

2014/5087A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

特発性正常圧水頭症の病因、
診断と治療に関する研究

(H26-難治等(難) 一般-052)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新井 一

平成 27 年 (2015) 年 3 月

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

Supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan
(2014-Nanchi-General-052)

目次

I. 総括研究報告

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究

新井 一

II. 分担研究報告

- 1) iNPH 画像診断ソフトウェアの普及 (青木茂樹、佐々木真理)
 - ・特発性正常圧水頭症における MRI 画像診断ソフトウェアの開発と普及
- 2) 各種髄液バイオマーカー測定のための髄液バンクを設立 (新井一、橋本康弘)
 - ・髄液バイオマーカー検証と髄液バンクの設立
- 3) ガイドライン改訂版の臨床的意義の検証 (伊達勲、橋本正明、松前光紀) -JSR
 - ・改訂ガイドラインの検証
 - ・特発性正常圧水頭症(iNPH)診療における医療経済学的検討
- 4) iNPH の発症に関連する因子と危険因子の同定 (栗山長門、湯浅龍彦) -疫学調査
 - ・特発性正常圧水頭症 (iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus) の全国疫学調査の解析-途中経過報告-
 - ・全国疫学調査による特発性正常圧水頭症患者の疫学像/治療解析
 - ・特発性正常圧水頭症の危険因子の研究: (1) 進行性核上性麻痺
- 5) 無症候 iNPH (画像診断的には iNPH だが無症状) の追跡調査 (加藤丈夫、数井裕光) -AVIM
 - ・脳 MRI で特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴を有する無症候性脳室拡大 (AVIM: asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) 例の全国疫学調査
- 6) 新たな重症度分類の作成 (石川正恒、森悦朗)
 - ・正常圧水頭症における DESH の位置
 - ・特発性正常圧水頭症の重症度評価に関する研究

III. 資料

班会議プログラム

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総合研究報告

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 医学部長 教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断基準の改訂を目的として、本年度は 1) iNPH 画像診断ソフトの普及、2) iNPH 診断に有用な髄液バイオマーカーの検証、3) 改訂版ガイドラインの検証、4) iNPH 全国疫学調査の解析、5) AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の追跡調査、6) 重症度分類の改訂、7) shunt 治療による医療経済効果について研究が行われた。

研究目的

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、脳室拡大はあるが、髄液圧は正常範囲内で、脳脊髄液シャント術によって症状改善が得られる疾患である。本疾患は、健常老化や他の認知症疾患 (アルツハイマー病、ビンスワンガー病など) と類似、もしくはこれらを合併していることがあり、日常臨床上、確定診断が依然として困難な場合が少なくない。そのような背景のなか、2004 年に本疾患に関する診療ガイドラインが刊行され、さらに 2011 年にはガイドラインの改訂版が刊行された。その結果手術件数は飛躍的に急増した。一方、地域住民を対象とした iNPH の発生頻度は 1.2/1000 人/年と算出されているが、全国疫学調査の結果では年間約 13000 人が病院を受診しているに過ぎないことから、未だに大多数の患者は治療されずに放置されていることが推定される。iNPH の早期診断、早期治療の推進は、高齢者において予防可能な認知障害と治療可能な歩行障害を見逃さずに適切に対処することにつながり、厚生労働行政の面からも大いに意義深いことと考える。本年度は iNPH の診断基準の改訂を目的に以下の研究を行った。

研究方法と結果

以下の 7 項目を分担して研究を進めた。

1. iNPH 画像診断ソフトウェアの普及 (佐々木、森、青木)

クラウドプラットフォームを利用したオンライン画像統計解析環境を構築し、iNPH の脳脊髄液容積自動解析アプリケーションを実装することで、iNPH のセキュアかつ平易な客観的診断法を開発した。本手法によって iNPH における特徴的な画像所見である DESH の所見を鋭敏かつ定量的に捉えることができた。

2. 診断に有用な髄液バイオマーカーの選定と検証（新井、橋本（康））

2014年12月現在、iNPHが疑われて髄液排除試験が行われた髄液を多施設より約500検体収集した。

3. 改訂版ガイドラインの検証（伊達、橋本（正）、松前）

特発性正常圧水頭症ガイドラインの普及状況を Web of Science の citation リストならびに Google の検索結果より検証した。日本発の特発性正常圧水頭症ガイドラインは、海外発のガイドラインに引けをとらない数だけ引用されており、世界初の特発性正常圧水頭症に関するガイドラインが日本から刊行されたことの意義は大きいことが再確認された。一方で、ガイドラインを普及させ、市民への啓蒙を図るという観点においては、まだ不十分であることが判明した。

4. 全国疫学調査の解析（栗山、新井、森、加藤）

1次調査は、1804 箇所（回収率 42.7%）から回答を得た。A:【iNPH の診断基準を満たす症例】は 3079 名、B:【A 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。以上より計算すると、1年間の推定受療患者数は、A:13,000 名、B:6700 名であった。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ておらず、実際にはもっと多いと推測される。

2次調査にて、iNPH の診断分類、受療状況、合併症、シャント術に関する臨床的特徴が明らかとなりつつある。2次調査の iNPH 患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、脳外科と神経内科で 90%を占めていた。診断分類の definite iNPH が 51%と最多、受療状況は通院が 56%で最多であった。診断上のタップテスト未実施は 12%、ドレナージ未実施は 84%であった。合併症は、高血圧症が 41%と最も多く、糖尿病 18%、アルツハイマー病 15%、整形外科疾患 13%であった。死因は肺炎と硬膜下血腫が多かった。頭部 MR の随伴所見は、側脳室周囲の虚血が 64%で最多であった。治療法は、LP シャントが第 1 選択となり、8 割以上で効果があり、圧可変式バルブが選択されていた。転帰については、シャント術により、車いす使用減少と歩行の改善が確認された。

5. AVIM の追跡調査（加藤、新井）

iNPH 全国疫学調査（一次調査）において頭部 MRI で iNPH の特徴を有する無症候性脳室拡大例を有すると回答した 267 施設 970 名を対象に本調査（AVIM 二次調査）を行った。その結果、平成 26 年 11 月現在、59 施設より返答があり、AVIM の登録基準を満たしていたものは 68 例であった。

6. 重症度分類の改訂（石川、数井、湯浅）

iNPH の重症度評価にはさまざまな評価法があり、見方の違いもあるので、複数の評価法が存在してもよい。しかし、同じ評価法を用いればだれが評価しても同じ結果になる

ことが望ましい。そのためには、現状の評価法の記載内容を改定あるいはあらたな評価法の作成といった試みも必要である。

7. 医療経済学的検討（新井、石川）

iNPH の多施設前向き観察研究 (JSR) のデータを基に、障害高齢者の日常生活自立度と認知症高齢者の日常生活自立度より要介護度を類推し、これにより介護費を推計した。なお、介護費用の年間削減額を推計するために、全例が介護保険を使用したと仮定した。その結果、髄液シャント術による自立度の改善により、介護費は 30.1% の削減が期待できる事が明らかになり、医療経済学的にも iNPH の診療の有益性が示された。

考察

iNPH 画像統計解析ソフトウェアをクラウドプラットフォームに実装することで、複雑な処理のすべてを遠隔地からセキュアに自動実行可能なオンラインプログラムを開発することに成功した。このオンラインプログラムを使用することにより、iNPH の診断に不慣れな一般臨床医にも iNPH の診断が容易になることが期待される。

今回の研究から、市民における iNPH の認知度が、まだ不十分であるという現実が明らかになった。この結果から、本研究班員が医療従事者へ研究会等を通して情報提供を続け、一般市民へはマスメディアを通じて iNPH についての情報提供を続けることが、iNPH 治療の標準化ならびに市民への啓蒙への効果的な方法となると考えられる。

無症候である AVIM は基本的には病院を受診しないことが多いと考えられる。今回の調査は病院を受診した患者調査であるため、多くの AVIM 例を見逃している可能性が考えられる。しかし、地域住民調査では得られない多数の AVIM 例 (68 例) を登録できた。来年度は、これらのデータより AVIM の危険因子の同定及び AVIM の追跡調査により、AVIM から iNPH への進展例の頻度を推定する予定である。

結論

本研究班の基本方針に沿って研究が遂行され、ほぼ初年度の目標は達成された。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究班
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症における MRI 画像診断ソフトウェアの開発と普及
研究分担者 佐々木 真理 岩手医科大学 教授

研究要旨

我々は特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断に MRI 画像統計解析手法が有効なことを明らかにしてきたが、解析手順は複雑であり、汎用的診断法としては課題が多い。そこで、クラウドプラットフォームを利用したオンライン画像統計解析環境を構築し、iNPH の脳脊髄液容積自動解析アプリケーションを実装することで、iNPH のセキュアかつ平易な客観的診断法を開発した。本手法によって iNPH における特徴的な画像所見である DESH の所見を鋭敏かつ定量的に捉えることができた。本法は iNPH の汎用的早期診断法として有望と考えられた。

A. 研究目的

側脳室・Sylvius 裂の拡大と高位円蓋部・正中部の脳溝・脳槽の狭小化の共存(disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus: DESH)は特発性正常圧水頭症(idiopathic normal-pressure hydrocephalus, iNPH)の特徴的画像所見であるが、視覚的判定は時に容易ではない。我々は今まで脳脊髄液(cerebrospinal fluid, CSF)オブジェクトを利用した voxel-based morphometry (VBM) による DESH の自動解析法を開発し、その高い診断能を明らかにするとともに、ROI テンプレートなどを web ページで広く公開してきた(<http://amrc.iwatae-med.ac.jp>)。

一方で、これらの画像統計解析法を活用するには Statistical Parametric Mapping (SPM), Matlab などの研究用ソフトウェアの使用法に精通する必要があり、ソフトウェアやプラットフォームのバージョンなどの環境が結果に影響を及ぼすなどの問題も指

摘されているため、多くの施設で平易に安定して利用できる解析環境の登場が望まれている。

そこで我々は、既開発済の CSF-VBM 手法を独自に構築した医用画像クラウドプラットフォーム上のアプリケーションとして実装し、パイプライン処理を組み合わせた平易な自動解析環境を確立することで、セキュリティと汎用性を兼ね備えた iNPH オンライン画像診断システムの開発と普及を試みた。

B. 研究方法

本研究は、岩手医科大学(佐々木真理、山下典生、齊藤紘一)、順天堂大学(青木茂樹、福永一星)、東北大学(森悦朗、齋藤真)の共同体制で行った。

岩手医大に既設のクラウドプラットフォーム MICCS (Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System)を改変し、開発済の CSF-VBM を仮想サーバ上のアプリ

髄液バイオマーカー検証と髄液バンクの設立

分担研究者：新井 一 順天堂大学脳神経外科教授

分担研究者：橋本康弘 福島県立医科大学生化学講座教授

研究協力者：宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科先任准教授

研究協力者：中島 円 順天堂大学脳神経外科准教授

研究要旨 髄液バイオマーカーの測定は、特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断及び予後予測において、最も期待される検査法である。iNPH に特異的な既存の髄液バイオマーカーの信頼性及び再現性を検証する。

A. 研究目的：Ronald and Nancy Reagan Research Institute と National Institute On Aging が提案したアルツハイマー病 (AD) での理想的なバイオマーカーの条件を iNPH に当てはめてみると、iNPH の理想的なバイオマーカーは①iNPH の神経病理の本質的な特徴を検出できること、②神経病理学的に確定診断された iNPH 患者によって validation されていること、③iNPH 検出の感度>80%、④信頼性が高い、⑤再現性がよい、⑥非侵襲的、⑦簡便に施行できる、⑧高価でないなどである。iNPH に特徴的な神経病理所見が未だ確定されていない為、これらの条件をすべて満たす理想的なバイオマーカーは未だ存在しない。しかし、iNPH の診断には、髄液を採取することは必須条件であるので、脳脊髄液バイオマーカーは①iNPH の診断・鑑別診断と②シャント術の効果予測に非常に重要な手段として期待される。例えば髄液中のアミロイドペクター (A β) やタウ蛋白 (Tau) を測定する

ことにより AD の併存を診断することが可能となる。¹⁾ さらに iNPH において特異的に低下する髄液型トランスフェリン (TF)、リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) を測定することにより²⁾³⁾⁴⁾ iNPH に特有な髄液吸収障害の存在を診断することが可能となる。これらの髄液のバイオマーカーの有用性を多施設多数の症例で検証し、次期診断基準の補助検査法となり得る感度・特異度の高いバイオマーカーを選定することを目的とする。

B. 研究方法：iNPH の診断目的に行う髄液排除試験で得られる大量の髄液を採取保管し、他の神経難病の研究班との相互利用を可能とする髄液バンクを設立した。次年度には、これまでに報告されている複数の髄液バイオマーカーを多数の検体で測定し、おのこのバイオマーカーの診断の感度・特異度を検証する。更に予後の予測に有用な髄液バイオマーカーを同定する。

C. 研究結果：2014年12月現在、iNPH が

リケーションとして実装するとともに、パイプライン処理を利用した ROI 解析ワークフロー自動実行プログラムを開発した。遠隔汎用端末からのアクセスには Client/Server 証明書、SSL/TLS などを含む多重認証システムを実装した。また、利用者用の初期設定・利用マニュアルを作成した。

(倫理面への配慮)

画像データのアップロードや解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分な配慮を行った。

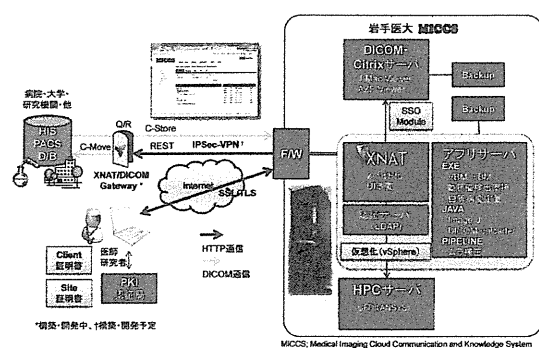


図1 医用画像クラウドシステムの概要

C. 研究結果

遠隔地の汎用PC端末に Client/Server 証明書をインストール後、SSL 下の password 認証で MICCS の専用 web ページにアクセスし、匿名化サンプル画像データをアップロードした。次いで、数分後に自動生成された解析結果(CSV 形式)を専用ページからダウンロードし、DESH の定量指標(VS 値、HCM 値、VS/HCM 比)を取得した。本結果を従来の解析結果と比較し、同一であることを確認した。

D. 考察

今回、iNPH 画像統計解析ソフトウェアをクラウドプラットフォームに実装すること

で、複雑な処理のすべてを遠隔地からセキュアに自動実行可能なオンラインプログラムを開発することに成功した。今後、更なるアプリケーションの改良と充実を図るとともに、多施設研究によって精度検証ならびに F/S を実施し、広く研究用途に供する予定である。

E. 結論

高い診断能を有する iNPH 画像統計解析手法をクラウドプラットフォームによるオンラインソフトウェア化し、平易な高精度自動解析環境を実現した。本法は iNPH の汎用的早期診断法として有望と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2014;24:359-365

2. 学会発表

Sasaki M. Can ultrahigh-field MRI identify shunt responders in iNPH? Hydrocephalus2014 September 2014, Bristol

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

疑われて髄液排除試験が行われた髄液を約 500 検体収集し保管している。その内訳は、順天堂医院 270 検体、高崎総合医療センター190 検体と小牧市民病院 80 検体である。これまでの研究結果より、次年度に髄液中の $A\beta_{1-42}$, pTau, L-PGDS, transferrin, sAPP α ⁵⁾, LRG-1⁶⁾などの濃度を測定する予定である。

D. 次年度の目標：上記 3 施設の測定結果を基に、診断に際して感度と特異度の高いバイオマーカーを選定する。更に、認知機能の予後を予測するバイオマーカーを選定する。

E. 文献

1. Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau(181) and beta-amyloid(1-42) in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2007 Feb;14(2):168-73.
2. Shirotani K, Futakawa S, Nara K, et al : High Throughput ELISAs to Measure a Unique Glycan on Transferrin in Cerebrospinal Fluid: A Possible Extension toward Alzheimer's Disease Biomarker Development. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:352787.
3. Futakawa S, Nara K, Miyajima M, et al : A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *Neurobiol Aging* 33:1807-1815, 2012
4. Brettschneider J, Riepe MW, Petereit HF, et al. Meningeal derived cerebrospinal fluid proteins in different forms of dementia: is a meningopathy involved in normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1614-6.
5. Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, et al. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol* 2013 20(2): 236-242.
6. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al. Leucine-rich α 2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2011, 153(6): 1339-1346.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

改訂ガイドラインの検証

研究分担者 伊達 勲 岡山大学大学院 脳神経外科
研究協力者 亀田 雅博 岡山大学大学院 脳神経外科

研究要旨

特発性正常圧水頭症ガイドラインの普及状況を Web of Science の citation リストならびに Google の検索結果より検証してみると、日本発の特発性正常圧水頭症ガイドラインは、海外発のガイドラインに引けをとらない数だけ引用されており、世界初の特発性正常圧水頭症に関するガイドラインが日本から刊行されたことの意義は大きいことが再確認された。一方で、ガイドラインを普及させ、市民への啓蒙を図るという観点においては、まだ不十分であることが判明した。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症に関する改訂版ガイドラインの検証を行うことにより、特発性正常圧水頭症治療の標準化と一般市民の更なる啓蒙のための効率的な取り組みを検討する。

B. 研究方法

特発性正常圧水頭症ガイドラインの普及状況を Web of Science の citation リストならびに Google の検索結果より検証し、特発性正常圧水頭症治療の標準化と一般市民の更なる啓蒙のための効率的な取り組みについて検討した。

C. 研究結果

これまで世界において出版された特発性正常圧水頭症に関するガイドライン（英語文献）は、以下のとおりである。

- 1) 2004 年、本研究班による Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus が Neurologia Medico Chirurgica 誌に掲載され、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインが刊行された。
- 2) 2005 年、Marmarou らによって The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus が Neurosurgery 誌に掲載された。本論文は Part1 から Part5 までの 5 編の論文より構成された。
- 3) 2008 年、2004 年刊行の日本のガイドラインの主要部分を英訳し、アップデートを加え

て、Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Guidelines From the Guidelines Committee of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus として Neurologia Medico Chirurgica 誌に掲載された。

4) 2011 年、本研究班によって特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第 2 版が刊行され、2012 年、Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition として Neurologia Medico Chirurgica 誌に掲載された。

上記それぞれについて、ガイドラインの普及状況を検証すべく、citation リストを Web of Science を用いて検索した。

1) は 45 回、

2) は

(Part1) Development of Guidelines for Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus: Introduction が 19 回、

(Part2) Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus 引用数データなし

(Part3) The Value of Supplemental Prognostic Tests for the Preoperative Assessment of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus 57 回、

(Part4) Surgical Management of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus 32 回、

(Part5) Outcome of Shunting in Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus and the Value of Outcome Assessment in Shunted Patients 21 回引用されており、

3) は 40 回、

4) は 11 回引用されていた。

この結果、日本から発信されたガイドラインである 1) 3) 4) は海外から発信された 5 論文で構成される 2) のガイドラインと同様に順調に引用されていることが判明した(1 論文あたりそれぞれ平均 32 回, 32.25 回)。

また、一般市民の関心度という観点から、特発性正常圧水頭症に関するテレビ番組と Google search におけるトレンド動向を検証した。Google search では、キーワードを入力するだけで、その語句の「人気度の動向」「地域別人気度」「関連キーワード」を知ることができる。すると、本研究班のメンバーがテレビ番組に出演した際に、検索頻度が急上昇する傾向が確認できた。

D. 考察

ガイドラインの英文化によって、日本発のガイドラインも海外発のガイドラインに引けをとらない数だけ引用されており、世界初のガイドラインが日本から刊行されたことの意義は大きいことが再確認された。一方で、ガイドラインを普及させ、市民へ啓蒙を図るといふ次のステップに移ることを考えた際、研究班メンバーのテレビ番組への出演を機会にス

ポットで Google 検索の頻度が上昇しているのみで、検索頻度は上昇トレンドを維持しておらず、市民への啓蒙の観点では、まだ不十分であるという現実があることがはっきりした。以上の結果から、本研究班員が医療従事者へ研究会等を通して情報提供を続け、一般市民へはマスメディアを通じて特発性正常圧水頭症についての情報提供を続けることが、特発性正常圧水頭症治療の標準化ならびに市民への啓蒙への効果的な方法となると考えられた。

E. 結論

日本発の特発性正常圧水頭症ガイドラインは、海外発のガイドラインに引けをとらない数だけ引用されていた。一方で、ガイドラインを普及させ、市民への啓蒙を図るという観点においては、まだ不十分であることが判明した。

研究発表

- 1、論文発表 なし
- 2、学会発表 亀田雅博、伊達勲： 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、2013年新井班班会議

H. 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

特発性正常圧水頭症(iNPH)診療における医療経済学的検討

分担研究者 新井 一 順天堂大学脳神経外科教授

協力研究者 宮嶋雅一 順天堂大学脳神経外科先任准教授

中島 円 順天堂大学脳神経外科准教授

研究要旨 これまでiNPH診療による医療費・社会保障費効果についての十分な検討はされておらず、本年度はiNPH診療を医療経済学的検討した。iNPHの多施設前向き観察研究(JSR)のデータを基に、障害高齢者の日常生活自立度と認知症高齢者の日常生活自立度より要介護度を類推し、これにより介護費を推計した。なお、介護費用の年間削減額を推計するために、全例が介護保険を使用したと仮定した。その結果、髄液シャント術による自立度の改善により、介護費は30.1%の削減が期待できる事が明らかになり、医療経済学的にもiNPHの診療の有益性が示された。

A. 研究目的

我が国が未曾有の超高齢化社会に突入している中で、高齢者の認知障害、歩行障害、排尿障害、転倒や寝たきりの原因として特発性正常圧水頭症(iNPH)は看過できない重要な症候群である。更に、患者の自立改善と介護度軽減をはかることの可能な病態であり、社会的にも重要な意義を有している。しかし、これまで医療費・社会保障費効果についての十分な検討はされていない。治療による自立度改善が社会にどのような影響をおよぼしているかを医療経済学的に検討した。

B. 研究方法

Japan Shunt Registry of iNPH (JSR: UMIN,000002374)は本邦のiNPH診療の現状を把握する目的に行われたコホート研究である。登録基準は特発性正常圧水頭症診療ガイドラインに準じて、tap test陽性者(probable iNPH)とした。1) 治療方法とシャ

ントシステムの選択は各々施設に委ねた。エンドポイントは6ヶ月後の自立度改善の頻度とし、自立度の評価には障害老人の生活自立度と認知症老人の日常生活自立度を用いた。登録は2009.9.1より2010.8.31に行われ、136症例の登録を得た。2)シャント術後の自立度を評価した80症例を対象として、介護費及び医療費を推計した。介護費は障害老人の生活自立度と認知症老人の日常生活自立度を参考にしていることを利用(図)して、シャント有効例の自立度に応じた介護費の年間削減額を推計した。なお、介護費用の年間削減額を推計するために、全例が介護保健を使用したと仮定した。また、手術と入院にかかる医療費は1人当たり140万円、1年間でシャント再建に必要な医療費をシャント総数の20%、更に1年間での介護費の増加を7%とした。3)

C. 研究結果

術前の自立度の分布は要支援1が7例、要

支援2は16例、要介護1は20例、要介護2は16例、要介護3は11例、要介護4は4例と要介護5は6例であった。術後6か月目の自立度の分布は要支援1が28例、要支援2は21例、要介護1は16例、要介護2は4例、要介護3は5例、要介護4は2例と要介護5は4例であった。(表1) 術後半年目には自立度が改善しているのが明らかである。

各群の術前から術後の介護保険の介護度に応じた年間介護給付金を参考に、年間削減を算出した。(表2) 80例全員が介護保険を使用したとすると、年間177,132,000円の介護費が必要となる。これを基準値として、術後1年目及び2年目を推計した。症状の改善により、1年後には介護費は123,842,000円となった。すなわち、年間の削減額は53,290,000円で、削減額は基準値の30.1%に相当した。

(表2) シヤント術に要した手術及び入院に要した医療費を1人当たり140万円とすると、80例では医療費は112,000,000円で、1年後では介護費と医療費を併せて、総額42,090,000円の増加となる。しかし、2年目では、シヤント再建に必要な医療費を2割程度と見込むと、医療費は22,400,000円、更に介護費を7%の増加と見込むと介護費は132,510,940円となる。医療費と介護費の総額は154,910,940円となり、総額34,620,300円の削減となる。3年目は医療費と介護費の総額38,611,720円の削減となり、術後3年目で医療経済学的にもiNPH診療の意義が確認できた。

D. 考察

急速な高齢化の中で、社会の様々な分野で

高齢化対策が重要な社会課題となっている。医療の分野でも、医療の進歩とともに医療費の増加が社会的問題となってきている。本研究は前班の厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)で行なったコホート研究(JSR)で得られたデータをもとに推計を行ったもので、本邦のiNPH診療の現状を医療経済学的面から捉えた点で意義のあるものと考えられる。

医療経済学的推計を行うにあたっては、幾つかの前提条件が必要となる。1) 介護保険は全例が使用する訳ではないが、実際に使用したかの否かのデータがないため、全例が限度額まで使用したと仮定した。2) JSRでは自立度の改善を障害老人の生活自立度と認知症老人の日常生活自立度で評価したが、これと介護保険の要介護度は類似しているものの同一ではない。3) 手術後半年と1年後の改善度かほぼ同じであると仮定した。4) 手術後2年目と3年目のデータは予測値となるが、シヤント再建例が20%として医療費を計算した。以上の前提条件はあるものの、シヤント術は介護保険の経費削減に大きな効果を認めている。

E. 結論

介護保険は社会保障システムに属するものと考えられ、iNPH診療は単に患者本人の自立度の向上、介護者の負担軽減のみならず、医療費・社会保障費削減にも有益と考えられる。

F. 文献

1. 日本正常圧水頭症研究会 特発性正常圧診療ガイドライン作成委員会: 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン

デイカルレビュー社 2004

2. 橋本正明、その他：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 厚生労働省科学研究費補助
金（難治性疾患克服研究事業）分担研究
報告書 65-67,2011
3. 石川正恒、佐々木博信：iNPH 治療にお
ける医療経済効果の検討 脳 21 14(2);
62-66, 2011

要介護状態区分								
J	1	要支援 1	要支援 1	要支援 1				
	2	要支援 2	要支援 2	要支援 2	要介護 1	要介護 1		
A	1	要介護 1	要介護 1	要介護 1	要介護 2	要介護 2	要介護 3	要介護 4
	2	要介護 2	要介護 2	要介護 2	要介護 3	要介護 3	要介護 4	要介護 5
B	1	要介護 3	要介護 3	要介護 3	要介護 4	要介護 4	要介護 5	要介護 5
	2	要介護 4	要介護 4	要介護 4	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5
C	1	要介護 4	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5
	2		要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5	要介護 5
		I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV	M
認知症高齢者の日常生活自立度								

(図)

(表 1)

	術前 非該当	術前 要支援 1	術前 要支援 2	術前 要介護 1	術前 要介護 2	術前 要介護 3	術前 要介護 4	術前 要介護 5	合計
術後 非該当									
術後 要支援 1		7	10	6	3	2			28
術後 要支援 2			5	6	7	1	2		21
術後 要介護 1				7	4	3	1	1	16
術後 要介護 2					2	2			4
術後 要介護 3			1			3		1	5
術後 要介護 4				1			1		2
術後 要介護 5								4	4
合計		7	16	20	16	11	4	6	80

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
「特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究」班
分担研究報告書

「特発性正常圧水頭症 (iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus) の
全国疫学調査の解析-途中経過報告-

- 栗山長門 (京都府立医科大学医学部 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)
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)
玉腰暁子 (北海道大学医学部 公衆衛生学)
加藤丈夫 (山形大学医学部 内科学第三講座)
森悦朗 (東北大学医学部 高次機能障害学)
浦江明憲 (メディサイエンスプランニング)
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、いまだ正確な出現頻度が把握されておらず、疫学的な記述はあいまいである。全国疫学調査は、精度を有する疫学情報が期待される有用な調査手法であり、iNPH の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、初めての全国疫学調査を実施した。iNPH 全国疫学調査について、その現状と解析の進捗状況を報告する。

今回、調査に使用した iNPH の診断基準は、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 2011 年改訂版」にもとづき設定した。対象診療科は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科とし、第 1 次調査で診療科毎の 2012 年中の患者数を尋ね、次いで患者の詳細情報を記載する第 2 次調査を依頼した。1 次調査により受療患者数を推定し、2 次調査にて臨床疫学の特徴を把握した。

1 次調査は、1804 箇科 (回収率 42.7%) から回答を得た。A:【iNPH の診断基準を満たす症例】は 3079 名、B:【A 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。以上より計算すると、1 年間の推定受療患者数は、A: 13,000 名、B: 6700 名であった。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ておらず、実際にはもっと多いと推測される。

2 次調査にて、iNPH の診断分類、受療状況、合併症、シャント術に関する臨床的特徴が明らかとなりつつある。2 次調査の iNPH 患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、脳外科と神経内科で 90% を占めていた。診断分類の definite iNPH が 51% と最多、受療状況は通院が 56% で最多であった。診断上のタッピングテスト未実施は 12%、ドレナージ未実施は 84% であった。合併症は、高血圧症が 41% と最も多く、糖尿病 18%、アルツハイマー病 15%、整形外科疾患 13%