

2015/0042A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

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

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

平成 28 年(2016)年 3 月

研究代表者 新井 一

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、佐々木）

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

佐々木 真理

特発性正常圧水頭症のシャント反応性を予測する画像所見

森 悦朗

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）

多施設での髄液バイオマーカー検証

新井 一

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究

橋本 康弘

3. ガイドライン改訂版の臨床的意義の検証（喜多、伊達、松前）

改訂ガイドラインの検証

伊達 勲

4. iNPH の発症に関連する因子と危険因子の同定（栗山、澤浦）

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

栗山 長門

髄液排出路の 1 つと考えられる頸静脈系における還流障害と特発性正常圧水頭症の関連についての研究

澤浦 宏明

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、数井)-AVIM

AVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)から iNPH への
進展予測因子の検討:全国調査の結果から

加藤 丈夫

6. 新たな重症度分類の作成(石川、森)

iNPH における重症度評価の評価者間一致性の検討

石川 正恒

III. 資料

班会議プログラム

班会議スライド

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

橋本 康弘 福島県立医科大学医学部生化学講座
松前 光紀 東海大学医学部脳神経外科
森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

研究協力者

石原 哲郎 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学
鐘本 英輝 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
亀田 雅博 岡山大学大学院脳神経外科学
黒澤 美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
末廣 聖 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
高橋 賛美 山形大学医学部第三内科
中島 円 順天堂大学医学部脳神経外科
成田 渉 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学
宮嶋 雅一 順天堂大学医学部脳神経外科
山田 茂樹 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター
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
吉山 顕次 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

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標に以下の研究を行った。

研究方法と結果

以下の6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)

1) 初年度に iNPH オンライン自動 CSF 容積解析環境を構築した。本年度は 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とともに、高精度 iNPH 画像統計解析をクラウドサービス化し、平易なオンライン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。2) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は特徴的な画像所見 DESH によって診断が容易となった。しかしシャント反応性を予測する画像所見については十分な検討が行われておらず、これを明らかにする目的で調査を行った。その結果、シャント反応性と関連を認めた画像所見は高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大、脳梁角の急峻化であった。それらのうち、高位円蓋部の狭小化が最もシャント反応性を予測する画像所見と考えられた。

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))

本年度は2施設の254人の髄液検体を用いて、髄液バイオマーカー(tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau), soluble amyloid precursor protein α (sAPP α), leucine-rich α 2-glycoprotein (LRG), α 2,6-sialylated transferrin (Tf1;血液型, Tf2;髄液型)を測定し、シャント術有効例を予測し得るかを検証した。その結果、Tf2/Tf1 はシャント術有効例を予測し得る髄液バイオマーカーと考えられた。上記の Tf 糖鎖アイソフォームの測定は、ウェスタンブロット法により行われた。この方法は、時間と

手間がかかることから、糖鎖結合分子である lectin が抗原上の糖鎖に結合すると抗原-抗体反応が抑制されることを利用し、オートアナライザー法による髄液中の Tf 糖鎖アイソフォームの迅速測定法を新たに開発した。

3. 改訂版ガイドラインの検証(伊達、喜多、松前)

iNPH に対するシャント術の医療経済効果について、医療費と介護費を合わせた治療費を以下の仮定に基づき試算した。1) 手術群においては、術後1年以内に10%の確率でシャント再建が必要、2) シャント術後すみやかに術後1年の mRS のレベルまで改善する、3) 手術をせずに1年間経過をみた場合、最低でも10%において翌年の mRS は1増悪する、また、手術群においても術後2年目は10%において mRS が1増悪する、4) mRS それぞれに効用値を割り当て quality adjusted life year (QALY), incremental cost effective ratio (ICER)を計算した。シャント術後2年までの ICER は、シャント手術をした場合の自立度の改善がもたらす介護費削減効果に加え、手術をしない場合の介護費増加効果が加わり、総治療費の積算が黒字化するため、マイナスとなる。これは Laupacis らが提案する新技術導入や適正利用に関する基準にあてはめると、確固たる根拠を持つことになり、iNPH に対するシャント術の導入が推奨されることが判明した。

4. 全国疫学調査の解析(栗山、新井、森、加藤)

全国疫学調査の解析の結果、iNPH は、70 歳

代が発症ピークであること、初発症状は、男性で歩行障害、女性で認知障害が多いこと、併存疾患は、男性で高血圧症、女性で糖尿病が多いことが明らかとなった。年間推定受療者などの疫学情報、性別や、診断レベル別の分類による臨床的特徴などが明らかになったことより、今後、本疫学調査の結果を考慮した総合的な治療戦略が可能になると期待される。

5. AVIM の追跡調査(加藤、新井)

AVIM から iNPH への進展予測因子は不明である。これらを明らかにするため、全国 AVIM 疫学調査開始時点および2年後における基本的臨床パラメーターを用いて検討した。疫学調査開始時点の頭部 MRI 所見、脊髄 MRI 所見、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、iNPH-GS、等を解析した結果、疫学調査開始時点から2年間に34%が iNPH に進展した。他覚的に無症候の段階であっても、自覚症状がある場合は、数年後に iNPH に進展する危険性があることが明らかになった。

6. 重症度分類の改訂(石川、数井、澤浦)

1)現在の iNPH 重症度分類(iNPHGS),Modified Rankin Scale(mRS),機能的自立度評価法(FIM)について医師と療法士との評価の違いについて検討した。その結果、両者の判断には大きな違いがあることが明らかになった。両者の判断の違いを留意しつつ、Inter-rater difference の少ない評価法の開発が必要であり、それには、定性評価には限界があり、定量的評価を重症度分類に取り入れる必要があると考えら

れる。2)定量的評価法を取り入れた欧州の iNPH 重症度分類を試用した。煩雑な心理検査を必要とすることから、簡便性に問題があることが明らかになった。定量的のある簡便な重症度分類の作成を開始した。

考察

高精度 iNPH 画像統計解析をクラウドサービス化し、平易なオンライン解析環境を実現した。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。シャント反応性と関連を認めた画像所見として、高位円蓋部の狭小化が抽出された。高位円蓋部の狭小化は診断精度を高めることに加えて、脳萎縮でも認められる脳室拡大やシルビウス裂の開大とは異なった方向性を持つ形態変化であるため、併存症となりうる神経変性疾患の影響が少ないことを形態面から反映し、良好なシャント反応性に寄与していることが推測された。多施設の髄液検体の検討により、髄液型 Tf がシャント手術の有効性の予測マーカーになることが示された。しかし、感度(73%)および特異度(63%)が、ともに80%を下回った。新たなマーカーの開発、あるいは新規マーカーと髄液型 Tf との組み合わせによって、より良い髄液診断法を目指す必要性が明らかになった。本年度のガイドラインの検証から、ひきつづき市民への啓蒙活動を続ける必要があることが判明した。iNPH を政府・マスコミに取り上げ続けてもらうために、医療経済効果の観点から評価を行った。その結果、iNPH に対するシャント術は新技術導入や適正利用に関する基準の

確固たる根拠を持つことが判明した。

全国疫学調査では、iNPHの年間受療患者が少なくとも全国で12900名おられた。ただし、本調査はhospital-based studyのため、この調査の1年間に病院を受診しなかった患者は含まれておらず、実際には更に多いと推測される。iNPHと診断されたおよそ5割強に対し、シャント治療が行われていた。iNPHの併存疾患として、高血圧、糖尿病、アルツハイマー病、整形外科疾患などがあげられ、性差による特徴も見られた。本疾患は、病態がすべて明らかとはなっていない疾患であるが、同時に、シャント手術という治療法があり、治療可能な高齢疾患として、疫学調査で得られたデータが、根本的なiNPHの成因・病態に関連するメカニズム

を解明するデータとして活用されることが期待される。

AVIMの追跡調査により、他覚的に無症候の段階であっても自覚症状があるAVIMの場合、数年のうちにiNPHに進展する危険性があることが明らかになった。自覚症状があるAVIM例は、特に注意深い経過観察が必要であると考えられる。

結論

本年度は診断基準の改定を目標に、それぞれの分担者が、各々の視点から基盤となるデータを収集した。同時に、国内外の重症度分類を比較検討し、新たな重症度分類の作成に着手した。

II. 分担研究報告

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 画像統計解析が有効なことを報告してきたが、解析手順が複雑で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解析環境を整備し、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とともに、高機能画像表示機能やレポート機能を追加した。本手法によって iNPH における特徴的な画像所見(DESH)をセキュアかつ平易に定量判定することが可能となった。

A. 研究目的

DESH (disproportionately enlarged sub-arachnoid space hydrocephalus)とは、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を指し、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(CSF)領域をターゲットとした voxel-based morphometry (VBM)による DESH の独自の自動解析法を開発し、その高い診断精度を明らかにするとともに、解析用 ROI template 等を広く公開してきた。

一方、上記の解析を実施するには、SPM などの研究用ソフトウェアに精通する必要があり、解析パラメータ、ソフトウェア等の種々の要因によって結果が変動するなどの課題も指摘されているため、多くの施設で短時間に平易にかつ高い精度で利用できる解析環境の整備が望まれている。

そこで我々は、開発済の CSF-VBM アルゴリズムを独自の脳画像クラウドプラットフォー

ム MICCS (Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System)上に実装し、レポート・表示システムを開発することで、汎用性と精度を兼ね備えたセキュアな iNPH オンライン画像診断サービスの整備と普及を試みた。

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)と順天堂大学(青木茂樹、福永一星)・東北大学(森悦朗、齋藤真)との共同で行った。

既設のクラウドシステム MICCS をベースに、仮想サーバ上に実装済の CSF-VBM アプリケーションとパイプライン処理による ROI 解析ワークフロー自動実行プログラムに加え、多機能 DICOM ビューワ機能およびレポート自動生成機能を実装した。遠隔汎用端末からのアクセスには SSL/TLS と Client/ Server 証明書等による多重認証システムを使用した。

(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。

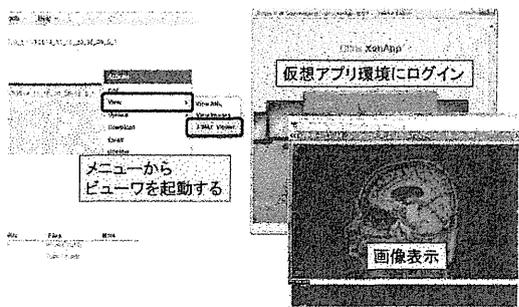


図1 多機能DICOMビューワの実装



図2 自動解析結果の閲覧

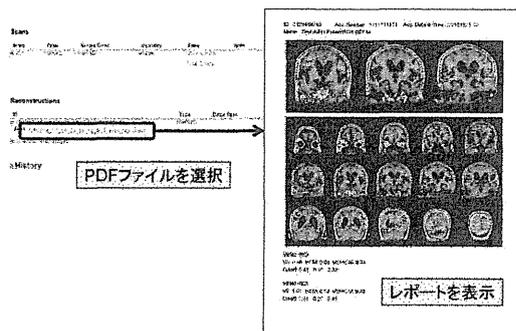


図3 解析レポート自動生成機能の実装

C. 研究結果

遠隔施設の汎用 PC 端末から、多重認証システムを利用して MICCS の専用ページにアクセスし、匿名化 iNPH 患者画像データをアップロードした。アップロードした画像を仮想デスクトップ上の多機能 DICOM ビューワで閲覧するとともに(図 1)、自動生成された解析結果(CSV形式)や解析レポートを専用ページからダウンロードできることを確認した(図 2, 3)。

D. 考察

今回、iNPH 画像統計解析ソフトウェアに加え多機能 DICOM ビューワおよび解析レポート自動生成機能をクラウドプラットフォームに実装することで、複雑な画像処理を遠隔地からセキュアかつ平易に自動実行可能な環境を整備することができた。今後、機能の充実や改良を行うとともに、多施設研究によって種々の装置や撮像法における早期診断能の信頼性を検証した後、広く公開していく予定である。

E. 結論

高精度 iNPH 画像統計解析をクラウドサービス化し、平易なオンライン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
無し
2. 学会発表
無し

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

特発性正常圧水頭症のシャント反応性を予測する画像所見

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 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は特徴的な画像所見 DESH によって診断が容易となった。しかしシャント反応性を予測する画像所見については十分な検討が行われておらず、これを明らかにする目的で調査を行った。術前および術後 1 年の経過が確認できた iNPH 患者 60 名を対象に、シャント術前後の臨床症状を iNPH grading scale で評価した。画像所見は Evans' index, 脳梁角を計測し、高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大、脳溝の局所的開大、脳室壁の不整、DWMH、PVH を視覚的にスコア化して評価した。術後 1 年の臨床症状の変化量をシャント反応性と定義し、シャント反応性と画像所見との相関を調べた後に画像所見を独立変数とした重回帰分析を行った。シャント反応性と関連を認められた画像所見は高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大、脳梁角の急峻化であった。それらのうち、高位円蓋部の狭小化が最もシャント反応性を予測する画像所見と考えられた。

A. 研究目的

脳室拡大、高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大は不均衡なくも膜下腔の狭小化 (DESH) と名付けられ、特発性正常水頭症 (iNPH) の特徴的な画像所見とされている。iNPH のシャント反応性を予測する方法として髄液排除試験が行われているが、その感度や特異度は報告によってばらつきがある。画像所見は診断に用いられるが、シャント手術の効果を予測できるかについてはほとんど検討が行われていない。この研究では、iNPH に特徴的とされる画像所見のうちシャント反応性に寄与するものを明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 方法

2005 年 12 月から 2013 年 5 月の間に iNPH の診断でシャント手術を受け、手術 1 年後に再入院して臨床症状の評価および画像検査が行えた iNPH 患者 60 名を対象とした。表 1 にその背景特徴を示す。

臨床症状は iNPH grading scale (iNPHGS), mRS, TUG, MMSE を術前および術後 1 年時点で評価した。

画像所見は Evans' s index, 脳梁角を定量的に評価し、高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大、DWMH, PVH を 0 から 3 の 4 段階、脳溝の局所開大および脳室壁の不整をあり/なしの 2 段階の視覚的印象で評価した (図 1, 2, 3)。

シャント反応性と画像所見との関係を調べるために両者の相関を求めたのちに、シャント反応性と相関を認められた画像所見を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。

年齢, 年	76.4 (3.8)
性別, 男	34 (57%)
教育歴, 年	10.2 (3.0)
罹病期間, 年	3.3 (1.6)
LPシャント	23 (38%)
機能障害の出現頻度	
三徴すべて	27 (45%)
歩行障害	56 (93%)
認知機能障害	51 (85%)
排尿障害	31 (52%)

表 1 患者背景

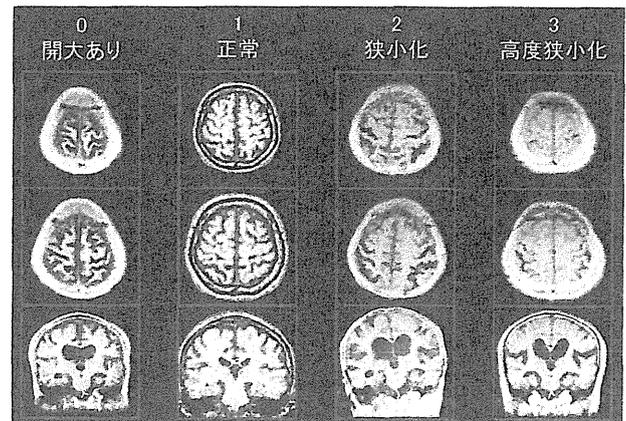


図 1 高位円蓋部の狭小化

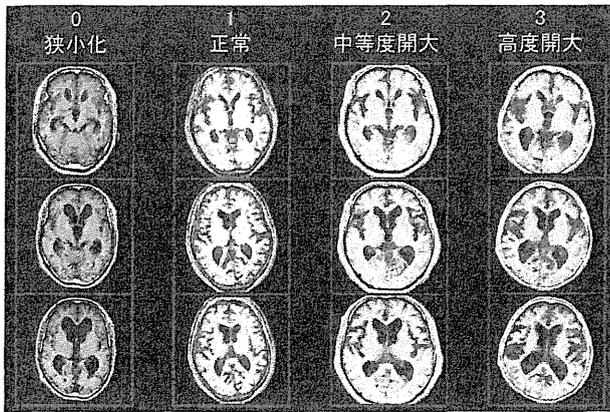


図 2 シルビウス裂の開大

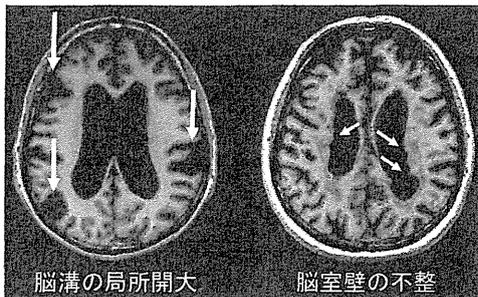


図 3 脳溝の局所開大および脳室壁の不整

C. 研究結果

表2に術前後の臨床症状の変化を示す。すべての項目で術後に改善を認めていた。iNPHGS 合計点では全体の75%で1点以上の改善を認めた。

	術前	術後1年	変化量	
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)	p value ^a
mRS	2.7 (1.0)	2.2 (1.0)	-0.5 (0.9)	< 0.001
iNPHGS 合計	6.3 (1.9)	4.8 (2.3)	-1.5 (1.8)	< 0.001
iNPHGS 歩行	2.3 (0.7)	1.8 (1.0)	-0.6 (0.8)	< 0.001
iNPHGS 認知	2.3 (0.8)	2.0 (0.9)	-0.3 (0.7)	< 0.01
iNPHGS 排尿	1.7 (1.1)	1.1 (1.1)	-0.6 (1.1)	< 0.001
TUG	22.1 (30.1)	15.3 (16.4)	-5.0 (12.7)	< 0.001
MMSE	21.7 (4.6)	22.9 (4.7)	1.1 (3.3)	< 0.05

^a Wilcoxon符号順位検定

表 2 術前後の臨床症状の変化

表3に術前の画像所見を示す。ほぼ全例で高位円蓋部の狭小化およびシルビウス裂の開大を認めた。脳溝の局所開大は32%、脳室壁の不整は60%に認められた。

	点数 平均 (SD)	点数の分布 (%)						
		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
高位円蓋部狭小化	2.4 (0.5)	0.0	0.0	0.0	8.3	43.3	10.0	38.3
シルビウス裂開大	2.8 (0.4)	0.0	0.0	0.0	0.0	15.0	15.0	70.0
脳溝の局所開大	0.5 (0.4)	26.7	41.7	31.7	-	-	-	-
脳室壁の不整	0.7 (0.4)	25.0	15.0	60.0	-	-	-	-
DWMH	2.3 (0.7)	0.0	0.0	11.4	11.4	29.5	11.4	36.4
PVH	2.4 (0.6)	0.0	0.0	6.8	4.5	34.1	15.9	38.6
Evans' index	0.33 ± 0.03	-	-	-	-	-	-	-
脳梁角	82.0 ± 22.5	-	-	-	-	-	-	-

表 3 術前の画像所見

術前画像所見と症状変化量との相関について表4に示す。高位円蓋部の狭小化とiNPHGS 合計点および歩行、MMSEとの間に有意な相関を認めた(p < 0.01)。また、シルビウス裂の開大とiNPHGS歩行、脳梁角とMMSEとの間にそれぞれ有意な相関がみられた(p < 0.05)。

画像所見	術前評価項目						
	mRS	iNPHGS 合計	iNPHGS 歩行	iNPHGS 認知	iNPHGS 排尿	TUG	MMSE
高位円蓋部	0.25	0.36 ^b	0.40 ^b	0.16	0.20	-0.02	0.41 ^b
シルビウス裂	0.14	0.22	0.28 ^a	-0.05	0.17	-0.04	0.11
脳溝の局所開大	0.06	0.15	0.09	0.00	0.18	-0.19	0.14
脳室壁の不整	0.14	0.11	0.17	0.07	0.02	0.06	0.15
DWMH	0.06	-0.08	-0.06	0.01	-0.09	-0.13	0.02
PVH	0.00	-0.12	-0.03	-0.11	-0.10	0.08	-0.05
Evans' index	0.02	0.14	0.04	0.05	0.16	0.03	0.10
脳梁角	-0.21	-0.23	-0.17	-0.21	-0.11	-0.23	-0.28 ^a

Pearsonの相関係数。^a p < 0.05, ^b p < 0.01.

表4. 術前画像所見とシャント反応性との相関

シャント反応性と相関を認めた画像所見を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った結果を表5に示す。重回帰分析の結果、シャント反応性と相関を認めた画像所見のうち、高位円蓋部の狭小化のみがシャント反応性に影響を与える画像所見として選択された。影響のある臨床症状はiNPHGS 合計点、歩行、MMSEの術後の変化量であった。

従属変数	独立変数	偏回帰係数	標準偏回帰係数	p value	95% CI	R ²
iNPHGS 合計	高位円蓋部の狭小化	1.24	0.38	< 0.05	0.30 - 2.19	0.14
iNPHGS 歩行	高位円蓋部の狭小化	0.69	0.44	< 0.01	0.25 - 1.13	0.19
MMSE	高位円蓋部の狭小化	1.75	0.31	< 0.05	0.09 - 3.41	0.10

R²: 決定係数

表 5 重回帰分析の結果

D. 考察

本研究と同様の検討を行った Virhammarらは脳梁角の急峻化に加えて、高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大を組み合わせた所見 (DESH) がシャント反応性に寄与する画像所見であること報告した。基本的には本研究の結果を裏付ける結果であったが、DESHを構成する画像所見が単独ではシャント反応性に寄与しなかった要因として、iNPHの診断に用いた画像所見の違い、統計解析手法の違いが考えられた。

iNPHは過去の報告から軽症で併存症が少ないほどシャント反応性が高いことが推測される。高位円蓋部の狭小化はAVIMと呼ばれる無症候例でも認められることから、重症度を反映した所見とは考えにくい。

高位円蓋部の狭小化は診断精度を高めることに加えて、脳萎縮でも認められる脳室拡大やシルビウス裂の開大とは異なった方向性を持つ形態変化であるため、併存症となりうる神経変性疾患の影響が少ないことを形態面から反映し、良好なシャント反応性に寄与していることが推測された。

E. 結論

iNPHのシャント反応性を予測する画像所見について検討した。高位円蓋部の狭小化、シルビウス裂の開大、脳梁角の急峻化がシャント反応性と関連することが確認された。このうち、高位円蓋部の狭小化がシャント反応性を予測するうえで重要な画像所見であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazui H, Miyajima M, Mori M, Ishikawa M. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 14:585-594, 2015
- 2) Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Narita W, Matsuda M, Mori E. Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases. *J Neurol Sci* 359:309-311, 2015
- 3) Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumbo-peritoneal shunt to ventriculo-peritoneal shunt. *J Neurosurg*, in press

2. 学会発表

- 1) Etsuro Mori Randomized controlled trial of lumbo-peritoneal shunt for iNPH: SINPHONI-2. 第56回日本神経学会総会, 新潟, 5月20-23日, 2015.
- 2) Etsuro Mori. A new horizon of NPH: DESH and LP shunt. The 7th meeting of the International

Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders (Hydrocephalus 2015), Banff, Alberta, Canada, 19th - 21st of September 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

多施設での髄液バイオマーカー検証

分担代表者: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。2施設の髄液検体を用いて 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した。

A.研究目的:特発性正常圧水頭症(iNPH)の日常臨床において tap test は広く行われているが、その診断の特異度は高いが、感度が低いことが指摘されている。一方、シャント術の効果予測に有効であるとされる髄液バイオマーカーが数多く報告されている。1)-5) 本年度は2施設の髄液検体を用いて、種々の髄液バイオマーカーを測定し、シャント術有効例を予測し得るかを検証した。

B.研究方法:iNPH が疑われて受診され、tap test が行われた254人(平均年齢は78歳、男女比146人108人)(順天堂病院118人、国立高崎医療センター136人)の髄液検体を用いた。測定項目は tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau), soluble amyloid precursor protein α (sAPP α), leucine-rich α 2-glycoprotein (LRG), α 2,6-sialylated transferrin (Tf1;血液型, Tf2;髄液型)である。

C. 研究結果:254人中 tap test (+)は143人

(57%)、tap test (-)は111人(43%)であった。tap test(+)の平均値はそれぞれ年齢77歳, sAPP α 126ng/ml, p-tau 29.2pg/ml, LRG 215ng/ml, Tf2/Tf1 2.76、一方 tap test (-)は年齢79歳, sAPP α 153ng/ml, p-tau 36.1pg/ml, LRG 281ng/ml, Tf2/Tf1 2.87であり、年齢(p=0.037), sAPP α (p= 0.05), p-tau (p = 0.01)と LRG (p = 0.007)は両者で有意差があった。

髄液シャント術を施行したのは96人で、このうち78人(81%)に何らかの効果を認め、18人は効果を認めなかった。シャント術の効果(+)の平均値は年齢76歳, sAPP α 134ng/ml, p-tau 29.1pg/ml, LRG 197ng/ml, Tf2/Tf1 2.81、一方 shunt の効果(-)は年齢78歳, sAPP α 125ng/ml, p-tau 32.4pg/ml, LRG 203ng/ml, Tf2/Tf1 2.08 であり、Tf2/Tf1(p=0.005)のみが両者で有意差があった。Tf2/Tf1 の測定値より cutoff 値を変化させて ROC 曲線を描き、cutoff 値を 2.18 とすると感度と特異度はそれぞれ

0.73 と 0.63 であった。2施設間の平均値もそれぞれ 2.72 と 2.69 と同等であった。更に、tap test が陰性で、シャント術の効果があった症例は 19 例で、そのうち 14 例(74%)が Tf2/Tf1 cutoff値よりも高い値であった。以上の結果より Tf2/Tf1 はシャント術有効例を予測し得る髄液バイオマーカーと考えられた。

D. 次年度の目標:Tf2/Tf1 を多くの検体を処理できるオートアナライザーにて測定し、感度と特異度を検証する。

E. 文献

1. 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.
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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.

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究

研究分担者 橋本 康弘 福島県立医科大学教授

研究要旨

我々は、髄液中にユニークな糖鎖修飾を受けたトランスフェリン(Tf)をみいだし、この分子が iNPH の診断マーカー候補であることを示した。このマーカーを多施設・多検体で測定し、シャント手術の有効性を予測できることを示した。また、マーカー測定 of 迅速測定法の開発を行った。

A. 研究目的

iNPH の診断マーカー候補である髄液中トランスフェリン(Tf)を多施設・多検体で測定し、その有用性の検証を目的とした。また、マーカーの迅速測定法の開発を目指した。

B. 研究方法

髄液中には糖鎖構造が異なる2種類のトランスフェリンアイソフォームが存在する(髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2)。両アイソフォームは、ウェスタンブロット法にて2本のバンドとして分離されるので、それぞれのシグナル強度を定量した。血清型 Tf-2/髄液型 Tf-1 の比率を Tf インデックスとして定義した。

順天堂大学病院および国立高崎医療センターにて iNPH が疑われた 254 人に関して Tf インデックスを求め、シャント手術の有効性の予測マーカーとなるかを検討した。

本研究は、福島県立医科大学・倫理委員会にて承認されている(承認番号:2466)。

C. 研究結果

【多施設多検体による髄液トランスフェリンのマーカーとしての検証】

分析を行った 254 例中 tap test 陽性は 143 例(57%)、陰性は 111 例(43%)であった。髄液シャント術を施行したのは 96 例であり、このうち 78 例(81%)で何らかの効果を認めた。効果を認めなかった 18 例と効果があった 78 例の間で Tf インデックス値は有意差を示した($p=0.005$)。ROC 曲線に基づきカットオフ値を 2.18 とすると、Tf インデックスの感度および特異度はそれぞれ 73%および 63%であった。Tf インデックスの2施設間の平均値は 2.72 と 2.69 であり、施設間の差は認められなかった。タップ擬陰性(タップテストがネガティブであったにもかかわらず、シャント手術が有効であった症例)では、19 例中 14 例が Tf インデックス陽性であった。

【トランスフェリンアイソフォームの迅速測定法】

上記の Tf 糖鎖アイソフォームの測定は、ウェ

スタンプロット法により行われた。この方法は、時間と手間がかかることから、新たな迅速測定法の開発が必要である。我々は、糖鎖結合分子である lectin が抗原上の糖鎖に結合すると抗原-抗体反応が抑制されることを見出した。この測定原理は、オートアナライザー法 (latex agglutination assay) に応用が可能であった。すなわち、髄液中の Tf 糖鎖アイソフォームの迅速測定法の可能性が示された。

D. 考察

多施設・多検体の検討により、Tf インデックスがシャント手術の有効性の予測マーカーになることが示された。しかし、感度(73%)および特異度(63%)が、ともに 80.0%を下回った。今後、新たなマーカーの開発、あるいは新規マーカーと Tf インデックスとの組み合わせによって、より良い診断法を目指す必要がある。ちなみに、Tf インデックスは血清型 Tf-2/髄液型 Tf-1 の比率であるが、インデックスの増加は主に髄液型 Tf-1 の減少に基づいている。髄液型 Tf-1 はユニークな糖鎖を持ち、髄液産生組織である脈絡叢からの分泌が想定されている。このため、髄液代謝異常を示す iNPH のマーカーになると推測される。我々は、最近になって髄液型 Tf-1 以外にも同様の糖鎖を持つ糖タンパク質が髄液中に存在することを見出している(“髄液型”糖タンパク質)。これらの糖タンパク質も脳内での生合成が予想されることから、新たな iNPH マーカーになると考えられる。

E. 結論

iNPH の診断マーカー候補である Tf インデック

スを多施設・多検体で測定し、シャント手術の有効性を予測するマーカーであることを示した。また、マーカー測定の迅速測定法の開発を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 橋本康弘、星 京香、本多たかし、新井 一、宮嶋雅一、荒井啓行、古川勝敏：“脳型トランスフェリンの基礎と臨床：疾患マーカーとしての糖鎖修飾”、「Annual Review 神経 2015」、p.100-106、(株)中外医学社、東京 2015 年

2. 学会発表

1. 村上友太、齋藤 清、星 京香、菅野真由美、橋本康弘、宮嶋雅一、新井 一、高橋浩一、美馬達夫：「特発性低髄液圧症候群の診断における糖鎖バイオマーカーの有用性の検討」、第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形(2016 年 3 月 19 日、20 日)
2. 橋本康弘：特別講演「認知症におけるバイオマーカー」第 21 回東北老年期認知症研究会、宮城(2015 年 11 月 21 日)
3. 村上友太、齋藤 清、星 京香、菅野真由美、橋本康弘、宮嶋雅一、新井 一、高橋浩一、美馬達夫：「特発性低髄液圧症候群の診断における糖鎖バイオマーカーの探索」、第 8 回日本水頭症脳脊髄液学会、東京(2015 年 11 月 22 日)
4. 宮嶋雅一、秋葉ちひろ、中島 円、橋本康弘、新井 一：「iNPH に対するシャント

術有効例を予測する髄液バイオマーカーの検証」、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」班会議、東京(2015年11月21日)

5. 星 京香, 吉原章王, 深津真彦, 伊藤浩美, 石井亮太郎, 徳田隆彦, 宮嶋雅一, 新井 一, 加藤丈夫, 古川勝敏, 荒井啓行, 菊池昭夫, 武田 篤, 山口芳樹, 宇川義一, 橋本康弘:「髄液中トランスフェリン測定の意義」、第9回東北糖鎖研究会発表会・第9回東北薬科大学分子生体膜研究所(IMBG)シンポジウム、仙台(2015年9月4日、5日)
6. 橋本康弘:特別講演「認知症の糖鎖バイオマーカー」S.T.R. Medical Conference、福島、(2015年8月5日)
7. 橋本康弘:特別講演「アルツハイマー病の発症メカニズム:髄液糖鎖マーカーの探索」、第47回日本臨床検査医学会東北支部総会、福島(2015年7月25日)
8. 村上友太, 松本由香, 星 京香, 伊藤浩美, 齋藤 清, 本多たかし, 中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一, 橋本康弘:「特発性正常圧水頭症におけるバイオマーカーとその臨床症状との関係」、第16回日本正常圧水頭症学会、岡山(2015年2月28日)

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
研究分担者	松前光紀	東海大学医学部	脳神経外科
研究分担者	喜多大輔	公立能登総合病院	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改訂版の臨床的意義を検証すべく Google trend と pubmed における検索結果の推移から検証した。Google trend では特発性正常圧水頭症という単語での検索数は伸びているとはいえ、水頭症という病名より認知症を想起しての検索が多いことが判明した。一方で、pubmed では特発性正常圧水頭症をキーワードとする論文数は年々増加傾向にあった。以上より、改訂ガイドラインの臨床的意義は現在のところ医療従事者内にとどまっており、さらにガイドラインを普及させ、市民への啓蒙を図る必要があることが判明した。さらなるガイドラインの普及のためには政府・マスコミも巻き込んだ対策が必要と考え、医療経済効果の観点からも評価を実施したところ、特発性正常圧水頭症に対する LP shunt は Laupacis らの提唱する新技術導入や適正利用の確固たる根拠を持つことが判明した。

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 Google trend と pubmed 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

Google trend では特発性正常圧水頭症という単語での検索数は伸びているとはいえ、

水頭症という病名より、治る認知症や治療可能な認知症といったキーワードで検索されることが多かった。実際にテレビ・新聞においても認知症の関係で特発性正常圧水頭症は語られていた。一方で、pubmed では特発性正常圧水頭症をキーワードとする論文数は 2000 年当時と比べると増加傾向にあり、2015 年は 2000 年の約 10 倍の論文数であった。以上より、改訂ガイドラインの臨床的意義は現在のところ医療従事者内にとどまっており、さらにガイドラインを普及させ、市民への啓蒙を図る必要があることが判明した。さらなるガイドラインの普及のためには政府・マスコミも巻き込んだ対策が必要と考え、今回、医療経済効果の観点からも評価を実施すべきと考えた(医療経済効果の検証については、考察の欄に記載す