

長寿医療研究開発費 平成30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（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

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。本研究では、このように水頭症のシャント効果に影響を及ぼす因子を解明し、シャント術前に効果予測する方法を開発することを目的とする。検討は①アルツハイマー病、②パーキンソン病類縁疾患群、③虚弱症候群（サルコペニア、ロコモティブ症候群）、④脳虚血性変化、⑤髄液循環の変化、⑥そのほか未知の変化、について行った。アルツハイマー病そして、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 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

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、②パーキンソン病類縁疾患の合併、③サルコペニアを想定し、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。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。

## B. 研究方法

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：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 59 例に対してアミロイド PET（11C-Pittsburgh Compound-B PET）、16 症例に対してタウ PET（<sup>18</sup>F-THK5351 PET）、全例（75 症例）に対して髄液アミロイド  $\beta$  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、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）、シャント効果（delta mRS）を評価した。
- ② パーキンソン病類縁疾患の合併：本研究では 48 症例の Probable iNPH 症例（ $77.8 \pm 4.5$  才、そのうち 19 例に対してシャント手術を施行）に対してドパミントランスポーター SPECT（<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT）、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）、UPDRS、排尿機能（Overactive bladder syndrome score）、シャント効果（delta mRS）を実施し、iNPH における黒質線条性ドパミン神経機能低下の多さと、シャント効果への影響を検討した。
- ③ サルコペニアの合併：サルコペニアは加齢、廃用、代謝障害、栄養障害、神経疾患などを原因として筋量、筋力、および身体機能の低下を招く病態であり、高齢者の身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを招くものとして注目されている。iNPH では、歩行障害および、意欲低下、物事への関心の低下などによって、年余にわたり ADL の低下を招く症例が多い。これによって、骨格筋力の低下、骨格筋量の低下（サルコペニア）を来し、シャント手術後における歩行改善の妨げになる可能性が考えられる。本研究では、Probable iNPH と診断された 123 症例に対して、サルコペ

ニアの評価に用いられる二重エネルギーエックス線吸収測定法 (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA : 体重を骨量、体脂肪量、除脂肪軟組織量に分類し、体組成を評価する方法) によって、iNPH 患者の骨格筋量を測定、サルコペニアの指標として用いられている骨格筋指数 (Skeletal Muscle Index, SMI) を計算し (Baumgartner, 1998)、筋力 (握力、下肢伸展筋力)、歩行速度、栄養状態、日常生活動作、重症度分類 (mRS、JINPHGS)、シャント効果 (delta mRS) との関連を、多重回帰にて検討した。

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。

#### (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.  $^{11}\text{C}$ -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

### ① AD の合併

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、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。脳内アミロイド蓄積例では髄液アミロイド濃度は有意に低下しており、AD と同様であったが、髄液タウの増加は認められなかった。海馬容積は同年代の健常高齢者と差は認められなかった。アミロイド沈着は認知障害、歩行障害を悪化させるが、歩行障害にも影響することは、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、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 陽性群と陰性群で比較したところ、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。

$^{18}\text{F}$ -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ものから頭頂葉、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。

$^{11}\text{C}$ -PiB PET の集積度と髄液タウ濃度は正相関、髄液アミロイド 42 とは負相関、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET の集積度と髄液バイオマーカーとの相関は、頭頂葉における集積度と髄液アミロイド 42 濃度のみ負相関が認められた。

### ② パーキンソン病類縁疾患の合併

Specific Binding Ratio (SBR) の Cut off を 2.8 未満と設定した場合に、Probable iNPH 48 症例中 13 症例 (31.8%) で、シャント有効 22 例中 4 例 (38.5%) で集積低下と診断された。シャント有効例の SBR は  $3.04 \pm 1.1$ 、シャント無効例では  $0.87 \pm 0.9$  であり、両群間において有意な差が認められた ( $p = 5.93 \times 10^{-5}$ )。そして、重症度の指標である INPH grading scale

において、手術による改善度 (delta mRS) と SBR との間に、正の関連性 ( $p= 0.032$ ) が認められた。

### ③ サルコペニアの合併

iNPH において、サルコペニアの診断基準に合致する症例の割合は、女性 45.7%、男性 54.2% であり一般高齢者 (Yoshida D, et al. 2014) の約 3 倍、アルツハイマー病患者 (Sugimoto T, et al. 2016) の約 2 倍であった。mRS は四肢筋力・筋量と相関が認められた。SMI は、80 歳未満では貧血、ADL や意欲の低下、栄養の問題と有意な関連が認められ、80 歳以上では SMI と関連していた。また、SMI の低い症例ではシャント効果 (delta mRS) が有意に少なかった。

### ④ シャント後リハビリテーションの手術効果への影響

iNPH 患者に対してシャント手術に、iNPH の特徴的な症状である歩行、バランス、遂行機能障害に対する課題特異的リハビリテーションを実施し、シャント手術効果への影響を検討した。課題特異的リハビリを実施した iNPH 患者 9 名 (男: 8 名、78 $\pm$ 4 歳) である。リハビリは歩行・バランス訓練などに加え、二重課題、stroop 課題、遂行機能課題などの認知機能訓練を実施し、シャント術前と術後 3 ヶ月に WAIS-III を評価した。

術前の言語性 IQ は 102.4 $\pm$ 22.3、動作性 IQ は 87.6 $\pm$ 20.5、全検査 IQ は 97.4 $\pm$ 21.3 であり、動作性 IQ の低下が確認された。群指数に関しては、知覚統合 (PO) は 89.5 $\pm$ 22.2、作動記憶 (WM) は 92.7 $\pm$ 23.4、PS は 84.7 $\pm$ 20.2 で低下がみられたが、言語理解 (VC) 110.6 $\pm$ 20.7 は他の 3 項目よりも良好であった。シャント術後 3 ヶ月の言語性、動作性、および全検査 IQ では、全てに改善がみられた ( $p=0.009$ ,  $0.008$ , および  $0.009$ )。群指数では PO、WM、PS で有意な改善 ( $p=0.004$ ,  $0.046$ , および  $0.013$ ) がみられ、PO における改善度は他よりも有意に大きかった。一方、VC では有意な変化はみられなかった ( $p=0.117$ )。

## D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

①AD 合併: 本件研究の結果より、Probable iNPH では、アミロイドの蓄積は 40 数%に認められるが、アルツハイマー病のバイオマーカーから推定されるアルツハイマー病の病期としては preclinical stage に相当し、アミロイドの蓄積した iNPH 症例は、アルツハイマー病を合併しているとは言えなかった。しかし、iNPH の臨床症状を増悪し、長期的な手術効果に負の影響を与えることが示唆され、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 における長期的なシャント効果を悪化させる要因になる可能性が示唆され、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：本研究の結果より、黒質線条体ドパミン神経の障害は iNPH の 30 数%に認められたが、各神経変性疾患の有病率から、この集積低下症例のすべてが iNPH に対する神経変性疾患の合併と考えることは不自然であり、iNPH と黒質線条体ドパミン神経障害との間に Interaction があると考えられる。すなわち、iNPH によって黒質線条体ドパミン神経機能低下を来たすか、あるいは神経変性疾患によって脳脊髄液貯留が引き起こされるかの、どちらか、または両方の可能性である。<sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT の集積を表す定量値である SBR が低いほどシャント後の Grading scale の改善後が引くかったことから、黒質線条体の機能低下は、iNPH の病状を表し、シャント効果が得られにくい一つの原因である可能性が示唆された。ドパミントランスポーターSPECT (<sup>123</sup>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。

④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。

⑤ シャント手術および課題特異的リハビリは 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。

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。

今後は、これらのバイオマーカーを活用した新たな手術適応基準の妥当性を検証する。また、リハビリテーションの効果についてのデータ収集を進める。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表（平成 30 年度）

1. 論文発表

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

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

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

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