

201128174A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

特発性正常圧水頭症の病因・病態と 診断・治療に関する研究

(H23 - 難治 - 一般 - 018)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

Annual Report of the research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus,
Studies on the etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2011-Nanchi-General-018)

平成 24 年 (2012) 年 3 月

研究代表者 新井 一

目 次

I . 総括研究報告

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究	3
新 井 一	

II . 分担研究報告

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究

AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の多施設共同追跡調査の開始時 解析：特に危険因子の解析	11
加 藤 丈 夫	

健常高齢者を対象としたAVIM頻度調査	14
和 泉 唯 信	

(2) 髄液マーカーの探索

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究	17
橋 本 康 弘	

髄液中Secreted amyloid precursor protein- α はiNPHの診断的並び予後を予想するマーカーである	19
新 井 一	

(3) 病理研究, 基礎研究

特発性正常圧水頭症 (definite iNPH) の一剖検例	21
宮 田 元	

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	23
橋 本 卓 雄	

(B) 病態研究：

(1) 分類, 類似病態

正常圧水頭症の分類に関する研究	25
石 川 正 恒	

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究	26
大 井 静 雄	

Prepontine cisternal obstruction (PCiO) を伴う交通性水頭症の病態と診断, 治療に関する研究	28
藤 井 幸 彦	

特発性正常圧水頭症 (iNPH) 様のMRI所見を呈した大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性 麻痺 (PSP) の脳血流SPECT	30
森 敏	

iNPH 類似の画像を呈した患者における磁気刺激検査の結果—これまでのiNPH / PSP症例との比較 検討—	32
中 野 今 治	

(2) 画像研究	
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	35
	佐々木 真理
特発性正常圧水頭症の画像診断：拡散テンソル法MRIの臨床的有用性の検討	37
	三宅 裕治
頭蓋内脳脊髄液循環の可視化に関する基礎的検討に関する研究	39
	松前 光紀
特発性正常圧水頭症におけるDisproportionately enlarged subarachnoid space (DESH)所見の発生メカニズムの考察、および、特発性水頭症脳におけるCSF dynamicsの観察 MRI Time-SLIP法による観察、—Preliminary Observation—	41
	山田 晋也
(3) 症候研究	
iNPHタッグ前後およびシャント後の高次脳機能の変化に関する研究	44
	佐々木 秀直
Definite iNPHに対する脳形態変化と臨床症状の関連に関する研究	46
	数井 裕光
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	49
	堀 智勝
特発性正常圧水頭症で歩行障害が生じるメカニズム：MRIによる検討	50
	森 悦朗
特発性正常圧水頭症：受診理由と変形性脊椎疾患の合併に関する検討	52
	湯浅 龍彦②
(C) 治療研究：	
当科におけるiNPHを中心とした正常圧水頭症治療アルゴリズムの検討	54
	伊達 勲
2 min Walk Test と3mTUGによる長期経過観察：NPHの病態と治療戦略	58
	湯浅 龍彦①
特発性正常圧水頭症(iNPH)の3徴に対する五苓散の効果	61
	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—長期成績における地域リハビリテーションの有用性について—	63
	平田 好文
特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の成果と今後の提案	65
	橋本 正明
正常圧水頭症患者のQOLに関する横断調査	68
	折笠 秀樹

Ⅲ. 資料

班会議プログラム	71
----------	----

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・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った。斑全体では3つの全国疫学調査(AVIMの多施設共同追跡調査、シャント治療の前向き観察研究であるJapan Shunt Registry 2、疫学班との共同によるiNPHの全国疫学調査)が計画され、一部開始された。喫煙がAVIMの危険因子である可能性が示唆され、AVIMの頻度は老年人口の約1%で、地域による差のないことが明らかとなった。髄液型トランスフェリン、sAPP α 、LRGを測定することにより、シャント治療が有効な患者をもれなく診断できるものと考えられる。新たに開発されたMRIの撮像により、iNPHのシャント術前後の軽微な形態変化を定量的に自動検出することが可能となった。本手法はiNPHの早期診断や治療効果判定に有望と考えられる。治療研究では、iNPHの診療ガイドライン(ver. 2)が発刊され、新しいNPH分類が提案された。更に、手術前後におけるリハビリテーションの効果が検討された。iNPH診療をより安全、効果的に進めるために、JSRの成績を基、診断、治療、および術後の生活期における積極的ADL回復、患者家族のQOL向上を目指し、これまで以上のiNPH包括的診療プロトコルを提案するJSR2が計画された。

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
大井 静雄	聖トマス大学人間文化共生学部 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
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)

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
井関 一海	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 助教
伊関 千書	山形大学医学部内科学第三講座 医員
伊藤 聖	三次神経内科クリニック花の里 院長
稲垣 隆介	聖トマス大学 講師
三輪 点	日本赤十字社足利赤十字病院 脳神経外科
大塩恒太郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 助教
大浜 栄作	社会医療法人全仁会倉敷平成病院・倉敷老健 理事・施設長
織田 雅也	ビーハラ花の里病院 脳神経内科 部長
橋之浦智仁	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 大学院生
苅谷 慶喜	福島県立医科大学医学部生化学講座 助教
川上 忠孝	自治医科大学神経内科 講師
喜多 大輔	金沢大学 助教
熊谷 直子	高知大学医学部附属病院臨床試験センター 特命助教
栗山 長門	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学 同附属脳・血管系老化研究センター 社会医学部門 講師
黒住 和彦	岡山大学脳神経外科 医長
小山 哲男	西宮協立脳神経外科病院 部長
城谷 圭朗	福島県立医科大学医学部生化学講座 准教授
杉山 博通	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・神経心理 医員
高橋 賛美	山形大学医学部内科学第三講座 助教
徳田 隆彦	京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学 准教授
中島 円	順天堂大学脳神経外科 助教
西山 健一	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 准教授
野村 慶子	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 大学院生
松岡 浄	順天堂大学臨床研究センター 准教授
宮嶋 雅一	順天堂大学脳神経外科 前任准教授
山越 聖子	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 大学院生
善本 晴子	森山記念病院脳神経外科 医長
龍福 雅恵	秋田県立脳血管研究センター脳神経病理学研究部 研究員
和田 民樹	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 大学院生

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

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を行った。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。更に、疫学班との共同のiNPHの全国疫学調査、iNPHの予備軍とされるAsymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の多施設共同調査、シャント治療の前向き観察研究である全国調査Japan Shunt Registry 2(JSR2)の3つの疫学調査を計画した。

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究：iNPHの予備軍と考えられるAVIMの多施設共同追跡調査が開始され、広島県北部に位置する備北地域のAVIMの頻度調査が行われた。iNPHの全国疫学調査が立案され、調査開始に向けて準備委員会が組織された。

(2) 髄液マーカーによる診断法の確立：脳型糖鎖を持つトランスフェリンをiNPH及びAVIM患者

の髄液を対象に解析した。認知機能に関するシャント術の効果を予想する髄液マーカーの探索を行った。

(3) 病理研究；新たにdefinite iNPHの剖検脳を詳細に解析し、これまでのiNPHの剖検脳と比較検討した。

(4) 基礎的研究；細動脈硬化モデル(自然発症型糖尿病ラット)並びに加齢ラットを用いて、病理組織学的変化と頭蓋内圧波形解析を用いてコンプライアンスを検討した。

(5) 病因によるNPHの新しい分類法が提案された。LOVAの予備軍と考えられるPre-LOVAの概念が提唱され、多施設共同調査が行われた。脳底部くも膜下腔での髄液通過障害が原因であると考えられる交通性水頭症としてPrepontine cisternal obstruction (PCiO)の概念が提唱され、この病態、診断と治療に関する研究が行われた。

(B) 病態研究 (画像研究, 歩行・認知・排尿障害)：

(1) 画像研究：MRI拡散テンソル画像による解析を行い、他疾患との鑑別や治療効果の判定が行われた。Tensor-based morphometryを用いて、シャント術前後のCSF容積変化が定量化した。Time-SLIP法及びPhase Contrast法を用いて髄液循環の可視化を試みた。

iNPHと類似のMRI画像を呈するPSP, CBDとの鑑別をSPECT及び磁気刺激検査を用いて試みた。

(2) 歩行・認知・排尿障害研究：携帯歩行計を用いた歩行障害の特徴が解析された。歩行障害が生じるメカニズムをMRI拡散テンソル画像などを用いて検討した。タップテスト及びシャント術後の高次機能変化を検討した。

(C) 治療研究：

(1) 外科的治療法の検討：iNPHの治療に関する前向き臨床観察研究(JSR)の成果に基づいて、QOLなども視野にいた次期前向き臨床観察研究(JSR2)が提案された。改訂診療のガイドラインに基づいた治療のアルゴリズムが作成された。

(2) 内科的非侵襲的治療：歩行検査の結果よりシャント術以外の新たな治療戦略を提唱した。LPシャントの長期成績から地域リハビリテーションの役割について検討した。五苓散の効果の検討が行われた。

C. 研究結果

(A) 病因研究：

(1) 疫学研究

昨年度より開始されたAVIMの多施設共同研究の中間解析の結果が報告された。加藤丈夫研究分担者(山形大学第3内科)は、AVIMの危険因子の検討を行った。研究班の6施設より登録されたAVIM 21人と、山形県高島町の一般地域住民から無作為に抽出した112人を対照に比較検討した。統計的に有意差が見られた項目はEvans index, 教育年数で、喫煙歴については有意な傾向を認めた。喫煙がAVIMの危険因子である可能性が示唆された。和泉唯信研究分担者(徳島大学神経内科)は高齢化率が3割を超える広島県北部の備北地域において、健常高齢者のボランティアを対象とし、AVIMの頻度調査を実施した。同意が得られた104名を対象とし、AVIM該当例を1名(0.96%)認め、これは既報告と同程度の頻度であり、AVIMの頻度は東北地方と西日本では差のないことが明らかとなった。これは世界に類を見ない調査研究であり、今後AVIMの危険因子が同定されることにより、iNPHの病因が明らかになることが期待される。

湯浅龍彦研究分担者(鎌ヶ谷総合病院神経内科)は、外来を受診したiNPH患者の受診動機、自覚症状の状態を調査すると共に、変形性脊椎疾患の合併状況に関して検討した。その結果52.2%は、転倒事故や脳梗塞発症による受診であった。高度変形性脊椎疾患の合併が56.5%に認められたが、合併の有無による症状の差はなかった。受診の動機が、iNPH症状以外の原因が半数を占め、変形性脊椎疾患の合併が非常に多いことが明らかにされた。更なる国民及び一般開業医への啓蒙活動が必要であると考えられた。

(2) 髄液動態の解析

MRIによる髄液動態の解析により、教科書に書かれている髄液循環とは異なる事実が明らかにされつつある。松前光紀研究分担者(東海大学医学部脳神経外科)は頭蓋内を循環する髄液流の非侵襲的な測定方法の確立に向けて、MRIを用いた手法を提案し、基礎的検討を続けた。その結果、髄液の流れを発散・回転・圧勾配などの物理的変量を用いて、表示することを可能とした。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Disproportionately enlarged subarachnoid space

(DESH)の発生メカニズムの考察, および, iNPHにおけるCSF dynamicsの観察を行った. その結果, シルビウス裂内の髄液は強いpulsatile movementを認めるが, シルビウス静脈から大脳円蓋部にかけての髄液には動きを認めなかった. すなわち, 髄液はシルビウス静脈を超えて, 大脳円蓋部クモ膜下腔に容易に流れることができないことを捕らえていると考えられた. iNPHの大半の症例でDESHを呈するのは, 髄液の吸収路は往来より考えて来られたクモ膜顆粒ではないことを強く示唆する. シルビウス裂は実質的なクモ膜下腔における脳脊髄の遠位端と考えられ, 髄液の吸収路はそれよりも近位に存在することが推定された.

(3) 髄液マーカーの探索

iNPH患者の髄液そのものを分析することは, iNPHの病態を考える上で重要な研究方法である. 橋本康弘研究分担者(福島県立医科大学化学講座)は, これまで髄液型トランスフェリンがiNPHの診断マーカーとなることを明らかにした. 本年度の研究成果により, 髄液型トランスフェリンはシャント術後に増加し, 髄液産生のマーカーとして有用であることが明らかになった. 宮嶋雅一研究協力者(順天堂大学医学部脳神経外科)は術後の良好な認知機能を予見するマーカーとしてp-tau, sAPP α を抽出した. 更にsAPP α はiNPH患者では, アルツハイマー病や健常者と比較して低値であり, iNPHの診断と認知機能の予後を予測するマーカーと考えられた. 従来, 本研究班でiNPHの診断マーカーとして同定されたLRGと, 今回同定された髄液型トランスフェリン, sAPP α を測定することにより, シャント治療が有効な患者をもれなく診断できるものと考えられる.

(4) 基礎研究

これまでの疫学研究により, 糖代謝異常, 喫煙, 高血圧, 肥満がiNPHのリスクファクターとして挙げられている. 橋本卓雄延研究分担者(聖マリアンナ医科大学脳神経外科)は自然発症II型糖尿病ラット(SDT rat)において脳組織の病理学的変化として細動脈レベルで基底膜の肥厚性変化が生ずることを報告した. 本年度はSAT ratの脳細小動脈レベルにおける動脈硬化性変化の組織学的検討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評価を試みた. その結果, 糖尿病により発生する脳細動脈の基底膜肥厚は, 高血圧性変化ならびに加齢性変化を併せ持っている事, 頭蓋

内圧波形のU2/U1の比較は, 脳のコンプライアンス変化を評価する方法として有用であることが明らかにされた.

(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

画像研究は, 本研究班では一つの中心的テーマである. 本年度はiNPHの診断根拠となる画像の特徴を, 正確に定量化する簡便な方法の開発に成功した. 佐々木真理研究分担者(岩手医科大学放射線科)は新たな解析手法であるtensor-based morphometry(TBM)を本疾患に適応し, シャント術前後の形態変化の自動検出を試みた. 本手法によって高位円蓋部くも膜下腔の拡大と側脳室・Sylvius裂の縮小を鋭敏に捉えることができた. 本手法はiNPHの早期診断や治療効果判定の精度向上に寄与すると考えられた.

一方, iNPHの病態研究に関わる画像研究の成果として, 三宅裕治研究分担者(西宮協立脳神経外科病院)はiNPHによる脳内神経線維病変の特徴を解明するため, MRI拡散テンソル法(DTI)を用いて, 神経線維の異方向性の指標であるFractional Anisotropy(FA)値を比較した. iNPHにおいて, 小鉗子FA値は尿失禁症状と相関を示し, また歩行障害とも関連する傾向を示した. この結果より小鉗子領域のFA値低下はiNPHの症状に関連すること, さらにiNPHの脳画像診断に有用である可能性が示唆された. 数井裕光研究分担者(大阪大学大学院医学研究科精神医学教室)は水頭症の初期では脳の形態が変形し症状の発現を予防しているのではないかと, 脳の弾性が高い例ほど症状が軽い可能性があるのではないかとこの仮説をたてた. 本年度はこの仮説を検証するためにシャント術後に症状改善を認めたdefinite iNPHにおいて, 術前後の脳脊髄腔の容積変化と術前の症状との相関を検討した. MRI上でLVとHCに関心領域を設定し, LV/HCで脳の変形の度合を表した. LV/HCの変化比(LV/HC術前/LV/HC術後)で術前後の変化を測定したところ, これと術前の歩行・認知障害重症度が逆相関した. またMR画像において脳コンプライアンスを悪くすると考えられる側脳室周囲白質高信号が軽度な群では, 高度な群よりLV/HC変化比が大きかった.

森敏研究分担者(松下記念病院神経内科)らは特発性正常圧水頭症(iNPH)様のMRI所見を呈した

大脳皮質基底核変性症(CBD)／進行性核上性麻痺(PSP)2症例を123I-IMP SPECTで解析した。これらの脳血流像はiNPHとCBD/PSPの所見を併せ持っていた。iNPHの診療成績を向上させるためにはこれらの症例を適切に鑑別することが重要であり、脳血流SPECTは有用なツールになることが示された。

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、NPHとパーキンソン症候群及びPSPの鑑別法に経頭蓋磁気刺激検査(TMS)を施行している。本年度は画像上でAVIMないしiNPHが疑われる患者について、TMSの結果をこれまでの症例と比較した。iNPHの早期診断に対するTMSの有用性が見いだせる可能性が示された。

(2) NPHと分類とiNPH類似の水頭症概念

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iNPHの研究がすすんだことで、DESHとnon-DESHに分類されるようになったが、これらとは別に病態発現は乳幼児期と推定されるも、中高年にNPHの症状を発現する一群がある。これらも正常圧水頭症に含める新分類を提案した。藤井幸彦(新潟大学脳研究所脳神経外科)は、頭蓋内短絡術が有効な交通性水頭症としてPrepontine cisternal obstruction(PCiO)を提唱し、iNPHとの異同を明確化して交通性水頭症に対する従来型の概念を再考した。

大井静雄研究分担者(聖トマス大学 ローリエット・インターナショナル・ユニバーシティーズ)はLong-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)発症時期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病態を“Pre-LOVA”と命名することをここに提唱し、LOVAにおける水頭症病態の経年変化につき分析を試みた。その結果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、iNPHやLOVAとは異なる水頭症の病態であることが示唆された。またPre-LOVAからLOVAへの進行過程でEvans Indexは変化しないものの、トルコ鞍拡大の進行やDQ, IQの低下を認めると考えられるためPre-LOVA時期はトルコ鞍拡大や、DQ, IQの著明な悪化を進行の指標とし適切な治療のタイミングを計ることが大事であると考えられた。

(3) 歩行・認知・排尿障害研究

歩行障害はiNPHの中核的な症状である。しかしそれが生じる機序には諸説あり、未だ明らかとはなっていない。森悦朗研究分担者(東北大学高次機能障害学)は、definite iNPHの患者を対象にしてMRIの解析によって歩行障害の機序に関する一連の検討を行った。これらのことから脳室拡大からもたらされる運動関連領域における大脳白質の圧排や変形が歩行障害の原因になっていることが示唆された。

堀智勝(森山記念病院脳神経外科)らは、携帯歩行計を用いた歩行解析を行い髄液短絡術で改善する歩容の内容は症例により異なっていることを示した。血管性パーキンソニズム等の合併症が増悪すると短絡術の効果判定が難しくなるため注意が必要である。

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、Probable iNPHと診断され、シャント術を施行された患者21名について、タップ前とタップ後、シャント後1カ月以内、3カ月、6カ月、1年以降において、認知機能検査を可能な限り施行して変化を追跡した。その結果、術後6ヶ月～1年は、試験項目によっては改善するものと、しないものがあり、術後の改善の乏しい例ではシャント機能不全や他の神経疾患の合併なども考慮する必要性を報告した。

(4) 病理研究

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)はdefinite iNPHの1剖検例について神経病理学的所見を報告した。脳室壁直下の白質から深部白質を中心に広範囲に髄鞘の淡明化が見られた。同様の所見は大脳円蓋部のみならず側頭葉深部白質や一部の脳回内白質にも及んでいた。線維性グリオシスは脳室周囲白質と一部の脳回内白質に認められた。大脳白質にはGFAP陽性反応性アストロサイトが広範囲に増生しており、大脳深部白質の細動脈・小動脈硬化および毛細血管周囲硬化が認められた。同所見は皮質には認められなかった。

(C) 治療研究

(1) 外科的治療法の検討

前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (JSR of iNPH)」を、各種のシャント手術法や、シャント・システムの組み合わせによる治療成績、合

併症の頻度などを幅広く比較検討し、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性を探索することを目的として企画した。JSRの解析結果が橋本正明研究分担者(公立能登総合病院脳神経外科)より報告された。その要点はSINPHONI以降、本邦では確実に圧可変式バルブが普及し、JSRでは96%に使用されていた。LP shuntの割合も増加し55%に選択され、更に、LP shuntでは85%にASDの使用が確認された。術後6ヶ月までの成績ではシャント効果はGS評価でshunt responder 88%、術後6ヶ月では82%で1段階以上の改善が確認された。試行的に行った家族のQOL評価では77%の症例に好評価を得た。今後JSRの成績を基に適切なシャント・ルート、システムの選択、評価とともに、QOLなども視野に入れた包括的診療プロトコルに向け、新たな前向き観察研究JSR-IIが企画された。

折笠秀樹研究分担者(富山大学バイオ統計学・臨床疫学)らは簡易型QOL質問票の一つ、EQ-5Dという5問からなる質問票を用いて、正常圧水頭症のQOLと要介護度・mRS・iNPHGSなどの関係を分析した。要介護度とmRS、iNPHGS、QOLの関係を調べると、iNPHGSとの相関が最も高く、最も低いのはQOLであった。QOLのどの側面に関しても、要介護度とは関連がみられなかった。QOLはまた、iNPHGSと緩やかな相関が認められた。これらの結果から、臨床的にはiNPHGSが最も症状の程度を反映するが、QOLにはそれだけでは把握できない側面が含まれると思われた。JSR2疫学研究にはQOL調査を行う必要があることを指摘した。

伊達勲研究分担者(岡山大学大学院脳神経外科)はiNPH診療ガイドラインを基本として、治療が体系的に行えるような治療のアルゴリズムを作成した。その結果、より詳細なiNPHに対する検査と治療が体系的に行えるようになった。

(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iNPHの歩行機能を3mTUGと2 min walk test (2MWT) (2 & 3 DT)で長期に観察し、そこからタップテスト(TT)と脳室腹腔シャント術(VPS)の有効性を評価し、更にiNPHの病態と治療戦略を考察した。その結果、VPS効果の程度はタップ効果を凌駕しないことも多く、TTのみで長期有効例もあって、TTは診断法のみならず治療手段としての価値がある。iNPHは、微妙な髄液圧アンバランス上に成立する病態である。今後iNPHの治療戦略には、髄

液シャント術のみならず予防の視点の導入、内科的治療、代替医療(五苓散や鍼灸)など広角な視点で臨むことが重要である。

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)はアクアポリン作用を有する漢方薬である五苓散を投与後、iNPH 5名中3名で改善が認められた。今後、患者の生活の質の観点から、五苓散を含めたiNPHの治療オプションについて検討する必要があると考えられた。

平田好文研究分担者(熊本詫麻台病院脳神経外科)は、iNPHは、超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パスやiNPHノートを用いることが必要である。地域リハ、地域連携パスも2年前と比較して普及しつつある。今後、治療成績QOL向上の為に地域連携パス及びiNPHノートの普及を推進する。

D. 考察

病因研究ではAVIMの多施設共同研究の中間解析が行われた。AVIM群で喫煙歴のある人が多かった(71.4%)が、統計学的には有意な危険因子とはならなかった。しかし、仮にAVIM群の喫煙歴の比を変えないで、AVIM群の解析対象者数を2倍($n = 21 \times 2 = 42$)にすると $p = 0.028$ となる。したがって、今回の検討ではAVIM群の解析対象者数が少ないために統計学的パワーが低かった可能性が考えられる。今後、AVIM群を $n = 50$ あるいはそれ以上の数に増やして解析する必要がある。広島県北部に位置する備北地域の調査でも、健常高齢者におけるAVIMの頻度は約1%で、既報告と同程度であった。AVIMの実態把握のためには、健常高齢者を対象とした調査が必要であり、今後も調査を継続していく必要があると考えられる。髄液研究、髄液動態解析、基礎的動物実験において、一定の成果が報告された。今後もiNPHの病態解明を目指して、これらの研究を推進しなければならない。

次に、iNPHの病態研究は本研究班の柱の一つである。画像研究では最新鋭の領域抽出プログラムとTBMを用いることで、iNPHのシャント術前後の軽微な形態変化を定量的に自動検出することが可能となった。本手法はiNPHの早期診断や治療効果判定に有望と考えられた。その他NPHの新分類が提唱され、iNPH以外の病態についての研究が

開始された。治療研究では、iNPHの診療ガイドライン(ver. 2)も発刊され、新しいNPH分類の提案、AVIM, probable iNPH with MRI supportedなどの新しい評価も必要となり、また、手術前後におけるリハビリテーションの効果も検討されている。今後のiNPH診療をより安全、効果的に進めるためにも、JSRの成績を基に診断、治療、および術後の生活期における積極的ADL回復、患者家族のQOL向上を目指し、これまで以上のiNPH包括的診療プロトコルを提案する必要がある。そのためにもJSRの成果を基盤に、本邦における診療現状を探索的に把握し、適切なシャント・ルート、システムの選択、評価とともに、医療経済的分野まで含めたEQ-5DをQOLの指標として多面的に評価する次期JSR-IIを計画する必要がある。

以上、本年度から新たに始まった本研究班で扱うiNPHは、パーキンソン病の2倍、アルツハイマー病の1/4程度と潜在的には比較的頻度の多い疾患である。しかし現実にはその数パーセントのみが診断・治療されているにすぎない。診断基準が整い、徐々に診断治療される例が増加しているにも関わらず、未だiNPHの発症機序は不明であり、その為、診断法、根本療法や予防法の問題は依然として残されている。その意味から本疾患を難治性疾患として研究を推進することの意義は大きいと考える。

E. 結 論

1) 本年度は、本研究班のスタート年であったが、前研究班より継続している研究課題(病因研究、病態研究、治療研究)は、予々順調に進行している。病因研究ではAVIMの多施設共同研究の中間報告によると喫煙が新たなiNPHのリスクファクターの候補に抽出された。疫学班との共同によるiNPH全国共同調査に向けた準備が開始された。実験動物を用いた研究、髄液と剖検脳を対象とした研究、新しいMRI撮像法を駆使した研究と多方面からiNPHの病態の本質に迫る研究が開始された。病態研究では、新しいNPHの分類法が提案され、iNPH以外の水頭症病態について調査研究が開始された。MRIを用いた新しい撮像法によるiNPHの病態解明に大きな進歩があった。治療研究では、前研究班にて改訂されたガイドラインに基づいたiNPH治療の実態調査を行うべく、JSR2が企画立案された。

2) 次年度に向けて、本年度計画された調査研究を確実に実施すること、iNPHの病態の本質解明を目標に、それぞれの研究課題に沿って、研究の幅と深みを増して行くべきと考える。治療に関しては、現在行われているシャント術の安全性と治療成績の向上を目指すのは勿論、内科的治療の開発・導入、リハビリテーションシステムの構築、更に予防法の開発に取り組んで行きたい。

II. 分担研究報告

AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の 多施設共同追跡調査の開始時解析：特に危険因子の解析

研究分担者 加藤丈夫 山形大学医学部第三内科

研究協力者 高橋賛美, 伊関千書 山形大学医学部第三内科

山本大介, 数井裕光 大阪大学医学部精神医学

佐々木秀直 北海道大学医学部神経内科

和泉唯信 徳島大学医学部神経内科

橋本正明 公立能登総合病院脳神経外科

三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院

研究要旨 AVIM (AVIM: asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の自然経過や危険因子は不明である。そこで、AVIMの多施設共同研究を行い、AVIMの症例数を増やして危険因子の検討を行った。当研究班の6施設より21人(男:女=15人:6人, 平均年齢73.1歳)のAVIMの登録があった。正常対照群は、山形県高島町の一般地域住民から無作為に抽出した112人(男:女=80人:32人, 平均年齢73.1歳)を用いた。2群間で基本情報・生活情報・健康情報, 脳MR画像等を比較した結果, 統計的に有意差 ($p < 0.05$) が見られた項目はEvans index ($p < 0.0001$), 教育年数 ($p = 0.0034$) であった。喫煙歴については有意な傾向 ($p = 0.097$) を認めた。喫煙歴に次いでp値が低い臨床パラメーターは、BMI, 虚血性心疾患の既往, 飲酒, 糖尿病の順であった。喫煙がAVIMの危険因子である可能性が示唆された。

A. 研究の背景・目的

地域在住高齢者に特発性正常圧水頭症 (iNPH) に特徴的な脳MRI所見 (高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化, シルビウス裂の開大) を呈するが神経症状を認めない例が見出され, それをAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) と呼び報告した (Iseki et al, 2009)。AVIMの概念が提唱されてから日が浅いこともあり, AVIMの自然経過や危険因子については不明な点が多い。本研究の目的は, 当研究班内の施設にAVIMの登録を呼び掛け, AVIMの症例数を増やして危険因子の検討を行うことである。

B. 対象と方法

iNPHに特徴的な脳MRI所見を呈し, 認知障害・歩行障害・排尿障害についてJapanese iNPH grading

scaleが0あるいは1である症例をAVIMと定義した。当研究班の6施設より基準に合致した21人(男:女=15人:6人, 平均年齢73.1歳)が登録され「AVIM群」とした。「正常対照群」として, 山形県高島町の一般地域住民から無作為に抽出した112人(男:女=80人:32人, 平均年齢73.1歳)を用いた。調査対象者に対して, 問診, 診察, 血液検査, 脳MRI検査を行い, 基本情報・生活情報・健康情報・脳MR画像を収集した。AVIM群と年齢・性の差がない正常対照群との2群間において, Evans index, 教育年数, Body mass index (BMI), 喫煙歴, 飲酒歴, 脳卒中・虚血性心疾患の既往, 高血圧症, 糖尿病, 高脂血症の各臨床パラメーターを比較した。

C. 研究結果

2群間で統計学的に有意な差 ($p < 0.05$) が認め

られた項目はEvans index ($p < 0.0001$), 教育年数 ($p = 0.0034$)であり, AVIM群でEvans indexが大きく, 教育年数が長かった. 喫煙歴については, AVIM群では「喫煙歴なし」が6名(28.6%), 「喫煙歴あり」が15名(71.4%), 正常対照群では「喫煙歴なし」が54名(48.2%), 「喫煙歴あり」が58名(51.8%)であり, 両群間に統計学的有意差はなかった ($p = 0.097$)が, AVIM群で喫煙歴のある人が多い傾向が認められた. 喫煙歴に次いでp値が低い臨床パラメーターは, BMI, 虚血性心疾患の既往, 飲酒, 糖尿病の順であった.

D. 考察

AVIM群でEvans indexが大きいののは, AVIMの診断基準の一つにEvans index > 0.3 があるので, 当然の結果である.

AVIMで教育年数が有意に長かった理由として, 正常対照群のサンプルの取り方に問題がある可能性がある. すなわち, AVIM群は山形・大阪・札幌・金沢・西宮など各地からAVIMを登録したが, 正常対照群は山形県高島町(農村)の高齢者である. 両群間で年齢・性別に統計学的に有意差はないが, この年代(ほとんどが70歳台~80歳台)の人では農村部で教育年数が短い可能性がある. その結果, AVIM群で教育年数が長くなった可能性があり, 今後, 正常対照の取り方にも工夫が必要である.

今回の検討では, AVIM群で喫煙歴のある人が多かった(71.4%)が, 統計学的には有意な危険因子とはならなかった. しかし, 仮にAVIM群の喫煙歴の比を変えないで, AVIM群の解析対象者数を2倍($n = 21 \times 2 = 42$)にすると $p = 0.028$ となる. したがって, 今回の検討ではAVIM群の解析対象者数が少ないために統計学的パワーが低かった可能性が考えられる. 今後, AVIM群を $n = 50$ あるいはそれ以上の数に増やして解析する必要がある.

E. 結論

喫煙がAVIMの危険因子である可能性が示唆された.

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Isaki C, Hanyu H, Kato T: Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-

dominant inheritance: A novel subgroup of NPH. *J Neurol Sci* 2011;308:149-151.

- ② 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* 2011;50:297-303.
 - ③ 加藤丈夫, 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透, 佐藤秀則, 江見 充: 疫学研究: iNPHとAVIM(エイビム). *臨床神経学* 2010;50(11):963-965.
 - ④ 伊関千書, 鈴木匡子, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症と画像診断. *Frontiers in Parkinson Disease* 2011;4(2):30-34.
 - ⑤ 伊関千書, 加藤丈夫: 疫学, MRIでiNPHの特徴を有する無症候性脳室拡大(AVIM), リスクファクター. 日本正常圧水頭症学会編「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」(第2版), メディカルビュー社, 東京, 2011, pp. 18-19.
 - ⑥ 加藤丈夫: 病理, 病因. 日本正常圧水頭症学会編「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」(第2版), メディカルビュー社, 東京, 2011, pp. 19-21.
 - ⑦ 伊関千書, 和田 学, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症のリスク遺伝子の探索: SFMBT1遺伝子のsegmental copy number loss. *生体の科学* 2011;62(6):570-573.
 - ⑧ 加藤丈夫: iNPHの疫学研究的現状とAVIM. *脳21* 2011;14(2):138-143.
- ##### 2. 学会発表
- ① Takahashi Y, Nagasawa H, Hanyu H, Iseki C, Kawanami T, Kato T: Familial normal pressure hydrocephalus with autosomal dominant inheritance. The 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Budapest, Hungary, September 10-13, 2011.
 - ② 高橋賛美, 伊関千書, 川並 透, 羽生春夫, 加藤丈夫: 家族性正常圧水頭症の1家系. 第52回日本神経学会総会. 名古屋. 2011年5月18-20日.
 - ③ 加藤丈夫: iNPHの有病率と遺伝子の最新研究. 北海道iNPHセミナー. 千歳. 2011年2月

11日.

- ④ 高橋賛美, 伊関千書, 永沢 光, 川並 透, 羽生春夫, 加藤丈夫: 家族性正常圧水頭症の1家系. 第12回日本正常圧水頭症研究会. 千歳. 2011年2月12日.
- ⑤ 加藤丈夫, 佐藤秀則, 江見 充, 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 荒若繁樹, 川並 透:

特発型正常圧水頭症のリスク遺伝子の探索.
第12回日本正常圧水頭症研究会. 千歳. 2011年2月12日.

G. 知的所有権の取得状況

なし

健常高齢者を対象としたAVIM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 龍児 徳島大学病院神経内科

研究要旨 Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の実態把握を目的とし、高齢化率が3割を超える広島県北部の備北地域(三次市・庄原市)において、健常高齢者のボランティアを対象とし、AVIMの頻度調査を実施した。過去に認知症・脳卒中・神経変性疾患など脳疾患の診断・治療を受けたことがない70歳以上の地域住民を対象に研究参加を募り、同意が得られた104名(女性67名、男性37名、年齢分布70~91歳、平均76.5±4.8歳、中央値76歳)を対象とし、iNPH Grading Scale、認知機能検査と頭部MRIによる評価を行った。AVIM該当例を1名(0.96%)認め、既報告と同程度の頻度であった。

A. 研究目的

頭部MRIで特発性正常圧水頭症(iNPH)に特徴的なDisproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH)所見を認めるが、iNPHの神経症候は有さない例はasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)と称され、iNPHの前駆状態の可能性がある。Isekiらは住民検診(61歳・70~72歳の2群対象)において1.01%にAVIMを認めたと報告している(Iseki C et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. J Neurol Sci 2009;277:54-57)。

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ない現状である。2009年4月に三次市中心部に神経内科専門の診療所を開院以来、60歳以上の受診者2,847例

中、AVIM例は1例のみであった。

今回、AVIMのさらなる実態把握を目的とし、当地域における健常高齢者を対象にAVIMの頻度調査を実施した。

B. 研究方法

過去に認知症・脳卒中・神経変性疾患など脳疾患の診断・治療を受けたことがない70歳以上の地域住民を対象に研究参加(ボランティア)を募り、同意が得られた104名(女性67名、男性37名、年齢分布70~91歳、平均76.5±4.8歳、中央値76歳)に対して以下の評価を行った。①神経学的評価：問診および診察によるiNPH Grading Scale、3m Up & Go Test、改訂版長谷川式簡易知能スケール、Mini-Mental State Examination、Self-rating Depression Scale、Frontal Assessment Battery。②頭部MRI：GE社製Signa HDxt 1.5T機で撮影(水平断：T2WI・FLAIR・T1WI、冠状断：T1WI、矢状断：T1WI)。

C. 研究結果

AVIM該当例を1名(0.96%)認めた。77歳男性で、高血圧症と脂質異常症を有し、過去の喫煙歴と継

続的な飲酒習慣があった。その他の病態として、軽度認知障害疑い 25例、無症候性脳梗塞(脳室周囲・深部白質変化のみのものは除く) 9例、無症候性脳出血 2例、慢性硬膜下血腫 1例、陳旧性脳挫傷 1例などを認めた。

D. 考察

過去の調査において、2006年度・2009年度に実施した老人福祉施設入所者におけるiNPH頻度調査(n=115)では、3名(2.6%)にDESH所見を認めたが、いずれも認知症が有りpossible iNPHのケースであった。2010年度に実施した高齢者専用賃貸住宅居住高齢者を対象としたAVIM頻度調査(n=37)では、1名(2.7%)にDESH所見を認めたが、これもpossible iNPH症例であった。今回は、脳疾患の既往のない健常ボランティアを対象に調査を行い、約1%の頻度でAVIM例を認めた。

E. 結論

当地域の調査でも、健常高齢者におけるAVIMの頻度は約1%で、既報告と同程度であった。AVIMの実態把握のためには、健常高齢者を対象とした調査が必要であり、今後も調査を継続していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okita T, Nodera H, Shibuta Y, Nodera A, Asanuma K, Shimatani Y, Sato K, Izumi Y, Kaji R: Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci* 302: 29-32, 2011.
- 2) 織田雅也, 和泉唯信, 梶 龍児: 家族性ALSの原因遺伝子. *Brain and Nerve 神経研究の進歩*63: 165-170, 2011.
- 3) Snapinn KW, Larson EB, Kawakami H, Ujike H, Borenstein AR, Izumi Y, Kaji R, Maruyama H, Mata IF, Morino H, Oda M, Tsuang DW, Yearout D, Edwards KL, Zabetian CP: The UCHL1 S18Y polymorphism and Parkinson's disease in a Japanese population. *Parkinsonism Relat Disord* 17: 473-475, 2011.
- 4) 和泉唯信, 中村和己, 永廣信治: 行政的な「高

次脳機能障害」の診断. *四国医学* 67: 29-34, 2011.

- 5) 和泉唯信, 鎌田正紀, 梶 龍児: 家族性ALS ALS-OPTNの臨床と病理. *Clinical Neuroscience* 29: 136-137, 2011.
 - 6) Fujita K, Harada M, Yuasa T, Sasaki M, Izumi Y, Kaji R: Temporal evolution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease monitored by 3- Tesla MR spectroscopy. *J Neurol* 258: 1368-1370, 2011.
 - 7) Fujita K, Yoshida M, Sako W, Maeda K, Hashizume Y, Goto S, Sobue G, Izumi Y, Kaji R: Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 1402-1403, 2011.
 - 8) 宮崎由道, 高松直子, 宮城 愛, 寺澤由佳, 松井尚子, 浅沼光太郎, 和泉唯信, 梶 龍児: 筋エコーにより筋炎の関与が判明した右房拡張症の一例. *Neurosonology* 24: 12-14, 2011.
 - 9) 有井敬治, 乾 俊夫, 浅沼光太郎, 和泉唯信, 梶 龍児, 三ツ井貴夫: Parkinson病に対する新しいリハビリテーション. *Brain and Nerve: 神経研究の進歩* 63: 878-883, 2011.
 - 10) Kuroda Y, Sako W, Goto S, Sawada T, Uchida D, Izumi Y, Takahashi T, Kagawa N, Matsumoto M, Matsumoto M, Takahashi R, Kaji R, Mitsui T: Parkin interacts with Klokln1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Hum Mol Genet* 2011.
 - 11) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Hashiguchi S, Adachi K, Izumi Y, Kaji R: Detection of anti-glutamate receptor ϵ 2 and anti-N-methyl-D: -aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2011.
2. 学会発表
 - 1) 織田雅也, 伊藤 聖, 日地正典, 中村 毅, 宮地隆史, 丸山博文, 和泉唯信: 特発性正常圧水頭症と皮質下血管性認知症におけるMRI所見の比較. 第12回日本正常圧水頭症研究会, 北海道, 2011年2月.
 - 2) 織田雅也, 伊藤 聖, 日地正典, 中村 毅,

宮地隆史，丸山博文，和泉唯信：特発性正常圧水頭症と皮質下血管性認知症におけるMRI所見の比較．第52回日本神経学会学術大会，名古屋，2011年5月．

- 3) 織田雅也，伊藤 聖，日地正典，中村 毅，宮地隆史，丸山博文，和泉唯信：認知症疾患分布の年齢階層による検討．第30回日本認知症学会学術集会，東京，2011年11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

特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究

研究分担者 橋本康弘 福島県立医科大学・生化学講座 教授

研究要旨 本疾患の診断に用いられているタップテストは、髄液排除による機能回復を指標とするため、シャント術後の症状改善を予測できる優れた検査法である。一方、擬陰性例が少なからず認められることから、新たな補助診断マーカーが求められていた。我々は、髄液型トランスフェリンが特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断マーカーとなることを明らかにした。本年度の研究成果により、髄液型トランスフェリンは髄液産生マーカーであり、このためiNPHの髄液代謝異常を反映するマーカーであることが示された。

A. 研究目的

iNPHの原因は不明であるが、病態の基礎には髄液の吸収低下があると推測されている。また、髄液吸収低下の2次的現象と推測されるが、髄液の産生低下が報告されている。我々は、iNPHで髄液型トランスフェリンが低下することを見出したが、これは髄液産生の減少に伴う現象と推測された。この仮説を検証する目的で、シャント手術前後の髄液型トランスフェリンの測定を行った。すなわち、シャント手術後には髄液代謝の正常化が期待されるので、髄液型トランスフェリンの値が正常化すると考えた。

B. 研究方法

分析対象は、順天堂大学脳神経外科においてiNPHの診断を受け、シャント手術が行われた患者である。髄液試料は、タップテスト時に得られたものと、術後1~3ヶ月後に得られたものを我々が開発した方法(ウエスタンプロット法の変法)にて測定し、術前と術後の値を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会によって承認を受けている(承認番号:613)。患者からは同意書を頂き、個人情報保護のため、臨床教室で連結可能匿名化した髄液試料を用いた。

C. 研究結果

シャント手術前には、多くの患者で髄液型トラ

ンスフェリンが低下していたが、手術後にはほとんどの症例で正常化した。これはシャント手術により髄液代謝(産生)が正常化し、それに伴って髄液型トランスフェリンの値が正常化したと考えられる。すなわち髄液型トランスフェリンは、髄液産生を反映するマーカーであることが示唆された。

D. 考察

疫学調査から、国内のiNPH患者は約31万人と推定されている。しかし、本症の根治療法であるシャント術を受けている患者数は、年間1200人にすぎず、多くのiNPH患者は、根治療法の恩恵を受けていない。この理由のひとつは補助診断法として有効な髄液マーカーが確立していないためと考えられる。髄液型トランスフェリンは髄液産生のマーカーとしてiNPHの病態を反映し、有力な補助診断法になると考えられる。

E. 結論

髄液型トランスフェリンは髄液産生のマーカーであり、iNPHの補助診断法になることが期待される。

F. 健康危険情報 (分担者のため記入なし)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. H Arai, Y Hashimoto, *et al.* " A unique N-glycan on human transferrin in CSF : a

- biomarker for iNPH ”, *Neurobiol Aging*, in press
2. H Arai, Y Hashimoto, *et al.* “High Throughput ELISAs to Measure an Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal fluid”, *Int J Alz Dis*, in press
 3. H Arai, Y Hashimoto, et al. “ Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for iNPH”, *Acta Neurochirurgica*, 153(6):1339-46, 2011
 4. 橋本康弘, 新井 一ら: “糖タンパク質糖鎖をマーカーとする認知症の診断: iNPHの新規マーカー”, 「老年期認知症研究会誌」, Vol.18, 115-116, 2011
 5. 橋本康弘ら: “認知症の髄液学”, 認知症関連分子生物学各論「日本臨床」, 69巻, 増刊号8, 69-73, 2011
 6. 橋本康弘ら: “認知症の糖鎖マーカー: 特発性正常圧水頭症を例として”, 「脳21」, 金芳堂, 京都 Vol.14 No.1 p.32-36, 2011
2. 学会発表
 1. 新井 一, 橋本康弘ら: 「認知症糖鎖マーカーのハイスループット測定法」, 第5回東北糖鎖研究会, 仙台(2011年12月9日, 10日)
 2. 高柳 淳, 橋本康弘ら: 「IgM抗体のIgG化とFab5量体化(抗髄液型糖鎖抗体の改変)」, 第30回日本糖質学会年会, 長岡(2011年7月11日~13日)
 3. 橋本康弘: 「疾患の解明と治療・創薬のための糖鎖科学」, 財団法人 神奈川科学技術アカデミー平成23年度教育講座, 川崎(2012年1月25日)
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む)
1. PCT国際特許出願予定: 新井 一, 橋本康弘ら, 2011年12月16日「脳型糖タンパク質の富化及び中枢神経系疾患マーカー」
 2. 特許出願予定: 新井 一, 橋本康弘ら, 2012年1月中旬「糖鎖バイオマーカーの新規測定法の開発」