

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
令和 6 年度分担研究報告書

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科 行動神経学・神経精神医学寄附講座 特任教授

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 SHIPHONI-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 群各 30 例及び AD-S 群 90 例の合計 150 例としていた。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こともあり、症例組入期間の 2023 年 12 月までで 33 例の登録にとどまった。ただし AD±S/AD+N 各群 6 例ずつの登録はあり、最低限の解析は可能と考えられる。今後登録された症例について計画された 2 年間の追跡を行い、結果をまとめていく。また 2024 年度中に一度中間解析を行う予定としている。

まとめ：登録された症例の 2 年間の縦断的観察を継続する。また新規症例組入が終了したので、今年度中に中間解析を行う予定である。

研究分担者・協力者氏名

所属機関及び職名

研究協力者

吉山 顕次・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・准教授

末廣 聖・大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・助教

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・大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座・技術補佐員

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 病理を併存するとする CSF 中の pTau 値は、従来の研究結果に従って pTau $\geq$ 28.97pg/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+S 群と AD+NS 群で群間比較する。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 COVI-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。症例登録期間を 2023 年 12 月まで延長し、研究参加を促進するようなパンフレット作成などを行い、最終的に 9 施設から 35 例の登録を得た。内訳は AD-群 29 例、AD+S 群 6 例、及び AD+NS 群 6 例となり、これらの追跡を

行なった。令和6年終了時点で14例が予定の24ヶ月の追跡及びデータ入力を終了している。

全ての追跡が終了していないので最終的な解析はまだ行っていないが、12ヶ月時点を終了した症例が30例まで蓄積したため、その時点での中間解析を行なった。解析対象はAD-群21例、AD+S群4例、及びAD+NS群5例となった。年齢、性別、mRSなどの患者背景やベースラインの重症度に有意差を認めなかった。メインアウトカムであるmRSの12ヶ月後の変化は、AD-群においては改善4例、不変17例、増悪0例であり、それに対してAD+S群では改善0例、不変2例、増悪2例、AD+NS群では改善0例、不変1例、増悪4例となった。AD+S群とAD+NS群では有意差を認めなかった。

個別の臨床症状についてAD+S群とAD+NS群で術前と術後1年の経時的変化の比較を行うと、歩行障害の指標となるTimed Up and Go test (TUG)については、2群で有意な交互作用を認めた($p=0.025$)。一方で、認知障害の指標となるMini-Mental State Examination (MMSE)に2群で変化に有意差はなく、排尿障害についても同様であった。

D. 考察

研究開始時点でCOVID-19パンデミックによる躓きもあって症例数の蓄積に難渋し最終的には目標症例数に及ばない形でリクルートは終了したが、その後の症例の追跡やデータ入力については研究推進に力を入れたことで概ね順調に行うことができた。依然として症例の追跡は行なっているが、今年度は副次評価項目に挙げていた12ヶ月後のmRSについてAD+S群とAD+NS群での比較を行なったところ、統計学的な

有意差を認めなかった。これは症例数の少なさの影響も否定はできないが、AD+S群においてもmRSの改善を認めた症例がなく、AD病理はシャント術の治療効果に大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。ただし臨床症状について見ていくと認知障害については両群明らかな改善がないものの、歩行についてはAD+S群で改善あり2群でも有意な交互作用が認められたことから、歩行障害についてはAD病理があっても改善する可能性があることが考えられた。これはいくつかの過去の報告と矛盾しない(Kazui et al.2016 など)。

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を遂行し今年度は中間解析も行なった。まだ最終的な結論を出すことはできないが、AD病理を疑われる場合でのシャント術の施行については慎重な検討を要するとは言える可能性がある。

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

2. 学会発表

1) 末廣 聖, 森 悦朗. SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement) -3-アルツハイマー病理が疑われる患者に対するシャントの有効性・安全性に関して-中間報告. 2025年

2 第 26 回日本正常圧水頭症学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし