

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

総合研究報告書

特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する疾患の鑑別／併存診断と手引き書作成研究

研究分担者 伊関千書

東北大学大学院 高次機能障害学講座 講師

研究要旨

研究目的：「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断 および診療連携構築のための実践的手引き書」第3章にあたる「特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する疾患の鑑別／併存診断」のための文献レビューを行い、担当部分のレビューの英語論文公開、本手引き書の公開によって、iNPH の鑑別／併存診断に対してエビデンスを確認・構築し、今後の議論に繋げていくことである。

研究方法・結果：初年度の文献検索は PubMed で 50 本ほどのアルツハイマー病 (AD) , レビー小体病 (LBD) 等との主要な鑑別疾患を絞り、鑑別の要点、鑑別フローチャート (アルゴリズム案) を作成し、特に「鑑別／併存診断の根拠」を明らかにするため、1 症候、2 画像、3 バイオマーカー、4 病理に分けて、それぞれ要点と現時点のエビデンスを明らかにし、鑑別フローチャートを班会議で議論し、推敲を行った。中間年度では文献検索を Pubmed で再検索し、約 800 本の鑑別／併存診断関連の論文の中から、現在の日本での診療に役立つ提案 (手引き書) につながるレビューを再構築し、班会議では特にタップテストの位置づけについてエビデンスが少ないこととその位置づけを議論し、鑑別フローチャートの「タップテストの鑑別での利用」について記載の追加を行った。最終年度では、2024 年 4 月までの Pubmed の論文検索を追加し、①iNPH の鑑別診断② (鑑別に最も重要とされる検査の一つである) iNPH の画像診断について、最新のレビューを行い、英文論文の作成・投稿・掲載を行った。また日本の臨床家のための手引き書に掲載する第3章「iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断」について班会議で最終の議論・推敲を行い、公開された。

まとめ：iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、エビデンスが少ないこと、また、iNPH でも併存疾患でも、診断基準が研究によって異なるという問題がある。限界はあるが、日本の臨床家にとって実践できる範囲を考慮し、iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、実践的な見解を「手引き書」において示した。また、鑑別／併存診断について英文論文でレビューを公開し、現時点のエビデンスを解説した。iNPH と他疾患 (神経変性疾患、血管障害) は、リスク因子の上でも、実際の臨床でも併存しやすいことが示されてきており、病態を共通する可能性が示唆されている。相互の疾患の病態の解

明や治療にあたり、今後も iNPH の併存／鑑別を研究していことは重要である。

研究分担者・協力者氏名
所属機関及び職名
研究分担者
伊関 千書・東北大学大学院 高次機能
障害学講座 講師

“magnetic resonance imaging”,
“flow”, “PET”, “SPECT”, and
“imaging”. Additional evidence
was gathered from the reference
of the identified material.

レビューより抜粋（詳細は R6 年度報告
書分担：伊関千書に記載）

A. 研究目的

「特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツ
ハイマー病併存診断 および診療連携構築
のための実践の手引き書」第3章にあたる
「特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似する
疾患の鑑別／併存診断」のための文献レビ
ューを行い、担当部分のレビューの英語論
文公開、本手引き書の公開によって、iNPH
の鑑別／併存診断に対してエビデンスを確
認・構築し、今後の議論に繋げていくこと
である。

B. C. 研究方法と結果

1-文献レビューと英語レビューの作成

最終年度では、以下の方法でレビ
ューを施行した。

- 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”,

【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 :AD と iNPH>

- ・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) ①19-23)。
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)。60 歳以上の高
齢者の約 0.1%が、AD と iNPH を併存し、
この併存確率は年を取るほどに増加するだ
ろう。
- ・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。
- ・鑑別/併存について、これまで様々な検査
(診断法)において検討されてきた。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
せが挙げられる (R①25-28)。
- ・1の剖検による診断
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

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 (R①32)。

・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 (βアミロイド陽性、リン酸化亢進タウ陽性 (Aβ+/HPτ+)) 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 Aβ+の病理像しか示さなかった。HPτ+ 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 Aβ+/HPτ-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

(Mallon et al. (R①34) による、iNPH 患者にアミロイド PET を実施した研究のレビューより)

・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。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

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、CSF 中の Aβ1-42 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り、Aβ1-42 の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する (R①35)。これらの結果は、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 のない AD と診断された患者群 (n=39) では、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なり、p-Tau181 と Aβ1-42 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) (R①38)。

・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、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)。しかし、どの診断基準が採用されたかは明確に示されていない。

・Yang ら (R①41) は、シャント非応答

者に分類された iNPH 患者では、CSF バイオマーカーパターンが AD のようである（高 p-tau、低 Aβ1-42）傾向があることを示し、パターンと臨床の関係は、通常の予想に反した。

<神経変性疾患と iNPH は併存しうる：LBD と iNPH>

・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、最近明らかになりつつある。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（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）。

・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）。

・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）によるものであるかもしれない。シャント手術後に取り込みが復活することも、変性による DAT 低下ではなかった可能性を示唆する（R①44）。

・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）。

<iNPH は神経変性の素因となりうる>

水頭症による脳への圧迫などの障害によって、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られている可能性がある。

・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がある（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示唆されている（R①54）。

・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)。

・Ringstad らによると、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考えられた (R①14)。

・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のひとつである 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)。

・AD 患者と iNPH 患者の脳組織では 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 アミロイドと相関しており、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、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)。

<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 iNPH 症例の連続病理学的シリーズが発表された。63 例のうちそのうち 13 例 (32%) が最終的にシャント手術を受けた。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、病理学的に嗜銀性顆粒病 (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。

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。

<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。含まれるのは、加齢に伴うもの、あるいは iNPH そのものによるプロセス、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、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)

り;√?:関連疑い)

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 個の 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。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かった (R①97, 98)。

【iNPH の新しい画像検査に関するレビュー】

(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 >

脳 MRI は、水運動の 2 つの主要な要素を区別し: 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)」が開発された (R②55)。

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

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、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。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。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ック

スを説明するヒントとなる。

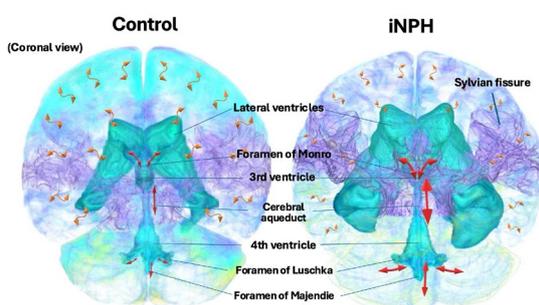


図 iNPH と対照群における IVIM と 4D flow MRI の差の概念図

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、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)。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 らは両側視床前輻射、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(R② 69, 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 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 (R②74)。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でいる。

< iNPH における Magnetic resonance elastography (MRE) (エラストグラフィ、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、高位円蓋部分の硬化は脳の前頭部領域にシフトしていた。MREによって、iNPH脳の形態だけではなく、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ドーパミン作動薬治療に良好に反応する者もある(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言う指摘もある (R②91)。

<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)。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)。

・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)。セルトラリンやブプロピオンなどの抗うつ薬(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)。

<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多くない。

・2007 年、Ouchi らは、二重放射性トレーサー研究 (R②104):

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 ではシナプス後機能障害が示唆された。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)。

・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相関しており、iNPH におけるシナプス後ド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)。

・Allali らは、iNPH の鑑別診断で DAT 画像を検討し、(R②106)、iNPH mimics 30 例(血管性認知症 (n=5)、「混合型認知症」(n=6)、DLB (n=3)、薬物誘発性パーキンソニズム (n=3)、PD (n=3) などと比較した。ロジスティック回帰分析の結果、iNPH の 69.2%では DAT 結合比が正常であったのに対し、mimics では 37.9%であった。iNPH 患者の約 30%が DAT 線条体結合比の減少を示した。

・[(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、2 年間の追跡調査では、iNPH の 62%において、健常対照者と比較して線条体 DAT 結合が低下していた。DAT 欠損は iNPH におけるパーキンソニズムの重症度と直接相関したが、脳室拡大や白質変化の特徴とは相関しなかった。DAT 欠損のパターンが iNPH と PD で異なり、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)。

・iNPH 患者の 90.9% (10/11 人) で DAT 欠損が半定量的解析で認められた。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)。

・Sakurai らは 34 人の iNPH 患者と 31 人の LBD 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、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から (R②108)、iNPH におけるシナプス前ドパミン作動性機能障害はありそうで、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、少数の患者サンプルの限界がある。

・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 画像変化をみた研究からは、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ようである(R②110)。

2—手引き書第3章の作成

「iNPH と類似疾患との鑑別／併存診断」

中間年度に行った Pubmed 検索より、約 800 本の鑑別／併存診断関連の論文の中から、現在の日本での診療に役立つ提案(手引き書)につながるレビューを再構成した。班会議では特にタップテストの位置づけについてエビデンスが少ないこととその位置づけを議論し、鑑別フローチャートの「タップテストの鑑別での利用」について記載の追加を行った。

検索式は

("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]) 560 papers (2024/3/31)

("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 "normal pressure hydrocephalus 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"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "hydrocephalus"[All Fields])) (2024/3/31) 272 papers

2-1 iNPH と他疾患の鑑別/併存診断における基本事項

iNPH に対する他疾患の診断では、除外診断よりも、「併存」の可能性を常に残すべきである。現時点で利用できる診断法・検査では、iNPH の併存を完全に除外はできないことに加え、iNPH の症状は治療可能であるため、治療の選択肢を広げ患者の利益につながる可能性があるからである。

2-2, iNPH と他疾患との鑑別/併存診断

2-2-1

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と iNPH

AD と iNPH との鑑別/併存診断においても、抗アミロイドβ抗体薬の「最適使用推進ガイドライン」¹²⁾を考慮する必要があると言及した。

<AD と iNPH の画像検査>

・脳 MRI：側頭葉内側部の萎縮と側脳室下角の拡大の所見は、AD 単独のみならず、

iNPH 単独、AD/iNPH 併存患者にも認められる。

・脳血流シンチグラフィ:AD に特徴的とされる帯状回後部の脳血流低下だが、iNPH では側脳室の拡大や脳の変形が顕著であるため、統計画像解析過程の解剖学的標準化が正しくできず、拡大した脳室が帯状回後部の血流低下のように見えてしまうことがある。AD と iNPH の鑑別/併存診断の際には、この所見の解釈に注意が必要である。

・脳アミロイド PET :

・・脳の変形により、アミロイドの集積のパターンは影響を受け³⁾、変形の大きい iNPH の脳でも特に注意が必要である。

・・一般的に、アミロイド PET は、認知症が軽度で抗 Aβ 抗体薬による治療を考慮する場合は算定することができるが、iNPH を含め他の疾患との鑑別目的では診療報酬の算定ができない。

・・iNPH が存在する場合には、CSF バイオマーカーは低値となる可能性があるため、アミロイド PET の方が AD 病理の診断精度が高い可能性がある。

<AD と iNPH の CSF 検査>

・CSF バイオマーカー (β-アミロイド、リン酸化タウ蛋白 (p-tau)) を測定する場合は、ポリプロピレン容器に CSF を採取し、遠心後に迅速凍結し、測定系 (外注検査) へ送る。

・ポリエチレンやガラス容器には蛋白が吸着され、CSF での測定値が低値になる可能性がある。CSF 圧棒はポリエチレン/ガラス製のため、圧棒に入っている CSF は提出検体に含めない。

・リン酸化タウ蛋白: iNPH と AD の鑑別/併存診断が必要な場合、タップテストで排

除する CSF 検体を用いて、CSF 中の p-tau 値の測定ができる。カットオフ値以上 (測定系により異なる) の場合、AD 病理の存在が示唆されるが、iNPH の併存を否定することはできない。

・iNPH がある場合、腰椎穿刺で採取した CSF 中のバイオマーカーの濃度が低値傾向を示すとの報告がある⁴⁾。

・・我が国で実施された iNPH の臨床研究 SINPHONI 3 (UMIN000035377) では、AD 病理の併存の判定を CSF 中 p-tau 値が 28.97 pg/mL 以上としていた。(参考値)

・アミロイド β (Aβ)⁵⁾ :

・・一般的に、抗 Aβ 抗体薬の投与を検討している AD 合併疑い患者に対して、CSF 中の Aβ1-42/1-40 比の保険算定が可能である。

・・iNPH と AD の鑑別/併存診断中の患者で、抗 Aβ 抗体薬の投与を検討している場合は、タップテストと同時に CSF 中の Aβ1-42/1-40 比を測定可能である。

・・推奨されているカットオフ値未満⁶⁾ の場合、AD 病理の存在が示唆されますが、Aβ1-42 は AD < iNPH < 健常者の順に低い、すなわち iNPH は低い傾向があり⁷⁾、留意が必要である。(ただし、iNPH において、Aβ1-42 に関連したカットオフ値は確立されていない。)

<iNPH と AD の鑑別/併存診断のためのフローチャート (図 6 (手引き中番号) の提案 >

図 6

タッグテストは、症候の変化を見ることが目的で、アミロイド PET や CSF バイオマーカー検査は AD 病理を確認する目的であるため、これらの結果の意義が異なる。その原則を示す。

- ・タッグテスト陽性：iNPH が強く疑われる
- ・タッグテスト陰性：iNPH は否定できない
- ・AD バイオマーカー陽性：AD 病理はあるが、症候が AD に起因するとは限らない
- ・AD バイオマーカー陰性：AD は否定できる

タッグテスト陽性、AD バイオマーカー陽性 (図 6-①)：

シャント手術と AD 治療薬の投与の両方が適応と考えるが、患者毎に治療の優先順位を検討すべきである。顕著な健忘症を中心とした AD の症候が優勢であれば、AD の治療を優先し、歩行障害の悪化があれば、シ

ャント手術を追加するとよいかもしれない。

歩行障害、転倒しやすいなど iNPH の症候が優勢であれば、シャント手術を優先することが良い可能性がある。iNPH と AD の併存状態では、シャント手術後に iNPH に起因した歩行が改善するが、AD による認知機能障害は改善しにくく、徘徊などの行動異常が顕在化する可能性もある。従って、シャント手術後には、歩行障害、認知機能障害の両方に対する観察が重要である。

- タッグテスト陰性、AD バイオマーカー陽性 (図 6-②)：

AD の治療を行う。iNPH が併存している場合は、後から易転倒性・歩行障害が顕在化することがあり、その場合はタッグテストの再検を考慮する。

- タッグテスト陽性、AD バイオマーカー陰性 (図 6-③)：

シャント手術の実施を検討します。

- タッグテスト陰性、AD バイオマーカー陰性 (図 6-④)：

典型的な DESH を有し、歩行障害も目立つ患者に対しては、タッグテストの再検または、iNPH 診療ガイドライン第 3 版に従ってシャント手術を行うことも可能と考える。

2-2-2

レビー小体病(Lewy body disease: LBD)と iNPH

レビー小体病 (LBD) は、Parkinson's disease/Parkinson's disease with dementia(PD/PDD)・Dementia with Lewy bodies (DLB)を包含する概念で、様々な程

度の歩行障害、動作の緩慢、注意障害や精神運動速度の低下が目立つが、記憶障害があっても軽度で再認が保たれるという点で iNPH と臨床症状が類似する。筋トーンの異常では、iNPH ではパラトニア (gegenhalten(独), 抵抗症)、LBD では筋強剛を呈しうるため、注意深い診察が必要です。iNPH では、振戦および上肢の運動症状は認めにくく鑑別に有用であるものの¹³⁾、iNPH と LBD の併存時は症状の分離が困難になる。

<イオフルパン SPECT (DaT スキャン) と MIBG 心筋シンチグラフィ>

イオフルパン SPECT では、iNPH は高度ではないが健常者よりも線条体の集積低下が認められ⁸⁾、また、定量値 (specific binding ratio: SBR) が側脳室拡大の影響を受けるため⁹⁾、LBD との鑑別診断能はやや低くなる。iNPH と LBD との鑑別/併存診断の目的では、iNPH による影響を受けない MIBG 心筋シンチグラフィ¹⁰⁾が優先されると考える。

<レボドパチャレンジテスト>

iNPH と LBD との鑑別/併存診断において、タップテストとレボドパチャレンジテストのどちらが優先されるかについてのエビデンスは不十分である。

レボドパチャレンジテストの施行法を紹介する：

最後の Dopa 内服から 12 時間空けて、1 回内服量の 1.5-2 倍を静注か内服 (最大 300mg) し、症状をレボドパ投与前後で比較する (神経治療学誌 35 巻 5 号日本神経治

療学会・「標準的治療」より¹¹⁾)。

<iNPH とレビー小体病の鑑別診断のためのフローチャート (図 7 (手引き中番号) の提案>

・タップテスト陽性、レボドパチャレンジテスト陽性 (図 7-①)：

シャント手術と薬物治療の両方が適応と考えるが、患者毎に治療の優先順位を検討すべきである。

PD による症候が優勢の場合には、PD の治療を行うが、症状の進行や治療反応を見て、シャント手術を追加することもあり得る。iNPH による症候が優勢の場合は、シャント手術を優先することが良い可能性があり、同様に、PD の治療を追加することもあり得る。

・タップテスト陰性、レボドパチャレンジテスト陽性 (図 7-②)：

PD の治療を行うが、iNPH が潜在している場合、易転倒性・歩行障害が後から顕在化することがあるため、その際はタップテストの再検を考慮する。

・タップテスト陽性、レボドパチャレンジテスト陰性 (図 7-③)：

シャント手術の実施を検討する。

・タップテスト陰性、レボドパチャレンジテスト陰性 (図 7-④)：

典型的な DESH を有し、歩行障害も目立つ患者に対しては、タップテストの再検または、iNPH 診療ガイドライン第 3 版¹⁾ に従ってシャント手術を行うことも可能であ

る。

考になると考える。深部白質病変や脳室周囲白質病変を呈している iNPH であっても、シャント手術によって症状の改善がみられた報告がある¹⁵⁾。

2-2-4

iNPH と鑑別/併存診断が必要なその他の疾患

＜パーキンソン症候群全般（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症）＞

これらは、歩行障害、認知障害、排尿障害を呈することが多く、症候や画像で明確に鑑別できない場合も多く、iNPH との鑑別／併存診断は容易ではない。脳神経内科専門医へのコンサルトを考慮すべきである。

図 7

2-2-3

血管性認知症 (Vascular dementia: VaD) と iNPH

VaD のうち小血管病性認知症は、緩徐進行性の発症様式、認知障害と歩行障害の特徴、シルビウス裂の開大や脳梁角の鋭角化といった iNPH に特徴的とされる画像所見を呈し¹²⁾、iNPH と鑑別/併存診断が難しい疾患である。一方、iNPH においても、深部白質病変や脳室周囲白質病変を呈し、微小出血も 43% の患者に認められた報告もあり¹³⁾、脳梗塞の既往が 14% の有病率で、高血圧、糖尿病などの心血管障害リスクファクターの有病率も高いという報告¹⁴⁾がある。このように、VaD と iNPH は類似しており、鑑別/併存診断にはタップテストが参

＜成人になってから発症する、iNPH 以外の水頭症疾患＞

Long-standing overt ventriculomegaly in adults , LOVA や late-onset idiopathic aqueductal stenosis , LIAS、等、脳画像は iNPH と類似するものの、治療法や治療反応性が異なる成人発症水頭症がある¹⁶⁾。両者とも、診断には第三脳室と中脳水道にフォーカスした画像検査の追加が必要である。LIAS はタップテストが無効、もしくは症候が増悪する可能性があり注意が必要である。中脳水道狭窄が明確な患者には第三脳室底開窓術が施行される場合がある。

＜変形性脊椎症＞

iNPH 患者でも腰部脊柱管狭窄を 32.6% に合併し、併存患者はシャント手術後の歩

行の改善が乏しいと報告されている¹⁷⁾。画像検査で変形性脊椎症の所見が認められても、間欠性跛行等の症状は呈していないこともあり、タップテストにより iNPH の鑑別/併存診断ができる。

<過活動膀胱>

原因疾患の診断が不足している病態である。iNPH による過活動膀胱では、内服が有効な場合があるものの¹⁸⁾、シャント手術がエビデンスの多い有効な治療法である¹⁹⁾。iNPH では、過活動膀胱だけでなく、歩行障害や認知障害も伴っていることがほとんどで、これらの他の症候がある場合や、過活動膀胱が内科的に治療抵抗性である場合には、脳画像を撮影し iNPH のスクリーニングを検討すべきと考える。

(倫理面への配慮)

該当なし

D. 手引き書3章部分に関する考察

(iNPH と類似する疾患の鑑別/併存診断について)

AD と iNPH の鑑別について

忘れてはならない原則は以下である。

- ・AD 病態はアミロイドとタウ沈着の二重陽性疾患であるが、これらは同じ精度で検出することはできない (R①50)。よって、アミロイド PET 陽性によって、完全な AD 診断が、iNPH との併存や鑑別の上でもできないであろう。
- ・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。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を忘れてはならない。

- ・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+LBD など) も考慮しなくてはならない。本稿では、2つの病態の鑑別/併存のみを取り上げたので限界がある。

- ・最も臨床的な研究が進んでいる CSF バイオマーカーであるが、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。

- ・AD については、どの診断基準が採用されたかは明確に示されていない研究も散見されるが、今後は統一した研究が必要であろう。

LBD と iNPH との鑑別について

- ・DAT イメージングによって示される iNPH での DAT 機能の低下は、iNPH と LBD などとの臨床的類似性を示すかもしれないが、それと共に、iNPH が PD などとされる誤診のリスク、iNPH の治療が遅れるリスクを伴いやすくと考えられる。

- ・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ことに加えて、機能画像の進歩も重要である。ただし、技術的な進歩のみならず、診断基準の統一を意識すること、また患者の臨床的な特徴を抽出して画像所見との関連をより正確に探るべ

きだと思われる。

・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。

他の疾患と iNPH との関係について

・グリーンパティックシステム（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）の障害があることによって、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。

・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)。

・PSP の場合に、iNPH との互いの病態影響が考えやすいかもしれない (R①65-70)。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)。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。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「AD 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) が、同様に他の疾患との重畳の時系列にも関係があるのかもしれない。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ていることを挙げたい。

E. 結論

iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、エビデンスが少ないこと、また、iNPH でも併存疾患でも、診断基準が研究によって異なるという問題がある。限界はあるが、日本の臨床家にとって実践できる範囲を考慮し、iNPH と類似する疾患の鑑別／併存診断について、実践的な見解を「手引き書」において示した。また、鑑別／併存診断について英文論文でレビューを公開し、現時点のエビデンスを解説した。iNPH と他疾患（神経変性疾患、血管障害）は、リスク因子の上でも、実際の臨床上でも併存しやすいことが示されてきており、病態を共通する可能性が示唆されている。相互の疾患の病態の解明や治療にあたり、今後も iNPH の併存／鑑別を研究することは重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

手引き書 第3章（分担部）の参考文献

1) 厚生労働省ホームページ レカネマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン

- <https://www.mhlw.go.jp/content/001180610.pdf>
- 2) 厚生労働省ホームページ ドナネマブ(遺伝子組換え) 最適使用推進ガイドライン
<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001330899.pdf>
- 3) Rullmann M et al. Partial-volume effect correction improves quantitative analysis of 18F-florbetaben β -amyloid PET scans. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):198-203.
- 4) Vanninen A et al. Elevated CSF LRG and decreased alzheimer's disease biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Med.* 2021 Mar 6;10(5):1105.
- 5) 認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針
(https://www.neurology.jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf)
- 6) SRL ホームページ test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/045360629
- 7) Akiba C, et al. Change of Amyloid- β 1-42 Toxic Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(3):989-1002.
- 8) Sakurai A et al. Comorbid alpha synucleinopathies in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):2022-2029.
- 9) Ohba M et al. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123 I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging.* 2023 Jun 13;23(1):81.
- 10) パーキンソン病診療ガイドライン 2018 p.140-14220
- 11) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 神経治療学・標準的神経治療 Parkinson 病の device aided therapy. *神経治療 Vol. 35 No. 5 (2018) p.654*
<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/parkinson.pdf>
- 12) Fällmar D et al. Imaging features associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus have high specificity even when comparing with vascular dementia and atypical parkinsonism. *Fluids Barriers CNS.* 2021 Jul 29;18(1):35.
- 12) Tullberg M, et al. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand.* 2002 Jun;105(6):417-26.
- 13) Johansson E et al. Cerebral microbleeds in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2016 Feb 10;13:4.
- 14) Fällmar D et al. Imaging features associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus have high specificity even when comparing with vascular dementia and atypical parkinsonism. *Fluids Barriers CNS.* 2021 Jul 29;18(1):35.

- 15) Andrén K et al. Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study. *J Neurol*. 2018 Jan;265(1):178-186.
- 16) Palandri G et al. Open-aqueduct LOVA, LIAS, iNPH: a comparative clinical-radiological study exploring the "grey zone" between different forms of chronic adulthood hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* . 2022 Jul;164(7):1777-1788.
- 17) Tominaga H et al. High prevalence of lumbar spinal stenosis in cases of idiopathic normal pressure hydrocephalus affects improvements in gait disturbance after shunt operation. *World Neurosurg X*. 2023 Jun 21;20:100236.
- 18) Chung J H et al. Efficacy and safety of solifenacin to treat overactive bladder symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: an open-label, multicenter, prospective study. *Neurourol Urodyn*. 2012 Sep;31(7):1175-80.
- 19) Luciano M et al. Placebo-Controlled effectiveness of idiopathic normal pressure hydrocephalus shunting: A randomized pilot trial. *Neurosurgery*. 2023 Mar 1;92(3):481-489.

G. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) 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*; 162: 110792, 2023
- 2) 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* : 23(1): 81, 2023
- 3) 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*: 23(13): 6217, 2023
- 4) 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*: 23(22): 9263, 2023
- 5) 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*: 62(23): 3541-3544, 2023
- 6) 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*, 63(6): 857-860, 2024
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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* : 162:110792.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T,

- Tanikawa M, Iseki C, et al. Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. *Front Aging Neurosci.* 2024 Mar 15;16:1362637.
- 1 3) Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, et al. Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow. *Aging Dis.* 2024 Oct 1;15(5):2216-2229.
- 1 4) Taishaku A, Yamada S, Iseki C, et al. 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.
- 1 5) 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.
- [和文]
- 1) 伊関千書ら：認知症疾患の歩行障害に対する AI 自動判別, ゆらぎ解析 iPhone アプリ TDPT-GT から. *Dementia Japan*: 10;38(4):708, 2024
- 2) 森本 香穂、伊関千書ら：山形県の地域高齢住民における握力と歩行機能、脳容積の関連. *臨床神経学*：10;64(Suppl.):S444, 2024
- 3) 近藤敏行、伊関千書ら：高齢住民における握力の非対称性は遂行機能、白質容積と関連する. *臨床神経学*：10;64(Suppl): S297, 2024
- 4) 小林良太、伊関千書ら：山形県および福島県の認知症診療における IoT 導入に関するアンケート調査 (第一報). *老年精神医学雑誌* 35 巻増刊号 II：255, 2024
- 5) 伊関千書：「なぜ」を少なくするための医師との面接—医師の立場から—, ワークショップ高次脳機能障害者を支える. *高次脳機能研究*: 44(3): 185-188, 2024
- 6) 伊関千書ら：特発性正常圧水頭症の症例で複合病理を考慮する 5 症例のバイオマーカーから. *老年精神医学雑誌* 33 巻増刊 II：230, 2022
- (総説)
- [和文]
- 1) 伊関千書：特発性正常圧水頭症—ほかの認知症との鑑別と AVIM—. 画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements—疾患修飾薬の到来を見越して— *臨床画像*：39(8): 932-941, 2023
- 2) 伊関千書：特発性正常圧水頭症(Hakim病)の核医学検査. *核医学*：61 巻 Suppl.：S69, 2024
- 3) 伊関千書ら：iNPH の鑑別/併存診断と脳神経外科医との診療連携 特発性正常圧水頭症と類似疾患との鑑別・併存アルゴリズム. *Dementia Japan*:

- 10;38(4):658, 2024
- 4) 山田茂樹、伊関千晝ら：脳循環代謝と認知症 脳の水の役割. *Dementia Japan* : 10;38(4):625, 2024
 - 5) 山田茂樹、伊関千晝ら：脳脊髄液・Neurofluid 研究のパラダイムシフト 加齢による脳体積減少とハキム病における脳脊髄液の動態観測. *脳循環代謝* : 11;36(1):62, 2024
 - 6) 伊関千晝：特集：特発性正常圧水頭症の現在. 特発性正常圧水頭症の疫学・自然歴と遺伝. *BRAIN and NERVE* : 76 : 123-126, 2024
 - 7) 伊関千晝. Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) とはなにかーよく見る脳室拡大から発見できるリスク状態. *老年精神医学雑誌* 36 卷 3 号, 2025
2. 学会発表
- 【国際学会】
- 1) Kawai R, Kazui H, Nakajima M, Yamada S, Kishima H, Ueba T, Nakamura N, Minami M, Kanemoto H, Iseki C, Mori E. Characteristics of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for whom neurosurgeons hesitate to perform shunt surgery: A nationwide hospital-based survey in Japan, The 20th Annual Meeting of the Taiwanese Society of Geriatric Psychiatry, Taipei, Taiwan, 2025.4.12-13 (oral presentation)
 - 2) 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(oral presentation)
 - 3) 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 (oral presentation)
 - 4) 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 (oral presentation)
 - 5) 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 (oral presentation)

- 6) 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 (oral presentation)

【国内学会】

- 1) 伊関千書ら：精神科診療のレビー小体型認知症例における画像上の iNPH 併存の後ろ向き調査 第 24 回日本正常圧水頭症学会，北見市；2023 年 2 月（口頭発表）
- 2) 伊関千書ら：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（口頭発表）
- 3) 村松知秋，近藤敏行，伊関千書ら：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（口頭発表）
- 4) 鈴木渉，伊関千書，近藤敏行ら：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（ポスター発表）
- 5) 横瀬広記，伊関千書，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（口頭発表）

- 6) 山田茂樹、青柳幸彦、小林吉之、伊関千書ら：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（口頭発表）
- 7) 星真行，伊関千書，新藤柁ら：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（ポスター発表）
- 8) 伊関千書、鈴木渉、深見忠典ら：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（口頭発表）
- 9) 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（口頭発表）
- 10) 伊関千書、高橋賛美、猪狩龍佑ら：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（口頭発表）

[特別講演]

- 1) Iseki C. Distinguishing Pathological Gait by Artificial Intelligence and Fluctuation Analysis: Research with

Motion Capture Application TDPT-GT Considering Hakim's Disease (iNPH). Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Keynote Lecture. Nagoya, Japan; 2024/9

- 2) 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
- 3) 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，教育講演，北見市；2023 年 2 月
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

[シンポジウム]

- 1) 伊関千書：日本正常圧水頭症学会プレ

ミ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, シンポジウム 北見市, 2023 年 2 月

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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, 郡山, 2024 年 11 月
- 5) 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

3. その他

- 1) iNPH と類似疾患との鑑別診断、および併存診断と治療、診療連携構築のための実践的 手 引 き 書 (<https://square.umin.ac.jp/jnph/guideline/>)

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