

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）  
分担研究報告書

- ・特発性正常圧水頭症の疫学データの収集・解析に関する研究
- ・視神経脊髄炎（NMO）ならびにその関連疾患疫学データの収集・解析に関する研究

研究協力者 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）

iNPH 分担構成メンバー： 栗山長門<sup>1)</sup>、宮嶋雅一<sup>2)</sup>、中島円<sup>2)</sup>、黒沢美智子<sup>3)</sup>、福島若葉<sup>4)</sup>、渡邊能行<sup>1)</sup>、尾崎悦子<sup>1)</sup>、玉腰暁子<sup>5)</sup>、森悦朗<sup>6)</sup>、加藤丈夫<sup>7)</sup>、徳田隆彦<sup>8)</sup>、廣田良夫<sup>9)</sup>、浦江明憲<sup>10)</sup>、新井一<sup>2)</sup>

NMO 分担構成メンバー： 栗山長門<sup>1)</sup>、宮本勝一<sup>11)</sup>、楠進<sup>11)</sup>、藤原一男<sup>12)</sup>、吉良潤一<sup>13)</sup>、玉腰暁子<sup>5)</sup>、松井真<sup>14)</sup>

1) 京都府立医科大学地域保健医療疫学, 2) 順天堂大学脳神経外科, 3) 順天堂大学衛生学, 4) 大阪市立大公衆衛生学, 5) 北海道大学予防医学講座公衆衛生学, 6) 東北大学高次機能障害学, 7) 山形大学第3内科学, 8) 京都府立医科大学神経内科, 9) 保健医療経営大学, 10) (株)メディサイエンスプランニング, 11) 近畿大学神経内科, 12) 福島県立医科大学多発性硬化症治療学, 13) 九州大学神経内科, 14) 金沢医科大学神経内科

研究要旨：

**特発性正常圧水頭症に関して**

【はじめに】特発性正常圧水頭症の疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、全国疫学調査を行い、解析を行った。【方法】診療科は、脳外科、神経内科、精神神経科、内科とした。

【結果】第一次調査は、1804 箇科（回収率 42.7%）から回答を得た。A:【iNPH 症例】は 3079 名、B:【A でシャント手術症例】は 1815 名が報告された。1 年間の推定受療患者数は、A: 12,900 名 (95% Confidence Interval(CI):10,000~15,800)、B: 6,700 名 (95% CI:4,800~8,600) であった。2 次調査の患者属性は、確定診断時が平均 75.8 歳で、脳外科と神経内科で 90%を占めていた。診断分類の definite iNPH が 52%と最多であった。推定粗有病率は 10.2 人/10 万人、60 歳以上での推定有病率：年間 31.4 人/10 万人となった。

【結論】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などが明らかとなった。

**視神経脊髄炎（NMO）ならびにその関連疾患（NMO spectrum disorder）に関して**

【はじめに】視神経脊髄炎（NMO）およびその関連疾患（NMO spectrum disorder）の全国疫学調査の概要を報告する。【方法】対象診療科である神経内科、内科、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科の 22,503 科（大学病院 748、一般病院 19,954、精神科病院 1,792、特別階層病院 9）から 7,215 科（抽出率 32.1%）を抽出、第一次調査を実施し、3,796 科（回収率 52.6%）から回答を得た。その後、続けて 2 次調査を実施した。

【結果】2011 年中の推計患者数は、NMO 診断基準を満たす確定症例：1279 名、NMO スペクトル（視神経炎のみ）症例：371 名、NMO スペクトル（脊髄炎のみ）症例：422 名、上記以外の抗 AQP4 抗体陽性症例：255 名であった。報告された患者数、回収率、抽出率から推計された全国の 2011 年中の受診患者数は、2100 (95% CI:1740~2240) 名、880 (95% CI:760~1020) 名、1030 (95% CI:840~1190) 名、370 (95% CI:230~520) 名となった。2 次調査では、NMO/NMOsd は女性が多く、全体の発症時年齢は 42 歳、平均罹病期間は 9.8 年であった。臨床症状では、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であった。再発回数は、5 回以下が最も多いものの、NMO の 20%以上では 11 回以上の再発が見られた。全経過を通じて、NMO では 20%が脳、23%が脳幹病変を有していた。

【結論】臨床症状として、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であること、再発回数は多いが、これらの特徴は、カテゴリー - によって異なることが明らかとなった。

## A . 研究目的

社会医学分野において、難治性疾患における記述疫学および分析疫学が注目されている。難治性疾患への対策の基本は、各難治性疾患に対する診断や治療を充実させることであるが、そのためには、各疾患の患者総数、罹患率、有病率や、年齢分布の特徴などに関する医療情報を正確に集計し、記述疫学および分析疫学から得られた情報を、医療の現場で活用できるように整備することが重要である。

今回、患者数の増加が示唆されている特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus : iNPH) および視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) という難治性疾患を通じて、我々が自ら実施した hospital-based の全国調査の記述疫学および分析疫学について報告する。

### 特発性正常圧水頭症に関して

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。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難治性疾患である。1965年に、Hakim と Adams がはじめて、独立した単一の疾患概念として提唱した【参考文献 1, 2】。

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一方、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。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。

幸い、日本の医療の現場では、iNPH は、難治性疾患克服事業の中核疾患の一つとして、特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン【参考文献 3, 4】の策定を実施した結果、直る治療法がある難治性疾患として、広く認知されるようになってきている。

今回、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ため、その報告を行う。

### 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

近年、視神経脊髄炎 (NMO) に関連する抗 AQP4 抗体が報告され、NMO ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) の病態についての理解が深まっている。この疾患の発生は、日本に多いことが報告されているが、日本における NMO および NMO spectrum disorder についての実態は不明である。そこで、「免疫性神経疾患調査研究班」と本研究班が共同して、NMO および NMO spectrum disorder の頻度と分布を明らかにするため、全国疫学調査を実施した。

今回は、その患者数の推計結果と臨床的特徴、および視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) の病型別解析の結果を報告する。

## B . 研究方法

### 特発性正常圧水頭症に関して

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とするとする目的で、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)【参考文献 5】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第2版改訂版」【参考文献 3, 4】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 とした。

#### 調査対象および方法：

今回、対象は、2012年1年間のiNPH受療患者とした。診療科毎の2012年の患者数を尋ね、第1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2次調査を依頼した。具体的には、1次調査は、2013年1月に診断基準とともに発送して依頼し、4月締め切りとした。2次調査は、1次調査で患者ありと報告のあった診療科宛に、同年5月に患者の詳細情報報告を依頼し、同年7月末を締め切りとした。

#### 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、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、内科であった。

#### 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。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次調査票の内容は、

患者属性、診断分類、推定発症年月日、シャント術施行年月日、血縁家族または同居人からの発症、初発症状、合併症、確定診断時の臨床症状、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)、その他の検査所見、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。

(倫理面への配慮)

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1月までに承認を得た(承認番号：E-461、2013年2月)。

#### 視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患(NMO spectrum disorder)に関して

上記iNPH同様、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)【参考文献5】にもとづき実施した。

#### 調査対象および方法：

調査は第1次、第2次に分けて行い、1次調査では、診療科毎の2011年の患者数を尋ね、1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2次調査を依頼した。

具体的には、2012年1月に、診断基準とともに1次調査を発送して依頼し、同年10月、1次調査の締め切りとした。2次調査は、1次調査で患者ありと報告のあった診療科宛に、同年4月に患者の詳細情報報告を依頼し、同年12月末を締め切りとした。

2次調査にて、登録した視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患症例について、詳細な臨床疫像を把握した。

#### 調査対象の診療科、医療機関

調査対象となった診療科は、一般病院ならびに精神科病院の神経内科、内科、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科とし、病床規模に応じて無作為に抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、当時の「免疫性神経疾患調査研究班」班長の所属する近畿大学医学部倫理審査委員会にて、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

## C. 研究結果

### 特発性正常圧水頭症に関して

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計算すると、1年間の推定受療iNPH患者数は12,900名(95% Confidence Interval (CI):10000-15,800)となった(表1)。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、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。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(表1)。

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(図1)。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(表2)。

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。

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。

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。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%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(表2)。

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%、高コレステロール血症は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。

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以上の所見は94.2%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66.5%で最多であった。直径1.5cm以上の虚血巣も10.5%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。

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SNPの解明なども待たれる。

#### **視神経脊髄炎(NMO)ならびにその関連疾患(NMO spectrum disorder)に関して**

対象診療科22,503科(大学病院748、一般病院19,954、精神科病院1,792、特別階層病院9)から7,215科(抽出率32.1%)を抽出し、第一次調査を実施した。そうしたところ、3,796科(回収率52.6%)から回答を得た。

第一次調査では、2011年の推定患者数は、【視神経脊髄炎(NMO)の診断基準を満たす症例】は1,279名、【以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】は371名、【以外で3椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】は422名、【 ~ 以外で、MO-IgGあるいは抗AQP4抗体陽性症例】は255名が報告された。

報告された患者数、回収率、抽出率から推計された全国の2011年中の受診患者数は、2100(95% CI:1740~2240)名、880(95% CI:760~1020)名、1030(95% CI:840~1190)名、370(95% CI:230~520)名となった(表3)。

次いで実施した2次調査では、2012年NMO全国臨床疫学調査の第二次調査で回収された1194人分の調査票から基本情報を得たが、その後、重複例、診断不適格例を除いた1042例を調査対象とした。

表4に示すごとく、性比(男:女)は、1:9.8、1:3.2、1:5.0、1:57.0といずれも女性が有意に多かった。発症年齢の平均値は、39.4歳、43.0歳、46.7歳、41.2歳であった。年間推定罹患率は、NMO

(category ) は 1.64 (/100,000 人)、NMO/NMOsd (category - ) 全体で 3.42 (/100,000 人) であった。

2 次調査からの結果として、NMO/NMOsd は女性が多かった。特に、では女性がほとんどであった。NMO/NMOsd は、全体の発症時年齢は 42 歳、平均罹病期間は 9.8 年であった。平均罹病期間は、で 13.3 年と最も長かった。臨床症状では、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であった。

再発回数は、5 回以下が最も多いものの、NMO では 11 回以上の再発が約 20% 見られた。全経過を通じて、NMO では 20% が大脳、23.5% が脳幹病変を有していた。

## D . 考察

### 特発性正常圧水頭症に関して

2013 年、iNPH の疫学調査を実施する研究スタッフと費用などの環境が整ったため、我々は、iNPH に対してはじめての国レベルでの hospital based の全国疫学調査を実施し、年間受療者数や推定有病率、臨床背景、リスク因子などを明らかにすることが出来たため、研究班から、英語論文報告を行った【発表論 2】。

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。

### 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

全国疫学調査により、全国の 2011 年中の NMO および NMO spectrum disorder の受診患者数推計を行った。以上より、年間推定罹患率は、NMO (category ) は 1.64 (/100,000 人)、NMO/NMOsd (category - ) 全体で 3.42 (/100,000 人) であった。

臨床症状として、視力障害が最も多く、次いで、感覚障害、運動麻痺であること、再発回数は多い傾向を認めたが、これらの特徴は、NMO 診断のカテゴリー ~ 群によって異なることが明らかとなった。なお、本研究の結果は、【発表論文 5】として発表した。

## E . 結論

### 特発性正常圧水頭症に関して

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きており、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。

### 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

NMO と NMO spectrum disorder に関する全国疫学調査を行った。全国の 2011 年中の推定受診患者数が明らかとなった。

さらに、病型別の特徴が明らかとなったので、今後、視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関しては、病型カテゴリー別の診断をきちんと行い、これらの臨床背景の相違があることを啓蒙することが重要であると考えられた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

#### 特発性正常圧水頭症に関して

1. 藤井ちひろ、栗山長門; 多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis .医学のあゆみ 2015 年; 255 巻 5 号 353-356、2015 年

2. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, Ozaki E, Tokuda T, Urae A et al, Arai H. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan: The Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav* 2017 Jan 27;7:e00635

3 . Ohmichi T, Kondo M, Tokuda T, Itsukage M, Koizumi H, Matsushima S, Kuriyama N, Ishii K,

Mori E, Yamada K, Toshiki M. Usefulness of the Convexity Apparent Hyper-perfusion (CAPP AH) Sign in 123I-iodoamphetamine Brain Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. J Neurosurg. *in press*

### 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

4. 藤井ちひろ、栗山長門; 多発性硬化症の疫学 Epidemiology of Multiple Sclerosis . 医学のあゆみ 2015年;255巻5号 353-356、2015年

5. Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

#### 海外学会 (一般発表)

1. 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.

2. Matsui M, Tamakoshi A, Kuriyama N, Kusunoki S. The prevalence and characteristics of neuromyelitis optica in Japan: a nationwide epidemiological study. 2017 XXIII World Congress of Neurology. 18th September 2017; Kyoto, Japan.

#### 国内学会

1. 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

2. 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

3. 栗山長門. iNPHの疫学「iNPHは希少疾患か? Common diseaseか?」 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1. 2016年3月19日; 山形.

4. 栗山長門、宮嶋雅一、中島円、黒沢美智子、徳田隆彦、渡邊能行、森悦朗、加藤丈夫、新井一. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 治療にて mRS (modified Rankin Scale) 改善が見られなかった群の背景解析-全国疫学調査の結果より-. 第19回日本正常圧水頭症学会総会. 2018年2月24日; 京都

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

#### 特発性正常圧水頭症に関して

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### 視神経脊髄炎 (NMO) ならびにその関連疾患 (NMO spectrum disorder) に関して

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

### H. 参考文献

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. N Engl J Med. 1965;273:p.117-126. doi:10.1056/NEJM196507152730301

2. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965;2:p.307-327.

3. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K,

Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52: p.775-809. doi: 10.2176/nmc.52.775

4. 森悦朗, 新井一, 石井一成, 石川正恒, 伊関千書, 貝嶋光信, 數井裕光, 加藤丈夫, 栗山長門(分担執筆), 齋藤真, 杉山博通, 徳田隆彦, 中島円, 橋本正明, 平田好文, 三宅裕治, 宮嶋雅一. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版. メディカルレビュー社.
5. 川村孝編著. 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版特定疾患の疫学に関する研究班, 2006

図 1. 診断時の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の年齢分布 (性別)

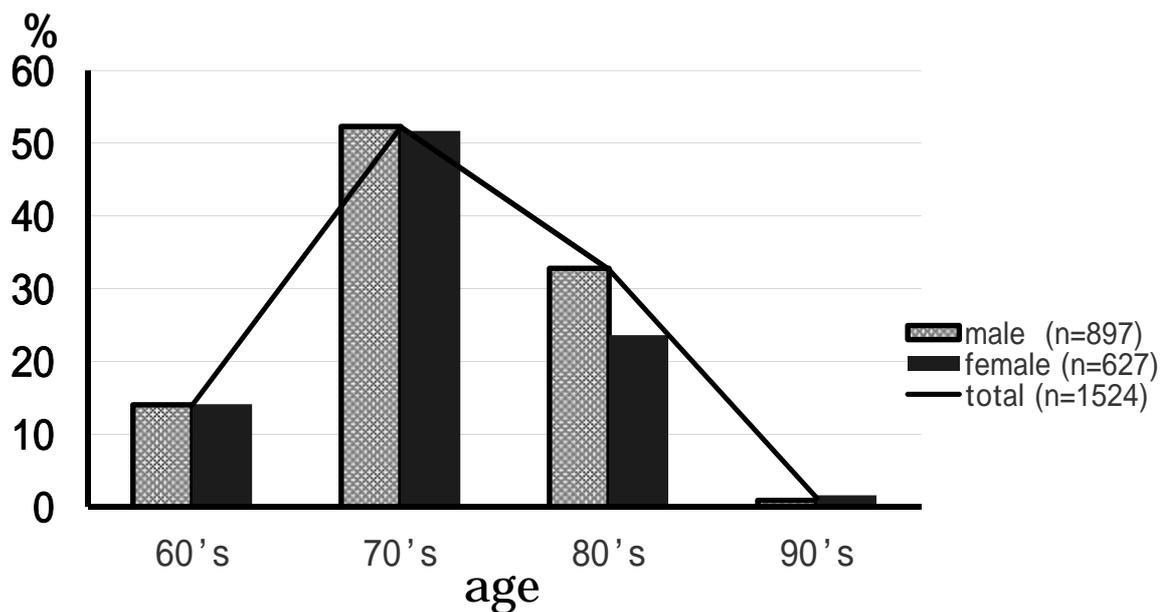


表 1 . 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 関連の年間推定患者数

	iNPH 患者の年間推定患者数	iNPH 患者のうち、シャント手術実施した年間推定患者数
年間推定患者数 (95%信頼区間)	12,900 (10,000~15,800)	6,700 (4,800~8,600)

表2. 2次調査での特発性正常圧水頭症 (iNPH) 患者属性

	全登録患者	性別	
		男性	女性
	n=1524(100%)	n=897(58.5%)	n=627(40.7%)
	n(%)	n(%)	n(%)
<b>診断および治療における平均年齢</b>			
症状出現時 (y.o.)	74.9±7.0 y.o.	74.9±6.7y.o.	74.8±7.5 y.o.
確定診断時 (y.o.)	75.5±8.6 y.o.	76.4±6.9 y.o.	76.3±7.3 y.o.
iNPHのシャント手術時 (y.o.)	76.4±7.0 y.o.	76.8±8.9 y.o.	76.9±8.0 y.o.
<b>担当診療科</b>			
脳外科	1179(77.4%)	685(76.4%)	494(78.8%)
神経内科	262(17.2%)	168(18.7%)	94(15.0%)
精神神経科	60(3.9%)	32(3.6%)	28(4.5%)
一般内科	19(1.2%)	10(1.1%)	9(1.4%)
その他	4(0.3%)	2(0.2%)	2(0.3%)
<b>診断分類</b>			
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%)
<b>初診時の臨床症状</b>			
1. 歩行障害	755(49.5%)	474(52.8%)**	281(44.8%)
2. 認知障害	240(15.7%)	127(14.2%)	113(18.0%)*
3. 排尿障害	22(1.4%)	9(1.0%)	13(2.1%)
1+2+3.	185(12.1%)	112(12.5%)	73(11.6%)
Other, unknown	150(9.8%)	84(9.4%)	66(10.5%)
<b>Comorbidity</b>			
高血圧症	609(40.0%)	383(42.7%)**	226(36.0%)

耐糖能障害	272(17.8%)	185(12.1%)	87(13.9%)**
アルツハイマー病	225(14.8%)	129(14.4%)	96(15.3%)
高コレステロール血症	206(13.5%)	116(12.9%)	89(14.2%)
変形性腰椎症	154(10.1%)	85(9.5%)	69(11.0%)
悪性腫瘍	82(5.4%)	54(6.0%)	28(4.0%)
変形頸椎症	49(3.2%)	31(3.5%)	18(2.9%)
<b>シャント手術</b>			
シャント手術(+)	1004(65.9%)	594(66.2%)	410(65.4%)
脳室-腹腔 (VP) シャント (%)	434(43.2%)	248(41.8%)	186(45.4%)
腰椎 腹腔 (LP) シャント (%)	553(55.1%)	334(56.2%)	219(53.4%)
脳室-心房 (VA) シャント (%)	17(1.7%)	12(2.0%)	5(1.2%)
シャント手術せず	464(30.4%)	271(30.2%)	193(30.8%)
手術に関する記載なし	56(3.7%)	32(3.6%)	24(3.8%)
<b>頭部 MRI 所見</b>			
<b>MRI finding(+)</b>	1357(89.0%)	801(89.3%)	556(88.7%)
MRI 所見の特徴			
Evans index >0.3	1278(94.2%)	760(94.5%)	518(93.2%)
側脳室周囲の虚血	902(66.5%)	511(63.8%)	391(70.3%)
直径1.5cm以上の虚血巣	142(10.5%)	103(12.9%)**	39(7.0%)
MRIに関する記載なし	157(11.0%)	96(10.7%)	71(11.3%)
<b>家族歴</b>	7(0.5%)	6(0.7%)	1(0.2%)
父	1	1	0
母	0	0	0
兄弟	5	4	1
姉妹	1	1	0

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表3 . NMOならびにそのMNO関連疾患 (NMOスペクトラム) の年間方報告症例数と推定  
受診患者総数

	報告症例 数	年鑑推計受療患者数	95%信頼区間	
NMO (診断確定)	1279	2100	1740	2240
NMO スペクトラム (視神経炎のみ)	371	880	760	1020
NMO スペクトラム (脊髄炎のみ)	422	1030	840	1190
上記以外の抗AQP4抗体陽性例	255	370	230	520
合計	2327	4370	3570	4970

表4 . NMO ならびにその MNO 関連疾患(NMO スペクトラム)各群における臨床的特徴

	NMO (診断確定)	NMO スペク トラム (視神 経炎のみ)	NMOスペクト ラム(脊髄炎の み)	上記以外の抗 AQP4抗体陽性例
Category	(category )	(category )	(category )	(category )
総数	506	180	298	58
性比 (男性 : 女性)	1:9.8	1:3.2	1:5.0	1:57.0
推定発症平均年齢(中央値)	39.4 ( 39 )	43.0 (43)	46.7 (48)	41.2 (41)
登録時平均年齢(中央値)	52.8 (53)	48.9 (50)	53.3 (55)	47.3 (47)
罹病期間	13.3	6.1	6.3	4.9
初発症状(多重回答あり)				
視力低下(%)	277 (54.7%)	159 (88.3%)	4 (1.3%)	11 (19.0%)

運動麻痺(%)	80 (15.8%)	7 (3.9%)	98 (32.9%)	13 (22.4%)
感覚障害(5)	159 (31.4%)	8 (4.4%)	201(67.4%)	16 (10.3%)
臨床経過再発回数				
なし	13	50	91	15
1-5回	228	81	137	33
6-10回	115	10	23	2
11-15回	59	5	10	0
16-20回	24	1	3	0
21回以上	28	0	4	0
臨床症状からみた病巣（全経過を通して）				
大脳	102 (20.1%)	24 (13.3%)	40 (13.4%)	19 (32.8%)
小脳	19 (3.8%)	4 (2.2%)	9 (3.0%)	2 (3.4%)
脳幹	119 (23.5%)	11 (6.1%)	73 (24.5%)	28 (48.3%)
脊髄	506 (100%)	25 (13.9%)	298 (100%)	21 (36.2%)