

# iNPH Now

idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

(前ページより) この背景には、Portnoyの式では考慮されていないCSFの拍動性によるICPの変動が影響していると考えています。

Portnoyの式に基づくICPの閾値は腹腔内圧とバルブ開放圧の和(頭部挙上角度=0°の場合)であり、この閾値を拍動におけるICPピーク値が上回るたび、CSFがバルブから不可逆的に排出されてICP低下につながると考えられます。実際に、拍動性の大きい症例ではICP閾値をピーク値が頻りに上回った結果、術後のICPは術前より低下しました(図4a)。一方、拍動性の小さい症例ではピーク値が閾値に一度も到達しなかった結果、術前後でICPは同じでした(図4b)。

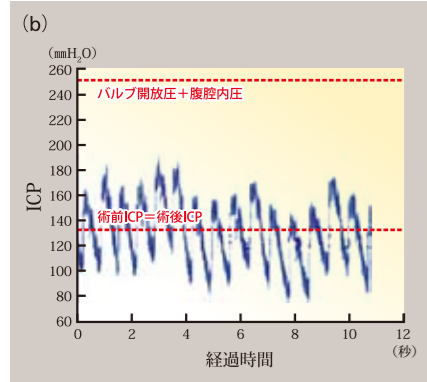
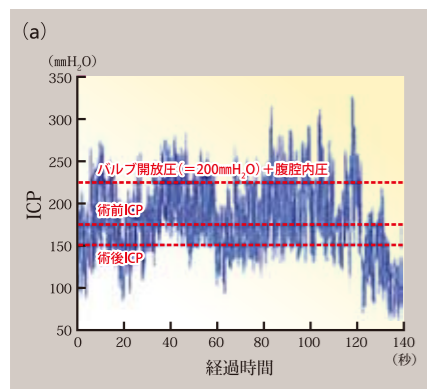


図4. CSFの拍動性が大きい(a)、もしくは小さい(b) NPH症例におけるICPの変動とPortnoyの式に基づくICP閾値の関係

## 圧可変式バルブにおけるバルブ開放圧の管理プロトコル

iNPHのシャント術に適したバルブは、どのようなものなのでしょうか。当施設で116例に圧可変式バルブによるVAもしくはVPシャントを施行し、バルブ開放圧を初期圧の

200mmH<sub>2</sub>Oから症状の変化に応じて徐々に調節したところ、最終的な設定圧は症例により20mmH<sub>2</sub>Oから240mmH<sub>2</sub>Oまで、非常に幅広くなりました。240mmH<sub>2</sub>Oに達した症例では、200mmH<sub>2</sub>Oでも過剰排除が起きたために、設定圧を上げなければなりません。このようにシャントバルブの至適設定圧には幅がみられるため、iNPHに固定式差圧バルブは不適切であり、圧可変式バルブの選択が適切であると考えます。

ではバルブ初期圧の設定は、どのように行えばよいのでしょうか。Boonらが固定式差圧バルブの低圧バルブ(バルブ開放圧: 30~50mmH<sub>2</sub>O)もしくは中圧バルブ(90~110mmH<sub>2</sub>O)をNPH症例に用いたところ、過剰排除が原因となる硬膜下水腫(subdural hygroma)の発症率がそれぞれの症例群で70%、30%に達しました<sup>9)</sup>。これに対し、当施設においてバルブ開放圧を200mmH<sub>2</sub>Oに設定した症例における発症率は3%にとどまりました。硬膜下水腫は、特に抗血小板薬や抗凝固薬の服用中、硬膜下水腫への移行リスクが高いと考えられます。

三宅裕治先生(西宮協立脳神経外科病院長)が提唱された、身長と体重に基づき30~200mmH<sub>2</sub>Oの間で圧可変式バルブの初期圧設定を行う方法<sup>10)</sup>は、非常に優れたアプローチであると思います。ただ、硬膜下水腫・血腫などの合併症リスクを最小限にとどめるには、過剰排除が実際に発生しうる200mmH<sub>2</sub>Oよりも高い初期圧設定を選択可能なプロトコルが必要と考えています。

当施設で実践しているバルブ開放圧の管理プロトコルは、大変簡素です。初期圧を200mmH<sub>2</sub>Oとし、2週後、臨床症状の改善がみられなければ設定圧を30mmH<sub>2</sub>O下げ、CT撮像を行います。設定圧の調節は症状改善もしくはCT所見での脳室サイズ縮小が認められるまで、繰り返します。

## shunt non-responderの実態

バルブ開放圧を下げていく際、脳室サイズ縮小は認められるが臨床症状改善が認められないshunt non-responderがみられることがあります。私はその一部を、低圧性水頭症(low-pressure hydrocephalus)に該当する症例と考えています。

以前経験した症例に、抗サイフォン装置

付き圧可変式バルブを造設されており、脳室拡大と重度の神経症状を呈し、ICPが0mmH<sub>2</sub>Oという複数の症例がありました。脳室ドレナージを施行し脳室サイズを減少させると臨床症状が改善しましたが、ICP測定値やドレナージによるCSF排除量と症状改善との間には相関がみられませんでした。こうした症例の場合、バルブ開放圧を大きく下げても脳室サイズ縮小に至るまでは症状改善が現れないため、shunt non-responderとみなされると考えられます。すなわち単にシャントによる髄液排除治療が十分でないだけである可能性もあります。

このことから、NPH診断に関する研究では、検査に対する反応の有無と患者の状態の関係を注意深く見極め、正確に理解することが必要と考えられます。

## シャント術治療の将来

NPH治療において、圧可変式バルブの登場は硬膜下水腫などの合併症発症率を大幅に軽減しました。今後は、ICPや脳室サイズを測定できる埋め込み型センサーの開発が次のステップになると考えます。それにより、客観的データに基づいて適宜設定圧を調節する動的なバルブ開放圧管理を行うことが可能になると期待しています。

### 参考文献

- 1) Hakim S, Adam RD, J Neurol Sci 2: 307-327, 1965
- 2) Vanneste J, et al. Neurology 42: 54-59, 1992
- 3) INPH GUIDELINES, Part I-V. Neurosurgery 57: 1-52, 2005
- 4) Hashimoto M, et al. Cerebrospinal Fluid Res 7: 18, 2010
- 5) Marmarou A, et al. Neurosurgery 57: 17-28, 2005 (INPH GUIDELINES, Part III)
- 6) Marmarou A, et al. J Neurosurg 102: 987-997, 2005
- 7) Bergsneider M, et al. Neurosurgery 55: 851-858, 2004
- 8) Portnoy HD. Monogr Neural Sci 8: 179-183, 1982
- 9) Boon AJ, et al. J Neurosurg 88: 490-495, 1998
- 10) Miyake H, et al. Neurol Med Chir(Tokyo) 48: 427-432, 2008

## iNPH Now 次号のご案内 Vol.7

[レポート]

▼第7回関西iNPHセミナー'12

(2月10日・ホテル エルセラーン大阪)

▼第13回日本正常圧水頭症学会

(2月11日・ホテル エルセラーン大阪)

# 「レポート」 日本脳神経外科学会第70回学術総会 イブニングセミナー NPHの確実な 診療をめざして



アメリカから来日し、英語でセミナー講演を行ったMarvin Bergsneider先生

## 2011年10月13日 パシフィコ横浜にて M. Bergsneider先生の来日講演を開催

座長 新井 一 先生(順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経外科 教授)



昨年10月13日、日本脳神経外科学会第70回学術総会にて、「NPHの確実な診療をめざして」をテーマにイブニングセミナーが開催され、来日したアメリカ・UCLA医学部脳神経外科学部門教授のMarvin Bergsneider先生が「NPH Management: Past, Present, and Future」と題して講演を行った。

M. Bergsneider先生は水頭症や脳腫瘍などの脳神経外科手術におけるエキスパートであり、UCLA成人水頭症プログラムのディレクターも務める。2005年に欧米のグループにより発表された国際iNPH診療

ガイドラインの作成に当たっては、故・A. Marmarou先生らと共に中心的な役割を果たした1人である。

今回は正常圧水頭症診療をめぐる課題と展望について、脳脊髄液排除試験による診断とシャント術治療に焦点を当て、故・S. Hakim先生による1965年の正常圧水頭症発見以降の歴史的視点も交え、話題提供してもらった。



[レポート]

社団法人 日本脳神経外科学会 第70回学術総会 イブニングセミナー

# NPHの確実な診療をめざして

2011年 10月 13日(木) パシフィコ横浜 にて

座長：新井 一 先生 (順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経外科 教授)

[演題]

## NPH Management: Past, Present, and Future

演者：Marvin Bergsneider, M.D.

Professor of the Department of Neurosurgery and a faculty member of the UCLA Biomedical Engineering Program



### 正常圧水頭症の発見～国際iNPH診療ガイドライン

正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus : NPH) は、2011年5月に死去したSalomon Hakim先生により発見され、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) が正常圧を示す水頭症として、1965年の論文発表により提唱された疾患です<sup>1)</sup>。現在、NPHは歩行障害が主体の疾患と位置づけられており、認知障害は症例により発症の有無があると考えられています。しかし発見当時は、認知障害が中心的症状としてとらえられたため、NPHは「治療可能な認知症 (treatable dementia)」としての側面が強調されて広く知られていくことになりました。その結果、認知症状を示す患者が十分な診断をされないまま不適切にシャント術を施行され、予後不良となる例が多く経験される状況が生じました。

1992年にはVannesteらが、NPHに対するシャント術治療の有効性と合併症リスクについての多施設後ろ向き研究と、文献レビューによるメタアナリシスの結果を報告しました<sup>2)</sup>。この多施設研究では症状の改善率が36%にとどまった一方、シャント術関連合併症の発症率は28%、うち死亡を含む重篤な合併症については7%に上りました。こうした報告を受けて、NPHのシャント術治療は予後不良な上に、合併症リスクが高いとされ、積極的な診療が行われない傾向を招いたのです。

そうした中、NPHの診断・治療方法の改善が強く求められるようになり、故・Anthony Marmarou先生や私を含めた欧米のグループ

が議論を重ねて国際iNPH診療ガイドラインを作成し、2005年に発表しました<sup>3)</sup>。2004年に1年早く発表された日本のiNPH診療ガイドラインと比較すると、iNPH診断プロトコルにおいて、日本では腰椎穿刺 (lumbar puncture) によるCSF排除試験であるタップテストがより重視されている、といった相違がみられます。

なお、最近、日本のグループによりiNPH診断基準として新たに提唱されたDESH (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)<sup>4)</sup> については、当施設の医学部生や放射線科医に対し、注目をすよう教育しています。

### NPH診断におけるCSF排除試験の意義

NPHの診断にCSF排除試験をどのように活用すべきか、検討したいと思います。

Marmarou先生が、CSF排除量が増加する順に腰椎穿刺診断 (diagnostic lumbar puncture)、大量腰椎穿刺 (high volume lumbar puncture)、腰部持続脳脊髄液ドレナージ (external lumbar drainage : ELD) のそれぞれにつき、診断および予後予測の精度を比較して提示しています (図1)<sup>5)</sup>。大量腰椎穿刺の精度は、文献により大きな幅がみられるものの60~70%と考えられるのに対し、アメリカでより一般的に実施されているELDの精度は80~90%と考えられます。したがって大量腰椎穿刺の結果が陽性でなかったとしても、NPH でないことの確定診断とはならないことに注意すべきです。

しばしばみられる誤解として私が問題視

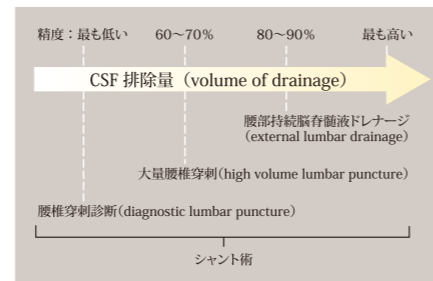


図1. NPH診断における複数のCSF排除試験の診断および予後予測の精度比較

しているのは、シャント術は最もCSF排除効果が高いことから、その反応による予後予測はCSF排除試験として最も精度が高いと考えられていることです。実際には、患者の身長・体重、頭蓋内圧 (intracranial pressure : ICP)、バルブの種類といった要因により、過少排除 (under-drainage) あるいは過剰排除 (over-drainage) が起こる可能性があるため、シャント術はすべての症例に対する確定診断のためのゴールドスタンダード (gold standard) とはなりません。

一方、腰椎穿刺とELDを比較すると、腰椎穿刺では短時間 (大量腰椎穿刺ならば2~3時間) での症状改善を評価するため、患者の改善への動機付けが心理的要因として作用し、診断結果に影響を及ぼす可能性があります。これに対しELDでは、3日間入院して行うCSF排除が終了し、瘻孔閉鎖するまでの退院後約8日間が評価期間であるため、動機付けの影響は極めて小さいと考えられます。またMarmarou先生によるNPH151例を対象とした前向き研究では、ELDの陽性予測率 (positive predictive rate) は89%に達しました<sup>6)</sup>。

これらのことから、ELDは髄膜炎や死亡を含む重篤な合併症リスクも伴いますが、現状ではiNPH診断のゴールドスタンダードであると考えます。

当施設におけるシャント術に至るまでのiNPH診断プロトコルを紹介いたします (図2)。まず国際ガイドラインに基づき、possible iNPHもしくはprobable iNPHの診断をします。診断された患者のうち、歩行障害における磁石様歩行のようにNPHの古典的徴候を示す症例については、腰椎穿刺を行い、陽性例はシャント術適応とします。ただ実際には多様な併存疾患の影響により、古典的徴候に該当しない症例が大多数です。腰椎穿刺陰性例と合わせて95%の症例にはELDが行われ、その陽性例をシャント術適応、陰性例を経過観察としています。

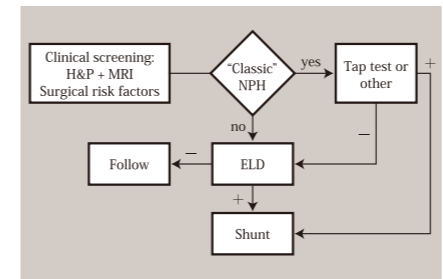


図2. UCLAにおけるシャント術に至るまでのiNPH診断プロトコル

### 過剰排除とサイフォン効果の因果関係

NPHのシャント術治療では、CSF排除による治療効果の最大化を追求すると、過剰排除により硬膜下血腫などの合併症リスクを生じるジレンマがあります。過少・過剰排除の間における適切なバランスの確保が課題と言えます。

過剰排除については従来、サイフォン効果が原因と考えられてきました。その仮説に基づき、抗サイフォン装置 (anti-siphon device)、水平垂直バルブ (horizontal-vertical valve)、重力可変式バルブ (gravity-assisted valve)、流量調節バルブ (flow control valve) や圧可変式バルブ (programmable valve) といったシャントシステムが開発されてきました。

しかし実際には、過剰排除とサイフォン効果の因果関係は、科学的に十分検証されたものではありません。オランダのBoonらは、水平仰臥位でも過剰排除の発生がみられたことから、その原因は必ずしもサイフォン効果ではないと結論付けています。髄液循環動態とICPの変動およびシャント機能について、治療者の理解が不十分

であることにより、シャント術に関するいくつかの誤解が広まっていると考えています。一つは、術後合併症である硬膜下血腫 (subdural hematoma) の発症原因は、過剰排除をもたらすサイフォン効果であるという誤解です。また、抗サイフォン装置を併用せずに差圧バルブ (differential pressure valve) を使用した場合、サイフォン効果は必ず発生するという誤解もみられます。もう1点は、バルブ開放圧 (valve opening pressure) を、脳室カテーテル挿入時に測定されるICPより低く設定する必要があるという誤解です。

### シャント機能・ICP動態・サイフォン効果の相互関係

そこで私たちは、圧可変式バルブによるVPシャント術を施行したNPH11症例を対象に、バルブ開放圧および体位 (頭部挙上角度) を変化させたときのICP実測値の変化を前向きに調べました<sup>7)</sup>。その結果を、Portnoyが提唱した計算式<sup>8)</sup> に基づく理論値の変化と比較することにより、シャントシステムの機能、ICP動態、サイフォン効果の関係を検討しました。

ここでは検討結果の概要を紹介しましょう。詳細は2004年にNeurosurgery誌に発表した論文<sup>7)</sup> で報告していますので、興味を持った方はそちらをご覧ください。

Portnoyの計算式に基づくとICPの理論値は、図3に示したシャントシステムの各構成要素により、次の関係式で表されます。

$$ICP = \text{バルブ開放圧} - \text{静水圧差} + \text{遠位腔圧}$$

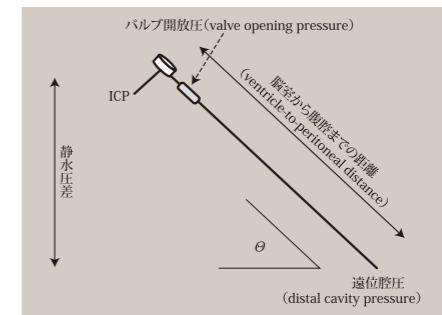


図3. シャントシステムを構成する各パラメーター

ただしこの式では、CSFを非拍動流とみなしていることに注意が必要です。式中の静水圧差は脳室から腹腔までの距離と頭部挙上角度により求められます。遠位腔圧 (distal cavity pressure) は正確な測定が困難なパラメーターですが、今回の研究では、VPシャント術後に留置したマイクロセンサーによる腹腔内圧 (intraperitoneal pressure)

の測定値と同等と想定しました。

ICPは脳実質内に留置したマイクロセンサーにより、まず術前の診断段階において、ELD施行前日からの24時間をかけ、頭部挙上角度を不連続に変化させながら測定しました。さらに術後1、2日目、バルブ開放圧を初期圧の200mmH<sub>2</sub>Oから170、140…と不連続に下げていきながら各設定圧で頭部挙上角度も不連続に変化させ、ICPを測定しました。

これらの測定値から、まず各バルブ開放圧における術後のICPの理論値を算出し、頭部挙上角度を横軸に取ってプロットすると、バルブ開放圧ごとに互いに平行な関係を保ちながら、サイフォン効果により急勾配で減少する曲線群が描かれました。一方、術前のICP実測値は、頭部挙上角度=0°における平均164mmH<sub>2</sub>Oから頭部挙上角度増加に伴ってより緩やかに減少する曲線を描き、術後理論値の曲線群はこれを、頭部挙上角度が低くバルブ開放圧が高い領域でのみ上回りました。シャント術後、ICPが術前より増加するとは考えられないため、術後理論値が術前実測値を上回った領域では理論上、過少排除の発生が予測されます。

ところが術後のICP実測値は、術前実測値に対してすべてのバルブ開放圧・頭部挙上角度において下回りながら、バルブ開放圧ごとに互いにほぼ平行な曲線を描きました。すなわち、VPシャントにおいて圧可変式バルブは、生理学的なICP低下をもたらしていました。

この結果から、シャントシステムにおけるサイフォン効果は理論的な想定よりも小さく、頭部挙上角度が大ききときの過剰排除リスクは過大評価されている可能性があると考えられます。したがって抗サイフォン装置の必要性が、問い直されるべきであると考えます。

また、予測された過少排除はみられず、頭部挙上角度=0°、バルブ開放圧=200mmH<sub>2</sub>Oでも術後のICP実測値が術前ICPを下回り、ドレナージが行われていたと考えられます (表1)。(次ページへ)

表1. 術前ICPとバルブ開放圧=200mmH<sub>2</sub>Oにおける術後ICP実測値の比較 [文献7)より作表]

	ICP (mmH <sub>2</sub> O)	p値
術前実測値	164±64	0.04
術後実測値 (バルブ開放圧=200mmH <sub>2</sub> O)	125±69	