

厚生労働科学研究費補助金

認知症政策研究事業

認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 數井 裕光

令和 7 年 (2025) 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病
併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」
作成研究 1
高知大学医学部神経精神科学講座 数井 裕光
(資料1) 特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療
連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」

II. 分担研究報告書

1. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 診療における問題点整理と診療連携法の確立
研究 34
高知大学医学部・神経精神科学講座 数井 裕光
2. iNPHの鑑別診断法とアルツハイマー病併存診断法の整理と手引き書作成
研究 40
東北大学大学院・高次脳機能学 伊関 千書
3. iNPHに対するシャント術に関する知見の整理と手引き書作成研究 . . . 57
順天堂大学・脳神経外科学 中島 円
4. iNPH診療支援のための検査解説ビデオの作成と検証研究 63
大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター 鐘本 英輝
(資料1) CSFTT解説動画_パブリックコメントへの修正対応.xlsx
(資料2) NPH_TT動画修正依頼.pptx
(資料3) iNPH_CSFTT解説動画_最終版.mp4 (動画ファイル)
5. 多施設共同研究SINPHONI3の推進研究 75
大阪大学・大学院連合小児発達学研究科・寄附講座 森 悦朗

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 79

**厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
総括研究報告書**

認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究

**研究代表者 数井裕光
高知大学医学部神経精神科学講座 教授**

研究要旨

研究目的：認知症診療医の iNPH 診療と脳神経外科施設との連携構築を支援するために「特発性正常圧水頭症（iNPH）と類似疾患との鑑別診断、および併存診断と治療、診療連携構築のための実践的手引き書（以下手引き書と略す）」と「タップテスト解説ビデオ」を作成する。

研究方法・結果：最終年度である今年度は、当初の研究計画に従って、分担研究者が、初年度から行った文献レビュー、調査、研究の結果を含めて、手引き書の担当部分の原稿を執筆した。そしてこれらを連結させて、手引き書初版を作成した。その後、班内でブラッシュアップを重ねた。その結果、手引き書は、第1章：iNPH 診断の流れ、第2章：タップテスト実施手順（解説ビデオとリンクした内容）、第3章：iNPH と類似疾患との鑑別／併存診断方法（アルツハイマー病（AD）とレビー小体病（LBD）に対してはフローチャートを作成し、AD に対しては抗アミロイドβ抗体薬による治療も加えた）、第4章：シャント手術関連知見と術後の診療における留意点、第5章：認知症診療医と脳神経外科施設との円滑な連携構築に役立つ知見、合計 25 頁となった。また SINPHONI-3 研究、パーキンソン病（PD）関連疾患を併存した iNPH に対するシャント効果を検討した研究から、AD や PD を併存した iNPH に対してもシャント手術の効果が得られることが示唆されたため、この知見を手引き書に加えた。タップテスト解説ビデオについても初版を作成し、班内でブラッシュアップを重ねた。そして手引き書とタップテスト解説ビデオに対するパブリックコメントを募集し、このコメントを基に改訂して、両成果物を完成させた。

まとめ：当初の計画通り手引き書とタップテスト解説ビデオを完成させ、日本正常圧水頭症学会のホームページで公開した。また手引き書は冊子体として全国の認知症疾患医療センター、大学病院脳神経内科・精神科・老年病科・脳神経外科等に送付した。さらに日本認知症学会、日本老年精神医学会などの7学会の会員にも告知した。また本研究活動を、日本認知症学会学術集会のシンポジウムなどで発表するとともに、老年精神医学雑誌 2025 年 7 月号の特集に複数の論文として発表する。このように多くのチャンネルを使って広報しているため、今後の iNPH 診療に参加する認知症診療医が増えると考えている。

研究分担者氏名 所属機関及び職名

伊関千書・東北大学・東北大学病院・講師
中島 円・順天堂大学・医学部・准教授
鐘本英輝・大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター・准教授
森 悦朗・大阪大学大学院・連合小児発達学
研究科・寄附講座・教授

A. 研究目的

認知症診療医の iNPH 診療と脳神経外科施設との連携構築を支援するために「特発性正常圧水頭症 (iNPH) と類似疾患との鑑別診断、および併存診断と治療、診療連携構築のための実践の手引き書 (以下手引き書と略す)」と「タップテスト解説ビデオ」を作成する。

B. 研究方法

手引き書作成に関しては、初年度から行った文献レビュー、および本研究で行った調査、研究などの結果を含めて、研究代表者、および分担研究者が担当部分の原稿を執筆した。そしてこれらを連結させて、手引き書初版を作成した。その後、班内でブラッシュアップを重ねた。タップテスト解説ビデオについても初年度に行った文献レビューと次年度に行った調査の結果を基に、初版を作成した。その後、班内でブラッシュアップを重ね、両成果物を完成させた。その後、これらに対するパブリックコメントを募集し、このコメントを基に改訂して、両成果物を完成させ、公開した。

(倫理面への配慮)

今回の手引き書の内容に加えるために実施した日本脳神経外科学会会員に対する iNPH

に対するシャント手術に関する調査研究は、高知大学医学部倫理審査委員会で承認された。日本正常圧水頭症学会会員に対するタップテストに関する調査研究は、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会で承認された。SINPHONI-3 は大阪大学附属病院倫理審査委員会をはじめ、研究参加施設の各倫理審査委員会の承認を受けている。パーキンソン病 (PD) 関連疾患を併存した iNPH に対するシャント効果の検討は、順天堂大学医学部倫理審査委員会で承認された。

C. 研究結果

手引き書：班員によるブラッシュアップとパブリックコメントに基づいた改訂の結果、それぞれの章を以下の内容とした。

第1章には、iNPH 診療ガイドライン第3版の診断と治療のアルゴリズム、3徴の特徴とDESHの解説を掲載した。

第2章では、タップテストの実施手順について解説した。腰椎穿刺の注意点として穿刺針は19ゲージより太い針を使用することの重要性を明記した。またタップテスト解説ビデオで使用した図表を使用することでわかりやすくした。「タップテストでまだよくわかっていないこと」という項目を作成して、シャント手術後の転機を予測するために最も有用なスパイナル針の太さ、CSF排除量についてのエビデンスは十分でないこと、効果判定のための評価のタイミング、判定基準が確定できていないことを明記した。そしてこれら不明な点の一部に回答する目的で、次年度に日本正常圧水頭症学会会員に対して実施したタップテストの実施方法に関するアンケート調査の結果を記載した。

第3章には、iNPHと類似疾患の鑑別/併存診断方法についてまとめた。その中で、まずiNPHと他疾患の併存の可能性を残しておくことの重要性を明記した。またiNPHにアルツハイマー病(AD)が併存しているか否かとその結果に基づいた治療法の選択についてはフローチャートを作成し、タップテストの陽性/陰性と脳脊髄液(CSF)中のバイオマーカー検査結果でADの併存が陽性/陰性の2×2の表を作成し、その中でそれぞれの疾患の有無による治療法の選択方法を明記した。またレビー小体病(LBD)を併存したiNPH患者については、タップテストの陽性/陰性とドパミンチャレンジテストの陽性/陰性で同様の2×2の表を作成し、治療法の選択方法を明記した。さらに併存例の治療に関しては、優勢な症状を呈している疾患の治療を優先することとした。

第4章には、脳神経外科医がシャント手術の実施や術式を決定する際に留意している事項とシャント手術後の診療内容についてまとめた。ここにシャント手術前のチェックリスト、手術手技の選択肢のフローチャートを掲載した。またシャント手術後の管理方法については、エキスパートオピニオンを募り、これをまとめた。

第5章には、次年度に行った全国の脳神経外科施設に対する調査の結果の中から認知症診療医と脳神経外科施設との連携に役立つ知見を掲載した。具体的には、シャント手術の実施状況とシャント手術の実施に消極的になるiNPH患者の特徴、シャント手術の実施を向上させる工夫などであった。

SINPHONI-3研究については、中間解析を行った。シャント手術12ヶ月後の時点でADを併存しないiNPHであるAD-群21例、AD

が併存しシャント手術を実施したAD+S群4例、ADが併存したがシャント手術を実施しなかったAD+NS群5例となった。年齢、性別、日常生活の自立度などの患者背景やベースラインの重症度に有意差を認めなかった。シャント手術前と術後1年の時点でのTimed Up and Go test (TUG)の結果をAD+S群とAD+NS群で比較すると、2群で有意な交互作用を認めた(p=0.025)。この結果からADが併存してもシャント手術の短期的な効果は得られる可能性が示唆された。この知見は手引き書の内容を支持する所見と考えられた。

PD関連疾患を併存したiNPHに対するシャント効果を検討した研究から、PDを併存したiNPHに対してもシャント手術の効果が得られることが示唆されたため、この知見を手引き書に加えた。

タップテスト解説ビデオ：タップテストの実施方法と陽性/陰性の判定方法や基準、実施前の注意事項のみならず、iNPHの診断基準やDESHについても11分程度にまとめた。専門の業者に作成を依頼したためビデオとしての質も非常に高くなった。班員によるブラッシュアップとパブリックコメントに基づいて、Queckenstadt試験時のCSF圧測定の際、頭部と腰部の高さを合わせるための枕を使用する、②動画において腰椎穿刺後頭痛に関する注意喚起についての文言を挿入するという点を修正し完成させた。

D. 考察

今年度は最終年度であったため、主として初年度に実施した文献レビューの結果、およびこの文献レビューでは得られなかったが、iNPH診療において重要なクリニカルク

エスチョンに対する回答を得るために本研究で行った複数の調査、研究の結果を含めて手引き書とタップテスト解説ビデオを作成した。手引き書については作成の過程で、iNPH 診療ガイドライン第3版の診断と治療の流れの基本、DESH、3徴の特徴を最初に記載した方が良いと班員内で議論されたため、第1章を加えることとした。第2章から第5章までの内容は当初の予定通りであった。第2章は、タップテスト解説ビデオと連動する形で文章と図表を構築して読者の理解を促進させる工夫をした。またタップテストの際には、太い穿刺針で実施することの重要性、すなわち 30cc の排出だけで無く、しばらく漏れることを含めての CSF 排除であることを明記した。またエキスパートに対する調査の結果、iNPH 診療ガイドラインの基準だけで無く、患者自身や家族の考えも参考にしていることを明記した。

第3章の iNPH と AD、DLB などとの鑑別診断と併存診断の方法は、現在の iNPH 診療において非常に重要な点である。エビデンスが集積されつつある領域であるが、まだ十分ではないことを明記した。しかしその中では、CSF バイオマーカー検査と神経画像検査が重要であることを記載した。

第4章の iNPH に対するシャント手術手技の選択方法や術後の管理方法については、これまでの認知症診療医向けの書籍等ではほとんど記載されたことが無かったと思われる。そのためか、術後管理を直接行っていない医療従事者や患者、および家族は、シャント手術を受ければ、術前に認められた症候が速やかに回復するものと誤解していることが多い。しかし実際は、シャント手術後のバルブの設定圧の管理により予後が異なる。

そこで本手引き書には、このことを重視して記載した。脳神経外科医と認知症診療医やかかりつけ医との診療分担についても明記した。この点からこれまでにない実践的な手引き書になっていると思われる。また AD だけでなく、PD や進行性核上性麻痺が併存していても少なくとも短期の効果はシャント手術で得られることをあらためて明記した。

第5章は、我々の先行研究で、認知症診療医と脳神経外科医との間でシャント手術を実施する患者の基準が異なっていることが示唆されたため作成した。お互いの理解の第一歩として、我が国の一般の脳神経外科医がどのように iNPH 患者に対するシャント手術を行っているのか、シャント手術やタップテストに消極的になる患者の特徴はどのようなものか、シャント手術の実施率を向上させる工夫などについて次年度に全国調査を行った。この調査によって重要な知見が得られた。そしてこれらの知見の中から特に診療連携に役立つ知見を第5章にまとめた。この第5章はパブリックコメントに加えて、日本脳神経外科学会の学術担当委員の校閲も受けた。

タップテスト解説ビデオは、タップテストの実施方法と陽性/陰性の判定方法や基準、実施前の注意事項のみならず、iNPH の診断基準や DESH についても 11 分程度にまとめられているため、このビデオを参考にすることでタップテストを実施する施設が増加すると思われる。

E. 結論

当初の計画通り「手引き書」と「タップテスト解説ビデオ」を完成させ、日本正常圧水頭

症学会のホームページで公開した。また手引き書は冊子体として全国の認知症疾患医療センター、大学病院脳神経内科・精神科・老年病科・脳神経外科等に送付した。さらに日本認知症学会、日本老年精神医学会などの7学会の会員にも告知した。また本研究活動を、日本認知症学会学術集会のシンポジウムなどで発表するとともに、老年精神医学雑誌2025年7月号の特集に複数の論文として発表する。このように多くのチャンネルを使って広報しているため、今後のiNPH診療に参加する認知症診療医が増えると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究分担報告書に記載

2. 学会発表

研究分担報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

特発性正常圧水頭症 (iNPH) と
類似疾患との鑑別診断、および併存診断と
治療、診療連携構築のための実践的手引き書



厚生労働科学研究費補助金事業

「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ』作成研究」班編

索引

本手引き書作成にあたって	1
第1章 iNPH診断の流れ	2
第2章 iNPHを疑う患者へのCSF排除試験(タップテスト)実施手順	4
第3章 iNPHと類似疾患との鑑別/併存診断	7
第4章 脳脊髄液シャント手術関連知見と術後の診療における留意点	13
第5章 認知症診療医と脳神経外科医との円滑な診療連携構築に役立つ知見	17
おわりに	21
参考文献	22
謝辞	25

本手引き書で頻出する略語一覧

- A β : amyloid beta、アミロイド β
AD: Alzheimer's disease、アルツハイマー病
ADL: activities of daily living、日常生活動作
CSF: cerebrospinal fluid、脳脊髄液
CT: Computed Tomography、コンピュータ断層撮影
DaT: dopamine transporter
DESH: disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus、不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症
DLB: Dementia with Lewy bodies、レビー小体型認知症
ETV: endoscopic third ventriculostomy、神経内視鏡下第三脳室開窓術
FAB: Frontal Assessment Battery
iNPH: idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus、特発性正常圧水頭症
iNPHGS: iNPH Grading Scale
LBD: Lewy body disease、レビー小体病
LPシャント手術: lumbo-peritoneal(腰部くも膜下腔-腹腔)シャント手術
MIBG: metaiodobenzylguanidine
MMSE: Mini-Mental State Examination
MRI: Magnetic Resonance Imaging、磁気共鳴画像法
mRS: modified Rankin Scale
OD: overdrainage、過剰流出
PD: Parkinson's disease、パーキンソン病
PDD: Parkinson's disease with dementia、認知症を伴うパーキンソン病
PET: Positron Emission Tomography
p-tau: phosphorylated tau、リン酸化タウ蛋白
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography、単一光子放射型コンピュータ断層撮影
TUG: Timed Up & Go Test
VaD: Vascular dementia、血管性認知症
VAシャント手術: ventriculo-atrial(脳室-心房)シャント手術
VPシャント手術: ventriculo-peritoneal(脳室-腹腔)シャント手術

本手引き書作成にあたって

特発性正常圧水頭症(idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH)は、先行疾患無く、脳室拡大が生じ、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)圧は正常で、認知障害、歩行障害、排尿障害の3徴が緩徐に進行する病態です。iNPHは適切にシャント手術を行うと80%の患者でADLが改善し、46%の患者で他覚的な認知障害が消失すると報告されています。さらにiNPHは高齢者の1.6%に存在する高頻度な病態であることもわかってきました。歩行障害が顕著であるが、認知障害や生活障害が軽度のiNPH患者は直接、脳神経外科施設に紹介され治療を受けていると思います。一方、認知障害や生活障害が目立つ患者は認知症診療施設に紹介されることが多いと思います。実際、我々が2019年に行った調査では、認知症診療の中核的施設である認知症疾患医療センターの97%にiNPH患者が受診していることがわかりました。また脳神経外科施設に紹介したiNPH患者に対してシャント手術の適応が無いと回答された経験がある認知症疾患医療センターが31%あることも明らかになり、両者の連携には改善の余地があると思いました。

iNPH診療に関しては、日本正常圧水頭症学会が中心となり100ページ以上に渡るiNPH診療ガイドライン初版～第3版を作成してきました。しかし前記した調査で、認知症疾患医療センターの37.3%の施設でしか最新のiNPH診療ガイドラインが使用されておらず、38%でしか「不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」が知られておらず、15.8%でしかCSF排除試験(タップテスト)が行われていないことがわかりました。認知障害が顕著なiNPH患者に対しては、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)やレビー小体病(Lewy body disease: LBD)などiNPHと類似の症状を呈する疾患との鑑別診断を、タップテストと並行して実施することが望ましいと思います。また近年、ADやLBDなどを併存したiNPH患者の存在が明らかになってきたため、併存診断も重要になりました。そして併存患者に対する診療手順の整理が求められるようになってきました。

そこで、この度、本研究班が中心となり、日本正常圧水頭症学会、日本脳神経外科学会の協力を得て、認知症診療医に知っておいていただきたいiNPH診療に関するミニマムエッセンスをまとめた本手引き書とタップテスト実施手順解説動画を作成しました。両資材が、皆様のiNPH診療に役立ち、治療可能なiNPH患者が、より多くの認知症診療施設で精査され、円滑に脳神経外科施設に紹介されることを期待しています。

なお、本指針作成に関する活動は、厚生労働科学研究費補助金事業「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ』作成研究(22GB1002)」の研究資金で行われました。研究代表者、および分担研究者に原稿作成や会議参加に対する報酬は支払っていません。本研究班のメンバーは以下の通りです。

研究代表者： 數井 裕光 (高知大学 医学部 神経精神科学講座 教授)

分担研究者： 伊関 千書 (東北大学大学院 高次脳機能障害学講座 講師)

中島 円 (順天堂大学 医学部 脳神経外科学講座 准教授)

鐘本 英輝 (大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター 准教授)

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 教授、東北大学名誉教授)

2025年1月19日

數井 裕光

第1章 iNPH診断の流れ

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版¹⁾では、iNPHを、その確からしさによってsuspected iNPH、possible iNPH、probable iNPH、definite iNPHの4段階に分類しています(図1)。Suspected iNPHは、画像診断医などが限られた情報のなかで診断する場合に使用する基準で、認知症診療医はpossible iNPH以降の診断を行います。発症年齢が60歳以上で、脳室拡大を呈し、さらにiNPHの3徴と呼ばれる歩行障害、認知障害、排尿障害の1つ以上の症状が認められればpossible iNPHと診断します。さらに頭部MRIやCTで後述するDESH所見を有し、かつ歩行障害を認め、さらにCSFの圧と性状が正常であればprobable iNPHと診断します。あるいは、このCSF検査と同時にCSF排除試験(CSFタップテスト、あるいはタップテストと呼ぶ)を行い、3徴のいずれかが改善すればprobable iNPHと診断します。Probable iNPHはシャント手術を実施すると、3徴の改善が見込める状態なので、脳神経外科施設に紹介します。そしてシャント手術後に客観的に3徴の改善が認められればdefinite iNPHと診断します。iNPHの診断には頭部CTやMRI検査が重要で、iNPHの典型画像所見であるDESH²⁾を知っておく必要があります(図2)。

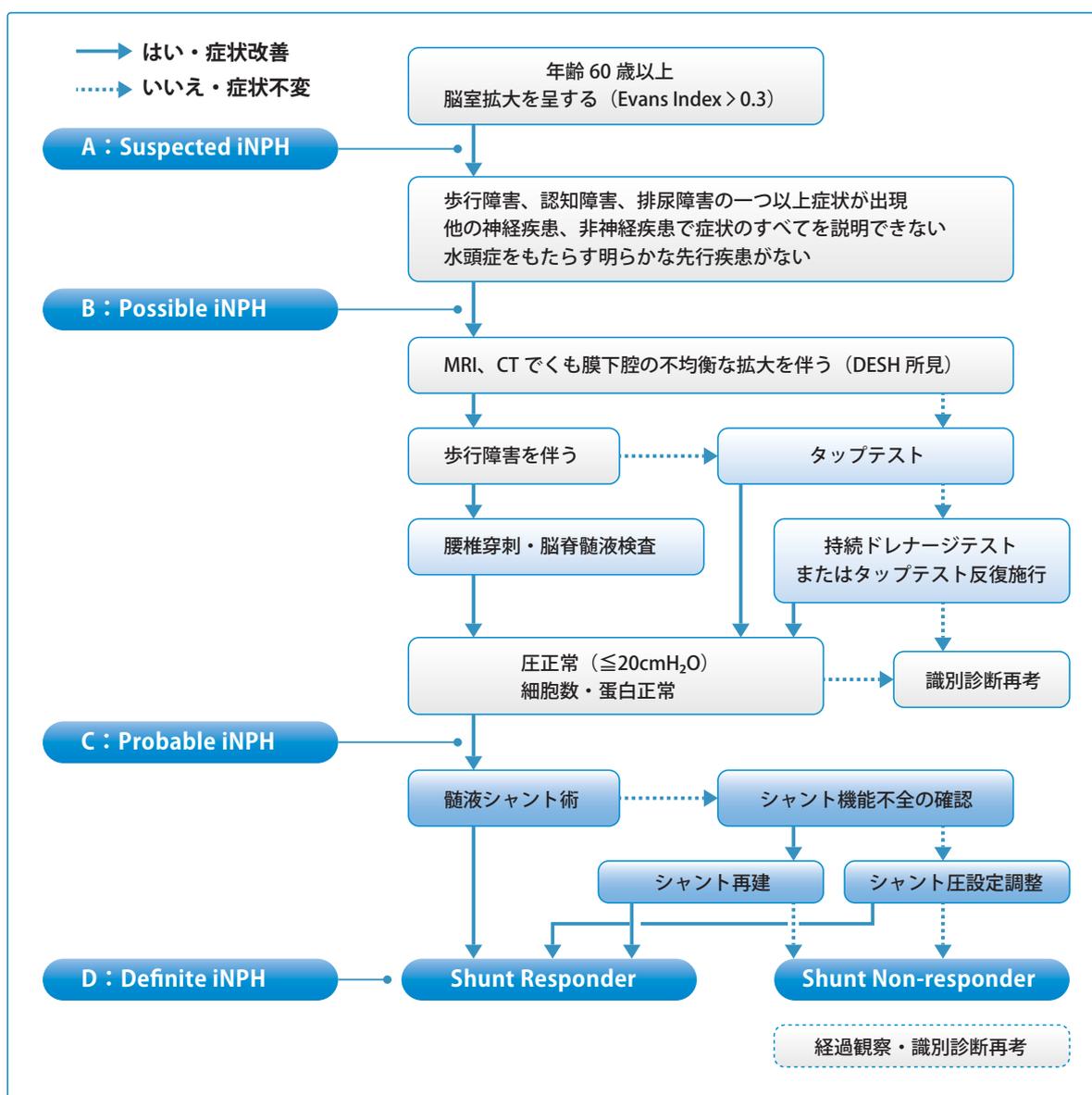


図1：iNPHの診断と治療に関するアルゴリズム（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班 日本正常圧水頭症学会 監修特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版、p.11、メディカルビュー社、2020より）

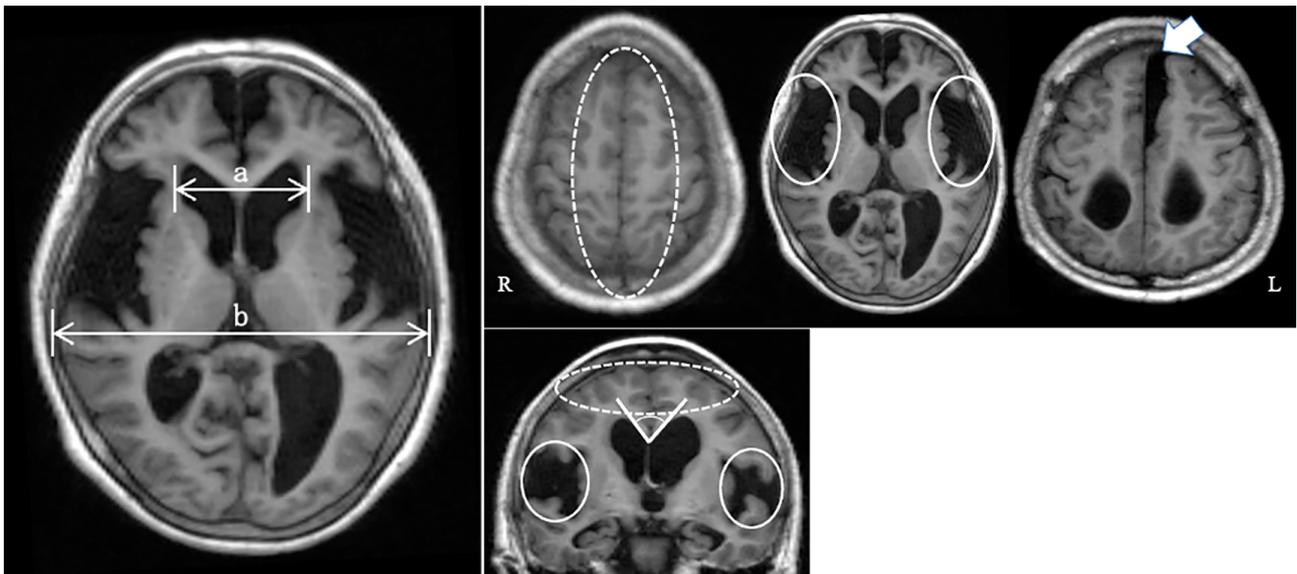


図2：iNPHの典型画像である「不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」

iNPHにおいては、慣習的に側脳室の拡大の指標としてEvans Indexが用いられます。これは、両側側脳室前角間最大幅(a) / 同一断面における頭蓋内腔横径(b)で、Evans Indexが0.3を越えると脳室の拡大があると判定します。DESHとは、側脳室を含む脳室系の拡大に加えて、シルビウス裂の拡大(実線の楕円)とともに、正中部や高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化(破線の楕円)を認める所見です。この所見は、冠状断像で発見しやすく、このような変化に付随して生じる脳梁角の鋭角化(実線直線で作られる角度で90度以下が鋭角化の基準)も観察されます。不自然な局所的なCSF貯留像を認めることもあります(太矢印)。

■ iNPHを疑うためのコツ

3徴の特徴を知ることが重要です(表1)。歩行障害は、一步の幅が狭くなり、足の挙上低下(すり足)、開脚歩行になります。また外股になり、すくみ足も出現します。方向転換時に特に不安定になり、歩行中に歩幅が変動しやすいという特徴も有ります。歩行のスピードが遅くなり、転倒もしやすくなります。認知障害は、精神運動速度が低下し、注意障害と無為・無関心(アパシー)が目立ちます。これらは前頭葉機能障害によると考えられています。記憶障害は比較的軽度で日常の出来事を覚えていることがあります。また自らは思い出せなくても、出来事があったか否かを問う形式で質問されると正しく回答(再認)できることが多いです。排尿障害は、過活動膀胱が特徴で、一般的には、頻尿から始まり切迫性尿失禁となることが多いです。これらの特徴の症状の1つ以上を有し、かつ頭部MRIかCTでDESHが認められれば本疾患を疑います。

表1：iNPHの3徴の特徴

歩行障害	認知障害	排尿障害
歩幅の減少 足の挙上の低下(すり足) 開脚歩行 外股 すくみ足 方向転換時に不安定 歩幅が変動しやすい	精神運動速度の低下 注意障害 無為・無関心(アパシー) 前頭葉機能障害 比較的軽度の記憶障害(再認はできる)	過活動膀胱に伴う 頻尿・尿失禁

2019年に全国の認知症疾患医療センターを対象に行った調査研究³⁾で、15.8%の認知症疾患医療センターでしかタップテストが行われていないことがわかりました。一方、腰椎穿刺ができる医師が不在の認知症疾患医療センターは25.4%のみでした。そこでタップテストの方法さえわかれば、タップテストを実施する施設が増加すると考えられました。可能な施設では、認知症の鑑別診断および併存診断の一環として、タップテストの実施を検討していただきたいと思います。タップテストが直ちには困難な施設においては各施設、各地域の状況に応じた対応を検討していただきたいと思います。

1. タップテストとは？

タップテストとは、iNPHが疑われる患者に対して腰椎穿刺を行い、CSFを一時的に排除することで3徴のいずれかが改善するか否かを確認する検査です。iNPHの診断、およびシャント手術の適応を判断するために行います¹⁾。基本的な手順を以下にまとめます。

■ タップテストの手順

- ① Possible iNPHの基準を満たすことを確認する
- ② CSF排除前に歩行障害、認知障害、排尿障害の3徴を評価する
- ③ 腰椎穿刺を行いCSFを排除する(タップ)
- ④ CSF排除後に3徴を再評価する
- ⑤ CSF排除前後で3徴が改善したか否かを判定する → 診断、シャント手術適応判断

2. タップテストでの腰椎穿刺時の注意点は？

タップテストでは腰椎穿刺を行ってCSFを一定量排除します。この際、通常のCSF検査より、多くの量のCSFを排除します。そのため、以下のような事前のチェックポイントがあります。また一般的な腰椎穿刺時とは異なるポイントもあります。

■ タップテストにおける事前のチェックポイント

- ① CSFの通過障害がないことを確認(脊髄MRI/CTなどの実施)
- ② 一般的な腰椎穿刺での以下のような注意事項を確認
 - (ア) 出血リスクの評価
 - (イ) 脳ヘルニア徴候があれば実施しない
 - (ウ) 穿刺部位に感染があれば実施しない

■ タップテストでのCSF排除時の、一般的な腰椎穿刺時とは異なるポイント

- ① スパイナル針は19Gより太い針を使用
- ② Queckenstedt試験を実施し、CSF腔に閉塞がないことを確認
- ③ CSF排除量は30-50mL、または頭蓋内圧が0cmH₂Oになる(排液されなくなる)まで

■ 一般的な腰椎穿刺時にも行うが、iNPH診断のために特に必要なこと

- ① 初圧(正常圧:20cmH₂O以下であること)の確認
- ② CSFの性状(タンパク濃度や細胞数など)が正常であることの確認

タップテストでは、腰椎穿刺時の30-50mLのCSF排除だけでなく、穿刺の際に硬膜が破れた部位からしばらくCSFの漏出が持続することが、iNPHの症状改善につながると考えられています。そのため、一般的な腰椎穿刺で推奨されている22Gより細い針ではなく、19Gより太い針を用います(図3)。太い穿刺針を用いることで、CSF漏出の持続効果が高められ、適切なシャント手術の効果予測ができると考えられています。



図3：スパイナル針の太さの違い

3. タップ前後で3徴をどのように評価する？ 改善をどう判定する？

タップ前後での3徴と全般性重症度の評価と、その改善の判定には、一定の評価尺度を用います。評価尺度及び改善判定の基準として、以下のようなものが推奨されています。(表2)

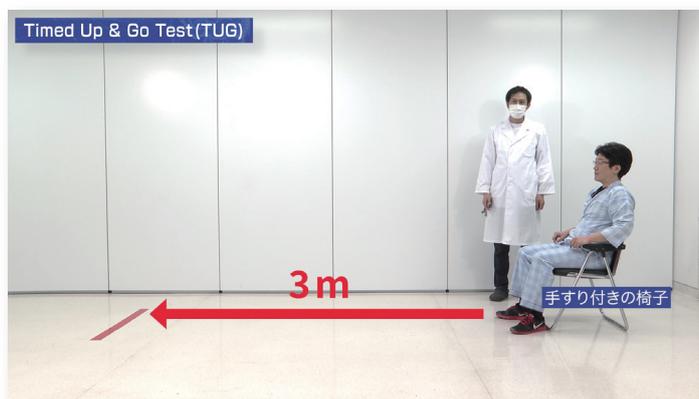
表2：3徴の代表的な評価法と改善判定基準

	評 価	改善判定基準
歩行障害	① Timed Up & Go Test (TUG) †	→ 所要時間が10%以上短縮
	② 10m歩行検査	→ 所要時間が10%以上短縮
認知障害	① Mini-Mental State Examination (MMSE)	→ 3点以上改善
	② Frontal Assessment Battery (FAB)	→ 2点以上改善
iNPHの3徴の重症度	① iNPH Grading Scale (iNPHGS) ‡	→ いずれかの症状領域で1以上改善
全般性重症度	① modified Rankin Scale (mRS)	→ 1以上改善

これらの基準に従い、3徴のいずれか、および全般性重症度の改善を認めた場合、タップテスト陽性と判断し、シャント手術による症状の改善が期待できる probable iNPH であると診断します。ただし、タップテストを実施した際の状況によっては、偽陽性や偽陰性が生じる可能性があります。特に陰性適中率はやや低く、タップテストで陰性であってもシャント手術後に症状が改善する可能性があります⁴⁾。シャント手術の実施の判断については、身体合併症などのタップテストの結果以外の手術の適否決定に重要な情報を加味する必要があるため、総合的な判断が必要です。

† Timed Up & Go Test (TUG)⁵⁾

手すり付きの椅子と、椅子から3m離れた場所に印となるラインを準備し、患者に椅子に深く腰をかけた状態から開始します(図4)。検査者の合図とともに患者は立ち上がり、普段の速度で歩行し、3m先のラインで折り返し、再び元の椅子に着席してもらいます。検査者の合図から患者が完全に着席するまでに要する時間が、TUGのスコアになります。実際に測定する際は、上記の手順を口頭で説明し、一度患者に練習をしてもらってから、所要時間を計測する本番を行います。スマートフォンアプリ・iTUG⁶⁾を活用した評価も可能で、歩行障害が軽度の患者でも変化が得られることがあります。



‡ iNPH Grading Scale (iNPHGS)⁷⁾

図4：Timed Up & Go Test (TUG)の様子

iNPHの3徴を、個別に正常の0点から重度の4点まで、5段階で定性的に評価する尺度(図5)です。診察時の様子、TUG、MMSEなどの検査結果を踏まえて、重症度を判定します。

> iNPH Grading Scale (iNPHGS)

重要度	歩行障害	認知障害	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき、歩行障害の自覚のみ	注意・記憶障害の自覚のみ	頻尿、または尿意切迫
2	歩行障害を認めるが補助器具(杖、手すり、歩行器)なしで自立歩行可能	注意・記憶障害を認めるが、時間・場所の見当識は良好	時折の失禁(1~3回/週以上)
3	補助器具や介助がなければ歩行不能	時間・場所の見当識障害を認める	頻回の尿失禁(1回/日以上)
4	歩行不能	状況に対する見当識はまったくないまたは意識のある会話が成立しない	膀胱機能のコントロールがほとんど、またはまったく不可能

Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, et al: Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord 25: 37-45, 2008. Copyright © 2017 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版より引用

図5：iNPH Grading Scale (iNPHGS)

4. タップテストでまだよくわかっていないこと

上記したようにタップテストでは、19Gより太いスパイナル針を用いて、30-50mLのCSFを排除することが推奨されています。CSF排除量については40mL以上排除した方がその後の歩行障害がより改善すると報告されています⁸⁾が、シャント手術後の転機を予測するために最も有用なスパイナル針の太さ、CSF排除量についてのエビデンスは十分ではありません。また「タップ前後のどのタイミングで、何度評価を実施

すべきか」についても、iNPH診療ガイドラインでは「1週間後までに複数回評価」という記載にとどまっています。そこで本研究班の研究事業として、2024年2月にiNPH診療のエキスパートである日本正常圧水頭症学会の会員を対象に、各施設で実際に行われているタップテストの手順について、その施設の代表者1名に回答を求めるアンケート調査を行いました。有効回答数110件でしたが、ほとんどの施設でタップ当日から1週間以内にタップ前後の評価を実施していました。歩行障害についてはタップ前に1回、タップ後に2回以上、認知障害についてはタップ前後ともに1回ずつ、評価を実施している施設が多くなっていました。明確なエビデンスがない状況ですが、エキスパートオピニオンとしてのこの調査結果、およびiNPHにおいてタップの効果は短期間で消失すると考えられることから、タップ後は1週間以内に評価するのが望ましいと考えられます。また同アンケート調査では、スコアの改善に加えて、患者本人や家族、診療医自身の改善の印象も加味してタップの陽性 / 陰性の判定を行っている施設が多いことがわかりました。さらに、スコア上は改善を認めていなくても、歩行障害があり、DESH所見を有しているiNPH患者においてシャント手術の有効率が80%であったというエビデンス²⁾を元に、本人や家族にシャント手術を推奨しているという回答も見られました。iNPH診療のエキスパートが、タップテストにおける単なるスコアの改善だけでなく、日常生活における機能的な改善や当事者の満足度、DESHのエビデンスを加味した診療を行っていることが窺われました。

備考 図3,4,5は本資料と同時に作成しWeb上で公開している「特発性正常圧水頭症 (iNPH) へのタップテスト実施手順」動画のキャプチャー画像です。

第3章 iNPHと類似疾患との鑑別／併存診断

1. iNPHと他疾患の鑑別/併存診断における基本事項

- (1) 鑑別疾患についてはiNPH診療ガイドライン第3版に記載があります¹⁾。本手引き書では、iNPHと主要な他疾患との鑑別/併存診断のためのフローチャートを提案します。
- (2) iNPHに対する他疾患の診断では、除外診断よりも、「併存」の可能性を常に残すべきであると考えます。現時点で利用できる診断法・検査では、iNPHの併存を完全に除外はできないことに加え、iNPHの症状は治療可能であるため、治療の選択肢を広げ患者の利益につながる可能性があるからです。
- (3) 他疾患との鑑別/併存診断において、iNPHに特有の検査はタップテストしかありませんので、本手引き書では重視しました。ただし、タップテストは感度が高くないのが課題です。

2. iNPHと他疾患との鑑別/併存診断

(1) アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)とiNPHを鑑別するには？

ADは、認知症人口の約半分以上を占める最も高頻度の認知症疾患で⁹⁾、我が国では2023年以降に抗A β 抗体薬が承認されました。ADとiNPHとの鑑別/併存診断においても、抗A β 抗体薬の「最適使用推進ガイドライン」^{10), 11)}を考慮する必要があります。

① 画像検査

iNPHの併存が疑われる患者でも、画像所見のみが重視されADと診断されがちなため、以下の点に注意が必要です。

- **脳MRI**

側頭葉内側部の萎縮と側脳室下角の拡大の所見は、AD単独のみならず、iNPH単独、AD/iNPH併存患者にも認められます。

- **脳血流シンチグラフィ**

ADに特徴的とされる帯状回後部の脳血流低下ですが、iNPHでは側脳室の拡大や脳の変形が顕著であるため、統計画像解析過程の解剖学的標準化が正しくできず、拡大した脳室が帯状回後部の血流低下のように見えてしまうことがあります。ADとiNPHの鑑別/併存診断の際には、この所見の解釈に注意が必要です。

- **脳アミロイドPET¹²⁾**

脳の変形により、アミロイドの集積のパターンは影響を受けますので¹³⁾、変形の大きいiNPHの脳では特に注意が必要です。一般的に、アミロイドPETは、認知症が軽度で抗Aβ抗体薬による治療を考慮する場合に算定することができますが、iNPHを含め他の疾患との鑑別目的では診療報酬の算定ができません。iNPHが存在する場合は、後述するCSFバイオマーカーは低値となる可能性があるため、アミロイドPETの方がAD病理の診断精度が高い可能性があります。

② CSFバイオマーカー検査¹⁴⁾

CSFバイオマーカー（Aβ、リン酸化タウ蛋白（p-tau））を測定する場合は、ポリプロピレン容器にCSFを採取し、遠心後に迅速凍結し、測定系（外注検査）へ送ってください。ポリエチレンやガラス容器には蛋白が吸着され、CSFでの測定値が低値になる可能性があるためです。CSF圧棒はポリエチレン/ガラス製ですので、圧棒に入っているCSFは提出検体に含めないでください。

- **リン酸化タウ蛋白（p-tau）**

iNPHとADの鑑別/併存診断が必要な場合、タップテストで排除するCSF検体を用いて、CSF中のp-tau値の測定ができます。カットオフ値以上（測定系により異なる）の場合、AD病理の存在が示唆されますが、iNPHの併存を否定することはできません。iNPHがある場合、腰椎穿刺で採取したCSF中のバイオマーカーの濃度が低値傾向を示すとの報告があります¹⁵⁾。実際、我が国で実施されたiNPHの臨床研究SINPHONI 3（UMIN000035377）では、AD病理の併存の判定をCSF中p-tau値が28.97pg/mL以上としています。確立された値ではありませんが、参考になると考えられます。

- **アミロイドβ（Aβ）**

一般的に、抗Aβ抗体薬の投与を検討しているAD合併疑い患者に対して、CSF中のAβ1-42/1-40比の保険算定が可能です。また、iNPHとADの鑑別/併存診断中の患者で、抗Aβ抗体薬の投与を検討している場合は、タップテストと同時にCSF中のAβ1-42/1-40比を測定できます。推奨されているカットオフ値未満¹⁶⁾の場合、AD病理の存在が示唆されますが、Aβ1-42はAD<iNPH<健常者の順に低い、すなわちiNPHは低い傾向があり¹⁷⁾、留意が必要です。ただし、iNPHにおいて、Aβ1-42に関連したカットオフ値は明らかではありません。

③ iNPHとADの鑑別/併存診断のためのフローチャート（図6）

タップテストは、症候の変化を見ることが目的で、アミロイドPETやCSFバイオマーカー検査はAD病理を確認する目的ですので、結果の意義が異なり、その原則を挙げます。

タップテスト	陽 性	iNPH が強く疑われます
	陰 性	iNPH は否定できません
ADバイオマーカー	陽 性	AD 病理はあるが、症候が AD に起因するとは限りません
	陰 性	AD は否定できます

(2) レビー小体病(Lewy body disease: LBD) とiNPHを鑑別/併存診断するには？

レビー小体病(LBD)は、Parkinson's disease/Parkinson's disease with dementia(PD/PDD)・Dementia with Lewy bodies (DLB)を包含する概念で、様々な程度の歩行障害、動作の緩慢、注意障害や精神運動速度の低下が目立つが、記憶障害はあっても軽度で再認が保たれるという点でiNPHと臨床症状が類似します。筋トーンの異常では、iNPHではパルトニア(gegenhalten、抵抗症)、LBDでは筋強剛を呈しうるため、注意深い診察が必要です。iNPHでは、振戦および上肢の運動症状は認めにくく鑑別に有用であるものの¹⁸⁾、iNPHとLBDの併存時は症状の分離が困難になります。

① イオフルパンSPECT(DaTスキャン)とMIBG心筋シンチグラフィ

イオフルパンSPECTでは、iNPHは高度ではないが健常者と比較すると線条体の集積が低下し¹⁹⁾、また、定量値(specific binding ratio: SBR)が側脳室拡大の影響を受けるため²⁰⁾、LBDとの鑑別診断能はやや低くなります。iNPHとLBDとの鑑別/併存診断の目的では、iNPHによる影響を受けないMIBG心筋シンチグラフィ²¹⁾が優先されると考えます。

② レボドパチャレンジテスト

iNPHとLBDとの鑑別/併存診断において、タップテストとレボドパチャレンジテストのどちらが優先されるかについてのエビデンスは不十分です。

レボドパチャレンジテストの施行法:最後のDopa内服から12時間空けて、抗PD薬の一日総内服量のレボドパ換算量(L-dopa equivalent dose :LED)をレボドパで内服する回数で割り、1回内服の1.5から2倍程度のレボドパ(ドパストン注[®])を静脈内投与(最大300mg)し、1時間程度の経過観察後、患者本人が最も効果があると自覚した段階でオンと判断しUPDRS運動スコアで評価する。オン時とオフ時の改善度が30%以上で有効性ありとされる。²²⁾

③ iNPHとレビー小体病の鑑別診断のためのフローチャート(図7)

● タップテスト陽性、レボドパチャレンジテスト陽性(図7-①)

シャント手術と薬物治療の両方が適応と考えますが、患者毎に治療の優先順位を検討します。PDによる症候が優勢の場合には、PDの治療を行います。症状の進行や治療反応を見て、シャント手術を追加することもあり得ます。iNPHによる症候が優勢の場合は、シャント手術を優先することが良い可能性がありますが、同様に、PDの治療を追加することもあり得ます。

● タップテスト陰性、レボドパチャレンジテスト陽性(図7-②)

PDの治療を行います。iNPHが潜在している場合、易転倒性・歩行障害が、後に顕在化することがあるため、その際はタップテストの再検を考慮します。

● タップテスト陽性、レボドパチャレンジテスト陰性(図7-③)

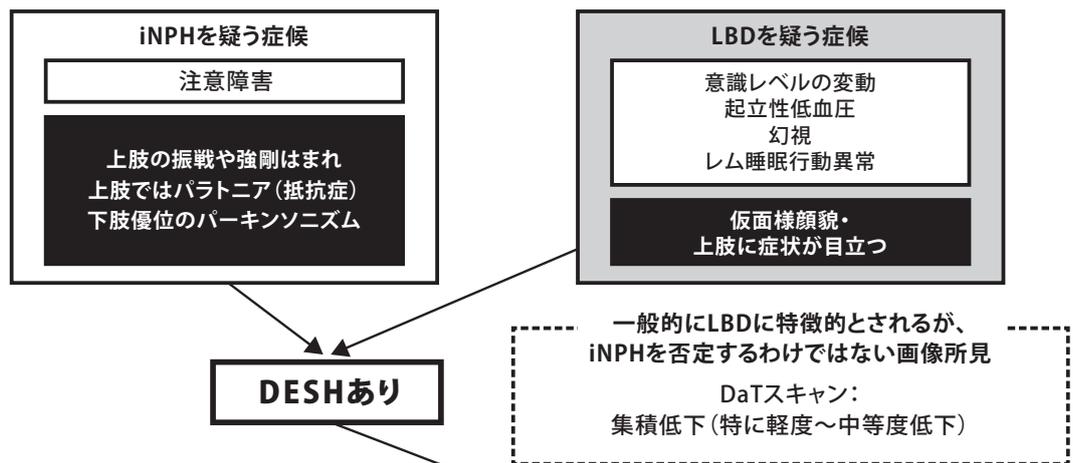
シャント手術の実施を検討します。

● タップテスト陰性、レボドパチャレンジテスト陰性(図7-④)

典型的なDESHを有し、歩行障害も目立つ患者に対しては、タップテストの再検または、iNPH診療ガイドライン第3版¹⁾に従ってシャント手術を行うことも可能です。

LBDとiNPHの診断・治療フローチャート

鑑別の際に注目すべき症候



		タップテスト	
		陽性 (Probable iNPH)	陰性
レボドパチャレンジテスト	陽性	① 優位な症状とシャント手術による効果を検討し優先順位を決定 ↓ シャント手術 薬物治療(レボドパなど) (PD診療ガイドライン参照)	② 薬物治療(レボドパなど) (PD診療ガイドライン参照) ↓ 経過観察 歩行障害・易転倒性が出現 ↓ タップテスト再検を考慮
	陰性	③ シャント手術	④ 典型的DESH → シャント手術 ↓ タップテスト再検 非典型的DESH → 他疾患を再度鑑別

図7: iNPHとLBDの鑑別/併存診断のためのフローチャート

(3) 血管性認知症 (Vascular dementia: VaD) とiNPHを鑑別/併存診断するには？

VaDのうち小血管病性認知症は、緩徐進行性の発症様式、認知障害と歩行障害の特徴、シルビウス裂の開大や脳梁角の鋭角化といったiNPHに特徴的とされる画像所見を呈し²³⁾、iNPHと鑑別/併存診断が難しい疾患です。一方、iNPHにおいても、深部白質病変や脳室周囲白質病変を呈し²⁴⁾、微小出血が43%の患者に認められたという報告があります²⁵⁾。また、iNPH患者では脳梗塞の既往が14%に認められ、合併症として高血圧が49%、糖尿病が21%との有病率が報告されています²⁶⁾。このように、VaDとiNPHは類似しており、鑑別/併存診断にはタッグテストが参考になります。深部白質病変や脳室周囲白質病変を呈しているiNPHであっても、シャント手術によって症状の改善がみられます²⁷⁾。

(4) iNPHと鑑別/併存診断が必要なその他の疾患は何か？

- ① パーキンソン症候群全般（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症）、神経核内封入体病は、歩行障害、認知障害、排尿障害を呈することが多く、症候や画像で明確に鑑別できない場合も多く、iNPHとの鑑別/併存診断は容易ではありません。脳神経内科専門医へのコンサルトを考慮してください。
- ② 成人になってから発症する、iNPH以外の、long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)やlate-onset idiopathic aqueductal stenosis (LIAS)等の水頭症を呈する疾患概念があります。これらの脳画像はiNPHの脳画像と類似しますが、治療法や治療反応性が異なります²⁸⁾。両者とも、診断には第三脳室と中脳水道にフォーカスした画像検査の追加が必要です。特にLIASはタッグテストが無効、もしくは症候が増悪する可能性があり注意が必要です。中脳水道狭窄が明確な患者には第三脳室底開窓術 (endoscopic third ventriculostomy (ETV)) などが施行されます。
- ③ 変形性脊椎症は、地域在住高齢者の有病率が19-44%と高齢者に多くみられる疾患です²⁹⁾。iNPH患者でも腰部脊柱管狭窄を32.6%に合併し、併存患者はシャント手術後の歩行の改善が乏しいと報告されています³⁰⁾。画像検査で変形性脊椎症の所見が認められても、間欠性跛行等の症状を呈していないこともあり、タッグテストによってiNPHとの鑑別/併存診断ができます。
- ④ 過活動膀胱は、原因疾患への配慮や診断が不足している病態です。iNPHによる過活動膀胱では、薬物が有効な場合があるもの³¹⁾、エビデンスの多い治療法はシャント手術です³²⁾。iNPHでは、過活動膀胱だけでなく、歩行障害や認知障害も伴っていることがほとんどで、これらの他の症候がある場合や、過活動膀胱が内科的に治療抵抗性である場合には、脳画像を撮影しiNPHのスクリーニングを検討すべきです。

1. 脳脊髄液シャント手術の選択と実施に必要な検査は？

iNPHと診断された患者に対する治療法は、現在のところシャント手術以外のエビデンスはなく、可及的速やかなシャント手術が勧められます。水頭症に対する様々なシャント手術は、術前に表3の評価・検査を実施し、図8に示されるように選択されます。

表3：シャント手術前のチェックリスト

<input checked="" type="checkbox"/>	評価・検査	確認項目
<input type="checkbox"/>	的確なiNPH診断がされているか	iNPH診療ガイドラインに沿った診断が行われているか
<input type="checkbox"/>	一般的な全身状態の評価が行われているか	悪性腫瘍、心疾患、肺疾患の有無の確認
<input type="checkbox"/>	腹部CTまたは腹部エコー所見	腹腔内の癒着や腫瘍病変の有無の確認 腹部カテーテル留置が可能か
<input type="checkbox"/>	全脊椎のMRIまたはCT検査	脊柱管全体に重度の狭窄が無い
<input type="checkbox"/>	タップテスト、Queckenstedt試験	腰椎穿刺が可能か、CSFブロックは無い

iNPHは交通性水頭症で、CSFの吸収能低下が主たる原因であることから、脳室-腹腔 (ventriculo -peritoneal: VP) シャント手術、腰部くも膜下腔-腹腔 (lumbo-peritoneal: LP) シャント手術が主に行われています。両者の成績に明確な差を示すエビデンスはなく、患者のコンディションにより選択されます。ただしタップテストで改善が得られた場合、LPシャント手術の方がタップテストの結果と相関性が高いことが報告されています³³⁾。

成人慢性水頭症に対する手術手技の選択肢

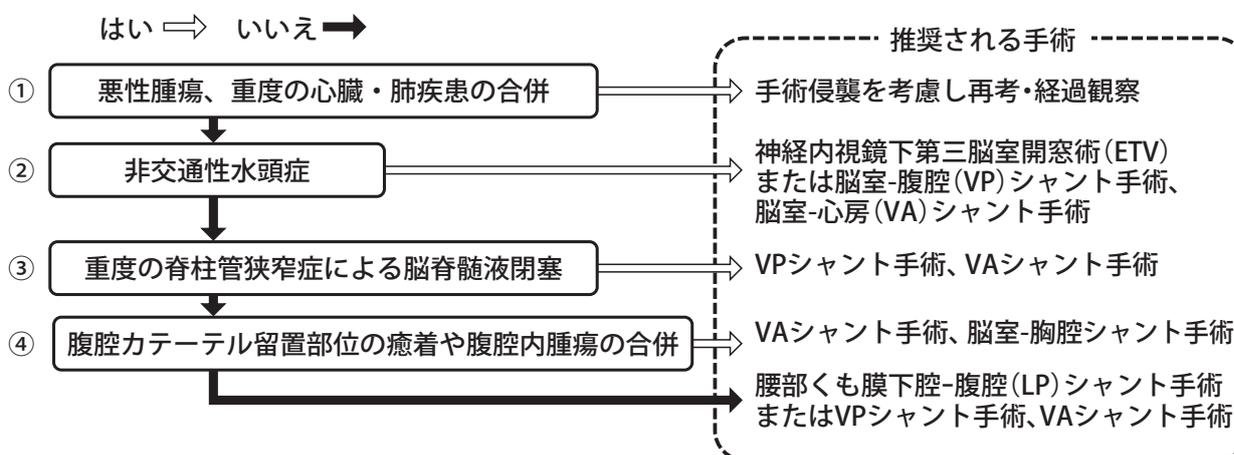


図8：シャント手術手技の選択方法

2. 併存疾患例を含むシャント手術の有効性は？

シャント手術の治療成績は、治療を受ける患者の日常生活の活動レベルの影響を受けます。本邦の多施設共同研究(SINPHONI)では、iNPH患者に対するシャント手術実施1年後の評価において、mRSで1段階以上の明らかなADLの改善が得られた患者の割合は、VPシャント手術で69% (95%信頼区間[CI]:59-78)、LPシャント手術で63% (95%[CI]:51-73)でした^{2), 34), 35)}。術前のmRSが高い(≒ADLが悪い)患者ほど、術後にmRSや症状の改善が得られにくいことがわかり、術前の重症度が治療リスクとして同定されました³⁶⁾。

スウェーデンの疫学研究からの報告では、シャント手術非介入のiNPH患者群の自然経過は、5年死亡率が87.5%で、死亡のハザード比(HR)は、3.8(95%[CI]:2.5-6.0)でした³⁷⁾。また、無症候性の水頭症性脳室拡大を有する患者では、認知症発症のリスクが高く、HRは2.8(95%[CI]:1.5-5.2)でした。以上の観点からも最大の治療効果を得るためには、できるだけ早期のシャント手術の実施が望ましいと思われ³⁸⁾。

神経変性疾患の併存では、ADが最も多く、一般のiNPH患者と比較して、言語性記憶の障害が特に強いことが知られています。術後1年の評価では歩行障害、尿失禁のほか、認知機能にも改善が得られたとの報告が多いですが、術後3年の長期成績では、徐々に認知機能が低下し、mRSも低下することが報告されており、併存疾患の進行が長期のADLを決定すると考えられます³⁹⁾。一方、PDを併存したiNPH患者に対するシャント手術の治療効果は、mRS、Hoehn & Yahrの重症度分類、生存率においても示されました。一方で、シャント手術を実施しなかった群では日常生活自立度、長期生存率が有意に低下しました。この結果から、PDと診断された患者に対しても、経時的な画像検査を実施し、iNPHが併存している可能性が認められればシャント手術を考慮する必要があると考えられます⁴⁰⁾。

3. シャント手術後の診療手順は？

(1) シャント手術直後～1か月

シャント手術後に症状の改善を得るためには、適切なCSF排出が必要です。逆にCSFが過剰に流出する(overdrainage: OD)と、起立性頭痛症状やめまい、慢性硬膜下血腫などの合併症が出現する可能性があります。現在、iNPHに対するシャント手術には、主として「圧可変式シャントバルブ」が使用されています。このバルブの場合、皮下にシャントバルブを設置した後でも、体外から磁力を利用した専用機器を用いて、非侵襲的に適正な圧に変更できます。シャントバルブの圧調整法としては、手術後の初期圧は高圧に設定し徐々に設定圧を下げる方法や患者の身長(静水圧と相関)と体重(腹腔内圧と相関)からrevised quick reference table⁴¹⁾を参考にして行う方法があります。ODによる症状発現を避けるには、圧可変式シャントバルブに加え、「抗サイフォンデバイス*」の併用が有用です。

● *抗サイフォンデバイス

座位、立位に伴う頭位挙上のために急激にシャント流量が増えることを予防するためのデバイスです。主に流量調整機構と重力シャントバルブに大別されます。流量調整機構は、シャント流量が急激に増えた際にボール&スプリング機構により細径な流路へCSFが流入することで抵抗値が高まり、CSF流量が減じます。また、急激な陰圧が遠位側に生じたとき、チャンバー内の可動膜が流路を閉塞する形式もあります。一方、重力シャントバルブは、留置されたシャントバルブ体軸の傾きによって、ハウジング内のボールに加わる重力成分が変化することを利用したバルブです。いずれの抗サイフォンデバイスもMRI検査で影響を受けることはありません。

● 圧可変式シャントバルブとMRI検査

圧可変式シャントバルブが体内に設置されてもMRI検査自体は可能です。ただしVPシャント手術を受けた患者の場合は、頭部MR画像にアーチファクトが生じて一部が欠けた画像になります。圧可変式シャントバルブには、MRI撮影時に磁場の影響を受けて設定圧が変更し易い「MRI非対応」と3テスラ以下のMRI撮影ではバルブ圧が変更しない「MRI対応」とがあります。「MRI非対応」のシャントバルブが留置されている場合は、撮影後に設定圧が変更していないことを確認する必要があります。この時にシャント手帳が役に立ちますので、検査時には持参するよう患者に依頼しておきます。シャント手帳とは、留置されたシャントバルブに応じて患者に渡される手帳で、現時点の設定圧を記録することになっています。シャントバルブの設定圧がMRI検査によって変更した場合は、適正圧に再設定する必要があります。この再設定には、シャントバルブの製造会社から提供される専用機器が必要です。従って、病院内にこの専用機器があることを確認した上で、MRI検査を実施する必要があります。専用機器による設定圧の変更は、外来にて数分で可能なため、必要なMRI検査は躊躇なく行えます。近年、使用頻度が増えてきたMRI対応のシャントバルブについては、検査後の設定圧の確認は必要ありません。また旧来から使用されている圧固定式シャントバルブもMRI撮影後に設定圧の確認は不要です。

(2) シャント手術後～1年

この期間の術後管理では、少なくとも2-3ヶ月毎の定期的な外来通院が推奨されます。そして3回の観察のほか、脳室、高位円蓋部の脳溝や脳梁角の変化をCTやMRIなどの画像検査で確認し、シャントバルブの設定圧を調整します。経過をフォローする医師は、留置されたシャントバルブの種類・特徴を正確に把握しておく必要があります。また3徴が悪化し、シャントシステムの閉塞や断裂、逸脱が疑われる場合には、CSFが排出されていることを確認するために、シャントバルブのパンピングや、時に27G針でバルブを直接穿刺して、シャントシステムの交通性を確認します。シャントシステムの異常が疑われた場合にはシャント造影を行い、閉塞部位を同定し、速やかにシャント再建を実施し、部品を交換します。

(3) シャント手術後～長期のフォローアップ

手術後1年以上経過した後でも、患者の活動性の変化や、身長・体重の変化などの影響から、適性なシャントバルブ圧設定は変化することがあります。シャントシステムの交通性が保たれていても、CSFが十分に排出されていない underdrainage (UD, 過少流出) を疑う場合は、症候に合わせシャントバルブ圧設定を変更させる心構えが大切です。手術直後は主にフォローする診療科は脳神経外科が中心となりますが、シャント手術後1年以上経過した患者は、手術直後と比較し閉塞発生率は高くないため、特にADやPD関連疾患の併存があるiNPH患者では、シャントバルブ圧管理のほか、抗認知症薬や抗パーキンソン病薬が必要とされる場合も多く、症候に合わせた総合的な治療管理を実施できる診療体制づくりが望ましいと考えます。iNPH患者では、歩行障害などの影響から遠方施設への通院が困難になる場合も少なくありません。そこで地元の病院、クリニックとの診療連携が長期経過をフォローする上で重要です。水頭症治療を理解した脳神経内科、精神科などの内科系医師が積極的に治療管理に携わる医療連携体制が、患者の利益につながると考えられます(表4)。

表4：シャント手術後の外来管理

術後経過時間 / (管理者)	シャントバルブ圧設定	出現しやすい合併症	対処方法
シャント手術直後～1ヵ月 (脳神経外科医)	初期圧は比較的高圧設定から始める <参照> 三宅式クイックリファレンステーブル	起立性頭痛症状やめまいなど、CSF 過剰流出 (OD) による症状 創部感染 (異物感染) シャント機能不全 (閉塞・断裂・逸脱)	基本的には早期から離床を進めるが、頭痛出現時は安静臥床 抗生剤投与、CSF 検体を確認し髄膜炎診断であればシャント抜去
↓	少なくとも2～3ヵ月毎の定期的な外来通院 iNPH の症候が改善する適正圧までシャントバルブ圧は徐々に下げる 慢性硬膜下血腫が出現した際には一時的に設定圧を最高圧まで高くする	慢性硬膜下水腫 (血腫) シャント機能不全 (閉塞・断裂・逸脱)	シャントバルブ圧変更時、次回外来受診時に、CT・MRI などの画像検査を実施する 脳梁角、高位円蓋部の脳溝の変化を確認する シャントバルブを直接穿刺し、シャント開通の確認する シャント造影 介護保険や生活環境の見直し
↓	症候を診ながら、患者の活動性の変化や、体型の変化などの影響から、設定圧を再変更する	シャント機能不全 (閉塞・断裂・逸脱) CSF の過少流出 (UD) による iNPH 症状の再発 アルツハイマー病や、パーキンソン病関連疾患など、併存疾患の影響による症状悪化	画像診断・シャントの交通性を確認 患者と家族に対する指導や声かけ 薬剤の調整 介護保険の見直し・デイサービス、訪問リハビリテーションの調整 介護施設入所の調整

OD：overdrainage (過剰流出)、UD：underdrainage (過少流出)

我々が2019年に全国の認知症疾患医療センターを対象に行ったiNPHに関する診療調査³⁾で、認知症疾患医療センターの37.3%の施設でしか最新のiNPH診療ガイドラインが使用されておらず、38%でしかDESHが知られておらず、15.8%でしかタップテストが行われていないことがわかりました。またiNPH患者を脳神経外科施設に紹介した際に、シャント手術の適応が無いと回答された経験がある認知症疾患医療センターが31%ありました。このような現状を鑑み、認知症診療医と脳神経外科医との診療連携を向上させる方法を検討するために、本研究班の事業として、日本脳神経外科学会の協力を得て、iNPH診療に関する実態調査を行いました。

調査の概要

対象 日本脳神経外科学会研修施設(1220施設)に依頼し、656施設より回答(回答率:53.8%)。

調査期間 2023年10月10日から同年12月11日

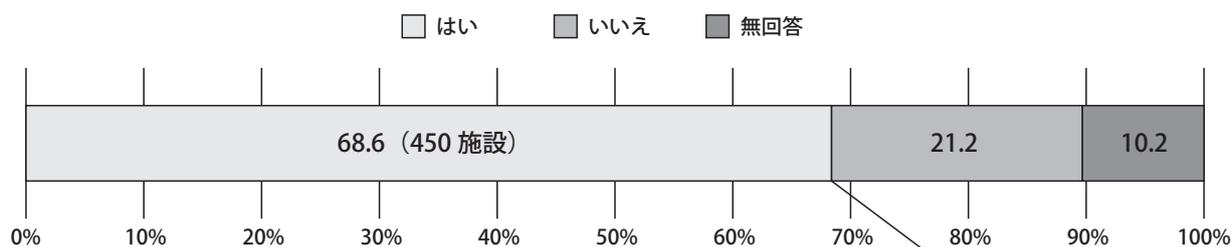
回答者の概要 脳神経外科医としての診療経験年数が20年以上の医師が73.8%を占めました。日本正常圧水頭症学会の会員は13.7%と少数でした。そのため調査結果は一般的な脳神経外科医の診療状況を反映していると考えられました。iNPH診療ガイドラインを使用している施設が92.2%、DESHを知っている施設が96.7%とともに高い割合でした。

この調査結果から考えられる認知症診療医と脳神経外科医との診療連携向上に役立つ知見を以下にまとめました。

1. 全ての脳神経外科施設でiNPH患者に対するシャント手術を高頻度に行っているわけではない。

2022年の1年間にiNPH患者に対してシャント手術を実施したか否か、実施した場合はその件数を質問し、集計したところ、全体の約2割の脳神経外科施設ではシャント手術を実施しておらず、約4割の施設では1年間に5例以下の実施でした。一方、1年間に21例以上のシャント手術を行っている施設(以下多シャント施設と表記します)が全体の約5%ありました。

「iNPH患者に対するシャント手術を1例以上行ったか?」に対する回答(656施設)



1例以上実施した施設に対して、「iNPH患者に対するシャント手術を何例行ったか?」に対する回答

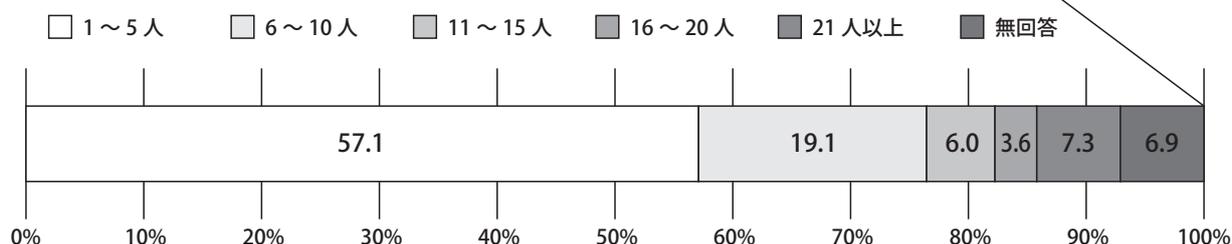


図9: 2022年の1年間のiNPH患者に対するシャント手術実施の状況

2. iNPH以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存診断のための診療を行っている脳神経外科施設は約3割である。

認知症専門医資格を有している脳神経外科医は5.6%と少数でした。また変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存診断のための診療をよく行っている脳神経外科施設は約3割でした。また鑑別診断に役立つ検査を実施している施設はさらに少数でした。この結果からはiNPHと他の認知症疾患との鑑別/併存診断は認知症診療医が行うことが望ましいと考えられました。

表5：以下の項目に関して、「よくある（よく行っている）」と回答した脳神経外科施設の割合

iNPH以外の変性/認知症疾患の鑑別/併存疾患診断に関して	全施設	多シャント施設 (33 施設)
iNPH以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存疾患診断のための診療	34.0%	42.4%
ドパミントランスポーターSPECT検査	14.8%	24.2%
MIBG心筋シンチグラフィ検査	5.6%	6.1%
CSF中のアルツハイマー病のバイオマーカー検査	14.8%	45.5%

3. 脳神経外科施設においては、紹介されたiNPH疑い患者の全てに対してタップテストを実施しているわけではない。

5割以上の脳神経外科施設で、紹介されたiNPH患者に対してタップテストを実施しないことがよくあると回答された項目は、「本人や家族がシャント手術を望んでいない」、「重大な身体疾患の併存がありシャント手術の実施が困難」でした。「3徴が重症すぎてタップテスト後の改善効果の判定が困難」、「DESHを認めないためシャント手術の適応がないと判断した」に対しては約2割の施設でタップテストをしないことがよくあるとの回答でした。多シャント施設では、タップテストをする患者の範囲が若干、広いという結果でした。この結果から、タップテストを含めた精査依頼のために脳神経外科施設にiNPH疑い患者を紹介する際に、認知症診療医は、本人と家族がシャント手術を望み、重大な身体疾患が無いことを確認しておく必要があると考えられます。

表6：紹介されてきたiNPH疑い患者が以下のような場合に、タップテストを実施しないことが「よくある」と回答した脳神経外科施設の割合

タップテストを実施しない患者の特徴	全施設	多シャント施設 (33 施設)
本人や家族がシャント手術を望んでいない	67.2%	63.6%
重大な身体疾患の併存がありシャント手術の実施が困難	50.8%	39.4%
3徴が重症すぎてタップテスト後の改善効果の判定が困難	18.5%	21.2%
DESH所見を認めないためシャント手術の適応がないと判断した	17.6%	6.1%
抗凝固薬または抗血小板薬の休薬が不可	14.0%	3.0%
腰椎穿刺が困難	12.6%	9.1%
3徴を認めるがiNPHとしては非典型的	4.8%	0%

4. 85歳未満であれば9割の施設で、85-89歳であれば約7割の施設で、iNPH患者に対するシャント手術の実施を検討する。

シャント手術の実施に年齢を考慮しない施設は450施設中35.3%でした。年齢を考慮する施設では、90歳以上で適応無しと考える施設が57.8%、85-89歳で適応無しと考える施設が34.7%でした。以上の結果から以下のように考えられました。

$$\text{患者さんの年齢が 85-89歳} : 35.3\% + (59.6\% \times 0.578) = 69.7\% \text{の施設で検討可。}$$

$$\text{患者さんの年齢が 85歳未満} : 35.3\% + (59.6\% \times (0.347 + 0.578)) = 90.4\% \text{の施設で検討可。}$$

5. 家族からのケアが不十分、あるいは施設入所中のiNPH患者は5割以上の脳神経外科施設でシャント手術の適応が乏しいと考えられている。

「家族からのケアが不十分、あるいは施設入所中」のiNPH患者に対しては、5割以上の脳神経外科施設がシャント手術の適応が「全くない」か「あまりない」と回答しました。この結果からは、シャント手術の実施を検討するのであれば、施設入所前にすべきと考えられます。同様にシャント手術の適応が「全くない」か「あまりない」と回答をした脳神経外科施設の割合は、「統合失調症が併存（統合失調症の人にはiNPHを併存する割合が一般人の3倍程度高くなるとの報告⁴²⁾があります）」、「ADが併存」、「DESHを認めない」iNPH患者では約4割でした。しかし「パーキンソン症候群の併存」は約2割と低い結果でした。多シャント施設では、シャント手術の適応があると考える患者の範囲が広いようです。「ADの併存」、「DESHを認めない」iNPH患者などのシャント手術については、多シャント施設に相談するのがよいかもしれません。

表7：以下のようなiNPH患者に対してシャント手術の適応が「全くない」または「あまりない」と考えている脳神経外科施設の割合

iNPH患者の状態	全施設	多シャント施設 (33 施設)
家族ケア不十分/施設入所者	56.0%	27.3%
統合失調症が併存	44.2%	45.4%
アルツハイマー病が併存	42.7%	6.1%
DESH所見を認めない	41.5%	6.1%
抗凝固薬または抗血小板薬の休薬が不可	34.0%	24.2%
大血管に重度の狭窄が有る	30.7%	18.2%
透析をしている	29.8%	15.1%
パーキンソン症候群が併存	19.5%	0%
出血性脳血管障害/微小出血が併存	13.3%	9.1%
整形外科疾患が併存	11.5%	3.0%

6. タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状があると約5割の施設でシャント手術の実施率が高くなる。

脳神経外科施設に紹介した際に、シャント手術を実施する可能性が高くなる状況を調査したところ、「タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状がある」が最も高く、約5割の脳神経外科施設で実施率が高くなると回答しました。この点からもタップテストを認知症診療医が実施することが望ましいと思います。「iNPH診療ガイドラインで診療を行っている医師からの紹介」、「鑑別／併存診断を行った後の紹介」も約3割の施設でシャント手術の実施率が高くなるとのことでした。そのため iNPH診療ガイドラインの使用も重要だと思いました。多シャント施設においては、この3項目全てにおいて、「よくある」と回答した施設がより多いという結果でした。なお、タップテストについては、シャント手術を実施する脳神経外科医自身が行うという方針の脳神経外科施設も多数あります。そのため連携する脳神経外科施設の方針を確認するなどして、地域毎の診療連携の方法を協議して構築してください。

表8：以下の項目によってシャント手術の実施率が向上することが「よくある」と回答した脳神経外科施設の割合

	全施設	多シャント施設 (33 施設)
タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状がある	50.7%	60.6%
iNPH診療ガイドラインで診療を行っている医師からの紹介	31.8%	60.6%
鑑別／併存診断を行った後の紹介	30%	48.5%
シャント手術後のフォローアップを内科系医師がする	15.3%	24.2%

おわりに

本指針では、認知症診療医に知っておいていただきたいiNPH診療に関する最新のエッセンスをまとめました。同時に作成した、iNPH患者に対するタップテスト実施手順の解説動画とともに本指針を活用していただき、一人でも多くの認知症診療医にiNPH診療に参加していただきたいと思っています。そして脳神経外科施設と認知症診療医との診療連携が円滑になり、日本中どこに住んでいても、適時適切にiNPH患者がシャント手術を受けられるようになることを願っています。

なおiNPH患者に対するタップテスト実施手順の解説動画は以下のウェブサイトで閲覧できます。

■ URL <https://square.umin.ac.jp/jnph/guideline/>

■ QRコード



※QRコードは株式会社デンソーウェーブの登録商標です

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金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」班 日本正常圧水頭症学会 監修 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版, メディカルビュー社, 2020 webview.isho.jpまたはm2plus.comで電子書籍として購入可能
- 2) Hashimoto M et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010 Oct 31;7:18. doi: 10.1186/1743-8454-7-18. PMID: 21040519.
- 3) Kazui H et al. Evaluation of patients with cognitive impairment due to suspected idiopathic normal-pressure hydrocephalus at medical centers for dementia: A nationwide hospital-based survey in Japan. *Front Neurol.* 2022 May 27;13:810116. doi: 10.3389/fneur.2022.810116. eCollection 2022. PMID: 35693019.
- 4) Mihalj M, et al. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:78-84. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.028. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26944123.
- 5) Podsiadlo D, et al. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x. PMID: 1991946.
- 6) Yamada S et al. Quantitative evaluation of gait disturbance on an instrumented timed up-and-go test. *Aging Dis.* 2019 Feb 1;10(1):23-36. doi: 10.14336/AD.2018.0426. eCollection 2019 Feb. PMID: 30705765.
- 7) Kubo Y et al. Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(1):37-45. doi: 10.1159/000111149. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18025828.
- 8) Liouta E, et al. Lumbar puncture tap test in iNPH: Does extracting different volumes of CSF change the clinical response? *Clin Neurol Neurosurg.* 2024 Nov; 246:108565. doi: 10.1016 / j.clineuro. 2024.108565. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39321576.
- 9) 朝田ら「都市部における認知症有病率と認知症生活機能障害への対応」(H25.5報告より<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/21048>)
- 10) 厚生労働省ホームページ レカネマブ(遺伝子組換え)製剤の最適使用推進ガイドライン <https://www.mhlw.go.jp/content/001180610.pdf>
- 11) 厚生労働省ホームページ ドナネマブ(遺伝子組換え)最適使用推進ガイドライン <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001330899.pdf>
- 12) Rullmann M et al. Partial-volume effect correction improves quantitative analysis of 18F-florbetaben β -amyloid PET scans. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):198-203. doi: 10.2967/jnumed.115.161893. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541776.
- 13) 認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針 (https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf)

- 14) Vanninen A et al. Elevated CSF LRG and decreased alzheimer's disease biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Med*. 2021 Mar 6;10(5):1105. doi: 10.3390/jcm10051105. PMID: 33800840.
- 15) SRLホームページtest-guide.srl.info/hachioji/test/detail/045360629
- 16) Akiba C, et al. 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 Alzheimers Dis*. 2018;63(3):989-1002. PMID: 29710721.
- 17) アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン(第3版jsnm.org/archives/655/)
- 18) Sakurai A et al. Comorbid alpha synucleinopathies in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):2022-2029. doi: 10.1007/s00415-021-10778-1. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468800.
- 19) Ohba M et al. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on ^{123}I -FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging*. 2023 Jun 13;23(1):81. doi: 10.1186/s12880-023-01038-x. PMID: 37312030.
- 20) パーキンソン病診療ガイドライン2018 p.140-142. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html
- 21) Larsson A et al. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 1991 Dec;84(6):475-82. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04998.x. PMID: 1792852.
- 22) 日本神経治療学会治療指針作成委員会.神経治療学・標準的神経治療Parkinson病のdevice aided therapy. 神経治療 Vol. 35 No. 5(2018)p.654 <https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/parkinson.pdf>
- 23) Fällmar D et al. Imaging features associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus have high specificity even when comparing with vascular dementia and atypical parkinsonism. *Fluids Barriers CNS*. 2021 Jul 29;18(1):35. doi: 10.1186/s12987-021-00270-3. PMID: 34325703.
- 24) Tullberg M, et al. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jun;105(6):417-26. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.01189.x. PMID: 12027829.
- 25) Johansson E et al. Cerebral microbleeds in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2016 Feb 10;13:4. doi: 10.1186/s12987-016-0028-z. PMID: 26860218.
- 26) Andrén K et al. Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study. *J Neurol*. 2018 Jan;265(1):178-186. doi: 10.1007/s00415-017-8680-z. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29188384.
- 27) Yang L et al. White matter hyperintensity mediating gait disorders in iNPH patients via neurofilament light chain. *Front Aging Neurosci*. 2023 Mar 16;15:1117675. doi: 10.3389/fnagi.2023.1117675. eCollection 2023. PMID: 37032824.
- 28) Palandri G et al. Open-aqueduct LOVA, LIAS, iNPH: a comparative clinical-radiological study exploring the "grey zone" between different forms of chronic adulthood hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Jul;164(7):1777-1788. doi:10.1007/s00701-022-05215-9. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35477816.

- 29) Kalichman L et al. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. *Spine J.* 2009 Jul;9(7):545-50. doi: 10.1016/j.spinee.2009.03.005. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19398386.
- 30) Tominaga H et al. High prevalence of lumbar spinal stenosis in cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus affects improvements in gait disturbance after shunt operation. *World Neurosurg X.* 2023 Jun 21;20:100236. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100236. eCollection 2023 Oct. PMID: 37435396.
- 31) Chung J H et al. Efficacy and safety of solifenacin to treat overactive bladder symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: an open-label, multicenter, prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2012 Sep;31(7):1175-80. doi: 10.1002/nau.22234. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22674356.
- 32) Luciano M et al. Placebo-Controlled effectiveness of idiopathic normal pressure hydrocephalus shunting: A randomized pilot trial. *Neurosurgery.* 2023 Mar 1;92(3):481-489. doi: 10.1227/neu.0000000000002225. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36700738.
- 33) Nakajima M et al. Tap test can predict cognitive improvement in patients with iNPH-results from the multicenter prospective studies SINPHONI-1 and -2. *Front Neurol.* 2021 Nov 2;12:769216. doi: 10.3389/fneur.2021.769216. eCollection 2021. PMID: 34795635.
- 34) Miyajima M et al. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg.* 2016 Dec;125(6):1483-1492. doi: 10.3171/2015.10.JNS151894. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26871203.
- 35) Kazui H et al. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015 Jun;14(6):585-94. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00046-0. Epub 2015 Apr 28.
- 36) Yamada S et al. Disability risk or unimproved symptoms following shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: post hoc analysis of SINPHONI-2. *J Neurosurg.* 2017 Jun;126(6):2002-2009. doi: 10.3171/2016.5.JNS16377. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27419822.
- 37) Jaraj D et al. Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):850-857. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.013. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238737.
- 38) Andrén K et al. Early shunt surgery improves survival in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2021 Apr;28(4):1153-1159. doi: 10.1111/ene.14671. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33316127.
- 39) Nakajima M et al. Preoperative phosphorylated tau concentration in the cerebrospinal fluid can predict cognitive function three years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(1):319-331. doi: 10.3233/JAD-180557. PMID: 30248058.
- 40) Sakurai A et al. Effect of comorbid Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia on the course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2022 Mar 11;137(5):1302-1309. doi: 10.3171/2022.1.JNS212282. Print 2022 Nov 1. PMID: 35276660.
- 41) Miyake H. Shunt Devices for the Treatment of Adult Hydrocephalus: Recent Progress and Characteristics. *Neurol Med Chir (Tokyo)* . 2016 May 15;56(5):274-83. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0282. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27041631.
- 42) Vanhala V et al. Prevalence of Schizophrenia in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2019 Apr 1;84(4):883-889. doi: 10.1093/neuros/nyy147. PMID: 29741669.

謝 辞

本研究において実施した全国アンケート調査にご協力いただいた日本脳神経外科学会研修施設の皆様、日本正常圧水頭症学会の皆様、日本正常圧水頭症学会の皆様、日本正常圧水頭症学会の皆様、日本正常圧水頭症学会の皆様に深謝申し上げます。また本指針のパブリックコメント募集に対して、貴重なコメントをいただいた皆様に深謝申し上げます。

研究協力者：河合 亮 先生（高知大学医学部神経精神科学講座）

上羽 哲也 先生（高知大学医学部脳神経外科学講座）

南 まりな 先生（高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター）

中村 夏子 先生（ ）

吉山 顕次 先生（大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座）

末廣 聖 先生（ ）

片上 茂樹 先生（ ）

川口 恭子 先生（ ）

貴島 晴彦 先生（大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座）

小泉 冬木 先生（大阪急性期総合医療センター精神科）

山田 茂樹 先生（名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学講座）

伊達 勲 先生（岡山ろうさい病院、日本正常圧水頭症学会前理事長）

厚生労働科学研究費補助金事業

「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的ガイドブックと検査解説ビデオ』作成研究」班編

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

特発性正常圧水頭症(iNPH)診療における問題点整理と診療連携法の確立研究

研究分担者 数井裕光

高知大学医学部神経精神科学講座 教授

研究要旨

研究目的：2023 年度に実施した「我が国の脳神経外科施設における特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)診療に関する実態調査」の結果を解析した。そして認知症診療施設と脳神経外科施設との診療連携向上に資する知見を明らかにした。そして「特発性正常圧水頭症と類似疾患との鑑別診断と治療、診療連携構築のための実践的ガイドブック」の一つの章としてまとめた。その後、完成した本ガイドブックを全国公開した。

研究方法・結果：上記の調査の結果の中から認知症診療施設と脳神経外科施設との診療連携向上に役立つ知見を抽出した。その結果、以下の 6 項目となった。①全ての脳神経外科施設で iNPH 患者に対するシャント手術を高頻度に行っているわけではない。② iNPH 以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存診断のための診療を行っている脳神経外科施設は約 3 割である。③脳神経外科施設においては、紹介された iNPH 疑い患者の全例に対してタップテストを実施しているわけではない。④85 歳未満であれば 9 割の施設で、85-89 歳であれば約 7 割の施設で、iNPH 患者に対するシャント手術の実施を検討する。⑤家族からのケアが不十分、あるいは施設入所中の iNPH 患者は 5 割以上の脳神経外科施設でシャント手術の適応が乏しいと考えている。アルツハイマー病が併存した iNPH 患者に対してもシャント手術の適応が乏しいと考える脳神経外科施設が 4 割程度ある。⑥タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状があると約 5 割の施設でシャント手術の実施率が高くなる。これらの内容を、図表とともに上記ガイドブックの一つの章としてまとめた。その後、このガイドブックに対してパブリックコメント募集を行い、必要な修正を加えた後に最終版を作成した。そして全国の認知症疾患医療センター、および大学病院の関連診療科等に郵送した。また日本正常圧水頭症学会のホームページで公開した。

まとめ：認知症診療施設と脳神経外科施設の診療連携の向上に役立つ知見を上記ガイドブックにまとめた。このガイドブックの普及によって、認知症診療施設で精査された iNPH 患者が、脳神経外科施設でより円滑にシャント手術が受けられるようになると思われる。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究分担者

数井裕光・高知大学医学部神経精神科学
講座 教授

研究協力者

河合亮・高知大学医学部神経精神科学講
座 医員

中村夏子・高知大学次世代医療創造セン
ター・特任助教

南まりな・高知大学次世代医療創造セン
ター・特任助教

和田理恵子・高知大学精神科・事務補佐
員

状況や併存症、⑥認知症診療施設から iNPH 患者を紹介された時にシャント手術の実施の確率が向上する条件であった。そしてこれらの知見を、「特発性正常圧水頭症と類似疾患との鑑別診断と治療、診療連携構築のための実践的手引き書」の中の 1 つの章としてまとめた。そして手引き書全文の中で整合性を確認し、表現を統一した後に、この手引き書に対してパブリックコメントを募集した。特に、日本正常圧水頭症学会、日本老年精神医学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本神経治療学会については、各学会のホームページに掲載し、また会員に案内してもらった。収集したパブリックコメントについて、分担研究者と議論し、手引き書をブラッシュアップした。

A. 研究目的

iNPH 患者の診療における認知症診療施設と脳神経外科施設との連携が向上する知見を明らかにした。

B. 研究方法

2023 年度に日本脳神経外科学会の協力を得て、全国規模で実施した「我が国の脳神経外科施設における特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) 診療に関する実態調査」のデータを用いて、認知症診療施設と脳神経外科施設との診療連携の向上に役立つ知見を、以下の観点から明らかにした。すなわち、①2022 年 1 年間の iNPH 患者に対するシャント手術の実施件数、②脳神経外科施設における認知症の鑑別診断の実施状況、③紹介された患者に対して脳神経外科施設でタップテストを実施しない iNPH 患者の状態、④シャント手術実施に対する年齢の影響、⑤シャント手術の実施を躊躇する iNPH 患者の

(倫理面への配慮)

2023 年度に実施した調査は、高知大学医学部倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

本手引き書に記載する 6 項目についての解説は以下のような内容とした。

①全体の約 2 割の脳神経外科施設では 2022 年の 1 年間に 1 例もシャント手術を実施しておらず、約 4 割の施設では 1 年間に 5 例以下の実施であった。一方、1 年間に 21 例以上のシャント手術を行っている施設は全体の約 5% にすぎなかった。以上のように、全ての脳神経外科施設で iNPH 患者に対するシャント手術を高頻度に実施しているわけではない。

②認知症専門医資格を有している脳神経外科医は 5.6% と少数であった。iNPH 以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存診断の

ための診療を行っている脳神経外科施設は約3割であり、鑑別診断に役立つ検査を実施している施設はさらに少数であった。

③5割以上の脳神経外科施設で、紹介されたiNPH患者に対してタップテストを実施しないことがよくあると回答された項目は、「本人や家族がシャント手術を望んでいない」、「重大な身体疾患の併存がありシャント手術の実施が困難」であった。「3徴が重症すぎてタップテスト後の改善効果の判定が困難」、「DESHを認めないためシャント手術の適応がないと判断した」に対しては約2割の施設でタップテストをしないことがよくあるとの回答であった。このように、脳神経外科施設においては、紹介されたiNPH疑い患者の全てに対してタップテストを実施しているわけではない。

④シャント手術の実施に年齢を考慮しない施設は35.3%であった。年齢を考慮する施設では、90歳以上で適応が無いと考える施設が57.8%、85-89歳で適応が無いと考える施設が34.7%であった。すなわち、85-89歳であれば $35.3\% + (59.6\% \times 0.578) = 69.7\%$ の施設で、85歳未満であれば $35.3\% + (59.6\% \times (0.347 + 0.578)) = 90.4\%$ の施設で、iNPH患者に対するシャント手術の実施を考慮してもらえると考えられた。

⑤「家族からのケアが不十分、あるいは施設入所中」のiNPH患者に対しては、5割以上の脳神経外科施設がシャント手術の適応が「全くない」か「あまりない」と回答した。同様にシャント手術の適応が「全くない」か「あまりない」と回答をした脳神経外科施設の割合は、「アルツハイマー病が併存」、「DESHを認めない」iNPH患者では約4割であった。

⑥脳神経外科施設に紹介した際に、シャント手術を実施する可能性が高くなる条件については、「タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状がある」が最も高く、約5割の脳神経外科施設でシャント手術の実施率が高くなるとの結果であった。また、「iNPH診療ガイドラインで診療を行っている医師からの紹介」、「鑑別／併存診断を行った後の紹介」も約3割の施設でシャント手術の実施率が高くなるとのことであった。

パブリックコメントには、タップテストはシャント手術を実施する脳神経外科医が施行する方が良いという意見や「タップテストを認知症診療医が実施して3徴のいずれかが改善したことを示すデータを明記した紹介状を作成する」ことに対する否定的な意見があった。その理由としては、紹介元の認知症診療医がタップテストの正確な方法を習得する負担が大きい、タップテストを脳神経外科医が施行することで、認知症診療医のハードルが下がる、タップテストはシャント手術の適応に関わる最も大事な検査であるため自施設で評価したい、LPシャント前に穿刺の難易度を推測することに役立つ、というものであった。

手引き書は、パブリックコメントに応じた修正を行った後に全国公開した。

考察

「我が国の脳神経外科施設におけるiNPH診療に関する実態調査」で得られた知見は、認知症診療施設と脳神経外科施設との診療連携向上に有用と考えられた。調査対象となった脳神経外科施設は、脳神経外科専門医の教育施設である。そのため多くの認知

症診療医は、このような脳神経外科施設ならば通常診療として iNPH 患者に対するシャント手術が行われていると考えている。しかし実際はそうではなく、1 年間に 1 例もシャント手術を行っていない施設が 2 割あり、また 5 例以下の施設が 4 割を占めていた。このため、シャント手術を依頼する前にシャント術実施の件数などについて確認する必要があると考えられた。

認知症の鑑別診断を行っている脳神経外科施設は 3 割に留まっているため、他の認知症の鑑別診断は認知症診療施設で実施すべきであると考えられた。またその際は、タップテストを認知症専門医が実施し、3 徴が改善したことを示す客観的データを記載した紹介状が有用であることが明らかになった。ただし、この点についてはパブリックコメントで否定的な意見もあった。タップテストはシャント手術を実施する脳神経外科医が実施したいとの内容である。またその理由も頷けるものであった。この点については、実際に連携し合う認知症診療施設と脳神経外科施設の間で、タップテストをどちらが行うかについて確認するなどして地域毎の診療連携の方法を決定することが重要と考えられた。

iNPH 患者の年齢については、85-89 歳であれば 69.7%の施設で、85 歳未満であれば 90.4%の施設でシャント手術を考慮するとの結果であった。この結果から 90 歳未満であれば脳神経外科施設への紹介に躊躇は不要だと考えられた。認知症診療医は患者の年齢については広く考えてよいことがわかった。

アルツハイマー病が iNPH に高頻度に併存することが近年の研究で明らかになって

いる。しかしアルツハイマー病の併存があるとシャント手術を躊躇する脳神経外科医が 4 割いることは臨床上重要である。アルツハイマー病を併存していてもシャント手術の短期的な効果は得られる。そのためアルツハイマー病を併存していると直ちにシャント手術の適応が無いとは言えない。しかし一方で、長期効果は減弱する可能性が明らかになっている。そのためシャント手術に消極的になることも頷ける。今後は、アルツハイマー病が併存していてもどのような iNPH 患者であればシャント手術の効果が大きいのかを明らかにする研究が必要だと考えられた。

施設入所している、あるいはケアが不十分な iNPH 患者に対するシャント手術に躊躇する脳神経外科医が多いことが明らかになった。シャント手術の効果をよりよくするためには、術後のリハビリテーションが必要であるため、この結果は妥当と考えられる。しかしその一方で、十分なリハビリテーションを実施している施設もあると思われる。この点については各施設のリハビリテーションの質と量を知った上で判断することが望ましいと考えられた。また現時点においては、施設に入所する前にシャント手術を検討することが重要だと考えられた。

紹介患者の全てに対してタップテストを実施していないことも認知症診療医が知っておくべきことであると考えられた。そして「本人や家族がシャント手術を望んでいない」、「重大な身体疾患の併存がありシャント手術の実施が困難」な場合はタップテストを行わないことがあるとのことであった。前者は特に重要で、認知症診療医は本人や家族がシャント手術を希望しているこ

とを確認した上で、脳神経外科施設に紹介すべきであることが明らかになった。

E. 結論

認知症診療施設と脳神経外科施設の診療連携の向上に役立つ知見を明らかにし、手引き書にまとめた。本手引き書の普及によって認知症診療施設で精査された iNPH 患者が、脳神経外科施設でより円滑にシャント手術が受けられるようになると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. Chadani Y, et al. Neural basis of false recognition in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Sci Rep. 2024; 14: 21290

1)

2) 数井裕光：iNPH診療における現在の課題と実践的診療手引き書、およびCSFタップテスト解説動画作成の経緯. 老年精神医学雑誌2025（印刷中）

3) 河合亮、数井裕光：脳画像で読み解く脳神経疾患 特発性正常圧水頭症. BRAIN NURSING：40：125-128, 2024

3. 学会発表

【国際学会】

1) Kawai R, Kazui H, Nakajima M, Yamada S, Kishima H, Ueba T, Nakamura N, Minami M, Kanemoto H, Iseki C, Mori E. Characteristics of

patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: A nationwide hospital-based survey in Japan, The 20th Annual Meeting of the Taiwanese Society of Geriatric Psychiatry, Taipei, Taiwan, 2025.4.12-13 (oral presentation)

2) Kawai R, Kazui H, Nakajima M, Yamada S, Kishima H, Ueba T, Nakamura N, Minami M. Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: a nationwide hospital-based survey in Japan, Hydrocephalus 2024 Meeting, The 16th Meeting of the Hydrocephalus Society, Nagoya, 2024.9.13-16 (oral presentation)

3) Kanemoto H, Suehiro T, Katakami S, Kawai R, Nakamura N, Minami M, Nakajima M, Iseki C, Mori E, Yoshiyama K, Kazui H：Expert opinion on procedures for conducting CSF tap tests for iNPH in Japan, Hydrocephalus 2024 Meeting, The 16th Meeting of the Hydrocephalus Society, Nagoya, 2024.9.13-16 (poster presentation)

【国内学会】

1) 河合亮, 本多みずほ, 森田耕吉, 藤戸良子, 津田敦, 赤松正規, 数井裕光：アミロイド PET 陽性でレカネマブ投与にいたった non-DESH型の特発性正常

圧水頭症(iNPH)の一例, 第 26 回日本
正常圧水頭症学会学術集会, 東京,
2025.2.8-9(口頭発表)

- 2) 鐘本英輝, 片上茂樹, 河合亮, 末廣聖,
吉山顕次, 南まりな, 中村夏子, 伊関
千書, 中島円, 森悦朗, 數井裕光: 日本
正常圧水頭症学会員を対象としたタッ
プテスト実施手順に関するアンケート
調査結果報告, 第 26 回日本正常圧水頭
症学会学術集会, 東京, 2025.2.8-9(口
頭発表)

4. その他

- 1) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) へのタッ
プテスト実施手順 解説動画【厚生労働科
学研究費補助金認知症政策研究事業】
(<https://www.youtube.com/watch?v=EVLm9-8gul>)
- 2) iNPH と類似疾患との鑑別診断、およ
び併存診断と治療、診療連携構築のた
めの実践的手引き書
(<https://square.umin.ac.jp/jnph/guideline/>
)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書（令和6年度末）

iNPH の鑑別診断法とアルツハイマー病併存診断法の整理と手引き書作成

「iNPH と類似疾患との鑑別・併存、画像に関する総説」

研究分担者 伊関 千書 東北大学

研究要旨

研究目的：はじめに、①特発性正常圧水頭症（iNPH）と他の疾患の鑑別について、特にアルツハイマー病やレビー小体病との併存/鑑別について、レビューを行い、現時点での診断法について提案することである。次に、iNPH は画像診断が重視される疾患であるため、②最新の iNPH 画像診断についてもレビューを行い、鑑別に有益な新規の画像診断があれば提案することも目的とした。

研究方法と結果：①②MRI でも形態のみならず、機能画像を用いる研究の広がりがあり、また SPECT や PET ではレビー小体病（DLB, PD/PDD）との併存/鑑別についての使用の重要性を論じるエビデンスが蓄積しつつある。レビューは、Journal of Neurosurgical Science に掲載、および「iNPH と併存鑑別診断についての手引き <https://jnph.umin.jp/file/guideline120250310.pdf> の「併存/鑑別診断」の項目に公開した。

まとめ：単独の検査によって iNPH と他の類似疾患を鑑別ができる検査は、現時点では存在しないことに留意すべきである。特に AD との鑑別では、アミロイド PET、LBD との鑑別では DaT スキャン（DaT イメージング）が有用であるが、いずれも iNPH が除外できるものではなく、またとくに後者は iNPH でも機能低下を反映して検査が陽性に出る場合が～30%程度ある。よって、常に iNPH が疑われた場合に併存の可能性を残しておくことが重要である。また、iNPH に特徴的な検査としての「タップテスト」の重要性は、鑑別と併存を考慮する場合には高まる。形態画像診断、機能画像診断だけでは鑑別がつかないため、タップテストを正確に施行し、運動症状を中心とした症状の改善の有無によって、iNPH の併存の状態を考慮すべきである。

A. 研究目的

① 特発性正常圧水頭症（iNPH）と

他の疾患の鑑別について、特にアルツハイマー病やレビー小体病との併存/鑑別について、レビューを

行い、現時点での診断法について提案することである。次に、

iNPH は画像診断が重視される疾患であるため、

- ② 最新の iNPH 画像診断についてもレビューを行い、鑑別に有益な新規の画像診断があれば提案することも目的とした。

B. 研究1の方法

- ① 鑑別/併存診断について：Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “adult hydrocephalus”, “alfa synuclein”, “Alzheimer’s disease”, “beta-amyloid”, “cerebrospinal fluid”, “cilia”, “CSF”, “genes”, “hydrocephalus”, “idiopathic”, “Lewy Body Dementia”, “phosphorylated tau”, “shunt responsiveness”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.
- ② 画像診断について：Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “hydrocephalus”, “DaT scan”, “magnetic resonance imaging”, “flow”, “PET”, “SPECT”, and “imaging”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.

C. D. 研究結果と考察

- ① Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):20-36. に掲載され（査読あり）および、本班会議の「iNPH と併存鑑別診断についての手引き <https://jnph.umin.jp/file/guideline>

120250310.pdf の「併存/鑑別診断」の項目に掲載された。

- ② Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.

より、抜粋する。

それぞれの論文中の文献が多数あるため、それらは（R①またはR②の番号）で示し、本稿は抜粋のため番号はシームレスではない。

<<神経変性と iNPH の併存に関するレビュー>>

<神経変性疾患と iNPH は併存しうる>

神経変性と iNPH の発症率は、一般的に年齢依存性である(論文内文献 (R) 19-23)。60 歳以上を対象としたアルツハイマー病 (AD) に関するメタアナリシスでも、同様の AD と iNPH の有病率 (有病率は 13 倍) が報告されている(R①24)。したがって、60 歳以上の高齢者の約 0.1%が、AD と iNPH を併存 (合併し)、この併存の確率は年を取るほどに増加すると考えることができる。

iNPH 単独なのか、AD 単独なのか、はたまた iNPH と AD の併存なのか、という鑑別診断は困難であり、エビデンスが少ない。これまで様々な検査 (診断法) においてこれが検討されてきた。これには、1、剖検、2、脳生検、3、アミロイド PET、4、髄液バイオマーカー、5、血液バイオマーカー、6、臨床診断と脳 MRI の組み合わせ

せが挙げられる (R①25-28)。

1の剖検による診断は実際上非常に少なく、明らかな鑑別所見の提案はないと現時点では言える。

2の脳生検については少数の研究がある。シャント術を受けた iNPH 患者の約 19~24%が、手術と同時に施行された脳生検での神経病理学的検査にて、AD と診断されている (R①29-31)。生検での AD 陽性が診断されたとしても、iNPH 症状に対するシャントの有益な効果に影響しない

(少なくともシャント術後の早期は)。しかし、中等度から重度の AD 症状を有する iNPH 患者の 32%では、ベースラインの認知テストのスコアが悪化し、シャント術後数ヵ月後の iNPH 症状の改善が少ない

(R32)。脳生検を行ったシャント反応性の iNPH 患者 190 人に関する最近の系統的レビューによると、22 人 (12%) に AD 病態 (Aβ+ /HPτ+) がみられたが、大部分 (92 人、48%) には病的沈着はみられなかった (R①33)。興味深いことに、70 人の患者 (37%) は Aβ+ の病理像しか示さなかった。HPτ+ だけを呈した患者は少数であった (6 人、3%)。同じレビューで収集された 36 人のシャント非反応患者のうち、大多数 (24 人、62%) は Aβ+ /HPτ+ の病理像を示したが、AD と臨床診断されていたのは 2 人 (5%) のみであった (R①33)。

3のアミロイド PET による鑑別について、Mallon et al. (R①34) は、iNPH 患者にアミロイド PET を実施した 3 つの研究をレビューし、アミロイド PET 陰性患者 28 人中 18 人 (64.3%)、アミロイド

PET 陽性患者 10 人中 5 人 (50%) がシャント手術に反応したことを明らかにした。PET が陽性の場合、シャント無効の診断の感度、特異度、精度は、それぞれ 33.3%、76.2%、58.3%であった (統計学的有意差には達しなかった)。

4の CSF バイオマーカーによる鑑別については、iNPH 患者の CSF プロファイルから AD を診断しようとする研究が近年増加している。一般に、Aβ1-42 の髄液濃度は、iNPH 患者でも AD 患者でも低下するが、タウ濃度は、AD の合併病理が存在する場合には高くなる傾向がある。35 さらに、Aβ1-42 の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する。これらの観察結果は、CSF 容量の拡大による希釈効果、および/または CSF 流出抵抗の増加による実質的沈着という、相互に排他的ではない 2 つのメカニズムで説明できる (R①36, 37)。

フィンランドの Kuopio NPH Registry では、222 人の iNPH 患者が参加し、脳生検によって AD のタイプに基づいたグループに分けられた。認知機能が正常な群

(n=33) と iNPH がなく AD と診断された患者群 (n=39) の対照コホートも含まれた。その結果、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なることが明らかになった。p-Tau181 と Aβ1-42 の比は、iNPH 患者における AD 病態の判別において中程度の精度を示した (感度 0.79、特異度 0.76、AUC 0.824) (R①38)。しかしながら、AD と iNPH は必ずしも CSF バイオマーカーだけで分離できず、この方法の課題と限界がある。Müller-Schmitz ら (R①39) は、AD 様の CSF プロフィールを持つ iNPH は、AD 様でないプロフィ

ールを持つ iNPH よりも、タップテスト後に改善する可能性が高いと報告している。この研究では、どの診断基準が採用されたかは明確に示されておらず、iNPH と診断された患者の約半数が AD に適合する CSF プロファイルを有していた (R①40)。同様に、Yang ら (R①41) は、シャント非応答者に分類された iNPH 患者では、CSF プロファイルが AD 様 (高 p-tau、低 Aβ1-42) になる傾向があることを示し、AD 様の CSF プロファイルがあるからシャントが無効であるという、両疾患が分離できるような結果と逆なのは、意外である留意すべき結果であるといえる。一方、アミロイド PET 陽性の iNPH 患者は手術に反応する可能性があり、臨床的根拠から PET 陰性例と区別することはより困難である。注目すべきは、このような PET 検査はアミロイド沈着を確実に検出するだけであり、アミロイド沈着は AD とは無関係の機序でも増加する可能性があることである。

パーキンソン病 (PD) と iNPH の関係は、in vivo での α-シヌクレインの病理学的沈着を検出するのに非常に正確なシーディングアッセイが開発されたおかげで、最近明らかになった。例えば、メタアナリシスでは、レビー小体病態を対照群 (プール感度 0.94、特異度 0.96) と AD (プール感度 0.95、特異度 0.88) から識別する上で、シーディングアッセイの診断能が非常に高いことが判明している (R①42)。ドーパミントランスポーター (DAT) のこれまでの SPECT 研究では、かなりの割合の iNPH 患者で異常所見 (線条体ドーパミン

神経脱神経の代用) が報告されていた。例えば、ある横断研究では、62%の患者でこのような脱神経がみられたが (R①43)、一方、同じコホートの追跡研究では、シャント治療を受けていない患者では、取り込みがさらに低下していることが示された (R①44)。対照的に、PD を伴わない連続した iNPH 患者の CSF に seeding assay real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) を採用した 2 つの研究では、陽性率は 14%~20.5% とかなり低かった (R①45, 46)。①興味深いことに、RT-QuIC 陽性の iNPH では、パーキンソン徴候 (歩行のフリージング (すくみ)、体幹と上肢の筋強剛) がより多くみられたが、短期的にはシャント治療に対する反応は同様であり、時間の経過とともに運動症状はより進行した (R①45, 46) したがって、iNPH における DAT-SPECT の高率な陽性は、黒質-線条体経路の物理的な障害もしくは脳室拡大による検査自体への影響 (すなわち変性でなくて) によるものであると結論づけるほうがよいのかもしれない。さらに、シャント手術後に取り込みが復活することが確認されており、よって変性による DAT 低下ではなかった可能性が高い (R44)。別の研究では、iNPH 79 例のうち 23 例が PD または PD 認知症の診断基準にも合致し、8 例がレビー小体型認知症の診断基準にも合致した。α-シヌクレインを検出できる脳脊髄液での RT-QuIC 検査は、パーキンソニズムを併発したすべての被験者で陽性であったが、それ以外の被験者では陰性であった (前者 13 名に対して後者 19 名) (R①48)。上肢のパーキンソニズムは、前者のグループで有意に顕著で

あり、後者よりも線条体 DAT の平均取り込みが低かったが、前述の研究と同様に、すべての患者で値は低下していた。同じグループからの 2 番目の報告では、運動症状はパーキンソニズムを合併した群でより重篤であったが、シャント手術は治療を受けなかった患者（14 人対 7 人）と比較すると依然として有益であった（R①49）。

神経変性疾患と iNPH は同じ個体で併存する可能性があるが、前者はシャント手術の有効性を、特に長期的には低下させる場合が多い。PD 関連の病態（RT-QuIC）は完全にこの原則には従わないのかもしれないが、少なくとも AD 関連のバイオマーカーに関するいくつかの研究を総合するとこの原則は正しそうである。AD 病態はアミロイドとタウ沈着の二重陽性に依存しているものの、これらは同じ精度で検出することはできない（R①50）し、高齢になるに従い、シヌクレインと AD 病態の組み合わせが理論的には多くなるため、複数の併発病態の組み合わせ（つまり iNPH+AD+レビー小体病など）も考慮しなくてはならないだろう。Giannini らによる研究

（R①46）では、293 人の iNPH 患者のうち、4 分の 1 は A β 陽性（CSF に基づく）であり、認知機能検査のスコアが低かったことが報告されている。

<iNPH は神経変性の素因となりうる>

①水頭症による脳への圧迫は、特に睡眠中の白質間質の分子の動きを制限し、アミロイドや他の代謝産物が髄液へ排出される機構を妨げている可能性がある。このことは、実験的水頭症の老齢ラット（若齢ラットではみられない）の脳でアミロイドの蓄

積とリン酸化タウがみられるという動物実験データと一致している（R①52）。iNPH に伴う静脈うっ血は、脳からの水排泄を減少させ、老廃物の蓄積を増加させるとも考えられている（R①53）。MR スペクトロスコピーでは、高分子のピークが iNPH では増加し、シャント手術後には減少することが示されており、老廃物の排泄障害が確認されている（R①54）。最近では、MRI 研究により、髄液トレーサーで iNPH における流入とクリアランスの減少が示されている（R①55, 56）グリンパ系（脳白質グリア細胞の間質での水の動きを中心とした脳内の水移動の比較的新しい概念である）の障害があることも、iNPH が神経変性過程に陥りやすいことを説明できるかもしれない（R①57）。特に Ringstad らによる研究では、動脈の脈動が制限されることによってリンパ液の流れが減少し、溶質や髄液の輸送がさらに減少する可能性があると仮定している（R①14）。ここで重要な役割を果たすのが、水の恒常性維持に関与する細胞膜タンパク質であるアクアポリンである。AQP タイプ 1（AQP1）は主に脈絡叢に発現しており、髄液分泌に関与している。一方、AQP4 はアストロサイトの血管周囲終末に発現しており、髄液吸収に関与している。後者は、動物モデルで水頭症を引き起こすノックアウト研究でも確認されている（R①58, 59）。さらに、AD 患者と iNPH 患者の脳組織では AQP4 の発現が低下しているようであり、AQP4 の髄液レベルが低下しているが、健常コントロールとの差は AD でのみ有意であった（R①57）。このような髄液での AQP4 の低下はまた、髄液 β アミロイドと相関し

ていることも興味深い。血管周囲の髄液や間質液の循環障害は、アミロイドβのクリアランスを阻害することが判明している

(R①60)。AQP4欠損マウスでは血液脳関門の完全性が正常であることから、これらの所見は血液脳関門の障害による二次的なものではない。これらの動物実験と同様に、ADではAQP4はアミロイド沈着に隣接する血管周辺でのみ失われている

(R①61)。

もう1つのリンパ管経路は、最近、硬膜内動脈周囲ドレナージュ系で同定された。興味深いことに、iNPH患者では、認知機能に障害のない人と比較して、皮質下白質の血管周囲腔の拡大が少ない。これはおそらく、脳の上方変位による機械的閉塞が原因であり、最終的にリンパ管クリアランスの減少につながる(R①62)。新たなアクアポリンのタイプ(例えば、アクアグリセロポリン9やAQP11)もまた、脳で同定されており、今後の研究でiNPHにおけるそれらの役割も明らかになるとよいと思われる。

<神経変性がiNPHの素因となる>

2011年にKlassen & Ahlskogが発表した論文では、1995年から2003年の間に米国のメイヨークリニックで受診した41例の腎性貧血症例の連続病理学的シリーズが発表された。63 そのうち13例(32%)が最終的にシャント手術を受けた。2例は周術期の死亡または情報欠落のため経過観察なし、3例は経過観察期間が3年未満であった(1例は改善、2例は改善せず)。残りの8例のうち5例は持続的な改善がみられた。改善がみられなかった4症例は、病

理的に嗜銀性顆粒病(AGD)、進行性核上性麻痺(PSP)、レビー小体型認知症、血管性認知症と診断された。興味深いことに、AGDの症例ではシャント術で部分的な改善がみられた。病理学的に確立された神経変性疾患とiNPHの診断がしばしば関連することは、他の研究者からも指摘されており、これらの疾患のいくつかは"ventriculomegalic presentation(脳室拡大が関連する表現型、病態)"を呈するのではないかという考えが提起されている(R①64)。これは、別の研究グループによって報告されているように、特にPSPの場合に考えやすいかもしれない(R①65-70)。特に脳萎縮・神経変性を起こす他の疾患と比較した場合、MRI上のiNPHの特徴はPSPとより特異的に関連しているようである(R①71-74)。

前述のように、iNPHにおける比較的少数の剖検研究では、全体的にAD(および血管)病態の有病率が高いことが報告されている(R①25-28)。これらの関連の理由は不明である。PSPは、神経細胞とグリアにおけるタウ蛋白の蓄積を特徴とする原発性4リピートタウオパチーであり、タウは神経細胞で発現する微小管関連蛋白であり、軸索微小管の安定化因子として機能している。しかし、このタンパク質が凝集や高リン酸化など病的な状態になると、アストロサイトやミクログリアなど他の細胞内に蓄積する。したがって、微小管関連タンパク質としてのタウの役割から、繊毛機能障害との関連性が推測される(R①75)。

「NPH先行仮説」または「アルツハイマー先行仮説」という発症(重畳)時系列の仮説を挙げることができ、ADに加わる水

頭症の要素が議論されている (R①76)。
そして、我々は、もう一つの仮説として、
神経変性が脳での生体力学的メカニズムを
破壊し、脳-CSF 相互作用を変化させ、
CSF 循環への二次的な影響をもたらし、
(CSF 吸収障害が明らかでないにもかかわらず) 脳室拡大を助長することによっ
て、iNPH につながる可能性も挙げたい。

前頭側頭型認知症 (FTD) の行動変形の
患者における iNPH の有病率の増加
(7.25%対 1.1%) が報告されている。
(R①77) 。このことは、iNPH におけ
る C9ORF72 拡大の役割と一致している。

<独立したプロセスが iNPH と神経変性の 素因となる>

表 2 は、いくつかの臨床研究および疫学研究
において、iNPH と関連した病態を示
したものである。これらの病態の中には、
加齢に伴うもの、あるいは iNPH そのもの
やその治療による影響もある。また、
iNPH の危険因子として知られているも
の、特に睡眠時無呼吸症候群や血管障害の
危険因子であるものもある(R①78-85)

表 2. 臨床研究および疫学研究において
iNPH に関連・または関連が疑われる原因
の一覧

(*略語 : *ciliary impairment ; ** : 高血
圧、糖尿病、肥満、高脂血症 ; √ : 関連あ
り ; √ ? : 関連疑い)

グリンパ系の障害と ICP (頭蓋内圧) のオ
シレーション (振動の一種) の増加は、血
管の危険因子、特に高血圧と同様に、睡眠
時無呼吸症候群 (iNPH 患者の 90%以上
にみられる) でもみられる(R①86)。各々
のメカニズムが共有されている可能性もあ
るため、関連している疾患 (病態) 同士も
あると思われる。

遺伝的要因について、188 人のシャント
手術を受けた iNPH と 688 人の対照群に
おける 23 の AD 関連多型を調べたところ、
NME8 の変異のみが iNPH と有意に
関連していた(R①96)。NME8 は ciliary
function に関与していることが知られてい
る。注目すべきは、AD のリスク対立遺伝
子である APOEε4 が、iNPH 群では一般
集団より有意に濃縮されていないことであ
る (R①97, 98)。

<<iNPH の新しい画像検査>>

(Iseki C, et al. Instrumental assessment
of INPH: structural and functional
neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025
Feb;69(1):64-78. より抜粋する)

<Intravoxel incoherent motions (IVIM)
撮像法と研究~ゆっくりした CSF の動き
を iNPH でみる>

CSFは、古典的な概念における一方通行の流れとして「流れる」だけでなく、より複雑な動きがある。例えば、脳の静脈周囲空間から動脈の脈動によって駆動され、くも膜下腔や脳室へ排出されるような動きがある (R②54)。研究では、比較的遅く繰り返して起こる「振動」として機能するCSFの往復運動を解明する試みが進められている。脳MRIは、水運動の2つの主要な要素を区別する：分子運動の拡散（ブラウン運動と呼ばれる）と、血管系内の血液の流れによる水分子の流動である。MRIの拡散強調画像（DWI）を用いて水分子運動を評価する手法である「イントラボクセルコヒーレント運動（IVIM）」が開発されました (R②55)。主に組織の血流を推定するために開発されたこの手法は、すでに多様な臓器の腫瘍分析や脳血流解析に適用されている (R②56)。IVIMを活用して、iNPHにおける髄液の運動が研究されており (R②57)、今後の発展が望まれる。

<Phase-contrast (PC) MRI および 4D flow MRI ~速いCSFの動きをiNPHでみる>

一方、心臓や大血管で観察されるような、より大きく速い血流には、MR血管造影でよく知られた位相差（PC）MRIが適している。この方法を用いて、シャント後の転帰を予測するために、中脳水道管での髄液流が測定された(R②58)。4DフローMRIは、このPCMRIから生まれたもので、時分割（CINE）と3次元（3D）PCMRI (R②59) と3方向速度の組み合わせ

と言える (R②60)。Yamada Sら(R②61)は、iNPHにおける髄液の動きを解析するために、遅い髄液の動きにはIVIM、速い髄液の動きには4D flow MRIという2つの方法を採用し、それぞれ45と9のCSFの関心領域(ROI)を設定し、その解析の結果、IVIMと4DフローMRIのデータを組み合わせて、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。iNPH患者と対照群との間にFOIの差が認められた。iNPH患者では、コントロールと比較して、脳動脈管でのFOIと第3脳室での渦流が大きく (図、赤矢印)、表在クモ膜下腔でのFOIは小さかった。この傾向は高齢の対照群でも見られた。彼らは、iNPHのように髄液量が増加すると、髄液振動が大きい頭蓋底部とは対照的に、髄液振動が最も小さい頭蓋上凸部が圧迫される可能性を示唆した。このような髄液振動の生理的力学状態の変化は、不均衡なくも膜下腔や脳脊髄液の分布をとるiNPH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus, DESH)の形態を呈することが特徴 (R②62)の形態を作るダイナミクスを説明することが可能であると思われた。

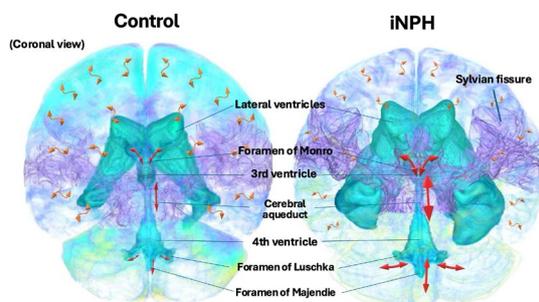


図 iNPH と対照群におけるIVIMと4D flow MRIの差の概念図

赤矢印、FOI の大きいところ

橙矢印、FOI の小さいところ

IVIM, Intravoxel incoherent motions

FOI, fluid oscillation index

<拡散テンソル画像、Diffusion tensor imaging (DTI) ~iNPH の白質の信号からわかること>

脳 MRI の拡散テンソル画像 (DTI) は、拡散の大きさ、異方性の程度、方向性を明らかにすることができ、白質の評価に応用されている。DTI の一般的な指標は、平均拡散率 (MD)、分画異方性 (FA) などである(R②63)。Kanno S らも、iNPH 患者の白質では対照群より MD が高く、FA が低いと報告している。前頭葉の認知機能は前頭葉と頭頂葉の白質の FA と、歩行障害は左内被殻と左補足運動野の皮質下の FA と、それぞれ相関がみられた(R②65)。DTI を用いた他の研究では、iNPH の白質以外でも障害部位が指摘されている。Yones らは superior thalamic radiation に(R②66)、Tsai らは視床腹後核と腹後外側核に(R②67)、Kang らは両側視床前放射、右皮質脊髄路、両側 inferior frontooccipital fasciculus に(R②68)、それぞれ iNPH での障害を指摘している。また、シャントやタップテスト後の白質の変化も明らかにされている(R②69, 70)。

<Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) ~iNPH において perivascular interstitial fluid (ISF) をみるために>

Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) は、側脳室近傍の白質における血管周囲の間質液 (ISF) の動きが、平行に並んだ髄静脈に沿って支配的であると仮定しているもので(R②71)、MRI における拡散解析の一つでもある。これは、白質での「グリンプ系」の概念を評価するものと仮説されている。iNPH 患者では、ISF の機能を反映する ALPS 指数が対照群と比較して低下していた(R②72)という報告や、iNPH 患者のシャント後の ALPS 指数は、シャント前に比べて有意に高くなった(R②73)というものがある。

<iNPH における脳血流と脳脊髄液の動脈スピニング (Arterial spin labeling, ASL) 法による研究>

MRI での動脈スピニング (ASL) 法は、造影剤を用いずに血液灌流をラベルし追跡することができる。これを用いて、iNPH 患者では脳室周囲白質、基底核、視床で脳血流 (CBF) の低下が認められた(R74)。3D pulsed arterial spin labeling (PASL) により、iNPH 患者では対照群と比較して全脳 CBF が有意に低下し、高凸部、側頭葉、楔前部、視床で最も有意な差が観察された(R②75)。また、下頭頂回、下後頭回、中側頭回における術前の灌流と改善が負の相関を示すなど、症状と特定の病変の灌流、シャント反応性と灌流との関連も明らかにした(R②75)。Yamada Shinya ら(R②76)は、Time-SLIP 法と呼ばれる ASL の応用として、非選択的反転回復(IR)パルスと選択的 IR パ

ルスを組み合わせて標的組織に焦点を当て、血流ではなく髄液の流れを評価した(R②77)。この方法は、モンロー孔のような CSF ルートにおいて、CSF 自体が、主に心拍動周期によって駆動されるダイナミックな短い周期の動きを示していることを解明した(R②77)。ASLに関連した方法は、CBF 研究から CSF 研究に広がり、iNPH の病態メカニズムの研究が進んだ。

<iNPH における Magnetic resonance elastography (MRE) (エラストグラフィ)一、脳の硬さを評価する検査>

音波を用いる磁気共鳴エラストグラフィ (MRE) は、組織の力学的特性を評価することができる (R②78)。iNPH 患者では、脳の力学的特性が変化している (R②79)。Karki らは、MRE を用いてシャント効果を予測する際に、iNPH の形態学的表現型として DESH の特徴である high convexity tight sulci (HCTS) 群を重視した。HCTS を有する iNPH 脳では、正中線頂点部の硬化と脳室周囲領域の軟化が認められた。非 HCTS 水頭症患者の一部では、頂点の硬化は脳の前頭部領域にシフトしていた。MRE による結果から、彼らは、AUC が 0.77 であるシャントの臨床転帰を予測する AI 分類器を開発した。MRE によって、iNPH 脳の形態だけではない、新たな iNPH の脳情報を知ることができるかもしれない。

<ドーパミントランスポーターイメージング (DaT イメージング) : 概要>

分子イメージング研究では、単一光子放射断層撮影法(SPECT)や陽電子放射断層撮影法(PET)とドーパミン関連放射性リガンドを組み合わせて、生体内のドーパミン機能を可視化する(R②76)。放射性リガンドを変えると、ドーパミン作動性の複数の受容体を標的とすることができ、シナプス前(すなわち黒質)またはシナプス後(すなわち線条体)のドーパミン受容体発現を評価することができる(R②77)。

臨床場面では、[(123)I]-または[99mTc]-標識したドーパミントランスポーター (DAT)放射性リガンドを用いた SPECT イメージングが、黒質機能障害を明らかにする標準的なアプローチとなっている (R②77)。DAT は膜貫通型の塩化ナトリウム依存性タンパク質で、ドーパミン作動性細胞に選択的に発現し、ドーパミンの再取り込みに必須である。DAT はシナプス間隙のドーパミンレベルの空間的・時間的調節に重要な役割を果たし、すべてのシナプス前終末に存在することから、線条体のドーパミン神経支配を反映している (R②78)。

DAT は、[(123)I]FP-CIT または Ioflupane が最も一般的に使用されている (R②79)。DAT 結合の定性的評価(すなわち、視覚的解釈)と半定量的評価(すなわち、線条体結合比)を組み合わせることにより(R②80)、線条体ドーパミン作動性神経支配の変化を同定し、特定の神経疾患に関連付けることができる。([(123)I]FP-CIT (DaTscan™) を用いた SPECT イメージングが 2011 年に FDA によって承認され(R②81)、日本においても保険診療で使用でき最も一般的である。

DAT 画像は、パーキンソン病 (PD) と本態性振戦との鑑別 (R②82, R②83) や、PD と非変性パーキンソニズム (血管性または中毒性など) との鑑別に有用であることが証明されている (R②84)。しかし、DAT 画像では、PD と、進行性核上性麻痺 (PSP)、多系統萎縮症 (MSA)、皮質基底核症候群 (CBS) などの非定型パーキンソニズム (これらもドーパミン作動性ニューロンの消失を伴うためである) との確実な鑑別はできない (R②77)。

DaT イメージングなどで、ドーパミン作動性ニューロンの消失が証明できなかった場合を、scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) と呼ぶ。多くの SWEDD 症例は臨床的または画像的な誤診として修正される可能性があるにもかかわらず (R②87,88)、パーキンソニズムがあるが SWEDD である患者の中には、経過観察においてドーパミン作動薬治療に良好に反応する者もいる (R②89)。SWEDD は PD の遺伝的病型であるとする研究者がいる一方で (R②90)、SWEDD は PD とは異なる独特の神経変性疾患であり、病理学的病態とは無関係ではないとする研究者もいて (R②91)、現在も SWEDD については議論が続いており、臨床的・画像的バイアスを考慮することの重要性が浮き彫りになっている (R②77)。

<DAT イメージングの交絡因子>

加齢と性別はともに DAT の画像化に影響を及ぼす可能性がある。DAT レベルは加齢に伴い徐々に低下し、健常者では 10 年ごとに最大 8% の DAT が減少する

(R②92, R②93)。性差も報告されており、女性の方が DAT の利用率が高い (R②93-95)。[(123)I]FP-CIT は DAT に高い親和性を示すが、セロトニンやノルエピネフリントランスポーターのような他のモノアミン輸送体にも結合する (R②77)。特に、[(123)I]FP-CIT の脳外結合はセロトニン作動性トランスポーター (SERT) の密度と相関しており、DAT イメージングが脳外のセロトニン作動性システムを評価できる可能性を示唆している (R②98)。

治療は、DAT 画像検査の結果に影響を及ぼす可能性がある。特に、DAT または SERT に親和性のある薬剤はすべて、線条体結合率を増加させる可能性がある (R②77, R②99)。しかし、この影響は一般的に限定的であり、臨床現場では、DAT スキャンを受ける患者のほとんどが、ドーパミン作動性薬剤を中止する必要はない (R②99)。しかし、セルトラリンやブプロピオンなどの抗うつ薬は DAT の結合を阻害し、線条体への取り込みの減少につながる可能性があることに注意すべきである (R②100,101)、コカインやアンフェタミンなどの薬物、タバコや大麻も DAT 結合に影響を及ぼす可能性がある (R②77,99,102)。

iNPH の場合、DAT 結合比 の計算における方法論的バイアスを考慮する必要がある。脳室拡大に伴う大脳実質の歪みは、線条体 DAT 結合を決定するために使用される関心領域 (ROI) の誤配置を誘発する可能性がある (R②5)。部分的な体積効果と相まって、このバイアスは脳の形態学的変化が存在する場合に線条体関心体積 (VOI) のカウント濃度を変化させる可能

性がある。このバイアスを抑制するために、SPECT 画像の MNI テンプレートへの正規化は視覚的に監視されるべきである。従来の PMOD による空間正規化では、神経難病の解剖学的歪みによる取り込みバイアスを考慮できないことがある (R②5)。分子イメージングの空間正規化と定量化については、本総説の範囲を超えるため、他の文献を参照されたい (R②103)

<iNPH における DAT イメージング>

iNPH 患者において、SPECT または PET による DAT イメージングを検討した研究はわずかである。2007 年、大内らは、二重放射性トレーサー研究を用いて、iNPH 病態生理へのドーパミン作動性の寄与を探索した (R②104)。彼らは、シナプス前 DAT トレーサーである [(11)C]2-b-carbomethoxy-3b-(4-fluorophenyl)tropane([(11)C]CFT)を用いた PET と、D2 受容体に結合するシナプス後マーカーである [(11)C]Raclopride を用いた PET を併用した。iNPH 患者 8 人と、健常対照者 8 人と比較したところ、iNPH では被蓋と側坐核における [(11)C]Raclopride の結合が有意に減少していることが明らかになった。一方、[(11)C]CFT イメージングは iNPH と健常対照で差がなかったことから、iNPH では一次的なシナプス後機能障害が示唆された。このことは、iNPH の後側被蓋における [(11)C]Raclopride 結合と歩行の重症度との間に負の相関があることから支持され、シナプス後 D2 受容体機能低下が iNPH の歩行障害に寄与している可能性が示された

(R②104)。

同じ研究グループは、さらに線条体 D2 受容体の可塑性について、シャント手術前とシャント手術 1 ヶ月後の iNPH 患者 8 人の [(11)C]Raclopride 結合電位の変化を評価した (R②105)。シャント手術によって、臨床症状と [(11)C]Raclopride イメージングの両方が改善した。手術後の [(11)C]Raclopride 結合の増加は、認知機能の改善とも関連しており、iNPH におけるシナプス後ドーパミン作動性欠損は神経変性によるものではなく、むしろシャント手術治療後に可逆的であることが示唆された (R②105)。

2018 年、Allali らは、iNPH の鑑別診断における DAT 画像について検討した (R②106)。彼らは、possible iNPH 26 例に [(123)I]FP-CIT による SPECT を行い、これらのスキャンを 2005 年のコンセンサス基準で定義された「iNPH mimics」30 例（血管性認知症 (n=5)、「混合型認知症」(n=6)、DLB (n=3)、前頭側頭型認知症 (n=1)、代謝性脳症 (n=1)、PSP (n=6)、MSA (n=1)、primary progressive gait freezing (n=1)、薬物誘発性パーキンソンニズム (n=3)、PD (n=3) が含まれた。スキャンを視覚的および半定量的に解析し、[(123)I]FP-CIT 線条体結合比を求めた。ロジスティック回帰分析の結果、iNPH の 69.2%では結合比が正常であったのに対し、mimics では 37.9%であった。この観察から著者らは、DAT 結合の半定量的分析により、iNPH と mimics を識別できると結論づけた (R②106)。主な結果として出されていないものの、iNPH 患者の約 30%が [(123)

I]FP-CIT 線条体結合比の減少を示したことは注目に値する。この所見は、初期段階の iNPH と他の神経変性疾患（例えば PD）との臨床的類似性と共に、誤診、治療の遅れ、潜在的な誤治療のリスクを指摘していることとなる。

我々は、[(123)I]FP-CIT を用いた SPECT を用い、iNPH 患者 50 名と PD 患者 25 名、健常対照者 40 名を比較した。臨床診断を確実にするため、全患者は 2 年間の追跡調査を行った。我々は、iNPH の 62%において、健常対照者と比較して線条体 DAT 結合が低下していることを見いだした。この DAT 欠損は iNPH におけるパーキンソニズムの重症度と直接関連したが、脳室拡大や白質変化の特徴とは関連しなかった。さらに、DAT 欠損のパターンが iNPH と PD で異なることを示した。PD とは異なり、iNPH では尾状核に顕著な左右対称性の DAT 欠損がみられた (R②5)。

2020 年、Lee と同僚は、[(123)I]FP-CIT を用いた PET により、11 人の iNPH 患者でわれわれと同様の所見を確認した (R②107)。半定量的解析により、iNPH 患者の 90.9% (10/11 人) で DAT 欠損が認められた。DAT 欠損の程度は様々であったが、尾状核(90.9%、10/11)では、被蓋核(72.7%、8/11)や腹側線条体(9.1%、1/11)に比べて顕著であった (R②107)。

その後、Sakurai らはこのテーマをさらに調査し、LBD を併発している iNPH 患者における DAT 画像変化を評価した (R②108)。レトロスペクティブ研究では、34 人の iNPH 患者と 31 人の α シヌク

レイン症患者 (23 人の PD と 8 人の DLB) の[(123) I]FP-CIT SPECT を比較した。39 人の健常対照者と比較して、著者らは iNPH では線条体の DAT 結合が減少していること、LBD がありと診断された患者では DAT の消失がより重度であることを見出した(R②108)。

全体として、これらの所見は、iNPH におけるシナプス前ドーパミン作動性機能障害の存在を支持するものであり、他の神経変性疾患で観察されるものとは異なっている。しかしながら、これらの研究は、少数の患者サンプルにおける神経画像研究の大きな欠点であるバイアスがあり、このバイアスを抑制するために、厳格で確実かつ首尾一貫した診断基準の必要性を強調している。

iNPH におけるのドーパミン作動性障害は、神経変性というよりもむしろ機能障害を反映しているのではないかという Nakayama らによる当初の観察を発展させ(R②105)、Sarica と Del Gamba は、iNPH のシャント手術後にシナプス前 DAT 結合が改善した独立した 2 症例を報告し、iNPH におけるドーパミン作動性機能障害は可逆的である可能性をさらに支持した(R②109)。

シャント手術後の iNPH 患者における臨床的变化と DAT 画像変化を相関させることを目的として、115 人の iNPH 患者を対象に縦断的研究が行われた(R②110)。92 人の患者がベースライン時に DAT 画像診断を受け、58 人が 2 年後に再スキャンを行った。シャント手術を受けたコホート (59 人) のうち、33 人が追跡調査時に DAT 撮像を繰り返した。患者は、歩行パ

ターンの特徴に基づいて、臨床的に2つの表現型に分けられた：(不安定歩行型：すなわち、広基性の歩隔および外旋足)または運動障害型(すなわち、すくみ足、歩行のフリージング、小刻み歩行、および en bloc turn(ターン時に身体の各パーツがすべて同期して動いてしまうもの)である。その結果、両タイプとも尾状核 DAT 密度と相関があることが示され、iNPH におけるシナプス前(すなわち黒質) DAT の消失というわれわれの当初の観察が確認された。さらに、歩行と DAT 結合は、両タイプとも手術後に改善したが、手術を拒否した患者では悪化した。また、運動型の患者では、シャント手術後にパーキンソニズムの臨床的改善と被蓋 DAT 結合の増加がみられた(R②110)。これらの所見を総合すると、iNPH 患者では線条体機能障害が可逆的であり、シャント手術によって改善されるという考えが裏付けられる。

<DaT イメージングの今後の方向性>

iNPH の診断においては、症例の大部分を占める DESH の画像的特徴を認識することが、正確な鑑別診断と将来の経過を予測するために重要である。構造的神経画像診断の進歩は、iNPH の理解を深める可能性を秘めている。また、iNPH におけるドーパミン作動性機能障害の役割を支持する証拠が増えつつある。技術的な進歩に焦点を当てるよりも、患者の臨床的な特徴を抽出して臨床症状との関連をより正確に探るべきだと思われる。

(倫理面への配慮)

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):20-36. doi: 10.23736/S0390-5616.24.06363-X.

Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.

Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T, Tanikawa M, Iseki C, Watanabe Y, Wada S, Oshima M, Mase M. Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. Front Aging Neurosci. 2024 Mar 15;16:1362637.

Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, Tanikawa M, Wada S, Oshima M, Mase M, Yoshida K. Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow. Aging Dis. 2024 Oct 1;15(5):2216-2229.

Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kondo T, Kobayashi Y, Sahashi K,

Shimizu Y, Yamanaka T, Tanikawa M, Ohta Y, Mase M. Development of a Gait Analysis Application for Assessing Upper and Lower Limb Movements to Detect Pathological Gait. *Sensors (Basel)*. 2024 Sep 30;24(19):6329.

Liu J, Kanno S, Iseki C, Kawakami N, Kakinuma K, Katsuse K, Matsubara S, Ota S, Endo K, Takanami K, Osawa SI, Kawaguchi T, Endo H, Mugikura S, Suzuki K. The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4191-4202.

2. 学会発表

Iseki C. Distinguishing Pathological Gait by Artificial Intelligence and Fluctuation Analysis: Research with Motion Capture Application TDPT-GT Considering Hakim's Disease (iNPH). Special Lecture in Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Keynote Lecture. Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C, Hommura T, Kawahara H, Ai Kawamura, Shoko Ohta, Nobuko Kawakami, Shigenori Kanno, Yasuyuki Ohta, Kyoko Suzuki. The Visual and Tactile Texture Perception in Older Community Residents and the Risk of Dementia Over Six Years. WFN SG ADCD 2024 Biennial meeting of World Federation of Neurology Specialty Group on Aphasia, Dementia & Cognitive

Disorders 2024/4, Nara, Japan

Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka Y, Tanikawa M, Kondo T, Ohta Y, Mase M. Assessment of Pathological Gait: Arm Swings and Stride Length with a Deep Learning Smartphone App. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C, Sato Hidenori, Igari R, Sato Hiroyasu, Suzuki K, Kato T, Ohta Y. Two families presenting normal pressure hydrocephalus had the variant of KIF18B. Case reports and a review of Kinesin association with hydrocephalus. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C. Identifying late-onset adult hydrocephalus (iNPH or Hakim disease) in a rural area of Japan and the implications of the Mechanism of hydrocephalus. Invited Lecture. The 37th Annual Meeting of the Korean Society for Pediatric Neurosurgery 2025, Seoul, Korea; 2025/5

伊関千書 : Hakim 病と asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の頻度. シンポジウム「ハキム病 (特発性正常圧水頭症) の病態と治療」第 3 3 回日本脳ドック学会 シンポジウム, 広島, 2024 年 6 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症(ハキム病)の疫学と診断のポイント. シンポジウム「認知症予防における特発性正常圧水頭症の重要性」第 13 回日本認知症予防学会学術集会 シンポジウム, 横浜, 2024 年 9 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症（新名称：Hakim 病）の臨床と PET, SPECT. 「脳 PET, 脳 SPECT の臨床」第 64 回日本核医学会学術総会 教育講演, 横浜, 2024 年 11 月

伊関千書：ハキム病（特発性正常圧水頭症）に関連した Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) は加齢に伴う重要な病態の一つである. 第 19 回日本水頭症脳脊髄液学会. 教育講演, 名古屋, 2024 年 11 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似疾患との鑑別・併存アルゴリズム. シンポジウム「iNPH の鑑別/併存診断と脳神経外科医との診療連携」第 43 回日本認知症学会学術集会, シンポジウム, 郡山, 2024 年 11 月

伊関千書：iNPH の疫学. 第 26 回日本正常圧水頭症学会学術集会 シンポジウム 東京 2025 年 2 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

例) 該当なし

2. 実用新案登録

例) 該当なし

3. その他

研究により得られた成果の今後の活用と提供について

iNPH と併存鑑別診断についての手引きの公開

<https://jnph.umin.jp/file/guideline120250310.pdf> の「併存/鑑別診断」の項目にまとめ、発表した。オンライン上で

(<https://jnph.umin.jp/>に PDF へのリンクが存在する)

2026 年 2 月には、認知症に関する市民公開講座を山形県天童市で開催予定であり、成果を還元する予定である。

References

Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):20-36. doi: 10.23736/S0390-5616.24.06363-X. PMID: 40045802.

(本文中の R①番号の参考文献が含まれる)

Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78. doi: 10.23736/S0390-5616.25.06411-2. PMID: 40045805.

(本文中の R②番号の参考文献が含まれる)

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
分担研究報告書

特発性正常圧水頭症（iNPH）に対するシャント術に関する知見の整理と手引き書
作成研究

研究分担者 中島 円
順天堂大学医学部脳神経外科学講座 准教授

研究要旨

研究目的：脳脊髄液シャント手術後の特発性正常圧水頭症（iNPH）患者を診療するために必要な診療内容をまとめ、治療における手術手技・術後管理に関するクリニカルクエスチョンを提起した。シャント手術の適応例の選択の仕方や高齢者に発症し易いアルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患併存例も含めた iNPH に対するシャント手術の有効性について整理し、実践的手引き書にまとめる。

研究方法・結果：類似疾患との鑑別/併存診断法の確立、併存例に対するシャント手術選択基準、シャント手術後管理については、十分なエビデンスがなく、現状では明確な診療方針や標準化が提示できない課題があり、エビデンスレベルの高い研究報告の必要性が理解された。パーキンソン病併存の前向き試験や進行性核上性麻痺（PSP, progressive supranuclear palsy）が併存した iNPH の治療成績を論文化しまとめ、診療と治療について Normal Pressure Hydrocephalus（Springer Nature, Switzerland AG）や脳神経外科レビュー（総合医学社）で報告した。

まとめ：論文をレビューし、iNPH の診断と治療の現状をまとめ、手引書を作成した。エビデンスが不足している課題について、国内施設内で多くの iNPH 患者を診療する施設に依頼し、シャント手術後管理の標準化について、エキスパートオピニオンを募り、シャント手術に必要な検査、術後管理の診療手順を明確にした。

A. 研究目的

医療技術の発展に伴い、特発性正常圧水頭症（iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus）患者が最大限に治療の恩恵を受けるためには、医療側が最良な iNPH 診療、すなわち適切な診断、手術に加えて、治療管理が適切に行われることが必要である。iNPH 診断は、歩幅は小さく、歩隔は広い歩容を表現した歩行障害と尿意切迫による尿

失禁、集中力の低下や注意機能の障害、思考・作業速度の低下が認められる認知機能障害などの症候と、脳室拡大に伴い、高位円蓋部・正中部の脳溝の狭小化、シルビウス裂の開大など、くも膜下腔の不均衡（DESH, Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus）の特徴的な画像所見にて主に行われる。脳脊髄液（CSF, cerebrospinal fluid）の恒常的な排出を促すシ

シャント手術により、特徴的な画像所見を示した脳形態から、高位円蓋部脳溝が描出され易くなり、脳梁角の鈍化が認められる。しかし、シャント手術手技の選択や術後の管理方法については、施設により方針が異なるところも多く、標準化にはエビデンスが乏しい領域と考えられる。また、多くの患者家族、および術後管理を直接は行っていない医療従事者の中には、シャント手術を受ければ、術前に認められた症候が速やかに回復するものと誤解して認識されることも多く、シャント手術後のバルブの設定圧の管理により、予後が異なることが理解されていない。また、シャント手術後にiNPH患者の長期的な外来診療を、どの診療科で行うかなど、地域医療の診療体制の違いもあり、管理体制に対するエビデンスは乏しく、標準化は困難であろうと考えられた。そこで、iNPH患者が症状回復のために、周術期から術後、どのようなことが必要とされているか、iNPH診療における知見を整理し、問題点を提起し、クリニカルクエストンに対し、エキスパートオピニオンを収集した。また、アルツハイマー病（AD, Alzheimer's disease）やパーキンソン病（PD, Parkinson's disease）など、iNPHの症状に類似する神経変性疾患の併存例も含めたシャント手術の有効性、適応例の選択の仕方について、年齢や重症度の観点も含めて整理した。認知症診療医がシャント手術後のiNPH例を診療するために知っておくべき診療内容をまとめ、実践の手引き書の作成した。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

PubMed と医学中央雑誌を用いて、iNPH患者に対する診療の課題に関する文献検索を行い、iNPHのシャント手術、術後予後、術後管理について論文を抽出し、内容をまとめた。エビデンスのない領域については自験例をもとに検討し、論文化し、エビデンスを確立した。

2. クリニカルクエストンの提起

国内の多施設共同研究の推進により、「iNPH診断」は、歩行障害・過活動膀胱・認知障害などの特徴的症候と脳解剖学的な変容—脳室拡大に加え、シルビウス裂の開大、高位円蓋部正中部の狭小化した脳溝所見を有したDESH所見として、神経画像所見が診断の中核となった。補足的診断検査では、磁気共鳴画像検査（MRI）で新たな撮像法によるiNPHの脳変容が評価され、またCSFなどの体液バイオマーカーから得られる生体情報と組み合わせ、病態解明の研究が進められている。

iNPH患者に「CSFシャント手術」を実施するかの選択は、とくに手術手術非典型例（non-DESH）タイプや併存神経変性疾患を有したiNPH患者に対する手術適応の選択は、シャント手術後の予後予測で十分な期間で症状の改善が維持できるかが重要な課題となる。シャント手術手技の違いによる直接的な比較研究は、現状困難であり、エビデンスが乏しい領域であるが、慢性心不全や脊椎変性など変性疾患の有無により、困難な手術方法があるため、分担者らは術前の検査チェックリストの作成、手術選択基準をまとめフローチャートの作成に着手した。文献の少ないiNPH患者の術後管理に関しては、年間100例以上の患者を診療するiNPH治療ハイボリュームセンターが回

答し、収集した専門家の意見を分析することで、不足しているエビデンスを補完した。

3. パーキンソン病関連疾患併存 iNPH に対するシャント効果の検討

併存により、運動症状に影響を与える PD、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) は、 α シヌクレイン異常症という包括的な疾患概念でとらえられる。iNPH 患者でも、62% にドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体に集積低下すると報告されている。ただし、PD 関連疾患と異なり、左右差がなく、尾状核に優位に低下を認めることが特徴としてあげられる。神経症状も類似し、鑑別診断は難しく、iNPH の併存疾患として発症頻度も多い。分担者ら LP シャントは、先行研究で PD 併発による iNPH の腰部くも膜下腔腹腔シャント (LP シャント, lumboperitoneal shunt) 手術介入への影響を後方視的に調査し、PD 併存と非併存群と比較した。結果、PD 併存は、非併存群と比べ、iNPH グレーディングスケール、modified Rankin Scale (mRS)、Hoehn and Yahr スケールの改善は低下したものの、1年後の歩行障害、排尿障害の改善が得られ、LP シャント手術の介入は、非介入群に対して、生命予後が良いことが判明した。この報告を踏まえて、分担者らは前向き試験を開始し、PD/PDD (Parkinson's disease dementia) の診断を受け、薬物治療を行った患者の中で、iNPH を併存した患者に対し、LP シャント手術の治療介入をランダム化し、iNPH 診断後に早期治療介入した群と非介入群を比較検討した。

また、進行性核上性麻痺 (PSP, progressive supranuclear palsy) は、iNPH の類似疾患と

して、極めて重要な疾患である。発症早期から姿勢保持障害があり、易転倒性がみられ、歩行障害が認められることから、iNPH との鑑別は最も困難とされるが、iNPH 併存した PSP に対する LP

シャント手術介入の成果はこれまで明確にされていない。そこで 2009 年から 2019 年の間にパーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDS)-PSP 基準で、PSP の可能性が高い、または可能性がある判断された自験例を調査し、iNPH を併存した PSP 患者を LP シャント手術を介入した群と非介入群を比較検討し、結果をまとめ報告した。

(倫理面への配慮)

(3) の臨床研究については、順天堂大学医学部倫理審査委員会の承認 (H21-0037) 課題名「パーキンソン病と関連疾患合併正常圧水頭症の腰椎-腹腔シャント手術の対照・無作為振り分け・並行群間比較前向き研究」を得て、実施している。

C. 研究結果

1. シャント術に関する知見

iNPH の診断に必要な検査とシャント手技の選択、治療方針について整理し、脳神経外科レビュー 2025-26 (総合医学社)、Normal Pressure Hydrocephalus (Springer Nature, Switzerland AG) に報告し、シャント手術前に行うべき検査チェックリスト (表 3)、検査結果により選択される手術手技フローチャート (図 8) を作成した。また LP シャント手術後の管理のための診療方針について、専門家の意見を収集するため、質問項目は以下の項目を作成した。1) 最適な圧設定を得るためのルール、2) 髄液減少が疑われる場合のプロトコル、3)

髄液過剰が疑われる場合のプロトコル, 4) 経過観察期間, 外来受診頻度, 中止時期, 5) 神経変性疾患併存時のシャントバルブ圧設定のルール, 6) 他科との連携について, 年間 100 例以上の患者を管理する施設から回答を得て, 2024年6月1日に会議を開催し, 専門家の意見を収集した.

2. 併存疾患に対するシャント治療の検討

PD 併存を有した iNPH 患者に対する LP シャント手術の介入も, 長期予後では併存疾患のない iNPH 患者よりは劣るものの, 治療効果が証明された. 後方視的臨床研究では, α シヌクレイン異常症が併存する場合でも, 日常生活自立度 (日本語版 modified Ranking Scale), PD の障害評価 (Hoehn and Yahr scale) だけでなく, 生命予後を改善させたが, 前向き研究の中間結果では, PD 併存患者に対する LP シャント手術は, 症状改善に一定の効果が期待できる結果となった. 今後, 長期予後の結果を踏まえ, シャント手術の選択基準を示すことができるように, 経過観察を継続する. また, 分担者の自施設の後方視的な調査の結果, PSP 併存 iNPH 患者 (n=15) に対するシャント手術介入 (n=8) は, 1年後の短期的な症状改善に一定の効果が期待できるものであったが, 生存期間を含め長期的には有意差は生じなかった. 本研究成果は, *Parkinsonism Relat Disord.*2025 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.107273> に報告された.

D. 考察

iNPH 診療ガイドライン第3版(2020年3月メディカルレビュー)の診断と治療のアルゴリズムを作成した時点では, iNPH と類似

する疾患との鑑別診断プロセスを示すだけのエビデンスが不足しており, また神経変性疾患の併存 iNPH に対するシャント手術効果を示すエビデンスも不足していた. PD 併存を有する iNPH に対するシャント手術は, 後ろ向き研究結果では, 症候の改善だけでなく, 生存率の改善につながる事が証明されたが, シャント手術を行うか否かの選択基準については, CSF シャント手術の介入は, 2年以上症状改善を維持することで, 介護負担費を軽減し, 医療経済的にも黒字化し, 推奨すべき治療法となる. 基準の決定には長期予後, 全生存期間の延長も含めた総合的な判断が必要とされると考える. 神経変性疾患の併存を伴った iNPH の治療方針, シャント手術後の管理方法, 推奨される診療体制については, エビデンスの乏しい領域であり, 論文報告が iNPH 診療レベルを上げるために必要であり, 今後診療ガイドラインの改定には必要なプロセスであると考えられた.

E. 結論

iNPH 患者に対するシャント手術の現状をまとめ, 問題点についてクリニカルクエスチョンを作成した. エビデンスが不十分な診療課題については, 国内の iNPH 診療を多数行うハイボリュームセンター施設にアンケート調査を行い, 専門家の意見を収集し, 不足しているエビデンスを補完した. また症候が類似した神経変性疾患である PSP 併存例の iNPH 患者に対するシャント手術の治療予後を臨床研究論文として新たに報告し, 神経変性疾患を併存した iNPH に対するシャント手術選択のエビデンスを作成し, 実践的手引きを作成した.

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入する。

G. 研究発表

1) 論文発表

- 1) 中島 円: 正常圧水頭症 診断と治療. 脳神経外科レビュー 2025-26, p276-282, 総合医学社. 2024年9月25日発行, ISBN978-4-88378-475-2
- 2) 中島 円: 特発性正常圧水頭症のバイオマーカー. BRAIN and NERVE 76(2) 151-157, 医学書院. 2024.
- 3) Tatsuya Koizumi, Seiko Shimizu, Chihiro Akiba, Hideki Bandai, Hidenori Kakizoe, Kenichi Sato, Hidekazu Nagasawa, Ikuko Ogino, Madoka Nakajima, Shinya Yamada, Koichi Oshio, Masakazu Miyajima: Characterizing Protein Concentration in Cerebrospinal Fluid with T2 Component Analysis. doi: 10.2463/mrms.mp.2023-0157. Magn Reson Med Sci.2024
- 4) Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Yuji Nozaki, Taiki Ieda, Kaito Kawamura, Ko Horikoshi, Ryo Miyahara, Chihiro Akiba, Ikuko Ogino, Kostadin Karagiozov, Masakazu Miyajima, Akihide Kondo, Maki Sakamoto: A new test for evaluation of marginal cognitive function deficits in idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus through expressing texture recognition by sound symbolic words. Vol.16, doi.org/10.3389/fnagi.2024.1456242, Front Aging Neurosci. 2024
- 5) Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima,

Madoka Nakajima, Ikuko Ogino, Kou Horikoshi, Ryo Miyahara, Kaito Kawamura, Kostadin Karagiozov, Chihiro Kamohara, Eri Nakamura, Nobuhiro Tada, Akihide Kondo: Loss of Dnah5 downregulates Dync1h1 expression, causing cortical development disorders and congenital hydrocephalus. Cells.2024, 13(22), 1882; <https://doi.org/10.3390/cells13221882>

- 6) Tomoyo Shimada. Anri Sakurai, Shunichi Niiyama, Kaito Kawamura, Madoka Nakajima, Ayami Okuzumi, Taku Hatano, Masakazu Miyajima, Nobutaka Hattori, Taiji Tsunemi: Idiopathic normal pressure hydrocephalus concomitant with progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord.2025 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.107273>

2) 学会発表

1. 中島 円: 地域で医療格差の無い iNPH シェント術後管理を目指して. 第6回東京 iNPH ミーティング, 東京, 1.Jun. 2024
2. 中島 円: ハキム病の病態と診断. 第33回日本脳ドック学会総会, 広島, 14.Jun. 2024
3. 中島 円: 脳神経外科医に求められる特発性正常圧水頭症の適正診断と管理方法. 第8回日本脳神経外科認知症学会, 名古屋, 29. Jun. 2024
4. 中島 円: ハキム病を診る～満足度の高い iNPH 診療の実践と脳脊髄液研究の最前線,

- 福岡 iNPH 研究会 2024, 博多, 23. Aug. 2024
5. Madoka Nakajima: Indication & Japanese Guideline, Integra Professional Education Normal Pressure Hydrocephalus Investigation, Treatment & Outcomes, Nagoya, 12. Sep. 2024
 6. Madoka Nakajima: L-P Shunt, Pre Meeting Seminar, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 13. Sep. 2024
 7. Madoka Nakajima: Use of CSF Biomarkers for Postoperative Management of Shunts, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
 8. Chihiro Akiba, Madoka Nakajima, Kaito Kawamura, Koichiro Sakamoto, Chihiro Kamohara, Ikuko Ogino Masakazu Miyajima: Analysis of Amyloid Oligomer Concentrations in CSF and Plasma Before and After Shunt Surgery. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
 9. Ryo Miyahara, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Kaito Kawamura, Koichiro Sakamoto, Ko Horikoshi, Chihiro Kamohara, Ikuko Ogino, Kostadin Karagiozov, Shinya Yamada, Akihide Kondo: Cortical and Hippocampal β -amyloid deposition and CSF clearance through the choroid plexus in a model of chronic hydrocephalus. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
 10. Madoka Nakajima: Expert opinions for standardization of post-shunt management of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 11. Kaito Kawamura, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Chihiro Akiba, Koichiro Sakamoto, Kou Horikoshi, Ryo Miyahara, Chihiro Kamohara, Ikuko Ogino, Shinya Yamada, Kostadin Karagiozov, Akihide Kondo: The pathology underlying in hydrocephalus due to ciliary dysfunction. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 12. Koichi Oshio, Madoka Nakajima, Hiroshi Kusahara, Junko Kikuta, Shuji Sato, Koji Kamagata, Shigeki Aoki: Estimating osmotic pressure of the CSF in iNPH patients using T2 analysis. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 13. Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Yuji Nozaki, Taiki Ieda, Kaito Kawamura, Masakazu Miyajima, Akihide Kondo, Maki Sakamoto: Detecting cognitive dysfunction of iNPH by texture recognition expressed through sound symbolic words. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 14. 押尾晃一, 中島 円, 草原博志, 菊田潤子, 佐藤秀二, 鎌形康司, 青木茂樹: T2 解析による iNPH 患者の CSF 浸透圧推定. 第 52 回日本磁気共鳴医学会大会, 千葉 20. Sep. 2024
 15. 中島 円: 順天堂大学脳神経外科における認知症診療. 順天堂認知症診療連携セミナー東京, 20. Sep. 2024
 16. 中島 円, 蒲原千尋, 野崎裕二, 坂本真樹: 認知症ステイグマが生じにくい早期認知症診断— 質感オノマトペ検査 (Sound Symbolic Words Texture Recognition, SSWTR) の開発. 第 13 回

- 日本認知症予防学会学術集会, 横浜, 28.Sep.2024
17. Madoka Nakajima, Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima: Loss of Dynein Axonemal Heavy Chain 5 Causes Cortical Development Disorders and CSF Flow Stagnation. 15. Oct. ISPN2024
 18. 中島 円: 患者に認知症スティグマを感じさせない簡易認知症診断ツール—質感オノマトペ検査(SSWATR)の開発. 日本脳神経外科学会第83回学術総会, 横浜, 17.Oct.2024
 19. 中島 円: 頭振による脳脊髄液動態にみる第3脳室開窓手術後の変化. 日本神経内視鏡学会, 東京, 8. Nov. 2024
 20. 中島 円, 川村 海渡, 蒲原 千尋, 宮原 怜, 堀越 恒, 阪本 浩一郎, 秋葉 ちひろ, 荻野 郁子, 宮嶋 雅一: 順天堂大学水頭症班における bed to bench research の取り組み方. 第16回日本水頭症脳脊髄液学会 (JSHCSF 2024), 名古屋 10. Nov. 2024
 21. 蒲原千尋, 中島 円, 野崎裕二, 坂本真樹: オノマトペによる質感認知を用いた簡易認知症スクリーニング検査の作成と正常圧水頭症を対象とする評価. 日本高次脳機能障害学会, 東京, 11. Nov. 2024
 22. 中島 円: 認知症診療医が知っておくべきシャント術・管理のエッセンス. シンポジウム 33, 第43回日本認知症学会学術集会, 福島, 21.Nov.2024
 23. 中島 円, 蒲原千尋, 野崎裕二, 坂本真樹: 認知症スティグマが生じにくい早期認知症診断—質感オノマトペ検査の開発. 第43回日本認知症学会学術集会, 福島, 21.Nov.2024
 24. 中島 円: 医療提供水準の向上と診療の裾野を拡げる～未来のためにやるべき事. 診断 (画像、タップテスト、評価、併存) 第26回日本正常圧水頭症学会プレミューティングセミナー, 東京, 7.Feb. 2025
 25. 中島 円: iNPH 研究の今. 第26回日本正常圧水頭症学会, 東京, 9.Feb. 2025
 26. 中島 円: iNPH 患者における LP シェント術後管理標準化に関する専門会見について. 術前評価と術後フォローアップ—high volume center はどのように iNPH 診療を行っているか—. 第26回日本正常圧水頭症学会, 東京, 9.Feb. 2025

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

iNPH 診療支援のための検査解説ビデオの作成と検証、および手引き書作成

研究分担者 鐘本英輝

大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター 准教授

研究要旨

研究目的：特発性正常圧水頭症(iNPH)診療における脳脊髄液排除試験（タップテスト）の検査法啓発を目的とした検査解説ビデオおよび手引き書の最終版を作成し、公開した。

研究方法・結果：令和6年2月に収集した日本正常圧水頭症学会会員の在籍施設を対象にアンケート調査結果の最終解析を実施し、日本のiNPH診療のエキスパートはタップテストにおいて、歩行障害と認知障害はTimed Up & Go testおよびMini-Mental State Examinationを用いて決まった基準に基づき評価している一方で、排尿障害の評価については定まっておらず、評価そのものを行っていないケースも多いこと、定量的な評価のみでなく、患者や家族の考えも重視し、手術適応判断を行っていることがわかった。この結果に関して日本正常圧水頭症学会、国際水頭症学会で報告し、現在論文投稿準備中である。上記のアンケート結果および令和5年度に作成したiNPHにおけるタップテスト解説ビデオおよび手引き書に対する令和6年度に実施したパブリックコメントに基づき、タップテスト解説ビデオおよび手引き書の修正を行い、日本正常圧水頭症学会ホームページおよびYouTube上で公開した。この資料の作成状況に関して、日本認知症学会シンポジウムで紹介した。

まとめ：iNPH診療におけるタップテストの具体的な実施手順を解説する資料を作成・公開した。今後もこれらの資料に関して各学会および医学雑誌等にて周知を行う予定である。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究分担者

鐘本 英輝・大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター・准教授

研究協力者

吉山 顕次・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・准教授
末廣 聖・大阪大学大学院医学系研究科

精神医学教室・助教

小泉 冬木・大阪急性期総合医療センター精神科・医員

片上 茂樹・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・医員

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)診療において十分に浸透していない脳脊髄液排除試験（タ

ップテスト)における検査法啓発を目的とした解説ビデオ作成および手引書を作成した。

B. 研究方法

1. アンケート調査結果の解析

2024年2月1日から2月29日の期間で、正常圧水頭症学会会員が所属する施設のiNPH診療代表者を対象に行った、タップテスト実施手順に関するアンケート調査結果を解析した。

2. タップテスト解説ビデオおよび手引き書の作成

令和5年度に作成したiNPHへのタップテスト実施手順解説動画および手引き書について、令和6年度に日本正常圧水頭症学会、日本脳神経外科学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本精神神経学会を通してパブリックコメントを募り、上記のアンケート調査結果と合わせて動画および手引書を修正し、完成版を作成・公開した。

(倫理面への配慮)

1.のアンケート調査については、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の審査を受けた後、日本正常圧水頭症学会の理事会にて許可を受けた上で、同学会の会員にメール・郵送・ホームページでの広報を通して回答を依頼した。アンケートの回答前にweb上で研究参加への同意を得た上で、アンケート収集項目には個人情報を含まずに実施した。

C. 研究結果

1. アンケート調査

210の施設のiNPH診療代表者にアンケート回答を依頼し、147の回答があり、110の有効回答を得た。我が国のiNPH診療の専門家の多くは、歩行障害・認知障害に関してはTimed Up & Go test、Mini-Mental State Examinationを用い、10%以上の速度の改善、3点以上の改善といった決まった基準で症状の改善を評価していた一方で、排尿障害については定まった評価法がなく、そもそも評価をしていない施設も散見された。また、症状の質や画像所見、タップテスト中の患者の様子を加味した偽陰性・偽陽性の検討や、定量的なスコアの改善だけでなく患者や家族の考えを踏まえた手術適応判断が日常的に行われていることがわかった。令和4年度に実施した文献調査で特にエビデンスが欠損していたタップ前後の評価時期・頻度に関して、多くの施設で評価時期はタップ当日から1週間以内であり、歩行評価と認知評価はタップ前に1回ずつ行われたが、タップ後の評価は複数回行われていた。この結果の要点をHydrocephalus2024、第43回日本認知症学会学術集会にて報告した。また、2025年2月の第26回日本正常圧水頭症学会学術集会にて詳細を報告した。現在、英語論文として国際誌に投稿準備中である。

2. タップテスト解説ビデオおよび手引き書の作成

令和5年度に作成したタップテスト実施手順に関する動画および手引き書について、パブリックコメント(R6 鐘本資料_1_CSFTT 解説動画_パブリックコメントへの修正対応.xlsx)およびアンケート調査結果を受け、誤字等の修正に加え、主に以下の2点の修

正を行った (R6 鐘本資料 2_20241218NPH_TT 動画修正依頼.pptx)。①動画において Queckenstadt 試験時の脳脊髄液圧測定の際、頭部と腰部の高さを合わせるための枕を使用する、②動画において腰椎穿刺後頭痛に関する注意喚起についての文言を挿入する。

以上の修正を持って、タップテスト実施手順解説ビデオ (R6 鐘本資料 3_iNPH-CSFTT 解説動画_20250208 最終版.mp4) および手引き書完成版とし、正常圧水頭症学会ホームページおよび YouTube での公開を行った。

D. 結論

iNPH 診療におけるタップテストの具体的な実施手順について、日本正常圧水頭症学会員の所属施設を対象にアンケート調査を行い、エキスパートオピニオンとして集積した。また、その結果も踏まえ、タップテスト解説ビデオおよび手引き書を作成・公開した。本事業で作成した資料について、引き続き学会や医学雑誌等を通して啓発活動を実施していく予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鐘本英輝. 特発性正常圧水頭症に対する CSF タップテスト. 精神医学.66(5);703-708, 2024

2. 学会発表

- 1) H. Kanemoto, T. Suehiro, S. Katakami, R. Kawai, N. Nakamura, M. Minami, M. Nakajima, C. Iseki, E. Mori, K. Yoshiyama, H. Kazui. Expert opinion on procedures for

conducting CSF tap tests for iNPH in Japan. Hydrocephalus 2024, e-poster, Nagoya, 2024.9.14

- 2) 鐘本英輝. タップテストの多様性と推奨版ビデオ作成と公開. 第 43 回日本認知症学会学術集会. シンポジウム 33, 福島, 2024.11.23
- 3) 鐘本英輝, 片上茂樹, 河合亮, 末廣聖, 吉山顕次, 南まりな, 中村夏子, 伊関千書, 中島円, 森悦朗, 數井 裕光. 日本正常圧水頭症学会員を対象としたタップテスト実施手順に関するアンケート調査結果報告. 第 26 回日本正常圧水頭症学会学術集会 口頭発表, 東京, 2025.2.9

3. その他

- 1) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) へのタップテスト実施手順 解説動画【厚生労働科学研究費補助金認知症政策研究事業】 (<https://www.youtube.com/watch?v=EVLm9-8guI>)
- 2) iNPH と類似疾患との鑑別診断、および併存診断と治療、診療連携構築のための実践的手引き書 (<https://square.umin.ac.jp/jnph/guideline/>)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

1. 記入日をお知らせください。 例) 2024年10月3日	6. 検査ビデオについて、ご意見をご記入ください	ビデオへの反映
2024/10/15	検査の一連の流れが良くわかり、良く出来たビデオと思います。レケンビ点滴治療の時にも新潟大学の先生が腰椎穿刺の検査ビデオを作っていましたが、これは座位で腰椎穿刺、髄液排除をする方法も示していました。座位の腰椎穿刺ビデオを追加しても良いかと思ひます。また、腰椎穿刺後頭痛を心配されて腰椎穿刺に向き合えないドクターがたくさんいるかと思ひます。腰椎穿刺後頭痛が出現したときの対策・対応も載せると完璧と思ひます。その他髄液排除前後の検査バッテリーは必要最小限のもので示しており、それも現時点ではよいと思ひました。	座位での実施については、iNPHの診断で求められる「正常圧」の確認のための初圧測定を考慮すると、次善の手段として紹介すべきかと考えます。本動画については、一般的な腰椎穿刺とは異なる「タップテスト特有の事情」を中心に短時間で解説することを主眼としているため、このビデオでは一般的な腰椎穿刺と共通する事情については、最低限の解説にとどめたいと考えています。 同じ理由で、穿刺後頭痛のことも含めない方針で元々考えていました。ただ、ご意見を受け、排除量が大きく、頭痛が出る可能性が高いのではないかと不安に思われる方がいる可能性もあると判断し、動画の最後に、腰椎穿刺の一般的な手順に関しては本動画で触れるのは最小限にしたこと、iNPHのタップテストにおける穿刺後頭痛に関する知見について追加提示しました。
2024/10/16	分かりやすいと思ひます。	
2024/10/22	良く出来ていて、判りやすいと思ひます。	
2024/10/22	大変よいと思ひます。	
2024/10/22	分かりやすく、良くできていると思ひます。	
2024/10/23	ビデオにてタップテスト前に前提として行うべき検査などが効率よく作成されていて、脳神経外科の若い医師が学習するにはとても良い教材であろうと感じました。	
2024/10/24	6.38.25 被検者さんの頭に書かれている赤い丸のなかの「頭蓋脳圧」は「頭蓋内圧」ではないでしょうか？6.56.27 人の脊髄に向けて腰部脊柱管と矢印が書かれていますが、胸椎レベルのようですから、単なる脊柱管と修正される方がよいかと思ひます。7.12.16腰部脊柱管—腹腔シャントは腰部くも膜下腔腹腔シャントが正式名称と思ひますが、一般向けであれば、腰部脊柱管—腹腔シャントの方が直感的でよいかもしれません。	「頭蓋脳圧」を「頭蓋内圧」に修正します。 矢印をより下方にする形で修正しました。 LPSの正式名称は腰部脊柱管—腹腔シャントに修正しました。
2024/11/19	とてもわかりやすいです。傍正中穿刺の有用性も示していただけたら良いと思ひました。	一般的な腰椎穿刺とは異なる「タップテスト特有の事情」を中心に短時間で解説することを主眼としているため、このビデオでは一般的な腰椎穿刺と共通する事情については、最低限の解説にとどめたいと判断し、追加しませんでした。
2024/11/25	ガイドラインのダイジェストという意味では非常に簡潔にまとまっており、有用なコンテンツと感じました。特に腰椎穿刺とTimed Up & Goのパートは初学者にもわかりやすく伝えることができるため、改めて我々の施設でも若手教育に使いたいと思ひえる内容でした。	

(資料2)

TT解説動画修正案

6:30

クエッケンシュテット試験



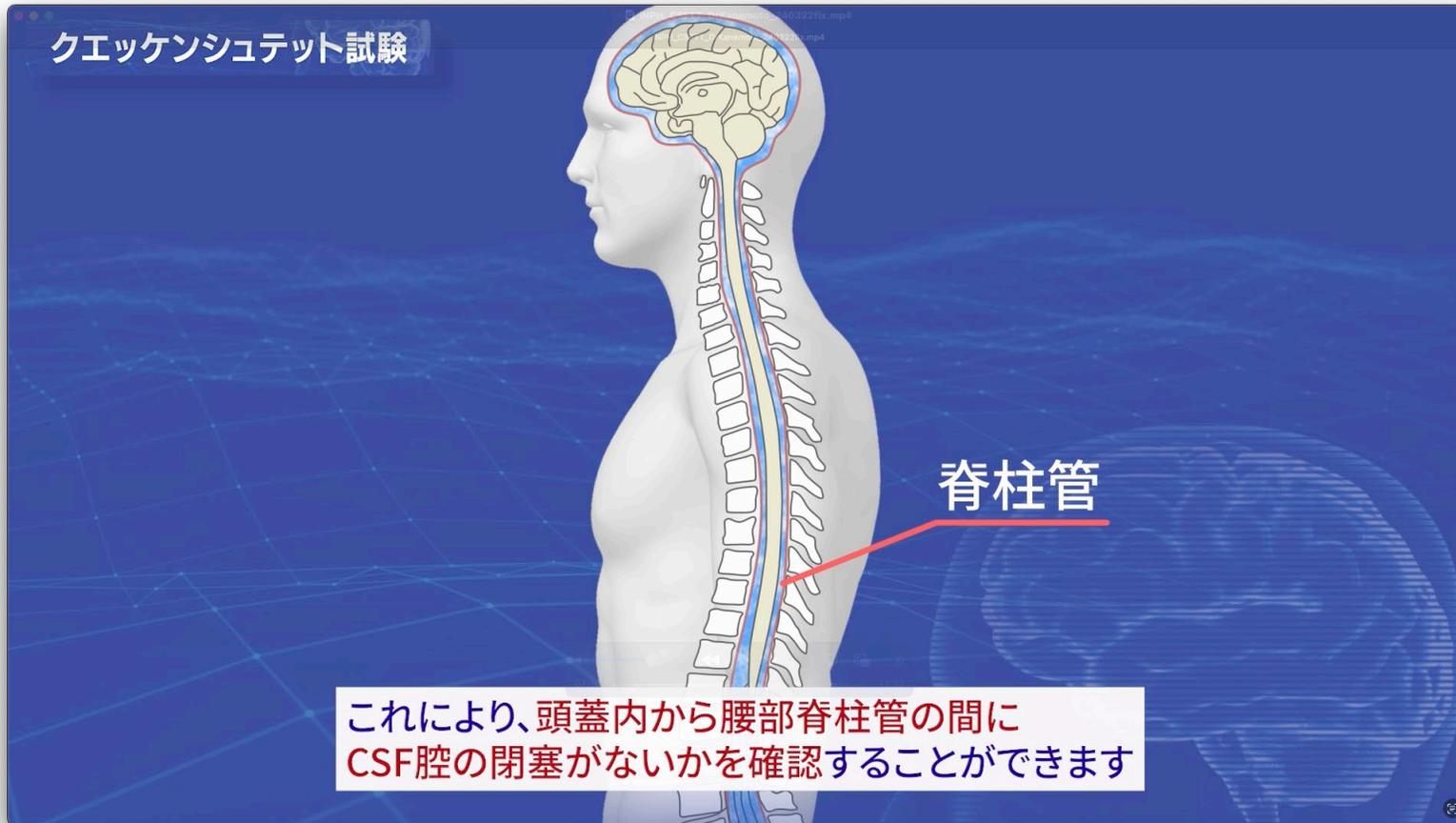
頭蓋脳圧

検査の補助者が両頸静脈を手で圧迫することで
静脈灌流量を低下させ、一時的に頭蓋内圧を高めることで

①パブコメ：亀田雅博先生より
被検者さんの頭に書かれている赤い丸のなかの「頭蓋脳圧」は「頭蓋内圧」ではないでしょうか？
→頭蓋脳圧を頭蓋内圧に修正依頼予定

②班会議：森悦朗先生より
頭部と腰部の高さを揃える
→枕使用での再撮影（1/17予定）

7:00



パブコメ：亀田雅博先生より人の脊髄に向けて腰部脊柱管と矢印が書かれていますが、胸椎レベルのようですから、単なる脊柱管と修正される方が良いかと思えます。
→腰椎穿刺なので「腰部」があった方がいいかと思えますので、動画中の脊柱管が刺している部位をもう少し下げて、腰部になるように修正依頼予定

7:12

クエッケンシュテット試験

iNPHに対するシャント術の1つである
腰部脊柱管-腹腔シャント(LPシャント)の効果が期待できなくなります

パブコメ：亀田雅博先生より腰部脊柱管-腹腔シャントは腰部くも膜下腔腹腔シャントが正式名称と思いますが、一般向けであれば、腰部脊柱管-腹腔シャントの方が直感的で良いかもしれません。
→正式名称に修正依頼予定
(でいいでしょうか)

パブコメ：厚地政道先生より

腰椎穿刺後頭痛を心配されて腰椎穿刺に向き合えないドクターがたくさんいるかと思います。腰椎穿刺後頭痛が出現したときの対策・対応も載せると完璧と思います。

→本動画については、一般的な腰椎穿刺とは異なる「タップテスト特有の事情」を中心に短時間で解説することを主眼としているため、このビデオでは一般的な腰椎穿刺と共通する事情については、最低限の解説にとどめたいと考えています。そのため、当初よりこういった一般的な腰椎穿刺に関連する注意事項は、ほとんど排除する方針で動画を作成しています。ただ、ご意見を受け、排除量が大きく、頭痛が出る可能性が高いのではないかと不安に思われる方がいる可能性もあり、含めてもいいかとも感じています。入れる場合にどのようにするか案を用意いたします（次スライド）。

追加する場合、スライドに合わせた新規の音声収録が必要（その場合は1/17に実施）

腰椎穿刺後頭痛（PDPH）について

- 硬膜穿刺後5日以内に発現し硬膜穿刺による髄液漏出に起因する頭痛
- PDPHの出現率は一般に約10-30 %
- 研究デザインや患者集団によって0.01 -85 %の幅
- iNPHへのタップテストでは、以下のリスクファクターあり
 - 針のサイズ（19G以上を推奨）
 - CSF排除量（30mL以上）
- iNPHにおけるPDPHの発生率に関する調査報告なし
 - 経験的には、上記のリスクファクターがあるものの、発生率は低い

PDPHのリスクファクター

修正可能なもの

針の形状・**針のサイズ**
針の斜角の方向
スタイレットの再挿入
CSF排除量
術者の技能

修正不可能なもの

女性・**若年**・低BMI
妊娠・経膈分娩
非喫煙者
PDPHの既往歴
慢性頭痛の既往歴

PDPH出現時の対応

- 安静臥床による保存的治療が基本
 - 70%以上は発症後1週間以内に治癒
 - カフェインの経口摂取、NSAIDs屯用での対症療法
- 脱水がなければ過剰な経口水分負荷・点滴は不要
 - 水分負荷の有効性は示されていない
- 重症（日常生活動作が不可能、脳神経症状あり、上記の治療に無反応）もしくは遷延（1週間以上、日常生活動作が障害）
 - ブラッドパッチを検討

(資料3)

R6鐘本資料3_iNPH_CSFTT解説動画_20250208最終版.mp4 (動画ファイル)

総括研究報告書の

(資料1) 突発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療
連携構築のための実践的ガイドブックと検査解説ビデオ」

p.21 URL : <https://square.umin.ac.jp/jnph/guideline/> を参照

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
令和6年度分担研究報告書

多施設共同研究 SHIPHONI 3 の推進

研究分担者 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 特任教授

研究要旨

研究目的：特発性正常圧水頭症（iNPH）は、正確な診断と適切な治療がなされれば患者の自立度向上と介護者の負担軽減が得られる。近年、iNPH 患者にアルツハイマー病（AD）の病理を合併する患者が多いことが報告され、AD 病理を有する患者は、シャント術後の改善が乏しいのではないかと危惧されている。このことが iNPH に対する診断と治療の一般化を妨げる一因となっている可能性がある。そこで、AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有益性を検証するために多施設共同ランダム化対照試験 SHIPHONI-3 を遂行する。

研究方法・結果：脳脊髄液のリン酸化タウ蛋白を測定し、AD 病理を併存していると考えられる iNPH 患者を、シャント群（AD+S）と非シャント群（AD+N）に無作為に割付けし、その後2年間観察し、2年後にADLの改善を認めた患者の割合を比較する。AD+S群とAD病理を有さない iNPH 群（AD-S）にはシャント術治療を行い同様に比較する。目標症例数はAD+S群とAD+N群各30例及びAD-S群90例の合計150例としていた。2019年末から開始されたが、COVI-19 パンデミックの影響を受け症例集積が極めて遅れたこともあり、症例組入期間の2023年12月までで33例の登録にとどまった。ただしAD±S/AD+N各群6例ずつの登録はあり、最低限の解析は可能と考えられる。今後登録された症例について計画された2年間の追跡を行い、結果をまとめていく。また2024年度中に一度中間解析を行う予定としている。

まとめ：登録された症例の2年間の縦断的観察を継続する。また新規症例組入が終了したので、今年度中に中間解析を行う予定である。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究協力者

吉山 顕次・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・准教授

末廣 聖・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・助教

南まりな・高知大学次世代医療創造センター・特任助教

川口 恭子・大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座・技術補佐員

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）は、正確な診断

と適切な治療がなされれば患者の自立度向上と介護者の負担軽減が得られる。近年、アルツハイマー病 (AD) の病理を有する iNPH 患者が多いことが報告され、AD 病理を有する患者は、有しない患者よりもシャント術後の改善が乏しいと危惧されている。このことが iNPH に対する診断と治療の一般化を妨げる一因となっている可能性がある。そこで、AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有益性を検証するために多施設共同ランダム化対照試験 SINPHONI-3 を遂行する。

B. 研究方法

1. SINPHONI-3 の研究デザイン

脳脊髄液のリン酸化タウ蛋白(pTau)を測定し、AD 病理を併存していると考えられる iNPH 患者を、シャント群 (AD+S) と非シャント群(AD+N)に無作為に割付けし、その後 2 年間観察し、2 年後に ADL の改善を認めた患者の割合を比較する (ランダム化対照試験部分)。さらに AD+S 群と AD 病理を有さない iNPH 群(AD-S)にはシャント術治療を行い同様に比較する (前向きコホート研究部分)。

対象の主要な選択基準は、年齢が 60 歳以上 85 歳未満、iNPHGS の歩行障害が 1 以上、Evans index が 0.3 以上、MRI T1 冠状断の複数の断層像で高位円蓋部くも膜下腔が描出されない、CSF の性状が正常で、圧が 20 cmH₂O 以下、脳室拡大を来す先行疾患がないである。

AD 病理を併存するとする CSF 中の pTau 値は、従来の研究結果に従って pTau \geq 28.97pg/ml とする。CSF 採取や保存、郵送は標準化した方法に従い、新潟大学に

て測定する。

アウトカム評価の客観性を担保するために、症状等の判定は術医以外の第三者 (神経内科、精神科、リハビリテーション科医師、または作業療法士、理学療法士、言語聴覚士などの療法士) が行う。シャント術は圧可変式差圧バルブを用いた VP か LP シャント術であり、シャントデバイスの種類は問わない。

主要評価項目は治療介入 24 ヶ月後の mRS における 1 段階以上の改善であり、AD+S 群と AD+NS 群で群間比較する。副次エンドポイントには、治療介入 12 ヶ月後の mRS における 1 段階以上の改善、mRS の治療介入後の経時的変化などが含まれる。

目標症例数は AD+S 群と AD+N 群、それぞれ 30 例であり、AD-S は 90 例となる予測で合計 150 例である。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従っている。大阪大学附属病院倫理審査委員会をはじめ、各研究参加施設の倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

1. SINPHONI-3 の進捗状況

登録期間を 1.5 年間、追跡期間を 2 年間、計 3.5 年として 2019 年末から開始されたが、開始直後に COVID-19 パンデミックが生じて、その影響を受け、症例集積が極めて遅れた。症例登録期間を 2023 年 12 月まで延長し、研究参加を促進するようなパンフレット作成などを行い、最終的に 9 施設から 35 例の登録を得た。内訳は AD-群 29 例、AD+S 群 6 例、及び AD+NS 群 6 例となり、これらの追跡を

行なった。令和6年終了時点で14例が予定の24ヶ月の追跡及びデータ入力を終了している。

全ての追跡が終了していないので最終的な解析はまだ行っていないが、12ヶ月時点を終了した症例が30例まで蓄積したため、その時点での中間解析を行なった。解析対象はAD-群21例、AD+S群4例、及びAD+NS群5例となった。年齢、性別、mRSなどの患者背景やベースラインの重症度に有意差を認めなかった。メインアウトカムであるmRSの12ヶ月後の変化は、AD-群においては改善4例、不変17例、増悪0例であり、それに対してAD+S群では改善0例、不変2例、増悪2例、AD+NS群では改善0例、不変1例、増悪4例となった。AD+S群とAD+NS群では有意差を認めなかった。

個別の臨床症状についてAD+S群とAD+NS群で術前と術後1年の経時的変化の比較を行うと、歩行障害の指標となるTimed Up and Go test (TUG)については、2群で有意な交互作用を認めた($p=0.025$)。一方で、認知障害の指標となるMini-Mental State Examination (MMSE)に2群で変化に有意差はなく、排尿障害についても同様であった。

D. 考察

研究開始時点でCOVID-19パンデミックによる躓きもあって症例数の蓄積に難渋し最終的には目標症例数に及ばない形でリクルートは終了したが、その後の症例の追跡やデータ入力については研究推進に力を入れたことで概ね順調に行うことができた。依然として症例の追跡は行なっているが、今年度は副次評価項目に挙げていた12ヶ月後のmRSについてAD+S群とAD+NS群での比較を行なったところ、統計学的な

有意差を認めなかった。これは症例数の少なさの影響も否定はできないが、AD+S群においてもmRSの改善を認めた症例がなく、AD病理はシャント術の治療効果に大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。ただし臨床症状について見ていくと認知障害については両群明らかな改善がないものの、歩行についてはAD+S群で改善あり2群でも有意な交互作用が認められたことから、歩行障害についてはAD病理があっても改善する可能性があることが考えられた。これはいくつかの過去の報告と矛盾しない(Kazui et al.2016など)。

E. 結論

AD病理を有するiNPH患者に対するシャント術の有益性を検証するための多施設共同ランダム化対照試験SINPHONI-3を遂行し今年度は中間解析も行なった。まだ最終的な結論を出すことはできないが、AD病理を疑われる場合でのシャント術の施行については慎重な検討を要するとは言える可能性がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入する。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 末廣 聖, 森 悦朗. SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement) -3-アルツハイマー病理が疑われる患者に対するシャントの有効性・安全性に関して-中間報告. 2025年

2 第 26 回日本正常圧水頭症学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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
中島 円	正常圧水頭症 診断と治療	新井 一、 若林 俊彦	脳神経外科学 レビュー2025 -'26	総合医学社	東京都	2024年	276-282

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
Iseki C, Ishii K, Pozzi NG et al.	Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging.	J Neurosurg Sci.	69	64-78	2025
Fasano A, Iseki C, Yamada S et al.	What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus?	J Neurosurg Sci.	69	20-36	2025
Taishaku A, Yamada S, Iseki C et al.	Development of a Gait Analysis Application for Assessing Upper and Lower Limb Movements to Detect Pathological Gait.	Sensors (Basel).	30(24)	6329	2024
Liu J, Kanno S, Iseki C et al.	The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol.	J Neurol	271	4191-4202	2024
Naruse H, Iseki C, Mitsui J et al.	A novel TBK1 loss-of-function variant associated with ALS and parkinsonism phenotypes.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.	4	1-4	2024
Iseki C, Nakamichi K, Ishizawa K et al.	A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Caused by Epcoritamab.	Cureus	16	e71655	2024

Kanno S, <u>Iseki C</u> et al.	The utility of customized tissue probability maps and templates for patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a computational anatomy toolbox (CA-T12) study.	Fluids Barriers CNS	30(21)	108	2025
Katuse K, <u>Iseki C</u> et al.	Distinct cerebral perfusion patterns and linguistic profiles in Alzheimer's disease-related primary progressive aphasia.	Neurol Sci.	24	Epub ahead of print	2025
Yamada S, <u>Iseki C</u> et al.	Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models.	Front Aging Neurosci.	15(16)	1362637	2024
Yamada S, <u>Iseki C</u> et al.	Modeling cerebrospinal fluid dynamics across the entire intracranial space through integration of four-dimensional flow and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging.	Fluids Barriers CNS.	30(21)	47	2024
Kawano H, <u>Iseki C</u> et al.	Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow.	Aging Dis	1(15)	2216-2229	2024
Sugai Y, <u>Iseki C</u> et al.	Augmentation of perivascular space visualization in basal ganglia and white matter hyperintensity lesion is a meaningful finding for subsequent cognitive decline.	Acta Radiol	65	792-799	2024
Sugai Y, <u>Iseki C</u> et al.	The time-course augmentation of perivascular space enlargement in the basal ganglia among a community-dwelling elder population.	Jpn J Radiol	42	1110-1121	2024

Saito Y, Baba T, Narita W, Kanno S, Mugikura S, Tatewaki Y, Nishio Y, Iizuka O, Taki Y, Tominaga T, Mori E, Suzuki K.	Lake's pouch cyst-like imaging abnormalities in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Brain Disorder	15	100153	2024
中島 円	特発性正常圧水頭症のバイオマーカー	BRAIN and NERVE	76	151-157	2024
鐘本英輝	特発性正常圧水頭症に対するCSFタップテスト	精神医学	66(5)	703-708	2024
森 悦朗	認知症診療における脳神経内科医の役割	Brain Nerve	76	903-910	2024

令和7年4月17日

厚生労働大臣 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 受田 浩之

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 認知症政策研究事業
- 研究課題名 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
(氏名・フリガナ) 数井 裕光 ・ カズイ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	高知大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 富永 悌二

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業
2. 研究課題名 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 伊関 千書 イセキ チフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 代田 浩之

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 認知症政策研究事業
- 研究課題名 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 中島 円 ・ ナカジマ マドカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 キャンパスライフ健康支援・
相談センター長
氏 名 太刀掛 俊之

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業

2. 研究課題名 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的引き書と検査解説ビデオ」作成研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) キャンパスライフ健康支援・相談センター・准教授

(氏名・フリガナ) 鐘本 英輝 (カネモト ヒデキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院 倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業

2. 研究課題名 認知症診療医のための「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践的手引き書と検査解説ビデオ」作成研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院連合小児発達学研究所 ・ 特任教授

(氏名・フリガナ) 森 悦朗 ・ モリ エツロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。