

三徴の出現頻度

特発性正常圧水頭症の三徴の出現頻度は？ エビデンステーブル

著者・年	対象	方法	結果	レベル
I. Jonathan Pomeraniec, 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)127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3%、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%に認められた。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

特発性正常圧水頭症の三徴の出現頻度は？

• 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。

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

4. 歩行（運動）障害

CQ1. 特発性正常圧水頭症に特徴的な歩行（運動）障害の適した評価法は？

石川正恒、山田茂樹

歩行（運動）障害の重症度

日本のiNPH Grading Scale

Grade 0 正常

Grade 1 ふらつき、歩行障害の自覚のみ

Grade 2 歩行障害を認めるが、補助器具（杖、手すり、歩行器）なしで自立歩行可能

Grade 3 補助器具や介助がなければ歩行不能

Grade 4 歩行不能

- Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, et al: Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25:37-45, 2008
- Lopes MIR, Tornai JB, Jeng FL, et al: Development of the Brazilian Portuguese version of the "Grading scale for idiopathic normal pressure hydrocephalus": cross-cultural adaptation, reliability and validity. *Arq Neuropsiquiatr* 76:692 - 696, 2018

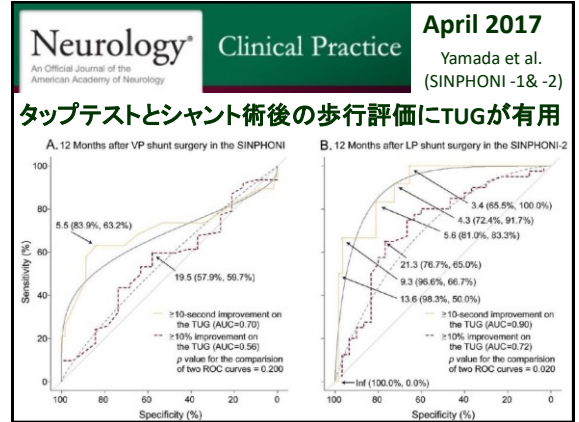
iNPHに特徴的な歩容

- 継ぎ足歩行不可 (93%)
 - 不安定性(バランス・姿勢反射障害) (85%)
 - 方向転換困難 (48%)
 - 開脚歩行(歩隔の減少) (43%)
 - すり足(足の引きずり、拳上高の低下) (39%)
 - 椅子からの立ち上がり困難 (33%)
 - すくみ足(第一歩が出ない) (17%)
- ドレナージテスト後これらの全てが65%以上の患者で改善。歩行時の1分間歩行の歩数、180度回転の歩数も減少。
- Marmarou et al. J Neurosurg. 2005.
Black et al. J Neurosurg. 1980,
Stolze et al. Clin Neurophysiol. 2000, ...
- 立脚期(歩行中の足が地面に着いている時間)の延長

Williams et al. Am J Phys Med Rehabil. 2008.

歩行(運動)障害の客観的な定量評価

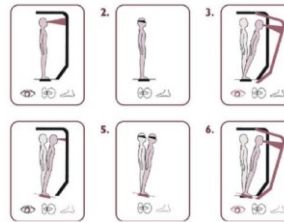
- Timed Up-and-Go (TUG) test (3m, 7m) >10
- Straight walking test (10m, 15歩, 18m) >10
- Shuttle walking test (5m, 10m, 8の字, 6分) 2
- Random walking test (1分, 6分, 30m, 400m) 3
- Dual-task walking test (数字, 名前) 3
- Balance test (Tinetti, Berg, Hellström) 2
- Chair Stand (CS) test (10秒, 30秒, 3分) 1



計測機器を使用した歩行評価

- Infra-red (IR) movement analysis system (Qualisys, Sweden)
Stolze et al. Clin Neurophysiol. 2000
- GAITRite Pressure-sensitive carpet Portable Walkway (CIR Systems, USA)
Williams et al. Am J Phys Med Rehabil. 2008.
- Sensory Organizing Test (NeuroCom, USA)
Lundin et al. Clin Neurol Neurosurg. 2013.
- Instrumented Test: 足底3点、膝観察 (STEP32; Demitalia, Italy)
Agostini et al. Arch Phys Med Rehabil. 2015.
- Wearable, computerized gait analysis device (LegSys, Biosensics, USA)
Yang et al. J Clin Neurosci. 2016.
- GAITRite Pressure-sensitive carpet Portable Walkway (CIR Systems, USA)
Schliepp et al. J Neurosurg. 2016.
- 10カメラ3次元動作解析 (VINCON MX, Oxford, UK), 床反力計 (AMT, USA)
Kitade et al. Gait Posture. 2018.
- Inertial sensor (G-WALK; BTS Bioengineering Corp, USA)
Panciani et al. Eur J Phys Rehabil Med. 2018.

Sensory Organizing Test (NeuroCom, USA)



Lundin et al.
Clin Neurol Neurosurg. 2013.

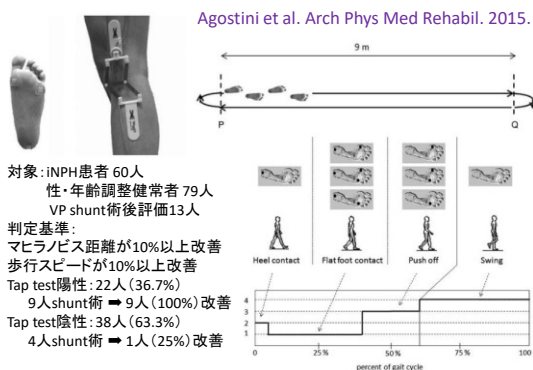
Computerized Dynamic Posturography (CDP) Balance

5% improvement in a motor score (MOS) =
 $(\Delta w10mt + \Delta w10ms + \Delta TUG + \Delta TUGS) / 4$

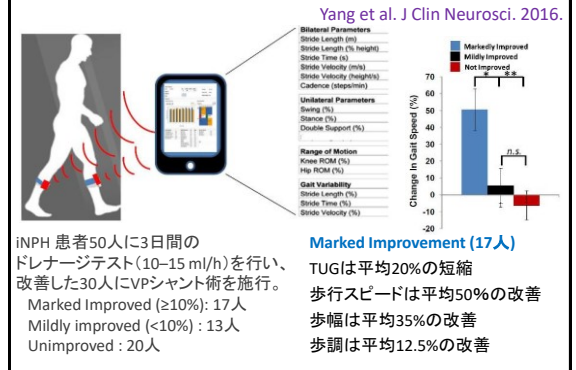
対象: iNPH患者35人、VP shunt術を受けた31人

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)



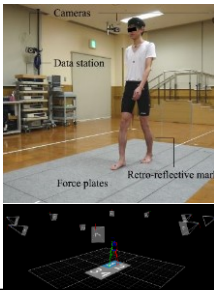
Quantitative evaluation of changes in gait after extended cerebrospinal fluid drainage for normal pressure hydrocephalus



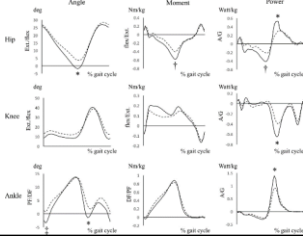
Relationship between gait parameters and MR imaging in INPH patients after shunt surgery

Kitade et al. Gait Posture. 2018.

対象: INPH患者 12人 (Shunt術)
10カメラ3次元動作解析 (VINCON MX, UK)
10mの床反力計 (AMT, USA)



歩行スピード、歩幅、歩調の改善に加えて、歩行中の股関節、膝関節、足関節の関節角度、関節モーメント、関節パワーが有意に増えた。



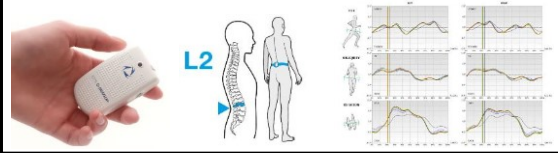
Computerized gait analysis with inertial sensor in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus.

Panciani et al. Eur J Phys Rehabil Med. 2018.

対象: INPH患者 52人 (Tap test → Shunt)
Hellström Scale で評価
35人 (67%) Shunt有効、17人 (33%) Shunt無効
70歳以上の歩行正常の健康者 300人

Shunt有効群は
歩行スピードは平均32%改善
歩幅は平均22%改善
Shunt無効群は
歩行スピードは平均14%改善
歩幅は平均10%改善

ベルトにG-Sensorを入れ、腰背部に装着して Shuttle walking test (5m)を3回行い、最高値を使用。 Tap testの1時間前と2時間後に計測。



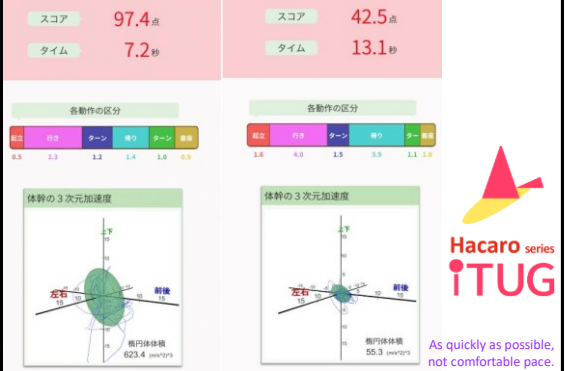
Aging and Disease Yamada et al. February 2019.

Quantitative Evaluation of Gait Disturbance on an Instrumented Timed Up-and-go Test

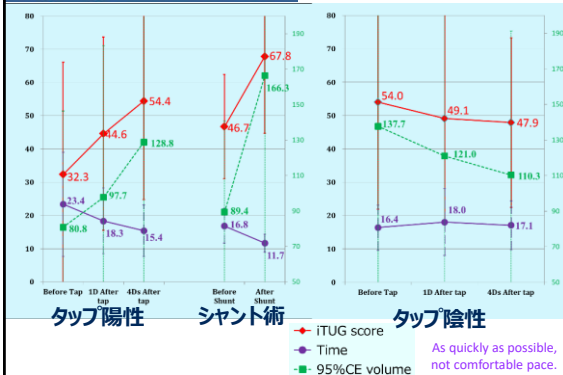
Shigeki Yamada^{1,2,*}, Yukihiko Aoyagi³, Kazuo Yamamoto², Masatsune Ishikawa^{1,4}

- iPhone無料アプリ『SENIOR Quality』を使用して、歩行解析を行った。
- TUGの時間(秒数)の他に、3次元的な**体幹の加速度**の95%信頼楕円体の体積が重要であることを発見した。
- TUGの時間と加速度の95%信頼楕円体体積の両者を組み合わせた『**ITUGスコア**』を新たに確立した。
- これらが自動算出されるiPhone無料アプリ『HacaroシリーズITUG』を新たにリリースした。

Aging and Disease Yamada et al. February 2019.



Aging and Disease Yamada et al. February 2019.



Investigation and clinical applications of muscle strength change in cerebrospinal fluid tap test in cases of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A retrospective study.

対象: INPH疑い患者 45人にTap test施行 Matsuo et al. J Neurol Sci. 2016.

Tap陽性26人、Tap陰性19人と判定
午前: Tap前評価、午後: Tap test
翌日午前: Tap後評価
測定項目: TUG, 10m直線歩行、握力、(INPHGS Grade 3)の患者で有用か?
μTas F1(Anima corp.)で大腿四頭筋力を測定。(椅子に着座し膝関節90度屈曲位から伸展方向に力を入れる。)



	Tap陽性	Tap陰性
TUG	26人	19人
10m歩行	23%	3%
握力(左)	25%	-4%
大腿四頭筋力	9%	-3%
	18%	-2%

まとめ

- iNPHに特徴的な歩容として、小刻み歩行(歩幅減少)、開脚歩行(歩幅の減少)、不安定性、方向転換困難、すくみ足(第一歩が出ない)、すり足(足の引きずり、拳上高の低下)、椅子からの立ち上がり困難などが知られている。これら歩容の主観的評価は、判定が難しく、ビデオに撮影して観察することが薦められる(Grade D)。
- 歩行障害の重症度判定は世界中で様々なスケール使われているが、日本のiNPH Grading Scaleは信頼性、妥当性が検証された簡易な尺度として広く使われている。ただし、これらの主観的評価スケールは施設間や検者間で判定が異なる可能性があり、Timed Up & Go Test (TUG)や短距離直線歩行試験等の定量的な評価を併用することが薦められる(Grade B)。
- タップテスト後にTUGが10%改善していれば、シャント術後に歩行障害の改善が期待される(Grade D)。また、タップテスト後にTUGが5秒以上改善していれば、シャント術後はTUGが10秒以上の改善している確率が40%、少なくとも5秒以上の改善している確率が65%と推定される(Grade C)。
- ただし、タップテスト前のTUGが15秒未満である場合(軽度の歩行障害)は、これらの基準には該当せずともシャント術で歩行障害が改善することがあり、慣性センサ等の計測機器を用いた評価が広がっている(Grade D)。

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「特異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

10. 髄液排除試験

CQ1. タップテストや持続ドレナージテストで
シャント手術の治療効果は予測可能か。

石川正恒、山田茂樹

CSF tap test – A systemic review

Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness?

対象：8文献からiNPH患者 482人を抽出

Mihalj et al. J Neurol Sci. 2016

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%)

Wikkelsso 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

Wikkelsso C, et al. 2013

Tap	iNPH (Shunt +)	Mimic (Shunt -)	
陽性	●	○ 30%?	陽性検出率
陰性	???	●	陰性検出率
	感度	特異度	

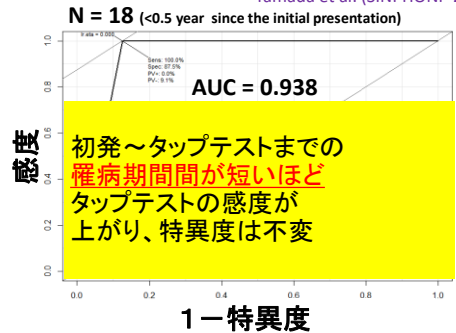
Tap陽性と判定できれば、
Shunt術による症状改善が期待できる。
Tap陰性と判定された場合、
シャント手術の候補から除外できない。

Disease Duration:

the Key to accurate CSF tap test in iNPH

Acta Neurologica Scandinavica

Yamada et al. (SINPHONI-2) 2017.



AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY May 2017

Lumbar Puncture Test in Normal Pressure Hydrocephalus: Does the Volume of CSF Removed Affect the Response to Tap?

S.K. Thakur, Y. Senelle, N.P. Miskin, H. Rusinek, J. Golomb, and A.E. George

タップテストにおけるCSF排出量は、最小15mLでも効果があった。
平均41 mL排出したが、28-50 mLの範囲で改善率に差はなかった。

Improvement in FAP endpoints vs. Volume of CSF Removed

平均41.2 mL
8.3%

Improvement in time endpoints vs. Volume of CSF Removed

平均41.2 mL
11%

GAITrite Machine (CIR Systems, USA)で、Functional Ambulation Performance (FAP) score (0 – 100点)と30 m歩行(秒)を、tap直後と24後に計測。前値の20%以上の改善

A systemic review of the diagnostic utility of simple tests of change after trial removal of CSF in adults with normal pressure hydrocephalus

Scully et al. Clin Rehabil. 2018

3463編 → 29編

タップテスト: 19編

持続ドレナージテスト: 13編

↓ Meta-analysis

812 subjects in 17 trials

Shunt術を行い、術後の歩行と認知機能について記載されている論文。

1986 Wikkelsso C, et al. 50ml, lumbar tap x 2d
1994 Sand T, et al. 9 (6) 40ml, lumbar tap
1994 Chen H, et al. 15 (15) ELD 15-18mL/h x 6d
1988 Haan J, et al. 22 (20) ELD 300h x 5d
1995 Malm J, et al. 37 (37) 0kPa of CSF pressure
1995 Blomsterwall E, et al. 76 (76) 50ml, lumbar tap
1997 Damasceno BP, et al. 31 (38) 50ml, lumbar tap x 2d
1997 Olavik JK, et al. 24 (13) 15-25ml, lumbar tap or ELD 2x/d, 700ml x 4d
2002 Kahlon B, et al. 51 (48) 50ml, lumbar tap + ELD 100-150ml/d
2002 Kahlon B, et al. 68 (47) 50ml, lumbar tap
2005 Pajaniotopoulos, et al. 22 (22) ELD 130-132mL/h x 5d
2005 Marmarou A, et al. 151 (84) 30-80ml, lumbar tap x 3d or ELD ≥ 150-200mL/h x 3d
2007 Kilic K, et al. 270 (186) 30-80ml, lumbar tap x 3d or ELD ≥ 150-200mL/h x 3d
2008 Williams MA, et al. 20 (15) ELD 10mL/h x 3d
2008 Ravdin LD, et al. 33 (8) 40-50ml, lumbar tap
2009 Tsakanikas D, et al. 42 (37) 50ml, lumbar tap
2012 Ishikawa M, et al. 100 (100) 30ml, lumbar tap
2013 Aoki Y, et al. 24 (13) 30ml, lumbar tap
2013 Wikkelsso C, et al. 115 (115) 50ml, lumbar tap
2014 Chotai S, et al. 66 (60) ELD 10mL/h x 4d
2015 Agosti V, et al. 60 (13) 30-50ml, lumbar tap
2015 Chivukula S, et al. 170 (107) ELD 10mL/h x 3-5d → Shunt件数

A systemic review of the diagnostic utility of simple tests of change after trial removal of CSF in adults with normal pressure hydrocephalus

Scully et al.
Clin Rehabil. 2018

	N	感度	特異度
TUG	218	89% (79%–95%)	63% (24%–90%)
18m歩行	134	83% (57%–99%)	67% (33%–95%)
ビデオ動作解析	211	85% (47%–99%)	68% (33%–96%)
MMSE	290	82% (41%–99%)	75% (39%–95%)

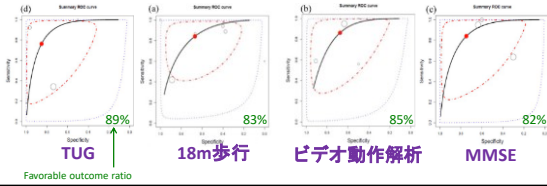


Table 3 Comparison of improvement time on the Timed Up and Go test 12 months after ventriculoperitoneal (VP) shunt vs lumboperitoneal (LP) shunt in each tap test response subgroup

	SINPHONI-1 VP shunt, n (%)	SINPHONI-2 LP shunt, n (%)	AOR (95% CI)	p Value*
Worse or <5 seconds improved at tap test (n = 95)				
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
≥5 seconds improvement at tap test (n = 96)				
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。

Yamada et al. (SINPHONI-2) Neuro Clin Pract. 2017.

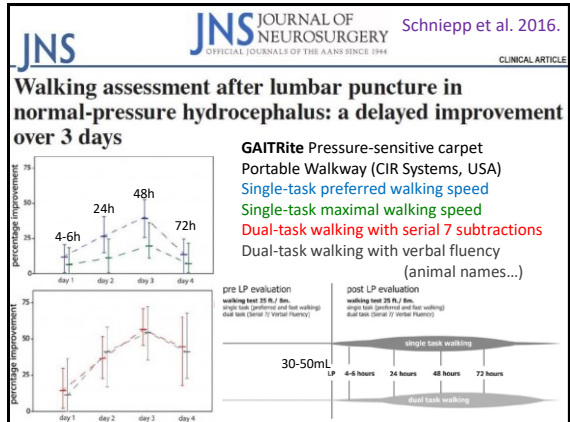
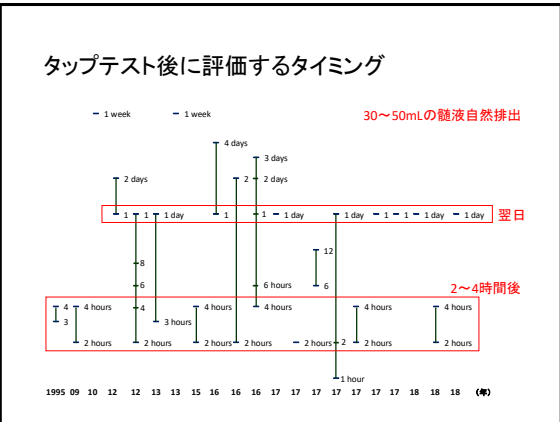
- まとめ**
- 髄液排除試験は、シャント術の治療効果予測に有用であり、TUGと短距離直線歩行試験、さらにビデオ撮影による動作解析、MMSE等の認知機能検査を複合的に行うことが薦められる(Grade B)。
 - 髄液排除試験は、iNPHの診断目的としても行われるが、感度58% (26–87%)、特異度75% (33–100%)と報告されており、偽陰性率が高く、反応がないからといって、iNPHを否定し、シャント手術の適応を除外することはできない(Grade B)。
 - 症状出現時期から髄液排除試験までの期間が長いほど、タップテストに反応しなくてもシャント術後は症状が改善する可能性(偽陰性)に留意する必要がある(Grade C)。
 - 持続ドレナージでは10mL/時間もしくは100–250mL/日を3日間行ったとの報告が多く、タップテストで一回に排出される髄液量は30–50 mLとの報告が多く、この範囲では症状改善率に差がなかったと報告されている(Grade D)。

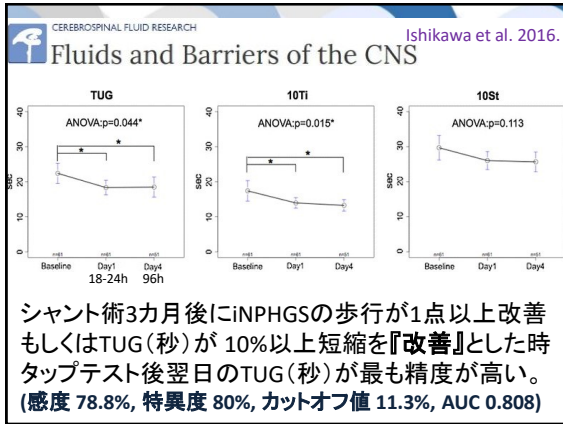
厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「特発性正常圧水頭症の診療ガイドライン作成に関する研究」班

10. 髄液排除試験

CQ2. タップテスト後に評価するタイミングはいつが推奨されるか。

石川正恒、山田茂樹





まとめ

- タップテスト後の症状変化を評価するタイミングは、2~4時間後、翌日(24時間後)に行ったとの報告が多いが、いつ評価するのが最適かは未だ確立していない。
- タップテストから1週間後に初めて評価を行うのではなく、少なくとも翌日には評価を行い、さらに翌日以降に遅れて症状改善が認められる場合があることに留意して、複数回評価することが薦められる(Grade D)。
- タップテスト後、翌日より2日後(48時間後)の方が歩行障害の改善の程度の平均値が良く、それ以降は悪化していたことから、2日目に歩行障害の評価が薦められる(Grade D)。

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

著者名	題名	年	要約
Shikawa et al. 2016	Fluids and Barriers of the CNS	2016	...
...

著者名	題名	年	要約
...
...

Yamamoto et al.2013	早期手術群と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)	早期手術群と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)	早期手術群と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。	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。	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			

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

Isoki 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

Vakil 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

Yamamoto 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改善が大きいの。

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 Aβ42高値群と比べて、CSF Aβ42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sAPPαが低かった

Miyajima et al.2012
 - AD index(t-tau × Aβ40/Aβ42) > 3483であればINPH/AD+、そうでなければINPH/AD-と群分け。両群で、全般性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

クリニカルクエスチョン1: 特発性正常圧水頭症の認知障害の特徴は？

軽症の患者でも精神運動速度が低下し、注意機能、作動記憶（ワーキングメモリー）が障害される。また記憶障害も初期から認められるが、軽症の患者では、記憶の自由再生の障害と比較すると、記憶の再認は保たれていることが多い。また語想起検査（語列挙検査）でも低下を認める。これらのiNPHで障害されやすい機能は前頭葉と密接に関連する機能である。重度のiNPH患者では全般的な認知障害を呈するようになる。全般的な認知障害を認める患者は、罹病期間が長く、重度の運動障害を認める。アルツハイマー病患者との比較では、iNPH患者では見当識障害と記憶障害は軽いが、注意障害、精神運動速度の低下、語想起能力の障害、遂行機能障害、あるいは全般的な前頭葉機能関連障害が思い。髄液排除前に複数回認知機能検査を行っても学習効果はみられない。iNPHと診断してから6ヶ月以上手術を受けずに経過を見た患者では、全般的な認知障害の進行を認める。

無症候性脳室拡大 (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH)

iNPH に対する LP シャント手術の有用性を検証した RCT である SINFONI-2 (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on Neurological Improvement-2) によると、運動療法のみを行った患者と比較して、LP シャント手術を受けた患者は、3ヶ月後に有意に大きな認知機能の改善を認めた。しかし、3ヶ月遅れて手術を受けた患者も、手術1年後には、即時に手術を受けた患者と同程度の認知機能の改善を認めた。シャント術後には認知機能の中でも言語性記憶と精神運動速度が改善しやすく、前頭葉機能全般、視覚構成機能も改善しうる。術前の認知障害の重症度と、術後の認知機能の予後の関係に関する報告は、必ずしも一貫していないが(Solana 2012, Nakatsu 2016)、病前の認知機能全般、あるいは記憶障害や構成障害が軽度であることは、術後の認知障害の消失を有意に予測する。しかし、認知機能が健常者のレベルにまで改善することは多くない。シャント術前に言語性記憶障害が強い患者ではシャント術後に全般的な認知機能が改善しにくい。言語性記憶障害に加えて、視覚構成障害や遂行機能障害を有する患者ではさらに改善しにくい。また、高齢患者や、シャント手術までの病期が長い患者も、認知障害が改善しにくいと報告されている。iNPHで見られる画像的特徴である DESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus) と、術後の認知機能の予後の関係は一致していない。

脳脊髄液中で p-tau 高値、t-tau 高値、あるいはアミロイドβ-42 低値など、アルツハイマー病の病理の合併を示唆する所見を認める患者は、注意機能、視空間認知機能、言語性記憶の障害が重度であり(Lim 2014, Kang 2014)、術後の認知障害の改善、特に近時記憶障害の改善が乏しい(Miyajima 2013, Nakajima 2015, Kazui 2015)。また、アミロイド PET 検査で、アルツハイマー病患者と同程度の皮質へのアミロイドの沈着を認める患者は、術後の近時記憶障害の改善が乏しい。

iNPH の認知機能の発現機序については不明であるが、歩行障害の発現と共通の機序を有する可能性が指摘されている。これまでに認知障害との関連が指摘されている領域としては、脳梁、上前頭回、前部帯状回を含む前頭葉内側部、線条体がある。

クリニカルクエスチョン2: 特発性正常圧水頭症の認知障害の評価方法は？

iNPH 患者で障害されやすく、かつ脳脊髄液排除によって改善しやすい認知機能は、精神運動速度、注意昨日、作動記憶、記憶機能である。iNPH 患者に対して、全般的に認知障害を評価する場合は、MMSE や HDS-R が用いられる。精神運動速度を評価でき、かつわが国で使用可能な検査としては、Wechsler Adult Intelligence Scale-III(WAIS-III)に含まれる符号課題、記号探し課題と、Trail Making Test(TMT)がある。また前頭葉機能を簡便に包括的に評価できる Frontal Assessment Battery(FAB)も有用である。記憶検査としては、日本版リーパーミード行動記憶検査(日本版 RBMT)が有用である。

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、90.9%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、最もなる症状は切迫性尿失禁であった。	4
Liu A, et al. 2016	NPH患者58例。診断基準は明らかにされていない。選定基準は21歳を超える、治療歴なし、Evans Index > 0.3、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、術前のルンバルタップで初圧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 grade 2、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 grade 1、四分位範囲0-2)が残存。	4
Campos-Juanatey F et al. 2015	NPH患者81例、Marou es de Valdecilla University Hospital of 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 Contenanceの提唱する方法に基づき、ロダイナミクススタディを行った。	尿意切迫が80.9%に、尿失禁が70%に認められた。ロダイナミクススタディ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%)で腹圧性尿失禁が、5例(6.3%)で下部尿路閉塞が、4例(5%)で排尿筋低活動が認められた。8例(10.1%)は正常であった。	4

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く、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

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 grade 2、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 grade 1、四分位範囲0-2)が残存。	4
Vakil S, et al. 2016	Relkinらの診断基準に基づいたINPH患者393例	VPシャント試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でのみ有意に改善し、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

排尿障害の特徴はなにか？

・尿意切迫と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²³⁾。

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り、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)。

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後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なかった一方、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(Kazui H, et al. 2015)。一方で、術後尿失禁の改善は認めないものの、報告数では尿失禁が残存するとの報告もある(Liu A, et al. 2016)。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(Vakil S, et al. 2016)。

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²⁴⁾。

iNPHガイドライン 臨床症状-三徴以外の症状

クリニカルクエッション

- ・特発性正常圧水頭症における行動心理症状の特徴は何か？
- ・特発性正常圧水頭症のその他の症状は何か？

エビデンステーブル:行動心理症状の特徴 ①

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、特に抑うつの変遷率有意に減少した。アパシー、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(48% vs 13%)、重度の鬱が疑われる患者が多かった(7.3% vs 0.6%)。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))に影響する因子を年齢、性別をマッチさせたコントロール群で評価した。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INPHGDS合計点と、より高いBDI得点が、HRQLの低得点の予測因子となった。	4

エビデンステーブル:行動心理症状の特徴 ②

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、語流輪性の評価にControlled Oral Word Association Test (COWAT)を、言語記憶の詳細に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

特発性正常圧水頭症における行動心理症状の特徴は何か？

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と報告されている³⁰⁾。その中で、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²¹⁾ 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、報告されている²¹⁾ 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³¹⁾ 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²¹⁾ Kanemoto H. et al. 2016)、Junkkari A. et al. 2015)。

エビデンステーブル: その他の症状

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例の評価に加え、球麻痺症状も評価。	嚔下の評価ができた50例中、43例が術前に嚔下障害を持っており、そのうち37例が術6ヶ月後に嚔下障害の改善を認めた。術前の嚔下機能の重症度は、歩行障害や認知機能と有意な相関を認めた。発話の評価ができた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例で発話の質に障害があり、そのうち21例が術6ヶ月後に改善した。術前の発話の質は認知機能と優位に相関した。	

特発性正常圧水頭症のその他の症状は何か？

神経学的には、動作緩慢、暴動、バロトニー(Gegenhalten)、固間反射、ロとらし(snout)反射、手掌頤(palmomental)反射を高率に認める^{33,34}。また舞動と激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³⁵。嚔下障害や構音障害、声量の低下など、球麻痺症状を認めることもあるが³⁶、Chankaew E. et al. 2016³⁷、強制泣き笑い、痙攣はまれである³⁸。

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暴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³⁹。また、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⁴⁰。

脳脊髄液・血清生化学検査

徳田隆彦、宮嶋雅一

髄液バイオマーカー

1. 鑑別診断のバイオマーカー

iNPH	vs.	Control
		Alzheimer's disease
		Subcortical ischemic vascular disease
		Parkinson's syndrome

2. シャントの予後を予測するバイオマーカー

Shunt Responder (SR) vs. Shunt Non-responder (NSR)

Systematic Literature Review

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement

~ July 2018

MESH-terms: Cerebrospinal fluid, diagnos*, hydrocephalus, normal pressure

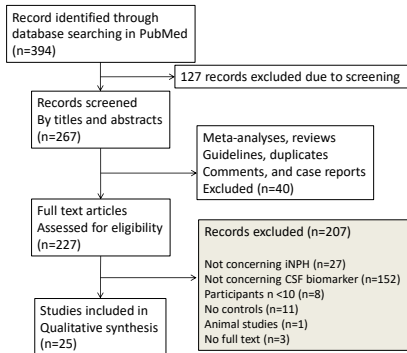
PubMed Search Strategy

検索	クエリ
#1	"normal pressure" or "normotensive" or "idiopathic"
#2	"hydroceph**"
#3	#1 and #2
#4	"NPH" or "INPH"
#5	#3 or #4
#6	"cerebrospinal fluid" or "CSF"
#7	#5 and #6
#8	"protein**" or "biomarker**" or "marker**"
#9	#7 and #8

1.特発性正常圧水頭症の診断の 髄液のバイオマーカー

検索対象

1. 原著(レビュー、メタ解析は除外)。
2. 腰椎穿刺による髄液。
3. iNPHとsNPHが混在していない。
4. iNPHと正常対照またはiNPH以外の疾患群が含まれる。
5. iNPHと対照が10例以上含まれている。



- 最もエビデンスの高いバイオマーカー:最低3つの研究結果が一致する。
- 中程度にエビデンスのあるバイオマーカー:2つの研究結果が一致する。または30例以上のiNPHの研究。

最もエビデンスの高いバイオマーカー

CSF biomarker	Direction of change in iNPH vs. a diagnostic group
Aβ ₄₂	No difference from AD, lower than HC
T-tau	Lower than AD, no difference from HC
P-tau	Lower than AD, no difference from HC

中程度エビデンスのあるバイオマーカー

iNPH vs. HC

NFL	sulfatide	Aβ38
Aβ40	sAPPα	sAPPβ
DHEA	7α-OH-DHEA	7β-OH-DHEA
7-oxo-DHEA	16α-OH-DHEA	LRG
cortisol	cortisone	aldosterone
PTPRQ		

iNPH vs. SIVD

NFL	p-tau
-----	-------

中等度エビデンスのあるバイオマーカー

iNPH vs. AD

NFL	MBP	IL-8
IL-1 β	IL-2	IL-4
IL-10	IL-12p70	IL-13
INF-r	MCP	TNF- α
A β 38	A β 40	sAPP
LRG	N-acetylneuraminat	2-hydroxybutylate
serine	glycerate	pyruvate
2-oxoisopentanoate	5-methyl-2-oxopentanoate	malate
methionine	threonine	arginine
3-methylhistidine	citramalate	urate
lysine	alanine	PTPRQ

- iNPHではADと比較して、p-tauとt-tauは低値である。
- iNPHではHCと比較して、A β 42は低値である。
- 他のバイオマーカーは更なる検証が必要である。

脳脊髄液のA β 42、リン酸化タウ、総タウの測定はiNPH診断精度を上げる。(B)

2. 特発性正常圧水頭症の予後を予測する髄液バイオマーカー

Inclusion Criteria

1. ガイドラインに基づいて診断されたiNPH。
2. 腰椎穿刺による髄液。
3. シヤントレスポonder(=SR)とノンレスポonder(=SNR)に分けられている。
4. iNPHとsNPHが混在していない。
5. iNPHが10例以上含まれている。

394 records identified through database searching in PubMed

171 records excluded due to screening

223 records screened by titles and abstracts

209 records excluded after full-article review

34 no evidenced-based iNPH study group
25 no lumbar CSF biomarker analysis
106 SR and SNR patients reported together
5 results of iNPH and sNPH mixed in analysis
36 case report or study with ≤ 10 iNPH patients

17 studies included in Qualitative synthesis

単一施設で確認されたバイオマーカー

Biomarker	Quality of study	Biomarker	Quality of study
A β 43	III	MCP-1	III
A β 42 conformer	III	sCD40L	IV
Cystatin C	IV	Sulfatide	III
Homocysteine	IV	T β R-II	IV
IL-1 β	IV	TGF- β 1	IV
IL-4	IV	TGF- β 2	IV
IL-6	IV	Transthyretin	III
IL-8	III	YKL40	III
IL-10	IV	PTPRQ	III
IL-17A	IV	Transferrin	III
IL-21	IV		
IL-22	IV		
IL-31	IV		
IL-33	IV		
L-PGDA	IV		
MBP	III		

多施設で確認されたバイオマーカー

Biomarker	Quality of studies		
	Class II	Class III	Class IV
Aβ38		2	1
Aβ40	1	4	2
Aβ42	1	4	2
sAPP		1	2
sAPPα		4	2
sAPPβ		4	2
APL1β25		2	
APL1β27		2	
APL1β28		2	
Tau	2	3	1
P-tau-181	1	3	2
NFL		3	
LRG	1		2
TNF-α		1	1

最もエビデンスのあるバイオマーカー

Aβ42
Tau
P-tau
NFL
LRG

脳脊髄液のAβ42、リン酸化タウ、総タウ、NFL、LRGの測定は予後を予測するのに有用である。(B)

Biomarkers	Study	patients	N	Age	Sex (M/F)	HC	AD	SIVD	other
NFL	Jeppsson 2016	INPH	20	70.3	12/8				
		HC	20	71.2	8/12	ns.			
	Pyykko 2014	INPH	48	72.7	25/23				
		AD	16	78.3	5/10		ns.		
		Other	23	70.6	NR				ns.
		Mixed AD	10	78.4	7/3				ns.
	Jeppsson 2013	INPH	28	69	15/13				
		HC	20	70	11/9	ic			
	Agren-Wilsson 2007	INPH	62	72.6	39/23				
		SIVD	26	76.6	14/12			ns.	
HC		23	73.6	10/13	ic				

Biomarkers	Study	patients	N	Age	Sex (M/F)	HC	AD	SIVD	other
MBP	Pyykko 2014	INPH	48	72.7	25/23				
		AD	16	78.3	6/10		ns.		ns.
		Other	23	70.6	NR				ns.
	Jeppsson 2013	INPH	28	69	15/13				
		HC	20	70	11/9	ns.			
Sulfatide	Agren-Wilsson 2007	INPH	62	72.6	39/23				
		SIVD	26	76.6	14/12			ns.	
		HC	23	73.6	10/13	ns.			
	Tullberg 2000	INPH	21	NR	30/13				
		SIVD	19	76	13/6			dc	

INPH 診療ガイドライン 第三版

13 鑑別診断

Q・特発性正常圧水頭症の鑑別診断上問題となる疾患にはどのようなものがあるか？また鑑別点は何か？

前回のガイドライン本文

INPHの診断は、特徴的な臨床症候と画像の両者によってなされる。したがって臨床的には、高齢者を侵し、認知障害をきたす疾患、歩行障害をきたす疾患、およびその両方をきたす疾患、画像的には脳室拡大をきたす病態との間で慎重な鑑別を要する。

認知障害や歩行障害の質などの臨床症候の差異、画像上の差異が鑑別に役立つ。

鑑別すべき診断

臨床的には特にアルツハイマー病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、血管性認知症、血管性パーキンソニズム、その他原因不明のすくみ足歩行(frozen gait)との鑑別が重要である。

臨床症状の鑑別点—認知障害—

頻度の点からは特にアルツハイマー病との鑑別が重要であるが、軽度のアルツハイマー病では前頭葉機能障害を認めないのに対して、同程度の重症度のiNPH例では注意、思考速度、反応速度、作業速度の障害、および語想起障害などの前頭葉機能障害が目立つことが鑑別に有効である。また、アルツハイマー病では再生・再認とも障害されているが、iNPHでは再認の障害は軽いことも鑑別に役立つ。

臨床症状の鑑別点—歩行障害—

パーキンソン病あるいはパーキンソニズムとの鑑別が重要である。iNPHの歩容はパーキンソン病の歩行と似ているが、パーキンソン病では外的なキュー(きっかけ)で歩幅が拡大し、時間あたりの歩数も増加するのに対して、iNPHでは外的なキュー(きっかけ)の効果は少なく、鑑別に有効である。iNPHではレボドパなど抗パーキンソン病薬による歩行速度、歩幅の改善はみられず、振戦のないことも鑑別に役立つ。

臨床症状の鑑別点—その他—

認知障害と歩行障害を主症状とする共通点からはレビー小体型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、皮質下性虚血性血管性認知症が重要であり、慎重な神経学的検査や画像診断が求められる。

また、歩行障害に関しては脊椎疾患、下肢関節疾患も鑑別対象となり、尿失禁に関しては泌尿器科系疾患も鑑別対象になる。これらの疑いで整形外科や泌尿器科を受診している患者も少なくはない。

画像上の鑑別点1

画像的には二次性水頭症、非交通性水頭症、および大脳萎縮との鑑別が必要である。

二次性水頭症との鑑別においては、くも膜下出血や頭部外傷、あるいは急性髄膜炎など急性の病態に続発するもののほかに、慢性かつ潜在性の病態、たとえば結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、神経梅毒、髄膜癌腫症、Paget病など比較的まれなものにも留意しなければならないが、これらの疾患の多くは脳脊髄液検査によってiNPHと鑑別可能である。

画像上の鑑別点2

交通性水頭症には、成人において画像検査によって偶然みつかる潜在性のものと、成人になって症候が出現し顕在性になるものがある。両者はいずれも中脳水道の狭窄が認められる点がiNPHとの画像上の鑑別点である。

大脳萎縮との鑑別には、MRI冠状断で高位円蓋部の脳溝、くも膜下腔の狭小化の有無を検討することが有効である。

鑑別診断 エビデンステーブル

著者・年	対象	方法	結果	レベル
S. Kanno et al. 2012	対象 シャント術を受けたprobableINPH患者連続20例および年齢、性別、MMSEを合わせたAD患者20例。	方法 20から1まで逆に数え、最初に間違えたと判断するまでの時間を記録する間を記録する。Counting-backward backward課題を両群で行い比較した。	結果 INPH群はAD群と比較して遂行機能を評価するすべての項目で低得点であった。Counting-backward backward課題で初めに間違えた数についてcut offを3.25とすると感度80%、特異度85%でINPHとADを鑑別することができ、有用と考えられた。	4

→認知障害の鑑別点にcounting-backward課題が有用という文を含むことを検討

著者・年	対象	方法	結果	レベル
M. Laidet et al. 2015	対象 iNPH37例及びiNPHではないが似た症状を呈している患者20例	方法 CSFtap test施行前と施行後24時間神経心理学的評価を行った。	結果 iNPH群ではtap後に語流暢性が有意に改善した一方で、非iNPH群では前後で変化を認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析の結果としては、音韻性語流暢検査とColor Trails TestがiNPHと非iNPHを鑑別し得る検査であった。	4

→手術前後の遂行機能の改善でiNPHと非iNPHを鑑別している。臨床上的鑑別には有用とは考えにくく、本文への採用はしない。エビデンステーブルからも省くか検討。

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Annachiara 2015	対象 iNPH 24例DLB 30例 AD 22例 健康コントロール40例が対象。	方法 MRI画像でcallosal angleを測定。	結果 INPH患者は他疾患及び健康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。	4

→画像上の鑑別点にcallosal angleがADとの鑑別が有用という文の追加を検討 (callosal angleの元論文はIshii et al. 2008であるため引用はそちらとします)

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Nadia K 2013	対象 生前にiNPHと診断されていた4名の患者	方法 死後の病理組織検討	結果 最終的には4名がPSPと診断された。病理学的には3名がPSP、1名がPDと診断された。	5

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Brian W 2014	対象 生前にiNPHの症状を呈し、後に病理解剖を行い、PSP及びDLB (PSP3例、DLB1例)と判明した患者	方法 カルテで症状などを検討	結果 病理学的にPSPと診断された患者は早期に姿勢反射障害・眼球運動障害が認められていた。DLBと臨床的に診断された患者のみ、幻覚を呈していた。	5

→PSPの中で病初期にiNPHと鑑別が難しい臨床像を呈する場合がある。という文章を追加予定。

併存疾患

クリニカルクエッション

特発性正常圧水頭症における重要な併存疾患が及ぼす影響は何か

併存疾患のエビデンステーブル

Title	対象	方法	結果
Association between high frequency of ventricular puncture and cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus (NPH): a retrospective cohort study	10歳 男性	経頭蓋的CT検査	10例中 7例は改善を認め、3例は改善を認めなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。
Association between high frequency of ventricular puncture and cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus (NPH): a retrospective cohort study	10歳 男性	経頭蓋的CT検査	10例中 7例は改善を認め、3例は改善を認めなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。
Association between high frequency of ventricular puncture and cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus (NPH): a retrospective cohort study	10歳 男性	経頭蓋的CT検査	10例中 7例は改善を認め、3例は改善を認めなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。
Association between high frequency of ventricular puncture and cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus (NPH): a retrospective cohort study	10歳 男性	経頭蓋的CT検査	10例中 7例は改善を認め、3例は改善を認めなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。
Association between high frequency of ventricular puncture and cognitive improvement in normal pressure hydrocephalus (NPH): a retrospective cohort study	10歳 男性	経頭蓋的CT検査	10例中 7例は改善を認め、3例は改善を認めなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。改善を認めなかった3例は、1例は認知機能の改善が認められなかった。

臨床的知見と診断の有用性に関するエビデンス	研究デザイン	研究デザインによる強みや弱み	結論
Consensus criteria for the diagnosis of probable Alzheimer's disease (AD) with clinical, neuropsychological, and neuroimaging data: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	横断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。
Diagnostic criteria for probable AD: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	横断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。
Neuroimaging and clinical data in elderly patients with mild cognitive impairment: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	横断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。
Prospective evaluation of probable AD: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	縦断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。
Prospective evaluation of probable AD: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	縦断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。
Prospective evaluation of probable AD: a comparison of high versus low prevalence groups, cognitive, clinical, and neuroimaging data	縦断的コホート研究、多群比較、診断的精度	診断的精度	ADの診断精度は高かった。

変性疾患の併存①

剖検での報告

- Pomeranic 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%

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

東海大学 松前 光紀
 横浜栄共済病院 喜多 大輔

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

Q1 圧可変式か圧固定式か？→アウトカム(合併症・手術回数)の重大性
 Q2 抗OD機能の付加は？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難
 Q3 シャント術式別のバルブ？→直接比較なし
 Q4 製品別？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難
 Q5 MRI対応？ →アウトカムに関係する性質ではない

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

Q1 圧可変式か圧固定式か？→アウトカム(合併症・手術回数)の重大性

Q2 抗OD機能の付加は？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難

Q3 シャント術式別のバルブ？→直接比較なし

Q4 製品別？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難

Q5 MRI対応？ →アウトカムに関係する性質ではない

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？
 > 圧可変式バルブ(推奨グレードA)

・エビデンスレベルの高い研究において、圧可変式バルブの使用の下、様々な圧設定方法が試みられている。**圧変更=再手術**と捉えれば、圧可変式バルブ使用により**重篤な結果を減じることができる**こととなる。

Kazui. Lancet Neurol. 2016, Farahmand. J Neurosurg 2016, Sehlic. J Neurosurg 2014, Lemoka. J Neuro Neurosurg Psychol. 2013 (多施設・RCT)

・圧可変式バルブは圧固定式バルブと比較し、**高価格**である反面、**過剰排泄による硬膜下血腫、シャント再建、多数回手術に伴う感染、死亡といった重篤な合併症が少ない**。結果的に**医療コストを抑えることが可能**。

Sarasian. Medicine (Baltimore) 2017 (単施設・少数・後方視的検討), Miyake. Neuro Med Chir (Tokyo) 2016

・圧可変+ASD vs 圧固定+ASD 多施設・RCTが進行中。SYGRAVA study (Germany) 2016-2020

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

> 過剰排出防止機構(抗サイフォン/重力デバイス等)の付加(推奨グレードC1)

・過剰排出防止機構(抗サイフォン/重力デバイス等)の使用により合併症が少なくなったとの報告が増えている。しかしながら、バルブ単体の群に不利な結果が出るよう研究がデザインされていたり、単施設の後方視的探索が多いなど、いずれも**質の高い研究とは言い難い**。

・過剰排出防止機構付加によって過少排出となる可能性も指摘されていることから、「推奨グレードC1」に留めた。

Bozkov. Neurol Res. 2017, Lemoka. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015, Delval. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015, Freeman. Clin Neurol Neurosurg. 2015, Toms. Neurosurg 2011, Mygling. J Neurosurg 2016, Tachon. Acta Neurochir (Wien). 2014.

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

Q1 圧可変式か圧固定式か？→アウトカム(合併症・手術回数)の重大性

Q2 抗OD機能の付加は？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難

Q3 シャント術式別のバルブ？→直接比較なし

Q4 製品別？ →研究の信頼性(COI、デザイン)に難

Q5 MRI対応？ →アウトカムに関係する性質ではない

(案)

Clinical Question
特発性正常圧水頭症の治療に最も有用なシャントシステムはどれか？

> 圧可変式バルブの使用が推奨される(推奨グレードA)。

> 過剰排出防止機構(抗サイフォン/重力デバイス等)の付加は、**髄液過量排出関連の合併症を減じる可能性がある(推奨グレードC1)**。

> シャント術式別に最適なバルブの組み合わせは確立されていない。

個々の製品の推奨は行わない。
 MRI対応は、シャント効果に影響を及ぼす機能ではないため、記載しない。

PubMed (Clinical Queries), The Cochrane Library, Minds ガイドラインライブラリー

The screenshot shows a PubMed search interface with the following details:

- Search criteria: (Therapy/Broad[filter]) AND (normal pressure hydrocephalus[ti])
- Results: 1 to 20 of 233
- Selected results:
 - Efficacy and safety of osimertinib compared with first-line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-inhibitor-resistant advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Aug 15;19(8):1005-116. doi: 10.1016/S1473-0166(19)30816-6. PMID: 31202827. Free PMC article. Single article.
 - Delayed Intraventricular Pneumocephalus Following Shunt for Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2019 Aug 16;174-177. doi: 10.1227/00006123.19080000000000024. Epub 2019 May 24. PMID: 31092722. Single article.
 - Intermittent wet disturbance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neuro Scand*. 2019 Jun;157(2):202-204. doi: 10.1111/acta.13283. Epub 2017 Oct 11.

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 班会議**

日本赤十字社 北見赤十字病院 脳神経外科
 木村輝雄
 北辰会 恵み野病院 脳神経外科
 貝嶋光信

2018-12-1 (東京)

課題: ショント術後の転帰、ガイドライン第1版、第2版のCQ、診断部門におけるMedlineによる文献検索基準と結果から得られた論文

CQ: 特発性正常圧水頭症の短期、長期的な転帰、および症候別改善度とはどのようになっているか? 併存疾患も含めて?

論文の選択: 20論文 (2010年-2017年)
 多施設: 5、単施設: 13
 前向き: 5、後ろ向き: 13
 RCT介入: 1
 対照群あり: 8、なし: 10
 Review: 2
 エビデンス総体の評価
 A: 多施設、前向き介入対象比較試験 大きなN
 B: 1
 C: 9
 D: 10

2018-12-1 (東京)

DISCUSSION

Mindsの診療ガイドラインの手引きの評価(システマテックレビュー)はなかなか厳しい

Sin-2のエビデンス総体の評価は、Bでよいか?

Bはsin-2の1つだけ、

BのままではDが多くなりすぎる?

D1、D2を作るべきか?

Reviewをどう扱うか?

A: 多施設、前向き介入対象比較試験 大きなNとすると 該当するのは 0

B: 1

C: 9

D: 10

採用する論文は10論文でよいか?

古い論文(2009年以前とガイドライン1版、2版に引用されている論文)を今回、どう扱うか? 診断基準があいまい? 評価が異なる? 症例数が少ない?

14、併存疾患との棲み分け?

2018-12-1 (東京)

手術法 Clinical question

- Q1) 特発性正常圧水頭症の症状改善にはどの手術方法が最も有用か
- Q2) ショント手術における合併症を減らすための工夫としてはどのようなものがあるか。

特発性正常圧水頭症の症状改善にはどの手術方法が最も有用か

著者・年	対象	方法	結果
Lemke J, et al., 2013	INPH患者146名(平均71.9歳)	pragmatic randomised open label multicentre trial、シントマイズ後6月のover drainage)する55人の追加的にも12医療上の悪化(頭痛・嘔吐・昏倒)下気管: no ventriculostomy primary endpoint	6ヵ月後に通常の圧可変式バルブを使用した群の2名、gravitational shuntを使用した群にconversionを要した。最終的に、切開の基準以上に差があったが、予定外でgravitationalデバイスを使用したグループでは6ヵ月後、12ヵ月後のいずれでも55.13のmental componentのスコアが有意に高かったが、疾患特異的な手戻は著明ななかった。
Reddy GK, et al., 2014	シント手術を受けた水頭症患者105名(年齢中央値41歳(小児患者から高齢者まで含む))	retrospective(1)症候群のデータをreview	フォローアップのmean medianは29.2、6.9年70%が成人、再建を必要とするshunt failure率は33%。最初の6ヵ月以内に再建の大多数は行われていた。小児が成人より再建に再建率が低く、20歳未満であった。シント手術後の年齢、シント手術前の遠征の治療内容、水頭症の原因、水頭症のタイプがそれぞれ独立してシント手術の因子となった。シント手術を一度も受けていないとがある群においては、成人の小児では、シント生存率が有意に低く、また次のシント手術までが観察された。
Pinto FC, et al., 2013	142名のINPH患者	ETV vs VP5を行い、12ヵ月後の治療成績を比較する Randomized, parallel, open-label trial	VP5は認定症、ETVは慢性症を用いて実施。VP5の方がETVより12ヵ月後有意に改善が得られた(50vs76.9%)

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Bloch O, et al., 2012	LP-Horizontal-vertical valveでシントを行った33名	1998年から2009年 自然発症のレビュー	平均19ヵ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。シント機能不全は27%認められ、平均11ヵ月の遅延が生じた。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シント	115名の患者データが術後1年のフォローで集まった。シント術後1年の段階ではmRS & new INPH grading scaleのいずれでも体質に改善、69%の患者でmRSが改善、84%の患者でINPH scaleが改善していた。mRS(D-2)も術前38%から術後1年で82%にまで低下していた。28%で合併症が生じ、内13%で再手術に残り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 追跡可能だったNPH 患者263名	Shuntとしか肥嚢はないが漏室にカチあり Low-pressure valve system. Egravily 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 Hydroma、急性性眼圧下血腫、慢性硬 膜下血腫、遠位端のカチの感染で あった。	
Rangel-Castilla L, et al., 2011	ETVによって治療され た36名の交通性水腫 症患者(19名が secondary NPH, 7名が NPH)フォローアップ期 間中失調9.2か月	ETV	secondary NPHの方がNPHよりETV の有効期間は長かった。NPHに対 するETVで、水腫症群に追加した 術後は、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 NPH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%、硬膜重 置状態0.42%であった。Mortality rateは17.6%	

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 NPH患者14名 シャントを開存させる か結果させるかランダ ムにわりふり、3M後に 結果群もシャントを開 存させた。術後フォロー アップ期間は6か月	shunt	シャント開存群では、術後3Mで motorは30%で改善、psychometric は23%で改善した。その後は審美な 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 結果群もシャントを開存させたこと で、28%でmotorが18%で認知機能が 改善した。	
Lundkvist B, et al., 2010	Strataバルブを使用さ れた72名のNPH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。 73%で手術は改善した。 2名はシャントは機能していなかつ たにもかかわらず、症状が改善して おり、プロセト効果の可能性が示 唆された。 19名は術後6か月の改善で改善が 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。	

シャントにおける合併症を減らすための工夫:手術法に関する比較

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 1500人中376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、術後の標準的な開腹術で実 施したものに比べ良い結果を獲た。 カプランマイヤーでは、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	

Pubmedで以下の検索wordsについて調べました。
idiopathic normal pressure hydrocephalus shunt randomized study

20191026 idiopathic normal pressure hydrocephalus shunt randomized study. PubMed. NCBI

PubMed

Format Summary Sort by Most Recent Per page: 20

Best matches for idiopathic normal pressure hydrocephalus shunt randomized study:

A double-blind randomized trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus.
Farahmand D et al. J Neurosurg. (2016)

Lumbocecal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SHIP2): an open-label randomised trial.
Kazi H et al. Lancet Neurol. (2015)

Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinsonism: Preliminary Data on Neurosurgical and Neurological Treatment.
Broggi M et al. World Neurosurg. (2016)

[Switch to our new best match sort order](#)

Pubmed 検索words
“idiopathic normal pressure hydrocephalus shunt randomized study”

- 21論文で8論文が該当
- Q1) 特発性正常圧水頭症の症状改善にはどの手術方法が最も有用か
- ETV vs VPSで合併症発生頻度 2編 23921704 23313977
- パーキンソンニズムを合併したNPHに対するVPS単独とVPS+抗薬の併用(併用が良かった) 26970480
- Sim-2 25934242
- 高度な白質病変をもつNPH患者14名 シャント手術を実施したのち、シャントを開存させるか結果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開存させた。術後フォローアップ期間は6か月 シャント開存群では、術後3Mで motorは30%で改善、psychometricは23%で改善した。シャント結果群では、術後3Mは変化なかったが、3M以降は結果群もシャントを開存させたことにより、28%でmotorが18%で認知機能が改善した。 Tisell M, et al., JNS, 2011 21235310

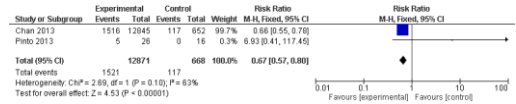
Pubmed 検索words
“idiopathic normal pressure hydrocephalus shunt randomized study”

- Q2) シャント手術(治療)における合併症を減らすための工夫としてはどのようなものがあるか。
- Gravitational valves with tantalumがoverdrainageを減らすことができるか JNPP 23457222
- Meirer 2013 Neurosurgery INPHシャントに対するVPS術後のoverdrainageを予測する因子は: 女性、長い手術時間(CSFがlossされるから)ランダム化されたSVASONA studyのsecondary analysis 24257332
- 設定圧を徐々に20cmから4cmまで下げていくのと、12cmで最初から固定するものはどちらを選んでも結果に有意な差はなかった。どの設定であっても術後最初の3か月に一番改善が認められた。 JNS 26315004

合併症発生頻度

- Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study Chan AK et al., Neurosurgery. 2013 Dec;73(6):951-60; discussion 960-1. doi: 10.1227/NEU.0000000000000129. 全米対象 改善率の記載なし INPHに対するETVはVPSと比べて短期的な安全性が低い。ETV652名, VPA12845名 mortality ETV3.2% vs VPS0.5%, short-time complication ETV17.9% vs VPS11.8%, 治療効果に関して言及なし。
- Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. Pinto FC et al., Neurosurgery. 2013 May;72(5):845-53; discussion 853-4. doi: 10.1227/NEU.0b013e318285b37c. ブラジル 術後1年時点での治療効果 ETV16名中50% VPS26名中76.9% 治療合併症はVPS19% (硬膜下血腫), ETV0%

合併症発生頻度 VP shunt (experimental) vs ETV (control) for INPH



合併症発生頻度はVP shuntの方が有意に低い

方針

- ETV vs shuntに関しては, shuntの方が有用
- VP, LP, それぞれの治療効果は報告されているが, これら手術法をrandomizedに比較した試験は報告がない
- 手術法については, 総論の箇所にも宮嶋先生のJNS2016の論文を引用しながらVPとLPの比較を明記するかどうか。
- Q1) 特異性正常圧水頭症の症状改善にはどの手術方法が最も有用か→ 総論
- Q2) シヤント手術(治療)における合併症を減らすための工夫としてはどのようなものがあるか→各論

JNS

One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt

Masahito Miyama, MD, PhD,* Hisaki Kazui, MD, PhD,† Etsuro Mori, MD, PhD,* and Masahito Ishikawa, MD, PhD,* on behalf of the SINPHONI-2 Investigators

OBJECTIVE: Evaluate overall postoperative hydrocephalus (PH) in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus (INPH) who underwent lumboperitoneal (LP) or ventriculoperitoneal (VP) shunt placement. The objective of this study was to compare the efficacy and safety of LP and lumboperitoneal shunt (LP) in patients with INPH.

METHODS: The authors conducted a prospective multicenter study of LP for patients with INPH. Eighty-three patients with INPH (age 69.10 years) who presented with motoric symptoms and high-concept and normal hydrocephalus signs on MRI scans were included from 20 neurology or neurosurgery centers in Japan between March 1, 2010, and October 31, 2011. The primary outcome was the modified Rankin Scale (mRS) score 1 year after surgery, and the secondary outcome included scores on the mRS profile scale (mRS-PS). A propensity score-matched VP control study with the same outcome criteria and primary and secondary end points was used as the control group.

RESULTS: The proportion of patients who achieved a favorable outcome (i.e., improvement of at least 1 point on mRS) was 52% (95% CI [42%-62%]) and was comparable to scores reported with VP implantation (50%, 95% CI [37%-63%]). Thus, the mRS-PS for LP was comparable to that for VP (52% [42%-62%] and 50% [37%-63%], respectively). The rate of shunt-related adverse events was 10% (95% CI [5%-15%]) for LP and 10% (95% CI [5%-15%]) for VP. The proportion of patients experiencing serious adverse events (SAEs) was 10% (95% CI [5%-15%]) for LP and 10% (95% CI [5%-15%]) for VP. The proportion of patients who died was 10% (95% CI [5%-15%]) for LP and 10% (95% CI [5%-15%]) for VP.

CONCLUSIONS: The efficacy and safety rates for LP in patients with INPH are comparable to those for VP for the treatment of INPH. Despite the relatively high shunt failure rate, an LP can be the treatment of choice because of its minimal invasiveness and avoidance of brain injury.

KEY WORDS: lumboperitoneal shunt, functional status, postoperative neurologic imaging, subdural hygroma, ventriculoperitoneal shunt

TABLE 4. Patient improvement of 1 point or more on mRS and INPHGS 1 year after surgery: PPS analysis

Parameter	SINPHONI-2				SINPHONI*				
	Immediate Group		Postponed Group		All		SINPHONI*		
	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	p Value†
No. of patients	45		38		83		100		
mRS (favorable outcome)‡	30 (67)	51–80	22 (58)	41–74	52 (63)	51–73	69 (69)	59–78	0.496
mRS (shunt responder)§	35 (78)	63–89	24 (63)	46–78	59 (71)	60–81	80 (80)	71–87	0.155
INPHGS (favorable outcome)	36 (80)	65–90	26 (68)	51–83	62 (75)	64–84	77 (77)	68–84	0.312
INPHGS (shunt responder)	40 (89)	76–96	31 (82)	66–92	71 (86)	76–92	89 (89)	81–94	0.368

* SINPHONI data (historical control) extracted from Hashimoto et al.¹
 † All p values were obtained using Fisher's exact test in comparing the immediate group versus the postponed group.
 ‡ Favorable outcome refers to outcomes 1 year after shunt placement.
 § Shunt responder refers to patients who responded at any evaluation point.

TABLE 5. Adverse events

Parameter	SINPHONI-2	SINPHONI*
Total no. of patients	87	100
SAEs	19 (22%)	15 (15%)
Total no. of events	21	17
Subdural hematoma requiring surgery	3 (3.4%)	1 (1%)
Shunt tube migration requiring revision	5 (5.7%)	—
Shunt tube migration requiring revision	1 (1.1%)	—
Shunt tube obstruction	1 (1.1%)	—
Drover perforation	1 (1.1%)	—
Menorrhea	1 (1.1%)	—
Pneumonia	3 (3%)	—
Malignancy	2 (2%)	—
Head injury	1 (1%)	—
Cardiac infarction	6 (6.9%)	3 (3%)
Myocardial infarction	—	1 (1%)
Pituitary fracture	2 (2.3%)	2 (2%)
Lumbar vertebral compression fracture	1 (1.1%)	—
Death	2 (2.3%)	2 (2%)
Non-SAE	—	—
No. of patients	24 (27.6%)	20 (20%)
Total no. of events	26	21 (21%)
Postural headache	21 (24.1%)	9 (9%)
Asymptomatic subdural effusion	5 (5.7%)	8 (8%)
Subdural hematoma conservative	2 (2.3%)	5 (5%)
Operated vertebra	1 (1.1%)	—

* SINPHONI data (i.e., historical control) extracted from Hashimoto et al.¹

医療経済 Clinical question

- 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
- シャント手術の費用対効果に(最も)影響を与える因子は何か

Pubmedで以下の検索ワードで調べました。
Cost-effectiveness analysis, idiopathic normal pressure hydrocephalus

著者・年	対象	方法	結果	レベル
Kameda M, et al., 2017	INPH患者 SINPHONI100名 SINPHONI-2 83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53346-80392 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6か月、LPシャントでは術後21か月で風湿化する。	
Tullberg M, et al., 2018	INPH患者30名 術後半年間のフォロー	手術群は開き取り調査と登録データから計算 非治療群はSwedishのNational Board of Health and Welfareより2012年に報告された認知症にかかるコストのデータを使用	Markov model €13000の追加コストで2.2年の追加寿命と1.7QALYを得る。 €7,500/QALY	

Acta Neurochir (2017) 159:995–1000
DOI 10.1007/s00701-017-3103-2

ORIGINAL ARTICLE - FUNCTIONAL

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

Masahiro Kameda¹ · Shigeki Yamada¹ · Masamichi Araiuchi¹ · Teruo Kimura¹ · Hiroaki Kazui¹ · Masakazu Miyajima¹ · Etsuro Mori¹ · Meisatome Ishikawa¹ · Isao Date¹ · the SINPHONI and SINPHONI-2 Investigators

Received: 21 November 2016 / Accepted: 9 February 2017 / Published online: 1 March 2017
© Springer-Verlag Wien 2017

Acta Neurochir 2017 日本から

術後1年

- VP shunt 29,934 USD - 40,742 USD /QALY
- LP shunt 58,346 USD - 80,392 USD /QALY
- LaupasisらのGrade3 (中等度)の根拠を持つ

- 治療費総額(医療費+介護費)はVPで術後18か月, LPで術後21か月から手術群の方が非手術群より医療経済的に安価
- LaupasisらのGrade1(確固たる)の根拠を持つ

Acta Neurochir (2018) 160:509–518
https://doi.org/10.1007/s00701-017-3394-7

ORIGINAL ARTICLE - NEUROSURGICAL TECHNIQUES

Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective—a cost utility analysis

Mats Tullberg¹ · Josefine Persson² · Jakob Petersen¹ · Per Holström¹ · Carsten Wikkelso¹ · Ann Lundgren-Nilsson¹

Hydrocephalus Research Unit, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sahlgrenska University Hospital, 41345 Gothenburg, Sweden

² Health Metrics, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg and Centre for Health Economics (CHEGL) at the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

Fig. 1 Transition probabilities for patients with shunt treatment or no treatment (natural course)

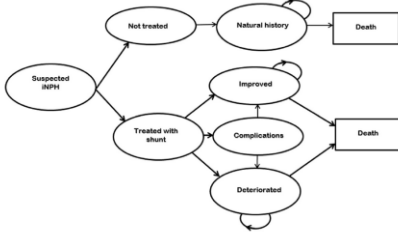
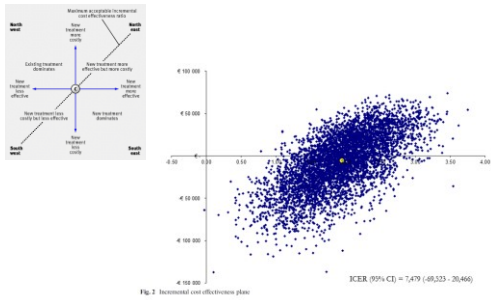


Table 1 Parameter values in the Markov model with associated literature references where appropriate. Probabilities of repeat after surgery and costs associated with shunt surgery are based on data assessed in this study

Parameter	Value	Uncertainty*	Distribution	Reference
Probability first year	0.75		Beta	[11]
Being improved	0.72		Beta	[11]
Being deteriorated	0.10		Beta	[15]
Probability after first year				
Complication	0.02		Beta	[11]
Being improved after complication	0.70		Beta	[21]
Being deteriorated	0.10		Beta	[21]
Annual mortality rate, deteriorated	0.10		Beta	[21]
Probability of repeat after surgery				
Living in residential care	0.07 (7 out of 10)		Uniform	
Home care	0.23 (23 out of 10)		Uniform	
Infected shunt	0.00 (0 out of 10)		Uniform	
Probability of repeat, natural history	0.42		Uniform	[15]
Living in residential care	0.42		Uniform	[15]
Day care	0.06		Uniform	[15]
Costs (€)				
Surgery	15,200	8,160-12,240	Gamma	
Residential care	2,000	1,120-2,400	Gamma	
Daypatient care	1,700	1,500-2,000	Gamma	
Living in residential care	40,000	40,000-72,700	Gamma	[15]
Home care, after surgery	2,200	1,400-2,400	Gamma	[15]
Home care, natural history	4,900		Gamma	[15]
Day care, natural history	9,000		Gamma	[15]
Infected shunt, after surgery	4,000	2,200-7,000	Gamma	
Infected shunt, natural history	10,500		Gamma	[15]
QALY weights (years)				
Improved	0.71	0.57-0.85	Beta	[11]
Complication, deteriorated, natural history	0.57	0.40-0.68	Beta	[11]
Discount rate (%)	3	0-5		

Costs are presented as annual cost per patient
*Range ± 20%



INPHに対するシャント手術は、手術をせずに経過をみるより、医療経済効果がある

Option	Cost (€)	Incremental cost (€)	Life years	Incremental life years	QALY	Incremental QALY	ICER
Shunt	173,000		6.60		4.25		
Natural history	160,000	13,000	4.42	2.17	2.52	1.73	7,500
Infected shunt							

QALY quality adjusted life years, ICER incremental cost effectiveness ratio = 13000/1.73

INPHに対するシャント手術は2.2年の生存期間の延長をもたらし、手術をしない自然歴と比べて€13,000の追加コストで1.7 QALYsを得る。
incremental cost effectiveness ratio (ICER) は€7,500/QALY

- INPHに対するshunt治療が医療経済効果を有するには術後2年以上効果が持続することが必要
- AD合併例では長期にわたるshunt治療の効果が持続しにくい
- 合併症発症率を下げる事が重要

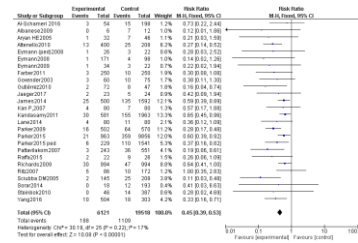
シャントにおける合併症を減らすための工夫: 医療経済の視点から

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式バルブの比較	37名に固定式, 57名に圧可変式を使用。シャント再発率は圧可変式の7%。固定式の21.6%で発症(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(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発率が低いため、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, それ以外の250名 (NPHが76%) 術後1年のシャント感染発症率を調査	シャント感染はAISで1.2%, non-AISで6.4%で有意に低かった。AISの使用で100シャント手術あたり4719USDのコスト削減につながる。	

Antibiotic- impregnated catheter prevention of shunt infection

- Pubmed search : 45論文
- 母集団の重複等を確認したうえで、重複論文を削除
- 6論文追加
- 計26論文

Forest plot



Funnel plot

