

201324021B

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～25年度 総合研究報告書

Annual Report of the research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus,  
Studies on the etiology, pathogenesis, diagnosis and therapy (2011-2013)

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

平成26年(2014)年3月

主任研究者 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)とAVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の疫学研究および新しい亜型「家族性NPH」の提唱……………13  
加 藤 丈 夫

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………18  
和 泉 唯 信

#### (2) 動的髄液学

- 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……………21  
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

- 正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究……………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……………26  
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……………29  
森 敏

- 特発性正常圧水頭症における神経画像・生理検査を用いた病態解明，およびシャント術効果予測法開発研究……………31  
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……………34  
佐々木 真 理

- 特発性正常圧水頭症のMRI定量解析：皮質脊髄路の拡散テンソル解析を中心に……………36  
青 木 茂 樹

#### (2) 高次機能障害，排尿機能障害，歩行障害の研究

- 特発性正常圧水頭症の症候学と画像に関する研究……………37  
森 悦 朗

特発性正常圧水頭症の分類に関する研究	41
石川 正 恒	
経頭蓋的磁気刺激を応用した正常圧水頭症(iNPH)及び類縁疾患の検討	42
中野 今 治	
iNPHの排尿障害：対症治療と病態の追求	44
榊原 隆 次	
正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究	46
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	48
大井 静 雄	
MRIを用いた正常圧水頭症の統合的画像解析	51
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Longstanding Overt Ventriculomegaly in Adults (LOVA)型水頭症との比較検討	54
宮田 元	
(C) 治療法の研究：	
(1) 外科的治療法の検討	
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	57
伊達 勲	
特発性正常圧水頭症の前向き臨床観察研究(JSR)の成果とJSR-IIへ	62
橋本 正 明	
特発性正常圧水頭症の診断における拡散テンソル法MRIの臨床的有用性および特発性正常圧水頭症に対する音楽療法の有用性に関する研究	65
三宅 裕 治	
特発性正常圧水頭症患者の生活の質に関する調査	67
折笠 秀 樹	
(2) 非侵襲的治療の開発	
特発性正常圧水頭症の臨床研究：背景因子，長期予後とリハビリテーション	69
湯浅 龍 彦	
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．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, 3年間に, 以下の重点課題について研究を進めた. 班全体の研究としては, 診断ガイドラインの改訂を行い「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」を刊行した. 主な分担研究の成果は, **病因研究**: 全国の病院を対象とした疫学調査を行い, iNPHの年間の受療患者数は① 13,000名(患者数の95%信頼区間10,000-16,000名), 手術を受けた患者は② 6,700名(4,800-8,700名)と推定された. 地域住民を対象とした疫学調査では, iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった. 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示され, 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**: iNPHは円蓋部脳溝狭小化とシルビウス裂開大を示す症例が多いことを認め, この特異な所見に着目して, Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH)と命名した. MRI画像統計解析手法によってDESH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り, 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. 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
槁之浦智仁	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
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年度に作成した『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) iNPHとAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の疫学研究および新しい亜型「家族性NPH」の提唱(加藤)：1) 山形県高島町の70歳の全住民77.4%が、2000年の住民健診に参加し、参加者を10年間追跡調査し、iNPHとAVIMの発症率

を調査した。2) AVIMの危険因子を明らかにするため、AVIMおよびは正常対照者の関連解析を行った。3) 本邦および国外の家族歴のある家族性NPH例を収集した。

(2) 髄液診断マーカーの探索(橋本(康))：髄液中に特徴的な糖鎖を持つトランスフェリン(Tf)を見出した。1) TfアイソフォームがiNPHの診断マーカーになるか否かを検証した。2) Tfの迅速測定方法を開発した。

### (B) 病態研究

(1) 画像研究：(a) Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH) の検証(石川)：iNPH共同研究の結果を基に、iNPHの画像所見を検討した。(b) 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。(c) 拡散テンソル(DTI)解析：三宅らはDTIを用いてiNPH患者の脳内神経線維病変評価を行い、年齢マッチングを行った健常被験者群と比較した。青木らは皮質脊髄路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。(d) iNPHの症候学と画像上の特徴と関係：森(悦)らは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。

(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)：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( $\delta$ ,  $\Theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )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) 経頭蓋磁気刺激検査(TMS)(中野)：iNPHおよびPD、PSP症例でTMSによる評価を行い、UPDRS subscoreの違いによるTMS結果の違いを検討、TMSによるこれら3疾患の鑑別の可能性について議論した。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療：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DESHを認める頻度について調査した。

(4) 剖検脳の病理学的研究(宮田):本研究班において我々がこれまでに検討したiNPHの剖検脳(3症例)の神経病理学的所見をまとめ、先天性・脳発達異常に関連した病態と考えられているlongstanding overt ventriculomegaly in adults (LOVA)型水頭症の1剖検例の神経病理学的所見との比較検討を行った。

### (C) 治療法の研究

外科的治療法の検討(橋本(正), 折笠): (a) iNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (JSR of iNPH) IおよびII」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実施した。JSRではH21年9月からH22年3月までに136症例の登録を得て、シャント術後のアウトカムを評価し得た100症例の結果とシャント圧設定の経過を報告した。JSR-IIはH24.09より登録を開始した、現在解析中のJSR2ではQOLの要素を含めて検討途中となっている。(b) 平成23年度はパイロットスタディとして、2つの臨床施設でQOLに関する調査を実施した。簡易型QOL質問票であるEQ-5Dという質問票を用いた。同時に、要介護度、modified Rankin scale (mRS)、重症度スコア(iNPHGS)などについても調査した。平成25年度はJSR-II研究の統計解析計画書(案)[Version 1.0]を策定した。

非侵襲的治療の開発: (a) シャント術後の生活の向上のためには地域包括ケアシステムにおける地域リハビリテーションの有用性を多角的に検討することが必要である。平田らは平成23年~25年の3年間において、iNPH症例に関する地域リハビリテーション、社会環境及び在宅の質の現状と問題点を地域包括ケアシステムと関連して検討した。(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例に対し音楽療法を行い、前後で認知障害、歩行障害、介護負担度の変化を検討した。(c) iNPHの原因解明と治療法の開発は未だ道半ばである。湯浅らは危険因子の洗い出し、診断法の改良、長期予後、新たな非観血的治療法の開発、術後リハビリテーションプログラムの開発など、臨床課題の解決を目指し、iNPH外来受診者を後ろ向き縦断調査した。

(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

班全体の研究としては、診断ガイドラインの改訂を行い「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」を刊行した。次に主な分担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) 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。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) iNPHとAVIMの疫学研究および新しい亜型「家族性NPH」の提唱:1) iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。2) 2群間で統計的に有意差( $p < 0.05$ )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。3) 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)の家族性NPHが存在した。また、関東・東北・北海道で同胞発症例が7組見つかった。今後、NPHの分類に「特発性」と「続発性」以外に、「家族性」を加える必要があると考えられた。



(2) 髄液診断マーカーの探索：髄液型Tf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示された。また、糖鎖アイソフォームの迅速測定法が開発された。

### (B) iNPHの病態研究

(1) 画像研究：(a) iNPHは円蓋部脳溝狭小化とシルビウス裂開大を示す症例が多いことを認めた。従来、水頭症は脳室系の変化を中心に診断されてきており、この特異な所見に着目して、Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH)と命名した。一方、iNPH症例の中にはDESH所見のない例もあることから、iNPHの画像所見をDESHとnon-DESHに分類した。(b) 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。(c) 拡散テンソル(DTI)解析：三宅らの報告では、1. 脳梁前部(小鉗子)のFA値はiNPH群で低値であり、尿失禁症状と相関、歩行障害とも関連する傾向を示した。青木らの報告では、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。(d) iNPHの症候学と画像上の特徴と関係：森らの報告では、iNPHの歩行障害には、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寄与していることが示された。

(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：数井らの報告では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) 経頭蓋磁気刺激検査(TMS)：中野らの報告では、PD、PSP、iNPHの歩行障害をUPDRSで評価し、歩行障害の強さとTMSの刺激域値(MT)および抑制時間(SP)との関連を調べた結果、MTとSPの測定によりPD、PSP、iNPHを鑑別できる可能性が示された。

(3) iNPH類似疾患の診断と治療：(a) 和泉らの報告では、PD 3.0%、PSP・CBD 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。

(4) iNPH剖検脳の病理学的研究(分担：宮田)：iNPHにおける白質病変の分布はLOVA型水頭症と共通しているものの、脳室拡大の程度や病変の性状および微小血管硬化の程度と分布が異なっていた。iNPHにおける微小血管硬化は髄液循環動態異常を反映した変化である可能性がある。

### (C) 治療法の研究

外科的治療法の検討：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、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LP shuntにおいてもVP shuntに非劣勢の成績を出しており、またASDの使用においても有効性が確認された。JSR-IIにおけるEQ-5D(QOL指標)を含めたJSR-IIの成果が期待される。

非侵襲的治療の開発：(a) 平田らの報告では、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地域リハを利用するのみならず、家庭環境や地域コミュニティーが保たれていることが重要である。(b) 三宅らの報告では、1ケールの音楽療法後、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。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。(c) 湯浅らの報告では、変形性脊椎症の合併頻度は75%と極めて高く、今後危険因子としての認識が必要。運動効果の判定には3mTUGと2分間歩行の両者採用が望ましい。髄液タップテストの改善効果はVPSに劣らない。タップのみで効果が長期に持続する例もある。つまり、iNPHの病態は極めて微弱な変化を基にしている。VPSの運動効果は、3年以上の経過では、徐々に低下する。その間の圧調整は2分間歩行の低下が目安となる。iNPH

の高次脳機能検査法として、MMSEのみでは感度が不十分で、描画検査、仮名拾い検査は変化に鋭敏であった。iNPHの歩行障害の本質は歩隔の拡大にある。これは前頭葉症状の特徴に合致すると推定。そこで、術後リハビリプログラムとして、3軸(前後、左右、上下3軸)のバランスを意識したりハビリ路面を提案した。

#### D. 考察

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。今回の調査により、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。

iNPH患者の推定症例数に比べ、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、ごく少数にすぎず、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Tf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。また、本研究により開発された迅速測定法が実用化されれば、iNPHの診断・治療の促進が期待される。

iNPHの治療は、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の検討が必要である。本班のパイロットスタディを通じて、EQ-5DというQOL調査表が十分利用可能であることを示された。更に、当該患者におけるQOLは、日常診療で使われる重症度スコア(iNPHGS)や日常生活度(modified Rankin scale)とはあまり相関しないことが示唆された。これらの結果を踏まえて、500症例の登録を目標とするコホート研究(JSR-II)を計画・実施している。JSR-IIの登録はまだ1年は続く見込みであるが、来年度には当該患者におけるQOLの意義について一定の結論が得られる見通しである。

今後、地域の高齢化のみならず、独居が多くなり住み替えが進めば地域コミュニティーは薄れていく。iNPHは在宅が長期可能な疾患であるが、地域コミュニティーの確保がなければ長期成績の向上は望めない。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く、地域包括ケアシステムの構築が望まれるところである。

#### E. 結論

診療ガイドラインの改訂し、発刊した。更に改訂ガイドラインの英語版を国際誌に掲載した。地域住民の調査では、iNPHの発症率は1.2/1000人-年、AVIMの発症率は1.3/1000人-年である。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 5件  
口頭発表 63件  
それ以外 36件
- 2) 海外  
論文発表 39件  
学会発表 26件

#### H. 主要文献

- 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
- Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Second edition. *Neurol Med Chir Tokyo* 52:775-809, 2012
- 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.
- Shirotani K., Arai H., Hashimoto Y., et al. "A unique N-glycan on human transferrin in CSF:

- a possible biomarker for iNPH”, *Neurobiology of Aging*, 33 (8):1807-1815, 2012
- Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, Miyata H, Motoi Y, Arai H: Soluble amyloid precursor protein  $\alpha$  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
- Hattori T, Yuasa T, Aoki S, et al. Altered Microstructure in Corticospinal Tract in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Comparison with Alzheimer Disease and Parkinson Disease with Dementia. *AJNR* 2011;32(9):1681-7
- 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 ( ) 522-530, 2013.
- Matsumae M, et al. Velocity and Pressure gradients of cerebrospinal Fluid assessed with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. Aug. 9 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. PCT国際出願 WO2012/081701(出願日：2011年12月16日)  
新井 一，宮嶋雅一，橋本康弘ら「髄液型糖タンパク質の富化・分離方法」
  3. 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) と AVIM**  
**(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)**  
**の疫学研究および新しい亜型「家族性NPH」の提唱**

研究分担者 加藤丈夫 山形大学第三内科

研究協力者 高橋賛美, 伊関千書, 佐藤秀則, 和田 学, 川並 透 山形大学第三内科

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

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** 研究1: 山形県高島町の70歳の全住民350人のうち271人(77.4%)が2000年の住民健診(脳MRI検査を含む)に参加し, 参加者を10年間追跡調査し, 特発性正常圧水頭症(iNPH)とAVIM(AVIM: asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の発症率を調査した。その結果, iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。

研究2: AVIMの危険因子を明らかにするため, AVIM 21例および正常対照者112例の関連解析を行った。2群間で統計的に有意差( $p < 0.05$ )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。

研究3: 本邦および国外の家族歴のある正常圧水頭症(家族性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)存在した。また, 関東・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)存在した。今後, NPHの分類に「特発性」と「続発性」以外に, 「家族性」を加える必要があると考えられた。

## A. 研究の背景・目的

**研究1:** 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の疫学データは世界的に見ても希少であるため、本研究では、地域在住高齢者を対象にiNPHの発症率を推定する。また、iNPHに特徴的な脳MRI所見(脳室拡大、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、それを私たちはAVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) と呼び報告した (Iseki et al, 2009)。そこで、AVIMの発症率についても推定する。

**研究2:** 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。そこで、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。

**研究3:** 医学書やガイドラインでは、正常圧水頭症 (NPH) は「特発性」と「続発性」に分類されている。しかし、私たちはこのいずれにも属さないメンデル遺伝形式で発症するNPHを報告した (Takahashi et al, 2011)。そこで、国内外から家族性に発症するNPHを収集した。また、病因遺伝子変異を特定するため、エクソーム解析も行った。

## B. 対象と方法

**研究1:** 対象は山形県高島町において2000年度に70歳であった住民350人。2000年度の受診は271人 (77.4%)。一般身体所見、神経学的診察、血液生化学検査、脳MRI (全員対象) を施行。8-9年後 (78-79歳時) に全例の脳MRI含め再診察・検査を施行した。死亡者に対してはカルテ・画像の閲覧を行った。AVIMは以下の3項目を全て満たすものと定義した: ① 症状 (歩行障害、認知症) がなく、② 画像上Evans index  $> 0.3$  である脳室拡大、かつ ③ 脳MRI上、高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化 (tight high convexity: THC)。

**研究2:** 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。

**研究3:** 本班会議および日本NPH学会の参加者に「家族歴のあるNPH症例を診療したことがあるか否か」を聞き、広く症例の収集を行った。

## C. 研究結果

**研究1:** 70歳の全住民350人のうち、271人 (77.4%) が2000年の健診に参加し、本調査に文書で同意した。2000年の時点で、iNPHが1人、AVIMが3人であった。2008-2010年のフォローアップ時では、はじめのAVIM 3人のうち1人がiNPHを発症しており、2人はAVIMのままであった。70歳時にAVIMの基準に該当しない健常高齢者の中から、10年間で2人が新たにiNPHを発症した。この2人はTHCを経て発症した。10年間で合計3名が新規にTHC/AVIMとなったと考えられた。以上より、iNPHの発症率は1.2/1000 person-yearで、THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった。

**研究2:** AVIM群と正常対照群の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。

**研究3:** 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。

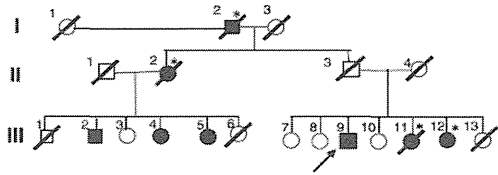
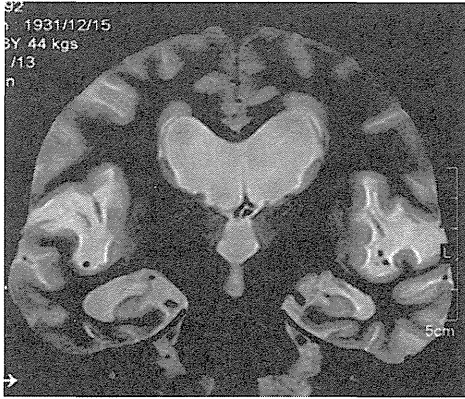


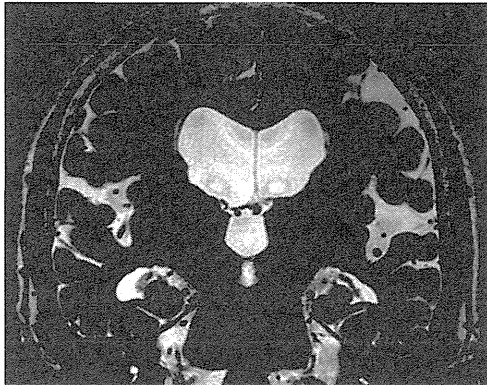
図1：山形のNPH家系. 3世代8人のNPH患者がいる.

●/■：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.

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.

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).

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

#### D. 考察・結論

研究1：これまでhospital-based studyから報告されていたiNPHの疫学研究と比較して, 本研究で高い発症率が示された理由を考察する. 今回見出したiNPHの3人のうち1人しか病院を受診していなかったことからわかるように, 1) 本研究の方法で地域に潜在するiNPH患者を見出すことができたこと, 2) Community-based studyでは, hospital-based studyに比べて, 軽症の患者を発見していることが挙げられる. また, 本研究から, iNPH患者は, THC/AVIMを経て発症することが観察された. 以上より, iNPHの発症率は1.2/1000 person-year, THC/AVIMの発症率は1.3/1000 person-yearであった.

研究2：AVIM群でEvans indexが大きいのは, 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。

**研究3:** 本調査結果から、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考えられた。

## E. 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の疫学研究の現状とAVIM. *脳* 2011;14(2):138-143.
  - ⑨ Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Arawaka S, Kawanami T, Kato T: Changes in subarachnoid space precede ventriculomegaly in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Intern Med* 51, 1751-1753, 2012.
  - ⑩ Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H: Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52, 775-809, 2012.
  - ⑪ 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, 800-806, 2012.
  - ⑫ 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 Takahashi Y, Nagasawa H, Hanyu H, Iseki C, Kawanami T, Kato T: Familial normal pressure hydrocephalus with autosomal dominant inheritance. The 15<sup>th</sup> 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: 特発性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.
- ⑥ Kato T, Iseki C, Takahashi Y, Nakashita S, Wada K, Nakashima K, Izumi Y, Kaji R: Prevalence of AVIM ( asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI ) among the elderly in different areas of Japan: A review of literature. The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ⑦ Iseki C, Takahashi Y, Koyama S, Arawaka S, Wada M, Kawanami T, Kato T: The incidence rate of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japanese elderly: A longitudinal, community-based study for 10 years. The 4th International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders ( Hydrocephalus 2012 Kyoto ), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ⑧ Takahashi Y, Iseki C, Sato H, Wada M, Kawanami T, Kato T: Which domains of cognitive function are associated with enlarged lateral ventricles? : A community-based study for Japanese elderly. The 4<sup>th</sup> International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2012 Kyoto), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ⑨ Sato H, Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T: Segmental copy number changes in the SFMBT1 and/or CES1P1 genes in elderly individuals with VIM (ventriculomegaly with features of idiopathic NPH on MRI). The 4<sup>th</sup> International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders ( Hydrocephalus 2012 Kyoto ), Kyoto, Japan, Oct 19-22, 2012.
- ⑩ 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.
- ⑪ 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.
- ⑫ 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.
- ⑬ 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.
- ⑭ 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.
- ⑮ 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.
- ⑯ 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.
- ⑰ 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.
- ⑱ 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.
- ⑲ 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.

#### F. 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 和泉唯信 徳島大学病院神経内科

**研究要旨** 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、Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)の頻度調査を実施した。対象104名のうち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。

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、進行性核上性麻痺(PSP)・大脳皮質基底核変性症(CBD)42例、多系統萎縮症(MSA)21例を対象とし、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。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。

シャント術未実施のiNPHの予後についても調査した。シャント術未実施のまま1年以上経過を追跡し得た10例のうち、7例はmodified Rankin Scaleの悪化を認めなかった(最長37ヶ月の追跡)。シャント術未実施例の予後については知見が少なく、ガイドラインの診断基準に基づいたiNPH例での知見の集積が必要である。

### A. 研究目的

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、また、iNPHと類似する神経変性疾患において、iNPHに特徴的なDESH所見を認める頻度を調査した。また、年単位追跡し得たシャント術未実施iNPH症例の予後について調査した。

### 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歳以上の地域住民ボランティア104名(女性67名、男性37名、平均年齢 $76.5 \pm 4.8$ 歳)に対して神経学的評価と頭部MRIを実施しAVIMの検索を行った。

60歳以上のパーキンソン病(PD)167例(平均年齢 $75.9 \pm 6.9$ 歳)、PSP・CBD 42例( $76.6 \pm 5.3$ 歳)、多系統萎縮症(MSA)21例( $71.5 \pm 8.1$ 歳)を対象とし、頭部画像のDESHの有無を調査した。

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 $77.9 \pm 6.8$ 歳、追跡期間13-37ヶ月・平均 $23.8 \pm 9.6$ 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。

(倫理面への配慮)

臨床データ管理に際して、個人情報厳密に管理し、プライバシー保護を行った。

### C. 研究結果

健常ボランティアを対象とした調査では、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、過去の喫煙歴と飲酒習慣の継続があった。

各神経変性疾患で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。

シャント術未実施例の予後調査において、10例中7例はmRSの悪化を認めなかった。最長で37ヶ月間ADLが維持された例が2例認められた。1例は慢性硬膜下血腫を契機にNPHが判明し、Tap testは陰性で、リハビリの継続のみで良好なADLが維持された。もう1例は腰部脊柱管狭窄症術後12年経過し、歩行障害が固定した状態から変動が無かった。mRSが1段階以上悪化した3例のうち、2年前後の経過でADLが悪化した例が2例あり、速い例は半年程度で悪化した。1例はAVIMからpossible iNPH with MRI supportへの進展で、残りの2例はいずれも初診時iNPHGSの認知障害重症度が3レベルと進行した状態であった。

#### 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年度に実施したサービス付き高齢者向け住宅に居住の高齢者を対象としたAVIM調査(n=37)では、1名(2.7%)にDESH所見を認めたが、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。

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率にDESHを認めた。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る。

症例数は少ないが、シャント術未実施iNPHの経過としては、半年から2年程度でADL障害が進む可能性がある一方で、3年以上ADLが維持される例が存在することが示された。シャント術未実施例の予後については知見が少なく、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。

#### 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。歩行障害や認知機能障害、排尿障害を呈する神経変性疾

患においては、健常者で見いだされるよりも高率にDESH所見を伴った。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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

織田雅也, 日地正典, 伊藤 聖, 和泉唯信. 頭部外傷後に正常圧水頭症を発症し, 良好な転帰をたどった1例. *Dementia Japan* 26:343-348, 2012

##### 2. 学会発表

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回正常圧水頭症研究会, 北海道, 2011.2.12

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回日本神経学会総会, 愛知, 2011.5.18

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. 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. 第53回日本老年医学会総会, 東京, 2011.6.16

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差異に関する検討. 第30回日本認知症学会総会, 東京, 2011.11.12

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. 健常高齢者を対象としたAVIM頻度調査. 第13回正常圧水頭症学会, 大阪, 2012.2.11

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. 認知症各病型の頭部MRIにおける微小出血の頻度に関する検討. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.5.24

和泉唯信, 織田雅也, 伊藤 聖, 日地正典, 中

村 毅, 宮地隆史, 丸山博文. 健常高齢者を対象としたAVIM頻度調査. 第21回日本脳ドック学会, 広島, 2012.6.15

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. 高齢化地域の神経内科専門診療所における認知症疾患の初診時年齢・重症度に関する検討. 第31回日本認知症学会総会, 茨城, 2012.10.27

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. シャント術未実施特発性正常圧水頭症の経過に関する考察. 第14回正常圧水頭症学会, 東京, 2013.2.9

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. 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. 第54回日本神経学会総会, 東京, 2013.6.1

#### 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