

全国疫学調査による AVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)の危険因子及び自然経過の探索

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、中島 円³、栗山長門⁴、新井一³、AVIM 全国調査グループ

- (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

全国疫学調査により、2012 年から 2015 年までの 3 年間追跡可能であった AVIM は 52 例であった。このうち 25 例 (48%) は AVIM のまま (無症候のまま) であったが、残りの 27 例 (52%) は iNPH に進行した (内訳は、possible iNPH 10 例、probable iNPH 6 例、および definite iNPH 11 例)。単純平均すると、AVIM から iNPH への移行率は 17.3%/年であった。認知・歩行・排尿の iNPH-GS の合計点 (0 点から 3 点) と 3 年間に iNPH に進行する割合は有意な相関を示した (Cochran-Armitage 検定：p=0.0021)。

A. 研究目的

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 (Iseki et al, *J Neurol Sci*, 2009)。AVIM は iNPH の重要な危険因子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。

本研究では全国多施設共同研究を行い、多くの AVIM を登録・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、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。

B. 研究方法

iNPH 全国疫学調査 (一次調査: 2012 年 1 月～12 月に診療した iNPH 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候なし) 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107例の登録があり、AVIMの診断基準を満たしていたものは93例であった。その後、通院を止めてしまったAVIMは31例で、3年後の2015年まで通院していたAVIMは62例であった。そのうち10例の主治医からは回答が得られなかった。最終的に52例のAVIMは3年間経過観察できた。この52例のうち25例(48%)はAVIMのまま(無症候のまま)であった。残りの27例(52%)はiNPHに進行した。iNPH 27例の内訳は、possible iNPH 10例、probable iNPH 6例、およびdefinite iNPH 11例であった。

3年間に「iNPHに進行した群」(n=27)と「AVIMのままの群」(n=25)の年齢・性別・2012年時点のiNPH-GS・飲酒・喫煙・運動習慣・教育歴・頭部外傷歴・副鼻腔炎・精神疾患・高血圧・糖尿病・脂質異常症・脳MRI所見等を両群間で比較した。これらの中で有意な差($p<0.05$)が認められたのは、iNPH-GSの各項目(認知・歩行・排尿)で1点をもつ割合であった。そして、認知・歩行・排尿のiNPH-GSの合計点(0点から3

点)と3年間にiNPHに進行する割合は有意な相関を示した(Cochran-Armitage検定: $p=0.0021$)。すなわち、iNPH-GSの合計点が0点の場合は、3年間にiNPHに進行する割合は33%(6/18)、同様に、1点の場合は70%(7/10)、2点では80%(4/5)、3点では90%(9/10)であった。

D. 考察

本研究では、3年間にAVIMからiNPHに進行する割合は52%であった。我々の既報告では、4~8年間にAVIMからiNPHに進行する割合は25%であった。後者の研究は地域の高齢住民を対象としたcommunity-based studyであるが、前者の研究はhospital-based studyである。病院を受診する患者は、なんらかの自覚症状や他覚的症候をもって受診する可能性が高く、この点が今回のhospital-based studyではAVIMからiNPHに進行する割合が、community-based studyに比べて、高い値になった可能性が考えられる。

本研究では、2012年時点でのiNPH-GS合計点が高い程、iNPHに進行する割合が高かった。iNPH-GSの各項目の1点は、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と感じている)。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

AVIM から iNPH に進行する割合は 3 年間で 52%であった (単純平均すると、年間 17.3%)。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) Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, Iseki C, Kato H, Suzuki Y, Igari R, Sato H, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, Miyajima M, Samejima N, Sato S, Kameda M, Yamada S, Kita D, Kaijima M, Date I, Sonoda Y, Kayama T, Kuwana N, Arai H, Kato T. A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166615. doi: 10.1371/journal.pone.0166615.
- 2) 加藤丈夫. iNPH の疫学と家族性 NPH. 老年精神医学雑誌. 27 卷 (11 号)、2016 年、pp 1163-1170.

2. 学会発表 (○は iNPH に直接関連した発表)

- 1) ○加藤丈夫. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の疫学・病因・病態をめぐって：山形から世界に発信した研究 (会長講演). 第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形市、2016 年 3 月
- 2) ○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. AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) から iNPH への進展予測因子の検討 (全国疫学調査の結果から). 第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形市、2016 年 3 月
- 3) ○佐藤秀則、高橋賛美、公平瑠奈、鮫島直之、桑名信匡、貝嶋光信、中島 円、宮嶋雅一、新井一、加藤丈夫. SFNBT1 遺伝子のコピー数異常：iNPH の診断マーカーになりうるか？第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形市、2016 年 3 月
- 4) ○高橋賛美、猪狩龍佑、佐藤裕康、伊関千書、鈴木祐弥、小山信吾、荒若繁樹、和田 学、川並透、加藤丈夫. iNPH を合併した多系統萎縮症. 第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形市、2016 年 3 月
- 5) ○伊関千書、斉藤尚宏、伊藤さゆり、高橋賛美、小山信吾、和田学、川並透、田村 智、片桐

忠、加藤丈夫、鈴木匡子. 視空間
認知障害を伴い、変性疾患と
iNPH との鑑別を要する 2 症例.
第 17 回日本正常圧水頭症学会、
山形市、2016 年 3 月

- 6) ○猪狩龍佑、川並 透、安達真
人、鈴木祐弥、高橋賛美、佐藤裕
康、小山信吾、和田 学、荒若繁
樹、加藤丈夫. **Morning glory
sign** を用いた特発性正常圧水頭症
と進行性核上性麻痺の鑑別の試
み. 第 17 回日本正常圧水頭症学
会、山形市、2016 年 3 月
- 7) ○鈴木祐弥、小山信吾、猪狩龍
佑、佐藤裕康、高橋賛美、丹治治
子、荒若繁樹、和田 学、川並
透、加藤丈夫. 当科における特発
性正常圧水頭症疑い例の検討. 第
17 回日本正常圧水頭症学会、山形
市、2016 年 3 月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む）

なし