

特発性正常圧水頭症

洛和会音羽病院 総合内科
池田宜央

分野：神経

テーマ：疾患の臨床徴候、診断検査、治療

83歳男性

主訴：動けない

現病歴：

特記すべき既往歴なし。

1年前に妻に先立たれたが、その後も独居で生活できていた。
入院当日、自宅の前で座り込んで動けなくなっているところを
隣人に発見され、救急搬送された。

入院後経過

来院時に発熱、膿尿、細菌尿があり、白血球増多、CRPの上昇を伴っていた事から尿路感染症として総合内科に入院。入院後一時ショックバイタルとなり意識レベルも低下したため敗血症性ショックとしてICUに入室し集学的治療を受けた。

その後ショック状態を離脱して一般病棟に戻った。リハビリを行っていたが活気のない状態が続き、自宅独居の生活に戻れることは到底困難な様子...

「本人は自宅に戻りたがっているのに、
また一人不本意な施設入所者を作ってしまったか...」

入院時の頭部CTの読影結果を見直すと...

「正常圧水頭症の可能性ががあります」！？

Clinical Questions

- 特発性正常圧水頭症とは？
- 特発性正常圧水頭症の診断は？
- 特発性正常圧水頭症の治療は？

特発性正常圧水頭症

「特発性正常圧水頭症（idiopathic normal pressure hydrocephalus ; iNPH）は、くも膜下出血、髄膜炎などの先行疾患がなく、歩行障害を主体として認知障害、排尿障害をきたす、脳脊髄液吸収障害に起因した病態である。高齢者に多くみられ、緩徐に進行する。適切なシャント術によって症状の改善を得る可能性がある症候群である。」

診断基準

1 .Possible iNPH

必須項目

- 1) 60歳台以降に発症する。
- 2) 歩行障害, 認知障害および排尿障害の1つ以上を認める。
- 3) 脳室が拡大 (Evans index※ >0.3) している。
- 4) 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない。
- 5) 脳室拡大をきたす可能性のある先行疾患 (くも膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など) がない。

※ Evans index

両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅。

2 .Probable iNPH

必須項目

- 1) Possible iNPH の必須項目を満たす。
- 2) 脳脊髄液圧が200mmH₂O 以下で、脳脊髄液の性状が正常。
- 3) 以下のいずれかを認める。
 - ①歩行障害があり、高位円蓋部および正中部の脳溝・くも膜下腔の狭小化が認められる。 ※後述するDESHの所見を指す。
 - ②タツプテスト（脳脊髄液排除試験）で症状の改善を認める。
 - ③ドレナージテスト（腰部持続脳脊髄液ドレナージ）で症状の改善を認める。

3 .Definite iNPH

シャント術施行後、客観的に症状の改善が示される。

- Evans' index

両側側脳室前角間最大幅/その部位における頭蓋内腔幅

0.3がカットオフ値とされ、脳室拡大を示唆する所見である。

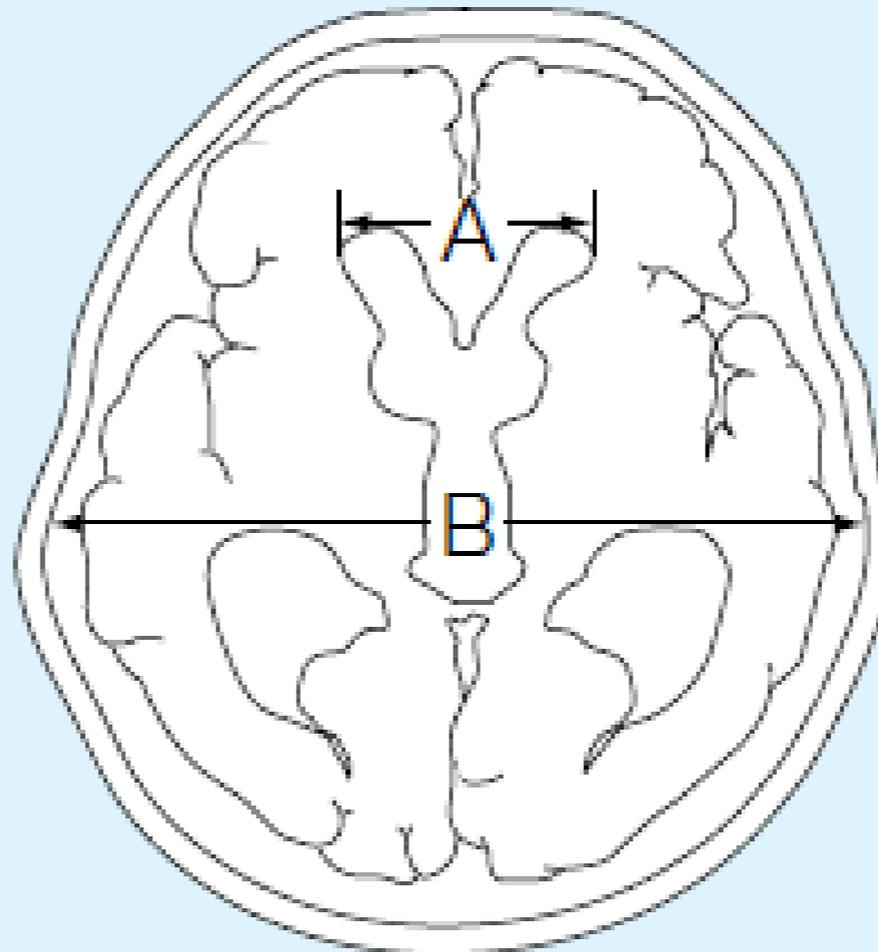
加齢とともに増加するが健常人では0.3を越えることは少ないため、

もし0.3を超えていれば有意な所見と言える。 Oncotarget. 2016;7:11860-3.

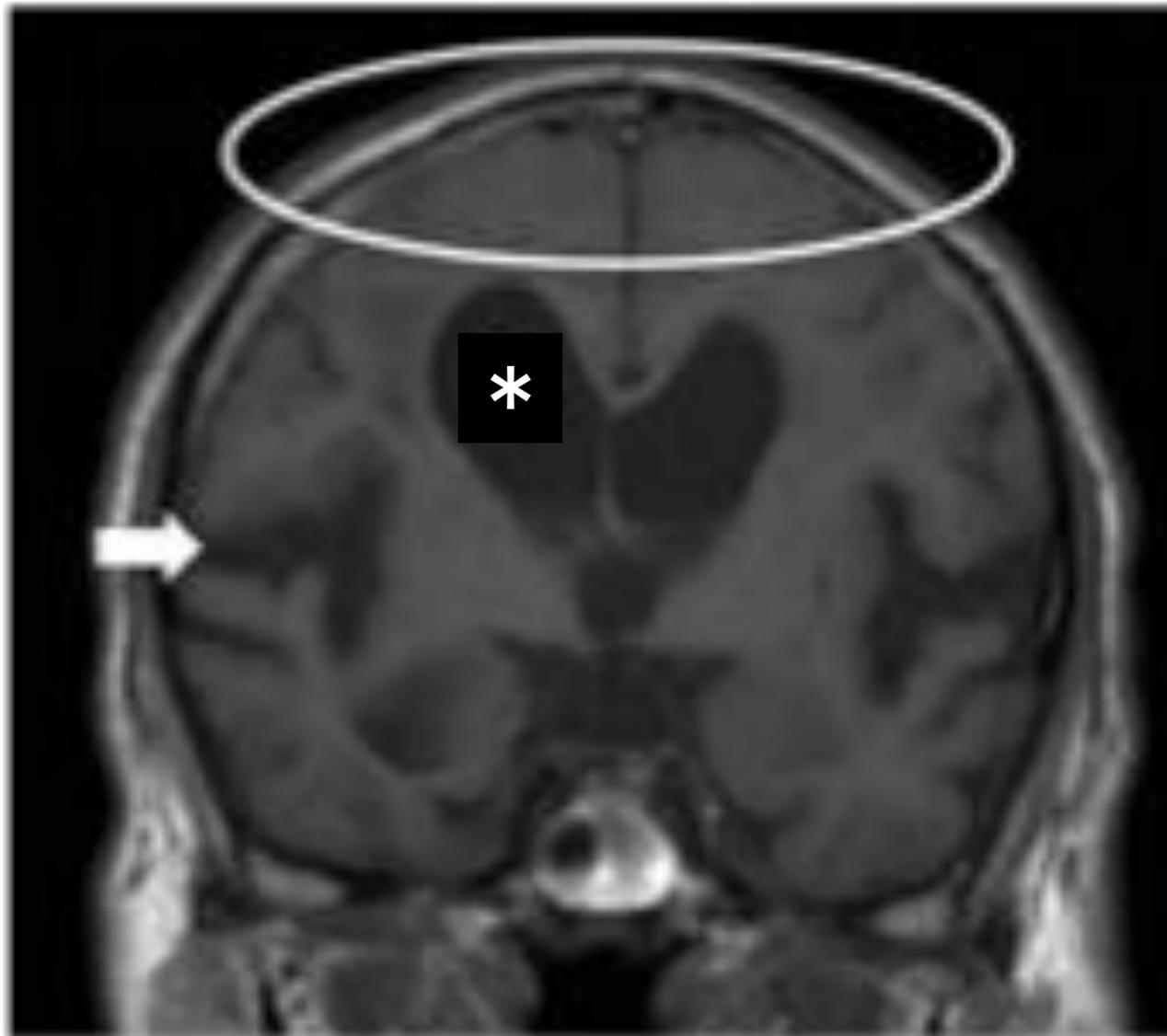
一方で、脳室容量と正しく相関をしないことも示されている。

Neurosurgery. 2011;68:939-44.

Evans index : A/B



- DESH;
Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus
「くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う」水頭症
脳脊髄液が不均一な分布を示し、高位円蓋部ではくも膜下腔が狭小化し、
脳室やシルビウス裂のくも膜下腔が拡大する所見。



- * : 脳室の拡大
- : 高位円蓋部でのくも膜下腔の狭小化
- ➔ : シルビウス裂の開大

- DESHを認めるiNPH疑いの患者では、シャント術に対する治療効果は1年間の観察期間で80%に得られており、iNPHの診断に有用であることが示された。
Cerebrospinal Fluid Res. 2010;7:18.

- 一方でこれまでよく使用されてきたタツプテストは、術後の臨床的改善に対して陰性的中率が18%と非常に低く、タツプテストが陰性でもiNPHが否定できる訳ではない。
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:562-8.

- 以上のことより日本のガイドラインではタツプテストを行わなくても典型的な画像所見があればprobable iNPHと診断できるようになった。また髄液検査を行わなくても、possible iNPHの基準を満たしMRIでDESHがある場合をpossible iNPH with MRI supportと表現している。

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版

- ただしDESHも術後の機能改善に対する陰性的中率は高くなく（25%）、DESHの所見がないからといって、iNPHが否定されるものでもないことは注意が必要である。
J Clin Neurosci. 2016;34:294-298.

疫学

- ノルウェーの人口22万人の都市で行われた調査
正常圧水頭症に関する啓蒙活動を、一般人口に向けてメディア（新聞、ラジオ、テレビ）を通じて大々的に行い、医療従事者に対してもレクチャーなどを行なった。
そうして1年間に集められたこの地域のiNPH疑いの症例を、一人の研究者が全て問診、診察などで評価した。

Probable iNPHの有病率

全年齢	21.9/10万人
50～59歳	3.3/10万人
60～69歳	49.3/10万人
70～79歳	181.7/10万人
80歳以上	93.3/10万人
65歳以上	117.9/10万人

- iNPHの有病率は21.9/10万人、罹患率は年間5.5/10万人と推定。
- 加齢とともに増加傾向であり65歳以上では有病率は117.9/10万人。

疫学

- 2012年に厚生労働省 iNPH 研究班が主体となって行なった日本の医療機関に対するアンケート調査からは、有病率は10.2/10万人と推定された。6700人がこの1年間にシャント手術を受けている。

Brain Behav. 2017;7:e00635.

- 山形県高畠町、寒河江市の61歳、70～72歳の全住民を対象とした調査では（うち69%が参加）脳室拡大は6.5%、DESHは1.5%に認められた。iNPHを疑う症状は0.5%に伴った。

J Neurol Sci. 2009;277:54-7

この調査の続きで、70歳の参加者271人を10年間フォローアップしたところiNPHの罹患率は1年間で1.2/1000人と推定された。

J Neurol Sci. 2014;339:108-12.

- 宮城県田尻町で行われた調査では、65歳以上の住民から無作為に240人を抽出しMRIを撮影した。症状と合わせてiNPH疑いの住民は**2.9%**であった。

Neurol Med Chir (Tokyo). 2008;48:197-99

疫学

- 有病率や罹患率は調査方法や、診断基準などの影響を受けるので正確な数値は不明である。
- 日本の調査では住民の約3%でiNPHが疑われる症状と画像所見が認められている。これはこれまで考えられてきた数字よりもかなり大きい。すなわちこれまで多くの患者が見逃されてきた可能性がある。
- 加齢とともに増加する疾患でもあり、高齢者人口の非常に多い日本では潜在的に多数のiNPH患者が存在していると考えられる。

iNPHの臨床症状

- 歩行障害、認知機能低下、排尿障害を三徴とする。
- 最も初期から見られるのが歩行障害であり、最も治療効果が期待できるのも歩行障害である。
- 同様の症状を呈する疾患は多数あり、問診や診察などでそれらを除外することが重要である。

鑑別疾患

- 歩行障害、認知症、排尿障害を合併する疾患は多数ありそれらが鑑別疾患に挙げられる。

神経変性疾患	脳血管疾患	その他
アルツハイマー病	血管性認知症	閉塞性水頭症
パーキンソン病	脳卒中	先天性水頭症
レビー小体型認知症	椎骨脳底動脈循環不全	ビタミンB12欠乏症
前頭側頭葉型認知症	感染症	脊柱管狭窄症
皮質基底核変性症	HIV	脊髄腫瘍
進行性核上性麻痺	梅毒	ウェルニッケ脳症
多系統萎縮症	泌尿器疾患	癌性髄膜炎
プリオン病	膀胱癌、前立腺癌	不安、抑うつ
	前立腺肥大	薬剤性パーキンソニズム
	薬剤性排尿障害	

三徴の頻度

- 海外からの報告では歩行障害が最も病初期から生じ94～100%、2番目には認知障害が78～98%、3番目に排尿障害が76～83%に認められ、これらの三徴が揃うのは60%程度であるとされる。

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版

- 日本からの報告では歩行障害は91%、認知障害は80%、排尿障害は60%に存在し、三徴が揃うのは51%であった。歩行障害のみは12%、認知障害、排尿障害のみはそれぞれ1%、3%であった。

Cerebrospinal Fluid Res. 2010;7:18.

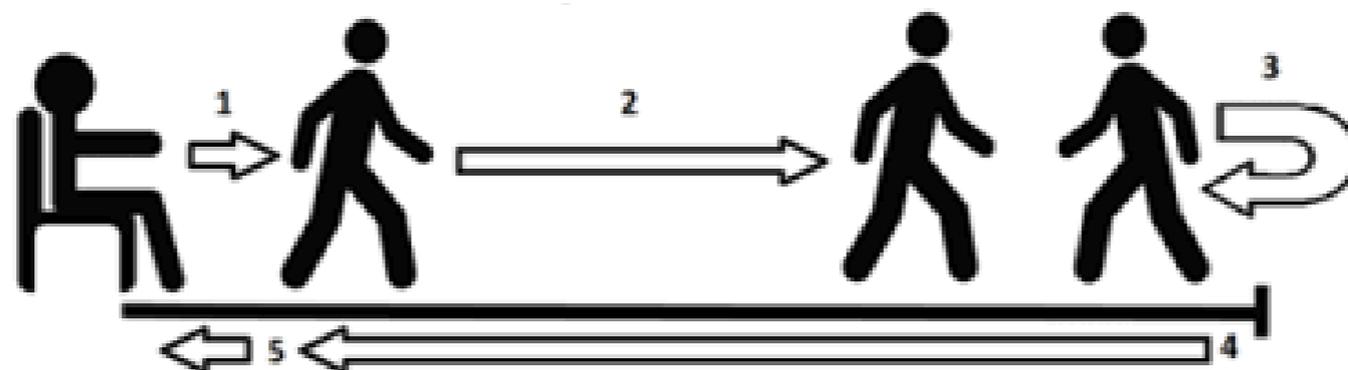
歩行障害

- 典型的には小刻み、すり足、開脚歩行とされる。
“small-step”、“magnetic”、“wide-based”
- 評価方法としては未だに決定的なものはないが、Timed Up & Go Test (TUG test) やGait Status Scale-Revisedなどが使用される。
- パーキンソン病と歩行の特徴が類似している点があり、その鑑別が困難な場合もある。

- 標準化された検査はないが、3m Timed Up & Go Test がよく用いられる。椅子に座った状態から3m歩いて戻ってくるまでにかかる時間を測定。

測定方法

背筋を伸ばした状態で椅子に深く座る。肘かけがある椅子では肘かけに手をおいた状態、肘かけがない椅子では手を膝の上においた状態からスタートする。無理のない早さで歩き、3m先の目印で折り返し、終了時間はスタート前の姿勢に戻った時点とする（日本運動学会ホームページより）。



- タップテスト前後の改善の程度が、シャント手術の効果予測に有用とされる。ある報告ではタップテストによる3m TUG Test の改善率よりも短縮した秒数の絶対値の方がシャント手術12ヶ月後の歩行機能改善に対する予測能が高かった。

Neurol Clin Pract. 2017;7:98-108.



- TUG test に用いるスマートフォンアプリ『Hacaroシリーズ iTUG』がデジタル・スタンダード社から開発されている。
このアプリではかかった時間だけでなく、3次元での加速度を測定しその95%信頼楕円体体積を歩行障害の指標として評価する事ができる。
かかった時間と加速度の評価を組み合わせた「iTUGスコア」は
タップテスト前後での評価項目として有用とされる。 Aging Dis. 2018 オンライン版
- ただしTUG test そのものはiNPHの歩行障害に特異的な検査ではなく、パーキンソニズムやその他の歩行障害との鑑別には使用できない。

- パーキンソン病の歩行障害との違い

	NPH	パーキンソン病
寡動	下肢で対称性	上肢に非対称性
安静時振戦	まれ	よくある
固縮	まれ	よくある
歩行速度	低下	低下
歩幅	減少	減少
足の開き	開脚歩行、外向き	開脚でない
排尿障害	よくある	よくある

Case Rep Neurol Med. 2018;2018:2513474

- iNPHで特徴的なのは、**開脚歩行、外股歩行で足が高く上がらないすり足歩行**とされる。また、パーキンソン病では外部からの合図（キュー）により歩行速度などが改善するが、iNPHでは改善しない。

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:289–297

- ただし、iNPHにパーキンソニズムが合併する症例も報告されており完全に鑑別することは困難。また、パーキンソニズムがシャント手術で改善する場合もあり、より評価を困難にさせる。

J Neurol. 2008;255:1392-9.

- 認知機能障害

認知症患者の2～6%がiNPHと推定される。

例えばオランダの認知症クリニックからの報告では、400人の連続する外来患者のうち、正常圧水頭症と診断されたのは19人（4.8%）であった。

Eur J Neurol. 1999;6:279-88.

初期では注意力の低下、精神運動速度の低下が目立ち、記憶障害は比較的軽度なことが特徴であり、前頭葉機能の障害と考えられている。そのためうつ病などと誤診されることがある。

Funct Neurol. 2015;30:217-28.

評価方法としてはMini Mental State Examination ; MMSEやFrontal assessment battery ; FABがよく使用される。

- 排尿障害

典型的には過活動膀胱、切迫性尿失禁を呈する。

歩行障害のためトイレに間に合わないことも関連している可能性がある。高齢者では前立腺肥大や神経因性膀胱などを合併している場合もあり、そのような症例ではシャント手術による改善はあまり期待できない。

認知機能障害

- アルツハイマー型認知症との比較では、特に前頭葉機能障害が強く、MMSEは同程度であっても、FABのスコアや言語の流暢性が悪いことが示されている。また歩行障害の程度とFABは相関が認められる。

iNPH	アルツハイマー病
精神運動速度低下	記憶障害
注意力低下	学習障害
無関心、無気力	見当識障害

Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20:71–76

- iNPHの患者では見当識は比較的保たれていても、『ぼんやり』して、会話や運動の速度、反応性が低下する。物事に無関心になり興味の減退が認められるなど、まるでうつのような症状が特徴的である。

認知機能障害

- ただし、現実的にはアルツハイマー病などと厳密に鑑別することは困難なことがある。
- シヤント手術時に同時に脳生検を施行した報告がいくつかあるが、多い報告では25/37例でアルツハイマー病を示唆する病理所見があった。複数の報告でアルツハイマー病の病理所見の程度が強い方がシヤント手術に対する反応が乏しいことが示されている。
Ann Neurol. 2010;68:535-40.
J Neurosurg. 2016;124:382-8.
- シヤント術後のフォローアップ期間に認知機能が悪化する場合も多くあり、iNPHとしての初発症状が認知機能障害の場合には、歩行障害が初発症状の症例と比較して有意に術後の認知症が増加していた。
Neurosurgery. 2013;72:1-8

治療と予後

- 手術以外に有効性が確認された治療法は今のところない。
- 脳室・腹腔短絡術（VP シャント術）、脳室・心房短絡術（VA シャント術）、腰部くも膜下腔・腹腔短絡術（LP シャント術）がある。
- 治療効果判定は統一された基準が用いられていないため試験間での評価が困難であるが、シャント術後の症候の改善は歩行障害で最も多く見られ、58～90%で改善が得られるとされる。
認知機能に関しては29～80%の改善が報告されている。

治療と予後

- 患者にとっては、歩行障害や認知機能障害の程度が改善しても、それがQOLの改善に反映されなければシャント手術の効果は感じにくい。患者のQOLをアウトカムとした報告では、1年後のQOLの改善は43%に留まっている。
Eur J Neurol. 2017;24:58-66.
- modified Rankin Scale ; mRS は比較的主観的な評価項目であるが、患者のADLを端的に表しており、QOLの評価として代用できるかも知れない。
- 日本で行われた SINPHONI trial では、シャント手術の効果判定としてPrimary outcomeを『術後1年でmRSが1以上低下すること』と設定した。結果としては69%で改善を得ることができたとしている。

Cerebrospinal Fluid Res. 2010;7:18.

modified Rankin Scale

- 0: 全く症状・障害なし
- 1: 何らかの症状はあるが障害はない
(通常の仕事や活動は全て行うことができる)
- 2: 軽度の障害
以前の活動の全てはできないが身の回りのことは援助なしでできる
- 3: 中等度の障害
何らかの介助を要するが援助なしで歩行できる
- 4: 比較的高度の障害
歩行や日常生活に介助が必要
- 5: 高度の障害
ベッド上での生活、失禁があり、全面的な介護が必要
- 6: 死亡

SINPHONI trial における術前と手術1年後のmRSの変化

	術前 mRS0	術前 mRS1	術前 mRS2	術前 mRS3	術前 mRS4	術前 mRS5
術後mRS0		3	6	3	1	
術後mRS1		4	17	6	3	1
術後mRS2			5	8	11	1
術後mRS3			3	3	10	
術後mRS4				2	9	
術後mRS5						2
術後mRS6				1	1	



脳21 2011;14:154-158より改変

- SINPHONI trial ではmRSの改善の程度は0（不変）が23%、1が38%、2が23%で見られた。悪化した例（死亡を含む）は7%と少ない。
- mRSは厳密にはQOLを評価するものではないが、術後1年でどの程度のADLが期待できるか、患者に説明する際に活用できるかも知れない。

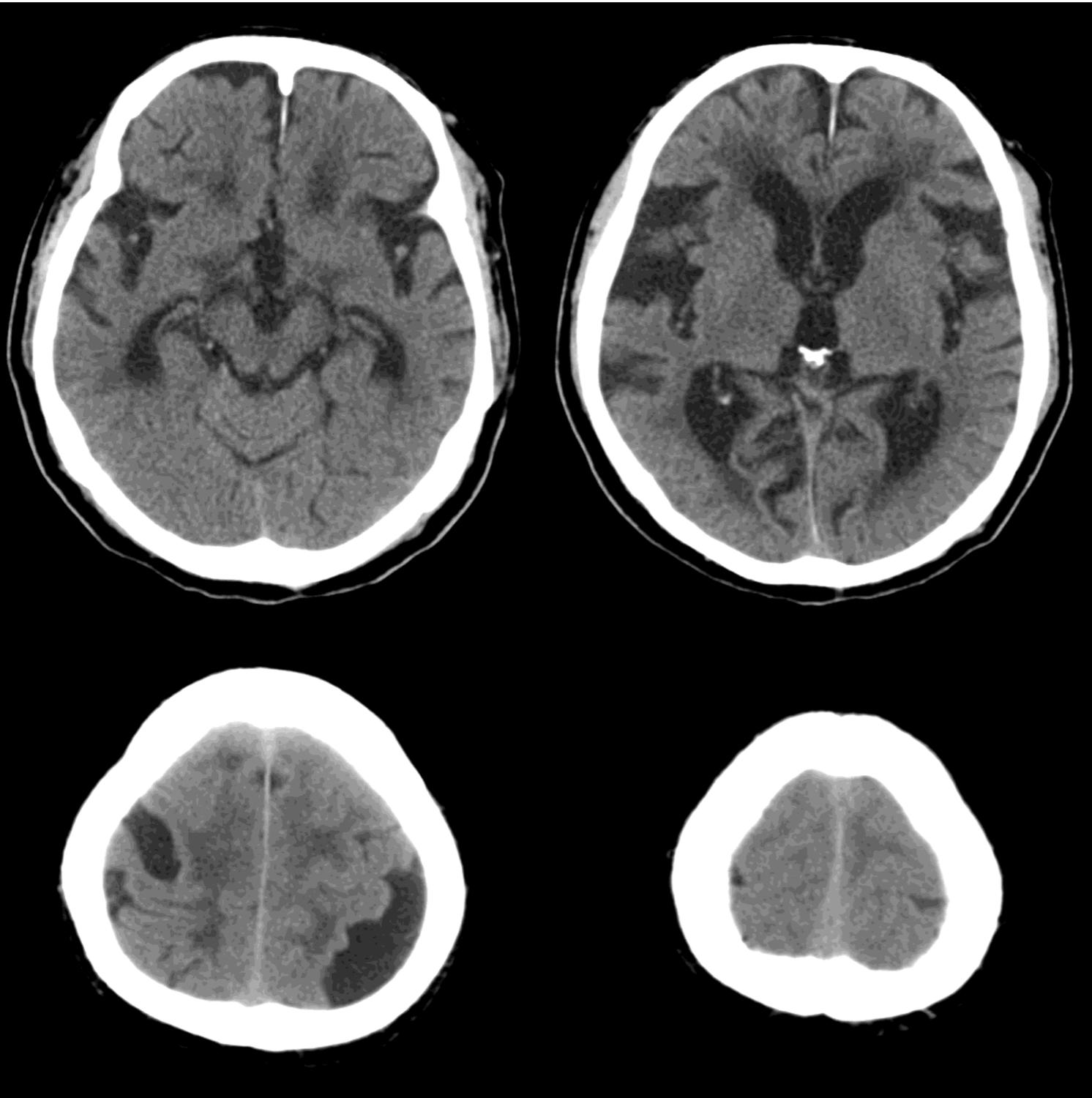
- SINPHONI-2も日本で行われた臨床試験である。
その事後解析では、術前のmRSが高いこと（≒ADLが悪いこと）が術後のmRSや症状の改善の得られない事のリスクとして同定された。すなわち、最大の治療効果を得るためには早期の介入が望ましい。

Lancet Neurol. 2015;14:585-94.

- シヤント術の合併症としては感染、シヤント機能不全、脳脊髄液過剰排出による頭痛や硬膜下水腫・血腫などとされる。
2001年に報告された本邦の全国調査では、シヤントに関連したなんらかの合併症は18.3%に認められた。
SINPHONI trial ではシヤント術に直接関連のあった重篤な有害事象は3%（硬膜下血腫、腸管穿孔、シヤント閉塞）に生じ、重篤でない有害事象として硬膜下水腫や起立性頭痛が20%に生じたと報告されている。

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版

今回の症例では



- 救急搬送時の頭部CT
脳室は軽度拡大を認める程度だが
(Evans' Index=0.31)
シルビウス裂が拡大し、
高位円蓋部、特に正中の脳溝が
ほとんど観察できないほど狭小化
している。

今回の症例では

- リハビリでの歩行を観察すると、軽度のすくみ足、すり足、開脚歩行で、iNPH に特徴的な歩容であった。また入院前より尿失禁を自覚していた。
- 認知機能は、見当識は比較的保たれており、会話は成立しているものの、著明な短期記憶障害を認め、MMSE 17 点（30 点満点）、FAB 6 点（18 点満点）と中等度以上の認知機能障害を認めた。
- 画像所見と歩行障害、認知機能障害、排尿障害が認められることから、正常圧水頭症疑いとして脳神経外科にコンサルトを行い、タッグテストが施行されることとなった。

タ ッ プ テ ス ト

- 第 4/5 腰椎椎間を穿刺し35mLの髄液を排出した。初圧は14 cmH₂Oで外観無色透明、細胞数は2/μLであった。
- タップテスト翌日にTUG test、MMSEなどを評価したところ、歩行障害、認知機能障害いずれも改善を認め、タップテスト陽性と判断した。

	タップテスト前	タップテスト翌日
3m TUG test	14.56秒	11.31秒
10m直線歩行	11.15秒	8.57秒
MMSE	17点	19点

今回の症例では

- Probable iNPHの必須項目をいずれも満たしていた。
脳神経外科医より本人、家族にiNPHの病状経過と治療方針について説明したところ、シャント手術の希望があり脳室-腹腔シャント術が施行された。
- 術後2週間のリハビリで、歩行障害、認知機能障害は著明に改善した。
トイレまで独りで歩いて排尿、排泄ができるようになり、尿失禁も消失して自宅退院となった。

	術前	手術2週間後
3m TUG test	14.56秒	10.16秒
10m直線歩行	11.15秒	7.63秒
MMSE	17点	24点
FAB	6点	8点

まとめ

- iNPHは早期診断、早期治療により、患者が大きな利益を得られる可能性のある疾患である。
一方では、他の疾患（うつ、アルツハイマー病、パーキンソン病など）と診断され見逃されてしまう場合や、診断の遅れにより十分な治療効果が得られない場合もあると推測される。
- 日本では高齢者人口の増加に伴い、潜在的には相当な数のiNPHの患者がいると予想される。
今回の症例のように、別の理由で入院した患者でも、疑わしい所見があるなら、iNPHを合併していることを常に考えなければならない。
- 一般内科医としては、疾患の知識を十分備え適切に診断すること、適切なタイミングで脳神経外科医に相談していくことが、患者のアウトカムを改善するために重要であると考えられる。