
iNPH と DLB の早期診断と治療

Early diagnosis and treatment of iNPH and DLB

大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座

森 悦朗*

はじめに

認知症は、さまざまな原因疾患により認知機能が低下した状態をいう。特発性正常圧水頭症 (iNPH) とレビー小体型認知症 (DLB) は、いずれも認知症の原因疾患であり、比較的有病率の高い疾患である。両疾患ともわが国発の研究が世界をリードしている。両者とも運動障害 (歩行障害) を伴うことが多く、アルツハイマー病 (AD) とは際立つ特有の症状を示す。それぞれ特定の有効な画像診断と有効な治療法があり、介護にも特別な配慮がある。iNPH に関しては、2011 年に改訂診療ガイドラインが出版され¹⁾、一方、DLB に関しては、2017 年、10 年ぶりに DLB の診断ガイドラインが改訂された²⁾。しかしながら、市民の間でも、医療界でも未だ両疾患に対する認識が十分にされているとはいえない。実際、AD と間違われ、適切に治療されていない例も多い。本稿ではこの 2 つの疾患について、最近の進歩、特に早期診断と介入に関して概説する。

特発性正常圧水頭症

iNPH は高齢者に生じ、最近の本邦の地域在住高齢者の疫学調査で 2.3% にその疑いがあることが示され、高齢者の歩行障害や認知機能障害をきたす大きな原因の一つで、治療可能な疾患として重要である。iNPH の診断は特徴的な臨床症候と画像の両者によってなされる³⁾。歩行障害、認知障害、尿失禁が 3 徴と呼ばれる。歩行障害が最も多く見られ、速度低下、小歩、開脚、低い足の上がり、歩行開始困難、転回時の動揺を特徴とし、失調性・失行性歩行と表現される。注意障害、思考緩慢、無関心が比較的目立つ認知症を生じるが、初期には歩行障害が先

行し認知障害を欠くもの、軽度認知障害にとどまることもある。無抑制膀胱が特徴的で、初期には頻尿、進行すると尿失禁を生じる。手・足の把握反射、四肢の Gegenhalten、姿勢反射障害もよく認められる神経学的所見である。

CT、MRI で全脳室拡大を認めることが必須であり、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) は 0.3 を超える。大多数の例では、シルビウス裂が拡大する一方で、高位円蓋部も膜下腔は狭小化し、disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) と呼ばれる形態を示し (図 1)、MRI 冠状断で評価しやすい。DESH は iNPH 診断のキーであり、特徴的な歩行障害があつて DESH の所見があれば iNPH が強く疑われる。逆に iNPH 以外の疾患で DESH を呈することはない。しかし DESH を認めたからといって iNPH であると即断してはならない。DESH を示していて、無症候性⁴⁾のことがあり、asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) と呼ばれる。AVIM の一部はいずれ症候性となることが知られていて、すなわち iNPH の前駆状態であることが知られている。このことは、たとえ 3 徴のいくつかがあつても、概念的には AVIM に他の疾患が重畳して症候をもたらしていることもあり得るし、iNPH と他の疾患の両方が相加的に、あるいは相乗的に症候をもたらしているということがあり得る⁴⁾。

脳脊髄液排除試験 (タップテスト) で、一時的に脳脊髄液を排除 (通常 30ml) して、その直後から数日以内に症状の改善が生じれば脳脊髄液短絡術に対する反応性を示唆する。タップテストの感度は高く

* Etsuro Mori, MD, PhD: Department of Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, United Graduate School of Child Development, Osaka University

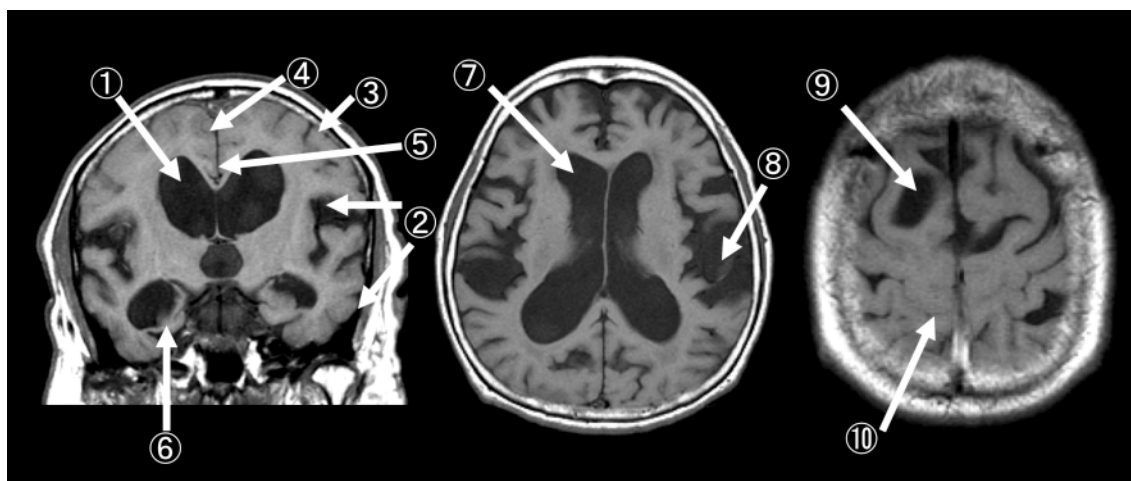


図1 特発性正常圧水頭症 (DESH) のMRIの特徴

左：①著明な脳室拡大、②シルビウス裂と大脳腹側のくも膜下腔の拡大、③高位円蓋部脳溝（くも膜下腔）の狭小化、④大脳縦裂（くも膜下腔）の狭小化、⑤急峻な脳梁角、⑥拡大した側脳室下角による海馬および海馬傍回の圧排（萎縮ではない）；中央：⑦著明な脳室拡大、⑧シルビウス裂の拡大；右：⑨一部脳溝の局所的な拡大、⑩高位円蓋部および大脳縦裂（くも膜下腔）の狭小化。

ないので必須ではないが、診断に疑義がある場合や、併存症の寄与が疑われる場合には有用である。腰椎穿刺で圧は正常範囲内（200 mmH₂O 以下）、脳脊髄液の蛋白、細胞も正常である。

iNPH に対するエビデンスのある有効な治療は脳脊髄液シャント術のみである。脳室・腹腔短絡術（ventriculo-peritoneal shunt、VP シャント）と腰部くも膜下腔・腹腔短絡術（lumbo-peritoneal shunt、LP シャント）が多く行われている。VP シャントは、脳脊髄液短絡術としては最も一般的なものであり、特発性正常圧水頭症の治療法としても従来多く用いられてきた。利点としては、脳神経外科医にとっては基本的手術手技であり、一般に術者の練熟度が高いことがあげられる。欠点としては、脳の穿刺によって、稀とは言え脳内出血の起こり得ること、わずかであっても脳損傷が避けられないこと、シャントチューブやバルブによる美容的な問題などである。近年では低侵襲で、患者に対しても抵抗感の少ない、LP シャントが選択されることが多くなっている。LP シャントは、保存的治療に対して有意に症状を改善することがランダム化比較試験（SINPHONI-2）⁴⁾で VP シャントと比べて同等の成績が得られることが示されている。脳を穿刺することがなく、脳内出血が起こらないことが最大の利点である。脳室・心房短絡術には敗血症、心内膜炎、遠位チューブ由来の細菌性塞栓心臓壁穿孔、心タンポナーデ、胸水貯留、腎障害、肺塞栓症、肺高血圧症などの特有の重篤な合併症があり、腹腔にシャントチューブを留置

できない理由があるときの代替手段である。

レビー小体型認知症

DLB は、病理学的には大脳皮質にレビー小体の出現を特徴とし、臨床的には進行性の認知症をもたらす神経変性疾患で、AD に次いで多い変性性認知症である。病因はパーキンソン病と同じく、神経細胞内への α シヌクレインの凝集、蓄積によるもので、両者は表現型の違いであると考えられている。認知障害の発症がパーキンソニズムの発症から1年以上経過している場合は、認知症を伴うパーキンソン病として DLB とは操作的に区別することになっている。2017 年に診断基準が改訂され、パーキンソニズム、繰り返す幻視、認知機能の動揺に加えレム睡眠行動異常（RBD）が中核的特徴に位置づけられた。それらのいずれか2つ、あるいはそれらのいずれか1つと DAT スキャンおよび MIBG 心筋シンチグラフィと睡眠ポリグラフ検査の異常所見の示唆的バイオマーカーのいずれか1つが認められれば probable DLB と診断される。

DLB では、AD に比較し、記憶障害、特に再生障害が軽く、注意障害、遂行機能障害、視知覚障害が強いという特徴がある。認知障害が注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴って時間単位から週単位で大きく変動することも大きな特徴である。幻視は親族、知人、他人、泥棒などの人物、犬、猫、猿などの卑近な動物が多い。パーキンソニズムは比較的軽く、診察で初めて指摘される場合も多い。DLB の診断に

においては、寡動、筋強剛、静止時振戦のうち1つがあればパーキンソニズムがあると判断してよい。RBDは、正常にはあるはずのREM睡眠時の筋緊張低下を欠くことに伴って起こる、夢の行動化という睡眠異常である。RBDはDLB発症の数年以上前から先行することがある。RBDの確定診断には睡眠ポリグラフで筋活動抑制を伴わないREM睡眠(RAW)を示すことが必要だが、DLBの診断においては、寝言や睡眠中の激しい体動などの存在で臨床的に判断することができる。ただし睡眠時遊行症(夢遊病、覚醒異常)、重篤な閉塞性睡眠時無呼吸、周期性四肢運動障害との鑑別は必要である。

中核症状のうち、幻視、認知機能の動揺、RBDは、患者本人あるいは介護者から自ら訴えられるとは限らない。これらの有無について意図的に病歴聴取しなければ多くは捉まえない。幻視や認知機能の動揺は、患者本人が認識していることは少なく、本人から自発的に訴えられることは少ないし、介護者もそれらを重視していないこともよくある。RBDに関しては、認知症発症に先行して存在することもあり、認知症と関係ある症状としてまず認識されていない。パーキンソニズムは、DLBでは一般に軽度であり、患者本人から症状が訴えられないことも多い。増強法を用いた筋強剛を評価し、瞬目頻度の減少や歩行時の腕の振りの減少などに注目して寡動を検出することが必要である。

抗精神病薬に対する重度の過敏性、姿勢不安定、繰り返す転倒、失神または一過性無反応のエピソード、便秘・起立性低血圧・尿失禁などの重度の自律神経機能障害、過眠(日中の過剰な眠気)、嗅覚低下、他の様式の幻覚、体系化された妄想、無関心、不安、抑うつが支持的臨床特徴とされている。これらはDLBでよく伴われるものであるが、診断的特異性は高くない。しかし、これらがあればDLBを疑うきっかけになる。また、脳血流SPECTあるいはFDG-PETでの後頭葉に強調された血流・代謝低下、FDG-PETでの帯状回島徴候(cingulate island sign)、脳波でのプレアルファ/シータ領域における周期的な変動を伴う顕著な後方徐波活動が支持的バイオマーカーとされている。これらもDLBの診断の参考になる。

治療に関して、本邦でドネペジルはランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)で有用性が示され、DLBの治療薬として承認されている⁵⁾。その効果量はADに対するより数倍大きく、それはDLBではアセチルコリン起始核であるマイネルト基底核等のコリン作動性神経がAD以上に脱落して

いるものの、大脳皮質において神経原線維変化が比較的少なく、皮質のシナプス後ムスカリン受容体はADに比べて保持されていることと関係していることによると考えられる。認知障害は対症療法のターゲットとして最も重要である。ドネペジルがDLBの認知障害を改善することが本邦で行われた治験で示され、その結果に基づいて2014年にDLBの治療薬として承認された。ドネペジルの治療効果について個体差があることが知られていて、その理由もいくつか考えられている。BPSDに対しては第2相試験では有効性が示されたが、第3相試験ではそれを確認できず、コリンエステラーゼ阻害薬全体のメタアナリシスでもBPSDに対する有意な有効性を示すには至っていない。それ以外の抗認知症薬、それ以外の症状に対する治療薬に関するエビデンスは不十分である。幻覚、妄想、興奮などのBPSDを抗精神病薬で治療すれば、抗精神病薬に対する過敏性のためパーキンソニズムの悪化や過沈静をもたらし、逆にパーキンソニズムに対してはレボドパやドパミン作動薬を投与すればBPSDが悪化するというジレンマがある。従ってBPSDに対する有効性のエビデンスは不十分であるが最初にドネペジルを試すことは考え得る。最近DLBのパーキンソニズムに対してレボドパ治療の上にゾニサミド追加の有効性が多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で示され⁶⁾、先日(2018年7月2日)承認された。認知機能およびBPSDに対して有意な影響は示されていないので、DLBのパーキンソニズムの治療薬として期待できる。

おわりに

iNPHとDLBは、有効な治療手段のある認知症性疾患である。いずれも有病率の高い疾患であるが、しばしばADと間違われ、見逃されている。iNPHに関しては改訂診療ガイドラインが出版されている。iNPHに対しては脳脊髄液シャント術が有効であり、また早期の治療によって術後のより良好な改善が得られる。診断においては画像上のDESHの所見がキーである。一方、DLBはADに次いで多い変性性認知症である。ドネペジルは、RCTでその有用性が示され、効果量はADに対するより数倍大きい。10年ぶりにDLBの診断基準が改訂され、パーキンソニズム、幻視、認知機能の動揺に加えて、レム睡眠行動異常が中核的臨床特徴として取り上げられ、DATスキャン、MIBG心筋シンチグラフィおよび睡眠ポリグラフ検査が指標的バイオマーカーとして位置づけ

られた。治療の面では認知障害に対してドネペジルが有効で、パーキンソニズムに対してはゾニサミドの有効性が示されている。

文献

- 1) 日本正常圧水頭症学会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会（委員長、森悦朗）：特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第2版。メディカルレビュー社，大阪，2011.
- 2) McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89:88-100, 2017
- 3) 森悦朗：特発性正常圧水頭症. *日本内科学会雑誌* 100:2187-2194, 2011
- 4) Kazui H, Miyajima M, Mori M, Ishikawa M. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 14: 585-594, 2015
- 5) 森悦朗. レビー小体型認知症の薬物療法. *精神科* 29:32-37, 2016
- 6) Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Iiyama S, Nakamura M, Tagawa M, Kosaka K. Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: A randomized double-blind phase 2 study. *Neurology* 90:e664-e672, 2018/07/19

この論文は、平成30年7月14日（土）第22回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。