

<特集 「認知症診療・研究の topics」>

特発性正常圧水頭症の最新知見

山中 巧*, 笹島 浩泰, 橋本 直哉

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学

Topics for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

Takumi Yamanaka, Hiroyasu Sasajima and Naoya Hashimoto

Department of Neurosurgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

特発性正常圧水頭症は高齢者にみられる疾患であり、脳脊髄液の循環障害によって歩行障害・認知障害・排尿障害の3徴を呈する症候群である。脳室拡大にくわえ、脳底槽やシルビウス裂の拡大と高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を示すことが特徴である。診断においては髄液排出試験が重視されており、腰椎穿刺による髄液の排除後に症状改善の有無を評価する。臨床症状、画像所見、髄液排出試験の所見から診断レベルが possible, probable, definite の3段階に区分されており、probable iNPH が手術適応となる。治療の主体は髄液シャント手術であり、シャント手術に関する本邦からのエビデンスである SINPHONI および SINPHOMI-2 が報告され、近年では圧可変式バルブを用いた腰椎くも膜下腔腹腔シャント (L-P シャント) が行われることが多い。2011年に「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版」が刊行されており、本ガイドラインに沿って診療をすすめることが肝要である。

キーワード: 特発性正常圧水頭症, 腰椎くも膜下腔腹腔シャント, 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン。

Abstract

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is characterized by gait disturbance, cognitive impairment, and urinary incontinence in elderly patients. Ventricular dilatation accompanied with disproportionately enlarged and narrowed subarachnoid-space, called DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus), are characteristic features of iNPH on MRI. Cerebrospinal fluid tap test plays an important role in diagnostic process which consists of 30ml of cerebrospinal fluid drainage via lumbar puncture and physical and mental examinations. In recent years, several evidences have been published concerning treatments of iNPH, especially SINPHONI-2 study revealed the effectiveness of lumboperitoneal shunting with the use of programmable pressure valve. Diagnoses and treatments should be in accordance with the second edition of the guidelines for management of iNPH published in 2011.

Key Words: Idiopathic normal pressure hydrocephalus, Lumboperitoneal shunt, Guidelines for management of iNPH.

平成28年11月2日受付

*連絡先 山中 巧 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
tyamana@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) は高齢者にみられる疾患で、歩行障害・認知障害・排尿障害の3徴を呈し髄液シャント手術にて症状の改善が得られる症候群である¹⁾。1965年のAdamsらによる報告が最初であり²⁾、上記3徴を呈し脳室拡大がみられるものの髄液圧が正常である患者群の存在が注目されるようになった。

現在 iNPH は一般臨床家にもよく知られた疾患であるが、症状が非特異的であることや画像診断が曖昧であることからの確に診断されていない場合も多い。8人に一人が75歳以上という超高齢化社会を迎えているわが国では認知症患者が年々増加しており、外科的治療で改善し得る本疾患を見逃さずに治療することが社会から求められている。

2011年に「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」が改訂され³⁾、わが国からのエビデンスも発信され iNPH は近年再び注目されている。本稿ではガイドラインに準拠して本疾患について概説する。

病 態

くも膜下出血や頭部外傷などの先行疾患がなく、何らかの原因で脳脊髄液の循環障害を生じるものである。くも膜炎に起因するくも膜の癒着や線維化、上矢状静脈洞における血管コンプライアンス低下、脳動脈硬化に伴う脳室周囲組織の弾性力低下などが原因と推察されているが、詳細な発生機序は不明である。

症 状

ガイドラインでは、3徴候のうちいずれか一つ以上が必須とされている。3徴候がすべてみられるのは半数程度である。

1. 歩行障害

初発症状としては歩行障害が多く、小刻み歩行やすり足歩行、足が前に出にくい、継ぎ足歩行や方向転換が苦手であるなどの症状がみられる。シャント手術によって最も改善しやすいの

が歩行障害である。

2. 認知障害

初期にはもの忘れがみられ、その後自発性低下、無関心、動作緩慢などの症状が主体となる。

3. 排尿障害

切迫性尿失禁であり、3徴候の中で最も遅くに出現することが多い。

画 像 検 査

1. CT/MRI

Evans index (側脳室前角最大幅/頭蓋内腔最大幅) 0.3以上の脳室拡大を認めるが、水頭症としての脳室拡大は顕著でないことが多いことに注意を要する。脳室拡大にくわえ、脳底槽やシルビウス裂の拡大と高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を示す(図1)。この画像所見は disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) といわれ、このようなくも膜下腔の不均衡が iNPH の特徴である⁴⁾。

また、画像上は DESH 所見を呈するものの臨床症状が全くみられない患者群の存在が指摘されており、asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) といわれる。

2. その他

脳血流シンチや脳槽造影が行われることがあ



図1 典型的なMRI (T2強調冠状断)。シルビウス裂拡大(実線円)と高位円蓋部くも膜下腔狭小化(点線円)を認める。

るが、参考検査でありガイドラインでは必須とされていない。

髄液排出試験（タップテスト）

ガイドラインではタップテストが重視され、実臨床においても診断的価値が高い検査として積極的に実施されている。

腰椎穿刺によって 30 ml の髄液を排除して症状改善の有無を評価する。改善の判定基準として、Timed up and go test（3m 往復歩行に要する時間）で 10% 以上の改善、mini mental state examination（MMSE）で 3 点以上の改善、などが用いられている¹⁾。

診 断

診断レベルが possible, probable, definite の 3 段階となっており理解しやすい。60 歳以上で 3 徴候のうち一つ以上があり、脳室拡大を有するものが possible iNPH である。この中で明らかに DESH 所見を認めるものが probable iNPH となる。DESH 所見が疑わしい場合にはタップテストを行い、症状改善がみられたものも probable iNPH である。Probable iNPH が手術適応であり、シャント手術で有効性が示された場合に definite iNPH と最終診断されることになる。

治 療

手術が唯一の治療法であり、手術以外にエビデンスに支持された治療法はない。手術ができない症例において腰椎穿刺による脳脊髄液排除を繰り返すことで症状の改善が持続する場合もあるが、長期効果は期待しがたい。また、現時点で iNPH の根本的薬物療法はない。抗アルツハイマー病薬や抗パーキンソン病薬は、これらを合併する場合には一部の症候に対して有効なことがある。

以下、まずシャント手術の実際に関して記載し、次いでシャント手術に関する本邦からのエビデンスである SINPHONI (Study of idiopathic normal pressure hydrocephalus on neurological improvement) について述べ、最後に近年報告が散見される内視鏡手術について紹介する。

1. シャント手術

シャント手術には複数の方法があるが、iNPH に対しては通常脳室腹腔シャント（V-P シャント）あるいは腰椎くも膜下腹腔シャント（L-P シャント）が行われる。2015 年に後述の SINPHONI-2 の結果が報告されたこともあり、近年では L-P シャントが行われることが多くなっている。iNPH に対するシャント手術の有害事象として、髄液過剰排出による硬膜下水腫や硬膜下血腫がよく知られている。このため圧可変式バルブの使用が勧められており、術後も臨床症状や画像検査のきめ細かい経過観察が必要である。

2. SINPHONI および SINPHONI-2

SINPHONI では、DESH 所見を呈する 100 例の iNPH 患者に対して圧可変式バルブを用いた V-P シャントが行われた。その結果、1 年後の modified Rankin scale（mRS）が 1 段階以上改善した favorable outcome が 69.0%、1 年以内の追跡期間中に mRS が 1 段階以上改善した shunt responder が 80.0% であり、iNPH に対する V-P シャントの有効性が示された⁴⁾。

SINPHONI-2 では、93 例の iNPH 患者に対して L-P シャントが実施された。ランダム化後 1 か月以内の早期手術群と 3 か月待機群の比較で、favorable outcome（ランダム化 3 か月後の mRS が 1 段階以上改善）は早期手術群 65%、3 か月待機群 5% であり、L-P シャントの有効性が示されることとなった⁵⁾。

3. 内視鏡的第三脳室底開窓術

内視鏡的第三脳室底開窓術（Endoscopic third ventriculostomy: ETV）は 2002 年に保険収載された治療法であり、中脳水道狭窄などの閉塞性水頭症に対して第三脳室の底部に小孔をもうけ髄液の流出路を作成するものである。理論的には閉塞性水頭症が治療適応と考えられているが、iNPH に対して ETV が有効であったという報告や合併症がシャント手術より少なかったという報告が散見される⁶⁾。ガイドラインでは iNPH に対する ETV の有効性は否定的と記載されているが、今後エビデンスの集積が期待される。

おわりに

ガイドラインの刊行やエビデンスの集積によって本疾患に対する理解は深まりつつある。しかしながら、いまだ一部の熱心な医療機関の

みで治療が行われているのが現状である。高齢者では常に本疾患の存在を念頭において診療を行うことが今後ますます必要となる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 石川正恒. 特発性正常圧水頭症：最近の動向. 脳神経外科 2010; 38: 7-14.
- 2) Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure: a treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273: 117-126.
- 3) 日本正常圧水頭症学会. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版 2011年7月10日.
- 4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N; Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7.
- 5) Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M; SINPHONI-2 Investigators. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 585-594.
- 6) Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tornai JB, Lopes MI, Ribas ES, Valinetti EA, Teixeira MJ. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery* 2013; 72: 845-853.

著者プロフィール



山中 巧 Takumi Yamanaka

所属・職：京都府立医科大学脳神経外科・学内講師

略 歴：1998年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1998年4月 京都府立医科大学脳神経外科

1999年4月 京都第一赤十字病院脳神経外科

2000年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科

2005年4月 京都府立与謝の海病院脳神経外科

2005年10月 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター脳神経外科

2006年12月 市立豊中病院脳神経外科

2012年4月 社会医療法人愛仁会高槻病院小児脳神経外科

2015年12月～現職

専門分野：小児脳神経外科, 神経内視鏡

主な業績：1. Yamanaka T, Hashimoto N, Sasajima H, Mineura K. A case of diastematomyelia associated with myeloschisis on a hemicord. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 253-256.

2. Yamanaka T, Itoh K, Yaoi T, Nojima K, Ohta Y, Fujiwara Y, Mineura K, Fushiki S. Prenatal low-dose X-irradiation affects connexins 43 and 26 in developing mouse neocortex. *Acta Histochem et Cytochem* 2005; 38: 223-228.

3. 山中 巧, 原田敦子, 山崎麻美. 小児軽症頭部外傷における頭蓋骨骨折例と頭蓋内出血例の検討—頭部CTの適応に関する考察—. *小児の脳神経* 2014; 39: 262-268.

4. 山中 巧, 原田敦子, 山崎麻美. 当院における胎児期および乳児期水頭症の現況と治療成績. *小児の脳神経* 2014; 39: 307-312.