

<シンポジウム 15—2>特発性正常圧水頭症 (iNPH) : 病態研究最近の進歩

疫学研究 : iNPH と AVIM (エイビム)

加藤 丈夫¹⁾ 伊関 千書¹⁾ 高橋 賛美¹⁾ 和田 学¹⁾
川並 透¹⁾ 佐藤 秀則²⁾ 江見 充²⁾

(臨床神経 2010;50:963-965)

Key words : 正常圧水頭症, MRI, コホート研究, コピー数多型, SFMBT1

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の疫学において, community-based study は世界的にみても乏しいのが現状である。そこで私達は, 2000~2004年, 山形県の2つの地域(高島町と寒河江市)の61歳(young elderly)と70~72歳(elderly)の全住民1,142人を対象に脳MRIをふくめた健診を呼びかけた。その結果, Fig.1に示すように, 790人(69.2%)が健診に参加した。790人のうち, 脳室拡大(Evans index>0.3)は51人(6.5%; 51/790)にみとめられた。脳室拡大を有する人の中で, iNPHに特徴的な脳MRI所見(Evans index>0.3かつ高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化およびシルビウス裂の開大)を呈する人は12人(1.5%; 12/790)であり, そのうちの4人(0.5%; 4/790)には知的機能低下/歩行障害がみとめられた。したがって, iNPHの可能性のある人(possible iNPH)は地域の高齢者の0.5%であった(Fig.1)。

さらに以下のことが明らかになった。

1. AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)¹⁾ : iNPHに特徴的な脳MRI所見を呈して

いた12人のうち8人(1%; 8/790)には, 明らかな神経症状がみとめられなかった。私達は, このような人をAVIMと呼び, 4~8年間追跡調査をおこなった。その結果, 8人中2人に知的機能低下/歩行障害が出現した。これらの観察結果より, (1)脳MRI所見の異常が神経症状出現に先行すること, および(2)AVIMはpreclinical iNPHである可能性が示唆された。

2. 脳室拡大と脳表クモ膜下腔の変化はどちらが先か? : 2008年に新たにAVIMと診断された健診受診者の脳MRIを過去に遡ると, 2000年の脳MRIでは明らかな脳室拡大はみとめられなかったが, 高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化とシルビウス裂の開大がみとめられた。この観察結果より, AVIMでは脳表クモ膜下腔の変化が最初におこり, その後, 脳室拡大がおこる可能性が示唆された。

3. 危険因子 : iNPHに特徴的な脳MRI所見を呈するグループ(AVIM+possible iNPH)とそれ以外のグループ間で, 生活習慣や検査成績等に違いがあるか否か比較検討した。その結果, 喫煙と耐糖能障害が危険因子となる可能性が示唆さ

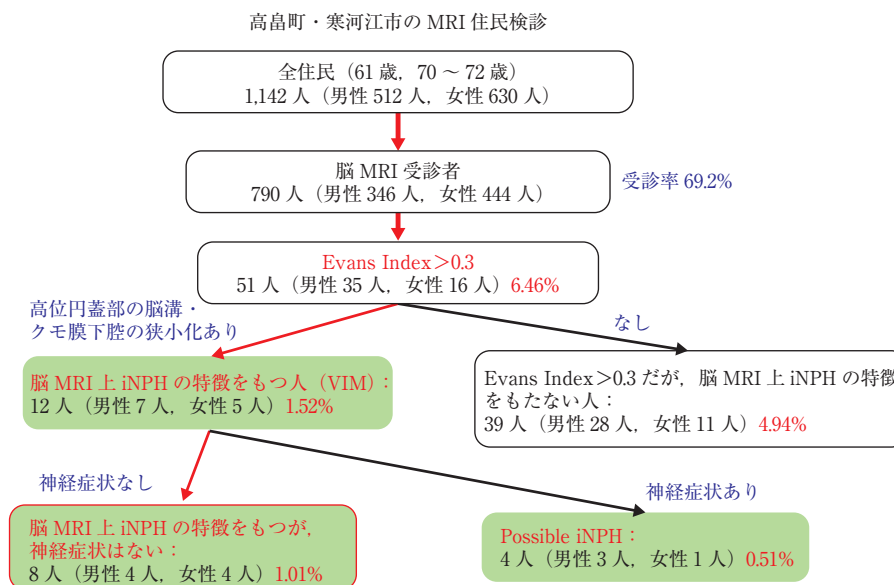


Fig. 1 山形県高島町・寒河江市の高齢者の脳MRI健診の流れ。

¹⁾山形大学医学部第三内科 [〒990-9585 山形市飯田西2-2-2]

²⁾DNAチップ研究所

(受付日: 2010年5月22日)

[Methods]

Agilent 400K Human Whole Genome microarray
392,824 CNV probes (Agilent Tech, Santa Clara, CA)

- AVIM/possible iNPH (Japanese): n = 8
- Control-1 (Japanese): n = 10
- Control-2 (Japanese): n = 100
(deCODE-Illumina CNV370K chip)

[Results]

Copy number loss (microdeletion)
of 12 kb region
in intron 2 of SFMBT1 gene

SFMBT1:

Scm-like with four *Malignant Brain Tumor* domains protein 1
copy number

subjects	loss	normal
AVIM/possible iNPH	4	4
Control-1 (n = 10)	0	10
Control-2 (n = 100)	1	99

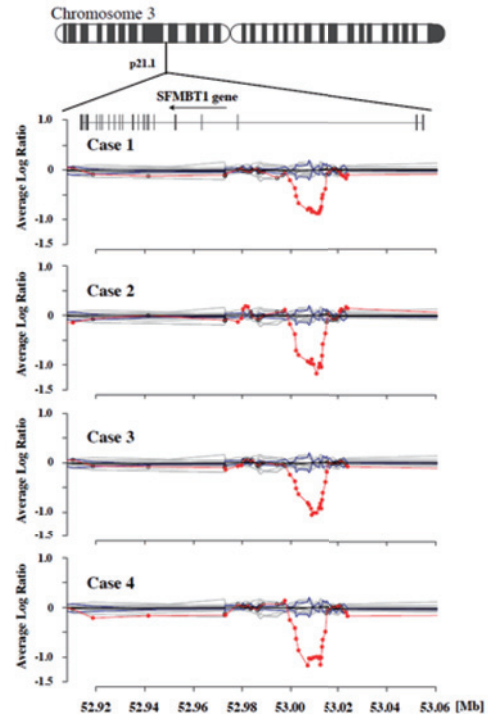


Fig. 2 iNPHに特徴的な脳MRI所見を呈する対象者(AVIM + possible iNPH)のゲノムワイドコピー数多型 (copy number variation : CNV) 解析.

れた。

4. リスク遺伝子 (Fig. 2)²⁾: 遺伝子解析に同意がえられた「AVIM + possible iNPH」8例と健常高齢者110例の末梢血DNAをもちいて、ゲノムワイドにコピー数多型 (copy number variation : CNV) 解析をおこなった結果、「AVIM + possible iNPH」8例中4例にSFMBT1遺伝子イントロン2に12 kbのcopy number lossがみとめられた。健常高齢者でこのような変異がみとめられたのは110例中1例のみであった。正常ヒト脳のSFMBT1の局在を免疫組織化学的にしらべると、脈絡叢上皮細胞、脳室上皮細胞、血管壁の内皮細胞や中膜平滑筋細胞等に免疫染色がみとめられた。遺伝子解析した「AVIM + possible iNPH」の例数が少ないので結論は出せないが、免疫組織化学染色の結果は、SFMBT1が髄液の産生や移動に重要な細胞に局在しており、iNPHの病態に関与している可能性が示唆された。

おわりに

本研究により、AVIMの有病率は地域の高齢者の1%であ

ることがわかった。本邦の65歳以上の人口は2,193万人(2000年の国勢調査)であるので、全国には約22万人のAVIMが存在することが推定される。AVIMはiNPHやその不全型(何となく歩行が悪い、知的機能が下がった、尿もれがする、等々)の予備軍の可能性が考えられ、今後、高齢者の医療において特段の注意が必要であると思われる。

文献

- 1) 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;277:54-57.
- 2) 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* in press.

Abstract**iNPH (Idiopathic normal pressure hydrocephalus) and AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)**

Takeo Kato, M.D.¹⁾, Chifumi Iseki, M.D.¹⁾, Yoshimi Takahashi, M.D.¹⁾, Manabu Wada, M.D.¹⁾,
Toru Kawanami, M.D.¹⁾, Hidenori Sato, M.D.²⁾ and Mitsuru Emi, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology,
Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan

²⁾CNV Laboratory, DNA Chip Research Institute, Yokohama, Japan

We investigated if there are individuals at a preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in a general population. All the residents aged 61 years and 70-72 years in the two communities of Japan (n = 1142) were requested to take brain MRI examination. 790 residents (69.2%) participated in this study. Among them, 51 individuals (6.46%) had the enlarged ventricles (Evans index of >0.3), 12 (1.52%) of which showed the iNPH features on MRI. Of the 12 individuals, 8 were asymptomatic, while 4 had gait disturbance and/or dementia (possible iNPH). During a follow-up period of 4-8 years, two of the 8 asymptomatic subjects developed dementia and/or gait disturbance. The prevalence of possible iNPH was 0.51% (4/790) among Japanese elderly (>61 years of age). Asymptomatic ventriculomegaly with the iNPH features on MRI (AVIM) may represent a preclinical stage of iNPH.

To identify a possible genetic change of AVIM and possible iNPH, we performed a genome-wide screening for copy number variations (CNV), and found that a segmental copy number loss of the SFMBT1 gene may be a genetic risk for the disease.

(Clin Neurol 2010;50:963-965)

Key words: normal pressure hydrocephalus (NPH), magnetic resonance imaging (MRI), cohort study, copy number variation (CNV), SFMBT1
