

＜厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「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会」＞

＜臨床課題＞

1. 疫学 栗山 長門、加藤 丈夫
2. リスクファクター 伊藤 千香、加藤 丈夫
3. 病理、病因 加藤 丈夫

○栗山長門<sup>1</sup>  
加藤丈夫<sup>2</sup>

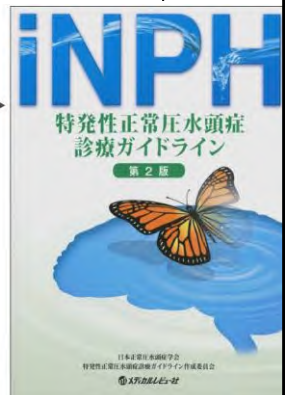
- 1) 京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学、神経内科学
- 2) 山形大学医学部 第3内科学

2004年



【第1版】  
高齢者の神経疾患を扱うことの多い脳神経外科、神経内科、神経科を中心に、老年科、内科、放射線科、プライマリケア医などの実地医家を対象に、INPHの診断と治療に関する指針をEBMに基づいて作成。  
2004年5月初版。

2011年



世界でのINPHの最近の大規模調査研究のまとめ

ドイツベルリンの脳外科グループが、世界でのINPHの最近の大規模調査研究をreviewしている。

Table 9

Author	Year of publication	Population size	Study design	Estimating data
Urbani, Fuchsler, Frey, Schmid	2004	1,287 (37% of 3,485) patients of the Basel Health Services Hospital	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 3.1% (95% CI: 2.8-3.5)
Nagata	2004	1055 (36% of 2905) patients of the Osaka-Tajiri Hospital	Prospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 3.2% (95% CI: 2.8-3.6)
Ungerer et al.	2002	237 patients of the University Hospital of Bonn, Germany	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.4%
Ebner et al. (Hamburg)	2002	1527 (18.4% of 8300) patients of the Hamburg City Hospital	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Sensitivity 1.0 (95% CI: 0.9-1.1)
Chen et al.	2002	10,000 (4.0% of 250,000) patients of the Chinese Academy of Sciences, Beijing, China	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.1% (95% CI: 0.1-0.1)
Reve, Skjold et al.	2001	1500 (1.8% of 83,000) patients of the Oslo University Hospital, Norway	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.1% (95% CI: 0.1-0.1)
Lehmann et al.	2001	168 (0.4% of 43,000) patients of the German General Hospital, Berlin, Germany	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.1% (95% CI: 0.1-0.1)
Hiroaka et al.	2009	165 (0.8% of 20,000) patients of the Osaki-Tajiri Hospital, Japan	Prospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.8% (95% CI: 0.7-0.9)
Hiraoka et al.	2008	171 (0.5% of 34,000) patients of the Osaki-Tajiri Hospital, Japan	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.5% (95% CI: 0.4-0.6)
Ungerer et al.	2007	147 (0.5% of 30,000) patients of the University Hospital of Bonn, Germany	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.5% (95% CI: 0.4-0.6)
Tadokoro et al.	2001	80 patients of the University Hospital of Kyoto, Japan	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.1% (95% CI: 0.1-0.1)
Geurts	2001	400 patients of the University Hospital of Bonn, Germany	Retrospective in-patient, retrospective cross-sectional	Prevalence 0.1% (95% CI: 0.1-0.1)

Lemcke J, et al. *Open Neurol J* 26,10,15-24. (2016).

日本からの報告も採用されている。  
・Tanaka, Ishikawa らのOsaki-Tajiri 調査(2009)。  
・Hiraoka, Mori らの65歳以上のMRベースのTajiri調査(2008)。

2011年の採用論文: 6編 → 今回: 17編(予定)

著者・編年	タイトル	対象	方法	結果	レベル
author-year	country	subjects of investigation	Epidemiological data	結果	レベル
Vaneste et al. 1992	オランダ	多施設共同研究におけるINPH疑いで7のシンドローム66例	脳外科の受診後からの後ろ向き調査	年間1.0万人当たりに2.2人	1
Tissel et al. 2005	スウェーデン	1996-1998年に、スウェーデンの1つの大学病院で水頭症手術を受けた患者83名	INPH手術記録からの後ろ向き調査	INPH手術記録からの罹患率: 年間1.6人/10万人	1
Breen et al. 2009	ノルウェー	2002年から2005年までのノルウェー在住の464,761人の地域住民	脳外科の受診後からの後ろ向き調査	INPHの罹患率: 年間1.09人/10万人 (65歳以上では、年間30人/10万人)	2b
Klassen et al. 2011	アメリカ	アメリカミネソタ州にあるコミュニティの住民124,277人	診療録による後ろ向き調査	INPHの罹患率: 年間1.19人/10万人	4
Muangpaisarn et al. 2012	タイ	1つの病院の老年認知症外来クリニックの患者233人	診療録による後ろ向き調査	INPHの有病率: 0.9%	2
Kortyma N et al. 2017	日本	全国でINPHの診断にて受診した患者	hospital-basedでの調査	日本全体でのINPH罹患率: 年間10.2人/10万人 70歳以上の人口 10万対 possible INPH罹患率: 年間0.8人/10万人	2b

author-year	country	subjects of investigation	方法	結果	レベル
Brown A et al. 2008	ノルウェー	人口ベースの（多岐岐問）の形で、全住民にINPHの罹患者センターを行い、専門病院を受診した69例。	調査検査や脳脊髄液検査（初定測定）を行い、probable INPHか否かを検討した。	26例中16例がINPH疑いであった。INPH疑いの有病率は21.9人/10万人、罹患率は年間0.5人/10万人。	4
Hiraoka K et al. 2008	日本(山形)	山形県田代町在住の65歳以上の地域住民2561名からランダムに抽出した256名。	問診、診察、全脳のMRIを施行し、MR上、高位内頸部のクモ膜下腔の狭小化を伴う陽性拡大 (Evans index > 0.3)のある人を抽出し、加えて腰痛のうらみ一つ以上あればINPH疑いとした。	MRI-supported possible INPH INPH疑いの有病率: 2.9%	2b
Tanaka N et al. 2009	日本(宮城)	宮城県田代町在住の65歳以上の地域住民1,654名からランダムに抽出した141名 (8.5%)。	問診、診察、全脳のMRIを施行し、MR上、高位内頸部のクモ膜下腔の狭小化を伴う陽性拡大 (Evans index > 0.3)のある人を抽出し、加えて腰痛のうらみ一つ以上あればINPH疑いとした。	10例中1例がINPH疑いであった。INPH疑いの有病率は1.4%	2b
Isaki C et al. 2009	日本(山形)	山形県高崎町、栗原市、大崎町の70歳以上の地域住民1,142名。	問診、問診、診察、全脳のMRIを施行し、MR上、高位内頸部のクモ膜下腔の狭小化を伴う陽性拡大 (Evans index > 0.3)のある人を抽出し、加えて腰痛のうらみ一つ以上あればINPH疑いとした。	392人、約35%が参加し、脳MRIで疑いの発見を要する人は12人、LBA、MRI-supported possible INPH INPH疑いの有病率: 0.5%	2b
Isaki C et al. 2014	日本(山形)	山形県高崎町の70歳以上の地域住民1,271名。	問診、問診、診察、全脳のMRIを施行し、MR上、高位内頸部のクモ膜下腔の狭小化を伴う陽性拡大 (Evans index > 0.3)のある人を抽出し、加えて腰痛のうらみ一つ以上あればINPH疑いとした。	10歳以上の人口 10万対 possible INPH罹患率: 2.7 (1,000/120/10万人) 70歳以上の人口 10万対 possible INPHの有病率: 0.37% (0.7/1,000/270/10万人)	2b
Isaki C et al. 2014	スウェーデン	脳部CTと高度機能検査を受けた70歳以上の住民1,235名。	問診、CTと高度機能検査で、probable INPHを判定した。	probable INPHの有病率: 70/10万 (0.7%)、80歳以上の5.9%	2b
Nakabaka et al. 2016	日本(鳥取)	鳥取県高島町の65歳以上の地域住民1,000名を参加させた69名 (6.9%)。	問診、MRIと認知機能検査で、possible INPHを判定した。	possible INPHの年間罹患率: 0.98 (0.7-1.66)/1000/10万人	2b
Jani D et al. 2017	スウェーデン	ヨーロッパで1985年から2011年までの間に認知症と高度機能検査を受けた1,235名。	問診、CTでの陽性拡大とMRSEを含む機能検査で、疑いの高度機能検査で、probable INPHを判定した。	probable INPHの年間罹患率: 0.75 (0.5-1.2)/1000/10万人 年齢調整されたハザード比: 3.8	2b

author-year	country	subjects of investigation	Epidemiological data	方法	結果	レベル
Bech-Asouline et al. 2001	デンマーク	デンマークの認知症クリニック施設を受診した連続160例	臨床症状と画像診断で疑いの抽出。金銭的に困難な場合はMRI検査。疑い明にはCTまたはMRI検査を追加	INPHと診断されたのは14例であった。人口当たり罹患率は、1.5人/100万人、年と長期間続いた。		
Trentham et al. 1996	ドイツ	ドイツのミュンヘン近郊の2つの村に居住する65歳以上の住民1190人	バーミンガム大学の疫学調査の1部。質問用紙の回答からバーミンガムが疑われる人に診察や画像撮影を追加	参加者982人のうち4人 (0.41%) がINPHとされた。	1	
Lemcke et al. 2016	Germany	760万人の全国調査施設を受診した患者の登録シールドデータ。	後ろ向き健康保険データに基づく調査	2012年のINPH年間罹患率: 年間1.36人/10万人 2012年のINPH罹患率: 0.01%	2b?	

## 第1章 特発性正常圧水頭症の診断 I. 特発性正常圧水頭症の臨床症状

### 2. 疫学

iNPHは、高齢者によく見られる非特異的な症状を呈するため見過ごされやすい疾患であり、また診断には脳脊髄液検査などの侵襲を伴う検査が必要のため、有病率などの調査はhospital-based studyが多く、地域住民を対象としたpopulation-based studyはこれまでほとんどなかった。

これまでのiNPHの疫学研究は、研究ごとに対象（病院の患者 vs 地域住民）・調査方法（脳脊髄液検査・shunt手術の有無等）が異なるため、厳密な意味での既報告間の比較は困難である。また、人種・民族による有病率・発症率の違いはわかっていない。以下、iNPHの疫学研究について、A) population-based study, B) hospital-based study, C) その他、に分けて記載する。調査方法や調査対象、調査年によって、提示されている結果データに関してばらつきがあるが、prevalence, incidenceが記載されている報告を抽出した。

## A. population-based study

地域住民を対象にした神経疾患あるいは認知症の疫学調査を再解析し、iNPH疑いの頻度を検討した研究が本邦から相繼いで報告された。それらはいずれも2004年の本邦のiNPH診療ガイドラインの診断基準に基づいて、脳MRIで「脳室拡大 (Evans index > 0.3)」と「高位円蓋部の脳溝・くも膜下腔の狭小化」を示すもの、すなわち本ガイドラインのMRI-supported possible iNPHの頻度を調査し、65歳以上の地域住民のうち2.9%<sup>10</sup>、65歳以上高齢住民の1.4%<sup>11</sup>、61歳以上高齢住民の0.5%<sup>12</sup>と報告している。この3つの研究を加重平均すると高齢者の1.1%ということになっていた。これらの調査では住民検診の性質上、脳脊髄液検査やタップテスト、シャント手術は施行されていないのでprobable iNPHやdefinite iNPHの有病率を示すものではない。しかし、次に述べるhospital-based studyで推測されたiNPHの有病率よりもはるかに多いiNPH疑い例が地域の高齢者の中に存在することが示唆されている。

その後、2011年にiNPH診療ガイドライン第2版が発刊された後に、日本国内では、いくつかのpopulation-based studyをもとに、iNPHの頻度を検討した報告がなされている。Hiraokaら【文献番号】が、MRI-supported possible iNPH(iNPH疑い)の有病率が2.9%、Isekiら【文献番号】が、0.4-0.5%、Tanakaら【文献番号】が、1.4%、Nakashitaら【文献番号】が、2.8%と報告している【文献番号】。

つまり、incidenceが120/100,000、prevalence rateが0.2-2.9%【文献番号】と、数字のばらつきが見られるが、iNPHは、一定の割合で存在することが明らかになり、老年疾患の中では、決してまれではなく、比較的頻度の多い疾患であることがわかってきている。population studyでは、一般地域住民の検診を利用してはいる特性上、MRI画像および診察が主体となった調査であり、脳脊髄液検査やタップテスト、シャント手術は施行されていないケースも含まれる可能性があり、hospital-based studyで得られた有病率や罹患率よりも多くなる可能性がある。(推察中)

## B. hospital-based study

地域を限定して、その中の脳神経外科施設で手術されたNPH症例数から、その地域人口あたりの発生頻度を述べた報告、住民や医療機関向けにiNPHの啓蒙キャンペーンが行われ、iNPHが疑われ専門病院へ紹介されたものから画像検査や脳脊髄液検査(初圧測定のみ)による診断が行われ、iNPHの有病率を算出した報告が当初見られた。【文献番号】

その後、ガイドラインに基づいた論文報告が増え、年間受療者数では、incidenceが1-10/100,000【文献番号】、prevalenceが10/100,000【文献番号】、%による表記では、prevalence rateが0.9%【文献番号】であった。各国によってデータのばらつきがあるのは、人種特性や各国の医療事情を反映している可能性もある上、診断基準のばらつきや医療における認知度の違いなど、様々な要因が考えられる。その意味で、これらのデータ数字をしっかりと咀嚼して理解した上で、各国におけるiNPHの疫学研究からの結果を使用するのが望ましい。(推察中)

## C. iNPHの疫学に関するその他の報告

認知症、歩行障害やパーキンソンズなどの症候を示す患者の中での頻度の調査でもiNPHに限ったものは少ない。認知症クリニック受診患者連続400例のうち3.5%<sup>14</sup>、パーキンソン病の住民を対象にした疫学調査で、パーキンソンズが疑われた住民21人のうち19%という報告<sup>15</sup>がある。これらの報告は、限られた施設からの報告であったり、単一の症候を抽出基準としていたり、iNPHの有病率を推測するには限界があった。

近年、iNPHに関して、health insurance-databaseを用いたRetrospective studyが、2016年にドイツから報告されている【文献番号】。それによると、Incidence of iNPHは、年間1.36/10万人であった。従来のhospital-basedとpopulation-based surveyより低い数字であったが、外来で経過観察されているもしくは見過ごされている患者数が一定数存在していることを反映している可能性がある。(推察中)

特発性正常圧水頭症のリスクファクターは何か？

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Graff-Radford NR et al. 1987	iNPH 患者 19 例、 対照として認知症患者 122 例。	高血圧の合併を調査。	高血圧が iNPH 群で 10 例(53%)、対照群 38 例 (31%)	3b
Krauss JK, et al. 1996	iNPH 患者 65 例、対照 70 例。iNPH の選択基 準は、歩行障害、脳室 拡大あり。	高血圧、糖尿病、高コレ ステロール血症などの 合併症を調査。	オッズ比 高血圧:10.8、糖尿病: 2.1、高コレステロール血 症:3.5、喫煙:2.0	3b
Kuriyama N et al. 2008	Probable および definite iNPH (日本の方 イドライン) 20 例、対照 13 例。	内頸静脈エコー検査に おいて、バルサルバ手 技時に air-contrast 法で 逆流を観察。	iNPH 20 例(95%)、 対照群 3 例(23%)に内 頸静脈弁の逆流が認め られた。	3b

iNPH発症のリスクファクターについては、症例対  
照研究しかなく、エビデンスレベルが高いものはない。これまでidiopathic以外のNPHが含まれている  
ものもあったが、本検討ではiNPHに限った。約30  
年前から心血管リスクファクターがiNPHのリスク  
ファクターであることが指摘されていたが、2016-7  
年にスウェーデンの大型の症例対照研究から同  
様の指摘があった。それ以外には、我が国から、  
iNPHのリスクとして静脈系の圧調整異常が報告さ  
れ、2016年には*SFMBT1* (Scm-like with four MBT  
domains protein 1) 遺伝子のCNV(copy number  
variation)がiNPHの遺伝的リスクであると報告され  
た。iNPHは、心血管リスクや遺伝的リスクなど、多  
数のリスク要因が重なって発症する疾患と想定さ  
れ、今後の解明が課題となっている。

Sato H. et al. 2016	Definite iNPH (日本の ガイドライン) 50 例、 健康高齢者 191 例。	<i>SFMBT1</i> (Scm-like with four MBT domains protein 1) 遺伝子のイ ントロン 2 の segmental copy number loss (heterozygous) を調 査。	<i>SFMBT1</i> 遺伝子の CNV (copy number variation) は、iNPH で 13 例 (26%)、健康高齢者で 8 例(4.2%)。 オッズ比: 7.84	3b
Jaraj D. et al. 2016	70 歳以上の 1,235 例の 地域住民の登録データ において、頭部 CT 画像 から iNPH を疑う 55 名 の群、その中から症状 を呈する 26 例、対照群 130 例を抽出。	高血圧、糖尿病、肥満な どの合併症を調査。	オッズ比 高血圧: 3.8、糖尿病: 1.75、肥満: 1.85、中等度 以上の白質病変: 0.43	3b
Israelsson H. et al. 2017	スウェーデンで 2 年間 にシャント手術を受けた iNPH 患者全例 176 例 と、年齢と性別をマッチ させた住民対照群 368 例。	高血圧、糖尿病、肥満な どの合併症を調査。	オッズ比 糖尿病: 2.169、高コレス テロール血症: 2.380、肥 満: 5.428、心血管リスク ファクターによって 25% の iNPH 症例が発生と算 出。	3b

図 1 INPHの神経病理 (全脳病理)									
Authors	Year	No. of pts	Shunting	Responders	細胞肥厚	急性硬化	出血病変	SP	NFT
Heintz, et al	1975	1	1		1	ND	ND	ND	ND
DeLand, et al	1972	1	0		1	1	1	ND	ND
Soehn, et al	1973	1	0		1	1		1	1
Earnest, et al	1974	2	2	1	1	2	2	1	1
Lorenzo, et al	1974	1	1	1	1	1	1	0	0
Vessali, et al	1974	1	ND	ND	1	?	?	ND	ND
Di Biase, et al	1977	2	0		2	1	1	1	1
Bal & Vis, et al	1978	5	5	1	2	3	3	3	3
Akai, et al	1987	2	2	1	2	2	1	1	1
Newton, et al	1989	1	1	1	0	1	1	0	0
Del Bigio, et al	1997	5	2	2	4	4	ND	3	3
Esiri & Rosenberg	2004	12							
Espay, et al	2008	1	1*	1*	1	1	0	ND	0
Cabral, et al	2011	9	9	ND	ND	ND	2	9**	9**
Leinonen, et al	2012	7	7	7	ND	4	4	7	5
		計 42							

ND: not described  
 \* tap-test responder, died of peritonitis shortly after VP shunting  
 \*\* including one case of progressive supranuclear palsy with mild changes of AD pathology

厚生労働省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

# 歩行障害

石川正恒、山田茂樹

## 関連文献

	髄液排除	画像
第2版(～2010年)	11編 6編	2編 Nakayama et al. 2007 削除 Hattingen et al. 2010 削除
2011年～	9編 7編	6編 5編 2編 Hiraoka et al. 2011 削除 Yamamoto et al. 2013 削除
Total	5編 14編	5編 11編

## 歩行障害の客観的定量評価

Time and Steps on Timed up and go test (TUG), Straight walk, 360° turn

Infra-red (IR) movement analysis system (Qualisys, Sweden)

Stolze H, et al. 2000

GAITrite Pressure-sensitive carpet Portable Walkway (CIR Systems, USA)

Williams M, et al. 2008

• Sensory Organizing Test, SOT(NeuroCom, USA) + TUG + 10m Walk test

Lundin F, et al. 2013

• Instrumented Test: 足底3点、膝観察 (STEP32; Demitalia, Italy)

Agostini V, et al. 2015

• Wearable, computerized gait analysis device (LegSys, Biosensics, USA)

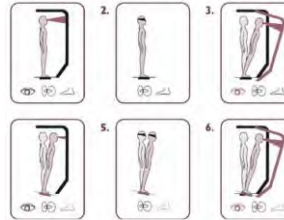
Yang F, et al. 2016

• GAITrite Pressure-sensitive carpet Portable Walkway (CIR Systems, USA)

Schniepp R, et al. 2016

Yamada S, et al. (SINPHONI, SINPHONI-2) 2017

## Sensory Organizing Test (NeuroCom, USA)



Lundin F, et al.

Clin Neurol Neurosurg. 2013

Computerized Dynamic Posturography (CDP) Balance

5% improvement in a motor score (MOS) =

$$(\Delta w10mt + \Delta w10ms + \Delta TUG + \Delta TUGS) / 4$$

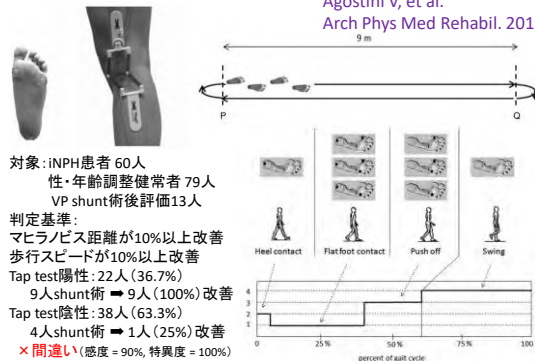
対象: iNPH患者35人、VP shunt術を受けた31人

結果: 全ての方法で計測したバランスが悪く、シャント術後にバランスの改善を認めた。

## Instrumented Test (STEP32; Demitalia, Italy)

Agostini V, et al.

Arch Phys Med Rehabil. 2015



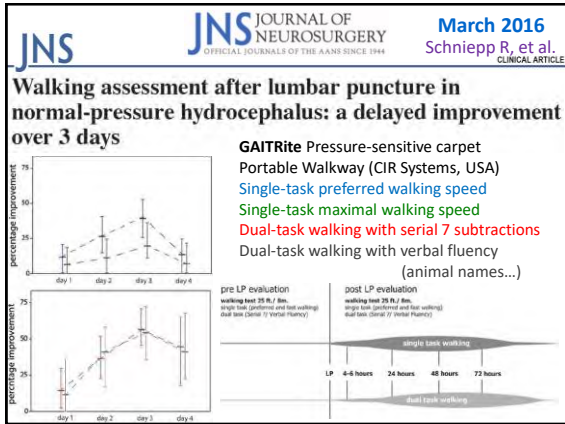
## Journal of Clinical Neuroscience Sep 2013

Quantitative evaluation of changes in gait after extended cerebrospinal fluid drainage for normal pressure hydrocephalus

Yang F, et al.



iNPH 患者50人に3日間のドレーナージテスト(10-15 ml/h)を行い、改善した30人にVPシャント術を施行。  
Marked Improved (≥10%): 17人  
Mildly improved (<10%): 13人  
Unimproved: 20人



厚生労働省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

## 髄液排除試験

石川正恒、山田茂樹

### 関連文献

タップテスト      ドレーナージテスト

第2版 (~2010年)      7編 (+2編)      10編 (+1編)

2011年 ~      17編      1編

**CSF tap test** - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? **A systemic review.** Mihalj M, et al. *J Neurol Sci* 2016

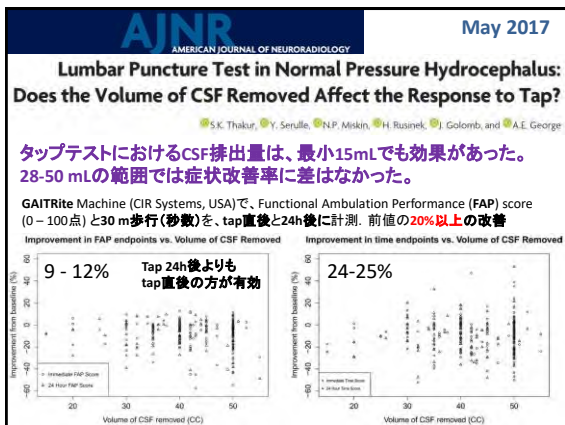
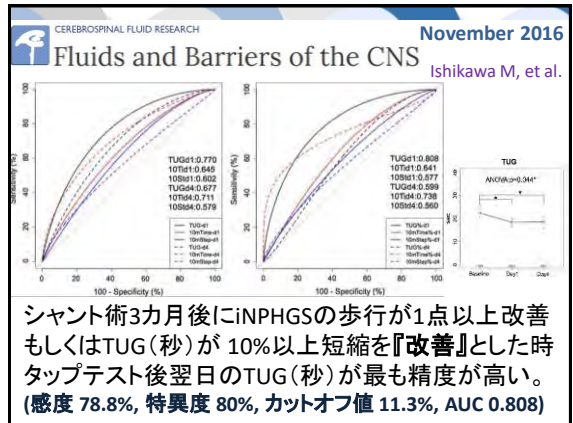
対象: 8文献からiNPH患者 482人を抽出

Wikkelso C, et al. 1982  
Haan J, et al. 1988  
Malm J, et al. 1995  
Damasceno BP, et al. 1997  
Walchenbach R, et al. 2002  
Kahlon B et al. 2002  
Ishikawa M, et al. (SINPHONI) 2012  
Wikkelso C, et al. 2013

(The European iNPH Multicentre Study)

Tap	iNPH	mimic	
陽性	⊙	⊖	陽性検出率
陰性	???	⊙	陰性検出率
感度		特異度	

感度 58% (26% - 87%)  
特異度 75% (33% - 100%)  
陽性検出率 92% (73% - 100%)  
陰性検出率 37% (18% - 50%)



**Acta Neurologica Scandinavica** February 2017  
Yamada et al. (SINPHONI- 2)

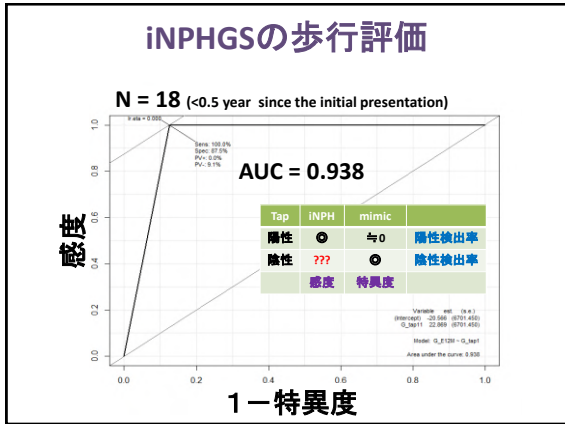
### Disease Duration: the Key to accurate CSF tap test in iNPH

タップテスト後とシヤント術後に同じ評価基準を使った場合、iNPHGSの歩行が最もAUC高値。

	AUC	Sensitivity	Specificity	P	Positive
Gait on iNPHGS	0.741	56.5	91.7	<0.001	35%
TUG (≥10%)	0.647	89.5	40.0	0.011	76%
3 m RWT (≥10%)	0.598	69.7	50.0	0.172	60%

初発からタップテストまでの罹病期間間が短いほど、タップテストの感度が上がる。(特異度は不変)





### 客観的定量評価の平均値

Tap test前後の差 (Δ)	Shunt後にiNPHGS歩行改善 (N = 51)	Shunt後にiNPHGS歩行改善無 (N = 31)	
Parameter	Mean (± SD)	Mean (± SD)	P-value
ΔTUG (秒)	6.3 (± 9.2)	5秒 3.9 (± 9.0)	0.038
ΔTUG (%)	21.1 (± 15.7)	15% 10.1 (± 19.3)	0.008
Δ3-m RWT (秒)	3.0 (± 5.9)	1.7 (± 7.8)	0.228
Δ3-m RWT (%)	14.8 (± 19.9)	7.9 (± 24.3)	0.118
ΔMMSE	0.4 (± 2.7)	0.5 (± 4.2)	0.582
ΔFAB	0.8 (± 2.1)	0.4 (± 2.3)	0.476

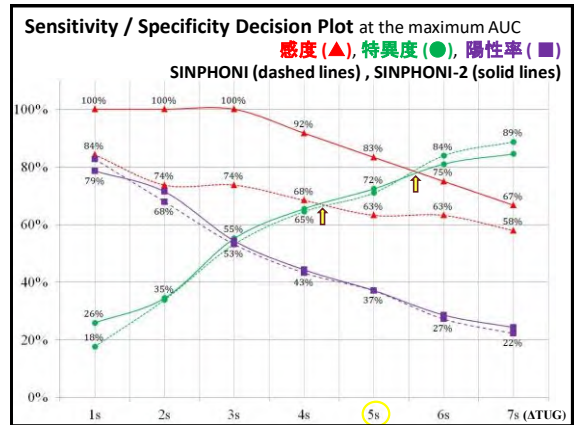
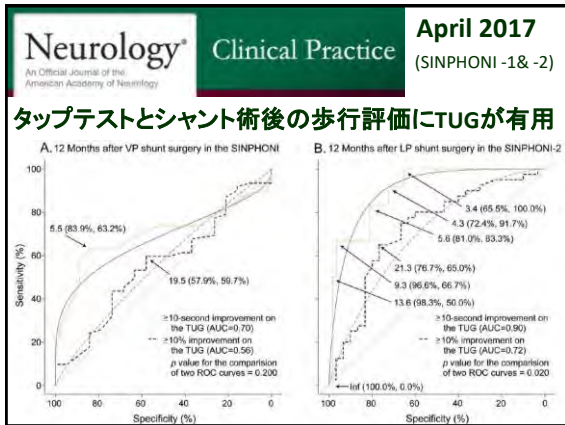


Table 3 Comparison of improvement time on the Timed Up and Go test 12 months after ventriculoperitoneal (VP) shunt vs lumboperitoneal (LP) shunt in each tap test response subgroup

	SINPHONI VP shunt, n (%)	SINPHONI-2 LP shunt, n (%)	AOR (95% CI)	p Value*
<b>Worse or &lt;5 seconds improved at tap test (n = 95)</b>				
Total number	51	44		
Worse or <5 seconds improved	26 (51)	40 (90)	Reference	
≥5 and <10 seconds improved	18 (35)	2 (5)	14.6 (3.05-70.3)	<0.001
≥10 seconds improved	7 (14)	2 (5)	7.10 (1.26-40.1)	0.027
<b>≥5 seconds improvement at tap test (n = 56)</b>				
Total number	30	26		
Worse or <5 seconds improved	11 (37)	9 (35)	Reference	
≥5 and <10 seconds improved	7 (23)	7 (27)	0.82 (0.21-3.23)	0.779
≥10 seconds improved	12 (40)	10 (38)	1.06 (0.30-3.69)	0.929

Abbreviations: AOR = age-adjusted odds ratio; CI = confidence interval.  
\*Probability value for Fisher exact test.

**タップテストでTUGが5秒以上改善すれば、VP, LPシャント術から1年後に、約40%は、TUGが10秒以上の改善、約65%は、少なくとも5秒以上の改善が期待できる手術。**

- ### まとめ
- 髄液排除試験の髄液排除量は、28-50 mLの範囲では症状改善率に差はなかった。
  - 症状出現から試験までの罹病期間が短いほど、タップテストの特異度が下がらずに感度が上がる。
  - 単純歩行よりもDual-taskの方が歩行改善率が良い。
  - 髄液排除試験の感度が低く、特異度が高いのは、タップテストとシャント後の判定方法に依存している。
  - 歩行障害は客観的定量評価が増えている。
  - TUGは、シャント後の歩行改善の評価に有用。

## 認知障害

## 認知障害のエビデンステーブル

- 20本の文献を採択した
  - iNPHの認知障害の特徴を示した文献: 4本
    - AVIMの認知機能: 1本
  - 術後経過、予後予測因子: 7本
  - DESHと認知障害: 2本
  - AD病理との関係: 6本

## iNPHの認知障害の特徴

- 前頭葉機能を中心に、近時記憶や視空間認知の障害の報告
  - 健常者と比較して、言語性記憶以外の神経心理学的検査で有意に成績が悪かった(Rey15語聴覚性言語学習検査、論理的記憶課題、FAB、Attentive matrices、語流暢性課題、構成課題)  
Picascia et al.2016
  - 健常者と比較して、The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)、Stroop testの成績が悪かった  
Hellstrom et al.2012
- AVIMの認知機能の報告
  - 健常者と比較して、カテゴリ流暢性課題やFABのルリアの系列動作で有意に成績が悪かった  
Iseki et al.2014

## 認知障害の術後経過

- 早期手術群と手術延期群
  - 早期治療群と3ヶ月の治療延期群に無作為に割り付け。割り付け3ヶ月後に、早期治療群ではTMT-Aを除く全ての認知検査結果が有意に改善したが、治療延期群では有意改善を認めなかった。治療延期群に比べて早期治療群では、TMT-Aを除く全ての認知検査の改善が有意に大きかった。手術12ヶ月後の結果は、両群で有意差を認めなかった。(SINPHONI-2)  
Kazui et al.2015
  - 3ヶ月以内に手術を受けた群と、6ヶ月以上待機した群を比較。待機群では、診断時に比べて術前にiNPH認知スコアとMMSEが有意に増悪。両群とも術後に認知機能は有意に改善。改善の程度は同程度だが、待機群では待機中に増悪したため、術後の成績は早期手術群より悪かった。  
Andren et al.2015

## 術後の予後予測

- 術前の認知障害は軽度であるほど、予後が良い
  - 術前のiNPHGSが低い、MMSEが高い、MMSEの記憶と構成課題のスコアが高いことが、術後に認知障害が消失することを有意に予測した  
Kazui et al.2013
  - 術前のMMSEが高いことが、RAVLTとTMT-Bの改善と関連する  
Solana et al.2012
- 病期が短いほど、予後が良い
  - 病期が長くなると、術後6ヶ月に認知障害が改善しないリスクが増える傾向にあった  
Vakili et al.2016

## 画像解析

- DESHと術後予後の関係→一致せず
  - 脳室とシルビウス裂の体積の和(vVS)、高位円蓋部の体積(vHCM)を測定して、その比率(vVS/vHCM)を算出した。術前のvVS/vHCMは、FAB、TMT-Aの改善と負の相関を示した  
Kazui et al.2013
  - 高位円蓋部狭小化が強いほど、あるいはCallosal angleが小さいほど、術後のMMSE改善が大きい。  
Narita et al.2016



## AD病理との関係

- AD病理があれば、認知機能は増悪or予後不良
  - CSF A $\beta$  42高値群と比べて、CSF A $\beta$  42低値群は、術前に重度の注意障害、視空間認知障害、言語性記憶障害を認め、またCSF排除後の語頭音流暢性課題とStroop testでの改善が小さかった  
Lim et al.2014
  - 術後のMMSEが25点以上の群と、24点以下の群に分けた所、25点以上の群では有意にp-tauとsAPP $\alpha$ が低かった  
Miyajima et al.2012
  - AD index(t-tau  $\times$  A $\beta$  40/A $\beta$  42) $>$ 3483であればiNPH/AD+、そうでなければiNPH/AD-と群分け。両群で、全般的認知障害と精神運動速度、注意力が有意に改善した。遅延再生は、iNPH/AD+群よりiNPH/AD-群で有意によく改善した。遅延再生の改善は、AD indexと有意に負の相関を示した。  
Kazui et al.2016

## AD病理との関係

- Amyloid imaging
  - iNPHでは、皮質SUVRs値と術後の認知の改善が、有意に逆相関した  
Hiraoka et al.2015

## iNPHガイドライン 臨床症状-排尿障害

### エビデンステーブル: 排尿障害の特徴

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Krzastek SC, et al. 2017	Relkinらの診断基準でのprobable iNPH患者55例	下部尿路症状(LUTS)を、International Consultation on Incontinenceが作成した質問表で評価。	全体での尿失禁スコアは軽度から中等度で、90%が尿漏れを、74.5%が尿失禁を経験していた。最も多い過活動膀胱の症状は夜尿で、最も気になる症状は切迫性尿失禁であった。	4
Liu A, et al. 2016	iNPH患者58例。診断基準は明らかにされていない。選択基準は21歳を越える、治療歴なし、Evans Index>0.4、MRI上第3脳室の形態正常で非閉塞性、外傷・腫瘍・感染・出血によらない、術前のルンパールタップで初圧25 mmH2O未満	放射線ガイド下もしくは超音波モニター下に経皮的VAシャントを施行。術前と術後でKuboらのiNPH grading scaleを比較。	術前は43例(74%)に尿失禁(中央値grade2、四分位範囲1-3)が存在。52%に改善が見られたが、術後も28例(48%)にいくらかの尿失禁(中央値grade1、四分位範囲0-2)が残存。	4
Campos-Juanatey F, et al. 2015	iNPH患者81例。Marqu es de Valdecilla University HospitalのNeurosurgery Departmentで診断されたもの。脳室拡大があり脳脊髄圧が正常範囲。	International Society of Continenceの提唱する方法に基づきウロダイナミクス検査を行った。	尿意切迫が80.9%に、尿失禁が70%に認められた。ウロダイナミクス検査で評価できなかった2例を除く79例のうち56例(70.9%)で排尿筋過活動が、6例(7.6%)で尿圧性尿失禁が、5例(6.3%)で下部尿路閉塞が、4例(5%)で排尿筋過活動が認められた。8例(10.1%)は正常であった。	4

## 排尿障害の特徴

臨床的には尿意切迫と夜間排尿も含む頻尿を特徴とする過活動膀胱が特徴で、70%程度の患者で尿失禁を認めるが、尿意切迫に気づかず失禁することは稀である (Krzastek SC, et al. 2017), Liu A, et al. 2016)。ウロダイナミクス検査でも、70%程度で排尿筋過活動が指摘されている (Campos-Juanatey F, et al. 2015)他、最大尿流速の低下、残尿量の増加、膀胱容量の低下が指摘されている<sup>23)</sup>。

### エビデンステーブル: 排尿障害と脳機能

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Sakakibara R, et al. 2016	SINPHONIの基準でdefinite iNPH患者75例(術前probable iNPH)。	術前・術後の脳血流と膀胱障害の関係を調べた。脳血流は123I-IMP SPECTで平均CBFおよび3D-SSP解析。膀胱障害はiNPHGSで評価。1以上の改善を「改善」、1以上の悪化を「悪化」、それ以外を「変化なし」と定義。	改善例(32例)では両側中部帯状回、頭頂葉、左前頭葉の血流増加が見られた(p<0.05)。悪化例(11例)では有意な血流改善を認めなかった。変化なし例(32例)ではシルビウス裂、側脳室の拡大が改善したことによると思われる血流増加が認められた。	4
Sakakibara R, et al. 2012	SINPHONIの基準でdefinite iNPH患者97例(術前probable iNPH)。	iNPHGSの排尿スコアで排尿障害重度(2以上)と軽度(1以下)に割り付け、両群とも123I-IMP SPECTを施行し比較。	重度群では右優位の両側前頭葉皮質と左下側頭回で有意に集積低下(P<0.05)。歩行障害、認知機能障害が少ない、またはない例で同様の分析を行っても同様の結果であった(P<0.05)。	4

## 排尿障害と脳機能

iNPHGS排尿スコアを用い、排尿障害の重度群と軽度群の脳血流を比較したところ、重度群での右優位の両側前頭葉と左下側頭回における有為な血流低下が報告されている (Sakakibara R, et al. 2012)。また、シャント術後、排尿障害改善例では、両側帯状回、頭頂葉、左前頭葉の血流改善を認めた一方、排尿障害悪化例では有意な血流改善は認めなかった (Sakakibara R, et al. 2016)。

### エビデンステーブル: 排尿障害の治療効果

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Liu A, et al. 2016	iNPH患者58例。	放射線ガイド下もしくは超音波モニター下に経皮的VAシャントを施行。術前と術後でKuboらのiNPH grading scaleを比較。	術前は43例(74%)に尿失禁(中央値grade2、四分位範囲1-3)が存在。52%に改善が見られたが、術後も28例(48%)にいくらかの尿失禁(中央値grade1、四分位範囲0-2)が残存。	4
Vakili S, et al. 2016	Relkinらの診断基準に基づいたiNPH患者393例	VPシャント施行までの罹病期間と、症状の改善との関係を、多変量ロジスティック回帰分析で評価。	罹病期間が長いほど、手術6ヶ月後の尿失禁の改善が見られない可能性が高まる傾向を認めた。	4
Kazui H, et al. 2015	日本のiNPHガイドライン第二版に基づいたprobable iNPH患者でFAS解析に該当した88例	LPシャント即時施行群と3ヶ月後遅延施行群に無作為に分け、3ヶ月後のiNPHGSの改善度を比較。また、両群の術前からシャント1年後のiNPHGSの変化を比較。	ベースラインと比較し、3ヶ月後のiNPHGSの排尿スコアは、LPシャント即時施行群のみ有意に改善し、両群での変化に有意差を認めた。術前と比較し、シャント1年後のiNPHGSの排尿スコアは、両群とも有意に改善し、両群での変化に有意差を認めなかった。	1c

## 排尿障害の治療効果

排尿障害に対するシャント術の効果としては、SINPHONI 2において、LPシャント即時施行群と手術待機群でベースラインと3ヶ月後のiNPHGS排尿スコアを比較すると、即時施行群でのみ有意改善を認め、両群で変化に有意差を認めた一方、両群とも、手術1年後にiNPHGS排尿スコアは有意に改善し、両群で変化に有意差は認めなかったと報告されている<sup>Kazui H, et al. 2015</sup>。一方で、術後尿失禁の改善は認めるものの、約半数では尿失禁が残存するとの報告もある<sup>Liu A, et al. 2016</sup>。また、罹病期間が長いほど、術後の尿失禁改善が見られない可能性が高まる傾向が報告されている<sup>Vakili S, et al. 2016</sup>。

## その他:第2版から引用

その他、過活動膀胱は、心拍変動解析による副交感神経活動の亢進と有意な相関を示し、それらの変動は脳脊髄液排除やシャント術後に正常レベルに回復するとの報告がある<sup>24)</sup>。

## 三徴の出現頻度

## エビデンステーブル

著者・年	対象	方法	結果	レベル
I. Jonathan Pomeranic, BS, et al. 2016	NPH患者142例。その内、脳生検にてアルツハイマー病理が確認されなかった群(NPH群)15例に対してアルツハイマー病理が確認された群(NPH+AD群)27例を比較。	2群間でシャント前後の神経心理学的検査や歩行検査の変化、およびhigh-volume lumbar punctureの有無を比較	NPH群では、歩行障害90%、認知障害94%、排尿障害91%に認め、歩行障害のみが0%、認知障害のみが1%、排尿障害のみは0%、3徴すべてを満たす例は81%であった。 NPH+AD群では、歩行障害と認知障害は100%、排尿障害は93%に認め、歩行障害のみは4%、認知障害のみは4%、排尿障害のみは0%であり、3徴すべてを満たす例は95%であった。	4
Kazui, et al. 2015	20施設でNPH患者93例	LPシャントの開始をすぐに行う群と3か月間遅延させる群に無作為に割り付け、2群間でmRSの改善の差を比較	歩行障害は97%、認知機能障害97%、排尿障害は81%に認め、歩行障害のみを認める例は12%、認知障害のみが4%、排尿障害のみは0%であった。3徴すべてを満たす例は57%であった。	1b

## 三徴の出現頻度

- iNPHにおける三徴の出現頻度については、横断的もしくは縦断的に検討した大規模なpopulation-basedの報告が依然として少ないため正確な出現頻度ははっきりしない。今までにhospital-basedで行われた研究は多数例の検討ではないため、正確な出現頻度を反映していない可能性もあるが、歩行障害がもっとも初期に見られやすく、94-100%、認知障害は78-98%、排尿障害は60-92%に認め、三徴すべてを満たすのはおよそ60%程度とされる。

## iNPHガイドライン 臨床症状-三徴以外の症状

### エビデンステーブル: 精神症状の特徴

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Kanemoto H et al. 2016	本邦のガイドラインで probable iNPH の患者 22例	シャント術前とシャント術3ヶ月後に、3徴の評価に加え、精神症状をNeuropsychiatric Inventory (NPI)、介護負担を Zarit Burden Interview (ZBI) で評価。	LPシャント後、アパシーと抑うつNPIの平均値は有意に改善し、特に抑うつ、脱抑制、易怒性の改善は、介護負担の改善と相関した。アパシーの改善は前頭葉機能や排尿障害の改善と相関した。	4
Israelsson H et al. 2016	176例の iNPH患者と、年齢性別をマッチさせた368例のコントロール群 (iNPH-CRASH studyの一部)	シャント術前とシャント術3ヶ月後に、抑うつをGeriatric Depression Scale 15 (GDS-15)で評価。	年齢、性別、脳血管障害、血圧で調整した上で、iNPH群では術前術後共に、コントロール群よりGDS-15の平均値が高く(4.9 (3.7) vs 1.9 (2.3))、うつが疑われる患者が多く(46% vs 13%)、重度の鬱が疑われる患者が多かった(7.3% vs 0.8%)。iNPH群では、術前と比較し、術後にうつが疑われる患者数が減少した。	4
Junkkari A et al. 2015	possible iNPH患者 132例と、年齢・性別をマッチさせたコントロール 3372例	生活の質の評価尺度 health-related quality of life (HRQL) に影響する因子を iNPHGS、Beck Depression Inventory (BDI)、MMSEで評価した3徴の重症度、抑うつ、認知機能から探索。	iNPH群ではコントロール群に比べ、HRQLの平均値が低かった。中等度以上の抑うつ症状を持つiNPH患者では、抑うつ症状のないiNPH患者よりHRQLの平均値が低かった。ステップワイズ法を用いた多変量線形回帰分析により、より高いiNPHGSの合計点と、より高いBDI得点、HRQLの低得点の予測因子となった。	4

### エビデンステーブル: 精神症状の特徴

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Peterson KA et al. 2016	iNPH患者22例 (内、iNPH患者15例)	シャント術前と術3-9ヶ月後に、CTまたはMRIで尾状核萎縮の指標であるbicaudate ratio (BCR) を、IQ及び全般的な機能評価にNART及びMMSEを、語流暢性の評価にControlled Oral Word Association Test (COWAT) を、言語記憶の評価にHopkins Verbal Learning Test (HVLT) を、抑うつの評価にGeriatric Depression Scale (GDS) を、アパシーの評価にApathy Evaluation Scale (AES) を試行。	術前のGDSとAESはBCRと有意な正の相関を認めた。シャント術前と比較し、術後、COWATとHVLTの遅延再生・再認課題で有意な改善を認めた。術前後でのAESの変化は、MMSEの変化と負の相関を認め、GDSの変化と正の相関を認めた。	4
Oliveria MF et al. 2014	iNPH患者35例	Mini-International Neuropsychiatric Interviewを用いて、精神医学的な評価を行なった	35例中25例に精神医学的な症候群を認めた。抑うつ不安症候群は17例で、精神病症状候群は7例で、双極性障害は1例で見られた。精神医学的な症候群は、男性より女性で多く見られた(60% vs 86%)。精神医学的な症候群の有無で、Evans index、MMSE、iNPHGS、TUGIに有意差は見られなかった。	4

### 精神症状の特徴

三徴以外の症状について、特に精神症状についての報告が多い。iNPH患者において、88%に何らかの精神症状を認めることが報告されており<sup>30)</sup>、その中でもアパシーは70%以上に認められ、その他、抑うつや不安も多く見られることが報告されている<sup>31)</sup> Kanemoto H, et al. 2016)。アパシーと抑うつはシャント術後有意に改善すること、特にアパシーの改善は認知機能の改善や排尿障害の改善と有意に相関することも報告されている<sup>32)</sup> Kanemoto H, et al. 2016)、Peterson KA, et al. 2016)。iNPH患者における精神医学的な症状は、男性より女性で多く見られる<sup>33)</sup> Oliveria MF, et al. 2014)。これらの精神症状は三徴同様、患者のQOLや介護負担と相関することも報告されている<sup>34)</sup> Kanemoto H, et al. 2016)、Junkkari A, et al. 2015)。

### エビデンステーブル: 神経症状の特徴

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Chankaew E. et al. 2016	NPH患者53例 (内、iNPH38例)	シャント術前と術6ヶ月後に3徴の評価に加え、球麻痺症状も評価。	嚥下の評価ができた50例中、43例が術前に嚥下障害を持っており、そのうち37例が術6ヶ月後に嚥下障害の改善を認めた。術前の嚥下機能の重症度は、歩行障害や認知機能と有意な相関を認めた。発語の評価ができた49例中、33例で構音障害を認め、術後有意な改善は見られなかった。術前の構音障害は、歩行障害と有意な相関を認めた。声量は術後有意に改善した。49例中、37例で発語の質に障害があり、そのうち21例が術6ヶ月後に改善した。術前の発語の質は認知機能と優位に相関した。	4

### 神経症状の特徴: ほぼ第二版から引用

神経学的には、動作緩慢、寡動、パロニー(Gegenhalten)、眉間反射、口がらし(snout)反射、手掌頤(palmomental)反射を高率に認める<sup>30)32)</sup>。また無動と振戦の合併は二次性正常圧水頭症(secondary normal pressure hydrocephalus; sNPH)よりもiNPHで多い<sup>32)</sup>。嚥下障害や構音障害、声量の低下など、球麻痺症状を認めることもある<sup>35)</sup> Chankaew E, et al. 2016)、強制泣き笑い、痙攣はまれである<sup>6)</sup>。

iNPHでは下肢を中心とした歩行の運動機能低下だけでなく上肢の寡動を伴うことがあり、パーキンソン病で認められる上肢の運動機能障害に類似しているとの報告がある<sup>33)</sup>。また、補足運動野の障害による動作緩慢や手指巧緻運動障害が潜在的に存在するとの報告もある<sup>34)35)</sup>。

# 担当領域：画像診断

青木グループ

検索条件：“diffusion normal pressure hydrocephalus”

検索期間：2010/11/22～2017/7/31

該当件数：36件

いただいたリスト以外に追加した文献：12件

- 204. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi K, Miyake H. White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract based spatial statistic study. *Neural Regen Res* 2015;13(10):1891-893.
- 205. Nishi H, Saitoh T, Goshima T, Inoue C, et al. Effect of surgery on paraventricular white matter in normal pressure hydrocephalus patients: comparison of two methods of DT analysis. *Acta Neurochir* 2014;156:181-8.
- 206. Rana Z, Zivanovic M, Schmal M, Engel M, Pappas M, Pappas D, Zillema K. The influence of lumbar spinal drainage on diffusion parameters in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus using DT MRI. *Acta Neurochir* 2014;156:181-8.
- 207. Nagasaki A, Fujiwara T, Hara M, et al. Microstructural changes of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison of diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging. *Neuroimaging* 2013;33(3):571-576.
- 208. Maruyama K, Koyama T, Hozumi H, Kuroki K, Miyake H, Ohsumi H. Diffusion tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Alzheimer's disease. *Imprints of Brain Abnormalities: From Research to Clinical Practice* 2013;10:101-108.
- 209. Sogge M, Dinkhoff T, Spreng C, Hoffmann K. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus—findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir* (Wien) 2013;155(12):1267-1272.
- 210. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, et al. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus—findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir* (Wien) 2013;155(12):1267-1272.
- 211. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a novel-based fractional anisotropy study. *Neural Regen Res* 2012;12(12):2058-2064.
- 212. Dehaene G, Mead M, Miyaji T, et al. Changes of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 2011;153(11):1159-67.
- 213. Hongo T, Sato R, Aoki S, Yama T, Mizutani H. Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. *ANN N Y Acad Sci* 2012;1252(1):776-779.
- 214. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, et al. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus tract based spatial statistics study. *ANN N Y Acad Sci* 2012;1252(1):776-779.
- 215. Ohno H, Miyaji T, Maeda M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle. *Neurology* 2011;76(12):1585-1591.
- 216. Hongo T, Yama T, Aoki S, et al. Abnormal microstructure in hippocampal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *ANN N Y Acad Sci* 2011;1219(1):188-193.
- 217. Kim M, Seo JH, Lee KM, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *ANN N Y Acad Sci* 2011;1219(1):194-197.
- 218. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H, Ohsumi H. Diffusion tensor imaging reveals complementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimaging* 2011;33(1):158-166.
- 219. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H, Ohsumi H. Abnormal microstructure of the hippocampus in Alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 2011;76(12):1585-1591.

- 220. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H. White matter characteristics of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor tract based spatial statistic study. *Neural Regen Res* 2015;13(10):1891-893.
- 221. Nishi H, Saitoh T, Goshima T, Inoue C, et al. Effect of surgery on paraventricular white matter in normal pressure hydrocephalus patients: comparison of two methods of DT analysis. *Acta Neurochir* 2014;156:181-8.
- 222. Rana Z, Zivanovic M, Schmal M, Engel M, Pappas M, Pappas D, Zillema K. The influence of lumbar spinal drainage on diffusion parameters in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus using DT MRI. *Acta Neurochir* 2014;156:181-8.
- 223. Nagasaki A, Fujiwara T, Hara M, et al. Microstructural changes of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison of diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging. *Neuroimaging* 2013;33(3):571-576.
- 224. Maruyama K, Koyama T, Hozumi H, Kuroki K, Miyake H, Ohsumi H. Diffusion tensor imaging in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus or Alzheimer's disease. *Imprints of Brain Abnormalities: From Research to Clinical Practice* 2013;10:101-108.
- 225. Sogge M, Dinkhoff T, Spreng C, Hoffmann K. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus—findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir* (Wien) 2013;155(12):1267-1272.
- 226. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, et al. Diffusion tensor imaging in hydrocephalus—findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir* (Wien) 2013;155(12):1267-1272.
- 227. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a novel-based fractional anisotropy study. *Neural Regen Res* 2012;12(12):2058-2064.
- 228. Dehaene G, Mead M, Miyaji T, et al. Changes of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 2011;153(11):1159-67.
- 229. Hongo T, Sato R, Aoki S, Yama T, Mizutani H. Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. *ANN N Y Acad Sci* 2012;1252(1):776-779.
- 230. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, et al. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus tract based spatial statistics study. *ANN N Y Acad Sci* 2012;1252(1):776-779.
- 231. Ohno H, Miyaji T, Maeda M, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle. *Neurology* 2011;76(12):1585-1591.
- 232. Hongo T, Yama T, Aoki S, et al. Abnormal microstructure in hippocampal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *ANN N Y Acad Sci* 2011;1219(1):188-193.
- 233. Kim M, Seo JH, Lee KM, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *ANN N Y Acad Sci* 2011;1219(1):194-197.
- 234. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H, Ohsumi H. Diffusion tensor imaging reveals complementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimaging* 2011;33(1):158-166.
- 235. Koyama T, Maruyama K, Ohsumi H, Miyake H, Ohsumi H. Abnormal microstructure of the hippocampus in Alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology* 2011;76(12):1585-1591.

著者・年	行名	方法	結果	コメント
Katayama K, et al. 2013.7	148例	MRI, 定量的脳脊髄液平均値	ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	4
Hara M, et al. 2013.6	122例	MRI, 正常値と比べて、ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	4
Nishimura K, et al. 2013.6	148例	MRI, 定量的脳脊髄液平均値	ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	4
Katayama K, et al. 2013.6	148例	MRI, 定量的脳脊髄液平均値	ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	4
Katayama K, et al. 2013.6	148例	MRI, 定量的脳脊髄液平均値	ADH内側は、正常値と比べて、脳脊髄液貯留量が10%未満の場合が約1/3あり、前後に比べて上昇し、後頭部での数値はほぼ1倍、神経線維密度は、正常値の1/2、脳脊髄液貯留量は正常値より低く、これは正常値に近づくことが期待される。	4



脳血流 SPECT

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Ishii K, et al. 2011	probable iNPH 患者 84 名	IMP SPECT による脳血流低下パターンよりシャント有効・無効群の予測能をみる。	前頭優位型 58%、後方優位型 12%、混合型 30% で血流低下パターンからはシャント術効果の予測はできなかった	3b
Yamada SM, et al. 2013	iNPH 患者 25 名, 脳室拡大 10 名、正常 30 名	ECD 脳血流 SPECT をアセタゾラミド負荷前後で実施し、局所脳血流(CBF)を3群間・負荷前後で比較。	iNPH 群は負荷により CBF が増加した群としない群に分かれ CBF 増加は shunt 後の認知機能改善を予想できる。	3b
Nocuñ A, et al. 2015	iNPH 患者 16 名	シャント術前後の iNPH の HMPAO SPECT による局所脳血流を比較。	シャント術直後に血流は全脳や前頭葉優位に 60%で改善がみられた。	4
Sakakibara R, et al. 2012	probable iNPH 患者 91 名	排尿障害 (JNPHGS-R urinary subscales) と局所脳血流(IMP SPECT)の相関関係を 3D-SSP にて解析	排尿障害は右前頭葉血流低下と相関がある	3b
Sakakibara R, et al. 2016	iNPH 患者 75 名	シャント術前後の脳血流を排尿障害改善群・非改善群で比較。	排尿障害改善群では帯状回中部の血流上昇がみられた。	3b

FDG-PET

Calcagni ML, et al. 2012	iNPH 患者 20 名	prosepective に shunt 前後で FDG-PET による CMRglc を比較。	全例で shunt 後に CMRglc は上昇した。	3b
Calcagni ML, et al. 2013	iNPH 患者 20 名	prospective に shunt 前後で FDG-PET による CMRglc 測定した	shunt 後改善群では CMGglc の上昇がみられたが、非改善群ではみら	3b

		INPH 患者で改善群 (17 例) と非改善群 (3 例) の CMRglc を比較。	れなかった。	
--	--	--	--------	--

#### アミロイド PET

Kondo M, et al. 2013	iNPH 患者 10 名, AD 患者 10 名	iNPH 群と AD 群において PiB-PET による局所アミロイド沈着の差異を検討した。	iNPH 群と AD 群に SUVR は有意差はなかったが、iNPH 群は PiB 集積が高位円蓋部傍矢状面に限定していた	3b
Rinne JO, et al. 2014	probable iNPH 患者 17 名	4 施設からシャント術予定の NPH 患者に対してアミロイド PET による皮質 SUVR と生検結果との相関をみた。	4/17 例がアミロイド陽性であった。皮質 SUVR と生検結果はよく相関していた。	3b
Rinne JO, et al. 2012	iNPH 患者 52 名	Flutemetamol アミロイド PET を行い、生検結果との相関をみる。	アミロイド PET で得られた SUVR と Bielschowsky modified CERAD score とよく相関した。	3b
Leinonen V, et al. 2013	NPH 疑い 15 名	Flutemetamol アミロイド PET による皮質 SUVR と生検結果との相関をみた。	皮質 SUVR と生検結果はよく相関していた。	3b
Leinonen V, et al. 2014	iNPH 患者 50 名	flutemetamol アミロイド PET による SUVR と生検結果を比較。AD 病変の診断能を検討した。	アミロイド PET の SUVR は AD 病理診断に対して 100% 陽性的中率、Bielschowsky スコアに対して 100% の陰性的中率をもっていた。	3b
Wong DF, et al. 2013	probable iNPH 患者 12 名	Flutemetamol アミロイド PET を行い、生検結果との相関をみる。	生検結果とアミロイド PET の SUVR はよい相関を示した。	4

Hiraoka K, et al. 2015	probable iNPH 患者 10 名, AD 患者 10 名, 健常者 10 名	BF227 アミロイド PET にて皮質の SUVR 測定、iNPH grading scale との相関を検討	iNPH 群の半数は AD 群 同様のアミロイド沈着が みられた。術後の認知 機能改善と皮質 SUVR の間に有意な相関がみ られた。	3b
------------------------	---	--	---	----

#### 脳槽造影

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Algin O, et al. 2011	probable iNPH 患者 36 名, コントロール 15 名	MR cisternography (MRC) で iNPH の診 断、シャント術効果予 測をする	INPH100% で 24 時間 後, 78% で 48 時間後も陽 性。コントロール群では 24 時間後 20%, 48 時間後 0% が陽性。シャント術効 果予測は感度 100%, 特 異度 17% であった。	4
Kawaguchi T, et al. 2011	probable iNPH 患者 70 名	SINPHONI 参加群で CTC 陽性群のシャ ント術効果予測を検証 する。	CTC 陽性のシャント術有 効群の感度は 81.7~ 86.7% で特異度は 10~ 0% であった。CTC はシ ャント術効果予測に寄与 しない。	3b

MRI そのほか (VBM, MRS, ASL, DTI, T2\*WI, T1WI, T2WI)、CT

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Ziegelitz D, et al. 2014	probable iNPH 患者 21 名, 正常 16 名	各群間で造影 MRI に よる灌流画像 (対後 頭葉比の相対的局 所脳血流 CBF) を比 較。	iNPH 群では、内側前頭 葉底面、海馬、レンズ 核、脳室周囲白質、中 心皮質、全脳実質で正 常群より脳血流量は基 底核、シャント有効群は 無効群よりで血流は低 かった。シャント有効群 では内側前頭葉底面で 無効群より脳血流量は	3b

			高かった。	
Craven CL, et al. 2016	probable iNPH 患者 103 名	VP shunt 施行予定の iNPH 患者において DESH 所見の陰性的中率を prospective に検証する	DESH 所見は 77% の陽性的中率を示すが陰性的中率は 25% と低い	3b
Ishikawa M, et al. 2016	iNPH 疑い患者 83 名	MRI 施行しシャント術施行した症例を DESH 所見の有無により DESH, incomplete DESH, no DESH の 3 群に分け、シャント奏効率を評価	DESH 64%, incomplete DESH 23 %, no DESH 13 % みられた。DESH と incomplete DESH で 73.5 % と 87.5 % のシャント奏効率がみられた。non-DESH では 63.6 % であった。	4
Virhammar J, et al. 2014	iNPH 患者 108 名	Evans index, 脳梁角, 高位円蓋部脳溝狭小化, Sylvian 裂開大, 代脳室・側脳室角, DESH 所見, 中脳水道フローボイド, PVH 等のシャント術前後の評価	脳梁角鋭角化, 側脳室下角拡大, DESH 所見が iNPH に最も多く、シャント有効性の指標となる。	3b
Cagnin A, et al. 2015	iNPH 患者 24 名, DLB 群 30 名, AD 群 22 名, 正常群 40 例	簡易脳梁角測定 of iNPH, AD, DLB の鑑別能を評価する。	脳梁角はそれぞれ iNPH = 109; DLB = 136.9; AD = 135.4; Controls = 138.5 であった。カットオフ値 123 を用いると正診率は 96% であった。	3b
Virhammar J, et al. 2014	iNPH 患者 109 名	シャント術前後で有効群、無効群での callosal angle を比較し、シャント術効果予測能を調べた。	シャント有効群の CA (=59°) は無効群 (68°) より有意に小さかった。カットオフ値 63° が最高の予測率を示した。	4
Yamada S, et al. 2015	iNPH 患者タップテスト陽性 24	脳脊髄液腔容積、z 軸 Evans index を測	頭頂円蓋部の CSF 容量が 38ml 以下、くも膜下腔	3b

	名,iNPH 患者タップ テスト陰性 25 名, 正常群 23 例	定し、タップテスト陽 性 INPH の識別能を 評価する。	上下比率が 0.33 以下、z 軸 Evans index が 0.42 以上がタップテスト陽性 iNPH の診断能がよい。	
Kojoukhova M, et al. 2015	non-NPH 患者 161 名, probable iNPH 患者 229 名	側脳室・シルビウス 裂・くも膜下腔の視 覚評価、Evans index, modified cella media index, 脳梁角 などを評価。	視覚的に不均衡なくも膜 下腔拡大が一番鑑別能 がよかった。Evans index は non-NPH の方が iNPH よりも高かった。	3b
Ishikawa M, et al. 2015	probable iNPH 患者 20 名, 正常 9 名	半球毎の Virchow Robin 腔の数を3段 階評価した。	iNPH 群では白質内の VRS はほとんどみられな かった。一方、基底核内 では2群間に差はなかつ た。	3b
Hiraoka K., et al. 2011	probable iNPH 患者 21 名	MRI にて中脳の大き さを横径・前後径で 測定し、TUG テスト、 iNPH スケールとの相 関をみた。	中脳の大きさと歩行障害 は無関係であった。	4
Ivkovic M, et al. 2015	probable iNPH 患者 25 名	MRI による DTI, ASL を施行し T1 強調像 低信号域を acetazolamide(ACZ) 投与、腰部持続脳脊 髄液(ELD)前後で評 価。	T1 低信号域体積と DTI 平均拡散能は iNPH 患 者で ACZ 投与と ELD 後 に低下した。	3b
Serulle Y, et al. 2014	probable iNPH 患者 15 名, AD 患者 17 名、正常 18 名	MRI を灰白質(GM), 白質(WM)等に segmentation を行い 3群間で比較する。	性別, GM, 脳室容積に 基づいた Multinomial Regression Models によ れば iNPH を AD, 正常群 から正診率鑑別しうる。	3b
Chaarani B, et al. 2013	iNPH 患者 13 名, AD 患者 19 名, 血管性認知症 13 名	MRI にて側脳室容積 と stroke volume を測 定し3群間で比較し た。	NPH 群で側脳室容積が 一番大きかった。側脳室 容積と stroke volume の 間には相関はなかった。	3b

Alperin N, et al. 2014	probable iNPH 患者 8 名	MRI にて acetazolamide 投与前後で T1 強調像低信号域の変化をみる。	治療後8例中5例で PVH 容積が減少した。	4
Kang , et al. 2013	iNPH 患者 32 名,AD 患者 16 名	iNPH 患者,AD 患者群間で 3D-MRI から皮質厚を比較。	タップテスト陰性群では陽性群より左上前頭回で皮質厚が薄かった。AD 群ではタップテスト陽性群より両側正中皮質厚が薄かった。	3b
Szczepek E, et al. 2015	NPH 患者 23 名,脳萎縮患者 27 名	CT にて脳容積、CSF 容積測定し SBR (くも膜下腔容積/全脳比)と VBR (脳室容積/全脳比) を2群間で比較。	SBR と VBR は2群間で有意に異なった。NPH 群で VBR が萎縮群より有意に高く、SBR が萎縮群で有意に高かった。	3b
Singer OC, et al. 2012	NPH 患者 20 名 (probable 19 名、possible 1 名)	TAP 群、ドレナージ群に分け CSF 排除後の脳・CSF 容積変化を前後で 3D-MRI の体積測定を行い比較する。	TAP 群(10 例)よりもドレナージ群(10 例)の方が容積変化が大きかった。CSF 排除により脳容積・CSF 容積は変化する。	3b
Wada T, et al. 2013	probable iNPH 患者 12 名	3D-MRI, VBM を使用し、シルビウス裂+脳室(nvVS)、高位円蓋部くも膜下腔(nvHCM)の頭蓋内容積比のシャント術前後の変化を評価。	シャント術により nvVS/nvHCM と nvVS は低下、nvHCM は増加した。	4
Ishii K, et al. 2013	probable iNPH 患者 15 名, AD 患者 15 名、健常者 15 名	3D-T1WI の脳脊髄液腔を VBM 逆変換で脳室(VS)・Sylvius 裂(SF)と高位円蓋・正中部(HSM)内の CSF 体積を測定し、	iNPH 群では他群に比し、CSF が VS,SF で有意に増加、HSM で有意に減少していた。HSM の正診率は 97%であった。	3b



		識別能を判定した。		
--	--	-----------	--	--

**著者・年**

Czosnyka Z et al. 2011

**対象**

iNPH 92 例

**方法**

computerized CSF infusion tests と 64 例の術後フォローアップ

**結果**

罹病期間と頭蓋内圧、頭蓋内脈圧、コンプライアンス、術後の改善については関係が認められなかった。Rout は 2 年以上の罹病期間では低下する傾向にあった。

**レベル**

4

**著者・年**

Weerakkody RA et al. 2011

**対象**

水頭症が疑われた 1423 例

**方法**

Infusion test または終夜頭蓋内圧測定

Rout、頭蓋内脈圧、RAP index と slow vasogenic waves

**結果**

B 波, Rout, 頭蓋内脈圧, slow vasogenic waves は委縮脳と水頭症との鑑別やシャントが適切に働いているかの判定に有用

**レベル**

4

**著者・年**

Behrens A et al. 2013

**対象**

正常圧水頭症 10 例

**方法**

頭蓋内圧と腰椎圧との相関

**結果**

頭蓋内脈圧は腰椎脈圧より、0.9mmHg 高く、圧のピーク値では 0.2mmHg 高い。腰椎脈圧の測定は頭蓋内脈圧の変わりと成りうるが閾値については調整が必要、

**レベル**

5

**著者・年**

Santamarta D et al. 2012

**対象**

特発性または二次性正常圧水頭症 77 例の infusion test

**方法**

頭蓋内圧の central tendency measure (CTM)

**結果**

容量負荷によって CTM は変わり、頭蓋内圧の定量的評価に有用

**レベル**

5

**著者・年**

Hamilton R et al. 2012

**対象**

非特定の 7 例

**方法**

終夜頭蓋内圧測定と phase-contrast MRI による中脳水道 stroke volume の比較

**結果**

頭蓋内圧の P2 の幅が stroke volume と相関あり

**レベル**

5

**著者・年**

Park EH et al. 2012

**対象**

iNPH の評価を受けた 10 例

**方法**

頭蓋内圧と cardiac pulsation absorbance (CPA) の測定

**結果**

頭蓋内圧が高い場合、CPA は低下

**レベル**

5

**著者・年**

Szczepański TA et al. 2012

**対象**

Evans index 30%以上の 40 例

**方法**

Infusion test 時の頭蓋内圧と脳血流の関係 (transcranial Doppler による CBFV の測定)

**結果**

ICP が上昇しても平均 CBFV は変化せず

**レベル**

5

**著者・年**

Wikkelsø C et al. 2013

**対象**

iNPH 115 例 (European multicentre study)、全例シャント

**方法**

シャント効果と Rout と CSF タップテストの関係

**結果**

シャント効果と Rout または CSF タップテストの相関は得られなかった。Rout と CSF タップテストの間にも相関は得られなかった。tap 後の歩行改善とシャント効果に有意差あり。どちらもシャント有効例を予測するには有用だったが、無効例を予測することができなかった。

**レベル**

4

**著者・年**

Andersson K et al. 2013

**対象**

交通性水頭症 47 例

**方法**

Oscillating Pressure Infusion で the pressure-volume index (PVI) と outflow conductance (Cout)を測定し従来法と比較検討した。

**結果**

従来法に比べて短時間に測定可能

**レベル**

5

**著者・年**

Graff-Radford NR et al. 2013

**対象**

1994-1995 と 2004-2006 との 2 回の MRI を行った 1130 例

**方法**

血圧、脈圧と脳室拡大との関係を検討した。

**結果**

脈圧が高い方が、脳室が拡大し血圧も高い。

**レベル**

4

**著者・年**

Qvarlander S et al. 2013

**対象**

iNPH 51例

**方法**

腰椎からの infusion test で ICP と pulsatility とをシャント前後で測定

**結果**

pulsatility curve はシャント前後で不変。歩行が改善した群でシャント前後の頭蓋内脈圧の変化が大きかった。

**レベル**

4

**著者・年**

Capel C et al. 2014

**対象**

NPH 症状のある 50 例

**方法**

腰椎からの infusion test で arterial compliance (Ca) と cerebrovascular resistance (CVR) との積 (cerebral arterial time constant) を測定し、従来の髄液動態関数 (Rout など) と比較検討

**結果**

cerebral arterial time constant は cerebral perfusion pressure (CPP) と相関があったが、他の髄液動態関数とは相関せず。

**レベル**

5



**著者・年**

Kim E et al. 2015

**対象**

VP シャントした 221 例

**方法**

頭蓋内圧と脳室の大きさの指標との相関を交通性水頭症、非交通性水頭症、正常圧水頭症の 3 群で検討

**結果**

交通性水頭症、正常圧水頭症で頭蓋内圧と脳室サイズとは相関せず。非交通性水頭症の第 3 脳室閉塞亜群では頭蓋内圧と第 3 脳室幅が負の相関。

**レベル**

4

**著者・年**

Kim DJ et al. 2015

**対象**

正常圧水頭症 37 例

**方法**

前もって設置したオムマイヤからの infusion test. 経頭蓋ドップラーでの flow velocity 観察。

**結果**

頭蓋内圧上昇で負の phase shift が観察。

**レベル**

5

著者・年

Varsos GV et al. 2015

**対象**

正常圧水頭症を疑われた 34 例

**方法**

Infusion test 時の経頭蓋ドップラーと CSF dynamics との比較検討。

**結果**

Infusion で頭蓋内圧上昇し、Critical closing pressure (CrCP) は上昇し、wall tension (WT) は下がった。

**レベル**

5

著者・年

Hayashi N et al. 2015

**対象**

57 例の健常対象者と iNPH 6 例

**方法**

4D-phase contrast MRI で髄液圧勾配を観察。

**結果**

圧勾配は年齢で変化せず、iNPH では 3.2 倍に上昇

**レベル**

4

著者・年

Qvarlander S et al. 2017

**対象**

35 例の健常対象者と iNPH 16 例

**方法**

phase contrast MRI で中脳水道と頸部の CSF flow を、内径動脈・椎骨動脈・内頸静脈の流速を測定。

**結果**

iNPH で中脳水道の 1 回拍出量は多いが、流速は変わらず、頸部の拍動量は減少、内頸動脈の流速は低下、内頸静脈の流速と位相は変化なし。

**レベル**

4

## 12.脳脊髄液・血清生化学的検査

徳田隆彦、宮嶋雅一

2010.11.22 ~ 2017.11.17

24

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Fukutawa S, et al. 2012	本邦のガイドラインで definite INPH: 29 例 Non-INPH (control): 19 例 AD: 19 例	L-CSF T1-2/T11 ratio T11; unique N-glycan transferin T12; serum transferin	INPHのT12/T11 ratioは、controlとADと比較して、高値である。 T12/T11 ratioにより、INPHとADなどの神経変性疾患との鑑別が可能である。	4
Nakajima M, et al. 2011	本邦のガイドラインで possible INPH: 90 例	L-CSF LRG (leucine-rich $\alpha$ -2-glycoprotein), t-tau (ELISA) Cut fl: LRG (67ng/ml), t-tau (200 pg/ml)	Group A (LRG > 67, t-tau < 200), Group B (LRG > 67, t-tau > 200), Group C (LRG < 67, t-tau > 200) 術後MMSEの改善を認めた。 Group D (LRG < 67, t-tau > 200) 術後MMSEの改善なし。	4
Miyajima M, et al. 2013	本邦のガイドラインで definite INPH: 100 例 NC: 26 例 PDD/DLB: 16 例 PSP: 18 例 AD: 43 例	L-CSF LRG, t-tau, p-tau, A $\beta$ 42 (ELISA)	INPHのLRGの値は、NC, ADよりも高値、PDD/DLB, PSPよりも低値。 LRGはINPHとNC(AUC 0.894), PDD/DLB (AUC 0.913), PSP (AUC 0.808)の鑑別が可能である。	4
Nishida N, et al. 2014	possible INPH: 22 例	L-CSF L-PGDS (lipocalin-type prostaglandin D synthase), t-tau, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 (ELISA)	DESHのL-PGDS:t-tauは、non-DESHと比較して有意に低値、L-PGDS:t-tau, 年齢、脳萎縮、AD/MCIスコアと正の相関を認め、A $\beta$ と負の相関を認めた。	4

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Nagata Y, et al. 2017	L-CSF LC-TOF-MS; AD 7例, INPH 8例 ELISA; AD 48例, INPH 36例 SNR(shunt non-responder) 8例, control 11例	Comparative proteomic analysisにより PTPRQ (protein tyrosine phosphatase receptor type Q)が同定された。	PTPRQはcontrol, ADと比較してINPHで高値 SNRはINPHと比較して低値	4
Fania C, et al. 2017	Serum, L-CSF AD 36例 INPH 32例 Control 12例	MALD, MS Proteiform composition assessed by 2-D DIGE/MS	INPHと比較してADでは、特徴的なapolipoprotein A-1 (Apo A-1) proteiform パターンを認めた。	4
Jurjevic I, et al. 2017	L-CSF Cohort 1: INPH 21例, INPH + Parkinsonian spectrum(PS) 18例 INPH + AD 16例, Cohort 2: INPH 10例, PS 10例, control 6例	miRNA detected by qRT-PCR	has-miR-4274はINPH, AD, controlと比較して、PSでは低値を示した。 has-miR-4274はINPHとPSを鑑別できる。(AUROC 0.908)	4

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Craven CL, et al. 2017	国際ガイドライン probable INPH 79例の 144 CSF sample	V-CSF 57 L-CSF 30 A $\beta$ 42, t-tau (ELISA)	L-CSFのt-tauは術後の歩行障害改善を予測する。(AUROC 0.80)	4
Barid G, et al. 2017	Possible INPH 20例	L-CSF; prior ELD, after ELD V-CSF; after VPS A $\beta$ 42, t-tau, p-tau (ALZBio3)	ELDにて症状の改善しない例では、L-CSFのt-tauが高値。A $\beta$ 42, p-tauは、ELD後の症状の改善例と非改善例で有意差はなかった。	4
Jingami N, et al. 2015	INPH 55例 AD 20例 CBS 11例 Spinocerebellar disease 7例	L-CSF t-tau, p-tau, A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, LRG	INPHでは、t-tau, p-tauがADと比較して有意に低値。ADでは、MMSEとA $\beta$ 42に相関があった。A $\beta$ 42/A $\beta$ 40は、INPHとADで違いはなかった。INPHではA $\beta$ 42とA $\beta$ 40は正の相関があり、一方ADでは相関が乏しい。	4

INPHは、

- Healthy normalと比較して、A $\beta$ 42, t-tau, p-tauは有意に低値。
- ADと比較して、t-tau, p-tauは有意に低値、A $\beta$ 42は軽度高値。

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Jeppsson A, et al. 2013	INPH 28例 Control 20例	NFL, MBP, A $\beta$ 38, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ , t-tau, p-tau, IL-8, IL-10, MCP1, Albumin (ELISA)	NFLはcontrolよりも高値、A $\beta$ 38, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ , t-tau, p-tauは低値。シャント術後にV-CSFのNFL, A $\beta$ 38, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ , p-tauとalbuminは増加し、MBP, t-tauは減少した。 術後症状の改善した症例では、改善しない症例と比較して、V-CSFのA $\beta$ 38, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ はより増加した。	4
Miyajima M, et al. 2013	INPH 46例 AD 10例 Control 8例	L-CSF A $\beta$ 42, sAPP, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ , t-tau, p-tau (ELISA)	INPHのsAPP, sAPP $\alpha$ , sAPP $\beta$ , p-tauは有意にADより低値、sAPP $\alpha$ はADとControlが鑑別できる。(AUC0.994)	4
Ray B, et al. 2011	NPH 23例 NNC 13例	L-CSF (Western blot ELISA) A $\beta$ 42, sAPP, sAPP $\alpha$ , t-tau, p-tau	INPHではsAPP, sAPP $\alpha$ , A $\beta$ 42はNNCと比較して低値であるが、t-tau, p-tauは違いがない。1年以上経過の長いINPHでは、NNCと比較してp-tauが有意に高値。	4

INPHは

sAPP $\alpha$ はNC, ADと比較して有意に低値である。

## まとめ

- INPHを単独で診断できる、病態に起因したバイオマーカーは報告されていない。
- ADとの鑑別、AD併存の診断は、A $\beta$ 42, t-tau, p-tauで可能。

## 鑑別診断

## 鑑別診断のエビデンステーブル

- 3本の文献を採択した
  - 認知機能検査による鑑別: 2本
  - MRI所見による鑑別: 1本

## 認知機能検査による鑑別

- ADとの鑑別: 1本
  - 認知機能では20から順に1までカウントするcounting backward課題がADとの鑑別に有用であった

Kanno S. et al.2012
- iNPHとiNPH類似群の鑑別: 1本
  - Marmarouらの特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの診断基準を満たす37名をiNPH群(possible iNPH27名、probable iNPH10名)、残りの20名をiNPH擬態群とした。40 mlのCFS排除前後で各種認知機能を施行。
  - iNPH群では、髄液排除後に、意味性流暢性課題、語頭音流暢性課題で有意な改善を認めたが、iNPH擬態群では有意改善を認めなかった。髄液排除前の語頭音流暢性課題とカラートレイル検査が、両群をよく分けることができた。

M.Laidet. et al.2015

## MRIによる鑑別

- Callosal angleによる鑑別: 1本
  - iNPH24例と、DLB患者30例、AD患者22例、健常コントロール40例。MRIからcallosal angleを計測。
  - iNPH患者は他疾患及び健常コントロールと比較してcallosal angleが有意に低値であった。123度をcut-offとした時にiNPHをAD/DLBから感度95.2%、特異度100%で鑑別し得た。

Annachiara et al.2015

## 併存疾患

## 併存疾患のエビデンステーブル

- 11本の文献を採択した
  - ADなど変性疾患の併存(症例報告含む)
  - 精神疾患(うつ病、統合失調症)の併存

## 変性疾患の併存①

### 剖検での報告

- Pomeraniec et al.(n=113)
  - AD病理は27%で見られた
- Cabral et al. (n=563)
  - AD病理は56%でみられた。
  - AD病理が見られた症例の中には、AD以外の変性疾患の病理が併存しているものも見られた。  
(AD+DLB:1.4%,AD+VaD:2.7%,AD+FTD:0.5%)

## 変性疾患の併存②

### その他の変性疾患

- Odagiri et al. (n=127)
  - DLB疑い21例を抽出
  - MIBGシンチグラフィを含め精査
  - 7例がDLBと診断
- Korhonen et al.(症例報告)
  - probable iNPHとFTDの合併
  - C9orf72変異もあり、確実な合併例

## 精神疾患の併存

### うつ病の併存

- Israelsson et al. (n=176)
  - GDS15で評価
  - 56.4%にうつ病が見られ、地域集団対象群に比べ有意に多かった(OR=10.4)

### 統合失調症の併存

- Yoshino et al.(n=21)
  - 統合失調症患者21名に対しiNPHの症状を評価
  - possible iNPH 14.3%、probable iNPH 9.5%

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Poca MA, et al. 2012	Prospective cohort studies シャント後6か月以上追跡可能だったINPH患者263名	Shuntとしか記載はないが脳室にカテーテルあり Low-pressure valve system & gravity compensating deviceを接続するシャントシステム構成	89.9%で改善 2名死亡 術後合併症は12%に発生、合併症の内容としては、無症候性のhydrogroma、急性硬膜下血腫、慢性硬膜下血腫、遠位端のカテーテルの感染であった。	
Rangel-Castilla L, et al. 2011	EVVによって治療された36名の交通性水頭症患者（29名がsecondary NPH, 7名がINPH） フォローアップ期間中央値9.2か月	ETV	secondary NPHの方がINPHよりETVの有効期間は長かった。INPHに対するETVで、水頭症管理に成功した割合は、術後で0.83。1か月以後0.66であった。	
Stranjalis G, et al. 2012	単一施設での1998-2009年までの12年間のINPH患者238名	VP 129名, VA108名, LP 1名	66.8%で術後改善があったが、31.5%で変化はなかった。合併症は出血0.84%、髄膜炎0.42%、症瘻重責状態0.42%であった。 Mortality rateは1.7%	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Tisell M, et al. 2011	高度な白質病変をもつINPH患者14名	shunt	シャント開存群では、術後3Mでpsychometricは23%で改善した。その後は著変なく経過。シャント結集群では、術後3Mは変化なかったが、3M以降は結集を解除したことで、28%でmotorが18%で認知機能が改善した。	
Lundkvist B, et al. 2010	Strataバルブを使用した72名のINPH患者	shunt	シャント survivalは術後1年で94%、術後3年で92.5%であった。72%で歩行は改善した。2名はシャントは機能していなかったにもかかわらず、症状が改善しており、プラセボ効果の可能性が示唆された。19名は術後6か月で段階で改善が認められたがシャントテストを実施したところ、12例でシャントは機能していた。	

合併症を減らすための工夫

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Farbar SH, et al. 2011	antibiotic-impregnated shunts (AIS)の250名と同一施設でAIS導入前に実施したnon-AIS250名（500人中378人がNPH、pseudotumor cerebriが83人、その他が40人）	シャント感染の有無を術後1年間フォロー	発生率はAISで1.2%、non-AISで4.0%と有意にAISで低かった。	
Raysi Dehcordi S, et al. 2011	腹腔鏡支援下でシャント手術を実施した30例と同一施設でそれ以前に標準的な小開腹でシャント手術を実施した30例	VP	腹腔鏡支援下で実施したVPシャントは、手術時間、合併症率、術後の痛みの観点で標準的な開腹術で実施したものより良い結果を残した。カプタンマイヤーでは、腹腔鏡支援下で実施したグループではシャントの合併症フリーの期間について標準的な開腹術より有意に長かった。	

## 評価

- VP,VA,LPといった記載なく、shuntとのみ記載され、術式詳細が不明なものが多い。
- ETVの有用性を報告した論文もあるが、INPHに限ると症例数も少ないので、あえて取り上げる必要はないかもしれない。
- 合併症を減らすための工夫としてのINPHに限ったものではないが、antibiotic-impregnated shunts (AIS)に関する報告と腹腔鏡支援VPシャントに関する報告があった。

## 文献

- Poca MA, Solana E, Martínez-Ricarte FR, Romero M, Gándara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:247-53. doi: 10.1007/978-3-7051-0956-4\_49.
- Rangel-Castilla LI, Barber S, Zhang YJ. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of communicating hydrocephalus *World Neurosurg.* 2012 Mar-Apr;77(3-4):555-60. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.038. Epub 2011 Nov 7.
- Stranjalis GJ, Kalamantinos T, Koutsarnakis C, Loufardaki M, Stavrinou L, Sakas DE. Twelve-year hospital outcomes in patients with idiopathic hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;113:115-7. doi: 10.1007/978-3-7091-0933-6\_23.
- Tisell M1, Tuilberg M, Hellström P, Edöbagger M, Höglfeldt M, Wikkelö C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1432-8. doi: 10.3171/2010.11.NOS.0967. Epub 2011 Jan 16.
- Lundkvist B1, Koskinen LO, Birgander R, Eklund A, Malm J. Cerebrospinal fluid dynamics and long-term survival of the Strata valve in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2011 Aug;124(2):115-21. doi: 10.1111/j.1600-0401.2010.02432.x. Epub 2010 Oct 8.

合併症を減らすための工夫

- Farbar SH1, Parker SL, Adogwa O, McGirt MJ, Rigamonti D. Effect of antibiotic-impregnated shunts on infection rate in adult hydrocephalus: a single institution's experience *Neurosurgery.* 2011 Sep;69(3):625-9; discussion 629. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821bdc435.
- Raysi Dehcordi S, et al. Laparoscopy-assisted ventriculoperitoneal shunt surgery: personal experience and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2011 Jul;34(3):363-70; discussion 370-1. doi: 10.1007/s10143-011-0309-6. Epub 2011 Feb 23.

# 手術法 201-326

亀田 雅博

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Lemke J, et al., 2013	INPH患者145名 (平均71.9歳)	pragmatic randomised open-label multicentre trial. テラマイズ後6か月のover drainageに関する合併症の臨床的もしくはは画像上の兆候 (頭痛・嘔吐・嘔吐・視床下出血・slit ventricles)がprimary endpoint	6か月後に通常の圧可変式バルブを使用した29名、gravitational shuntを使用した26名に比較して、合併症の発生率は有意に低かった。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。	
Raddy GK, et al., 2014	シャント手術をうけた水頭症患者1015名、年齢中央値41.6歳 (小児0歳から高齢90歳まで含む)	retrospective: 自家施設のデータをreview	フォロアップのmean±medianは2.3±6.5年。70%が成人。再手術を必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。手術後6か月以内の再手術の必要とするshunt failure rateは46.3%。	
Pinto FC, et al., 2013	tapestに反応があった42名のINPH患者	ETV vs VPSを行い、12か月後の治療成績を比較する Randomised, parallel, open-label trial	VPSは安定症、ETVは確信症を用いて実施。VPSの方がETVより12か月後有意に改善が得られた。(50%vs76.9%)	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Bloch O, et al., 2012	LP-Horizontal-vertical valveでシャントを行った33名	1998年から2009年自家施設のレビュー	平均19か月のフォローアップ期間、100%の患者で歩行障害が改善、46%で失禁が改善、55%で記憶の改善が認められた。シャント機能不全は27%認められ、平均11か月の段階で生じた。6%で感染が生じた。神経学的な合併症はなく、出血もなかった。	
Klinge P, et al., 2012	INPH患者142名	ヨーロッパ13施設のprospective study 診断は臨床所見と画像所見で全例圧可変式バルブを用いたVPシャント	115名の患者データが術後1年のフォローアップで集まった。シャント術後1年の段階ではmRSもnew INPH grading scaleのいずれでも有意に改善、69%の患者でmRSが改善、84%の患者でINPH scaleが改善していた。mRS (0-2)も術前53%から術後1年で82%まで増えていた。28%で合併症が生じ、内13%で保存的に残り15%で手術を必要とした	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Poca MA, et al., 2012	Prospective cohort studies シャント後6か月以上経過可能だったINPH患者263名	Shuntとしか記載はないが脳室にカテーテルあり Low-pressure valve system and gravity compensating device を装着するシャントシステム構成	89.9%で改善 2名死亡 術後合併症は12%に発生。合併症の内容としては、術後脳出血、hygroma、急性硬膜下血腫、慢性硬膜下血腫、遠位端のカテーテルの感染であった。	
Rangel-Castilla L, et al., 2011	ETVによって治療された36名の交通性水頭症患者 (29名がsecondary INPH, 7名がNPH) フォロアップ期間中央値0.2か月	ETV	secondary INPHの方がINPHよりETVの有用期間は長かった。INPHに対するETVで、水頭症管理に成功した割合は、直後で0.83、1か月後0.66であった。	
Stranjalis G, et al., 2012	単一施設での1998-2009年までの12年間のINPH患者236名	VP 129名, VA108名, LP 1名	66.8%で術後改善があったが、31.5%で変化はなかった。合併症は出血0.64%、髄膜炎0.42%、感染率0.42%であった。Mortality rateは1.7%	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Tisell M, et al., 2011	高度な白質病変をもつINPH患者14名 シャントを閉塞させるか感染させるかランダムにわりふり、3M後に結果群もシャントを閉塞させた。術後フォローアップ期間は6か月	shunt	シャント閉塞群では、術後3Mでmotorは30%で改善、psychometricは23%で改善した。その後は著変なく経過。シャント結果群では、術後3Mは変化なかったが、3M以降は結果を解除したことで、28%でmotorが18%で認知機能が改善した。	
Lundkvist B, et al., 2010	Strataバルブを使用した72名のINPH患者	shunt	シャント survivalは術後1年で94%、術後3年で92.5%であった。72%で歩行は改善した。2名はシャントは機能していなかったにもかかわらず、症状が改善しており、プラセボ効果の可能性が示唆された。19名は術後6か月の段階で改善が認められなかったがシャントテストを実施したところ、12例でシャントは機能していた。	

### 合併症を減らすための工夫

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Farbat SH, et al., 2011	antibiotic-impregnated shunts (AIS)の250名と同一施設でAIS導入前に実施したnon-AIS250名 (500人中378人がNPH、pseudotumor cerebriが83名、その他40人)	シャント感染の有無を術後1年間フォロー	発生率はAISで1.2%、non-AISで4.0%と有意にAISで低かった。	
Raysi Dehcordi S, et al., 2011	腹腔鏡支援下でシャント手術を実施した30例と同一施設でそれ以前に標準的な小開腹でシャント手術を実施した30例	VP	腹腔鏡支援下で実施したVPシャントは、手術時間、合併症率、術後の痛み等の観点で標準的な開腹術で実施したものより良い結果を挙げた。腹腔鏡支援下で実施したグループではシャントの合併症フリーの期間について標準的な開腹術より有意に長かった。	

## 評価

- VP,VA,LPといった記載なく、shuntとのみ記載され、術式詳細が不明なものが多い。
- ETVの有用性を報告した論文もあるが、iNPHに限ると症例数も少ないので、あえて取り上げる必要はないかもしれない。
- 合併症を減らすための工夫としてのiNPHに限ったものではないが、antibiotic-impregnated shunts (AIS) に関する報告と腹腔鏡支援VPシャントに関する報告があった。

## 文献

- Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, Weber F, Remenez V, Rohde V, Ludwig HC, Stengel D. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SWISSNA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):850-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303936. Epub 2013 Mar 1. PubMed PMID: 23457222; PubMed Central PMCID: PMC3717596.
- Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurg*. 2014 Feb;81(2):404-10. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.096. Epub 2013 Feb 4. PubMed PMID: 23380280.
- Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tormal JB, Lopes MI, Ribas ES, Valinetti EA, Teixeira MJ. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery*. 2013 May;72(5):845-53; discussion 853-4. doi: 10.1227/NEU.0b013e318285b37c. PubMed PMID: 23313977.
- Bloch O, McDermott MW. Lumboperitoneal shunts for the treatment of normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*. 2012 Aug;19(8):1107-11. doi: 10.1016/j.jocn.2011.11.019. Epub 2012 Jun 15. PubMed PMID: 22705135.
- Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkeka C. European INPH Multicentre Study Group. One-year outcome in the European multicentre study on INPH. *Acta Neurol Scand*. 2012 Sep;126(3):145-53. doi: 10.1111/j.1600-0408.2012.01676.x. Epub 2012 May 10. PubMed PMID: 22571428.

## 文献

- Poca MAJ, Solana E, Martínez-Ricarte FR, Romero M, Gándara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:247-53. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_49.
  - Rangel-Castilla LI, Barber S, Zhang YJ. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of communicating hydrocephalus. *World Neurosurg*. 2012 Mar-Apr;77(3-4):555-60. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.038. Epub 2013 Nov 7.
  - Stranjalis GI, Kalamianos T, Koutsarnakis C, Loufaraki M, Stavrinou I, Sakas DE. Twelve-year hospital outcomes in patients with idiopathic hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl*. 2012;113:115-7. doi: 10.1007/978-3-7091-0923-6\_23.
  - Tiselj MI, Tullberg M, Hellström P, Edöbäge M, Höglfeldt M, Wikkelö C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg*. 2011 May;114(5):1432-8. doi: 10.3171/2010.3.JNS10967. Epub 2011 Jun 14.
  - Lundkvist B1, Koskinen LO, Birgander R, Eklund A, Malm J. Cerebrospinal fluid dynamics and long-term survival of the Strata valve in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2011 Aug;124(2):115-21. doi: 10.1111/j.1600-0408.2010.01483.x. Epub 2010 Oct 8.
- 合併症を減らすための工夫
- Farber SH1, Parker SL, Adogwa O, McGirt MJ, Rigamonti D. Effect of antibiotic-impregnated shunts on infection rate in adult hydrocephalus: a single institution's experience. *Neurosurgery*. 2011 Sep;69(3):625-9; discussion 629. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821b6435.
  - Raysi Dehcordi S, et al. Laparoscopy-assisted ventriculoperitoneal shunt surgery: personal experience and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2011 Jul;34(3):363-70; discussion 370-1. doi: 10.1007/s10143-011-0309-6. Epub 2011 Feb 23.



# 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン

## 手術法

特発性正常圧水頭症に対する手術法にはどのようなものがあるか？

(1-100) 鮫島 直之

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Craven CL, et al. 2016	単一施設 probable iNPH 103例 (DESH所見あり31例、なし72例) 1年後の改善にDESH所見は予測因子になるか検討。	VPシャント	1年後の症状改善は78例 (76%)、改善例のうちDESH+21例 (31%)、DESH-54例 (69%)。陰性的中率が感かった。	
Shaw R, et al. 2016	単一施設 後ろ向きコホート研究。2008-2013年のiNPH症例。術後3、6、12か月で評価。	VPシャント	85%で3歳のうち少なくとも1つの症状が改善。大部分で効果は12か月持続。	
Liu A, et al. 2016	単一施設 症例集積研究。iNPH58例にVAシャントを実施し、3歳の改善を評価。	VAシャント	術後フォローアップ中央値16か月 (7.26か月) 78%で3歳のうち少なくとも1つの症状が改善。歩行改善66%、認知機能改善53%、尿失禁改善52%。VAシャントがiNPH治療に有効であることを示唆。	
Kanemoto H, et al. 2016	単一施設 iNPH 22例 にLPシャントを施行し、術後3か月 に神経精神症状 (NP) と介護負担の改善 (ZBI) を評価。	LPシャント	術後NP総数、アバシー、うつスコアは有意に減少。これら改善は術後ZBIスコアの改善と有意な相関を示した。LPシャントは神経精神症状を改善するだけでなく介護負担を軽減させる。	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Pereira RM, et al. 2016	単一施設 NPH30例をSPHERA (抗サイフォン機構) 付き15例と無し15例で症状改善と低髄液圧合併症の頻度を比較。	VPシャント	両群で同じ臨床症状の改善を示した。SPHERA群で低髄液圧症状、合併症が有意に低かった。	
Farahmand D, et al. 2016	ダブルセンター 前向き2重盲検ランダム化試験。初期は20mmH2Oから徐々に14cmH2Oまで下げる群と初期から12cmH2Oで固定する群で比較	VPシャント	術後いずれの時点でも両群間で改善に有意差なし。圧設定に関係なく両群とも最初の3か月以内に最大の臨床症状の改善がみられた。	
Kehler U, et al. 2016	ドイツ国内10施設 前向き登録研究。重方可変式バルブ (proSAL) を用いた120例のシャント治療成績。	VPシャント	症状の改善86%、変化なし9%、悪化3%。51%で1回以上の圧調整を行い、55%で改善、25%で変化なし、20%で悪化	
Soboda SM, et al. 2015	単一施設 後ろ向き症例集積研究。腹腔鏡を用いた腹腔鏡助成法 (シャントカテーテルを肝臓の上から肝曲を通し、右傍腸腸溝に遠位漏を置く) を用いてシャント遠位閉塞防止を検討	VPシャント	58例に施行し、フォローアップ中央値329日間。シャント近位閉塞は3例 (5%) でシャント再建、遠位閉塞は0例。	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Sankey EW, et al. 2015	単一施設 症例集積研究。iNPH10例にETV施行。術後の歩行機能改善を比較	ETV	第3脳室近位閉塞が保たれていたにもかかわらず、ETV後に歩行機能改善を維持できなかった。	
Myajima M, et al. 2016	多施設 前向き試験。iNPH10例に全例VPシャント、iNPH10例に全例LPシャントでのiNPHに対するVP、LPシャント手術の治療成績を比較	LPシャント VPシャント	LPシャントのVPシャントに対し有効性、安全性で非劣性を示した。1年後のmRS改善 LPシャント63%、VPシャント60%。手術による有害事象 LPシャント22%、VPシャント15%	
Kawahara T, et al. 2013	単一施設 iNPH 59例に「腹腔鏡下カテーテル挿入」を用いてLPシャントの腹腔鏡カテーテル挿入を行い逸脱を防止した。	LPシャント	逸脱するスペースをなくす方法で59例全例で腹腔鏡カテーテルの逸脱無し。	

## 文献

The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Craven CL, Toma AK, Mostafa T, Patel N, Watkins LD. J Clin Neurosci. 2016 Dec;34:294-298.

Clinical outcomes in the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Shaw R, Everingham E, Mahant N, Jacobson E, Owieler B. J Clin Neurosci. 2016 Jul;29:81-6.

Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Kanemoto H, Kazui H, Suzuki Y, Sato S, Kishima H, Yoshimine T, Yoshiyama K. J Neurol Sci. 2016 Feb 15;361:206-1.

Performance of the fixed pressure valve with antispiphon device SPHERA® in the treatment of normal pressure hydrocephalus and prevention of overdrainage. Perreira RM, Sugimoto MT, Oliveira MF, Tomai JB, Amaral RA, Teixeira MJ, Pinto FC. Arq Neuropsiquiatr. 2016 Jan;74(1):55-6.

A double-blind randomized trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Farahmand D, Sæhle T, Elde PK, Tisel M, Hellström P, Wikkelsö C. J Neurosurg. 2016 Feb;124(2):359-67.

PROSAIKA: a prospective multicenter registry with the first programmable gravitational device for hydrocephalus shunting. Kehler U, Kiefer M, Eymann R, Wagner W, Tschan CA, Langer N, Rohde V, Ludwig HC, Gliemroth J, Meier U, Lemcke J, Thomale UW, Fritsch M, Krauss JK, Mirzayan M, Schuhmann M, Huthmann A. Clin Neurol Neurosurg. 2015 Oct;137:112-6.

Preventing Distal Catheter Obstruction in Laparoscopic Ventriculoperitoneal Shunt Placement in Adults: The "Falciform Technique". Soboda SM, Park H, Naff N, Dorai Z, Williams MA, Yousef Y. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015 Aug;25(8):642-5.

Functional gait outcomes for idiopathic normal pressure hydrocephalus after primary endoscopic third ventriculostomy. Sankey EW, Jusé-Torres I, Eklér BD, Goodwin CR, Bats S, Hoffberger J, Lu J, Blitz AM, Rigamonti DJ. Clin Neurosci. 2015 Aug;22(8):1303-8.

One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumbo-peritoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. Myajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M, on behalf of the siphoni-2 investigators. J Neurosurg February 12, 2016.

Surgical technique for preventing subcutaneous migration of distal lumbo-peritoneal shunt catheters. Kawahara T, Tokimura H, Higa N, Hirano H, Bohara M, Hanaya R, Takasaki K, Atuchi M, Yamahata H, Arita K. Innovative Neurosurgery 2013; 11(3-4):169-172.

## 評価

- LPシャントに関しては、SINPHONI 2 の結果をガイドラインに載せる。
- 今回の1-326までに載っていない論文の中で2編、必要と思われるものがありましたので追加しました。

1つは 宮嶋先生の JNSの論文で VPシャント (SINPHONI) と LPシャント (SINPHONI-2) の手術に関する比較です。LPシャントのVPシャントに対する非劣性である治療成績が示されたうえで、LPシャントは低侵襲で脳損傷が回避できるため治療の選択になるとあります。

2つめは 川原先生の LPシャントにおける腹腔側チューブ逸脱防止の Technical Note です。

(下段に2編追加しました。どこかで重複してしまいましたらすいません。)

著者・年	対象	方法	結果	レベル

## 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン

### 特発性正常圧の治療 手術法

#### リサーチクエスト

特発性正常圧水頭症に対する手術法にはどのようなものがあるか？

伊達 勲、鮫島直之 (1-100)、亀田雅博(201-)、中島 円(101-200)

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Kazui, et al. 2015	多施設共同ランダム化試験により93症例のDESHの中で、49例の早期介入と44例の3か月待機群を比較した。待機群は3か月後にLPシャント介入を行い12か月後判定。	LPシャント	LPシャント介入3か月後早期群は65% (待機群5%) mRS1以上改善を得た。12か月後、早期群67%に対し、3か月後に介入した群は58%の改善率であった。	
Suchorska B, et al. 2015	1施設の症例集積研究によるiNPH89症例 (男73女16) 49例が重力可変式バルブを追加使用し、40例は固定式差圧バルブ	VPシャント	重力可変式バルブを追加使用した群の方が硬膜下水腫、髄液過剰排出症候のリスクは少なかった。	
Gözl L, et al. 2014	VPシャント介入経過した147症例をKieferスケールで評価	VPシャント	経過中69例は死亡。61例が6年以上経過観察でき、74%が症状改善を維持。	
McGovern RA, et al. 2014	iNPHに対しLVAシャント30例とVPシャント157例を圧可変式で治療	VAシャント VPシャント	VAシャントで治療した群に心肺合併症は生じず、非劣性であることを証明した。	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Takeuchi, et al. 2013	1施設症例集積研究全身・脊椎頭蓋のかけられないiNPH5症例	腰部クモ膜下腔硬膜外腔 (L-L) シャント	80%にシャント治療効果。硬膜外取込能は造影剤のクリアランスで確認。	
Chan AK, et al. 2013	全国データベースよりiNPHに対し行われた652例のETVと12,845例VPシャント	ETV	ETVは高い死亡率(3.2%),早期合併症 (17.9%)	
Nakajima, et al. 2015	Medtronic Strata NSCバルブを用いたLPシャント連続51例	LPシャント	1年後mRS1以上の改善率64%, 外科処置が必要な合併症発生11.8%	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Poca MA, et al. 2012	Prospective cohort studies シャント後6か月以上追跡可能だったiNPH患者263名	Shuntとしか記載はないが脳室にカテありLow-pressure valve system とgravity compensating device を接続するシャントシステム構成	89.9%で改善 2名死亡 術後合併症は12%に発生。合併症の内容としては、無症候性のhygroma, 急性硬膜下血腫, 慢性硬膜下血腫, 過位傾のカテの感染であった。	
Rangel-Castilla L, et al., 2011	ETVによって治療された36名の交通性水頭症患者 (29名がsecondary NPH, 7名がiNPH) フォローアップ期間中央値9.2か月	ETV	secondary NPHの方がiNPHよりETVの有効期間は長かった。iNPHに対するETVで、水頭症管理に成功した割合は、直後で0.83、1か月以後0.66であった。	
Stranjalis G, et al. 2012	単一施設の1998-2009年までの12年間のiNPH患者238名	VPシャント 129名, VAシャント 108名, (LPシャント 1名)	66.8%で術後改善があったが、31.5%で変化はなかった。合併症は出血0.84%、髄膜炎0.42%、遊撃腫瘍状態0.42%であった。Mortality rateは1.7%	

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Tisell M, et al. 2011	高度な白質病変をもつiNPH患者14名 シャントを両側させるか結紮させるかランダムにわりふり, 3M後に結紮群もシャントを開容させた。術後フォローアップ期間は6か月	shunt	シャント開容群では、術後3Mでmotorは30%で改善、psychometricは23%で改善した。その後は事実なく経過シャント結紮群では、術後3Mは変化なかったが、3M以降は結紮を解除したことで、28%でmotorが18%で認知機能が改善した。	
Lundkvist B, et al., 2010	Strataバルブを使用した72名のiNPH患者	shunt	シャントsurvivalは術後1年で94%, 術後3年で92.5%であった。72%で歩行は改善した。2名はシャントは機能していなかったにもかかわらず、症状が改善しており、プラセボ効果の可能性が示唆された。19名は術後6か月の段階で改善が認められなかったがシャントテストを実施したところ、12例でシャントは機能していた。	

合併症を減らすための工夫				
著者・年	対象	方法	結果	レベル
Farfar SH, et al., 2011	antibiotic-impregnated shunts (AIS) の250名と同一施設でAIS導入前に実施したnon-AIS250名 (500人中378人がiNPH, pseudotumor cerebriが83人, その他が40人)	シャント感染の有無を術後1年間フォロー	発生率はAISで1.2%、non-AISで4.0%と有意にAISで低かった。	
Raysi Dehcordi S, et al., 2011	腹腔鏡支援下シャント手術を実施した30例と同一施設でそれ以前に標準的な小開腹でシャント手術を実施した30例	腹腔鏡支援下VPシャント	腹腔鏡支援下で実施したVPシャントは、手術時間、合併症率、術後の痛み観点で標準的な開腹術で実施したものより良い結果を残した。カブレーションでは、腹腔鏡支援下で実施したグループではシャントの合併症フリーの期間について標準的な開腹術より有意に長かった	

## 評価（中島）

- 海外からの文献は、ほぼ脳室腹腔シャント（VPシャント）他は心房腹腔シャント（VAシャント）
- LPシャントはSINPHONI II 結果をガイドラインに載せる
- VAシャントは（second lineとして？）推奨すべきか
- L-Lシャントはガイドラインに掲載すべきか再考
- ETVはLOVA typeを含めた海外のiNPHの診断基準と日本のDESHを中心に考えるiNPH診断基準とで、手術治療法に含めるか再考

## 評価（亀田）

- 「VP,VA,LP」といった記載なく、shuntとのみ記載され、術式詳細が不明なものが多い。
- 「ETV」の有用性を報告した論文もあるが、**iNPHに限ると症例数も少ないので、あえて取り上げる必要はない**かもしれない。
- 「合併症を減らすための工夫」としてのiNPHに限ったものではないが、antibiotic-impregnated shunts (AIS) に関する報告と腹腔鏡支援VPシャントに関する報告があった。



## 文献

- Kazui H, Miyajima M, Mori E, et al.: Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 14(6):585-594, 2015
- Suchorska B1, Kunz M, Schniepp R, et al.: Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochir (Wien).* 157(4):703-709, 2015
- Gözl I, Ruppert FH, Meier U, et al.: Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg.* 121(4):771-775, 2014
- McGovern RA, Kathleen M, Chan AK, et al.: Should ventriculofurial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? *Journal of Neurosurgery* 126: 1458-1464, 2014
- Takeuchi T, Fukushima S, Misaki D, et al.: Lumbosubarachnoid-lumboepidural shunting in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: surgical procedures and follow-up study of five cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 53(9):638-643, 2013
- Chan AK, McGovern RA, Zacharia BE, et al.: Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study. *Neurosurgery* 73(6):951-960, 2013
- Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al.: Use of external lumbar cerebrospinal fluid drainage and lumboperitoneal shunts with Strata NSC valves in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a single-center experience. *World Neurosurg.* 83(3):387-393, 2015

- Poca MA1, Solana E, Martínez-Ricarte FR, Romero M, Gándara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:247-53. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_49.
  - Rangel-Castilla LI, Barber S, Zhang YJ. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of communicating hydrocephalus *World Neurosurg.* 2012 Mar-Apr;77(3-4):555-60. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.038. Epub 2011 Nov 7.
  - Stranjalis GI, Kalamatianos T, Koutsarnakis C, Loufardaki M, Stavrinou L, Sakas DE. Twelve-year hospital outcomes in patients with idiopathic hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;113:115-7. doi: 10.1007/978-3-7091-0923-6\_23.
  - Tisel M1, Tullberg M, Hellström P, Edsbacke M, Högfeldt M, Wikkelso C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1432-8. doi: 10.3171/2010.11.JNS10967. Epub 2011 Jan 14.
  - Lundkvist B1, Koskinen LO, Birgander R, Eklund A, Malm J Cerebrospinal fluid dynamics and long-term survival of the Strata valve in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2011 Aug;124(2):115-21. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01432.x. Epub 2010 Oct 8.
- 合併症を減らすための工夫
- Farber SH1, Parker SL, Adogwa O, McGirt MJ, Rigamonti D. Effect of antibiotic-impregnated shunts on infection rate in adult hydrocephalus: a single institution's experience *Neurosurgery.* 2011 Sep;69(3):625-9; discussion 629. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821be435.
  - Raysid Dehcordi S, et al.: Laparoscopy-assisted ventriculoperitoneal shunt surgery: personal experience and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2011 Jul;34(3):363-70; discussion 370-1. doi: 10.1007/s10143-011-0309-6. Epub 2011 Feb 23.

## 診療ガイドラインのエビデンステーブル シャントシステム

東海大学 脳神経外科 松前 光紀  
 横浜栄共済病院 脳卒中診療科・脳神経外科 喜多 大輔

2017/11/18  
 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

### 本邦で使用可能な**圧可変式シャントシステム**(2017年11月現在)

Miyake, Neurol Med Chir (Tokyo), 2016 改変

Company	Main Valve	Range (mm H2O)	Anti-siphon device	Type of ASD (Range, mmH2O)	Application for LPS	MRG
Aseolap, Germany	ProGAV/ProGAV2.0	0-30	Stant.Antisiphon	Fixed anti-gravity device (1.6/20/28/30/35 mmHg for upright position)	No	Yes
	ProSA	0-40	(Originally Included)	Adjustable anti-gravity valve (0-40 mmHg for upright position)	No	Yes
Codman, U.S.A.	CHPV	30-200	(Optional: SPHONGUARD)		Yes	No
	CERTAS	25-215 (+ virtual off#)	(Optional: SPHONGUARD)		Yes	Yes
			SPHONGUARD	Additional flow control device for CHPV & CERTAS	Yes	Yes
Medtronic, U.S.A.	STRATANSO	25-215 (aspirin position)			Yes	No
	STRATA II	20-160 (aspirin position)	Delta Chamber	Flow control chamber	No	No
	STRATA MR	15-155 (aspirin position)			Yes	Yes
Sophyes, France	POLARS, SPV	50-200	(Optional: SPHONGUARD)		Yes (No)	Yes
	POLARS, SPV-140	15-140	(Optional: SPHONGUARD)		Yes (No)	Yes
	POLARS, SPV-300	60-300	(Optional: SPHONGUARD)		Yes (No)	Yes
	POLARS, SPV-600	60-600	(Optional: SPHONGUARD)		Yes (No)	Yes
			SPHONGUARD	Additional flow control device for SPV	No	Yes

- ・重力的(ProGAV, ProSA)は、LPシャントに不適。
- ・LPシャントに使用可能なAnti-siphon deviceはSPHONGUARD (Codman)のみ。
- ・MRG対応のシャントバルブが使用可能となっており、MRG後の圧設定が不要となる。

### 論点(シャントシステム)

・「**病状**」-「**シャント方法**」->「**システム**」->「**圧設定方法**」  
 というパラメーター間で、最適な組み合わせを検討する必要がある。

・**抗サイフォンデバイスの推奨**  
 ->抗サイフォンデバイス同士の比較検討が課題。  
 ODを起こしやすい症例に関するstudyも加えるべきと思われた。

・**LPシャント時の抗サイフォンデバイスの有用性(必要性)**  
 ->LPシャントで使用できるASDに限られている。

・**VAシャントにおけるデバイス比較を含めた質の高いstudyは行われてない。**

・**MRI対応についての必要性。**

1. Lemcke, SVASONA Study (2013), Germany

ASDのないCHPV単体 vs. ProGAV, VP shunt, RCT

O/D出現に約3倍の差->study中止

Level 2B, O/D対策としてのProGAV有用性

CHPV圧設定が低い(7cm)、ProGAVの圧は術者の好みであり公平さに欠けるdesign



Lincke J1, MeJ Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(14):1498-1503. 60ヶ月後の観察で、過剰液は約3倍多かった。CHPV (CHPV, ASDなし) 群では70%、6% (ProGAV) に割り付けられた。 追加症例100例、30ヶ月後には70mmHg以下に圧は70mmHg以下に調整された。ProGAVの圧は70mmHg以下に調整された。ProGAVの圧は70mmHg以下に調整された。ProGAVの圧は70mmHg以下に調整された。	60ヶ月後の観察で、過剰液は約3倍多かった。CHPV (CHPV, ASDなし) 群では70%、6% (ProGAV) に割り付けられた。 追加症例100例、30ヶ月後には70mmHg以下に圧は70mmHg以下に調整された。ProGAVの圧は70mmHg以下に調整された。ProGAVの圧は70mmHg以下に調整された。	・標準 CHPVが O/Dにて発生する。また、ProGAVの調整が studyでかなりの困難をきたした。O/D発生率も O/D発生率は低く、その点は評価できる。
---	--	--

2. Freimann, Clin Neurol Neurosurg (2013), Germany

単施設 retrospective, non-randomized

ProGAV (55) vs. CHPV単体 (45), VP shunt

ProGAVの方が**低圧での管理が可能**、長期経過で**有利**

Level 4, ProGAVの**有用性**

非ランダム化、選択が恣意的



Freimann FB1, Clin Neurol Neurosurg. 2013 Oct;11(10):1009-1014. 100例、VPシャントを用いた、標準的選択による。55例はProGAV、45例はCHPV (50%) を使用した。	治療の中央値は、ProGAVは平均値 50 mm, CHPV 120 mm。圧調整で平均年齢を調整する必要がある。CHPVでの調整は、Blask's scale で平均年齢に30ヶ月後、12ヶ月後とも1ヶ月後ではProGAVの方が有意差をもって有効であった。その結果として、ProGAVは49ヶ月では45%の患者にCHPVよりも調整が容易であった。また、CHPVでは30ヶ月以下であった。ASDのないCHPVよりもProGAVの方がODのコントロールが容易であった。調整が可能であることがシャント効果を持続する。	選択、標準選択が random ではないため、エビデンスは低い。
---	--	----------------------------------

3. Freimann, Neurosurgery (2011), U.K.

単施設 Case Series

ProGAV 55例, 平均15か月の観察

低圧での管理が可能(5cm)、手術の必要な硬膜下血腫は1例のみ

Level 4, **安全性の確認**



Freimann AK1, Neurosurgery. 2011 Jun;68(2 Suppl 2):E1-E6. 単施設、2009-2010年にProGAVを使用したVPシャントの55例。	治療変更、OD発生にProGAVを使用し、調整が可能。平均観察期間15か月。	治療変更、OD発生にProGAVを使用し、調整が可能。平均観察期間15か月。	・標準的調整は、硬膜下血腫は1例のみ。ProGAVシステムでは調整が容易であった。
---	--	--	---

4. Lundkvist B, Acta Neurol Scand. (2011)

**単施設 Case Series**

**Strata (+ delta chamber)によるVP shunt 72例**

**シャントサバイバルは1年後94%, 3年後92.5%, 再建は6例**

**Level 4 長期にわたる機能維持**



Lundkvist B, Acta Neurol Scand. 2011 Aug;124(2):Strata(+delta chamber)によるVPシャントの長期維持に関する研究。VPシャントの長期維持に関する研究。VPシャントの長期維持に関する研究。	シャントバルブ機能の維持に関する研究。シャントバルブ機能の維持に関する研究。シャントバルブ機能の維持に関する研究。	シャントバルブ機能の維持に関する研究。シャントバルブ機能の維持に関する研究。シャントバルブ機能の維持に関する研究。	4	※ Strata (+delta chamber)は、ASD、LCS Chamberを持つ。
---	---	---	---	--


5. Miyajima, J Neurosurg (2016), Japan

**SINPHONI-1 (100例) vs. SINPHONI-2 (83例)**

**同一基準で行われたProspective Cohort 同士の比較**

**CHPV単体によるVP shunt (SINPHONI-1)とCHPV+SGによるLP shunt (SINPHONI-2)**

**Level 2A, LP shuntでのCHPV+SGの有用性**



Miyajima A, Kozu H, Kozu S, Shinohara M, Watanabe M, et al. J Neurosurg. 2016	SINPHONI-1 (CHPV単体, VP shunt 100例), SINPHONI-2 (CHPV+SG, LP shunt 83例)の比較。	1年後の改善率、合併症。	2a	※ 長期 CHPV with SGを備えたVP shuntの有用性について、CHPV単体でVP shuntの利便性を比較し、非劣性が示された。
---	--	--------------	----	---

6. Nakajima, World Neurosurgery (2015), Japan

**単施設 Case Series**

**Strata NSCによるLP shunt, 1年の観察**

**再建は11.8%, mRS改善は64%, INPHGS改善は81%**

**Level 4**

**低侵襲手術、抗サイフォンデバイスなし(経硬膜腔カテーテル)で管理可能**




Nakajima M, World Neurosurg. 2015 Mar;33(3):Strata NSCによるLPシャントの長期維持に関する研究。Strata NSCによるLPシャントの長期維持に関する研究。	合併症率、1年後の再建率、再建する患者の割合。合併症率、1年後の再建率、再建する患者の割合。	合併症率、1年後の再建率、再建する患者の割合。合併症率、1年後の再建率、再建する患者の割合。	4	※ 併用
--	--	--	---	------

7. ProSA (圧・重力可変式バルブ)に関するStudy

**INPHに特化したstudyはないが、若年例や他バルブでのOD例の再建など**

**ODが起こりやすい症例での安全性を示した(Level 2B, 4)、とする結果が得られている**

**→INPHの中でよりsensitiveな患者のOD対策に考慮してもよいかもしれないが・・・**

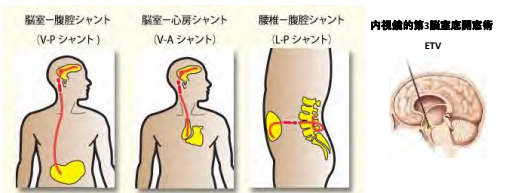


Sahar U, Khalil Clin Neurol Neurosurg. 2015 Oct;13:ProSA (圧・重力可変式バルブ)に関する研究。ProSA (圧・重力可変式バルブ)に関する研究。	10例より集められたINPH患者(年齢12例、性別: 男性 8例、女性 4例)。12例の再建率、1年後の再建率、1年後の再建率。	12例の再建率、1年後の再建率、1年後の再建率。	2b	※ 本装置 (INPH) に対する使用状況は不明。ProSAのLongevityを期待する患者はいるが、この対象が不明である。
Schranz CAT, Acta Neurochir (Wien). 2014 Apr;156:ProSAによるLPシャントの長期維持に関する研究。ProSAによるLPシャントの長期維持に関する研究。	10例より集められたINPH患者(年齢12例、性別: 男性 8例、女性 4例)。12例の再建率、1年後の再建率、1年後の再建率。	12例の再建率、1年後の再建率、1年後の再建率。	4	※ 小児での長期維持に関する研究は少ない。ProSAのLongevityを期待する患者はいるが、この対象が不明である。

**まとめ・問題点・展望(シャントシステム)**

- INPHに最適な「シャント方法」→「システム」→「圧設定方法」について **組み合わせ**で検討する必要がある。
- **抗サイフォンデバイス**必要性について  
Study designの問題、ASD間の比較がないことなど、まだ不十分。ODを起こしやすい症例に関するstudyも、安全面からETに加えるべきか。
- **LPシャント**について  
LPシャントに使用可能なASDが限られる。
- **VAシャント**について  
質の高いstudyがない(最適なデバイスや圧設定方法は確立されていない)。
- **MRi対応バルブ**について

**INPHに対して一般に用いられる術式**



主要Study	SINPHONI, 2010 (Level 2b)	MacGovern J Neurosurg, 2014 (level 4)	SINPHONI-2, 2015 (Level 1b)	Pinto Neurosurg, 2013 (Level 2b)
---------	---------------------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------------------

## 2017iNPHGL見直し



### Farahmand D, et al, 2016

A double-blind randomised trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus

対象: probable iNPH (3徴+脳室拡大 (EI, 0.3)+中脳水道閉存) 68例のZ施設Z重盲検、ランダム化RCT-R研究。

方法: Group Z0-4群34例 (初期設定 Z0、その後1ヶ月毎に4ずつ低下) と Group Z2群34例 (初期設定 Z2で維持) で、CHPVを用いたVPシャントを行ない、1、2、3、4、6ヶ月で評価。0D症状、徴候があればランダム化は中止し、適正圧に変更後研究続行とした。

結果: 何れの評価時においてもGZ0-4とGZ2間で症状改善度、合併症発生率に優位差はなかった。両群とも改善は術後3ヶ月以内に見られており、以降には有意な改善は見られなかった。またGZ0-4群では改善の大半がCHPVZ0で見られており、CHPVZ2以下に下げても更なる改善効果は認められなかった。

レベル: 1b



### Kehler U, et al, 2015

PROSAIKA: A prospective multicenter registry with the first programmable gravitational devices for hydrocephalus shunting

対象: ドイツ国内10施設における、様々な原因での水頭症例治療に世界初の可変式重力型抗重力装置 (ProSA) を使用した前方向視的登録研究。

方法: ProSA使用VPシャント例を登録し、1年後のシャント (バルブ) 機能不全割合、アウトカム、設定変更回数とその効果、再手術、合併症、等につき検討 (ProSA埋め込みは耳介後部か胸部)。

結果: 改善78例 (87%)、不変9例 (10%)、悪化3例 (3%) で、患者判断とほぼ同一。1年後のシャント閉存率は89%シャント再建は13例だが調査は完了 (感染2例、UD3例、OD3例、他5例)。46例で1-4回の設定変更 (合計82回)、内2例で変更不可、また胸部設置の方が変更困難。設定変更効果は、改善55%、不変25%、悪化20%。

レベル: IV



### Delwel EJ, et al, 2013

A randomized trial of high and low pressure level settings on an adjustable ventriculoperitoneal shunt valve for idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of the Dutch evaluation programme Strata shunt (DEPSS) trial

対象: 03/09/01から06/12/31の間に神経内科医によって診断されたZ3徴を有する脳室拡大患者で、腰椎穿刺圧 $\leq$ 15cmH<sub>2</sub>O、かつIC同意者58例。

方法: ステータス17を用いたVPシャントを行ない、ランダムにG1 (PL1, 0群) とG11 (PL2, 5群) に分け、シャント効果を検討。G11は症状改善/0D発現まで徐々に設定低下させた。

結果: G1の方が0D合併症の発現が多かった。また、G1, G11ともに最終的な改善度は同等であったが、G11では改善速度が遅い傾向にあった。以上よりステータス17を最高設定から徐々に低下させる方法が良いとの結論だが、この方法では改善が遅いことを考えると、個別に最初から最適な設定を選択できるなら、その方が望ましいことも明らかになった。

レベル: 1a



### Miyake H, et al, 2012

Assessment of a Quick Reference Table Algorithm for Determining Initial Postoperative Pressure Settings of Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: SINPHONI Subanalysis

対象: probable iNPH100例に対するCHPVを用いたVPシャント効果に関する多施設共同研究 (Good recovery (GR)、Shunt responder (SR) は合計80例、No responder (NR) Z0例)

方法: CHPVを用いたVPシャントを行ない、初期設定は身長・体重からQRTに沿って設定。1、3、6、12ヶ月でフォローし、症状、画像から必要に応じて設定変更し、改善度、合併症発生率等を検討。1回の設定変更は3cmH<sub>2</sub>Oを基本とした。

結果: 全100例中3ヶ月以内の設定変更は44例で56回 (再設定率44%、0.56回/pt)。LP頭痛は9例に見られたが、設定上昇のみで全例改善。CSDFは15例に見られたが14例は設定上昇のみで改善し、OPを要したものは1例のみ。QRTは従来の設定法に比べて簡便で、設定変更回数、変更幅も少なく、合併症発生率も低い結果で、有用と考えられた。

レベル: 11a



### Lemcke J, et al, 2012

Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA)

対象: probable iNPH (3徴+脳室拡大 (EI, 0.3)+Ro>13mmHg/min/97陽性/B waveのどれか) 145例のランダム化研究。

方法: VPSでのProGAVとCHPVの比較。DPV圧は当初100、3ヶ月後に70に低下させた。Gravitation圧は各施設で決定 (Z0: Z0例、Z50: 34例、Z100: 16例、Z150: 4例) Baseline、退院時、6M、12Mで症状、画像等を比較。

結果: 6ヶ月のフォロー可能症例は137/145例。全経過を通じてProGAV群で0D発生が少なく、研究は途中で打ち切られた。症状の改善に関してはProGAV群、CHPV群で大差なかった。(一見ProGAVが圧倒的に良い印象を与えるが、study designそのものが、0Dを生じやすい立場で考えると、ProGAV群>300、CHPV 100の比較になっており、ProGAV群で0Dが少ないのは自明の結果で公平な比較ではない。重力型抗サイフォンバルブの有効性は理解できるが、CHPVが機能的に劣る証明にはなっていないことに留意すべきである。)

レベル: 1b



## Kaijima M, et al. 2011

Post-operative Complications Peculiar to Lumboperitoneal Shunt: Possible Consequences due to Side Leakage of CSF from around the Inserted Spinal Tube into the Lumbar Epidural Space

対象：LPシャント術後の特異なOPの2例報告。

方法：腰椎穿刺部近傍を脂肪抑制T2WIで検討。

結果：同部で腰部硬膜外腔への髄液の漏れを確認。穿刺孔と脊髓側チューブ外径との差からの髄液リークが原因と考えられ、LPシャント特有の合併症として注意が必要

レベル：V



## Toma AK, et al. 2011

Use of the ProGAV Shunt Valve in Normal-Pressure Hydrocephalus

対象：ProGAVを用いてOPされたprobable NPH50例の後方視的分析。

方法：可変圧部分は患者個々に腰椎穿刺圧または術中の脳室穿刺圧を参考に決定。SA部分の圧に関しては記載なし。

結果：術後改善例は40/50例。OPを来したものは2例のみ。全経過を通し設定変更は19例24回で（再設定率38%、設定回数0.48回/Pt）。7例は設定低下後も症状非改善のまま経過。初期圧は $6 \pm 3$ 、最終圧は $4.9 \pm 1.9$ 。

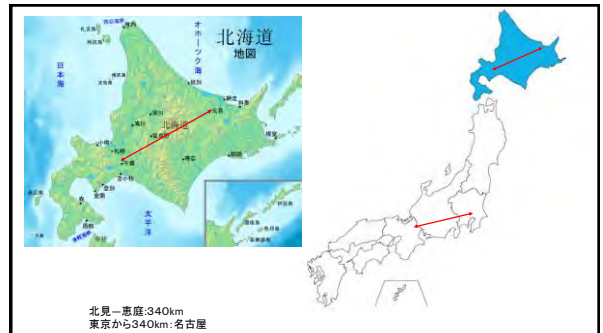
レベル：IV





## 18. シヤント術後の転帰

貝嶋光信、木村輝雄



### エビデンステーブル

#### Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus

McGirt MJ. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2008  
a long-term 10 years shunt response rate of 32%  
Independent predictors of improvement: the presence of gait impairment as the dominant symptom and shorter duration of symptoms

#### Treatment and clinical outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus—a systematic review

Torreses L, Dan. Treatment and clinical outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus—a systematic review Med J 2014.  
Meier et al reported a post-operative success rate of 80% in INPH patients; while 3 years after shunting, the success rate had declined to 67%. Another study of 148 patients reported a 60% responder rate at 1 year of follow-up after shunting.  
Savelainen et al studied 51 patients over 3 years and improvement was sustained in 50% of cases.  
Pujari et al found an 80% improvement 2 years after shunting.  
In some studies reporting a sustained long-term effect from shunting, many patients with co-morbidity died or were lost to follow-up, which generates severe bias.

#### Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus

Koivisto AM. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 2013  
Median follow-up was 4.8 years, 117 patients had cognitive decline (74%) clinical dementia, mainly AD and vascular dementia. The novel findings were (a) a significant risk of dementia in INPH initially responsive to cerebrospinal fluid shunt, (b) cognitive impairment most commonly due to INPH-related dementia followed by concurrent degenerative brain disease, and (c) a subgroup with dementia related to INPH without comorbidities.

### 今後のエビデンステーブル作成にあたって

#### リサーチクエスチョン

特発性正常圧水頭症術後の短期、長期的な転帰、および症候別改善度はどのようになっているか？

特発性正常圧水頭症ガイドライン第2版のエビデンステーブルシヤント術後の転帰(26編)は無視できないので、これを参考に、新たな論文のシヤント術後の転帰をまとめていく。

エビデンスレベルは低いものが多い。

症例数はどの程度か？

手術適応をどう決めているか？

どのようなシヤント術を行ったか？

手術合併症はどうだったか？

実際の転帰はどの程度か？

転帰に影響した因子には何があったか？

# 医療経済

Clinical question: iNPHに対するシャント手術は医療経済的に有効か否か

伊達勲, 亀田雅博

PubMed | Full text | Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus

Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the SINPHONI and SINPHONI-2 trials.

**Abstract**

**BACKGROUND:** We assessed cost-effectiveness of ventriculoperitoneal (VP) shunt and laser-assisted (LA) shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) on the basis of Japanese Normal Pressure Hydrocephalus or Hydrocephalus Management (SINPHONI) a multicenter prospective cohort study and in SINPHONI-2, a multicenter randomized trial, through health-care cost-effectiveness analysis in steady state.

**METHODS:** Using both a set of assumptions and using the best- (SINPHONI) and worst- (SINPHONI-2) case estimates, the total cost of treatment for 1000 steady-state patients (i.e., 1000 steady-state patients) was estimated for each cost measure (number of QALYs in Japan). Regarding the value of time of 100 patients, 100 or 200 patients in each cost measure (total patient-years) were assumed to be 100 or 200 patients, respectively. The patients in the shunt surgery group were divided into a previous report. We performed cost-effectiveness analysis for the various scenarios, calculating the quality-adjusted life year (QALY) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Then based on the definition provided in a previous report, we assessed the cost-effectiveness of shunt surgery for iNPH.

**RESULTS:** In the first year after shunt surgery, the ICER of VP shunt varies from 20,004 to 41,142 USD/QALY (aggravation rate 10% and 20%, respectively) and the ICER of LA shunt varies from 30,346 to 50,007 USD/QALY (aggravation rate 10% and 20%, respectively), which indicates that the shunt surgery for iNPH is a cost-effective treatment. In the 2nd cooperative year, the cost of the QALY continues to decrease because of the steady improvement of the symptoms due to the surgery. The total cost for VP patients will show a positive return on investment as soon as 18 months (VP) and 21 months (LA), including the shunt surgery for iNPH is a cost-effective treatment.

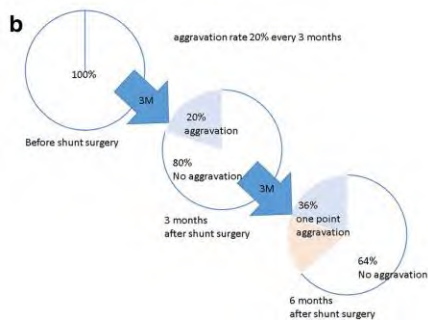
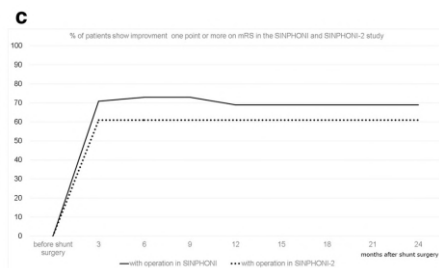
**CONCLUSIONS:** Because the total cost for iNPH patients will show a positive return on investment within 2 years, shunt surgery for iNPH is a cost-effective treatment and benefits management. The SINPHONI-2 study was registered with the University Hospital Medical Information Center Trial Registry (UMH00000770). SINPHONI was registered with ClinicalTrials.gov (NCT02222282).

**KEYWORDS:** Cost-effectiveness analysis, Laminectomy, shunt, Ventriculoperitoneal shunt, VP.

PMID: 3051444 DOI: 10.1007/s00565-018-1315-2

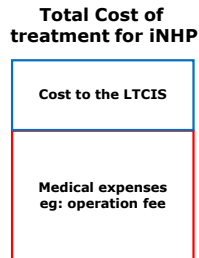
91 / 92

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Kameda M, et al., 2017	iNPH患者 SINPHONI-1 00名 SINPHONI-2 63名	SINPHONI VP SINPHONI-2 LP	術後1年のICER(incremental cost-effectiveness ratio)はVPで29934-40742USD/QALY(Quality-adjusted life year), LPで58346-80392 USD/QALYであった。非手術群と比較して、手術群では、VPシャントでは術後18か月、LPシャントでは術後21か月で黒字化する。	



# Methods

- Data from SINPHONI (n=100) and SINPHONI-2 (n=83)
- A set of assumptions
- We estimated the total cost of treatment for iNPH, which consists of medical expenses and costs to the long-term care insurance system (LTCIS) in Japan.



# Medical expenses

- Total medical expenses for shunt surgery came to 12,500 USD.
- For revision surgery, 4167 USD (if revision performed in the same admission) and 12,500 USD (if revision performed in the different admission) were added.
- The rate of significant complications in these studies was 4% (8 of 183 patients)

Medical expenses 12,500 USD

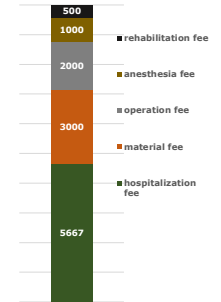


Table 1 Relationship among nRS, utility values, Japanese long-term care insurance system classification and monthly ceiling covered by the Japanese long-term care system

Modified Rankin Scale	0	1	2	3	4	5
Utility values	0.85	0.80	0.70	0.51	0.30	0.15
Japanese long-term care insurance classification	Independent	SR 1	SR 2	CL 1	CL 3	CL 5
Monthly ceiling for Japanese long-term care insurance system (USD)	0	414	867	1382	2229	2986

Utility values : iNPHに特化したものはないので、脳内出血のデータを使用  
介護保険はそれぞれの要介護でカバーされる上限まで利用するものとした

$$ICER = \frac{C_{shunt} - C_{no\ shunt}}{E_{shunt} - E_{no\ shunt}} = \frac{\Delta C}{\Delta E} \quad (\text{USD/QALY})$$

ΔC: incremental cost, ΔE: incremental QALY

# 新技術導入・適正利用に関する基準 Laupacis et al., 1992

Grade	導入・適正利用の確固たる根拠	新技術が既存技術と同様以上の効果を有し、しかもより安値である
Grade2	導入・適正利用の強い根拠	新技術が既存技術を上回る効果を有し、ICERは20,000/USD未満/QALYである 新技術が既存技術を下回る効果を有し、ICERは300,000/USD超/QALYである
Grade3	導入・適正利用の中等度の根拠	新技術が既存技術を上回る効果を有し、ICERは20,000-100,000/USD/QALYである 新技術が既存技術を下回る効果を有し、ICERは20,000-100,000/USD/QALYである
Grade4	導入・適正利用の弱い根拠	新技術が既存技術を上回る効果を有し、ICERは100,000/USD超/QALYである 新技術が既存技術を下回る効果を有し、ICERは20,000/USD未満/QALYである
Grade5	根拠の確固たる根拠	新技術が既存技術を下回る効果を有し、しかもより高値である

In the UK, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommends new therapies and operative procedures if the ICER is within 20,000–30,000 pounds (approximately 30,000–40,000 USD) per QALY.

Table 8. Cost-effectiveness analysis of iNPH for shunt surgery

		ICER 0-7M	ICER 8-9M	ICER 10-12M	ICER 13-15M	ICER 16-18M	ICER 19-21M	ICER 22-24M
VP shunt	Aggravation rate 10%	249,470 USD	92,112 USD	40,742 USD	16,278 USD	1626 USD	**	**
	Aggravation rate 20%	221,558 USD	76,616 USD	29,934 USD	7895 USD	**	**	**
LP shunt	Aggravation rate 10%	378,459 USD	153,074 USD	80,392 USD	44,584 USD	22,833 USD	8359 USD	**
	Aggravation rate 20%	328,727 USD	123,903 USD	58,346 USD	27,244 USD	9073 USD	**	**

\*ICER cannot be calculated because there is no difference in cumulative utility value based on the nRS assessed before operation or at registration.  
\*\*The total cost for iNPH patients, including costs to long-term care insurance and medical expenses, shows a positive return on investment in contrast to conservative therapy without shunt surgery

日本においては、shunt術後1年の段階では、ICERはVPで295万-629万円 LPで591万-1036万円でありLaupacisらのGrade3の根拠（導入・適正利用の中等度の根拠）をもつことが判明した。

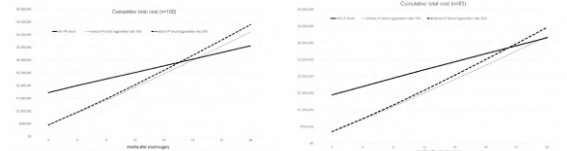


Fig. 2 Cumulative total cost for VP shunt groups at 10% and 20% aggravation rate. Fig. 3 Cumulative total cost for LP shunt groups at 10% and 20% aggravation rate.

加えて、非手術群と比較して、手術群では、VPシャントでは術後18か月、LPシャントでは術後21か月で医療経済的に安価となり、Grade1の根拠（導入・適正利用の確固たる根拠）を持つことが判明した。

Table 7 Cost-effectiveness analysis of iNPH for shunt surgery if the status had been performed in the US.

		ICER 0-12 M	ICER 0-15 M	ICER 0-18 M	ICER 0-21 M	ICER 0-24 M
VP shunt	Aggravation rate 10%	182,032 USD	108,369 USD	6,5636 USD	37,260 USD	17,352 USD
	Aggravation rate 20%	154,994 USD	88,349 USD	50,704 USD	25,833 USD	8,963 USD
LP shunt	Aggravation rate 10%	243,475 USD	149,611 USD	93,691 USD	56,839 USD	31,057 USD
	Aggravation rate 20%	191,021 USD	112,354 USD	66,096 USD	36,279 USD	15,713 USD

米国では、術後1年では、VP,LPいずれもICERは10万ドルを超えており、LaupacisらのGrade4の根拠（導入・適正利用の弱い根拠）を持つこととどまっていたが、術後2年でGrade3の根拠を持つことが判明した。

## 評価/考察

- iNPHに関するシャント手術の医療経済効果について検討したものは我々のもの以外にまだ存在しない。
- SINPHONI, SINPHONI-2でシャント手術が医療経済効果をもたらすことができた理由の一つは、合併症の発生率が低かったことがあげられる  
→合併症の発生率を下げることで、医療経済効果を高めるためには必要

## 評価/考察

- Clinical question  
合併症を発生率を下げるための方法として医療経済効果が示されているものはあるか？

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Lee L, et al., 2014	SAH後の水頭症の患者94名	VP shunt 圧可変式/バルブと固定圧バルブの比較	37名に固定式、57名に圧可変式を使用。シャント再建率は圧可変式の7%、固定式の21.6%で実施(有意差あり)。シャント圧の調整を行った33名中24名で神経学的な改善を認めた(有意差あり)。圧可変式/バルブの使用は、固定式と比べてシャント再建率が低いため、圧可変式/バルブの使用で1患者あたり646.6USDのコスト削減につながる。	
Farber SH, et al., 2010	成人の水頭症500名	antibiotic-impregnated shunt (AIS) 250名、それ以前に実施したnon-AISの250名 (NPHが76%) 術後1年のシャント感染発生率を調査	シャント感染はAISで1.2%、non-AISで4%とAISで有意に低かった。AISの使用で100シャント手術あたり47193USDの削減につながる。	

## 評価/考察

- Clinical question  
合併症を発生率を下げるための方法として医療経済効果が示されているものはあるか？
1. 圧可変式/バルブと固定圧の比較: SAH後NPHに対する論文  
→圧可変式/バルブは固定圧/バルブよりコストは高い。  
→固定式と異なり、圧可変式/バルブは、圧調整することで、神経学的にも改善をもたらすことができ、加えて合併症が生じても圧調整で対応可能なことも多く、結果としてシャント再建術の発生率を下げるができるため、圧可変式/バルブには医療経済効果がある (1患者あたり646.6USDのコスト削減)
  2. シャント感染予防の観点からAISとnon-AISの比較  
→AISはnon-AISよりコストは高い  
→AISはシャント感染の発生率が低く、結果として医療経済効果がある (100シャント手術あたり47193USDの削減)

## 文献

- Kameda M, Yamada S, Atsuchi M, Kimura T, Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M, Date I. Sinphoni, Sinphoni- Investigators Cost-effectiveness analysis of shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the SINPHONI and SINPHONI-2 trials Acta Neurochir (2017) 159:995–1003 DOI 10.1007/s00701-017-3115-2
- Lee L, King NK, Kumar D, Ng YP, Rao J, Ng H, Lee KK, Wang E, Ng I. Use of programmable versus nonprogrammable shunts in the management of hydrocephalus secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study with cost-benefit analysis. J Neurosurg. 2014 Oct;121(4):899-903. doi: 10.3171/2014.3.JNS131088. Epub 2014 Apr 18.
- Farber SH, Parker SL, Adogwa O, Rigamonti D, McGirt MJ. Cost analysis of antibiotic-impregnated catheters in the treatment of hydrocephalus in adult patients. World Neurosurg. 2010 Oct-Nov;74(4-5):528-31. doi: 10.1016/j.wneu.2010.07.014. Epub 2011 Jan 12.