

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 26 ~ 28 年度 総合研究報告書

Final 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. 総合研究報告

特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究 3 年間のまとめ .....	3
新井 一	

## II. 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 .....	13
----------------------	----

## 特発性正常圧水頭症の病因、診断と治療に関する研究 3年間のまとめ

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、3年間に下記の重点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:** iNPHの診断用に脳脊髄液容積変化の全自動解析アプリケーションを開発した。**2)iNPH診断に有用な髄液バイオマーカーの選定と検証:** 髄液型 transferrin が抽出され、迅速測定法が開発された。**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、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:** 国際的には様々な評価法が用いられ、未だ最適な評価法は存在しない。国際評価法の作成に積極的に関与する。

### 【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 正明 公立能登総合病院脳神経外科  
 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 悦朗 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野  
 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

#### 【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  
 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、過去3年間で下記の重点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 subarachnoid 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:** iNPH の診断に有用な髄液中トランスフェリン(Tf)を測定する、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・多検体での測定を行う。

**3) iNPH 診療の医療経済学的検証:** 医療経済効果の観点から iNPH における髄液シヤント治療の有用性を検証する。

**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)

初年度に iNPH オンライン自動 CSF 容積解析環境を構築した。次年度は iNPH の脳脊髄液容積自動解析アプリケーションを実装するとともに、高精度 iNPH 画像統計解析をクラウドサービス化し、平易なオンライン解析環境を実現した。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。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。本法は iNPH の汎用的早期診断法として有望と考えられた。

### 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))

2 施設の 254 人の髄液検体を用いて、髄液バイオマーカー (tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau), soluble amyloid precursor protein  $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ), leucine-rich  $\alpha$ 2-glycoprotein (LRG),  $\alpha$ 2,6-sialylated transferrin (Tf1;血液型, Tf2;髄液型)を測定し、シャント術有効性を予測し得るバイオマーカーとして transferrin が選定された。髄液型 Tf-1 および血清型 Tf-2 は、ウェスタンブロット法にて 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。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。次に全自動分析装置による髄液 Tf の解析を行った。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ブ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 万円が追加が必要。

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患者数は、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）

AVIMからiNPHへの進展予測因子は不明である。これらを明らかにするため、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。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)

現在のiNPH重症度分類(iNPHGS), Modified Rankin Scale(mRS), 機能的自立度評価法(FIM)について医師と療法士との評価の違いについて検討した。その結果、両者の判断には大きな違いがあることが明らかになった。両者の判断の違いを留意しつつ、Inter-rater differenceの少ない評価法の開発が必要であり、それには、定性評価には限界があり、定量的評価を重症度分類に取り入れる必要があると考えられる。次に定量的評価法を取り入れた欧州のiNPH重症度分類を試用した。これは煩雑な心理検査を必要とすることから、簡便性

に問題があることが明らかになった。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ということが考えられた。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進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。このオンラインプログラムを使用することにより、iNPHの診断に不慣れな一般臨床医にもiNPHの診断が容易になることが期待される。**2)iNPH診断に有用な髄液バイオマーカーの選定と検証:**ウェスタンブロット法では、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。ウェスタンブロット法では、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ったと考えられる。今後、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LaupacisらのGrade1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、Vanneste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(2008)が宮城県でMRI-supported possible iNPH(iNPH疑い)の有病率：2.9%、Tanaka(2009)が同じ宮城県で1.4%、Iseki(2009)が山形県で0.5%と報告しているが、各データ間に若干のばらつきがある。しかし、これらの結果からわかることは、地域の高齢者を詳しく調べると、高頻度でiNPH患者が存在する事であり、今後、hospital-based surveyの結果との比較検討も必要である。

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. 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である。
2. 髄液中 Tf の測定は、iNPH の診断マーカーとして有用である。

3. iNPH の髄液シヤント術は医療経済効果の観点からも根拠のある治療法である。

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。粗有病率を推定すると、10.2人/10万人となる。

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、iNPH に進展する危険性が高い。

6. iNPH の重症度分類は、国際評価スケールが作成されるまでは、現在のスケールを使用する。

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
Ishikawa M	Normal pressure hydrocephalus grading scales	Rigamonti D	Adult Hydrocephalus	Cambridge University Press	Cambridge, UK	2014	91-97
石川 正恒	特発性正常圧水頭症研究の歴史	新井 一、石川 正恒、森悦朗	特発性正常圧水頭症の診療	金芳堂	京都	2014	1-7
石川 正恒	タップテスト	新井 一、石川 正恒、森悦朗	特発性正常圧水頭症の診療	金芳堂	京都	2014	109-115
数井 裕光	特発性正常圧水頭症.	西村 恒彦, 武田 雅俊 編	認知症の脳画像診断—早期検出と鑑別をめざして—	メジカルビュー社	東京	2015	107-18
数井 裕光	CMAI(せん妄).MMSE(認知症).MENFIS(認知症).	山内 俊雄, 鹿島 晴雄 総編集	精神・心理機能評価ハンドブック	中山書店	東京	2015	421-3,427-9,439-43
数井 裕光	レビー小体型認知症と特発性正常圧水頭症	中村 純 編	他科からの依頼患者の診方と対応	医学書院	東京	2015	108-19
加藤 丈夫	特発性正常圧水頭症	山口 徹, 北原 光夫	今日の治療指針 2015	医学書院	東京	2015	906-907

栗山 長門 (分担執筆) .	その他の症状.	新井 一(編集),石川 正恒(監修),森悦朗(監修)	特発性正常圧水頭症の診療.	金芳堂.	京都	2014	83-86
橋本 康弘, 星京香, 本多 たかし, 新井 一, 宮嶋 雅一, 荒井 啓行, 古川勝敏	脳型トランスフェリンの基礎と臨床: 疾患マーカーとしての糖鎖修飾		Annual Review 神経学 2015	(株)中外医学社	東京	2015年	100-106
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.	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
石川 正恒	特発性正常圧水頭症におけるMRI画像所見とシャント有効性の検討	Geriatric neurosurgery	26	97-102	2014
石川 正恒	特集—転倒予防—これまでとこれから—。特発性正常圧水頭症：手術で転倒予防	Modern Physician	34	1184-1185	2014
Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K	Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.	J Neuroimaging	24	359-365	2014

Nishio Y, Hashimoto M, Ishi K, Ito D, Mugikura S, Takahashi S, Mori E.	Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language.	Neuropsychologia	53	264-273	2014
Yokoi K, Nishio Y, Uchiyama M, Shimomura T, Iizuka O, Mori E.	Hallucinators find meaning in noises: Pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies.	Neuropsychologia	56	245-254	2014
Ishikawa M	Three-dimensional observation of Virchow-Robin spaces in the basal ganglia and white matter and their relevance to idiopathic normal pressure hydrocephalus	Fluids and Barriers of the CNS	12	15	2015
Kanemoto H, Kazui H, Suzuki Y, Sato S, Kishima H, Yoshimine T, Yoshiyama K.	Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Journal of the Neurological Sciences	361	206-12	2016
Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M; SINPHONI-2 Investigators.	Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial.	Lancet Neurology	14(6)	585-94	2015
Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Hashimoto M, Ishikawa M, Kazui H, Yamamoto T, Uchiyama T, Tatenoko F, Kishi M, Tsunoyusaki Y, Aiba Y, Tateno H, Nagao T, Terada H, Inaoka T; Members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement).	Bladder recovery relates with increased mid-cingulate perfusion after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a single-photon emission tomography study.	Int Urol Nephrol.	Nov 17		2015

Khoo HM, Kishimizu H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh Y, Yoshimine T.	Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	J Neurosurg.	Aug 21		2015[Epub ahead of print]
Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M.	Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study.	Clin Neurophysiol.	Oct 19		2015[Epub ahead of print]
Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T.	Low amyloid- $\beta$ deposition correlates with high education in cognitively normal older adults:a pilot study.	Int J Geriatr Psychiatry.	30(9)	919-26	2015
Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T.	Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment.	Neurobiol Aging.	36(6)	2145-52	2015
Ikeda S, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Aoki Y, Hata M, Canuet L, Yoshiyama K, Iwase M, Pascual-Marqui R, Takeda M.	Association of cerebrospinal fluid tap-related oscillatory activity and shunt outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.	Psychogeriatrics.	15(3)	191-7	2015

Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Katsimichas T, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Kanemoto H, Yoshida T, Nomura K, Yoshiyama K, Iwase M, Takeida M.	Noninvasive prediction of shunt operation outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Sci Rep.	doi:10.1038/srep077752015.		2015
吉山 顕次, 数井 裕光	正常圧水頭症(NPH)	フジメディカル出版	5(4)	194-8	2015
数井 裕光, 吉山 顕次.	根本的治療の可能性がある認知症 特発性正常圧水頭症.	日本医事新報.	4749	36-41	2015
吉山 顕次, 数井 裕光, 武田 雅俊.	認知症疾患医療センターにおける特発性正常圧水頭症診療の現状.	BRAIN and NERVE.	67(9)	1139-45	2015
鐘本 英輝, 数井 裕光.	認知症の神経心理検査とは?	Monthly book medical rehabilitation.	183	26-30	2015
吉山 顕次, 数井 裕光.	認知症の薬物療法・BPSDとその対応は?	Monthly book medical rehabilitation.	183	61-5	2015
数井 裕光, 武田 雅俊.	初期症状としての記憶障害の捉え方.	老年精神医学雑誌	26(増刊1)・	33-9	2015
Kuriyama N, Yamada K, Sakai K, Tokuda T, Akazawa K, Tomii Y, Tamura A, Kondo M, Watanabe I, Ozaki E, Matsui D, Nakagawa M, Mizuno T, Watanabe Y.	Ventricular Temperatures in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) Measured with DWI-based MR Thermometry.	Magn Reson Med Sci.	14巻	305-312	2015
橋本 康弘, 星 京香	アルツハイマー病の発症メカニズム：髄液糖鎖マーカーの探索	日本臨床検査医学会東北支部会誌			In press

Naokazu Hayashi, Mitsunori MatsuMae, Satoshi Yatsushiro, Akihiro Hirayama, Afnizanfaizal Abdullah, and Kagayaki Kuroda	Quantitative Analysis of Cerebrospinal Fluid Pressure Gradients in Healthy Volunteers and Patients with Normal Pressure Hydrocephalus	Neurol Med Clin	55	657-662	2015
Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Narita W, Matsuda M, Mori E.	Clinical characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Lewy body diseases.	J Neurol Sci	359	309-311	2015
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
吉山頭次, 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, 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, Kayama T, Kuwana N, Arai H, <u>Kato T.</u>	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.	<i>PLoS One.</i>	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	膵癌術後に逆行性シャント感を来した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-Manyu, Hashimoto, et al.	Excess APP O-glycosylation by GalNAc-T6 decreases A $\beta$ production	J. Biochem.	161(1)	99-111	2016
Ito, Hashimoto, et al.	Rapid detection of alpha2,6sialylated carcinoembryonic antigen in formalin-fixed colon carcinoma tissue	PROTEOMIC S	16	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, 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
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, Nishio 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; , on behalf of the SINP HONI-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

<p>Yamada S, Kimura T, Jingami N, Atsuchi M, Hirai O, Tokuda T, Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M; SINPHONI-2 Investigators.</p>	<p>Disability risk or unimproved symptoms following shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: post hoc analysis of SINPHONI-2.</p>	<p>J Neurosurg</p>	<p>Jul 15:1-8. [Epub ahead of print]</p>		<p>2016</p>
--	---	--------------------	--	--	-------------