

**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：脳脊髄液シャント手術後の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。シャント手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 に対するシャント手術の有効性について整理し、実践的手引き書にまとめる。

研究方法・結果：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手術選択基準、シャント手術後管理については、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の必要性が理解された。パーキンソン病併存の前向き試験や進行性核上性麻痺（PSP, progressive supranuclear palsy）が併存した iNPH の治療成績を論文化しまとめ、診療と治療について Normal Pressure Hydrocephalus（Springer Nature, Switzerland AG）や脳神経外科レビュー（総合医学社）で報告した。

まとめ：論文をレビューし、iNPH の診断と治療の現状をまとめ、手引書を作成した。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依頼し、シャント手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。

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は、医療側が最良な iNPH 診療、すなわち適切な診断、手術に加えて、治療管理が適切に行われることが必要である。iNPH 診断は、歩幅は小さく、歩隔は広い歩容を表現した歩行障害と尿意切迫による尿

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の症候と、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にて主に行われる。脳脊髄液（CSF, cerebrospinal fluid）の恒常的な排出を促すシ

シャント手術により、特徴的な画像所見を示した脳形態から、高位円蓋部脳溝が描出され易くなり、脳梁角の鈍化が認められる。しかし、シャント手術手技の選択や術後の管理方法については、施設により方針が異なるところも多く、標準化にはエビデンスが乏しい領域と考えられる。また、多くの患者家族、および術後管理を直接は行っていない医療従事者の中には、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ものと誤解して認識されることも多く、シャント手術後のバルブの設定圧の管理により、予後が異なることが理解されていない。また、シャント手術後にiNPH患者の長期的な外来診療を、どの診療科で行うかなど、地域医療の診療体制の違いもあり、管理体制に対するエビデンスは乏しく、標準化は困難であろうと考えられた。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、問題点を提起し、クリニカルクエストンに対し、エキスパートオピニオンを収集した。また、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の症状に類似する神経変性疾患の併存例も含めたシャント手術の有効性、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した。認知症診療医がシャント手術後の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、実践的手引き書の作成した。

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 のシャント手術、術後予後、術後管理について論文を抽出し、内容をまとめた。エビデンスのない領域については自験例をもとに検討し、論文化し、エビデンスを確立した。

2. クリニカルクエストンの提起

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、神経画像所見が診断の中核となった。補足的診断検査では、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、また CSF などの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、病態解明の研究が進められている。

iNPH 患者に「CSF シャント手術」を実施するかの選択は、とくに手術手術非典型例（non-DESH）タイプや併存神経変性疾患を有した iNPH 患者に対する手術適応の選択は、シャント手術後の予後予測で十分な期間で症状の改善が維持できるかが重要な課題となる。シャント手術手技の違いによる直接的な比較研究は、現状困難であり、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、分担者らは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

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%にドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体に集積低下すると報告されている。ただし、PD 関連疾患と異なり、左右差がなく、尾状核に優位に低下を認めることが特徴としてあげられる。神経症状も類似し、鑑別診断は難しく、iNPH の併存疾患として発症頻度も多い。分担者ら LP シャントは、先行研究で 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 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、非介入群に対して、生命予後が良いことが判明した。この報告を踏まえて、分担者らは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 シャント手術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 LP

シャント手術介入の成果はこれまで明確にされていない。そこで 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 シャント手術を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。

（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、実施している。

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、シャント手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。また LP シャント手術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) 他科との連携について, 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.

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 シャント手術の介入も, 長期予後では併存疾患のない iNPH 患者よりは劣るものの, 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), PD 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る結果となった. 今後, 長期予後の結果を踏まえ, シャント手術の選択基準を示すことができるように, 経過観察を継続する. また, 分担者の自施設の後方視的な調査の結果, PSP 併存 iNPH 患者 (n=15) に対するシャント手術介入 (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, Parkinsonism Relat Disord.2025 <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.107273> に報告された.

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. PD 併存を有する iNPH に対するシャント手術は, 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事が証明されたが, シャント手術を行うか否かの選択基準については, CSF シャント手術の介入は, 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则认为. 神経変性疾患の併存を伴った iNPH の治療方針, シャント手術後の管理方法, 推奨される診療体制については, エビデンスの乏しい領域であり, 論文報告が 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は必要なプロセスであると考えられた.

E. 結論

iNPH 患者に対する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した. また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手術の治療予後を臨床研究論文として新たに報告し, 神経変性疾患を併存した iNPH に対するシャント手術選択のエビデンスを作成し, 実践的手引きを作成した.

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: 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
- 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) 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
- 4) Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Yuji Nozaki, Taiki Ieda, Kaito Kawamura, Ko Horikoshi, Ryo Miyahara, Chihiro Akiba, Ikuko Ogino, Kostadin Karagiozov, Masakazu Miyajima, Akihide 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, Front Aging Neurosci. 2024
- 5) Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima,

Madoka Nakajima, Ikuko Ogino, Kou Horikoshi, Ryo Miyahara, Kaito Kawamura, Kostadin Karagiozov, Chihiro Kamohara, Eri Nakamura, Nobuhiro Tada, Akihide 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>

- 6) 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. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Madoka Nakajima: Indication & Japanese Guideline, Integra Professional Education Normal Pressure Hydrocephalus Investigation, Treatment & Outcomes, Nagoya, 12. Sep. 2024
 6. Madoka Nakajima: L-P Shunt, Pre Meeting Seminar, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 13. Sep. 2024
 7. Madoka Nakajima: Use of CSF Biomarkers for Postoperative Management of Shunts, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
 8. 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
 9. Ryo Miyahara, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Kaito Kawamura, Koichiro Sakamoto, Ko Horikoshi, Chihiro Kamohara, Ikuko Ogino, Kostadin Karagiozov, Shinya Yamada, Akihiko Kondo: Cortical and Hippocampal β -amyloid deposition and CSF clearance through the choroid plexus in a model of chronic hydrocephalus. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 15. Sep. 2024
 10. Madoka Nakajima: Expert opinions for standardization of post-shunt management of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 11. Kaito Kawamura, Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Chihiro Akiba, Koichiro Sakamoto, Kou Horikoshi, Ryo Miyahara, Chihiro Kamohara, Ikuko Ogino, Shinya Yamada, Kostadin Karagiozov, Akihiko Kondo: The pathology underlying in hydrocephalus due to ciliary dysfunction. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 12. 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
 13. Chihiro Kamohara, Madoka Nakajima, Yuji Nozaki, Taiki Ieda, Kaito Kawamura, Masakazu Miyajima, Akihiko Kondo, Maki Sakamoto: Detecting cognitive dysfunction of iNPH by texture recognition expressed through sound symbolic words. Hydrocephalus 2024, Nagoya, 16. Sep. 2024
 14. 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
 15. 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
 16. 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
17. Madoka Nakajima, Koichiro Sakamoto, Masakazu Miyajima: Loss of Dynein Axonemal Heavy Chain 5 Causes Cortical Development Disorders and CSF Flow Stagnation. 15. Oct. ISPN2024
 18. 中島 円: 患者に認知症スティグマを感じさせない簡易認知症診断ツールー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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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ー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
 24. 中島 円: 医療提供水準の向上と診療の裾野を拡げるー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ューティングセミナー, 東京, 7.Feb. 2025
 25. 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
 26. 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ーhigh volume center はどのように iNPH 診療を行っているかー. 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