

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療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

2010年以降に報告された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18項目のクリニカルクエスチョンを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二部構成のiNPHガイドラインを作成した。2019年5月に国際ガイドライン会議を東京で開催し、海外からの招待者と協議し、改訂版のiNPH診断をグローバルスタンダードとし2020年3月特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版（全136頁、ISBN978-4-7792-2376-1）を刊行した。

【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】

石川 正恒 洛和ヴェイリオス

數井 裕光 高知大学 医学部 神経精神科学講座

加藤 丈夫 山形大学

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 大阪大学大学院 連合小児発達学 研究科行動神経学 神経精神医学寄附講座

【研究協力者】

青木 茂樹	順天堂大学 医学部 放射線診断学講座
厚地 正道	医療法人慈風会 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
入江 隆介	順天堂大学 医学部 放射線診断学講座 放射線診断学部門
貝嶋 光信	北農会恵み野病院
梶本 宜永	大阪医科大学 医学教育センター・脳神経外科学教室
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
喜多 大輔	公立能登総合病院 脳神経外科
木村 輝雄	北見赤十字病院 脳神経外科
鮫島 直之	東京共済病院 脳神経外科
末 廣 聖	大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室
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	名古屋市立大学大学院 医学研究科脳神経外科学
三宅 裕治	西宮協立リハビリテーション病院
宮嶋 雅一	順天堂東京江東高齢者医療センター 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
山下 典生	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
山田 茂樹	滋賀医科大学 医学部 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

特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: 以下 iNPH) は、高齢者で発症し、認知障害、歩行障害、排尿障害などの症状を呈し、患者及び介護者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を大きく低下させる疾患である。適切な診断のもとに、脳脊髄液 (CSF) シャント術を行うことで症状改善が得られる

が、iNPH の臨床症状は加齢性変化や他の認知症を伴う神経変性疾患 (アルツハイマー病、レビー小体型認知症等) とも類似し、鑑別診断が困難な場合が少なくない。また、これらの神経変性疾患は iNPH としばしば併存し、治療の長期予後に影響を与える。本邦では、適切な診断と治療の標準化のため、iNPH 診療ガイドラインを世界に先駆けて、診断・治療のガイドラ

イン初版（2004年）を刊行した。この出版により、本疾患の認知度が高まったが、難治性疾患政策研究事業として行われた2012年の全国疫学調査の結果、治療の恩恵を受ける患者は予想される対象患者の1割にも満たないことが明らかになった。第2版（2011年）刊行後、本邦の医師主導型多施設共同臨床試験（SINPHONI-2）や全国疫学調査の報告など重要な研究結果が報告され、iNPHをより啓蒙するため最新の知見を取り込んだ診療ガイドラインの改訂が急がれた。そこでこの度、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診療ガイドライン作成に関する研究」と日本正常圧水頭症学会の共同事業のもと、iNPH診療ガイドラインの全面改訂を行った。

B. 研究方法

iNPH診断の国際標準を考慮した臨床的質問（clinical question: 以下CQ）形式の本診療ガイドラインは、高齢者の神経疾患を扱うことの多い脳神経外科、神経内科、精神科を中心に、老年科、内科、放射線科、リハビリテーション科、プライマリ・ケア医などの実地医家を対象にした。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。新たなエビデンスを取り入れ、iNPH

診療ガイドラインはMinds2014の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し、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、前者は後者を併任した。本ガイドラインの構成はスコープの本文と各CQの回答・解説文の2部構成とし、18項目の重要臨床課題と分担を決定した。文献検索は第2版のガイドラインが2010年まで行ったため、原則2010年以降から2018年6月までの文献を検索し、抽出した。評価シートを作成し、各アウトカムについてのエビデンスレベルを評価した。定量的システマティックレビューを行う体制は、未だ文献のエビデンスレベルが十分でない場合は努力目標とし、ガイドライン統括委員会の方針に従って各委員の判断にて可能な範囲で実施し、系統的な文献検索を実施した上で、定性的システマティックレビューを主体に作業を進めた。疾患の解説的な事項をスコープで総論的事項としての記載し、重要臨床課題から推奨が診療の質の向上が期待できる18項目をCQsとしてPICO形式で定式化し、iNPHガイドライン作成を行った。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。推奨グレード（「1」=強い推奨、「2」=弱い推奨）とエビデンス総体（「A」強、「B」=中、「C」=弱、「D」=とても弱い根拠）の組み合わせにより表現した。また、推奨グレードを記載できないCQでも

エビデンスレベルが記載できる場合には、エビデンスレベルを示した。

(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

近年高齢社会が進む日本では、早くからこの病気の研究・治療が進み、世界に先駆けて「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」を刊行してきた。初版(2004)では、CSF シヤントの予後を予測し得る検査として腰椎穿刺による髄液排除試験(タップテスト)を診断アルゴリズムの中心に据えた。ガイドライン策定に際し、本邦からのエビデンスレベルの高い研究成果の必要性を認識し、医師主導型前向きコホート研究(SINPHONI)が行われた。結果、臨床症状でiNPHが疑れた症例に、画像診断上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がある場合は、タップテストの結果に関わらず、CSF シヤント術により高い奏効率が得られることが判明した。本画像所見は Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus: DESH 所見と名付けられ、本所見もまた iNPH 診断の中核となり、ガイドライン第2版(2011)から DESH 所見を重視した診断アルゴリズムが定められた。これら二つの所見を iNPH 診断の中心にしたアルゴリズムのもと、国際基準のガイドラインを作成した。このようにして作成され

た原案について、評価・調整委員による査読を受け、2019年12月に外部委員会、また学会ホームページでパブリックコメントを求め、寄せられた意見について検討し、原案を修正した。

D. 考察

改訂3版では、これまで欧米を中心として作成され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た。2019年5月海外からも招待者を呼び東京で国際ガイドライン会議を開催し、2022年ころ作成予定の国際ガイドラインの前身として、世界基準のガイドラインを我が国で先駆けて作成することとなった。

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、脳神経外科、神経内科、精神科、老年科を中心とした全国の基幹施設に特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版を提供し、社会還元する。

E. 結論

2020年3月最新の研究成果を盛り込んだ特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版(全136頁、ISBN 978-4-7792-2376-1)を刊行し、国際版発行に向けてグローバルスタンダードを提供した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

数井裕光, プライマリ ケアで診る高齢者の認知症・うつ病と関連疾患 31 のエッセンス (新井平伊 編), 正常圧水頭症. 159-166 医歯薬出版株式会社

数井裕光 iNPH 診療連携と予後. Rad Fan 17 (4) p14-15, 2019

Kanemoto H, Kazui H, Suehiro T, Kishima H, Suzuki Y, Sato S, Azuma S, Matsumoto T, Yoshiyama K, Shimosegawa E, Tanaka T, Ikeda M. Apathy and right caudate perfusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A case-control study. Int J Geriatr Psychiatry. 34(3)453-462, 2019

Azuma S, Kazui H, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Suehiro T, Matsumoto T, Yoshiyama K, Kishima H, Shimosegawa E, Tanaka T, Ikeda M. Cerebral blood flow and Alzheimer's disease-related biomarkers in the cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Psychogeriatrics. 19(6) 527-538, 2019

Aoki Y, Kazui H, Pascual-Marqui RD, Ishii R, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Azuma S, Suehiro T, Matsumoto T, Hata M, Canuet L, Iwase M, Ikeda M. EEG Resting-State Networks Responsible for Gait

Disturbance Features in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Clin EEG Neurosci. 50(3) 210-218, 2019

Suehiro T, Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Sato S, Suzuki Y, Azuma S, Matsumoto T, Kishima H, Ishii K, Ikeda M. Changes in brain morphology in patients in the preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Psychogeriatrics 19(6) 557-565, 2019

Nakajima M, Kuriyama N, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, Watanabe Y, Fukushima W, Mori E, Kato T, Sugano H, Tange Y, Karagiozov K, Arai H, Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. J Alzheimers Dis 68 735-744, 2019

Chang YT, Mori E, Suzuki M, Ikeda M, Huang CW, Lee JJ, Chang WN, Chang CC. APOE-MS4A genetic interactions are associated with executive dysfunction and network abnormality in clinically mild Alzheimer's disease. euroimage Clin 21 101621, 2019

Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K.

- Clinical and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease with basal forebrain atrophy. *Mov Disord.* doi: 10.1002/mds.27988, 2019
- 石川正恒 脳神経外科 周術期管理のすべて(松谷雅生, 田村晃 他) p768-776 メジカルレビュー社
- Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K: Agreement study on gait assessment using video-assisted rating method in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Plos One* 14 e0224202, 2019
- Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Gait analysis in a component timed up-and-go test using a smartphone application. *J Neurol Sci.* 398 45-49, 2019
- Obara Y, Sato H, Nakayama T, Kato T, Ishii K. Midnolin is a confirmed genetic risk factor for Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 6(11) 2205-2211, 2019
- Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kato T, Kurosawa M, Fukushima W, Tokuda T, Watanabe Y, Ozaki Etsuko, Koyama T, Matsui D, Watanabe I, Arai H. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) in Japan. *Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine, Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease.* (Washio M and Kobashi G (Eds)) Springer Nature chapter 7: pp978-981, 2018
- 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.* 61(1):37-42. doi.org/10.1007/s00234-018-2106-1, 2018
- 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.
- 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.* 126:96-98. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.285. 2019

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.* 126:96-98. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.285. 2019

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.* pii: S0150-9861(18)30195-0. doi:10.1016/j.neurad.2019.04.003. 2019

Masami Goto, Koji Kamagata, Asami Saito, Osamu Abe, Yumiko Motoi, Masakazu Miyajima, Madoka Nakajima: Detection of Lesions Depends on the DARTEL Template used in Group Comparisons with Voxel-based Morphometry. *Acta Radiologica.* 2:284185119855735. doi: 10.1177/0284185119855735. 2019

Chihiro Akiba, Bibek Gyanwali, Steven Villaraza, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ching-Yu Cheng, Tien Yin Wong, Narayanaswamy Venketasubramanian, Saima Hilal, Christopher Chen: The prevalence and clinical associations of Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus (DESH), an imaging feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus in community and memory clinic based Singaporean cohorts. *Journal of the Neurological Sciences.* doi.org/10.1016/j.jns.2019.116510. 2020

Ryusuke Irie, Yujiro Otsuka, Akifumi Hasegawa, Masaaki Hori, Koji Kamagata, Kouhei Kamiya, Michimasa Suzuki, Akihiko Wada, Tomoko Maekawa, Shohei Fujita, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Yumiko Motoi, Osamu Abe, Shigeki Aoki: A Novel Deep Learning Approach with 3D

Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer' s Disease. Magn Reson Medi Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2019-0106, 2020

Takeshi Hara, Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Kostadin Karagiozov, Masakazu Miyajima, Hajime Arai: Cerebrospinal fluid over-drainage associated with upper cervical myelopathy: Successful treatment using a gravitational add-on valve in two cases.

Interdisciplinary Neurosurgery. doi.org/10.1016/j.inat.2019.100586, 2020

2. 学会発表

Madoka Nakajima, Tuomas Rauramaa, Petra M Mäkinen, Mikko Hiltunen, Sanna-Kaisa Herukka, Merja Kokki, Henna-Kaisa Jyrkkänen, Nils Danner, Antti Jukkari, Anne M Koivisto, Juha E Jääskeläinen, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Akiko Furuta, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Chihiro Kamohara, Hidenori Sugano, Yuichi Tange, Kostadin Karagiozov, Ville

Leinonen, Hajime Arai: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus using protein tyrosine phosphatase receptor type Q concentration in the cerebrospinal fluid. Hydrocephalus2019 Sep 13-16. 2019, Vancouver, Canada

中島 円: 特発性正常圧水頭症における PTPR type Q の髄液診断価値と脳内での役割—日本とフィンランドの多国間分析. 日本脳神経外科学会第 78 回総会, 大阪, 9. Oct. 2019

中島 円, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一: 特発性正常圧水頭症における PTPR type Q の髄液診断価値と脳内の役割. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 7. Nov. 2019

Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Kaito Kawamura, Kazuaki Shimoji, Yuichi Tange, Hajime Arai: Endoscopic third ventriculostomy for the management of communicating hydrocephalus in adults. 9th IFNE, Orland, 22, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし