

Center for Brain and Health Sciences

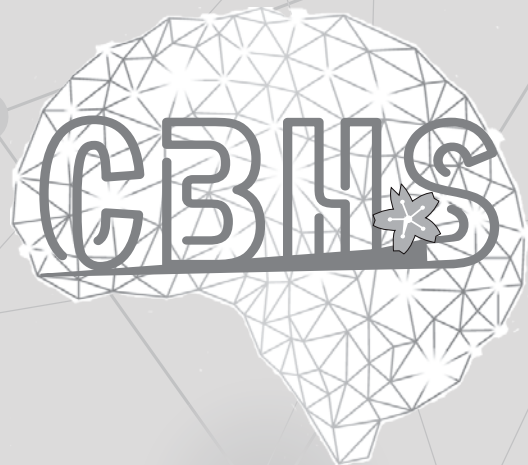
青森大学 脳と健康科学研究センター

平成 30 年度 活動報告

 学校法人 青森山田学園

 医療法人 雄心会 青森新都市病院

# 目次



## 青森大学 脳と健康科学研究センター 平成30年度 活動報告

研究部門の概要	7
研究メンバーの紹介	11
研究活動	15
スポーツ健康科学部門	16
脳神経外科学部門	20
スポーツ脳神経医学部門	30
リハビリテーション脳神経医学部門	36
臨床薬学部門	44
参考資料	47

# 御 挨 拶

---

# ご挨拶

青森大学学長 金井 一頼

この度、青森大学脳と健康科学研究センターが開設2周年を迎えるとともに第2回目の年報を発刊できますことは、何よりもセンター長の片山容一先生をはじめとするスタッフの皆様のご尽力の賜と、青森大学を代表して感謝申し上げますとともに今後のセンターの研究の進展を心から願っております。

青森大学は、「地域とともに生きる」ことを基本理念の一つとして掲げ、総合経営学部、社会学部、ソフトウェア情報学部、薬学部の4つの学部と附属総合研究所の有機的連携を通じてその理念を推進してきております。脳と健康科学研究センターは、青森大学がこれまで蓄積してきた健康に関わる多様な知財を「健康科学」というテーマのもとに融合し、地域に活かしていくという重要な役割を担ったプラットフォーム組織であると言えます。

今年は、青森大学が新たなステージに向かって挑戦する最初の年となります。本年4月からは東京都江戸川区のご協力の下、青森大学総合経営学部東京キャンパスが正式にスタートしております。また、新たに北海道大学より瀬谷司先生を薬学部招聘し、青森大学ねぶた健康研究所（創薬棟）を開設し、他機関とのネットワークのもと「がんの免疫療法」に関わる創薬の研究を開始しました。本学は、2019年を新たな挑戦へのスタートの年と考え、変化する社会の期待に応えられるユニークな大学に変革することを構想し、その歩みをはじめております。脳と健康科学研究センターは、脳の働きから健康を考えるという独自の視点をもつ研究センターであり、我々が構想している大学改革と軌を一にしているところがあります。したがって、青森大学の改革が進んでいくと、センターと本学の4学部、総合研究所そして新設されたねぶた健康研究所とのシナジー効果が益々発揮され、地域の健康増進に大きな貢献ができることが期待されます。

最後に、青森大学は今後とも地域の健康増進に向けて益々精進していく所存ですので、脳と健康科学研究センターの運営に関係各位のご支援賜りますようお願い申し上げます。

平成31年4月30日



## ご 挨拶

青森大学 脳と健康科学研究センター センター長 片山 容一

世界保健機構（WHO）憲章にあるように、健康とは、病気でないとか、衰弱していないとかいうことではありません。身体的にも、精神的にも、社会的にも、そのすべてが活気に満ちた状態にあることを意味しています。この三つは、脳の働きをもとにして相互に深く関連しています。ですから、健康であるためには、なによりも「脳を守る」ことが大切であることになります。

青森新都市病院は、最先端の技術と設備を駆使して、脳卒中をはじめとするいろいろな脳疾患の予防、診断、治療に取り組んでいます。そのすべては、「脳を守る」ための努力に他なりません。こうした努力は、健康づくりを幅広く支え、健康寿命の延伸に寄与しているはずです。

しかし、脳の働きを中心に置いた健康づくりの研究には、それほど豊富な蓄積があるとは言えません。そこで、青森大学と青森新都市病院が連携し、青森大学脳と健康科学研究センターが開設されました。このセンターが始動することによって、青森大学が長年にわたって蓄積してきた健康科学やスポーツ科学についての研究にもとづき、青森新都市病院の持つ技術と設備を活用して、脳の働きを中心に置いた健康づくりの研究に取り組むことができるようになっていきます。

この年報は、平成30年度の活動状況と研究成果をまとめたものです。平成30年度は、この研究センターが開設されて2年目にあたりますが、この研究センターに設置された6つの部門は、それぞれに特色ある研究を始動させています。新しい研究者も加わって、研究内容も充実してきました。まだ、この年報からその成果を読み取れるほどではありませんが、この研究センターの特色が感じられるようになってきたように思います。

この研究センターの運営にあたっては、学校法人青森山田学園ならびに医療法人雄心会はもちろん、数多くの個人や団体・企業からご支援ご協力をいただいております。この紙面を借りて心から御礼申し上げます。

平成31年4月30日

## ご 挨拶

青森大学 脳と健康科学研究センター 副センター長 三浦 裕也

2017年5月、雄心会・青森新都市病院と青森大学が提携して青森大学脳と健康科学研究センター（以下、本センター）が開設され2年が経過しました。昨年に引き続き平成30年度の活動状況と研究成果を年報にまとめる運びとなりました。この2年を振り返ると、研究体制がゼロの状態から、人的および設備的にも体制を整え、徐々に結果を出せるようになってきました。また、本センターを通した教育支援活動も2年が経過し、青森大学・薬学部の医療人教育がスムーズに行えるようになり、薬剤師養成に不可欠なものとなっています。とはいえ、我々が目標とする研究理想の頂はまだまだ先であり、今後とも精進を重ねていかなければなりません。今回の年報の発刊によって、昨年度からの進捗を実感するとともに、次年度以降の研究に役立たせることができるものと期待しています。皆様からは年報を通して、本センターの1年間の活動を理解していただくとともに、叱咤激励、忌憚のない意見を聞かせていただければ幸いの限りです。

最後になりますが、本センターは医療法人雄心会および学校法人山田学園をはじめとして、数多くの個人や企業のご支援によって設立運営されております。深く感謝するとともに、今後ともご支援・ご指導の程、宜しく願いいたします。

平成31年4月30日

# 研究部門の概要

---

# 1 研究目的および研究課題

## (1) 研究目的

青森大学が進めてきた健康科学に関する研究と、青森新都市病院の持つ最先端の医療技術が連携し、「脳を活かすこと」に重点をおいて「健康の増進」と「健やかな超高齢社会の実現」を目指し、独自の視点からさまざまな研究に取り組むことを目的としております。

## (2) 研究課題

当研究センターの6つ部門に所属する研究者の過去5年の実績をもとに、これからの研究を展開するにあたって、具体的な計画立案を講じることが重要な課題となっております。

# 2 研究部門（平成30年度）

## (1) スポーツ健康科学部門

主な研究テーマは、スポーツと健康増進、運動と関連する脳循環、神経受容体の変化です。スポーツやエクササイズを含む身体活動量の増加は、脳血管障害を含む生活習慣病の予防に効果的に作用します。神経科学的解析方法を活用し、運動が脳機能に及ぼす作用のメカニズムを解明する研究に取り組んでいます。

## (2) 脳機能外科学部門

主な研究テーマは、運動制御・訓練による脳機能の変化です。てんかん状態の脳で統合情報が低下するという予測があるが、未だその予測は直接検証されていません。これに対し数十例、長期間（最長2週間）頭蓋内硬膜下に記録用電極を留置し、高精度の神経活動記録を行い、てんかんモニター中に患者の視覚・運動・認知に関する課題脳皮質電位を計測し、神経活動をビデオと同時に24時間、睡眠中・てんかん状態も含め記録しています。さらに、局部麻酔を施した意識のある患者において、外科手術中に各電極を電気刺激するとどのような意識内容の変化が起こるか、またその時の神経活動はどのようなものかを検討しています。

## (3) 脳神経外科学部門

主な研究テーマは、脳神経外科学の視点から見た健やかな超高齢社会の実現です。脳神経外科学は手術以外にも科学と共に発展してきました。特に脳機能研究では局在論と全体論の両者に深くかかわってきた歴史があります。社会と共に歩み、脳と脊髄を守るための研究を脳神経外科学の観点から進めていきます。

#### **(4) スポーツ脳神経医学部門**

主な研究テーマは、スポーツによる脳振盪、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳症への対策です。スポーツは健康増進法の一つですが、どんなスポーツでも怪我の危険が伴います。とくに頭の怪我は、繰り返すと重篤な後遺症を引き起こします。スポーツ頭部外傷の病態を研究し対策を講じることで脳を守り、安全にスポーツができる環境の構築を目指しています。

#### **(5) リハビリテーション脳神経医学部門**

主な研究テーマは、リハビリテーションによる脳機能の再建と健康増進への応用です。現在、リハビリテーションに経頭蓋磁気刺激を併用して、脳卒中後上肢機能を回復し、身体及び脳機能の再建ならびに健康増進を開始しています。対象を健常人に拡大する予定です。

#### **(6) 臨床薬学部門**

主な研究テーマは、健康寿命を阻む青森特有疾患の薬学的研究です。青森県に特有な疾患に対する薬剤の疫学的検討、各種後発品の薬剤特性の解析と適正使用推進に関する研究、特許切れ後の新薬と後発品発売動向に関する研究を進め、臨床現場と薬学を橋渡しする研究、特に青森に特有な疾患に関して疫学的検討を行い解析します。さらに、薬物動態的手法を用い、後発品を中心とした医薬品の選択の最適化研究を実施します。



# 研究メンバーの紹介

---



## 青森大学 脳と健康科学研究センター

センター長 片山 容一 教授

1972年 日本大学医学部卒業、バージニア医科大学脳神経外科、カリフォルニア大学UCLA医学部脳神経外科などを経て、  
1995年 日本大学医学部脳神経外科教授、医学部長・副総長なども兼務、日本脳神経外科学会常務理事・会長、日本脳神経外

傷学会理事長・会長などを歴任  
2016年 日本大学名誉教授  
2017年 医療法人雄心会 青森新都市病院総長  
同 青森大学脳と健康科学研究センター長



## スポーツ健康科学部門

主任研究員 日浦幹夫 教授

1993年 東京医科歯科大学卒業。  
昭和大学藤が丘病院  
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院脳神経外科  
法政大学人間環境学部を経て  
2009年 法政大学スポーツ健康学部教授  
2018年 青森大学脳と研究科学センター教授



## 脳機能外科学部門

主任研究員 鎌田恭輔 客員教授

1982年 旭川医科大学卒業  
北海道大学脳神経外科  
Erlangen-Nurnberg大学（独）  
ジョージタウン大学（米）  
東京大学脳神経外科を経て  
2010年 旭川医科大学医学部脳神経外科教授

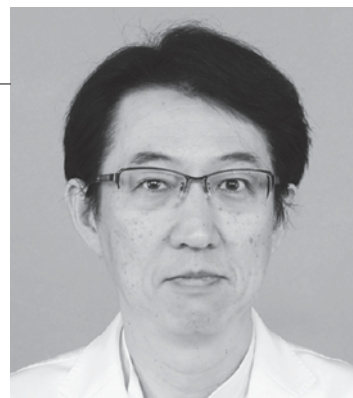


## 脳神経外科学部門

主任研究員 三國信啓 客員教授

1989年 京都大学医学部卒業  
2008年 京都大学医学研究科脳神経外科准教授  
2010年 札幌医科大学医学部脳神経外科教授  
2012年 札幌医科大学脳機能センター長  
2016年 札幌医科大学附属病院副院長  
日本脳神経外科学会理事、同

学会生涯教育委員会委員長  
Neurologiamedico-chirurgica (NMC) 編集委員長  
日本脳神経外科コンgres第35回総会会長  
日本てんかん学会理事  
脳神経外科手術と機器学会理事長



## スポーツ脳神経医学部門

主任研究員 前田剛 客員教授

1991年 日本大学医学部卒業、同学医学部脳神経外科  
1998年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経外科  
2011年 日本大学准教授



## リハビリテーション脳神経医学部門

主任研究員 安保雅博 客員教授

1990年 東京慈恵会医科大学卒業  
2000年 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座講師  
2007年 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座主任教授



## 臨床薬学部門

主任研究員 三浦裕也 教授

1985年 東北大学薬学部卒業  
2014年 日本血液製剤機構研究開発本部技術開発部長  
2017年 青森大学薬学部教授薬学部長  
2017年 青森大学脳と健康科学研究センター副センター長



# 研究活動

---

# スポーツ健康科学部門

主任研究員 日浦 幹夫 教授

## 部門の目的

スポーツやエクササイズを含む身体活動量の増加は、脳血管障害を含む生活習慣病の予防を目的としたスポーツやエクササイズを含む身体活動に着目した研究課題に取り組む。運動生理学、神経科学的解析方法を活用し、運動が脳機能に及ぼす作用のメカニズムの解明を目的とする。

## 今年度の成果

1. 神奈川工科大学と共同研究を実施し、「スマート運チェックシステム」を活用した運動機能および認知機能計測の導入を検討し、研究課題（「スマート運動器チェックシステム」を活用した地域健康診断システム開発を目的とした予備調査）を遂行するために青森新都市病院の施設を使用した計測シミュレーションを実施した。また、本研究課題は神奈川工科大学と青森大学の包括協定の取り組みの一部として今後も継続する予定である。
2. 生理機能計測を主な目的として以下の研究機器を導入した。
  - ① 血行動態モニタリングシステム（クリアサイトフィンガーカフ）  
；エドワーズライフサイエンス
  - ② 運動負荷装置（Motion Cycle 600Med）；emotion fitness
  - ③ 血中乳酸値計測機器（ラクテート・プロ）；アークレイ
  - ④ 関節熱量計（CPET）；Cosmed

## 今後の展開

1. 「スマート運動器チェックシステム」を活用した地域健康診断システム開発を目的とした予備調査と関連し、平成31年度は公益財団法人青森学術文化振興財団から「IoTを活用した健康運動教室（青森方式）」事業として研究助成を受けた。青森新都市病院リハビリテーション部と共同で「健康運動教室」の企画・運営を実践し、地域住民を対象とした身体活動の増進を目的とした運動機能、認知機能計測を計画する。
2. 平成30年度に導入した生理機能計測機器を使用し、「若年健常者を対象としたフィットネス評価と運動に伴う気分状態の変化に関する研究」（青森大学での倫理審査申請中）、「有酸素運動後の脳循環動態の解明：ポジトロン断層法による局所脳血流量解析の応用」（科研費2016年度基盤C）、「運動中の認知的負荷の増大が連続スプリント能力に及ぼす影響・共同研究分担者」（2019年度 公益財団法人ミズノスポーツ振興財団助成金）等の研究課題に取り組む。
3. 青森新都市病院リハビリテーション室に「青森大学脳と健康科学研究センター 運動計測室（仮称）」を設置し、神経疾患を対象とし生理機能計測、運動機能計測を実践することで、脳機能画像研究を統合した臨床研究の遂行が可能のため、その準備を行う。具体的には以下のようなテーマが考えられ、脳と健康科学研究センター固有の特色のある取り組みとなることが予想される。

- ① リハビリテーション室のスペースを有効活用した歩行動作解析
- ② 自転車エルゴメーター運動中の前頭葉皮質下酸素代謝解析, 下肢筋電図モニタリング
- ③ 筋力負荷装置での運動中の下肢筋電図モニタリング, 前頭葉皮質下酸素代謝解析
- ④ 認知機能の基礎データとなる各種神経心理検査の実施 (外来患者を含む)

## 原著論文 (英文誌)

1. Hiura M, Nariai T, Ishii K, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K, Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 34:389-96, 2014.
2. Naganawa M, Mishina M, Sakata M, Oda K, Hiura M, Ishii K, Ishiwata K, Test-retest variability of adenosine A2A binding in the human brain with (11) C-TMSX and PET., *EJNMMI Res*. 29;4 (1):76, 2014.
3. Momose T, Nariai T, Kawabe T, Inaji M, Tanaka Y, Watanabe S, Maehara T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Yamamoto M, Clinical benefit of <sup>11</sup>C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases., *Clin Nucl Med*. 39:939-43, 2014.
4. Hiura, M., Nariai, T. Muta, A., Sakata, M., T. Ishibashi, K. Toyohara, J. Wagatsuma, K. Tago, T., Ishii, K. Maehara, T.: Response of cerebral blood flow and blood pressure to dynamic exercise: A study using PET. *Int J Sports Med*. (in press)
5. Hiura, M., Nariai, T. Muta, A., Sakata, M., T. Ishibashi, K. Toyohara, J. Wagatsuma, K. Tago, T., Ishii, K. Maehara, T.: Dynamic exercise elicits dissociated changes between tissue oxygenation and cerebral blood flow in the prefrontal cortex: A study using NIRS and PET. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (in press)
6. Hiura M., Nariai T., Ishii K., Sakata M., Oda K., Toyohara J., Ishiwata K.: Central  $\mu$ -opioidergic system activation evoked by heavy- and severe-intensity cycling exercise in humans: a pilot study using positron emission tomography with 11C-carfentanil. *Int J Sports Med*. 2017;38:19-26.
7. Hiura M and Nariai T. Changes in cerebral blood flow during steady-state exercise. In *Physical Exercise and Aging Brain*, ed. Watson RR, Academic Press, London, 2017; pp. 77-84.
8. Hiura M, Nariai T, Sakata M, Muta A, Ishibashi K, Wagatsuma K, et al. Response of Cerebral Blood Flow and Blood Pressure to Dynamic Exercise: A Study Using PET. *International journal of sports medicine*. 2018 Feb;39(3):181-8.
9. Hiura M, Nariai T, Takahashi K, Muta A, Sakata M, Ishibashi K, et al. Dynamic Exercise Elicits Dissociated Changes Between Tissue Oxygenation and Cerebral Blood Flow in the Prefrontal Cortex: A Study Using NIRS and PET. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1072:269-74.



## 原著論文（邦文誌）

10. 日浦幹夫, 成相直, 牟田光孝, 稲次基樹希, 豊原潤, 坂田宗之, 石井賢二, 石橋賢士, 我妻慧, 坂田宗之, 織田圭一, 石渡喜一, PETイメージングを活用した運動負荷時の脳機能解析：脳血流量と神経受容体計測の実際, 脳循環代謝, 28, 297-302, 2017

## 総説（邦文誌）

11. 成相直, 日浦幹夫：脳震盪の画像診断, 臨床スポーツ医学（印刷中）
12. 日浦幹夫：ボート競技のメディカルサポート, 臨床スポーツ医学（印刷中）

## 公的研究費の受給

13. 公益財団法人青森学術文化振興財団平成31年度地域の振興に係る研究（一般）事業：研究課題名：「IoTを活用した健康運動教室（青森方式）」事業

## 受賞

14. 生体医工学シンポジウムベストレビューアワード：生体医工学シンポジウム2018, 日本生体医工学会

## 学会発表

15. Hiura, M., Nariai, T., Sakata, M., Muta, A., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Ishii, K., Maehara, T., Katayama, Y. Redistribution of cerebral blood flow evoked by aerobic exercise is attributable both to neuro-vascular coupling and cerebral autoregulation : A study using PET. Society for Neuroscience Annual Meeting 2018. San Diego. 2018.11.3-7.
16. 日浦幹夫, 成相直, 坂田宗之, 牟田光孝, 石橋賢士, 我妻慧, 多胡哲郎, 豊原潤, 石井賢二, 前原健寿, 片山容一：有酸素運動に伴う脳血流量変化の背景としての脳血管自動調節能と neurovascular couplingの考察：PET研究. 第61回日本脳循環代謝学会学術集会, 盛岡, 2018.10.19-20
17. Hiura, M., Nariai, T., Sakata, M., Muta, A., Ishibashi, K., Wagatsuma, K., Tago, T., Toyohara, J., Ishii, K., Maehara, T., Katayama, Y. Redistribution of cerebral blood flow evoked by exercise and cerebral autoregulation. 第58回日本核医学回学術総会, 沖縄, 2108.11.15-

## 学会座長

18. World Rowing Sports Medicine and Science Conference 2018, Berlin, Germany, November 21-23, 2018

## 講演会

19. 脳循環代謝サマーキャンプ 2018  
演題名：「有酸素運動負荷時のPET計測による局所脳血流量とNIRS計測指標の差異の検討」  
和歌山県立医科大学附属病院リハビリテーション科
20. 平成30年度 第1回 スポーツ・温泉医学研究所講演会



「運動負荷時における脳循環および酸素代謝計測の応用：局所脳血流量調整機構の検討」

21. 青森新都市病院第2回研究発表会

「新時代の地域医療・科学・スポーツの発展」

# 脳神経外科学部門

主任研究員 三國 信啓 教授

## 部門の目的

脳神経外科学は手術以外にも科学と共に発展してきました。特に脳機能研究では局在論と全体論の両者に深くかかわってきた歴史があります。社会と共に歩み、脳と脊髄を守るための研究を脳神経外科学の観点から進めていきます。

## 過去の成果

多様な脳神経外科疾患の病態解明、治療を通じて脳機能の解明とその障害からの回復についての研究をして、学会や論文において発表してきました。これらの研究は、いずれもこの部門のテーマである脳神経外科学と深い関係を持っている。

## 今年度の成果

脳機能研究を中心とした脳神経外科学に関する学会発表や論文発表を多数行った。

## 今後の展開

現在の研究発展を継続するとともに、高次脳機能の検査方法の開発や老年脳神経外科の対象となる、正常圧水頭症、認知症、てんかんについても研究を進める予定である。

## 原著論文（英文誌）

1. Miyata K, Mikami T, Asai Y, Iihoshi S, Mikuni N, Narimatsu E: Subarachnoid Hemorrhage after Resuscitation from Out-of-hospital Cardiac arrest. J Stroke Cerebrovasc Dis. 23(3): 446-452, 2014.
2. Suzuki K, Mikami T, Sugino T, Wanibuchi M, Miyamoto S, Hashimoto N, Mikuni N: Discrepancy Between Voluntary Movement and Motor-Evoked Potentials in Evaluation of Motor Function During Clipping of Anterior Circulation Aneurysms. World Neurosurg. 82(6): 739-745, 2014.
3. Enatsu R, Nagamine T, Matsubayashi J, Maezawa H, Kikuchi T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N: The modulation of rolandic oscillation induced by digital nerve stimulation and self-paced movement of the finger: a MEG study. J Neurol Sci. 337 (1-2): 201-211, 2014.
4. Suzuki K, Akiyama Y, Sugino T, Mikami T, Wanibuchi M, Inagaki T, Irie S, Saito K, Mikuni N: A new brain-shift model for neurosurgery with fronto-temporal craniotomy. JSM Neurosurg Spine. 2(5): 1040, 2014

5. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S: Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 35 (9) : 4345-4361, 2014.
6. Wanibuchi M, Fukushima T, Friedman AH, Watanabe K, Akiyama Y, Mikami T, Iihoshi S, Murakami T, Sugino T, Mikuni N: Hearing preservation surgery for vestibular schwannomas via the retrosigmoid transmeatal approach: surgical tips. *Neurosurg Rev.* 37(3): 431-444, 2014.
7. Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, Matsushashi M, Kikuchi T, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A: Intracranially recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 126(1): 47-59, 2015.
8. Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikami T, Horita Y, Komatsu K, Suzuki K, Otaki S, Mikuni N: Rigid endoscopic resection of deep-seated or intraventricular brain tumors. *Neurol Res.* 37 (3) : 278-282, 2015.
9. Mikami T, Ochi S, Houkin K, Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikuni N: Predictive factors for epilepsy in moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24(1): 17-23, 2015.
10. Hori YS, Hosoda R, Akiyama Y, Sebori R, Wanibuchi M, Mikami T, Sugino T, Suzuki K, Maruyama M, Tsukamoto M, Mikuni N, Horio Y, Kuno A: Chloroquine potentiates temozolomide cytotoxicity by inhibiting mitochondrial autophagy in glioma cells. *J Neurooncol.* 122(1): 11-20, 2015.
11. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Satow T, Mikuni N, Fukuyama H, Ikeda A, Miyamoto S: Neural correlates of mirth and laughter: A direct electrical cortical stimulation study. *Cortex.* 66: 134-140, 2015.
12. Matsumoto R, Mikuni N, Tanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, Takahashi Y, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord* 17(1): 89-94, 2015.
13. Wanibuchi M, Akiyama Y, Mikami T, Iihoshi S, Miyata K, Horita Y, Sugino T, Komatsu K, Suzuki K, Yamashita K, Mikuni N: Radical removal of recurrent malignant meningeal tumors of the cavernous sinus in combination with high-flow bypass. *World Neurosurg.* 83 (4) : 424-430, 2015.
14. Shibata S, Kunieda T, Inano R, Sawada M, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Mikuni N, Takahashi J, Miyamoto S.: Risk Factors for Infective Complications with Long-Term Subdural Electrode Implantation in Patients with Medically Intractable Partial Epilepsy. *World Neurosurg.* 84(2): 320-326, 2015.
15. Akiyama Y, Suzuki K, Ochi S, Miyamoto S, Mikuni N: Evaluation of Posterior Hippocampal Epileptogenicity During Epilepsy Surgery For Temporal Lobe Cavernoma by the Occipital Approach. *World Neurosurg.* 84(5): 1494.e1-6, 2015.
16. Kannno Aya, Mikuni N: Evaluation of Language Function under Awake Craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 55(5): 367-373, 2015.

17. Horita Y, Mikami T, Houkin K, Mikuni N: Cerebral aneurysms associated with segmental dilative arteriopathy of the circle of Willis. *Surg Neurol Int.* 6(Suppl 9): S291-294, 2015.
18. Mikami T, Noshiro S, Komatsu K, Miyata K, Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikuni N: Vascular remodeling of the circle of Willis in moyamoya disease. *Neurol Res.* 37(10): 880-885, 2015.
19. Noshiro S, Wanibuchi M, Akiyama Y, Okawa S, Ohtaki S, Sugino T, Iihoshi S, Mikami T, Sugita S, Hasegawa T, Mikuni N: IgG4-related disease initially presented as an orbital mass lesion mimicking optic nerve sheath meningioma. *Brain Tumor Pathol.* 32(4): 286-290, 2015.
20. Kobayashi K, Matsumoto R, Matsushashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, Kikuchi T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A.: Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain: Direct Electrographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS One.* 10(6):e0130461. 2015.
21. Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Shimotake A, Kikuchi T, Matsushashi M, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 36(11): 4714-4729, 2015.
22. Akiyama Y, Ohtaki M, Kim S, Kimura Y, Mikuni N : Association of a Subperiosteal Hematoma With Minor Injury. *J Craniofac Surg.* 26(6): e542-543, 2015.
23. Miyata K, Ohnishi H, Maekawa K, Mikami T, Akiyama Y, Iihoshi S, Wanibuchi M, Mikuni N, Uemura S, Tanno K, Narimatsu E, Asai Y: Therapeutic temperature modulation in severe or moderate traumatic brain injury: a propensity score analysis of data from the Nationwide Japan Neurotrauma Data Bank. *J Neurosurg.* 124(2): 527-537, 2016.
24. Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y: Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science.* 2: 350(6256): 98-101, 2015.
25. Enatsu R, Kanno A, Ohtaki S, Akiyama Y, Ochi S, Mikuni N: Intraoperative subcortical fiber mapping with subcortical-cortical evoked potentials. *World Neurosurg.* 86: 478-483, 2016.
26. Wanibuchi M, Akiyama Y, Mikami T, Komatsu K, Sugino T, Suzuki K, Kanno A, Ohtaki S, Noshiro S, Mikuni N: Intraoperative mapping and monitoring for rootlets of the lower cranial nerves related to vocal cord movement. *Neurosurgery.* 78(6): 829-34, 2016.
27. Akiyama Y, Suzuki H, Mikuni N: Germinoma Mimicking Tumefactive Demyelinating Disease in Pediatric Patients. *Pediatr Neurosurg.* 51(3): 149-53, 2016.
28. Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 120: 65-72, 2016.
29. Noshiro S, Mikami T, Komatsu K, Miyata K, Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikuni N: Cortical and subcortical vascular hypointensity on T2\* weighted imaging in moyamoya disease. *Neurol Res.*

- 38(2): 110-6, 2016.
30. Ohtaki S, Akiyama Y, Kanno A, Noshiro S, Hayase T, Yamakage M, Mikuni N: The influence of depth of anesthesia on motor evoked potential response during awake craniotomy. *J Neurosurg*. 4: 1-6, [Epub ahead of print] 2016.
  31. Miyata K, Ochi S, Enatsu R, Wanibuchi M, Mikuni N, Inoue H, Uemura S, Tanno K, Narimatsu E, Maekawa K, Usui K, Mizobuchi M: Etiology of Sudden Cardiac Arrest in Patients with Epilepsy: Experience of Tertiary Referral Hospital in Sapporo City, Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 56(5): 249-256, 2016.
  32. Enatsu R, Mikuni N: Invasive Evaluations for Epilepsy Surgery: A Review of the Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 56(5): 221-227, 2016.
  33. Komatsu K, Mikami T, Noshiro S, Miyata K, Wanibuchi M, Mikuni N: Reversibility of White Matter Hyperintensity by Revascularization Surgery in Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. pii: S1052-3057(16)00140-3. [Epub ahead of print] 2016.
  34. Wanibuchi M, Noshiro S, Sugino T, Akiyama Y, Mikami T, Iihoshi S, Miyata K, Komatsu K, Mikuni N: Training for skull base surgery by using a colored temporal bone model created by three-dimensional printing technology. *World Neurosurg*. pii: S1878-8750 (16) [Epub ahead of print] 2016.
  35. Ohtaki S, Wanibuchi M, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Noshiro S, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O: ACTC1 as an invasion and prognosis marker in glioma. *J Neurosurg*. : 1-9, [Epub ahead of print] 2016.
  36. Yoshifumi Horita, Masahiko Wanibuchi, Yukinori Akiyama, Kengo Suzuki, Yoshinori Omori, Satoshi Iihoshi, Satoko Ochi, Takeshi Mikami, and Nobuhiro Mikuni : Exophytic glioblastoma multiforme originating from the medulla oblongata. *Biomed Res Clin Prac*, 1 (2):58-61, 2016.
  37. Shouhei Noshiro, Takeshi Mikami, Yuko Kataoka-Sasaki, Masanori Sasaki, Kazuo Hashi , Shunya Ohtaki, Masahiko Wanibuchi, Nobuhiro Mikuni, Jeffery D. Kocsis, Osamu Honmou: Biological relevance of tissue factor and IL-6 in arteriovenous malformations. *Neurosurg Rev*, DOI 10.1007/s10143-016-0780, 2016.
  38. Mikuni N: Japanese Congress of Neurological Surgeons Presidential Address. *Neurosurgery*, Volume 63, p83-84, 2016.
  39. Wanibuchi M, Komatsu K, Akiyama Y, Mikami T, Iihoshi S, Miyata K, Mikuni N. Quantitative Assessment of Flow Reduction After Feeder Embolization in Meningioma by Using Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling. *World Neurosurg* Sep;93:237-245, 2016.
  40. Mikuni N. Clinical significance of awake neurosurgery. *Hokkaido Igaku Zasshi*. p15-17, 2016
  41. Suzuki Y, Akiyama Y, Kimura Y, Sugita S, Hasegawa T, Mikuni N. Pleomorphic Xanthoastrocytoma with Anaplastic Features in the Tectal Region in a Young Adult Patient: A Case Report. *World Neurosurg*. 2016
  42. Noshiro S, Mikami T, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Hashi K, Ohtaki S, Wanibuchi M, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O. Biological relevance of tissue factor and IL-6 in arteriovenous

- malformations. *Neurosurg Rev.* 2016
43. Suzuki H, Mikami T, Komatsu K, Noshiro S, Miyata K, Hirano T, Wanibuchi M, Mikuni N. Assessment of the cortical artery using computed tomography angiography for bypass surgery in moyamoya disease.p299-307, *Neurosurg Rev.* 2017
  44. Aoki T, Arakawa Y, Ueba T, Oda M, Nishida N, Akiyama Y, Tsukahara T, Iwasaki K, Mikuni N, Miyamoto S. Phase I/II Study of Temozolomide Plus Nimustine Chemotherapy for Recurrent Malignant Gliomas: Kyoto Neuro-oncology Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. P:17-27, 2017
  45. Yokoyama R, Mikami T, Noshiro S, Miyata K, Toyama K, Komatsu K, Kikuchi N, Hasegawa T, Mikuni N. Bone Flap Resorption after Cranioplasty in Pediatric Patients:Report of 2 Cases No *Shinkei Geka*.p:47-52, 2017
  46. Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Hum Brain Mapp*.p:1977-7991, 2017
  47. Mikami T, Kuribara T, Komatsu K, Kimura Y, Wanibuchi M, Houkin K, Mikuni N. Meandering flow void around the splenium in moyamoya disease. *Neurol Res*.p:1-7, 2017
  48. Suzuki H, Mikami T, Kuribara T, Yoshifuji K, Komatsu K, Akiyama Y, Ohnishi H, Houkin K, Mikuni N. Pathophysiological consideration of medullary streaks on FLAIR imaging in pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*.p:734-743, 2017
  49. Terasaka S, Taoka T, Kuroda S, Mikuni N, Nishi T, Nakase H, Fujii Y, Hayashi Y, Murata JI, Kikuta KI, Kuroiwa T, Shimokawa S, Houkin K. Efficacy and safety of non-suture dural closure using a novel dural substitute consisting of polyglycolic acid felt and fibrin glue to prevent cerebrospinal fluid leakage-A non-controlled, open-label, multicenter clinical trial. *J Mater Sci Mater Med.* 2017
  50. Komura S, Mikami T, Sugino T, Suzuki Y, Komatsu K, Wanibuchi M, Mikuni N. Complementary relation between direct and indirect bypass in progress of collateral circulation in moyamoya disease. *World Neurosurg.* 2017
  51. Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Matsuhashi M, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a single-pulse electrical stimulation study. *Sleep.* 2017
  52. Akiyama Y, Ohtaki S, Komatsu K, Toyama K, Enatsu R, Mikami T, Wanibuchi M, Mikuni N. Intraoperative Mapping and Monitoring of the Pyramidal Tract Using Endoscopic Depth electrodes. *World Neurosurg.*2017
  53. Enatsu R, Kanno A, Ookawa S, Ochi S, Ishiai S, Nagamine T, Mikuni N. Distribution and network of basal temporal language areas: a study of the combination of electric cortical stimulation and diffusion tensor imaging. *World Neurosurg.* 2017 [Epub ahead of print]
  54. Hashimoto A, Mikami T, Komatsu K, Noshiro S, Hirano T, Wanibuchi M, Mikuni N. Assessment



- of Hemodynamic Compromise Using Computed Tomography Perfusion in Combination with 123I-IMP Single-Photon Emission Computed Tomography without Acetazolamide Challenge Test. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* p:627-635, 2017
55. Wanibuchi M, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Otsuka Y, Yamaguchi M, Ohnishi H, Ohtaki S, Noshiro S, Ookawa S, Mikami T, Mikuni N, Honmou O. Interleukin-13 receptor alpha 2 as a marker of poorer prognosis in high-grade astrocytomas. *J Neurosurg Sci.* 2017
  56. Noshiro S, Mikami T, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Ohnishi H, Ohtaki S, Wanibuchi M, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O. Co-expression of tissue factor and IL-6 in immature endothelial cells of cerebral cavernous malformations. *J Clin Neurosci.* p:83-90, 2017
  57. Komatsu K, Mikami T, Suzuki H, Akiyama Y, Enatsu R, Wanibuchi M, Mikuni N. Geometrical complexity of cortical microvascularization in moyamoya disease. *World Neurosurg.* 2017 [Epub ahead of print]
  58. Komatsu K, Mikami T, Yokoyama R, Suzuki Y, Komura S, Enatsu R, Noshiro S, Miyata K, Akiyama Y, Mikuni N. Electrophysiological influence of temporal occlusion of the parent artery during aneurysm surgery. *J Clin Neurosci.* 2017 [Epub ahead of print]
  59. Kobayashi K, Matsumoto R, Matsushashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, Kikuchi T, Yoshida K, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. High frequency activity overriding cortico-cortical evoked potentials reflects altered excitability in the human epileptic focus. *Clin Neurophysiol.* 1673-1681, 2017
  60. Kuribara T, Mikami T, Komatsu K, Suzuki H, Ohnishi H, Houkin K, Mikuni N. Prevalence of and risk factors for enlarged perivascular spaces in adult patients with moyamoya disease. *BMC Neurol.* 2017
  61. Ookawa S, Enatsu R, Kanno A, Ochi S, Akiyama Y, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R, Kunieda T, Mikuni N. Frontal fibers connecting the superior frontal gyrus to Broca's area: A cortico-cortical evoked potential study. *World Neurosurg.* 2017[Epub ahead of print]
  62. Wanibuchi M, Komatsu K, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N. Effectiveness of the 3D monitor system for medical education during neurosurgical operation. *World Neurosurg.* 2017[Epub ahead of print]
  63. Sasagawa A, Mikami T, Hirano T, Akiyama Y, Mikuni N. Characteristics of cerebral hemodynamics assessed by CT perfusion in moyamoya disease. *J Clin Neurosci.* 183-189. 2018
  64. Suzuki K, Wanibuchi M, Minamida Y, Akiyama Y, Mikami T, Fujishige M, Yamamura A, Nakagawa T, Mikuni N. Heat generation by ultrasonic bone curette comparing with high-speed drill. *Acta Neurochir (Wien).* 721-725. 2018
  65. Ookawa S, Wanibuchi M, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Ohtaki S, Noshiro S, Komatsu K, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O. Digital Polymerase Chain Reaction Quantification of SERPINA1 Predicts Prognosis in High-Grade Glioma. *World Neurosurg.* e783-e789. 2018

66. Hirano T, Mikami T, Suzuki H, Hirano T, Kimura Y, Komatsu K, Akiyama Y, Wanibuchi M, Mikuni N. Occipital Artery to Middle Cerebral Artery Bypass in Cases of Unavailable Superficial Temporal Artery. *World Neurosurg*:101-108.2018
67. Echizen E, Miyata K, Yamashita K, Mikami T, Narimatsu E, Mikuni N. Burr Hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma with Extensive Scalp Burn. *World Neurosurg*. 113:86-90. 2018
68. Akiyama Y, Kimura Y, Enatsu R, Mikami T, Wanibuchi M, Mikuni N. Advantages and Disadvantages of Combined Chemotherapy with Carmustine Wafer and Bevacizumab in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: A Single-Institutional Experience. *World Neurosurg* :e508-e514. 2018
69. Kimura Y, Mikami T, Miyata K, Suzuki H, Hirano T, Komatsu K, Mikuni N. Vascular assessment after clipping surgery using four-dimensional CT angiography. *Neurosurg Rev*.2018 [Epub ahead of print]
70. Komatsu K, Wanibuchi M, Mikami T, Akiyama Y, Iihoshi S, Miyata K, Sugino T, Suzuki K, Kanno A, Noshiro S, Ohtaki S, Mikuni N. Arterial Spin Labeling Method as a Supplemental Predictor to Distinguish Between High- and Low-Grade Gliomas. *World Neurosurg*: 1878-8750. 2018 [Epub ahead of print]
71. Yokoyama R, Mikami T, Ukai R, Komatsu K, Kimura Y, Suzuki H, Honma T, Hirano T, Saito T, Yamashita K, Yotsuyanagi T, Houkin K, Mikuni N. Interdisciplinary prevention and management of wound-related complications in extracranial-to-intracranial bypass surgery. *World Neurosurg*: 1878-8750. 2018 [Epub ahead of print]
72. Suzuki H, Enatsu R, Kanno A, Suzuki Y, Yokoyama R, Ookawa S, Ochi S, Mikuni N. Threshold and distribution of afterdischarges with electrical cortical stimulation. *J Clin Neurosci*:71-75. 2018 [Epub ahead of print]
73. Kanno A, Enatsu R, Ookawa S, Ochi S, Mikuni N. Location and Threshold of Electrical Cortical Stimulation for Functional Brain Mapping. *World Neurosurg*: S1878-8750. 2018 [Epub ahead of print]
74. Wanibuchi M, Ohtaki S, Ookawa S, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Kimura Y, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O. Actin, alpha, cardiac muscle 1 (ACTC1) knockdown inhibits the migration of glioblastoma cells in vitro. *J Neurol Sci*:117-121. 2018 [Epub ahead of print]
75. Suzuki Y, Enatsu R, Kanno A, Ochi S, Mikuni N. The auditory cortex network in the posterior superior temporal area. *Clin Neurophysiol*:2132-2136. 2018 [Epub ahead of print]
76. Mikami T, Tamada T, Suzuki H, Ukai R, Wanibuchi M, Mikuni N. Influence of hemodynamics on enlarged perivascular spaces in atherosclerotic large vessel disease. *Neurol Res*:1-7. 2018 [Epub ahead of print]
77. Kanno A, Enatsu R, Ookawa S, Noshiro S, Ohtaki S, Suzuki K, Suzuki Y, Yokoyama R, Ochi S, Akiyama Y, Mikami T, Nakae T, Kikuchi T, Kunieda T, Miyamoto S, Matsumoto R, Mikuni N. Interhemispheric Asymmetry of Network Connecting Between Frontal and Temporoparietal

Cortices: A Corticocortical-Evoked Potential Study. World Neurosurg : S1878-8750. 2018 [Epub ahead of print]

78. Kuribara T, Haraguchi K, Ohtaki S, Shimizu T, Matsuura N, Ogane K, Maruo Y, Yokoyama N, Mikami T, Itou T, Mikuni N. Progressive edematous lesions in subacute phase after neuroendovascular therapy. Surg Neurol Int:173. 2018 [Epub ahead of print]

#### 症例報告 (英文誌)

79. Shin Hisahara, Minoru Yamada, Yousuke Matsuura, Emiko Tsuda, Yukinori Akiyama, Masaki Saitoh, Jun Kawamata, Nobuhiro Mikuni, Shun Shimohama:ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis presenting with orbital apex syndrome and recurrent pachymeningitis: A case report  
Journal of the Neurological Sciences, Volume 368, 175–177,2016
80. Yokoyama R, Iihoshi S, Miyata K, Toyama K, Komatsu K, Wanibuchi M, Mikuni N. Pediatric Iatrogenic Vertebral Arteriovenous Fistula Successfully Treated with Endovascular Treatment:A Case Report.p:857-861,2016
81. Akiyama Y, Koyanagi I, Mikuni N. Chronic spinal subdural hematoma associated with antiplatelet therapy: a case report. World Neurosurg.2016
82. Hisahara S, Yamada M, Matsuura Y, Tsuda E, Akiyama Y, Saitoh M, Kawamata J, Mikuni N, Shimohama S. ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis presenting with orbital apex syndrome and recurrent pachymeningitis: A case report. J Neurol Sci. p:175-177,2016
83. Suzuki H, Wanibuchi M, Komatsu K, Akiyama Y, Mikami T, Sugita S, Hasegawa T, Kaya M, Takada K, Mikuni N. Erdheim-Chester Disease Involving the Central Nervous System with the Unique Appearance of a Coated Vertebral Artery. NMC Case Rep J.:125-128, 2016
84. Suzuki H, Enatsu R, Kanno A, Ochi S, Murahara T, Yazawa S, Shiraishi H, Mikuni N.The Involvement of Sensory-motor Networks in Reflex Seizure NMCCaseRepJ.:127-130.2017
85. Arihara M, Miyata K, Iihoshi S, Yamaguchi H, Toyama K, Komatsu K, Hashimoto A, Wanibuchi M, Mikuni N. Endovascular Therapy for a Post-irradiated Cervical Pseudoaneurysm at the Carotid Stump: A Case Report. NMC Case Rep J. 59-62, 2017
86. Yokoyama R, Mikami T, Noshiro S, Miyata K, Toyama K, Komatsu K, Kikuchi N, Hasegawa T, Mikuni N. Bone Flap Resorption after Cranioplasty in Pediatric Patients:Report of 2 Cases No Shinkei Geka.p:47-52, 2017
87. Imataka S, Akiyama Y, Yokoyama R, Mikuni N. Transdural Propagation of Glioblastoma Through Foramen Rotundum. World Neurosurg: 240-242.2017. 2018
88. Takahashi Y, Mikami T, Suzuki H, Komatsu K, Yamamoto D, Shimohama S, Houkin K, Sugita S, Hasegawa T, Mikuni N. Development of moyamoya disease after non-herpetic acute limbic encephalitis: A case report. J Clin Neurosci. 2018 [Epub ahead of print]
89. Yamaoka A, Miyata K, Bunya N, Mizuno H, Irifune H, Yama N, Akiyama Y, Mikami T, Wanibuchi M, Mikuni N. Traumatic Basilar Artery Entrapment without Longitudinal Clivus

Fracture: A Case Report and Review of the Literature. Neurol Med Chir (Tokyo) :362-367.2018  
[Epub ahead of print]

90. Suzuki H, Mikami T, Enatsu R, Kanno A, Takahashi Y, Mikuni N. Gelastic attack in a child with moyamoya disease. Neurology:141-142.2018

#### 総説（邦文誌）

91. Enatsu R, Mikuni N. Usefulness of Cortico-Cortical Evoked Potential in the Diagnosis of Epilepsy. No Shinkei Geka:163-172.2018

#### 著書（編集）

92. 三國信啓. 鰐渕昌彦, 鈴木侑斗, 機能的脳神経外科診療ガイドブック. II 各論 神経機能のモニタリング. メジカルビュー;2018. PP177-192.
93. 三國信啓. プライム脳神経外科 第4巻グリオーマ. 2側頭葉02側頭葉内側部. 三輪書店;2018. PP120-129.

#### 著書（分担執筆）

94. 三國信啓. RHOTON頭蓋内脳神経解剖と手術アプローチ. 第II部テント上頭蓋スペース-微小外科解剖と手術アプローチ第4章大脳静脈. 南江堂;2018. PP183-226

#### 国際学会発表

95. Mikuni N. Effectiveness of Awake Craniotomy for Epileptogenic Focus Resection. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Symposia 2018, 2018 Aug 19: Kuala Lumpur, Malaysia.

#### 公的研究費の受給

96. 平成29-31年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 分担  
悪性神経膠腫に対する浸潤能の分子メカニズムの解明と制御による革新的治療法の開発
97. 平成28-30年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 分担  
脳局所電場電位に着目した脳虚血の病態解析と新治療の開発
98. 平成28-33年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 分担  
心停止後症候群患者に対する脳波解析
99. 平成28-30年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 分担  
皮質-皮質間誘発電位を用いたてんかんネットワーク研究
100. 平成30-32年度 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (C) 代表  
てんかん発作誘発機構解明のための病理組織学的研究

## G. 受賞

101. 28年度 北海道医師会賞・北海道知事賞

「ヒト脳機能ネットワークの解明と損傷後脳神経機能回復機構の研究」

102. 29年度 公益財団法人 てんかん治療研究振興財団 研究褒賞

「てんかん外科治療における新たな診断方法及び治療技術の研究」

# スポーツ脳神経医学部門

主任研究員 前田 剛 教授  
研 究 員 片山 容一 教授  
福島 匡道 准教授  
荻野 暁義 准教授

## 部門の目的

スポーツは健康増進法の一つである。しかし、どんなスポーツにも怪我の危険が伴うため、適切な対策を講じなければ、かえって健康増進を阻害することになる。とくに頭部外傷による脳損傷は、重篤な後遺症を引き起こす。この部門は、スポーツ頭部外傷の病態を研究することにより、安全にスポーツをするための環境整備を目指して研究を進めている。

## 過去の成果

2017年度までの5年間に、脳神経外傷および脳損傷・脳浮腫に関する研究、脳卒中や脳腫瘍の治療に関する研究、再建脳神経外科・ニューロモデュレーションに関する研究を実施してきた。また、脳神経外傷および脳損傷・脳浮腫に関する研究、ならびに再建脳神経外科・ニューロモデュレーションに関する研究について英文の単行本を出版してきた。これらの研究は、いずれもこの部門のテーマであるスポーツ脳神経医学および健康科学一般と深い関係を持っている。

## 今年度の成果

2018年度は、高齢者頭部外傷、交通外傷、脳振盪に関する総説を発表し（26, 27, 28, 43）、頭部外傷の分野で2編のガイドライン作成を分担した（40, 41）。また、脳腫瘍の治療に関する研究成果を報告した（12, 13）。

市民公開講座として、治療可能な認知症、頭痛診断と治療、慢性硬膜下血腫について講演を行ない、一般社会へ向けて、脳損傷や脳疾患および健康についての啓蒙活動を行った。

## 今後の展開

以下の項目に重点をおいて研究を継続する。

- ① スポーツ頭部外傷の診断と治療についてのガイドライン作成
- ② スポーツによる脳振盪後症候群の疫学
- ③ 外傷による低髄液圧症候群の診断と治療
- ④ 高齢者頭部外傷・慢性硬膜下血腫の現状分析と課題
- ⑤ スポーツによる急性硬膜外血腫・頭蓋骨骨折の診断と治療



## 原著論文 (英文誌)

1. Ogino A, Sano E, Ochiai Y, Yamamuro S, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Okamoto Y, Tsumoto K, Ueda T, Yoshino A and Katayama Y: Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines. *Oncology Letters* 8:2469-2474, 2014
2. Kutsuna N, Yamashita A, Eriguchi T, Oshima H, Suma T, Sakatani K, Yamamoto T, Yoshino A and Katayama Y: Acute stress exposure preceding transient global brain ischemia exacerbates the decrease in cortical remodeling potential in the rat retrosplenial cortex. *Neuroscience Research* 78:65-71, 2014
3. Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Fukaya C and Yamamoto T: Multi-target, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor. *Journal of Neurosurgery* 120:1025-1032, 2014
4. Tado M, Mori T, Fukushima M, Oshima H, Maeda T, Yoshino A, Aizawa S and Katayama Y: Increased expression of vascular endothelial growth factor attenuates contusion necrosis without influencing contusion edema after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma* 31:691-698, 2014
5. Shimoda K, Bullock R, Tado M, Maeda T, Yoshino A and Katayama Y: The outcome and surgical management for geriatric traumatic brain injury. Analysis of 888 cases registered in the Japan Neurotrauma Data Bank. *World Neurosurgery* 82:1300-1306, 2014
6. Yamamuro S, Okamoto Y, Sano E, Ochiai Y, Ogino A, Ohta T, Hara H, Ueda T, Nakamura T, Yoshino A and Katayama Y: Characterization of glioma stem-like cells from human glioblastomas. *International Journal of Oncology* 47:91-96, 2015
7. Yamamuro S, Sano E, Okamoto Y, Ochiai Y, Ohta T, Ogino A, Natsume A, Wakabayashi T, Ueda T, Hara H, Nakayama T, Yoshino A and Katayama Y: Anritumorigenic effect of interferon-beta by inhibition of undifferentiated glioblastoma cells. *International Journal of Oncology* 47:1647-1654, 2015
8. Hirayama K, Oshima H, Yamashita A, Sakatani K, Yoshino A and Katayama Y: Neuroprotective effects of silymarin on ischemia-induced delayed neuronal cell death in rat hippocampus. *Brain Research* 1646:297-303, 2016
9. Kondo Y, Hirose N, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A, Katayama Y: Changes in Cerebral Blood Flow and Oxygenation During Induction of General Anesthesia with Sevoflurane Versus Propofol. *Adv Exp Med Biol*: 876:479-484, 2016
10. Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A, Katayama Y: Oxygen Supplementation is Effective in Attenuating Maternal Cerebral Blood Deoxygenation After Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Adv Exp Med Biol*: 471-477, 2016
11. Suyama J, Katayama Y, Hatano K, Yamana K, Shinozuka A, Gokan T, Akutsu Y, Kodama Y, Kaneko K and Takase T: An assessment of myocardial perfusion count distribution differences among various image reconstruction methods in myocardial perfusion scans using three head gamma camera. *Annals of Nuclear Cardiology* 3:34-41, 2017

12. Ochiai Y, Sano E, Okamoto Y, Yoshimura S, Makita K, Yamamuro S, Ohta T, Ogino A, Tadakuma H, Ueda T, Nakayama T, Hara H, Yoshino A, Katayama Y: Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines. Follow-up study. *Oncol Rep* 39: 537-544, 2018
13. Ogino A, Hirai T, Serizawa T, Yoshino A: Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 160: 997-1003, 2018

#### 症例報告(英文誌)

14. Kimura S, Yoshino A and Katayama Y: Acute aggravation of subdural fluid collection associated with dural metastasis of malignant neoplasms. Case report and review of the literature. *Brain Tumor Pathology* 31:299-303, 2014
15. Yamamuro S, Fukushima T, Yoshino A, Yachi K, Ogino A and Katayama Y: Primary sellar neuroblastoma in an elderly patient. *Neurologia medico-chirurgica Case Report Journal* 2:57-60, 2015

#### 症例報告 (邦文誌)

16. 須磨 健, 渋谷 肇, 平山晃康, 吉野篤緒, 片山容一: クモ膜下出血症例に対する脳血管内治療 高齢者に対する治療成績と問題点. *Neurosurgical Emergency* 20: 35-39, 2015
17. 須磨 健, 松崎肅統, 渋谷 肇, 平山晃康, 吉野篤緒, 片山容一: 選択的な全身麻酔下の頸動脈ステント留置術. *脳循環代謝*26: 25-31, 2015

#### 総説 (邦文誌)

18. 前田 剛: スポーツによる頭部外傷 脳振盪後症候群 Post concussion syndrome. *メディカル朝日* 43: 34-35, 2014
19. 福島匡道, 前田 剛, 吉野篤緒, 片山容一: 【Seamlessな頭部外傷診療を目指して】基礎研究の新たな動向 臨床へのseamlessなtranslationを目指して 神経外傷に対する薬物療法 現在の趨勢と今後の展望. *救急医学*38: 816-821, 2014
20. 下田健太郎, 前田 剛, 吉野篤緒, 片山容一, Bullock MR: 【Seamlessな頭部外傷診療を目指して】特殊な病態・特殊な患者への対応 穿通性頭部外傷 銃創, 穿通創への対処. *救急医学*38: 845-848, 2014
21. 前田 剛, 吉野篤緒, 片山容一: 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン2013. *Annual Review 神経* 2015: 169-176, 2015
22. 前田 剛, 吉野篤緒: 低髄液圧症候群と慢性硬膜下血腫: その診断と治療. *脳神経外科速報* 25: 1280-1284, 2015
23. 前田 剛: 胸郭出口症候群. 日本賠償科学会「外傷に伴う低髄液圧症候群に関する検討委員会」報告書. *賠償科学* 45: 157-158, 2016
24. 片山容一: 再建神経外科 脳機能再建のための手術. *日大医学雑誌* 75: 39-42, 2016
25. 前田 剛, 吉野篤緒: 【スポーツによる頭部外傷の最前線】スポーツによる頭部外傷の診断と治

療. 日本医事新報 4859: 31-37, 2017

26. 前田 剛, 片山容一, 吉野篤緒:【脳神経外傷の課題と展望】高齢者頭部外傷の現状と課題. 脳外誌27: 9-16, 2018
27. 前田 剛, 片山容一, 吉野篤緒: 交通事故・交通外傷; 現時点における諸問題 交通事故にまつわる疾患や後遺症 交通事故に伴う後遺障害の現状と課題. 救急医学 42: 715-721, 2018
28. 福島匡道, 前田 剛, 吉野篤緒, 片山容一:【脳振盪】脳振盪の対応と予防(ガイドラインと評価方法). 神経内科88: 421-429, 2018
29. 成田雄一郎, 片山容一:【最新放射線治療体制と患者を呼ぶ力】最新装置と積極体制が果たす経営貢献 放射線治療が困難であった地域への最新放射線治療装置の導入効果. 新医療 45: 44-47, 2018

#### 著書(編集)

30. Visocchi M, Mehdorn M, Katayama Y and von Wild KRH (Eds) : Trends in Reconstructive Neurosurgery. Neurorehabilitation, Restoration and Reconstruction. [Acta Neurochirurgica suppl 124], Springer, Wien/New York, 2017, pp286
31. 片山容一, 川内聡子, 村山繁雄(編集協力):「死」とは何か. 実は, あいまいな生と死の境界線. Newton 10月, 2018, pp145

#### 著書(分担執筆)

32. Maeda T, Kawamata T, Yoshino A, Katayama Y: Vascular Mechanisms in CNS Trauma (Lo, Lok, Ning, and Whalen (Eds)), Surgical management of traumatic brain edema. Vascular Mechanisms in CNS Trauma. pp379-389. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014
33. 前田 剛: 脳神経外科診療プラクティス4神経救急診療の進め方(清水宏明 編) 頭部外傷の手術手技. pp102-106. 文光堂, 東京, 2014
34. 片山容一:【脳深部刺激療法】総論 神経刺激療法の現状と将来. 臨床神経生理学43: 142-143, 2015
35. Maeda T, Kondo Y, Suzuki T: Neuroanesthesia and Cerebro-Spinal Protection (Uchino, Ushijima, and Ikeda (Eds)), Anesthesia for Stereotaxic Neurosurgery and Deep Brain Stimulation. pp465-472. Springer Verlag, Tokyo, 2015
36. 前田 剛: 脳神経外科診療プラクティス6脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識(三國信啓, 深谷 親 編) 神経系の生理機能の基礎 脳挫傷における組織変化と挫傷性脳浮腫. pp137-138, 文光堂, 東京, 2015
37. 前田 剛, 片山容一: 脳神経外科学 改訂12版(太田富雄 総編集) 頭部外傷. pp1827-2021. 金芳堂, 京都, 2016
38. 前田 剛: 今日の治療指針 2016(山口 徹, 北原光夫 監修) 頭部外傷. pp45-46. 医学書院, 東京, 2016
39. 前田 剛: 急性硬膜外血腫. 頭頸部体幹のスポーツ外傷.(永廣信治, 西良浩一 編集) pp 36-

41. メジカルビュー社, 東京, 2017
40. 前田 剛: 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版 (日本脳神経外傷学会頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会 編集) 脳内血腫・脳挫傷, びまん性脳損傷. 医学書院, 東京, in press
41. 前田 剛, 守山英二: 脳脊髄液漏出症診療指針 (国立研究開発法人日本医療研究開発機構 障害者対策総合研究開発事業 脳脊髄液減少症の非典型例及び小児診断・治療法開拓に関する研究班 編集, 嘉山孝正 監修) CTミエログラフィー. in press

## 公的研究費の受給

42. 平成26年度

主任研究員 前田 剛: 脳外傷による高次脳機能障害と意識障害の関連分析. 一般社団法人JA共済研究所 4,150,000円

## その他

43. ワーキングペーパー

上家和子, 前田 剛, 熊川貴大, 大滝 遼, 吉野篤緒: レセプト情報等データベースオンラインリサーチセンター第三者利用: 超高齢社会における慢性硬膜下血腫のリスク関連要因に関するエビデンスの構築. 日医総研 日医総研ワーキングペーパー.  
[http://www.jmari.med.or.jp/research/working/wr\\_663.html](http://www.jmari.med.or.jp/research/working/wr_663.html)

# リハビリテーション脳神経医学部門

主任研究員 安保 雅博 教授  
研究員 木下 翔司

## 部門の目的

リハビリテーションにより身体及び脳機能の再建をはかることを目的としている。そのリハビリテーションの効果を高めるものとして外部から非侵襲的に脳を刺激することができる経頭蓋磁気刺激療法や末梢の痙攣を軽減させることができるボツリヌス療法などがある。現在、その効果の向上やメカニズムの更なる解明をしている。

## 過去の成果

主に脳卒中後遺症の改善に経頭蓋磁気刺激療法ならびにボツリヌス療法が有効であることを示した。

## 今年度の成果

主に脳卒中後遺症の改善に経頭蓋磁気刺激療法ならびにボツリヌス療法が有効を画像評価などで示した。リハビリテーションの有効性も示した。

## 今後の展開

以下の項目に重点を置いて研究する

- ① 経頭蓋磁気刺激のさらなる効果やメカニズムの研究
- ② ボツリヌス療法のさらなる効果やメカニズムの研究
- ③ 健康体操の運動量や効果などの検討

## 原著論文（英文誌）

1. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Functional magnetic stimulation using a parabolic coil for dysphagia after stroke. Neuromodulation. 2014 Oct;17(7):637-41; discussion 641.
2. Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke Dysphagia: a case series study. Case Rep Neurol. 2014 Mar 20;6(1):60-7.
3. Yamada N, Kakuda W, Kondo T, Mitani S, Shimizu M, Abo M. Local muscle injection of botulinum toxin type a synergistically improves the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy in post-stroke patients with spastic upper limb hemiparesis. Eur Neurol. 2014;72(5-6):290-8.
4. Kinoshita S, Kakuda W, Momosaki R, Yamada N, Sugawara H, Watanabe S, Abo M. Clinical



- management provided by board-certificated physiatrists in early rehabilitation is a significant determinant of functional improvement in acute stroke patients: a retrospective analysis of Japan rehabilitation database. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 May;24(5):1019-24.
5. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Effects of ankle-foot orthoses on functional recovery after stroke: a propensity score analysis based on Japan rehabilitation database. *PLoS One.* 2015 Apr 2;10(4):e0122688.
  6. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation With Intensive Swallowing Rehabilitation for Poststroke Dysphagia: An Open-Label Case Series. *Neuromodulation.* 2015 Oct;18(7):630-4; discussion 634-5.
  7. Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Momosaki R, Okuma R, Watanabe S, Abo M Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. *Acta Neurol Belg.* 2016 Mar;116(1):31-7.
  8. Momosaki R, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Impact of board-certificated physiatrists on rehabilitation outcomes in elderly patients after hip fracture: An observational study using the Japan Rehabilitation Database. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Aug;16(8):963-8.
  9. Hara T, Abo M, Kobayashi K, Watanabe M, Kakuda W, Senoo A. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia. *Transl Stroke Res.* 2015 Oct;6(5):365-74.
  10. Yamada N, Kakuda W, Yamamoto K, Momosaki R, Abo M. Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. *Int J Neurosci.* 2016 Sep;126(9):829-38.
  11. Ueda R, Yamada N, Kakuda W, Abo M, Senoo A. White matter structure and clinical characteristics of stroke patients: A diffusion tensor MRI study. *Brain Res.* 2016 Mar 15;1635:61-70.
  12. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Abo M. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 May;25(5):1035-1040.
  13. Kakuda W, Abo M, Sasanuma J, Shimizu M, Okamoto T, Kimura C, Kakita K, Hara H. Combination Protocol of Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy for Post-stroke Upper Limb Hemiparesis: a 6-year Experience of More Than 1700 Japanese Patients. *Stroke Res.* 2016 Jun;7(3):172-9.
  14. Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, Matsui H, Fushimi K, Abo M. Very Early versus Delayed Rehabilitation for Acute Ischemic Stroke Patients with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(1-2):41-8.
  15. Niimi M, Hashimoto K, Kakuda W, Miyano S, Momosaki R, Ishima T, Abo M. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic

- Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11 (3):e0152241.
16. Hara T, Abo M, Hara H, Kobayashi K, Shimamoto Y, Samizo Y, Sasaki N, Yamada N, Niimi M. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. *Int J Neurosci*. 2017 Jun;127(6):469-478.
  17. Momosaki R, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Influence of repetitive peripheral magnetic stimulation on neural plasticity in the motor cortex related to swallowing. *Int J Rehabil Res*. 2016 Sep;39(3):263-6.
  18. Niimi M, Abo M, Miyano S, Sasaki N, Hara T, Yamada N. Comparison of Functional Outcome between Lacunar Infarction and Branch Atheromatous Disease in Lenticulostriate Artery Territory. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Sep;25(9):2271-5.
  19. Sasaki N, Abo M, Hara T, Yamada N, Niimi M, Kakuda W. High-frequency rTMS on leg motor area in the early phase of stroke. *Acta Neurol Belg*. 2017 Mar;117(1):189-194.
  20. Nakayama Y, Iijima S, Kakuda W, Abo M. Effect of home-based training using a slant board with dorsiflexed ankles on walking function in post-stroke hemiparetic patients. *J Phys Ther Sci*. 2016 Aug;28(8):2353-7.
  21. Momosaki R, Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Abo M. Noninvasive brain stimulation for dysphagia after acquired brain injury: a systematic review. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):153-8.
  22. Kakuda W, Momosaki R, Yamada N, Abo M. High-frequency rTMS for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome: A Case Series. *Intern Med*. 2016;55(23):3515-3519.
  23. Hara T, Abo M, Kakita K, Masuda T, Yamazaki R. Does a combined intervention program of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy affect cognitive function in patients with post-stroke upper limb hemiparesis? *Neural Regen Res*. 2016 Dec;11 (12):1932-1939.
  24. Kinoshita S, Momosaki R, Kakuda W, Okamoto T, Abo M. Association Between 7 Days Per Week Rehabilitation and Functional Recovery of Patients With Acute Stroke: A Retrospective Cohort Study Based on the Japan Rehabilitation Database. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Apr;98(4):701-706.
  25. Hara T, Abo M, Kakita K, Mori Y, Yoshida M, Sasaki N. The Effect of Selective Transcranial Magnetic Stimulation with Functional Near-Infrared Spectroscopy and Intensive Speech Therapy on Individuals with Post-Stroke Aphasia. *Eur Neurol*. 2017;77(3-4):186-194.
  26. Kinoshita S, Abo M, Okamoto T, Tanaka N. Utility of the Revised Version of the Ability for Basic Movement Scale in Predicting Ambulation during Rehabilitation in Poststroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1663-1669.
  27. Hara T, Abo M, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, Kenmoku M, Kawakami K, Saito R. Improvement of higher brain dysfunction after brain injury by repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: case report. *Neuroreport*. 2017 Sep 6;28 (13):800-807.
  28. Kinoshita S, Abo M, Okamoto T, Kakuda W, Miyamura K, Kimura I. Responsiveness of the



- functioning and disability parts of the International Classification of Functioning, Disability, and Health core sets in postacute stroke patients. *Int J Rehabil Res*. 2017 Sep;40(3):246-253.
29. Urushidani N, Okamoto T, Kinoshita S, Yamane S, Tamashiro H, Kakuda W, Abo M. Combination Treatment of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Intensive Occupational Therapy for Ataxic Hemiparesis due to Thalamic Hemorrhage. *Case Rep Neurol*. 2017 Jul 28;9(2):179-187.
  30. Hara T, Abo M, Hara H, Kobayashi K, Shimamoto Y, Shibata Y, Sasaki N, Yamada N, Niimi M. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on lower limb spasticity classified by spastic muscle echo intensity in post-stroke patients. *Int J Neurosci*. 2018 May;128(5):412-420.
  31. Niimi M, Hashimoto G, Hara T, Yamada N, Abo M, Fujigasaki H, Ide T. Relationship Between Frequency of Spontaneous Swallowing and Salivary Substance P Level in Patients with Acute Stroke. *Dysphagia*. 2017 Nov 28.
  32. Kondo T, Yamada N, Momosaki R, Shimizu M, Abo M. Comparison of the Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with That of Theta Burst Stimulation on Upper Limb Motor Function in Poststroke Patients. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4269435.
  33. Tamashiro H, Kinoshita S, Okamoto T, Urushidani N, Abo M. Effect of baseline brain activity on response to low-frequency rTMS/intensive occupational therapy in poststroke patients with upper limb hemiparesis: a near-infrared spectroscopy study. *Int J Neurosci*. 2018 Nov 26:1-7.
  34. Urushidani N, Kinoshita S, Okamoto T, Tamashiro H, Abo M. Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy Improve Upper Limb Motor Function and Cortical Reorganization Assessed by Functional Near-Infrared Spectroscopy in a Subacute Stroke Patient. *Case Rep Neurol*. 2018 Aug 29;10(2):223-231.
  35. Hara T, Abo M, Hara H, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, Shimamoto Y. The Effect of Repeated Botulinum Toxin A Therapy Combined with Intensive Rehabilitation on Lower Limb Spasticity in Post-Stroke Patients. *Toxins (Basel)*. 2018 Aug 31;10(9)
  36. Suzuki T, Ikeda M, Minami M, Matayoshi Y, Nakao M, Nakamura T, Abo M. Beneficial Effect of Intradialytic Electrical Muscle Stimulation in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Artif Organs*. 2018 Sep;42(9):899-910.
  37. Niimi M, Sasaki N, Kimura C, Hara T, Yamada N, Abo M. Sleep during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation is associated with functional improvement in upper limb hemiparesis after stroke. *Acta Neurol Belg*. 2018 Jun 7.
  38. Sawabe M, Momosaki R, Hasebe K, Sawaguchi A, Kasuga S, Asanuma D, Suzuki S, Miyauchi N, Abo M. Rehabilitation Characteristics in High-Performance Hospitals after Acute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2431-2435.
  39. Yamada N, Ueda R, Kakuda W, Momosaki R, Kondo T, Hada T, Sasaki N, Hara T, Senoo A, Abo M. Diffusion Tensor Imaging Evaluation of Neural Network Development in Patients Undergoing Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation following Stroke. *Neural*

Plast. 2018 Mar 13;2018:3901016.

40. Hasebe K, Momosaki R, Sawabe M, Chono M, Sawaguchi A, Kasuga S, Asanuma D, Suzuki S, Miyauchi N, Abo M. Effectiveness of weekend physical rehabilitation for functional recovery in geriatric patients with hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Aug;18(8):1143-1146.
41. Hada T, Momosaki R, Abo M. Impact of orthotic therapy for improving activities of daily living in individuals with spinal cord injury: a retrospective cohort study. *Spinal Cord*. 2018 Aug;56(8):790-795.
42. Sawaguchi A, Momosaki R, Hasebe K, Chono M, Kasuga S, Abo M. Effectiveness of preoperative physical therapy for older patients with hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jul;18(7):1003-1008.
43. Momosaki R, Tsuboi M, Yasufuku Y, Furudate K, Kamo T, Uda K, Tanaka Y, Abo M. Conclusiveness of Cochrane Reviews in physiotherapy: a systematic search and analytical review. *Int J Rehabil Res*. 2019 Jan 16.
44. Ueda R, Yamada N, Abo M, Senoo A. Correlation analysis of motor function improvement and brain structure for upper limb paralysis. *Neuroreport*. 2019 Jan 16;30(2):77-81.

#### 原著論文（邦文誌）

45. 木村彰男, 安保雅博, 正門由久, 山下義之, 前田俊夫. 上下肢痙縮を有する脳卒中後の片麻痺患者を対象としたA型ボツリヌス毒素製剤投与状況の調査. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* (1881-3526) 52巻7号 Page421-430 (2015.07)
46. 羽賀祐介, 吉田豊, 小嶋美樹, 原島宏明, 安保雅博. 慢性期脳卒中後片麻痺患者に対する反復性低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的リハビリテーションの併用療法の有効性を評価する指標の検討 JASPIDを用いた評価の妥当性について. *東京慈恵会医科大学雑誌*131巻4号 Page97-103 (2016.07)
47. 近藤隆博, 羽賀祐介, 角田亘, 安保雅博. 脳卒中後上肢麻痺に対する主観的評価スケール Jikei Assessment Scale for Motor Impairment in Daily Living-10と上肢運動機能の相関性. *東京慈恵会医科大学雑誌*131巻3号 Page71-77 (2016.05)
48. 吉澤いづみ, 田口健介, 安保雅博. 上肢運動器疾患における急性期の作業療法. *作業療法ジャーナル* (0915-1354) 53巻1号 Page30-35 (2019.01)
49. 安保雅博. 脳血管障害のリハビリテーション医療. *日本医師会雑誌* (0021-4493) 147巻9号 Page1780-1783 (2018.12)
50. 田中栄, 久保俊一, 安保雅博, 芳賀信彦. リハビリテーションの新展開. *日本医師会雑誌* (0021-4493) 147巻9号 Page1765-1774 (2018.12)
51. 五十嵐祐介, 中山恭秀, 佐伯千里, 及川恒一, 猿田雅之, 大高愛子, 高橋慧朗, 安保雅博. 肝硬変患者におけるサルコペニアと身体能力. *東京慈恵会医科大学雑誌* (0375-9172) 133巻3号 Page39-44 (2018.05)
52. 木村郁夫, 安保雅博. 特殊な言語聴覚療法 rTMSによる失語症の治療. *MEDICAL REHABILITATION* (1346-0773) 227号 Page58-63 (2018.09)

53. 兼目真里, 村田海, 田口健介, 田中智子, 佐々木信幸, 安保雅博. 6回のA型ボツリヌス毒素投与が脳卒中後重度上肢麻痺に与える効果. 東京慈恵会医科大学雑誌 (0375-9172) 132巻6号 Page161-167 (2017.11)
54. 小林健太郎, 安保雅博. 摂食嚥下・言語機能のリハビリテーション. 脳梗塞と心房細動 (2188-7861) 5巻2号 Page46-50 (2018.06)
55. 百崎良, 木下翔司, 安保雅博. 回復期リハビリテーション医療におけるリハビリテーション科専門医の意義. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (1881-3526) 55巻4号 Page323-326 (2018.04)
56. 安保雅博. 神経系リハビリテーションの新しい流れ 生活期における脳卒中片麻痺に対する経頭蓋磁気刺激療法. 医学のあゆみ (0039-2359) 264巻13号 Page1120-1124 (2018.03)
57. 伊東寛史, 新見昌央, 安保雅博. 急性期患者の活動に着目した作業療法のかかわり. 作業療法ジャーナル (0915-1354) 53巻1号 Page13-18 (2019.01)

### 症例報告 (邦文誌)

58. 菅原匡宏, 梗間剛, 塩崎奈月, 寶田深峰, 梶原宗介, 安保雅博. 脳卒中による痙性上肢麻痺に対しA型ボツリヌス毒素施注療法を行い複合感覚障害が改善した1例 脳の可塑性を介した変化に関する考察. 東京慈恵会医科大学雑誌 (0375-9172) 129巻3号 Page101-106 (2014.05)
59. 伊東寛史, 池ヶ谷正人, 竹川徹, 安保雅博. A型ボツリヌス毒素の複数回投与と外来作業療法の併用療法により上肢機能の改善を認めた1症例. 東京慈恵会医科大学雑誌131巻2号 Page41-47 (2016.03).
60. 桂田功一, 新見昌央, 樋口謙次, 竹川徹, 若井真紀子, 池ヶ谷正人, 麻植一孝, 奥野憲司, 安保雅博. 日常生活の遂行に必要な身体機能を再獲得し自宅退院に至った破傷風の1症例の経過報告. 東京慈恵会医科大学雑誌 (0375-9172) 133巻2号 Page17-22 (2018.03)

### 総説 (邦文誌)

61. 竹川徹, 原貴敏, 角田亘, 小林一成, 佐瀬洋輔, 安保雅博. 脳卒中後の上肢痙縮への2度のA型ボツリヌス毒素投与が上肢運動機能へ与える効果. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine51巻1号 Page38-46 (2014.01)
62. 安保雅博. 脳卒中による上肢麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーションを組み合わせた治療法. 神経治療学31巻2号 Page116-120 (2014.03)
63. 安保雅博, 竹川徹. リハビリテーション外来診療のあるべきすがた 脳卒中後のボツリヌス毒素を用いた上肢機能のリハビリテーション. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine51巻3号 Page179-182 (2014.03)
64. 小澤弘幸, 吉澤いづみ, 佐瀬洋輔, 田口健介, 亀田有美, 小林健太郎, 小林一成, 安保雅博. 脳卒中後の痙性上肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素投与と自主トレーニングを主体とした作業療法の併用療法 手指機能への治療効果について. 東京慈恵会医科大学雑誌129巻2号 Page49-57 (2014.03)
65. 安保雅博. 脳卒中による上肢麻痺に対する低頻度反復性経頭蓋磁気刺激と集中リハビリテーション

- ンを組み合わせた治療法. 神経治療学31巻2号 Page116-120 (2014.03)
66. 安保雅博, 竹川徹. リハビリテーション外来診療のあるべきすがた脳卒中後のボツリヌス毒素を用いた上肢機能のリハビリテーション. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine51巻3号 Page179-182 (2014.03)
  67. 小澤弘幸, 佐瀬洋輔, 吉澤いづみ, 安保雅博. 【脳卒中の作業療法-支援技術から他職種連携・制度の利用まで】 (第3章) 支援技術 急性期から回復期の個別性を重視した介入 (事例報告) 脳卒中の最新リハ 脳卒中後上肢麻痺に対するA型ボツリヌス毒素投与と低頻度経頭蓋磁気刺激. 作業療法ジャーナル (0915-1354) 48巻7号 Page696-702 (2014.06)
  68. 持尾健二郎, 角田亘, 安保雅博. 機能回復への新しい取り組み (上肢、下肢、認知) 経頭蓋磁気刺激の適応と効果. Modern Physician (0913-7963) 34巻7号 Page799-802 (2014.07)
  69. 山田尚基, 角田亘, 安保雅博. リハビリテーション ボツリヌス毒素療法. 日本臨床72巻増刊5最新臨床脳卒中学 (上) Page678-681 (2014.07)
  70. 木村郁夫, 安保雅博. 上肢痙縮のボツリヌス毒素治療とリハビリテーション. POアカデミージャーナル22巻2号 Page105-109 (2014.09)
  71. 田口健介, 木村郁夫, 安保雅博. 上肢ボツリヌス治療とリハビリテーション スプリント療法を中心に. POアカデミージャーナル22巻2号 Page115-120 (2014.09)
  72. 小林健太郎, 安保雅博. 反復性低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的リハビリテーション (NEURO). 神経治療学31巻6号 Page695-698 (2014.11)
  73. 山田尚基, 角田亘, 安保雅博. 痙縮治療の考え方 何を選択しどう組み合わせるか. MEDICAL REHABILITATION180号 Page9-14 (2015.02)
  74. 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 1) NEUROの考え方 TMSとリハとの併用療法. Modern Physician35巻6号 Page803-807 (2015.06)
  75. 小林健太郎, 安保雅博. 長期サポート患者の痙縮に対する対応. MEDICAL REHABILITATION185号 Page21-26 (2015.06)
  76. 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 2) NEUROプロトコルの実際とその治療成績. Modern Physician35巻7号 Page909-913 (2015.07)
  77. 原貴敏, 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 3) 典型的なNEURO-15治療. Modern Physician35巻8号 Page1007-1011 (2015.08)
  78. 原貴敏, 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 3) 典型的なNEURO-15治療. Modern Physician (0913-7963) 35巻8号 Page1007-1011 (2015.08)
  79. 山田尚基, 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 5) A型ボツリヌス毒素治療を先行させたNEURO. Modern Physician35巻10号 Page1269-1272 (2015.10)
  80. 竹川徹, 持尾健二郎, 佐藤友治, 桂田功一, 深田実里, 青砥桃子, 木下一雄, 安保雅博. かぎ爪様趾に対する長拇趾屈筋や長趾屈筋へのボツリヌス毒素施注時の注意点. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine52巻10号 Page615-620 (2015.10)
  81. 安保雅博. 反復性経頭蓋磁気刺激の基礎と臨床. 日本生体電気・物理刺激研究会誌29巻 Page9-13 (2015.11)
  82. 新見昌央, 安保雅博. 痙縮に対するボツリヌス療法. 神経内科83巻5号 Page402-407 (2015.11)



83. 新見昌央, 安保雅博. 痙縮に対するボツリヌス療法. 神経内科83巻5号 Page402-407 (2015.11)
84. 安保雅博, 渡辺基, 角田亘. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 8) 失語症に対するrTMS. Modern Physician (0913-7963) 36巻1号 Page88-93 (2016.01)
85. 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 9) 下肢麻痺に対するTMS. Modern Physician36巻2号 Page181-184 (2016.02)
86. 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 10) NEUROで行う、上肢OTの考え方とその実際. Modern Physician (0913-7963) 36巻3号 Page275-278 (2016.03)
87. 百崎良, 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 11) 嚥下障害に対するTMS. Modern Physician36巻4号 Page385-388 (2016.04)
88. 角田亘, 安保雅博. 実践NEURO 脳卒中集中リハ・レポート! (REPORT 12) (最終回) NEUROとTMSのこれから 患者様のさらなる回復を願って. Modern Physician36巻5号 Page493-497 (2016.05)
89. 木下翔司, 佐々木信幸, 安保雅博. リハビリ治療最前線!これだけ知っておけば、患者さんに何を聞かれても大丈夫! ボツリヌス療法. リハビリナース9巻4号 Page404-408 (2016.07)
90. 角田亘, 安保雅博. 脳卒中後遺症に対する経頭蓋磁気刺激. 脳卒中38巻5号 Page340-345 (2016.09)
91. 田中智子, 安保雅博. 実践講座 上肢集中機能訓練はこう行っている! 訓練課題・自主トレーニング課題の紹介 rTMS療法 脳卒中後上肢機能障害に対する治療法. 総合リハビリテーション44巻12号 Page1077-1083 (2016.12)
92. 新見昌央, 安保雅博. 脳血管障害の基礎知識 脳卒中専門医に知っておいてほしいキーワード 内科系 (第11回) 反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS). 分子脳血管病16巻1号 Page56-60 (2017.01)
93. 百崎良, 安保雅博. リハビリテーションにおける栄養スクリーニング. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine54巻2号 Page82-86 (2017.02)
94. 安保雅博. 経頭蓋磁気刺激治療の効果. 東京慈恵会医科大学雑誌132巻2号 Page31-36 (2017.03)
95. 安保雅博. めまいのリハビリテーション-バイオフィードバックの活用 脳卒中後遺症の改善 経頭蓋磁気刺激によるわれわれの知見から考えられること. Equilibrium Research76巻3号 Page204-209 (2017.06)
96. 安保雅博. 失語症に対する経頭蓋磁気刺激療法 自験例から. 高次脳機能研究37巻2号 Page157-163 (2017.06)
97. 原貴敏, 安保雅博. 高次脳機能研究のフロンティア 画像・生理手法の臨床応用 経頭蓋磁気刺激療法の高次脳機能障害への応用. 高次脳機能研究37巻2号 Page166-173 (2017.06)
98. 田口健介, 吉澤いづみ, 安保雅博. 【上肢・手の機能と作業療法-子どもから大人まで】 (第2章) 上肢・手の実用的機能向上 各手技・手法の考え方と具体的実践 ボツリヌス療法 成人 ボツリヌス療法において作業療法士が知っておくべきこと. 作業療法ジャーナル51巻8号 Page702-706 (2017.07)
99. 佐々木信幸, 角田亘, 安保雅博. 脳卒中に対する反復性経頭蓋磁気刺激のさまざまな適用. Journal of Clinical Rehabilitation26巻11号 Page1079-1086 (2017.10)

# 臨床薬学部門

主任研究員 三浦 裕也 教授

研究員 水野 憲一 教授

## 部門の目的

薬学と臨床の現場をつなぐ部門として開設され、「地域とともに生きる」という青森大学の学則に則り、大学と病院が協力し合うことで地域に貢献できるよう研究および啓蒙活動を実施することを目的とする。

- 1) 青森県に特有な疾患に対する薬剤の疫学的研究
- 2) 後発品に関連する薬剤特性に関する研究
- 3) 医薬品の適量使用を目指した研究
- 4) 疾病の遺伝学的研究
- 5) 健康に関する啓蒙活動
- 6) 薬剤師不足解消に関わる教育検討および啓蒙活動

(水野教授研究目的(4)に関連)

クロイツフェルト・ヤコブ病は、感染性異常型プリオンタンパク質が主要病原体である新しい概念の疾患であり、その治療法は確立されていない。一方、正常型プリオンの機能は明らかになっていない。GPR126は、髄鞘という神経の機能に必要な構造体の形成に関与する受容体として知られていたが、最近、GPR126のリガンドとして正常型プリオンが報告された。本研究の目的は、正常型プリオンの生理的機能を解明することで、プリオン病とGPR126との関連を明らかにし、またプリオン病の治療法の糸口にすることである。

## 過去の成果

平成29年度報告

- ① 「後発医薬品の最適選択に向けた製剤特性の検討」  
日本薬学会東北支部大会発表
- ② 「薬物動態パラメーターにおける後発医薬品の評価法の検討」  
日本薬学会東北支部大会発表
- ③ 「中高生に興味を持たせる薬学体験プログラムの構築その2 コンパートメントモデル」  
日本薬学会東北支部大会発表
- ④ 『「しあわせあおもり」に生きるセミナー』を定期的に開催し、地域住民の健康増進の啓蒙活動を行った。

平成29年度

第1回 6月25日

「青森県の健康寿命延伸に向けた対策」

講師：松坂育子（青森県がん生活習慣病対策課主幹）

第2回 9月23日



「高齢者の上手な栄養の摂り方、摂らせ方」

講師：浅利和宏（青森市健康部 青森市保健所）

第3回 11月19日

「まちかど薬局の使命 ～薬剤師が通院困難患者へできること～」

講師：高橋 学（有限会社イクス 安田調剤薬局）

第4回（平成30年2月10日）

「あなたの睡眠の悩みを解消する睡眠と睡眠薬のお話」

講師：善本正樹（協和病院 院長 秋田県大仙市）

第5回（平成30年3月17日）

「口腔ケアと健康生活」

講師：高谷和彦（青森市歯科医師会 会長）

## 遺伝学的成果

- ① GPR126に対してアゴニスト様やアンタゴニスト様に作用する機能抗体を目指し、GPR126細胞外ドメインのリコンビナントタンパク質を抗原として、モノクローナル抗GPR126抗体の作製を行った。
- ② プリオンをクローニングし、リガンドとしてのプリオンタンパク質の精製を試みた。

## 平成30年度 の成果

- ① 「アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（ARB）先発品・後発品の薬局来訪者における認知度及び使用実態に関する研究」日本薬学会第139年会
- ② 『「しあわせあおもり」に生きるセミナー』を定期的に開催し、地域住民の健康増進の啓蒙活動を行った。

第6回 平成30年6月30日

「そもそもクスリはなぜ効くんだろう？」

講師：三浦裕也（青森大学 薬学部長）

第7回 平成30年7月29日

「血液で分かる私たちの健康」

講師：柴崎 至（青森県赤十字血液センター所長）

第8回 平成30年9月15日

「なぜ今、漢方薬？」

講師：上田條二（青森大学 名誉教授）

第9回 平成30年11月17日

「腰の大切さーあなたの腰は大丈夫？」

講師：末綱 太（青森新都市病院 副院長）

第10回 平成31年1月26日

「がん治療最前線：放射線でがんは治るの？」

～放射線を少し理解、そして放射線治療の今～

講師：成田雄一郎（青森新都市病院 医学物理室 室長、放射線治療科 科長）

第11回 平成31年3月31日

「ほほえみと愛の言葉を」～ぬくもりの修行～

講師：青山俊董 老師（愛知専門尼僧堂 堂長）

③ 市民セミナー

青森市寿大学 2018年12月27日 中央市民センター

「薬学について（医薬品の効くしくみ） 一薬の発見とその変遷」

講師 水野憲一 教授

④ 新都市病院との協同

韓国における青森大学薬学部学生募集における新都市病院薬剤師 齊藤信実氏を派遣

今後の展開

目的の1)～6)に加えて、スポーツと薬物、即ち青森山田学園の強みであるスポーツに関して薬学的見地に立ち研究および啓蒙活動を実施する。

今年度、青森に関わる生活習慣に関する疫学調査を実施したが、今後深淵させていく。

遺伝学的検討では、精製したプリオンタンパク質を用いて、神経細胞に対する機能を解析していく。さらにすでに作製したGPR126に対する抗体を用いて、正常型プリオンタンパク質に対する阻害効果を調べる。正常型プリオンタンパク質の神経細胞に対する効果を調べることで、不明であったプリオンタンパク質の生理的役割が解明できる。またこの研究をさらに発展させ、プリオン病の原因となる異常型プリオンが神経細胞に及ぼす影響の解明に繋がる。また、疾患との関連が示唆されていたGPR126の機能解析が解明され、脱髄性疾患や思春期突発性側湾症の治療に結びつくことが期待される。

また、新都市病院の薬剤科と徐々に交流が進んでいるものの、臨床研究面での連携や医療問題での解決を図る為、より一層の関係構築に努める。

公的研究費の受給

青森大学 脳と健康科学研究センター研究経費助成

1. モノクローナル抗タグ抗体2種 112,417円
2. デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイシステム 95,148円

# 參考資料

---

**「死」とは何か 実は、あいまいな「生と死の境界線」 Newton誌**

青森大学脳と健康科学研究センター長、日本大学名誉教授 片山容一 49

**World Rowing Sports Medicine and Science Conference 2018,  
Berlin, Germany Scientific Committee**

青森大学脳と健康科学研究センター教授 日浦幹夫 51

**Statement of FISA Sports Medicine Commission: Biological Effects of Testosterone**

青森大学脳と健康科学研究センター教授 日浦幹夫 53

**レセプト情報等データベースオンサイトリサーチセンター第三者利用：  
超高齢社会における慢性硬膜下血腫のリスク関連要因に関するエビデンスの構築**

日本大学脳神経外科学、青森大学脳と健康科学研究センター 前田 剛 54

**交通事故にまつわる疾患や後遺症 交通事故に伴う後遺障害の現状と課題**

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター  
前田 剛、片山容一 55

**脳振盪の対応と予防（ガイドラインと評価方法）**

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター  
福島匡道、前田 剛、片山容一 56

**脳神経外傷の課題と展望 高齢者頭部外傷の現状と課題**

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター  
前田 剛、片山容一 57

**Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines; Follow-up study**

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター  
荻野暁義、片山容一 65

**Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery**

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター 荻野暁義 73

**「治せる認知症」 ～遠慮なく脳神経外科を受診しましょう～**

青森大学脳と健康科学研究センター、日本大学医学部脳神経外科 福島匡道 80

**「あなたの頭痛、正しいですか？」 ～頭痛には正しい診断が大切です！～**

青森新都市病院脳神経外科 青森大学脳と健康科学研究センター、日本大学医学部脳神経外科 前田 剛 81

**「頭のケガ・しばらく後からボケがくる」 ～慢性硬膜下血腫の話～**

青森新都市病院脳神経外科、青森大学脳と健康科学研究センター長 片山容一 82



# 「死」とは何か 実は、あいまいな「生と死の境界線」 Newton誌

青森大学脳と健康科学研究センター長、日本大学名誉教授 片山容一

死にゆくとき、人の体や脳には何が起きるのか？

# Newton

GRAPHIC SCIENCE MAGAZINE ニュートン

とは何か

# 死

実は、あいまいな  
「生と死の境界線」

人工知能が命を救う時代へ

## AIドクター

西日本豪雨は  
なぜ起きたのか

もし月が無かったら  
地球はどうなる？

空間は幻かもしれない  
注目浴びる「ホログラフィー原理」とは？

# 10

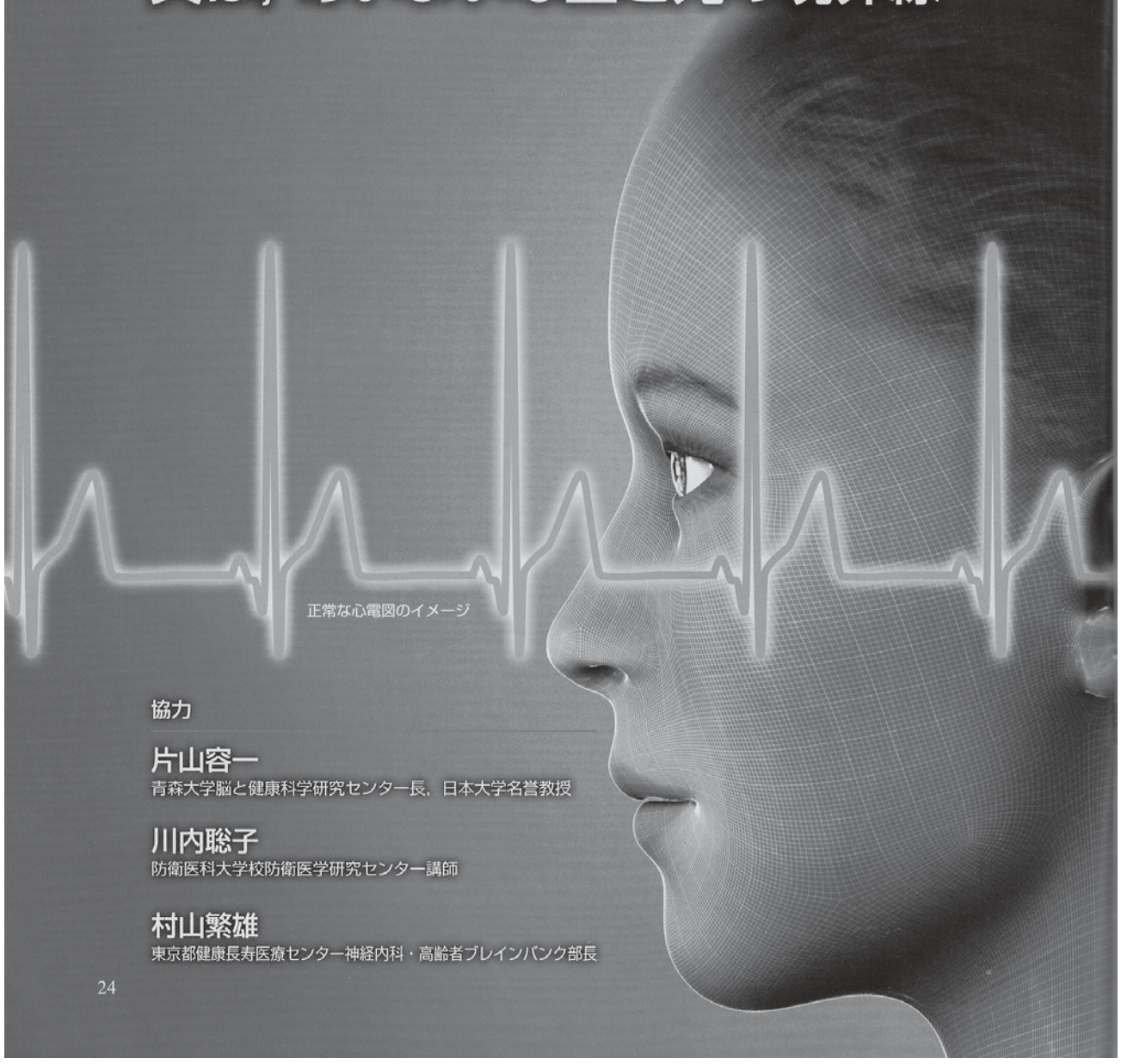
2018

定価 990円+税



# 「死」とは何か

実は、あいまいな生と死の境界線



正常な心電図のイメージ

協力

片山容一

青森大学脳と健康科学研究センター長、日本大学名誉教授

川内聡子

防衛医科大学校防衛医学研究センター講師

村山繁雄

東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク部長



# World Rowing Sports Medicine and Science Conference 2018, Berlin, Germany Scientific Committee

青森大学脳と健康科学研究センター教授 日浦幹夫



[www.rudern.de/wcc2018](http://www.rudern.de/wcc2018)

Organized by



for



## General Information

### Congress Venue

Park Inn by Radisson Berlin Alexanderplatz | Alexanderplatz 7, 10178 Berlin, Germany

### Your Hosts

**Professor Jürgen M. Steinacker, MD** | Division of Sports and Rehabilitation Medicine |  
Ulm University

**Mario Woldt** | High-Performance Director | German Rowing Federation

under the Auspices of:

**FISA Sports Medicine Commission** | FISA Competitive Rowing Commission  
[www.worldrowing.com](http://www.worldrowing.com)

### Organizing Committee

**Anne Heim** | Division of Sports and Rehabilitation Medicine | Ulm University

**Anja Mauerhöfer** | German Rowing Federation

**Gunnar Treff, PhD** | Division of Sports and Rehabilitation Medicine | Ulm University

**Jens Hundertmark** | General Secretary | German Rowing Federation

### Scientific Committee

Jürgen Steinacker, Ulm, Germany | Bernd Wolfarth, Berlin, Germany |  
Wilhelm Bloch, Cologne, Germany | Jo Hannafin, New York, USA |  
Mikio Hiura, Tokio, Japan | Henning Bay Nielsen, Copenhagen, Denmark |  
Mike Wilkinson, Vancouver, Canada | Donia Koubaa, Tunis, Tunisia |  
Piero Poli, Lecco, Italy | Tomislav Smoljanovic, Zagreb, Croatia |  
Petra Zupet, Ljubljana, Slovenia | Gunnar Treff, Ulm, Germany |  
Rosie Mayglothling, London, UK

### Media Committee

**Judith Garbe** | German Rowing Federation

**Simone Dübel** | German Journal of Sports Medicine (DZSM) | Division of Sports and  
Rehabilitation Medicine | Ulm University

### Contact

**Anne Heim**

Division of Sports and Rehabilitation Medicine | Ulm University  
Leimgrubenweg 14 | 89075 Ulm | Germany  
Mail | [anne.heim@uniklinik-ulm.de](mailto:anne.heim@uniklinik-ulm.de)

### Congress Telephone during the Conference

Congress Telephone +49 173 329 97 88



# Statement of FISA Sports Medicine Commission: Biological Effects of Testosterone

青森大学脳と健康科学研究センター教授 日浦幹夫

Steinacker JM<sup>1</sup>, Koubaa D<sup>2</sup>, Nielsen HB<sup>3</sup>, Hannafin J<sup>4</sup>, Hiura M<sup>5</sup>, Poli P<sup>6</sup>, Smoljanovic T<sup>7</sup>, Wilkinson M<sup>8</sup>, Zupet P<sup>9</sup>, Lacoste A<sup>10</sup>, Ackerman KE<sup>11</sup>

## Statement of FISA Sports Medicine Commission: Biological Effects of Testosterone

*Stellungnahme der FISA Sportmedizin-Kommission:  
Biologische Effekte von Testosteron*

### Statement

The biological effects of testosterone on sexual differentiation and development and growth are well-established by in vitro and in vivo studies in animals and humans. Some beneficial effects of testosterone on muscle mass, strength, and sports performance have also been reported.

Because of the general and substantial effects of testosterone, there are only a few human interventional studies of testosterone supplementation in healthy males testing strength and exercise performance effects in a prospective, randomized double-blinded approach. There have been such studies in hypogonadal men demonstrating that testosterone supplementation confers anabolic benefits to muscle mass and increased strength. Cross-sectional studies have also found a correlation among muscle mass, strength, performance, and testosterone levels in men.

There have been studies of exogenous testosterone supplementation in females with and without oophorectomy that have demonstrated testosterone dose and serum concentration-dependent improvements in muscle mass, strength, and exercise performance. Cross-sectional studies of athletes have also correlated athletic performance with testosterone levels.

Prospective pharmacological studies of testosterone in elite male or female athletes will likely not be permitted because of doping regulations and because performance enhancement is not considered an ethical impetus for pharmaceutical clinical trials.

Because of conservation of the hormonal cellular response systems throughout evolution (e.g., hormone and hormone receptor structure, signaling pathways), the existing animal, human, and in vitro studies support the complex effects of testosterone, justifying the inclusion of androgens in the WADA prohibited list. Testosterone effects not only include those involving muscle growth, strength, and performance, but also include exercise recovery, mood state, motivation, and immune function. In developmental phases, testosterone drives differentiation of many tissues (e.g., muscle, nerves, and bone) and has effects on body height, body weight, brain function, bone mass, and other outcomes.

In conclusion, the FISA Sports Medicine Commission, in acknowledgement of the scientific and medical literature, see an important role of testosterone for performance, training, and regeneration in rowing and therefore supports the listing of testosterone in the WADA prohibited list (International Standard). Some selected readings regarding the effects of testosterone are provided below.

### Conclusion

After recent public discussions and a request of the CAS to justify the biological effects of testosterone on performance, the FISA Sports Medicine Commission summarizes in this short statement the effects of testosterone on development, sex differentiation, many bodily functions, and performance.

This statement was drafted by Dr. Jürgen Steinacker and Dr. Kathryn E. Ackerman, it was revised and approved by the members of the FISA Sports Medicine Commission.

### Conflict of Interest

*The authors have no conflict of interest.*

### STATEMENT

ACCEPTED: February 2019

PUBLISHED ONLINE: March 2019

DOI: 10.5960/dzsm.2019.368

Steinacker JM, Ackerman KE, Koubaa D, Nielsen HB, Hannafin J, Hiura M, Poli P, Smoljanovic T, Wilkinson M, Zupet P, Lacoste A. Statement of FISA sports medicine commission: biological effects of testosterone. *Dtsch Z Sportmed.* 2019; 70: 83-84.

1. ULM UNIVERSITY, Sports- and Rehabilitation Medicine, Ulm, Germany
2. NATIONAL INSTITUTE OF SPORTS MEDICINE AND SCIENCE, Tunis, Tunisia
3. UNIVERSITY OF COPENHAGEN, Department of Nutrition, Exercise and Sports, Copenhagen, Denmark
4. CORNELL UNIVERSITY SPORTS MEDICINE, Weill Medical College, New York, USA
5. AOMORI UNIVERSITY, Center for Brain and Health Sciences, Aomori City, Japan
6. "A. MANZONI" HOSPITAL – LECCO, Italy
7. UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB, Department of Orthopaedic Surgery Zagreb, Croatia
8. MCGAVIN SPORTS MEDICINE CENTRE, Vancouver, Canada
9. IMS INSTITUTE FOR MEDICINE AND SPORTS, Ljubljana, Slovenia
10. FISA ANTI-DOPING-DEPARTMENT, Lausanne, Switzerland
11. BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL- DIVISION OF SPORTS MEDICINE, Massachusetts General Hospital – Sports Endocrine Research Lab, Boston, MA, USA



Article incorporates the Creative Commons Attribution – Non Commercial License.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Scan QR Code  
and read  
article online.

### CORRESPONDING ADDRESS:

Prof. Dr. Jürgen M. Steinacker  
Chair of FISA Sports Medicine Commission  
Division of Sports and Rehabilitation  
Medicine, University Hospital Ulm  
Leimgrubenweg 14, 89075 Ulm  
✉: juergen.steinacker@uni-ulm.de

# レセプト情報等データベースオンサイトリサーチセンター第三者利用： 超高齢社会における慢性硬膜下血腫のリスク関連要因に関するエビデンスの構築

日本大学脳神経外科学、青森大学脳と健康科学研究センター 前田 剛

日医総研

## 日医総研 日医総研ワーキングペーパー

No. 421

レセプト情報等データベースオンサイトリサーチセンター第三者利用：  
超高齢社会における慢性硬膜下血腫のリスク関連要因に関するエビデンス  
の構築

上家 和子, 前田 剛, 熊川 貴大, 大滝 遼, 吉野 篤緒

### 概要

- レセプト情報等データベース(NDB)オンサイトリサーチセンター
  1. NDBはレセプト入力情報に限られるとはいえ、臨床上也極めて検出力の高いビッグデータである。
  2. 第3者提供のうちオンサイトリサーチセンターでは、探索的な集計を試みながら結果を求めていくことが可能であるが、NDBという巨大なデータベースのためのSQLやPLSQL等のNOSQLがプログラミングできなければ、利用は成立しない。
- NDBで得られた慢性硬膜下血腫の発生状況
  1. レセプト上の病名の限界をふまえ、慢性硬膜下血腫除去術という診療行為から慢性硬膜下血腫患者を特定した。
  2. 超高齢者での発生が増加し、年齢に伴って入院が長くなっている。また、従来主に男性に発生するといわれてきたが女性の発生も少なくない。
  3. 影響を与える背景として、年齢のほか、抗凝固薬・抗血小板薬、および、ふらつきなどを呈するおそれのある抗てんかん薬、催眠鎮静剤・抗不安剤、精神神経用剤、泌尿器科用薬使用医薬品の使用との関連性が認められた。
  4. 近年の特徴として、術後漢方薬の使用はすべての年齢階級において増加している。
- 課題
  1. 国民全体の財産であるNDBをわが国の臨床研究のために活用するには、複数同時利用の可能な施設を整備するとともに、研究基盤として、プログラミング支援体制を整備し、使用プログラムは国に帰属させて蓄積し共用に資すべきではないか。
  2. オンサイトリサーチセンターでは集計表の取得では得られない複雑な情報収集とトライアンドエラー作業が可能である。一方、外部の他のデータと合わせた分析のために、解析室へ中間生成物を移動するときには承認を受け、厚労省を介して物理的に郵送移動することとなっており、律速要因となっている。情報保護をしつつ作業を迅速に可能とするよう移動手続きを見直すべきではないか。
  3. 臨床医学において、国際的にビッグデータを動員したReal World Dataの解析研究が増えてきているなか、わが国においても、広く、臨床研究領域でのNDBの活用を促進すべきではないか。

[本文](#) (約1106 KB)

[資料編](#) (約737 KB)

CLOSE



# 交通事故にまつわる疾患や後遺症 交通事故に伴う後遺障害の現状と課題

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター

前田 剛、片山容一

特集 交通事故・交通外傷—現時点における諸課題

©へるす出版

## 交通事故にまつわる疾患や後遺症 交通事故に伴う後遺障害の 現状と課題

Current status and issues of the sequelae following the traffic accident

前田 剛\* | 片山 容一\*\* | 吉野 篤緒\*\*\*  
Takeshi Maeda | Yoichi Katayama | Atsuo Yoshino

### POINT

- ☑交通外傷において脳と神経に起因するとされる後遺障害の割合は高い。
- ☑疼痛などの自覚症状のみが後遺し、CTやMRIなどの他覚的所見に乏しい場合も多い。
- ☑自覚的症狀が主体で他覚的所見が乏しい場合や、診断基準がなく複数の分類や定義が存在する場合は問題になりやすい。
- ☑他覚的所見をもとに診断することが重要である。

### KEY WORDS

脳脊髄液漏出症、MTBI、画像所見が明らかでない高次脳機能障害

### はじめに

2012年の交通事故による死傷は665,138件（死者4,414名、負傷者82万5,396名）であり、受傷部位別にみると頭部・顔面の受傷者が70,120名、頸部の受傷者が46万1,876名であった<sup>1)</sup>。また同年の自賠責保険・自動車保険の損害賠償に係る自動車保険データ（法律上の損害賠償責任が発生しない事故や自損事故は除く）によれば、後遺障害を有する被害者の総数は59,695名であり、その受傷部位は、頭顔部が18.4%、頸部が30.7%である<sup>2)</sup>。このことから、交通外傷により脳と神経に起因するとされる症状が後遺する割合は、きわめて高い可能性

がある。加えて、疼痛などの自覚症状のみが残存して他覚的所見に乏しい場合も多く、民事訴訟の対象になりやすい。

本稿では、交通事故に伴う後遺障害のなかで民事訴訟の対象になりやすい脳神経外科疾患について、その現状を解説する。

### 外傷に伴う脳脊髄液漏出症

#### 1. 脳脊髄液漏出症について

脳脊髄液漏出症は、何らかの原因により硬膜が破綻して脳脊髄液が硬膜外に流出した結果、主として起立性頭痛をきたす病態である。とりわけ新しい疾患ではないが、近年、わが国では外傷と脳脊髄液漏出症との関係について混乱が

\* 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野准教授/青森大学脳と健康科学研究センター客員教授

\*\* 日本大学同分野名誉教授/青森大学同センターセンター長

\*\*\* 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野主任教授

# 脳振盪の対応と予防（ガイドラインと評価方法）

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター  
福島匡道、前田 剛、片山容一

神経内科, 88(4): 421-429, 2018

88: 421

## 特集Ⅱ 脳 振 盪

### 脳振盪の対応と予防 （ガイドラインと評価方法）\*

福島匡道<sup>\*\*,\*\*\*</sup>  
前田 剛<sup>\*\*,\*\*\*</sup>  
吉野篤緒<sup>\*\*</sup>  
片山容一<sup>\*\*,\*\*\*</sup>

**Key Words** : sport-related concussion, International conference on Concussion in Sport Group, Sports Concussion Assessment Tool, sideline evaluation

#### はじめに

脳振盪は日常診療において頻繁に診察する機会がある頭部外傷である<sup>1)</sup>。古典的な概念では、頭部、顔面あるいは頭部への衝撃(外力)によって、脳内への剪断力が生じて意識状態の変容を中心とした多彩な臨床症状を示す中枢神経系の機能的障害であり、器質的脳損傷のない疾患であるとされる。これまで脳振盪は外傷が契機となり引き起こされる病態であるため、一般には脳神経外科医によって対応されることが多く、神経内科医が診療する機会は必ずしも多くなかったかもしれない。しかし、近年、スポーツのプレー中に起きたスポーツ関連脳振盪(sport-related concussion: SRC)と、SRCの後遺症としてその関連性が議論されている慢性外傷性脳損傷(chronic traumatic encephalopathy: CTE)に注目が集まり、脳振盪に関する多くの研究が神経内科医から発表されるようになった<sup>2)3)</sup>。CTEが外傷を契機に発症する変性疾患の一つであると捉え、他の変性疾患と同様に病態の解明が進められている。将来、新たに見出される知見によっては、

脳神経外科医によって外科治療の対象が否定されたのちには、神経内科医による慢性期の診察を受けることが必然になるかもしれない。そのため脳振盪について、この項で取り上げる意義は高いと考える。なお、スポーツに関連しない、転落、交通事故、第三者行為など日常生活環境の範囲内で起きた脳振盪(本稿では以下、non-SRC)では、受傷状況が意識的に再現されない限り、繰り返して脳振盪を被ることは避けられるはずである。つまりnon-SRCでは、頭部打撲後の慢性期に高齢者で多い慢性硬膜下血腫の続発に注意さえすれば、受傷前の状態にまで回復が得られるはずである。一方、SRCでは、特にコンタクト・スポーツ(サッカー、ラグビー、アメリカンフットボール、柔道、アイスホッケーなど)においては、脳振盪への曖昧な対応・方針の下で、練習や競技へ復帰すること自体で、脳振盪を繰り返す機会や環境を再現することになる。この再現によって、十分にSRCの病態が回復する前に脳振盪の“繰り返し”が起きてしまえば、重症頭部外傷である急性硬膜下血腫の発症や慢性期での続発症につながると警鐘されている。したがってSRCでは、non-SRCとは異なり、厳格な取り扱いが求められるため、診断の段階でこの2つをあえて区別すべきである<sup>3)</sup>。本稿では、近年、脳振盪のトピックスであるSRCを中心に、1)脳振盪を

\* Management and prevention of concussion with a focus on sport-related concussion.

\*\* Masamichi FUKUSHIMA, M.D., Ph.D., Takeshi MAEDA, M.D., Ph.D., Atsuo YOSHINO, M.D., Ph.D. & Yoichi KATAYAMA, M.D., Ph.D.: 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野[〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1]; Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan.

\*\*\* 青森大学脳と健康科学研究センター スポーツ脳神経医学部門(脳神経外科); Center for Brain and Health Sciences (CBHS), Aomori University, Aomori, Japan.



# 脳神経外傷の課題と展望

## 高齢者頭部外傷の現状と課題

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター

前田 剛、片山容一

### 特集 脳神経外傷の課題と展望

#### 高齢者頭部外傷の現状と課題

前田 剛<sup>1)2)</sup>，片山 容一<sup>1)2)</sup>，吉野 篤緒<sup>1)</sup>

1) 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野，2) 青森大学脳と健康科学研究センター

### Analysis and Problems of Traumatic Brain Injury in the Aged

Takeshi Maeda, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Yoichi Katayama, M.D., Ph.D.<sup>1)2)</sup>, and Atsuo Yoshino, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 2) Center for Brain and Health Sciences, Aomori University

The aged population is rapidly growing across the world. Japan is one of the fastest aging societies, in which people over 65 comprise 25% of the general population; and this figure is expected to rise to 40% in 2060. Recently, the aged have come to pose an increasing problem in the management of traumatic brain injury (TBI). Age is closely associated with an increased poor outcome and mortality following TBI. In fact, according to several studies on TBI, age could be the most significant factor in the prediction of outcome. Although the influence of increasing aged TBI is expected to place severe demands on health care resources, especially in developed countries, there are no randomized studies, or treatment guidelines for the aged group. Poor outcome and mortality following TBI are related to the anatomical and physiological vulnerability of the aged brain. Moreover the taking of anticoagulants and antiplatelet agents has been reported to be one cause of a poor outcome following traumatic intracranial hematoma. In this manuscript, we describe the current situation and important issues regarding the management of TBI in the aged.

(Received August 17, 2017; accepted September 21, 2017)

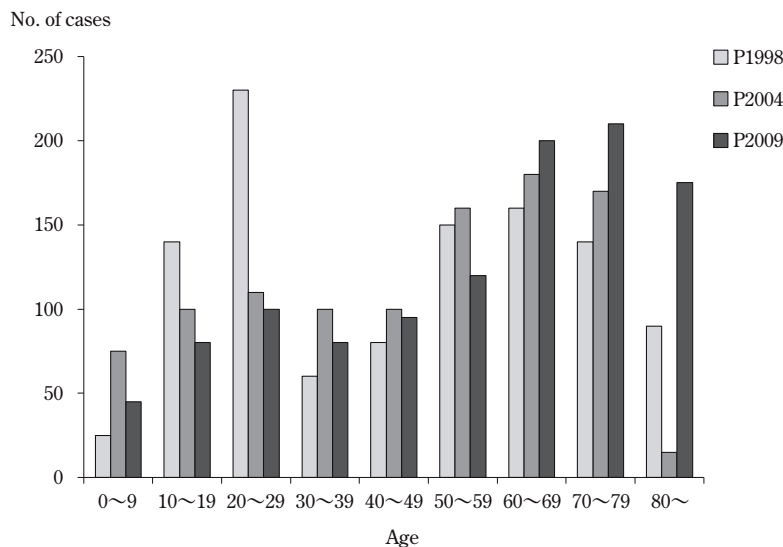
**Key words** : traumatic brain injury, the aged, aging society, Japan Neurotrauma Data Bank  
**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 9-16, 2018**

#### はじめに

わが国の高齢者人口比率(全人口における65歳以上の割合)は、現在26%であり、国民4人に1人が65歳以上である。2025年には33%、2060年には40%に増加すると推計されている<sup>19)</sup>。高齢者人口の増加に伴い、高齢者頭部外傷も増加している。重症頭部外傷の年齢別発生頻度は、20歳代と60歳代の二峰性のピークを認めていたが、直近の報告では、若年者層のピークが減少し高齢者のみの一峰性のピークに変化し、さらにピークがより高齢層にシフトした(Fig. 1)<sup>9)</sup>。高齢者の受傷原因は、

転倒・転落が圧倒的に多く、加齢に伴う身体能力の低下が原因として考えられる。交通事故が減少しているという受傷原因の変化を考えると、高エネルギー外傷が減少し、高齢者による転倒・転落の増加が、病態の構成にも大きく影響を及ぼしている。高齢者における重症頭部外傷は、転帰不良率や死亡率が高い<sup>9)31)</sup>。さらに75歳以上では、75歳未満の高齢者と比較して転帰不良率や死亡率が高く、転帰良好率が低い<sup>25)</sup>。これは、高齢者の脳組織の解剖学的・生理学的脆弱性に原因があると考えられ、また抗凝固薬や抗血小板薬の内服も転帰不良の原因として報告されている。特に近年、死亡率は低下を認めてい

連絡先：前田 剛，〒173-8610 板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野  
Address reprint requests to: Takeshi Maeda, M.D., Ph.D., Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan



**Fig. 1 Age distribution in Japan Neurotrauma Data Bank (JNTDB)<sup>9)</sup>**

There were three projects in JNTDB, which were Projects of 98, 04 and 09. Patients in teens and twenties were suddenly decreased, and seventies and the elderly were significantly increased during only 10 years. (From reference 9)

るが、一方で Glasgow Outcome Scale (GOS) 2 (vegetative state) と 3 (severe disability) の生存群における割合が徐々に増加している<sup>31)</sup>。重度の後遺症をもつ症例数の増加は、リハビリテーションや介護に多くの費用を費やす。そのため、急速な高齢化が進むわが国において、高齢者頭部外傷への予防や対策は早急に解決しなくてはならない課題である。

本稿では、高齢者頭部外傷の特徴を解説し、可及的すみやかに脳神経外科医が行える対策について言及する。

## 高齢者の解剖学的・生理学的特徴と頭部外傷

高齢者の頭部外傷は、その解剖学的・生理学的特徴から特異的な病態を示す。高齢者の身体能力的特徴、解剖学的特徴、生理学的特徴が、それぞれ頭部外傷の病態にどのような影響を及ぼすか理解しなくてはならない。

高齢者は、筋力低下などの加齢に伴う身体能力の変化が認められる。また、生理的予備能が低下する一方で、呼吸器系や循環器系、代謝系など種々の疾患に罹患していることが多い。高齢者の受傷原因は高齢になるに従い交通事故が減少し、転落転倒が増加する<sup>9)</sup>。高齢者の転倒は平地で起こることが多く、筋力低下などの身体能力の低下が、受傷の機転の一因になっている。その他、判断力の低下や失神、起立性低血圧、内服薬の副作用など

が転倒を引き起こす。糖尿病や呼吸器疾患、循環器疾患などの既往症が外傷を契機に進行し、二次性脳損傷を重症化させることがあり、その管理には十分注意を要する。

MRI を用いた加齢研究において灰白質は中年からびまん性に減少し始め、白質は 40 歳まで脳の成熟がみられるために全体的に増加するが、以後低下することが報告されている<sup>4)</sup>。加齢による生理的な脳萎縮は 50 歳代以降から始まり、加齢とともに直線的に進行する<sup>17)</sup>。脳萎縮に伴い頭蓋腔の間隙は拡大する。そのため、高齢者の頭部に外力が加わると、頭蓋内で脳が大きく移動し脳挫傷が発生しやすい。さらに、脳実質や脳血管の脆弱性も加わり、転倒・転落などの軽微な外傷によっても頭蓋内出血をきたしやすい。また、外力に対して大きく脳が移動するため、架橋静脈が損傷されやすく硬膜下血腫が起りやすい。日本脳神経外傷学会の頭部外傷データバンク (Japan Neurotrauma Data Bank : JNTDB) からの報告では、近年びまん性脳損傷が減少し、急性硬膜下血腫や脳挫傷などの局所性損傷が増加している。局所性損傷のひとつである急性硬膜下血腫の年次の年齢的推移は、高齢者の割合が多くなるに伴い、高齢者層での増加を認める<sup>9)</sup>。脳萎縮と頭蓋腔間隙の拡大という加齢脳の解剖学的特徴が発症機転に大きく関わっている。加えて、頭蓋腔の間隙が広いことは、頭蓋内占拠性病変に対する代償作用が大きく働く。頭蓋内圧亢進による症状の出現は遅

延するが、症状の出現後は急速に悪化してしまう。初診時に意識状態が比較的良好にもかかわらず、その後悪化する臨床経過は talk & deteriorate と呼ばれ、高齢者に多い<sup>10)12)</sup>。

高齢者では加齢に伴う生理的变化として、大脳皮質の脳血流量や二酸化炭素分圧に対する脳血管の自動調節能の低下を認める<sup>13)14)26)28)</sup>。重症頭部外傷では、受傷後直ちに脳血流量が低下する一方、急性期にはグルコース代謝が亢進する<sup>1)5)</sup>。この相対的な虚血状態は二次性脳損傷の大きな原因であり、この相対的虚血状態の改善が重症頭部外傷の治療の根幹といっても過言ではない。高齢者では頭部外傷後の相対的虚血状態が重篤になりやすく、より二次性脳損傷が進行し予後を悪化させる。

### 慢性硬膜下血腫

高齢者の代表的脳神経外科疾患のひとつである慢性硬膜下血腫は、高齢人口の増加や抗血小板・抗凝固療法の増加、人工透析患者の増加により今後増加することが予測されている<sup>2)11)</sup>。わが国における慢性硬膜下血腫の年齢別発生頻度のピークは、1970年代に50歳代であったのが、1980年代に60歳代、1990年代に70歳代と年代ごとに上昇し、現在では80歳代と急速に上昇している<sup>3)6)21)29)</sup>。今後、さらに好発年齢がより高齢に移行していくことが容易に推測される。高齢者における慢性硬膜下血腫の予後は年齢と相関し、高齢であればあるほど予後不良である。また、高齢は慢性硬膜下血腫における再発因子のひとつであると指摘する報告も散見される<sup>15)</sup>。直近の報告では、年齢別発生頻度がピークである80歳代における慢性硬膜下血腫の予後は、約40%がmodified Rankin Scale 3~6と不良であり、約30%が自宅への退院が不可であった<sup>29)</sup>。慢性硬膜下血腫は、予後良好な疾患と理解されやすいが、後期高齢者においては、決して予後のよい疾患ではなく慎重な治療と観察が必要である。

### 抗血小板薬・抗凝固薬と頭部外傷

抗血小板薬・抗凝固薬を内服している高齢者が、頭部外傷を受傷した場合、外傷性頭蓋内血腫の増大、それに伴い予後不良の率が高くなる。Inamasuら<sup>8)</sup>は、高齢者の転倒症例において抗血小板薬・抗凝固薬の内服の有無に分けて転帰を検討した。その報告によると85歳以上では抗血小板薬・抗凝固薬の内服をしていない群の予後不良率は63%であったのに対して、内服している群の予後不良率は82%であった。各基礎疾患の違いにより塞栓合

併症のリスクは異なり、頭蓋内出血の有無によっても状況が異なるため、抗血小板薬・抗凝固薬を内服している患者が頭部外傷を受傷した場合、休薬して出血傾向を是正するか否かについての結論は出ていない。リスクとベネフィットを考慮して各症例で休薬の有無を決定するのが現状である。ワルファリン内服中に重症頭部外傷、または手術が必要な場合、早急に出血傾向を是正する方法として、新鮮凍結血漿(10~15 ml/kg)、もしくはプロトロンビン複合体(第9因子複合体)500~1,500 IUを投与する(ただし、プロトロンビン複合体は保険適応外)<sup>20)</sup>。ビタミンKによるワルファリン作用の拮抗には4~24時間が必要であるので、直ちに拮抗が必要な場合は無効である。ただし、新鮮凍結血漿とプロトロンビン複合体の作用時間は短いため、同時にビタミンKの投与を行う。非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬/直接作用型経口抗凝固薬(NOAC/DOAC)に対しては、プロトロンビン複合体の投与を行う。DOACのダビガトランに対しては、特異的中和剤イダルシズマブ5g投与を行う。イダルシズマブは投与後、1分以内に完全な中和状態となり、その中和作用は24時間持続する<sup>23)</sup>。脳内出血はprothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)  $\geq 2.0$ の場合に増大しやすいため、1.35以下にコントロールする。また、血小板は10万/mm<sup>3</sup>以上、活性化凝固時間(activated clotting time: ACT)は159~180秒に管理を行う。

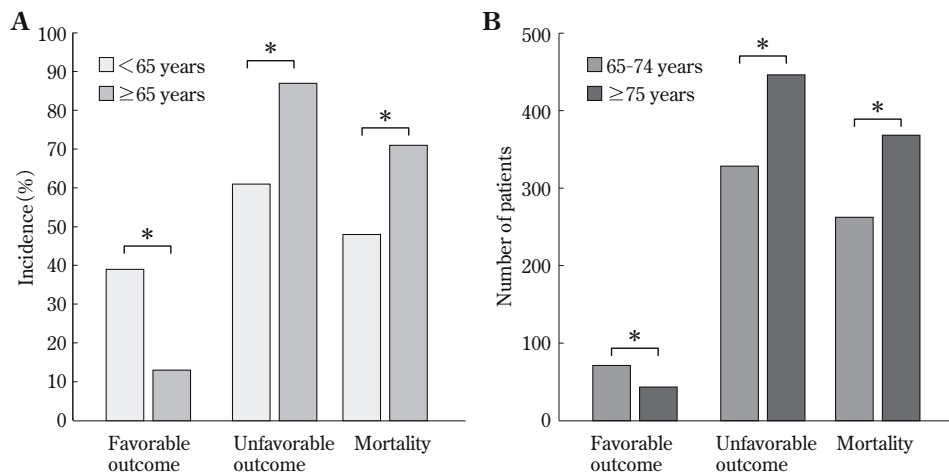
### 高齢者における外科的治療法の効果

加齢は重症頭部外傷の予後不良因子であるという報告は、これまで多数報告されてきた(Table 1)<sup>7)16)18)27)30)</sup>。56歳以上では、死亡率と予後不良率が急激に上昇し、10歳年齢が上昇するごとに予後不良率は40~50%増加する<sup>7)</sup>。しかしながら、高齢者の頭部外傷における外科的治療の効果について検討された報告は少ない。そこで、高齢者重症頭部外傷における手術療法の効果について、われわれは検討を行った<sup>25)</sup>。対象は日本脳神経外傷学会のJNTDBに登録された3,194症例の中で、65歳以上であり、受傷6カ月後の転帰が記録されていた888症例である。なお、JNTDBの登録対象は、来院時GCS 8以下の症例、経過中にGCS 8以下に悪化した症例、慢性硬膜下血腫を除く脳神経外科手術を施行した症例である(ただし、来院時心肺停止症例は除く)。

これまでの報告と同様に、65歳以上の患者は、65歳未満の患者に比べ、受傷後6カ月におけるGOS 1~3である転帰不良群の率や死亡率が有意に高く、GOS 4と5である転帰良好群の率が有意に低い(Fig. 2A)。さらに、

**Table 1 Outcome in aged patients with traumatic brain injury**

References	Age (years)	No. of patients	Unfavorable outcome	Mortality	Poor prognostic factor
Mosenthal 2002	≥65	153	43% at discharge	30%	Increased age, low GCS
Susman 2002	≥65	3,244	54% (dependent living)	24%	Increased age
Hukkelhoven 2003	≥65	101	85% at 6 months	72%	Increased age
Nakamura 2006	≥50	535	80% at discharge	61%	Increased age, motor vehicle accidents, falls, jumps
Tokutomi 2008	≥70	189	90% at 6 months	69%	Increased age, early hypoxia
Shimoda 2014	≥65	888	87% at 6 months	70%	Increased age, low GCS



**Fig. 2 Comparison of outcome and mortality in different age groups<sup>25)</sup>**

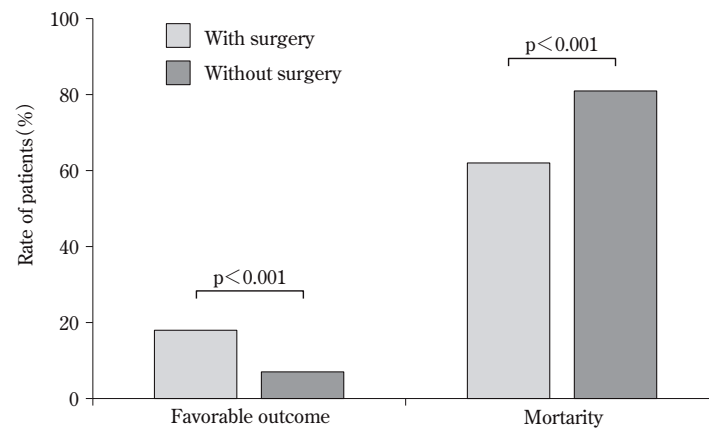
- A :** Younger than 65 years of age versus 65 years of age and older. There were significant differences in outcome and mortality between patients less than 65 years of age and those 65 years of age and older (\* $p < 0.05$ ).
- B :** 65-74 years of age versus 75 years of age and older. There were significant differences in outcome and mortality between patients 65-74 years of age and those 75 years of age and older (\* $p < 0.05$ ). (From reference 25)

75歳以上の高齢者は65～74歳の患者に比べ、転帰不良率や死亡率が有意に高く、転帰良好率が有意に低い (Fig. 2B)。外科治療群と保存的治療群の比較では、外科治療群において転帰良好例が有意に多く、死亡率が有意に低い (Fig. 3)。外傷性頭蓋内出血の病変における疾患別の外科治療の効果では、外科的治療は急性硬膜下血腫において転帰と死亡率を改善し、脳挫傷において死亡率を改善した (Fig. 4)。しかしながら、GCS 5以下の患者はGCS 6以上の患者に比べ、転帰不良例が有意に多く、死亡率が高いことが明らかになった (Fig. 5)。予後予測因子について多変量解析を行ったところ、75歳以上が最も転帰不良に関係する独立因子であり、さらに、来院時の低いGCSが転帰不良に関係していた (ともに  $p < 0.001$ ) (Table 2)。対照的に外科手術は転帰を改善する可能性があることが明らかになった ( $p < 0.001$ ) (Table 2)。それぞれの

症例において、既往症や個々の身体能力などによる耐術能の問題はあるものの、GCS 6以上であれば、年齢は外科治療の治療制限要因とすべきではない。しかし、GCS 5以下の高齢者頭部外傷患者に対する外科治療は、効果を認めないことが明らかになった。

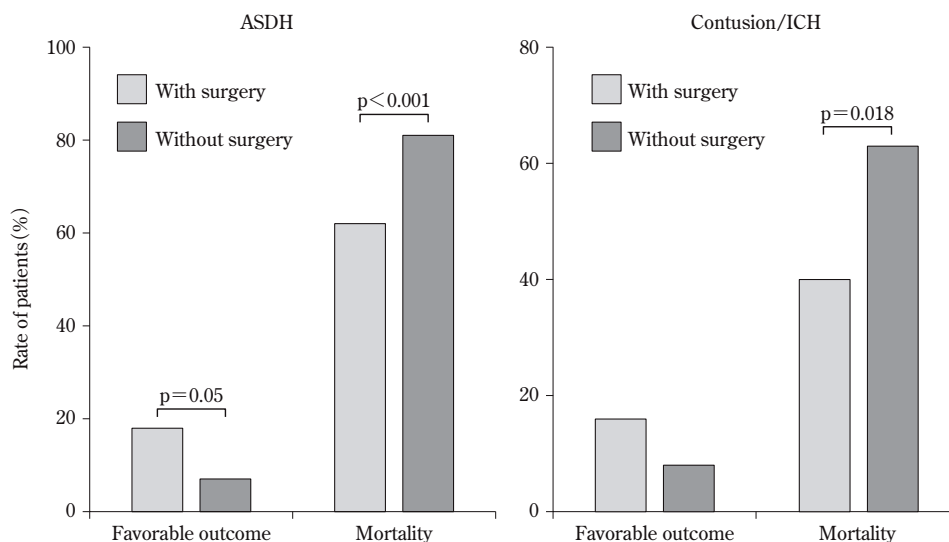
## 予 防

高齢者の転倒による外傷の増加に対して、足もとの小さな段差に要注意、外出は時間に余裕をもって、悪天候、夜間の外出は要注意など、高齢者の転倒予防策をまとめた「高齢者自らの転倒防止 10 カ条」が提唱されている。このような啓蒙活動は非常に大切だが、その効果が出るまでには時間を要する。加齢に対する有効な予防法や薬剤は、今のところ報告されていない。人類にとって加齢



**Fig. 3 Effect of surgical management for geriatric patients with traumatic brain injury**

Patients who underwent surgery were significantly more likely to have a good outcome and less likely to die than patients without surgery.



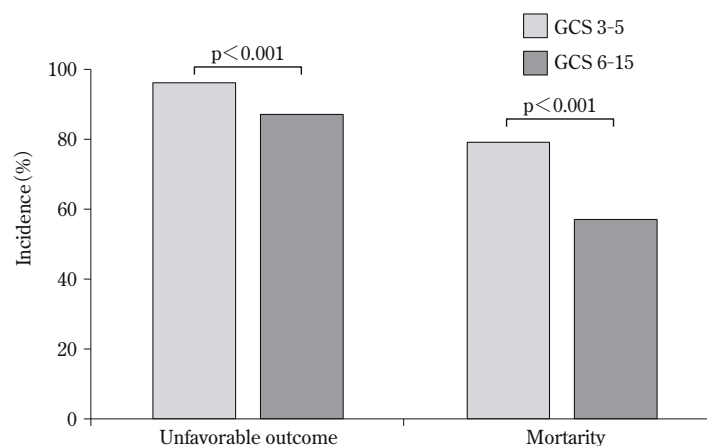
**Fig. 4 Effects of surgical treatment for acute subdural hematoma (ASDH) and cerebral contusion/intracerebral hematoma (ICH)**

For patients suffering from ASDH, those undergoing surgery were more likely to have a favorable outcome and less likely to have mortality. In patients with cerebral contusion/ICH, those who underwent surgery did not do worse when it came to outcome, and were less likely to die.

は避けて通れない問題であるが、脳神経外科医の日々の診療において高齢者の転倒を予防することは可能である。ベンゾジアゼピンの功罪については、これまで数多く報告されてきた。高齢者におけるベンゾジアゼピンの内服と転倒による大腿骨頸部骨折の関係を調べると、内服していると骨折がオッズ比で 1.9 倍になると報告され

ている<sup>24)</sup>。もちろん大腿骨頸部骨折をするような外傷があれば、転倒による頭部外傷の率も上がると容易に想像できる。また、短時間作用型のベンゾジアゼピンは、長時間作用型に比較して転倒発生率が少ないと思われやすいが、実際は両者の転倒発生率に差はない。脳神経外科医が比較的処方する薬剤の中でも、転倒を引き起こしや





**Fig. 5 The effect of the level of coma/disturbed consciousness upon surgical treatment and the outcome**

We compared patients with GCS scores of 3-5 on arrival, with those with GCS scores of 6-15. Patients with GCS scores of 3-5 had significantly higher rates of unfavorable outcome and mortality than those with GCS scores of 6-15

**Table 2 Variables predicting unfavorable outcome for aged patients with traumatic brain injury<sup>25)</sup>**

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	p value
Age≥years	2.72 (1.62-4.58)	<0.001
Early hypotension	1.94 (0.66-5.67)	0.227
Early hypoxia	1.84 (0.61-5.52)	0.277
Severe GCS score	2.60 (1.52-4.45)	<0.001
Type of surgery		
Craniectomy and craniotomy	0.32 (0.17-0.60)	<0.001
Burr-hole evacuation	1.29 (0.52-3.20)	0.580
ASDH	0.74 (0.43-1.29)	0.293
AEDH	0.70 (0.26-1.9)	0.482
Brain contusion/ICH	1.01 (0.47-2.16)	0.983
ICP monitoring	1.86 (1.00-3.43)	0.049
Temperature management	2.42 (0.25-23.60)	0.446

GCS : Glasgow coma scale, ASDH : acute subdural hematoma, AEDH : acute epidural hematoma, ICH : intracerebral hematoma, ICP : intracranial pressure

すい薬が存在する。プレガバリンは、post stroke pain などの中枢性疼痛に有効であるが、70%以上に何らかの副作用を認める。そのうち60%に転倒を引き起こすような傾眠やめまいなどの症状を認め、これら副作用の発現率は、65歳以上で、男性より女性において有意に高い<sup>22)</sup>。また、慢性疼痛に使用されるトラマドールなどのオピオイド系鎮痛剤と併用すると、さらに傾眠やめまいなどの症状が出現しやすくなる。対応策として、少量からの開始、頓服や就寝前の内服でなく、食後に内服させるなどの服薬指導で大幅に副作用を軽減させることが可能であ

る。このように高齢者の投薬には、細心の注意が必要である。

## おわりに

高齢者の頭部外傷は、先進国を中心に高齢者人口比率が上昇しているため、今後世界的な増加が予想される。その治療に関しては、医療経済学的な側面を含め大きな問題になる可能性がある。年齢は頭部外傷における転帰不良に関する独立因子であり、特に75歳以上は最も関

係が強い。これは、高齢者の脳組織の解剖学的・生理学的脆弱性に原因があると考えられ、また抗凝固薬や抗血小板薬の内服も転帰不良の原因になっている。高齢者の解剖学的、生理学的変化は年齢依存性であることに間違いない。しかし、個人差があることも明白である。今後個人差を示す指標を基にした研究、治療法の確立、予防への取り組みが、急速な高齢化社会が進むわが国における脳神経外科医に与えられた重要な課題である。

**COIの開示：**著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己登録を完了しています。本論文において開示すべきCOIはありません。

## 文 献

- Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, Phelps ME, McArthur DL, Caron MJ, Kraus JF, Becker DP: Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86: 241-251, 1997.
- Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, Hickman ZL, DeRosa PL, Andersen KN, Sussman E, Carpenter A, Connolly ES Jr: The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev* 35: 155-169, 2012.
- 藤岡正導, 松角康彦, 賀来素之, 桜間信義, 野中信仁, 三浦義一: 慢性硬膜下血腫100例の臨床とCT—症状発現とCT所見における血腫発育過程—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 1153-1160, 1981.
- Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H: Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage* 51: 943-951, 2010.
- Giza CC, Hovda DA: The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery* 75 (Suppl 4): S24-S33, 2014.
- Hirakawa K, Hashizume K, Fuchinoue T, Takahashi H, Nomura K: Statistical analysis of chronic subdural hematoma in 309 adult cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 12: 71-83, 1972.
- Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, Murray GD, Maas AI: Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg* 99: 666-673, 2003.
- Inamasu J, Nakatsukasa M, Kuramae T, Nakagawa Y, Miyatake S, Tomiyasu K: Influence of age and anti-platelet/anti-coagulant use on the outcome of elderly patients with fall-related traumatic intracranial hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 1051-1055, 2010.
- 亀山元信, 刈部 博, 川瀬 誠, 林 俊哲, 平野孝幸, 富永悌二: 重症頭部外傷の年齢構成はどのように変化してきたのか? 頭部外傷データバンク【プロジェクト1998, 2004, 2009】の推移. *神経外傷* 36: 30-36, 2013.
- 川又達朗, 片山容一: Talk and deteriorate 86症例の検討臨床像, 治療, 転帰について. *神経外傷* 25: 205-209, 2003.
- 刈部 博, 亀山元信, 川瀬 誠, 林 俊哲, 平野孝幸, 富永悌二: 血液透析患者における慢性硬膜下血腫の臨床像と問題点. *神経外傷* 36: 196-201, 2013.
- 刈部 博, 林 俊哲, 平野孝幸, 亀山元信, 中川敦寛, 富永悌二: 高齢者頭部外傷の特徴と問題点. *脳外誌* 23: 965-972, 2014.
- Leoni RF, Oliveira IA, Pontes-Neto OM, Santos AC, Leite JP: Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Braz J Med Biol Res* 50: e5670, 2017.
- Meyer JS, Terayama Y, Takashima S: Cerebral circulation in the elderly. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5: 122-146, 1993.
- Mori K, Maeda M: Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications, and recurrence rate. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 41: 371-381, 2001.
- Mosenthal AC, Lavery RF, Addis M, Kaul S, Ross S, Marburger R, Deitch EA, Livingston DH: Isolated traumatic brain injury: age is an independent predictor of mortality and early outcome. *J Trauma* 52: 907-911, 2002.
- Nagata K, Basugi N, Fukushima T, Tango T, Suzuki I, Kaminuma T, Kurashina S: A quantitative study of physiological cerebral atrophy with aging. A statistical analysis of the normal range. *Neuroradiology* 29: 327-332, 1987.
- Nakamura N, Yamaura A, Shigemori M, Ogawa T, Tokutomi T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T: Final report of the Japan Neurotrauma Data Bank Project 1998-2001: 1,002 cases of traumatic brain injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46: 567-574, 2006.
- 内閣府: 平成28年版高齢社会白書. [http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s1\\_1\\_1.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/zenbun/s1_1_1.html) (2017年11月)
- 日本脳卒中学会, 脳卒中ガイドライン委員会: 抗血栓療法に伴う脳出血. 脳卒中治療ガイドライン2015. 東京, 協和企画, 2015, pp.173-176.
- 新阜宏文, 松田昌之, 半田譲二: 老年者の慢性硬膜下血腫: 統計的観察. *脳外誌* 4: 359-363, 1995.
- ファイザー株式会社: 8. 副作用. リリカ®カプセル (プレガバリンカプセル) インタビューフォーム (第8版), pp.116-133, 2014. <http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=1190017M1028> (2017年11月)
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI: Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 373: 511-520, 2015.
- Requena G, Huerta C, Gardarsdottir H, Logie J, González-González R, Abbing-Karahagopian V, Miret M, Schneider C, Sovereign PC, Webb D, Afonso A, Boudiaf N, Martin E, Oliva B, Alvarez A, De Groot MC, Bate A, Johansson S, Schlienger R, Reynolds R, Klungel OH, de Abajo FJ: Hip/femur fractures associated with the use of benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs): a methodological approach to assess consistencies across databases from the PROTECT-EU project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 25 Suppl 1: 66-78, 2016.
- Shimoda K, Maeda T, Tado M, Yoshino A, Katayama Y, Bullcock MR: Outcome and surgical management for geriatric traumatic brain injury: analysis of 888 cases registered in the Japan Neurotrauma Data Bank. *World Neurosurg* 82: 1300-1306, 2014.
- Strandgaard S: The cerebral circulation in the elderly: The influence of age, vascular disease, and antihypertensive treatment. *Am J Geriatr Cardiol* 2: 32-36, 1993.

- 27) Susman M, Dirusso SM, Sullivan T, Risucci D, Nealon P, Cuff S, Haider A, Benzil D : Traumatic brain injury in the elderly : increased mortality and worse functional outcome at discharge despite lower injury severity. *J Trauma* **53** : 219-223, 2002.
- 28) Thomas BP, Liu P, Park DC, van Osch MJ, Lu H : Cerebrovascular reactivity in the brain white matter : magnitude, temporal characteristics, and age effects. *J Cereb Blood Flow Metab* **34** : 242-247, 2013.
- 29) Toi H, Kinoshita K, Hirai S, Takai H, Hara K, Matsushita N, Matsubara S, Otani M, Muramatsu K, Matsuda S, Fushimi K, Uno M : Present epidemiology of chronic subdural hematoma in Japan : analysis of 63,358 cases recorded in a national administrative database. *J Neurosurg* 2017.[Epub ahead of print]
- 30) Tokutomi T, Miyagi T, Ogawa T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T, Shigemori M, Nakamura N : Age-associated increase in poor outcomes after traumatic brain injury : a report from the Japan Neurotrauma Data Bank. *J Neurotrauma* **25** : 1407-1414, 2008.
- 31) 横田裕行 : 外傷学における頭部外傷の位置づけ—第28回日本外傷学会総会・学術集会から—, 脳外誌 **23** : 942-950, 2014.

## 要 旨

### 高齢者頭部外傷の現状と課題

前田 剛 片山 容一 吉野 篤緒

わが国の高齢者人口比率（全人口における65歳以上の割合）は、現在26%であり、国民4人に1人が65歳以上である。2025年には33%、2060年には40%に増加すると推計されている。高齢者人口の増加に伴い、高齢者頭部外傷も急激に増加している。高齢者の受傷原因は、転倒・転落が多く、加齢に伴う身体能力の低下がその原因と考えられる。高齢者における重症頭部外傷は、転帰不良率や死亡率が高く、転帰良好率が有意に低い。これは、高齢者の脳組織の解剖学的・生理学的脆弱性に原因があると考えられ、また抗凝固薬や抗血小板薬の内服も転帰不良の原因として報告されている。高齢者の解剖学的、生理学的変化は年齢依存性であることに間違いない。今後個人差を示す指標を基にした研究、治療法の確立、予防への取り組みが、急速な高齢化社会が進むわが国において重要な課題である。

脳外誌 27 : 9-16, 2018

# Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines; Follow-up study

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター

荻野暁義、片山容一

ONCOLOGY REPORTS 39: 537-544, 2018

## Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines: Follow-up study

YUSHI OCHIAI<sup>1</sup>, EMIKO SANO<sup>2</sup>, YUTAKA OKAMOTO<sup>3</sup>, SODAI YOSHIMURA<sup>1</sup>, KOTARO MAKITA<sup>1</sup>, SHUN YAMAMURO<sup>1</sup>, TAKASHI OHTA<sup>1</sup>, AKIYOSHI OGINO<sup>1</sup>, HISASHI TADAKUMA<sup>2</sup>, TAKUYA UEDA<sup>2</sup>, TOMOHIRO NAKAYAMA<sup>4</sup>, HIROYUKI HARA<sup>5</sup>, ATSUO YOSHINO<sup>1</sup> and YOICHI KATAYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610;

<sup>2</sup>Department of Computational Biology and Medical Science, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Chiba 277-8561; <sup>3</sup>Japan Agency for Medical Research and Development, Tokyo 100-0004; <sup>4</sup>Division of Companion Diagnostics, Department of Pathology and Microbiology and <sup>5</sup>Department of Functional Morphology, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan

Received July 25, 2017; Accepted December 7, 2017

DOI: 10.3892/or.2017.6149

**Abstract.** Ribavirin, a nucleic acid analog, has been employed as an antiviral agent against RNA and DNA viruses and has become the standard agent used for chronic hepatitis C in combination with interferon- $\alpha$ 2a. Furthermore, the potential antitumor efficacy of ribavirin has attracted increasing interest. Recently, we demonstrated a dose-dependent antitumor effect of ribavirin for seven types of malignant glioma cell lines. However, the mechanism underlying the antitumor effect of ribavirin has not yet been fully elucidated. Therefore, the main aim of the present study was to provide further relevant data using two types of malignant glioma cell lines (U-87MG and U-138MG) with different expression of MGMT. Dotted accumulations of  $\gamma$ H2AX were found in the nuclei and increased levels of ATM and phosphorylated ATM protein expression were also observed following ribavirin treatment (10  $\mu$ M of ribavirin, clinical relevant concentration) in both the malignant glioma cells, indicating double-strand breaks as one possible mechanism underlying the antitumor effect of ribavirin. In addition, based on assessments using FACS, ribavirin treatment tended to increase the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase, with a time-lapse, indicating the induction of G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-phase arrest. Furthermore, an increased phosphorylated p53 and p21 protein expression was confirmed in both glioma cells. Additionally, analysis by FACS indicated that apoptosis was induced following ribavirin treatment and caspase cascade, downstream of the p53 pathway, which

indicated the activation of both exogenous and endogenous apoptosis in both malignant glioma cell lines. These findings may provide an experimental basis for the clinical treatment of glioblastomas with ribavirin.

### Introduction

The World Health Organization (WHO) classifies gliomas into four grades of malignancy according to their histopathology and clinical prognosis. Among these neoplasms, glioblastomas, classified as WHO grade IV, with the highest malignancy, account for 10.8% of all brain tumors and are the most common primary brain tumors in adults (1). Although current advancements in multimodality treatments including surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy have become more widespread, the poor prognosis of glioblastomas has not improved for more than three decades. In 2005, Stupp *et al* (2) reported a phase III randomized controlled trial on concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ), a second-generation alkylating agent, in addition to standard postoperative radiotherapy, as offering a first-line treatment for primary glioblastomas. They demonstrated that such therapy increased the median survival time of patients from 12.1 to 14.6 months (2). Furthermore, in 2009, they reported that these treatments increased the 5-year survival rate from 1.9 to 9.8% compared to radiotherapy alone (3). Subsequently, surgical resection and postoperative radiotherapy and chemotherapy including TMZ, have become the global standard as a first-line treatment for glioblastomas.

The underlying mechanism that may contribute to the effect of TMZ on tumors is considered to involve the adduction of the methyl base at the O<sup>6</sup>-position of guanine, forming O<sup>6</sup>-methylguanine in DNA, which mispairs with thymine instead of cytosine during the next cycle of DNA replication. As a result, futile cell cycles of the DNA-mismatch repair system lead to growth arrest and/or apoptosis induction. In contrast, O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), a suicide DNA-repair enzyme, removes the methyl adduct formed by an

**Correspondence to:** Professor Atsuo Yoshino, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan  
E-mail: yoshino.atsuo@nihon-u.ac.jp

**Key words:** glioblastoma, ribavirin, MGMT



alkylating (methylating) agent including TMZ and attenuates the effect of TMZ (4,5). The expression of MGMT, which is estimated to be 45-75% in glioblastomas, is closely correlated with clinical resistance to TMZ treatment (4,6-8).

Ribavirin (1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide), which was first reported in 1972 by Sidwell *et al* (9) as an antiviral agent for the treatment of RNA and DNA viral infections, is a nucleic acid analog. To date, ribavirin has been used to treat respiratory syncytial virus as well as the Lassa virus and has become the standard agent for chronic hepatitis C in combination with interferon- $\alpha$ 2a (10). The interest in the antitumor effect of ribavirin has been increasing due to its ability to inhibit inosine-5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH), eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) and histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 (EZH2). Several studies have indicated an antitumor effect of ribavirin in breast cancer and acute myeloid leukemia (11-15). In addition, although there have been few studies on the antitumor effect of ribavirin against glioma, we demonstrated a dose-dependent antitumor effect of ribavirin for seven types of malignant glioma cell lines (16). Recently, Volpin *et al* (15) also demonstrated the antitumor effect of ribavirin on glioma cell lines and glioma stem-like cells. These findings clearly supported the antitumor effect of ribavirin, however the underlying mechanism has not yet been fully elucidated.

In the present study, we obtained further data, by examining the effects of ribavirin on the induction of apoptosis, the cell cycle, p53-pathway activation and DNA damage by employing the following two types of malignant glioma cell lines: the U-87MG cells with no MGMT expression and the U-138MG cells with MGMT expression. The findings may provide an experimental basis for the clinical therapy with ribavirin for glioblastomas.

## Materials and methods

**Cell lines and cell culture.** To elucidate the mechanisms of ribavirin sensitivity in malignant gliomas, we used two types of malignant glioma cell lines (U-87MG and U-138MG) which have different MGMT mRNA and MGMT protein expression.

The human malignant glioma U-87MG and U-138MG cell lines were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA, USA). These cell lines were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Nissui Pharmaceutical, Tokyo, Japan) containing 10% fetal calf serum (FCS; Life Technologies; Thermo Fisher Scientific, Grand Island, NY, USA) using plastic culture flasks (Corning, NY, USA) in a standard humidified incubator at 37°C with an atmosphere of CO<sub>2</sub>.

**Growth inhibitory effect.** We recently demonstrated the antitumor efficacy of ribavirin for malignant glioma cell lines (16). In this previous study, seven malignant glioma cell lines (A-172, AM-38, T98G, U-87MG, U-138MG, U-251MG and YH-13) were exposed to 0.1-1,000  $\mu$ M of ribavirin and treated for 72 h and it was observed that ribavirin inhibited the growth of all malignant glioma cell lines in a dose-dependent manner (16). Based on these results on the growth inhibitory effect of ribavirin, the treatment concentration of ribavirin that

was chosen for the present experiments was 10  $\mu$ M, which also represents a clinically relevant concentration of ribavirin (17).

The growth inhibition of malignant glioma cells by ribavirin was evaluated by counting the cell numbers. Briefly, the cells were seeded at 1x10<sup>4</sup> cells/well in 24-well plates (Iwaki, Chiba, Japan) and cultured with medium for 24 h. Subsequently, the cells were washed twice with medium and further incubated with fresh medium (control) or medium containing 10  $\mu$ M ribavirin for 96 h. After incubation, the cells were harvested with trypsin-EDTA solution (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific, San Diego, CA, USA). The number of collected cells was assessed using a Coulter Counter (Coulter Counter Z1; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA). The experiments were repeated 6 times at each concentration. Student's t-tests were performed to compare pairs of groups. Data analyses were carried out using the statistical software IBM SPSS statistics version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

**Cell cycle distribution analysis.** Ribavirin-induced alterations of the cell cycle distribution were analyzed by flow cytometry. The cells were seeded in 6-well plates (Iwaki) at 1x10<sup>5</sup> cells/plate, incubated for 24 h and allowed to attach. Following 10  $\mu$ M ribavirin treatment in the medium, the cells were harvested using trypsin-EDTA solution at 8 and 48 h and fixed in ice-cold 70% ethanol for 1 h. The fixed cells were treated with 500  $\mu$ g/ml RNase A (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) for 1 h and stained with 12  $\mu$ g/ml propidium iodide solution (PI; Miltenyi Biotech, Auburn, CA, USA) for 30 min at 4°C. The fluorescence was assessed with a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) at a wavelength of 610 nm (FL3). The DNA histograms were analyzed using FlowJo software (BioLegend, San Diego, CA, USA). The experiments were repeated three times to confirm reproducibility.

**Activation of apoptosis.** Ribavirin-induced apoptosis was analyzed by flow cytometry, using dual staining with an Annexin V-FITC/PI Apoptosis Detection kit (BD Biosciences). The cells were seeded in 6-well plates (Iwaki) at 1x10<sup>6</sup> cells/well, incubated for 24 h and allowed to attach. The culture medium was then replenished with fresh medium containing 10  $\mu$ M of ribavirin for 72 h. Subsequently, the cells were washed in phosphate-buffered saline (PBS) and harvested using trypsin-EDTA solution. After centrifugation and washing in PBS, the solution was agitated with 100  $\mu$ l of binding buffer (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan), into which 5  $\mu$ l of Annexin V Alexa Fluor 488 conjugate (Life Technologies; Thermo Fisher Scientific) and 10  $\mu$ l of PI (Miltenyi Biotech) were added and incubated at room temperature for 10 min. An additional 400  $\mu$ l of binding buffer was added in order to reach a total sample volume of 500  $\mu$ l. The fluorescence was assessed with a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences). The apoptotic cells were analyzed using FlowJo software (BioLegend). The experiments were repeated three times to confirm reproducibility.

**Western blot analysis.** Soluble protein lysates of sub-confluent glioma cells were obtained using lysate buffer (Medical and Biological Laboratories, Woburn, MA, USA) for 20 min

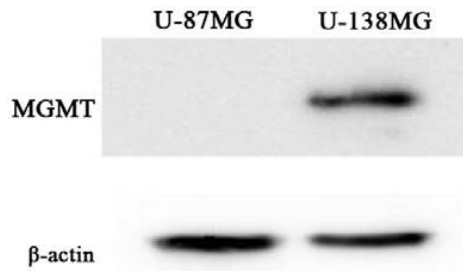


Figure 1. MGMT protein expression of the U-87MG and U-138MG cells as observed by western blot analysis. MGMT protein was not expressed in the U-87MG cells, however it was expressed in the U-138 MG cells.

on ice. The proteins (50  $\mu$ g proteins) were loaded and separated by 12% polyacrylamide gel electrophoresis and then transferred onto nitrocellulose membranes (GE Healthcare, Tokyo, Japan) for 30 min at 10 V with a Bio-Rad Trans Blot (Bio-Rad Laboratories, Franklin Lakes, NJ, USA). Non-specific binding was blocked with a washing buffer (PBS/0.05% containing 1% skimmed milk) for 60 min at room temperature. The primary antibody employed for the immunoblotting was  $\beta$ -actin mouse mAb (cat. no. 013-24553; 1:2,000; Wako Pure Chemical Industries) which was used as a loading control. The secondary antibodies employed were anti-mouse IgG (whole molecule) peroxidase conjugate (cat. no. A4416; 1:5,000; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) for 60 min at room temperature. The immune complex was visualized using an ECL detection system (GE Healthcare) and ImageQuant Las4000 (GE Healthcare), and then analyzed using ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). The same experiments were repeated three times to confirm reproducibility.

**MGMT.** To confirm the protein expression of MGMT in the U-87MG and U-138MG cells, anti-MGMT mouse mAb (cat. no. MT 3.1; 1:500; Thermo Fisher Scientific) was employed as the primary antibody for western blotting.

**p53, phosphorylated p53 and p53 related gene products.** The protein expression of p53, phosphorylated p53 (p-p53) and important factors of the p53 pathway, p21, Bax, Fas, caspase-8, caspase-9 and caspase-3, were analyzed at 0, 4, 8, 24 and 48 h after being treated with 10  $\mu$ M ribavirin. As primary antibodies, anti-p53 mouse mAb (cat. no. sc-126; 1:500), anti-p-p53 mouse mAb (cat. no. sc-101762; 1:500), anti-p21 mouse mAb (cat. no. sc-6246; 1:500), anti-Bax mouse mAb (cat. no. sc-20067; 1:500), anti-Fas mouse mAb (cat. no. sc-8009; 1:500), anti-caspase-3 mouse mAb (cat. no. sc-7272; 1:500) (all from Santa Cruz Biotechnology, Inc., Dallas, TX, USA), anti-caspase-8 mouse mAb (cat. no. 1C12; 1:500) and caspase-9 mouse mAb (cat. no. C9; 1:500) (both from Cell Signaling Technology, Tokyo, Japan) were employed.

**Ataxia telangiectasia mutated (ATM) and phosphorylated ATM.** ATM detects double-strand breaks (DSBs), a type of DNA damage and activates p53 (18,19). Therefore, we analyzed

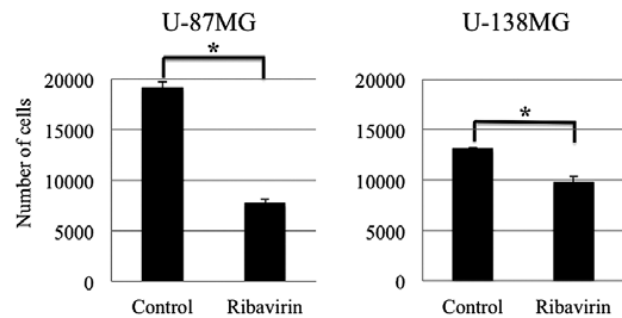


Figure 2. Antitumor effect of ribavirin in malignant glioma cell lines. Ribavirin exerted a cell growth inhibitory effect in both the U-87MG and U-138MG cells. Although the U-138MG cells exhibited a significant suppression of cell proliferation, the effect of ribavirin on cell proliferation was less pronounced in comparison to that in the U-87MG cells. The results are expressed as the mean  $\pm$  SE. \* $P$ <0.05 (Student's t-test).

the changes in ATM and phosphorylated ATM (p-ATM) at 0, 4, 8, 24 and 48 h after treatment with 10  $\mu$ M ribavirin. As primary antibodies, anti-ATM mouse mAb (cat. no. sc-23921; 1:500) and anti-p-ATM mouse mAb (cat. no. sc-47739; 1:500) (both from Santa Cruz Biotechnology, Inc.) were employed.

**Fluorescence microscopy.** To ascertain DNA damage, especially DSBs caused by ribavirin, the expression of phosphorylated histone H2AX ( $\gamma$ H2AX) was investigated using the fluorescence antibody technique at 4 h after treatment. The cells were seeded in a collagen-coated glass bottom dish (Matsunami Glass Ind., Ltd., Osaka, Japan) at a concentration of  $2 \times 10^5$  cells and allowed to proliferate for 24 h. Subsequently, the cells were treated with DMEM containing ribavirin and FBS for 4 h at 37°C. After washing with PBS, the cells were fixed in 95% ethanol and 5% acetic acid for 10 min at room temperature, and then fixed using PBS containing 1% formaldehyde and 0.25% Triton X-100 for 5 min at room temperature. Following fixation, the cells were blocked at room temperature for 30 min using PBS containing 5% FBS and stained for 1 h at room temperature using anti-phospho-Histone H2A.X (Ser139) clone JBW301, FITC conjugate (Merck Millipore, Billerica, MA, USA). After washing with PBS, the cells were observed under a fluorescence microscope (Olympus IV70; Olympus, Tokyo, Japan). The experiments were repeated three times to confirm reproducibility.

## Results

**MGMT protein expression.** One important mechanism of resistance to methylating agents such as TMZ is DNA repair mediated by MGMT. We observed that the absolute value of MGMT mRNA, obtained using real-time quantitative RT-PCR, in the U-138MG cells was  $6.3 \times 10^3$  copies/mg RNA. In contrast, such expression was not detected in the U-87MG cell line (20). Furthermore, in the present study, western blot analysis revealed an MGMT expression at the protein level in the U-138MG cells, but an absence of the MGMT expression in the U-87MG cells (Fig. 1). Thus, the U-138MG cell line was MGMT-proficient, whereas the U-87MG cell line was MGMT-deficient.

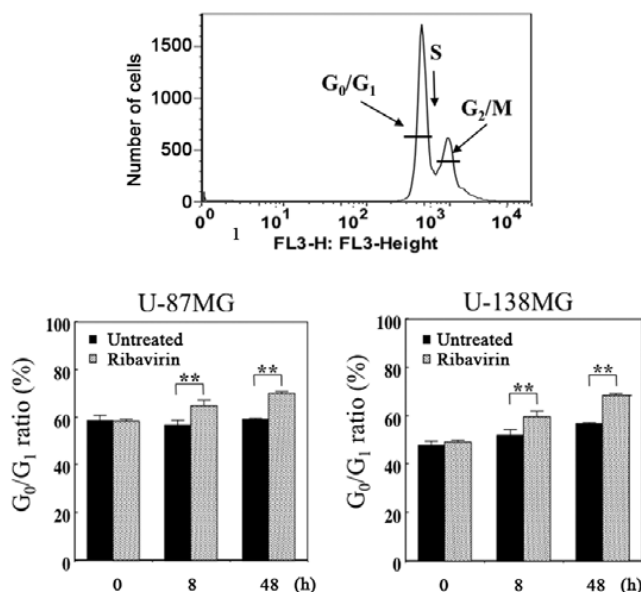


Figure 3. Cell cycle distribution analysis of the U-87MG and U-138MG cells which underwent treatment with ribavirin (untreated cells serving as the control) for 8 or 48 h. The histogram depicting the FACS data demonstrates an increase in the population of cells in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase following ribavirin treatment, with a time-lapse, indicating that the antitumor efficacy of ribavirin resulted from the accumulation of cells in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase. The results are expressed as the mean  $\pm$  SE. \*\*P<0.01 (Student's t-test).

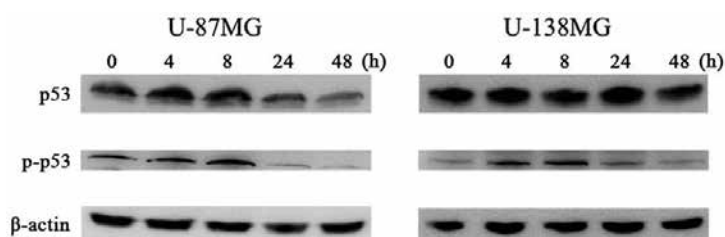


Figure 4. p53 and phosphorylated p53 protein expression following ribavirin treatment. The p-p53 protein expression was increased following 4 h of ribavirin treatment in U-87MG and U-138MG malignant glioma cells.

#### Anticancer effect and cell sensitivity to ribavirin in malignant glioma cell lines

**Growth inhibitory effect.** To assess the antitumor effect of ribavirin in malignant glioma cells, we treated the U-87MG and U-138MG malignant glioma cell lines, with 10  $\mu$ M of ribavirin for 96 h and determined the number of viable cells. As depicted in Fig. 2, a cell growth inhibitory effect of 10  $\mu$ M ribavirin was observed in both the U-87MG and U-138MG cell lines. Although the U-138MG cells exhibited a significant suppression of cell proliferation, the inhibitory effect of ribavirin was less pronounced in comparison to that in the U-87MG cells. These findings were consistent with those that we have previously reported (16).

**Cell cycle analysis.** We performed DNA flow cytometric analysis to investigate whether alterations in the cell cycle distribution were induced in malignant glioma cells following 10  $\mu$ M of ribavirin treatment for 8 or 48 h. The proportion of cells in each cell cycle phase are presented in Fig. 3. We observed that this amount of ribavirin increased the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase at 8 and 48 h following treatment, with a time-lapse, in both the U-87MG and U-138MG cells, indicating a

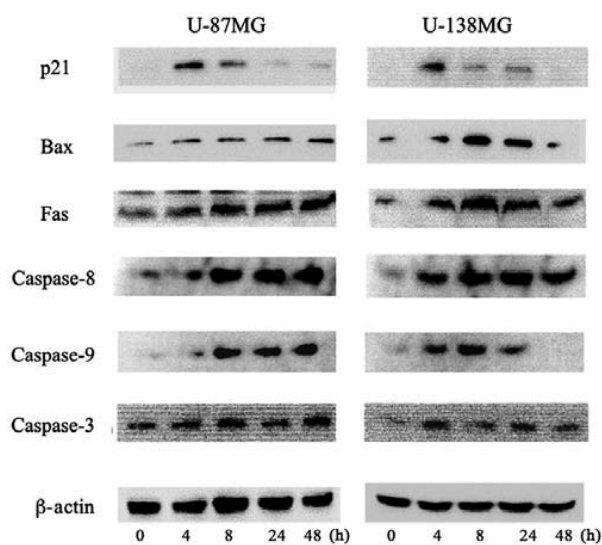


Figure 5. Apoptotic pathway induction by ribavirin. Western blot analysis demonstrated that the protein expression of p21, Bax, Fas, caspase-8, caspase-9 and caspase-3 was increased following 4 h of ribavirin treatment in both U-87MG and U-138MG malignant glioma cells.

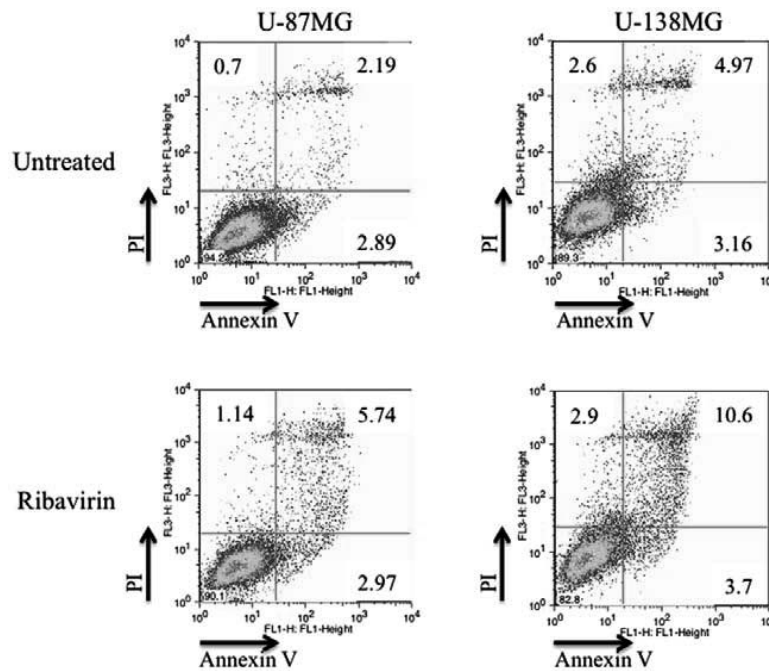


Figure 6. Induction of apoptosis by ribavirin. In the U-87MG and U-138MG cells, the ratio of detection of Annexin V-positive and Annexin V/PI-positive cells, indicating early-stage apoptosis and late-phase apoptosis, respectively, as determined by FACS, increased after 72 h of ribavirin treatment.

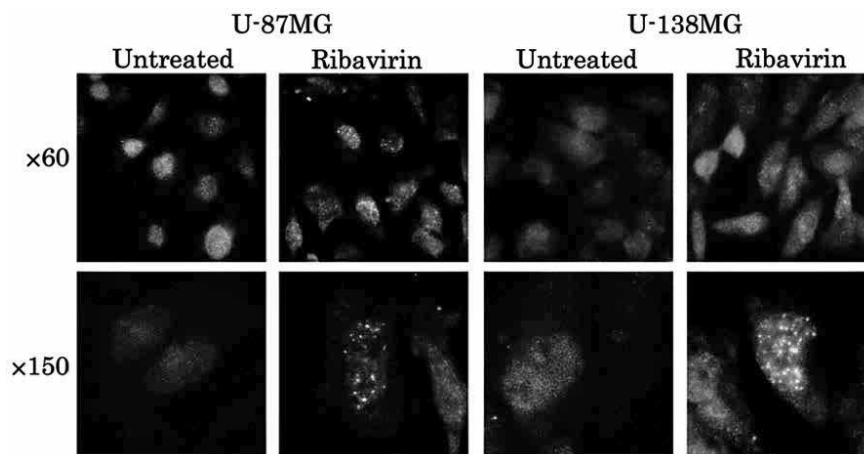


Figure 7. Observation of DSBs by  $\gamma$ H2AX fluorescence microscopy. The accumulation of  $\gamma$ H2AX in the cell nuclei was confirmed by fluorescence microscopy at 4 h following ribavirin treatment in the U-87MG and U-139MG cell lines.

G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-phase arrest. These findings were consistent with those that we have previously reported and not contradictory with those previously reported by Volpin *et al* (15) as well as by Ogino *et al* (16).

We observed the protein expression involved in the cell cycle mediated by p53 using western blot analysis at 0, 4, 8, 24 and 48 h following 10  $\mu$ M of ribavirin treatment in malignant glioma cells. The p-p53 and p21 protein expression was increased after 4 h of ribavirin treatment in the U-87MG and U-138MG malignant glioma cells (Figs. 4 and 5).

**Activation of apoptosis.** The induction of apoptosis by ribavirin in malignant glioma cells was investigated by

Annexin V/PI double staining and assessed using flow cytometry. After 72 h of 10  $\mu$ M ribavirin treatment, the proportion of living and apoptotic cells was compared with the control in both the U-87MG and U-138MG cell lines. The distribution of apoptotic cells (Annexin V-positive: early-stage apoptosis; Annexin V/PI-positive: late-stage apoptosis) are displayed in Fig. 6. The results revealed that the apoptotic cells were increased in both cell lines. These findings were not contradictory with the results previously reported by Volpin *et al* (15).

The underlying mechanisms of the apoptotic effect of ribavirin were examined by western blot analysis. The intrinsic mitochondrial pathway associated with apoptosis, involving Bax, caspase-9 and caspase-3, was analyzed. In



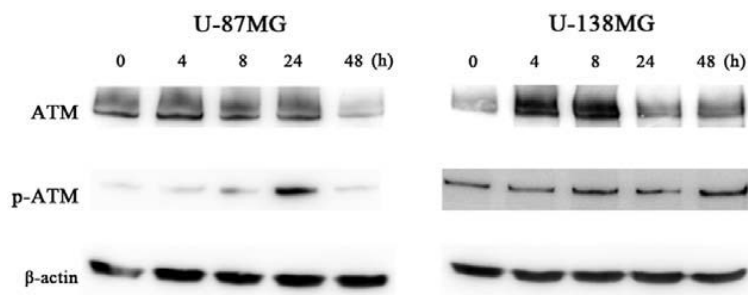


Figure 8. DSBs detected from ATM and p-ATM protein expression by western blot analysis. The expression of p-ATM was increased in both the U-87MG and U-138MG cell lines after the ribavirin treatment.

addition, the extrinsic apoptotic pathway mediated by Fas, caspase-8 and caspase-3 was investigated in the malignant glioma cells. In both the U-87MG and U-138MG cell lines, after 4 h of 10  $\mu$ M ribavirin treatment, the protein expression of Bax, Fas, caspase-8, caspase-9 and caspase-3 was increased (Fig. 5). Thus, ribavirin induced apoptosis in the glioma cells through both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways.

**DNA damage.** To ascertain the DNA damage caused by ribavirin in the malignant glioma cells, investigations of  $\gamma$ H2AX using the fluorescence antibody technique and ATM and p-ATM protein expression by western blot analysis were performed. The accumulation of  $\gamma$ H2AX in the cell nuclei was confirmed by fluorescence microscopy at 4 h following 10  $\mu$ M of ribavirin treatment in both the U-87MG and U-138MG cell lines (Fig. 7). Furthermore, in each of these cell lines, the expression of p-ATM was increased after ribavirin treatment (Fig. 8).

## Discussion

The interest in the antitumor effect of ribavirin for tumor treatment has been increasing due to its ability to inhibit IMPDH, eIF4E and EZH2. It has been observed that ribavirin exhibits an antitumor effect in breast cancer and chronic myeloid leukemia (11-15). Recently, we demonstrated a dose-dependent antitumor effect of ribavirin on seven types of malignant glioma cell lines (16). In clinical practice for brain tumors, one of the most important problems is whether ribavirin crosses the blood-brain barrier. It has been observed that when administered at a dose of 800 mg/day as a therapeutic agent for chronic hepatitis C, the blood concentration of ribavirin was 13  $\mu$ M and the cerebrospinal transitivity of ribavirin, with a low molecular weight of 244.2, was 70% (17). In addition, in the present study, a satisfactory cell proliferation inhibitory effect on both the U-87MG and U-138MG cells was observed when the concentration of ribavirin was 10  $\mu$ M, indicating that ribavirin could represent a new therapeutic agent for glioblastomas. Recently, Volpin *et al* (15) demonstrated that 30  $\mu$ M of ribavirin inhibited the proliferation and migration and increased the cell arrest and cell death of glioma cells, potentially through the modulation of eIF4E, EZH2 and extracellular regulated protein kinase (ERK) pathways. However, the mechanism underlying the antitumor effect of ribavirin

on malignant glioma cells has not yet been fully elucidated. Therefore in the present study, we further investigated the processes involved in this effect.

When DSBs occur for various reasons, H2AX is phosphorylated (then referred to as  $\gamma$ H2AX) and accumulates at the site of the DNA damage (21). The DSB is recognized by ATM, and subsequently induces autophosphorylation of ATM and then p-ATM activates p53 (22). On the other hand, recent evidence revealed that  $\gamma$ H2AX does not always indicate the presence of DSB (23). Tu *et al* (23) revealed that an increased level of  $\gamma$ H2AX occurred in the cell cycle-dependent phosphorylation of H2AX when the G<sub>2</sub>/M arrest was induced by ionizing radiation and demonstrated that DNA-dependent protein kinase catalytic subunit and cell cycle checkpoint protein 2, but not ATM, were two important kinases involved in this process. In the present study, dotted accumulations of  $\gamma$ H2AX in the nuclei were observed at 4 h after ribavirin treatment in the U-87MG and the U-138MG cells. The cell cycle distribution analysis revealed an increase in the population of cells in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase after ribavirin treatment. Furthermore, the p-ATM, p-p53 and p21 protein expression, as investigated by western blot analysis, was increased after the ribavirin treatment. It is known that p21, known as cyclin-dependent kinase inhibitor 1, is activated by p53 and induces cell cycle arrest in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase (24). Therefore, these findings indicated that ribavirin treatment may increase the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> arrest, but not the G<sub>2</sub>/M arrest and DSBs could represent one of the mechanisms underlying the antitumor effect of ribavirin on malignant glioma cell lines.

There are two major DSB repair pathways in human cells (25): one is homologous recombination (HR) and the other is non-homologous end joining (NHEJ). Repair by NHEJ is possible throughout the cell cycle, whereas HR occurs only in the S-phase to the G<sub>2</sub>-phase when sister chromatids are present. This indicates that ribavirin-induced DSB may activate the NHEJ repair pathway, with low restoration accuracy, rather than the HR pathway.

We evaluated the apoptosis rate by flow cytometric analysis and the key regulators of apoptosis, the caspase cascade, downstream of the p53 pathway, by western blot analysis. Flow cytometry revealed an increased proportion of Annexin V-positive cells and Annexin V/PI-positive cells, which indicated early-stage apoptosis and late-phase apoptosis respectively, after 72 h of ribavirin treatment in both the U-87MG and U-138MG cells. The induction of apoptosis

initiated the signaling pathway called the caspase cascade. Caspases can be broadly divided into initiator caspases involved in the relatively early stage of apoptosis and effector caspases involved in the actual execution of apoptosis. Apoptosis is broadly divided into exogenous apoptosis occurring through the cell membrane receptors (via death receptors; the extrinsic pathway) and endogenous apoptosis via the mitochondrial intrinsic pathway (26). The present study revealed that ribavirin activated caspase-3 (an effector caspase) and increased the expression of Fas (a death receptor) and caspase-8, which confirmed induction of exogenous apoptosis. In addition, increases in Bax and caspase-9, inducing endogenous apoptosis, were also observed in both the U-87MG and U-138MG cells following ribavirin treatment. Thus, ribavirin induces apoptosis in malignant glioma cells by activating both exogenous and endogenous apoptosis.

Finally, previous research associated with the present study will be briefly discussed. Surgical resection and concomitant radiotherapy with TMZ followed by adjuvant TMZ chemotherapy have become the current standard treatment for glioblastomas. However, the prognosis is still poor and a more effective TMZ treatment regimen needs to be established. Among the factors that may contribute to TMZ resistance, MGMT is thought to be involved in its principal mechanisms (3,27,28). In addition, it has been indicated that MGMT methylation status has not only a predictive but also a prognostic value in glioblastomas (4). In the present study, a cell growth inhibitory effect of ribavirin was observed in both cell lines. Specifically, the U-138MG cell line was MGMT-proficient, whereas the U-87MG cell line was MGMT-deficient. The antitumor effect of ribavirin may therefore not be dependent on the expression of MGMT. On the other hand, Volpin *et al* (15), for the first time in 2017, reported the efficacy of ribavirin in combination with radio/chemotherapy as an anti-glioma agent. They demonstrated that ribavirin (30  $\mu$ M) in combination with TMZ (100  $\mu$ M) and irradiation (5 Gy) potentially enhanced the efficacy of the antitumor response in glioma cells and glioma stem-like cells and that the median survival of animals (rats; intracranial implantation of 9L gliosarcoma) treated with a combination of ribavirin (daily i.p. injection of 10 mg/kg) and irradiation (one session, 10 Gy) and TMZ (50 mg/kg for 5 days) was significantly increased compared with animals treated with irradiation and TMZ (15). However, further studies are warranted to assess whether ribavirin is effective against MGMT. In addition, it is important to conduct more studies to evaluate whether ribavirin exhibits a synergistic effect with irradiation and TMZ.

In conclusion, the present study indicated that ribavirin exerted an antitumor effect on malignant glioma cells due to the induction of DSBs and the cell cycle arrest in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase, both in exogenous and endogenous apoptosis. In addition, such effects may not be dependent on the expression of MGMT.

## Acknowledgements

The present study was supported in part by the Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (grant no. 16K10772) and in part

by a grant from the Health Sciences Research Institute, Inc. (Yokohama, Japan) for the Division of Companion Diagnostics, Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine. The authors are grateful to Hiroyuki Satake and Nobuo Miyazaki, Toray Industries Inc. (Tokyo, Japan) for their invaluable discussions. Some parts of this study have been submitted within a Japanese-language thesis for Yushi Ochiai's Ph.D. degree at Nihon University School of Medicine.

## References

1. Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2004). Vol. 13. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 54: 1-102, 2014.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, *et al*; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, *et al*; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-466, 2009.
4. Hegi ME, Dierens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, *et al*: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003, 2005.
5. Fukushima T, Takeshima H and Kataoka H: Anti-glioma therapy with temozolomide and status of the DNA-repair gene MGMT. *Anticancer Res* 29: 4845-4854, 2009.
6. Bello MJ, Alonso ME, Amiñoso C, Anselmo NP, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, Lopez-Marin I, de Campos JM, Gutierrez M, Isla A, *et al*: Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res* 554: 23-32, 2004.
7. Kamiryo T, Tada K, Shiraishi S, Shinjima N, Kochi M and Ushio Y: Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy. *Neurosurgery* 54: 349-357, discussion 357, 2004.
8. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, Kleihues P and Ohgaki H: Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C → A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis* 22: 1715-1719, 2001.
9. Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT and Robins RK: Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177: 705-706, 1972.
10. Kohli A, Shaffer A, Sherman A and Kottlilil S: Treatment of hepatitis C: A systematic review. *JAMA* 312: 631-640, 2014.
11. Kentsis A, Topisirovic I, Culjkovic B, Shao L and Borden KL: Ribavirin suppresses eIF4E-mediated oncogenic transformation by physical mimicry of the 7-methyl guanosine mRNA cap. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 18105-18110, 2004.
12. Borden KL and Culjkovic-Kraljacic B: Ribavirin as an anti-cancer therapy: Acute myeloid leukemia and beyond? *Leuk Lymphoma* 51: 1805-1815, 2010.
13. Assouline S, Culjkovic B, Cocolakis E, Rousseau C, Beslu N, Amri A, Caplan S, Leber B, Roy DC, Miller WH Jr, *et al*: Molecular targeting of the oncogene eIF4E in acute myeloid leukemia (AML): A proof-of-principle clinical trial with ribavirin. *Blood* 114: 257-260, 2009.
14. De la Cruz-Hernandez E, Medina-Franco JL, Trujillo J, Chavez-Blanco A, Dominguez-Gomez G, Perez-Cardenas E, Gonzalez-Fierro A, Taja-Chayeb L and Dueñas-Gonzalez A: Ribavirin as a tri-targeted antitumor repositioned drug. *Oncol Rep* 33: 2384-2392, 2015.

15. Volpin F, Casao J, Sesen J, Mangraviti A, Choi J, Gorelick N, Fricke J, Lott T, Felder R, Scotland SJ, *et al*: Use of an anti-viral drug, Ribavirin, as an anti-glioblastoma therapeutic. *Oncogene* 36: 3037-3047, 2017.
16. Ogino A, Sano E, Ochiai Y, Yamamuro S, Tashiro S, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Okamoto Y, Tsumoto K, *et al*: Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines. *Oncol Lett* 8: 2469-2474, 2014.
17. Naik GS and Tyagi MG: A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection. *J Clin Exp Hepatol* 2: 42-54, 2012.
18. Durocher D and Jackson SP: DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: Variations on a theme? *Curr Opin Cell Biol* 13: 225-231, 2001.
19. Kurz EU and Lees-Miller SP: DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways. *DNA Repair (Amst)* 3: 889-900, 2004.
20. Yoshino A, Ogino A, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Watanabe T, Katayama Y, Okamoto Y, Naruse N and Sano E: Effect of IFN-beta on human glioma cell lines with temozolomide resistance. *Int J Oncol* 35: 139-148, 2009.
21. Löbrich M, Shibata A, Beucher A, Fisher A, Ensminger M, Goodarzi AA, Barton O and Jeggo PA: gammaH2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair: Strengths, limitations and optimization. *Cell Cycle* 9: 662-669, 2010.
22. Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB and Siliciano JD: Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* 281: 1677-1679, 1998.
23. Tu WZ, Li B, Huang B, Wang Y, Liu XD, Guan H, Zhang SM, Tang Y, Rang WQ and Zhou PK:  $\gamma$ H2AX foci formation in the absence of DNA damage: Mitotic H2AX phosphorylation is mediated by the DNA-PKcs/CHK2 pathway. *FEBS Lett* 587: 3437-3443, 2013.
24. Harris SL and Levine AJ: The p53 pathway: Positive and negative feedback loops. *Oncogene* 24: 2899-2908, 2005.
25. Goodarzi AA and Jeggo PA: The repair and signaling responses to DNA double-strand breaks. *Adv Genet* 82: 1-45, 2013.
26. Elmore S: Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 35: 495-516, 2007.
27. Pegg AE: Mammalian O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.
28. Yoshino A, Tashiro S, Ogino A, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Watanabe T, Katayama Y, Okamoto Y, Sano E, *et al*: Gene expression profiles predicting the response to IFN- $\beta$  and a combination of temozolomide and IFN- $\beta$  in malignant gliomas. *Int J Oncol* 39: 529-542, 2011.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

# Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery

日本大学医学部脳神経外科学系神経外科学分野、青森大学脳と健康科学研究センター 荻野暁義

Acta Neurochirurgica (2018) 160:997–1003  
https://doi.org/10.1007/s00701-018-3504-1

ORIGINAL ARTICLE - BRAIN TUMORS



## Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery

Akiyoshi Ogino<sup>1</sup> · Tatsuo Hirai<sup>2</sup> · Toru Serizawa<sup>2</sup> · Atsuo Yoshino<sup>1</sup>

Received: 11 October 2017 / Accepted: 19 February 2018 / Published online: 2 March 2018  
© The Author(s) 2018. This article is an open access publication

### Abstract

**Background** Brain metastases from hepatocellular carcinoma (HCC) are rare, but their incidence is increasing because of developments in recent therapeutic advances. The purpose of this study was to investigate the characteristics of brain metastases from HCC, to evaluate the predictive factors, and to assess the efficacy of gamma knife surgery (GKS).

**Method** A retrospective study was performed on patients with brain metastases from HCC who were treated at Tokyo Gamma Unit Center from 2005 to 2014.

**Results** Nineteen patients were identified. The median age at diagnosis of brain metastases was 67.0 years. Fifteen patients were male and four patients were female. Six patients were infected with hepatitis B virus (HBV). Two patients were infected with hepatitis C virus (HCV). Eleven patients were not infected with HBV or HCV. The median interval from the diagnosis of HCC to brain metastases was 32.0 months. The median number of brain metastases was two. The median Karnofsky performance score at first GKS was 70. The median survival time following brain metastases was 21.0 weeks. Six-month and 1-year survival rates were 41.2 and 0%, respectively. One month after GKS, no tumor showed progressive disease. The HBV infection (positive vs. negative) was significantly associated with survival according to univariate analysis ( $p = 0.002$ ).

**Conclusions** The patients having brain metastases from HCC had poor prognosis and low performance state. Therefore, GKS is an acceptable option for controlling brain metastases from HCC because GKS is noninvasive remedy and local control is reasonable.

**Keywords** Hepatocellular carcinoma · Brain metastases · Gamma knife surgery · Hepatitis B virus

### Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most frequent malignant tumors in the world [20]. The incidence of HCC is the highest in East and South-East Asia and Sub-Saharan Africa, as a result of the high prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) [15]. In Japan, HCC is the sixth common cancer and the fifth cause of cancer deaths.

Brain metastases from HCC are very rare, with their incidence ranging from 0.2 to 2.2% [3, 10, 12, 17]. However, recent studies have reported an increased incidence of brain metastases from HCC [18]. The reason behind this is recent therapeutic advances in surgical techniques and new methods, such as transarterial chemoembolization (TACE) and percutaneous ethanol injection (PEI), which have prolonged the life time of the patients. Therefore, there are more opportunity chances of metastases to the brain [16]. Because of the advanced stage at diagnosis of brain metastases from HCC, the prognosis is quite poor [3, 6, 8]. Survival rate at 1 year is usually less than 10% [3, 6]. Because gamma knife surgery (GKS) for brain metastases is minimally invasive and has good control rate, it is an effective remedy [1, 2]. Nevertheless, to our knowledge, there are only few reports, and all are from East Asia. Many patients with HCC in East Asia were infected with HBV [3, 5, 9, 13]. However, in Japan, the main cause of HCC is HCV infection [7] and there are no reports regarding this. In this study, we investigated the clinical features of patients with

This article is part of the Topical Collection on *Brain Tumors*

✉ Akiyoshi Ogino  
akiyoshi@mvd.biglobe.ne.jp

<sup>1</sup> Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

<sup>2</sup> Tokyo Gamma Unit Center, Tsukiji Neurological Clinic, Tokyo, Japan



brain metastases from HCC in Japan, to compare with previous studies, to identify the prognostic factors affecting patient survival, and to evaluate the efficacy of GKS for local tumor control of brain metastases.

## Materials and methods

### Patients

A total of 4178 patients with brain metastases were treated with GKS from November 2005 to February 2014 at the Tokyo Gamma Unit Center. The database of the hospital was searched to identify patients with brain metastases from HCC, and 19 patients treated with GKS were identified. Diagnoses in all patients were made using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) with or without contrast-enhanced computed tomography.

Stereotactic radiation was performed using a Leksell Gamma Knife C (Elekta Instruments AB) until November 2012 and with a Leksell Gamma knife Perfexion (Elekta Instruments AB) from December 2012 onward. All patients underwent thin-slice gadolinium-enhanced MRI after placing the Leksell Model G stereotactic frame (Elekta Instruments AB), and the treatment plans were developed using GammaPlan (Elekta Instruments AB). Follow-up MRI was performed every 1–3 months after GKS. We measured tumor size and assessed the response to GKS using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guideline [19]. Since the prognosis of brain metastasis from HCC was poor, we were able to measure the size of only 16 tumors in 1 month after GKS.

To evaluate the predictive factors for survival after brain metastases from HCC, the following characteristics were reviewed: age at the diagnosis of brain metastases, sex, HBV infection, HCV infection, Karnofsky performance score (KPS) at first GKS, recursive partitioning analysis (RPA) at first GKS, interval from the diagnosis of HCC to brain metastases, number of brain metastases at first GKS, and total volume of brain metastases at first GKS.

### Statistical analysis

The data was analyzed using a personal computer running SPSS Statistics, version 23.0 (IBM, New York, USA). Survival was calculated from initial diagnosis of brain metastases until death. The Kaplan–Meier method was used to calculate survival distributions. Differences in survival were analyzed using a log-rank test. The relationships between the various parameters were analyzed statistically using the Mann–Whitney *U* test or the  $\chi^2$  test as appropriate. The significance level chosen was  $p < 0.05$ .

## Results

### Patient characteristics

In total, 4178 patients with brain metastases were treated with GKS at the Tokyo Gamma Unit Center from November 2005 to February 2014. Nineteen (0.45%) of these patients had brain metastases from HCC. The median age at the diagnosis of HCC and brain metastases was 64.0 years (range, 38–78 years) and 67.0 years (range, 39–83 years), respectively. Fifteen patients were males and four patients were females. Six patients (31.6%) were infected with HBV. Two patients (10.5%) were infected with HCV. Eleven patients (57.9%) were not infected with HBV and HCV. The median KPS was 70 (range, 50–100) at first GKS, and RPA classification at first GKS was class II in ten patients and class III in nine patients. The median interval from the diagnosis of HCC to brain metastases was 32.0 months (range, 0–72 months). The median number of brain metastases was 2.0 (range, 1–19), and the median total volume at first GKS was 12.6 cm<sup>3</sup> (range, 1.1–47.6 cm<sup>3</sup>). The clinical characteristics of this study are shown in Table 1.

### Treatment

One patient was treated with surgical resection and stereotactic radiotherapy prior to GKS (case 12), and one patient was treated with surgical resection before GKS (case 15). In addition, one patient was treated with surgical resection because of intra-tumor hemorrhage after GKS, but the tumor had not carried out GKS yet by a new lesion (case 16). Sixteen patients were treated with GKS alone for brain metastases. The treatment delivered to the tumor margin ranged from 12.5 to 22.3 Gy (median, 20.1 Gy). The maximum tumor dose ranged from 25.0 to 51.5 Gy (median, 40.2 Gy). The number of shots ranged from 2 to 40 (median, 14). The prescription isodose ranged from 35 to 60% (median, 50%). The coverage ranged from 0.98 to 1.0 (median, 1.0). The conformity index ranged from 0.54 to 0.86 (median, 0.72). The treatment characteristics of this study are shown in Table 2.

### Outcome and prognostic analysis

At the last follow-up, three patients were alive and 16 died. But these patients who were alive were not followed. The overall median survival from brain metastases was 21.0 weeks (range, 2–47 weeks). The 6-month and 1-year survival rates from the diagnosis of brain metastases were 41.2 and 0%, respectively. The main causes of death were extracranial diseases: deterioration of HCC, nine cases (case 1, 2, 5, 6, 7, 10, 16, 17, and 18); respiratory failure due to deterioration of lung metastases, two cases (case 9, and 13); and undetermined cause of death, five cases (case 3, 11, 12, 15, and 19).

**Table 1** Characteristics of the 19 patients

Case no.	Age (years)	Sex	HBV	HCV	KPS at first GKS	RPA at first GKS	Symptoms	Interval to brain metastases (months)	Number of brain metastases at first GKS	Total volume of brain metastases at first GKS (cm <sup>3</sup> )	Other metastases	Survival time (weeks)
1	73	Male	–	–	50	III	EW	19	1	5.2	Lung	38
2	67	Male	+	–	50	III	EW	20	1	7.8	PALN	5
3	58	Female	+	–	100	II	None <sup>a</sup>	46	2	1.1	Lung	7
4	75	Male	–	–	50	III	EW	39	1	24.3	Lung	17
5	45	Male	–	–	90	II	EW	34	1	7.3	Lung	11
6	57	Male	–	–	90	II	None <sup>a</sup>	72	1	8.3	Lung	47
7	60	Male	–	–	50	III	DC	17	10	16.6	Lung	6
8	78	Female	–	+	50	III	EW	0	1	5.1	NA	28
9	44	Male	+	–	60	III	VD	30	3	47.6	Lung	8
10	66	Male	+	–	80	II	EW	52	9	22.3	Lung, bone	16
11	70	Male	–	–	80	II	SD	NA	19	13.1	Lung	6
12	72	Male	–	–	60	III	EW	47	1	14.8	Lung	46
13	39	Male	+	–	50	III	EW	17	1	16.6	Lung, CLN	2
14	51	Female	+	–	90	II	None <sup>a</sup>	11	5	2.5	Lung, liver, and bone	2
15	65	Male	–	–	50	III	NA	60	2	32.0	Lung	28
16	83	Female	–	+	70	II	VD	63	2	5.8	NA	5
17	71	Male	–	–	90	II	EW	0	1	8.1	NA	21
18	70	Male	–	–	90	II	Seizure	27	3	23.4	Lung	11
19	79	Male	–	–	70	II	Seizure	48	6	12.6	NA	32

+, positive; –, negative; EW, extremity weakness; PALN, para-aortic lymph node; DC, disturbance of consciousness; NA, not acquired; VD, visual field defect; SD, sensory disturbance; CLN, cervical lymph node

<sup>a</sup> Brain metastases detected after MRI and/or CT

**Table 2** Treatment characteristics of the 19 patients at first GKS

Case no.	Prescription dose (Gy)	Reference dose (Gy)	Number of shots	Prescription isodose (%)	Coverage	Conformity index
1	20.6	41.2	4	50	1.0	0.61
2	20.3	45.0	4	45	1.0	0.69
3	21.5	43.0	2	50	1.0	0.55
4	14.0	28.0	23	50	1.0	0.83
5	21.5	43.0	29	50	1.0	0.85
6	20.0	40.0	14	50	0.98	0.79
7	21.1	42.2	17	50	0.99	0.74
8	20.0	40.0	17	50	1.0	0.86
9	20.1	40.2	32	50	1.0	0.72
10	22.3	37.2	10	60	1.0	0.64
11	20.1	40.3	20	50	1.0	0.75
12	12.5	25.0	13	50	1.0	0.68
13	17.5	50.0	40	35	1.0	0.83
14	20.0	40.0	8	50	1.0	0.54
15	20.0	40.0	24	50	1.0	0.63
16	20.0	40.0	9	50	1.0	0.63
17	19.5	48.7	14	40	1.0	0.75
18	20.6	51.5	13	40	1.0	0.78
19	20.1	40.2	17	50	1.0	0.71

Sixteen tumors were able to be measured for tumor size at 1 month after GKS; seven tumors showed a partial response (PR) and nine showed a stable disease (SD). One SD tumor at 1 month after GKS became progressive disease at 3 months after the procedure.

Age, sex, HCV infection, KPS, RPA, interval to brain metastases, number of brain metastases, and total volume of brain metastases were all not associated with survival after brain metastases. However, HBV infection was associated with survival as suggested by a univariate analysis. The median overall survival for 13 patients who were not infected with HBV was significantly longer than that of the six patients infected with HBV (32.0 vs. 7.0 weeks;  $p = 0.002$ ). The number of brain metastases was remarkably not significantly associated with survival, but the median overall survival for nine patients with only a single metastasis tended to be longer than that of the ten patients with multiple metastases (38.0 vs. 11.0 weeks;  $p = 0.069$ ). The total volume of brain metastases was not associated with survival; however, the median overall survival for 12 patients with total volume of brain metastases  $< 15 \text{ cm}^3$  tended to be longer than that of the seven patients with total volume of brain metastases  $\geq 15 \text{ cm}^3$  (32.0 vs. 11.0 weeks;  $p = 0.086$ ) (Table 3).

## Discussion

Data from previous studies have indicated the following: the median age at diagnosis of brain metastases was from 48.5 to

56.1 years old, the percentage of males ranges from 75.8 to 87.7, the percentage of HBV-related HCC ranged from 73.2 to 91.6%, the percentage of HCV-related HCC ranged from 0 to 6.9%, the median interval from diagnosis of HCC to brain metastases ranged from 15.0 to 29.5 months, and the median overall survival from the diagnosis of brain metastases ranged from 4.3 to 20.0 weeks (Table 4) [3, 6, 8, 9, 13, 14, 21]. The results from our patients support the data of the median interval from diagnosis of HCC to brain metastases and the percentage of males. In the present study, the median age at diagnosis of brain metastases was 67.0 years, and the percentage of HBV related HCC was remarkably low at 31.6%. These substantial differences from the norm were likely due to the specific cause of HCC in our patients. In Japan, the main cause of HCC is HCV infection, and approximately 67.7% patients with HCC were also infected with HCV [7]. The percentage of HCC patients who also had HBV infection was approximately 15% [7]. Furthermore, several studies in the literature regarding brain metastases from HCC have been based on studies in East Asia. In East Asia, the percentage of HCC patients that had HBV infections has been reported to be approximately 80 to 90% [3, 5, 9, 13]. HCC patients with HBV are generally younger than those not infected with HBV [11]. Thus, in the present study, HCC associated with HBV may be relatively low, and the median age of our patients may be older. In Japan, two-third patients with HCC were infected with HCV; however, only 10.5% patients with brain metastases from HCC were infected with HCV in this study. There were many

**Table 3** Univariate analysis of survival after diagnosis of brain metastases

	No. of patients	Median survival (weeks)	Log-rank dp value
Age at diagnosis of brain metastases			
< 60 years	6	8.0	0.778
≥ 60 years	13	28.0	
Sex			
Male	15	16.0	0.650
Female	4	35.0	
HBV			
Positive	6	7.0	0.002
Negative	13	32.0	
HCV			
Positive	2	35.0	0.338
Negative	17	16.0	
KPS at first GKS			
< 80	11	32.0	0.709
≥ 80	8	11.0	
RPA at first GKS			
II	10	16.0	0.924
III	9	28.0	
Interval to brain metastases			
< 2 years	7	21.0	0.401
≥ 2 years	11	28.0	
Number of brain metastases at first GKS			
Single	9	38.0	0.069
Multiple	10	11.0	
Total volume of brain metastases at first GKS			
< 15 cm <sup>3</sup>	12	32.0	0.086
≥ 15 cm <sup>3</sup>	7	11.0	

RPA, recursive partitioning analysis

patients with HCC who were not infected with both HBV and HCV in this study. In patients with HCC infected with HCV, brain metastases may be rare; however, in patients with HCC not infected with HBV and HCV, brain metastases may be not rare. The median overall survival from the diagnosis of brain metastases in this study was a little longer than that in the previous study. The reason was the lesser number of patients with HCC infected with HBV having poor prognosis [4].

Brain metastases from HCC manifests at a late stage, and most patients also have coagulopathy due to liver cirrhosis. Survival is generally poor, regardless of treatment including surgical resection of brain metastases, chemotherapy, radiotherapy, and various combinations of these treatments [6]. Kim et al. reported that multi-modality treatment resulted in longer survival than single-modality treatment (WBRT only, radiosurgery only, or surgical resection only) or conservative management. The median survival after multi-modality treatment and single-modality treatment were 10.6 and 2.6 months, respectively [9]. Choi et al. reported that combination therapy employing both surgical resection and WBRT resulted in a relatively good

**Table 4** Literature review of brain metastases from hepatocellular carcinoma

Authors	Study period	Number of patients	Percentage incidence	Median age at the brain metastasis	Percentage of man	HBV infection (%)	HCV infection (%)	Median interval to brain metastasis (months)	Percentage of intracranial hemorrhage relevance to tumor	Median survival from brain metastasis (weeks)
Choi HJ et al.	1995–2006	62	0.9 <sup>a</sup>	54	75.8	85.5	3.2	18.2	54.8	6.8
Han JH et al.	1998–2011	32	2.6 <sup>b</sup>	54 <sup>c</sup>	87.5	84.4	–	26.0	76.0	11.3 <sup>d</sup>
Jiang XB et al.	1994–2009	41	0.5 <sup>a</sup>	48.5	80.5	73.2	0	15.0	46.3	12.0
Kim KS et al.	2000–2011	95	–	56.1	86.3	91.6	5.3	29.5	74.7	12.0
Park ES et al.	1993–2012	73	–	52.5 <sup>c</sup>	87.7	84.9	6.9	–	47.9	16.0
Park TY et al.	2004–2012	59	–	52.2 <sup>c</sup>	83.1	–	–	–	33.9	4.3
Xu Q et al.	–	14	–	53 <sup>c</sup>	85.7	85.7	0	–	–	20.0
Present study	2005–2014	19	0.45 <sup>b</sup>	67.0	78.9	31.6	10.5	32.0	–	21.0

<sup>a</sup> Percentage incidence of hepatocellular carcinoma

<sup>b</sup> Percentage incidence of brain metastases

<sup>c</sup> Mean age

<sup>d</sup> Median survival after Stereotactic radiosurgery



prognosis [3]. However, these studies were based retrospectively, some patients were receiving multi-modality treatments, and there may have been substantial selection bias. In our study, statistical analysis for the efficacy of combination treatment was not performed because only two patients underwent combination therapy (cases 12 and 16). Furthermore, the efficacy of systemic chemotherapy for brain metastases from HCC remains unknown. Despite considerable effort, we could not find authoritative studies on this subject.

There are few reports including a considerable number of patients that investigate the effect of GKS in dealing with brain metastases from HCC, and our study is the third largest in this respect [5, 13]. Park et al. reported on 73 patients with brain metastases from HCC who were treated with GKS [13]. The median survival after GKS was 16.0 weeks, and the 24-week survival rate was 26.0%. The estimated rate of local tumor control was 79.6% at 3 months after GKS. These results suggested that GKS was a noninvasive approach that may provide a valuable option for treating patients with brain metastases from HCC.

Several studies have identified significant predictive factors for brain metastases from HCC [3, 8, 9, 13, 21]. These included the number of brain metastases, RPA, Child–Pugh classification, and tumor bleeding. In our study, HBV-related HCC was a factor significantly associated with shorter survival ( $p = 0.002$ ). The following parameters were compared between patients infected with HBV and those not infected with HBV: age, sex, KPS at first GKS, RPA at first GKS, interval from diagnosis to brain metastases, the number of brain metastases at first GKS, and the total volume of brain metastases at first GKS. Of these, only age showed significant difference. Unfortunately, Child–Pugh classification, tumor bleeding data, state of primary lesion, and data of liver function could not be obtained from medical records. Therefore, we cannot imply that patients infected with HBV have poor prognosis. Our study is apparently the first to report that patients with HBV-related HCC have a relatively poor prognosis. Up to this point, only a limited number of patients with brain metastases from HCC have been treated with GKS, and prospective data are lacking. However, the thrust of the existing literature in this area indicates that the local control rate of GKS for brain metastases from HCC is reasonable, and has few side effects. Many patients with brain metastases from HCC have poor general health states and low KPS. GKS may be an acceptable option for the control of brain lesions in HCC patients.

## Conclusions

Brain metastases from HCC are rare, but their incidence is becoming more frequent as patient survival has improved by recent therapeutic advances in surgical techniques and other improved treatments, such as TACE and PEI. In our study, the

median survival after brain metastases was 16.0 weeks. There were no PD tumors at 1 month after GKS. HBV infection was an important factor predicting survival. Overall, our results suggest that GKS is an acceptable option for the control of brain metastases from HCC.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study formal consent is not required.

**Informed consent** Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

1. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP (1992) Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 76(3): 444–449
2. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87(1):34–40
3. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, Shin SJ, Kim SH, Kim JH, Yoo NC (2009) Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neuro-Oncol* 91:307–313
4. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients. *Hepatogastroenterology* 50(54):2022–2027
5. Han JH, Kim DG, Chung H-T, Paek SH, Park C-K, Kim C-Y, Kim Y-H, Jung H-W (2013) Stereotactic radiosurgery for brain metastases from hepatocellular carcinoma. *J Neuro-Oncol* 115:45–51
6. Han JH, Kim DG, Park JC, Chung HT, Paek SH, Chung YS (2010) Little response of cerebral metastasis from hepatocellular carcinoma to any treatments. *J Korean Neurosurg Soc* 47:325–331
7. Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Okusaka T (2013) Current status of hepatocellular carcinoma in Japan. *Chin Clin Oncol* 2:40
8. Jiang X-B, Ke C, Zhang G-H, Zhang X-H, Sai K, Chen Z-P, Mou Y-G (2012) Brain metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors. *BMC Cancer* 12:49
9. Kim KS, Kim K, Chie EK, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Ha SW (2014) Prognostic stratification of brain metastases from hepatocellular carcinoma. *J Neuro-Oncol* 120:209–214

10. Kim M, Na DL, Park SH, Jeon BS, Roh JK (1998) Nervous system involvement by metastatic hepatocellular carcinoma. *J Neuro-Oncol* 36:85–90
11. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E (2004) Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 127:17–26
12. Murakami K, Nawano S, Moriyama N, Sekiguchi R, Satake M, Fujimoto H, Ichikawa T (1996) Intracranial metastases of hepatocellular carcinoma: CT and MRI. *Neuroradiology* 38:S31–S35
13. Park ES, Kwon DH, Park JB, Lee DH, Cho YH, Kim JH, Kim CJ (2014) Gamma knife surgery for treating brain metastases arising from hepatocellular carcinomas. *J Neurosurg* 121:102–109
14. Park TY, Na YC, Lee WH, Kim JH, Chang WS, Jung HH, Chang JH, Chang JW, Park YG (2013) Treatment options of metastatic brain tumors from hepatocellular carcinoma: surgical resection vs. gamma knife radiosurgery vs. whole brain radiation therapy. *Brain Tumor Res Treat* 1:78–84
15. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP (2006) The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 45: 529–538
16. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J (2011) Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 253:453–469
17. Seinfeld J, Wagner AS, Kleinschmidt-DeMasters BK (2006) Brain metastases from hepatocellular carcinoma in US patients. *J Neuro-Oncol* 76:93–98
18. Shao Y-Y, Lu L-C, Cheng A-L, Hsu C-H (2011) Increasing incidence of brain metastasis in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the era of antiangiogenic targeted therapy. *Oncologist* 16:82–86
19. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216
20. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A (2015) Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65:87–108
21. Xu Q, Wu P, Feng Y, Ye K, Tong Y, Zhou Y (2014) Gamma knife surgery for brain metastasis from hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 9:e88317

# 「治せる認知症」 ～遠慮なく脳神経外科を受診しましょう～

青森大学脳と健康科学研究センター、日本大学医学部脳神経外科 福島匡道



医療法人  
雄心会

## 青森新都市病院

平成30年度

## 第2回 医療・健康セミナー

### テーマ：「治せる認知症」

#### ～遠慮なく脳神経外科を受診しましょう～

全国で462万人、後期高齢者の7人に1人が認知症です。さらに認知症前段階である軽度認知障害の方は既に約400万人いるとされ、2025年には5人に1人が認知症になると推定されています。

活力ある日本社会を維持するためには、少しでも認知症を減らす努力が迫られています。

アルツハイマー病など神経変性疾患による認知症では、現時点では特效薬はなく、残念ながら症状は必ず進行します。

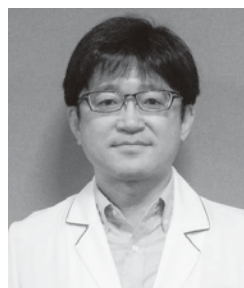
しかし、今回のセミナーで取り上げる「治せる認知症」はそれとは違い、脳神経外科手術（シャント手術）によって認知障害が劇的に治る病気です。セミナーで詳しく説明します。

講師

青森大学 脳と健康科学センター、日本大学医学部 脳神経外科

ふくしま まさみち

福島 匡道 先生



日時

7月24日(火) 16:00-17:00

場所

青森新都市病院 3階講堂

対象

地域住民・医療福祉関係者

※セミナー終了後、  
個別相談コーナー設けます。  
お気軽にご相談ください！

お申込み不要

参加費 無料

無料駐車場あり

お問合せ先：青森新都市病院 医療情報課 経営企画・情報係  
TEL 017 757 8750 MAIL aomori\_kikaku01@yushinkai.jp

# 「あなたの頭痛、正しいですか？」 ～頭痛には正しい診断が大切です!～

青森新都市病院脳神経外科 青森大学脳と健康科学研究センター、日本大学医学部脳神経外科 前田 剛



医療法人  
雄心会

## 青森新都市病院

平成 30 年度

### 第 3 回 医療・健康セミナー

## テーマ：「あなたの頭痛、正しいですか？」

～ 頭痛には正しい診断が大切です! ～

頭痛はよく経験する症状の一つですが、ひどい頭痛や永く続く頭痛は日常生活にも影響します。頭痛には必ず原因があり、正しい判断によりその治療が可能になります。また、時に命に関わる病気の“症状”の一つであることがあります。そのため、よく経験する頭痛であっても、原因を調べることは大切です。セミナーでは、頭痛との上手な付き合い方について解説いたします。

#### 講 師

青森新都市病院 脳神経外科 青森大学 脳と健康科学研究センター  
日本大学医学部 脳神経外科・麻酔科

まえだ たけし

前田 剛 医師



#### 日 時

9 月 18 日 (火) 午後 4 時～ 5 時

#### 場 所

青森新都市病院 3 階講堂

#### 対 象

地域住民の方・医療関係者・その他 (どなたでも参加できます)

お申し込み不要

参加費 無料

提携駐車場無料

お問合せ先：青森新都市病院 医療情報課 経営企画・情報係  
TEL：017-757-8750 MAIL：aomori-kikaku01@yushinkai.jp



# 「頭のケガ・しばらく後からボケがくる」 ～慢性硬膜下血腫の話～

青森新都市病院脳神経外科、青森大学脳と健康科学研究センター長 片山容一



医療法人  
雄心会

## 青森新都市病院

平成 30 年度

## 第 6 回 医療・健康セミナー

今回のテーマ

### 「頭のケガ・しばらく後からボケがくる」

(まんせいこうまくかけっしゅ)  
～ 慢性硬膜下血腫の話 ～

頭のケガが怖いのは、後から症状が出ることがあるから。軽いケガでも同じです。高齢者に多いのは慢性硬膜下血腫。ケガから 1 か月くらいして、ボケのような症状が出てきます。その頃にはケガをしたことを忘れていることが多いので、よくある認知症になったと勘違いしてしまいます。でも手術をすればほとんどが治ります。

それを知らないで後悔することのないように、この病気を解説します。

\* 片山総長は 8/6 ～ 11/19 にかけて東奥日報の月曜夕刊に

「先端技術で挑む 青森新都市病院の脳手術」を連載していました。\*

講 師

青森新都市病院 脳神経外科医 (脳と健康科学研究センター長)

かたやま よういち

片山 容一 総長



日 時

2019 年

1 月 24 日 (木) 16:30 ～ 17:30

場 所

青森新都市病院 3 階講堂

対 象

地域住民の方・医療関係者・その他 (どなたでも参加できます)

お申し込み不要

参加費 無料

提携駐車場無料

お問合せ先：青森新都市病院 医療情報課 経営企画・情報係  
TEL：017-757-8750 MAIL：aomori-kikaku01@yushinkai.jp

# 青森大学薬学部 平成30年度講義 出講実績一覧

## 薬学臨床Ⅱ（薬学臨床の基礎Ⅱ）2年前期・1単位必修

講 義	担 当	日 程
07一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等） 08一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等）	前田 剛	7月6日（金）
07一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等） 08一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等）	前田 剛	7月13日（金）

07・08に先立ち、13：30～16：30に青森市消防本部救命士が概要解説・実技指導を行う。

## 実務実習事前学習 4年通年・8単位

講 義	担 当	日 程
07一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等） 08一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等）	前田 剛	10月10日（水）
07一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等） 08一次救命処置（心肺蘇生・外傷対応等）	日浦 幹夫	10月19日（金）

07・08に先立ち、13：30～16：30に青森市消防本部救命士が概要解説・実技指導を行う。

## 臨床医学概論

講 義	担 当	日 程
脳出血	片山 容一	9月20日（木）
脳梗塞	片山 容一	9月20日（木）
麻酔科領域	前田 剛	10月18日（木）
脳外傷	片山 容一	10月18日（木）
形成外科領域	中島 龍夫	10月18日（木）
脳死	片山 容一	10月25日（木）
整形外科領域	末綱 太	10月25日（木）

## 平成30年度 青森大学 脳と健康科学研究センター共催 公開セミナー（未来 健康「しあわせあおもり」に生きるセミナー）実績

開催場所／青森新都市病院 3階講堂（※第7回のみ 青森大学5号館 5101教室）

開催時刻／13：30～15：00

主催／青森大学薬学部

共催／医療法人雄心会 青森都市病院、青森大学 脳と健康科学研究センター

### 第6回

6月30日  
（土）

### 「そもそもクスリはなぜ効くんだろう？」

講師：三浦 裕也 氏（青森大学 薬学部長）

### 第7回

7月29日  
（日）

### 「血液で分かる私たちの健康」

講師：柴崎 至 氏（青森県赤十字血液センター 所長）

### 第8回

9月15日  
（土）

### 「なぜ今、漢方薬？」

講師：上田 條二 氏（青森大学名誉教授）

### 第9回

11月17日  
（土）

### 「腰の大切さーあなたの腰は大丈夫？」

講師：末綱 太 氏（青森新都市病院 副院長）

### 第10回

1月26日  
（土）

### 「がん治療最前線：放射線でがんは治るの？ ～放射線を少し理解、そして放射線治療の今～」

講師：成田 雄一郎 氏（青森新都市病院 医学物理室長）

## 青森大学 脳と健康科学研究センター 平成30年度活動報告

発行 青森大学 脳と健康科学研究センター  
〒038-0003 青森市石江3-2-4  
☎017-752-6103 FAX 017-752-6104



制作 青森コロニー印刷  
印刷 〒030-0943 青森市幸畑字松元 62-3



