

「髄液循環、オーバードレナージ症状発現機序、 およびiNPHの拡散テンソルMRI」に関する研究

分担研究者 三宅裕治 西宮協立脳神経外科病院 院長

研究協力者 梶本宜永 大阪医科大学脳神経外科 講師

小山哲男 西宮協立脳神経外科病院リハビリテーション科 部長

研究要旨 髄液の間質液としての働き、等を考慮すると、髄液吸収は脳表の静脈性毛細血管で行われていると考えるのが妥当であり、細静脈硬化が髄液吸収障害に関与している可能性がある。また、細動脈硬化と細静脈硬化、さらには脳室拡大による細静脈圧排などにより脳還流圧が低下し、特発性正常圧水頭症の症状が発現するものと考えられる。シャント術後のオーバードレナージ症状は、過剰なシャント流量や、体位変化に伴う急激なシャント流量、あるいは頭蓋内圧の変化に起因するものではなく、座位定常状態における頭蓋内圧の陰圧の程度により出現するものと考えられる。iNPHでは、拡散テンソル法MRI上、前視床放線と小鉗子Fractional Anisotropy (FA)値が低下しており、診断に有用である可能性が示唆される。

過去3年間の研究成果を下記にまとめた。詳細については当該年度の報告書を参照されたい。

1. 髄液循環について：

髄液は脳の間質液としても働いており、他の部位の間質液と同様に静脈性毛細血管で吸収されると考えるのが生理学的にも妥当である。乳幼児や小型動物ではくも膜顆粒が見られないこと、電顕的検索でも膜顆粒に吸収機構が見られないこと、脳槽造影時に造影剤が上矢状静脈洞に到達する以前に血中に造影剤が確認されること、などの事実にも符合する。当初仮説として提唱した概念であったが、近年順天堂大学による脳内アクアポリンの研究など、髄液が脳表から吸収されることを示唆する知見も得られつつある。

2. 脳室拡大機序：

髄液吸収障害により軽度上昇したICPは全髄液腔に伝播する(パスカルの法則)が、腔に掛かる張力(=拡大のしやすさ)は腔の半径に比例するため(ラプラスの法則)、脳室、脳底部くも膜下腔、円蓋部くも膜下腔の順に拡大しやすいと考えられる。また近年の分子生物学の進歩により、くも膜下出血後のNPHに関しては、慢性期に髄液中のTGF- β 1

の増加が見られ、これにより誘導されたくも膜下腔でのコラーゲンの増生が髄液循環障害に寄与しているとの知見が得られている。TGF- β 1や、EGF、FGF、PDGFなどの成長因子は、加齢性因子でもあり、高血圧や、細動静脈硬化、ひいてはiNPHにも関与している可能性は否定できない。iNPHでは高位円蓋部狭小化と脳底部・シルビウス裂開大を伴う脳室拡大(不均衡な髄液腔拡大)が典型的とされるが、必ずしもこの特徴を有するものばかりではない。この様な髄液腔拡大形態の多様性も、髄液通過障害の発生部位による違いと考えると説明しやすい。即ち、コラーゲンの増生が円蓋部くも膜下腔中心に見られれば、脳底部くも膜下腔との圧格差が出現し、脳底部くも膜下腔、シルビウス裂の拡大が著明となり、必然的に大脳は頭頂側へシフトする形となり、iNPHに特徴的な髄液腔拡大が説明できる。

3. 症状発現機序：

Tap後の症状の改善が速やかであり、神経線維の直接的障害よりも、脳循環障害に関与しているものと考えられる。TapあるいはシャントによりICPが低下し、結果的に脳還流圧が増大することが症状改善に繋がるものと考えられる。脳還流圧低下

の原因に関しては、動脈サイドの問題として細動脈硬化が挙げられる。iNPH症例では高血圧、高脂血症の合併も稀ではなく、ベースに細動脈硬化があると考えるのは自然である。加えてiNPHにおいては、静脈サイドの問題として軽度ICP上昇により静脈圧が上昇していることが予想される。梶本は近赤外を用いた検討で、iNPH症例でのCBV低下を明らかにしており、iNPHにおいて、細静脈が圧排されている事を示唆している。また細静脈硬化は、静脈圧上昇そのものにも関与している可能性がある。

4. 病態に関連すると思われる因子：

細静脈硬化が髄液吸収障害に、TGF- β 1などの成長因子がくも膜下腔での髄液通過障害に関与している可能性がある。脳還流圧の低下には、従来から言われている細動脈硬化に加え、細静脈硬化の関与が考えられる。

5. オーバードレナージ (OD) 症状の発現機序：

一般にODは過度なシャント流量が持続している状態と誤解されている。確かに臥位から座位や立位へ体位変換を行うと、直後には一過性に過大なシャント流量となるが、ただちに頭蓋内圧が低下し、腹腔内圧が上昇することで緩衝され、20分程度で0.6ml/分程度に落ち着くという結果が得られている。またOD症状は体位変化直後の過大なシャント流速や、急激なICP低下を示す時期には見られず、座位姿勢をある程度保持した時点(定常状態)で認められることを考えると、過大なシャント流速や、急激なICP低下速度が原因ではなく、定常状態でのICPの陰圧程度により発現すると考えられる。

6. CHPV-SGの有用性：

流量測定実験では、座位定常状態でのシャント流量と考えられる0.6ml/分近傍では、CHPV-SGはCHPVに比べ約3cmH₂O程度の差圧の上積み認められた。CHPV-SGで、過大な流量を抑制する2次流通路が働くのは体位変化直後の極めて限られた時間のみであり、流量抑制の効果は限定的で、CHPV-SGがOD予防に効果を発揮する主体は差圧上積みによると考えられる。設定早見表に準拠したiNPHでのCHPVの初期設定は平均で15cmH₂Oと高めであり、より高設定への変更を担保する意味からCHPV-SGは有用と考えられる。

7. 拡散テンソル法 MRI による特発性正常圧水頭症患者の神経線維の評価：

背景因子に有意差のないiNPH群5名、脳梗塞(INF)群10名、脳出血(ICH)群で、拡散テンソル法

MRIでの各ROIにおけるFA値を検討した。前視床放線と小鉗子において、iNPH群のFA値はICH群、INF群の双方よりも統計的有意に低値であった。大鉗子、上縦束においてiNPH群のFA値はICH群より統計的有意に低値であった。またINF群よりも低値であったが統計的有意には至らなかった。一方、下縦束と錐体路では3群間のいずれにも統計的有意差は見られなかった。いずれのROIにおいても、ICH群とINF群の2群間に統計的有意な差異は見られなかった。以上よりiNPH群において前頭前野領域の前視床放線と小鉗子領域での神経障害が示唆された。3群間の背景因子は同様であり、前頭前野領域の神経障害とiNPHの関連性が示唆される。大鉗子、上縦束では統計的有意に至らなかったが、iNPH群のFA値は他群より低値傾向であり、今後対象数を増やして検討する必要がある。その一方、錐体路のFA値は3群間でほぼ同一であった。このことはiNPH症例では明らかな運動麻痺がみられない臨床症状と合致する。本研究結果はiNPHの画像診断的な特徴と考えられ、早期診断に役立つ可能性が示唆される。

論文発表：

1. Development of a Quick Reference Table for Setting Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* Vol.48, 427-432, 2008

学会発表：

1. iNPH治療におけるVPシャントとLPシャントの比較. 第10回日本水頭症治療シンポジウム(東京コンファレンスセンター) 2009/6/20
2. iNPH治療におけるLPシャントの有用性—VPシャントとの比較—. 第4回関西iNPHセミナー(メルパルク京都) 2009/8/22
3. iNPH治療におけるLPシャントの有用性—VPシャントとの比較—. 香川iNPHセミナー(クレメント高松) 2009/7/4

知的財産権の出願・登録状況：

なし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 大井静雄 東京慈恵会医科大学病院

研究要旨 成人難治性水頭症であるHydrocephalus-Parkinsonism Complexの病態について分析を行い、第3脳室の長期間拡大による黒質線条体経路や皮質—線条体—淡蒼球—視床—皮質の神経繊維ループの圧排、また脳室周囲の白質組織の虚血、変性によりParkinsonismを呈するものと考えられた。

またLOVA発症時期前(6歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がない(so called occult asymptomatic macrocephaly)かつ画像上著明な脳室拡大を認める患者の病態をPre-LOVAと定義し、その病態、知能予後について検討した。Pre-LOVAは頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認めることよりLOVAと比較してより正常圧、交通性の可能性が高いと考えられ、かつ進行性、停止性を繰り返す常に不安定な状態である可能性があることが考えられた。またMcHC分類による水頭症分類でもNPHやLOVAとは異なる水頭症の病態であることが示唆された。

A. 研究目的

*私共は1995年に著明な脳室拡大を呈する成人水頭症の中に水頭症の改善と共にその症候も改善する一方で、水頭症の治療が困難となった場合にはその症候も著明となってParkinsonismを伴う例があり最終的に難治性に至る水頭症病態を経験し、このような臨床概念をHydrocephalus-Parkinsonism Complexと命名した。そしてその動物実験モデルの開発にも成功し報告してきた。そのメカニズムや臨床動態について自験例をもとに検討した。

*long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA) は2000年に大井らによって提唱された成人水頭症の概念であり、幼少期に発生する長期間の脳室拡大を特徴とし、中脳水道狭窄を原因とする非交通性水頭症の一病態であることが多い。ただし小児期には頭囲拡大以外の神経症状を認めず成人期になってから発症するため実際LOVA患者が発症前にどのような病態であるのかは把握できない場合が多い。そのため我々はLOVA発症時期前(6歳～発症前)の頭囲拡大のみで他の神経学的所見がないかつ画像上著明な脳室拡大を認める患者の病態をPre-LOVAと定義し、Multi Categorical Hydrocephalus Classification (McHC)分類を用いてLOVA及びPre-LOVAの病態、知能予後について検討した。

B. 研究方法

抗Parkinson薬に無反応である難治性のHydrocephalus-Parkinsonism Complex症例(NPH 1例、LOVA 3例)を過去10年に経験し、その4例の病態を詳細に分析した。

また当院で2001年以降LOVAと診断された8名、Pre-LOVAと定義された7名の水頭症病態および知能予後に対し詳細に分析した。いずれも個々のデータは匿名化され、個人が特定されないようになっているため倫理面の問題は特にない。

C. 研究結果

我々が当院で経験した水頭症全366例のうちHydrocephalus-Parkinsonism Complexを示した症例は4例(1.1%)であった。全例著明な第3脳室拡大を示しており、いずれもシャントや第3脳室底開窓術により脳室拡大は改善せず、また抗Parkinson薬に抵抗性で難治性であった。

またPre-LOVA症例は全例頭囲拡大、著明な脳室拡大を認めたが発達、知能検査の平均は103.9であり、全体としても経過とともに上昇傾向を認めた。さらにDQ、IQが130以上のHigh IQの症例も2例認めた。

D. 考 察

我々の症例を検討するとNPH及びLOVAに生ずるHydrocephalus-Parkinsonism Complexは全例側脳室及び第3脳室が著明に拡大しており長期間の拡大により黒質線条体経路や皮質—線条体—淡蒼球—視床—皮質の神経繊維ループが圧排され、または脳室周囲の白質組織の虚血、変性によりParkinsonismを呈するものと思われる。また脳のコンプライアンスが悪いため、シャントもしくはETVによりCSF圧は減少するが脳室拡大は改善しない。そのため脳室の圧排による症状も改善せず抗Parkinson薬も無効であり難治性であると思われる。LOVA症例は著明な脳室拡大を認めるが全例Parkinsonismを呈する訳ではない。どのような症例がParkinsonismを呈するのか今後解明の必要がある。

Pre-LOVAに関しては頭囲拡大以外の症状を呈さないことやHigh IQ症例を認めることよりLOVAと比較して、より正常圧、交通性の可能性が高いことが考えられた。またPre-LOVAでは水頭症が早期には進行性であったが次第に停止性となり、また進行性に戻ったりと常に不安定な状態であることが考えられ、NPHやLOVAとは異なる水頭症病態であることが考えられた。

E. 結 論

Hydrocephalus-Parkinsonism Complexの病態は脳

室の長期間拡大による神経線維の圧迫によるものと考えられた。

Pre-LOVAはNPHやLOVAとは異なる特異な水頭症病態であることがMcHC分類より考えられた。

F. 研究発表

- Oi. S : Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010, 50(9) : 859-869
- Oi.S, Luedemann.W, Samii.W, Samii. M: Evolution Theory in Cerebrospinal Fluid dynamics: A Hypothesis for Failure of Neuroendoscopic Ventriculostomy in Treatment of Hydrocephalus in Fetal, Neonatal and Early Infantile Periods. Journal of Hydrocephalus, 2009, 1-1 : 2-10
- Oi S, Kim DS, Hidaka M "Hydrocephalus-parkinsonism complex": progressive hydrocephalus as a factor affecting extrapyramidal tract disorder-an experimental study. Childs Nerv Syst. 2004, 20(1): 37-40

G. 知的所有権の取得状況：

特になし

正常圧水頭症の疫学・病態と治療に関する研究

研究分担者 伊達 勲 岡山大学大学院脳神経外科

研究要旨 特発性正常圧水頭症の長期治療成績および神経内視鏡治療の可能性に関する研究-特発性正常圧水頭症(iNPH)の髄液循環動態, 診断, 治療法に関していまだに不明な点が多い. 脳室-腹腔, 脳室-腰椎シャント術が現在のiNPH治療法のスタンダードとなっているものの, シャントの適応に関しては施行して初めて有効かどうかの確診がなされているのが現状である. また, 難治性小児正常圧水頭症における髄液循環動態から, その症例群の一部には, 髄液吸収障害以外の症例も存在することが示唆され, 本疾患に対する診断や治療上の新たな問題点も浮き彫りになりつつある. 本研究では, 当科における脳室腹腔(VP)シャント, 腰椎腹腔(LP)シャント術双方の長期成績等について検討し, iNPHの病態や治療法の再認識について考察した. 本研究により, LPシャントはVPシャントとほぼ同等の侵襲性であると結論付けられたがiNPHに関しては, 特に高齢者に対して行われていること, 手技が比較的慣れであることなどの理由で特に合併症が高率に生じており注意が必要と考えられた.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)に対しては, 脳室-腹腔, 脳室-腰椎シャント術が治療法のスタンダードとなっているものの, シャントの適応, 有効性, 合併症などに関する長期成績についてはいまだ不明な点が多い. また, 症例によっては第3脳室底開窓などの内視鏡による治療が奏効する場合もしばしば経験する.

初年度研究では, 過去5年間にiNPHと診断されVPシャント術が施行された症例に対し, 長期予後, 合併症, および神経内視鏡の適応などについて検討した. 引き続いて, 2年目では, NPHの特殊病態, 特に髄液吸収障害が主体と考えられた難治性小児正常圧水頭症(PNPH)症例で, とくに複雑な病態を呈し治療に難渋したもの提示し, その問題点を提起し, 正常圧水頭症の髄液循環のメカニズム, 治療法, 特に神経内視鏡による治療の可能性を検討した. 最後の今年度では, 高齢化社会をむかえた現在, 高齢者NPH患者に対し脳実質を直接穿刺することのデメリットや, 頭部に傷ができるなどといった整容的観点から, 腰椎腹腔シャント(LPシャント)を施行する施設も次第に増えているという社会的背景の中, 当科におけるNPH患者に対するLP

シャントの有効性, 課題などについて, VPシャントと比較分析した.

B. 研究方法

研究対象は, 2004年から現在まで当科で診察をしたPossible iNPH30例中, タップテストで症状の改善を認めた24例. シャント症例では全例で右側脳室前角穿刺による脳室-腹腔シャントを行った. シャントシステムは, 全例でCodman-Hakim valve (Codman, U.S.A.)を用いた. 期間前半ではsiphon guardなし, 期間後半ではsiphon guardありのものを使用した. 初期圧設定は, 三宅らの早見表および術中脳圧測定値を参考に設定した. 術後1ヶ月で諸症状に変化が見られず, 脳室の縮小も認めない症例で設定圧の変更を外来にて実施した. また, 小児正常圧水頭症を呈した3症例については, 新生児脳室内出血症例で孤立性第四脳室を呈したものの, 特発性正常圧水頭症で進行性頭囲拡大を呈した症例, およびDandy-Walker症候群で治療に難渋した症例. これらにおいて, 診断, 治療上の問題点について検討した. LPシャントとVPシャントの比較研究として, 対象は, 過去5年間におけるNPH患者56名. LP, VPのシャント術式選択は, 水頭症の機

序, 患者のActivity, 腰椎疾患の有無, 年齢, 全身合併症の状態などを総合的に判断して決定した. 術式については, 原則LPシャントでは左下側臥位で腸骨稜にバルブを設置した. VPシャントでは, 原則右前角穿刺とした. 使用したシャントシステムは全例Codman-Hakim antisiphon valveを用い, 三宅の圧設定表から身長と体重より初期圧設定を行った. LP群, VP群間で, 原疾患, シャント術式, 合併症, 予後などについて比較検討した.

C. 研究結果

iNPHに対するVPシャントの予後研究において, 年齢層は62~84歳(平均74歳)で男女比は1.3:1であった. Follow-up期間は3ヶ月~60ヶ月(平均31ヶ月)であった. シャント有効例は術直後では20/24例(83%), 6ヶ月では15/23例(65%)で, 現在までFollowしえた全症例総計では13/18例(72%)であった. シャント初期圧設定はほとんどの症例で術中の脳圧測定値の+2~-4cmH₂Oの間での設定であり, 8-18cmH₂O(平均12cmH₂O)であった. 脳内出血, 感染など短期手術合併症は0例, 6ヶ月以内でのバルブ圧変更は7例(29%)であり, うち約半数で多数回の圧変更を必要とした. 比較的慢性期での合併症として, シャント閉塞0例, 慢性硬膜下血腫3例(全例6ヶ月以内, うち2例で穿頭術施行)という結果であった. これらの症例中いわゆる著効例(寝たきり状態から術後完全自立生活)は3例(12.5%)であった. 認知障害, 歩行障害, 介護度はともに術直後は改善するものの, 6ヶ月から1年の間で次第に状態が悪化する例も多く認められた. また, 術後比較的長期でのQOL悪化に関与したと考えられる患者の状態変化として, 穿頭が必要な術後慢性硬膜下血腫2例, 大脳萎縮を認めた症例2例, 脳梗塞を来たした症例2例, 大幅な体重増加症例3例, 家族の患者への関与の極端な減少2例が認められた. 小児難治性正常圧水頭症では, 脳室-腹腔シャント術(VPS)後Trapped-4th ventricle syndrome, シャント感染, 閉塞を来した症例に対し, 最終的に内視鏡的に側脳室前角から第四脳室へ開窓し単一カテーテル(テント上下に追加の孔を自作)を側脳室前角から第四脳室に挿入し腹腔にシャントした. Dandy-Walker症候群で神経内視鏡による開窓術やシャントチューブの留置等の手技が有効な可能性があるものと考えられた. VPシャントとLPシャントの有効性比較検討結果では, VPシャ

ント計38例(くも膜下出血後:10.5%, 腫瘍関連水頭症:39.5%, 脳内出血後:7.9%, iNPH:29%, その他:13.2%). 合併症は3例で, シャント閉塞1例, シャント感染1例, 硬膜下水腫1例であった. LPシャント計18例(くも膜下出血後:38.9%, 腫瘍関連水頭症:11.1%, 感染後:22.2%, iNPH:27.8%). 合併症は3例でシャント閉塞1例, シャント腹壁への脱落1例, 硬膜下血腫1例であった. VPシャントは脳腫瘍に関連したNPHに多く施行され, LPシャントはSAH症例で多い傾向にあった. また, iNPHの全体に占める割合は, LP, VPシャントともほぼ同率で, 3割弱の症例数を占めていた. 手術時間に関しては, LPで平均49分, VPで64分であり両群間で有意差は認めなかった. 出血量は両手技ともに, ごく少量で有意差はなかった. NPHに対して高齢者で特にLPシャントが多く行われる傾向にあったが, 合併症に関してはVP(8%)よりLP(17%)で頻度は高く(有意差あり), 全症例の合併症発生率に対してiNPHに限ってみるとさらに高頻度の合併症(約25%)を認めた.

D. 考察

iNPHに対するシャント術長期成績を検討した文献的考察として, Pujariら(J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008)をはじめ多くの文献で長期的にも8割から9割の改善率を挙げているものが多い. しかしながら, 本研究結果では, VPシャント術後一時的になんらかの症状改善が得られる症例がほとんど(83%)であった一方で, 術後6ヶ月から1年で改善度が術前と同等かそれ以下に低下する症例も数多く見受けられた. 原因として, 加齢による活動性低下, 体重変化によるシャント流量の変化, 脳梗塞, 糖尿病などの余病, 家族の支援やリハビリ通院頻度の低下といった生活環境の変化などの高齢者特有の問題点が浮き彫りとなった. また, 小児難治性正常圧水頭症症例からは, 本研究において神経内視鏡が有効な正常圧水頭症が少なからず存在することが示された. VPシャントとLPシャントの比較検討研究においては, LPシャントは脳を直接接触せずに水頭症病態を改善することのできる現時点での唯一の治療法であり, 特に高齢者に対しては比較的容易に施行できる治療手技と言える. 日本では超高齢化社会を迎え, iNPHと考えられる, いわゆるTreatable dementia症例の増加が問題となっており, できるだけ高齢者に対する低侵

襲な手術治療のニーズが増加していることもうな
ずける。このような背景の中、本研究は、実際、
LPシャントの侵襲性の低さは果たしてVPよりも
勝っているのか、また、合併症発生率の実態等につ
いて、最近の成績を明らかにする目的で行われた。
実際、手術時間や、周術期における合併症発生率
などに関しては明らかな統計学的有意差は認めら
れず、LPシャントはVPシャントとほぼ同等の侵襲
性であると結論付けられた。iNPHに関しては、特
に高齢者に対して行われていること、手技が比較
的不慣れであることなどの理由で特に合併症が高
率に生じており注意が必要と考えられた。以上か
ら、iNPHに対するVPシャント治療の有効性と、患
者特有の問題点、神経内視鏡治療の可能性、LP
シャント施行における注意点と、VPシャントとの
成績の同等性などが示された。

E. 結論

現時点ではiNPHに対するシャント治療はゴール
ドスタンダードである。その一方で、長期間の観
察において、加齢による活動性低下、体重変化に
よるシャント流量の変化、脳梗塞、糖尿病、心臓
疾患などの余病、生活環境の変化などの高齢者特
有の問題により思ったほどの症状改善が得られな
くなる症例も存在することが明らかになった。

また、治療困難な小児正常圧水頭症の3症例から
神経内視鏡は、正常圧水頭症の一部の症例ではそ
の診断や治療に有効な場合があると考えられた。
最終年度、LPシャントの有効性の検討では、LPシャ
ントのVPシャントに対する非劣性と病態により生
じる合併症に対する留意点の存在も明らかになっ
た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 神経管癒合不全の最新の画像診断と神経内
視鏡の応用 伊達 勲, 小野成紀, 大井静
雄小児の脳神経 33(1) : 51-53, 2008
2. 先天性水頭症に対する神経内視鏡の有効性
の検討 伊達 勲, 小野成紀 小児の脳神
経 34(1) : 97-98, 2009
3. 頭蓋底外科後の整容に関わる問題点—問題
回避のための手術の工夫を中心に— 小野成
紀, 安原隆雄, 市川智継, 富永 進, 木股
敬裕, 伊達 勲

第1回研究会記録集 日本整容脳神経外科研
究会 1 : 29-30, 2009

4. Protein transduction method for cerebrovascular
disorders Ogawa T, Ono S, Ichikawa T,
Arimitsu S, Onoda K, Tokunaga K, Sugi K,
Tomizawa K, Matsui H, Date I Acta Med
Okayama 63(1) : 1-7, 2009
5. 胎児水頭症の分類と臨床上の諸問題—
Perspective classification of congenital
hydrocephalus (PCCH) と Multi-categorical
hydrocephalus classification (McHC) を用いた
先天性水頭症の解析と展望— 小野成紀, 伊
達 勲, 大井静雄 小児の脳神経 35(4) :
355-362, 2010
2. 学会発表
 1. International Society for Pediatric Neurosurgery
2008, Cape Town, South Africa, 2008, 10 Efficacy
of new flexible neuroendoscope, VEF-V, for
pediatric hydrocephalus Ono S, Shimazu Y,
Yasuhara T, Kambara H, Date I
 2. 第15回日本神経内視鏡学会 : 東京, 2008.11
神経内視鏡を用いて治療した脳室関連疾患
63例の検討 小野成紀, 島津洋介, 安原隆雄,
黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
 3. 第37回日本小児神経外科学会 : 大阪, 2009.06
出生後早期に発見された家族性非症候性頭
蓋多縫合早期癒合症 小野成紀, 伊達 勲
 4. 第37回日本小児神経外科学会 : 大阪, 2009.06
小児水頭症治療における神経内視鏡のさま
ざまな役割について 小野成紀, 島津洋介,
安原隆雄, 黒住和彦, 市川智継, 伊達 勲
 5. 第16回日本神経内視鏡学会 : 富山, 2009.12
顕微鏡手術における神経内視鏡の役割—内視
鏡支援による顕微鏡手術200例の経験から—
小野成紀, 安原隆雄, 市川智継, 伊達 勲
 6. 第38回日本小児神経外科学会 : 富山, 2010.
06 胎児水頭症前方視的多施設共同調査
中間報告—登録時後方視的調査を中心に—
小野成紀, 大井静雄, 荒木 尚, 伊藤 進,
内門久明, 竹本 理, 白根礼三, 栗原 淳,
稲垣隆介, 田代 弦, 井原 哲, 伊達 勲
 7. 第38回日本小児神経外科学会 : 富山, 2010.
06 岡山大学病院小児頭蓋顔面形成センター
における頭蓋縫合早期癒合症骨モデル作成
による手術シミュレーションの効果と手術

成績 小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木
股敬裕, 本城 正, 山城 隆, 伊達 勲

8. 第22回日本頭蓋底外科学会: 久留米,
2010.07 神経内視鏡の頭蓋底外科への応用—
頭蓋内外における脳神経外科領域での使い
分け—小野成紀, 安原隆雄, 山田 潔, 木
股敬裕, 小野田友男, 西崎和則, 伊達 勲

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特発性正常圧水頭症の前向き観察研究 JSR (Japan Shunt Registry of iNPH) の発展的展開

研究分担者 橋本正明 公立能登総合病院 脳神経外科 副院長

研究グループ 松前光紀, 伊達 勳, 橋本正明, 宮嶋雅一 JSR研究グループ・運営委員会

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)の前向き観察研究として「Japan Shunt Registry (JSR of iNPH)」は各種のシャント手術法や、シャント・システムの組み合わせによる治療成績、合併症の頻度などを幅広く比較検討し、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性を探索することを目的とし平成21年10月より登録を開始し100例を越える登録観察が進んだ。この間日本における多施設共同臨床研究であるSINPHONIの良好な成績も論文発表され、また、世界でも種々の臨床研究が進行中である。現状の各国の臨床試験の現況を検討し、JSR継続性の意義や、新しい仮説提案を含めて今後の可能性を確認する。

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)のより安全性、効果的な診療を探索する目的で平成21年10月よりiNPH前向き観察研究として「Japan Shunt Registry(JSR of iNPH)」登録が開始され、100例を越える登録件数を現在も観察中である。JSRでは、各種のシャント手術法や、シャント・システムの組み合わせによる治療成績、合併症の頻度などを幅広く比較検討し、今後のより安全で効果的なiNPH診療の方向性を探索することを目的としていた。SINPHONIの結果や現状での各国の臨床試験の現況を検討し、JSR継続性の意義や、新しい仮説提案を含めて今後の可能性を確認する。

B. 研究方法

日本における多施設共同前向き臨床試験であるSINPHONIは日本のiNPHガイドライン(J-G-L)の妥当性を検証目的に企画され、そのデザインはJ-G-Lに従いDESH(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus) Cohort におけるOutcome 研究として識別される。SINPHONIの成績はこれまでの臨床研究の成績を凌駕しており、J-G-Lの妥当性が検証されるとともに、世界各国の臨床試験の状況を比較検討し、観察研究であるJSRの今後の役割や可能性を検討した。

C. 研究結果

SINPHONIの成績により確認できたことは下記のごとく

- 1) DESH cohortであるSINPHONIの成績はJ-G-Lの妥当性を担保した。
- 2) DESH以外のShunt responsive ventriculomegaly群の存在認識。
- 3) DESHという形態的一群においても未だcomorbidityの存在が示唆される。
- 4) 日本ではLP shuntも積極的に行われ、また、ASDの使用も比較的進んでいる。
- 5) ADL, iNPH scaleばかりでなくQOL factorもやはり重要性を増している。

以上のような種々の臨床的疑問に探索的対応をJSRは可能としている。

Fig. 1.

3 Major multi-center prospective study

study (Center)	Inclusion criteria	No.	Shunt & system	mRS FO (1Y)	G.Scale FO (1Y)	comp. AE-SAE (ope)	death
Dutch (4)	30% < EI tight sulci	101	VP DPV (L/M)	59	57	79 (8)	15
SINPHONI (26)	DESH 30% < EI	100	VP CHPV	69	77	15+15 30 (1)	2
EU (12)	30% < EI typical or questionable	146	VP CHPV	68	86		
	Age	range	Evans Index	range			
Dutch	73.7 ± 6.3	50-85	39 ± 0.6	30-55			
SINPHONI	74.5 ± 5.1	60-84	35.6 ± 4.0	32-48			
EU	median 72	30-87					

一方、INPHに関わる100症例を越す前向き臨床試験でADL scaleとともにINPH grading scaleを用いてSINPHONIと比肩できるのは、1997 Dutch studyと、現在登録が終わり現在解析中であるEU study (European Study on Prediction of Outcome in Patients With iNPH)の3種の臨床研究がある。この3種の概略を図1に比較し、その種々の違いを確認した。

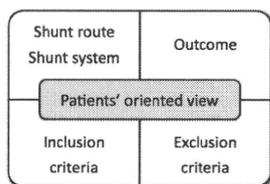
1990年代に行われたDutch studyではSINPHONI同様CT scanで高位円蓋部の脳溝を指標にしたtightnessを適応条件として、固定差圧バルブにより治療されている。SINPHONIおよびEU studyではEvans' indexが30以上を条件とし、同様にCHPVと圧可変式バルブを使用している。しかし、年齢条件で30歳から含まれており、Dutch(50~)およびSINPHONI(60~)とは対象の違いが明瞭に存在することは否めない。このように研究実施年代、および各研究により試験登録適応条件が一部異なり、その成績を数字だけで比較検討することは困難であるが、現状ではINPH診療において圧可変バルブを用いる治療法が標準的となっている。

D. 考察

MRIによる画像診断や患者の適応条件、更には術後のmanagement protocolの適切化によりINPH術後成績は改善してきており、SINPHONIおよびEU studyにおいてADL scaleで80%, shunt responder(SR)の存在が確認され、今後の標準的な提案目標とされる。SINPHONIにおいてGSではSR90%となるが、各試験により評価尺度により術後成績は異なって報告される。

臨床評価基準

INPH Diagnosis and Management



Outcome (End-point)
成果, 結果, ゴール

- 臨床アウトカム
 - 死亡率、合併症率、
- # 臨床指標: ADL, Burden scale,
- 経済アウトカム
 - コスト、効用、質(障害)で調整した生存年
- 時間アウトカム
 - Door to Needle Time(DTN), 平均在院日数
- 患者アウトカム
 - QOL, 患者満足

今後は適応条件や合併する多疾患の状況, shunt手術法, shunt system (anti-siphon deviceの要不要)など、Outcomeに影響すると思われる多因子の探索が必要と思われる。また、JSRではこれまでのmRS, INPH GSおよび介護度までを収集してきたが、今後

は介護負担度、更にはよりpatient orientedなQOL要素などを取り入れ、より多面的に検討し、今後のINPH診療の臨床的、社会的効果を含めて探索することが望まれる。現在SINPHONI-IIが進行中であるが、焦点を絞った臨床研究と連動しつつ、幅の広い視野での観察研究であるJSRは相補的な役割をになっており、発展的展開に期待するところである。

E. 結論

SINPHONIの成果を受け、今後の日本における更なる安全で、確実なINPH診療の提案のためにJSRの発展的展開が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 橋本正明：特発性正常圧水頭症の治療におけるシャント・システムの現状. BRAIN and NERVE 60巻3号247-255. 2008
- 2) the Japanese Society of NPH. Guidelines for management of idiopathic NPH. Neurologia medico-chirurgica. Supplement Vol. 48, March, 2008
- 3) 橋本正明, 塚田利幸, 吉田優也：INPH患者の診療において通常Axial CT scanを用いて病態をどのように評価できるか?とらえるべき確実な所見とその限界. 脳神経検査のGnothi seauton Part2. 小川彰編集 シナジー 2010.1105 pp33-37
- 4) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N., The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI) Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res 2010; 71: 18

2. 学会発表

- 1) M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, and for the SINPHONI group. Improvements of NPH symptoms after shunting operation and occurrence of serious adverse events in a prospective study of iNPH (SINPHONI). Hydrocephalus 2008 Sept. 17th-20th, Hannover, Germany.
- 2) THE VALIDITY OF JAPANESE INPH

GUIDELINES IN A PROSPECTIVE STUDY OF INPH (SINPHONI) M Hashimoto, M Ishikawa, E Mori, N Kuwana, the SINPHONI group. 2010.0523 5th International Hydrocephalus Workshop, Creta.

- 3) 橋本正明¹, 石川正恒², 森悦朗³, 桑名信匡⁴,

SINPHONI group 特発性正常圧水頭症患者の術後成績における介護負担度の検討 第69回日本脳神経外科学会総会 2010.1027-29

H. 知的財産権の出願・登録状況：
特になし

特発性正常圧水頭症のリハビリテーションに関する研究 (地域連携パスとノートの有用性について)

研究分担者 平田好文 熊本託麻台病院 院長

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(i-NPH)は地域リハビリテーション(リハ)と地域医療機関の連携が必要である。平成20年度にi-NPHの地域連携パスとi-NPHノートVersion1(ver1)を作成したが、連携の全くない状況では有効と言えず、患者・家族、地域の医療機関、介護施設などがi-NPHを理解することがまず必要であった。そこで、平成21年度にはi-NPHの解説・手術・リハに関する簡単な説明を付けることで地域連携パスとi-NPHノートのVer2を作成した。更に平成22年度には、i-NPHは歩行障害・認知障害・排尿障害があることから、転倒の頻度が多いことに注目し、i-NPHにおける転倒骨折の頻度と地域連携パスの有用性について検討しi-NPH地域連携パスとノートのver3を作成する。

B. 研究方法

1) i-NPHにおけるアンケート調査(平成22年度)

i-NPHにおけるリハの必要性を検証するために、平成22年8月に全国のi-NPHの手術を登録している261施設(JSR)にアンケート調査を行った。アンケート調査項目は、i-NPH術前後におけるリハの必要性、退院後の地域リハ、及び介護サービスの利用状況、地域連携パスの必要性である。

2) i-NPH地域連携パス及びi-NPHノート(平成20年～22年度)

- ① i-NPHの診断・治療：症状、画像検査、タップテスト、シャント手術と合併症(ver2)
- ② i-NPHのリハビリテーション：地域リハと介護サービス、生活目標、自主トレーニング(ver2)
- ③ i-NPHの地域連携パス：op病院とかかりつけ医の連携を1年間記録する。(ver1)
- ④ NPH score, m-RS, 要介護認定生活自立度(ver1)

- ⑤ i-NPHノート：患者・家族を含めたチーム医療確立の為に、患者・家族・op病院とかかりつけ医・ケアマネージャーなどが自由に記入できることを目標として作成した。

ことを目標として作成した。(ver3)

3) 転倒骨折と地域連携パス(平成22年度)

過去10年間で、i-NPHにシャント手術を施行した50例を対象として、術前の転倒骨折と地域連携パスver2の必要性の検証を行い、ver3を作成する。

C. 研究結果

1) アンケート調査について

アンケート回答は143施設(145名 55%)であった。アンケート調査の結果は以下に示す。アンケート調査からは、i-NPHにはリハは必要と考えられているが、地域リハはあまり利用されておらず、地域連携パスは予想より多くの人が必要だと考えていた。

- ① i-NPHのリハは99%が必要と回答。
- ② i-NPHの院内リハは62%が必ずしている。
- ③ 退院後のリハを必ずしているのは12%であった。退院後は通院リハ34%、通所リハが36%であった。
- ④ 要介護認定申請は21%が必ずしていた。ケアマネージャーとは50%でリハの相談をしていた。
- ⑤ 在宅リハは64%が必要であると思っている。家族にもリハが必要であると51%が説明している。
- ⑥ i-NPHの地域連携パスは40%が必要だと考えている。

2) i-NPH地域連携パス、連携ノート(ver2)について(当院での使用症例)

- ① 10名全例在宅であった。在宅症例のうち介護サービスの利用は7名で全体の70%であっ

た。通所リハ5名2回～5回/週(平均2.8回/週)で、3例は介護認定を受けておらず自宅のみの生活であった。

- ② i-NPH地域連携パスは、op病院とかかりつけ医との間の連携を行った。(1年間記入予定)初診、タップテスト、シャントop、リハ、退院、地域リハ、再診との経過をop病院と診療所間の循環型とした。i-NPHノート(患者・家族用)は、患者・家族がi-NPHの治療とリハの理解が得られるために以下の項目を自ら記入する形式とした(表2)。家族を含め、地域リハのスタッフもよく記載されていて情報の共有が可能であった。
- 3) i-NPHの転倒骨折と地域連携パスver2について
 - ① 転倒骨折は22例(44%)に術前に生じていた。骨折部位は腰椎骨折が最も多く5例、大腿骨頸部骨折4例で、体幹及び下肢の骨折は63%であり、尻もち転倒や側方転倒が多くみられた。肩甲骨骨折(14%)、肋骨骨折(14%)は後方転倒・側方転倒があることを示している。前方転倒による手関節骨折や膝蓋骨骨折はそれぞれ1例(4.5%)と少なかった。
 - ② 転倒骨折により、リハビリテーションとして入院・治療した症例は5例ですべて廃用症候群(廃用)を呈しており、術前に骨折のリハ・廃用のリハが必要であり、シャント後にも長期のリハを必要とした。退院後もすべて地域連携により地域リハビリテーションが必要であった。この結果に基づいて地域連携パスとノートver3を作成した。

D. 考察

i-NPHのリハについてはほとんど報告がない。全国アンケート調査結果からは院内で術前術後のリハは行われているが、退院後はあまり行われておらず、介護サービスの利用状況も少なかった。退院後の地域リハはi-NPHにおいて最も重要なポイントである。その為には、まず地域リハのみならずi-NPHとシャント手術の理解が最も大事である。家族からの情報は特に重要である。最近、癌の地域連携パス(私のカルテ)が開始されているが、全く観点が異なっている。その比較を別表に示す(表1)。i-NPHにおけるリハの目的はシャント機能の維持と廃用症候群の予防である。術後のシャント機

能を維持するには出来るだけ起居動作、立位、歩行動作が生活の中に組み込まれていることが望ましい。このことは廃用症候群の予防と共通するところである。しかし、退院時このことを指導しても家族だけでは十分目的を達することは困難なことが多い。本研究の生活環境をみてもわかるように介護人が常時いる可能性は少ないからである。この生活機能の維持向上時リハビリが行われないとシャント機能の悪循環が生じて、ADLが低下し、廃用や肥満が生じ、シャント機能不全が生じることとなる。この問題点を打破するためには地域リハが必要と考えている。本研究では在宅リハプログラムを取り入れることで対応することとした。正常圧水頭症における地域連携パスはop病院とかかりつけ医との間の循環型のみならず通所リハやケアマネージャーを含めた循環型として作成した。脳卒中地域連携パスはそのリハ資源で様々に異なっているが、正常圧水頭症に関してはop病院もかかりつけ医やケアマネージャーとの関係はあまり地域に差異なく利用可能である。われわれは患者・家族と医療機関の間の連携ツールとしてi-NPHノートを作成した。これは、それぞれの連携機関が患者を中心に書き込むことで情報を共有する手段として利用する為である。これによってシャント機能の維持とQOLの向上に必要な情報を共有していくことが最も重要だと考えている。今回、転倒骨折を伴うi-NPH症例に注目したこのような検討は全く行われておらず、高齢者の転倒の5%に骨折が生じると言われているが、認知症の転倒骨折のうちにi-NPHが多数存在する可能性が示唆された。平成23年度はi-NPH地域連携パスver3を用いて、シャント手術により転倒骨折の予防が可能であるかの全国調査を予定している。

(表1)

地域連携の比較(患者参加型)		
	悪性腫瘍(私のカルテ)	i-NPH(パス&ノート)
認知度	◎	×
リハビリ	△	○
症例数	多い	少ない
連携	OP病院↔診療所	OP病院↔診療所 ↓ 地域リハ
参加	◎	○
家族参加	○	◎

(表2)

i-NPHノート (患者様、御家族、医療者用)						
項目	氏名	性別	年齢	住所	電話番号	メールアドレス
患者様	田中 太郎	男	75	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	tanaka.taro@example.com
ご家族	田中 花子	女	72	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	tanaka.hana@example.com
医師 (OP病院)	山田 一郎	男	65	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	yamada.ichiro@example.com
医師 (かかりつけ医)	佐藤 健二	男	58	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	sato.keiji@example.com
ケアマネジャー	鈴木 三恵子	女	55	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	suzuki.mieko@example.com
訪問看護 訪問リハ 通所リハ	高橋 四郎	男	60	〒100-0001 東京都千代田区千代田	03-1234-5678	takahashi.shiro@example.com

“地域リハの
情報共有
としての
利用が重要
である”

(地域連携パス 在宅用 ver3)

i-NPH地域連携パス (在宅用)												
No.	項目	担当者	10月			11月			12月			備考
			10/1	10/15	10/31	11/1	11/15	11/31	12/1	12/15	12/31	
1	認知機能	山田 一郎										
2	日常生活機能	佐藤 健二										
3	転倒・骨折	鈴木 三恵子										
4	認知機能	高橋 四郎										
5	日常生活機能	山田 一郎										
6	転倒・骨折	佐藤 健二										
7	認知機能	鈴木 三恵子										
8	日常生活機能	高橋 四郎										
9	転倒・骨折	山田 一郎										
10	認知機能	佐藤 健二										
11	日常生活機能	鈴木 三恵子										
12	転倒・骨折	高橋 四郎										
13	認知機能	山田 一郎										
14	日常生活機能	佐藤 健二										
15	転倒・骨折	鈴木 三恵子										
16	認知機能	高橋 四郎										
17	日常生活機能	山田 一郎										
18	転倒・骨折	佐藤 健二										
19	認知機能	鈴木 三恵子										
20	日常生活機能	高橋 四郎										
21	転倒・骨折	山田 一郎										
22	認知機能	佐藤 健二										
23	日常生活機能	鈴木 三恵子										
24	転倒・骨折	高橋 四郎										
25	認知機能	山田 一郎										
26	日常生活機能	佐藤 健二										
27	転倒・骨折	鈴木 三恵子										
28	認知機能	高橋 四郎										
29	日常生活機能	山田 一郎										
30	転倒・骨折	佐藤 健二										

骨折
転倒

E. 結論

i-NPHは、超高齢者の疾患であり、多くの場合低活動状態に陥りやすい家庭環境にある。退院後は、シャント機能を維持する為には地域リハを十分に利用することが重要であり地域連携パスやi-NPHノートを用いることが必要である。しかし、アンケート調査からは退院後の地域連携は必要と考えられているが地域リハの介護サービスの利用はまだ少なく、治療成績QOL向上の為に地域連携パス及びi-NPHノートの普及を推進することを強調したい。

F. 研究発表

- ① 論文発表：なし
- ② 学会発表
 - ・ 第10回日本正常圧水頭症研究会 (H21.2.14-15)
 - ・ 第11回日本正常圧水頭症研究会 (H22.2.6)
 - ・ 日本脳神経外科学会第69回学術総会イブニングセミナー (H22.10.28)
 - ・ 日本医療マネジメント学会第9回九州・山口連合大会 (H22.11.5-6)

G. 知的所有権の取得状況

予定なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成20年度 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
Hiroji Miyake	II. Postoperative management and complications	Guideline committee of iNPH (chairman: Masatsune Ishikawa)	Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus)	SciMed Publications	Tokyo	2008	11-12

【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
Nonaka Y, Miyajima M, Arai H, et al	Analysis of neuronal cell death in the cerebral cortex of H-Tx rats with compensated hydrocephalus	J Neurosurg Pediatrics	1	68-74	2008
宇野昌明, 森田奈緒美, 原田雅史, 和泉唯信, 中根俊成, 永廣信治	stroke MRIと血栓溶解療法	脳と循環	13	125-132	2008
高松直子, 佐藤健太, 和泉唯信	超音波による筋炎の評価	Neurosonology	20	97-100	2008
高松直子, 松本真一, 和泉唯信, 梶龍児	頸部ジストニアの病態と治療	脊椎脊髄ジャーナル	21	1199-1206	2008
K Fujita, S Nakane, M Harada, Y Izumi, R Kaji	Diffusion tensor imaging in patients with Creutzfeldt Jakob disease	JNNP	79	1304-1306	2008
Yuichiro Inatomi	Corellation between ventricular enlargement and white matter change	J Neurol Sci	169 (1-2)	12-17	2008
木藤友実子, 数井裕光	誌上ディベート 正常圧水頭症の診断はタップテストで十分か. 不十分であるとの立場から.	Cognition and Dementia	7	79-84	2008
数井裕光, 高村明孝, 武田雅俊	特発性正常圧水頭症	臨床精神医学	37	561-571	2008
吉田哲彦, 数井裕光, 武田雅俊	特発性正常圧水頭症	老年精神医学雑誌 特集 治療可能な認知症-Update	19	975-982	2008
Sakakibara R et al.	Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus	Neurourol Urodynam	27	507-510	2008
Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I, Takiyama Y.	Novel SACS mutation in a Belgian family with sascin-related ataxia.	J. Neurol. Sci.	264.;	73-76	2008.
Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach T.G, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H.	Phosphorylated TDP-43 in fronto temporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.	Ann Neurol	64	60-70	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimazaki H, Morita M, Nakano I.	Inverse ocular bobbing in a patient with encephalitis associated with antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor.	Arch Neurol.	65	1251	2008
Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H.	Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study.	Acta Neuropathol.	115	561-575	2008
Shimazaki H, Vazifehmand R, Heidari M.H, Khorram-Khorshid H.R, Saber S, Hejazi S, Aghakhani-Moghadam F, Ouyang Y, Honda J, Naknao I, Takiyama Y.	A large family with spinocerebellar ataxia type 6 in Iran: A Clinical and Genetic study.	Archives of Iranian Medicine	11	459-462	2008
中野今治	本邦初のパーキンソン病の遺伝子治療	日本老年医学会雑誌	45	9-13	2008
嶋崎晴雄, 中野今治	放射線照射による脊髄障害と神経叢障害	BRAIN and NERVE	60	115-121	2008
中野今治	孤発性 ALS 古典型「病理」	Clinical Neuroscience	26	277-279	2008
橋本正明	特発性正常圧水頭症の予後	神経内科	62	353-358	2005
橋本正明	シャント手術の合併症対策	脳 21	8	83-87	2005
橋本正明	特発性正常圧水頭症の治療	Clinical Neuroscience	24	1263-1267	2006
橋本正明	水頭症病態とその治療における歴史的変遷および現状での“Brain storm” : Bulk flow theory から Hydrodynamic theory への Paradigm shift は必要か?	Progress in Research on Brain Edema and ICP	2007	67-86	2007
橋本正明	特発性正常圧水頭症の治療におけるシャント・システムの現状.	BRAIN and NERVE	60巻3号	247-255	2008
Kitazume, Hashimoto, <i>et al.</i>	Molecular insights into b-galactoside α-2,6-sialyltransferase secretion in vivo	Glycobiology	in press		
Futakawa, Hashimoto <i>et al.</i>	Development of sandwich ELISA for plasma 2,6-sialyltransferase, a possible hepatic disease biomarker	Anal Chimi Acta	631	116-120	2009
Sugimoto, Hashimoto <i>et al.</i>	Simultaneous Tracking of Capsid, Tegument and Envelope Protein Localization in Living Cells	J Virology	82(11),	5198-5211	2008
Naito, Hashimoto <i>et al.</i>	Germinal Center Marker GL7 Probes Activation-Dependent Repression of NeuGc	Mol Cell Biol	27(8),	3008-3022	2007
Tachida, Hashimoto <i>et al.</i>	IL-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP: Resulting decrease of Abeta producton.	J Neurochem	104(5)	1387-1393	2008
北爪しのぶ, 橋本康弘	アルツハイマー病βセクレターゼによる糖転移酵素のプロセッシングによる糖鎖発現の調節	遺伝子医学 MOOK	11		2008
北爪しのぶ, 橋本康弘	糖転移酵素の修飾機構と意義	蛋白質核酸酵素	53,(12)	1456-1459	2008
Kitazume, Hashimoto <i>et al.</i>	Processing of glycosyltransferases by Alzheimer's b-secretase	Exp Glycoscience		192-194	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松森隆史	実験的水頭症マウスにおけるアクアポリン4の発現について	聖マリアンナ医科大学雑誌	36巻5号	未定	2009
Hiroji Miyake	Development of a Quick Reference Table for Setting Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	Neurol Med Chir(Tokyo)	Vol.48 No.10	427-432	2008
森悦朗	特発性正常圧水頭症の歩行障害	Brain and Nerve	60	219-224	2008
森悦朗	パーキンソン病と正常圧水頭症の歩行障害は同じものか？ 正常圧水頭症の歩行障害の立場から	Cognition and Dementia	7(4)	368-371	2008
Ishii K, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Miyamoto N, Kanda T, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E	Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus	Dement Geriatr Cogn Disord	25(4)	329-335	2008
Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, Takeuchi T, Kazui H, Koyama H	Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus	Neurol Med Chir Tokyo	48 Suppl	S1-S23s	2008
Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E.	Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Eur Radiol.	18(11)	2678-83	2008
Hiraoka K, Meguro K, Mori E	Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community	Neurol Med Chir Tokyo	48(5)	97-200	2008
Yamada S, Miyazaki M, Kanazawa H, et.al.,	Visualization of Cerebrospinal Fluid Movement with Spin Labeling at MR Imaging	Radiology	Vol.249, No.2	644-652	Nov 2008

平成21年度 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
石川正恒	正常圧水頭症	小林祥泰, 水澤英洋	神経疾患 最新の治療	南光堂	東京	2009	156-161
石川正恒	特発性正常圧水頭症	松谷雅生, 田村 晃	脳神経外科周術 期管理のすべて	メデイカル ビュー	東京	2009	571-577
石川正恒	正常圧水頭症	浦上克也	老年医学の基礎 と臨床Ⅱ	ワールドブ ランニング	東京	2009	103-110
中野今治	運動ニューロン疾患	高久史麿, 尾形悦郎, 黒川 清, 矢崎義雄 監修	新臨床内科学 第9版	㈱医学書院	東京	2009	1202-1209
橋本康弘, 北爪しのぶ	アルツハイマー病の 原因酵素が糖鎖を変 えていた	谷口直之	in press				
森 悦朗	認知症である場合	上月正博, 高橋哲也	リハビリ診療ト ラブルシュー ティング	中外医学社	東京	2009	105-106

【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
Nakajima M, Miyajima M, Arai H	Lumboperitoneal shunt placement using computed tomography and fluoroscopy in conscious patients.	J Neurosurg	111(3)	618- 622	2009
中島 円, 宮嶋雅一, 新井 一	特発性正常圧水頭症の髄液補助診断法	Geriatric Neurosurgery	21	99- 105	2009
石川正恒	特発性正常圧水頭症診療ガイドラインの国際 比較	Geriatric Neurosurgery	21	85-90	2009
石川正恒	特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成と その後の展開	洛和会病院医 学雑誌	20	31-35	2009
石川正恒	特発性正常圧水頭症：最近の動向	脳神経外科	38	7-14	2009
Zabstein CP, Yamamoto M, Lopez AN, Ujike H, Mata IF, Izumi Y, Kaji R, Maruyama H, Morino H, Oda M, Hatter CM, Edwards KL, Schellenberg GD, Tsuang DW, Yearout D, Larson EB, Kawakami H	LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease	Mov Disord	24	1034- 1041	2009
Kamada M, Maruyama M, Tanaka E, Morino H, Wate R, Ito H, Kusaka H, Kawano Y, Miki T, Nodera H, Izumi Y, Kaji R, Kawakami H:	Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis	J Neurological Sci	282	69-71	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuichiro Inatomi Toshiro Yonehara Yoichiro Hashimoto Teruyuki Hirano Makoto Uchino	Corellation between ventricular enlargement and white matter change	J Neurol Sci	169(1-2)	12-17	2008
Oi. S, Luedemann.W, Samii. W, Samii. M	Evolution Theory in Cerebrospinal Fluid dynamics: A Hypothesis for Failure of Neuroendoscopic Ventriculostomy in Treatmen of Hydrocephalus in Fetal, Neonatal and Early Infantile Periods.	Journal of Hydrocephalus	1-1	2-10	2009
Oi.S, Enchev.Y	Neuroendoscopic foraminal plasty of foramen of Monro.	Child's Nervous System	24-8	933-942	2008
Kurschel S, Ono S, Oi S	isk reduction of subdural collections following endoscopic third ventriculostomy.	Childs Nerv Syst	23-5	521-526	2007
Oi S, Abdullah SH	New Transparent Clear Peel-away Sheath for Various Neuroendoscopic procedures: Technical Note.	J Neurosurg	107	1244-1247	2007
Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K, Arawaka S, Kurita K, Daimon M, Mori E, Kato T	Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI(AVIM) in the elderly: A prospective study in a Japanese population.	J Neurol Sci	277	54-57	2009
Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, M CY, Awa Y, Yano M, Yanagisawa M, Kobayashi M, Higuchi Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S.	Comparing bromocriptine effects with levodopa effects on bladder function in Parkinson's disease.	Mov Disord	[Epub ahead of print]		2009
Hirano S, Asahina M, Uchida Y, Shimada H, Sakakibara R, Shinotoh H, Hattori T.	Reduced perfusion in the anterior cingulate cortex of patients with pure autonomic failure: an 123I-IMP SPECT study.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	80(9)	1053-1055	2009
Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M, Ogawa E, Isaka S, Yuasa J, Yamamoto T, Ito T, Yamanishi T, Awa Y, Yamaguchi C, Takahashi O.	How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist.	J Am Geriatr Soc	57(8)	1515-1517	2009
Sakakibara R, Koide N, Kishi M, Ogawa E, Shirai K.	Aseptic meningitis as the sole manifestation of Behçet's disease.	Neurol Sci	30(5)	405-407	2009
Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, Shirai K.	Exercise-induced hypertension in pure autonomic failure.	Eur J Neurol	16(8)	e151-152	2009
Uchiyama T, Sakakibara R, Yoshiyama M, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Yamaguchi C, Awa Y, Yano HM, Yanagisawa M, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S.	Biphasic effect of apomorphine, an anti-parkinsonian drug, on bladder function in rats.	Neuroscience	162(4)	1333-1338	2009