

INPH研究会 (2005.12.3)

特発性正常圧水頭症の脳血流  
—3D-SSP法による解析—

松下記念病院 神経内科  
森 敏

Matsushita Memorial Hospital

脳血流SPECT

断層画像(IMP-ARG法) vs 3D-SSP法

Matsushita Memorial Hospital

3D-Stereotactic Surface Projections法  
—3次元定位脳表面投射法—

解剖学的標準化  
↓  
皮質集積を脳表にデータ抽出  
↓  
正常データベースと疾患例をピクセル毎で比較  
↓  
代謝・血流低下部位をZ-scoreで3次元表示

○ surface pixel  
— search vector  
● cortical peak

Matsushita Memorial Hospital

I.M. 79/M

主訴: バランスが悪く、つまづく  
現病歴:  
歩行障害  
夜間頻尿

76歳 78歳

所見: 反応遅延、broad-based & small-stepped gait  
髄液排除試験  
MMS: 22/30 → 28/30点  
3m up & go test: 18 → 14秒  
膀胱内圧測定: 過活動膀胱

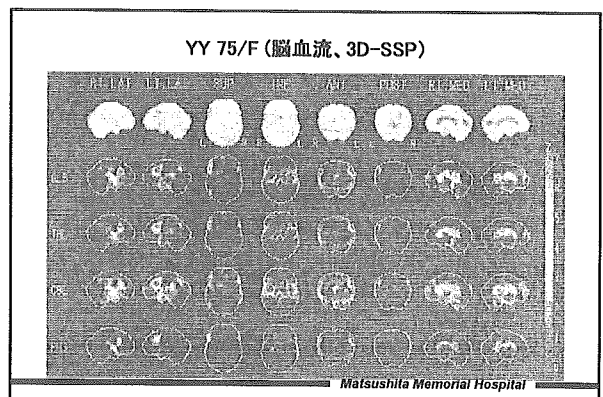
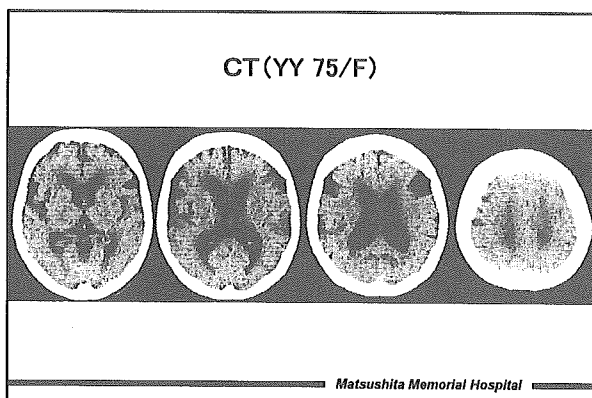
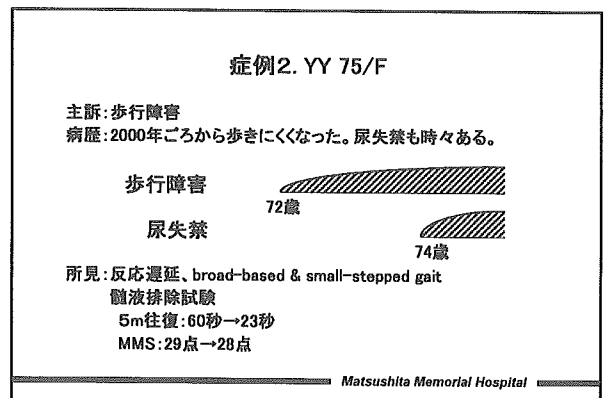
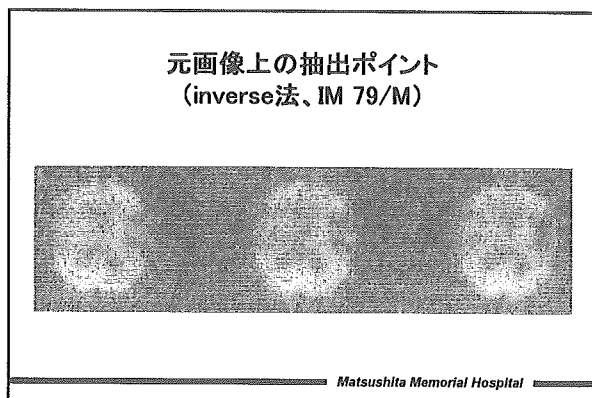
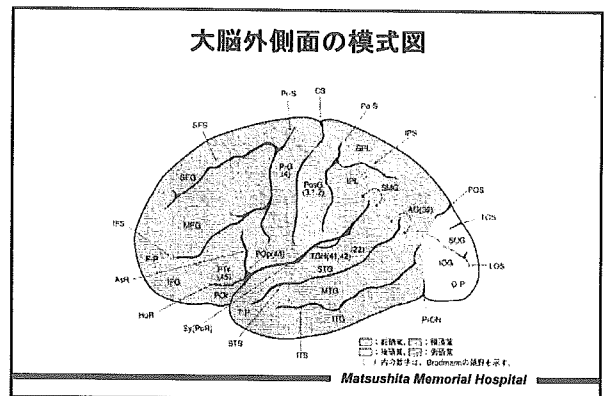
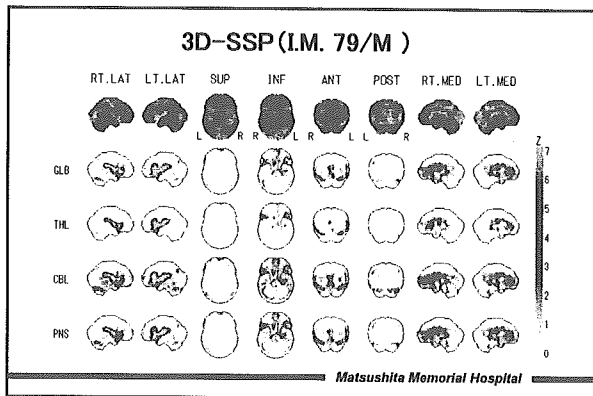
Matsushita Memorial Hospital

MRI-T1強調(I.M. 79/M)

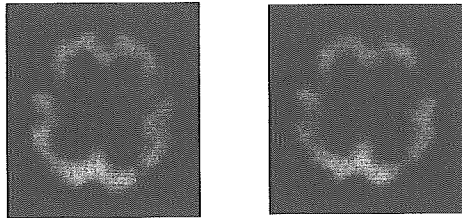
Matsushita Memorial Hospital

MRI-STIR反転(I.M. 79/M)

Matsushita Memorial Hospital



元画像上のz-score 7のピクセル  
(inverse法、YY 75F)



Matsushita Memorial Hospital

iNPHの3D-SSP像

対象:

definite iNPH 6例

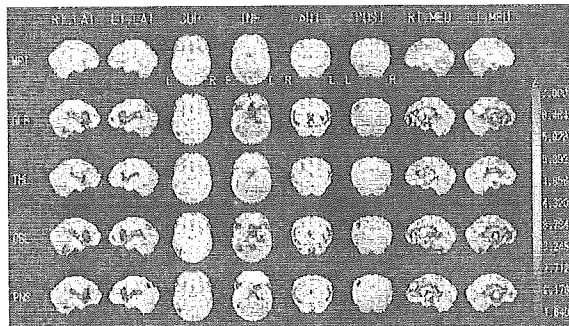
正常コントロール 11例

方法:

シャント有効群と対照群の群間比較を行い、  
症例に共通する低下/上昇域を検討した。

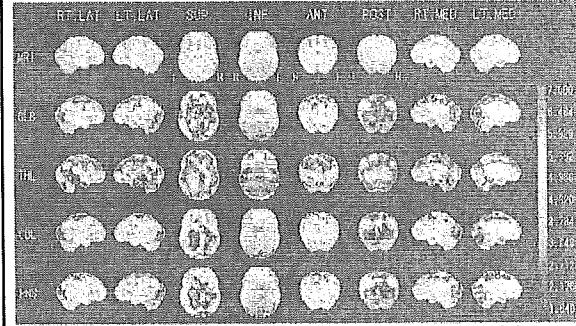
Matsushita Memorial Hospital

群間比較(低下域、Z-score>1.64)



Matsushita Memorial Hospital

群間比較(上昇域、Z-score>1.64)



Matsushita Memorial Hospital

iNPHの病態と3D-SSP法による機能画像診断

髄液の吸収・排泄障害



髄液が脳室・脳表に滞留



脳の形態変化 + 機能障害



Matsushita Memorial Hospital

## 目的

ピンスワンガー病 (BD) 剖検脳にiNPHに特徴的な画像に対応する肉眼所見が存在するか否かを検討した。

## 検索対象および方法

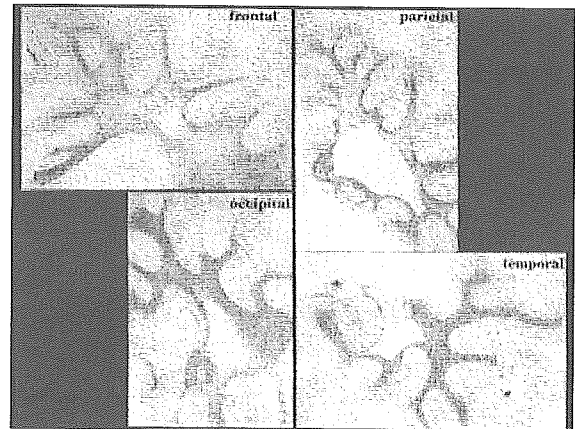
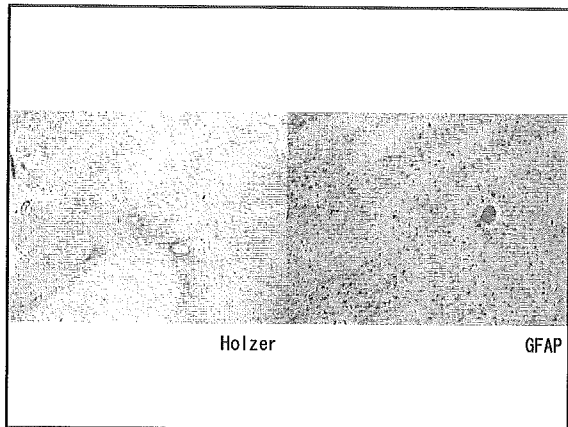
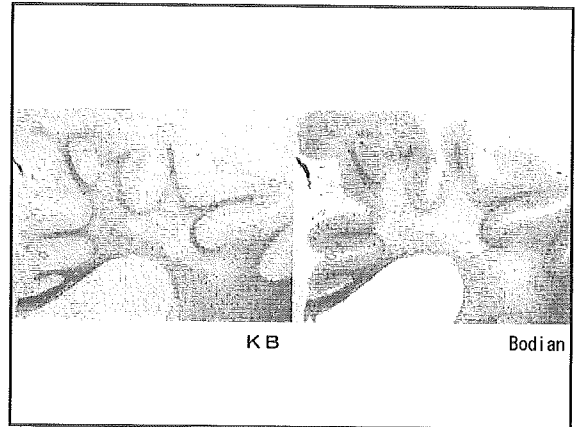
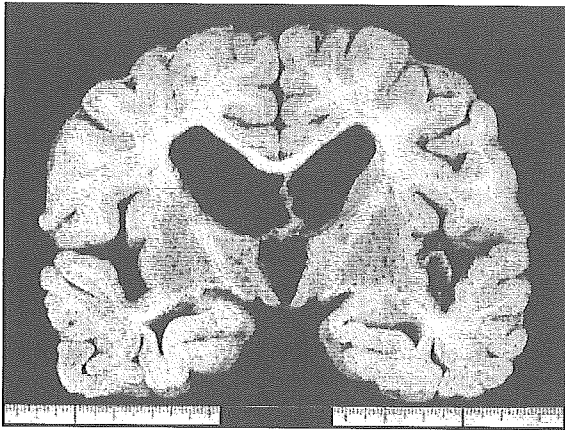
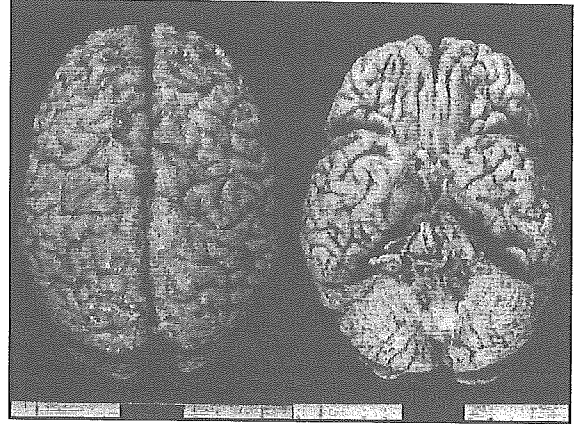
BD剖検脳23例 (男性18例, 女性5例)

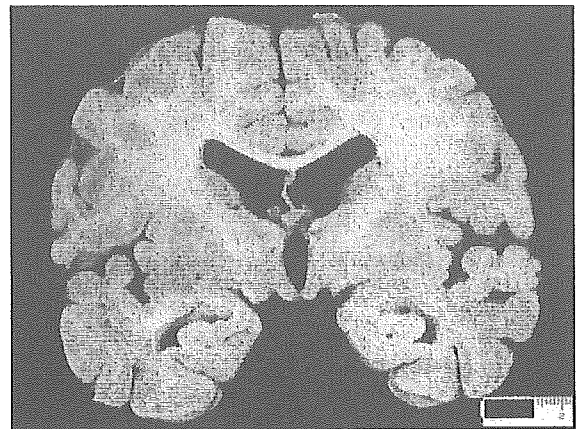
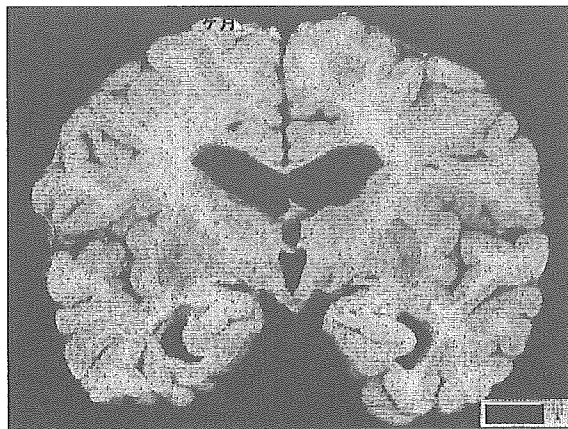
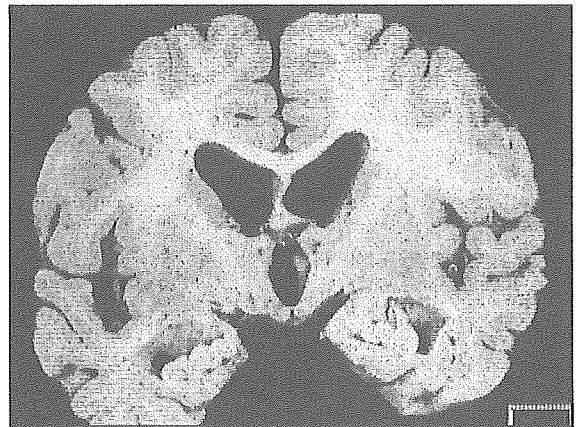
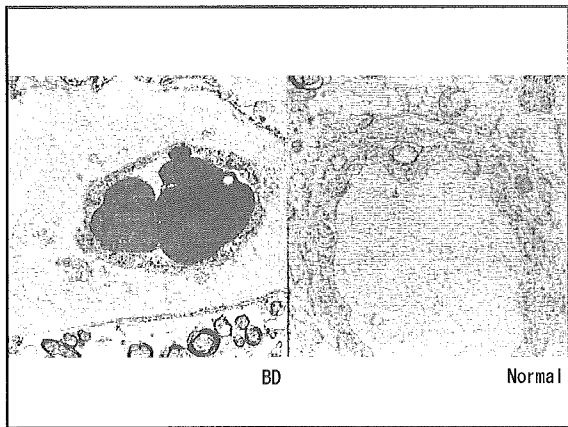
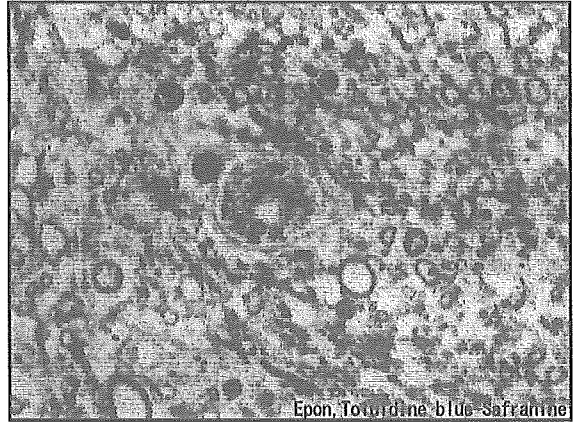
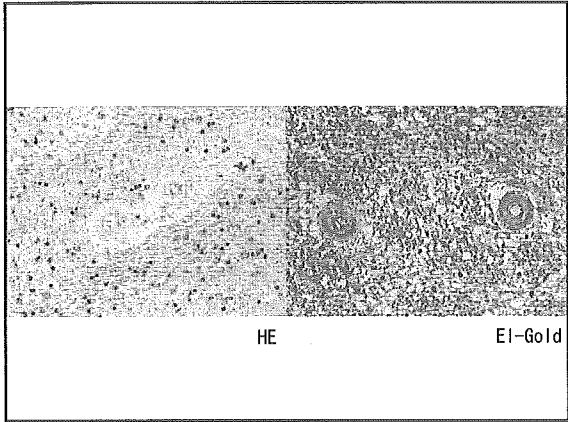
年齢57-92歳 (平均74歳), 65歳以上20例

全経過1年8ヶ月-15年 (平均6年5ヶ月)

23例中5例は生前V-Pシャント術がなされ, 著効1例, 有効3例, 無効1例と評価されていた。

Brain cutting時の肉眼所見 (外表, 断面) の記載と写真から  
①高位円蓋部脳溝の狭小化, ②局所性脳溝拡大, ③シルビウス裂拡大の有無を検討した。





## 結 果

全例で、  
①高位円蓋部脳溝の狭小化、  
②局所性脳溝拡大、  
③シルビウス裂拡大の所見  
は認められなかった。

## 考 察

1. BDに見られる大脳白質の萎縮と脳室拡大の主な原因はINPHとは異なる。
2. 堀川らによるBDに対するV-Pシャントの有効性の成績から、BDには二次的な髄液循環動態の異常が存在し、大脳白質の萎縮と脳室拡大の進行の副次的要因になっていることが示唆される。

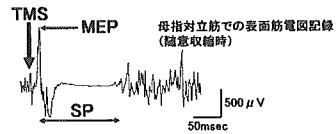
## 経頭蓋的磁気刺激検査による NPHとパーキンソン症候群 (パーキンソン病及び進行性核上性麻痺)の 鑑別法の検討

自治医科大学 神経内科  
川上忠孝 中野今治

Dept. of Neurology, Jichi Med. School

### 方法

円形コイルの中心をCzに置き、母指対立筋(上肢)の安静時刺激閾値(Motor Threshold: MT)を記録した。50  $\mu$ V以上の運動誘発電位(Motor Evoked potential: MEP)が半数以上出現するときの刺激強度を刺激閾値(MT)とした。ついで、母指対立筋に随意収縮を加えながら、MTの1.2倍の強さでTMSを繰り返し(約10回)施行し、TMS直後のMEPの立ち上がりから休止をおいて再度筋収縮が出現するまでの時間を測定し、これを抑制時間(Silent period: SP)とした。



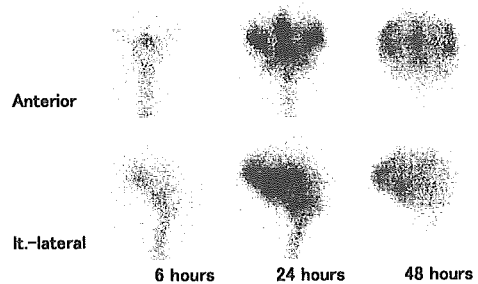
Dept. of Neurology, Jichi Med. School

### 症例

1. NPH: 14症例(男:女=6:8)、平均年齢71.4 $\pm$ 8.1歳  
全例MRIでの側脳室の拡大を認め、14例中9例では脳槽シクシで48時間後の逆流を認めている。
2. PSP: 41症例(男:女=29:12)、平均年齢68.5 $\pm$ 6.4歳  
NINDS-SPSPのcriteriaでpossible~probable PSPに合致する症例。MRIでの脳幹萎縮の所見を認めるか、その後の経過でPSPと判断されたものを含む。
3. PD: 53症例(男:女=29:24)、平均年齢64.0 $\pm$ 10.6歳  
緩徐進行性の左右差のあるパーキンソニズムを呈する例。画像所見で異常を認めず、Gelb (Arch Neurol 56, 33-39, 1999)らのdiagnostic criteriaでprobable PDに合致する症例。検査時にはlevodopa agonistは服用しておらず、検査後に抗バ薬が有効なことを確認した。
4. 対照群: 10例(男:女=3:7)、平均年齢=58.4 $\pm$ 10.6歳  
疾患対照(Bell麻痺)及び正常対照。

Dept. of Neurology, Jichi Med. School

### NPH: RI cisternography

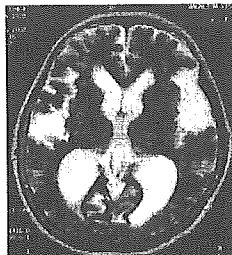


Regurgitation to lateral ventricles is evident 48 hours after infusion of RI.

Dept. of Neurology, Jichi Med. School

### NPH: MRI findings

T<sub>2</sub> weighted: axial



Marked dilatation of ventricles

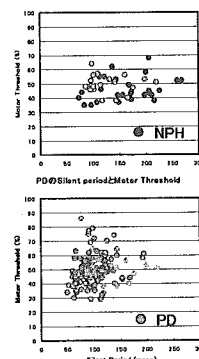
T<sub>1</sub> weighted: sagittal



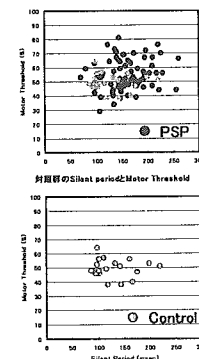
Expanded roof of third ventricle

Dept. of Neurology, Jichi Med. School

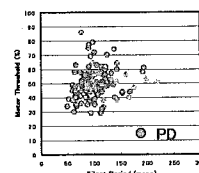
NPHのSilent periodとMotor Threshold



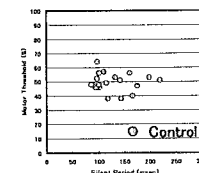
PSPのSilent PeriodとMotor Threshold



PDのSilent periodとMotor Threshold

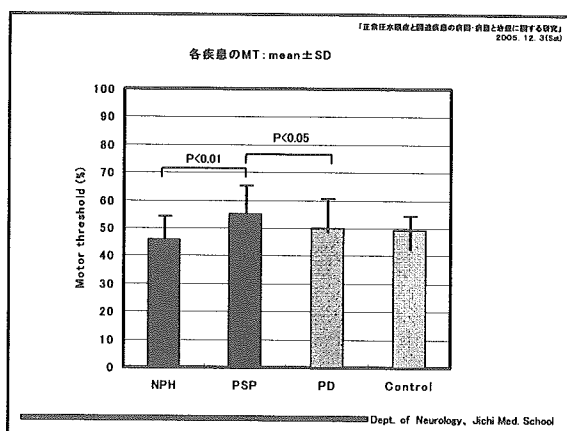
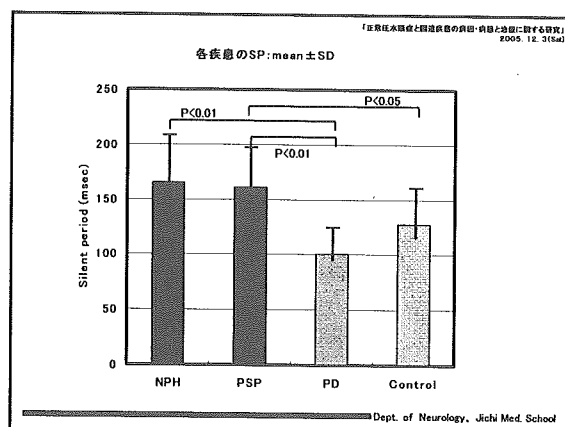
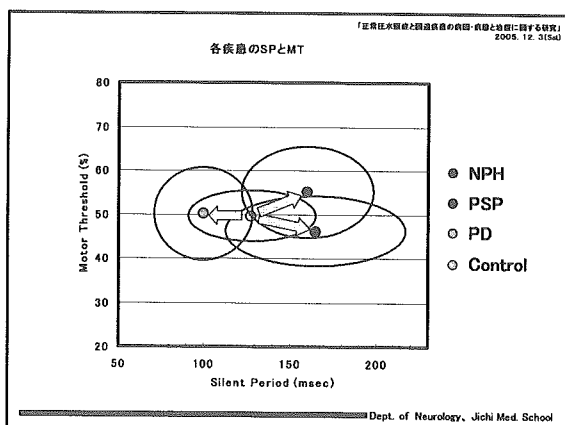


対照群のSilent periodとMotor Threshold



Dept. of Neurology, Jichi Med. School





「正常圧水頭症と関連疾患の病態・病期と病期に関する研究」  
2005. 12. 31(54)

### 結果

1. NPH群では、Control群と比較してSPは延長し、MTは軽度低下する傾向を認めた。
2. PSP群では、Control群と比較してSPは延長し、MTは軽度上昇する傾向を認めた。
3. PD群では、Control群と比較して、SPは短縮するがMTはほぼ同じ値をとった。

Dept. of Neurology, Jichi Med. School

「正常圧水頭症と関連疾患の病態・病期と病期に関する研究」  
2005. 12. 31(54)

### 考察

1. SPは大脳皮質内抑制系の機能を反映していると考えられており、NPHおよびPSPでのSPの延長は、この抑制系の機能が亢進していることを示唆する。
2. 大脳皮質内に限局して考えると、MTの変化は運動ニューロンの反応性の変化を示しており、PSPでは神経細胞の変性により反応性が低下(MTは上昇)する。一方、NPHでは脳室拡大による神経細胞への影響は基本的に可逆性であるためMTの上昇が起こらないと推測される。

Dept. of Neurology, Jichi Med. School



## 『特定疾患の疫学に関する研究班 (主任研究者 永井正規)』から

埼玉医科大学公衆衛生学  
柴崎智美

### 表1. 平成17年度疫学班の研究プロジェクト

1. 全国疫学調査
2. 患者フォローアップ調査
3. 臨床調査個人票データベースを利用した記述疫学
4. 症例対照研究
5. 特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握
6. 難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査
7. 行政資料による特定疾患の頻度調査
8. 地域コホート研究
9. その他個別研究(臨床班との連携)

### 全国疫学調査

目的: 稀少難治性疾患の患者数を推計し、臨床疫学像を把握することを目的とする。

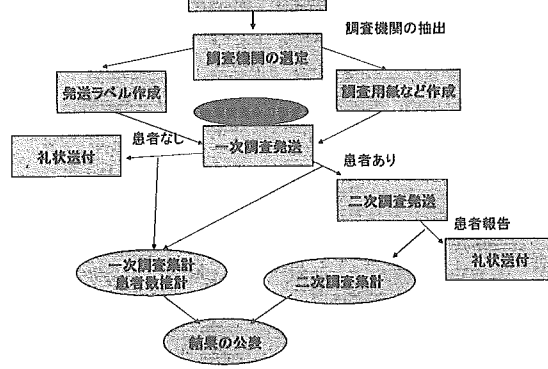
概要: 臨床調査研究班の意向に基づき、臨床調査研究班と疫学班とが共同で調査を実施する。患者数の推計を目的とする1次調査、臨床疫学像把握を目的とする2次調査からなる。

### 全国疫学調査

1次調査: 対象とする疾患の患者が受診するであろう診療科を選択し、全国の医療機関を規模別に層化無作為抽出して、原則過去1年間の性別患者数について調査する。ここから全国の患者数を推計する。

2次調査: 一次調査で把握した患者について疫学的事項、臨床的事項について調査する。  
調査期間: 調査の準備から最終報告まで2年度にわたり実施。

### 調査手順



### 全国疫学調査

臨床班の役割: 対象診療科の選定、診断基準の確認、2次調査票作成、倫理委員会の承認、2次調査票の解析

疫学班の役割: 対象施設の選定、一次調査に関する依頼状や調査票の準備、倫理委員会の承認、1次調査票の発送回収、2次調査票の発送入力、1次調査票の解析

経費の分担: 1次調査は疫学班、2次調査は疫学班臨床班で折半

## 全国疫学調査

### 過去の調査

平成11年度に難治性水頭症調査研究班と共同で先天性水頭症についての全国調査を実施。調査対象診療科は小児科、産婦人科、脳神経外科(合計8,768診療科)。

層化無作為抽出で2,340診療科に調査を実施し、76.7%回収。

推計患者数1,008人(95%信頼区間766-1,250)。

## 難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査

### ■ 目的

- 難治性疾患克服研究事業対象疾患(121疾患)について、患者の予後に係る診療情報(生存率、ADL等)を収集・解析することにより、難治性疾患克服研究対象疾患の研究成果及び有効な治療法を統一的に把握し、難病対策の行政的資料として活用することを目的とする。

## 調査方法

### ■ 対象施設

- 難治性疾患克服研究事業の39臨床調査研究班に参加する研究者(主任研究者・分担研究者・研究協力者)が所属する医療機関の診療科を対象として、調査を実施する。

### ■ 対象患者並びに調査方法

- 2005年4月1日から過去5年にさかのぼって、この間受療したすべての難治性疾患克服研究事業対象疾患の患者について、性、年齢、発症年、ADL、治療内容、受診状況、生存死亡や軽快治癒に関する情報などを、調査個票に基づき収集する。
- すべての患者とは、現在受療している者だけでなく、当該期間に、入院した者、死亡した者、他院へ転院した者などを含み、この期間に1度でも当該医療機関において受療した患者すべてである。

### ■ 調査個票

- 初診時情報
- ・推定発症年月
  - ・重症度(疾患毎)
  - ・ADL(Barthel Index)
  - ・主な治療法(疾患毎)

- 最近診療時情報
- ・通院状況
  - ・身体障害者手帳の有無
  - ・重症度(疾患毎)
  - ・ADL(Barthel Index)

- 診療後の経過
- ・軽快治癒
  - ・死亡

※重症度、治療方法は、疾患により異なり、その他に疾患によっては、病型等の情報を収集

氏名		性別		年齢		病歴		検査結果		治療内容		経過	
姓	名	男	女	年	月	日	初診	再診	検査	手術	薬物	経過	死亡
1 氏名 姓 山田 名 太郎													
2 性別 男													
3 年齢 年 10 月 5 日													
4 初診 年 10 月 5 日													
5 再診 年 10 月 5 日													
6 検査 脳 MRI													
7 手術 脳切除術													
8 薬物 抗てんかん薬													
9 経過 軽快治癒													
10 死亡 あり													

## Barthel Index

### 1 食事

- 10: 自立、自助具などの装着可。標準時間内に食べ終る。
- 5: 部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらうなどを含む)。
- 0: 全介助。

### 2 車椅子からベットへの移乗

- 15: 自立、車椅子のブレーキやフットレストの操作も含む(自立歩行も含む)。
- 10: 軽度の部分介助または監視を要す。
- 5: 座ることは可能であるが、ほぼ全介助。
- 0: 全介助または不可能。

### 3 整容

- 5: 自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげそり)。
- 0: 部分介助または全介助。

### 4 トイレ動作

- 10: 自立、衣服の操作、後始末を含む。ポータブル便器などを使用している場合は、その洗浄も含む。
- 5: 部分介助。体を支える、衣服・後始末に介助を要する。
- 0: 全介助または不可能。

### 5 入浴

- 5: 部分介助。体を支える、衣服・後始末に介助を要する。
- 0: 全介助または不可能。

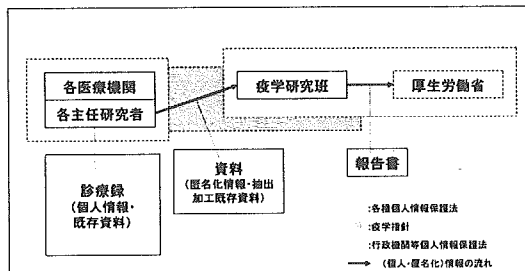
## Barthel Index

- 6 歩行  
 15: 45メートル以上歩行。補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わない。  
 10: 45メートル以上の介助歩行。歩行器使用を含む。  
 5: 45メートル以上の介助歩行不能の場合、車椅子にて45メートル以上の操作可能。  
 0: 上記以外。
- 7 階段昇降  
 10: 自立(手すりや杖を使用しても良い)。  
 5: 介助または監視を要する。  
 0: 不能。
- 8 着替え  
 10: 自立。靴、ファスナー、装具の着脱も含む。  
 5: 介助を要するが、半分以上自分でできる。  
 0: 上記以外。
- 9 排便コントロール  
 10: 失禁なし。洗腸、座薬の取り扱いも可能。  
 5: 時に失禁あり。洗腸、座薬の取り扱いに介助を要する者も含む。  
 0: 上記以外。
- 10 排尿コントロール  
 10: 失禁なし。尿器の取り扱いも可能。  
 5: 時に失禁あり。尿器の取り扱いに介助を要する者も含む。  
 0: 上記以外。

## 患者情報の提出

- 記入された調査票は、各研究者が所属する臨床調査研究班の主任研究者に送付し、主任研究者は医療機関毎にとりまとめ、調査事務局まで送付する。

## 調査の流れ



2005.8.19厚生労働省健康局疾病対策課  
 関係法令・ガイドライン等の適用関係整理

## 進捗状況

- 6月25日: 予備調査実施  
 - 臨床班主任研究者に治療法の選択肢を決定して貰う。  
 調査計画を確定し、埼玉医科大学倫理委員会で審査。承認。
- 9月26日: 臨床調査研究班への説明会  
 - 厚生労働省、疫学班からの説明  
 臨床班主任研究者と調査票確定のための調整
- 10月7日: 主任研究者宛に調査票の発送  
 調査に関する問い合わせに対応
- 11月30日: 調査票提出締め切り
- 17年度末までに結果報告

## 調査票回収状況

(12月2日現在)

- 調査票の返信のあった臨床班  
 19臨床班、 疾患
- 調査票送付が遅れる旨連絡があった臨床班  
 - 1週間以内の遅れ 5班  
 - 2週間程度の遅れ 2班  
 - 3週間程度の遅れ 2班  
 - 期間不明遅れる 1班
- 調査に関する問題点  
 - 返送のない臨床班に対して督促を行う。  
 - すでに送付された研究班でも、まだ未回収の調査票があるため、受け取り確認を通知する際に一緒に今後の予定を確認する。

## 今後の研究の可能性

- 全国疫学調査の実施  
 - 患者数の把握、臨床的特徴の把握
- 臨床班把握症例についての術後患者の予後の観察  
 - 全国疫学調査で把握された患者について前向きに予後を把握する。  
 - 別途症例を把握し(登録し)、前向きに予後を把握する。

# 重点課題-4 (Form-A)

正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 (H17-難治-17)

## 特発性正常圧水頭症に対するタップテストと手術成績の評価 に関する多施設共同研究計画書

### 1. 研究課題名

「特発性正常圧水頭症に対するタップテストと手術成績の評価に関する多施設共同研究」

### 2. 背景

平成16年、日本正常圧水頭症研究会によりわが国のiNPH(idiopathic normal pressure hydrocephalus)の診断基準が提唱され、この方面の診断と治療の方向性が定まった。それにより、わが国では現在上記研究会でシンフォニーとして治療研究がなされている。一方、厚生労働省の研究班としては、平成17年度より「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 (H17-難治-17) 班が組織され、NPH の疫学、病因、病態、治療研究がスタートするはこびとなった。

この研究班(H17-難治-17)では、個々の分担研究者が行う個別研究とは別に、班員が共同で実施する4つの重点研究課題、つまり、(1) iNPHの手術手技の研究；(2) iNPHの原因と病態研究；(3) iNPHの疫学的研究；(4) iNPHの手術登録・治療研究を掲げているが、ここに示すプロジェクト研究、課題名「特発性正常圧水頭症に対するタップテストと手術成績の評価に関する多施設共同研究」は、4重点課題の中の(4)の具体化案である。

### 3. 目的

本プロジェクト研究「特発性正常圧水頭症に対するタップテストと手術成績の評価に関する多施設共同研究」(以下、本研究)は、一定の基準をみたしNPHを疑われかつ研究同意の得られた患者に対してタップテスト(後述するタップテスト実施要項を参照)を行い、陽性のものをシャント術実施群とし、陰性のものを経過観察群とする。それぞれその後の一定期間、定められた評価バッテリーを用いて経過観察し、タップテストの有効性と手術効果を評価するものである。

### 4. 目標症例数

当初の同意書取得目標症例数を150症例とする。研究班スタート初年度の諸準備整い次第に開始し、2年目までに登録を終える。

### 5. 研究期間と経過観察期間

同意のとれた症例に対して平成17年の倫理申請委員会承認後から登録を開始し、平成20年3月31日まで経過を観察する。

研究班の期間 : 平成17年4月1日から平成18年3月31日 (H17-難治-17の研究期間)  
平成18年4月1日から平成19年3月31日 (H17-難治-17の研究期間)

平成 19 年 4 月 1 日から平成 20 年 3 月 31 日 (H17-難治-17 の研究期間)

本重点研究参加登録開始の時期：平成 17 年倫理申請委員会承認後から

本重点研究のフォローアップ期間：平成 20 年 3 月まで

## 6. 対象と基準

「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」の診断基準から研究班独自に改訂した NPH 研究班エントリー基準を満たし、研究協力同意書を得られたものを対象とする。

### (1) NPH 研究班エントリー基準

必須項目（以下の①～⑤の全てを満たすこと）

- ① 60 歳代以降に発症する。
- ② 歩行障害があり、かつ認知障害および尿失禁の 1 つ以上を認める。
- ③ 脳室の拡大 (Evans index  $> 0.3$ ) を認める (Evans index : 両側側脳室前角間最大幅 / その部位における頭蓋内腔幅)。
- ④ 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない。
- ⑤ 脳室拡大をきたす明らかな先行疾患 (クモ膜下出血、髄膜炎、頭部外傷、先天性水頭症、中脳水道狭窄症など) がないか不明である。

### 参考項目

- ① 歩行は歩幅が狭く、すり足、不安定で、特に方向転換時に不安定性が増す。
- ② 症状は緩徐進行性が多いが、一時的な進行停止や増悪など波状経過を認めることがある。
- ③ 他の神経変性疾患 (パーキンソン病、アルツハイマー病など) や脳疾患 (ラクナ梗塞など) の併存はありうるが、何れも軽症にとどまる。
- ④ 高位円蓋部脳溝・クモ膜下腔の狭小化およびシルビウス裂・脳底槽の拡大を認めることが多い。
- ⑤ PVL (periventricular lucency; 脳室周囲低吸収域)、PVH (periventricular hyperintensity; 脳室周囲高信号域) の有無は問わない。

### (2) 髄液タップテストに関わる判定基準など

髄液タップテストは、以下に示す髄液タップテスト実施要項に従って実施する。採取された髄液の性状については、下に示す髄液の性状に関する基準を満たすものとする。

#### ① 髄液タップテスト実施要項

- a) NPH 班エントリー基準が満たされた後、1 カ月以内にタップテストを行う。
- b) タップテストは、入院下に行う。19G 針を用いて腰椎くも膜下腔を穿刺、髄液を 30ml 排除する。
- c) タップテストの評価は、テスト翌日～3 日以内 (注 ; 早期反応として運動機能の改善) と退院後 1～2 週間 (注 ; 後期反応として痴呆の改善) の 2 点で行う。
- d) 1 回目のテストで効果判定がつかなければ、原則 3 ヶ月以内に 2 回目の排液をおこなう。
- e) 本研究では髄液ドレナージテストは採用しない。

#### ② 髄液の性状に関する基準

- a) 髄液圧が 200mmH<sub>2</sub>O 以下であること。
- b) 髄液の性状は細胞数が研究実施施設の正常上限を超えず、蛋白が 60mg/dl 以下であること。

髄液採取時と採取後に上記髄液性状基準を外れる症例に対しては、シャント術は実施せ

ず経過観察となる。

### ③ 髄液タップテストの判定基準

以下に示すテストのどれか 1 つが改善するものをタップテスト陽性とする。タップテストの評価は、テスト翌日～3 日以内（注；早期反応として運動機能の改善）と退院後 1～2 週間（注；後期反応として痴呆の改善）の 2 点で行う。

- a) MMSE で 3 点以上の改善が見られる。
- b) 3m up & go テストで 10%以上の改善が見られる。
- c) JNPHGS-RR で 1 ランク以上の改善が見られる。
- d) TMT B（1 分間テスト）でカットオフ 3 点以上の改善が見られる。

※1 回目のタップテストで改善が得られない場合は、2 回目のタップテスト候補者となる。

※2 回目のタップテストで改善が得られない場合は、原則は経過観察であるが、その後の症状の変化に応じて適宜判断し、再度タップテストを受けることを可能とする。

## (3) 本研究での手術適用基準と手術除外基準

### ① 手術適用基準

以下の全ての基準を満たすものを手術適用とする。

- a) タップテストの結果が陽性である。
- b) 患者の年齢は 60 歳以上、85 歳までとする。
- c) 画像所見や臨床的なエピソード（例えばラクナ梗塞など）については主治医が不適切と考えない範囲のものであること。
- d) 手術の同意の得られたもの。

### ② 手術除外基準

以下の a～e のいずれかの基準に該当する患者は手術除外する。

- a) タップテストの結果、非改善の場合は経過観察例となり手術除外とするが、一部は 2 回目のタップテストの候補者となる。
- b) 明らかに髄液循環障害をもたらす先行感染症、クモ膜下出血、腫瘍、あるいは主治医が不適切と判断する疾患や症状の存在するもの。
- c) 神経変性疾患、たとえばアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハンチントン病などが存在し、これに髄液循環不全をともなう例（本プロジェクト研究からは除外するが、個別研究として実施することはありうる）。
- d) 本研究のスタート時においては、出血性素因となる薬剤（アスピリン、ワーファリン等）の使用者であって薬剤の一時的な中止により元疾患の再発が見込まれるものにあつては、主治医の判断により除外する。
- e) 手術同意の得られない者。

## 7. シャント術の評価項目

### (1) 有効性評価項目（手術を評価する項目）

- ① 高次脳機能検査(1) (MMSE)
- ② 高次脳機能検査(2) (FAB の語の流暢性テスト)
- ③ Trail making test-B(1 分間)
- ④ 歩行機能 (3m up&go test)
- ⑤ ADL スケール(modified Rankin scale および Barthel Index)
- ⑥ JNPHGS-RR
- ⑦ 介護者スケール (ZBI-R)
- ⑧ 画像評価：(術前術後の MRI 高位円蓋部所見)

## (2) 安全性評価ならびに合併症・有害事象の調査

- ① 血液学検査、血液生化学検査など一般的な検査
- ② 手術にともなう合併症（出血、感染、痙攣発作、発熱、シャントシステムのトラブルなど）。
- ③ その他の有害事象

## 8. 医学倫理的配慮

### (1) 対象とする個人の人権擁護

本研究は、厚生労働省特定疾患研究「正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究（H17-難治-17）」班に属する多施設共同研究である。人を対象とする臨床研究であり、遺伝子研究は含まれない。先に出されている「臨床研究指針」を遵守し、個人の人権擁護と個人情報の保護には格別に配慮するものである。

本研究では、1) 十分の説明と同意を得て参加して頂くこと、2) 一旦同意が得られこの臨床研究に参加して頂いた方であっても理由の如何によらずご本人の自由意思により参加あるいは撤回ができる。そして、そのことによりその後の治療の継続に於いて何ら不利益を被るものではない。3) 研究協力者の個人情報や診療録、あるいは研究資料等によって個人名が不特定多数に公開されることはない。つまり、本研究中の資料でカルテ（診療録）に保存すべきものはカルテに保存され、そうでない調査用記入用紙等個人情報が掲載されている資料はそれぞれの施設毎に分担研究者の責任に於いて研究終了までの一定の期間は厳重に保管され、その後適切な方法（シュレッダーにかけると）で破棄される。また、全体の集計に供する部署へ郵送される資料からは氏名などの個人の特定に繋がる情報は切り離される。従って本研究における解析資料はすべて連結可能匿名化がなされている。

### (2) 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性並びに医学上の貢献の予測

本研究では、ある一定のエントリー基準と手術適否基準の下に正常圧水頭症患者のシャント術を実施しその臨床効果を判定しようとするものである。研究協力の同意が得られた患者についてその後の一定の期間全経過を観察する。本研究は二重盲験試験ではなく、全く新規の手技による介入試験でもなく、通常実施されている検査ならびに手術操作を用い、一定の期間を前向きに経過を観察し結果を追跡するコホート研究であり、新技術や未承認の処置を行うものではない。

本研究に伴う危険としては、タップテストやシャント術に伴うものが予想されるが、これは、現在一般の医療として既に保険診療として認められている技術であるので、本研究にてことさら新たに加わる過剰な検査や危険は存在しない。研究協力者への負担があるとすれば、定期的診察や質問、脳画像検査を実施することになるので、その点で多少の負担を掛けることになる。

一方、本研究によりタップテストの有用性と正常圧水頭症患者のシャント術の効用が明確にされれば、我が国の医療の質の向上に資すること大であると見込まれる。

### (3) 同意の取得の方法

担当医師は、本試験の開始に先立ち、患者に説明文書をもって以下の内容を十分説明し、患者の自由意思による同意を文書で取得する。

- ① 本研究の目的
- ② 本研究の方法
- ③ 患者の参加予定期間
- ④ 参加登録予定患者数
- ⑤ 予期される臨床上の利益および危険性または不便



- ⑥ 他の治療方法および予測される重要な利益および危険性
- ⑦ 本研究に関連する健康被害が発生した場合の補償および治療
- ⑧ 自由意思による参加、同意の随時撤回、また、参加拒否や同意撤回による不利益な取り扱いを受けないこと
- ⑨ 参加継続に影響を与える可能性のある情報の速やかな伝達
- ⑩ 参加を中止する場合の条件
- ⑪ 患者の秘密の保全
- ⑫ 患者が遵守すべき事項
- ⑬ 患者の費用負担
- ⑭ 担当医師の氏名・連絡先および医療機関の相談窓口

## 9. 髄液シャント術の術式並びに圧設定

(1)術式：圧可変式シャントバルブを用いた脳室腹腔短術（V-P シャント術）、あるいは腰椎くも膜下腔腹腔短絡術（L-P シャント術）を行う。現在、本邦では以下の3種類の圧可変式シャントバルブの使用が可能であるが、その選択は術者の判断に任せる。また、抗サイフォン機構の使用についても、術者の判断に任せる。

圧可変式シャントバルブ：コッドマンハキムバルブ（Johnson & Johnson 社）、ストラータバルブ（Medtronic 社）、ポラリスバルブ（Sophysa 社）

(2)手術法：上記のシャントシステムを用い全身麻酔下（麻酔法の種類は問わない）でシャント術を施行する。V-P シャント術、L-P シャント術は標準術式に従って行うが、V-P シャント術については側脳室前角、後角いずれを穿刺するかは術者の判断に任せる。シャントシステムの初期圧設定は、患者の身長と体重をもとに「初期圧設定一覧表」（付表 6-1, 2, 3）に従って術前に設定しておく。尚、この「初期圧設定一覧表」は抗サイフォン機構なしの V-P シャントに適応されるものであり、抗サイフォン機構ありの V-P シャントや L-P シャントについては、評価バッテリー・スケール一覧の 6-1, 2, 3 を参考に初期圧を設定する。

(3)術後感染の防止：シャント手術の際、抗生物質投与を行う。投与時期と期間は担当医の判断に任せ、薬剤の種類は問わない。

(4)術後のシャント圧変更：

①術後症状の改善がない、または不十分と担当医師が判断した場合、髄液過剰流出による頭痛が出現しない範囲で、1～2週ごとに設定圧を下げる。圧の下げ幅は、コッドマンハキムバルブでは1～3cmH<sub>2</sub>O ずつ、ストラータバルブとポラリスバルブでは1段階ずつとする

②症状改善の有無にかかわらず、髄液過剰流出によると考えられる頭痛があり、かつ、頭部 MRI/CT にて硬膜下水腫/血腫を認めた場合、ただちに設定圧を最高レベルに上げる。すなわち、コッドマンハキムバルブ、ポラリスバルブでは20cmH<sub>2</sub>O、ストラータバルブではレベル 2.5 とし、硬膜下水腫/血腫に対しては手術を含め適切な処置を行う。

③症状改善の有無にかかわらず、髄液過剰流出によると考えられる頭痛がある場合、または、頭部 MRI/CT にて硬膜下水腫/血腫を認めた場合、コッドマンハキムバルブでは3cmH<sub>2</sub>O ずつ、ストラータバルブとポラリスバルブでは1段階ずつ設定圧を上げる。設定圧を最高レベルまで上げても頭痛や硬膜下水腫/血腫の所見が改善しない場合には、シャントシステムに抗サイフォン機構が付属していなければこれを追加する。

10. 観察項目およびスケジュール

以下に示した観察・検査を行う。

表-1

実施時期 観察項目	研究同意取得	タップテスト前	タップテスト判定	(2回目のタップテスト判定)	手術同意取得	術後直後	術後1ヶ月	6ヶ月	1年	2年
研究同意取得	○									
被験者背景	○									
髄液圧と性状			○							
タップテストの判断 (陽性・陰性)			陽性 陰性	陽性 陰性						
手術同意取得					○					
血圧・脈拍数		○	○	○			○			
心電図検査		○					○			
臨床検査		○					○			
脳 CT (Evans index)		○				△	△	△	△	△
脳 MRI		○						○	△	△
高次脳機能 MMSE		○	○	○		○	○	○	○	○
高次脳機能 FAB		○				○	○	○	○	○
高次脳機能 TMT-B		○	○	○		○	○	○	○	○
3m up & go		○	○	○		○	○	○	○	○
mRs		○				○	○	○	○	○
Barthel Index		○				○	○	○	○	○
JNPHGS-RR		○	○	○		○	○	○	○	○
介護者スケール ZBI-R		○				○	○	○	○	○
合併症・有害事象報告		随時								

エントリー基準をみたすもの

タップテスト実施

シャント術施行

(1) 被験者背景

登録 ID (施設番号-NPH-患者番号)、同意取得日、性別、生年月日、主病名 (NPH)、第 2 病名・その他、発症時期、初発症状 (歩行障害、痴呆、尿失禁、その他)、現在の症状 (歩行障害、痴呆、尿失禁、その他)、進行経過 (非進行性、進行性-緩徐進行・波状進行・急性増悪・停止性)、既往歴 (糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、頭部外傷、脳梗塞、その他)。

※登録 ID は施設ごとに台帳を作成し管理すること。

(2) 血圧・脈拍数

タップテスト前後ならびにシャント術後 1 ヶ月以内に実施する。その後は適宜に実施。

### (3) 心電図検査

タップテスト前後ならびにシャント術後1ヶ月以内に実施する。その後は適宜に実施。

### (4) 臨床検査

以下に示した臨床検査をタップテスト前、シャント術1ヶ月後に実施する。

- ① 血液学的検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球分類、血小板数
- ② 血液生化学検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 $\gamma$ -GTP、クレアチニン、尿酸、CK、グルコース

### (5) 脳CT

タップテスト前に実施する。Evans index を測定計算し、エントリー基準の評価を行う。比較的近時に実施されたものがある場合はそれで代用してかまわない。術後の経過観察に適宜これを実施する（特に急性硬膜下血腫の診断に有用）。

### (6) 脳MRI

これは術前診断と術後6ヶ月に行う。その後経過観察は適宜（必須ではない）行う。但し術後のMRIでは、バルブ圧調整を確実にすること。

### (7) 高次脳機能検査（MMSE）

研究班で準備したものを用い、これを使用する。表1のとおり行う。

### (8) 高次脳機能検査（FABの語の流暢性テスト）

研究班で準備したものを用い、これを使用する。表1のとおり行う。

### (9) 高次脳機能検査（TMT-B 1分間）

研究班で準備したものを用い、これを使用する。表1のとおり行う。

### (10) 運動機能（歩行 3m up & go テスト）

椅子から立ち上がり、3mを往復して、再び座るまでの時間（75歳以上では平均8.5秒、10秒以上は異常とされている）を計測する。介助の有無も参考所見とする。表1のとおり行う。

### (11) ADLスケール(modified Rankin scaleとBarthel Index)

表1のとおり行う。

### (12) JNPHGS-RR

平成17年8月13日NPH研究班夏季ワークショップで改訂されたものを用いる。表1のとおり行う。

### (13) 介護者スケール（ZBI-R）

研究班で準備したものを用い、できるだけ主たる介護者に対して表1のとおり行う。

### (14) 合併症ならびに有害事象報告

タップテスト並びにシャント術後に新たに発現したか、あるいは程度が強まった症候または症状（問題となる程度の血圧、脈拍数）、臨床検査値の異常か変動、手術にともなう合併症（出血、感染、痙攣発作、発熱、シャントシステムのトラブルなど）、あるいは有害事象が発生した場合には、実施施設における所定の手続きを行う。また、本研究班においては、合併症・有害事象報告書を作成し主任研究者あてに速やかに報告する。主任研究者はその報告書を独立モニタリング委員会へ送付する。独立モニタリング委員会はその報告を受け、研究継続の可否について判断する。

## 11. 併用薬剤

- (1) 本研究においては、出血性素因となる薬剤（アスピリン、ワーファリン等）は適切に判断し、手術直前には中止すべきである（脳外科医と神経内科医で適切に判断する）。この際中止により脳血管障害の再発が見込まれるような患者は、本研究から除外する。

- (2) 抗パーキンソン病薬等に関しては、術前から併用している患者については、術後もそれを継続する。術後臨床症状が顕著に改善した症例においては既投薬を必要に応じて減量してよい。その他、主治医が適切に判断する。
- (3) 術前から抗パーキンソン病薬を併用し、術後に既投薬を増量する場合は、理由の如何に関わらずその時点で研究を終了とする。また術後偶発的にパーキンソン病等を併発しNPHの経過観察が不可能となる症例は、適切に治療（投薬を含む）を開始し、本研究は終了とする。

## 12. シャントシステムの抜去その他

- (1) 本研究に参加し、シャント術が施術された後、一定の期間を経て効果なきもの、あるいは重篤な合併症（出血・感染症）などをきたした場合、あるいは主治医が必要と判断した場合は、シャントシステムを抜去し、研究を終了する。
- (2) 被験者から本試験参加の辞退の申し入れがあり、かつ抜去を希望された場合。

## 13. 研究の終了・中止に関すること

- (1) 研究予定期間が満期となった場合、研究そのものが終了となる（全患者が対象となる）。
- (2) 本人（または家族）の申し出により、研究協力撤回書が提出されたものはその時点で中止となる。
- (3) 同意取得後、何らかの理由（有害事象など）により経過観察が不可能となった場合は研究中止とする。
- (4) 被験者の転院・転居などにより施術を実施した施設での経過観察並びに治療の継続が不可能となった場合は、他の本研究の実施施設を紹介するか、または研究を終了する。あるいは、患者の希望と状況によっては最寄りの施設を紹介し治療の継続ができるよう適切に対応する。

## 14. 実施施設名

湯浅 龍彦	国立精神・神経センター 国府台病院神経内科
石川 正恒	(財)田附興風会北野病院脳神経外科
森 悦朗	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学
本田 聡	国立精神・神経センター国府台病院放射線診療部
堀 智勝	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科
加藤 丈夫	山形大学医学部器官病態統御学講座生命情報内科学分野（第三内科）
新井 一	順天堂大学脳神経外科
和泉 唯信	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座 神経情報医学分野
稲富 雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター神経内科
大浜 栄作	鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科
佐々木 秀直	北海道大学医学研究科神経内科学分野
佐々木 真理	岩手医科大学放射線科
富永 悌二	東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座・神経外科分野
中野 今治	自治医科大学神経内科

成富 博章 国立循環器病センター臨床心理部  
新村 核 国立精神・神経センター 国府台病院脳神経外科  
橋本 正明 公立能登総合病院脳神経外科  
柳原 隆次 千葉大学医学部付属病院神経内科  
森 敏 松下記念病院神経内科

15. 担当医師の氏名・連絡先および医療機関の相談窓口

(1) 研究を実施する上での様々な日常的なご相談はそれぞれの主治医または担当医師に連絡。

・担当医師の連絡先：名前：所属：住所：TEL、FAX（分担研究者名を記入する）

(2) 重大な事態や重大な副作用など研究班全体を通して討議すべき事項は、担当医を通すかあるいは直接に下記に連絡。

・主任研究医師：湯浅 龍彦；所属 国府台病院神経内科

連絡先

国立精神・神経センター国府台病院

住所 〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-1

TEL・FAX 047-375-6310

(3) 合併症・有害事象の独立モニタリング委員会への報告

患者に生じた合併症・有害事象・検査異常値について発現日、消失日等を調査し、症状、程度、研究との関連性およびその判定理由を合併症・有害事象報告書の報告書に記入し、主任研究者へ送付する。主任研究者は速やかに独立モニタリング委員会にその書類を報告・提出する。独立モニタリング委員会は研究継続の可否を判断する。

付) 別添関係書類一式

Form B=登録基準ならびに評価に関する資料一覧

Form C=症例記録（経過観察表）

Form D=研究協力依頼書と同意書一式（説明書・同意書・撤回書）

Form E=国府台病院倫理審査申請書類（各班員施設毎の書式で作成）

独立モニタリング委員会

委員長	森 惟明（高知大学医学部 名誉教授）
委員	大本堯史（岡山労災病院院長）
委員	梶 龍児（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学部門感覚情報医学講座神経情報医学教授）