

厚生労働科学研究費補助金（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診断ガイドライン作成に関する研究

研究代表者 新井 一 順天堂大学医学部脳神経外科

研究要旨

新たなエビデンスを取り入れ、iNPH 診療ガイドラインを GRADE システムに基づき改訂するため、iNPH ガイドライン統括委員会を開催、診療ガイドライングループとシステマティックレビューチームを編成した。抽出した iNPH の重要臨床課題から推奨が診療の質を向上させると期待できるものをクリニカルクエスチョンとして PICO 形式で定式化し、疾患の解説的な事項の記載をスコープで総論的事項として作成した。

【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
數井 裕光 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター
加藤 丈夫 山形大学医学部第3内科
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
伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科学
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 公益財団法人日本生命済生会附属日生病院

【研究協力者】

厚地 正道 厚地脳神経外科病院
石井 一成 近畿大学医学部放射線医学教室
貝嶋 光信 北農会恵み野病院

梶本 宜永	大阪医科大学脳神経外科
亀田 雅博	岡山大学大学院脳神経外科学
喜多 大輔	横浜栄共済病院脳神経外科
木村 輝雄	日本赤十字社 北見赤十字病院
鮫島 直之	東京共済病院 脳神経外科
徳田 隆彦	京都府立医科大学分子脳病態解析学
中島 円	順天堂大学医学部脳神経外科
平田 好文	熊本託麻代台リハビリテーション病院
間瀬 光人	名古屋市立大学医学部脳神経外科
三宅 裕治	西宮協立脳神経外科病院
宮嶋 雅一	順天堂大学医学部脳神経外科
村井 尚之	千葉県済生会習志野病院脳神経外科
山田 茂樹	洛和会音羽病院脳神経外科
吉山 顕次	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

A. 研究目的

高齢者において認知障害、歩行障害、排尿障害などの症状を呈する疾患は、患者のみならず、介護を行う側の負担に関連する問題である。適切な診断のもとに髄液シャント術を行うことでこれらの症状改善が認められる病態として、特発性正常圧水頭症 (iNPH) が注目される。但し、本疾患は原因の特定ができておらず、健常の加齢性変化や他の認知症疾患 (アルツハイマー病、レビー小体型認知症) などと類似し、また iNPH とこれらの変性疾患を併存することがしばしば認められ、日常臨床上、鑑別診断が困難な場合が少なくない。従来の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の診断・治療は、地域、施設、医師の間でばらつきが大きかったため、iNPH の診断と治療の標準化をめざし、2004 年世界初の iNPH 診療ガイドラインを発刊

した。2004 年の初版、2011 年にはガイドライン 2 版が刊行された。ガイドライン制定後、iNPH の認知度が格段に上がり、髄液シャント術の件数は急速に増加し、基礎・臨床研究も進展した。2015 年には本邦から iNPH に関して世界初となるランダム化比較試験 SINPHONI-2 の結果が Lancet Neurology に報告され、iNPH に対する髄液シャント術の有効性は高いエビデンスを有した確実な治療方法として証明された。しかしながら、病因、診断については未解決の課題が残っており、新たなエビデンスを取り入れ、iNPH 診療ガイドラインを改訂するタイミングであると判断し、研究目的とした。

B. 研究方法

ガイドラインの改訂を目的としたガイドラ

イン統括委員会を立ち上げ、班長所属施設に iNPH ガイドライン作成事務局を設置した。日本正常圧水頭症学会と合同による改訂作業を行うこととして、班員以外に学会内から研究協力者を選出した。iNPH 診療ガイドライングループ (CPG) とシステマティックレビュー (SR) チームを編成し、ガイドラインスコープについて議論し、重要臨床課題と分担を決定した。今回の改訂作業は、原則 Minds2014 の方針に従って作成するが、適宜、現状を踏まえた対応を行う方針として、作成に関する具体的な方針を班会議での討議により決定して進めた。SR を開始するあたり講習会を開催し、各重要臨床課題に対するクリニカルクエスチョンを設定した。クリニカルクエスチョンは、iNPH 診療において、推奨が診療の質を向上させると期待できるものをガイドライン統括委員会で決定し PICO 形式に定式化した。PICO とは、患者 (Patient)、介入 (Intervention)、比較 (Comparison)、アウトカム (Outcome) の頭文字をとったものである。文献検索には MEDLINE、Cochrane CENTRAL を用いた。検索された文献は、重複をのぞき、タイトルと抄録でスクリーニングした後、フルテキストで評価し、アウトカムごとに分類した。また採用論文は、観察研究までとした。疾患の解説的な事項の記載はスコープで総論的事項として作成していくこととした。

(倫理面への配慮)

本研究は生命倫理・人権保護及び法令等に該当しない。

C. 研究結果

ガイドライン初版では、髄液シャントの予後を予測し得る検査である腰椎穿刺による髄液排除試験 (タップテスト) を診断フローチャートの中心に据えた。初版ガイドライン策定の過程で、我が国からエビデンスレベルの高い研究成果を世界に発信することの必要性を認識し、26 研究施設が共同で前向きコホート研究 (SINPHONI) が行われた。結果、臨床上 iNPH を疑う症例に、脳室拡大とともに高位円蓋部くも膜下腔の狭小化等の所見をみる場合には、タップテストの結果に関わらず髄液シャント術を行うと高い奏効率が得られることが判明した。この MRI 画像所見を DESH 所見と名付け、現在 iNPH 診断の中核として広く受け入れられるに至った。本結果を受け 2011 年のガイドライン第 2 版では、DESH 所見を重視した診断フローチャートが定められた。本邦からランダム化比較試験 SINPHONI-2 の報告や 2012 年の全国疫学調査の報告など、iNPH に関するエビデンスの高い研究結果が続々と報告されるようになった。このような経緯を踏まえて、新たなエビデンスを取り入れた診療ガイドラインの再改訂が必要と判断し、厚生労働省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」のもと、ガイドライン第 2 版後の診断及び治療上の問題点を抽出検討し、その結果は 2017 年ガイドライン第 2 版補足版としてまとめられた。改訂 3 版では、ガイドライン第 2 版およびその補足版をさらに

発展させ、診療ガイドラインの全面改訂した。

D. 考察

改訂 3 版では、欧米を中心とした国際ガイドラインと日本のガイドラインとの診断基準の差異を考慮し、専門用語などの統一をはかることが必要であると考え、国際ガイドライン会議を開催し、世界基準のガイドラインを我が国で先駆けて作成するとした。また、クリニカルクエスションについては、iNPH 診療において、推奨が診療の質を向上させると期待できるものとしたが、iNPH の重要臨床課題の中にはクリニカルクエスションの作成には向かない課題も存在した。この場合は従来の方法で文献検索を行い、エビデンステーブルを作成した。班員及び研究協力者は、Minds2014 で推奨されるシステマティックレビューに不慣れなこともあり、システマティックレビューの講習と実習を行った。

E. 結論

Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に沿って、iNPH 診療ガイドラインの改訂作業を進め、重要臨床課題よりクリニカルクエスションを作成し、システマティックレビューを行った。診療のガイドライン改訂により、iNPH の診療において、診断の精度、及び治療の有効性と安全性の向上が見込まれるよう、今後発刊、また英文化したガイドラインを同時に作成し、日本のみならず世界に発信し社会還元していく。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Chihiro Akiba, Ikuko Ogino, Hidenori Sugano, Takashi Hara, Keiko Fusegi, Kostadin Karagiozov, Hajime Arai: Lumboperitoneal shunts for the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus; a comparison of small-lumen abdominal catheters with gravitational add-on valves. Operative Neurosurg 15(6):634-642 doi.org/10.1093/ons/opy044. 2018.
2. Yuta Murakami, Yuka Matsumoto, Kyoka Hoshi, Hiromi Ito, Takashi Fuwa, Yoshiki Yamaguchi, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Kenneth Nollet, Naho Kato, Rie Nishikata, Naohito Kuroda, Takashi Honda, Jun Sakuma, Kiyoshi Saito, Yasuhiro Hashimoto: Rapid increase of "brain-type" transferrin in cerebrospinal fluid after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prognosis marker for cognitive recovery. The J Biochem. 164(3):205-213, doi: 10.1093/jb/mvy043. 2018
3. Chihiro Akiba, Madoka Nakajima,

- Miyajima Masakazu, Ikuko Ogino, Yumiko Motoi, Kaito Kawamura, Satoshi Adachi, Akihide Kondo, Hidenori Sugano, Takahiko Tokuda, Kazuhiro Irie, Hajime Arai: Change of amyloid- β 1-42 toxic conformer ratio after cerebrospinal fluid diversion predicts long-term cognitive outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Alzheimer's Dis.* 63(3):989-1002. doi: 10.3233/JAD-180059. 2018
4. Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Michiko Kurosawa, Nagato Kuriyama, Wakaba Fukushima, Etsuro Mori, Takeo Kato, Chihiro Akiba, Hidenori Sugano, Kostadin Karagiozov, Hajime Arai: Nationwide epidemiological features and treatment of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan. *Frontiers in Neurology.* doi.org/10.3389/fneur.2018.00421. 2018
5. Madoka Nakajima: Commentary for Prevalence of Schizophrenia in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurg.* 84(4):883-889 doi.org/10.1093/neuros/nyy147. 2018
6. Takeshi Hara, Madoka Nakajima, Emiko Hirose, Keiko Goto, Hajime Arai: Safety of Pregnancy and Breastfeeding during Intrathecal Baclofen Therapy - a Case Study and Review. *Neurol Med Chir* 5(3):65-68. doi: 10.2176/nmccrj.cr.2017-0191.2018
7. Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Yoshinao Harada, Takeshi Hara, Hidenori Sugano, Kostadin Karagiozov, Takeshi Ikeuchi, Takahiko Tokuda, Hajime Arai: Preoperative phosphorylated tau measurement of cerebrospinal fluid can predict cognitive function 3 years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Alzheimers Dis.* 66:319-331. 2018, doi: 10.3233/JAD-180557
8. Ryuichi Takahashi, Kazunari Ishii, Takahiko Tokuda, Madoka Nakajima, Takaharu Okada: Regional Dissociation between Cerebral Blood Flow and Grey Matter Density Alterations in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalous: Results from SINPHONI-2 study. *Neuroradiology* doi.org/10.1007/s00234-018-2106-1, 2018
9. Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Chihiro Akiba, Ikuko Ogino, Hidenori Sugano, Takashi Hara, Keiko Fusegi, Kostadin Karagiozov, Hajime Arai: In Reply to the Letter to Editor Regarding "Lumboperitoneal shunts for the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison

- of small-lumen abdominal catheters to gravitational add-on valves in a single center” . Operative Neurosurg. 16(1): E29-E31.
doi:10.1093/ons/opy329. 2019
10. Madoka Nakajima, Takeshi Hara, Masakazu Miyajima, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Hidenori Sugano, Yuichi Tange, Kazuaki Shimoji, Kostadin Karagiozov, Hajime Arai: Shunt malfunction, calcification of abdominal fascia tissue, and weight gain resulting in the obstruction of the abdominal catheter: case report. World Neurosurg doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.285. 2019
11. Madoka Nakajima, Nagato Kuriyama, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Michiko Kurosawa, Yoshiyuki Watanabe, Wakaba Fukushima, Etsuro Mori, Takeo Kato, Hidenori Sugano, Yuichi Tange, Kostadin Karagiozov, Hajime Arai: Background risk factors associated with shunt intervention for possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: A nationwide hospital-based survey in Japan. J Alzheimers Dis. doi: 10.3233/JAD-180955. 2019
12. Asami Saito, Ryusuke Irie, Madoka Nakajima, Shigeki Aoki, Misaki Nakazawa, Masaaki Hori, Masakazu Miyajima, Ryo Ueda, Christina Andica, Koji Kamagata, Fumiaki Tanaka, Hajime Arai: Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neuroradiol. doi: 10.1016/j.neurad.2019.04.003. 2019
13. 中島 円: iNPH-シャント治療介入の適応とタイミング, 医療経済効果. Dementia Japan, 32: 225-232, 2018
14. 宮嶋雅一、萬代秀樹、伊藤敬孝、上田哲也、秋葉ちひろ、中島 円、新井 一: 正常圧水頭症: 治療法の現状と今後の課題. 脳神経外科速報 28(7): 662-667, 2018.
2. 学会発表
1. Nakajima M: Brain Localization of Leucine-Rich α 2-Glycoprotein and Role. 8th Kuopio Alzheimer Symposium, Kuopio, Finland, 7. June, 2018
2. Nakajima M, Akiba C, Miyajima M: Leucine-rich α 2-glycoprotein overexpression in the brain contribute to age-related memory impairment. FENS 11th Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 7. July. 2018
3. 中島 円, 宮嶋雅一, 秋葉ちひろ, 新井 一: xMAP platform による術前髄液のリン酸化タウ蛋白測定は特発性正常圧水頭症患者のシャント術後3年後の認知機能を予測し得る. 日本脳神経外科学会第77回総会, 仙台, 12. Oct. 2018

4. 中島 円, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一: 特発性正常圧水頭症患者の初期髄液中 p-Tau はシャント術後 3 年後の認知機能を予測した. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 12. Oct. 2018
5. 中島 円, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一: 特発性正常圧水頭症患者の病理学的考察. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 12. Oct. 2018
6. Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Hajime Arai: Early stage p-tau measurement of cerebrospinal fluid can predict cognitive function 3 years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2018, Bologna, Italy, 2018
7. Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Kaito Kawamura, Hajime Arai: The Neuropsychological tests predict comorbidity of idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer's disease pathology and Parkinson's syndrome. Hydrocephalus2018 Meeting ISHCSF
8. 中島 円, 宮嶋雅一, 秋葉ちひろ, 蒲原千尋, 川村海渡, 荻野郁子, 新井 一: 特発性正常圧水頭症における PTPRQ 髄液診断の汎用性の検証. 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 大阪, 23. Feb. 2019
9. 中島円: これから始まる SINPHONI-3 について. 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 大阪, 23. Feb. 2019.
10. 川村海渡, 中島 円, 宮嶋雅一, 秋葉ちひろ, 蒲原千尋, 荻野郁子, 新井 一: iNPH 患者における髄液中アミロイドβ 高分子オリゴマーの定量的評価 : 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 大阪, 23. Feb. 2019
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし