

特発性正常圧水頭症診療の最近の進歩 —診療ガイドライン第3版の内容も含めて—

Recent advances in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus

-Including the contents of guideline for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition) -

高知大学医学部神経精神科学教室

數井裕光*

はじめに

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) は、脳室拡大に加えて歩行障害、認知障害、排尿障害の3徴を呈するが、脳脊髄液 (CSF) 圧は正常で、かつ先行疾患が明らかでない病態である。iNPH は治療可能性のため以前から重要な病態と考えられてきた。近年、複数の疫学研究が国内外でなされ、高齢者の0.2~3.7%に存在する高頻度の病態であることが明らかになり¹⁾、重要性が増している。我が国においては、iNPH 診療ガイドライン (iNPHGL) 初版が2004年に出版され、2020年に第3版¹⁾が出版

された。本稿では、第3版の内容も含めて、iNPH 診療の最近の進歩についてまとめた。

DESH

我が国のiNPHGLにおいては、脳室系とシルビウス裂は拡大するが、高位円蓋部や正中部のクモ膜下腔は狭小化する「クモ膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH) (図)」^{2),3)}が重視されている。DESH はiNPH の発見を容易にし、かつ DESH を呈する症例はシャント術の有効性が高い⁴⁾ため、シャ

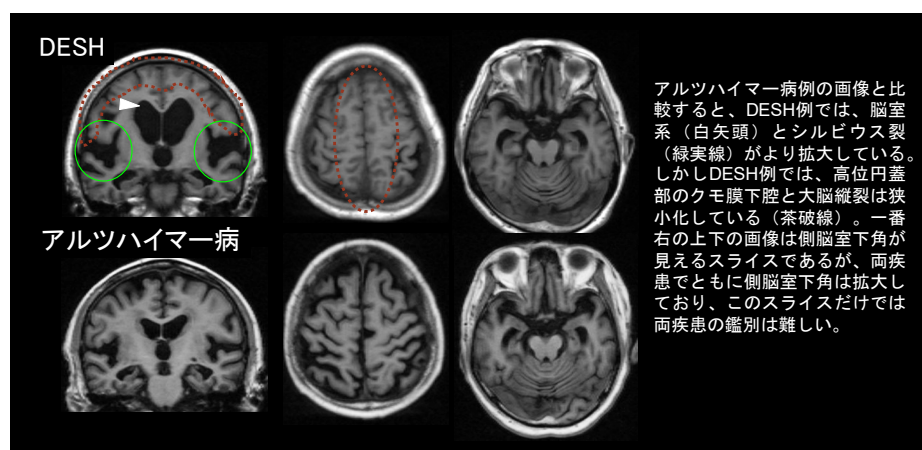


図 クモ膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus:DESH) 例の頭部 MR 画像 (比較のためアルツハイマー病例の画像も添付した)

* Hiroaki Kazui MD, PhD: Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi University, Japan

ント術成績の向上にも寄与している。実際、我が国で行われた DESH 例に対する2つの多施設共同研究 SINPHONI³⁾ と SINPHONI-2⁵⁾ では、シャント術1年後に modified Rankin scale で1段階以上の改善を認めた症例の割合は、それぞれ69%、63%と高かった。ただし、iNPHにおいては、シャント術後に3徴が他覚的所見を認めないレベルにまで改善するためには、シャント術前の症状が軽度であることが重要である⁶⁾。そこで早期に発見し、早期に治療をすることが重要である。

AVIM

DESH所見はiNPHの3徴が出現する前に認められることが明らかになり「iNPHの特徴的画像所見を有した無症候性の脳室拡大 (asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM))」と名付けられた⁷⁾。そこで脳ドックなどでAVIMの段階のiNPHを発見し、その後、数か月間隔の経過観察を行い、3徴が出現した時に直ちにCSF排除試験を実施し、シャント術の適応ありと判断されればシャント術を行うというような診療が理想的と考える。

アルツハイマー病の併存

近年、iNPH例には、アルツハイマー病 (AD) の病理を有する症例が多いことがわかってきた。例えば、シャント術の際に得られた皮質の生検検体を病理学的に精査した111例に対するiNPH研究では、47%にADの併存が示唆された⁸⁾。またCSF中のバイオマーカーの値で判定した25例の研究では32%⁹⁾に、アミロイドPETで判定した10例の研究では50%¹⁰⁾に、中央値4年間の経過観察をして臨床的に判定した433例の研究では22%¹¹⁾に、ADの併存が示唆された。我々もCSF中のアミロイドβ42が低値、かつ総タウ蛋白値が高値という特徴をAD病理の併存の基準として44例のDESH例に対してAD病理の併存を検討したところ、41%がAD病理併存ありと判定された¹²⁾。そしてシャント術施行後3か月時点の3徴の改善をAD病理併存群と非併存群との間で比較したところ、歩行障害と排尿障害は両群間ともにシャント術で改善を認めたが、認知障害については、全般性認知機能、精神運動速度、注意機能は両群とも改善を認めたが、記憶 (遅延再生) はAD病理非併存群でのみ改善を認めるという結果を得た。以上より、iNPHにADが併存することによって、シャント術効果が制限される可能性もあると考えられた。

iNPHのリスクファクター

iNPHの危険因子としては加齢、高血圧、糖尿病、低HDLコレステロール血症が報告されている¹⁾。また息こらえ中の頸静脈逆流、緑内障などが報告されており静脈系圧調節異常の関与も示唆されている¹⁾。さらに最近、iNPHのリスク遺伝子が報告された。すなわち、Scm-like with four MBT domains protein 1 (SFMBT1) 遺伝子のイントロン2のコピー数欠失がiNPHの危険因子で、オッズ比は7.94 (95%CI: 2.82-23.79, p=1.8x10⁻⁵)^{13,14)}であった。この遺伝子については、ノルウェーとフィンランドでも追試¹⁵⁾され確認された。SFMBT1蛋白質は、脳室脈絡叢の上皮細胞、脳室壁の上皮細胞、血管内膜の内皮細胞、中膜の平滑筋細胞などに局在し、脳脊髄液の動態に関与している可能性が示唆されている。以上のようにiNPHの危険因子は、加齢、動脈系、静脈系、CSF循環・吸収系など多岐にわたるため、臨床症候群と理解されるようになってきた。

おわりに

我が国における2025年までの認知症対策のまとめとして2019年6月18日に発表された認知症施策推進大綱では、「病気になっても、認知症になるのを遅らせる」ことを重要な目標としている。iNPHは、早期に発見し、早期に適切に治療することによって認知症に移行せずに天寿を全うできる可能性がある。日本中どこでもiNPHに対する標準的な治療が受けられるように、診療ガイドラインの啓発などを今後も行っていきたいと思っている。

引用文献

- 1) 「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班、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第3版, メディカルレビュー社, 東京, 2020.
- 2) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1277-1284
- 3) Hashimoto, M., Ishikawa, M., Mori, E., et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*, 7:18, 2010.
- 4) Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, et al. Preoperative prognostic value of MRI findings in

- 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 ; 35:2311-2318
- 5) Kazui H, Miyajima M, Mori E, et al. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurology* 2015 ; 14:585-594
- 6) Kazui H, Mori E, Ohkawa S, et al. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci* 2013;328:64-69
- 7) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci.* 2009;277:54-57.
- 8) Elobeid A, Laurell K, Cesarini KG, et al. Correlations between mini-mental state examination score, cerebrospinal fluid biomarkers, and pathology observed in brain biopsies of patients with normal-pressure hydrocephalus, *J Neuropathol Exp Neurol* 2015 ; 74:470-479
- 9) Lim TS, Choi JY, Park SA, et al. Evaluation of coexistence of Alzheimer's disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus using ELISA analyses for CSF biomarkers. *BMC neurology* 2014 ; 14:66
- 10) Hiraoka K, Narita W, Kikuchi H, et al. Amyloid deposits and response to shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2015 ; 356(1-2) 124-128
- 11) Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, et al. Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. *Ann neurol* 2010 ; 68: 446-453
- 12) Kazui H, Kanemoto H, Yoshiyama K, et al. Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2016;369:236-241
- 13) Kato T, Sato H, Emi M, et al. Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a community-based study. *Intern Med.* 2011;50:297-303.
- 14) Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, et al. A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016;11:e0166615
- 15) Korhonen VE, Helisalmi S, Jokinen A, et al. Copy number loss in SFMBT1 is common among Finnish and Norwegian patients with iNPH. *Neurol Genet.* 2018;4:e291.

この論文は、2021年4月17日（土）第23回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。