

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 28 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 29 年 (2017) 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3
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...13
佐々木 真理

2. 髄液バイオマーカー (新井、橋本)

- 特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究15
橋本 康弘

3. 診療ガイドラインの再改訂 (喜多、栗山、澤浦、松前)

- 特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究19
喜多 大輔

- 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つてき臨床的特徴とエビデンスへの橋渡し21

栗山 長門

- 特発性正常圧水頭症(iNPH)の発症に関連する因子や危険因子に関する調査を含めた研究30

澤浦 宏明

- 特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究33
松前 光紀

4. 無症候 iNPH (画像診断的には iNPH だが無症状) の追跡調査-AVIM (加藤・数井)

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 34

加藤 丈夫

無症候 iNPH の臨床的、画像学的追跡調査結果 38

数井 裕光

5. 新たな重症度分類の作成 (石川、森)

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究 41

石川 正恒

特発性正常圧水頭症患者における術前後の精神症状の検討 42

森 悅朗

6. シャント手術の医療経済効果 (伊達)

改訂ガイドラインの検証 45

伊達 勲

III. 資料

班会議プログラム 47

班会議スライド 53

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 79

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））

総括研究報告書

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科 教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断基準の改訂を目的として、下記の重点 6 項目について検討した。**1) iNPH の MRI 画像診断ソフトウェアの開発と普及:**クラウドプラットフォームによるオンライン環境上に iNPH における脳脊髄液容積変化の全自動解析アプリケーションを実装するとともに、スタンドアロン型ソフトウェアを開発した。**2) iNPH 診断に有用な髄液バイオマーカーの選定と検証:** 髄液中のトランスフェリンを全自動分析装置にて迅速測定する方法の確立を目指した。**3) iNPH 診療の医療経済学的検証:** 多施設前向き研究の結果を用いて試算すると、iNPH に対する VP shunt と 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。**4) iNPH の全国疫学調査の解析:** 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、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、併存症は、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。**5) AVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の追跡調査:** 3 年間の追跡の結果、48% は AVIM のままであったが、残りの 52% は iNPH に進行した。単純平均すると、AVIM から iNPH への移行率は 17.3% / 年であった。**6) iNPH 重症度評価法について:** 現在国際的にはさまざまな評価法が用いられている。定性評価は評価者の主観に影響を受け、一方、定量評価は標準化が必要で、患者の状態にも影響される為、未だ最適な評価法は存在しない。今後、国際評価法の作成に積極的に関与していく必要がある。

【研究代表者】

新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科

【研究分担者】

青木 茂樹 順天堂大学医学部放射線科

石川 正恒 洛和ヴィライリオス

数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
加藤 丈夫 山形大学医学部第3内科
喜多 大輔 横浜栄共済病院脳神経外科
栗山 長門 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学教室
佐々木 真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門
澤浦 宏明 医療法人徳洲会 成田富里徳洲会病院脳神経外科
伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科学
橋本 康弘 福島県立医科大学医学部生化学講座
松前 光紀 東海大学医学部外科学系脳神経外科領域
森 悅朗 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】

安部 英理子 福島県立医科大学医学部生化学講座
飯島 順子 福島県立医科大学医学部生化学講座
石原 哲郎 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学
伊藤 浩美 福島県立医科大学医学部生化学講座
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
不破 尚志 福島県立医科大学医学部生化学講座
星 京香 福島県立医科大学医学部生化学講座
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。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。当研究班では診断基準の改訂を目的として、下記の重点6項目について検討した。

1) iNPH の MRI 画像診断ソフトウェアの開発と普及：DESH (disproportionately enlarged sub- arachnoid space hydrocephalus) は、側脳室・Sylvius 裂の拡大と高位円蓋部・正中部の脳溝・脳槽の狭小化が共存する画像所見を指し iNPH に特徴的であるが、視覚的な判定はしばしば容易ではない。そこで、脳脊髄液(CSF)領域を標的とした voxel-based morphometry (VBM) による DESH の独自の自動診断法を開発し、その高い判定精度を明らかにするとともに、解析用 ROI テンプレート等を広く一般公開してきた。一方、上記の解析を実施するには、煩雑な操作法に習熟する必要があり、多くの施設で短時間に平易に実施できる高精度解析環境の登場が望まれていた。そこで開発済の CSF-VBM プログラムを、独自の脳画像クラウド情報システム MICCS (Medical Imaging Cloud

Communication and Knowledge System) 上に全自动アプリケーションとして実装するとともに、スタンダードアロンソフトウェアとしても開発し、精度と汎用性を兼ね備えたセキュアな iNPH 画像診断サービスの整備と普及を目的とする。**2) iNPH 診断に有用な髄液バイオマーカーの選定と検証：**診断マーカー候補である髄液中トランスフェリン (Tf) の全自动分析装置によるハイスループット法を開発し、多施設・多検体での測定を目指す。**3) iNPH 診療の医療経済学的検証：**iNPH に関する改訂版ガイドラインの検証を通して、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する。**4) iNPH の全国疫学調査の解析：**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。**5) AVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の追跡調査：**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。**6) iNPH 重症度評**

価法について : iNPH の症状の重症度は治療や病態を考える上で重要な要素であるが、評価者によって重症度が異なり、評価者によるバラツキの少ない定量的重症度評価法の作成を目的とする。

研究方法と結果

主に以下の 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開発と普及 (佐々木、森、青木)

既設のクラウドシステム MICCS の仮想サーバ上に、CSF-VBM アプリケーション、パイプライン処理による自動 ROI 解析プログラム、多機能 DICOM ビューワ機能、レポート自動生成機能、品質管理用レポート生成機能を実装した。順天堂大学の遠隔汎用 PC 端末から、SSL/TLS と Client/Server 証明書等による多重認証システムによってクラウドシステムにセキュアにアクセスし、iNPH 患者の匿名化 DICOM データをアップロードして自動解析環境の実用性を検証した。その結果、順天堂大学の汎用 PC 端末から、多重認証システムを利用して岩手医科大学の MICCS 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。全例で VBM 解析が問題なく自動実行され、解析結果も従来の報告と同等であった。解析結果・レポートダウンロード、画像表示も良好に実施できた。次に、CSF-VBM アプリケーションを Matlab 上で動作するスタンドアロンソフトウェアとして改良し、動作検証を行った。その結果、

スタンドアロンソフトウェアを用いた自動解析も Matlab 上で問題なく動作し、クラウドシステムと同等の結果を得ることができた。

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))

1) ウエスタンプロット法による髄液 Tf の解析 : 髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2 は、ウエスタンプロット法にて 2 本のバンドとして分離される。それぞれのバンド・シグナルの強度を定量し、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。昨年度の分析症例では、髄液シャント術を施行した 96 例のうち、78 例 (81%) で治療効果を認めた。効果を認めなかった 18 例との間で Tf インデックス値は有意差を示した ($p = 0.05$)。ROC 曲線に基づきカットオフ値を 2.18 とすると、Tf インデックス値の感度および特異度はそれぞれ 73% および 63% であった。2) 全自動分析装置による髄液 Tf の解析 : 糖鎖認識分子 (レクチン) が抗原分子の糖鎖に結合すると抗原-抗体反応が阻害される現象を見出した (レクチン阻害法)。この測定原理を全自動分析装置に応用して Tf 糖鎖アイソフォームの迅速測定を行った。各種レクチンのスクリーニングにより、SSA レクチンが血清型 Tf-2 に強く結合し、レクチン阻害法に最適であることが示された。一方、髄液型 Tf-1 に強い結合性を示すレクチンは見出されなかった。そこで、定量可能な total Tf の値を用いて、 $[\text{total Tf}] - [\text{血清型 Tf-2}] = \text{髄液型 Tf-1}$ のように間接的に髄液型 Tf-1 を算

出した。395 例の分析を行ったが、コントロール群と疾患群の間で Tf インデックス値に有意差は認められなかった。同じサンプルをウェスタンプロット法にて測定し、測定方法による定量値の相関を求めた。血清型 Tf-2 は 2 つの方法で $r^2 = 0.718$ と高い相関を示したが、髄液型 Tf-1 は $r^2 = 0.598$ と相関が低かった。

3. 医療経済学的検証 (伊達、喜多、松前)

多施設前向き研究 (SINPHONI の 100 名, SINPHONI-2 の 83 名) 183 名を対象とした。iNPH に対する治療費は, shunt のための医療費と介護費の合算とし、以下の仮定に基づき試算した。1)手術群では 1 年後の mRS の値を、術後 2 年目も 1 年間を通して維持する。2)一入院の医療費は 150 万円、shunt 再建術は、初回手術後急性期に実施されていれば 50 万円、それ以後の場合 150 万円が追加で必要。3) 非手術群は、過去文献を参考に、3 か月毎に 10%, 20% の患者において mRS で 1 増悪する。4) mRS4,5 は各々要介護 3, 5 とし、183 名全員が介護保険を上限まで又はその半額まで使用する。5)mRS に応じた効用値を割り当て QALY と ICER を計算し、Laupasis らの基準で医療経済的か否か判定した。その結果、shunt 術後 1 年の段階では、ICER は VP shunt で 295 万-629 万、LP shunt で 591 万-1036 万であり Laupasis らの Grade3 の根拠を持つことが判明した。加えて、術後 2 年目は shunt 後の自立度の改善による介護費削減効果に加え、非手術群では介護費増加効果

が加わり、ICER は最短で VP shunt で術後 18 か月、LP shunt で術後 21 か月からマイナス (医療経済的に安価) となり、Laupasis らの Grade1 の evidence を持つことが判明した。以上の結果から、iNPH に対する shunt は医療経済学的にも優れており、推奨される治療法である。

4. 全国疫学調査の解析 (栗山、新井、森、加藤)

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。その結果、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。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。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 歳以上にて計算すると、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。

初診時の臨床症状は、歩行障害のみが 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。男性は歩行障害が多く、女性は認知障害で発症しやすく、いずれも有意差を認めた ($p < 0.05$)。併存症では、高血圧症が最も多く、40.0%に認められた。男性では高血圧、女性では糖尿病の併存が多く見られた。全体における併存症では、アルツハイマー病が 14.8%、変形性脊椎症が 14%であった。シャント手術の施行状況は、LP shunt が、VP shunt を上回っていた。以上から、LP shunt が第 1 選択の時代が到来していることが確認された。VP shunt、LP shunt ともに、8割以上の効果があり、とくに LP shunt の効果は 9 割以上で治療経過は良好であった。

5. AVIM の追跡調査 (加藤、新井)

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。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。

6. 重症度分類の改訂 (石川、数井、澤浦)

定性評価法と定量評価法の利点・欠点について検討した。また、国際的な流れについても報告した。定性評価は主観が入る可能性が高いと考えられ、定量法は計測の標準

化が必要であり、患者の状態によってもデータが変わりうることが考えられた。国際学会のシンポジウムでは今後、症状の評価についての国際基準作りをすすめることが話し合われた。

考察

1)iNPH の MRI 画像診断ソフトウェアの開発と普及:クラウド型 iNPH 画像統計解析アプリケーションの feasibility study を実施し、遠隔地から複雑な画像処理をセキュアに自動実行可能であること、解析結果が従来の方法と同等の精度を有していることを確認できた。また、スタンダロンソフトウェアでも同等の結果が得られることを確認できた。今後、さらなる改良を行うとともに、種々の装置や撮像法における信頼性を検証した後、広く公開していく予定である。

2)iNPH 診断に有用な髄液バイオマークターの選定と検証:ウェスタンプロット法では、コントロール群と疾患群で有意差が認められた。一方、全自動分析法では、両者の間で有意差が認められなかった。ウェスタンプロット法では、髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2 を抗体にて直接的に定量している。一方、全自動分析法では、血清型 Tf-2 は直接定量を行っているのに対し、髄液型 Tf-1 は間接的に算出しているため、正しい値が得られなかつたと考えられる。今後は、髄液型 Tf-1 結合性のレクチンをスクリーニングし、両アイソフォームを直接的に全自動分析する方法を開発する予定である。

3) iNPH 診療の医療経済学的検証: 次のような仮定のもと医療経済効果に

について検討した。(1)実際どれだけのコストがかかったかについての全数把握ができないため、DPC データを基に入院治療費を計算した。(2)また、3か月の待機群を設け SINPHONI-2 study は実施したが、非手術群の自然歴については study としてデータを持ち合わせていないので, Andren らの報告を参考に、非手術群の予後を overestimate (手術しないことで、症状の増悪進行が予想されるが、増悪させすぎることがないように)、試算を実施した。(3)また、iNPH に特化した mRS 別の utility value について過去に報告がないことから、脳内出血に関する mRS 別の utility value で代用した。このような limitation があるが、QALY と ICER を計算したところ、VP shunt、LP shunt いずれであっても術後 1 年の段階で Laupacis らの Grade3 の evidence をもち、最短で VP shunt で 18 か月、LP shunt で 21 か月から医療経済的に安価、すなわち Laupasis らの Grade 1 の evidence を持つことが証明された。

4) iNPH の全国疫学調査の解析: 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、Brean ら⁷⁾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。Hiraoka ら⁸⁾ (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、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。**AVIM の追跡調査:** 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状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。**重症度分類の改訂**：当研究班では定性法と定量法の利点・欠点を意識して、新たな重症度評価法を作成することが必要であると意見で一致したが、国際的な重症度評価法の作成の気運もあり、当班での新たな重症度評価法の作成には至らなかった。

結論

1. 高精度 iNPH 画像統計解析をクラウドサービス化・単体ソフトウェア化し、平易な解析環境を実現した。本手法は iNPH の汎用的早期診断法として有望と考えられた。
2. 髓液中 Tf の測定は、特発性正常圧水頭症のマーカーとなりうる。しかし、その測定にはウェスタンプロット法が必要であり、時間と手間を要する。
3. iNPH の治療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。
4. 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、實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臨床的特徴は、70 歳台が発祥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、併存症は、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。
5. AVIM から iNPH に進行する割合は 3 年間で 52% であった。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。
6. iNPH の重症度分類について、新たな国際評価スケールの作成の動きが出ており、我が国も積極的にこの動きに参加する必要がある。

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））
分担研究報告書

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

これまで我々は、MRI 画像統計解析が特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断に有効である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難があった。そこで、クラウドプラットフォームによるオンライン環境上に iNPH における脳脊髄液容積変化の全自動解析アプリケーションを実装するとともに、スタンドアロン型ソフトウェアを開発した。これらの手法によって iNPH における特徴的な画像所見を平易かつ客観的に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)は、側脳室・Sylvius 裂の拡大と高位円蓋部・正中部の脳溝・脳槽の狭小化が共存する画像所見を指し、特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus, iNPH)に特徴的であるが、視覚的な判定はしばしば容易ではない。我々は今まで脳脊髄液(CSF)領域を標的とした voxel-based morphometry (VBM)による DESH の独自の自動診断法を開発し、その高い判定精度を明らかにするとともに、解析用 ROI 店プレート等を広く一般公開してきた。

一方、上記の解析を実施するには、SPM 等専用ソフトウェアの煩雑な操作法に習熟する必要があり、さらにソフトウェアや健常データベースの種類、解析パラメータの設定等の要因が解析結果に影響を与えるため、多くの施設で短時間に平易に実施でき

る高精度解析環境の登場が望まれていた。

そこで我々は、開発済の CSF-VBM プログラムを、独自の脳画像クラウド情報システム MICCS (Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System) 上に全自動アプリケーションとして実装するとともに、スタンドアロンソフトウェアとしても開発し、精度と汎用性を兼ね備えたセキュアな iNPH 画像診断サービスの整備と普及を試みた。

B. 研究方法

本研究開発は、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、齊藤真)との共同で行った。

既設のクラウドシステム MICCS の仮想サーバ上に、CSF-VBM アプリケーション、パイプライン処理による自動 ROI 解析プログラム、多機能 DICOM ビューワ機能、レポート自動生成機能、品質管理用レポート生成機能を実装した。

順天堂大学の遠隔汎用 PC 端末から、SSL/TLS と Client/Server 証明書等による多重認証システムによってクラウドシステムにセキュアにアクセスし、iNPH 患者の匿名化 DICOM データをアップロードして自動解析環境の実用性を検証した。

CSF-VBM アプリケーションを Matlab 上で動作するスタンダードアロンソフトウェアとして改良し、動作検証を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を受け実施した。画像データの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。

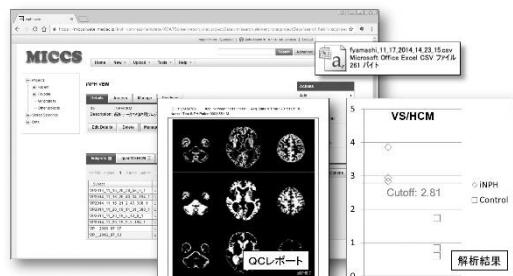


図1. クラウド解析システムの外部施設からの利用



図2. スタンダードアロンソフトウェアの開発

C. 研究結果

順天堂大学の汎用 PC 端末から、多重認証システムを利用して岩手医科大学の MICCS 専用ページにアクセスし、匿名化 iNPH 患者画像データを 31 例アップロードした。全例で VBM 解析が問題なく自動実行され、解析結果も従来の報告と同等であった(図 1)。解析結果・レポートダウンロード、画像表示も良好に実施できた。

スタンダードアロンソフトウェアを用いた自動解析も Matlab 上で問題なく動作し、クラウドシステムと同等の結果を得ることができた(図 2)。

D. 考察

今回、クラウド型 iNPH 画像統計解析アプリケーションの feasibility study を実施し、遠隔地から複雑な画像処理をセキュアに自動実行可能であること、解析結果が従来の方法と同等の精度を有していることを確認できた。また、スタンダードアロンソフトウェアでも同等の結果が得られることを確認できた。今後、さらなる改良を行うとともに、種々の装置や撮像法における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・単体ソフトウェア化し、平易な解析環境を実現した。本手法は 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

髄液中には糖鎖修飾が異なるトランスフェリン・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）。特発性正常圧水頭症では、血清型 Tf-2／髄液型 Tf-1 が増加する。髄液中のトランスフェリンを全自動分析装置にて迅速測定する方法の確立を目指した。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(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)の全自動分析装置によるハイスループット法を開発し、多施設・多検体での測定を目指した。

臨床検体は、患者様の同意に基づいて使用している。また、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）。

B. 研究方法

（1）ウェスタンプロット法による髄液 Tf の解析

髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2 は、ウェスタンプロット法にて 2 本のバンドとして分離される。それぞれのバンド・シグナルの強度を定量し、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。

（2）全自動分析装置による髄液 Tf の解析

我々は、糖鎖認識分子（レクチン）が抗原分子の糖鎖に結合すると抗原-抗体反応が阻害される現象を見出した（レクチン阻害法）。この測定原理を全自動分析装置に応用して Tf 糖鎖アイソフォームの迅速測定を行った。

C. 研究結果

（1）ウェスタンプロット法による髄液 Tf の解析

昨年度の分析症例では、髄液シャント術を施行した 96 例のうち、78 例（81%）で治療効果を認めた。効果を認めなかった 18 例との間で Tf インデックス値は有意差を示した（ $p = 0.05$ ）。ROC 曲線に基づきカットオフ値を 2.18 とすると、Tf インデックス値の感度および特異度はそれぞれ 73% および 63% であった。

（2）全自動分析装置による髄液 Tf の解析

レクチン阻害法では、レクチンの持つ糖鎖への結合特異性および親和性が重要である。

各種レクチンのスクリーニングにより、SSA レクチンが血清型 Tf-2 に強く結合し、レクチン阻害法に最適であることが示された。一方、髄液型 Tf-1 に強い結合性を示すレクチンは見出されなかった。そこで、定量可能な total Tf の値を用いて、[total Tf] - [血清型 Tf-2] = 髄液型 Tf-1 のように間接的に髄液型 Tf-1 を算出した。

ウェスタンプロット法による測定では、熟練した研究者による 2 日間の実験操作が必要であった。一方、全自动分析法では 12min/assay の迅速測定が可能であった。395 例の分析を行ったが、コントロール群と疾患群の間で Tf インデックス値に有意差は認められなかった。同じサンプルをウェスタンプロット法にて測定し、測定方法による定量値の相関を求めた。血清型 Tf-2 は 2 つの方法で $r^2 = 0.718$ と高い相関を示したが、髄液型 Tf-1 は $r^2 = 0.598$ と相関が低かった。

D. 考察

ウェスタンプロット法では、コントロール群と疾患群で有意差が認められた。一方、全自动分析法では、両者の間で有意差が認められなかった。ウェスタンプロット法では、髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2 を抗体にて直接的に定量している。一方、全自动分析法では、血清型 Tf-2 は直接定量を行っているのに対し、髄液型 Tf-1 は間接的に算出しているため、正しい値が得られなかつたと考えられる。

今後は、髄液型 Tf-1 結合性のレクチンをスクリーニングし、両アイソフォームを直接的に全自动分析する方法を開発する予定であ

る。

E. 結論

髄液中 Tf の測定は、特発性正常圧水頭症のマーカーとなりうる。しかし、その測定にはウェスタンプロット法が必要であり、時間と手間を要する。新たな Tf 糖鎖アイソフォーム測定法としてレクチン阻害法を検討した。レクチン阻害法ではターゲット糖鎖に強い結合性を示すレクチンプローブの同定が必要であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Keiko Akasaka-Manya, Masaki Kawamura, Hiroki Tsumoto, Yuko Saitoh, Shinobu Kitazume, Hiroyuki Hatsuda, Yuri Miura, Shinichi Hisanaga, Shigeo Murayama, Yasuhiro Hashimoto Hiroshi Manya and Tamao Endo, "Excess APP O-glycosylation by GalNAc-T6 decreases A \square production", *J. Biochem.*, 161(1), 99-111, 2016
2. Hiromi Ito, Kyoka Hoshi, Fumihiko Osuka, Mitsukazu Gotoh, Takuro Saito, Hiroshi Hojo, Rei Suzuki, Hiromasa Ohira, Takashi Honda and Yasuhiro Hashimoto, "Rapid detection of alpha2,6sialylated carcinoembryonic antigen in formalin-fixed colon carcinoma tissue," *PROTEOMICS*, 16, 3081-4, 2016
3. Akioh Yoshihara, Masahiko Fukatsu, Kyoka Hoshi, Hiromi Ito, Kenneth Nollet, Yoshiki Yamaguchi, Ryotaro Ishii, Takahiko Tokuda, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Takeo Kato,

- Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai, Akio Kikuchi, Atsushi Takeda, Yoshikazu Ugawa and Yasuhiro Hashimoto, "Subgroup differences in "brain-type" transferrin and alpha-synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy", *J. Biochem.*, 160(2), 87-91, 2016 Doi: 10.1093/jb/mvw015
4. 星 京香、吉原章王、深津真彦、金子知香子、伊藤浩美、橋本康弘：“糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症と神経変性疾患の鑑別”、生体の科学、67(5), 498-499, 2016
 5. 星 京香、吉原章王、伊藤浩美、宮嶋雅一、新井 一、宇川義一、古川勝敏、荒井啓行、橋本康弘：“認知症における糖鎖バイオマーカー”、老年期認知症研究会誌、21(1), 17-19, 2016
2. 学会発表
1. 村上友太、高橋浩一、星 京香、伊藤浩美、菅野真由美、齋藤 清、橋本康弘、美馬達夫：“髄液バイオマーカーによる特発性低髄液圧症候群の診断”、第18回日本正常圧水頭症学会、北九州（2017年2月4日～5日）
 2. 橋本康弘：“糖鎖プローブとしてのレクチン：認知症の糖鎖マーカーの検出”、第2回レクチン技術研究会、東京（2016年12月5日）
 3. 村上友太、高橋浩一、星 京香、伊藤浩美、菅野真由美、齋藤 清、橋本康弘、美馬達夫：“特発性低髄液圧症候群の診断における新たな髄液バイオマー
 - カーの模索”、第9回日本水頭症脳脊髄液学会、名古屋（2016年11月13日）
 4. 村上友太、星 京香、菅野真由美、伊藤浩美、齋藤 清、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髄液中バイオマーカー”、日本脳神経外科学会 第75回学術総会、福岡（2016年9月29日～10月1日）
 5. 伊藤浩美、星 京香、大須賀文彦、後藤満一、齋藤拓朗、北條 洋、鈴木 玲、大平弘正、本多たかし、橋本康弘：“ホルマリン固定大腸癌由来の α2,6 シアリル化癌胎児性抗原の検出”、第89回日本生化学会大会、仙台（2016年9月25～27日）
 6. 星 京香、伊藤浩美、安部英理子、不破尚志、菅野真由美、飯島順子、村上友太、齋藤 清、高橋浩一、美馬達夫、橋本康弘：“髄液中トランスフェリン糖鎖アイソフォームと疾患”、第89回日本生化学会大会、仙台（2016年9月25～27日）
 7. 今野 翠、苅谷慶喜、苅谷由貴子、菅野真由美、橋本康弘：“部位特異的 O-結合型糖鎖修飾がオステオポンチンの細胞接着活性に与える影響”、第89回日本生化学会大会、仙台（2016年9月25～27日）
 8. 星 京香、村上友太、伊藤浩美、安部英理子、不破尚志、菅野真由美、飯島順子、齋藤 清、高橋浩一、美馬達夫、橋

- 本康弘：「髄液中トランスフェリン糖鎖アイソフォームと疾患」、第 10 回東北糖鎖研究会、福島（2016 年 8 月 6～7 日）
9. 伊藤浩美、星 京香、大須賀文彦、後藤満一、齋藤拓朗、北條 洋、鈴木 玲、大平弘正、本多たかし、橋本康弘：「ホルマリン固定大腸癌由来の α 2,6 シアリル化癌胎児性抗原の検出」、第 10 回東北糖鎖研究会、福島（2016 年 8 月 6～7 日）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許出願
- 出願番号：特願 2016-094385
出願日：2016.5.10
発明者：橋本康弘、星 京香、伊藤浩美、本多たかし、山口芳樹、長江雅倫
発明の名称：認知症の診断マーカー及びそれを用いた認知症罹患鑑別方法
所属機関：（公立大学法人）福島県立医科大学：橋本康弘、星 京香、伊藤浩美、本多たかし
(国立研究開発法人) 理化学研究所：山口芳樹、長江雅倫
出願人：橋本康弘

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））
分担研究報告書

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 喜多 大輔 横浜栄共済病院 脳卒中診療科・脳神経外科 部長

研究要旨

特発性正常圧水頭症の成因を検討すべく、神経内視鏡を用いた脳室内所見を検討し、脳室の拡大方向に応じた脳室内所見が認められることを発見した。また、特発性正常圧水頭症並びにシャント治療に関する論文発表、学会報告を行った。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症における成因、診断に
関わる所見を神経内視鏡により脳室内を観
察することで検討した。

B. 研究方法

INPH ガイドラインの Probable INPH に
合致する 16 例（男性 9 例、女性 7 例、平均
76.6 歳）について前角穿刺にて VP シャン
トを行う際に神経内視鏡にて脳室内を観察
した。得られた所見と MRI 画像を比較検討
した。

（倫理面への配慮）

手術が行われた各施設（金沢大学附属病院、
公立能登総合病院、横浜栄共済病院）にて倫
理員会より承認を得た。患者および家族に
書面による同意を得て行われた。

C. 研究結果

44%の患者に透明中隔欠損が認められた。
さらに透明中隔欠損が認められた患者の脳
梁角は $105+9^\circ$ であり、欠損のない患者の
脳梁角 $69+7^\circ$ より優位に広かった。

D. 考察

透明中隔欠損は脳虚血などにより生じてい
る可能性がある。このような症例に脳室拡
大時に欠損が生じた場合、脳室拡大パター
ンが変化すると考えられた。

E. 結論

INPH において、脳梁角の広いタイプが含
まれている原因が透明中隔欠損にあること
が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

喜多大輔、林 康彦、牧野 勇、朴 在鎬、
中田光俊
脳癌術後に逆行性シャント感を来たした 1 例
—腹部術後シャント感染症例の報告とその
取扱いについて—
日本正常圧水頭症学会 proceedings, 2016

Daisuke Kita, Yasuhiko Hayashi, Issei Fukui, Masahiro Oishi, and Mitsutoshi Nakada
Simultaneous ventriculoperitoneal shunt removal and endoscopic third ventriculostomy for 3 patients previously treated for intracranial germ cell tumors more than 20 years ago
Child's Nervous System, vol. 32, pp 1543-7, 2016

2. 学会発表

喜多大輔、林 康彦、森健太郎、玉瀬 玲、北村佳久
VP シヤント後に両側眼瞼下垂を生じた症例
第 132 回湘南脳神経外科懇話会、平成 28 年 6 月 14 日、鎌倉市

Daisuke Kita, Yasuhiko Hayashi, Issei Fukui, Masahiro Oishi, and Mitsutoshi Nakada
Simultaneous ventriculoperitoneal shunt removal and endoscopic third ventriculostomy for 3 patients previously treated for intracranial germ cell tumors more than 20 years ago
International Society for Pediatric Neurosurgery 2016, Oct.25-27, Kobe (Portpea Hotel, Kobe, Japan)

喜多大輔
シヤント術式とトラブル時対応について

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班会議」平成 28 年 11 月 5 日、東京都（順天堂大学）

喜多大輔、林 康彦、福井一生、大石正博、中田光俊、朴 在鎬、橋本正明
特発性正常圧水頭症の脳室内所見（シンポジウム：特発性正常圧水頭症）
第 9 回日本水頭症脳脊髄液学会学術集会、平成 28 年 11 月 13 日、名古屋（名古屋市立大学）

喜多大輔、朴 在鎬、林 康彦
Developmental venous anomaly による中脳水道狭窄の 1 例
神経内視鏡学会、平成 28 年 11 月 17 日、東京（東京ドームホテル）

喜多大輔、福井一生、森健太郎、石川幸輔、森原啓介、仲野 達、北村佳久
脳出血に対する神経内視鏡治療
横浜南部脳卒中連携協議会、平成 28 年 11 月 17 日、横浜（栄区文化ホールリリス）

喜多大輔
脳梗塞、水頭症の最新治療
第 2 回多科連携の会、平成 28 年 11 月 21 日、横浜（横浜グランドホテル）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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））
分担研究報告書

**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つ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 曜子	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 悅朗	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し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してきた既報(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歳以上にて計算すると、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つた（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%に過ぎなかつた（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、Brean ら⁷⁾ 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。Hiraoka ら⁸⁾ (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歳台が発祥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 pressurehydrocephalus :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巻第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)

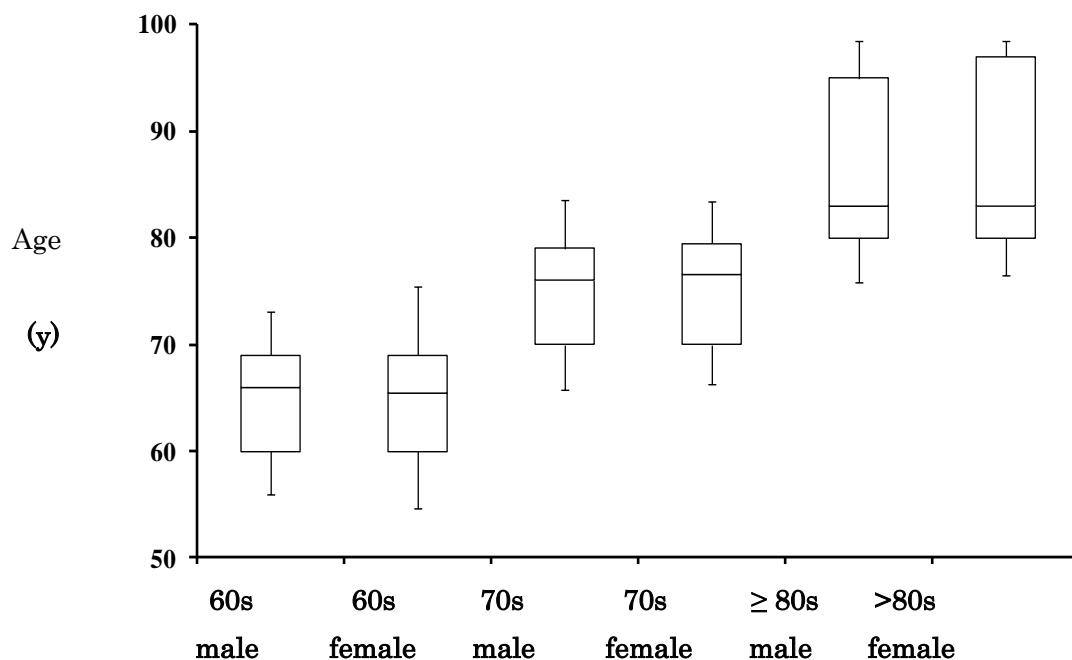


表 2. Distribution of clinical background factors for all patients and by sex (参考文献4より)

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 壓可変式バルブ

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

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））
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症(iNPH)の発症に関連する因子や危険因子に関する調査を含めた研究

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、
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

iNPH の頭蓋外要因や背景因子を探るべく、研究①では超音波検査による頸静脈還流異常（頸静脈の弁逆流、血流停滞によるモヤモヤエコー）発生率を iNPH 群と脳ドック受診群間で調査し、研究②ではド派ミントランスポーターシンチグラフィー (DAT) による結果別に予後に違いがあるかを検討した。研究①では iNPH 群 48 例(男性 34 例、女性 14 例、年齢 65-91 歳、平均 77.5 歳)と脳ドック受診群 21 症例 (男性 12 例、女性 9 例、年齢 65-84 歳、平均 71.6 歳)において、水頭症群で静脈弁逆流 21 例 (43.8%)、モヤモヤエコー 32 例 (66.7%) を認め、脳ドック群では 5 例 (23.8%)、6 例 (28.6%) を認めた。静脈弁逆流では有意差 ($P=0.17$) がなかったが、モヤモヤエコーでは両群間に有意差 ($P=0.004$) を認めた。研究②では iNPH 患者 13 例(男性 9 例、女性 4 例、平均年齢 78.6 ± 3.7 歳)に対して DAT を実施し、SBR(Specific Binding Ratio ; SBR Bolt) 値 4.0 をカットオフとして、正常群 4 例、低下群 9 例に分類された。definite8 例 (正常群 4 例、低下群 4 例) の Shunt 術前後の 3m Timed Up & Go test (3mTUG) 改善率は、正常群で 28.0%、低下群で 18.4% であった。車椅子生活に至る例は、正常群では 1 例も認めなかつた (平均観察期間 47.8 カ月) が、低下群のうち SBR が 2 未満を示していた 2 例で観察期間 12 カ月以内に車椅子生活となり、残りの 2 例も経過中に車椅子生活へ移行していた。頸静脈還流障害が iNPH に対して何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。iNPH の手術予後を検討する際に DAT の結果が目安になるものと思われた。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の原因は不明であるが、iNPH の成因や発症には種々の背景因子や頭蓋外の要因が影響を及ぼしていると考えられる。研究①は平成 27 年度の本研究において、65 歳以上の変形性脊椎症患

者群に比べ高値であった iNPH 患者群の頸静脈還流障害発生率を、一般高齢者における発生率と比較する。研究②は iNPH 症例に対する DAT の結果により、治療経過や長期予後に相違があるかを調査研究した。

B. 研究方法

研究①：対象は 2009 年 2 月より 2016 年 9 月までの正常圧水頭症群 48 症例 (definite : 20, probable : 28) である。男性は 34 例、女性は 14 例、年齢は 65-91 歳で平均 77.5 歳である。対象群は 2016 年 8 月からの 65 歳以上の脳ドック受診者 21 症例 (男性 12 例、女性 9 例、年齢 65-84 歳で平均 71.6 歳) である。両群の頸静脈エコー検査所見の比較検討を行った。頸静脈エコ一所見は静脈弁の弁逆流および、還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。

研究②：iNPH 患者 13 例 (definite : 8, probable : 5) で、男性は 9 例、女性は 4 例、平均年齢は 78.6 ± 3.7 歳である。対象に対して DAT を実施し、SBR(Specific Binding Ratio ; SBR Bolt) 値 4.0 をカットオフとして、正常群 4 例、低下群 9 例に分類した。さらに definite 8 例 (正常群 4 例、低下群 4 例) における 3m Timed Up & Go test (3mTUG) の手術前後の経過と車椅子生活に至ってしまうまでの期間を群別に比較検討した。

C. 研究結果

研究①：静脈弁逆流は水頭症群で 21 例 (43.8%) に認め、両側逆流が 4 例、右片側逆流が 11 例、左片側逆流が 6 例であった。脳ドック群では 5 例 (23.8%) に認め、両側 3 例、右 2 例で、両群間に有意差は認めなかった ($P=0.17$)。モヤモヤエコーは水頭症群で 32 例 (66.7%) に認め、両側 15 例、右 7 例、左 10 例であった。脳ドック群

では 6 例 (28.6%) で、両側 2 例、右 1 例、左 3 例であり、両群間で有意差を認めた ($P=0.004$)。

研究②：Shunt 術前後の 3mTUG 改善率は、正常群で 28.0%、低下群で 18.4% と正常群で 9.6 ポイント術後効果が高い結果であった。車椅子生活に至る例は、正常群では平均観察期間 47.8 カ月において 1 例も認めなかった。低下群のうち SBR が 2 未満を示していた 2 例で観察期間 12 カ月以内に車椅子生活となり、残りの 2 例も車椅子生活となり、低下群全例が車椅子生活へ移行していた。

D. 考察

昨年の本研究で、iNPH 群と変形性脊椎疾患群間に頸静脈還流異常 (静脈内モヤモヤエコー) が有意に多い事が示されたが、今回脳ドック受診者との比較でも、静脈内モヤモヤエコーを有意に多く認めた。脳ドック群の頸静脈還流障害の発生率は脊椎群 (弁逆流 24%、モヤモヤエコー 28%) とほぼ同等の値を示していた。

頸静脈還流障害が iNPH の成因の一つ、または疾患に伴う何らかの影響による結果を示すものではないかと考えられた。

iNPH 症例において DAT 結果が正常であるとの報告があるが、今回 iNPH 患者 13 例中 9 例 (69.2%) で、何らかのドパミントランスポーター異常を呈していた。iNPH の予後を考える時に併存および合併する他疾患を十分に考慮すべきであるとの報告がある。本研究で DAT の結果により長期予後に差があることが示されたことは、DAT の結果が背景因子の一端を示すものと考えられた。さらに DAT が iNPH に対する Shunt

術の長期予後を見通す 1 つの手段としても重要であることが示された。

E. 結論

iNPH 群と脳ドック群の比較で、静脈弁逆流は水頭症群 21 例 (43.8%)、脳ドック群 5 例 (23.8%) に認めた。モヤモヤエコーは水頭症群 32 例 (66.7%)、脳ドック群 6 例 (28.6%) に認めた。静脈弁逆流では有意差 ($P=0.17$) はなかったが、モヤモヤエコーは両群間で有意差 ($P=0.004$) を認めた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

澤浦宏明、杉本耕一、竹内優、服部高明、森朋子、湯浅龍彦

特発性正常圧水頭症患者と、変形性脊椎疾患手術患者における頸静脈循環障害に関する検討

第16回 日本正常圧水頭症学会

2016.3.19-3.20 山形 (一般口演)

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

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））
分担研究報告書

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 松前 光紀 東海大学医学部外科学系脳神経外科学領域教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症ガイドラインの改訂に関し、画像診断法の項目について検証を行った。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症ガイドライン第二版が刊行され5年が経過し、疾患概念と診断および治療法の進歩に即応したガイドライン改訂の必要性が生じている。そこで画像診断の項目について改訂の提言を行った。

MRIによる画像診断が進歩した今日、Evans indexなど古典的な定量評価に代わり、脳梁角やDESH signなどの評価法の導入が望まれる。そのためには、脳梁角の測定部位やDESH法に用いるシーケンスの標準化が望まれる。

B. 研究方法

特発性正常圧水頭症ガイドライン第1章II画像診断の項目について、文献的考察加えた。（倫理面への配慮）
非侵襲的画像診断法に限り検討した。

E. 結論

MRIによる診断法が進歩した今日、脳室やくも膜下腔における髄液分布の定量解析を目的とした汎用ソフトの開発などが今後の課題である。

C. 研究結果

脳室拡大の定量的手法であるEvans indexは気脳写時代における脳室拡大の評価法である。現代においては、CTやMRIが臨床応用されるため、頭蓋冠内板の最大幅などの計測が困難である。脳梁角はアルツハイマー病との鑑別に有用であるが、具体的計測方法が明示されていない。DESH signは正常圧水頭症診断のきっかけとして重要であるが、シーケンスなどについて具体的記載が乏しい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, Sorimachi T: Research into the Physiology of Cerebrospinal Fluid Reaches a New Horizon - Intimate Exchange between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid May Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System -. Neurologia medico-chirurgica (Tokyo): 56:416-441, 2016.

D. 考察

松前光紀、厚見秀樹、平山晃大、林 直一、滝沢 賢、佐野史弥、横田和馬、反町隆俊. 髄液運動の新知見. 脳神経外科. 44:909-924, 2016

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））
分担研究報告書

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、高橋贊美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 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状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、高橋贊美、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、高橋贊美、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 の診断マークになりうるか？第 17 回日本正常圧水頭症学会、山形市、2016年3月
- 4) ○高橋贊美、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、斎藤尚宏、伊藤さゆり、高橋贊美、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學
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

無症候iNPHの臨床的、画像学的追跡調査結果

研究分担者 **數井裕光** 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野講師
研究協力者 末廣聖、鐘本英輝、佐藤俊介、東眞吾、鈴木由希子、松本拓也、
吉山顕次、池田学 大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨

iNPHの前駆段階と考えられているAVIMはiNPHの病態機序の解明の鍵となる。今年度は、初診時に他覚的にはiNPHの3徴が明らかではなかったiNPH疑い例9例について、1年間の認知機能と歩行機能、および頭部MR画像の変化を調査した。その結果、9例全例の解析においては、1年間で認知機能、歩行機能に関しては明らかな進行を認めなかった。しかし脳容積については、有意に脳室系容積が拡大し、脳室系容積/高位円蓋部容積の比が大きくなり脳変形度が増した。1年後に9例中4例で他覚的な3徴が明らかになった。この移行例とその他の非移行例との間の比較では、症例数が少ないと有意差は認めなかったが、移行例で、初診時にiNPH的な歩容の特徴を有し、脳室がより大きく、高位円蓋部がより小さく、脳変形度がより大きい傾向が認められた。また1年間の経過観察で、移行例では高位円蓋部の狭小化が進む可能性が示唆された。以上より、他覚的3徴を有さないiNPH例の一部では、その後、他覚的3徴が明らかになり、またDESHがより明確になる方向に脳変形が進む傾向にあることが明らかになった。

A. 研究目的

iNPHの前駆段階と考えられているAVIMはiNPHの病態機序の解明の鍵となる。今年度は、初診時に他覚的にはiNPHの3徴が明らかではなかったiNPH疑い症例について、1年間の症候、および頭部MR画像の変化を明らかにした。

B. 研究方法

阪大病院神経科受診した患者で、頭部MRIでDESHが認められ、かつiNPHグレーディングスケール（iNPHGS）による3徴の重症度の評価が0か1（他覚症状を認めないレベル）の患者を対象とした。DESH（不均衡なクモ膜下腔の拡大を有する水頭症）については、YamashitaらがVBM8を利用してiNPH患者のクモ膜下腔容積を測定するために開発した画像解析ソフトでも確認し、脳室系/高位円蓋部容積部（VS/HCM）の容積比 >2.81 （Yamashita, J Neuroimaging 2013）を基準とした。これらの症例をDESH01と名付けた。そして初診時と1年後の認知検査/認知検査の結果

の変化、VSとHCMの両容積とVS/HCMで表現される脳変形度の変化を明らかにした。また1年後の評価で、DESH01にとどまった非移行例とiNPHGSの3徴いずれかの評価で2を認めた移行例とに分けて、それぞれの評価値の変化を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は阪大病院倫理審査委員会の審査を受けて承認されている。iNPH患者の臨床データを扱うため、個人情報の秘匿には厳重な管理を行うとともに、解析はデータを匿名化した後に行った。

C. 研究結果

DESH01は9例（全例男性、年齢 73.1 ± 3.3 歳、MMSE 28.0 ± 1.3 ）であった。この9例の1年間の変化は、認知検査（表1）でも歩行検査（表2）でも明らかではなかった。しかし脳容積については、有意に脳室系容積が拡大し、脳室系容積/高位円蓋部容積の比が大きくなり脳変形度が増した（表3）。

9例のDESH01例の中で、1年後に3徵で他覚的症状が明らかになった移行例は4例であった。その内訳は認知障害における移行が3例、排尿における移行が1例であった。移行例と非移行例との間で初回の認知検査で有意な差を認めた項目はなかった（表4）。歩行についても両群間で有意な差を認めた項目はなかったが、移行例ではGSSRの点が高い傾向があり、iNPH的な歩容の特徴をより有している可能性があった（表5）。脳室系と高位円蓋部の容積については、初回の評価で、移行例で、初診時にiNPH的な歩容の特徴を有し、脳室がより大きく、高位円蓋部がより小さく、脳変形度がより大きい傾向が認められた（表6）。また1年間の経過観察で、移行例では高位円蓋部の狭小化が進む可能性が示唆されたが、非移行例では逆に高位円蓋部が拡大する可能性が示唆された（表7）。

表1 DESH01の1年間の認知検査結果の推移

	初回	1年後	p値
MMSE (/30)	28.0±1.3	27.4±1.1	0.238
FAB (/18)	13.4±1.2	12.8±2.5	0.490
TMT-A	63.6±14.8	73.1±38.2	0.674
WMS-R A/C素点	53.3±7.5	54.1±9.6	0.833
WAIS-3 符号	41.1±8.3	40.4±12.3	0.779
WAIS-3 積木	27.8±6.6	24.4±8.5	0.182
RBMT絵画再認 (/10)	9.6±0.8	9.9±0.4	0.157
RBMT物語直後再生 (/25)	10.1±3.6	11.4±4.6	0.498
RBMT物語遅延再生 (/25)	7.9±4.6	9.1±3.8	0.498

表2 DESH01の1年間の歩行検査結果の推移

	初回	1年後	p値
3m TUG (s)	11.4±2.0	10.1±1.2	0.161
10m往復WT (s)	15.5±1.5	14.8±0.9	0.093
GSSR (/18)	0.5±0.8	1.1±1.1	0.129

表3 DESH01例の1年間のVS、HCM、VS/HCMの推移

	初回	1年後	p値
VS	0.82±0.10 (0.95)	0.86±0.11	0.008
HCM	0.20±0.03 (0.18)	0.20±0.04	0.594
VS/HCM	4.14±0.75 (5.85)	4.38±0.86	0.011

括弧内はiNPHGSで2以上の3徵を有するiNPH例での値(Yamashita, J Neuroimaging 2013より)

表4 移行例と非移行例の初回の認知検査結果の比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
MMSE (/30)	28.3±0.5	27.8±1.8	0.615
FAB (/18)	13.3±2.1	13.4±0.5	0.961
TMT-A	64.7±18.7	63.0±14.5	0.901
WMS-R A/C素点	58.0±7.2	50.4±6.8	0.213
WAIS-3 符号	42.5±7.2	39.8±10.2	0.677
WAIS-3 積木	27.5±6.0	28.0±8.1	0.924
RBMT物語直後再生 (/25)	9.3±3.8	9.6±4.3	0.931
RBMT物語遅延再生 (/25)	8.2±7.1	6.8±3.1	0.778

表5 移行例と非移行例の初回の歩行検査結果の比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
3m TUG (s)	11.0±2.8	11.6±1.7	0.748
10m往復WT (s)	16.6±1.4	14.9±1.3	0.162
GSSR (/18)	1.0±0.8	0.0±0.0	0.092

表6 移行例と非移行例の間のVS、HCM、VS/HCMの比較

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
初回			
VS	0.84±0.13	0.81±0.08	0.806
HCM	0.20±0.04	0.21±0.03	0.624
VS/HCM	4.38±0.82	3.96±0.73	0.624
1年後			
VS	0.86±0.11	0.86±0.11	1.000
HCM	0.19±0.04	0.21±0.03	0.462
VS/HCM	4.63±0.86	4.18±0.90	0.624

表7 DESH01例の1年間のVS、HCM、VS/HCMの変化の比較（2回目引く1回目）

	移行例 (4例)	非移行例 (5例)	p値
VS	0.023±0.01	0.051±0.05	0.302
HCM	-0.0051±0.82	0.002±0.73	0.078
VS/HCM	0.26±0.10	0.22±0.23	0.765

D. 考察

本研究では症例数が少なかったため、統計学的有意差を認める項目は少なかったが、他覚的3徴を有さないiNPH例全体として、1年後に脳変形が進むことが明らかになった。またその中の一部の症例では、1年間の間に他覚的3徴が明らかになり、さらにそのような症例では、脳画像上DESHがより明確になる方向に脳変形が進む傾向にあることが明らかになった。

E. 結論

他覚的3徴を有さないiNPH例の脳変形は1年間の間に進行し、一部では、他覚的3徴が明らかになる。AVIMでも脳変形が進行して言っている可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kazui H, et al. Association between high

biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 369:236-241, 2016.

Kanemoto H, Kazui H(CA), et al. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 361:206-212, 2016.

数井裕光. 認知症診療におけるチーム医療. Clinician 63:7-12, 2016.

数井裕光. 特発性正常圧水頭症の診断、治療の現況. Brain and Nerve 68:429-440, 2016.

吉山顕次、數井裕光. 正常圧水頭症の診断. 老年精神医学雑誌 27: 758-763, 2016.

鐘本英輝、數井裕光. 特発性正常圧水頭症における抑うつ状態とその治療－シャント術を中心に－. 臨床精神薬理 19, 1725-1732, 2016.

2. 学会発表

數井裕光. 特発性正常圧水頭症の prodromal stage. 第 21 回日本神経精神医学会シンポジウム, 熊本市, 2016.

數井裕光. iNPH に対する医師主導多施設共同研究の成果と診療連携. 第 35 回日本認知症学会学術集会シンポジウム, 東京, 2016.

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

なし

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））
分担研究報告書

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 石川 正恒 洛和ヴィライリオス施設長

研究要旨

iNPHの重症度評価は国際的にはさまざまな評価法が用いられている。定性評価は評価者の主観に影響をうけ、定量評価は標準化が必要で、患者の状態にも影響される。国際的にはあらたな評価法作成の機運が高まっており、我が国も積極的に関与していく必要がある。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)の症状の重症度は治療や病態を考える上で重要な要素であるが、我々は評価者によって重症度が異なることを報告した。一方、本年10月にコロンビアで開催された国際水頭症学会で評価法についてのシンポジウムが開催され、筆書も発表を求められた。今回はiNPHに対する今後の評価法のあり方について、自分の考えを述べることとする。

B. 研究方法

定性評価法と定量評価法の利点・欠点について検討した。また、国際的な流れについても報告した。

（倫理面への配慮）

患者のプライバシーに配慮し、特定されることのないように配慮した。

C. 研究結果

定性評価は主観が入る可能性が高いと考えられた。定量法は計測の標準化が必要であり、患者の状態によってもデータが変わりうることが考えられた。国際学会のシンポジウムでは今後、症状の評価についての国際基準作りをすすめることが話し合われた。

D. 考察

定性法と定量法の利点・欠点を意識して、新たな評価法を作成することが必要である。

E. 結論

iNPHの重症度分類について、新たな国際評価スケールの作成の動きが出ており、我が国も積極的にこの動きに参加する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Ishikawa M, et al: Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis. *Acta Neurochirurgica Supplement*: 287-290, 2016.

2)Ishikawa M, et al: Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids and Barriers CNS DOI* 10.1186/s12987-016-0044-z2016

2. 学会発表

Ishikawa M: Key note: Keynote lecture: Personal questions about CSF absorptions: 第8回国際水頭症髄液疾患学会。コロンビア、2016.10.8

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

特発性正常圧水頭症患者における術前後の精神症状の検討

分担研究者 **森 悅朗** 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）の主要症状は3徴と呼ばれる歩行障害、認知機能障害、排尿障害とされてきた。一方、精神症状の合併が多いと報告されているが、十分な検討がなされていない。本研究はiNPHの精神症状およびシャント手術前後の精神症状の変化を明らかにする目的で調査を行った。

対象は2005年から2015年の間に当院に入院し、iNPHの診断でシャント手術を受け、術前および術後1年の評価によって臨床症状の改善が確認されたdefinite iNPH患者52名。シャント手術前後の精神症状はNeuropsychiatric inventory（NPI）で行った。

精神症状はiNPH患者の88.5%に認められ、無為（80.8%）と最も多く、次いで認知の変動（38.5%）、易刺激性および興奮（32.7%）が認められた。精神症状はシャント手術前後で改善がみられ、症状の消失は無為と認知の変動（26.9%）、興奮（15.4%）、うつ（13.5%）の順に多かった。iNPHの精神症状は3徴と同様に主要な症状であり、シャント手術で改善が期待できるものと考えられた。

A. 研究目的

歩行障害、認知機能障害、排尿障害は3徴と呼ばれ、特発性正常圧水頭症（iNPH）の主要症状とされてきた。

一方、精神症状およびシャント手術による変化についての報告はわずかで、十分な検討がなされていない。

本研究はiNPH患者の精神症状およびシャント手術による精神症状の変化を把握する目的で調査を行った。

B. 方法

対象は2005年3月から2015年1月の期間に当院に入院し、iNPHの診断でシャント手術を受けた患者のうち、術前および術後1年の評価によって臨床症状の改善が確認されたdefinite iNPH患者52名。術後1年の評価時点でiNPH grading scale（iNPHGS）の合計点が1点以上改善していたものをdefinite iNPHと定義した。

表1に患者背景、表2に臨床症状を示す。

平均年齢76.4歳、男性が25名（48%）、VPシャントが34名（65%）であった。術前の臨床症状はmRSが 2.7 ± 1.0 、iNPHGSの合計点が 6.4 ± 1.9 、歩行が 2.3 ± 0.6 、認知が 2.4 ± 0.8 、排尿が 1.7 ± 1.1 、MMSEが 21.4 ± 4.5 でそれぞれ術後に改善していた。

年齢(年)	76.4±3.9
性別、男性	25（48.1%）
教育歴(年)	10.7±3.1
罹病期間(年)	2.8±1.5
再入院までの期間(年)	1.0±0.0
術式、VPシャント	34（65.4%）

表1. 患者背景

	術前、mean±SD	術後、mean±SD	p value ^a
mRS	2.7±1.0	1.9±0.9	<0.001
GS合計	6.4±1.9	4.1±1.9	<0.001
GS歩行	2.3±0.6	1.4±1.0	<0.001
GS認知	2.4±0.8	1.9±0.9	<0.001
GS排尿	1.7±1.1	0.8±0.9	<0.001
MMSE	21.4±4.5	23.2±4.3	<0.001

表2. 臨床症状

GS: iNPH grading scale

^a Wilcoxonの符号付順位検定

シャント手術前後の精神症状は、Neuropsychiatric inventory (NPI) で行い、妄想を被害妄想と誤認妄想に分け、認知の変動を追加した12項目を評価した。術前後の精神症状は有症率および頻度と重症度の積である composite score を調査し、シャント手術による精神症状の改善の有無を検討するために有症率には McNemar 検定、composite score には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

倫理面への配慮

本調査はヘルシンキ宣言に基づき、当院の倫理委員会の承認を得て行った。患者およびその家族への口頭および文書による説明の後、同意書への署名により研究参加の意思が確認できた患者を対象とした。

C. 研究結果

表3に有症率のシャント術前後の変化、表4に composite score の術前後の変化を示す。

	術前, %	術後, %	変化, %	p value ^a
delusions	17.3	9.6	7.7	0.219
persecutory	13.5	5.8	7.7	0.125
misidentification	5.8	3.8	1.9	1.000
hallucinations	7.7	0.0	7.7	-
agitation	32.7	17.3	15.4	0.077
depression	25.0	11.5	13.5	0.092
anxiety	21.2	9.6	11.5	0.070
euphoria	0.0	1.9	(1.9)	-
apathy	80.8	53.8	26.9	0.001
disinhibition	9.6	7.7	1.9	1.000
irritability	32.7	25.0	7.7	0.424
motor	11.5	3.8	7.7	0.219
fluctuation	38.5	11.5	26.9	0.001
NPI10plus_total	88.5	67.3	21.2	0.001

表3. 精神症状の術前後変化（有症率）

^a McNemar 検定

	術前, mean±SD	術後, mean±SD	変化量, mean±SD	p value ^a
delusions	0.5±1.8	0.3±1.2	0.2±0.8	0.058
persecutory	0.4±1.7	0.2±1.2	0.2±0.7	0.039
misidentification	0.1±0.3	0.1±0.3	0.0±0.4	0.705
hallucinations	0.1±0.3	0.0±0.0	0.1±0.3	0.046
agitation	1.0±1.8	0.4±1.0	0.6±1.8	0.026
depression	0.5±1.1	0.2±0.5	0.3±1.1	0.041
anxiety	0.4±1.0	0.3±1.0	0.1±0.8	0.266
euphoria	0.0±0.0	0.0±0.1	0.0±0.1	0.317
apathy	4.1±3.1	2.4±2.9	1.8±3.8	0.002
disinhibition	0.2±0.9	0.1±0.4	0.1±0.7	0.336
irritability	1.0±2.1	0.5±1.1	0.6±2.0	0.054
motor	0.3±0.8	0.1±0.6	0.2±1.0	0.201
fluctuation	1.2±1.8	0.3±0.8	1.0±1.5	0.000
NPI10plus_total	9.3±7.7	4.4±4.9	4.8±7.0	0.000

表4. 精神症状の術前後変化（composite score）

^a Wilcoxon の符号付順位検定

精神症状はiNPH患者の88.5%に認められ、無為（80.8%）と最も多く、次いで認知の変動（38.5%）、興奮および易刺激性（32.7%）が認められた。composite score も同様に無為（4.1±3.1）、認知の変動（1.2±1.8）、興奮（1.0±1.8）、易刺激性（1.0±2.1）が高得点となっていた。

これらの精神症状はシャント手術後に有症率、composite score ともにほとんどの項目での減少がみられた。統計学的に有意な減少がみられたのは、術後の有症率で無為（53.8%）、認知の変動（11.5%）であった。有意ではないものの興奮（17.3%）、易刺激性（25.0%）で有症率の減少がみられた。精神症状の消失に着目すると無為と認知の変動（症状消失が26.9%）、興奮（15.4%）、うつ（13.5%、術前有症率25.0%、術後11.5%）の順に多かった。

術後の composite score は無為（2.4±2.9）、認知の変動（0.3±0.8）、興奮（0.4±1.0）で、易刺激性（0.5±1.1）を除きそれぞれ統計学的に有意な改善を認めた。

D. 考察

既報では精神症状はiNPH患者の73-96%に認められるとされてきたが、本調査でもiNPH患者の88.5%に精神症状が認められたことから、精神症状はこれまで主要症状とされてきた3徴と並ぶiNPHの一般的な症状と考えられた。精神症状のなかで無為（80.8%）は本調査および過去の報告（80-86%）で最も多いとされており、中核的症状と考えられた。

Kanemoto らのNPIを用いたシャント手術前後の精神症状の検討から無為、うつの有意な改善が報告されている。本調査でも同様の結果が確認され、精神症状は3徴同様にシャント反応性を有する症状であることが推測された。

E. 結論

iNPH患者のシャント手術前後の精神症状を調査した。精神症状は患者の約9割に認められ、術後の改善がみられた。精神症状は3徴と同様にiNPHの一般的かつシャント反応性を有する症状と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Narita W, et.al : High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, AJNR Am J Neuroradiol, Jun 30, Epub ahead of print, 2016

2. 学会発表

1) 成田渉, 他: 特発性正常圧水頭症の術前後の精神症状の検討, 第18回日本正常圧水頭症学会, 北九州市, 2017年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））
分担研究報告書

改訂ガイドラインの検証

研究分担者	伊達 獻	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

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 VP shunt と 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通して、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。

mRS4,5 は各々要介護 3, 5 とし、183 名全員が介護保険を上限まで又はその半額まで使用する。5)mRS に応じた効用値を割り当て QALY と ICER を計算し、Laupacis らの基準で医療経済的か否か判定した。なお、SINPHONI, SINPHONI-2study への参加にあたっては、文書で同意を取得した。

B. 研究方法

SINPHONI の 100 名、SINPHONI-2 の 83 名を対象とした。iNPH に対する治療費は、shunt のための医療費と介護費の合算とし、以下の仮定に基づき試算した。1)手術群では 1 年後の mRS の値を、術後 2 年目も 1 年間を通して維持する。2)一入院の医療費は 150 万円、shunt 再建術は、初回手術後急性期に実施されれば 50 万円、それ以後の場合 150 万円が追加で必要。3) 非手術群は、過去文献を参考に、3 か月毎に 10%, 20% の患者において mRS で 1 増悪する。4)

C. 研究結果

shunt 術後 1 年の段階では、ICER は VP で 295 万-629 万、LP で 591 万-1036 万であり Laupacis らの Grade3 の根拠を持つことが判明した。加えて、術後 2 年目は shunt 後の自立度の改善による介護費削減効果に加え、非手術群では介護費増加効果が加わり、ICER は最短で VP で術後 18 か月、LP で術後 21 か月からマイナス（医療経済的に安価）となり、Laupacis らの Grade1 の evidence を持つことが判明した。以上の結

果から, iNPH に対する shunt は医療経済学的にも優れており, 推奨されると結論づけた.

.

D. 考察

本研究においては, 次のような仮定のもと医療経済効果について検討した. 1) 実際どれだけのコストがかかったかについての全数把握ができないため, DPC データを基に入院治療費を計算した. 2) また, 3か月の待機群を設け SINPHONI-2 study は実施したが, 非手術群の自然歴については study としてデータを持ち合わせていないので, Andren らの報告を参考に, 非手術群の予後を overestimate (手術しないことで, 症状の増悪進行が予想されるが, 増悪させすぎることがないように), 試算を実施した. 3) また, iNPH に特化したmRS 別の utility value について過去に報告がないことから, 脳内出血に関する m RS 別の utility value で代用した. このような limitation があるが, QALY と ICER を計算したところ, VP シャント, LP シャントいずれであっても術後 1 年の段階で Laupacis らの Grade3 の evidence をもち, 最短で VP で 18 か月, LP で 21 か月から医療経済的に安価, すなわち Laupasis らの Grade 1 の evidence を持つことを証明した.

E. 結論

特発性正常圧水頭症に対する VP shunt, 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.

G. 研究発表

- 1, 論文発表
なし
- 2, 学会発表

(一社) 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016.09, iNPH 治療における医療経済効果の検討—SINPHONI study と SINPHONI-2 study の結果から—, 亀田雅博、山田茂樹、厚地正道、木村輝雄、数井裕光、宮嶋雅一、森 悅郎、石川正恒、伊達 勲

平成 28 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」(H26-難治等(難)-一般-05 班会議, 東京, 2016.11, iNPH に対するシャント手術の医療経済効果の検討—SINPHONI and SINPHONI-2 の結果から—, 亀田雅博、山田茂樹、厚地正道、木村輝雄、数井裕光、宮嶋雅一、森 悅郎、石川正恒、伊達 勲

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

平成 28 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」

(H26-難治等(難)-一般-052) 班会議

日時:平成 28 年 11 月 5 日(土曜日)10:30-16:00

時間:順天堂大学 10 号館 1 階 105 カンファレンスルーム

◆ ご案内

【日時】 平成 28 年 11 月 5 日(土) 10:30-16:00

【場所】 順天堂大学 10 号館 1 階 105 カンファレンスルーム

【参会受付】

午後 10 時 00 分より順天堂大学 10 号館 1 階 105 カンファレンスルーム前受付にて開始いたします。

【発表者の皆様へ】

原則的にご自身のノート型 PC をご持参下さい。(windows,Mac とも可)
Mac をご持参の方は、プロジェクターと PC を接続するための専用アダプターをご持参下さい。発表時間は討論含め 15 分とさせていただきます。

【昼食について】

昼食はお弁当、お飲物をご用意いたします。

◆ 会場のご案内

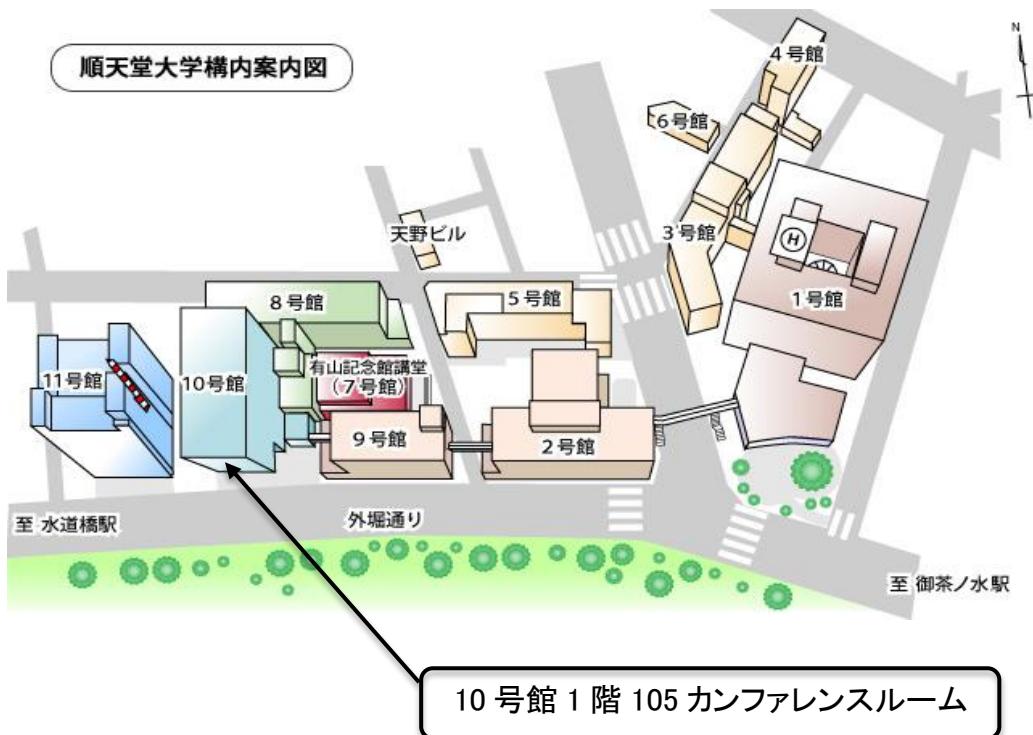


【JR線】「御茶ノ水」駅下車（御茶ノ水口）…徒歩約5分

【地下鉄】（丸の内線）「御茶ノ水」駅下車 …徒歩約5分

（千代田線）「新御茶ノ水」駅下車 …徒歩約7分

【バス】（東京駅北口 - 荒川土手）順天堂前下車
(駒込駅南口 - 御茶ノ水駅) 順天堂前下車



プ ロ グ ラ ム

I. iNPH 画像診断ソフトウェアの普及 (青木、佐々木)

座長: 青木 茂樹 順天堂大学医学部放射線科

佐々木 真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所

超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

1. 「iNPH 画像診断ソフトウェアの普及: 拡散 MRI を主体としたバイオマーカー」

○ 青木 茂樹

順天堂大学医学部放射線科

2. 「iNPH 画像診断ソフトウェアの普及」

○ 佐々木 真理

岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

II. 髄液バイオマーカー (新井、橋本)

座長: 橋本 康弘 福島県立医科大学医学部生化学講座

3. 「髄液バイオマーカーの現状」

○ 橋本 康弘

福島県立医科大学医学部生化学講座

4. 「iNPH 髄液バイオマーカーの検証」

○ 宮嶋 雅一

順天堂大学医学部脳神経外科

III. 診療ガイドラインの再改訂(喜多、栗山、澤浦、松前)

座長: 松前 光紀 東海大学医学部外科学系脳神経外科領域

栗山 長門 京都府立医科大学大学院医学研究科

地域保健医療疫学教室

5. 「シャント術式とトラブル時対応について」
 - 喜多 大輔
横浜栄共済病院脳神経外科
6. 「iNPH の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」
 - 栗山 長門
京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学教室
7. 「特発性正常圧水頭症診療のすそ野を広げ、長く見ていくための診療ガイドライン改定に向けて」
 - 澤浦 宏明
医療法人徳洲会 成田富里徳洲会病院脳神経外科
8. 「誰もが使える画像診断法を iNPH ガイドラインに」
 - 松前 光紀
東海大学医学部外科学系脳神経外科領域
9. 「特発性正常圧水頭症の評価のタイミングと評価方法による差異」
 - 中島 円
順天堂大学医学部脳神経外科

IV. 無症候 iNPH(画像診断的には iNPH だが無症状)の追跡調査-AVIM(加藤・数井)

座長:加藤 丈夫 山形大学医学部第 3 内科
数井 裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

10. 「全国疫学調査による AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI) の危険因子および自然経過の探索」
 - 公平 瑠奈
山形大学医学部第三内科

11. 「無症候 iNPH の臨床的、画像学的追跡調査結果」

○ 数井 裕光

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

V. 新たな重症度分類の作成(石川、森)

座長: 石川 正恒 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター

12. 「iNPH 患者における術前後の精神症状の検討」

○ 成田 渉

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

13. 「iNPH 重症度分類の考え方と国際的潮流」

○ 石川 正恒 1)、○ 成田 渉 2)

1) 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター

2) 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

14. 「新重症度分類の提案」

○ 宮嶋 雅一

順天堂大学医学部脳神経外科

VI. シヤント手術の医療経済効果(伊達)

座長: 山田 茂樹 洛和会音羽病院正常圧水頭症センター

15. 「iNPH に対するシヤント手術の医療経済効果の検討: SINPHONI and SINPHONI-2 の結果から」

○ 亀田 雅博

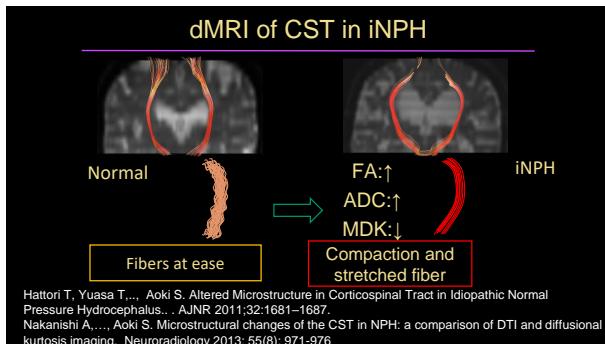
岡山大学大学院脳神経外科

Diffusion MRI in iNPH

Shigeki Aoki
2016 11 05

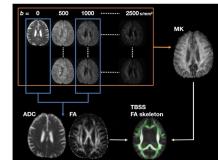
Technique for diffusion MRI

- DTI (Diffusion tensor imaging)
- DKI (Diffusion kurtosis imaging)
- QSI (Q-space imaging)
- NODDI (Neurite orientation dispersion and density imaging)
- WMTI (White matter tract integrity)
- Monte-Carlo simulation



Diffusional Kurtosis Imaging in Idiopathic Pressure Hydrocephalus: Correlation with Severity of Cognitive Impairment

Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, Nakajima M, Hori M, Tsuruta K, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K. Magn Reson Med Sci. 2016



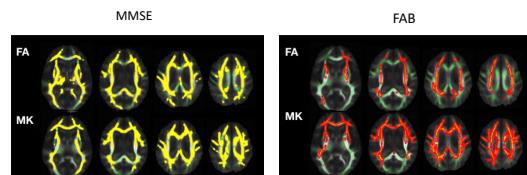
- Diffusional Kurtosis Imaging (DKI) measures the deviation of the diffusion displacement profile from Gaussian distribution.
- The parameter of DKI (e.g. mean kurtosis) describe the degree to which the water diffusion is non-Gaussian.
- The mean kurtosis (MK) is related to properties of tissue microstructure; tissue complexity, the axonal water fraction, and the tortuosity of the extracellular space.

The MK maps was made from the entire data set.

Comparison between the iNPH patients and the control

- FA increase (red)
Superior portion of Posterior limb of internal capsule
Superior longitudinal fasciculus (SLF)
 - FA decrease (blue)
Corpus callosum
Fronto-parietal subcortical WM
 - MK decrease (blue)
SLF
Inferior fronto-occipital fasciculus (IFO)
Anterior and posterior corona radiata
Posterior cingulum
Internal capsule
-

Correlation with cognitive measures in patients with iNPH

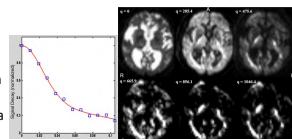


- FA and MK showed positive correlations with cognitive function, predominantly in the frontal lobe.
- Positive correlation were observed in more extensive area in MK analyses than in FA.
→DKI may play a complementary role to conventional FA analyses.

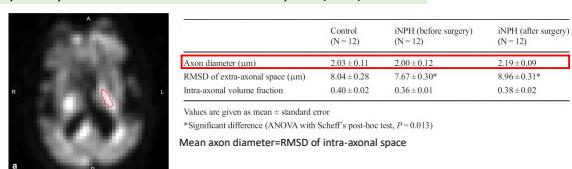
Prospective estimation of mean axon diameter and extra-axonal space of the posterior limb of the internal capsule in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after a lumboperitoneal shunt by using q-space diffusion MRI

Hori M, Kamiya K, Nakanishi A, Fukunaga I, Miyajima M, Nakajima M, Suzuki M, Suzuki Y, Irie R, Kamagata K, Arai H, Aoki S. Eur Radiol. 2016

- QSI (Q space imaging) can estimate the average barrier spacing such as the mean axon diameter by exploiting regularities in molecular diffusion barriers.
- The q-space echo attenuation comprises both extra- or intracellular space signals in the white matter; the echo attenuation are fit to a two compartment model (2008 Ong et al.).



Axon diameter(μm) and intracellular volume fraction in the superior posterior limb of the internal capsule(PLIC)



- No significant differences were observed in the PLIC axon diameters among normal control or in patients before and after surgery.

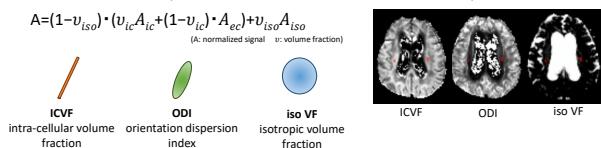
→The axon of CST in patients with iNPH may not be fatally damaged.

Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus.

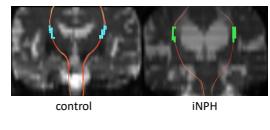
Irie R, Tsuruta K, Hori M, Suzuki M, Kamagata K, Nakanishi A, Kamiya K, Nakajima M, Miyajima M, Arai H, Aoki S. Jpn J Radiol. 2016 in press.

Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)

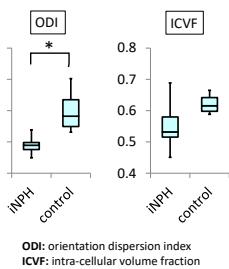
This model consists of 3 compartments: intra-cellular, hindered extra-cellular and isotropic CSF



Tract specific analysis of CST



- ODI significantly decreased in the INPH patients compared to controls.
- suggested that the axons were aligned directionally due to ventricular enlargement.



iNPH画像診断ソフトウェアの普及

佐々木真理¹、山下典生¹、青木茂樹²、齊藤紘一¹、福永一星²、斎藤真³、森悦朗³

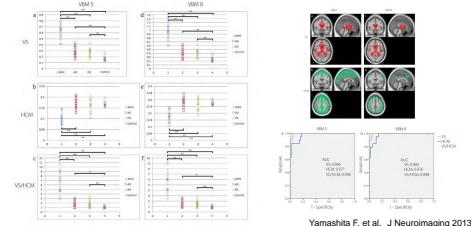
¹岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門

²順天堂大学放射線医学教室 放射線診断学講座

3東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座 高次機能障害学分野

背景

- 過去の研究で、CSFをVBMに使用することによりiNPHの特徴抽出(DESH量化)に成功し、他疾患との高い鑑別診断能を示した

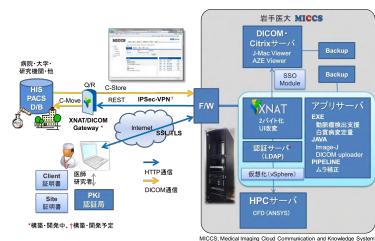


目的

- 高い診断能を有するiNPHに対するCSF-VBM手法をソフトウェア化して普及を図る
 - 平成28年度
 - クラウド型ソフトウェアのfeasibility study実施
 - レポート自動生成機能の実装
 - 品質管理用レポートの実装
 - スタンドアロン型ソフトウェアの開発

方 法

- eXtensible Neuroimaging Archive Toolkit (XNAT) を基幹システムに用いたWeb/DBシステムを構築し各種証明書によりセキュリティを強化

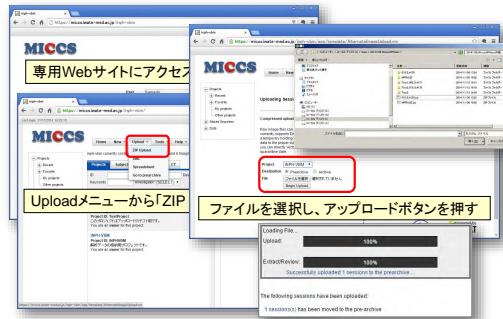


解析の流れ

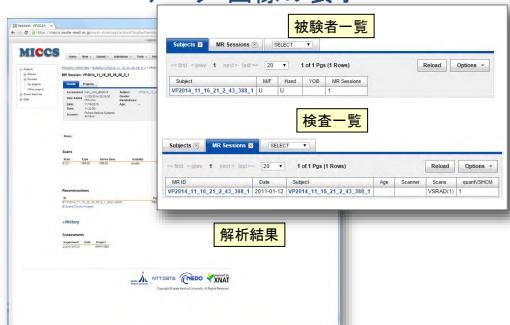
- ユーザ申請
 - 担当:岩手医大山下 fyamashi@iwayate-med.ac.jp
 - 画像転送用PC (Win/Mac)にクライアント証明書・サーバ証明書をインストール
 - 匿名化DICOMデータをアップロード
 - 登録データ・画像・解析結果を表示
 - 解析結果をダウロード



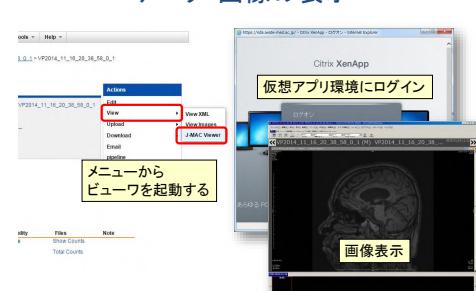
画像アップロード



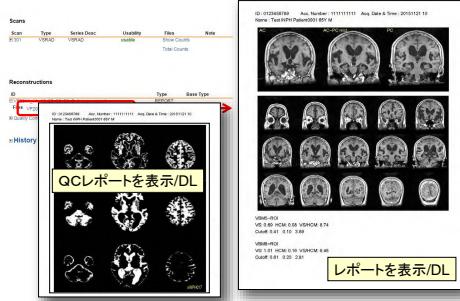
データ・画像の表示



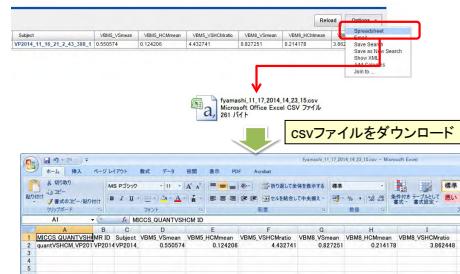
データ・画像の表示



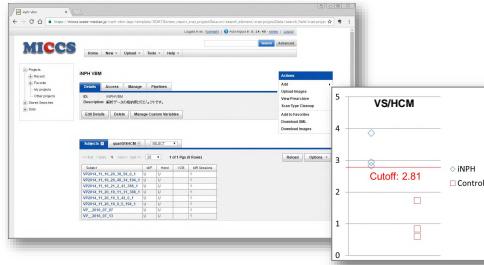
解析結果の表示・ダウンロード



解析結果の表示・ダウンロード



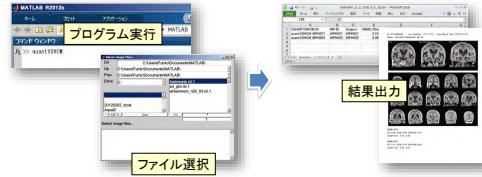
外部からの利用



順天堂大学青木先生・福永先生の利用(31件)

スタンドアロンソフトウェアの開発

- VBM用ROIの公開
 - <http://amrc.iwate-med.ac.jp/ibms/projects/cmri/download.html>
 - Matlabプログラム(年内公開予定)
 - Matlab (Ver.7.1～), SPM8は各自事前にインストール
 - 画像データはdcm2niiなどで事前にNIFTIに変換



結語

- INPH用CSF容積解析ソフトウェアをクラウド環境に構築し、運用を開始した
 - 解析パイプラインの利用によりデータアップロード後の完全自動解析を実現し、多機能DICOMビューワ連携機能やレポート自動生成機能を実装した
 - スタンドアロン型ソフトウェアの開発も進め、近日中に公開できることとなった
 - クラウド型・スタンド型の解析環境を整備することでINPH解析ソフトウェアの普及を図ることができる

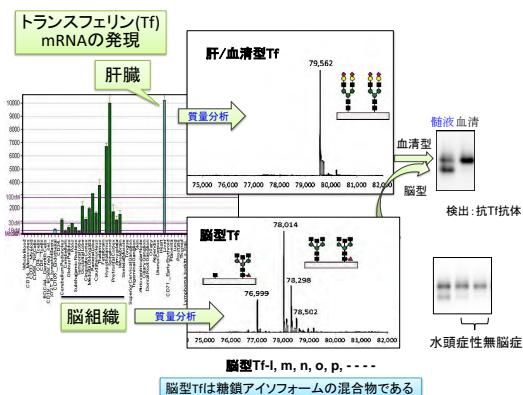
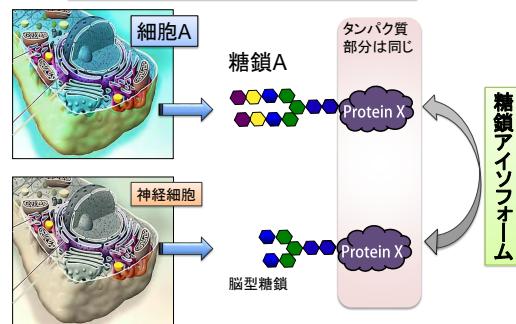
髓液バイオマーカーの現状

脳内で生合成されるトランスフェリン糖鎖の多様性

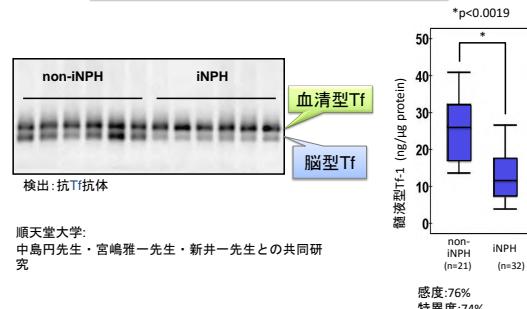


福島県立医科大学
生化学講座
橋本 康弘

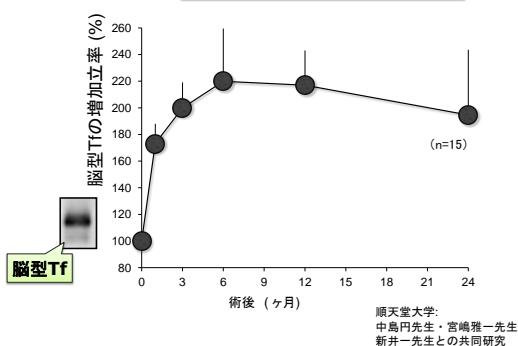
糖鎖マーカーのコンセプト:
糖鎖修飾は細胞/臓器に特異的である



iNPH 髓液中の脳型 Tf-1 の低下



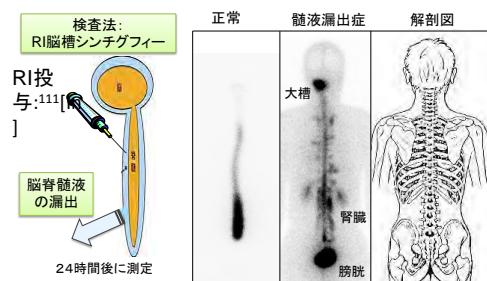
シャント手術後の脳型 Tf の変化



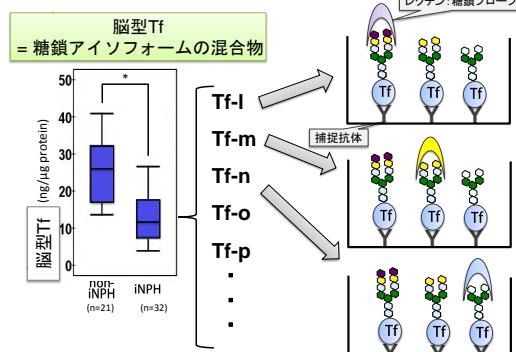
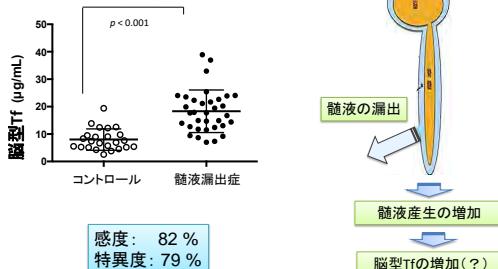
髓液漏出症

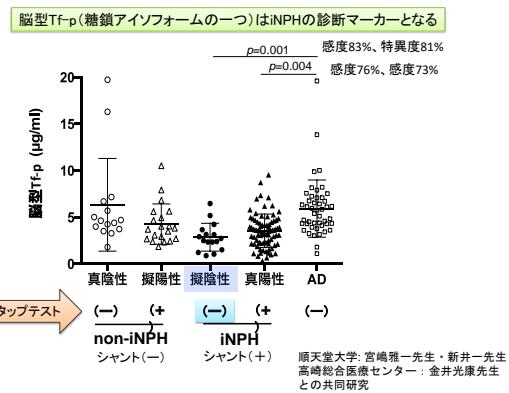
髓液が漏出し減少するために頭痛やめまい
耳鳴り、倦怠などの症状を呈するが、
客観的な指標に乏しい疾患

山王病院:
美馬達夫、高橋浩一
との共同研究



髓液漏出症における脳型 Tf の上昇





まとめ

1. 脳型TfはiNPHで減少する
2. 脳型Tfはシャント手術後に正常レベルまで増加する
3. 脳型Tfは髄液漏出症で増加する
4. 脳型Tf-p(糖鎖アイソフォームの一つ)はiNPHの診断マーカーとなる(摘陰性を鑑別する)

背景

iNPHにおける髄液中リン酸化タウ蛋白の検証

宮崎雅一、秋葉ちひろ、中島 円、新井 一
順天堂大学脳神経外科
橋本康弘
福島県立医大生化学講座

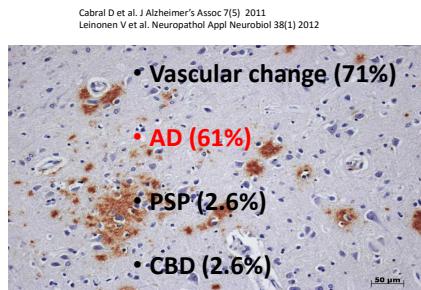
平成24年度診療報酬改定に伴ない、認知症の診断を目的に脳脊髄液バイオマーカー検査が初めて保険収載となりました。
具体的には

1. 脳脊髄液総タウ蛋白は、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断を目的に、1患者につき1回に限り算定する。
2. **脳脊髄液リン酸化タウ蛋白は、認知症の診断を目的に、1患者につき1回に限り算定する。**
という項目が記載されました。ともに1回680点を請求できます。
ただし、今回は脳脊髄液アミロイド蛋白の保険収載は見送られました。

2016年厚生労働省新井班会議

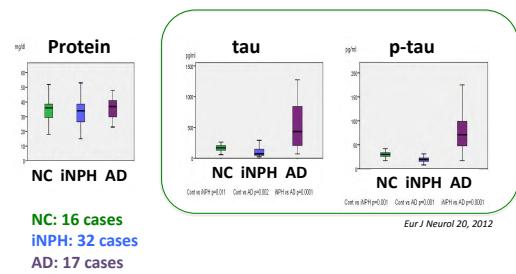
2016年厚生労働省新井班会議

iNPHと診断された38例の病理所見



2016年厚生労働省新井班会議

タウ蛋白およびリン酸化タウ



2016年厚生労働省新井班会議

髄液バイオマーカーと認知機能との関係

	MMSE 25-30 (n=26)	MMSE 13-24 (n=20)	P
Protein [mg/dl](SD)	40 (13)	39 (10)	p = 0.650
Aβ42 [pg/ml](SD)	268 (220)	374 (282)	P = 0.183
Tau [pg/ml](SD)	131 (83)	179 (109)	P = 0.113
P-tau [pg/ml](SD)	20.5 (6.6)	29.3 (12.8)	P = 0.012
sAPP [ng/ml](SD)	490 (208)	603 (202)	P = 0.078
sAPPα [ng/ml](SD)	136 (54)	173 (60)	P = 0.039
sAPPβ [ng/ml] (SD)	150 (49)	171 (62)	P = 0.229

Eur J Neurol 20, 2012
2016年厚生労働省新井班会議

Reference	iNPH	Non-Res	AD	CTL	Cut-off
Schirinzi T 2015	25.36 (9.48)		77.71 (21.65)	40.5 (11.81)	< 46
Nakajima M 2015	20 [16-23.5]	29 [23-39]			
Jingami N 2015	16.0 [11.3-23.7]		57.0 [32.1-102]		< 24.4
Pykkö OT 2014	35.3 (15.5)	38.0 (14.8)	47.1 (13.6)		
Kang K 2014	30.09 (19.5)	38.12 (24.1)	82 (Mattsson 2009)	51 (Mattsson 2009)	
Lim TS 2014	27.0 (9.6)		51.3 (28.3)	43.0 (38.5)	
Jeppsson A 2013	39 [33-50]			59 [47-75]	
Miyajima M 2012	24.2 (10.5)		90.3 (32.2)	31.6 (4.44)	
Wilsson A 2008	32 (10)	37 (12)		58 (29)	

目的

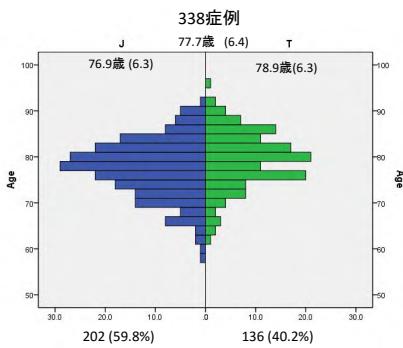
iNPHには高頻度にアルツハイマー病を認め、合併するアルツハイマー病の程度が、シャント術の認知機能に対する効果に大きく影響していると考えられる。今回、2施設の髄液検体を用いて、**リン酸化タウ蛋白**を測定し、補助診断としての有効性を検証した。

2016年厚生労働省新井班会議

対象と方法

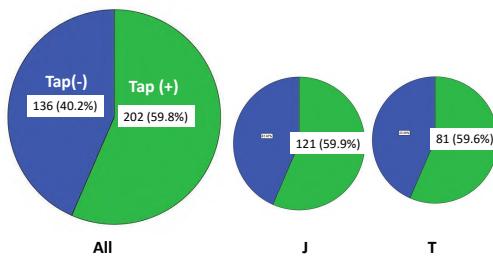
- 2008年から2015年にiNPHが疑われて受診され、tap testが行われた338症例。
(順天堂病院、国立高崎医療センター)
- 測定法: Innotest Phosphotau(181P);
(Innogenetics, Ghent, Belgium)

2016年厚生労働省新井班会議



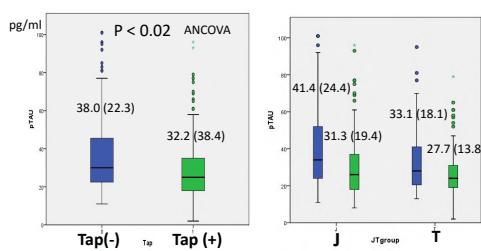
2016年厚生労働省新井班会議

Tap Test



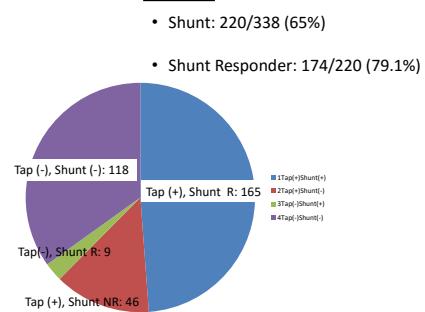
2016年厚生労働省新井班会議

pTau

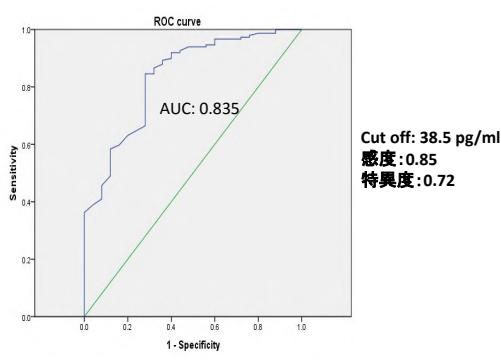


2016年厚生労働省新井班会議

Shunt



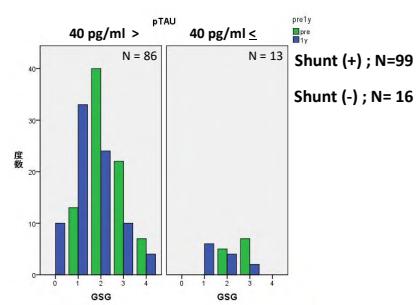
2016年厚生労働省新井班会議



2016年厚生労働省新井班会議

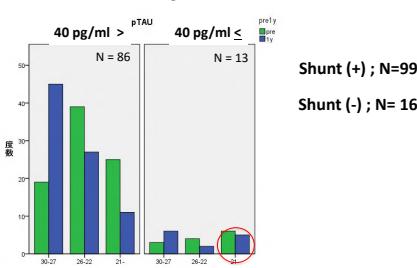
iNPHGS

Gait



2016年厚生労働省新井班会議

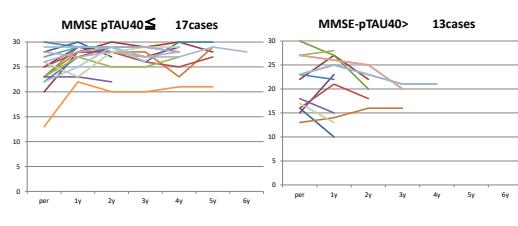
MMSE



認知機能低下(MMSE21以下)、p-tau 40以上では認知機能の改善は乏しい。

2016年厚生労働省新井班会議

認知機能の長期経過



p-tau 40以上では長期的に認知機能は低下する。

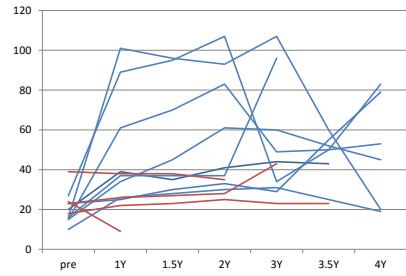
2016年厚生労働省新井班会議

髄液中リン酸化タウ蛋白

- ✓ iNPHはAD、コントロールと比較して低い。(文献より)
- ✓ タップテスト陰性例は陽性例よりも有意に高い。
- ✓ 40pg/ml未満例では長期的に認知機能の改善が期待できる。
- ✓ 40pg/ml以上かつ認知機能障害の著しい例では認知機能の改善が乏しい。

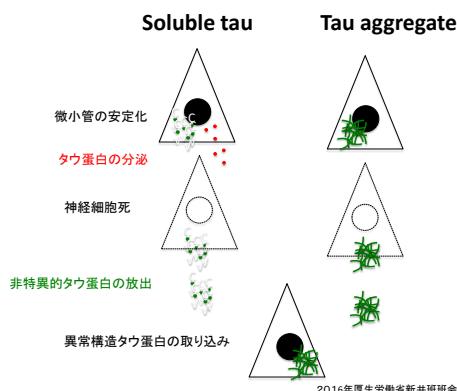
2016年厚生労働省新井班会議

シャント術後のリン酸化タウ蛋白濃度



術後上昇するので、初めてのTap testであるのか
注意が必要。2回目以降高く出る可能性。

2016年厚生労働省新井班会議



2016年厚生労働省新井班会議

結語

- ・ 髄液中リン酸化タウ蛋白の測定は、iNPHの診断及び予後予測に有用であり、新ガイドラインへの採用を考慮。
- ・ リン酸化タウ蛋白高値例のシャント術の是非を、前向き研究で検討する必要がある。

2016年厚生労働省新井班会議

はじめに

診療ガイドラインの再改定 シャント術式とトラブル時対応について

横浜栄共済病院 脳卒中診療科・脳神経外科
(公立能登総合病院 脳神経外科)

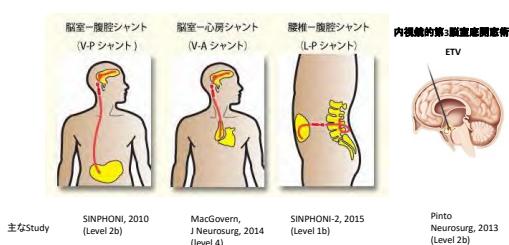
喜多 大輔

1. INPHの主たる手術方法として、脛室腹腔シャント (VPシャント)、腰椎もしくは腰下腔-腹腔シャント (LPシャント) が普及している。LPシャントの有効性については、SINPHONI-2によってlevel Ibのエビデンスが得られた。しかし大部分の患者は、LP、VPのどちらの方法も、また脛室心房シャント (VAシャント) など他の方法も選択可能である。また安全性に関しては優劣はつけ難く、手技の選択は患者の好みに委ねられる部分が多い。本稿では、各手術別に選択度を近年の研究を参考に考察した。

2. シャント術で使用されるバルブについては、圧可変式バルブの有用性は示されているものの、オーバードレナージ (OD) 対策として抗サイフォン装置が有用であるかどうか、またシャント不全時の対応についてなど、まだ議論の余地がある。本邦で使用可能なバルブについて、その分類と特徴を示す。

3. 高齢者のシャント手術にまつわる全身合併症への対処法について考察する。

INPHに対して一般に用いられる術式



INPHに対する主な術式と推奨グレード

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊椎・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

A:強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B:科学的根拠があり、行うように勧められる
C1:科学的根拠はないが、行なうよう勧められる
C2:科学的根拠がない、行なうよう勧められない
D:無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行なうよう勧められない

INPHに対する主な術式と推奨グレード

LP shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊椎・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

INPHに対する主な術式と推奨グレード

VP shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊椎・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	European Multicenter study 2012	MacGovern, J Neurosurg, 2014

・VPシャントの有効性に関するRCTは存在しない。しかし、汎用性・有効性・安全性の点で、VPシャントをfirst lineの手技とすることに意義はないと思われる(Hishimoto, CSF Res, 2010; Klinge, Acta Neurol Scand 2012)。

・VP shuntにより腹腔出血を起こすことでも指摘される(Savitz, J Neurosurg, 1998)。腹腔出血既往のある患者や、MRI-T2*画像でMicrobleedsの見られる患者においては積極的に禁忌とみなす研究はないが、LP shuntが可能な症例ではあえて腹腔穿刺を行う必要はないと思われる。

INPHに対する主な術式と推奨グレード

VA shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊椎・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

INPHに対する主な術式と推奨グレード

ETV

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊椎・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

・INPHに対し、ETVの有効性を示す研究はある(Gangami, Neurosurgery, 2008)。しかし、INPHの診断基準が異なっていることから費用である報道とは言えない。

・またVPシャントと比較し、症状の改善率が劣るとの報告もある(少數のRCT, Pinto, Neurosurg, 2013)。

・中国水道狭窄症を用いた非侵襲性水道症に用いる術式であることを、また有効であったという研究にはnon-DESHが含まれている可能性が高いことから、本邦のINPH診断基準に沿った患者に対してはシャント術を優先すべきといえる。

・INPHに対するVAシャントについては、肥満患者や腹腔内疾患既往の症例に適用し、有効性、安全性ともVPシャントと変わらなかったとの施設レベルでの報告がある(MacGovern, J Neurosurg 2014, Liu, Clin Neurol Neurosurg 2016)。

・心不全や血栓症既往の患者では禁忌と言える。また、眼部静脈を露出する際の出血や神経損傷が懸念されるため、熟練した術者により行なるべきである。

・現時点では、腹腔でのCSF排泄路作成が困難な場合に選択すべき手技と言える。

Over drainage対策

本邦で使用可能な圧可変式シャントシステム(2016年10月現在)

- ・圧可変式バルブの使用(推奨グレードA)
- ・Quick Reference Table(改訂版)の使用(推奨グレードB)
- ・抗サイフォンデバイスの使用(推奨グレードC)
- ・シャントシステムの脳液排出量は、バルブ設定圧のみならず、シャント術式(VA、VP、LP)、カテーテルの直径(直径、長さ)、体形、ADL等に左右されるため、各バルブの特性を認識し使用する必要がある。
- ・SINPHONI: 1,2では、Quick Reference Table (Miyaake, Neurol Med Chir (Tokyo), 2008) を参考に圧設定が行われた。20cmより高圧設定が必要な高脊髄、癡身体形のための改訂版QRT (Miyaake, Neurol Med Chir (Tokyo), 2016)も提案された。
- ・抗重力バルブは、中圧設定した圧可変式バルブ単独使用に比較しOD先生が有意に少ない(SVASONA study, 2012)。RCTではあるが、圧可変式バルブの特性を生かしたstudyとは言えず、圧可変式のみの使用を否定するstudyではない。

Company, Nationality	Main Valve	Range (mm H2O)	Anti-siphon device	Type of ASD (Range; mmH2O)	Application for LPS	MRI
Aesculap, Germany	ProGAV/ProGAV2.0	0-40	Shunt Assistant	Fixed anti-gravity device (15/20/25/30/35 mmH2O for upright position)	No	Yes
	ProSA	0-40	(Originally included)	Adjustable anti-gravity valve (0-40 mmH2O for upright position)	No	Yes
	CHPV	30-200	(Optional: SIPHONGUARD)		Yes	No
Codman, U.S.A.	CERTAS	25-215 (< virtual off)	(Optional: SIPHONGUARD)		Yes	Yes
		25-215 (> virtual off)	SIPHONGUARD	Additional flow control device for CHPV & CERTAS	Yes	Yes
Medtronic, U.S.A.	STRATA NEO	25-210 (upright position)			Yes	Yes
	STRATA II	20-180 (upright position)			No	No
Medtronic, U.S.A.	STRATA MR	18-185 (upright position)	Delta Chamber	Flow control chamber	Yes	Yes
	POLARS, SPV	30-200	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
Sophyse, France	POLARS, SPV-140	10-140	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
	POLARS, SPV-300	80-300	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
Sophyse, France	POLARS, SPV-400	80-400	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
			SIPHON X	Additional flow control device for SPV	No	Yes

- ・重力式(ProGAV, ProSA)は、LPシャントに不適。
- ・LPシャントに使用可能なAnti-siphon deviceはSIPHONGUARD (Codman)のみ。
- ・MRI対応のシャントバルブが使用可能となってきている。MRI後の圧設定が不要となる。

全身合併症のある高齢者の諸問題

公立能登総合病院 2015年4月-

- ・抗血小板薬・抗凝固薬内服: 各薬剤の弊害文書に定められた休業期間をもって手術を行う。術後は、操作部の出血のないことを確認し、薬剤を再開する(推奨グレードA)。
- ・シャント患者が腹腔内臓器の手術を行う際、腹腔内の汚染がある場合や数日間のドレナージを必要とする場合はシャント体外化を行う(推奨グレードC1)。腹腔カテーテル設置後の腹腔内手術: 1施設のProspective study, 39施設手術症例において、シャント体外化を行わずにシャント感染を来たしたのは、腸管穿孔により腹腔内汚染を生じた2例のみ (Li, Surgical Neurol 2008)。
- ・心不全、呼吸器疾患等で全身麻酔とされたINPHに対し、Lumbo-archnoid-Lumbo-epidural shunt (Li shunt)が有効であったとの例報告(Takeuchi, Neurol Med Chir (Tokyo) 2012)。少數例の報告であるため、推奨グレードはつけられない。

No.	表示名称	手術日	分類	シャント体外化
1	乳頭惡性腫 犀乳・飼結併癰瘍	20150420	clean	なし
2	腹腔鏡下前立腺惡性腫瘍手術	20150427	clean	なし
3	胃癌潰瘍術(經皮的内視鏡下腹	20150702	clean	なし
4	血管造影術(腹腔内)(その他)	20150820	clean	なし
5	經皮的腹腔腫瘍レナージ術	20150917	dirty	あり(LPS抜去) 原疾患で死亡
6	腹腔鏡下直腸切除・切斷術	20151020	contaminated	なし
7	膀胱惡性腫瘍術(經尿道)	20151023	clean	なし
8	膀胱内癌血除去術	20160216	clean	なし

逆行性シャント感染なし

まとめ・展望

- ・シャント術式の推奨度を検討した。
- 術式選択に関するフローチャート/テーブルの作成、その有効性についての検証。
- ・圧可変式バルブと抗サイフォンデバイスについてまとめた。
- 利点・欠点(機構、LPシャント対応、MRI対応など)についての情報提示。
- ・高齢患者の全身合併症にまつわる問題を探り上げた。患者の症状を撮るわずに合併症に対応することが求められる。
- 特に他(多)科連携が必要な病態を整理、推奨を示す。

iNPHの疫学調査

iNPHの疫学調査からわかつてきた臨床的特徴とエビデンスへの橋渡し

○栗山長門^{1,8}、宮崎雅一²、中島円²、黒沢美智子³、福島若菜⁴、渡邊能行¹、尾崎悦子¹、廣田良夫⁵、玉置暁子⁶、森悦朗⁶、加藤丈夫⁷、徳田隆彦⁸、浦江明宏⁹、新井一²

1)京都府立医科大学医学部 地域保健医療医学

2)順天堂大学医学部 脳神経外科

3)順天堂大学大学医学部 衛生学

4)大阪市立大学医学部 公衆衛生学

5)北海道大学医学部 予防医学講座公衆衛生学分野

6)東北大医学部 高次機能障害学

7)山形大学医学部 第3内科学

8)京都府立医科大学医学部 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

この班の中で3年間で取り組ませていただいたこと

・全国調査を実施(済)

・班を代表して、学会で成果発表(班活動の一環)(済)

・英語論文投稿(途中)

・サブ解析(これから)
responder vs non-responderの背景

・他のepidemiological studyとの比較検討(これから)
Population-based, community-based, hospital-based survey
国内、国外での背景の相違

・背景因子、リスク因子の同定(途中)

Comorbidity 併存症

⇒

Comorbidity implies interactions between the illnesses that affect the course(risk) and prognosis of both.

第17回 日本正常圧水頭症学会 山形大学 加藤先生 2016. 3.19-20

11:30~12:30 シンポジウム1 (iNPHの疫学)

【iNPHは稀な疾患か? Common diseaseか? -本邦の疫学研究から】
座長: 森 悅朗 (東北大医学部 高次機能障害学分野)
栗山 長門 (京都府立医科大学 地域保健医療医学)

講演1. Community-based studies

1) 宮城県の研究 東北大サイクロトン・沿センター 平岡宏太郎
2) 山形県の研究 山形大学医学部 第三内科 高橋 啓美
3) 島根県の研究 島根大学医学部 脳神経内科学 中下 晴子

講演2. Nationwide, hospital-based study in Japan

京都府立医科大学 地域保健医療医学 梁山 長門

講演3. 総括 東北大医学部 高次機能障害学分野 森 悅朗

【背景および目的】

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。

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が、iNPHに関する報告はなされていない。

今回、iNPHの疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、本邦における全国疫学調査を実施した。

* 本研究は、厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症の病態・病態と治療に関する研究」班(班長:新井一順・大脳外科教授)の助成を受けて実施した。

方法

・今回の全国疫学調査は、「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」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班の共同で実施した。

・調査対象

全国の病院データベースから、病床規模ごとに層化した。のちに、調査対象となる病院を無作為に抽出法にて病床規模別に選定した。

・調査内容

第1次調査:

患者(受診者)数の推計—全国の該当診療科から無作為抽出診療科毎の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。

第2次調査:

臨床疫学像、症候との関連—一次調査で「患者あり」と回答した診療科診断基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより補正

性差を含め、臨床背景、および高齢者疾患に伴うcomorbidityの特徴を把握した。



1次調査票

1次調査は、1施設につき
はがき1枚の内容。

2次調査票

2次調査は、1症例につきA4: 1枚の内容。

全国疫学調査の実際

1. 診断基準・評価法: 新ガイドライン

2. 調査対象期間: 2012年1月-同年12月

2013年1月開始(倫理委員会審査済)

後ろ向き研究

3. 調査対象診療科および特定階層病院について

△脳外科
△神経内科
△精神神経科
△内科

4. 調査票について

●1次調査票 : 提示
●2次調査票 : 提示

用いられた評価法、診断基準、症候との関連、

層ごとの患者数の点推定

$$\text{報告患者数} = \frac{\text{推計患者数}(\alpha_i)}{\text{抽出率} \times \text{回収率}}$$

推計患者総数の点推定

$$\text{推計患者総数} = \sum \alpha_i$$

1次調査によるiNPH患者の特性

一次調査結果のまとめ

	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間
iNPHの診断基準を満たす年間受療患者数推計	12900	1500	10000 ~ 15800
シャント手術を治療として施行した年間受療患者数推計	6700	990	4800 ~ 8600

1次調査によるiNPHの診断基準を満たす推定受療者数は12900名、シャント手術を治療として施行した受療者数は6700名が報告された。粗有病率を推定すると、10.2人/10万人となった。

Data on the number of iNPH-cases was obtained using surveys reported retrospectively by individual physicians. The response rate was rather low and the results date back almost half a decade.

Concerns: Why was the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database (DPC) not used instead? Could this not have yielded more precise data on the prevalence of iNPH and shunt surgery (without the risk of bias from survey reports)?

レスポンスレートが悪い。
より良い医療機関データベースの活用。

⇒ Our 42.7 % of the response rate was not as high enough as maximum satisfaction; however, this number is similar with previous reports, meaning that it can be said at a minimum necessary. By adopting this uniform methodological method, we think we can compare the data on the prevalence with other disease in the future.

Nationwide survey

利点

- ・全国の傾向が見える
- ・地域性に左右されない(iNPHの理解度、人口分布)

欠点

- ・症例数の把握の精度が下がる(見過ごし例が増える)
- ・高齢疾患に対する理解の地域差
- ・併存症との鑑別の限界
- ・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
- ・重複例

難病の全国疫学調査(National hospital-based survey)の方法上の諸問題に関する検討

難病名	患者 検査率 ^a	受診者 検査率 ^a	表2 患者検査率、受診者検査率と推計患者数	
			全国疫学調査 の推計患者数	受診者検査率に基 づく推計患者数
多発性硬化症	39.4%	38.0%	3,960	4,110
重症筋無力症	45.3	46.0	6,450	6,360
サルコイドーシス ^b	36.0	41.3	5,810	5,060
特発性小脳減少性疾患	30.7	31.6	6,860	6,660
大動脈炎症疾群	39.1	44.2	4,140	3,660
ピュルガー病	31.9	33.2	6,380	6,130
副疣肝炎	23.9	41.1	700	410
後継筋筋骨化症	23.2	30.5	10,100	7,670
ウイルス性脳膜炎	25.8	34.3	1,550	1,160
	1989年	36.9	43.3	2,720
				2,930
				210(7.7)

橋本修二[他]; 出版者: 国立保健医療科学院; 公衆衛生研究. 42(2), 1993

難病の全国疫学調査(National hospital-based survey)の方法上の諸問題に関する検討

表2 患者検査率、受診者検査率と推計患者数

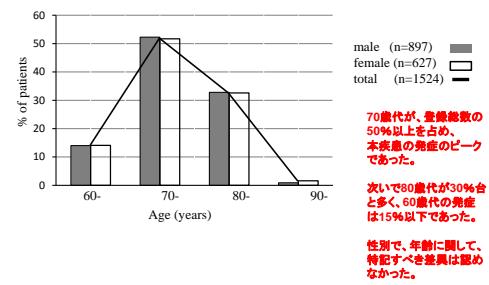
本手法による難病疫学調査では、全国疫学調査で得られる年間有病患者数(率)prevalenceをもって、おおよそ時点有病患者数と解釈する。

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、推奨しない。

また、通常、新たに発生した罹患患者数は少ないとから、全国疫学調査でそれを調査しても、精度の高い罹患患者数を得ることは難しい。

橋本修二[他]; 出版者: 国立保健医療科学院; 公衆衛生研究. 42(2), 1993

iNPHと診断された時の年齢分布

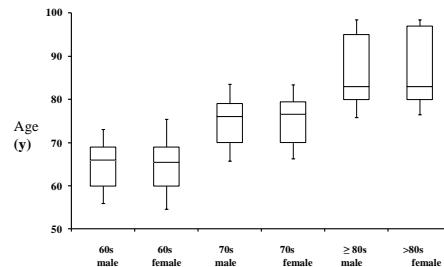


Concerns: The prevalence of iNPH is highly age-dependent. Therefore, it would be interesting to see the prevalence not just in these groups but also in those aged 70 and 80 years or more.

70歳台、80歳代に分けての検討を！

→ however, when we assume the age distribution in first survey was quite similar with the one in second survey and applied the age distribution from the second survey for calculation of numbers of iNPH in first survey, we can infer that the number of patients (70-79years) treated for iNPH in 1 year was estimated to be 7,000 (95% confidence interval (CI): 5,400-8,600) and the number of patients (over 80 years) was also estimated to be 4,500 (95% confidence interval (CI): 3,500-5,600). Based on the above-obtained numbers of patients, we estimated the crude prevalence of iNPH among those 70 years, and those over 80 years in 2012 to be 51.3/100,000 and 50.7/100,000, respectively.

Figure としての histogram of boxplots.



2次調査による iNPH患者の受療者分布、 臨床的特徴など

(回収率=42.7%)

In the results section it is stated that formal answers were obtained from 1,804 hospitals with a recovery rate of 42.7 %.

Concerns: Were any analyses made to examine the representativeness of the hospitals that responded compared to those that did not?

回答をくれた医療期間 vs 回答しなかった医療機関の背景解析を！

The third one is that this was not all cases investigation but sampling selection with limited resource and funding because iNPH was not a rare disease to perform all cases investigation. These remained the big limitations of this methodology as a large-scaled nation-wide survey. Moreover, Future sub-analyses of this study are expected to clarify the characteristics of non-responders to shunt operations, the actual state of application of the indications for shunt operations, complications compared between the LP and VP shunt groups, and the necessity for measures to reduce the burden of care.

2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -1-

	All patients		Gender		p value
	男性	女性	n (%)	n (%)	
初診時の臨床症状(multiple answers allowed)					
1. 歩行障害	755 (49.5%)	474 (52.8%)*	281 (44.8%)		*p=0.002
2. 認知障害	200 (13.7%)	127 (14.2%)	111 (18.0%)*		*p=0.041
3. 排尿障害	22 (1.4%)	10 (1.1%)	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%)		

併存疾

	All patients	男性	女性	p value
高血压症	609 (40.0%)	385 (27.7%)	226 (50.0%)	*p=0.002
軽度脳梗塞	272 (17.8%)	185 (12.7%)	87 (13.9%)*	*p<0.001
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 (12.0%)	89 (14.2%)	
変形性腰椎症	154 (10.1%)	85 (9.5%)	69 (11.0%)	
良性腫瘍	82 (5.4%)	54 (6.0%)	28 (4.0%)	
変形頸椎症	49 (3.2%)	31 (3.5%)	18 (2.9%)	

初診時の臨床症状:

- 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症候がすべてそろっているのは、12.1%に過ぎない。
- 初診時には、患者さんが、iNPHと非常に推察できる自覚症状を必ずしも訴えていない。
- 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い(p<0.05)。

2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -2-

	All patients		Gender		p value
	男性	女性	n (%)	n (%)	
初診時の臨床症状(multiple answers allowed)					
1. 歩行障害	755 (49.5%)	474 (52.8%)*	281 (44.8%)		*p=0.002
2. 認知障害	200 (13.7%)	127 (14.2%)	111 (18.0%)*		*p=0.041
3. 排尿障害	22 (1.4%)	10 (1.1%)	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%)		

併存疾

	All patients	男性	女性	p value
高血压症	609 (40.0%)	383 (27.7%)	226 (50.0%)	*p=0.002
前脳梗塞	272 (17.8%)	185 (12.7%)	87 (13.9%)*	*p<0.001
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 (12.0%)	89 (14.2%)	
変形性腰椎症	154 (10.1%)	85 (9.5%)	69 (11.0%)	
良性腫瘍	82 (5.4%)	54 (6.0%)	28 (4.0%)	
変形頸椎症	49 (3.2%)	31 (3.5%)	18 (2.9%)	

iNPHのComorbidity:

高血圧症が最も多く、40.0%に認められる。

・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る。

・アルツハイマー病は14.8%、整形外科疾患である変形性脊椎症は14%弱。

2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -3-

シャント手術の施行状況

シャント手術実施あり	1004	うち明らかな効果あり: 887(88.3%)
シャント手術実施せず	464	
未記載	56	
シャント手術合併症		
VAシャント	2%	
VPシャント	43%	
LPシャント	55%	
VPシャント	434(43.2%)	うち明らかな効果あり: 370 (85.3%)
LPシャント	553(55.0%)	うち明らかな効果あり: 520 (94.0%)
VAシャント	17(1.8%)	うち明らかな効果あり: 10 (100.0%)
シャント合併症		
	122(12.1%)	

・LPシャント=腰膜下膜下腔腹腔シャント が、VPシャント=脳室腹腔短絡術を上回りつつある。
・VP, LPシャントともに、8割以上の効果あり。(LPシャントの効果:9割以上:良好。)
・LPシャントが第1選択の時代が到来している。

On page 8, in the results section, it is stated that approximately some percentage of the patients were not treated with shunt.

Concerns: This is potentially a very important finding. However, we cannot find an explanation for the underlying reason for this? Why were the patients left untreated? It would be very interesting if the authors could elaborate regarding this.

iNPHと診断されて手術を受けていない群は何?なぜ?

We recognized that half of the patients were not treated with shunt in the table 5. However, we could not see any apparent differences about the examined clinical risk factors such as hypertension, clinical symptoms, radiological examination finding. So, we have to speculate that it probably mainly reflected the background of other operation risk or negative fear of hesitation for shunt operation both by patients and attending surgeons. Because we do not get any evidence to explain it, we are planning to persuading the background of the patients who were not treated with shunt although they had been declared to have iNPH as a next project in the future.

【考察】

Table 5. Improvement by shunting operation

	Total numbers n=1004	Numbers whose mRS scores improved (numbers with obvious positive improvement) (%)
VP shunting	434	238 (54.8%)
LP shunting	553	309 (55.9%)
VA shunting	17	12 (70.6%)

本調査は回収率や施設間差などに留意する必要があるが、1年間の推定受療患者数は12,900名、シャント術を受けた数は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、後述する有病率が21.9人/10万人とのノルウェーの報告に類似していた。

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。

Hospital-based

・地域ベースの発症登録データが乏しい場合などに有用である。

・大きな標本数が得られる。大きな労力を要する。(全国調査の注意点)
人口移動や、集団の特性を考慮しない。(Hospital-based の利点)。

・しかし、各疾患のHospital-basedでの登録研究は、年齢調整や施設間での測定法や診断基準の標準化が全く同一ではない可能性があり、異なる疾患研究の発症率(罹患率など)の比較には慎重を要する。

Population-based, community-based

人口ベース、もしくは集団ベース。
地政学上の境界によって定義される一般人口集団に調査する標本抽出となる。
当該自治体の全例調査、保有する選舉人名簿などから、一定の割合でランダムに抽出して研究対象者を選ぶ(randomly selected sample)。
・調査への回答率や追跡率が高まり、結果的に精度の高い研究が可能となる。(population based の利点)。→ 人口移動の少ない集団が理想である。
・調査する人口集団が、代表性のある標本(representative sample)であるか、
全国の集団の特性(性、年齢、教育程度などの社会人口学的特性や健闘水準、地域高齢者の特性など)を考慮し、偏りのない標本(unbiased sample)であるかどうかがポイントとなる。

近年の主な疫学研究

hospital-based study		対象	有病率・発症率
Vanneste 1992	オランダ	多施設共同研究におけるiNPH疑いのシント例	年間shunt responsive iNPH罹病率は100万人当たり2.3人 We conclude that NPH is probably a very rare and still11 overdiagnosed syndrome.
Brean 2008	ノルウェー	人口三万人の都市で地域での 啓蒙活動にて受診した住民	年間の年齢発病率は人口10万人当たり21.9人、罹患率は 21.9人/10万人。 iNPH疑似症は年齢発病率は人口10万人当たり21.9人、罹患率は 21.9人/10万人。 iNPH疑似症は年齢発病率は人口10万人当たり21.9人、罹患率は 21.9人/10万人。 iNPH疑似症は年齢発病率は人口10万人当たり21.9人、罹患率は 21.9人/10万人。
Kuriyama, Miyajimaら 2016 (submitted)	日本	全国の都市でiNPHとして受診 した住民	日本全体でのiNPH粗有病率: 0.015%~1000 (0.37/10万人) 65歳以上での人口 10万例 possibile iNPH推定有病率: 58/10 万人。
population-based study		対象	有病率・発症率
Hirakata 2008	日本(宮城)	65歳以上の地域住民からラン ダムに抽出した70名(6.8%)	MRI-supported possible iNPH(iNPH疑い)の有病率: 2.9% MRI-supported possible iNPH(iNPH疑い)の有病率: 1.4%
Tanakaら 2009	日本(宮城)	65歳以上の地域住民からラン ダムに抽出した69名(15.5%)	MRI-supported possible iNPH(iNPH疑い)の有病率: 0.5%
Isekiら 2009	日本(山形)	65歳と70~72歳の全地居住 民796名(69.2%)	70歳以上での人口 10万例 possibile iNPH罹病率: 1.2/1000 (120/10万人)
Iseki,Takahashi, Katoら 2014	日本(山形) 名	70歳の全地居住民(高島)271 名	70歳以上での人口 10万例 possibile iNPH有病率: 0.37% 3.7/1000 (37/10万人)
Nakashita ら 2015	日本(鳥取)	65歳以上の地域住民(海士町) から参加された607名(65.7%)	possible iNPHの有病率: 2.8% (17/607)=28/1000 (2800/10 万人)

2004年1年間の受療者数を hospital-basedで算定しており、今回の手法と同一。

Table 4. Prevalence of probable and possible iNPH

	Prevalence (N)
Probable iNPH	
All individuals >65 years	117.9/100,000 (41)
50-59 years	3.3/100,000 (1)
60-69 years	49.3/100,000 (10)
70-79 years	181.7/100,000 (27)
≥80 years	93.3/100,000 (10)
Total	21.9/100,000 (48)

As the study design is not population based according to strict criteria, the numbers should be regarded as minimum estimates.

Brean et al. Acta Neurol Scand 2008; 118: 48-53

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 Neur J. 26,10,15-24. 2016

ドイツペルリンの脳外科グループが、世界でのiNPHの最近の大規模調査研究をreviewしている。

同時に、医療保険の受給者データベースから、iNPH患者数を報告している。



Table 5
世界でのiNPHの最近の大規模調査研究のまとめ

Author	Year of publication	Population (n) setting	Study design	Epidemiological data
Lemcke, Stockhammer, Berg, Rohde, Meier, Brean	2016	700,077 (n=92,941) members of the Swiss health insurance company	Retrospective study of hospital and outpatient coding	Incidence 2012: 1.81/10,000 per year
Intyagul et al.	2014	123 patients (70 years lifetime, 300-400 cases)	Retrospective and prospective study using medical records	probable iNPH 2012: 7.0/10,000 (2.1%)
Manaporn et al.	2012	223 patients of the outpatient clinic of King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2012: 0.5/10,000 per year
Brean and Abbing	2011	12,177 inhabitants of the city of Arendal, Norway	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2011: 1.2/10,000 per year
Brean et al.	2011	12,177 inhabitants of the city of Arendal, Norway	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2011: 1.2/10,000 per year
Choi et al.	2011	1,000 patients in the Seoul National University Bundang Hospital, Korea	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2011: 1.0/10,000 per year
Brean, Engs et al.	2008	1,016 patients in Norway (1998)	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2008: 1.0/10,000 per year
Yadlapati et al.	2008	377 patients (n=10,240) members of the Blue Cross Blue Shield of California	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2008: 1.0/10,000 per year
Bray et al.	2008	22,000 patients with dementia in the US	Prospective study of medical records	probable iNPH 2008: 1.0/10,000 per year
Brean et al.	2008	1,000 patients in Norway (2006)	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2008: 1.0/10,000 per year
Yilmaz et al.	2007	127 patients (n=10,000) members of the Blue Cross Blue Shield of California	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2007: 1.0/10,000 per year
Troll et al.	2001	903 patients who underwent surgery for hydrocephalus in Germany during 1990-1998	Retrospective study of medical records	probable iNPH 2001: 1.0/10,000 per year
Tsakalis et al.	1997	925 patients (n=10,000) members of the Blue Cross Blue Shield of California	Retrospective study of medical records	probable iNPH 1997: 1.0/10,000 per year

日本からの報告も採用されている。
-Tanaka,Ishikawa らのOsaki-Tajiri 調査(2009)。
-Hirakata, Mori らの65歳以上のMRベースのTajiri調査(2008)。

ドイツの医療保険におけるiNPH登録患者数は増え続けている

Fig. (1)



患者数自体が増加?診断技術の向上?疾患認知度の向上?

iNPHの疫学調査からわかつてきた臨床的特徴と
エビデンスへの橋渡し

- ・iNPHの総説が出版された。
- ・診断基準; 欧米, Japan
- ・リスク因子; 高血圧とDM. ⇔ comorbidity
- ・AVIMの前向き調査研究はまだない。

⇒iNPHの病因は、特発性とされているが、新たな背景因子が明らかとなり、今後、70歳代からの高齢発症が特徴であるiNPH患者には、新たな重症度分類やcomorbidityの解明および臨床背景を明らかにし、ガイドラインのエビデンスに反映させる必要があると思われる。

特発性正常圧水頭症診療のすそ野を広げ、長く見ていくための診療ガイドライン改定に向けて

澤浦宏明¹⁾大宮貴明²⁾湯浅龍彦²⁾

1)成田富里徳洲会病院 脳神経外科.
2)鎌ヶ谷総合病院 神経難病医療センター・難病脳内科

はじめに

- 臨床の現場で残念ながら、以下のような発言を聞くことがあります。

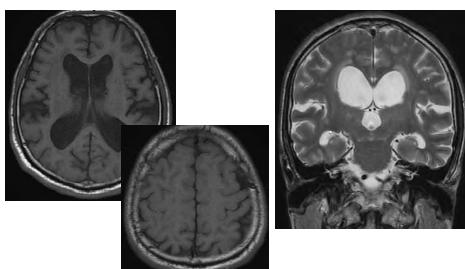
「今まで歩きにくさとふらつきで3か所の脳外科にかかったが、一度も特発性正常圧水頭症(iNPH)という説明を聞いたことがなかった。」

「私は脳外科医として、iNPHに対するシャント手術は知っているが、手術は行いません。」

「シャント術の効果は一時的で、長期的には続かないのではないか。」

75歳、男性

Evans index 37% SO(-) HCT(±) 3m TUG 10.8秒
MMSE 26, HDS-R 27 INPHGS 4 (W 2,C 0,U 2)



目的

- より多くのiNPH患者さんが、正確な診断・適切な治療を受けることを可能にし、またできるだけ長期間にわたりADLを維持して行くことに重点を置いた観点から、ガイドライン改定に向けた提案を試みることを目的とする。

対象・方法

- 2009.2月より2015.8月まで鎌ヶ谷総合病院、2015.9月より2016.10月まで成田富里徳洲会病院で経験したiNPH48例 (definite 32例, probable 16例)を対象とした。
- 成田富里徳洲会病院での胸腰椎圧迫骨折症例(2015.9-2016.10)とiNPHの合併について調査検討を行った。
- 2014より可能となったDAT scanの結果とiNPH13例の予後を検討した。
- 2年以上の長期の経過観察が可能であった31 definite症例における3m TUG・心理検査と予後につき検討を行った。

成田富里徳洲会病院でのiNPH 7症例 (平均79.3歳、2015.9-2016.8)

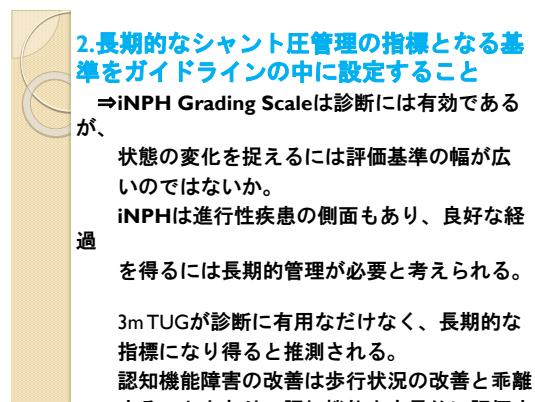
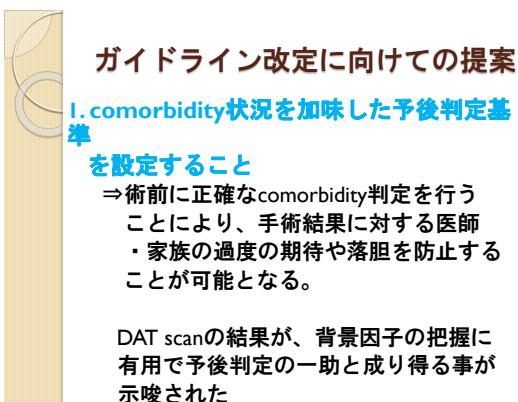
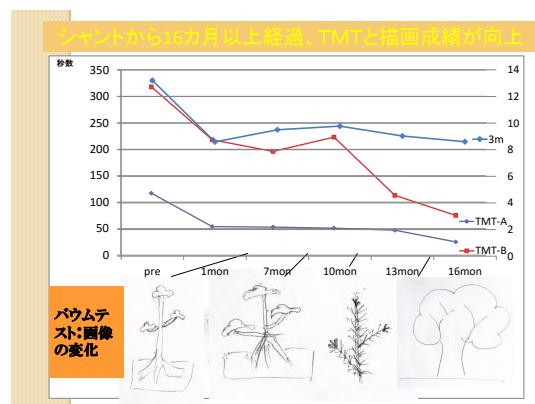
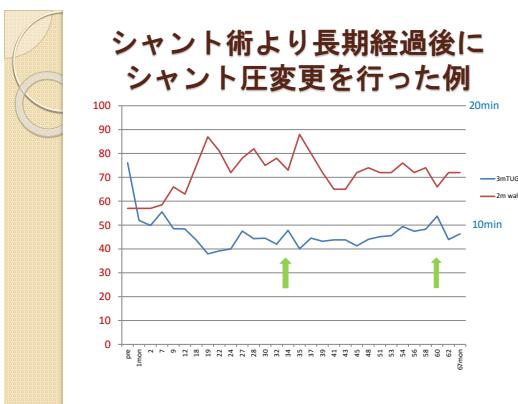
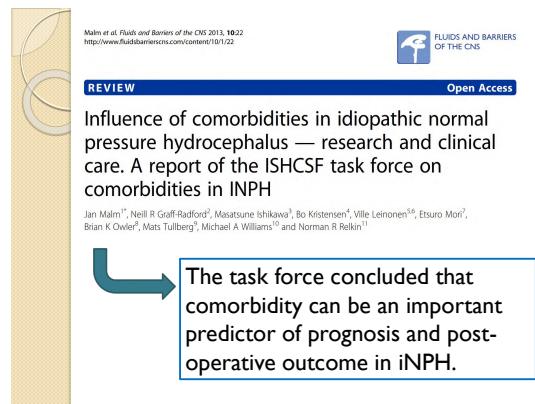
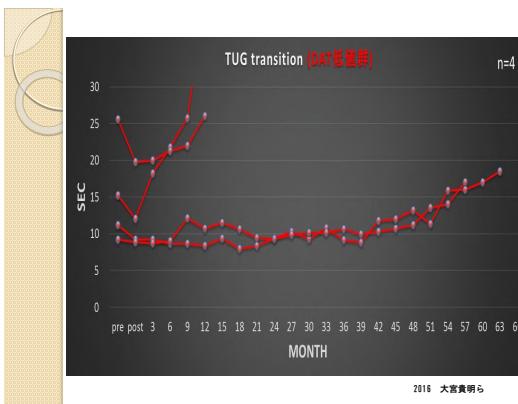
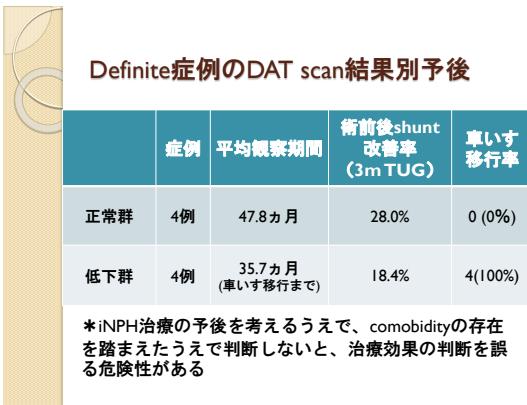
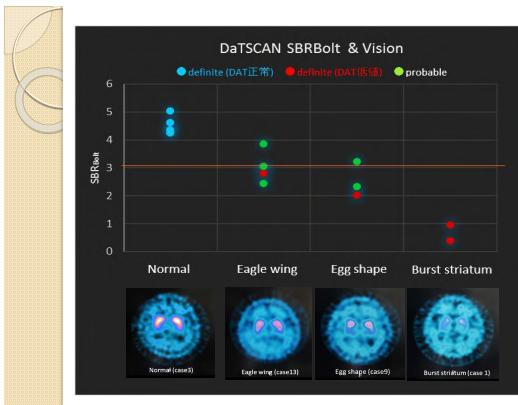
性別	年齢	受診・入院理由	EI	DESH	Tap効果
男性	74	iNPH	31%	あり	probable
女性	77	iNPH	37	あり	probable
男性	69	iNPH	35	±	probable
男性	91	胸腰椎圧迫骨折	35	あり	probable
男性	87	腰椎圧迫骨折	35	あり	probable
男性	75	iNPH	37	あり	probable
男性	82	下血	35	あり	possible

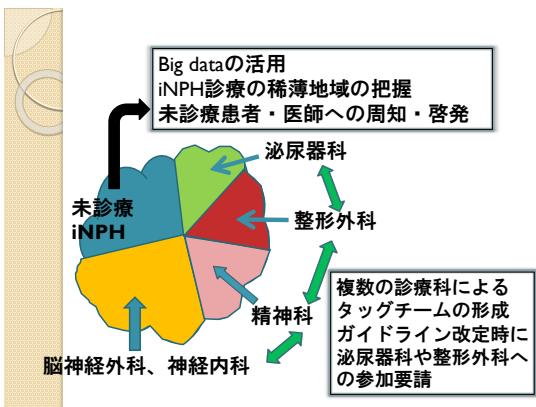
転倒転落による胸椎・腰椎圧迫骨折39例に対する頭部CT/MRI検査の施行率

頭部打撲の有無	画像検査の有無	iNPH所見	その他の頭所見
あり 4名 (平均年齢 : 79.5歳)	あり 4名 (100%) なし 0名	0名 —	脳梗塞1名 白質変性1名
なし 35名 (平均年齢 : 81.1歳)	あり 11名 (31.4%) なし 24名	2名 (18.2%) —	脳梗塞3名 脳動脈瘤1名 AD所見1名 硬膜下水腫1名

高齢者の転倒事故における問題点

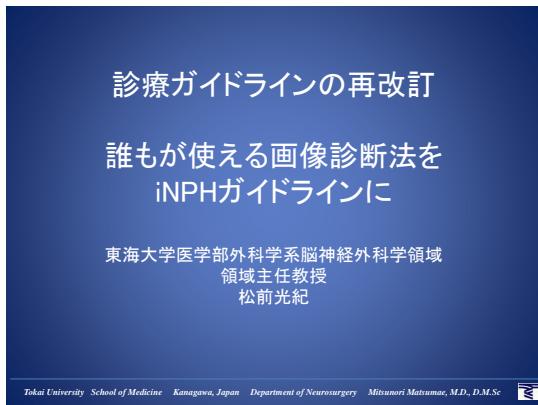
- 頭部外傷がないと、頭部の画像検査が行われない傾向がある。
- 転倒事故患者の約半数にiNPHを含めた脳疾患を認めた。
- 頭部外傷のない状態でも、頭部の画像検査は有用と考えられるが、頭部外傷がない場合における検査が、健康保険上認められるかどうかの問題もある。





結論

- 転倒・転落により胸・腰椎圧迫骨折例において、iNPHを含めた脳疾患が約5割認められた。
- iNPHの背景因子が予後に影響しており、DAT scanはそれを探るうえで有用であると考えられた。
- iNPHの予後改善のために、長期的シャント圧管理が必要である。

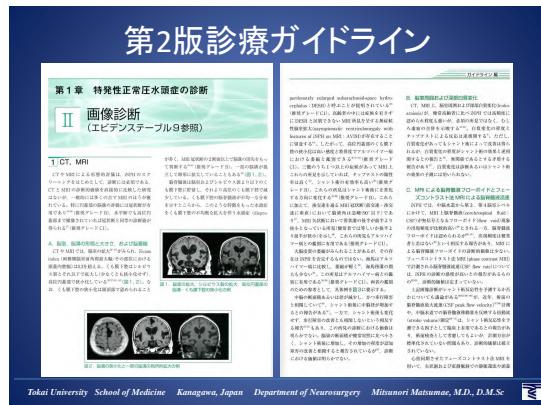


診療ガイドラインの再改訂

誰もが使える画像診断法を INPHガイドラインに

東海大学医学部外科学系脳神経外科学領域
領域主任教授
松前光紀

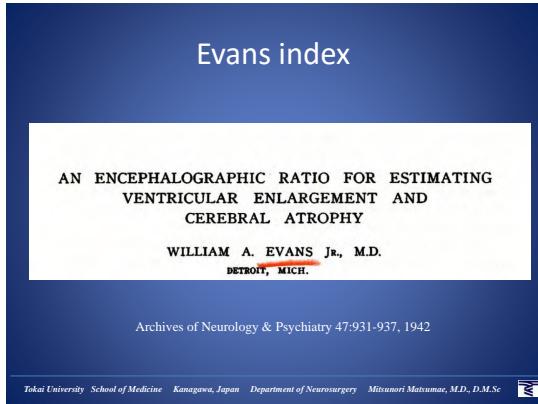
Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc



第2版診療ガイドライン



Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc



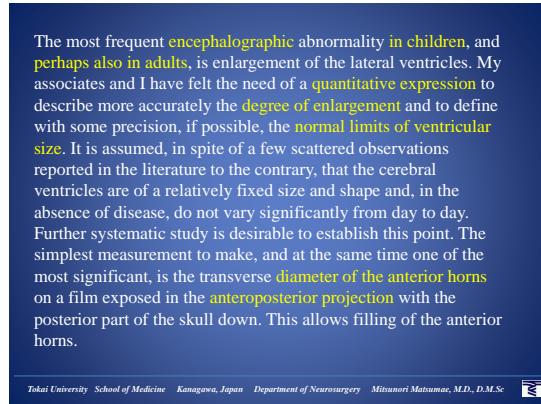
Evans index

AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY

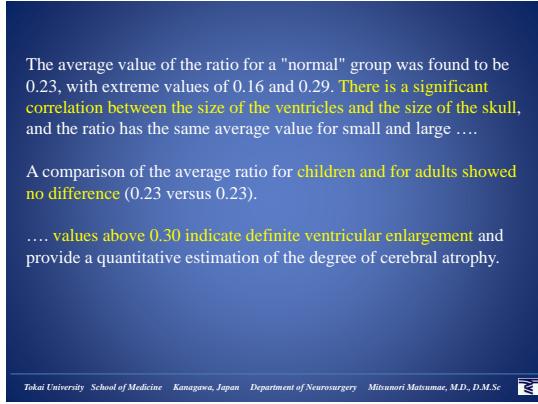
WILLIAM A. EVANS Jr., M.D.
DETROIT, MICH.

Archives of Neurology & Psychiatry 47:931-937, 1942

Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc



The most frequent **encephalographic abnormality in children**, and **perhaps also in adults**, is enlargement of the lateral ventricles. My associates and I have felt the need of a **quantitative expression** to describe more accurately the **degree of enlargement** and to define with some precision, if possible, the **normal limits of ventricular size**. It is assumed, in spite of a few scattered observations reported in the literature to the contrary, that the cerebral ventricles are of a relatively fixed size and shape and, in the absence of disease, do not vary significantly from day to day. Further systematic study is desirable to establish this point. The simplest measurement to make, and at the same time one of the most significant, is the transverse **diameter of the anterior horns** on a film exposed in the **anteroposterior projection** with the posterior part of the skull down. This allows filling of the anterior horns.

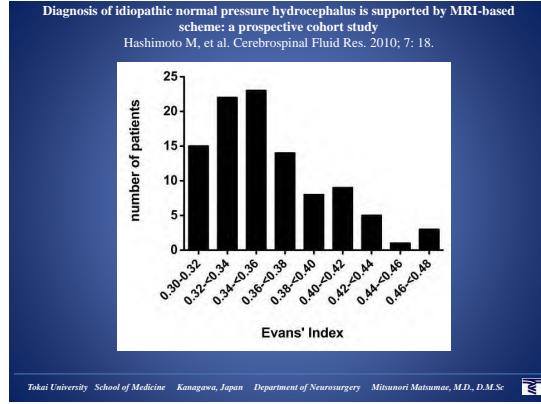


The average value of the ratio for a "normal" group was found to be 0.23, with extreme values of 0.16 and 0.29. **There is a significant correlation between the size of the ventricles and the size of the skull**, and the ratio has the same average value for small and large

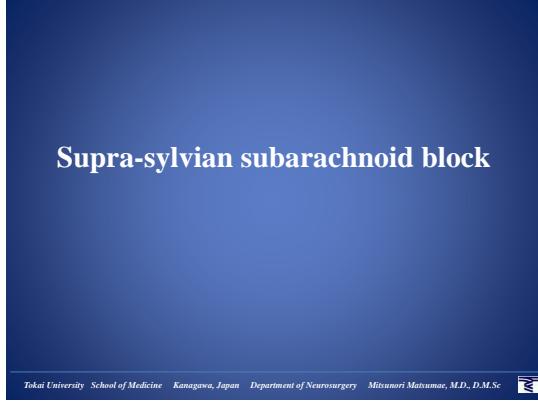
A comparison of the average ratio for **children** and for **adults** showed **no difference** (0.23 versus 0.23).

.... values above 0.30 indicate **definite ventricular enlargement** and provide a quantitative estimation of the degree of cerebral atrophy.

Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc

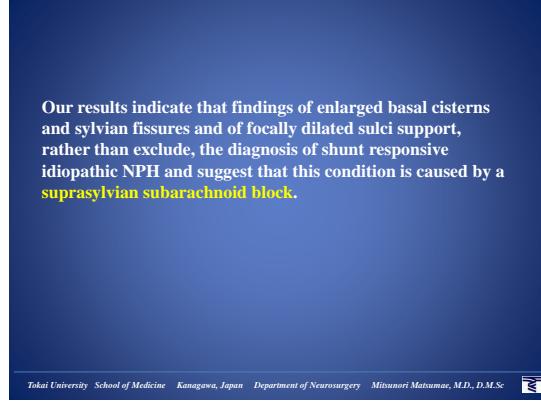


Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc

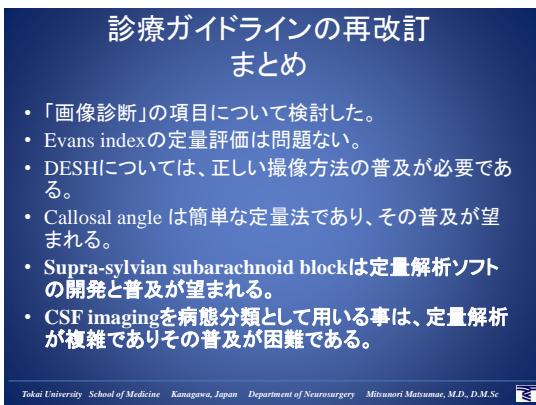
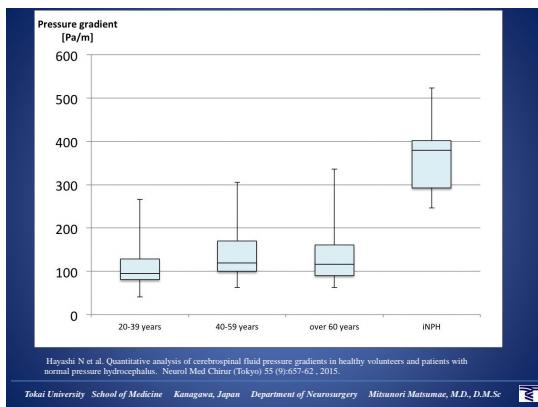
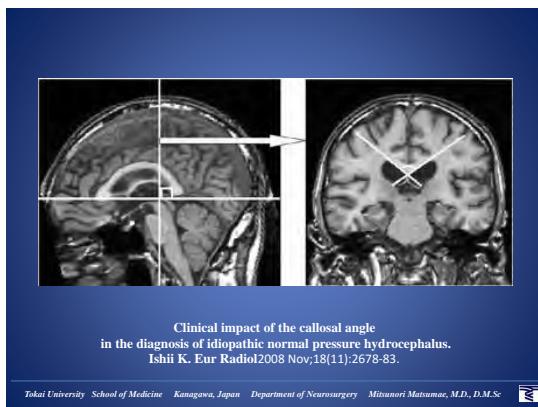
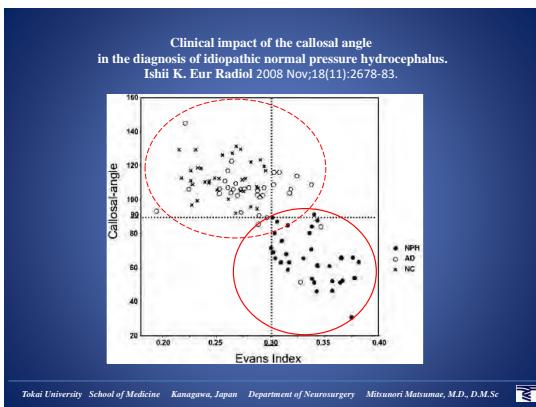
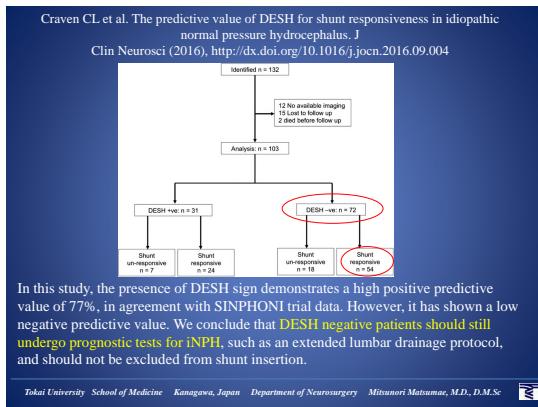
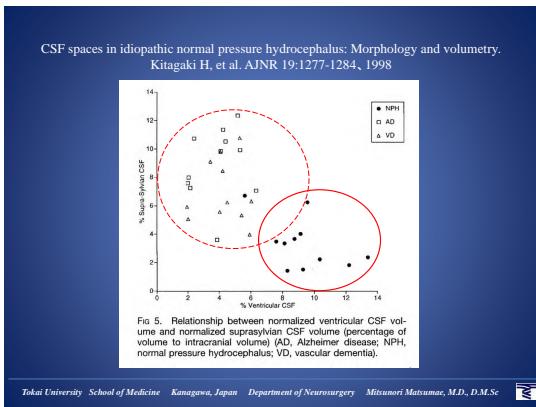


Supra-sylvian subarachnoid block

Tokai University School of Medicine Kanagawa, Japan Department of Neurosurgery Mitsunori Matsumae, M.D., D.M.Sc



Our results indicate that findings of enlarged basal cisterns and sylvian fissures and of focally dilated sulci support, rather than exclude, the diagnosis of shunt responsive idiopathic NPH and suggest that this condition is caused by a **suprasylvian subarachnoid block**.

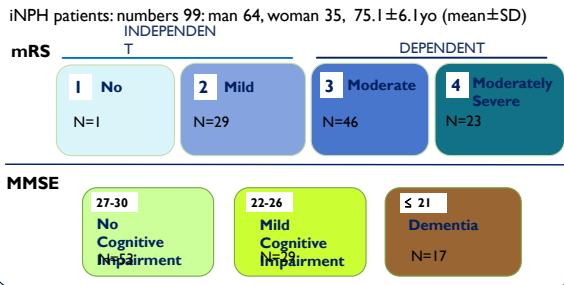


重症度分類、治療評価についての検討 特発性正常圧水頭症の評価のタイミングと評価方法による差異

順天堂大学 脳神経外科学講座 中島 円、宮嶋雅一、新井 一

平成28年度厚生労働省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」班会議

METHODS



RESULTS

- mRS (1年後) 1以上改善する予後は、pre mRS 2 3 4間は、統計学的有意差はない
- 1年後症状なし;mRS 1までの改善は、pre mRS 2 > 3 ($p=.002$)
- MMSE:3点以上の改善は術前低値の方が改善率が高い。但し、mRSでの1年改善率はそれぞれ 70% 43% 47% と認知機能低下がみられない方がよい

	mRS 1 year after shunt (n)	Total (n)		
			Change mRS	
			-3 -2 -1 0 1	
mmse 1: 30-27	0	4	12	7 0 23
2: 26-22	1	7	12	23 1 44
3: 21-	0	6	11	14 1 32
	17	29	35	44 2 99

P=0.002

The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis

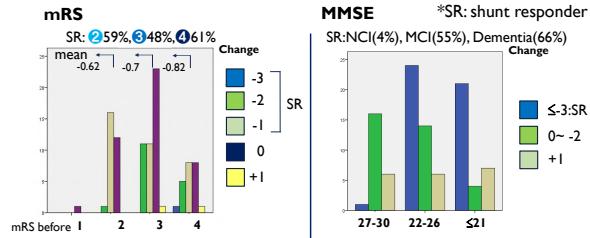
Kaite A. Peterson et al. J Neurol (2006) 263:1669-1677

Cognitive domain	Test	Estimated average pre-shunt score	Estimated average difference	Estimated between study variance
Global function	MMSE	23.10 points	2.20 points	1.99
Learning & memory	RAVLT total	22.73 words	5.64 words	2.68
	RAVLT delayed	1.90 words	1.43 words	1.11
Executive function	Backwards digit span	2.92 digits	0.36 digits	0.12
	Phonemic verbal fluency	19.67 words	2.73 words	2.32

OBJECTIVES

- 特発性正常圧水頭症（以下iNPH）診断の技術が上がり、またSINPHONI2などの報告により、早期診断による脳液シャント介入が推奨される。
- しかしながら、治療介入の評価として従来の評価法であるmodified Rankin Scale (mRS)1以上、MMSEの改善（3点以上の改善）を用いた場合、症状の軽度な症例群に対する治療介入では改善評価が得られないのではないか？という懸念が生じる。
- iNPH治療としてシャントが最大に効果を評価されるのはどのタイミングか、また評価方法の違いで最も治療効果が期待できる介入時期を検証した。

RESULTS MODIFIED RANKIN SCALE, MINI MENTAL SCALE



DISCUSSIONS

- mRS 2 3 4ではシャント介入時期で評価に有意な差は生じないものの、変化率は術前ADLが低下していた方が高かった。
- 神経心理テストMMSEによる3点以上の改善による治療評価による、症状が軽症のiNPH患者に対する治療介入で、より低い評価となり介入時期をミスリードする可能性がある。
- 認知症状の軽度な症例群に対してはMMSEに加え、他の評価方法での治療評価も考慮した方がよい。

神経心理 New GS Neuropsychology

1. The Grooved pegboard

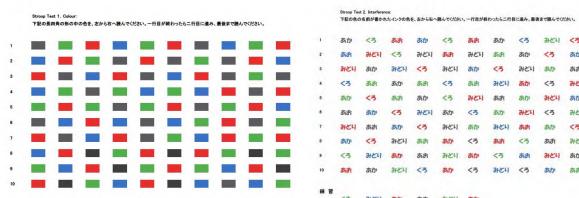
2. The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

3. The Stroop test



REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (RAVLT) Phase I									
Patient									
LEFT	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RIGHT	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1

STROOP TEST (日本版)



認知障害

Neuropsychological testの点数化

Table 3 Conversion of results on neuropsychological tests

Grooved pegboard, fastest trial	Rey, sum	Stroop, color naming	Stroop, interference
<79 = 100	>44 = 100	<89 = 100	<132 = 100
79-97 = 90	38-44 = 90	68-77 = 90	132-160 = 90
98-99 = 80	33-37 = 80	78-81 = 80	161-188 = 80
97-105 = 70	30-31 = 70	82-97 = 70	188-210 = 70
106-114 = 60	28-29 = 60	88-96 = 60	211-239 = 60
115-123 = 50	26-27 = 50	97-108 = 50	240-298 = 50
129-141 = 40	22-25 = 40	107-121 = 40	299-385 = 40
145-173 = 30	19-21 = 30	122-134 = 30	386-600 = 30
174-245 = 20	15-18 = 20	135-171 = 20	>800 = 20
245-600 = 10	11-14 = 10	172-300 = 10	
>600 or fail = 0	<11 or fail = 0	>300 or fail = 0	

The domain score is the mean value of the available converted scores.

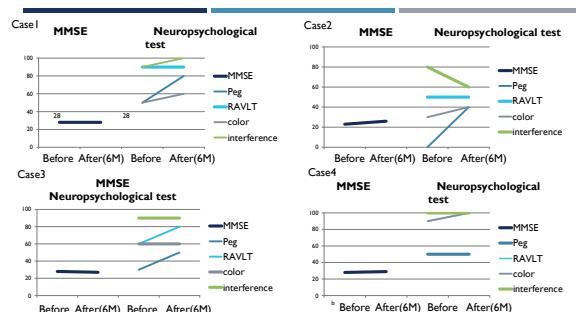
Hellström et al.

Acta Neurol Scand. 2012

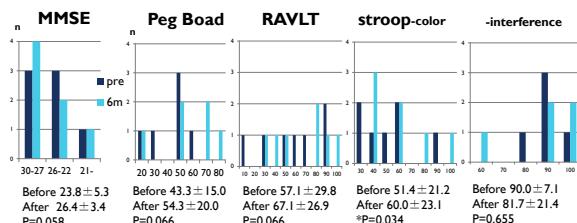
METHOD: NEUROPSYCHOLOGICAL TEST

iNPH患者7例に対し、術前、タップテスト、術後6か月で、従来の評価法に加え、*The Grooved pegboard*、*The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*、*The Stroop test(color, interference)*の欧州における評価項目4つのドメインを評価を加えた。

とくにMMSE30-27のNo Cognitive Impairmentの患者で治療介入の評価として、sensitiveであるかを検討した。



NEUROPSYCHOLOGICAL TEST (N=7)



CONCLUSION

- 特発性正常圧水頭症のシャント介入は、mRS 2-3の時期であればSR判定の評価で有意差はないものの、ADLの予後は、手術介入時の状態 (mRS、MMSE低値) に影響をうける (介入時の状態が悪いと改善も限定的)。
- 認知機能評価としてpre-shunt時にMMSEが高得点の場合、欧州の新評価法を用いると、さらに詳細な評価が可能となり、軽症のiNPH患者の治療評価に有用であった。

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

○平岡瑞奈、高橋賛美、佐藤秀則、加藤丈夫（山形大学医学部 内科学第三講座）
数井裕光（大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野）
栗山長門（京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学）
宮崎雅一、中島円、新井一（順天堂大学医学部 脳神経外科）
AVIM全国調査グループ

COI開示
筆頭発表者名：平岡瑞奈
演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

背景

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*。

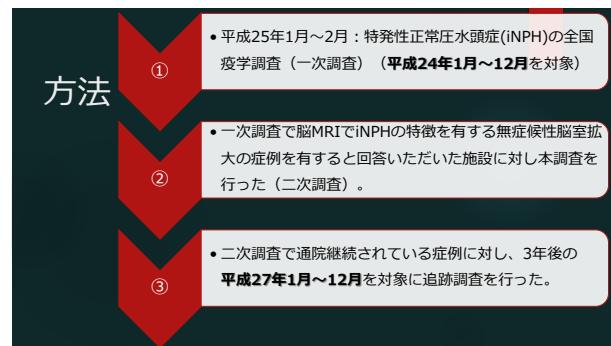
AVIMはiNPHの重要なリスクファクターあるいは前臨床段階と考えられている。

しかし、AVIMの危険因子および将来iNPHに進展する頻度は現在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。

*Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, 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 Feb;277(1-2):54-7.

目的

▶ 本研究では多施設共同研究を行い、多くのAVIMを登録し追跡調査を行い、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。



一次調査 調査対象

- 調査対象者：過去1年間（2012年1月1日から2012年12月31日まで）の全該当疾患者（入院・外来・新規・再来のすべて）。
- 対象診療科（選択は、専門家を抱える臨床班が主に担当）：「脳神経外科」「神経内科」「精神科」「内科」
- 調査機関の選定
 - 大学医学部（医科大学）附属病院 <抽出率100%>
 - 一般病院 500床以上の一般病院 <抽出率100%>
 - 400～499床の一般病院 <抽出率80%>
 - 300～399床の一般病院 <抽出率40%>
 - 200～299床の一般病院 <抽出率20%>
 - 100～199床の一般病院 <抽出率10%>
 - 99床以下的一般病院 <抽出率5%>
- 特別高層病院（47施設） <抽出率100%>
- JSR2のアンケート結果において10例以上有例のある施設。
- 上記以外の施設（10例以上有例のある施設がつぶNPH学会の会員名簿に登録している方の所属施設、新カイドウメンバーが関わる施設、大学病院、500床以上の病院以外の施設）。

iNPH Grading Scale

重症度	歩行障害	認知障害	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき、歩行障害の自覚のみ	注意・記憶障害の自覚のみ	頻尿、または尿意切迫

歩行障害を認めた場合

他覚的な神経症状がない状態

出典：
Kubo Y, et al : Dement Geriatr Cogn Disord 25 : 37-45, 2008

アンケート項目および集計方法

登録内容：

- ①他覚的な認知障害がない：iNPHGS grade : 0または1 MMSEの得点
- ②他覚的な歩行障害がない：iNPHGS grade : 0または1 3mUp & Go Test
- ③尿失禁がない：iNPHGS grade : 0または1 (頻尿、尿意切迫の有無)
- 上記以外の神経症状：無関心・不交・寡動・振戦、その他の有無
- 脳MRI T2 Evans index > 0.3かつ高位円蓋部クモ膜下腔の不釣り合いな狭小化
- Evans index
- シリビウス裂、または脛底槽の開大の有無

登録別の情報：

- 年齢、性別、生年月日
- 居住都道府県、教育歴、職業
- 脳MRI検査を受けた理由
- 現在の疾患、頭部外傷歴、二次性水頭症の原因となる疾患の有無
- 副鼻腔炎歴
- うつや不安神経症などの精神疾患の有無
- その他の既往疾患の有無
- 頭痛の家族歴の有無
- 神経疾患の家族歴の有無

アンケート項目および集計方法

生活習慣

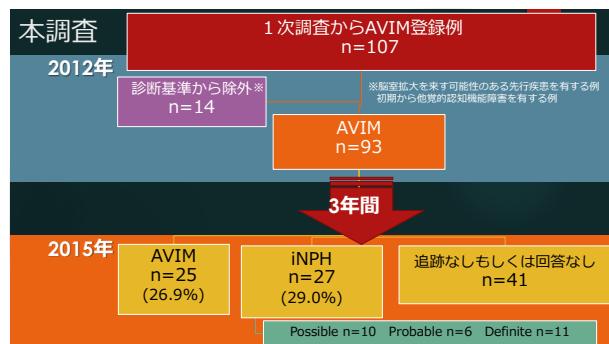
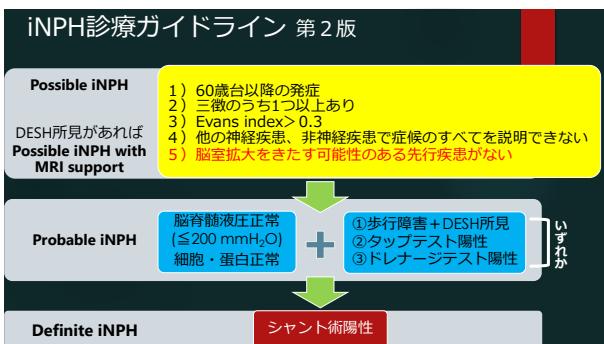
- 現在の喫煙、過去の喫煙習慣の有無
- 飲酒歴の有無
- 運動習慣の有無

健康状態

- 身長、体重
- ①血圧（収縮期、拡張期）、高血圧の治療の有無
- ②血糖値、HbA1c、糖尿病の治療の有無
- 75gOGTT実施の場合：（前値；30分値；60分値；90分値；120分値）
- ③脂質（TC；TG；LDLc；HDLc） 脂質異常症（高脂血症）の治療の有無

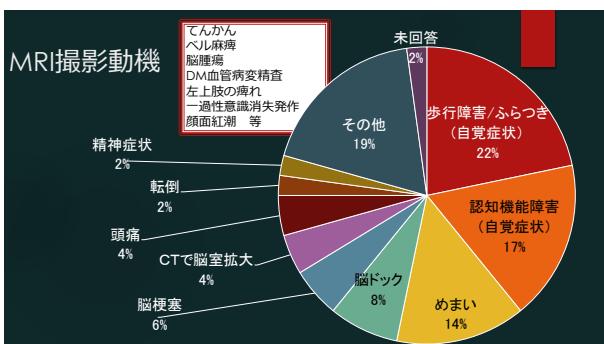
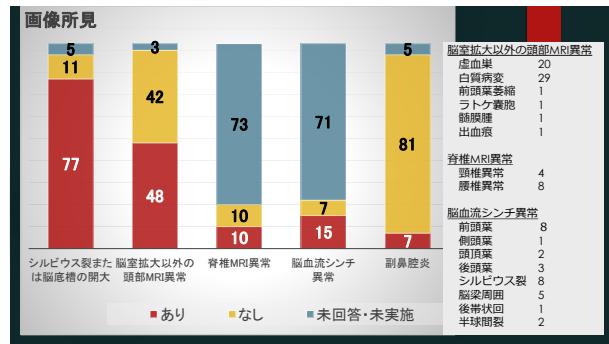
画像・検査所見

- ①頸部MRI異常（脳室拡大以外）（脳血管・白質病変、その他の有無）
- ②脊髄MRI異常（脊椎病変・腰椎病変、その他の有無）
- ③脳血流シチニ（血流低下：前頭葉、脳梁周囲・シリビウス裂、その他の有無）
- ④脳液検査（脳液圧、細胞数、蛋白）
- ④タップテスト（実施の場合、効果の有無）



集計データ

変数	全サンプル
n	93
年齢 (中央値[範囲])	76.00 [53.00, 91.00]
MR1正常 (%)	20/89 (22.5)
MR1白質病変 (%)	29/89 (32.6)
他覚的な歩行障害がないiNPHGS 1 (%)	41/92 (44.6)
尿失禁がないiNPHGS 1 (%)	19/83 (22.9)
Evans.index 平均値(標準偏差)	0.34 (0.04)
シルビウス裂または脳底槽の開大の有無 (%)	77/88 (87.5)
HbA1c 平均値(標準偏差)	6.13 (1.21)
うつや不安神経症などの精神疾患の有無 (%)	5/93 (5.4)
収縮期血圧, mmHg (中央値[範囲])	133.00 [98.00, 175.00]
拡張期血圧, mmHg (中央値[範囲])	73.50 [34.00, 126.00]
身長, cm (中央値[範囲])	157.60 [134.70, 182.50]
高血圧の治療 (%)	28/74 (37.8)
脳質異常症の治療 (%)	10/74 (13.5)
糖尿病の治療 (%)	10/77 (13.0)
脳液蛋白 (中央値[範囲])	37.50 [19.00, 62.10]



3年間でAVIMのままの群とiNPHに進展した群の比較

	AVIM n=25	iNPH n=27	p. value
年齢*	77 [61-87]	77 [65-91]	0.769
性別男 (%)	15/25 (60.0)	13/27 (48.1)	0.419
iNPHGS認定 1 (%)	3/24 (12.5)	14/27 (51.9)	0.00352
iNPHGS進行 1 (%)	5/25 (20.0)	17/27 (63.0)	0.00225
iNPHGS排尿 1 (%)	1/18 (5.4)	11/26 (42.3)	0.0138
飲酒 (%)	3/20 (15.0)	4/26 (15.4)	1
喫煙 (%)	3/23 (13.0)	3/25 (12.0)	1
運動習慣 (%)	10/20 (50.0)	5/21 (23.8)	0.111
高血圧の治療歴 (%)	11/20 (55.0)	9/22 (40.9)	0.537
糖尿病の治療歴 (%)	3/19 (15.8)	3/24 (12.5)	1
脳質異常症の治療歴 (%)	2/19 (10.5)	5/24 (20.8)	0.437
Evans.index 平均値[標準偏差]	0.34 [0.023]	0.35 [0.048]	0.345
シルビウス裂または脳底槽の開大 (%)	15/21 (71.4)	24/26 (92.3)	0.115
HbA1c 平均値[標準偏差]	6.01 [0.94]	6.53 [1.74]	0.401
教育年*	16 [9-16]	12 [12-20]	0.914
頭部外傷歴 (%)	0/23 (0.0)	2/27 (7.4)	0.493
副鼻腔炎 (%)	2/23 (9.1)	1/25 (5.8)	0.601
うつや不安神経症などの精神疾患 (%)	1/25 (8.7)	1/26 (4.0)	1

*: 中央値[範囲]
各両変数: Fisher's exact test, 連続変数: Fisher's exact test, Man-Whitney U test



結論

- 2012年の調査時から2015年までの3年間に、少なくとも27例/93例 (29%) がiNPHに進展した。
- リスク因子として調査開始時点における自覚症状 (iNPHGS 1) が有意差を呈した。
- 初期iNPHGSの合計点が増加するほど、iNPHになりやすい傾向が認められた。
- 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、iNPHに数年うちに進展する危険性があり、注意深い経過観察が必要。

結語 ▶ 疫学調査開始時点および3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。

謝辞

調査へのご協力ありがとうございます。
全国疫学調査協力者ご芳名（順不同、敬称略）

札幌医科大学附属病院 脳神経外科	川崎市立川崎病院 脳神経外科	東京北多摩病院 脳神経外科	東京農業大学付属病院 神経内科
牧山 幸助	小野寺 錠	佐野 雄介	赤崎 邦昌
函館医科大学病院 脳神経外科	東京慈恵会医科大学附属病院 脳神経外科	横浜市立病院 脳神経外科	奥山 勝彦
豊田市立病院 脳神経外科	東京慈恵会医科大学附属病院 脳神経外科	新潟県立病院 脳神経外科	山岸 伸一
岐阜医科大学病院 脳神経外科	千葉市立病院 脳神経外科	北九州大学付属病院 神経内科	北橋浩吉病院 神経内科
小林 正人	三枝 敏史	平井 株	山野 正志
千葉大学医学部附属病院 脳神経外科	東京山手メディカルセンター	神奈川県立病院 脳神経外科	市立中野病院 神経内科
村井 伸也	中野 勝	西次郎吉病院 脳神経外科	大庭 勝也
岐阜県立大学医学部附属病院 大妻病院	日本脳血管研究センター	脳神経外科	大庭 勝也
脳神経外科	脳神経外科	三宅 伸治	大庭 勝也
東北大学 医学部附属病院	白十字病院	東北大学病院 脳神経外科	高知大学医学部附属病院 神経科
松前 光紀	林 修司	道央病院脳神経外科	上村 直人
大妻医科大学附属病院 脳神経外科	若林会 第二病院	脳神経外科	杏林大学医学部附属病院 神経科
田嶋 安彦	脳神経外科	東北大学病院 高次脳機能 馬場 稔	木の本代七郎一 小林 達雄
兵庫医科大学附属病院 脳神経外科	兵庫県立尼崎川医療センター	埼玉医科大学附属病院セミナー	奈良医療センター 内科 三置 伸二
友曾 伸介	脳神経外科	神経内科	林病院 脳神経外科 佐久間 敏宏
前橋市十字病院 脳神経外科	新本リビリテーション病院	脳神経外科	清水 伸弘
前曾 伸		脳神経外科	京都市立医科大学附属病院 神経内科
		赤崎 邦弘	

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kuroshima 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.	Kuriyama N	Brain And Behavior	Wiley-Blackwell	United States	2017	in press

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa M, et al	Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and Its Implication in Pathogenesis.	Acta Neurochirurgica	Supplement:	287-290,	2016.
Ishikawa M, et al	Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Fluids and Barriers CNS		DOI 10.1186/s12987-016-0044-z	2016.

Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Kishima H, Suzuki Y, Sato S, Suehiro T, Azuma S, Yoshimine T, Tanaka T.	Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Journal of the Neurological Sciences	369	236-241	2016
数井裕光	認知症診療におけるチーム医療	CLINICIAN	63巻 645号	7-12	2016
数井裕光	特発性正常圧水頭症の診断治療の現況	Brain and nerve	68巻 4号	429-440	2016
吉山顕次, 数井裕光	正常圧水頭症の診断	老年精神医学雑誌	27巻 7号	758-763	2016
鐘本英輝, 数井裕光	特発性正常圧水頭症における抑うつ状態とその治療—シャント術を中心にして—	臨床精神薬理	19巻 12号	1725-1732	2016
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, Kiyama 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.	11(11)	e0166615	2016
加藤丈夫	iNPHの疫学と家族性NP H.	老年精神医学雑誌	27巻 (11号)	1163-1170	2016
喜多 大輔	脾癌術後に逆行性シャント感を来たした1例—腹部術後シャント感染症例の報告とその取扱いについて—	第17回日本正常圧水頭症学会 proceeding集			2016

D.Kita, et. al	Simultaneous ventriculoperitoneal shunt removal and endoscopic third ventriculostomy for 3 patients previously treated for intracranial germ cell tumors more than 20 years ago	Child's Nervous System	Vol. 32	1543-7	2016
Asakawa-Manya, Hashimoto, et al.	Excess APP O-glycosylation by GalNAc-T6 decreases A β production	J. Biochem.	161(1)	99-111	2016
Ito, Hashimoto, et al.	Rapid detection of alpha 2,6sialylated carcinoembryonic antigen in formalin-fixed colon carcinoma tissue	PROTEOMIC	16S	3081-3084	2016
Yoshihara, Hashimoto, et al.	Subgroup differences in "brain-type" transferrin and alpha-synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy	J. Biochem.	160(2)	87-91	2016
星京香、橋本康弘、他	糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症と神経変性疾患の鑑別	生体の科学	67(5)	489-499	2016
星京香、橋本康弘、他	認知症における糖鎖バイオマーカー	老年期認知症研究会誌	21(1)	17-19	2016
Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Azumi H, Sorimachi T	Research into the Physiology of Cerebrospinal Fluid Reaches a New Horizon - Intimate Exchange between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid May Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System Central Nervous System	Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)	56	416-441	2016

松前光紀、厚見秀樹、平山晃大、林直一、滝沢賢、佐野史弥、横田和馬、反町隆俊	髄液運動の新知見	脳神経外科	44	909-924	2016
Narita W, Nishi o Y, Baba T, Iizuka O, Ishihara T, Matsuda M, Iwasaki M, Tominaga T, Mori E.	High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	AJNR Am J Neuroradiol, 37		831-837	2016
Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M; SINPHONI-2 Investigators.	One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt.	J Neurosurg 125		1483-1492	2016
Yamada S, Kimura T, Jingami N, Atsuchi M, Hirai O, Tokuda T, Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M; SINPHONI-2 Investigators.	Disability risk or unimproved symptoms following shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: post hoc analysis of SINPHONI-2.	J Neurosurg Jul 15:1-8. [Epub ahead of print]			2016