

## PSP and NPH

【症例】PSPの診断基準を満たす3例（全例男）

【症候】認知障害、歩行障害（易転倒性）、失禁（2/3）、パーキンソニズム（固縮、注視麻痺）

【CT】脳室拡大、脳溝狭小化 (+/+/-)、（脳槽シンチ）

→NPH

【shunt】歩行・認知・失禁 →一時的に改善  
眼症状・錐体外路症状 →不変

Morariu MA *Neurology* 29:1544, 1979

Univ. of Shiga Pref.

## iNPH vs PSP

iNPH

臨床：PSPが高率に共存  
病理：大半がPSP

PSP

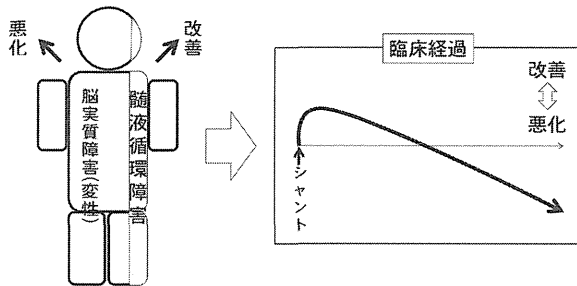
shunt有効：  
DESHの有無に関わらず



- iNPHの主たる原因疾患はPSP
- PSPは部分症としてiNPHを呈する

Univ. of Shiga Pref.

## PSP = 脳実質障害 + 髄液循環障害



Univ. of Shiga Pref.

## 【結論】

PSPはiNPHの主たる原因疾患（primary disease）であり、部分症としてiNPHを呈する。

Univ. of Shiga Pref.

## 種々の背景を有す非iNPH症例 ：今後の治療をどうすべきか

班員名：湯浅龍彦  
共同研究者名：澤浦宏明<sup>1)</sup> 大宮貴明 森朋子  
所属：鎌ヶ谷総合病院 難病脳内科・神経内科  
鎌ヶ谷総合病院 脳神経外科<sup>1)</sup>

## 背景・目的

iNPH診療ガイドラインからもDESH所見の重要性は明らかであるが、非DESH例においてもシャント術が効果を示す例も指摘されている。これらを正確に診断し、より良い治療に導いていくことが求められている。

当院では平成21年より脳外科、神経内科と神経心理が連携した水頭症外来を開設し、種々のNPH症例に対してTap testを積極的に実施している。

本研究はこれらの検査所見、治療経過を集計し、今後のNPH診断・治療戦略に資することを目的とした。

## 対象

症例：2009年2月以降、当院でTap testを施行し

歩行障害の改善を見た37例である。

DESH 18例

non-DESH 19例

高度白質病変あり 7例 (A群)

なし 12例 (B群)

性別：男性 24例、女性 13例

年齢： 76.5才、 75才

## 研究方法

1. DESH群、non DESH-A群、non DESH-B群のTap test前の下記項目について、群間に差異がないかどうかの調査を行った。

①年齢・性別

②3m TUG結果

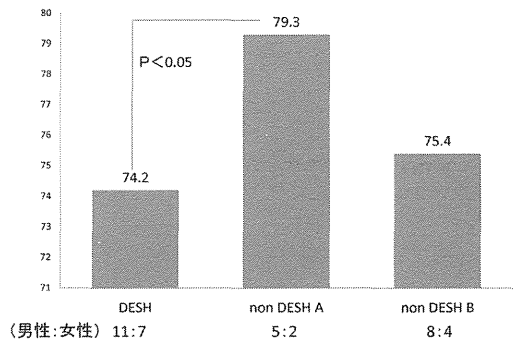
③画像検査

(Evans Index(EI)、callosal angle(CA))

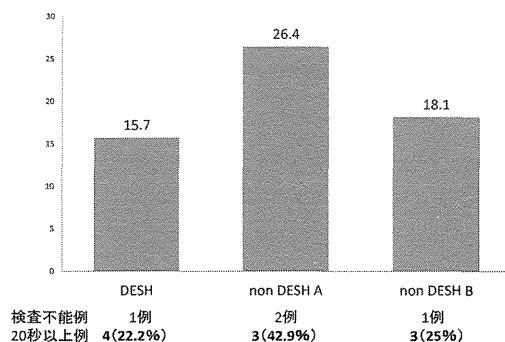
2. Tap test後のVP shunt施行状況と、shunt手術例における術前後の歩行改善度と画像の変化を調査し、各群の特徴を検討した。

	DESH群	Non-DESH (A群) 高度白質病変あり	Non-DESH (B群) 高度白質病変なし
男性：女性	11：7	5：2	8：4
平均年齢	75：73	78.8：80.5	75.3：75.8
Tap test前 3m TUG(秒)	15.7 測定不能1例	26.4 測定不能2例	18.1 測定不能1例
Evans index Callosal angle	35.3 94.2	32.3 114.2	34.3 106.9

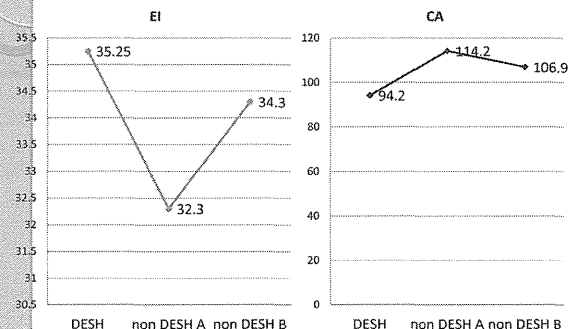
## 各群間の性別と年齢

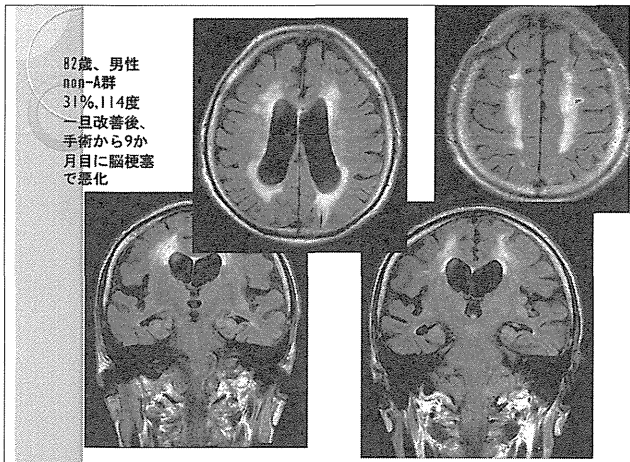


## 各群のTap test前の3m TUG値



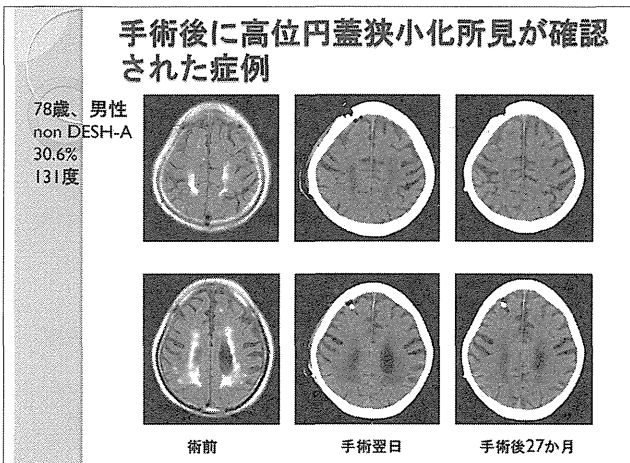
## 各群のEI, CA値





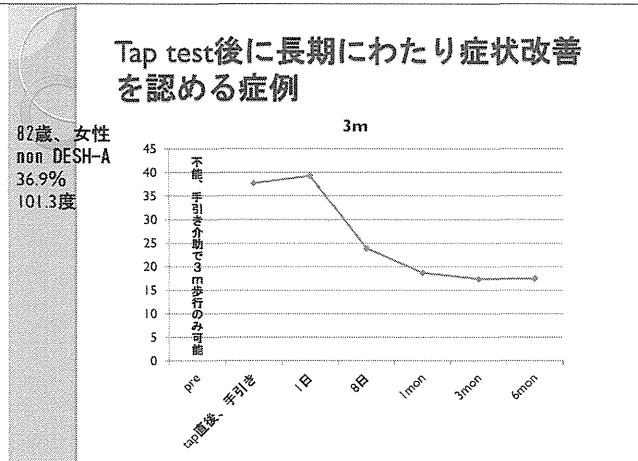
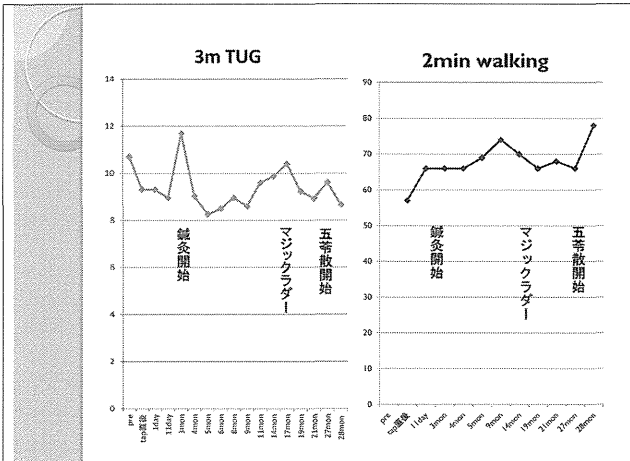
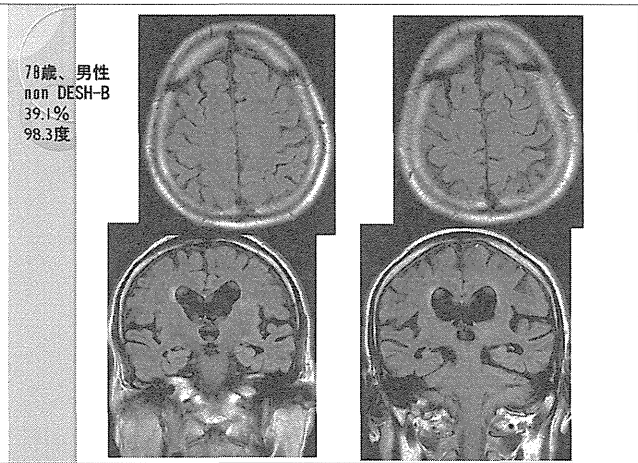
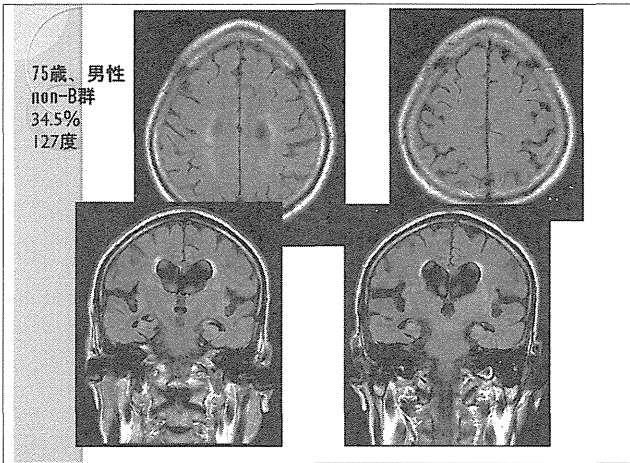
### 各群のVP Shunt実施状況

	DESH (18例)	Non DESH -A 高度白質変性あり (7例)	Non DESH -B 高度白質変性なし (12例)
シャント実施率	16/18(88.9%)	2/7(28.6%)	7/12(58.3%)
Tap test後 経過観察中例	1例	3例	2例
経過観察中を 除いた実施率	94.4%	50%	70%



### 各群のVPS後の状態

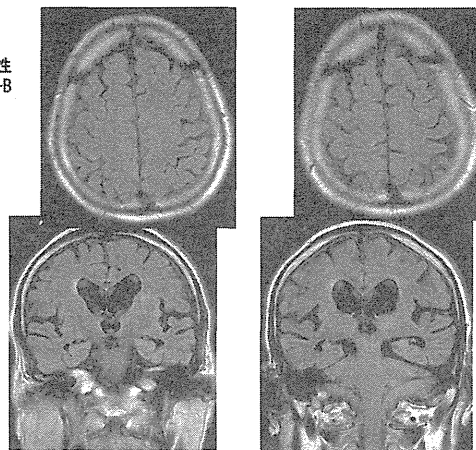
	DESH (16例)	Non DESH -A (2例)	Non DESH -B (7例)
手術後の 高位円蓋狭小化(HCT)改善率	100%	50% (1/2)	57.1% (4/7)
術後歩行改善率 HCT改善例中 HCT非改善例中	75% 非改善例なし	100% 0%	75% 33.3%
術後死亡例	2	0	1
術後1年目 歩行改善率	85.7%	50%	66.7%



### 考察①：DESHとnon DESHとを判断できる特徴が認められるか

- 今回の研究調査では各群間で有意差が認められたのは、non DESH-AがDESHに比べ年齢が高かったことだけであった。EIとCAにおいても有意差が認められなかったのは、各グループ分けにも問題があったものと考えられた。  
→今回は明らかな特徴を見つける事はできなかった
- 再度、DESH所見の基本となるHCT所見を正確に判断した上で、両者の特徴の有無を検討することが望まれる。

70歳、男性  
non DESH-B  
39.1%  
98.3度



### 考察②：HCT所見について

- 今回の研究調査で術前にHCT所見なしと判断した中で、9例中5例で手術後に軽度だが改善の見られた例が存在した。  
→DESH所見がiNPH診断と治療に重要であることが再確認された。ただ種々の報告では、DESH所見の判定は比較的容易であるとされているが、今回HCT所見の判別が難しい場合もあることも確認された。
- HCT所見がある例の方が予後の良い傾向であったが、HCT所見がない例でも改善する例が少数ではある

### 考察③：手術治療以外の治療に関して

- ガイドラインにも示されている通り、手術治療以外の高いエビデンスのある治療方法の報告はないのが現状である。
- 今回、HCTのはっきりしない症例で、東洋医学的アプローチを複合的に用いることによって、長期にわたり改善を認める例が認められた。  
→鍼灸、五苓散を含めた漢方治療や、リハビリテーションなどによる治療の可能性が示唆された。
- Tap testそのものが何らかのきっかけとなり、歩行状態を改善させる可能性も示された。  
→HCTのない例や軽度の例に対して、治療面からもTap testを試してみるのが良いのではないかと思われた。

### 結論

- 各群間で有意差があったのは年齢のみであり、明らかな群間の特徴は認められなかった。
- 手術治療以外の方法で治療できる可能性が示唆された。

## 特発性正常圧水頭症の前向き観察研究 -Japan Shunt Registry-II of iNPH for QOL-

### 統計解析計画書(案)

折笠秀樹(富山大学)、熊谷直子(高知大学)  
橋本正明(能登総合病院)、宮嶋雅一(順天堂大学)  
新井一(順天堂大学)、伊達勲(岡山大学)  
松前光紀(東海大学)、on behalf of the JSR-II Investigators.

## 1. 研究目的

- 特発性正常圧水頭症(iNPH)でシャント術を施行した患者を全国で前向きに連続登録し、診療状況及びアウトカムについて明らかにすることが研究目的である。
- アウトカム同士の関連性、及び生活の質(QOL)の意義についても明らかにする。
- 有効性アウトカムとしてはmodified Rankin scale(mRS)、iNPH重症度スケール(iNPHGS)、日常生活自立度(ADL)、QOLなどを調査し、安全性アウトカムとしては有害事象について調査する。

## 2. 研究デザイン

- 前向きコホート研究デザイン
- iNPHの症状である歩行障害、認知障害、または尿失禁の一つ以上を認め、かつCT/MRIにて脳室拡大を認めたとうえで、入院してシャント術を施行した患者を前向きに連続登録する。
- その後、術後3か月と6か月の時点で有効性アウトカム(mRS、iNPHGS、ADL、QOLなど)を調査する。また、6か月の時点までに生じた有害事象についても調査する。

## 目標症例数:500例

- 設定根拠: 当該患者へシャント術を施行し、術前から術後6か月にかけてiNPHGS合計点が1点以上改善することを立証するために必要な症例数として設計した。その際、iNPHGS合計点の変化量の標準偏差を5点と仮定し、6か月時のデータが欠落している割合をおよそ20%と仮定した。仮説立証の検出力は80%とした。

## ベースラインデータの解析項目

- 患者背景データ
  - 年齢、性別、初発症状、合併症、喫煙、など
- シャント診療実態データ
  - シャントの種類、バルブ位置、OD対策、初発、など
- 画像所見データ
  - Evans index, シルビウス裂、など
- アウトカムのベースライン値
  - mRS, iNPHGS, MMSE, ADL, EQ-5D, など

## 3. 患者背景の分析

- 連続変数については、分布(ヒストグラム及び箱ひげ図)、平均値、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。カテゴリ変数については、カテゴリごとの例数(パーセント)を算出する。患者背景として分析する項目は以下のとおりである。

## 3. 患者背景の分析

- 連続変数:
  - 年齢
  - 身長、体重、BMI(=体重÷身長(m)<sup>2</sup>)
  - 発症から受診までの月数
- カテゴリ変数:
  - 性別
  - 初発症状の有無(頭痛、ふらつき、歩行障害、認知障害、尿失禁)
  - 進行経過(緩徐/波状/急性増悪/停止性)
  - 合併症の有無(糖尿病、高血圧、高脂血症)
  - 喫煙の有無
  - 脳梗塞の有無(症候性、画像所見)
  - 既往歴の有無(アルツハイマー病、パーキンソン病)
  - DESH or non DESH

## 4. シャント診療実態の分析

- 分析する項目は以下のとおりである。
  - シャントの種類(VP/VA/LP)
  - バルブ位置(頭部/胸部/腹部/側腹部/背部)
  - 圧可変式バルブの種類(CHPV/Poraris/NSC/proGAV)
  - OD対策(SG/STRATA/SA)
  - 初圧(cm)
  - 排液量(ml)
  - 設定圧(退院時、3か月時、6か月時)
  - 圧変更回数(退院時、3か月時、6か月時)
- 設定圧及び圧変更回数については、退院時から6か月時へかけての推移を図示する。

## 5. 画像所見に関する分析

- 画像所見として分析する項目は以下のとおりである。

Evans Index

シルビウス裂(狭小化/正常/軽・中度拡大/高度拡大)  
 大脳縦列狭小化(開大/正常/軽・中度狭小/高度狭小)  
 円蓋部脳溝(開大/正常/軽・中度狭小/高度狭小)  
 脳室周囲・白質(無/capのみ/軽・中度/高度)

## 6. アウトカムのベースライン値に関する分析

- アウトカム・ベースライン値として分析する項目は以下のとおりである。

mRS(Tap test前)  
 iNPHGSの歩行、認知、尿失禁、合計(Tap test前)  
 3m往復歩行(Tap test前)  
 MMSE(Tap test前)  
 頭痛スケール(Tap test前)  
 寝たきり度(Tap test前)  
 日常生活自立度(Tap test前)  
 EQ-5D(術前)

## 7. アウトカムに関する単純分析

- Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時にかけて、各患者の推移を図示する。また、平均値の推移についても図示する。
- さらに、Tap test前から3か月時・6か月時へかけての変化量について、分布、平均値、標準偏差、中央値、最小・最大値を算出する。

解析項目

mRS (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 INPHGS歩行 (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 INPHGS認知 (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 INPHGS尿失禁 (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 INPHGS合計 (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 3m往復歩行 (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 MMSE (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)  
 頭痛スケール (Tap test前、Tap test後、退院時、3か月時、6か月時)

## 7. アウトカムに関する単純分析

同様に

寝たきり度 (Tap test前、退院時、3か月時、6か月時)  
 日常生活自立度 (Tap test前、退院時、3か月時、6か月時)  
 家族のQOL (退院時、3か月時、6か月時)

について、

- Tap test前、退院時、3か月時、6か月時にかけて、各患者の推移を図示する。また、平均値の推移についても図示する。
- さらに、Tap test前(家族のQOLでは退院時)から3か月時・6か月時へかけての変化量について、分布、平均値、標準偏差、中央値、最小・最大値を算出する。

## 7. アウトカムに関する単純分析

- 6か月時、及びTap test前から6か月時にかけての変化量について、分布、平均値、標準偏差、中央値、最小・最大値を算出する。

EQ-5D (Tap test前、6か月時)  
 Evans Index (Tap test前、6か月時)

- 髄液排液効果の有無(Tap test後)
- Shunt効果(退院時、3か月時、6か月時)
- 有害事象の有無
- 重篤な有害事象の有無

有効率

発現率

## 8. 仮説検証のための分析

- 1シヤント術の有効性に関する分析
- 2シヤント術の有効性を修飾する要因の分析
- 3アウトカム同士の関連性に関する分析

### 8.1 シヤント術の有効性に関する分析

- 主目的で症例数設計の根拠としたiNPHGS合計点について、Tap test前から6か月へかけての変化量とその95%信頼区間を算出し、Paired t-test及びWilcoxon signed rank testで変化量の有意性を検証する(Paired t-testを主解析とする)。副次的に、3か月へかけての変化についても検証する。
- 同じく副次目的として、mRS、iNPHGS歩行・認知・尿失禁得点、3m往復歩行、MMSE、EQ-5D、Evans indexについても、Tap test前から6か月へかけての変化量とその95%信頼区間を算出し、Paired t-test及びWilcoxon signed rank testで変化量の有意性を検証する。
- 同じく副次目的として、3か月及び6か月時のShunt効果による有効率とその95%信頼区間(正規近似による)を算出する。

### 8.2 シヤント術の有効性を修飾する要因の分析

- 年齢(80歳をカット点として)、性別、初発症状(頭痛、ふらつき、歩行障害、認知障害、尿失禁)、進行経過(緩徐/波状/急性増悪/停止性)、合併症の有無(糖尿病、高血圧、高脂血症)、脳梗塞の有無、喫煙の有無、シヤント術の種類別に、
- iNPHGS合計点のTap test前から6か月へかけての平均変化量に関し、Unpaired t-test及びWilcoxon rank-sum test(3群以上の場合はAnalysis of variance及びKruskal-Wallis test)でサブグループ間の有効性の違いを副次目的として検証する。

### 8.3 アウトカム同士の関連性に関する分析

- iNPHGS合計点、iNPHGS歩行、iNPHGS認知、iNPHGS尿失禁、mRS、寝たきり度、生活自立度、EQ-5D(及びその下位尺度)、家族のQOLに関し、

それぞれの間の相関係数(Pearson及びSpearman)を算出する。

- また、EQ-5DをPredictorとし、それと関連する要因を重回帰分析で探索的に調べる。その際、8.2節で明らかになった有効性を修飾する要因を加味する。

### 9. 使用ソフトウェアと有意水準

- JMP Version 10、及びSAS Version 9.3を用いる。
- 統計学的有意水準は両側5%とする。
- 統計解析は折笠と熊谷が実施し、統計解析報告書を作成する。

## iNPHに対する音楽療法の試み

西宮協立脳神経外科病院  
三宅裕治、高橋季子（音楽療法士）  
音羽病院正常圧水頭症センター  
石川正恒

## はじめに

音楽療法は、音楽を聞いたり演奏したりする際の生理的・心理的・社会的な効果を利用して、心身の健康の回復、向上をはかる事を目的とする補完医療と定義され、認知症やパーキンソン病での効果が認められるとされている。今回われわれはiNPH患者を対象に音楽療法を行う機会を得たので報告する。

2013. 11. 22

厚労省研究会



## 対象

当院にてiNPHと診断されLPシャントを施行された患者の内、症状が再増悪、或いは効果が不十分と考えられた5名（男4名、女1名）である。

## 症例1：70歳、男性



EI：31%、DESH（±）  
Tap test：  
MMSE 29→30、FAB 13→14  
TUG 13秒/19歩→10秒/14歩  
INPHGS 5→5、mRS 2→2  
歩行速度↑↑、言語明瞭化、失禁減  
片足立ちでスポンがはける

- OP後、歩行、失禁は改善したが、残存
- CHPV：170→160
- LPシャント後3ヶ月で音楽療法開始

2013. 11. 22

厚労省研究会

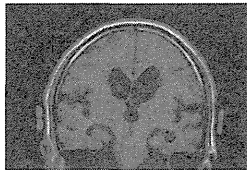


2013. 11. 22

厚労省研究会



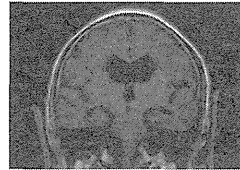
## 症例2：79歳、男性



EI：36%、DESH（+）  
Tap test：  
MMSE 23→25、FAB 5→8  
TUG 15秒/19歩→13秒/18歩  
INPHGS 7→6、mRS 3→3  
立ち上がり、姿勢改善  
propulsion消失、受け答え↑

- OP後1.5年目頃より歩行障害再燃（術前よりは良い状態）
- CHPV：160→130→110
- LPシャント後3年で音楽療法開始

## 症例3：82歳、男性



EI：35%、DESH（+）  
Tap test：  
MMSE 21→25、FAB 7→10  
TUG 15秒/19歩→13秒/17歩  
INPHGS 6→5→6、mRS 3→3  
歩行速度改善  
propulsion軽快

- OP後2年目より意欲低下、歩行は術前よりは改善を維持
- CHPV：160で変更なし
- LPシャント後4.5年で音楽療法開始

2013. 11. 22

厚労省研究会

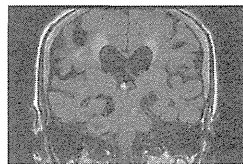


2013. 11. 22

厚労省研究会



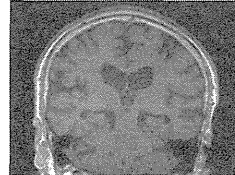
## 症例4：80歳、女性



EI：34%、DESH（+）  
Tap test：  
MMSE 21→24、FAB 12→15  
TUG 19秒/27歩→14秒/21歩  
INPHGS 4→4、mRS 2→2  
歩行速度改善  
立位保持時間延長

- OP後1年目で買い物途中で突然足が動かなくなるという episode が出現（普段の歩行は改善を維持）
- CHPV：70→120（低髄液圧性頭痛）
- LPシャント後1年で音楽療法開始

## 症例5：78歳、男性



EI：33%、DESH（-）  
Tap test：  
MMSE 29→30、FAB 9→14  
TUG 10秒/15歩→10秒/14歩  
INPHGS 4→4、mRS 2→2  
歩行速度、歩容改善  
（小学5年の孫も改善を指摘）

- OP後歩行改善 unclear
- CHPV：180→150
- LPシャント後3ヶ月で音楽療法開始

2013. 11. 22

厚労省研究会



2013. 11. 22

厚労省研究会





## 方法

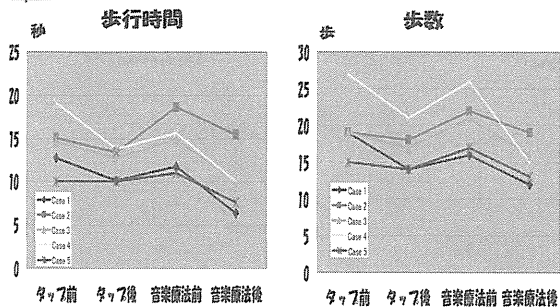
- 使用楽器：キーボード、カスタネット、太鼓、など
- 施術時間：90分/回、1/週、3ヶ月間
- 具体的施術内容（一部ビデオ供覧）
  - 1) リラックス、腹式呼吸学習  
キーボードに合わせた朗読、歌唱、体操
  - 2) リズム感醸成：リズムに合わせた太鼓叩き  
メトロノームに合わせた足踏み  
合図に合わせた足踏みの開始・停止など
  - 3) 体重移動訓練：前後、左右
  - 4) 歩行訓練：リズムや歌に合わせた歩行
- 評価：MMSE、FAB、3mTUG、ZBI

2013. 11. 22

厚労省研究会



## 結果：3m TUG

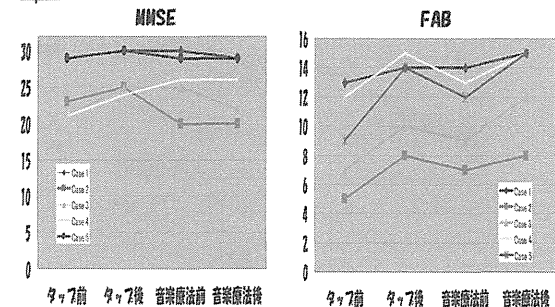


2013. 11. 22

厚労省研究会



## 結果：MMSE、FAB

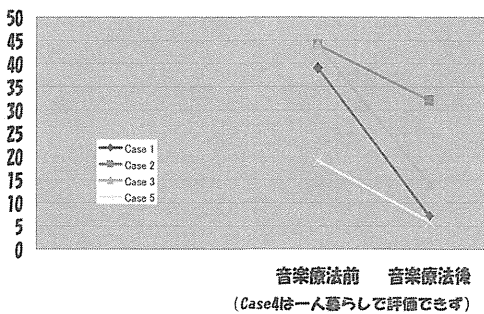


2013. 11. 22

厚労省研究会



## 結果：ZBI



2013. 11. 22

厚労省研究会



## 考察

- 音楽リズム  
動きへの誘因 (A.ガトリル, 1993)  
歩行に際し、キューの役割
- 体重移動訓練  
静歩行から動歩行へ  
→歩行改善
- 即興で個人の好みに合わせた演奏  
→感情開放、心身リラックス  
→情緒面での改善
- 配偶者との共同訓練
- 成功体験獲得と肯定的評価 } ⇒ 訓練意欲↑

2013. 11. 22

厚労省研究会



## 問題点

- 施術場所の確保が困難  
音量  
歩行訓練 } ⇒ 広いスペースが望ましい
- 診療/介護報酬がつかず、施術に限界  
音楽療法士の雇用  
デイケアに組み込みにくく、患者の送り迎えができない

2013. 11. 22

厚労省研究会



## 結語

- Preliminaryではあるが、iNPH術後患者に対する音楽療法の効果を報告した。
- 音楽療法後、全例で認知、歩行の改善が認められ、ZBIの改善も著明であった。
- 診療/介護報酬上の評価がない現状で、音楽療法を継続して行うのには限界があり、診療/介護報酬化が望まれる。

2013. 11. 22

厚労省研究会

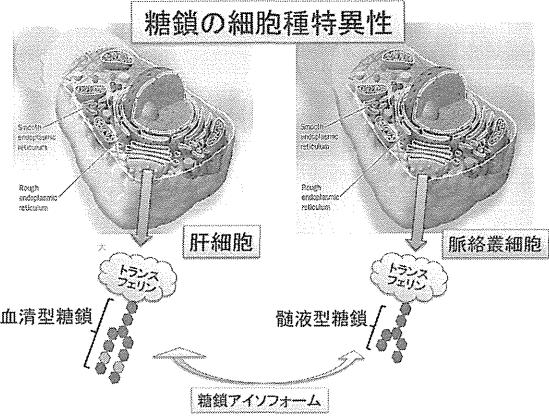


**iNPHマーカーである髄液トランスフェリンの迅速測定法**

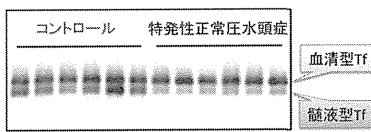
- 髄液トランスフェリンの糖鎖アイソフォームはiNPHマーカーとなる
- 糖鎖アイソフォームの新しい測定法



福岡県立医科大学  
生化学講座  
橋本 康弘

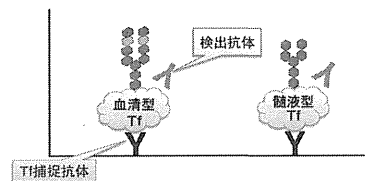


**特発性正常圧水頭症における髄液型Tfの減少**

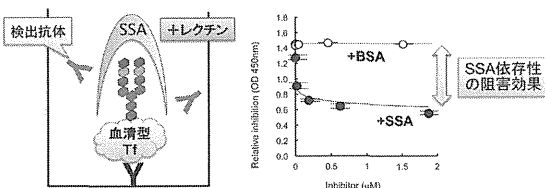


$$\text{Tfインデックス} = \frac{[\text{血清型Tf}]}{[\text{髄液型Tf}]}$$

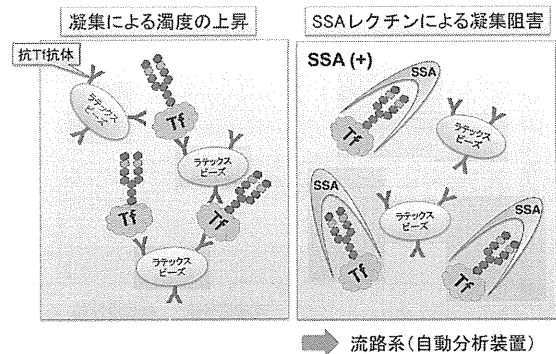
**TfサンドイッチELISAでは糖鎖アイソフォームは区別されない**



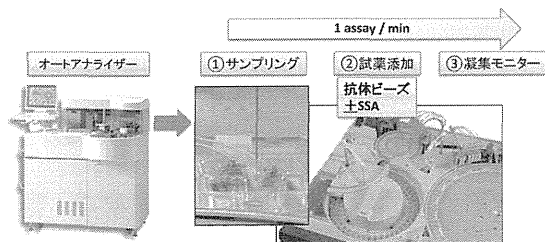
**SSALekチンが糖鎖に結合すると抗原-抗体反応が阻害される(SSA阻害)**



**SSA阻害のラテックス凝集法への応用**

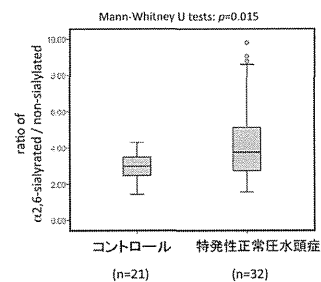


**自動分析装置によるα2,6シアル酸化Tfの検出**



$$\text{Tfインデックス} = \frac{[\alpha 2,6\text{シアル酸化Tf}]}{[\text{total Tf}] - [\alpha 2,6\text{シアル酸化Tf}]}$$

**自動分析装置によるTfインデックスの測定**



### まとめ

- 髄液中Tfには髄液型および血清型糖鎖アイソフォームが存在する。
- SSA阻害法により $\alpha$ 2,6シアル酸化Tfの迅速測定が可能となった。

### 共同研究者

#### 福島医科大学

星 京香  
松本由香  
斉藤利江  
苅谷由貴子  
苅谷慶喜  
奈良清光  
城谷圭朗  
伊藤浩美  
二川了次  
齋藤 清  
本多たかし

#### 順天堂大学

新井 一  
宮嶋雅一  
中島 円

#### 理研

長江雅倫  
松本かな  
山口芳樹

#### 産総研

松崎 英樹  
久野 敦  
成松 久

#### 免疫生物研究所

萩原良明  
木下憲明



## 27. アミロイドカスケード仮説の見地から特異性正常圧水頭症病態にシャント治療が果たす役割を考える

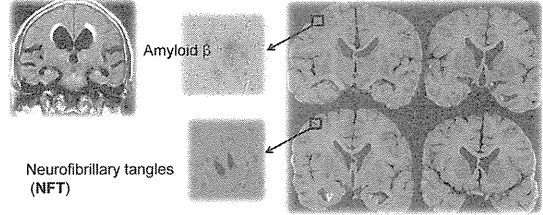
新井一、宮嶋雅一、○中島円  
順天堂大学医学部 脳神経外科学講座

平成25年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
「特異性正常圧水頭症の病因・病態と診断・治療に関する研究」班

### Back Ground

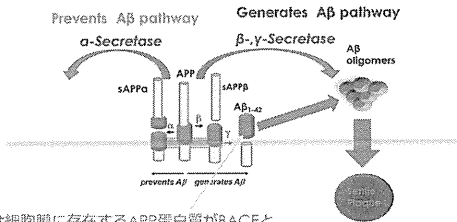
■ 髄液シャントは、特異性正常圧水頭症 (iNPH) の治療法として確立しているが、iNPHのさまざまな症状、とくに認知機能障害の進行を遅らせるには、シャント治療は単に頭蓋内圧を低下させる以外の機序が働いている可能性があると思われる。

■ 認知障害の機序としてアミロイド・カスケード仮説は、アルツハイマー病 (AD) 発症の機序を説明する仮説の一つであるが、iNPH病態においても、AD病理所見に類似点が多いことが報告されており、認知機能との関連性が疑われる。



### Objective

■ 本研究ではシャント術前後でさまざまな髄液中アミロイド関連蛋白を測定し、シャント治療がAβ代謝経路にどのような影響を与えるか、とくにシナプス障害・認知機能障害を引き起こすと報告される神経毒性の強いAβ oligomersに与える影響を検討し、iNPHに対するシャントの意義をアミロイド・カスケードの見地より考慮したい。



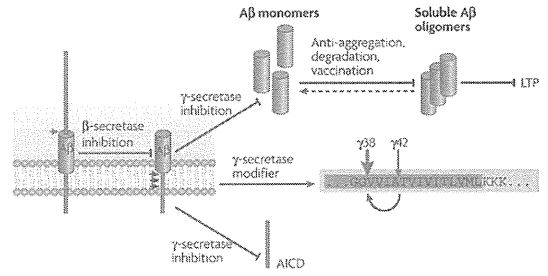
AB42は細胞膜に存在するAPP蛋白質がBACEと Presenilin/γ-secretase酵素によって生成される。

Selkoe,2001

### Amyloid Oligomers

■ Amyloid-beta oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's Disease.

Lublin AL. Mt Sinai J Med.2010

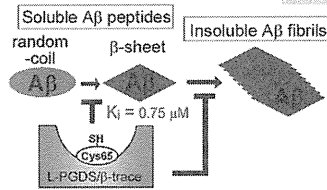


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

### Prostaglandin D synthase/β-trace: PGD

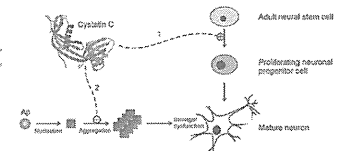
■ リポカリン型酵素は脈絡叢、オリゴデンドログリアで産生され、βトレースとして髄液に分泌される。  
Urade, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci 1993

■ βトレースはアミロイドβ蛋白質の凝集を恒常的に抑制している。  
Hoffman, A. et al. J. Neurochem. 1993



Lipocalin-type prostaglandin D synthase/β-trace is a major amyloid β-chaperone in human cerebrospinal fluid  
Kanekiyo et al. PNAS 2007

### Cystatin C



■ Substances distributed to brain by transport at the blood-CSF gateway  
Conrad Johanson CSF research 2004  
Tu GF Am J Physiol 1992

■ Cystatin C inhibits A fibril formation in a concentration-dependent manner by binding to the A 1-42 and A 1-40 peptides.

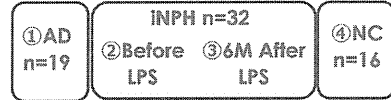
Sastre M. Neurobiol Aging 2004

■ Cystatin C protects neuronal cells from amyloid-beta-induced toxicity.

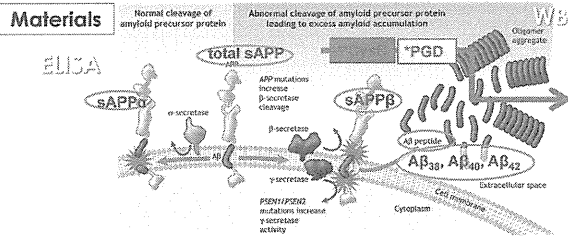
Tuzon B. J Alzheimers Dis. 2010

### Methods

#### Patients

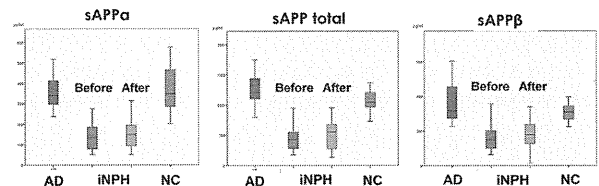
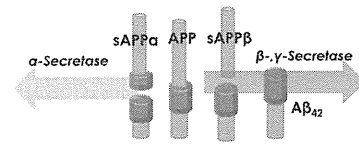


#### Materials



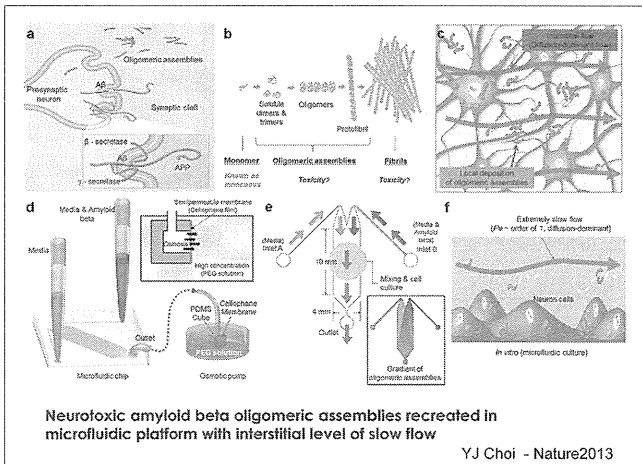
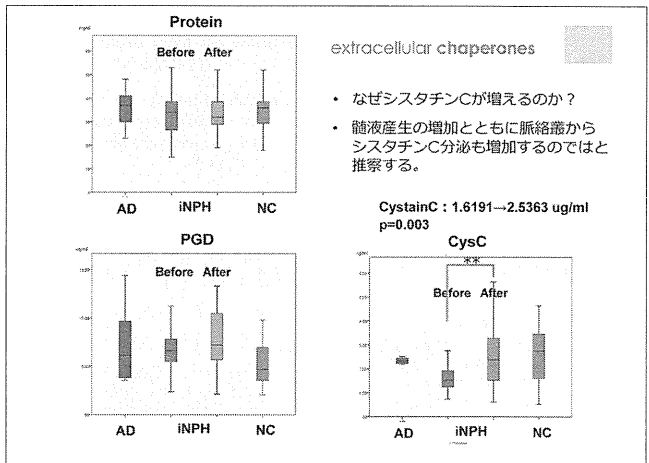
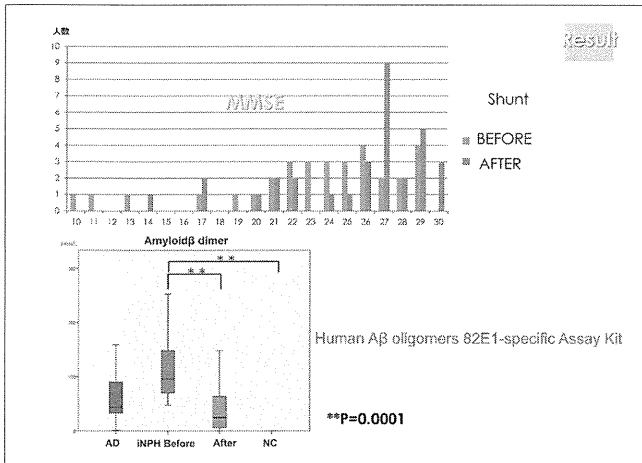
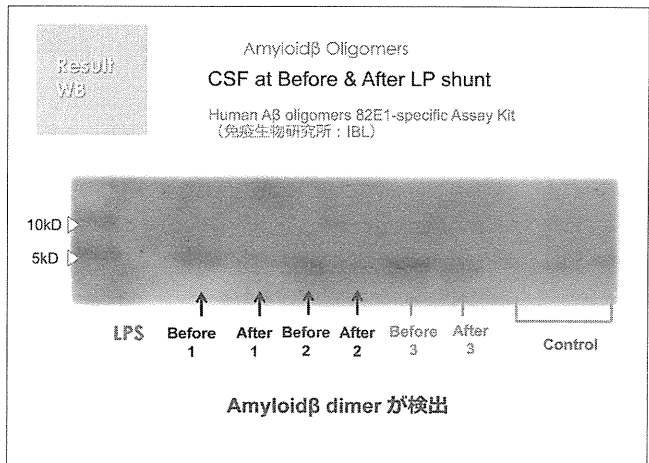
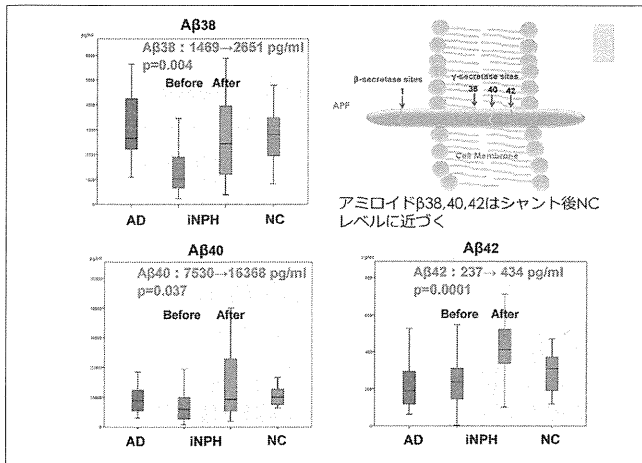
\*PGD; Lipocalin-type prostaglandin D/β-trace  
\*\*CysC; Cystatin C

### Results ELISA



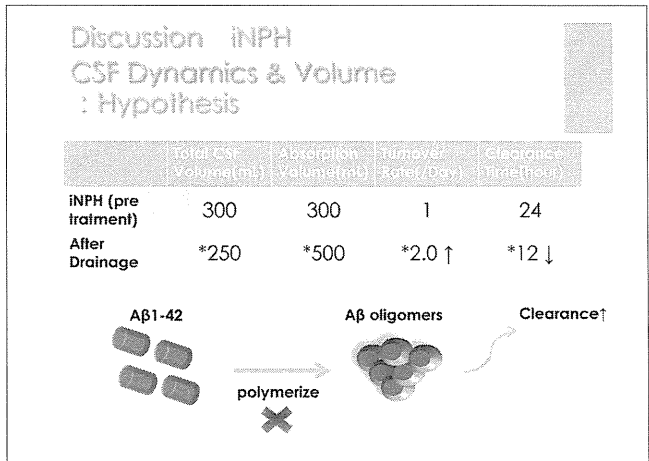
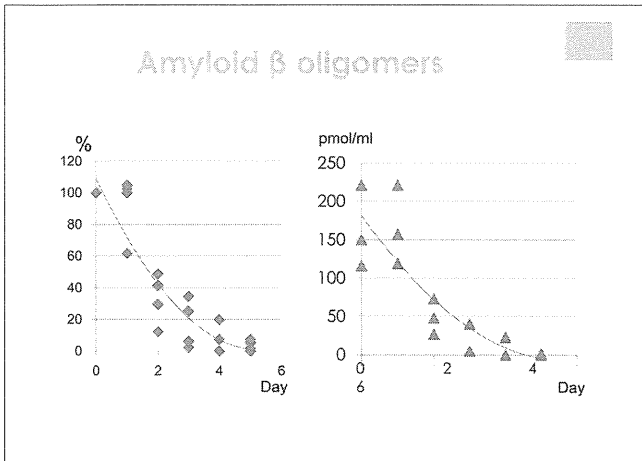
sAPPα, (sAPP, sAPPβ)はiNPHで有意に低値  
α-Secretase, β-γ-Secretaseの活性はシャント前後で大きな変化なし

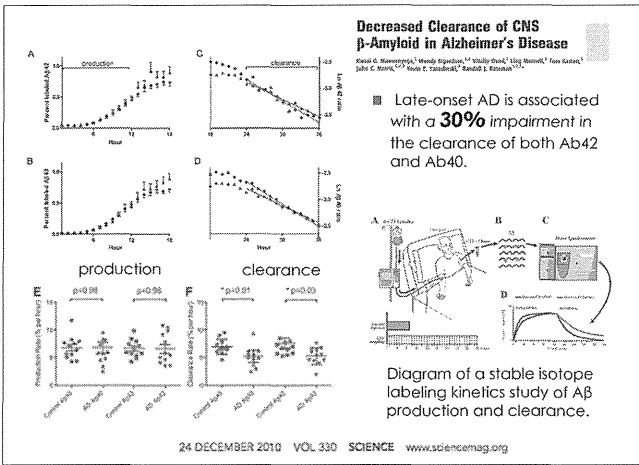
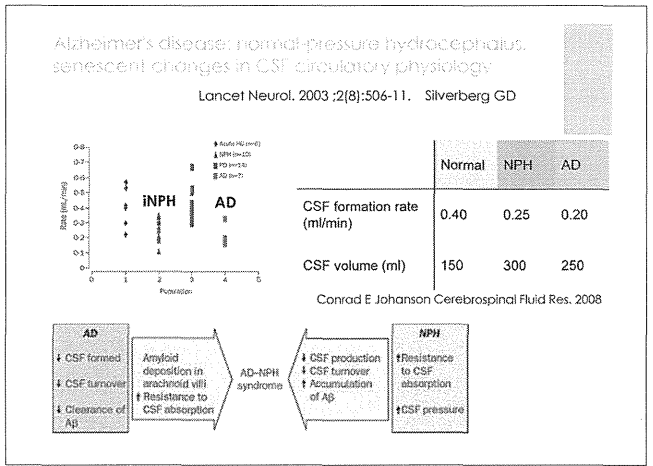
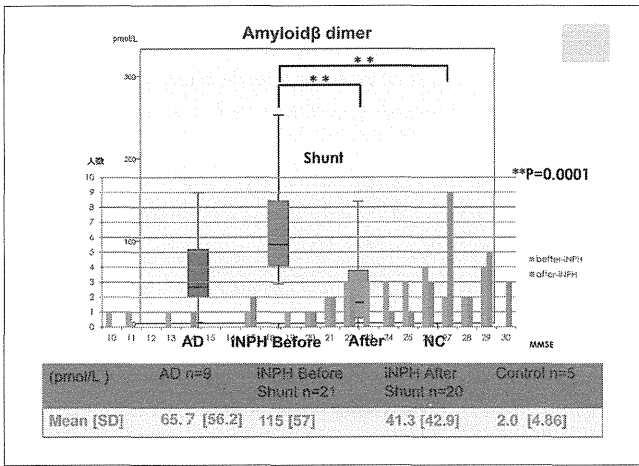
Miyajima et al.2012



**Conclusion**

- iNPH患者のシャント前後のアミロイドカスケードを、髄液バイオマーカー測定より検証した。
- NCと比較しiNPH髄液中では、Aβ dimerが顕著に上昇しており髄液シャント後に低下した。
- iNPH病態では、髄液クリアランスが遅滞し、cystatin CなどAβのシャペロンの減少からAβが重合しやすく、Aβ oligomersが生成されやすい環境である可能性がある。
- シャントにより髄液ターンオーバーを改善させることで、髄液内のcystatin C量が增加し、代謝が促進されAβ凝集を予防する可能性が予想された。





#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大井静雄			すこやかなれ、世界のこども達！ Nervous System in Children	有限会社編集室なるにあ	東京都新宿区	2014年1月 (予定)	
折笠秀樹	第10章医学生物学分野キーワード		統計検定1級対応統計学（日本統計学会、編集）	東京図書	東京	2013 Apr.	259-287
折笠秀樹 (監訳)	臨床研究を正しく評価するには		Dr.ファーバーグが教える26のポイント	ライフサイエンス出版	東京	2013 Jul.	
数井裕光, 武田雅俊	特発性正常圧水頭症と慢性硬膜下血腫	池田 学	脳と心のプライマリケア 第2巻 知能の衰え	シナジー	東京	2013	462-471

### 【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Masakazu Miyajima, Madoka Nakajima, Yumiko Motoi, Masao Moriya, Hidenori Sugano, Ikuko Ogino, Eri Nakamura, Norihiro Tada, Miyuki Kunichika, Hajime Arai	Leucine-Rich $\alpha$ 2-Glycoprotein Is a Novel Biomarker of Neurodegenerative Disease in Human Cerebrospinal Fluid and Causes Neurodegeneration in Mouse Cerebral Cortex	PLOS ONE	Vo.8		2013
Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Yoshiyama K, Yoshida T, Shimizu Y, Nomura K, Iwase M, Takeda M.	EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients.	NeuroImage: Clinical	3	522-530	2013
Wada T, Kazui H, Yamamoto D, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshida T, Yoshiyama K, Yamashita F, Kishima H, Yoshimine T, Takeda M.	Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Psychogeriatrics	13	41-48	2013
Yamamoto D, Kazui H, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshiyama K, Yoshida T, Kishima H, Yamashita F, Yoshimine T, Takeda M.	Association between milder brain deformation before a shunt operation and improvement in cognition and gait in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Dement Geriatr Cogn Disord	35	197-207	2013
大塩恒太郎	Assessment of Brain Compliance Using ICP Waveform Analysis in Water Intoxication Rat Model	Acta Neurochirurgica Supplement	118	219-221	2013



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato T, Takahashi Y, Kawanami T	Familial normal pressure hydrocephalus: A novel subgroup.	J. Neurol. Transl. Neurosci. (電子ジャーナル)	1	1008	2013
Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M.	Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery.	J Neurol Sci	328	64-69	2013
Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Oowler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR.	Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Research and clinical care a report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH.	Fluids Barriers CNS	13	76	2013
Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K.	Voxel-Based Morphometry of Disproportionate Cerebrospinal Fluid Space Distribution for the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.	J Neuroimaging		10.1111/jon.12049	2013
Koyama T, Marumoto K, Domen K, Miyake H	White Matter Characteristics of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Diffusion Tensor Tract-Based Spatial Statistic Study.	Neurol Med Chir (Tokyo).	52	601-608	2013
Sakakibara R, Tateno F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, Haruta H, Kishi M, Tsuyusaki Y, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, Yamaguchi C.	Imidafenacin on bladder and cognitive function in neurologic OAB patients.	Clin Auton Res.			2013 Jul 3.
Sakakibara R.	Editorial Comment to Brain activity during bladder filling and pelvic floor muscle contractions: A study using functional magnetic resonance imaging and synchronous urodynamics.	Int J Urol.			2013 Jul 1.
Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S.	Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy.	Neurol Urodyn.			2013 Jun 11.
Sakakibara R, Kishi M, Tsuyusaki Y, Tateno A, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T, Yano M.	"Meningitis-retention syndrome": a review.	Neurol Urodyn.	32(1)	19-23.	2013 Jan
Sumi S, Origasa H, Houkin K, Terayama Y, Uchiyama S, Daida H, Shigematsu H, Goto S, Tanaka K, Miyamoto S, Minematsu K, Matsumoto M, Okada Y, Sato M, Suzuki N	A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: Development and validation.	International Journal of Stroke	8(4)	251-257	2013 Jun.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Origasa H, Lee SH, Nakagawa H, Kumagai N, Fuse H, Tobe K	Pioglitazone use and bladder cancer: hospital-based results from a nested case-control study in Japan.	Jpn Pharmacol Ther	41(7)	663-667	2013 Jul.
Kumagai N, Origasa H, Nagao T, Takekawa H, Okuhara Y, Yamaguchi T	Prognostic significance of smoking in patients with acute ischemic stroke within 3 months of onset.	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	22(6)	792-798	2013 Aug.
Inoue H, Okamura K, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H, Kumagai N, et al.	Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry.	Circulation Journal	77(9)	2264-2270	2013 Sep.
Fukunaga I, Hori M, Masutani Y, 中略(9名), Aoki S, Senoo A.	Effects of diffusional kurtosis imaging parameters on diffusion quantification. Radiol Phys Technol. 2013;6(2):343-8.	Radiol Phys Technol	6(2)	343-8	2013
Nakanishi A, Fukunaga I, Hori M, Masutani Y, Takaaki H, Miyajima M, Aoki S.	Microstructural changes of the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a comparison of diffusion tensor and diffusional kurtosis imaging.	Neuroradiology	55(8)	971-6	2013
K. Hoshi, Y. Hashimoto, et al.	Lectin-dependent inhibition of antigen-antibody reaction: application for measuring $\alpha$ 2,6-sialylated glycoforms of transferrin	<i>J. Biochem.</i>	154(3)	229-232	2013
M Matsumae, et al.	Velocity and pressure gradients of cerebrospinal fluid assessed with magnetic resonance imaging	Journal of Neurosurgery		P1-10	August 9 2013
宮田 元, 大浜栄作	特発性正常圧水頭症 (iNPH) の神経病理	老年期認知症研究会誌	Vol.20 No.1	6-9	2013
Yamashita F, Sasaki M, Saito M, Mori E, Kawaguchi A, Kudo K, Natori T, Uwano I, Ito K, Saito K.	Voxel-based morphometry of disproportionate cerebrospinal fluid space distribution for the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.	J Neuroimaging	epub		2013
山田晋也	脳脊髄液の生理：脳脊髄液のダイナミクス	医学物理	32巻3号	148-154	2013

