

特発性正常圧水頭症（iNPH）と
類似疾患との鑑別診断、および併存診断と
治療、診療連携構築のための実践的ガイドブック
（パブリックコメント募集版）

厚生労働科学研究費補助金事業
「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、
および診療連携構築のための実践的ガイドブックと検査解説ビデオ』作成研究」班編

本手引き書作成にあたって

特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH) は、脳室拡大を呈するが、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 圧は正常で、認知障害、歩行障害、排尿障害の3徴が先行疾患無く緩徐に進行するため、変性疾患等との鑑別が必要となる病態です。iNPHは適切にシャント手術を行うと80%の患者で日常生活動作 (activities of daily living: ADL) が改善し、46%の患者で他覚的認知障害が消失する可能性が報告されています。さらにiNPHは高齢者の1.6%に存在する高頻度な病態で、我が国の97%の認知症患者医療センターに受診していることが明らかになっています。

iNPH診療に関しては、日本正常圧水頭症学会中心となり100ページ以上に渡る診療ガイドライン初版～第3版を作成し公開してきました。しかし認知症患者医療センターの39%の施設でしかこのiNPH診療ガイドラインが使用されておらず、16%でしかiNPHの診断に重要なCSF排除試験(タップテスト)が行われておらず、31%では脳神経外科施設と円滑に連携できていない可能性が明らかになりました。この状況は認知症診療を行っている他の施設でも同様ではないかと思いました。また近年、iNPHにアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) やレビー小体病 (Lewy body disease: LBD) を併存した患者の存在が明らかになってきました。特にADについては高頻度に併存している可能性が指摘されています。このためiNPHにADやLBDを併存しているか否かの鑑別診断、あるいは併存診断、およびADやLBDが併存したiNPH例に対する診療手順の整理が求められるようになってきました。そこで、この度、本研究班が中心となり、日本正常圧水頭症学会、日本脳神経外科学会の協力を得て、認知症診療医に知っておいていただきたいiNPH診療に関するミニマムエッセンスをまとめた本手引き書とタップテスト解説ビデオを作成しました。両資材が、皆様のiNPH診療に役立ち、治療可能なiNPH患者が、より多くの認知症診療施設で精査され、円滑に脳神経外科施設に紹介されることを期待しております。

なお、本指針作成に関する活動は、厚生労働科学研究費補助金事業「認知症診療医のための『特発性正常圧水頭症の鑑別診断とアルツハイマー病併存診断、および診療連携構築のための実践の手引き書と検査解説ビデオ』作成研究(22GB1002)」の研究資金で行われました。研究代表者、および分担研究者に原稿作成や会議参加に対する報酬は支払っていません。本研究班のメンバーは以下の通りです。

研究代表者：数井裕光 (高知大学 医学部 神経精神科学講座 教授)

分担研究者：伊関千書 (東北大学大学院 高次脳機能障害学講座 講師)

中島 円 (順天堂大学 医学部 脳神経外科学講座 准教授)

鐘本英輝 (大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター 准教授)

森 悦朗 (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 教授)

2024年10月15日
数井裕光

第1章 iNPH 診断の流れ

特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版¹⁾では、特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: iNPH) の診断は、その確からしさによって Suspected iNPH、Possible iNPH、Probable iNPH、Definite iNPH の4段階に分類されています (図1)。Suspected iNPH は、画像診断医などが限られた情報のなかで診断する場合に使用する基準で、認知症診療医は Possible iNPH 以下の診断を行います。発症年齢が60歳以上で、脳室拡大を呈し、さらに iNPH の3徴と呼ばれる歩行障害、認知障害、排尿障害の1つ以上の症状が認められれば Possible iNPH と診断します。さらに頭部MRI やCT で後述する DESH 所見を有し、かつ歩行障害を認め、さらに脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の圧と性状が正常であれば Probable iNPH と診断します。あるいは、このCSF 検査と同時にタップテストを行い、3徴のいずれかが改善すれば Probable iNPH と診断します。Probable iNPH は、シャント手術を実施すると、3徴の改善が見込める状態なので、脳神経外科施設に紹介します。そしてシャント手術後に客観的に3徴の改善が認められれば Definite iNPH と診断します。

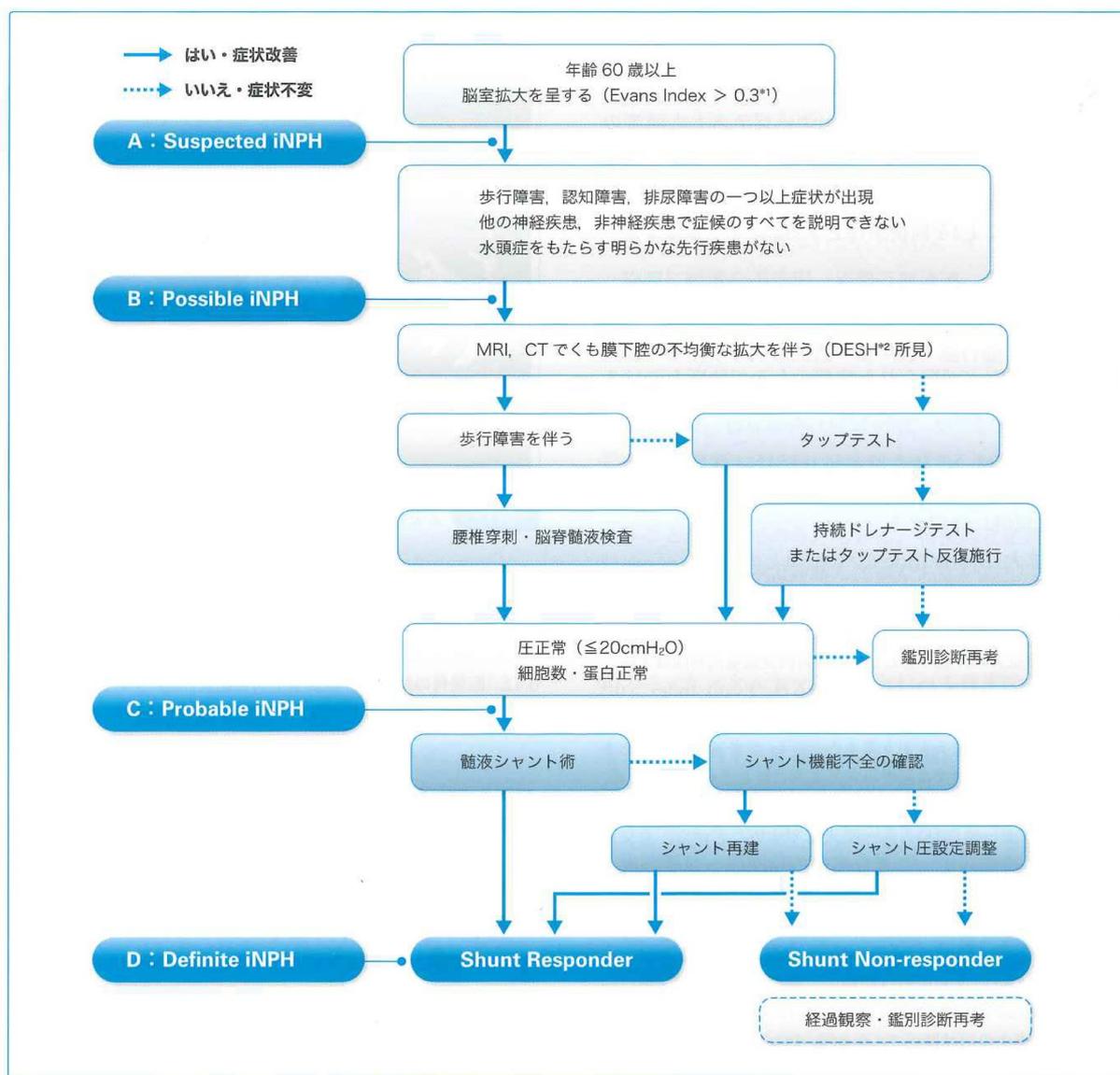


図1 : iNPH の診断と治療に関するアルゴリズム (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班 日本正常圧水頭症学会 監修 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版, p. 11, メディカルビュー社, 2020 より)

iNPH の診断には頭部 CT や MRI 検査が重要で、iNPH の典型画像所見である「不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH) ²⁾」を知っておく必要があります (図 2)。

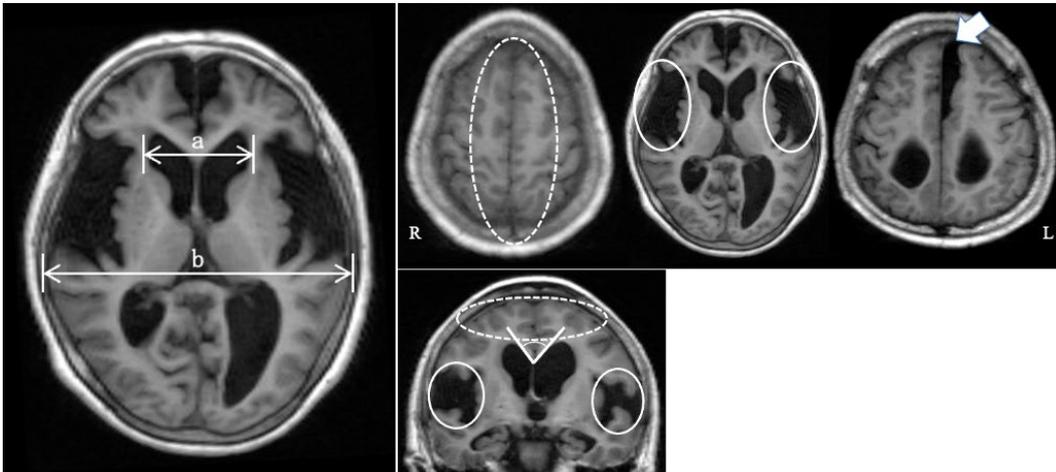


図 2: iNPH の典型画像である「不均衡なくも膜下腔の拡大を有する水頭症 (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus: DESH) 」

iNPH においては、慣習的に側脳室の拡大の指標として Evans Index が用いられます。これは、両側側脳室前角間最大幅 (a) / 同一断面における頭蓋内腔横径 (b) で、Evans Index が 0.3 を越えると脳室の拡大があると判定します。DESH とは、側脳室を含む脳室系の拡大に加えて、シルビウス裂の拡大 (実線の楕円) とともに、正中部や高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化 (破線) を認める所見です。この所見は、冠状断像で発見しやすく、このような変化に付随して生じる脳梁角の鋭角化 (実線直線で作られる角度で 90 度以下が鋭角化の基準) も観察されます。不自然な局所的な CSF 貯留像を認めることもあります (矢印)。

第 2 章 iNPH を疑う患者へのタップテスト実施手順

1. タップテストとは？

脳脊髄液排除試験 (CSF タップテスト、あるいはタップテストと呼ぶ) とは、iNPH が疑われる患者に対して、腰椎穿刺を行い、CSF を一時的に排除することで 3 徴が改善するか否かを確認する検査です。iNPH の診断、およびシャント手術の適応を判断するために行います。

タップテストの手順

- ① Possible iNPH の基準を満たすことを確認する判定する
- ② CSF 排除前に症状を評価する
- ③ 腰椎穿刺を行い CSF を排除する (タップ)
- ④ CSF 排除後に症状を評価する
- ⑤ CSF 排除前後で症状が改善したかを判定する → 診断、シャント手術適応判断

2. タップテストでの腰椎穿刺時の注意点は？

タップテストでは腰椎穿刺を行って CSF を一定量排除します。この際、通常の CSF 検査より、多くの量

の CSF を排除します。そのため、以下のような事前のチェックポイントがあります。また CSF 排除時の一般的な腰椎穿刺時とは異なるポイントもあります。

タップテストにおける事前のチェックポイント

- ① CSF の通過障害がないことを確認（脊髄 MRI/CT などの実施）
- ② 一般的な腰椎穿刺での以下のような注意事項を確認
 - (ア) 出血リスクの評価
 - (イ) 脳ヘルニア徴候があれば実施しない
 - (ウ) 穿刺部位に感染があれば実施しない

タップテストでの CSF 排除時の、一般的な腰椎穿刺時とは異なるポイント

- ① スパイナル針は 19G より太い針を使用
- ② **Queckenstedt 試験**を実施し、CSF 腔の閉塞がないか確認
- ③ CSF 排除量は 30-50mL

一般的な腰椎穿刺時にも行うが、iNPH 診断のために特に必要なこと

- ① 初圧（正常圧：20cmH₂O 以下であること）の確認
- ② CSF の性状（タンパク濃度や細胞数など）が正常であることの確認

タップテストでは、腰椎穿刺時の 30-50mL の CSF 排除だけでなく、穿刺の際に硬膜が破れた部位からしばらく CSF の漏出が持続することが、iNPH の症状改善につながると考えられています。そのため、一般的な腰椎穿刺で推奨されている 22G より細い針ではなく、19G より太い針を用います（図 3）。太い穿刺針を用いることで、CSF 漏出の持続効果が高められ、適切なシャント手術の効果予測ができると考えられています。



図 3 スパイナル針の太さの違い

3. タップ前後で症状をどのように評価する？改善をどう判定する？

タップ前後での症状の評価と、その改善の判定には、一定の評価尺度を用いて、その変化を確認します。各症状の評価尺度及び改善判定の基準として、以下のようなものが推奨されています。

歩行障害の評価と改善判定基準

- ① Timed Up & Go test (TUG) † →所要時間が 10%以上短縮
- ② 10m 歩行検査 →所要時間が 10%以上短縮

認知障害の評価と改善判定基準

- ① Mini-Mental State Examination (MMSE) →3 点以上改善
- ② Frontal Assessment Battery (FAB) →2 点以上改善

iNPH の 3 徴の重症度評価と改善判定基準

- ① iNPH Grading Scale (iNPHGS) ‡ →いずれかの症状領域で 1 以上改善

全般的重症度評価と改善判定基準

① modified Rankin Scale (mRS) →1 以上改善

これらの基準に従い、症状の改善を認めた場合、タップテスト陽性と判断し、シャント手術による症状の改善が期待できる Probable iNPH であると診断します。ただし、シャント手術の実施の判断については、タップテストを実施した際の状況によっては、偽陽性や偽陰性が生じる可能性があること、身体合併症などのタップテストの結果以外の手術の適否決定に重要な情報を加味する必要があるため、総合的な判断が必要です。

【用語の説明】

†Timed Up & Go test (TUG) : 手すり付きの椅子と、椅子から 3m 離れた場所に印となるラインを準備し、患者に椅子に深く腰をかけてもらった状態で開始します (図 4)。検査者の合図とともに患者は立ち上がり、普段の速度で歩行し、3m 先のラインで折り返し、再び元の椅子に着席してもらいます。検査者の合図から患者が完全に着席するまでに要する時間が、TUG のスコアになります。実際に測定する際は、上記の手順を口頭で説明し、一度患者さんに練習をしてもらってから、所要時間を計測する本番を行います。スマートフ

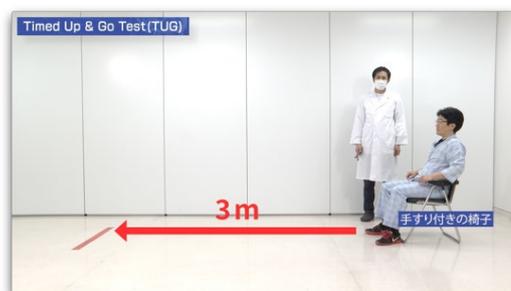


図 4: Timed Up & Go test (TUG) の様子

オンアプリ・iTUG³⁾を活用した評価も可能で、歩行障害が軽度の患者でも変化が得られることがあります。

‡iNPH Grading Scale (iNPHGS) : iNPH の 3 徴を、表のように個別に正常の 0 点から重度の 4 点まで、5 段階で定性的に評価する尺度 (図 4) です。診察時の様子、TUG、MMSE などの検査結果を踏まえて、重症度を判定します。

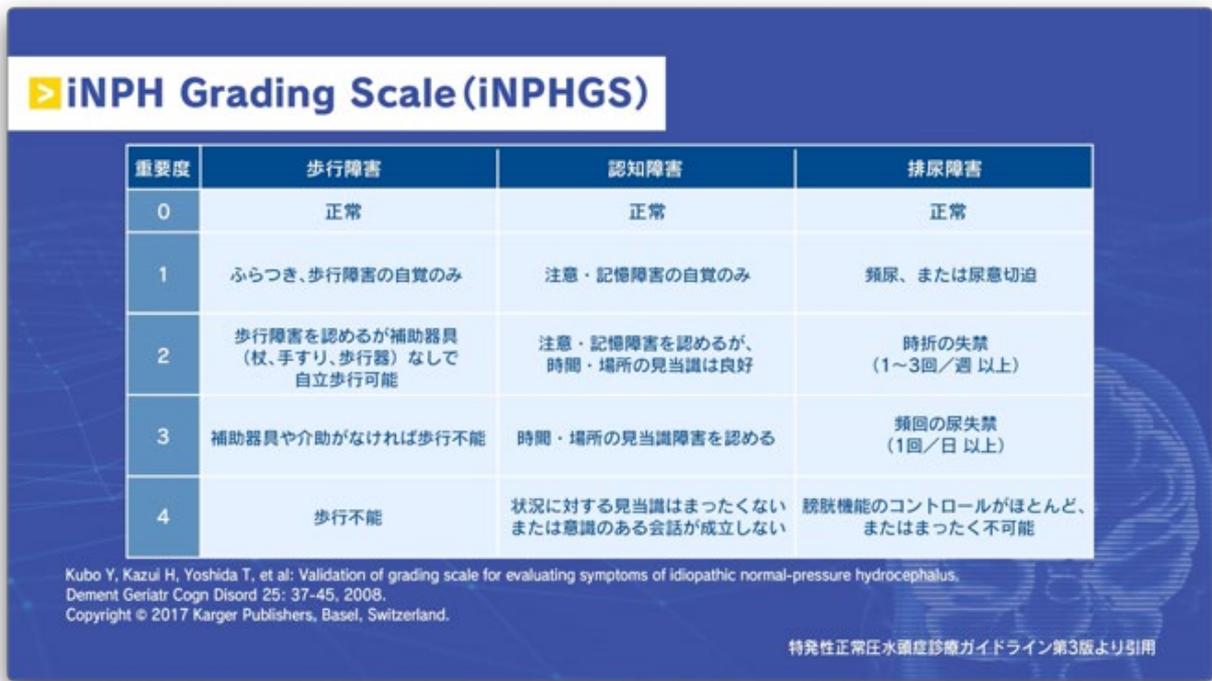


図 5: iNPH Grading Scale (iNPHGS)

4. タップテストでまだよくわかっていないこと

上記したようにタップテストでは、19G より太いスパイナル針を用いて、30-50mL の CSF を排除します。しかしタップテストの有用性を最大にするためのスパイナル針の太さ、CSF 排除量についてのエビデンスは十分ではありません。また「タップ前後のどのタイミングで、何度評価を実施すべきか」も、iNPH 診療ガイドラインには明記されていません。過去の論文でも、この点について明示されているものはわずかです。そこで、本研究班の研究事業として、2024年2月に iNPH 診療のエキスパートである日本正常圧水頭症学会の会員を対象に、各施設で実際に行われているタップテストの手順を、その施設の代表者1名に回答を求めるアンケート調査を行いました。有効回答数 110 件でしたが、ほとんどの施設でタップ当日から1週間以内にタップ前後の評価を実施していました。歩行障害についてはタップ前に1回、タップ後に2回以上、認知障害についてはタップ前後ともに1回ずつ、評価を実施している施設が多くなっていました（表 1-1, 1-2）。この調査結果、および iNPH においてタップの効果は短期間で消失すると考えられることから、タップ後は1週間以内に評価するのが望ましいと考えられました。

表 1-1: タップテストでの歩行検査の実施時期と実施回数

実施時期	タップ当日	±1日	±2-7日後	±7日以上	未定
タップ前	74 (52.5%)	49 (34.8%)	11 (7.8%)	2 (1.4%)	5 (3.5%)
タップ後	44 (21.6%)	77 (37.7%)	68 (33.3%)	13 (6.4%)	2 (1.0%)
実施回数	1回	2回	3回以上	不定	
タップ前	85 (77.3%)	12 (10.9%)	8 (7.3%)	3 (2.7%)	
タップ後	37 (33.6%)	38 (34.5%)	26 (23.6%)	7 (6.4%)	

表 1-2: タップテストでの認知検査の実施時期と実施回数

実施時期	タップ当日	±1 日	±2-7 日後	±7 日以上	未定
タップ前	61 (44.2%)	52 (37.7%)	14 (10.1%)	3 (2.2%)	8 (5.8%)
タップ後	29 (17.0%)	67 (39.2%)	59 (34.5%)	12 (7.0%)	4 (2.3%)
実施回数	1 回	2 回	3 回以上	不定	
タップ前	95 (86.4%)	6 (5.5%)	1 (0.9%)	6 (5.5%)	
タップ後	59 (53.6%)	34 (30.9%)	7 (6.4%)	8 (7.3%)	

*実施時期で複数回答可。赤字は 30%以上の項目。

また同アンケート調査では、スコアの改善に加えて、患者本人や家族、診療医自身の改善の印象も加味してタップの陽性/陰性の判定を行っている施設が多いことがわかりました。さらに、スコア上は改善を認めていなくても、歩行障害があり、DESH 所見を有している iNPH 症例においてシャント手術の有効率が 80%であったというエビデンス²⁾を元に、本人や家族にシャント手術を推奨しているという回答も見られました。iNPH 診療のエキスパートが、単なるスコアの改善だけではなく、日常生活における機能的な改善や当事者の満足度を加味した診療を行っていることが窺われました。

備考：図 3, 4, 5 は本資料と同時に作成し Web 上で公開している「特発性正常圧水頭症 (iNPH) へのタップテスト実施手順」動画のキャプチャー画像です。

第 3 章 iNPH と類似疾患との鑑別診断／併存診断

1, iNPH と他疾患の鑑別診断/併存診断における基本事項

- (1) 鑑別疾患については iNPH 診療ガイドライン第 3 版に記載があります¹⁾。これを踏まえ、本手引き書では最新の文献検索 (別記鑑別-1) を追加し、実臨床で活用されることを願ってフローチャートも提案します。本稿では主要な疾患との鑑別のみを取り上げます。
- (2) iNPH に対する他疾患の鑑別診断では、除外診断を行うよりも、併存の可能性を常に残すべきであると考えます。なぜなら、症候および他の疾患の存在を疑っても、現時点で利用できる画像検査、その他の検査では iNPH の併存を完全に除外することは困難だからです。また iNPH には治療可能な症候があるので患者の利益を積極的に検討すべきだからです。
- (3) iNPH と他疾患との鑑別診断において有用な検査はタップテストしかありません。タップテストは、感度は高くないことが課題ですが、有用な検査なので本手引き書では重視しました。

2, iNPH と他疾患との鑑別診断

(1) アルツハイマー病 (Alzheimer' s disease: AD) と iNPH を鑑別するには？

AD は、認知症人口の約半分以上を占める⁴⁾最も高頻度の認知症疾患であり、また我が国で 2023 年から抗アミロイド β 抗体薬の適応が追加されました。そこで AD と iNPH との鑑別においても、抗アミロイド β 抗体薬の「最適使用推進ガイドライン」⁵⁾を考慮しながら、検査を進める必要があります。AD と

iNPH の鑑別診断、および併存診断には、AD に対する CSF、または神経画像バイオマーカー検査が有用です。

①画像検査について

画像所見のみが重視され、AD と診断されてしまうことがあります。iNPH の併存が疑われる場合には、以下のことに注意が必要です。

- ・脳 Magnetic Resonance Imaging (MRI) : 側頭葉内側部の萎縮と側脳室下角の拡大の所見は、AD 単独例でも、iNPH 単独例でも、両者の併存例でも認められます。
- ・脳血流シンチグラフィ : 帯状回後部の脳血流低下に関して、近年、統計画像解析結果も報告されますが、iNPH においては、側脳室の拡大や脳の変形が顕著であるため、統計画像解析の過程で行われる解剖学的標準化が正しくできず、拡大した脳室を帯状回後部の血流低下と判定してしまうことがあります。従って、AD と iNPH においては、両者の鑑別や併存診断に対してこれらの画像診断の有用性は限定的です。
- ・脳アミロイド Positron Emission Tomography (PET) : アミロイド集積の読影判定に、脳萎縮や脳変形が影響する⁶⁾ため、iNPH においてはアミロイドの集積の判定の際には注意が必要です。

② CSF バイオマーカー検査について

CSF バイオマーカー (β -アミロイド、リン酸化タウ蛋白 (p-tau)) を測定する場合は、精度を上げるためにポリプロピレン容器に CSF を採取し (ポリエチレンやガラスはマーカーが吸着され低値になる可能性があります⁷⁾)。CSF 圧棒はポリエチレン/ガラス製がほとんどですので、圧棒に入っている CSF は提出検体に含めないでください、遠心後に迅速凍結し、測定系 (外注会社) へ送ってください。

- ・CSF 中のリン酸化タウ蛋白 : タップテストで排除する CSF 検体を用いて、CSF 中の p-tau 値の測定ができます。測定系によりカットオフ値は異なりますが、カットオフ値以上の場合、AD 病理の併存が示唆されます。しかし p-tau 値が高くても iNPH の併存を否定することはできません。iNPH がある場合、CSF 循環障害によって、脳内の CSF 量が増加しています。そのため腰椎穿刺で採取した CSF 中のバイオマーカーの濃度が低値傾向を示すことがわかっています⁸⁾。そこで、例えば、我が国で実施された iNPH に対する臨床研究 SINPHONI 3 (UMIN000035377) では、CSF 中の p-tau 値が 29 pg/mL 以上であれば AD 病理の併存があると判定しました。この値は、確立されたものではありませんが、参考になると思いました。ただし、各測定系の基準値も必ずご参照ください。
- ・CSF 中のアミロイド β : 抗アミロイド β 抗体薬の投与を検討している AD 疑い患者に対しては、タップテストを行う際に、CSF 中の β -アミロイド 1-42/1-40 比 (SRL)⁹⁾ の測定が可能です。0.067 のカットオフ値未満の場合、AD 病理が示唆されますが、iNPH の併存を否定することはできません。 β -アミロイド 1-42 は AD < iNPH < 健常者の順に低いことがわかっています¹⁰⁾が、iNPH の鑑別における 1-42/1-40 比のカットオフ値は明らかになっていません。

③ iNPH と AD の鑑別診断のためのフローチャート (図 6)

- ・ タップテスト陽性、かつ AD バイオマーカー陽性例 (図 6-①) : iNPH と AD の併存を疑った場合、それぞれの患者毎に優先順位を検討します。CSF バイオマーカーまたはアミロイド PET の結果、AD 病理が存在し、それが顕著な健忘症を中心とした症状の発現に寄与していると考えられれば、AD の治療を行います。症状の進展を注意深く追って、シャント手術を追加することもあり得ます。逆に歩行障害が優勢で iNPH が症状発現に対する寄与が大きいと考えられる場合は、シャント手

術を優先することも考えられます。また iNPH と AD の併存状態では、シャント手術後に認知機能、歩行の双方の安定化が得られる場合もありますが、歩行が改善するが、認知機能は十分に改善せず、逆に AD による徘徊などの行動が顕在化する可能性もあります。従って、シャント手術後に徘徊が無い、転倒の危険性が増していないかを評価し、必要な場合は対応策を講じる必要があります。

- タップテスト陰性、かつ AD バイオマーカー陽性例 (図 6-②) : AD の治療を行います。AD 診断後でも、易転倒性・歩行障害が後から徐々に顕在化することがあります。その際は iNPH の顕在化を疑い、タップテストの施行を再検討します。
- タップテスト陽性、かつ AD バイオマーカー陰性例 (図 6-③) : シャント手術の実施を検討します。
- タップテスト陰性、かつ AD バイオマーカー陰性例 (図 6-④) : 典型的な DESH を有する患者に対しては、タップテストの再検を検討します。また典型的な DESH を有し、さらに歩容も iNPH 典型的であれば、iNPH 診療ガイドライン第 3 版¹⁾に従って、シャント手術を行うことも検討可能です。

- **バイオマーカーと CSF タップテスト**

アミロイド病理を確認する目的で行うアミロイド PET や CSF バイオマーカー検査に対して、症候変化を見ることが目的のタップテストは、全く意義が異なることに注意が必要です。タップテストが陰性であったとしても DESH が明らかな場合は iNPH である可能性があります。そのためタップテストを繰り返し実施したり、症候が顕在化してきた時に行ったりすると陽性になることがあります。

- **アミロイド PET¹⁾**

アミロイド PET は、iNPH を含め他の疾患との鑑別目的では保険診療の算定ができませんが、認知症が軽度で抗アミロイド β 抗体薬による治療を考慮する場合は、この検査を算定することができます。iNPH がある場合、AD の CSF バイオマーカーは変動しうるため (上記)、アミロイド PET 検査の方が AD 病理の診断精度が高い可能性があります。

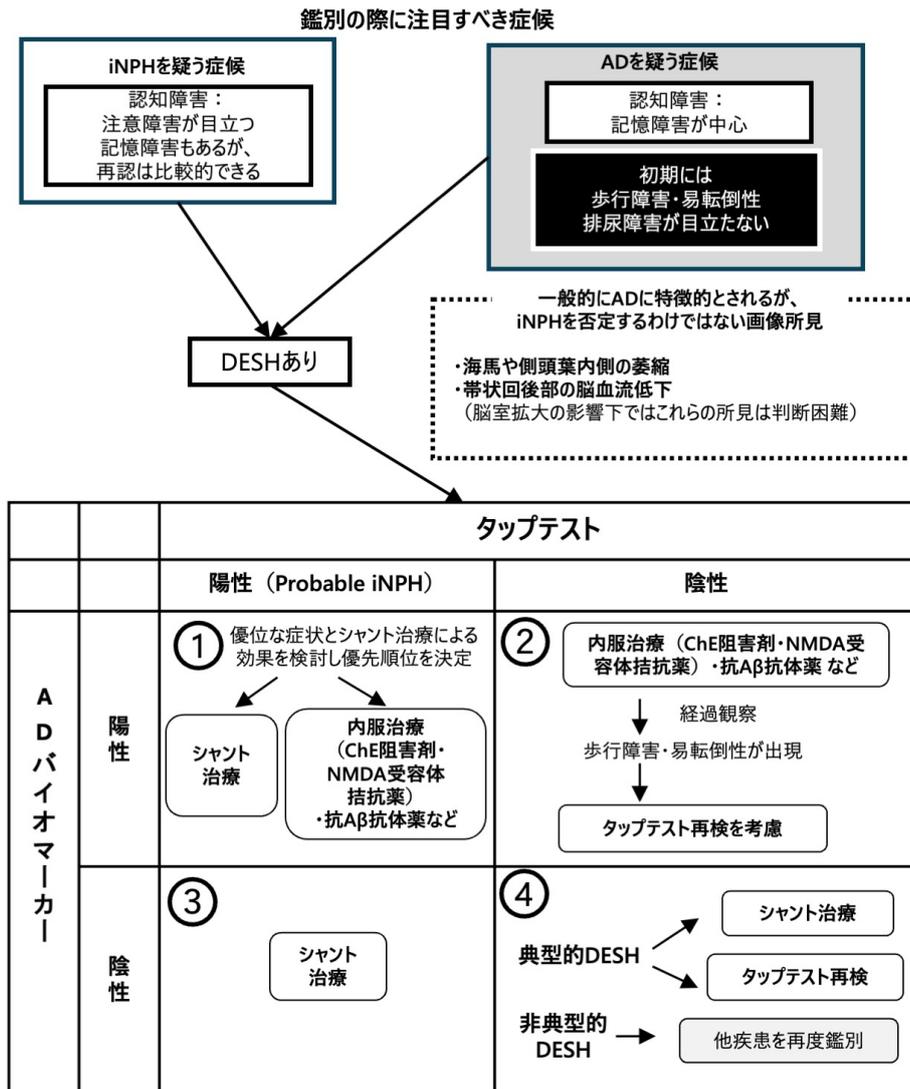


図6：ADとiNPHの診断・治療フローチャート

(2) レビー小体病(Lewy body disease: LBD) とiNPHを鑑別するには？

Parkinson's disease/Parkinson's disease with dementia(PD/PDD)・Dementia with Lewy bodies (DLB)を包含するレビー小体病(LBD)は、歩行障害を呈する、動作が緩慢になる、記憶障害を認めないかあっても軽度で再認が保たれることがある、一方で注意障害や精神運動速度の低下が目立つという点でiNPHと類似の臨床症状を呈します。そのため、両者の鑑別診断は難しいことがあります。

① MIBG心筋シンチグラフィとDaTスキャン(イオフルパンSPECT)

iNPHとLBDの鑑別診断のために核医学検査が実施可能であるならば、LBDに対する特異度が高い¹²⁾MIBG心筋シンチグラフィが優先されると考えます。iNPHは、イオフルパンSPECTで他のパーキンソン症候群同様に、高度ではないものの、健常者よりも線条体の集積低下が認められる¹³⁾こと、また側脳室の拡大による見かけ上の定量値(SBR)の低下を認めうるため、LBDとの鑑別診断能はやや低い¹⁴⁾からです。

② iNPHとレビー小体病の鑑別診断のためのフローチャート(図7)

- iNPH ではパラトニア (gegenhalten, 抵抗症)¹⁵⁾、LBD では筋強剛と、ともに筋トーンスの異常が出現し、両症状は類似しているため注意深い診察が必要です。iNPH では、上肢の運動症状は乏しく、振戦も見られにくいとされ鑑別に有用ですが、症候だけでは鑑別困難な患者もあります¹³⁾。
- タップテスト陽性、かつレボドパチャレンジテスト陽性例 (図7-①) : iNPH と PD の併存を疑った場合、それぞれの患者毎に優先順位を検討します。症状の特徴などから、PD による症候が優勢と考えられる場合には、PD の治療を行います。症状の進展を注意深く追って、シャント手術を追加することもあり得ます。iNPH が症状発現に対する寄与が大きいと考えられる場合は、シャント手術を優先することも考えられます。また iNPH と PD の併存状態では、シャント治療後に認知機能、歩行の双方の安定化が得られる場合もありますが、歩行が改善するが、認知機能は十分に改善せず、逆に転倒の危険が大きくなる可能性もあります。従って、シャント手術後に転倒の危険性が増していないかを評価し、必要な場合は対応策を講じる必要があります。
- タップテスト陰性、かつレボドパチャレンジテスト陽性例 (図7-②) : PD の治療を行いますが、PD 診断後でも、易転倒性・歩行障害が後から徐々に顕在化することがあります。その際は iNPH の顕在化を疑い、タップテストの施行を再検討します。
- タップテスト陽性、かつレボドパチャレンジテスト陰性例 (図7-③) : シャント手術の実施を検討します。
- タップテスト陰性、かつレボドパチャレンジテスト陰性例 (図7-④) : 典型的な DESH を有する患者に対しては、タップテストの再検を検討します。また典型的な DESH を有し、さらに歩容も iNPH 典型的であれば、iNPH 診療ガイドライン第3版¹⁾に従ってシャント手術を行うことも検討可能です。

果があります。また、iNPHでは、T2*MRIでの微小出血が43%の患者に認められるという報告¹⁸⁾があります。このように両疾患は非常に類似しており、鑑別診断にはタッグテストが重要で、この結果を参考にして治療方針を決定していくのがよいでしょう。iNPHにおいては、深部白質病変や脳室周囲白質病変を呈していても、シャント手術による改善がみられます¹⁹⁾。そのため併存と考えると治療対象としてよいでしょう。またiNPHとVaDの鑑別を考える患者では、特に心血管障害の合併に注意する必要があります。

(4) 他に忘れてはならないiNPHの鑑別疾患・病態は？

- ① パーキンソン症候群全般（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症）が挙げられます。診断と治療のフローはLBDのフローチャートに準じて下さい。これらの疾患では、一つの疾患内でも症候が多様で、iNPHとの鑑別の難易度は高いです。このような疾患が疑われる患者については脳神経内科専門医に紹介してください。
- ② 成人になってから発症する水頭症疾患として、(open aqueduct) long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA)とlate-onset idiopathic aqueductal stenosis (LIAS)（中脳水道狭窄症）があります。両疾患は画像上iNPHに類似しており²⁰⁾、本疾患の知識は認知症診療医にも必要だと思います。iNPHとの鑑別においては、両者とも、第三脳室と中脳水道にフォーカスしてventriculographyを撮像する必要があります。LIASはタッグテストが無効か、タッグテストによって症候が増悪する可能性があり注意が必要です。治療は明確な中脳水道狭窄例には第三脳室底開窓術が施行されます。
- ③ 変形性脊椎症は、地域在住高齢者の19-44%の有病率がある²¹⁾高齢者のcommon diseasesの一つです。歩行障害を生じるため、iNPHとの鑑別/併存診断が必要となりますが、臨床家の関心は未だ高くありません。また変形性脊椎症と関連する腰部脊柱管狭窄をiNPH患者の32.6%に合併していること、このような患者はシャント手術後の歩行の改善が少ないことが我が国の施設から報告されています²²⁾。変形性脊椎症による間欠性跛行を認めてもiNPHと併存している可能性もありうること、一方、画像検査で変形性脊椎症の所見が認められても臨床症状が乏しい変形性脊椎症があることも、iNPHと変形性脊椎症の鑑別/併存の診断の際に留意すべき点です。
- ④ 過活動性膀胱は、一般の人のみならず医療者も原因疾患への配慮や診断が不足している病態です。内服治療も一定の効果がありますが²³⁾、iNPHであるならばシャント手術によって明らかな改善がみられます。²⁴⁾ iNPHでは、過活動膀胱だけの患者は少なく、ほとんどが歩行障害や認知障害も伴っているため、このような患者に対してはiNPHを疑い精査をすること、また治療抵抗性の過活動膀胱には、iNPHスクリーニングのために脳画像の撮影を検討するべきだと思います。

第4章 脳脊髄液シャント手術関連知見と術後の診療における留意点

1, 脳脊髄液シャントの選択と実施に必要な検査は？

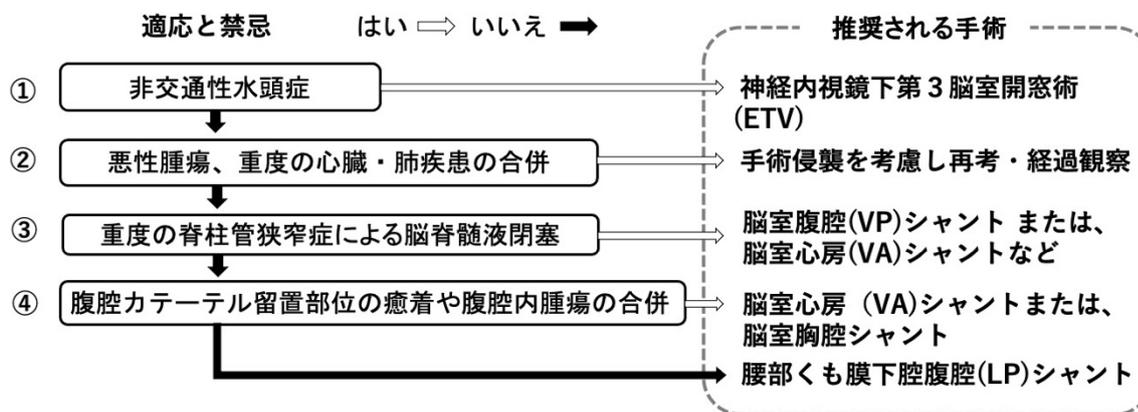
iNPHと診断された患者に対する治療法は、現在のところ手術以外のエビデンスはなく、可及的速やかなシャント手術が勧められます。水頭症に対する様々なシャント手術は、術前に表2の評価・検査を実施し、図8に示されるように選択されます。iNPHは交通性水頭症で、CSFの吸収能低下が主たる病態であ

ることから、脳室腹腔 (ventriculo-peritoneal: VP) シヤント、腰部クモ膜下腔-腹腔 (lumbo-peritoneal: LP) シヤントが主に行われており、両者の成績に明確な差を示すエビデンスはなく、患者のコンディションにより選択されます。ただしタップテストで改善が得られた場合、LP シヤントの方がタップテストの結果と相関性が高いことが報告されています²⁵⁾。

表 2 シヤント手術前のチェックリスト

☑	評価・検査	確認項目
☐	的確な iNPH 診断がされているか	iNPH 診療ガイドラインに沿った診断が行われているか
☐	一般的な全身状態の評価が行われているか	悪性腫瘍、心疾患、肺疾患の有無の確認
☐	腹部 CT または超音波所見	腹腔内の癒着や腫瘍病変の有無の確認 腹部カテーテル留置が可能か
☐	全脊椎の MRI または CT 検査	脊柱管全体に重度の狭窄が無い
☐	タップテスト、Queckenstedt 検査	腰椎穿刺が可能か、ブロックは無い

手術手技の選択肢



Nakajima, Normal Pressure Hydrocephalus, 473-489, 2023 (Springer) 一部改変

図 8: シヤント手術手技の選択方法

2, (併存疾患例を含む) シヤント手術の有効性は?

シヤント手術の治療成績は、シヤント治療を受ける患者の日常生活の活動レベルの影響を受けます。本邦の多施設共同研究 (SINPHONI) では、iNPH 患者に対するシヤント手術実施 1 年後の評価で、modified Rankin Scale (mRS) で 1 段階以上の明らかな ADL の改善が得られた患者の割合は、VP シヤントで 69%

(95%信頼区間[CI]:59—78)、LP シヤントで63% (95%[CI]:51—73)でした²⁶⁾。術前の mRS の値が高い(≡ADL が悪いこと)患者ほど、術後に mRS や症状の改善が得られにくいことがわかり、術前の重症度がリスクとして同定されました²⁷⁾。

スウェーデンの疫学研究からの報告では、シヤント非介入の iNPH 患者群の自然経過は、5 年死亡率が 87.5%で、死亡のハザード比 (HR) は、3.8 (95% [CI]:2.5-6.0) でした²⁸⁾。また、無症候性の水頭症性脳室拡大を有する患者では、認知症発症のリスクが高く、HR は 2.8 (95% [CI]:1.5-5.2) でした。以上の観点からも最大の治療効果を得るためには、早期のシヤント手術の実施が望ましいと思われま²⁹⁾。

神経変性疾患の併存では、AD が最も多く、一般の iNPH 患者と比較して、短期言語性記憶の障害が特に強いことが知られています。術後 1 年の評価では歩行障害、尿失禁のほか、認知機能も改善が得られたとの報告が多いですが、術後 3 年の長期成績では、徐々に認知機能が低下し、mRS も低下することが報告されており、併存疾患の進行が長期の ADL を決定すると考えられます³⁰⁾。一方、PD を併存した iNPH 患者に対するシヤント治療効果は、mRS、Hoehn & Yahr (ホーン・ヤール) の重症度分類、生存率においても示されました。一方で、シヤント手術を実施しなかった群では日常生活自立度、長期生存率が有意に低下しました。この結果から、PD と診断された患者に対しても、経時的な画像検査を実施するなどして、iNPH が併存している可能性が認められればシヤント手術を考慮する必要があると考えられます³¹⁾。

3, シヤント手術後の診療手順は？

(1) シヤント手術直後—1 か月

シヤントバルブは圧可変式バルブ*が主に使用され、初期圧設定は高圧から開始し、徐々に設定圧を下げる方法や患者の身長(静水圧と相関)と体重(腹腔内圧と相関)から、Revised quick reference table を参考にして圧調整を行う方法があります³²⁾。起立性頭痛症状やめまい、慢性硬膜下血腫などの流量過多による合併症(オーバードレナージ)を避けることが望ましく、そのために抗サイフォンデバイス**の併用が有用です。このデバイスの併用によって、座位、立位に伴う頭位挙上のためにシヤントシステム両端に静水圧差が加わり、急激な CSF が流出するサイフォン効果を低減させ、オーバードレナージを緩衝します。

【用語の説明】

*圧可変式バルブ：シヤント設置後も体外から専用のデバイスを用いて非侵襲的に圧の設定変更ができるという利点があります。半面、意図せぬ圧変更や精密な部品の破損といったトラブルが起り得ることが欠点となり得ます。現行シヤントバルブでは、MRI 対応(レベル圧に変更が生じない)されているものもあり、検査後必ずしも設定圧の確認を必要としないものがあります。

**抗サイフォンデバイス：各メーカーそれぞれの工夫があり、主に流量調整機構と重力バルブ(gravity valve)に大別されます。流量調整機構は、シヤント流量が急激に増えた際(125ml/h 以上)にボール&スプリング機構により細径な流路へ CSF が流入することで抵抗値が高まり、CSF 流量が減じる形式があります。また、急激な陰圧が遠位側に生じたとき、チャンバー内の可動膜が流路を閉塞する形式もあります。一方、重力バルブは、留置されたバルブ体軸の傾きによって、ハウジング内のボールに加わる重力成分が変化することを利用したバルブです。水平時には 0 cmH₂O、鉛直時には最大圧の抵抗値がかかり、水平とバルブ体軸のなす角が θ のときは最大圧に $\sin \theta$ を乗じた圧が自動で変化します。

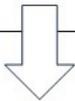
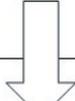
(2) シャント手術後～1年

術後管理では、少なくとも2-3ヶ月毎の定期的な外来通院が必要で、神経症候の観察のほか、脳室、高位円蓋部の脳溝や脳梁角の変化をCTやMRI検査などの画像検査で確認し、シャントバルブの設定圧を調整します。経過をフォローする医師は、どのデバイスが留置されているかを把握する必要があります。また、的確にCSFが排出されているかを確認するため、シャントバルブのパンピングや、時に27G針でバルブを直接穿刺し、シャントシステムの交通性を確認することも必要です。シャントシステムの閉塞が疑われた場合には、そのまま放置することなく、シャント造影を行い、閉塞部位を同定し、速やかにシャント再建を実施し、部品を交換する必要が生じます。

(3) シャント手術後～長期のフォローアップ

手術後1年以上経過した後でも、患者の活動性の変化や、体型の変化などの影響から、適性なシャント圧設定が変化することがありますので、症候に合わせ、シャント圧設定を変更させる心構えが大切です。シャント手術直後は、主にフォローする診療科は手術を行なった脳神経外科が中心となると思いますが、シャント介入後1年以上経過した患者は、閉塞発症率も低下するため、水頭症治療を理解した脳神経内科、精神科などの内科系医師が積極的に治療管理に携わる医療連携体制が、患者の利益につながると考えられます。特にADやPD関連疾患の併存があるiNPH患者では、シャント圧管理のほか、抗認知症薬や不随意運動に対する内服管理が必要とされる場合も多く、神経症候に合わせた総合的な治療管理を実施できる診療体制づくりが望ましいです。特にiNPH患者では、歩行障害などの影響から遠方施設への通院が困難になる場合も少なくないため、地元の病院、クリニックとの診療連携が長期経過をフォローする上で重要です。(図9)

シャント術後の外来管理

術後経過時間	シャント圧設定	出現しやすい合併症	対処方法
シャント術直後～1カ月 	初期圧は比較的高圧設定から始める <参照> 三宅式クイックリファレンステーブル	起立性頭痛症状やめまいなど、脳脊髄液過剰流出(OD)による症状 創部感染(異物感染)	基本的には早期から離床を進めるが、頭痛出現時は安静臥床 抗生剤投与、髄液検体を確認し髄膜炎診断であればシャント抜去
シャント後1カ月～1年程度 	少なくとも2-3か月毎の定期的な外来通院 iNPHの症候が改善する適正圧までバルブ圧は徐々に下げる 慢性硬膜下血腫が出現した際には一次的に設定圧を最高圧まで高くする	慢性硬膜下水腫(血腫) シャント機能不全(閉塞・逸脱)	バルブ圧変更時、次回外来受診時に、CT・MRIなどの画像検査を実施する 脳梁角、高位円蓋部の脳溝の変化を確認する バルブを直接穿刺するシャント開通の確認する シャント造影 介護保険や生活環境の見直し
長期経過のフォローアップ 	症候を診ながら、患者の活動性の変化や、体型の変化などの影響から、設定圧を再変更する	シャント機能不全(閉塞・逸脱) 脳脊髄液の過少流出(UD)によるiNPH症状の再発 アルツハイマー病やパーキンソン病関連疾患など併存疾患の影響による症状悪化	画像診断・シャント交通性の確認 患者と家族に対する指導や声かけ 内服加療の調整 介護保険の見直し・デイサービス、訪問リハビリテーションの調整 介護施設入所の調整

OD: over drainage(過剰流出)、UD: under drainage(過少流出)

図9: シャント手術後の外来管理

第5章 認知症診療医と脳神経外科医との円滑な診療連携構築に役立つ知見

日本脳神経外科学会の協力を得て、2023年10月10日から同年12月11日まで、日本脳神経外科学会研修施設（1220施設）に対してiNPH診療の実態調査（有効回答率:53.8%）を実施しました。その結果から考えられる認知症診療医と脳神経外科医との診療連携向上に役立つ知見をまとめました。

シャント手術を脳神経外科医に実施してもらうために役立つと思われる知見

- シャント手術を多く実施している脳神経外科施設に紹介する。
- iNPHと他疾患との鑑別診断/併存診断は、認知症診療医が実施すべきで、脳神経外科施設に紹介する前にタップテストを実施し、3徴のいずれかが改善したことを示す検査データを明記した紹介状を作成する。
- 以下のようなiNPH患者を紹介する。
 - 本人や家族がシャント術を希望し、在宅生活を送っている。
 - 85歳未満である。
 - DESHを認める。
 - シャント術の実施が困難な重大な身体疾患の併存がない。
 - アルツハイマー病の併存がない。

1, 多くのiNPH患者に対してシャント手術を実施している脳神経外施設に紹介する

本調査で、2022年の1年間に21例以上のiNPH患者に対してシャント手術を実施していた施設（全体の7.3%、以下多シャント施設と表記）では、シャント手術の適応があると考える患者の範囲が広いことがわかりました。逆に、iNPH患者に対するシャント手術を実施しない方針の脳神経外科施設が4.6%、2022年の1年間に1例も実施しなかった施設が21.2%ありました。従って、1/4程度の脳神経外科施設ではiNPH患者に対するシャント手術を実施していない可能性があります。各病院のホームページ等にiNPH患者に対するシャント手術の1年間の実施件数が記載されている場合は、それが参考になると思います。

2, 脳神経外科施設でのシャント手術の実施の可能性が高くなりうる方法

表3: 以下の項目によってシャント術の実施率が向上することが「よくある」と回答した脳神経外科施設の割合（%）

	全施設	多シャント施設 (33施設)
タップテストによって歩行や認知が改善したことを示す客観的データが記載された紹介状がある	50.7%	60.6%
iNPH診療ガイドラインで診療を行っている医師からの紹介	31.8%	60.6%
鑑別診断/併存疾患診断を行った後の紹介	30%	48.5%
シャント術後のフォローアップを内科系医師がする	15.3%	24.2%

多シャント施設：2022年の1年間に21例以上のiNPH患者に対してシャント術を実施した施設

3、脳神経外科医がシャント術の実施に消極的になる患者の特徴

(1) 併存疾患・生活環境などについて

表4：以下のようなiNPH患者に対してシャント術の適応が「全くない」または「あまりない」と考えている脳神経外科施設の割合(%)

iNPH患者の状態	全施設	多シャント施設 (33施設)
家族ケア不十分/施設入所者	56.0%	27.3%
統合失調症が併存	44.2%	45.4%
アルツハイマー病が併存	42.7%	6.1%
DESH所見を認めない	41.5%	6.1%
抗凝固薬または抗血小板薬の休薬が不可	34.0%	24.2%
大血管に重度の狭窄が有る	30.7%	18.2%
透析している	29.8%	15.1%
パーキンソン症候群が併存	19.5%	0%
出血性脳血管障害/微小出血が併存	13.3%	9.1%
整形外科疾患が併存	11.5%	3.0%

(2) 年齢について：

年齢を考慮しない施設は35.3%。

シャント術に年齢を考慮する施設では、

90歳以上で適応無しと考える施設：57.8%

85-89歳で適応無しと考える施設：34.7%

以上の結果から以下のように考えられました。

患者さんの年齢が85-89歳： $35.3\% + (59.6\% \times 0.578) = 69.7\%$ の施設で検討可。

患者さんの年齢が85歳未満： $35.3\% + (59.6\% \times (0.347 + 0.578)) = 90.4\%$ で検討可。

4、脳神経外科施設でのタップテストの実施に消極的になる患者の特徴

表5：紹介されてきたiNPH疑い患者が以下のような場合に、タップテストを実施しないことが「よくある」と回答した脳神経外科施設の割合(%)

タップテストを実施しない患者の特徴	全施設	多シャント施設 (33施設)
本人や家族がシャント術を望んでいない	67.2%	63.6%
重大な身体疾患の併存がありシャント術の実施が困難	50.8%	39.4%

3 徴が重症すぎてタップテスト後の改善効果の判定が困難	18.5%	21.2%
DESH 所見を認めないためシャント術の適応がないと判断した	17.6%	6.1%
抗凝固薬または抗血小板薬の休薬が不可	14.0%	3.0%
腰椎穿刺が困難	12.6%	9.1%
3 徴を認めるが iNPH としては非典型的	4.8%	0%

5, iNPH 以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存疾患診断に関して

認知症専門医資格を有している脳神経外科医は 5.6%で、変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存疾患診断のための診療をよく実施している脳神経外科施設は 34%でした。また鑑別診断に役立つ検査や診療を実施している施設は少なかったです。これらの結果からは、iNPH と他疾患との鑑別診断/併存診断は認知症診療医の役割だと思われました

表 6: 以下の項目に関して、「よくある」と回答した脳神経外科施設の割合 (%)

iNPH 以外の変性/認知症疾患の鑑別/併存疾患診断に関して	全施設	多シャント施設 (33 施設)
iNPH 以外の変性疾患や認知症疾患の鑑別/併存疾患診断のための診療	34.0%	42.4%
ドパミントランスポーターSPECT 検査	14.8%	24.2%
MIBG 心筋シンチグラフィ検査	5.6%	6.1%
CSF 中のアルツハイマー病のバイオマーカー検査	14.8%	45.5%

おわりに

本指針では、認知症診療医に知っておいて欲しい iNPH 診療に関する最新のエッセンスをまとめました。同時に作成した「特発性正常圧水頭症 (iNPH) へのタップテスト実施手順」動画とともに本指針を活用していただき、一人でも多くの認知症診療医に iNPH 診療に参加していただきたいと思っています。そして日本全国で、脳神経外科施設と認知症診療医との診療連携が円滑になり、日本中どこに住んでいても、適時に、適切に iNPH 患者がシャント手術を受けられるようになることを期待しています。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「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 監修 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版, メディカルビュー社, 2020 webview.isho.jp または m2plus.com で電子書籍として購入可能
- 2) PMID: 21040519
- 3) PMID: 30705765
- 4) 朝田ら「都市部における認知症有病率と認知症生活機能障害への対応」(H25.5 報告より <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/21048>)
- 5) 厚生労働省ホームページ レカネマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン mhlw.go.jp/content/001180610.pdf
- 6) PMID: 26541776
- 7) 認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針 (https://www.neurology.jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf)
- 8) PMID: 33800840
- 9) SRL ホームページ test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/045360629
- 10) PMID: 29710721
- 11) アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン (第3版) [jsnm.org/archives/655/](https://www.jsnm.org/archives/655/)
- 12) パーキンソン病診療ガイドライン 2018 p. 140-142
- 13) PMID: 34468800
- 14) PMID: 37312030
- 15) PMID: 1792852
- 16) PMID: 34325703
- 17) PMID: 29188384
- 18) PMID: 26860218
- 19) PMID: 37032824
- 20) PMID: 35477816
- 21) PMID: 19398386
- 22) PMID: 37435396
- 23) PMID: 22674356
- 24) PMID: 36700738
- 25) PMID: 34795635
- 26) PMID: 26871203
- 27) PMID: 27419822
- 28) PMID: 28238737
- 29) PMID: 33316127
- 30) PMID: 30248058
- 31) PMID: 35276660
- 32) PMID: 27041631

謝辞：本研究において実施した全国アンケート調査にご協力いただいた日本脳神経外科学会研修施設の皆様、日本正常圧水頭症学会の皆様に深謝申し上げます。

研究協力者：

高知大学医学部神経精神科学講座 河合亮先生

高知大学医学部脳神経外科学講座 上羽哲也先生

高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 南まりな先生、中村夏子先生

大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座 吉山顕次先生、末廣聖先生、片上茂樹先生、川口恭子先生

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 貴島晴彦先生

大阪急性期総合医療センター精神科 小泉冬木先生

名古屋市立大学脳神経外科 山田茂樹先生

日本正常圧水頭症学会前理事長 伊達 勲先生