

特発性正常圧水頭症（iNPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus）の 全国疫学調査からわかってきた臨床的特徴とエビデンスへの橋渡し

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
	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：

2011年、特発性正常圧水頭症（iNPH）に関連する診療ガイドライン第2版が出版され、本疾患の病態や治療についての理解が深まっている。しかし、我が国におけるiNPHは、いまだ正確な疫学的な検討は十分なされていない現状がある。全国疫学調査は、精度を有する疫学情報が期待される有用な調査手法であるため、本班にて我が国で初めてhospital-based surveyによるiNPHの全国疫学調査を実施した。その結果、iNPHの疫学像と臨床的特徴、背景因子、リスク因子などが明らかになったため、その結果を報告する。

本調査の結果は、回収率や施設間差などに留意する必要があるが、1年間の我が国における推定受療患者数は12,900名、シャント術を受けた患者数は6,700名であった。粗有病率を推定すると、約10.2人/10万人となり、ノルウェーからの既報告に類似していた。

臨床的特徴として、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。この成果は、2016年12月に英文誌に英語論文として採択され、今後公表される予定である(Brain and Behavior,2016, in press)。本疾患の全国疫学調査の結果が、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、iNPH は、シャ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、本疾患の疫学や成因・病態が十分に解明されていない一面を併せ持つ特徴ある疾患である。

2011年、特発性正常圧水頭症 (iNPH) に関連する診療ガイドライン第2版が出版され、本疾患の病態や治療についての理解が深まっている。今まで多くの疾患に対して実施されてきた全国疫学調査は、疫学情報が期待される有用な調査手法であるため、本班で、2013年、本邦で初めての全国疫学調査を実施した。その結果、hospital-based surveyによるiNPHの疫学像と臨床的特徴、背景因子、リスク因子などが明らかになったため、その結果を報告する。

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。

C. 研究方法

【方法】調査対象医療機関は、病院データベースをもとに、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、次いで登録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。

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。詳細は、今まで多くの疾患に対して実施されてきた既報(Fukushima et al¹, 2010; Nakamura et al², 2000)の調査方法通りに実施した。

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)(英語版;Mori et al³, 2012)にもとづき設定した。

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

対象診療科は、脳神経外科、神経内科、精神神経科、内科とし、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。

第1次調査で診療科毎の2012年中の患者数を尋ね、次いで患者の詳細情報を記載する第2次調査を依頼した。1次調査により受療患者数を推定し、2次調査にて臨床疫学の特徴を把握した。

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、2013年に承認を得て実施した。

D. 研究結果

1次調査は、1804 箇科（回収率 42.7%）から回答を得た。A:【iNPH の診断基準を満たす症例】は 3079 名、B:【A でシャント手術を治療として施行した症例】は 1815 名が報告された。以上より計算すると、1次調査による iNPH の診断基準を満たす推定受療者数は、A: 13,000 名であった（表 1）。粗有病率を推定すると、10.2 人/10 万人となった。特に、発症年齢の 60 歳以上に計算すると、31.4 人/10 万人となった。また、B: 6700 名であった。ただし、hospital-based study のため、病院を受診しなかった患者などは含まれておらず、実際にはもっと多いと推測される。

2次調査の iNPH 患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、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。性別で、年齢に関して、特記すべき差異は認めなかった（図 1）。

初診時の臨床症状は、歩行障害のみは 49.5%と最も多く、次いで認知障害のみは 15.7%、3 主徴がすべてそろっているのは、12.1%に過ぎなかった（表 2）。男性 iNPH は歩行障害が多く、女性 iNPH は認知障害で発症しやすく、いずれも有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。

iNPH の Comorbidity では、高血圧症が最も多く、40.0%に認められた。男性の iNPH では高血圧症、女性の iNPH では糖尿病の併存症が多く見られた。iNPH 全体における併存症では、アルツハイマー病が 14.8%、整形外科疾患である変形性脊椎症が 14%弱であった（表 2）。

シャント手術の施行状況は、LP シャント；腰部くも膜下腔-腹腔短絡術が、VP シャント；脳室-腹腔短絡術を上回っていた。以上から、LP シャント術が第 1 選択の時代が到来していることが確認された。VP、LP シャントともに、8 割以上の効果あり、とくに LP シャントの効果は 9 割以上で治療経過は良好であった。

E. 考察

これらの調査の成果は、2016 年 12 月にアメリカ英文誌に採択され、印刷中である。（Kuriyama et al⁴）. Brain and Behavior 2017, in press）本疾患の全国疫学調査にて、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。

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。最近、Lemcke ら(Lemcke et al⁵⁾, 2016)が、保険会社の診療報酬請求にもとづきドイツの iNPH 全国調査を実施し、シャント手術を受けた1年間の iNPH 罹患率は、10万人当たり1.08人であるが、年々高齢化と診断技術の進歩などにより、症例数が増加傾向にあることを報告している。その他、海外では、hospital-based study として、Vanneste⁶⁾ 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、Brean⁷⁾ 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。Hiraoka⁸⁾ (2008) が宮城県で MRI-supported possible iNPH(iNPH 疑い)の有病率:2.9%、Tanaka⁹⁾ (2009) が同じ宮城県で1.4%、Iseki¹⁰⁾ (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る。しかし、これらの結果からわかることは、地域の高齢者を詳しく調べると、高頻度で iNPH 患者が存在する事であり、今後、hospital-based survey の結果との比較検討も必要である。(栗山ら¹¹⁾¹²⁾)

なお、本研究の留意点について記載する。Hospital-based である本調査手法の利点としては、大きな標本数が得られ、全国の傾向が見れること、地域性(iNPH 自体の理解度、人口分布など)に左右されないこと、人口移動や集団の特性を考慮しないで調査できること等がある。一方、limitation と

して、population-based study と比して、病院を受診しなかった患者などは含まれておらず全症例数の把握の精度が低下しやすいこと、高齢者疾患に対する理解の地域差などが考慮されていない、高齢疾患の一般的な併存症(アルツハイマー病)と本疾患の鑑別の限界があること、希少疾患や急性疾患ではないので1年間の新規発症が把握しにくいこと、重複例が入っている可能性などが挙げられる。つまり、本疾患の hospital-based での本登録研究は、年齢調整や施設間での測定法、診断基準の標準化等が同一ではない可能性があり、異なる他の疫学研究との単純な数値比較は慎重を要する、と考えられた。

また、本手法による難病疫学調査では、全国疫学調査で得られる年間の期間有病患者数(率) prevalence をもって、おおよその時点有病患者数と解釈している。罹患 incidence 患者数(率)については、診断時点を調査項目に含めれば、形式的には求められるが、先に他の医療機関や小さな医療機関で診断されていることも多く、また、初診・確定診断がいつであっても、同じような割合で一次・二次調査票が返却されるので、今までの他疾患での報告でも、罹患率などの算出は推奨されてこなかった。このため、今回の検討でも実施していない。上記の点に留意すれば、系統だって実施した本邦初の iNPH 全国疫学調査という点で大変意義深いと考えられる。

以上、本調査の結果から、日本における医療の現場では、iNPH は、高齢疾患の一つとして広く診療現場で認知されてきていることが明らかとなった。今後、日常の老年期医療の現場において、エビデンスを持

った疾患として、診断や治療を行える可能性があると思われる。

F. 結論

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などは含まれておらず、実際にはもっと多いと推測される。

2次調査から明らかとなったiNPHの臨床的特徴は、70歳台が発症のピークであること、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。今後、この全国疫学調査にて得られた疫学的な基礎データを、早期発見・治療・予防対策に活用されることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi Akiko, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. Brain Behav 2017 (in press)

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

・栗山長門. 特発性正常圧水頭症 (iNPH)の臨床背景の評価-本邦初の全国疫学調査より-. 第17回日本正常圧水頭症学会総会シンポジウム、2016年3月19日、山形

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

I. 参考文献

1) Fukushima, W, Fujioka, M, Kubo, T, Tamakoshi, A, Nagai, M.,& Hirota, Y. (2010). Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clinical orthopaedics and related research, 468, 2715-2724.

2) Nakamura, Y, Matsumoto, T, Tamakoshi, A, Kawamura, T, Seino, Y, Kasuga, M, Ohno, Y. (2000). Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. Journal of epidemiology, 10, 29-33.

3) Mori, E, Ishikawa, M, Kato, T, Kazui, H, Miyake, H, Miyajima, M, Arai, H. (2012). Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus :second edition. Neurologia Edico-chirurgica, 52,775-809.

- 4) Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Hirota Y, Tamakoshi Akiko, Mori E, Kato T, Tokuda T, Urae A, Arai H. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2016 (in press)
- 5) Lemcke, J, Stengel, D, Stockhammer, F, Güthoff, C, Rohde, V, & Meier, U. (2016). Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J*, 26,10,15-24.
- 6) 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.
- 7) Brean A, Eide PK: Prevalence of provable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*, 2008;118(1); 118:48-53.
- 8) 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.
- 10) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 卷第 7 号; p800-806,2012.
- 12) 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.

表 1. Estimated number of iNPH patients from the results of the first survey (参考文献4より)

	Estimated number of iNPH patients	95% confidence interval
Estimated number of patients that met the diagnostic criteria of iNPH	12,900	10,000-15,800
Estimated numbers of patients who underwent shunt operation	6,700	4,800-8,600

図 1. 調査登録された iNPH 患者の年齢別・性別分布 (参考文献4より)

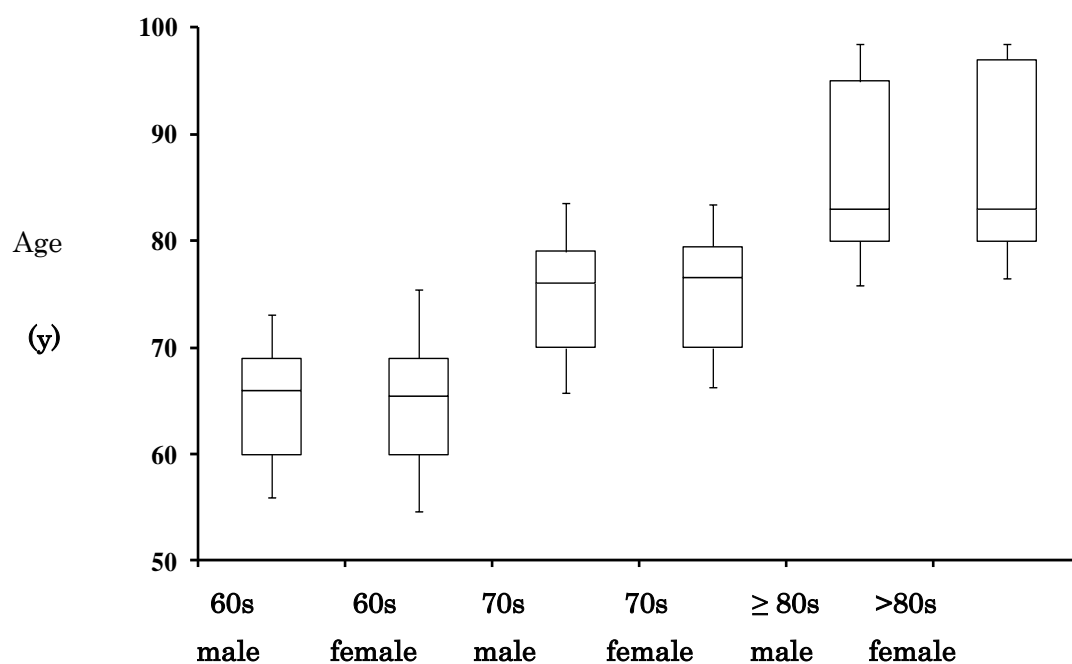


表 2. Distribution of clinical background factors for all patients and by sex (参考文献 4 より)

Variable	All patients	Sex	
		Male	Female
	n=1524 (100%)	n=897 (58.5%)	n=627 (40.7%)
	n (%)	n (%)	n (%)
<u>Average age of iNPH patients</u>			
Age at estimated onset (y)	74.9±7.0	74.9±6.7	74.8±7.5
Age at diagnosis (y)	75.5±8.6	76.4±6.9	76.3±7.3
Age at shunt operation (y)	76.4±7.0	76.8±8.9	76.9±8.0
Current age at registration (y)	75.5±8.6	75.3±8.9	75.8±7.9
<u>Clinical Department of iNPH patients</u>			
Neurosurgery	1179 (77.4%)	685 (76.4%)	494 (78.8%)
Neurology	262 (17.2%)	168 (18.7%)	94 (15.0%)
Psychiatry	60 (3.9%)	32 (3.6%)	28 (4.5%)
General medicine	19 (1.2%)	10 (1.1%)	9 (1.4%)
Others	4 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)
<u>Patients' current location</u>			
1. Hospital	105 (6.9%)	59 (6.6%)	46 (7.3%)
2. Ambulatory	816 (53.5%)	487 (54.3%)	329 (52.5%)
Both 1+2	407 (26.7%)	244 (27.2%)	163 (26.0%)
Deceased	19 (1.2%)	15 (1.7%)	4 (0.6%)
Other	177 (11.6%)	92 (10.3%)	85 (13.6%)
<u>Diagnostic classification</u>			
Possible iNPH	394 (25.8%)	223 (24.9%)	171 (27.3%)
Probable iNPH	267 (17.5%)	165 (18.4%)	102 (16.3%)
Definite iNPH	799 (52.4%)	475 (53.0%)	324 (51.7%)
Unknown	64 (4.2%)	34 (3.8%)	30 (4.8%)
<u>Shunt treatment</u>			
Shunt operation (+)	1004 (65.9%)	594 (66.2%)	410 (65.4%)
VP shunt (% of operations)	434 (43.2%)	248 (41.8%)	186 (45.4%)
LP shunt (% of operations)	553 (55.1%)	334 (56.2%)	219 (53.4%)
VA shunt (% of operations)	17 (1.7%)	12 (2.0%)	5 (1.2%)
PPV (% of operations)	990 (98.6%)	587 (98.8%)	403 (98.3%)

DPV (% of operations)	9 (0.9%)	5 (0.8%)	4 (1.0%)
Valve unknown	5 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.7%)
No shunting	464 (30.4%)	271 (30.2%)	193 (30.8%)
Operation unknown, not filled in	56 (3.7%)	32 (3.6%)	24 (3.8%)
<u>Cause of death</u>	29 (1.9%)		
Pneumonia	6	5	1
Aspiration pneumonia	3	3	0
Cancer	6	5	1
Brain hemorrhage	3	2	1
Cerebral subdural hematoma	2	1	1
Other	9	4	5
<u>Initial symptoms at 1st visit (multiple answers allowed)</u>			
1. Gait disturbance	755 (49.5%)	474 (52.8%)*	281 (44.8%)
2. Cognitive impairment	240 (15.7%)	127 (14.2%)	113 (18.0%)*
3. Urinary incontinence	22 (1.4%)	9 (1.0%)	13 (2.1%)
1+2+3.	185 (12.1%)	112 (12.5%)	73 (11.6%)
1+2.	111 (7.3%)	59 (6.6%)	52 (8.3%)
1+3.	50 (3.3%)	28 (3.1%)	22 (3.5%)
2+3.	11 (0.7%)	4 (0.4%)	7 (1.1%)
Other, unknown	150 (9.8%)	84 (9.4%)	66 (10.5%)
<u>Comorbidity</u>			
Hypertension	609 (40.0%)	383 (42.7%)*	226 (36.0%)
Diabetes mellitus	272 (17.8%)	185 (12.1%)	87 (13.9%)*
Alzheimer disease	225 (14.8%)	129 (14.4%)	96 (15.3%)
Hyperlipidemia	206 (13.5%)	116 (12.9%)	89 (14.2%)
Lumbar spondylosis	154 (10.1%)	85 (9.5%)	69 (11.0%)
Malignancy	82 (5.4%)	54 (6.0%)	28 (4.0%)
Cervical spondylosis	49 (3.2%)	31 (3.5%)	18 (2.9%)

*p<0.05

Abbreviations

VP shunt: Ventriculo-peritoneal shunt 腹腔-脳室短絡術

LP shunt: Lumbo-peritoneal shunt 腰部くも膜下腔-腹腔短絡術

VA shunt: Ventriculo-atrial shunt 脳室-心房短絡術

PPV: programmable pressure valve 圧可変式バルブ

DPV: (fixed) differential pressure valve 固定式差圧バルブ