

**厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
分担研究報告書**

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

研究分担者 中島 円
順天堂大学医学部脳神経外科学講座 准教授

研究要旨

研究目的：認知症診療医がシャント術後の特発性正常圧水頭症（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、治療における問題点に関する文献レビューを行う。アルツハイマー病併存例も含めた iNPH に対する脳脊髄液シャント術の有効性、シャント術の適応例の選択の仕方について、年齢や重症度などの観点も含めて整理する。

研究方法・結果：iNPH の診療に関する文献をレビューし、Annual Review 神経「iNPH 治療のオーバービュー：現状と課題」（中外医学社）、脳神経外科学レビュー 2023-'24「正常圧水頭症 診断と治療」（総合医学社）、脳神経外科「iNPH の診断」（医学書院）等を執筆しまとめた。類似疾患との鑑別/併存診断法の確立、併存例に対するシャント術実施基準など、十分なエビデンスがなく、現状では明確な診療方針が提示できない課題があり、エビデンスレベルの高い研究報告が必要であることが理解された。

まとめ：近年報告された論文をレビューし、iNPH 患者の診断と治療の現状をまとめ、報告した。エビデンスが不足している課題について、さらに研究を進め、今後アルツハイマー病など類似神経変性併存例も含めたシャント術の有効性、シャント術有効例の選択法、術後診療手順を明確にする。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）診療における知見を整理し、文献レビューを行い、問題点を提示する。アルツハイマー病（AD）やパーキンソン病（PD）など iNPH に類似する神経変性疾患の併存例も含めた脳脊髄液（CSF）シャント術の有効性、適応例の選択の仕方について、年齢や重症度などの観点も含めて整理する。さらに認知症診療医が CSF シャント術後の iNPH 例を診療するために知っておくべき診療内容をまとめる。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

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、脳脊髄液所見から得られる

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。一方で、非典型例 (non-DESH) タイプ、また併存神経変性疾患を有する iNPH に対するシャント治療の予後予測が重要となり、手術適応を決める今後の課題となる。そこで今年度は 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. パーキンソン病関連疾患併存 iNPH に対するシャント効果の検討

併存により、運動症状に影響を与える PD、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) は、昨今 α シヌクレイン異常症という包括的な疾患概念でとらえられる。iNPH 患者でも、62% に DAT シンチグラフィで線条体に集積低下すると報告された。ただし、パーキンソン病関連疾患と異なり、左右差がなく、尾状核に優位であることが特徴としてあげられている。神経症状も類似し、鑑別診断も難しく、iNPH の併存疾患としての割合も多いことが近年理解され始めている。そこで我々は先行研究 (Sakurai et al. J Neurosurg, 2022) で、PD 併発による iNPH の CSF シャント介入への影響を後方視的に調査し、PD 併存は非併存群と比較した。結果 iNPH グレーディングスケール、modified Rankin Scale (mRS)、Hoehn and Yahr スケールの結果を悪化させるものの、1年後の歩行障害、排尿障害の改善を確認した。さらに、シャント治療介入患者の全生存期間の延長が認められた。この結果を踏まえ、前向き試験を計画した。順天堂大学脳神経内科を受診し、PD あるいは DLB 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、腰椎腹腔シャント (LP シャント) の治療介入をランダム化し、iNPH 診断後早期治療介入群、非介入群の比較を行う。

また、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) も 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 との鑑別も難しいが、iNPH 併存に対するシャント治療介入の成果もこれまで明確にされていない。

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、後方視的臨床研究を進めている。

一方、認知機能予後に影響を与える AD は、認知症状をきたす iNPH に併存する最も多い神経変性疾患である。CSF 中リン酸化タウ濃度測定や脳実質に沈着した A β を反映する A β 陽電子放出断層撮影 (Positron Emission Tomography; PET) などにより、鑑別する手法が数多く報告されている。AD を併存すると有意に遂行機能の悪化も認められると報告される。現在、国内多施設共同で前向きランダム化比較試験 (SINPHONI-3: 特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究—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) を継続中である。

(倫理面への配慮)

(2)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-腹腔シャント術の対照・無作為振り分け・並行群間比較前向き研究」を得て、実施している。

C. 研究結果

1. 文献レビュー

iNPH の診療に関する最近の文献をレビューし、診断と治療の現状をまとめ、Annual Review 神経「iNPH 治療のオーバービュー：現状と課題」(中外医学社)、脳神経外科学レビュー 2023-'24「正常圧水頭症 診断と治療」(総合医学社)、脳神経外科「iNPH の診断」(医学書院)に報告した。

2. 併存疾患に対するシャント治療の検討

AD や PD など併存疾患を有した iNPH に対する CSF シャント介入も、長期予後では併存疾患のない iNPH より劣るものの、治療効果が証明されはじめた。後方視的臨床研究では、 α シヌクレイン異常症が併存する場合でも、日常生活自立度 (mRS)、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。前向き研究の中間結果では、PD 併存患者に対する CSF シャント治療は、症状改善に一定の効果が期待できた。今後、長期予後の結果を踏まえ、実施基準を示すことができるようさらに解析を進めていく。

また自施設での後方視的な調査の結果、PSP 併存 iNPH 患者に対するシャント治療は、短期的には症状改善に一定の効果が期待できたが、生存期間を含め長期的には改善していない。まだシャント治療の実施基準を決定できるほどの十分な症例数を得られておらず、さらなる研究実施期間を必要としている。

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 に対するシャント治療効果を示すエビデンスも不足していた。

併存疾患を有する iNPH に対するシャント術の実施基準については、CSF 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必要とされるところを考えている。

E. 結論

近年報告された論文をレビューし、iNPH 患者の診断と治療の現状をまとめ、論文や著書にて報告した。まだエビデンスが不十分な診療課題が浮き彫りになった。本研究成果として、類似神経変性併存例も含めたシャント術の有効性、シャント術有効例の選択法、術後診療手順をまとめるためには、課題について、さらにエビデンスレベルの高い臨床研究論文が必要であった。

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
- 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

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