

難病の患者数と臨床疫学像把握のための 全国疫学調査マニュアル -第2版-

編著 川村 孝
執筆 永井正規
玉腰暎子
橋本修二
協力 大野良之
中村好一

2006年厚生労働省難治性疾患克服研究事業
特定疾患の疫学に関する研究班
(主任研究者 永井正規)

方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」(第2版:編著 川村 孝先生)に基づき、iNPHに関する調査研究を、臨床班と共同で実施する。

iNPHの診断ガイドライン基準が2011年に作成された。今回の調査にあたっては、診療ガイドラインと疫学調査マニュアルにもとづき、対象を2012年1年間の受療患者とし、対象科は脳外科、神経内科、精神神経科(老年内科?)(総合内科?)(予定)(後述)として、一次調査を予定する。

一次調査でiNPHの患者ありと回答のあった施設・診療科を二次調査対象と予定する。

全国疫学調査の実際

1. 診断基準:
2. 調査対象期間:
3. 調査対象診療科および特定階層病院について
4. 調査票について
 - 1次調査票:
 - 2次調査票
5. 1次調査の集計と患者数の推計
患者(受療者)数の推計—全国の該当診療科から無作為抽出
6. 2次調査と臨床疫学像の解析
臨床疫学像の把握—一次調査で「患者あり」と回答した診療科
診断基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより補正

全国疫学調査の実際

1. 診断基準:
2. 調査対象期間:
3. 調査対象診療科および特定階層病院について
4. 調査票について
 - 1次調査票:
 - 2次調査票
5. 1次調査の集計と患者数の推計
患者(受療者)数の推計—全国の該当診療科から無作為抽出
6. 2次調査と臨床疫学像の解析
臨床疫学像の把握—一次調査で「患者あり」と回答した診療科
診断基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより補正

3. 調査対象診療科および特定階層病院について 【実際のイメージ】

調査機関の選定 調査対象診療科ごとに以下の4条件を満たすように調査対象機関を設定する。

- (1) 全病院が対象
- (2) 抽出率は全体で約20%
- (3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は8つ
 - ① 大学医学部(医科大学)附属病院
 - ② 500床以上の一般病院
 - ③ 400~499床の一般病院
 - ④ 300~399床の一般病院
 - ⑤ 200~299床の一般病院
 - ⑥ 100~199床の一般病院
 - ⑦ 99床以下の一般病院
 - ⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院)
- (4) 各層の抽出率は、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%

200~299床の層を例にとると、医療機関が北から順に並んでいるファイル上で医療機関を選び、そこから5機関ごとに抽出すると抽出率20%で無作為に選定ことになる。

目次	
はじめに(永井正規)	
難病の全国疫学調査の意義(川村 孝)	
全国疫学調査の必要性	4
全国疫学調査の歴史	5
全国疫学調査の概要	5
難病の全国疫学調査の手順(玉腰暎子、川村 孝)	5
難病診療科の選定	8
調査票の選定	8
調査票の作成	10
調査票の配布	11
調査票の回収	12
調査票の集計	12
患者数の推計	12
2次調査の集計	12
結果の公表	13
調査票の活用	13
予後調査への展開	13
全国疫学調査に基づく患者数の推計方法(橋本修二)	15
補遺	15
データの形式	15
患者数の推計方法	16
患者数推計に関する問題	21
まとめ	24
文庫	25
難病寄付資料	27
資料1 一次調査依頼状の例	27
資料2 一次調査再依頼状の例	28
資料3 一次調査票の例	29
資料4 2次調査の例	29
資料5 診断基準の例	30
資料6 二次調査依頼状の例	31
資料7 二次調査票の例	32
資料8 対応者名とカルテ番号の対応表の例	33
資料9 情報公開文書の例	34
資料10 発送ラベルの例	35

iNPH調査依頼状案

2013年 月
診療科責任者様
特発性正常圧水頭症(iNPH)の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓
拝啓の状、貴科には益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。
このたび厚生労働科学研究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」(仮称)の研究の一環として、厚生労働省の協力を得て全国疫学調査を実施することになりました。
2011年には、本疾患に関する診断ガイドライン第2版が作成され、iNPHの病態についての理解が深まりました。iNPHは、再発性なくとも、大規模なpopulation-based studyは、世界的にこれまでなされていません。わが国でも、多くの世界的研究が発表されてくるようになったにもかかわらず、iNPHについての全国的な疫学調査は未だ行われていません。その調査を促進し、お互いに情報交換の場を創出するためにiNPH全国疫学調査を企画しましたので、以下3点につき、御理解御協力をお願い申し上げます。

1) 調査1年間(2012年1月1日から2012年12月31日までの)貴科におけるiNPHの患者数を調査の対象にご記入の上、2013年2月28日までに返送ください。該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1,1,1」に〇をつけて返してください。
該当する患者ありの場合には、後日個人名をお送りいたしますので、合わせてご協力くださいますようお願い申し上げます。
この点に関してご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。御多忙の中、まことに恐縮ですがご回答の機会をご高察の上、何とぞ御協力のほどをお願い申し上げます。
敬啓

厚生労働科学研究補助金 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」班
研究代表者 橋本修二(順天堂大学医学部脳神経外科教授)
研究分担者 加藤文夫(山形大学薬学内科学教授)
研究協力者 廣田良夫(大阪府立大学医学部公衆衛生学教授)
玉腰暎子(北海道大学医学部予防医学教授)
宮崎賢一(順天堂大学医学部脳神経外科教授)
黒沢美智子(順天堂大学医学部脳神経衛生学准教授)
福島香典(大阪府立大学医学部公衆衛生学准教授)
黒山長門(京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学准教授)

臨床事項に関する問い合わせ先:
特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究班 事務局
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部脳神経外科
電話: 03-3813-3111(内線3737) FAX: 03-5602-0523
e-mail: memashka@net.tmd.ac.jp
〒602-8566 京都府上京区河原町通広小路 上堀井町465基礎医学舎8F
京都府立医科大学大学院医学研究科 地域保健医療疫学
電話: 075-251-5789 FAX: 075-251-5799
e-mail: kcp@net.kpu.ac.jp

「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班では、同時に、「頭部MRIにてiNPHの特徴」を有するが、iNPHの症状(歩行障害、認知障害、排尿障害)が明らかでない無症候性の脳室拡大(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI: AVIM)を有する例。つまり、頭部MRI画像だけではiNPH患者と鑑別が困難な無症候性脳室拡大が、どれだけ一般高齢者の中に存在するかについても、疫学調査(分担担当責任者:山形大学 加藤文夫)を予定しております。

尚、「頭部MRIにてiNPHの特徴」とは、次の①と②を共に満たすMRI画像で、① 脳室拡大、および ② 高位円蓋部の脳室マクモ下径の不均衡な拡大を意味しております。上記のデータをお持ちの施設は、本研究の研究支援者として、ぜひ御参加を御願ひできればと考えております。
併せて、葉書の情報開示の参加可否について、御回答の程何卒よろしく御願ひ申し上げます。
(後程、別途御連絡させていただきます。)

INPH第一次調査(案)

INPH(特発性正常圧水頭症)の一次調査

記載年月日: 2013年 月 日

貴施設名:

貴診療科名:

御回答医師名: 性 科 名

① INPH(特発性正常圧水頭症)の診断基準を満たす症例

1. なし 2. あり 例

② ①でシャント手術を治療として施行した症例

1. なし 2. あり → 例

記入上の注意

- 貴施設における2012年1年間の上記疾患患者数についてご記入ください。
- 全国有碍患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「なし」にのみをつけ、ご返送ください。
- 後日、各症例について第二次調査を行いますので、ご協力ください。

③ 頭部MRIでINPHの特徴を有する無症候性脳室拡大(asymptomatic ventriculomegaly with features of INPH on MRI: AVIM)の疫学調査に

1. 参加できる 2. 参加できない

2012年2月28日までにご返送いただければ幸いです。

INPH第2次調査(案)

項目	回答
施設名	
診療科名	
医師名	
性別	
年齢	
職業	
婚姻状況	
家族歴	
既往歴	
手術歴	
検査結果	
治療経過	
その他	

項目	回答
1. 診断基準	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
2. 検査結果	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
3. 特徴的所見	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
4. 検査結果	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
5. 検査結果	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
6. 検査結果	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明
7. 検査結果	1. なし 2. あり 3. 検査せず 4. 不明

全国疫学調査の実際

- 診断基準:
- 調査対象期間:
- 調査対象診療科および特定階層病院について
- 調査票について
 - ① 1次調査票:
 - ② 2次調査票
- 1次調査の集計と患者数の推計
患者(受診者)数の推計—全国の該当診療科から無作為抽出
- 2次調査と臨床疫学像の解析
臨床疫学像の把握—1次調査で「患者あり」と回答した診療科
診断基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより補正

INPH全国疫学調査の実際

- 診断基準: 2011 INPH診療ガイドライン
- 調査対象期間: 2012年1月-同年12月
- 調査対象診療科および特定階層病院について
 - ◇脳外科
 - ◇神経内科
 - ◇精神神経科
 - ◇老年内科(あるいは老年科)
 - ◇総合内科(すべて?)
 - ◇神経放射線科(今回ははずす?)
 - ◇リハビリ科(今回ははずす?)
- 調査票について
 - 1次調査票 : 素案作成済
 - 2次調査票 : 素案作成済
- 1次調査の集計と患者数の推計
- 2次調査と臨床疫学像の解析

全国疫学調査の実際

- 診断基準: 2011 INPH診療ガイドライン
 - 調査対象期間: 2012年1月-同年12月
 - 調査対象診療科および特定階層病院について
 - ◇脳外科
 - ◇神経内科
 - ◇精神神経科
 - ◇老年内科(あるいは老年科)
 - ◇総合内科(入れる?今回ははずす?)
 - ◇神経放射線科(今回ははずす?)
 - ◇リハビリ科(今回ははずす?)
- 1) ウェルネス社のデータベース上に標準科を立ててほしい場合
今から情報収集をしてもらうことになる。作業時間・コストともに相談。
2) たとえば、「老年内科(あるいは老年科)、総合内科」のリストを臨床班から提供。
特別階層(100%の抽出率)として扱うことも可能。
- <「老年内科(あるいは老年科)、総合内科」のリストを臨床班から提供していただく
>ようなルートがあるかどうか。
- ・日本老年医学会のホームページで「老年病専門医名簿」が公開されています。
・必ずしも老年内科がは限りませんが、可能性は高いかと存じます。
・日本内科学会のホームページで「総合内科専門医名簿」が公開されているのですが、長手のみの掲載で、その後の医師
・に所属する医師の氏名が記載されていないため、調査は難しいかと存じます。

2012年度 対象疾患

対象疾患	特発性正常圧水頭症	薬剤性正常圧水頭症
対象診療科	脳神経内科 神経内科 神経外科(老年内科、老年科) 精神科 リハビリテーション科	脳神経科
抽出施設数	4813	350

一次調査

施設名	施設種別	特発性正常圧水頭症		薬剤性正常圧水頭症	
		施設数	患者数	施設数	患者数
1. 総合病院	総合病院	28	6827	11	1423
2. 大学病院	大学病院	1	400	1	400
3. 診療科	診療科	43	4518	1	330
4. 診療科	診療科	119	2399	22	473
5. 診療科	診療科	39	2171	1	2171
6. その他	その他	1	400	1	400
7. その他	その他	1	400	1	400
8. その他	その他	1	400	1	400
9. その他	その他	1	400	1	400
10. その他	その他	1	400	1	400

- 調査対象診療科および特定階層病院について
 - 患者が受診する可能性のある診療科を列記する。重複受診があっても差し支えない。
診療科の変更:
 - 医療機関リスト: ウェルネス社(予定)が提供しているDBと大学の医育機関名簿を基に作成し、診療科毎に抽出作業を行う(M)
データベースの抽出(予算)
 - 特別階層病院: 原則として、特に患者が集まると考えられる医療機関(診療所も可)を選定し、100%回収を目指す(できれば10程度、多くても50程度)
 - 大学病院や500床以上の病院は全数調査する。

M:メディサイエンスプランニング社

	合計	<100	100-199	200-299	300-399	400-499	>=500	特別医療 大学病院
調査対象科(母数)								
○脳外科								
○神経内科								
○総合内科								
○老年内科								
○精神科								
○リハビリ科								
○その他								
抽出者数								
○脳外科								
○神経内科								
○総合内科								
○老年内科								
○精神科								
○リハビリ科								
○その他								
調査率								
○脳外科								
○神経内科								
○総合内科								
○老年内科								
○精神科								
○リハビリ科								
○その他								
調査率(%)								
○脳外科								
○神経内科								
○総合内科								
○老年内科								
○精神科								
○リハビリ科								
○その他								
調査率(%)								
○脳外科								
○神経内科								
○総合内科								
○老年内科								
○精神科								
○リハビリ科								
○その他								

今後の予定および見通し

調査対象科の確定、1次・2次調査用紙の確定、順天堂大学の倫理審査通過を行う。

調査会社との調整、旧疫学班との連携を確認し、来年はじめての調査開始に向けて、準備を整えていく。

来年のINPH学会(脳外科学会?)で本調査のアピールを行う。

家族性正常圧水頭症 (fNPH) の病因遺伝子の探索

(1) 山形大学医学部第三内科、(2) 同 先端分子疫学研究所
(3) 岩手医科大学腫瘍生物学研究部門

加藤丈夫⁽¹⁾、高橋賛美⁽¹⁾、田宮 元⁽²⁾、柴崎晶彦⁽³⁾、
前沢千早⁽³⁾、伊関千書⁽¹⁾、佐藤秀則⁽¹⁾

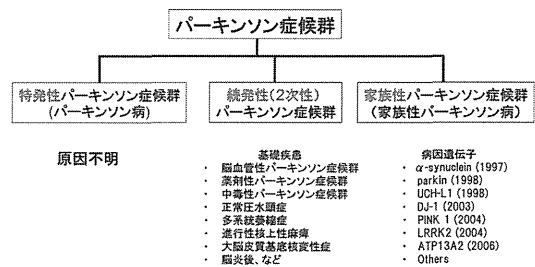
家族性正常圧水頭症の病因遺伝子の探索

1. 家族性正常圧水頭症
2. 病因遺伝子探索の重要性
3. 山形家系のExome解析

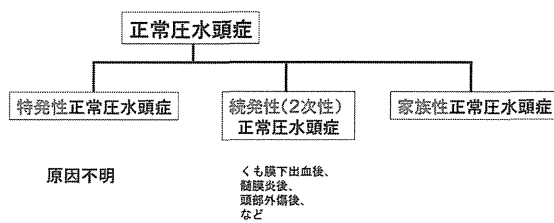
家族性正常圧水頭症の病因遺伝子の探索

1. 家族性正常圧水頭症
2. 病因遺伝子探索の重要性
3. 山形家系のExome解析

疾患の分類 (パーキンソン症候群を例にして)



正常圧水頭症の分類



Familial adult NPH

Authors, year	Countries	Number of patients	Types of hydrocephalus	Shunt effect	Mode of inheritance	Other features
Portenoy et al. 1984	USA	2 cases (siblings)	communicating	+	?	
Chahara et al. 1989	Japan	2 cases (proband & cousin)	communicating, obstructive	+	?	
Katoh et al. 1992	Japan	4 cases in 2 generations	communicating	-	autosomal recessive	Essential tremor
Takano et al. 1992	Japan	5 cases in 3 generations	communicating	+	autosomal recessive	ET = 4 cases
Cusimano et al. 2011	Canada	2 cases (siblings)	communicating	+	?	
Takehachi et al. 2011	Japan	8 cases in 3 generations	DESH type	+	autosomal dominant	
McGirr et al. 2012	Canada	4 cases in 2 generations (proband, uncle & cousins)	communicating	+	not determined	

ET: essential tremor
NPH: normal pressure hydrocephalus
? : chance association?, or genetic predisposition?

山形のfamilial NPHの家系図

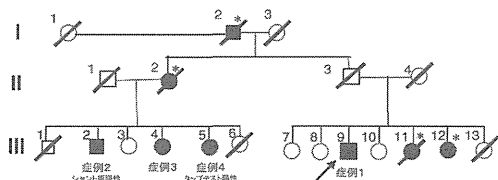
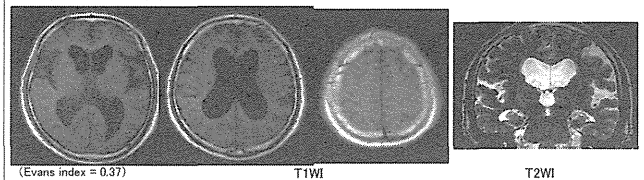


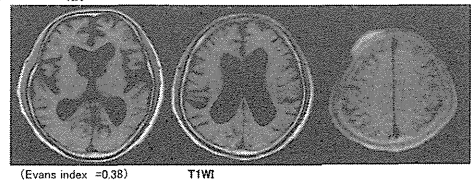
Fig. 1. Pedigree of the family. (○/□): normal woman/man, (●/■): woman/man with normal pressure hydrocephalus (NPH), (◐/◑): woman/man with suspicious NPH based on medical interview, (∕): dead. The arrow (III-9) indicates the proband.

Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Iseki C, Hanvu H, and Kato T: Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: A novel subgroup of NPH. *J Neural Sci* 308:149-151:2011.

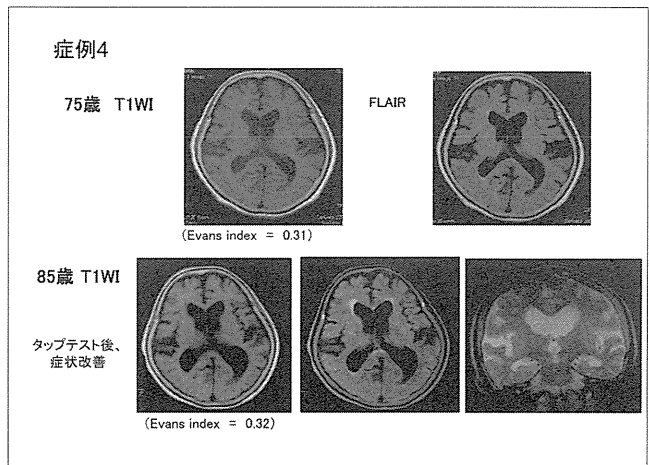
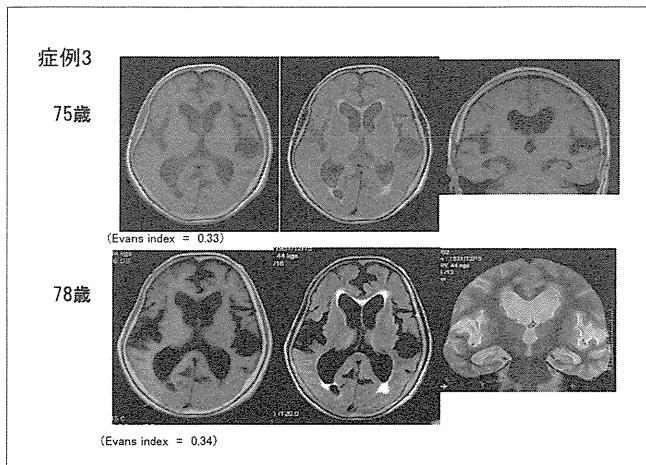
症例1 76歳



症例2 76歳

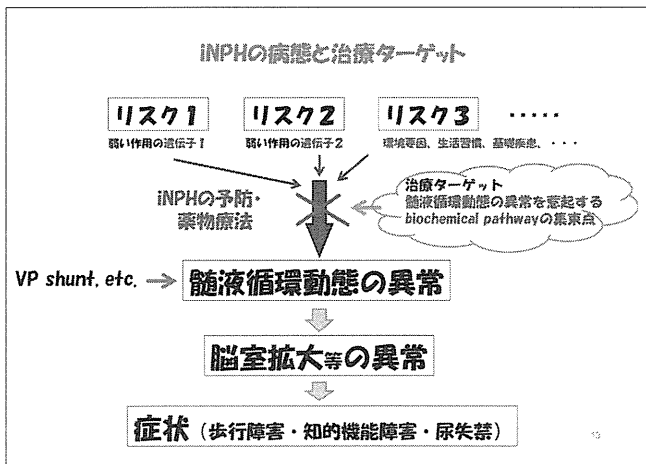
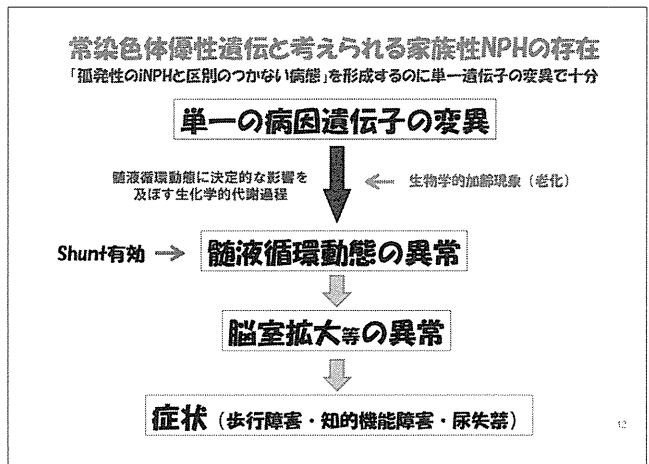


シャント後、
症状改善



家族性正常圧水頭症の病因遺伝子の探索

1. 家族性正常圧水頭症
2. 病因遺伝子探索の重要性
3. 山形家系のExome解析



家族性正常圧水頭症の病因遺伝子の探索

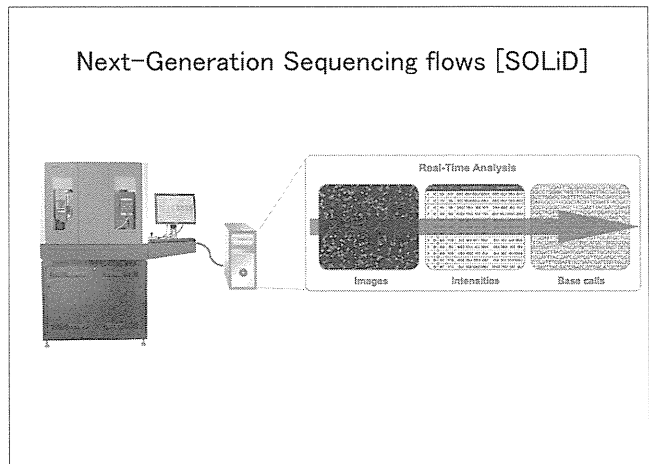
1. 家族性正常圧水頭症
2. 病因遺伝子探索の重要性
3. 山形家系のExome解析

Familial NPH の病因遺伝子の同定

山形のfNPH家系

Fig. 1. Pedigree of the family. (○, □): normal woman/man; (●, ■): woman/man with normal pressure hydrocephalus (NPH); (◐, ◑): woman/man with suspicious NPH based on medical interview; (+/-): dead. The arrow (B) indicates the proband.

1. 発端者のゲノムの全exonsのsequencing (次世代シーケンサー; SOLiD, ABI)
2. 全バリエントを同定
3. そのうちの機能的バリエント (アミノ酸残基の置換やストップコドン等を生ずるバリエント) を同定
4. 新規機能的バリエントを同定 (1000人ゲノムにないもの)



1. 発症者のゲノムの全exonsのsequencing (次世代シーケンサー; SOLiD, ABI)
2. 全バリエントを同定
3. そのうちの機能的バリエント (アミノ酸残基の置換やストップコドン等を生ずるバリエント) を同定
4. 新規機能的バリエントを同定 (1000人ゲノムにないもの)

TargetSeq*	(bp)	(%)
対象塩基数	37,464,107	-
総解読塩基数	36,639,897	97.8
未解読塩基数	824,210	2.2

* TargetSeq Exome Enrichment (Life Technolog

1. 発症者のゲノムの全exonsのsequencing (次世代シーケンサー; SOLiD, ABI)
2. 全バリエントを同定
3. そのうちの機能的バリエント (アミノ酸残基の置換やストップコドン等を生ずるバリエント) を同定
4. 新規機能的バリエントを同定 (1000人ゲノムにないもの)

	site数
全バリエント	17,187
機能的バリエント	6,555
新規機能的バリエント*	157

* dbSNP135, 1000Genomesに登録のないもの

結語

1. 現在、157機能的バリエントまで絞り込むことができた。
2. 次に GoldenGateアッセイを行ない、家系内の発症者全員にあり、非発症者や健常者にはない機能的バリエントの同定を行なう。
3. 特発性NPHの病態を分子レベルで解明するためのアプローチの1つとして、familial NPHの病因遺伝子の解明は重要と思われる。

同一血縁内に複数のNPHの発症者がいる症例をお持ちでしたら、ご連絡ください。

シャント術未実施iNPHの経過に関する考察

分担研究者 和泉唯信 (徳島大学神経内科)

共同研究者 ○ 織田雅也 (ビバーラ花の里病院神経内科)
伊藤 聖 (三次神経内科クリニック花の里)
梶 龍児 (徳島大学神経内科)

【背景・目的】

iNPH症例において、シャント術が検討された際に、その方法が選択されない理由として、本人・家族の拒否、全身合併症、高齢、効果が期待できないという専門医の判断、などがある。

治療適応の判断に関して、予測される予後の情報は重要で、術後経過の予後に関しては、多施設共同研究SINPHONIなどによりエビデンスが集積されつつある。

一方、シャント術を実施しない場合の予後については認知症や歩行障害、排尿障害などの症候が進行していくと予測されるが、その具体的な長期経過に関する知見には乏しい。

今回、当院で年単位追跡し得た、シャント術未実施iNPH症例の臨床経過についてまとめた。

【方法】

過去3年間で当院を受診したiNPH 35例(女性21例、男性14例、年齢64~91歳・平均79.5±6.0歳)のうち、シャント術未実施のまま1年以上経過を追跡し得た

10例(女性5例、男性5例)
年齢64~87歳・平均77.9±6.8歳
追跡期間13~37ヶ月・平均23.8±9.6ヶ月

の臨床経過について、modified Rankin Scale(mRS)、iNPH Grading Scale(iNPHGS)の推移を調査した。

▼iNPH 35例の内訳

- ・Definite iNPH(初診時で術後状態) 4例
- ・Probable iNPH 17例
- ・Possible iNPH with MRI support 12例
- ・AVIM 1例
- ・LOVA疑い 1例

▼Probableの17例中、脳外科紹介11例

- シャント術実施に至ったのは3例
- 他の8例は認知症が重度などの理由で回避

【結果】

■初診時Scale

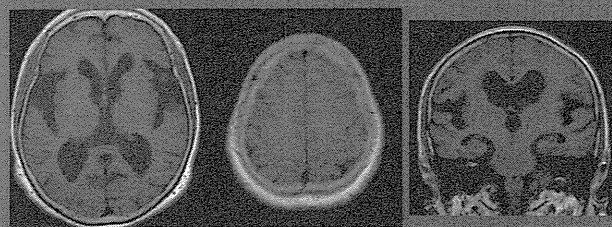
- mRS 2.4±0.7
- iNPHGS 歩行障害(G) 2.2±0.6
- 認知障害(C) 1.5±1.3
- 排尿障害(U) 1.2±1.1

●mRSの変化

- ・悪化 3例
- ・不変 7例 (※最長37ヶ月)

[mRS悪化例①:初診時77歳女性]

- ▼AVIMからPossible iNPH with MRI supportへ進展例
- 初診時:mRS 1・iNPHGS/G 1 / C 0 / U 0・EI 0.34
- 23ヶ月目:mRS 2・iNPHGS/G 2 / C 0 / U 0・EI 0.34



[mRS悪化例②:初診時87歳女性]

- ▼Possible iNPH with MRI support例
- 認知症BPSDを主訴に受診、腰椎症術後で亀背著明
- 初診時:mRS 3・iNPHGS/G 3 / C 3 / U 2
- (徘徊、転倒を繰り返す)
- 25ヶ月目:mRS 4・iNPHGS/G 4 / C 4 / U 3
- (肺炎、尿路感染を併し入退院反復)
- 32ヶ月目:mRS 5・iNPHGS/G 4 / C 4 / U 3

[mRS悪化例③: 初診時75歳女性]

▼Probable iNPH例

Tap test陽性, 他医脳神経外科にConsultしたが, 認知症高度を理由にシャント術は回避された

初診時: mRS 3・ iNPHGS/G 2 /C 3 /U 3
(ドネペジル, メマンチン投与し経過追跡)

7ヶ月目: mRS 4・ iNPHGS/G 3 /C 3 /U 3

25ヶ月目: mRS 4・ iNPHGS/G 3 /C 3 /U 3

[mRS不変例]

初診時年齢	性別	追跡期間(月)	診断	初診時				特記事項
				mRS	歩行	認知	排尿	
77	男	37	probable	2	2	0	2	慢性硬膜下血腫を契機にiNPH判明, Tap test陰性, リハビリ継続し経過追跡
71	女	37	possible with MRI support	3	3	1	2	腰部脊柱管狭窄症術後12年経過, 以来歩行障害固定, Tap test実施せず経過追跡
82	女	22	probable	2	2	2	1	Tap test陰性, MRIでは白質変化高度, 経過追跡
85	男	16	possible with MRI support	3	3	2	0	腰部脊柱管狭窄症合併, 薬剤性パーキンソン症候群あり, 原因薬剤休薬後に歩行改善しADL維持
64	男	14	probable	2	2	0	0	診断後他医脳外科紹介, 全身疾患(肺がん, 腹部大動脈瘤)を理由に手術回避
81	男	13	probable	2	2	1	0	間欠Tapで経過追跡, 診断後1年経過して他医脳外科でLPシャント
80	男	13	probable	3	2	3	2	診断後他医脳外科紹介, 認知症高度を理由に手術回避, リハビリ継続し経過追跡

患者 初診時77歳男性

既往歴 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症(内服治療中)

生活歴 アルコール多飲, 元のADLは自立

病歴

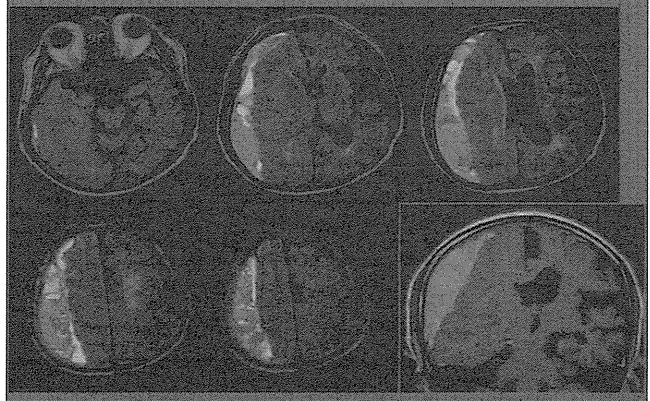
X-1年9月頃から尿失禁が出現, 2ヶ月後には小刻み歩行や突進歩行などの歩行障害が顕在化。

現症

意識清明, 記憶力正常, 失行・失語・失認なし。

左不全片麻痺, 小歩でやや広基性歩行, 左足挙上不良, 方向転換拙劣, 尿失禁あり。

[頭部MRI所見]



患者 初診時77歳男性

経過

他医脳神経外科で右慢性硬膜下血腫に対して穿頭洗浄術, 残存血腫対策として五苓散が処方された

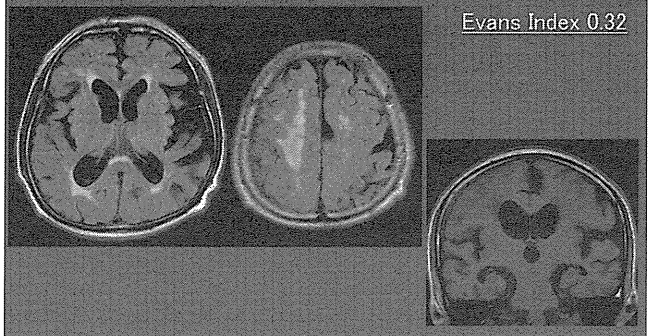
独歩可能な状態に回復したが, 軽度の歩行障害が残存, 脳室拡大も認め, Tap testが実施されたが有意な改善なし
X年9月より, 当院でリハビリテーション継続中

初診時 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2

患者 初診時77歳男性

初診時 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2

Evans Index 0.32



患者 初診時77歳男性

経過

1年後 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2・ 3mTUG 14.3sec

2年後 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2・ 3mTUG 13.2sec
MMSE 26, FAB 15

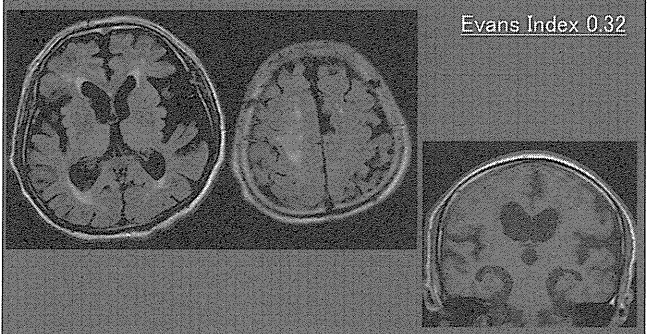
3年後 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2・ 3mTUG 14.1sec
MMSE 28, FAB 18

[認知機能維持され, 歩行障害はあるが軽度で独歩状態を維持, 排尿は頻尿ないし失禁を認めるが軽度障害]

患者 初診時77歳男性

3年後 mRS 2・ iNPHGS/G 2 /C 0 /U 2

Evans Index 0.32



【考察】

- シャント術の有無による予後の違いを前方視的に群間比較した研究において、シャント術施行群の方が5年まで日常生活自立率は高かったという報告

[Savolainen S, et al. Acta Neurochir (Wien), 2002]

- ◎診療ガイドラインの診断基準に基づき診断され、共通の尺度で評価されたINPH例での知見の集積が望まれる

【結語】

INPHの予後に関して、シャント術後経過だけでなく、シャント術未実施症例の長期経過についても知見の集積が必要である。

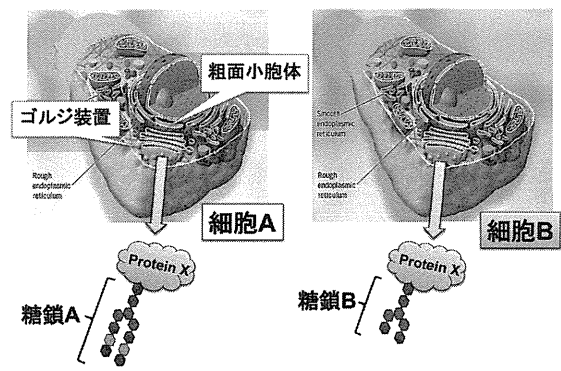
iNPHマーカーである脳型トランスフェリンはシャント手術後に正常化に向かう

○橋本 康弘^{1,4}、奈良 清光¹、伊藤 浩美¹、星 京香¹、苅谷 慶喜¹、松本 由香²、齋藤清²、中島 円³、宮嶋 雅一³、新井 一³

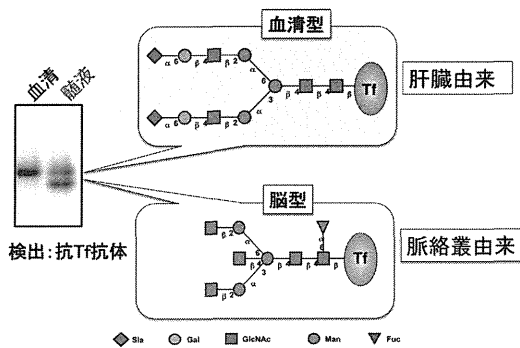
¹福島医大・生化学、²脳神経外科、³順天堂大学、⁴産官学共同研究センター



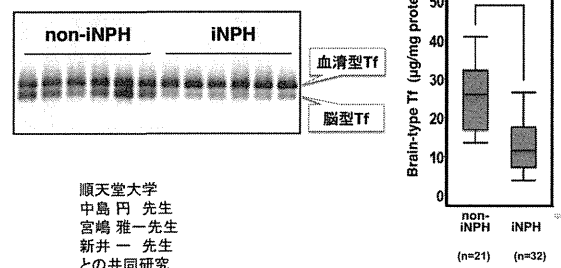
糖鎖修飾は細胞種特異的である



髄液におけるトランスフェリン(Tf)糖鎖アイソフォーム

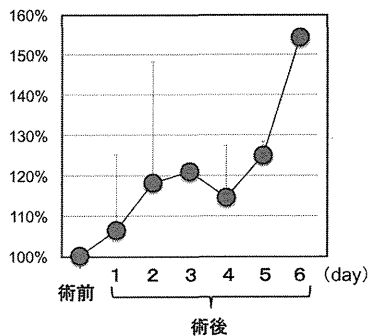


iNPHにおける脳型Tfの減少



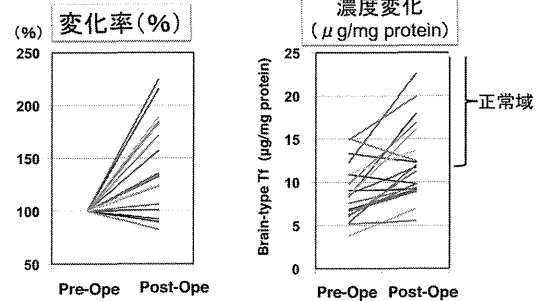
順天堂大学
中島 円 先生
宮嶋 雅一 先生
新井 一 先生
との共同研究

連続ドレナージによる脳型Tf-1の経時変化

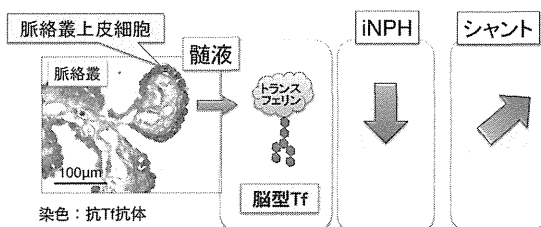


順天堂大学
中島 円 先生
宮嶋 雅一 先生
新井 一 先生
との共同研究

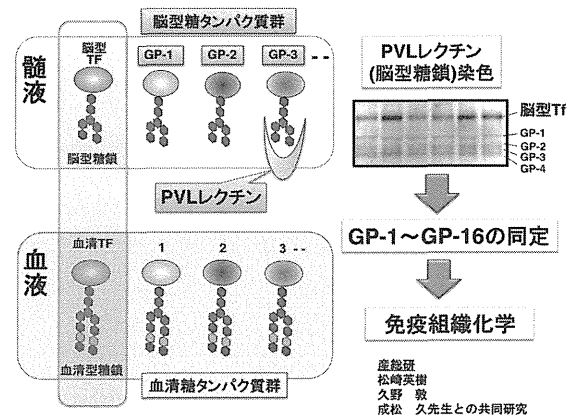
シャント手術後の脳型トランスフェリンの変化



仮説: 脳型Tfは脈絡叢上皮細胞の分泌能を反映する



新たな分泌マーカーの探索

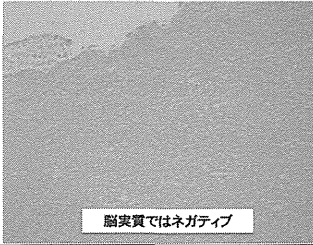


産総研
松崎英樹
久野 敦
成松 久先生との共同研究

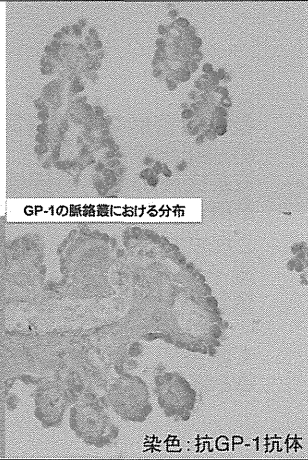
**抗GP-1抗体による
免疫組織化学**



脳型糖鎖を持つGP-1の
iNPHマーカーとしての可能性



脳実質ではネガティブ



GP-1の断絡線における分布

染色: 抗GP-1抗体

謝辞

- | | | | |
|--------|------|---------|--------|
| 福島医科大学 | 産総研 | 順天堂大学 | 理研 |
| 城谷圭朗 | 松崎英樹 | 新井 一 | 北爪しのぶ |
| 二川了次 | 久野 敦 | 宮嶋雅一 | 立田由里子 |
| 奈良清光 | 池原 譲 | | 岡 律子 |
| 伊藤浩美 | 平林 淳 | 鎌ヶ谷総合病院 | 小川加寿子 |
| 半沢雄助 | 成松 久 | 湯浅龍彦 | 今牧理恵 |
| 遠山ゆり子 | 大阪大学 | 東北大学 | 理研・脳研 |
| 星 京香 | 数井裕光 | 古川勝敏 | 西道隆臣 |
| 齋藤由加里 | 武田雅俊 | 荒井啓行 | 放医研 |
| 斉藤利枝 | | 免疫生物研究所 | 樋口真人先生 |
| 菅野真由美 | | 萩原良明 | |
| | | 木下憲明 | |
| 本多たかし | | | |
| 田崎和洋 | | | |
| 阿部正文 | | | |

脳脊髄圧波形解析による 頭蓋内コンプライアンス評価の試み

水頭症実験動物モデルにおける頭蓋内圧波形解析の評価
(possible iNPH患者の脳脊髄圧波形解析)にむけて

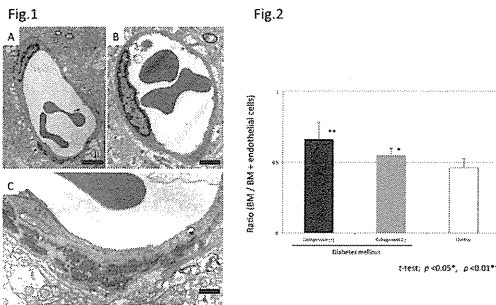
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科
橋本卓雄 小野寺英孝 大塩恒太郎

2012年11月10日 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業
「特異性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班会議

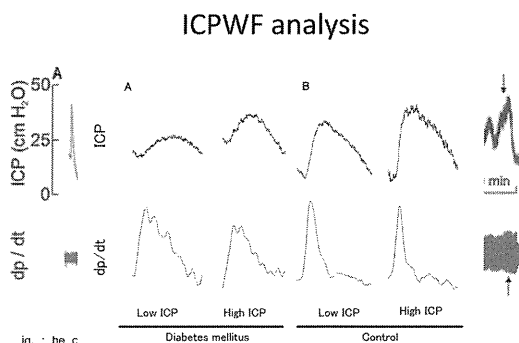
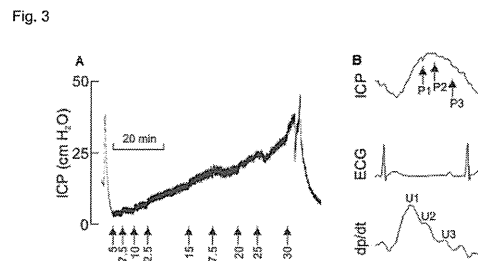
我々は自然発症型糖尿病モデルラット(DMラット)の脳組織学的変化として、脳細動脈レベルにおける基底膜の変化の評価と、頭蓋内圧波形解析による脳コンプライアンスの評価を研究してきた。

これまでの報告で、糖尿病による形態変化として、電子顕微鏡レベルにおける基底膜の肥厚ならびに線維化増生を報告し、且つ頭蓋内圧波形解析を用いてDMラットの脳コンプライアンス低下の根拠として頭蓋内圧波成分U2/U1比の上昇が挙げられると報告をおこなった。

1. Brain microvasculature in diabetes mellitus has pathological changes.



2. ICPWF analysis provides more useful intracranial information.



The pathological changes may affect the intracranial elasticity.

Table 1: U2/U1 ratio depending on intracranial pressure

Mean ICP (mmHg)	Control (mean ± SD)		DM (mean ± SD)		P Value*
	U1 U2	U2/U1 ratio	U1 U2	U2/U1 ratio	
10	24.70 ± 2.96 3.68 ± 1.84	0.15 ± 0.06	10.05 ± 1.63 3.11 ± 3.05	0.31 ± 0.31	0.06
20	24.53 ± 2.32 5.30 ± 1.96	0.22 ± 0.06	24.99 ± 3.99 6.78 ± 7.48	0.27 ± 0.07	0.21
30	38.61 ± 5.70 12.53 ± 5.92	0.33 ± 0.16	31.47 ± 7.69 25.04 ± 7.44	0.80 ± 0.22	<0.001
40	81.21 ± 10.72 13.43 ± 4.96	0.17 ± 0.06	32.60 ± 5.02 35.68 ± 8.38	1.10 ± 0.23	<0.001

*Welch t-test

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

ELSEVIER

BRAIN RESEARCH

Research Report

Analysis of intracranial pressure pulse waveform and brain capillary morphology in type 2 diabetes mellitus rats*

Hidetaka Onodera^a, Kotaro Oshio, Masashi Uchida, Yuichiro Tanaka, Takuo Hashimoto

Department of Neurosurgery, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Diabetes mellitus is neurodegenerative patients to have to be a disease with high risks and severe outcomes. However, the mechanism by which diabetes mellitus induces dysfunction of brain structure is not well known. The hypothesis of this study was that the damage to brain microvasculature in diabetes mellitus results in impaired compliance of the brain. Pathological changes associated with type 2 diabetes were investigated using a rat model. Pathophysiological changes in diabetic mice were also investigated to confirm constant compliance by analyzing intracranial pressure waveforms. Pathologic findings revealed thickening of the basement membrane and fibrous collagen infiltration into the inner basement membrane of the brain microvasculature in diabetic rodents. Analysis of intracranial pressure waveforms revealed that the P2 portion increased in diabetic rats compared to the control and was increased further with the increase in intracranial pressure. Analysis of the differential pressure curves, with respect to time, demonstrated that intracranial elasticity showed a concomitant increase. Pathologic findings and intracranial pressure waveforms were consistent with changes in brain microvasculature in diabetes mellitus. The increase of elasticity of brain tissue in diabetes mellitus may exacerbate the damage of intracranial damage.

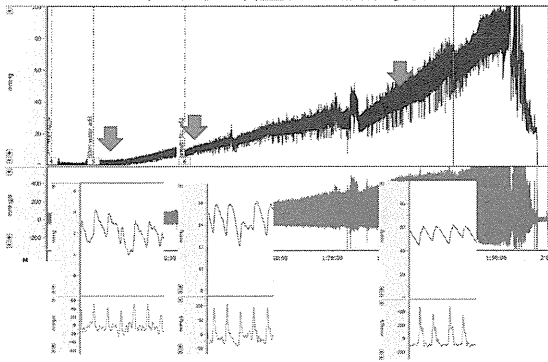
© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

今回は、頭蓋内コンプライアンスの評価における頭蓋内圧波形解析の妥当性についての検証実験を行い、臨床における頭蓋内圧波形解析の実例と今後の方向性について報告する。

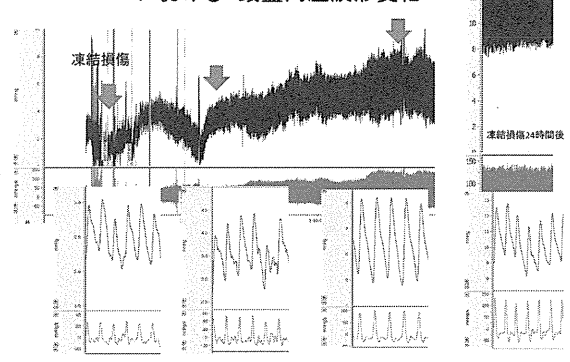
【対象】週齢60週の正常rat (n=4)。

【方法】脳室穿刺頭蓋内圧モニタリング下の持続髄液注入モデル、Codman ICP sensor挿入モニタリング下の水中毒モデル、凍結損傷モデルを用いて、それぞれの頭蓋内圧上昇にともなう圧波形(頭蓋内圧P1,P2,P3、微分波形U1,U2,U3)を解析した。

水中毒モデル (cellular edema): 細胞内液増加
における 頭蓋内圧波形変化



凍結損傷モデル (vasogenic edema): 細胞外液増加
における 頭蓋内圧波形変化

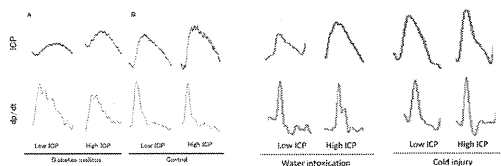


【結果】

頭蓋内圧亢進時、持続髄液注入法では波形成分P1、微分波形のU1が増大した。

凍結損傷モデルにおいてもU1上昇が認められた。一方で水中毒モデルの頭蓋内圧亢進時にはP2、U2の上昇が認められた。

糖尿病モデルの持続髄液注入の頭蓋内圧波形 水中毒モデル、凍結損傷モデルの頭蓋内圧波形



【考察】

持続髄液注入モデル: 間質液増加 (間質性浮腫)

頭蓋内圧波形変化はP1, U1の上昇

P2, U2の上昇は観察されない。

凍結損傷モデル: 血管原性浮腫

頭蓋内圧波形変化はP1, U1の上昇

P2, U2の上昇は観察されない。

} 細胞外液が増加する病態

水中毒モデル: 細胞内液が増加 (細胞性浮腫)

頭蓋内圧波形変化は、P2, U2の上昇

U2上昇: 脳コンプライアンスの低下を示すと報告されている。

細胞浮腫に伴う細胞外腔の減少は末梢の血管のコンプライアンスを低下させるものと思われる。
これまでの糖尿病細胞動脈硬化モデルは水中毒モデルに類似しており、毛細血管基底膜肥厚は脳血管コンプライアンスの低下を潜在的に起こしていると考えられた。

【結論】

頭蓋内圧波形解析は頭蓋内コンプライアンスの評価に有用である。

今後、

- ① Possible iNPH症例における脳脊髄圧測定、波形解析によるコンプライアンス評価の診断的有用性を検討

iNPH の脳細動脈病変はどうか?

the pathological changes of basement membrane thickening

Disease	Pathological findings	
Hypertension	Reduplication	
DM	Reduplication	Collagenosis
Alzheimer's disease		Collagenosis
Aging		Collagenosis

- 高血圧、糖尿病、加齢に伴う脳細動脈硬化病変に関与する病因の解明(遺伝子、蛋白レベル)
- iNPHとの関連は?

著明な脳室拡大を呈した水頭症の一部検例

○宮田 元¹, 中島 円², 龍福雅恵¹, 大浜栄作³, 宮嶋雅一²,
新井 一², 福村由紀⁴, 齋藤 剛⁴

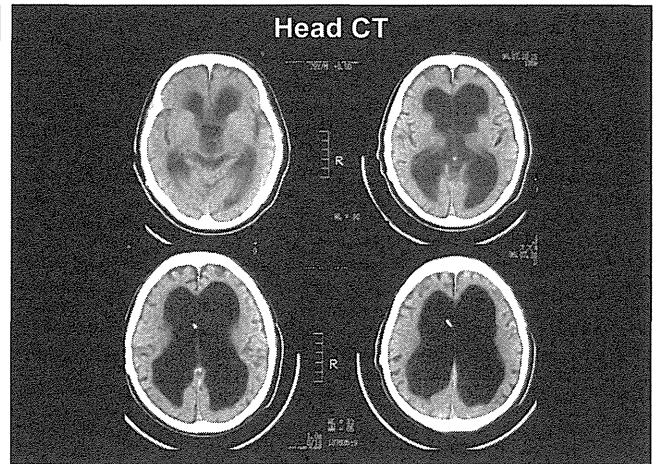
1. 秋田県立脳血管研究センター-脳神経病理学研究部
2. 順天堂大学医学部脳神経外科
3. 倉敷平成病院・倉敷老健
4. 順天堂大学医学部人体病理病態学

目的

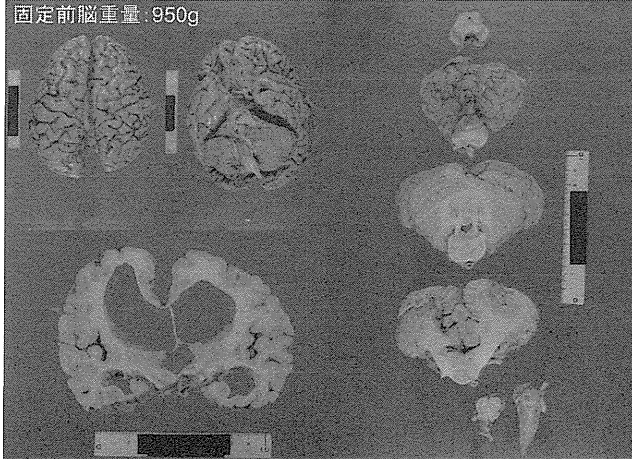
著明な脳室拡大を呈し、LOVAと診断された
高齢者の剖検例について、病理所見の一部
を報告する

なお、本症例の臨床病理学的概略は本研究班の平成22年度 総括・報告書に記載されているが、今回、筆頭演者が剖検脳の一部を神経病理学的に再評価したものである。

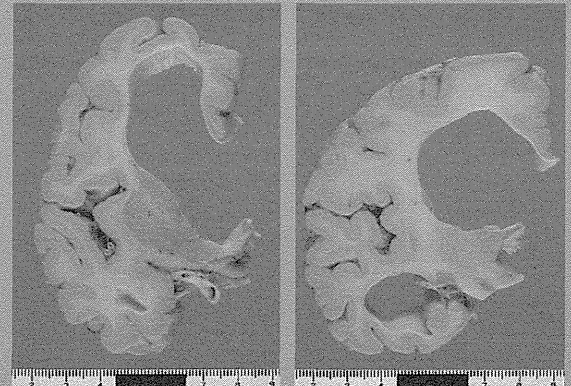
【症 例】 死亡時82歳、男性
【既往歴】 糖尿病、高血圧(治療歴不詳)
【病 歴】 小児期より頭が大きいことは指摘されていたが、日常生活に支障はなかった。
65歳頃から歩行時に体幹のふらつきを自覚、歩行障害が出現するとともに周囲から認知症を指摘される。
70歳時、LOVA型水頭症と診断されETVを施行。
73歳時、ADL改善不十分のためVP shunt施行。その後、ADLやや改善し独歩可能となるも徐々にADL低下、寝たきり状態。
VP shuntから5ヶ月後には転倒し、左慢性硬膜下血腫の急性増悪を来し、穿頭血腫洗浄ドレナージを2回受けた。シャント圧は20cmH₂Oに設定。以後在宅介護を受けていた。
82歳時には経口摂取困難となり、低血糖による意識障害と呼吸停止で救急搬送された。
その後、胸水貯留による呼吸不全で死亡。
【全経過】 症状発現から約17年



固定前脳重量: 950g



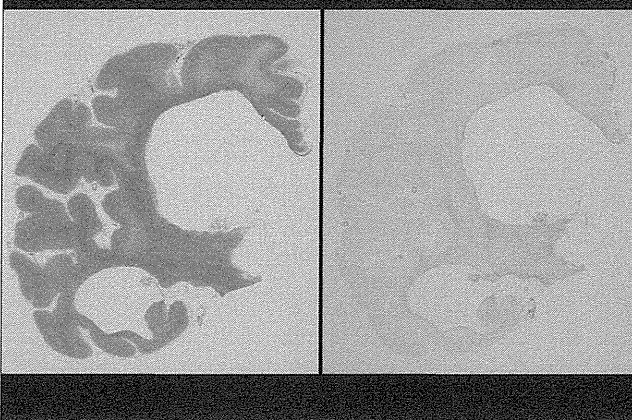
断面では側脳室と第三脳室が著明に開大、左右差は目立たない



シルビウス裂はむしろ狭小化している

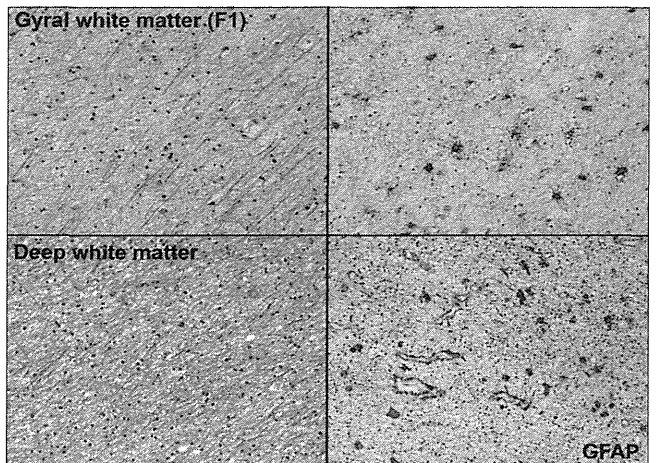
LFB-HE

Holzer

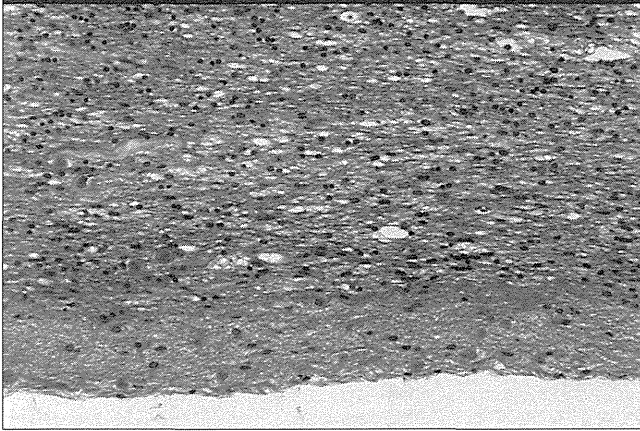


Gyral white matter (F1)

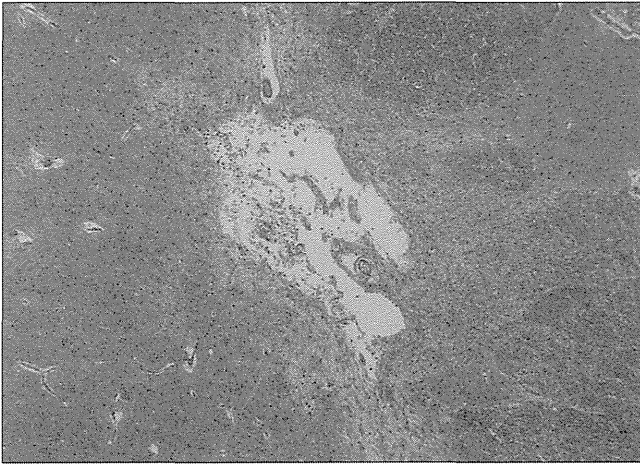
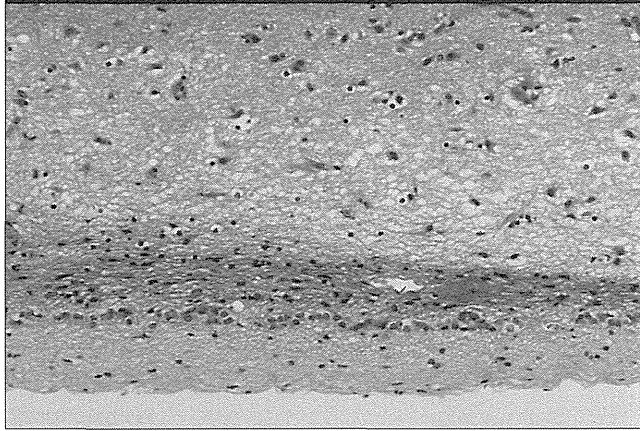
Deep white matter



Loss of ependymal cells / Dense fibrillary gliosis along the ventricular wall

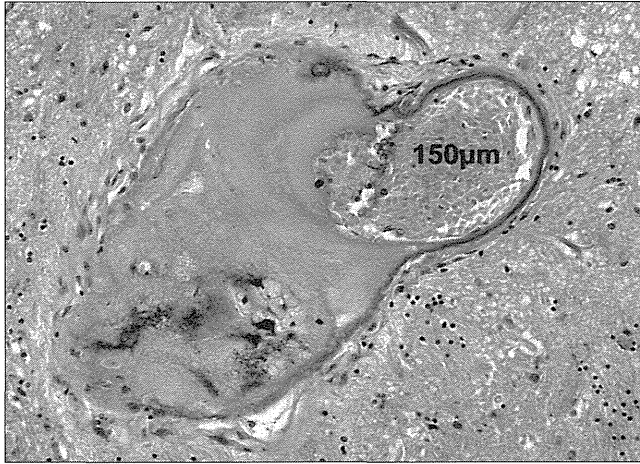
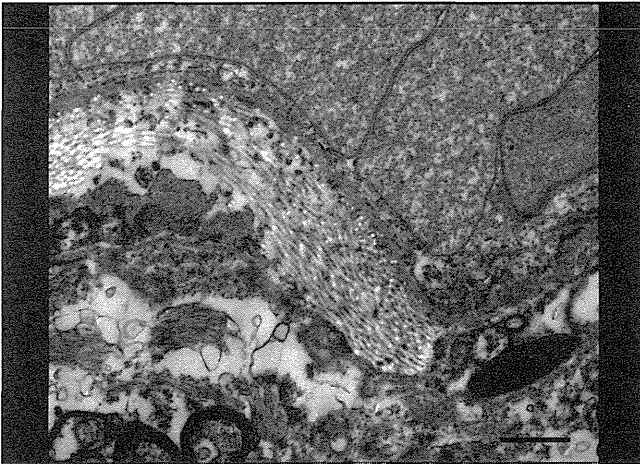


Linear collection of ependymal cells within the subependymal region



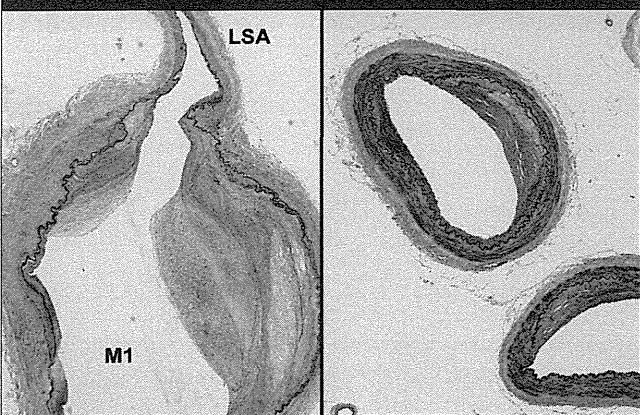
Arteriolosclerosis

Pericapillary sclerosis

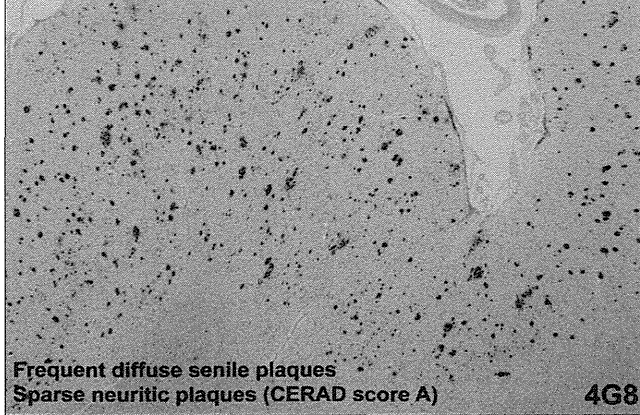


Major basal arteries

Distal MCA

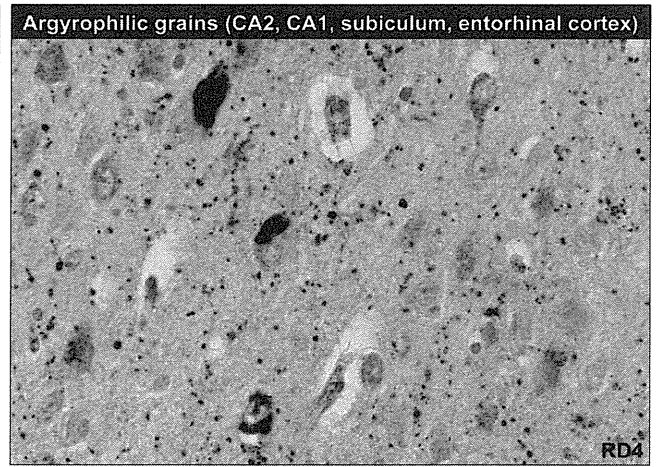
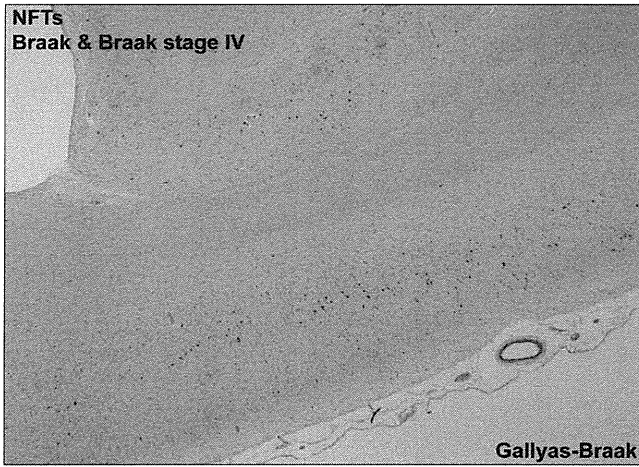


Senile plaques

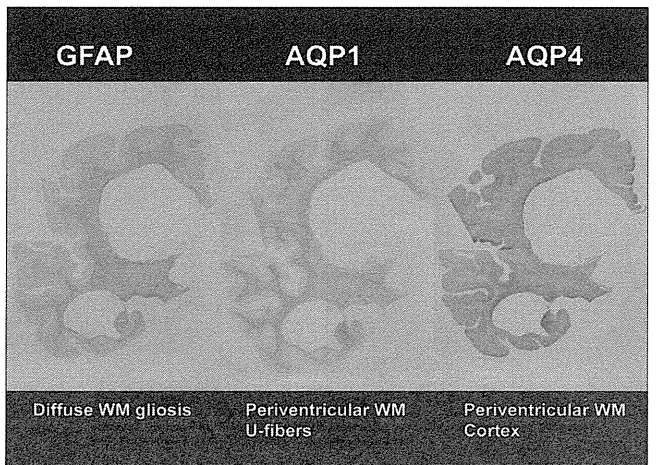
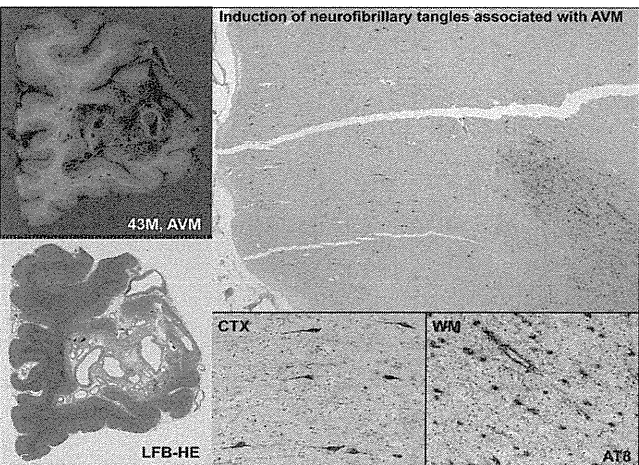
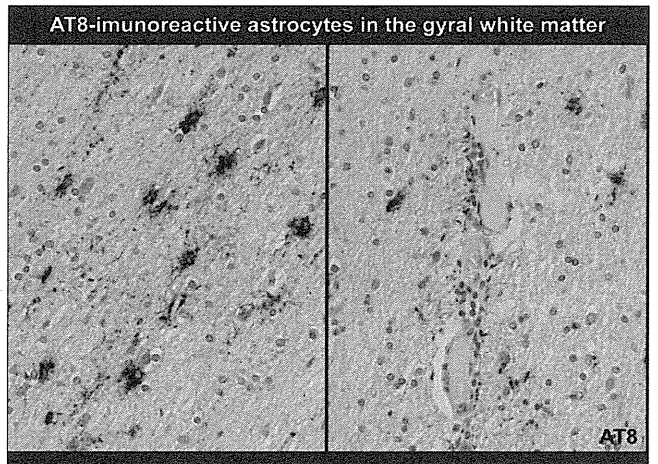
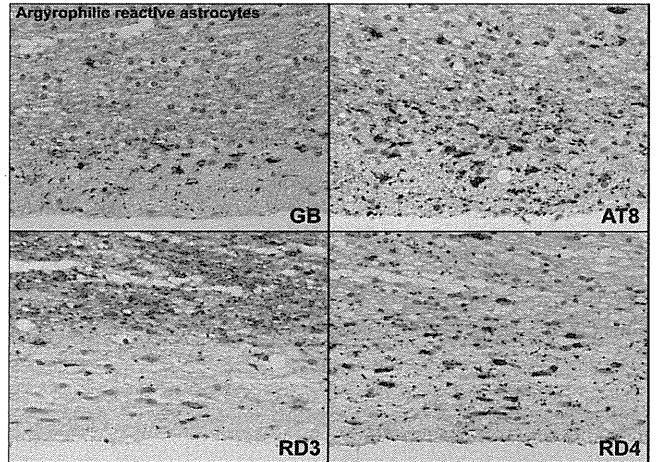


Frequent diffuse senile plaques
Sparse neuritic plaques (CERAD score A)

4G8



- 【神経病理学的所見のまとめ】
1. 対称性高度脳室拡大
 2. 大脳白質容積の著明な減少、脳梁のV字型変形と高度菲薄化
 3. 大脳深部白質髄鞘の染色性低下、一部は脳回内白質に及ぶU線維は比較的良く保たれる
 4. 脳回内白質の線維性グリオース
 5. 側脳室壁の上皮細胞脱落と帯状線維性グリオース
 6. 深部白質にアストロサイト突起破壊症
 7. 脳底部主幹動脈の粥状動脈硬化
 8. 小動脈・細動脈硬化(深部白質、被殻、視床)
 9. ラクナ梗塞(白質、被殻、視床)
 10. NFT, BB stage IV; AGD, Saito stage II; SP, CERAD score A
 11. α シヌクレインパチー、TDP-43異常、PSP、CBDの所見なし
 12. くも膜の顕著な肥厚や癒着なし



結 語

1. LOVA剖検例の神経病理学的所見を報告した。
2. 大脳深部白質, 基底核, 視床に小動脈・細動脈硬化(高血圧性血管症)が認められる点は, iNPH やBinswanger病と共通している。
3. 脳室拡大や白質の線維性グリオシスの程度はiNPHに比してはるかに強く, 脳のコンプライアンス低下がより顕著であったことが示唆される。
4. 本例における認知症の背景病理として, 水頭症とタウオパチーの合併が重視される。
5. 本例では長期にわたる著明な脳室拡大と高血圧性血管症に関連した慢性虚血性病態がリン酸化タウ蛋白の蓄積を助長している可能性が示唆される。

INPH ショント後の高次脳機能の変化

佐々木秀直¹⁾ ○大槻美佳²⁾ 佐久嶋研¹⁾ 村田純一³⁾

1)北海道大学医学研究科神経内科学分野
2)北海道大学大学院保健科学研究院
3)札幌麻生脳神経外科

121110 平成25年度 INPH研究会◎東京

これまでの検討

1. definite INPH と診断された患者において、
ショント後1カ月～6カ月前後の高次脳機能評価では、
改善した機能に関しては、改善した機能水準を維持。
→ この時期に全ての項目で低下してくる症例は、
他疾患、ショント不全などを疑うべきである
2. タップ後・ショント後の認知機能：
様々な機能の改善がみられるが、一定の水準を超えて
低下してしまった前頭葉機能は改善しない

目的

ショント術後6カ月以降の患者の高次脳機能
の変化を検討する

- ・術前と比較
- ・どの機能が改善するのか、
どの機能が改善しない(しにくい)のか

対象

INPH診療ガイドラインに基づいて、
probable INPHと診断され、その後ショント術
施行され、definite INPHと診断された患者
26名(男性16名、女性10名(59*～85歳:平均75.3歳))

*1名のみ受診時、59歳数カ月時であったが、
本検討の対象には加えた

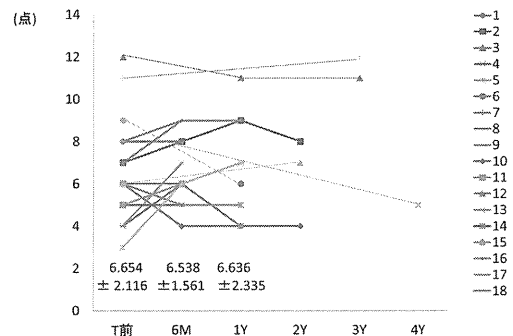
方法

1. 高次脳機能評価を以下の時期に施行した
 - ・タップ前、後
 - ・ショント後1ヶ月前後、6ヶ月前後、1年以降

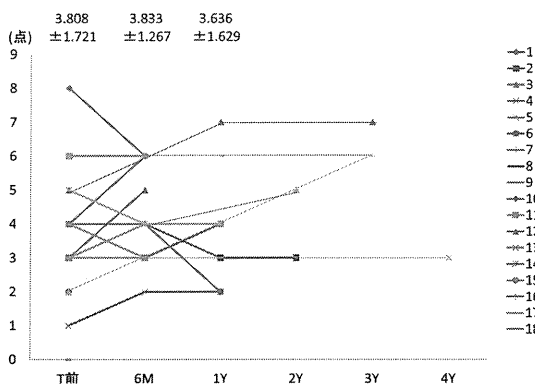
2. 高次脳機能評価
 - ・歌唱
 - ・逆唱
 - ・Trail Making Test A
 - ・Trail Making Test B
 - ・レーズン色彩マトリックス
 - ・語想起
- (聴覚性)注意機能
→ 視空間探索機能
→ 前頭葉機能
→ 全般的知的機能

結果

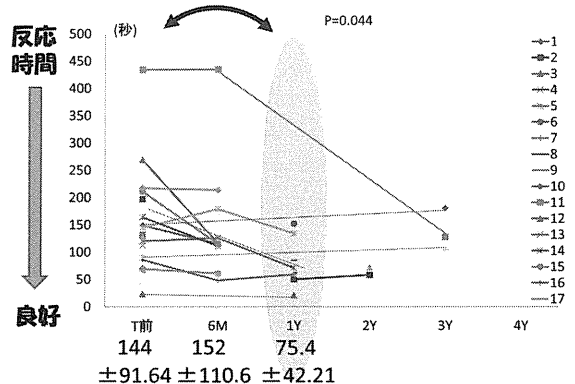
1. 順唱(タップ前と6カ月以降)



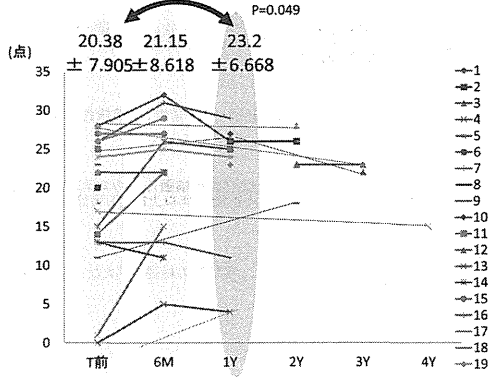
2. 逆唱(タップ前+6カ月以降)



3. TMT-A(タップ前と6カ月以降)

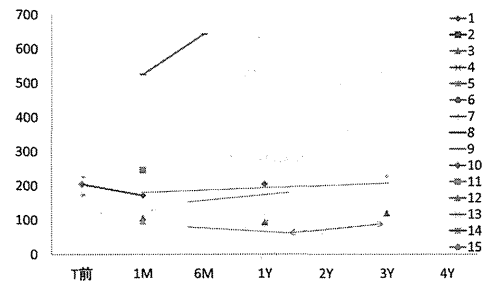


4. RCPM(タツ前+6カ月以降)

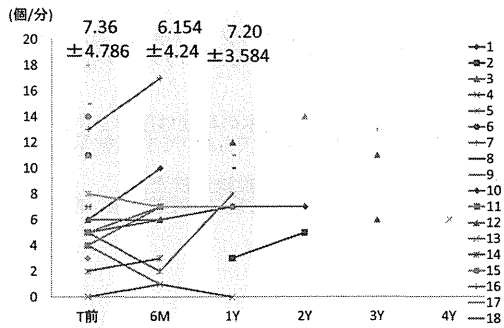


5. TMT-B

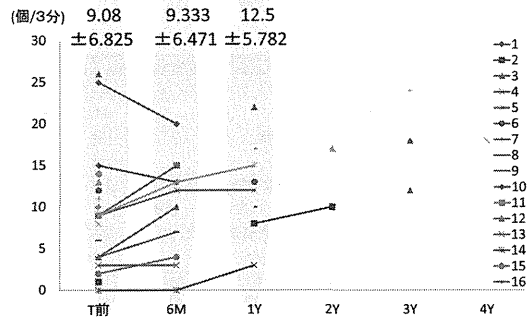
(秒) タツ前-タツ後-シャント後:不可 19/26=73%



6. 語想起:カテゴリーから(タツ前+6カ月以降)



7. 語想起:語頭音から (タツ前+6カ月以降)



まとめ

タツ前と比較して、シャント後6カ月~1年で

さらに改善した課題

- ・TMT-A : 視覚性探索、前頭葉機能
- ・RCPM : 全般的知的機能

不変~低下した課題

- ・歌唱、逆唱 : 注意・集中
- ・語想起 : 言語機能(想起の機能)

➡ シャント後、TMT-A, RCPMはさらに改善する可能性が示唆された

➡ シャント後の高次脳機能のフォローには、TMT-A, RCPMが有用であると考えられた

描画検査が示す正常圧水頭症の 高次脳機能の長期的変化

湯浅龍彦¹ ○森 朋子¹ 澤浦宏明²

¹鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科、
²同 脳神経外科

平成24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
「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」班
班会議
2012年11月10日

【背景】

従来、NPHの患者に対するタップテスト、シャント術後の高次脳機能は、比較的短期間で評価されてきた。また、NPH患者の高次脳機能の評価のためのテストバッテリーは、いまだ確立されていない。

【目的】

NPHの高次脳機能に対するタップテストとシャント術後、描画検査の検出力を検討する。また、長期的な変化もみる。

【方法】

NPH患者に、MMSE、FAB、TMT-AとB、CDT(時計描画)、バウムテスト(樹木描画)を実施し、タップテスト、およびシャント術後、1年以上に亘り実施して経過をみる。

【対象】

タップテスト、あるいはシャント術を経て、年単位の経過を追えた10症例。観察期間 1年6か月-2年11か月

CDTの方法 (河野らの方法を参考)

- 被検者に白紙の紙を与え、「時計の文字盤を描いてください」と教示。
- 針を自発的に描かない場合、10時10分の時刻を指定。
- 採点法 9点満点

項目	採点基準	得点	最高点
時計の輪郭	輪郭を描く	1点	1点
数字の数	12個	6点	6点
	10~11個、or 13個	3点	
	5~9個	2点	
	2~4個、or 何らかの記号12個	1点	
針の記入	短針・長針の2本を自発的に記入	2点	2点
	指示により、10時10分を記入	1.5点	
	指示により記入、時・分の何れかが正解	1点	
	指示により記入、短針・長針を区別	0.5点	

バウムテストの方法

ドイツのKochによる検査。ドイツでは「実のなる木を描いて下さい」と教示し、多くの被験者はリンゴの木などを描く。

今回は自由度を優先し、樹木の種類は限定せず、「木を1本描いてください。何の木でもよいです」と教示。

数値化された採点法はない投映法検査。活動性、抑うつ感、情緒の安定性、行動抑制、構成能力などをみることができる。

タップテスト、シャント術後のMMSE、FABの変化

タップテスト後 n=10

	不変	改善	悪化
MMSE	6例(60%)	2例	2例
FAB	7例(70%)	2例	1例

シャント術後 n=6

	不変	改善	悪化
MMSE	5例(83%)	0例	1例
FAB	5例(83%)	1例	0例

タップテスト、シャント術後3か月以内に、10%の変化があれば、変化ありとした。

タップテスト、シャント術後のCDTの変化

タップテスト後 n=9

	不変	改善	悪化
	2例	7例(78%)	0例

シャント術後 n=5

	不変	改善	悪化
	4例(80%)	1例	0例

タップテスト、シャント術後3か月以内に、1点の変化があれば、変化ありとした。

CDTの質的变化

症例1 75歳F タップ、シャントを実施

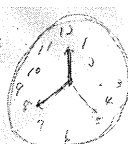
1. タップ前
枠なし
針は促されて描く 7.5点



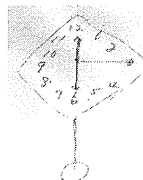
2. タップ6日後
枠が出現
自ら針を描く
9点



3. 2から4か月後
数字、枠が歪む
針は自ら描く
第3の針出現
9点

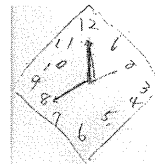


4. 3から3か月後
シャント34日後
四角い枠と振り子
出現
針は自ら描く
画面左寄り
9点



症例1 CDTの変化

5. 4から6か月後
振り子消失
針は自ら描く
9点



6. 5から1年後
枠が丸くなり、秒針消失
9点



7. 6から3か月後
枠が消失 8点

