

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4年度～6年度 総合研究報告書

研究代表者 數井 裕光

令和 7 年 (2025) 4 月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

- 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 . . . . . 35  
高知大学医学部・神経精神科学講座 数井 裕光
2. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) と類似する疾患の鑑別／併存診断と手引き書作成  
研究 . . . . . 42  
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 . . . 67  
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 . . . . . 77  
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
5. 多施設共同研究SINPHONI3の推進研究 . . . . . 84  
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 . . . . . 88

## 厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

### 総合研究報告書

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：**認知症診療医の特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH）患者に対する診療と脳神経外科施設との円滑な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：**我々の先行研究によって、多くの認知症疾患医療センターにおいて、iNPH 診療手順と「不均衡なくも膜下腔の拡大を伴う水頭症（Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus: DESH）」を認知していないこと、タップテストの実施率が低いことが明らかになっていた。また認知症診療医にとって、iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断の方法、シャント手術と術後の診療方法、認知症診療医と脳神経外科施設との診療連携構築のための方法も重要な事項だと考えられた。そこで文献レビュー、複数の調査と研究を実施し、これらの結果を基に手引き書とタップテスト解説ビデオを作成した。手引き書は第1章：iNPH 診断の流れ、第2章：タップテスト実施手順、第3章：iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断方法、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の合計 25 頁となった。タップテスト解説ビデオは長さが約 11 分で、腰椎穿刺の際の穿刺針は 19 ゲージ以上の太い穿刺針を使うことの重要性を明記し、効果の判定法として重要な Timed-Up & Go test については詳細な実施方法の解説を加えた。両成果物は作成後、パブリックコメントを募集し、そのコメントを参考にして改訂した。

**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。さらにパブリックコメントを依頼した日本認知症学会、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等で発表し、老年精神医学雑誌 2025 年 7 月号に複数の論文として発表した。このように多くのチャンネルで広報しているため、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

認知症診療医の特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) 診療と脳神経外科施設との円滑な診療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。

#### B. 研究方法

我々の先行研究によって、認知症疾患医療センターの iNPH 診療手順と「不均衡なくも膜下腔の拡大を伴う水頭症 (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus: DESH)」に関する認知度が低いこと、タップテストの実施率が低いことが明らかになっていた。また認知症診療医にとって、iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断法、シャント手術と術後の診療方法、認知症診療医と脳神経外科施設との円滑な診療連携を構築する方法も重要な事項だと考えられた。そこでこれらに関する内容を、本手引き書に記載する候<sup>③</sup>補と考えていた。さらにタップテストについては、解説ビデオを作成すると実施率が

向上する可能性があると考えていた。そこで、本研究では、これらの項目についての最新の情報を得るため初年度に文献レビューを行った。また iNPH 診療における課題についても文献レビューを行い、これらの候補項目が手引き書や解説ビデオの内容として妥当であることを確認し、さらに他の加えるべき事項が無いかどうかを調査した。分担については、数井が診療における課題と診療連携構築方法を、鐘本がタップテストを、伊関が鑑別/併存診断を、中島がシャント手術と術後の診療方法を、森がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を併存した iNPH 患者のシャント手術の効果を明らかにするために実施している SINPHONI-3 の遂行を担当した。

#### 1. 文献レビュー

PubMed と医学中央雑誌を用いて研究代表者と分担研究者各自が担当した事項について文献レビューを行い、エビデンスをまとめた。

#### 2. iNPH 診療に関する実態調査

文献レビューの結果、重要であるにもかかわらず、エビデンスが不足していることがわかった事項については、実態調査を行った。本研究では以下の3調査を行った。

- ① 日本脳神経外科学会会員に対する iNPH 診療実態調査
- ② 日本正常圧水頭症学会会員に対するタップテストの実施方法に関する調査
- ③ iNPH に対するシャント手術を多数実施している脳神経外科医に対するシャント手術の実施と術式を決定する方法、術後の診療

方法についての調査

### 3. iNPH 患者に対する研究の実施

本研究では以下の研究が行われた。

① SINPHONI-3 : 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のリン酸化タウ蛋白値によって、AD 併存 iNPH と非併存の iNPH とに分類し、さらに AD が併存した iNPH 患者を、シャント手術を実施する群とシャント手術以外の治療法で診療する群とに無作為に割り付け 2 年後の改善を比較する。

② パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) 関連疾患を併存した iNPH に対するシャント効果の検討: 後ろ向き研究と前向きランダム化比較試験を行った。

### 4. 手引き書の作成

文献レビューで得られた知見、本研究で実施した調査や研究の結果を基に担当者が担当項目について執筆した。そしてそれを連結した。

### 5. タップテスト解説動画の作成

タップテスト解説動画については、腰椎穿刺に不慣れな認知症診療医も存在すると予想されたため、腰椎穿刺についても詳細に解説することとした。また評価方法、特に最も重要な Timed-Up & Go test (TUG) については詳細に解説することとした。

#### (倫理面への配慮)

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。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承認された。

### C. 研究結果

#### 1. 文献レビュー

文献レビューによって、iNPH 診療の課題に関しては「的確な診断を受けていない iNPH 患者が存在する」、「iNPH 診療ガイドライン第 3 版では、鑑別診断プロセスがほとんど示されていない」、「リハビリテーションを含めた長期的なフォローアップの仕組みが確立されていない」等が明らかになった。またタップテストについては、「詳細な手順について記載されているものが少ない」、「記載されていてもその手順は多様で統一したものはない」ことが明らかになった。iNPH と類似疾患との鑑別/併存診断については、エビデンスを基に AD とレビー小体病 (LBD) に絞って、鑑別の要点、鑑別フローチャートを作成した。また AD や PD などの神経変性疾患が併存していてもシャント手術が有効であることを記載した。シャント手術に必要な検査、術後管理の診療手順についてはエビデンスが不足していることが明らかになった。

#### 2. iNPH 診療に関する実態調査

① 日本脳神経外科学会会員に対する iNPH 診療実態調査: 6 割の施設ではシャント手術の実施件数が少ないこと、シャント手術前に類似疾患との鑑別/併存診断を実施して

いる施設は34.0%であること、シャント手術実施の可能性が高くなる条件は、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ことであった。また89歳未満であれば、69.7%の施設でシャント手術を考慮してもらえること、家族ケア不十分/施設入所者、AD併存、DESHを認めないiNPH患者については脳神経外科医がシャント手術に消極的であることが明らかになった。

② 日本正常圧水頭症学会会員に対するタップテストの実施方法に関する調査：歩行障害と認知障害はTUGおよびMini-Mental State Examinationを用いて決まった基準で評価していること、定量的な評価のみでなく、患者や家族の考えも重視し、手術適応の判断を行っていることがわかった。

③ iNPHに対するシャント手術の経験が豊富な脳神経外科医に対する調査：シャント手術前のチェックリスト、手術手技の選択肢それぞれのフローチャートを作成した。シャント手術後の診療手順について、早期（シャント手術後直後から術後1か月）、中期（シャント手術後1か月から1年まで）、長期（手術後1年以上）と期間を3期分けて、術後管理の重要事項をまとめた。

### 3. iNPH患者に対する研究

① SINPHONI-3：シャント手術前と術後1年の時点でのTUGの結果をAD併存シャント手術群とAD併存非シャント手術群で比較すると、2群間で有意な交互作用が認められた( $p=0.025$ )。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ことが示唆された。

② PD関連疾患を併存したiNPHに対するシャント効果の検討：PD併存したiNPH

患者に対する腰部くも膜下腔-腹腔(lumboperitoneal shunt: LP)シャント手術介入は後方視的臨床研究で、長期予後では併存疾患のないiNPH患者より劣るものの治療効果が証明された。前向き研究の中間結果でも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た。また進行性核上性麻痺を併存したiNPH患者に対するシャント手術介入は後方視的な調査の結果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いという結果が得られた。

### 4 手引き書の作成

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（ADと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。作成後、班員内でブラッシュアップを繰り返し完成させた。その後、パブリックコメントを、日本正常圧水頭症学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会等7学会の会員等に対して募集した。そして必要な修正を行った。

### 5. タップテスト解説ビデオの作成

作成したタップテスト解説ビデオについても手引き書と同時にパブリックコメントを募集して必要な修正を行った。

「手引き書」と「タップテスト解説ビデオ」

は、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・脳神経外科等に郵送した。さらにパブリックコメントを依頼した日本認知症学会、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等で発表し、老年精神医学雑誌2025年7月号に複数の論文として発表した。

#### D. 考察

iNPHは高齢者の1.6%に存在する高頻度の病態である。歩行障害が顕著だが、認知障害や生活障害が軽度のiNPH患者は、かかりつけ医等から脳神経外科施設に直接紹介され、シャント手術を受けていると考えられる。しかし認知障害や生活障害が顕著なiNPH患者は、かかりつけ医から認知症診療施設に紹介されていると考えられる。我々の先行研究から9割以上の認知症疾患医療センターにiNPH患者が受診していることがわかった。しかしiNPH患者に対してタップテストを実施している認知症疾患医療センターは2割に満たないこともわかった。一方、今回の調査研究で、iNPH患者に対して認知症の鑑別診断作業を実施している脳神経外科施設は3割程度であった。そのためiNPHと類似の他疾患との鑑別/併存は認知症診療医の役割であり、より多くの認知症診療医にiNPH診療に参画してもらう必要がある。そこで認知症診療医のiNPH診療を支援するために、本研究においてiNPH診療のための手引き書とタップテスト解説ビデオを作成し全国に広く公開したことは時宜を得た活動であると考えられる。

さて本研究活動では、iNPHに関する重要なクリニカルクエスチョンについて初年度に文献レビューを行った。しかし多くの事項に関して、十分なエビデンスがないことが明らかになった。一方、我々の先行研究で、iNPH診療ガイドライン第3版で明記している診療手順や、DESHについての認知症診療医の認知度が低いことが明らかになっていた。そこでまず既知の重要事項を浸透させることが本指針とタップテスト解説動画の重要な役割だと考えた。この考えに従い、本手引き書では、iNPH診療ガイドライン第3版の重要な部分を抽出し、それをわかりやすく丁寧に説明した。

そのような中で、iNPHとADまたはLBDとの鑑別/併存診断方法と併存の有無に応じて治療方針を選択するためのフローチャートは本研究活動の独自の部分であり、臨床場面で役立ててもらえると考えている。現時点でのiNPHに対するCSFバイオマーカー検査と神経画像検査に関する最新の知見を文献レビューし、また分担研究者達のSINPHONI-3、PD関連疾患を併存したiNPHに対するシャント効果の検討などの独自研究の知見を参考にしている。

また本研究では、エビデンスが不十分なクリニカルクエスチョンに回答するために3つの調査を行った。日本脳神経外科学会会員に対するiNPH診療実態調査、日本正常圧水頭症学会会員に対するタップテストの実施方法に関する調査、iNPHに対するシャント手術の経験が豊富な脳神経外科医に対するシャント手術の実施、および術式の決定や術後の診療手順に関する調査である。これらの結果のエビデンスレベルは高いとは言えないが、この結果を手引き書に記載

することで、iNPH 診療における重要な点について、現在どのように診療がなされているかを知らせることができると考えている。

今回作成した手引き書、タップテスト解説動画は、日本正常圧水頭症学会のホームページで公開している。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、日本正常圧水頭症学会員等に郵送した。さらにパブリックコメント募集に協力してもらった日本正常圧水頭症学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会の会員にも告知してもらった。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も発表する。このように多くのチャンネルを使って両資料を広報しているため、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。

## E. 結論

臨床場面で重要となっている iNPH 診療に対する認知症診療医の参画を促進するために、文献レビュー、調査、研究などの結果を総合して、「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手引き書」と「タップテスト解説ビデオ」を作成し、広報した。

## 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 $\beta$ : amyloid beta、アミロイド $\beta$   
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<sup>1)</sup>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DESH<sup>2)</sup>を知っておく必要があります(図2)。

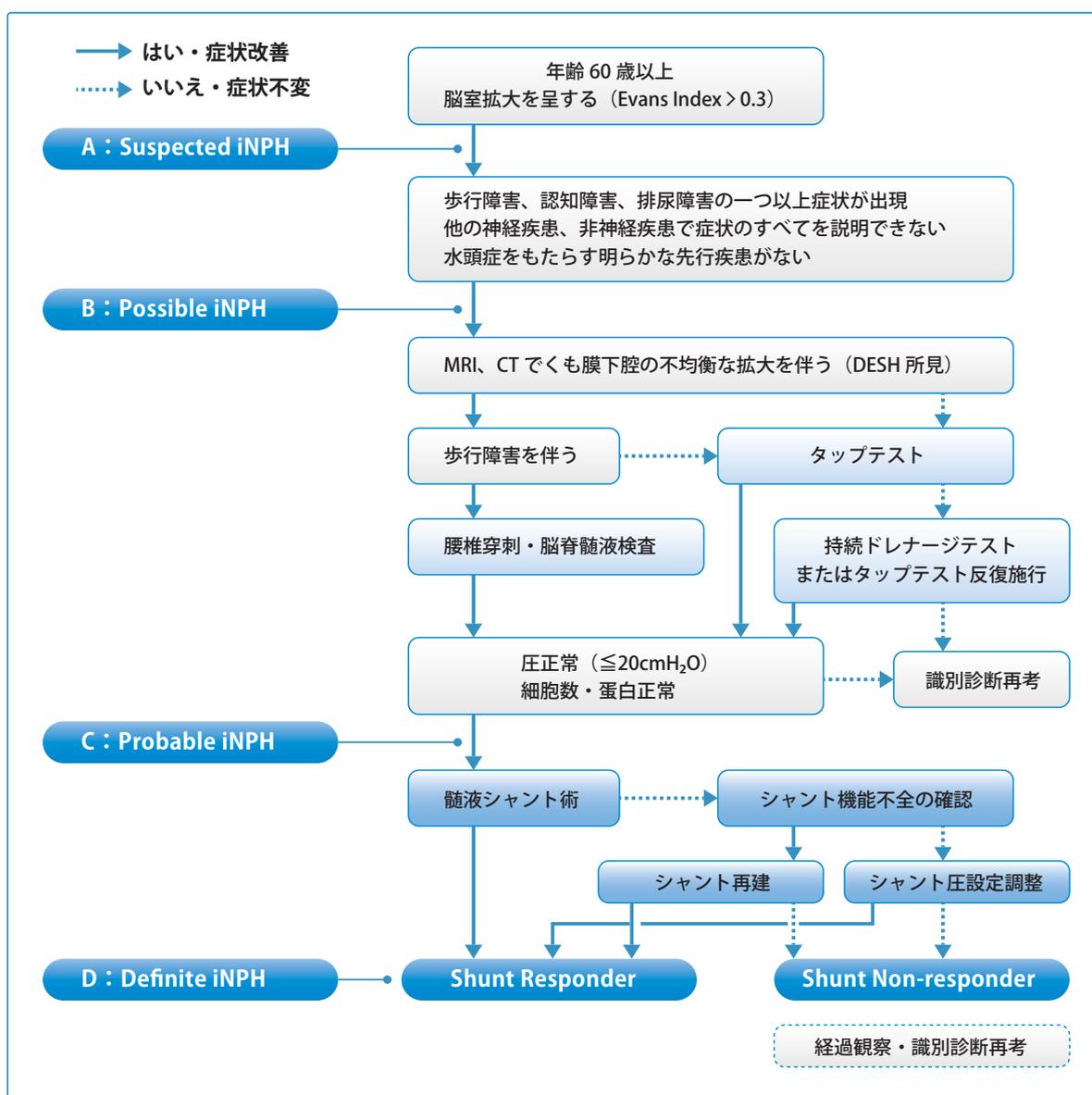


図1：iNPHの診断と治療に関するアルゴリズム（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班 日本正常圧水頭症学会 監修特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版、p.11、メディカルビュー社、2020より）

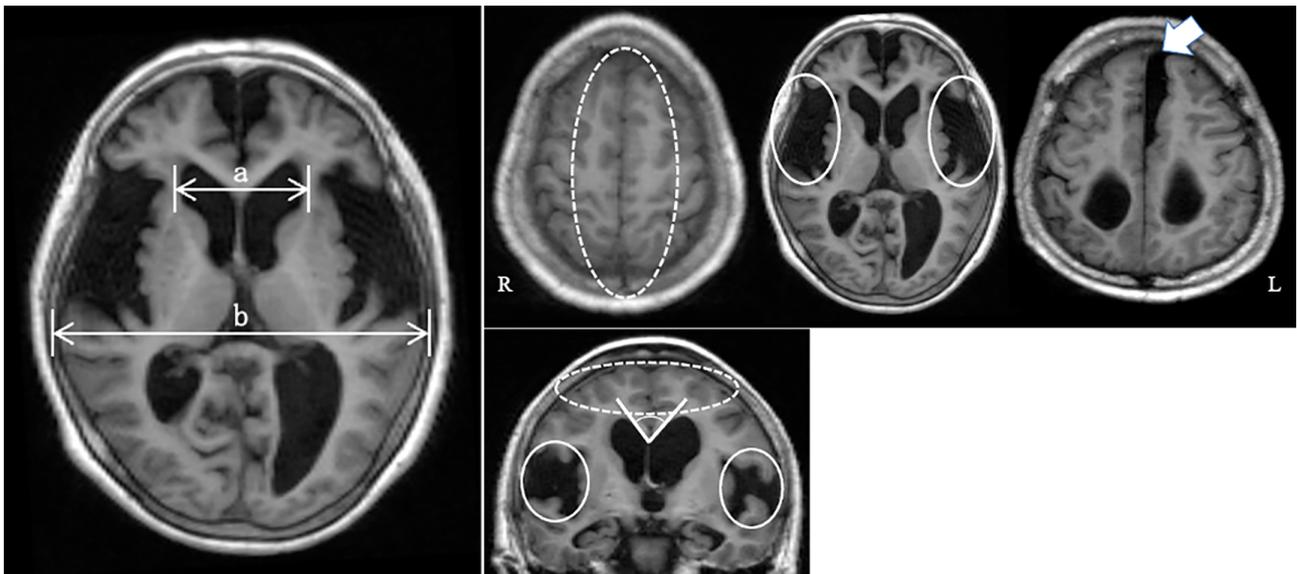


図2：iNPHの典型画像である「不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH)」

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<sup>3)</sup>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<sup>1)</sup>。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0cmH<sub>2</sub>O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:20cmH<sub>2</sub>O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)

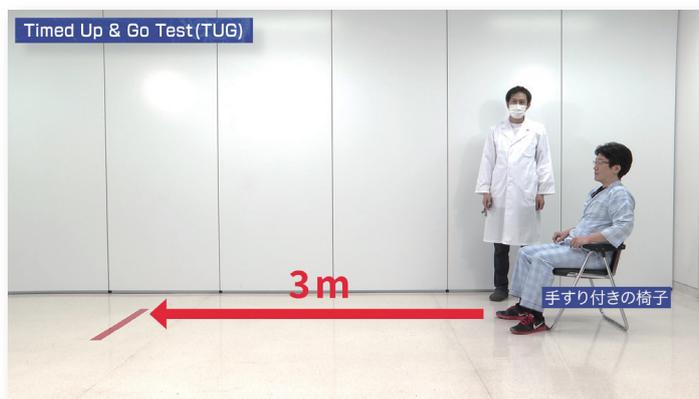
表2：3徴の代表的な評価法と改善判定基準

	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<sup>4)</sup>。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ります。総合的な判断が必要です。

### † Timed Up & Go Test (TUG)<sup>5)</sup>

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・iTUG<sup>6)</sup>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)<sup>7)</sup>

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<sup>8)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>1)</sup>。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<sup>9)</sup>、我が国では2023年以降に抗A $\beta$ 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 $\beta$ 抗体薬の「最適使用推進ガイドライン」<sup>10), 11)</sup>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と診断されがちなので、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PET<sup>12)</sup>**

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<sup>13)</sup>、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A $\beta$ 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<sup>14)</sup>

CSFバイオマーカー（A $\beta$ 、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<sup>15)</sup>。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 $\beta$ （A $\beta$ ）**

一般的に、抗A $\beta$ 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A $\beta$  1-42/1-40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A $\beta$ 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A $\beta$  1-42/1-40比を測定できます。推奨されているカットオフ値未満<sup>16)</sup>の場合、AD病理の存在が示唆されますが、A $\beta$  1-42はAD<iNPH<健常者の順に低い、すなわちiNPHは低い傾向があり<sup>17)</sup>、留意が必要です。ただし、iNPHにおいて、A $\beta$  1-42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

● **タップテスト陽性、ADバイオマーカー陽性 (図6-①)**

シャント手術とAD治療薬の投与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。顕著な健忘症などのADの症候が優勢であれば、ADの治療を優先しますが、AD治療後、歩行障害の悪化があれば、シャント手術を追加することがあり得ます。歩行障害、転倒しやすいなどiNPHの症候が優勢であれば、シャント手術を優先することが良い可能性があります。iNPHとADの併存状態では、シャント手術後にiNPHに起因した歩行が改善するが、ADによる認知障害は改善しにくく、徘徊などの行動・心理症状が顕在化する可能性があります。従って、シャント手術後には、歩行障害、認知障害の両方に対する観察が必要です。

● **タップテスト陰性、ADバイオマーカー陽性 (図6-②)**

ADの治療を行います。iNPHが併存している場合は、後から易転倒性・歩行障害が顕在化することがありますので、その場合はタップテストの再検を考慮します。

● **タップテスト陽性、ADバイオマーカー陰性 (図6-③)**

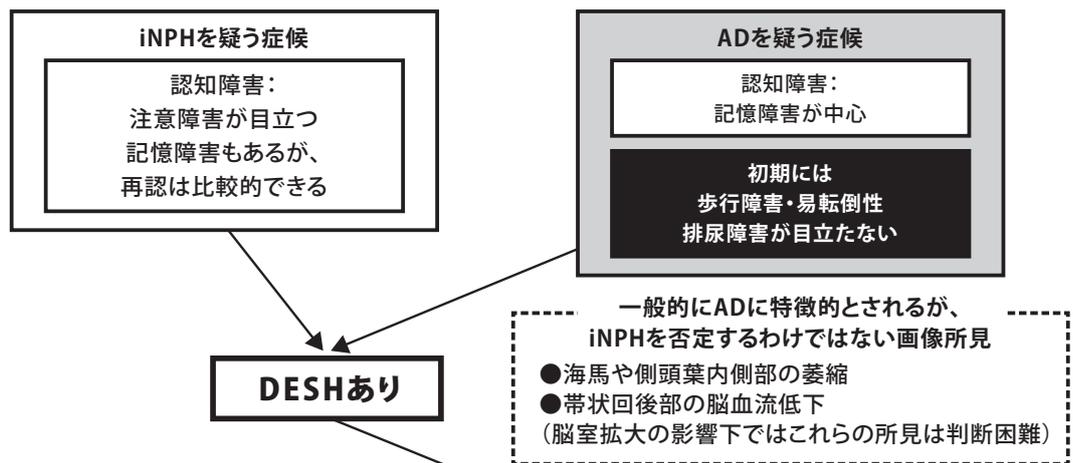
シャント手術の実施を検討します。

● **タップテスト陰性、ADバイオマーカー陰性 (図6-④)**

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<sup>1)</sup>に従ってシャント手術を行うことも可能です。

**AD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
AD バイオ マーカー	陽性	<p>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</p> <p>↓</p> <p>シャント手術      薬物治療 (ChE阻害剤・NMDA受容体拮抗薬・抗Aβ抗体薬など)</p>	<p>② 薬物治療 (ChE阻害剤・NMDA受容体拮抗薬・抗Aβ抗体薬など)</p> <p>↓ 経過観察</p> <p>歩行障害・易転倒性が出現</p> <p>↓</p> <p>タップテスト再検を考慮</p>
	陰性	<p>③</p> <p>シャント手術</p>	<p>④</p> <p>典型的DESH → シャント手術</p> <p>                  → タップテスト再検</p> <p>非典型的DESH → 他疾患を再度鑑別</p>

図6：iNPHとADの鑑別/併存診断のためのフローチャート

## (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するため、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<sup>18)</sup>、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<sup>19)</sup>、また、定量値(specific binding ratio: SBR)が側脳室拡大の影響を受けるため<sup>20)</sup>、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<sup>21)</sup>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<sup>®</sup>)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。<sup>22)</sup>

### 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)

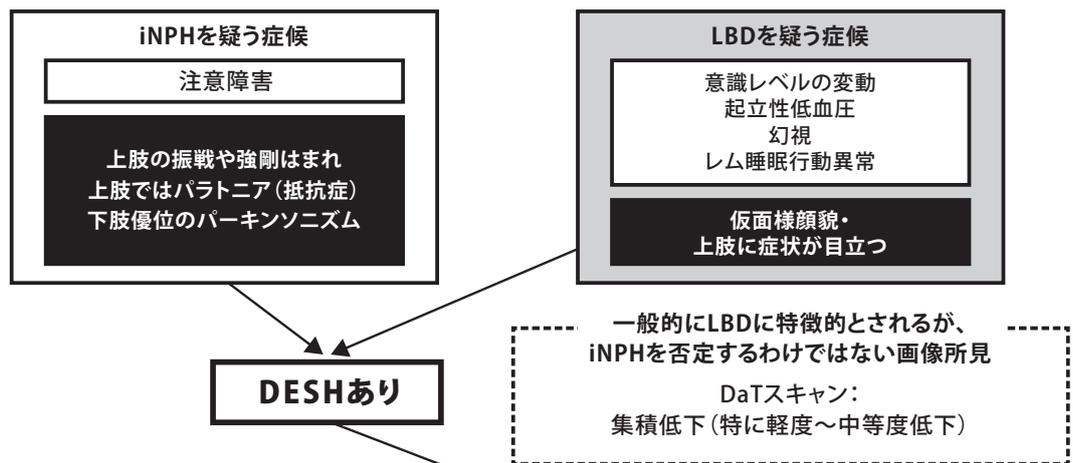
シャント手術の実施を検討します。

#### ● 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<sup>1)</sup>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	<b>①</b> 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)	<b>②</b> 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	<b>③</b> シャント手術	<b>④</b> 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<sup>23)</sup>、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<sup>24)</sup>、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<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。

### (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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>、エビデンスの多い治療法はシャント手術です<sup>32)</sup>。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<sup>33)</sup>。

### 成人慢性水頭症に対する手術手技の選択肢

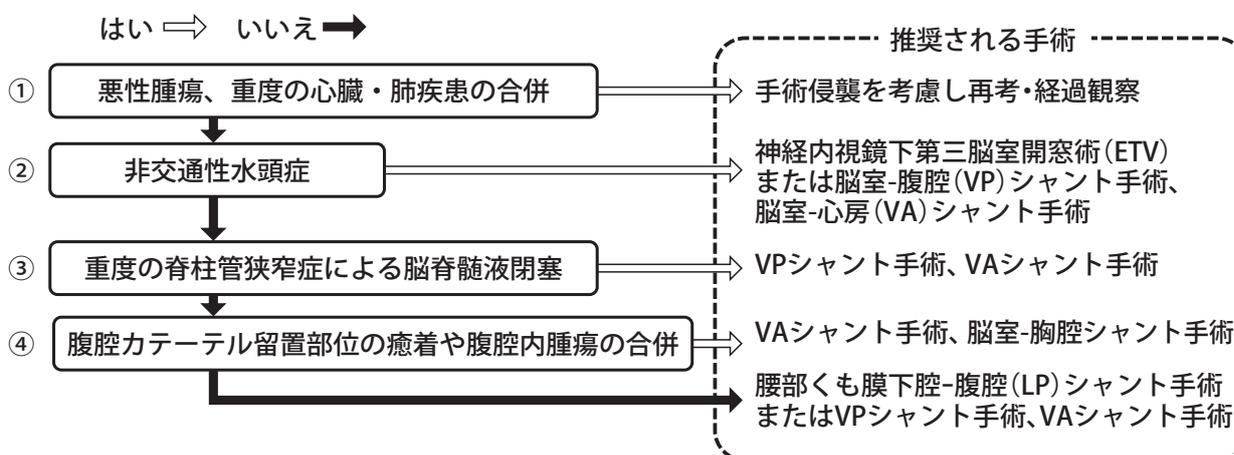


図8：シャント手術手技の選択方法

## 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<sup>2), 34), 35)</sup>。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<sup>36)</sup>。

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<sup>37)</sup>。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<sup>38)</sup>。

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<sup>39)</sup>。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<sup>40)</sup>。

### 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 table<sup>41)</sup>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、症候に合わせて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<sup>3)</sup>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

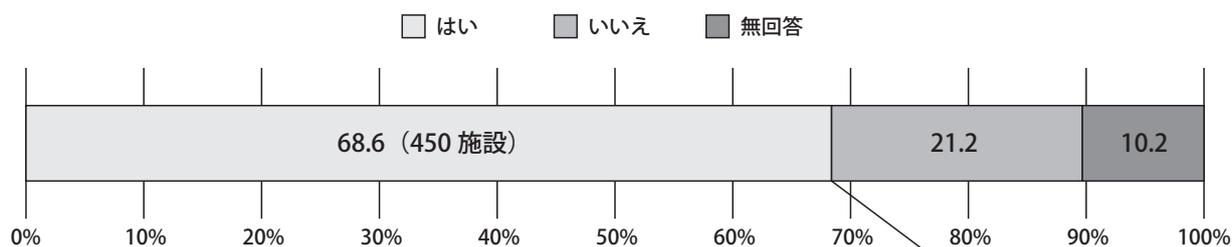
回答者の概要 脳神経外科医としての診療経験年数が20年以上の医師が73.8%を占めました。日本正常圧水頭症学会の会員は13.7%と少数でした。そのため調査結果は一般的な脳神経外科医の診療状況を反映していると考えられました。iNPH診療ガイドラインを使用している施設が92.2%、DESHを知っている施設が96.7%とともに高い割合でした。

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実施し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

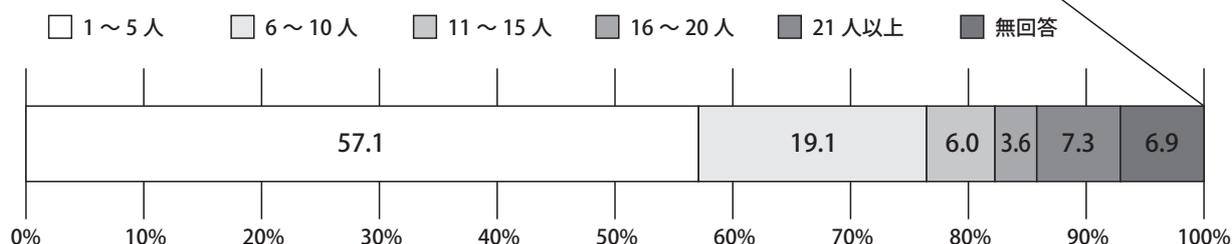


図9: 2022年の1年間のiNPH患者に対するシャント手術実施の状況

## 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<sup>42)</sup>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](http://webview.isho.jp)または[m2plus.com](http://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  $\beta$ -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](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- $\beta$  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  $^{123}\text{I}$ -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](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）

総合研究報告書

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 數井裕光

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：**初年度に特発性正常圧水頭症(iNPH)患者の診療における現在の問題点を明らかにするために文献レビューを行った。次年度には、認知症診療医と脳神経外科医とのiNPH患者に対する診療連携の向上に役立つ知見を得るために、「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」を行った。最終年度には、この結果を「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の手引き書」の1つの章としてまとめた。そして本手引き書を全国公開した。

**研究方法・結果：**初年度の文献検索はPubMedと医学中央雑誌を対象に行い、その結果、受診していない/適切に診断されていないiNPH患者がいる、iNPHと類似疾患との鑑別/併存診断法が明らかになっていない、併存例に対するシャント手術実施基準が明確でない等の課題をまとめた。次年度の調査は全国1220施設の脳神経外科施設に対して実施されたが、656施設(回答率は53.8%)から回答が得られた。そして患者の年齢が89歳未満であれば69.7%でシャント手術を考慮する、「家族ケア不十分/施設入所者」、「アルツハイマー病併存」のiNPH患者は半数程度の施設でシャント手術の適応がないと考えている、タップテストについては「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」な症例に対しては半数以上の施設で実施しない方針である、「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を作成する」ことがシャント手術の実施率の向上に有用等の結果が得られた。最終年度には、これらの結果と各分担研究者が担当した内容をまとめて上記の手引き書を作成し、全国公開した。また初年度にまとめた現在の問題点については、日本老年精神医学雑誌2025年7月号の特集内の論文として公開予定である。

**まとめ：**iNPH診療における現在の課題をまとめた。また明らかになった課題の解決を意図した内容も含めて、認知症診療医が知っておくべきiNPH診療に関するエッセンスをまとめた「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の手引き書」を作成し公開した。

研究分担者・協力者氏名  
所属機関及び職名

研究分担者  
數井裕光・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

## A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)診療における現在の問題点を明らかにするために文献レビューを行った。また我が国の脳神経外科施設に対して全国規模の「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」を実施し、iNPH 患者に対するシャント手術の実施状況、シャント手術に消極的になる患者の特徴、脳神経外科施設で円滑にシャント手術を実施してもらうために役立つ知見等を明らかにした。そしてこれらの結果を、「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ガイドブック」の1つの章にまとめた。

## 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、抽出された論文の内容をまとめた。

### 2. iNPH 診療に関する実態調査

2023 年 2 月 17 日に「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」の研究計画を確定し、同年 5 月 22 日に高知大学医学部倫理審査委員会の承認を得

た。同年 8 月 31 日に日本脳神経外科学会に研究協力を依頼し、同年 8 月 18 日に承認を得た。この過程で必要となった研究計画の修正を行い、2023 年 10 月 10 日から同年 12 月 11 日に調査を実施した。依頼施設は日本脳神経外科学会専門研修プログラムの基幹施設・連携施設・その他施設合計 1220 施設とし、各施設 1 名に回答を依頼した。なおアンケート調査項目は、本研究班の研究代表者、分担研究者、研究協力者、および日本正常圧水頭症学会の脳神経外科医の会員等で議論し、さらに日本脳神経外科学会の委員からの提案も考慮して決定した。アンケートフォームは無記名自記式で、高知大学医学部次世代医療創造センター内のウェブサイト上に作成し、文書による説明と同意もウェブ上で行った。

### 3. ガイドブック作成

全国アンケート調査結果を基に、認知症診療医と脳神経外科医との診療連携の向上に役立つ知見をまとめた。その後、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、日本神経治療学会からパブリックコメントを募集した。さらに、日本脳神経外科学会の承認を得て、本ガイドブックを完成させた。

#### (倫理面への配慮)

本アンケート調査は、高知大学医学部倫理審査委員会で承認された後に実施した。

## C. 研究結果

### 1. 文献レビュー

PubMed では該当する文献が得られなかった。医学中央雑誌で iNPH 診療のエクスパ

ートの総説が複数、抽出できた。それらに記載されていた課題は、「病院を受診していない iNPH 患者と受診しても的確な診断を受けていない iNPH 患者が存在する」、「iNPH 診療ガイドライン第 3 版では、鑑別診断プロセスがほとんど示されていない」、「リハビリテーションを含めた長期的なフォローアップの仕組みが確立されていない」、「特異度の高い認知症状評価法の開発または検査の組み合わせが確立されていない」、「シャント後に残存する尿失禁へのムスカリン受容体拮抗薬の有効性、iNPH 患者の啓発」、「他変性疾患の鑑別診断のための脳神経外科医から認知症診療医への紹介」などであった。

## 2. iNPH 診療に関する実態調査

656 施設から回答が得られ、回答率は 53.8%であった。主たる結果は、約 2 割の脳神経外科施設では 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。シャント手術前に変性疾患や認知症疾患との鑑別診断、および併存診断を実施している施設は 34.0%、CSF 中のアルツハイマー病のバイオマーカー検査を実施している施設は 14.8%であった。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、約 5 割の脳神経外科施設で「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」と回答した。シャント手術適応患者の年齢については、89 歳未満であれば、69.7%の施設でシャント手術を考慮してもらえたと考えられた。脳神経外科医が、シャント手術の適応が「全くない」あるいは「あまりない」と考

える患者の特徴については、「家族ケア不十分/施設入所者」が 56.0%、「アルツハイマー病併存」が 42.7%、「DESH 所見を認めない」が 41.5%であった。脳神経外科施設に紹介された iNPH 疑い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」と回答した施設の割合は、「本人や家族がシャント手術を望んでいない」が 67.2%、「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」が 50.8%であった。

## 3. 手引き書作成

iNPH 診療に関する実態調査の結果の中から、認知症診療医と脳神経外科医との診療連携の向上に役立つ知見抽出した。そしてその内容を「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 1 つの章としてまとめた。他の分担研究者が作成した章も含めて本手引き書を作成した。その後パブリックコメント募集で収集されたコメントに応じた修正を行い、全国公開した。また初年度にまとめた現在の iNPH 診療における問題点については、日本老年精神医学雑誌 2025 年 7 月号の特集内の論文としてまとめた。

## D. 考察

### 1. 文献レビュー

医学中央雑誌で抽出した総説の内容をまとめた結果、持続性の認知機能低下があると早い段階で一度は専門医を受診するよう啓発する必要がある、さらに iNPH のような治療可能な病態があることは特に強調する必要があると思われた。次に、iNPH と類似疾患の鑑別診断方法が求められていること

がわかった。また、脳神経外科医が iNPH 以外の疾患であると考えた時に認知症専門医に紹介するという流れが重要であると認識できた。シャント手術後に残存する症状に対する薬物治療、リハビリテーション治療の確立も重要な観点であると思われた。

## 2. iNPH 診療に関する実態調査

シャント手術前に変性疾患や認知症疾患との鑑別診断や併存診断を実施している施設 34.0%と少ないことが明らかになった。さらにアルツハイマー病の併存診断に役立つ CSF 中のバイオマーカー検査を実施している施設が 14.8%と低いことも明らかになった。これらの結果から、認知症診療施設で、iNPH 以外の疾患の併存/鑑別診断を実施した後に脳神経外科施設にシャント手術を実施してもらうために紹介することが重要だと考えられた。また「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」と半数以上の脳神経外科施設においてシャント手術の実施が促進されるとの結果が得られた。あらためて、認知症診療施設でタップテストを実施することが重要だと考えられた。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は躊躇しなくてもよいと考えられた。脳神経外科医がシャント手術に消極的になる患者の特徴については、「家族ケア不十分/施設入所者」が半数を超えた。施設に入所している患者においては、シャント手術後のリハビリテーションの働きかけが行われにくいと考えられたのかもしれない。この結果からは施設に入

所する前にシャント手術は検討されるべきであると考えられた。アルツハイマー病が併存した iNPH 患者に対しては、40%程度の施設でシャント手術の実施に消極的であった。また「DESH 所見を認めない」も同様に 40%程度の施設で消極的であった。これらのことから上記の特徴を有する iNPH 患者がシャント手術を望む場合には、前述したように、タップテストを実施して、3徴が明らかに改善した結果を添付して紹介する方法が望ましいと考えられた。紹介されてきた iNPH 疑い患者に対してタップテストを実施しない特徴については、「本人や家族がシャント手術を望んでいない」が 67.2%と高かった。これは当然のことであるが、患者本人や家族がシャント手術を望んでいないにも関わらず、脳神経外科施設に紹介されてくる患者が存在するという事である。紹介する側の医療者、ケア職員は、あらためて本人と家族の意向をしっかりと確認する必要があると思われた。「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」も 50.8%あった。iNPH 患者に対するシャント手術は生活機能を高めるために実施する。そのため重大な身体疾患などのためにシャント手術による生活機能の向上が得られにくい患者に対してはタップテストの適応が少ないと考えるのは自然だと思われた。

## 3. 手引き書作成

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、日本神経治療学会から募集したパブリックコメントでは、「タップテストは、シャント手術を実施する脳神経外科医自身が行う」という方針の脳神経外科施設も多数あることが

示唆された。このため、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もらうことが望ましいと考えられた。これらのコメントに応じた修正を行い、最終版を完成させた。最終版は、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。

## E. 結論

### 1. 文献レビュー

iNPH 診療における課題についてまとめた。

### 2. iNPH 診療に関する実態調査

現在の我が国の一般的な脳神経外科施設における iNPH 患者に対するシャント手術の実施状況が明らかになった。また認知症診療施設と脳神経外科施設との診療連携を向上させうる知見を複数明らかにできた。

### 3. 手引き書作成

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手引き書を完成させた。また現在の iNPH 診療における問題点については、日本老年精神医学雑誌 2025 年 7 月号の特集内の論文としてまとめた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Chadani Y, et al. Association of right precuneus compression with apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A pilot study. Sci Rep.

2022 Nov28;12:20428.

(著書)

[和文]

- 1) 数井裕光：症候学から見極める認知症 (池田学編集) 第 II 章 6.正常圧水頭症と慢性硬膜下血腫の症候学. 86-91、新興医学出版社、東京、2024.1.5.

(総説)

[和文]

- 1) 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)
- 2) 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) 数井裕光、河合亮：特集：特発性正常圧水頭症の現在 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン overview. BRAIN and NERVE : 76 : 109-116, 2024
- 4) 数井裕光：連載 多様な認知症の今とこれから 正常圧水頭症. ぽ〜れぽ〜れ : 522 : 6-7, 2024 (公益社団法人 認知症の人と家族の会 発行)
- 5) 数井裕光：プレナリーセッション 2 次世代認知症医療 早期診断での連携：専門医の立場から. 老年精神医学雑誌 34 巻増刊号 I:29-36, 2023

### 2. 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)
- 4) Kazui H, Hashimoto M, Takeda S, Chiba Y, Goto T, Fuchino K. 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. IPA 2023 International Congress, 2023.6.29-7.2, Lisbon, Portugal, Oral 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, 數井裕光 : 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ク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)
- [特別講演]
- 1) 數井裕光 : 特発性正常圧水頭症診療連携のさらなる向上のために. 第 25 回日本正常圧水頭症学会、理事長講演、大阪市、2024.2.17-18.
- [シンポジウム]
- 1) 數井裕光 : 神経精神科医による特発性正常圧水頭症診療の実際. 第 6 回日本脳神経外科認知症学会学術総会 シンポジウム 1 正常圧水頭症治療の現状、秋田市、2022.6.11-12.
- 2) 數井裕光 : 特発性正常圧水頭症とアミロイド $\beta$ . 第 41 回日本認知症学会学術集会/第 37 回日本老年精神医学会 シンポジウム 31 脳血管と認知症 ; アミ

ロイド  $\beta$  クリアランスの観点から、東京都、2022.11.25-27.

- 3) 数井裕光：診断的要因：患者選択と適応  
第 24 回日本正常圧水頭症学会学術集会 シンポジウム 1 NPH の原点にかえる、北見市、2023.2.18-19.
- 4) 河合亮、中島円、山田茂樹、貴島晴彦、上羽哲也、中村夏子、南まりな、数井裕光：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. 第 25 回日本正常圧水頭症学会シンポジウム 正常圧水頭症診療における社会とのつながり、大阪市、2024.2.17-18.

### 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-\\_8gul](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）

### 総合研究報告書

#### 特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する疾患の鑑別／併存診断と手引き書作成研究

研究分担者 伊関千書

東北大学大学院 高次機能障害学講座 講師

#### 研究要旨

**研究目的：**「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」第3章にあたる「特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する疾患の鑑別／併存診断」のための文献レビューを行い、担当部分のレビューの英語論文公開、本手引き書の公開によって、iNPH の鑑別／併存診断に対してエビデンスを確認・構築し、今後の議論に繋げていくことである。

**研究方法・結果：**初年度の文献検索は PubMed で 50 本ほどのアルツハイマー病 (AD) , レビー小体病 (LBD) 等との主要な鑑別疾患を絞り、鑑別の要点、鑑別フローチャート (アルゴリズム案) を作成し、特に「鑑別／併存診断の根拠」を明らかにするため、1 症候、2 画像、3 バイオマーカー、4 病理に分けて、それぞれ要点と現時点のエビデンスを明らかにし、鑑別フローチャートを班会議で議論し、推敲を行った。中間年度では文献検索を Pubmed で再検索し、約 800 本の鑑別／併存診断関連の論文の中から、現在の日本での診療に役立つ提案 (手引き書) につながるレビューを再構築し、班会議では特にタップテストの位置づけについてエビデンスが少ないこととその位置づけを議論し、鑑別フローチャートの「タップテストの鑑別での利用」について記載の追加を行った。最終年度では、2024 年 4 月までの Pubmed の論文検索を追加し、①iNPH の鑑別診断② (鑑別に最も重要とされる検査の一つである) iNPH の画像診断について、最新のレビューを行い、英文論文の作成・投稿・掲載を行った。また日本の臨床家のための手引き書に掲載する第3章「iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断」について班会議で最終の議論・推敲を行い、公開された。

**まとめ：**iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、エビデンスが少ないこと、また、iNPH でも併存疾患でも、診断基準が研究によって異なるという問題がある。限界はあるが、日本の臨床家にとって実践できる範囲を考慮し、iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、実践的な見解を「手引き書」において示した。また、鑑別／併存診断について英文論文でレビューを公開し、現時点のエビデンスを解説した。iNPH と他疾患 (神経変性疾患、血管障害) は、リスク因子の上でも、実際の臨床でも併存しやすいことが示されてきており、病態を共通する可能性が示唆されている。相互の疾患の病態の解

明や治療にあたり、今後も iNPH の併存／鑑別を研究していくことは重要である。

研究分担者・協力者氏名  
所属機関及び職名  
研究分担者  
伊関 千書・東北大学大学院 高次機能  
障害学講座 講師

“magnetic resonance imaging”,  
“flow”, “PET”, “SPECT”, and  
“imaging”. Additional evidence  
was gathered from the reference  
of the identified material.

レビューより抜粋（詳細は R6 年度報告  
書分担：伊関千書に記載）

### A. 研究目的

「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  
のための実践の手引き書」第3章にあたる  
「特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する  
疾患の鑑別／併存診断」のための文献レビ  
ューを行い、担当部分のレビューの英語論  
文公開、本手引き書の公開によって、iNPH  
の鑑別／併存診断に対してエビデンスを確  
認・構築し、今後の議論に繋げていくこと  
である。

### B. C. 研究方法と結果

#### 1-文献レビューと英語レビューの作成

最終年度では、以下の方法でレビ  
ューを施行した。

- 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”,

### 【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 :AD と iNPH>

- ・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) ①19-23)。  
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)。60 歳以上の高  
齢者の約 0.1%が、AD と iNPH を併存し、  
この併存確率は年を取るほどに増加するだ  
ろう。

- ・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。

- ・鑑別/併存について、これまで様々な検査  
(診断法)において検討されてきた。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  
せが挙げられる (R①25-28)。

#### ・ 1 の剖検による診断

- ・ 1 の剖検による診断  
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

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 (R①32)。

・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 (βアミロイド陽性、リン酸化亢進タウ陽性 (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

(Mallon et al. (R①34) による、iNPH 患者にアミロイド PET を実施した研究のレビューより)

・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。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

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、CSF 中の Aβ1-42 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り、Aβ1-42 の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する (R①35)。これらの結果は、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 のない AD と診断された患者群 (n=39) では、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なり、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)。

・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、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)。しかし、どの診断基準が採用されたかは明確に示されていない。

・Yang ら (R①41) は、シャント非応答

者に分類された iNPH 患者では、CSF バイオマーカーパターンが AD のようである（高 p-tau、低 Aβ1-42）傾向があることを示し、パターンと臨床の関係は、通常の予想に反した。

#### <神経変性疾患と iNPH は併存しうる：LBD と iNPH>

・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、最近明らかになりつつある。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（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）。

・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）。

・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）によるものであるかもしれない。シャント手術後に取り込みが復活することも、変性による DAT 低下ではなかった可能性を示唆する（R①44）。

・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）。

#### <iNPH は神経変性の素因となりうる>

水頭症による脳への圧迫などの障害によって、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られている可能性がある。

・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がある（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示唆されている（R①54）。

・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)。

・Ringstad らによると、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考えられた (R①14)。

・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のひとつである 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)。

・AD 患者と iNPH 患者の脳組織では 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  $\beta$  アミロイドと相関しており、血管周囲の髄液や間質液の循環障害は、アミロイド  $\beta$  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、硬膜内動脈周囲ドレナージ系で同定された。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)。

### <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 iNPH 症例の連続病理学的シリーズが発表された。63 例のうちそのうち 13 例 (32%) が最終的にシャント手術を受けた。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、病理学的に嗜銀性顆粒病 (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。

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。

### <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。含まれるのは、加齢に伴うもの、あるいは iNPH そのものによるプロセス、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、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)

り;√?:関連疑い)

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 個の 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。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かった (R①97, 98)。

#### 【iNPH の新しい画像検査に関するレビュー】

(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 >

脳 MRI は、水運動の 2 つの主要な要素を区別し: 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)」が開発された (R②55)。

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

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 PC MRI から生まれたもので、時分割 (CINE) と 3 次元 (3D) PC MRI (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、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。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。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ック

スを説明するヒントとなる。

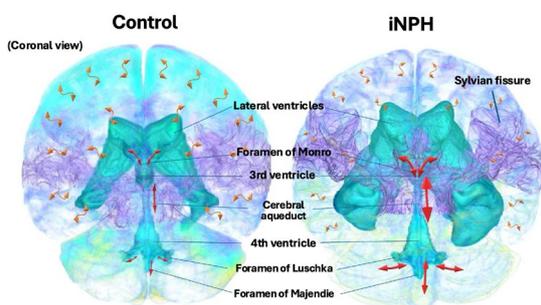


図 iNPH と対照群における IVIM と 4D flow MRI の差の概念図

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、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)。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 における脳血流と脳脊髄液の動脈スピラベリング (Arterial spin labeling, ASL) 法による研究 >

MRI での動脈スピラベリング (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(R②74)。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でいる。

### < iNPH における Magnetic resonance elastography (MRE) (エラストグラフィ、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、高位円蓋部分の硬化は脳の前頭部領域にシフトしていた。MREによって、iNPH脳の形態だけではなく、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ドーパミン作動薬治療に良好に反応する者もある(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言う指摘もある (R②91)。

#### <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)。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)。

・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)。セルトラリンやブプロピオンなどの抗うつ薬(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)。

#### <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多くない。

・2007 年、Ouchi らは、二重放射性トレーサー研究 (R②104):

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 ではシナプス後機能障害が示唆された。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)。

・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相関しており、iNPH におけるシナプス後ド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)。

・Allali らは、iNPH の鑑別診断で DAT 画像を検討し、(R②106)、iNPH mimics 30 例(血管性認知症 (n=5)、「混合型認知症」(n=6)、DLB (n=3)、薬物誘発性パーキンソニズム (n=3)、PD (n=3) などと比較した。ロジスティック回帰分析の結果、iNPH の 69.2%では DAT 結合比が正常であったのに対し、mimics では 37.9%であった。iNPH 患者の約 30%が DAT 線条体結合比の減少を示した。

・[(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、2年間の追跡調査では、iNPH の 62%において、健常対照者と比較して線条体 DAT 結合が低下していた。DAT 欠損は iNPH におけるパーキンソニズムの重症度と直接相関したが、脳室拡大や白質変化の特徴とは相関しなかった。DAT 欠損のパターンが iNPH と PD で異なり、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)。

・iNPH 患者の 90.9% (10/11 人) で DAT 欠損が半定量的解析で認められた。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)。

・Sakurai らは 34 人の iNPH 患者と 31 人の LBD 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、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から (R②108)、iNPH におけるシナプス前ドパミン作動性機能障害はありそうで、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、少数の患者サンプルの限界がある。

・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 画像変化をみた研究からは、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ようである(R②110)。

## 2—手引き書第3章の作成

### 「iNPH と類似疾患との鑑別／併存診断」

中間年度に行った Pubmed 検索より、約 800 本の鑑別／併存診断関連の論文の中から、現在の日本での診療に役立つ提案(手引き書)につながるレビューを再構成した。班会議では特にタップテストの位置づけについてエビデンスが少ないこととその位置づけを議論し、鑑別フローチャートの「タップテストの鑑別での利用」について記載の追加を行った。

検索式は

("alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields] OR "alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer s"[All Fields] OR "alzheimers s"[All Fields]) AND "alzheimer disease"[MeSH Terms] AND "hydrocephalus, normal pressure"[MeSH Terms]) 560 papers (2024/3/31)

("lewy body disease"[MeSH Terms] OR ("lewy"[All Fields] AND "body"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lewy body disease"[All Fields] OR ("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) OR ("lewy body disease"[MeSH Terms] OR ("lewy"[All Fields] AND "body"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lewy body disease"[All Fields] OR ("dementia"[All

Fields] AND "lewy"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "normal pressure hydrocephalus Fields]) OR "dementia with lewy bodies"[All Fields])) AND ("hydrocephalus, normal pressure"[MeSH Terms] OR ("hydrocephalus"[All Fields] AND "normal"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] OR ("normal"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "hydrocephalus"[All Fields])) (2024/3/31) 272 papers

### 2-1 iNPH と他疾患の鑑別/併存診断における基本事項

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。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ある。

### 2-2, iNPH と他疾患との鑑別/併存診断

#### 2-2-1

#### アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と iNPH

AD と iNPH との鑑別/併存診断においても、抗アミロイド β 抗体薬の「最適使用推進ガイドライン」<sup>12)</sup> を考慮する必要があると言及した。

#### <AD と iNPH の画像検査>

・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る。

・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だが、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る。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ある。

・脳アミロイド PET :

・・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<sup>3)</sup>、変形の大きい iNPH の脳でも特に注意が必要である。

・・一般的に、アミロイド PET は、認知症が軽度で抗 A $\beta$  抗体薬による治療を考慮する場合は算定することができるが、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ない。

・・iNPH が存在する場合には、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る。

#### <AD と iNPH の CSF 検査>

・CSF バイオマーカー (A $\beta$ -アミロイド、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) へ送る。

・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。CSF 圧棒はポリエチレン/ガラス製のため、圧棒に入っている CSF は提出検体に含めない。

・リン酸化タウ蛋白: 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 値の測定ができる。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るが、iNPH の併存を否定することはできない。

・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る<sup>4)</sup>。

・・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 28.97 pg/mL 以上としていた。(参考値)

・アミロイド A $\beta$  (A $\beta$ )<sup>5)</sup> :

・・一般的に、抗 A $\beta$  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 A $\beta$ 1-42/1-40 比の保険算定が可能である。

・・iNPH と AD の鑑別/併存診断中の患者で、抗 A $\beta$  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 A $\beta$ 1-42/1-40 比を測定可能である。

・・推奨されているカットオフ値未満<sup>6)</sup> の場合、AD 病理の存在が示唆されますが、A $\beta$ 1-42 は AD < iNPH < 健常者の順に低い、すなわち iNPH は低い傾向があり<sup>7)</sup>、留意が必要である。(ただし、iNPH において、A $\beta$ 1-42 に関連したカットオフ値は確立されていない。)

#### <iNPH と AD の鑑別/併存診断のためのフローチャート (図 6 (手引き中番号) の提案 >

図 6

タッグテストは、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あるため、これらの結果の意義が異なる。その原則を示す。

- ・タッグテスト陽性：iNPH が強く疑われる
- ・タッグテスト陰性：iNPH は否定できない
- ・AD バイオマーカー陽性：AD 病理はあるが、症候が AD に起因するとは限らない
- ・AD バイオマーカー陰性：AD は否定できる

タッグテスト陽性、AD バイオマーカー陽性 (図 6-①) :

シャント手術と AD 治療薬の投与の両方が適応と考えるが、患者毎に治療の優先順位を検討すべきである。顕著な健忘症を中心とした AD の症候が優勢であれば、AD の治療を優先し、歩行障害の悪化があれば、シ

ャント手術を追加するとよいかもしれない。

歩行障害、転倒しやすいなど iNPH の症候が優勢であれば、シャント手術を優先することが良い可能性がある。iNPH と AD の併存状態では、シャント手術後に iNPH に起因した歩行が改善するが、AD による認知機能障害は改善しにくく、徘徊などの行動異常が顕在化する可能性もある。従って、シャント手術後には、歩行障害、認知機能障害の両方に対する観察が重要である。

- タッグテスト陰性、AD バイオマーカー陽性 (図 6-②) :

AD の治療を行う。iNPH が併存している場合は、後から易転倒性・歩行障害が顕在化することがあり、その場合はタッグテストの再検を考慮する。

- タッグテスト陽性、AD バイオマーカー陰性 (図 6-③) :

シャント手術の実施を検討します。

- タッグテスト陰性、AD バイオマーカー陰性 (図 6-④) :

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

## 2-2-2

### レビー小体病(Lewy body disease: LBD)と iNPH

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、記憶障害があっても軽度で再認が保たれるという点で iNPH と臨床症状が類似する。筋トーンの異常では、iNPH ではパラトニア (gegenhalten(独), 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<sup>13)</sup>、iNPH と LBD の併存時は症状の分離が困難になる。

#### <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よりも線条体の集積低下が認められ<sup>8)</sup>、また、定量値 (specific binding ratio: SBR) が側脳室拡大の影響を受けるため<sup>9)</sup>、LBD との鑑別診断能はやや低くなる。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<sup>10)</sup>が優先されると考える。

#### <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ある。

レボドパチャレンジテストの施行法を紹介する：

最後の Dopa 内服から 12 時間空けて、1 回内服量の 1.5-2 倍を静注か内服 (最大 300mg) し、症状をレボドパ投与前後で比較する (神経治療学誌 35 巻 5 号日本神経治

療学会・「標準的治療」より<sup>11)</sup>)。

#### <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 (手引き中番号) の提案>

・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るが、患者毎に治療の優先順位を検討すべきである。

PD による症候が優勢の場合には、PD の治療を行うが、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る。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、同様に、PD の治療を追加することもあり得る。

・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 の治療を行うが、iNPH が潜在している場合、易転倒性・歩行障害が後から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する。

・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する。

・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あ

る。

考になると考える。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た報告がある<sup>15)</sup>。

#### 2-2-4

#### iNPH と鑑別/併存診断が必要なその他の疾患

<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）>

これらは、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ない。脳神経内科専門医へのコンサルトを考慮すべきである。

図 7

#### 2-2-3

#### 血管性認知症 (Vascular dementia: VaD) と iNPH

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<sup>12)</sup>、iNPH と鑑別/併存診断が難しい疾患である。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、微小出血も 43%の患者に認められた報告もあり<sup>13)</sup>、脳梗塞の既往が 14%の有病率で、高血圧、糖尿病などの心血管障害リスクファクターの有病率も高いという報告<sup>14)</sup>がある。このように、VaD と iNPH は類似しており、鑑別/併存診断にはタップテストが参

<成人になってから発症する、iNPH 以外の水頭症疾患>

Long-standing overt ventriculomegaly in adults , LOVA や late-onset idiopathic aqueductal stenosis , LIAS、等、脳画像は iNPH と類似するものの、治療法や治療反応性が異なる成人発症水頭症がある<sup>16)</sup>。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ある。LIAS はタップテストが無効、もしくは症候が増悪する可能性があり注意が必要である。中脳水道狭窄が明確な患者には第三脳室底開窓術が施行される場合がある。

<変形性脊椎症>

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る<sup>17)</sup>。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は呈していないこともあり、タップテストにより iNPH の鑑別/併存診断ができる。

#### <過活動膀胱>

原因疾患の診断が不足している病態である。iNPH による過活動膀胱では、内服が有効な場合があるものの<sup>18)</sup>、シャント手術がエビデンスの多い有効な治療法である<sup>19)</sup>。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と考える。

#### (倫理面への配慮)

該当なし

### D. 手引き書3章部分に関する考察

(iNPH と類似する疾患の鑑別/併存診断について)

#### AD と iNPH の鑑別について

忘れてはならない原則は以下である。

- ・AD 病態はアミロイドとタウ沈着の二重陽性疾患であるが、これらは同じ精度で検出することはできない (R①50)。よって、アミロイド PET 陽性によって、完全な AD 診断が、iNPH との併存や鑑別の上でもできないであろう。
- ・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。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を忘れてはならない。

- ・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+LBD など) も考慮しなくてはならない。本稿では、2つの病態の鑑別/併存のみを取り上げたので限界がある。

- ・最も臨床的な研究が進んでいる CSF バイオマーカーであるが、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。

- ・AD については、どの診断基準が採用されたかは明確に示されていない研究も散見されるが、今後は統一した研究が必要であろう。

#### LBD と iNPH との鑑別について

- ・DAT イメージングによって示される iNPH での DAT 機能の低下は、iNPH と LBD などとの臨床的類似性を示すかもしれないが、それと共に、iNPH が PD などとされる誤診のリスク、iNPH の治療が遅れるリスクを伴いやすくと考えられる。

- ・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ことに加えて、機能画像の進歩も重要である。ただし、技術的な進歩のみならず、診断基準の統一を意識すること、また患者の臨床的な特徴を抽出して画像所見との関連をより正確に探るべ

きだと思われる。

・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。

#### 他の疾患と iNPH との関係について

・グリンパティックシステム（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）の障害があることによって、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。

・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)。

・PSP の場合に、iNPH との互いの病態影響が考えやすいかもしれない (R①65-70)。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)。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。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「AD 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) が、同様に他の疾患との重畳の時系列にも関係があるのかもしれない。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ていることを挙げたい。

#### E. 結論

iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、エビデンスが少ないこと、また、iNPH でも併存疾患でも、診断基準が研究によって異なるという問題がある。限界はあるが、日本の臨床家にとって実践できる範囲を考慮し、iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、実践的な見解を「手引き書」において示した。また、鑑別／併存診断について英文論文でレビューを公開し、現時点のエビデンスを解説した。iNPH と他疾患（神経変性疾患、血管障害）は、リスク因子の上でも、実際の臨床上でも併存しやすいことが示されてきており、病態を共通する可能性が示唆されている。相互の疾患の病態の解明や治療にあたり、今後も iNPH の併存／鑑別を研究することは重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### 手引き書 第3章（分担部）の参考文献

1) 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>
- 2) 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>
- 3) Rullmann M et al. Partial-volume effect correction improves quantitative analysis of 18F-florbetaben  $\beta$ -amyloid PET scans. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):198-203.
- 4) 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.
- 5) 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](https://www.neurology.jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf))
- 6) SRL ホームページ test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/045360629
- 7) Akiba C, et al. Change of Amyloid- $\beta$  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.
- 8) Sakurai A et al. Comorbid alpha synucleinopathies in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):2022-2029.
- 9) 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.
- 10) パーキンソン病診療ガイドライン 2018 p.140-14220
- 11) 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>
- 12) 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.
- 12) 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.
- 13) Johansson E et al. Cerebral microbleeds in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2016 Feb 10;13:4.
- 14) 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.

- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

[英文]

- 1) Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hiraka T, Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M. Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly. *Eur J Radiol*; 162: 110792, 2023
- 2) Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohta Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging* : 23(1): 81, 2023
- 3) Iseki C, Hayasaka T, Yanagawa H, Komoriya Y, Kondo T, Hoshi M, Fukami T, Kobayashi Y, Ueda S, Kawamae K, Ishikawa M, Yamada S, Aoyagi Y, Ohta Y. Artificial Intelligence Distinguishes Pathological Gait: The Analysis of Markerless Motion Capture Gait Data Acquired by an iOS Application (TDPT-GT). *Sensors*: 23(13): 6217, 2023
- 4) Iseki C, Suzuki S, Fukami T, Yamada S, Hayasaka T, Kondo T,

- Hoshi M, Ueda S, Kobayashi Y, Ishikawa M, Kanno S, Suzuki K, Aoyagi Y, Ohta Y: Fluctuations in Upper and Lower Body Movement during Walking in Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's Disease Assessed by Motion Capture with a Smartphone Application, *TDPT-GT. Sensors*: 23(22): 9263, 2023
- 5) Suzuki D, Koyama S, Takahashi N, Suzuki Y, Igari R, Iseki C, Sato H, Hiraka T, Kanoto M, Ohta Y. A Case with Anti-ganglioside Antibodies Showing Multiple Cranial Nerve Palsies Detected on Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Intern Med*: 62(23): 3541-3544, 2023
- 6) Takahashi N, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Suzuki D, Suzuki Y, Sato H, Koyama S, Kobayashi M, Ohta Y: Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Accompanied by Seropositivity for Anti-GAD65, Anti-SOX-1 and Anti-VGCC Antibodies Due to Small-cell Lung Cancer. *Intern Med*, 63(6): 857-860, 2024
- 7) Iseki C, Takahashi Y, Adachi M, Igari R, Sato H, Koyama S, Ishizawa K, Ohta Y, Kato T: Prevalence and development of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A 16-year longitudinal study in Japan. *Acta Neurol Scand*. 2022; 146(5): 680-689.
- 8) Suzuki Y, Iseki C, Igari R, Sato H, Koyama S, Kawahara H, Itagaki H, Sonoda Y, Ohta Y: Reduced cerebral blood flow of lingual gyrus associated with both cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2022; 437: 120266.
- 9) Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hiraka T, Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M. Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly. *Eur J Radiol* : 162:110792.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T,

- Tanikawa M, Iseki C, et al. Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. *Front Aging Neurosci.* 2024 Mar 15;16:1362637.
- 1 3) Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, et al. Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow. *Aging Dis.* 2024 Oct 1;15(5):2216-2229.
- 1 4) 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).* 2024 Sep 30;24(19):6329.
- 1 5) 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.
- [和文]
- 1) 伊関千書ら：認知症疾患の歩行障害に対する AI 自動判別, ゆらぎ解析 iPhone アプリ TDPT-GT から. *Dementia Japan*: 10;38(4):708, 2024
- 2) 森本 香穂、伊関千書ら：山形県の地域高齢住民における握力と歩行機能、脳容積の関連. *臨床神経学*：10;64(Suppl.):S444, 2024
- 3) 近藤敏行、伊関千書ら：高齢住民における握力の非対称性は遂行機能、白質容積と関連する. *臨床神経学*：10;64(Suppl): S297, 2024
- 4) 小林良太、伊関千書ら：山形県および福島県の認知症診療における IoT 導入に関するアンケート調査 (第一報). *老年精神医学雑誌* 35 巻増刊号 II：255, 2024
- 5) 伊関千書：「なぜ」を少なくするための医師との面接—医師の立場から—, ワークショップ高次脳機能障害者を支える. *高次脳機能研究*: 44(3): 185-188, 2024
- 6) 伊関千書ら：特発性正常圧水頭症の症例で複合病理を考慮する 5 症例のバイオマーカーから. *老年精神医学雑誌* 33 巻増刊 II：230, 2022
- (総説)
- [和文]
- 1) 伊関千書：特発性正常圧水頭症—ほかの認知症との鑑別と AVIM—. 画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements—疾患修飾薬の到来を見越して— *臨床画像*：39(8): 932-941, 2023
- 2) 伊関千書：特発性正常圧水頭症(Hakim 病)の核医学検査. *核医学*：61 巻 Suppl.：S69, 2024
- 3) 伊関千書ら：iNPH の鑑別/併存診断と脳神経外科医との診療連携 特発性正常圧水頭症と類似疾患との鑑別・併存アルゴリズム. *Dementia Japan*:

- 10:38(4):658, 2024
- 4) 山田茂樹、伊関千晝ら：脳循環代謝と認知症 脳の水の役割. *Dementia Japan* : 10:38(4):625, 2024
  - 5) 山田茂樹、伊関千晝ら：脳脊髄液・Neurofluid 研究のパラダイムシフト 加齢による脳体積減少とハキム病における脳脊髄液の動態観測. *脳循環代謝* : 11:36(1):62, 2024
  - 6) 伊関千晝：特集：特発性正常圧水頭症の現在. 特発性正常圧水頭症の疫学・自然歴と遺伝. *BRAIN and NERVE* : 76 : 123-126, 2024
  - 7) 伊関千晝. Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) とはなにかーよく見る脳室拡大から発見できるリスク状態. *老年精神医学雑誌* 36 卷 3 号, 2025
2. 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) 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(oral presentation)
  - 3) 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 (oral presentation)
  - 4) 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 (oral presentation)
  - 5) Iseki C, Igari R, Sato Hiroyasu, Sato Hidenori, Kanno Suzuki K, Ohta Y: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) Is Common among Nonagenarians: A Report from

the Takahata Cohort. Hydrocephalus 2023 15th Meeting of Hydrocephalus Society, Hamburg, Germany; 2023/8 (oral presentation)

- 6) Iseki C, Kondo T, Igari R, Sato H, Suzuki K, Ohta Y: Four cases of posterior cortical atrophy (PCA): the characteristics of agraphia and visuospatial difficulties. International Neuropsychological Society, Taipei, Taiwan; 2023/7 (oral presentation)

#### 【国内学会】

- 1) 伊関千書ら：精神科診療のレビー小体型認知症症例における画像上の iNPH 併存の後ろ向き調査 第 24 回日本正常圧水頭症学会，北見市；2023 年 2 月（口頭発表）
- 2) 伊関千書ら：特発性正常圧水頭症における睡眠時無呼吸症候群：非接触型ベッドシートセンサ Vital Beats による評価。第 24 回日本正常圧水頭症学会，北見市；2023 年 2 月（口頭発表）
- 3) 村松知秋，近藤敏行，伊関千書ら：後期高齢住民の歩行，認知機能，脳領域容積および白質病変容積の特徴。第 64 回日本神経学会学術大会、千葉；2023 年 5-6 月（口頭発表）
- 4) 鈴木渉，伊関千書，近藤敏行ら：パーキンソン病と特発性正常圧水頭症における歩行のランダム性。第 64 回日本神経学会学術大会、千葉；2023 年 5-6 月（ポスター発表）
- 5) 横瀬広記，伊関千書，太田康之：地域高齢住民における鍵探し検査による遂行

機能の評価。第 64 回日本神経学会学術大会、千葉；2023 年 5-6 月（口頭発表）

- 6) 山田茂樹、青柳幸彦、小林吉之、伊関千書ら：スマートフォンアプリ TDPT-GT による歩容評価。第 10 回日本転倒予防学会学術集会、京都；2023 年 10 月（口頭発表）
- 7) 星真行，伊関千書，新藤柁ら：スマートフォンアプリ Hacaro iTUG を用いて超高齢者のフレイルおよび歩行の特徴を捉える。第 10 回日本転倒予防学会学術集会、京都；2023 年 10 月（ポスター発表）
- 8) 伊関千書、鈴木渉、深見忠典ら：特発性正常圧水頭症とパーキンソン病の歩行中の上肢および下肢運動のゆらぎ解析：iPhone アプリモーションキャプチャを利用して。第 25 回日本正常圧水頭症学会学術集会；大阪，2024/2（口頭発表）
- 9) 伊関千書、太田康之、鈴木匡子：地域在住高齢者における質感認知および 6 年後の認知機能低下の調査。第 28 回日本神経精神医学会学術集会，つくば，2023/12（口頭発表）
- 10) 伊関千書、高橋賛美、猪狩龍佑ら：山形県住民における特発性正常圧水頭症（iNPH）の 80 歳代有病率および無症候性脳室拡大から進展する iNPH。第 32 回日本脳ドック学会，盛岡，2023/6（口頭発表）

#### [特別講演]

- 1) Iseki C. Distinguishing Pathological Gait by Artificial Intelligence and Fluctuation Analysis: Research with

Motion Capture Application TDPT-GT Considering Hakim's Disease (iNPH). Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Keynote Lecture. Nagoya, Japan; 2024/9

- 2) 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
- 3) 伊関千書：教育講演 1 iNPH を学ぼう 1-1 疫学、危険因子、病理 .第 24 回日本正常圧水頭症学会，教育講演，北見市；2023 年 2 月
- 4) 伊関千書：iNPH—超高齢化社会における課題. 第 24 回日本正常圧水頭症学会学術集会 特別講演，大阪；2024/2
- 5) 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
- 6) 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

[シンポジウム]

- 1) 伊関千書：日本正常圧水頭症学会プレ

ミーティングセミナー 診断と治療の最前線 認知症専門医からみた iNPH, 第 24 回日本正常圧水頭症学会, シンポジウム 北見市, 2023 年 2 月

- 2) 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 33 回日本脳ドック学会 シンポジウム 広島, 2024 年 6 月
- 3) 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
- 4) 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，郡山，2024 年 11 月
- 5) 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

### 3. その他

- 1) 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

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**

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、治療法である脳脊髄液シャント手術における手技や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が併存した iNPH 患者も含め、シャント手術の有効性について近年報告された論文をレビューした。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要請し、シャント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。iNPH に対するシャント手術に関する知見をまとめ整理し、手引き書を作成した。

**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、医療側が最良な iNPH 診療、すなわち適切な診断、シャント手術に加え、術後の治療管理を重視する。iNPH 診断は、歩幅は小さく歩隔は広い歩行障害、尿意切迫による失禁、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特徴的な症候と、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の比重が大きい。シャント手術による脳脊髄液（CSF, cerebrospinal fluid）の

恒常的な排出により、特徴的な画像所見に変容した脳形態から、高位円蓋部脳溝の描出や脳梁角が鈍角化することが知られている。術後管理ではシャント手術の有効性や副作用の出現の有無について、定期的に画像診断を実施して確認する必要がある。しかし、施設によりシャント治療手技の選択や術後の管理については異なるところも多く、標準化にはエビデンスの乏しい領域である。また、多くの患者家族、および術後管理を行っていない医療従事者は、iNPH 患者が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と誤解されて認識されている場合も多い。実際には、シャントバルブ圧管理により、患者の予後が異なる。長期にシャント術後の外来診療をどの診療科で行うかは、地域医療の診療体制

の違いもあり、エビデンスは乏しい。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、問題点を提起することとした。

認知症診療医が普段診療するアルツハイマー病 (AD, Alzheimer's disease) やパーキンソン病 (PD, Parkinson's disease) など iNPH 症状に類似した神経変性疾患の併存例についても、シャント手術の有効性、適応例の選択を、年齢や重症度の観点も含めて整理し、シャント手術後の iNPH 患者を診療するために知っておくべき診療内容をまとめ、手引き書を作成することとした。

## 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 のシャント術、予後、術後管理について論文を抽出し、内容をまとめた。

### 2. クリニカルクエスチョンの提起

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中核となった。補足的検査では、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、CSF など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た病態解明の研究が進められている。一方、「CSF シャント手術」については、非典型例 (non-DESH) タイプや神経変性疾患

を併存した iNPH 患者に対しては、シャント手術後の予後予測が適応基準を決める重要な課題となる。手術手技の違いによる直接的な比較研究は困難であり、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、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 治療ハイボリウ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

iNPH に併存することにより、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、 $\alpha$  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 DAT シンチグラフィーで線条体に集積低下すると報告されている。しかし、PD 関連疾患と異なり、左右差が生じず、尾状核に優位であることが特徴としてあげられる。神経症状も類似し、鑑別診断も難しく、また iNPH の併存疾患として、理由は不明であるが発症率が高いとされる。分担者らは、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 重症度スケール、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、生命予後が良いことも判明した。この報告を踏まえ、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 に対するシャント治療介入の成果はこれまで明確にされていなかった。そこで分担者らは 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と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 (Shimada et al. 2025)。

#### (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、実施した。

### 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術手技の選択、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。

シャント治療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。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。シャント手術後の診療手順について、早期：シャント手術後直後から術後 1 か月、中期：シャント手術後 1 か月から 1 年まで、長期：手術後 1 年以上と期間を 3 段階に分けて、術後管理の重要事項をまとめ、実践的手引書に記載した (表 4)。

#### 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 シャント手術介入は、分担者ら実施した後方視的臨床研究では、長期予後では併存疾患のない iNPH 患者より劣るものの、治療効果が証明された。 $\alpha$  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)、パーキンソン病の障害評価 (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た。今後も、長期予後の結果を踏まえ、手術選択基準を示すことができるように経過観察を継続している。

また PSP 併存 iNPH 患者に対するシャント手術介入は、分担者らの後方視的な調査の結果、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 DOI: org/10.1016/j.parkreldis.2025.107273 に報告した。

#### 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。分担者らの研究成果により、PD 併存を有する iNPH に対するシャント手術は、症候の改善だけでなく、生存率の改善につながることが証明された。実施基準については、シャント治療の介入は、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今後必要とされるところを。併存疾患のある iNPH の治療方針、シャント術後の管理方法、推奨される診療体制について、論文報告などのエビデンスを作ることが、iNPH 診療レベルを上げるために必要であり、次回の診療ガイドラ

インの改定の際には、必要なプロセスであると考えられる。

#### E. 結論

iNPH 患者の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トを作成した。エビデンスが不十分なシャント術後管理の標準化課題について、エキスパートオピニオンを募り、シャント術に必要な検査、術後管理の診療手順を明確にした。iNPH 患者に対するシャント手術に関する知見をまとめ整理し、実践の手引書を作成した。

#### 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 : II. 本年の動向. 11) iNPH の治療のオーバービュー:現状と課題. Annual Review 神経, p270-278. 2022年5月25日発行, 中外医学社 ISBN 978-4-498-32882-2
- 2) Joni Hänninen, Madoka Nakajima, et al. Neuropathological findings in possible normal pressure hydrocephalus: A post-mortem study of 29 cases with lifelines. *Free Neuropathology*. 2022 doi: 10.17879/freeneuropathology-2022-33312022.
- 3) 中島 円, 川村海渡: 特集:水頭症—脳脊髄液動態への理解と治療に迫る. iNPH の診断. 脳神経外科 50(2)298-308, 医学書院. 2022. ISBN 978-4-260-04487-5

- 4) Kostadin L. Karagiozov, Ville Leinonen, Masakazu Miyajima, Madoka Nakajima: EDITORIAL: Towards a Better Understanding of the Pathophysiology and Clinical Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Front Neurol.* 2022. Sep 15 doi: 10.3389/fneur.2022.1013720
- 5) 中島 円: 正常圧水頭症 診断と治療. 脳神経外科学レビュー 2023-24, p270-278. 2022 年 10 月 20 日発行. p270-278. 総合医学社 ISBN 978-4-88378-749-4
- 6) 中島 円: 神経内視鏡を用いた水頭症の手術, 医学のあゆみ 286 (14), 1260-1264. 医歯薬出版株式会社 2023.
- 7) Madoka Nakajima, Kostadin L. Karagiozov: Lumboperitoneal shunt for iNPH. Normal Pressure Hydrocephalus, Springer Nature (Switzerland AG), p473-489, <https://doi.org/10.1007/978-3-031-36522-5>, 2023 ISBN978-3-031-36521-8
- 8) Tatsuya Koizumi, Hidenori Kakizoe, Seiko Shimizu, Chihiro Akiba, Hideki Bandai, Kenichi Sato, Hidekazu Nagasawa, Ikuko Ogino, Madoka Nakajima, Shinya Yamada, Koichi Oshio, Masakazu Miyajima: Evaluation of T2 Component Separation Sequence for Visualization of Protein Distribution in Cerebrospinal Fluid. *Magn Reson Med Sci.* 2023
- 9) 藤田翔平, 大塚裕次郎, 村田勝俊, Georgor Koerzdoerfer, Mathias Nittka, 本井ゆみ子, 中島 円, 村上康二, Berkin Bilgic, 福永一星, 鎌形康司, 阿部修, 青木茂樹: MR fingerprinting と複素数ニューラルネットワークによる非侵襲アミロイドマッピングに向けて. 日本磁気共鳴医学会雑誌 *Japanese of Magnetic Resonance in Medicine*, 2023 年 43 巻 2 号 p. 66-68. doi: 10.2463/jimrm2022-1770.
- 10) 中島 円: 高齢者の転倒をそのままにしないで. *Medical Practice.*41(5), p789, 2024 文光堂
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Yuji Nozaki, Taiki Ieda, Kaito Kawamura, Ko Horikoshi, Ryo Miyahara, Chihiro Akiba, Ikuko Ogino, Kostadin Karagiozov, Masakazu Miyajima, Akihiko 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](https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1456242), Front Aging Neurosci. 2024
- 15) Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima, Madoka Nakajima, Ikuko Ogino, Kou Horikoshi, Ryo Miyahara, Kaito Kawamura, Kostadin Karagiozov, Chihiro Kamohara, Eri Nakamura, Nobuhiro Tada, Akihiko 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>
- 16) 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. Madoka Nakajima: Surgical Techniques for Young Neurosurgeons: LP-Shunt. Hydrocephalus Society Global Webinar Series Series on iNPH Part 9: Treatment, 09. Apr. 2022
2. Madoka Nakajima: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB and the ISMRT 31st Annual Meeting in London, England, UK, 11. May. 2022
3. Koichi Oshio, Madoka Nakajima (4 番目), et al: Observing Clearance Pathway in Alzheimer Patients Using T2 Component Analysis. the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB and the ISMRT 31st Annual Meeting in London, England, UK, 07-12. May. 2022
4. 中島 円: 正常圧水頭症治療の現状－特発性正常圧水頭症の診断. 第 6 回日本脳神経外科認知症学会, 秋田. 11. Jun. 2022
5. 中島 円: 特発性正常圧水頭症診療の意義と発展～社会の要請に応える～ TapTest の評価 : iNPH における Controversy I. TapTest の評価は TUG, MMSE テストの変化だけで充分である. Yes の立場から. 第 23 回日本正常圧水頭症学会プレミューティングセミナー, 千葉, 17. Jun. 2022.
6. 中島 円: 私と iNPH～過去・現在・未来～. 日本医療政策機構 (HGPI) 認知症政策プロジェクト公開シンポジウム「特発性正常圧水頭症対策の課題と展望～治療で改善できる認知症へのフォーカス」東京, 24. Aug. 2022
7. Madoka Nakajima: LP-shunt, the Pre-meeting educational seminar, Hydrocephalus2022. Gothenburg, Sweden, 9. Sep. 2022
8. Madoka Nakajima: Surgical technical perspectives. How to pay for necessary development? Hydrocephalus2022. Gothenburg, Sweden, 11. Sep. 2022
9. Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima (2 番目), et al.: The distribution of dopamine transporter accumulation in the striatum

- reflects cognitive function and gait ability of patients with iNPH. Hydrocephalus2022. Gothenburg, Sweden, 12. Sep. 2022
10. Kaito Kawamura, Madoka Nakajima (2 番目), et al.: TIME-DEPENDENT BIOMARKER LEVEL CHANGE ALONG WITH PROGRESSION OF CSF STAGNATION IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS. Hydrocephalus2022. Gothenburg, Sweden, 12. Sep. 2022
  11. Hanbing Xu, Madoka Nakajima (3 番目), et al.: Ptpn20 deletion in H-Tx rats enhances phosphorylation of the NKCC1 cotransporter in the choroid plexus, Hydrocephalus2022. Gothenburg, Sweden, 10. Sep. 2022
  12. 中島 円: 特発性正常圧水頭症治療としてシャントシステムに何を期待するのか? 第 20 回日本臨床医療福祉学会. 山梨, 16. Sep. 2022
  13. 中島 円, ほか: 認知症と脳脊髄液による生理活性蛋白クリアランス: 慢性水頭症動物モデルと脳脊髄液バイオマーカーによる取り組み. 日本脳神経外科学会第 81 回学術総会 (The 81st Annual Meeting of the Japan Neurosurgical Society), 横浜, 28. Sep. 2022.
  14. 中島 円: 特発性正常圧水頭症のホットトピック~どんな研究が論文になるか. 第 9 回ちば iNPH 研究会, 千葉, 22. Oct. 2022
  15. 中島 円: 特発性正常圧水頭症の脳機能画像の有用性について. 第 25 回 愛媛脳 SPECT・PET 研究会, 愛媛, 28. Oct. 2022
  16. 中島 円, 蒲原千尋: ドパミントランス
  - ポーター集積分布による特発性正常圧水頭症治療の長期予後予測. 第 41 回日本認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会[合同開催], 25. Nov. 2022
  17. 中島 円: iNPH を学ぼう 診断、症候, 北見, 18.Feb. 2023
  18. 中島 円: hydrocephalus 2022 参加報告, 北見, 18.Feb. 2023
  19. 中島 円: 進化する特発性正常圧水頭症ガイドライン第 3 版の診断の要点 (改良点と問題点), 北見, 18.Feb. 2023 Madoka Nakajima: Surgical Techniques for Young Neurosurgeons: LP shunting for NPH & the Japanese experience. European Association of Neurosurgical Society, 17. May. 2023
  20. 中島円: 髄液シャントがもたらすダイナミックな脳内環境の変化について, 第 5 回東京 iNPH ミーティング, 東京, 1.July. 2023
  21. Madoka Nakajima: Expression analysis of motor activity related genes to predict idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2023. Hamburg, Germany, 28. Aug. 2023
  22. 中島円: 第 5 回小川赤十字病院 「地域連携セミナー」. 埼玉, 4. Oct. 2023
  23. 中島円: レビー小体病を併存した特発性正常圧水頭症. 第 39 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス. 東京, 7. Oct. 2023
  24. Madoka Nakajima: CSF biomarker and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Croatian-Japanese Pre-Congress Symposium on Normal Pressure Hydrocephalus, Croatia, 12. Oct. 2023

25. Madoka Nakajima: Diagnosis and treatment strategy of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Croatian-Japanese Pre-Congress Symposium on Normal Pressure Hydrocephalus, Croatia, 12. Oct. 2023
26. 中島 円, 川村海渡, 秋葉ちひろ, 宮嶋雅一: 特発性正常圧水頭症病態における BDNF 関連遺伝子の変動. 日本脳神経外科学会第 82 回学術総会 (The 82st Annual Meeting of the Japan Neurosurgical Society), 横浜, 26. Oct. 2023.
27. 中島 円: 特発性正常圧水頭症とパーキンソン病関連疾患. 第 15 回日本水頭症脳脊髄液学会. 富山, 11. Nov. 2023
28. 中島 円: 軟性鏡脳室内操作の基本と応用. 第 30 回一般社団法人日本神経内視鏡学会, 22. Nov. 2023
29. 中島 円, 本井ゆみ子, 蒲原千尋, 小峯一城, 南 泰浩, 韓 浩, 遠山 修, 岩切のり子, 池田和博, 羽田野政治, 西浦孝典, 池田 充, 三澤純子, 松岡伸輔, 横川慎二, 岡山義光, 田野俊一: AI と IoT により認知症高齢者問題を多面的に解決する東京アプローチ. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 奈良, 25. Nov. 2023
30. 中島 円: iNPH 新時代に向けてー政策、研究、診療体制の発展ー. 第 25 回日本正常圧水頭症学会プレミーティングセミナー, 大阪, 16. Feb. 2024
31. 中島 円: 特発性正常圧水頭症の世界動向・論文レビュー. 第 25 回日本正常圧水頭症学会, 大阪, 18. Feb. 2024
32. 中島 円: AI・医療・介護専門家による分析と新方式導出の評価認知症の未来へ向けて～認知症高齢者東京アプローチ最終シンポジウム, 東京, 28. Mar. 2024
33. Madoka Nakajima: Fundamentals And Advances In Intraventricular Surgical Techniques Using Flexible Neuroendoscope. The Annual Conference of Neuroendoscopy Society of India (NESICON 2024 Mumbai), ムンバイ, 29. Mar. 2024
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Madoka Nakajima: Indication & Japanese Guideline, Integra Professional Education Normal Pressure Hydrocephalus Investigation, Treatment & Outcomes, Nagoya, 12. Sep. 2024
39. Madoka Nakajima: L-P Shunt, Pre Meeting Seminar, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 13. Sep. 2024
40. Madoka Nakajima: Use of CSF Biomarkers for Postoperative Management of Shunts, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024

41. 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
42. 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  $\beta$ -amyloid deposition and CSF clearance through the choroid plexus in a model of chronic hydrocephalus. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
43. Madoka Nakajima: Expert opinions for standardization of post-shunt management of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. Madoka Nakajima, Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima: Loss of Dynein Axonemal Heavy Chain 5 Causes Cortical Development Disorders and CSF Flow Stagnation. 15. Oct. ISPN2024
51. 中島 円: 患者に認知症ステイ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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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ートイニングセミナー, 東京, 7. Feb. 2025
58. 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
59. 中島 円: iNPH 患者における LP シャ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）

（総合）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：**タップテスト解説資料を作成するにあたり、標準的なタップテスト実施法を調査するため、令和4年度に文献レビューを行った。その結果、既発表論文では、タップテストの詳細な手順について記載されているものが少ないこと、記載されていてもその手順は多様で統一的なものはないこと、特に排尿障害の評価やタップ前後のどの時期に何度評価するかに関する情報が特に乏しいことがわかった。そこで、これらの情報を補完するため、日本正常圧水頭症学会員を対象とした、各施設で行われているタップテスト実施法に関する web アンケート調査を作成し、令和5年度に実施した。その結果、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。これらの調査結果をもとに、令和5年度後半から、タップテスト解説動画および手引き書を作成し、作成した試作版に関するパブリックコメントを令和6年度に募り、コメントに基づき修正を加え、完成版の公開に至った。これらの過程で得られた知見について、学会や論文での発表、資料の啓発を行なった。

**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

## 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および手引き書を作成した。

## B. 研究方法

### 1. iNPHに対するタップテスト論文レビュー

2022年8月2日時点でPubMedにて、“(idiopathic normal pressure hydrocephalus[Title/Abstract]) AND (tap test[Title/Abstract])”で検索してhitした147論文から、2015年以降に出版され、タップテストを主題とし、タップテストの方法について記述している25論文を抽出し、内容をまとめた。

### 2. 当施設でのタップテストプロトコルの検証

当施設でのタップテストプロトコルを検証するため、2009年から2021年にかけて当施設でiNPHと診断し、タップテストを実施した患者におけるタップテストでの臨床症状の変化と、シャント術後の臨床症状の変化との関係を調べ、シャント術後の臨床症状の改善を予測できる評価尺度および評価時期について検討した。

### 3. タップテスト実施手順に関するアンケート調査

令和4年度にweb上に作成したアンケートフォーム試案に対し、大阪大学大学院

医学系研究科精神医学教室の医師に回答を依頼し、回答が困難な設問を抽出し、回答しやすい内容に修正した。アンケート調査項目は、回答者・施設の属性に関する情報(匿名)と、①脳脊髄液排除をどのように実施するか、②各症状をどのような尺度で評価するか、③症状評価は髄液排除から相対的にどのタイミングで実施するか、④タップテスト陽性をどのように判定するか、⑤偽陽性・偽陰性を疑うケースとその際の対応、⑥iNPHを疑うがタップテストをしない基準、に関する多肢選択形式の項目、⑦アンケートに関する感想で構成された。多肢選択形式の項目の選択肢については、ガイドラインで推奨されている、もしくは推奨まではされていないが提示されている選択肢と、それに準じた選択肢、ガイドラインでの言及はないものの臨床的に重要と考えられる選択肢を研究班内で吟味して作成した。また、回答率を高めるため、基本的に15分以内で回答できるような内容・分量に調整した。2023年12月26日までに、高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター・南まりな先生、中村夏子先生の協力のもと、REDCapを基盤としたWebアンケートサイトを構築し、大阪大学医学部附属病院でのアンケート調査に関する倫理審査承認を受け、日本正常圧水頭症学会事務局でのアンケート実施に関する稟議・承認を受けた。2024年1月からメール・郵送・学会ホームページ上で学会員宛に各施設代表者1名に回答を依頼し、2024年2月1日から2月29日の期間でアンケート調査を実施した。この間、2024年2月17日に第25回日本正常圧水頭症学会学術集会中に実施された議事総会にて、参加者にア

ンケート調査の紹介と回答依頼を行った。  
2024年3月7日にアンケートサイトの公開を終了し、最終データとして回答の集計を行った。

#### 4. タップテスト解説ビデオおよび手引き書の作成

令和4年度に実施した、iNPHに関する論文におけるタップテストの実施手順に関するレビュー結果およびiNPH診療ガイドライン第3版を元に、タップテスト解説ビデオのプロット・原稿を作成し、2023年10月までに研究協力者との内容検証・修正および研究班員でのメールでの検証・修正を実施した。2023年10月より動画制作会社・ハートオーガナイゼーションと共にタップテスト実施手順解説動画を作成した。並行して、タップテスト解説手引き書を作成した。令和5年度に作成した動画および手引き書を、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募ったパブリックコメントおよび上記のアンケート調査結果に基づき修正し、完成版を作成・公開した。

##### (倫理面への配慮)

2.の当施設でのタップテストプロトコルの検証については、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の審査を受けて実施した。

3.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. iNPHに対するタップテスト論文レビュー

対象となった25論文において、脳脊髄液排除の方法について、3論文で施行時の患者の体位(いずれも側臥位)を、6論文で穿刺針の太さ(18G1つ、20G3つ、18-20G2つ)を、21論文で排液量(30mL7つ、40mL3つ、50mL1つ、30-40mL1つ、30-50mL7つ、40-50mL1つ、平均31mL1つ)をそれぞれ報告していた。髄液排除前後での評価項目としては、9論文がiNPH Grading Scale (iNPHGS)を、14論文がTimed up & go testを、13論文が10m歩行検査を、12論文がMini-Mental State Examination (MMSE)を、6論文がFrontal Assessment Battery (FAB)を用いていた。脳脊髄液排除前の症状評価タイミングについては1論文では認知検査と歩行検査を2時間前に、1論文では歩行検査を6-3日前に実施していると記載されていた。脳脊髄液排除後の症状評価については、認知検査は2論文で24時間以内、4論文で翌日、2論文で2日後、4論文で3-6日後、2論文で1週間後と記載されていたのに対し、歩行検査は4論文で24時間以内、9論文で翌日、2論文で2日後、1論文で3日後と、歩行検査の方が認知検査より短いインターバルで実施されている傾向にあった。

タップテスト陽性の判定基準としては、7論文がiNPHGSで1段階以上の改善を、8論文でMMSEにおける改善(3点以上7つ、

4点以上1つ)を、4論文でFABにおける2点以上の改善を、11論文でTUGなどの歩行検査における速度の10%以上の改善を、1論文で歩行検査における速度の20%以上の改善を用いていた。また、4つの論文で、本邦のiNPH診療ガイドラインの基準に従って判定したと記載されていた。

## 2. 当施設でのタップテストプロトコルの検証

歩行障害の評価に関して、タップテストおよび術後のTUGがプロトコルに従って実施されていた55例のiNPH患者において解析したところ、脳脊髄液排除前の初回(平均 $21.6 \pm 13.6$ 秒)と12回中最速時(平均 $14.6 \pm 4.7$ 秒)のTUGのスコアは明らかに異なっていた。シャント前後のTUGの変化量は、脳脊髄液前後の12回のTUGの初回値、最速値、平均値の変化量のうち、初回値の変化量とは関係が見られず、平均値の変化量と最も関係していた。このことから、タップテストでは脳脊髄液排除前後でTUGを複数回行い、その平均値が改善したかどうかを判断基準とするのが、術後の歩行速度改善を最も予測する可能性があると考えられた。以上の内容について、研究協力者の末廣を筆頭演者として、2022年9月にSwedenで開催されたHydrocephalus 2022(国際水頭症学会)にて口頭発表を行い、現在論文投稿に向け準備中である。

認知障害の評価に関して、タップテストおよび術後の認知障害の評価をプロトコルに従って実施されていた54例のiNPH患者において解析した。シャント術前後でのCDRの総合得点の変化と有意な相関を認めたのは、シャント術前後のMMSEとFAB

の変化量のみであった。このことから、MMSEとFABの術後の改善を予測することが、術後の認知症としての機能改善の予測につながると考えられた。そのため、術後のMMSEおよびFABの変化量と、タップテストでの各評価尺度の変化量の関係を検討したところ、術後のMMSEの変化は脳脊髄液排除1日後のMMSEおよびWMS-RACの変化と、術後のFABの変化は脳脊髄液排除1日後および1週間後のFABの変化と、それぞれ有意に関係していた。以上の内容について、研究協力者の小泉を筆頭演者として、2023年2月に北見市で開催された第24回日本正常圧水頭症学会学術集會にて口頭発表を行い、現在論文投稿中である。

## 3. 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、決まった基準で症状の非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。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。

#### 4. タップテスト解説ビデオおよび手引き書の作成

タップテストに関する知識が少ない医師を対象とした啓発動画とするため、①動画の総時間は気軽に見やすい10分程度のものであるとする、②必要な内容を網羅する一方で、付加的な情報は最低限とすることを念頭に作成した。そのため、認知症診療にあたって医師が一般的に行うと考えられる MMSE などの認知機能検査や、腰椎穿刺そのものに関する解説は最小限にとどめた。動画の内容は、①タップテストの概要、②タップテストにおける腰椎穿刺での CSF 排除のポイント、③タップテストでの CSF 排除後の症状評価の3部構成とした。

初版動画について研究班内でメールにて供覧し、修正点を抽出し、修正した第2版動画を2024年2月16日に実施した第4回班会議で研究班員と供覧し、修正点を抽出した。その後、細部の修正を実施し、2024年3月22日に第3版動画の納品となった。動画の時間は11分32秒と当初の想定内のものとなった。また、動画の内容に準じて手引き書の作成も行なった。

令和5年度に作成した第3版動画および手引き書について、パブリックコメント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。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（R4-6 鐘本資料 1\_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. 特発性性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
  - 4) 鐘本英輝, 末廣聖, 佐竹祐人, 埜本大喜, 片上茂樹, 竹田佳世, 小林又三郎, 吉山顕次, 池田学. iNPH 患者における排泄の自立に対する歩行障害と神経精神症状の影響. 第 25 回日本正常圧水頭症学会学術集会, 口頭発表, 大阪, 2024.2.17.
  - 5) 鐘本英輝. iNPH の認知症としての特徴 - 重症度に対する尿失禁の影響 -. 第 25 回日本正常圧水頭症学会学術集会, シンポジウム, 大阪, 2024.2.17.
  - 6) 末廣聖, 鐘本英輝, 佐竹祐人, 片上茂樹, 埜本大喜, 竹田佳世, 小林又三郎, 後藤志帆, 森康治, 吉山顕次, 池田学. 特発性正常圧水頭症における海馬 subfield volume と脳脊髄液バイオマーカーや脳室拡大との関連について. 第 25 回日本正常圧水頭症学会学術集会, 口頭発表, 大阪, 2024.2.18.
  - 7) 片上茂樹, 末廣 聖, 鐘本英輝, 佐竹祐人, 埜本大喜, 佐藤俊介, 細見晃一, 貴島晴彦, 吉山顕次, 池田学. 特発性正常圧水頭症における灰白質、脳幹、白質病変、側脳室容積と排尿の関係. 第 25 回日本正常圧水頭症学会学術集会, 口頭発表, 大阪, 2024.2.17
  - 8) 片上茂樹, 末廣聖, 鐘本英輝, 佐藤俊介, 佐竹祐人, 埜本大喜, 吉山顕次, 池田学. 特発性正常圧水頭症における血液脳関門損傷と白質病変、臨床症状の関係. 第 42 回日本認知症学会, ポスター発表, 奈良, 2023.11.24-26
  - 9) Takashi Suehiro, Hideki Kanemoto, Mamoru Hashimoto, Fuyuki Koizumi, Shigeki Katakami, Kayo Takeda, Daiki Taomoto, Yuto Satake, Shunsuke Sato, Tamiki Wada, Kenji Yoshiyama, Kazunari Ishii, Manabu Ikeda. Longitudinal changes in the cerebrospinal-fluid volumes in patients with Alzheimer's disease. 2023 IPA International Congress, Poster presentation, Lisbon, 2023.6.29-7.2
  - 10) 末廣聖, 鐘本英輝, 小泉冬木, 片上茂樹, 竹田佳世, 埜本大喜, 佐竹祐人, 佐藤俊介, 吉山顕次, 數井裕光, 石井一成, 森悦朗, 池田学. 特発性正常圧水頭症における前病段階から他覚的症状出現に至るまでの脳形態および脳血流の経時的変化についての定量的検討. 第 24 回日本正常圧水頭症学会学術集会 口頭発表, 北見市, 2023.2.18-19.
  - 11) 小泉冬木, 鐘本英輝, 末廣聖, 佐藤俊介, 佐竹祐人, 埜本大喜, 和田民樹, 吉山顕次, 池田学. iNPH に対するシャント術後の認知症重症度変化を予測するタップテストでの認知機能評価項目. 第 24 回日本正常圧水頭症学会学術集会 口

頭発表、北見市、2023.2.18-19.

- 12) 末廣聖. 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—研究の意義・概要と中間報告. 第24回日本正常圧水頭症学会学術集会 特別企画 2 SINPHONI-3 中間報告、北見市、2023.2.18-19.
- 13) 鐘本英輝. 特発性正常圧水頭症 (iNPH) における前頭葉障害. 第27回日本神経精神医学会学術集会 シンポジウム, web, 2022.10.15
- 14) Takashi Suehiro, Hideki Kanemoto, Fuyuki Koizumi, Shigeki Katakami, Kayo Takeda, Daiki Taomoto, Yuto Satake, Shunsuke Sato, Tamiki Wada, Maki Suzuki, Kenji Yoshiyama, Koichi Hosomi, Haruhiko Kishima, Hiroaki Kazui, Etsuro Mori, Manabu Ikeda. A repeated gait assessment protocol in the cerebrospinal fluid tap test for accurate prediction of effect of a shunt surgery on gait disturbances in idiopathic normal pressure. Hydrocephalus 2022 oral presentation, Sweden, 2022.9.9-12

### 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=EVLm9-8gul>)
- 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

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所 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 cmH<sub>2</sub>O 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

SAE 12件

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1)Ishikawa M, Mori E. Association of gait and cognition after surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Sci Rep 13:18460, 2023
- 2)Kanemoto H, Mori E, Tanaka T, Suehiro T, Yoshiyama K, Suzuki Y, Kakeda K, Wada

T, Hosomi K, Kishima H, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M. Cerebrospinal fluid amyloid beta and response of cognition to a tap test in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a case-control study. Int Psychogeriatr 35:509-517, 2023

4) 森悦朗. 特発性正常圧水頭症の症候学. Brain Nerve 76: 101-107, 2024

## 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 年第 26 回日本正常圧水頭症学会

2) 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- 研究の意義・概要と中間報告. 2023 年 2 月 18 日 第 24 回日本正常圧水頭症学会

3) Takashi Suehiro et al. Longitudinal changes in the cerebrospinal-fluid volumes in patients with Alzheimer's disease. 2023/7/1 2023 IPA International Congress.

4) 末廣 聖ら. 特発性正常圧水頭症における海馬 subfield volume と脳脊髄液バイオマーカーや脳室拡大との関連について. 2024 年 2 月 18 日 第 25 回日本正常圧水頭症学会

該当なし

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

## 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
Nakajima M, Karagiozov K	Lumboperitoneal shunt for iNPH	Ondrej Brađac	Normal Pressure Hydrocephalus	Springer Nature	スイス	2023	473-489
數井裕光	神経認知障害群 (池田学編集) 認知症の国際診断基準分類	松下正明監修、神庭重信編集主幹	講座 精神疾患の臨床	中山書店	東京	2023.	5.84-92
數井裕光	症候学から見極める認知症	池田学	正常圧水頭症と慢性硬膜下血腫の症候学	新興医学出版社	東京	2023.	第II章686-91
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	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, <u>Iseki C</u> , Mitsui J et al.	A novel TBK1 loss-of-function variant associated with ALS and parkinsonism phenotypes.	Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degeneration.	4	1-4	2024
<u>Iseki C</u> , 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 (CAT12) 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, <u>Mori E</u> , Suzuki K.	Lake's pouch cyst-like imaging abnormalities in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Brain Disorder	15	100153	2024
Takahashi N, Igari R, <u>Iseki C</u> , Klarawahara H, Suzuki D, Suzuki Y, Sato H, Koyama S, Kobayashi M, Ohta Y	Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Accompanied by Seropositivity for Anti-GAD65, Anti-SOX-1 and Anti-VGCC Antibodies Due to Small-cell Lung Cancer	Intern Med	63(6)	857-860 PMID: 37587040	2024
Sato D, Sato H, Kondo T, Igari R, <u>Iseki C</u> , Kawahara H, Amanosaki S, Ono Y, Kimura A, Shimohata T, Ohta Y	A Case of Anti-IgLN5 Disease Showing an Improvement in Dysautonomia, Including Vocal Cord Palsy, via Combined Immunotherapy	Intern Med		Online ahead of print PMID: 38171876	2024
Hata M, Watanabe Y, Tanaka T, Awata K, Miyazaki Y, Fukumura R, Taomoto D, Satake Y, Suehiro T, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Ikeda S, Nishida K, Takekita Y, Yoshimura M, Ishii R, <u>Kazui H</u> , Harada T, Kishima H, Ikeda M, Yanagisawa T.	Precise Discrimination for Multiple Etiologies of Dementia Cases Based on Deep Learning with Electroencephalography	Neuropsychobiology	82(2)	81-90	2023

Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hirakawa T, Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M	Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly	Eur J Radiol	162	110792 PMID: 36965287	2023
Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohta Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M	Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus	BMC Med Imaging	23(1)	81	2023
Iseki C, Hayasaka T, Yanagawa H, Komoriya Y, Kondo T, Hoshimura M, Fukami T, Kobayashi Y, Ueda S, Kawamae K, Ishikawa M, Yamada S, Aoyagi Y, Ohta Y	Artificial Intelligence Distinguishes Pathological Gait: The Analysis of Markerless Motion Capture Gait Data Acquired by an iOS Application (TDPT-GT)	Sensors	23(13)	6217 PMID: 37448065	2023
Iseki C, Suzuki S, Fukami T, Yamada S, Hayasaka T, Kondo T, Hoshi M, Ueda S, Kobayashi Y, Ishikawa M, Kanoto S, Suzuki K, Aoyagi Y, Ohta Y	Fluctuations in Upper and Lower Body Movement during Walking in Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's Disease Assessed by Motion Capture with a Smartphone Application. TDPT-GT	Sensors	23(22)	9263. PMID: 38005649	2023
Ishikawa M, Mori E.	Association of gait and cognition after surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus	Sci Rep	13	18460	2023
Kanemoto H, Mori E, Tanaka T, Suehiro T, Yoshizumi Y, Kakeda K, Wada T, Hosomi K, Kishima H, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M	Cerebrospinal fluid amyloid beta and response of cognition to a tap test in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a case-control study	Int Psychogeriatr	35	509-517	2023

Chadani Y, Kasahibayashi T, Yamamoto T, Tsuda A, Fujito R, Akamatsu M, Kamimura N, Takahashi R, Yamagami T, Furuya H, Ueba T, Saito M, Inoue K, <u>Kazui H</u>	Association of right precuneus compression with apathy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A pilot study	Sci Rep	12	20428	2022
數井裕光	プレナリーセッション2次世代認知症医療早期診断での連携：専門医の立場から	老年精神医学雑誌	34巻 増刊号I	29-36	2023
中島 円	神経内視鏡を用いた水頭症の手術	医学のあゆみ	286(14)	1260-1264	2023
數井裕光	連載 多様な認知症の今とこれから 正常圧水頭症	ぼ〜れば〜れ	522	6-7	2024
數井裕光、河合亮	特発性正常圧水頭症診療ガイドラインoverview	BRAIN and NERVE 特集：特発性正常圧水頭症の現在	76	109-116	2024
伊関千書	特発性正常圧水頭症の疫学・自然歴と遺伝	BRAIN and NERVE 特集：特発性正常圧水頭症の現在	76	123-126	2024
中島 円	特発性正常圧水頭症のバイオマーカー	BRAIN and NERVE 特集：特発性正常圧水頭症の現在	76	151-157	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	特発性正常圧水頭症の症候学	BRAIN and NERVE 特集：特発性正常圧水頭症の現在	76	101-107	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