

本研究に参加されます患者さんへ

「特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究

—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・安全性について—

Study of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement

—Efficacy and safety of shunt surgery for iNPH patients with Alzheimer's pathology—
(SINPHONI-3)」

についての説明

Ver. 8.0

作成日： 2024年6月26日

研究責任者

大阪大学大学院連合小児発達学研究科行動神経学・神経精神医学講座・特任教授
森 悅朗

1. はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる治験ではありません。この研究については本院の倫理委員会の審議にもとづく病院長の許可を得ています。研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはできません。説明の中には少し理解しにくい部分もあるかもしれませんのが、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合には、遠慮なく担当医師にお尋ねください。

2. あなたの病気と治療法について

あなたの病気は特発性正常圧水頭症（iNPH）を主体とする軽度認知障害を有する疾患群です。近年、本疾患群は、iNPH にアルツハイマー病（AD）の病理を併存することが多いことがわかってまいりました。そして現在 iNPH に対しての標準的な治療法は脳液シャント治療ですが、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されています。AD 病理を有する iNPH 患者に対するシャント術の有効性・安全性はわかっておらず、シャント治療の有効性、安全性を明らかにすることで、より良い治療法の確立、QOL の向上が期待できるのではないかと考え、この研究を計画しております。今回、あなたの病状が、これからご説明する研究の参加条件（病名、年齢、治療に支障となる合併症がないなど）に合っているため、ご参加をお願いしています。

3. この研究の目的

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えられる病態であり、本疾患の診断と治療を適切に行なうことが最も重要と考えられております。軽度の認知障害を有する本疾患では、比較的多くの方にアルツハイマー病（AD）が併存しているとされ、併存する方にシャント治療が有効であるか否かについては、いまだ確固としたエビデンス（証拠）がありません。本研究の主たる目的は、AD 病理併存群の iNPH に対するシャント治療の有用性、安全性を確認することあります。

本研究に参加される患者さんは、プライバシーに考慮し、独自の患者識別コードにて大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンターに WEB 登録されます。

腰椎穿刺試験で得られた脳脊髄液（CSF）中のリン酸化タウ蛋白の値によって、①AD 病理併存群（以下、AD 併存群）と②AD 病理非併存群（以下、AD 非併存群）に分類し、AD 非併存群には、全例シャント術を施行します。一方、AD 併存群は、登録をうけたデータセンターが独自のソフトによって無作為に割り付けを行い、シャント術を行う群（AD(+) -S 群）とシャント術を行わずに、担当医が AD に対する標準治療（抗認知症薬の投薬などの内科的治療）を含めたシャント術以外の最善と思われる治療を行う群（AD(+) -M 群）に分けられ、担当医に連絡がいきます。AD に対する標準治療としては、コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA 受容体拮抗薬などのアルツハイマー病治療薬による薬物治療やリハビリテーション、非薬物的治療法などを行いながら、私たちの施設で経過をフォローさせていただきます。この治療は、AD(+) -S 群（AD 病理併存群のうち、シャント術

を行う群)に対しても、シャント術を受けた上で担当医が追加することを可といたします。

この2群間で、登録から24ヶ月後の日常生活自立度を比較し、AD病理を有するiNPH患者に対するシャント術の有用性を検証します。

4. この研究の方法

(1) 対象となる患者さん

神経科精神科に通院(または入院)中の患者さんで、年齢が60歳から85歳までのiNPHと診断された方を対象とします。ただし、その他の合併症や治療経過により、この研究への参加は不適切であると担当医師が判断した患者さんは除きます。

なお、この研究では、ご自身で十分な理解の上同意をしていただくことが難しい患者さんも対象に含めるため、代諾者の方にもご説明させていただき、同意をいただくことになります。ご協力をお願いします。

参加をお願いする患者さんの具体的な条件は以下の通りです。

- ① 同意取得日に年齢が60歳以上85歳未満である。
- ② 同意取得前3ヶ月以内のiNPHスケールで、1点以上の歩行障害を認める。
- ③ 上記の臨床症状を説明し得る他の神経／非神経疾患がない。
- ④ 同意取得前3ヶ月以内のCTまたはMRIにて、Evans index > 0.3で定義される脳室拡大を認める。
- ⑤ 同意取得前3ヶ月以内のMRI冠状断T1強調画像で、高位円蓋部くも膜下腔が描出されない部位が、複数の断層像に認められる。
- ⑥ くも膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など脳室拡大を来す先行疾患がない。
- ⑦ CSFの性状が正常で、圧が20cmH₂O以下である。
- ⑧ 本研究への参加について、文書による本人または代諾者の同意が得られている。

また、以下の患者さんは除きます。

- ① 運動器疾患(骨関節の障害など)、内臓疾患(心不全など)、精神疾患の合併があり、症状の改善を見込めない。またはその変化を観察しがたい。
- ② 出血性素因、血液凝固異常あるいは出血性疾患(脳出血、くも膜下出血、活動性消化性潰瘍)を合併している。
- ③ 肝性昏睡などiNPHの臨床症状に影響を及ぼす可能性のある肝機能障害を合併している(同意取得前3ヶ月以内にASTまたはALT 100U/L以上)。
- ④ 人工透析を必要とする程度の腎機能障害を合併している(同意取得前3ヶ月以内に血清クレアチニン≥2.0mg/dl)。
- ⑤ 研究期間内にiNPHの臨床症状に影響を及ぼす可能性のあるシャント術以外の手術予定がある。
- ⑥ 抗凝固薬または抗血小板薬を服用中であり、かつそれを中断できない。
- ⑦ 活動性の悪性腫瘍を有する。

- ⑧ 転居予定、通院困難などの理由で2年間の追跡が困難である。
- ⑨ 担当医師の判断により、当研究への参加が不適切と考えられる。

(2) この研究で行う治療方法

治療としては、我が国で広く行われているシャント術を行います。ただし、髄液診断の結果、アルツハイマー病（AD）病理の合併が疑われる場合は、直ちにシャント治療を行う群と、ADに対する一般的な治療（コリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬などのアルツハイマー病治療薬による薬物治療やリハビリテーション、非薬物的治療法など）を行って経過観察していく群の2群に分類されます。どちらの治療法が選択されることになるかは担当医師にもわかりませんし、選べません。データの質を担保するために、症状等の判定は、シャント治療を行なう担当医師以外の第三者（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）が行い、シャント後2年までを観察期間といたします。フローチャートを次ページに記載します。

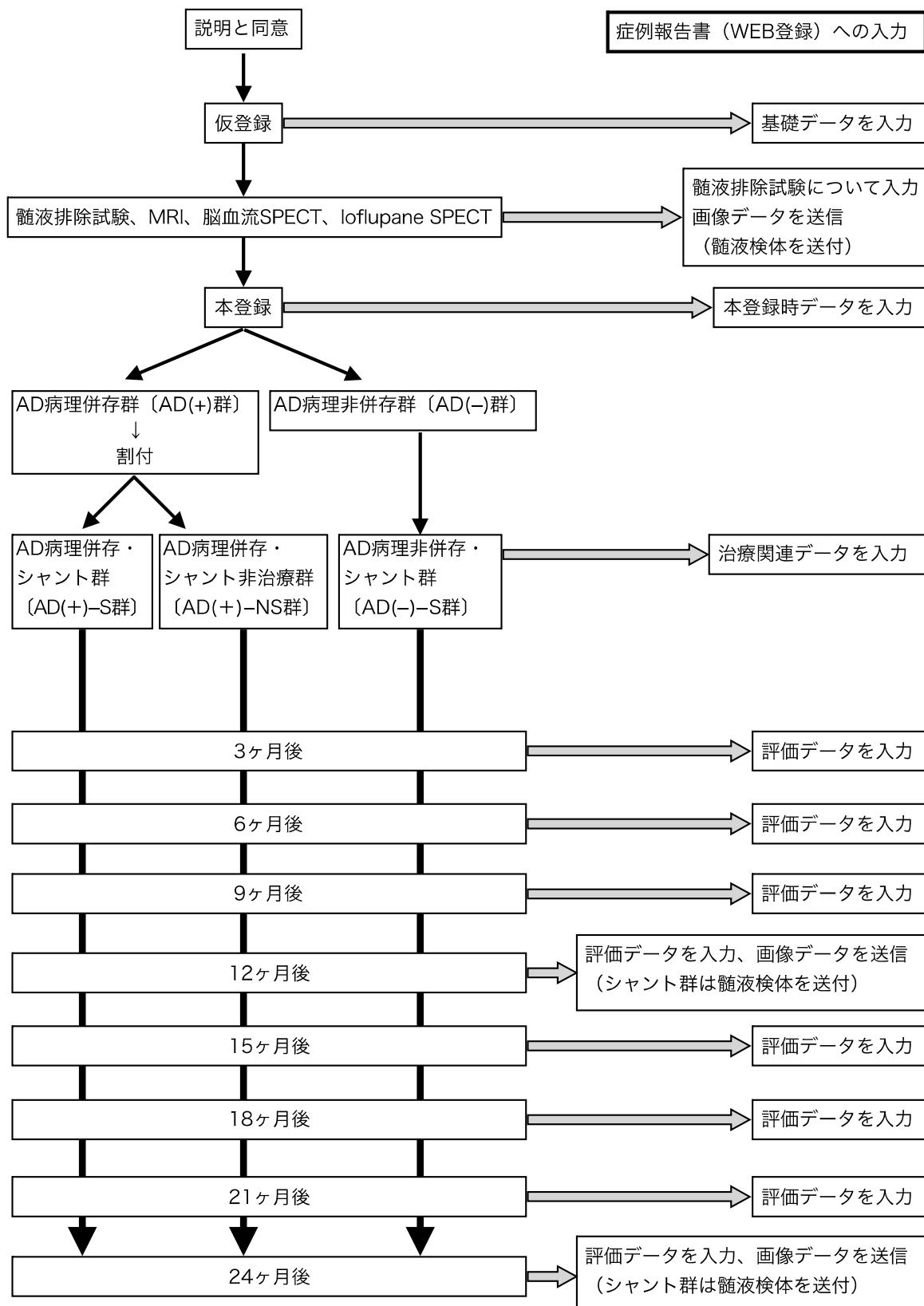
(3) シャント術について

シャント術とは、過剰に貯留している髄液を、髄液循環路以外の体内に流す手術です。保険適応があり、我が国で一般的に行われている手術手技です。この手術では、チューブの間にバルブが設置されたシャントバルブを用います。シャントバルブには、バルブ流入部と流出部との間に圧較差が設定されています。この圧較差のために、髄液が適量だけ髄液循環路外に流れ、過剰な髄液を排除します。その一方で、髄液が減少しすぎない（低髄圧症候群などの合併症が起こらない）ようにする仕組みになっています。シャント術には、圧可変式バルブを用います。圧可変式バルブは、術後でも圧較差を調整することができるため、このバルブの導入によって、治療成績が改善するとともに、低髄圧症候群などの合併症が減少しています。

シャント術には、どの部位からどの部位に髄液を流すのかによって何種類かの術式があり、このうちの2種類がよく行われています。一つは、脳室から腹腔に流す脳室一腹腔シャント（V-Pシャント）、もう一つは腰椎から腹腔に流す腰椎一腹腔シャント（L-Pシャント）です。この研究では、どちらかの術式を、医師の判断で決定し行います。

(研究への参加の条件)

60歳以上85歳未満、iNPHスケールで1点以上の歩行障害がある、MRIでEvans Index>0.3以上の脳室拡大がある、MRIにて高位円蓋部くも膜下腔が描出されない など



(4) 検査および観察項目

以下の通り、患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。

調査項目	術前			術後 or BMT 開始後								
	仮登録 (髄液 排除前)	髄 液 排 除	本登録 (髄液 排除後)	周術期 (術後 1M 以 内)	3 ケ 月	6 ケ 月	9 ケ 月	12 ケ 月	15 ケ 月	18 ケ 月	21 ケ 月	24 ケ 月
同意取得	○											
患者基本情報	○											
髄液排除検査		○										
CSF BM 測定		○						△				△
血漿 Aβ 測定		○ [†]						○				○
併存疾患の有無	○											
有害事象				○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬の服薬状況	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
全身状態チェック	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
リハビリテーション実施状況	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○
その他の治療**				○	○	○	○	○	○	○	○	○
mRS	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
iNPH スケール	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
10m 直線歩行試験	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
3m 起立往復歩行試験	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
MMSE	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
FAB	○		○ ^b		○	○	○	○	○	○	○	○
WAIS-Ⅲ記号探し	○		○ ^b					○				○
RBMT 物語記憶	○		○ ^b					○				○
NPI(apathy)	○		○ ^b					○				○
ZBI	○							○				○
頭部 3D-MRI	○							□*				□*
脳血流 IMP-SPECT	□*#							□*#				□*
loflupane SPECT	□*#							□*#				
	○：全例施行 △：LP シャント施行群のみ □：施行可能施設のみ *：必須ではないが、行える施設に於いては全例施行することが望ましい †：血漿 Aβ 測定のための採血は髄液排除試験とほぼ同時期に行う #：loflupane SPECT と脳血流 SPECT の検査間隔は2ヶ月以内とする b：髄液排除試験の1週間以内に評価する **：シャント術施行群は、シャントバルブの圧調整に関する情報（「いつ、○→○に変更した」という情報を収集する）を記載する。シャント術非施行群については、repeat tap などの情報をいつ行ったか											

	<p>の情報とともに記載する。</p> <p>loflupane SPECT は髄液排除試験の影響を受けないので前後いずれでもよい。</p> <p>loflupane SPECT、脳血流 SPECT はどちらを撮像しても可。どちらか一方が可能な場合は loflupane SPECT を優先する。ただし、治療介入後の撮像については、治療介入前に施行された方のみの施行とする。</p>
--	---

（5）本研究に附隨する研究

「3. この研究の目的」で述べた通り AD 併存群と AD 非併存群におけるシャント術の有効性を比較する以外にも、以下のような附属研究も同時に行います。

- ① AD 併存群と AD 非併存群のシャント治療後には、定期的にシャントチューブの閉塞の有無を確認し、バルブから脳脊髄液採取を行い、その脳脊髄液を用いて、リン酸化タウなどのバイオマーカー (BM) の値の変化を観察いたします。
- ② 本疾患では、一般的な画像検査として (3D-SPGR) MRI、loflupane SPECT (DaT スキャン)、脳血流 SPECT などの神経画像検査を行い、術後経過などを観察します。さらに、これらの画像検査結果とシャント効果、臨床症状などとの関連を解析します。
- ③ 歩行検査に iPhone を用いたソフトを利用し、歩容を客観的・定量的に評価します。

5. この研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、シャント治療後または内科的治療開始後、24 ヶ月間（観察期間）となります。

6. この研究への予定参加人数について

この研究は、倫理審査委員会の許可日から 2026 年 1 月 31 日まで実施し、全国で 150 名の方に参加をお願いする予定です。

7. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

＜シャント治療を行った場合＞

（予想される利益）

AD 症候群がない患者さんにシャント治療介入を行うことで、歩行障害、認知障害、排尿障害を含めた活動性 (ADL) が改善し、将来の介護負担の軽減が期待できます。AD 症候群を有する患者さんでは、歩行障害、排尿障害の改善が期待できます。認知障害の改善には、限界があると考えられます。

（起こるかも知れない不利益）

手術そのものや麻酔に伴う危険（脳内出血、感染、神経根損傷など）があります。下記のような、シャントに伴う合併症が起こる可能性があります。AD を合併している場合は、これらの危険が若干増す可能性があります。歩行障害が改善することによってかえって転倒が増える、介護負担が増えることはあります。

硬膜下血腫：1～3 %

閉塞（腰部・腹部カテーテル、バルブ）：6～10 %
カテーテルの脱落・迷入・断裂：2～7 %
腹部の合併症（腹膜炎、腸管穿孔など）：極めて稀
脊髄根性疼痛：1～4 %
バルブの位置不良：2.7 %
シャント感染：1～4 %
小脳扁桃ヘルニア、気脳症、けいれん：ごく稀
転倒による外傷
髄液過剰排液による頭痛：3～15 %
手術を必要としない硬膜下水腫／血腫：頻度不明
腰椎カテーテル挿入不能による手術未遂：ごく稀

＜シャント治療を行わなかった場合＞

（予想される利益）

シャント治療を行わなかった場合、手術に伴う入院の負担はありません。また、手術そのものおよび麻酔に伴う危険はありません。シャントに伴う上記のような合併症は生じません。

（起こるかも知れない不利益）

シャント治療により得られる可能性のある利益（歩行障害、排尿障害を含めた活動性（ADL）の改善）を得ることができません。

8. この研究に参加しない場合の他の治療方法

研究に参加しなくとも、担当医が判断してシャント術など通常の治療を受けることができます。また、この研究が終了した後は、担当医師が最も適切と考える治療を提供いたします。

9. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

健康被害に対する補償

この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。本研究で行われる検査および手術法は、通常診療で広く用いられるものです。従って、本研究には通常の診療を上回る危険性はありません。もし、臨床研究の期間中、あるいは終了後に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を講じ、被験者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行います。また、本研究は臨床研究保険に加入しており、7で記載された予測される有害事象以外の健康被害が発生した場合には医療費・医療手当の補償が行われます。

10. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです

この研究へ参加されるかどうかについては、患者さんの自由意思でお決めください。研究の参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益をうけることはなく、今まで通りの治療を受けることができます。また、研究の参加に同意した後でも、いつでも参加を撤回することができます。

11. この研究に関する情報は、隨時ご連絡します

本臨床研究に参加されている期間中、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。

また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

12. 試験に関する情報公開の方法

この試験が審査された倫理審査委員会の会議の記録の概要は、厚生労働省倫理審査委員会報告システムで公表しております。この試験の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。また、この試験の目的や方法などの概要是、試験の実施に先立って UMIN 臨床試験登録システム(UMIN-CTR)へ、登録し、公開されます。試験の進捗状況、結果等についてもご覧いただけます

13. この研究を中止させていただく場合があります

参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、参加いただけなかったり、治療を中止したりすることがあります。治療を中止した後も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。

※中止基準項目

- ① 患者さんが研究への参加を撤回された場合
- ② 患者さんの病気の状態等から、担当医師が研究を中止した方が良いと判断した場合
- ③ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

14. 個人情報等の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などの、この研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されます。このため、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。なお、この研究で得られたデータや検体は、研究終了報告日から5年、又は研究結果の最終公表日から3年、又は論文等の発表から10年、のいずれか遅い日まで保管し、適切に廃棄します。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

この研究で得られた結果は、医学雑誌などに公表されることがあります、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

15. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（本学の職員、病院倫理委員会、厚生労働省の関係者、この研究の研究事務局担当者、モニタリング担当者、監査担当者など）が、あなたのカルテなどの医療記録を見ることができます。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはできません。

16. この研究への参加に同意された場合は、次の点を守って下さい

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることができますので、ご了解下さい。その他、何か判断に迷うような事がありましたら、事前に研究担当者へお知らせください。

17. あなたの費用負担について

この研究で使うお薬と必要な検査は、患者さんの保険診療範囲内で行われるため、研究に参加することによる費用の負担はありません。

18. 利益相反について

この研究では、日本正常圧水頭症学会（事務局：国立大学法人高知大学）への寄付金及び厚労科研費を研究費に充てます。寄付金には、複数の企業および個人からの奨学寄附金が含まれていますが、このことによって、研究結果が寄付を行った企業および個人に有利になるように歪められることはできません。この研究は、研究者が独立して計画し実施するものであり、研究結果および解析等に、寄付を行った企業および個人が影響を及ぼすことはありません。

この研究の研究責任者および研究者は、臨床研究利益相反審査委員会に利益相反状態の申告を行い、その審査を受けています。

19. 検体・情報の二次利用について

この研究のために集めたデータを別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来データを利用させていただく場合は、当院のホームページ内でお知らせいたします。

20. この研究の実施体制について

この研究は以下の体制で行います。

（主任研究者）

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 森悦朗

〒565-0871 吹田市山田丘2-15 TEL 06-6879-3051 FAX 06-6879-3059

Email: mori@mail.tains.tohoku.ac.jp

（実施医療機関及び研究責任者）

厚地脳神経外科病院 脳神経外科（川原隆）

石切生喜病院 脳神経外科（永田崇）

大阪医科大学病院 脳神経外科（梶本宣永）、精神神経科（金沢徹文）

大阪大学医学部附属病院 神経科精神科（吉山顕次）、脳神経外科（貴島晴彦）

岡山大学病院 脳神経外科（佐々田晋）

洛和会音羽病院 脳神経外科（石川正恒）

関西医科大学附属病院 脳神経外科（羽柴哲夫）

田附興風会北野病院 脳神経外科（西田南海子）
北見赤十字病院 脳神経外科（木村輝雄）
近畿大学医学部附属病院 脳神経外科（内山卓也）、放射線診断科（石井一成）
熊本託麻台リハビリテーション病院 脳神経外科（村上雅二）
高知大学医学部附属病院 精神科（數井裕光）、脳神経外科（上羽哲也）
公立能登総合病院（喜多大輔）
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部
(徳田隆彦)
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科（中島円）
順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター 脳神経外科（宮嶋雅一）
千葉県済生会習志野病院 脳神経外科（村井尚之）
帝京大学医学部附属溝口病院 脳神経外科（中根一）
東海大学医学部付属病院 脳神経外科（松前光紀）
東京共済病院 脳神経外科（鮫島直之）
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 脳神経外科（長島弘泰）
東京慈恵会医科大学附属第三病院 脳神経外科（石井卓也）
東北大学病院 高次脳機能障害科（菅野重範）
名古屋市立大学病院 脳神経外科（間瀬光人）
日本生命病院 脳神経外科（鈴木強）
平成記念病院 脳神経外科（青山雄一）
横浜南共済病院 脳神経外科（浅田裕幸）

21. いつでも相談窓口にご相談ください

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく下記の相談窓口にご相談下さい。ご希望により本研究計画、および研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

【相談窓口】

大阪医科大学 医学教育センター 兼 大阪医科大学病院 脳神経外科
担当者： 梶本 宜永（研究責任者）
住所：〒569-8686 高槻市大学町2番7号
電話：072-683-1221（代表）

研究に関する同意書

大阪医科大学 学長 殿
大阪医科大学 病院長 殿

大阪医科大学
研究責任者 梶本 宜永 殿

課題名	特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究-アルツハイマー病が疑われる患者に対するシャントの有効性・安全性について-
-----	--

私は上記研究に関し、1~21の項目について口頭および文書で充分な説明を受け理解致しました。

よって、上記の研究課題に参加することに同意致します。

年 月 日 対象者 住所

氏名（自署）

署できない場合は、代諾者の方がご記入ください。

代諾者（續柄：）

住所

氏名（自署）

年 月 日 説明者 所属：職名

氏名（自署）

研究に関する同意撤回書

大阪医科大学 学長 殿
大阪医科大学 病院長 殿

大阪医科大学
研究責任者 梶本 宜永 殿

課題名	特発性正常圧水頭症における症状改善のための臨床研究-アルツハイマー病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-
-----	--

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

年 月 日 対象者 住所 _____

 氏名（自署）_____

※ご本人が自署できない場合は、代諾者の方がご記入ください。

代諾者（続柄： ）

 住所_____

 氏名（自署）_____