[講演3]

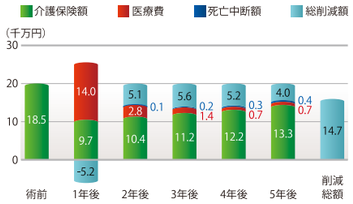
SINPHONI I から見るiNPH診療の社会的意義

演者：石川 正恒 先生（洛和会音羽病院正常圧水頭症センター 所長）

iNPHに対する社会の認知度が上がってきた今、その診療に積極的に取り組むことの医療経済的な意義を検討する必要があります。2004～06年にiNPH診療に関する国内のエビデンスを得る目的で行われた多施設共同研究SINPHONIのデータを基に、介護保険費と医療費の推計から考察してみたいと思います。

SINPHONIでは機能障害の評価方法として、自立度に着目したmodified Rankin Scale（mRS）を採用しました。実はこのmRSは、介護保険で利用可能なサービスなどを定めている要介護・要支援認定基準とよく対応しています。そこでSINPHONIからシャント術前後におけるmRS改善のデータを用い、90症例全員が介護保険を限度額上限まで利用したと仮定して、シャント術前後の介護保険費の変化を推計しました。

その結果、介護保険費は術前の1億8500万円からシャント術施行1年後には9760万円に減少しました（削減率47.3%）。ただし1年目に限り、手術費用など医療費との合計額は増加します。1～5年目の5年間では介護・医療費合わせて1億4700万円の削減でした（図）。したがってiNPH診療の推進は医療経済的観点からも有用と考えられます。



図．シャント術後5年間における介護・医療費合計の削減額推計

[講演4]

iNPH診療の壁を突破するとき

演者：貝嶋 光信 先生（北晨会恵み野病院 院長）

わたしは2004年に刊行された「診療ガイドライン」に導かれながらiNPH診療のスキルを向上させてきました。その過程を振り返り、iNPH診療に積極的に取り組む医師が増えるためには何が必要かを考えてみたいと思います。

iNPH に興味を持ったきっかけは、ガイドライン以前の04年3月に出会った症例でした。MRIで中等度の脳室拡大を認めるものの神経症状が歩行障害のみでした。タップテスト陽性の結果にもかかわらずiNPHとして手術を勧めることに迷っていました。患者さんの転倒による緊急入院を機会に手術を行ったところ、劇的に歩行が改善しました。その後も同様の、歩行障害が主徴のiNPH症例を多数経験しました。

07年の日本正常圧水頭症研究会では、大脳半球穹窿部のクモ膜下腔に多量の髄液貯留がみられた特異な症例を報告しました。また08年の同会では、他施設で前頭側頭型認知症と診断された症例が、当院で画像診断とタップテストへの顕著な反応が認められたため、iNPHと診断した症例について報告しました。

07年4月より本格導入したLPシャント術の施行症例の中で、脊髄カテーテルの硬膜貫通部からの髄液の脇漏れが原因と考えられるオーバードレナージを経験しました。MRIの脂肪抑制T2強調画像により硬膜外腔に水成分を確認したので、髄液瘻が術後のオーバードレナージの原因と推察し、2010年の脳神経外科学会総会で発表しました（**本誌表紙画像**）。

iNPHの劇的改善例との遭遇は、医師として治療に携わる意義や社会的使命を実感させてくれます。iNPH診療に携わる医師は、本症の病態・治療への探求心と同時に、患者や家族と回復の喜びを共有する体験を両輪として、情熱を持って診療に取り組んでほしいと願っています。

iNPHの診療情報サイト「iNPH.jp」がリニューアル!

医療従事者の方々および患者様の信頼できる情報源として、さらに分かりやすく使いやすくなりました。

http://www.inph.jp

iNPH Now 次号のご案内 Vol.3 2011年6月発行

[特別寄稿]
▶特発性正常圧水頭症診療ガイドライン改訂について
東北大学大学院医学系研究科高次機能障害講座 教授
森 悦朗 先生

Codman a Johnson & Johnson company
発行
ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社
メディカル カンパニー　コッドマン事業部
〒101-0065 東京都千代田区西神田3丁目5番2号 TEL.03-4411-7912
http://www.codman.jp

©J&JKK 2011

特発性正常圧水頭症の診断・治療最前線

iNPH Now

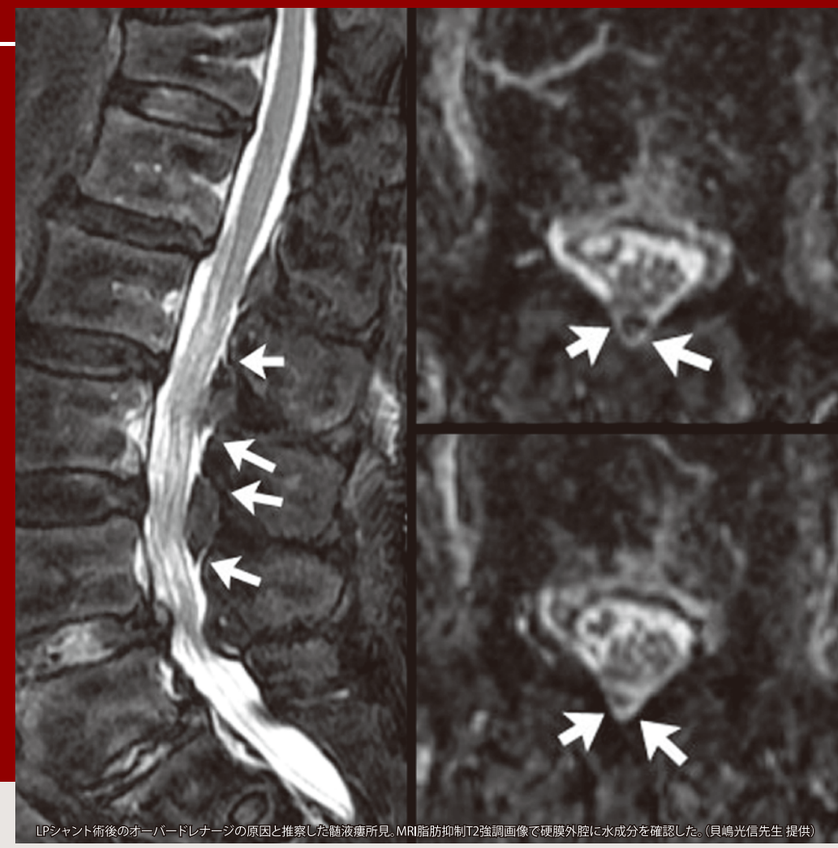
idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

2011 Vol.2 MAY

[レポート]

iNPH Seminar 2011 ～北海道iNPHセミナー～

iNPH診療のNextStep



LPシャント術後のオーバードレナージの原因と推察した髄液瘻所見。MRI脂肪抑制T2強調画像で硬膜外腔に水成分を確認した。（貝嶋光信先生 提供）

2011年2月11日 ANAクラウンプラザホテル千歳 にて

iNPH診療の“これから”を展望

座長 佐々木 秀直 先生（北海道大学神経内科 教授）／ 鎌田 恭輔 先生（旭川医科大学脳神経外科 教授）

第12回日本正常圧水頭症研究会の開催前日にあたる2月11日、同会会場のANAクラウンプラザホテル千歳にて「iNPH診療のNextStep」をテーマにセミナーが開催された。全国から集まった参加者を前に、特発性正常圧水頭症（iNPH）の臨床・研究を最前線で引っ張る4人の先生方が話題提供を行った。

最初に北海道大学保健科学研究院准教授の大槻美佳先生が、iNPHの認知機能障害に関する詳細な分析結果を報告。続いて山形大学第三内科教授の加藤丈夫先生が、iNPHの潜在的患者数の推計と併せ、疾患の根本原因解明に迫る最新の研究成果を発表した。洛和会音羽病院正常圧水頭症センター所長の石川正恒先生は、iNPH診療に社会を挙げて取り組む重要性を裏付ける医療経済的な分析結果を紹介。最後に北晨会恵み野病院院長の貝嶋光信先生が、自身の症例経験を振り返りながら医師としてiNPH診療に取り組むことの意義を語った。

never stop moving™ Codman a Johnson & Johnson company

［レポート］ iNPH Seminar2011～北海道iNPHセミナー～

iNPH診療のNextStep

2011年 2月 11日（金） ANA クラウンプラザホテル千歳 にて

座長：佐々木 秀直 先生（北海道大学神経内科 教授）
鎌田 恭輔 先生（旭川医科大学脳神経外科 教授）

［講演1］

iNPHと高次脳機能

演者：大槻 美佳 先生（北海道大学大学院保健科学研究院 准教授）

iNPHによる認知機能低下（高次脳機能障害）とは、具体的にどのような機能の低下を指すのか。従来の報告では、一般的傾向として注意機能の障害や課題遂行能力の低下が挙げられています。今回、認知機能評価に使われる複数のテストバッテリーから、局在症状を検出できるシンプルな課題を選択して検査を行うことで、iNPH患者に出現する認知機能低下の詳細を分析しました。またタップテスト後およびシャント術後の機能改善プロセスを調べることで、適切なiNPH診療のあり方を考察しました。

認知機能障害の特徴――前頭葉機能が顕著に低下

検査に採用した課題、それにより評価した脳機能を**表1**に示します。診療ガイドラインでprobable iNPHと診断された27例（男性20名・女性7名、59～85歳、平均75.9歳）を対象に検査を実施しました。

タップテスト実施前に検査成績の顕著な低下がみられたのは、前頭葉に負荷がかかる「逆唱」「Trail Making Test B」「単語想起（語頭音）」でした。iNPHでは全般的な認知機能障害が現れますが、顕著に低下するのは前頭葉機能と考えられます。

表1. 認知機能評価に用いた検査課題一覧

課　題	評価できる能力
数　唱	聴覚的注意機能
逆　唱	聴覚的注意機能、前頭葉機能
Trail Making Test A	視空間性注意、探索・作業スピード
Trail Making Test B	視空間性注意、探索・作業スピード、前頭葉機能
レーブン色彩マトリックス	全般的知的機能、前頭葉機能
単語想起（カテゴリー）	言語機能、前頭葉機能
単語想起（語頭音）	言語機能、前頭葉機能

なお、この前頭葉機能の突出した低下は、アルツハイマー病や脳血管性認知症といった一般的な認知症疾患とは明らかに異なる機能低下のパターンです。したがってiNPHの認知機能障害の特徴として、診断上のポイントになると考えられます。

また 75 歳未満と 75 歳以上の 2 群間で検査成績を比較したところ、年齢による有意な差はみられませんでした。したがって認知機能の評価・治療を行う際、患者年齢によって特に差異があると考える必要はないと思います。

タップテスト後の評価――複雑な課題は4～7日後に

タップテスト前後の検査成績変化からは、機能によって改善のしやすさに差があることが示されました。「数唱」「Trail Making Test A」でみる単純な注意機能、「レーブン色彩マトリックス」でみる全般的知的機能については改善しやすい傾向がみられた一方、単語想起（語頭音）、Trail Making Test Bでみる前頭葉機能については改善しにくい傾向がみられました（**図1**）。

ただ、タップテスト後の高次脳機能評価を行うタイミングについては議論があります。そこで新たにiNPH患者29例を対象に、タップテスト後の評価を1～3日目に行う早期検査群13例と4～7日目に行う晩期検査群16例の間で、検査成績を比較しました。その結果、「順唱」「単語想起」の課題では差がない一方、「逆唱」「レーブン色彩マトリックス」「Trail Making Test A」では晩期の方が成績良好でした。単純な注意機能の評価の場合はタップテスト後1週間以内であれば実施時期を問わないものの、詳細・複雑な課題では4～7日後に行う方が改善を認めやすいと考えられます。

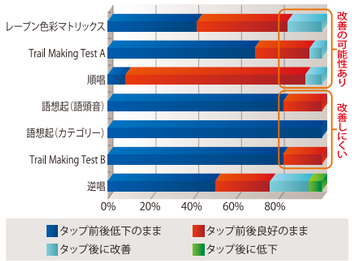


図1. タップテスト前後における認知機能の変化

前頭葉機能は改善困難 早期のシャント術施行が重要

シャント術後の認知機能の経時変化を追跡すると、注意機能や全般的知的機能については、約6ヵ月間は緩やかに改善する傾向が認められました。一方、重度に低下した前頭葉機能は改善しませんでした（**図2**）。したがって、iNPH治療においては前頭葉機能が重度に低下する前に、時期を逸することなくシャント術を行うことが重要と考えられます。また認知機能改善のゴールはシャント術後約6ヵ月が一つの目安と考えられます。

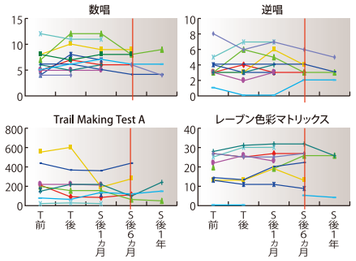


図2. タップテスト（T）前～シャント術（S）後の認知機能の経時変化

［講演2］

iNPH の有病率と遺伝子の最新研究

演者：加藤 丈夫 先生（山形大学第三内科 教授）

iNPHの予備軍「AVIM」国内に推定約28万人

iNPHの有病率は国内外で少数の報告がありますが、対象とした人種、調査方法および診断基準等が調査ごとに異なるため、報告されている有病率には大きな違いがあり、さらに調査結果の相互の比較も困難です。そこでわたしたちは、山形県高畠町および寒河江市に住む高齢者を対象に、症状の有無にかかわらず全員に脳MRI検査を行い、iNPHの有病率を推定しました。Kitagakiらの基準[1]に基づく脳MRI上のiNPHの特徴と併せ、歩行障害や認知機能低下などの神経症状を示したMRI-supported possible iNPH患者は対象者計790人中4人、約0.5％でした。

ところがその際、脳MRI上iNPHの特徴は認められるものの神経症状が出現していない人の存在が予期せず明らかになりました。全対象者790人中8人、約1％に上ったその患者群をわたしたちはasymptomatic ventriculomegaly with feature of iNPH on MRI（AVIM）と名付け、報告しました[2]。また、この8人を4～8年間追跡調査したところ、2人に神経症状が現れました。したがってAVIMは、神経症状に先立って脳MRI上の変化が現れている病態であり、iNPHの予備軍に当たると考えています。

高齢者人口の約1％がAVIMとすると、国内には約28万人のAVIMがいると推定され、受診に至っていない潜在的なiNPH患者も相当多数に上ると考えられます。

無症状のうちに有効な発症予防の手立てを構築することは、医学・医療において最も重要な課題の一つです。したがって、AVIMの診断・治療は、今後の高齢者医療における大きな課題の一つであると思います[3]。

リスク遺伝子探索により根本病因の解明目指す

シャント手術が有効なことより、iNPHには髄液循環動態の異常が存在することは間違いないと思います。その背景にある根本的病因・病態の解明（つまり髄液循環動態の異常を惹起する生化学的異常の解明）を目指し、わたしたちはiNPHの発症に関与するリスク遺伝子の探索研究を進めており、いくつかの新知見を得ています。

最初に特筆すべきことは、山形県内で家族性NPHが発見されたことです[4]。これまで、NPHには「特発性」と「続発性」の2つの亜型が知られていましたが、新たに常染色体優性遺伝をする「家族性NPH」の存在が明らかになりました。本家系には3世代にわたり、疑い例も含めて8人の発症者がいました（**図1**）。常染色体優性の遺伝形式を示すことから、単一の遺伝子（あるいは単一のゲノム領域）の変異が原因と考えられ、髄液循環動態に決定的な影響（異常）を与える遺伝子が存在することが示唆されました。したがって、この家系の病因遺伝子を同定できれば、NPHの病態メカニズムを生化学的に解明するための突破口が開かれ、さらには孤発性のiNPHの病態研究も飛躍的に進歩することが期待できます。

上記のように、家族性NPHが存在するという事実は、孤発性のiNPHの病態にも遺伝的因子（リスク遺伝子）が関与している可能性を示唆します。そこでわたしたちは、AVIMとMRI-supported possible iNPHを併せて8例の全ゲノム領域の遺伝子解析を行い、対照群10例と比較しました。その結果、3番染色体短腕のp21.1領域に存在するSFMBT1遺伝子（Scm-like with four malignant brain tumor domains protein-1）のイントロン2において、12kbにわたるcopy number lossが8例中4例にみられました[5]。

遺伝子の発現部位を調べるため、抗ヒトSFMBT1抗体を用いてヒト脳組織の免疫染色を行ったところ、動脈の中膜平滑筋細胞、動脈・静脈の内皮細胞、脈絡叢の上皮細胞、脳室壁の上衣細胞が強く免疫染色されました（**図2**）[5]。これらの細胞は髄液循環動態に関与すると考えられるので、SFMBT1遺伝子の変異は髄液循環動態への影響を通じてiNPH発症のリスクになっている可能性があります。しかし、この遺伝子の機能については、非神経組織由来の培養株細胞を用いた研究から遺伝子の転写活性に影響している可能性が指摘されているものの、ヒトの脳組織での機能については未解明です。

リスク因子解明により非侵襲的治療法の開発に道

遺伝的素因や環境因子・生活習慣など多くのリスク因子が重なって、髄液循環動態にとって重要な代謝経路が障害を受け、最終的にiNPHの発症につながると考えられます。したがって、この代謝経路をターゲットにした予防薬や治療薬の開発が、将来可能になるものと思われます。つまり、将来、iNPHの治療は「シャント手術」に加え、「薬物療法などの非侵襲的な治療」も選択肢の一つとなるのではないかと考えられます。

■参考文献

1) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. Am J Neuroradiol 19: 1277-1284, 1998
2) 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 277: 54-57, 2009
3) 加藤丈夫. iNPHの疫学研究の現状とAVIM. 脳21 14: 46-51, 2011
4) 高橋賛美, 伊関千書, 永沢光ほか. 家族性正常圧水頭症の１家系. 第12回日本正常圧水頭症研究会 一般演題B-33, 2011年2月
5) Kato T, Sato H, Emi M, et al. Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a community-based study. Intern Med 50: 297-303, 2011

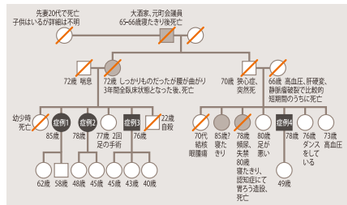


図1. 山形県内で見つかった家族性NPHの１家系。本家系では、3世代にわたって8人の発症者が認められ、常染色体優性遺伝の形式で遺伝していると考えられる。症例1～4は神経学的診察・脳MRI検査を行い診断した症例。網掛けの□や○は、家族の聞き取り調査によりNPHが疑われた症例。

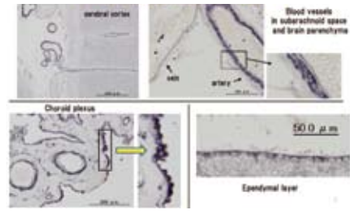


図2. ヒト脳におけるSFMBT1タンパク質の局在の免疫組織化学的検討。
動脈の中膜平滑筋細胞（上の写真）、動脈・静脈の内皮細胞（上の写真）、脈絡叢の上皮細胞（左下の写真）、脳室壁の上衣細胞（右下の写真）が、抗SFMBT1抗体により免疫染色された。