

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書（令和6年度末）

iNPH の鑑別診断法とアルツハイマー病併存診断法の整理と手引き書作成

「iNPH と類似疾患との鑑別・併存、画像に関する総説」

研究分担者 伊関 千書 東北大学

#### 研究要旨

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

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

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

#### A. 研究目的

##### ① 特発性正常圧水頭症（iNPH）と

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

行い、現時点での診断法について提案することである。次に、

iNPH は画像診断が重視される疾患であるため、

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

## B. 研究 1 の方法

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

## C. D. 研究結果と考察

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

120250310.pdf の「併存/鑑別診断」の項目に掲載された。

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

より、抜粋する。

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

## <<神経変性と iNPH の併存に関するレビュー>>

### <神経変性疾患と iNPH は併存しうる>

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

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

せが挙げられる (R①25-28)。

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

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

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

(R32)。脳生検を行ったシャント反応性の iNPH 患者 190 人に関する最近の系統的レビューによると、22 人 (12%) に AD 病態 (A $\beta$ アミロイド陽性、リン酸化亢進タウ陽性 (A $\beta$ +/HP $\tau$ +)) 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 A $\beta$ +の病理像しか示さなかった。HP $\tau$ + 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 A $\beta$ +/HP $\tau$ -の病理像を示したが、AD と臨床診断されていたのは 2 人 (5%) のみであった (R①33)。

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

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

4 の CSF バイオマーカーによる鑑別については、iNPH 患者の CSF プロファイルから AD を診断しようとする研究が近年増加している。一般に、A $\beta$ 1-42 の髄液濃度は、iNPH 患者でも AD 患者でも低下するが、タウ濃度は、AD の合併病理が存在する場合には高くなる傾向がある。35 さらに、A $\beta$ 1-42 の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する。これらの観察結果は、CSF 容量の拡大による希釈効果、および/または CSF 流出抵抗の増加による実質的沈着という、相互に排他的ではない 2 つのメカニズムで説明できる (R①36, 37)。

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

(n=33) と iNPH がなく AD と診断された患者群 (n=39) の対照コホートも含まれた。その結果、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なることが明らかになった。p-Tau181 と A $\beta$ 1-42 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) (R ①38)。しかしながら、AD と iNPH は必ずしも CSF バイオマーカーだけで分離できず、この方法の課題と限界がある。Müller-Schmitz ら (R①39) は、AD 様の CSF プロフィールを持つ iNPH は、AD 様でないプロフィ

ールを持つ iNPH よりも、タップテスト後に改善する可能性が高いと報告している。この研究では、どの診断基準が採用されたかは明確に示されておらず、iNPH と診断された患者の約半数が AD に適合する CSF プロファイルを有していた

(R①40)。同様に、Yang ら (R①41) は、シャント非応答者に分類された iNPH 患者では、CSF プロファイルが AD 様 (高 p-tau、低 Aβ1-42) になる傾向があることを示し、AD 様の CSF プロファイルがあるからシャントが無効であるという、両疾患が分離できるような結果と逆なのは、意外である留意すべき結果であるといえる。一方、アミロイド PET 陽性の iNPH 患者は手術に反応する可能性があり、臨床的根拠から PET 陰性例と区別することはより困難である。注目すべきは、このような PET 検査はアミロイド沈着を確実に検出するだけであり、アミロイド沈着は AD とは無関係の機序でも増加する可能性があることである。

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

神経脱神経の代用) が報告されていた。例えば、ある横断研究では、62% の患者でこのような脱神経がみられたが (R①43)、一方、同じコホートの追跡研究では、シャント治療を受けていない患者では、取り込みがさらに低下していることが示された

(R①44)。対照的に、PD を伴わない連続した iNPH 患者の CSF に seeding assay real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) を採用した 2 つの研究では、陽性率は 14%~20.5% とかなり低かった

(R①45, 46)。①興味深いことに、RT-QuIC 陽性の iNPH では、パーキンソン徴候 (歩行のフリージング (すくみ)、体幹と上肢の筋強剛) がより多くみられたが、短期的にはシャント治療に対する反応は同様であり、時間の経過とともに運動症状はより進行した (R①45, 46) したがって、iNPH における DAT-SPECT の高率な陽性は、黒質-線条体経路の物理的な障害もしくは脳室拡大による検査自体への影響 (すなわち変性でなくて) によるものであると結論づけるほうがよいのかもしれない。さらに、シャント手術後に取り込みが復活することが確認されており、よって変性による DAT 低下ではなかった可能性が高い (R44)。別の研究では、iNPH 79 例のうち 23 例が PD または PD 認知症の診断基準にも合致し、8 例がレビー小体型認知症の診断基準にも合致した。α-シヌクレインを検出できる脳脊髄液での RT-QuIC 検査は、パーキンソニズムを併発したすべての被験者で陽性であったが、それ以外の被験者では陰性であった (前者 13 名に対して後者 19 名) (R①48)。上肢のパーキンソニズムは、前者のグループで有意に顕著で

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

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

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

#### <iNPH は神経変性の素因となりうる>

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

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

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

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

(R①61)。

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

#### <神経変性がiNPHの素因となる>

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

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

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

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

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

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

#### <独立したプロセスが iNPH と神経変性の 素因となる>

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

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

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

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

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

#### <<iNPH の新しい画像検査>>

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

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

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

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

一方、心臓や大血管で観察されるような、より大きく速い血流には、MR 血管造影でよく知られた位相差（PC）MRI が適している。この方法を用いて、シャント後の転帰を予測するために、中脳水道管での髄液流が測定された (R②58)。4D フロー MRI は、この 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、それぞれ 45 と 9 の CSF の関心領域 (ROI) を設定し、その解析の結果、IVIM と 4D フロー MRI のデータを組み合わせて、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。iNPH 患者と対照群との間に FOI の差が認められた。iNPH 患者では、コントロールと比較して、脳動脈管での FOI と第 3 脳室での渦流が大きく (図、赤矢印)、表在クモ膜下腔での FOI は小さかった。この傾向は高齢の対照群でも見られた。彼らは、iNPH のように髄液量が増加すると、髄液振動が大きい頭蓋底部とは対照的に、髄液振動が最も小さい頭蓋上凸部が圧迫される可能性を示唆した。このような髄液振動の生理的力学状態の変化は、不均衡なくも膜下腔や脳脊髄液の分布をとる iNPH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus, DESH) の形態を呈することが特徴 (R②62) の形態を作るダイナミクスを説明することが可能であると思われた。

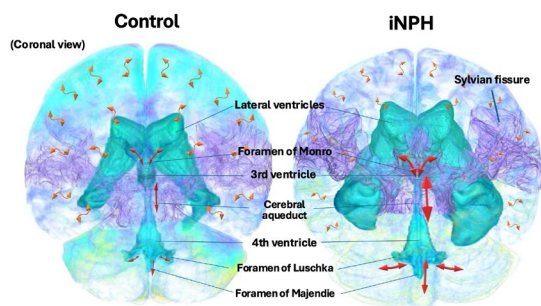


図 iNPH と対照群における IVIM と 4D flow MRI の差の概念図

赤矢印、FOI の大きいところ

橙矢印、FOI の小さいところ

IVIM, Intravoxel incoherent motions

FOI, fluid oscillation index

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

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

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

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

### <iNPH における脳血流と脳脊髄液の動脈スピラベリング (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(R74)。3D pulsed arterial spin labeling (PASL) により、iNPH 患者では対照群と比較して全脳 CBF が有意に低下し、高凸部、側頭葉、楔前部、視床で最も有意な差が観察された(R②75)。また、下頭頂回、下後頭回、中側頭回における術前の灌流と改善が負の相関を示すなど、症状と特定の病変の灌流、シャント反応性と灌流との関連も明らかにした(R②75)。

Yamada Shinya ら(R②76)は、Time-SLIP 法と呼ばれる ASL の応用として、非選択的反転回復(IR)パルスと選択的 IR パ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### <DAT イメージングの交絡因子>

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

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

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

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

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

### <iNPH における DAT イメージング>

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

(R②104)。

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

2018 年、Allali らは、iNPH の鑑別診断における DAT 画像について検討した

(R②106)。彼らは、possible iNPH 26 例に [(123)I]FP-CIT による SPECT を行い、これらのスキャンを 2005 年のコンセンサス基準で定義された「iNPH mimics」30 例（血管性認知症 (n=5)、「混合型認知症」(n=6)、DLB (n=3)、前頭側頭型認知症 (n=1)、代謝性脳症 (n=1)、PSP (n=6)、MSA (n=1)、primary progressive gait freezing (n=1)、薬物誘発性パーキンソンニズム (n=3)、PD

(n=3) が含まれた。スキャンを視覚的および半定量的に解析し、[(123)I]FP-CIT 線条体結合比を求めた。ロジスティック回帰分析の結果、iNPH の 69.2%では結合比が正常であったのに対し、mimics では 37.9%であった。この観察から著者らは、DAT 結合の半定量的分析により、iNPH と mimics を識別できると結論づけた (R②106)。主な結果として出されていないものの、iNPH 患者の約 30%が [(123)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### <DaT イメージングの今後の方向性>

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

(倫理面への配慮)

該当なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

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

## 2. 学会発表

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

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

Disorders 2024/4, Nara, Japan

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

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

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

伊関千書 : Hakim 病と asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の頻度. シンポジウム「ハキム病（特発性正常圧水頭症）の病態と治療」第33回日本脳ドック学会 シンポジウム, 広島, 2024 年 6 月

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

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

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

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

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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

例) 該当なし

##### 2. 実用新案登録

例) 該当なし

##### 3. その他

研究により得られた成果の今後の活用と提供について

iNPH と併存鑑別診断についての手引きの公開

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

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

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

#### References

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

(本文中の R①番号の参考文献が含まれる)

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

(本文中の R②番号の参考文献が含まれる)