

- ### 今後すべきこと
- ガイドラインの検証
 - Citation index (今回発表済)
 - バルブ圧調整器設置施設数
 - 手術登録データ
 - 医療経済の側面から(たとえばDPCデータの利用)
 - MeSH terms データにみる今後の研究の方向性
 - 鑑別に役立つバイオマーカーやDTI等の画像解析 (JSR参加施設が多施設合同で取り組む)
 - マスメディアへの露出を維持する

方法

・調査対象診療科：神経外科、神経内科、精神神経科、内科（病床規模に応じて無作為に抽出）

・第一次調査：診療科毎の2012年中の患者数を尋ね、第一次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する第二次調査を依頼した。

・第一次調査は、2013年1月に診断基準とともに発送依頼（未返送料への再依頼は2月）し、4月締め切り。

・第二次調査発送：第一次調査で患者ありと報告のあった診療科宛、2013年5月に患者の詳細情報報告を依頼し、2013年7月31日最終締め切り。

層ごとの患者数の点推定

$$\text{推計患者数}(\alpha_i) = \frac{\text{報告患者数}}{\text{抽出率} \times \text{回収率}}$$

推計患者総数の点推定

$$\text{推計患者総数} = \sum \alpha_i$$

方法 1

・今回の全国疫学調査は、「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」分担研究班の共同で実施した。

・全国の病院データベースから、病床規模ごとに層化したのちに、調査対象となる病院を無作為に抽出（診療科単位）した。

・1次調査→2次調査を下記マニュアル

調査ならびに患者数推計方法：

特定疾患の疫学に関する研究班
（主任研究者：永井正規）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。

1次調査票

2次調査票

1次調査票のスクリーンショット。調査票の上部には「特発性正常圧水頭症の一次調査」とあり、調査年月日、施設名、診療科、郵便番号などの入力欄が並ぶ。下部には「① 特発性正常圧水頭症の診断基準を満たす症例」に関する質問があり、「なし」「あり」の選択肢がある。

2次調査票のスクリーンショット。患者の詳細情報を入力するための表形式の調査票。患者ID、年齢、性別、病歴、検査結果などの項目が列挙されている。

1症例につき、A4: 1枚の内容

調査対象診療科および特定階層病院について【実際のイメージ】

調査機関の選定

調査対象診療科ごとに、以下の4条件を満たすように調査対象機関を設定する。

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

(4) 各層の抽出率は、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%

例：

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

特発性正常圧水頭症の全国疫学調査 (一次調査)の現状報告

【データ：2013年3月7日はがき受領分まで反映】

診療科	回収数*1	発送数	回収率*2 (%)
A 脳神経外科*4	482	91	52.5
B 神経内科	340	750	45.3
C 精神科	411	949	43.3
D 内科	602	1603	37.6
計	1835	4220	44.3

*1メール便返品のあった施設診療科は回収数に含む。ただし一次調査督促発送施設は除いた。

*2回収率=(回収数/発送数)*100

*4脳神経外科 発送917⇒918

脳外科からの回答率が最も多い。



結果（回収状況）

病院階層	対象数	回収数	
		調査数#1	回収数#2
大学病院	459	455(99.1%)	247(54.3%)
500床以上	1,117	1,111(99.5%)	456(41.0%)
400~499床	916	747(81.6%)	296(39.8%)
300~399床	1,689	700(41.4%)	299(42.7%)
200~299床	2,083	431(20.7%)	170(39.4%)
100~199床	4,300	458(10.7%)	194(42.4%)
99床以下	3,477	270(7.8%)	106(39.3%)
特別病院	48	48(100.0%)	36(75.0%)
合計	14,089	4,220(30.0%)	1,804(42.7%)

#1:()は抽出率(%). #2:()は回収率(%).

一次調査結果のまとめ

	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間
iNPHの診断基準を満たす年間受療患者数推計	13000	1500	10000 ~ 16000
シャント手術を治療として施行した年間受療患者数推計	6700	990	4800 ~ 8700
頭部MRIでiNPHの特徴を有する無症候性脳室拡大の症例数の推計	5200	780	3600 ~ 6700

表【①iNPH(特発性正常圧水頭症)の診断を満たす症例】数の集計

層	調査対象	重複・不適格を考慮しない			報告患者数
		調査総数	回収数	回収率	
大学病院	459	455	247	(54.3%)	686
500床以上	1,117	1111	456	(40.8%)	732
400~499床	916	747	296	(39.6%)	307
300~399床	1,689	700	299	(42.7%)	299
200~299床	2,083	431	170	(39.4%)	181
100~199床	4,300	458	194	(42.4%)	132
99床以下	3,477	270	106	(39.3%)	56
特別病院	48	48	36	(75.0%)	686
合計	14,089	4,220	1,804	(42.7%)	3,079

- ・大学病院、500床以上の病院、特別階層病院での症例数が多い
- ・どの階層の病院も、経験症例を有する一ガイドラインにもとづく診療の普及

2次調査から見えてくるiNPH患者属性（回収率：1312/3079=42.6%）

1245名の基本属性		
男性・女性	733(58.9%)	504(40.5%)
推定発症時の年齢	75.2±6.9歳	
診断時の年齢	75.8±8.8歳	診断からシャント術までは
シャント術施行時の年齢	76.1±6.9歳	すぐに行われている
現在の年齢	78.0±6.6歳	
診療科別の登録数(%)		
脳神経外科	949(76.5%)	
神経内科	210(16.9%)	
精神神経科	51(4.1%)	
内科（神経内科以外）	19(1.5%)	
合計	1245(100%)	
都道府県別登録数		
1東京	123(9.9%)	
2鹿児島	100(8.0%)	
3北海道	99(8.0%)	
4大阪府	91(7.3%)	
5福岡県	86(6.9%)	

未記載例を除いた1245名を対象とした

表【②シャント手術を治療として施行した症例】の患者数の推計

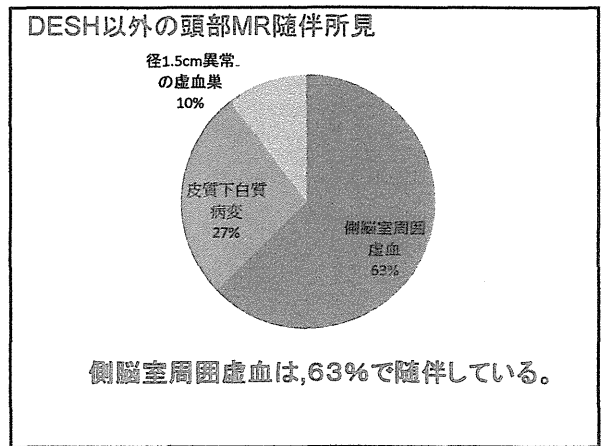
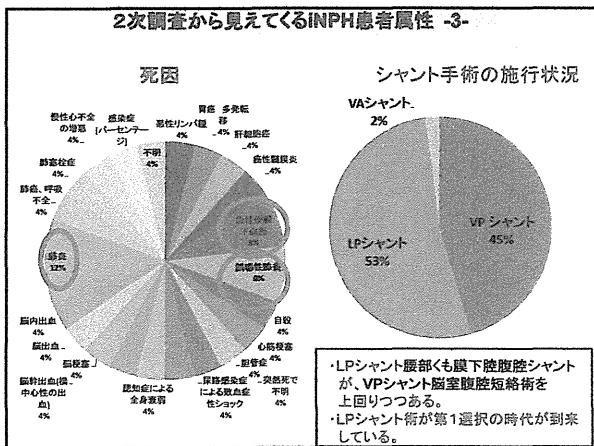
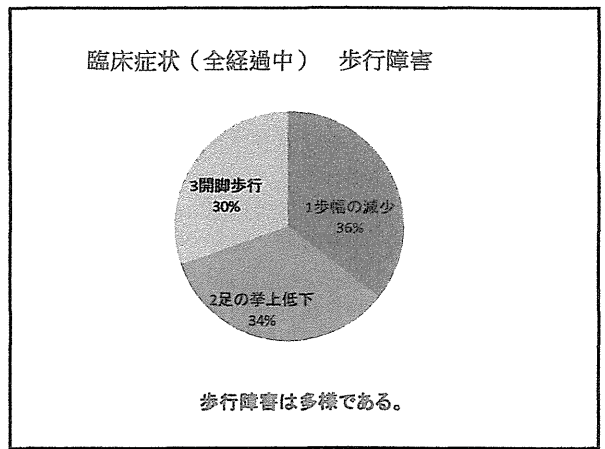
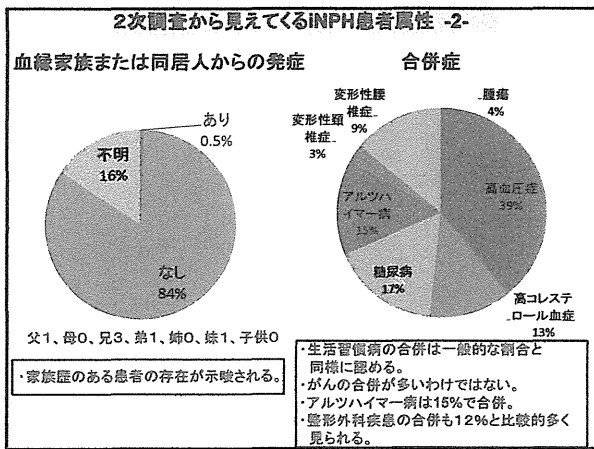
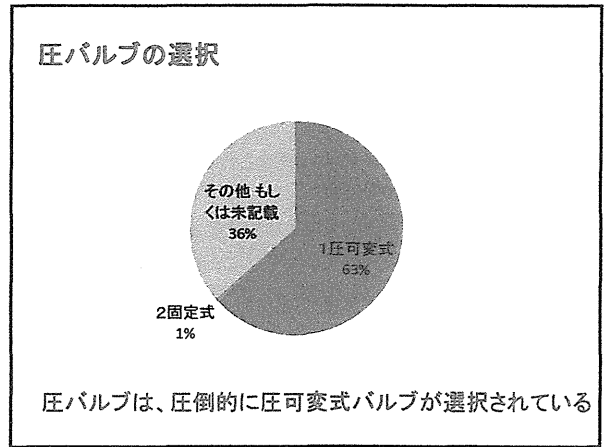
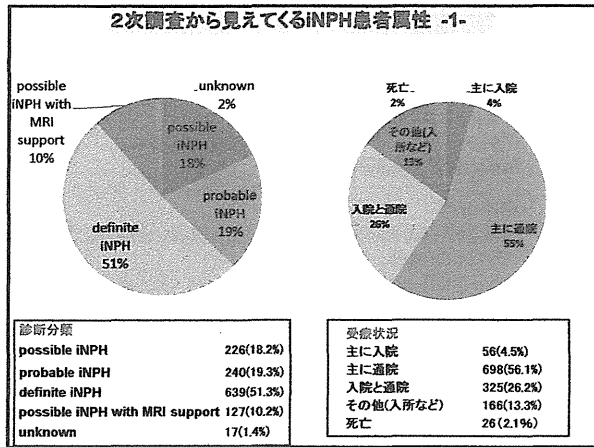
層	調査対象	重複・不適格を考慮しない			報告患者数
		調査総数	回収数	回収率	
大学病院	459	455	247	(54.3%)	376
500床以上	1,117	1111	456	(40.8%)	475
400~499床	916	747	296	(39.6%)	177
300~399床	1,689	700	299	(42.7%)	198
200~299床	2,083	431	170	(39.4%)	59
100~199床	4,300	458	194	(42.4%)	73
99床以下	3,477	270	106	(39.3%)	22
特別病院	48	48	36	(75.0%)	435
合計	14,089	4,220	1,804	(42.7%)	1,815

- ・大学病院、500床以上の病院、300床の病院、特別階層病院での症例数が多い
- ・どの階層の病院もシャント術経験を有する一ガイドラインにもとづく診療の普及
- ・約半数強(58.9%)のiNPH患者さんがシャント手術を受けている

初発症状

歩行障害	914(73.4%)
認知障害	469(37.7%)
排尿障害	247(19.8%)
歩行障害+認知障害+排尿障害	164(13.2%)
歩行障害+認知障害	95(7.6%)
歩行障害+排尿障害	43(3.5%)
認知障害+排尿障害	9(0.7%)
精神症状	30(2.4%)

歩行障害がメイン。
最初からtriasが揃うのは、13%に過ぎない



考察

・ノルウェーで、住民向けに行われたiNPH啓発キャンペーンにて、iNPH疑いで専門病院に紹介された患者を対象として行われた調査では、推定有病率を21.9/100,000と報告されている
(Acta Neurol Scand 2008)。

・今回得られた iNPHと診断された年間受療患者数に関して、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が多いことが推測される。



第二次調査の結果をふまえて、さらなる詳細な検討途中である。

全国調査から解ってきているKeyword

患者背景

診断時:76歳

definite iNPHが半数。

脳外科と神経内科で90%。精神神経科では4%。

肺炎と硬膜下血腫に注意。

臨床所見

生活習慣病の合併は一般的な割合と同様に認める。

ADは15%で合併。

整形外科疾患の合併も12%と比較的多く見られる。

画像所見

側脳室周囲虚血は60%強で合併する。

治療

LPシャント術が第1選択の時代がやってきている。

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推定受療患者数は、13,000名であった。

2次調査から見えてくるiNPH患者属性である診断分類、受療状況、家族歴、合併症、手術、死因などの情報もあわせ、本邦初のiNPH患者像の報告を予定している。

【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。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、この数字は、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。

全例把握が困難な難病疾患は、以前「今後の難病対策のあり方に関する研究班」でも検討したように、従来の本疫学調査手法での限界と有用性の双方に留意する必要がある。現在、二次調査のさらなる解析検討を行っており、臨床的特徴もさらに明らかにする予定である。

* 本研究は、厚生科学研補助金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」班(班長:新井一順大脳外科教授)の助成を受けて実施した。

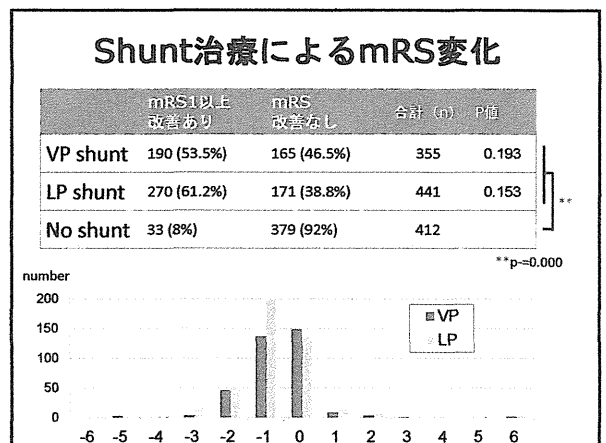
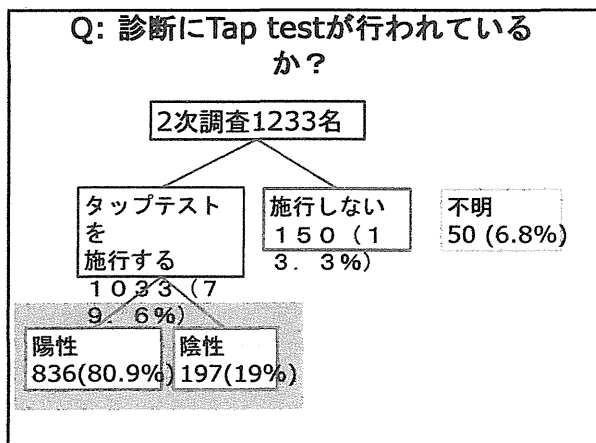
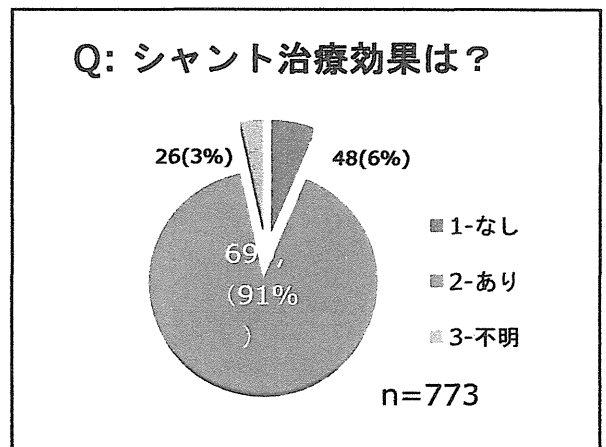
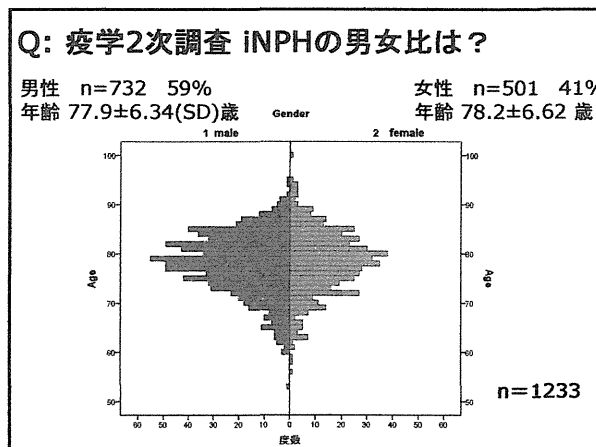
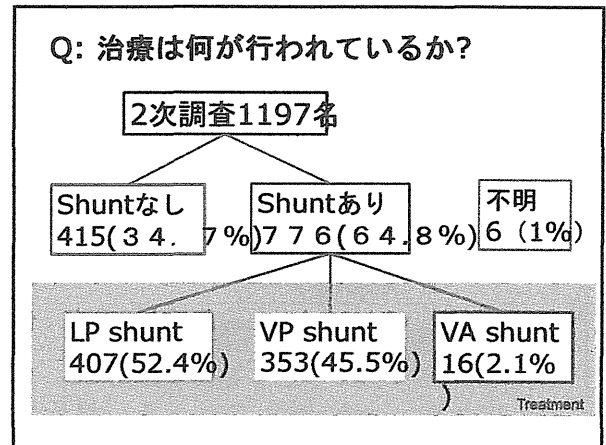
22. Nov. 2014

平成26年度
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究」班
会議

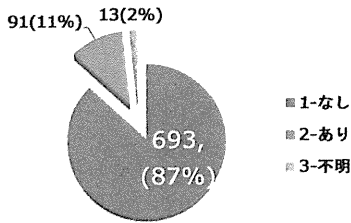
全国疫学調査によるiNPH治療解析

○中島円1、宮嶋雅一1、黒沢美智子2、栗山長門3、福島若葉4、廣田良夫4、
玉藤暁子5、森悦朗6、加藤丈夫7、酒江明志8、新井一1

1) 順天堂大学医学部 脳神経外科
2) 順天堂大学医学部 衛生学、
3) 京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学、
4) 大阪市立大学医学部 公衆衛生学、
5) 北海道大学医学部 予防医学講座公衆衛生学分野、
6) 東北大学医学部 高次機能障害学、
7) 山形大学医学部 内科学第三講座、
8) (株)メディサイエンスプランニング

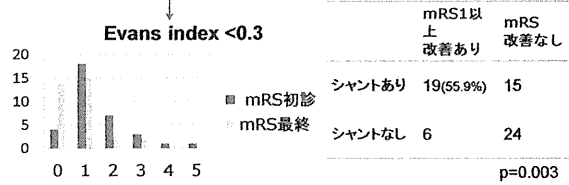
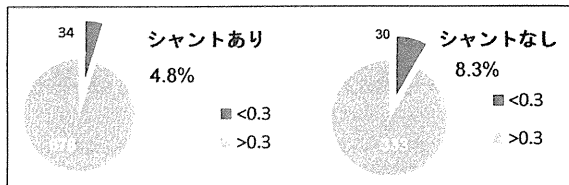


Q: Shunt手技による合併症は？



	合併症あり	合併症なし	
VP shunt	33 (9.6%)	308	N.S.
LP shunt	53 (12.9%)	332	

Q: 脳室拡大が少ない (EI<0.3) 症例に対する効果は？



シャント合併症 (VP vs LP)

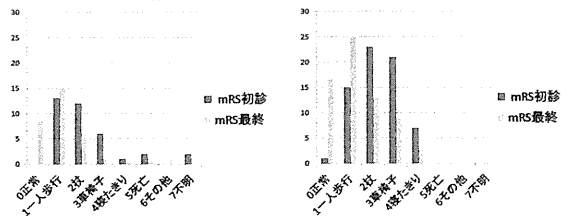
VP	(n)	(%)	LP	(n)	(%)
慢性硬膜下血腫・水腫 (急性硬膜下血腫1を含む)	12	35	低脳液圧症状・頭痛	13	23
感染	6	17	**シャント機能不全	13	23
*シャント機能不全	6	17	慢性硬膜下血腫	10	18
低脳液圧症状・頭痛	4	12	腰・下肢痛	9	16
脳内出血(高血圧性)	2	6	慢性硬膜下血腫	10	18
皮質下出血	1	3	感染	4	7
脳梗塞	1	3	皮質下出血	1	2
気胸	1	3	脳塞栓	1	2
腹壁ヘルニア	1	3	腹壁ヘルニア	1	2
			シリコンアレルギー	1	2
合計数34名	100%		肩の挙上困難	1	2
			けいれん	1	2

*シャント機能不全: 腹側チューブ逸脱
 **シャント機能不全: 腰椎側閉塞(8)、腹側(4)、アンダードリフト(2) 合計数55名

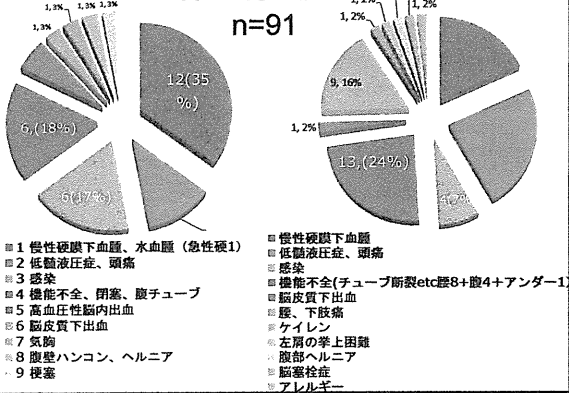
AD合併 (15%) にシャントは有効か？

	mRS1以上改善あり	mRS改善なし	合計
シャントあり	64	38	102
シャントなし	3	83	86
合計	67	121	188

アルツハイマー病 × VP vs LP p=0.000



VP vs LP n=91



頸椎変性症、腰椎変性症を有するシャント治療

Q: 治療法 (VP or LPシャント) に偏りはあるか？

変形性頸椎症合併 26名 VP14名, LP12名
 腰椎症合併 80名 VP47名, LP33名

N.S.

Q: シャント治療の効果は？

	頸椎症を合併		腰椎症を合併	
	mRS1以上改善あり	mRS改善なし	mRS1以上改善あり	mRS改善なし
シャントあり	15 (60%)	10	52 (60.5%)	34
シャントなし	1	10	4	31

p=0.000

疫学2次調査：iNPH治療サマリー

- およそ6割のiNPHに対し、シャント治療が行われていた。
- シャント治療効果は9割以上、6割でmRSで1以上の改善が得られていた。
- VPシャント、LPシャントの手技の違いで合併症の頻度に有意差は認められなかった。
- 脊椎変性症の有無でシャント手技に偏りがなかった。
- ADを合併していてもmRSの改善が認められていた。

Ver.12 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「特発性正常圧水頭症の病因・診断と治療に関する研究」(新井班)

分担研究課題「iNPHの発症に関連する因子と危険因子の同定」

「INPHの危険因子としての神経変性疾患」
(1)進行性核上性麻痺

平成26年11月22日(土曜)
於順天堂大学10号館(2F)

分担研究者 湯浅龍彦1)

研究協力者 澤浦宏明2)、大宮貴明1)、森 朋子1)
鎌ヶ谷総合病院 1)難病脳内科、2)脳神経外科

<目的>

NPH+CNDの意義を明らかにする

方法

- (1)NPHとPSPの併存する家族例
- (2)PSP症例におけるNPH画像の合併頻度
- (3)VP-シャント術終了後の症例にてPSP的な画像所見の合併頻度 (以上、平成26年度)
- (4)NCNDの頻度、危険因子としての意義を明らかにする(平成27年度~28年度)。

はじめに

INPHに併存する神経変性疾患
NPH and Co-morbid Neurologic disease (NCND)

過去に報告されたNCND

- Alzheimer病——NPHの4割にアルツハイマー病変 (Bech-Azeddinら: JNNP2007)
- PSP——NPHの3割にPSP(横浜市大)
- パーキンソン病——MIBG-心筋シンチ陽性例の存在
- Huntington病——遺伝子診断例 (岩村晃秀, 西宮仁, 湯浅龍彦2005)
- MSA——MSAの9.5%にDESH(和泉)

(結果—1)NPHとPSPが合併した兄妹例
PSPが先かNPHが先か

症例-1(OW)80歳女性

主訴:歩行障害(小歩)、物忘れ
現病歴:平成23年ごろ小歩症
平成25年3月起床時に急に足が前に出なくなり救急要請。搬送先でパーキンソン病といわれて当科を紹介された。
既往歴:脊椎圧迫骨折(3か所)
現症:眼球運動上転障害(++)、上肢と頸部に固縮なく、右手に固縮微候(+)
筋力並びにDTR正常。片足立ち不能、歩行は小歩、wide basic,遅い。
家族歴:兄弟5名、兄7-8年前からPSPと診断
母87歳:父(40代ごろ)に逝去

症例-2(OJ)兄72歳(当時)

主訴:歩行障害
現病歴:
・平成14年動作緩慢、手振頻。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バネ開始。5月頃より尿失禁、同年8月歩行障害の悪化。9月CSF tap-test:明らかな改善(-)、その後歩行障害は緩徐進行性。
・平成16年4月頃から臥床状態。
まとめ:歩行障害、姿勢反射障害は顕著。両脳を支えてやっと立位~数歩の歩行。すくみ足著明。固縮は四肢-体幹にみられるが程度は軽い。排尿障害のため尿カテーテル留置。
脳MRIではPSPが最も疑われる
(都立府中病院 小出先生より提供)

NPHに併存する神経変性疾患
NPH Co-morbid Neurologic disease (NCND)

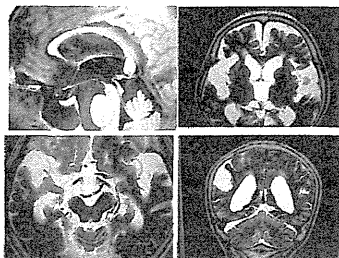
NCND:2方向性の意義

- I) INPHに併存する神経変性疾患として
Etiology、或いはRisk factor
- II) 神経変性疾患に合併するiNPH;
治療可能な運動症状として
治療可能な認知症・精神症状として

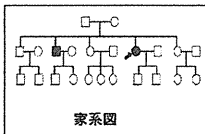
家族性PSP/NPH(画像)

☆

症例-1(OW)



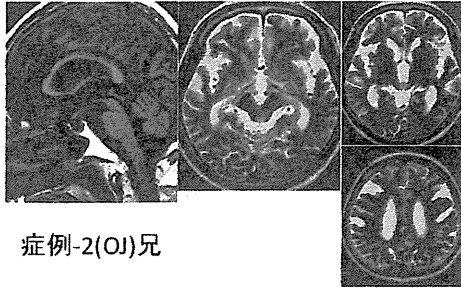
家系図



第3脳室拡大、側脳室拡大、Sylvius裂開大、高位円蓋所見(+)
白質病変(-)
中脳被蓋部の後退所見、ハンギンバードサイン(+)
⇒ 画像からはPSP

VPS前

家族性PSP/NPH(画像)



症例-2(O)兄

考察

家族性PSPがprimaryの場合

- PSPの負因に乗っかって2次性にiNPHを形成
- iNPHの危険因子の一つにPSPがある

(1) iNPHとCBD;

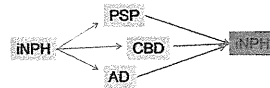
- (a) CBD3症例(和歌山医大)
- (b) 家族性CBD(2例)(大牟田)

家族性iNPHがprimaryの場合

- 水圧アンバランスを負因としてPSP的画像を形成したもの;
- PSP的画像のetiologyにNPHがある

(2) Queen Square Brain BankでiNPHの4例中: 1例がPD, 3例にPSP (J Neurol, 2013, 280(4):1009-13)

- (3) PSP3例にシャント術=>歩行、認知、尿失禁に効果、眼症状と錐体外路症状不変(Morariu1979)



本家系の背景は何がprimaryか?

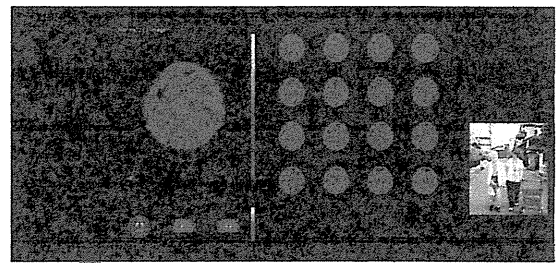
家族性PSP/NPH (タップテストとVPSの効果)

症例-1(OW) タップテストとVPSの経過

前値(1)	(1) 9m TUG=22.26; 20.21; 22.20秒 (2) 1分間歩行=15m
前値(2)	(1) 9mTUG=26.92; 25.72; 24.25秒 (2) 1分間歩行=17m
タップ後(1)翌日	(1) 9mTUG=16.73; 15.79; 15.59秒(片手引込) (2) 1分間歩行=27m
タップ後(2)8日目	(1) 9mTUG=19.66; 19.42; 18.76秒(片手引込) (2) 1分間歩行=21m
H26.1.12 V-Front術施行 H26.8.26	(1) 9mTUG=14.97; 15.51; 14.75秒 (2) 1分間歩行=24m



DatScan: Normalized scan



SBR Balt :R=0.00;L0.73(AVR=0.37) AL=200.6%

PSP primary and NPH secondary !

家族性PSPと家族性NPH

家族性PSP

- QA Rojo, et al. Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. Brain 1999;122:1233-45
- QDavid NJ, et al. Further observations in progressive supranuclear palsy. Neurology 1968; 18: 349-56.
- QMata M, Dorovini-Zis K et al. New form of familial Parkinson-dementia syndrome: clinical and pathologic findings. Neurology 1983; 33: 1439-43.
- QObara S, Kondo K, et al. Progressive supranuclear palsy-like syndrome in two siblings of a consanguineous marriage. Neurology 1992; 42: 1009-14.
- QBrown J, Lantos Pet al. Familial progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 473-6
- mutations in the MAPT gene
- microtubule-associated protein tau
- FTDP-17
- PSP
- polymorphism of H1 haplotype

Baloz M, Ljavan I, et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. Hum Mol Genet. 1999; 8(4):711-5.

家族性NPH

- QPortanov RK, et al. Familial occurrence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Arch Neurol. 1984; 41: 335-7.
- QYakushiji Y, Kawamura T, Kato. Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH. J Neurol Sci. 2011 15;308(1-2):149-51
- QCusimano MD¹, et al. Normal-pressure hydrocephalus: is there a genetic predisposition? Can J Neurol Sci. 2011;38:274-81.
- QMcGirr A¹, Cusimano MD. Familial aggregation of idiopathic normal pressure hydrocephalus: novel familial case and a family study of the NPH triad in an INPH patient cohort. J Neurol Sci. 2012; 321(1-2):82-8.
- INPH関連遺伝子-SFMBT1遺伝子 (Kato)



(結果-2) PSP症例中のNPH的画像の頻度

- PSPの53症例にて;
- 高位円蓋部脳溝狭小化所見は8例(15.1%),
- 脳溝の局所的拡大を5例(9.4%)

(西宮仁, 岩村晃秀, 湯浅龍彦 2005)

PSP 診断 25例PSP中のNPH : 3例 (発現頻度 : 12.0%)

(結果-3) iNPH(VP-シャント施行) 症例中のPSP的画像所見の頻度

V-P Shunt例 iNPH30例中PSP診断2例
(合併頻度：6.0%)

NPHの32%にPSPを合併(横浜医大)

登録の進め方

iNPHの登録

- DESH
- 局所溜まり所見

ADの登録

NINCDS-ADRDA診断基準

PD/DLB登録

第3回DLB国際ワークショップ基準

MIBG-心筋シンチ

PSP/CBD登録(DaTscan+)

NINDS-SPSP

VPS既往例でのPSP所見

(1) Hamming bird sign

(1-1) 中脳萎縮と

(1-2) 後退兆候、

(2) 第3脳室拡大

(3) 補助診断(DaTscanの基底核所見)



まとめ

- (1) 家族性PSPIにNPHを合併した2症例を報告。
- (2) VPSにて運動症状は改善した。眼症状は不変であった。
- (3) DaTscanはNPHにPSPの合併が疑われる時の診断に有用である。
- (4) PSP症例中のNPHの頻度は12~15%;
- (5) iNPH中のPSP合併頻度は6.0%



今後の課題

- NPH例における併存神経変性疾患CNDの頻度の算定
- CND例におけるNPHの合併頻度の算定

Co-morbid Neurologic disease

方法

- iNPH例の蒐集(登録)(既手術例から)
=>各CND例の抽出(それぞれ診断基準)
- 各CND例の登録(診断基準の提示)例の中から、
=>iNPH例の合併頻度算定



頭部MRIにてiNPHの特徴を有するが、iNPHの症状(歩行障害、認知障害、排尿障害)が明らかでない無症候性の脳室拡大を有する例(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI: AVIM)の全国疫学調査 中間報告

○公平学 高田毅夫 加藤丈夫 (山形大学医学部 内科学第三講座)
 尾山行博 (京都府立医科大学医学部 形成外科医療科学)
 宮崎隆一 中島剛 新井一 (熊本大学医学部 脳神経外科)
 恵比寿梨子 (福天医科大学医学部 脳科学)
 植田若菜 柳田良夫 (大阪府立大学医学部 公衆衛生学)
 五藤祐子 (北海道大学医学部 予防医学講座公衆衛生学分科)
 北原剛 (東北大学医学部 高度脳神経学)
 (中栗良由美 矢野輝重) 津留明彦 (株)メディアサイエンスフロンティア) 敬称略

方法

①

●平成25年1月～2月：特異性正常圧水頭症(iNPH)の全国疫学調査 (一次調査)

②

●一次調査で脳MRIでiNPHの特徴を有する無症候性脳室拡大の症例を有すると回答いただいた施設に対し本調査を行った (二次調査)。

背景

- ・地域の高齢者を対象とした脳MRI検診で、iNPHに特徴的な脳MRI所見を呈するが神経症状を認めない高齢者がいることが見出され、これを**AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)**と呼んだ*。
- ・AVIMはiNPHの重要なリスクファクターあるいは前臨床段階と考えられている。
- ・しかし、AVIMの危険因子および将来iNPHに進展する頻度は現在明らかになっておらず、その自然経過については検討が必要である。

*Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI in the elderly: A prospective study in a Japanese population. J Neurol Sci. 2009 Feb;277(1-2):54-7.

一次調査調査対象

●調査対象患者：過去1年間 (2012年1月1日から2012年12月31日まで)の全該当疾患患者 (入院・外来、新規・再来のすべて)。

●対象診療科 (選択は、専門家を抱える臨床科が主に担当)：「脳神経外科」「神経内科」「精神科」「内科」

●調査機関の選定

- ・大学医学部 (医科大学) 附属病院 <抽出率100%>
- ・一般病院 500床以上の一般病院 <抽出率100%>
- 400～499床の一般病院 <抽出率80%>
- 300～399床の一般病院 <抽出率40%>
- 200～299床の一般病院 <抽出率20%>
- 100～199床の一般病院 <抽出率10%>
- 99床以下の一般病院 <抽出率5%>

・特別協賛病院 (47施設)

- ・ISR2のアンケート結果において10症例以上症例のある施設。
- ・ISR2のアンケート結果において1症例～9症例のある施設かつINPH学会の会員名簿に登録している方の所属施設。
- ・新ガイドラインメンバーがおられる施設。
- ・大病院、500床以上の病院以外の施設。

目的

・本研究では多施設共同研究を行い、多くのAVIMを登録し追跡調査を行い、iNPHに特徴的な症状(認知症・歩行障害・排尿障害)が出現するか否か検討し、これに並行してAVIMの脳MRIの経時的変化や危険因子の解析も行うことで予防的観点からの意義を明確にすることを目的とする。

・今回は、追跡調査開始時点における分布、各因子の頻度について報告する。

アンケート項目および集計方法

1. 登録基準

- ①他覚的な認知障害がない：iNPHGS (grade: 0・1) MMSEの得点
- ②他覚的な歩行障害がない：iNPHGS (grade: 0・1) 3m Up & Go Test
- ③尿失禁がない：iNPHGS (grade: 0・1) (頻尿、尿意切迫の有無)
- 上記以外の神経症状：無関心・不安・暴動・振戦・その他の有無

・Evans index

・シルビウス裂、または脳底槽の開大の有無

2. 登録例の情報：

- ・年齢、性別、生年月日
- ・居住都道府県、教育歴、職業
- ・脳MRI検査を受けた理由
- ・現在の疾患、頭部外傷歴、二次性水頭症の原因となる疾患の有無
- ・副鼻腔炎歴
- ・うつや不安神経症などの精神疾患の有無
- ・その他の既往疾患の有無
- ・水頭症の家族歴の有無
- ・神経疾患の家族歴の有無

アンケート項目および集計方法

生活習慣

- 現在の喫煙、過去の喫煙習慣の有無
- 飲酒歴の有無
- 運動習慣の有無

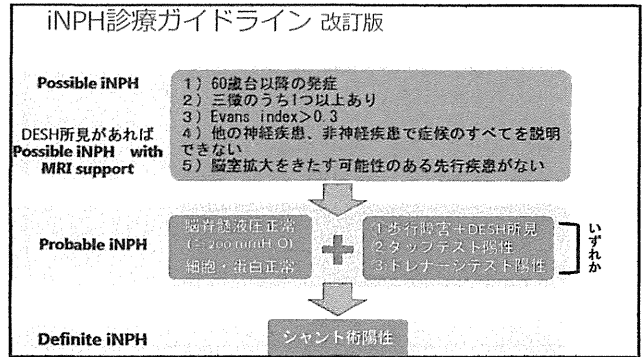
健康状態

- 身長、体重
- ①血圧 (収縮期、拡張期)、高血圧の治療の有無
- ②血糖値、HbA1c、糖尿病の治療の有無
- 75gOGTT実施の場合：(前値; 30分値; 60分値; 90分値; 120分値)
- ③脂質 (TC; TG; LDLc; HDLc) 脂質異常症 (高脂血症) の治療の有無

画像・検査所見

- ①頭部MRI異常 (脳室拡大以外) (虚血性・白質病変・その他の有無)
- ②脊髄MRI異常 (頸椎病変・腰椎病変・その他の有無)
- ③脳血流シンチ (血流低下：前頭葉・脳梁周囲・シルビウス裂・その他の有無)
- ④髄液検査 (髄液圧、細胞数、蛋白)
- ⑤タッグテスト (実施の場合、効果の有無)

現在の通院の有無
歩行、認知、排尿障害の出現 (2014年現在) の有無



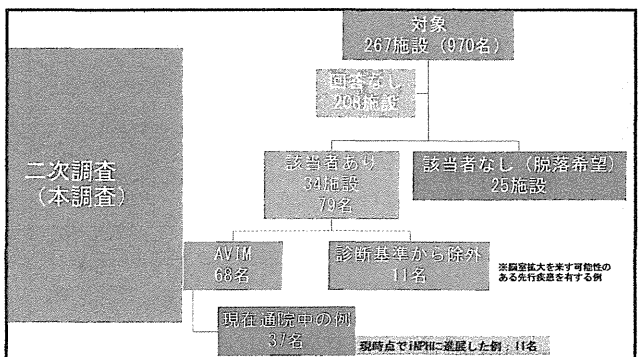
アンケート項目および集計方法

- 高血圧症**
 - 収縮期血圧 140 mmHg以上 or 拡張期 90 mmHg以上 or 高血圧症治療
- 脂質異常症**
 - LDL-C 140mg/dl以上 or HDL-C 40mg/dl 未満 or 脂質異常症治療
- 糖尿病**
 - 血糖値とHbA1cともに糖尿病型 or 糖尿病治療
 - 血糖値：空腹時 ≥ 126 mg/dl, OGTT 2hr ≥ 200 mg/dl, 随時 ≥ 200 mg/dl のいずれか
 - HbA1c (NGSP) : $\geq 6.5\%$
- 喫煙**
 - 過去もしくは現在に喫煙歴有

結果

iNPH Grading Scale

重症度	歩行障害	認知障害	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき、歩行障害の自覚のみ	注意・記憶障害の自覚のみ	頻尿、または尿意切迫
2	歩行障害を認めるが、補助器具 (杖、手すり、歩行器) なして自立歩行可能	注意・記憶障害を認めるが、時間・場所の見当識は良好	ときおりの尿失禁 (1~3回/週以上)
3	補助器具や介助がなければ歩行不能	時間・場所の見当識障害を認める	頻回の尿失禁 (1回/日以上)
4	歩行不能	状況に対する見当識は全くない、または意味ある会話が成立しない	膀胱機能のコントロールほとんどまたは全く不可能



集計結果(1)

- ・性別 男性 37人 女性 31人
- ・年齢 平均 74.47歳 (53~88歳、中央値76)
- ・BMI 平均 23.42 (16.23~37.75)

集計結果(4)
随伴症・合併症

- ・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%)
 - ・収縮期血圧 (45人) 平均 134 mmHg (96-175)
 - ・拡張期血圧 (45人) 平均 75.7 mmHg (34-126)
- ・糖尿病： 10/49(20.4%)
 - ・HbA1c(NGSP) (19人) 平均 6.68%(5.25-11.37)
- ・脂質異常症： 11/24(45.8%)
 - ・TC (17人) 平均 176.88 mg/dl(143-234)
 - ・LDL-C (21人) 平均 105.33 mg/dl (53-162)
 - ・HDL-C (19人) 平均 54.82 mg/dl (24-78)

集計結果(2)

・INPH GS

	0点	1点	未回答
Cognitive	37	29	2
Gait	35	31	2
Urinary	44	14	10

- ・精神症状/疾患： 7/67(10.4%)
 - ・心身症、うつ病、不安、無関心、全般性機能低下、脱抑制各1名 不明 1名

・排尿障害

	有	無	未回答
頻尿	11	32	25
尿意切迫	4	31	33

集計結果(4)
随伴症・合併症

- ・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%)
 - ・収縮期血圧 (45人) 平均 134 mmHg (96-175)
 - ・拡張期血圧 (45人) 平均 75.7 mmHg (34-126)
- ・糖尿病： 10/49(20.4%)
 - ・HbA1c(NGSP) (19人) 平均 6.68%(5.25-11.37)
- ・脂質異常症： 11/24(45.8%)
 - ・TC (17人) 平均 176.88 mg/dl(143-234)
 - ・LDL-C (21人) 平均 105.33 mg/dl (53-162)
 - ・HDL-C (19人) 平均 54.82 mg/dl (24-78)

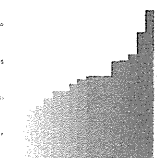
集計結果(3)
画像

- ・Evans index： 平均0.35 (分布0.3-0.51)
- (該当者数/回答者数)
- ・シルビウス裂または脳底槽の開大： 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%)

集計結果(5)
髄液検査

- ・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%)
- ・2014年現在 iNPHに進展 (iNPHGS >2)： 11/37(29.7%)

	平均	中央値	最小	最大	総数
総蛋白 (mg/dl)	12.95	12.8	7.0	22.0	16
総蛋白 (g/dl)	1.463	1.00	0	6	18
タンパク (mg/dl)	38	38.5	19	62	18



NPHの分類におけるDESHの位置

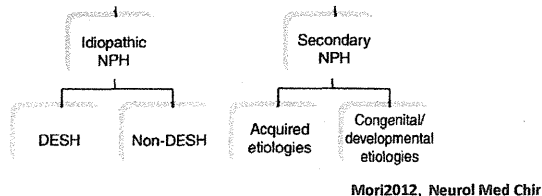
東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学
 成田渉, 石原哲郎, 馬場徹, 飯塚統,
 西尾慶之, 松田実,
 森悦朗

方法

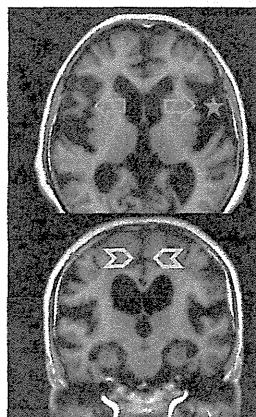
対象
 患者 iNPHが疑われ(先行要因不明), 当科入院した216名
 期間 2006年1月-2014年7月(8年6ヶ月間)
 診断
 iNPH: ガイドラインに基づく.
 sNPH: 経過, 通常の検査所見, 追加検査から診断
 ※追加検査(必要に応じ施行)
 (造影MRI, CISS, phase contrast,
 time-SLIP, 脊髄MRI, RI脳槽造影, 体幹CT)
 画像所見 DESH consensus meeting 判定基準案
 データの分析
 両水頭症でのDESHの割合調査
 sNPHで特徴的な画像所見の探索

背景

- 正常圧水頭症(NPH)は原因の有無により, 特発性(iNPH)と二次性(sNPH)に分類される
- iNPHはDESHとnon-DESHに分類されるが, sNPHでの形態学的変化(DESHなど)については十分に整理されていない



DESH 判定基準



脳室拡大
 a (+) and Evans index [EI] > 0.3
 b (+) and EI < 0.3, c (-)
 高位円蓋部・内側面くも膜下腔 [HC]
 a 狭小化 [→←]
 b 狭小化(-), 拡大(-) [equivocal]
 c 拡大(+) [←→]
 シルビウス裂[SF]
 a [←→], b [equivocal]
 c [→←]
 classification
 1) a, a, a **DESH,**
 2) a, a and b **incomplete DESH**
 3) others **non-DESH**

目的

- DESHはiNPHに特異的な画像所見かの確認
- sNPHでの特徴的な画像所見の探索

NPHの内訳

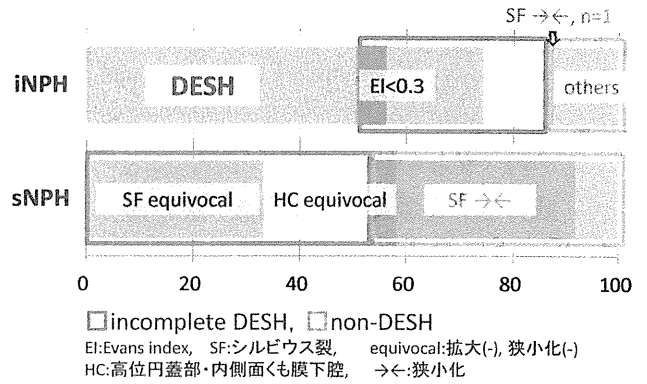
	iNPH	sNPH
n	192	24
Sex (M/F)	110/82	13/11
Age [yrs]	76.6 (60-91)	69.2 (53-85)
Duration [yrs]	3.6	3.6
Evans Index	0.34	0.38

sNPH (n=24) の内訳

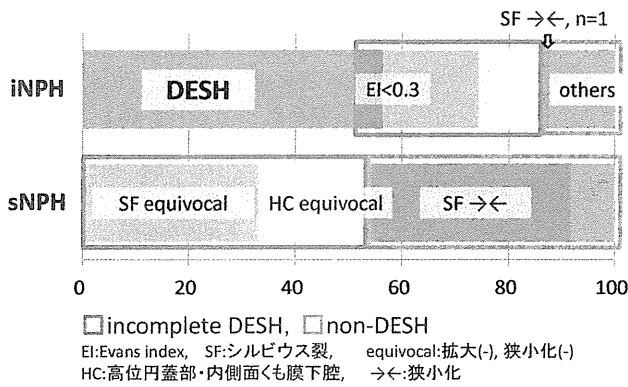
	Develop	tumor	ICH	TBI	meningitis
n	12	6	3	2	1*
%	50.0	25.0	12.5	8.3	4.2
Age[yr]	66.1 (53-74)	66.2 (60-73)	71.7 (68-74)	77.5 (70,85)	83.0
Duration[yr]	3.3	2.1	4.8	4.0	1.5
Evans Index	0.40	0.35	0.37	0.36	0.40

Develop; developmental (aqueductal stenosis, Blakes' pouch cyst, prepontine cisternal trapping ;PCIT)
tumor; acoustic neurinoma, spinal schwannoma, MEN-1 (pituitary adenoma), neurofibroma type 1(NF-1)
***meningitis;** meningeal carcinomatosis(lung cancer)

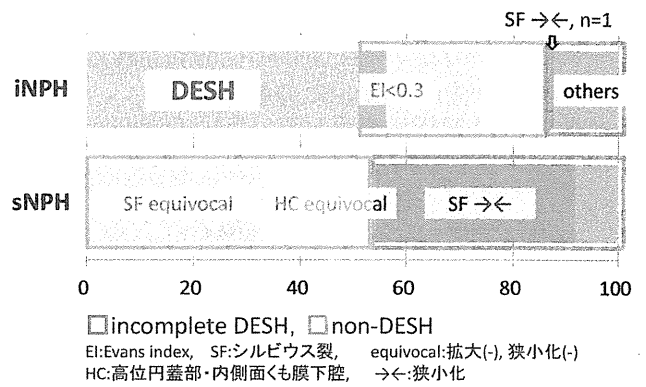
DESH (iNPH only, n=98)



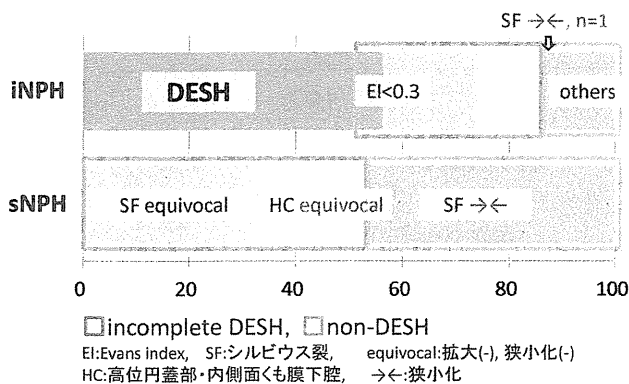
DESH (iNPH only, n=98)



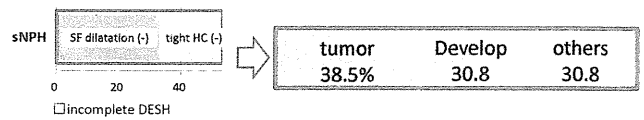
DESH (iNPH only, n=98)



DESH (iNPH only, n=98)

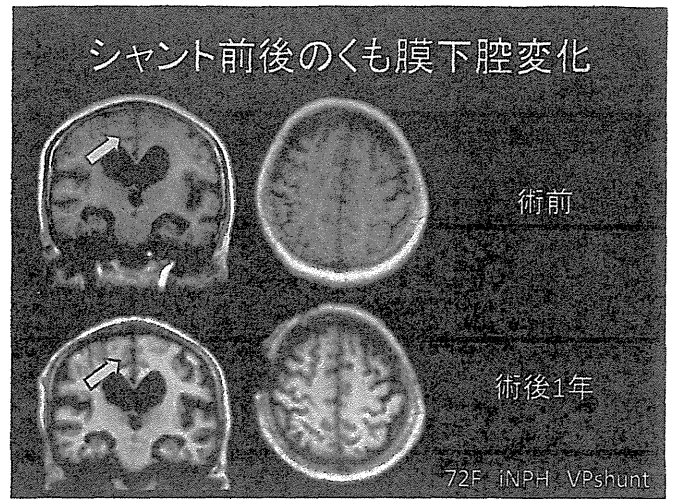
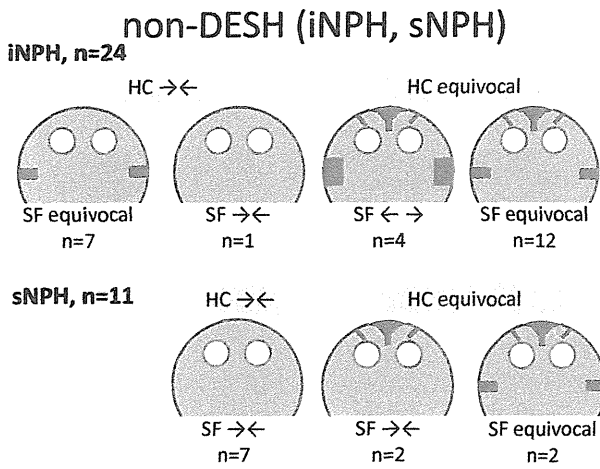


incomplete DESH (sNPH, n=13)



	tumor	Develop	others	iNPH
n	5	4	4	69
Age[yr]	65.0	71.5	75.0	77.4
Duration[yr]	2.0	2.7	3.7	3.6
Evans Index	0.35	0.40	0.37	0.34

tumor; acoustic neurinoma, spinal schwannoma, MEN-1 (pituitary adenoma), neurofibroma type 1(NF-1)
Develop; prepontine cisternal trapping ;PCIT(n=3), aqueductal stenosis
others; ICH(n=2),TBI, meningeal carcinomatosis (lung cancer)



NPHと画像所見

iNPH

- DESH: 51.0%, sNPHではみられず
- incomplete DESH: 36%, sNPHにもみられた

sNPH

- incomplete DESHの形態変化はiNPHと同様だが、発症年齢が若く、罹病期間が短い傾向
- シルビウス裂狭小化: 37.5% (iNPHでは3.6%)
 - ✓ DESHならiNPH, それ以外はsNPHを疑う
 - ✓ 年齢・罹病期間, シルビウス裂狭小化に注意

DESHおよび判定基準の位置

診断

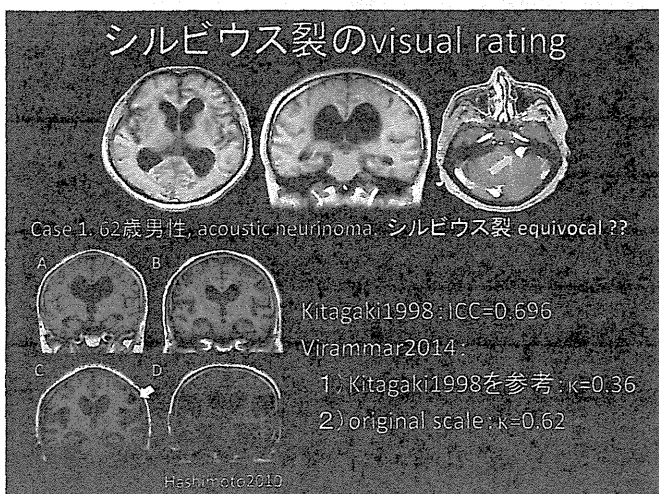
- iNPHに特異的
- 構成項目[シルビウス裂]はsNPHを示唆する

評価

- 術後反応性
- 画像上の進行度・重症度の表現可能性

課題

- 所見によっては検者間信頼性の低下が危惧
- DESH普及と平行して各項目の判断基準が必要



結語

- DESHはiNPHに特徴的な所見である
- シルビウス裂の狭小化はsNPHを示唆する
- DESHと各項目は診断の重要な位置を占め、重症度評価等への適用の余地があるが、精度向上のために各項目の整理を行うことが今後の課題

INPHの重症度評価：現状と問題点

音羽病院 正常圧水頭症センター
石川正樹、山田茂樹

自立度の評価(1)

修正ランキンスケール		Stein-Langfitt分類	
1	内容	1	内容
1	正常	0	症状なし、住居可能
2	症状あり、障害なし	1	軽度症状で、自宅では自立可能
3	軽度障害	2	自宅でもなんらかの見守りが必要
4	中等度障害	3	かなせの自立はあるが、介護が必要
5	比較的高度障害	4	自立不可
6	高度障害		
7	死亡		

INPH：重症度評価の目的

- 患者：日常生活動作症状の重症度と治療後の改善度
- 介護者：介護負担の軽減
- 社会保障：経費削減

自立度の評価(2)

FIM(functional impairment measure)		自立度	
項目	内容	自立	介護
セルフケア (5項目)	7	完全自立	
	6	軽度自立	
	5	監督	介護なし
	4	最小介護(患者自身で75%以上)	介護あり
	3	中等度介護(患者自身で50%以上)	
	2	最大介護(患者自身で25%未満)	完全介護
構想 (2項目)	7	完全自立	
	6	軽度自立	
	5	監督	介護なし
移動 (3項目)	7	完全自立	
	6	軽度自立	
	5	監督	介護なし

■ 介護負担度を評価
 ■ 信頼性と妥当性が高い
 ■ 広く普及
 ■ 運動と認知両面を評価
 ■ 評価項目が多く、評価に時間がかかる

INPH評価法

- A. General activity:
 - modified Rankin scale (mRS)
 - Barthel index (BI)
 - Functional independence measure (FIM)
 - Stein-Langfitt scale
- B. NPH symptomatology
 - Quantitative assessment
 - Timed up and go test (TUG) (sec, steps)
 - 10 meter straight walk (sec, steps)
 - Minimental state examination (MMSE)
 - Frontal assessment battery (FAB)
 - Trail-making test
 - Categorical assessment
 - Black scale
 - Krauss scale
 - iNPH grading scale (Kubo)
 - Kiefer scale
 - Hellström scale
- C. Caregiver burden
 - Zarit caregiver burden scale
 - D. Quality of life
 - SF-36
 - EuroQoL-5D

INPHの重症度：症状など

- 三徴候: Black 分類, INPH重症度分類 (Kubo)
- 平衡機能: Hellström 分類
- 頭痛: Kiefer分類
- 介護負担: Zarit caregiver burden index
- QOL: SF-36, Euro-QoL