（様式　甲 5）

氏　　名	蒲原　明宏
（ふりがな）	（かんばら　あきひろ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲博医第 10 号
学位審査年月日	令和 4 年 1 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Long-term prognosis of cognitive function in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery （特発性正常圧水頭症に対するシャント術の認知機能長期予後）
論文審査委員	（主）　教授　荒若　繁樹 教授　金沢　徹文 教授　近藤　洋一

学位論文内容の要旨

≪目　的≫

特発性正常圧水頭症（iNPH）は歩行障害、認知障害、排尿障害を 3 徴とする疾患であり、脳脊髄液（CSF）シャント術が唯一の治療法である。歩行障害、認知障害は、進行することによって介護を要する状態となる。そのため iNPH の治療は、短期的な機能改善のみならず、長期的な改善を得られるかが非常に重要である。歩行機能に関しては、CSF シャント術後 3 年であっても約 80%の症例において歩行機能の改善効果が持続することが報告されている。しかし、認知機能に関する CSF シャント術後の長期効果は不明である。今回、申請者は iNPH 患者においてシャント術後の認知機能障害への長期的な効果を後方視的に検討した。

≪対　象≫

大阪医科大学附属病院で 2015 年 1 月より 2017 年 12 月までに、probable iNPH と診断し、シャント術を施行した 48 症例を対象とした。平均年齢は 76.9（±5.8）歳で、男性が 29 人（60.4%）、女性が 19 人（39.6%）であった。主な併存疾患は、アルツハイマー病が 6 人、高血圧が 13 人、糖尿病が 12 人、高脂血症が 11 人、脳梗塞が 6 人であった。

≪方　法≫

iNPH 患者の認知機能評価は、Mini-Mental State Examination（MMSE）によって、シャント術前、術後 3 ヶ月、1 年、2 年で言語聴覚士が測定した。対象症例の年齢、性別、重症度（特発性正常圧水頭症グレーディングスケール；INPHGS）、併存疾患、手術までの期間、手術手技などの項目について後方視的にデータを収集した。また、認知機能の時間的推移に関連する因子を明らかにするために、認知機能低下群（11 人［23%］；術後 2 年で MMSE スコアが 2 点以上低下）と維持・改善群（37 人［77%］）の 2 群に患者を分けて単変量解析および ROC 分析を行なった。

≪結　果≫

CSF シャント術後、INPHGS が改善した症例は 43 例（89.6%）であった。iNPH 患者の MMSE スコア（術前 22.4±5.4）は、シャント術後 3 ヶ月（23.8±5.0［p = 0.0002］）および術後 1 年（23.7±4.8［p = 0.004］）で有意に改善していた。術後 2 年においても術前のスコア（22.6±5.3）を維持していた。認知機能障害の時間的推移に関する因子について明らかにするため、CSF シャント術後の認知機能低下群と維持・改善群を比較したところ、年齢が若く（p＝0.009）、または、術前の重症度が軽症な（p＝0.035）患者ほど、認知機能障害の長期的な改善効果が観察された。手術までの時間（p＝0.863）、性別（p＝0.804）、手術手技（p＝0.956）では、有意な差を認めなかった。年齢と重症度（INPHGS）のカットオフ値は、それぞれ 78 歳（AUC＝0.77）と 5 点（AUC＝0.71）であった。

≪考　察≫

iNPH は進行性の疾患である。認知機能障害に関して、未治療では 13 ヶ月の経過で MMSE が 3 点低下することが知られている。2 年に渡り認知機能障害の改善効果が維持されていたことは、iNPH の認知機能障害に対する CSF シャントの有効性を示している。認知機能障害の時間的推移に関連する因子として、年齢（p=0.009）と重症度（p=0.035）が同定された。年齢と重症度が認知機能障害の持続的改善効果に影響する可能性が示唆された。iNPH の病因はいまだ不明であるが、加齢が最大の危険因子とされている。iNPH 患者の 50%以上がアルツハイマー型認知症などの神経変性疾患を併存するという報告がある。神経変性疾患の発症には加齢が関連することからも、高齢であることが認知機能障害に影響する可能性が考えられる。本研究では、すべての症例で経過中にアルツハイマー型認知症などの合併症を精査したわけではない。適切な iNPH 治療のためには、他の疾患が併発していないか明らかにする必要がある。また、iNPH では認知機能障害が重症化してしまうと症状の改善が乏しいとされている。したがって、iNPH 患者の認知機能障害の長期的予後を改善するためには、早期の診断と治療が必要であることが示唆される。

≪結　論≫

本研究では、iNPH の CSF シャント術後 2 年間は 77%の症例で認知機能障害が改善もしくは維持されることを明らかにした。iNPH 患者の年齢や疾患の重症度が認知機能障害の改善効果と関連していたことから、認知機能障害を改善するためには、早期に CSF シャント術を実施することが重要と考えられた。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

超高齢社会が進行している本邦では、認知症患者数が飛躍的に増加すると予想されている。特発性正常圧水頭症（iNPH）は、高齢人口の 2-3%が罹患する治療可能な認知症である。iNPH に伴う認知症において、CSF シャント術の実施が短期的に認知機能を改善することが示されている。しかし、CSF シャント術によってどのくらいの期間に渡って認知機能障害の改善が持続するかは不明である。また、認知機能障害の長期的改善効果に関連する因子も不明である。申請者は、iNPH 患者においてシャント術後 2 年間の認知機能障害の推移と関連因子を検討した。その結果、シャント術後に 77%の患者で認知機能障害が改善し、2 年以上にわたって改善効果が維持されることを見出した。79 歳以上の高齢者、または重症度の進行した患者では、認知機能障害の改善効果の維持が困難であることを見出した。これらの結果は、より低年齢における診断と CSF シャント術による治療介入が認知機能を維持するために重要であることを示唆していた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Frontiers in Aging Neuroscience　12:　617150, 2021 Jan

doi:　10.3389/fnagi.2020.617150