

- ・物の名前を思い出しにくかったり、言われたことをすぐに理解できなかったりしないか。
 - ・更衣や入浴、料理などの日常的な活動を自立して行えているか。段取りよく行えているか。
 - ・家の中や良く知っているはずのところでも道に迷ったり、自分のいる場所がわからなくなったりすることがないか。
- (c) 精神症状については、
- ・幻が見えたり聞こえたりしている様子はないか。妄想的な発言はないか。
 - ・感情の変化が激しくないか。元々の性格が極端になったり変わっていないか。
 - ・怒りっぽくなっていないか。

主訴を患者と家族のどちらが訴えているかという点も重要である。認知症では、自分の障害に気付いていない、あるいは気付いていてもそれを過小評価していることが多い。患者が症状を否定することもしばしばである。逆に患者が訴える物忘れを家族が否定する場合は、器質的な疾患でない可能性、例えばうつ病や神経症なども考慮しなければならない。

2. 病歴の聴取

主訴を聴取した後、病歴を聴取する。認知症の患者では、本人の陳述が正確でない場合が多いため、病歴は家族からの聴取が中心となる。家族から病歴を聴取する前に、患者には「これから、ご家族は本人さんが思っていることと違うことを話すかもしれませんが、少しの間我慢して下さい。後でご本人さんからもお話をお伺いしますから。」と患者に一言断ってからおこなう方がよい。あるいは患者を別室に移動させてから病歴聴取を開始する。患者には病識がないことが多いため、患者の前で家族が診療者に症状や病歴を話すと、患者が「家族は嘘ばかり医師に話す。」と怒りだしたり、帰宅後、患者と家族の関係が悪くなったりする場合があるからである。病歴聴取の際には、(1) 初発症状が何でいつ頃から出現したか、(2) その後どのような順序で他の症状が加わってきたか、(3) 全体の経過は急性か緩徐進行性かなどは必ず聴取する。病歴聴取と並行して、あるいはその後、患者およびその家族から、患者の利き手、教育歴および職歴、既往歴（意識レベルの低下や精神症状をおこしうる肝性脳症、尿毒症、甲状腺機能低下症、ビタミン欠乏症などの疾患、高血圧症、糖尿病、高脂血症などの血管障害の危険因子となる疾患、その他、脳血管障害、頭部外傷、精神疾患など）、家族歴（認知症、脳血管障害、精神疾患、神経疾患など）を聞く。特に教育歴、職歴は重要で、高学歴の患者では、認知機能の予備能が高いため、疾患がある程度進行しても認知機能検査で異常値をとらないことがある。逆に低学歴、あるいは戦前あるいは戦時中にほとんど学校で勉強しなかった患者では、元々の知的レベルが低いこともあり、病前の知的レベルを把握しておくことも重要である。また抗不安薬や睡眠薬の副作用のため一見認知症のような状態になっている患者もいるため現在服用している薬の内容、それを正しく服用しているか否かなどを確認する必要もある。また診察中には評価しにくい精神症状・行動障害、日常生活活動能力についての情報を病歴聴取の際に家族に聞くことも重要である。たとえば、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease:AD) が疑われる患者に対して場合は抑うつ、物盗られ妄想、意欲低下などを、前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia:FTD) が疑われる場合には脱抑制、滯続言語、常同行動、常同的周遊などを、レビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies:DLB) が疑われる場合は、幻視、認知機能の変動（「しっかりとした時と訳がわからなくなる時との差が大きくないですか」とか「自宅などの場所や時間をはっきりと認識している時と全くわからなくなる時

との差が大きくないですか」など)の有無を確認する。日常生活活動能力については、病前と比較する形で、更衣、整容、排泄、入浴、食事などの基本的なもの、および金銭管理、電話、外出、食事の仕方などのやや高度な生活活動能力について自立しているか否かを確認する。

3. 症状の評価

認知症の症状は、認知機能障害、精神症状および行動異常、神経学的異常の3つの観点から評価すると整理しやすい。

①認知機能の評価

認知機能障害のスクリーニングには簡易認知機能検査を用いると簡便である。世界標準であること、日本版が標準化されていることなどから Mini Mental State Examination (MMSE) が最も推奨される。MMSE は 30 点満点であるが、カットオフ値が 23 / 24 に設定されており、23 点以下であれば認知機能障害を有する確率が高いと判定され、異常正常の鑑別にも有用である。しかし本来は短時間に認知機能の様々な側面を大まかに評価するために用いられる検査で、この検査で異常が疑われた機能については他のより詳しい検査でさらに評価することが必要である。

認知症で最も多い訴えである記憶障害の評価は、MMSE にも含まれている 3 単語の遅延再生が役立つ。即時再生は、3 単語を提示した直後に、3 単語を思い出すよう指示するが、この成績は記憶機能ではなく注意機能を反映する。即時再生の後 5 分間くらい他の作業をさせるなどをして、リハーサルを妨害した後再び思い出させる遅延再生が記憶機能の指標となる。もしも遅延再生できなかった場合には、再認 (〇〇はありましたか? というように聞く) を評価する。虚再認 (なかったものをあつたと答える) を認めず、かつ再認が正しくできれば少なくとも強い記憶障害はないと判定する。また 3 単語の記憶検査以外に、日常生活上の出来事についての記憶を評価することも有用である。たとえば、昨日の夕食のメニューを思い出してもらい、同伴の家族にそれを確認してもらったり、その頃世間で話題になっている大きなニュースを思い出してもらったりする。再診時であれば、診察医が初対面か否かを質問 (この時「初対面ですよ」と質問するのがコツ) したり、その時までにおこなった診察や検査内容について思い出してもらったりするのも一つの方法である。これらに対しても、再生できない場合には必ず再認を確認する。AD の初発症状はほとんどの場合、記憶障害である。AD では他の認知機能障害が目立たない時期でも、数分前の出来事も全く覚えていないという重篤な記憶障害を認める。この記憶障害の重篤さは、他の認知症と比べても際だっており、多くの AD では初期でも遅延再認も障害をされる。これに対して血管性認知症 (Vascular dementia: VaD)、FTD、iNPH では遅延再認が比較的保たれるのが特徴で鑑別に有用である。病前の出来事に対する記憶障害 (逆向健忘) は早期の AD ではほとんど認めない。この逆向健忘は疾患が進行すると目立ってきて、より過去の出来事しか思い出せなくなりますが、逆向健忘の評価は少なくとも AD の早期診断にはあまり役立たない。

注意機能の評価も重要である。実際の臨床場面では MMSE 中の Serial 7 や数唱範囲 (digit span) の順唱や逆唱が用いられる。digit span の正常範囲は順唱が 7 ± 2、逆唱はその - 2 程度とされている。注意障害が著しい場合は認知症よりは意識障害を疑い、その原因を検索する必要がある。しかし、DLB では注意障害が認められ、またその注意障害が変動することも知られている。その他、VaD、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)、iNPH でも注意障害が認められるが、AD では注意障害が目立たないことが多い。その他、前の刺激に対する反応を繰り返してしま

う意図性保続も注意・集中力の障害、意識障害を示唆する所見である。

構成障害とはまとまりのある形態を形成する能力の障害で、部分を空間的に配置する行為能力の障害である。MMSE のダブルペンタゴン、あるいは立方体透視図の模写 (図 1) や指パターンの模倣 (V サインやきつねの形) で評価する。左右どちらの病巣でも認められ、AD、DLB、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) など早期より認められるが、FTD では構成能力は末期まで保たれる。

言語機能の評価は、自発言語、命名及び喚語能力、聴覚的理解、復唱、読み書きなどの観点から多面的に評価する。認知症の言語障害は原因疾患、進行度によって異なる。ADでは、まず病初期には自発話における語彙の減少が認められる。そして進行に伴い、「あれ」、「それ」というような指示語が多くなり (喚語困難によると考えられる)、話しがまわりくどく (迂言) なる。また話がまとまりに欠け、発話量に対して情報量が貧困となる。物品の命名障害も認められるようになる。文字言語の障害、すなわち読解障害と書字障害も早期から認められる。その後、聴覚的理解の障害も加わってくるが、初めは抽象的で複雑な内容についての理解が障害される。さらに進行すると、具体的で平易な内容でも理解が困難になってくる。一方、発話における流暢性、復唱や音読などの音韻的側面、文法などは比較的末期まで保たれる。

さらに認知機能を詳細に評価する際には、評価したいそれぞれの機能に応じた神経心理検査を行う。例えば、記憶機能の評価には Wechsler Memory Scale-Revised を、言語機能には標準失語症検査や WAB 失語症検査を、視覚認知機能には標準高次視覚検査を、前頭葉機能には Frontal Assessment Battery (FAB)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) などを用いる。全ての認知機能の評価の際に重要なことであるが、診察者が意図している認知機能を正しく評価できているか否かに対して常に注意を払う必要がある。FTD では考え不精のために真面目に回答しないことがあり、このような場合は認知機能検査の得点が患者の認知機能を反映していない。注意機能、言語機能の障害を有する患者の場合、言語性記憶機能を純粋に評価することは困難である。

②精神症状・行動異常、日常生活活動能力の評価

精神症状・行動異常、日常生活活動能力の評価には前述したように家族からの情報が重要である。情報の聴取の際には Neuropsychiatric Inventory (NPI) などの精神症状・行動異常評価尺度や各種の ADL 尺度を用いると整理しやすい。これに加え診察中の患者の態度を観察することも重要である。FTD では、診察中も脱抑制、考え無精、滞続言語、常同行動などが観察できることがある。また模倣行動 (真似しないでくださいと患者に言いながら敬礼、開口、何本かの指立てを行い患者に見せると、患者は真似することを止められない、あるいは立てられた指の数を数えてしまうことを止められない) の存在は FTD を支持する所見である。

③神経学的診察

神経学的異常所見の有無も診断に役立つ。AD ではある程度進行しても、運動、感覚、小脳機能などに明確な学的異常所見を呈することは稀で、この神経学的異常の欠如は AD の診断を支持する。しかし、認知症の中には特徴的な神経所見を呈する疾患もある。VaD では障害部位に応じた神経学的異常を呈する。筋緊張異常、寡動、姿勢反射障害、小歩などのパーキンソニズムは、DLB、PSP、CBD など認める。PSP では特に後方への転倒傾向と体幹の筋緊張異常、核上性眼球運動障害、仮性球麻痺がしばしば認められる。CBD では左右差のあるミオクローヌス、皮質性感覚障害を認めることが多い。

左右の足が肩幅ぐらい広がり体幹を動揺させながら小刻みに歩くタイプの歩行障害はビンスワンガー病やiNPHでよく見られる。iNPHでは歩行障害とともに尿失禁が特徴的な所見である。FTDでは把握反射、snout反射などの前頭葉性の神経学的異常を認めやすい。

III. 神経画像検査

認知症の診断には脳の破壊性病変の存在を確認しなければならない。従って頭部のCTやMRIは必須である。また認知症の原因疾患によってそれぞれ特徴的な異常所見を呈することが知られているため、鑑別診断にも有用である。認知症の診断には、脳の萎縮が評価しやすい、認知症では特に有用な冠状断像が得られるなどの理由によりCTよりもMRIの方が有用である。ADでは海馬や扁桃体を含む側頭葉内側部の萎縮と頭頂葉の萎縮を認めやすい(図2)。iNPHでは脳室の拡大とともに高位円蓋部の脳溝の狭小化を認めることが多い(図2)。FTDでは前頭葉、側頭葉の限局性の脳萎縮を認める。しかしMRIで異常が明らかにならない患者もいる。その一つはごく初期の症例。そして若年発症のAD例。しかしこれらの症例でも、脳血流SPECTでは異常を検出できることがあり、MRIで異常が認められなくても、認知症が疑われる場合には脳血流SPECTを行う必要がある。

IV. 認知症の治療

1, iNPHに対するシャント術

iNPHはシャント術により症状が改善する可能性があるためシャント術を考慮する。しかし全てのiNPH例においてシャント術が有効ではないため、術前にシャント術の効果を予測することが必要である。最も簡便で有用な検査は髄液排除試験である。髄液排除試験は外来で行うことも可能であるが短期入院で評価することの方が多。その詳細については特発性正常圧水頭症診療ガイドライン1)を参照されたい。

2, 薬物治療

認知症に対する薬物治療は、疾患の中核的症状に対する薬物治療と認知症患者に頻繁にみられる感覚、思考内容、気分、行動などにおける異常な兆候や症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)に対する治療とに分類される。疾患自体に対する薬物治療として我が国で保険適応となっているのは中等症までのADに対するドネペジルのみである。ドネペジルはDLBの認知機能や精神症状にも有効であることが知られている。またDLBのパーキンソニズムに対してはドーパミン製剤を用いる。BPSDに対する薬物治療の際には、症状に応じて薬物が選択される。幻覚妄想や易怒性、興奮などに対しては、非定型精神病薬や気分調整薬などが用いられる。抑うつ症状には選択的セロトニン再取り込み阻害薬(serotonin-specific reuptake inhibitor: SSRI)が用いられる。SSRIはFTDの常同行動に対する有効性も示唆されているため、常同行動の強いFTD患者には試みる価値がある。BPSDに対する薬物治療の詳細については木村ら2)を参照されたい。

3, 介護指導

認知症のほとんどは根治不可能であるため介護という観点からの働きかけが重要である。医療者の役割としては、介護者教育が重要である。その内容としては、家族に患者の認知症疾患についての正しい知識(原因、一般的な症状と経過、予後、とりうる治療法や対応法、今後の症状に対する予防法など)や、介護保険制度、介護サービス

についての情報提供などである。また患者のBPSDのために家族は苦勞することが多いのであるが、これらの症状は家族の適切な対応によって軽減しうることを説明し、その具体的な対応法を指導する。この対応法を我々は非薬物的対応法と呼んでいるが、この対応法の具体的内容は内容については我々の著書3)を参考していただきたい。また認知症患者の介護は長きにわたるため適切な介護体制の構築が重要で、これにより介護者の介護負担が軽減され、強いては患者の予後が良くなることを家族に説明し、適切な介護体制がとれるよう助言をしつづけることも大切である。

V. おわりに

外来における認知症患者の診療の流れを概説した。認知症を早期から正しく診断し、それに基づいて早期から適切な治療と介護をおこなうことは患者の予後をよくする。今後は実際に多くの認知症患者を診察している家庭医に対する認知症診療法の普及、啓蒙活動が重要となるであろう。

参考文献

- 1, 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会編: 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. メディカルレビュー社, 大阪 (2004).
- 2, 木村修代、数井裕光、武田雅俊: BPSD の薬物治療の実際 — 攻撃性・焦燥性興奮・問題行動に対する治療を中心に— 脳 21 7: 172-176, 2004
- 3, 数井裕光: 痴呆の中核症状と B P S D に対する対応法. 痴呆性高齢者のクリニカルパス (遠藤英俊監修), p 24-41、日総研出版, 名古屋, 2004

Legends

図 1 : AD 患者の構成障害

左の立方体は見本で右が患者の描画。

図 2 : 軽症 AD、iNPH、健常者の MR 画像の比較。

- (a) AD例のT1強調画像冠状断像
- (b) iNPH例のT1強調画像冠状断像
- (c) 健常者のT1強調画像冠状断像

AD では脳室の拡大、海馬の萎縮を認める。iNPH 例では、AD 例よりも脳室、シルビウス裂の拡大が顕著である一方、高位円蓋部の脳溝は狭くなっている。

設問

認知症の診療において誤っているものはどれか。

- a 全ての認知症は治らない。
- b ドネペジルは重症のアルツハイマー病には保険適応がない。
- c 認知症の診断にはMRI やCT、SPECT などの脳の画像検査が必須である。
- d 認知症の診療には介護者教育が重要である。
- e 認知症のBPSD に対しては薬物治療が有効である。

解答 a

图1

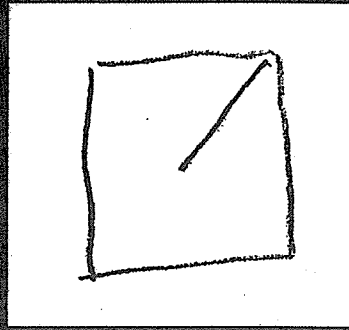
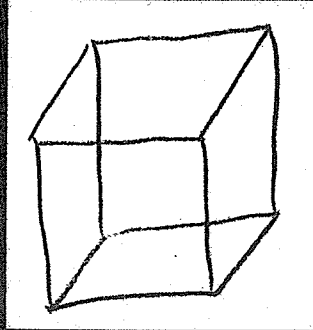
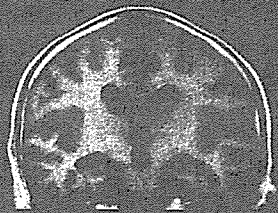


图2

(a)



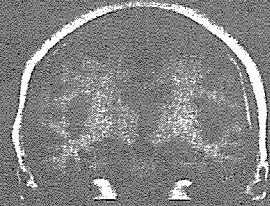
AD

(b)



iNPH

(c)



健康者

特発性正常圧水頭症の 認知機能障害と診断

数井 裕光*

1 いまなぜ iNPH なのか

正常圧水頭症 (NPH) とは、古典的には、①痴呆、歩行障害、尿失禁の3徴候を呈する、②脳室の拡大を認める、③髄液圧は正常、④シャント手術で症状が改善する病態と定義される¹⁾。

NPH は臨床的には二次性 NPH と特発性 NPH (iNPH) に分けて考えられる。二次性 NPH は例えばくも膜下出血、髄膜炎などの後に、脳外科あるいは神経内科でフォローアップされているため、早期に発見されることが多いが、iNPH はそのような明らかな先行疾患がなく診断が遅れることがある。

いま iNPH が注目される理由には、急速な高齢化に伴って痴呆性高齢者が増加しており、その中で iNPH は症状が改善し得るという点で重要な痴呆性疾患ととらえられていること、シャントシステムが進歩して、圧固定式シャントバルブから圧可変式シャントバルブへと移行し、手術成績が上がっていることが挙げられる。

2004 年の4月に iNPH 診療ガイドライン²⁾が出版されたが、それによれば、iNPH の診断には大きく分けて2つの診断の段階がある。まず、3徴と MR 画像の著明な脳室拡大で iNPH を疑う段階。しかしこのためには、3徴の詳細な特

徴に関する知識が必要となるが、3徴の特徴は必ずしも明らかになっていない。また MR 画像についても脳萎縮との鑑別が困難な場合がある。

次に、髄液循環障害の存在を確認する段階。今回のガイドラインでは、簡便性と有用性の両面から考え、CSF tap test を推奨する立場をとっている。CSF tap test を行う際には、この検査の前後での症状の変化をどう評価するかが問題となるが、CSF tap test は iNPH の診断に役立つとともにシャント手術の効果の予測にも有用であるとされている。

本稿では、臨床症状、特に認知機能障害の特徴とその評価法、および診断に役立つ MR 画像の特徴について述べる。

2 iNPH の3徴²⁾

iNPH の歩行障害には歩幅の減少、足の挙上高の低下、歩隔の拡大の三大特徴がある。歩行はゆっくりで不安定となり、外股で歩幅は歩行中に著明に変動する。起立時や方向転換時には特に不安定になり、転倒することもある。パーキンソン病とは異なり、号令や目印となる線などの外的なきっかけによる歩行の改善効果は少ない、抗パーキンソン病薬ではいまのところ改善しないとされている。

排尿障害については、iNPH のみを対象にして詳細に検討した報告はないが、二次性 NPH

*かずい ひろあき：大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 精神医学

表1 ADAS, WMS-Rの得点の比較

	iNPH	AD	p†
年齢	74.5±5.1	74.4±4.8	0.90
MMSE	21.6±5.4	21.7±4.4	0.94
ADAS(正答数)			
見当識	6.3±1.8	4.8±2.1	0.009
構成	4.2±0.77	4.5±0.97	0.38
WMS-R	24.9±12.7	21.4±10.1	0.24
全般性記憶	48.7±27.8	34.9±16.4	0.02
注意/集中	40.0±10.5	48.6±12.4	0.008
遅延再生	16.0±15.1	4.80±5.40	<0.001

を対象にした報告によれば、臨床的には切迫性尿失禁で、膀胱内圧測定検査でも過剰活動性膀胱がみられるとの結果となっている。

認知機能障害については、比較的軽症の患者では、思考速度、反応速度、作業速度の低下、注意機能障害が中心になる。語想起能力障害、記憶障害、巧緻運動障害、書字障害なども報告されている。記憶障害は、再生の障害と比較すると再認の障害は軽度であり、アルツハイマー病(AD)のような強い記憶障害ではなく、どちらかというところ vascular dementia (VaD) に近いと思われる。

3 認知機能障害の特徴と評価法

われわれは iNPH 患者 21 例と AD 患者 42 例に対して認知機能検査を行い、その結果を比較する研究を行った³⁾。対象の iNPH 患者は、1996 年 1 月から 2003 年 11 月までに大阪大学精神神経科および兵庫県立高齢者脳機能研究センターに精査入院した患者で、iNPH の 3 徴のいずれかを呈し、MR 画像で脳室拡大所見があり、CSF tap test で症状の改善を認め、後述の標準化された認知機能検査が施行可能であった患者とした。

対照の AD 患者は、大阪大学の痴呆データベースに登録されている NINCDS-ADRDA⁴⁾ の probable AD の診断基準を満たす患者の中から、年齢、性別、MMSE (Mini Mental State Examination) の得点で iNPH 例とマッチさせて、iNPH 1 例につき AD 2 例ずつを選択した患者である。

表2 WAIS-Rの下位検査の得点の比較

評価点(SS)	iNPH	AD	p†
知識	7.8±2.0	7.4±2.1	0.47
数唱	7.3±2.5	9.6±2.8	0.003
単語	7.6±2.0	7.9±2.4	0.62
算数	6.6±1.5	8.0±1.9	0.007
理解	7.0±2.7	7.4±3.1	0.57
類似	7.8±3.1	7.1±2.3	0.29
絵画完成	7.8±2.9	8.0±3.4	0.78
絵画配列	6.0±2.0	7.0±2.4	0.09
積木模様	6.1±3.0	8.2±3.1	0.019
組合せ	6.0±3.2	7.7±3.2	0.052
符号	5.3±2.2	7.6±3.1	0.003

表1に ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) の得点を示す。年齢と MMSE の得点をマッチしたため当然であるが、これらには 2 群間で差を認めなかった。実線で囲んだものは iNPH が有意によかった項目、点線で囲んだものが iNPH が有意に悪かった項目である。ADAS の見当識下位検査では iNPH が有意によく、AD が悪かった。また、WMS-R の全般性記憶スコアと遅延再生スコアはともに iNPH でよくて、AD で悪かった。逆に WMS-R の注意/集中スコアは iNPH が悪く、AD でよかった。ADAS の構成下位検査では 2 群間で差を認めなかった。ADAS の構成下位検査は 5 点満点であるが、今回の症例ではそれぞれ 4.2, 4.5 でよい得点であった。AD では一般的に構成能力が障害されるとされているが、今回の対象 AD 症例はまだ ADAS の構成下位検査は比較的良好にできる軽症の患者であったと考えられた。

一方、表2に示すように WAIS-R の課題では数唱課題、算数課題、積木模様課題、符号課題の4つにおいて iNPH の患者が有意に悪いという結果になった。

数唱課題には、例えば「5, 8, 2をそのまま言って下さい」という順唱課題と、例えば「2, 4を逆から言って下さい」という逆唱課題がある。この検査は注意機能や作動記憶を評価する検査であるため、これらの機能が iNPH では AD と比較してより低下していると考えら

表3 iNPHとADのFABの比較

		iNPH(17例)	AD(34例)	p値
MMSE	合計	21.3±6.6	22.1±6.3	0.71
	見当識	7.3±3.0	7.0±3.3	0.92
	言語	7.1±1.5	7.5±1.1	0.66
	直後再生	2.8±0.4	3.0±0.0	0.39
	遅延再生	1.0±1.1	0.7±0.9	0.38
	Serial 7	2.5±1.8	3.2±1.8	0.25
FAB		10.2±4.1	13.5±2.7	0.024*
Initial Fluency test(か)		4.9±2.8	9.1±4.3	0.002*

FAB: Frontal Assessment Battery

*: p<0.05

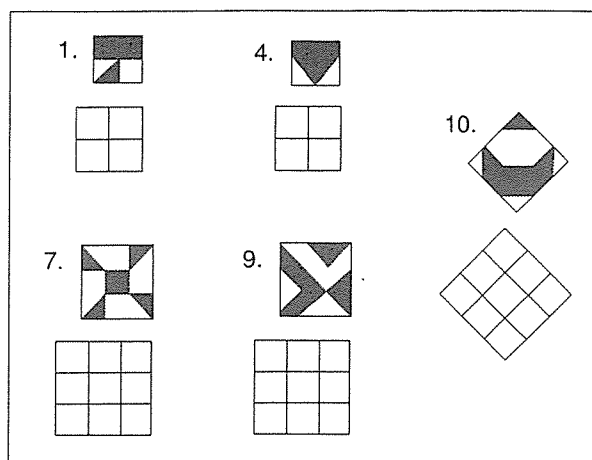


図1 WAIS-Rの積木模様課題

れた。

算数課題とは、単なる計算課題ではなく、文章題である。この課題に解答するためには、計算能力に加えて、問題解決能力、遂行能力などの前頭葉機能も必要であると考えられる。

符号課題とは、1から9までの数字にあらかじめそれぞれ対応する記号が決められており、90秒の間に「1」にはこの記号を、「2」にはこの記号をというように、できるだけ早く間違えないように対応する記号を書いていく課題である。これは psychomotor speed(思考スピード、運動スピード)を評価する課題と考えられる。また施行の際には、記号を覚えながら行う方がよく、これには注意機能、作動記憶が必要で、このような機能を評価する課題とも考えられる。

図1はWAIS-Rの積木模様課題である。表1で提示したように、ADASの構成課題では2群間で差を認めなかったが、この課題ではiNPH

の方がADより悪いという結果であった。WAIS-Rの積木模様の課題はADASの構成課題と比較すると難易度が高く、この課題を解くには構成能力に加えて、遂行機能、プランニングといった前頭葉機能も必要であると考えられる。この前頭葉機能の必要性の有無の差が、両構成課題の結果の差となって表れたのであろうと考えられる。

以上の検討の結果をまとめると、iNPH患者は、記憶、見当識の障害はADと比較すると軽度であるが、前頭葉関連の注意機能や psychomotor speed、遂行能力などはADよりも重度に障害されたと考えられた。

さて前述の研究で用いた前頭葉関連課題は、iNPHの認知機能の評価に有用であると考えられるが、日常臨床に用いるには若干、量が多く煩雑である。そこで簡便に施行でき、かつiNPHの認知機能障害を的確に評価できる検査にはどのようなものがあるか考えてみた。

そのような検査としてまず Frontal Assessment Battery(FAB)と Initial Fluency testが挙げられる。FABは前頭葉機能を多面的に評価できるように作成された検査で満点は18点である。Initial Fluency testは「か」で始まる言葉を1分間でできるだけたくさんいってもらい、その数を測度とする検査である。このFABと Initial Fluency testを17例のiNPH患者に用いて、年齢とMMSEの得点をでマッチさせた34例のAD患者の成績と比較した結果を表3に示す⁵⁾。MMSEでマッチさせているので、2群間でMMSEの成績に有意差は認めなかったが、

FAB と Initial Fluency test で iNPH の方が AD よりも有意に低得点であり、この検査の有用性が示唆された。

4 CSF tap test の際に用いる 認知機能検査

今回の診療ガイドライン²⁾では、iNPH の髄液循環障害を確認する方法として CSF tap test を推奨している。CSF tap test とは、腰椎穿刺による髄液排除後に症状に改善が認められるか否かを評価する検査である。ガイドラインでは髄液排除は1回とし、髄液排除量は 30 cc を目指すこととしている。穿刺針は太いものを使用し、穿刺した 30 cc だけではなく、あとで漏れることも期待している。歩行障害の変化が簡便かつ最も確実な指標である。歩行障害の改善は早い時期よりみられ、認知機能障害の改善は少し遅れるといわれている。そのため、この両方を評価するためには、評価は tap 前、tap 翌日、および1週間後の3回行うのが望ましい。

また、今回のガイドラインでは、患者の変化をとらえるため、Japanese NPH grading scale-R という grading scale をつくり、tap test あるいはシャント術後の変化を評価しようという立場をとっている。

現在、われわれは、CSF tap test の評価にはどのような認知機能検査が有用かを明らかにするために、いくつかの認知機能検査を試験的に施行している。この試験的に施行した認知機能検査が有用であった軽症 iNPH 例を提示する。

5 症例呈示

症例：67歳，女性，軽症 iNPH 例。

主訴：頭のふらつきと足のぐらつき。

現病歴：1989年頃ふらつきを感じ、1991年に足が重く、意識して動かす感じとなる。1998年になって頭部 MRI で原因不明の脳の著明な萎縮を指摘されるとともに集中力の低下が認められた。2002年11月頃から頻尿になり、12月3日に当院初診となった。図2に初診時の MR

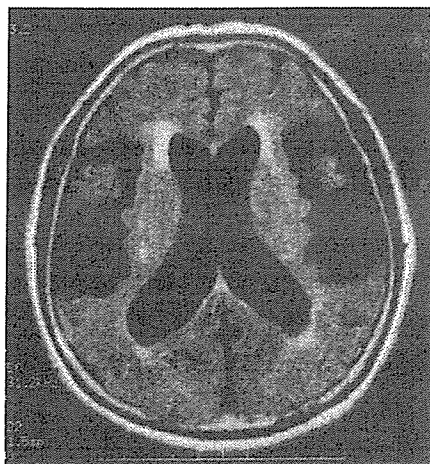
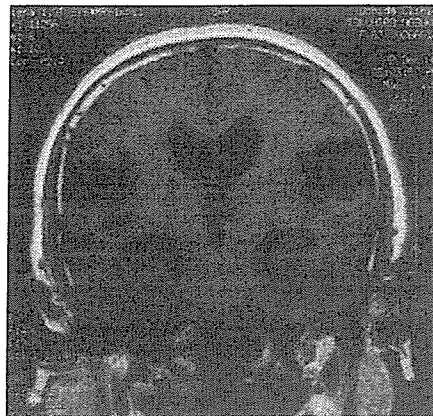


図2 67歳，女性，軽症 iNPH 例

画像を示す。この症例に対して CSF tap test を施行し、その前後で 10 m 往復歩行をさせ所要時間と歩数を計測するとともに、Trial making test (TMT) (図3) と D-CAT を認知機能検査として施行した。

TMT は A と B とからなるが、A では「1, 2, 3, 4」というように順番に数字をできるだけ早く、間違えないように結ぶよう指示しその時間を計測する。B では「1, 2, 3, 4」という数字と「あいうえお」という文字が混在しており、「1, あ, 2, い」というように交互に、できるだけ早く間違えないように結ぶよう指示しその時間を計測する。

D-CAT では数字が何列も並んで書かれた用紙を用いて、1分間にできるだけたくさん数字を抹消する作業を3回行う。3枚の用紙が用意されており、第1施行は「6」という1つの数字を、第2施行は「9, 4」という2つの数字

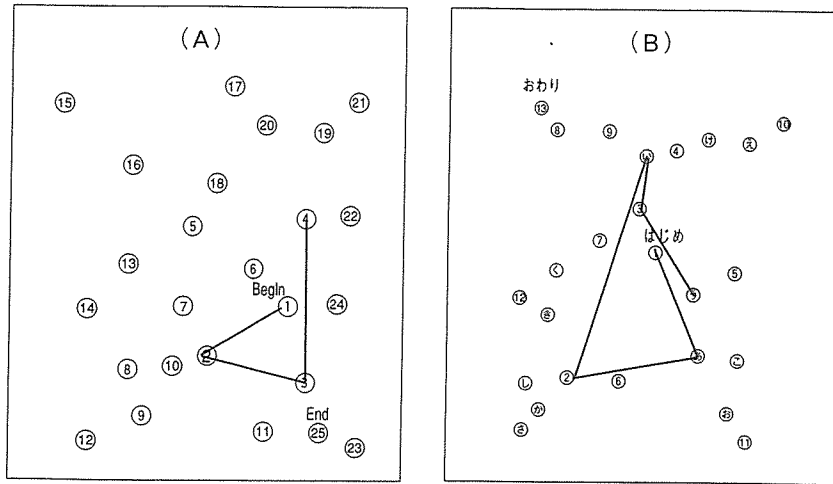


図3 Trial making test

表4 67歳女性軽症例のCSF TT前後の比較

- 2日連続で合計45cc排除		
	TT前	TT後
10m往復時間	21秒	17秒
10m往復歩数	42歩	34歩
頻尿	あり	消失
MMSE	28/30	29/30
TMT B(秒)	169(25~50パーセントایل)	108(50~75パーセントایل)
D-CAT (第3試行)		
作業量(個・偏差値)	67・24	110・36
見落とし率(偏差値)	47	57

を、第3施行は「8, 3, 7」という3つの数字を抹消することが要求される。またこの検査では紙を換えることによって練習効果を除くことができる。

本例のCSF tap test前後での検査結果を表4に示す。10m往復時間は21秒から17秒に、10m往復歩数は42歩から34歩にと劇的な改善をみせ、頻尿も消失した。TMTのBでは、169秒から108秒になった。これは25~50パーセントایلの成績だったが、1段上がって、50~75パーセントایلの成績に変わったことを意味する。D-CATの第3試行では67個から110個と抹消数が改善し、見落とし率の偏差値も47から57に上がり改善を認めた。以上よりTMT, D-CATはCSF tap testによる変化を評価するための検査として有用である可能性が示

表5 対象

	INPH	AD	VaD
症例数(男/女)	11(9/2)	11(9/2)	11(9/2)
年齢	78.4±4.7	78.6±4.5	78.2±3.4
MMSE	18.6±4.6	18.3±3.4	17.3±3.8

唆された。

6

INPHの診断に役立つMR画像の特徴

前述したようにiNPHの診断は通常症候学的な所見と画像所見を併せて行う。今回の診療ガイドラインでもiNPHのMR画像についてまとめているが、これまでの知見に加えて、Kitagakiらの論文⁶⁾の知見を重要視している。本稿ではこの論文を紹介する。

この研究の対象は、年齢、性別、MMSEの得点をマッチさせたiNPH, AD, VaDの3群である(表5)。そして3群間で図4に示すような頭蓋内のクモ膜下腔の容積を比較した。すなわち、脳室(図4d), Sylvius裂(図4e), Sylvius裂上腔(高位円蓋部, 図4f), 脳底槽(図4g)である。同時に頭蓋内容積(図4c)も測定し、比較には脳室, Sylvius裂, Sylvius裂上腔(高位円蓋部), 脳底槽の容積を頭蓋内容積で補正した値を用いた。

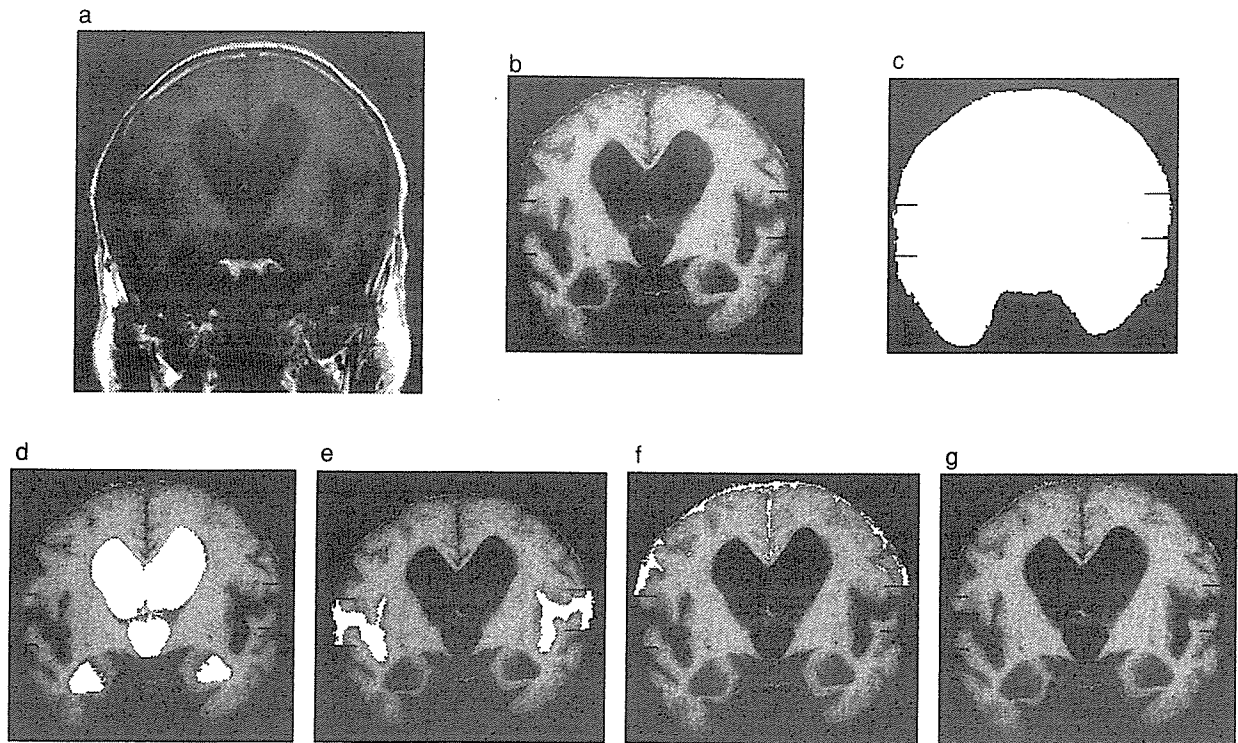


図 4

表 6 Volumetry の結果

	容積 (mL)			3 群間	iNPH vs AD	iNPH vs VaD	AD vs VaD
	iNPH	AD	VaD				
頭蓋内容積	1,537±105	1,497±161	1,534±145	NS	NA	NA	NA
脳室	9.3±2.1	3.8±1.5	4.3±1.4	<0.001	<0.001	<0.001	NS
Sylvius 裂	3.9±0.9	3.0±0.7	3.4±0.6	0.026	0.02	NS	NS
Sylvius 裂上腔	3.4±1.8	8.9±2.5	7.0±2.2	<0.001	<0.001	0.002	NS
脳底槽	2.6±0.5	2.6±0.5	2.8±0.6	NS	NA	NA	NA

表 6 に結果を示す。まず、頭蓋内容積は 3 群間で差が認められなかった。分散分析の結果、脳室系は 3 群間で有意差を認めた。そして post hoc test で、iNPH と AD の間、iNPH と VaD の間で有意な差が認められた。同程度の認知機能障害を有する患者では、iNPH では AD よりも、VaD よりも脳室がより拡大していた。Sylvius 裂については iNPH と VaD の間では有意な差は認めなかったが、AD と比べると、iNPH の方が Sylvius 裂もより拡大していた。逆に、Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)は iNPH では AD よりも VaD よりも有意に狭小化していた。脳底槽は 3 群間では有意差を認めなかった。

図 5 に典型的な iNPH、AD、VaD の MR 画像冠状断像を示す。iNPH の特徴的な MR 画像所見をみるためには冠状断像が適している。iNPH では、脳室は AD よりも、VaD よりも大きくなる。また Sylvius 裂も拡大するが、高位円蓋部は、AD、VaD に比べて狭小化する。

図 6 に、この特徴をグラフで示した結果を示す。Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積を縦軸に、脳室の容積を横軸にとってプロットすると、iNPH だけが AD と VaD から離れたグラフ右下に分布する。すなわち、脳室の容積は非常に大きい、Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積は小さくなっている。

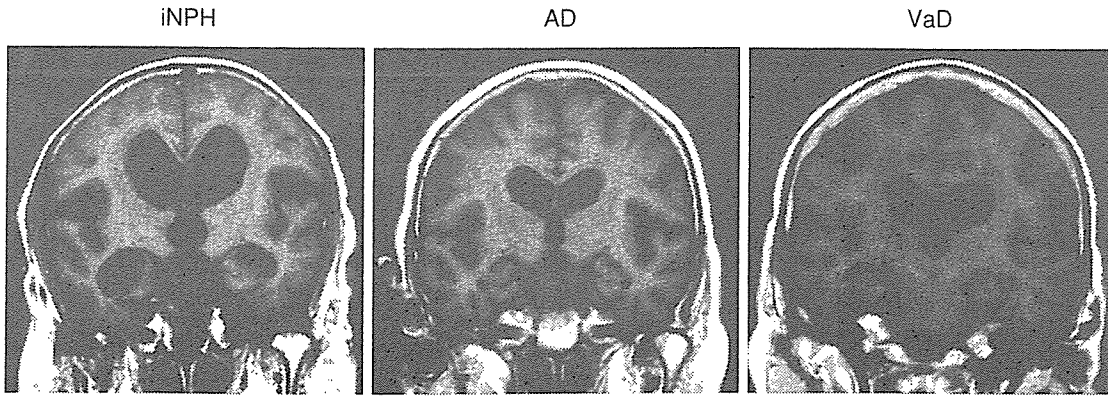


図5 iNPH と AD, VaD との比較

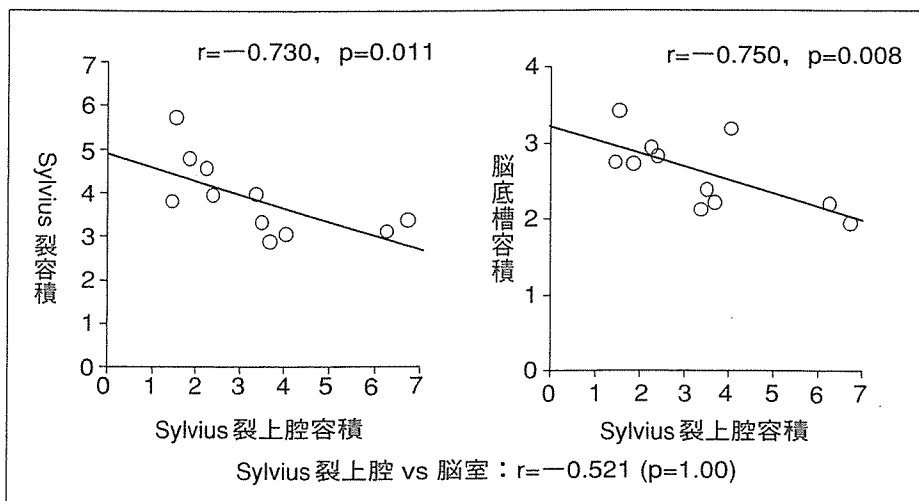


図7 iNPH 例における Sylvius 裂上腔と Sylvius 裂、および脳底槽との関係

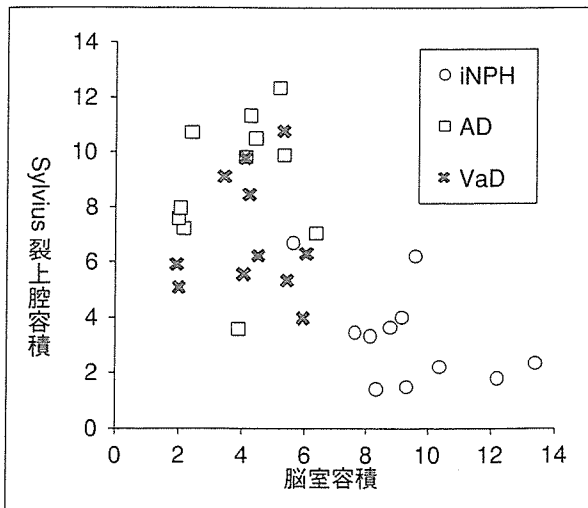


図6 脳室と Sylvius 裂上腔との関係

iNPH の患者に限って、Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積と他の部位の容積との関連を検討すると、図7に示すように Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積と Sylvius 裂の容積、Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積と脳底槽の容積との間に負の相関がみられた。すなわち、Sylvius 裂や脳底槽の拡大が著明な症例ほど Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の狭小化が顕著となる。Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積と脳室の容積との間にも、有意水準には至らなかったものの、やはり同様の負の相関が認められた。

また iNPH の全例に認められるわけではないが、図8に示すように、高位円蓋部や大脳縦裂に局所的なクモ膜下腔の拡大がみられる iNPH 例が存在する。この局所的なクモ膜下腔の拡大を3次元立体 MR 画像でみると図9のよう

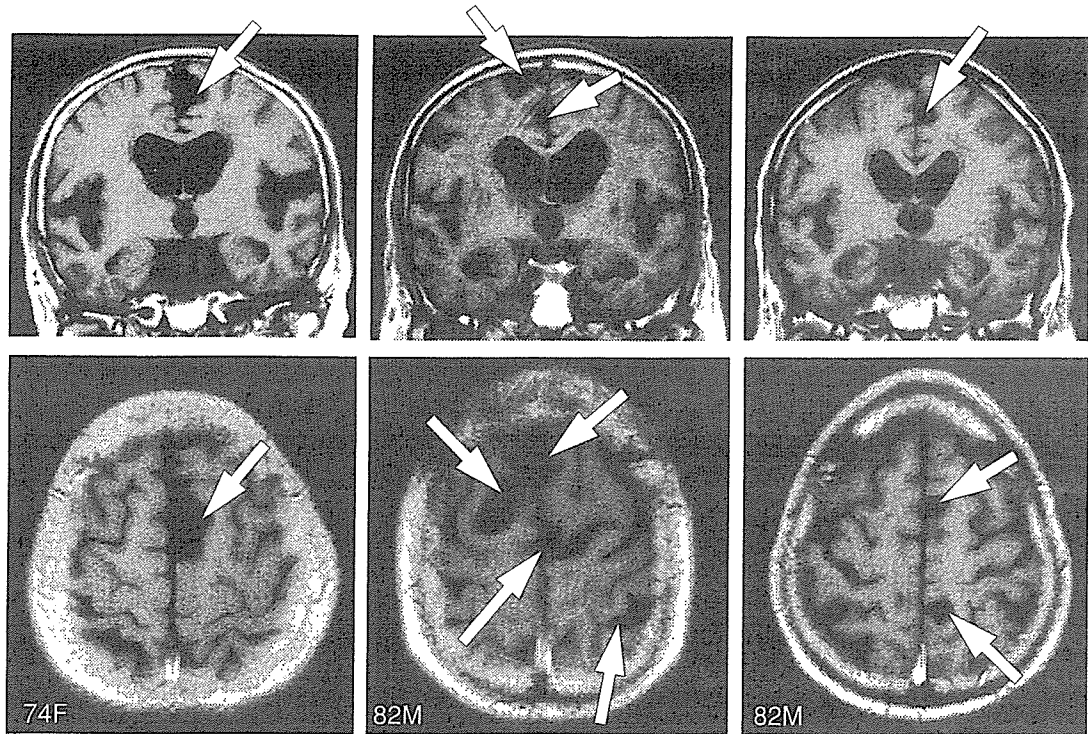


図8 高位円蓋部の局所的な髄液貯留像

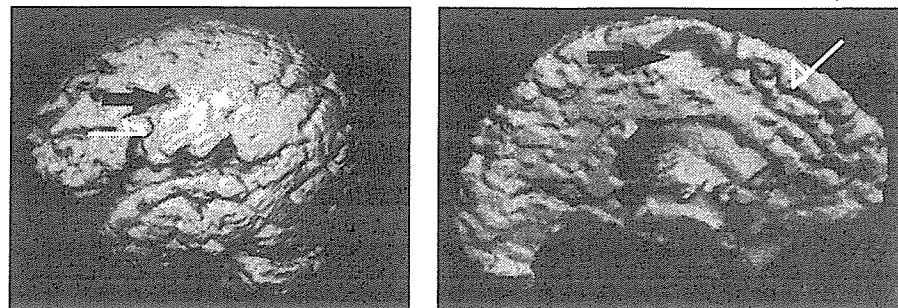


図9 iNPHの3次元立体MRI像

になる。黒の矢印で示した部分が局所的なクモ膜下腔の拡大部であるが、この部位は、よくみると白の矢印で示すような水路によって Sylvius 裂(左図)や脳底槽(右図)とつながっていることがわかる。すなわち、この局所的なクモ膜下腔の拡大は、局所的に髄液が貯留することによってできたのであろうと推測される。

図10は、シャント術前後で各領域の容積を比較できた症例の結果である。術前と術後で比較すると、術後には、脳室、Sylvius 裂の容積が小さくなった。脳底槽の容積も有意水準には至らなかったが、同様の傾向が認められた。逆に Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)の容積は拡大し

た。

7 Kitagawaら⁶⁾の研究から推測されるiNPHの病態

iNPHの髄液循環障害の一因として、髄液循環の観点からみて Sylvius 裂よりも遠位領域における髄液循環不全の関与が考えられた。このことは、Sylvius 裂よりも近位の髄液腔は拡大する一方で、それより遠位の髄液腔は逆に狭小化するという結果が得られたからである。この考えは以下のような知見からも示唆されるものと思われる。すなわち、Sylvius 裂上腔(高位円

容積(mL)	術前	術後	P値
脳室	144.5±29.8	95.4±27.3	0.015
Sylvius 裂	56.5±7.0	40.8±1.8	0.023
脳底槽	39.5±7.5	34.5±11.7	0.057
Sylvius 裂上腔	61.5±34.0	89.1±34.5	0.024



シャント術前	シャント術後
	

図 10 シャント術前後の容積変化

蓋部)が狭いほど、脳室、脳底槽、Sylvius 裂は拡張している。また、シャント術によって Sylvius 裂より近位の髄液腔の拡大と、それより遠位の狭小化が改善する。さらに高位円蓋部や半球間槽に髄液の局所的な貯溜を認める。そしてこれらの局所的な髄液貯溜領域には、Sylvius 裂や脳底槽からの水路がみられ、ほんの少し空いた隙間に髄液がすべりこんで局所的な貯溜ができたというイメージが湧くのである。この Sylvius 裂上腔(高位円蓋部)におけるブロックができる機序としては不明であるが、軽い無症候性の髄膜炎による円蓋部の髄膜の線維化が関連しているのかもしれない。

文 献

1) Hakim S and Adams RD : The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci

2 : 307-327, 1965.

- 2) 日本正常圧水頭症研究会 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会編：特発性正常圧水頭症診療ガイドライン，第1版．メディカルレビュー社，大阪，2004.
- 3) Ogino A et al : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cong Disord(in press).
- 4) McKhann G et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34 : 939-944, 1984.
- 5) Miyoshi N et al : Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cong Disord 20 : 71-76, 2005.
- 6) Kitagaki H et al : CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 19 : 1277-1284, 1998.

質疑応答

座長●土井 永史(東京大学医学部附属病院精神神経科)
演者●数井 裕光(大阪大学大学院医学系研究科内科
系臨床医学専攻情報統合医学講座
精神医学)

発言者●

百瀬 敏光(東京大学医学部附属病院放射線科)
朝田 隆(筑波大学大学院人間総合科学研究科病態
制御医学専攻精神病態医学)

(発言順)

土井 数井先生、ありがとうございました。
iNPHの認知機能障害の特徴をADとも比較して抽出されたことと、MRI上での特徴ある所見をお示しいただいたことで、非常に興味深いお話でした。質問のある方お願いします。

百瀬 このNPHに関しては、実はかなり多くの疑問点があるのです。まず高齢者においてNPHはどのぐらいの頻度で発生するのか、いわゆるagingのfactorが関連してくるのかということが一つ。それからtap testの評価に関して、認知機能を評価する場合は非常に微妙な判定を強いられるのではないかとということです。さらにどのくらい放置しておくかと不可逆的になってしまうのかという点です。

それから、私は20年間、RIシステルノグラフィーをずっとやり続けていたのですが、今回のガイドラインにそれが入っていないのはなぜなのか、お伺いしたいのですが。

数井 NPHは高齢になるに従って多くなると思います。頻度については不明な点が多いのですが、1995年にわが国で行われた全国調査で、65歳以上の原因不明NPH例をiNPHとみなすと成人水頭症の8.7%でした。また多科共同のもの忘れ外来を受診した連続400例の患者の中では14例で、3.5%に相当します。また糖尿病や高血圧症との関連も指摘されています。このような疾患も高齢になれば増加してきますので、iNPHも高齢になると増えてくると思います。

それから、歩行障害はCSF tap testの効果判定が簡便ですが、認知機能障害では難しいとのご指摘はそのとおりです。実は、認知機能障害

よりも安定している歩行障害でさえiNPH例では変動することが知られています。現在、SINPHONIという医師主導の臨床研究が行われていますが、その研究の目的の一つは、iNPHの通常の歩行障害や認知障害の変動の幅がどの程度か(CSF tap testをしないときの変動)、CSF tap testの前後でこれらの障害がどの程度変化するか、さらにシャント術の前後でどの程度変化するかを検討することになっています。このデータが出れば先生のご質問にお答えできると思います。現在は便宜上、認知機能はMMSEの得点が3点以上改善した場合、およびJapanese NPH grading scale-Rの認知機能の部分が1段階改善した場合に効果ありと判定することになっています。私の臨床的な経験では、歩行障害の改善についてですが、比較的認知機能障害が軽い患者さんであれば、本人が「足が軽くなった」ということが多く、この発言はよい指標になると思います。

どの時点から不可逆的になるかは難しいのです。脳外科の先生は発症して6か月経ったら不可逆的だとおっしゃいますが、私ども精神科に来る患者さんは既に2、3年経っている方が多く、当てはまりません。いくつかのサブグループに分けて評価をしていかないといけないと思います。

また、ガイドラインではRIシステルノグラフィーに重きがおかれていない理由は、症例をiNPHに限って検討した論文がなかったことと、判定基準が一致していなかったためです。またシステルノグラフィーのsensitivityとspecif-

icity を報告している論文もあるのですが、それによると CSF tap testの方がちょっとよいのです。ただこれも見直しが絶対に必要で、SINPHONIの中のサブスタディに位置づけられていて、CSF tap testとシステルノグラフィーの有効性を検証する予定です。その他、SPECTを3D-SSPで解析してiNPHの特徴的なSPECT所見を明らかにするとともに、シャント術の有効性を予測する検査としての有用性を検証することにもなっています。

朝田 思考、反応、作業スピードの低下、注意機能障害、語想起能力の障害、記憶障害など主に前頭葉の機能の問題が指摘されていますね。これらはかなりうつ病の認知機能障害の特徴と重複していますね。こうした認知機能障害が現れるのはなぜなのでしょう。

もう一つは、百瀬先生のお話とも重なるのですが、これはADとNPHの合併症ではないかと疑うときに、私どもはtap testをするかどうか決断がつかないことがあります。鑑別上、どうすればよいのか教えてください。

数井 症候、症状の責任病巣を検討するために、いろいろな症状と脳血流との関連—これまでの研究ではROI studyが多いですが—を検討した報告はあるのですが、結果は一致していません。どちらかというに関連が認められない研究の方が多いのが現状です。症候学的には、dementia

の中ではvascular dementiaの認知機能障害と非常に似ています。iNPHでは脳室が大きくなって、髄液圧は少し高めです。夜間に測ってみると正常圧をちょっと超えていることが多く、昼間の髄液圧も150~170 mmH₂Oというようにやや高めの方が多いのです。このことから、脳室が皮質下の構造物を圧迫して、皮質下の障害が起こっているのではないかと思います。責任部位としては前頭葉の白質が考えられますが、白質だけでなく視床とか基底核の障害が関与している可能性もいわれ始めています。

ADとNPHの合併が疑われる症例に対してですが、逆に私たちはNPHの合併があるの可否を確認するためにtap testを行います。効果判定の指標としては、認知検査の結果も参考にはしますが、AD合併症例に対しては歩行障害、排尿障害のほうがわかりやすいと思います。実際ADとNPHの合併が疑われた症例に対してtap testを行った結果、歩行障害は改善しましたが認知障害の改善が認められなかったことがありました。介護者に対してシャント術によって歩行障害は改善する可能性があることをご説明し相談した結果、シャント術を受けられました。予測どおり術後歩行障害が改善し、介護がとてもしやすくなったといわれ喜ばれました。土井 数井先生、ありがとうございました。