

iNPHの鑑別診断／併存疾患診断の手引き

3000字、図表は400字相当

本文とQand Aが別立て(後で削除する)

<はじめに>

- 鑑別疾患についてはiNPH診療ガイドライン第3版に記載がある。¹⁾ これを踏まえ、手引きでは最新の文献検索(別記鑑別-1)を追加し、実臨床で鑑別診断を行う一助となることを願ってフローチャートも提案する。本稿では主要な疾患との鑑別のみを取り上げる。
- iNPHに対する他疾患の鑑別診断では、**除外診断を行うよりも、併存の可能性を常に残すべきである**と考える。なぜなら、症候および他の疾患疾患の存在を疑うまたは診断しても、現時点で臨床利用できる検査・画像ではiNPHの併存を除外できず、iNPHはシャントによる治療が可能で(可逆的な症候がある)、治療による患者の利益を検討できるからである。
- iNPHと鑑別疾患は、発症時期をずらして互いに併存することも想定される。また、例えば軽度認知障害(MCI)または軽度アルツハイマー型認知症にDESHの画像所見を呈する場合では、iNPHの鑑別には、現行の検査ではタップテストしか有用なものがない。タップテストの感度は高くないのが問題であるが、他疾患との鑑別目的には、また経過中に運動症状が悪化した際に再度施行を検討してよい重要な検査と位置づけた。

1、アルツハイマー型認知症 (Dementia of the Alzheimer's type, AD) とiNPHを鑑別するには？

ADは、認知症人口の約半分以上を占める²⁾最も頻度の高い認知症疾患であり、また我が国で2024年から新規抗体薬の適応が追加されたため、iNPHとの鑑別においても、レカネマブ最適使用推進ガイドライン³⁾を把握し、特に検査に配慮が必要となった。

- タップテスト(詳細は本手引き別稿参照)と脳脊髄液(CSF)バイオマーカー

CSFバイオマーカーを測定する場合は、精度を上げる工夫が必須：ポリプロピレン容器に採取し(ポリエチレンやガラスはマーカーが吸着され低値になる可能性があるため※)、遠心後に迅速凍結し、測定系(外注会社)へ送る。

①基準を満たす施設*で算定できる検査

ADを疑い、抗体薬の投与を考慮している患者の場合、タップテストを行う際、脳脊髄液中のβ-アミロイド1-42/1-40比(SRL)⁴⁾の測定が可能である。0.067以上のカットオフ値の場合、AD病理が示されるがiNPHの併存は否定できない。

②施設基準は関係なく算定できる検査(ただし①と同時に算定は不可)

タップテストを行う際、脳脊髄液中のリン酸化タウ蛋白の測定ができます。測定系により異なるカットオフ値以上の場合、AD病理が示されるがiNPHの併存は否定できない。

- アミロイドPET⁶⁾

基準を満たす施設*で算定できる検査であるが、「(iNPHを含め)他の疾患との鑑別目的」では算定できず、検査①と両方の算定は不可。ADを疑い、レカネマブ投与を検討する症例では、各施設の事情と患者への侵襲を考慮しどちらかを選択する。アミロイド病理を確認するPETと、症候変化をみる診察が主体のタップテストとは全く意義が異なり、それぞれが陽性であっても、iNPHもしくはADの除外はできない。

- フローチャートの概要

- シャント治療では歩行障害>認知障害が改善しやすいが、例えば徘徊などの行動障害が顕在化する可能性もあり、しかし一方、易怒性などの精神症状が改善することもある。タップテスト陽性時には、患者や介護者の利益/不利益を考慮し、シャント治療を検討する。
- AD診断後でも、易転倒性・歩行障害が後から徐々に顕在化することがある。その際はiNPHの顕在化を疑い、タップテスト施行を再検討してもよい。

1) メディカルビュー社
p.44-49, 93-95,
107-114
webview.isho.jpまたは
m2plus.comで電子書籍として
購入可能

別記 鑑別-1

2次元バーコードで
文献検索式と
文献一覧へ

2) 朝田ら「都市部における認知症有病率と認知症生活機能障害への対応」(H25.5報告より
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/21048>

3) 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

mhlw.go.jp/content/00180610.pdf

*厚生労働省の定める施設基準：認知症疾患医療センター又は同センターと連携している施設、もしくは、レカネマブを投与する患者について、初回投与時及び初回投与後に背景情報の把握並びに安全性及び有効性を評価するための調査を確実に実施できる施設

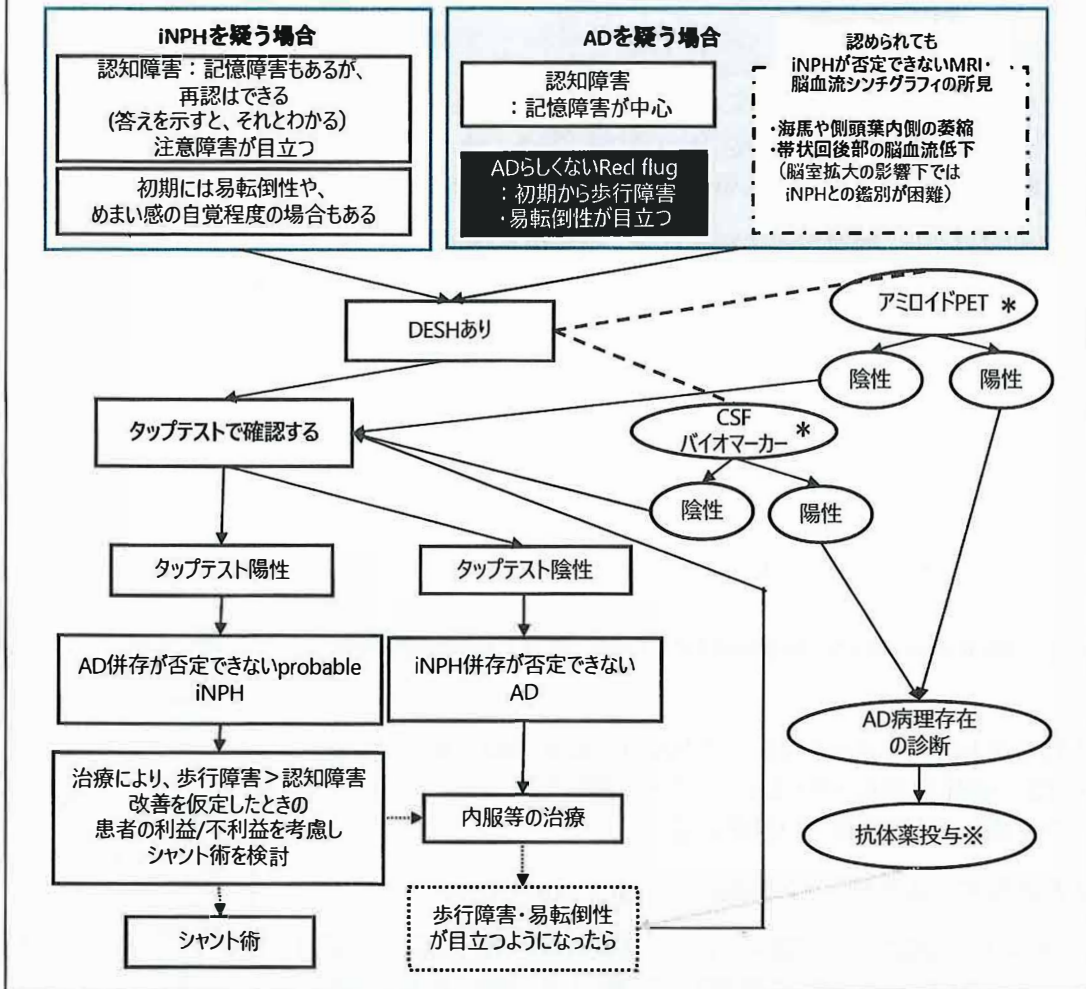
※CSF圧棒はポリエチレン/ガラス製がほとんどですので、圧棒に入っているCSFは提出検体に含めないほうが良い。

4) SRLホームページtest-guide.srl.info/hachioji/test/detail/045360629

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) アミロイドPETイメー징剤の適正使用ガイドライン(第3版)
jsnm.org/archives/655/

ADとiNPHの診断・治療フローチャート



* 内容は、本文も参照。
iNPHあるいはDESHがある場合、脳脊髄液循環障害により、腰椎穿刺でのCSFバイオマーカーが低値傾向を示す (Vanninen et al. PMID: 33800840) ため、定量値の解釈は慎重にすべきである。また脳萎縮により、PETでのアミロイド集積の読影判定も影響を受ける (Rullmann et al. PMID: 26541776) ことから変形の強いiNPH脳でも注意が必要である。

※併存を疑った場合に、ADの抗体薬治療とiNPHのシャント治療とどちらを先にすべきかのエビデンスは無いので、それぞれの治療の患者負担を鑑み相談検討すべきである。チャートの破線：結ばれる検査の必要性、順序は症例毎に検討が必要

2、レビー小体病(PD/PDD・DLB)とiNPHを鑑別するには？

フローチャート(次ページ)の概要

- iNPHではパトニア (gegenhalten, 抵抗症とも呼ばれる)、⁷⁾ LBDでは筋強剛、と筋トーヌスの異常があって類似しているので、注意深い診察が必要である。iNPHでは、上肢の運動症状は乏しく、振戦が見られにくいとされるが、症候では鑑別がつかない症例もある(併存と捉える)。⁸⁾
- 鑑別に核医学検査を追加するならば、MIBG心筋シンチグラフィがLBDに対する特異度が高く⁹⁾ 優先されると考える。DaTस्क्यानでは、他のパーキンソン症候群同様に、高度ではないがコントロールよりも線条体の集積低下が認められ、⁸⁾ また脳室拡大が定量値に及ばず影響も考慮が必要である。¹⁰⁾

3、脳血管性認知症 (Vascular dementia, VD) とiNPHを鑑別するには？

- VDのうち皮質下多発性脳梗塞型が、慢性的な発症様式からもiNPHとの鑑別にあがるが、変性性認知症に比べて特異的な検査所見に欠け、認知障害も歩行障害も最もiNPHに類似し鑑別が困難で臨床研究も乏しい。この鑑別でもタップテストを利用し治療を考慮していくのがよいと思われる。
- VDではiNPHに特徴的と言われる画像所見上の特徴(シルビウス裂開大や、脳梁角等)もある程度呈するとされ¹¹⁾ 併存かどうかの確定診断は困難だが、iNPHで白質病変はControlより顕著とされ、iNPHとしてシャント改善効果は見られるため、¹²⁾ 併存であっても治療対象としてよい。
- iNPHからみると脳梗塞の既往は14%と他の心血管障害リスクファクターと共に多い¹³⁾ という疫学的事実、およびT2* MRIでの微小出血がiNPHのうち43%に伴った¹⁴⁾ ということからも、iNPHとVDの鑑別を考える患者は、特に心血管イベントに注意すべきといえる。

PD/PDD・DLB
Parkinson's disease, パーキンソン病; Dementia with Parkinson's disease, 認知症を伴うパーキンソン病; Dementia with Lewy body, レビー小体型認知症

7) Larsson A et al.
PMID: 1792852

8) Sakurai et al.
PMID: 34468800

9) パーキンソン病診療ガイドライン2018 p.140-142

10) Ohba M et al.
PMID: 37312030

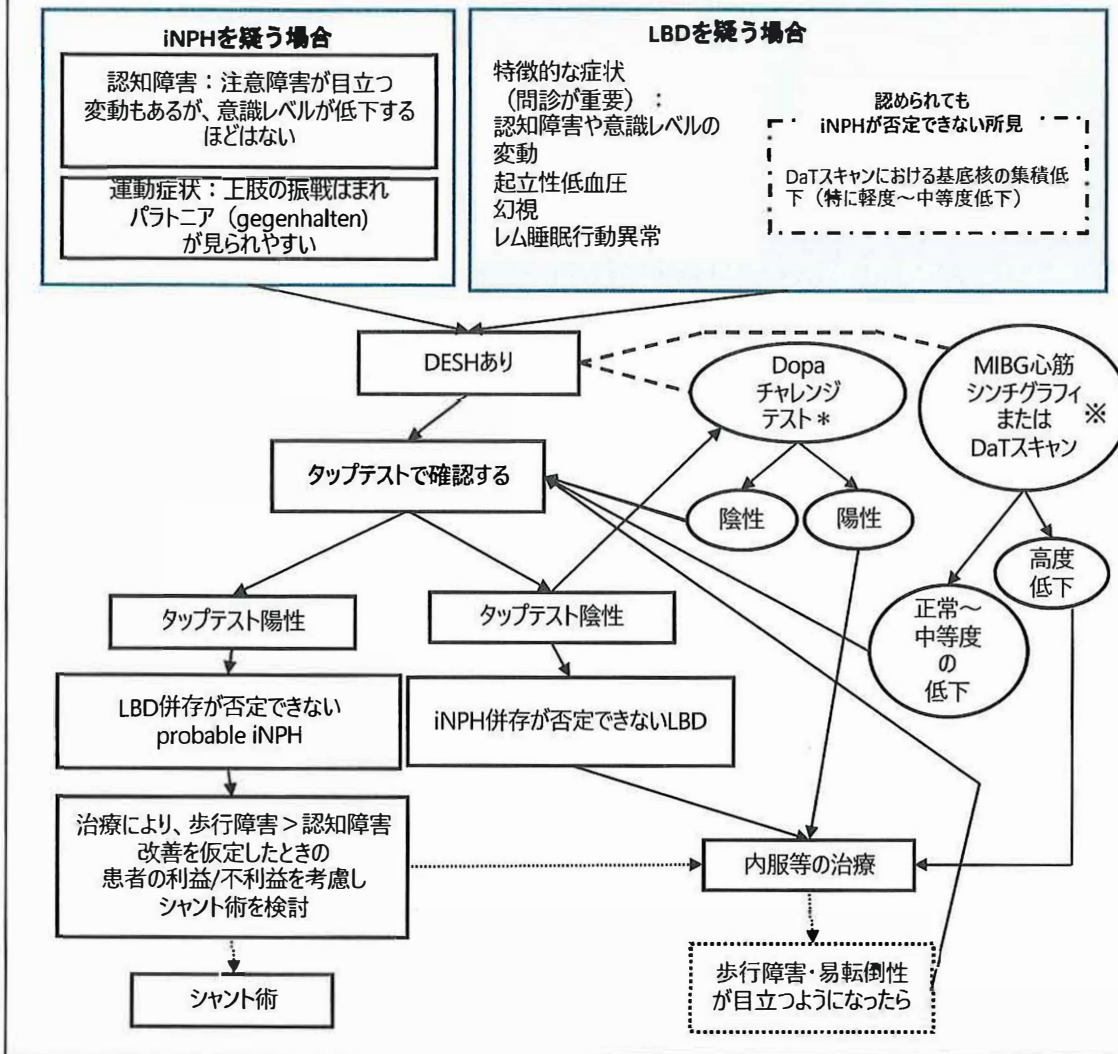
11) Fällmar D et al.
PMID: 34325703

12) Yang Lu et al.
PMID: 37032824

13) Andren K et al.
PMID: 29188384

14) Johansson E et al.
PMID: 26860218

LBD (PD/PDD/DLB) とiNPHの診断・治療フローチャート



*Dopaチャレンジテストとタップテストのどちらが優先されるかは不明である。チャレンジテストの施行法：最後のDopa内服から12時間空けて、1回内服量no 1.5-2倍を静注か内服（最大300mg）
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

※MIBG心筋シンチグラフィは、DaTスキャンよりもここでの鑑別能は高いため、優先と考えられる。

チャートの破線：結ばれる検査の必要性、順序は症例毎に検討が必要

4、他に忘れてはならないiNPHの鑑別疾患・病態は？

- 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）、変性性認知症のその他（前頭側頭型認知症）があり、診断と治療のフローはLBDに準ずる。これらは疾患内でも症候が多彩であり、iNPHとの鑑別の難易度は高い。
- 成人になってから発症する水頭症疾患として、(Open aqueduct) long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)と late-onset idiopathic aqueductal stenosis (LIAS) (中脳水道狭窄症)は画像上でiNPHに類似する所見もあり、知識が必要である。¹⁵⁾ 両者とも、鑑別には、第三脳室、中脳水道にフォーカスしてventriculographyを撮像・精査する必要があり、後者はタップテストは無効が増悪させる可能性もあり注意が必要である。治療は明確な中脳水道狭窄例には第三脳室底開窓術が施行される。
- 変性性脊椎症は、iNPH患者での大規模な有病率は不明である。iNPHと変性性脊椎症によるCSF循環障害の影響に関するエビデンスは長年不足したままである。臨床的にはiNPHで変性性脊椎症によって歩行障害が修飾されている場合があるので、間欠性跛行の要素に注意すべきである。
- 過活動性膀胱は、一般の人のみならず医療者も、原因疾患への配慮や診断が不足している病態である。内服治療も一定の効果があるが、¹⁶⁾ iNPHであるならばシャント術での改善が明らかな症例が見られる場合もある。¹⁷⁾ 過活動膀胱だけの症例はほぼなく、ほとんどが歩行障害、認知障害も伴っているので、医療者がiNPHを見逃さないための、重要な症候である。

15) Palendri G et al. PMID: 35477816

16) Chung JH et al. PMID: 22674356

17) Luciano M et al. PMID: 36700738