

# iNPH Now

idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

【レポート】 2013年5月17日 ホテル メトロポリタン仙台にて

## 第3回東北iNPHセミナー 特別講演

# iNPHと他の認知症疾患の合併例に対する鑑別診断と治療方針について

演者：橋本 衛 先生（熊本大学医学部附属病院 神経精神科）



### 記憶障害初発のiNPH例はAD・DLB合併の可能性が高い

タップテスト陽性を示したprobable iNPH例にシャント術を施行すると歩行障害や尿失禁は改善するものの、認知機能障害については改善しないか一時的な改善がみられるのみで、その後悪化の経過をたどるといった症例は、臨床で少なからず経験されます。こうした例は、iNPHの認知機能障害が比較的改善しにくい臨床症状であることを反映している可能性があります。一方で、背景にアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)など他の認知症疾患との合併がある可能性も、しばしば疑われます。

iNPHと他の認知症疾患の合併例における臨床的特徴を把握するため、当院のprobable iNPH例を対象に検討を行いました。まず認知症疾患合併と初発症状の関係をみると、記憶障害が初発の22例中iNPH単独例は36%にとどまり、他の認知症疾患合併はそれぞれADが32%、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)が18%、血管性認知症(vascular dementia: VaD)が14%認められました。歩行障害初発の6例ではiNPH単独3例、VaD合併2例、AD合併1例でした。したがって記憶障害初発例では神経変性性の認知症疾患合併が強く疑われる一方、歩行障害初発例ではiNPH単独例の可能性が高いと考えられます。

### AD合併の鑑別に脳機能画像やCSFバイオマーカーが有用

ADとiNPHの合併例はどのように鑑別診断できるでしょうか。臨床症状については、ADの典型的症状として記憶障害が挙げられますが、同様の症状がiNPHによって出現する可能性を否定できず、鑑別には不適当と言えます。脳形態画像では、海馬および海馬傍回の萎縮がADの所見とされて

いますが、iNPHの海馬病変についての知見は多くありません。そこでdefinite iNPH、AD、対照(健康高齢者)各25例の海馬体積をMRI冠状断像上で計測し群間比較したところ、iNPH群、AD群で同程度に体積減少しており差がみられませんでした。iNPHにおける海馬萎縮はADと比べ軽度であるとの報告もあるものの、海馬体積だけではAD合併の有効な鑑別手段にならないと考えられます。

脳機能画像上のAD所見としては、後部帯状回と頭頂葉の血流低下が挙げられます。後部帯状回血流はiNPHに伴う脳室拡大に影響される可能性があるため、鑑別には不適当と考えられます。一方、頭頂葉血流はiNPHにおいて見かけ上増加を示すため、鑑別に有用である可能性があります。

またADの病理変化をより直接的に示す所見として、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中のバイオマーカーや、脳アミロイドアンギオパチー(脳血管へのアミロイド沈着)を示唆するMRI画像所見があります。CSF中のアミロイドβ42の低下およびリン酸化タウの上昇、SWI画像上の大脳皮質・皮質下における多発性微小出血(図)は、AD合併の鑑別においてより確実で有用な手段である可能性があります。実際、CSF中リン酸化タウ濃度はiNPHとADを高い感度および特異度で鑑別可能であることが報告されています。

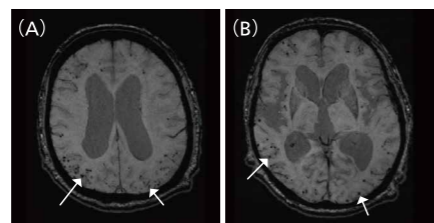


図. AD病理変化の脳アミロイドアンギオパチーを示唆する大脳皮質・皮質下の微小出血(SWI画像)

DLBあるいはVaDの合併の鑑別診断は、歩行障害や尿失禁がiNPHと共通の臨床症状として出現するため、AD合併の鑑別以

上に困難と言えます。DLB合併例では、脳血流SPECT画像所見において認められる後頭葉の血流低下や、MIBG(metaiodobenzylguanidine)心筋シンチグラフィーにより観察されるMIBGの心筋取り込み低下が鑑別に有用と考えられます。一方、VaD合併例ではMRI画像所見上で容易に脳血管障害を同定できますが、その合併が臨床症状にどの程度寄与しているかについては判断が難しく、シャント術後に残存する症状を脳血管障害によるものと評価するしかないと考えられます。

### 他の認知症疾患の合併があってもシャント術は有用

他の認知症疾患の合併例に対するシャント術治療にはどのようなメリットがあるでしょうか。まずiNPHが原因で生じている機能低下については、部分的ではあっても改善が期待できます。歩行障害や尿失禁などのADL障害が家族の介護負担をもたらしている場合には、手術が負担軽減につながる可能性があります。手術回避の理由とされがちな易怒性や不安などの精神症状も、術後に改善する可能性があり、重度でなければ積極的な手術選択が望ましいと考えます。一方で、iNPHとの合併はADの症状悪化・顕在化をもたらす可能性が考えられ、シャント術が対処療法としてADの進行遅延・症状顕在化予防につながる可能性もあると思われます。

# iNPH Now

## 次号のご案内 Vol.12

【レポート】

▶Hydrocephalus 2013 Athens (6月29日~7月2日・アテネ)

# 最新知見 Comorbidityの 病態と 第8回関西iNPHセミナー'13

【レポート】



## 2013年5月24日 メルパルク京都にて iNPHの臨床における諸課題をレビュー

世話人 中川 正法 先生(京都府立医科大学神経内科学 教授)  
石川 正恒 先生(洛和会普羽病院正常圧水頭症センター 所長)

5月24日、メルパルク京都にて第8回関西iNPHセミナーが開催された。本会は、近年の認知症患者数の急増を背景に、iNPH診療の最新情報を関西地域の高齢者医療の現場に普及させる目的で、例年開かれている。世話人の石川正恒先生は来場者に、iNPH診療の発展を期待する社会の要請に応え続けることが求められている、とメッセージを投げかけられた。講演では、iNPHとアルツハイマー病の合併例の臨床像解明に取り

組む国立長寿医療研究センターの文堂昌彦先生が研究成果を発表された。また京都府立医科大学の栗山先生が病態生理の最新知見を解説されたほか、東京共済病院の渡邊玲先生が年間約70例のLPシャント術を実施する同施設の手術手技を紹介された。

このほか5月17日の第3回東北iNPHセミナーより、熊本大学の橋本衛先生がiNPHと他の認知症疾患の合併例への対応について講演された内容を紹介します。

## 【特別講演】

## iNPH疑い患者におけるβアミロイド蓄積

演者：文堂 昌彦 先生（国立長寿医療研究センター 脳神経外科）



## iNPH+AD合併例の臨床像解明に向けたClinical Question

iNPHにおけるアルツハイマー病(Alzheimer's disease：AD)との合併は臨床的に重要な問題として、iNPH診療ガイドラインでも言及されています。しかし実際の合併頻度や臨床経過への影響についてはあまり明らかになっていません。

私たちは、iNPH診療における次のようなClinical Question(CQ)の解明に取り組んできました。CQ.1：iNPHにおけるAD合併頻度、CQ.2：AD合併がiNPHの臨床症状に及ぼす影響、CQ.3：iNPH単独例でアミロイドPET陽性(脳のアミロイドβ蛋白(Aβ)沈着)を示す可能性、CQ.4：AD合併がシャント術の効果に及ぼす影響とその術前予測の可能性。iNPH疑い例を対象に①<sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound-B(<sup>11</sup>C-PiB)を用いたPETによるAβ沈着の評価②脳脊髄液(cerebrospinal fluid：CSF)中のADバイオマーカー(Aβ42、総タウ蛋白(T-tau)、リン酸化タウ蛋白(P-tau))の測定③iNPHの臨床症状の評価④脳血流シンチグラフィによる脳代謝の変化の評価——を行い、iNPH+AD合併例の臨床像の実態を検討してきました。

## 【教育講演】

## iNPHにおける病態生理レビュー

演者：栗山 長門 先生（京都府立医科大学 地域保健医療疫学 准教授）



## 脳脊髄液動態の理解に基づく水頭症発症機序の解明

水頭症の発症機序は従来、骨および硬膜に囲まれた半閉鎖腔である頭蓋内環境において髄液吸収抵抗の上昇が生じることにより、過剰な脳脊髄液(cerebrospinal fluid：CSF)の貯留が起こるとする「bulk flow theory」により説明されてきました。この説は、脈絡叢で産生されたCSFが頭頂部に向かっ

## iNPHで高率にみられるAβ沈着はADの病態とは別

PiB-PETでは、年齢80歳前後のprobable iNPH42例のうちPiB陽性を示したAβ沈着例が48%(20例)に上りました。ただし2010年に報告されたAIBL study<sup>1)</sup>により、認知機能障害を伴わない健常高齢者におけるAβ沈着例の頻度が加齢とともに上昇し、80歳で40%強に達することが示されていることから、Aβ沈着例の頻度はiNPHと健常高齢者で同等である可能性が考えられます。

CSFバイオマーカー測定では、Aβ42がADと同様に脳へのAβ沈着に伴って濃度減少を示したのに対し、P-tauはAβ沈着に伴う濃度上昇を示しませんでした。病理学的検討の報告から、iNPHでは、ADで著明に認められるタウ蛋白病変である神経原線維変化(neurofibrillary tangle：NFT)の形成が軽度にとどまることが示されています<sup>2)</sup>。したがってiNPHにみられるAβ沈着は、タウ蛋白のリン酸化およびNFT形成を伴わない点でADのAβ沈着とは異なる病態と考えられます(→CQ.3)。一方、Aβ沈着に伴ってiNPHの認知機能障害と歩行障害が重症化する傾向が認められ、Aβ沈着はiNPHの臨床症状悪化の要因と推測されます(→CQ.2)。またADの要件をPiB陽性、CSF中のAβ42

濃度減少およびP-tau濃度上昇とすると、probable iNPH42例におけるAD合併頻度は4.7%(2例)となり、一般人口の高齢者におけるAD有病率と同程度でした(→CQ.1)。

## CSFバイオマーカーによるAD合併例のシャント術効果予測

AD合併例の鑑別手段を検討するため、PiB-PETと脳血流シンチグラフィのそれぞれにおけるADに特徴的な所見が共存する傾向があるかを解析しました。両所見に一定の関連性がみられたものの、脳血流シンチグラフィによりAD合併を鑑別するのは困難と思われました。

AD合併がシャント術の効果に及ぼす影響については否定的な報告<sup>3)</sup>がある一方で、CSFバイオマーカーの測定値から効果への影響を術前予測できるという複数の報告<sup>4,5)</sup>があります。Aβ沈着やAD合併をアミロイドPETやCSFバイオマーカーにより術前評価・鑑別することで、iNPHの臨床症状に対するシャント術の効果を予測できると考えられます(→CQ.4)。

## ■参考文献

- 1) Rowe CC, et al. Neurobiol Aging 31:1275-83, 2010
- 2) Hamilton R, et al. Ann Neurol 68:535-40, 2010
- 3) Bech-Azeddine R, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78:157-61, 2007
- 4) Tarnaris A, et al. J Neurosurg 115:145-50, 2011
- 5) Patel S, et al. Fluids Barriers CNS 9:7, 2012

て流れ、クモ膜顆粒で吸収されるというCSF循環動態像に基づいており、動脈拍動や呼吸により惹起されるCSF拍動圧の上昇が髄液吸収抵抗を増加させると考えます。これに対し2004年にGreitzらが、CSFは頭蓋内動脈の拍動により拡散移動し、吸収の場は主に中枢神経系内の毛細血管であるとする新しいCSF動態の理解に基づき、水頭症による脳室拡大を説明する「hydrodynamic theory」を提唱しました<sup>1)</sup>。細動脈硬化に伴っ

て血管弾性によるダンピング作用が失われる結果、小動脈の圧拍動が亢進して脳組織、脳室壁に直接伝播することにより、脳室が拡大するという考えです。一方、iNPHの典型的な画像所見であるDESH(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)に見られるクモ膜下腔の不均一な分布については、この2つの説では説明がつきません。現在、静脈系やリンパ系がCSF吸収に果た

す役割という観点などから、iNPHにおけるCSF吸収障害の病理学的機序の解明がさらに進められています。

## CSF循環・脳内静脈還流の異常とiNPH病態との関係

私たちは、iNPHの発症にCSF循環障害およびその背景にあると考えられる静脈還流障害がどう関与しているかを検討しました。その際、bulk flow theory、hydrodynamic theoryがともに指摘する、呼吸性変動が生理的環境要因として発症を促進する可能性についても検討しました。

まず、内頸静脈弁の機能不全による逆流発生がiNPH発症に影響する可能性を検証するため、コントラスト・エコー法によって弁の逆流を評価しました<sup>2)</sup>。その結果、iNPH群では対照群より有意に高頻度に逆

流がみられ、かつ深呼吸や咳払いによる生理的負荷下でより高頻度に出現しました。頸静脈逆流は一過性全健忘の原因となる可能性が指摘されており、本検討によりこれがiNPH発症のリスク因子である可能性が示されました。加えて、咳嗽など呼吸に関連した生理的負荷が静脈還流に悪影響を及ぼす可能性も示唆されました。

この結果を受け、iNPHにおいて脳内の静脈還流異常がみられるかを検討するため、心拍周期に同期したMR venography撮像により上矢状静脈洞における静脈還流の流速を計測し、その心拍変動を評価しました<sup>3)</sup>。その結果、iNPH群では対照群と比較して流速が低下しており、加えてiNPH群の場合、Valsalva手技による息こらえ状態下では正常呼吸時と比較し、さらに流速の低下がみられました。したがってiNPHでは脳内の静脈還流異常を伴っており、これ

に呼吸に関連した何らかの生理的条件の変化も関与している可能性が考えられます。iNPHにおけるCSF循環障害や静脈還流障害は、脳のコンプライアンスを低下させることで脳内の熱バランスの乱れをもたらしている可能性があります。そこでMRI拡散強調画像を用いて側脳室内のCSFの平均温度を算出しました。その結果、iNPH群では対照群より有意に温度上昇しており、またシャント術前後の比較では術後に有意な温度低下がみられました。本検討の手法は非侵襲的に側脳室内の温度計測が可能であることから、iNPHに対して鑑別の補助診断やシャント術後経過の評価など、病態把握のために有用な検査となる可能性が考えられます。

## ■参考文献

- 1) Greitz D. Neurosurg Rev 27:299-300, 2004
- 2) Kuriyama N, et al. Ann Neurol 64:217-21, 2008
- 3) Kuriyama N, et al. J Neuroimaging 21:365-9, 2011

## 【教育講演 Q&amp;A】

## LPシャントの基本手技

## これまで学んできたことと、今後の課題について〈質疑応答より〉

演者：渡邊 玲 先生（東京共済病院脳神経センター 脳神経外科）



## Q 術後のシャント機能不全を防ぐための工夫・注意点は？

A まず脊髄側チューブ挿入では、腰部クモ膜下腔内に確実にチューブを挿入することが重要です。試験穿刺で穿刺の深さと方向を確認した後、本穿刺を行った際に、脳脊髄液(cerebrospinal fluid：CSF)がスムーズに十分な量・速度で流出することを確認します。流出が不十分な場合はクモ膜下腔への到達・開通が不十分と推測され、チューブもスムーズに挿入できないと思いますし、もし挿入できても術後にシャント機能不全を来す可能性が高いと思います。また正中穿刺でアプローチした場合、試験穿刺時には問題なくても本穿刺時に困難を来すことがあり、こうした時に正中穿刺に固執すると、術後にチューブが棘突起間で圧迫され、シャント機能不全や断裂につながる恐れがあります。したがって正中穿刺で上記のような問題を生じた場合には、傍正中穿刺(paramedian approach)への切替えを

検討した方がよいと思います。

また脊髄側チューブを挿入後、バルブ挿入スペースのために穿刺針脇に1~1.5cm程度まで切開を加える際には、皮膚に線維性結合組織を残さないよう確実に切開します。これは脊髄側チューブ留置時、チューブの自由度を確保して滑らかな屈曲を可能にするためです。筋膜切開が不十分であるとチューブがキンクする可能性があります。

腹腔側チューブを背部から皮下に通していく前には、生理食塩水の充填によりチューブからのエア抜きを確実に行っておきます。また腹部切開の際は、必ず腹膜切開後に腹腔内の視野が大きく広がったことを確認して、確実に腹腔内に到達した上で腹腔側チューブを挿入することが重要です。

## Q 腹部手術既往があり、腹腔内の癒着の可能性のある症例への対処は？

A LPシャント術を始めて最初の50例程度は外科の先生の指導下で開腹し、腹部の解剖に慣れる経験が必

要と思います。習熟に伴い、癒着がある場合や腹腔内脂肪が多い場合でも、迷わずに腹腔内に到達できるようになります。なお当院では腹部切開の際、CEAリング開創器を用いることにより術野を持ち上げ、視野確保をしやすいとしています。

## Q 腰椎穿刺時にtraumatic tapを認めた場合の対処は？

A 流出するCSFへの血液混入が多い状態でチューブ挿入すれば、やはりシャント閉塞の原因になると思います。当院では、穿刺針から少量の生理食塩水を数回注入して、血液を洗い流すようにし、CSFが透明になるのを待つようにしています。

## Q LPシャント術後に他疾患で開腹手術が必要になった場合の対処は？

A 腹腔側チューブのみを抜去し、開腹手術後に回復を待ってチューブを入れ直す再建手術を行っています。