

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）診療における問題点整理と診療連携法の確立研究

研究分担者 伊関千書

山形大学医学部第三内科講師（2022 年度所属）

研究用紙

研究目的：特発性正常圧水頭症(iNPH)の合併しうる疾患、鑑別疾患に関する文献レビューを行い、診療に参考になる鑑別方法案、鑑別アルゴリズムを作成する。

研究方法・結果：文献検索はPubMedでアルツハイマー型認知症(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症、前頭側頭型認知症など認知症疾患、パーキンソン病(PD)など認知障害、歩行障害をきたす疾患との併存、鑑別を議論している文献を約50本調査した。本年度はAD, DLB/PDに関して特に鑑別と診療のためのアルゴリズム案を作成した。

まとめ：iNPHと鑑別が重要な疾患に関して優先的に文献調査と診療のためのアルゴリズム案を作成した。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究協力者

清野智美、村山恵美・事務補佐員

キーワードで、認知症疾患、歩行障害疾患をはじめとしたiNPHとの鑑別に必要な疾患や病態について調査した。

2. 鑑別の要点まとめ、鑑別アルゴリズム作成

その中より、50本ほどのAD, DLB/PDとの鑑別に絞り、調査をまとめ、鑑別の要点、鑑別アルゴリズムを作成した。

（倫理面への配慮）

文献調査であり、該当なし

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)の合併しうる疾患、鑑別疾患に関する文献レビューを行い、診療に参考になる鑑別方法案、鑑別アルゴリズムを作成する。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

PubMed 検索にてアルツハイマー型認知症(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病(PD)、パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、多発性脳梗塞、転倒疾患、骨折原因疾患といった

C. 研究結果

1. 文献レビュー

1) 全体を通しての鑑別の姿勢

文献の内容の検討の結果、鑑別診断を進めるうえでの重要事項と分類を決定した。今回の手引きで重要視するのは、「鑑別／併存を何によって行うか」という点を明らか

にしながらレビューすることである。

「鑑別／併存を何によって行うか」として、レベルを明らかにする（診断根拠）

1 症候、2 画像、3 バイオマーカー、4 病理とくに 4 は、シャント術の可否を考慮している実際臨床では、見るできないものの、最も確実な診断であり、この文献は詳細に内容を検討することとした。

また重要事項として、「iNPH に対して他の疾患とくに神経変性疾患があると臨床診断された（疑われた）場合に、iNPH が除外診断（=iNPH ではない）しない立場」すなわち、並存・合併の可能性が残るときはそれを記載する立場とした。現時点の臨床およびエビデンスからでは、症候および画像、他の検査所見から、神経変性疾患の併存を除外することが困難であることがわかったからである。

2) iNPH と AD の鑑別・併存

AD と iNPH の鑑別についての文献より、以下の診断根拠レベルがあることが明らかになった。確実性の高さの順に 1, 剖検病理 2, 脳生検病理 3, アミロイド PET

4, 脳脊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 の組み合わせであった。また、以下の問題点が明らかになった。臨床診断: 臨床報告の多くでは、iNPH 症例のうち、AD の併存が「臨床診断によって診断され」記載されていて、この場合の問題点は、①AD の臨床診断基準が明記にされていない論文が多い②AD と iNPH の認知機能を症候学的に完全に分離するのが困難である③ AD と iNPH は画像上でも分離困難である (AD 併存とする確実性が AD で特徴的とされる海馬の萎縮が、iNPH における側頭葉下角の拡大と海馬領

域の変形と区別がつかない、等)であった。

具体的に剖検病理所見による AD 合併の議論の代表的な論文では Calab D らによる US の精神科センターにおいて神経変性が認められた剖検病理 563 例のうち、iNPH と臨床診断されていたのは 9 例であり、病理所見における AD 併存は 8/9 例 (89%)、後方視的 AD の診断基準 (NINDS-ADRA 診断基準) を満たしたのは 5/9 例 (55.6%) であった。また、脳生検で採取した標本で病理学的に判定した AD 併存についての文献は、7/28 例(25%): 脳外科 Bech-Azeddine R の報告、25/37 例(67.6%): 脳神経内科 Hamilton R の報告、51/111 例(45.6%): Eloheid A の報告、27/142 例 (19.0%): 脳外科 Pomeranic J の報告であった。

病理を見ている診断での問題点は、Bech-Azeddine R では、Alzheimer 病と臨床診断された症例の割合は 43%であり、臨床診断と脳生検診断との不一致があった。また、これらの結果は、研究施設が脳神経外科であるか、認知症の疾患センターであるかによって診療している iNPH の症候に偏りがあり、それによって生検の有病率が異なっている可能性も考えられた。健康な高齢者の 20%-1/3 程度に A β の沈着が認められることが知られており*、生検のうち A β 病理が軽度であった iNPH の場合は、こういった加齢性の A β 沈着を合併していた可能性もあると思われた。

iNPH と AD との臨床症状における鑑別では、Kito によると、iNPH では臨床的に無為・無関心 (アパシー) が顕著であるが、Alzheimer 病と比較して頻度、重症度ともに有意差はないため、この症状からの鑑別診断は困難である。また、iNPH は、妄想・興

奮・抑うつ・易怒性および不安定性は Alzheimer 病と比較して有意に少ないとされたが、1 例ずつを診断しなければならない実際の iNPH 診療にとっては、こういった症状があるからといって、iNPH を除外できない。ほかに、臨床診断を用いた鑑別では、わが国で行われた全国の診療施設に対するアンケート調査によると 3,079 例の iNPH における主治医の臨床診断（基準は問わない）における Alzheimer 病の併存率は 17.6%であった（Kuriyama N）。

上記より、AD と iNPH 現時点ではの鑑別では、臨床的に AD 鑑別・併存の判断が困難であることとそれを医師が周知・自覚することの重要性、血漿バイオマーカー等により AD 鑑別・併存診断が将来的には有用である可能性が高いが、一般的な診療では使用できない現状では期待にとどまること、AD 併存症例に対してシャント術を行った研究においても、併存しているという診断が不確実である場合がほとんどなので、それも周知させるように手引きを作成すべきと明らかになった。

さらに AD を併存していると診断された症例にシャント手術を行った際の治療効果を見ている研究も、治療効果がないことで iNPH との診断の可否を行っているという側面もあるため、こちらについてもほかの分担者と協力してレビューを開始した。

3) iNPH と DLB/PD の鑑別・併存

DLB と PD を区別せず、レビー小体病として、認知症も歩行障害も生じうる、iNPH に対する重要な鑑別疾患として取り上げていく方針とした。

レビー小体病では、DLB 診断基準（2017）より：中核的特徴とされる、注意の変化を

伴う認知の変動、繰り返し出現する幻視、レム期睡眠行動異常症、特発性のパーキンソニズムの以下の症状；動作緩慢、寡動、安静時振戦、筋強剛が挙げられ、また支持的特徴として、抗精神病薬に対する過敏性、姿勢の不安定性、繰り返す転倒、失神または一過性の無反応状態のエピソード、高度の自律機能障害（便秘、起立性低血圧、尿失禁など）、過眠、嗅覚鈍麻、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、アパシー、不安、うつ下線の症候は、iNPH では伴う多いため特に重要と考えられるが、症候による鑑別診断を行う文献を調査する際に重要である。

Sakurai らによると、79 名の iNPH のうち 23 名が PD/PDD の診断基準を満たし（うち 13 名は CSF の α シヌクレイン陽性）、8 名が DLB の診断基準を満たし、レビー小体病併存群では、併存していない iNPH に比べ、上肢のパーキンソニズムが有意に目立った。DAT スキャンの線条体取り込み低下は正常 > iNPH > レビー小体病の順であった。また、同じグループの第二報では、レビー小体病の併存群では運動症状が重度であり、レビー小体病群に対して腰椎腹腔シャント（LPS）（14 名）を施行すると、非シャント群（7 名）に比べて生存率が良く、modified Rankin scale (mRS) の低下が小さく、重症度である Hohen-Yahr のスコアの悪化が小さかったという。彼らの研究からは、レビー小体病を iNPH と除外診断していくべきではなく、専門家がみても症候でもバイオマーカー検査でも完全に別の疾患であると分離できない場合があることがまず重要な事実と思われた。次に、併存とまず考えたほうが、患者の治療の幅が、レビー小体病診断側からも iNPH 診断側からも互いに広がる可能性が

あるとわかった。

Todisco らによると、iNPH に L-DOPA チャレンジテストを施行して陰性であった iNPH 110 名のうち非典型パーキンソニズムの症状 9 名を除いた iNPH 102 名を症候により、不安定歩行障害群 34 名、パーキンソン症候歩行障害群 60 名と分けてそれぞれシャント群する、しない群で分けて 2 年間のフォローアップをしたという。この論文によると、レボドパが効かないが、パーキンソン病の症状に類似した（すくみ足、すり足、en bloc turning）歩行障害を呈する iNPH がいるとされ、また DaT スキャンでも線条体集積低下がある。こういった症例は、現時点では、一般的に、iNPH として取り扱われている場合もあれば、非典型パーキンソン病として iNPH ではないと取り扱われていることが想定される。この locomotor phenotype が真にパーキンソン病やパーキンソン症候群ではないか、またその併存であるか否かは不明ではある。iNPH の中にはこういったパーキンソン症候群と鑑別も併存も臨床的には判定困難な例があり、タップテストでの反応性などに応じて、各症例でシャント術の適応を考えていくのがよいと思われた。

脳脊髄液バイオマーカー（ α シヌクレイン）によるレビー小体病と iNPH の診断補助も検討されている。イタリアとフィンランドのグループより、293 名の iNPH において脳脊髄液（CSF）で RT-Quick 法でシヌクレインを測定、CSF の $A\beta$ も測定したところ、25% の iNPH で α シヌクレイン陽性：体幹と上肢の筋強剛が強い、MMSE が低い
25% の iNPH で $A\beta$ 陽性：MMSE が低い
という、レビー小体病病理合併の高さが示

された。しかし、シヌクレイン陽性群でも 6 ヶ月でのシャント後の改善には差がなかったという。この研究からは病理やバイオマーカーの合併と臨床的な症候の発症もしている臨床的合併とを区別する重要性も提起されたと思われた。

Cabral D による、US の精神科センターの神経変性の認められた剖検病理 563 例のうち、iNPH と臨床診断されていたのは 9 例であり、後方視的に 4/9 例（55.6%）で病理所見として Lewy bodies が AD との混合病理で認められた。こちらでも AD との混合病理の可能性はあるものの、臨床症状への寄与はまだ不明な点が多いと思われた。

Odagiri H らは、MIBG 心筋シンチグラフィによる評価：127 例の definite iNPH 患者の後方視的検討において、仮面様顔貌、振戦、安静時振戦、筋強剛といった症候でレビー小体病が疑われた症例は 21 例であった。そのうち 7 例の症例で MIBG 心筋シンチグラフィにおけるの取り込み低下が認められ、レビー小体病の併存が示唆された。（Oragiri H et al.）ただし、MIBG 心筋シンチグラフィを施行できる施設は多くはなく、コストも考慮すると、実際の臨床では前述の DLB 診断基準の下線の症候または、パーキンソン病の診断基準で「臨床的に確実なパーキンソン病」または「臨床的にはほぼ確実なパーキンソン病」と考えられる場合に、MIBG 心筋シンチグラフィを施行して、レビー小体病の鑑別または併存を検討すべきと思われた。

2. アルゴリズムの作成

AD と iNPH の鑑別・併存に関するアルゴリズム案（資料伊関_1）、レビー小体病と iNPH の鑑別・併存に関するアルゴリズム案

(資料伊関_2)を作成した。

D. 考察

文献レビューを各文献のところで考察しながら結果の記載として示した。

AD と DLB が増えてきており、鑑別の重要性和感心の高まりがうかがうことができた。一方それ以外の疾患との鑑別、とくに頻度が高いのに血管性認知症に関しては文献がほとんど増えない傾向にあり、こちらに関しては手引きで一定の見解を示すことの重要性も感じられた。

アルゴリズム案に関しては、端的な表示であると誤解を招きやすいため、来年度以降もブラッシュアップする必要があると思われる。

E. 結論

iNPH と鑑別が重要な疾患である AD とレビー小体病に関して優先的に文献調査と診療のためのアルゴリズム案を作成した。

各疾患の診断時の診断根拠をよく把握したうえでレビューを行うことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. PMID: 36114711
- 2) 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. PMID: 35486971

- 3) 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.* 2023;162:110792. PMID: 36965287.

2. 学会発表

- 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, 北見市；2023 年 2 月
- 2) 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, 北見市；2023 年 2 月
- 3) 伊関千書, 熊木大輔, 諏佐真治, 川原光瑠, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 佐藤勝浩, 樋口藤男, 時任静士, 太田康之: 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
- 4) 伊関千書, 小林良太, 森岡大智, 木村正之, 太田康之. 精神科診療のレビュー小体型認知症症例における画

像上の iNPH 併存の後ろ向き調査学会
名, 第 24 回日本正常圧水頭症学会, 北
見市 ; 2023 年 2 月

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