

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 伊関 千書 東北大学講師

研究要旨

認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか、として第一に、文献のアルツハイマー型認知症 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) における iNPH の合併と認知症の重症化についてナラティブ・レビューを行った。第二に、自験例である DLB 症例シリーズにおいて、iNPH の影響を検討した。第三に、自験例である AD 合併を疑う iNPH 症例シリーズにおいて、重症化の因子について検討した。エビデンスが不足しており、とくに AD を脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) バイオマーカーで診断している際には研究間の基準や診断がばらつきやすく、合併する iNPH の影響の検討も続いてばらつきの影響を受けやすい問題点が明らかになった。自験例からは、AD や DLB に iNPH を合併すると、運動症状が重症の臨床病型となりやすく、運動機能の低下と同時に認知症の予後も不良であった。

令和5年度の研究は、3部構成とした。

・研究1【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

・研究2：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか～山形大学医学部附属病院精神科におけるレビー小体型症例における調査】

・研究3：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか～山形大学医学部第三内科におけるアルツハイマー型認知症を疑う症例の調査】

(倫理面への配慮)

東北大学医学部倫理委員会で、本共同研究の承認が得られ、まずオプトアウト内容である、後ろ向き調査、文献レビュー、を行った。

研究1【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

1-A, 研究の背景と目的

【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症

(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

iNPH は認知症疾患の一つではあるが、認知症疾患の大部分を占めるアルツハイマー型認知症 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB) に対してはこれまでの認知症の疫学調査では数%以下に留まっていた。本稿の伊関らは、hospital-based study ではなく、population-based study で、「悉皆的に脳画像を撮影する」方法では、iNPH が疑われる住民が年齢と共に増加する傾向を明らかにし、86 歳では住民の 8.9%の有病率であったと報告した (Iseki C et al. 2009, 2015, 2022)。しかし、hospital-based での、代表的な認知症疾患である AD および DLB の頻度よりは、少ない疾患と言える。また、iNPH は、AD および DLB とこれまで考えられていた以上に「併存」していることが徐々に明らかになってきており、このレビューでは、AD や DLB に対して iNPH の合併を進行のリスクとして捉えられるかどうか検討することが二次的な目的である。

また、文献調査とは別に、自験例において、どの程度 iNPH が認知症の進行リスクとして影響があるのか AD と DLB において調査を行うこととした (A-2 および A-3)。

1-B, 研究方法【認知症の病態の進行に影響する重症化因子としての iNPH の文献レビュー】を行った。

AD と iNPH の合併と重症化について : PubMed 検索式 ("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]) (2024/3/31)

LBD と iNPH の合併と重症化について :

PubMed 検索式 ("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 "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 pressure hydrocephalus"[All Fields] OR ("normal"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "hydrocephalus"[All Fields])) (2024/3/31)

このうち、とくにレビューが欠けていると考えられる iNPH の診療ガイドラインの最新版 (第 3 版) が発行された 2020 年以降の文献より、重症化因子を考える上で現在ヒトにおいて臨床的に利用できる指標が

含まれる文献を抽出した。今回、診断基準などの多様性の問題があるため、ナラティブ・レビューとした。

1-C. 研究結果【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか〜エビデンス調査】 ナラティブ・レビュー

我が国でも検査のできる脳脊髄液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 中のバイオマーカーと脳生検 (病理の確認として) を組み合わせた研究がある。フィンランドの Kuopio NPH レジストリ 222 例の iNPH 患者を対象とし、脳生検による AD 病型によってグループに分けた。対照コホートとして、認知機能が健常な人 (n=33) と、AD と診断され iNPH ではない患者 (n=39) を置いた。すべてのバイオマーカー値は、健常者と AD 病理を有する iNPH 患者の t-Tau レベルを除いて、グループ間で有意に異なっていた。P-Tau181 と A β 1 - 42 の比は、iNPH 患者における AD 病理の認識に中程度の効果を示した (感度 0.79、特異度 0.76、曲線下面積 0.824)。

(Vanninen A et al) この研究からは、CSF バイオマーカーで AD と iNPH が臨床的に必ずしも分離できるわけでないことが必要な結果である。この報告では、このようにバイオマーカーの異なる患者における臨床的特徴や予後が述べられていないが、臨床的特徴や予後、重症化を予測していく因子の候補となる CSF バイオマーカーの基礎となる論文であると思われる。

Pyrgelis et al. のレビューによると、表 1 に示すように、CSF での AD プロフィール陽性者で定義された AD 患者では、iNPH を合併していると、認知機能・歩行機能において

重症化しやすい／重症化と関係がない／重症化しにくい、といったように一定しない傾向が認められることがわかる。また CSF アミロイド β や p-tau 以外のマーカーの組み合わせも試みられている。AD や iNPH の診断基準が異なるため、システマティックレビューが困難な状況である。

Müller-Schmitz K et al. の報告 (表 1 の文献 84) では、62 名の iNPH と診断された患者で、脳脊髄液 A β 、p-tau 等が AD らしいプロフィールを呈した 28 名の群のほうが、AD らしくない CSF 群に比べ、タッグテストの後で歩行機能と認知機能の指標が改善したという。この研究では、iNPH と診断した群の中に、CSF バイオマーカーが AD と区別がつかないパターンの人が約半数いるという捉え方であった。この研究の結果からは、AD に iNPH が合併したほうが、iNPH の治療 (シャント術) の反応性がよい (重症化の予後が改善する可能性がある) ということになる。しかし、以下のように他の研究では逆の結果が出ていたり、診断基準の問題があったりするため、結果の解釈には注意が必要である。

Andersson J et al. が指摘しているように、同じ集団をアメリカ・ヨーロッパの iNPH の診断基準と日本の基準とで最大 3 倍程度、前者の方が診断された患者が多くなっていた。これを踏まえると、Schmitz K et al. の報告は、日本の基準では iNPH と診断されない患者が多く含まれる、つまり日本では iNPH には診断しがたいので AD と診断されるような患者が含まれている可能性がある。先述の Schmitz K et al. の研究では、どの基準を採用したかが不明なのが大きな問題点であった。

Klemke et al.の研究も iNPH の診断基準は曖昧で、少し特殊なのはシャント術を施行されなかった例のみで観察されている研究である。CSF バイオマーカーで見て、AD と iNPH 合併群では一部の歩行機能評価指標でタップテスト後の改善が AD 陰性の iNPH 群より顕著であったが、6 ヶ月以上の長期経過では歩行が悪化しやすかった。AD と iNPH 合併群ではタップテスト後、6 ヶ月以上の時点でもブロックタッピング（視覚性注意）が改善していて、それは AD 陰性の iNPH ではみられなかったことであった。記憶機能、構成障害においては、AD と iNPH 合併例は予想通りタップテストと関係なく悪化しやすかった。AD 症例シリーズにおいて検討した研究ではないものの、AD に iNPH が合併した場合には、iNPH の治療をすると注意機能だけは改善できる可能性が示唆された。しかし、AD に iNPH が合併した場合に、注意機能の改善だけを目的にして治療はするべきではなく、歩行・運動機能の予後も総合的に検討するべきである。すなわち iNPH が合併した場合には、認知症としての認知機能重症化のみを見ているわけにはいかず、生活の質や日常生活動作の障害も含ませつつ、重症化の内容を捉えていくべきである。

Yang F et al.は、日本の診断基準による iNPH で、shunt non-responders では、CSF プロフィールが AD 様の傾向であった（p-tau 高値、A β 42 低値）。また、アストロサイトやミクログリアの活性と関連した炎症系のバイオマーカーも Shunt 反応性による群間で異なることを指摘している。AD に iNPH を合併した症例では、タップテストやシャント反応性が良くなく、歩行機能も認知機

能予後も悪いという臨床的に理解しやすい結果であった。

アミロイド PET は、2024 年より本邦で保険収載されたため、AD と iNPH のアミロイド PET による合併診断について整理した。このテーマでは、世界的にみても文献が少ないが、Mallon et al. は我が国の Hiraoka et al.のデータを含む iNPH 患者にアミロイド PET を施行した3つの研究をレビューした。シャント術前の iNPH 患者の脳内アミロイド沈着を PET で評価し、脳内アミロイド沈着と術後の臨床的改善との関連を検討した。iNPH 患者でアミロイド PET の集積が陽性の場合には AD 併存と捉えられる。アミロイド PET 陰性患者の 18/28 人（64.3%）、アミロイド PET 陽性患者の 5/10 人（50%）がシャント造設に陽性反応を示した。3つの研究から、PET 陽性の場合にシャント陰性である感度、特異度、正確度は、それぞれ 33.3%、76.2%、58.3%（統計学的有意差には達せず）。別の視点では、AD と iNPH が合併していても、ある程度シャント術の効果があると言える。これらの研究の臨床症状データからは、アミロイド PET 検査前／アミロイド PET なしの場合では、臨床症状のみでは、iNPH に AD が合併しているかを判定するのが難しいという重要な前提があることがわかった。また AD と iNPH が合併したときの長期予後が依然、不明である。CSF バイオマーカーで AD と iNPH の合併を議論した場合に、表 1 のように重症化予後が研究によって変動しすぎていたのは、おそらく AD を CSF バイオマーカーで診断する不確かさが存在するためと思われるので、AD をアミロイド PET で診断し、iNPH 等の他の疾患の合併を診断していくべきと

考えられる。

次にレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB)、パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD)、パーキンソン病に伴う認知症 (Dementia with Parkinson's disease, PDD) を含むレビー小体病 (Lewy body disease, LBD) における iNPH 合併の影響について文献レビューを行った。

脳脊髄液バイオマーカーを用い、QT-Quick 法により、 α シヌクレインを測定する試みが、PD の診断や他の疾患との鑑別を試みる流れで研究されている。しかし、現在世界でも日本でも、研究レベルでしか行えず、一般臨床では使用できないため、手引き書では記載しないこととした。この方法は、Peña-Bautista et al.によるメタ解析の結果、 α -syn RT-QuIC は、DLB とコントロール (プール感度 0.94、特異度 0.96) および AD (プール感度 0.95、特異度 0.88) の識別において非常に高い診断能を示し、DLB の前駆期に有望であることが示された。先に症候上の分離も試みていた Sakurai et al.の研究ではまた、QT-QuIC も検討していたが、iNPH と併存する 13 名の PD/PDD すべてで QT-QuIC 陽性、19 名の iNPH すべてで陰性であった。追加試験も必要であろうが、この方法が一般的に使用できるようになれば、他の疾患と LBD との分離や合併の診断において有用なバイオマーカーになる可能性があり、現在の我が国では日常臨床では用いることができないが、将来採用される可能性が高いと思われ、文献調査に入れた。

Gianni G et al. の報告では、293 名の iNPH において脳脊髄液 (CSF) で RT-Quick 法で

シヌクレインを測定、CSF の $A\beta$ も測定したところ、25% の iNPH で α シヌクレイン陽性: 体幹と上肢の筋強剛が強い、MMSE が低い 25% の iNPH で $A\beta$ 陽性: MMSE が低いという、レビー小体病病理合併の高さが示された。しかし、シヌクレイン陽性群でも 6 ヶ月でのシャント後の改善には差がなかったという。シヌクレイン病理とアルツハイマー病理の合併は高齢になるほど多くなることが知られており、彼らの研究からは、このような病理同士の合併、すなわち LBD + AD そして +iNPH の併存も想定すべきということが示唆されたと思われる。

Sakurai et al. によると、79 名の iNPH のうち 23 名が PD/PDD の診断基準を満たし (うち 13 名は CSF の α シヌクレイン陽性)、8 名が DLB の診断基準を満たし、レビー小体病併存群では、併存していない iNPH に比べ、上肢のパーキンソニズムが有意に目立った。DAT スキャンの線条体取り込み低下は正常 > iNPH > レビー小体病の順であった。また、同じグループの第二報では、レビー小体病の併存群では運動症状が重度であり、レビー小体病群に対して腰椎腹腔シャント (LPS) (14 名) を施行すると、非シャント群 (7 名) に比べて生存率が良く、modified Rankin scale (mRS) の低下が小さく、重症度である Hohen-Yahr のスコアの悪化が小さかったという。LBD 側からみると、iNPH が合併している場合には、下肢のパーキンソニズムが目立ちやすく、運動症状全体が重度であることに注意が必要であるが、認知機能の重症度悪化の特徴については検討されていないため、今後の検討が必要であろう。

iNPH に特異的な CSF バイオマーカーに

関する研究もある (Nakajima et al.)。iNPH 患者の CSF のプロテオーム解析によりプロテインチロシンホスファターゼ受容体タイプ Q (PTPRQ) を抽出し、PTPRQ は上衣細胞と脈絡叢における発現が明らかしている。後天性、先天性/発達性の NPH 患者および iNPH 患者群ではあるが、PTPRQ 濃度は、コントロール群やパーキンソン病患者よりも有意に高かった。まだ臨床で広く実用化はされていないが本邦の研究であり、認知症疾患に対して iNPH が合併しているか画像だけでは確実にわからないこともあるため、今後は AD や LBD の特異的診断のための CSF バイオマーカーだけではなく、AD や LBD を除外できるこのようなバイオマーカーの発展も望まれる。

次に、ドパミントランスポーターシンチグラフィ、DaT スキャンと iNPH 研究について述べる。Todisco et al. によると、iNPH に L-DOPA チャレンジテストを施行して陰性であった iNPH の 110 名のうち非典型パーキンソニズムの症状 9 名を除いた iNPH の 102 名を症候により、不安定歩行障害群 34 名、パーキンソン症候歩行障害群 60 名と分けてそれぞれシャント群する、しない群で分けて 2 年間のフォローアップをした。この論文によると、レボドパが効かないが、パーキンソン病の症状に類似した (すくみ足、すり足、en bloc turning) 歩行障害を呈する iNPH 患者で、DaT スキャンでも線条体集積低下があるパーキンソン症候歩行障害群がいると定義された。歩行障害は、不安定歩行障害群とパーキンソン症候歩行障害群の両群において尾状核 DAT 集積密度と相関していた。パーキンソン徴候は、症状がより重篤なパーキンソン症候歩行障害群で線

条体 DAT 集積も全体に低く、この群の中でも被殻および尾状核の DAT 集積と症状重症度が相関していた。歩行と尾状核 DAT 集積は、両群において手術後に改善した ($p < 0.01$)。パーキンソン症候歩行障害群のシャント後では、パーキンソニズムと被殻 DAT 集積が改善した ($p < 0.001$)。手術を拒否して受けなかった患者では、歩行、パーキンソン徴候、線条体 DAT 集積が経時的に悪化した ($p < 0.01$)。彼らの研究以外での、実際の臨床場面では、彼らの定義した iNPH のパーキンソン症候歩行障害群は、iNPH と診断されていない可能性も高いと思われる。すなわち、神経内科などで診療している LBD に iNPH の合併が含まれている可能性があり、iNPH が運動症状や認知症の重症化に関与する因子となっているが気づかれていないのかもしれない。やはり今後は、LBD に対して iNPH の合併があると重症化しているのかどうか、検討やレビューが必要と思われる。

Odagiri H et al. は、MIBG 心筋シンチグラフィによる評価 : 127 例の definite iNPH の後方視的検討において、仮面様顔貌、振戦、安静時振戦、筋強剛といった症候でレビー小体病が疑われた症例は 21 例であった。そのうち 7 例の症例で MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下が認められ、レビー小体病の併存が示唆された。MIBG 心筋シンチグラフィは、LBD 診断における特異度が DAT スキャンより高いため、鑑別に用いる有用性が高く、LBD と確実に診断できた上で iNPH の合併の影響を考えると DaT スキャンよりも確実であろう。

1-D, 考察

代表的な認知症疾患である AD および DLB に対して、iNPH がどのように重症化に関与するか文献レビューを行った。このテーマでの文献は不足している。iNPH 側からみて CSF バイオマーカーによる AD のプロフィール診断により、合併を診断する研究は比較的多いが、疾患の診断基準やバイオマーカーの基準が多様で、症候の重症度を判断できる材料は少ない。アミロイド PET を診断に用いる研究の蓄積が望まれる。LBD に iNPH が合併した場合に、認知機能の重症化についての文献が不足している。

*研究1の引用文献

- Klemke LL, Müller-Schmitz K, Kolman A, Seitz RJ. *Neurol Res Pract.* 2023 Sep 7;5(1):52.
- Pyrgelis ES, Paraskevas GP, Constantinides VC, et al. *Brain Sci.* 2023;13(11):1593.
- Yang F, Yang L, Fang X, Deng Y, Mao R, Yan A, Wei W. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(4):1341-1354.
- Mallon DH, Malhotra P, Naik M, et al. *J Clin Neurosci.* 2021;90:325-331.
- Vanninen A, et al. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(2):727-736.
- Hiraoka K, et al. *J Neurol Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):124-8.
- Sakurai A, Tsunemi T, Shimada T. *J Neurosurg.* 2022 Mar 11:1-8.
- Sakurai A, Tsunemi T, Ishiguro Y, et al. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):2022-2029.
- Giannini G, Baiardi S, Dellavalle S, et al. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19(1):71.
- Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, et al.

J Neurol Sci. 2015 Dec 15;359(1-2):309-1

- Todisco M, Zangaglia R, Minafra B, et al. *Neurology.* 2021 Jun 8;96(23):e2861-e2873.
- Nakajima M, Rauramaa T, Mäkinen PM, et al. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):389-400.

研究2：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響するか～山形大学医学部附属病院精神科におけるレビー小体型症例における調査】

2-A, 背景と目的

精神科で診療されているレビー小体型認知症 (DLB) では、精神症状が目立つ症例が多く、神経内科や内科で診療されている DLB では、運動症状が目立つ症例が多いことが臨床的に予想される。脳神経内科で診療されている LBD について我が国でいくつかが報告がみられるようになったが、精神科症例では乏しく、本研究では、DLB に iNPH を合併した場合の症状の重症化について知ることを目的とする。

2-B, 研究方法

2013年3月-2022年9月に山形大学医学部附属病院精神科で診療され MDS 診断基準 2015 で DLB と診断された症例 30 例を対象とし、2022年11月に後ろ向き調査を行った。年齢、初発症状、頭部 MRI または CT 判定時の運動症状 (振戦、筋強剛、動作緩慢、歩行障害、易転倒)、運動症状出現までの期間、L-DOPA 治療有無の情報を得た。頭部 MRI または CT で Evans index, THC (Tight high convexity, 高位円蓋部の脳溝くも膜下腔狭小化所見) を判定した。ECD-SPECT では血流低下部位の分布、

Kapparah sign の有無、DaT Scan における線条体集積低下（陽性）、MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下（陽性）の情報を収集した。この研究では、山形大学医学部附属病院倫理委員会での承認済でオプトアウトによる同意を取得した。

2-C. 結果（表 2）

頭部 MRI または CT 検討時の平均年齢は 77.8 ± 6.4 (SD) 歳で、運動症状の合併は 25 例であった。頭部画像において DESH が認められた MRI supported possible iNPH は 3 例であった；初発症状はそれぞれ、うつと妄想 1 例、転倒と幻視 1 例、うつと幻視 1 例であり、運動症状出現までの期間は 0、4、10 年で、姿勢保持障害が目立ち、L-DOPA が投与され、後頭葉の CBF 低下が認められず、Kapparah sign ±〜+ で、DaT scan は 2 例で陽性、MIBG は 3 例で陽性であった。また、THC のみ認められる症例が 4 例 (13.3%) であった；うち 2 例は運動症状が比較的目立った。（表 2）

2-D. 考察

DLB 症例のうち 7/30(23.3%)において、頭部画像で THC または DESH という脳脊髄液循環障害が疑われる状態を呈していた。精神科で診療される DLB 症例では、精神症状の対応が主体となり iNPH の精査のタイミングを図ることが困難なケースが多いと思われた。

研究 3 【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH) がどの程度影響しうるか～山形大学医学部第三内科におけるアルツハイマー型認知症を疑う症例の調査】

3-A. 背景と目的

iNPH 症例において、AD や他の Tauopathy との鑑別および合併が問題になる。本研究の目的は、iNPH 症例においてバイオマーカーを用い複合病理の可能性を検討し、それが認知症の進行にどの程度影響したかを知ることである。

3-B. 研究方法

対象は山形大学医学部第三内科で診療した iNPH 症例のうち、PiB-PET と新潟大学での脳脊髄液リン酸化タウ測定 (CSF p-tau) を施行した 5 症例である。5 症例とも iNPH の 3 徴を呈し、頭部 MRI で DESH 所見を認め、iNPH 診療ガイドラインに基づき Definite 4 例、Probable 1 例を診断した。PiB-PET は、50-70 分の Centiloid scale を算出し 19 以上をアミロイド陽性 (A+) とし、CSF p-tau は 29 pg/ml 以上をタウ陽性 (T+) と定義した。5 症例とも多施設共同臨床研究 SINPHONI 3 登録症例で、学会等の報告に関して了承済み。

3-C. 結果

表 3 に iNPH と診断された症例の CSF テスト時の症例のプロフィールを示す。

症例 1：80 歳女性；MMSE 15 点 (A-/T-)、
症例 2：75 歳男性；MMSE 12 点 (A+/T-)、
症例 3：78 歳女性；MMSE 2 点 (A+/T-)、
症例 4：80 歳男性；MMSE 27 点 (A-/T+)、
症例 5：78 歳男性；MMSE 11 点 (A+/T+) であった。5 例前例において、前医で AD と診断されそのうち症例 1-4 は治療歴があった。診断・治療後に約 2 年の経過観察を施行し、臨床経過が比較的良好なのは A-であった症例 1, 4 であった。症例 1 では術後 1

年6ヶ月後まで歩行可能であったが歩行しようという意欲は乏しく、徐々に廃用が進み、術後2年後以降は車椅子移乗レベルとなった。認知症は術後2年後でMMSE 23であった。症例4では無治療で2年後の時点で歩行可能でふらつきは認められ、MMSE 22であった。A+であった症例2, 3, 5ではシャント術後の改善期間はあったものの、認知機能、歩行機能ともその後悪化があった。症例2, 3では術後6ヶ月ほどで寝たきりに移行し、ほとんど会話が成立しなかった。症例5では術前から独歩できず、術直後でリハビリでの集中力、意欲がみられたものの、術後3ヶ月で歩行ができず、会話ができない状態へ術後6ヶ月で移行した。

3-D, 考察

本症例は5例とも一般診療において、ADと診断されていた経緯があり、認知症診療におけるiNPHの合併に留意が必要である。

5症例だけではあったがその中でもCSFにおいて様々なA β 、p-tauのパターンが存在し、CSF診断は一般診療では困難と思われる、アミロイドPETを用いる方がよいと考えられる。iNPHが合併していると診断され、治療された場合でも、経過は非常に悪い症例が多かったのは、iNPHの治療が遅れたため、複合病理(A β 、タウ)があったため、長期経過では生活や、介護、リハビリテーションの多様性があったため、といった要因が考えられた。認知症悪化の予後因子として、iNPHの合併は非常に大きな悪化をみせる因子であることが示唆された。

E. 令和5年度の研究1-3全体を通して結論と今後の課題

認知症の重症化因子として、認知症のうちADとDLBとし、重症化因子としてこれまであまり検討がないiNPHを挙げ、文献のナラティブ・レビューを行った。文献は多くないが、CSFの診断ではバイオマーカーの種類や基準が研究毎にばらつくことが問題であった。自験症例シリーズ研究である研究2と3からは、ADとDLBにiNPHをが合併した場合は、運動症状も認知機能症状も重症化しやすいと考えられた。高齢者では、iNPHだけでなく、複合病理があることが多いと思われ、その重要性を認識する必要がある。今後は、ADやDLB症例の症例を増やしてエビデンスを作ることが必要である。また、iNPHと他の認知症の重症化因子との関連を検討することも重要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. PMID: 36114711

2) 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. PMID: 35486971

3) 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.* 2023;162:110792. PMID: 36965287.
- 4) 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.* 2023; 162: 110792. PMID: 36965287
- 5) 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.* 2023; 23(1): 81. PMID: 37312030
- 6) 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.* 2023; 23(13): 6217. PMID: 37448065
- 7) 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.* 2023; 23(22): 9263. PMID: 38005649
- 8) 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.* 2023; 62(23): 3541-3544. PMID: 37062729
- 9) 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.* 2024; 63(6): 857-860. PMID: 37587040
- 10) Sato D, Sato H, Kondo T, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Amano S, Ono Y, Kimura A, Shimohata T, Ohta Y: A Case of Anti-IgLON5 Disease Showing an Improvement in Dysautonomia, Including Vocal Cord Palsy, via Combined Immunotherapy. *Intern Med.* 2024; Online ahead of print. PMID: 38171876
2. 学会発表
- 1) 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 (査読有)

2) 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 (査読有)

3) 伊関千書: 日本正常圧水頭症学会プレミュ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, 北見市; 2023 年 2 月

4) 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, 北見市; 2023 年 2 月

5) 伊関千書, 熊木大輔, 諏佐真治, 川原光瑠, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 佐藤勝浩, 樋口藤男, 時任静士, 太田康之: 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

6) 伊関千書, 小林良太, 森岡大智, 木村正之, 太田康之. 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学会名, 第 24 回日本正常圧水頭症学会, 北見市; 2023 年 2 月

7) 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

8) 村松知秋, 近藤敏行, 伊関千書, 山田茂樹, 青柳幸彦, 太田康之: 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

9) 鈴木渉, 伊関千書, 近藤敏行, 深見忠典, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之: 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

10) 横瀬広記, 伊藤千書, 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

11) 山田茂樹, 青柳幸彦, 小林吉之, 伊関千書, 近藤敏行, 太田康之, 上田茂雄, 寶子丸稔, 饗場郁子, 石川正恒, 間瀬光人: 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

12) 星真行, 伊関千書, 新藤柁, 齋藤怜奈, 小下弘嗣, 近藤敏行, 青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之: 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

13) 伊関千書, 鈴木渉, 深見忠典, 山田茂樹, 早坂達哉, 近藤敏行, 星真行, 上田茂雄, 小林吉行, 石川正恒, 菅野重範, 鈴木匡子, 青柳幸彦, 太田康之: 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

14) 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

15) 伊関千書、高橋賛美、猪狩龍佑、佐藤裕康、加藤丈夫、太田康之：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

G. 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. アルツハイマー型認知症に関する CSF バイオマーカーと、iNPH が合併していた場合の臨床症候の関連

Table 2 in Pyrgelis ES, Paraskevas GP, Constantinides VC, et al. Brain Sci. 2023;13(11):1593.

Table 2. CSF biomarkers correlations to severity of symptoms and prognosis.

CSF Biomarker	Clinical Correlation	Reference
t-tau high concentration	More severe symptoms	[34]
p-tau high concentration	Worse cognitive prognosis	[46,49]
p-tau high concentration	Longer disease duration (more than one year)	[38]
p-tau low concentration	Worse gait difficulties	[89]
A β 42 concentrations low concentration	Shunt responder status	[39,82]
sAPP concentration	Lower in shunt responsive iNPH than non-NPH patients	[54]
A β 42 concentration	Worse cognitive impairment	[89]
p-tau/A β 42 high ratio	No effect on cognitive prognosis	[43]
p-tau/A β 42 high ratio	Shunt non-responder status	[89]
p-tau/A β 42 high ratio	Higher possibility to develop a neurodegenerative disease	[38]
CSF biomarkers	No differences in any of them between responders and non-responders	[55]
AD profile	No effect on shunt responsiveness	[27]
AD profile	Negative effect to tap-test and shunt responsiveness	[83]
AD profile	Better gait and cognitive improvement after CSF removal	[84]
NFL high concentration	pathological density, worse: gait, balance, wakefulness and neuropsychological performance	[55,56,86]
NFL low concentration	Long term kinetic improvement	[55,56,86]
NFL reduction after shunt	Greater improvement in gait and balance	[55,56,86]
LRG high concentration	Brain damage	[64]
Homocysteine decrease after CSF removal	Greater symptoms improvement	[71]
α 2HS glycoprotein, α 1antichymotrypsin and α 1beta glycoprotein increased concentration	Shunt responder status	[87,88]
GFAP, apolipoproteins (A-1, AIV, J and E), prostaglandin-H2 D-isomerase, Alpha-1-antitrypsin, serotransferrin complement C3c, anti-thrombin, α 2 antiplasmin and albumin decreased concentration	Shunt responder status	[87,88]
PTQRP low concentration	Shunt non-responder status	[81]

CSF: cerebrospinal fluid; t-tau: total tau protein; p-tau: phosphorylated tau protein; APP: amyloid precursor protein; A β 42: amyloid beta with 42 amino acids; AD: Alzheimer's disease; NFL: neurofilament light chain; LRG: leucine-rich-alpha-2-glykoprotein; GFAP: glial fibrillary acidic protein; PTQRP: protein tyrosine phosphatase receptor type Q.

