

II. 6. JNPHGS-RR (Japanese normal pressure hydrocephalus grading scale-revised-revised)

重症度	歩行障害	認知障害	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき、歩行障害の自覚のみ	注意・記憶障害の自覚のみ	頻尿または尿意切迫
2	歩行障害を認めるが、補助器具(杖、手すり、歩行器)なしで自立歩行可能	注意・記憶障害を認めるが、時間・場所の見当識は良好	たまの尿失禁[1回/週以上]
3	補助器具や介助がなければ歩行不能	時間・場所の見当識障害を認める	ときおりの尿失禁[1回/3日以上]
4	歩行不能。起立は介助あるなしにかかわらず可能で、起立姿勢は介助なしで保てる。	状況に対する見当識は全くない、または意味ある会話が成立しない。しかし内容は不正確であっても問いかけに対してはほとんどの場合返答する。	頻回の尿失禁[1回/1日以上]、尿意・失禁したことを教える
5	起立姿勢は介助なしでは保てないが、座位は介助なしで保てる。終日のほとんどを座位ですごすことができる。	発語が少なくなり、問いかけに対する反応も少ないか、あるいはほとんどない。しかし日中は開眼していることが多い。	頻回の尿失禁[1回/1日以上]、尿意・失禁したことをあまり教えない
6	座位を保つことは困難。終日臥位していることが多い。	日中も閉眼していることが多い。	終日の尿失禁、尿意・失禁したことをまったく教えない

登録ID				N	P	H		
------	--	--	--	---	---	---	--	--

	日付	重症度			判定	
		歩行障害	認知障害	排尿障害		
タップテスト前					—	—
タップテスト後					改善	非改善
シャント術後					改善	非改善
術後1ヶ月					改善	非改善
6ヶ月					改善	非改善
1年					改善	非改善
2年					改善	非改善

II. 7.介護者スケール(日本語版 Zarit Caregiver Burden Interview-revised)

登録ID				N	P	H			
------	--	--	--	---	---	---	--	--	--

以下の 22 問の質問にお答えください。

① 患者さんは必要以上の介護を求めてくるように思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
② 患者さんに時間を取られて、あなた自身の時間がないと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
③ 患者さんの介護や他の家族の世話、ご自分の仕事のことなどでストレスを感じますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
④ 患者さんの行動面であなた自身が困ることがありますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑤ 患者さんと一緒にいることで腹が立つことがありますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑥ 患者さんがいるために他の家族や友達との関係が悪くなっていると思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑦ 患者さんが将来どうなるか心配に思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑧ 患者さんはあなたに依存していると思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑨ 患者さんと一緒にいるときに緊張することがありますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑩ 患者さんのせいで、あなたの健康状態が悪くなっていると思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑪ 患者さんのせいで、十分なプライバシーが保てないと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑫ 患者さんの介護をしているために、あなたの社会生活が損なわれているように思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑬ 患者さんのせいで、気楽に他の人に家に来てもらうことができないと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑭ 患者さんはあなたに頼り、あなたから介護してもらうことを望んでいるように思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑮ 患者さんを介護するための資金が足りないと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑯ これ以上介護し続けることが不可能であると思われることがありますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑰ 患者さんが病気になったせいで、あなたの人生が狂わされていると思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑱ 誰か他の人に患者さんの介護を委ねることができたらなあと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑲ 患者さんのために何をしてあげればいいのか分からなくなることがありますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
⑳ 患者さんのためにもっとしてあげなくてははいけないと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
㉑ 患者さんの介護をもっと上手くできたらなあと思いますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	
㉒ あなたは患者さんの介護をいつも重荷に思われますか。 0. なし 1. まれに 2. ときどき 3. しばしば 4. ほとんど常に	

合 計 :

II. 8.画像評価

検査日: 年 月 日

登録ID				N	P	H			
------	--	--	--	---	---	---	--	--	--

高位円蓋部所見	0 1 2 3 4 5 6
後膜への近接 (他の部位と同等 0; 他の部位より近接 1; 後膜に密着 2)	0 1 2
脳溝の狭小化 (他の部位と同等 0; 他の部位より狭小 1; 不明瞭 2)	0 1 2
脳回の方角化 (他の部位と同等 0; 他の部位より方角 1; 方角 2)	0 1 2
シルビウス裂開大	0 1 2
局所たまり	0 1 2
PVH	0 1 2

II. 9. 合併症・有害事象・検査異常値報告書
 (独立モニタリング委員会提出用)

合併症・有害事象・検査異常値報告書

報告書作成日:

登録ID				N	P	H				報告者名	
分類	a)検査異常			b)合併症			c)有害事象			d)その他	
具体的症状・事態 1) 日付: 2) 状態(具体的に): 3) 程度(軽度・中度・高度): 4) 因果関係(－ ± ＋ 不明): 5) 施設での対処:											
分類項目 a)については、症例記録の臨床検査表のコピーを提出のこと。											
独立モニタリング委員会の判断: 1) 問題なし 2) 要経過観察 3) 要調査 4) 中止 5) その他											
判 定			本研究の継続可			本研究を中止する					
***** 意 見 *****											

☆☆☆ 主任研究者へ送付すること ☆☆☆

研究協力のお願いと同意書

患者様とご家族様への説明書

研究課題名：本研究は研究課題名を「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」といいます。これは厚生労働省が支援する特定疾患対策研究事業「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)」班で実施する研究の課題のひとつです。

1. 本研究の目的

この研究では、ある一定の診断基準に基づいて診断された正常圧水頭症の患者さんに対してシャント手術を実施し、実際の効果などを調査して、手術手順がこれでよいのかどうかあるいは手術の効果についての指針まとめ、それにより国民の医療福祉の向上に役立てることを目的にします。

全体の流れをフローチャート(流れ図)でご説明します。この研究への趣旨をご理解していただけます場合には以下のような流れになります。研究協力同意を頂いたところからスタートいたしますが、髄液タップテストを行い、効果のあった患者様(陽性群)は脳外科の先生から手術の説明をうけ、手術をするかどうかを決定します。研究同意したとしても必ずしも手術しなければならないということではありません。手術の有無にかかわらず経過観察をいたします。

2. 本研究の方法

一定の診断基準(髄液タップテスト^{*1}など)を設けて正常圧水頭症かどうかをまず診断します。そして手術適応があつてかつ同意の得られた方にシャント術^{**2}を実施します。術前と術後に一定期間観察ポイントを定め幾つかの臨床指標を定めてその効果を追跡調査します。

その評価項目としては、臨床症状の指標として歩行機能、高次脳機能、排尿機能を診察し、そして画像所見としてCTやMRIを定期的に撮って経過を追跡し、日常生活動作(ADL)の改善度や更には介護をなさっている方の負担度などを検討します。また、手術に伴う有害事象の発生の有無について観察を怠りなくし、医療費的效果についても推計したいと考えています。

^{*1}髄液タップテストは、腰骨に針を刺して髄液を排出し、症状の変化と髄液の性状が調べられます。

^{**2}髄液シャント術は、シャントと呼ばれる管を脳室内に留置し、溜まった髄液をお腹の中に流すことになります。

3. 研究参加予定期間

この研究は平成17年秋から開始し、中間的には平成19年一杯で中間解析とします。勿論その後の経過観察も重要ですので、上記研究班が続く場合は継続に関してまた改めてお願いしたいと考えています。

4. 参加登録予定患者数

シャント手術を実際にお受けになられます患者さんを150名予定し、研究協力に同意されてしかし手術の適応にならなかった方あるいは何らかの都合により手術をうけられなかった方共々その後の経過を観察します。

5. 予期される臨床上の利益および危険性または不便

全国でもこの方面に確かな力のある神経内科医と脳外科医が一定の基準の下に診断し、手術を決定し実行します。従って参加される患者さんには高度な専門家の診療を受けるメリットがあります。また、この研究結果が明らかになった暁には、我が国の正常圧水頭症の患者さんについて一定の治療方針が示されることとなります。本研究では現在日常的に実施されている診断と手術手技を用い、新たな企み・新規のまして未知の治療をするものではありませんので、危険性の増大はありません。むしろ無定見に実施される手術を少なくし、一定の基準に則った手術基準が示されることの意義は大きいと考えられます。定期的な診察の他に日常生活動作（ADL）の改善度や、あるいは介護をなさっている方へ質問をさせて頂きますのでその分だけ多少ご不便をお掛けするかもしれません。

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

一旦正常圧水頭症と診断が確定した患者様にとっては、髄液の圧を下げたあげるのがもっともよい治療になるわけです。その為の方法としては、脳室から持続的に髄液を抜く方法（これをシャント術と申しまして、脳室と腹腔を結ぶ脳室腹腔（VP）シャントと腰椎腹腔（LP）シャントがあります）と、適切な間隔でくり返し腰椎穿刺を実施して髄液を抜く（リピータップ）方法があります。それぞれに一長一短があります。VP シャントは、脳外科の先生がもっとも手慣れている手技である点が長所であるが、脳に針を刺すという意味で躊躇されるかもしれません。LP シャントの有利な点は、脳に直接針を刺さない点がありますが、不利な点は脳外科での経験が比較的浅いということです。リピータップは、高齢者における一時的な治療には向いているでしょうが、一般的には効果の確実性には劣ります。これらの手術はどれも一般診療の技術として確立しており、本研究で新たな付帯的な危険はないと思われまます。

なお、従来のVP シャント術に関連して発生すると思われる有害事象は、以下の通りです。

(1)重篤な有害事象

(シャント手術関連)

外科的処置を必要とする硬膜下血腫：1.4～2.7%

術後感染症（髄膜炎、皮下感染など）：4.4%

腹部の合併症（腹膜炎、腸管穿孔など）：頻度不明（稀）

けいれん発作：頻度不明（稀）

脳出血：頻度不明（きわめて稀）

(CT 脳槽造影関連)

ヨード造影剤ショック：頻度不明（きわめて稀）

(2)その他の有害事象

(シャント手術関連)

髄液過剰流出による頭痛（頻度不明）

硬膜下水腫／外科的処置を必要としない硬膜下血腫：数%

シャント閉塞：頻度不明（稀）

(髄液排出試験)

髄液排出後の頭痛：頻度不明

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

本研究で用いる診断と治療はすでに一般の通常の医療として保険医療で認められている範囲のものばかりです。研究班独自で未承認の治療をしようという訳ではありません。従って原則的には本研究は通常一般の診療レベルの医療行為に属します。万一、健康被害が生じた時の対応は各施設毎に一般的に実施される医療事故対応として対処されるものであります。

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

本研究の趣旨を理解し、研究協力を頂くことの意義について了解頂ける患者さんが対象になり、文書により同意の得られる方のみが参加し登録させて頂きます。一旦同意頂いた方であっても理由の如

何に関わらずいつでもご本人あるいはご家族のご都合により研究からの離脱はできますし、離脱されたからといってその後の診療等において不利益を被ることは絶対にありません。

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

研究続行中いかなる時点であっても、参加施設内あるいは一般医学情報として本研究の根本に関する情報（例えば重大な副作用情報、逆にこの手術を不要にする新たな治療法の発見など）が得られた場合には直ちに貴方にお知らせして、本研究の参加継続の是非をご相談いたします。

10.参加を中止する場合の条件

- (1) 本研究に参加し、シャントシステムが挿入された後、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）などをきたした時とか、あるいは主治医がそう判断する場合にはご相談の上、シャントシステムを抜去し研究を終了します。
- (2) あるいは、貴方様から辞退の申し入れがあった場合にもシャントシステムを抜去し研究を終了します。
- (3) 貴方が仮に転院・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、その後の経過観察として本研究班に属す転居先近くの施設を紹介するか、無理なら研究を終了します。あるいは、貴方のご希望とその時の状況によっては最寄りの施設を紹介し、研究は終了するも治療の継続ができるよう適切に配慮します。

11 秘密の保全

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ります。本研究は臨床研究であり、遺伝子研究は含まれていません。先に厚生労働省より出されている「臨床研究指針」を遵守し、個人の人権擁護と個人情報保護には格別に配慮されます。本研究では、(1) 十分な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患者さんであっても、理由の如何によらず患者さんの自由意思により参加あるいは継続の撤回ができること。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こと。(3) 研究協力者の個人情報や診療録、あるいは研究資料にて個人名が不特定多数に公開されることはありません。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ますが、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の分担研究者にて研究終了までの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など)で破棄されます。また、全体の集計に供する(主任研究者所属部署へ郵送される)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て解析に供されます。従って以後の集計や結果の公表などの段階で貴方の個人名が公表されることは全くありません。

12.貴方が遵守すべき事項

特別のことはありませんが、何かあれば遠慮なさらずに下記の本研究の担当医にご相談頂きたいと思えます。

13.貴方の費用負担

今回の研究は新たな技術開発を目的とするものではなく、正常圧水頭症を正しく診断して、適切に処置することによって治療効果を判定し、髄液シャント術の妥当性を確立するものです。従って本研究においては、実際に実施する診断や検査、あるいはシャント術など一連の診断と治療の流れは全て通常の保険医療として承認されているものばかりであります。ですので、本研究に伴う診療と治療に関わる諸費用は通常の保険診療として実施されます。資料の解析などに必要とされる諸費用は研究班の負担となり貴方に対しての新たな負担は発生しません。

14.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、貴方の担当医師にご相談になって下さい。
・担当医師：名前：住所：連絡先（分担研究者名を記入のこと）

(2)重大な事態、あるいは、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、担当医に伝えると同時に事態によっては直接主任研究医師にご連絡下さい。

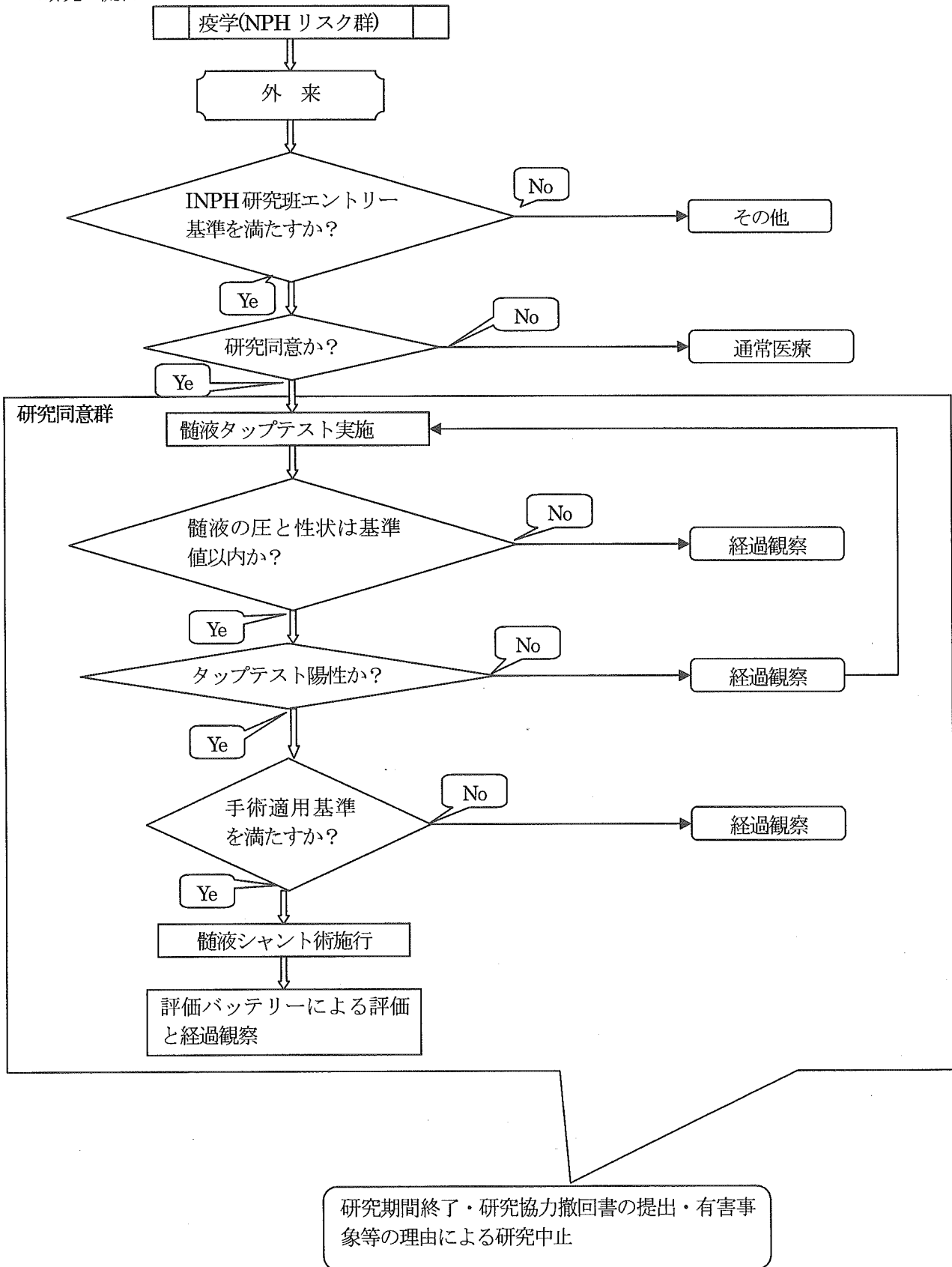
・主任研究医師：湯浅 龍彦；所属 国府台病院神経内科
連絡先 国立精神・神経センター国府台病院
住所 〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-1
電話 047-372-3501（代表）

以上でご説明を終わります。

*資料) 本プロジェクト研究参加施設並びに分担研究者名は以下の通りです。:

湯浅 龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科	放射線診療部長
石川 正恒	田附興風会北野病院脳神経外科	部長
森 悦朗	東北大学大学院 医学系研究科高次機能障害学	教授
本田 聡	国立精神・神経センター 国府台病院放射線診療部	医長
堀 智勝	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科	教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授
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）	教授
新井 一	順天堂大学脳神経外科	教授
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	講師
稲富 雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター神経内科	医長
大浜 栄作	鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門	教授
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室	助手
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科	医長
佐々木 秀直	北海道大学医学研究科神経内科学分野	教授
佐々木 真理	岩手医科大学放射線科	講師
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	教授
中野 今治	自治医科大学神経内科	教授
成富 博章	国立循環器病センター臨床心理部	部長
新村 核	国立精神・神経センター国府台病院脳神経外科	医長
橋本 正明	公立能登総合病院脳神経外科	部長
柳原 隆次	千葉大学医学部付属病院神経内科	講師
森 敏	松下記念病院神経内科	部長

<研究の流れ>



病院 院長 殿

「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」

研究協力同意書

私は、この臨床研究について、_____医師より以下の内容につき文書をもって十分な説明を受けました。

1. 本研究の目的
2. 本研究の方法
3. 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. 秘密の保全
12. 貴方が遵守すべき事項
13. 貴方の費用負担
14. 担当医師の氏名・連絡先および医療機関の相談窓口
(説明を受けた項目をチェック)

私は以上の説明を受けて研究協力を(同意いたします・同意できません)。

但し、研究協力するとしましても、今後シャント術を受けるかどうかについては、脳外科医から手術に関する具体的なお話をお聞きしてから決定します。(手術同意書は別に各施設ごとに取り揃えること。)

署名

同意日：平成____年____月____日

参加同意者ご本人の署名：_____

代諾者署名(本人との関係：_____)：_____

説明日：平成____年____月____日

担当(説明)医師の署名：_____

病院 院長 殿

「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」

研究協力同意書

私は、この臨床研究について、_____医師より以下の内容につき文書をもって十分な説明を受けました。

1. 本研究の目的
2. 本研究の方法
3. 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. 秘密の保全
12. 貴方が遵守すべき事項
13. 貴方の費用負担
14. 担当医師の氏名・連絡先および医療機関の相談窓口
(説明を受けた項目をチェック)

私は以上の説明を受けて研究協力を(同意いたします・同意できません)。

但し、研究協力するとしても、今後シャント術を受けるかどうかについては、脳外科医から手術に関する具体的なお話をお聞きしてから決定します。(手術同意書は別に各施設ごとに取り揃えること。)

署名

同意日：平成____年____月____日

参加同意者ご本人の署名：_____

代諾者署名(本人との関係：_____)：_____

説明日：平成____年____月____日

担当(説明)医師の署名：_____

患者様用

病院 院長 殿

「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」

研究協力撤回書

私は、標記臨床研究について、先に研究協力に同意しましたが、私の都合により本日をもって研究協力同意を撤回したいのでご承知願います。

署 名

ご本人の署名 : _____

代諾者署名（本人との関係： _____）: _____

同意撤回年月日：平成 年 月 日

上記書面受け取り医師の署名： _____

受け取り年月日：平成 年 月 日

病院 院長 殿

「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」

研究協力撤回書

私は、標記臨床研究について、先に研究協力に同意しましたが、私の都合により本日をもって研究協力同意を撤回したいのでご承知願います。

署名

ご本人の署名 : _____

代諾者署名(本人との関係: _____) : _____

同意撤回年月日: 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

上記書面受け取り医師の署名: : _____

受け取り年月日: 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

倫理審査申請書

平成17年 月 日

国立精神・神経センター
倫理委員会委員長 殿

申請者 湯浅 龍彦 印
所 属 国立精神・神経センター
国府台病院神経内科
職 名 放射線診療部長

※ 受付番号

所属の 長 印	
------------	--

1. 審査対象 : 人を対象とする研究		
2. 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」		
3. 主任研究者名	所 属	職 名
湯浅 龍彦	国立精神・神経センター国府台病院神経内科	放射線診療部長 (神経内科)
4. 分担研究者名	所 属	職 名 (分担内容)
石川 正恒	(財)田附興風会北野病院脳神経外科	部長 (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	教授 (神経内科)
本田 聡	国立精神・神経センター国府台病院放射線診療部	医長 (画像)
堀 智勝	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科	教授 (脳神経外科)
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授 (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)	教授 (神経内科)
新井 一	順天堂大学脳神経外科	教授 (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	講師 (神経内科)
稲富 雄一郎	済生会熊本病院脳卒中センター神経内科	医長 (神経内科)
大浜 栄作	鳥取大学医学部脳研脳神経病理部門	教授 (評価)
数井 裕光	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室	助手 (評価)
後藤 淳	東京都済生会中央病院神経内科	医長 (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	教授 (神経内科)
佐々木 真理	岩手医科大学放射線科	講師 (画像)
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	教授 (脳神経外科)
中野 今治	自治医科大学神経内科	教授 (神経内科)

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

5. 研究等の概要

本研究「特発性正常圧水頭症に対するタッピングテストと手術成績の評価に関する多施設共同研究」は厚生労働省がサポートする難治性疾患克服研究事業「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)」班で実施するプロジェクト研究の一環である。目的は、ある一定の診断基準に基づいて診断された正常圧水頭症患者に対してシャント手術を実施し、実際の効果や満足度などを調査して、手術の是非と、実施方法についての提言をまとめることにある。

方法としては、一定の診断基準を設けて正常圧水頭症かどうかをまず診断し、手術適応があつてかつ同意の得られた方にシャント術を実施する。術前と術後に一定期間観察ポイントを定め幾つかの臨床指標を評価し、治療効果を追跡調査する。用いる評価項目としては、臨床症状の指標として歩行機能、高次脳機能、排尿機能の診察、画像所見として脳のCTやMRIを定期的に撮って経過を追跡、日常生活動作 (ADL) の改善度である。手術に伴う有害事象、医療費的効果についても推計する。目標症例数としては登録症例数を150例とする。

6. 研究等の期間

倫理審査委員会承認後 ～ 平成20年3月31日の間

7. 研究等の対象及び実施場所

「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で改訂したNPH研究班エントリー基準に該当する研究同意の得られた症例から選択基準としては以下の1～6を全て満たすものを手術適応群とする。①本研究では患者の年齢は60歳以上、85歳までとする。②症状として、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画像所見で脳室拡大 (Evans index※ > 0.3) の所見がある。④髄液タッピングテスト (30cc/1回排液) で症状の改善をみる (1回で効果判定がつかなければ、連続で2回の排液の結果によってもよい)。(※脚注 本研究では、髄液ドレナージテストは採用しない。)⑤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。⑥本人の手術同意の得られた者。

以下の1～5のいずれかの基準に該当する患者は手術の対象とはしない。①タッピングテストの結果、非改善例。②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。③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拒まない。)④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) の使用者であつ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者にあつては、主治医の判断により除外する。⑤本人の手術同意の得られない者。

対照症例としては前述の手術適応基準 (1～5) を満たすが手術同意が得られないか他の理由で手術が受けられない者で、その後の経過観察に協力いただける患者とする。

本研究の実施場所は、本研究に参加する各研究関連施設である。

評価項目には、臨床症状の改善として、歩行機能、高次脳機能、排尿機能、そして画像所見、ADLスコア、有害事象調査などを含む。

8. 研究等における医学倫理的配慮について（（1） - （3）は必ず記入のこと）

（1）研究等の対象とする個人の人権擁護

本研究は、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、①十分な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患者さんであっても、理由の如何によらず患者さんの自由意思により参加あるいは継続の撤回ができる。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、あるいは研究資料に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るが、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の分担研究者にて研究終了までの間は厳重に保管され、その後適切な方法で破棄される。また、全体の集計に供する（主任研究者所属部署へ郵送される）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て解析に供される。従って以後の集計や結果の公表などの段階で個人名が現われることはない。

（2）研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

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（1～14）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. 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. 秘密の保全
12. 貴方が遵守すべき事項
13. 貴方の費用負担
14. 担当医師の氏名・連絡先および医療機関の相談窓口

研究協力に同意される方が実際に手術を受ける時には、担当医より説明を受け各施設毎の手術同意書を提出してもらおう。

（3）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

本臨床研究は、ある一定の診断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り、対照としては手術の適応者であって手術の同意の得られない方をお願いする。従って手術適応症例であるのに手術をしてもらえないという不利益を被る方はいない。本研究に伴う危険とは、即ち脳室腹腔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危険は存在しない。参加協力者への負担があるとすれば、同一患者を定期的に診察したり、更に幾つかの質問や脳の画像検査を実施するので、その点で多少の負担を掛けることになる。しかし、いずれにしてもこのことを十分説明し同意の得られた方を対象にするので、その点も含め参加者本人への不利益や危険はない見込みである。

一方、このような本臨床研究を実施することの意義は、我が国においては、神経内科医と脳外科医が一同に会して正常圧水頭症患者のシャント術の適応と効果について多施設で検討したことはこれま

で、殆どなく、今回この臨床研究の結果により本邦における手術基準が定まる見通しであり指針作成上に資すること大であると見込まれる。

(4) その他

〈髄液シャント術の術式〉

本研究に採用するシャント術式は、現在脳神経外科医の間で保険適用でも認められる一般的な治療としてすでに確立したものである。今日は多施設で行う共同研究ではあるが、特定のシャントシステムに規格統一することは行わない。但し、髄液の排液時の圧の設定についてのみ、一定の基準をもうける(シャントバルブ初期圧設定表参照)。

〈シャントシステムの抜去その他〉

- ① 本研究に参加し、シャントシステムが挿入された後、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、あるいは主治医の判断により、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った場合。
- ③ 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。

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下記の担当医に連絡。

- ・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のこと)
湯浅 龍彦：国立精神・神経センター国府台病院神経内科
：〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-1
：TEL 047-372-3502

(2) 研究班全体を通して討議すべき重大な事態や重大な副作用などは、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 047-372-3502

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森悦朗	痴呆を伴うパーキンソン病, レビー小体型痴呆の認知・行動傷害	山本光利	パーキンソン病: 痴呆の問題	中外医学社	東京	2005	42-54
森悦朗	進行性核上性麻痺および皮質基底核変性症	三木哲郎	認知症・うつ・睡眠障害の診療の実際	メディカルビュー	東京	2005	162-172
石川正恒	正常圧水頭症	武田雅俊編	現代老年精神医療	永井書店	東京	2005	613-618

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kazui H, Matsuda A, Hirono N, Mori E, Miyoshi N, Ogino A, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M	Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment	Dement Geriatr Cogn Disord	19	331-337	2005
Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono A, Fukuda T, Kojima Y, Mori E	Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images	AJNR Am J Neuroradiol	26	333-340	2005
Kazui H, Hirono N, Hashimoto M, Nakano Y, Matsumoto K, Takatsuki Y, Mori E, Ikejiri Y, Takeda M	Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease.	J Geriatr Psychiatry Neurol		in press	2005
Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E	Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease?	Am J Psychiatry	162	676-682	2005
Ishii K, Sasaki H, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Mori E	Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies	Eur J Nucl Med Mol Imaging	32	959-963	2005
Sakamoto S, Ishii K, Hosaka K, Mori T, Sasaki M, Mori E	Detectability of hypometabolic regions in mild Alzheimer disease: function of time after the injection of 2-[fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose	AJNR Am J Neuroradiol	26	843-847	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の発生機序	内科	95	803-808	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症再考	神経内科	62	316-322	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の画像診断	脳21	8	173-180	2005
森悦朗	前頭葉の神経心理学と行動神経学	神経研究の進歩	49	608-617	2005
森悦朗	特発性正常圧水頭症の診断: 診療ガイドラインについて	日本内科学会雑誌	94	1567-1576	2005
森悦朗	痴呆性疾患のMRIによる評価	臨床脳波	47	753-761	2005
森悦朗	海馬萎縮と記憶障害	脳と神経	57	1067-1078	2005
森悦朗	痴呆性疾患の早期診断を実現するために	老年精神医学雑誌	16suppl3	71-80	2005

Saito K, Moriwaki H, Oe H, Miyashita K, Nagatsuka K, Ueno S, Naritomi H	Mechanisms of bihemispheric brain infarctions in the anterior circulation on diffusion-weighted images.	Am J Neuroradiol	26	809-814	2005
Otuki M, Soma Y, Yoshimura N, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H	:How to improve repetition ability in patients with Wernicke's aphasia: the effect of a disguised task.	J Neurol Neurosurg Psy	76	733-735	2005
Yakushiji Y, Yamada K, Nagatsuka K, Hashimoto Y, Miyashita K, Naritomi	A girdle-like tightening sensation misapprehended as abdominal splanchnopathy in a sarcoidosis patient.	Intern Med	44	647-652	2005
Yakushiji Y, Terasaki Y, Otsubo R, Yasaka M, Oe H, Yamada N, Nishigami K, Naritomi H, Minematsu K	Brain embolism caused by a mobile aortic thrombus with iron deficiency anemia.	Cerebrovasc Dis	20	475-478	2005
Tanaka RM, Yasaka M, Nagano K, Otsubo R, Oe H, Naritomi H	Moderate atheroma of the aortic arch and the risk of stroke.	Cerebrovasc Dis	21	26-31	2006
石川正恒	特発性正常圧水頭症	Annual Review 2005神経	23	230-231	2005
石川正恒	正常圧水頭症の病態機序	神経内科	62	329-35	2005
石川正恒	特発性正常圧水頭症	JCLS	23	333-338	2005
石川正恒	特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断と治療	Clinical Magazine		41-43	2005
石川正恒	特発性正常圧水頭症の概念と治療指針	脳21	8	161-167	2005
石川正恒	正常圧水頭症	臨床検査	49	439-444	2005
数井裕光	特発性正常圧水頭症の認知機能障害とその評価法	認知神経科学	印刷中		
Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda T	Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	(in press)		
榊原隆次, 内山智之, 劉志, 山本達也, 伊藤敬志, 阿波裕輔, 山西友典, 服部孝道	痴呆と排尿障害—アルツハイマー病とレヴィー小体型痴呆を中心に.	日本自律神経学会雑誌	42	131-134	2005
Sakakibara, R., Ito, T., Uchiyama, T., Asahina, M., Liu, Z., Yamamoto, T., Yamanaka, Y., Hattori, T.	Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type (DLB).	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	76	729-732	2005
Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yoshiyama, M., Yamanishi, T., Hattori, T.	Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease.	Neurourol. Urodynam	24	273-275	2005
Kameda W, Daimon M, Oizumi T, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T	Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: The Funagata Study.	Metabolism	54	669-676	2005
Ren C-H, Wada M, Koyama S, Kimura H, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Kadoya T, Aoki M, Itoyama Y, Kato T	Neuroprotective effect of oxidized galectin-1 in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	Exp Neurol	194	203-211	2005
Kato T, Ren C-H, Wada M, Kawanami T	Galectin-1 as a potential therapeutic agent for amyotrophic lateral sclerosis.	Curr Drug Targets	6	407-418	2005