

る)。

D. 考察

今回の結果より、我々は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。特発性正常圧水頭症をひきつづき政府・マスコミに取り上げ続けてもらうためにも、新たな切り口から特発性正常圧水頭症を語る必要があると考え、医療経済効果の観点から評価を追加してみた。具体的には、特発性正常圧水頭症に対する LP shunt 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shunt再建が必要、2)shunt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。shunt術後2年までのICERは、shunt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LP shuntは導入が推奨されることが判明した。

E. 結論

今回の結果より、我々は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。特発性正常圧水頭症に対するLP shuntについて医療経済効果の観点から評価したところ、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。本内容を論文化し政府・マスコミに取り上げていただける環境を作ることで、市民への啓蒙活動の一端を担いたいと考えている。

研究発表

1. 論文発表

Quantitative Analysis of Cerebrospinal Fluid Pressure Gradients in Healthy Volunteers and Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. Hayashi N, Matsumae M, Yatsushiro S, Hirayama A, Abdullah A, Kuroda K. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(8):657-62. doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0339. Epub 2015 Jul 28.

2. 学会発表 亀田雅博(1), 厚地正道(2), 数井裕光(3), 宮嶋雅一(4), 森悦朗(5), 石川正恒(6), 伊達勲(1), iNPH治療における医療経済効果の検討, 脳神経外科学会総会 2015年10月

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 |

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

研究分担者 栗山 長門 (京都府立医科大学 医学部 地域保健医療疫学 准教授)

「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 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 保健医療経営大学
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 (idiopathic normal pressure hydrocephalus :iNPH) は、認知障害、歩行障害、排尿障害の3主徴を示す難治性疾患克服研究の対象疾患である。しかし、今までに、iNPHに関する国レベルの疫学調査の報告はない。我々は、iNPH の hospital based の全国疫学調査を実施し、年間の推定受療患者数を含め、臨床背景の記述疫学的な調査研究を行った。

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」にもとづき実施した。対象は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科とし、郵送法により、1次調査で診療科毎の 2012 年中の受療患者数およびシャント術を受けた患者数を尋ね、次いで、患者の詳細情報に関する2次調査を実施し、臨床背景を把握した。

その結果、1年間の推定受療患者数は 12,900 名、シャント術を受けた推定患者数は、6700 名であった。粗有病率を推定すると、約 10.2 人/10 万人となった。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、実際にはもう少し多いと推測される。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、comorbidity 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。iNPH に関して、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。

A. はじめに(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徴を呈するものの、脳脊髄液シャ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、このように、iNPH は、知的機能低下・歩行障害・尿失禁など高齢者によく見られる非特異的な症状を呈するため、見過ごされやすい疾患である。iNPH は、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と同時に、上記いずれの症状も、日常生活の ADL に負の影響を与えるため、的確な早期発見・早期診断・早期治療を要する疾患であり、その臨床背景および病態が注目されている¹⁾⁻³⁾。

iNPH 患者は、高率に、歩行障害や認知機能障害、それに伴う意欲低下を伴うため、不活発な生活を送っていることが多い。このような患者が iNPH を疑われ、精査のために病院を受診し、始めて、頭部画像検査や認知機能検査、歩行検査などを受けることになる。しかし、その際、患者・医療関係者双方に役立つような、国レベルでの疫学的・臨床背景を調査した報告は、今までない。また、確定診断には、髄液排出試験 (CSF removal test) などの痛みと侵襲を伴う検査が必要なため、限定的な hospital-based study や community-based study が、既報告の多くを占めていた。また、これまで、統一された iNPH 診療ガイドラインのもとで行われた疫学研究はなく、疫学情報は十分には明らかではなかった。

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。今までに、海外の

疫学調査資料を用いた後方視的分析の報告では、人口 10 万人当たり、一定の地域での有病率は、2 人から、20 人といった報告⁴⁾がなされているが、各データ間にばらつきがある。これらは、髄液検査あるいはシャント術が行われて、iNPH の診断が、全例で確定した症例のみではないという限界がある上、iNPH に対する啓発が十分なされていた医療環境とは言えず、見逃されている患者さんも存在していた、と考えられている。iNPH の受療患者数は、従来考えられていたよりも多い可能性があるが、本疾患に関しては、いまだに、全国疫学調査がなされていない現状がある。

我々は、2013 年に、日本の「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」が中心となって、2012 年1年間の iNPH 受療患者を対象とした全国疫学調査を実施した。その調査内容には、性・年齢分布をはじめ、本疾患に随伴するさまざまな臨床症状や合併症を含めた患者像について、記述疫学的な解析をおこなっている
ので、その中間報告を行う。

B. 研究方法

本調査は、2 つの疫学調査より構成されている。まず、第 1 次調査として、NPH の診断にて、医療ケアを受けている 1 年間の総受療者数を推計することを実施した。その後、引き続き実施した第 2 次調査は、上記1次調査の登録患者を対象に、本疾患の臨床的な特徴を明らかにする目的で、具体的な臨床情報を、主治医に、2 次調査票に記載して、郵送で報告してもらう方法で実施した。

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

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」⁶⁾にもとづき、本調査を実施した。つまり、この診療ガイドラインを元に、possible ,probable ,denifite の3つの診断レベルの分類毎に分けて、解析を行うこととした。簡潔に診断基準の要点を記載すれば、60歳以上の発症で、歩行障害、認知障害および尿失禁の1つ以上の症状があり、明らかな先行疾患がなく、脳脊髄液が圧を含めて正常で、脳室拡大があれば possible iNPH となる。さらに、歩行障害かつ画像上 DESH (disproportionately enlarged

subarachnoid space hydrocephalus)の所見があるか、髄液排除試験に反応したものが probable iNPH である。Probable iNPH に対して脳脊髄液シャント術が行われ、反応があれば definite iNPH となる。

調査対象:

2012年1年間の iNPH 受療患者とした。

調査対象の診療科、医療機関

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について、今までの他疾患の全国調査⁶⁾⁷⁾にならい、我々は、第1次および第2次調査を、難病疾患の疫学研究班によって確立された方法に基づいて実施した。調査対象となった診療科は、脳神経外科、神経内科、精神科、内科とした。

回収した調査票の調査項目および解析について

第1次調査で、診療科毎の症例の有無、シャント手術を施行した症例数を尋ねた。以上の

1次調査により iNPH 受療患者数などを推定した。次の2次調査にて、登録した iNPH 症例の、詳細な臨床疫像を把握した。

2次調査票の内容⁸⁾⁻¹¹⁾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確定診断時の臨床症状、⑨画像検査所見(頭部MRI、脳室拡大の指標としての Evans index:両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅比など)、⑩その他の検査所見、⑪治療(脳室-腹腔シャント(VPshunt)、脳室-心房シャント(VA shunt)、腰部クモ膜下腔-腹腔シャント(LP shunt)

などを調査した。また、iNPH の診断に重要な髄液排除試験の実施状況も検討した。

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(承認番号:E-461、2013年2月)。

C. 研究結果

一次調査では、合計総計 14,089 箇所(大学病院 459, 一般病院 13,582, 特別階層病院 48)から、4,220 箇所を抽出し、郵便による疫学調査を実施した。その結果、1,804 箇所から、正式な回答を得ることが出来、回収率 42.7%であった。

この一次調査の集計をもとに、方法論で紹介した計算式にて計算すると、1年間の推定受療患者数は 12,900 名(95% Confidence Interval (CI):10000-15,800)となった。それを基に、日本人口を用いて 2012 年の粗有病率を推計すると、約 10.2 人/10 万人であった。本疾患は、

ガイドライン上、必須項目として、60歳代以降に発症すると定義されているので、60歳以上に限れば、実に31.4人/10万人となる。一方、本邦における最近のcommunity-based surveyでは、prevalenceが2.8%との報告¹²⁾もある。hospital-based surveyである本調査でも、この調査期間であった1年間に病院を受診しなかった患者は含まれておらず、実際にはもう少し多い可能性が推測される。

シャント手術を治療として施行したiNPH症例は、6700名(95%CI; 4,800-8,600)となった。一方で、上記の差である約6,200名は、手術を受けていないiNPH患者数と概算され、逆に、半数近くのiNPH患者が何らかの理由でシャント治療されずにいる可能性が示された。

発症時の推定年齢は、70歳代が、登録総数の50%以上を占め、本疾患の発症のピークであった。次いで80歳代が30%台と多く、60歳代の発症は15%以下であった。なお、性別で特記すべき差異は認めなかった。

次いで、2次調査のiNPH患者属性、診断分類、受療状況、シャント術などに関する臨床的特徴についてまとめる。

臨床症状が出現して医療機関にかかった時の平均年齢が74.9±7.0歳、iNPHとの確定診断を得たときの平均年齢が平均75.8±8.6歳、iNPHのシャント治療を受けたときの年齢が76.4±7.0歳であった。確定診断を得てから、シャント手術を受けるまでの期間は、約1年であった。本調査におけるiNPHの診療科別の登録は、脳外科と神経内科の2つで90%以上を占めていた。その他、精神神経科も4%の主治医がおり、この3つの診療科がiNPHとの臨床の現場の主たる医療の担い手であった。入院加療は少なく、半数以上の53.5%が、外来で通院加療を受けておられた。外来担当医の

iNPH臨床のスキルアップが重要であることが、明らかとなった。

診断分類は、definite iNPHが799名(52.4%)と最多、次いで、possible iNPHが394名(25.8%)、probable iNPHが267名(17.5%)の順であった。iNPH患者の1年間の死亡は、今回、29名の登録にとどまったが、死因は、肺炎と頭蓋内硬膜下血腫、がんが多かった。

治療法については、VP shunt, VA shunt, LP shuntの3つがある。本調査では、LPシャント(55.1%)が、iNPH患者の第1選択となり、2番目に、VP shuntが43.2%で施行されており、2つのシャント手術が、現在の治療のメインであった。また、98.6%の症例で、圧可変式バルブprogrammable pressure valvesが選択されていた。

初診時の初発症状に関して、歩行障害のみは49.5%、認知障害のみは15.7%であった一方、排尿障害のみは1.4%、歩行障害と認知障害は7.3%、歩行障害と排尿障害は3.3%と少なかった。これらの3主徴がすべてそろっているのは、12.1%に過ぎず、初診時には、患者さんが、iNPHと容易に推察できる自覚症状を必ずしも訴えていないことが明らかとなった。初発症状については、男性は、女性に比して歩行障害が多く、反対に、女性に多いのは認知障害で有り、ともに有意差を認めた。

iNPHのComorbidityに関しては、高血圧方が最も多く、40.0%に認められた。糖尿病は、17.8%、アルツハイマー病の合併は14.8%、高脂血症は13.5%であった。整形外科疾患である変形性腰椎症は10.1%、変形性頸椎症の合併は3.2%であり、一定数認めた。男性は、女性に比して高血圧症が多く、反対に、女性に多いのは糖尿病で有り、ともに有意差を認めた。その他の生活習慣病は、性差を含めて、特段、

特記すべき傾向を認めなかった。

ついで、iNPH の各ステージ別の特徴に関して述べる。まず、possible iNPH、probable iNPH での脳外科担当率は、60%台であったのに対し、definite iNPH では、86.9%と増加を示しており、外科的シャント手術後は、継続して脳外科医がフォローしていることが明らかとなった。一方、possible iNPH、probable iNPH での神経内科担当率は、20%台であったのに対し、definite iNPH では、9.8%と減少を示していた。

確定診断時の臨床症状については、初診時の臨床症状と異なり、歩行障害が 71.0%、認知障害が 34.9%、排尿障害にもは 21.6%と登録されていた。確定診断時には、iNPH の臨床症状を、きちんと意識しながら、主治医が診察していることが明らかとなった。しかし、iNPH の各群間で特記すべき特徴や差異を認めなかった。排尿障害に関しては、possible iNPH で 33.8%と、他のステージである probable iNPH および definite iNPH より 2 倍近く多く見られたが、その病態的な意味は不明であった。分類群別に見た iNPH の comorbidity に関して、どの群においても高血圧が多いこと、またアルツハイマー病が一定の割合で合併すること、特に、アルツハイマー病は possible iNPH では、23.1%で見られることが特徴であった。

次いで、各分類群毎の検査や治療の特徴について記載する。頭部 MR 所見の特徴について、Evans' index が 0.3 以上 との所見は 82.6%で見られ、iNPH の診断に広く汎用されていた。興味深いことに、頭部 MR の随伴所見として、側脳室周囲の虚血が 57.9%で最多であった。直径 1.5cm 以上の虚血巣も 9.3%見られ、頭部画像検査での慢性脳虚血も、加齢にともなう非特異的な所見の可能性はあるが、相応

に重要な参考所見であった。

Probable iNPH もしくは definite iNPH の診断に必要なタップテスト CSF tap test は 83.5%で施行されていた。持続ドレナージによる髄液排出試験は、3.1%のみで施行されていた。このことから、CSF タップテストが、診断時の重要な髄液排出試験の基準として広く使用されていることが確認できた。このことは、ガイドラインの基準にも合致しており、ガイドラインによる臨床知識の普及効果がうかがえた。髄液所見は、細胞増多はほとんど見られないものの、タンパク増加が 13.3%の症例で見られ、軽度の非特異的タンパク上昇は、iNPH では見られることを認識しておく必要があると考えられた。

なお、興味深いことに、7例の明らかな家族内 iNPH 発症例が報告された。内訳は、父 1 名、兄 4 名、弟 1 名、妹 1 名であった。今までも、本邦から、家族例の報告があり、今後、遺伝的要因や iNPH に関する候補 SNP¹³⁾ の解明なども待たれる。

D. 考察

本疫学調査では、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、実際にはもう少し多いと推測される。

iNPH と診断されたおよそ 5 割強の患者に対し、シャント治療が行われていた。iNPH の comorbidity 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、本研究で得られたデー

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。

現在、上記結果に関する論文を作成中であるが、今後、本調査のサブ解析が進み、シャント手術の non responder の特徴、シャント手術適応例の実際、iNPH のシャント合併症などが併せて明らかになれば、総合的な iNPH 治療対策に反映できることが期待される。

E. 結論

iNPH の Hospital-based 全国疫学調査を行い、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りつつある。iNPH の病因は、特発性とされているが、本調査からも新たな背景因子が明らかとなっており、今後、70 歳代からの高齢発症が特徴である iNPH 患者には、本疫学調査の結果を考慮した適切な診断や治療戦略の立案が必要と思われる。本研究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。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuriyama N, Yamada K, Sakai K, Tokuda T, Akazawa K, Tomii Y, Tamura A, Kondo M, Watanabe I, Ozaki E, Matsui D, Nakagawa M, Mizuno T, Watanabe Y. Ventricular Temperatures in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) Measured with DWI-based MR Thermometry. Magn Reson Med Sci. 14:305-312, 2015

2. 学会発表

海外学会(一般発表)

Tokuda T, Kondo M, Kuriyama N, Matsushima S, Nakanishi H, Ishikawa M. Distribution of amyloid burden is different between idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. The Seventh Meeting of the International Society for Hydrocephalus and CSF Disorders. September 20, Banff, Alberta, Canada.

国内学会

栗山長門、宮嶋雅一、中島円、黒沢美智子、福島若葉、渡邊能行、尾崎悦子、廣田良夫、玉腰暁子、森悦朗、加藤丈夫、浦江明憲、新井一. 特発性正常圧水頭症患者の全国調査解析について-経過報告. 第 16 回日本正常圧水頭症学会. 2015 年 2 月 28 日、岡山
栗山長門. 非変性疾患における自律神経障害—“治る認知症”とされる特発性正常圧水頭症を中心に—. シンポジウム2「認知症と自律神経障害」. 第 68 回日本自律神経学会総会. 2015 年 10 月 29 日、名古屋

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

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.

参考文献

1. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA,

- et al. The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surgical neurology*. 2000;53:201-207.
2. Bakker SL, Boon AJ, Wijnhoud AD, Dippel DW, Delwel EJ, Koudstaal PJ. Cerebral hemodynamics before and after shunting in normal pressure hydrocephalus. *Acta neurologica Scandinavica*. 2002;106:123-127.
3. Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nature clinical practice Neurology*. 2006;2:375-381.
4. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta neurologica Scandinavica*. 2008;118:48-53.
5. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52:775-809.
6. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism in Japan. *Journal of epidemiology*. 2000;10:29-33.
7. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468:2715-24.
8. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery*. 2005;57:S1-3; discussion ii-v.
9. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57:S4-16; discussion ii-v.
10. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011;68:939-944.
11. Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology*. 2008;50:117-22.
12. Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. *Acta Neurol Scand*. 2015 [Epub ahead of print]
13. Takahashi Y, Kawanami T, Nagasawa H, Iseki C, Hanyu H, Kato T. Familial normal pressure hydrocephalus (NPH) with an autosomal-dominant inheritance: a novel subgroup of NPH. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 308:149-51.

「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」

研究分担者: 澤浦宏明 成田富里徳洲会病院副院長

共同研究者: 湯浅龍彦¹、大宮貴明¹、森朋子¹、

所属:¹ 鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター 難病脳内科、

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)の成因は明らかではなく、iNPHに関連する頭蓋外要因を探るべく、髄液の最終排出路の1つと考えられる頸静脈系の還流異常の発現状況を頸静脈エコー検査にて調査した。対象は2009年2月2015年3月の正常圧水頭症群42症例(definite 20例,probable 22例)と2012年2月から2014年7月までの65歳以上の変形性脊椎疾患群25症例の比較検討を行った。静脈弁逆流はiNPH群で19例(45.2%)に認め、脊椎群では6例(24%)であった。両群間に有意差は認めなかった(P=0.12)。モヤモヤエコーは水頭症群で29例(69%)に認め、脊椎群では7例(28%)で、両群間で有意差を認めた(P=0.002)。また、いずれかの所見を認めたのは水頭症群34例(81%)、脊椎群10例(40%)で有意差を認めた(P=0.001)。これらの所見がiNPHにおける一次的な変化なのか、二次的は変化であるのか、どのような関連があるのかに関して今後の研究が必要である。

A. 研究目的

未だに特発性正常圧水頭症(iNPH)の成因は明らかではない。髄液産生と吸収、さらに髄液動態に関する考え方が劇的に変化を迎えており、今回頭蓋内から離れ頭蓋外におけるiNPHに関連する要因を探るべく、髄液の最終排出路の1つと考えられる頸静脈系の還流異常の発現状況を頸静脈エコー検査にて調査した。さらに、変形性脊椎疾患患者の頸静脈還流障害の発現状況と比較し、両群における発現率の差異を比較し、頸静脈還流障害がiNPHと関連するかどうかを明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

対象は2009年2月2015年3月より当院で経験した正常圧水頭症群42症例(definite 20例,probable 22例)である。男性は29例(65-86歳、平均77.1歳)で、女性は13例(68-82歳、平均76.2歳)であった。これらの症例と2012年2月から2014年7月までに頸椎または腰椎の変形性疾患に対し手術を行った65歳以上の25症例(男性19例(65-89歳、平均74.4歳)、女性6例(70-8歳、平均76.3歳))の比較検討を行った。頸静脈エコー検査の所見は、静脈弁の弁逆流および、血流障害による血管内モヤモヤエコーの

所見の有無について観察を行った。検定は、Mann-Whitney test、Fisher's exact probability test を用いて行った。

C. 研究結果

静脈弁逆流は水頭症群で 19 例 (45.2%) に認め、両側逆流が 4 例、右片側逆流が 10 例、左片側逆流が 4 例であった。脊椎群では 6 例 (24%) に認め、両側 1 例、右 5 例、左 1 例で、両群間に有意差は認めなかった ($P=0.12$)。モヤモヤエコーは水頭症群で 29 例 (69%) に認め、両側 14 例、右 7 例、左 8 例であった。脊椎群では 7 例 (28%) で、両側 2 例、右 2 例、左 3 例であり、両群間で有意差を認めた ($P=0.002$)。いずれかの所見を認めたのは水頭症群 34 例 (81%)、脊椎群 10 例 (40%) であった ($P=0.001$)。

D. 考察

頸静脈還流障害は多発性硬化症や一過性全健忘症などとの関連性が疑われているが、その病態がいかなる意味を持つものかはまだ明らかではない。今回変形性脊椎疾患群との比較だが、iNPH 群で頸静脈還流異常が有意に多い事が示された。今後は頸静脈還流障害が一般高齢者においてどの程度に存在するものなのかの疫学的調査を実施し、本異常が iNPH の成因や発症に関連しているものなのかの検討を進めていきたい。また、各種認知症、進行性核上性麻痺、さらには AVIM 症例などに対しても頸静脈還流障害の有無より、各疾患の相同性や成因に関する事柄が明らかになる可能性もあると思われる。

E. 結論

iNPH 症例対して、頸静脈エコーによる還

流障害に関して調査を行い、弁逆流が 19 例 (45.2%)、静脈内モヤモヤエコー像が 29 例 (69%) に認められた。

脊椎疾患患者群に対して、静脈内モヤモヤエコー像の発現が有意に多く認められた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

澤浦宏明

特発性正常圧水頭症

日本早期認知症学会誌・2015・Vol 8, No.1
P126-130

湯浅龍彦、森朋子、大宮貴明、澤浦宏明
正常圧水頭症に伴う dementia
神経内科・2014・Vol 80, No.1

2. 学会発表

大宮貴明、森朋子、澤浦宏明、湯浅龍彦
「特発性正常圧水頭症に対する鍼治療効果の検討—高次脳機能を中心に—」
第 15 回日本早期認知症学会学術大会
2014.9.12-14 佐倉(一般口演)

森朋子、澤浦宏明、湯浅龍彦
iNPH の高次脳機能の長期的変化
第 15 回日本早期認知症学会学術大会
2014.9.12-14 佐倉(一般口演)

澤浦宏明、大塚俊宏、杉本耕一、大宮貴明、森朋子、湯浅龍彦、田宮亜堂、村井尚之、佐伯直勝

手術治療を要した変形性脊椎疾患を合併
した特発性正常圧水頭症5例の検討
第16回 日本正常圧水頭症学会
2015.2.28(土) 岡山 (一般口演)

大宮貴明、森朋子、竹内優、澤浦宏明、
小出玲爾、宮嶋雅一、新井一、湯浅龍彦
「特発性正常圧水頭症と進行性核上麻痺：
Datscan の診断的意義について」
第56回日本神経学会学術大会
2015.5.20-23 新潟 (ポスター)

H.

- 1.特許取得:該当事項なし
- 2.実用新案登録:該当事項なし
- 3.その他

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

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

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、初期 iNPH-GS の合計値が大きくなるほど、有意に iNPH への進展率が高かった。他覚的・客観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り、注意深い経過観察が必要と考えられた。

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、全国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から、iNPH への進展予測因子を検討した。

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:平成 24 年に診療した症例を登録)において頭部 MRI で iNPH の特徴をもつ無症候性脳室拡大例を診療したと回答いただいた 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(症状なし)あるいは 1 点(自覚症状のみで他覚的症状なし)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した。

C. 研究結果

AVIM 二次調査では集計時点で106例の登録があり、AVIM の診断基準を満たしていたものは92例であった。平成26年時点で通院継続されていたものは59例、iNPHに進展していたものは20例であった。症状の進行はあったがiNPHには至らなかったもの(iNPH-GS<2)は15例、症状の悪化がなかったものは23例、2年後の症状について未回答が1例であった。臨床パラメーター解析の結果、「症状の進行の有無」あるいは「iNPHへの進展の有無」のいずれにおいても、初期のiNPH-GSのいずれかが1であることが有意差を示した。初期iNPH-GS合計値とiNPHへの進展率において、合計値が大きくなるほど有意に高頻度にiNPHに進展した。

D. 考察

iNPH-GSが1点であることは、他覚的・客観的に神経症状が認められないことを意味する。しかし、本人は以前に比べて(たとえば歩行などが)悪くなっていると自覚している(正常範囲内であっても時間経過を考慮すると悪化している)。つまり本研究は、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を示唆している。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。今後、3年後の追跡調査を予定しており、さらにデータの集積を進める。

E. 結論

追跡調査開始時点から2年後におけるAVIMからiNPHへの進展予測因子について検討し、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った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato Y, Yamada A, Shiono Y, Suzuki I, Kato T: Fatal Bone marrow necrosis following azacitidine and granulocyte colony-stimulating factor administration in a patient with high-risk myelodysplastic syndrome. *Yamagata Med J.* 2015;33(1)29-31
- 2) Narimatsu H, Nakata Y, Nakamura S, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yamashita H, Fukao A, Kayama T: Applying data envelopment analysis to preventive medicine: a novel method for constructing a personalized risk model of obesity. *PLoS One.* 2015; 10(5) :e0126443. doi: 10.1371/journal.pone.0126443. eCollection 2015.
- 3) Namba H, Kawasaki R, Narumi M, Sugano A, Homma K, Nishi K, Murakami T, Kato T, Kayama T, Yamashita H: Ocular higher-order wavefront aberrations in the Japanese adult population: the Yamagata Study (Funagata). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 56(1):90-7.
- 4) Daimon M, Oizumi T, Kameda W, Matsui J, Murakami H, Ueno Y,

- Kubota I, Yamashita H, Kayama T, Kato T: Association of Treatment for Hyperlipidemia with Decreased Total Mortality in Japanese Individuals: the Yamagata (Takahata) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2015 May 27. [Epub ahead of print]
- 5) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S: Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 ;2(4):417-26
- 6) Sato H, Konta T, Ichikawa K, Suzuki N, Kabasawa A, Suzuki K, Hirayama A, Shibata Y, Watanabe T, Kato T, Ueno Y, Kayama T, Kubota I: Comparison of the predictive ability of albuminuria and dipstick proteinuria for mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Nov 5. [Epub ahead of print]
- 7) Nakamura S, Narimatsu H, Ito Sasahara Y, Sho R, Kawasaki R, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T: Health management in cancer survivors: Findings from a population-based prospective cohort study—the Yamagata Study (Takahata). *Cancer Sci*. 2015 Sep 7. doi: 10.1111/cas.12811. [Epub ahead of print]
- 8) Sasaki A, Arawaka S, Sato H, Kato T: Sensitive western blotting for detection of endogenous Ser129-phosphorylated α -synuclein in intracellular and extracellular spaces. *Sci Rep*. 2015 Sep 18;5:14211
- 9) Yamaguchi Y, Igari R, Tanji H, Kato T: HIV Encephalopathy as an Initial Manifestation of AIDS. *Intern Med*. 2015;54(18):2423
- 10) Emi M, Yoshikawa Y, Sato C, Sato A, Sato H, Kato T, Tsujimura T, Hasegawa S, Nakano T, Hashimoto-

- Tamaoki T: Frequent genomic rearrangements of BRCA1 associated protein-1 (BAP1) gene in Japanese malignant mesothelioma—characterization of deletions at exon level. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):647–9.
- 11) Hiroshima Y, Kato T, Tajima K: Regression of diffuse large B-cell lymphoma in sphenoid and ethmoid sinuses following treatment with loxoprofen. *Leuk Lymphoma.* 2015 Oct 5:1–3.
- 12) Yamamoto H, Yamamoto M, Omoto E, Kato T, Tajima K: An isolated myeloid blast crisis presenting as optic nerve sarcoma in a patient with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(3):290
- 13) Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T: Impact of nocturnal heart rate variability on cerebral small-vessel disease progression: a longitudinal study in community-dwelling elderly Japanese. *Hypertens Res.* 2015 Aug;38(8):564–9
- 14) 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-media thickness is associated with age in elderly Japanese patients without a history of cardiovascular disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Aug;15(8):1023–30
- 15) 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.* 2015 Aug;52(1):226–35
- 16) Nakamura S, Narimatsu H, Sato H, Sho R, Otani K, Kawasaki R, Karasawa S, Daimon M, Yamashita H, Kubota I, Ueno Y, Kato T, Yoshioka T, Fukao A, Kayama T: Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine. *J Hum Genet.* 2015 Dec 10. doi: 10.1038/jhg.2015.148. [Epub ahead of print]
2. 学会発表(○は iNPH に直接関連した発表)
- 1) ○Kato T, Sato H, Takahashi Y: A genetic risk factor for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Hydrocephalus* 2015, Banff, Canada, September 18–21, 2015
- 2) ○Kato T, Sato H, Takahashi Y: A genetic risk factor for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). (英語の教育講演) 第 56 回日本神経学会総会、新潟市、2015 年 5 月
- 3) ○Takahashi Y, Sato H, Kimihira L, Igari R, Yamaguchi Y, Sato H, Tanji

- H, Koyama S, Wada M, Kawanami T, Kato T: Is paranasal sinusitis characteristic of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)? (英語の一般演題) 第 56 回日本神経学会総会、新潟市、2015 年 5 月
- 4) ○公平瑠奈、高橋賛美、佐藤秀則、数井裕光、宮嶋雅一、栗山長門、加藤丈夫:脳 MRI にて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. 第 56 回日本神経学会総会、新潟市、2015 年 5 月
- 5) ○川並 透、安達真人、佐々木真理、高橋賛美、加藤丈夫:進行性核上性麻痺の脳 MRI における DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus) 所見の有無の検討. 第 16 回日本正常圧水頭症学会、岡山市、2015 年 2 月
- 6) ○栗山長門、宮嶋雅一、中島 円、黒沢美智子、福島若葉、渡邊能行、尾崎悦子、廣田良夫、玉腰暁子、森悦朗、加藤丈夫、浦江明憲、新井一:特発性正常圧水頭症患者の全国調査解析について-経過報告-. 第 16 回日本正常圧水頭症学会、岡山市、2015 年 2 月
- 7) ○公平瑠奈、高橋賛美、佐藤秀則、数井裕光、宮嶋雅一、栗山長門、加藤丈夫:頭部 MRI で特発性正常圧水頭症(iNPH)の特徴を有するが、歩行障害、認知障害、排泄障害が明らかでない無症候性脳室拡大を有する例 (AVIM: asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の全国疫学調査(中間報告). 第 16 回日本正常圧水頭症学会、岡山市、2015 年 2 月
- 8) ○川並 透、高橋賛美、鈴木祐弥、猪狩龍佑、小山信吾、大江倫太郎、山川光徳、加藤丈夫:特発性正常圧水頭症(iNPH)診療ガイドラインで definite iNPH の診断を満たした1剖検例. 第 22 回東北神経病理研究会、盛岡市、2015 年 11 月
- 9) ○鈴木祐弥、高橋賛美、佐藤秀則、猪狩龍佑、山口佳剛、佐藤裕康、小山信吾、丹治治子、荒若繁樹、和田 学、安達真人、川並 透、加藤丈夫:iNPH 疑い例の頻度:対象により違いはあるか? 第 26 回山形認知症研究会、山形市、2015 年 4 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- なし

iNPHにおける重症度評価の評価者間一致性の検討

研究分担者 石川 正恒 音羽病院正常圧水頭症センター長

研究要旨:iNPH 患者の術前および術後の自立度・症状の評価を医師とリハ士で個別に行い、両者の一致度を検討した。mRS は比較的一致度が高いが、症状では全般的に低い一致度であった。術後変化はさらに低い傾向にあった。医師は症状変化を重視し、リハ士は介護量変化を重視する傾向があることが背景にあると推測される。客観性を保つためには定量評価の方が望ましい。

A. 研究目的

iNPHは高齢者で歩行・認知・排尿障害をきたす病態であり、髄液シャント術により症状の改善を得る点で、社会的にも重要である。しかし、これらの症状を評価する評価法が評価者によって異なる可能性についてはあまり検討されていない。今回、医師とリハ士の間の一貫性について検討をおこなった。

B. 研究方法

自施設でiNPHと診断し、髄液シャント手術を行った63例について、医師とリハ士が別々に自立度は修正ラキンスケール(mRS)、症状の重症度はiNPH重症度分類(GS)を用いて評価を行った。改善の判定は各評価スケールで1段階改善とした。評価者間の一致性にはCohenやFleissらのkappa係数(Kc, Kf)を求めた。統計には”R”を用いた。

(倫理面への配慮)

個人情報管理基準を遵守した。

C. 研究結果

医師とリハ士ではmRSでは49%と40%、GS歩行では70%と33%、GS認知では19% vs.18%、GS排尿では21% vs. 32%、GS合計で70% vs.48%であった。Cohen重み付けKappa値はmRS、GS歩行・認知・排尿・合計のうち、mRSがもっとも高く(0.619)、排尿、合計が0.505と0.475であった。一方、Fleiss kappa値は全般的に低く、mRSの0.405がもっとも高かった。術後変化は両者いずれも低値で、最高が排尿のCohen k値の0.499であった。

D. 考察

医師とリハ士の一貫率は低いことが判明した。このことは、医師が症状の変化を改善と判定

する傾向が強いのに対して、リハ士は介助量の変化があつて始めて1段階変化させることが背景にあると推測される。定性評価は主観が入りやすいので、定量検査は標準化が必要なものの、主観が入る可能性は少ないので、今後は定量検査を主体に評価するのが望ましいと考えられる。

E. 結論

医師とリハ士の評価は一貫度が低かった。これは医師が症状変化を重視するのに対して、リハ士は介助量の変化を重視するためと考えられた。定性評価はバイアスが大きいので、定量評価の方がより客観性が保てるのではないかと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa M, et al.: Three-dimensional observation of Virchow-Robin spaces in the basal ganglia and white matter and their relevance to idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2015, 12:15

2. 学会発表

Ishikawa M: Outcome measures in treatment of patients with iNPH, 7th meeting of ISHCSF(NPH lecture) 2017, Sept.18, Banff, Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

平成 27 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」

(H27-難治等(難)-一般-052) 班会議

日時:平成 27 年 11 月 21 日(土曜日)13:00-17:00

時間:順天堂大学 10 号館 1 階 105 カンファレンスルーム