

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 シヤントが第 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、シヤント術により、車いす使用減少と歩行の改善が確認された。

これらの調査の成果は、順次公表する予定である。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。

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 徴を呈するものの、脳脊髄液シヤント手術という治療法があり、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。このように、iNPH は、シヤント手術という治療法が先に見出される一方、“特発性”という名前が示す通り、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特徴ある疾患である。

本疾患の疫学に関しては、今までにいくつかの疫学研究がなされてきたが、世界的にも、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。海外では、hospital-based study として、Vanneste²⁾らが、オランダでの年間 100 万人当たり発生率は 2.2 人（1992）、また、Breanら³⁾が、ノルウェーでの NPH 疑いの年間有病率は人口 10 万人当たり 21.9 人、罹患率は 5.5 人（2008）と報告している。一方、国内では、いくつかの population-based study がなされている。Hiraoka ら⁴⁾（2008）が、宮城県で、MRI-supported possible iNPH（iNPH 疑い）の有病率：2.9%、Tanaka⁵⁾ら（2009）が、同じ宮城県で 1.4%、Iseki⁶⁾ら（2009）が、山形県で 0.5%と報告しているが、各データ間に若干のばらつきがあり、nation-based

survey もなされていない現状がある。このように、treatable dementia である iNPH がどの程度存在しているのか注目されており、全国疫学調査の必要性が提唱されている（栗山ら⁷⁾⁸⁾、2012）。

一方、日本正常圧水頭症学会と本研究班が、地域、施設、医師の間でばらつきが大きかった iNPH の診断と治療の標準化・均てん化を目指して、iNPH の診断と治療に関するガイドラインを作成している（2011 年特発性正常圧水頭症診療ガイドライン（第 2 版））。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も広く認知されるようになってきており、疫学調査の結果が注目されている。

一般的に、全国疫学調査は、精度が高い疫学情報が期待できる有用な調査手法である。今回、iNPH の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、本邦初めての全国疫学調査を実施したので、その進捗状況や途中経過について報告する。

【方法】調査対象は、無作為抽出法にて病床規模別に選定した。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。以上の 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。

B. 研究目的

全国の多施設を対象に、iNPH の患者数の推計（頻度）と、2次調査によって得られた臨床所見の結果から、臨床疫学像、リスク要因を明らかにする。その結果をもとに、予後（追跡）調査を予定する。

C. 研究方法

1次調査での患者数の推計 および2次調査と臨床疫学像の解析

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 孝先生）にもとづき実施した。

診断基準：

本疾患の診断基準は、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン2011年改訂版」（メディカルレビュー社）にもとづき実施した。

調査対象：

2012年1年間のiNPH受療患者とする。

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

調査対象となる診療科は、脳神経外科、神経内科、精神科、内科として、2013年1月に1次調査を実施した。具体的には、医療機関リストは、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、無作為抽出法にて病床規模別に選定した。特別階層病院は、特にiNPH患者が集まると考えられる医療機関を選定した。

1次調査でiNPHの患者ありと回答のあった施設・診療科に、引き続き患者の詳細情報を記載する第2次調査を依頼し、2013年7月に集計を締め切った。

調査票について

1次調査票の内容は、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。2次調査票の内容は、①患者属性、②診断分類、③推定発症年月日、④シャント術施行年月日、⑤血縁家族または同居人からの発症、⑥初発症状、⑦合併症、⑧臨床症状（全経過中）、⑨画像検査所見、⑩その他の検査所見、⑪治療（シャント術を中心とする）、⑫転帰（初診時および最終診察時の日常生活動作）で構成される調査項目を設定した。

倫理審査

本研究に関して、主任研究者（順天堂大学）および本研究の中核メンバー（京都府立医科大学）が所属する両大学の倫理審査を終了し、すでに2013年1月までに承認を得ている。

調査実施および解析分担構成メンバー

新井一（順天堂大学医学部脳神経外科教授）
宮嶋雅一（本研究 事務局：順天堂大学医学部脳神経外科准教授）

加藤丈夫（山形大学第3内科教授）
森悦朗（東北大学高次機能障害学教室教授；第2版iNPHガイドライン委員長）

中島円（順天堂大学医学部脳神経外科准教授）

栗山長門（本研究 事務局：京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学准教授）

黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学准教授）

廣田良夫（大阪市立大学医学部公衆衛生学教授）

福島若葉（大阪市立大学医学部公衆衛生学准教授）

玉腰暁子（北海道大学医学部公衆衛生学教授）

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

本調査の進捗状況は、2013年1月に1次調査票を発送し、2013年2月に、日本水頭症学会（順天堂大学 主管）で協力呼びかけを行うなど、回収率のアップを目指した。

結果として、1次調査は、1804 箇科（回収率 42.7%）から回答を得た。診療科別では、脳神経外科からの回答率が最も多く、病院の病床別では、特定階層病院からの回答率が最も多かった。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、1 年間の推定受療患者数は、A：13,000 名、B：6700 名であった。

次いで、2次調査の患者属性について記載する。2次調査の患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、脳神経外科と神経内科からの登録で 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 56.1%で最多であった。診断上のタップテスト未実施は 12.2%、ドレナージ未実施は 84.2%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（脳室拡大と DESH 所見以外）は、側脳室周囲の虚血が 60%強で最多であった。

治療法は、LP シャント（腰椎クモ膜下腔腹腔短絡術）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。なお、上記の記載は、得られたデータ解析の途中経過であり、修正すべき点が出てきた場合、柔軟に対応する予定であることを付記しておく。

E. 結論

2012 年 1 年間に医療機関を受診した推定受療患者数は、13,000 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。本疾患の全国疫学調査にて、疫学的な基礎データを収集し、早期発見・治療・予防対策に活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

栗山 長門ら。特発性正常圧水頭症 (iNPH) の全国疫学調査について。第 14 回日本正常圧水頭症学会、2013 年 2 月 9 日、東京

栗山長門ら。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。第 15 回日本水頭症学会、2014 年 2 月 1 日、大阪

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

H. 参考文献

- 1) Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Nature Clinical Practice Neurology* (2005) 2, 375-381
- 2) Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, et al. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology*, 1992; 42(1):54-59.
- 3) Brean A, Eide PK: Prevalence of provable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*, 2008;118(1): 118:48-53.
- 4) Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2008;48(5):197-199.
- 5) Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, et al. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *Neuroepidemiology*, 2009;32(3):171-175.
- 6) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci*, 2009; 277(1-2):54-57.
- 7) 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.
- 8) 新井一(編集)、石川正恒(監修)、森悦朗(監修)、栗山長門(分担執筆)ら. 特発性正常圧水頭症の診療. 金芳堂. 2014 年刊行.

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

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
黒澤美智子 順天堂大学衛生学准教授

研究要旨 日本の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、全国疫学調査を実施し、治療について解析した。調査対象は、無作為抽出法にて病床規模別に選定し、第1次調査で診療科毎の2012年中の患者数を推定し、次いで詳細情報を記載する第2次調査を依頼し臨床疫学の特徴を把握した。回答が得られた1233名(男性732名(59.4%)年齢77.9±6.34(SD)歳、女性551名(40.6%)78.2±6.62歳)について解析した結果、64.8%のiNPH患者に対しシャント治療が行われ、治療効果は9割以上、6割で日常生活指標 modified Rankin Scale で1以上の改善が得られていた。

A. 研究目的

日本が世界でも有数の超高齢化社会を形成しつつある中、高齢者特有の疾患である特発性正常圧水頭症 (iNPH) を有する患者は今後増加が促進されることが予想される。本疾患の現時点の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、全国疫学調査を実施し、現状の治療について解析した。

B. 研究方法

調査対象は無作為抽出法にて病床規模別に選定し、第1次調査で脳神経外科、脳神経内科、精神神経科、内科の診療科に依頼し2012年中の患者数を推定した。次いで詳細情報を記載する第2次調査を依頼し臨床疫学の特徴を把握した。髄液シャント治療効果の評価として、主治医の印象と日常生活指標 modified Rankin Scale (mRS) で1以上の改善の双方をアンケートに組み込み評価している。統計

学的手法は、2次調査結果をクロス表で集計し、ピアソンのカイ二乗検定を行なった。なお本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)を順守して行われた。

C. 研究結果

1次調査では1804箇科(回収率42.7%)から回答を得、特発性正常圧水頭症ガイドライン第2版(1)によるiNPHの診断基準を満たす症例は3079名、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(図1)。病院ベースの患者を対象にしたものではあるが、2012年の有病率を推計すると10.2人/10万人となる。

2次調査にて回答が得られた1233名におけるiNPH患者属性は、男女比は男性732名(59.4%)、女性551名(40.6%)であり、年齢はそれぞれ77.9±6.34(標準偏差)歳、78.2±6.62歳で

あった (図2)。

診断において、ガイドラインでオプションとされる髄液排除試験 (タップテスト) は1033名 (79.3%) に施行されており、施行していない150名 (13.3%)、不明50名 (6.8%) であった。タップテストを施行した患者で陽性例は836名 (80.9%)、陰性197名 (19%) であった。治療法では、1197名の解析結果776名 (64.8%) に髄液シャント治療が行なわれており、シャント未施行415名 (34.7%)、不明6 (1%) であった。シャント手技では腰部くも膜下腔腹腔 (LP) シャントが407名 (52.4%)、脳室腹腔 (VP) シャント353名 (45.5%)、脳室心房 (VA) シャント16名 (2.1%) であった。シャント治療を行なった773名中699名 (91%) に治療効果を認めた (治療効果なし48名6%、不明26名3%)。VPシャント治療を行なった355名のうち190名 (53.5%)、LPシャントを行なった441名のうち270名 (61.2%) にmRSで1以上の改善が得られ、シャント未施行群412名中33名 (8%) と比較し、統計学的に明らかな有意差 ($p<0.0001$) でシャント治療の有効性が確認された。

シャント治療を行なった797名におけるシャント手技による合併症は、91名 (11%) であり、手技による違いでは、VPシャント341名中33名 (9.6%)、LPシャント385名中53% (12.9%) で合併症が認められたが、両者間に統計学的な有意差は認められなかった。内訳では、VPシャントで合併を生じた33名のうち、慢性硬膜下血腫12名 (35%)、デバイス感染6名 (17%)、主に腹側チューブの逸脱によって生じたシャント機能不全6名 (17%) などが多

く、一方LPシャントで合併症を生じた55名では、頭痛など低髄液圧症状が13名 (23%)、主に腰椎側の閉塞にて生じたシャント機能不全13名 (23%)、腰下肢痛9名 (16%) などが多く認められた (表1)。

Evans Index0.3以下の脳室拡大の少ない群においては64名の報告があり、シャントを施行した34名、シャント未施行30例で、mRSで1以上の改善がそれぞれ19名 (55.9%)、6名 (20%) あり、治療の有効性は統計学的な有意差 ($p=0.003$) があった。また共存する疾患の有無に関しては、188名 (15%) と最も多く認められたアルツハイマー病合併に対するシャント治療において、102名にシャント治療が施行され、シャント治療が行われなかった86名と比較し、シャント治療群の64名 (62.7%) で、シャント未治療群3名 (3.4%) に対し統計学的有意差 ($p<0.001$) をもって治療効果が得られた。また頸椎変性症、腰椎変性症を有するiNPH症例の報告では、変形性頸椎症合併26名のうち、VPシャント14名、LPシャント12名、腰椎症合併80名のうち、VPシャント47名、LPシャント33名と各部位の脊椎疾患の有無は、シャント手技選択におおきな影響を与えていなかった。変形性頸椎症を有する25名にシャント治療を行ない、15名 (60%) にmRSで1以上の改善が得られ、一方腰椎変性症を有する群にシャントを施行した86名も52名 (60.5%) にmRSで1以上の改善が得られた。

D. 考察

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るが、iNPHに関する報告はなされていなかった。本研究は全国

疫学調査による本邦の iNPH 診療および治療の現状を捉えた意義のあるものと考えられる。今回の調査の結果、有病率は 10.2/10 万人で、過去に報告されたノルウェイの有病率 21.9/10 万人 (2) と比較するとやや少ない。しかしながら今回の調査は病院ベースの患者を対象にしていることもあり実際数より少なく評価されていることが考えられる。2 次調査からは我が国の特徴として、治療される iNPH 患者の年齢 (中央値) が 78 歳と欧米諸国より高齢者が対象となっている点、またより低侵襲な治療法として欧米ではほとんど行われないう LP シヤントがシヤント治療の第一選択となっている点があげられる。治療法の中心となる VP シヤント, LP シヤントの異なるシヤ

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 (第 2 版) メディカルレビュー社 2011

ント手技で、合併症率に統計学的な有意差は生じないものの、合併症はそれぞれ内容が異なっており、各シヤント手技で生じやすい合併症に対して、術者は今後最大限の注意を払うことが必要であると思われる。また本結果より、高齢である iNPH 患者に共存する疾患 (アルツハイマー病, 脊椎変性疾患) があっても、手術適応を選択すれば、シヤント治療により患者の日常生活レベルを上げることが可能であることが示されたと云える。

E. 結論

我が国では iNPH と診断されたおよそ 6 割の患者に対し、シヤント治療が行われ、治療効果は 9 割以上で認められ、6 割に mRS で 1 以上の改善が得られていた。

2. A Breaun, PK Eide. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. Acta neurologica Scandinavica, 48-53. 2008
- 3.

図1 1次調査, 2次調査のフローチャート

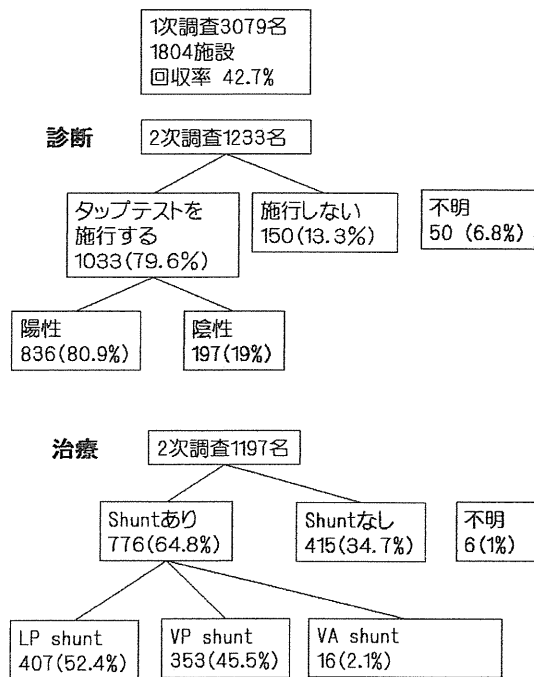
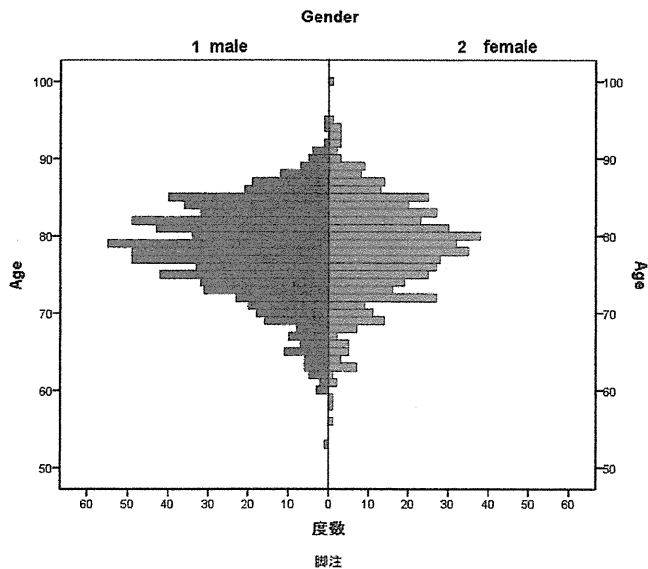


図2 特発性正常圧水頭症患者 1233名の男女, 年齢毎のヒストグラム



男性 732名, 年齢 77.9 ± 6.34 (標準偏差) 歳, 女性 501名, 年齢 78.2 ± 6.62 歳

表1 シヤント治療による合併症の相違

脳室腹腔シヤント	(n)	(%)	腰部くも膜下腔腹腔シヤント	(n)	(%)
慢性硬膜下血腫・水腫 (急性硬膜下血腫 1 を含む)	12	35	低髄液圧症状・頭痛	13	23
感染	6	17	**シヤント機能不全	13	23
*シヤント機能不全	6	17	慢性硬膜下血腫	10	18
低髄液圧症状・頭痛	4	12	腰・下肢痛	9	16
脳内出血(高血圧性)	2	6	感染	4	7
皮質下出血	1	3	皮質下出血	1	2
脳梗塞	1	3	脳塞栓	1	2
気胸	1	3	腹壁ヘルニア	1	2
腹壁ヘルニア	1	3	シリコンアレルギー	1	2
			けいれん	1	2
			肩の拳上困難	1	2
	34	100		55	100

*シヤント機能不全：腹側チューブ逸脱

**シヤント機能不全：腰椎側閉塞(8)、腹側(4)、アンダードレナージ(1)

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

分担研究者 湯浅龍彦 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・センター長

研究要旨 特発性正常圧水頭症（iNPH）の危険因子には高血圧や糖尿病などがある。一方、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺（PSP）などの神経変性疾患に併発するNPH（comorbid NPH）がある。本年度はPSPがNPHの危険因子たるか否かを検討する。方法：当科のiNPH症例とPSP症例において、両疾患の相互の合併頻度を推定する。また、家族例を含むPSPとNPHの合併例（PSP+NPH）にDaTscanを応用してPSPの確定診断に役立つことを確認した上で、PSPの意義を推論した。

結果は、まずiNPH30例においてPSP的MR画像所見の頻度は6%、他方臨床的にPSPと診断した25症例にてDESH的画像所見の頻度は12%であった。次にPSP+NPHの3例のDaTscanは左右対称性に顕著な取り込み低下を来しPSPの確定に有用であった。これらのことから、PSPはiNPH発症の危険因子だと推定、DaTscanはPSP+NPH例のPSPの確定診断に有用である。

研究協力者：

大宮貴明、森朋子、竹内優（鎌ヶ谷総合病院神経内科）；澤浦宏明（鎌ヶ谷総合病院脳神経外科）；小出玲爾（東京都立神経病院脳神経内科）

をMR画像をベースに検討した。対象はVPシヤントが終わったiNPH30例と25例のPSP症例であり、脳MRIの所見はiNPHではDESH所見、PSPでは第三脳室の拡大、中脳被蓋の萎縮、ハミングバードサイン（HBS）を基準とした。

A. 研究目的

iNPHの究明の目標の一つは特発性というものの真の意味を明らかにすること、そして治療法と予防法を確立することである。iNPHの危険因子には高血圧や糖尿病があげられるが、様々な神経変性疾患（AD、PD、PSPなど）にNPHが併発するNPH(c-NPH)ことから、それらの神経変性疾患がNPHの発症にどう関与するか明らかにすることは重要である。本年度は特にPSPがNPHの危険因子たりうるか否かを検討する。

(2) PSP+NPH例のDaTscanの診断的意義

PSPとNPHの合併が疑われる例では、PSPの画像診断は必ずしも容易ではない。そこで近年急速に応用がなされてきたドーパミントランスポータを画像化するDaTscan-spectを応用し、その診断的意義を検討した。

対象は、NPHとPSPの併存（PSP+NPH）兄妹例と孤発の合併例2例。これらに脳MRIとDaTscanを実施。脳MRIのDESHと第三脳室の拡大、中脳被蓋の萎縮、HBS、DaTscan所見と平均Specific Binding Ration（SBR）値および左右差、臨床症状等を比較検討した。疾患対症は順天堂大学脳外科で検討されたiNPH単独例の11例である。

B. 研究方法

(1) PSPとiNPHそれぞれの合併頻度

鎌ヶ谷総合病院にて診断されたPSP症例とiNPH症例のそれぞれにおいて相互の合併頻度

【倫理面への配慮】本研究はすべて臨床研究で

あって日常のルーチンの臨床診断過程と検査の範囲に留まる。そして画像など臨床データの取り扱いに関しては個人情報秘匿され、個人が特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

(1) iNPH と PSP における相互の合併頻度

まず、iNPH30 例において PSP を疑わせる MR 画像所見を検討したところ、該当例は 2 例（6%）であった。一方、25 例の PSP 症例にて NPH を疑わせる DESH 所見の出現頻度は 12% であった。

(2) PSP+NPH 例（家族例を含む）における DaTscan の診断的意義

症例-1: 80 歳女性、主訴：小歩、物忘れ。現病歴：平成 23 年ごろから小歩症で発症。平成 25 年 3 月起床時に急に足が前に出なくなり紹介受診。既往歴：脊椎圧迫骨折。現症：眼球運動上転障害(++)、上肢と頸部に固縮なく、右手に固化徴候(+)、筋力並びに深部腱反射は正常。片足立ち不能、歩行は小歩、wide basic, 遅い。脳 MRI では DESH(+), 第三脳室拡大(+), 中脳被蓋の萎縮(+), HBS(±)。DaTscan の SBR:0.37 と著減。臨床症状から PSP を疑う。髄液タップテストは有効で、V-P Shunt 術施行し著効。iNPH と確定。即ち PSP+iNPH 例である。家族歴：兄弟 5 名；長兄は 7-8 年前から PSP と診断されている。兄も同様画像所見を呈し、PSP+NPH の家族例と診断した。

症例 1 の兄: 78 歳（当時）男性。主訴：歩行障害、現病歴：平成 14 年動作緩慢、手振顫で発症。同年 10 月歩幅小さく、易転倒性。平成 15 年 2 月パーキンソン症候群で抗パ剤開始。5 月頃より尿失禁、8 月歩行障害悪化。9 月髄液タップテストにて明らかな改善なし。その

後歩行障害は緩徐進行性、平成 16 年 4 月、臥床状態。脳 MRI では iNPH に PSP の合併が疑われる。

症例 2: 78 歳男性、小歩・動作緩慢にて発症。MIBG-心筋シンチにて取り込み低下を認めず PSP と診断。脳 MRI で DESH(+), 第三脳室拡大(+), HBS(-)。DaTscan で SBR:0.94 と著明に低下。髄液タップテストで著効、PSP+NPH の診断にて V-P シヤント術施行するも効果得られず。

症例 3: 77 歳男性、動作緩慢で発症。姿勢反射障害、眼球上転障害(+)から PSP を疑う。脳 MRI では DESH(+), 第三脳室拡大(+), 中脳被蓋の萎縮(-), HBS(±)。DaTscan で SBR:2.65 と中等度の低下を認め、PSP+NPH と診断した。

D. 考察

(1) 従来 PSP と NPH に関しては様々な議論がなされている。ここではまず PSP と NPH とそれぞれに診断された症例における相互の合併頻度を調査した。当院にて 25 例の PSP 症例における NPH の頻度を DESH 所見で判断すると、その出現頻度は 12% であった。それに対して VP シヤント術後の iNPH 確実例 30 例にて PSP を疑わせる MR 画像所見の出現頻度は 6% に留まった。即ち頻度からいえば PSP が先、NPH が合併と考えられる。つまり、PSP であることが危険因子となって、何らかの機序で髄液環流障害 (NPH) を来すものと推論された。ここで根源的な問題に直面する。それは特に早期の PSP 例では診断そのものが必ずしも容易でないことである。

(2) NPH+PSP 症例の意義について、ここに提示した症例 1 とその兄例は、まづ画像所見 (DESH) から iNPH の存在が疑われ、髄液タップテストが行われた。症例 1 ではタップテス

ト陽性で、髄液シャント術が施行され奏功し、iNPHが確定した。そして症例1では臨床症状、特に眼球運動障害と脳MRIにて中脳被蓋の軽度のHBSよりPSPの存在が疑われるも、HBSの程度が軽く、確定とまではゆかなかつた。そこで、DaTscanを実施し、左右対称性の著しい取り込み低下、具体的にはSBR値0.37と顕著な低下からPSPの診断が確定した。他の2症例も同様の結果であった。これに対して、iNPH単独の11例でのDaTscan SBR_{bolt} は2.56~4.96;平均3.87(n=11)であるという(順天堂宮島)。

この様にNPH+PSPといった事例に遭遇する時、NPHが先か、PSPが先かの判断はつき難い。PSPの診断はMR画像所見のみでは極めて困難であるからである。ここに提示した家族性のNPH+PSP例は稀な一事例であるが、極めて重要なヒントを与えた。即ちDaTscanを応用することによって、PSPの診断が確定できたのである。更にNPH+PSP孤発例においてもDaTscanの診断能力は追認された。こうしてまずPSPありきとの判断が妥当であるとの結論に至った。

PSP診断におけるDaTscanの応用は近年ようやく端緒についたばかりであるので、今後多数例の検討が必要である。しかし、ここに報告した事例に示された顕著な取り込み低下は、NPH+PSP疑いという診断と解釈が困難な例においてもPSPの診断を支持する有力な根拠を提供した。即ち、NPHを疑うDESH所見に加えて、HBS(不完全なこともある)を見たときには、DaTscanを実施し、左右対称性の顕著な低下を来す例、SBR値の顕著な低値を呈す例ではPSPの併存を疑う。

以上の結果を総合的に判断すると、PSPには家族例を含めiNPHを合併しやすい要因が

あるということである。即ち、PSPはiNPH発症の危険因子であると推測されるのである。

尚、家族発症の問題はこうした合併とは別に、それぞれ家族性PSP症例、家族性NPH症例として報告があり、本家系がどのような遺伝子背景を有すかは今後の課題である。

E. 結論

iNPH例にPSP的MR画像所見を呈す頻度(6%)は、PSP症例にNPHを示唆するDESH所見を合併する頻度(12%)と1/2であった。次に家族例を含むPSP+NPH合併例を報告し、PSPはiNPHの発症の危険因子であることが推定された。PSPとNPHが合併する家族例ではPSPが先かNPHが先かが問題になるが、今回DaTscanによってPSPの診断が明確に示されたことから、PSPまずありき、NPHは随伴病態と推論された。このようにPSPの診断にはDaTscanが有用である。

以上今回の一連の結果から、PSPはiNPH発症の危険因子たることが推定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

①. 論文

②. 学会発表: 第56回日本神経学会に応募

H. 知的財産権の出願・登録状況(1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他) 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

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

研究分担者 加藤 丈夫 山形大学医学部第三内科 教授

協力者：

公平瑠奈¹、高橋賛美¹、佐藤秀則¹、数井裕光²、宮嶋雅一³、栗山長門⁴

(1) 山形大学医学部第三内科、(2) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野、
(3) 順天堂大学医学部脳神経外科、(4) 京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学

研究要旨

平成 25 年 1 月～2 月の 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。男女比 37:31、平均年齢 74.5 才、平均 Evans index 0.35 であった。その他、シルビウス裂または脳底槽の開大、脳室拡大以外の頭部 MRI 異常、脊髄 MRI 異常、副鼻腔炎、精神症状/疾患、BMI、運動習慣、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、脂質異常症、等も調査した。

今後、これらのデータを年齢・性をマッチさせた対照群のデータと比較し、AVIM の危険因子について検討する。また、AVIM の追跡調査を行い、AVIM から iNPH への進展例を調査し、発症頻度を推定する。

A. 研究目的

AVIM の危険因子および自然経過（将来 iNPH に進展する頻度、等）は不明である。これらを明らかにするため、AVIM の全国疫学調査を行い、多数の AVIM 例を登録した。今回は、疫学調査開始時点における AVIM の基本的臨床パラメーターについて集計した。

B. 研究方法

平成 25 年 1 月～2 月の 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。脳 MRI 上、DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)の所見を呈し、iNPH grading scale (iNPH-GS) の全ての項目で 0 点あるいは 1 点を登録基準とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に則り、本学の倫理審査委員会にて承認を受け、実施された。

C. 研究結果

平成26年11月現在、59施設より返答があり、25施設が脱落、AVIMの登録基準を満たしていたものは68例であった。男女比37:31、年齢：平均74.5才（分布53-88）、BMI：平均23.4（分布16-38）、iNPH-GS Cognitive：0点37人、1点29人、未回答2人、Gait：0点35人、1点31人、未回答2人、Urinary：0点44人、1点14人、未回答10人、Evans index：平均0.35（分布0.3-0.51）、シルビウス裂または脳底槽の開大（以下該当者数/回答者数）：53/63(84.1%)、脳室拡大以外の頭部MRI異常：37/64(57.8%)、脊髄MRI異常：7/13(53.8%)、副鼻腔炎：7/65(10.8%)、精神症状/疾患：7/67(10.4%)、運動習慣：9/45(20.0%)、喫煙：17/49(34.7%)、飲酒：12/56(21.4%)、高血圧：25/44(56.8%)、糖尿病：10/49(20.4%)、脂質異常症：11/24(45.8%)、髄液検査実施：22/67(32.8%)、タップテストを実施し症状改善：12/20(60%)であった。脳MRIの撮影動機は認知機能障害14人、歩行障害11人、めまい・ふらつき10人、脳ドック6人、CTで脳室拡大指摘5人、脳梗塞4人、転倒3人、精神症状2人、頭痛2人、その他11人、未回答2人であった（重複回答を含む）。

D. 考察

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）を登録できたので、今後、これらのデータを年齢・性をマッチさせた対照群のデータと比較し、AVIMの危険因子について検討する予定である。また、平成年27年にAVIMの追跡調査を行い、AVIMからiNPHへの進展例を調査し、発症頻度を推定する。

E. 結論

追跡調査開始時点におけるAVIMの臨床パラメーターについて集計した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(○はiNPHに直接関連した論文)

- 1) Arawaka S, Fukushima S, Sato H, Sasaki A, Koga K, Koyama S, Kato T: Zonisamide attenuates α -synuclein neurotoxicity by an aggregation-independent mechanism in a rat model of

- familial parkinson' s disease. *PLoS One*. 2014;9(2) e89076
- 2) ○Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Adachi M, Kato T: Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus(iNPH):a 10-year follow-up study of a rural community in Japan. *J Neurol Sci*. 2014;339(1-2):108-112
 - 3) Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, Kato T: Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap(containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy. *Intern Med*. 2014;53(2):151-154
 - 4) Watanabe K, Ouchi M, Ohara M, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Wada M, Suzuki T, Kawanami T, Oba K, Kato T: Change of carotid intima-thickness is associated with age in elderly Japanese patients without a history of cardiovascular disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;Oct 14. (Epub ahead of print)
 - 5) Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, Ikeda S: Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med*. 2014;53(23)2725-2729
 - 6) Sato H, Kato T, Arawaka S: Potential of cellular and animal models based on a prion-like propagation of α -synuclein for assessing antiparkinson agents. *Mol Neurobiol*. 2014; Aug 21. (Epub ahead of print)
 - 7) Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T: Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens*. 2014;27(10):1257-1267
 - 8) ○高橋賛美, 加藤丈夫: 特発性正常圧水頭症の疫学. 石川正恒, 森悦朗 編. *特発性正常圧水頭症の診療*. 金芳堂, 京都, 2014: 133-138

2. 学会発表(○は iNPH に直接関連した発表)

- 1) ○Kato T, Takahashi Y, Ono S, Samejima N, Kuwana N, Miyajima M, Arai H, Kajijima M, Aoki K, Yamada S: Familial normal pressure hydrocephalus: a novel subgroup. *Hydrocephalus* 2014, Bristol, September 2014
- 2) ○加藤丈夫: 治療可能な認知症・歩行障害:特発性正常圧水頭症の最近の知見. 第 50 回日本内科学会信越支部生涯教育講演会. 新潟市、2014 年 6 月
- 3) ○高橋賛美、公平瑠奈、岡田弘明、猪狩龍佑、山口佳剛、佐藤秀則、佐藤裕康、丹治治子、小山信吾、和田 学、川並 透、加藤丈夫: 脳室拡大は家族性か? 第 15 回日本正常圧水頭症学会、大阪府吹田市、2014 年 2 月
- 4) ○加藤丈夫, 高橋賛美, 佐藤秀則, 森本芳郎, 小野慎治, 宮崎雅一, 新井一, 鮫島直之, 桑名信匡, 貝嶋光信, 山田晋也, 青木和哉, Ming-Jen Lee, Evangelia Liouta: 国内外における正常圧水頭症の家族内発症例. 第 15 回日本正常圧水頭

症学会、大阪府吹田市、2014年2月

- 5) ○高橋賛美, 川並透, 佐藤秀則, 公平瑠奈, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 佐藤裕康, 丹治治子, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田学, 加藤丈夫:どのような AVIM が、iNPH を発症するか? (AVIM:asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic NPH on MRI). 第12回山形県脳ドック研究会、山形市、2014年6月
- 6) ○高橋賛美, 佐藤秀則, 公平瑠奈, 猪狩龍佑, 山口佳剛, 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:特発性正常圧水頭症の危険因子の探索. 第55回日本神経学会学術大会、福岡市、2014年5月
- 7) ○高橋賛美, 伊関千書, 公平瑠奈, 佐藤秀則, 佐藤裕康, 小山信吾, 荒若繁樹, 和田学, 川並透, 加藤丈夫:地域在住高齢者における特発性正常圧水頭症の罹患率. 第33回日本認知症学会学術集会、横浜市、2014年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

正常圧水頭症における DESH の位置

分担研究者 森悦朗 東北大学医学系研究科高次機能障害学分野

研究要旨

正常圧水頭症は特発性と 2 次性に分類される。特発性正常圧水頭症 (iNPH) の特徴的画像所見としてくも膜下腔の不均衡 (disproportionately enlarged subarachnoidspace hydrocephalus : DESH) が提唱されている。

本研究はその画像的特徴が 2 次性正常圧水頭症 (sNPH) ではみられず iNPH に特異的であるかを検証し、併せて sNPH の画像的特徴を明らかにすることを目的とした。

2006 年から 2014 年までの間に iNPH の精査目的で当科に入院した 216 例を対象とし、診断と画像所見との関連について後方視的に調査した。

DESH は iNPH の約 5 割に認められた一方で 2 次性水頭症では認められなかったことから、DESH は iNPH に特異的な画像所見と考えられた。また、DESH はシルビウス裂の開大を構成要素としているが sNPH ではむしろ狭小化しているものが多く認められた。シルビウス裂狭小化は sNPH 全体の約 4 割を占め sNPH の特徴的画像所見と推察された。

A. 研究目的

正常圧水頭症はその原因から特発性と 2 次性に分類される。2 次性正常圧水頭症 (sNPH) では水頭症の治療と併せて原疾患への介入が必要となる場合があり、両者を鑑別は診療において重要である。

くも膜下腔の不均衡な変化は DESH (disproportionately enlarged subarachnoidspace hydrocephalus) と呼ばれ、特発性正常圧水頭症 (iNPH) に特徴的な画像所見とされ画像診断の中核をなす。

その一方で、sNPH を含めた正常圧水頭症の中での DESH の診断的価値については十分に検討されていない。また、sNPH での特徴的画像所見についても同様に検討されていない。

そこで今回我々は、DESH に着目してこの画像所見が iNPH に特異的であるかと、sNPH の特徴的画像所見を明らかにすることを目的に後方視的研究を行った。

B. 方法

2006 年 1 月～2014 年 7 月に、先行要因不明で特発性正常圧水頭症が疑われ東北大学病院高次脳機能障害科に入院した連続 216 例の臨床データを後方視的に解析した。iNPH の診断はガイドラインに準拠して行い、病歴や検査所見から sNPH が疑われた症例について追加検査を行い sNPH の診断を下した。

画像所見は DESH 判定基準に基づき、①脳室拡大の有無、②高位円蓋部・内側面のくも膜

下腔の狭小化の有無、③シルビウス裂開大の有無の 3 項目を評価し、総合評価によって DESH か否かに分類した (図 1)。

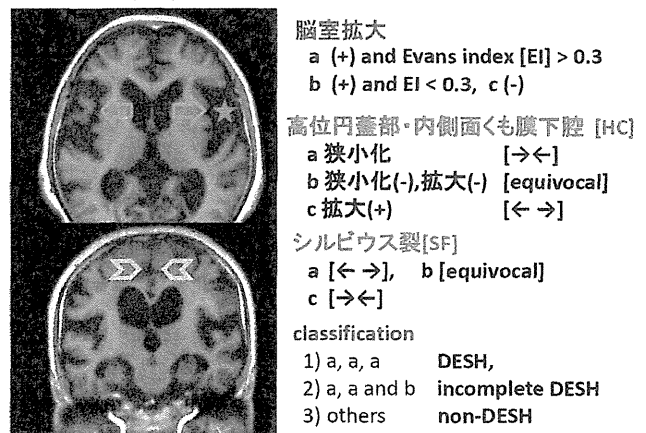


図 1 DESH 判定基準

なお、本研究は後方視的研究で、診療のために行われた検査の再解析であり、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

最終診断は iNPH が 192 例、sNPH が 24 例であった (表 1)。

sNPH の原因疾患は中脳水道狭窄や Blakes' pouch cyst などの先天性あるいは発達性の要因が 12 例、聴神経腫瘍や神経鞘腫などの腫瘍が 6 例、脳出血が 3 例、頭部外傷が 2 例、癌性髄膜炎が 1 例であった (表 2)。

	iNPH	sNPH
n	192	24
Sex (M/F)	110/82	13/11
Age[yr]	76.6 (60-91)	69.2 (53-85)
Duration[yr]	3.6	3.6
Evans Index	0.34	0.38

表 1 2群の臨床的特徴

	Develop	tumor	ICH	TBI	meningitis
n	12	6	3	2	1*
%	50.0	25.0	12.5	8.3	4.2
Age[yr]	66.1 (53-74)	66.2 (60-73)	71.7 (68-74)	77.5 (70,85)	83.0
Duration[yr]	3.3	2.1	4.8	4.0	1.5
Evans Index	0.40	0.35	0.37	0.36	0.40

Develop: developmental [aqueductal stenosis, Blake's pouch cyst, prepontine cisternal trapping, PCIT]
 tumor: acoustic neuroma, spinal schwannoma, MEN-1 (pituitary adenoma), neurofibroma type 1 (NF-1)
 *meningitis: meningeal carcinomatosis (lung cancer)

表 2 sNPH の内訳および臨床的特徴

図 2 に iNPH, sNPH における DESH およびそれ以外の画像所見の割合を示す。DESH は iNPH の 51% にみられ, sNPH では認められなかった。incomplete DESH はどちらにも認められ, iNPH では 35.9%, sNPH で 54.2% であった。また, sNPH では non-DESH が 45.8% とほぼ半数を占め, その 82% (sNPH 全体の 37.6%) でシルビウス裂の狭小化を認めた。なお, iNPH ではシルビウス裂狭小化を認めたのは 1 例のみ (0.5%) であった。

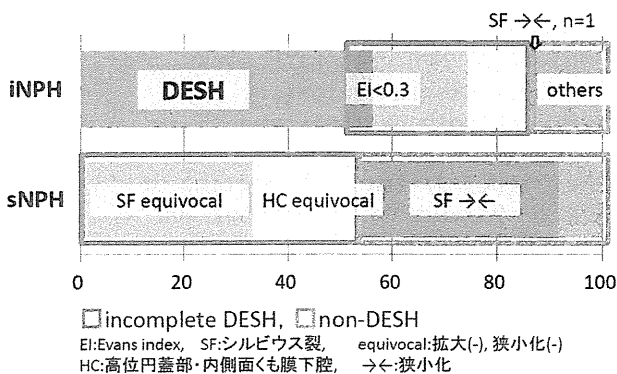


図 2 2群の DESH の割合

D. 考察

iNPHでのDESHの割合は全体の約5割を占め, 一方でsNPHではみられないことから, DESH は iNPHに特異的な画像所見と考えられた。また, シルビウス裂狭小化はiNPHで0.5%である一方, sNPHの約4割に認められ, sNPHに特徴的な画像所見であることが推察された。

E. 結論

DESH は iNPH に特異的な画像であることが確認できた。また, sNPH の約半数が iNPH と異なった画像所見を呈していた。その中でシルビウス裂狭小化は全体の 4 割を占めており, sNPH の特徴的な画像所見であることが推察された。

正常圧水頭症の画像所見として DESH を認めない場合やシルビウス裂の狭小化がみられる場合は sNPH を念頭に原因疾患の検索を行うことが必要と考えられた。

G. 研究

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Wataru Narita.

"Is DESH distinctive of iNPH?"

Hydrocephalus2014.

2014年9月, イギリス.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

厚生労働科学研究費補助金（特発性正常圧水頭症研究事業）
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症の重症度評価に関する研究

研究分担者 石川 正恒 音羽病院正常圧水頭症センター長

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。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）の重症度評価法には様々なものがある。評価法には正確や誰が評価しても一致する信頼性が求められる。本研究では、現状と問題点について検討した。

B. 研究方法

当院におけるiNPH患者の術前および術後退院時の修正Rankin scale (mRS), iNPH重症度分類 (iNPHGS), 機能的自立度評価法 (FIM) などについて、医師とリハビリ士との評価点の差異について検討した。

(倫理面への配慮)

解析したデータには個人情報なし

C. 研究結果

退院時の改善は医師ではmRS51%, リハ士で40%, iNPHGS-totalは前者78%, 後者で47%と、特に後者で大きく異なっていた。一方、リハ士のFIMでは80%の改善を認めた。FIMの平均は6点で、その大部分は運動面で、認知面の改善はわずかであった。

D. 考察

医師とリハ士の間には評価に差があり、

この違いはiNPHGSで大きい。改善をどのようなレベルで判定するかについての検討が必要と考えられた。

E. 結論

評価法には簡便性、正確さ、信頼性が求められる。どの評価法を用いるのがよいかの検討が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa M: Normal pressure Hydrocephalus grading scales. In Adult Hydrocephalus, (Editor: Rigamonti D) Cambridge University Press 2014, pp. 91-97

2. 学会発表

Ishikawa M: NPH grading scales and their use in evaluating the impact on both patients and caregivers burden. In NPH educational seminar, 6th meeting of ISHCSF. University of Bristol, UK Sept. 5, 2014

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

Ⅲ. 資 料