

特発性正常圧水頭症のシャント手術効果を予測するサロゲートマーカーの解明、および、  
治療手法の開発（第2期）（29-11）

主任研究者 文堂 昌彦 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部（部長）

研究要旨

3年間全体について

特発性正常圧水頭症（iNPH）は脳脊髄液の貯留を伴い歩行障害、認知障害、排尿障害を主症状とする高齢者に特有の疾患である。髄液シャント手術によって症状の改善が期待できるため、適切な診断と積極的な治療介入が望ましい。しかし、シャント手術効果の術前予測は依然として容易ではない。本研究では、水頭症のシャント効果予測に影響を及ぼす因子を解明することを目的とする。シャント手術を行った iNPH 患者において、①脳内アミロイドの蓄積（<sup>11</sup>C-PiB PET）、②脳内タウの蓄積（<sup>11</sup>C-THK5351 PET）、③黒質線条体ドパミン機能障害（DaTSCAN）、④サルコペニア（Dual Energy X-Ray Absorptiometry および運動機能評価）、⑤リハビリテーション（シャント術後課題指向的リハビリテーション）、⑥そのほか網羅的研究による未知の病態、について検討を行い、シャント有効性のサロゲートマーカーを究明した。脳内アミロイドの蓄積はシャント手術効果の長期維持に影響を与えた。黒質線条体ドパミン神経機能低下はシャント手術効果に顕著な影響を与えた。骨格筋係数（Skeletal Muscle Index、SMI）は iNPH の重症度およびシャント手術効果と有意に相関していた。シャント手術後の課題特異的リハビリテーションは機能選択的に治療効果を増強した。また、iNPH に対する新たな髄液バイオマーカー protein tyrosine phosphatase receptor type Q（PTPRQ）はシャント効果と関連がある可能性が示唆された。一方、脳内タウの集積とシャント効果との関連性は見いだせなかった。本研究では、脳内アミロイド集積、黒質線条体ドパミン神経障害、サルコペニアが、シャント手術効果を予測するサロゲートマーカーとして有望である可能性が示唆された。シャント手術への影響は、黒質線条体ドパミン神経障害が最も顕著であった。脳内タウ蓄積との関連性が見いだせなかったが、症例数が少なく、より多くの症例で検証される必要がある。本研究の結果を従来のシャント適応基準に加えて検討することによって、シャント効果予測に役立つ可能性が示唆された。

2019年度について

ドパミントランスポーターSPECTの実施症例についての、データを整理し解析を行った。集積度の半定量ソフト DaTView による半定量値 Specific Binding Ratio（SBR）は、シャント有効例と無効例の間で有意な差（ $p < 0.001$ ）が認められた。SBR と、術前術後の重症

度 (iNPH grading scale) の改善率との間に有意な相関 ( $p < 0.001$ ) が認められた。ドパミントランスポーターSPECTによる黒質線条体ドパミン神経障害はシャント手術効果の術前予測に有用であることが示唆された。

主任研究者

文堂 昌彦 国立長寿医療研究センター 脳神経外科部 (部長)

分担研究者

辻本 昌史 国立長寿医療研究センター 神経内科部 (医師)

研究期間 2017年 4月 1日～2020年 3月31日

#### A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は脳脊髄液の貯留を伴い歩行障害、認知障害、排尿障害を主症状とする高齢者に特有の疾患である。髄液シャント手術によって症状の改善が期待できるため、適切な診断と積極的な治療介入が望ましい。しかし、シャント手術効果の術前予測は依然として容易ではない。また、一時的に有効であっても、症状が再燃することもしばしばみられる。これはアルツハイマー病 (AD) や血管性認知症 (VaD)、パーキンソン病類縁疾患など他の認知症の合併、高齢による全身的な衰えなど、髄液排除のみでは解決できない問題があることを示唆している。よって、iNPH のシャント効果を予測する為にはこれらの諸要因の組み合わせと手術効果への影響を詳細に検討する必要がある。

本研究では、水頭症のシャント効果に影響を及ぼす因子として、①ADの合併、②パーキンソン病類縁疾患の合併、③そのほかの未解明な因子、身体的要因として④サルコペニアの合併、⑤シャント手術後リハビリテーション、を想定し、それらを逐一検討することによってシャント効果へ悪影響を及ぼす因子の評価を行う。そして、対象患者のシャント治療効果を追跡 (2年～3年間) し、シャント有効性のサロゲートマーカーを解明する。

#### B. 研究方法

3年間全体について

特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにしたがって、Possible iNPHと診断された350症例を対象とした研究である。そのなかでProbable iNPHと診断された症例 (症例数は後述) について、水頭症のシャント効果に影響を及ぼす因子として以下の想定を行い、それぞれに対して検査を実施した。

- ① AD の合併（１）：特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにしたがって Probable iNPH と診断された 57 例に対してアミロイド PET（11C-Pittsburgh Compound-B PET）、髄液アミロイド  $\beta$ 1-42、総タウ濃度、リン酸化タウ濃度、海馬体積、脳血流シンチ、Apo E、重症度分類（mRS、JINPHGS）、認知機能（Mini-Mental State Examination、Alzheimer Disease Assessment Scale など）、歩行機能（Timed Up and Go Test など）、排尿機能（Overactive bladder syndrome score）を評価し、症例を ATN 分類に従って分類した。その内、シャント手術を実施した 40 症例について、3 カ月後と 1 年後のシャント効果（delta mRS）などを実施した。
- ② AD の合併（２）：Probable iNPH 16 症例に対してアミロイド PET（11C-Pittsburgh Compound-B PET）、タウ PET（ $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET）、髄液アミロイド  $\beta$ 1-42、総タウ濃度、リン酸化タウ濃度、ApoE、重症度分類（mRS、JINPHGS）、認知機能（Mini-Mental State Examination、Alzheimer Disease Assessment Scale など）、歩行機能（Timed Up and Go Test など）、排尿機能（Overactive bladder syndrome score）を、シャント手術前と 1 年後において評価した。
- ③ パーキンソン病類縁疾患の合併：本研究ではシャント手術を行った 41 症例の Probable iNPH 症例に対してドパミントランスポーター-SPECT（ $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT）、重症度分類（mRS、JINPHGS）、認知機能（Mini-Mental State Examination）、歩行機能（Timed Up and Go Test）、UPDRS、排尿機能（Overactive bladder syndrome score）を実施し、それぞれのパラメータについて 3 カ月後の改善率を評価した。
- ④ サルコペニアの合併：共同研究者の報告書に記載。
- ⑤ シャント手術後リハビリテーション：共同研究者の報告書に記載。

それらを逐一検討することによってシャント効果へ悪影響を及ぼす因子の評価を行う。そして、対象患者のシャント治療効果を追跡（2 年～3 年間）し、シャント有効性のサロゲートマーカーを解明する。さらに、導き出した各要因の関連性に基づき、iNPH に適した治療法（リハビリテーション、在宅療養、手術法）の開発を行う。

#### 2019 年度について

研究成果を総括。①アミロイド PET と iNPH の病態およびシャント手術効果への影響について、②アミロイド PET とタウ PET の iNPH の認知機能に対する影響と、シャント術前後変化について、③ドパミントランスポーター-SPECT の iNPH の病態およびシャント手術効果への影響、④iNPH におけるサルコペニアの実態、の 4 テーマについて論文化の準備を行った。

シャント手術後課題志向的リハビリテーションの影響について評価を行った。詳細は共同研究者の報告書に記載。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

本研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省、平成20年7月31日全部改正）を厳格に遵守し、当該研究施設（独立行政法人国立長寿医療研究センター）の倫理委員会の承認の下に行われる。

#### I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

- 1) 検査はインフォームドコンセントのもとに、本研究に同意した者のみに行われる。
- 2) 個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。検査結果は、当センターの画像サーバー内と、他の放射線検査結果と同様に、当センターの規定の場所・方法において管理する。画像データベースは連結可能匿名化し、対応表は、臨床研究推進部において施錠管理する。
- 3) 検査は病状に悪影響を与えないと考えられる条件下で行う。
- 4) 被験者が検査の中止を希望した場合、速やかに中止する。
- 5) 被験者登録後の同意撤回は任意である。
- 6) 治療方針（内科的、外科的）は、実施前に改めて患者・家族のインフォームドコンセントを得ることにより決定する。その時点での同意撤回も任意である。

#### II. 研究等の対象となる者（本人および家族）の理解と同意

- 1) 被験者となる判断は完全に患者の自由意志に基づいて行われ、拒否することによって本人がいかなる不利益も被らないこと、また、一度同意した後の同意撤回は任意であることを、あらかじめ明らかにする。
- 2) 検査、研究の目的を明らかにし、検査担当者より、事前に被験者の理解のレベルに合わせ、平易な言葉で十分な説明を行う。
- 3) 得られた結果については、必ず被験者及び家族にわかりやすく説明する。
- 4) 治療方針（内科的、外科的）については、その必要性、安全性について被験者及び家族にわかりやすく説明し、インフォームドコンセントを得る。
- 5) 原則として被験者本人の同意があれば検査可能とする。認知能力、意識障害などによって、患者本人に判断能力がないと考えられる場合でも、家族（または代諾人）が判断し、その同意があれば参加可能とする。
- 6) 本研究に参加しなくても、当センターで引き続き、現在問題となっている疾患に対する診断、治療を受けることができることを、十分に説明する。

III.  $^{11}\text{C}$ -PiB PET および  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET の安全性は過去のアルツハイマー病研究経験から証明されている。放射線被曝量は健康診断における胃透視検査程度とされており、被験者に対して健康被害を与えない。脳磁図検査は無侵襲の検査であり、脳波検査と安全性などにおいて差はない。いずれの検査も病状に悪影響を与えないと考えられる条件下で行う。

## C. 研究結果

3年間全体について

### ① AD の合併（アミロイドの蓄積）

probable iNPH におけるアミロイド蓄積 ( $^{11}\text{C}$ -PiB PET 集積) は 43% の患者に認められた。、同年齢層の一般高齢者における報告と同程度であった。アミロイド蓄積の脳内分布は過去の報告における AD の分布と差異は認められなかった。シャント手術有効症例 31 例の、シャント後半年後と一年後における重症度 (modified Rankin scale, mRS)、を PiB PET 陽性群と陰性群と比較したところ、半年後では両群ともに有意に症状改善していたが、1年後には PiB PET 陽性群ではシャント前と同程度に再悪化していた。

### ② タウの蓄積

$^{18}\text{F}$ -THK5351 PET では 16 例すべてで健常高齢者以上の蓄積が認められた。症例により集積度には差があり、海場周辺から側頭葉に原曲したのから頭頂葉、前頭葉まで波及しているものがあつた。認知障害の重症度は頭頂葉あるいは背側前頭葉における集積度に相関していた。同時に  $^{11}\text{C}$ -PiB PET でも集積が認められた症例は 6 例 (37.5%) であつた。そのほかの 62.5% はタウのみの集積であり、タウオパチーの様相であつた。アミロイド、タウ共に、シャント前とシャント後に、集積度の改善は認められなかった。

### ③ パーキンソン病類縁疾患の合併

シャント有効例とシャント無効例では Specific Binding Ratio (SBR) に両群間において有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。そして、ROC 解析では、基準値 2.78 で AUC は 9.41 であり、両群の分離が良好であつた。

### ④ バイオバンクとの共同研究（髄液 PTPRQ とシャント効果との関連）

永田らは、本研究対象の iNPH 症例から採取された脳脊髄液中の protein tyrosine phosphatase receptor type Q (PTPRQ) 濃度が、AD 症例よりも有意に高く、iNPH のシャント有効例において無効例よりも高い傾向があることを示した。

### ⑤ サルコペニアの合併

共同研究者の報告書に記載

2019年度について

### ⑥ シャント後リハビリテーションの手術効果への影響

共同研究者の報告書に記載

#### D. 考察と結論

3年間全体について

① AD 合併：アミロイドの蓄積はかならずしもアルツハイマー病の合併を意味しないが、アルツハイマー病の合併ではなくとも、アミロイドの蓄積は iNPH の病態へ負の修飾を加えると考えられる。iNPH のアミロイド蓄積症例では、シャント後半年では症状改善がみられたが、1年後では症状再燃がみられた。アミロイド蓄積は、iNPH の長期的シャント手術効果に対するサロゲートマーカーとして有用であると考えられた。

② パーキンソン病類縁疾患の合併： $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT の集積度は、シャント手術効果に重大な影響を与えることが示唆された。ドパミントランスポーターSPECT ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) の集積低下は、iNPH のシャント効果を予想するサロゲートとして有用であることが示唆された。

④PTPRQ は繊毛 (Cilia) 同士を架橋する構造であり、脳室上衣、脈絡叢に分布している。iNPH においては、Cilia 構造の破綻によって、脳脊髄液中の PTPRQ 濃度が増加するメカニズムが推察される。

⑤サルコペニアの合併：iNPH における DXA 及び臨床症状の検討から、iNPH では、貧血、認知機能や ADL の低下、重症化によってサルコペニアが進行し、シャント効果へも影響を及ぼす可能性が示唆された。SMI はシャント効果を予測するサロゲートマーカーとして有望であることが示唆された。iNPH では術前有症期間が長いほど治療効果が少ないという報告がある (Andrén K, et al. 2014, Vakili S, et al. 2016)。これらは、できるだけ軽症期、病早期、若年期のシャント手術を推奨する根拠になると考えられた。また、筋力低下も考慮した適切なリハビリテーションの必要性を示唆する結果であった。

現時点までの結果から、脳内アミロイドの蓄積、黒質線条体ドパミン神経機能低下、サルコペニアは iNPH のシャント手術効果を予測するサロゲートマーカーとして有望である可能性が示唆された。従来のシャント適応基準は、MRI における特徴的な所見

(Disproportionately Enlarged Arachnoid Space Hydrocephalus、DESH) と歩行障害の存在、あるいは、髄液タップテストへの反応がある場合とされているが、これにアミロイド PET およびドパミントランスポーターSPECT での集積低下、および骨格筋係数 (SMI) を加えることによりシャント効果予測に役立つ可能性が示唆された。

2019年度について

⑥シャント手術および課題指向的リハビリテーションは iNPH の動作性 IQ の改善に有効であると考えられた。知覚統合 (PO) における改善が顕著で、言語理解 (VC) で有意な改善

がみられなかった結果は、iNPHにおける機能改善のメカニズムを理解する上で興味深いものであった。

課題志向的リハビリテーションは、動作性知能という機能選択的にシャント手術後のブースター効果が期待できることが示唆された。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

2017年度

- 1) Nagata Y, Bundo M, Sugiura S, Kamita M, Ono M, Hattori K, Yoshida S, Goto YI, Urakami K, Niida S. PTPRQ as a potential biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Mol Med Rep.* 2017 Sep;16(3):3034-3040.

2018年度

- 1) Nagata Y, Hirayama A, Ikeda S, Shirahata A, Shoji F, Maruyama M, Kayano M, Bundo M, Hattori K, Yoshida S, Goto YI, Urakami K, Soga T, Ozaki K, Niida S. Comparative analysis of cerebrospinal fluid metabolites in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Japanese cohort. *Biomark Res.* 2018 Jan 22;6:5

2019年度

- 1) 文堂昌彦、特発性正常圧水頭症、シャント手術効果予測の現状と問題点 ―診療ガイドライン第2版以降の研究報告について― 老年精神医学雑誌 第29巻6号 613-621
- 2) 文堂昌彦、治療可能な認知症（慢性硬膜下血腫など）日本医師会雑誌第147巻特別号（2）生涯教育シリーズ95 認知症トータルケア別刷 S15-16
- 3) 文堂昌彦、正常圧水頭症について教えてください 知っておきたい！認知症知識 Q&A 17-18 医歯薬出版社
- 4) 文堂昌彦、認知症の診断に有用な画像検査の種類と特徴的な所見について教えてください 知っておきたい！認知症知識 Q&A 56-57 医歯薬出版社

## 2. 学会発表

### 2017年度

- 1) Masahiko Bundo, Radionuclide imaging for the diagnosis of iNPH, Hydrocephalus2017 2017/9/25 Luncheon seminar, Kobe Japan
- 2) Masahiko Bundo, Sarcopenia in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus2017 2017/9/25 Kobe Japan
- 3) 文堂 昌彦、特発性正常圧水頭症におけるサルコペニアの有病率 日本脳神経外科学会 2017/10/13, 名古屋 日本
- 4) 文堂昌彦、谷本正智、澤戸稚保美、田中明奈、大脇駿平、特発性正常圧水頭症におけるサルコペニア 日本認知症学会 2017/11/24 金沢 日本

### 2018年度

- 1) 文堂昌彦 脳神経外科医の立場から：iNPHに併存する認知症の診断と治療に対する影響、第20回日本正常圧水頭症学会 プレミーティングセミナー（講演） 2019年2月22日 大阪
- 2) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、伊藤健吾 特発性正常圧水頭症のアミロイド、タウPET 第20回日本正常圧水頭症学会 2019年2月23日 大阪
- 3) 西崎成紀、大脇駿平、澤戸稚保美、神谷正樹、青山貴文、松村純、森北侑衣、谷本正智 近藤和泉 文堂昌彦 特発性正常圧水頭症における、シャント手術と課題特異的リハビリテーションによる動作性知能の改善 第20回日本正常圧水頭症学会 2019年2月24日 大阪
- 4) 大脇駿平、青山貴文、相本啓太、西崎成紀、松村純、森北侑衣、谷本正智、伊藤直樹、近藤和泉、文堂昌彦、特発性正常圧水頭症患者の歩行障害に対する特異的リハビリテーション効果の検討 第20回日本正常圧水頭症学会 2019年2月24日 大阪
- 5) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、伊藤健吾、特発性正常圧水頭症のアミロイド、タウPET 日本脳神経外科学会 2018年10月10日 仙台

2019年度

- 1) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、木村泰之、岩田香織、伊藤健吾、特発性正常圧水頭症におけるアミロイドPETの術後変化、日本認知症学会 2019年10月9日-12日 21 東京
  
- 2) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、伊藤健吾 特発性正常圧水頭症におけるアミロイド、タウPETの検討、日本脳神経外科学会 2019年11月7-9日 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし