自治医科大学 神経内科 教授
橋本 卓雄	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 教授
橋本 正明	公立能登総合病院 脳神経外科 副院長
橋本 康弘	福島県立医科大学医学部生化学講座 教授
平田 好文	熊本託麻台病院脳神経外科 院長
藤井 幸彦	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 教授
堀 智勝	森山記念病院 名誉院長
松前 光紀	東海大学医学部脳神経外科 教授
三宅 裕治	西宮協立脳神経外科病院 院長
宮田 元	秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究部 部長
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授

森 敏	滋賀県立大学人間看護学部 教授
山田 晋也	東海大学医学部附属大磯病院脳神経外科 准教授
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 センター長

研究協力者(氏名と所属)

大浜 栄作	医療法人全仁会 倉敷平成病院・倉敷老健 理事・施設長
石井 一成	近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 准教授
栗山 長門	京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学 講師
近藤 健男	東北大学肢体不自由学 講師
徳田 隆彦	京都府立医科大学神経内科 講師
伊関 千書	山形大学医学部内科学第三講座 医員
齋藤 真	東北大学高次機能障害学 助手
杉山 博通	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 医員
塚部 明大	近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門 助教
西嶋 一智	東北大学肢体不自由学 医員
宮嶋 雅一	順天堂大学脳神経外科 先任准教授
中島 円	順天堂大学脳神経外科 助教

A. 研究目的

本研究班の目的は、iNPHの原因及び病態を明らかにし、治療法と予防法を確立し、老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。

B. 研究方法

昨年に引き続き研究の方向性を明確する為に、各分野のとりまとめ幹事を中心に各分担者がおのおのの課題について研究が行われた。病因研究の幹事は加藤丈夫研究分担者(山形大学第3内科)と湯浅龍彦研究分担者(鎌ヶ谷総合病院神経内科)、病態研究は石川正恒研究分担者(洛和会音羽病院正常圧水頭症センター)と数井裕光研究分担者(大阪大学精神医学)、治療研究は松前光紀研究分担者(東海大学医学部脳神経外科)と橋本正明研究分担者(公立能登総合病院脳神経外科)とした。また、班全体として、iNPHの予備軍とされるAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の班内での前向き調査が山形大学の倫理委員会で承認された。その後各施設の倫理委員会の承認後登録が開始された。シャント治療の前向き観察研究である全国調査Japan Shunt Registry (JSR)は全国の58施設より参加希望があり、平成21年10月1日より平成22年4月30日まで105症例の患者が登録された。iNPH多施設共同研究(SINPHONI)の成果を踏まえて、森悦郎ガイドライン作成委員長を中心にガイドライン作成委員会が発足し、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの改定作業が開始

された。

C. 研究結果

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究

加藤丈夫研究分担者(山形大学第3内科)らは家族性正常圧水頭症の1家系4症例を報告し、家族性正常圧水頭症は稀であるが、このような家系の存在は、特発性正常圧水頭症の病因・病態にも遺伝素因が関与している可能性が示唆された。更に加藤丈夫研究分担者らは脳MRI所見をもつ人(VIM: ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)を対象に全ゲノムのコピー数多型(CNV)を検索し、遺伝的リスクについて検索を行った。その結果日本人の健常者では、SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossは稀な変異であるが、VIMの半数にSFMBT1遺伝子の変異が認められた。SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossはVIM/iNPHの遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。

大井静雄研究分担者(東京慈恵会医科大学附属病院総合母子健康医療センター小児脳神経外科部門)らはlong-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)は幼少期に発生する長期間の脳室拡大を特徴とし、中脳水道狭窄を原因とする非交通性水頭症の一病態であることが多い。小児期には頭囲拡大以外の神経症状を認めず成人期になってから発症するため、LOVAが発症前にどのような病態であるのかは把握できない場合が多い。LOVA発症時期前(6

歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がない(so called occult asymptomatic macrocephaly)病態をPre-LOVAと定義することを提唱した。Pre-LOVAがどのようにLOVAへと進行し発症していくのか、またDQ, IQはそれに伴って長期的にどのように変化していくのか、今後詳細な分析が必要である。

藤井幸彦研究分担者(新潟大学脳研究所脳神経外科)らは佐渡島(新潟県佐渡市人口6万4千人)住民を対象とし、厚生連佐渡総合病院と連携して、高齢者の疾病予防を目指した「佐渡プロジェクト」内で、iNPHの前方視疫学調査研究を立案・開始した。

和泉唯信研究分担者(徳島大学神経内科)らは高齢化地域の神経内科専門診療所における特発性正常圧水頭症の頻度調査を行ない、高齢化地域の神経内科専門外来において、18ヶ月間で受診機会があった3,075名のうち認知症疾患が564名あり、iNPHの頻度は受診者の0.7%、認知症疾患の3.5%であると報告した。

(2) 髄液動態の解析

松前光紀研究分担者(東海大学医学部脳神経外科)は髄液循環の可視化を目的に、心拍同期下でのPhase Contrast法を用いて髄液の流れを測定し、血管構造を意図的に削除する事で、1心拍内での髄液の運動を明瞭に描出することに成功した。その結果として大槽から橋前槽、第3脳室底部の脳槽への上下方向への髄液の運動が描出され、外側孔では左右方向への運動が、室間孔、中脳水道周囲には大きな運動が確認された。一方で、側脳室体部、第3脳室内には速い流速の流れは認められず、頭蓋冠脳表部くも膜下腔にも規則正しい運動は確認されなかった。

山田晋也研究分担者(東海大学大磯病院脳卒中センター神経外科)は新たなMRI撮影法(Time-Slip)法を用いて脳脊髄液循環動態の直接的な描出に成功した。

高齢者水頭症、非水頭症脳を検討し、高齢者水頭症脳では、中脳水道の髄液の速度は速くなる傾向にあり、第3脳室-側脳室間の髄液交換が消失している事が判明した。

(3) 髄液マーカーの探索

橋本康弘研究分担者(福島県立医科大学学生化学講座)らは、髄液中のトランスフェリン(TF)は糖鎖修飾の違いによりTF-1とTF-2の2種類に分別され、TF-2は血清から由来し、TF-1は脈絡叢に由来する

ことを発見した。このTFを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となり、タップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。

(4) 基礎研究

澤本和延研究分担者(名古屋市立大学再生医学)らは脳脊髄液中に存在する分泌性の蛋白質として知られるSlitについて研究し、アストロサイトにトンネル構造を形成させて、新生ニューロンの移動の通り道をつくり出すという新たな役割を見いだした。このメカニズムから、iNPH病態で、傷害を受けた神経回路を維持し、再生・修復する過程にも関与している可能性が示唆された。

橋本卓雄研究分担者(聖マリアンナ医科大学脳神経外科)らはiNPHの動物モデルを作成する目的に、自然発症2型糖尿病ラットに着目し、糖尿病に伴う脳の細動脈硬化病変と髄液持続還流法を用いた頭蓋内圧波形解析によるコンプライアンスとの関係を検討した。DMラットにおいて脳のコンプライアンス低下が示唆される所見が示された。

(B) 病態研究 (画像研究, 歩行・認知・排尿障害, 病理研究):

(1) 画像研究

森悦朗研究分担者(東北大学高次機能障害学)らは、特発性正常圧水頭症(iNPH)に認められる顕著な脳の変形を考慮した画像処理プロセスを用い、iNPHにおける大脳白質障害の分布、臨床徴候と関連する大脳白質障害部位をVoxel-based Diffusion tensor imaging (DTI) analysisにより視覚化した。iNPHにおける脳室周囲のMD高値、後方領域における皮質下白質のFA低値は、両法共に認められた所見であり、脳室周囲の間質性浮腫、脳室拡大に関連した後方領域における線維束の歪曲、軸索障害、脱髄の存在が示唆された。

佐々木真理研究分担者(岩手医科大学放射線科)らはiNPHの形態的特長は脳脊髄液(CSF)領域を用いたvoxel-based morphometry (VBM)によって自動検出可能なことを報告してきたが、撮像法や患者によってはCSF領域の抽出に失敗することが少なくなかった。そこで、最近公表されたVBM toolbox8を用いて、CSF領域の正確な抽出を試みるとともに、iNPHと類似疾患の識別能を検討し、VBM toolbox8はiNPHにおけるCSF領域を正確に抽出することができ、本手法を併用したVBMはiNPHを類

似疾患と高精度に識別することが可能であった。

稲富雄一郎(済生会熊本病院神経内科)らは、シャント術を受けたiNPH入院患者の画像所見を術前・術後において、有効・無効群間で比較したところ、シャント術の治療効果を術前に予測できる画像所見上の指標は確認できなかった。

中野今治研究分担者(自治医科大学内科学講座神経内科)らはiNPHの画像所見を呈し、臨床的にはiNPHとパーキンソン病合併が疑われた症例を報告した。

(2) 歩行・認知・排尿障害研究

堀智勝研究分担者(森山記念病院脳神経外科)らは歩行を、タップテストならびに脳室腹腔シャントの手術前後で加速度計の入った携帯歩行計を用いて記録し、その病態を詳細に分析した。特発性水頭症の1例では、脳室腹腔シャント術後、歩行の蹴りだしの強さが強くなり、歩行周期は短縮し、全体のばらつきが小さくなった。歩容の評価として携帯歩行計は有用であると報告した。

森敏研究分担者(滋賀県立大学人間看護学部)らは特発性正常圧水頭症(iNPH)の症候・画像をそなえ、タップテスト陽性and/orシャント有効の大脳皮質基底核変性症/進行性核上性麻痺の4例を報告した。これらは髄液排泄障害を伴いiNPH様の病態を取り得ることが報告された。

石川正恒研究分担者(洛和会音羽病院正常圧水頭症センター)はNPHに対する概念の統一化を図る目的で、正常圧水頭症の分類が提案された。すなわち、

1) 特発性正常圧水頭症

A) DESHタイプ

B) non-DESHタイプ

2) 二次性正常圧水頭症——クモ膜下出血、髄膜炎後など

3) 先天性・発達性正常圧水頭症——LOVA, Blake's pouch cystなど

NPHは交通性水頭症に分類されることが多いが、非交通性水頭症に分類されるうる先天性・発達性タイプをNPHの中に含めるか否かが検討すべき問題である。

佐々木秀直研究分担者(北海道大学医学研究科神経内科)らはタップテスト後の高次脳機能評価を行う時期を、タップテスト後4日以内の早期群と、5-7日以内の晩期群に分けて比較検討した。その結果、単純な注意機能や自発性などの能力の変化は、タップテスト後の日数に依存しないが、複合した

機能では、排液してから、数日経たほうがむしろ改善をみることができると可能性が示唆された。

(3) 病理研究

宮嶋雅一研究協力者(順天堂大学医学部脳神経外科)らは新たなDefinite iNPHの剖検例を報告し、肉眼所見では脳室拡大は軽度で、海馬の萎縮は認められなかった。顕微鏡所見では白質の空胞変性があり、軽度の血管壁の肥厚を認めた。Amyloid β (1-42)で形成される老人斑は側頭葉皮質に限局して認め、pTAUの蓄積による神経原性変化は大脳皮質に僅かに認めるのみであった。大脳深部皮質にLRGの免疫反応を認め、その部位ではAQP4の免疫反応は低下していた。

宮田元研究分担者(秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学)らはiNPH症例では髄液中にleucine-rich α -2-glycoprotein (LRG)が特異的に増加することが本研究班によって明らかにされている。しかし、その由来や病理学的意義の詳細については依然として不明である。そこで、抗ヒトLRG抗体を用いてiNPH剖検脳におけるLRG局在と分布について免疫組織化学的に検討した。その結果、脳では小脳プルキンエ細胞、大脳皮質の(非反応性)アストロサイト、視床下部の一部の神経細胞が、血液では好中球が髄液LRGの由来である可能性が示唆された。

(C) 治療研究

(1) 外科的治療法の検討

伊達 勲研究分担者(岡山大学大学院脳神経外科)らは正常圧水頭症における腰椎腹腔シャントの有効性と課題について報告した。高齢者で特にLPシャントが多く行われる傾向にあったが、iNPHではVP、LPほぼ同等の施行率となっていた。合併症に関してはVPよりLPで頻度は高く、iNPHではさらに高頻度の合併症を認めた。近年高齢者等に多く用いられるようになったLPシャントであるが、原疾患等を考慮したうえで慎重に施行することでより良い成績が得られるようになった。その一方で、病態により生じる合併症にも十分留意する必要がある。

折笠秀樹研究分担者(富山大学大学院バイオ統計学・臨床疫学教室)より正常圧水頭症のシャント術レジストリー研究データの中間報告がなされた。抄録作成時(9月30日現在)では15例が登録されており、年齢 78 ± 5 歳(平均 \pm SD, 68-87歳)、女性4例

(27%), BMI 23.5 ± 3.9 (17.0–31.3)であった。症状としては、頭痛0例(0%), ふらつき3例(20%), 歩行障害13例(87%), 認知症状4例(27%)であった。発症から受診までの期間は 30 ± 25 カ月(1–78ヶ月)であった。シャント法はVP5例(38%), LP8例(62%)であった。初圧は 28 ± 20 (8–90cm), 排液量 28 ± 13 (0–50ml)であった。術前(tap test前)のmodified Rankin scale(mRS)は2点が6例(42%), 3点が4例(29%), 4点が4例(29%)であった。退院時のmRSは1点が3例(30%), 2点が5例(50%), 3点が1例(10%), 4点が1例(10%)であった。3か月後のmRSは1点が3例(43%), 2点が4例(57%)であった。Evans indexは術前では 33 ± 10 (0.35–43.8), 術後では 31 ± 11 (0.33–38.8)であった。Shunt効果は退院時に1例が有りとは回答し、3ヶ月後には7例が有りとは回答していた。

橋本正明研究分担者(公立能登総合病院脳神経外科)らは、INPH診療においてOutcomeを比較する際には評価スケールがADLまたはINPH specific scale, その他等, カテゴリー分類を確認の上検討を要する。今後は介護度, 介護負担度, 更にはQOL scaleなどを用いて, より良いINPH診療に向けた取り組みも必要と考える。

(2) 内科的非侵襲的治療

湯浅龍彦研究分担者(鎌ヶ谷総合病院神経内科)はタップテストが陽性で, NPHが確定され, 5症例のNPH(2次性NPH1例, iNPH2例, AVIM1例, Binswangerに伴うNPH1例)に五苓散を試み, いずれも有効ないし著効を示した。五苓散は, 蒼朮を含む5種類の生薬を混合したものであり, いずれも水チャンネルAQPの水透過性を抑性することが注目されている。今回は, 脳のAQP4を介してNPHの水代謝を制御し, 効果を発揮したものと推察された。何らかの理由でシャント術の適応基準の満たされない症例にあつては, 代替療法として, 考慮すべき価値のある治療法と考える。

榊原隆次研究分担者(東邦大学医療センター佐倉病院神経内科)らはshunt手術後改善が十分でない場合, またはshunt手術が施行できない場合の排尿障害について対処について検討した。iNPHでshunt手術後症状が残遺した1名, shunt手術を施行しなかった1名の排尿障害に対して, 中枢移行性が少ない抗ムスカリン薬imidafenacinを3か月間投与したところ, 認知機能の増悪を認めることなく, 排尿障害が改善した。今後, shunt手術後症状が残遺するもの,

shunt手術を施行できなかったものに対して, 中枢性の副作用等に注意しながら, 積極的な排尿治療が可能であると報告した。

平田好文研究分担者(熊本詫麻台病院脳神経外科)らは, i-NPHにおける転倒骨折の発生状況とその後の治療方針について, リハビリテーションの観点から検討した。その結果, 術前に転倒骨折を生じている場合が少なくなく(44%), 術前よりすでに廃用を呈している為, 術前・術後も長期のリハビリテーションが必要であり, 退院後も地域連携による地域リハビリテーションが必要であることが明らかにされた。

D. 考察

本研究班最終年度にあたり, 初年度より開始したそれぞれの研究課題(病因研究, 病態研究, 治療研究)とも, 予々順調に研究を遂行できた。

病因研究では, はじめて家族性正常圧水頭症が報告され, iNPHの病因・病態にも遺伝素因が関与している可能性が示唆された。今後この方面の研究を推進することにより, 早期診断と予防法の確立, 更にはiNPHの病因の解明に繋がることが期待される。髄液マーカーの探索では, 髄液中トランスフェリンを測定する事でiNPHとアルツハイマー病との鑑別が可能となった。タップテストの欠点を補う新たな補助診断法として期待される。全国規模でのAVIMの登録・追跡調査を開始した。各施設での倫理委員会での登録に時間がかかった為, 当初の予定より遅れてはいるが, 症例登録は集まりつつある。追跡調査の結果が明らかになるには数年先になるが, この調査結果はiNPHの自然経過と病態を把握する上で極めて重要である。

病態研究では, MRIを用いた研究が4施設より発表された。今後病態研究では低侵襲であるMRIの比重がますます高くなると思われる。iNPH多施設共同研究(SINPHONI)の成果を踏まえて, 特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの改定作業が開始された。新しい診断基準ではタップテストからMRI画像に診断の中心が移行する予定である。

治療研究では, iNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (INPH-JSR)」の結果の中間報告があった。登録症例は当初の予定を下回ったが, 集計が完了すれば, 日本におけるiNPH治療の現状を把握できると考えられる。この結果を踏まえて, iNPHの安全で効果のある外科的治療の提案を行い

たい。更に本年度は何らかの原因により外科的治療が出来ない患者と外科的治療において効果が十分でなかった患者に対する有効な内科的治療が報告された。転倒予防の面から退院後の地域リハビリテーションと地域医療機関の連携の重要性が強調される。

E. 結論

最終年度にあたり、当初の予想を遥かに超え

た成果が得られた。一方、病因研究では遺伝子素因と治療研究では内科的治療と新たな研究課題がでてきた。AVIMの登録・追跡調査やJapan Shunt Registry (INPH-JSR)は、これからが本研究班の活動を完結すべき段階となる。iNPHはますます社会的貢献度の大きな研究分野、研究テーマとなるであろう。

II. 分担研究報告

家族性NPHの1家系の臨床報告およびAVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) /MRI-supported possible iNPHのリスク遺伝子のゲノムワイド解析

分担研究者 加藤丈夫 山形大学医学部第3内科

研究協力者 佐藤秀則, 江見 充, 高橋賛美, 伊関千書, 川並 透
山形大学医学部第3内科・DNAチップ研究所

研究要旨

家族性NPHの1家系：本邦初の家族性NPHの1家系4例の臨床像・脳MRI所見を呈示した。この家系では3世代に亘り8人の発症者がおり、常染色体優性遺伝と考えられる。脳MRIでは、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化と脳室拡大(Evans index >0.3)を認め、髄液タップテストで症状の改善を認めた。本家系はメンデル遺伝に従うことより、病因遺伝子は単一遺伝子と考えられる。このような家系の存在は、髄液循環動態に決定的な影響を及ぼす遺伝子が存在することを示唆している。

ゲノムワイドCNV解析：AVIMおよびMRI-supported possible iNPH(以下、疾患群)8例および健常高齢者群110例の末梢血DNAのゲノムワイドコピー数多型(copy number variation: CNV)解析を行い、疾患群8例中4例(50%)にSFMBT1遺伝子のintron 2のsegmental copy number lossが認められた。健常高齢者群でそのような変化が認められたのは110例中1例(0.9%)のみであった。SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossはAVIMおよびMRI-supported possible iNPHの遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)は高齢者に好発する疾患であり、脳室腹腔シャント術等により症状の改善が期待できるため、“treatable gait disturbance”あるいは“preventable dementia”として、臨床上、見過ごしてはいけない疾患である。iNPHにシャント術が有効なことより、iNPHの病態に髄液循環動態の異常があることは間違いないと考えられるが、この髄液循環動態の異常をきたす原因(病因)は、現在でも不明である。したがって、iNPHの発症を抑制できる有効な予防法は、現状でも開発されておらず、予防法研究の方向性すら見えない状況にある。もし、iNPHの病因・病態の分子メカニズムが明らかにできれば、その予防法や薬物療法開発への道が開かれる可能性があり、きわめて重要な

意義がある。

私たちは、iNPHと区別のつかない臨床像と脳MRI所見を呈する1家系を診察する機会を得た。この家系では常染色体優性遺伝の形式で病気が発症している(つまり、メンデル遺伝に従っている)ため、単一遺伝子の変異が病因となっていると考えられる。このことは、髄液循環動態に大きな影響を及ぼす遺伝子であれば、単一の遺伝子変異だけでも、iNPHと区別のつかない臨床像・脳MRI所見を惹起できることを示唆している。さらには、大多数を占める孤発性のiNPHでも、髄液循環動態に少なからず影響を及ぼす遺伝子の変異があれば、iNPHを発症しやすい体質(遺伝素因)になる可能性が考えられる。そのようなリスク遺伝子を同定することは、iNPHの病因・病態を分子レベルで解明

するための重要なステップになると考えられる。

本研究では、上記の家族性NPHの1家系を呈示し、さらに、AVIMおよびMRI-supported possible iNPHのリスク遺伝子をゲノムワイドに検索したので、その結果について報告する。

B. 対象と方法

① **家族性NPHの1家系**：家族歴の聴取、神経学的診察、高次脳機能検査、脳MRI、髄液検査、タッピングテスト、RI脳槽シンチ等を行った。

② **ゲノムワイドCNV解析**：高島町や寒河江市の高齢住民の脳MRI健診で見出されたAVIM 4例とMRI-supported possible iNPH 4例の計8例(疾患群)および健常高齢者10例(健常者群)の末梢血DNAをAgilent 400K Human Whole Genome microarray (392,824 CNV probesを搭載:Agilent Tech. Santa Clara, CA)を用いてゲノムワイドにCNV (copy number variation)を解析した。さらに、別の健常高齢者100例の末梢血DNAをdeCODE-Illumina CNV370K chip (deCODE Genetics, Iceland)でゲノムワイドにCNV解析を行った。免疫組織化学染色は、非神経疾患患者の剖検脳(n=5)を抗SFMBT1抗体(N-14, Santa Cruz Biotech, USA)を用いてABC法にて免疫染色を行った。

C. 研究結果

① **家族性NPHの1家系**：**症例1**：85歳女性。77歳から切迫性尿失禁、81歳よりもの忘れ、83歳に近医脳外科で脳室拡大を指摘された。次第に歩きにくくなり、85歳時当科初診。HDS-R 19, MMSE 22, FAB 9/18, 歩容は前傾開脚、小股、すり足で3m up & go(以下3MUG)は31.8秒(42.7歩)。脳MRI上、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化と脳室拡大(Evans index= 0.32)を認めた。**症例2**：78歳女性(症例1の妹)。74歳に旅先でトイレより戻れなくなった。75歳尿失禁、歩行障害も認めた。脳MRIでEvans index 0.34, 高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化を認めた。当科初診時(78歳)、HDS-R 9, MMSE 15, 小股ですり足歩行、3MUGは54.3秒(51.3歩)であった。**症例3**：76歳男性(症例1, 2の弟)。71歳より立ち上がりが遅く、もの忘れが出現。74歳より尿失禁、足のふらつきがあり近医脳外科で脳室拡大を指摘。当科初診時(76歳)、HDS-R 14, MMSE 21, FAB 9。脳MRI上、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化、Evans index

0.38。タッピングテストで症状の改善あり。**症例4**：77歳男性(症例1-3の従兄弟)。71歳より易怒性が出現。72歳より歩行障害。75歳よりもの忘れ出現。76歳当科初診。尿失禁あり。歩行はすり足、方向転換時に不安定、3MUGは14.9秒(18.3歩)。HDS-R 24, MMSE 25, FAB 6。髄液圧95 mmH₂O。脳MRI上、脳室拡大(Evans index=0.37)と高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化、脳槽シンチでRIの脳室への逆流と停滞を認めた。

② **ゲノムワイドCNV解析**：Agilent 400K CNV arrayによる解析では、疾患群8例のうち4例でSFMBT1遺伝子のintron 2の12 kbに亘る領域にsegmental copy number lossが認められた。健常者群10例では、そのような変化は認められなかった。deCODE/Illumina CNV370K chipによる別の健常者100例の解析でも、SFMBT1遺伝子の上記の領域にsegmental copy number lossが認められたのは1例のみであった。免疫組織化学染色でヒト正常脳のSFMBT1蛋白質の局在を見ると、主に、血管壁の内皮細胞や中膜平滑筋細胞、脳室壁の上皮細胞、脈絡叢の上皮細胞、等に免疫染色が認められた。

D. 考察

① **家族性NPHの1家系**：本家系では同一家系内に4人のNPH患者(possible 2例, probable 1例)を認めた。家族性NPHの報告はきわめて稀であり、同様な報告は1984年のPortenoy et al.の1家系2症例(67歳男性と74歳の姉)のみである(Arch Neurol 41, 335-337, 1984)。彼らの症例はshunt-responsiveであったが、本家系ではシャント術は未執行であるが、タッピングテストが陽性であったので、shunt-responsiveの可能性は高いと思われる。本家系では、3世代8人の発症者(症例1~4, 残りの4例中3例は既に死亡)があり、常染色体優性遺伝の疾患と考えられる。したがって、この家系の病因遺伝子を同定することは、髄液循環動態に決定的な影響を与える分子を同定することに繋がる。このことは、大多数を占める孤発性のiNPHの分子病態を解明するための大きなステップになると考えられる。

② **ゲノムワイドCNV解析**：日本人の健常者では、SFMBT1遺伝子のintron 2のsegmental copy number lossは稀な変異であった(110例中1例：0.9%)。一方、解析した例数が少ないので結論を出すことはできないが、疾患群(AVIMとMRI-supported possible iNPH)の8例中4例(50%)にその

ような変異が認められたことは、SFMBT1遺伝子のsegmental copy number lossはAVIM/iNPHの遺伝的リスクである可能性が示唆された。

E. 結論

① 家族性NPHの1家系：常染色体優性遺伝と考えられる家族性NPHの1家系4例の臨床像脳MRI所見を呈示した。このような家系の存在は、髄液循環動態に決定的な影響を与える遺伝子が存在することを示唆している。

② ゲノムワイドCNV解析：ゲノムワイドCNV解析により、SFMBT1遺伝子のintron 2のsegmental copy number lossがAVIMおよびMRI-supported possible iNPHの遺伝的リスクになっている可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Kato T, Sato H, Emi M, Seino T, Arawaka S, Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T : Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly : A community-based study. Intern Med, in press.

2. 学会発表

- ① 加藤丈夫, 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透 : シンポジウム「特発性正常圧水頭症(iNPH) : 病態研究最近の進歩」: 疫学研究 - iNPHとAVIM. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月
- ② 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 加藤丈夫 : 認知機能の低下は死亡に影響する - 山形県高島町の高齢者の縦断研究から. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月

- ③ 高橋賛美, 伊関千書, 和田 学, 川並 透, 栗田啓司, 門間政亮, 鈴木匡子, 加藤丈夫 : 地域在住高齢者の高次脳機能の検討. 第51回日本神経学会総会, 東京, 2010年5月
- ④ 伊関千書, 高橋賛美, 川並 透, 鈴木匡子, 加藤丈夫 : 脳MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴が認められた高齢住民の前頭葉機能検査. 第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年, 6月
- ⑤ 高橋賛美, 和田 学, 伊関千書, 門間政亮, 鈴木匡子, 植木優夫, 田宮 元, 加藤丈夫 : 地域在住高齢者における糖尿病と高次脳機能の検討. 第19回日本脳ドック学会総会, 山形市, 2010年, 6月
- ⑥ 飯島 寛, 佐藤秀則, 石井美穂, 伊東紀子, 加藤丈夫, 江見 充 : 分節重複領域(segmental duplication)とCNV多型の位置構造関係. 第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010年10月
- ⑦ 佐藤秀則, 加藤丈夫, 石井美穂, 飯島 寛, 伊東紀子, 江見 充 : CNV多様性と散在性反復配列のゲノム構造における関連性. 第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 2010年10月
- ⑧ Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T : Frontal lobe function in individuals with AVIM [asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) on MRI] . The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Geneva, September, 2010

G. 知的所有権の取得状況

なし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 大井静雄 東京慈恵会医科大学病院

研究要旨 long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA) 発症時期前(6歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がない(so called occult asymptomatic macrocephaly)かつ画像上著明な脳室拡大を認める患者の病態をPre-LOVAと定義し、その病態、知能予後について検討した。Pre-LOVAは頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認めることよりLOVAと比較してより正常圧、交通性の可能性が高いと考えられ、かつ進行性、停止性を繰り返す神経症状を出さない範囲で常に不安定な状態である可能性があることが考えられた。またMulti Categorical Hydrocephalus Classification (McHC)分類による水頭症分類でもNPHやLOVAとは異なる水頭症の病態であることが示唆された。

A. 研究目的

long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)は2000年に大井らによって提唱された成人水頭症の概念であり、幼少期に発生する長期間の脳室拡大を特徴とし、中脳水道狭窄を原因とする非交通性水頭症の一病態であることが多い。ただし小児期には頭囲拡大以外の神経症状を認めず成人期になってから発症するため実際LOVA患者が発症前にどのような病態であるのかは把握できない場合が多い。そのため我々はLOVA発症時期前(6歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がないかつ画像上著明な脳室拡大を認める患者の病態をPre-LOVAと定義し、Multi Categorical Hydrocephalus Classification (McHC)分類を用いてLOVA及びPre-LOVAの病態、知能予後について検討した。

B. 研究方法

我々が当院で経験した水頭症全366例のうち当院で2001年以降LOVAと診断された8名(診断時平均年齢46.4歳)、Pre-LOVAと定義された7名(診断時平均年齢13.1歳)の水頭症病態および知能予後に対し臨床症状、CT、MRI等の画像検査、知能検査または発達検査の結果を詳細に分析した。いずれも個々のデータは匿名化され、個人が特定されないようになっているため倫理面の問題は特にない。

C. 研究結果

頭囲拡大、著明な脳室拡大を認めるものの他の神経症状を認めないPre-LOVA症例の発達、知能検査の平均は103.9であり、全体としても経過とともに上昇傾向を認めた。さらにDQ、IQが130以上のHigh IQの症例も2例認めた。またPre-LOVAでは頭囲は2歳前後から拡大を認める傾向が認められた。中脳水道狭窄は画像上症例によって相違があるがventriculographyを行っていないため正確な評価は不能であった。またMcHC分類においてPre-LOVAはLOVA比較して4箇所相違点が認められた。

D. 考察

Pre-LOVAに関しては頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認めることよりLOVAと比較して、より正常圧、交通性の可能性が高いことが考えられた。またPre-LOVAでは水頭症が早期には進行性であったが次第に停止性となり、また進行性に戻ったりと神経症状を出さない範囲で常に不安定な状態であることが考えられ、臨床的にもNPHやLOVAとは異なる水頭症病態であることが考えられた。またMcHC分類は全ての水頭症の病態を細かく分類した(計72576000通り)水頭症分類法であり、そのMcHC分類においてもPre-LOVAはLOVA比較して4箇所相違点が認められ(図1)、McHC分類上においてもPre-LOVAはLOVAとは

異なる水頭症病態であることが示唆され、さらに LOVAとMcHC分類上異なる水頭症分類であるNPHとも異なる病態であることが示唆された。

McHC Classification (Hiroki, 2012, 27)		Categories	Subtypes
Patient	I. Onset		①Congenital-②Acquired, ③Fetal-④Neonatal-⑤Infantile-⑥Child-⑦Adult
	II. Causes		①Primary-②Secondary-③Idiopathic
	III. Underlying Lesions		①Dysgenetic-②Post-hemorrhagic, ③Post-meningitic-④Post-traumatic, ⑤With Tumor-Cyst-Mass and others
	IV. Symptomatology		①Macro-②Normo-③Microcephalic, ④Occult-⑤Symptomatic-⑥Overt, ⑦Coma-⑧Sluor-⑨Dementia, ⑩Hydrocephalus/Parkinsonism Complex
CSF	V. Pathophysiology		①Communicating-②Noncommunicating
	1. CSF Circulation		③Monobstructive-④Obstructive-⑤External-⑥Internal-⑦Interstitial-⑧Localized-⑨Isolated Compartment, [UH-IFV-IRV-ICCD-DCH-DUFV and others]
Treatment	VI. Pathophysiology		①High-②Normal Pressure
	2. ICP Dynamics		①Progressive-②Longstanding-③Arrested
	VII. Chronology		①Shunt-dependent-②-independent
	VIII. Postshunt		③Silent-like ventricle-④Silent ventricle syndrome
	IX. Post-ETV		

図1 McHC分類におけるLOVA(青囲み)とPre-LOVA(赤囲み)比較

E. 結論

Pre-LOVAはNPHやLOVAとは異なる特異な水頭症病態であることが臨床所見やMcHC分類より考えられた。

F. 研究発表

- Oi. S : Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010, 50(9) : 859-869
- Oi.S, Luedemann.W, Samii.W, Samii.M : Evolution Theory in Cerebrospinal Fluid dynamics : A Hypothesis for Failure of Neuroendoscopic Ventriculostomy in Treatment of Hydrocephalus in Fetal, Neonatal and Early Infantile Periods. Journal of Hydrocephalus, 2009, 1-1 : 2-10
- Oi S, Shimoda M, Shibata M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Tsugane R, Sato O. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. J Neurosurg. 2000 Jun;92(6) : 933-940.

G. 知的所有権の取得状況

特になし

特発性正常圧水頭症の実態を把握するための包括的疫学研究

研究分担者 藤井幸彦 新潟大学脳研究所脳神経外科教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症の診療実績を踏まえ、その正確な実態を把握するための適切な疫学モデルを勘案し、加齢性疾患の観点から俯瞰した包括的疫学研究を立案し推進する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症の診療実績を踏まえ、その正確な実態を把握するための適切な疫学モデルを勘案し、加齢性疾患の観点から俯瞰した包括的疫学研究を立案する。

B. 研究方法

2007年以降の新潟大学および関連病院での特発性正常圧水頭症(iNPH)の診療実績と先行研究から推測されるiNPH発症数とを比較する。比較の結果からiNPHの正確な実態を把握するための適切な方法論を勘案する。

C. 研究結果

森らによるiNPH有病率に関する3論文についてのメタ分析(第10回正常圧水頭症研究会)によれば、一般的に認知症患者は国内に220万人と言われ、これまで認知症のうちiNPHである患者は5%(約11万人)と考えられていたが、分析の結果、iNPHが疑われる人の有病率は高齢者(65歳以上)の1.1%と推定され、日本人口の高齢化率(約22%)で換算すると約31万人(人口10万人あたり約250人)となる。

然るに、新潟県内における新潟大学脳神経外科関連施設(対象人口200万人以上)で、iNPHと診断された症例数は、2007-2008-2009-2010年(中途)まで、13-15-23-17(例)であり、そのうち、シャント施行数は、13-13-20-17(例)であった。

D. 考察

上述の実態は、本疾患に地理的要因や罹患地域差、地域間の診断格差に起因する可能性が考えら

れる。

この対策として、当科からの依頼により新潟県福祉保健部の協力を得て、「認知症対応力向上研修」のカリキュラムにiNPHの項目を補足、引き続き啓発を工夫している。

上述の実態を踏まえ、本疾患に地理的要因や罹患地域差、地域間の診断格差が存在するとの議論もあろうが、我々はiNPHの疫学的側面を含めた包括的な実態把握が、本疾患の理解と診断・治療に不可欠と考えるに至った。

現在、新潟大学では佐渡島(新潟県佐渡市人口6万4千人)住民を対象とし、厚生連佐渡総合病院と連携して、高齢者の疾病予防を目指した「佐渡プロジェクト」を開始している。佐渡の患者データを両機関の複数診療科で分析、5年間で2500人分のデータを収集予定である。このプロジェクト内で、iNPHの前向き検討を着想するに至った。プロジェクトは、「多臓器連関に注目した加齢性疾患」の研究が目的で、循環器系、内分泌系、腎臓系、神経系、整形外科、歯科の医師が連携してデータを解析。各臓器の状態を解析しつつ、包括的に、加齢による疾病のメカニズムを追及する。iNPHについても患者を登録、その病態や発症・進展形式、家族歴、採血による遺伝子レベルのデータ、および頭部を含めた画像情報の収集・解析を考えている。

E. 結論

25年先の日本の人口構成に相当する佐渡島の「佐渡プロジェクト」において、疫学を含め本疾患の実態を包括的に追及してゆく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujii Y, Nakada T : Diagnosti Neuroimaging by Magnetic Resonance Imaging : Update. Neurol Med Chir, 2010, 50(9), 833-838 .

2. 学会発表

Nishiyama K, Yoshimura J, Natsumeda M, Harada A, Nagatani T, Miyajima M, Fujii Y. Akinetic mutism associated with recurrent hydrocephalus (3rd Annual meeting of The International Society for Pediatric Neurosurgery, Jeju, South Korea,

2010)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

高齢化地域の神経内科専門診療所における特発性正常圧水頭症の頻度調査

研究分担者 和泉唯信 徳島大学病院神経内科

研究協力者 織田雅也 微風会ビハーラ花の里病院

伊藤 聖 三次神経内科クリニック花の里

梶 龍兒 徳島大学病院神経内科

研究要旨 高齢化・過疎化の進んだ地域の神経内科専門の診療所において、特発性正常圧水頭症(iNPH)の頻度を調査する目的で疾患分布を調査した。開院から18ヶ月間で受診機会のあった3,075例(女性1,823例, 男性1,252例, 年齢7-101歳・中央値73歳・平均 67.4 ± 18.3 歳)のうち, 1,959例(63.7%)が神経内科領域の疾患であった。神経内科疾患の内訳は認知症疾患が564例(28.8%)と最も多く, 以下, 脳血管障害(18.7%), 頭痛(12.6%), 変性疾患(10.7%)の順であった。認知症疾患のなかでは, アルツハイマー型認知症(AD)が258例(45.7%)と多数を占め, 軽度認知障害(13.8%), 血管性認知症(VaD)(8.5%), レビー小体型認知症(6.7%), AD・VaD混合型認知症(4.1%), iNPH 20例(3.5%), 前頭側頭葉変性症(2.5%)と続いた。iNPHの20例(女性11例, 男性9例, 年齢70-89歳・平均 78.8 ± 5.2 歳)は, possible 11例, probable 6例, シヤント術後3例であった。高齢化地域の神経内科専門外来において, iNPHの頻度は受診者の0.7%, 神経内科疾患の1.0%, 認知症疾患の3.5%であった。

A. 研究目的

広島県北部に位置する備北地域(三次市・庄原市)は, 人口約10万人のうち65歳以上の割合が3割を超え, 75歳以上の後期高齢者が約2割を占める, 高齢化・過疎化の進んだ地域である。要医療・要介護の高齢者が増加しているが, 比較的広い範囲において, 当院以外に神経内科専門医がいないのが現状である。2009年4月に三次市中心部に新規開院した神経内科専門の診療所において, 当地域における特発性正常圧水頭症(iNPH)の頻度を調査する目的で疾患分布を調査した。また, 併設している高齢者専用賃貸住宅(高専賃)入居者を対象にasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI(AVIM)の頻度調査を実施した。

B. 研究方法

①2009年4月から2010年9月までの18ヶ月間で受診機会のあった3,075例(女性1,823例, 男性1,252例,

年齢7-101歳・中央値73歳・平均 67.4 ± 18.3 歳)を対象とし, 疾患の分布を調査した。②診療所に併設する高専賃入居者37例(女性22例, 男性15例, 年齢65-97歳・平均 82.9 ± 6.9 歳)の頭部MRI評価を実施し, AVIMの有無を調査した。頭部MRIはGE社製 Signa HDxt 1.5Tを用いて実施した。

(倫理面への配慮)

臨床データ管理に際して, 個人情報を厳密に管理し, プライバシー保護を行った。

C. 研究結果

①1,959名(63.7%)が神経内科領域の疾患であった。そのうち, 認知症疾患が564名(28.8%)と最も多く, 以下, 脳血管障害(367名, 18.7%), 頭痛(247名, 12.6%), 変性疾患(209名, 10.7%)の順であった。認知症疾患の内訳では, アルツハイマー型認知症(AD)が258名(45.7%)と多数を占め, 軽度認知障害

78名(13.8%)、血管性認知症(VaD)48名(8.5%)、レビー小体型認知症38名(6.7%)、AD・VaD混合型認知症23名(4.1%)、iNPH 20名(3.5%、女性11例、男性9例、年齢70-89歳・平均78.8±5.2歳)、前頭側頭葉変性症14名(2.5%)と続いた。iNPHはpossible 11名、probable 6名、シャント術後3例であった。②対象者の臨床診断は、AD9名、脳血管障害5名、循環器疾患5名、精神疾患4名などであった。女性1例(臨床診断：AD)のみにおいて、iNPH様のMRI所見を認めた。

D. 考察

iNPHの頻度に関しては、まだ十分に明らかにされていない。今回の調査では、iNPHは受診者全体の0.7%、神経内科疾患の1.0%、認知症疾患の3.5%を占めた。Isekiらは住民検診(61歳・70~72歳の2群対象)において0.51%にiNPHを認めたと報告しているが(Iseki C et al. J Neurol Sci 2009)、受診機会がなく診断に至っていない潜在例が存在する可能性が十分にあり、実際の頻度はさらに高いと推測される。

E. 結論

高齢化地域の神経内科専門外来において、iNPHの頻度は受診者の0.7%、神経内科疾患の1.0%、認知症疾患の3.5%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

織田雅也ほか：高齢者医療・福祉施設群におけ

る感染性胃腸炎対策。日老医誌47：92-93, 2010.

Harada M, et al : Incidence and clinical correlation of intracranial hemorrhages observed by 3-tesla gradient echo T(2)*-weighted images following intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. Cerebrovasc Dis 29 : 571-575, 2010.

Maruyama H, et al : Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature 465 : 223-226, 2010.

2. 学会発表

織田雅也ほか：慎重な経過観察を要した高齢者頭部外傷の2例。第22回日本老年医学会中国地方会、岡山、2010年11月。

織田雅也ほか：認知症対応型グループホーム入所者における特発性正常圧水頭症の頻度調査。第52回日本老年医学会学術集会・総会、神戸、2010年6月。

織田雅也ほか：当院における認知症診療の現況。第51回日本神経学会総会、東京、2010年5月。

織田雅也ほか：iNPH頻度調査を実施した老人福祉施設入所者を対象とした追跡調査。第11回日本正常圧水頭症研究会、大阪、2010年2月。

H. 知的財産権の出願・登録情報

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし