

201324021A

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 25 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 26 年 (2014) 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

- 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 全国疫学調査からの患者数推計結果……………11
栗 山 長 門

- 本邦および国外における正常圧水頭症の家族内発症例……………15
加 藤 丈 夫

- 神経変性疾患において正常圧水頭症様の頭部画像所見を認める頻度の調査……………18
和 泉 唯 信

(2) 動的髄液学

- 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……………20
松 前 光 紀

- 特発性水頭症における脳脊髄液ダイナミクスの観察－time-SLIP法による観察－多施設共同試験計画
および、time-SLIP法の新たな研究開発の報告……………22
山 田 晋 也

(3) 脳血管からのアプローチ

- 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……………24
大 塩 恒 太 郎

(4) 髄液中の糖蛋白, プロテオミクス研究による診断マーカーの探索

- 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……………25
橋 本 康 弘

(B) 病態研究：

(1) 画像研究

- 進行性核上性麻痺はiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈する：剖検報告を中心とした文献的考察……………27
森 敏

- 正常圧水頭症における髄液排除による脳機能変化の脳波NAT解析による検出……………29
数 井 裕 光

- 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……………31
佐々木 真理

- 特発性正常圧水頭症のMRI定量解析：拡散テンソルと非ガウス分布拡散での検討……………33
青 木 茂 樹

(2) 高次機能障害, 排尿機能障害, 歩行障害の研究

- 橋前槽のくも膜肥厚に伴う正常圧水頭症の臨床・画像的特徴について……………34
森 悦 朗

視床出血における水頭症発現の可能性と頻度に関する研究	37
石川 正 恒	
高次脳機能検査を用いた髄液排除試験の結果判定予測は可能か	38
中野 今 治	
神経疾患による膀胱知覚過敏～iNPHを含めて	40
榊原 隆 次	
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	42
堀 智 勝	
(3) iNPH類似疾患の診断と治療	
成人水頭症特殊型における病態と治療に関する研究	43
大井 静 雄	
慢性閉塞性水頭症に対するETV治療10年後に発症した特発性正常圧水頭症例の報告と病態考察	45
藤井 幸 彦	
(4) iNPH剖検脳の病理学的研究	
特発性正常圧水頭症の神経病理所見とピンスワンガー病との比較検討	47
宮田 元	
(C) 治療法の研究：	
(1) 外科的治療法の検討	
脳深部刺激療法(DBS)治療を受けたパーキンソン病患者とパーキンソン症状を合併したdefinite iNPH(特発性正常圧水頭症)患者の画像比較	49
伊達 勲	
21世紀以降のiNPH前向き臨床試験の比較と日本の現状	51
橋本 正 明	
特発性正常圧水頭症術後患者に対する音楽療法の試み	54
三宅 裕 治	
特発性正常圧水頭症の前向き観察研究(JSR-II)の統計解析計画書作成に関する研究	56
折笠 秀 樹	
(2) 非侵襲的治療の開発	
①「種々の背景を有す非iNPH症例：今後の治療をどうすべきか」	58
② 当院におけるiNPH症例の長期治療経過：part I高次脳機能	60
③ 当院におけるiNPH症例の長期治療経過：part II 運動機能	62
湯浅 龍 彦	
特発性正常圧水頭症(iNPH)のリハビリテーションに関する研究	
－在宅の質と生活期の意義について－	64
平田 好 文	

Ⅲ. 資 料

班会議プログラム	67
----------	----

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 医学部長, 教授

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の病因・病態を明らかにし, 治療法と予防法の確立を目指して, 以下の重点課題について研究を進めた. **病因研究**: 全国疫学調査を行い, 全国の年間の受療患者数は①13,000名(患者数の95%信頼区間10,000-16,000名), 手術を受けた患者は②6,700名(4,800-8,700名)と推定された. 髄液診断法として, トランスフェリン糖鎖アイソフォームの迅速測定法が開発された. **病態研究**: MRI画像統計解析手法によってiNPHに特徴的な画像所見を鋭敏かつ定量的に捉えることが可能となった. 脳波NAT(Neuronal activity topography)解析により, iNPH患者の脳機能変化を鋭敏に捉えることができ, さらにシャント術の効果予測への有用性が示された. iNPHの剖検例における神経病理学的所見では, 大脳白質の広範な髄鞘淡明化とグリオーシス, 小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化像が認められた. **治療法の研究**: シャントレジストリーを実施し, 本邦のiNPHの治療の55%がLP shuntで行われており, 術後6ヶ月までの治療成績は, VP shuntと同等であることが明らかとなった.

研究代表者(氏名と所属)

新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究分担者(氏名と所属)

青木 茂樹 順天堂大学医学部放射線科 教授
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 神経内科老年神経学 臨床教授
大井 静雄 聖トマス大学 学長
大塩恒太郎 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 講師
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分野 講師
加藤 丈夫 山形大学医学部第三内科 神経内科 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
佐々木真理 岩手医科大学 放射線診断学 教授
伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科学 教授
中野 今治 東京都立神経病院 院長
橋本 正明 公立能登総合病院 脳神経外科 副院長・脳神経外科部長
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 森山記念病院脳神経外科 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	東芝林間病院脳神経外科 部長
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	慶應義塾大学医学部脳神経外科 医員
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
檜之浦智仁	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 大学院生
荻谷 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
菊地陽一郎	岡山大学 脳神経外科 医員
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
奈良 清光	福島県立医科大学医学部生化学講座 講師
松本 由香	福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 専攻医
米岡有一郎	新潟大学脳研究所脳神経外科学分野 助教

A. 研究目的

本研究班の目的は平成20-22年度に実施された厚生労働科学研究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」の成果を受けて、更にその研究を深めんとするものである。究極的には、特発性正常圧水頭症(iNPH)の病因・病態を明らかにし、治療法と予防法を確立して、もって老年期の難治性病態の一つを解決に導くことにある。3年間に、以下の重点課題について研究を進めた。テーマI：疫学研究，テーマII：髄液循環動態の解明，テーマIII：病因研究，テーマIV：髄液中のマーカーの研究，テーマV：画像研究，テーマVI：高次脳機能障害，歩行障害，排尿機能障害の研究，テーマVII：iNPH類似疾患の診断と治療，テーマVIII：剖検脳の病理学的研究，テーマIX：治療法の研究である。

B. 研究方法

疾患の特異性から、本研究班の班員は脳神経外科医と神経内科医が中心となり、これに精神科医、画像専門の放射線科医、神経病理学者、統計学者、生化学の専門家が集まり、病因研究、病態研究と治療研究を、各分担者がおのおの課題について研究を遂行した。

(A) 病因研究

(1) 疫学研究：(a) iNPH全国疫学調査(新井、栗山)：調査ならびに患者数推計方法は、特定疾患の疫学に関する研究班が2006年度に作成された『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』に準拠して実施した。調査に使用するiNPHの診断基準は、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」にもとづき作成した。調査対象は、2012年1年間の受療患者とし、調査対象となる診療科は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科とした。調査票配布は、一次調査票、二次調査票に分けて実施し、二次調査票は、患者属性、発症年月日、受療状況、家族歴、初発症状、合併症、臨床症状、画像検査所見、その他の検査所見、治療、転帰を含む調査項目を実施した。(b) 家族内発症例の検討(加藤)：本邦および国外の家族歴のあるNPH例を収集し、検討した。

(2) 髄液循環動態の解明：(a) Phase Contrast法(松前)：頭蓋正中部にて矢状断を、モンロー孔の部位にて冠状断の撮像を行い、コンピュータ解析

した。(b) MRI time-SLIP法(山田)：観察部位は、モンロー孔を介した(側脳室，第三脳室間)，正中矢状断中脳水道(第三脳室，第四脳室間)，正中矢状断における橋前槽，各部位の髄液ダイナミクスとした。(c) 石川らは視床出血を検討し，第三脳室内出血例の頻度と脳室拡大の有無およびシャント手術の頻度について検討した。

(3) 頭蓋内圧波形解析による頭蓋内コンプライアンス評価(大塩)：自然発症高血圧ラットを用い，電顕病理組織学的検討を行った。また，持続髄液灌流法を施行し，頭蓋内圧波形を微分解析し，微分解析波形をコントロールラットと比較した。

(4) 髄液診断マーカーの探索：(a) トランスフェリン(橋本)：昨年度までに，髄液中に特徴的な糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)が存在し，iNPHの補助診断マーカーになり得ることを示した。本年度はTf糖鎖アイソフォームの迅速測定法の開発を行った。(b) アミロイド関連蛋白(新井)：シャント治療により術前後の脳脊髄液中のアミロイド関連蛋白を，ELISA法，免疫沈降法により測定した。

(B) 病態研究(幹事：石川，数井)

(1) 画像研究：(a) MRI画像統計解析手法(佐々木)：複数施設においてAVIMと診断された例に対しCSF-based morphometry(VBM)法を適応し，特徴的な形態変化の自動検出を試みた。(b) 拡散テンソル(DTI)解析(青木)：皮質脊髄路tractographyを描出し，そのDTI/DKI(diffusional kurtosis imaging)定量値を計測し，患者群と健常者群で統計解析した。(c) 森らは2次性正常圧水頭症が疑われ，CISS画像による撮像が行なわれた症例を後方視的に検討した。

(2) 高次脳機能障害，歩行障害，排尿機能障害の研究：(a) 脳波NAT(Neuronal activity topography)解析(数井)：possible iNPHで，髄液排除前後で脳波測定を行った。そして脳波NAT解析を行い，脳波電極部位における各周波数帯(δ ， θ ， α ， β ， γ)毎のNAT値と，認知，歩行検査の得点の変化との相関を調べた。(b) 携帯歩行計を用いた歩行分析(堀)：タップテストならびに脳室腹腔シャント術施行前後で歩行を記録し，歩行運動に伴って形成される波形を，比較検討した。(c) ウロダイナミクス検査(榊原)：泌尿神経学的所見(神経学的診察と排尿症状問診票IPSS，OABSS)・ウロダイナミクス所見を後ろ向きに検討した。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療：(a) 和泉らはiNPHと症候が類似する神経変性疾患(パーキンソン病(PD), 進行性核上性麻痺(PSP)・大脳皮質基底核変性症(CBD), 多系統萎縮症(MSA))において, iNPHの特徴的な画像所見であるくも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症所見(DESJ)を認める頻度について調査した。(b) 伊達らは脳深部刺激療法(DBS)を行ったPDとiNPH患者の画像を後方視的に比較検討した。(c) 森らは“共存症comorbidity”の視点から近年の報告を概観し, iNPHとPSPの関係を考察した。(d) 藤井らは 続発性正常圧水頭症(sNPH)の典型例と理解される中脳水道狭窄に伴う慢性閉塞性水頭症例を取り上げ, そのETV手術後10年を経過して発症したiNPHに関して, 主に臨床経過とMRI所見の変化を解析した。

(4) iNPH剖検脳の病理学的研究(宮田)：iNPHの剖検脳(3症例)の神経病理学的所見をまとめ, さらにiNPHと臨床的類似性を示すビンスワンガー病(Binswanger disease：BD)(自験23症例)の神経病理学的所見との異同について考察した。

(C) 治療法の研究

外科的治療法の検討(橋本, 折笠)：(a) 2009および2012よりiNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (JSR of iNPH) IおよびII」を行った。(b) 通称JSR-IIは, Japan Shunt Registry of iNPH for QOLの略である。このJSR-IIではiNPHでシャント術を施行した患者を全国から前向きに連続登録し, 診療状況及びアウトカムについて明らかにすることを目的とする。また, アウトカム同士の関連性, 及び生活の質(QOL)の意義についても明らかにする予定である。有効性アウトカムとしてはModified Rankin Scale (mRS), iNPH重症度スケール(iNPHGS), 日常生活自立度(ADL), MMSE, QOL(EQ-5D調査表)を調査し, 安全性アウトカムとしては有害事象を中心に調査する。

非侵襲的治療の開発：(a) 平田らは, iNPHとしてシャント術をし, 症状の改善が認められた。definite iNPH 60名中, 1年以上のfollow-upを行い, かつ在宅が継続できている34名を対象とし, シャント術後の地域リハビリテーションと生活期における活動状況及び家庭での役割に注目した。検討項目は①年齢・性別 ②シャント後の在宅期間③生活期の活動状況(下記のように3群に分類した)A群：生活の役割があり, 生き生きと生活している

B群：ADLは自立しているが, 生活の役割がなく何もしない(B-1：散歩だけはしている, B-2：散歩もしない)C群：生活の役割がなく, ADLも自立していない ④家庭状況と家庭での役割⑤地域リハ利用の有無である。(b) 三宅らはiNPH術後患者の内, 症状が再増悪, あるいは改善が不十分であった5例に対し音楽療法(90分/回, 1/週, 3ヶ月間)を行い, 前後で認知障害, 歩行障害, 介護負担度の変化を検討した。具体的な施術内容は, リズム感醸成のための太鼓叩きや, リズムに合わせた足踏み, 好きな歌に合わせた前後左右への体重移動訓練, 歌やリズムに合わせた歩行訓練, などである。(c) 湯浅らは, VPS施行後30か月以上追跡調査できた10例に, 2種の評価TUG, 2minWを用い, VPS施行前と最終評価の改善率を算出, 効果判定を20%以上の改善と設定し比較・検討した。

(倫理面への配慮)

特発性正常圧水頭症に対するシャント術後の前向き観察研究(JSR2)は臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)に従い, 平成24年7月13日に順天堂大学病院の倫理委員会の承認を得た。

全国疫学調査は疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)に従い, 平成24年11月?日に順天堂大学の倫理委員会の承認を得た。

JSR2の登録状況：平成24年8月1日にUMINに登録した。UMIN試験IDはUMIN000008444である。

C. 研究結果

平成25年度に実施した研究成果を病因研究, 病態研究, 治療研究の順にまとめる。

(A) iNPHの病因研究

(1) 疫学研究：(a) iNPH全国疫学調査：対象診療科総計14089科(大学病院459箇所, 一般病院13582箇所, 特別階層病院48箇所)から4220箇所を抽出し, 一次調査を実施したところ, 1804箇所(回収率42.7%)から回答を得た。一次調査で報告いただく患者数は, 過去1年間の全調査対象科において診療を受けた対象患者数とした。調査結果であるが, ①iNPHの診断基準を満たす症例は, 3079名, ②①でシャント手術を治療として施行した症例は, 1815名が報告された。報告された上記患者数, 回

収率、抽出率から推計された全国の年間の受療患者数は①13,000名(患者数の95%信頼区間10,000-16,000名)、手術を受けた患者は②6,700名(4,800-8,700名)と推定された。(b) 家族内発症例の検討：国内では山形に1家系および長崎に1家系が存在した。また、関東を中心に東北・北海道で同胞発症例が7組見つかった。

(2) 髄液循環動態の解明：(a) Phase Contrast法：iNPHでは中脳水道における圧力勾配が有意差をもって増加することが確認された。(b) MRI time-SLIP法：中脳水道での髄液は速くなる傾向にはあるが、一部正常例より遅い症例が散見された。橋前槽における髄液のダイナミクスは異常を見ることがなかった。モンロー孔を通過する髄液は正常では第三脳室から側脳室へ逆流する様子が認められるが、正常髄液ダイナミクスを保っている例は一例も見あたらなかった。(c) 視床出血48例中第3脳室へ出血は21例、第3脳室変形は20例に認めた。脳室拡大は9例に認めたが、いずれも軽度で、水頭症としてシャント手術を必要とした例はなかった。

(3) 頭蓋内圧波形解析による頭蓋内コンプライアンス評価：電顕的病理組織検討で脳細動脈基底膜の肥厚を認め、肥厚した基底膜内に線維増生を認めた。高血圧と糖尿病による脳細動脈基底膜の変化は“肥厚”“線維化”の2点で共通し、それに伴う頭蓋内コンプライアンスの変化も頭蓋内圧波形解析所見上共通している。

(4) 髄液診断マーカーの探索：(a) トランスフェリン：糖鎖結合分子であるレクチンと抗Tf抗体を組み合わせて利用することにより、特定の糖鎖アイソフォームの検出が可能となった。この改変ELISA法により、従来法に比べて10倍以上の効率でマーカー測定が可能となった。(b) アミロイド関連蛋白：シャント治療により神経毒性の強いアミロイド重合体が減少し、またアミロイドベータの重合化を阻害する働きを持つcystatin Cが増加することが判明した。

(B) 病態研究

(1) 画像研究：(a) MRI画像統計解析手法：VBM手法によってAVIMにおけるDESHの所見を鋭敏かつ定量的に捉えることができた。本手法はiNPHの発症前診断や発症予測に寄与すると考えられた。(b) 拡散テンソル(DTI)解析：皮質脊髄路では、白質の密度に関連するFAが上昇し、正規分布

からの解離を示す Mean Kurtosisは低下していた。皮質脊髄路tractographyにおける拡散定量値による解析は、組織構造や病態の新たな評価となりうることを示唆された。(c) 10例中5症例において橋前槽のくも膜肥厚を認め、cine-phase contrast画像では同部位での髄液流の障害も認めたことから、橋前槽のくも膜肥厚が2次性水頭症の原因になっているものと推察された。

(2) 高次脳機能障害、歩行障害、排尿機能障害の研究：(a) 脳波NAT(Neuronal activity topography)解析： α 帯域左背側前頭部と α 帯域前頭正中部のNAT値変化量の組み合わせで、シャント術の効果を、陽性的中率100%、陰性的中率66%で判別できた。脳波NAT解析は、iNPH患者の脳機能変化を鋭敏に捉えることができ、さらにシャント術の効果予測への有用性が示された。(b) 携帯歩行計を用いた歩行分析：水頭症患者では、後方への強い制動がかかる前の上方への加速度が脱落していた。また、強い後方への制動の後、前方方向へ進む加速度の立ち上がりが遅い傾向が見られた。脳室腹腔シャント術施行後は、前方方向への加速度の転換が、手術前に比べて速くなっている例があった。(c) ウロダイナミクス検査：神経・精神疾患の0-22%で膀胱知覚過敏(bladder hypersensitivity, BHS)がみられ、疾患の内訳は、膀胱求心線維を侵す末梢中枢疾患、基底核疾患、精神科疾患などであり、膀胱求心線維活動の亢進などが想定された。iNPHで頻度は少ないもののBHSが認められることは重要であり、排尿筋過活動(DO)にBHSが重畳している場合も少なくないと思われ、shunt手術での改善率を含め、今後DOと共に検討する必要がある。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療：(a) PD 3.0%、PSP・CBD 9.5%、MSA 2例9.5%においてDESHを認めた。(b) PD症状を合併したiNPHの画像上の特徴は、DBS治療を受けたPDと比較して、明らかにEvans indexが高く、I-123 MIBG心筋交感神経シンチグラフィで自律神経機能の低下所見を認めないというものであると判明した。(c) ①iNPHとPSP/CBDが高率に共存、②NPHの剖検例は大半がPSP、一方③PSPにも一時的だがshunt術が有効である。これらを考え合わせると、PSPはiNPHの主たる原因疾患であり、部分症としてiNPHを呈すると考えられる。(d) sNPHに対するETV治療後に発症したiNPHにおいて、MRI画像所見から老化に関わる経

時的变化を確認した。iNPHの病因に、加齢の強い関与が示唆される。

(4) iNPH剖検脳の病理学的研究：iNPHの3剖検例における神経病理学的所見を報告した。大脳白質では広範囲に髄鞘淡明化とグリオーシス、小動脈・細動脈硬化および毛細血管周囲硬化像が認められ、BDの病理所見と共通点はあるものの、病変の性状や病変分布がBDとは異なっていた。

(C) 治療法の研究

外科的治療法の検討：(a) JSRにおいてLP shuntのVP shuntのアウトカムにおける非劣勢を、また、ASD使用における有効性を確認した。(b) iNPH患者をシャント術後6か月追跡するコホート研究(通称、JSR-II)を平成24年より実施中である。本研究の統計解析計画書を作成した。

非侵襲的治療の開発：(a) シャント術後1年以上在宅が可能であった症例34名の内訳は①男性20名、女性14名。年齢は64歳～91歳(平均77.5歳)②1年以上の在宅follow-up期間は1年～5年10ヶ月(平均2年5ヶ月)③生活期の活動状況はA群12名、B群20名(B-1:6名、B-2:14名)、C群2名であった。(b) 1クルの音楽療法後、全例でMMSE、FAB、3mTUGの改善を認め、特にZBIの改善が著明であった。(c) 長期を通し期待通りの効果を得られていない例が含まれておりシャント圧調節や非観血的治療(五苓散[®])の介入が必要であった。今後の治療戦略については非観血療法など新しい治療法の開発・導入が不可欠である。

D. 考察

病因研究：全国疫学調査の成果は、一次調査の結果の解析が終了し、二次調査のデータ整理中である。本研究結果の詳細な報告は、解析出来次第、来年度以降を予定している。家族内発症例の検討より、(1) 遺伝子の突然変異により特発性NPHと区別がつかないNPHが発症すること、および(2) NPHの分類に、「特発性」と「続発性」以外に、今後、「家族性」を加える必要があると思われる。視床出血の検討より、中脳水閉塞は非交通性水頭症の大きな原因と考えられているが、第3脳室の変形を伴う程度の出血であってもごく軽度の脳室拡大のみで、水頭症に至る例がなかったことは、中脳水道閉塞に伴う髄液Bulk flow障害説に疑問を投げかけるものであり、髄液の産生吸収については再考が必要と

考えられる。

病態研究：中脳水道狭窄は2次性水頭症の主要な原因の一つとして知られているが、橋前槽くも膜肥厚を認めた患者数は中脳水道狭窄の約2倍であり、このことから橋前槽くも膜肥厚が2次性水頭症の中で比較的大きな割合を占めている可能性が示唆された。橋前槽のくも膜肥厚を認めた症例はiNPH例に比較して若年で、Evans' indexが大きく、また後頭蓋窩にくも膜嚢胞を伴いやすいという特徴があった。地域高齢者を対象とした研究においてAVIMの頻度は約1%であることが示されている。神経変性疾患においては、健常高齢者において認めるよりも高率にDESHを認め、単純な合併ではなく、変性疾患の進展過程で何らかの要因により髄液循環動態の変動が出現する可能性が示唆された。

治療研究：iNPHは超高齢者で、認知機能障害、歩行障害、排尿障害を有する易転倒性の疾患であり、現在の高齢者社会における問題点の多くを有している疾患と言える。そのリハケアの在り方も同様に高齢者社会の縮図となっている。介護力も乏しく、地域コミュニティが乏しくなる将来、高齢者として在宅で有意義な生活を過ごすことのできるためにiNPHにおける適切なケアプラン作成の意義は大きいと言える。音楽療法は、好きな音楽に合わせての訓練による情緒、意欲の改善に加え、体重移動訓練が静歩行から動歩行への転換を促し、また音楽リズムが歩行に際してキューとして働くことなどによる効果と思われた。

E. 結論

病院ベースの調査では、全国の年間の受療患者数は、約13,000名、手術を受けた患者数は約6,700名と試算された。JSRより、本邦のiNPHの治療はの55%がLP shuntで行われており、術後6ヶ月までの治療成績は、VP shuntと同等であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1) 国内

原著論文	3件
口頭発表	23件
それ以外	12件

2) 海外

論文発表 12件
学会発表 10件

H. 主要文献

Kato T, Takahashi Y, Kawanami T: Familial normal pressure hydrocephalus: A novel subgroup. *J. Neurol. Transl. Neurosci.* 1:1008 (2013).

K. Hoshi, Y. Hashimoto, et al. "Lectin-dependent inhibition of antigen-antibody reaction: application for measuring α 2,6-sialylated glycoforms of transferrin", *J. Biochem.*, 154 (3):229-232, 2013, doi:10.1093/jb/mvt065

宮田 元, 大浜栄作. 特発性正常圧水頭症(iNPH)の神経病理. 老年期認知症研究会誌 Vol.20 No.1 : 6-9, 2013

Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, Miyata H, Motoi Y, Arai H: Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 20(2): 236-242,2013

Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K. Voxel-Based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroimaging*, doi: 10.1111/jon.12049, 2013

Nakanishi A, Fukunaga I, Hori M, Miyajima M, Aoki S. Microstructural changes of the corticospinal tract in iNPH: a comparison of DTI/DKI. *Neuroradiology.* 2013;55(8):971-6.

Fukunaga I, Hori M, Masutani Y, 中略(9名), Aoki S, Senoo A. Effects of diffusional

kurtosis imaging parameters on diffusion quantification. *Radiol Phys Technol.* 2013;6(2):343-8.

Aoki Y, Kazui H, et al. EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *NeuroImage: Clinical* 3 (2013) 522-530.

Matsumae M, et al. Velocity and Pressure gradients of cerebrospinal Fluid assessed with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* Aug. 9 2013. DOI:10.3171/2013.7.JNS121859

Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci* 328:64-69, 2013

Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Oowler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Research and clinical care a report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 10:22, 2013

I. 知的所有権の出願・取得状況

1. PCT国際出願 JP2013-071653 (出願日: 2013年8月9日)
橋本康弘ら「糖鎖アイソフォーム検出方法及び糖鎖アイソフォーム検出装置」
2. MRI Phase contrastを用いた髄液循環の定量解析 松前光紀

II. 分担研究報告

特発性正常圧水頭症 (iNPH) 全国疫学調査からの患者数推計結果

研究分担者 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
宮嶋雅一 順天堂大学医学部 脳神経外科
中島 円 順天堂大学医学部 脳神経外科
黒沢美智子 順天堂大学医学部 衛生学
福島若葉 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
玉腰暁子 愛知医科大学医学部 公衆衛生学
森 悦朗 東北大学医学部 高次機能障害学教室
加藤丈夫 山形大学医学部 第3内科教授
新井 一 順天堂大学医学部 脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、本邦での正確な出現頻度が報告されていない経緯があり、全国疫学調査の結果が注目されている。今回、我々は、「特発性正常圧水頭症 (iNPH) の全国疫学調査」について、「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」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」研究班との共同で実施したので、その途中経過を報告する。

調査ならびに患者数推計方法は、特定疾患の疫学に関する研究班が2006年度に作成された『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』に準拠して実施した。

調査に使用するiNPHの診断基準は、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」にもとづき作成した。調査対象は、2012年1年間の受療患者とし、調査対象となる診療科は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科とした。調査票配布は、一次調査票、二次調査票に分けて実施し、二次調査票は、患者属性、発症年月日、受療状況、家族歴、初発症状、合併症、臨床症状、画像検査所見、その他の検査所見、治療、転帰を含む調査項目を実施した。一次調査に関して、対象診療科総計14089科(大学病院459箇所、一般病院13582箇所、特別階層病院48箇所)から4220箇所を抽出し実施したところ、1804箇所(回収率42.7%)から回答を得た。この一次調査の集計をもとに計算すると、1年間の特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断基準を満たす推定受療患者数は、13,000名であった。

現在、一次調査の結果の解析が修了し、二次調査のデータ整理中である。今後、性・年齢分布をはじめ、地域差や臨床症状も含めた患者像の解析を予定している。本研究の成果は、本疾患の早期発見・治療・予防対策の基礎データとして活用されることが期待されている。

A. はじめに(研究背景を含めて)

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、歩行障害、認知障害、排尿障害の3徴を呈し、脳脊髄液シャント術

によって症状改善が得られる治療可能な認知障害の一つとして、高齢化社会の中で、これから増加が想定される重要な老年疾患である。一方、本疾

患の根本的な成因や病態がまだ解明されていない一面を併せ持つ難治性疾患でもある。

日本正常圧水頭症学会は、それまで地域、施設、医師の間ではばらつきが大きかったiNPHの診断と治療の標準化を目指し、2011年7月、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン(第2版)」を発刊した。本ガイドライン刊行後、iNPHの認知度は上がり、全国でのシャント術件数も増え、臨床研究や基礎研究も拡大し、新知見も蓄積されてきた。以上の経過により、医療の現場では、iNPHは、難治性疾患克服事業の中核疾患の一つとして広く認知されるようになってきている。

一方、診療ガイドラインが近年まで策定されていなかった背景も有り、わが国におけるiNPHの全国規模の疫学調査は報告されていなかった。今回、iNPHの頻度と分布を明らかにするため、我々は、「特発性正常圧水頭症(iNPH)の全国疫学調査」について、「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」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」研究班との共同調査として実施した。本疾患の全国疫学調査に関して、年間の受療患者数の推計結果を含めて、その途中経過を報告する。

B. 研究目的

全国の高施設を対象に、iNPHの患者数の推計(頻度)と分布を明らかとする。その次の段階として、二次調査によって得られた結果から、本疾患の臨床疫学像、リスク要因などを明らかにする。

C. 研究方法

調査の実施方法

本疾患の全国疫学調査研究の実施方法は、「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)に基づき実施した。

診断基準

本疾患の診断基準は、2011年に改定された「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」(メジカルレビュー社)にもとづき、Possible, Probable, definiteに分類した。また、Possible iNPH with MRI supportの調査も同時に実施した。

1. Possible iNPH

必須項目

- (1) 60歳代以降に発症する。
- (2) 歩行障害、認知障害および尿失禁の1つ以上を認める。
- (3) 脳室が拡大(Evans index* >0.3)している。
*Evans index：両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅。
- (4) 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない。
- (5) 脳室拡大をきたす可能性のある先行疾患(くも膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など)がない。

2. Probable iNPH

必須項目

- (1) Possible iNPHの必須項目を満たす。
- (2) 脳脊髄液圧が200mmH₂O以下で、脳脊髄液の性状が正常である。
- (3) 以下のいずれかを認める。
 - ・①歩行障害があり、高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が認められる。
 - ・②タッピングテスト(脳脊髄液排除試験)で症状の改善を認める。
 - ・③ドレナージテスト(脳脊髄液持続排除試験)で症状の改善を認める。

3. Definite iNPH

- ・シャント術施行後、客観的に症状の改善が示される。

4. Possible iNPH with MRI support

possible iNPHの基準を満たし、頭部MRIで高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が見られるが、脳脊髄液検査は行っていない。

調査対象

2012年1年間のiNPH受療患者とした。

調査対象の診療科、医療機関リストおよび特定階層病院の選定

一次調査は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科を対象とし、病床規模に応じて無作為に抽出した。具体的には、医療機関リストは、ウェルネス社が提供しているデータベース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った。特別階層病院は、特に患者が集まると考えら

れる医療機関を選定し、原則として100%回収を目指した。大学病院や500床以上の病院は全数調査を行った。

一次調査では、診療科毎の2012年中の患者数を尋ね、一次調査で患者ありと報告があった診療科には、患者の詳細情報を記載する二次調査を依頼した。一次調査は、2013年1月に診断基準とともに発送した。二次調査発送は2013年5月に行い、最終締め切りを同年7月31日とした。

調査票について

一次調査票(添付資料)は、診断基準を満たす症例の有無および症例数、シャント手術を施行した症例数を、主たる調査項目とした。二次調査票(添付資料)は、患者属性、発症年月日、受況、家族歴、初発症状、合併症、臨床症状(全経過中)、画像検査所見、その他の検査所見、治療(シャント術を中心とする)、転帰(初診時および最終診察時の日常生活動作)を含む調査項目とした。

一次調査の推計患者数

上記解析の方法は、「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)に基づき実施した。詳細は上記マニュアルにもとづくが、以下、推計の計算式の概略を示す。

- ・ 層ごとの患者数の推計患者数(α_i)
= 報告患者数/抽出率×回収率
- ・ 推計患者総数の点推定 = $\sum \alpha_i$

倫理審査

本調査については、臨床班での主任研究者(順天堂大学)および中核メンバーの施設(京都府立医科大学: E-461)の2カ所で倫理審査を受けて認証を得た。

分担構成メンバー

臨床班:

新井 一(順天堂大学医学部 脳神経外科)
加藤丈夫(山形大学第3内科)
森 悦朗(東北大学 高次機能障害学教室; iNPH
ガイドライン委員長)
宮嶋雅一(順天堂大学医学部 脳神経外科)
中島 円(順天堂大学医学部 脳神経外科)
栗山長門(京都府立医科大学医学部 地域保健医
療疫学)

疫学班:

栗山長門(京都府立医科大学医学部 地域保健医
療疫学)
黒沢美智子(順天堂大学医学部 衛生学)
玉腰暁子(北海道大学医学部 予防医学講座公衆
衛生学分野)
廣田良夫(大阪市立大学医学部 公衆衛生学)
福島若葉(大阪市立大学医学部 公衆衛生学)
浦江明憲(メディサイエンスプランニング)

D. 研究結果および考察

対象診療科総計14089科(大学病院459箇所、一般病院13582箇所、特別階層病院48箇所)から4220箇所を抽出し、一次調査を実施したところ、1804箇所(回収率42.7%)から回答を得た。一次調査で報告いただく患者数は、過去1年間の全調査対象科において診療を受けた対象患者数とした。

調査結果であるが、①【iNPHの診断基準を満たす症例】は、3079名、②【①でシャント手術を治療として施行した症例】は、1815名が報告された。報告された上記患者数、回収率、抽出率から推計された全国の年間の受療患者数は、①13,000名(患者数の95%信頼区間10,000-16,000名)、②6,700名(4,800-8,700名)となった(ただし、二次調査結果からの重複症例による補正はまだ行っていない)。

現在、調査の成果は、一次調査の結果の解析が終了し、二次調査のデータ整理中である。本研究結果の詳細な報告は、解析出来次第、来年度以降を予定している。

E. 結論

全国疫学調査により、iNPHの年間受療患者数の推計を行った。本調査では、2012年の時点で1年間に全国の医療機関を受診したiNPHの推定受療患者数は、13,000名であった。それを基に2012年の有病率を推計すると10.2人/10万人となる。ただし、hospital-based studyのため、病院を受診しなかった患者は含まれないので、実際にはもっと患者数は多いことが推測される。今後、現在集計中の第二次調査の情報もあわせ、Possible, Probable, definite各群での性・年齢分布をはじめ、地域差や臨床症状も含めたさらなる患者像の解析検討を予定している。

本疾患の全国疫学調査にて、難治性疾患のひとつである本疾患が、これから克服すべき重要な老

年疾患であることが裏付けられ、本疾患の早期発見・治療・予防対策の基礎データとして活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

栗山長門，宮田 元，加藤丈夫. 特発性正常圧水頭症の疫学，病理. 老年精神医学雑誌 23巻第7号; p800-806, 2012.

2. 学会発表

特発性正常圧水頭症 (iNPH : idiopathic normal pressure hydrocephalus)の全国疫学調査 - 頻度と分布および規定要因に関する調査研究 -
栗山長門ら. 第14回日本正常圧水頭症学会.

2013.2.9.東京

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

参考文献

- 「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」
- 「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)

本邦および国外における正常圧水頭症の家族内発症例

研究分担者 加藤丈夫 山形大学医学部第三内科 教授

研究協力者 高橋賛美, 佐藤秀則 山形大学第三内科
森本芳郎, 小野慎治 長崎大学精神科
宮嶋雅一, 新井 一 順天堂大学脳神経外科
鮫島直之, 桑名信匡 東京共済病院脳神経外科
貝嶋光信 恵み野病院脳神経外科
山田晋也 東海大学大磯病院脳神経外科
青木和哉 東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科
Ming-Jen Lee Department of Neurology, National Taiwan University, Taipei
Evangelia Liouta Hellenic Center for Neurosurgical Research, Athens

研究要旨 本邦および国外の家族歴のある正常圧水頭症(NPH)例を収集した。国内では山形に1家系(3世代に亘り8例のNPH患者)および長崎に1家系(2世代に亘り6例のNPH患者)が存在した。また、関東を中心に東北・北海道で同胞発症例が7組見つかった。国外では、台湾に1家系(3世代に亘り5例のNPH患者)およびギリシャに1家系(3世代に亘り5例のNPH患者)が存在した。以上より、(1)遺伝子の突然変異により特発性NPHと区別がつかないNPHが発症すること、および(2)NPHの分類に、「特発性」と「続発性」以外に、今後、「家族性」を加える必要があると思われた。

A. 背景と目的

病気の分類として、一般的には「特発性」、「続発性(2次性)」および「家族性(遺伝性)」の3つに分類されている。たとえば、パーキンソン症候群であれば、特発性パーキンソン症候群(パーキンソン病)、続発性パーキンソン症候群、および家族性パーキンソン症候群に分類されている。一方、正常圧水頭症(NPH)には、くも膜下出血や髄膜炎等の後に発症する「続発性NPH」と、原因不明の「特発性NPH」が医学書やガイドラインに記載されているが、「家族性NPH」の記載はない。しかし、1984年、PortenoyらはNPHの同胞発症例を報告し、2011年、CusimanoらもNPHの同胞発症例を報告した。また、同年(2011年)、当科のTakahashiらは、3世代に亘り8例のNPH患者がいる大家系(常染色体優性遺伝型式で発症)を報告した。NPHの同胞間発症は、NPH発症に遺伝的要因が関与する可能性が疑われるが、

同胞間に共通する環境要因等の関与も否定できない。Takahashiらの報告は、臨床的および脳画像的に特発性NPHと全く区別がつかないNPHが遺伝的要因(メンデル遺伝)で発症することを示した初めての報告である。さらに、2013年、McGirrらは2世代4例の発症者がいるNPH家系(遺伝型式は不明)を報告した。このような背景から、NPHにおいても、他の疾患と同様に、家族性NPHが存在することが考えられた。そこで、今回、私達は国内外の家族内発症のNPH例を収集した。

B. 方法と結果

山形の1家系(Takahashi et al, 2011)は、前述の通り、3世代に亘り8例の発症者(図1)が存在した。脳MRI上、DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus) 所見(図2)を呈し、tap testおよびshunt術を行なった患者は、それ

ぞれ神経症状の改善を認めた。

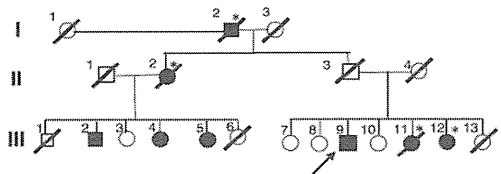
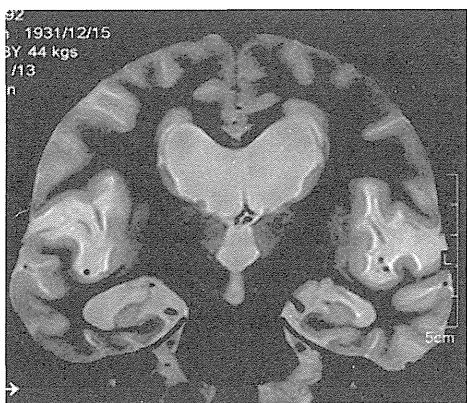
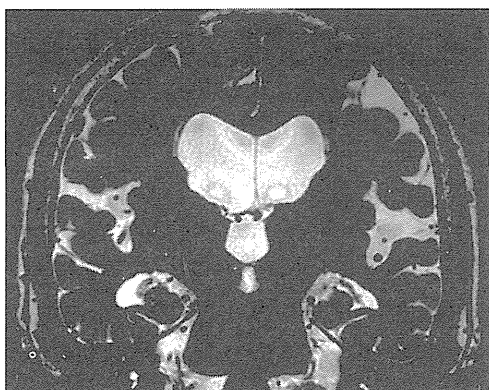


図1：山形のNPH家系. 3世代8人のNPH患者がいる。●/■：NPHの女性/男性，○/□：非発症の女性/男性，*：問診等によりNPH疑い例，-/：死亡，矢印：発端者



III-4 78歳 女性 EI = 0.34



III-9 76歳 男性 EI = 0.37

図2：山形のNPH家系の脳MRI(前額断, T2強調画像). DESH所見を呈している. III-4(上)およびIII-9(下)は図1の家系図に対応。

また、長崎にも1家系(2世代に亘り6例のNPH患者)が存在した。また、厚労省の本班会議や日本NPH学会で呼びかけたところ、関東を中心に東北・北海道で、同胞発症例7組、親子例(NPHとAVIM)1組が見つかった(表1, 図3)。

国外では、台湾に1家系(3世代に亘り5例のNPH患者)およびギリシャに1家系(3世代に亘り5例のNPH患者)が存在した。

表1：国内の同胞発症例と親子例(母：definite iNPH, 娘：AVIM)。

	提供者(地域)	同胞/親子(年齢)
1	鮫島・桑名(東京)	兄(76)・弟(73)
2	鮫島・桑名(東京)	兄(75) 弟：他院で手術
3	宮嶋・新井(東京)	弟 兄：他院で診療
4	宮嶋・新井(東京)	弟 兄：10年前死亡
5	青木(東京)	兄(80)・弟(77)
6	山田(神奈川)	弟(78) 兄(87)：県中で死亡
7	貝嶋(北海道)	兄(70)・妹(67)
8	高橋(山形)	母(74)：def. iNPH 娘(50)：AVIM

C. 考察・結論

1. 家族歴を詳細に取ることにより、特発性NPHと診断されていた患者の中に、家族性NPHが存在する可能性が示唆された。

2. 遺伝子の突然変異により、特発性NPHと区別がつかないNPHが発症することが示唆された。

3. NPHの分類に、「特発性」と「続発性」以外に、今後、「家族性」を加える必要があると思われる。

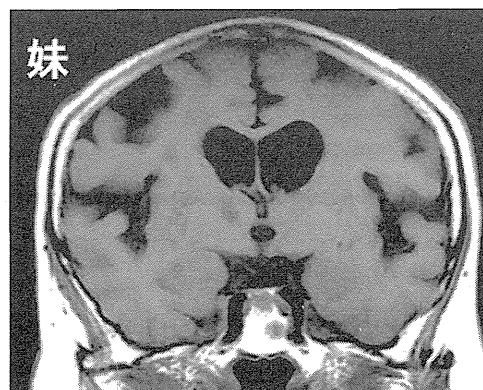
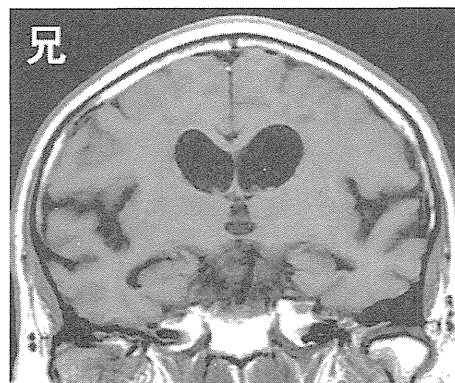


図3：貝嶋らのNPHの兄妹例。

D. 研究発表

1. 論文発表

① Kato T, Takahashi Y, Kawanami T: Familial normal pressure hydrocephalus: A novel subgroup. J. Neurol. Transl. Neurosci. 1:1008 (2013).

2. 学会発表

① 伊関千書, 高橋賛美, 川並 透, 加藤丈夫: Non-DESH type iNPHに関する検討: 山形県高島町の高齢コホート研究から. 第14回日本正常圧水頭症学会, 東京, 2013年2月.

② 高橋賛美, 岡田弘明, 佐藤裕康, 黒川克郎, 熊谷 孝, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫: 同一家系内にdefinite iNPHとAVIMが存在する1家系. 第14回日本正常圧水頭症学会, 東京, 2013年2月.

③ 加藤丈夫, 田宮 元, 柴崎昌彦, 前沢千早, 高橋賛美, 伊関千書, 佐藤秀則: 家族性正常圧水頭症の原因遺伝子の探索. 第14回日本正常圧水頭症学会, 東京, 2013年2月.

④ 加藤丈夫: iNPHの疫学と家族性NPH. 第3回東北iNPHセミナー, 仙台, 2013年5月.

⑤ 佐藤秀則, 伊関千書, 高橋賛美, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫: 山形コホートにおける正常圧水頭症(VIM)のSFMBT1およびCES1P1遺伝子のCNV解析. 第54回日本神経学会, 東京, 2013年5月.

⑥ 高橋賛美, 佐藤秀則, 佐藤裕康, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 安達真人, 加藤丈夫: iNPH疑い例の頻度: 対象集団により違いはあるか? 第11回山形県脳ドック研究会. 山形, 2013年6月.

⑦ 加藤丈夫: (特別講演) 治る認知症の鑑別のポイント. 症内認知症懇話会. 鶴岡, 2013年7月.

⑧ 鈴木裕弥, 高橋賛美, 佐藤秀則, 佐藤裕康, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 安達真人, 加藤丈夫: iNPH(特発性正常圧水頭症)疑い例の頻度: 対象集団により違いはあるか? 第92回日本神経学会東北地方会, 青森, 2013年8月.

⑨ 高橋賛美, 岡田弘明, 猪狩龍祐, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田 学, 川並 透, 加藤丈夫: 家族性正常圧水頭症の提唱: 新しい疾患概念. 第24回日本老年医学会東北地方会, 山形, 2013年10月.

⑩ 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症の疫学と家族性正常圧水頭症: 新しい亜型. 神経学セミナー(順天堂大学脳神経内科), 東京, 2013年11月.

E. 知的所有権の取得状況

なし

神経変性疾患において正常圧水頭症様の頭部画像所見を認める頻度の調査

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 特発性正常圧水頭症(iNPH)と症候が類似する神経変性疾患において、iNPHの特徴的な画像所見であるくも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症所見(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)を認める頻度について調査した。60歳以上のパーキンソン病(PD)167例(平均年齢 75.9 ± 6.9 歳)、進行性核上性麻痺(PSP)・大脳皮質基底核変性症(CBD)42例(76.6 ± 5.3 歳)、多系統萎縮症(MSA)21例(71.5 ± 8.1 歳)を対象とし、PD 5例(3.0%)、PSP・CBD 4例(9.5%)、MSA 2例(9.5%)においてDESHを認めた。地域高齢者を対象とした研究においてasymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI(AVIM)の頻度は約1%であることが示されている。歩行障害や認知機能障害を呈する神経変性疾患においては、健常高齢者において認めるよりも高率にDESHを認め、単純な合併ではなく、変性疾患の進展過程で何らかの要因により髄液循環動態の変動が出現す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)の頭部画像所見では、高位円蓋部脳溝の狭小化など、くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症所見(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)が特徴的である。近年、iNPHとの鑑別を要する疾患でもある進行性核上性麻痺(PSP)・大脳皮質基底核変性症(CBD)においては比較的高率にDESHを伴うことが示され、また、剖検例の病理学的検討によりiNPHとPSP・CBDとの合併例も報告されている。それらの病態の共通性が示唆されるが、それらを合併する頻度は明らかではない。今回、NPHと臨床症候が類似する神経変性疾患においてDESHを認める頻度を調査した。

B. 研究方法

過去4年間で受診機会があった60歳以上のパーキンソン病(PD)167例(平均年齢 75.9 ± 6.9 歳)、PSP・CBD 42例(76.6 ± 5.3 歳)、多系統萎縮症(MSA)21例(71.5 ± 8.1 歳)を対象とし、DESHの有無を調査し

た。各疾患の診断は、PD：厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班の診断基準(柳澤, 1996)、PSP：神経臨床研究班の臨床診断基準(湯浅ら, 2003)、CBD：Boeveらの診断基準(Boeve BF, et al, Ann Neurol, 2003)、MSA：Gilmanらの改訂診断基準(Gilman S et al, Neurology, 2008)をもとに行った。

C. 研究結果

各疾患でEvans indexが0.3を超える例は、PD 24例(14.4%)、PSP・CBD 16例(38.1%)、MSA 10例(47.6%)であった。PD 5例(3.0%)、PSP・CBD 4例(9.5%)、MSA 2例(9.5%)においてDESHを認めた。

D. 考察

地域高齢者を対象とした研究において、asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI(AVIM)の頻度は約1%であることが示されている。今回の結果からは、歩行障害、認知機能障害、排尿障害を主症候とする神経変性疾患においては健常高齢者において認めるよりも高