

長寿医療研究開発費 平成26年度 総括研究報告

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（26-11）

主任研究者 文堂 昌彦 国立長寿医療研究センター
認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部病態画像研究室 室長、
脳機能外科 部長

研究要旨

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く、特に認知障害に対しては無効あるいは有効であっても正常化はしない症例が多い。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（アミロイド/タウPET、髄液アミロイド、タウ濃度など）、②廃用・虚弱症候群（骨格筋量、骨密度、栄養状態、家庭生活様式など）、③脳虚血性変化（大脳深部白質病変、動脈硬化、家族歴、食事など）、④髄液循環の変化（髄液動態を可視化するMRI 画像 Spin labeling MRI、頸静脈血流、脳神経周囲リンパ流、脳間質液の動態）、⑤そのほか未知の変化（バイオバンクにおける脳脊髄液、血液、尿のオミックス解析）、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。また、手術を希望しなかった症例について、病状の進行度を上記各要因との関連性を検討し、自然経過における症状進行のサロゲートマーカーについても検討する。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。

主任研究者

文堂 昌彦 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部病態画像研究室 室長、脳機能外科 部長

分担研究者

梅村 想 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 医師

(1) iNPH 治療効果に影響を与える、アミロイド蓄積、脳虚血、髄液循環障害など
中枢神経系サロゲートマーカーの研究

文堂 昌彦

認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部病態画像研究室 室長、
脳機能外科 部長

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) の主要症状は歩行障害、認知障害および排尿障害である。髄液シャント手術で症状の改善が期待できるが、シャント手術による改善効果は歩行障害で 58~90%、認知障害に対しては 29~80%と報告されており、有効ではない症例も少なくない。認知機能障害への効果は報告によって差が大きく、歩行障害と比較し少ない。これは認知機能障害を引き起こし髄液排除では解決できない問題が存在していることを示唆している。しかし、これらの問題が何であるか未だ明らかになっていない。本研究は、現時点で想定される現行の髄液シャント手術のみでは解決できない問題を検査し、シャント手術の有効性との関連性を検討することによって、髄液シャント手術における症状改善のサロゲートマーカーを究明する。

B. 研究方法

本研究は、髄液シャント手術効果 (有効・無効)、および、非手術症例の症状進行の有無に基づく症例対照研究である。「正常圧水頭症診療ガイドライン」の診断基準により probable iNPH に該当する症例群で髄液シャント手術に同意したものに対して手術を行い、歩行障害、認知障害、排尿障害の主要 3 症状それぞれについて、その効果の有無によりシャント有効群と無効群に分類し、シャント有効性に関連する因子を研究する。さらに、シャント手術効果の持続期間についても追跡し、短期有効 (1 年以内)・長期有効 (1 年以上) 例に分類し、長期有効性に関連する要因の検討も行う。それぞれの症例について、シャント効果に影響をあたえると推測される要因について仮説を設定する。本研究において設定する要因は、①アルツハイマー病 (AD) の合併 (アミロイド/タウ PET、髄液アミロイド、タウ濃度など)、②廃用・虚弱症候群 (骨格筋量、骨密度、栄養状態、家庭生活様式など)、③脳虚血性変化 (大脳深部白質病変、動脈硬化、家族歴、食事など)、④髄液循環の変化 (髄液動態を可視化する MRI 画像 Spin labeling MRI、頸静脈血流、脳神経周囲リンパ流、脳間質液の動態)、⑤そのほか未知の変化 (バイオバンクにおける脳脊髄液、血液、尿のオミックス解析)、とする。また、手術を希望しなかった症例について、臨床症状を追跡する。症状の進行例、非進行性に分類し、進行に関連する要因を検討する。

(倫理面への配慮)

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}C -PiB PET の安全性は、これまで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

本研究は、髄液シャント手術効果（有効・無効）、および、非手術症例の症状進行の有無に基づく症例対照研究である。「正常圧水頭症診療ガイドライン」の診断基準により probable iNPH に該当する症例群で髄液シャント手術に同意したものに対して手術を行い、歩行障害、認知障害、排尿障害の主要3症状それぞれについて、その効果の有無によりシャント有効群と無効群に分類し、シャント有効性に関連する因子を研究する。さらに、シャント手術効果の持続期間についても追跡し、短期有効（1年以内）・長期有効（1年以上）例に分類し、長期有効性に関連する要因の検討も行う。それぞれの症例について、シャント効果に影響をあたえると推測される要因について仮説を設定する。本研究において設定する要因は、①ADの合併（アミロイド/タウPET、髄液アミロイド、タウ濃度など）、②廃用・虚弱症候群（骨格筋量、骨密度、栄養状態、家庭生活様式など）、③脳虚血性変化（大脳深部白質病変、動脈硬化、家族歴、食事など）、④髄液循環の変化（髄液動態を可視化するMRI画像 Spin labeling MRI、頸静脈血流、脳神経周囲リンパ流、脳間質液の動態）、⑤そのほか未知の変化（バイオバンクにおける脳脊髄液、血液、尿のオミックス解析）、とする。また、手術を希望しなかった症例について、臨床症状を追跡する。症状の進行例、非進行性に分類し、進行に関連する要因を検討する。今回は、これまでに検討しえた、①ADの合併、④髄液循環の変化による影響について報告をおこなう。②廃用・虚弱症候群（骨格筋量、骨密度、栄養状態、家庭生活様式など）については分担研究者の梅村が別紙にて報告する。

①ADの合併（アミロイド/タウPET、髄液アミロイド、タウ濃度など）、

β アミロイド蓄積ADの原因となる病理変化であるが、アミロイドは髄液を介して排出されるために、髄液ターンオーバーの低下するiNPHでは、アミロイド蓄積が起りやすいのではないかという議論がある。90年代にはADに髄液シャント手術を施行して効果を検討する試みがなされていた。最近でも髄液シャント前後において脳アミロイド代謝の変化が起こると報告がされている。しかし、アミロイド蓄積はADではない一般の高齢者においても認められ、加齢によって割合が増す。iNPHは高齢者に特有な疾患であるから、アミロイド蓄積した症例が存在するのは自然である。果たして、iNPHにおけるアミロイド蓄積は、加齢やADにおけるものと同じなのか、それとも特別な因果関係が存在するのだろうか。

本研究では probable iNPH 59例に対して 11C-Pittberg compound B PET および髄液アミロイド濃度測定を行った。probable iNPHにおけるアミロイド蓄積は48%の患者に認められ（図1）、同年齢層の一般高齢者における頻度と同程度であった。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。脳内アミロイド蓄積度と髄液アミロイド濃度との関連は、逆相関の関係にあり、ADと同様であった。しかし、髄液タウの増加を伴わなかった。アミロイド沈着は認知障害、歩行障害を悪化させるが、認知障害よりもむしろ歩行障害に影響が強く、ADと比較してユニークであった。シャント手

術効果へのアミロイドの影響は、当院でシャント手術を行い、アミロイド PET 検査を施行しえた 31 症例を、シャント効果あり (Long responder、LR) 群、シャント効果はあったが、その後症状再燃した (Transient responder、TR) 群、シャント効果が認められなかった (non responder、NR) 群に分類したところ、アミロイド蓄積のある症例群では、TR および NR の割合が多かった (図 2)。アミロイド蓄積は iNPH の臨床症状を増悪し、手術効果に負の影響を与えることが明らかになった。

②髄液循環の変化 (髄液動態を可視化する MRI 画像 Spin labeling MRI、頸静脈血流、脳神経周囲リンパ流、脳間質液の動態)、

髄液動態を Spin labeling MRI で可視化し、髄液流の変化が iNPH の病態に及ぼす影響について検討した。Spin labeling MRI は、Siemens 社の非造影 MRA 撮像方であり、選択的 IR パルスによって標識した髄液の 100 ミリ秒単位の動きを追跡することが可能である。iNPH では第三脳室と側脳室間の髄液交換が消失すると報告されている (Yamada S. Radiology. 2008)。本研究では先行研究にならい、第三脳室と側脳室間の髄液交換の活発さを以下の 3 パターン (Normal reflux、slow reflux および no reflux) に分類し、probable iNPH 患者 40 例におけるそれぞれのパターンの割合を検討した。その結果、Normal reflux 10%、slow reflux 32.5%、no reflux 57.5%の割合であり、第三脳室と側脳室間の髄液交換が消失する症例が多かったが、髄液交換の活発なものも少数認められた (図 3)。No reflux 症例の年齢は高く、モンロー孔径が大きかった。髄液の流れは通過する部位の狭さ、と加齢による脳実質変化によって影響されることが示唆された。しかし、現時点まででは、第三脳室と側脳室間の髄液交換手術効果とシャント手術効果との関連性は見出せなかった。

D. 考察と結論

現時点までの結果から、脳内アミロイドの蓄積は 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考えられる。アミロイド沈着のメカニズムは、その頻度、脳内分布、髄液アミロイド濃度から AD に似ていることが示唆された。しかし、iNPH においてアミロイド沈着は、認知障害よりも歩行障害への影響が大きく、AD とは異なる特色をしめしている。アミロイド沈着による影響が抗コリンエステラーゼ阻害薬などによって軽減できる可能性はあるが、それは今後の検討が必要である。

iNPH は髄液シャント手術によって歩行障害、認知障害、排尿障害の改善が期待できる疾患である。しかし、症状、画像診断にて典型的な特徴を有する症例群の中でも、症状改善効果は症例によって異なる。術前から、手術効果を予測することは現時点でも困難である。髄液シャントは主に髄液貯留によって圧迫された脳機能低下を改善することであると考えられる。シャント手術効果の乏しい症例は、髄液の圧迫の解除だけでは解決できない脳実質の回復不可能な障害を来しているのではないかと考えられる。それは、水頭症そのもの

による独特なものかもしれないし、また、AD や神経変性疾患の合併、あるいは虚弱症候群、廃用症候群、サルコペニア、ロコモティブ症候群などによるものかもしれない。本研究では、これらの考えられる要因とシャント手術効果との関連性を解明し、手術効果の予測、手術後の治療の在り方、家庭でのケアの在り方などについて、ありうべき方向性を提起することを目的にしている。本研究を進めることによって、複雑な要素が絡み合う iNPH の病態を解き、iNPH の診断治療法の解明に繋がっていくものと考えている。

①AD (AD) の合併、②廃用・虚弱症候群、④髄液循環の変化、については今後さらに詳細な検討をおこなう。また、③脳虚血性変化、⑤そのほか未知の変化、については、現在データを集積中であり、今後解析を進める。

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

1) 文堂昌彦、側脳室と第3脳室間の髄液交換が盛んな iNPH 症例、水頭症ラウンドテーブル in 名古屋、2014年4月5日、名古屋

2) Bundo M, Kato T, Sakurai T, Nakamura A, Ito K, Influence of A β deposition to cognitive impairment of idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's Association International Conference 2014, July, 12-17 (16), 2014, Bella Center, Copenhagen, Denmark

3) 文堂昌彦、Siemens Native を用いた髄液動態観察の経験、京都髄液フォーラム、2014年8月3日、京都

4) Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K, Influence of A β deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus, Hydrocephalus 2014, 2014年9月7日、Bristol, UK

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、iNPH 症例の脳内 β アミロイド蓄積とシャント効果について、第33回日本認知症学会学術集会、2014年11月29日-12月1日、横浜

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