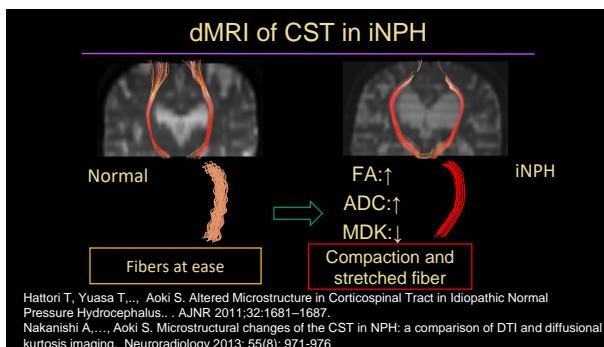


Diffusion MRI in iNPH

Shigeki Aoki
2016 11 05

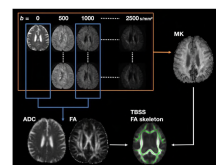


Technique for diffusion MRI

- DTI (Diffusion tensor imaging)
- DKI (Diffusion kurtosis imaging)
- QSI (Q-space imaging)
- NODDI (Neurite orientation dispersion and density imaging)
- WMTI (White matter tract integrity)
- Monte-Carlo simulation

Diffusional Kurtosis Imaging in Idiopathic Pressure Hydrocephalus: Correlation with Severity of Cognitive Impairment

Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, Nakajima M, Hori M, Tsuruta K, Mori H, Kunimatsu A, Arai H, Aoki S, Ohtomo K. Magn Reson Med Sci. 2016

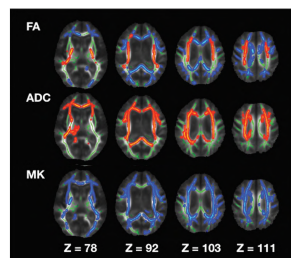


- Diffusional Kurtosis Imaging (DKI) measures the deviation of the diffusion displacement profile from Gaussian distribution.
- The parameter of DKI (e.g. mean kurtosis) describe the degree to which the water diffusion is non-Gaussian.
- **The mean kurtosis (MK) is related to properties of tissue microstructure; tissue complexity, the axonal water fraction, and the tortuosity of the extracellular space.**

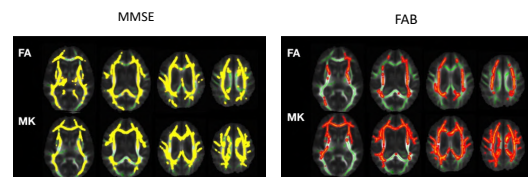
The MK maps was made from the entire data set.

Comparison between the iNPH patients and the control

- FA increase (red)
 - Superior portion of Posterior limb of internal capsule
 - Superior longitudinal fasciculus (SLF)
- FA decrease (blue)
 - Corpus callosum
 - Fronto-parietal subcortical WM
- MK decrease (blue)
 - SLF
 - Inferior fronto-occipital fasciculus (IFO)
 - Anterior and posterior corona radiata
 - Posterior cingulum
 - Internal capsule



Correlation with cognitive measures in patients with iNPH

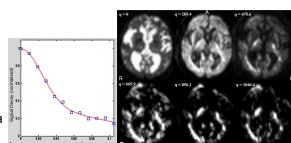


- FA and MK showed positive correlations with cognitive function, predominantly in the frontal lobe.
- Positive correlation were observed in more extensive area in MK analyses than in FA. →DKI may play a complementary role to conventional FA analyses.

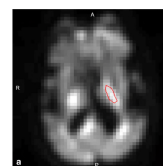
Prospective estimation of mean axon diameter and extra-axonal space of the posterior limb of the internal capsule in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after a lumboperitoneal shunt by using q-space diffusion MRI

Hori M, Kamiya K, Nakanishi A, Fukunaga I, Miyajima M, Nakajima M, Suzuki M, Suzuki Y, Irie R, Kamagata K, Arai H, Aoki S. Eur Radiol. 2016

- QSI (Q space imaging) can estimate the average barrier spacing such as the mean axon diameter by exploiting regularities in molecular diffusion barriers.
- The q-space echo attenuation comprises both extra- or intracellular space signals in the white matter; the echo attenuation are fit to a two compartment model (2008 Ong et al.).



Axon diameter(μm) and intracellular volume fraction in the superior posterior limb of the internal capsule(PLIC)



	Control (N = 12)	iNPH (before surgery) (N = 12)	iNPH (after surgery) (N = 12)
Axon diameter (μm)	2.01 ± 0.11	2.00 ± 0.12	2.19 ± 0.09
RMSD of extra-axonal space (μm)	8.04 ± 0.28	7.67 ± 0.30*	8.96 ± 0.31*
Intra-axonal volume fraction	0.40 ± 0.02	0.36 ± 0.01	0.38 ± 0.02

Values are given as mean ± standard error
*Significant difference (ANOVA with Scheff's post-hoc test, P = 0.013)
Mean axon diameter = RMSD of intra-axonal space

- No significant differences were observed in the PLIC axon diameters among normal control or in patients before and after surgery.

→The axon of CST in patients with iNPH may not be fatally damaged.

Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus.

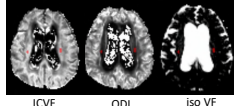
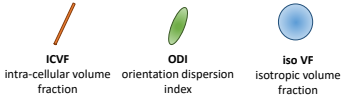
Irie R, Tsuruta K, Hori M, Suzuki M, Kamagata K, Nakanishi A, Kamiya K, Nakajima M, Miyajima M, Arai H, Aoki S. Jpn J Radiol. 2016 in press.

Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)

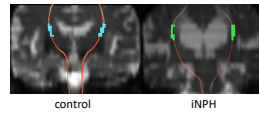
This model consists of 3 compartments: intra-cellular, hindered extra-cellular and isotropic CSF

$$A = (1 - v_{ISO}) \cdot (v_{IC} A_{IC} + (1 - v_{IC}) \cdot A_{EC}) + v_{ISO} A_{ISO}$$

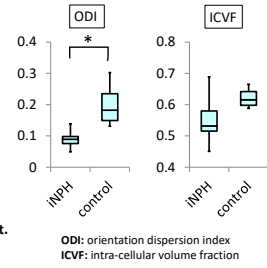
(A: normalized signal v: volume fraction)



Tract specific analysis of CST

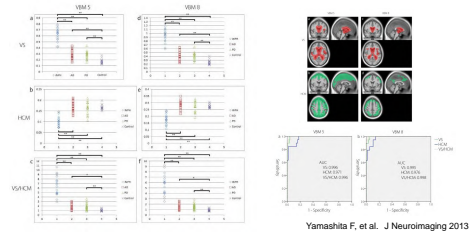


- ODI significantly decreased in the iNPH patients compared to controls.
- suggested that the axons were aligned directionally due to ventricular enlargement.



背景

- 過去の研究で、CSFをVBMに使用することによりiNPHの特徴抽出(DESHP定量化)に成功し、他疾患との高い鑑別診断能を示した



iNPH画像診断ソフトウェアの普及

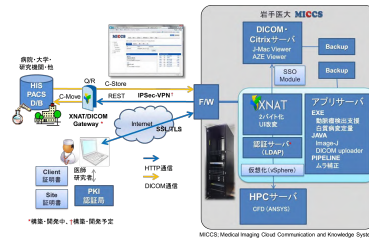
佐々木真理¹、山下典生¹、青木茂樹²、齋藤絢一¹、福永一星²、齋藤真³、森悦朗³
¹岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門
²順天堂大学放射線医学教室 放射線診断学講座
³東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座 高次機能障害学分野

目的

- 高い診断能を有するiNPHに対するCSF-VBM手法をソフトウェア化して普及を図る
- 平成28年度
 - クラウド型ソフトウェアのfeasibility study実施
 - レポート自動生成機能の実装
 - 品質管理用レポートの実装
 - スタンドアロン型ソフトウェアの開発

方法

- eXtensible Neuroimaging Archive Toolkit (XNAT)を基幹システムに用いたWeb/DBシステムを構築し各種証明書によりセキュリティを強化

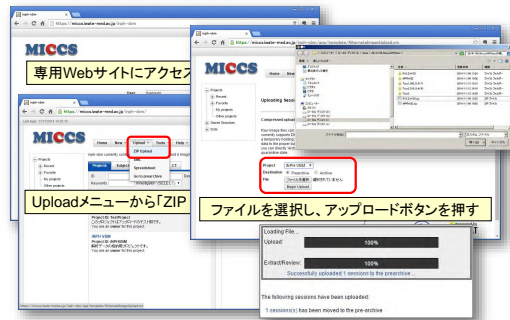


解析の流れ

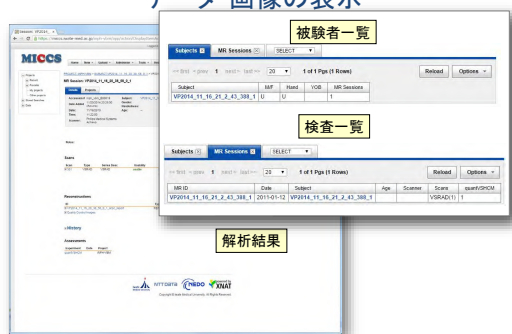
- ユーザ申請
 - 担当: 岩手医大山下 f Yamashi@iwate-med.ac.jp
- 画像転送用PC (Win/Mac)にクライアント証明書・サーバ証明書をインストール
- 匿名化DICOMデータをアップロード
- 登録データ・画像・解析結果を表示
- 解析結果をダウンロード



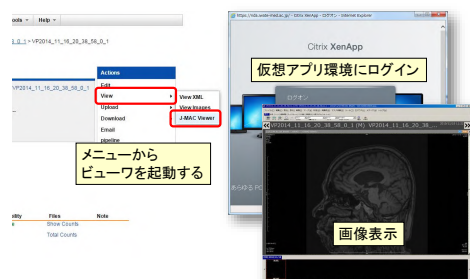
画像アップロード



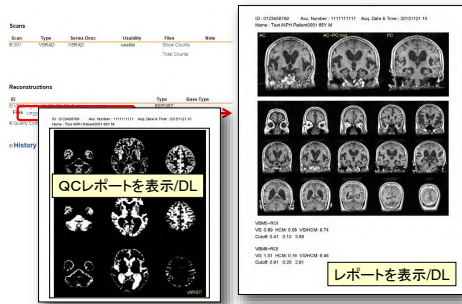
データ・画像の表示



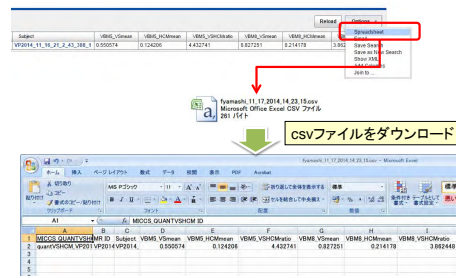
データ・画像の表示



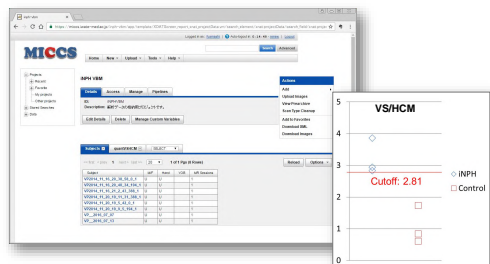
解析結果の表示・ダウンロード



解析結果の表示・ダウンロード



外部からの利用



順天堂大学青木先生・福永先生の利用(31件)

スタンドアロンソフトウェアの開発

- VBM用ROIの公開
 - <http://amrc.iwate-med.ac.jp/ibms/projects/cmri/download.html>
- Matlabプログラム(年内公開予定)
 - Matlab (Ver.7.1~), SPM8は各自事前にインストール
 - 画像データはdcm2niiなどで事前にNIFTIIに変換

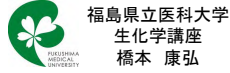


結語

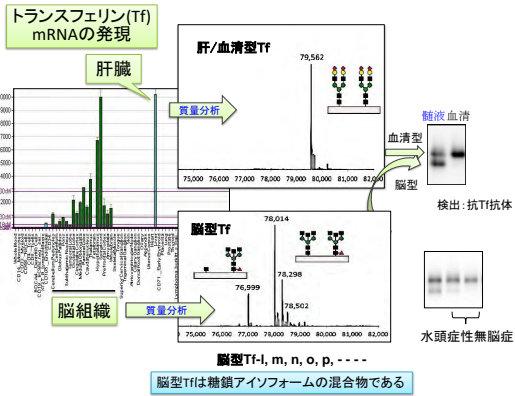
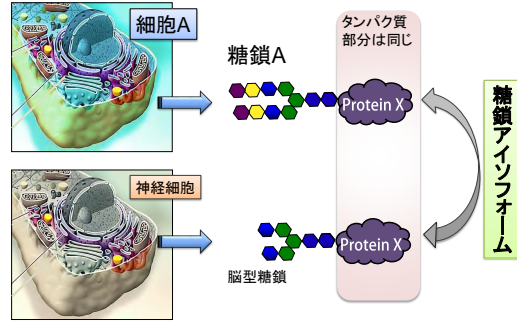
- iNPH用CSF容積解析ソフトウェアをクラウド環境に構築し、運用を開始した
- 解析パイプラインの利用によりデータアップロード後の完全自動解析を実現し、多機能DICOMビューワ連携機能やレポート自動生成機能を実装した
- スタンドアロン型ソフトウェアの開発も進め、近日中に公開できることとなった
- クラウド型・スタンド型の解析環境を整備することでiNPH解析ソフトウェアの普及を図ることができる

髄液バイオマーカーの現状

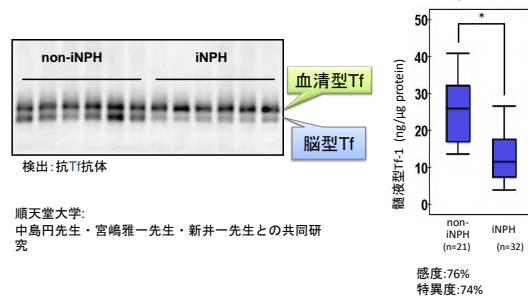
脳内で生成されるトランスフェリン糖鎖の多様性



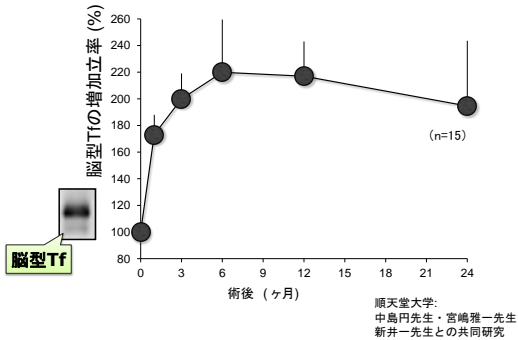
糖鎖マーカーのコンセプト:
糖鎖修飾は細胞/臓器に特異的である



iNPH髄液中の脳型Tf-1の低下



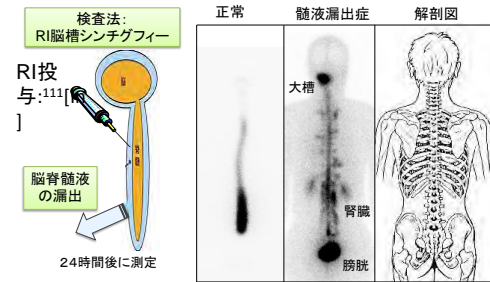
シャント手術後の脳型Tfの変化



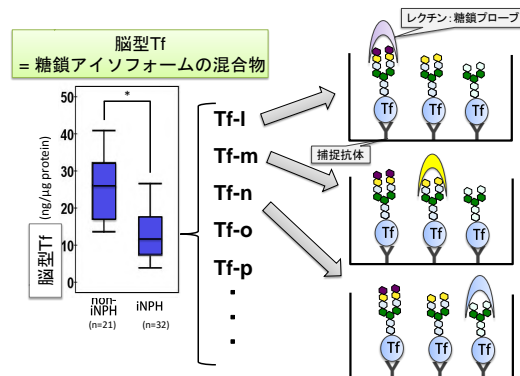
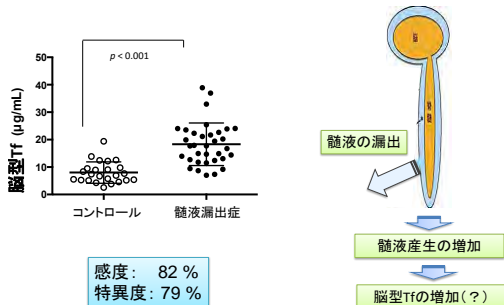
髄液漏出症

髄液が漏出し減少するために頭痛やめまい、耳鳴り、倦怠などの症状を呈するが、客観的な指標に乏しい疾患

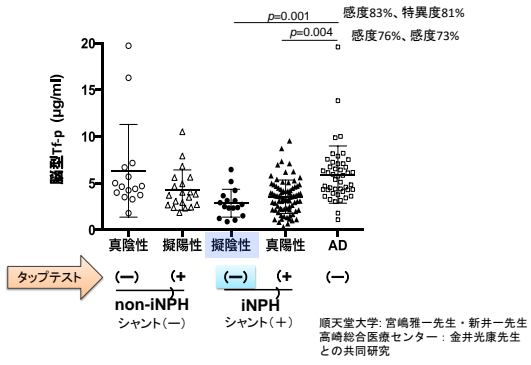
山王病院:
美馬達夫、高橋浩一
との共同研究



髄液漏出症における脳型Tfの上昇



脳型Tf-p(糖鎖アイソフォームの一つ)はiNPHの診断マーカーとなる



まとめ

1. 脳型TfはiNPHで減少する
2. 脳型Tfはシャント手術後に正常レベルまで増加する
3. 脳型Tfは髄液漏出症で増加する
4. 脳型Tf-p(糖鎖アイソフォームの一つ)はiNPHの診断マーカーとなる(擬陰性を鑑別する)

背景

iNPHにおける髄液中リン酸化タウ蛋白の検証

宮嶋雅一、秋葉ちひろ、中島 円、新井 一
 順天堂大学脳神経外科
 橋本康弘
 福島県立医大生化学講座

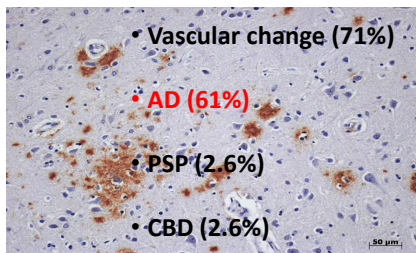
平成24年度診療報酬改定に伴ない、認知症の診断を目的に脳脊髄液バイオマーカー検査が初めて保険収載となりました。具体的には
 1. 脳脊髄液総タウ蛋白は、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断を目的に、1患者につき1回に限り算定する。
 2. **脳脊髄液リン酸化タウ蛋白は、認知症の診断を目的に、1患者につき1回に限り算定する。**
 という項目が記載されました。ともに1回680点を請求できます。ただし、今回は脳脊髄液アミロイド蛋白の保険収載は見送られました。

2016年厚生労働省新井班班会議

2016年厚生労働省新井班班会議

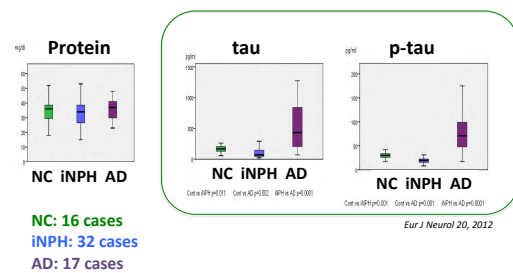
iNPHと診断された38例の病理所見

Cabral D et al. J Alzheimer's Assoc 7(5) 2011
 Leinonen V et al. Neuropathol Appl Neurobiol 38(1) 2012



2016年厚生労働省新井班班会議

タウ蛋白およびリン酸化タウ



2016年厚生労働省新井班班会議

髄液バイオマーカーと認知機能との関係

	MMSE 25-30 (n=26)	MMSE 13-24 (n=20)	P
Protein [mg/dl](SD)	40 (13)	39 (10)	p = 0.650
Aβ42 [pg/ml](SD)	268 (220)	374 (282)	P = 0.183
Tau [pg/ml](SD)	131 (83)	179(109)	P = 0.113
P-tau [pg/ml](SD)	20.5(6.6)	29.3(12.8)	P = 0.012
sAPP [ng/ml](SD)	490 (208)	603 (202)	P = 0.078
sAPPα [ng/ml](SD)	136(54)	173 (60)	P = 0.039
sAPPβ [ng/ml] (SD)	150(49)	171 (62)	P = 0.229

Eur J Neurol 20, 2012

2016年厚生労働省新井班班会議

髄液中リン酸化タウ蛋白

Reference	iNPH	Non-Res	AD	CTL	Cut-off
Schirinzi T 2015	25.36 (9.48)		77.71 (21.65)	40.5 (11.81)	< 46
Nakajima M 2015	20 [16-23.5]	29 [23-39]			
Jingami N 2015	16.0 [11.3-23.7]		57.0 [32.1-102]		< 24.4
Pyykkö OT 2014	35.3 (15.5)	38.0 (14.8)	47.1 (13.6)		
Kang K 2014	30.09(19.5)	38.12(24.1)	82 (Mattsson 2009)	51 (Mattsson 2009)	
Lim TS 2014	27.0 (9.6)		51.3 (28.3)	43.0 (38.5)	
Jeppsson A 2013	39 (33-50)		59 (47-75)		
Miyajima M 2012	24.2 (10.5)		90.3 (32.2)	31.6 (4.44)	
Wislon A 2008	32 (10)	37 (12)		58 (29)	

目的

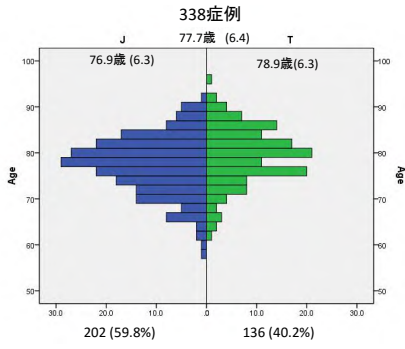
iNPHには高頻度にアルツハイマー病理を認め、合併するアルツハイマー病理の程度が、シャント術の認知機能に対する効果に大きく影響していると考えられる。今回、2施設の髄液検体を用いて、**リン酸化タウ蛋白**を測定し、補助診断としての有効性を検証した。

2016年厚生労働省新井班班会議

対象と方法

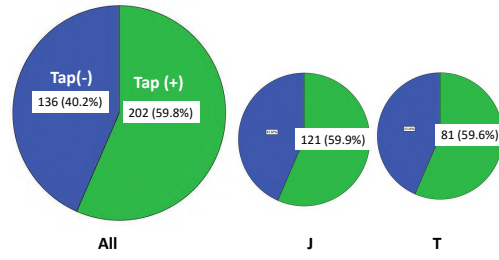
- 2008年から2015年にiNPHが疑われて受診され、tap testが行われた338症例。
 (順天堂病院、国立高崎医療センター)
- 測定法: Innotest Phosphotau(181P);
 (Innogenetics, Ghent, Belgium)

2016年厚生労働省新井班班会議



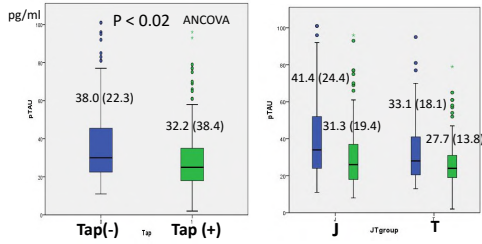
2016年厚生労働省新井班会議

Tap Test



2016年厚生労働省新井班会議

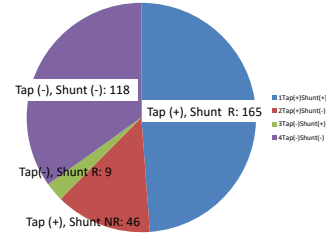
pTau



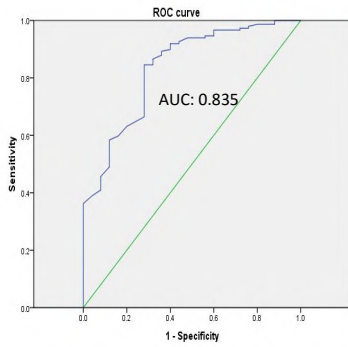
2016年厚生労働省新井班会議

Shunt

- Shunt: 220/338 (65%)
- Shunt Responder: 174/220 (79.1%)



2016年厚生労働省新井班会議

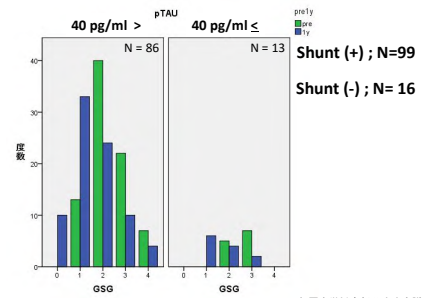


Cut off: 38.5 pg/ml
感度: 0.85
特異度: 0.72

2016年厚生労働省新井班会議

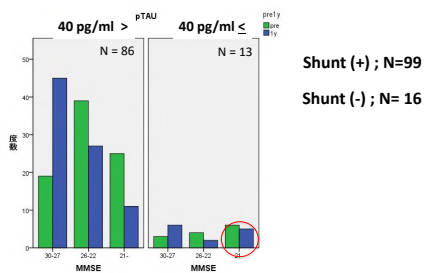
iNPHGS

Gait



2016年厚生労働省新井班会議

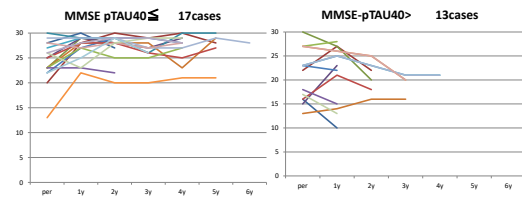
MMSE



認知機能低下(MMSE21以下)、p-tau 40以上では認知機能の改善は乏しい。

2016年厚生労働省新井班会議

認知機能の長期経過



p-tau 40以上では長期的に認知機能は低下する。

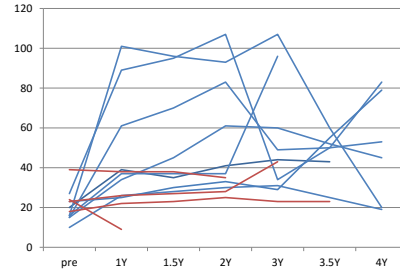
2016年厚生労働省新井班会議

髄液中リン酸化タウ蛋白

- ✓ iNPHはAD、コントロールと比較して低い。(文献より)
- ✓ タップテスト陰性例は陽性例よりも有意に高い。
- ✓ 40pg/ml未満例では長期的に認知機能の改善が期待できる。
- ✓ 40pg/ml以上かつ認知機能障害の著しい例では認知機能の改善が乏しい。

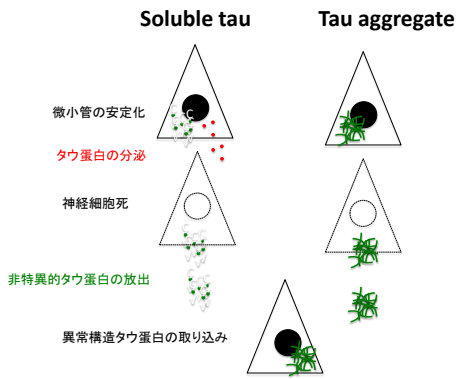
2016年厚生労働省新井班班会議

シャント術後のリン酸化タウ蛋白濃度



術後上昇するので、初めてのTap testであるの
注意が必要。2回目以降高く出る可能性。

2016年厚生労働省新井班班会議



2016年厚生労働省新井班班会議

結語

- 髄液中リン酸化タウ蛋白の測定は、iNPHの診断及び予後予測に有用であり、新ガイドラインへの採用を考慮。
- リン酸化タウ蛋白高値例のシャント術の是非を、前向き研究で検討する必要がある。

2016年厚生労働省新井班班会議

はじめに

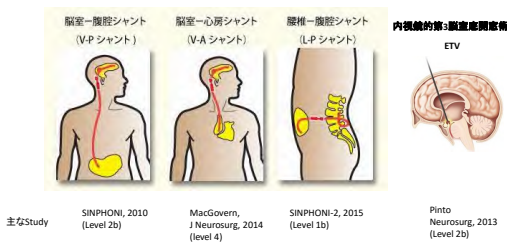
診療ガイドラインの再改定 シャント術式とトラブル時対応について

横浜赤十字病院 脳卒中診療科・脳神経外科
(公立能登総合病院 脳神経外科)

喜多 大輔

1. INPHの主たる手術方法として、脳室腹腔シャント (VPシャント)、脳室もも膜下腔-腹腔シャント (LPシャント) が普及している。LPシャントの有効性については、SINPHONI-2によってlevel 1bのエビデンスが得られた。しかし大部分の患者は、LP、VPのどちらの方法も、また脳室心房シャント (VAシャント) などの方法も選択可能である。また安全性に關しても優劣はつけ難く、手術の選択は術者の好みに委ねられる部分が多い。本稿では、各手術法間の相違点を近年の研究を参考に考察した。
2. シャント術で使用されるバルブについては、圧可変式バルブの有効性は示されているものの、オーバードレナージ (OD) 対策として抗サイフォン装置が有効であるかどうか、またシャント不全時の対応についてなど、まだ議論の余地がある。本稿で使用可能なバルブについて、その分類と特徴を示す。
3. 高齢者のシャント手術にまつわる全身合併症への対処法について考察する。

INPHに対して一般に用いられる術式



INPHに対する主な術式と推奨グレード

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊髄・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

A: 強い科学的根拠があり、行うよう勧められる
B: 科学的根拠があり、行うように勧められる
C: 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
C1: 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
C2: 根拠性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

INPHに対する主な術式と推奨グレード

LP shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊髄・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

- ・SINPHONI-2でLPシャントの有効性についてevidence level 1bが得られた(Kazui, Lancoet Neuro, 2015)。
- ・VPシャントとの比較でも、安全性についての劣勢が示された(Miyajima, J Neurosurg, 2016)。
- ・LPシャントの最大の利点は低侵襲性である。一方で、SINPHONI-2の除外基準であった、脊髄病変、Quinolone耐性試験陽性、また高度肥満の患者には推奨しないことも示す必要がある。

INPHに対する主な術式と推奨グレード

VP shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊髄・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010 European Multicenter study, 2012	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

- ・VPシャントの有効性に關して厳密なRCTは存在しない。しかし、汎用性・有効性・安全性の点で、VPシャントをfirst lineの手術とすることに議論はないと思われる(Hashimoto, CSF Res, 2010, Klinga, Acta Neurol Scand 2012)。
- ・VP shuntにより脳出血を起こすことは稀とされる(Savitz, J Neurosurg, 1999)。脳出血既往のある患者や、MRF-T2*画像でmicrobleedsの見られる患者において積極的に禁忌とみなす研究はないが、LP shuntが可能な症例ではあえて脳室手術を行う必要はないと思われる。

INPHに対する主な術式と推奨グレード

VA shunt

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊髄・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

- ・INPHに対するVAシャントについては、肥満患者や腹腔内病変既往の症例に適用し、有効性・安全性ともVPシャントと変わらないとの報告がある(MacGovern, J Neurosurg 2014, Liu, Clin Neurol Neurosurg 2016)。
- ・心不全や血栓症既往の患者では禁忌と考える。また、脳部手術を要する際の出血や神経損傷が危惧されるため、肥満した術者により行われるべきである。
- ・現時点では、腹腔でのCSF排出障害が困難な場合に選択すべき手法と考える。

INPHに対する主な術式と推奨グレード

ETV

	LP shunt	VP shunt	VA shunt	ETV
全身合併症なし	A	A	B	C2
脊髄・脊髄病変	C2	B	B	C2
腹腔内病変既往・高度肥満	C2	C2	C1	C2
心不全、血栓症既往	C1	C1	D	C2
脳出血既往	C1	C1	C1	C2
主な研究	SINPHONI-2, 2015	SINPHONI, 2010	MacGovern, J Neurosurg, 2014	Pinto, Neurosurg, 2013

- ・INPHに対し、ETVの有効性を示す研究はある(Gangani, Neurosurgery, 2008)。しかし、INPHの診断基準が異なることから引用できる報告とは言えない。
- ・またVPシャントと比較し、症例の改善率が異なるとの報告もある(少数のRCT, Pinto, Neurosurg, 2013)。
- ・中脳水道狭窄を伴う交通性水頭症に用いる術式であること、また有効であったという研究にはnon-DESHが含まれている可能性が高いことから、本邦のINPH診断基準に該当した患者に対してはシャント術を優先すべきといえる。

Over drainage対策

- ・圧可変式バルブの使用 (推奨グレードA)
- ・Quick Reference Table (改訂版)の使用 (推奨グレードB)
- ・抗サイフォンデバイスの使用 (推奨グレードC)

・シャントシステムの髄液排出量は、バルブ設定圧のみならず、シャント術式 (VA、VP、LP)、カテーテルの径 (長さ、外径)、体形、ADL等に左右されるため、各バルブの特性を詳細に使用する必要があります。

*SINPHONI-1,2では、Quick Reference Table (Miyake, Neurol Med Chir (Tokyo), 2008) を参照に圧設定が行われた。20cmより高圧設定が必要な高身長、瘦身体形のための改訂版 QRT (Miyake, Neurol Med Chir (Tokyo), 2016) も発表された。

・抗重力バルブは、中圧設定とした圧可変式バルブ単独使用に比較しLOD発生が有意に少ない (SVASONA study, 2012)。RCTではあるが、圧可変式バルブの特性を生かしたstudyとは言えず、圧可変式のみを使用を否定するstudyではない。

本邦で使用可能な圧可変式シャントシステム (2016年10月現在)

Company, Nationality	Main Valve	Range (mm H2O)	Anti-siphon device	Type of ASD (Range: mmH2O)	Application for LPS	MRI
Aesculap, Germany	ProGAV/ProGAVL 9	0-30	Shunt Assistant	Fixed anti-gravity device (18/20/25/30/35 mmH2O for upright position)	No	Yes
	ProSA	0-40	(Originally Included)	Adjustable anti-gravity valve (0-40 mmH2O for upright position)	No	Yes
Codman, U.S.A.	CHPV	30-200	(Optional: SIPHONGUARD)		Yes	No
	CERTAS	25-215 (+ virtual off)	(Optional: SIPHONGUARD)	Additional flow control device for CHPV & CERTAS	Yes	Yes
Medtronic, U.S.A.	STRATA HD	25-210 (aspirin position)			Yes	No
	STRATA II	20-180 (aspirin position)	Delta Chamber	Flow control chamber	No	No
Sophysa, France	STRATA MR	15-155 (aspirin position)			Yes	Yes
	POLARS SPV	20-200	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
	POLARS SPV-140	10-140	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
	POLARS SPV-300	50-300	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
	POLARS SPV-600	80-600	(Optional: SIPHON X)		Yes (No)	Yes
			SIPHON X	Additional flow control device for SPV	No	Yes

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

全身合併症のある高齢者の諸問題

・抗血小板・抗凝固薬内服：各薬剤の添付文書に定められた休薬期間において手術を行う。術後は、操作部の出血のないことを確認し、薬剤を再開する (推奨グレードA)。

・シャント患者が腹腔内臓器の手術を行う際、腹腔内の汚染がある場合や数日間のドレナージを必要とする場合はシャント体外化を行う (推奨グレードC)。

腹腔鏡カテーテル設置後の腹腔内手術：

1施設のProspective study, 39連続手術症例において、シャント体外化を行わずにシャント感染を来したのは、腸管穿孔により腹腔内汚染を生じた1例のみ (Li, Surgical Neurol 2008)。

・心不全、呼吸器疾患等で全身麻酔不適とされたINPHに対し、Lumbo-arachnoid-Lumbo-epidural shunt (Ll shunt)が有効であったとの5例報告 (Takeuchi, Neurol Med Chir (Tokyo) 2012)。少数例の報告であるため、推奨グレードはつけられない。

公立能登総合病院 2015年4月-

No.	表示名称	手術日	分類	シャント体外化
1	乳腺悪性腫 乳房-胸筋筋造形	20150420	clean	なし
2	腹腔鏡下前立腺悪性腫瘍手術	20150427	clean	なし
3	胃瘻造設術 (経皮的内視鏡下腹)	20150702	clean	なし
4	血管造影術 (腹腔内) (その他)	20150820	clean	なし
5	経皮的腹腔腫瘍ドレナージ術	20150917	dirty	あり (LPS抜去) 原疾患で死亡
6	腹腔鏡下直腸切除・切断術	20151020	contaminated	なし
7	膀胱悪性腫瘍術 (経尿道)	20151023	clean	なし
8	膀胱内腫瘍除去術	20160216	clean	なし

逆行性シャント感染なし

まとめ・展望

- ・シャント術式の推奨度を検討した。
→術式選択に關してのフローチャート/テーブルの作成、その有効性についての検証。
- ・圧可変式バルブと抗サイフォンデバイスについてまとめた。
→利点・欠点 (機構、LPシャント対応、MRI対応など) についての情報開示。
- ・高齢患者の全身合併症にまつわる問題を探り上げた。患者の症状を損なわずに合併症に対処することが求められる。
→特に他 (多) 科連携が必要な病態を整理、推奨を示す。

iNPHの疫学調査

iNPHの疫学調査からわかってきた臨床的特徴とエビデンスへの橋渡し

○栗山長門^{1,8}、宮嶋雅一²、中島円²、黒沢美智子³、福島若菜⁴、渡邊能行¹、尾崎悦子¹、廣田良夫⁵、玉腰暎子⁶、森悦朗⁶、加藤丈夫⁷、徳田陸彦⁸、浦江明憲¹⁰、新井一²

- 1) 京都府立医科大学医学部 地域保健医療疫学
- 2) 順天堂大学医学部 脳神経外科
- 3) 順天堂大学医学部 衛生学
- 4) 大阪市立大学医学部 公衆衛生学
- 5) 北海道大学医学部 予防医学講座公衆衛生学分野
- 6) 東北大学医学部 高次機能障害学
- 7) 山形大学医学部 第3内科学
- 8) 京都府立医科大学医学部 神経内科
- 9) 保健医療経営大学
- 10) (株)メディサイエンスプランニング

この班の中で3年間で取り組ませていただいたこと

- ・全国調査を実施(済)
- ・班を代表して、学会で成果発表(班活動の一環) (済)
- ・英語論文投稿(途中)
- ・サブ解析(これから)
responder vs non-responderの背景
- ・他のepidemiological studyとの比較検討(これから)
Population-based, community-based, hospital-based survey
国内、国外での背景の相違
- ・背景因子、リスク因子の同定(途中)
Comorbidity 併存症
⇔
Comorbidity implies interactions between the illnesses that **affect the course (risk) and prognosis of both.**

第17回 日本正常圧水頭症学会 山形大学 加藤先生 2016. 3.19-20

11:30~12:30 シンポジウム1 (iNPHの疫学)

「iNPHは稀少疾患か? Common diseaseか?—本邦の疫学研究から。」

班長: 森 悦朗 (東北大学医学部 高次機能障害学分野)
栗山 長門 (京都府立医科大学 地域保健医療疫学)

講演1. Community-based studies

- 1) 宮城県の研究 東北大学イカロトン・ICセンター 平岡玄太良
- 2) 山形県の研究 山形大学医学部 第3内科 高橋 賢美
- 3) 鳥取県の研究 鳥取大学医学部 脳神経科学 中下 聡子

講演2. Nationwide, hospital-based study in Japan

京都府立医科大学 地域保健医療疫学 栗山 長門

講演3. 総括

東北大学医学部 高次機能障害学分野 森 悦朗

【背景および目的】

2011年、特発性正常圧水頭症(iNPH)に関連する診療ガイドライン第2版が出版され、本疾患の病態や治療についての理解が深まっている。

全国疫学調査は精度を有する疫学情報が期待される有用な調査手法であるが、iNPHに関する報告はなされていない。

今回、iNPHの疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、本邦における全国疫学調査を実施した。

*本研究は、原科学研補助金難治性疾患克服研究事業「正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究」班(班長:新井一 大阪脳外科教授)の助成を受けて実施した。

方法

・今回の全国疫学調査は、「特発性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究班」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班の**共同で実施した**。

・調査対象

全国の病院データベースから、**病床規模ごとに層化した**のちに、**調査対象となる病院を無作為に抽出法**にて病床規模別に選定した。

・調査内容

第1次調査:

患者(受療者)数の推計—全国の該当診療科から**無作為抽出**診療科毎の2012年中の患者数を尋ね、**次いで患者の詳細情報を記載する第2次調査を依頼した。**

第2次調査:

臨床疫学像、症候との関連—**一次調査で患者ありと回答した診療科**臨床基準非該当率、調査期間非該当率、重複率などにより**補正**

性差を含め、臨床背景、および高齢者疾患に伴うcomorbidityの特徴を把握した。



1次調査票

1次調査は、1施設につきはがき1枚の内容。

2次調査票

2次調査は、1症例につきA4:1枚の内容。

全国疫学調査の実際

1. 診断基準・評価法: **新ガイドライン**
2. 調査対象期間: **2012年1月-同年12月**
2013年1月開始(倫理委員会審査済)
後ろ向き研究
3. 調査対象診療科および特定階層病院について
◇脳外科
◇神経内科
◇精神神経科
◇内科
4. 調査票について
●1次調査票 : **提示**
●2次調査票 : **提示**

用いられた評価法、診断基準、症候との関連、

層ごとの患者数の点推定

$$\text{推計患者数}(\alpha_i) = \frac{\text{報告患者数}}{\text{抽出率} \times \text{回収率}}$$

推計患者総数の点推定

$$\text{推計患者総数} = \sum \alpha_i$$

1次調査による iNPH患者の特性

一次調査結果のまとめ

	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
iNPHの診断基準を満たす年間受療患者数推計	12900	1500	10000	~ 15800
シャント手術を治療として施行した年間受療患者数推計	6700	990	4800	~ 8600

1次調査によるiNPHの診断基準を満たす推定受療患者数は12900名、シャント手術を治療として施行した受療患者数は6700名が報告された。粗有病率を推定すると、10.2人/10万人となった。

Data on the number of iNPH-cases was obtained using surveys reported retrospectively by individual physicians. The response rate was rather low and the results date back almost half a decade.

Concerns: Why was the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database (DPC) not used instead? Could this not have yielded more precise data on the prevalence of iNPH and shunt surgery (without the risk of bias from survey reports)?

**レスポンスレートが悪い。
より良い医療機関データベースの活用。**

⇒ Our 42.7% of the response rate was not as high enough as maximum satisfaction; however, this number is similar with previous reports, meaning that it can be said at a minimum necessary. By adopting this uniform methodological method, we think we can compare the data on the prevalence with other disease in the future.

Nationwide survey

利点

- 全国の傾向が見れる
- 地域性に左右されない(iNPHの理解度、人口分布)

欠点

- 症例数の把握の精度が下がる(見過ごし例が増える)
- 高齢疾患に対する理解の地域差
- 併存症との鑑別の限界
- 希少疾患や急性疾患ではないので、1年間の新規発症が把握しにくい
- 重複例

難病の全国疫学調査(National hospital-based survey)の方法上の諸問題に関する検討

表2 患者補捉率、受診者補捉率と推計患者数

難病名	患者補捉率 ¹⁾	受診者補捉率 ²⁾	全国疫学調査の推計患者数	受診者補捉率に基づく推計患者数	差(%) ³⁾
多発性硬化症	39.4%	38.0%	3,960	4,110	150(3.8)
重症筋無力症	45.3	46.0	6,450	6,360	-90(-1.4)
サルコイドシス ⁴⁾	36.0	41.3	5,810	5,060	-750(-12.9)
特発性血小板減少性紫斑病	30.7	31.6	6,860	6,660	-200(-2.9)
大動脈炎症候群	39.1	44.2	4,140	3,660	-480(-11.6)
ビュルガー病	31.9	33.2	6,380	6,130	-250(-3.9)
網膜芽生	23.9	41.1	700	410	-290(-41.4)
後縦靭帯骨化症	23.2	30.5	10,100	7,670	-2,430(-24.1)
ウイリス動脈輪閉塞症1984年	25.8	34.3	1,350	1,160	-190(-15.2)
1989年	36.9	34.3	2,720	2,930	210(7.7)

橋本修二(他); 出版者: 国立保健医療科学院; 公衆衛生研究. 42(2), 1993

難病の全国疫学調査(National hospital-based survey)の方法上の諸問題に関する検討

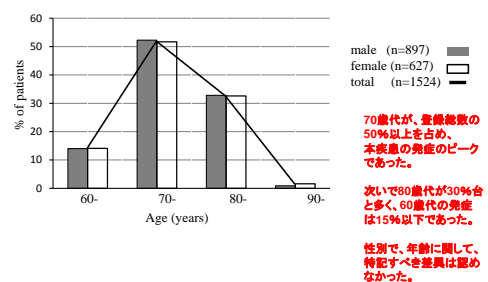
本手法による難病疫学調査では、全国疫学調査で得られる年間の期間有病患者数(率) prevalenceをもって、おおよそ時点有病患者数と解釈する。

罹患incidence患者数(率)については、診断時点を調査項目に含めれば、形式的には求められるが、先に他の医療機関や小さな医療機関で診断されていることも多く、また、初診・確定診断がいつであっても、同じような割合で一次・二次調査票が返却されるので、推奨しない。

また、通常、新たに発生した罹患患者数は少ないことから、全国疫学調査でそれを調査しても、精度の高い罹患患者数を得ることは難しい。

橋本修二(他); 出版者: 国立保健医療科学院; 公衆衛生研究. 42(2), 1993

iNPHと診断された時の年齢分布

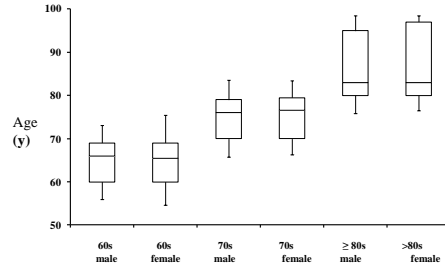


Concerns: The prevalence of iNPH is highly age-dependent. Therefore, it would be interesting to see the prevalence not just in these groups but also in those aged 70 and 80 years or more.

70歳台、80歳代に分けての検討を！

⇒ however, when we assume the age distribution in first survey was quite similar with the one in second survey and applied the age distribution from the second survey for calculation of numbers of iNPH in first survey, we can infer that the number of patients (70-79years) treated for iNPH in 1 year was estimated to be 7,000 (95% confidence interval (CI): 5,400-8,600) and the number of patients (over 80 years) was also estimated to be 4,500 (95% confidence interval (CI): 3,500-5,600). Based on the above-obtained numbers of patients, we estimated the crude prevalence of iNPH among those 70 years, and those over 80 years in 2012 to be 51.3/100,000 and 50.7/100,000, respectively.

Figureとしての histogram of boxplots.



In the results section it is stated that formal answers were obtained from 1,804 hospitals with a recovery rate of 42.7 %.

Concerns: Were any analyses made to examine the representativeness of the hospitals that responded compared to those that did not?

回答してくれた医療機関 vs 回答しなかった医療機関の背景解析を！

The third one is that this was not all cases investigation but sampling selection with limited resource and funding because iNPH was not a rare disease to perform all cases investigation. These remained the big limitations of this methodology as a large-scaled nation-wide survey. Moreover, Future sub-analyses of this study are expected to clarify the characteristics of non-responders to shunt operations, the actual state of application of the indications for shunt operations, complications compared between the LP and VP shunt groups, and the necessity for measures to reduce the burden of care.

2次調査による iNPH患者の受療者分布, 臨床的特徴など

(回収率=42.7%)

2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -1-

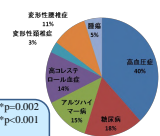
	All patients		Gender		p value
	n (%)	n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	
初診時の臨床症状 (multiple answers allowed)					
1. 歩行障害	755 (49.5%)	474 (52.8%)*	281 (44.8%)	193 (48.8%)	*p<0.001
2. 認知障害	240 (15.7%)	127 (14.2%)	113 (18.0%)*	14 (3.5%)	*p<0.041
3. 排尿障害	22 (1.4%)	9 (1.0%)	13 (2.1%)	0	
1+2+3	185 (12.1%)	112 (12.5%)	73 (11.6%)	39 (9.7%)	
1+2	111 (7.3%)	59 (6.6%)	52 (8.3%)	7 (1.7%)	
1+3	50 (3.3%)	28 (3.1%)	22 (3.5%)	6 (1.5%)	
2+3	11 (0.7%)	4 (0.4%)	7 (1.1%)	0	
Other, unknown	150 (9.8%)	84 (9.4%)	66 (10.5%)	14 (3.5%)	
併存症					
高血圧症	609 (40.0%)	383 (42.7%)*	226 (36.0%)	157 (39.1%)	*p<0.002
耐糖能障害	272 (17.8%)	185 (20.7%)*	87 (13.9%)*	98 (24.3%)*	*p<0.001
アルツハイマー病	225 (14.8%)	129 (14.4%)	96 (15.3%)	33 (8.1%)	
高コレステロール血症	206 (13.5%)	116 (12.9%)	89 (14.2%)	27 (6.7%)	
変形性腰椎症	154 (10.1%)	85 (9.5%)	69 (11.0%)	16 (4.0%)	
悪性腫瘍	82 (5.4%)	54 (6.0%)	28 (4.0%)	26 (6.5%)	
変形頸椎症	49 (3.2%)	31 (3.5%)	18 (2.9%)	13 (3.2%)	

- 初診時の臨床症状:
歩行障害のみは49.5%と最も多く、次いで認知障害のみは15.7%
*3主観がすべてそろっているのは、12.1%に過ぎない。
⇒初診時には、患者さんが、iNPHと容易に推察できる自覚症状を必ずしも断っていない。
*男性iNPHは歩行障害が多く、女性iNPHは認知障害で発症しやすい(p<0.05).

2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -2-

	All patients		Gender		p value
	n (%)	n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	
初診時の臨床症状 (multiple answers allowed)					
1. 歩行障害	755 (49.5%)	474 (52.8%)*	281 (44.8%)	193 (48.8%)	*p<0.002
2. 認知障害	240 (15.7%)	127 (14.2%)	113 (18.0%)*	14 (3.5%)	*p<0.041
3. 排尿障害	22 (1.4%)	9 (1.0%)	13 (2.1%)	0	
1+2+3	185 (12.1%)	112 (12.5%)	73 (11.6%)	39 (9.7%)	
1+2	111 (7.3%)	59 (6.6%)	52 (8.3%)	7 (1.7%)	
1+3	50 (3.3%)	28 (3.1%)	22 (3.5%)	6 (1.5%)	
2+3	11 (0.7%)	4 (0.4%)	7 (1.1%)	0	
Other, unknown	150 (9.8%)	84 (9.4%)	66 (10.5%)	14 (3.5%)	
併存症					
高血圧症	609 (40.0%)	383 (42.7%)*	226 (36.0%)	157 (39.1%)	*p<0.002
耐糖能障害	272 (17.8%)	185 (20.7%)*	87 (13.9%)*	98 (24.3%)*	*p<0.001
アルツハイマー病	225 (14.8%)	129 (14.4%)	96 (15.3%)	33 (8.1%)	
高コレステロール血症	206 (13.5%)	116 (12.9%)	89 (14.2%)	27 (6.7%)	
変形性腰椎症	154 (10.1%)	85 (9.5%)	69 (11.0%)	16 (4.0%)	
悪性腫瘍	82 (5.4%)	54 (6.0%)	28 (4.0%)	26 (6.5%)	
変形頸椎症	49 (3.2%)	31 (3.5%)	18 (2.9%)	13 (3.2%)	

- iNPHのComorbidity:
高血圧症が最も多く、40.0%に認められる。
*男性のiNPHでは高血圧症、女性のiNPHでは糖尿病の併存症が多く見られる。
*アルツハイマー病は14.8%、変形外科疾患である変形性腰椎症は14%弱。



2次調査から見えてくるiNPH患者属性 -3-

シャント手術の施行状況

シャント術施行あり	1004	うち明らかな効果あり: 887(88.3%)
シャント術施行せず	464	
未記載	56	

シャント合併症 122(12.1%)

VP シャント	434(43.2%)	うち明らかな効果あり: 370 (85.3%)
LP シャント	553(55.0%)	うち明らかな効果あり: 520 (94.0%)
VA シャント	17(1.8%)	うち明らかな効果あり: 10 (100.0%)

VAシャント 2%, VPシャント 43%, LPシャント 55%

VAシャント: 腰背部に硬膜下腔腹腔シャント
VPシャント: 脳室腹腔短絡術を上回りつつある。
VP, LPシャントともに、8割以上の効果あり。(LPシャントの効果: 9割以上: 良好.)
*LPシャント術が第1選択の時代が到来している。

On page 8, in the results section, it is stated that approximately some percentage of the patients were not treated with shunt.
Concerns: This is potentially a very important finding. However, I cannot find an explanation for the underlying reason for this? Why were the patients left untreated? It would be very interesting if the authors could elaborate regarding this.
iNPHと診断されて手術を受けていない群は何?なぜ?

We recognized that half of the patients were not treated with shunt in the table 5. However, we could not see any apparent differences about the examined clinical risk factors such as hypertension, clinical symptoms, radiological examination finding. So, we have to speculate that it probably mainly reflected the background of other operation risk or negative fear of hesitation for shunt operation both by patients and attending surgeons. Because we do not get any evidence to explain it, we are planning to persuading the background of the patients who were not treated with shunt although they had been declared to have iNPH as a next project in the future.

【考察】

Table 5. Improvement by shunting operation

	Total numbers n=1004	Numbers whose mRS scores improved (numbers with obvious positive improvement) (%)
VP shunting	434	238 (54.8%)
LP shunting	553	309 (55.9%)
VA shunting	17	12 (70.6%)

本調査は回収率や施設間差などに留意する必要があるが、1年間の推定受療患者数は12,900名、シャント術を受けた数は6,700名であった。

粗有病率を推定すると、約10.2人/10万人となり、後述する有病率が21.9人/10万人とのノルウェーの報告に類似していた。

INPHは、70歳代が発症ピークであること、初発症状は、男性で歩行障害、女性で認知障害が多いこと、comorbidityは、男性で高血圧症、女性で糖尿病が多いことが明らかとなった。

Hospital-based

- 地域ベースの発症登録データが乏しい場合などに有用である。
- 大きな標本数が得られる。大きな労力を要する。(全国調査の注意点) 人口移動や、集団の特性を考慮しない。(Hospital-based の利点)。
- しかし、各疾患のHospital-basedでの登録研究は、年齢調整や施設間で測定法や診断基準の標準化が全く同一ではない可能性があり、異なる疫学研究の発症率(罹患率などの)比較には慎重を要する。

Population-based, community-based

- 人口ベース、もしくは集団ベース。地政学上の境界によって定義される一般人口集団に関連する標本抽出となる。当該自治体の全例調査、保有する選挙人名簿などから、一定の割合でランダムに抽出して研究対象者を選ぶ(randomly selected sample)。
- 調査への応答率や追跡率が高まり、結果的に精度の高い研究が可能となる。(population based の利点)。→ 人口移動の少ない集団が理想である。
- 調査する人口集団が、代表性のある標本(representative sample)であるか、全国の集団の特性(性、年齢、教育歴などの社会人口学的特性や健康水準、地域高齢者の特性など)を考慮し、偏りがない標本(unbiased sample)であるかどうかポイントとなる。

近年の主な疫学研究

発表年	調査国	対象	有病率・発症率
Vanneste 1992	オランダ	多施設共同研究におけるINPH疑いでのシャント例	推定した発症率: INPH推定有病率: 100万人当たり92.8人 We conclude that NPH is probably a very rare and still overdiagnosed syndrome.
Brean 2008	ノルウェー	人口三万人の都市で地域での啓蒙活動にて受診した住民	研究の年間有病率は人口10万人当たり11.9人、罹患率は6.5人 The numbers should be regarded as minimum estimates
Kuriyama, Miyajima 2016 (submitted)	日本	全国の都市でINPHとして受診した住民	日本全体でのINPH推定有病率: 0.01% (100/10万人) 70歳以上の人口 10万対 possible INPH推定有病率: 88/10万人

population-based study

発表年	調査国	対象	有病率・発症率
Hirakawa 2008	日本(宮城)	65歳以上の地域住民からランダムに抽出した170名(6.8%)	MRI-supported possible INPH (INPH疑い)の有病率: 2.9%
Tanaka 2009	日本(宮城)	65歳以上の地域住民からランダムに抽出した400名(15.9%)	MRI-supported possible INPH (INPH疑い)の有病率: 1.4%
Iseki 2009	日本(山形)	61歳と70-72歳の全地域住民790名(69.2%)	MRI-supported possible INPH (INPH疑い)の有病率: 0.5%
Iseki, Takahashi, Kato 2014	日本(山形)	70歳の全地域住民(高齢)271 (120/10万人)	70歳以上の人口 10万対 possible INPH有病率: 1.2/1000 70歳以上の人口 10万対 possible INPH有病率: 0.37% = 3.7/1000 (370/10万人)
Nakashita 2015	日本(鳥取)	65歳以上の地域住民(海士郡)から参加された607名(62.7%)	possible INPHの有病率: 2.88 (17/607) = 28/1000 (2800/10万人)

2004年1年間の受療者数を hospital-basedで算定しており、今回の手法と同一。

Table 4. Prevalence of probable and possible INPH

	Prevalence (M)
Probable INPH	
All individuals >65 years	117.9/100,000 (41)
50-59 years	3.3/100,000 (1)
60-69 years	49.3/100,000 (10)
70-79 years	181.7/100,000 (27)
≥80 years	83.3/100,000 (10)
Total	21.9/100,000 (48)

"As the study design is not population based according to strict criteria, the numbers should be regarded as minimum estimates."

Brean et al. Acta Neurol Scand 2008; 118: 48-53

Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, Gütthoff C, Rohde V, Meier U. (2016). Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J*, 26, 10, 15-24, 2016

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。同時に、医療保険の受給者データベースから、INPH患者数を報告している。



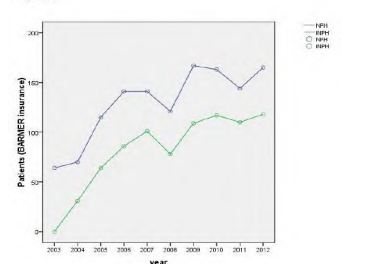
Table 9. World's INPH's recent large-scale survey research summary

Author	Year of publication	Population / survey	Study design	Subpopulation
Saunders, Prineas, Singh, BABA, Blair	2008	150,000 (US 2002 census after basic health insurance coverage)	Retrospective study of diagnosis and prevalence - coding	Insured 2002 1,800,000 case
Saigusa et al.	2014	123 patients (70 years female, 53 and 200)	Prospective study with MRI and neurophysiological monitoring	probable or possible INPH patients female: 70, male: 17, 101 case 10%
Wang et al.	2012	22 patients (16 female, 6 male, 40 years, 40 and 200)	Retrospective study of clinical records	Stroke 0.9%
Reuter et al. (2016)	2011	127 patients (65 female, 62 male, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.9/100,000/year
Choi et al.	2011	36 cases (18 male, 18 female, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 0.9% (10/100,000/year)
Brean, Brean et al.	2008	144,701 residents of Norway (2006)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.0% (10/100,000/year)
Yoshida et al.	2008	37 patients (18 male, 19 female, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 0.9% (10/100,000/year)
Brean et al.	2008	22,000 residents of the south-west part of Norway	Prospective population based study	Stroke 1.9/100,000/year
Yoshida et al.	2008	173 patients (85 female, 88 male, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.9% (10/100,000/year)
Wang et al.	2012	173 patients (85 female, 88 male, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.9% (10/100,000/year)
Tanaka et al.	2009	400 patients (200 female, 200 male, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.9% (10/100,000/year)
Nakashita et al.	2015	607 patients (300 female, 307 male, 60 and 70)	Retrospective study of clinical records	Stroke 1.9% (10/100,000/year)

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

ドイツの医療保険におけるINPH登録患者数は増え続けている

Fig. (1)



患者数自体が増加? 診断技術の向上? 疾患認知度の向上?

iNPHの疫学調査からわかってきた臨床的特徴とエビデンスへの橋渡し

・iNPHの総説が出版された。

・診断基準; 欧米, Japan

・リスク因子; 高血圧とDM. ⇔cormobidity

・AVIMの前向き調査研究はまだない。

⇔iNPHの病因は、特発性とされているが、新たな背景因子が明らかとなり、今後、70歳代からの高齢発症が特徴であるiNPH患者には、新たな重症度分類やcormobidityの解明および臨床背景を明らかにし、ガイドイアンのエビデンスに反映させる必要があると思われる。