

---

---

# 特発性正常圧水頭症： 新たな展開

Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Revisited.

東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学

森 悦朗\*

---

---

はじめに

正常圧水頭症は、認知症、歩行障害、失禁を呈する症候群で、脳室拡大はあるが髄液圧は正常範囲内で、髄液シャント術によって症状改善が得られる病態として、HakimとAdamsが1965年に報告して以来、治療可能な認知症として注目された<sup>1)</sup>。正常圧水頭症は、クモ膜下出血や髄膜炎に続発する二次性正常圧水頭症と、原因の明らかでない特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) とに大別される。明らかなイベントに続発する二次性正常圧水頭症の診断はそれほど困難ではないが、iNPHの診断は必ずしも容易ではない<sup>2)</sup>。過去において治療可能な認知症としてのiNPHが過度に強調され、無批判なシャント適応の拡大を生んだ。そのため多くの手術無効例や手術合併症が経験され、逆に無視されるようになっていった<sup>2)</sup>。このことは研究にも遅れをもたらし、最初の報告以来既に40年が経過したが、未だに「特発性」の接頭語はついたままである。2004年に特発性正常圧水頭症診療ガイドライン (以下診療ガイドライン) が出版され<sup>3)</sup>、また国際的にも同様に2005年に診療ガイドラインが出版され<sup>4)</sup>、状況は徐々に変わってきた。わが国では、多施設前向きコホート研究であるstudy of idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI)が行われ、診断と治療に関する重要な知見が得られている。また厚生労働科研究費による研究班が構築され、疫

学から分子レベルの研究が広く展開されつつある。ここでは最近のiNPHに関する知見を展望し、その診断と治療についてまとめる。

病態と症候

iNPHの歩行障害は、一般に失行性・失調性歩行と表現され、3徴の中で最も特徴的である<sup>5)</sup>。歩行は遅く、歩幅の減少、足の挙上低下、歩隔の拡大が特徴的である。歩行を開始することは特に困難で、また起立時や方向転換時は特に不安定である。パルトニアはあっても筋強剛はない。把握反射がしばしばみられる。

認知機能障害の中では前頭葉機能障害がやや特徴的である。注意障害、思考速度の低下、概念転換障害が目立つ。記憶障害もみられるが、再認は比較的保たれがちである。多くの例で自発性低下、易疲労性、焦燥、情動不安定を含む何らかの精神症状がみられる。

排尿障害の性質に関しての研究は少ないが、頻尿および尿失禁がみられ、膀胱容量の減少、排尿筋の過活動が認められたという報告がある。

正常圧水頭症における3主徴は前頭葉機能の異常の関与が大きいことを示している。圧の上昇は脳室を拡張させ、その周囲の神経線維を延ばし、周囲の脳実質を圧迫する。また脳実質への圧迫は血管内腔を狭め、その結果虚血が生じる。これらのことが症候をもたらす機序として考えられている<sup>6)</sup>が、なぜ前頭葉機能を冒しやすいのかなど、

---

\* Etsuro Mori, MD, PhD: Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine.

症候の発現機序に関して十分に説得力のある説は未だない。

## 画像

画像上脳室拡大を認めることが水頭症診断においては必須である。我々は、高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大とシルビウス裂の拡大がiNPHに特異的なMRI所見を報告し<sup>6)</sup>、その所見は広く受け入れられるようになってきた。高位円蓋部はCTやMRI水平断よりMRI冠状断で評価しやすい。iNPHの脳室拡大は脳溝あるいはくも膜下腔が狭小化を伴った「不釣合な脳室拡大」である。iNPHではシルビウス裂より上のくも膜下腔（高位円蓋部の脳溝および半球間裂）は狭小化が顕著である（図1）<sup>7)</sup>。さらにiNPHではシルビウス裂とそれ以下の脳溝・脳槽は拡大している例がほとんどである。シルビウス裂や脳底槽は貯水池になっているのである。大脳萎縮では高位円蓋部の脳溝とくも膜下腔はシルビウス裂と同じく脳室と平衡して拡大していることが鑑別点である。シャント術によって脳脊髄液循環が是正されると、脳室とシルビウス裂は縮小し、高位円蓋部のくも膜下腔は広くなる。さらに一部のiNPH例には孤立性で卵形に拡大した脳溝の拡大がみられることがある。非交通性水頭症や二次性正常圧水頭症では一般にシルビウス裂や脳溝・脳槽全体は狭小化しているのでシルビウス裂や脳溝・脳槽の拡大の所見はiNPHに特異的といえるかもしれない。

SINPHONIではこのMRI所見の診断的妥当性が極めて高いことが確認された。冠状断T1強調MRIにおいて脳室拡大（Evans index >0.3）と高位円蓋部くも膜下腔狭小化（2断層での脳溝が消失していること）には80%以上の正診率があることが示されている。ほぼ全例でシルビウス裂は拡大し、約30%に局所的脳溝の拡大がみられた。脳室周囲白質変化は1/3で欠如していた。高位円蓋部くも膜下腔狭小化をより客観的に評価する手法の開発が待たれるが、voxel-based morphometry (VBM) などを用いた画像解析法は有用である可能性がある。またSINPHONIではCT cisternographyの所見は様々で、従来信じられていたventricular refluxには診断的価値が小さいことが示された。脳脊髄液循環の評価はiNPHの発現メカニズムの解明にも

つながるものであるので、今後はこれに代わる評価法の開発が望まれる。

## 髄液排除試験

iNPHが疑われた時に、シャント術に対する反応性を判断することも含めて、診断をより確実にすることが必要である。診療ガイドライン<sup>4)</sup>では最も簡便かつ有効な方法として腰椎穿刺で髄液排除して症候の変化をみる方法、すなわちCSF tap testを推奨している。具体的には、単回、1回髄液排除量30mlを行い、その前後で症候の改善の有無を評価する。同時に圧測定と髄液検査を行い、髄液圧（20 cm以下）、蛋白・細胞数は正常範囲内であることを確認する。髄液排除後数日以内に症候の改善がみられる。診療ガイドラインでは髄液排除の前後でUp & Go test（10%以上の速度の改善）、Mini-Mental State Examination（3点以上の改善）、INPH grading scale（いずれの項目で1段階以上の改善）をタップテストの判断基準として推奨している。しかしSINPHONIではこれらの基準では手術反応性の予測能は満足できる程度ではなかった。今後は予測能を上げるべく判断基準を最適化するも含めてタップテストの意義の再検討が必要であろう。

## 治療

iNPHに対するエビデンスのある有効な治療は脳室・腹腔短絡術である<sup>1,4)</sup>。iNPHにおいては術後に適正圧へと調節していくことが必要で、また過剰髄液ドレナージによる頭痛、硬膜下血腫に対して対処するため、圧可変式バルブの使用が推奨されている<sup>4)</sup>。SINPHONIでは、圧可変式バルブを用いて、1年後でも69%が良好な転帰（modified Rankin scaleが術前より1改善しているもの）を示して、またほとんどの頭痛や硬膜下血腫は圧調節で対処可能であった。

最近では腰部くも膜下腔・腹腔短絡術がより低侵襲な治療法として選択されることも多くなっているが、高齢者には変形性腰椎症、脊柱管狭窄症を合併することが多く、その適応は限られる。今後、腰部くも膜下腔・腹腔短絡術が脳室・腹腔短絡術に代わるものとしての安全性と有効性、および適応を明確にする必要がある。

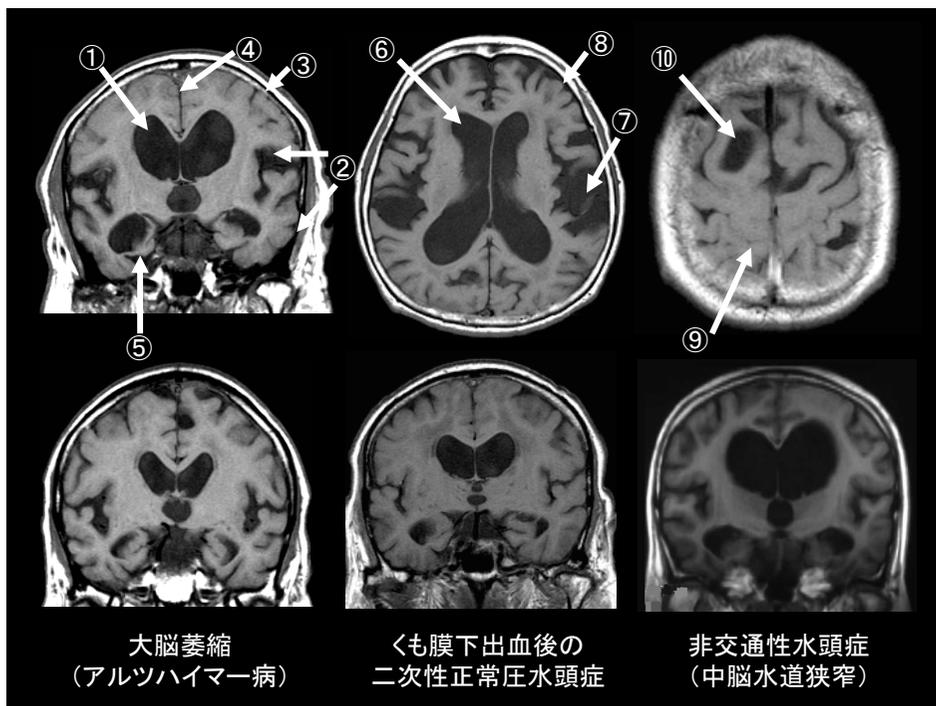


図1 特発性正常圧水頭症に特徴的なMRI所見(上段)および、大脳萎縮、二次性正常圧水頭症、非交通性水頭症との対比(下段)。

上段左：① 著明な脳室拡大，② シルビウス裂と脳底部のくも膜下腔の拡大，③ 高位円蓋部のくも膜下腔(脳溝)の狭小化，④ 半球間裂のくも膜下腔の狭小化，⑤ 海馬及び海馬傍回は圧排伸展されて萎縮しているかのように見える。中央：⑥ 著明な脳室拡大，⑦ シルビウス裂のくも膜下腔の拡大，⑧ 高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化はこの断面では確認できない。右：⑨ 高位円蓋部と半球間裂のくも膜下腔の狭小化，⑩ 局所的な脳溝の半卵円形の拡大。文献13より改変して引用。

下段：大脳萎縮(アルツハイマー病)，二次性正常圧水頭症(外傷性くも膜下出血後)，および成人の中脳水道狭窄症(非交通性水頭症)のMRI冠状断の差異。

いずれでも脳室拡大は存在する。脳萎縮ではくも膜下腔の拡大と脳室拡大が釣り合っているが、それ以外ではくも膜下腔の拡大に比し脳室拡大が顕著、すなわち不均衡な脳室拡大を示す。シルビウス裂はiNPHで著明に拡大し、脳萎縮でも拡大している。二次性正常圧水頭症および非交通性水頭症ではシルビウス裂は狭小化している。高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化はiNPHでは顕著だが、非交通性水頭症ではそれほど強くない。

#### おわりに

iNPHは治療可能な認知症として注目された病態であるにもかかわらず最近まで無視され、基礎的研究も臨床的研究も滞っていた。診療ガイドラインによって一定の診断基準が示され、それに基づいて行われた臨床試験が明確な所見を示した今、新たに戦略が立て直して診療および研究に取り組み、より有効な診断と治療法の開発と原因の解明が進むことに期待したい。

#### 文献

- 1) Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965; 2: 307-327.
- 2) Mori E, Kitagaki H. Clinical perspective in normal pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20:1187-1189.
- 3) 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. 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, 2003.
- 4) Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery* 2005;57(3 Suppl):S1-3.
  - 5) 森悦朗.特発性正常圧水頭症の歩行障害. *Brain and Nerve* 60:219-224,
  - 6) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1277-84.
  - 7) 森悦朗. iNPHの診断の要点. *脳神経外科ジャーナル* 16:387-391, 2007.
- この論文は、平成20年7月5日(土)第17回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。