

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：認知症診療医が脳脊髄液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、治療における手術手技・術後管理に関するクリニカルクエスチョンを提起した。シャント術の適応例の選択の仕方や高齢者に発症し易いアルツハイマー病，パーキンソン病などの神経変性疾患併存例も含めた iNPH に対するシャント術の有効性について整理し、手引き書を作成する。

研究方法・結果：iNPH の診療に関する手術方法について、Normal Pressure Hydrocephalus (Springer Nature, Switzerland AG)を執筆し、報告した。一方で、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選択基準，シャント術後管理など，十分なエビデンスがなく，現状では明確な診療方針や標準化が提示できない課題があり，エビデンスレベルの高い研究報告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 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，国内施設内で多くの iNPH 患者を診療する施設を選択し，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，シャント術有効例の選択基準，術後診療手順を明確にする。

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）患者が最大限に恩恵を受けるために，医療側が良好な iNPH 診療を行うには，適切な診断，手術に加え，治療管理が重要である。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加え，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，くも膜下腔のアンバランス（DESH, Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus）の画像所見による診断が確立されている。脳脊髄液（CSF, cerebrospinal fluid）の恒常的な排出が，先の特徴的な症状を改善させることもエビデンスが蓄積されている。一方で，シャント治療手技の選択や術後の管理方法については，施設により異なり，エビデンスの乏しい領域である。また，シャント手術が行われ

ば、術前に認められた症候が速やかに回復すると勘違いされていることは、患者家族だけでなく、医療従事者のなかにも多く認められる。術後患者の長期的な外来診療をどの診療科が行うかなど、地域医療の診療体制の違いもあり、標準化の難しい状況でもある。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、文献レビューを行い、問題点を提起する。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 に類似する神経変性疾患の併存例も含めたシャント術の有効性、適応例の選択の仕方について、年齢や重症度の観点も含めて整理する。認知症診療医がシャント術後の 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、手引き書を作成する。

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 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」については、非典型例 (non-DESH) タイプや併存神経変性疾患を有した iNPH 患者に対しては、シャント治療後の予後予測が手術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 7 つの iNPH 治療ハイボリュームセンターが回答し、収集した専門家の意見を分析することで、不足しているエビデンスを補完する。

3. パーキンソン病関連疾患併存 iNPH に対するシャント効果の検討

併存により、運動症状に影響を与える PD、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) は、 α シヌクレイン異常症という包括的な疾患概念でとらえられる。iNPH 患者でも、62% に 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。先行研究で、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 併存と非併存群と比較した。結果、PD 併存は、非併存群と比べ、iNPH グ

レーディングスケール, modified Rankin Scale (mRS), Hoehn and Yahr スケールの改善を悪化させるものの, 1年後の歩行障害, 排尿障害の改善が得られ, シヤント治療の介入は, 非介入群に対し, 生命予後が良いことも判明した. この結果を踏まえ, 前向き試験を実施し, 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, 腰部くも膜下腔腹腔シヤント (LPS, lumboperitoneal shunt) 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.

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 との鑑別も難しいが, iNPH 併存に対するシヤ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かと判断された自験例を調査し, iNPH を併存した PSP 患者を LPS 治療介入した群と非介入群を比較検討した.

(倫理面への配慮)

(3)の臨床研究については, 順天堂大学医学部倫理審査委員会の承認 (H21-0037) 課題名「パーキンソン病と関連疾患合併正常圧水頭症の腰椎-腹腔シヤント術の対照・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. シヤント術に関する知見

iNPH の診断に必要な検査とシヤント手技の選択, 治療方針について整理し, Normal Pressure Hydrocephalus (Springer Nature, Switzerland AG), <https://doi.org/10.1007/978-3-031-36522-5> に報告し, シヤント術前に行うべき検査チェックリスト (表1), 検査結果により選択される手術手技フローチャート (図1) を作成した.

シヤ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ヤントバルブ圧設定のルール, 6) 他科との連携について, 年間100例以上の患者を管理する7施設から回答を得る準備をした. 次年度に, 会議を開催し, 上記について専門家の意見を収集する.

2. 併存疾患に対するシヤント治療の検討

PD 併存を有した iNPH 患者に対する LPS 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た. 後方視的臨床研究では, α シヌクレイン異常症が併存する場合でも, 日常生活自立度 (日本語版 modified Ranking Scale), 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 LPS 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 (n=15)に対するシャント治療 (n=8)は、1年後の短期的な症状改善に一定の効果が期待できるものであったが、生存期間を含め長期的には有意差は生じなかった。本研究成果は、論文にまとめられ、現在投稿中である。

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 に対するシャント治療効果を示すエビデンスも不足していた。PD 併存を有する iNPH に対するシャント術は、後ろ向き研究結果では、症候の改善だけでなく、生存率の改善につながることが証明されたが、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考える。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、今後診療ガイドラインの改定に必要なプロセスであると考えられる。

E. 結論

iNPH 患者のシャント治療の現状をまとめ、問題点についてクリニカルクエスチョンを作成した。エビデンスが不十分な診療課題については、国内の iNPH 診療を多数行う

ハイボリュームセンター施設にアンケート調査を行い、専門家の意見を収集し、不足しているエビデンスを補完することとした。本研究成果として、症候が類似した神経変性疾患である PSP 併存例の iNPH 患者に対するシャント術の治療予後を臨床研究論文として投稿した。

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: 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.
- 2) 中島 円: 特発性正常圧水頭症のバイオマーカー. BRAIN and NERVE 76(2) 151-157, 医学書院. 2024.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 藤田翔平, 大塚裕次朗, 村田勝俊,

Georg 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.

- 6) 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

2) 学会発表

- 1) Madoka Nakajima: Surgical Techniques for Young Neurosurgeons: LP shunting for NPH & the Japanese experience. European Association of Neurosurgical Society, 17. May. 2023
- 2) 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
- 3) Madoka Nakajima: Expression analysis of motor activity related genes to predict idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2023. Hamburg, Germany, 28. Aug. 2023
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Madoka Nakajima: CSF biomarker and

treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Croatian-Japanese Pre-Congress Symposium on Normal Pressure Hydrocephalus, Croatia, 12. Oct. 2023

- 7) Madoka Nakajima: Diagnosis and treatment strategy of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Croatian-Japanese Pre-Congress Symposium on Normal Pressure Hydrocephalus, Croatia, 12. Oct. 2023
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

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

(表1) シヤント術前のチェックリスト

<input checked="" type="checkbox"/> 検査	確認項目
<input type="checkbox"/> 的確な iNPH 診断がされているか	診断ガイドラインに沿った診断が行われているか
<input type="checkbox"/> 一般的な状態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 または超音波所見	腹腔内に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、クエッケンシュテット検査	腰椎穿刺が可能か、ブロックは無い

(図1)

