

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
分担研究報告書

多施設共同研究 SHIPHONI 3 の推進

研究分担者 森 悦朗

大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授

研究要旨

研究目的：特発性正常圧水頭症（iNPH）は、正確な診断と適切な治療がなされれば患者の自立度向上と介護者の負担軽減が得られる。近年、iNPH 患者にアルツハイマー病（AD）の病理を合併する患者が多いことが報告され、AD 病理を有する患者は、シャント術後の改善が乏しいのではないかと危惧されている。このことが iNPH に対する診断と治療の一般化を妨げる一因となっている可能性がある。そこで、AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有益性を検証するために多施設共同ランダム化対照試験 SINPHONI-3 を遂行する。

研究方法・結果：脳脊髄液のリン酸化タウ蛋白を測定し、AD 病理を併存していると考えられる iNPH 患者を、シャント群（AD+S）と非シャント群（AD+N）に無作為に割付けし、その後 2 年間観察し、2 年後に ADL の改善を認めた患者の割合を比較する。AD+S 群と AD 病理を有さない iNPH 群（AD-S）にはシャント術治療を行い同様に比較する。目標症例数は AD+S 群と AD+N 群、それぞれ 30 例であり、AD-S は 90 例となる予測で合計 150 例である。2019 年末から開始されたが、COVI-19 パンデミックの影響を受け、症例集積が極めて遅れたため、症例組入期間を 2024 年 1 月まで延長した。2022 年度の新規登録は 8 例で、2023. 3. 31 現在の全登録数は 30 例となった。

まとめ：症例集積を進めていく。目標に症例数に到達できない場合でも、一定の結論を導き出したい。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究協力者

末廣

吉山

南まりな・高知大学次世代医療創造センター・特任助教

川口 恭子・事務補佐員

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）は、正確な診断と適切な治療がなされれば患者の自立度向上と介護者の負担軽減が得られる。近年、アルツハイマー病（AD）の病理を有する iNPH 患者が多いことが報告され、AD 病理を有する患者は、有しない患者よりもシャント術後の改善が乏しいと危惧されている。このことが iNPH に対する診断と治療の一般化

を妨げる一因となっている可能性がある。そこで、AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有益性を検証するために多施設共同ランダム化対照試験 SINPHONI-3 を遂行する。

B. 研究方法

1. SINPHONI-3 の研究デザイン

脳脊髄液のリン酸化タウ蛋白(pTau)を測定し、AD 病理を併存していると考えられる iNPH 患者を、シャント群 (AD+S) と非シャント群(AD+N)に無作為に割付けし、その後 2 年間観察し、2 年後に ADL の改善を認めた患者の割合を比較する (ランダム化対照試験部分)。さらに AD+S 群と AD 病理を有さない iNPH 群(AD-S)にはシャント術治療を行い同様に比較する (前向きコホート研究部分)。

対象の主要な選択基準は、年齢が 60 歳以上 85 歳未満、iNPHGS の歩行障害が 1 以上、Evans index が 0.3 以上、MRI T1 冠状断の複数の断層像で高位円蓋部くも膜下腔が描出されない、CSF の性状が正常で、圧が 20 cmH₂O 以下、脳室拡大を来す先行疾患がないである。

AD 病理を併存とする CSF 中の pTau 値は、従来の研究結果に従って $p\text{Tau} \geq 28.97 \text{ pg/ml}$ とする。CSF 採取や保存、郵送は標準化した方法に従い、新潟大学にて測定する。

アウトカム評価の客観性を担保するために、症状等の判定は術医以外の第三者 (神経内科、精神科、リハビリテーション科医師、または作業療法士、理学療法士、言語聴覚士などの療法士) が行う。シャント術は圧可変式差圧バルブを用いた VP か LP シャント術

であり、シャントデバイスの種類は問わない。

主要評価項目は治療介入 24 ヶ月後の mRS における 1 段階以上の改善であり、AD+N 群と AD+S 群とで群間比較、AD+S 群と AD-S 群と数値的に比較する。副次エンドポイントには、治療介入 12 ヶ月後の mRS における 1 段階以上の改善、mRS の治療介入後の経時的変化などが含まれる。

目標症例数は AD+S 群と AD+N 群、それぞれ 30 例であり、AD-S は 90 例となる予測で合計 150 例である。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従っている。大阪大学附属病院倫理審査委員会をはじめ、各研究参加施設の倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

1. SINPHONI-3 の進捗状況

登録期間を 1.5 年間、追跡期間を 2 年間、計 3.5 年として 2019 年末から開始されたが、開始直後に COVID-19 パンデミックが生じて、その影響を受け、症例集積が極めて遅れた。2021 年度末までに、29 施設が参加しているが、実際に症例登録を行った施設は 6 施設にすぎず、症例数は 22 例に留まっていた。そこで症例組入期間を 2024 年 1 月まで延長し、患者募集のパンフレット、EDC 入力方法の説明スライド、ワークシートなどを作成し、症例登録の推進を図った。2022 年度末までに新たに症例登録をした施設が 2 施設、新規登録症例数は 8 例で、2022 年度末現在の全登録数は 30 例となった。

D. 考察

COVID-19 パンデミックの影響を受け症例集積が遅れている。症例組入期間, 研究期間を延長し, 症例集積を進め, 目標に到達できない場合でも, 一定の結論を導き出した。

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

E. 結論

AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有益性を検証するための多施設共同ランダム化対照試験 SINPHONI-3 を遂行している。いくつかの工夫を凝らして, 奨励集積を推進する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi E, et al. Risk factors for unfavourable outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Sci Rep. 2022 Aug 17;12(1):13921. doi: 10.1038/s41598-022-18209-5.

2. 学会発表

- 1) Etsuro Mori. KEYNOTE LECTURE: Benefits of shunt in iNPH patients with evidence of Alzheimer's disease: SINPHONI-3. 14th Meeting of the Hydrocephalus Society, Hydrocephalus 2022. 2022.9.9-12, Gothenburg, Sweden

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得