

「特発性正常圧水頭症コンティニューム (iNPH continuum)」という発想に基づく、発症前・軽度障害・中等度重度障害の各段階における病態と治療に関する研究 (20-14)

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

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus、iNPH) は脳脊髄液の貯留とともに歩行障害、認知障害、排尿障害をきたす高齢者に特有の疾患である。ただし、MRI で脳脊髄液貯留を表す特徴的な所見があっても神経症状のない症例群、症状があるが日常生活へ影響を及ぼさない症例群、および日常生活へ影響を及ぼす症例群、がある。これはアルツハイマー病 (AD) における preclinical stage、Mild cognitive impairment (MCI)、Dementia stage AD という時間的継続性 (AD Continuum) とよく似通っている。本研究では、予防老年学研究部の研究対象高齢者 1200 例 (前向き)、NILS-LSA の対象高齢者 1200 例 (後ろ向き) における画像上 iNPH の特徴を有する推計 48 例 (過去の疫学研究では地域高齢者の 2% に MRI 上で iNPH の特徴的所見を有するものがあるとされている。2400×0.02=48)、当センターを受診した iNPH 約 350 例 (長寿医療研究センター脳神経外科で過去 3 年間に治療した iNPH 症例数と今後 3 年間に治療を見込まれる症例数) の計約 400 例を、iNPH continuum にしたがって、preclinical、Mild impairment、Moderate/severe impairment の 3 ステージに分類し、その背景 (血液、髄液、尿、画像アミロイド、タウ、神経炎症、生活環境・経過) を研究する。(機能障害、背景病理、生活、栄養、危険因子など)・経過、治療 (手術、リハビリ、生活指導) 効果について研究する。背景病理についての研究には、脳機能画像診断開発部、メディカルゲノムセンターの協力において、画像、血液、髄液、尿のバイオマーカー、遺伝子解析などを利用する。更に、リハビリテーション部および在宅医療・地域医療推進部の協力を得て非手術的治療について検討する。

#### 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

土井 剛彦 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター  
予防老年学研究部健康増進研究室 (室長)

## A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus、iNPH) は脳脊髄液の貯留とともに歩行障害、認知障害、排尿障害をきたす高齢者に特有の疾患である。ただし、MRI で脳脊髄液貯留を表す特徴的な所見があっても神経症状のない症例群、症状があるが日常生活へ影響を及ぼさない症例群、および日常生活へ影響を及ぼす症例群、がある。これはアルツハイマー病 (AD) における preclinical/subjective stage、Mild cognitive impairment (MCI)、Dementia stage AD という時間的継続性 (AD Continuum) とよく似通っている。本研究では、iNPH において AD continuum に準じて、iNPH continuum を想定し、特に病早期 (preclinical/subjective stage および Mild impairment stage) の診断・治療介入の必要性、有効性について検討する。

## B. 研究方法

本研究では、予防老年学研究部の研究対象高齢者 1200 例 (前向き)、NILS-LSA の対象高齢者 1200 例 (後ろ向き) における画像上 iNPH の特徴を有する推計 48 例 (過去の疫学研究では地域高齢者の 2% に MRI 上で iNPH の特徴的な所見を有するものがあるとされている。2400×0.02=48)、当センターを受診した iNPH 170 例 (長寿医療研究センター脳神経外科で過去 3 年間に治療した iNPH 症例数) の計約 220 例を、AD continuum の Preclinical, Mild cognitive impairment、Alzheimer disease に相当する preclinical、Mild impairment、Moderate/severe impairment の 3 ステージに分類する。分類には modified Rankin Scale (mRS) を用いて、0~1 (Preclinical stage or subjective impairment)、2 (Mild impairment)、3~5 (Moderate/severe impairment) とする。

脳神経外科を受診した患者は、診療開始時にバイオバンクへ登録を行い、血液、脳脊髄液、尿を採取し保存する。予防老年研究部および NILS-LSA 登録者は、各個のデータベースに蓄積されたデータを利用する。背景病理についての研究には、脳機能画像診断開発部、メディカルゲノムセンターの協力において、画像、血液、髄液、尿のバイオマーカー、遺伝子解析などを利用する。更に、リハビリテーション部および在宅医療・地域医療推進部の協力を得て非手術的治療について検討する。

データ (血液、髄液、尿、画像アミロイド、タウ、神経炎症、生活環境・経過、機能障害、背景病理、生活、栄養、危険因子・経過、治療効果について Stage 内での経過、あるいは stage 間での比較検討を行う。

Preclinical stage では疫学的検討および早期診断の必要性、Mild impairment ではこの段階で早期手術を行った症例と行わなかった症例の経過について検討し、早期手術の必要性について検証する。

## 2. iNPH に対する AD continuum (ATN 分類の適応)

iNPH continuum という発想の規範となったのは、AD continuum である。iNPH にて AD が合併し、治療成績に影響を与える可能性については、よく議論されている。近年、AD におけるバイオマーカープロファイルを整理するために ATN 分類が用いられるようになった。ここでは、iNPH に併存し治療効果を障碍する可能性のある AD 病理の存在を理解するために、Probable iNPH の 57 症例について、A 条件を  $^{11}\text{C}$ -PiB PET、T 条件を腰髄 CSF 中のリン酸化タウ濃度、N 条件を CSF 総タウ濃度、脳血流シンチにおける血流低下、および海馬体積によって判定し、iNPH に対する ATN 分類を実施した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反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、脳神経外科部において、施錠管理する。

#### 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) 本研究は、過去の研究（「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（29-11）」、バイオバンク、予防老年学研究部、NILS-LSA 研究室とのデータ共有、および、脳神経外科部の通常保険診療内で得られる診療記録等の既存資料、を用いる研究である。本研究で利用されるデータについては、倫理審査を受け承認を受けたうえでオプトアウトを行う。患者さんが個別に本研究への参加を拒否することは可能であること、および、その表明方法を明示する。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、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、を明示する。

#### III. 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

本研究自体による危険性は生じない。

## C. 研究結果

### 1. 現時点で解析可能な症例（脳神経外科部）の分類

脳神経外科外来・正常圧水頭症外来に通院中で、現時点でデータ解析可能な 79 症例につ

いて、特発性正常圧水頭症における、preclinical/subjective stage (mRS=0~1)、mild impairment stage (mRS=2)、Moderate/severe stage (mRS=3~4) のクラス分けを実施したところ、Preclinical/subjective stage 13 例 (非手術症例 9 例、手術症例 4 例)、Mild impairment 20 症例 (非手術症例 3 例、手術症例 17 例)、Moderate/severe stage 46 症例 (非手術症例 4 例、手術症例 42 例) と分類された。

Mild impairment 群では、75±4.6 歳、男性 12 例/女性 8 例、mRS は全例 2 であった。非手術 3 例は追跡期間、および登録から手術まで一年以上経過後に手術を実施した 3 例は、追跡期間 12 か月 2 例、7 年間 1 例で mRS の悪化は認められなかった。手術症例中 15 症例は登録後半年以内 (3.35±1.5 か月後) にシャント手術を実施、他の 3 例は 2 例が追跡期間 13 か月、1 例が 31 か月後に mRS に悪化はなかったが、シャント手術を実施した。

## 2. iNPH に対する AD continuum (ATN 分類の適応)

A+は 40.4%であった。T+は 3.5%と少なかった。N+は 56.1%であったが、N 条件を規定する 3 因子のうち、脳血流低下は 50.9%であり、主な N 条件決定因子であった。CSF 総タウ増加は 1.8%、海馬委縮は 7.0%、と少なかった。結果として ATN 分類は、”AD

(A+T+N+/-)”は 3.5%、“AD pathologic change (A+T+N+/-)”は 36.8%、“Non-AD pathologic change (A-T+N+/-, A-T-N+)”は 26.3%、そして“normal biomarkers (A-T-N-)”は 33.3% となった。A 陽性例は iNPH grading scale (iNPHGS)、10m 平地歩行、Alzheimer disease assessment scale (ADAS)、Raven’s colored progressive matrices、論理記憶、および、シャント手術 1 年後の成績が有意に不良であった。

## D. 考察と結論

### 1. 現時点で解析可能な症例 (脳神経外科部) の分類

脳神経外科外来・正常圧水頭症外来に通院中で、現時点でデータ解析可能な 79 症例について、特発性正常圧水頭症における、preclinical/subjective stage (mRS=0~1)、mild impairment stage (mRS=2)、Moderate/severe stage (mRS=3~4) のクラス分けを実施した。mRS で 0 点 (無症候) の症例は含まれなかった。脳神経外科を受診する症例は何等かの神経症状を有しており、無症候な症例群については、予防老年および NILS-LSA の登録者に期待する。それぞれのデータ利用については、倫理・利益相反審査を通過していない。NILS-LSA のデータについては、利用委員会の承認が得られているので、画像解析を始めている。

Mild impairment 群と Preclinical/subjective stage 年齢に差はなかった。Mild impairment 群で登録後に 12 か月以上手術を行わずに経過観察した症例は 6 例で、いずれも mRS の悪化は認められなかった。Mild impairment 群であっても、最長 7 年間の自然経過の追跡で症状の進行をみない症例もあった。シャント手術を受けた 17 症例では、シャント後 mRS の 1 点以上の改善がみられたのは 9 症例、不変であったものは 8 症例 (有効率

52.9%)であった。有効症例はシャント後2~3年の追跡で6例がmRSで1点程度の再悪化(シャント前のレベルに戻った)、3例は効果が持続していた。

本研究では、軽症症例に対して早期シャント手術を行う意義が主な関心となる。軽症症例に早期手術を行うことが、手術を行わずにしばらく経過観察することよりも、有意義であることを示唆する結果は得られなかった。しかし、いまだ解析可能な症例数が少ないため、今後、さらに症例を加え、他の臨床情報の解析も行うことによって、病早期iNPHに対する治療方針についての検討を加えたい。

## 2. iNPHに対するAD continuum (ATN分類の適応)

A+は40.4%であり、同年齢層の健常高齢者と差異はなかった。T+は3.5%と少なかった。腰椎穿刺による脳脊髄液内のタウ濃度は脳室内液よりも低いことが報告されている。腰椎穿刺液でATN分類を行うことの妥当性は今後検討が必要である。

本研究の結果によって、iNPHではアミロイド蓄積の蓄積が臨床症状やシャント成績を障害する脳実質障害となるが、必ずしもタウの変化や海馬委縮を伴わず、ADの合併が多くの症例でシャント効果を妨げるとは言えない。頭頂連合野の血流低下で表現されるADに特徴的な機能障害は海馬委縮を伴わずともiNPHの神経症状悪化と関連する。このように、iNPHにおけるAD biomarker profileは独特であり、iNPHにおける脳実質変化の特殊性が示唆された。iNPH continuumを検討する場合に、このような病態もともに検討することがのぞましいと考えられた。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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