第53回日本神経学会学術大会
一般演題

会期：平成24年5月22日(火)～25日(金)
会場：東京国際フォーラム
会長：慶應義塾大学医学部神経内科　鈴木則宏

O(1)-1-1

実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態形成におけるケモカイン CCR6・CCR4 の役割

[1]防衛医科大学校内科学3，[2]近畿大学医学部神経内科，[3]近畿大学医学部細菌学
森口幸太[1]，宮本勝一[2]，田中紀子[2]，義江　修[3]，楠　　進[2]

【目的】ケモカインは白血球の遊走や組織浸潤を制御することで免疫系の調節に重要な役割を果たしている．多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）はTh1細胞やTh17細胞が病態に重要な役割を担っている．CCR6はTh17に，CCR4はTh2，Th17にそれぞれ発現しており，サイトカインバランスや病原性T細胞の血液脳関門通過に関与することによってEAEの病態を修飾している．今回，我々はEAEにおけるCCR6およびCCR4の役割について，これらのノックアウトマウスを用いて検討した．
【方法】C57BL/6にバッククロスされたCC-chemokine receptor 6欠損マウス（CCR6-KO）とCCR4欠損マウス（CCR4-KO）を交配することによりCCR6CCR4欠損マウス（DKO）を作製した．DKO（n=18），CCR6-KO（n=17），CCR4-KO（n=22），野生型マウス（Wt）(n=27）に対して，myelin oligodendrocyte glycoprotein（MOG）35-55を用いてactive immunization EAEを誘導した．重症度は臨床症状（EAEスコア）と病理学的所見にて評価した．MOG反応性T細胞のrecall responseは細胞増殖反応（[3H] 取込み）や培養上清のサイトカインにて評価した．EAE病期の脾細胞，及び脳内に浸潤したリンパ球の細胞表面マーカーをFACSにて解析した．
【結果】EAEにおいてDKOはWtより有意に，またCCR6-KO，CCR4-KOと比較しても軽症であった（EAE積分スコア：DKO：CCR6-KO：CCR4-KO：Wt＝23.0：29.9：34.1：43.5，P<0.05）．発症率，発症日に差はなかった．病理学的にもDKOが最も炎症細胞浸潤が軽度であった．recall responseは細胞増殖反応，サイトカイン産生で有意差を認めなかった．DKOとCCR6-KOはCCR4-KO，Wtと比較して脳内浸潤CD4陽性リンパ球数が減少していた．なお脾臓および脳内浸潤リンパ球にCCR6やCCR4の発現は認めなかった．
【結論】CCR6およびCCR4はEAEの重症化に重要な役割を果たしており，これらの調節が脱髄性疾患の新たな治療標的となる可能性がある．

O(1)-1-2

実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）におけるミクログリア/マクロファージ機能解析

クリーブランドクリニックラーナー研究所神経科学分野
山崎　亮，Richard Ransohoff

【目的】近年，中枢神経系ではケモカイン受容体であるCX3CR1がミクログリア特異的に発現している事が明らかになり，この分子を用いたミクログリア特異的標識が可能となった．これにより従来は困難であった中枢神経炎症性病変での浸潤マクロファージと常在性ミクログリアが組織学的に明確に区別できるようになった．今回我々は，実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）マウス中枢病変での常在性ミクログリアと浸潤マクロファージ機能の比較解析をおこなった．
【方法】GFP標識ミクログリアおよびRFP標識マクロファージを遺伝的に導入したマウスに実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）を誘導し，その中枢神経組織像および分子細胞機能を各細胞間で比較解析した．
【結果】このマウスの中枢神経では，EAE病変部で活性化しているミクログリアと浸潤マクロファージが明確に区別された．病変では，まず末梢性マクロファージが浸潤した後，引き続いて常在性ミクログリアの数的増加が見られた．セルソータで別々に回収した浸潤マクロファージと常在性ミクログリアのサイトカインmRNA発現プロフィールは全く異なっており，IL-1β，iNOS，IL-10は病初期-中期の浸潤マクロファージで発現していたのに対し，IL-6，IGF-1，TGFβは病中期-回復期のミクログリアで強い発現が見られた．また免疫細胞学的，免疫組織学的にも各々の細胞集団特異的な蛋白発現及びミエリン破片貪食像が確認された．共焦点レーザー顕微鏡および電子顕微鏡では病初期に浸潤したマクロファージによるミエリンの剥離像が確認された．
【結論】末梢性浸潤マクロファージと中枢常在性ミクログリアのEAE病態形成における役割は全く異なっていた．マクロファージは主に初期の病変形成に関与し，ミクログリアは中期，後期の病変部修復に関与している可能性が考えられた．

O(1)-1-3

中枢神経系炎症性脱髄疾患における CCR6陽性 T 細胞の解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理
佐治越爾[1]，河内　泉[1]，荒川武蔵[1]，柳川香織[1]，横関明子[1]，
豊島靖子[2]，柿田明美[2]，高橋　均[2]，西澤正豊[1]

【目的】近年，ゲノムワイド関連解析により，関節リウマチ，バセドー病，クローン病の発症に *CCR6* 遺伝子多型の重要性が明らかになっている．CCR6はT_H-17，Tc17，innate T細胞を含めたinterleukin（IL）-17産生T細胞に発現し，CCR6の発現量の高い遺伝子多型ではIL-17産生が亢進し，ヒト自己免疫病態に関与している．さらにCCR6欠損マウスでは，脳脈絡叢の上皮細胞に高発現するCCL20を介した中枢神経内へのT細胞移行が阻害されることにより，実験的自己免疫性脳脊髄炎が誘導されにくいことから，CCR6-CCL20システムが中枢神経系内の免疫学的監視機構に関与していると示唆されている．そこで中枢神経系炎症性脱髄疾患である多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）におけるCCR6発現動態とその機能解析から両疾患の病態機序を明らかにすることを目的とした．
【方法】アクアポリン（AQP4）抗体陽性NMO 16例，AQP4抗体陰性MS 22例，健常者（HC）30例を対象に，CCR6をはじめとした各種ケモカインの発現動態，サイトカインとそのマスターレギュレーター分子の発現動態をフローサイトメトリーを用いて解析した．
【結果】NMOでは，MSやHCと比較して，末梢血$CCR6^+CD3^+$細胞頻度，$CCR6^+CD3^+CD4^-$細胞頻度は減少していた（$p<0.05$）．しかし$CCR6^+CD3^+CD4^+$細胞頻度に差はなかった．特にNMOでは$CCR6^+CD3^+CD4^-CD161^{high}$細胞群が著減していた．一方，MSはHCと比較して，同細胞群に有意な差を見出すことができなかった．
【結論】NMOとMSでは，AQP4抗体を含めた液性免疫病態だけではなく，IL-17とCCR6を軸とした細胞免疫動態からも異なる疾患であることが推測された．

O(1)-1-4

視神経脊髄炎（NMO）における CD138＋HLA-DRhigh 未熟形質細胞の関与

[1]神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野，[2]国立精神神経医療研究センター免疫研究部，[3]国立精神神経医療研究センター病院神経内科
千原典夫[1]，松岡貴子[2]，佐藤和貴郎[2]，宮崎雄生[2]，
三宅幸子[2]，林　幼偉[3]，岡本智子[3]，戸田達史[1]，荒浪利昌[2]，
山村　隆[2]

【目的】NMOの病態には抗アクアポリン4抗体（抗AQP4抗体）が直接関与することが示唆されている．我々は，NMOの末梢血に増加した抗AQP4抗体産生未熟形質細胞群（plasmablasts：PB）を同定し報告した．PBは再発時の髄液中にも増加しており，病勢を反映するバイオマーカーになりうると考えられる．今回，中枢浸潤を来すPBがどのような特徴をもっているのかを解析し，新たな疾患活動性バイオマーカーの確立を目指す．
【方法】抗AQP4抗体陽性NMO患者20人を対象として末梢血および患者髄液中のPBの割合をフローサイトメトリー（FACS）で解析した．さらにPBの表面分子やケモカイン発現を解析し末梢血と髄液中でのPBの特徴を分析した．
【結果】再発時NMO患者末梢血中のPBはCD138陽性でMHC class 2分子（HLA-DR）を高発現する亜分画を含んでいた．PB全体におけるこの亜分画の割合は寛解期NMO患者末梢血中PBにおける割合より有意に増加しており（$p<0.05$），再発時髄液中のPBは$CD138^+HLA\text{-}DR^{high}$亜分画に集約されていた．これらの結果からこの細胞群は活性化した中枢浸潤性PBの特徴と考えられた．再発時NMO患者末梢血における$CD138^+HLA\text{-}DR^{high}$PBは寛解期と比較して炎症組織移行を促すケモカインCXCR3発現が増加しており（$p<0.05$），一方で骨髄への移行を促すCXCR4発現には差がなかった．このことから$CD138^+HLA\text{-}DR^{high}$PBはCXCR3依存性に髄液中に移行し病原性を発揮すると考えられる．
【結論】髄液へ浸潤する$CD138^+HLA\text{-}DR^{high}$PBはNMO疾患活動性を示すバイオマーカーとなりうる．CXCR3はPB中枢浸潤に重要なケモカインで疾患活動性バイオマーカーとして有用であり，かつ治療標的にもなりうる．

O(1)-1-5

生理的アクアポリン4発現系の作製

藤田保健衛生大学脳神経内科
朝倉邦彦，植田晃広，木澤真努香，河村直樹，島さゆり，
宮下忠行，伊藤信二，武藤多津郎

【目的】
アクアポリン4（AQP4）は323個のアミノ酸からなるAQP4M1とN末端が22個短い301個のアミノ酸からなるAQP4M23の2種類のAQP4分子が存在する．AQP4はM1分子とM23分子が2個ずつheterotetramerの状態で生理的役割を果たす．したがって，これまでのM1またはM23の単独発現系では生理的状態でのAQPの解析が困難なため，より生理的な条件でM1とM23を同時に発現する系の作製を試みた．
【方法】
ヒトAQP4M1とAQP4M23 cDNAを，PCR法により異なる蛍光色素（GFPとRFP）を組み込んだ発現ベクターに挿入した．さらにこれらの蛍光色素を組み込んだM1とM23 cDNAをInvitrogen Gateway Systemを用いて1つの発現ベクターに組み込んだ．この発現ベクターをAQP4を発現しないBHK-21などの細胞株にtransfectionし，M1とM23分子を同時に発現するstable transformant作製を試みた．
【結果】
M1/RFPとM23/GFPを同時に発現するstable transformantが得られた．この細胞にNMO患者血清を加えたところ，M1またはM23の単独発現系では認められなかった細胞の形態変化が血清処理後1時間以内に認められた．
【結論】
M1とM23分子を同時に発現する系は，NMOの病態形成を解析する上で，M1またはM23の単独発現系よりも有用であると考えられた．

O(1)-2-1

新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の臨床病理学的特徴

[1]岡山大学医学部神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野，
[3]脳神経センター大田記念病院神経内科，[4]国立病院機構岡山医療センター神経内科，[5]群馬大学医学部神経内科
池田佳生[1]，太田康之[1]，小林　果[2]，岡本美由紀[3]，
高松和弘[3]，大田泰正[3]，真邊泰宏[4]，岡本幸市[5]，小泉昭夫[2]，
阿部康二[1]

【目的】我々が新たに同定した小脳失調症と運動ニューロン疾患の特徴を併せ持つ新たな遺伝性変性疾患Asidan（spinocerebellar ataxia type 36：SCA36）の臨床病理学的特徴を明らかにする．
【方法】当施設における脊髄小脳変性症患者を対象として，NOP56遺伝子におけるGGCCTGリピート延長の有無を解析した．また，遺伝子変異陽性患者の頭部MRIや脳血流SPECTなどの脳画像検査，電気生理学的検査，筋生検所見につき解析した．また，1例のAsidan（SCA36）剖検例の神経病理学的検討を行った．
【結果】9家系18名の患者にGGCCTGリピート延長を認めた（1700-2300リピート）．平均発症年齢は53.1歳で，体幹失調，構音障害，四肢失調は100％の患者に，四肢の腱反射亢進は79％に認めた．舌萎縮・線維束性収縮は71％に，四肢の筋萎縮・線維束性収縮は57％に認め，罹病期間10年以上の患者で特に目立っていた．筋電図では脱神経所見を認め，筋生検では群集萎縮や小角化線維などの神経原性所見を認めた．神経病理学的には，プルキンエ細胞や小脳歯状核ニューロンの顕著な脱落を認めたが，橋底部および下オリーブ核の神経細胞は保たれていた．また，舌下神経核や脊髄前角の運動ニューロンの顕著な脱落も認めた．NOP56/TDP-43/ataxin-2免疫染色では残存神経細胞に細胞質内もしくは核内の封入体形成を認めなかった．
【結論】Asidan（SCA36）は臨床的に緩徐進行性の小脳失調症を主症状として，舌や四肢・体幹の筋萎縮や線維束性収縮などの運動ニューロン徴候を高率に合併するこれまでに報告の無い新たな遺伝性疾患である．Asidan（SCA36）の分子病態解明はALSとSCAの両者の克服へ寄与するものと考えられる．

O(1)-2-2
新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の RNA 病態メカニズム

[1]岡山大学病院神経内科，[2]京都大学大学院環境衛生学
松浦　徹[1]，明地雄司[1]，池田佳生[1]，森本展年[1]，宮崎一徳[1]，
小林　果[2]，小泉昭夫[2]，阿部康二[1]

【目的】我々が新しく同定した運動ニューロン疾患と小脳失調症の特徴を併せ持つ新たな優性遺伝性疾患“Asidan”(spinocerebellar ataxia type 36：SCA36）の遺伝子変異はNOP56遺伝子イントロン1内にあるGGCCTGリピート異常伸長（1700-2300リピート）である．この変異のRNA病態機構について検討した．
【方法】リンパ芽球からタンパクとtotal RNAを抽出した．NOP56発現量とスプライシングパターンをreal-time RT-PCR法，ウエスタンブロット法，RT-PCR法で検討した．FISH法と蛍光免疫染色法を組み合わせて，GGCCUG RNA fociの核内局在とRNA結合タンパクとの共局在を検討した．GGCCUGとRNA結合タンパクとの特異結合の証明にgel-shift assayを用いた．
【結果】Asidan患者のNOP56 RNA・タンパク発現レベル，スプライシングパターンは，コントロールと比べて変化を認めなかった．GGCCUG RNA fociをAsidan患者特異的に認め，その局在はRNA結合タンパクSRSF2（serine/arginine-rich splicing factor 2）と共局在していた．Gel-shift assayの結果，(GGCCUG)4はSRSF2と特異的に結合していた．
【結論】GGCCTGリピート異常伸長は，NOP56発現に影響を及ぼさない．GGCCUG RNA fociの存在及びそのRNA結合タンパク機能不全が想定される結果から，筋強直性ジストロフィー（DM1 and DM2），脆弱X関連振戦・失調症候群（FXTAS），SCA8，SCA10，SCA31を包括する非翻訳領域リピート病として共通の病態メカニズムが考えられる．

O(1)-2-3
視神経萎縮，末梢神経障害を伴う遺伝性痙性対麻痺家系の原因遺伝子同定

[1]自治医科大学神経内科，[2]東京大学神経内科，[3]国立精神神経センター神経研究所疾病研究第2部，[4]山梨大学神経内科
嶋崎晴雄[1]，石浦浩之[2]，福田陽子[2]，本多純子[1]，迫江公己[1]，
直井為任[1]，滑川道人[1]，高橋祐二[2]，後藤　順[2]，辻　省次[2]，
後藤雄一[3]，瀧山嘉久[4]，中野今治[1]

【背景】遺伝性痙性対麻痺は，両下肢の痙性対麻痺を中核症状とし，その他様々な症状を合併しうる症候群である．現在まで20余りの原因遺伝子が単離されているが，まだ原因遺伝子が不明のものも多く残されている．
【目的】視神経萎縮，末梢神経障害を伴う遺伝性痙性対麻痺家系の原因遺伝子同定を行う．
【対象】両親が従兄弟婚で，痙性対麻痺，視神経萎縮，末梢神経障害を呈した同胞2例を含む1家系．
【方法】同意が得られた発症者2名の末梢血よりDNAを抽出．患者2名のDNAを用いて一塩基多型を用いた連鎖解析を行い，候補遺伝子領域を特定した．また，候補領域の遺伝子コピー数異常を検討した．次に，患者1名のDNAのエクソン部分のみを濃縮し，次世代シークエンサーを用いてエクソーム解析を行った．また，同定された遺伝子の変異が，他の原因未同定の遺伝性痙性対麻痺家系にあるかを直接シークエンス法で検討した．
【結果と結論】第2，6，12，13染色体の一部に連鎖する部分があり，候補領域と考えられた．これらの領域に病的な遺伝子コピー数異常は無かった．尚，4つの領域には既報の遺伝性痙性対麻痺の遺伝子座は含まれていなかった．エクソーム解析にて候補領域内に3つのアミノ酸変異を伴う新規遺伝子変異を同定した．これらの変異はサンガー法によるシークエンスでも確認された．そのうち2つは，後にdatabase登録のある正常多型と判明した．残る1つの遺伝子C12orf65の変異は，同胞患者DNAでは認められたが，正常コントロールDNAには認められず，原因遺伝子とその変異である可能性が高いと考えられた．また，原因遺伝子未同定の常染色体劣性痙性対麻痺約70家系のDNAには，C12orf65遺伝子に変異は認められず，今回の遺伝子に変異を持つ家系は多くないと予想された．
さらに，正常と変異を持つC12orf65蛋白を培養細胞に強制発現し，細胞内局在の検討や，患者線維芽細胞を用いてこの変異の病的意義を検討している．

O(1)-2-4
欧州人での SCA31遺伝子5塩基リピート

[1]東京医科歯科大学病院神経内科，[2]パリ・サルペトリエル病院，[3]ミュンヘン大学神経内科
石川欽也[1]，Alexandra Durr[2]，Thomas Klopstock[3]，
佐藤　望[1]，Giovanni Stevanin[2]，Alexis Brice[2]，水澤英洋[1]

【背景と目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）は日本に多い優性遺伝性脊髄小脳変性症で，その原因は第16番染色体長腕16q22.1に存在する2つの遺伝子（BEANとTK2）が共有するイントロン内に存在する，5塩基繰り返し配列の異常挿入伸長である．この変異箇所には健常者では短い（TAAAA)$_n$リピートがあるのに対し，患者では（TGGAA)$_n$を含む2.5から3.8 kbの挿入配列に変わっている．(TGGAA)$_n$はRNAに転写されヘアピン構造をとることが，病態に重要であると考えられている．本研究の目的は，日本人とは遺伝的背景を異にする欧州人にもSCA31が存在するかを明らかにすることである．
【方法】フランスNational Ataxia Network（研究代表者パリ・サルペトリエル病院 Alexis Brice教授ら）から発症者271名，ドイツはミュンヘン大学（研究代表者　Thomas Klopstock教授）から49名の発端者からDNAを検索し，健常者としてフランス人285名，ドイツ人303名のDNAも検索した．PCR法でSCA31の挿入変異を検索し，必要に応じてPCR産物をシークエンス検索した．
【結果】日本人のSCA31症例では全例で（TGGAA)$_n$と短い（TAGAA)$_n$．そして（TAGAATAAAA)$_n$繰り返し配列がみられる．欧州人ではこの配列は一切見られなかった．しかし，検索した欧州人全体の5%に別の5塩基配列，(TACAA)$_n$，(TAACA)$_n$，(GAAAA)$_n$などがみられた．RNAの形態を予想すると，これらは（TGGAA)$_n$よりヘアピン構造をとりにくいことが示唆され，毒性の低いことを裏付けている可能性が挙げられた．このように，人種によって繰り返し配列が異なり，その内部配列によって疾患が起きる・起きないを決定づけることが示唆される疾患は，SCA31が最初である．
【考察と結論】検索した限り欧州人にはSCA31は存在しなかった．しかし，このローカスは人種によって配列が異なるユニークなローカスであることが判った．配列によって毒性が異なる現象の理由を究明することで，SCA31の病態解明にも近づくと期待する．

O(1)-2-5
脊髄小脳失調症31型の分子遺伝学的診断法についての検討

[1]東京医科歯科大学脳神経病態学，[2]武蔵野赤十字病院神経内科
佐藤　望[1]，石川欽也[1]，新美祐介[1]，網野猛志[2]，水澤英洋[1]

【背景】脊髄小脳失調症31型（SCA31）の遺伝子診断は，16番染色体長腕上の2つの遺伝子*BEAN*および*TK2*が共有するイントロン内に，その原因である（TGGAA）nを含む複雑な挿入配列を検出することである．ただし，この変異箇所には稀に健常者にも（TGGAA）nがない挿入がみられるため，本来は挿入の有無を確認するだけでなくsequence解析を追加して（TGGAA）nが含まれること確認する必要があるが，それは簡便ではない．
【目的】正確で簡便なSCA31の遺伝子診断法を確立し，診断法の普及を目指すこと．
【方法】当施設でSCA31の遺伝子検索を行った連続351症例を対象とした．まず，「挿入」の有無とSCA31変異と強い連鎖不平衡にある一塩基多型「-16C>T *puratrophin-1*」の有無によりスクリーニングした．挿入陰性の検体はSCA31が否定でき，その後の検索から外した．挿入はあるが，-16C>T　*puratrophin-1*がない検体は，挿入に（TGGAA）nが含まれるか否かを全検体でdirect sequencing法により解析した．診断精度を，「挿入の有無」，「-16C>T *puratrophin-1*」，「両者の組み合わせ」のそれぞれで感度，特異度で表した．
【結果】SCA31遺伝子診断法の精度は，「-16C>T *puratrophin-1*単独」は感度97.6%，特異度98.9%，「挿入の有無単独」は感度100%，特異度99.3%で，いずれも正確性（特異度）に問題が示された．「-16C>T *puratrophin-1*と挿入の両方が陽性」の例では，sequence解析した全例に（TGGAA）nがみられ，感度97.6%，特異度100%であった．挿入はあるが-16C>T　*puratrophin-1*がない検体では（TGGAA）nが検出された割合は50%であった．
【結論】本研究の結果から，簡便なSCA31遺伝子診断法として，まず-16C>T *puratrophin-1*一塩基置換と挿入の両者をスクリーニングし，両方認めればシークエンスせずにSCA31と診断し，挿入陽性で-16C>T *puratrophin-1*陰性の症例には，direct sequencingを行い（TGGAA）nが含まれることを確認することが推奨される．

O(1)-3-1
片側アリルにのみ HTRA1ミスセンス変異を有する例でも脳小血管病を引き起こす

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科，[3]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野，[4]名古屋医療センター神経内科，[5]金沢医科大学神経内科，[6]千葉大学神経内科
野崎洋明[1]，二本松萌[1]，斎藤洋兵[1]，針生真弥[1]，水野敏樹[2]，
水田依久子[2]，志賀　篤[3]，小山哲秀[3]，加藤泰介[3]，
野田智子[4]，垣内無一[5]，伊藤彰一[6]，西澤正豊[1]，小野寺理[3]

【目的】Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CARASIL）は，*HTRA1*遺伝子変異によって発症する，常染色体劣性遺伝性の脳小血管病である．臨床像は，広範な皮質下梗塞と大脳白質病変，変形性脊椎症，禿頭を特徴とする．病態機序として，HTRA1のプロテアーゼ活性の喪失が想定されている．これまで，片側アレルにのみ*HTRA1*変異を有する症例は無症状とされてきた．本研究では，広範な皮質下梗塞と大脳白質病変を呈する症例を対象とし，本遺伝子変異の頻度と意義を検討した．
【方法】70歳未満で広範な皮質下梗塞と大脳白質病変を認め，Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CADASIL）の原因遺伝子*Notch-3*の変異が否定された41例を対象とし，*HTRA1*の塩基配列解析を行った．見出した新規変異型HTRA1をFreeStyle™ 293-F細胞（Invitrogen）にて発現後に精製し，Pierce Fluorescent Protease Assay Kit（ThermoFisher SCIENTIFIC）を用いて，カゼインを基質としたプロテアーゼ活性を測定した．
【結果】4例（9.8%）で*HTRA1*新規ミスセンス変異（p.Gly283Glu（c.848G>A），p.Pro285Leu（c.854C>T），p.Arg302Gln（c.906G>A），p.Thr319Ile（c.956C>T））を片側アレルにのみ見出した．これらの変異はコントロール400例では認めなかった．いずれの症例も血管障害の危険因子を有していた．既知の，ホモ接合体でCARASILを引き起こす変異p.Ala252Thrと比し，新たに見出された変異型HTRA1では，著明な活性の低下を認めた（野生型：7.06，p.Ala252Thr：2.11，p.Gly283Glu：0.88，p.Pro285Leu：0.79，p.Arg302Gln：0.62，単位は×104 AU）．
【結論】若年で皮質下梗塞と白質病変を呈し，片側アレルに*HTRA1*ミスセンス変異を有する例を見出した．同変異型HTRA1では著明なプロテアーゼ活性の低下を認め，病態との関連が示唆される．

O(1)-3-2
CADASIL 変異型による NOTCH3 transendocytosis 障害の検討

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター基礎老化学部門
渡辺明子[1]，渡邊義久[2]，濱野　愛[1]，水田依久子[1]，
水野敏樹[1]，田中雅樹[2]，中川正法[1]

<目的>Notchシグナルの活性化においてtransendocytosisの重要性が報告されているが，CADASIL型変異NOTCH3（N3）におけるtransendocytosisの検討はされていない．我々はN3発現細胞とリガンド発現細胞との共培養時のtransendocytosisとN3蛋白代謝を検討した．
<方法>野生型またはC185R変異型N3を1コピー挿入し，テトラサイクリン（Tet）で発現調節が可能なFlip-in TRExシステムを用いてHek293安定細胞株を作製した．NOTCHリガンド細胞と共培養を行い，免疫染色によりリガンド発現細胞へのtransendocytosisを比較検討した．またWestern blottingにより野生型と変異型で，全細胞lysateまたはビオチン標識した細胞表面蛋白中のN3の分解過程を経時的に比較検討した．
<結果>野生型N3との共培養では免疫染色で約70%のリガンド細胞内にN3陽性vesicleを認め，N3でもtransendocytosisが生じることを確認した．一方変異型N3との共培養ではリガンド細胞内N3陽性vesicleは約30%と有意に少なく，CADASIL型変異ではtransendocytosisの障害が示唆された．野生型および変異型N3発現細胞とリガンド細胞の共培養によりHES1発現は有意に増加しており，NOTCH3シグナルはどちらも活性化されていた．N3発現細胞とリガンド細胞の共培養した場合N3の分解過程には差はなかったが，ビオチン標識した細胞表面N3タンパクはN3細胞外ドメインのみが野生型で分解が速かった．
<結論>変異型ではtransendocytosisが障害され，膜表面でのN3分解が遅延しており，CADASILにおいてtransendocytosisの障害が重要な発症要因であることが示唆された．

O(1)-3-3

^{11}C-Pittsburg Compound B（PIB）集積と，病理学的アミロイドβ（Aβ）沈着の，解剖学的部位別検討―6剖検例における検討

[1]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク（神経病理），[2]同附属診療所ポジトロン医学研究グループ，[3]同神経内科，[4]同病理診断科，[5]国立精神・神経医療研究センター臨床検査部，[6]新潟大学脳研究所生命科学リゾース研究センター，[7]放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター，[8]旭神経内科リハビリテーション病院
初田裕幸[1]，石井賢二[2]，高尾昌樹[1]，金丸和富[3]，新井冨生[4]，
齊藤祐子[5]，宮下哲典[6]，桑野良三[6]，須原哲也[7]，島田　斉[7]，
篠遠　仁[8]，村山繁雄[1]

目的：本研究は^{11}C-PIB PET集積と，病理学的Aβ沈着を，解剖部位毎に対応させる，基礎データ提供を目的とした．方法：対象は当施設にて^{11}C-PIB PETを施行し，剖検を得た6例．死亡時平均84.0歳，男：女=3:3．PIB陽性：陰性=3:3．PET施行から死亡まで期間平均26.8ヶ月．SUVRの算出には，PET画像より，一次視覚野，中前頭回（F2），中側頭回，縁上回，楔前部，後部帯状回，島回，固有海馬，小脳半球前葉の標準摂取率を測定し，小脳半球後葉との比を用いた．判定には視覚読影及び新皮質SUVR平均値（mcSUVR：カットオフ1.4：前頭・頭頂・側頭葉外側部・楔前部）を用いた．病理学的Aβ沈着の程度は，6um厚ホルマリン固定パラフィン包埋切片を，抗Aβ11-26抗体（MBL）で，Ventana NX20自動免疫染色装置を用い染出し，陽性部位の占める割合（面積比）を，計測ソフト（Imega Pro）にて算出した．面積比とSUVRを各部位で比較した．結果：PIB PET陽性のうち2例（mcSUVR=2.87/2.60）はAD で，新皮質10箇所でのSUVRと面積比は強い相関を示した（r=0.77/0.81，p=0.00003/0.00001）．陽性のもう1例（mcSUVR=1.57）は少量の局所集積を認め，病理学的にも局所的に典型的老人斑を認め，びまん性老人斑を散見するが，お互い相関を認めなかった（r=0.10，NS）．PIB　PET陰性のうち2例（mcSUVR=1.13/1.11））は，びまん性老人斑をF2にわずかに認めるのみであった．もう一例（mcSUVR=1.27）は，びまん性老人斑を散見するが相関を認めなかった（r=0.36，NS）．結論：典型的老人斑がADレベルにふんだんにある病期では，大脳皮質のSUVRと病理学的Aβ沈着は相関する．またSUVRがカットオフ以下である場合は，Aβ沈着はほとんどない．しかし，びまん性老人斑を散見するという中途段階で両者に相関が見られない点は，今後の所見の解釈に留意が必要であることを示している．本研究は難治性疾患克服研究事業（H23-認知症―一般-002）によった．

O(1)-3-4

RNF213遺伝子のホモ接合性14576多型は，重症型のもやもや病の遺伝マーカーである

[1]横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学，[2]東保脳神経外科，[3]横浜市立大学大学院臨床統計学・疫学，[4]横浜市立大学大学院医学研究科神経内科・脳卒中科，[5]横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科，[6]東北大学大学院医学系研究科・遺伝病学分野，[7]東北大学大学院医学系研究科・小児科学
宮武聡子[1]，東保　肇[2]，土井　宏[1]，三宅紀子[1]，田栗正隆[3]，
児谷野繁[4]，森田智視[3]，川原信隆[5]，黒岩義之[4]，松原洋一[6]，
呉　繁夫[7]，松本直通[1]

【目的】最近もやもや病の疾患感受性遺伝子として*RNF213*遺伝子が報告された．私たちは，*RNF213*遺伝子の遺伝型ともやもや病の臨床型についての相関を明らかにすることとした．【方法】もやもや病患者204名について，*RNF213*遺伝子の全コーディング領域のDNA配列を決定し，検出された多型は，62組の患者の両親，13人の母親，4人の父親，及び283人の健常日本人コントロールについても検索した．患者の臨床情報は，主治医の記録から収集した．遺伝型臨床型連関は統計学的に解析した．【結果】c.14576G>A多型は，家族性もやもや病患者の95.1%，孤発性もやもや病患者の79.2%，健常日本人の1.8%に見られた．この多型をヘテロ接合性もしくはホモ接合性に持つ場合のOdds比は259（P<0.0001）で，もやもや病との強い相関が確定された．この多型をホモ接合性に持つ患者が15人見られたが，健常日本人コントロールや，非罹患の患者の両親には1人も確認されなかった．ホモ接合性にこの多型を持つ場合のもやもや病発症確率は少なくとも78%と計算された．ホモ接合性多型を有する患者は，それ以外の患者に比べ，有意に発症年齢が早かった（ホモ接合性患者の発症年齢中央値=3歳，ヘテロ接合性患者の発症年齢中央値=7歳，多型を持たない患者の発症年齢中央値=8歳）．ホモ接合性患者の60%は4歳未満でもやもや病と診断されており，その全症例の初発症状は脳梗塞であった．初発時の症状が脳梗塞であること，後大脳動脈病変を合併することは，もやもや病の予後不良因子として知られているが，これらは，ホモ接合性患者で有意に頻度が高かった．c.14576G>A多型以外の変異は臨床病型との相関は明らかではなかった．【考察】*RNF213*遺伝子のc.14576G>A多型は，もやもや病発症と強い相関があった．ホモ接合性のc.14576G>A多型は，早期の外科的治療が必要な，いわゆる重症型のもやもや病の強力なバイオマーカーになりうる．

O(1)-3-5

Leucine-Rich Repeat Kinase 2の新規基質分子 Akt1の解析

[1]北里大学・医療衛生学部免疫学，[2]北里大学・医療衛生学部・遺伝生化学
太田悦朗[1]，川上文貴[2]，久保　誠[1]，小幡文弥[1]

【目的】LRRK2は優性遺伝性パーキンソン病の原因分子である．キナーゼの機能をもつLRRK2の基質分子として，4E-BP1，ERM，beta-tubulin，MKK3/6，MKK4/7が報告されているが，発症メカニズムの解明には至っていない．我々は，以前にLRRK2がアポトーシス抑制能をもつことを報告した．本研究では，LRRK2の機能解明につながる基質分子の探索を行い，Akt1を基質候補分子として同定したため，Akt1がLRRK2の基質分子となりうるかを検討した．
【方法】*in vitro* キナーゼアッセイ：リコンビナントHis融合Akt1とGST融合LRRK2を［^{32}P］ATP存在下で30℃30min反応させて，リン酸化の有無を調べた．また，ATP存在下で反応後，リン酸化抗体（phospho-Akt1［Thr308］，phospho-Akt1［Ser473］）を用いた免疫ブロットにより，リン酸化部位を調べた．GST pull-downアッセイ：グルタチオンアガロースビーズを用いて，His融合Akt1とGST融合LRRK2が会合するかを調べた．siRNAによる細胞内のLRRK2ノックダウン下における解析：ヒト神経芽腫細胞株であるSH-SH5YおよびV5融合LRRK2安定発現SH-SH5Yに，LRRK2 siRNAを遺伝子導入した．48時間後，細胞内のLRRK2をノックダウンさせた状態におけるAkt1，4E-BP1のリン酸化を免疫ブロットで調べた．
【結果】GST pull-downおよびキナーゼアッセイから，LRRK2はAkt1と会合し，直接リン酸化することを明らかにした．さらに，リン酸化抗体を用いた実験から，Akt1のSer473がリン酸化されることがわかった．また，siRNAによる細胞内のLRRK2をノックダウンさせた実験から，Akt1のSer473のリン酸化は低下することがわかった．さらに，変異型LRRK2（R1441C，G2019S，I2020T）は，正常型LRRK2と比べてAkt1との会合が弱く，Ser473のリン酸化が低下していることがわかった．
【結論】LRRK2の基質分子として，細胞生存など多機能な分子であるAkt1を同定した．

O(1)-4-1

表層シデローシス（superficial siderosis）に対する治療法の検討

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学，[2]金沢大学大学院脳老化・神経病態学，[3]関東中央病院神経内科，[4]東京医科歯科大学整形外科
尾崎　心[1]，三條伸夫[1]，石川欽也[1]，池田篤平[2]，服部高明[3]，
加藤　剛[4]，横田隆徳[1]，大川　淳[4]，山田正仁[2]，水澤英洋[1]

【目的】表層シデローシスは種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し，非可逆的緩徐進行性に中枢神経障害を引き起こす．難聴，小脳失調，ミエロパチーが3徴であり，約3分の1が腫瘍や外傷などの明らかな基礎疾患を有さないが，検索により脊髄硬膜の欠損などを同定し瘻孔閉鎖術などの修復術を行うことの有効性が報告された（Kumar 2009）．自験例と文献的考察から手術療法の効果と今後の内服療法の適応について検討した．
【方法】2006年から2011年までに自施設または連携施設に入院した腫瘍や外傷などの基礎疾患を有さない表層シデローシス症例の画像所見，髄液所見，治療法，治療効果を後方視的に比較検討し，既報の治療法と比較検討した．治療効果に関しては，耳鼻科的評価，電気生理検査的評価，脳脊髄液の生化学的マーカーなどを検討した．
【結果】全5例でT2*またはT2強調画像で明確に脳・脊髄の表面に広範な低信号域を認め，特に小脳上面・脊髄表面において顕著であった．4例はそれぞれ発症から2，7，8，21年の時点で硬膜欠損などの出血源を同定し，これに対する瘻孔閉鎖術等を行なった．残り1例は発症から11年で血管増強剤を投与した．全例で治療開始後に髄液中の赤血球は消失した．手術例の4例中3例で観察期間中ほぼ症状の進行停止が得られ，残り1例で症状の進行を認めた．非手術例では症状の進行が停止した．文献上，治療法に関する症例報告はあるものの RCT の報告は無かった．髄液の解析では長期経過例で髄液蛋白やフェリチンの高値を認めた．
【結論】表層シデローシスの治療では，クモ膜下腔への出血を止めることが最重要であり，更には長期的に脳脊髄表面に沈着した鉄による酸化ストレス等による神経障害を阻止することが必要である．前者に対しては早期の診断および出血源の同定と外科的治療，止血剤の使用が有用であり，後者に関しては鉄吸着剤や酸化ストレス防止剤などの使用が示唆される．

O(1)-4-2

思春期/成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の臨床的効果に関する検討

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
松川敬志[1]，山本知孝[1]，瀬尾幸子[2]，熊野恵城[2]，市川　幹[2]，
高橋祐二[1]，石浦浩之[1]，三井　純[1]，後藤　順[1]，黒川峰夫[2]，
辻　省次[1]

【目的】発症早期の小児大脳型副腎白質ジストロフィー（ALD）に対する造血幹細胞移植（HSCT）の有効性は確認されているが，思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの報告は2症例のみである．思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの効果を検討する．
【方法】思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの治療・評価プロトコールを作成し，思春期/大脳型ALD症例に対するHSCTを行い，移植前後の評価（神経所見，認知機能検査，ADL・QOLの評価，血液学的検査，画像検査，電気生理学的検査）を行った．移植前処置としてブスルファン，シクロフォスファミドを使用．
【症例】17歳時に意欲低下で発症．18歳時に構音障害，四肢・体幹失調，軽度嚥下障害が出現．頭部MRI上脳梁膨大部，側脳室三角部背側，中脳外側，両側小脳半球にT2強調像高信号域を認め，脳梁膨大部，中脳外側の病変は造影効果を伴っていた．その7ヶ月後にHLA完全一致非血縁者間HSCTを施行．
【結果】HSCT後1年毎3年6ヶ月までの観察で，HSCT後49日の時点で頭部MRI上造影効果は消失し，脳幹・小脳の軽度萎縮性変化を認めるのみである．軽度の体幹失調の増悪は認めるが，構音障害に関しては改善，四肢失調，嚥下障害に関しては横這いとなっている．HSCT後認めた急性皮膚GVHDに対してステロイド外用，急性消化管GVHDに対してはメチルプレドニゾロン（mPSL）の投与で症状は軽快．HSCT後158日より閉塞性細気管支炎を認めたが，β-stimulantの吸入，クラリスロマイシン及びmPSLの投与で症状は軽快．
【結論】思春期大脳型ALD症例に対するHSCT及び我々が作成した治療・評価プロトコールは有用であった．本症例においてはHSCT後，頭部MRI上増強効果は消失し，3年6ヶ月の経過でわずかに萎縮性変化を認めるのみで，Loes　score上も増悪はほぼ停止している．今後思春期/成人大脳型ALDに対するHSCTの効果を確認し，HSCT前処置の最適化するには患者の長期経過観察及び症例の蓄積が必要である．

O(1)-4-3

急性型神経ベーチェット病とシクロスポリンの関係についての検討

[1]北里大学病院膠原病感染内科，[2]帝京大学医学部内科，[3]東京医科大学リウマチ膠原病内科，[4]聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科，[5]慶應義塾大学医学部内科，[6]横浜市大病態免疫制御内科
広畑俊成[1]，菊地弘敏[2]，沢田哲治[3]，永渕裕子[4]，桑名正隆[5]，
岳野光洋[6]，石ヶ坪良明[6]

【目的】急性型神経ベーチェット病（ANB）の中でシクロスポリン（CyA）により誘導される一群があり，これが独自の clinical entity か否かを検討する．
【方法】1988年から2008年に全国の6施設で加療を行った神経症状をきたしたベーチェット病患者144名につき，臨床症状，髄液所見，MRI所見，治療経過について比較検討した．Self-limitingな経過を取るものをANBと診断した．
【結果】ANB76例中26例においてCyA（2例はFK506）が使用されていた．CyA使用例では全例で，CyA非使用例では50例中43例にぶどう膜炎の合併が見られた．性別，HLA-B51，臨床症状，MRI所見，血清CRP，髄液所見などについては，両群間に有意な差は見られなかった．CyAの中止のみで改善した症例は約24%であったが，CyA非使用例でも約16%でステロイド治療なしに自然寛解がみられた．両群においては約80%以上で急性期に中等量以上のステロイドが投与され，パルス療法は約30%の症例で行われていた．これによりすべての症例で急性期の発作は改善したが，その後の発作の再発率はCyA非使用群で有意に高かった（HR 8.452［95%CI 1.330-10.89］，p=0.0127）．CyA使用群での再発はCyAの非中止例であった
【考察】以上の結果より，CyA使用群もANBと見なすべきであると考えられた．すなわち，CyAはANB発症の重大なリスク因子としてとらえるべきであることが示唆された．

O(1)-4-4
日本人アトピー性脊髄炎患者のヒト白血球抗原における疾患感受性遺伝子の探索

[1]九州大学神経内科，[2]九州大学臨床神経免疫学
佐藤眞也[1]，米川　智[1]，眞崎勝久[1]，金森祐治[1]，吉村　怜[1]，
磯部紀子[1]，松下拓也[2]，吉良潤一[1]

【目的】日本人アトピー性脊髄炎（atopic myelitis，AM）の遺伝因子を明らかにするため，ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen，HLA）の遺伝子型解析を行った．【方法】AMを，1）高IgE血症（>240　U/mL）かつ抗原特異的IgE陽性を認める，2）アトピー性疾患（アトピー性皮膚炎，気管支喘息，アレルギー性結膜炎，アレルギー性鼻炎，食物・薬物・金属に対するアレルギー等）の合併または既往がある，以上1）2）のいずれかを満たす原因不明の脊髄炎と定義し，日本人AM患者55例，日本人健常者367例のHLA-DPB1＊および-DRB1＊の遺伝子型をPCR-蛍光ビーズ法（Luminex法）にて解析した．さらに，AM患者群をHLA-DPB1＊0201の陽性例と陰性例に分類した上で，発症年齢，併存するアトピー性疾患の種類，臨床経過，臨床的重症度，血中好酸球数およびIgE濃度，髄液IL-9濃度およびeotaxin濃度，MRI上の病変部位，各種治療に対する反応性等を比較検討した．【結果】HLA-DPB1＊0201の陽性例が，AM患者群で30例（54.5％），健常者群で117例（31.9％）であった．以上より，健常者群に対する補正後p値が0.0150，オッズ比が2.564（95％信頼区間：1.444-4.554）であり，AM患者群においてHLA-DPB1＊0201を有する頻度が有意に高かった．一方，HLA-DPB1＊0201の陽性例と陰性例の間で，臨床所見，検査所見および各種治療に対する反応性等には統計学的有意差を認めなかった．【結論】日本人AM患者において，AMの疾患感受性遺伝子のひとつとして，HLA-DPB1＊0201が候補に考えられた．一方，HLA-DPB1＊0201の有無とAMの臨床像との間に明確な関連を認めなかった．

O(1)-4-5
抗NAE抗体1100件の解析からみた橋本脳症の臨床免疫学的特徴

福井大学医学部附属病院神経内科
松永晶子，井川正道，岸谷　融，村松倫子，米田　誠

【目的】抗N末端α-enolase（NAE）抗体の解析から橋本脳症（Hashimoto encephalopathy；HE）の臨床免疫的特徴を明らかにする．【方法】2003年から2011年までに当施設に抗NAE抗体解析の依頼があった連続1100件を対象．1．組替えNAE蛋白を用いた免疫ブロットで血清中抗NAE抗体を検討．2．精神神経症状を有し，抗甲状腺抗体陽性，免疫療法に反応性があり，他の原因が除外されたものをHEとした．発症様式，臨床徴候，検査画像所見，免疫療法の反応性等を検討．【結果】解析依頼の1100件中，詳細な臨床経過が得られた中で抗NAE抗体陽性（以下，NAE陽性）は147例．そのうち上記条件を満たしHEと診断が80例，他自己免疫疾患が否定できない11例，未治療34例，治療無効22例．NAE陰性415例中，HEと診断76例（HE中のNAE陽性率51％），他の診断135例，甲状腺抗体陰性27例，他自己免疫疾患の関与52例，治療無効75例，未治療125例．HEでの抗NAE抗体の特異度90.5％，感度51.3％，オッズ比10.0（p<0.001）．NAE陽性HE　80例の平均年齢62歳，男：女22：58．急性発症39/亜急性28/慢性13例．臨床病型：急性脳症型47/精神徴候型14/小脳失調型13/CJD様型2/その他5例．症状：意識障害53/痙攣23/認知機能低下30/精神症状42/不随意運動25/小脳失調22例．甲状腺機能正常59/亢進9/低下11例，脳波の徐波化53例，髄液中蛋白上昇34例，頭部MRI正常50例．治療反応性：著効35/中等度15/軽度19/自然治癒8/無効22例（有効率79％）．【結論】HEにおける抗NAE抗体は特異度，オッズ比が高く診断に有用である．しかし，半数は抗NAE抗体陰性であり免疫的多様性がある．

O(1)-5-1
パーキンソン病におけるProgressive micrographiaの病態機序

[1]東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野，[2]東北大学大学院医学系研究科神経内科分野，[3]東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野
菅野重範[1]，篠原真弓[1]，菅野香純[1]，五味幸寛[1]，内山　信[1]，
西尾慶之[1]，馬場　徹[2]，武田　篤[2]，福田　寛[3]，森　悦朗[1]

【目的】Progressive micrographia（PM）とは，書字の大きさが徐々に小さくなる症状である．パーキンソン病（PD）患者において書字の大きさの変化率と関連する脳領域をFDG-PETを用いて同定し，PDにおけるPMの病態機序について考察した．
【方法】40人のPD患者と年齢，性差，教育歴に有意差のない20名の健常者（HC）が本研究に参加し，以下の課題が施行された．課題1：A4紙（横）の左端中央から，『ま』を右端に向かって反復書字した．課題2：A4紙（横）の左端中央に書いてある見本に続くように，『ま』を右端に向かって反復書字した．書かれた各文字の軌跡長を画像ソフト（Image　J）にて測定し，字の大きさの変化率（β値）は独立変数が添数，従属変数が軌跡長である線形回帰式の傾きで表現した．β値が負かつ回帰式が有意であった場合に限り，PMがあると判定した．また全PD患者に安静時FDG-PETを施行し，β値と糖代謝量が正の相関を示す脳領域を統計画像ソフト（SPM8）の重回帰分析を用いて解析した．
【結果】両課題においてPD群の平均軌跡長はHC群より有意に短かった．課題1では10名のPD患者にPMを認め，4名のHCにPMを認めた（ただしPMのあるHC4名の平均軌跡長はHC群全体の平均軌跡長より非常に大きい）．その一方，課題2では7人のPD患者にPMを認めたが，HCではPMを認めなかった．SPM8による重回帰分析の結果，課題1のβ値は左補足運動野，左中心後回，左中前頭回後方，左中心傍小葉の糖代謝量と有意に相関し，課題2のβ値は左中心後回，左下頭頂小葉，左上中後頭回の糖代謝量と有意に相関（jE）した．
【考察】PDでは，体性感覚フィードバックを用いた運動プログラミングの修正とその実行が障害され，無動による運動量の低下に対応出来なくなると，PMを呈する可能性がある．また見本がありながらPMを呈するPD患者では，運動プログラミングの修正に有効な視覚フィードバックが十分に得られていないのかもしれない．

O(1)-5-2
パーキンソン病における色覚異常の検討

聖マリアンナ医科大学神経内科
眞木二葉，熱海千尋，山田浩史，清水高弘，白石　眞，
柳澤俊之，佐々木直，長谷川泰弘

【目的】パーキンソン病（PD）の幻視は視覚性認知の低下と関与していると言われている．一方，PDにおける視覚性認知については様々な障害が報告されている．色覚異常に関する論文も散見される．PDの色覚と視空間認知について，ベッドサイドでも施行しうる簡便な評価を行い，色覚および，視覚性認知の異常の発現頻度を検討した．また，幻視の有無による差異も検討した．【対象および方法】PD患者30人，対象13人（皮質小脳萎縮症6人，高血圧3人，健常2人，遺伝性脊髄小脳変性症1人，多系統萎縮症1人）を対象とした．全症例に，パネルD15検査（The Farnsworth-Munsell D-15 Test），色覚検査，錯綜図検査（高次視知覚機能検査の中から抜粋），風景並べ替え検査（Photoshopで色彩を調整した画像を使用）を施行した．【結果】本研究では先天性色覚異常は検出されなかった．茶色の色名呼称において，PD群で有意に紫系の色名を回答した．（p＝0.0038）茶色のカードの照合はPD群で遅延・誤答が有意に多く認められた．（p＝0.0003）PD幻視あり群に有意に色名指示での誤答が多かった．（p＝0.02）【考察】色名呼称検査は色彩認知の基本的課題である．色名呼称は色彩認知障害ばかりではなく失語性の語想起障害によっても困難になる．色票は各色相とも彩度の高いものを選択した．本課題は健常者ではきわめて容易で，ほとんど誤らない．茶色の色名を紫と答える理由については茶色の網膜に対する刺激が考えられた．過去の報告でも，PDの網膜ではドーパミンレベルが低下すること，PDの色覚異常では特に青色の領域で著しく，青緑，青，紫などの詳細が見分けにくくなることなどの報告がある．【結語】茶色の色名呼称において，PD群43％で有意に紫系の色名を回答した．茶色のカードの照合においてPD群20％で遅延・誤答が認められた．PD幻視あり群に有意に色名指示での誤答が多かった．

O(1)-5-3
パーキンソン病患者の姿勢に関する研究：一般住民との対比から

[1]自治医科大学病院神経内科，[2]関東パーキンソン病勉強会，[3]ジェイ・エム・エスコホート研究グループ
藤本健一[1]，関東パーキンソン病勉強会[2]，
ジェイ・エム・エスコホート研究グループ[3]

【目的】パーキンソン病（PD）では首下がり，腰曲がり，側屈など様々な姿勢異常が認められる．本研究ではPDにおける姿勢異常を客観的な基準で計測し，頻度や危険因子を明かにするとともに，一般住民との違いを明かにする．【方法】13の専門医療機関を受診したPD患者1,075名と，5市町村の住民検診を受診した一般住民1,121人を対象とした．文章による同意を得た上で，患者の背面と側面の立位写真を垂線とともに撮影した．外耳孔，肩峰，大転子を同定し，外耳孔と肩峰を結んだ線および肩峰と大転子を結んだ線がなす角を首下がりの角度，肩峰と大転子を結んだ線と垂線がなす角を腰曲がりの角度，左右の肩峰を結んだ線と90度で交わる線が垂線となす角を側屈の角度と定義し，それぞれの角度を計測した．年齢，性別，発症側，罹病期間，重症度等の症例情報と姿勢異常の関係を検討した．【結果】一般住民の首下がりは11.3±10.5度，腰曲りは-4.1±3.9度，側屈は0.6±2.6度であった．PD患者の首下がりは21.9±14.4度，腰曲りは6.0±12.5度，側屈は2.9±13.2度であった．一般住民において首下がり，腰曲り，側屈の角度は年齢と相関しなかった．PD患者においても首下がり，側屈の角度は年齢と相関しなかった．高度の腰曲りは60歳以降に多かったが，全体として腰曲りの角度は年齢と相関しなかった．PDにおける首下がりの角度は男性が女性よりも大きく，罹病期間やYahrの重症度とは相関しなかった．腰曲りの角度は罹病期間およびYahrの重症度と弱い相関を認めた．側屈は発症側に傾く例がほとんどであり，その角度は罹病期間やYahrの重症度と相関しなかった．【考察】PD患者は一般住民と比較して前傾（首下がり，腰曲がり）が強く，発症側への側屈を示したが，その程度は罹病期間や重症度とあまり関係せず，症例ごとのばらつきが大きかった．これはPDにおける姿勢異常の原因が均一でないためと考えられる．

O(1)-5-4
頚部の筋固縮，頚部後屈は嚥下機能に影響するか

[1]国立病院機構宇多野病院神経内科臨床研究部，[2]国立病院機構宇多野病院臨床研究部神経内科，[3]国立病院機構宇多野病院脳神経外科，[4]国立病院機構宇多野病院リハビリテーション科，[5]国立病院機構宇多野病院栄養科
冨田　聡[1]，大江田知子[2]，高坂雅之[2]，梅村敦史[2]，
林隆太郎[2]，中野　仁[2]，本山りえ[2]，宮本将和[2]，村井智彦[2]，
澤田秀幸[2]，久保洋昭[3]，関　道子[4]，森　静香[4]，飯高　玄[4]，
金原晴香[4]，荻野智雄[4]，右野久司[5]，張友香子[5]

【背景】誤嚥性肺炎は，神経変性疾患患者の最も頻度の高い死因である．一般に，誤嚥リスクの高い患者では摂食時にchin-down postureを保つことが重要とされているが，そのエビデンスは乏しい．進行期パーキンソン病（PD）や進行性核上性麻痺（PSP）患者では，体幹とくに頚部の高度筋固縮や頚部後屈位がみられ，こうした症候と嚥下機能障害とが関連している可能性がある．本研究では，頚部後屈角，頚部固縮を測定し，嚥下造影検査（VF）所見と比較することで，これらの症候が実際にどの程度誤嚥に関与しているか検討した．
【目的】，PDおよびPSP患者の頚部後屈位および頚部固縮が嚥下機能障害に及ぼす影響について明らかにする．
【方法】2011年1月から11月に当院で嚥下造影（VF）検査を行ったPD患者21例（男性29％，検査時年齢72.1±10.5歳），PSP16例（男性36％，検査時年齢77.4±6.2歳）を対象に，VF検査時の頚部の筋固縮スコア（0：なし～　4：高度）と頚部の角度を計測した．VF検査は，Videofluoroscopic dysphagia scale（VDS）（T.R.Han et al Dysphagia 2008 23：59-64）を用いて評価した．VDSスコアを目的変数とし，頚部固縮スコアおよび頚部後屈角を説明変数とした共分散分析を用いて検討した（疾患名を変量因子，年齢，性別を共変量因子として調整）．
【結果】VDSスコアは，頚部の筋固縮と有意な相関がみられた（有意確率0.049，偏イータ2乗0.141）が，頚部の角度とは有意な相関はみられなかった（有意確率0.42，偏イータ2乗0.025）．
【考察】本研究では，PD，PSP患者の嚥下機能障害には，頚部後屈より頚部固縮の関与がより大きいことが示された．進行期PD，PSP患者の誤嚥予防には，chin-down postureのみでは不十分であり，頚部固縮に対してどのような介入が有効か今後検討する必要がある．

O(1)-5-5
パーキンソン病患者における嗅覚障害の責任病巣に関する研究

[1]関東中央病院神経内科，[2]首都大学東京人間健康科学研究科，[3]順天堂大学医学部放射線科，[4]東京医科歯科大学神経内科
服部高明[1]，織茂智之[1]，佐藤　良[2]，青木茂樹[3]，深井陽子[1]，三谷尚子[1]，水澤英洋[4]

【目的】パーキンソン病（PD）では，嗅覚障害の合併の頻度が高く，その原因の一部として病初期から嗅球に出現するレビー病変との関連が指摘されている．一方で，PDにおける嗅覚障害は，将来の認知症への進展の予測など，嗅球以外の領域との関連も指摘されている．本研究は，PDにおける嗅覚障害の責任病巣を同定することを目的とした．
【方法】PDの診断は，イギリスPD Brain Bankの診断基準に基づいて行った．生まれつき右利きで矯正歴がなく，Mini Mental State Examination（MMSE）のスコアが24点以上の80人のPD患者と，患者と年齢を合わせた100人の健常対照者を対象とした．臭いスティック（The odor stick identification test for Japanese：OSIT-J）を用いて識別テストを行い，その正解数(OSIT-J score)によって被検者の同定能力を評価した．さらに，PD患者と健常者の^{123}I-IMP SPECT画像を撮影した．Statistical Parametrical Mapping（SPM）8によって，PD患者の脳SPECT画像を解析して，OSIT-Jスコアが脳血流と有意に相関する領域を同定した．罹病期間と発症年齢は，nuisanceとして扱い，統計解析から除外した．
【結果】OSIT-Jスコアは，PD患者（5.2±2.6）では健常者（8.8±2.3）よりも有意（P<0.001）に低下していた．PD患者では，OSIT-Jスコアが，左眼窩前頭部（Brodmann area（BA）11，38，48），右頭頂葉領域（BA39，19）左角回（BA39），右紡錘状回（BA37），右中・下側頭回（BA21，20）の血流と有意（P<0.001）に正相関していた．
【結論】本研究によって同定された，左眼窩前頭野（BA11）は嗅覚野であり，左眼窩前頭野（BA11），両側の角回（BA39），右紡錘状回（BA37），右中・下側頭回（BA21，20）は，Semantic Processing（語義的処理）に関わる領域である．本研究の結果は，PDの嗅覚障害の一部として，嗅覚野の機能低下やSemantic Processingの障害が関わっている可能性を示している．

O(1)-5-6
パーキンソン病関連変性疾患の頭部MRIを用いた鑑別方法の確立

[1]東京慈恵会医科大学附属病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学附属病院放射線科
仙石錬平[1]，松島理士[2]，坊野恵子[1]，作田健一[1]，山崎幹大[1]，宮川晋治[1]，小松鉄平[1]，大本周作[1]，高木　聡[1]，三村秀毅[1]，森田昌代[1]，持尾聰一郎[1]

【目的】嗅球嗅索の体積をMRIで測定することでパーキンソン病類似疾患からパーキンソン病（PD）を鑑別できるか検討した．【対象と方法】2009年から2011年にかけて当院の神経内科外来通院，神経内科病棟に入院歴のあるPD，多系統萎縮症（MSA），進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD）の患者を対象とした．全例にUnified Parkinson's Disease Rating Scale PART III，スティック型匂い検査（OSIT-J），MIBG心筋シンチグラフィー，頭部MRI（通常撮影に加え，嗅球を中心とした3D高速spin　echo法を用いたT1およびT2強調画像の冠状断を1mm厚で撮影する）を実施した．この際に，冠状断で副鼻腔を評価し，副鼻腔炎罹患者を除外した．冠状断1mm厚画像の嗅球嗅索部分の面積をOsiriXv3.5.1を用いて測定し，嗅球嗅索が撮像されている面を総和した．得られた体積値と各種検査結果とを比較検討した．なお，MMSEまたはHDS-Rで20以下の患者は対象外とした．【結果】PD 14例（平均年齢68.8±10.6歳，平均Hoehn-Yahr Stage（HY）2.9±1.3，平均罹病期間5.0±3.7年），MSA 11例（平均年齢69.2±7.1歳，平均HY3.5±1.4，平均罹病期間3.0±1.5年），PSP　5例（平均年齢67.8±8.2歳，平均HY3.4±0.7，平均罹病期間3.2±1.6年），CBD　5例（平均年齢75.4±4.3歳，平均HY2.8±1.3，平均罹病期間1.8±0.4年）．左右の平均嗅球嗅索体積は，PD 199.98±60.57pixels，MSA 287.85±81.57，PSP 269.96±76.64，CBD 319.81±25.17であった．多重比較検定では，PDとMSAでp<0.05，PDとCBDではp<0.01と有意差を認めた．【考察】PDは，他のPD類似疾患と異なり脳の形態学的な萎縮を来しにくい疾患として知られているが，嗅球嗅索がPDで有意に萎縮することが判明した．PSPとは有意差を認めなかったが，MSA，CBDとは有意差を認め，鑑別に有用であることが示された．【結論】頭部MRIによる嗅球嗅索体積測定は簡便かつ非侵襲的な方法であり，PD類似疾患からPDを鑑別するのに有用である．

O(1)-6-1
本邦におけるVCPミオパチーの特徴

[1]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第1部，[2]大阪赤十字病院神経内科，[3]東京慈恵会医科大学第三病院神経内科，[4]昭和大学神経内科，[5]慈恵会医科大学神経内科，[6]山形大学第三内科
林由起子[1]，後藤加奈子[1]，金田大太[2]，豊田千純子[3]，稗田宗太郎[4]，上山　勉[5]，佐藤裕康[6]，和田　学[6]，野口　悟[1]，埜中征哉[1]，西野一三[1]

【目的】*VCP*遺伝子変異はinclusion body myopathy with Paget's disease of bone and fronto-temporal dementia（IBMPFD）ならびに家族性筋萎縮性側索硬化症の原因となることが知られているが，これまでに本邦における変異報告例はない．本報告は，本邦におけるVCPミオパチーの頻度ならびに臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とする．【方法】我々は縁取り空胞を有する原因不明のミオパチー患者151家系について*VCP*変異をスクリーニングし，また臨床病理学的特徴について検討した．【結果】151家系中5家系6名（4%）に，1つの新規変異を含む*VCP*変異を見いだした．いずれも成人発症で進行性の筋力低下，筋萎縮を呈し，筋障害の分布は様々であった．中枢神経症状は2例に認められ，1家系では小脳失調が認められた．一方，70歳でも知的障害の認められない例もあった．骨変化は1例で認めるのみであった．筋病理学的には，縁取り空胞や封入体の存在，筋原線維の走行異常に加え，群萎縮などの神経原性変化を全例で認めた．また，細胞内あるいは核内封入体はVCP，TDP-43，ユビキチン，HDAC6等が陽性で，電顕上，tubulofilamentousな構造を示した．また異常ミトコンドリアも散見された．【考察】本邦におけるVCPミオパチーは希ではないが，骨変化が少なく，より多彩な神経症状を呈しうることが示唆された．成人発症のミオパチーで神経原性変化を合併する場合，本疾患を考慮する必要がある．

O(1)-6-2
常染色体優性遺伝形式をとる筋疾患の中国人大家系における遺伝学的解析

[1]神戸大学神経内科分子脳科学，[2]北京大学第一病院小児科
小田哲也[1]，小林千浩[1]，佐竹　渉[1]，熊　　暉[2]，戸田達史[1]

【目的】家系は常染色体優性遺伝形式をとる筋疾患の5世代にわたる中国人大家系である．罹患者は幼児期に下肢近位筋の筋力低下で発症し，翼状肩甲，下腿後面筋の仮性肥大，登攀性起立を認める．以後，肢帯部を中心とした筋力低下が緩徐に進行する．顔面筋罹患はなく，重度の心機能障害や呼吸障害は認めない．一部の患者に重度の側彎症を伴う．血清CK値は正常（86-171　IU/L）だが，電気生理学的検査で筋原性変化を認める．この原因不明の筋疾患の原因遺伝子の同定を目的とする．
【方法】家系内の罹患者8名，非罹患者10名の末梢血白血球からDNAを抽出した．常染色体優性遺伝形式をとる小児期発症の筋疾患を疑い，LGMD1B（ラミンA），LGMD1C（カベオリン3）について遺伝子変異検索を行った．次に，アフィメトリックス社の500K　SNPアレイを用いてSNPタイピングを行った．得られたタイピングデータをもとに，連鎖解析用のプログラムであるSNP Hitlink（Fukuda et al, BMC Bioinformatics, 2009）を用い，merlinプログラムによる多点パラメトリック連鎖解析を行った．連鎖解析により検出されたLODスコア2.4以上の候補領域について，マイクロサテライトマーカーを用いたハプロタイプ解析を行った．
【結果】LGMD1B（ラミンA），LGMD1C（カベオリン3）について遺伝子変異を認めなかった．SNPデータを用いた連鎖解析でChr　1qにLODスコア陽性領域を検出した．この候補領域についてマイクロサテライトマーカーを用いた解析で，罹患者に共通するハプロタイプを確認し，さらに候補領域をChr 1q23.3-24.1（約4.4Mb）に絞り込んだ．
【結論】常染色体優性遺伝形式をとる筋疾患の中国人大家系において連鎖解析を施行し，候補領域Chr 1q23.3-24.1を同定した．現在，次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行っている．

O(1)-6-3
自己貪食空胞性ミオパチーの全国実態調査による解析

[1]奈良県立医科大学神経内科学，[2]国立精神・神経医療研究センター病院，[3]広島大学脳神経内科，[4]東京医科歯科大学難治疾患研究所，[5]大阪赤十字病院神経内科，[6]国立精神・神経医療研究センター神経研究所
杉江和馬[1]，小牧宏文[2]，倉重毅志[3]，木村彰方[4]，金田大太[5]，松本昌泰[3]，上野　聡[1]，西野一三[6]

【目的】自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は，筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）を伴う筋疾患で，代表疾患としてDanon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）がある．病態や発症機序は未解明なため，2009年度に作成した診断基準を用いて全国での実態調査を行い，臨床病態の解明を目指す．
【方法】厚労省科研費AVM研究班で，全国2,617の神経内科，循環器科，小児神経科の専門施設に対してアンケート調査を施行した．AVM患者を有する施設には2次調査として患者の実態調査を行った．
【結果】集計結果から，Danon病12家系27例，XMEA 1家系3例，X連鎖性先天性AVM 1家系7例，乳児型AVM 2例，成人型AVM 1例を確認した．Danon病の発症年齢は男性10代，女性30代で，平均死亡年齢は男性20代，女性40代であった．ミオパチーと肥大型心筋症を示し，死因は心不全であった．治療として，βブロッカーを中心とした投薬加療が多く，6例でペースメーカ埋込，4例で根治療法である心臓移植が施行されていた．一方，XMEAと先天性AVMはミオパチーのみで心筋障害は稀であった．
【結論】今回初めてAVM患者の全国実態調査を行った．臨床病型により重症度や発症年齢，合併症，生命予後は大きく異なる．AVMは超稀少疾患であるため，今回の実態調査解析から治療を含めた診療ガイドラインの作成が必要である．

O(1)-6-4
次世代シークエンサーを活用した眼咽頭遠位型ミオパチー（OPDM）病因遺伝子の探索

[1]東京大学神経内科，[2]東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学，[3]東京大学大学院新領域創成科学研究科情報生命科学専攻バイオ情報科学
平良摩紀子[1]，石浦浩之[2]，市川弥生子[2]，Budrul Ahsan[2]，福田陽子[2]，三井　純[2]，高橋祐二[2]，清水　潤[2]，日笠幸一郎[3]，吉村　淳[3]，斉藤太郎[3]，森下真一[3]，後藤　順[2]，辻　省次[2]

【目的】眼咽頭遠位型ミオパチーは眼瞼下垂及び眼球運動障害，構音・嚥下障害，四肢遠位筋筋力低下を特徴とし，本邦で最初に報告された疾患である．常染色体優性遺伝，劣性遺伝をとる家系と孤発例が報告されているがいまだ病因遺伝子は同定されていない．血族結婚があり常染色体劣性遺伝と考えられる一家系について，連鎖解析による遺伝子座のマッピング，次世代シーケンサーによる網羅的塩基配列解析を用いて，病因遺伝子の同定を試みた．
【方法】両親は従兄妹婚，発症者一名，非発症同胞が三名についてAffymetrix100KアレイにてSNP（single nucleotide polymorphism）タイピングを行い，SNP HiTLinkとAllegroを用いてparametric連鎖解析を施行した．また，NimbleGen Sequence Capture 2.1Mアレイにてexon captureを行い，GAIIxを用いて（2レーンを使用）網羅的塩基配列解析を行った．
【結果】症例は66歳男性．17歳時に構音障害で発症し，58歳時，両側外眼筋・咬筋・顔面筋麻痺・兎眼，咽頭筋反射消失・嚥下障害，舌萎縮及び運動不良，上肢遠位優位の筋萎縮・筋力低下及び下肢近位優位の筋萎縮・筋力低下，腱反射減弱を認めた．遺伝子検査ではポリA結合蛋白（PABPN1）のGCG三塩基繰り返し配列の伸長を認めずOPDMと診断された．4名のゲノムDNAを用いた連鎖解析により約60Mbの連鎖領域を認めた．exome解析から候補領域内に3個の新規非同義置換を認めた．
【結論】今後，これらの非同義置換について病因遺伝子であるかどうかの検討を進めるとともに，十分な被覆度の得られていないexon領域についての解析も行う．

O(1)-6-5

骨髄間質由来間葉系幹細胞移植による筋ジストロフィー骨格筋再生修飾治療

[1]熊本大学神経内科，[2]熊本再春荘病院神経内科
前田　寧[1]，石崎雅俊[2]，古閑明日香[1]

【目的】骨髄間質由来間葉系幹細胞（MSC）は多分化能を有し再生医療目的に研究されている．我々は「この細胞が間葉系細胞であるとすれば，骨格筋変性疾患である筋ジストロフィーに新たな治療手段をもたらす可能性がある」と仮説をたてた．この可能性を調べる為に筋ジストロフィーモデルマウスに同系モデルマウスより採取したMSCの移植を繰り返し，その効果を調べた．【方法】筋ジストロフィーモデルマウスとして，ヒトDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）に症状が類似するジストロフィン/ユートロフィン二重欠損（D/U dko）マウスを用いた．D/U dkoマウス骨髄よりMSCを採取培養し，この細胞をD/U dkoマウス（n＝9）に2週齢○2ヶ月齢間に繰り返し腹腔内移植を行った．運動量，全身骨格，寿命，骨格筋組織を調べた．【結果】10週，12週，14週，15週齢において，運動量，全身骨格像は未移植D/U dkoマウスと比較し明らかな改善を認めた．寿命は未移植D/U dko群（n＝40）は20週齢までに全て死亡したが，MSC移植群（n＝9）は15週より前に死亡するものは無く，最長で42週齢まで生存した．未移植群，移植群の半数生存期間は，それぞれ8週と29週であった．組織学的には，前脛骨筋筋線維径は未移植群：41±18μm，移植群：75±28μmで，野生型マウスの55±14.7μmと比較して，MSC移植により，筋ジストロフィー筋線維は肥大した．【考察】これまでのDMD治療の基本概念はジストロフィン発現誘導することであったが，MSCは「生体が持つ再生能を修飾することで筋崩壊を抑制させる」新たな概念に基づく新規治療法になりうる．よって，遺伝性筋疾患のみならず，多くのミオパチーをも治療可能にするかもしれない．

O(1)-6-6

全身型重症筋無力症を対象とした人免疫グロブリン製剤GB-0998の無作為化比較試験

[1]千葉大学病院神経内科，[2]宇多野病院神経内科，[3]長崎川棚医療センター神経内科，[4]埼玉医科大学総合医療センター神経内科，[5]名古屋大学医学部神経内科，[6]金沢西病院脳神経センター
川口直樹[1]，小西哲郎[2]，松尾秀徳[3]，森　雅裕[1]，野村恭一[4]，
祖父江元[5]，高守正治[6]

【目的】全身型重症筋無力症（全身型MG）の治療において，免疫抑制療法で十分な改善が認められない場合や急性増悪を来たした場合には，症状の早期改善を期待して血液浄化療法が施行されるが，免疫グロブリン大量静注療法（IVIG療法）も同様に有効であるとされている．そこで，既に有効性が認められている血液浄化療法を対照に置き，人免疫グロブリン製剤GB-0998を用いたIVIG療法の有効性，安全性を多施設共同無作為化非盲検比較試験により検討した．【方法】免疫抑制療法で症状のコントロールに難渋しており，日常生活に支障を来たすため血液浄化療法の実施が必要と判断された全身型MG患者を，中央登録によりGB-0998投与群（GB群）と血液浄化療法群（PP群）に無作為に割り付けた．GB群は400mg/kg/日を5日間連日点滴静注し，PP群は14日以内に3回の実施を基本として，改善が得られない場合には最大5回まで実施した．観察期間は4週間とし，登録時の4週前から観察期間中のステロイド薬及び免疫抑制薬の用法・用量の変更は不可とした．主要評価項目はQMGスコアとし，評価におけるバイアスを避けるため，実施医療機関ごとに専任の評価担当者を置いた．【結果】解析対象は，治療を開始できた45例（GB群：23例，PP群：22例）とした．治療開始4週後又は中止時における治療開始前からのQMGスコアの変化量（平均値±標準偏差）とその95%信頼区間は，GB群で-3.3±3.4［-4.8，-1.9］，PP群で-3.5±4.2［-5.4，-1.6］と両群とも有意な改善が認められた（GB群：p<0.0001，PP群：p＝0.0009）．また，両群の平均値の差及びその95%信頼区間は，0.2［-2.1，2.4］であり，GB群はPP群と同程度の有効性を示した．安全性については，GB群において臨床上特段の問題となる事象は認められなかった．【結論】GB-0998を用いたIVIG療法は，血液浄化療法と同程度の有効性を示し，安全に実施できることが確認できた．

O(1)-7-1

骨髄間葉系細胞からの神経前駆細胞誘導と脳梗塞モデルへの生体材料を用いた有効な移植システムの検討

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]東北大学大学院医学研究科細胞組織学分野，[3]京都大学再生医科学研究所生体材料学分野
松瀬　大[1]，北田容章[2]，若尾昌平[2]，小濱みさき[2]，
田畑泰彦[3]，出澤真理[2]，吉良潤一[1]

【目的】骨髄間葉系細胞（MSCs）は効率的に神経細胞へ誘導することが可能で，生体内でも効果的に機能することが脳梗塞モデルラットへの移植実験で確認されている．今回我々はより効果的な細胞移植治療法を確立するため，MSCsから誘導した神経前駆細胞を，その足場となるcollagen sponge，血管新生を誘導するためのbasic fibroblast growth factor（bFGF）徐放システムと組み合わせて脳梗塞モデルラットへ移植し，細胞の生着・増殖・分化率および組織学的，機能的再生を評価した．【方法】MSCsにNotch細胞質ドメインを遺伝子導入し浮遊培養を行うことで，神経前駆細胞様細胞（NS-MSCs）を効率的に誘導した．ラットの中大脳動脈閉塞モデルを作成し，7日後に移植を行った．移植はcollagen sponge，bFGF-infused gelatin microsphere，NS-MSCsを様々に組み合わせ，6グループに分けて行った．神経機能評価として移植後7日毎にmodified limb-placing test，beam balance testを行い，移植31-35日にMorris water maze testを行った．移植35日後に安楽死させ，組織学的解析などを行った．【結果】移植後のNS-MSCsは高率に神経系の細胞へ分化していた．NS-MSCsにcollagen spongeを組み合わせて移植した群は，NS-MSCsのみを移植した群に比べ生存細胞数を約4-5倍に増加させた．さらに，bFGF-infused gelatin microsphereを組み合わせて移植した群は，明らかに多くの新生血管の増生が得られ，また脳室下帯においてより多くの神経幹細胞の増殖を認めた．これらの生体材料をNS-MSCsに組み合わせた群は，NS-MSCs単独移植群と比較し脳梗塞体積の明らかな減少と，神経機能の改善を認めた．【結論】以上より，NS-MSCsはcollagen sponge，bFGF-infused gelatin microsphereと組み合わせて移植することで，より優れた組織学的・機能的改善をきたした．これらの生体材料と組み合わせることで，より有効な細胞移植システムの確立が可能である．

O(1)-7-2

局所脳虚血モデルに対するガレクチン-1遺伝子導入ヒト神経幹細胞移植効果の検討

[1]東京医科歯科大学病院神経内科，[2]理化学研究所脳科学総合研究センター，[3]慶應義塾大学医学部整形外科，[4]大阪医療センター再生医療研究室，[5]名古屋市立大学再生医学分野，[6]慶應大学生理学教室
石橋　哲[1]，坂口昌徳[2]，山根淳一[3]，金村米博[4]，中村雅也[3]，
澤本和延[5]，戸山芳昭[3]，岡野栄之[6]，水澤英洋[1]

【目的】
我々は脳梗塞モデルを使用し，神経幹細胞の増殖因子であるガレクチン-1蛋白（Gal-1）を脳室内に投与することにより内因性神経幹細胞の増殖が賦活化されることを報告したが，梗塞体積の減少効果は得られなかった．Gal-1遺伝子を導入したヒト神経幹細胞を虚血脳に移植することによりGa-1を効率的にデリバリーし，さらなる神経再生効果を得られるかを検討した．
【対象・方法】
ヒト由来神経幹細胞にレンチウィルスベクター（pCSII-EF-MCS-IRES2-GFP）によりGal-1遺伝子を導入し，対照群としてGFP（Green Fluorescent Protein）遺伝子のみを導入した神経幹細胞を作製し，感染効率，Gal-1蛋白産生能を確認した．スナネズミ局所脳虚血モデルを作製（n=36）し，脳虚血4日後に神経幹細胞（細胞数：50,000/匹）を梗塞巣周囲に定位的に移植した．経時的に運動，体性感覚，認知機能に関する行動機能評価を行い，移植28日後に組織学的検索を行った．
【結果】
Gal-1遺伝子導入神経幹細胞の培養上清では非導入神経幹細胞と比較し有意にGal-1蛋白量が亢進していた．移植28日後に測定した梗塞体積は，Gal-1遺伝子導入神経幹細胞移植群で神経幹細胞移植群と比較し有意に減少していた（13.4%±2.7% vs. 26.6%±5.4%，$p<0.01$）．移植された神経幹細胞は移植28日後にも生存し，一部は成熟した神経細胞のマーカーを発現していた．さらに，神経幹細胞移植群は非移植群と比較し運動機能の改善を認めたが，Gal-1遺伝子導入神経幹細胞群ではさらなる改善を認めた．
【結論】
Gal-1遺伝子導入神経幹細胞は導入のない幹細胞と比較して，梗塞巣への移植により強い梗塞体積減少効果と神経脱落症状の改善効果を認めた．神経幹細胞は神経細胞への分化能とともに，Gal-1などの液性因子産生を亢進することにより強い治療効果が発揮できると考えられた．

O(1)-7-3

低酸素環境下におけるシャペロン介在性オートファジーの活性化と保護作用

[1]広島大学病院脳神経内科，[2]広島大学大学院神経薬理学
土肥栄祐[1]，田中　茂[1]，関　貴弘[2]，宮城達博[2]，秀　和泉[2]，
高橋哲也[1]，松本昌泰[1]，酒井規雄[2]

【目的】脳虚血における神経細胞死にマクロオートファジー（MA）の関与が報告され注目を集めている．一方，シャペロン介在性オートファジー（CMA）は，基質選択性を持ち，長期の飢餓状態や酸化ストレスにより活性化され，細胞生存に寄与すると報告されているが，虚血環境下におけるCMAの動態は明らかでないは未だ明らかでは無い．これまで，我々はNeuro2A細胞を用いて，低酸素環境下における神経細胞生存にCMAが関与する可能性を報告してきた．今回，新規開発したCMAインジケーターベクターを用いて，低酸素環境下におけるCMAのダイレクトな活性化を個々の細胞レベルで評価すると共に，MAを含めた神経細胞死へのCMAの関与について検討した．
【方法】一細胞レベルでのCMA活性評価のため，CMA基質であるGAPDHとHaloTagの融合蛋白（GAPDH-HT）を発現するベクターを作製した．このベクターを，Neuro2A細胞に導入後，低酸素負荷によるGAPDH-HTのLAMP-2A陽性lysosomeへのトランスロケーションをHT蛍光リガンドにより観察した．また，LAMP-2AおよびAtg5の発現をsiRNA処置により抑制し，低酸素環境下における細胞死への影響をCleaved Caspase-3の発現変化とPI陽性死細胞数で評価した．さらに低酸素環境下におけるCMA活性化薬（MPA）の細胞保護効果に関しても検討を加えた．
【結果】低酸素環境下においてよりGAPDH-HTのLAMP-2A陽性lysosomeへのトランスロケーションが増加し，細胞でレベルでのCMA活性化を確認した．さらに，低酸素負荷による細胞死は，LAMP-2Aの発現抑制によりこれが増加したが，Atg5の発現抑制では変化が見られなかった．さらに，CMA活性化薬により低酸素環境下での細胞死は減少した．
【考察】Neuro2A細胞において低酸素負荷によりCMAが活性化され，低酸素による細胞死に対し保護的に作用することが明らかとなった．CMAは虚血性神経細胞障害の新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆される．

O(1)-7-4

脳における細胞外マトリックスペリオスチンの機能解明

[1]大阪大学病院健康発達医学寄附講座，[2]大阪大学臨床遺伝子治療学，[3]東京大学先端臨床医学開発
島村宗尚[1]，谷山義明[2]，中神啓徳[1]，里　直行[2]，若山幸示[3]，
森下竜一[2]

Background and Purpose：Although periostin, an extracellular matrix glycoprotein, plays pivotal roles in survival, migration, and regeneration in various cells, its expression and function in the brain are still unknown. Here, we investigated the expression and role of periostin in the ischemic brain.
Methods：Expression of full length periostin（*Pn1*）and its splicing variant lacking exon 17（*Pn2*）was examined in C57BL6/J mice. The actions of periostin were examined in adult primary neuronal culture and a transient MCA occlusion（tMCAo）model.
Results：Expression of *Pn2*, but not *Pn1*, mRNA was markedly changed after tMCAo. *Pn2* mRNA was decreased in the ischemic core at 3 hours after ischemia. At 24 hours, *Pn2* mRNA was increased in both the peri-ischemic and ischemic regions. Periostin was mainly observed in neurons in normal brain. However, its expression was decreased temporarily in the ischemic region and increased in astrocytes and around endothelial cells at 24 hours after tMCAo. Of importance, i.c.v. injection of Pn2 resulted in a significant reduction in infarct volume（n＝9 in each group）associated with phosphorylation of Akt. Also, the Pn2-treated mice survived longer until 1 week after tMCAo（n＝12 in each group）. Pn2 significantly inhibited neuronal death under hypoxia and stimulated neurite outgrowth.
Conclusions：Here, we demonstrated that periostin was expressed in the brain, and exogenous Pn2 exhibited neuroprotective effects and accelerated neurite outgrowth. Further studies on periostin may provide new insights into the treatment of ischemic stroke.

O(1)-7-5
頚動脈プラーク不安定化の分子機構に関する検討

[1]三重大学神経内科，[2]三重大学脳神経外科，[3]鈴鹿回生病院脳神経外科，[4]国立病院機構三重病院臨床研究部
新堂晃大[1]，種村　浩[2]，矢田健一郎[1]，朝倉文夫[2]，当麻直樹[2]，阪井田博司[2]，濱田和秀[3]，藤澤隆夫[4]，滝　和郎[2]，冨本秀和[1]

【目的】ヒト生体内におけるプラーク不安定化の分子機構を解明する．
【対象】頚動脈アテローム硬化症に対し頚動脈ステント留置術（CAS）を施行した患者28例，頚動脈内膜剥離術（CEA）による組織標本を検討した．
【方法】術前 MRI で plaque image を用いてプラークを不安定，安定の2群に分類した．術前動脈ライン，CAS 前後の狭窄部から血液を採取し血清に分離した．CAS 施行時に回収した遠位フィルターに付着した塞栓子を採取し，ゲル化の後にパラフィン切片を作成した．血液サンプルでは IL-1β，IL-6，IL-10，E-selectin，ICAM-1，VCAM-1，アディポネクチンを ELISA マルチプレックスビーズアレイシステム（Luminex）で測定し，アルブミン濃度で補正した．塞栓子と CEA 標本は免疫組織化学法で評価した．
【結果】IL-6値は不安定プラーク症例の CAS 後狭窄部検体で有意に上昇を認めた．E-selectin 値は術前動脈ライン，CAS 前後の狭窄部において不安定プラーク症例での上昇を認め，アディポネクチン値は不安定プラーク症例での低下を認めた．IL-1β，IL-10，ICAM-1，VCAM-1値は明らかな有意差を認めなかった．免疫組織化学的検討では，不安定プラーク塞栓子で IL-6の発現を認め，CEA 標本では炎症細胞浸潤部位で認めた．また，E-selectin は不安定プラーク塞栓子，CEA 標本でも血管内皮における発現の増加を認めた．
【考察】CAS 後局所サンプルで症候性プラーク症例での IL-6増加が報告されている．今回の検討から(1)IL-6増加が不安定プラーク局所での産生と関連すること，(2) アディポネクチンが傷害血管において接着分子の発現を抑制し，プラークの不安定化に関与していることが示唆された．

O(1)-8-1
アルツハイマー病の新たな臨床病型“MCI due to AD”

[1]湘南厚木病院脳神経外科，[2]湘南厚木病院神経内科
畑下鎮男[1]，山崎英智[2]

【目的】2011年 NIA-Alzheimer　Association よりアルツハイマー病（AD）の発症前・後の clinical　stage に対し，バイオマーカーを加みした新たな診断基準が示された．我々はアミロイド PET と FDG PET を用い，新たな臨床病型“MCI due to AD”について検討した．【方法】軽度認知障害（MCI）36例を対象とし，2年間経過観察を行い，さらに AD　20例と健常者（HC）14例とで比較検討した．認知機能検査は MMSE，CDR，WMS-R 論理記憶を用いた．アミロイド PET 検査は［11C]-PIB を投与，60分間ダイナミック収集を行った．大脳皮質に関心領域を設定し，distribution volume ratio（DVR）を算出した．FDG PET 検査は［18F]-FDG を投与し，15分間 static　scan を行い，同じ関心領域で SUVR 値を算出し，3D-SSP 画像を作成した．【結果】MCI36例中32例で PIB　DVR は HC に比べ有意に増加し，β-アミロイド（Aβ）の蓄積がみられた．FDG SUVR は AD と同程度に低下した．32例中15例は1年後（faster），9例は2年後（slower）に AD に進展した．8例は2年間では AD に進展しなかった（stable）．AD 進展例では WMS-R の遅延再生はカットオフ値よりさらに有意に低下した．Aβ の蓄積量では faster，slower AD 進展，stable 症例群で変化はみられなかった．一方局所ブドウ糖代謝は faster 群では外側側頭葉　頭頂葉　前頭葉　楔前部で低下，slower 群では外側側頭葉と楔前部で低下，stable 群では楔前部で低下した．【結論】エピソード記憶障害に加え，Aβ の蓄積と局所ブドウ糖代謝低下のみられる MCI 例は“MCI due to AD”と診断され，その大多数は短期間に AD に移行する．ブドウ糖代謝低下は AD 進展に関与する．

O(1)-8-2
東日本大震災後の認知症の増悪

[1]東北大学病院老年科，[2]こだまホスピタル
古川勝敏[1]，大槻真理[1]，樹神　學[2]，荒井啓行[1]

【目的】災害等によって生じる大きな環境の変化は認知症の増悪を惹起することがこれまで報告されている．我々は2011年3月11日に生じた東日本大震災に被災した高齢者において認知症症状がいかに変化したかについて研究を計画した．今回の研究ではアルツハイマー病患者の認知機能，精神症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia：BPSD）の変化を調査，検討した．【方法】演者等が勤務する2つの病院においてアルツハイマー病患者を対象に，十分なインフォームドコンセントを得た上で神経心理検査（Minimental State Examination：MMSE と Neuropsychiatric Inventory Questionnaire：NPI-Q）を施行し，震災前，震災後のデータを比較，検討した．結果の解析は，患者を（**A 群**）非被災群（M/F＝9/11，年齢＝74.3 ＋/－ 8.3歳），（**B 群**）被災群（避難所での生活なし，M/F＝9/9，年齢＝75.6 ＋/－ 7.8歳），（**C 群**）被災群（避難所での生活あり，M/F＝8/9，年齢＝77.8 ＋/－ 8.5歳）の3群に分けて比較検討した．【結果】MMSE，NPI-Q とも震災前と震災後の値の変化量について3群間で比較した．MMSE の震災後の震災前に比べての下がり幅（増悪度）においては，非被災群（A 群）に比し，被災群は避難所生活をした群（B 群），しなかった群（C 群）とも有意に大きかった．しかし B 群と C 群間には有意差を認めなかった．一方 NPI-Q の震災後の震災前に比べての上がり幅（増悪度）は，非被災群（A 群）に比し被災群は避難所生活をした群（B 群），しなかった群（C 群）とも有意に大きく（より増悪），かつ C 群は B 群より大きかった．【考察】認知機能（MMSE），BPSD（NPI-Q）とも非被災者に比し被災者は震災後，有意に増悪していることが明らかになり，その程度は避難所生活を強いられた患者に顕著であった．今後は被災時の認知症患者のより適切なケア，投薬が望まれる．【参考文献】Exacerbation of dementia after the earthquake and tsunami. *J. Neurol.* 2011

O(1)-8-3
ヒト iPS 細胞を用いたアルツハイマー病治療薬探索基盤の開発

[1]京都大学 iPS 細胞研究所，[2]埼玉医科大学医学部，[3]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
八幡直樹[1]，浅井　将[2]，岩田修永[3]，井上治久[1]

【目的】アルツハイマー病の治療には脳内のアミロイドβペプチド（Aβ）の量の制御が有効である可能性がある．Aβを制御する薬剤のスクリーニングには，過剰発現系や株化細胞，げっ歯類の初代神経細胞等が用いられているが，ヒト神経細胞の細胞内環境が厳密に反映されているとは言い難い．そこで，ヒト iPS 細胞より誘導した神経細胞を用いて，ヒトに効果的なAβ代謝を制御する薬剤探索系の確立を試みた．
【方法・結果】ヒト iPS 細胞より新皮質マーカーを発現した大脳皮質神経細胞への分化誘導を行った．誘導神経細胞において，Aβ産生に必要な分子であるアミロイド前駆体蛋白質（APP），βおよびγセクレターゼの発現を解析した．また，培養上清中における Aβの量を sandwich ELISA によって検出した．
次に，Aβ産生を抑制するとされる薬剤を添加し，その反応性を調べたところ，βセクレターゼ阻害剤やγセクレターゼ調節薬により，濃度依存的に Aβ40および Aβ42の産生が阻害された．γセクレターゼ阻害薬を低濃度で使用した場合には，予想とは逆に Aβ産生を上昇させ，高濃度の場合には Aβ産生を阻害した．さらにこの薬剤に対しては，iPS 細胞から神経細胞への分化誘導期間が短い細胞では急激な反応を示したことから，Aβ産生に対する薬剤効果の安定した解析を行うためには，より成熟した神経細胞を使用する必要があることが判明した．
【結論】本研究で確立したヒト iPS 細胞を利用した Aβ検出システムを利用することで，ヒトに対して効果的な Aβ産生制御薬剤の探索が可能になり，今後ヒト iPS 細胞を用いたアルツハイマー病創薬研究において役立つことが期待される．

O(1)-8-4
ドネペジル塩酸塩へのメマンチン上乗せ治療：効果と副作用から見た適応症例

昭和大学横浜市北部病院内科神経
福井俊哉，山崎貴博，金野竜太

【背景】メマンチン（Mem）開始直後の効果・副作用に関する知見はまだ少ない．一方，腎機能障害により Mem 血中濃度曲線下面積が増加する．
【目的】Mem 開始直後の効果・副作用と腎機能の関係を検討し，注意点と至適対象を考察する．
【対象】長期ドネペジル10mg 服用中に，症状改善目的にて Mem を追加したアルツハイマー病37例，レビー小体型認知症6例，平均82.0±7.2歳．
【方法】Mem 開始前と維持量20mg に達した2-4週後に改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDSR）を施行し，8項目介護者満足度評価表を用いて効果・副作用（AE）を介護者から聴取．効果・副作用と血清クレアチニン（Cr）と推算糸球体濾過量（eGFR）の関連を検討．
【結果】改善点として，表情・態度10例，積極性8例，発話量7例，興奮性/易怒性6例，反応性・注意力5例，幻覚・失禁2例，睡眠障害・内服管理・うつ・奇声1例．効果あり群ではなし群に比して，投与前 HDSR（6.3±6.3 vs. 10.5±5.3）と Cr 値（0.75±0.16 vs. 0.89±0.25）が有意に低値．一方，AE として，過眠・過鎮静11例，ふらつき6例，食欲低下5例，易興奮性4例，反応性低下4例，混乱・失禁悪化2例，斜め徴候・幻視悪化1例．Cr・eGFR 値は AE あり群0.90±0.23　mg/dl・54.3±13.9　ml/min./1.73m2，なし群0.74±0.18・66.4±16.1と AE あり群の腎機能が有意に低かった．Cr 0.9またはeGFR 45をカットオフとした場合，AE 予測の感度は Cr 76.9％/eGFR 100％，特異度は Cr 70.0％/eGFR 64.9％．満足度評価表は効果・AE を鋭敏に反映した．
【考察・結論】Mem の初期効果は HDSR 点数と Cr 値が低い症例で現れやすい．一方，腎機能低下例では過眠・過鎮静やふらつきなどが高率に発現し，80歳前後の高年齢者で Cr0.9以上または eGFR 45以下の場合，維持量を10 mg にする必要がある．腎機能が良好で HDSR が低い症例が Mem の至適適応である．また，高度認知症例における Mem 効果・副作用判定には介護者満足度評価表が有用である．

O(1)-8-5
リポ蛋白が Aβ重合化の制御因子である

弘前大学神経内科
松原悦朗，仲田　崇，若佐谷保仁，瓦林　毅，東海林幹夫

【目的】アルツハイマー病（AD）の発症病態基盤分子と考えられている Aβ重合体の脳脊髄液中制御因子の検証を行った．
【方法】健常高齢者（13例，平均年齢70.6歳）と AD 患者（12例，平均年齢73.2歳）から脳脊髄液を採取しプールした脳脊髄液と HDL を除去したプールしたリポ蛋白除去脳脊髄液をゲル濾過にて分取後，各フラクションを Aβ単量体特異的 ELISAs（BNT77-BC05 ELISA と BNT77-BA27 ELISA）と Aβ重合体特異的 ELISAs（2C3-BC05 ELISA と2C3-BA27 ELISA）にて検証した．また個々の症例のリポ蛋白除去脳脊髄液にて Aβ単量体と Aβ重合体を別途測定し，Aβ重合化程度やリポ蛋白除去下で Aβ42分子比率も検証した．
【結果及び考察】AD 患者ではリポ蛋白結合型 Aβ単量体量は健常高齢者と同レベルであったが，リポ蛋白非結合型 Aβ単量体量は減少していた．一方，リポ蛋白非結合型 Aβ重合体量は AD 患者で増加していた．計25例の個別検討でも，リポ蛋白非結合型 Aβ重合体量は AD で増加しており，Aβ単量体量との比率を検証すると AD 患者では Aβ重合化指標の Aβ重合体/単量体比の有意な増加が観察された．一方，AD と健常高齢者の両群とも脳脊髄液中でのリポ蛋白非結合型 Aβ単量体の占める割合は全体の30％程度で同等であったが，全リポ蛋白非結合型 Aβ中に Aβ42が占める比率は健常高齢者が13.2％に対し，AD 患者では9.3％と有意な低下が認められた．
【結論】AD 患者の脳脊髄液中ではリポ蛋白（主に HDL）より Aβ42が乖離しやすい環境で Aβ重合化が進んでおり，リポ蛋白が Aβ重合化の制御因子であると考えられた．

O(1)-9-1

αシヌクレインのリソソーム移行および細胞外分泌は AAA 型 ATPase VPS4により制御される

東北大学病院神経内科
長谷川隆文，今野昌俊，三浦永美子，馬場　徹，菅野直人，菊池昭夫，青木正志，武田　篤

【目的】近年パーキンソン病（PD）などの神経変性疾患における新たな病態機序として，細胞間における異常凝集タンパク伝播現象が注目を集めている．αシヌクレイン（αS）の細胞外分泌に関しては，エキソサイトーシスのほか，プリオン同様にエキソソームを介するという報告が散見されるが，尚一定の見解は得られていない．【方法】αS発現SH-SY5Y細胞の培地上清およびPD患者・対照群由来の髄液よりショ糖密度勾配遠心分離にてエキソソームを単離し，WB法によりエキソソームにおけるαS局在を観察した．各エンドソームコンパートメントにおけるαS局在は，エンドソーム特異的Rab GTPaseとαSの共局在により確認した．さらに，エキソソームとその上流にある後期エンドソーム（MVB）の形成に必須であるAAA型ATPase VPS4のDN変異体を培養細胞に過剰発現し，MVB・エキソソーム形成不全下における細胞内外におけるαS量の変化を細胞分画法・WB法で検討した．またPD・正常脳切片を用い，VPS4の局在について免疫染色法により検討した．【結果】(1) エキソソーム中に存在するプリオンと異なり，大部分の細胞外αSはフリーの状態で存在していた．(2) αSは初期・後期・リサイクリングエンドソームに存在していた，(3) MVB・エキソソーム形成不全により，細胞外αSが著増するとともにリソソーム中のαSが減少した．(4) 黒質レビー小体の90%はVPS4陽性であった．エンドソーム・リソソーム中のαSは凝集傾向が強く，これら細胞内小器官中のαSはレビー小体形成の起源である可能性がある．(5) 細胞外αSはRab11aの機能障害により減少することが確認され，同分子の関与するリサイクリング経路がαS分泌に重要である可能性が示された．【結論】αSのリソソーム移行および細胞外分泌はVPS4により制御されることが示された．

O(1)-9-2

神経・オリゴデンドログリア細胞へのαシヌクレイン取り込みには Dynamin GTPase が関与する

東北大学神経内科
今野昌俊，長谷川隆文，三浦永美子，馬場　徹，菅野直人，菊池昭夫，武田　篤

【目的】近年パーキンソン病(PD)などに代表される神経変性疾患において，αシヌクレイン(αSYN)が細胞間を伝播し病変を周辺細胞へと拡大させるというプリオン仮説あるいはタンパク癌仮説が唱えられ注目を集めている．また，PD関連疾患である多系統萎縮症(MSA)患者脳では，通常αSYNを発現していないオリゴデンドログリア内にαSYN陽性の細胞内凝集体（グリア細胞内封入体）が認められ，オリゴデンドログリア細胞へのαSYN取り込みがその病態発現に寄与している可能性が示唆されている．しかしながら，αS　YNの細胞内への取り込みに関する分子機構についてはいまだ十分な回答が得られていない．そこで，培養神経細胞およびオリゴデンドログリア細胞へのαSYN取り込みに関与する分子の探索を行った．【方法】大腸菌発現ベクターpGEX6P-1/αSYNを用い大腸菌BL21（DE3）を形質転換し組換えαSYNを大量調整した．続いてヒト神経細胞SH-SY5YおよびオリゴデンドログリアCG1Cを一定時間αSYNに曝露後，定法に従い疎水性・親水性画分を単離し，各分画におけるαSYNをウェスタンブロット法で確認した．さらに，各種エンドサイトーシス阻害剤添加によるαSYN取り込みへの影響を観察した．またクラスリン依存性エンドサイトーシスに必須であるDynamin1のdominant　negative変異体（K44A）発現及びsiRNAによるサイレンシングにて内因性Dynamin1発現を阻害し，αSYN取り込みへの影響について検討した．【結果】αSYNは経時的・濃度依存的に細胞内に取り込まれた．これはクラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤曝露およびDynamin　1機能阻害により抑制された．【結論】神経細胞，オリゴデンドログリア細胞へのαSYN取り込みにはDynamin GTPaseが関与することが示された．

O(1)-9-3

運動機能異常を呈する I2020T leucine-rich repeat kinase 2 TG マウスはドーパミン神経細胞の異常を示す

[1]北里大学医療系研究科臨床免疫学，[2]北里大学医学部実験動物学
前川達則[1]，森小百合[1]，宮島任司[1]，佐々木唯[1]，小宮佳澄[1]，東　貞弘[2]，太田悦朗[1]，小幡文弥[1]

【目的】家族性パーキンソン病原因遺伝子であるLeucine Rich Repeat Kinase 2（LRRK2）のI2020T変異型TGマウスの解析を行った．【方法】I2020T変異型TGマウスとリッターメイトの脳切片を用いて，抗tyrosine hydroxylase（TH）抗体，抗GM130抗体（Golgi体マーカー）で免疫染色を行った．マウス脳ライセート中の微小管をin vitroで重合させ，ウエスタンブロットでtubulin量を定量することで微小管重合能を測定した．胎生15.5日のマウスから大脳皮質，中脳の初代培養神経細胞を樹立し，細胞のアポトーシスをTUNEL染色で可視化した．また，神経突起長，分岐数をNeuronJ（ImageJ）で解析した．【結果】昨年度までの本学会において，1）I2020T変異型TGマウスは中脳黒質を含めた脳神経で変異LRRK2を発現していること，2）ローターロッドテスト，ビームテストにおいて運動機能異常が見られること，3)中脳黒質におけるTH陽性細胞の数，形態に違いが見られないこと，4）線条体ドーパミン量が減少していることを報告した．今年度はTGマウス脳神経細胞の機能異常を探索することを目的とした．その結果，TGマウスでは断片化Golgi体の増加，微小管重合能の亢進，初代培養神経細胞におけるアポトーシスの亢進，神経突起の異常が明らかになった．【結論】本年度の研究で，I2020T変異型TGマウスにおけるドーパミン神経細胞の機能異常が示唆された．今回明らかになったドーパミン神経細胞の異常と，すでに明らかになっている運動機能異常，線条体ドーパミン量の減少は関連があるものと考えられる．

O(1)-9-4

若年性パーキンソン病遺伝子によるミトコンドリア輸送制御

[1]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[2]京都大学・神経内科，[3]スタンフォード大学・医学部，[4]順天堂大学・神経内科
今居　譲[1]，澤田知世[2]，Song Liu[3]，Bingwei Lu[3]，高橋良輔[2]，服部信孝[4]

【目的】若年性パーキンソン病遺伝子産物PINK1とParkinは，それぞれキナーゼとユビキチンリガーゼをコードする．PINK1-Parkinは協調してミトコンドリアの機能を制御していることが，ショウジョウバエ遺伝学により明らかとなった．本研究は，PINK1-Parkinシグナルがミトコンドリアの機能を制御する分子メカニズムと，その破綻による神経変性メカニズムを明らかにすることを目的とする．【方法】*PINK1*ノックアウトあるいはノックダウンショウジョウバエにおいては，筋肉ミトコンドリアが変性し羽の姿勢制御に異常が見られる．*PINK1*ノックアウトショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングから，PINK1-Parkinシグナルに関与する新規分子Miroを同定した．すなわち，Miroをノックダウンすると PINK1ノックダウンショウジョウバエにおいて見られる羽の姿勢の異常が抑制された．【結果】ショウジョウバエにおいてPINK1を過剰発現するとミトコンドリアの神経軸索輸送が抑制され，逆にPINK1をノックダウンあるいはMiroを過剰発現するとミトコンドリアの軸索輸送が促進された．Miroはミトコンドリア外膜に局在するGTPaseであり，キネシンモーター依存的な軸索輸送に関与する．PINK1はParkinと協調してMiroをユビキチン-プロテアソーム経路を介して分解することがショウジョウバエおよび培養細胞において明らかとなった．【結論】PINK1-Parkinは膜電位の低下した損傷ミトコンドリアを選択的に除去するマイトファジーに関与することが明らかにされている．Miroは膜電位が低下したミトコンドリアにおいて，PINK1-Parkin依存的に早い段階で分解される．これは，損傷を受けたミトコンドリアが神経終末に輸送されないような防御メカニズムであると考えられる．

O(1)-9-5

パーキンのミトコンドリア膜電位に対する関連蛋白の関与

[1]徳島病院臨床研究部，[2]徳島大学大学院・臨床神経科学
牧由紀子[1]，三ツ井貴夫[1]，藤本美希[1]，十河正子[1]，川村和之[1]，梶　龍兒[2]

目的：近年，パーキンは細胞質に局在し，ミトコンドリアのオートファジーに関与していることが注目されている．すなわち，細胞内において細胞質に存在するパーキンは，膜電位の低下したミトコンドリアに集積し，ユビキチン・プロテオゾームシステムを介し，そのミトコンドリアを処理することが報告されている，一方，私達はパーキンが細胞増殖期においてミトコンドリア内に局在し，ミトコンドリアのbiogenesisを促進することを報告した．本研究では，ミトコンドリア膜電位とパーキンの細胞内局在，および関連蛋白であるKlokin　1との関連について検討した．

方法：培養細胞系においてパーキンの細胞内局在が，CCCP添加の有無でどのように変化するかをミトコンドリアの膜電位プローブであるTMRMを用いて検討した．またパーキンおよび私達の見出したKlokin 1を細胞に共発現した場合のミトコンドリア膜電位の変化を観察した．

結果：GFPパーキンを細胞に強制発現した場合，ミトコンドリアに一致して強いGFPシグナルを有する細胞と，細胞質に弱いGFPシグナルがび慢性に存在する細胞が混在していた．前者の細胞ではミトコンドリア膜電位は著明に増大し，この現象はCCCP処理を行った場合にも認められた．さらにKlokin　1を導入した細胞ではミトコンドリアに一致した強いGFPパーキンの細胞が著明に増加し，逆にsiRNAによりKlokin　1発現を抑制した細胞ではそのシグナルが減少した．

結論：ミトコンドリア内に局在するパーキンは，その膜電位を維持するように作用すること，さらにKlokin 1はパーキンのミトコンドリア局在を促進していることが示唆された．

O(1)-9-6

パーキンの糖化に対する ChPF の関与

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島大学大学院神経情報医学
三ツ井貴夫[1]，牧由紀子[1]，十河正子[1]，川村和之[1]，乾　俊夫[1]，梶　龍兒[2]

目的：我々はパーキンと結合しミトコンドリアまで誘導する新規の蛋白Klokin　1を見出した．klokin1はchondroitin polymerizing factor（ChPF）遺伝子のスプライシング変異体である．ChPFがパーキンに対して何らかの作用を有しているか否かは全く不明である．本研究では，ChPFのパーキン蛋白の糖化に対する影響について検討した．

対象と方法：Kokin　1とパーキンの結合性を免疫沈降法で検討する．Klokin　1に結合したパーキンの糖鎖付加をレクチンブロットで解析した．Klokin　1/ChPFを導入した細胞において，ミトコンドリアの内因性パーキンの発現ならびに糖化を解析した．さらに，パーキンに対するChPFのin vitro galactose転移能を検討した．

結果：培養細胞ではKlokin 1はパーキン蛋白と結合し，さらにそのパーキンはレクチンに親和性が認められた．Klokin　1/ChPFを導入した細胞において，ミトコンドリアの内因性パーキンの発現は有意に増加し，そのパーキンの糖化も亢進していた．パーキンおよびChPFを精製し，UDP-Galを添加したとき，パーキンは添加UDP-Galの濃度依存的にレクチンの反応性が増大した．

結論：Klokin　1と結合するパーキン蛋白は糖化されていること，ChPFはパーキンの糖化を促進しうることが示唆された．

O(1)-10-1

頸椎 MRI での頚神経肥厚の評価は，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の診断に有用か？

[1]天理よろづ相談所病院神経内科，[2]天理よろづ相談所病院放射線部
田中寛大[1]，森　暢幸[2]，横田悠介[2]，奥宮太郎[1]，神辺大輔[1]，
中野真人[1]，寺田由起[1]，新出明代[1]，景山　卓[1]，末長敏彦[1]

【目的】CIDP の診断における，頸椎 MRI での頚神経肥厚の評価の有用性を評価する．【方法】2005年10月–2011年9月に当科へ入院し，Koski らの診断基準を満たした CIDP 例のうち，頸椎 MRI を撮像した15例を症例群とした．対照群として，当院で同期間に頸椎 MRI を撮像し，同基準を満たさない例から，性別，年齢，撮像機種をマッチさせ，1対2の割合で30例を無作為抽出した．対象例を無作為に並べ診断を伏せた上で，放射線科医1名が読影した．STIR 画像の冠状断において，椎間孔のすぐ外側で第5–8頚神経の直径を測定し，大きい側を記録した．記録した側の各頚神経と胸鎖乳突筋の信号強度と，背景ノイズの標準偏差を記録し，各頚神経についてコントラストノイズ比（CNR）を算出した．第5–8頚神経の直径と CNR の平均値について ROC 解析を行い，カットオフ値を設定した．直径平均値と CNR 平均値がカットオフ値を超えるか否かを各例で判定し，ROC 解析を行った．また，他の放射線科医1名が上記方法で読影し，各平均値が設定したカットオフ値を超えるか否かについてカッパ係数を算出することで，評価方法の再現性を検証した．【結果】直径平均値のカットオフ値は5.3 mm，CNR 平均値のカットオフ値は38.7であった．直径平均値と CNR 平均値のどちらか一方がカットオフ値を超える場合，感度53.3%，特異度93.1%であった（ROC 曲線下面積 0.74）．また，カッパ係数は0.62であった．【考察】頚椎 MRI での頚神経の肥厚が CIDP の診断に有用である可能性は報告されてきたが，本研究のように，診断を伏せた上で頚神経の直径と信号強度を測定し，年齢と性別をマッチさせた対照群と比較した報告はない．頚神経の直径と CNR を測定し，頚神経肥厚を定量的に評価することが CIDP の診断に有用である可能性が示唆された．またカッパ係数は0.62と観察者間の一致度は十分であり，本研究で得られた頚神経肥厚の評価方法の再現性は良好であると考えられた．

O(1)-10-2

Aδ 特異的痛覚閾値検査と C 線維の機能評価を組み合わせた小径線維ニューロパチーの早期診断法に関する検討

[1]熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野，[2]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
大林光念[1]，植田光晴[1]，三隅洋平[2]，大嶋俊範[2]，山下太郎[2]，
安東由喜雄[1]

目的：Aδ特異的痛覚閾値検査と皮膚血流検査，発汗機能検査を組み合わせた小径線維ニューロパチーの早期診断法について，その有用性を検討すること．対象：自覚症状を認めない，発症から4年以内の早期糖尿病患者8名，神経伝導検査で異常は認めないが，下肢にしびれや感覚障害などの自覚症状を訴える発症から8年以内の糖尿病患者10名，および FAP ATTR V30M 患者から摘出された肝臓をドミノ移植された患者3名．方法：1．上記被験者群に対し，下肢末梢におけるレーザードプラ皮膚血流検査，パースピロによる微量発汗検査を行い，末梢神経 C 線維の機能について評価するとともに，下肢末梢における Aδ特異的刺激に対する痛覚閾値も測定し，これらの結果を，年齢をマッチさせた健常者群10名の平均値と比較した．結果：自覚症状を認めない，発症から4年以内の早期糖尿病患者の50%にすでに発汗異常，もしくは発汗異常＋皮膚血流の異常を認めた．2．下肢にしびれや感覚障害などの自覚症状を訴える発症から8年以内の糖尿病患者では，80%で発汗異常，もしくは発汗異常＋皮膚血流の異常を認め，うち75%に Aδ特異的痛覚閾値の上昇もみられた．3．一方，特に70歳以上の高齢者，あるいはドミノ肝移植後の患者においては，発汗異常や皮膚血流の異常を認めないにも関わらず，Aδ特異的痛覚閾値のみ健常者に比べ上昇しているケースがみられた．考察および結論：レーザードプラ皮膚血流検査や発汗機能検査といった C 線維の機能を評価しうる検査法に，Aδ特異的痛覚閾値検査を組み合わせることで，小径線維ニューロパチーの早期診断率を上げることができる．特に高齢の糖尿病患者，あるいは FAP 患者からのドミノ肝移植後に出現するアミロイドニューロパチーについてはその診断に Aδ特異的痛覚閾値検査が重要な意味を持つ．

O(1)-10-3

マイコプラズマ感染に伴う免疫性神経疾患と抗糖脂質抗体の検討

近畿大学神経内科
桑原　基，鈴木聖子，高田和男，楠　　進

【目的】マイコプラズマ感染後には自己免疫機序を介してギラン・バレー症候群（GBS）や中枢神経障害などがみられる事がある．特に中性糖脂質である Gal–C に対する抗体陽性例を認めることがあるが，これまで多数例の検討やその他の糖脂質に対する抗体の検討はほとんどなされていない．そこで今回我々はマイコプラズマ感染後の免疫性神経疾患と Gal–C 及びその他糖脂質に対する抗体を検討した．【方法】2010年9月から2011年10月の間に，当科へ抗糖脂質抗体測定依頼のあった症例においてマイコプラズマ感染が先行した50症例を抽出し，それらについて病態，抗糖脂質抗体測定の結果について検討した．【結果】50例を病態別に分類すると GBS30例，Fisher 症候群7例，ADEM1例，髄膜脳炎・脳症が12例であった．Gal–C に対する抗体は IgM 抗体が7例，IgG 抗体が8例で50例中計15例が陽性であり，GBS で30例中11例，髄膜脳炎・脳症で12例中4例陽性となり，ADEM1例，Fisher 症候群7例では認めなかった．IgM 及び IgG 抗 Gal–C 抗体陽性例の年齢は19.9±18.9歳と陰性例35.9±22.5歳と比較して低かった．そのうち IgM 抗体陽性例は年齢が10.1±2.6歳と更に若年であり，7例中2例がその後 IgG へのクラスチェンジが確認された．Gal–C 陰性例におけるその他抗糖脂質抗体の検討では GQ1b と GT1a 陽性例が多く，それら抗体陽性例8例中5例が Fisher 症候群であった．【結論】抗 Gal–C 抗体は若年例で陽性となることが多く，特に IgM 抗 Gal–C 抗体は IgG へクラスチェンジする可能性がある．GQ1b，GT1a に対する抗体陽性例も Gal–C に次いで多く，抗体産生機序についてはさらなる検討が必要である．

O(1)-10-4

ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群における抗ガングリオシド抗体 IgG サブクラスと補体活性化能に関する検討

[1]防衛医科大学校内科学3，[2]埼玉医科大学総合医療センター神経内科，[3]東京逓信病院神経内科，[4]東京工科大学理学療法学科，[5]近畿大学神経内科
汐崎　祐[1]，尾上祐行[1]，本郷　悠[1]，東原真奈[1]，三井隆男[2]，
野村恭一[2]，椎尾　康[3]，鎌倉惠子[4]，木村文彦[1]，楠　　進[5]，
海田賢一[1]

【背景・目的】ギラン・バレー症候群（GBS）では抗ガングリオシド（GS）抗体による補体介在性神経障害が推測されている．同抗体の病的意義解明のため，その補体活性化能と重症度，神経症候との相関を解析した．
【対象・方法】対象は抗 GS-IgG 抗体陽性例54例（GBS35例，フィッシャー症候群：FS19例）．患者血清で GS 単独抗原に対する抗体活性を測定した（ELISA 法）．使用抗原は GM1，GM2，GD1a，GD1b，GT1a，GT1b，GQ1b，GalNAc-GD1a の8種で，これらの2種を混合した GS 複合体に対する IgG 抗体も測定した．各患者の抗 GS 抗体のうち最も高い活性を持つ抗 GS 抗体の補体活性化能を評価した．患者血清から精製した IgG を用い，補体源として健常ドナー希釈血清を加えた．膜障害性複合体（C5b-9）に対する抗体を測定し補体活性化能と定義し，抗 GS 抗体 IgG サブクラスと抗体活性，補体活性化能を各患者群の臨床症状と対比した．
【結果】GBS では抗 GS 抗体活性と補体活性化能に正の相関を認め，特に抗 GM1抗体で顕著だった．先行感染の種類，GBS/FS の臨床病型は IgG サブクラスと相関しなかった．FS 患者は抗体活性と補体活性化能に相関を認めなかった．GBS 患者で IgG1優位群に女性が有意に多く，補体活性化能と重症度に正の相関関係を認め，感覚障害を欠く傾向を認めた．電気生理学的所見で軸索障害は IgG1優位群に見られたが（2例）有意差はなく，脱髄型は軸索型に比して重症度が高い傾向を示した．IgG1優位 GBS 群では抗 GM1抗体，抗 GalNAc-GD1a 抗体が高頻度であった（IgG1優位群53%，IgG3優位群28%）．
【考察】IgG1抗 GS 抗体陽性 GBS では抗体の補体活性化能が神経障害の程度を規定し，補体介在性神経障害が主な病態と推察される．IgG1抗体は純粋運動型 GBS と相関する可能性がある．

O(1)-10-5

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおける血清サイトカインプロファイル解析

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[2]千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学，[3]千葉大学医学部附属病院疾患プロテオミクスセンター
別府美奈子[1]，澤井　摂[2]，三澤園子[1]，森　雅裕[1]，
曽川一幸[3]，石毛崇之[2]，金井数明[1]，磯瀬沙希里[1]，
澁谷和幹[1]，関口　縁[1]，那須彩子[1]，三津間さつき[1]，
野村文夫[2]，桑原　聡[1]

【目的】慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）の経過，治療反応性，予後は，症例により様々であることから，異なった病態を含む症候群であることが指摘されてきた．本研究では，血清サイトカインプロファイルを解析し，その病態の違いを明らかにすることを目的とした．【方法】未治療 CIDP 患者30例（男19例，女11例，平均年齢45歳）と正常対照18例（男10例，女8例，平均年齢50歳）の血清を用い，マルチプレックスサスペンションアレイ法にて，48種類のサイトカイン・ケモカインを測定した．CIDP 患者は，典型的 CIDP（Typical 型）と非対称性 CIDP（multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy：MADSAM 型）の2群に分け，サイトカインプロファイルの解析を行った．【結果】CIDP 患者30例の臨床病型は，Typical 型19例（男12例，女7例，平均年齢47歳），MADSAM 型11例（男7例，女4例，平均年齢43歳）であった．CIDP 患者全体では，TNF-α，HGF，MIP-1b，IL-1b の上昇を認めた．MADSAM 型では，TNF-α の上昇が顕著であり，また，他の炎症性サイトカインが上昇する症例がみられた．TNF-α は血液神経関門の破壊に関与すると言われており，MADSAM 型での炎症性サイトカインの上昇は，末梢神経中間部の血液神経関門の破壊を反映しているものと考えられた．【結論】血清サイトカインプロファイルの解析から，typical 型と MADSAM 型の CIDP には異なった病態機序があり，MADSAM 型 CIDP においてサイトカイン活性化がより顕著である．

O(1)-10-6

ビタミン E 結合 siRNA の注腸投与による家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法の検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
仁科一隆，吉田規恵，桑原宏哉，朴　文英，仁科智子，
横田隆徳，水澤英洋

【目的】RNA 干渉は標的 mRNA の遺伝子を特異的に抑制する現象であり，その標的遺伝子発現抑制効果の高さから核酸医薬としての臨床応用が期待されているが，small interfering RNA（siRNA）の全身投与による生体へのデリバリーは，主に静脈注射によるものしか報告されていない．そこで本研究では食後に分泌されるカイロミクロンを介して α-tocopherol（Toc）が肝細胞に運搬されることに注目し，Toc を結合させた siRNA（Toc–siRNA）を注腸投与することによる家族性アミロイドポリニューロパチーの治療法を検討した．
【方法】ヒトトランスサイレチン（hTTR）に対する siRNA に Toc を共有結合させたものに，脂肪酸と界面活性剤からなる混合ミセルを加え，これを経口でミルクを強制投与した後のマウス直腸内に投与した．肝へのデリバリーを共焦点顕微鏡やアンチセンス鎖を検出するノザンブロット法にて確認した．次に LDL 受容体ノックアウトマウスに対して Toc–siRNA を注腸投与して，同様にアンチセンス鎖を検出するノザンブロット法にて確認した．さらに hTTR（V30M）のトランスジェニックマウス3匹に対して Toc–siRNA を30mg/日で5日間投与して，血清ヒトトランスサイレチン値が低下するかどうか確認した．【結果】肝における共焦点レーザー顕微鏡や Toc–siRNA のアンチセンス鎖を検出するノザンブロット法により，注腸投与された Toc–siRNA が肝特異的にデリバリーされたことを確認した．肝への Toc–siRNA の取り込みは肝の LDL 受容体系を介したものであることを証明した．また hTTR のトランスジェニックマウスに対する投与で，血清中のヒトトランスサイレチン値が半減することを確認した．【結論】Toc が食後に吸収される経路を利用して，腸管を超えて siRNA を肝にデリバリーする新しい方法を開発した．この方法により siRNA 薬剤を座薬，腸溶剤などに応用することが可能となり，家族性アミロイドポリニューロパチーへの臨床応用が期待される．

O(1)-11-1

一過性脳虚血発作における hyperintense vessel sign の臨床的意義について

国立循環器病研究センター脳血管内科
小林潤平，上原敏志，遠藤　薫，藤並　潤，尾原知行，
豊田一則，峰松一夫

［目的］Hyperintense vessels sign（HVS）は，脳梗塞急性期の FLAIR 画像で観察される脳溝内の線状・点状高信号域であり，静止した血流や軟膜髄膜吻合を介する側副血行からの逆流を示唆している．一過性脳虚血発作（TIA）における HVS の頻度や臨床的特徴，意義について検討した．
［方法］2005年1月～2011年9月に当院へ入院した TIA 患者304例のうち，発症24時間以内に頭部 MRI を撮像した症例を対象とした．TIA の定義は，「画像上の病巣の有無を問わず虚血による局所神経症状が24時間以内に消失する場合」とした．「HVS 陽性」は，FLAIR 画像で2スライス以上の脳溝内に連続する線状・点状の高信号域を認めた場合とし，「血管病変あり」は，頭頸部主幹動脈の50%以上の狭窄，閉塞が責任病側にある場合とした．
［結果］192例（男119例，年齢68±14歳）を登録した．ABCD^{2}スコア中央値は5（IQR 4-5）で，心房細動27%，血管病変26%，DWI 責任病巣あり18%であった．HVS 陽性は39例（20%）で，心房細動あり群（31% vs. 16%，p＝0.02），血管病変あり群（49% vs. 10%，p<0.01）で有意に高率であった．HVS 陽性は DWI 病巣ありと有意に関連し（33% vs. 14%，p<0.01），かつ HVS と DWI 病巣は全て同一血管支配域内に存在した．HVS 陽性39例中27例での頭部 MRI フォローアップが行われ（中央値8日後，IQR 6-12），DWI 病巣が新たに出現していた症例が2例あった．
［結論］HVS は TIA 症例の2割で陽性で，心房細動や血管病変例に多かった．HVS と DWI 病巣，症状との関係から，虚血性脳組織障害と HVS に伴う灌流異常の関連性が示唆された．TIA の診療において，FLAIR 画像は有用である．

O(1)-11-2

TIA 患者における DWI 施行回数とその臨床的意義

川崎医科大学脳卒中医学
井口保之，青木淳哉，坂井健一郎，小林和人，植村順一，
山下眞史，藤井修一，下山　隆，城本高志，芝崎謙作，
渡邉雅男，井上　剛，松本典子，木村和美

【目的】一過性脳虚血発作（TIA）例に対して来院時・第2病日に DWI を実施し，虚血巣検出率と転帰の関連を評価する【方法】対象は発症24時間以内に来院し，来院直後に DWI を実施した TIA 例である．来院直後に実施した MRI で画像変化がなかった症例に対して，第2病日に DWI 検査を再度実施した．来院直後もしくは第2病日に DWI で高信号病変を認めた症例を DWI 陽性，来院直後および第2病日に DWI で信号変化を認めない症例を DWI 陰性とし，DWI 陽性を含む背景因子と発症3ヶ月以内の TIA 再発・脳梗塞発症との関連性を比較した．【結果】TIA は100例（男性63例，年齢74歳，ABCD2 score<3；32例）を登録した．TIA 再発・脳梗塞発症（再発群）は20例（20%）であった．来院直後の DWI で高信号病変を認めた症例は34例であった．来院直後の DWI で画像変化がない66例に対し第2病日に実施した DWI で高信号病変を認めた症例は11例で17%に新たに病巣を検出できた．以上より来院時・第2病日併せた DWI 陽性は45例，DWI 陰性は55例であった．DWI 陽性は再発群20例中14例，非再発群80例中31例，再発群で DWI 陽性例の頻度が高かった（70% vs. 39%，p＝0.022）．多変量解析では，DWI 陽性は発症3ヶ月以内の TIA 再発・脳梗塞発症に関連する独立した因子であった（OR；3.2. 95% CI；1.1-9.4，p＝0.035）．【考察】来院時 DWI で病巣が検出されない TIA 例に対しては，第2病日に DWI を実施し画像変化の有無を評価することが再発を予測するために重要である．

O(1)-11-3

一過性脳虚血発作急性期の再発・予後　Fukuoka Stroke Registry

[1]新日鐵八幡記念病院脳血管内科，[2]九州大学大学院病態機能内科
藤本　茂[1]，杉森　宏[2]，陣内重郎[1]，賣豆紀智美[1]，
石東隆男[1]，北園孝成[2]

【目的】一過性脳虚血発作（TIA）は脳梗塞への警告発作として重要視されている．TIA 急性期の増悪，再発，予後について明らかにする．
【方法】福岡県下の7つの急性期病院に発症7日以内に入院し，Fukuoka Stroke Registry に登録した脳卒中患者連続例中，神経症候が24時間以内に消失，発症前 mRS が0-1，MRI 拡散強調画像（DWI）を施行しえた522例を対象とした．入院21日以内の神経症状の増悪（NIHSS score で1以上の増悪），脳卒中再発（画像上新たな病変あり）退院時の予後（mRS 0-1が予後良好）に関与する因子について検討した．
【成績】522例中22例（4.2%）に神経症候増悪が，30例（5.7%）に再発がみられた．症候性脳出血は2例，虚血性心疾患は7例，心不全は5例，消化管出血は3例にみられた．472例（90.4%）が予後良好で，神経症候増悪・脳卒中再発は退院時予後良好群で低頻度であった．予後良好群は不良群に比べ，神経症候1時間以上持続，DWI 陽性，主幹動脈病変の頻度が低く，年齢，収縮期血圧，脈拍が低くかった．神経症候では，皮質症状，脳神経症状，運動麻痺の頻度が低かった．血液所見では，WBC，空腹時血糖，インスリン値，HbA1c，D-dimer，フィブリノーゲン CRP，高感度 CRP の値が低く，eGFR が高値であった．また，頸部血管エコーでの総頸動脈 max　IMT が薄かった．これらの因子を用いたロジスティック回帰分析では，DWI 陽性（OR 0.12，95%CI 0.02～0.99），脈拍（OR 0.95，95%CI 0.90～0.99），空腹時血糖（OR 0.96，95%CI 0.93～1.00），高感度 CRP（OR 1.00，95%CI 1.00～1.00）が独立して退院時予後良好に関与していた．
【結論】TIA の急性期には4%に増悪が，6%に再発がみられた．予後には DWI 陽性，脈拍，空腹時血糖，高感度 CRP が独立して関与していた．

O(1)-11-4

一過性脳虚血発作（TIA）前向き登録により同定したラクナ TIA

京都第二赤十字病院脳神経内科
永金義成，尾原知行，村西　学，田邑愛子，武澤秀理，
田中瑛次郎，小泉　崇，森井芙貴子，山本康正

【目的】一過性脳虚血発作（TIA）は，頭蓋内・外の主幹動脈狭窄によるアテローム血栓性 TIA や塞栓源性心疾患による心原性 TIA とともに，穿通枝領域の虚血によるラクナ TIA が知られているが，厳密な塞栓源性疾患のスクリーニングを含めて前向きに同定した報告はみられない．TIA 前向き登録からラクナ TIA の同定を試みた．【方法】2010年6月から2011年10月の期間に入院した TIA 例を前向きに登録した．TIA は発症24時間以内に局所神経症状が完全に消失したものと定義した．全例に頚動脈エコー，MRA あるいは3D-CTA を用いて頭蓋内・外の狭窄性病変を評価し，心エコー・心電図モニタ・ホルター心電図を用いて塞栓源性心疾患を評価した．これらにて塞栓源が明らかでない症例に対しては経食道エコーを用いて大動脈弓部（Arch）複合病変（4mm 以上のプラーク，潰瘍性，あるいは可動性病変）および右→左シャントを評価した．【結果】TIA 連続56例（平均69.8歳，男40例）中，アテローム血栓性 TIA は16例，心原性 TIA は8例，主幹動脈狭窄と塞栓源性心疾患の合併を2例に認めた．残る30例中，23例に経食道エコーを施行した．高齢，拒否などで経食道エコーが行えなかった7例は除外した．Arch 複合病変を5例に認め大動脈原性 TIA と診断した．卵円孔開存（PFO）は15例に認めたが，4例が塞栓源になりうると判定し，奇異性脳塞栓による TIA と診断した．PFO を有するが有意と考えられない8例および経食道エコー正常の6例をあわせた14例は，片麻痺，構音障害，感覚障害の単独あるいは組合せの症状で，全例ラクナ症候群を呈しておりラクナ TIA と診断した．14例中2例がラクナ梗塞に移行した（1日目，16日目）．【結論】ラクナ TIA 確診例と考えられる症例は TIA の14例（28.6%）に認められた．ラクナ TIA は脳梗塞への移行も少なくなく，TIA で塞栓源の見出せない場合に考慮すべき病態である．

O(1)-11-5

心原性脳塞栓症における抗凝固療法と塞栓症再発についての検討

東海大学病院神経内科
木島千景，湯谷佐知子，高橋若生，瀧澤俊也，高木繁治

【目的】心原性脳塞栓症に対する抗凝固療法と入院中の塞栓症再発の関係について明らかにする．
【対象および方法】2004年9月～2011年8月の間に当院に心原性脳塞栓症の診断にて入院した546例（74歳±11歳，男性330人，女性216人）を対象とした．
入院後のヘパリン，ワルファリン，ダビガトラン使用の有無，開始時期，投与方法と塞栓症再発の関係について retrospective に検討した．
【結果】対象546例のうち，35例（6.4%）に入院中の塞栓症の再発を認めた．脳梗塞の再発は25例であり，他臓器塞栓症は10例であった．発症時期は入院後1～7日以内が22例（63%），8～14日以内が6例（17%），15日以降が7例（20%）であった．
抗凝固療法開始時期と塞栓症再発率の関係については，入院後8～14日以内に抗凝固療法を開始した群において，入院後48時間以内に開始した群，3～7日以内に開始した群と比較し塞栓症の再発率が高かった．また抗凝固療法の開始内容と塞栓症再発率に関しては，抗凝固療法未施行群では13%，ヘパリン単独で開始した群では6%，ワルファリン単独で開始した群では4.5%，ヘパリン及びワルファリンを同時に開始した群では0%に脳塞栓の再発を認め，抗凝固療法未施行群と施行群との間に有意差が確認された（p<0.01）．さらに経過中に経口の抗凝固薬を中断した群では再発率が8.8%であり，中断しなかった群の4.4%よりも高い傾向であった．
【結論】心原性脳塞栓症において，入院中の塞栓症再発予防のためには，入院後可能な限り早期に抗凝固療法を開始することが塞栓症再発抑制につながると考えられた．更に抗凝固療法の中断に関しては，塞栓症再発のリスクを考慮し慎重に検討すべきと考えられる．

O(1)-11-6

CHA_2DS_2-VASc スコア重症度と抗凝固療法強度の関係

[1]東京女子医科大学神経内科，[2]東京都保健医療公社荏原病院総合脳卒中センター神経内科，[3]日本医科大学神経内科
長尾毅彦[1]，有井一正[2]，片山泰朗[3]，内山真一郎[1]，
田久保秀樹[2]

【目的】非リウマチ性心房細動合併の心原性脳塞栓症再発は，CHA_2DS_2-VASc スコアの高い症例でより危険度が高いことが知られている．しかし二次予防における抗凝固療法の効果との関連を検討した報告は少ない．今回我々は，抗凝固療法の強弱と凝固能抑制状態の関係が CHA_2DS_2-VASc スコアの高低と関連があるか検討した．
【方法】対症は発症から1年以上経過し，継続的にワルファリンによる抗凝固療法を受けている非リウマチ性心房細動に起因する心原性脳塞栓症50例．この症例から採取した連続220検体で測定した prothrombin fragment 1＋2（PF1＋2）を解析した．症例を CHA_2DS_2-VASc スコアが4点までの低リスク群（LR 群）と5点以上の高リスク群（HR 群）に分け，各採血時の INR が1.6-2.0の検体（LI 群）と2.0-3.0の検体（HI 群）とで PF1＋2の値に差があるか検証した．
【結果】50例の平均年齢は75.7歳，女性が15例，そのうち LR 群が16例，HR 群が34例であった．PF1＋2値は高リスク群では HR/LI 群：135.5±59.6 pmol/L で HR/HI 群：88.3±42.2 pmol/L よりも有意に高値であった（p<0.0001）．低リスク群では LR/LI 群：84.4±37.1 pmol/L と LR/HI 群：66.9±28.7 pmol/L の間には有意差が見られなかった．
【結論】CHA_2DS_2-VASc スコアが5点以上の高リスク症例では，抗凝固療法の目標値領域は INR>2.0を維持することが過凝固状態是正には必要と考えられたが，低リスク症例では低めの治療域設定も可能であることが示唆された．

O(1)-12-1
加齢が孤発性 ALS の危険因子であることの分子病態の検討

[1]東京大学病院保健・健康推進本部/神経内科，[2]東京大学病院神経内科
日出山拓人[1]，寺本さやか[2]，八賀康介[2]，山下雄也[2]，
辻　省次[2]，郭　　伸[2]

【目的】私たちは，RNA 編集酵素 ADAR2（adenosine deaminase acting on RNA 2）活性欠失が AMPA 受容体サブユニット未編集型 GluA2の発現を通じて運動ニューロン死を引き起こすことを動物実験により示し，この分子異常が運動ニューロン死と直結することを明らかにした．さらに多数例の孤発性 ALS 患者剖検脊髄における検討で，脊髄運動ニューロンにおける ADAR2活性が例外なく低下しており，未編集型 GluA2の発現による Ca 透過型 AMPA 受容体を介した神経細胞死のメカニズムが ALS の病因に働いている可能性を示した．ALS の TDP-43病理を呈する運動ニューロンでは例外なく ADAR2発現が低下していることから，両者の間には分子連関があると考えられる．加齢が ALS 発症の危険因子であることをふまえ，加齢による ADAR2活性変化と TDP-43の局在異常を検討した．【方法】各年齢（幼若，成獣，高齢）の野生型マウスを用いて ADAR2活性を real time PCR（各 n=3）及び免疫組織化学（各 n=2），TDP-43病理を免疫組織化学で検討した．【結果】ADAR2活性は発達と共に上昇し12週齢で最大になり，74週齢から減少に転じた．免疫組織化学的検討により，明瞭な核の ADAR2の染色性が低下しているニューロンが12ヶ月齢以降みられるようになり，加齢と共にその数は進行性に増加した．ADAR2免疫活性の低下した運動ニューロン脊髄外側に位置し，TDP-43は核の染色性が薄れ，細胞質への局在異常も認められた．これらのニューロンでは未編集型 GluA2が発現していた．【考察】ADAR2の加齢による活性低下は，ALS の加齢による増加，発症後の進行速度が速まることを説明し得，加齢が ALS の危険因子である分子病態に ADAR2活性低下が影響している可能性が示唆された．

O(1)-12-2
ALS 患者神経組織ではスプライシング関連機能性 RNA が低下する

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター，[4]燕労災病院神経内科
石原智彦[1]，志賀　篤[2]，横尾麻衣子[3]，有泉優子[4]，
横関明男[1]，譚　春鳳[2]，柿田明美[2]，西澤正豊[1]，高橋　均[2]，
小野寺理[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis（ALS）は核蛋白である TAR-DNA Binding Protein 43kDa（TDP-43）の細胞質内封入体形成と核からの消失を特徴とする．しかし，その病態機序は不明である．我々は TDP-43が核から消失することによる機能喪失機序を想定している．TDP-43は核内小体である Gem 小体と共局在する．Gem 小体は pre-mRNA のスプライシングに必須な，機能性 RNA（small nuclear RNAs（snRNAs））の産生に関与している．Gem 小体には脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因である survival of motor neurons（SMN）が局在し，SMA では snRNAs が低下しスプライシング異常が惹起される．我々は ALS でも，TDP-43の機能喪失により Gem 小体の機能異常により snRNA が低下すると考え，これを検討した．【方法】培養細胞（HeLa，SH-SY5Y）にて TDP-43の RNAi 処理を行い，1）RIPA buffer で溶解し，ウェスタンブロット法にて TDP-43，SMN 蛋白量を定量した．2）培養細胞より総 RNA を抽出後 cDNA を作成し，リアルタイム PCR 法で U1，U2，U4，U5，U6，U11，U12，U4atac，U6atac の9種類の snRNAs の定量を行った．3）ALS 群（n=5-7）と対照群（n=4-6）の剖検組織（脊髄，大脳皮質運動野，視床，肝臓，腎臓，筋肉）にて同様に snRNAs を定量した．RNA 抽出には mirVana miRNA isolation kit（Ambion）を使用し，リアルタイム PCR には SYBR GREEN（TAKARA）を使用した．【結果】TDP-43 siRNA 細胞では SMN の40-50％の低下を認めた（p<0.05）．TDP-43 siRNA SH-SY5Y 細胞にて，U4atac の60％の低下を認めた（p<0.05）．ALS 患者組織（脊髄，大脳皮質運動野，視床）では，対照群と比して U12，U4atac の60-70％の低下を認めた（p<0.05）．【結論】培養細胞にて TDP-43の消失により，Gem 小体構成蛋白である SMN 蛋白の低下，U4atac の減少を認めた．ALS 患者神経組織にて U12，U4atac の低下を認めた．

O(1)-12-3
TDP-43過剰発現霊長類モデルにおける TDP-43の拡がり

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学，[2]埼玉県総合リハビリテーションセンター，[3]独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター，[4]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室
大久保卓哉[1]，田尻美緒[1]，関口輝彦[1]，笹栗弘貴[2]，
木村展之[3]，内原俊記[4]，水澤英洋[1]，横田隆徳[1]

【目的】近年，筋萎縮性硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンの細胞質に認められる不溶性蛋白質凝集体の主要構成成分として，核蛋白である TDP-43が同定された．我々は孤発性 ALS における野生型 TDP-43の病態を明らかにするため，カニクイザルの頚髄前角にアデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を用いて野生型 TDP-43を過剰発現させ，脊髄および脳を含めた TDP-43の拡がりを解析した．【方法】カニクイザル3頭に対して麻酔下に椎弓切除術を行い，第6頚髄利き手側の前角細胞付近に flag で標識したヒト野生型 TDP-43発現 AAV1ベクター（3-10×10^{12}vg/ml，5μl）を注入した．対照として3頭に AAV1ベクターのみを注入した．アッブルテストなどの行動解析に加え，前肢筋の針筋電図や正中神経の神経伝導検査を行い，注入2-4週に解剖し，神経病理学的検査を行った．【結果】ベクター注入約2週後から注入側の前肢手内筋が進行性に麻痺し，アッブルテストでは徐々に対側前肢の使用頻度が増し，4週後には注入側の手指は完全麻痺，上腕筋は中等度の運動麻痺を呈した．電気生理学的には正中神経刺激による複合筋活動電位は約2週間後から進行性に低下し，4週後には全例で誘発不能となった．病理学的には TDP-43の発現が水平方向には対側脊髄，尾側方向には脊髄 Th2レベル，頭側方向には脳幹，大脳1次運動野の Betz 細胞にまで至っていた．20-60％の神経細胞で TDP-43の細胞質への異常局在を示し，内因性サル TDP-43の核染色性低下を認めた．一部の脊髄前角細胞および Betz 細胞は形態異常を呈し，近位軸索腫大の所見を認めた．【結論】このサルモデルにおいて，運動ニューロン障害は下位の脊髄前角細胞のみならず，上位の大脳 Betz 細胞にも拡がっており，TDP-43毒性が運動神経好性に拡散していることが示された．本実験系は上位および下位運動ニューロン障害を再現しうる孤発性 ALS 霊長類モデルであると言え，病態解明・治療法開発に有用なツールとなりうる．

O(1)-12-4
コンディショナル ADAR2ノックアウトマウスの電顕的検討

[1]東京女子医科大学神経内科，[2]東京大学神経内科
佐々木彰一[1]，日出山拓人[2]，郭　　伸[2]

【目的】：孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）のモデルマウスであるコンディショナル ADAR2ノックアウトマウスの脊髄を電顕で観察し，運動神経細胞死の病態機序を検討する．【方法】：ホモ接合体 ADAR2ノックアウトマウス（AR2）（15週，n=2，140週，n=2），ヘテロ接合体 ADAR2ノックアウトマウス（AR2H）（14週，n=2，17週，n=2）および対照マウス（12週，15週，16週，74週，140週，それぞれ n=2）の頸髄を光顕および電顕で観察した．【結果】：トルイジンブルー染色を施した plastic 切片での光顕的観察では，AR2（15週）および AR2H（14週，17週）で，ときに神経細胞の萎縮とグリオージスがみられた．AR2H（74週）および AR2（140週）では，主に運動ニューロンに空胞変性が認められたほか，髄鞘球が前索，後索および前根でみられた．電顕では，AR2（15週）で電子密度の高い膜性構造物が，運動ニューロンの細胞質のほか，前角，前索，側索および前根の軸索内で観察された．前角細胞の細胞質の多くは正常にみえたが，樹状突起内部はしばしば疎で，細胞小器官の減少あるいは消失がみられた．AR2H（14週，17週）では，ときに萎縮した運動ニューロンが散見された．AR2H（74週）および AR2（140週）では，空胞変性が主に運動ニューロンの核内に，ときに細胞質や樹状突起内にも認められた．アストロサイトやオリゴデンドロサイトの核内にも，しばしば空胞変性がみられた．前根では，しばしば変性萎縮した軸索がみられた．【結論】：コンディショナル ADAR2ノックアウトマウスでは，運動ニューロンとグリア細胞の核内に空胞変性がみられ，カルシウム透過性 AMPA 受容体を介した興奮毒性が運動ニューロンおよびグリア細胞の細胞死に関与しているものと思われる．

O(1)-12-5
mSOD1-Tg マウスの急性神経傷害時の成熟に伴うミクログリアと T 細胞の反応性低下

九州大学大学院医学研究院神経内科学
河村真実，河村信利，立石貴久，山崎　亮，長柄祐子，
大八木保政，吉良潤一

【目的】ALS モデルの変異 SOD1トランスジェニック（mSOD1-Tg）マウスでは非自律性神経細胞死が存在し，ミクログリアや T 細胞の疾患進行への関与が考えられているが，その役割は不明である．今回我々は，正常（N-Tg）マウスと mSOD1-Tg マウスにて正常成熟と疾患進行に伴う急性神経傷害に対するミクログリアと T 細胞の反応性の違いを明らかにする．【方法】発症前（8週齢）と進行期（17週齢）の mSOD1-Tg と N-Tg マウスに左舌下神経切断を行い，3日後の反応性ミクログリア数，7日後の CD3陽性 T 細胞数，21日後の神経細胞残存率について組織学的に比較検討した．また，ミクログリアにおける神経保護（GDNF，IGF-1，Arg1），神経毒性（iNOS），抗原提示細胞マーカー（MHC　classII）の発現を免疫組織化学染色により検討した．【結果】N-Tg マウスでは8週齢より17週齢で神経細胞残存率は有意に増加し，ミクログリアと CD3陽性 T 細胞は増加傾向にあった．8週齢の N-Tg と mSOD1-Tg マウスの比較ではこれらに有意差はなかったが，17週齢の mSOD1-Tg マウスではミクログリア（N-Tg：682.3±44.1，mSOD1-Tg：535.7±33.0，n=6，p<0.05），CD3陽性 T 細胞（N-Tg：38.8±6.6，mSOD1-Tg：10.8±5.0，n=5，p<0.01），神経細胞残存率（N-Tg：53.6±5.6，mSOD1-Tg：36.5±2.6，n=6，p<0.05）のいずれも N-Tg マウスと比較して低下を認めた．8週齢および17週齢の N-Tg と mSOD1-Tg マウスの反応性ミクログリアでは GDNF，IGF-1，Arg1，iNOS，MHC classII の発現がみられた．【結論】急性神経傷害において N-Tg マウスでは成熟に伴いミクログリアと T 細胞の神経保護機能が増加すると考えられた．正常マウスと mSOD1-Tg マウスのミクログリアのフェノタイプの違いは明らかではなかったが，進行期の mSOD1-Tg マウスでは神経細胞の脆弱性に一致してミクログリアと T 細胞の数が減少しており，mSOD1は疾患進行に伴いミクログリアと T 細胞の成熟に伴う保護機能を低下させることが示唆された．

O(1)-12-6
脊髄運動神経特異的26S プロテアソームサブユニット欠損マウスは ALS 的病理所見を伴う運動神経細胞死を呈する

[1]京都大学神経内科，[2]京都大学 iPS 細胞研究所，[3]新潟大学脳研究所基礎神経科学部門，[4]慶應義塾大学薬学部
田代善崇[1]，伊東秀文[1]，井上治久[2]，山崎真弥[3]，阿部　学[3]，
三澤日出巳[4]，崎村建司[3]，高橋良輔[1]

【目的】神経変性疾患は異常タンパク質の蓄積に起因するコンフォメーション病と考えられ，さらに異常タンパク質蓄積の原因として，タンパク質分解障害が示唆されている．今回我々はユビキチンプロテアソームシステム（UPS）に着目し，部位特異的に UPS の関連タンパク質である Rpt3を欠損させたマウスが，神経変性疾患モデルとなりうるか検証することを目的とした．【方法】26S プロテアソーム構成ユニットの一つである Rpt3に loxP 配列を導入したマウス（floxed　Rpt3マウス）を作製した．先に作製されている VAChT-Cre マウスとの交配を行い，運動神経部位特異的 Rpt3次損マウスの作製を行った．このマウスを用いて，表現型の変化，神経変性・神経細胞死の検討を行った．
【結果】今回作製した運動神経部位特異的 Rpt3次損マウスは目的細胞内に Rpt3の減少を確認し，UPS のシグナルタンパクであるユビキチンの蓄積を認めた．このマウスは8週齢以降に振せん様症状を呈し，体重減少・運動機能異常を呈した．病理学的所見において，週齢によって進行性の神経細胞死を確認し，さらに興味深いことに，これらの細胞死は ALS 患者特有の所見を伴うものであった．また，孤発性 ALS にて近年同定された病的因子の発現を確認したところ，ALS の病理所見に見られるような特徴的な変化をしていた．
【考察】Rpt3次損による プロテアソーム機能の障害は ALS に関わる神経変性機構に大きく影響しており，孤発性 ALS においてもこの障害が直接または間接的に機能障害を受けることによって病的発症する可能性があることが示唆され，本研究の作製マウスは神経変性疾患モデルとして有用であることを示した．また，病的因子の変化だけでなく ALS 患者に見受けられる特徴的な神経変性症状においてもプロテアソーム機能障害が関与していることが示唆され，ALS モデルとしての発症メカニズムの方向性を考える上でも，この機能障害が重要であることが示された．

O(1)-13-1

Perry 症候群の診断基準案作成および疫学調査について

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[3]自治医科大学神経内科，[4]宮崎大学第3内科，[5]国立病院機構熊本南病院神経内科，[6]順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[7]音成神経内科クリニック，[8]国立病院機構大牟田病院神経内科，[9]福岡大学神経内科
富山弘幸[1,2]，李　　林[1]，中尾紘一[3]，京楽　格[4]，栗崎玲一[5]，李　元哲[6]，舩山　学[1,6]，吉野浩代[6]，音成龍司[7]，藤井直樹[8]，坪井義夫[9]，服部信孝[1,2,6]

【目的】Perry 症候群はパーキンソニズム，うつ，体重減少，低換気をきたす予後不良の稀な遺伝性疾患であり，2009年にDCTN1が原因遺伝子として報告された．報告例が稀少であるため，本疾患の分布や頻度，臨床像は十分には明らかにされていず，L-Dopa 反応性の症例もありパーキンソン病（PD）との異同が問題となる．今回，日本人パーキンソニズムにおいてDCTN1変異解析を行い，日本人における Perry 症候群の遺伝学的特徴，臨床像を明らかにすることを目的とした．
【方法】複数の既知変異が報告されている DCTN1 exon 2について，日本人パーキンソニズム924例で直接塩基配列決定法により解析を行った．
【結果】ヘテロのミスセンス変異をもつ Perry 症候群家系を2家系見出した．それらの症例では30-40歳代発症の L-dopa 反応性のパーキンソニズムに加え，うつ，体重減少，中枢性低換気などを認め，10年以上の罹病期間の症例もあった．臨床的に PD と鑑別が困難な症例も存在した．またそのような症例で急激な低換気の進行から人工呼吸器管理となった患者も存在した．
　これらの結果，臨床経過とともにこれまでの報告例の経過も踏まえ，国際臨床診断基準案を作成した．また，別に新たに同定された新規変異の日本人1家系についても検討し，臨床像の検討から診断基準案作成に生かした．
【結論】今後も Perry 症候群の臨床的評価とともに遺伝子解析，全国，世界規模での疫学調査を継続し，国際診断基準，診療指針を確立していく必要がある．

O(1)-13-2

瀬川病の非運動症状

瀬川小児神経学クリニック神経内科
野村芳子，磯野有章子，長尾ゆり，木村一恵，八森　啓，瀬川昌也

【目的】瀬川病（SD）は優性遺伝性ドパ反応性ジストニアで，臨床型は姿勢ジストニア（PD），動作ジストニア（AD）があり，臨床像，病態を異にする．病因遺伝子は GTP cyclohydrolase 1（*GCH1*）である．SD の非運動症状に関する系統的検討は無い．今回 SD の非運動症状を検討した．【方法】自験 SD77例の非運動症状を解析した．【結果】77例中家族例は21家系，53例（*GCH1* 異常あり18家系46例，無し2家系5例，検査未施行1家系2例），孤発例は24例（夫々9，10，5例）であった．非運動症状は14例に認めた(鬱3，鬱傾向5，鬱傾向・OCD 併発3，内1は睡眠相後退症候群併発，不安症1，ADHD 1，むずむず足症候群1)．ジストニアの発症年齢は鬱1，鬱傾向・OCD 併発1例が成人，他11例は小児期，1例は保因者でジストニア無し．非運動症状の発症年齢は鬱傾向・OCD 併発2，ADHD1例は小児期，他は成人であった．臨床型は PD4，AD9，保因者1と AD に多かった．鬱には選択的セロトニン再取り込み阻害剤が有効であった．*GCH1* 変異の種類と非運動症状との関連は一定しなかった．【考察】SD の病因酵素 GCH1は BH4生成の律速酵素であり，BH4はチロシン水酸化酵素とトリプトファン水酸化酵素の補酵素であり，SD ではドパミン欠乏に加え，セロトニン欠乏も起こり得る．鬱症状と OCD の病態はセロトニン神経系の低活性，ADHD の病態はドパミン系とセロトニン軽度欠乏，むずむず足症候群の病態はドパミン受容体過感受性の関与が示唆されている．PD は大脳基底核から脳幹への下行系の関与，AD は視床下核，視床，大脳への上行系の関与が示唆されており，SD の非運動症状は成人発症が多く，Basal ganglia-thalamo-cortical nonmotor circuits の関与が考えられる．【結論】パーキンソン病及び他異常運動症の非運動症状が注目されている．SD の一部に非運動症状を呈する症例があり，その病態はセロトニン神経系及び上行性 nonmotor circuits の関与が考えられる．

O(1)-13-3

ドーパ反応性ジストニアとパーキンソン病における脳内 GTP cyclohydrolase I 蛋白質量の変化

[1]順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科，[2]University of Saskatchewan，[3]University of Vienna，[4]University of Toronto
古川芳明[1]，Ali Rajput[2]，北見真喜子[1]，大泉英樹[1]，Oleh Hornykiewicz[3]，Stephen Kish[4]

【目的】ドーパ反応性ジストニア（DRD）症例の多くは tetrahydrobiopterin 生合成経路の律速酵素である GTP cyclohydrolase I（GTPCH）の遺伝子（GCH1）に異常を有しているが，ヒト脳内 GTPCH 蛋白質量の報告はなく，DRD における病態も不明である．今回我々は DRD・パーキンソン病（PD）・DYT1ジストニアの剖検脳を用いて GTPCH 蛋白質を初めて定量した．【方法】GCH1に変異（Glu65Ter）を有する GTPCH-deficient DRD1例・PD7例・TOR1A 遺伝子変異による DYT1ジストニア1例の線条体における GTPCH 蛋白質量を Western blotting で測定し，それぞれ年齢の一致した正常者7例・8例・5例と比較検討した．【結果】GTPCH 蛋白質量は GTPCH-deficient DRD 症例の線条体で正常者より明らかに低下しており，被殻では－83%，尾状核では－66%であった．PD 症例でも被殻で－53%（p<0.01），尾状核で－57%（p<0.01），と両者で有意に減少していた．DYT1症例の被殻では変化は認められなかった．追加測定した GTPCH-deficient DRD 淡蒼球外節でも低下しており，正常者7例と比較して－73%に至っていた．【考察】GTPCH-deficient DRD における脳内 GTPCH 蛋白質量の低下は（PD 線条体で認められる減少よりも著しく），同年齢の正常者との比較で－60%以上にまで至っており，この常染色体優性遺伝を示す DRD では transcriptional または translational レベルで dominant-negative 効果が存在していることが示唆された．

O(1)-13-4

日本人患者24症例の Frontotemporal dementia における PSEN1遺伝子解析

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学老人性疾患病態治療研究センター
大垣光太郎[1]，李　元哲[2]，今道洋子[2]，吉野浩代[2]，舩山　学[1]，高梨雅史[1]，本井ゆみ子[1]，富山弘幸[1]，服部信孝[1]

【目的】Alzheimer 病の原因遺伝子として単離された *PSEN1* 遺伝子変異は，時に frontotemporal dementia（FTD）様の phenotype を呈することが知られている．我々は，日本人 FTD 患者における *PSEN1* 変異の意義を検討した．【方法】臨床的に FTD，FTD with parkinsonism（FTDP），FTD with motor neuron disease が疑われた日本人患者24例（家族性14例，孤発10例）において，直接シークエンス法で *PSEN1* 遺伝子のアミノ酸コード領域である exon3-12の塩基配列を決定した．【結果】42歳発症の FTDP の1症例において，アミノ酸置換を伴う新規点変異を認めた．同変異は126名のコントロールでは認められなかった．家族歴は，姉に類症を認めたが遺伝子採血は施行できていない．両親の詳細な情報は得られなかった．【結論】本研究で認めた新規点変異が仮に，病的変異であった場合には，本邦におけるその頻度は4.3%（1/23）となる．これは，過去に検索された同集団における *MAPT* 変異陽性率4.3%（1/23）と同程度であり，*PGRN* 変異0%（0/23）より多いことになる．FTD における *PSEN1* 変異の頻度は，今後多数例での更なる検討が必要であるが，認知症の家族歴を有する FTD 患者は，*MAPT*，*PGRN*，*C9ORF72* の他，*PSEN1* の解析も考慮されるべきである．

O(1)-13-5

新規 TITF-1遺伝子変異を認めた良性家族性舞踏病の家系の臨床的および分子生物学的検討

[1]諏訪赤十字病院神経内科，[2]信州大学遺伝子診療部，[3]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[4]信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門
中村勝哉[1]，関島良樹[2]，永松清志郎[3]，吉田邦広[4]，池田修一[3]

【目的】良性家族性舞踏病（BHC）は，幼児期ないし小児期に発症し非進行性の choreа を呈する常染色体優性遺伝性疾患であり，*TITF-1* 遺伝子変異が原因である．先天性甲状腺機能低下症（CH）や呼吸器疾患を合併することが多く，重症病型は Brain-Thyroid-Lung syndrome（BTLS）と称される．本研究の目的は，新規 *TITF-1* 遺伝子変異を認めた BHC 家系の臨床的・分子生物学特徴を明らかにすることである．【方法】BHC が疑われた1家系3名の臨床像（神経所見，甲状腺機能，呼吸機能など）を検討し，診断確定のために *TITF-1* 遺伝子の解析を行った．【結果】[症例1] 16歳，女性．新生児マススクリーニングで CH を指摘され，乳児期に呼吸器感染を繰り返した．運動発達遅滞があり，2歳時に choreа を指摘されたが就学時に消失した．16歳時に choreа が再び出現．血液検査上は甲状腺機能低下を認めたが，神経生理・画像検査は異常を認めなかった．choreа は L-DOPA で不変．propranolol で軽度改善したものの喘息発作で中止．ropinirole で著明改善し就労可能となった．[症例2] 19歳，男性（症例1の兄）．軽度の CH，運動発達遅滞があり，6歳時に choreа を指摘されたが思春期に消失し以後再燃は認めていない．[症例3] 47歳，女性（症例1・2の母）．運動発達遅滞を認め，幼少期に choreа が出現したが，思春期に消失．47歳の診察時に甲状腺機能低下を認めた．症例1および3で *TITF-1* 遺伝子の解析を行い，新規のナンセンス変異（p.Y98X）を認めた．【考察】本家系で認められた新規の *TITF-1* 遺伝子変異（p.Y98X）は，homeodomain の上流に存在するナンセンス変異であり，*TITF-1* 蛋白の DNA 結合能に影響を与えることから，疾患原因変異と考えられた．臨床的には，症例2・3は BHC+CH であったが，症例1はより重篤な BTLS であり，思春期に choreа の再増悪を認めるなど同一家系内においても臨床像は多様であった．症例1では choreа に対して ropinirole が有効であり，本症の治療として考慮すべきである．

O(1)-13-6

ハンチントン病（以下 HD）の治療：テトラベナジン導入について

国立病院機構相模原病院神経内科
長谷川一子，横山照夫，堀内恵美子，公文　彩，砂川恵理子

【目的】欧米では HD の症状コントロールにテトラベナジン TBZ が使用されている．この度，我が国でも本薬物の臨床試験が開始された．自験例を中心に試験経過について報告する．【方法】18歳以上で遺伝子学的に HD と確診され，自立歩行可能，うつではない23症例について TBZ 臨床試験を行った．当院では HD 発症後数年以内の3症例（男性2例，女性1例）について臨床試験を実施した．TBZ の投与方法は海外のプロトコールに従い，12.5mg→25mg→37.5mg と12.5mg ずつ増量し，症状が中等度改善したとき，もしくは最高量100mg に達した場合をエンドポイントとした．評価項目は UHDRS，HAM-D，BARNES アカシジア評価尺度，JESS，コロンビア自殺評価スケール，有害事象，血圧，体重，心電図，臨床検査である．【結果】自験例の TBZ の投与量は75から100mg で，舞踏運動，ジストニアについて軽快が得られた．1症例ではアカシジアが発現し，抗コリン薬の併用投与を行った．人格変化が高度だった症例では舞踏運動は改善したものの，精神症状のコントロールが不十分で，薬物投与中止を余儀なくされた．本プロトコールでの TBZ の増量は12.5mg ずつであったが，当院の3症例で不随意運動に対する薬物有効量は50mg 以上であった．他の20症例についてもほぼ同様の経過を得たが，中途で脱落があり，19症例が長期投与試験に移行した．【考察】TBZ は線状体，および大脳皮質のモノアミン枯渇作用を主作用とする薬物で，特にドパミンに対する親和性が高い．自験例から TBZ は HD の舞踏運動などの不随意運動抑制には優れるが，精神症状については若干作用が弱い可能性が示唆された．また，長期投与試験に移行した2症例での観察では舞踏運動やジストニアなどの不随意運動抑制効果は維持されている．しかし，1症例については次第に精神活動抑制効果が増強し，TBZ の中途での減量を行った．TBZ の長期投与に於いては，精神症状についての詳細な観察が必要と思われる．

O(1)-14-1
経頭蓋磁気刺激法を用いた一次運動野抑制機能への年齢の影響

[1]東京大学神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科
堤　涼介[1]，花島律子[1]，代田悠一郎[1]，大南伸也[1]，
寺尾安生[1]，辻　省次[1]，宇川義一[2]

【目的】条件刺激を与えたときの経頭蓋磁気刺激（TMS）に対する運動誘発電位（MEP）の変化を分析することで，一次運動野（M1）の抑制機能を評価することができる．M1二発刺激による短潜時皮質内抑制(short-interval intracortical inhibition：SICI)はパーキンソン病などで減弱し，感覚刺激後のM1抑制(short-latency afferent inhibition：SAI）と対側M1刺激による半球間抑制（interhemispheric inhibition：IHI）はアルツハイマー病や軽度認知機能障害患者で減弱すると我々は報告した．これらの疾患は高齢者に多く，結果の解釈には年齢の影響を考慮する必要があるため，今回SAI，IHI，SICIに対する年齢の影響を検討した．
【方法】対象は健常成人29人［男13人，女16人，29-75歳（平均54.6）］で，若年群（45歳未満）9人，中間群（45-64歳）9人，高齢群（65歳以上）11人の3群に分けた．第一背側骨間筋（FDI）の表面筋電図でMEPを記録し，安静時閾値（RMT）と運動時閾値（AMT）を測定した．試験刺激は右FDIに0.5mVのMEPを導出する強度の左M1上TMSとし，条件刺激は，SAIでは運動閾値強度の右正中神経刺激を20ms先行させ，IHIでは左FDIに0.5mVのMEPを導出する強度の右M1上TMSを10ms先行させ，SICIでは左M1上の90% AMTのTMSを3ms先行させ，それぞれMEP振幅の比率を指標とした．
【結果】RMTは若年49.9%，中間45.8%，高齢49.6%（p＝0.45），AMTは若年33.9%，中間32.1%，高齢35.1%（p＝0.62）と3群間に有意差は認めなかった．SAIは若年0.48，中間0.51，高齢0.47（p＝0.91），IHIは若年0.58，中間0.52，高齢0.46（p＝0.37），SICIは若年0.30，中間0.49，高齢0.47（p＝0.25）といずれも3群間に有意差は認めなかった．
【結論】M1の抑制機能のうち今回検討したSAI，IHI，SICIは年齢による影響は明らかではなく，高齢者にも抑制の指標として用いることができると考えられた．

O(1)-14-2
補足運動野への反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病治療

[1]東京大学病院神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科，[3]東京大学臨床試験データ管理学
代田悠一郎[1]，濱田　雅[1]，榎本博之[2]，大津　洋[3]，宇川義一[2]

【目的】補足運動野に対する5 Hz反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）はパーキンソン病（PD）の運動症状に軽度だが有効であった．しかし刺激頻度別の効果や非運動症状に対する効果は不明であった．従って，PD患者を対象に刺激頻度別の運動・非運動症状に対するrTMS治療効果を検討する探索的臨床試験（多施設共同研究）を行った．【方法】対象はPD患者．補足運動野の低頻度（1 Hz）刺激群，高頻度（10 Hz）刺激群，シャム刺激群の3群に割付け，週に1回の刺激を8週間行った後，その効果を第20週まで評価した．主要評価項目は第9週（刺激終了の翌週）におけるUnified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）Part III，副次的評価項目はUPDRSのその他のPart・やる気スコア・ハミルトンうつスケール・Non-Motor Symptoms Questionnaire日本語版・自覚症状とした．割付・解析は全て中央化して行い，また刺激者と評価者を分け盲検性を確保した．【結果】平成20年11月4日から平成22年10月1日までに，106例の登録があった．治療効果については，第9週にはシャム刺激群でもUPDRS Part IIIで2.55±0.88点（平均±標準誤差）の改善が見られたが，第20週にはベースラインに復帰する傾向が見られた．高頻度刺激群でも同等の結果であったが，低頻度刺激群においては第9週に4.70±1.24点，第20週にも5.64±1.23点の改善があり，第20週においても治療開始前に比べて有意な改善が認められた．非運動症状についてはどの群でも明らかな改善は認めなかった．【結論】一次運動野などと異なり，補足運動野に対するrTMSでは高頻度刺激よりも低頻度刺激の方が高い治療効果を示した．脳部位により，あるいは疾患により，rTMSの刺激頻度に対する反応性が異なる可能性がある．また，非運動症状に対する治療効果を適切に評価するにあたっては，包括的かつ定量的な評価方法の確立が望まれる．

O(1)-14-3
自律神経不全症を伴うパーキンソン病と多系統萎縮症における定量的軸索反射性発汗試験（QSART）の検討

埼玉医科大学病院内科学神経内科部門
山元敏正，三宅晃史，光藤　尚，木村俊紀，二宮充喜子，
中里良彦，田村直俊，荒木信夫

【目的】MIBG心筋シンチグラフィ検査を除き，パーキンソン病（PD）と多系統萎縮（MSA）における末梢自律神経障害の検討は少ない．今回，自律神経不全症を伴う両疾患の皮膚節後性交感神経機能を検討した．【対象・方法】起立性低血圧（OH；収縮期血圧下降≧30 mmHg）を伴うPD8例（71±6歳；mean±SD）と多系統萎縮症4例（66±4歳）に定量的軸索反射性発汗試験，心拍変動スペクトル解析，MIBG心筋シンチグラフィを実施し，その成績を健常対照（C）を含む3群間で比較した．【結果】1．OH；PD群，MSA群，C群は各々45.9±13.2 mmHg，41.5±12.2，11.4±10.8であり，PD群とMSA群との間に差はなかったが，両群はC群に比し有意に大であった（共にp<0.0005）．2．発汗量 a）前腕（左右平均）；PD群は1.67±0.72 mg/cm^2，MSA群は2.10±0.58，C群は1.99±1.30と，3群間で差はなかった．b）下腿（左右平均）；PD群は1.32±0.58 mg/cm^2，，MSA群は0.64±0.38，C群は2.13±1.40で，PD群は他2群に比較し差はなかった．MSA群はPD群に比較し有意ではなかったが，低値であり，C群に対して有意に低下していた（p<0.05）．3．心拍変動の低周波成分；PD群，MSA群，C群は各々3.09±1.63　ms^2，3.83±4.44，32.18±10.58で，PD群とMSA群の間に差はなかったが，両群はC群に比し有意に低下していた（p<0.001，p<0.01）．4．MIBG心筋シンチグラフィ a）前期像H/M；PD群，MSA群，C群は各々1.69±0.19，2.85±0.62，2.84±0.46で，PD群は他2群に比し有意に低下していた（p<0.0005，p<0.0001）．b）後期像H/M；PD群は1.46±0.20，MSA群は3.13±0.60，C群は3.11±0.55で，PD群は他2群に比し有意に低下していた（共にp<0.0001）．【考察】圧受容器反射障害を同程度に認めたPDとMSAにおいて，皮膚の節後性交感神経機能はPDよりもMSAで強く障害されることが示唆され，心臓交感神経障害とは異なる態度を示した．

O(1)-14-4
MIBG集積はパーキンソン病患者の予後を予測しうる

関東中央病院神経内科
織茂智之，吾妻玲欧，服部高明，坂本昌己，稲葉　彰

【目的】パーキンソン病患者では心臓のMIBG集積が低下し，他のパーキンソニズムとの鑑別に有用であることが報告されている．今回はMIBG集積がパーキンソン病患者の予後を予測できるかどうかを検討した．
【方法】対象はパーキンソン病と臨床診断され，MIBG心筋シンチグラフィ施行後一定期間経過観察し得た患者556例（男性242例（44%），女性314例（56%））．MIBG心筋シンチグラフィ施行時の年齢72.7±9.3歳，罹病期間4.0±4.5年，Hoehn-Yhar stage（H-Y）2.5±1.0で，MIBG後期像のH/M比は1.56±0.43であった．MIBG心筋シンチグラフィ施行後外来で経過観察し（1995年4月30日から2011年11月30年），死亡日，死亡原因，最終経過観察日を調査．追跡期間での死亡に対する独立した予後因子を探索するために，MIBG後期像のH/M比，性別及びMIBG心筋シンチグラフィ施行時の年齢を因子として，Coxの比例ハザードモデルを用いて検討を行った．
【結果】本研究の追跡期間において，556例中139例（25%）の患者が死亡した．追跡期間での死亡に対する独立した予後因子は，MIBG後期像のH/M比1.7以下（ハザード比（HR）1.53，p＝0.042），性別　男性（HR 2.10，P<0.001），年齢（HR 1.11，P<0.001）であった．
【結論】MIBG集積はパーキンソン病患者の予後を予測できることが示唆された．

O(1)-14-5
寝返りにおける表面筋電図を用いたパーキンソン病の体幹機能評価

聖隷浜松病院神経内科
内山　剛，清水貴子，杉山崇史，山本大介，細井泰志，
佐藤慶史郎，大橋寿彦

【目的】パーキンソン病（PD）での体幹機能の左右差について，表面筋電図（sEMG）を用いて，寝返りにおける傍脊柱筋（psm）の筋放電に着目し評価した．【方法】対象は，四肢無動に左右差を有するPD患者25例（右優位14例，左優位11例），男性11例，女性14例，平均年齢65±5.1歳，平均罹病期間4.5±2.0年で，全例中24例のHoehn & Yahr重症度は3以下（1例のみ4）であった．sEMGは，両側T3-5レベルとT10-12レベルの傍脊柱筋にそれぞれ3cmの間隔で電極を配置し，腕組みした状態での寝返りにおける傍脊柱筋（T3-5psm，T10-12psm）の筋放電を評価した．【結果】全25例中，両側の寝返りともに，回旋対側の肩甲骨下縁（例；右回旋時には左肩甲骨）の触知が可能で左右差を示さない6例では，sEMGで回旋同側（上記例；右）T3-5psmの筋放電と回旋対側（上記例；左）T3-5psmおよびT10-12psmの筋放電を認めた．これらsEMGの所見は，健常者（66歳女性）の寝返りでも同じ結果であった．一方，左右とも寝返り困難な5例では，回旋対側T10-12psmの筋放電の導出が不良であった．そこで，肩甲骨触知を用いて臨床的に寝返りでの左右差を示す残り14例において，T10-12psmの筋放電に着目し体幹無動を評価した．四肢無動の優位側と同側の回旋が困難な5例（例；四肢右優位では右回旋が困難）のうち3例では，四肢無動の非優位側T10-12psm（左T10-12psm）の筋放電の導出不良を認め，四肢と体幹での無動左右差が異なった．他方，四肢無動の非優位側の回旋困難な9例中6例で，四肢優位側T10-12psmの筋放電不良を認め，四肢と体幹での無動が一致した．なお，sEMGでの筋放電は，寝返り時の手の位置や膝への負荷で変動を示した．【考察】PDでの体幹無動の左右差は，四肢無動とは必ずしも一致せず，その評価に寝返りにおける傍脊柱筋の表面筋電図が有用となる可能性がある．

O(1)-14-6
パーキンソン病における痛み関連誘発電位の検討

[1]兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科，[2]兵庫医科大学整形外科，[3]兵庫医科大学内科学総合診療科
武田正中[1]，岡田文明[2]，森山徳秀[2]，橘　俊哉[2]，吉矢晋一[2]，
立花久大[3]，笠間周平[1]，渡邊将平[1]，梶山幸司[1]，芳川浩男[1]

【目的】近年パーキンソン病（PD）の非運動症状として痛みが注目されている．今回我々は乾ら（2002）が報告したAδ線維を選択的に刺激できる表皮内電極法を用いて痛み関連電位を測定し，電気生理学的にPDにおける痛みの病態につき検討した．またMIBG心筋シンチグラフィーのH/M比との関連も調べた．【方法】対象はPD12例（61.8歳）と健常者21例（35.2歳）である．左右第2指と第2趾に表皮内刺激電極を用い痛み閾値の3倍の刺激（0.12-0.6mA，duration 0.5ms）を5回ずつ at random に刺激し，誘発電位（Cz-A1A2誘導）を記録した．MIBG心筋シンチは早期像と後期像を撮影し，心筋/上縦隔比（H/M比）を算出した．【結果】いずれの刺激でも最初の200ms付近に陰性成分（N1）が，300ms付近に陽性成分（P1）が出現した．このN1，P1成分の頂点潜時とその頂点間振幅（N1/P1振幅）を測定した．N1/P1振幅はPD群で上肢25.6±9.9μV，下肢23.4±9.6μV，健常群は上肢34.9±13.8μV，下肢31.1±9.9μVで，PD群のN1/P1振幅は健常群のそれに比し有意に低下していた（いずれもP<0.01）．N1，P1潜時はPD群と健常群に差はなかった．N1/P1振幅はMIBG心筋シンチのH/M比（6例）との間に有意な関係はみられず，UPDRSおよびYahrスコアとも有意な相関関係はなかった．【考察】N1/P1振幅は内側側頭葉や前部帯状回に由来し情動に関すると考えられている．PDでは運動症状や心臓交感神経障害に関係なく，この痛みの情報処理過程に障害があると考えられた．

P(1)-001

家族性アルツハイマー病に共通するAβ関連蛋白の産生・代謝過程の検討

[1]京都府立医科大学神経内科学，[2]同分子脳病態解析学，[3]同基礎老化学，[4]京都府立医科大学神経内科，[5]大阪市立大学脳神経科学，[6]東京都精神医学総合研究所分子神経生物学
大島洋一[1]，徳田隆彦[2]，田口勝敏[3]，水田依久子[4]，渡邊義久[3]，水野敏樹[4]，富山貴美[5]，亀谷富由樹[6]，森　啓[5]，田中雅樹[3]，中川正法[4]

【目的】現在，アルツハイマー病の発症機序については従来のアミロイド仮説ではなく，可溶性Aβオリゴマーがシナプスを障害するオリゴマー仮説が主流となっている．アミロイド仮説では「家族性アルツハイマー病（FAD）では共通にAβ1-42/Aβ1-40比が増大している」ことが根拠となっていたが，現在のオリゴマー仮説については，FADにおけるオリゴマーの動態は未だ検討されていない．今回発表者らは，APP変異遺伝子を導入した培養細胞系を用いて，Aβ1-42，Aβ1-40，Aβオリゴマーの産生量を定量し共通するAβ関連蛋白の動態を検討した．【方法】HEK293細胞に野生型APP，スウェーデン型・オランダ型・ロンドン型APP変異遺伝子を導入し，2日間37℃で培養後，上清を回収した．ELISA法・ウェスタンブロット法を用いて，野生型APP，各APP変異遺伝子型のAβ1-42，Aβ1-40，Aβオリゴマーを定量した．更に各遺伝子変異体におけるAβ関連蛋白産生能を統計化し比較検討した．【結果】ELISA法にてスウェーデン型は野生型と比較してAβ1-42，Aβ1-40とも約5倍以上の産生量を示した．オランダ型では野生型とほぼ同じ産生量だった．ロンドン型はAβ1-40の産生量は野生型と同じだったが，Aβ1-42/Aβ1-40比が増大していた．6E10抗体を用いたウェスタンブロット法ではスウェーデン型でAβの位置にバンドを強く認め，野生型・各変異APP型でダイマー以上のバンドを確認した．【考察】これまで共通の培養細胞系でFADのAβ1-42，Aβ1-40，Aβオリゴマー産生能を検討した報告はなかった．今回発表者らは様々なAβ1-42，Aβ1-40産生能を持つAPP変異遺伝子を用いることで，培養細胞系におけるAβオリゴマー産生能について比較検討することができた．

P(1)-002

剖検脳における顆粒空胞変性とCyclin-dependent kinase 5（CDK5）の免疫組織学的検討

広島大学病院脳神経内科
中森正博，高橋哲也，山崎　雄，倉重毅志，山脇健盛，松本昌泰

【目的】タウのリン酸化酵素の1つであるCyclin-dependent kinase 5（CDK5）は，アルツハイマー病（AD）患者の剖検脳における神経原線維変化と共存していることが報告されている（Augustinack,et al.2002）．一方，顆粒空胞変性（GVD）が，ADを含むタウオパチーの海馬において神経原線維変化と同一細胞にて高頻度に共存していることを我々は昨年第52回日本神経学会学術大会で報告した．そこで，CDK5がGVDと関連する分子である可能性を考え，今回GVDにおけるCDK5の免疫染色性について検討した．【方法】AD群4例（69.5±4歳，Braak stage5-6），筋強直性ジストロフィー3例，疾患対照群3例の剖検脳海馬（ホルマリン固定パラフィン切片）を用いて検討した．一次抗体には抗CDK5抗体を用い，Envision法でDAB発色し観察した．
【結果】AD群全例でCDK5陽性顆粒を含む神経細胞を海馬に認めた（12-73/切片）．筋強直性ジストロフィー群，対照群ではほとんど認めなかった（0-1/切片）．同一切片におけるHE染色と，CHMP2Bによる免疫染色の対比を行い，CDK5陽性顆粒とGVDとの同一性を確認した．
【結論】GVDとCDK5の共在性を免疫組織学的に初めて明らかにした．Augustinackらが報告した海馬神経細胞におけるCDK5陽性構造物がGVDであると考えられた．またADにおける神経原性線維変化とGVD形成の双方にCDK5が関与していることが示唆された．

P(1)-003

ショウジョウバエにおいてNitric oxideシグナルはFoxOを介してドーパミン神経細胞の生存性に影響する

[1]順天堂大学大学院医学研究科，[2]京都大学大学院臨床神経学，[3]IBLS Division of Mol. Gen.,Univ. of Glasgow，[4]順天堂大学脳神経内科
金尾智子[1]，澤田知世[2]，Shireen A Davies[3]，高橋良輔[2]，服部信孝[4]，今居　譲[1]

【目的】FoxOは，代謝，分化，ストレス応答に関与する転写因子である．我々はショウジョウバエにおいて，パーキンソン病原因遺伝子産物LRRK2が転写因子FoxOをリン酸化・活性化させることでドーパミン神経変性に関与することを報告した．その後，LRRK2を介したFoxO活性化因子の探索を目的とした遺伝学的スクリーニングを行い，cGMP-dependent kinase（cGK）とその上流のシグナル伝達経路であるNitric oxide（NO）シグナルを同定した．本発表では新規に同定したNO-FoxOシグナル伝達経路のドーパミン神経細胞への影響を報告する．【方法】cGKがFoxOをリン酸化する部位を同定し，FoxOの非リン酸化変異体のトランスジェニックショウジョウバエを作製，ドーパミン神経への影響を解析した．さらにcGKの上流因子を遺伝的スクリーニングにより同定した．【結果】キナーゼアッセイおよび遺伝学的テストによりcGKはLRRK2とは独立にFoxOの同じアミノ酸残基を直接リン酸化することが明らかとなった．cGKとFoxOの神経特異的な共発現は，ショウジョウバエ成虫において加齢に伴うドーパミン神経変性をもたらし寿命の短縮および運動機能を低下させた．この運動機能低下はL-DOPAの経口投与によって改善された．一方，FoxOの非リン酸化変異体のトランスジェニックショウジョウバエにおいてはcGK共発現によるドーパミン神経変性はみられなかった．また，遺伝学的解析によりcGK-FoxOの上流因子としてNO synthase，Guanylate cyclaseの関与を明らかにした．【結論】NOシグナルがcGKを介してFoxOを活性化する新たなシグナル伝達経路の存在がショウジョウバエにおいて示され，さらに中枢ドーパミン神経の生存性や運動障害，寿命へ影響を与える可能性が示唆された．

P(1)-004

Progressive motor deficit linked to ER stress in mutant seipin transgenic mice

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]国立病院機構箱根病院神経内科
八木拓也[1]，伊東大介[1]，二瓶義廣[1]，石原傳幸[2]，鈴木則宏[1]

【Aim】Heterozygosity for mutations（N88S and P90L）in the N-glycosylation site of *Seipin/BSCL2* gene is associated with the autosomal dominant motor neuron diseases, spastic paraplegia 17 and distal hereditary motor neuropathy type V, referred to as "seipinopathies". Previous studies show that seipinopathy-linked mutations result in accumulation of unfolded protein in the endoplasmic reticulum（ER), leading to the unfolded protein response and cell death *in vitro*, suggesting that this disease is tightly associated with ER stress. Next, *in vivo* study using a transgenic（tg）mouse model would be required to understand the molecular mechanisms of mutant seipin. Here, we investigated whether mice expressing N88S mutant seipin develop motor phenotype.【Method】We generated tg mouse line expressing N88S mutant seipin with murine thy-1 promoter to permit analyses of *in vivo* phenotypic changes.【Result】Expression of mutant seipin in transgenic mouse lead to accumulation of inclusion bodies and induced ER stress in frontal cortex and spine. N88S tg mice develops progressive and fatal motor deficit, typical neurogenic changes in muscular pathology and dysfunction of axonal transport, recapitulating the symptomatic and pathological phenotype in seipinopathies.【Conclusion】This work is the first to demonstrate the mouse model of seipinopathy. Our findings demonstrate that mutant seipin tg mice show key features of upper/motor neuron disturbance and axonopathy linking to ER stress and provide novel clues for investigating molecular mechanisms of ER stress-related neurodegeneration.

P(1)-005

エクソン45-55スキップ治療によりDMDモデルマウスの筋病理と筋力は回復する

[1]国立精神・神経医療研究センター遺伝子疾患治療研究部，[2]Dept. of Medical Genetics, School of Human Development, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta，[3]信州大学医学部第三内科
青木吉嗣[1]，永田哲也[1]，横田俊文[2]，中村昭則[3]，武田伸一[1]

背景：DMD遺伝子変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対する新規治療法として，アンチセンス核酸を用いたエクソン・スキップ治療が有望視されている．現在，エクソン51スキップの国際共同治験が進行中であるが，治療対象はX欠失変異を有する患者の13%にすぎない．臨床データベース解析では，DMD遺伝子変異のホットスポット全域を狙ったエクソン45-55スキップ治療により，欠失変異を有する患者の63%以上を治療対象とし，骨格筋症状を極めて軽微にすることが期待される．
目的：mdx52マウスを対象にエクソン45-55スキップの実現可能性と効果を検証する．
方法：モルフォリノを用いてアンチセンス核酸を合成した．エクソン52欠損mdx（mdx52）マウスを80匹，野生型マウスを15匹用いた．エクソン45-55の10エクソンのエクソン・イントロン境界部あるいはエクソン内スプライシング促進（ESE）配列を標的に，アンチセンス配列を新たに30種類設計した．mdx52マウスの前脛骨筋にエクソン45-55の各エクソンを狙った10個のモルフォリノ(計10-100μg)を同時投与し，2週間後に解析した．モルフォリノを2週間ごとに合計9回経静脈反復全身投与し，最終投与の2週間後に解析した．
結果：ESE配列を標的にしたモルフォリノの組み合わせ局所投与では，RT-PCRと直接シークエンスによりエクソン45-55スキップの誘導を確認し，ウエスタンブロットにより約380 kDaの短縮型ジストロフィンの発現を確認した．免疫組織化学では，ジストロフィン発現回復部位に一致して，ジストロフィン関連タンパク質の発現を認めたが，nNOSの発現はなかった．同組み合わせの全身反復投与では，免疫組織化学により全身の骨格筋膜にジストロフィンが発現回復し，筋病理と筋力が改善することを確認した．毒性はなかった．
結論：mdx52マウスを対象に，モルフォリノの全身投与によりエクソン45-55スキップを誘導し，筋病理と筋力が改善することを実証した．

P(1)-006

東日本大震災後に急性期虚血性脳卒中患者の発症来院時間が短縮した

[1]広南病院脳血管内科，[2]広南病院脳神経外科，[3]東北大学高次機能障害学
板橋　亮[1]，古井英介[1]，矢澤由加子[1]，佐藤祥一郎[1]，川田健太[1]，藤原　悟[2]，森　悦朗[3]

【目的】急性期虚血性脳卒中患者の受診動向が震災前後で変化したか否かを検討する．
【方法】当科に入院した発症7日以内虚血性脳卒中連続例を対象とし，第1期：2009年12月11日から2010年6月10日と第2期：2010年12月11日から2011年6月10日それぞれを3月11日前後で分割し，発症/最終未発症確認から来院時間（発症来院時間），重症度，tPA静注を含めた再灌流療法施行率等の因子を比較検討した．
【結果】第1期は患者数104人vs. 123人であり，発症来院時間14.4［3.8-41.4］時間vs. 15［4-64］時間（p＝0.776），3時間以内受診率18.3% vs.21.1%（p＝0.620），再灌流療法施行率2.9% vs. 5.7%（p＝0.350）で有意差は無かった．第2期は患者数115人vs. 155人であり，発症来院時間17.5［6-46］］時間vs. 14.7［2.3-36.7］時間（p＝0.024）と有意に短縮し，3時間以内受診率13.9% vs.27.1%（p＝0.011）と再灌流療法施行率4.4% vs. 11.6%（p＝0.046）は有意に上昇していた．いずれの検討でも，年齢，性別，入院時NIHSSに有意差はなかった．
【結語】：震災後に急性期虚血性脳卒中患者の発症来院時間が短縮し，再灌流療法施行率上昇に寄与した可能性がある．

P(1)-007
青森圏域における脳梗塞患者の発症−来院時間に関する検討：続報

青森県立中央病院神経内科
木村珠喜，今　智也，船水章央，上野達哉，羽賀理恵，
西嶌春生，新井　陽，鈴木千恵子，冨山誠彦，馬場正之

【目的】青森圏域において脳梗塞急性期治療に関する問題点を明らかにする目的で，脳梗塞患者の発症−来院時間に関する検討を行った．すでに2008年9月から2009年9月における脳梗塞患者について同様の検討を行ない第51回日本神経学会総会で発表している．今回はその続報として2010年9月から2011年9月に当院へ入院された脳梗塞患者について検討した．【方法】対象は2008年9月から2009年9月および2010年9月から2011年9月に当院に搬送され脳梗塞と診断された532人．前者を2008年群，後者を2010年群とし年齢，rt−PA 静注療法の有無，発症から受診までの時間，rt−PA 非適応理由，死亡率に関して検討した．【結果】2008年群は239例，2010年群は293例．発症後2時間以内に来院した症例は2008年群では41例（17.5%），2010年群では74例（25.3%）であり有意に増加していた．rt−PA 静注療法を受けた症例は2008年群では5例（2.1%），2010年群では29人（11.0%）であり有意に増加した．また80歳以上で rt−PA 静注療法を受けた症例は2008年群0例だったが2010年群10例に増加した．【結論・考察】2008年から2010年の間に発症2時間以内の受診率が有意に増加したことが rt−PA 静注療法を受けた急性期脳梗塞症例の増加に繋がったものと推察された．また高齢者にも積極的に rt−PA 静注療法を行ったことも rt−PA 静注療法適応症例を増加させた一因と考えられた．

P(1)-008
大阪市湾岸地域における虚血性脳卒中：危険因子の特徴

[1]多根総合病院神経内科，[2]多根総合病院リハビリテーション科，[3]多根総合病院神経内科大阪神経疾患研究所
白石翔一[1]，岡崎知子[1]，奥田佳延[1]，仁木　均[1]，松崎　丞[1]，
大岡洋子[1]，岩佐直毅[1]，志智名見子[1]，杉山慎太郎[1]，
黒田百合[2]，柳原武彦[3]

【目的】日本では大都市における脳卒中の疫学的情報が乏しいが，当施設では大阪市港区（人口約87,000人）の急性虚血性脳卒中患者の大多数が入院するため，疫学的特徴の検討が可能である．2006年1月1日から2009年6月30日に急性虚血性脳卒中で入院した385例では血栓性梗塞と塞栓性梗塞が多く，血栓性梗塞（男性2.4倍）は塞栓性梗塞（男性1.5倍）に比して男性の比率が高く，発症も早いことなどを報告してきた．今回は同集団における危険因子の特徴を検討する．【方法】同集団の高血圧（HT），糖尿病（DM），高コレステロール血症（HC），心房細動（AF），喫煙（SM），過度の飲酒（AL）の有無を検討した．【結果】脳梗塞全例では HT（72.7%），HC（43.1%），SM（34.8%），DM（33.2%）が高く，SM（46.0%：13.5%）と AL（24.2%：3.0%）は男性に多く，DM（36.1%：27.8%）も男性に多い傾向があり，AF（23.4%：30.1%）は女性に多い傾向があった．血栓性梗塞では HT（78.4%），HC（48.1%），SM（42.7%），DM（39.5%）が多く，HT，HC，DM に男女差はなかったが，SM（56.2%：10.9%）と AL（28.5%：0%）は男性に多かった．塞栓性梗塞では AF（64.8%）と HT（60.9%）が多く，男女の比較では AF（59.2%：73.1%）と HT（57.9%：65.4%）が女性に多く，SM（32.9%：11.5%）と AL（23.7%対5.8%）は男性に多かった．【結論】血栓性梗塞では男女とも HT，DM，HC が主な危険因子であるが，男性では SM と AL も関与していた．心原性脳梗塞では女性の危険因子は AF と HT であり，男性では AF と HT に加え SM と AL の関与も考えられた．

P(1)-009
当院における若年性脳梗塞71例の病型分類の検討

都立墨東病院内科
松村　謙，桑原宏哉，渡邊睦房，藤ヶ崎浩人

【背景と目的】若年性脳梗塞は40歳あるいは45歳までに発症した脳梗塞であり，高齢者と比べて動脈硬化や心房細動以外のものが原因となることが多い．当院における若年性脳梗塞を40歳以下と41−45歳に分け，病型分類について比較検討を行った．【方法】調査対象は2004年1月から2011年12月の8年間に当院にて入院加療した45歳以下の脳梗塞71例（40歳以下41例，41−45歳30例）とした．【結果】脳梗塞全体に対する45歳以下での発症の割合は3.9%（71/1837）であり，2006年以降は，それ以前よりも増加傾向を認めた．動脈硬化の危険因子を有する割合は年齢とともに上昇し，病型分類も40歳以下ではラクナ，アテローム血栓性あわせて11例（27.5%）であったのに対し，41−45歳では19例（63.3%）と多くなっていた．奇異性脳塞栓症を除く心原性はそれぞれ，1例（2.5%），2例（6.5%）であった．その他の原因（不明も含む）はそれぞれ，28例（70%）と9例（29%）で，40歳以下で明らかに多くなっていた．その他の原因の内訳は，40歳以下の28例では，不明が5例，片頭痛が3例，脳動脈解離，血管炎，抗リン脂質抗体症候群，プロテイン S 低下症，静脈洞血栓症が2例ずつ，奇異性脳塞栓症，Trousseau 症候群，真性赤血球増加症，エストロゲン製剤服用，もやもや病，周産期，高ホモシステイン血症などが1例ずつであった．片頭痛に伴う3例の脳梗塞部位は，後大脳動脈領域が1例，中大脳動脈領域が2例であった．41−45歳の9例では，脳動脈解離が3例，不明が2例，奇異性脳塞栓症，抗リン脂質抗体症候群，プロテイン S 低下症，タモキシフェン服用が1例ずつであった．【結論】当院における41−45歳発症の脳梗塞では，動脈硬化の危険因子を有することが多く，病型分類の割合も高齢者のそれに近かった．40歳以下の若年性脳梗塞では特殊な病態の割合が高く，当院では片頭痛に伴うものが比較的多くみられた．

P(1)-010
地域疫学調査による大脳白質病変と運動機能，認知機能および精神機能の検討

[1]鳥取大学附属病院脳神経内科，[2]総合病院松江生協病院神経内科
山脇美香[1]，山本幹枝[1]，中下聡子[1]，植村佑介[2]，和田健二[1]，
中島健二[1]

【目的】大脳白質病変に関連する日本人を対象とした疫学研究は少ない．地域疫学調査により，一般住民における大脳白質病変の評価を行い，運動機能，認知機能および精神機能との関連を検討した．
【対象・方法】島根県海士町において2009年10月1日時点で65歳以上の全住民を対象に頭部 MRI，UPDRS，MMSE，GDS を施行した．頭部 MRI にて Periventricular hypertensities（PVH）（0−6点），White matter hyperintensities（WMH）（0−24点）に分類し定量化した．運動機能は UPDRS を用い Normal 群，Mild parkinsonian signs 群，Parkinsonism 群に分類した（Uemura et al. J Neurol Sci. 2011）．認知機能は MMSE を用い，26点以上，21−25点，20点以下の3群に分類した．うつ状態は GDS を用い5点以上，5点未満の2群に分類した．
【結果】692名（受診率76.9%，男性304名，女性388名，平均年齢75.9±7.0歳：男性75.5歳，女性76.2歳）に頭部 MRI を施行した．
WMH は，Mild parkinsonian signs 群（平均7.3±4.4点）および Parkinsonism 群（平均8.5±5.0点）は normal 群（平均6.3±4.5点）に比較し有意に高値であった．MMSE20点以下（平均8.76±5.1点）および21−25点（平均7.5±4.4点）群は MMSE26点以上群（平均6.3±4.4点）に比較し有意に高値であった．GDS 高値群（平均7.2±4.5点）は低値群（平均6.3±4.5点）に比較し有意に高値であった．
【結論】高齢者における大脳白質病変は運動機能，認知機能および精神機能に関連していることが示された．

P(1)-011
高齢脳梗塞患者における大脳白質病変と血中バイオマーカーの検討

大分大学医学部総合内科学第三講座
荒川竜樹，岡崎敏郎，花岡拓哉，木村成志，熊本俊秀

【目的】高齢脳梗塞患者における大脳白質病変の重症度，血中バイオマーカーを評価し，脳梗塞発症との関連について検討した．【方法】A 病院に入院し，検査を施行しえた急性期脳梗塞患者56例（男性31例，女性25例，平均年齢75.6±8.4歳）を対象とし，85歳以上の超高齢者群，75歳から84歳までの後期高齢者群，65歳から74歳までの前期高齢者群，64歳以下の患者群に分類し，臨床病型，大脳白質病変の重症度（Fazekas 分類），血中バイオマーカー（von Willebrand 因子（vWF），可溶性トロンボモジュリン，proteinC 活性，高感度 CRP，Brain Natriuretic Peptide（BNP），シスタチン C（CysC））との関連について統計学的に検討した．【結果】急性期脳梗塞患者56例のうち超高齢者群は9例（16.1%），後期高齢者群は24例（42.8%），前期高齢者群は16例（28.6%），64歳以下の患者群は7例（12.5%）であった．臨床病型の比較では，超高齢者群で心原性脳塞栓症の頻度が他の年齢群に比して高く（55.6%），大脳白質病変の重症度は，超高齢者群で側脳室周囲病変（PVH）の重症度が他の年齢群に比して高かった（$p<0.05$）．血中バイオマーカーに関しては，超高齢者群で CysC と vWF が，後期高齢者群で CysC が64歳以下の患者群に比して高値であった（$p<0.05$）．【結論】PVH の重症度や血中 CysC，vWF 値が，高齢者における脳梗塞の病態の把握に有用である可能性が示唆された．

P(1)-012
脳小血管病による大脳白質病変に対するスタチン製剤の影響

[1]新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野，[2]新潟大学教育研究院医歯学系臓器連関研究センター，[3]佐渡総合病院佐渡プロジェクト室，[4]佐渡総合病院神経内科，[5]佐渡総合病院脳神経外科，[6]佐渡総合病院内分泌代謝科，[7]新潟大学脳研究所脳科学リソース研究部門分子神経疾患資源解析学分野，[8]新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野
佐藤達哉[1]，赤岩靖久[1]，若杉三奈子[2]，西澤智恵子[3]，
三瓶一弘[4]，川崎昭一[5]，百津　健[6]，小野寺理[7]，遠藤直人[8]，
西澤正豊[1]

【目的】脳小血管の異常による大脳白質病変は，高齢者に多く認められる．本病変は，脳血管性認知症の重要な要因である．しかし，その病態機序，自然歴は不明である．大脳白質病変を伴う患者では炎症性マーカーのひとつである IL-6の上昇を認め，本症への炎症機転の関与が推察されている．一方，スタチン製剤は抗炎症作用を有し IL-6を低下させる．しかし，スタチン製剤が大脳白質病変の形成や進行に与える影響については明らかではない．本学では佐渡島において「寝たきりゼロを目指した多面的オミックス疫学研究」を現在行ない，画像データを含めた多面的医療データの蓄積を行なっている．本研究では，この対象者を用い，これを検討する．
【方法】佐渡島において「寝たきりゼロを目指した多面的オミックス疫学研究」に協力いただいた932例のうち，2001年11月から2011年9月までに脳 MRI を撮像した173例（男性79例，女性94例，平均年齢69歳）を対象とし，横断的な検討を行なった．大脳白質病変は，側脳室周囲病変（PVH）と深部皮質下白質病変（DSWMH）に分け，それぞれ Fazekas 分類を用い検討した．
【結果】Mann-Whitney 検定で分析した結果，PVH グレード分類の中央値は，スタチン製剤内服群，非内服群とも1で，両群間に差はなかった（P=0.100）．また，DSWMH グレード分類の中央値は，スタチン製剤内服群が2，非内服群が1で，両群間に差はなかった（P=0.117）．
【考察】スタチン製剤内服の有無による白質病変の重症度に違いはなかった．大脳白質病変には，進行する群と，しない群があるとされる．今後，大脳白質病変について経時的な検討を加え，白質病変の進行に対するスタチン製剤の影響を検討する．

P(1)-013
糖尿病を伴う脳梗塞の予後に関連する因子の検討

富山大学病院神経内科
田口芳治，高嶋修太郎，道具伸浩，平野恒治，温井孝昌，小西宏史，吉田幸司，田中耕太郎

【目的】糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子であり，糖尿病患者の脳梗塞発症の相対危険度は2から3倍と高い．近年，飽食の時代となり糖尿病患者数は急激に増加しており，糖尿病を伴う脳梗塞症例も増加している．糖尿病は脳梗塞の予後不良因子の一つであるが，糖尿病を伴う脳梗塞症例における予後に関連する因子については十分に検討されていない．今回，糖尿病を伴う脳梗塞の予後に関連する因子について検討した．
【方法】2005年6月1日から2011年10月31日に当科に入院した脳梗塞458例のうち糖尿病を合併し，脳梗塞発症前のmRSが1以下であった120例（26.2%）を対象とした．脳梗塞発症1ヶ月後のmRS2以下を予後良好群，3以上を予後不良群と定義し，年齢，性別，危険因子，脳梗塞の病型，入院時NIHSS，入院時血圧値，入院時血糖やHbA1c，LDL-コレステロール，CRP，D-dimer，フィブリノーゲン尿蛋白などの検査データ，発症前の内服薬について予後に関連する因子を後方視的に検討した．
【結果】予後良好群は77例（64.2%），予後不良群は43例（35.8%）であった．単変量解析では年齢（p<0.01），女性（p<0.01），入院時NIHSS（p<0.01），尿蛋白（p<0.01），SU薬内服（p<0.01），非ラクナ梗塞（p<0.05），非喫煙（p<0.05），フィブリノーゲン（p<0.05），CRP（p<0.05），血糖（p<<.05），スタチン非内服（p<0.05）が有意に脳梗塞発症1ヶ月後の予後不良と関連していた．多変量解析では年齢（p<0.05），入院時血糖（p<0.05），入院時NIHSS（p<0.05），尿蛋白（p<0.05）が有意に予後不良と関連していた．
【結論】糖尿病を伴う脳梗塞患者において，年齢，入院時NIHSS，入院時血糖，尿蛋白が独立した予後不良の関連因子である．

P(1)-014
地域住民における頸動脈・動脈硬化性病変，脳小血管病変および脳血管イベント

山形大学医学部内科学第三講座
和田　学，高橋讃美，伊関千書，川並　透，加藤丈夫

【目的】地域住民を対象として，頸動脈・動脈硬化性病変，脳小血管病変および脳血管イベントとの関係について前向き研究を行った．【対象および方法】山形県の2自治体に在住の70-72歳の高齢者（n＝561）に頸部血管エコーおよび脳MRIを含む検診事業を行い，その4年および8年後にMRIを再検するとともに，脳血管イベントの有無を調査（平均観察期間83.0カ月）した．背景因子，脳小血管病変および頸動脈・動脈硬化性病変（max-IMTおよびplaque　score）に関連したイベント発生率をKaplan-Meier法により検討した．また，脳小血管病変，動脈硬化性病変および脳血管イベントとの関係は，Cox比例ハザードモデルにより検討した．【結果】初回検診時におけるラクナ，白質病変およびmax-IMTは将来の脳血管イベントと関係していた．また，Cox比例ハザードモデルにおいてmax-IMT（3分位の最高位）は脳血管イベントの独立した危険因子であった．【考察】頸動脈・動脈硬化性病変および脳小血管病変は，生活習慣病のリスクが相対的に低いと考えられる地域住民においても将来の脳血管イベントと関係していた．

P(1)-015
無症候性頚動脈狭窄からの同側虚血性脳卒中発症の危険は低い

[1]広南病院脳血管内科，[2]広南病院脳神経外科
古井英介[1]，板橋　亮[1]，矢澤由加子[1]，川田健太[1]，藤原　悟[2]

【目的】薬物療法の進歩もあり，無症候性頚動脈狭窄に対する血行再建術の適応に関しては最近でも議論が続いている．当科外来での無症候性頚動脈狭窄からの同側虚血性脳卒中を含む心血管イベントについて検討した．
【方法】2009年4月以降に当科外来で施行された頚動脈エコーの前向きデータベースを用い，狭窄率50%以上の無症候性頚動脈狭窄164例（男性141例，年齢71.3±7.8歳）を対象とし，脳卒中および同側虚血性脳卒中・脳卒中以外の心血管イベントが発生したかを調査した．
【結果】観察期間は738.1±163.5日で，脳卒中は9例（TIA 2例，アテローム血栓性梗塞3例，心原性脳塞栓2例，その他脳梗塞2例），同側虚血性脳卒中は2例（TIA 1例，アテローム血栓性梗塞1例），脳卒中以外の心血管イベント11例（冠動脈疾患7例，腹部大動脈瘤への手術2例，死亡2例）であった．年間発症率は，脳卒中1.2%，同側脳卒中0.6%，脳卒中以外の心血管イベント2.5%であった．
【考察】無症候性頚動脈狭窄を合併する虚血性脳卒中の多くは頚動脈狭窄を原因とせず，同側虚血性脳卒中の発症率は低い結果であった．無症候性頚動脈狭窄へは，頚動脈以外の全身血管も含めた総合的な対応が重要である．血行再建術を考慮する場合は，生命予後も含めて症例ごとに慎重に考慮するべきである．血行再建術の効果を向上するには，同側虚血性脳卒中の高危険群をスクリーニングする何らかの方法が不可欠である．

P(1)-016
加齢性大脳萎縮と大脳白質病変との関連性（横断的検討）

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学八王子医療センター神経内科
上田優樹[1]，田口丈士[1]，南里和紀[2]，内海裕也[1]

【目的】高齢者の頭部CT/MRI画像診断において，大脳の萎縮性変化と虚血性白質病変の程度の評価は，加齢性変化や動脈硬化性変化をみる上で重要な項目である．今回我々は，日常診療においても大脳萎縮評価に簡便に用いる事ができる線分計測法を用いて，虚血性白質病変との関連性について検討した．
【対象・方法】2005年11月から2007年9月に頭部MRI・採血した362例のうち，ビタミン剤服用なく総ホモシステイン（Hcy）・ビタミンB12採血を行なった284例（60-79歳，平均年齢68.7±5.4歳，男性145例）．急性期病態，炎症性疾患，腎障害（血清Crea値>1.3mg/dL），ADLおよび認知機能低下，担癌患者を除外した．大脳萎縮の評価は，Evans index（EI：側脳室前角最大幅/頭蓋内腔幅），Bicaudate index（BI：尾状核頭部幅/頭蓋内腔幅），Cella media index（CMI：側脳室体部細小幅/頭蓋内腔幅）について，視覚的に2点間距離を自動計測した．白質病変は，脳ドックガイドラインを参考に側脳室周囲病変PVH，深部皮質下白質病変DSWMHの2項目を調査した．p<0.05を有意水準とした．
【結果】年齢と各萎縮indexとの間には強い相関があり（Peason，各p<0.0001），また年齢と白質病変gradeとの間にも強い相関があった（Spearman，各p<0.0001）．目的因子を年齢，説明因子を性別・各萎縮indexとした重回帰分析では，BI（p<0.01）・CMI（p<0.005）が年齢に関連する因子であった（R2：0.155）．各萎縮indexと年齢・性別・白質病変（PVH・DSWMH）の重回帰分析では，いずれも年齢・性別（p<0.0001）・PVH（p<0.05）であった（R2：EI＝0.129，BI＝0.236，CMI＝0.195）．
【結語】尾状核頭部幅比BI・側脳室体部最小幅比CMIは加齢性変化が強く，PVHは大脳の萎縮性変化に関連していた．

P(1)-017
加齢性大脳萎縮と動脈硬化危険因子についての横断的検討：第2報

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学八王子医療センター神経内科
田口丈士[1]，南里和紀[2]，内海裕也[1]

【目的】加齢による大脳萎縮については灰白質の相対的減少が主たる原因と考えられているが，その機序の全貌は明らかではない．以前我々は高感度CRP（hs-CRP）と大脳萎縮の関連性を報告したが，今回は他の危険因子も加え多変量解析などの手法も用いて再検討を行なった．
【対象・方法】2005年11月から2007年9月に頭部MRI・採血した362例（既報）のうち，ビタミン剤服用なく総ホモシステイン（Hcy）・ビタミンB_{12}（VB_{12}）採血を行なった284例（60-79歳，平均年齢68.7±5.4歳，男性145例）を横断的に検討した．大脳萎縮の評価は，側脳室前角最大幅比Evans index（EI）・尾状核頭部間幅比Bicaudate index（BI）・側脳室体部最小幅比Cella media index（CMI）を高精細モニター上で2点間距離測定し，平均値＋1標準偏差以上を萎縮ありとした．危険因子・既往歴あり，hs-CRP≧0.10mg/dL，Hcy≧13.5μmol/L，VB_{12}≦200pg/mLを異常値として各萎縮indexと単変量解析（χ2乗検定）を，p<0.1の項目について多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行なった．
【結果】各因子とのχ2乗検定では，hs-CRP高値はどの萎縮indexに対しても，年齢（70歳台）・性別（男性）はBI・EIで，Hcy高値はBI・CMIで，VB_{12}低値はCMIで有意差を認めた．各萎縮indexを目的因子とした多変量解析では，hs-CRPがどれにも有意な説明因子であった．年齢・性別はEIでは有意差はなかったが，Hcyで有意差を認めた．高血圧や糖尿病など既知の動脈硬化危険因子と大脳萎縮との関連性は見出せなかった．
【考察】hs-CRPは加齢に勝るとも劣らない大脳萎縮のmarkerとである言えた．Hcy高値はCMIとの関連性からhs-CRPと共に大脳萎縮のpromoterとなる可能性もあり，これらの異常値をとるケースでは危険因子の是正や低下療法も進めていく必要があると思われた．

P(1)-018
皮質下血管性認知症の診断基準の臨床的妥当性を検討した一例

[1]三重大学大学院医学系研究科認知症医療学講座，[2]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学講座
木田博隆[1]，佐藤正之[1]，伊井裕一郎[2]，冨本秀和[1]

【目的】皮質下血管性認知症の研究的診断基準としてErkinjuntti らが報告したものがあり，NINDS-AIREN基準の3主要型のうちで多数をしめる皮質下血管性認知症に焦点を絞るべきと提唱している．その骨子は，実行機能障害と記銘力障害からなる認知機能障害の存在，頭部画像検査で広範白質変性と多発ラクナ梗塞の存在である．本基準を満たした患者について診断基準の妥当性について検討する．【方法】3年前から階段状に進行する下肢優位のパーキンソニズムと軽度の記銘力低下を認めた83歳の男性に対して3T MRIおよびSPECTを施行した．【結果】3T MRIではラクナ梗塞や白質変性に加えて脳葉型の微小出血，皮質微小梗塞，皮質型くも膜下出血などアミロイド血管症関連微小血管病変を認めた．SPECTでは頭頂葉での血流低下を認め，アルツハイマー病の合併が疑われた．【考察】報告したような症例は本来，混合型認知症として扱われるべき症例であり，本診断基準が現状では特異性に問題が残ることを意味している．さらに症例を集積して，アミロイドイメージングや詳細な高次脳機能検査も加えて検討を行っていく必要がある．

P(1)-019
一般住民の脳 MRI 健診において偶発的にみられる無症候性脳病変

[1]国立病院機構肥前精神医療センター神経内科，[2]国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部，[3]埼玉医科大学国際医療センター画像診断科
高島由紀[1]，八尾博史[2]，橋本　学[2]，内野　晃[3]，杠　岳文[2]

【目的】一般住民の頭部 MRI 所見にしばしば認められる無症候性病変の種類と頻度について検討する．【方法】1997年から2009年にかけて1.0TMRI を用いて40歳以上の地域在住健常者754例に脳 MRI 健診を行った．そのうち，脳卒中の既往と MRI 禁忌例を除いた731例（男性266例，女性465例，平均年齢64.5歳）において，無症候性脳梗塞や白質病変などを主目的とする所見と偶然の所見について集計した．【結果】主目的である無症候性脳梗塞は95例（13%），偶発所見としては，未破裂脳動脈瘤5例（0.7%），良性脳腫瘍3例（0.4%），血管奇形3例（0.4%），クモ膜のう胞6例（0.8%），画像上の肝性脳症3例（0.4%）があった．【結論】一般住民の頭部 MRI 健診では，0.7%の未破裂動脈瘤が発見された．MRA による未破裂動脈瘤の発見率2%に比較して低い値であるが，MRI は非侵襲的に未破裂動脈瘤をスクリーニングできる点が臨床的に有益であると考えられた．

P(1)-020
大脳白質病変のグレード分類と中大脳動脈血流速度の比較

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学医学部附属病院検査部，[3]福井大学医学部附属病院検査医学領域
山村　修[1]，遠藤芳徳[1]，岸谷　融[1]，村松倫子[1]，武田朋子[1]，中地　亮[1]，松永晶子[1]，米田　誠[1]，三橋真実[2]，前田文江[2]，浜田敏彦[2]，岩野正之[3]

【目的】経頭蓋カラードプラ法（transcranial color sonograpy：TCCS）で測定した中大脳動脈（middle cerebral artery：MCA）血流速度を脳室周囲白質病変（periventricular hyperintensity：PVH）と深部白質病変（deep white matter hyperintensity：WMH）のグレード分類と比較した．
【対象と方法】2009年3月より2011年11月までに TCCS と頭部 MRI を実施しえた連続151例（年齢67.3±14.0歳，男性132例，女性19例）を対象とした．大脳白質病変は Shinohara らの分類を用い，左右の PVH 及び WMH について MCA の拡張終末期速度（end diastolic velocity：EDV）を比較した．
【結果】右 MCA-PSV では PVH I 群（48例，80.1±36.2cm/s，$p<0.05$），III 群（10例，60.2±23.2cm/s，$p<0.01$），IV 群（4例，58.3±20.5cm/s，$p<0.05$）が，それぞれ0群（32例，96.8±34.8cm/s）に対し有意に低下していた．右 MCA-EDV では PVH I 群（48例，31.7±15.0cm/s，$p<0.05$），II 群（24例，27.3±12.1cm/s，$p<0.01$），III 群（10例，20.3±12.6cm/s，$p<0.01$），IV 群（4例，22.2±9.9cm/s，$p<0.05$）が，それぞれ0群（32例，39.1±15.8cm/s）に対し有意に低下していた．PVH III 群は I 群（$p<0.05$）に対しても有意に低下していた．また，WMH 3群（23例，25.1±13.7cm/s，$p<0.01$）と4群（9例，22.4±10.4cm/s，$p<0.01$）は0群（24例，38.2±19.1cm/s）に対し有意に低下していた．左 MCA-EDV では PVH II 群（26例，26.0±10.4cm/s，$p<0.01$）と III 群（11例，21.1±10.4cm/s，$p<0.01$）が，それぞれ0群（29例，34.6±12.6cm/s）に対し有意に低下していた．PVH III 群は I 群（47例，30.3±12.3cm/s，$p<0.05$）に対しても有意に低下していた．WMH 3群（35例，24.2±11.1cm/s）は0群（26例，33.4±12.0cm/s，$p<0.01$）と2群（28例，31.0±12.1cm/s，$p<0.05$）に対し有意に低下していた．
【結論】PVH，WMH の進行には MCA の血流速度低下が関与し，特に PVH ではより強い関与が示唆された．

P(1)-021
レンズ核線条体動脈支配領域の進行性ラクナ梗塞を初診時 MRI で予測する試み

飯塚病院神経内科
高瀬敬一郎，前田教寿，進村光規，柳原由記，有田行正，金藤秀治，柴田美恵子，高嶋伸幹，村井弘之

【目的】レンズ核線条体動脈（LSA）支配領域のラクナ梗塞には発症後進行する一群があることが知られているが，その機序については明確になっていない．我々は初診時 MRI 拡散強調画像（DWI）で進行性脳梗塞を予測可能か後ろ向きに検討した．
【方法】24時間以内の LSA 領域のラクナ梗塞を呈した40症例のうち，7日以内に進行した群を progressive infarction（PI），非進行群を non-progressive infarction（NPI）と分類した．各患者の臨床的特徴，NIHSS，初診時の MRI DWI での梗塞巣面積を調査・計測し，両群間で比較検討した．
【結果】PI 群は19症例（47.5%）が該当した．単変量解析では初診時 NIHSS は両者で差がないにも関わらず，DWI 上の梗塞面積は PI 群で有意に大きかった（PI 群：1.1±0.5 cm^2，NPI 群：0.7±0.3 cm^2；$p=0.002$）．両群間のカットオフ値は0.98 cm^2（敏感度63.2%；特異度48.9%）であった．また有意差はないが，高血圧の既往（$p=0.056$）と初診時血糖値（$p=0.056$）が病態進行に関与していた．多変量解析では DWI 上の梗塞面積が0.98cm^2以上であった場合オッズ比が10.57となった（95%信頼区間2.24-68.32；$p=0.006$）．
【考察】LSA 領域の進行性ラクナ梗塞に関しては，神経学的に差が無くても初診時の DWI 梗塞面積が予測因子になり得ることが明らかとなった．梗塞面積を測定することは救急外来で比較的簡便に可能であり，進行性脳梗塞患者の加療の一助となり得る．

P(1)-022
Branch atheromatous disease における梗塞径の経時的変化についての検討

東京都済生会中央病院神経内科
足立智英，米田純子，荒川千晶，温井孝昌，大木宏一，星野晴彦，高木　誠

【目的】MRI での急性期脳梗塞の大きさは拡散強調像で評価されることが多いが，浮腫の影響などにより過大評価される傾向にある．慢性期には画像上，梗塞巣が縮小していることがほとんどであり，今回，Branch atheromatous disease（BAD）の梗塞巣の経時的変化について検討した．
【方法】2008年4月から2011年3月までに当院脳卒中センターに入院した急性期脳梗塞のうち外側レンズ核線条体動脈領域の BAD で発症時および発症後1ヶ月以上経過後に頭部 MRI が撮影され，梗塞巣の大きさを評価できた27例を対象とした．発症時は拡散強調像，経過観察時は T2強調像，または FLAIR 像にて水平断像での梗塞巣長径，スライス数を計測した．MRI でのスライス厚は7mm に設定した．その他の合併病変についても評価検討した．
【結果】発症時から経過観察までの期間は平均312日間だった．MRI 水平断像での梗塞巣長径は発症時：15.3±5.0mm，経過観察時：10.1±4.3mm であり，経過観察時は発症時の65.8%の大きさに縮小していた．70.8%の症例で経過観察時に小窩を形成していた．小窩は長径8.5±4.1mm，発症時長径の50.9%だった．平均スライス数は初回撮影時3.5スライス，経過観察時2.8スライスであり，小窩2.0スライスだった．小窩形成の有無で比較すると，小窩形成群では梗塞長径：初回16.8±5.3mm，経過観察時11.1±4.5mm，平均スライス数初回3.5，経過観察時3.1，非形成群では梗塞長径：初回12.9±3.1mm，経過観察時8.9±3.7mm，平均スライス数初回3.2，経過観察時2.1だった．合併病変の頻度は陳旧性脳梗塞，脳室周囲高信号域，深部皮質下白質病変がそれぞれ72%，84%，88%合併していた．
【結論】BAD は慢性期には小窩形成を伴いラクナ梗塞の範疇にはいる大きさに縮小していた．特徴である上下方向への分布は小窩形成群では保たれていた．

P(1)-023
外側線条体動脈領域脳梗塞の中大脳動脈アテローム性プラーク

[1]長崎大学病院第一内科（神経内科），[2]長崎大学病院放射線科，[3]長崎大学病院脳神経外科，[4]長崎大学病院救命救急センター
辻野　彰[1]，立石洋平[1]，森川　実[2]，林健太郎[3]，陶山一彦[3]，永田　泉[3]，川上　純[1]，田崎　修[4]

【背景】穿通枝動脈領域の大きな虚血は，Brcnch atheromatous disease（BAD）といわれ，重篤な神経症状を呈することが問題である．病理学的検討で BAD は，穿通枝動脈起始部がアテローム性に閉塞することにより起こることが示唆されている．中大脳動脈アテローム性プラークが time-of-flight MR angiography（TOF-MRA）で検出されることは少ない．
【方法】1）発症7日以内の脳梗塞連続例のうち，TOAST 分類で small artery occlusion に分類され，外側線条体動脈（lenticulostriate arteries：LSA）領域脳梗塞患者の，中大脳動脈アテローム性プラークを Black Blood MR imaging（BB-MRI）で評価する．2）LSA 領域脳梗塞患者15例（男性6人，女性9人，平均年齢72歳）が登録された．
【結果】TOF-MRI では1名（7%），BB-MRI では8人（55%）の患者にアテロームプラーク性プラークが検出された．アテローム性プラークは T1 および T2強調画像で等信号で，遍在性であった．
【結論】LSA 領域脳梗塞の約半数は，TOF-MRA で異常を指摘できなくても，BB-MRI で中大脳動脈アテローム性プラークが検出される．

P(1)-024
CADASIL における脳血流および認知機能の経時的変化

[1]京都府立医科大学病院神経内科，[2]松下記念病院神経内科，[3]京都府立医科大学病院放射線科
濱野　愛[1]，水野敏樹[1]，藤原康弘[2]，奥山智緒[3]，水田依久子[1]，冨井康宏[1]，近藤正樹[1]，徳田隆彦[1]，中川正法[1]

【目的】CADASIL は中高年期に脳梗塞の再発を繰り返して比較的急速に進行する常染色体優性遺伝形式の脳小血管病の一つで，血管中膜の平滑筋変性によってラクナ梗塞・大脳深部白質変性を発症し，脳血管性認知症へ進行する．CADASIL の脳血管反応性は血管平滑筋の変性から初期より低下することが報告されているが，経時的脳血流変化の検討はこれまでになされていない．今回我々は安静時および acetazolamide（ACZ）負荷後の脳血流量と MMSE を複数回測定し，脳血流と認知機能障害の進行について評価したので報告する．【対象と方法】対象は CADASIL 患者5例．男性1例，女性4例．平均年齢53.4歳（41-67歳）．初回検査後から平均1.3年後（0.8-2.0年）と平均2.2年後（1.0-4.0年）に^{123}I-IMP-SPECT を撮像し，ARG 法で安静時と ACZ 静注後の局所脳血流量（ml/100g/min）を定量した．認知機能は同時期に MMSE を用いて評価した．【結果】この間5例中1例で脳梗塞の再発を認めた．安静時大脳皮質平均血流量は初回41.3（33.2-50.4），1.3年後39.1（29.6-50.4），2.2年後35.7（29.6-47.1），ACZ 負荷後は，初回61.5（40.4-76.5），1.3年後56.2（41.0-71.8），2.2年後57.4（41.1-82.8）であった．いずれの時期でも，ACZ 負荷にて血流量は有意な増加を認めた．安静時，ACZ 負荷後の血流量の経時的な変化は認めなかった．MMSE は初回24.8（21-30），1.3年後25.0（23-30），2.2年後24.8（18-30）であり，有意な変化は認めなかった．【結論】平均2.2年間の経時的な観察では，CADASIL 症例の大脳皮質血流量および MMSE に有意な悪化は認めなかった．

P(1)-025
内包梗塞での ataxic　hemiparesis は赤核機能障害による：FineSRT を用いた局所脳血流量の検討

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
山本良央[1]，城倉　健[1]，池田真悟[1]，中江啓晴[1]，黒岩義之[2]

【目的】内包後脚の梗塞による ataxic hemiparesis（AH）は crossed cerebellar diaschisis（CCD）による対側小脳半球の機能障害により生じると考えられてきたが，実際には CCD がみられない場合が多い（自験データ）．また，AH を呈した患者で CCD を認めない場合，梗塞と同側の赤核血流が低下していることが多いと報告した（第52回神経学会総会）．赤核機能低下が AH に関連しているかどうか更なる検討のため，内包後脚の梗塞で失調を伴わない，pure motor hemiparesis（PMH）を呈した患者との比較検討を行った．
【方法】内包梗塞により AH を呈しており CCD を認めない患者連続10例および，同部位の梗塞で PMH を呈している患者連続11例において，局所脳血流量自動解析ソフトウェアである FineSRT を用い，赤核の CBF の左右比（病変側/反対側）を検討した．
【結果】p＝0.0527と有意差はないものの，AH では病変側の赤核血流低下（0.94±0.28）を認め，PMH では病変側の赤核血流増加（1.06±0.32）を認めた．
【結論】失調出現と赤核血流低下が関連している傾向が示され，赤核機能低下が AH における失調の出現機序である可能性が考えられた．また，錐体路障害の急性期に赤核の活動が上がるとする報告もあり，この機構の破綻が失調の出現に関連している可能性も考えられた．

P(1)-026
延髄外側梗塞における眼球共同偏倚の神経画像的検討

天理よろづ相談所病院神経内科
奥宮太郎，田中寛大，神辺大輔，中野真人，寺田由起，
新出明代，景山　卓，末長敏彦

【背景】延髄外側梗塞では閉眼時に患側へ眼球が共同偏倚するいわゆる ocular　lateropulsion を認めることが多いが，神経画像検査を用いてその頻度と病変部位を検討した報告はない．
【目的】延髄外側梗塞における閉眼時の眼球共同偏倚について神経画像的検討を行う．
【方法】2007年から4年間に当院で撮像された頭部 MRI 検査を対象に検索を行い急性期延髄外側梗塞を抽出した．延髄以外に急性期病変を含むものは除外した．眼球共同偏倚の検討には，症状出現後最初に撮像された頭部 CT または MRI を用いた．両眼の中心を結んだ線に対し垂直な線を正中線とし，外転眼の眼位と正中線のなす角度を偏倚角度とした．20° 以上の角度をなすものを眼球偏倚例とした．梗塞部位の検討には，急性期に撮像された T2強調画像または拡散強調画像のうち，延髄レベルの連続する3スライス（延髄上部，中部，下部）を用いた．
【結果】19例の急性期延髄外側梗塞が対象となった．患者の平均年齢は60歳，男女比は1.7対1であった．眼球偏倚は12例（63％）で認められ，いずれも病変側に偏倚していた．偏倚例は発症から平均1.3日後に最初の神経画像が撮像されていた．梗塞部位の内訳は，延髄上部4例（33％），中部12例（100％），下部5例（42％）であった．非偏倚例は発症から平均3.4日後に最初の神経画像が撮像されていた．梗塞部位の内訳は，延髄上部3例（43％），中部5例（71％），下部1例（14％）であった．上部延髄に限局した2例では，眼球共同偏倚は認めなかった．【結論】延髄外側梗塞では，神経画像検査で病変側への眼球共同偏倚を認めることが多かった．発症から撮像までの期間が短い症例で眼球共同偏倚を認めやすく，延髄中部から下部病変で認めやすい傾向があった．

P(1)-027
延髄外側症候群を呈した脳梗塞患者背景の特徴

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
小山主夫[1]，仲野　達[1]，川本裕子[1]，出井ふみ[1]，黒岩義之[2]

＜目的＞延髄外側症候群を呈する脳梗塞は同側の椎骨動脈病変によって起こり，比較的多くの割合で動脈解離が原因で起こることが知られている．その一方，頭蓋内椎骨動脈は脳底動脈起始部にかけてはアテローム変化の好発部位であり，アテローム性病変によっても起こる．そうした鑑別が動脈解離にみられる頭痛の有無によって可能かどうかを検討した．
＜対象・方法＞当院で2000年4月から2011年10月までに入院した延髄外側症候群を呈した脳梗塞患者42例（年齢64.6±12.2歳，男30例：女12例）を対象とした．脳梗塞症状の発症前後に動脈解離を示唆する頭痛を伴っている（＋）群といない（－）群に分けて，患者背景（年齢，性，高血圧，糖尿病，脂質異常症，心房細動，喫煙歴の有無），MRA で梗塞巣と同側の椎骨動脈の描出の異常の有無，梗塞巣が左右いずれかを比較した．
＜結果＞頭痛（＋）群17例（年齢59.8±12.9歳），（－）群は25例（年齢68.0±10.8歳）であり（＋）群は明らかに若年であった（p＜0.05）．高血圧，糖尿病，脂質異常症，心房細動，喫煙歴のいずれも両群で差はなかった．MRA での異常は（＋）群で82.4％，（－）群で64.0％であり（＋）群で多かった．病側は（＋）群で右7例，左10例，（－）群で右12例，左13例で左がやや多い傾向であったが有意ではなかった．
＜結論＞延髄外側症候群を呈する脳梗塞は，椎骨動脈解離を原因として発症する場合は若年者が多い一方，アテローム血栓性や主幹動脈病変を認めないラクナ梗塞を示唆する例も多い．

P(1)-028
Wallenberg 症候群を呈するものの，MRI で責任病巣が描出されない延髄外側梗塞

[1]熊本赤十字病院神経内科，[2]熊本大学神経内科
中間達也[1]，和田邦泰[1]，原　靖幸[1]，寺崎修司[1]，平野照之[2]

【目的】延髄外側梗塞は Wallenberg 症候群を呈することが多く，発症急性期には，その特徴的な症候に画像診断を併せて診断されることが多い．しかし，Wallenberg 症候群を呈するものの，受診時には MRI で責任病巣が描出されない例もある．そのような例の特徴を，責任病巣が描出される例と比較して検討した．
【方法】2009年4月1日から2011年10月30日までに当科に入院した脳梗塞の連続1192例中，Wallenberg 症候群を呈し，延髄外側梗塞と診断した例を対象とし，受診時に Wallenberg 症候群を呈したが責任病巣が描出されない群（A 群）と責任病巣が描出される群（B 群）に分け，(1) 発症から初回 MRI までの時間，(2) Wallenberg 症候群の特徴的な症候（めまい，眼振，Horner 徴候，失調，温痛覚障害，構音障害，嚥下障害，吃逆）の中で，いくつの症候が見られたか，(3) 脳梗塞発症機序について比較した．
【結果】Wallenberg 症候群を呈し，延髄外側梗塞と診断した例は，1192例中22例（1.8％；男16人，平均61±16.8歳）で，A 群が8例（36.4％），B 群が14例（63.6％）だった．(1) は，A 群では平均15時間58分，中央値10時間50分（3時間10分-53時間39分），B 群では平均24時間20分，中央値18時間29分（4時間13分-80時間39分）と，A 群の方がより発症早期に撮像する傾向にあったが2群間に有意差はなかった．なお，A 群全例で2回目（平均137時間31分，中央値108時間31分）の MRI では責任病巣が描出された．(2) は，A 群では平均5.6症候，中央値6症候，B 群では平均3.7症候，中央値3症候を呈し，A 群の方がより多くの症候が見られた（p＜0.05）．A 群では失調，温痛覚障害，Horner 徴候を呈する例が多かった．(3) は，A 群では椎骨動脈解離が7例（87.5％），B 群では6例（42.9％）であった．
【結論】Wallenberg 症候群を呈する延髄外側梗塞の36.4％は症候のみで診断され，いずれも後日病巣確認されているが，受診時に特徴的な症候がそろっている場合が多い．

P(1)-029
延髄外側症候群における感覚障害の多様性―“手袋型”解離性感覚障害―

愛媛県立中央病院神経内科
鴨川賢二，奥田真也，松本雄志，冨田仁美，岡本憲省，
奥田文悟

【目的】延髄外側症候群（lateral medullary syndrome；LMS）では多彩な感覚障害を呈することが知られているが，両手に限局した解離性感覚障害の報告は稀である．LMS における新たな感覚障害パターンとしての「手袋型」の特徴を明らかにする．
【方法】2004年1月から2008年3月までに当科を受診し，両手の感覚障害を主徴とした LMS の4例（男性4例）を対象とした．感覚障害の分布と性状および経過，MRI 所見（DWI，T2WI）を検討した．
【結果】4例はいずれも，病初期に両手指に限局した異常感覚を呈した．症例1は，両側上肢に限局した解離性感覚障害の分布に留まった．症例2は，病側顔面と対側頸部以下の「古典型」の解離性感覚障害に移行した．症例3は，対側顔面を含む「半身型」に移行した．症例4は，両側型の cheiro-oral syndrome を経て，病側顔面と対側の腹部以下の「交叉型」の解離性感覚障害に移行した．「手袋型」の病期では，いずれの症例も対側上肢で温痛覚低下を伴い，病側の上肢遠位部では温痛覚は正常で深部覚が低下していた．また，対側手指では自覚的なしびれの部位よりも広い範囲で温痛覚障害を認める傾向があった．MRI では4例とも延髄中下部に病巣が及ぶ傾向を認めた．なお，いずれの症例も末梢神経障害や頸椎症を示唆する所見は認めなかった．「手袋型」の解離性感覚障害の発現機序として，延髄下部レベルにおける外側脊髄視床路（内側部）と交叉前の内側毛帯路（内弓状線維の外側部）を含む限局性の病巣が示唆された．
【結論】延髄梗塞の初期症状として，両手指に限局した解離性感覚障害を呈し，その後に Wallenberg 症候群に近似した感覚障害に伸展しうることは局在診断上留意すべきである．

P(1)-030
眩暈症状を伴った Opalski 症候群2症例の神経耳科学的検討

[1]天草病院神経内科，[2]銀座内科・神経内科クリニック
横田淳一[1]，松林里絵[2]

(目的)延髄外側症候群の variant として同側性片麻痺を呈する Opalski 症候群は，文献的にも報告例は少なく異常眼球運動に関する記載は極めて乏しい．責任病巣は，延髄下端-上部頸髄の錐体交叉より尾側と推測され，眼球運動に関わる諸核・神経路は，直接影響を受けにくいためと考えられる．今回，本症候群が認められ眩暈症状と共に著明な注視眼振の観察された延髄梗塞2症例につき神経耳科学的検討を行ったので報告する．（症例-1）62歳，男性．突然，眩暈，嘔気，歩行障害など発症．入院時，右注視眼振，交叉性温痛覚障害（左顔面，右上下肢）軽度左片麻痺，小脳性失調，構音・嚥下障害など認められた．MRI/MRA にて，左延髄梗塞，左椎骨動脈解離など認められ保存的加療．ENG 検査は，saccadic pursuit，左右 OKP は比較的良好，visual suppression（VS）test は両側低下（右42％，左39.6％）していた．（症例-2）50歳，女性．突然，後頸部痛，眩暈，嘔気・嘔吐など発症．入院時，右 Horner 徴候，右共同偏視，左注視眼振，交叉性温痛覚障害（右顔面，左上下肢）軽度右片麻痺，小脳性失調，構音・嚥下障害など認めた．MRI/MRA にて，右延髄梗塞，右椎骨動脈解離など認められ保存的加療．ENG 検査では，saccadic pursuit，左右 OKP 比較的良好，VS-test は特に右著明低下（右20.9％，左52.1％）認めた．（結論）今回2症例とも，MRI 所見上，延髄背外側に梗塞巣認められ，異常眼球運動は前庭核（内側核・下核）及び下小脳脚が責任病巣と考えられた．ENG 上，saccadic pursuit，VS 低下などの所見は，下オリーブ核から下小脳脚を介して片葉に至る登上線維視覚路の障害と考えられた．

P(1)-031
椎骨脳底動脈循環不全（後方循環系の TIA）としてのめまいの特徴

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
中江啓晴[1]，城倉　健[1]，池田真悟[1]，山本良央[1]，黒岩義之[2]

【背景】持続の短いめまいを主症状とする椎骨脳底動脈循環不全は，後方循環系の一過性脳虚血発作（TIA）と考えられている．TIA は脳梗塞に発展する危険性が高いことから近年注目されており，脳梗塞における TIA が先行する頻度や，TIA から症候性の梗塞に移行する割合も明らかになりつつある．しかしながら一過性の片麻痺や失語といった特異的な症状を特徴とする前方循環系の TIA に対し，めまいという非特異的な症状を特徴とする後方循環系 TIA の椎骨脳底動脈循環不全では，症候性脳梗塞との関連に不明な点が多い．
【目的】後方循環系の TIA としてのめまいの特徴を明らかにする．
【方法】2011年4月から10月に入院した後方循環系の脳梗塞患者全例を対象とし，発症から90日前までの先行 TIA（めまいを含む一過性神経脱落症状）の有無をアンケート調査した．
【結果】観察期間中に入院した脳卒中患者261例のなかで脳梗塞は172例あり，このうち本研究の対象となる後方循環系の梗塞が49例あった．内訳は男性36例，女性13例であり，年齢は73.6±11.4歳であった．先行 TIA（椎骨脳底動脈循環不全）は後方循環系脳梗塞患者の15例（31％）にみられ，症状としてめまいが9例（60％）で最多であった．めまいの特徴は，単独で生じる場合が多く（78％），持続は1時間以内であった（67％）．めまいから梗塞に至る期間は7日以内が多く（78％），回数は数回が最多であった（56％）．背景として脳卒中危険因子を2つ以上持つ例が89％，3つ以上持つ例が44％存在した．
【結論】脳卒中危険因子を複数持つ患者が，持続が1時間以内の単独めまいを数回繰り返した場合には，1週間以内に脳梗塞を発症する危険性が高いので注意を要する．

P(1)-032
WEBINO 症候群の臨床的検討

[1]日本大学医学部内科学系神経内科学分野，[2]日本大学医学部視覚科学系眼科学分野
寺本紘子[1]，森田昭彦[1]，南　正之[1]，市原和明[1]，平良直人[1]，
竹下　淳[1]，塩田宏嗣[1]，大石　實[1]，石川　弘[2]，亀井　聡[1]

【目的】1985年に McGettric P らは交代性外斜視を伴う両側核間性外眼筋麻痺を WEBINO（wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia）症候群として報告した．WEBINO 症候群の原因疾患として脳血管障害，多発性硬化症（MS），結核性髄膜炎などが報告されているが，本邦では脳血管障害がほとんどであるといわれている．当施設における WEBINO 症候群を呈した症例の原因疾患について検討した．
【対象と方法】対象は1990年から2011年までに当院神経内科もしくは眼科を受診し WEBINO 症候群と診断された6例．メディカルレコードを参照し後方視的に検討した．
【結果】年齢は43から95歳に分布し，平均64.3歳であった．6例中4例が脳梗塞（CI），2例が MS で，CI と MS の平均年齢は，各々，73.8歳，45.5歳であった．CI のうち MRI が施行された4例中2例で，中脳被蓋と中脳から橋被蓋に病変を認め，MS の2例中2例で中脳被蓋に病変を認めた．
【考察】本施設における核間麻痺を呈した180例の検討（Asayama　K ら）では，両側性核間麻痺を呈した33例のうち CI と MS によるものが，各々，12例，12例と同数であったと報告している．本検討で WEBINO 症候群を呈した例は，CI によるものが6例中4例を占めていた．WEBINO 症候群の病態は，両側の内側縦束障害と傍正中橋網様体の過剰興奮と考えられ，CI や MS はいずれもその原因となり得ると考えられた．
【結論】当施設における WEBINO 症候群を呈した症例の原因として CI によるものが2/3を占めていた．

P(1)-033
MLF 症候群を呈した若年性脳梗塞3例の検討

帝京大学病院神経内科
千葉隆司，塚本　浩，三重野孝太郎，畑中裕己，清水輝夫，
園生雅弘

【背景・目的】MLF 症候群は多発性硬化症で生じることが有名である．血管障害でも認められるが，通常中年以降の発症であり，両側のことが多いとされている．とくに若年での報告は極めて少ない．今回我々は若年性脳梗塞で片側 MLF 症候群を呈した3例を経験したので報告し検討する．
【方法】片側 MLF 症候群を呈した脳幹梗塞3例について臨床症状，危険因子，検査所見，画像所見，予後について後ろ向きに検討する．
【結果】患者は32歳，33歳，38歳の男性1名，女性2名．主訴は全例とも複視であった．正常側外転眼の眼振は程度に差があったものの，全例で病巣側の内転障害が明らかであり，輻輳は可能であったため MLF 症候群と診断した．3例とも片側性で，うち2例が右側の障害であった．1例に眼瞼下垂を認め動眼神経不全麻痺の合併と思われた．脳血管障害の危険因子は片頭痛1名，低用量ピル内服1名，高血圧と高トリグリセライド血症1名であった．血液検査は D ダイマーのごく軽度の上昇を1例で認めた以外は，他の凝固系，プロテイン C・S など他に異常値なし．髄液検査は蛋白や IgG　index も含めて全例正常．頸動脈エコー全例異常所見なし．経胸壁心エコーも短絡などの奇形を含め3例とも異常なし．MRI は全例で中脳下部～橋上部の内測縦束を含む被蓋傍正中に拡散強調像で高信号を認め，同部の ADC 値は低下しており梗塞と診断した．MRA は3例全て解離や狭窄・壁不整などの血管異常を認めなかった．治療は1例が無治療，2例は通常の脳梗塞の治療が行われた．予後は良好であり，複視・眼球運動障害は全例で改善．動眼神経不全麻痺を合併した例のみ眼瞼下垂が軽度残存した．
【結語】MLF 症候群を呈した若年性脳梗塞3例を経験した．いずれも軽度の危険因子を有していたが，検査異常に乏しく原因は不明であった．同様の報告は調べた限り極めて少なく，稀な病態と考えられた．

P(1)-034
One-and-a-half syndrome を呈した3例の画像所見の検討

神戸市立医療センター中央市民病院神経内科
玉木良高，山本司郎，石井淳子，東田京子，関谷博顕，
菅生教文，吉村　元，藤堂謙一，山上　宏，川本未知，
幸原伸夫

【背景】One-and-a-half syndrome は側方注視時の神経路となる傍正中橋網様体（PPRF）と内側縦束（MLF）の障害により生じ，PPRF は外転神経核の内側，MLF の背側にあるとされている．ただし，画像所見からそれらの解剖学的位置を詳細に検討した報告は少なく，不明な点が多い．【方法】当施設において one-and-a-half　syndrome を呈した3症例における CT・MRI の画像所見を比較することで，PPRF および MLF の解剖学的位置を検討した．【結果】症例1は78歳男性，左眼の水平注視麻痺・右眼の左注視麻痺および体幹失調で来院．MRI で橋左背側に梗塞巣を認めた．症例2は73歳女性，左眼の左注視性麻痺があり CT で橋左背側に点状出血を認めた．4日後に左眼の水平注視麻痺・右眼の左注視麻痺が出現，CT で橋左背側の点状出血が腹側に軽度拡大していた．症例3は69歳男性，右眼の水平注視麻痺・左眼の右注視麻痺および右末梢性顔面神経麻痺で来院．MRI で橋右背側に頭尾方向に長い梗塞巣を認めた．【考察】これら3症例の画像を比較検討した結果，PPRF は橋下部被蓋傍正中部に位置し，そのすぐ腹側に MLF が走行しているものと考えられた．また，症例3のように病側の末梢性顔面神経麻痺を合併することがこれまでにも報告されており，顔面神経路が PPRF・MLF の近傍に沿って走行していることが考えられた．これらの結果は PPRF や近傍に位置する神経核・神経路の解剖学的位置を裏付けるうえで貴重なものと考えられた．【結論】One-and-a-half syndrome をきたした3症例の画像から，PPRF と MLF の中継点は橋下部被蓋傍正中部に位置するものと考えることができた．

P(1)-035
顔面神経麻痺で発症した脳梗塞の検討

[1]福井県済生会病院神経内科，[2]福井県済生会病院脳神経外科，[3]福井県済生会病院耳鼻咽喉科
林　浩嗣[1]，齋藤有紀[1]，白藤法道[1]，山崎法明[2]，高畠靖志[2]，
向井裕修[2]，若松弘一[2]，宇野英一[2]，土屋良武[2]，津田豪太[3]

【目的】顔面神経麻痺には末梢性と中枢性の顔面神経麻痺がある．初診時，末梢性顔面神経麻痺を呈している症例では脳梗塞の診断が困難なことがある．今回，顔面神経麻痺で発症した脳梗塞自験例について検討した．【方法】対象は，過去2年間に当院に入院した脳梗塞患者（448例）で，顔面神経麻痺で発症した3例（0.7％）について，症状，頭部 MRI，病型，危険因子などについて検討した．また，同期間に顔面神経麻痺を主訴に耳鼻咽喉科外来を受診した患者98例について検討した．【結果】症例は3例（男性2例，年齢69±5歳）で初診時，2例は中枢性顔面神経麻痺，1例は末梢性顔面神経麻痺を呈していた．上下肢麻痺や感覚障害は認めず，いずれの症例も NIHSS 2点だった．頭部 MRI では，放線冠，大脳皮質，前頭葉とそれぞれ異なる部位に新鮮梗塞巣を認めた．病型は，ラクナ梗塞，心原性脳塞栓症，その他の脳梗塞であった．危険因子は高血圧2例，糖尿病なし，脂質異常症3例，発作性心房細動1例（発症7ヶ月後に検出），喫煙2例であった．いずれの症例も回復良好であった．また，同期間に耳鼻咽喉科受診した患者98例のうち，脳梗塞と診断されたのは，2例（2％）であった．いずれも，耳鼻咽喉科で施行された頭部 MRI で診断された．当院耳鼻咽喉科ではほぼ前例に画像診断が施行されていた．脳梗塞と診断された症例は，自験例3例のうちの2例と同じ症例であり，1例は初診時，末梢性顔面神経麻痺を呈した症例であった．【結論】顔面神経麻痺で発症し，上下肢麻痺や感覚障害などの神経脱落症状を認めない場合も中枢性を疑い精査する必要があると思われた．また，大脳皮質梗塞では，塞栓源検索を充分に行う必要があると思われた．

P(1)-036
当院における橋梗塞の嚥下障害について

福岡大学病院神経内科・健康管理科
木村　聡，津川　潤，坪井義夫

【目的】橋梗塞は脳幹梗塞のなかで最も頻度が高く，様々な症状を呈することが知られている．脳幹梗塞の中で延髄，特に延髄外側症候群で嚥下障害を呈する頻度が高いことは良く知られているが，橋梗塞症例でもしばしば嚥下障害を呈する症例を経験する．これまでに，橋梗塞における嚥下障害の頻度については報告が少ない．そこで，今回われわれは当科に入院した橋梗塞の症例について嚥下障害の頻度や特徴について検討した．【方法】2008年3月～2011年11月までに当院で入院加療を行った発症1週間以内の急性期脳梗塞のうち橋梗塞20例（男性：16例，女性：4例，平均年齢：65.3歳（52-80歳））について，嚥下造影検査（VF）所見をもとに嚥下障害の有無を判定し，頻度や臨床的特徴について検討し，入院時と退院時の食事形態の比較も行った．【結果】VF で嚥下障害あり（嚥下障害群）と判定されたのが11例（55％）で，常食以外の食事形態を必要としたのが7例，経鼻経管栄養を必要とした症例は2例であった．病変部位では，嚥下障害群は，1例を除きほぼ全て橋腹側を含む病変であった．嚥下障害群11例のうち退院時の食事形態は改善が7例（63％）で経鼻経管栄養の継続は1例（9％）であった．【結論】橋梗塞，特に橋腹側における嚥下障害の頻度は比較的高いものと考えられた．橋梗塞では，誤嚥性肺炎のリスクが高くなる可能性があり，発症早期の経口摂取や食形態には特に慎重になる必要がある．しかし，入院経過中に嚥下障害が軽快する例も多くみられることから，早期から嚥下評価や嚥下リハビリテーションを行うことが重要と考えられる．

P(1)-037
橋梗塞患者における非交叉性皮質舌下神経路障害の臨床放射線的検討

[1]三宿病院神経内科，[2]東邦大学医療センター大森病院神経内科
清塚鉄人[1]，仲村敬和[1]，佐藤龍太[1]，青柳　丞[1]，池田　憲[2]，岩崎泰雄[2]

【はじめに】皮質舌下神経路は中心前回腹側部から始まり舌下神経核に投射しているが，脳幹レベルではいかなる経路で舌下神経核に投射されるかは明らかではない．また非交叉性の皮質舌下神経路の存在はいまだ不明な点が多い．
【目的】非交叉性皮質舌下神経路障害による同側の舌下神経麻痺を来たした橋梗塞患者の臨床放射線学的特徴を明らかにする．
【方法】2006年2月1日から2010年12月31日まで当院および関連施設に入院した橋梗塞患者123例の神経所見および画像所見を検討した．
【結果】橋梗塞123例のうち，構音障害を認めたのは108例であった．このうち病変部位と同側の舌下神経麻痺を認めたものが4例であった．3例は対側の軽度の顔面神経麻痺を認めた．梗塞部位は右側傍正中領域が2例，左側吻側領域が2例であった．対側の舌下神経麻痺を呈した104人は同側舌下神経麻痺を来たした4例より橋傍正中側の梗塞巣であった．
【結論】一般的に皮質舌下神経路は橋延髄移行部で交叉し，橋腹側傍正中部を走行するが，非交叉性皮質舌下神経路は交叉性線維より外側かつ吻側を走行し，同側の核上性の舌下神経麻痺を引き起こすことが示唆された．皮質舌下神経線維の交叉，非交叉の優位性は個々の症例により異なると思われる．

P(1)-038
対側の小脳性運動失調を呈した橋梗塞の臨床的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
東田和博，桶田善彦，安井香奈子，尾野精一

【目的】同側の小脳性運動失調を呈する橋梗塞はしばしばみられるが，対側の運動失調を呈した橋梗塞の報告はきわめてまれである．そこで対側の小脳性運動失調を呈した橋傍正中部梗塞の3症例を検討した．【結果】症例1は40歳代男性．歩行障害を主訴に入院となった．既往歴は特記すべきことはないが，生活歴は喫煙20本/日．症例2は70歳代男性．めまい，構音障害を主訴に入院．既往歴は高血圧，生活歴は喫煙40本/日であった．症例3は50歳代男性．めまいを主訴に入院．既往歴は高血圧，糖尿病で，生活歴は喫煙20本/日であった．入院時神経学的所見は症例1は指鼻試験，膝踵試験，反復拮抗運動いずれも左側で拙劣であった．症例2は構音障害がみられ，右膝踵試験が拙劣であった．しかし症例1，2ともに意識は清明で，脳神経はすべて正常であった．筋力低下はみられず四肢深部腱反射はすべて正常で，病的反射も認められなかった．感覚は表在感覚，深部感覚ともに異常はみられなかった．症例3は左指鼻試験，左膝踵試験，左反復拮抗運動はいずれも拙劣で，さらに左上下肢表在感覚低下，左下肢深部腱反射の低下がみられた．しかし脳神経は正常で筋力低下もみられなかった．頭部MRI拡散強調画像で症例1は右橋上部底部傍正中部，症例2は左橋上部の底部および一部の被蓋の傍正中部，症例3は右橋中部の底部および被蓋の一部の傍正中部に高信号域が認められた．しかし，上小脳脚，中小脳脚をはじめ他の部位には病変は認められなかった．これら3症例いずれにおいても協調運動障害の責任病巣として橋傍正中部の病変が考えられた．【結論】本3症例にみられた小脳性運動失調の責任病巣はMRI所見より上小脳脚，中小脳脚とは考えにくく，皮質橋小脳路と考えられた．病変と反対側の小脳症状の出現は，交叉前の橋横走線維が関与していると考えられ，橋梗塞の病態を考察する上で興味ある症例と考えられた．

P(1)-039
小脳梗塞では右側半球梗塞で構音障害を呈しやすい傾向がある

旭川医科大学病院循環呼吸神経病態内科学分野
齋藤　司，長谷部智美，浅野目明日香，遠藤寿子，澤田　潤，片山隆行，長谷部直幸

【目的】従来，構音障害を呈する脳血管障害病変の局在について，小脳領域における左右いずれかの多寡はさほど強調されてこなかった．これまでUrban（2006）は構音障害を呈した小脳梗塞例9例中7例が右側であったと報告し，Ackermann（2007）はfMRIを用い構音における右側小脳半球の重要性を指摘しているが，多数例を用いて検討した報告はない．本研究では，当院で診療した脳卒中患者について調査し，構音における小脳での右側の優位性の有無を検討することを目的とした．【方法】当院のストロークチームが2006年1月1日から2011年9月30日までに診療したすべての脳卒中患者を対象として後ろ向き調査を行った．診療録を参照して情報を収集した．【結果】対象となった1002例の脳卒中患者のうち，右側小脳半球梗塞が14例，左側小脳半球梗塞が12例であった．そのうち右側小脳半球梗塞で構音障害を呈したのは5例（35.7%）で，左側小脳半球梗塞で構音障害を呈したのは1例（8.3%）であった．右側小脳半球梗塞で構音障害を呈しやすい傾向はみられたが，$\chi 2$検定では有意差を示さなかった（p＝0.099）．
【考察】大脳皮質レベルでは左中心前回の中部から下部が構音の中枢であると考えられている．小脳皮質から大脳皮質への線維は上小脳脚で交叉し対側へ至るとされている．また皮質橋小脳路も同様で橋核のレベルで交叉したのち，対側小脳半球へ向かい走行している．したがって特に構音に関与する小脳機能の局在があるとすれば，右側に優位に存在している可能性が考えられる．今回の検討では右側小脳半球梗塞で構音障害を呈しやすい傾向を示したが，有意差はみられなかった．文献的考察を加え報告する．

P(1)-040
高度難聴を合併した前下小脳動脈（AICA）領域脳梗塞の3例

[1]東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科，[2]東京都健康長寿医療センター神経内科，[3]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
加藤貴行[1]，仁科裕史[2]，小宮　正[2]，金丸和富[2]，村山繁雄[3]

【目的】前下小脳動脈（AICA）領域の脳梗塞が難聴を合併し得ることを示し，かつ自覚されず他覚的にも気付かれにくいことを指摘する．【背景】難聴は脳梗塞の症状としては稀な症候である．近年AICA領域の脳梗塞に難聴を合併する報告が散見される．我々はAICA領域の脳梗塞に同側の難聴を同時発症した3症例を経験したので報告する．【症例提示】代表症例は70歳代男性．突然発症した回転性めまい，嘔気・嘔吐，歩行障害を主訴に救急来院．小脳性構音障害，左視方向性眼振，右末梢性顔面神経麻痺，右難聴，右上下肢失調・体幹失調，右顔面と頚部以下左半身の温痛覚障害を認めた．指摘されるまで右難聴の自覚は無かった．頭部MRIでは，右小脳半球（AICA領域），右中小脳脚-右橋外側の急性期脳梗塞の所見であった．MRAでは脳底動脈の明らかな狭窄はなく，分岐する右AICAを確認できるが分岐後の末梢の描出は不良であった．耳鼻科診察では右高度感音性難聴を認めた．半年後でも右難聴は改善しなかった．他の2例も同様の症候，脳梗塞病巣，経過であった．【考察】橋下部被蓋-中小脳脚を含む梗塞では顔面神経髄内根の障害による顔面神経麻痺，三叉神経脊髄路（核）の障害による顔面の感覚障害，脊髄視床路の障害による対側の温痛覚障害を生じ得る．同時に難聴を発症する機序は2つ考えられ，橋下部でVIII脳神経が橋に入った所で障害されると一側性難聴をきたし得る．またAICAは内耳動脈となって膜迷路を栄養するため，AICA-内耳動脈の血行障害により内耳膜迷路の虚血性障害を引き起こす可能性がある．【結語】臨床的に重要な点として，脳梗塞急性期に一側の難聴を合併しても，自覚・他覚所見に乏しく，見過ごされている可能性を指摘したい．AICA領域脳梗塞に伴う，難聴，末梢性顔面神経麻痺，交叉性温痛覚障害は，一連の症候群として把握される必要があると考える．

P(1)-041
後下小脳動脈内側枝領域梗塞の検討

日本大学板橋病院神経内科
小川克彦，菅野　陽，鈴木　裕，大石　実，亀井　聡

［目的］後下小脳動脈内側枝（medial branch of the posterior inferior cerebellar artery；mPICA）領域梗塞の臨床像について検討した．［方法］CT/MRIにてmPICA領域に一致して梗塞を認めた18例（45～81歳，男性10例・女性8例）を対象とした．18例の神経学的所見・画像所見・危険因子を解析した．［結果］梗塞の分布：両側1例，右側8例，左側9例であった．初発症状：急性のめまいと起立・歩行障害は全例でみられ，16例で悪心・嘔吐を伴っていた．意識障害は1例にみられた．神経学的所見：めまいは全例にみられた（浮動性8例・回転性10例）．側方突進現象は13例，開脚歩行は12例にみられた．眼振は7例（注視方向性眼振1例・定方向性眼振6例）にみられた．Romberg徴候は5例に確認され，構音障害は2例にみられた．四肢の協調運動障害は8例にみられたが，その程度は軽度であった．危険因子：16例に確認され，高血圧症14例・高脂血症4例・糖尿病4例・喫煙3例・心房細動4例（2例は発作性）であった．心電図所見：左室肥大が5例にみられ，心房細動が2例，pacemaker rhythmが1例にみられた．ホルター心電図では，発作性心房細動が2例，発作性上室性頻拍が1例にみられた．血管所見：血管造影検査は1例に施行され，後下小脳動脈の低形成がみられた．MRAは14例に施行され，5例は正常で，椎骨動脈の狭窄/閉塞が8例，脳底動脈の狭窄が1例にみられた．［考察］mPICA領域梗塞では，四肢の失調はみられないか軽度であるが，めまい・眼振・平衡障害などの前庭系症状が目立ち，特に側方突進現象による起立障害が特徴的である．本解析でも初発時に急性のめまいと起立・歩行障害が全例にみられ，神経所見で四肢の失調は目立たず多くの例に側方突進現象がみられた．小脳梗塞ではめまいが強いわりに眼振がみられないことがある．本解析でも11例で眼振がみられず，mPICA領域梗塞の診断には注意が必要である．

P(1)-042
一側上肢の単麻痺（Isolated monoparesis）で発症した脳卒中の臨床的特徴についての検討

聖マリアンナ医科大学神経内科
秋山久尚，熱海千尋，長谷川泰弘

【背景】一側上肢の単麻痺（Isolated monoparesis）で発症する脳卒中はまれであり，時に末梢神経障害と誤診されることもある病態である．また，その臨床的特徴の報告も多くはない．【方法】2008年6月から2011年10月までの3年4か月の間に当院へ脳卒中急性期で入院した連続1266例のうち，一側上肢の単麻痺で発症した脳卒中の臨床的特徴を診療録より後ろ向きに検討した．【結果】観察期間中に一側上肢の単麻痺で発症した脳卒中は56歳から86歳までの19例（男性12例）で，同時期に入院した総脳卒中数の1.5%を占めた．内訳は18例が虚血性脳卒中，1例が出血性脳卒中であった．出血性脳卒中は50歳代の被殻出血で血腫量は3ml であった．18例の虚血性脳卒中については57歳から86歳までの平均75.1±8.2歳，男性12例（66.7%）で，発症時期は活動時が11例，安静時が5例であった．
症状自覚から病院受診までの時間は3時間以内が5例，3時間超えが13例で，受診経路は独歩が15例（83.3%），救急車が3例であった．麻痺側は右または左上肢が各々9例ずつであった．基礎疾患は高血圧症が17例（94.4%），脂質異常症が11例，糖尿病が5例，心房細動が4例，脳卒中既往が6例であった．責任病巣は中大脳動脈皮質枝病変が16例（88.9%），皮質下病変が2例で，多発性病変が10例（55.6%）であった．病型は心原性脳塞栓症が5例，大動脈原性脳塞栓症が2例，アテローム血栓性脳梗塞が6例（＝頸動脈原性脳塞栓症6例），塞栓源不明が3例，奇異性脳塞栓症疑いが1例，ラクナ梗塞が1例であった．入院時のNIHSSは3点以下が17例（94.4%）を占め，退院時のNIHSSは肺梗塞を合併した1例を除いた16例が1点以下であった．【考察】一側上肢の単麻痺（Isolated monoparesis）で発症する脳卒中はまれで，病巣は中大脳動脈皮質枝梗塞が主であったが，皮質下梗塞や小出血例も認められた．発症機序としては塞栓性が比較的多く認められ，塞栓源の検索が重要であると考えられた．

P(1)-043
一側手指に限局する感覚障害のみを呈した脳梗塞の検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
桶田善彦，渡辺武士，尾野精一

【目的】一側手指に限局する感覚障害のみを呈する脳梗塞はきわめてまれである．そこで病変部位と反対側の手指に限局する感覚障害のみを呈した脳梗塞の2例を検討した．【結果】症例1は60歳代男性．主訴は左第2-4指の感覚低下．既往歴は高血圧，糖尿病．現病歴は平成22年8月入浴時，左第2-4指に熱さを感じないことに気づき翌日受診，入院となった．神経学的所見では左第2-4指の温痛覚低下を認める以外，脳神経，運動系，協調運動に異常を認めず，深部腱反射は正常で病的反射も認めなかった．頭部MRI拡散強調画像（DW1）で右中心後回に一致して高信号域が認められた．末梢神経伝導速度検査では異常はみられなかった．頭部MRI DW1でみられた右中心後回の高信号域は左手指の支配領域と一致しており，左第2-4指に認められた感覚低下は右中心後回に限局した脳梗塞によるものと考えられた．症例2は70歳代女性．主訴は右側第1，2指のしびれ感．既往歴は高血圧．2010年6月右側第1，2指のしびれ感が出現．軽快しないため2日後当科受診，脳梗塞疑いで入院となった．神経学的所見では右側第1，2指掌側のしびれ感を認める以外，脳神経，運動系，協調運動，自律神経系に異常を認めなかった．深部腱反射は正常で病的反射も認めなかった．頭部MRI　DW1で左視床外側に小さな高信号域が認められた．末梢神経伝導速度検査では異常はみられなかった．頭部MRI　DW1でみられた視床外側の高信号域は左視床外側後腹側核（VPL）に一致しており，右側第1，2指のしびれ感は左VPLに限局した脳梗塞によるもの思われた．【結論】中心後回，VPLには体性局在のあることが知られている．病変部位は症例1は中心後回の手指の支配領域に一致しており，症例2はVPLの内側であり，VPLでは手に由来する感覚入力が最も内側に位置する．急性発症の一側手指に限局した感覚障害を呈する場合，脳梗塞も念頭におく必要があると考えられた．

P(1)-044
指回し試験：finger rolling testは軽微な麻痺を鋭敏に検出する

自治医科大学病院神経内科
亀田知明，嶋崎晴雄，池口邦彦，安藤喜仁，中村優子，
川西康太郎，直井為任，益子貴史，近藤総一，林　夢夏，
中野今治

【目的】脳卒中の診断において軽微な運動麻痺を検出することは，疾患の早期発見や再発予防の観点から極めて重要である．しかし患者が自覚的な運動の違和感を訴えるものの，他覚的に運動麻痺を捉えられないことがしばしばある．我々は軽微な運動麻痺を検出する最も有用な診察方法を明らかにするため検討を行った．【方法】2011年4月から10月までに入院した急性期脳梗塞患者の中で，意識障害や失語，失認を有さず，軽微な運動異常の訴えがあり，かつNIHSSにおける上肢の運動の項目が0点（手のひらを下に向けた状態で10秒以上上肢を挙上可能）であった患者15例を対象とした．内訳は男11例，女4例で，年齢は48歳から87歳，右利きが14例，左利きが1例だった．病変は右側が9例，左側が6例でいずれも反対側の運動の異常を訴えていた．4例で感覚障害を合併した．入院から24時間以内に以下に示す運動麻痺を検出するための神経学的診察を行った．尚主観的要素が入り込みやすい徒手筋力テストは各々別の医師が判定を行った．
【結果】指回し試験（左右の示指を患者の前方で回転させる）は15例全例で片麻痺を検出した（感度100%）．その他の検出感度は腕回し試験40%，5指徴候20%，Babinski徴候20%，三角筋の徒手筋力試験40%，上腕二頭筋27%，示指の総指伸筋60%，握力（握力計で20%以上の差）53%，いわゆる上肢Barre試験で下垂が27%，指の屈曲が33%，前腕の回内（pronator drift）が80%であった．
【結論】指回し試験：finger rolling testは軽微な麻痺を最も鋭敏に検出した．次いで，前腕の回内，示指の総指伸筋の徒手筋力試験が有用であった．これらはいずれも簡便に施行可能であり，組み合わせることでより高い感度で軽微な麻痺を検出できると考えられた．今後は盲検的にかつより多数例での検討が必要である．

P(1)-045
頭頂葉病変による運動失調：3症例での検討

昭和大学病院神経内科
二村明徳，杉本あずさ，藤田和久，黒田岳志，板谷一宏，
石垣征一郎，河村　満

【背景】Pure hemiataxiaは小脳やそれに関連する投射部位，視床，内包，放線冠病変などで起こることが知られている．さらに，頭頂葉病変でも生じるという記載もあるが，最近の報告はほとんどない．Critchley（1953）は頭頂葉病変による運動失調を“Parietal ataxia”と呼び，深部感覚障害を伴う“Sensory ataxia”と，運動失調のみを呈する“Pseudocerebellar ataxia”とに分けている．前者に比較し後者の報告は少ない．我々はParietal ataxiaを呈した3例を比較検討し，その機序について考察した．
【方法】急性発症の運動失調を認めた頭頂葉病変の脳梗塞患者3症例について，1）神経学的所見および2）画像検査を比較検討した．
【結果】1）-1）3症例のいずれも運動麻痺を認めず筋トーヌスは正常であった．Pseudocerebellar ataxiaが2症例，Sensory ataxiaが1症例であった．1）-2）感覚障害は，1症例で半身の軽度表在感覚の低下と上肢の母指探し試験の障害，下肢の関節位置覚の低下を認めた．1症例で軽度二点識別感覚の障害を認めた．1）-3）3症例とも運動失調は上肢優位であった．1）-4）反復拮抗運動における肘固定障害を認めた．1）-5）3症例とも指鼻試験や膝踵試験でslowness, terminal oscillationを認めた．2）-1）MRI画像検査で，全ての症例に右中心溝直下皮質下白質から中心後回深部白質にかけて小梗塞巣を認めた．
【結論】頭頂葉病変で運動失調が生じる．

P(1)-046
当院における血管内血行再建療法導入前後の急性期脳梗塞治療成績比較

[1]美原記念病院神経内科，[2]美原記念病院脳卒中部門，[3]秋山脳神経外科・内科病院，[4]美原記念病院脳神経外科
木村浩晃[1]，堀越　知[2]，秋山武和[3]，狩野忠滋[4]，神澤孝夫[2]，
赤路和則[4]，谷崎義生[4]，美原　盤[1]

【目的】近年我が国においても脳梗塞急性期治療はrt-PA静注療法だけでなく，Merciリトリーバーや Penumbraシステムなどの血栓回収デバイスが導入され選択の幅が広がっている．血管内血行再建療法導入後の治療成績について検討する．【方法】当院では2010年10月より急性期脳梗塞に対して血管内血行再建療法を行う治療プロトコールを導入した．導入前の1年間（2009年10月から2010年9月，前期群）と導入後の1年間（2010年10月から2011年9月，後期群）に急性期脳梗塞に対してrt-PA静注療法や血管内血行再建療法を行った患者を対象とし患者背景，治療内容，治療成績を比較検討した．【結果】前期群18例の内訳は，年齢48-93歳（中央値72歳），男性10例，女性8例，来院時NIHSS 2-28（中央値14）だった．後期群43例の内訳は，年齢41-90歳（中央値71歳），男性25例，女性18例，来院時NIHSS 4-35（中央値13）だった．後期群の治療内容は，rt-PA静注療法単独が29例，血管内血行再建療法単独が8例，rt-PA静注療法に引き続いて血管内血行再建療法を行ったものが6例だった．血管内血行再建療法の手技に関連した合併症をきたした症例はなかった．3か月後mRS　0-2の予後良好例は前期群で7例（38.9%），後期群で22例（51.1%）だった．死亡例は前期群で2例（11.1%），後期群で1例（2.3%）だった．【結論】急性期脳梗塞に対してrt-PA静注療法と血管内血行再建療法を組み合わせて治療を行うことは予後の改善に寄与する可能性がある．血管内治療の適応選択など今後症例を積み重ねてさらなる検討が必要である．

P(1)-047
Merci導入後の超急性期脳梗塞に対する機械的血栓除去術

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター神経内科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部，神経内科，[3]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部，[4]京都第二赤十字病院脳神経内科
山田丈弘[1]，今井啓輔[2]，濱中正嗣[1]，徳田直輝[1]，山崎英一[1]，
竹上徹郎[3]，武澤秀理[4]，辻有希子[1]，巨島文子[1]，池田栄人[2]

【目的】2005年10月にt-PA静注療法が認可され，さらに2010年10月には機械的血栓除去器具であるMerci retriever system（Merci）が使用可能となり，脳梗塞に対する治療戦略は変化してきている．一方で我々は，超急性期脳梗塞に対するカテーテルによる血行再建術として，2009年4月より二連吸引術（RAT）を導入した血栓除去を行い，良好な成績を収めている．今回，Merciの導入によって機械的血栓除去術がどのように変わったのか，その特徴を明らかにする．【方法】2006年4月から2011年8月までに入院した急性期脳梗塞，連続1723例中，機械的血栓除去術実施例を対象とした．症例を2010年9月以前（Merci導入前：PR-M群）と以後（Merci導入後：PO-M群）の2群に分類し，背景因子，閉塞部位，併用療法，成績を比較的検討した．
【結果】PR-M群は13例（男性5例，年齢中央値75歳（52-88），NIHSS中央値23（16-36）），PO-M群は13例（男性8例，年齢中央値79歳（59-97），NIHSS中央値23（13-37））であった．PR-M群/PO-M群での閉塞部位はICAで10/4，MCAで0/7，VB系で3/2であり，併用療法は，術前のt-PA静注療法が0/2，ウロキナーゼ局所動注療法が4/3であった．術後再開通（TICI 2b/3）はPR-M群で8例（62%），PO-M群で11例（85%），重篤な合併症は両群で0例，Extravasationは PR-M群で0例（0%），PO-M群で3例（23%），症候性頭蓋内出血は両群で0例であった．予後良好例（modified Rankin Scale≦2）はPR-M群で7例（54%），PO-M群で5例（39%），死亡はPR-M群で1例（8%），PO-M群で2例（15%）であった．【結論】Merci導入後に，MCAが新たな機械的血栓除去術の対象となり，再開通率も向上した．重篤な合併症は認めなかったが，予後が改善しているとは言えず，適応症例の選択や併用療法の組み合わせなど，今後の検討課題である．

P(1)-048
MERCI Retrieverを用いた急性脳動脈再開通療法：当施設における初期治療成績

[1]山田赤十字病院神経内科，[2]山田赤十字病院脳神経外科，[3]山田赤十字病院
柴田益成[1]，佐藤　裕[2]，山道　茜[2]，谷岡　悟[2]，石垣共基[2]，
清水重利[3]，山崎正禎[1]，宮　史卓[2]，内藤　寛[1]

【目的】急性脳主幹動脈閉塞（ALVO）へのrt-PA静注療法（IVtPA）の効果は限定的であることより，当施設ではIVtPA無効例や適応外例に対し血管内治療（EVT）を行っており，2010年10月にMerci retriever（MERCI）が認可となってからは本デバイスを第一選択とするEVTを施行してきた．本研究では，当施設のEVTの治療成績をMERCI使用群と非使用群を比較することで，本デバイスの有用性と問題点を明らかとする．【方法】2010年7月から2011年9月までに当施設においてALVOに対しEVTを施行した18例（平均年齢70.8歳，男9例）を，MERCI使用群，非使用群に分け，患者背景，手技，再開通率，症候性頭蓋内出血の有無，3カ月後の転帰につき比較検討した．【結果】EVT18例中9例にMERCIを使用した．治療前NIHSS（中央値）は，使用群23.1，非使用群25.4．閉塞血管は，使用群でIC3/9例（33%），M1近位3/9（33），M1遠位1/9（11），BA2/9（22），非使用群でIC3/9（33），M1近位1/9（11），M1遠位5/9（56），BA0/9（0）であった．手技は，非使用群で局所線溶（LIF）4/9例（56%），PTA6/9（67），血栓吸引（Asp）3/9（33）であり，使用群でLIF1/9（11%），PTA6/9（67），Asp1/9（11）であり，MERCI単独で手技を終えた例は2/9（22%）にとどまった．再開通率（TICI≧2B）は，使用群7/9例（78%），非使用群7/9（78）であり，症候性頭蓋内出血は，使用群0/9例（0%），非使用群2/9（22）であった．MERCI単独の再開通は4/9例（44%）であり，部位ではM1近位（67%），BA（100）に高率であった．転帰良好（3ヶ月後mRS≦2）は，使用群2/9例（22%），非使用群4/9（44）であり，転帰良好は治療のmodalityによらず，再開通群に6/14例（42.9%），非再開通群に0/4（0）であった．【結論】ALVOの転帰改善には早期の再開通が重要である，MERCIはM1近位，BA閉塞で特に有効であったが，多くの場合それのみで治療を完遂しえず，複数手技を組み合わせることが重要である．

P(1)-049
Merci リトリーバー7例の使用経験

[1]岡崎市民病院脳神経内科，[2]岡崎市民病院脳神経外科，[3]岡崎市民病院放射線科
小林洋介[1]，高橋美江[1]，馬渕直紀[1]，小林　靖[1]，今村一博[1]，錦古里武志[2]，渡辺賢一[3]

【目的】2010年10月より本邦においても超急性期脳梗塞患者に対してMerciリトリーバーが保険適応となった．当院でも脳神経内科，脳神経外科，放射線科の3科による協力体制のもと同年11月より運用開始となり，これまでに7例に対して施行してきた．今回Merciリトリーバーの効果を明らかにするために検討を行った．【方法】2010年11月から2011年10月までにMerciリトリーバーを施行した7症例についてレトロスペクティブに検討した．【結果】症例の内訳は平均年齢が67.5歳（54-79），男女比は4対3であった．全ての症例においてt-PA投与は行われていなかった．7例の内訳は心原性が5例，アテローム血栓性が2例であった．施行直前の平均NIHSSは20.6（15―27）であった．閉塞血管部位は内頸動脈が3例，中大脳動脈M1が3例，M2が1例であった．最終確認からMerciリトリーバー終了までの時間は平均で5時間24分（4時間15分―6時間24分）であった．4例では経皮的血管形成術（PTA）を併用した．3ヶ月後のmRSは予後良好（0-2）が2例，予後不良（5-6）が4例であった．【結論】全体を見るとt-PAの効果が比較的低いと言われている内頸動脈閉塞症全てにおいて再開通が得られ予後もより良い傾向が得られた．これらについて文献的考察を加えて報告する．

P(1)-050
IVt-PA例と血管内治療追加例の検討

[1]虎の門病院神経内科，[2]同脳神経血管内治療科
齋藤理恵[1]，堤内路子[1]，前田明子[1]，上坂義和[1]，早川幹人[2]，松丸祐司[2]

【目的】IVt-PA単独施行例と血管内治療追加例(ET)の機能的予後，死亡率，有症候性頭蓋内出血(SICH)の頻度を明らかにする．【方法】2009年4月から2011年10月末日までに当院で診療した急性期脳梗塞連続457例においてIVt-PA単独施行症例とET追加症例を抽出し後方視的に検討する．機能的予後は退院時modified Rankin scale（mRS）で示し転帰良好例はmRS0-1の症例とした．死亡率は発症3カ月以内とした．ICHはIVt-PA施行36時間以内の有症候性(1点以上のNIHSS増悪)のものを抽出した．【結果】IVt-PAは28/457例（6.1%）で施行され，IVt-PA終了時に脳血管造影は11例で実施，ETは7例で追加された．平均年齢は67.2歳(36-90)であり男性は23人であった．前方循環系の主幹動脈閉塞(MVO)は23/28例でありのべMCA19例，ICA5例，ACA1例であった．来院時間は発症から平均1時間10分でIVt-PA実施時間は平均2時間28分，ET実施時の動脈穿刺時間は平均4時間47分であった．来院時NIHSSは平均12.2点，DWI-ASPECTSは8.3点，退院時mRS≦1は46.4%，≧5は10.7%であった．3カ月以内の死亡率は0%，無症候性ICHは5例ありSICH発症率は1/28（3.7%）であった．IVt-PA単独群とET追加群との比較においては後者のほうが若年の傾向であった．MVOはIVt-PA単独群16/21例，ET追加群7/7例であった．MVO例ではIVt-PA施行直後に10/23（43.4%）で再開通を得られ，再開通を得られなかった6/13例（46.4%）とその他理由で1例に対してET（計7例）が追加された．ET追加群の再開通率は6/7（85.7%）であった．IVt-PA単独群とET追加群において来院時NIHSS，DWI-ASPECTS，転帰良好例はそれぞれ13.5vs12.6，8.1vs7.4，50.0%vs42.9%で有意差はなかった．SICH発症率はIVt-PA単独群で1/16（6.3%），ET追加群で0%であった．【考察】IVt-PA施行症例に血管内治療を追加しても症例の選択を的確に行えば有症候性頭蓋内出血は増加せず，安全である．

P(1)-051
超急性期脳梗塞に対する血管内治療新時代を迎えての，当院における神経内科の役割

[1]市立奈良病院神経内科，[2]市立奈良病院脳神経外科
掛樋善明[1]，田井義彬[1]，清水久央[1]，長見周平[1]，高橋信行[1]，三宅　仁[2]，出口　潤[2]，永田　清[2]，二階堂雄次[2]

（目的）本邦では虚血性脳卒中に対し，2005年に血栓溶解薬tPA，更に2010年に血栓回収デバイスMerciリトリーバーが保険診療で使用可能になった．今後，tPAの適応時間拡大の可能性が示唆されており，加えて新たな血管内治療デバイスも承認されつつある．当院で超急性期虚血性脳卒中に対しMerciリトリーバーを使用した2症例を通し，血管内治療新時代を迎えての，神経内科の役割を考察する．
（方法）＜症例1＞78歳，女性．JCS200，右上肢完全麻痺，右下肢不全麻痺．NIHSS20．CT，MRIにて左頚部内頚動脈から左中大脳動脈水平部の閉塞と診断．12時50分tPA投与も症状改善認めず．Merciリトリーバーによる血栓回収を施行．発症後5時間30分で完全再開通得られるも，15日のMRIでは左中大脳動脈全領域に梗塞を確認．最終的にはNIHSS18にて転院．
＜症例2＞77歳，男性．JCS100，完全右麻痺．NIHSS23．CT，MRIにて左中大脳動脈水平部の閉塞と診断．13時45分tPA投与も症状改善認めず．Merciリトリーバーによる血栓回収を施行．発症後5時間15分で部分再開通．30日のMRIでは左被殻外側から島皮質後部にかけ梗塞巣を確認．最終的にはNIHSS12にて転院．
（結果）当院では，超急性期虚血性脳卒中を神経内科が対応しtPA治療を行うと共に脳神経外科との協力体制を確立し，tPA無効例や適応外症例には，Merciをはじめとした血管内治療を極力早期に行えるよう診療システムを構築している．ECASS3やRESCUE-JAPAN等の報告を鑑みるに，今後さらにtPA及び血管内治療の適応は拡大していくと考えられる．より多くの患者様にこれらの治療を提供する目的のもと，当院神経内科では，急性期脳梗塞患者様のより早期の専門機関受診を促すため，市民や救急隊への啓蒙活動及び病診連携体制の構築を進めている．

P(1)-052
急性脳主幹動脈閉塞症に対するmultimodal reperfusion therapyの役割

[1]新潟市民病院脳神経内科，[2]新潟市民病院脳神経外科
新保淳輔[1]，佐藤朋江[1]，大内東香[1]，佐藤　晶[1]，西野和彦[2]，佐々木修[2]，小池哲雄[2]，五十嵐修一[1]

【目的】当院では，2007年11月に脳血管障害に対する救命救急センターの機能を強化して以来，脳梗塞急性期再開通治療（RT）の対象となる患者の受け入れが増加した．当科では当初tPA静注療法のみ行ってきたが，2009年9月からはtPA静注療法の無効例・禁忌例に対する血管内治療（EVT）を導入した．当科におけるEVT導入前後のRTの成績を比較検討する．
【方法】2007年11月から2011年11月までに当科でRTを行った78例を対象とし，2009年8月までのtPA静注療法単独（T）群31例と，2009年9月以降のEVT導入後（C）群47例とに分けて後方視的に比較した．
【結果】年齢中央値T群77歳，C群75歳，治療前中央値NIHSSはT群13，C群14でいずれも有意差なし．退院時予後良好（mRS　0-3）はT群48%，C群60%，予後不良（mRS5-6）はT群39%，C群28%で，有意差は無かった（P＝0.55）．症候性頭蓋内出血はT群3%，C群4%であった．EVTを16例（tPA静注無効5例，適応外11例）に行い，内訳は局所線溶療法/機械的血栓破砕術10例，機械的血栓回収術6例であった．TICI grade 2B以上の再開通を63%に認め，退院時予後良好は56%，予後不良31%で，tPA静注療法全体の予後良好57%，予後不良は32%と比較して有意差は無かった．
【結論】EVT導入前後で退院時予後は同等であった．適切なEVTを導入することで，tPA静注療法の治療成績を維持しつつ，RTの適応を拡大することが可能である．

P(1)-053
急性期に血管内治療行なった虚血発症脳動脈解離の3例

[1]東京都済生会中央病院脳血管内治療科，[2]東京都済生会中央病院脳神経内科
泉本　一[1]，温井孝昌[2]，大木宏一[2]，星野晴彦[2]，高木　誠[2]

【目的】脳動脈解離は，多くの症例で解離部位が経過とともに複雑に変化するため治療法が確立されておらず，それぞれの病態に応じた治療が求められる．我々は急性期に血管内治療行ない，良好な経過が得られた虚血発症脳動脈解離3症例を経験したので報告する．【症例】症例1は48歳男性，カラオケ中突然発症の意識障害，四肢麻痺のため救急搬送．MRI/MRA，緊急脳血管造影にて脳底動脈解離と診断．抗血小板薬loadingの上，緊急血管内治療施行した．症例2は26歳女性，ゴルフした後に一過性の右片麻痺，失語を来たし救急搬送．MRI/MRA，頸動脈エコーにて左内頸動脈解離と診断．抗血小板薬2剤開始したが，入院翌日に急変，緊急血管内治療施行した．症例3は45歳男性．誘因不明，一過性左片麻痺を主訴に救急搬送．MRI/MRA，頸動脈エコーにて右内頸動脈解離と診断．抗血小板薬2剤開始し，第5病日に血管内治療施行した．【結果】3症例ともステント留置し，症例1．2は劇的に症状改善．症例1は失調が残ったため，回復期リハビリ転院したが，3ヶ月後mRS 1まで改善．症例2，3は神経脱落症状なく（mRS0）自宅退院となった．【考察】頭蓋内脳動脈解離では，脳虚血症状で発症しても，解離腔が外膜を破綻すると，くも膜下出血となる可能性があるため，抗血栓療法を控えるべきとされる．頭蓋外脳動脈解離では，頭蓋内に動脈解離が進展しない限りくも膜下出血になることはほとんどないため，急性期から抗凝固療法が推奨されている．本症例のように主幹動脈の解離例で高度狭窄をきたし，症候性の広範囲脳虚血をきたす症例は，血管内治療の可能性が考え，抗血小板薬投与を検討すべきである．【結論】脳血管内治療によって良好な経過が得られた3症例を報告した．脳動脈解離症例では，脳血管内治療が考慮される場合，抗血小板薬の投与を検討すべきである．

P(1)-054
広島県を中心とした急性期脳梗塞症例に対する多施設共同研究（HARP Registry Study）

[1]広島大学大学院脳神経内科学，[2]国立病院機構呉医療センター神経内科，[3]HARP Registry Study Group
青木志郎[1]，細見直永[1]，大槻俊輔[1]，河野智之[1]，末田芳雅[2]，山脇健盛[1]，松本昌泰[1]，HARP Registry Study Group[3]

【背景】t-PA静注による血栓溶解療法が，脳梗塞超急性期の治療法として認可されて以来，脳梗塞治療法は大きく変貌しつつある．血管内治療のためのデバイスや新規抗凝固薬の認可などにより治療の選択肢が確実に拡がっている．より質の高い治療を行っていくためには治療法の変化に応じた多数例に対する継続した検討が必要であり，さらに各地域における特徴を明確にすることが重要である．そのような背景の中で我々は，脳梗塞急性期症例の実態を明らかにするために，広島県を中心としたt-PA静注療法施行基準を満たす病院による多施設共同研究である Hiroshima Acute stroke Retrospective and Prospective（HARP）registry study を立ち上げた．【目的】HARP registry study に登録された症例の中でt-PA静注療法を行った症例の背景，生化学的検査値，画像検査結果などを後ろ向きに解析し，その実態を明らかにする事を目的とする．【方法】2005年10月より2010年10月までに当院および共同研究機関にてt-PA静注療法を行った連続急性期脳梗塞375例の診療録を後ろ向きに調査し統計学的解析を行った．
【結果】平均年齢は73.6±12.0歳で男性の割合は61.3%（n＝230）だった．既往歴としては，高血圧が69.4%（n＝258），糖尿病が16.7%（n＝62），脂質異常症が28.8%（n＝107）であり，過去に脳梗塞を発症している再発例は22.2%（n＝83）だった．発症前より抗血栓薬を投与されていたのは36.5%（n＝137）で，抗凝固薬投与例は14.7%（n＝55），抗血小板薬投与例は25.3%（n＝95）だった．病型は心原性脳塞栓症が61.8%（n＝231）で最も多く，続いてアテローム血栓性脳塞栓症が23.3%（n＝87），ラクナ梗塞が9.5%（n＝36）の順だった．退院時m-RS 0-1の症例の割合は26%，3か月後m-RS　0-1の症例の割合は44%だった．【結論】広島県を中心としたt-PA静注連続多数例を対象とした検討により当地域における実態が明らかになりつつあり，今後の継続した検討の必要性が示された．

P(1)-055
急性期血栓溶解療法における責任血管別の治療効果の検討

武蔵野赤十字病院神経内科
鎌田智幸，渡辺有希子，網野猛志，横手裕明，八木洋輔，
岡部百合子

【目的】急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法においては罹患血管毎の適応は特にはさだめられてはいない．責任血管別に血栓溶解療法の効果とその後の経過へ与える臨床的影響を明らかにする．
【方法】2007年4月から2011年10月までに血栓溶解療法を施行した脳梗塞患者114名（男性69例，女性45例，平均年齢74.4歳）について，責任血管別にグループ化し，それぞれの臨床的背景，経過，治療効果について検討した．
【結果】114例の脳梗塞（心原性塞栓症75，アテローム血栓性36例，ラクナ梗塞1例，動脈解離1例，不明1例）の責任血管は中大脳動脈（MCA）87例，内頸動脈（ICA）14例，椎骨脳底動脈（BA）11例，前大脳動脈（ACA）1例，不明1例であった．このうち，ACA と不明例を除く112例を MCA 群，ICA 群，BA 群に分けて統計学的に検討した．治療前の NIHSS は MCA 群，ICA 群，BA 群の順に高く（中央値でそれぞれ16，19，34），24時間後の NIHSS が50％以上改善したもの割合は，MCA 群54％，BA 群36％，ICA 群29％で．特に MCA 群で早期の治療反応性が高かったが，いずれの群間においても統計的に有意な差ではなかった．症候性脳出血は3例あり（2.6％），MCA 群で2例，ICA 群で1例．脳浮腫による死亡例が MCA 群で1例あった．平均在院日数は MCA 群（23.9），BA 群（33.8），ICA 群（39.7）の順に高く（p＝0.0155），退院時の mRS は MCA 群（2.8），ICA 群（3.7），BA 群（3.8）の順に高かった（p＝0.0181）．
【結論】ICA 群では有意ではないものの，MCA 群，BA 群と比べて治療反応性が最も低かった．症候性脳出血の頻度は全体で2.6％と少なく，血管別に有意な違いはなかった．BA 群は来院時の NIHSS が高く，ICA 群とくらべてやや血栓溶解療法への反応性は高いものの，退院時の mRS も高いため，重度の症状で来院し，比較的重い症状のまま退院しているものと考えられた．

P(1)-056
抗血小板薬服用例に対する rt-PA 投与の有効性と安全性の検討

[1]横浜市立脳血管医療センター神経内科，[2]国際医療福祉大学熱海病院神経内科
梁　成勲[1]，金塚陽一[1]，桔梗英幸[1]，今関良子[1]，甘利和光[1]，
山本正博[1]，永山正雄[2]

【目的】抗血小板薬服用例における rt-PA 投与前後の臨床像（NIHSS の推移，再開通率，頭蓋内出血）を解析し，rt-PA 投与の有効性と安全性を明らかにすること．【方法】対象は，2006年4月から2011年5月までに当院で経静脈的に rt-PA 投与を行った患者78例のうち抗凝固薬投与8例を除く70例（男性50例，71±11歳）．rt-PA 投与例中，20例は抗血小板薬投与中（アスピリン14例，チクロピジン2例，シロスタゾール1例，クロピドグレル1例，シロスタゾールとクロピドグレル併用1例，アスピリンとチクロピジン併用1例），50例は抗血栓薬非投与中であった．抗血小板薬投与群と非投与群で，rt-PA 投与前後の NIHSS の推移（2点以上の NIHSS 減少を症状改善），rt-PA 投与後の再開通率と頭蓋内出血について検討した．【結果】rt-PA 投与24時後における症状改善例の割合は，抗血小板薬投与群20例中18例（90％），抗血小板薬非投与群50例中28例（56％）と抗血小板薬投与群で有意に優れていた（p<0.007）．再開通率は，抗血小板薬投与群16例（80％），抗血栓薬非投与群27例（54％）と抗血小板投与群で有意に高った（p<0.038）．無症候性頭蓋内出血は，抗血小板投与群4例（20％），抗血栓薬非投与群19例（38％）と両群間に有意差を認めなかった．【考察】抗血小板薬投与群では，非投与群と比較して rt-PA 投与24時間後の NIHSS と再開通率は有意に優れており，無症候性頭蓋内出血の頻度は同様であった．このことから，抗血小板薬投与中の例においても，rt-PA 投与が有効かつ安全であることが示唆された．

P(1)-057
脳梗塞急性期症例に対する rt-PA 静注療法：ASPECT-DWI スコアによる検討

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
清水洋孝，寺澤英夫，喜多也寸志

【目的】ASPECTS-DWI スコアが，脳梗塞急性期症例に対する rt-PA 静注療法の効果・予後予測の指標になるかを検討する．【方法】2005年10月～2011年11月に，rt-PA 治療を行った70例のうち，rt-PA 投与前に MRI を撮像し得た62例（男性37例）を対象とした．ASPECTS-DWI スコア7点以上を A 群，6点以下を B 群とし，2群間において，性別，年齢，発症から来院までの時間，発症から rt-PA 投与開始までの時間，入院時と rt-PA 投与24時間後の NIHSS スコア，病型，危険因子（心房細動，高血圧，脂質異常症，糖尿病），退院時転帰良好（m-RS：0-1）につき後ろ向きに検討した．【結果】A 群は40例（男性26例，平均年齢73.7±10.3歳），B 群は22例（男性11例，平均年齢76.2±12.8歳）であり，性別や年齢では差はみられなかった．発症から来院までの時間，発症から治療開始までの時間，病型，危険因子では差を認めなかった．閉塞血管は A 群で中大脳動脈（M2）が多く，B 群で内頸動脈（IC）が多かった（p<0.01）．入院時 NIHSS は A 群12.9±7.8，B 群21.3±6.2であり，24時間後の NIHSS は A 群7.9±7.2，B 群18.8±7.4であった（p<0.0001）．退院時 m-RS が0-2の転帰良好例は，A 群16例（40％），B 群1例（4.5％）であり有意に A 群で高頻度であった（p<0.0001）．【結論】rt-PA 療法の効果・予後予測の指標として，ASPECTS-DWI スコアは有用であると考えられた．

P(1)-058
急性期脳卒中外来における tPA シフトの解析

[1]杏林大学病院神経内科・脳卒中センター，[2]杏林大学病院脳外科・脳卒中センター，[3]杏林大学病院救命医学科
西山和利[1]，山田智美[1]，脊山英徳[2]，松田剛明[3]，山口芳裕[3]，
塩川芳昭[2]，千葉厚郎[1]

【目的】rt-PA 静注療法（tPA 療法）は本邦急性期脳梗塞治療の根幹をなす．一方で tPA 療法を実施できる症例は脳梗塞のごく一部にすぎず，適応症例の増加が望まれる．現行の医療体制では，発症後2時間以内に病着した症例に対しては須らく tPA 療法実施の可否が検討されるべきであり，こうした症例に医療資源を優先的に割り当てる救急診療体制（tPA シフト）をとる施設も増加している．本研究の目的は tPA シフトで対応した連続症例の解析であり，特に tPA 療法を実施するに至らなかった症例に着目し，その詳細を検討することで tPA 療法の拡充をめざす．【方法】2006年5月から2011年10月の期間に当院が tPA シフトで対応した全連続症例を後方視的に検討する．tPA 療法実施症例と非実施症例を分類し，特に非実施症例に注目して，実施しなかった理由，その後の経過等を解析する．【結果】(1)tPA シフトで対応した症例総数は668例で，tPA シフト数は地域医療連携で増加した．(2) tPA 療法実施症例は195例で，これは全 tPA シフトの29％に相当した．(3) tPA 非実施症例の内訳は，「診断が虚血性脳卒中でない」が232例と最多であり，この中では「診断が脳出血」が182例と過半を占めた．(4) 虚血性脳卒中の診断にもかかわらず tPA 療法非実施となった症例では「軽症であった」(45例)，「症状が急速改善した」(43例)，「tPA 実施前に症状が消失した」(37例) が多かった．これら tPA 見送り症例の長期調査では，大多数の症例で経過良好であったが，一部に再発例や増悪例がみられた．(5) 虚血性脳卒中であるにもかかわらず tPA 適正使用指針に抵触して tPA 非実施となった症例は92例で，「制限時間を超過」が39例，「痙攣の存在」が22例と多かった．【結論】大規模急性期脳卒中外来での tPA シフトの実態を調査し，tPA 適正使用指針の問題点について検討した．

P(1)-059
超高齢者における tPA 静注療法

[1]名古屋市立東部医療センター神経内科，[2]名古屋市立東部医療センター脳神経外科
山田剛平[1]，大村真弘[1]，山田健太郎[1]，多田昌史[1]，
阿南知世[1]，紙本　薫[1]，出村光一朗[2]，福岡秀和[2]

【目的】2005年より本邦でもアルテプラーゼによる経静脈的血栓溶解療法（tPAIV）が認可され市中病院においても普及しつつある．75歳以上の高齢者は tPAIV の慎重投与項目に該当するが，平均寿命の増加に伴い高齢者に tPAIV を施行する機会も増えている．今回，我々は85歳以上の後期高齢者（超高齢者）における tPAIV の有効性及び安全性について検討した．【方法】2009年10月から2011年11月までに当院で tPAIV を施行した超高齢者連続6例を対象とした．性別，病型，既往歴，投与開始までの時間，退院時あるいは3ヵ月後の mRS 及び NIHSS score の変化を検討した．【結果】平均年齢は91歳（85-98）であり，6例中5例（83％）は女性であった．病型は心原性脳塞栓症が5例（83％），アテローム血栓性脳梗塞が1例（17％）であった．既往歴は6例に CKD，5例に高血圧，4例に心房細動，1例に糖尿病があった．1例においては tPAIV 後に MERCI　Retriever による血栓回収を試みた．投与開始までの時間の中央値は138分であった．入院時 NIHSS の中央値は14，退院時は4であった．発症前 mRS の中央値は2，退院時は4であった．2例は発症前の ADL を獲得した．血栓回収を行った1例のみで出血性合併症があり PH-2に相当した．死亡例はなかった．【結論】超高齢者においても，アルテプラーゼによる経静脈的血栓溶解療法の効果を認める症例もあり，年齢で一概に適応外とせず，症例を選択して治療を行うことがよいと考えられた．

P(1)-060
心原性脳塞栓症の t-PA 静注療法：初診時意識レベルと治療までの時間について

[1]春日井市民病院神経内科，[2]名古屋大学神経内科
野崎康伸[1]，寺尾心一[1]，松井克至[1]，平山幹生[1]，祖父江元[2]

【目的】心原性脳塞栓症患者の意識レベルと t-PA 投与までの時間から治療成績について検討する．【対象と方法】2009年1月から34か月間で，発症24時間以内の脳梗塞入院患者983例のうち，t-PA 静注療法を施行した113例（11.5％）中，合併症死亡例を除く心原性脳塞栓症57例について，初診時の意識 JCS 0～I を M 群，II 以上を S 群とし，さらに発症から t-PA 投与まで120分以内を E 群，121分以上を L 群に分け計4群で比較検討した．【結果】1）M-E 群は8例（72.1±9.5歳），M-L 群は14例（75.9±10.5），S-E 群は13例（74.9±9.1），S-L 群は22例（72.3±11.4）であった．2）発症から t-PA 投与までは，M-E 群が106.4±11.9（分），M-L 群が155.6±21.7，S-E 群が98.3±17.1，S-L 群が143.1±18.9であった．4）初診時/治療24時間後 NIHSS 値は，M-E 群で12.4±5.7/3.9±5.4（p<0.05），M-L 群 で13.5±5.5/6.1±5.8（p<0.01），S-E 群で19.7±7.0/15.8±11.0（NS），S-L 群で18.5±3.8/13.5±8.2（p<0.01）であった．5）退院時 mRS は0-2/3-5/6が，M-E 群で63/37/0（％），M-L 群で43/57/0，S-E 群で15/54/31，S-L 群で36/41/23であり，その平均値は M-E/M-L/S-E/S-L 群で1.4±1.7/2.4±1.8/3.9±2.0/3.3±2.2であった．【結論】1）心原性脳塞栓症患者における t-PA 治療は M 群が S 群よりも効果的であり，M 群では早期治療でより効果的である．2）S 群では治療開始時間に関係なく約20-30％で死亡例があり，治療前に家族への十分な説明が必要である．

P(1)-061
超急性期血栓溶解療法における炎症反応の変化について．通常治療との比較検討

秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部
中瀬泰然，吉岡正太郎，池田靖子，佐々木正弘，鈴木明文

【目的】rt-PA 投与後には，一過性の症状改善のみを示す症例や投与直後は改善を示さないものの長期的には改善を示す症例がみられる．また rt-PA 療法後の予後不良と血清鉄高値が関連し，予後良好と炎症反応改善が関連しているという報告や，tPA が脳血液関門の破壊に関与している頭蓋内 MMP 量を増加させるといった報告もある．そこで本研究では，rt-PA 療法を行った症例と通常の治療（抗血小板療法あるいは抗凝固療法）を行った症例との間で炎症反応の程度に違いが生じるのか，そこにフリーラジカル消去薬が作用しているのか，炎症マーカーにより評価した．
【方法】2009年7月から2011年3月までで研究参加同意を得た連続脳梗塞症例64例（男性43，女性21，72±12.2歳）を対象とした．rt-PA 症例は15例あった．炎症マーカーとして IL-6，TNFα，酸化型 LDL，ラジカル生成能を発症直後，治療開始5時間後，同24時間後に測定した．心原性脳塞栓33例，アテローム血栓性脳梗塞20例，ラクナ梗塞11例であった．症状の変化は入院時と1ヶ月後の NIHSS で検討した．
【結果】rt-PA 投与後は通常治療に比べて IL-6が有意に上昇した．TNFα，酸化型 LDL，ラジカル生成能は rt-PA 治療と通常治療で差異を認めなかった．rt-PA 単独投与と比較して rt-PA・エダラボン同時投与例では TNFα の有意な抑制，酸化型 LDL およびラジカル生成能の抑制傾向が認められた．通常治療では，炎症マーカーやラジカル生成能の変化はエダラボン投与の有無に関連を認めなかった．
【結論】rt-PA 投与は炎症反応を増悪させる．しかし，エダラボンは TNFα や酸化型 LDL の増加を効果的に抑制し，rt-PA 治療に伴う酸化ストレスを軽減させる可能性が示唆された．

P(1)-062
アルガトロバン高用量療法と血管再開通について

[1]岩手県立中部病院神経内科，[2]岩手県立中部病院放射線科
石橋浩明[1]，名取達徳[1]，小出瑞穂[1]，山口真央[1]，小原智子[1]，
熊坂由紀子[2]，田村乾一[1]

【背景】アルガトロバン高濃度投与で Thrombin を完全に抑制するとホメオスターシスを回復させるため血管内皮は線溶系となり，血栓の存在するうちは t-PA や血管保護物質を産生し血栓を溶解する，更に Thrombin から解放された血管内皮は tight-junction を構築し血管壁は柔軟強靭になり出血の危険が少ないとの血管再開通メカニズムを提示し，内頸動脈閉塞症を除く16例19血管中17血管で血管が再開通（血管再開通率89.5%）したことを報告した．尚アルガトロバン投与量が少なく Thrombin 抑制が不十分だと Thrombin により一部の血管内皮が gap-formation し出血する可能性が考えられ，第3病日アルガトロバン大量投与で改善するも第5病日投与量・投与濃度共その1/12のアルガトロバン常用量投与時に内包出血したと考えられる1例も報告した．【目的】19例中血管が再開通しなかった2例と内頸動脈閉塞症について血管が再開通しなかった原因を検討した．【方法】内頸動脈閉塞症を含み血管再開通群と否再開通群間でアルガトロバンの投与量ならびに投与時間について検討した．【結果】血管再開通しなかった1例はアルガトロバンの初期投与が1.5mg/分（再開通群では2mg/分）と低濃度だった．もう1例は2mg/分15分の初期投与後の投与量が0.33mg/分以下（再開通群では1.5mg/分）と初期投与後の投与濃度が低かった．内頸動脈閉塞症で血管が再開通したその後の例では初期投与量2mg/分が30分だったのに比べ再開通しなかった3例では2mg/分が15分と短かった．【結論】1）血管が再開通しなかった例では初期投与量や続く投与量が低濃度だった．2）血管再開通しなかった内頸動脈閉塞症では最大濃度の初期投与の投与時間が短かった．【考察】Thrombin を完全に抑制する十分量のアルガトロバンを十分な時間投与すれば内頸動脈閉塞症を含み血管が再開通することが示唆された．

P(1)-063
急性期脳梗塞患者における EPA/AA 比と臨床病型，主幹動脈狭窄部位との関連

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
仲野　達[1]，川本裕子[1]，小山主夫[1]，黒岩義之[2]

【目的】近年，エイコサペンタエン酸（EPA）/アラキドン酸（AA）比が冠動脈イベントや脳梗塞再発予防に関連しているとの報告があり，症例の蓄積が進んでいる．EPA の薬理作用の1つにプラークの安定化作用があり，そのため冠動脈イベントや脳梗塞の発症率が低下するものと推測されている．今回，急性期脳梗塞患者における EPA/AA 比と臨床病型との関連，ならびにアテローム血栓性脳梗塞における主幹動脈狭窄部位との関連について検討を行った．【方法】対象は2011年1月から10月に入院した脳梗塞患者167例．TOAST 分類を参考に脳梗塞の臨床病型分類を行った．また，Branch Atheromatous disease（BAD）もあわせて検討した．主幹動脈狭窄部位の評価は MRA を用いて行い，50%以上の狭窄を有する場合とし，内径動脈（ICA），中大脳動脈（MCA），椎骨動脈あるいは脳底動脈（VA・BA）について検討した．【結果】臨床病型はアテローム血栓性脳梗塞45，心原性脳塞栓症61例，ラクナ梗塞20例，その他41例（BAD25例）．EPA/AA 比はそれぞれ0.39±0.25，0.45±0.27，0.36±0.26，0.39±0.26（0.39±0.23）でありいずれも平均値より低い傾向であったが，病型間での有意差は認められなかった．主幹動脈狭窄部位は ICA 7例，MCA 16例，VA・BA 9例であった．EPA/AA 比はそれぞれ0.23±0.09，0.41±0.22，0.37±0.24であり，ICA 群は有意に低値であった．【結論】脳梗塞急性期患者ではいずれの病型でも EPA/AA 比は低値であった．特に ICA 狭窄例では EPA/AA 比が低く，脳梗塞発症に寄与している可能性が示唆された．

P(1)-064
見た目年齢と認知機能

[1]愛媛大学加齢制御内科，[2]愛媛大学皮膚科，[3]愛媛大学統合医科学
小原克彦[1]，城戸美和子[1]，宮脇さおり[2]，田原康玄[3]，
永井勅久[1]，越智雅之[1]，岡田陽子[1]，多喜田理絵[1]，
篠原奈子[1]，越智博文[1]，伊賀瀬道也[1]，三木哲郎[1]

【目的】70歳以上の高齢者において，見た目年齢が暦年齢とは独立して認知機能と関連することが報告されている．50歳以上の中年～高齢者において，顔の見た目年齢と認知機能との関連性を検討した．
【方法】当院抗加齢ドックを受診した50歳以上（平均年齢67.1±8.0歳）の273名を対象とした．正面，60度右および左斜位の3方向から無影灯下に高解像度のデジタルカメラにて顔写真を撮影した．顔写真を対象として，老年・神経内科病棟勤務の看護師19名により見た目年齢を評価した．認知機能は，日本光電社製物忘れ相談プログラム MSP-1000を用いて評価した．物忘れ相談プログラムは，3単語の遅延再生，日時見当識，2種の3次元図形認識の4テストよりなり，13点未満をカットオフ値とした場合，アルツハイマー病診断の感度96%，特異度86%と報告されている．
【結果】看護師による見た目年齢は，69.3±5.9歳であった．見た目年齢差（見た目年齢-暦年齢）は，暦年齢と有意な負の相関を示し，暦年齢が高いほど若く見えるという結果であった．暦年齢よりも若く見える群（n=93）とそうでない群との比較において，性別・暦年齢で補正後に若く見える群の認知機能テストの点数が有意に高かった（14.5±0.108 vs. 14.2±0.074点，p=0.024）．逆に，認知機能テストの点数は，若く見えることに対する有意な規定因子であった（点数が1点上昇することの若く見えることに対するオッズ比は1.44［95%信頼区間1.03-2.05，p=0.031］であった）．
【考察】見た目年齢は，認知機能を含む老化のバイオマーカーであることが示唆された．見た目の若さを保つことが，認知機能を維持することにつながる可能性がある．

P(1)-065
手指模倣記憶検査のアルツハイマー型認知症における検討

広島赤十字・原爆病院神経内科
稲水佐江子，茶谷　裕，土井　光，荒木武尚

【目的】第52回の本会にて，手指模倣記憶検査は，簡便な検査であり，認知症のスクリーニングに有用であることを報告した．今回，アルツハイマー型認知症患者（AD）において手指模倣記憶検査を検討した．【対象】当院物忘れ外来を受診した軽度認知障害と AD 患者88名．【方法】手指模倣記憶検査として，1．両手で「きつね」，2．両手を合わせて「丸」，3．両手で「つの」（母指-小指伸展，他指屈曲）の3種類の手指の形を1から3の順で提示し，それぞれ模倣させる．それを5回繰り返し，5分後に，3つの形を再現させる．全問正解を0点，全問不正解を-3点とし，0点から-1点を高得点群，-2点から-3点を低得点群として，2群間で来院時年齢，罹病期間，MMSE，漢字書字検査および画像検査を検討した．画像検査は，脳血流シンチグラフィでは eZIS（SVA）による解析（severity，extent，ratio）および後部帯状回，側頭葉内側，頭頂葉，後頭葉での血流低下の有無を検討した．MRI では，VSRAD にて検討した．【結果】高得点群33人，低得点群55人．来院時年齢は高得点群（平均79.0歳）と低得点群（平均77.8歳）で有意差を認めなかった．MMSE では低得点群（平均20.6点）は，高得点群（平均23.4点）と比較し有意に低値であり，見当識，遅延再生の低下を認めた．漢字書字検査では，低得点群で有意に低下を認めた．VSRAD および eZIS（SVA）による解析（severity，extent，ratio）では有意差は見られなかった．後部帯状回，側頭葉内側，頭頂葉，後頭葉での脳血流は，後部帯状回，側頭葉内側では2群間での差は見られなかったが，頭頂葉，後頭葉においては，高得点群と比較して，低得点群で低下を認めた．手指模倣記憶検査は，AD において MMSE，漢字書字機能と相関し，頭頂葉，後頭葉の機能を反映していると考えられた．

P(1)-066
物忘れ外来における認知症スクリーニング検査の有用性の検討

[1]新宮市立医療センター神経内科，[2]和歌山県立医科大学神経内科
宇本麻衣子[1]，梶本賀義[1]，三輪英人[2]，近藤智善[2]

【目的】当院もの忘れ外来では神経心理学的検査としてキツネ・ハト模倣テスト，時計描画テスト，立方体模写を施行している．今回，これらの神経心理学的検査に関して認知症スクリーニング検査としての有用性を検討した．
【方法】もの忘れ外来に紹介され，本研究に同意が得られた連続症例187例を対象とした．問診，神経学的診察，改訂長谷川式簡易知能スケール HDS-R を行い，採血，頭部 CT もしくは MRI 検査，脳血流検査を施行した．神経心理学的検査としてキツネ・ハト模倣テスト（FPIT），時計描画テスト（CDT），立方体模写（CC）を施行した．キツネ・ハト模倣テストは2課題に関してそれぞれ1点を与えた（2点満点）．時計描画テストは Rouleau らの白紙法（10点満点）を用いて点数化した．立方体模写は Addenbrooke's Cognitive Examination 改訂版 ACE-R に準じて2点満点で評価した．
【結果】アルツハイマー型認知症（AD）は100例（53.5%），非 AD 群として前頭側頭型認知症（FTD）8例（4.3%），脳血管性認知症（VaD）15例（8.0%）で，びまん性レビー小体病（DLB），進行性核上性麻痺，正常圧水頭症はそれぞれ1例（0.5%）みられた．軽度認知機能障害（MCI）は48例（25.7%）であった．AD 群と MCI 群との間で FPIT，CDT，CC のいずれのスクリーニング検査でも統計学的有意差が認められ，AD と非 AD 群との比較では，FPIT のみ統計学的に有意差が認められた．FPIT は CDT や CC と比べ，AD のスクリーニング検査として有用である可能性が考えられた．
【結論】AD を早期にスクリーニングするためには，短時間で施行でき，患者に負担のかからない検査である FPIT は認知症スクリーニング検査として有用であると考えられた．

P(1)-067
10年以上の純粋自律神経不全の経過後に認知症とパーキンソン症状を呈した3例の臨床的解析

[1]千葉大学医学部附属病院神経内科，[2]放射線医学総合研究所，[3]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科
朝比奈正人[1]，平野成樹[1]，山中義崇[1]，島田　斉[2]，
藤沼克好[1]，片桐　明[1]，Poudel Anupama[1]，岡　尚省[3]，
桑原　聡[1]

【目的】純粋自律神経不全症不全症（PAF）はパーキンソン病（PD）やレビー小体型認知症（DLB）と同様にレビー小体（LB）病のひとつであるが，PDは中脳黒質，DLBは大脳広範にLB病理が存在するのに対し，PAFは末梢自律神経に病変が局在したまま長期経過する．このようなLB病理の偏在が起こる理由は不明である．我々は経過10年以上のPAFの経過後に認知症とパーキンソン症状を呈した3例を提示し，LB病理の進展様式について考察する【症例】症例1は68歳男性．58歳時に頻尿，60歳に立ちくらみを自覚し，63歳時に当科にてPAFと診断された．68歳時に幻視，喚覚障害，大声の寝言が出現し，薬管理ができないなどの問題が出現した．MMSEは28/30点で，四肢の軽度固縮，動作緩慢，姿勢反射障害を認めた．MRIのvolmetry法で，両側傍海馬領域，帯状回に萎縮を認めた．症例2は75歳男性．60歳から立ちくらみを自覚し，62歳時に起立性低血圧と診断された．63歳から頻尿，71歳から失神を頻回に起こし，某大学病院でPAFと診断された．74歳時に動作緩慢が出現し，75歳時に当科を受診した．夜間せん妄があり，MMSEは17/30点で，四肢の軽度固縮，動作緩慢，姿勢反射障害を認めた．頭部MRIで両側傍海馬領域の萎縮を認めた．症例3は74歳男性．61歳時に頻尿，62歳時に陰萎，63歳時に立ちくらみを自覚し，66歳時に起立性低血圧と診断された．72歳時に両手振戦が出現し，74歳時に当科を受診した．MMSEは22/30点で，両上肢姿勢時振戦，四肢の軽度固縮，動作緩慢，姿勢反射障害を認め，MRIで両側傍海馬領域の萎縮を認めた．【考察】提示した3例はPAFの長期経過後にDLBを発症したと考えられた．本症例では傍海馬萎縮を合併しており，アミロイド病理の存在を示唆する．長年，末梢自律神経に遍在したLB病理がアミロイド病理の発現伴い大脳・中脳黒質に進展した可能性がある．

P(1)-068
Subclinicalな認知機能障害を有するレビー小体病（LBD）の検討

東京大学医学部附属病院神経内科
大友　亮，藤井くるみ，清水　潤，岩田　淳，辻　省次

【目的】レビー小体型認知症（DLB）の診断必須条件として進行性の認知機能低下が挙げられているが，問診上，必須条件は確認されなかったものの，2003年改訂版診断基準のコア特徴や示唆的特徴を有し，レビー小体病（LBD）と診断した症例を複数例経験したため，ここに報告する．
【方法】2010年から2011年にかけて入院歴があり，LBDと診断された患者の中から，病歴とスクリーニング目的で施行したMMSEからは認知機能障害がほとんど確認されなかった7例を抽出し，その臨床神経学的な特徴と各種核医学検査（MIBG心筋シンチグラフィー，脳血流SPECT）とWMS-Rの結果を検討した．
【結果】7症例の入院時のMMSE平均点は26.8±3.1であった．平均発症年齢は66.0±7.1歳であり，進行性の認知症を伴いDLBと診断された群の70.5±4.3歳に比して低かった．初発症状としてはParkinsonism，抑うつ症状，幻視，色覚障害など多岐に渡った．MIBG心筋シンチグラフィーにおいては平均H/M比1.61±0.19（Early phase）/1.45±0.20（Delayed phase）と低下しており，脳血流SPECTでは全症例において後頭葉の血流低下を認め，うち5例は頭頂葉においても低下していた．WMS-Rでは言語性記憶指標（平均95.0±6.23）に比して，視覚性記憶指標（平均81.8±9.28）が低下していた．5症例に対して塩酸ドネペジルないしL-dopaの投与を行い，うち4例で，幻視，抑うつ，運動機能の改善をみた．
【考察】Subclinicalな認知機能障害を有するLBDは診断に苦慮することが多いが，詳細な検査を施行する事で，DLBの診断基準を必ずしも満たさなくとも投薬治療を開始することで良好な結果を得られることがある．

P(1)-069
特発性正常圧水頭症のタップテスト効果の要因について

[1]国立病院機構旭川医療センター脳神経内科，[2]杏仁会大雪病院・脳神経外科
前田　敦[1]，吉田亘佑[1]，油川陽子[1]，鈴木康博[1]，黒田健司[1]，
木村　隆[1]，箭原　修[1]，程塚　明[2]，尾崎信彦[2]

【目的】特発性正常圧水頭圧（以下iNPH）は，歩行障害・認知障害・尿失禁を示す原因不明の疾患で，シャント術により症状が改善する．しかし，術前にシャント術の効果を予測することは必ずしも容易ではない．今回我々は，臨床的にiNPHが疑われた例にタップテストを施行し，改善例と非改善例の臨床像について後方視的に検討した．
【方法】対象は，2010年10月より2011年10月まで当院に入院し，iNPH診療ガイドラインに基づくPossible iNPH16例である．術前の臨床症状・MRI・脳血流シンチなどを比較検討した．【結果】平均年齢は76.7歳，男性8名，女性8名だった．全例歩行障害を認め，認知障害は7名，排尿障害は5名に認めた．脳MRIでは，全例側脳質の拡大と高位円蓋部のくも膜下腔は狭小化していた．タップテストは全例で施行し，12例で3m Up&Goテストの改善を認めた．タップテスト改善例（以下改善例）では，尿失禁が12例中3例だったが，タップテストで改善しなかった例（以下非改善例）では4例中2例でみられた．認知症は，改善例で6例，非改善例で2例と差はなかった．エバンスインデックスは，改善例で0.34，非改善例で0.41と改善例で小さい傾向があった．MRIにおける脳室拡大以外の異常所見は，改善例で5例に，非改善例で1例にみられた．脳血流SPECTでは，異常の見られない例は少数だったが，びまん性血流低下例は改善例ではみられず，非改善例では2例にみられた．タップテスト前の3m Up&Goテストは，改善例が15.4秒，非改善例が18.7秒と改善例で短い傾向が見られた．【結論】今回の検討では，タップテスト改善例は臨床症状が軽度であることが示唆された．脳血流SPECTでびまん性血流低下を示す例では，タップテストによる改善が期待しづらいことが示唆された．

P(1)-070
比較的急速な認知症状の進行を呈した脳アミロイドアンギオパチーの2症例の検討

[1]長野赤十字病院神経内科，[2]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[3]信州大学医学部神経難病学
松嶋　聡[1]，佐藤俊一[1]，星　研一[1]，矢彦沢裕之[1]，
安出卓司[2]，池田修一[2]，小柳清光[3]

【目的】アルツハイマー病（AD）として加療中，急速に精神症状や神経症状が悪化し脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の合併を認めた症例の検討を通してその病態を明らかにする．【方法】当科にてADと診断した患者のうち，比較的急速に精神症状や神経症状の悪化を来たした2名の臨床的特徴について検討した．【結果】症例1：もの忘れを主訴に当科受診．頭部単純MRI検査にて両側基底核を中心に微小出血を多数認めた．CAAを合併したADの診断にて塩酸ドネペジルの内服を開始．その約2週間後に立位困難，傾眠傾向となり当科入院．低Na血症を認め，頭部単純MRI検査にて後頭葉を中心に白質病変を認めた．入院後白質病変は自然に軽快しCAAに合併したPosterior Reversible Encephalopathy Syndrome（PRES）と診断した．症例2：もの忘れが目立ち始めた約1年後に当科紹介，頭部単純MRI検査などからADの初期と診断し塩酸ドネペジルの内服を開始．その約1年後に徘徊，嫉妬妄想などが目立ち当科再紹介．見当識障害が目立ちHDS-Rは22点，かかりつけ医より非定型抗精神病薬など処方されるも効果なく，暴力行為も目立ち精査のため当科入院．入院時の頭部単純MRI検査にて両側側頭葉から後頭葉を中心として新規の微小出血を多数認め，脳表にはヘモジデリン沈着を認めた．他院にて脳生検が施行されCAA，AD，びまん性レビー小体病（LBD）と確定診断された．【結論】CAAの病態や臨床経過については未だ不明な点は多いが，微小血管病変として多彩な合併症を呈するが急激な微小出血の増悪やPRESも起こりうる．急激な認知症状の悪化を認めた際にはCAAの増悪やそれに伴う合併症の出現を念頭に置きつつ精査を行うことが必要と考えられる．

P(1)-071
認知症を呈した脳アミロイドアンギオパチー3症例の検討

昭和大学病院神経内科
谷川博人，栗城綾子，二村明徳，中島雅士，河村　満

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は，髄膜や脳の血管壁にアミロイドが沈着することによって生じ，非高血圧性の脳出血や，多発性脳梗塞，クモ膜下出血などを呈する．また，その一方，CAAの経過中に亜急性から慢性に進行する認知症がしばしば認められることから，認知症の原因疾患の一つとしても捉えられるようになってきている．CAAが認知症を来す要因として，脳血管障害による血管性認知症や，アルツハイマー病理の合併，血管炎による白質脳症などが挙げられるが，まだ明確ではない．今回我々は，認知症を呈したCAAの3症例について，その臨床的特徴および画像所見についての検討を行った．【方法】2011年1月から12月に当科にて精査を行い，Boston診断基準にてpossible CAA-ICH（CAA関連脳出血）と診断された3症例を対象とした．それぞれ1）臨床的特徴，2）画像所見について検討した．【結果】1)-1）3症例いずれも認知症を認めた．1)-2）1症例では初発症状として換語困難，書字障害を呈した．11ヵ月の経過で，脳出血，クモ膜下出血を繰り返し，現在全失語，寝たきりの状態である．1)-3）2症例ですくみ足などの歩行障害を認めた．2)-1）MRIでの微小出血像は，2症例では，好発部位である後頭葉を中心に，前頭葉の皮質・皮質下に多く認められた．しかし，1症例では，稀とされている基底核，脳幹に病変が及んでいた．2)-2）画像診断に関しては，2症例ではT2＊にて，1症例はT2＊にSWIを追加することで，診断した．【考察】認知症に，歩行障害やてんかんなどの神経巣症状を伴ったときは，CAAを念頭にMRIのT2＊・SWIなどで微小出血の描出を行い，慎重に経過を追う必要性が示唆された．【結論】CAAは認知症の原因疾患として重要である．

P(1)-072
左側頭葉前方部障害による意味性認知症の臨床像の検討

[1]JAとりで総合医療センター神経内科，[2]筑波大学大学院人間総合科学研究科
小林　禅[1]，沼沢祥行[1]，赤座実穂[1]，石原正一郎[1]，
新井哲明[2]，新谷周三[1]

【目的】意味性認知症は稀な認知症であるが故に診療経験のない医師により見逃されることがある．本検討の目的は左側頭葉前方部障害による意味性認知症の臨床像の特徴を明らかにすることである．【方法】左側頭葉前方部障害による意味性認知症患者3例の病歴，診察所見，MRI所見を検討した．【結果】症例1は女性．64歳時に物忘れと名詞が出てこないことを主訴として当院を受診．64歳時HDS-Rは25点（遅延再生-1，5物品記銘-1，語流暢性-3），68歳時のHDS-Rは18点（遅延再生-2，5物品記銘-5，語流暢性-5）であり，いずれも年齢，見当識で減点はなかった．症例2は女性．69歳時に物忘れを主訴として当院を受診．発症時期は66歳頃．69歳時HDS-Rは13点（逆唱-2，遅延再生-6，5物品記銘-4，語流暢性-5）で，年齢，見当識は保たれていた．73歳時のHDS-Rは3点（復唱のみ正答）であった．症例3は男性．66歳時に右手の振戦を主訴として当院を受診．HDS-Rは14点（遅延再生-6，5物品記銘-5，語流暢性-5）で，年齢，見当識は保たれていた．症例1，2では認知症症状に対する病識があったが，症例3では病識がなかった．全例で呼称障害があり，語頭音効果を認めず，単語の意味理解が障害されていた．MRIでは，全例で左優位の側頭葉前方部の萎縮，左優位の側脳室下角の拡大を認めた．【結論】3例とも認知症としては若年発症であった．HDS-Rにおいては，年齢，見当識が保たれる段階でも5物品記銘や語流暢性課題で減点がみられるという特徴的なパターンを示した．5物品記銘課題での減点には呼称障害が関与していると思われた．

P(1)-073
認知機能障害患者における歩行・運動器異常の検討

[1]医療法人緑会たなかクリニック神経内科，[2]伊勢慶友病院・脳神経疾患研究所神経内科
田中　裕[1]，宮崎眞佐男[2]

【目的】歩行障害は非アルツハイマー型認知症の予測因子の一つであり，歩行・バランスの障害は年齢に伴う白質変化に関連する．脳波を用いて認知症患者の歩行障害の機序を検討した．
【対象と方法】
対象：認知症群として歩行障害があり認知機能低下を認める連続124例(78.2±6.2歳)．対照群として正常高齢者32例(73.2±3.8歳)．
検査項目：開眼片足立ち・3m直線歩行，fist-palm 交代運動，ハノイの塔，コース立方体検査，鏡像文字読み，Trail Making Test A，Stroop Test，認知検査．
脳波検査：124例中22例に施行．脳波は足の前屈・背屈の実際の運動時とその運動イメージ時を10秒間記録し，開眼時のα波か閉眼時のβ波を検討．記録部位は左右運動野，補足運動野，運動前野の6部位，刺激は運動時，運動イメージ時を左右の足で行い，合計24個の記録をした．
【結果】
1）認知症群では，22例中17例は7記録部位以上でα・β抑制がみられなかった．
2）β抑制で比較すると，イメージでも運動でも右補足運動野，右運動前野で有意に抑制されなかったが，運動野では有意差が出なかった．
3）認知症の重症度と脳波の結果には相関はなかった．
4）認知症の重症度と3m歩行時間には有意差なし．fist-palm testでは正常群と認知症群で有意差あり，認知症群では軽度群と重度群で有意差がみられた．片足立ち時間は，正常群と認知症群で有意差があった．
【結語】evoked desynchronizationは必ずしも認知症群と正常群間で有意差がみられるものではなかった．今回の結果は認知症群の一部は運動前野と運動野の経路の間で運動プログラミングの障害が歩行障害の一因である可能性がある．

P(1)-074
アルツハイマー型認知症の BPSD に対するメマンチン，ガランタミン有効性の検討

[1]せんぼ東京高輪病院神経内科，[2]国際医療福祉大学三田病院神経内科
津本　学[1,2]，武田克彦[2]

【目的】2011年抗認知症薬が本邦で新たに承認され ADL 改善効果が期待されている．一方 BPSD 改善例も報告されており，FDA 勧告に準じ抗精神病薬時期を遅らせるためにメマンチン，ガランタミンが有効か検討した．【方法】2011年6月1日から10月31日までもの忘れ外来を受診された患者のうち，DSM-IV によりアルツハイマー型認知症と診断し，内服管理が確実かつ関係者が内服を希望・同意された37名を対象とした．全例 CDR 2以上，FAST 4以上．投与方法は添付用法に準じた．(1) ドネペジル10mg で副作用のない23名（80.5±5.6歳，女性52%）にメマンチンを追加投与した．脱落は1名．(2) ドネペジルで副作用や BPSD が悪化した15名（80.9±6.5歳，女性33%）のドネペジルをガランタミンに変更した．脱落は2名．抑肝散加陳皮半夏の併用は6例だった．なおドネペジル＋メマンチン重複は1例だった．評価は MMSE，HDS-R，FAB，MoCA-J，RCPM，SDS など神経内科医一名で2週間以内に行った．BPSD 評価には NPI-Q-J を用いた．初診時 MRI（VSRAD）や SPECT 評価も施行した．【結果】各検査上位項目に関して導入後の統計的有意差が出なかったものの，メマンチンで NPI-Q-J の興奮，脱抑制，被刺激性の著明な改善が2/22例，ガランタミンで改善が3/13例．一方で BPSD 悪化例も一次的なものを含めると3例認めた．めまい，嘔気などの代表的副作用は一時的に出現した例もあったが内服中止に至らなかった．【結論】内服開始時期と評価時期が短い症例もあり，現時点では各評価項目の統計的有意差はない．今後内服3・6ヶ月後に再評価予定．著効例に関しては家族だけでなく，第三者の介護者から介護力軽減を指摘されており，多数例でレスポンダーの背景を検討する必要があると考えた．

P(1)-075
アルツハイマー型認知症患者に対するドネペジル増量とメマンチン追加投与の比較検討

[1]東邦大学医療センター大森病院神経内科，[2]国家公務員共済連合組合会三宿病院神経内科，[3]桜会メディカルグループ
伊藤裕乃[1]，狩野　修[1]，長岡哲郎[1]，岩本康之介[1]，
川瀬裕士[1]，清塚鉄人[2]，青柳　丞[2]，佐藤龍太[2]，高澤隆紀[1]，
村田貴代子[1]，永田梨耶[1]，平山剛久[1]，三浦　健[1]，
井口裕章[1]，江口輝男[3]，池田　憲[1]，岩崎泰雄[1]

【目的】既にドネペジル5mg を内服しているアルツハイマー型認知症（AD）患者に対するドネペジル増量とメマンチン追加投与の比較検討を行った．【方法】DSM-IV および NINCDS-ADRDA に基づいた診断基準で AD と診断され，6か月以上ドネペジル5mg を内服し，さらに Mini-mental state examination（MMSE）で3-14点の中等度から高度の AD 患者を対象に3ヶ月間評価した．患者並びに家族の同意を得たうえで封筒法を用い，メマンチン20mg の追加投与（M）群とドネペジル増量（D）群（合計10mg）の2グループに振り分け1か月毎に外来で認知機能の評価（MMSE）を行った．さらに介護者による全般的臨床症状評価［Disability Assessment for Dementia（DAD），Mental Function Impairment Scale（MENFIS）］，行動・心理症状評価［Cohen-Mansfield Agitation Inventory（CMAI），Neuropsychiatric Inventory（NPI）］を試行し客観的な評価も併せて行った．尚，本臨床研究にあたり当大学倫理委員会の承認を得た．【結果】対象患者数と平均年齢（SD）歳は M 群15名で73.4（4.8）歳，D 群15名で76.8（6.2）歳であった．MMSE の平均スコア（SD）はそれぞれ M 群11.1（3.9），D 群11.8（3.1）で3ヶ月後の平均スコア変化（SD）はそれぞれ＋0.8（0.4），＋1.1（0.6）であった．DAD，MENFIS，CMAI，NPI のスコア変化に関しては両群間で有意差は認められなかったが，NPI のサブ解析において「興奮」が M 群で-0.3（0.3），D 群で＋0.4（0.3），「易怒性」が M 群で-0.3（0.3），D 群で＋0.2（0.2）と平均スコア変化（SD）で有意差を認めた．【結論】ドネペジル5mg を内服している AD 患者の M 群で D 群と比較し有意に興奮・易怒性の軽減がみられた．メマンチンが前頭葉を介する行動・心理症状に対して選択的に作用する可能性が示唆された．

P(1)-076
ドネペジル内服中のアルツハイマー型認知症患者に対するガランタミンへの切替え効果

[1]東邦大学医療センター大森病院神経内科，[2]国家公務員共済連合組合会三宿病院神経内科，[3]桜会メディカルグループ
高澤隆紀[1]，狩野　修[1]，長岡哲郎[1]，伊藤裕乃[1]，
岩本康之介[1]，川瀬裕士[1]，清塚鉄人[2]，青柳　丞[2]，
佐藤龍太[2]，村田貴代子[1]，永田梨耶[1]，平山剛久[1]，
三浦　健[1]，川邉清一[1]，井口裕章[1]，江口輝男[3]，池田　憲[1]，
岩崎泰雄[1]

【目的】既にドネペジル5mg を内服しているアルツハイマー型認知症（AD）患者に対するガランタミン16mg ならびに24mg 切替え群の比較検討を行った．【方法】DSM-IV および NINCDS-ADRDA に基づいた診断基準で AD と診断され，6か月以上ドネペジル5mg を内服し，さらに Mini-mental state examination（MMSE）で10-22点の軽度から中等度の AD 患者を対象に3ヶ月間評価した．患者並びに家族の同意を得たうえで封筒法を用い，ガランタミン16mg 切換え（G16）群とガランタミン24mg 切換え（G24）群の2グループに振り分け1か月毎に外来で認知機能の評価（MMSE）を行った．さらに介護者による全般的臨床症状評価［Disability Assessment for Dementia（DAD），Mental Function Impairment Scale（MENFIS）］，行動・心理症状評価［Cohen-Mansfield Agitation Inventory（CMAI），Neuropsychiatric Inventory（NPI）］を試行し客観的な評価も併せて行った．尚，本臨床研究にあたり当大学倫理委員会の承認を得た．【結果】対象患者数と平均年齢（SD）は G16群16名で75.4（8.8）歳，G24群16名で78.8（9.2）歳であった（G24群で有害事象による中止が1名）．開始時 MMSE の平均スコア（SD）は G16群17.1（4.1），G24群16.1（5.4）で3ヶ月後の平均スコア変化はそれぞれ0.4（0.5），0.9（0.5）で開始時スコアと比較し，G24群において有意な改善が認められた．DAD，MENFIS，CMAI，NPI に関しても両群間ならびに開始時と比較し有意差は認められなかったが，NPI のサブ解析において，G24群における「興奮」のスコア変化量（SD）が開始時スコアと比較し-0.5（0.2）と有意に改善していた．【結論】ドネペジル5mg を内服している AD 患者に対して G24群では認知機能，NPI のサブ解析の「興奮」で改善がみられた．ガランタミンがアセチルコリンエステラーゼ阻害作用のみならず Allosterically potentiating ligand 作用を有しているためと推測された．

P(1)-077
スタチンはアルツハイマー病の進行を抑制するか？

東京医科大学病院老年病
櫻井博文，羽生春夫，佐藤友彦，久米一誠，金高秀和，
平尾健太郎，岩本俊彦

【目的】スタチンがアルツハイマー病（AD）の進行を抑制するか否かについて検討した．
【方法】対象は，当科物忘れ外来通院中の AD 患者14人（男性3人，女性11人）で全例ドネペジル服用中である．シンバスタチン投与（S）群（9例）とコントロール（C）群（5例：エゼチミブ3例，コレスチミド2例）に無作為に振り分け，投与前と6か月後に神経心理検査と脳血流 SPECT を行った．
【結果】1．S 群と C 群で平均年齢，教育歴，登録時の ADAS などに有意な差はなかった．2．LDL コレステロールは S 群（167→116mg/dl）C 群（160→126mg/dl）とも有意に低下した．3．神経心理検査の ADAS で，C 群（18.9→23.1）の有意な悪化（p＜0.05）に対して S 群（18.1→15.6）の有意な改善（p＜0.05）がみられた．4．脳血流 SPECT は，C 群で変化なかったのに対して，S 群の一部で血流改善がみられた．
【考察】スタチンによる AD の進行抑制効果は否定的な報告が多いが，スタチンの種類により効果が異なる可能性があり，さらに検討する必要がある．

P(1)-078
Alzheimer 病患者における高脂血症と認知機能の関連

奈良県立医科大学病院神経内科
降矢芳子，守川公美，上野　聡

【目的】近年 Alzheimer 病（AD）と高血圧，糖尿病，メタボリック症候群等の血管危険因子との関連が注目されており，脂質異常症（DL）については総コレステロール（TC）が老人斑蓄積と関連する久山町研究の検討が2011年 Neurology に報告された．一方 DL 治療薬である statin の AD 進行への影響は一定の見地を得ない．本研究では，AD 患者における DL と認知機能の関連および statin 内服の影響について検討する．【方法】対象は DMS-IV 分類で AD と診断された患者89名（男女比37：52，平均63.0歳）．認知機能は長谷川式簡易認知症スケール（HDS），Mini mental statement examination（MMSE）を用いて経時的に評価し，認知症進行の指標として1年あたりの低下率を算出した．DL の有無と内服治療薬により DL-Statin 内服群，DL-非 statin 内服群，DL なし群の3群に分けて比較．また，中性脂肪（TG），コレステロール（TC），LDL コレステロール（LDLC），HDL コレステロール（HDLC）の値により3群に分けて比較した．【結果】対象は軽症から中等症の AD 患者（HDS 18.72±4.76点，MMSE 20.72±5.48点）．-HDS/年（点）は DL-Statin 内服群（1.75±1.36），DL なし群（1.96±1.79），DL-非 statin 内服群（2.76±2.54）の順で小さく，-MMSE/年（点）は DL なし群（1.59±1.19），DL-Statin 内服群（1.75±1.50），DL-非 statin 内服群（1.96±1.80）の順で小さかった．また HDLC では最も低値の群で，LDLC では最も高値の群で-HDS/年および-MMSE/年が大きく，TC，TG については3群間で差はなかった．
【考察および結論】AD 患者において DL（HDLC 低値，LDLC 高値）は認知機能低下に影響を及ぼし，Statin 内服は抑制的に作用する可能性が考えられた．

P(1)-079
抗 Aβ 抗体3.4A10のアルツハイマー病治療への応用可能性の検討

[1]順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学講座，[2]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
松本信英[1]，金　海峰[1]，武田和也[1]，本井ゆみ子[2]，
服部信孝[2]，田平　武[1]

【目的】我々が開発した抗アミロイド（Aβ）抗体である3.4A10がTg2576マウスの脳組織中Aβ斑および12量体のAβ oligomerを低減することを報告した（Wang J et al. J Alz Dis, 2008）．本研究ではヒトAD治療への応用可能性を検討するために，ヒトAD脳由来のAβ oligomerに対する3.4A10の反応性を検討し，さらに3.4A10を投与したTg2576マウスの行動実験を行った．【方法】表面プラズモン共鳴法により3.4A10のAβ40およびAβ42に対する親和性を測定した．生化学的検索はヒト健常者脳およびAD脳（各n=3）のTBS可溶性画分を，組織学的検索はホルマリン固定切片を用いた．また，Tg2576マウス（15ヶ月齢・雌）に対してPBS（n=3），3D6（n=4），3.4A10（n=5）を腹腔内投与し（10　mg/kg/week×8），17ヶ月齢到達時にY迷路試験およびモリス水迷路試験を行った．【結果】3.4A10とAβ42との親和性（KD=3.23×10^{-8}M）は，3.4A10とAβ40との親和性（KD=1.79×10^{-7}M）よりも約6倍高かった．3.4A10はヒト脳においても4～12量体のAβ oligomerを認識し，さらにAD特異的な約120 kDaのAβ oligomerを検出した．またAD脳では3.4A10が認識する4～12量体のAβ oligomerの量が健常者脳と比較して高かった（$p<0.05$）．また，3.4A10は古典斑よりも瀰漫性老人斑を主に染色した．Tg2576マウスを用いた検討では，Y迷路試験では有意差は見られなかったが，モリス水迷路試験においては3.4A10投与群はPBS投与群と比較して高い空間学習記憶能力を示した（$p=0.016$）．【結論】3.4A10はAD治療への応用価値が高いと考えられた．今後3.4A10が認識するAβ oligomerやその下流にあると考えられるタウ病理について検討していく．

P(1)-080
認知症の行動心理症状にターメリック（Curcuma longa L.）が有効と考えられた3例

[1]刈谷豊田総合病院神経内科，[2]日本アーユルヴェーダスクール
菱川　望[1]，高橋依子[2]，米山典孝[1]，丹野雄平[1]，辻　裕丈[1]，
丹羽央佳[1]，村上信之[1]，UK Krishna[2]

【目的】ターメリック（C.L）の主成分であるクルクミンは抗酸化作用や抗炎症作用をもち，β-アミロイドの生成を阻害すること，さらに抗うつ作用などがあることも知られている．今回ターメリックが有効であった認知症3例を経験したので報告する．【症例】症例1は83歳女性．X-7年よりアルツハイマー病（AD）と診断され加療．塩酸ドネペジルと抑肝散を使用していたが，X年7月にはHDS-R 0点，MMSE 1点，徘徊，尿失禁も頻回になった．インフォームドコンセントのもと，C.L（クルクミン50mg/日）を追加．X年12月にHDS-R 4点，MMSE 5点．失禁，徘徊がほとんどなくなり，TVをみて笑ったり，周りに興味が出るようになり，また食事にも集中できるようになった．症例2は84歳女性．診断はAD．高次脳機能検査は施行不可．塩酸ドネペジルは副作用のため中止．易怒性・興奮のため，抑肝散で加療していたが著変なく，症例1と同様にC.Lを追加．3ヶ月後の診察では，易怒性・興奮や，放尿がみられなくなり，着衣が可能となっている．症例3は82歳女性．血管性認知症とADの合併と診断．HDS-R8点，MMSE9点，N式精神機能検査（N式）59点で，無為，無関心が目立っていた．C.L追加3ヶ月後，N式は42点に低下していたが，表情が穏やかになり，自発語が増え，他人への配慮，挨拶ができるようになった．【結語】高度認知症の現代医学的な治療にウコンを追加することによって，興奮・易怒性・無為・無関心などの行動心理症状，QOLの改善，および介護負担の軽減が期待できる症例もあると考えた．

P(1)-081
アルツハイマー型認知症患者5例に対するIVIg療法と治療後経過の検討

[1]京都府立医科大学分子脳病態解析学（神経内科），[2]京都府立医科大学・神経内科，[3]大阪市立大学・神経内科，[4]大阪市立大学・脳神経科学
徳田隆彦[1]，近藤正樹[2]，笠井高士[2]，田中章浩[2]，中川正法[2]，
安宅鈴香[3]，嶋田裕之[3]，三木隆巳[3]，森　　啓[4]

【目的】抗Aβ蛋白抗体による免疫療法はアルツハイマー型認知症（AD）に対する根本治療となることが期待されている．免疫グロブリン大量療法（IVIg）は既に免疫性神経疾患に対する治療に用いられている安全性の高い治療法であり，免疫グロブリンにはAβ蛋白およびAβオリゴマーに対する抗体が含まれていることが報告されている．我々は従来からAD患者に対するIVIg療法について報告しているが，今回は施行した5症例における治療効果とその後の経過を神経心理学的・生化学的・神経画像的な指標を用いて検討した．【方法】自覚的・他覚的な記憶障害があり，PIB-PETでアミロイド沈着が陽性であったAD患者5名に標準的なIVIg療法（0.4g/kg×3日，3クール）を行い，その前後で神経心理学的評価，体液中のAβ蛋白濃度，PIB-PET所見の変化を検討した．本研究は京都府立医科大学倫理委員会で承認され，対象者から文書による同意を得て行った．【結果】5名中1例ではIVIg1クール終了後に一過性にけいれん発作を発症し以後の投与を中止した．脳MRI，髄液検査では髄膜脳炎を示唆する所見はなかった．3クールの投与を行った4例では，投与前後の比較で認知機能の改善を認めたが，PIB-PETで評価した脳アミロイド沈着量には有意な変化を認めなかった．投与終了1年後においても，5例中3例はIVIg療法前の認知機能が維持されていた．【考察と結論】少数例での検討ではあるが，IVIg療法は投与した全例で認知機能障害の改善効果を認め，一部の患者では治療1年後も認知機能が維持されており，IVIg療法により長期の認知機能維持効果が期待できる可能性が考えられた．IVIg前後でPIB-PETで評価した脳アミロイド沈着量には明らかな変化はなく，IVIg療法の認知機能改善効果の作用点は沈着したAβアミロイドではない可能性が考えられた．

P(1)-082
原発性進行性失語に対するリバスチグミンの治療効果

神戸大学神経内科・分子脳科学
古和久朋，山本貴美子，苅田典生，戸田達史

【背景】原発性進行性失語（Primary Progressive Aphasia，以下PPA）の背景病理は複数存在し，その症状改善のための有効な薬物療法も知られていない．
【目的】かかりつけ医よりたまたまリバスチグミンを処方され，発話量が増加し，発話内容も豊富となったPPA症例を経験したので，複数例でその効果を確認することを目的とした．
【方法】症例は臨床症状，画像検査，WAB等の心理検査よりPPAと診断した自験5例．1例が語義性認知症（semantic dementia；SD）で4例が非流暢性進行性失語（non-fluent progressive aphasia；NFPA）である．リバスチグミンを4.5 mgより開始し原則4週間毎に4.5 mgずつ増量することとしたが，患者家族の希望で維持量を変更した．
投与開始前と開始12～16週後のWABによる流暢性の評価を行い，ウィルコクソン符号付順位和検定を用いて薬効の効果判定に関する統計解析を行った．
【結果】対象全例で自覚症状あるいは家族の印象で悪化例はなく横ばいが3例，効果有り2例であった．WABについては呼称や復唱での改善傾向が見られた症例が多かったが，統計的有意差をもって改善項目は本研究の範囲内では確認されなかった．
1名が貼付部位に一致した紅斑が出現し，ステロイド含有軟膏剤を併用したものの患者本人，家人とも継続を希望したため，投与を継続した．その他4名は皮膚症状，消化器症状を含めて副作用なく使用が継続できた．
【考察】本研究の対象者5名の背景病理が不明であり，不応例のある一方で効果例もみられた理由として，アルツハイマー病の病理をもつPPAであった可能性がある．一方で本検討にも含まれているような，PPAに対してドネペジルでは無効例がほとんどであったことを考えると，ブチリルコリンエステラーゼ阻害効果がPPAの症状改善に貢献している可能性がある．今後，背景病理の検討も含めたより多数例でのリバスチグミンのPPAに対する治療効果の評価を行う必要がある．

P(1)-083
大脳白質病変および脳萎縮と認知機能の関連性 VSRAD，Dr.View による解析結果

[1]日本福祉大学健康科学部，[2]名古屋市立大学大学院放射線医学，[3]名古屋市立大学大学院神経内科学
山中武彦[1]，石井文康[1]，宮田美和子[1]，川口毅恒[2]，
櫻井圭太[2]，松川則之[3]，小鹿幸生[3]

【目的】認知症における記憶機能障害や遂行機能障害が血管性病変によるものか内側側頭葉の萎縮を反映する所見なのかは，不明な点が多い．今回我々は，頭部MRIを医療情報解析ソフトウェアにより定量解析し，脳室周囲病変（PVH），大脳深部白質病変（DSWMH），内側側頭葉の萎縮（MTA）および大脳皮質の萎縮（GCA）程度と認知機能との関連性について検討した．【方法】認知症外来を受診した未治療患者42名，年齢（73.4±5.2歳）を対象とした．なお，気分障害など精神症状のあるものは除外した．認知機能検査は10単語遅延再生（10WDR），見当識課題，Frontal Assessment Battery（FAB），Modified Stroop Test（MST），Trail Making Test（TMT），Verbal Fluency Test（VFT），Digit Span Test（DST），Clock Drawing Test（CDT）を実施した．大脳病変について，頭部MRIより，MTA，GCAはVoxel-based Spesific Regional analysis system for Alzheimer's Disease（VSRAD）にて，PVH・DSWMHはDr.View/LINUX2.5のBitmap統計機能を用い評価した．統計解析は，大脳の形態学的パラメーターと認知機能の重回帰分析を行った．【結果】MTAは10WDR，見当識およびTMT（B/A）と，GCAはTMT（B/A）と，PVHはDSTおよびVFT，DSWMHはCDT，VFTおよびDSTと有意な関係性が認められた（$p<0.05$）．【結論】これまで，記憶機能低下，遂行機能障害と大脳病変との関連性については，PVHやDSWMHの影響を示す報告（Smith et al.,2011，Murray et al.,2010）と，MTAの関連を示唆する報告（Oosterman et al.,2008）が存在した．本研究では，MTAは記憶および見当識と，GCA，PVH，DSWMHは遂行機能との関連がみられた．この結果は，大脳の病変タイプおよびその程度と認知機能障害との関連性が整理できる可能性を示唆するものと考えられる．

P(1)-084
aMCI と AD における NAA 濃度と計算課題との相関―proton　MRS を用いて

[1]宇治武田病院神経内科，[2]滋賀医科大学MR医学総合研究センター，[3]康生会武田病院神経脳血管センター
渡辺俊之[1]，椎野顯彦[2]，秋口一郎[3]，三宅あかり[1]

【目的】aMCIやADの患者に1H-MRSを施行すると，発症の比較的早期から脳内のneuronal markerとされるN-acetylaspartate（NAA）が低下していることが報告されてきた．しかしながら，NAAの低下によって認知機能のどのような側面が影響を受けるかという点に関しては，いまだ十分な議論がなされていない．我々はこれまで，両側海馬のNAA濃度が記憶検査（WMS-R）の成績と正相関を認めることを報告した．本研究ではaMCIとADの患者において，両側脳室周囲白質，海馬，後部帯状回および後頭葉におけるNAA濃度と計算課題（連続7減算）との相関について検討する．【被験者】AD52名（平均年齢73.2歳，MMSEの平均値21.2），aMCI 21名（平均年齢72.5歳，MMSEの平均値27.3）．【方法】MRIおよび1H-MRSの測定には1.5T装置（Signa GE）を用い，TR2000ms，TE30msに設定した．Single Voxel法によって得られたMRSデータの解析にはLCmodelを援用し絶対値（mmol/L）を算出した．1H-MRS施行前後の一ヶ月以内に，MMSEを施行した．MMSEに含まれる連続7減算の成績とNAA濃度との相関についてはSpearmanの順位相関係数を算出し，$p<0.05$を有意とした．【結果】連続7減算の成績と有意な正相関を認めた部位は両側海馬であった．脳室周囲白質，後部帯状回および後頭葉のNAA濃度は計算成績との相関は乏しかった．【結論】両側海馬のNAA濃度の低下は，aMCIやAD患者の計算能力の低下を反映している可能性がある．

P(1)-085
臨床的に AD と診断されたが PiB-PET で FTLD が疑われた6症例の検討

[1]大阪市立大学病院老年内科・神経内科，[2]理研分子イメージング科学研究センター，[3]大阪市立大学病院核医学
安宅鈴香[1]，嶋田裕之[1]，竹内　潤[1]，高橋和弘[2]，和田康弘[2]，武田景敏[1]，山川義宏[1]，田村暁子[1]，山本圭一[1]，伊藤和博[1]，蔦田強司[1]，塩見　進[3]，渡邊恭良[2]，中西亜紀[1]，三木隆巳[1]

【背景】PiB-PET がアルツハイマー病（AD）と非 AD 型認知症の鑑別診断に有用な検査であることは国内外にて広く認識されるようになってきた．我々はこれまで AD と診断されていても PiB-PET が陰性で，非 AD 型認知症を疑う症例が一定数あることを報告してきた．この PiB 陰性認知症のなかで鑑別すべき疾患の一つは前頭側頭葉変性症（FTLD）である．FTLD は典型的には記銘力障害が軽度で，行動異常や精神症状，言語症状が前景に立つが，初期にこれらの症状が目立たず AD と診断される症例も存在する．
【目的】臨床症状，神経心理検査で AD と診断されたが頭部 MRI で前頭葉委縮や SPECT で前頭葉血流低下が認められ FTLD が疑われた6症例の詳細と PiB-PET 検査の有用性について検討する．
【方法】症例6例（全例女性，平均年齢73±7.4歳）に PiB-PET，FDG-PET を行った．髄液採取が可能なものは Ab1-42，タウ蛋白の測定を行った．PiB-PET 解析は視覚的評価で陰性，陽性，弱陽性に分類し定量的解析で皮質平均値を算出した．FDG-PET は3DSSP にて統計画像を作成し，Silvermann 分類を行った．
【結果】PiB-PET は6例中5例で陰性，1例で弱陽性であったが AD とは PiB 皮質集積分布が異なっていた．FDG-PET では全例 Silvermann 分類の P2で FTLD 型であった．髄液検査では Ab1-42の低下やタウ蛋白の上昇はなかった．臨床経過は初期には記銘力障害だけであったが，数年後前頭葉兆候やパーキンソニズムが出現し，数年後に FTLD の診断基準を満たした症例も存在した．【結論】物忘れで発症しても前頭葉の委縮や前頭葉の血流低下を伴う AD 症例の場合，FTLD の可能性や今後 FTLD へ移行する可能性を考慮すべきと考えられた．PiB-PET は AD と FTLD の鑑別に有用な検査である．

P(1)-086
健常中高年者の海馬容積に及ぼす生活習慣病および無症候性脳病変の影響

島根大学医学部附属病院神経内科
山口拓也，小野田慶一，三瀧真悟，石原正樹，松井龍吉，小黒浩明，山口修平

【目的】海馬の萎縮に影響する因子に関して，加齢を始めとしてこれまで多くの研究があるが，脳容積の定量測定を用いた多数の健常例での検討は少ない．今回，中高年齢の脳ドック受検者を対象に，海馬萎縮と無症候性脳病変及び認知情動機能の関連，そして生活習慣病の影響について検討した．
【方法】平成19年6月から平成21年7月までの脳ドック受検者のうち，thin-slice MRI 撮像を行った55歳以上の健常者589名（男性313人，女性276人，平均年齢65.43歳）を対象とした．頭部 MRI/T1画像を用いて VSRAD（Voxel-based Specific Regional analysis system of Alzheimer's Disease）による海馬萎縮の定量評価を行い，無症候性脳病変として側脳室周囲病変（PVH），深部皮質下白質病変（DSWMH）の程度，無症候性脳梗塞（SBI），微小脳出血巣（MBs）の有無と海馬萎縮の程度との関連を評価した．生活習慣疾患として高血圧症，糖尿病，脂質異常症を，また認知情動機能として MMSE，前頭葉機能（FAB），うつ状態（SDS），アパシーについて評価した．統計的検定には χ^2 検定及び重回帰分析を用いた．
【結果】海馬容積比低下に応じて，萎縮度1群（Z-score 0-1）311人，萎縮度2群（Z-score 1-2）212人，萎縮度3群（Z-score 2以上）66人の3群に分けた．海馬容積比の減少に伴い無症候性脳梗塞（SBI）の出現頻度が高くなったが，その他の無症候性脳病変（PVH，DSWMH）や MBs との関連は認めなかった．また，海馬萎縮と生活習慣病との関連について，糖尿病のみが有意な影響を与えていた．海馬萎縮と認知情動機能との明確な関連は認められなかった．
【考察】海馬萎縮は SBI の出現との関連を認めた．一般に SBI は虚血と関係があり，高血圧症，糖尿病などが危険因子とされているが，今回の検討では海馬萎縮は糖尿病との関連も認め，糖尿病が SBI の出現のみならず，海馬の萎縮にも影響を及ぼしていることが示唆された．

P(1)-087
VSRAD advance を用いた塩酸ドネペジルの海馬萎縮に対する保護効果の評価

[1]日本医科大学内科・神経・腎臓・膠原病リウマチ部門，[2]東邦大学医療センター大森病院放射線科
石渡明子[1]，水村　直[2]，山崎峰雄[1]，片山泰朗[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）の脳萎縮変化に対する塩酸ドネペジルの保護効果を検討した．以前の検討で，早期 AD 診断支援システム（VSRAD）の plus バージョンで，塩酸ドネペジルの未投与群と投与群で Mini-Mental State Examination（MMSE）のスコア毎に萎縮程度の差異を比較し，投与群では MMSE による VSRAD 解析結果（Z スコア）の変化がほとんどみられないという結果が得られた．今回 VSRAD の新バージョン（advance）においても同様の結果が得られるかを検討した．またＺスコアに影響を及ぼすと思われる背景因子を調整した解析も行った．
【方法】MMSE と MRI を施行し，かつ1≦Ｚスコア<6，MMSE≦28の AD 症例で，塩酸ドネペジル未投与群120例（男性43例，女性77例，77.8±7.1歳，MMSE　20.3±6.2）と投与群65例（男性29例，女性36例，78.4±6.0歳，MMSE　22.1±4.2）を対象とした．各群で MMSE のスコアによって5群に分類し（28-24点，23-20点，19-14点，13-6点，5-1点），重症度ごとに群間比較を行った．また背景因子（性別・年齢・MMSE）を調整し，Ｚスコアに対して群間比較した（共分散分析）．
【結果】未投与群では MMSE が低くなるほどＺスコアが有意に増加していたのに対し，投与群ではＺスコアに増加の傾向はみられたが，統計的な意味を持つ傾向は得られなかった．また，MMSE の重症度ごとの t 検定では，どの重症度においても両群間でのＺスコアの有意差は見られなかった．MMSE はＺスコアに影響ある背景因子であることがわかった（p=0.005）．
【結論】新バージョンの VSRAD を用いた検討でも，塩酸ドネペジル投与により，同じ認知機能の程度でも内側側頭部（海馬・扁桃・嗅内野の大部分）の萎縮が保護される可能性があることが示唆された．またＺスコア（内側側頭部の萎縮）と MMSE（認知機能）の間には強い関係があることが考えられた．

P(1)-088
糖尿病が Alzheimer 病患者の灰白質に与える影響

東京医科大学病院老年病科
金高秀和，羽生春夫，佐藤友彦，平尾健太郎，櫻井博文，岩本俊彦

【目的】非認知症患者において2型糖尿病（DM）やインスリン抵抗性（IR）が認知機能障害や大脳萎縮をきたすという報告は多いが，AD 患者の灰白質容積に及ぼす影響について検討された報告はほとんどない．本研究では，より精度の高い VSRAD　advance を用いて多数例の AD 患者で検討した．
【方法】対象は，AD 患者で，DM 非合併群264例（M 91/F 173），DM 合併群55例（M 23/F32）で，年齢，罹病期間，教育歴，MMSE に有意差はない．全例に対して，3D-MRI を施行し，DARTEL（Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra）を搭載した VSRAD Advance を用いて解析を行った．
【結果】関心領域内の萎縮の程度（Ｚスコア平均），脳全体の中で萎縮している領域の割合，関心領域の中で萎縮している領域の割合，関心領域の萎縮と脳全体の萎縮との比較（倍）の何れの値も，2群間で有意差を認めなかった．
【結論】非認知症例では DM や IR が海馬病変や AD 病理を促進する可能性が推測されてきたが，すでに脳内の病理学的変性が完成し AD を発症した状態では，DM や IR に伴う海馬や脳の灰白質容積に及ぼす影響は少ないと考えられた．

P(1)-089
Alzheimer 病（AD）の診断における VSRAD と SPECT の有用性の検討（続報）

[1]長崎北病院神経内科，[2]長崎北病院放射線科
瀬戸牧子[1]，湯浅隆行[1]，六倉和生[1]，中尾洋子[1]，一瀬克浩[1]，冨田逸郎[1]，佐藤秀代[1]，佐藤　聡[1]，辻畑光宏[1]，越智　誠[2]

【目的】Probable Alzheimer 病（AD）の診断における VSRAD と SPECT の有用性を検討した．【方法】AD 症例は，NINCDS-ADRDA 診断基準で probable case（MMSE 10以上）をみたす症例で，初診時年齢は54-69歳 AD（Alz-E）36例，70-92歳 AD（Alz-L）132例である．正常対照として50-69歳（Nor-E）55例，70-79歳（Nor-L）47例を用いた．MRI は Signa HDx（GE）3.0 tesla を使用．VSRAD 解析は，自前のデータベースを作成し行った．SPECT は Infina Hawkeye 4 (G.E.) を使用した．^{123}I-IMP SPECT images より eZIS 及び Voxel Based Stereotactic Extraction Estimation（vbSEE）level 3を使用して解析した．Decrease Extent 20%以上を異常低下（前回の報告と同様，縁上回，角回，下頭頂小葉，中側頭回，下側頭回，楔前部，後部帯状回）が2箇所以上みられる例を異常とした．【結果】VSRAD　Z-score は，前回の検討で年齢階層で差がみられたので，50-69歳，70歳以上で Cut-off 値を作成し検討した．前者の Cut-off 値は1.09（SD），後者は1.44とした．その際の感度，特異度，有効度は Alz-E で55.6，81.8，71.4%，Alz-L で55.3，89.4，64.2%であった．SPECT-vbSEE 解析での感度，特異度，有効度は，Alz-E では75.0，96.4，87.9%，Alz-L では69.7，93.6，76.0%であった．両者のどちらかで異常と判定すると，Alz-E で86.1，80.0，82.4%，Alz-L で，84.4，76.7，82.7%であった．【考察】感度，特異度，有効度全てで vbSEE 解析は VSRAD より高値を示した．また Alz-E は Alz-L より高値を示した．vbSEE と VSRAD のどちらかの異常で異常所見と判定すると感度は vbSEE 単独より上昇するが，特異度は低下した．

P(1)-090
健常者における趣味活動と脳ブドウ糖代謝の関連

[1]金沢大学神経内科，[2]先端医学薬学研究センター
佐村木美晴[1]，松成一朗[2]，島　啓介[1]，山田正仁[1]

【目的】近年，食事などの生活習慣と認知機能との関連性が報告されている．しかし生活習慣の中でも趣味活動による脳の活動性への影響は明らかにされていない．今回，趣味活動と健常者脳のブドウ糖代謝との関連を明らかにすることを目的に，^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG PET）を用いて検討した．
【方法】FDG　PET を施行したボランティア1147名より50歳以上の健常者198名を抽出した．198名から趣味を有さない健常者群（無趣味群）50名（男性30名，女性20名，平均年齢61±7歳），趣味を有する健常者群（有趣味群）50名（男性34名，女性16名，年齢61±7歳）を抽出した．有趣味群はさらに読書などの文化的活動を趣味とする群（文化的活動群）25名，運動などの身体的活動を趣味とする群（身体的活動群）25名に分類した．各群は年齢，教育歴，アポリポ蛋白 Ee4保有率をほぼ一致させた．各群の脳 PET 画像を群間比較し，FDG 集積の違いを算出した．
【結果】無趣味群と比較し，有趣味群では左上側頭回と左下前頭回に FDG 集積増加を認めた．さらに文化的活動群では無趣味群と比較し，言語，視覚に関わる左上側頭回，左舌状回，左縁上回に FDG 集積増加を認めた．身体的活動群では無趣味群と比較し左上前頭回，左補足運動野，右海馬傍回に FDG 集積増加を認めた．後部帯状回，楔前部，頭頂側頭葉には各群で FDG 集積の違いを認めなかった．
【考察】趣味の有無により健常者における脳ブドウ糖代謝は異なり，趣味の内容と代謝変化部位には関連性があることが示唆された．また身体的活動群では海馬傍回のブドウ糖代謝が増加し，脳ブドウ糖代謝の点においては趣味活動と AD との関連が示唆された．

P(1)-091
早期のアルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性

静岡赤十字病院神経内科
鈴木淳子，小張昌宏，黒田　龍，今井　昇，芹澤正博

【目的】症状の出揃ったアルツハイマー病（AD）とレビー小体型認知症（DLB）の診断は比較的容易であるが，早期の鑑別（とくにパーキンソン症状を欠く場合）は困難である．両者の鑑別に MIBG 心筋シンチグラフィが有用かを検討した．【方法】対象は認知機能障害を主訴に来院した患者の中で，1）軽症（MMSE　20点以上），2）パーキンソン症状がなく，3）AD，DLB 以外の疾患が否定された24例（77.6±5.2歳）である．全例に MMSE，HDS-R，リバーミード行動記憶検査（RBMT），REM 睡眠行動異常症（RBD）スクリーニング検査および MIBG 心筋シンチグラフィを施行した．【結果】全24例を MIBG 心筋シンチグラフィ後期像 H/M 比の当院カットオフ値（1.47）により2群に分けた．低値群6例（全体の25%）の H/M 比は1.24±0.15で，当院のパーキンソン症状を有するびまん性レビー小体病患者15例（77.7±4.5歳）の H/M 比1.14±0.09と有意差を認めなかった．一方，高値群18例（全体の75%）の H/M 比は2.04±0.25で，当院健常者15例（73.0±9.2歳）の H/M 比2.03±0.22と同等であった．H/M 比低値群と高値群の MMSE はそれぞれ24.8±4.2と22.9±3.4，HDS-R は22.8±3.1と20.5±4.7，RBMT 標準プロフィール点は8.3±4.6と6.0±4.9で，2群間に差はなかった．一方，RBD スクリーニング検査では，H/M 比低値群4.8±3.1，高値群1.9±1.7と，低値群で RBD 症状の多い（p<0.01）可能性が示唆された．【考察および結論】パーキンソン症状のない早期認知症または MCI 患者の25%に H/M 比の低値例を認めた．この群では RBD 症状の合併が多く，DLB の可能性が高い．MIBG 心筋シンチグラフィは早期の AD と DLB の鑑別に有用と考えられる．

P(1)-092
スタチンのアミロイドβ蛋白産生低下作用に関する研究

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]国立精神神経医療研究センター神経研究所
保坂　愛[1]，荒木　亘[2]，織田彰子[1]，冨所康志[1]，玉岡　晃[1]

【目的】スタチンはコレステロール合成低下作用，神経保護作用を持ち，アルツハイマー病の予防効果がある可能性が指摘されている．今回我々は，初代培養神経細胞を用いて，スタチンのアミロイドβ蛋白（Aβ）産生低下作用およびその作用機序について検討した．
【方法】ラット初代培養大脳皮質神経細胞に pitavastatin（PV）または atorvastatin（AV）を4日間負荷した後，培養上清中の Aβ濃度をサンドイッチ ELISA により定量，細胞溶解液中のアミロイド前駆体蛋白（APP），BACE1，γセクレターゼ複合体の発現をウェスタンブロッティングで解析した．細胞内コレステロール量をコレステロールオキシダーゼを用いた酵素法により定量した．
【結果】我々はこれまでに初代培養大脳皮質神経細胞において，PV（0.1-5　μM）処理により，Aβ産生量と成熟型 APP の発現レベルが低下することを示した．今回は AV も PV と同様の作用を持つこと，これらのスタチンが細胞内コレステロールを減少させることを明らかにした．Aβ産生低下がコレステロール低下によるか，それ以外のメカニズムによるかを明確にするため，PV または AV と同時にコレステロールを添加してその効果を調べた．その結果，コレステロールの補充では，PV，AV による Aβ分泌量と APP レベルの低下は抑制されなかった．一方，メバロン酸を PV，AV と同時に添加した場合，Aβ分泌と APP レベルの低下の回復を認めた．
【結論】スタチンの Aβ産生低下作用はコレステロールの減少とは別の機序を介して起こることが示唆された．

P(1)-093
銅は APP ダイマー化を促進し，アミロイド産生に影響する

[1]京都大学病院神経内科，[2]京都大学医学部人間健康科学
植村健吾[1]，浅田めぐみ[1]，野田泰葉[2]，渡邊　究[1]，
上村麻衣子[1]，前迫真人[2]，久保田正和[1]，高橋良輔[1]，
木下彩栄[2]

【目的】アルツハイマー病患者の血中銅濃度が上昇していること，また脳内において，老人斑に高濃度の銅が沈着していることが知られている．一方，APP のダイマー化はアミロイド産生に影響を与える事が近年報告されている．以上の背景から，APP のダイマー化及びアミロイド産生に銅の与える影響を検討した．
【方法】HEK293細胞に V5と myc のタグのついた APP を発現し，CuCl2処置を行った後に免疫沈降法にて APP-V5と APP-myc との結合を観察した．また，その際の Aβ の産生の変化を ELISA 法にて定量した．さらに，Filter trap 法にて，銅処置による Aβ凝集の変化を観察した．最後にアルツハイマー病患者の脳を銅染色し，老人斑と銅沈着の関連について検討した．
【結果】50μM 以上の銅（CuCl2）処置において，APP のダイマー化は著明に亢進し，Aβ産生量も二倍近くまで増加した．このとき，$A\beta_{42/40}$比の低下を認めた．25及び50μM の銅処置で Aβ凝集が低下する一方，100μM の銅処置では，著明に凝集が促進された．
【考察】銅は，APP のダイマー化を介して Aβ の産生を調節している可能性が示唆された．また，低濃度の銅と，高濃度の銅では，Aβ の凝集に与える影響が異なる事が考えられた．

P(1)-094
ビタミン A による Aβオリゴマー形成抑制効果

[1]金沢大学脳老化・神経病態学（神経内科），[2]国立長寿医療研究センター研究所
小野賢二郎[1]，高崎純一[1]，吉池裕二[2]，廣畑美枝[1]，
池田篤平[1]，森永章義[1]，高島明彦[2]，山田正仁[1]

【目的】βアミロイド蛋白（Aβ）は凝集することでアミロイド線維を形成し，アルツハイマー病（AD）の発症に関与していると考えられてきたが，近年，線維形成の過程で生じる Aβオリゴマーがより強い細胞毒性を有することが示唆されており，Aβの凝集抑制に効果的な薬剤の開発が急務となっている．以前，我々はビタミン A 類，β-carotene，α-lipoic acid 及び coenzyme Q 10に Aβの線維形成を抑制する効果があると報告したが，先に述べた物質が Aβオリゴマーの形成を抑制するという報告はされていない．そこで我々は今回，各種ビタミンの Aβオリゴマー形成に対する効果を検討した．【方法】ビタミン A（retinol，retinal，retinoic acid），β-carotene，α-lipoic acid, coenzyme Q10及びビタミン B2, B6, C, E と Aβモノマーを混合し，Photo-Induced Cross-linking of Unmodified Proteins（PICUP）にて重合反応を行った後，SDS-PAGE を用いて分析した．そのうえで，電子顕微鏡及び原子間力顕微鏡を用いて in vitro で Aβオリゴマーの形態学的評価を行った．また，Human embryonic kidney（HEK）293細胞を用いた MTT assay にて retinoic acid によるオリゴマーの毒性軽減効果を検討した．【結果】Aβ（1-40），Aβ（1-42）ともに，ビタミン A（retinol，retinal，retinoic acid）及び β-carotene が Aβオリゴマーの形成を抑制した．これらビタミン A 類の Aβオリゴマー形成抑制効果を比較したところ，retinoic acid>retinol≧retinal>β-carotene だった．Retinoic acid は Aβオリゴマー形成抑制により細胞毒性を軽減した．【結論】ビタミン A 類には Aβの線維形成抑制とオリゴマー形成抑制ともに効果があり，AD の新たな予防・治療薬の開発につながると考えられる．

P(1)-095
NSAIDs はβアミロイド蛋白オリゴマー形成抑制作用およびシーディング抑制作用を有する

[1]金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科），国立病院機構七尾病院神経内科，[2]金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）
廣畑美枝[1]，小野賢二郎[2]，高崎純一[2]，森永章義[2]，
池田篤平[2]，山田正仁[2]

【背景】近年の疫学研究，およびモデル動物を用いた実験的検討においては，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の抗アルツハイマー病効果が注目される．βアミロイド蛋白（Aβ），凝集したオリゴマーが強い細胞毒性を示すことが知られている．また，Aβの重合・蓄積過程は，まず核（シード）となる小凝集体の形成が律速段階となり，続いて Aβ線維が伸長形成されることが提唱されている（重合核依存性重合モデル）．このため，Aβオリゴマー形成を制御することが，病態の進行を抑制する上で重要と考えられる．
【目的】本研究では Aβオリゴマー形成過程，および Aβオリゴマーを重合核とする Aβ線維伸長過程における NSAIDs の作用を検討する．
【方法】10種の NSAIDs について Aβ（1-40）と Aβ（1-42）を用いて検討した．Aβオリゴマー形成過程の解析では，photo-induced cross-linking of unmodified proteins（PICUP），SDS-PAGE を用いた．Aβ線維伸長過程の解析では，PICUP にて作成した Aβオリゴマーを NSAIDs で前処理した後に，生体条件下試験管内凝集モデルに添加し，形成させた Aβ線維をチオフラビン T 分光蛍光定量，電子顕微鏡・原子間力顕微鏡観察にて評価した．
【結果】解析した NSAIDs の一部において，Aβ（1-40）と Aβ（1-42）のオリゴマー形成抑制がみとめられた．抑制がみられた NSAIDs において，Aβ（1-40）と Aβ（1-42）の Aβ線維伸長の抑制がみとめられた．
【結論】解析した NSAIDs の一部は，Aβオリゴマー形成抑制作用を有し，さらに既形成オリゴマーをシードとする Aβ線維伸張抑制作用を示した．NSAIDs は，アルツハイマー病の予防薬の候補分子となり得る．

P(1)-096
アミロイドβ蛋白の血液脳関門を介した輸送機構の解析（第二報）

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
佐野泰照，齊藤和幸，清水文崇，安部真彰，前田敏彦，
春木明代，神田　隆

【目的】アルツハイマー病（AD）はアミロイドベータ（Aβ）蛋白により神経細胞死がもたらされる疾患であると考えられている．AD では脳内の Aβが増加しているが，Aβの輸送経路，とりわけ血液脳関門を介した Aβの輸送に関してはいまだ不明な点が多い．我々は BBB 由来内皮細胞層を介した Aβの透過実験を行った結果，efflux transporter の ABCG2が Aβ輸送に関与する可能性があることを昨年の本会にて発表した．今回は新規のアッセイ系によって BBB 由来内皮細胞層への Aβの取り込み実験を施行し，既知の efflux transporter が Aβの排出に関与するかどうかのさらなる検討を行った．
【方法】24ウェルセルカルチャープレートにヒト BBB 由来内皮細胞株（TY09細胞）を播種し，confluent になったのちに^{125}I-Aβ40を培養液に加え，37℃で45分インキュベートした．インキュベート後，培養上清を除去，PBS で3回洗浄した後，1% Triton-X にて細胞を破壊した．その後，細胞に取り込まれていた^{125}I-Aβ40をガンマカウンターにて測定した．ABCG2の阻害剤である novobiocin，MRP-1の阻害剤である MK-571および p-glycoprotein（p-gp）の阻害剤である verapamil を用い，これらの transporter が Aβ40の BBB 由来内皮細胞からの汲みだしに関与しているか否かを解析した．
【結果】MK-571および verapamil は Aβ40の輸送に影響を及ぼさなかったが，novobiocin 使用下で Aβ40の BBB 由来血管内皮細胞への取り込みの増大が認められた．これは昨年本会で提示した Aβ透過実験系での実験結果と同様な結果であった．
【結論】ABCG2は Aβの脳側から血液側への血液脳関門を介した排出に関与していると考えられた．

P(1)-097

milk fat globule-EGF factor 8のAβ神経毒性に対する作用の検討

名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
水野哲也，野田万里子，土井由紀子，錫村明生

［目的］アポトーシス細胞の貪食に関与するmilk fat globule-EGF factor 8（MFG-E8）は障害神経細胞からフラクタルカインを介してミクログリアに誘導される．そこで，アミロイドβ蛋白オリゴマー（oAβ）神経毒性に対するMFG-E8のミクログリアを介した作用について検討した．
［方法］C57BL/6マウス大脳皮質神経細胞，ミクログリアの共培養系において，MFG-E8を前投与後，oAβによる神経細胞傷害を誘導し，免疫染色にて残存神経細胞数を定量した．さらに，MFG-E8活性化ミクログリアのoAβ貪食能，抗酸化能を検討した．また，LPS活性化ミクログリアによる種々の炎症因子産生に対するMFG-E8の効果について検討した．
［結果］神経細胞・ミクログリア共培養系においてMFG-E8は，oAβによる神経障害に対し神経保護作用を示した．また，MFG-E8はCD47を介したミクログリアのoAβ貪食，抗酸化酵素heme oxygenase-1（HO-1）産生を誘導し，LPS活性化ミクログリアのグルタミン酸，TNF-α，IL-1β，NO，活性酸素産生を抑制した．
［結論］MFG-E8は，oAβ神経毒性に対してミクログリアを神経保護的に制御することが明らかとなった．

P(1)-098

βアミロイド依存性タウリン酸化におけるインスリン抵抗性の関与：共培養による解析

新潟大学脳研究所神経内科
徳武孝允，池内　健，春日健作，矢島隆二，西澤正豊

【目的】アルツハイマー病（AD）の病態において，可溶性アミロイドβ（Aβ）が異常なタウリン酸化を誘発することが知られているが，そのメカニズムは明らかでない．インスリン抵抗性がAD発症のリスクとする疫学報告があること，インスリンシグナルの下流に位置するGSK3βがタウをリン酸化するキナーゼである点に着目し，Aβ依存性のタウリン酸化過程にインスリン抵抗性が関与する可能性について検討した．
【方法】内在性タウを発現する初代神経培養細胞とAβを産生する細胞を共培養するシステムを構築した．各種Aβを産生する細胞（ホスト細胞）と，初代神経培養細胞（レシピエント細胞）の共培養を行い，レシピエント細胞のタウおよびインスリンシグナル伝達関連分子の挙動を解析した．ホスト細胞には，Swedish型APP変異，PSEN1変異（L166P，ΔT440），オリゴマー型APP変異（ΔE693）を導入した．インスリンシグナル伝達を検討する目的で，insulin 1μMを添加しAktおよびGSK3βのリン酸化を検討した．さらに，インスリン抵抗性改善薬：チアゾリジン系薬剤によるリン酸化タウ軽減効果を検討した．
【結果】Aβを産生するホスト細胞との共培養により，初代神経培養細胞の過剰なタウリン酸化が誘発された．またPSEN1変異およびオリゴマー変異を産生するホスト細胞との共培養でも同様に過剰なタウリン酸化が誘発された．Aβ依存性のタウリン酸化が生じている細胞では，インスリン刺激依存性のAktおよびGSK3βのリン酸化が抑制されており，インスリンシグナル伝達障害が生じている可能性が示唆された．また，rosiglitazone 50μMの添加により，Aβ依存性の異常なタウリン酸化の減少を認めた．
【結論】Aβ依存性の異常なタウリン酸化の病態にはインスリン抵抗性が関与している可能性が示唆された．インスリン抵抗性改善剤は，タウリン酸化を軽減する作用があり，タウを標的とした治療法に結びつく可能性がある．

P(1)-099

ADとDLBにおける脳脊髄液Aβ（Aβ1-38，Aβ1-40，Aβ1-42）とリン酸化タウの検討

[1]群馬大学病院神経内科，[2]群馬大学精神神経科，[3]群馬大学医学部保健学科，[4]老年病研究所附属病院内科，[5]老年病研究所附属病院神経内科，[6]前橋赤十字病院神経内科
池田将樹[1]，米村公江[2]，藤田行雄[1]，田代裕一[1]，
橋本由紀子[1]，角田聡子[1]，高井恵理子[1]，山崎恒夫[3]，
高玉真光[4]，甘利雅邦[5]，針谷康夫[6]，岡本幸市[1]

【目的】プレセニリン1（PS1）遺伝子変異を含むAD（アルツハイマー病）症例とDLB（レビー小体型認知症）症例の脳脊髄液（CSF）に含まれるリン酸化タウ（ptau-181）およびAβ（Aβ1-38，Aβ1-40，Aβ1-42）を測定し，孤発性早期発症型AD（EOSAD），孤発性晩期発症型AD（LOSAD），DLBと非認知症症例（ND）と比較した．PS1AD各症例のCSFのAβ各分子種について経時的変化を検討した．
【方法】PS1AD7例（M233L：2症例，H163R：1症例，L219R：1症例，H131R：1症例，T99A：1例），EOSAD30例，LOSAD30例，DLB7例，ND30例におけるCSFのptau-181，Aβ（Aβ1-38，Aβ1-40，Aβ1-42）をELISA法を用いて解析した．
【結果】ptau-181はND全例，PS1AD全例では60pg/ml以下であったのに対し，EOSADとLOSADは有意に高値を示した．PS1AD，EOSAD，LOSADはNDと比較してAβ1-42，ptau-181/Aβ1-42で有意差が認められた．DLBでは明らかにAβ1-42，Aβ1-38が低値の症例が4例みられた．PS1ADのAβ1-38は他のAD群（EOSAD，LOSAD，ND）に比して有意な低値を示し，DLBにおいても低値の症例がみられた（4例）．Aβ1-42/Aβ1-38比，Aβ1-42/Aβ1-40比は測定期間内において増加を認めた．
【考察】EOSAD・LOSADはCSF・ptau-181でNDと比較して有意な高値を認めたが，PS1AD症例とNDでは有意差は認められなかった．PS1AD全例ではNDに比してAβ1-42，Aβ1-38，Aβ1-40の有意な低値を認めた．一方，DLBでのCSFのAβ1-42とAβ1-38が低値を示したことはDLB症例の病態を検討する上で重要であると考えられた．

P(1)-100

リポタンパク受容体LR11によるアミロイドβ代謝産物調節機構の解析

新潟大学病院神経内科
矢島隆二，池内　健，徳武孝允，西澤正豊

【目的】LR11（SorL1）は神経細胞に強く発現するリポ蛋白受容体の一つであり，LR11の遺伝子多型がアルツハイマー病（AD）の人種を越えたリスクとなることが明らかにされている．また我々は，全長型LR11から産生される可溶型LR11がAD患者髄液中で増加することを報告した．本研究は，AD病態におけるLR11の役割を明らかにすることを目的に，LR11によるアミロイドβ（Aβ）産生およびAPP代謝産物への影響について培養細胞を用い検討した．
【方法】
Swedish変異APPを安定発現させたマウス神経芽細胞N2aに全長型LR11（FL-LR11）および可溶性LR11（sLR11）cDNAプラスミド（0.5，1，2，4μg）を一過性に導入し，48時間後に培養液および細胞ライセイトを回収した．SDS-PAGEにてタンパクを分離後，LR11特異抗体及びAβ特異抗体（82E1），APP-CTF抗体を用いて免疫ブロット解析を行った．
【結果】
培養細胞にFL-LR11およびsLR11を導入することにより，培養液中および細胞ライセイト中に，cDNA導入量依存性の約250kDa LR11を免疫ブロットにより検出した．FL-LR11導入時における培養液中のAβ/FL-APPは，mockの割合を1とすると，0.5μg 0.66±0.05（平均±標準誤差），1μg 0.77±0.11，2μg 0.83±0.07，4μg 0.78±0.02であった．sLR11導入時のAβ/FL-APPは，mockの割合を1とすると，0.5μg 0.83±0.07，1μg 0.82±0.12，2μg 0.85±0.12，4μg 0.74±0.05であった．FL-LR11，sLR11とも，Aβ/FL-APPにLR11導入量依存性の有意な差は見いだせなかった．
【結論】
FL-LR11及びsLR11の導入によるAβ産生量への影響は明らかでなかった．LR11のAD病態に関与する詳細な機序は未だ明らかでないが，Aβ産生以外へのLR11のAD病態への関与の可能性も考えられた．

P(1)-101

パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィ正常例でのparkin，PINK1変異陽性率の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
穂坂有加，大山彦光，頼高朝子，吉野浩代，富山弘幸，
服部信孝

【目的】MIBG心筋シンチグラフィは孤発性パーキンソン病（PD）の診断に有用である．臨床的には特発性PDの診断であっても，MIBG心筋シンチグラフィが正常である場合はパーキンソン病の原因遺伝子変異陽性率が増加する可能性がある．本研究ではMIBG心筋シンチグラフィの取り込み率と遺伝性PD（PARK2およびPARK6）の関係を後ろ向きに調査した．
【方法】PD症状発現1年以上経過後にMIBG心筋シンチグラフィを施行し，かつPD遺伝子検査を施行した全51（男24：女25）例（平均年齢57.9歳，24-78歳）に対し，MIBG取り込み低下例と正常例でparkinまたはPINK 1遺伝子の2アレル変異陽性率およびオッズ比を計算した．
【結果】変異陽性かつMIBG正常は6例（parkin 4例：PINK1 2例），変異陽性かつMIBG取り込み低下は2例（全てparkin），変異陰性かつMIBG取り込み正常は25例，変異陰性かつMIBG取り込み低下は18例であった．MIBG取り込み正常群での変異陽性率は19.4％，MIBG取り込み低下群での変異陽性率は10.0％であった．MIBG取り込み正常例で変異陽性となるオッズ比は2.16（P＝0.68，95％信頼区間0.39-11.96）であった．
【考察】今回の対象群ではMIBG心筋シンチグラフィ正常群と取り込み低下群で遺伝子陽性率に統計学的には有意ではないものの，頻度の差があり症例数を増やして検証していく必要がある．遺伝子検査は若年発症例や家族暦を有し遺伝性PDが疑われる例に施行されていることが多く，今後，晩発性，孤発性の典型例も多く含めた前向き研究が必要であると考えられた．

P(1)-102

パーキンソン病における酸化型DJ-1測定とMIBG心筋シンチグラフィーの関連について

[1]近畿大学神経内科，[2]同志社大学生命医科学部システム生命科学
西郷和真[1]，斎藤芳郎[2]，池上郁子[1]，細井幸子[1]，高田和男[1]，
宮本勝一[1]，三井良之[1]，楠　　進[1]，野口範子[2]

【目的】家族性パーキンソン病の原因遺伝子の中の一つであるDJ-1は，酸化ストレス制御やミトコンドリア関連蛋白としての機能が報告されている．今回酸化型DJ-1特異的抗体を用いてパーキンソン病患者の血液中の酸化型DJ-1を測定し，パーキンソン病の早期バイオマーカーとしての可能性およびMIBG心筋シンチグラフィーとの関連性について検討した．【方法】パーキンソン病患者の内，同意の得られた18例の被験者よりEDTA採血を行い，赤血球分画を，既法により（Neurosci.Lett.465.1-5,2009参照）測定した．さらにMIBG心筋シンチグラフィー検査との関連性についても検討した．【結果】パーキンソン病患者（PD）群18例では，コントロール群と比較して赤血球分画の酸化型DJ-1値が有意に上昇していた．またPD群18例中15例でMIBG心筋シンチグラフィー検査を行った．その15例中13例が集積低下と同時に酸化型DJ-1値も上昇していた．今回の検討で，酸化型DJ-1測定とともにMIBG心筋シンチグラフィーを組み合わせることでパーキンソン病の診断に有用と考えられた．【考察】今回の報告でパーキンソン病の中でも，酸化型DJ-1の上昇していないものや，MIBG心筋シンチグラフィーで集積低下を認めないものが見られた．今後は両者の検査を組み合わせて，より精度の高いパーキンソン病の診断に役立てられる可能性があるかについて，引き続き検討する予定である．今後も酸化型DJ-1測定意義の解明とパーキンソン病の診断における関連について，さらなる症例の蓄積が必要と考えらえた．

P(1)-103

PARK8（相模原家系）と孤発性パーキンソン病の MIBG 心筋シンチについての検討

北里大学医学部神経内科
浦野義章，荻野　裕，荻野美恵子，内野彰子，濱田潤一

【目的】孤発性パーキンソン病などレヴィー小体病理（LBs）を有する疾患では MIBG 心筋シンチの集積が低下することが知られている．一方 PARK8では病理的な多様性が知られている．本研究では PARK8の心筋 MIBG 所見を検討し，孤発性 Parkinson 病との異同，および診断的有用性につき明らかにする．【方法】PARK8（相模原家系），孤発性パーキンソン病と診断され，MIBG シンチグラフィーを施行された自験例，各々11人，42人の MIBG を検討した．基本的に1症例につき1回の MIBG 心筋シンチグラフィーにて評価しているが，PARK8の1例は経時的に3回施行された．【結果】PARK8：11人（男性3人，女性8人），発症時平均年齢52.92歳（44-71歳），検査時の平均罹病期間10.69年（1-26年），MIBG 心筋シンチ　平均 H/M 比 early1.83（1.43-2.94），delay1.85（1.29-3.47）．孤発性パーキンソン病：42人（男性19人，女性23人），発症時平均年齢60.90歳（45-80歳），検査時の平均罹病期間10.05年（0-23年），MIBG 心筋シンチ　平均 H/M 比 early1.39（1.11-1.81），delay1.23（1.03-1.48）であった．孤発性パーキンソン病と比較して PARK8の MIBG 心筋シンチの集積は有意差を持って保たれていた．【結論】PARK8の MIBG 心筋シンチの集積は，孤発性パーキンソン病と比べて保たれていたが，その中でも集積が軽度低下している例は存在した．罹病期間が26年の症例の H/M 比は1.3-1.4台と低下を認め，また当初は集積が低下していない症例でも，経過とともに集積が低下してきた症例も認められた．PARK8では孤発性パーキンソン病にみられるように H/M 比が1.1まで低下している症例はなく，これはほとんどの例で LBs を欠くことを反映していると推定する．PARK8において孤発性パーキンソン病との鑑別に対して MIBG 心筋シンチグラフィーは有用と考えられる．

P(1)-104

MIBG 心筋シンチグラフィによるパーキンソン病の鑑別―系統的レビューとメタ解析―

[1]関東中央病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学青戸病院神経内科，[3]東京医科歯科大学脳神経病態学
稲葉　彰[1]，織茂智之[1]，坂本昌己[1]，服部高明[1]，吾妻玲欧[1]，
鈴木正彦[2]，水澤英洋[3]

【目的】MIBG 心筋シンチグラフィを用いたパーキンソン病（PD）と他のパーキンソニズムをきたす神経変性疾患の鑑別について系統的レビューとメタ解析を行い，その有用性について検討する．【対象・方法】：PubMed/Medline による検索で，MIBG 心筋シンチグラフィによるパーキンソン病（PD）と多系統萎縮症（MSA），進行性核上性麻痺（PSP），大脳皮質基底核変性症（CBD）の鑑別についての2011年6月までの214論文のうち，当院からの報告を含め，MIBG 心筋シンチグラフィの心・縦隔比（H/M 比）と臨床診断のメタ解析を施行された13論文を対象とした．PD で H/M 比低下を陽性，H/M 比正常を偽陰性とし，MSA，PSP，CBD で H/M 比低下を偽陽性，H/M 比正常を陰性とし二変量効果モデルを用い，感度，特異度，95%信頼区間（CI）を算出した．【結果】症例は845例で，PD は625例，MSA，PSP，CBD は220例であった．MIBG 心筋シンチグラフィの H/M 比の後期像で，PD を MSA，PSP，CBD と鑑別できる感度は64.5-100%，特異度は23.1-100%で，累積感度は89.7%（95%CI：81.6%，94.5%），累積特異度は82.6%（95%CI：60.2%，93.7%）であった．早期像では，感度は67.5-92%，特異度は44.4-100%で，累積感度は82.6%（95%CI：71.4%，90.0%），累積特異度は89.2%（95%CI：59.5%，97.9%）であった．Hoehn-Yahr stage 1または2の軽症例で検討すると，累積感度は94.1%（95%CI：31.7%，99.8%），累積特異度は80.2%（95%CI：47.0%，94.6%）であった．【結論】MIBG 心筋シンチグラフィの H/M 比は，早期像，後期像ともに PD を他のパーキンソニズムをきたす神経変性疾患と鑑別する上で感度，特異度とも高く，また軽症例の鑑別に有用と考えられた．

P(1)-105

パーキンソン病とパーキンソニズムを来す神経変性疾患との鑑別における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性

[1]関東中央病院神経内科，[2]関東中央病院放射線科，[3]東京医科歯科大学神経内科
沼尾嘉美[1]，吾妻玲欧[1]，服部高明[1]，坂本昌己[1]，稲葉　彰[1]，
織茂智之[1]，吉澤裕理[2]，中出荘十[2]，水澤英洋[3]

【目的】これまでパーキンソン病（PD）の診断において，MIBG 心筋シンチグラフィで心臓の MIBG 集積低下が鑑別診断に有用であることが報告されている．今回我々はパーキンソン病とパーキンソニズムを来す神経変性疾患（変性性パーキンソニズム）の鑑別において，MIBG 心筋シンチグラフィが有用であるかどうかを，多数例を用いて検討した．【方法】対象は，それぞれの診断基準により PD または変性性パーキンソニズムと臨床診断した患者で，MIBG 心筋シンチグラフィを施行した689例，（PD 579例（平均年齢72.6歳，男性249名，女性330名），進行性核上性麻痺：PSP 46例（平均年齢77.3歳，男性15名，女性31名），多系統萎縮症：MSA 41例（平均年齢64.4歳，男性19名，女性22名），大脳皮質基底核変性症：CBD 23例（平均年齢73歳，男性8名，女性15名））．方法は，MIBG 心筋シンチグラフィの集積を H/M 比であらわし，PD 群と変性性パーキンソニズム群間で比較検討した．【結果】H/M 比早期像のカットオフ値を1.94とすると，PD と変性性パーキンソニズムの鑑別診断における MIBG 集積低下の感度は80.0%，特異度は92.9%であり，また H/M 比後期像のカットオフ値を1.86とすると，MIBG 集積低下の感度は81.9%，特異度は86.6%であった．【結論】MIBG 心筋シンチグラフィは，PD と変性性パーキンソニズムの鑑別診断において重要な検査であり，感度，特異度共に高く，両者の鑑別に非常に有用であると考えられる．

P(1)-106

^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィーの効用と限界―臨床の立場から

亀田総合病院神経内科
柴山秀博，梶　誠兒，西田大輔，松平敬史，西村寿貴，
高橋正年，片多史明，佐藤　進，福武敏夫

【目的】^{123}I-MIBG 心筋シンチグラフィー（MIBG）の臨床における効果的な適用を考える．
【方法】2011年10月までに当院で施行された MIBG 結果（心臓/縦隔比，H/M 比）を各疾病群ごとに検討し，その特徴を比較する．各疾患の診断はそれぞれの診断基準に基づいて行った．
【結果】各疾患群における H/M 比は早期像（E，20分），後期像（D，2-4時間）の順でパーキンソン病（PD，n=119）1.97±0.55/1.72±0.62，レヴィー小体型認知症（LBD，n=14）1.73±0.20/1.44±0.20，皮質基底核変性症（n=8）3.05±0.57/3.23±0.80，進行性核上性麻痺（n=13）2.65±0.73/2.80±0.87，多系統萎縮症（n=12）2.46±0.48/2.47±0.69，PD 以外の振戦（n=15）2.96±0.48/3.06±0.55，薬剤性パーキンソニズム（n=11）2.60±0.66/2.58±0.75，うつ病（n=6）3.49±1.49/3.29±1.75，MSA 以外の起立性低血圧（OH，n=7）2.28±0.86/2.04±1.02，パーキンソン症候群（n=26）2.59±0.70/2.57±0.87，特発性 REM 睡眠時異常行動症候群（iRBD，n=6）1.74±0.32/1.54±0.38，認知症他（n=23）2.92±0.44/3.07±0.70であった．E，D とも PD 群は OH，iRBD 以外，LBD 群は iRBD 以外の群に比し統計学的に有意に低下していた（*p=0.000-0.043*）がお互いの間に差はなかった（*p=0.109/0.096*）．E，D の H/M 比に統計的に有意差があるのは PD，LBD 群だけであった（D でより低下）．LBD 群では全例で D が E よりも低下していたが，PD 群中12例で D の方が高値で，うち10例（10/119=9.2%）では E で低下していなかった（≧2.0）．PD，LBD，iRBD 群以外で E で<2.0と低下している症例が121例中14例（11.7%）あった．
【考察】既報の通り，MIBG は D に強調された低下が PD，LBD などのシヌクレイノパチーの鑑別に有用であるが，IRBD との鑑別には役に立たない．MIBG 施行の前に RBD 存在の有無を確認することが必須である．また，PD 例の中には E に低下が見られず，D でさらに増加するという異常なパターンをとる例が1割程度までは存在することにも留意するべきである．

P(1)-107

心筋シンチグラフィはパーキンソン病の両側視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）の効果予測因子となりうるか？

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学・脳神経内科，[3]東京臨海病院神経内科，[4]順天堂大学脳神経外科
大山彦光[1]，狩野允芳[2]，西川奈津子[1]，三沢司保子[3]，
中島　円[4]，石井尚人[4]，新井　一[4]，下　泰司[1]，服部信孝[1]

【目的】^{123}I-meta-iodobenzylguanidine（MIBG）心筋シンチグラフィと STN-DBS の運動機能の改善および抗パーキンソン病薬投与量の変化についての相関を調べ，MIBG 心筋シンチグラフィが STN-DBS の効果予測因子となりうるかを検討した．
【方法】2006年から2011年にかけて両側視床下核刺激術（DBS）を施行され，かつ術前に MIBG 心筋シンチグラフィを行っている連続41例のパーキンソン病患者において，heart-to-mediastinum ratio（H/M）および washout ratio（WR）と，術前後の運動症状改善，または抗パーキンソン病薬の減量効果との相関を検討した．運動症状に関しては Unified Parkinson's disesase rating scale part III（UPDRS-III）を用いて評価し，抗パーキンソン病薬は Levodopa equivalent dose（LED）を用いて換算した．
【結果】術後オフ時の UPDRS-III および LED は術前に比べて有意に減少した（pared t-test，p<0.01）．しかしながら，UPDRS-III 改善率および LED 減少率は WR，early H/M，delayed H/M のいずれとも相関が認められなかった．
【考察】MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソン病の診断には有用ではあるが，STN-DBS の効果予測因子としては有用でないと考えられた．

P(1)-108

パーキンソン病の進行に関する pramipexole の影響：予備的検討

日本医科大学病院内科・神経・腎臓・膠原病リウマチ部門
永山　寛，濱本　真，大久保誠二，三品雅洋，熊谷智昭，
片山泰朗

【目的】これまで Parkinson 病（PD）患者を対象とした検討（CALM-PD study）で，β-CIT を用いた評価により pramipexole（PPX）の線条体 dopamine neuron の保護作用を示唆する結果が得られている．しかし dopamine transporter 親和性物質を用いた dopamine agonist の評価には解釈が難しい点も指摘されている．また心筋の MIBG 集積低下は Lewy 小体の存在と関連する可能性が示唆されている．ここでは MIBG 心筋シンチを変性の指標とし，PD 患者での PPX と levodopa（LD）の単剤内服時の MIBG 心筋シンチの経時的変化を比較した．【対象・方法】新規発症 PD を無作為に PPX，LD 投与群に割付け，18-24ヶ月間を目安に MIBG 心筋シンチを複数回施行し H/M 比を算出した．ただし何らかの理由で単剤での治療が不可能になった場合には検討から除外した．これまでに PET を用いた検討では PD は非線形の進行形態をし，病初期では早く進行し経時的に進行は緩やかになることが指摘されている．そこで H/M 比を対数置換し，その年間変化率を治療群間で比較した．【結果】合計18例の PD が検討に参加したが，副作用及び薬剤効果不十分で単剤治療が困難となった10例が検討から除外された．経時的に MIBG 心筋シンチの評価を行えた PPX 群3例，LD 群5例の比較では，変化率は各々-0.067¬±0.206%，0.102±0.020%であり，PPX 群で有意に低かった（p=0.05）．【結論】心筋 MIBG 集積を指標とした検討では，PPX 投与群でその集積変化は LD 群と比較して有意に小さく，疾患の進行に関しての何らかの影響が示唆された．しかし症例数が非常に小さく，今後さらなる検討が必要となると思われる．

P(1)-109

臨床的に Parkinson 病と初期診断され，心筋 MIBG シンチグラフィーで H/M 比低下を認めなかった症例の臨床的検討

[1]横浜市立大学神経内科，[2]国立病院機構横浜医療センター神経内科，[3]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
上木英人[1]，川端雄一[1]，小島麻里[1]，室橋洋子[1]，東山雄一[1]，吉田　環[1]，児矢野繁[1]，高橋竜哉[2]，馬場泰尚[3]，鈴木ゆめ[1]，黒岩義之[1]

【目的】心筋 MIBG シンチグラフィーは節後性交感神経である心臓交感神経の障害を判定できることから，神経変性疾患に伴う自律神経障害の評価に用いられている．近年，Parkinson 病や Lewy 小体型認知症などの Lewy 小体病では心臓の MIBG 集積が低下し，他の Parkinsonism や Alzheimer 病との鑑別に有用であることが報告されている．当初 Parkinson 病と臨床的に初期診断し，抗 Parkinson 病薬が有効であった症例で，後に心筋 MIBG シンチグラフィーで H/M 比の低下を認めなかった症例について臨床的に検討する．【方法】対象は，男性4例，女性2例の合計6例で，平均71.5歳，平均経過約5年．いずれも当初は臨床的に Parkinson 病と初期診断をして抗 Parkinson 病薬の投与を開始したものの，後におこなった心筋 MIBG シンチグラフィーで H/M 比が早期，後期ともに2.0以上であった．これらの臨床的特徴について検討した．【結果】6例はいずれも L-dopa もしくはドパミン受容体アゴニストが有効であったが，うちウェアリングオフを2例に，ジスキネジアを1例に認めた．脳血流シンチグラフィーでは，後頭葉の血流低下を3例に認めた．いずれも幻視や認知症の存在は明らかではなかった．なお，心筋 MIBG シンチグラフィー撮像後も抗 Parkinson 病薬の処方は継続している．【考察】心筋 MIBG シンチグラフィーで低下がなくても L-dopa が有効な症例は存在することから，心筋 MIBG シンチグラフィーの結果が正常であっても L-dopa 治療をためらうべきではない．一方で，そのような症例の中に後頭葉の血流低下を伴う症例があることから，心筋 MIBG シンチグラフィーで異常を示さない Lewy 小体病の存在の可能性が示唆される．このような症例では引き続き心筋 MIBG シンチグラフィーの経過を追うと共に，臨床診断を含めどのような経過をたどるか見ていくことが重要である．

P(1)-110

初期パーキンソン病患者における嗅覚低下の検討

和歌山県立医科大学神経内科
鶴田　薫，梶本賀義，近藤智善

【目的】パーキンソン病の非運動症状には，便秘などの自律神経症状，嗅覚低下，抑うつ，レム睡眠行動異常などの睡眠障害などがあるが，これらの非運動症状が運動症状発現に先行する可能性が示唆されてきている．そこで，パーキンソン病患者の約80％にみられるという嗅覚低下について検討し，嗅覚低下が初期診断に有効であるかどうかの検討を行った．
【方法】初診でパーキンソン病と診断された患者を対象に，嗅覚検査（OSIT-J：Odor Stick Identification Test for Japanese）を施行した．そのうち，発症5年未満の初期患者のデータに関して，一般の平均値との比較検討を行った．嗅覚機能は，特に50代以降は加齢とともに徐々に低下していくものであり，また性差もあるため，比較は性別，年代別に行った．さらに，罹患期間，重症度，運動症状との関連の検討も行った．
【結果】発症5年未満の初期パーキンソン病患者の嗅覚は，一般の平均値とくらべると，有意に低下がみとめられた．しかし，罹病期間や重症度との関連はみとめられなかった．運動症状との関連については，固縮無動が優位な患者の嗅覚機能が，振戦が優位な患者にくらべると，より低下していることがわかった．
【考察】初期パーキンソン病患者の嗅覚機能は，罹患期間や重症度に関わらず，低下していると考えられる．すなわち，嗅覚低下はすでに初期段階より発現しているということであり，非運動症状が運動症状発現に先行する可能性にも通じるものである．したがって，嗅覚低下はパーキンソン病の初期診断に有効であると考えられる．今後はさらに嗅覚障害の検討として，においの同定機能や，記憶障害などとの関連の検討も行っていきたい．

P(1)-111

早期パーキンソン病における嗅覚障害と自律神経障害の関連

[1]名古屋大学医学部付属病院神経内科，[2]名古屋大学保健学科
水谷泰彰[1]，原　敬史[1]，中村友彦[1]，平山正昭[2]，渡辺宏久[1]，祖父江元[1]

【目的】パーキンソン病（PD）ではスティック型嗅覚検査法（OSIT-J）による嗅覚スコアが起立負荷時の血圧低下・心臓 MIBG シンチにおける H/M 比・心電図 RR 間隔変動係数（CV_{R-R}）と相関することが報告されている．一方自律神経障害と嗅覚障害はいずれも運動症状発現以前から出現しているといわれている．発症早期の PD において嗅覚障害と自律神経障害がどのような関係にあるのかはパーキンソン病の自然歴を考える上で重要であるが，まだ明らかではない．今回我々は発症早期の PD 患者において嗅覚障害と種々の自律神経障害との関連について検討した．【方法】発症2年未満で明らかな鼻疾患の既往のない PD 患者11例（49～81歳）について OSIT-J による嗅覚スコアと，Head-up tilt test 時の血圧低下・ノルアドレナリン負荷試験における血圧上昇・後期相 H/M 比・CV_{R-R} との相関について検討した．【結果】嗅覚スコアとノルアドレナリン負荷試験において相関が認められた（$r^2=0.445$，$p=0.035$）．その他の項目に関しても有意差は認められなかったが相関する傾向が認められた（Head-up tilt test 時の血圧低下：$r^2=0.132$・後期相 H/M 比：$r^2=0.112$・CV_{R-R}：$r^2=0.096$）．【結論】嗅覚機能と自律神経機能は発症早期から並行して障害を受ける可能性が示唆された．嗅覚はパーキンソン病の自律神経障害の重要なマーカーになると考えられるが，自律神経障害のどのスペクトルと関連するのかなど，今後さらなる検討の蓄積が必要である．

P(1)-112

PARK8相模原家系では嗅覚は保たれる

北里大学東病院神経内科
荻野美恵子，荻野　裕，内野彰子，北村英二，内野彰子，濱田潤一

目的：PARK8相模原家系 I2020T（以下 PARK8）はパーキンソン症状の3徴をすべて呈し運動症状に関しては臨床的に弧発性パーキンソン病（IPD）と類似を有する．しかし病理所見でははとんどの例でレヴィー小体を欠き基礎となる発症機序は異なると考えられる．近年パーキンソン病における非運動症状の重要性が起きらかになり IPD では嗅覚障害が高率にみられることがしられている．本研究では異なる病態機序が推定される PARK8においても嗅覚障害がみられるのかを検討する．方法：PARK8 9例（年齢54～68歳，性別男性8例，女性2例），IPD6例（年齢65～79歳，性別男性4例，女性2例）において匂いスティックを用いた嗅覚検査である Odor Stick Idifitation Test-Japan（OSIT-J）を用いて嗅覚能の検査を行った．耳鼻科的症状，耳鼻科的疾患のある例は除外した．結果：PARK8においては12点満点中11点2例，10点4例，7点1例，6点2例，0点1例と嗅覚は非常によく保たれている例が多かった．低下例も1例が0点なことを除けばすべて高齢者の Cut-off である6点を上回っていた．IPD では7点2例，5点1例，4点2例，1点1例と低値であり2例しか Cut-off を上回る例がなかった．考案：PARK8においては嗅覚が良好に保たれている例が多かった．IPD においては対照的に嗅覚障害がほとんどの例でみられた．この相違の理由として PARK8では病理所見に多様性はあるものの中核となる病変は黒質のドパミン神経細胞の変性であり病変の嗅覚や嗅覚野の変性が少ないによる可能性が推定される．PARK8はパーキンソンと非常に類似していると報告されていたが特に非運動症状については IPD との違いが明らかに認められる．

P(1)-113

パーキンソン病における嗅覚，123I-MIBG 心筋シンチグラフィー，黒質高輝度変化と臨床病型の関連性

[1]獨協医科大学神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
沼尾文香[1]，鈴木圭輔[1]，宮本雅之[1]，宮本智之[2]，平田幸一[1]

【目的】パーキンソン病（PD）において123I-MIBG の心筋への取り込み減少，嗅覚障害や中脳黒質の高輝度変化は診断マーカーとして有用である．本研究では，これらのマーカーと PD の臨床病型との関連性について検討した．
【方法】当院神経内科で入院した心疾患のない PD　17例（男性7例，女性10例）を対象とした．疾患重症度は Hoehn-Yahr stage 分類，UPDRS を用いて評価した．レム睡眠行動異常症は RBDSQ 日本語版（RBDSQ-J）を用いて評価した．123I-MIBG 心筋シンチグラフィーでは，早期像と後期像を撮像し，心臓/縦隔比（H/M 比）を算出した．嗅覚の評価は，カード型嗅覚同定検査法 Open Essence（OE）（和光）を用いた．頸頭蓋超音波により中脳黒質の輝度変化を評価し，黒質の高輝度面積を測定した．
【結果】TCS では9例（男性2例，女性7例）が評価不能であり，評価可能であった8例中4例（50％）に中脳黒質の高輝度変化はみられた．TCS における中脳黒質の高輝度面積は MIBG 早期像 H/M 比，後期像 H/M 比や OE 得点とは相関しなかった．HY stage，UPDRS III，罹病期間は OE 得点，MIBG 早期像 H/M 比，後期像 H/M 比，RBDSQ-J や中脳黒質高輝度面積とは相関はしなかった．OE 得点は MIBG 早期像 H/M 比および後期像 H/M 比と正の相関を示した．RBDSQ-J は OE 得点と負の相関を示した．臨床病型（振戦型，固縮型）については OE 得点とは明らかな相関はなかった．
【考察】本検討により，心臓交感神経障害と嗅覚障害との有意な関連性が明らかとなった．PD の中脳黒質の高輝度変化は心臓交感神経障害と嗅覚障害とは異なる疾患の病理過程を反映するマーカーである可能性がある．

P(1)-114

パーキンソン病の嗅覚障害と認知機能・精神症状との関連

[1]かわしま神経内科クリニック神経内科，[2]国立相模原病院神経内科
川嶋乃里子[1]，藤田由里加[1]，公文　彩[1]，松永明佳[1]，齋藤みどり[1]，堀内恵美子[2]，横山照夫[2]，長谷川一子[2]

【目的】パーキンソン病（PD）患者において嗅覚障害の程度と認知障害・精神症状との関連が PD の病態・発症様式を推察する意味で注目されている．しかし以前に我々が行った検討では，高齢 PD 患者または HY2以上では高率に嗅覚障害を認めた．そこで70歳未満に対象を絞り横断的および縦断的研究を行った．【方法】対象は70歳未満 PD 患者で，嗅覚検査は T&T オルファクトメーターで認知閾値を測定し，平均値で二分割し，正常-軽度障害（L）群・高度障害（H）群の2群に分けて比較検討した．
1．横断的検討は，同時期に MMSE，FAB，SDS を行い嗅覚障害 L 群・H 群の差を解析した（t 検定）．
2．縦断的検討は，初回嗅覚検査5年後の幻覚，転倒，ジスキネジアの有無（Fisher の直接法），MMSE，FAB，SDS（t 検定）について嗅覚障害2群の差を検討した．【結果】1．嗅覚検査を行った83例（男29例）は，平均年齢62.6歳，罹病期間6.3年，発症年齢56.6歳，HY2.4，MMSE27.6，FAB15.2，SDS41.5であった．平均臭覚認知閾値は3.4で，H 群（41例）では男性が有意に多く（Cramer の V＝0.031），検査時年齢が有意に高かった（＋3.3歳，$p=0.011$）が，他の検討項目では2群間に有意差はなかった．2．経過観察を5年行った23例（男13例）は，検査時平均年齢61.2歳，罹病期間3.7年，発症年齢57.6歳，HY 1.8で，5年後の HY2.3，UPDRS パート III 11.9，幻覚5例，うつ6，転倒14，ジスキネジア4で，平均 MMSE 26.7，FAB14.9，SDS41.6であった．2群間では，H 群にのみジスキネジアを認めた（$p=0.056$）が，いずれの検討項目も有意差を認めなかった．個々の例では病初期から高度嗅覚障害があっても5年後に認知・精神症状がない例が散見された．【結論】70歳未満の PD 患者では，嗅覚障害は，男性・高齢患者に重度に認められ，認知障害・うつとの関連は明らかではなく，PD 初期の重度嗅覚障害の解釈には注意を要すると考えた．更に多数例で長期にわたる検討を続ける予定である．

P(1)-115
重度嗅覚障害はパーキンソン病における認知症の前駆症状である

[1]東北大学病院神経内科，[2]東北大学医学部高次機能リハビリテーション学，[3]東北大学医学部画像解析学，[4]東北大学医学部量子診断学，[5]東北大学医学部加齢医学研究所機能画像医学
馬場　徹[1]，菊池昭夫[1]，長谷川隆文[1]，菅野直人[1]，
今野昌俊[1]，三浦永美子[1]，青木正志[1]，武田　篤[1]，
西尾慶之[2]，森　悦朗[2]，細貝良行[3]，高橋昭喜[4]，福田　寛[5]

【目的】パーキンソン病において認知症は最も予後に影響する症状の一つと考えられているが，現在のところパーキンソン病における認知症発症を早期に予測することは非常に困難である．本研究では3年間の縦断研究によってパーキンソン病の嗅覚障害と認知症の関係を明らかにしようとした．
【方法】44名の認知症の無いパーキンソン病患者を対象にOSIT-Jを用いた嗅覚検査・記憶検査・視空間認知機能検査およびFDG-PET・脳MRIを施行し，3年間の前向き研究によって重度嗅覚障害の有無による臨床経過の違いを比較し，3年以内の認知症発症の危険因子の探索のためにロジスティック回帰分析を行った．また，重度嗅覚障害の有無による脳糖代謝異常の変化の解析にはSPM8を用い，脳萎縮の変化の解析にはVBM8を用いた．
【結果】パーキンソン病患者のうち初年度に重度の嗅覚障害を認めた群では初年度・3年後ともに高次脳機能障害が目立つという特徴を認めた．最終的に44名中10名が認知症を発症したが，認知症発症例は全例が初年度に重度嗅覚障害を認めていた．多変量ロジスティック回帰分析では嗅覚障害と視空間認知機能障害が認知症発症の独立した危険因子として同定され，特に嗅覚障害のISD（2.8点）の悪化に伴う認知症発症のオッズ比は18.7と高かった．脳糖代謝異常の経時的変化の検討からは重度嗅覚障害を伴うパーキンソン病群では3年後の脳糖代謝が認知症を伴うパーキンソン病と類似した所見を呈することが，脳萎縮の経時的変化の検討からは嗅覚障害が扁桃体を含む高次嗅覚野の萎縮と関連することが明らかとなった．
【考察】本研究によって，高次嗅覚野に生じた病理変化が認知症と関連していることおよび，重度の嗅覚障害がパーキンソン病における認知症発症を予測する重要な症候であることが示唆された．

P(1)-116
進行期パーキンソン病患者と気象との関連性の検討

独立行政法人国立病院機構熊本南病院神経内科
栗崎玲一，米持康寛，阪本徹郎，植川和利

【目的】気象が進行期パーキンソン患者に与える影響について検討する．
【方法】当院神経内科外来通院中の進行期パーキンソン病患者で，すでにwearing-off現象またはon-off現象を呈しており，30分刻みの症状日誌を連日記載している患者（off時modified Hoehn and Yahr staging 2.5以上）5名について，2011年9月より11月までの3ヵ月間に，一日のtotal on時間およびoff時間と，気象（降雨の有無，気温，気圧，湿度，日照時間など）との相関関係があるかどうかについて，各患者毎に症状日誌をもとに統計学的検討を行った．【結果】降雨日にon時間が有意に短縮したのが2名，逆にon時間が延長したのが1名であった．また降雨日に1名においてoff時間の有意な延長を認めた（t検定，$p<0.05$）．多変量解析にて各気象要素とon時間，off時間との間の相関を解析したが，いずれも弱い相関しか示さなかった（相関係数の最大絶対値＝0.35）．また対象者によって各気象要素とon/off時間との関係の傾向にばらつきが見られた．【結論】パーキンソン病患者にみられるon/off状態は，気象に関連している可能性はあるが，症例毎に特徴が異なり，一定の傾向は見いだせなかった．

P(1)-117
パーキンソン病の起立不耐性の季節差について

[1]名古屋第一赤十字病院神経内科，[2]名古屋第二赤十字病院神経内科，[3]津島市民病院神経内科，[4]中部大学生命健康科学部
新美由紀[1]，長谷川康博[2]，山名知子[3]，後藤洋二[1]，
中野智伸[1]，櫻井秀幸[1]，岡田暁典[1]，田中久美子[1]，
安藤孝志[1]，真野和夫[1]，古池保雄[4]

【目的】パーキンソン病（PD）患者の起立不耐性の季節差について明らかにすること．【対象】PD15例（男/女6/9例，年齢71.2±7.0歳，罹病期間5.7±3.7年）．【方法】外来診療時に安静坐位および能動的起立時に収縮期および拡張期血圧を測定し，春期（4月∽5月），夏期（7月∽8月），秋期（10月∽11月），冬期（12月∽2月）で比較検討した．【結果】PD15例中6例で夏期にふらつき感の訴えがあり，秋期にいたって軽快した．安静坐位時の収縮期血圧は，春期116.6±14.8mHg，夏期117.8±11.9mmHg，秋期118.2±10.5 mmHg，冬期119.9±15.1 mmHgと季節差はみられなかった．拡張期血圧は，春期71.1±2.7 mHg，夏期68.6±3.9mmHg，秋期70.4±3.9 mmHg，冬期70.9±3.0mHgと，夏期で低値を示す傾向にあったが有意な季節差はみられなかった．起立による収縮期血圧の変化は，春，秋，冬期では不変であったが，夏期では，117.8±11.9mmHgから109.8±14.6mmHgに有意に低下した．拡張期血圧は全ての季節で起立により変化がみられなかった．ΔBP（起立時収縮期血圧−坐位時収縮期血圧）は春0.5±4.3mmHg，夏期−8.0±7.0mmHg，秋期−1.6±5.1mmHg，冬期1.1±6.1mmHgと夏期で有意に低値であった．【結論】PDでは起立時の血圧低下は夏期につよく，起立不耐性は夏期に顕在化すると考えられる．

P(1)-118
パーキンソン病の自律神経進展形式の検討―特に瞳孔，循環機能を中心として―

[1]名古屋大学医学部保健学科，[2]名古屋大学神経内科
平山正昭[1]，中村友彦[2]，原　敬史[2]，水谷泰彰[2]，後藤沙絵[1]，
渡邊宏久[2]，祖父江元[2]

【目的】パーキンソン病の非運動症状に注目して，瞳孔機能検査，循環機能検査，嗅覚検査などの自律神経検査の結果を用いて，パーキンソン病と自律神経障害の関連について総合的に解析し考察する．
【対象】パーキンソン病患者183名について解析を行った．検査時年齢は64.7±8.4歳，Yahr重症度2.6±1.1　罹病期間5.9±5.1であった．
【方法】自律神経機能は，循環器系機能にはMIBG心筋シンチ（H/M値），起立試験，ノルアドレナリン静注試験，ドブタミン静注試験を行った．瞳孔機能試験は，対光反射，点眼による薬剤感受性試験（副交感刺激には0.05%ピロカルピン，交感神経刺激には0.02%ジピネフリンを用いた），におい検査にはOSIT-Jを用いた．また解析には，ピアソンの相関係数を用い，P値が0.05以下，rが0.35以上あるものを有意な相関が見られるとした．
【結果】検査時年齢とは，循環機能検査では見られないが，重症度や罹病期間ともに優位な相関が見られた．点眼試験では，交感神経過敏性において年齢と優位な相関が見られた．一方，におい検査は，検査年齢と優位な相関を示したが，これは健常者でもみられた．罹病期間は，循環機能検査では，P値は0.05以下であっても，r値は小さいものが多い．しかし，罹病期間を10年でカイ二乗検定を行うと，いずれも有意であり自律神経が初期より障害されている可能性が考えられた．自律神経機能検査やにおい検査同士の相関は，有意でありドブタミン静注試験とにおい検査，ドブタミン静注試験とジピネフリン点眼試験には有意な相関が見られた．におい検査とジピネフリン点眼試験とは有意な相関が見られたが，年齢で補正した場合に相関は認められなくなった．対光反射は検査時年齢，罹病期間，その他の検査とは相関が見られなかった．
【結論】非運動症状の検査はパーキンソン病の早期および発症前診断に有益であると考えられ，今後の更なる検討が期待される．

P(1)-119
パーキンソン病のサブタイプ間での自律神経障害の差異

[1]済生会横浜市東部病院脳血管・神経内科，[2]済生会神奈川県病院地域神経内科
長島康洋[1]，國本雅也[2]，齋藤充弘[1]，笠井陽介[1]，久手堅司[1]，
小倉直子[1]，丸山淳子[1]，村松和浩[1]，丸山路之[1]

【目的】MIBG心筋シンチなどの自律神経機能検査はパーキンソン病（PD）における自律神経末梢の障害程度を反映する可能性があり，近年報告されているPDのサブタイプ（振戦優位型vs無動・筋強剛型）で異なって表現されるかどうかは，病変の進展に対する示唆を与えると考え差異について検討した．【方法】2007年4月-2011年3月に自律神経機能検査（MIBG心筋シンチ，ティルト試験，温熱性全身性発汗試験（TST））を施行したPD患者の中で，運動症状出現後2年以内で未治療の患者31例を主症状から振戦群と無動・筋強剛群に分類した．ティルト試験では臥位と立位時の血中ノルアドレナリン（NA）値を測定，TSTはラップフィルム法を用い過去の検討で重要と考えられた腹部の発汗低下の有無を評価した．【結果】振戦群11例（平均71.7歳），無動・筋強剛群20例（67.9歳），MIBG心筋シンチ（平均早期相/後期相）は振戦群で2.26/1.97，無動・筋強剛群で2.40/2.02であった．ティルト試験で収縮期20mmHg以上または拡張期10mmHg以上の血圧低下は振戦群5例（45.4%，収縮期血圧平均26.6mmHg低下），無動・筋強剛群4例（20.0%，同26.8mmHg）であった．血中NA値は振戦群臥床時で平均0.33ng/ml，無動・筋強剛群臥床時で0.40 ng/ml，臥床と立位の比率は振戦群で平均2.85，無動・筋強剛群で1.50であった．TSTでは振戦群4例（36.4%），無動・筋強剛群2例（10.0%）で腹部の発汗低下を認めた．【考察】MIBG心筋シンチでは同程度の低下を認めた．ティルト試験では血圧が低下した症例は振戦群で多く，起立性低血圧を起こしやすい可能性がある．このこととNAの上昇率も振戦群で大きかったことから，血管反応性は振戦群の方が不良と考えられた．TSTでは振戦群の方が無動・筋強剛に比べて発汗低下の症例が多く，発汗機能も振戦群で障害が強い可能性がある．振戦群と無動・筋強剛群において，自律神経節後線維の障害，さらにはα-synucleinの蓄積に差がある可能性が示唆された．

P(1)-120
起立性低血圧を伴うパーキンソン病における夜間及び早朝高血圧の検討

静岡てんかん・神経医療センター神経内科
杉浦　明，八木宣泰，山崎公也，小尾智一，溝口功一

【目的】起立性低血圧を伴うパーキンソン病では臥位高血圧を伴うことが多く，夜間就寝時や早朝において高血圧を呈することが予想される．今回我々は，起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者を対象として，夜間及び早朝高血圧を評価し，夜間や早朝における血圧コントロールの必要性について検討した．【方法】当院へ入院した起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者7例を対象とし，携帯血圧計で24時間血圧を測定した．高血圧症の既往がある症例，降圧薬や昇圧薬内服中の症例は除外した．年齢は57から77（70.4±7.5）歳，男性3例，女性4例，Hoehn & Yahr stage 2から5（3.6±1.1）であった．昼間収縮期血圧の平均値と夜間収縮期血圧の平均値との比較を行うことによって，dipper型，non-dipper型，riser型に分類した．高血圧治療ガイドラインに基づき，夜間血圧の平均値が120/70mmHg以上を夜間高血圧と診断した．また，血圧モーニングサージについても検討した．【結果】昼間収縮期血圧の平均値は116.9から135.4（126.0±7.9）mmHg，夜間収縮期血圧の平均値は101.4から165.0（128.2±21.2）mmHg．昼間拡張期血圧の平均値は70.8から82.4（74.8±4.4）mmHg，夜間拡張期血圧の平均値は56.2から84.5（70.1±10.6）mmHgであった．dipper型は2例，non-dipper型は2例，riser型は3例で，non-dipper型の1例とriser型の3例で夜間高血圧を認めた．riser型の3例では，昼間と比較して夜間収縮期血圧の平均値が6.9から21.9%上昇していた．血圧モーニングサージは，non-dipper型の1例，riser型の1例に認めた．【考察】起立性低血圧を伴うパーキンソン病患者では，non-dipper型やriser型の血圧変動，夜間高血圧，血圧モーニングサージを呈する例が多く，それらは脳心血管イベントの危険因子となる．そのため，24時間血圧を実施し，その結果に応じて適切な血圧コントロールを行う必要がある．

P(1)-121
心収縮力変化から見たパーキンソン病における心臓交感神経障害と起立性低血圧の関連

[1]名古屋大学医学部附属病院神経内科，[2]名古屋大学医学部保健学科
中村友彦[1]，水谷泰彰[1]，原　敬史[1]，平山正昭[2]，渡辺宏久[1]，
祖父江元[1]

【目的】パーキンソン病（PD）では心臓交感神経脱神経を生じるが，起立性低血圧（OH）との関連ははっきりしない．そこで今回PD患者の起立負荷時の心収縮力変化を分析し，心臓交感神経の関与を検討した．【方法】PD患者71人にhead-up tilt試験を施行し，血圧変化，インピーダンス法による全末梢血管抵抗，心収縮力を測定した．tilt前後で全末梢血管抵抗が減少した群と増加した群において，それぞれ心収縮力変化とMIBG心筋シンチやOHとの関連を分析した．【結果】全末梢血管抵抗が増加したのは32例で，心収縮力変化は-16.4±13.5%と減少していたが，OHは2例に認めたのみであった．MIBG心筋シンチはH/M比後期像1.7以上の正常例が17例，1.7未満の低下例が15例で，心収縮力変化はそれぞれ-18.0±11.1%と-14.5±15.9%で有意差はなかった．全末梢血管抵抗が減少したのは39例で，H/M比正常例は7例で，この7例の心収縮力は23.1±18.0%の増加で，さらに全例OH陰性であった．残りのH/M比低下例の32例中18例がOH陽性，14例はOH陰性であった．この2群間では全末梢血管抵抗の変化率はそれぞれ-16.3±10.6%と-13.8±11.0で有意差はなく，心収縮力変化はOH陽性群で-5.5±15.7%，陰性群は+0.7±12.3%であったが有意差はなかった．【結論】MIBGが保たれたPDでは，末梢血管拡張例で心収縮力の増加がみられたことから，起立時の末梢血管拡張に対しは陽性変力作用が働き，逆に末梢血管収縮例にみられた心収縮力低下は陰性変力作用が働いたと考えられ，心臓交感神経が機能していると考えた．H/M比低下例については，末梢血管が拡張しても心収縮力は増加せず，これは心臓脱神経のためと考えたが，OH陽性群と陰性群で末梢血管拡張の程度や心収縮力変化に差はなく，どのような違いがOHを来たすのかについてはさらなる検討が必要である．また末梢血管収縮例にみられた心収縮力低下についても心交感神経活動による変化かどうかの検討が必要である．

P(1)-122
パーキンソン病の自律神経症状～自律神経評価検査とI^{123}-MIBG　シンチグラフィーによる評価～

[1]相模原病院神経内科，[2]かわしま神経内科クリニック
堀内惠美子[1]，横山照夫[1]，川嶋乃里子[2]，公文　彩[1]，
長谷川一子[1]

【目的】パーキンソン病（PD）における自律神経症状についてComposite Autonomic Symptom Scale（COMPASS）（Saurez et.al, 1980）の日本語版を作成して調査したが，自律神経症状と，I^{123}-MIBG心筋シンチグラフィー（MIBG心筋シンチ）検査の結果との関連につき，評価を行った．【方法】COMPASSは下位項目として起立性調節，発汗を含む内分泌運動，男性機能，排尿，腹部症状，瞳孔・視機能，血管運動，反射性失神，睡眠など169の質問肢により評価される．COMPASSの日本語版を作成し，PD患者を対象として調査を行い，MIBG心筋シンチによる評価と併せて解析した．【結果】1．対象はPD患者86名（男性35名，女性51名），年齢64.17±11.20歳（M±SD），罹病期間は6.91±7.20（M±SD）年，on時のYahr Stageは2.80±0.65であった．2．MIBG心筋シンチ　早期取り込み像のH/M比値は1.92±0.50（M±SD），後期像の平均値は1.58±0.49，washout rateは53.49±17.64%であった．H/M比を，2.00以上，1.50～1.99，1～1.49の三群に，washout rateを0～49.99%，50.00%以上の二群に分けて群間比較を行ったところ，自律神経下位項目のうち発汗過多の割合は，41.3%，48.9%，58.9%（それぞれ，MIBG早期H/M比1.00～1.49群，1.50～1.99群，2.00～群）と，正の相関を認めた．また，起立性調節機能障害有りの頻度は，H/M比1～1.49群で50%，1.50～1.99群で43.6%，2.00以上群で31%と負の相関を認めた．また，便秘の頻度の項目においても相関を認めた．【考察】PDにおける広汎な自律神経障害のうち，発汗，起立性調節障害MIBG早期のH/M比との相関を認め，心筋交感神経（節後線維終末）機能と相関のあることが示唆された．発汗過多の割合は，早期H/M比が低値である（節後線維の障害が高度であるほど）低くなっていた．

P(1)-123
発汗異常のあるパーキンソン病患者における皮膚交感神経活動と効果器の反応性の特徴

[1]山梨大学医学部附属病院神経内科，[2]国際医療福祉大学熱海病院神経内科
新藤和雅[1]，高　紀信[1]，福元　恵[1]，小野原亜希子[1]，
高木隆助[1]，山城亘央[1]，小林史和[1]，三輪道然[1]，長坂高村[1]，
瀧山嘉久[1]，塩澤全司[2]

目的：パーキンソン病（PD）では，顔面の発汗過多や下肢発汗低下などの発汗異常が認められる患者は多いが，発汗を調節する神経活動である皮膚交感神経活動（SSNA）と効果器の反応性を詳細に検討した報告は少ない．今回，PD患者においてSSNAと交感神経性皮膚反応（SSR）と皮膚血流（SBF）について，発汗異常の有無により違いがあるかどうかを検討したので報告する．対象と方法：対象は，発汗異常のあるPD患者11例，発汗異常のないPD患者14例であった．方法は，微小神経電図法を用いて腓骨神経からSSNAを導出・記録し，右足のSSR及びSBF（血流減少反応：SVR）を同時記録した．安静時のSSNAバースト数，自発性のSSR及びSVR数，暗算負荷時のSSNA，SSR，SVRの増加反応について定量値を算出し比較した．結果：発汗異常のあるPD患者群は，発汗異常のないPD患者群と比較して，罹病期間が長く重症度も高い傾向があり，四肢末梢の冷感症状も高い頻度で認められた．SSNAの安静時活動数及び自発性のSSRとSVRは，発汗異常のあるPD患者群で発汗異常のないPD患者群と比較して有意に低下していた（$p<0.05$）．暗算負荷に対する反応性は，SSNAとSSRが発汗異常のあるPD患者群で有意に低下していた（$p<0.05$）．考察：PDにおいては，安静時のSSNAバースト数が健常者より低下し，電気刺激によるSSRやSVRなど効果器の反応性も軽度低下する傾向があることは，以前に報告した．今回の検討により，発汗異常のあるPD患者では，中枢性自律神経障害を示唆する安静時のSSNAとその効果器の活動及び暗算負荷に対する増加反応がより高度に低下していることが明らかとなった．結語：PDの発汗異常は，中枢性と末梢性の両者の自律神経障害が関与している．

P(1)-124
本邦のパーキンソン病患者における鼻漏に関する検討

東京慈恵医会医科大学附属青戸病院神経内科
吉岡雅之

【目的】パーキンソン病（PD）患者の非運動症状として鼻漏が多いことが報告されており，本邦におけるその出現頻度について検討した．【方法】全国の神経内科専門医より診断されたPD病患者（72±8歳）と耳鼻科的疾患を有さない対照患者（66±9歳）にアンケート形式にて調査した．尚，本研究はThe Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders（YJ-EXPANDS）の共同研究である．【結果】対照群では85例中の9例に鼻漏の自覚があり（10.6%），PD患者215例中の75例に鼻漏の自覚があった（34.9%）．PD群では鼻漏を自覚している頻度が高く，対照群に比べても有意に増加していた（$P<0.05$）．自覚症状としては「食事中に鼻漏が多い」，「鼻漏が多くて止まらず，涎と間違えられる」など日常生活に支障をきたすものであった．【考察】本邦においてはPD患者における鼻漏の認知度は低く，大規模な調査はない．今回の検討では年齢相応の対照群と比べ，鼻漏を自覚する割合が高いことが分かった．これまでの報告では，交感神経系の機能異常との関連が報告されている．今後，発症時期との関連や運動症状や他の自律神経評価との関連性を考える上で重要な知見と思われ報告した．

P(1)-125
パーキンソン病における排尿障害と転倒の関連について

[1]北海道大学神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科医療疫学分野
佐久嶋研[1]，山崎　新[2]，林野泰明[2]，福原俊一[2]，矢部一郎[1]，
佐々木秀直[1]

【目的】転倒は高齢者に多くみられ，時に骨折などを生じ入院や寝たきりの原因となる．特にパーキンソン病患者は転倒のリスクが高く，二次的外傷も多いことが知られている．近年，排尿障害があると転倒のリスクが上昇することが報告されているが，過活動膀胱症状など排尿障害の各側面と転倒の関連については十分に調べられてはいない．我々はパーキンソン病において，排尿障害と転倒との関連性について検討を行った．【方法】神経内科外来に通院するパーキンソン病患者を対象に，自己記入式転倒記録ノートを用いて，6ヶ月間の転倒記録を行った．排尿障害は調査開始時及び終了時に過活動膀胱症状質問票（OABSS）による評価を行った．OABSSは日中尿回数，夜間尿回数，尿意切迫感および尿失禁について半定量的に評価を行うものである．転倒に関連する要因として，性別・年齢などの身体的情報，パーキンソン病の重症度及び日常生活動作（ADL），認知機能，うつ症状，生活環境の整備状況などを調査期間中に収集した．転倒の発生とする．本研究における転倒の定義は，「本人の意志からではなく，地面またはより低い面へ身体が倒れること」とした．
【結果】パーキンソン病86名（男性33名，女性53名）について6ヶ月間の転倒記録が得られた．平均年齢は71.0±7.5歳（SD），HY分類は1度：18名，2度：18名，3度：32名，4度：17名，5度：1名であった．6ヶ月間で1回以上転倒した患者（転倒者）は39名（46.4%）であった．HY分類では重度であるほど転倒者の割合が多い傾向がみられた．OABSS各項目と転倒との関連では，日中尿回数及び夜間回数と転倒とは明らかな傾向は認めず，尿意切迫感及び尿失禁では週に1回未満及び週1回程度の群で転倒者が多い傾向がみられた．
【考察】パーキンソン病患者における排尿障害と転倒の関連では，日中尿回数・夜間尿回数より尿意切迫感・尿失禁が転倒と強い関連があることが示唆された．

P(1)-126
イミダフェナシンを用いたパーキンソン病患者の排尿障害に対する治療

[1]茨城県立医療大学神経内科，[2]筑波大学附属病院神経内科，[3]筑波メディカルセンター脳神経内科
河野　豊[1]，上野友之[2]，廣木昌彦[3]，永田博司[1]

【はじめに】排尿障害はパーキンソン病（PD）の約60%近くに認められ，QOLを低下させる要因のひとつである．PDの排尿障害は頻尿や尿失禁といった蓄尿障害が多く，その病態として過活動膀胱（Overactive bladder；OAB）の関与が示唆されている．【目的】排尿障害を有するPD患者に対してOAB治療薬であるイミダフェナシンの有効性と安全性について検討した．【方法】対象はOABと診断したPD患者7名．イミダフェナシンは0.1mgを就寝前1日1回投与とした．投与前および投与2週間後にOAB症状質問票（OABSS），パーキンソン病統一スケール（UPDRS），改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）を記録し，その変化を検討した．投与後に抗コリン薬の副作用を問診した．【結果】イミダフェナシン投与前後において，OABSSは8.3±1.9から4.2±2.1へと有意に低下した．UPDRS，HDS-Rには有意な変化を認めなかった．重篤な副作用は認めず，．1例で投与中止を望まない程度の軽い口渇を認めた．【考察】PDの排尿障害の治療において，OABの改善だけではなく，パーキンソン症状の悪化や認知機能の低下を発現を最小限にして治療することが重要である．イミダフェナシンは従来の薬剤に比して標的臓器である膀胱での受容体選択性が高く，血液脳関門を通過しにくい選択性ムスカリン受容体拮抗薬ある．今回治療を行った症例でも認知機能やパーキンソン症状への影響は認めなかった．また，数種類のOAB治療薬の中でイミダフェナシンは半減期が約8時間と他の薬剤に比べて短い特徴がある．今回は就寝前投与により，症状が現れやすい夜間にのみ血中濃度が高くなるように設定でき，便秘といった抗コリン作用の副作用を最小限にして排尿障害を効率よく治療できたと考える．PDの排尿障害に対する治療として，副作用防止を念頭に置きイミダフェナシン0.1mg就寝前1日1回で治療を開始する方法は，PD患者の排尿障害を安全にかつ効率よく治療できる可能性がある．

P(1)-127
パーキンソン病（PD）患者の姿勢異常に関する包括的臨床研究

東海大学付属大磯病院神経内科
湯浅直樹，塚本祐子，石川達也，矢﨑俊二，吉井文均

【目的】PD患者では，頸の前屈，腰の前方への屈曲，膝の屈曲，体幹の側屈などの姿勢異常が認められる．しかし，この姿勢異常については従来あまり包括的な臨床研究は行われておらず，その頻度や経過，使用薬剤との関係については，まだ不明な点も少なくない．本研究は，この姿勢異常の実態を明らかにすることを目的とする．
【方法】対象は本研究の主旨を理解し，写真撮影の同意が得られたPD患者120例（男性：66例，女性：54例，平均年齢：67±10歳）．患者の側面象と背面像を垂線とともにデジタルカメラに記録し，同時にPDの発症時期，重症度，w/oの有無，姿勢異常に伴う痛みの有無，職業歴など姿勢に影響を与える因子，使用薬剤について調査した．撮影した写真から，外耳孔と肩峰を結んだ線および肩峰と大転子を結んだ線がなす角を首下がりの角度（A），肩峰と大転子を結んだ線と垂線がなす角を腰曲がりの角度（B），大転子と膝蓋骨を結ぶ線と膝蓋骨と外顆を結ぶ線とのなす角を膝屈曲の角度（C），左右の肩峰を結んだ線と90度で交わる線が垂線となす角を側屈の角度（D）と定義し，それぞれの角度を計測した．
【結果】A-D間で有意な相関はAとC（p=0.002），AとD（p=0.006），BとC（P<0.001），CとD（P=0.014）で認められた．年齢とはB（P=0.007）とC（P<0.001）で有意な相関がみられた．罹病期間はA（P=0.031），B（P=0.032）と有意な相関を示した．また，薬剤との関係では，LED（Levodopa equivalent dose）はB（P=0.008）のみと有意な相関を示し，DA（dopamine agonist）の服用量はいずれの角度とも相関がなかった．
【結論】頸の前屈，腰の前屈，膝の屈曲，体幹の側屈は相互に関係があり，これらには年齢，罹病期間，LEDが影響することが明らかにされた．

P(1)-128
パーキンソン病の腰曲がり：腰曲がりの分類とアルゴリズム作成

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
向井洋平，古澤嘉彦，川添僚也，佐藤宏匡，佐野輝典，
坂本　崇，村田美穂

【目的】パーキンソン病患者でしばしば体幹部の姿勢異常（以後，腰曲がりと記載）がみられるが，明確な定義がなく多くは臨床医の「患者をみた印象」で判断されている．我々がリドカイン投与で腰曲がりの治療を試みてきた結果，曲がる原因・部位・方向に個人差が存在し患者毎に治療法を調整する必要があり，また画一的な評価法では治療効果を正確に反映しないと判明した．本発表では我々が提唱している分類法を述べる．【方法】椎骨Xp で骨格異常合併例を除外した．腰曲がりが立位で出現，仰臥位で消失するパーキンソン病患者41例を評価した．変曲点と曲がる方向をXpとや視診で確認し分類した．傾斜角度計測器ホライゾン（Yuki Trading社）を用いて胸腰部の前傾・側屈・回旋の角度を測定した．立位全身写真で角度測定法を検討した．リドカイン投与の治療効果から腰曲がりの責任筋を検討した．【結果】Xpから1．股関節 2．胸腰椎移行部（Th9-L2）3．腰部（L3-4）と胸腰椎移行部が変曲点になりうると判明した．股関節で前屈するものを前屈型（腰部型），胸腰椎移行部では前屈例と側屈例がみられたのでそれぞれ前屈型（上腹部型）と側屈型，腰部で片側へ曲がり胸腰椎移行部にて代償性に反対側へ曲がるものを側方偏位型と命名した．視診や写真では，前屈例は変曲点が胸腰椎移行部か股関節かにより上腹部型か腰部型に分類でき，側方へ曲がる症例は上半身が片側へ傾くか平行移動しているかで側屈型と側方偏位型に分類できた．これらはXp分類と一致した．上腹部型や側屈型では腹部正中に水平方向の皺 furrow が高頻度でみられる事，写真や傾斜角度測定器が量的評価に有用である事が明らかになった．責任筋は上腹部型と側屈型が外腹斜筋主体で一部は腹直筋が関与，腰部型は腸腰筋，側方偏位型は傍脊柱筋であると判明した．【結論】我々の提唱する腰曲がり分類で客観的評価ならびに患者毎に適切な治療法の選択が可能となると考えられる．

P(1)-129
傍脊柱筋の隆起を伴うパーキンソン病の表面筋電図による体幹機能評価

聖隷浜松病院神経内科
細井泰志，内山　剛，杉山崇史，山本大介，佐藤慶史郎，
清水貴子，大橋寿彦

【目的】傍脊柱筋（psm）の隆起を伴うパーキンソン病（PD）患者におけるpsmの活動を，表面筋電図（sEMG）を用いて評価する．【方法】psmの隆起を伴うPD患者9例（男性5例，女性4例，年齢66±5.3歳，罹病期間6.2±4.2年；Hoehn&Yahr重症度は1:2例，2:1例，2.5:1例，3:5例）を対象とした．視診にてpsmの隆起を評価した．両側T3-5レベルとT10-12レベルのpsm（T3-5psm，T10-12psm）に，それぞれ約3cm間隔で電極を配置し，立位，立位で体幹を回旋する姿勢（立位回旋），仰臥位，寝返り，膝を側方へ倒した状態（膝倒し法）についてsEMGを施行した．健常者（66歳，女性）についても同様に評価した．【結果】健常者ではpsmの隆起はなく，立位，臥位，膝倒し法のいずれでもpsmの放電はなかった．立位回旋，寝返りでは，回旋同側（例；右回旋時の右）T3-5psmおよび，回旋対側（上記例；左）T3-5psm，T10-12psmの放電を認めた．一方で，回旋同側（上記例；右）T10-12psmの放電は認めず，抑制されていた．PD9例中8例で，psmは四肢無動の優位側が隆起し，うち5例では隆起側T10-12psmの筋放電が立位時および立位回旋時に持続した．さらに，この5例中の2例では寝返りでも隆起側T10-12psmの脱抑制が認められ，ジストニアが推測された．つまり，寝返り時には脱抑制がみられず，立位回旋時のみで脱抑制を示す場合には重力の影響を想定した．なお，隆起側には脱抑制がなく，非隆起側のみに立位回旋時の脱抑制を示す2例もあった．膝倒し法では隆起側または非隆起側のpsmの放電が1例ずつにみられ，筋強剛が示唆された．なお，四肢無動の非優位側のpsmが隆起した1例については，両側とも重力が影響したpsmの脱抑制を認めた．【結論】PDの体軸の異常にはジストニア，筋強剛，重力が影響した放電が関与し，これらの鑑別には膝倒し法，立位回旋，寝返りにおけるsEMGの組み合わせが有用である．

P(1)-130
腹直筋の部位による筋緊張の相違がパーキンソン病患者の体幹偏倚に与える影響

[1]関西医療大学保健医療学部臨床理学療法学，[2]関西医療大学神経病研究センター
鈴木俊明[1]，鬼形周恵子[1]，文野住文[1]，谷万喜子[1]，
米田浩久[1]，浦上さゆり[1]，若山育郎[2]，吉田宗平[2]

【目的】パーキンソン病患者の特徴的な症状である体幹偏倚は，ADLを障害することが多く，リハビリテーションの目的となる．我々は体幹偏倚の要因の一つとして，腹直筋の筋緊張亢進を考えている．腹直筋の筋緊張亢進により体幹屈曲を認めるが，腹直筋の部位により筋緊張の程度が異なることが様々な体幹偏倚を呈する要因となる．そこで今回，パーキンソン病患者の臨床評価における体幹偏倚と腹直筋の筋緊張との関係を筋硬度計にて計測し，関連性を検討した．
【方法】本研究に同意を得た，体幹偏倚を認めるパーキンソン病患者16名（男性4名，女性12名），平均年齢68.2歳である．Hoehn & Yahr重症度分類は，1が3名，2が4名，3が8名，4が0名，5が1名であった．座位にて体幹偏倚の状態をデジタルカメラで撮影した．次に，背臥位で安静にさせ，組織硬度計OE-220(伊藤超短波)を用いて腹直筋の上部(剣状突起下)，中部（臍の直上），下部（両腸骨稜を結んだレベルの直下）の各々左右，計6部位の筋硬度を測定した．筋硬度の測定は，同一検者がおこない，各部位で3回計測した平均値を1部位の値とし，体幹偏倚と筋硬度との関連性を検討した．
【結果】体幹屈曲偏倚を認める症例は，腹直筋の上部，中部，下部で筋硬度のデータに明らかな差異を認めた．上部の筋硬度が他の部位よりも増加している場合は胸椎屈曲を，中部の筋硬度が他の部位よりも増加している場合は円背を，下部の筋硬度が増加している場合は胸腰椎での屈曲をそれぞれともなっていた．また，各部位において左右差を認めた場合は体幹側屈偏倚を認めたが，症例によって側屈している側に筋硬度の増加を認めるものと，反対に低下を認めるものがあった．
【結論】腹直筋は体幹屈筋であるが，筋緊張は筋の部位により異なり，その差異により体幹偏倚を呈する部位が異なることがわかった．また，腹直筋の筋緊張の左右差は，体幹側屈偏倚にも影響することがわかった．

P(1)-131
パーキンソン病 Camptocormia に対する脊髄刺激療法

[1]産業医科大学神経内科，[2]産業医科大学脳神経外科
魚住武則[1]，辻　貞俊[1]，斉藤　健[2]

【目的】パーキンソン病患者における camptocormia に対して脊髄刺激療法を施行し，その有効性を検討した．
【対象と方法】難治性疼痛とともに camptocormia が生じているパーキンソン病患者（Yahr 分類3－4）13例を対象とし，脊髄刺激療法をおこない，手術前後で体幹角度，歩行時間（一部は歩行解析），疼痛評価，日常生活動作，主観的満足度などを評価した．
【結果】全例で疼痛の改善が認められ，その効果も持続性であり，患者の満足度も高かった．camptocormia に対しても体幹角度，歩行時間，日常生活動作の改善が認められた．術後施行したリハビリテーション（とくに体幹伸張回旋訓練）の継続ができなかった一部の症例では camptocormia に対する治療効果の減弱が認められた．
【結論】パーキンソン病における camptocormia に対して脊髄刺激療法は有効であり，患者の満足度も高かったが，その効果の持続のためにはリハビリテーションの継続が重要である．

P(1)-132
パーキンソン病の姿勢異常に対する脊髄磁気刺激療法の試み

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島大学病院神経内科，[3]国立病院機構徳島病院リハビリテーション科
有井敬治[1]，三ツ井貴夫[1]，川村和之[1]，乾　俊夫[1]，
橋口修二[1]，足立克人[1]，和泉唯心[2]，梶　龍兒[2]，泰地治男[3]，
峯田拓也[3]，川道幸司[3]

【目的】パーキンソン病の進行と共に，首下がり，腰曲がりなどの姿勢異常が顕著となる症例が時折経験される．姿勢異常は種々の治療に抵抗性で，ADLに著しい障害をきたしている．我々は脊髄に対し，反復磁気刺激を行い，その効果を検討した．
【方法】対象は患者1（発症後5年，Yahr 5），患者2（発症後8年，Yahr 4），患者3（発症後8年，Yahr 4）の3名である．磁気刺激装置（Medtronic 社製 MagPro）を用いて，頸椎から腰椎の後弯の強い部位に95から100 A/μsec の連続刺激（1秒間5回）を5から7セット行った．
【結果】脊髄磁気刺激療法施術は2週間施行した．患者1では施術前には座位から前屈した場合に起き上がりが不可能であったが，1回目の施術直後より自力で起き上がり可能となった．2週間後には，ほぼ寝たきりの生活からリハビリにおいて介助により起立可能となった．首下がり，胸椎後弯の軽減で体幹前傾角が38°から24°へと改善した．患者2では左方への傾きが軽減し，胸椎右背側の膨隆が軽減した．患者3は著しい円背があり，胸椎の変形に伴う運動制限が著明であったが，施行後に脊柱の可動域が改善した．
【結論】脊髄磁気刺激はパーキンソン病における姿勢障害の治療に有用であることが示唆された．

P(1)-133
パーキンソン病の腰曲がり：上腹部型腰曲がりに対する治療的検討

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院リハビリテーション科
古澤嘉彦[1]，向井洋平[1]，川添僚也[1]，佐野輝典[1]，佐藤宏匡[1]，
坂元千佳子[2]，岩田泰幸[2]，脇田瑞木[2]，小林庸子[2]，
坂本　崇[1]，村田美穂[1]

【目的】我々はパーキンソン病の腰曲がりを変曲点の違いから上腹部型と腰部型に分類し，上腹部型腰曲がりが外腹斜筋のリドカイン投与で改善することを報告してきた．今回リドカイン投与を用いた上腹部型腰曲がりに対する治療法の有効性を検討した．【方法】上腹部型腰曲がりを呈したパーキンソン病患者13人（女性7人，男性6人）に，両側外腹斜筋へ超音波ガイド下で1%リドカイン5mlの単回投与および4∽5日間連続投与を行った．また体幹伸展トレーニングを指導した．リドカイン投与前後で上腹部型腰曲がりの角度を測定し，Mann-Whitney U 検定を用いて統計解析を行った．連続投与後3ヶ月間観察し，腰曲がりの改善効果持続期間を観察した．治療不応因子を検討した．またリドカイン投与による有害事象の有無を観察した．【結果】単回投与では13人中9人で腰曲がりの改善がみられた．改善効果は2∽12日間持続した．連続投与では13人中12人で改善がみられた．腰曲がりの平均角度は61.5度（SD 3.8）から43.9度（SD 13.5）(腰曲がりがない対照パーキンソン病患者の体幹平均角度は29.4度（SD 3.7))へ低下し，統計学的有意差を認めた（p＝0.01）．連続投与3ヶ月後の時点で改善があった12人中追加投与を行った1人を含む10人で改善効果が持続した．単回投与および連続投与で改善を認めなかった患者は傍脊柱筋が高度に萎縮していた．有害事象は1人で連続投与終了7日後に急性腰痛症を認めた．【考察】外腹斜筋へのリドカイン連続投与はパーキンソン病の上腹部型腰曲がりに対して効果があり，多くの患者で治療効果が十分に持続したことから治療法として有用であることが示された．また傍脊柱筋の萎縮が治療不応因子として考えられた．

P(1)-134
パーキンソン病の腰曲がり：腰部型腰曲がりのリドカイン治療

国立精神・神経医療研究センター神経内科
坂本　崇，古澤嘉彦，佐藤宏匡，川添僚也，佐野輝典，
向井洋平，村田美穂

【目的】われわれは，股関節に変局点を有する腰部型腰曲がりについて，大腰筋へのリドカイン投与が有効であることを示した．しかしながら，姿勢の改善はあっても筋力低下によって歩行が悪化する例があることから，リドカインの投与量を減じた治療を行い，その効果について検討する．
【方法】腰部型腰曲がりを呈するパーキンソン病患者5例（男性2名，女性3名，平均年齢76.2歳，平均罹病期間12.6年）．全例両側大腰筋への1%キシロカイン5ml 投与は姿勢改善に有効であるが，直後は股関節屈曲の筋力低下によって歩行が悪化する例も見られていた．そこで1%キシロカインを2.5ml に減じて両側大腰筋に投与，その前後の腰曲がりの角度を評価する．腰曲がりの角度の評価は側面写真上の測定と傾斜角度計測器ホライゾンによる鉛直角度の測定で行った．合わせて治療前後で股関節周囲の筋力評価を行った．
【結果】注射直後から全例で腰曲がりの角度が改善を認めた．平均改善率は33.4%であった．さらに全例で過度の筋力低下を来すことはなく，大腰筋の MMT 評価は1例を除いて治療前後で保たれたままであった．また，治療直後に5から4に低下した1例も30分後には5に戻り，歩行の悪化は認めなかった．以上の結果はリドカイン単回投与の結果であるが，5日間の連続投与を行ってさらに効果の持続が得られる症例もあった．
【結論】大腰筋へのリドカイン投与は，量の調整によって筋力低下を来すことなく腰部型腰曲がりを改善させる．

P(1)-135
パーキンソン病の腰曲がり：側屈型に対する治療法の検討

国立精神・神経医療研究センター神経内科
川添僚也，古澤嘉彦，佐藤宏匡，佐野輝典，向井洋平，
坂本　崇，村田美穂

【目的】我々はパーキンソン病の腰曲がり（前屈）を変曲点の違いから上腹部型と腰部型に分類し，上腹部型腰曲がりが両側の外腹斜筋へのリドカイン投与で改善することを報告してきた．上腹部腰曲がりは前屈のみでなく側屈を伴うこと又は側屈のみのこともあり，側屈型姿勢異常へのリドカイン治療の効果を検討した．【方法】内服調整でパーキンソニズムは改善したが，側屈型腰曲がりが残存した3例を対象とした．両上前腸骨棘を結ぶ線分の垂直二等分線と両肩峰を結ぶ線分の垂直二等分線のなす角が5度以上の症例を側屈型と定義した．内訳は純粋な側屈型2例．側屈に軽度前屈を伴う1例．上腹部型前屈では腹部に特徴的なしわ furrow を認めるが，側屈型でも例外なく furrow がみられ且つ屈側に深く窪んでいた．上腹部型腰曲がり（前屈）が両側の外腹斜筋に1%リドカインを5 mL ずつ投与することで改善することから，側屈型では片側優位の関与を疑った．超音波ガイド下に1%リドカインを右外腹斜筋のみに5 mL 単回投与した．【結果】リドカイン単回投与の数時間後から姿勢が改善し，純粋な側屈型2例ではそれぞれ右10度から5度，右8度から6度に改善した．軽度の前屈を伴う例では右5度から0度に改善し効果は4日後も持続した．上腹部型腰曲がり（前屈）と同様に5日間連続投与することで，最終投与日から2週間後も姿勢改善は持続した．【結論】側屈型にも外腹斜筋へのリドカイン投与が有効であることを示した．治療効果から，側屈型では屈側の外腹斜筋の筋緊張の亢進が関与していると考えた．

P(1)-136
パーキンソン病の腰曲がり：超音波ガイド下リドカイン投与の有用性

国立精神・神経医療研究センター神経内科
佐野輝典，古澤嘉彦，川添僚也，佐藤宏匡，向井洋平，
坂本　崇，村田美穂

【目的】腰曲がりはパーキンソン病の ADL を悪化させる大きな要因である．われわれは外腹斜筋および大腰筋が，上腹部型および腰部型の腰曲がりの原因筋であることを明らかにし，これらの筋肉へのリドカイン投与が腰曲がりに有効であることを示してきた．しかしこの治療法では，筋肉を正確に同定すること，血管内投与や血管損傷を避けること，腹腔内への侵入や腹腔内臓器の損傷を避けることが重要である．安全かつ非侵襲的にリドカイン投与するための超音波ガイド下の有用性について検討する．【方法】57例の腰曲がり症例で，CT と対比して超音波（東芝 Aplio　XG）ガイド下に外腹斜筋・内腹斜筋・腹直筋・腸腰筋の中の大腰筋を同定し，血管を同定し，リドカイン投与を行った．投与の実際を動画・静止画で提示した．【結果】リニア型プローブを用いて超音波ガイド下にリドカイン投与を行った．肋骨下部の鎖骨中線上にプローブを留置することで，近接して二層に存在する外腹斜筋と内腹斜筋を同定可能であった．外腹斜筋は厚さ7mm 程度で，超音波ガイド下でなければ，誤って内腹斜筋や，腹腔内や腹腔内臓器へ投与する危険性があった．腸腰筋は腸骨に沿ってプローブを留置することで同定した．超音波ガイド下により，深部にある大腰筋が的確に描出可能となり，確実なリドカイン投与に有用であった．腹直筋は腹部中央で同定した．腸腰筋には外腸骨動脈が近接しており，その他の筋にも血管が分布しているので，カラードプラーで血管を同定して血管内投与や血管損傷を避けることが安全なリドカイン投与には不可欠だった．超音波ガイド下により，筋肉の同定とともに実際の筋肉へのリドカイン投与を目視で確認することが可能であった．【結論】超音波ガイド下に，腰曲がりの責任筋と血管を正確に同定し，安全にリドカイン投与が行えることを示した．

P(1)-137
基底核疾患における運動野興奮リズムの変化

[1]東京大学病院神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科
花島律子[1]，寺尾安生[1]，代田悠一郎[1]，大南伸也[1]，
堤　涼介[1]，岡部慎吾[1]，宇川義一[2]

［**目的**］ヒトの神経ニューロン活動には，部位毎に神経活動が同期しやすい固有のリズムが内在するとされている．我々は，先に運動野上に閾値以下の条件刺激3発と試験刺激の4連発の経頭蓋的磁気刺激（triad-TMS）を行い，健常ボランティアでは4発の刺激間隔が25ms（40Hz）のときに運動誘発電位（MEP）の促通がみられ，運動野固有リズムと関係している可能性を報告した．近年，パーキンソン病（PD）や局所性ジストニア（focal hand dystonia：FHD）など基底核疾患では，基底核部のリズムが変化していると報告されている．今回，我々はこれらの疾患に triad-TMS を行い，運動野の興奮性増大を生じる刺激周波数が変化していないか検討した．
［**対象**］健常ボランティア15人，未治療 PD10名，FHD5人［方法］安静状態で対側手指筋の筋電図を記録．試験刺激は約0.5mV の MEP を生じる強度とし，安静閾値以下の条件刺激3発と等間隔で与え，刺激間隔による反応の大きさの変化を分析した．
［**結果**］健常ボランティアでは刺激間隔25 ms（40Hz）で2.01±0.13倍 MEP の増大が認められた．PD では1.05±0.10と促通がみられず，FHD では1.60±0.30と促通がみられた．
［**結論**］健常ボランティアで，4発の40HzTMS により皮質性促通が誘発されたのは，運動野が40 Hz（ガンマ帯域）の外的刺激に対して同期しやすい特性を有するためと考えた．未治療の PD では，40Hz 刺激による促通効果がなくガンマ帯域刺激に同期しにくい状態に変化していると考えられる．未治療であることからドーパミンの影響は除外できる．これは，脳波記録で随意運動時に運動野に出現するパイパー波（40Hz）が減少している知見に合致する．これに対し，FHD では促通効果が残存し運動野の内在リズムには変化が生じていない可能性が考えられた．

P(1)-138
Parkinsonian thalamic 3-7 Hz band activities reveal central origin of tremor

楢林神経内科クリニック楢林記念神経学ラボラトリー
大島知一，楢林洋介

［Objective］The electrode-guided thalamotomy for Parkinson's disease (PD) reveals a close link of 3-7 Hz band (τ-range) activities in the nucleus ventralis intermedius with peripheral tremor. To test the causality between the both, we examined their temporal sequence. ［Methods］We recorded brain activities from 20 patients via the bipolar concentric semi-microelectrode as the filtered local field potentials (LFPs) and multiple unit spikes (MUSs) with the surface electromyograms (EMGs) of neck and limb muscles. ［Results］The τ-range LFPs (τ-range waves) exhibited a cyclic sequence of slowly rising negative deflection, negativity-dominant MUSs on its rising slope and summit, and repolarization. The LFPs thus reflect the level of population membrane potential of neurons surrounding the electrode tip with the negativity indicating depolarization. When the thalamic recording site somatotopically represented muscles of interest, tremor lagged behind the τ-range waves in each of their cyclic sequences, and in their spontaneous initiation and cessation, but the τ-range waves lagged behind tremor in forcible interruption by the examiner. The positivity-dominant MUSs with little LFPs carrying τ-range rhythms were recorded from vicinity close to the internal capsule, being ahead of tremor in each cycle. The temporal relations of the thalamic and capsular activities with tremor suggest that the τ-range activities drive tremor via the descending pathways including the corticospinal tract. ［Conclusion］The findings support the hypothesis on the central origin of tremor.

P(1)-139
辺縁皮質から入力を受ける視床下核ニューロンの神経生理学的特徴

[1]北里大学脳神経外科，[2]生理学研究所生体システム研究部門，[3]聖マリアンナ医科大学神経内科
佐藤澄人[1]，知見聡美[2]，眞木二葉[3]，藤井清孝[1]，南部　篤[2]

【目的】視床下核刺激療法（STN-DBS）は，パーキンソン病の運動症状を改善する一方，情動面に対する影響も報告されており，辺縁領域への刺激の波及が示唆されている．STN の辺縁領域について調べることを目的に，辺縁皮質から入力を受けるニューロンの神経生理学的特徴について検討した．
【方法】ニホンザル（n=2）の辺縁皮質（32野），一次運動野および補足運動野の上肢支配域に刺激電極を埋め込み，覚醒下に STN ニューロンの細胞外ユニット記録を行った．ニューロンの自発発射，皮質刺激に対する応答，STN 内における分布について検討した．
【結果】STN ニューロンは，辺縁皮質，一次運動野，補足運動野それぞれの刺激に応じるニューロンに大別された．各群の STN ニューロンの自発発射パターン，平均発射頻度に有意差は認められなかった．皮質刺激に対する応答は，各群において早期興奮・後期興奮の二相性パターンが観察され，潜時および持続時間は，一次運動野，補足運動野，辺縁皮質の順に長くなる傾向がみられた．一次運動野の刺激に応答するニューロンは STN の外側部に，補足運動野の刺激に応答するニューロンは中央部に位置しており，辺縁皮質刺激に応答するニューロンは STN の最内側部に存在していた．
【結語】辺縁皮質から入力を受けるニューロンは STN の最内側部に存在し，運動皮質からの入力を受けるニューロンに比して，皮質刺激に対する潜時が長く，持続時間も長い傾向がみられた．

P(1)-140
補足運動野上シータバースト磁気刺激（TBS）のパーキンソン症状に対する短期的効果

旭川医科大学病院神経内科
片山隆行，浅野目明日香，遠藤寿子，齋藤　司，澤田　潤，長谷部直幸

【目的】過去の報告ではパーキンソン病（PD）患者の補足運動野に5Hz 磁気刺激を与えて改善をみたとされている（Hamada，2008）．TBS は従来の方法よりも弱い刺激で速やかに神経可塑性を誘導するとされており，今回，TBS を用いて PD 治療への応用を試みた．
【方法】PD 患者（HY2度以上）を対象に週1回・4週間，intermittent TBS［iTBS］(80％AMT，600発)を実施した．刺激部位は前脛骨筋運動野の3cm 前方とし，Magstim Rapid2およびダブルコーンコイルを使用した．評価には UPDRS・ハミルトンうつスケール（HAM-D）・Visual Analogue Scale（VAS）を用い，プラセボ刺激（表面電気刺激＋疑似音）とクロスオーバーで比較した．
【結果】4名に実施し，実刺激では UPDRS で-5.4ポイント改善し，Part 2・3に変化が見られた． HAM-D や VAS では明らかな変化を認めなかった．プラセボ刺激では UPDRS・HAM-D・VAS に有意な変化を認めなかった．有害事象は認めなかった．
【考察】補足運動野への iTBS によって PD 症状が改善される可能性が示唆され，薬物療法を補完する治療として有望と思われた．効果は可逆性であるため長期的効果を得るためには刺激の継続が必要と考えられた．

P(1)-141
単相性4連発磁気刺激中の対側大脳半球での変化

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]福島県立医科大学神経内科
廣瀬正樹[1]，望月仁志[2]，グロイス純[2]，丹治由美子[2]，中村耕一郎[2]，榎本　雪[2]，榎本博之[2]，西澤正豊[1]，宇川義一[2]

【目的】単相性4連発磁気刺激（quadripulse stimulation；QPS）は4発の高頻度刺激（burst）を5秒おきに30分間繰り返す方法でヒト運動野に可塑性を誘導できる．パルス間隔が5ms の場合（QPS-5）は長期増強，50ms の場合（QPS-50）は長期抑制様変化（after effect）を誘導する．今回我々は，2分間，本手法で刺激したときの刺激中の対側半球への効果（online effect）について近赤外線スペクトロスコピー（Near infrared spectroscopy；NIRS）及び体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential；SEP）を用いて検討した．
【方法】2分間の QPS-5または QPS-50にて左一次運動野（primary motor cortex；M1）を刺激後，3分間の無刺激時間をおいた．これを3回繰り返し，計15分間の対側半球の M1の oxyhemoglobin（oxy-Hb）濃度及び deoxyhemoglobin（deoxy-Hb）濃度の変化を NIRS にて測定した．比較のために sham 刺激による NIRS 測定も行った．また SEP については NIRS と同様の磁気刺激を行い，刺激前，刺激中，刺激後の各15分間について計測し，sensory nerve action potential（SNAP），N20 onset-Peak，N20-P25，P25-N33の振幅を分析・比較した．
【結果】NIRS については sham 刺激と比較して，QPS-5と QPS-50ともに対側 M1の oxy-Hb の有意な低下を認めたが，deoxy-Hb の有意な変化は見られなかった．SEP については SNAP，N20 onset-Peak，N20-P25は有意な変化は認めなかったが，N25-P33の振幅に関しては QPS-5および QPS-50ともに刺激中の有意な振幅増大を認めた．
【結論】刺激側での QPS による after effect が双方向性であるにもかかわらず，対側半球における online effect は NIRS，SEP ともに同方向性であった．この効果の相違については，online effect は細胞膜・シナプスの純粋な電気生理学的な変化を反映し，after effect は蛋白合成などの機序を含んだ何らかのシナプスの機能変化を反映しているためと推測した．

P(1)-142
経頭蓋磁気刺激効果の多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー計測システムの開発

[1]福島県立医科大学病院神経内科，[2]東北文化学園大学
望月仁志[1]，グロイス純[1]，古林俊晃[2]，小林俊輔[1]，榎本　雪[1]，中村耕一郎[1]，宇川義一[1]

【目的】近赤外線スペクトロスコピー（Near infrared spectroscopy；NIRS）は，磁場変化の影響を受けず，経頭蓋磁気刺激（Transcranial magnetic stimulation；TMS）の Hemoglobin（Hb）濃度変化を計測するのに適している．しかしながら，刺激コイル直下の Hb 計測については NIRS プローベと TMS コイルの物理的な位置関係により（互いがぶつかりあうために），頭皮-コイル間隔が8mm 以下にすることができず，十分な刺激強度の磁気刺激効果計測は不可能であった．今回は，プローベとコイル双方の形状を工夫することにより，十分な計測が可能となるシステム（TMS-NIRS system）を開発した．【方法】NIRS プローベ（日立メディコ）をスリム化し，プローベ間の空間を29mm まで拡大した．コイル刺激部は直線形状で28mm まで細め，コイルの刺激部分がプローベの間に収まるように形状を工夫し，コイル外周は角型にして周辺のプローベを避ける形状とし，コイルの平面は半円柱状に湾曲させ，十分は刺激強度を確保できるように設計した．これらの工夫により頭皮-コイル間隔を2mm 以下にし，十分な刺激強度で刺激することが可能となった．この TMS-NIRS system を利用し，正常被験者7名に対し，90％ active motor threshold の単相性 TMS 4発（5 ms 間隔；QPS-5）で左一次運動野に対して実刺激または sham 刺激（磁気刺激の音のみ）を55秒毎に20回ずつ繰り返した．QPS-5と sham 刺激の2条件における Hb 変化を TMS-NIRS system で多チャンネル計測し，その変化量を比較検討した．【結果】QPS-5刺激数秒後から20秒前後まで，一次運動野と運動前野のみにおいて，sham 刺激と比較して oxy-Hb の有意な低下が見られた．deoxy-Hb は有意な変化を示さなかった．【結論】新しい TMS-NIRS system により，TMS 刺激直下の Hb 変化量の多チャンネルによる計測が可能となった．この system を利用した Hb 変化量計測により，一次運動野と運動前野の強い線維連絡が示唆された．

P(1)-143
パーキンソン病の前庭誘発筋電位（VEMP）に関する考察

国立精神・神経医療研究センター神経内科
塚本　忠，清水聰一郎，小川雅文，村田美穂

【目的】VEMP は前庭器の中でも，球形嚢の機能を表していると考えられている．（立位で鉛直方向の）直線加速度を測定する球形嚢の機能から考えると，めまい感や易転倒性を有する症例で施行されるべき検査の一つである．今回我々は，パーキンソン病（PD）の易転倒性に対する前庭機能障害の関与の有無を，VEMP を施行することにより考察した．
【方法】対象は PD 群10例（男5例，女5例．平均年齢70.0歳，重症度は Hoehn & Yahr 3-4）．対照群は5例（男5例，平均年齢51歳）．VEMP の計測は室伏らの報告に従った．VEMP は，室伏の報告に従って，500Hz のトーンバーストの刺激音を用い，刺激耳と反対側の下眼瞼周囲での ocular VEMP（oVEMP）を計測した．
【結果】得られた oVEMP の nI，pI では，対照群と PD 群の間に有意差はなかった．対照群では nI 10.6msec，pI 17.4msec. PD 群では nI 9.2msec，pI 17.3msec であった．
【結論】進行性核上性麻痺（PSP）に関しては，その VEMP に異常が出るとの報告がある．今回の我々の結果では，PD においては対照と比べて VEMP の有意な差は得られなかった．PSP と PD の転倒では，前庭障害関与の有無に相違があると思われる．今後，症例数を増やすとともに，PSP と PD の鑑別に VEMP が有用であるかを調べる必要がある．

P(1)-144
パーキンソン病の滑動性追跡眼球運動障害：運動準備機能の障害と Priming 効果不全

[1]札幌山の上病院神経内科，[2]臨床脳神経施設，[3]放射線科
伊藤規絵[1]，違口正明[1]，中里哲也[1]，大西幸代[1]，古山裕康[1]，田中真悟[1]，大久保由希子[1]，野中道夫[1]，小林信義[1]，玉木希実[2]，益野あゆみ[2]，池野邦弘[3]，竹井秀敏[3]，千葉　進[1]，井上聖啓[1]，福島菊郎[2]，蕨　建夫[1]

【目的】昨年，我々はパーキンソン病（idiopathic Parkinson's disease：PD）7名に対し，記憶依存性視標追跡眼球運動（課題 A）を試行し，PD では視覚情報の作業記憶機能は正常であったが，滑動性追跡眼球運動（Smooth Pursuit Eye Movement：SPEM）の準備・実行機能に障害があることを報告した．今回，この準備機能障害の性質を調べるため，PD16名（Hoehn&Yahr staging：mean 2.6±0.6 SD）と健常者（Normal Control：NC）7名で，課題 A と，さらに単一視標を用いた Simple Ramp Pursuit 課題（課題 B）における SPEM を比較した．【方法】課題 A：静止スポットの固視中に2種類の Cue を提示し，それぞれ遅延時間をおき運動開始指示を与えた．被験者は Cue 1による視覚刺激方向の作業記憶と，Cue 2による go/no-go 選択指示に従って正しい方向へ視標追跡眼球運動をする・しないを判断し，go 指示で3個のスポットから正しいスポットを選択して追跡した．課題 B：課題 A と同一速度で単一視標を追跡させた．SPEM を強膜反射法により記録した．【結果】(1) 課題 A では NC 全員に，initial pursuit，saccade，それに続く SPEM が記録されたのに対し，PD の65％で initial pursuit は出現せず，saccade で視標追跡を開始した．saccade の潜時は NC に比べ有意に延長した（p=0.02）．(2) 課題 B では，PD の73％で initial pursuit が記録され，saccade の潜時は NC と有意差はなかった．(3) 両課題における saccade 後の SPEM 速度は PD で有意に低下した（p<0.01）．【結論】運動準備機能に関わる PD の特徴的な障害は，課題 A における initial pursuit の欠如と saccade の潜時の延長であった．これらは，Cue 情報を用いて効率的な運動発現に関わる機能（Priming 効果）が PD で特異的に障害されていることを示唆する．

P(1)-145

パーキンソン病の Myerson 徴候陽性患者における眼輪筋表面筋電図について

[1]済生会横浜市南部病院神経内科，[2]横浜市立大学附属病院神経内科，[3]帝京大学付属溝口病院神経内科
植松絵里[1]，吉田　環[2]，上田直久[2]，馬場泰尚[3]，児矢野繁[2]，鈴木ゆめ[2]，黒岩義之[2]

【目的】パーキンソン病患者（PD）における Myerson 徴候の特徴について，電気生理学的手法を用いて評価する．【方法】対象は，PD 群16名（男：8人，女：8人，平均年齢71.5歳）と正常コントロール（NC）群8名（男：2人，女：8人，平均年齢71.6歳）．PD 群に対し Myerson 徴候の有無を評価し，また PD 群，NC 群それぞれの瞬目の特徴について眼輪筋の表面筋電図を用いて評価した．圧感知モニターを被験者の眉間に貼付し，モニターを検者が指で叩打することでトリガーがかかり，その都度眼輪筋の表面筋電図の測定が開始される仕組みとなっている．刺激を20回繰り返した際に同期して出現する波形を R1・R2（・R3）と順に定義した．各成分の出現頻度について PD 群と NC 群間で比較検討した．さらに叩打部位の違いによる瞬目の特徴について評価するため，鼻根部を0，その上方2cm 地点を＋2部位，4cm 上方を＋4部位と定義しそれぞれの部位を叩打した際の眼輪筋の表面筋電図を測定した．【結果】PD 群では，16人中9人で Myerson 徴候が陽性であった．PD 群の R1・R2出現頻度はいずれの部位においても NC 群に比して高いという結果であった．さらに，PD 群の中でも Myerson 徴候陽性患者について R2の出現率は0部位：100％，＋2部位：77.8％，＋4部位：33.3％であり Myerson 徴候陰性患者に比して有意に高かった．【結語】R2は臨床における瞬目を表すといわれる．Myerson 徴候，すなわち刺激と同期していつまでも瞬目が続く現象に対して，今回，電気生理学的に眉間叩打に伴う R2の持続が示された．実際の診察手技と電気生理学的手法で整合性が認められたといえる．今回我々の行った手法は Myerson 徴候の機序を推測するうえでの有用な手段となりうることが示唆された．

P(1)-146

パーキンソン病患者に合併したレム睡眠行動異常症の終夜睡眠ポリグラフによる検討

国立病院機構刀根山病院神経内科
木村紀久，猪山昭徳，久保久美子，遠藤卓行，山寺みさき，藤村晴俊，佐古田三郎

【目的】パーキンソン病（PD）患者に伴うレム睡眠行動異常症（RBD）の有無は，PD の予後や治療において重要である．我々は，問診及び終夜睡眠ポリグラフ（PSG）により，PD に伴う RBD の特徴を明らかにするとともに，おとがい筋筋電図（EMG）の REM without atonia（RWA）の定量化を試みた．【方法】RBD を疑う症状を訴えた PD 患者14例（年齢70.5±20.4歳，罹病期間7.4±7.2年）を対象に，RBD 問診票（RBDQ）（Kolster ら，2007）により評価を行った．RWA（tonic EMG 及び phasic EMG）は，PSG のおとがい筋 EMG の目視により定性的に判定し，RBDQ により評価した点数との関係を調べた．また，RWA の定量化を Lapierre ら（1992）の解析法をもとに試みた．【結果】RBDQ の点数が8点の患者は，tonic/phasic EMG が見られた．5-6点の患者では，phasic EMG が中心であった．4点以下の患者では，tonic/phasic EMG の出現は乏しかった．【結論】tonic/phasic EMG の有無と RBDQ の点数の間には一定の関係が示唆された．今後更に症例数を蓄積し，RWA の定量化も含め検討を行う．

P(1)-147

パーキンソン病に対する塩酸アポモルヒネの使用経験（第二報）

[1]熊本機能病院神経内科，[2]熊本機能病院薬剤部
松永　薫[1]，時里　香[1]，杉山留美子[2]，中西亮二[1]，山永裕明[1]，出田　透[1]

目的：塩酸アポモルヒネ（apo）は海外10カ国以上で進行期パーキンソン病（PD）に対するレスキュー療法の位置づけで使用されており，近日日本でも保険適応となる予定である．我々は昨年の本学会で6例に使用した結果を報告した．今回さらに症例数を増やし，その有効性と安全性を検討した．
方法：PD12例（ヤール2～4）と進行性核上性麻痺（PSP）1例を対象とした．PD は，wearing-off，on-off，delayed on，ジスキネジアなどの運動合併症がみられる症例を選択した．off 時に apo 1-3 mg 皮下注し，症状の経過を観察した．PD6例では投与前後の運動機能の経時的変化を UPDRS part3を用いて評価した．
結果：PD9例に運動症状の改善を認めた．投与前および投与10，30，60分後の UPDRS part 3の平均スコアはそれぞれ，28→20→13→15と推移し，10分後（p＝0.001）から有意に改善が認められ，30分後（p＝0.002）に改善がピークとなり，60分後（p＝0.004）でも効果が持続した．首下がりを呈する PD1例では，運動症状の改善とともに首下がりも改善した．PD1例（2mg 投与）でのみ効果が明らかでなかった．改善を認めた PD3例では，後日施行した視床下核の脳深部刺激療法（DBS）で効果を認めた．ドパミンアゴニスト服用歴のない PD2例では1mg の投与で嘔気，嘔吐を認め評価を中止したが，この有害事象は60分以内で改善した．その他の重篤な有害事象はみられなかった．PSP では効果は認められなかった．
結論：apo 皮下注は即効かつ安定した off 症状の改善効果を示した．薬効時間が短いのが問題点ではあるが，60分以上の効果持続が期待できる．本薬は off 時のレスキュー薬としてのみならず，首下がりの原因の鑑別診断，PD とその他のパーキンソニズムの鑑別，DBS の適応判断などに有用と考えられる．安全性も高いと考えられるが，ドパミンアゴニスト服用歴のない PD では嘔気，嘔吐の有害事象に留意する必要がある．

P(1)-148

Wearing　off 現象を呈する進行期 Parkinson 病患者に対する非麦角系ドパミンアゴニスト製剤の維持用量投与以降に出現する諸問題

聖マリアンナ医科大学病院神経内科
白石　眞，真木二葉，佐々木直，柳澤俊之，伊佐早健司，秋山久尚，平山俊和，長谷川泰弘

［背景・目的］進行期 Parkinson 病（PD）における Wearing　off 現象への対策として，近年非麦角系ドパミンアゴニスト（DA アゴニスト）の導入が広く行われる様になった．DA アゴニストによる維持用量の投与開始後比較的早期に生ずる問題点を検討した報告は少ない．本研究では，非麦角系 DA アゴニストによる wearing off 対策を行った1-2年後の時点に生じた臨床上の諸問題とその対応法を後方視的に調査した．［対象・方法］対象は200X 年から1年間に wearing　off 現象が出現し，1-2年間，維持用量の非麦角系 DA アゴニスト製剤の投与を行った PD 患者40例（年齢66±7歳，罹病期間6.8年±1.2年）で，使用薬剤はプラミペキソールが24例（2.1±0.8 mg/day），ロピニロールが16例（11.0±3.6mg/day）であった．Wearing　off 現象を含む臨床上の諸問題を，カルテや UPDRS より調査した．［結果］医師が wearing　off 現象が問題となると判定した例は12.1％であった．一方，医師が wearing off 現象は改善したと判定したが，患者が3大運動徴候のいずれかを自覚し，改善が不十分な例は30.3％に見られた．幻覚，うつなどの精神症状が問題であると判断した症例は24.2％，PISA 症候群や comptocornia などの姿勢異常がある例は21.2％，抗パ剤の増量が必要であるが，アドヒアランスが不良で内服調整ができない例は15.1％，転倒が9％，日中の傾眠が6％に見られた．［結論］進行期 PD では wearing off 現象への対応として DA アゴニストを用いた後も，早期から種々の問題症状が生じていた．医師が wearing　off が改善したと判断しても，患者にとっての運動症状改善への満足度が低く，内服アドヒアランス，精神症状までの多岐にわたる対応が必要と考えられた．

P(1)-149

パーキンソン病にみられる erythromelalgia と非麦角系ドパミンアゴニスト

[1]伊勢赤十字病院神経内科，[2]三重大学神経内科，[3]三重大学皮膚科
内藤　寛[1]，伊井裕一郎[2]，冨本秀和[2]，水谷　仁[3]

［目的］Erythromelalgia（EM：肢端紅痛症）は皮膚の発赤・紅斑を伴う四肢末梢の浮腫性変化で，病理組織学的には真皮の血管周囲へのリンパ球浸潤と浮腫がみられる．従来からパーキンソン病患者でも，bromocriptine や pergolide などの麦角系ドパミンアゴニストの使用に伴う薬剤性の EM が報告されているが，その他の非麦角系ドパミンアゴニストでも経験する．ここでは pramipexole で EM 様皮疹を呈し，皮膚生検で組織像を確認しえたパーキンソン病症例を提示する．［症例］60歳男性：5年前の初診時から L-dopa/DCI と pergolide で弁膜症などの問題もなく順調に治療中であった．しかし近年，非麦角薬への変更が推奨されるため pergolide から漸次 pramipexole に変更したところ，3ヶ月頃から両下腿に熱感と疼痛，硬性浮腫を伴う紅斑が出現した．かかりつけの内科医から膠原病の疑いで皮膚科に紹介されて皮膚生検を受けた．［結果］生検では真皮の比較的深い部位で，膠原線維間の浮腫と膠原線維の若干の増生がみられ，trophic change が目立つ一方，細胞浸潤や血管炎などの炎症所見はほとんど見られなかった．薬剤性 EM が疑われたため，pramipexole を中止して，pergolide に戻して約3カ月で皮膚変化は改善した［結論］パーキンソン病にみられる薬剤性 EM は，麦角系のみならず非麦角系アゴニストでも発現しうる．被疑薬であるドパミンアゴニストの中止・変更により軽快することが多い．原疾患と薬剤とで末梢循環に負荷がかかる病態を形成した上に，運動寡少にともなう循環障害が加わっているような印象がある．

P(1)-150

進行期パーキンソン病患者に対するプラミペキソール徐放剤の使用経験

和歌山県立医科大学神経内科
中西一郎，三輪英人，近藤智善

【目的】進行期パーキンソン（PD）病で，薬剤調整困難な運動合併症を呈した患者に対して，プラミペキソール徐放剤（pramipexole extended release：PER）を処方し，その効果を検討した．
【方法・結果】症例1：46歳女性，経過10年の PD 病患者．経過6年目に運動合併症が出現し経過8年目に両側視床下核刺激術を施行された．レボドパ・塩酸ペンセラジド50mg を1日最大7回内服し，ロピニロール4mg，塩酸セレギリン2.5mg 併用も，ウエアリングオフ（W-O）現象（特に早朝）と peak-dose dyskinesia が出現していた．塩酸セレギリンとロピニロールを中止，PER1.5mg を就寝前1回投与したところ，起床時の無動の軽減を自覚し，起床時 UPDRS part 3 score で22から17点と他覚的にも改善が得られた．症例2：48歳女性，経過14年の PD 病患者．経過6年目に運動合併症が出現．レボドパ・カルビドパ50mg を2時間毎1日8回内服し，エンタカポン100mg を5回併用，ロピニロール14mg とペルゴリド1250μg 分服していたが，夜間オフのため寝返りが打てず腰痛のため不眠を訴えていた．ロピニロールを PER4.5mg（1.5-0-3.0）分2朝夕に変更したところ，夜間の無動軽減し，腰痛の改善とともに睡眠時間も延長した．症例3：77歳女性，経過12年の PD 患者．経過4年で運動合併症を発症．レボドパ・カルビドパ50または100mg を3時間毎1日5回内服し，エンタカポン100mg を5回併用，プラミペキソール速放錠2mg とペルゴリド1750μg 分服していたが，特に起床時・夕方のオフ症状が顕著であった．プラミペキソール速放剤を PER に変更し，3.75mg 分1朝食後に投与したところ，起床時・夕方のオフ時間が短縮し，起床時 UPDRS part3で40から36と改善した．【結論】PER は，これまでの薬剤では改善困難であった運動合併症，特に夜間早朝のオフ症状の軽減に有効な薬剤であると考えられた．今後 PER 服用による夜間の睡眠時間の長さ，睡眠の質，介護者 QOL の変化についても検討予定である．

P(1)-151
パーキンソン病治療における八升豆の可能性について（血中アミノ酸濃度の検討）

[1]和歌山県立医科大学神経内科，[2]愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科
阪田麻友美[1]，野元正弘[2]，近藤智善[1]

【目的】八升豆はL-DOPAを多く含む豆であるが，パーキンソン病（PD）患者のL-DOPA長期治療に伴う運動合併症の改善を示唆する報告がなされている．以前，我々もL-DOPA製剤内服時より八升豆の摂取時で，血中L-DOPA濃度は有意に高値を示すが，On時間の延長・ジスキネジアの軽減を認めたPD患者2症例を報告した．これらの結果は，八升豆というL-DOPAを含む複合物質として摂取するためと予想され，特にL-DOPAの利用率に影響を及ぼす大型中性アミノ酸などの血中アミノ酸が関与している可能性を考えた．今回は4例のPD患者において，八升豆とL-DOPA製剤内服時のL-DOPA薬物動態と血中アミノ酸濃度の推移を比較検討した．
【方法】対象はPD患者4名．八升豆11gもしくはL-DOPA/DCI 100mgを摂取し，摂取前・摂取後3時間までの血漿L-DOPAおよびその代謝産物と血漿アミノ酸濃度を測定した．また，UPDRSおよび症状日誌を用いて運動機能を評価した．modified AIMs scoreを用いてジスキネジアを評価した．
【結果】八升豆摂取時でのOn時間は207±6.0分で，L-DOPA/DCI服用時の113±15.6分と比較し，有意にOn時間が延長した．運動機能に関して，両者とも同程度の改善を示した．最も増悪した時のmodified AIMsは両群間で有意な差は認めなかった．L-DOPA薬物動態は，Cmaxが八升豆摂取時で7.9μg/mlで，L-DOPA/DCI服用時の4.5μg/mlより有意に高値を示した．その他の代謝産物に関しても八升豆摂取時でL-DOPA/DCI服用時より高値を示した．大型中性アミノ酸・芳香族アミノ酸・総アミノ酸血中濃度は八升豆摂取時で60分後に減少する傾向にあったが，L-DOPA内服時と有意な差は認めなかった．
【結論】PD患者では，八升豆摂取によりジスキネジアの増悪なく，on時間の延長を認める．その理由として，脳内への輸送に競合する大型中性アミノ酸が影響する可能性を考えたが，関連性を示すことはできず，八升豆に含まれる他の物質について検討が必要である．

P(1)-152
Levodopa はパーキンソン病患者の母音梯形面積を拡大する

[1]神戸大学神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
岡田如弘[1]，戸田達史[1]，村田美穂[2]

【目的】Levodopaはパーキンソン病の運動症状治療の中心に位置する薬剤であるが，パーキンソン病の構音障害に対する効果については明確な結論が得られていない．その一つの理由として，過去の研究ではパーキンソン病患者のlevodopa投与前後の音響パラメーター解析において，群間の差のみに注意が払われ，群内すなわち個体差によるパラメーターの変動については考慮されていないことが考えられる．本研究は個々のパーキンソン病患者の個体差を考慮して母音のフォルマント解析を行い，levodopaの母音調音に対する効果を明らかにする．【方法】Levodopa投与前後でパーキンソン病患者（男性7名，女性5名，Hoehn-Yahr；3-5）が発声した日本語の5母音（/a/，/i/，/u/，/e/，/o/）の第一（f_1）および第二フォルマント（f_2）を解析し，母音梯形面積の変化を指タップおよびUnified Parkinson's Disease Rating Scaleの運動機能とともに測定した．さらに，4名の患者においてlevodopa投与前後の血清levodopa濃度を経時的に測定し，母音梯形面積と運動症状の変化との相関を検討した．【結果】個々の患者においては12名中7名でlevodopa投与後に母音梯形面積が有意に拡大した（$p \leq 0.017$，t-test）．全患者においてもlevodopa投与前後の母音梯形面積の差は有意に0より大きかった（$p = 0.004$，paired t-test）．Levodopa投与後の血清levodopa濃度の増減は母音梯形面積の拡大と縮小，運動症状の改善と増悪に相関した．【考察】Levodopaは運動症状の改善と同様に母音梯形面積の拡大すなわち母音調音の改善に効果を示した．

P(1)-153
パーキンソン病の治療経過中に出現した末梢神経障害の検討

武蔵野赤十字病院神経内科
網野猛志，岡部百合子，八木洋輔，渡辺有希子，横手裕明，鎌田智幸

【目的】パーキンソン病の治療経過中に合併した末梢神経障害について臨床徴候や病態の解析を行う．
【方法】当院で経験した2症例において，末梢神経障害の電気生理学的な検討やパーキンソン病の症状や治療との関係，血液検査での病態評価を行った．
【結果】症例1は77歳女性，症例2は68歳男性でそれぞれ1年，3年のパーキンソン病の病歴があったが無治療であった．症例1は糖尿病の内服治療中であり，症例2は以前に境界型糖尿病の診断を受けた事があった．いずれの症例もパーキンソン病の治療前から軽度の手指の異常知覚の訴えがあった．L-dopa/DCI内服治療（それぞれ600mg，400mgまで）によりパーキンソン病の症状は改善したが，治療開始1～2ヶ月後から両側の尺骨神経領域の異常知覚の増悪と筋力低下が出現した．電気生理学的検査では両側尺骨神経の肘部管を中心に顕著な伝導障害を認めた．末梢神経障害はパーキンソン病症状の優位側（それぞれ右と左）でより重症であった．症例1では血清ビタミンB12と葉酸値は正常であったが総ホモシステイン値が軽度上昇していた．両症例ともパーキンソン病治療薬は継続し，ビタミンB12の経口内服を行い6ヶ月以上の経過で筋力や電気生理学的に軽度の改善が認められた．
【考察】パーキンソン病では末梢神経障害の合併が多いことが報告されており（Tison F et al. 2011），また代謝性機序によるL-dopa内服と末梢神経障害の関連が指摘されている（Cory T et al.2010）．当院の2症例でも，脱髄性末梢神経障害がL-dopa/DCI内服開始後に悪化しており，総ホモシステインの上昇やビタミンB12内服後の症状改善は代謝性要因の関与を示唆するものであった．
【結論】パーキンソン病において，L-dopa内服治療が脱髄性末梢神経障害の増悪に関与している可能性がある．

P(1)-154
運動症状改善を目的とし，L-DOPA を導入・増量したパーキンソン病患者におけるその後の経過

東海大学神経内科
後藤慶暁，水間敦士，高橋裕秀，高木繁治

【目的】昨年度，我々はlevodopa phobiaにより運動症状の改善が不十分であったパーキンソン病（PD）患者の検討を行い，L-DOPA導入・増量によって姿勢異常を主とした運動症状の改善を認めたことを報告した．今回，同患者群の中で治療変更後一定期間経過した症例における運動合併症の有無を中心に検討する．【方法】2007年8月から2010年8月までにPD専門外来を訪れた新規外来患者の中で前医の抗PD薬維持量が低いために運動症状が充分に改善されていなかったPD患者（昨年度対象者）のうち，薬剤増量後2年以上経過した患者におけるその後の運動障害の改善，薬剤量の変化，ジスキネジア・ウェアリングオフ等の薬剤増量に起因する問題の有無などを後方的に検討した．【結果】薬剤増量後2年以上経過した対象患者は12名（男性5名，女性7名，年齢68.8±4.4歳，罹病期間6.7±1.8年）であり，介入時・昨年発表時・現在のLEDの平均値はそれぞれ，228.2±169.8・598.6±256.7・651.9±249.4であった．2年後の経過に関しては，ジスキネジアを新たに発症した患者は4名であったが，3名は軽度であり，ジスキネジアを理由に薬剤減量が必要であった患者は1名のみであった．ウェアリングオフが新たに出現した患者は2名であった．H-Y stage（ON時）は，介入時2.29±0.54，昨年発表時と現在は共に0.875±0.58であり，UPDRS項目28の値は介入時1.75±0.75，昨年発表時と現在は共に0.25±0.38であった．姿勢異常が悪化した患者は1名存在したが，経過中の胸椎圧迫骨折によるものであった．【考察】PDの姿勢異常を始めとした運動障害の改善を図り，維持するためにはL-DOPA製剤の適切な導入・増量，そしてその後の薬剤増量が必要である．しかし，それに伴って患者本人にとって問題となるジスキネジア等の運動合併症が出現する頻度は低く，L-DOPAの減量がその後必要となる症例は稀であることが示唆された．

P(1)-155
Parkinson 病患者の症状進行と治療に関する検討

独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科
犬飼　晃，榊原聡子，田村拓也，片山泰司，見城昌邦，横川ゆき，後藤敦子，饗場郁子，齋藤由扶子

【目的】Parkinson病の症状進行に対する治療を含む諸因子の影響を明らかにし，対処法を探る事を目的とした．
【対象】UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteriaを満たしたParkinson病患者27例．
【方法】観察期間の前後で，症状評価にはUPDRS Part 3を，治療状態評価にはレボドパ当量（LED）を用いて評価した．UPDRS Part 3の変化と年齢，発症年齢，罹病期間，レボドパ当量との関係を検討した．検定は相関係数，回帰直線，paired t-testを用いて行った．
【結果】1）各評価項目の結果．年齢は70.6±9.1歳，発症年齢は63.7±9.6歳，罹病期間は5.7±3.0年，平均観察期間は9.6±3.2ヶ月であった．観察期間前後でのUPDRS Part 3の値は前21.2±7.9，後19.7±9.2，LEDは前501.6±290.2 mg，後483.3±263.0 mgであった．両項目の観察期間前後での値に有意な差はなかった．2）UPDRS Part 3変化量と各評価項目との関係．各項目とUPDRS Part 3変化量との相関係数は，年齢（r＝0.112），発症年齢（r＝0.070），罹病期間（r＝0.130）で，相関関係はみられなかったが，LED変化量とはr＝-0.420，p＝0.0290と弱いながら相関が認められた．LED増量群の83.3％でUPDRS Part 3値は改善を示していた．
【結論】中期Parkinson病患者においてもUPDRSからみた運動症状の改善はLED投与量の増加に依存していた．しかるに，日常臨床においてunder-medicationに置かれている患者が多いことが推察された．

P(1)-156
進行期パーキンソン病患者における食事の影響

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島病院栄養管理室，[3]愛媛大学病態治療内科学
乾　俊夫[1]，水田里沙[2]，鎌田裕子[2]，山北健二[2]，有井敬治[1]，川村和之[1]，永井将弘[3]，野元正弘[3]，三ツ井貴夫[1]

【目的】パーキンソン病は進行とともに「wearing-off」，「on-off」現象を伴い治療阻害することが知られている．その原因の1つに，食事中の中性アミノ酸はレボドパ製剤と競合作用を示し，腸のレボドパ吸収の遅延と減少をもたらすことが考えられる．本研究では，進行期の治療抵抗性パーキンソン病患者において，食事の影響とレボドパ濃度との関係を検討した．
【対象・方法】対象はレボドパを長期間使用し，副作用として「wearing-off」現象や「on-off」現象がある薬物治療によるコントロールが困難なパーキンソン病患者9名．男性4名，女性5名．年齢は平均66.1歳（63-72），Hoehn-Yahr stageは平均3.7（3-4.5），罹病期間は平均10.2年（7-23）であった．レボドパ1日服薬用量は平均388.9mg（300-700）であった．
対象患者の特定の1日の毎食2時間後の血中レボドパ濃度および，運動機能と食事の関連を検討した．
【結果】食後にOFF状態で血中レボドパ濃度が低値であった患者は9名中，食事由来たんぱく質が影響した可能性がある患者は5名存在した．5名のうち3名は3食中1食のみ，残りの2名は3食中2食以上に食事の影響が考えられた．
【考察・結論】パーキンソン病において，食事中のたんぱく質の悪影響を回避する対策としてたんぱく再配分食がある．しかし，1日2食以上に食事の影響を受けた可能性のある患者での導入は困難であるため，実際に食事で介入できるのは3食中1食のみの影響がみられた患者であると言える．すなわち本症例ではたんぱく再配分食の導入は9名中3名に試みる価値があると考えられた．

P(1)-157
パーキンソン症候群患者にたいする日本語版嚥下障害質問票の信頼性

[1]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院看護部
山本敏之[1]，臼井晴美[2]，村田美穂[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者の嚥下障害を評価するために開発された「Swallowing Disturbances Questionnaire（SDQ）」(Manor, 2007）は，嚥下に関する15の質問で構成された自己回答型問診表である．われわれは日本語版SDQ（SDQ-J）を作成し，SDQ-JがPD患者の嚥下障害のスクリーニングに有用であることを報告した．本研究ではパーキンソン症候群患者に対するSDQ-Jの信頼性を検討した．
【方法】2010年4月から2011年10月までに当院で嚥下造影検査（VF）を実施したパーキンソン症候群患者114人（男63人，女51人，平均68.4±8.4歳，Hoehn-Yahr分類中央値Ⅲ度相当）を対象とした．日常の食事を経口摂取し，自力でSDQ-Jを回答できることを条件とした．疾患はPD 70人，レヴィ小体型認知症（LBD）21人，進行性核上性麻痺（PSP）12人，多系統萎縮症（MSA）11人であった．対象の嚥下機能を液体バリウム10mlのVFで評価した．SDQ-Jは総得点11点以上を嚥下障害ありと判定した．VFでの誤嚥とSDQ-Jの判定を比較した（Fisherの正確確率検定）．
【結果】VFでは114人中28人（PD 6人，LBD 12人，PSP 6人，MSA 4人）が誤嚥した．パーキンソン症候群患者全体では感度0.64，特異度0.78で，SDQ-Jは有意にVFでの誤嚥を判定した（$p<0.01$）．疾患別では，PDは感度0.67，特異度0.80，PSPは感度0.83，特異度0.83で，どちらの疾患でもSDQ-Jは有意に誤嚥を判定した（$p=0.03$，0.04）．LBDは感度0.5，特異度0.78，MSAは感度0.75，特異度0.57で，いずれもSDQ-Jは誤嚥を判定ができなかった（$p=0.20$，0.35）．【考察】自己回答可能なパーキンソン症候群患者のうちPDとPSPの嚥下障害のスクリーニングにはSDQ-Jは有用であった．LBDは認知機能の低下のため嚥下障害の自覚に乏しく，SDQ-Jで誤嚥を判定できなかったと考えた．MSAは日常の食事で小脳失調による摂食動作の障害を原因とした機会誤嚥があり，VFではそれを評価できなかった可能性があった．

P(1)-158
四肢および体幹のfocal task specific dystoniaに関する臨床神経学的検討

稲城市立病院神経内科
後藤　淳，飯田崇之，一條真琴

【目的】focal task-specific dystonia（FTSD）は，書痙や演奏家の口や手などで経験され，体性感覚受容野や運動ループでの病態が示唆されている．一方，下肢や体幹の本態性FTSDは，受診動機や契機も様々で，様々な診療科をめぐった果てに神経内科を受診されることも少なくない．さらに顔面や上肢のFTSDに比して出現頻度が極めて低いこともあり，病態においては不明の点が多い状況である．そこで，下肢FTSD，体幹FTSDを中心に，上肢FTSDとの比較する視点から臨床的に検討した．【方法】神経内科外来を受診し，臨床的に厚生労働省ジストニア研究班に準じ，stereotypy，task specificity，sensory tricksを認める10症例を対象とした．いずれも，臨床情報，画像検査を含む補助検査により，臨床的に明らかな二次性ジストニアを除外した．書痙8例（Marsden分類：simple type 7例，dystonic type 1例），下肢FTSD 1例，体幹FTSD 1例で背景因子，臨床経過，sensory trickなどを中心に，後ろ向きに臨床的に検討した．【結果】体幹FTSDは，直立歩行時に数歩で出現するtruncal-axial dystoniaで来院した53歳女性．明らかなパーキンソニズムを認めず，歩行動作以外では出現せず，リュックサックや歩行姿勢などのtricksで改善した．下肢FTSD症例は，階段歩行困難で来院した28歳女性．階段下降時にのみ出現する不随意な左下肢筋収縮，異常肢位，不随意運動を認めた．いずれも特記すべき既往，服薬，外傷歴なし．【考察】体幹FTSD，下肢FTSDは特異な臨床像を示し，患者本人による主訴の認識と受診動機の不一致から，神経内科受診が少ない可能性も示唆された．上肢に比して下肢や体幹FTSDが少ないことが，感覚運動ループを踏まえたジストニアの本質的課題であるか今後の検討が望まれる．

P(1)-159
脊髄小脳失調症6（SCA6）に伴う下肢ジストニア

都立神経病院脳神経内科
青木寧子，小出玲爾，横地房子，川田明広，松原四郎

【目的】SCA6は，晩発性，緩徐進行性であり臨床所見は純粋な小脳型をとることが多いが，0-15％と稀ながらジストニアを伴うことが知られている．我々は下肢ジストニアを呈したSCA6を2例経験した．SCA6の疾患スペクトラムを示す重要な所見と考えられるため報告する．【症例1】66歳，男性．母，母方叔父，姉が同症．61歳時より歩行時に右足趾が底屈し突っ張るようになった．床から足底が離れると右足趾が底屈するため，右踵を床につけたまま跛行していた．構音障害，眼振，四肢失調は軽度であったが，小脳の萎縮と血流低下を認め，遺伝子検査の結果SCA6と診断した．【症例2】70歳，女性．母，姉，妹が同症．55歳時より構音障害，動作時振戦が出現した．57歳より歩行時にふらつくようになり，62歳時に遺伝子検査の結果SCA6と診断された．64歳頃より歩行時に右下肢を不自然に高く挙げて踏み出すようになった．【結果】症例1は右下肢遠位のジストニア，症例2は右近位筋優位の両下肢ジストニアを呈した．立位，歩行時に出現し，姿勢時，動作時ジストニアであった．2例ともジストニアは左右差が顕著であったが，小脳症状および小脳萎縮，脳血流の左右差は目立たなかった．【結論】SCA6に伴うジストニアには，既報告を検討すると左右差のある四肢の動作時ジストニアが多い．近年ジストニアの発症機序に小脳系が関与することが注目されているが，SCA6におけるジストニアの左右差を説明することが困難である．SCA6には小脳路以外の臨床症状および病理，機能画像の報告がある．ジストニアの合併は，SCA6が小脳系のみの障害ではない可能性を示唆するものと考えられる．

P(1)-160
頭部外傷後ジストニアの3例

川崎市立多摩病院神経内科
堀内正浩

【目的】交通外傷により生じた頸部外傷後ジストニアの3例を報告する．【方法】3例とも側方からの衝突で，衝突の反対側に首を回旋出来なくなった．画像診断および疼痛の性質につき検討した．【結果】全例で頭部MRI，頸椎X-Pに異常を認めなかった．2例においては経過中に複合性局所疼痛症候群（CRPS）になった時期があったため，固定ジストニアと診断した．1例は軽度外傷性脳損傷（MTBI）と診断され，僧帽筋と頭板状筋の収縮が弱く，副神経の障害が疑われた．【考察】頸部外傷後ジストニアにはCRPSやMTBIの関与があると考えた．

P(1)-161
痙性斜頸10例に対するボツリヌス治療の検討

山形大学医学部附属病院第三内科
川並　透，猪狩龍佑，田中英智，伊関千書，高橋賛美，佐藤裕康，小山信吾，黒川克郎，和田　学，荒若繁樹，加藤丈夫

【目的】ボツリヌス治療（BTx）を行った痙性斜頸10例の転帰を検討する．
【方法】2006年から2011年の間にBTxを行った痙性斜頸患者を対象とした．診療記録から，1）病歴，2）斜頸のタイプ，3）治療の転帰，4）合併症の有無を検討した．BTxの治療効果はTsuiの変法で評価した．
【結果】男5名（58-68歳，平均62.8歳），女5名（32-62歳，平均45.6歳）について，斜頸以外の神経学的異常はなかった．頭部MRIと血清セルロプラスミン値に異常はなかった．1）病歴：発症の契機は頸椎症術後（男1例），陸上競技のラストスパートで頸部を曲げる（男1例），ハープ演奏（女1例）であった．二次性ジストニアはなかった．4例は鍼灸か整体治療をうけていた．2）斜頸のタイプ：回旋9例（右5/左4例），側屈1例（右）であった．体軸偏奇例はなく，頭部振戦は1例（男）であった．1例（女）はBTx治療後に右回旋→右偏奇で再発した．3）治療の転帰：治療前の状態はTsui変法6-9点であった．偏奇の持続的消失を目標とし，BTxを1-3カ月間隔で繰り返した．1例（男）は，3年間BTxを行ったが右回旋は持続的に30°であった．4例（男1/女3例）は間欠的に症状が残り，就寝しようとして横臥した時（女1例），バスや列車の座席で1時間以上の座位で回旋（男1例）または，運転中の車線変更に際して首の回りが遅いと感じていた（女2例）．上記の間欠的な訴えは，抗コリン薬，筋弛緩薬，ゾルピデムの服用時と非服用時で比較すると，抗コリン薬（アーテン6mg/日）服用が有効であった．4）合併症：嚥下障害や頸部筋力低下例はなかった．一方，治療中に下垂体機能不全，副甲状腺機能亢進症，特発性腕神経叢麻痺が各1例（男のみ）発症した．
【結論】BTxは痙性斜頸に有効であるが，軽度で間欠的な異常姿勢が残ることがある．その際には抗コリン薬の併用が有効ではないかと考えた．また，治療中は神経疾患以外の偶発症にも注意が必要である．

P(1)-162
姿勢異常（腰曲がりと首下がり）を示す神経疾患の経験

奈良県立医科大学病院神経内科
形岡博史，桐山敬生，江浦信之，正畠良悟，杉江和馬，上野　聡

目的：姿勢異常（腰曲がり，首下がり）を示した神経疾患を報告し，それらの疾患から得られた姿勢異常の知見を報告する．
対象と結果：［症例1］重症筋無力症，75歳女性．両側の眼瞼下垂と眼球運動制限，四肢の筋力低下を認め，それらの症状はテンシロンテスト陽性を示し重症筋無力症と診断．立位で正面視が困難なほどの腰曲がりがテンシロンテストで軽減した．ステロイド内服でQMGスコアは26から18点に，抗Ach-R抗体価は150から34 nmol/lに低下し，腰曲がりも改善した．［症例2］慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP），74歳男性．四肢遠位部の筋力低下と感覚異常を認め，筋電図と神経生検よりCIDPと診断．免疫グロブリン大量静注を行い，CIDP症状とともに腰曲がりが改善した．［症例3］首下がりのみを呈した封入体筋炎，77歳女性．板状筋のMRI異常高信号を認め，筋生検で封入体を伴う炎症性ミオパチを認めた．ステロイド内服により首下がりが改善し，板状筋のMRI異常高信号も消失した．発症から約5年を経過しているが，四肢の筋力低下はない．［症例4］パーキンソン病，67歳女性．アマンタジンの内服により首下がりが出現し，その中止で消失した．表面筋電図で胸鎖乳突筋と板状筋に持続性自発放電を認めた．［症例5，6］腰曲がりを呈したパーキンソン病，80歳男性と67歳女性．腹直筋下部の有痛性筋硬直を呈し，その痛みは臥位で消失し，痛みがないと腰曲がりが軽減した．腹痛や腹部筋硬直のないパーキンソン病と比べ1日ドーパミン換算量は多く，腹直筋幅が腹部CTで厚かった．1例の表面筋電図で持続性自発放電を下部腹直筋に認めた．
結論：末梢性疾患や神経筋接合部疾患も腰曲がりを呈する．首下がりのみを呈する封入体筋炎の亜型がありうる．アマンタジンによる首下がりと，腰曲がりを増強しうる腹直筋下部の有痛性筋硬直は，ジストニアが疑われる．

P(1)-163
特発性正常圧水頭症と鑑別が問題となった大脳皮質基底核変性症患者の臨床的検討

和歌山県立医科大学神経内科
安藤竜起，高　真守，中西一郎，村田顕也，近藤智善

【目的】特発性正常圧水頭症（iNPH）と神経変性疾患との鑑別は治療方針を決定する上で重要であるが，大脳皮質基底核変性症（CBD）との鑑別を要した既報告例は少ない．そこで，両疾患の鑑別を要した自験例について臨床的検討を行った．【方法】自験例3例を症状・頭部MRI・髄液排除試験により評価した．【症例】症例1）70歳男性．左上肢の巧緻運動障害で発症．発症8ヶ月後に左下肢の動作緩慢，1年後に認知機能低下を認めた．症例2）77歳女性．右上肢の巧緻運動障害，右下肢の動作緩慢にて発症．1年半後に左上下肢の皮質性感覚障害を，2年後に認知機能低下・尿失禁が出現した．症例3）73歳女性．歩行障害，尿失禁にて発症．2年半後に認知機能低下，6年後に左上肢の巧緻運動障害を認めた．頭部MRIでは全例で顕著な左右差のある大脳皮質の萎縮，脳室拡大（Evans index 0.3以上），高位円蓋部の脳溝狭小化を認めた．髄液排除試験では，症例1，3では明らかな症状改善は認めず，症例2では右下肢動作緩慢の軽度改善を認めたがリハビリテーションによる改善の可能性も考えられた．症例1は発症4年後に他院でシャント術施行したが，症状は改善しなかった．症例2はリハビリテーションを継続し，髄液排除試験施行から6ヶ月後も上記の改善は維持されていた．【考察】3例とも一側優位性の肢節運動失行や固縮，一側優位性の大脳皮質萎縮を認めたことからCBDと考えられた．また認知機能低下・歩行障害・尿失禁のいずれかの症状，脳室拡大，高位円蓋部の脳溝狭小化を認めたことからiNPHの可能性も考えられたが，いずれの症例も髄液排除試験による改善は明らかではなかった．CBDとiNPHとの鑑別を要した報告例は，いずれもシャント術が有効であった点が今回の報告例と異なる．CBD症例の中にはiNPH様の症状及び画像所見を呈する例があり，注意を要する．

P(1)-164
不随意運動における塩化エドロフォニム負荷テスト

[1]神鋼病院神経内科，[2]Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research，[3]関西電力病院神経内科
松本真一[1]，小泉英貴[1]，関　恒慶[1]，谷口浩一郎[1]，
佐光　亘[2]，村上永尚[3]

目的　不随意運動の診断のために塩化エドロフォニム負荷テストが有効であるか検討した．対象　眼瞼痙攣10名　痙性斜頸　10名　上肢ジストニア10名を検討した．方法　塩化エドロフォニウム（真薬）及び，生理食塩水（偽薬）を二重盲検比較試験として投与した．真薬投与時，偽薬投与時の自覚症状をvisual analogue scale（VAS）で評価した．試験の様子をビデオ撮影し，偽薬，真薬投与時の臨床症状を患者背景及び診断名を知らされていない不随意運動専門医3名が他覚症状としてVASで評価した．
結果　眼瞼痙攣の自覚症状は真薬投与時20.9±11.7mm，偽薬投与時63.4±13.2mmであり有意差（p<0.0001）を認めた．眼瞼痙攣の他覚症状は真薬投与時73.1±28.5mm，偽薬投与時128.3±29.1mmであり有意差（p<0.0001）を認めた．痙性斜頸の自覚症状は真薬投与時23.1±20.9mm，偽薬投与時52.5±11.4mmであり有意差（p=0.001）を認めた．痙性斜頸の他覚症状は真薬投与時65.6±28.9mm，偽薬投与時121.7±22.8mmであり有意差（p<0.0001）を認めた．　上肢ジストニアの自覚症状は真薬投与時21.6±25.6mm，偽薬投与時49.8±6.1mmであった．片側顔面痙攣の他覚症状は真薬投与時60.6±25.5mm，偽薬投与時120.4±23.8mmであった．考察　コリン作動薬の負荷により，ジストニアの診断及び治療方針を決定できる可能性がある．

P(1)-165
定量的運動指令解析システムを用いた免疫性小脳失調症の治療効果についての検討

[1]東京医科大学八王子医療センター神経内科，[2]東京都医学総合研究所，[3]東京医科大学医学教育学，[4]東京医科大学第三内科，[5]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
南里和紀[1]，李　鍾昊[2]，筧　慎治[2]，三苫　博[3]，沖田光紀[1]，
竹口将文[1]，田口丈士[4]，新山和秀[1]，井上　文[1]，石河朝子[1]，
田中伸幸[1]，佐藤健治[1]，水澤英洋[5]

【目的】免疫性小脳疾患では免疫治療の有効性が報告されているが，その病態や長期免疫治療の有効性については未だ不明である．今回我々は，予測制御器とフィードバック制御器の運動指令を分離評価出来る定量的運動指令解析システムを用い，抗GAD抗体陽性運動失調症患者の病態および治療効果について検討した．【方法】長期経過観察中の抗GAD抗体陽性小脳失調症患者についてIVIg治療前後でICARSによる治療評価を行った．また定量的運動指令解析システムを用い視覚誘導性目標追跡課題を与え運動軌跡を計測，予測制御器およびフィードバック制御器の出力の誤差を計算しそれらの病態比較を行い治療効果を定量的に分析した．症例は57歳女性，1995年より歩行時ふらつきが出現増悪，独歩困難となった．2004年IVIg治療を行なったところICARSは46から35へ改善し安定した歩行が可能となった．その後，年1回の間隔でIVIgを行ったが徐々に歩行障害は増悪したため，2011年10月8回目のIVIgを行なった．【結果】IVIg後，自覚症状の改善を認めたが，ICARSによる評価では治療前後で有意な改善を認めなかった．しかし定量的運動指令解析システムでは，目標の追跡成功率（正常被験者90%前後）は治療前30.8%であったが治療後は52%と改善した（p<0.005）．治療前には予測誤差とフィードバック誤差の両方がコントロールに比べて著しく増大していたが，治療後に予測誤差が顕著に減少した．【結論】本症例では，発症後15年以上を経過しても免疫治療で予測制御障害を可逆的に改善することが可能であった．従って，免疫性小脳疾患では小脳障害の少なくとも一部が細胞変性に至らない機能的なレベルに留まっていることが示唆された．また，本研究に用いた定量的運動指令解析システムはICARS等の通常の神経診察では明らかでない運動失調の変化を明瞭に検出し得たことから，治療効果を検討する上で有用なシステムであると考えられた．

P(1)-166
急性頸部ジストニアにおける経時的頸部CTの有用性について

中村記念病院神経内科
阿部剛典，竹内朗子，田中久貴，仁平敦子，溝渕雅広，
佐光一也

【目的】急性頸部ジストニア3症例における経時的頸部CTの有用性を検討した．
【方法】症例1：60歳代女性，症例2：60歳代男性，症例3：20歳代男性．いずれも急性の頸部痛を伴い発症した．ドパミン遮断薬内服や最近の外傷歴等はなかった．全例で嚥下障害と頸部可動域制限を認め，後頸部局所麻酔筋注や抗痙縮薬等の治療は無効であった．塩酸トリヘキシフェニジル6mg/日開始後，速やかに症状改善がみられた．治療前後で頸部表面筋電図，頸部CTを経時的に評価した．
【結果】表面筋電図では，治療前に両側胸鎖乳突筋，両側後頸部筋の持続的収縮を認め，治療後には改善していた．頸部CTを治療前後で比較したところ，症例1では右胸鎖乳突筋，両側僧帽筋，両側肩甲挙筋，両側後頸部筋に，症例2では両側胸鎖乳突筋，両側僧帽筋，両側肩甲挙筋，両側後頸部筋に，症例3では左後頸部筋に筋断面の形状変化がみられた．これらの断面積は治療後に減少しており，筋弛緩を反映していると考えられた．
【考察】急性頸部ジストニアの原因としては，特発性やドパミン遮断薬による薬剤性の他にも，頭頸部腫瘍，炎症，頸椎病変等が知られており，鑑別のため頸部断層撮影が施行されている．今回の検討では短期間での筋の持続収縮改善を頸部CTでとられることができた．通常，頸部ジストニアの他覚的評価法としては表面筋電図が一般的であるが，経時的頸部CTは筋持続収縮の改善を他覚的に評価する方法として有用であると考えられた．
【結論】経時的頸部CTは急性頸部ジストニアの他覚的評価法として有用である．

P(1)-167
3D-SSP two tail view表示によるパーキンソン症候群の鑑別

[1]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[2]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター放射線科
橋本昌也[1]，吉岡雅之[1]，川崎敬一[1]，村上舞子[1]，崎元芳大[2]，
鈴木正彦[1]

【背景】パーキンソン症候群早期診断において画像検査の役割は大きく，SPECT，PETなどを用いた報告が散見される．しかし各疾患の相対的血流低下，亢進部位双方を比較検討した報告はない．
【目的】パーキンソン症候群の各疾患における相対的血流低下，亢進部位双方を比較検討する．【対象】臨床的に診断されたパーキンソン病（PD）98例，レヴィ小体型認知症（DLB）10例，多系統萎縮症（MSA）23例（パーキンソニズム主体；MSA-P（13例），小脳症状主体；MSA-C（10例）），進行性核上性麻痺（PSP）8例，大脳皮質基底核変性症（CBD）8例と正常対象群（NC）16例．【方法】全症例のIMP-SPECT画像に対し3D-SSPを用いて疾患群とNC群の2群間比較を行った．Two tail view表示の全脳参照画像を用いて各疾患群の相対的血流低下，亢進部位を比較検討した．さらに，PD群においては重症度別に同様の検討を行った．【結果】PD，DLB，MSA-P，MSA-C，PSP，CBDはいずれも異なる所見を呈した．PDでは後頭で血流低下がみられる一方，一次感覚運動野，小脳の血流は亢進していた．この傾向は症状の重症化に伴い顕著となった．DLBは著明な後頭血流低下に加え後部帯状回の血流低下が認められた．頭頂の血流は亢進していた．MSA-CはMSA-Pに比べ小脳血流低下，頭頂から後頭の血流亢進が著明であった．PSPでは前頭連合野，前頭内側で血流低下が目立ち，頭頂から後頭内側と小脳の血流亢進が認められた．CBDは運動前野の血流低下と小脳，後頭の軽度血流亢進が認められた．【考察】Two tail view表示で血流を検討することはパーキンソン症候群鑑別，PD重症度判定に有用であった．SPECT画像を解釈する上で，血流低下部位のみでなく血流亢進部位を含めたパターンを検討していくことは重要である．

P(1)-168
神経変性疾患における脳血流SPECT所見の特徴

大分大学医学部総合内科学第三講座
木村成志，石橋正人，藪内健一，岡崎敏郎，花岡拓哉，
荒川竜樹，熊本俊秀

【目的】アルツハイマー型認知症（AD），前頭側頭型認知症（FTD），レビー小体型認知症（DLB），パーキンソン病（PD），多系統萎縮症（MSA-P，MSA-C），進行性核上性麻痺（PSP），脊髄小脳性症（LCCA）などの神経変性疾患における脳血流SPECT所見の特徴を明らかにする．
【方法】2006年から2011年までに，99mTc-ECDによる脳血流SPECTを施行したAD103例（男28，女65，平均年齢77.7歳），FTD15例（男5，女10，平均年齢80.5歳），DLB18例（男8，女10，平均年齢79.2歳），PD28例（男12，女16，平均年齢68.7歳），MSA-P 12例（男5，女7，平均年齢69.3歳），PSP19例（男14，女5，平均年齢73.2歳），LCCA7例（男5，女2，平均年齢62.0歳），MSA-C11例（男8，女3，平均年齢65.7歳）を対象とした．コントロール群は，年齢，性別を合わせた，神経疾患のない健常者とした．各疾患に特徴的な脳血流低下部位をSPM8解析により検討した．
【結果】各疾患で以下の脳血流低下部位を認めた．AD：後部帯状回，側頭葉から頭頂葉，FTD：前頭葉，側頭葉，DLB：後頭葉から頭頂葉，PD：後頭葉，MSA-PおよびMSA-C：橋，小脳，PSP：中脳，視床，帯状回前部，島皮質であった．
【結論】認知症，パーキンソン症状，小脳失調などを呈する神経変性疾患では，それぞれ特徴的な脳血流SPECT所見を呈する．脳血流SPECTは，鑑別診断や病態の理解に有用である．

P(1)-169
Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis における SPECT 所見と病態についての検討

[1]日本医科大学附属病院神経内科，[2]日本医科大学付属武蔵小杉病院神経内科
神谷信雄[1]，濱本　真[2]，三品雅洋[1]，原田未那[1]，片山泰朗[1]

【目的】これまで，PKC（Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis）に対して SPECT 所見を報告しているものは少ない．我々は，4例の症例を経験し SPECT を施行し得たので，病態の考察を含め報告する．【方法】16歳から18歳までの PKC の4症例（男2，女2）に対して，発作間歇期の ECD-SPECT を施行した．eZIS にて血流評価を行い，比較検討した．【結果】全例に被殻外側に血流上昇部位を認め（左3例，右1例）．また，全例において左側頭葉内側下面の血流上昇を認めた．3例に右視床内側-下部に血流上昇部位を認めた．前頭・頭頂皮質の血流上昇を散在性に認めたが，2例において CBZ による治療の前後で血流を測定し得たが，治療後に血流上昇は改善を認めた．血流低下部位として特徴的な所見は得られなかった．【結論】PKC の発症機序に関しては大脳基底核の障害が考えられている．大脳基底核-視床-皮質回路には，被殻-黒質網様体-淡蒼球内節を介して視床-運動野に戻る direct pathway と，淡蒼球外節-視床下核を経由して運動野へ戻る indirect pathway の存在が考えられている．本検討においては，全例で被殻外側に血流上昇を認めており，direct pathway が優位になり視床への抑制の低下が起き，運動野への興奮性の入力が増し不随意運動を来すと考えられた．視床の血流が上昇していることも矛盾しないと考えられた．また，視床下核付近の血流上昇を認める例もあり，2次性に活性化されている可能性が考えられた．これまでの報告では，発作間歇期の SPECT においては両側尾状核後部の血流低下や，基底核領域の血流低下，また，発作時の SPECT では基底核領域の血流低下を来すとの報告がある．今回の検討における結果は，本疾患の病態をより反映している可能性があると考えられた．

P(1)-170
抗 GAD 抗体関連小脳失調症患者の［11C］flumazenil PET 脳機能解析

[1]浜松医科大学病院第一内科，[2]浜松医科大学分子イメージング先端研究センター
鈴木万幾子[1]，河野　智[1]，寺田達弘[2]，尾内康臣[2]，
小西高志[1]，白川健太郎[1]，宮嶋裕明[1]

目的：Glutamic acid decarboxylase（GAD）は，中枢神経系の抑制性神経伝達物質である γ-aminobutyric acid（GABA）合成酵素である．Stiff-person 症候群・小脳失調症等の神経疾患患者にて，血清中に抗 GAD 抗体を検出することが報告されている．抗 GAD 抗体関連小脳失調症患者を対象として，GABA-A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位のリガンドである［11C］flumazenil PET を用い GABA 作動性ニューロンの機能評価を行った．
方法：抗 GAD 抗体陽性の小脳失調症患者，小脳失調症と Stiff-person 症候群および1型糖尿病合併患者の2名を対象とした．患者血清より抽出した IgG を用い，免疫組織染色法にて小脳組織の認識部位と，免疫ブロット法にて GAD65，67のどちらを認識するのかを評価した．また，PET にて，大脳・小脳の各部位での関心領域（ROI）の［11C］flumazenil の結合能を解析した．結果：免疫組織染色では，ラット小脳の顆粒層での染色性がみられた．免疫ブロット法および培養細胞を用いた蛍光免疫染色では，GAD67ではなく GAD65 を認識することが確認された．PET による脳機能解析では年齢対応対照群と比較して，2名とも小脳半球・虫部にて flumazenil の結合能が低下していた．小脳失調症患者での免疫グロブリン大量静注療法による治療前後の評価では，小脳失調症の改善とともに，小脳虫部での結合能は上昇した．結論：抗 GAD 抗体関連小脳失調患者において，GABA-A 受容体の可逆的な変化が，病態に関与している可能性が考えられた．［11C］flumazenil PET は，患者の運動機能障害評価及び治療効果判定に有用であると考えられた．

P(1)-171
良性遺伝性舞踏病の遺伝子解析と PET によるドーパミン神経の脳機能解析

[1]浜松医科大学第一内科，[2]浜松医科大学分子イメージング先端研究センター，[3]磐田市立総合病院神経内科
小西高志[1]，河野　智[1]，尾内康臣[2]，寺田達弘[2]，
鈴木万幾子[1]，白川健太郎[1]，藤本正也[3]，宮嶋裕明[1]

【目的】良性遺伝性舞踏病（BHC）の一家系を対象に，遺伝子変異を同定しその臨床的特徴を PET 画像検査を用いて検討した．【方法】常染色体優性遺伝形式で若年発症の舞踏病を呈する一家系6名を対象に遺伝子解析を行い，その内2名を対象に PET を用いドーパミン神経機能の脳機能画像評価をおこなった．【結果】発端者の末梢血白血球から抽出した genomic DNA を用いて，*TITF-1* 遺伝子解析を行ったところ，intron 2に c.464-9C＞A の新規のヘテロ変異を同定した．更に肺組織から抽出した RNA を用い RT-PCR にて *TITF1* の mRNA 配列をシークエンス解析したところ，同変異により exon 2と3の間にてスプライス異常が生じ，7bp のイントロン配列が挿入することを確認し，良性遺伝性舞踏病（BHC）と診断した．従来報告では，BHC の舞踏病症状にレボドパが有効であり，ドーパミン神経機能異常との関連性が示唆されている．そこで，患者2名を対象に PET を用いドーパミン神経の脳機能解析を行った．［11C］β-CFT-PET では，両側の線条体で取り込みの上昇がみられ，［11C］raclopride-PET では両側被殻背側で取り込みの低下がみられた．更に，これら2症例を対象にレボドパ内服加療を行ったが舞踏病症状の改善はみられなかった．【結論】*TITF-1* 遺伝子の新規遺伝子変異をもつ BHC の家系を報告した．本家系では既報例と異なりレボドパ治療に反応はなく，PET による脳機能解析では本症病態に後シナプスのドパミン神経の機能障害の関与が考えられた．

P(1)-172
神経変性疾患患者に認められた特発性正常圧水頭症（iNPH）の画像所見の検討

大牟田病院神経内科
渡邉暁博，荒畑　創，河野祐治，古谷博和，藤井直樹

【目的】神経変性疾患において脳画像上，側脳室の拡大を呈す症例をしばしば経験する．我々は昨年の本学会で進行性核上性麻痺（PSP）の一部の症例で，iNPH に特徴的とされる MRI 画像所見を呈すものがあることを示した．今回我々は PSP 以外の神経変性疾患における画像所見を検討した．
【方法】症例：頭部 MRI を冠状断を含め撮影しえた症例を対象とした．
画像評価：画像所見として，iNPH に特徴的な所見とされる（1）側脳室の拡大（Evans Index 0.3以上），（2）高位円蓋部の脳溝・クモ膜下腔の狭小化，（3）内側頭頂葉の脳溝狭小化（4）シルビウス裂の拡大（5）脳梁角の狭小化，について評価した．
【結果】（1）から（5）を満たした症例は3例あり，家族性の大脳皮質基底核変性症候群（CBS）が2例，Perry 症候群が1例であった．
【結論】神経変性疾患の一部の症例では，iNPH に特徴的とされる MRI 画像所見を呈すものがあることを示した．iNPH の病態の解明に向けて重要な症例であると考えられ，今後症例データの蓄積が必要であると考えられた．

P(1)-173
視床出血後の振戦

東京都立神経病院脳神経内科
沖山亮一，横地房子

【目的】視床出血後の振戦の責任病巣が，視床内亜核のどこにあるか同定すること
【対象】視床出血後振戦の2例
【方法】頭部 MRI を用い，1．T1強調矢状断より前交連・後交連の位置を確定し，病変部位の視床内亜核を推定した．2．3d-SPGR を用い，定位脳手術用汎用ソフトにて，病変部位の視床内亜核を推定した．
【結果】2例とも視床 Vim 核から VC 核に及ぶ病変と推定された．
【考察】視床出血後の振戦の病変は Vim 核の一部が破壊されたことによる可能性が示唆された．

P(1)-174
多系統萎縮症の MRI T2＊強調画像所見の検討

[1]有田共立病院神経内科，[2]有田共立病院脳神経外科，[3]長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター臨床研究部，[4]長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター神経内科
後藤公文[1]，田中達也[2]，桃崎宣明[2]，中根俊成[3]，松尾秀徳[4]

【目的】多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）診断における MRI T2＊強調画像（T2＊）の有用性を検討する．【対象】過去2年間に当施設で診療を行った MSA 症例13例：second consensus conference（2007年）で示された診断基準に準拠し，probable MSA-C 3例（男2，女1；罹病期間3年～8年），possible MSA-C 8例（男2，女6；罹病期間0.5年～6年），possible MSA-P 2例（女2；罹病期間3年～4年）．パーキンソン病11例と本態性振戦2例を対照とした．
【方法】それぞれの MRI 画像（1.5T）の橋 hot-cross bun（HCB）sign，被殻外側異常信号，中小脳脚異常信号について，T2＊と T2強調画像（T2），FLAIR 画像（FLAIR）を比較検討した．【結果】1）probable MSA-C 3例，possible MSA-C 7例と possible MSA-P 1例にて，T2＊にて橋に HCB sign 様所見を認めた．T2 HCB sign を probable MSA-C 2例で認めたが，他の症例では不鮮明であり，FLAIR では HCB sign 描出は不良であった．2）possible MSA-C 2例と possible MSA-P 2例にて，T2＊にて被殻外側に低信号病変を認めた．いずれも T2 と FLAIR でも確認されるが，T2＊でより鮮明に描出された．3）possible MSA-C 3例にて，T2と FLAIR で中小脳脚高信号病変を認めたが，いずれも T2＊では確認されなかった．4）罹病期間0.5年の possible MSA-C と対照例では，検討した画像所見は全て陰性であった．【結論】MSA では，T2＊にて橋 HCB sign 様所見と被殻外側低信号病変が同定される．T2＊ HCB sign 様所見は，陽性率が高いこと，T2 HCB sign が確認される前に同定できる可能性があること，疾患特異性が高いこと示唆されることから，MSA 診断に有用と思われた．

P(1)-175
多系統萎縮症の MRI T2＊所見―MSA-P と MSA-C の差違

名古屋市総合リハビリテーションセンター神経内科
堀本佳彦，田島稔久，稲垣亜紀，日比野敬明，深川和利，
蒲澤秀洋

【目的】多系統萎縮症（MSA）患者では，被殻への鉄沈着が病理学的にも指摘されており，生前の MRI においてもこれを示唆する所見が報告されている．そこで鉄と病態，とくに病型との関連を明らかにすべく，鉄沈着の描出に鋭敏とされる T2＊強調像を用いて検討した．
【方法】MSA 患者16例（MSA-C 12例，MSA-P 4例）を対象に施行した MRI の基底核所見について，被殻，淡蒼球の T2＊強調像低信号の陽性率を MSA-C，MSA-P の病型別に，Kraft らの score を用いて比較検討した．また T2＊強調像と拡散強調像との比較も，併せて行った．MSA-C は施行時平均年齢65.3±12.9歳（39-88歳）で平均罹病期間5.6±3.9年（1-12年），MSA-P は年齢66.1±12.4歳（54-79歳）で罹病期間3.5±3.1年（1-8年）であった．
【結果】T2＊強調像による検討では，MSA-C で軽度でも被殻に低信号を認めたのは5例42％で，そのいずれもが淡蒼球の低信号に比して同程度以下（score 0，1）であった．MSA-P では3例75％に被殻の低信号を認め，信号強度の低下は被殻で淡蒼球よりも強かった（score 2，3）．拡散強調像による検討では，MSA-C では施行した6例中3例に被殻の低信号を認めたが，淡蒼球の低信号と同程度以下であった（score 0，1）．MSA-P では施行した3例全例の被殻と淡蒼球に低信号を認め，内2例は被殻の低信号が強かった（score 3）．
【結論】臨床病型による被殻 T2＊低信号出現率に違いがみられ，MSA-P での出現率が高かった．被殻の鉄沈着を伴う病理変化が影響している可能性が示唆された．また，この所見は拡散強調像にても，ほぼ同様の傾向が認められた．

P(1)-176
多系統萎縮症における volumetry・拡散テンソル画像を用いた大脳病変の広がり

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学放射線科
伊藤瑞規[1]，渡辺宏久[1]，千田　譲[1]，熱田直樹[1]，中村亮一[1]，
渡辺はづき[1]，原　一洋[1]，坪井　崇[1]，長縄慎二[2]，祖父江元[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）に volumetry，拡散テンソル画像を用いて2年間経時的に大脳病変の広がりを検討した．【方法】対象は MSA 12例（MSA-P 1例，MSA-C 11例），および年齢，性別を一致させたコントロール17例．MSA は登録時および半年後，1年後，1年半後，2年後に，コントロールは登録時に頭部 MRI を撮影し，voxel-based morphometry（VBM），mean diffusivity（MD），fractional anisotropy（FA）をそれぞれ比較し，大脳病変の広がりを検討した．【結果】MSA 群はコントロールに比べ，VBM では小脳，前頭葉の萎縮（p<0.05）を認め，半年から2年後に前頭葉を中心に，その後側頭葉，頭頂葉へ萎縮が進行していた．MD では小脳と脳幹，前頭葉を中心に MD 上昇（p<0.05）が認められ，半年から2年後に VBM と同様のパターンでその範囲が拡大した．FA では小脳と脳幹に FA 低下（p<0.05）を認め，半年後には大きな変化を認めなかったが，1年後から2年後に VBM と同様のパターンでその範囲が急速に拡大した．いずれも当初から変性もしくは萎縮の強い脳幹，小脳ではその変化に乏しく，前頭葉を中心とした大脳半球での変化が目立った．特に前頭葉では初めに前頭前野から変性が始まり，その後前後へ広がり運動野が最後に変性をきたしていた．【結論】VBM，MD，FA は，MSA における大脳変性を鋭敏に検出することができ，半年から2年間でその変性部位の拡大を明瞭に捉えることが可能であった．MSA の大脳変性は，前頭葉を中心に生じ，特に前頭前野から変性が始まり前後へ広がり運動野が最後に変性をきたしていた．

P(1)-177
多系統萎縮症における髄液5-HIAA は橋の血流低下と関連する

大分大学医学部総合内科学第3講座
藪内健一，木村成志，熊本俊秀

【目的】多系統萎縮症（MSA）における髄液中の5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）とホモバニリン酸（HVA）の濃度を脊髄小脳変性症（SCD）を疾患コントロールとして比較し，さらに脳血流との関連の有無を明らかにする．【方法】2006から2011年までに当科で診断した SCD14例（平均年齢；62.0±7.7歳，男性；9例，女性；5例）と MSA-C 16例（平均年齢；61.2±9.9歳，男性；10例，女性；5例）を対象として，髄液5-HIAA，HVA を測定し両群間で比較を行った．^{99m}Tc-ECD を用いた脳血流 SPECT 検査を併せて行い，各関心領域での脳血流量を算出した．さらに髄液5-HIAA，HVA と脳血流量との相関の有無を検定した．【結果】髄液5-HIAA，HVA とも，MSA 群において SCD 群と比較して有意に低下していた（p＝0.049，p＝0.015，respectively）．脳血流 SPECT での脳の全体血流量（CBF）については，両群の差は見られなかったが（p＝0.6179），橋の血流量は MSA 群において有意に低下していた（p<0.0001）．以上から髄液5-HIAA と橋の血流との相関を調べたところ，両者は有意な正の相関を示した（p＝0.0083）．髄液 HVA については，橋の血流との相関は有意ではなかった（p＝0.079）．いずれにおいても他の脳部位の血流との相関は得られなかった．【結論】MSA では SCD と比較して髄液5-HIAA，HVA が有意に低下していた．MSA では SPECT における橋の血流も有意に低下していた．さらに髄液5-HIAA は橋における血流低下と有意に相関していた．髄液5-HIAA は両疾患の鑑別のみならず，疾患の活動性のマーカーとして有用である可能性が示唆された．

P(1)-178
脊髄小脳失調症6型と31型の臨床症状と MRI 拡散テンソル画像の比較

神戸大学病院神経内科
大塚喜久，上田健博，永田格也，福田　明，上中　健，
内藤　絢，横田一郎，千原典夫，安井直子，久我　敦，
関口兼司，濱口浩敏，古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】脊髄小脳失調症6型（SCA6）と脊髄小脳失調症31型（SCA31）はともに純粋な小脳性失調を呈する常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症であり臨床症状からの鑑別は困難とされている．今回，我々は臨床症状及び画像的パラメータを用いて SCA6と SCA31の差異を検討することを目的とした．【方法】罹病期間をマッチさせた5例の SCA6と6例の SCA31を対象とした．臨床症状の重症度スコアとして International cooperative ataxia rating scale（ICARS）を比較した．さらに3T-MRI 拡散テンソル画像から上小脳脚・中小脳脚・内包後脚の fractional anisotropy（FA）を測定した．【結果】ICARS の平均値は SCA6群で23.8，SCA31群で36.5であり，SCA31群で有意に高値であった（p<0.05）．全患者での ICARS と上小脳脚の FA 値には逆相関の傾向が見られたが，SCA6群と SCA31群の二群間で有意な差はみられなかった．他の関心領域においては ICARS と逆相関する傾向は見られず，二群間における有意な差も認められなかった．【結論】同一罹病期間で SCA31は SCA6に比して臨床症状が重い傾向があった．神経線維密度を反映する FA 値は上小脳脚以外では臨床症状との関連が弱かった．

P(1)-179
Resolve 法を用いた進行性核上性麻痺における上小脳脚病変の検討

[1]名古屋大学神経内科，[2]東名古屋病院神経内科，[3]名古屋大学放射線科
原　一洋[1]，渡辺宏久[1]，坪井　崇[1]，渡邉はづき[1]，
中村亮一[1]，千田　譲[1]，伊藤瑞規[1]，熱田直樹[1]，饗場郁子[2]，
長縄慎二[3]，祖父江元[1]

【目的】近年，進行性核上性麻痺（以下 PSP）における上小脳脚病変が注目されるようになり，様々な方法で評価されパーキンソン病（以下 PD）や多系統萎縮症（以下 MSA）と PSP の鑑別に用いられている．しかし，これまで用いられてきた方法は特殊な評価方法であり簡便に行いにくい問題点がある．そのため今回我々は Resolve 法と呼ばれる簡便に行える新たな撮影方法を用いて PSP における上小脳脚病変を評価し，PD と MSA との鑑別における有用性を検討した．【方法】対象は平成23年4月から当院へ入院した PSP 5例，PD 8例，MSA 10例の連続23症例と control　7例．PSP は全例 Richardson 型の臨床像を呈し診断基準で probable 以上を満たした．当病院倫理委員会の承認の上で3.0T MRI を用い T1，T2，Resolve 法を施行，上小脳脚の構造を比較検討した．なお Resolve 法とは当院放射線科により作成された脳幹の線維や諸核を明瞭に描出することが出来る新しい MRI 撮影方法である．方法は2名の神経内科医師が匿名化した Resolve 法画像から上小脳脚及び上小脳脚交叉と考えられる部位の輝度変化を判読し，その描出の有無につき確認した．また，PSP においては詳細な神経学的診察を行った．【結果】Resolve 法にて上小脳脚描出例は PSP で0％，PD で75％，MSA で60％であった．また上小脳脚交叉描出例は PSP で40％，PD で100％，MSA で80％であった．PSP では上小脳脚及び上小脳脚交叉の描出が control，PD，MSA と比較して不良であった．【考察】Resolve 法を用い，簡便に PSP の上小脳脚病変を捉えることができた．PD や MSA では上小脳脚病変を認めず，これらの鑑別に有用である可能性が示唆された．

P(1)-180
進行性核上性麻痺，純粋無動症における fcMRI を用いた default network の解析

[1]和歌山県立医科大学神経内科，[2]和歌山県立医科大学第一生理学
中山宜昭[1]，金桶吉起[2]，近藤智善[1]

【目的】resting state functional connectivity MRI（fcMRI）は，特定のタスクを行わない状態で脳内各部位の BOLD（blood oxygenation level dependency）信号を測定し，その自発的変動の相関を解析することで，関心領域における解剖学的連絡や，機能的な連絡を持つ神経回路の働きを評価する手法である．とりわけ覚醒，安静，閉眼時には，後部帯状回皮質（PCC），内側前頭前皮質（mPFC），外側側頭葉皮質（LatPar）を中心とした領域に，相関を持った脳活動の亢進が出現し，これは default network（DN）と呼ばれている．パーキンソン病，アルツハイマー病等で DN の障害が報告されている．我々は fcMRI を用い，進行性核上性麻痺（PSP）と純粋無動症（pure akinesia；PA）症例にて DN の活動を検討した．また，正常者では高値を示す左右の LatPar 間，運動野皮質（Mot）間の相関を解析した．
【方法】当科外来通院中の PA 症例8例，PSP 症例3例，PA から PSP へと移行した症例（移行群）2例の fcMRI を解析した．PCC に seed を設定し，全脳の各 voxel において seed との BOLD 信号の相関値を図示し DN を描出した．seed と，両側の LatPar, mPFC 間の相関から，DN の活動を測定した．PCC の座標は，Montreal Neurological Institute（MNI）atlas に従い設定した．LatPar，mPFC の座標は，A．MNI　atlas 準拠，B．図示された DN にて，LatPar，mPFC 近傍にあり高い相関値を呈した部位　の2つで解析した．Mot の座標は，precentral knob sign に基づき手指運動野を選択した．
【結果】PA 群，PSP 群，移行群の3群間で，DN の活動，左右の LatPar 間，Mot 間の相関に有意差は認められなかった．A 座標よりも B 座標を用いた場合の方が，PCC-mPFC 間の相関値が高い傾向にあり，PA 群では相関値に有意差が認められた．
【結論】PA，PSP 間で DN の活動，左右 LatPar 間，Mot 間の相関に有意差は認められなかった．関心領域の設定方法で相関値が有意に異なり，解析手法のさらなる検討も必要であると考えられた．

P(1)-181
進行性核上性麻痺の診断における中脳・四丘体前後径計測の有用性

東埼玉病院神経内科
能重　歩，高田真利子，田中裕三，谷田部可奈，本間　豊，
鈴木幹也，尾方克久，田村拓久，川井　充

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）とパーキンソン症状を呈する他の疾患との鑑別における頭部 MRI の有用性は過去にいくつか報告されており，MRI で中脳の前後径の測定，中脳面積の測定，中脳/橋の面積比，上小脳脚の測定などが PSP の診断において有用性が検討されている．特に中脳面積，中脳/橋の面積比が有用であると報告があるが，中脳の面積の測定が可能な MRI を常備している病院は限られており，より簡便な方法で進行性核上性麻痺の診断が MRI で可能か検討した．【方法】当院で頭部 MRI の T1強調矢状断像を撮影した PSP　11人，パーキンソン病（PD，Hoehn &Yahr3）14人，多系統萎縮症（線条体黒質変性症：SND）12人を対象として中脳および四丘体の前後径を計測してその比を算出し，PSP の診断における有用性を検討した．【結果】MRI 撮影時における罹病期間は PSP 5.4±3.1年，SND 4.3±2.0年，PD 5.8±3.3年であった．中脳前後径は PSP 8.2±1.0mm，SND 10.6±0.6mm，PD 10.5±0.8mm で，四丘体前後径は PSP 3.1±0.4mm，SND 3.1±0.3mm，PD 3.0±0.3mm であった．中脳四丘体前後径比（M/Q 比）は PSP 2.7±0.4，SND 3.4±0.3，PD 3.5±0.4であった．【考察】M/Q 比は PSP で対照疾患より小さく鑑別に有用と考えられる．今回の測定法は断面積を測定する既報告と比べ簡便に計測できる点が利点である．今後，発症初期の症例を集積し経時的に検討する必要がある．

P(1)-182
進行性核上性麻痺（PSP）の MRI 画像に置ける中脳橋面積比（M/P）および磁気共鳴パーキンソニズムインデックス（MRPI）の検討

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学医学部神経内科
杉山美紀子[1]，林　紀子[1]，桃尾隆之[1]，島村めぐみ[1]，
黒岩義之[2]

【目的】PSP とパーキンソン病またはその可能性がある患者との鑑別に MRI 画像における M/P，および MRPI が有用であるという報告がある．これらの画像的診断ツールが年齢や MRI 撮影時期によって異なるのかを検討することを目的とした．また，PSP はいくつかの臨床型（Richardson 症候群，PSP-parkinsonism（PSP-P），pure akinesia）を呈し，その病理学的分布も異なることが指摘されている．いずれの臨床型を呈する PSP においてもこれらのツールが有用であるかも検討した．【方法】PSP と臨床診断された11症例を対象とした．各症例の MRI で M/P，MRPI を算出，年齢，発症から MRI 撮影までの期間，各臨床型で比較した．値の解釈については，Moreli らの報告を用い，PSP の基準値を M/P 1.5±0.03，MRPI 21.4±7.4とした．【結果】PSP と診断された11症例について，M/P において8症例が PSP の基準値内となった．MRPI においては，すべての症例で基準値内もしくは基準値より大きい値を示した．PSP の年齢と比較して M/P や MRPI に特徴はみられなかった．発症から MRI 撮影までの期間については，短期間であるほうが，典型的な値となる傾向がみられた．臨床型については，11症例中，Richardson 症候群が7症例，PSP-P が2症例，pure akinesia が1症例であった．PSP-P のうち1例は経過6年の時点の MRI での評価であるが，中脳橋比が0.21で，PSP の基準値内ではなかった．ただし，MRPI では26.9と基準値内であった．Pure akinesia は1例のみであったが，いずれの値も PSP の基準値内であった．【考察】PSP の画像診断ツールとして，M/P，MRPI は有用であり，特に上小脳脚の萎縮を評価にいれた MRPI では M/P で基準値でなかった症例についても PSP の基準値内となり，より有用であった．PSP-P の症例で経過が長いのにも関わらず，M/P で基準値内とならなかったのは，PSP-P の tau 病理の拡がりが Richardson 症候群よりも狭いと報告されていることを背景としている可能性がある．

P(1)-183
進行性核上性麻痺（PSP）の FDG-PET 所見について

姫路中央病院神経内科
田畑昌子，鎌田　寛，東　靖人

【目的】Atypical parkinsonism（MSA，CBD，PSP）の鑑別診断に脳機能画像が有用であるといわれている．FDG-PET 所見では，MSA は基底核の代謝低下が，CBD では左右差を伴った頭頂部の代謝低下が，PSP では前頭部内側面と脳幹の代謝低下が言われている．今回我々は，当院で経験した PSP 症例の FDG-PET 所見を検討して報告する．
【対象と方法】NINDS の PSP 診断基準で probable PSP 13例（古典型 PSP）を用いて検討した．FDS-PET 画像は Philips 社の Allegro を用い，FDG 投与量は4.4MBq/Kg で，投与後60分に撮像した．FDG-PET 画像は axial 像と3D-SSP 像をあわせて検討した．
【結果】いずれの症例も前頭部を中心に FDG 取り込み低下が認められた．特に内側面では帯状回，上前頭回が，内側に較べて軽いが，前頭葉全体が低下し，シルビウス裂周囲の上側頭回および弁蓋部の代謝低下が目立っていた．これらの所見は病期の進行によって，より増強して認められた．また，認知機能の低下が強ければ，前頭部全体の代謝低下が強い傾向であると思われた．脳幹病変は3D-SSP では明らかではなかった．SPM で群間比較を行うと，PSP 症例では前頭部全体で代謝低下が認められ，中脳被蓋ではなく，動眼神経核周囲もしくは第三脳室底部の低下を認めた．【考察】probable PSP 症例は機能画像上，特徴的な所見を有しており，PSP の診断に有用であると思われた．

P(1)-184
多系統萎縮症における衝動性眼球運動の異常―MSA-C と MSA-P の比較―

[1]東京大学病院神経内科，[2]瀬川小児神経学クリニック，[3]福島県立医科大学神経内科
寺尾安生[1]，福田秀樹[2]，弓削田晃弘[1]，松田俊一[1]，
花島律子[1]，野村芳子[2]，瀬川昌也[2]，宇川義一[3]，辻　省次[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）には小脳症状を主体とする MSA-C とパーキンソン症状を主体とする MSA-P がある．2病型の病態生理の相違を調べるためサッカード（以下 Sc）の障害を検討した．また臨床症状が似ている脊髄小脳変性症（SCD），パーキンソン病（PD）症例とも比較した．【方法】MSA-C 19例，MSA-P 6例，SCD 12例，PD 69例，年齢をマッチした正常62名で水平性 Sc を眼電図で記録した．視覚誘導性（VGS）・記憶誘導性サッカード（MGS）課題を行い，Sc の潜時・振幅，MGS を制限時間内に始動した率（成功率），眼球運動の抑制機能を表す saccade to cue の頻度などのパラメーターを4つの疾患群（MSA-C，MSA-P，SCD，PD）と正常者で比較した．【結果】VGS 潜時は4群とも（特に MSA-P 群）正常者より延長していた（normal 231.2±58.3ms，MSA-C 292.4±78.5ms，MSA-P 331.1±100.1 ms，SCD 278.9±69.9ms，PD 289.6±101.8ms）．VGS 振幅は4群とも（特に MSA-P 群）低下していた（normal 96.7±9.6%，MSA-C 75.7±19.8%，MSA-P 68.0±21.2%，SCD 82.5±15.2%，PD 86.6±18.5%）．MGS 潜時は PD 群のみで延長していた（normal 418.2±195.5ms，MSA-C 451.9±140.1ms，MSA-P 424.5±101.5ms，SCD 420.0±112.3ms，PD 554.5±195.7 ms）．MGS 振幅は MSA-P，PD 群で低下していた（normal 85.8±18.3%，MSA-C 72.6±34.3%，MSA-P 54.5±24.6%，SCD 83.8±34.8%，PD 63.9±29.0%）．Saccade to cue の頻度は4群とも高かった（normal 24.9±17.6%，MSA-C 33.8±22.3%，MSA-P 37.5±15.8%，SCD 40.7±26.4%，PD 44.0±22.0%）．MGS 成功率は PD 群のみで低下していた（normal 69.2±22.9%，MSA-C 67.0±22.6%，MSA-P 62.0±20.6%，SCD 74.5±19.3%，PD 51.3±25.6%）．【結論】MGS が MSA-C や SCD で保たれ，MSA-P や PD では hypometric になることは既報告と合致していた．しかし MSA-P では PD に比べ MGS 潜時・成功率ともに保たれ，Sc に関する基底核の直接路の機能障害は PD より軽いことが示唆された．

P(1)-185
多系統萎縮症（MSA）の呼吸障害についての検討（第2報）

国際医療福祉大学病院神経内科
小川朋子，田川朝子，橋本律夫，加藤宏之

【目的】MSA における呼吸障害の特徴を検討し，突然死を防ぐ方法を検討する．
【方法】対象は MSA 患者42例．年齢・性・MSA-C or P・発症年齢・気管切開及び NPPV や TPPV 装着の有無と予後について解析した．
【結果】症例は男性21例・女性21例，MSA-C25例・MSA-P17例，平均年齢65.5歳（43-84歳），平均発症年齢59.2歳（40-80歳）で，平均罹病期間は76月（11-211月）であった．経過中16例が死亡し，呼吸不全死が6例，突然死が4例，肺炎等の感染症が3例，肝不全・悪性腫瘍・外傷がそれぞれ1例であった．NPPV は12例で導入され，全例高度の睡眠時無呼吸を呈していた．NPPV 導入後4例が死亡し，呼吸不全の進行によるものが3例，肺炎が1例であった．NPPV 導入から死亡までは平均19月だったが，残り8名は，NPPV 導入後平均26月生存している．気管切開施行は10例で，高度の声帯麻痺によるものが9例，肺炎が1例であった．気管切開後も2例が呼吸不全の進行により死亡し，2例が感染症等にて死亡，3例が TPPV に移行した．気管切開から死亡/TPPV までの期間は，0から52月（平均30月）と個人差が大きかった．突然死した4例は，いずれも気管切開・NPPV を導入されていなかった．そのうち2例は3カ月以内の声帯検査では異常がなく，死亡の予測は困難であった．
【考察】MSA では，呼吸障害の出現時期及び進行は個人差が大きいため，早期からの定期的な呼吸機能検査と，積極的な介入が必要である．NPPV の導入や適切な時期での気管切開の施行によって，突然死を予防することができる可能性が示唆された．

P(1)-186
多系統萎縮症における橋 hot cross bun sign と睡眠呼吸障害および自律神経障害との関連

[1]香川大学病院消化器神経内科，[2]香川大学健康科学，[3]おさか脳神経外科
出口一志[1]，池田和代[1]，久米広大[1]，正木　勉[1]，峠　哲男[2]，
本城尚美[3]

【目的】多系統萎縮症（MSA）の特徴的な MRI 所見として橋 hot cross bun sign（HCB）が知られている．HCB は T2＊強調像でより鋭敏に描出され，橋横走線維と橋核の変性を反映するとされるが，脳幹病変の関与が示唆される臨床症状との関連については不明である．本研究では MSA の各病型（MSA-C と MSA-P）における HCB の程度（T2および T2＊強調像）と睡眠呼吸障害および自律神経障害との関連について検討する．【方法】対象は臨床的に MSA と診断され，T2＊強調像を含む脳 MRI，睡眠ポリグラフィー，自律神経機能の評価がなされた14例（MSA-C 9例，MSA-P 5例）．T2および T2＊強調像により橋 HCB の程度を4段階に評価し，無呼吸指数（AI），無呼吸低呼吸指数（AHI），無呼吸のタイプ，平均 SpO_2，最低 SpO_2，3%ODI，起立性低血圧（OH），排尿障害との関連を検討した．MSA-C の2例は1から2.5年の間隔で再検した．【結果】HCB は MSA-C の全例，MSA-P の2例で描出され，T2よりも T2＊強調像で明瞭であった．MSA 全例を対象とした検討では，T2および T2＊強調像ともに HCB の程度と AI，AHI，平均 SpO_2，最低 SpO_2，3%ODI，OH，排尿障害との間には有意な関連は見られなかった．HCB が高率に認められる MSA-C だけを対象に検討しても T2および T2＊強調像ともに HCB の程度と睡眠時呼吸障害および自律神経障害との関連は認められなかった．中枢性無呼吸は MSA-C の1例と MSA-P の2例に見られたが，MSA-P の2例は HCB を示さなかった．MSA-C の経過観察2例では T2および T2＊強調像ともに HCB が進行し，1例で OH と排尿障害が悪化したが，睡眠呼吸障害は不変であった．【考察】HCB と睡眠呼吸障害および自律神経障害の間に明確な関連は認められず，HCB から臨床症状を予測することは困難である．

P(1)-187
多系統萎縮症における睡眠時無呼吸と臨床検査所見の検討

大分大学医学部神経内科
岡崎敏郎，藪内健一，花岡拓哉，荒川竜樹，木村成志，熊本俊秀

【目的】多系統萎縮症（MSA）における睡眠時無呼吸に対して，臨床検査所見との関連を検討する．【方法】MSA9例（平均年齢；59.6±7.6歳，男性；6例，女性；3例，平均罹病期間；36±13.3カ月，MSA-C；8例，MSA-P；1例）を対象として，終夜ポリソムノグラフィー（PSG）から得られたAHI（Apnea hypopnea index）と年齢，罹病期間，症状，頭部MRIとの関連及び，CV-RR，Head up tilt試験での血漿カテコールアミン，ADH，レニン及びアルドステロン値との相関について検討を行った．【結果】AHIは，5∽14回/h；5例，15∽29回/h；1例，30回/h∽；3例であった．臨床症状では，声帯運動障害を3例（n＝6），起立性低血圧を6例（n＝9），神経因性膀胱を9例（n＝9）に認めた．頭部MRIでの橋十字サインは6例（n＝9）に認めた．年齢及び罹病期間とAHIには相関を認めなかった．CV-RRはAHIに有意な相関を認めた（p<0.05）．Haed up tilt試験での検査所見では，血漿ノルアドレナリン値（安静時，Head up tilt10分後）やノルアドレナリン上昇率（Head up tilt10分後/安静時），血漿ADH値（安静時，Head up tilt10分後），血漿レニン値（安静時），アルドステロン値（安静時）にはAHIとの相関は認められなかった．【結論】MSAにおける睡眠時無呼吸の重症度の評価として，CV-RRが有用である可能性が示唆された．

P(1)-188
多系統萎縮症の睡眠時無呼吸と夜間の心拍変動解析

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]浜松医科大学第一内科
山崎公也[1]，杉浦　明[1]，寺田清人[1]，小尾智一[1]，溝口功一[1]，寺田達弘[2]

【目的】昨年，我々は，多系統萎縮症（MSA）24例の検討によりMSAではLF/HFが昼間よりも夜間において高値であるという正常とは逆の状態にあることを示し，かつ罹病期間が長くなるほど昼間に対する夜間のLF/HFの比率が高くなる（"LF/HF（昼間）とLF/HF（夜間）の比"が罹病期間と負の相関を示す）ことを示した．閉塞性睡眠時無呼吸症候群では無呼吸時にLF/HFが増加すると報告されている．そこで，MSAにおける睡眠時無呼吸の程度とLF/HFとの関連を検討した．【方法】心拍変動解析とポリソムノグラフィー検査を同一の入院中に行えたMSA14例を検討した．心拍変動解析はホルター型心電計を装着しR-R間隔変動をMemCalc法でスペクトル解析した．昼間（9時～19時連続），夜間（23時～5時連続）と規定し検討した．【結果】apnea hypopnea index（AHI）とApnea，hypopnea中に記録された最低のSpO_2値（min.SpO_2）との間に負の相関関係を認めた．AHIと"LF/HF（昼間）とLF/HF（夜間）の比"との間には相関を認めなかったが，AHIと夜間のLF/HFとの間に正の相関を認め，AHIと夜間のHFとの間に負の相関を認めた．AHIと夜間のLFとの間には相関無し．min.SpO_2と夜間のLF/HFとの間に相関は認めなかったが，min.SpO_2と"LF/HF（昼間）とLF/HF（夜間）の比"との間，およびmin.SpO_2と夜間のHFとの間にそれぞれ正の相関を認めた．min.SpO_2と夜間のLFとの間には相関無し．AHI，min.SpO_2と昼間のLF/HF，LF，HFとの間にはそれぞれ相関は認めなかった．【考察】MSAにおいて夜間のLF/HFの高値は睡眠時無呼吸の重症度と相関していることが示された．LF/HFの構成成分の中ではHFのみが睡眠時無呼吸の重症度と相関していた．MSAにおける睡眠時無呼吸は生命予後との関連において重要と思われるが，全例にポリソムノグラフィー検査を頻回に施行するのは困難である．そこで前段階として心拍変動解析により夜間のLF/HF，HFを検討することは，検査必要例の選定に有用かも知れない．

P(1)-189
多系統萎縮症における嚥下障害の病態の検討

和歌山県立医科大学病院神経内科
村田顕也，近藤智善

【目的】多系統萎縮症（MSA-P）では，しばしば嚥下障害を合併するが，その程度は生命予後と密接に関連する．【対象】嚥下障害を訴える多系統萎縮症（MSA-P）6例（男性3例，女性3例，平均年齢69.5±3.4歳，平均罹病期間3.7±1.1年）．【方法】1）嚥下造影：坐位にて模擬食物（3ml）を嚥下し，通常の口腔期，咽頭期の嚥下造影に加え，食道部での造影剤の流れを正面・側面から撮影した．2）食道内圧測定：4チャンネル圧トランスデュサー付きカテーテル（Mui Scientific，Mississauga，Ontario）を経鼻的に挿入．鼻腔から1）30cm（食道の生理的第2狭窄部（以下第2狭窄部）2）35cm　3）40cm　4）45cm（横隔膜貫通部（以下第3狭窄部）の4点で模擬食物嚥下時の食道内圧をPC polygraph（Medtronic，Medtronic Parkway，Minneapolis）で計測した．【結果】1）嚥下造影：口腔期の異常（舌の後方移動の遅延）は4症例で，咽頭進入による誤嚥を1症例で，食道入口部での上部食道括約筋（UES）の開大異常を4症例で確認した．UES通過後も造影剤がUES直下に残留した3症例はいずれも，第2狭窄部で造影剤の一時的貯留が確認された．1例では，食道中部の拡大と噴門上部での先細り狭窄が確認され食道アカラシアと診断した．2）食道内圧測定では，アカラシア症例を除き，中部食道の蠕動運動は保たれていたが，下部食道括約筋（LES）の収縮・弛緩障害が確認された．【結論】1）UES直下と第2狭窄部での造影剤の貯留は，迷走神経（体性神経）障害による上部食道体部の蠕動障害を，2）食道アカラシアおよびLES収縮・弛緩障害は，迷走神経（副交感神経）障害による下部食道の蠕動障害が示唆された．MSA-Pでは，嚥下障害の原因として，1）上食道括約筋の弛緩障害に加え，2）潜在的な上部・下部食道の蠕動・弛緩障害が存在している可能性があるので注意を要す．

P(1)-190
多系統萎縮症の睡眠呼吸障害に対するCPAP療法の禁忌としてのfloppy epiglottisの検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]同医歯学総合病院耳鼻咽喉科，[3]同呼吸器内科
下畑享良[1]，富田雅彦[2]，中山秀章[3]，相澤直孝[2]，小澤鉄太郎[1]，西澤正豊[1]

【背景】多系統萎縮症（MSA）はしばしば睡眠呼吸障害（SDB）を合併し，声帯，舌根，軟口蓋が閉塞部位になる．さらにわれわれは喉頭蓋基部の可動性が増し，吸気時に喉頭蓋が引き込まれるfloppy epiglottis（FE）もその原因になることを報告した．MSAに合併するSDBに対して持続陽圧換気療法（CPAP）が行われるが，FEに対するCPAPの効果は不明である．
【目的】MSAに合併するFEの頻度およびCPAPの効果を明らかにする．
【方法】probable MSAと診断した17症例（MSA-C 14例，MSA-P 3例）を対象とした．咽喉頭所見は，覚醒時およびプロポフォール鎮静下に喉頭内視鏡を用いて観察し，FE合併例ではCPAPによる加圧の影響を観察した．
【結果】対象は年齢63±9歳，罹病期間54±27ヵ月，UMSARS 43±21であった．FEは鎮静下において12例（71％）で認められた（高度閉塞3例，軽度閉塞9例）．12例全例で夜間のいびきを認めた．高度閉塞3例ではCPAPによる閉塞の改善は認めなかった．軽度閉塞の9例ではCPAPにより7例で閉塞の改善がみられたが，2例では喉頭蓋が気道奥に押し込まれ閉塞が増悪し，酸素飽和度も低下した．軽度閉塞例7例を1年間経過観察したところ，1例で閉塞が高度になった．
【結論】MSAにおけるFEはCPAPにより増悪する場合があり禁忌と考えられる．MSAにおけるFEの合併は稀ではないことから，CPAP導入後に鎮静下の喉頭内視鏡によりその有無を確認する必要がある．

P(1)-191
多系統萎縮症における合併症の検討

和歌山県立医科大学神経内科
檜皮谷泰寛，近藤智善

【目的】多系統萎縮症（MSA）の突然死のリスクとして声帯外転麻痺がよく知られているが，声帯麻痺を認めないもしくは気管切開をしている患者においても突然死や急変することが少なくない．その原因として呼吸中枢障害や自律神経障害によるものが考えられている．今回我々は，当院へ救急入院もしくは入院中に急変したMSA患者について合併症の原因について検討した．
【方法】5年間で何らかの合併症で入院したMSA患者22例（男性12例，女性10例）について入院の原因となった合併症，罹病期間，声帯外転麻痺，気管切開の有無，病型（MSA-P or MSA-C）について後ろ向き調査を行った．
【結果】合併症としては心肺停止（CPA）が3例，呼吸器関連合併症が14例，排尿後失神，痙攣，体温調節障害による発熱，精神症状，蜂窩織炎がそれぞれ1例であった．急変時にすでに気管切開を施行していた患者は1例であった．病型別ではMSA-Pが6例，MSA-Cが16例であり，罹病期間はそれぞれ4.6±1.2年と6.5±4.1年であった．呼吸器関連合併症のうち呼吸器感染を認めなかったのは7例でそのうち4例では声帯外転麻痺はなく，特にCO_2ナルコーシスを呈した3例はすべて認めなかった．CPAの3例では1例が声帯外転麻痺を認め，1例はなく，もう1例は死亡したため直接の検査はしていないが発症以前には特有の喘鳴は認めていなかった．
【結論】MSAに合併する呼吸不全の原因としては誤嚥による肺炎がまず考えられるが，今回の調査では半数で肺炎を認めず，さらにその約半数で声帯外転麻痺は認めなかった．特にCO_2ナルコーシスを呈した症例では中枢性の呼吸障害や慢性的な拘束性呼吸障害が存在していた可能性が考えられた．突然死を予防するためには，進行期の症例では定期的な血液ガス検査や夜間の無呼吸，酸素飽和度の低下の有無を確認することが必要であると思われた．

P(1)-192
多系統萎縮症の認知症に影響する因子についての検討

順天堂大学脳神経内科
森　聡生，波田野琢，久保紳一郎，深江治郎，服部信孝

【目的】多系統萎縮症（MSA）に認知機能障害を合併する症例が存在することは報告されているが，どのような症例が認知機能障害を呈するか詳細な検討はなされていない．今回我々は認知機能障害に影響する因子を検討した．
【方法】2009年から2010年に入院しMSAと診断した30症例について，認知機能，年齢，経過年数，小脳症状が優位（MSA-C），パーキンソニズムが優位（MSA-P），症状の左右差，認知機能低下の有無について調べた．認知機能低下についてはDSM-IVの認知症基準に則って判定した
【結果】30症例のうち14症例に認知機能低下をみとめた．認知機能低下を来した群は男性4症例，女性9症例，平均70.9歳，経過年数の平均年齢5年，MSA-C 7症例，MSA-P 7症例，左優位8症例，右優位3症例，左右差なし3症例であった．一方で認知機能低下を来していない群は男性6症例，女性10症例，平均年齢59.9歳，経過年数の平均3.4年，MSA-C 9症例，MSA-P 7症例，左優位7症例，右優位6症例，左右差なし3症例であった．発症年齢が高齢であるほど認知機能障害のリスクは高い（t検定 p<0.0005）が，経過年数は影響していなかった．
【考察】発症年齢が高いほど認知機能低下を呈する可能性が示唆された．また，そのほかの因子に関しては症例数が少なく有意差はなかったが，右優位の症例は認知機能低下となるリスクは低い傾向があると考えられた．
【結論】発症年齢はMSAの認知機能障害に影響を与える可能性があり，さらにnを増やして検討する必要があると考えられた．

P(1)-193
多系統萎縮症と尿酸値の検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
中谷光良，深江治郎，波田野琢，久保紳一郎，服部信孝

【目的】多系統萎縮症（MSA）の発症および進行には酸化ストレスが関与していることが示唆されている．一方，尿酸は強い抗酸化作用を持つことが知られている．さらにMSAの進行に尿酸値が影響を与えるという報告と否定的な報告がある．今回，MSAの進行と尿酸値の検討を行った．【対象】対象は2009年1月から2009年12月まで入院し，MSAと診断された30症例（男性10名，女性20名）を検討した．【方法】MSAのstageはUnified MSA rating scaleのうち，Part IVのGlobal disability Scaleで分類を行った．変化率として年間にGlobal disability Scaleの悪化する率を求めた（Global disability Scale/罹患期間［年］）．変化率2以上を進行が早いグループ，変化率1以下を遅いグループとして，尿酸値を比較検討した．【結果】進行が早いグループの尿酸値は4.76 mg/dl，進行が遅いグループの尿酸値は4.90　mg/dlであった．t検定で2群間を比較した結果では有意な差を認めなかった（P＞0.05）．【考察】尿酸値はMSAの進行に影響を与えない可能性が示唆された．今後，症例数を増やして検討する必要があると思われる．

P(1)-194
前頭葉由来の行動障害を認めた筋萎縮性側索硬化症における脳萎縮の評価

[1]静岡てんかん・神経医療センター，浜松医科大学神経内科，分子イメージング研究室，第一内科，[2]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[3]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学），[4]浜松医科大学第一内科，[5]浜松医科大学分子イメージング研究室
寺田達弘[1]，小尾智一[2]，宮田　淳[3]，吉住美保[3]，村井俊哉[3]，
杉浦　明[2]，山崎公也[2]，鈴木万幾子[4]，小西高志[4]，
白川健太郎[4]，河野　智[4]，宮嶋裕明[4]，尾内康臣[5]，溝口功一[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の前頭葉機能を外的な行動評価尺度であるFrontal Systems Behavior Scale（FrSBe）を用いて評価し，前頭葉機能由来の行動障害を認めるALSの脳萎縮のパターンをVoxel-based morphometry（VBM）で評価する．【方法】対象はMMSEが24点以上で明らかな認知症を認めない孤発性ALS症例17名（平均年齢64.6±11.9歳）．全例ともALS重症度分類が2度以下で日常生活がほぼ自立し，呼吸機能検査（血液ガス分析，スパイロメトリー）が正常な症例である．対象に頭部MRIと家族評価版FrSBeを施行．MRI全脳画像をStatistical Parametric Mapping 8（SPM8）を用いて，位置の補正，解剖学的標準化，平滑化を行い，multiple regression（correlation）analysisにて，ボクセル単位の灰白質濃度とFrSBeとの間に関連を認める脳部位を検討した．解剖学的位置は，Montreal Neurological Institute（MNI）座標からTalairach座標への変換後に，Talairagh Daemonを用いてTalairagh標準脳図譜への投影を行った．【結果】FrSBeの総得点は58.7点で，アパシーの下位尺度で62.1±8.5点と標準値である50±10点（平均±1SD）を越えていた．FrSBeの総得点はuncorrected p<0.001にて右中前頭回，左帯状回，paracentral lobe（BA46，31）の萎縮の程度と関連を認めた（p value：none，threshold：p<0.001，extended threshold：200）．また，アパシーの点数はuncorrected p<0.001にて，右上前頭回，右中前頭回（BA46，9，10）の萎縮の程度と関連を認めた（p value：none，threshold：p<0.001，extended threshold：200）．【考察】明らかな認知症を認めないALSでもアパシーを主体とした行動障害が出現している．FrSBeで検出された行動障害は前頭葉の萎縮と相関を認めた．

P(1)-195
筋萎縮性側索硬化症（ALS）における病識欠如と進行性脳萎縮

[1]昭和大学藤が丘病院脳神経内科，[2]昭和大学医学部内科学講座神経内科部門
市川博雄[1]，清水裕樹[1]，杉江正行[1]，正木久嗣[1]，神谷雄己[1]，
村上秀友[1]，河村　満[2]

【背景・目的】自己洞察力の欠如あるいは病識欠如は認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）の重要な所見であり，われわれはDeckelら（1996）による自己評価式anosognosia scale（AS）を用いてこれまで検討してきた．今回，ALS患者のAS評価点と脳萎縮の程度の関連および経時的な脳萎縮進行度との関連を検討した．
【対象・方法】ASを施行した認知症の有無を問わないALS患者16例（59～87歳，男性8例，女性9例）を対象に，AS評価点と脳CTにおける脳萎縮の指標とを対比した．脳CTにおける脳萎縮の指標としては，両側側脳室における前角および下角の最大面積（左右合計）を計測し，経時的面積増加率＝（最終脳CT上の面積−書字サンプル取得時脳CT上の面積（mm^2））/CT施行の間隔（月）を算出した．ASは日常生活動作に関する自己評価と他者評価との差を評価点（−32～32点）としており，高得点ほど病識欠如を意味する．
【結果】AS評価点は−4～18点であり，認知症のないALS 8例で−4～3点，認知症を伴うALS 8例で3～18点であった（P＝0.0011）．また，AS評価点は前画面積（r＝0.704，P＝0.0016）および下角面積（r＝0.898，P<0.0001）と有意な相関を示した．一方，経時的面積増加率を検討できた認知症のない7例において，AS評価点は下角面積増加率と有意な相関を示したが（r＝0.754，P＝0.0496），前角面積増加率とは相関しなかった（r＝−0.166，P＝0.7111）．
【結論】ALSにおけるAS評価点は前頭側頭葉の萎縮を反映する前角および下角の拡大と相関した．認知症のないALSにおいても，軽度のAS評価点増加は脳萎縮の進行を予見する可能性がある．

P(1)-196
筋萎縮性側索硬化症および進行性核上性麻痺における注意機能についての検討

[1]北海道大学大学院神経病態学講座，[2]北海道大学病院，[3]北海道大学保健科学研究院
伊藤さやか[1]，佐々木秀直[2]，矢部一郎[2]，秋本幸子[2]，
大槻美佳[3]

【背景と目的】大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様である．特に前頭側頭葉変性症においては，神経病理学的にタウ陽性封入体を伴う大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺（PSP）などの病型がある一方，ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症や筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの病型をも呈する．おもにALSにおいては認知障害や失語，書字障害などの多彩な前頭葉機能障害に由来する高次脳機能障害を呈することが報告されている．そのうち書字障害については，いわゆる失語の部分症状としての失書であるのか，注意機能障害による書字ミスなのかについては，議論の余地がある．一方，注意機能は前頭葉で司られるとされるが，前頭葉機能低下を伴う代表的疾患である進行性核上性麻痺についても注意機能障害については十分に検討されてはいない．そこでわれわれは，これらの疾患の注意機能障害について検討することを目的に本研究を行った．【方法および対象】当院に通院または入院中の9名のALSおよび6名のPSP患者について，以下の高次脳機能検査を施行した．1. MMSE，2. TMT，3.（Raven色彩マトリックス検査），4. FAB，5. 標準注意機能検査（CAT）を行った．同時に疾患対照として5名のAlzheimer病（AD）患者にも同様の検査を施行した．【結果および考察】上記検査で比較したところ，CATにおいては下位検査において疾患群で比較し，PSPとADで有意に低下していた（p<0.01）．PSPにおいては検査結果と重症度や罹病期間は相関しなかった．ALS群で書字障害の伴う群と伴わない群に分類して検討したが，伴わない群においても明瞭な注意障害は認められなかった．【結論】対象が少数であるため統計学的曖昧さは残るが，PSPおよびADにおいて注意障害が顕著であった一方，ALSでは注意機能は保持されていた．また，ALSの書字障害は注意機能障害に起因している可能性は低いものと推定された．

P(1)-197
新しいALS/SCA crossroad mutation Asidanの認知機能障害

[1]岡山大学病院神経内科，[2]京都大学衛生学
阿部康二[1]，倉田智子[1]，池田佳生[1]，森本展年[1]，宮崎一徳[1]，
小泉昭夫[2]

【目的】2011年にALSとSCAの両症状を呈する新しい遺伝子変異Asidan（NOP56＝SCA36）が発見されて注目されている．本研究ではこの遺伝子変異を持つAsidan患者における認知機能障害について検討する．【方法】NOP56遺伝子のイントロン1にGGCCTG6塩基伸長を呈したAsidan患者12名（男性7女性5）について，認知機能と脳MRI，脳血流SPECTを用いて年齢性合致した健常対照者94名と比較検討した．【結果】12名のAsidan患者の平均発症年齢は53.1歳で，平均罹病期間12.1年，平均調査時年齢65.1歳，平均SARAscoreは21.3点であった．MMSEは27.9±2.5点，HDS-R28.2±2.4点と正常値を示したが，FABは13.4±3.4点，MoCA22.3±5.0点と正常対照と比較して明らかに低下していた．脳MRIでの前頭葉萎縮は経過とともに進行したが平均3.5±1.6％であり，脳血流SPECTのeZIS解析では，大脳皮質Brodmann area24と44-46の低下が認められた．【考察】MMSEやHDS-Rでの認知機能スクリーニング検査では正常範囲でも，Asidan患者においては前頭葉の機能低下，構造的委縮，脳血流低下があることが明らかとなった．

P(1)-198
筋萎縮性側索硬化症の呼吸不全に関与する脊髄障害高位の検討

神戸大学神経内科
内藤　絢，関口兼司，永田格也，福田　明，上中　健，
大塚喜久，横田一郎，千原典夫，安井直子，久我　敦，
濱口浩敏，古和久朋，苅田典生，戸田達史

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）における呼吸不全に関与する脊髄障害高位について明らかにする．【方法】2003年から2011年当院に入院したALS患者32人に対する入院時筋電図検査で僧帽筋もしくは胸鎖乳突筋（副神経支配；Ac領域），三角筋もしくは上腕二頭筋（C5，C6神経支配；C領域），胸部傍脊柱筋（T領域）での安静時放電の有無を確認した．非侵襲性陽圧換気（NIPPV）導入または％肺活量（％VC）が60％以下になった時点を呼吸不全と定義し3領域のいずれの障害が呼吸不全発症までの期間に影響を及ぼすかを多変量解析で検討した．【結果】発症から呼吸不全に至った平均期間は23.6ヶ月であった．入院時針筋電図で安静時放電を認めた患者はAc領域が43.8％，C領域が75.0％，T領域が68.8％であった．呼吸不全に至る期間に対する関与が大きいのはAc領域，T領域，C領域の順であった．【結論】ALSの呼吸不全に至る期間には頚髄上部に神経核を有する副神経障害の有無が重要であることが示唆された．

P(1)-199

ALS 患者において動脈血二酸化炭素分圧の推移から生命予後の推定が可能か？

都立神経病院脳神経内科
山崎寿洋，清水俊夫，川田明広，松原四郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において呼吸筋麻痺は主たる死因であり，その評価には努力肺活量や動脈血二酸化炭素分圧（PaCO2）が有用である．本研究では，PaCO2の値と生命予後との関連を後方視的に調査し，PaCO2値から予後の推定が可能かどうか検討した．【対象と方法】対象は改訂 El Escorial 診断基準の probable 以上を満たした ALS 患者17人で，全例人工呼吸器の装着をせずに死亡の転機をたどった．死亡からさかのぼり6ヶ月以内の PaCO2値を抽出し，PaCO2値および PaCO2測定日から死亡までの期間のデータから，線形回帰直線を作成した．各患者の回帰直線式から PaCO2が50 mmHg の時点での生命予後（死亡までの日数）を算出し，生命予後の評価を行った．【結果】計算上の PaCO2＝50mmHg から死亡までの日数は，中央値41.6日，四分位範囲27.4～70.3日であった．このことから PaCO2が50mmHg を超えた時点での生命予後は1～2ヶ月と推定された．【考察】PaCO2は正常では38～42mmHg という狭い範囲で厳密に調整されているが，進行性呼吸筋麻痺による PaCO2の上昇の場合は，肺疾患に比べてその値が低くても生命予後が悪いことを示している．今回は，線形回帰直線から得られた生存期間を算出したが，50mmHg を超えた時点で患者に残された生存期間が1～2ヶ月であるという結果は，一般の臨床的経験にも合致している．本研究においては，PaCO2の測定回数が少ないこと，測定間隔にばらつきがあること，また症例数が少なく症例の多様性による影響まで検討できていないなど，今後の課題が確認された．【結論】ALS における呼吸筋麻痺の評価において，PaCO2の上昇の程度は生命予後の予測に有用である．

P(1)-200

TPPV 施行 ALS 症例における内臓型脂肪蓄積と動脈硬化

[1]南岡山医療センター神経内科，[2]南岡山医療センター検査科，[3]玉野市民病院内科
信國圭吾[1]，坂井研一[1]，辻　拓司[1]，原口　俊[1]，田邊康之[1]，
田中義人[1]，高松　泉[2]，井原雄悦[1]，三島康男[3]

【目的】侵襲的陽圧換気療法（TPPV）の導入により，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の予後は著しく改善している．しかしながら長期生存に伴い種々の合併症が問題になってきている．進行期の ALS 症例では脂肪の蓄積がしばしば認められる．今回，私たちは TPPV 施行 ALS 症例の栄養状態，糖・脂質代謝，内臓型脂肪蓄積の評価を行った．
【方法】TPPV 施行 ALS25症例（男性10例，女性15例）を対象として，BMI，血清アルブミン，血清 HDL コレステロール，血清 LDL コレステロール，中性脂肪，空腹時血糖，HbA1c を測定するとともに，ファットスキャンを用いて，臍レベルでの内臓脂肪面積を計測した．
【結果】BMI：19.6±3.5，アルブミン：3.1±0.5g/dL，HDL-C：42.3±15.4mg/dL，LDL-C：103.1±27.0mg/dL，中性脂肪：172.6±100.9mg/dL，空腹時血糖：97.3±20.7mg/dL，HbA1c：5.1±0.8％であった．臍レベルでの内臓脂肪面積は122.6±76.4 cm^2で，男性10例中5例，女性15例中10例で内臓型脂肪の増加が認められた．
【考察】TPPV 施行 ALS 症例では低アルブミン，低 HDL コレステロールの傾向があり，高中性脂肪血症を示すもの，耐糖能異常のある症例も多かった．BMI からはやせ気味と判定される症例が大部分であったが，内臓脂肪が蓄積する傾向が認められた．さらに頚静脈超音波検査を行って，動脈硬化の評価を行いたい．

P(1)-201

人工呼吸器管理下の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者にみられた，上肺優位の肺病変

[1]国立病院機構西新潟中央病院神経内科，[2]国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科，[3]燕労災病院神経内科
長谷川有香[1]，黒羽泰子[1]，谷　　卓[1]，松原奈絵[1]，
齋藤泰晴[2]，藤田七恵[2]，大平徹郎[2]，菊川公紀[3]，小池亮子[1]

【目的】人工呼吸器管理下の筋萎縮性側策硬化症（ALS）患者に，共通する上肺優位の肺病変をみとめ，これにつき検討する．【方法】対象5例の臨床経過と胸部画像所見を検討した．【結果】症例1：74歳男性．ALS 発症2年後に人工呼吸器を装着し，その1年後より気道内圧が上昇した．設定換気量を減らすも更に上昇し，装着2年後に胸部 CT で両側上肺野に網状影の出現と気胸を認めた．膠原病や薬剤性に依る間質性肺炎は否定的だった．人工呼吸器設定の調節と酸素投与を行うも，上肺の線維化と容積減少が進行性に悪化した．症例2：60歳男性．ALS 発症17年後に人工呼吸器を装着．装着8年後より気道内圧が上昇し，設定換気量を減らすも改善せず，胸部 CT で両側上肺野の網状影と気胸を認めた．症例3：59歳男性．ALS 発症4年後に人工呼吸器を装着し，装着8年後には気道内圧が高値となり，胸部 CT で両側上肺野の網状影と器質化肺炎を呈し進行した．症例4：72歳男性．ALS 発症1年後に人工呼吸器を装着し，装着3年後より気道内圧高値となり，胸部 CT で両側上肺野に網状影と器質化肺炎像を認めた．症例5：57歳男性．ALS 発症4年後に人工呼吸器を装着し，装着4年後より胸部 CT で両側上肺野の網状影が出現し進行した．1例を除き高容量換気設定下で気道内圧の上昇が先行し，設定換気量を減らしても改善せず，胸部画像検査で上肺胸膜直下優位に網状影が出現し進行性に増強した．胸部画像所見の特徴は特発性上葉限局型肺線維症（IPUF）に多くの点で一致するが，人工呼吸器管理下の ALS 患者の報告は無い．一方，気道内圧の上昇と広汎な胸部 CT 異常影を認め，人工呼吸起因性肺損傷と診断されステロイド治療が奏功したという報告例があるが，症例数が少なくエビデンスに乏しい．現時点では5例にみられる肺病変の機序の特定や治療に至らない．【結語】長期人工呼吸器管理下の ALS 患者において，上肺優位の間質性の肺病変を合併する可能性に留意する必要がある．

P(1)-202

長期に非侵襲的陽圧呼吸にて管理できた筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴

東京都立神経病院脳神経内科
木村英紀，清水俊夫，川田明広，松原四郎

【目的】非侵襲的陽圧呼吸（NPPV）にて長期に呼吸管理できた筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の臨床的特徴を探る．【方法】当院にて在宅診療を行った ALS 症例より，NPPV を施行した症例を抽出し，その中で36ヶ月以上継続して NPPV にて呼吸管理できた症例について後方視的に調査した．【結果】4例（男性2例，女性2例）の ALS 症例が対象となった．臨床病型は，4例中3例が経過中明らかな上位運動ニューロン徴候がない進行性筋萎縮症（PMA）型症例であり，かつ舌萎縮など球麻痺も目立たない症例であった．発症年齢は39～59歳，49±7.2（平均±S.D.）歳であった．初発症状は PMA 型3例中2例が上肢，1例が下肢より発症し，残りの1例は下肢より発症した．発症から NPPV 導入までの期間は8～90ヶ月，45±29.2ヶ月であり，比較的進行の遅い例が含まれていた．NPPV での呼吸管理期間は39～80ヶ月，59±15.7ヶ月であった．発症から NPPV 導入までの期間と，NPPV での呼吸管理期間を比べると，4例中3例で NPPV での呼吸管理を受けた期間の方が長かったが，その3例は気管切開を行わず呼吸不全となり死亡した．残りの1例は気管切開による人工呼吸（TPPV）に移行した．死亡もしくは TPPV への移行までの期間は76～171ヶ月，104.3±39.0ヶ月であった．経管栄養の導入時期は全例で NPPV 導入後であった．2例では NPPV での経過中に経管栄養となり，残り2例ではそれぞれ TPPV 移行時と死亡時まで経口摂取を続けた．【結論】NPPV での呼吸管理でも ALS 症例の罹病期間を著明に延長しうる．また特に進行の遅い PMA 型 ALS 例では NPPV が長期にわたり有効である可能性があることが示唆された．

P(1)-203

神経原性筋萎縮症における疲労には activity-dependent conduction block が関与する

[1]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学，[2]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[3]東京都立神経病院神経内科，[4]京都府立医科大学神経内科
能登祐一[1]，金井数明[2]，三澤園子[2]，澁谷和幹[2]，
磯瀬沙希里[2]，関口　縁[2]，那須彩子[2]，藤巻由実[3]，
中川正法[4]，桑原　聡[2]

【目的】脊髄性筋萎縮症（SMA）や球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者は，しばしば日常生活動作での運動疲労を訴える．また，近年，慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）患者の疲労に神経軸索における activity-dependent conduction block（ADCB）が関与することが報告されている．今回われわれは，SMA/SBMA 患者に疲労感が存在することを明らかにし，その疲労にも ADCB が関与していることを，stimulated-SFEMG（s-SFEMG）の手法を用いて証明する．
【方法】SMA/SBMA 患者22名（SMA5名，SBMA17名）と正常群58名・疾患コントロール群100名（CIDP16名，多発性硬化症31名，重症筋無力症33名，ニューロパチー20名）の fatigue severity scale（FSS）を比較する．また，SMA/SBMA 群（21名），CIDP 群（6名），正常群（10名）において，20Hz 刺激の s-SFEMG の手法を用いた筋線維活動電位の2000回記録を行い，ブロックに至った記録数の各個人での割合を比較する．
【結果】SMA/SBMA 群の FSS は4.9±1.1点で他群に比し最も高く，正常群（3.5±1.0）に比し有意差を得た（$p<0.001$）．s-SFEMG では正常群の2000発刺激中にブロックに至った筋線維は認めなかったが，SMA/SBMA 群では，持続的なブロックに至った記録の各個人の割合は平均45.8％と正常群（0％）に比し有意に高かった（$p<0.01$）．CIDP においては，その割合は平均40.0％であった（vs．正常群：$p<0.05$）．
【考察】SMA/SBMA 患者において疲労感の存在の大きさが示された．SMA/SBMA 患者の末梢神経軸索では sprouting に伴う軸索分岐の増加のために safety factor の低下が起こり ADCB を来しやすく，これが運動疲労に関与している可能性がある．

P(1)-204

筋萎縮性側索硬化症における進展の初発部位からの連続性に関する電気生理学的検討

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野，[2]東京医科歯科大学医学部附属病院検査部，[3]千葉大学大学院医学研究院神経内科，[4]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科，[5]関東中央病院神経内科，[6]中野総合病院神経内科
関口輝彦[1]，叶内　匡[2]，澁谷和幹[3]，金井数明[3]，能登祐一[4]，
稲葉　彰[5]，阿部圭輔[6]，融　衆太[6]，織茂智之[5]，小林高義[6]，
中川正法[4]，桑原　聡[3]，水澤英洋[1]，横田隆徳[1]

〔目的〕筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の症状の進展様式において，身体の一部位に初発して連続した部位に順々に拡大する可能性が近年指摘されている．しかし，身体を髄節レベルごとに分けた詳細な臨床的検討や電気生理学的手法を用いた検討は未だなされていない．ALS の前角細胞障害が髄節レベルで連続的に進展するのか否かは，その進展メカニズムを考察する上で重要と考えられる．そこで，今回我々は ALS 発症早期例における針筋電図検査の所見から前角細胞障害の進展様式を髄節ごとに検討した．〔方法〕球症状，呼吸症状ないし上肢の筋力低下で初発し，孤発性 ALS を疑われて針筋電図検査を施行した患者27名を対象とした．軸索長や筋線維タイプの組成がほぼ同一で，支配髄節のみ異なる一側2筋（上腕二頭筋と上腕三頭筋，腕橈骨筋と尺側手根屈筋，内側広筋と大腿二頭筋，T10と L5傍脊柱筋）をペアとし，球症状初発例ではこれらの4ペア全てで，呼吸症状ないし上肢初発例では初発部位より尾側にあたる傍脊柱筋ペアおよび下肢ペアにおいて安静時針筋電図検査を施行した．これらのペア内の2筋間で安静時自発電位（線維自発電位および陽性鋭波）および線維束電位の有無を比較した．〔結果〕検査を施行した延べ61ペアのうち，球症状初発4名，呼吸症状初発1名，上肢初発7名の合計12名，延べ13ペアにおいて，ペアの2筋のうち，より尾側の髄節支配筋にのみ脱神経電位を認めた．さらにこのうち8名8ペアにおいては，頭側の髄節支配筋では線維束電位も認めなかった．〔結論〕発症早期の ALS 症例において複数の症例で初発髄節から非連続的に下位運動ニューロン障害が広がっており，何らかの機序により中間の髄節をスキップしたまま，尾側の髄節に非連続的に障害が及ぶものと考えられた．

P(1)-205
発症初期の筋萎縮性側索硬化症患者における神経伝導検査の検討：正中神経と尺骨神経の比較

広島西医療センター神経内科
牧野恭子，渡辺千種，檜垣雅裕

【背景】筋萎縮側索硬化症（ALS）では，短拇指外転筋などの拇指球筋が早期より萎縮し，小指外転筋などの小指球筋は保たれることが知られており，神経によって変性進行に差があることが示唆されている．【目的】この病態を明らかにするために，神経伝導検査（NCS）を用いてALSの正中神経，尺骨神経を評価し，その差を検討した．【方法】比較的発症早期のALS患者27例（男性16例，女性11例．平均年齢69.5歳．平均罹患期間16.7ヶ月）にNCSを施行，正中神経，尺骨神経で運動神経（MNCS）の遠位潜時（DL），複合活動電位振幅（CMAP），伝導速度（MCV）および感覚神経（SNCS）の活動電位振幅（SNAP），伝導速度（SCV）を測定し，比較検討した．【結果】MNCSでは正中神経で13例でDLの延長，10例でCMAP低下，6例でMCV低下を認めた．尺骨神経は6例でDL延長，11例でCMAP低下，4例でMCV低下を認めた．27例中16例において，MNCSのいずれかの項目で異常を認めたが，そのうち14例が正中神経単独または優位な異常所見を呈し，2例で尺骨神経優位の異常所見がみられた．SNCSでは3例で正中神経のSCV低下，2例で尺骨神経のSCV低下を認めた．SCV低下はいずれも軽度で，正中神経と尺骨神経の間に明らかな差はみられなかった．【結論】ALSではMNCSにおいて正中神経優位の異常所見を認める症例が有意に多く，正中神経の神経変性は尺骨神経より速く進行すると思われた．

P(1)-206
生理学的運動単位推定数と解剖学的計測との対比

[1]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学，[2]三重大学大学院医学系研究科システム神経科学
朝日　理[1]，山本哲朗[2]，内藤　寛[1]，冨本秀和[1]

【背景】運動単位推定数（motor unit number estimate；MUNE）は，下位運動ニューロンの減少を半定量的に知る指標であるが，裏づけとなる基礎的データが不十分で，各病態におけるα脊髄運動ニューロン数を正確に検出するか検証する必要がある．【目的】疾患動物への応用も視野に入れ，かつ解剖学的なα運動ニューロン数を精度よく反映するようなMUNE手法について検討する．【方法】ラット5例，マウス12例について，*in vivo*で下腿を展開し，腓骨・腓腹神経，および内側腓腹筋枝以外の脛骨神経筋枝を切断して内側腓腹筋–脛骨神経–坐骨神経モデルを作成した．坐骨神経上を複数点で閾値刺激し，それぞれの部位において内側腓腹筋筋膜上電極から単一運動単位電位を記録した．これらの単一運動単位電位の平均波形振幅と，最大上刺激による複合筋活動電位振幅から生理学的なMUNEを求めた．解剖学的手法として，別のラット3例，マウス6例について，内側腓腹筋または筋枝に逆行性トレーサーを投与し，染色される脊髄α運動ニューロン数を直接計数して，それぞれ過去の報告と比較した．【結果】ラットでは生理学的MUNEは平均120±37（平均±SD，以下同様），解剖学的計測で92±34であり，ともに100前後とする既報告とよく合致していた．一方マウスでは，解剖学的計測では59±17と，50前後とする報告と大差ないものの，生理学的MUNEでは既報告57±8に対して112±53と乖離し，ばらつきも大きかった．
【結論】ラットでは生理学的MUNEは解剖学的計測とほぼ一致し，α脊髄運動ニューロン数の指標として耐えうることが示されたが，マウスにおいては不十分で，その原因として，筋枝切断の不完全性，疲労による最大振幅の変化，単一運動単位電位の目視判定におけるばらつきなどが考えられた．

P(1)-207
ALSに見られるcomplex repetitive dischargeについての検討

[1]防衛医科大学校内科3神経内科，[2]帝京大学医学部神経内科，[3]横浜労災病院神経内科，[4]亀田メディカルセンター神経内科，[5]防衛医科大学校内科3
東原真奈[1]，園生雅弘[2]，今福一郎[3]，福武敏夫[4]，畑中裕己[2]，木村文彦[5]，海田賢一[1]

【背景】複合反復発射（CRD）は筋線維間のephaptic transmissionにより発生する安静時活動で，疾患特異性はないとされてきた．一方で，CRDが豊富に出現するALS患者の一群が存在するが，これまで詳細な検討はなされていない．【目的】CRDが豊富に出現するALS患者の特徴を明らかにする【方法】先行研究でエントリーした139例のALS患者を対象とした．これらの症例の筋電図報告を後ろ向きに検討し，複数のCRDがいずれかの筋で観察された症例を抽出し，その臨床的特徴及び電気生理学的特徴について検討した．【結果】複数のCRDを認めたALS症例は12例で，母集団の約9%を占めた．CRD群の検査時年齢は67.9±13.5歳，男女比は4：8と女性に多かった．検査時罹病期間は13.2±9.1月であった．発症部位別の検討では上肢9例，下肢1例，球麻痺2例で，上肢発症例に多かった．改訂El Escorial基準で検査時confirmed ALSに達していたのは7例であった．以上を複数CRDを認めなかった127例と比較すると，上肢発症例がCRD群に有意に多かった．男女比は有意差には至らなかったが，CRD群で女性が多い傾向があった（p＝0.10）．年齢，罹病期間，confirmed ALS例については，両群で差がなかった．複数CRDの出現した筋は，上腕二頭筋が8例，僧帽筋と胸鎖乳突筋が各々2例，上腕三頭筋，傍脊柱筋，内側広筋，前脛骨筋が各々1例であり，上腕二頭筋で群を抜いて多かった．上腕二頭筋に複数CRDを認めた8例のうち，6例が線維束自発電位を，6例が線維自発電位・陽性鋭波を同筋に伴っていた．線維束自発電位を伴う割合は，CRDを認めない筋よりも有意に高頻度であった．【結論】CRDを認めるALSは上肢発症例に多く，女性に多い傾向があり，上腕二頭筋での出現頻度が高い特徴がある．上腕二頭筋にCRDを呈する場合は同時に線維束自発電位も伴うことが多かった．CRDの存在はALSの何らかの病態生理を反映している可能性があり，今後の検討が必要である．

P(1)-208
筋萎縮性側索硬化症患者における頸髄[1]H-magnetic resonance spectroscopyと臨床電気生理学的所見の対比検討

東邦大学医療センター大森病院神経内科
池田　憲，平山剛久，村田貴代子，吉井康裕，高澤隆紀，川辺清一，狩野　修，岩崎泰雄

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者における頸髄[1]H-magnetic resonance spectroscopy（MRS）所見と臨床経過，筋電図所見との関連性を検討した．
【方法】改訂版El Escorial基準に準じて診断したALS18名（definite 14名，probable 4名）と年齢性別を一致させた対照者18名に第1-3頸髄の[1]H-MRSを施行し，N-acetyl-aspartate（NAA），choline-containing compounds（Cho），creatine plus phosphocreatine（Cr），myo-Inositol（m-Ins）を測定した．重症度はALS Functional Rating Scale-Revised（ALSFRS）とforced vital capacity（FVC）を2-3ヵ月毎に評価し，筋電図は[1]H-MRSと同時期に施行した．^{1}H-MRS所見と臨床経過，筋電図所見との関連を統計学的に解析した．【結果】ALS患者（男性10名，女性8名）の臨床所見は平均年齢（SD）59.3（9.1）歳，肢体発症15例，球発症3例，病歴期間20.9（7.0）ヵ月，^{1}H-MRS検査時の平均ALSFRS（SD）41.3（3.4）点，平均FVC（SD）84.0（13.9）%であった．対照者に比べて，ALS患者ではNAA/CrとNAA/m-Insが約20-40%の有意な低下（P<0.01），m-Ins/Crは40%の有意な増加を示した（P<0.01）．NAA/CrとNAA/m-Insは[1]H-MRS施行時のALSFRSとFVCと有意に相関した（P<0.01）．NAA/CrとNAA/m-Insは，^{1}H-MRSを行った前後6ヶ月の時点で評価したALSFRSとFVCで算出した年間低下率との間で負の相関を示した（P<0.01）．^{1}H-MRS所見は構音嚥下障害の重症度や仮性球麻痺所見とは相関しなかった．筋電図で第2-3頸髄支配の傍脊柱筋と上肢筋に脱神経所見が確認された8名では，同所見のない7名と比較してNAA/CrとNAA/m-Insの低下，m-Ins/Crの増加の程度が顕著であった．【結論】本研究からALS患者の高位頸髄でNAAとm-Insの有意な変化が立証され，臨床的な重症度や進行度，頸部の傍脊柱筋と上肢筋の脱神経所見と相関が確認された．よって，第1-3頸髄の[1]H-MRS所見は頸・上肢筋の運動機能や呼吸機能を司る頸髄前角細胞の障害を反映する有用な指標と考えられた．

P(1)-209
筋萎縮性側索硬化症におけるfasciculation potentialと生命予後との関連

東京都立神経病院脳神経内科
藤巻由実，清水俊夫，太田真紀子，鏡原康裕，松原四郎

【目的】FasciculationはALSの臨床徴候として特徴的な所見であり，病態生理を反映する重要な徴候と考えられている．ALSの電気診断においても，fasciculation potential（FP）は重要な位置を占めており，近年では診断率を上げる特徴的な所見と見なされている（Awaji criteria）．特に多相性の“complex FP”の診断的意義が強調されている．しかし，FPの出現率や形態の特徴，特に生命予後との関連は明らかにされていない．ALSにおいて針筋電図を用いてFPについての特徴を検討する．
【対象と方法】Revised El Escorial criteriaにてpossible以上と診断されたALS患者60名．上腕二等筋，第一背側骨間筋，内側広筋，前脛骨筋，傍脊柱筋（Th7）を含んだ各筋において針筋電図を施行した．FPの出現頻度と形態，FPの有無と生命予後との関連を検討した．
【結果】被検筋409筋中160筋（39.1%）でFPの出現を認め，特に上肢筋では51.6%と高率であった．Simple form FP（SFP）陽性率例が34.9%，complex form FP（CFP）陽性例は33.1%であった．CFP陽性群と陰性群では，Kaplan-Meier生存曲線に有意差を認め，生命予後（中央値）はCFP陽性群2.9年，陰性群5.9年であった（P＝0.0165）．
【考察】CFPはALSの生命予後と相関しており，ALSの病態を反映している現象であると言える．

P(1)-210
筋萎縮性側索硬化症に対する脳容積・拡散テンソルVoxel-Based Analysis法を用いた検討

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学放射線科
千田　譲[1]，坪井　崇[1]，原　一洋[1]，中村亮一[1]，渡辺はづき[1]，伊藤瑞規[1]，熱田直樹[1]，渡辺宏久[1]，長縄慎二[2]，祖父江元[1]

【目的】Voxel Based Analysis（VBA）による脳容積（Voxel Based Morphometry：VBM）・拡散テンソル（Diffusion Tensor Imaging：DTI）を用いることで，筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する大脳病変を検討した．【対象・方法】孤発性ALS40例と年齢・性別を一致させた健常例24例．脳容積はSPM8/VBM8を用い，T1強調像を標準化，灰白質・白質を抽出し平滑化した後，群間比較した．DTIはB0-map（T2強調像），Fractional Anisotropy（FA）map，Mean Diffusivity（MD）mapを作成した後，T2強調像の標準化パラメーターを用いFA map，MD mapを標準化し平滑化した後，群間比較した．脳容積・DTIと臨床スコアの相関検討には，SPM実装のMultiple Regression Modelを使用した．【結果】ALS群で健常群に比べ，灰白質は中心前回を中心に一部前頭葉に萎縮を認めた（p<0.001）．白質は錐体路・特に大脳脚で萎縮を認めた（p<0.001）．拡散テンソル像では，前頭葉を中心とした瀰漫性のFA値の有意な低下を認め，MD値上昇は錐体路およびその周囲に比較的限局していた（p<0.001）．罹病期間の長い例・上位運動ニューロン障害が強い例で，灰白質の中心前回と前頭葉萎縮，前頭葉と錐体路周囲のFA値低下が強い傾向にあった（p<0.005）．【結論】VBAによる脳容積・DTI評価はALSにおける中心前回・錐体路の変性，特にFA測定は前頭葉も含んだ広範な変性を客観的に評価できるとともに臨床像とも相関を認めたことから，脳灰白質容積と併せALSの臨床像に対するバイオマーカーとなる可能性を示した．

P(1)-211
運動ニューロン病における馬尾神経造影 MRI についての検討

[1]神戸大学神経内科，[2]神戸大学放射線科
関口兼司[1]，福田　明[1]，永田格也[1]，内藤　絢[1]，上中　健[1]，
横田一郎[1]，大塚喜久[1]，安井直子[1]，久我　敦[1]，濱口浩敏[1]，
古和久朋[1]，苅田典生[1]，戸田達史[1]，小西淳也[2]

【目的】運動ニューロン病の腰椎 MRI では通常馬尾神経は造影効果を受けないとされている．しかしポリオや腰髄の脊髄梗塞などの急性前角細胞障害では馬尾神経前根がワーラー変性に伴って造影効果を受けることは報告されており，運動ニューロン病の馬尾神経においても進行の程度によっては造影される可能性がある．【対象・方法】運動ニューロン病10名対照群5名において造影腰椎 MRI を施行し，水平断で L4，L5，S1馬尾神経を同定．複数のスライスで神経根あたり3ヶ所に関心領域（ROI）をおいて造影前と造影後での T1強調画像での MR 信号値を比較した．正常では造影されない部位である腰髄自体の造影前後での信号変化量と，正常でも造影される部位である後根神経節の造影前後での信号変化量を使って，馬尾神経の信号変化量を標準化した造影率（enhancement ratio：ER）を求め，疾患群と対照群を比較した．全群の ER の平均値の差について t 検定を用いて検定した．【結果】疾患群の ER は37.7％対照群の ER は6.1％で2群間に有意な差を認めた（$p<0.01$）．【結論】運動ニューロン病では，進行性の下位運動ニューロン障害に伴って，対照群に比して有意に馬尾神経造影効果が見られた．【考察】運動ニューロン病の軸索変性は dying　back 型に進行すると考えられているが，変性過程の自然経過は明確にされていない．変性の初期に血液神経関門の障害を伴うとすると，馬尾造影 MRI が早期診断の一助となる可能性がある．

P(1)-212
筋萎縮性側索硬化症における脳血流 SPECT 所見の検討

大分大学医学部総合内科学第三講座
石橋正人，木村成志，熊本俊秀

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脳血流 SPECT の報告は少なく，球麻痺や呼吸障害との関連は検討されていない．今回，我々は球麻痺および呼吸障害と脳血流の関連を SPM8解析により明らかにする．
【対象と方法】2006年から2011年までに当科に入院となった筋萎縮性側索硬化症患者のうち^{99m}Tc-ECD を用いた脳血流 SPECT 検査を施行した33例（男性16例，女性17例，平均年齢67.2±10.5歳36∽85歳）を対象とした．臨床診断は，EL Escorial 改訂 ALS 診断基準を用いて，clinically definite 13例，clinically probable 9例，clinically probable laboratory supported 3例，clinically possible 8例であった．年齢と性別を一致させた神経疾患のない者を対照群とした．ALS 症例を球麻痺の有無，％VC：50％未満と50％以上で2群に分け脳血流を SPM8解析により比較検討した．
【結果】ALS は対照群と比較して運動前野と補足運動野に血流低下を認めた．球麻痺のある群では球麻痺のない群と比較して運動野の一部，運動前野と帯状回前部に血流低下を認めた．％VC：50％未満の症例は50％以上の症例と比較して左優位に運動野と運動前野の血流低下を認めた．
【結論】筋萎縮性側索硬化症における球麻痺と呼吸障害は運動野，運動前野，帯状回などの前頭葉の機能低下と関連があると考えられた．

P(1)-213
ナラトリプタンは球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の病態を改善する

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]東京大学代謝生理化学分野
南山　誠[1]，勝野雅央[1]，足立弘明[1]，土井英樹[1]，近藤直英[1]，
田中章景[1]，祖父江元[1]，栗原裕基[2]

【目的】SBMA トランスジェニック（Tg）マウス脊髄の DNA マイクロアレイ解析より病態関連遺伝子 CGRP1を同定し，CGRP1の過剰発現が運動ニューロンに毒性に働いていることが示された．今回はさらに CGRP1をターゲットとした SBMA の治療法について検討を行った．
【方法】SBMA の培養細胞モデル（変異アンドロゲン受容体を発現する SH-SY5Y の安定発現株），SBMA　Tg マウスに対し，発現亢進の見られる CGRP1の分子病態をウエスタンブロッティング，ELISA，RT-PCR，Promoter Assay，免疫組織化学などを用いて検討した．そして CGRP1の発現を抑制しうる薬剤を探索し，その有効性と作用機序について同様に生化学的，病理学的に検討した．
【結果】SBMA に関する CGRP1の一連の分子病態解析から，CGRP1の発現亢進は JNK 経路を介して毒性に働くことが見出された．CGRP1を遺伝子発現レベルで抑制しうる薬剤として片頭痛薬のトリプタンが報告されており，ナラトリプタン，スマトリプタン，リザトリプタンの3剤を用いて培養細胞モデルによるスクリーニングを行った．3剤とも cell viability の改善と，細胞毒性の軽減を認めた．血中濃度半減期が長く脳血液関門の通過性を考慮し，スクリーニングで最も効果が安定していたナラトリプタンを用い以下の実験を行った．培養細胞モデルにおいてナラトリプタンは CGRP1の遺伝子発現をプロモーターレベルで抑制し JNK 経路を不活化した．モデルマウスに対しても同様に表現型の改善（n＝22/group）と CGRP1の mRNA レベルでの抑制，および JNK 経路が不活化することを確認した．実験期間中，投与したモデルマウスに明らかな肝腎毒性などの副作用は認められなかった．
【結論】CGRP1は SBMA の新たな治療ターゲットであり，ナラトリプタンは有効な治療候補薬である．

P(1)-214
球脊髄性筋萎縮症の病態における CDK の関与

名古屋大学神経内科
勝野雅央，足立弘明，南山　誠，土井英樹，近藤直英，
松本慎二郎，宮崎　雄，飯田　円，田中章景，祖父江元

【目的】これまでの検討において，球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の原因蛋白質である変異アンドロゲン受容体（AR）Ⅱ型 TGF-β受容体の転写を抑制し，TGF-β シグナルを阻害すること，マウス初代培養大脳皮質ニューロンに TGF-β 阻害剤を投与すると p21や p15などの分子の発現誘導低下および細胞周期の異常が生じ，細胞障害が惹起されることが明らかとなっている．本研究では，細胞周期の制御に関わる分子が SBMA における運動ニューロン変性に関与しているか否かを検討した．【方法】マウス初代培養大脳皮質ニューロンに G1/S 調節因子である E2F1をプラスミドベクターを用いて強制発現し，活性型カスパーゼ3の発現や突起伸長などの形態学的変化を評価した．また，同ニューロンにレンチウイルスベクターを用いて変異 AR を発現させた後，細胞周期抑止剤であるサイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤を投与し，細胞形態・活性型カスパーゼ3・細胞毒性に及ぼす効果をそれぞれ免疫染色・ウエスタンブロット・LDH アッセイを用いて解析した．【結果】マウス初代培養大脳皮質ニューロンに E2F1を強制発現すると，E2F1の発現のみられる細胞において活性型カスパーゼ3の増加および突起の退縮が認められた．マウス初代培養大脳皮質ニューロンに変異 AR を発現すると，核内への E2F1の集積，p21など TGF-β 下流の遺伝子発現の抑制，および突起の退縮が認められた．CDK 阻害剤によりこれらの表現型はいずれも改善し，細胞周期マーカーであるサイクリン D1などの発現量も低下した．細胞毒性の指標である LDH はコントロールに比べ変異 AR 発現で増加したが（＋25.5±5.9％），CDK 阻害剤投与により有意に低下した（-29.7±5.4％，$p<0.05$）．【考察】変異 AR によるニューロン変性過程には細胞周期の異常活性化が寄与しており，CDK 阻害により細胞障害が抑制される可能性が示唆された．

P(1)-215
球脊髄性筋萎縮症モデルにおける p62の役割

名古屋大学神経内科
土井英樹，足立弘明，勝野雅央，南山　誠，松本慎二郎，
近藤直英，宮崎　雄，飯田　円，藤内玄規，田中章景，
祖父江元

【目的】p62は LC3との相互作用を介して分解されるオートファジーの選択的基質と考えられている．また，p62は自己凝集能を持つ基質であり凝集体形成に関係すると考えられる．球脊髄性筋萎縮症（SBMA）について培養細胞及びマウスモデルを用いて病態形成における p62の関与とオートファジー及び凝集体形成の果たす役割を明らかにする．【方法】培養細胞にアンドロゲン受容体（AR）遺伝子を導入して，オートファジー阻害剤を添加し AR の分解を検討した．さらに，p62をノックダウンして AR の分解への影響を検討した．また，SBMA モデルマウスと p62ノックアウトマウスを交配させ，表現型および病理，蛋白発現解析を行い p62ノックアウトの効果を検討した．さらに p62高発現マウスを作成し SBMA マウスと交配し，解析を行った．【結果】培養細胞では，オートファジー阻害剤を使用すると AR が蓄積し，p62をノックダウンすると AR が増加し，pulse-chase 解析で AR の分解が遅延した．p62がノックアウトされたマウス群では，運動機能，生存率が優位に低下し，脊髄及び骨格筋の抗ポリグルタミン抗体（IC2）陽性細胞は増加した．また，Western blot で変異 AR の増加を認めた．p62ノックアウトにより変異 AR の分解が阻害される事が示唆された．また，p62高発現群では運動機能，生存率が改善した．脊髄で IC2染色をすると，核内封入体が増加しており p62は封入体形成を促進する基質である可能性が示唆された．【結論】p62を介したオートファジー分解系は，SBMA モデルにおいて異常 AR の分解に関与して病態に関係しており，変異蛋白質を特異的に分解するオートファジー活性化治療の開発が重要と考えられる．同時に p62は自己凝集能により AR の封入体を増加させ深く病態に関与している．ポリグルタミン病において封入体は神経保護的に作用するとの報告があり，p62は封入体形成を促進する分子の一つであると考えられた．

P(1)-216
Hsf-1は球脊髄性筋萎縮症の病変分布に影響を及ぼす

名古屋大学神経内科
近藤直英，勝野雅央，足立弘明，南山　誠，土井英樹，
松本慎二郎，宮崎　雄，飯田　円，田中章景，祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）では下位運動ニューロンをはじめ，膵・骨格筋など特定の細胞が障害されるが，こうした選択的細胞障害の分子機序は不明である．Heat shock factor 1（HSF-1）は Heat shock protein（HSP）70の発現誘導などにより異常蛋白の集積を抑制し，神経変性過程に対して防御的に作用する転写因子である．HSF-1の発現レベルが SBMA の病変部位選択性に及ぼす影響について検討した．【方法】野生型，SBMA（AR-97Q）および Hsf-1をヘテロで欠損した SBMA（AR-97Q・Hsf-1　+/-）マウスについて，各臓器における Hsf-1の発現量，変異アンドロゲン受容体（AR）集積の分布，運動機能の比較を行った．【結果】Hsf-1が核に高発現している小脳プルキンエ細胞などでは変異 AR の集積は乏しく，Hsf-1の核内発現量が少ない脊髄運動ニューロンなどでは変異 AR の集積が高頻度にみられた．一般臓器においても同様の傾向を認めた．Hsf-1をヘテロで欠損させた SBMA マウスでは，本来変異 AR が集積しない肝臓などにも変異 AR 集積が観察され，肝機能障害を認めた．また，中枢神経系の各部位でも変異 AR の集積が増加し，生存期間の短縮・筋力低下など表現型が悪化した．脊髄や肝臓では Hsf-1の発現低下に伴い Hsp70の発現が抑制された．一方で，骨格筋では Hsf-1を発現抑制しても Hsp70の発現量は保たれ，病理学的悪化もみられなかった．その機序として，AR-97Q・Hsf-1 +/-では Hsf-1以外の Hsp 誘導因子である NF-YA および PI3K の骨格筋での発現量が代償性に増加していた．【結論】Hsf-1が核に高発現している部位では変異 AR の集積が目立たず，Hsf-1を欠損させると病変部位の拡大が認められたことから，Hsf-1の発現量が SBMA の病変部位選択性に関与している可能性が示唆された．

P(1)-217
ALS 脊髄前角では血流，代謝の uncoupling がある

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
宮崎一徳，森本展年，倉田智子，阿部康二

【目的】近年，脊髄血管の構造的，機能的異常が ALS 病態に関与することが示唆されている．そこで ALS モデルマウスを用いて in vivo イメージングを行い，運動機能障害の進行に伴う微小循環の変化を調べた．また，オートラジオグラフィーを行い脊髄の血流及びグルコース代謝量の測定を行い，循環と代謝の coupling 機能について検討した．
【方法】実験には ALS のモデル動物である G93A トランスジェニック（Tg）マウスを用いた．12週を運動障害発症前，16週を発症初期，19週を発症末期のモデルとし，また，コントロールとして野生型（WT）マウスを用いた．各個体についてイソフルラン麻酔下で脊髄前角（L 4-5）の椎弓切除を行い，蛍光色素を注入後に二光子励起蛍光顕微鏡を用いたイメージングを行った．また，放射性アイソトープで標識した iodoantipyrine，2-deoxy-D-glucose を用いてオートラジオグラフィーを行い，脊髄の局所血流及びグルコース代謝量の測定を行った．
【結果】ALS モデルマウスの脊髄では運動障害が見られる前から微小血管径の縮小が見られ，運動障害の進行に伴い微小血管の径，密度は進行性に減少していった．また，赤血球速度も運動障害発症前から有意に低下し，その後もさらに進行性に低下していった．血流量に関しては特に脊髄前角で進行性の減少が見られた．一方，グルコース代謝量は発症前に一時的に増加し，その後病気の進行に伴って減少していき，血流と代謝が coupling していないことが確認できた．
【結論】ALS モデルマウスの脊髄では血流，代謝の coupling が早期から進行性に障害されており，この uncoupling は ALS で障害が強い部位ほど顕著だったため，血管径の異常が ALS 病態に深く関与していることが示唆された．

P(1)-218
マウス胎仔電気穿孔法を用いた新規筋萎縮性側索硬化症モデルの開発

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]筑波大学分子神経生物学，[3]東京大学神経内科
詫間　浩[1]，赤松　恵[1]，岡田拓也[2]，山下雄也[3]，石井一弘[1]，
桝　和子[2]，郭　　伸[3]，桝　正幸[2]，玉岡　晃[1]

【目的】遺伝子配列解読技術の向上などにより，疾患関連遺伝子の解明が進んでいる．疾患関連遺伝子が，病因となりうるかどうかなど，発症機構の解明のためには適切な実験系が必須である．*in vitro* 系は簡便ではあるが，細胞環境などが生体内とは異なるため，解析には限界がある．しかしながら従来の遺伝子改変動物の作成には，多くの時間と費用を要し，利用は容易ではない．本研究では，簡便に生体内での疾患遺伝子の作用の解析を行うために，新たな *in vivo* 遺伝子導入系を開発することを目的とする．
【方法】妊娠マウスを開腹し，子宮内のマウス胎仔（胎生12.5-13.5日齢）脳室内にガラス管を刺入し，目的遺伝子プラスミドを注入する．胎仔頭部を電極により挟み込み電圧をかけ，電気穿孔法によりプラスミドを大脳皮質運動ニューロンに導入する．導入後に自然分娩させ，生後1ヶ月までの各段階においてマウスを灌流固定する．免疫組織学的検討を行い，導入細胞を観察し，導入効率，部位，発現期間などを検討する．導入プラスミドには GFP 遺伝子および GFP 付加筋萎縮性側索硬化症関連遺伝子(SOD1, TDP-43）を用いた．
【結果】GFP 陽性細胞がマウス大脳皮質運動野に多数認められ，導入1ヶ月後においても遺伝子発現が確認された．
【結論】本法はプラスミドを注入し，電圧をかけるだけで，生体内で目的とするニューロンに遺伝子導入が行え，非常に簡便な方法である．マウス大脳皮質 V 層を中心とする運動ニューロンに，遺伝子導入を行うことが可能であり，筋萎縮性側索硬化症の *in vivo* モデルとなる可能性が示唆された．今後，疾患関連遺伝子の導入によりもたらされるマウス表現系，病理像などの解析を進める．

P(1)-219
ALS 病態における transglutaminase2を介した SOD1オリゴマー形成の関与

[1]京都大学病院神経内科，[2]理化学研究所基幹研究所システム糖鎖生物学研究グループ，[3]滋賀医科大学分子神経科学研究センター神経難病治療学分野
大野美樹[1]，松本紋子[2]，井戸明美[3]，岡本洋子[1]，猪原匡史[1]，
谷口直之[2]，高橋良輔[1]，漆谷　真[3]

【目的】内因性架橋物質である transglutaminase2（TGM2）による SOD1のオリゴマー形成と ALS 病態の関係性を検証する．
【方法】1）in vitro にて SOD1（WT/G93A，apo/holo）を TGM2と反応させ，ウェスタンブロットにてオリゴマー形成の条件を検証した．2）マウス神経芽細胞腫 Neuro2a に TGM2（WT，C277S：非活性型，R580A：カルシウム非依存性活性型）と G93A SOD1を遺伝子導入し，72時間後に SDS-free RIPA buffer にて細胞を回収し超音波処理後，可溶性分画と不溶性分画に分けた．ウェスタンブロットにて細胞内でのオリゴマー形成を検証した．3）マウス脊髄（non Tg/SOD1G93ATg）を発症前（20週），発症時（30週）にて採取し，プロテアーゼ阻害剤添加後に粉砕処理，遠心し上清を得，ウェスタンブロットにて TGM2の発現量を比較した．さらに20週の non Tg/SOD1G93ATg マウスの右舌下神経を結紮し24時間後に還流処理した．舌下神経核を採取し，TGM2の発現量を real-time PCR にて比較した．4）マウスミクログリア細胞株 BV2培養培地に TGM2との反応によって作製した可溶性 WT/G93A SOD1オリゴマーを添加し，24時間後に培養上清と細胞を回収し，炎症関連物質の発現誘導を real-time PCR と suspension array system にて測定した．5）A4V SOD1変異を有する家族性 ALS 患者の脊髄をパラフィン固定し，6 μm 厚に切片作成し，SOD1と TGM2の染色を行った．【結果】SOD1はミスフォールド状態で TGM2によってオリゴマー化した．Neuro2a において TGM2は細胞内では不溶性の SOD1高分子凝集体を形成した．マウスにおいて神経軸索流障害を来した舌下神経核，SOD1 G93A Tg マウス脊髄では TGM2発現の上昇を認めた．可溶性 SOD1オリゴマーは WT/G93A ともに BV2に炎症関連物質を惹起させた．ALS 患者脊髄運動ニューロンにて SOD1と TGM2の共局在を認めた．
【結論】TGM2は SOD1オリゴマー形成に関与する可能性があり，TGM2は ALS の研究・治療において，有用な切り口となる．

P(1)-220
FUS/TLS 変異を有する弧発性若年性 ALS の2例：変異蛋白の細胞内局在の検討

[1]熊本大学病院神経内科，[2]大牟田天領病院神経内科
山下　賢[1]，森　　麗[1]，坂口秀哉[1]，菅　智宏[1]，
石原大二郎[2]，植田明彦[1]，山下太郎[1]，前田　寧[1]，
内野　誠[1]，平野照之[1]

【目的】FUS/TLS 遺伝子変異は，約3％の家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）および1％以下の弧発性 ALS の原因とされている．一方，若年性 ALS はきわめて稀な疾患であるが，近年好塩基性封入体や FUS/TLS 遺伝子変異との関連性が注目されている．
【方法】我々は，FUS/TLS 変異を有する弧発性若年性 ALS の2症例について，その臨床特徴を報告する．また今回見出された変異 FUS/TLS 蛋白の性質を明らかにするため，運動ニューロン様細胞における細胞内局在を検討した．
【結果】2症例とも症候は一側上肢および頸部の筋力低下から発症し，比較的短期間に球麻痺および呼吸筋麻痺へと進展した．興味深いことに1例は筋力低下の発症前に精神発達遅滞を呈していた．FUS/TLS 遺伝子検索では，新規の deletion/frameshift 変異である p. G492EfsX527（c. 1475delG）と p. R514S 変異（c. 1542G＞T）を認めた．NSC-34細胞への発現実験では，とくに deletion/frameshift 変異である p. G492EfsX527は，有意に細胞質への局在を認めた．
【結論】FUS/TLS 遺伝子変異を有する若年性 ALS では，精神発達遅滞との関連性が示唆された．FUS/TLS の認知機能に及ぼす影響を検討することは，FUS/TLS proteinopathy の病態解明に有用であると考えられる．

P(1)-221
TDP-43により神経突起へ輸送される標的 mRNA の探索

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部
長野清一，荒木敏之

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症（FTLD-U）では TDP-43の細胞内での異常凝集がみられる．TDP-43は RNA 結合蛋白であり，その機能の1つとして細胞質での mRNA の輸送に関与することが推測されている．我々は TDP-43の異常凝集に伴う神経突起への特定の mRNA の輸送障害が ALS および FTLD-U の病態に関与する可能性を考え，同蛋白により神経突起へ輸送される標的 mRNA の同定を試みた．【方法】培養プレートウェル内に挿入した多孔性底面を持つチャンバー上でマウス胎児大脳皮質神経細胞を培養し，shRNA ベクターにより TDP-43の発現を低下させた際に神経突起で減少する mRNA をチャンバー下面より得た神経突起分画のマイクロアレイ解析により検出した．同定した mRNA については real-time PCR 法により神経突起分画での減少率を定量した．【結果】TDP-43の発現低下により，神経突起では蛋白の翻訳機構に関連する複数の遺伝子 mRNA の減少が認められた．TDP-43蛋白はこれらの mRNA との結合能を持っており，同蛋白がこれら mRNA の神経突起への運搬を直接担っている可能性が示唆された．【考察】ALS および FTLD-U において TDP-43の細胞内異常凝集に伴う神経変性機序として，同蛋白の mRNA 輸送機能不全による神経突起での蛋白合成障害の関与が考えられた．その詳細な分子機構について今後さらに解析を進める必要がある．

P(1)-222
ALS 及び非 ALS 患者の動眼神経核における pTDP-43の発現に関する検討

[1]群馬大学病院神経内科，[2]老年病研究所附属病院
水野裕司[1]，藤田行雄[1]，高玉真光[2]，岡本幸市[1]

【目的】リン酸化 TDP-43（pTDP-43）は FTLD-TDP や ALS などの神経細胞内やグリア内にみられる病的構造物の主要構成成分の1つである．現在までにこの pTDP-43陽性構造物は，Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症など多くの疾患でも認められている．しかしながら，正常コントロール群においてはこれらの構造物がどの程度出現しているのかについて検討した報告は少ない．今回我々は ALS 及び ALS とは無関係な疾患の剖検例の脳幹における pTDP-43陽性構造物の出現の有無について検索した．
【方法】112例の非 ALS 患者群（年齢：17～97歳，平均：74歳，男：72例，女：40例）と，27例の ALS 患者群（年齢：44～79歳，平均：63歳，男：14例，女：13例）の中脳（動眼神経核を含む），橋，延髄のパラフィン切片に対して，我々が作製した抗 pTDP-43抗体を用いて免疫染色を行った．【結果】1）112例の非 ALS 患者群の中の18例に，動眼神経核内の神経細胞の胞体内に細い糸状の pTDP-43陽性構造物を認めた．これらの構造物は各症例あたり1～8個存在するのみで，数は非常に少なかった．検索した112例の患者は80～89歳の年齢層に集中していたが（37例），pTDP-43陽性例はその年齢層に多かった（10例）．80歳で区切ると，80歳以上の45例中10例（22.2％）に，80歳未満の67例中8例（11.9％）に pTDP-43陽性構造物を認めた．検索した範囲では橋と延髄には同様の構造物はみられなかった．2）27例中13例（48.1％）の ALS 患者群において，動眼神経核内の神経細胞の胞体内に抗 pTDP-43抗体に染まる構造物を認めた．非 ALS 患者群にみられた染色性と比べると，ALS 患者群の陽性構造物はより太く鮮明であった．【結論】非 ALS 患者群にも動眼神経核内の神経細胞の胞体内に pTDP-43陽性構造物を認めた．非 ALS 患者群にみられたこの構造物の意義は不明であるが，ALS 患者群でみられる構造とは差異があるようにみえた．またその出現頻度は高年齢と関連している可能性が考えられた．

P(1)-223
TDP-43の凝集体形成における RNA 結合障害の関与

名古屋大学病院神経内科
高木伸之介，井口洋平，石垣診祐，勝野雅央，田中章景，
祖父江元

【目的】
TDP-43は孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）でみられる運動ニューロンの細胞質内凝集体の主要構成蛋白質であるとともに，家族性 ALS の原因遺伝子でもあり，ALS の病態関連分子として注目されている．また，ALS 運動ニューロンにおける凝集した TDP-43はユビキチン化，リン酸化，断片化などの修飾を受けている．TDP-43は RNA 結合蛋白質であり，スプライシング等の RNA 代謝に関わっていることが知られているが，ALS でみられる凝集体の形成機序は不明である．今回，RNA との結合が TDP-43の凝集体形成におよぼす影響について検討した．
【方法】
ヒト TDP-43は cDNA ライブラリからクローニング，各種変異ベクターを作成し，SH-SY5Y 細胞にリポフェクション法にて遺伝子導入した．TDP-43の細胞内局在は，免疫染色した標本を共焦点顕微鏡にて観察．蛋白発現量および不溶化の解析は Western blotting 法にて行った．
【結果】
TDP-43の核移行シグナル欠失変異体は細胞質へ貯留するものの，凝集体を形成せず stress granule（SG）マーカーと共存した．TDP-43の RNA 結合モチーフ（RRM）を含むC 末断片（TDP-35）と含まないC 末断片（TDP-25）を解析すると，TDP-35は SG マーカーと共存したが，TDP-25は SG マーカーと共存せず，細胞質で凝集体を形成した．さらに TDP-43の RRM 欠失変異体は，不溶化して凝集体を形成し，ユビキチン化やリン酸化修飾を受けていた．
【結論】
RNA と結合しない TDP-43は細胞質で凝集体を形成し，ALS で認められるのと同様の翻訳後変化を受けることが示された．ALS の運動ニューロンでは RNA 量が低下しているとの報告もあることから，RNA と TDP-43の結合障害が ALS の病態に関与している可能性がある．

P(1)-224
ALS 関連蛋白質 TDP-43は転写後のマイクロ RNA 生成を促進する

大阪大学遺伝子機能制御
河原行郎，佐藤　愛

【目的】ALS 病態に深く関与する TDP-43は RNA 結合蛋白質の一種であり，その生理的役割の解明が重要である．このため本研究では，TDP-43がマイクロ RNA 生成に必須の Drosha 複合体の構成因子であることに着目し，TDP-43がマイクロ RNA 生成に果たす役割と，その生物学的意義について解明することを目的とした．【方法】生化学的・分子生物学的手法を用いて TDP-43とマイクロ RNA 生成複合体との結合様式を解析した．また，RNAi 法により TDP-43をノックダウンし，発現変動するマイクロ RNA をアレイや定量 PCR 法を用いて検出するとともに，神経突起伸張に与える効果について検討した．【結果】TDP-43は，核内で Drosha 複合体と結合するだけでなく，細胞質で Dicer 複合体と結合していることを見いだした．いずれの複合体とも，TDP-43の主にC 末端領域を用いて結合することを明らかにした．TDP-43をノックダウンすると，約10個のマイクロ RNA 発現が低下し，これらにはいずれも TDP-43の結合部位が存在していた．TDP-43は，Drosha および Dicer 複合体中で特定のマイクロ RNA 前駆体への結合を促進し，マイクロ RNA の成熟を正に促進することが分かった．更に TDP-43をノックダウンすると神経突起伸張が障害されたが，特定のマイクロ RNA を共発現させると回復した．【結論】TDP-43は，転写後のマイクロ RNA の生成制御を介して，神経突起伸張を促す役割を果たしていることが明らかとなった．このため，TDP-43の機能喪失によるマイクロ RNA 生成低下が，ALS 病態に関与している可能性が示唆された．

P(1)-225
ALS の神経因性膀胱：頻発する SOD1遺伝子 L106V 変異家系における責任病巣

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]飯田市立病院神経内科，[3]信州大学医学部神経難病学分子遺伝学，[4]信州大学医学部神経難病学分子病理学
日根野晃代[1]，下島吉雄[2]，中村昭則[1]，吉田邦広[3]，
小柳清光[4]，池田修一[1]

【目的】昨年本会で *SOD1* 遺伝子 L106V 変異を有する家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）2家系において，著明な脊髄前角細胞の脱落，SOD1陽性封入体に加え，感覚障害，神経因性膀胱の所見を報告した．特に神経因性膀胱は *SOD1* 変異 FALS では過去に2例（G93S，V118L）が報告されているのみであり *SOD1* 変異では非常にまれである．今回，神経因性膀胱の責任病巣の解明を目的とし，本家系内患者の臨床所見と神経病理学的所見を詳細に検討した．【方法】2家系内の発症者24例の臨床所見，うち5例の剖検例を検討した．臨床所見では，神経因性膀胱の所見，自律神経障害の有無を検討した．また剖検例5例で，脊髄のオヌフ核や中間外側核の細胞脱落，上行路の変性の程度，橋と前頭葉，基底核，視床下部など膀胱機能に関連する部位を中心に神経病理学的に検討した．【結果】24例中10例で神経因性膀胱を認め，そのうちの7例が過活動膀胱であった．1例瞳孔異常を認めたが，他起立性低血圧など自律神経障害は認めなかった．神経病理学的検索では，仙髄を検索できた2症例においてオヌフ核の神経細胞脱落が疑われた．中間外側核は保たれる傾向であったが，症例によっては細胞脱落を認めた．経過の短い症例では後索は保たれていたが脊髄視床路，後脊髄小脳路には軽度変性を認めた．進行例では脊髄視床路，後脊髄小脳路の変性に加え，さらにクラーク柱の神経細胞脱落，後索の変性も認めた．視床下部，視床にはグリオーシスを認めた．【考察】過活動膀胱は仙髄を含まない，より上位の障害で起こり，膀胱機能には感覚神経や自律神経，橋の他に大脳，基底核，視床下部などが排尿反射を持続的に抑制しているといわれている．*SOD1* 遺伝子 L106V 変異を示す本家系の神経因性膀胱は，脊髄上行路の変性，および視床下部の変性が責任病巣と考えられた．

P(1)-226
家族性 ALS 原因遺伝子 FUS/TLS ノックダウンに伴う選択的 splicing 変化

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]名古屋大学神経遺伝情報学
藤岡祐介[1]，石垣診祐[1]，増田章男[2]，大野欽司[2]，祖父江元[1]

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症（familial ALS）の原因遺伝子である FUS/TLS（FUS）は TDP-43等と類似の構造を有した RNA 結合蛋白であり，その RNA 代謝における機能が注目されている．われわれは FUS の制御を受ける遺伝子群を網羅的に解析することで FUS の RNA 代謝に関連した生理機能を検討し，神経障害における FUS の機能喪失の意義を解明することを試みた．【方法】FUS に対する shRNA を2種類設計し，これらを発現するレンチウイルスマウスシステムを構築した．これを用いて初代培養脊髄前角細胞（胎生13日），大脳皮質神経細胞（胎生15日），大脳皮質神経膠細胞（胎生15日）に FUS をノックダウンした後に RNA を回収し，splicing-sensitive microarray を用いた遺伝子発現プロファイルおよび選択的 splicing の網羅的解析を行った（n＝3）．コントロールと2種類の FUS-shRNA との間で統計学的に有意な変化を認めた因子の検索を行った．【結果】各細胞ともに約70-90％の FUS ノックダウン効果が得られた．FUS 発現抑制に伴い，発現量の変化した遺伝子群，選択的 splicing のプロファイルを各細胞でそれぞれ作成し比較した．脊髄前角細胞において同定された遺伝子群の機能を gene ontology から検討したところ，FUS のノックダウンに伴い選択的 splicing に変化があった遺伝子の多くがシナプス伝達，軸索誘導等神経細胞特異的な機能や RNA スプライシング等の RNA 代謝に関わる機能を有していた．【考察】ALS 関連変異のために RNA 代謝に関わる FUS 生理的機能が失われると，神経細胞における特異的な機能を有する遺伝子群の isoform の組成パターン変化を介して運動神経変性を呈する可能性が示唆された．

P(1)-227
ALS で残存する Onuf 核の細胞病理と肛門括約筋を介した意思伝達の試み

[1]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[2]東京都医学総合研究所難病ケア看護，[3]愛知医科大学加齢医学研究所，[4]東京都医学総合研究所運動失調
内原俊記[1]，中山優季[2]，武田貴裕[1]，吉田眞理[3]，筧　慎治[4]

【目的】ALS で最後まで残存する Onuf 核に注目し1）TDP 発現が他の運動ニューロンとどのように異なるか．2)外肛門括約筋収縮を介した意思伝達に応用できないか検討する．【方法と結果】1）ALS5例，対照4例の Onuf 核のパラフィン包埋標本を TDP，リン酸化 TDP，p62，DAPI で蛍光四重染色し，fluorescent scanning microscope で標本全体を高解像度でデジタル画像化した．低倍で同定した Onuf 核の個々の神経細胞を高解像度で観察し，他の運動ニューロンと比較した．ALS の運動ニューロンでは核内 TDP の細胞質への移行，リン酸化 TDP/p62陽性細胞質封入体がみられるが，Onuf 核ではこれらの変化が乏しい点異なる．2）向かい合うひずみゲージで肛門括約筋の収縮を電気信号に変換するプローブを作成し，肛門管内に留置して，括約筋の随意運動を検出した．下腿の僅かな動きと眼筋以外に随意運動できない段階まで進行した ALS 例でも一秒間に一回程度の肛門括約筋の収縮が記録でき，収縮の長短や強弱も区別できた．【結論】ALS で残存する Onuf 核は通常の運動ニューロンにみられる TDP の変化に乏しく，末期まで神経細胞が脱落しにくいことに関連している可能性がある．残存した神経細胞は肛門括約筋を随意的に収縮させるに十分な機能を残しており，進行した段階でも肛門括約筋を介した意思伝達を行う展望が得られた．今後細胞変性の機序を再検討する一方，プローブや伝達システムの改良を加え，進行期の ALS 患者さんでも，快適により多くの情報が高い信頼度で伝達できるシステムの確立を目指す．

P(1)-228
孤発性筋萎縮性側索硬化症の脊髄における angiogenin 発現の検討

[1]京都市身体障害者リハビリテーションセンター神経内科，[2]京都大学医学部附属病院神経内科，[3]モンテフィオーレ医療センター神経病理部門
池本明人[1]，綾木　孝[2]，猪原匡史[2]，平野朝雄[3]，高橋良輔[2]，
伊東秀文[2]

【目的】Angiogenin（ANG）遺伝子異常（K17I 変異）を原因とする家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）では前頭葉・海馬・脊髄などの神経細胞・グリア細胞に TDP-43陽性な細胞質内封入体が認められている．TDP-43 proteinopathy とされる孤発性 ALS 症例での ANG 異常の関与を検討する目的で脊髄での発現を免疫組織化学的に検索した．
【方法】臨床病理学的に診断の確定した孤発性 ALS 5例，Guam 島 ALS 5例，および脊髄病変を伴わないコントロール症例5例，の剖検脊髄を対象とした．ホルマリン固定後の薄切切片に対し ABC 法にて ANG の免疫染色を施し DAB で可視化して光顕的に観察した．
【結果】コントロール群の脊髄では灰白質 neuropil と白質全体に免疫反応性が認められたが前角神経細胞内には明らかな陽性反応は確認されなかった．孤発性 ALS と Guam 島 ALS 症例の脊髄前角神経細胞には細胞質内にび漫性ないし顆粒状の免疫反応を伴うものが少なくなく高度に萎縮した変性細胞で目立つ傾向があった．細胞質内および核内には明らかな陽性封入体は確認されなかった．また皮質脊髄路では免疫反応性が幾分粗となっていた．
【考察】孤発性 ALS および Guam 島 ALS の変性した脊髄前角神経細胞では細胞質内で ANG が蓄積していることが示唆され，これらの TDP-43 proteinopathy の病態機序に関与しているものと推察された．

P(1)-229
新規神経栄養因子としてのB細胞刺激因子（BAFF）

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野，[3]国立病院機構刀根山病院
多田　智[1]，安居輝人[2]，奥野龍禎[1]，中辻裕司[1]，望月秀樹[1]，佐古田三郎[3]，菊谷　仁[2]

【目的】B細胞刺激因子（BAFF）は，BAFFレセプター（BAFFR）を受容体として作用するB細胞分化/生存に必須のサイトカインである．今回我々は，神経系におけるBAFFRシグナルの役割を検討した．
【方法】マウス脊髄及び胚初代培養神経細胞に対してBAFFRの発現を免疫染色によって確認し，細胞別にBAFFRの発現をRT-qPCRによって比較した．次に培養神経細胞に対して上清中のBAFFを阻害し，残存神経細胞数を比較した．筋萎縮性側索硬化症（ALS）のモデルマウス（mSOD1マウス）を利用してmSOD1/BAFFR-/-マウスを作製し，体重測定とHanging wire test（HWT）によって重症度と生存期間を評価した．B細胞の神経変性に対する影響を評価する目的で，mSOD1マウスとIgM-/-マウスとの交配実験ならびに骨髄キメラマウス作製実験を行った．
【結果】マウス脊髄並びに培養神経細胞において神経細胞にBAFFRの発現が認められ，その発現は神経細胞以外にはほとんど認められなかった．上清中のBAFFを阻害して神経細胞を培養すると残存神経細胞数の減少を認めた．mSOD1/BAFFR-/-マウスはコントロール群と比較して生存期間が有意に短縮し，神経変性が加速していた．BAFFR-/-マウスのB細胞の著滅が神経変性を加速した可能性を検討するために，B細胞の全く存在しないmSOD1/IgM-/-マウスと対照群を比較したが，体重変化，HWT結果，生存期間に有意差は認められず，骨髄細胞でのみBAFFRを発現させた骨髄キメラマウスと対照群を比較した実験でも神経症状や生存期間に有意差は認められなかった．
【考察】BAFFRは神経細胞に発現しており，神経系におけるBAFF-BAFFR axisは直接的に神経保護に働いている可能性が示され，BAFFが新たな神経栄養因子としての神経疾患治療に利用可能である可能性が示唆された．

P(1)-230
抗ELP3抗体を用いたALSの神経病理学的検討

[1]群馬大学病院神経内科，[2]老年病研究所附属病院
藤田行雄[1]，木谷茉莉[1]，高玉真光[2]，岡本幸市[1]

【目的】2006年にALSの神経細胞内封入体の主要構成成分としてTDP-43が同定された．さらに2009年には*fused in sarcoma*（*FUS*）が家族性ALS（FALS）type6の病因遺伝子であることが同定された．TDP-43とFUSはともにDNA/RNA binding proteinであることから，現在ではALSの病因にRNAが関与すると考えられている．最近，*elongator protein 3*（*ELP 3*）geneが運動ニューロン疾患（MND）と関係する可能性が報告されている．ELP3はRNAのプロセッシングに関係する蛋白であり，ALSにおけるRNAの関与を検討する上で重要な蛋白と考えられることから，我々は孤発性ALS（SALS）およびFALSにおけるELP3の関与を神経病理学的に検討した．【方法】非ALS5例，TDP-43陽性封入体を有するSALS 20例，FUS遺伝子変異はないがFUS陽性封入体が多数みられたMND1例の脊髄のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた．同切片に対してポリクロナール抗ELP3抗体（ABGENT，1：50）を用いて免疫組織染色を施行した．一部ミラー切片を用いて抗リン酸化TDP-43抗体（pTDP-43）（当科作製，1：3,000）および抗FUS抗体（Sigma，1：500）との関係を同一細胞において検討した．抗ELP3抗体の特異性をblocking　peptideを用いて吸収試験を行い確認した．【結果】ELP3抗体の染色性にはばらつきがみられたが，コントロール例では主に細胞質を顆粒状に染色した．SALSでは前角細胞の細胞質内にELP3抗体陽性の円形，糸くず状の陽性構造物が認められた．Bunina小体はELP3抗体に陰性であった．pTDP-43抗体陽性封入体の多くはELP3抗体にも陽性であったが，pTDP-43抗体で顆粒状に染色されるものはELP3抗体では陰性であった．FUS抗体陽性の封入体はELP3抗体で陽性であった．【考察】ELP3はTDP-43抗体およびFUS抗体陽性封入体の形成に関係することが示唆された．

P(1)-231
AMPA受容体サブユニットGluA2のQ/R部位RNA編集率に対する薬剤の効果

[1]旭川医科大学病院神経内科，[2]国立病院機構東京病院神経内科，[3]東京大学神経内科
澤田　潤[1]，相澤仁志[2]，浅野目明日香[1]，遠藤寿子[1]，齋藤　司[1]，片山隆行[1]，長谷部直幸[1]，山下雄也[3]，郭　　伸[3]

【目的】孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンでは，グルタミン酸受容体のうちAMPA受容体のサブユニットであるGluA2のグルタミン（Q）/アルギニン（R）部位のRNA編集率が疾患特異的・部位選択的に低下し，ALSの運動ニューロン細胞死の病態に深く関与している．同部位のRNA編集率を回復する薬剤はALSの治療に使用しうると考え，薬剤のスクリーニングを行った．【方法】In　vitroでの薬剤負荷によるGluA2　Q/R部位のRNA編集率の変化について検討するために，同部位の編集率を人為的に50％程度に調節したTet-HeLa　G2m細胞にUS drug collectionに収載されている薬剤を24時間負荷した後，そのRNA編集率を測定した．【結果】現在まで約220種の薬剤をスクリーニングし，21薬剤がGlu2　Q/R部位のRNA編集率の有意に上昇させることを見出した．【結論】市販薬剤の中にはGluA2　Q/R部位の編集率を上昇させるものがあり，孤発性ALSの特異的治療に応用できる可能性が示唆された．

P(1)-232
全国の難病相談支援センターに寄せられた，代表的な難病10疾患の相談分析

独立行政法人国立病院機構宮城病院ALSケアセンター
神部陽子，今井尚志，椿井富美恵，大隅悦子

【目的】全国の難病相談支援センター（以下，センター）に寄せられた相談の実態調査と分析を目的とした．【方法】センターは2003年以降各都道府県に設置された．全国のセンターに2009年11月から2010年2月までの相談記録の提供を依頼し，個人が特定されない範囲での記録を回収した．記録を疾患別に集計し，相談件数の多い難病10疾患を対象に（1）各疾患の認定患者数（平成20年度医療受給者証交付数）と相談件数との相関分析ならびに（2）相談者と相談事項の分析を行った．特に患者本人からの相談に着目しその相談件数と割合を検討した．【結果】21都道府県のセンターより記録の提供が得られた．相談件数の多い10疾患中，神経難病はパーキンソン病関連疾患（PD），筋萎縮性側索硬化症（ALS），多発性硬化症（MS），脊髄小脳変性症（SCD）の4疾患で，その他は免疫系が3疾患，消化器系が2疾患，骨・関節系が1疾患であった．相談件数は神経難病で計1049件，その他の6疾患で計984件であった．（1）各疾患の認定患者数と全相談件数には弱い正の相関がみられ，患者本人からの相談件数とはやや強い正の相関がみられた．（2）各疾患の相談件数のうち本人からの相談が占める割合はALSで8％，PDとSCDで50％前後，MSと他の6疾患では70％以上であった．家族からの相談はALSで27％，PDで33％を占め，支援者（保健医療福祉の専門職）からの相談はALSで48％と突出していた．相談事項では医療，療養生活，制度に関する相談数に全体的な傾向はみられなかったが，就労相談が多い疾患ほど患者会活動に関する相談が少ない傾向がみられた．ALSでは支援者間の調整が相談の25％を占めた．10疾患はa）就労相談が多い疾患（MS等5疾患），b）患者会の相談が多い疾患（PD等4疾患），c）支援者間の調整が多い疾患（ALS）に大別された．相談の傾向は疾患が発症する年齢層や進行型と関連している可能性が示唆された．【結論】代表的な難病10疾患は，相談事項の傾向から3群に大別できた．

P(1)-233
難病医療専門員の視点からALS患者のコミュニケーション機器支援についての調査

[1]三重大学看護学科，[2]三重県難病医療連絡協議会
成田有吾[1]，中井三智子[2]

【目的】難病医療専門員の視点から，医師がALS患者のコミュニケーション支援について何をどこまで知っておくべきかを知ることを目的とした．
【方法】全国の難病医療専門員を対象に，自記式調査票をメーリングリスト経由で2011年10月18日（火曜日）に発送し，同11月21日（月曜日）までの回収分を集計した．調査票は，専門員としての経験年数，背景職種，専門員になる前の経験年数，コミュニケーション障害の特徴，手段や機器の現状，コミュニケーション機能の評価方法，各種機器の選択と導入の時期，文字盤，利用方法，人材等で構成した．
【結果】18都道府県18名からの回答があり，背景職種は，看護師13，保健師4，MSW 1で，専門員としての経験年数は0.5～13，5.25±3.98年，背景職種での経験年数は3～32，15.17±9.15年であった．コミュニケーション障害で知っておいてほしい特徴として選択（複数選択可能）されたものは，（専門員の知識：医師の知識），1）ALSの臨床像は広範，94.4：83.3％，2）構音障害ばかりでなく，随意運動全般が進行性に障害，100：83.3％，3）心理的にも大きな負担があり，うまく対応できていない療養者がいる，100：100％，4）認知機能（特に前頭葉機能）障害をもつ患者がいる，83：78％であった．統計学的な差はなかったものの，医師が知っておくべき知識として挙げられた各項目の割合は専門員と同等あるいは低かった．自由記載には，「進行に合わせたコミュニケーション障害を理解，対応する方が少ない」があった．
【考察】医師および多職種医療者と患者および家族との調整役を担う難病医療専門員から，ALSのコミュニケーション支援に関わる認識を集計した．比較的経験の浅い専門員からの回答もあったが，ベテランからの意見が多く，神経内科医への示唆を得た．

P(1)-234
神経難病患者への社会支援の経験―ALS患者の外出を支援して―

[1]城西神経内科クリニック，[2]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[3]順天堂大学脳神経内科
石垣泰則[1]，溝口功一[2]，服部信孝[3]

【目的】神経難病，特にALSはその進行速度と症状の重篤度から難病中の難病と言われている．診断を受けてから疾患と障害を受容に至る過程は困難で，多くの患者家族は失意の底に突き落とされる．筋萎縮が進行し運動機能が悪化するとともに，患者のコミュニケーション，呼吸・摂食，移動機能は低下し，家族の介護負担も極めて重い．患者家族は外出もままならず社会から孤立し，QOLが損なわれる．それを解決するために，外出支援事業を行うボランティアグループに参加し，外出支援を実践した．
【方法】地域において研修事業・事例検討会・相談事業・訪問事業とともに社会参加事業を展開するボランティアによって組織されるNPO法人は，疾患や障害を抱える難病患者が当たり前の生活を送ることを支援している．しかしながら，進行したALS患者においては栄養や呼吸管理の問題を抱えているため，外出は容易にできず，宿泊旅行は極めて困難である．そこで，神経内科医の協力のもとALS患者を始め神経難病患者の外出支援を行った．
【結果】平成22年度の社会参加事業は27件が実施され，対象には気管切開を施された患者や人工呼吸器を装着した患者も含まれていた．参加ボランティアの数は年々増加しており，当会の活動が広く認知つつあった．社会参加事業は単にレクリエーション外出を支援するだけでなく，患者交流会や勉強会への参加，娘の結婚式への出席そして投票するための外出を支援した．さらに，ボランティアの研修も兼ねた1泊旅行も行われた．
【考察】この度，ALS患者を含めた難病患者の外出を支援した経験から，吐露された患者心理を報告し，神経内科医の社会的役割について考察した．今後，介護保険サービスに加えボランティア活動がALS患者支援にとって重要になるものと思われる．

P(1)-235
神経難病患者の在宅療養を支える専門職のかかえる課題

[1]国立病院機構西新潟中央病院神経内科，[2]新潟県難病相談支援センター，[3]新潟大学脳研究所神経内科
小池亮子[1]，黒羽泰子[1]，長谷川有香[1]，谷　　卓[1]，松原奈絵[1]，野水伸子[2]，広井雪恵[3]，西澤正豊[3]

【目的】難病相談支援センターに寄せられる相談の約15%が看護職，ケアマネージャー等の患者の支援者からのものである．医療依存度の高い難病患者の在宅療養を支える医療・介護専門職がかかえる問題点を把握し適切に支援することにより，患者の生活の質の向上をはかることを目的として，アンケート調査を実施した．【方法】訪問看護師養成講習会ならびに難病に関する研修会を受講した専門職を対象に，筋萎縮性側索硬化症(ALS)，パーキンソン病(PD)，他のパーキンソン病関連疾患(PSP/CBD)，脊髄小脳変性症（SCD)，多系統萎縮症（MSA)，多発性硬化症（MS）等の各疾患に関する担当経験の有無や疾患の理解度を調査し，困難と感ずる点については具体的な内容の記載を依頼した．【結果】アンケートの有効回答数は173で，内訳は看護師97，ケアマネージャー53，その他が23であった．PD，ALS，SCD に関しては看護師においては各々の疾患で87%，65%，59%で，ケアマネージャーでは94%，28%，47%が患者を担当した経験があり，疾患に対する理解度も高かったが，PSP/CBD，MSA，MS の各疾患に関しては，疾患についての知識がない，知らなかったとの回答が看護師で36%，46%，43%あり，ケアマネージャーでは35%，55%，62%であった．また困難と思われる点についての記載は124で，1）家族の介護負担や要求に見合ったサービスの提供が困難　2）疾患受容に対するサポートが困難　3)進行する症状への対応が難しい，疾患に対する担当者の知識不足　4)ALS，MSA 患者におけるコミュニケーションの障害　5)医療機関や行政機関との連携が困難，が主なものであった．【結論】重症難病患者の在宅療養を支える専門職は多様な問題点を抱えており，また疾患毎の理解度にも差がある．これらを正確に把握し，適切な支援をしていくことが重要である．

P(1)-236
総合病院における ALS ケア　療養介護事業導入の効果と課題

八鹿病院脳神経内科
近藤清彦

【目的】総合病院で ALS 患者のケアを行うには，在院日数，経済的問題，病棟のマンパワーの問題があり，呼吸器装着 ALS 患者の受け入れ数は制限せざるを得ない．当院では1990年から ALS 患者のケアに取り組んでいるが，より多くの ALS 患者の受け入れを可能とするために，2011年4月から療養介護事業を導入したのでその効果と問題点を報告する．
【方法】療養介護事業導入前後での入院状況を検討した．
【結果】1990年以降，58名が気管切開下での人工呼吸器装着を選択，うち44名が在宅療養を行った．呼吸器装着者のうち，入院継続2名で，12名が入院と在宅を繰り返して療養中．病棟は45床（一般38床，結核7床）で，看護師の夜勤3人体制では，呼吸器装着者は10名が限度であった．療養介護事業開始後，38床を障害者病棟，うち20床を療養介護事業の対象とした．対象患者は ALS 患者10名，その他8名．開設8ヶ月で稼働率は75%に達している．スタッフは医師1名，看護師28名，生活支援員8名，PT3名，OT 2名，ST1名，音楽療法士1名．療養介護事業の導入後，呼吸器装着者の受け入れ可能人数が20名に増加した．生活支援員を日勤4名，夜勤1名配置でき，ベッドサイドで患者に接する時間が長くなったことで病棟のナースコール回数が1日600回から300回へと減少．ケア時間短縮とともに，入院患者の療養生活支援が可能となった．
【考察】療養介護事業は平成18年9月公布の障害福祉サービスの一つで，筋ジスに加えて「気管切開を伴う人工呼吸器による呼吸管理を行っている，障害程度区分6」の ALS 患者がその対象である．当院では，生活支援員の配置により当初の目的を果たせつつあり，呼吸器装着 ALS 患者をケアするために有用な事業と考えるが，1）日中活動を基本に制度設計がされている，2）ショートステイは想定されていない，3）特定疾患制度が使用できない，4）福祉医療による医療費減免がない，などの問題がある．

P(1)-237
在宅気管切開下人工換気患者で在宅療養を継続できなかった症例の検討

[1]脳神経センター大田記念病院神経内科，[2]神経内科クリニックなんば
高橋幸治[1]，難波玲子[2]

＜目的＞在宅療養を行っている気管切開下人工換気（TV）患者の内，在宅療養継続が不能となり長期入院あるいは施設入所を余儀なくされた症例の検討を行う．＜方法＞往診・訪問診療主体の神経内科専門の診療所で，2003年6月1日から2011年9月30日の間に往診・訪問診療を行った総症例数は484例である．内 TV 患者は50例で，セカンドオピニオン症例と当初より施設入所の患者を除く在宅 TV 患者43例より，在宅療養を継続できなかった症例を拾い上げて検討した．＜結果＞在宅療養を継続できなかった在宅 TV 患者は全7例で，疾患は筋萎縮性側索硬化症5例，多系統萎縮症2例であった．性別は男性5例，女性2例で，発症年齢は平均61.6歳（43-71歳），発症から在宅 TV 開始までの期間は平均4年（1年5ヶ月-8年）であった．主介護者は配偶者5例（妻4例，夫1例），義母1例，嫁1例で，在宅療養期間は平均3年0ヶ月（7ヶ月-5年7ヶ月），在宅療養継続が不能後の転帰は6例が長期入院，1例が施設入所であった．在宅療養継続が不能となった主因は，主介護者の健康問題が4例（2例が持病の悪化，2例が病気の発病），患者の合併症併発による病状悪化で長期入院が1例，前頭側頭型認知症の併発による介護者の介護意欲の低下が1例，在宅 TV 患者の介護量の多さに対して主介護者が体力的理由により在宅介護の継続を断念が1例（在宅療養期間7ヶ月例）であった．＜結論＞在宅 TV 患者の主介護者にかかる介護負担は非常に大きい．在宅療養を継続できなかった TV 患者の内，患者自身の病状悪化が原因であったのは1例のみで，1例は介護者と患者双方の問題，残りの5例は主介護者の問題であった．内4例は主介護者の健康問題であり，在宅 TV 患者が在宅療養を継続する上で主介護者の健康管理，そのための介護負担の軽減が大切である．

P(1)-238
岩手県における在宅重症神経難病患者の災害時支援体制の進捗と東日本大震災による被災

[1]岩手病院神経内科，[2]東北大神経内科
千田圭二[1]，石垣あや[1]，佐藤智彦[1]，青木正志[2]

【目的】岩手県の在宅重症神経難病患者について，東日本大震災による被災状況や発災前の災害時避難準備・支援体制にしてアンケート調査し，本県の在宅難病患者の災害時対策が有効だったかを検証する．
【方法】対象は，発災時に県内で気管切開下または気管切開＋人工呼吸器装着下に在宅療養していた神経難病患者27人．平成23年10月に患者向けと県内保健所向けにアンケート用紙を送付し，回答は郵送にて得た．調査内容は，1）被災状況，2）安否確認，3）発災前の災害時避難準備/支援体制とした．3）については，患者には本県の「難病患者・家族のための災害時避難マニュアル」を網羅する20項目を，保健所には「災害時難病患者支援計画を策定するための指針」の「平常時から準備しておくべき難病患者支援体制」の保健所の章を網羅する18項目を，それぞれ設定し各項目の実施状況を質問した．
【方法】1）被災：死亡1人．他26人に身体的被害なし．県全域で停電（2日～1週間で復旧），断水，燃料・物資の不足，医薬品・衛生材料の不足が生じた．電源確保等のため14人が入院，3人が入所した．2）安否確認：全員で確認された．初回確認は23人が当日，1人が翌日，3人が2日後．確認遅れの主因は電話不通・ガソリン不足・人員不足であった．3)発災前の避難準備/支援：患者向け20項目のうち実施率25%以下の低実施は，耐震診断，ガラス飛散防止，町内会・自主防災組織との連携，緊急時連絡手段の用意の4項目．保健所向け18項目の低実施は，広域連携の準備，耐震診断・耐震対策，リハーサル，近隣住民の互助・共助への支援2項目，計5項目であった．
【考察】災害程度に比し，安否確認や緊急入院・入所における連携が比較的良好に行われたことは，本県の災害時対策が有効だったことを示唆する．支援体制をさらに充実させるには，低実施項目への対策強化に加えて，複数の安否確認手段の用意と3日間以上の電源確保が必要である．

P(1)-239
東日本大震災における ALS 患者及び介護者の対応について

山形大学医学部附属病院第三内科
丹治治子，川並　透，加藤丈夫

【目的】東日本大震災における ALS 患者及びその家族の身体的及び精神的症状と対応を見直し，今後の災害へのより良い対策を講じるため【方法】平成23年4月に「地震に関するアンケート」を作成し，県内の特定疾患申請をしている ALS 患者（120名）宛てに送付した．患者が回答困難な場合は，介護者の判断による回答も可とした．身体的症状については，Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric version を参考に質問を作成し，精神的症状については K6を質問票として使用した．
【結果】59名のアンケート（回収率約50%）を解析した．60歳以上で診断後5年以上経過し，人工呼吸器装着，胃瘻造設後の患者が半数を占めた．患者の地震後の症状としては呼吸器症状が最も多かった（約20%）．介護者の精神症状として神経過敏が約40%，不眠，気分の落ち込みも約30%に認めた．地震に際して35.6%の介護者が介護上の問題があったと回答し，25.4%が人工呼吸器の問題を挙げた．25.4%の患者がかかりつけ（18.6%）あるいはかかりつけ以外（6.8%）の病院へ緊急入院した．介護上の問題を解決するための援助（緊急入院など）が充分ではなかった，あるいは遅かったと8%の介護者が回答した．震災前に災害に対する準備をしていた患者及び介護者は49%であった．患者及び介護者ともに約10%は K6のカットオフ値（5点）を大きく超えており，患者と介護者の K6スコアは強い相関を示した（$r=0.72$，$p<0.001$）．当地域では地震の直接被害による ALS 患者の死亡はなく，アンケート回答者の中で家族，知人が被災したのは1名であった．
【考察】ALS 患者及び家族の震災に対する不安は強く，一部の患者及び介護者はうつ症状を呈した．患者及び介護者の精神的負担を軽減するためにも自助・共助努力の啓蒙と個別支援計画の作成が重要である．

P(1)-240
新しい抗アクアポリン4抗体測定系の確立に関する検討

[1]長崎川棚医療センター神経内科，[2]長崎川棚医療センター臨床研究部，[3]長崎大学第一内科
松尾秀徳[1]，樋口　理[2]，中根俊成[1]，白石裕一[1]，福田　卓[3]，枡田智子[3]，本村政勝[3]

【目的】NMO の診断のみならず，NMO 治療法の選択や治療効果の判定を行う上で，患者血中の抗体量の変化を把握することは一定の意義がある．本研究では，我々が独自に開発した生物発光を原理とするカイアシルシフェラーゼ免疫沈降（Gaussia Luciferase Immunoprecipitation：GLIP）法を利用し，簡便で，高感度，且つ定量性を有した新しい抗 AQP4抗体検出系の確立を目指す．
【対象】NMO 患者13例，健常人21例より採取した血清を用いた．
【方法】ヒト AQP4（全長）の C 末端に GL が融合したリポーター分子（AQP4-GL）をヒト培養細胞293F に強制発現させ，AQP4-GL を可溶性画分として調製した．可溶性画分とヒト血清を一定時間反応させた後，プロテイン G セファロースによる免疫沈降を実施し，免疫沈降物中 GL 活性をルミノメータにより測定した．
【結果】
1）健常人21例の血清を用いてカットオフ値を設定した．
2)ELISA 法で既に抗 AQP4抗体の測定が実施された13名の NMO 症例の血清20検体を対象に GLIP 法で抗体測定を実施し，ELISA 法で抗体陽性と判定された血清に関しては，GLIP 法においても100%陽性という結果であった．一方，ELISA 法で陰性と判定された2症例については，GLIP 法では陽性という結果になった．
3）2名の NMO 症例の治療経過に応じた抗体価の推移：GLIP 法では治療後の症状回復とともに抗 AQP4抗体量が減少する傾向が捉えられた．
【考察・結論】今回の実験結果は，GLIP 法が従来法である ELISA 法と IF 法のそれぞれの長所を兼ね備えた抗体測定法である可能性を示唆した．今後，より多くの検体を測定することで，これらの方法と感度・特異度を比較検討する必要がある．さらに，抗 AQP4抗体測定系を確立するとともに，多検体処理に対応可能なシステムの構築を進める．

P(1)-241
ELISA 法と蛍光抗体法の結果が異なる抗 AQP4抗体測定症例

[1]近畿大学医学部神経内科，[2]東北大学多発性硬化症治療学
宮本勝一[1]，鈴木秀和[1]，高田和男[1]，三井良之[1]，高橋利幸[2]，
藤原一男[2]，楠　　進[1]

【目的】抗 AQP4抗体は視神経脊髄炎（NMO）の診断および多発性硬化症（MS）との鑑別に不可欠な検査項目である．最近 ELISA 法での測定が可能となったが，従来からの蛍光抗体法に比べて特異度や感度が異なる可能性が指摘されている．我々は ELISA 法と蛍光抗体法で異なる結果が得られた症例を経験したので報告する．
【方法】MS/NMO の発症後治療前の血清を検査会社に送付し ELISA 法にて抗 AQP4抗体を測定した．検査結果と臨床像が合わない症例や，弱陽性症例（titer：10未満）については，同じ血清を蛍光抗体法にて抗 AQP4抗体を測定した．
【結果】ELISA 法にて抗 AQP4抗体の弱陽性例は4例あった．そのうちの2例は蛍光抗体法では陰性と判断され，臨床症状や MRI 画像所見は MS に近い病像であった．他の2例は蛍光抗体法でも陽性であり臨床像も NMO の特徴を有していた．また ELISA 法で陰性と判断された症例のうち1例は病像が NMO に近いため蛍光抗体法で測定したところ陽性と判断された．
【考察】抗 AQP4抗体測定結果が ELISA 法と蛍光抗体法で異なる症例を経験した．ELISA 法は検査手技が簡便であり，結果も半定量測定ができるため有用であるが，その結果と臨床像が合わない症例，あるいは MS と NMO の臨床像での鑑別が難しい症例については，蛍光抗体法でも検査すべきである．今後の症例蓄積が必要である．

P(1)-242
多発性硬化症と視神経脊髄炎における抗 GluR 抗体

千葉大学病院神経内科
森　雅裕，鵜沢顕之，増田冴子，武藤真弓，桑原　聡

【背景・目的】我々は再発寛解型多発性硬化症の経過中に亜急性に発熱，精神症状をきたした34歳女性例を経験した．髄液中の抗 GluR 抗体は陽性と考えられ抗 GluR 抗体陽性の辺縁系脳炎と診断した．この症例の経時的な抗体価の推移をみると同時に，多発性硬化症（MS），視神経脊髄炎（NMO）における抗体価の差異の有無を，他の神経疾患（OND）と比較しつつ検討することを目的として本研究を行った．
【方法】MS 6例（うち1例は辺縁系脳炎合併例），NMO 5例，OND 10例に関し，血清および髄液中，抗 GluRε2-NT2，抗 GluRε2-CT1，抗 GluRz1-NT，抗 GluRδ2-NT 抗体を測定した．MS，NMO に関しては急性期の，また OND は急性期ないし慢性期の検体であり，辺縁系脳炎合併 MS 症例に関しては経時的に3ポイントの髄液・血清を測定した．測定は国立静岡てんかん・神経医療センターで臨床情報を伏せた上で行った．
【結果】抗 GluRε2-NT2，抗 GluRε2-CT1，抗 GluRz1-NT（NR1-NT），抗 GluRδ2-NT 抗体は髄液，血清とも NMO，MS，OND 間で有意差を認めなかった．髄液に関してはいずれの群でも比較的高値を示した．辺縁系脳炎合併 MS 患者での髄液中の抗体価は症状とは必ずしもパラレルに推移しなかった．
【考察】1）調べえた範囲で4例の抗 NMDAR 抗体（うち2例が抗 GluR 抗体）陽性の MS，NMO，NMO spectrum disorder，視神経炎の報告がある．今回の検討でも MS，NMO 間での抗体価の差異を認めなかった．2）辺縁系脳炎合併 MS 例での髄液抗 GluR 抗体価は，その他の疾患に比べ高いわけではなく，臨床症状とも相関せず，本症例における抗 GluR 抗体の関与を裏打ちする根拠は認められなかった．

P(1)-243
視神経脊髄炎における自己抗体出現様式から観る免疫応答の多様性

[1]北野病院神経内科，[2]Institute of Experimental Immunology, EUROIMMUN AG
渡邉　充[1]，近藤誉之[1]，尾崎彰彦[1]，
Klaus-Peter Wandinger[2]，松本禎之[1]

【目的】視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica：NMO）では抗 AQP-4抗体が病態形成に関与していることが知られているが，同抗体のみでなく複数の抗体が陽性化することがある．NMO と多発性硬化症（Multiple sclerosis：MS）における様々な自己抗体の出現率を検討した．【方法】当科通院中の MS 患者22人，NMO 患者10人を登録した．登録患者の血清で，抗 AQP-4抗体，抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，NMDA 型グルタミン酸受容体抗体（抗 NMDA-R 抗体），AMPA 型グルタミン酸受容体抗体，抗 GAD 抗体，抗 Hu 抗体，抗 Yo 抗体，抗 Ma 抗体，抗 Ri 抗体，抗 Tr 抗体，抗 myelin 抗体，抗 MAG 抗体，抗 LGI-1抗体，抗グリシン受容体抗体，抗 GABAb 受容体抗体，抗 CV-2抗体，抗 CASPR-2抗体を検索した．【結果】MS 患者では抗核抗体が6/19，抗 SS-A 抗体が2/19，抗 Myelin 抗体が2/22で陽性化した．このうち，インターフェロン（INF）使用例では，抗核抗体が6/11，抗 SS-A 抗体が1/11，抗 Myelin 抗体が1/13であり，IFN 未使用例では抗核抗体陽性例はなく，抗 SS-A 抗体が1/8，抗 Myelin 抗体が1/9で陽性であった．NMO 患者では抗核抗体が6/10，抗 SS-A 抗体が3/10，抗 SS-B 抗体が1/10で見られ，抗 Myelin 抗体，抗 NMDA-R 抗体が2/10ずつで陽性であった．
抗 AQP-4抗体，抗 NMDA-R 抗体が共存していた1例は，NMO の経過中にけいれん発作を起こし辺縁系脳炎様の経過を示した．【結論】NMO では MS より自己抗体の陽性率が高い傾向にあり，その病態に抗 AQP-4抗体以外にも複数の抗体が関与する可能性がある．また抗 myelin 抗体は NMO と MS の鑑別には有用ではないと考えられた．

P(1)-244
多発性硬化症と視神経脊髄炎患者血漿中の Osteopontin の検討

[1]東京女子医科大学病院神経内科，[2]東京理科大学
清水優子[1]，久保幸子[1]，蒲澤千昌[1]，池口亮太郎[1]，
小林正樹[1]，太田宏平[2]，内山真一郎[1]

目的：osteopontin（OPN）は Th1反応に促進的に作用する炎症性サイトカインと報告されており，炎症性疾患の病勢マーカーとなっている．今回我々は，日本人 MS，NMO の血漿中 OPN を測定し，疾患活動性と治療効果のマーカーとしての有用性について検討した．方法：対象は健常者20例，再発寛解型 MS 患者17例，NMO 患者7例．血漿中 OPN 濃度を ELISA 法を用いて測定した．MS では再発期と IFN-β 治療後，NMO は再発期と寛解期で測定した．結果：血漿中 OPN 濃度（ng/ml）は健常者1.36±1.06，MS 再発期2.78±1.52，IFN-β 治療後2.13±0.43，NMO 再発期2.64±1.60，NMO　寛解期2.11±0.89であった．健常者と比較し NMO では寛解期でも優位に高濃度であり（$p<0.05$），とくに再発期には高値であった（$p<0.01$）．MS の IFN-β 治療後には OPN は低下した．考察：今回の検討では欧米の結果と同様 MS 患者血漿中 OPN は高濃度であった．また NMO でも再発期には優位に OPN は高濃度となり，疾患活動性の指標となる可能性が示唆された．今後 OPN の疾患活動性マーカーの有用性について病型，EDSS，Th1/Th2比と比較検討する必要がある．

P(1)-245
脊髄病変を有する多発性硬化症患者における脳脊髄液所見の特徴

[1]金沢大学病院神経内科，[2]国立病院機構医王病院神経内科
小松潤史[1]，岩佐和夫[1]，能登大介[1]，高橋和也[2]，山田正仁[1]

［目的］脊髄病変を有する多発性硬化症（MS）の脳脊髄液所見の特徴を脊髄病変のない MS，視神経脊髄炎（NMO）と比較して明らかにする．
［方法］当科に2000年以降に入院し，改訂 McDonald 診断基準を用いて MS と診断した連続症例40例中，脊髄病変を有する27例（男性8例/女性19例，年齢37±10.3歳），脊髄病変を有しない13例（男性3例/女性10例，年齢33±10.5歳），3椎体以上の長さをもつ脊髄病変，抗 aquaporin4抗体陽性より NMO と診断した6例（男性2例/女性4例，年齢49±18.3歳）を対象とした．初回入院時の脳脊髄液細胞数，髄液蛋白濃度，等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド（OCB），IgG index，ミエリン塩基性蛋白（MBP）を比較した．等電点電気泳動法を用いた OCB 検査は，脊髄病変を有する MS27例中15例，脊髄病変を有さない MS13例中6例，NMO 群6例全例で行われた．
［結果］OCB 陽性例は，脊髄病変を有する MS 群15例中11例（73.3%），脊髄病変を有しない MS 群6例中1例（16.7%），NMO 群6例中1例（16.7%）に認められ，脊髄病変を有する MS 群で有意に OCB 陽性率が高かった（χ^2 検定 $P<0.05$）．髄液細胞数，髄液蛋白濃度，IgG index，MBP は3群間で有意差を認めなかった．
［結論］脊髄病変を有する MS 群は，脊髄病変を有さない MS 群と NMO 群に較べ脳脊髄液の OCB 陽性率が高いことが示唆された．

P(1)-246
発作急性期における多発性硬化症と NMO（spectrum disorders）における髄液検査の比較検討

名古屋市立大学病院神経内科
匂坂尚史，植木美乃，大喜多賢治，松川則之，小鹿幸生

【目的】多発性硬化症（MS）と NMO（spectrum disorders）における急性発作期の髄液 Il-6値の比較を行い，疾患特異性の有無，病変や再発期間との関連につき可能な範囲で検索し，バイオマーカーとしての有用性を検討する．【方法】症状増悪にて入院し，MRI にて新規病変を認めた MS7例（男性2例女性5例）と NMO（spectrum disorders）6例（男性1例女性5例）について髄液検査を施行し，細胞数，蛋白，IgG index，ミエリン塩基性蛋白（MBP），IL-6を測定した．MRI で責任病巣，造影効果を含む新規病変を調べ，再発例では前回発作時からの再発までの期間を調べた．髄液検査結果に関しては多発性硬化症群と NMO（spectrum disorders）群で比較を行った．【結果】IL-6は NMO（spectrum disorders）群で有意に高く，特に IL-6が高値の症例は脳幹から頚髄の病変を含み再発期間の短縮がみられた．MS 群では再発例に関しても大きな変動なく，病勢との相関は乏しいと考えられた．
【考察】髄液 IL-6が高い症例では，MS よりも NMO（spectrum disorders）の病態が示唆され，再発の予測因子と治療有効性の指標となり得る可能性がある．

P(1)-247
NMOSDs と MS の病巣局在と髄液検査に関する検討

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
富沢雄二，横山和正，服部信孝

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）は中枢神経の自己免疫性炎症性疾患であり，近年抗アクアポリン4抗体（抗 AQP4抗体）がその病態の中心と考えられるようになっている．抗 AQP4抗体陽性例では視神経や脊髄の単独病巣の場合や頭蓋内病変を来すことも稀でなく，疾患の多様性から NMO spectrum disorders（NMOSDs）という概念が提唱されている．NMOSDs の診療においては，multiple sclerosis（MS）との鑑別が重要であり，両者の鑑別のためには臨床症状，抗 AQP4抗体の有無，画像所見および髄液検査が重要視される．我々は視神経，脊髄，頭蓋内症状を発症した際の髄液検査に着目し NMOSDs と MS との間の差異を検討し両者の鑑別における有用性を検討した．【方法】当院における抗 AQP4抗体陽性症例（NMOSDs）群と MS 群の再発時急性期髄液検査施行例を retrospective に解析した．病巣を視神経，脊髄，頭蓋内に分類し，各群における細胞数，蛋白，IgG index，MBP，髄液/血液アルブミン比の平均値および当院における正常上限を超える頻度を NMOSDs と MS の間で比較した．1回の attack で病巣が複数領域に出現しているもの，病巣が特定できないものは除外した．【結果】検討期間内に，NMOSDs 93回（37症例）と MS 119回（112症例）の髄液検査が施行されていた．その内訳は NMOSDs で視神経炎19回，脊髄64回，頭蓋内10回，MS では視神経炎17回，脊髄57回，頭蓋内51回であった．脊髄病変においては，細胞数，MBP，髄液/血液アルブミン比が NMOSDs において有意に高く，IgG index は MS において有意に高かった．頭蓋内病変出現例では細胞数，蛋白，髄液/血液アルブミン比が NMOSDs において有意に高かった．しかし，視神経病変においてはどの項目においても有意な差は認められなかった．【考察】脊髄および頭蓋内病変においては，髄液検査上差異を認めることが多いが，視神経病変の場合は髄液検査の結果から両者を鑑別することは困難である．

P(1)-248
2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis を用いた多発性硬化症患者髄液での新規バイオマーカーの検討

[1]国立病院機構旭川医療センター脳神経内科，[2]旭川医大解剖学機能形態学，[3]国立病院機構旭川医療センター臨床研究部，[4]旭川医大神経内科
鈴木康博[1]，板東良雄[2]，村上千聡[3]，吉田亘佑[1]，油川陽子[1]，澤田　潤[1]，片山隆行[4]，黒田健司[1]，木村　隆[1]，藤内　智[3]，箭原　修[1]

【目的】多発性硬化症（MS）は中枢神経系における炎症性脱髄性疾患であるが，対症療法以外に有効な治療法は現在のところ存在しない．有効な治療法が存在しない理由の一つに病態をよく反映する的確なバイオマーカーが存在しないことが挙げられる．そこで，髄液を用いて蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動解析（2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis：2D-DIGE）を行い，1）新しいバイオマーカーになり得る因子の同定，2）同定した因子の発現変動と病態変化について検討を行った．【方法】対象は，再発寛解型 MS（RRMS）3症例（平均年齢27.3歳）および正常コントロール3症例（平均年齢24.3歳）である．RRMS3症例再発前は未治療であり，再燃時メチルプレドニゾロンによるパルス療法のみを実施した．インフォームドコンセントを行い，採取した髄液サンプルを2D-DINE 解析に供した．サンプル間での2D-DIGE 定量比較解析においては，t-test≦0.01，Av ratio≧1.5&Av ratio≦-1.5の条件で Protein Filter 処理を実施した．次に，RRMS3症例で有意差の認められたスポットについてまとめて LC-MS/MS 解析を行い，変動する蛋白を同定した．更に，変動する因子に関して，RRMS 3症例，二次進行型 MS（SPMS）4症例，およびコントロール5症例にて関して，ELISA 法を用いて定量化を行った．【結果】RRMS 患者治療前後において，Chitinase-3-like protein 1（CHI3L1）の発現に変化を認めた．CHI3L1の発現は，RRMS において治療前にコントロールに対して高値を示し，治療後で低下した．SPMS では治療前に高値を示した．【結論】CHI3L1は，RRMS で治療効果の判定に有効な指標と成りうる因子と考えられた．

P(1)-249
多発性硬化症と筋萎縮性側索硬化症での自己抗体プロファイルの相違

[1]大牟田病院神経内科，[2]九州大学神経内科，[3]愛媛大学老年科神経内科
河野祐治[1]，吉良潤一[2]，三木哲郎[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）と多発性硬化症（MS）の病態解明，バイオマーカー開発，再発・予後予測を目的とする．具体的には，できるかぎり広く抗原を選択し，自己抗体プロファイルと新規自己抗体の検索を行う．【方法】蛋白ライブラリとアルファスクリーンにより自己抗体プロファイルの作成と新規自己抗体の検索を行なった．ALS 患者6名，画像的に Barkhof の MRI 診断基準を満たす寛解再発型 MS　3例の再発期血清と，健常者3例の血清，182種類の蛋白質を用いた．実際の蛍光強度と標的抗原蛋白質なしのコントロールとの比（蛍光強度比）を解析に用いた．【結果】蛍光強度比2以上をカットオフとし，それぞれの群で50％以上の血清で陽性となったものを自己抗原と定義した．自己抗原と判定された蛋白質数は，ALS のみでは31，ALS と MS 両者共通では2，ALS と健常者両者共通では14，MS のみでは2，MS と健常者両者共通では1，健常者のみでは2，ALS，MS，健常者すべてに共通では5であった．残りの125蛋白質は自己抗原とはなっていなかった．【考察・結論】ALS の神経変性過程にも免疫-炎症の関与を示す報告が相次いでいる．今回は限られた数の抗原での検索であるが，ALS 患者におい多くの抗原に対して自己抗体が生じていた．昨年我々は MS 患者での自己抗体プロファイルを検討したが，今回の ALS 患者では MS とも健常者ともとも異なった自己抗原プロファイルが得られた．今後は他の炎症性疾患，変性疾患での検討も予定している．

P(1)-250
多発性硬化症および視神経脊髄炎に合併した末梢神経障害の検討

東京都立神経病院脳神経内科
山崎幹大，蕨　陽子，清水俊夫，長尾雅裕，松原四郎

【目的】
日本における多発性硬化症（MS）患者の慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）合併頻度は約5％と報告されるが，視神経脊髄炎（NMO）と末梢神経障害との関連性は未だ不明確である．MS と NMO での末梢神経障害について比較検討を行った．
【方法】
過去2年間に当科で診療した MS および NMO 患者のうち末梢神経障害の合併が疑われ神経伝導検査が施行された28例を対象とし，臨床経過や画像所見を含めて検討した．CIDP の判定には EFNS/PNS のガイドラインを用いた．
【結果】
神経伝導検査上の異常は11例で認められ，MS 8例，NMO 3例であった．Definite CIDP の基準を満たすものは3例（MS 2例，NMO 1例），probable CIDP は1例（MS 1例）であった．この4例のうち3例は MS あるいは NMO が先行し，10年から36年の経過で再発を繰り返した後に CIDP を発症した．残る1例は MS と CIDP が同時期に発症していた．神経伝導検査上の異常を認めた11例の MRI 画像では，脊髄病変は全例（100％），大脳病変は5例（45％），脳幹病変は4例（36％）に認められ，脊髄病変が多い傾向にあった．
【結論】
神経伝導検査上の異常を認めた群の MS と NMO の比率は，以前に調査した当院での MS と NMO の患者比率とほぼ同様であり，MS と NMO では末梢神経障害を合併する頻度に差がない可能性がある．このことから，MS と NMO は病態が異なるにも関わらず，末梢神経に対する T 細胞性免疫は共通の動態を示している可能性が示唆された．また，MS および NMO が CIDP に10年以上先行することから，中枢神経と末梢神経との共通抗原を標的とした脱髄よりも，epitope spreading による異なる抗原を標的とする免疫学的機序である可能性を考えた．脊髄病変が全例で認められたことから，脊髄病変と末梢神経障害の関連性が示唆された．

P(1)-251
慢性炎症性脱髄性多発神経炎に伴う中枢神経症状の臨床像に関する検討

[1]北海道大学医学研究科神経内科，[2]北海道医療センター神経内科
廣谷　真[1]，佐久嶋研[1]，田代　淳[2]，加納崇裕[1]，矢部一郎[1]，佐々木秀直[1]

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）に伴う中枢神経症状の臨床像を検討する．【対象】EFNS/PNS の診断基準に該当する CIDP で中枢神経症状を呈した3例．【結果】症例1は21歳男性．8歳で脳幹病変を発症し，13歳で CIDP を発症した．CIDP は免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）により寛解したが，18歳から大脳，脳幹，頸髄の白質を中心とする複数の病変が相次いで出現した．interferonβ は中枢神経症状の再発抑制効果に乏しく，血液浄化療法とステロイド維持内服を導入，現在 azathioprine 内服で寛解を維持している．症例2は41女性．24歳で視神経炎を発症し，29歳で頸髄から胸髄の白質を中心とする複数の病変と CIDP を発症した．IVIg に対する過敏症のためステロイド維持内服で寛解を維持している．症例3は36女性．30歳で視神経炎を発症し，34歳で CIDP を発症した．CIDP は IVIg とステロイド内服により寛解したが，ステロイド減量に伴い再燃したため cyclosporin を導入した．CIDP に関して，症例1と2は局所性の伝導ブロックが主体で，症例3は遠位部脱髄が主体であった．髄液蛋白は症例1と2で軽度の上昇であったの対し，症例3は261mg/dl と高値であった．中枢神経病変に関して，症例1は多発性硬化症（MS）の2010年 McDonald 診断基準に該当し，myelin basic protein も1430 mg/dl と高値であった．oligoclonal　band は症例2のみで陽性であった．3例いずれも aquaporin-4抗体をはじめとする自己抗体は陰性であった．【結論】今回検討した中枢神経症状は，通常型 MS に類似の病型，視神経脊髄型 MS に類似の病型，視神経に限局した病型と多彩であり，また interferonβ への反応性は通常の MS と異なる印象を受けた．

P(1)-252
多発性硬化症と視神経脊髄炎に合併する膠原病の検討

[1]医王病院神経内科，[2]金沢医科大学神経内科
高橋和也[1]，田中惠子[2]，駒井清暢[1]，石田千穂[1]，古川　裕[1]，池田篤平[1]，本崎裕子[1]

【目的】多発性硬化症（multiple sclerosis；MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica；NMO）はともに中枢神経系の自己免疫性脱髄疾患と考えられているが，病態生理，治療方法など異なる点が多い．NMO は，MS に比較してシェーグレン症候群（syoegren syndrome；SjS）や全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus；SLE）など他の自己免疫性疾患を合併しやすいことが神経免疫班の調査などで示されているが，自己免疫性甲状腺炎などは両者に合併することも多い．今回再発寛解型の MS および NMO に合併した自己免疫性疾患について比較検討した．
【方法】対象は，2005年から2010年までに受診し定期的に通院を行っている2010年改訂版 Mcdonald 基準を満たした再発寛解型 MS33例と2006年改訂版 Wingerchuk 基準を満たした NMO 患者10例．各自己免疫疾患の診断は厚生労働省の診断基準によった．
【結果】MS33例中，診断確定された自己免疫性疾患の合併例は8例で，橋本病が4例，原発性胆汁性肝硬変が1例，潰瘍性大腸炎が1例，抗リン脂質抗体症候群1例，SjS1例であった．一方 NMO10例では，Basedow 病2例，SLE1例，SjS2例，橋本病1例であった．3疾患以上の合併例はなかった．
【考察】これまでの報告同様 SLE，SjS の合併は NMO に多くみられたが，消化管関係の自己免疫疾患は MS にみられた．甲状腺疾患は両者にみられたが，Basedow 病は NMO に合併していた．病態生理の違いを反映して合併しやすい自己免疫性疾患が両者では異なる可能性があると考えられた．

P(1)-253
抗 SSA 抗体陽性の炎症性中神経病変患者における臨床病型検討

北海道大学病院神経内科
矢口裕章，佐久嶋研，中村雅一，廣谷　真，加納崇裕，
矢部一郎，佐々木秀直

［背景］近年抗 AQP4抗体が同定に伴い Neuromyelitis optica spectrum disorder（NMOSD）という概念が提唱され，さらに NMO 関連疾患の概念が拡大しつつある．また NMOSD においては，シェーグレン症候群を始めとする自己免疫疾患の合併や抗 SSA 抗体などの自己抗体陽性例が多いことが報告されている．さらに SSA は tripartite motif-containing（TRIM）family に分類され IgG の機能増強に関与し，患者血清からの抗 SSA 抗体はその生理的な機能を減弱するとされる．一方，抗 SSA 抗体が陽性であり中枢神経病変を呈した症例でも NMOSD の範疇と考えにくい症例も存在する．
［目的］抗 SSA 抗体陽性かつ中枢性病変を呈した患者の臨床的病態とそのパターンを検討する．
［方法・対象］2000年4月から2011年7月までに通院または入院歴のある抗 SSA 抗体陽性の中枢性神経疾患患者21例．
［結果］11例で AQP4抗体陽性であり，12例が NMOSD の範疇と考えられた．3例で脳粗大病変を認め，そのうち一例では AQP4抗体陽性で病理学的にも NMO 関連疾患と考えられた．2例では微小脳病変を認め血管炎症候群の可能性が考えられた．1例では画像よりバロー病と診断した．多発性硬化症と考えられる症例は1例であった．
［結論］抗 SSA 抗体陽性の中枢神経病変を呈した場合，半数弱の患者が Wingerchuk らの提唱する NMOSD の範疇に入らない可能性がある．抗 SSA 抗体は自己抗体の中で比較的頻度が高く，また上記の様に病的意義が報告されており，今後の疾患分類を念頭に置き文献的考察も踏まえ病型の提示を行う．

P(1)-254
NMO における非中枢神経系病変

[1]東北大学病院神経内科，[2]米沢病院神経内科，[3]国立精神神経医療研究センター病院，[4]東北大学多発性硬化症治療学
三須建郎[1]，高井良樹[1]，高橋利幸[2]，中島一郎[2]，糸山泰人[3]，
藤原一男[4]，青木正志[1]

【背景】視神経脊髄炎（NMO）は，炎症性の脱髄と壊死を特徴とする中枢神経系（CNS）の炎症性脱髄疾患である．近年は患者血中にアクアポリン4（AQP4）に対する自己抗体が発見され，病態に深く関与することが明らかになりつつある．多発性硬化症と同様に，臓器特異的疾患と考えられてきたが，近年 CNS 以外に病変を認める症例が散見される．
【目的】本研究では，これまでに蓄積された当科の AQP4抗体陽性例における非 CNS 病変に焦点を当て，その臨床的・病理学的意義について考察する．
【方法】当科で検証された AQP4抗体陽性例のうち，他の合併症や原因が認められず NMO に関連する非 CNS 病変と推察された，横紋筋融解症（RM）(5例）や脊髄神経根（CMR）障害（2例）を提示し，その病態機序について考察する．
【結果】RM 例は平均45才で全員が女性であった．いずれの症例も CNS 病変としての吃逆や視神経炎の発症する2-4週前に全身倦怠感あるいは筋痛などの症状で発症し，CK は1～5万/IU/L と著明高値を示した．しかし CNS 症状の出現時には CK は減少あるいは消失し典型的な NMO の経過をとった．CNS 症状は再発するが RM は初期に1例に疑われたのみであった．
　CMR 例は平均73才と概して高齢で，初発あるいは再発時に脊髄円錐および馬尾に造影効果を伴った病変が出現し，うち1例において病理学的に馬尾神経根部に NMO 類似の AQP4および GFAP の脱落病変が確認された．
【考察】AQP4は CNS のアストロサイトに多く発現するが，体内では腎臓の尿細管上皮や筋膜，気管支上皮など，全身臓器にも分布する蛋白である．今回，AQP4抗体陽性例の極一部に非 CNS 病変を呈することが示唆された．その機序としては，NMO 発症時 CNS 病変の出現前に一過性に出現する傍炎症性と推察される病態の他，CNS 病変からの波及と考えられた神経根病変が確認され，いずれも AQP4の発現部位に関連すると考えられた．

P(1)-255
Clinically isolated acute transverse myelitis の臨床経過に関する検討

武蔵野赤十字病院神経内科
横手裕明，岡部百合子，八木洋輔，渡辺有希子，網野猛志，
鎌田智幸

【目的】clinically isolated acute transverse myelitis（CIATM）の特徴と予後を検討する．
【方法】2006年1月から2011年6月までの期間に当院を受診した CIATM 患者について神経学的診察，脳/脊髄 MRI，脳脊髄液検査を施行し，治療軽快後も外来にて経過観察を行い，前向きに臨床経過を検討した．
【結果】抗 AQP4抗体陽性例や急性散在性脳脊髄炎例は除外し，11例（男性3例，女性8例）が enroll された．3例で髄液細胞数が上昇（5/μl 以上）しており，4例で脳 MRI 上なんらかの T2延長病変を認めた．3例で自己抗体陽性（抗核抗体1例，抗 SS-A 抗体1例，C-ANCA1例）であったが，いずれの症例も全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群，血管炎症候群の診断基準を満たさなかった．観察期間8，9，14ヶ月後にそれぞれ1名ずつ計3名が脊髄炎を再発し，McDonald 診断基準2010に基づき clinically definite multiple sclerosis（CDMS）と診断した．CDMS へ移行した3例は，全例が自己抗体陽性であった．
【考察】CDMS への移行は3/11例（27.2%）と過去の報告に比べ少ないが，本研究は観察期間が平均11.6カ月とまだ短いため今後の動向に注目したい．また，現段階では再発群と未再発群で，既報告にあるような脳 MRI 病変の存在や髄液細胞数増多の有無に違いはみられなかった．自己抗体陽性 ATM は通常この種の研究から除外されていることが多いが，自己抗体陽性 MS が多数存在することを勘案すると，自己抗体陽性 CIATM の存在は看過するべきではないと考えられる．
【結論】平均観察期間11.6カ月の経過で CIS の27.2%が CDMS へ移行した．自己抗体陰性例は現段階では CDMS 移行例は0であるのに対し，自己抗体陽性症例の75%が再発し，CDMS へ移行した．初発 ATM 例における自己抗体陽性は CDMS 移行の risk となりうると考えられた．

P(1)-256
Neuromyelitis optica spectrum disorders 急性期における発熱の意義についての検討

東京慈恵会医科大学病院神経内科
森田昌代，坊野恵子，山崎幹大，作田健一，宮川晋治，
小松鉄平，鈴木可奈子，大木周作，高木　聡，仙石錬平，
三村秀毅，持尾聰一郎

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）spectrum disorders（SD）の急性期に高熱を呈し，再発を繰り返しつつ重篤な後遺症を残す症例を経験し，治療に難渋している．抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性例における発熱の意義について検討する．【方法】抗 AQP4抗体陽性例6例のうち，NMO 1例，NMOSD 5例において臨床像，検査所見につき比較検討した．【結果】発症年齢24-62歳（40.5±14.0），男女比1：5，うち NMO 1例，NMOSD 2例において急性期に37.5-39℃の発熱を認めた．有熱例では脊髄炎に加え大脳・脳幹病変を伴っていた．3例とも血液炎症反応は陰性ないし軽度上昇程度であったことに比し，髄液細胞数および髄液蛋白はそれぞれ13-589/μl（235.7±252.7），44-204 mg/dl（101.3±73.4）と増加していた．有熱の NMOSD の1例ではシェーグレン症候群を合併していた．最重症の NMOSD 例では脊髄炎で発症した病初期から高熱を示し，再発時高熱を契機に広範な大脳病変が出現した．一方，主訴が傾眠であり視床下部，中脳水道病変を呈した SLE 合併の NMOSD 例では，その病巣に関わらず経過中一貫して発熱を認めず，血液炎症反応陰性，髄液検査正常であった．同様に傾眠と脊髄炎を呈し中脳病変を認めた NMOSD 例は平熱であったが，髄液細胞数（47/μl）および髄液蛋白（69 mg/dl）は上昇していた．今回唯一の NMO 例では重篤な視神経炎を発症したが，発熱はなく血液髄液所見に異常なかった．治療経過は最重症例以外良好であった．【結論】抗 AQP4抗体陽性患者における急性期の発熱は，その後の重症度，病巣の広範な拡がりと中枢神経系における高度な炎症を予測する因子であるように思われる．本疾患においても発熱に着目し，症例の蓄積が望まれる．

P(1)-257
2次性過眠症をきたした NMO spectrum disorder の2例

横浜市立大学病院神経内科
川端雄一，上木英人，工藤洋祐，冨田敦子，鈴木ゆめ，
黒岩義之

【背景】ナルコレプシーは日中の過度の眠気と情動脱力発作等を特徴とする疾患である．ナルコレプシーの原因は覚醒中枢（吻側橋から中脳網様体）を賦活させ，覚醒・睡眠を維持するオレキシン細胞の脱落である．オレキシン細胞は視床下部に多く発現しているため，視床下部病変を伴う MS/NMO/脳腫瘍などにおいてオレキシン値が低下し2次性に日中の過度の眠気を呈することが知られている．今回我々は2次性過眠症をきたした MS/NMO spectrum disorder の2例を経験したので報告する．【対象】症例1：50歳女性・NMO spectrum disorder，症例2：52歳女性・NMO spectrum disorder．【結果】症例1，2ともに日中の過眠症状で発症し第3脳室周囲，視床下部に病変を認めた．髄液オレキシン値は低下していた．症例1は中心性両眼鼻側半盲を呈しており，画像上視交叉病変も認められた．抗 AQP4抗体陽性であった．治療により過眠症状と視野障害は改善した．症例2は8年前の初発時は脊髄病変による下肢筋力低下や感覚障害を認めたが今回は作話，認知症状（記銘力低下・失見当識）を認め Korsakoff 症候群様の症状を呈していた．抗 AQP4抗体陰性であった．治療により過眠症状は改善したが Korsakoff 症候群は改善しなかった．【考察】症例1，2ともに視床下部病変による過眠症状以外の症状を伴っていた．症例1は視交叉に炎症が及び中心性両眼鼻側半盲を呈したものと考えられる．症例2は乳頭体，乳頭体視床路，視床前角に病変が及び Korsakoff 症候群を呈し，同時に前脳基底部の無名質内にある Meynert 基底核に病変が及び記銘力低下を呈したと考えられた．いずれの症例も視床下部病変による過眠症状で発症しその後視床下部近傍の病変によると考えられる症状を呈している．過度の眠気をみた場合 NMO も鑑別に挙げる必要があると考えられた．

P(1)-258
呼吸器疾患を合併した NMO 関連疾患の3例

[1]日本医科大学内科神経・腎臓・膠原病リウマチ部門，[2]府中恵仁会病院脳神経内科
酒巻雅典[1]，金丸拓也[1]，高山洋平[1]，小林美香[1]，野上　茜[1]，
熊谷智昭[1]，阿部　新[1]，須田　智[1]，大久保誠二[1]，
永山　寛[1]，上田雅之[1]，山崎峰雄[1]，福地孝明[2]，片山泰朗[1]

【目的】抗 AQP4抗体は NMO および NMO 関連疾患において認められ，補体介在性に視神経と脊髄を障害すると考えられている．一方で，AQP4は中枢神経以外の全身（肺，腎，筋，腸管など）にも広範に発現しているにもかかわらず，NMO において他臓器疾患を合併した報告は少ない．我々は，呼吸器疾患とほぼ同時に脊髄炎を発症した症例を経験し，その後も同様な症例を経験したため，NMO における他臓器疾患について考察する．
【方法】肺疾患を合併した自件例3例で比較検討をおこなう．
【結果】症例1：59歳男性．食欲不振と全身倦怠感にて近医を受診，胸部 CT にて両側肺底部にスリガラス影を認めた．翌日より左下肢の不全麻痺あり1週間後に歩行困難となった．脊髄 MRI にて longitudinally extensive spinal cord lesion（LESCL）を認め，経気管支肺生検にて器質化肺炎と診断された．methylpredonisolonem（mPSL）を投与後に対麻痺も改善し，抗 AQP4抗体が陽性であった．症例2：60歳男性．息切れあり，胸部 CT にて両肺にスリガラス影を認め間質性肺炎と診断した．その後に難知性の吃逆あり．mPSL を投与後に predonisolone（PSL）を投与していたが，中止1ヶ月後に右下肢のしびれが出現し歩行困難となった．MRI にて LESCL を認め抗 AQP4抗体が陽性であった．症例3：67歳女性．器質化肺炎の疑いに PSL を投与されていた．PSL 減量に伴い対麻痺が出現した．MRI にて LESCL を認め mPSL を投与したが改善なく，吃逆が出現したため NMO 関連疾患と診断し血漿交換を行い改善した．抗 AQP4抗体陽性であった．
【考察】AQP4は肺や腎臓の細胞に発現している．抗 AQP 抗体は視神経や脊髄だけでなく，AQP の発現する肺や腎臓を障害する可能性がある．

P(1)-259
耳鼻領域感染症における頭蓋内神経合併症の臨床的検討

[1]秋田大学医学部神経内科，[2]秋田大学医学部脳神経外科，[3]秋田大学医学部耳鼻咽喉科
大川　聡[1]，華園　晃[1]，菅原正伯[1]，柳澤俊晴[2]，溝井和夫[2]，近江永豪[3]，石川和夫[3]，大西洋英[1]

【目的】抗菌薬が発達した現在において耳鼻領域感染症の頭蓋内波及は稀とされる．実際に生じた症例の臨床像を検討する．
【方法】対象は，耳鼻領域感染症から頭蓋内神経障害を呈し紹介となった3例（既報1例）．各々で原発巣，現病歴，臨床徴候，検査所見，治療，転帰を検討した．
【結果】原発巣は，症例1：副鼻腔炎，2：中耳炎と乳突洞炎，3：耳下腺周囲蜂窩織炎で，各々，数年，半年，4週間治癒せず紹介となった．症例2で糖尿病，3で齲歯が存在した．初診時，全例で難治性頭痛とⅢ，Ⅳ，Ⅵ，Ⅶのいずれかを含む多発脳神経障害を認め，症例2ではGradenigo，Vernet症候群を呈した．他に，症例1で軽度意識障害，3で左手ミオクローヌスを認めた．画像上，頭蓋・頭蓋外では，症例1で蝶形骨洞上壁欠損，2で頸動脈管内に内頸動脈狭窄と動脈外軟部陰影，上咽頭腫脹，3で耳下腺腫脹と外頸，下顎後静脈血栓が見られた．頭蓋内では，症例1，3に海綿静脈洞（CS）・蝶形頭頂静脈洞血栓とCS部内頸動脈瘤が存在し，1でテント上多発感染性動脈瘤，3で側頭葉前部に多発硬膜下・脳膿瘍と硬膜髄膜炎を認めた．初診時，全例で高CRP血症（各々19，5，16 mg/dl）を認め，症例1では髄液所見から髄膜炎が示唆された．経過を通じ全例で原因菌は同定されず，抗菌薬が頻回に変更され保存的治療に難渋した．症例1，3では脳神経麻痺が残存し，2では乳突削開術が施行され完全寛解した．
【結論】全例で耳鼻領域感染症は慢性経過を示し，炎症は骨壁，頸動脈管，表在頸静脈を経由しCSにて頭蓋内に至った．抗菌薬長期使用を強いられ，保存的にのみ加療された2例では頭蓋内病変が拡大し後遺症を残した．抗菌薬効果が乏しく，頭蓋外でCS交通路に炎症が波及した場合，CS症候群を呈した場合は，神経障害増悪を回避するため原発巣の外科的加療を検討すべきと考えられた．

P(1)-260
脳・脊髄肥厚性硬膜炎全国調査報告

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]北里大学医学部脳神経外科，[3]近畿大学医学部神経内科，[4]愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門，[5]岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学
米川　智[1]，松下拓也[1]，立石貴久[1]，藤井清孝[2]，楠　進[3]，吉田眞理[4]，坂本清美[5]，吉良潤一[1]

【背景・目的】肥厚性硬膜炎は脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする難治性炎症性疾患である．散発的に臨床報告がなされているものの，全国的な臨床疫学調査は世界的に見ても実施されておらず，罹病率や治療反応性，原因についての詳細は不明である．今回私たちは脳・脊髄肥厚性硬膜炎の実態を明らかにし，診断・治療指針を作成するため，初めて全国臨床疫学調査を行った．
【対象】2005年1月1日から2009年12月31日までに全国の医療機関を受療した，MRIにて硬膜肥厚，または硬膜生検により炎症細胞浸潤を伴う硬膜の線維性肥厚が確認され，かつ低髄液圧症候群と腫瘍性による硬膜肥厚が除外された脳・脊髄肥厚性硬膜炎患者．
【方法】全国の神経内科，脳神経外科，整形外科，小児科・小児神経科，耳鼻咽喉科，眼科を標榜する病院を病床数ごとに階層化し，階層別に送付対象病院数を決定した上で無作為に抽出，脳・脊髄肥厚性硬膜炎の調査表を送付．一次調査では概数の調査を行い，該当患者が存在するとの回答が得られた施設を対象に二次調査を行った．
【結果】一次調査で1904施設（34.8%）より回答が得られ，359例が報告された．二次調査の結果，64例の回答があった．平均発症年齢は57.6±16.8歳で，性差はなかった．特発性34例（53%），続発性24例（38%），不明6例で，続発性の場合，基礎疾患として最多なものはANCA関連血管炎5例，ウェゲナー肉芽腫症5例，顕微鏡的血管炎4例であった．初発症状としては頭痛23例（35.9%），運動障害10例（15.6%），複視・眼球運動障害7例であった．硬膜肥厚部位は頭蓋59例（92.2%），脊髄13例（20.3%），内科的治療で改善したものは15例，手術で改善したものは8例であった．
【結論】脳・脊髄肥厚性硬膜炎の全国疫学調査を行った．粗罹病率は0.282/10万人であり，特発性が半数以上を占め，続発性は血管炎によるものが多かった．今後統計資料の解析を行い，感度・特異度の高い肥厚性硬膜炎の診断基準を作成する．

P(1)-261
ANCA陽性肥厚性硬膜炎の臨床的検討

信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
岸田　大，吉田拓弘，田澤浩一，福島和広，松田正之，池田修一

【目的】肥厚性硬膜炎は硬膜の炎症と線維性の肥厚を生じ，頭痛や多発脳神経障害，痙攣など多彩な神経症状を呈する比較的稀な疾患である．原因として自己免疫疾患の関与が注目されており，抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連疾患はサルコイドーシスやIgG4関連疾患と並んで主要な原因疾患のひとつである．肥厚性硬膜炎をきたした患者の中で，ANCA陽性例の検討を行った．【方法】当科で過去3年間に経験した肥厚性硬膜炎症例の中で，ANCAが陽性であった3症例について，診療録を調べ臨床的な検討を行った．【結果】（症例1）36歳女性．発熱，強膜炎，口腔内潰瘍，血痰でWegener肉芽腫症（WG）を発症．徐々に視力低下や鼻出血など多彩な症状を呈した．PR3-ANCA強陽性で副腎皮質ステロイド（PSL）や各種免疫抑制薬に治療抵抗性を示した．その頃から頭痛があったが，発症12年後に頭痛の増強を契機に硬膜の肥厚が判明した．最終的にリツキシマブの投与により頭痛を含めた症状は改善した．（症例2）70歳女性．鼻出血，鞍鼻，視力低下でWGを発症．PR3-ANCA中等度陽性で，頭痛等はなかったがMRIで硬膜肥厚が判明．PSL，シクロホスファミドの投与で改善した．（症例3）38歳男性．痙攣，意識障害で発症．PR3-ANCA弱陽性で硬膜の肥厚以外に病変を認めなかった．PSLのみでは改善に乏しくメトトレキサートを併用した．
【結論】3例ともPR3-ANCA陽性で，MPO-ANCA陽性例は認められなかった．WGそのものによっても肉芽腫の直接浸潤や血管炎の関与により脳神経症状をきたすことがあり，その場合肥厚性硬膜炎の存在を見逃す可能性がある．脳神経症状を伴うANCA陽性症例では，積極的に頭部造影MRIを行い肥厚性硬膜炎の検索を行う必要があると考えられる．

P(1)-262
肥厚性硬膜炎5症例の臨床的検討

東京医科歯科大学神経内科
古木美紗子，三條伸夫，石川欽也，横田隆徳，水澤英洋

【目的】肥厚性硬膜炎は腫瘍，自己免疫疾患，感染症などが原因で硬膜が肥厚し，頭痛，脳神経障害，小脳症状などを引き起こす病態である．ステロイド治療に反応する例が多いが再発も多く，自験例における治療の有効性を評価する目的で臨床的特徴と経過を検討した．【方法】2000年から2011年に肥厚性硬膜炎で当科に入院した患者全例の背景，基礎疾患，初期症状，血液検査，画像検査，治療法と治療経過について検討した．
【結果】発症年齢は30歳代から70歳代，男性4例，女性1例であった．既往歴に慢性副鼻腔炎が2例あった．硬膜の肥厚を指摘される以前に視神経障害を発症した例が2例で，眼瞼下垂を伴っていた．頭痛は全例で認められた．脳神経障害ではⅡ:4例，Ⅲ，Ⅳ，Ⅵ:4例，Ⅴ:4例，Ⅶ:2例，Ⅷ:2例，Ⅸ，Ⅹ:1例であった．検査所見ではMPO-ANCA陽性が2例で，うち1例は腎障害を伴っていた．脳MRIは全例でびまん性の硬膜肥厚・Gd造影効果を認め，1例で脊髄硬膜の肥厚を認めた．生検を行った3例では病理学的に特異的な所見は認められなかった．治療開始は脳神経症状の出現から2週間以内が2例，1ヶ月後が2例で，治療内容はステロイドパルス：4例，経口ステロイド：5例，免疫抑制剤の併用：2例であった．治療により全例で頭痛や脳神経症状の改善を認めたが，ステロイド減量中に4例で再燃した．MPO-ANCA陽性例は陰性化した．治療中の重篤な合併症として消化管出血：2例，感染症：2例であり，経過中に悪性腫瘍が出現し死亡した例が1例あった．最終診断は3例が特発性肥厚性硬膜炎，2例がMPO-ANCA陽性肥厚性硬膜炎であった．
【結論】眼窩尖端症候群の既往や，脳神経Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，Ⅵの障害を合併した頭痛患者では速やかな造影MRIの撮影が診断に必須である．特発性・自己免疫性の場合，ステロイドの副作用を避け再燃を防ぐために，ステロイド治療を早期に開始し，免疫抑制剤の併用も検討すべきである．

P(1)-263
当院における細菌性髄膜炎の臨床的検討

石川県立中央病院神経内科
山口和由，野崎一朗，松本泰子

【目的】細菌性髄膜炎患者を検討し，年齢や予後，歯行け疾患などの臨床的特徴を明らかにする．【対象】2007/1から20011/11の間に当院で治療を行った細菌性髄膜炎患者【方法】年齢，性，背景疾患，起炎菌，髄液所見，WBC数・CRP，治療薬，入院日数，予後などを後ろ向きに検討した．【結果】年齢分布は，20歳台1，30歳台5，40歳台1，50歳台3，80歳台1であり，男3・女8例の計11例であった．複数例の背景疾患では2例が脾摘，耳鼻科領域感染症3例であった．起炎菌ではPSSP5例，PRSP1例，B群溶血連鎖球菌3例，リステリア菌1例，不明1例であった．1例でほぼ正常髄液所見であったが，10例で異常を認めた．WBC数では3例が10000/μl未満，CRPは1例が1.1と軽微な例が存在した．治療は，ガイドラインに沿った形で，メロペネムが9例に使用されていた．ステロイドホルモンは8例に使用されていた．入院日数は25から100日であるが，多くは1カ月以内であった．予後は全例良好であった．【結論】当院での細菌性髄膜炎は40歳未満の比較的若い患者が半数を占め，また女性に多かった．起炎菌では肺炎球菌が半数以上を占めたが，PRSPの割合は少なかった．末梢血検査や髄液検査では軽微な異常を示す症例もあり，注意が必要と思われた．ガイドラインに準じた治療が行われ，治療期間は1カ月程度であり，予後は良好であった．

P(1)-264
化膿性髄膜炎の臨床像と予後に関する検討

亀田総合病院神経内科
梶　誠兒，西村寿貴，佐藤　進，片多史明，柴山秀博，福武敏夫

【目的】近年の診断・治療技術の発展に伴い，化膿性髄膜炎による死亡率は10-30%程度と低下傾向にあるが，依然として予後不良な疾患である．今回化膿性髄膜炎の予後不良因子としてどのようなものがあるかを中心として検討した．
【方法】平成10年1月から平成23年10月までに化膿性髄膜炎と診断された21例について，それぞれの疫学・症状・検査所見・予後を検討した．
【結果】発症年齢は20歳から86歳（中央値66歳，平均年齢66.7歳）で男性14例，女性7例であった．発熱・項部硬直・意識障害の三徴が全て認められるものは16例（76%）で，重度意識障害は15例（71%），痙攣発作は4例（19%）に認めた．各髄液所見の平均値は，初圧30.5cmH_2O，髄液細胞数2238個/μL，糖9.5mg/dL，蛋白429mg/dLであった．起因菌は全ての症例で検出され，S.pneumoniaが12例（57%）と最多で，6例にその他のStreptococcus属が検出された．初期治療における抗生剤選択はABPC+CTRXが11例（52%）と最多で，PSSP9例のうちペニシリンへの変更が可能であったものは5例であった．
合併症としては11例（52%）に消化管出血・SIADH・脳膿瘍などが認められ，髄膜炎による死亡例は6例（29%）で，そのうち5例に常習的多量飲酒歴を認めた．一方，重度の後遺症が残ったものは1例（4.8%）で，この症例では頻回の激しい運動をもとに発症に至ったと考えられた．
常習的多量飲酒習慣のある患者は9例（43%），肝硬変は3例（14%）に認め，飲酒習慣・肝障害のある10例ではその他の髄膜炎患者と比較して合併症を認めた割合が高い（80%，p=0.015），痙攣を合併した割合が高い（40%，p値=0.020），死亡率が高い（50%，p値=0.038）ことが結論付けられた．
【結論】1．今回検討した患者における死亡率は29%と他の報告に比べ高い傾向にあった．2．化膿性髄膜炎の予後不良因子として常習的な多量飲酒や頻回の激しい運動による免疫不全状態があると考えられた．

P(1)-265
当院における予後不良であった成人細菌性髄膜炎症例の臨床像の検討

[1]仙台医療センター神経内科，[2]公立志津川病院，[3]東北大学神経内科
黒澤和大[1]，鈴木靖士[1]，成川孝一[1]，突田健一[1]，渡辺源也[2]，青木正志[3]

【目的】細菌性髄膜炎による致死率は依然高く，また救命できたとしても重篤な後遺症を残すことが少なくない．海外では細菌性髄膜炎の予後不良因子に関して大規模な研究が既に行われているが，本邦では乏しい．そこで，我々は予後が不良であった成人細菌性髄膜炎の臨床的特徴を明らかにする目的で，1986年から2011年までの26年間に当院で経験した細菌性髄膜炎症例37例について検討を行った．
【方法】退院時の重症度をGlasgow outcome scale（GOS）で評価し，予後不良群（GOS＝1～4,19名）と予後良好群（GOS＝5,18名）を比較した．
【結果】予後不良群では意識障害が強い傾向があり，敗血症およびDICの合併が有意に高かった．検査所見では，血小板数は有意に低く，髄液蛋白は高い傾向があった．また，予後不良群の方が起炎菌の同定率が高く，内訳は肺炎球菌9例（PRSP6例，PSSP3例），次いで黄色ブドウ球菌5例（MRSA3例，MSSA2例），大腸菌1例，Klebsiella pneumoniae1例，培養陰性例が20例であった．肺炎球菌感染例は有意に予後が悪かった．また，適切な治療が行われている場合には，PSSPとPRSP，MSSAとMRSAでは，予後に関して有意差を認めなかった．
【考察】今後，耐性菌の多い本邦での大規模な研究が望まれる．

P(1)-266
脳寄生虫感染症2例の臨床的・放射線学的特徴に関する検討

信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
中川道隆，田澤浩一，関島良樹，池田修一

【目的】当院で経験した脳寄生虫感染症例について臨床的および放射線学的な検討を行い，その特徴を明らかにする．【方法】対象は，29歳，女性，宮崎肺吸虫症（症例1），および71歳，男性，マンソン孤虫症（症例2）．症例1および2の生活歴，病歴，臨床検査所見，脳を中心とした全身の放射線学的検査所見を検討した．【結果】症例1：X-2年頃から左腕の異常感覚，脱力が出現し当院受診．頭部MRIで右頭頂葉にT2高信号の病変を認め多発性硬化症が疑われた．X-1年12月31日から激しい頭痛，嘔気が出現し，X年1月8日当院再受診．軽度の項部硬直を認め同日入院．血液検査では好酸球1028/μl，血清IgE 13764 IU/mlと上昇．髄液検査は細胞数209/μl（Mono 202，Seg 7），TP 97 g/dlであった．頭部MRIで造影効果を有するぶどうの房様嚢胞状病変を認め，胸部CTでは両肺に多発するトンネル様の空洞病変を認めた．上記所見および沢ガニや淡水魚の生食歴から肺吸虫症を疑い血清学的検査を施行し確定診断．プラジカンテルによる治療を行った．症例2：Y年2月からしゃべりにくさが出現し当院受診．神経学的には軽度の運動性失語を認めた．血液，髄液検査は異常なし．頭部MRIで左前頭葉に造影効果を有する腫瘤性病変を認め，脳腫瘍が疑われ脳生検を施行したが非特異的な炎症像を認めるのみであった．その後の頭部MRIで左前頭葉の病変の縮小，新規病変の出現を認めた．上記の画像所見および鹿肉の生食歴からマンソン孤虫症を疑い，血清学的検査で確定診断．9月に摘出術を施行，長さ約13cmのマンソン孤虫を摘出し，症状は改善した．【結論】2例とも亜急性の神経症状で発症した脳寄生虫感染症である．脳寄生虫感染では臨床像は多彩であり診断に苦慮することが多いが，放射線学的検査，特に造影MRIで寄生虫ごとに特徴的な画像を呈する．亜急性に神経症状が進行する患者で，非典型的な脳画像所見を認めた場合，寄生虫感染を鑑別する必要がある．

P(1)-267
思春期になって発症した先天性トキソプラズマ症の検討

[1]名古屋市立東部医療センター神経内科，[2]名古屋市立東部医療センター感染症科，[3]総合青山病院神経内科
多田昌史[1]，山田健太郎[1]，長谷川千尋[2]，山田剛平[1]，阿南知世[1]，大村眞弘[1]，横井風児[3]，紙本　薫[1]

【目的】先天性トキソプラズマ症は三徴（網膜症，頭蓋内石灰化，水頭症）をきたすことで知られているが，実際には稀である．むしろ出生時には無症状だが，後になって網膜症や神経症状を発現する例が多く，こういった後期発症例の臨床経過や治療法には不明な点が多い．本疾患の臨床例を報告し考察する．【症例】生来健康な13歳女性．ブラジルで出生し，10歳時に日本へ移住した．初発の痙攣発作を機に両側前頭葉白質のT2高信号域と髄液細胞増多を指摘され，てんかんの診断で近医に通院していた．数ヶ月後に視力低下を認め，網膜症を契機にトキソプラズマ症と診断．免疫不全者における脳炎に準じ，ピリメサミン，スルファジアジンで治療を行った．経過中，髄液の細胞増多を認めたが，頭痛や発熱といった症状を認めなかった．治療後，白質のT2高信号域はやや軽減した．【考察】思春期になって発症した先天性トキソプラズマ症を経験した．妊娠後期に母体に感染すると胎児への感染率が高いが軽症であり，本例のような後期発症例が多い．我が国での抗体陽性率は低いが，南米や西欧は流行地である．網膜症は治療抵抗性で最も高頻度にみられる症状で，診断の契機と成り得る．若年のてんかん患者では，視力障害の有無を確認し，トキソプラズマ症を考慮する必要がある．本例における髄液細胞数増多はトキソプラズマの活動性を反映していると考えられたが，臨床症状に乏しく，治療後のMRI所見にも改善がみられた．脳症の治療は定まったものはないが，治療によって予後が改善する可能性がある．本症における髄液所見やMRIの経過を説明できる既存の報告はほとんどみられない．今後，病態の解明や治療法の確立のため，さらなる症例の集積が必要である．

P(1)-268
新規mtND6遺伝子変異によると考えられたstroke like episodeを呈するミトコンドリア病の1家系

[1]帯広厚生病院神経内科，[2]北海道大学神経内科
高橋育子[1]，佐藤和則[1]，蔡　華英[2]，松島理明[1]，矢部一郎[2]，保前英希[1]，佐々木秀直[2]

【目的】我々はstroke-like episodeを呈した1家系を対象に，その臨床病態を検討し，原因遺伝子変異の同定を目的として研究を行った．
【対象症例】発端者は47歳女性．糖尿病の既往あり．初診1ヶ月前より一過性の頭痛と錯視，発作性の右共同偏視，右上肢の痙攣を呈し増悪傾向であった．某年11月8日，右上肢より痙攣が全般化し10分程度の意識消失を呈し当院救急外来を受診した．神経学的にJCSI-2程度の意識障害，不穏，失語及び右不全片麻痺を認めた．脳MRI上左後頭，側頭，前頭葉に血管支配領域と一致しない急性期脳梗塞類似の所見を認めた．髄液検査では細胞数1/μl，蛋白25mg/dl，糖111mg/dl（血糖330mg/dl）であり，髄液中乳酸値は22.0mg/dlと上昇していた（血中乳酸値は14.3mg/dlと正常範囲）．入院の上，抗てんかん薬などの加療を行い，失語は約20日間持続した後軽快した．家族歴で，母及び弟に若年より繰り返すstroke-like episodeと糖尿病を認め，姉にてんかんの既往あり．母親より採血した血中乳酸値は22.1mg/dlと高値であり，弟及び姉の脳MRIにて陳旧性梗塞様の所見を認めた．
【結果および考察】その臨床像と家族歴よりミトコンドリア病を疑い，発端者の筋生検を施行した．発端者と母親，同胞2名より，同意を得てミトコンドリア遺伝子解析を行った．組織化学染色ではragged-red fiberを認めないが，SDH染色で陽性線維を認め，その大部分においてCCO活性が欠損していた．血液を用いたミトコンドリア遺伝子解析では，全員にmtND6領域におけるG14432Aホモプラスミー遺伝子変異（Ala→Val）を認め，発端者の筋組織においても同変異がホモプラスミーで認められた．この変異は過去に報告されておらず，データベース上の検索や健常者80人の解析ではこの変異を認めなかったことから，本症例はこの新規変異により発症したミトコンドリア病と考えられた．

P(1)-269
iPLA2β遺伝子欠損マウス脳における鉄沈着および軸索変性との関連性の検討

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学遺伝子学
白井良樹[1]，別宮豪一[1]，隅　寿恵[1]，安田　徹[1]，新沢康英[2]，辻本賀英[2]，望月秀樹[1]

【目的】Group VIA Phospholipase A2（calcium independent phospholiopase $A_2\beta$；iPLA$_2\beta$）をコードする*PLA2G6*遺伝子の異常により，Infantile neuroaxonal dystrophy（INAD）やdystonia-parkinsonism（PARK 14）などNeurodegeneration with brain iron accumulation type 2（NBIA2）をきたすことが知られている．iPLA$_2\beta$遺伝子ノックアウト（KO）マウスは，50週齢より進行性の運動障害を呈し，神経病理学的には特徴的な軸索腫大やtubulovesicular structureの形成を認め，これらの良い疾患モデルと考えられる．今回は，iPLA$_2\beta$ KOマウスの脳内における鉄の沈着を評価し，神経変性との関連を明らかにすることを目的とした．【方法】iPLA$_2\beta$ KOマウス脳（15週齢；発症前，n＝2，2年齢；進行期，n＝4）と野生型マウス脳（9週齢，40週齢，2年齢，各n＝3）のパラフィン切片に対し，高感度鉄染色（Perls-DAB染色）を施行し，中枢神経における鉄の分布，沈着の程度を比較し，神経変性（neuroaxonal dystrophy）との関連を解析した．【結果】野生型マウスでは，9週齢では線条体，黒質網様部，嗅結節などにおいてオリゴデンドログリアを中心としたグリア細胞に，ごく経度の鉄沈着を認めるのみであったが，年齢とともに高度となり，神経線維も淡く染色された．iPLA$_2\beta$ KOマウスでは，15週齢においては野生型と同程度の鉄沈着を認めるのみであった．2年齢では，線条体，黒質網様部，嗅結節，海馬のオリゴデンドログリアや神経線維において著明な鉄沈着を認め，同年齢の野生型と比較しても多かった．さらに，小脳においてもグリア細胞や神経細胞に鉄の沈着を認めた．腫大軸索（spheroid）や空胞は一部のみ鉄染色にて陽性であった．【考察】iPLA$_2\beta$の欠損により，脳内の鉄沈着は増強され，その分布は加齢に伴うものと共通する部分が多かった．spheroid形成に，鉄の沈着は必ずしも必須ではないことが示唆された．

P(1)-270
パーキンソニズムを伴う高ホモシステイン血症に対するビタミンB剤の治療効果

東京医科大学八王子医療センター神経内科
田中伸幸，田中紀子，井上　文，新山和秀，佐藤健治，石河朝子，南里和紀

【目的】高Hcy血症は動脈硬化の危険因子とされ，脳梗塞，認知機能障害との関連が知られているが，Hcy自体に神経毒性が存在しパーキンソン病，ALSなどの神経変性疾患との関連も報告されている．本研究の目的は，高Hcy血症患者におけるパーキンソニズムの割合，および，ビタミンB_{12}・葉酸投与によるHcy低下療法のパーキンソン症状に対する影響を評価し，高Hcy血症をともなうパーキンソニズム患者に対するビタミンB剤の治療適応について検討をおこなうことである．
【方法】対象は，2005年から2010年まで当科を受診した血中Hcy濃度20 μmol/L以上の中等度以上高Hcy血症患者77人である．うちパーキンソニズムを呈する24人に対して，ビタミンB_{12}，葉酸の単独または併用投与を行い，総Hcy値の低下量，低下率，L-Dopa剤投与の有無，臨床症状の改善効果について検討した．本研究は学内IRB承認をうけている．
【結果】高Hcy患者77人のうち24人（31.2%）でパーキンソン症状を認めた．24人中9人がパーキンソン病，4人は脳血管性，1人は薬剤性パーキンソニズムであった．Hcy測定時にL-Dopa剤をすでに服用していたのは24人中13人（54.1%）であった．ビタミンB剤の投与により血中Hcy値は28.33±2.26 μmol/Lから12.96±2.10 μmol/Lに低下した．24人中10人でビタミンB剤のみの治療効果を評価でき，うち4人でパーキンソン症状（運動症状2名，非運動症状2名）の改善を認めた．ビタミン剤と抗パーキンソン病薬の併用にて症状の改善を認めたのは15人であった．
【結論】中等度以上の高Hcy血症患者の31%にパーキンソニズムを認めた．さらに，ビタミンB剤の投与のみでパーキンソン症状が改善したと思われる例が認められた．パーキンソン病などの神経変性疾患，L-Dopa投与患者ではHcyの上昇が多いとされ，血中Hcy，ビタミンB_{12}，葉酸などの値に留意し，ビタミン剤による十分なHcy低下治療を行うことでパーキンソン症状の改善が期待できる場合もあると考えられた．

P(1)-271
成人型シトルリン血症の治療戦略

信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
矢崎正英，田澤浩一，福島和広，池田修一

【目的】成人型シトルリン血症は，ミトコンドリア膜上の肝型アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体であるシトリン蛋白の機能異常に起因し，高アンモニア血症による脳症を引き起こす遺伝性疾患である．当科ではこれまで，31名のCTLN2患者の治療経験があり，今回その結果から，本症における治療戦略を検討した．
【方法】1990年以降，当科に入院加療歴のある本症患者31名（男性19名；女性12名）の臨床像と治療内容を検討した．
【結果】脳症初発年齢は平均38.5±15歳（12-73歳）であり，脳症の程度は肝性昏睡度I-V度と様々であった．治療に関しては，15名で肝移植を施行．12名で肉親者をドナーとする生体肝移植，1名でドミノ移植を施行した．また最近，以下に示す内科的治療に抵抗性を有した2名で，国内で脳死体肝移植を施行した．内科的治療としては，低炭水化物食による食事療法（食事中の炭水化物熱量を45%-40%），アルギニン製剤（3-12 g/日）と，4年前からピルビン酸ナトリウムの投与（3-15g/日）を導入した．ピルビン酸ナトリウムに関しては，これまで10名の患者に施行している．これら内科的治療法により，上記の脳死体肝移植を施行した2名以外は，脳症の発作頻度も激減して，経過良好である．これまで，肝移植非施行患者5名が死亡しているが，特にピルビン酸ナトリウム導入以後は，肝がんの全身転移で死亡した1名以外は，死亡例はない．
【結論】以前は，本症と確定診断後，早期に肝移植を提唱していたが，病態に即した内科的治療法も確立されてきており，現在では，食事療法・アルギニン製剤・ピルビン酸ナトリウム投与などの内科的治療法を試みた上で，治療抵抗性の患者に対して肝移植を施行すべきと考えている．これまで，肉親者に生体ドナーが存在しない患者を如何に救命するかが問題であったが，脳死体肝移植における本症の医学的緊急度も，近年みなおされてきており，国内で脳死体肝移植をうけるという選択肢も加わった．

P(1)-272
成人型シトルリン血症患者に対する本邦初の脳死肝移植2例の検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学医学部移植外科
尾澤一樹[1]，日根野晃代[1]，松嶋　聡[1]，岸田　大[1]，
田澤浩一[1]，福島和広[1]，矢崎正英[1]，池田修一[1]，池上俊彦[2]，
宮川眞一[2]

【目的】成人型シトルリン血症（CTLN2）の根治療法は肝移植であるが，これまで本邦では生体肝移植が主に行われてきており，脳死体肝移植に関しては海外で数例施行されたのみである．近年内科的治療も確立されつつあるが，内科的治療に抵抗性でドナー候補のいない症例の治療は困難であった．今回CTLN2に対する脳死肝移植国内施行例2名を報告し，過去の生体肝移植例と比較検討した．
【方法】CTLN2患者において脳死肝移植2症例（症例1：34歳女性，症例2：41歳男性）と生体肝移植例13例（18-52歳，男性6例，女性7例，1例はドミノ肝移植）の術後経過，予後を検討した．
【結果】脳死肝移植を施行した2症例はいずれも，低炭水化物食やラクツロース，アルギニン製剤，ピルビン酸などの内科的治療を最大限行ったにもかかわらず，脳症発作が頻発し血漿アンモニアの上昇が認められた．生体肝移植を検討したが，ドナー候補がおらず，脳死肝移植の登録を行った．両者とも脳症進行の危険性が高いと判断され，医学的緊急度は最高の9点と認定された．症例1は登録から13日後，症例2は43日後に脳死肝移植が施行された．2名ともに移植後早期に血漿シトルリン値と血漿アンモニア値の低下を認め，脳症発作の再発はなかった．症例1は移植施行2か月後に退院し，症例2も2か月後に退院可能な状態となった（本人の都合により4か月後に退院した）．生体肝移植例でも全例で移植後血漿シトルリン値の低下を認め，血漿アンモニア値も正常化し良好な経過が得られているが，脳死肝移植の方が生体肝移植より比較的早期に退院可能であった．
【結論】内科的治療では効果不十分で，生体肝移植のドナーのいないCTLN2患者において，国内での脳死肝移植療法も有効な治療法であり，今後難治例に対する治療法の選択肢のひとつとなり得ると考えられた．

P(1)-273
野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの実態調査および病理学的解析

[1]熊本大学病院病態情報解析学，[2]熊本大学整形外科，[3]熊本大学神経内科
植田光晴[1]，柳澤哲大[2]，末吉貴直[2]，三隅洋平[3]，大嶋俊範[3]，
山下太郎[3]，大林光念[1]，水田博志[2]，安東由喜雄[1]

【目的】トランスサイレチン（TTR）は遺伝子変異を生じることで，遺伝性ニューロパチーである家族性アミロイドポリニューパチー（FAP）を生じる．近年，遺伝子変異を有さない野生型TTRも高齢者の手根管や心臓にアミロイド沈着を生じることで，老人性全身性アミロイドーシス（SSA）を発症することが報告されている．欧米の剖検例解析により80歳以上の25%程度で認めると報告されているが，本邦を含むアジア地域での発生頻度は不明である．本研究の目的は，SSAの発生頻度や病理学的な特徴を解析し，その実態を調査するとともに，アミロイド沈着の病理学的な特徴を明らかにすることである．
【方法】2001年から2008年までに熊本大学で病理解剖を行った症例のうち40歳以上の175例の心臓組織をコンゴレッド染色および抗TTR抗体による免疫組織染色を行い，アミロイド沈着の有無を検証した．コンゴレッド染色陽性例を対象に，TTRを含めた各アミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いて免疫組織染色を行った．TTRアミロイド沈着例は，TTR遺伝子配列を解析した．また，全身諸臓器でアミロイド沈着部位を解析し，組織学的な特徴を解析した．
【結果および考察】175例の心臓病理組織を用いた解析により，42例（24%）でアミロイド沈着を認めた．野生型TTR由来のアミロイド沈着は6例で検出された．また，TTR陽性のアミロイド沈着は，70歳以上89例中6例（6.7%），80歳以上26例中3例（11.5%），90歳以上6例中2例（33.3%）に認め加齢と共に頻度が上昇していた．これらの症例の各臓器のアミロイド沈着は，心臓と肺で全例に認めたが，腎糸球体には全例で認めなかった．また，FAPとは異なったアミロイドの沈着様式を認めた．
【結論】本邦でも加齢と共にSSAの頻度は増加し発生していると考えられる．本疾患の臨床的，組織学的な特徴を考慮し，的確な組織生検を行うことで，より適切な早期診断が可能になると考える．

P(1)-274
レーザーマイクロダイセクションを用いた筋肉内微量組織アミロイドの同定法の検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野
鈴木彩子[1]，矢崎正英[1]，亀谷富由樹[2]，池田修一[1]

【目的】生検組織でアミロイド沈着を認めた場合，診断確定のためにアミロイド蛋白を同定することが重要であるが，免疫染色で確定できない場合もあり，末梢神経や筋肉など繰り返し生検を行うことが難しい臓器ではしばしば診断に難渋する．今回，微量な組織沈着アミロイドを，レーザーマイクロダイセクション（LMD）を用いて同定する方法を検討した．
【方法】[A] 症例は78歳男性．8年前から臀部・大腿筋群の筋肥厚・筋力低下を自覚し始め，3年前に舌肥大が出現．初診時には全身の筋・舌の肥大と手袋靴下型の感覚低下を認め，筋生検にて筋線維束間にアミロイド沈着を認めた．凍結筋標本の薄切切片からLMDでアミロイド沈着部位を切り出し，抽出アミロイドをLC-MS/MSで解析した．[B]本手法の妥当性を検討するため，既知のアミロイドーシス患者3名（FAP，AL，AAの各1名）の胃生検組織を使用し，(1) 薄切切片からLMDでアミロイド沈着部位を切り出す，(2) 未固定凍結組織をhomogenizeする，(3)(1)(2) からアミロイドを抽出し，LC-MS/MSでアミロイド蛋白分析を行い，結果を比較した．
【結果】[A]アミロイド抽出液のSDS-PAGEで25kDa付近にバンドが得られ，同部位の質量解析にて全分子型のkappa軽鎖が検出された．[B] 3例ともにLMDで切り出した組織からアミロイド蛋白を同定でき，その結果はhomogenizeした凍結組織の解析結果と同様であった．またLMDで切り出した検体の方が，他蛋白の混入が少なかった．
【結論】LMDでアミロイド沈着部位を切り出して質量解析する手法で，筋アミロイドーシス症例のアミロイドを同定した．本手法はアミロイド同定のために少量の検体しか使えない状況では，組織全体を使用して解析する方法の代用となり得る．また沈着アミロイドが少量である場合，LMDで沈着部位のみを切り出した方が，他蛋白の混入が少なくアミロイド蛋白の同定に効率的である可能性が考えられた．

P(1)-275
糖尿病者が認知症になりやすい訳

[1]同愛会小澤病院内科，[2]公財）沖中記念成人病研究所
鬼頭昭三[1]，新郷明子[2]，村勢敏郎[2]

【目的】糖尿病とアルツハイマー病の深い関係は，“前者が後者の危険因子である”以上のものであることを実証することを目的とした．
【方法】脳室内にSTZ注入した“脳の糖尿病”モデルラット（n＝10）について，Morris Water Mazeで行動科学的検討を行うと共に，持効型インスリンデテミルの脳室内単回注入の効果を見た．また，insulin degrading enzyme（IDE），pCREB，Akt，Ab proteinの免疫組織化学的検討を行い，海馬を中心に観察，分析した．
【結果】“脳の糖尿病”ラット全例で，Morris Water Mazeで空間認知機能の低下を示したが，脳室内へのデテミルの注入によりすべてが著明な改善をみた．免疫組織化学的検討では，海馬におけるIDE，pCREB，Akt，いずれも対照ラット（N＝10）に比して“脳の糖尿病”での発現は約50%前後まで低下していた一方で，Ab protein沈着は約1.5倍の増加をみた．これらの変動は，デテミル投与によって，改善した．
【総括】“脳の糖尿病”ラットでは空間認知機能の低下を示し，デテミルの注入によって著明に改善した．認知機能と関連の深いpCREB，インスリン情報伝達経路の因子Akt，Ab分解作用をもつIDEの減少と共にAb protein沈着の増加をみたことは，糖尿病者がアルツハイマー病に罹患しやすい事実に対して，生化学的基盤を示すものである．

P(1)-276
救急搬送された低血糖脳症患者の臨床的特徴

[1]翠清会梶川病院脳神経内科，[2]翠清会梶川病院脳神経外科，[3]広島大学大学院脳神経内科
大下智彦[1]，野村栄一[1]，今村栄次[1]，北村樹里[1]，河野通裕[1]，
若林伸一[2]，梶川　博[2]，松本昌泰[3]

【目的】低血糖脳症の臨床的特徴を明らかにする．【方法】2008年10月からの3年間で救急搬送された低血糖患者を対象とし，その臨床的特徴を後方視的にまとめた．【結果】上記期間の低血糖脳症患者は61例（平均年齢77.2歳，女性23人）であった．臨床症状は，局所神経症状を呈する例が12例（20%），軽度意識障害（JCS3以下）が主体のものが19例（31%），けいれん4例，中等度度（JCS10）以上の意識障害が主体のものが21例（34%），意識障害も局所神経徴候も認めない例が5例であった．来院時血糖は20mg/dL以下が30例，21～40mg/dLが28例であった．血糖補正後の経過は，1時間以内の回復が54例（89%）で，2時間以上遷延した例が6例，死亡1例であった．39例において来院時に頭部MRI拡散強調像を撮像し，2例において内包後脚を中心とした領域に限局性の高信号を認めたが，そのほかは正常であった．中等度以上の意識障害とけいれん型は来院時血糖が低かったが，主幹動脈狭窄・画像上の多発脳梗塞の存在は病型には影響していなかった．【考察】低血糖脳症に特徴的とされる拡散強調像の内包後脚高信号所見の割合は低かった．むしろ重篤な神経症状を説明できるMRI所見をみとめないことが逆に低血糖を疑わせる重要な陰性所見と考える．また，先行する脳血管障害は，低血糖脳症の病型には影響を与えないと考えられる．

P(1)-277
感覚症状，自律神経症状をを自覚しない糖尿病患者の潜在的神経障害

[1]東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学神経内科，[3]東京慈恵会医科大学糖尿病代謝内分泌内科，[4]東京慈恵会医科大学附属青戸病院総合内科
栗田　正[1]，高木　聡[2]，高田裕子[3]，根本昌美[4]，宇都宮一典[3]

目的：糖尿病患者では，自覚症状の無い時点から潜在性に末梢神経・自律神経障害の進行することが報告されており，本合併症の早期発見，早期治療の重要性が指摘されている．我々は以前に当院に入院した70歳未満の成人2型糖尿病患者140名における糖尿病神経障害の実態調査結果を報告した．今回，末梢神経・自律神経障害の自覚症状が無い患者における潜在性神経障害を調べる目的で，既報調査の2次解析を行った．
対象・方法：対象は上記の成人2型糖尿病患者140名の中で，末梢神経・自律神経障害に関するアンケート調査上，全ての項目に自覚症状が無いと回答した25名．全例にアキレス腱反射（ATR），1趾振動覚（Vib　1），1趾触覚の診察および脛骨神経（TN），下腿部腓腹神経（SN），足背部腓腹神経（DSN），外側・内側足底神経（LPN，MPN）の神経伝導検査を行い，その結果を解析した．
結果：診察では，ATR，Vib　1で各々40％に異常を認めた．神経伝導検査では，LPN活動電位振幅で60％，MPN活動電位振幅で44％，DSN活動電位振幅で36％，TNF波伝導速度で44％に異常を認めた．心電図R-R間隔変動係数（CV_{R-R}）は5名に実施され2名に異常を認めた．
結論：自覚症状を有さない糖尿病患者においても神経学的診察，神経伝導検査，CV_{R-R}で高率に異常を認めることが明らかになった．今後，さらに症例を蓄積するとともに，早期のintervention の効果を前向き調査により検討することが重要である．

P(1)-278
糖尿病患者の自律神経障害と生命予後―総合的自律神経機能評価法の重症度との関連―

河村病院神経内科
中島弘幸，北澤徹三，松村行雄，富田明夫，木原幹洋，
松井　務，河村保男

目的：糖尿病患者の自律神経障害は生命予後と関連し重要である．今回，糖尿病患者の自律神経障害を，総合的自律神経評価法（Composite autonomic scoring scale：CASS）により評価し，CASS total scoreによる重症度と，生命予後，罹病期間，糖尿病コントロール状態，合併症の関連を検討した．対象：4年間の経過を追い得た，CASSにて自律神経障害を認めた，2型糖尿病患者46例．男性25例，女性21例，年齢40-79歳．方法：CASSに基づき1）洞性不整脈試験，2）立位負荷試験，3）バルサルバ試験，4）定量的軸索反射性発汗試験（QSART）を行い，cardiovagal（CV），adrenargic（A），sudomotor（S）の各subscoreおよびtotal scoreを算出した．
結果：1）total scoreによる自律神経障害の重症度は，軽度（1-3点）19例（年齢66.8±2.5歳），中等度（4-6点）22例（年齢66.8±1.8歳），重度（7-10点）5例（年齢69.4±4.9歳）であった．2）経過中の死亡例は，軽度19例中4例（21.0％），中等度22例中3例（13.6％），重度5例中3例（60.0％）．3）死亡例の死因は，軽度例4例中，肺炎1例，心筋梗塞1例，外傷性くも膜下出血1例，腫瘍1例．中等度3例中，脳梗塞2例，肺炎1例．重度例3例中，肺炎2例，肺炎＋腎不全1例．4）各subscore別異常者の割合は，軽度CV73.7％，A26.3％，S63.2％，中等度CV95.5％，A50％，S86.4％，重度CV100％，A100％，S100％．5）CASS total scoreと，罹病期間の間には，有意な正の相関を認めた．軽度例，中等度例，重度例のそれぞれの罹病期間は，6.4±1.0年，14.3±2.1年，12.0±3.4年．6）total　scoreとHbA1c値との間には，有意な相関を認めなかった．7）eGFRによるCKD病期がハイリスク群，1，2期の例は28例で4例（14.3％）が死亡例．3-5期の例は18例で6例（33.3％）が死亡例であった．
考察：自律神経障害が軽度，中等度例と比較し重度例で，生命予後不良例の割合が高い傾向を認め，糖尿病患者の自律神経障害の進行に注意が必要と考えられた．さらに腎症等合併例対策も重要と考えられた．

P(1)-279
低血糖脳症における予後因子の検討

[1]新潟大学病院神経内科，[2]新潟市民病院脳神経内科，[3]信楽園病院神経内科，[4]長岡赤十字病院神経内科，[5]新潟県立新発田病院神経内科
池田哲彦[1]，高橋哲哉[1]，佐藤　晶[2]，田中　一[3]，
五十嵐修一[2]，藤田信也[4]，桑原武夫[5]，金澤雅人[1]，
西澤正豊[1]，下畑享良[1]

【目的】低血糖脳症の予後因子を明らかにする．具体的には，動物モデルで報告されている1）体温低下による予後の改善，2）酸化的ストレスを引き起こす血糖補正後の高血糖（グルコース再灌流障害）による予後の増悪，3）グルコースの代替エネルギー源となる血中乳酸の上昇による予後の改善がみとめられるか，後方視的に検討する．
【方法】2005-2011年に加療を行った低血糖脳症169名において，低血糖の原因・基礎疾患，来院時の血糖値，低血糖持続時間，補正後最高血糖値，来院時体温，来院時の血中乳酸値，発症1週間後のGlasgow　outcome　scale（GOS）を検討した．予後良好群（GOS=5）と予後不良群（GOS=1-4）を比較した．
【結果】年齢は69.1±15.5歳（25-94歳），男女比は93：76であった，原因・基礎疾患は，糖尿病治療関連125名，下痢・食事量低下39名，アルコール依存症26名，拒食症4名，その他9名（ステロイド中断による急性副腎不全，ダンピング症候群，インスリノーマ，自殺企図）であった（延べ人数）．来院時の血糖25.6±12.5 mg/dL，来院時体温35.9±1.4℃，血中乳酸値20.7±17.1 mg/dL，補正後の最高血糖値255.5±109.0 mg/dLであった．予後良好群は129名，予後不良群は37名であった．予後良好群の来院時の血糖は予後不良群に比べて有意に高かった（26.7±11.5 vs 21.9±15.3 mg/dL；P＝0.008）．予後良好群の低血糖持続時間は予後不良群に比べて有意に短かった（12.1±10.3 vs 24.5±20.9時間；P＜0.001）．予後良好群の来院時体温は予後不良群に比べて有意に低かった（35.5±1.2 vs 37.0±1.4℃；P＜0.001）．来院時の血中乳酸値は予後良好群が予後不良群より有意に高かった（2.8±2.2 vs1.4±1.0 mmol/L；P＝0.032）．二群間で補正後血糖の最高値には有意差をみとめなかった．
【考察】来院時の血糖値，低血糖持続時間に加え，来院時体温，血中乳酸値は低血糖脳症の予後予測因子となる可能性がある．

P(1)-280
急性一酸化炭素中毒後遅発性脳症の発症予測因子の検討

秋田赤十字病院神経内科
原　賢寿，加藤俊祐，柴野　健，石黒英明

【目的】急性一酸化炭素（CO）中毒後の遅発性脳症（Delayed Encephalopathy；DE）の発症予測因子を同定する．
【方法】2010/3/1～2011/7/1に当院を受診し，急性CO中毒と診断された41例を対象に病着時意識レベル（GCS），急性期CO-Hb濃度，髄液MBP濃度，髄液IL-6濃度，HBO施行回数のそれぞれにつきDE群，非DE群の平均を検定した．
【結果】41例中2例がDEを発症した（DE群）．急性期CO-Hb濃度，髄液MBP，HBO施行回数については非DE群，DE群で有意差は認めなかった．一方，病着時意識レベル（GCS）は非DE群（14.7±0.9）に比べDE群（8.5±2.1）で有意に低く（p＜0.001），髄液IL-6濃度は非DE群（69.3±108.6 pg/ml）に比べ，DE群（372.5±55.9 pg/ml）で有意に高い値を示した（p＜0.001）．髄液IL-6についてはcut-off値を300pg/mlに設定したばあい，感度100％，特異度96％であった．また髄液IL-6が最高値（824 pg/ml）であった1例は急性期から昏睡状態となり，人工呼吸器を要する重症例であった．
【結論】髄液IL-6とDEとの相関については既報（Am J Emerg Med 2008）を支持するものであった．髄液IL-6はDE発症予測因子として有益であり，急性CO中毒による脳損傷の指標である可能性がある．

P(1)-281
血清ビリルビン反応パターンを用いた一酸化炭素中毒後神経障害の発生予測

[1]東北大学病院神経内科，[2]東北大学大学院多発性硬化症治療学，[3]東北大学病院高度救命救急センター
黒田　宙[1]，藤原一男[2]，久志本成樹[3]，青木正志[1]

【背景】一酸化炭素（carbon monoxide；CO）中毒後に発生する神経障害は患者にとり重大な問題である．CO中毒による神経障害発生には酸化ストレスが関与していると考えられているが詳しい発症機序は明らかにされていない．近年，種々の酸化ストレス状況下において血清ビリルビンが誘導されることが示されてきている．
【目的】CO中毒後の血清ビリルビンを経時的に測定することで神経障害発生を予測できるかどうかを明らかにする．
【方法】対象は2006年10月-2011年9月に当施設へ入院した急性CO中毒患者．対象患者について神経障害の有無を症候および頭部CT/MRIで判定した．また，血清ビリルビン値を次の3ポイントで測定した．1回目（CO最終暴露から12時間以内：Bil^{1st}），2回目（24-48時間：Bil^{2nd}），3回目（48-72時間：Bil^{3rd}）．CO中毒後の血清ビリルビン反応（serum bilirubin response：SBR）を以下の3型に分類し，神経障害発生との関連を統計学的に解析した．Rapid response（$Bil^{1st} < Bil^{2nd} > Bil^{3rd}$），Slow response（$Bil^{1st} \leq Bil^{2nd} \leq Bil^{3rd}$），Negative response（$Bil^{1st} > Bil^{2nd}$ or $Bil^{1st} = Bil^{2nd} > Bil^{3rd}$）
【結果】患者数は71名，年齢は中央値46歳（2-86歳），男女比は55/16であった．神経障害を呈さなかったもの（N群）が54名，神経障害を呈したもの（S群）が17名（持続性神経障害5名，間欠型中毒12名）であった．N群のSBRはrapid（n＝42），slow（n＝10），negative（n＝2），S群はrapid（n＝1），slow（n＝6），negative（n＝10）であり，N群とS群の間でSBRパターンに有意差を認めた（p＜0.0001）．
【結論】血清ビリルビンを経時的に測定することにより，CO中毒後の神経障害発生リスクを層別化することが可能である．

P(1)-282
Asterixisを呈した高マグネシウム血症の6例：見逃されている酸化マグネシウム過量投与

南風病院神経内科
梅原藤雄，中野正子

【目的】酸化マグネシウム（MgO）は広く便秘薬として使用されているが，高Mg血症による重篤な副作用も指摘されている．高Mg血症の症状は非特異的であるため早期診断が困難である．高Mg血症におけるasterixisの意義を明らかにする【方法】MgO服用中に，asterixisを呈した高Mg血症患者6例の臨床所見を解析した．【結果】症例1：70代男性，腎不全のため血液透析中，MgO 3000mg/day服用中，血中Mg 4.5mEq/L（1.9-2.6 mEq/L），eGFR 7.35 ml/min./1.73m^2．症例2：80代男性，MgO 1500mg服用中，血中Mg 2.7mEq/L，eGFR 20.71ml/min./1.73m^2．症例3：70代男性，多発のう胞腎で血液透析中，MgO 1000mg/day服用中，血中Mg 2.8mEq/L，eGFR 7.55ml/min./1.73m^{2}2．症例4：80代男性，MgO 1500mg/day服用中，血中Mg 3.8 mEq/L，eGFR 28.50ml/min./1.73m^2．症例5：90代男性，4500mg/day服用中，血中Mg 3.7mEq/L，eGFR 22.85ml/min./1.73m^2．症例6：70代女性，MgO 1000mg/day服用中，血中Mg 2.8mEq/L，eGFR 46.04ml/min./1.73m^2．6例中3例では軽度の意識障害，4例では歩行障害を伴っていた．血中アンモニアは正常範囲で，肝外シャントも認めなかった．全例MgO服用中止後，症状は速やかに消失したことから，MgOによる高Mg血症が原因と推定した．【結論】Asterixisは高Mg血症の重要なサインである．

P(1)-283
脳磁図を用いた触覚刺激に対する皮膚二点識別覚閾値の客観的推定

[1]国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部，[2]国立長寿医療研究センター長寿医療工学研究部，[3]栄商金属株式会社
中村昭範[1]，根本哲也[2]，加藤公子[1]，久保田怜[2]，岩田香織[1]，牛鼻健二[1]，桜井　亨[2]，野田信雄[3]，伊藤健吾[1]

【目的】二点識別覚は統合皮膚感覚の空間分解能の指標となる基本的な認知能力のひとつである．先行研究では，脳磁図を用いて体性感覚のミスマッチ反応（MMR）を測定することにより，客観的に二点識別覚閾値を推定できる可能性が示されている（Akatsuka et al, 2007）が，これらは電気刺激を用いているため，従来の触覚刺激による二点識別覚測定法とは末梢の刺激メカニズムが全く異なり，また，弁別閾値も両者で大きな隔たりがあるため，従来の検査法とのカップリングは困難である．従って本研究の目的は，1）触覚による二点識別覚検査と同等の刺激を与えることができ，脳磁図計測にも対応可能な刺激装置を開発し，2)更にそれを実際の脳磁図計測に用いて，触覚刺激による皮膚二点識別覚閾値の客観的推定に利用可能か検証することである．
【方法】1）触覚刺激装置を新規開発し，その性能を検証した．2）この装置を用いて，健常成人6人を対象に脳磁図検査を行った．触覚刺激は被験者の右示指先端に，1点刺激（standard 刺激：80%）と2点刺激（deviant 刺激：20%）をランダムに与える Oddball 課題で，二点間距離を，2mm-6mm の間で変化させて，それぞれの2点間距離における誘発脳磁場を分析し，実際の二点識別覚閾値と比較した．
【結果】1）空気圧で駆動することにより磁場を一切乱さずに稼動する触覚刺激装置と，刺激プローブの動きを時・空間的に精密に制御可能制御可能なソフトウエアの開発に成功した．2）被験者全員で刺激対側の一次体性感覚野近傍を発生源と考えられる反応が誘発され，刺激の二点間距離が本人の二点識別閾値よりも大きな場合は deviant 刺激は standard 刺激よりも明瞭に振幅の大きな反応を誘発し，逆に閾値以下の場合は両者の差は不明瞭であった．
【結論】開発した触覚刺激装置と脳磁図を用いることにより，被験者の主観的フィードバックを必要とせずに，二点識別覚閾値の客観的推定ができる可能性が示された．

P(1)-284
当院における高齢発症特発性てんかん患者の検討

中国労災病院神経内科
北村　健，荒木睦子，片岡　敏

【目的】高齢発症特発性てんかん患者の臨床的特徴を検討する．
【方法】平成19年1月から23年9月の間に，当科を受診した60歳以降に発症した器質性神経疾患のない特発性てんかん15例（男性8名，女性7名）について，発作型，使用した抗てんかん薬，治療期間，治療経過などを検討した．
【結果】発症時の平均年齢は，70.2歳（61-83歳）であった．当科初診時の年齢は，平均71.3歳（61-83歳），であった．初発症状としては，意識消失が10例，手足のふるえが2例，運動の停止が3例であった．発作型としては，全般発作8例，単純部分発作5例，複雑部分発作2例であった．治療内容は，抗てんかん剤単剤が15例で，内訳はバルプロ酸11例，ゾニザミド2名，その他2名であった．複数抗てんかん剤投与は2名で，いずれもバルプロ酸とゾニザミドの併用であった．治療期間は，平均23.7カ月（1.8-52.9カ月）であった．
治療開始後発作がなく経過したのは8例，1回のみが3例で，その他も経過は良好であり，経過中にけいれん重積状態に至ったものは1例のみであった．
【結論】高齢発症のてんかんは，抗てんかん薬単剤で効果がみられることが多く，重積状態に至る場合も稀にはあるが，多くは治療効果も良好で，予後がよいことが多かった．

P(1)-285
高齢者における症候性てんかんの検討

荒尾市民病院脳神経センター
不破　功，杉之原賢治，小山太郎

【はじめに】高年齢になるほど，てんかんの発生頻度は増加すると言われている．なかでも症候性てんかんの占める割合は高齢者では多い．今回我々は，高齢の症候性てんかん患者において，その原因や使用薬剤などについて検討を加えたので報告する．
【対象】H19年1月から H23年10月までに治療した，70歳以上のてんかん患者は51名であり，そのうち症候性てんかんと診断した43名について分析した．
【結果】症例は男性25名，女性18名であり，年齢は70歳-98歳（平均78.4歳）であった．70代が60.4%，80代が34.9%であった．てんかんの原因疾患としては，脳血管障害20名，脳腫瘍7名，頭部外傷6名，認知症5名であった．抗痙攣剤（以下 AED と略）は，単剤投与が28名，2剤が12名であった．脳血管障害後てんかんの原因としては，脳梗塞が11名，脳内出血が7名であった．最も使用されていた AED はバルプロ酸が20名，フェニトイン13名，カルバマゼピン10名であった．併用で多く使用されていた薬剤は，フェニトイン6名，ラモトリギン6名であった．新規 AED としては，ラモトリギンが7名で，ガバペンチン2名，トピラマートが1名で使用されていた．
【結語】高齢者てんかん患者では，症候性てんかんが大半を占める．原因としては脳梗塞および脳内出血後の post-stroke epilepsy が多い．高齢者では1-2剤の AED にて発作のコントロールが可能である．従来の AED が多く使用されているが，骨代謝や薬物相互作用などへの影響を考慮すると，今後は，より安全性の高い新規 AED への切り替えを進めていく必要があろう．

P(1)-286
高齢者にみられる一過性身震い様不随意運動の臨床的・神経生理学的検討

相澤病院神経内科
道傳　整，佐藤宏匡，橋本隆男

【目的】比較的高齢者において一過性の頚部・上肢優位の身震い様不随意運動が時に経験される．過去の報告は全て本邦からのものである．本疾患の臨床的特徴，病態生理を明らかにするために，当院で経験した一過性身震い様不随意運動の検討を行った．【方法】2006年6月から2011年10月の間に当院救急部または神経内科外来を受診した痙攣性疾患のうち，以下の三項目の特徴を示した症例を抽出した．1. バースト状のミオクローヌスで，身震い様に見える．2. ミオクローヌスは左右同期して両側性に出現する．3. 数秒から数分の間隔をおいて，反復して出現する．各症例の年齢，性別，基礎疾患，治療への反応，再発の有無等を評価し，一部の症例に脳波，表面筋電図を施行した．【結果】症例は全18例（男：女＝10：8，平均年齢；79.4±8.9歳）．基礎疾患は高血圧症（7例），腎障害（6例），糖尿病（5例）が多かった．クロナゼパム内服の効果は迅速かつ良好であった．再発は3例（全て男性）で確認され，平均年齢は79.3歳で全例慢性腎障害を有していた．発作時に表面筋電図を評価した1例において，ミオクローヌスに一致する45∽70msec の群化放電がバースト状に出現し，個々の筋放電に続いて60msec 前後の silent period がみられた．asterixis を示唆する筋活動の中断はみられなかった．【結論】一過性の身震い様不随意運動は腎障害を有する高齢男性に多く，特に慢性腎障害は再発の危険因子と考えられた．脳波上は発作性律動を伴わず，表面筋電図ではミオクローヌスに一致して群化放電がバースト状に出現する．自然軽快が期待できるが，クロナゼパム内服が著効する．

P(1)-287
神経内科臨床における非痙攣性てんかん重積状態の頻度と臨床像

[1]国際医療福祉大学熱海病院神経内科，[2]同脳卒中・神経センター，[3]横浜市立脳血管医療センター神経内科
永山正雄[1]，北川恒実[2]，梁　成勲[3]，原田竜彦[2]，塩澤全司[1]

【目的】持続脳波モニタリング普及とともに重要性が認識されるようになった非痙攣性てんかん重積状態（NCSE）は，凝視，反復性の瞬目・咀嚼・嚥下のほか失語，昏睡状態も呈するが，神経内科医やてんかん専門医にもまだ十分に認識されていない．本研究では神経内科臨床における NCSE の頻度と臨床像の評価を行った．【方法】平成22年4月から同23年9月迄の当科初回入院連続163例のうち，発作性あるいは変動する神経症候を呈する例に対して可能な限り持続脳波モニタリングを行い，NCSE が疑われる例に抗てんかん薬を投与してその効果を評価した．【結果】NCSE 例は計9例．基礎疾患は水中毒，単純ヘルペス脳炎，脳症，前頭側頭葉変性症，内頸動脈狭窄，脳血管性認知症，脳梗塞，悪性リンパ腫，急性脳症．臨床的に意識変容，過換気後遷延性無呼吸，昏睡，Kluever-Bucy 症候群，顔面自動症，反復性意識消失発作，健忘発作，意識レベル変動，失語症を呈した．全例で突発性の棘波，徐波または同期性群化放電反復を認め抗てんかん薬は著効した．【考察】神経内科臨床において NCSE の頻度は高いこと，およびその臨床スペクトラムは従来の知見よりも広範であることを明らかにした．臨床的に NCSE と考えられる例でも，急性期に表在脳波や特に深部脳波を記録することは困難な場合が多く，公式診断基準の作成が急がれる．

P(1)-288
子癇10症例の臨床像及び画像的特徴の検討

神戸市立医療センター中央市民病院神経内科
石井淳子，川本未知，玉木良高，東田京子，関谷博顕，菅生教文，吉村　元，山本司郎，藤堂謙一，山上　宏，幸原伸夫

【目的】子癇は重症妊娠高血圧症候群の一病型で，Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome（PRES）との関連が深いとされるが，まとまった解析報告は少ない．当院における子癇の臨床像及び画像的特徴を検討した．【方法】2008年4月から2011年10月に入院した子癇10例を対象に，既往歴，発症時期，臨床症状，画像所見，脳波所見，治療，予後について後ろ向きに検討した．【結果】既往歴として，てんかん1例，抗カルジオリピン抗体及び抗 SS-A 抗体陽性1例あり．10例中5例に妊娠高血圧症を認め，残り5例は発症前血圧は正常値であった．発症時期は，妊娠子癇1例，分娩子癇6例，産褥子癇5例であった．発症時の血圧は，妊娠高血圧症の5例ではいずれも収縮期血圧170-190と高値であり，発症前血圧正常値の3例でも収縮期血圧は普段の50以上の上昇を認めた．症状は，全身強直性間代性けいれんが8例，けいれんはないが急激な意識レベルの低下が2例，これらに先立ち，4例で頭痛の訴えがあった．また光視症を2例で認めた．脳波は，てんかん既往1例を含む3例でてんかん性放電を認めた．MRI では，10例全例で FLAIR 高信号を認め，PRES に特徴的な所見を呈していた．部位は頭頂-後頭葉が9例と最も多く，次いで前頭葉4例，基底核4例，小脳3例，放線冠1例，くも膜下出血合併を1例に認め，過去の PRES の報告と類似していた．小脳病変を呈した3例では，いずれも妊娠高血圧症の合併を認めなかった．病巣の部位と症状の重症度には明らかな関係を認めなかった．いずれの症例においても，数日後には MRI 上病巣はほぼ消失し，予後良好であった．【結語】子癇は，重症妊娠高血圧症の一病型とされてきたが，発症前に高血圧を認めない例が半数含まれていた．発症前血圧が正常値でも，発症直前に血圧上昇を認める例が多かった．10例全てに PRES を認め，病巣の部位は各症例で異なっていたが，いずれも予後良好であった．

P(1)-289
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症におけるてんかん発作の臨床的特徴

宇多野病院神経内科
中野　仁，木下真幸子，澤田秀幸

【目的】てんかん発作を有する歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）症例において臨床的特徴を検討した．
【方法】*DRPLA* 遺伝子内の CAG リピートの異常伸長を認めた DRPLA 患者のうち，経過中てんかん発作を認めた5家系，5例（男性5例，平均年齢31.2歳）．
【結果】5例中3例に家族歴を認めた．神経学的には全例に高度の認知機能障害（1例は簡単な会話は可能であるが，他は断片的な発語のみか，あるいは全く発語を認めない）および小脳性運動失調を認めた．てんかん発作の発症時年齢は平均13.6歳で，てんかんの罹病期間は平均17.6年であった．発作型は全例で全般強直発作を認め，2例は部分発作を合併．発作頻度は月単位が2例，年単位が2例，1例では2年以上抑制されていた．ミオクローヌスは，日単位が3例，月単位が1例，1例ではほぼ認めなかった．脳波を記録しえた4例中，3例は全般性および焦点性の棘波を呈し，うち2例では棘波の局在と部分発作症状とが対応した．抗てんかん薬は1例で5剤（CBZ500mg＋CLB25mg＋GBP　800mg＋VPA 1000mg＋LTG75mg），他で4剤（VPA1200mg＋CZP1.5mg＋TPM150mg＋CLB 20mg，VPA1500mg＋CZP3.5mg＋PB60mg＋LTG5mg，VPA1600mg＋CBZ500mg＋CZP 0.5mg＋PB50mg，CZP4mg＋PB105mg＋CLB25mg＋PHT220mg）を併用していた．
【結論】DRPLA は進行性ミオクローヌスてんかんの原因の1つで，若年発症者に合併するてんかん発作は難治であるが，抗てんかん薬の多剤併用によって重篤な大発作の抑制が可能である場合があり，個々の抗てんかん薬の効果および併用方法について検討を要すると思われる．

P(1)-290
てんかん性持続性高次脳機能障害の検討（動画提示）

昭和大学病院神経内科
杉本あずさ，二村明徳，塚田節郎，黒田岳志，板谷一宏，
石垣征一郎，河村　満

【目的】非けいれん性のてんかん重積（non-convulsive status epileptics：NCSE）により，様々な高次脳機能障害が出現・持続することが徐々に明らかにされつつある．しかし，表面電極による随時脳波は，特に側頭葉てんかんなどにおいて，感度が不十分とも言われている．一方で，脳波異常を伴わない症例でも，持続性高次脳機能障害に対して脳血管疾患などの神経学的異症状を示しうる疾患が明らかでない場合に，抗てんかん薬を投与して改善を得ることがある．当科で経験した6例を検討し，その診断的治療の可能性を考察する．
【方法】持続性高次脳機能障害に対して，抗てんかん薬を投与し改善を得た当科症例6名を対象とした．1）症候を評価し，分類した．評価は，専門医を含む複数の神経内科医による神経学的診察に，各種心理検査を併用した．2）てんかんに関連する随伴症状や基礎疾患の有無を検討した．3）表面電極による随時脳波の所見を比較した．
【結果】1）4例は長期的な前向性・逆向性健忘を呈し，そのうち3例では性格変化を合併した（男性3名，女性1名，67.5±15.0歳）．2例は失語を呈した（男性2例，68.5±6.36歳）（1例の治療前後の動画を提示）．2）全6例中4例では経過中にけいれんや自動症などのてんかん関連症状が出現した．1例には脳動静脈奇形の手術歴があったが，他の5例では背景となりうる器質的疾患は特定されなかった．3）記憶障害4例のうち2例，失語2例のうち1例では，脳波異常は明らかでなかった．
【結論】6例の高次脳機能障害は，部分発作としては持続的であり，NCSE が疑われた．しかし，3例では NCSE を確定する脳波所見は得られなかった．脳波検査で異常が明らかでない場合にも，病歴や診察から NCSE 類似の抗てんかん薬に反応する病態が疑われる場合には，治療的診断を開始することが必要であると考えられた．

P(1)-291
response conflict（反応行動時の葛藤）の解消障害と内側前頭葉皮質との関連：硬膜下電極での検討

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学大学院医学研究科脳神経外科学，[3]京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター
宇佐美清英[1]，松本理器[1]，國枝武治[2]，下竹昭寛[1]，
松橋眞生[3]，宮本　享[2]，福山秀直[3]，高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】ヒトの内側前頭葉皮質は，response　conflict（反応行動時の葛藤）の解消に関与し，前頭側頭型認知症やパーキンソン関連疾患での本機能の障害が報告されている．てんかん外科の硬膜下電極からの皮質電気刺激は，高い空間分解能で一過性に機能変容を起こし，特定の脳機能遂行に必要な皮質領野を検索できる．本法で response　conflict 解消に関連する前頭葉皮質領域を検索した．【方法】対象は術前評価目的に右前頭葉内外側に硬膜下電極を留置した右前頭葉てんかん患者の40代右利き男性．同意を得て，モニター表示された5つの矢の中心の矢の向き（例：congruent（C）試行：<<<<<，incongruent（I）施行：<<>><<）を選別する修正版 Eriksen flanker task を課した（医の倫理委員会承認 C533）．右内側前頭葉皮質領域・右外側運動前野に位置する3電極対を，矢の提示期間にあわせて刺激（50 Hz・5 mA・1秒）し，1：刺激・非刺激時の反応時間および2：C・I 試行中の事象関連皮質電位（ERP）について検討した．【結果】1：C 試行では，3か所とも刺激時・非刺激時で反応時間に差はなかった．I 施行では，右内側前頭葉皮質のうち前補足運動野を含む前下方部の刺激でのみ，非刺激時と比較し反応時間が有意に延長した（797±59 ms vs. 711±40 ms，P＝0.016）．2：矢の呈示中に限定すると，同刺激部位の電極に限局して C・I 試行間で有意な ERP 振幅差がみられた（P＝0.02）．皮質刺激と ERP で有意差のみられた前頭葉内側領域は，陰性運動野の前下方に位置した．【結論】response　conflict の解消には内側前頭葉皮質の下方領域が能動的に関与しており，同部位は内側前頭葉の陰性運動野と異なった．今回の生理学的手法による response　conflict の解消障害の責任部位と，慢性に本症状を呈する各種神経疾患の病変部位の相関の検討を要する．

P(1)-292
抗うつ薬が誘因と考えられた成人発症てんかん4例の臨床的検討

牛久愛和総合病院神経内科
吉田佐好子，門前達哉

【目的】救急医療現場において，精神科や診療内科から処方を受けている痙攣発作に遭遇するのはまれではない．抗うつ薬が誘因と考えられた成人発症のてんかん4症例について，検討した．【対象】2011年に当院に救急搬送された痙攣患者のうち，てんかんの既往がなく，抗うつ薬を内服していた4症例
【症例】症例1は32歳女性，半年前からデュロキセチン30mg 内服中，衝突事故を起こした．搬送時強直間代性痙攣がみられた．症例2は43歳男性，3年前からミルナシプラン内服，うつ病が再燃しミルナシプランが25mg から50mg に増量した数日後に自宅で強直性痙攣を発症し搬送された．症例3は58歳女性，10年間マプロチリンを中心に数種類の抗うつ薬を内服中，尿失禁や意識消失発作を繰り返したため入院．症例4は38歳男性，5年前よりパロキセチン20-30mg 内服中，突然の意識障害で発症し，入院後に強直間代性痙攣が出現した．【結果】症例1-4においてはいずれも，脳 MRI，髄液検査，甲状腺ホルモンや血糖値などに異常を認めなかった．脳波では全般性3-4Hz 棘徐波複合や14-16Hz 律動性棘波といった異常波が検出された．治療としては，気分安定化作用のある VPA や，新規抗てんかん薬（LEV）を投与した．原因と思われる薬剤については，精神科主治医と漸減・変更を検討した．【考察】抗精神病薬・抗うつ薬は副作用として痙攣域値を下げやすいものがある．成人発症のてんかんの誘因として，特発性・症候性・心因性のほかに SSRI や SNRI などの抗うつ薬もあることを念頭に置く必要がある．

P(1)-293
心臓血管外科手術後の神経合併症―術後痙攣に関して

[1]杏林大学病院神経内科，[2]杏林大学病院心臓血管外科
田中雅貴[1]，内堀　歩[1]，小川有紀[1]，山田智美[1]，長田純理[1]，
岡野晴子[1]，大石知瑞子[1]，宮崎　泰[1]，西山和利[1]，
千葉厚郎[1]，窪田　博[2]

【目的】心臓血管外科手術後の神経合併症の一つである術後痙攣は，患者の将来的 QOL に関わりうる重要な問題である．その予防・コントロールのための提言を考える．【対象・方法】対象は，2006年10月から2011年10月に当院で心臓血管外科手術を受け，術後に痙攣重積となった4症例．臨床経過・危険因子などを詳細に検討した．【結果】症例1）55歳男性．感染性腹部大動脈瘤に対し，大動脈瘤置換術施行．手術終了約4時間後に顔面・右上肢に痙攣の後重積状態となった．MRI にて新鮮梗塞を認めた．症例2）55歳男性．解離性大動脈瘤に対し大動脈瘤置換術施行．手術終了約4時間後より顔面・左上下肢に痙攣が出現，その後重積状態となった．CT にて出血性梗塞を認めた．症例3）60歳男性．解離性大動脈瘤に対し，全弓部大動脈瘤置換術に加え，2期的に下行大動脈瘤置換術施行．手術終了約6時間後，右上肢の痙攣の後重積状態となった．CT にて新たな多発梗塞巣を認めた．症例4）64歳男性．胸部大動脈瘤に対し大動脈瘤置換術を施行．術後の MRI にて多発脳梗塞が判明し，以降意識障害が遷延した．術後164日目に左顔面・右上肢から始まる痙攣から重積状態となった．4症例の治療として，ジアゼパム・フェニトイン・フェノバルビタールの静脈内投与，カルバマゼピン内服投与を適宜使用し，痙攣はコントロールされた．【考察】全例が人工心肺を用いた胸部または腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術後の症例で，発作型は部分発作の二次性全般化であった．術後に脳梗塞の新規出現を認め，early seizure が3例，late seizure が1例であった．Early seizure 3例では術後4～6時間で痙攣が出現し，重積状態となった後に神経内科が治療的に介入した．術後痙攣の予防と予後の改善には，危険因子を含めた術前の全身評価と，周術期，特に術後早期の臨床症状の詳細な観察および痙攣発生後の可及的速やかな専門医の治療介入が重要であると考えられた．

P(1)-294
日本における片頭痛患者の気質性格調査

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]自治医科大学医学部先端医療技術開発センター脳機能研究部門
渡邉由佳[1]，高嶋良太郎[1]，鈴木紫布[1]，館野広美[1]，
山本真也[1]，大門康寿[1]，川崎亜希子[1]，伊澤直樹[1]，
檀一平太[2]，久徳康史[2]，平田幸一[1]

【目的】片頭痛患者の気質性格調査（Temperament　and　character：TCI）を通じ，頭痛のない対照群（Normal control：NC），エピソーデックな片頭痛（Typical migraine：Ty-M），慢性片頭痛（Chronic　migraine：CM）や片頭痛をベースに持つ薬物乱用頭痛（Medication over-use headache：MOH）の4群間に気質性格で差がみられるか評価した．【方法】ICHD-2で診断された片頭痛患者138名（Ty-M　79名，CM28名，MOH31名，平均年齢40.8±11.5歳，男26名，女112名）と，頭痛のない正常対照（NC）100名（38.1±10.8歳，男25名，女性75名）に，Cloninger の気質と性格の7次元モデル日本語版 TCI を用い，抑うつの評価には BDI-II を用いて評価した．【結果】Ty-M は NC と比べ，損害回避尺度が有意に高値であった．CM や MOH では，NC と比べ損害回避はさらに有意に高値であった．性格の協調性尺度で MOH は NC と比べ有意に低値であった．NC と Ty-M では，損害回避尺度以外の尺度に有意な差は見られなかった．【考察】TCI の損害回避尺度はセロトニンと相関があるとされており，CM や MOH になるに従い高値を示した．損害回避が高くなる原因には，内因性か，もしくは頻回の外的刺激からの防御機構の結果が考えられた．【結論】片頭痛患者における TCI は，心理的要因の側面から慢性化及び薬物乱用のリスク評価に有用であると思われた．

P(1)-295
片頭痛患者におけるにおいの好感度に関する検討

[1]獨協医科大学神経内科，[2]作新学院大学大学院心理学研究科
岩波久威[1]，辰元宗人[1]，福島明子[2]，相場彩子[1]，平田幸一[1]

【目的】われわれは，過去にスティック型臭覚検査法を用いて，片頭痛患者が正常対照と比べ，香水，バラ，ヒノキに対する不快度が高いことを報告した．今回は片頭痛患者において不快でなく，心地よいと感じるにおい環境についての検討を行った．【方法】対象は片頭痛30例，正常対照30例．方法は，Profile of Mood States-Brief Form（POMS短縮版）を実施後に，16種類のにおいを3秒間嗅いでもらい，それぞれのにおいに対する好き嫌い，においの強弱，リラックス度，集中度，頭痛の誘発の項目についてSD法を用いて5種類の選択肢から回答を選んでもらった．また，嫌いなにおい（10項目）の選択と頭痛を誘発するにおいの調査を追加して行った．【結果】POMS短縮版において，片頭痛と正常対照の間に差はみられなかった．においを嗅いだ結果，好きなにおいとリラックスできるにおい，集中できるにおいの上位3種は，片頭痛，正常対照ともグレープフルーツ，オレンジスィート，ペパーミントであった．逆に嫌いなにおいの上位3種も共にネロリ，オークモス，ローズオットーであった．一番強いにおいは，片頭痛がベルガモット，正常対象はラベンダー，バニラであった．頭痛を誘発するにおいに関して，クラリセージは正常対象とくらべ有意に片頭痛患者の頭痛発作を誘発した．嫌いなにおいは，片頭痛，正常対照ともにタバコ，香水，ガス，腐った臭いが多くみられた．片頭痛における頭痛を誘発するにおいは香水が多かった．【結論】片頭痛患者を正常対照と比較した結果，好きなにおい，嫌いなにおいとリラックスできるにおいは類似した傾向がみられた．クラリセージは片頭痛患者の頭痛を誘発した．今後片頭痛患者の発作誘発を減らす好ましい環境のありかたにつき検討してゆく予定である．

P(1)-296
片頭痛患者の脳波光駆動出現についての検討

獨協医科大学神経内科
高嶋良太郎，田中秀明，渡邉由佳，平田幸一

目的：片頭痛患者においては，光・音過敏等の脳の過敏性の存在による症状が知られており，国際頭痛分類第2版の診断基準にも盛り込まれている．片頭痛の光過敏を誘発するのと類似した脳波の視覚刺激に対する反応として，閃光刺激に対する光駆動が知られており，片頭痛患者ではH-responseと呼ばれる光駆動の特徴も報告されているが，その臨床的意義はまだ明確とはなっていない．片頭痛患者の頭痛間歇期の脳波を視察的に検討した．対象：国際頭痛分類第2版で片頭痛と診断され，脳波を施行した25名（男/女＝6/19，年齢21-50歳，前兆のある片頭痛/前兆のない片頭痛＝12/13）．方法：片頭痛発作間歇期に，安静閉眼の状態で脳波を20部位より記録し，3-5-8-10-13-15-18-20Hzからなる各10秒間の閃光刺激における光駆動の有無を観察した．そして，背景活動及び光駆動がみられた周波数，そして光駆動が後頭葉以外に出現していた場合にはその部位を調査した．結果：殆どの患者において背景活動は8-13Hzのα帯域であった．25名中18名で光駆動を認めたが，多くは背景活動とほぼ同等の光刺激により出現していた．また，光駆動は15Hz以上の周波数でも明瞭に観察されH-responseの存在が確認された．なお，光駆動が見られた患者のうち13名では後頭葉以外の領域においても同期した光駆動が観察された．考察：片頭痛患者においては発作間歇期においても高率に光駆動が確認された．光駆動が後頭葉以外の領域にも出現する経路，意義については更なる検討が必要と思われた．

P(1)-297
片頭痛患者と大脳白質病変との関連についての検討

獨協医科大学病院神経内科
高野雅嗣，渡邉由佳，高嶋良太郎，鈴木紫布，田中秀明，
平田幸一

［目的］片頭痛患者が脳梗塞のリスク因子であるかどうか，現在もなお議論中である．最近のエビデンスでは前兆のある片頭痛患者は高リスクであると言われているが，まだエビデンスレベルとしては確かなものといえない．また，大脳白質T2高信号病変は，主に虚血性変化を意味しており，特に高度な脳室周囲高信号域（PVH）を有する例は脳卒中および認知機能障害の高リスク群である．今回，片頭痛患者の詳細な臨床背景と，大脳白質病変との関連について検討した．［方法］2008年9月から20011年10月までに，当院頭痛外来を受診し，国際頭痛分類第2版で片頭痛と診断された32人を対象とした．脳梗塞リスク因子（高血圧，喫煙習慣，脂質代謝異常，糖尿病・耐糖能異常）のない平均年齢（範囲：20歳-62歳）48.6歳の17人，脳梗塞リスク因子のある平均年齢（範囲：43歳-68歳）56.7歳の15人の群に大別した．脳MRI（T2強調およびFLAIR）を施行し，脳葉別の白質病変およびPVHの有無をカウントした．前兆のある群とない群，頭痛頻度が月に5回以上と5回未満の群，10回以上と10回未満の群，15回以上と15回未満の群について，脳葉別の白質病変・PVHと臨床背景（高血圧，糖尿病，脂質代謝異常，喫煙履歴）および罹病期間との関連を比較した．［結果］いずれの群間においても有意な差は認められなかった．［結論］片頭痛患者のサブタイプ，臨床背景と白質病変・PVHとの間に関連がないことを示唆する結果となった．今後更なる症例数の蓄積による検討の余地はあると思われた．

P(1)-298
片頭痛および緊張型頭痛と血清 TSH，血清 FreeT4の関係

帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
藤野公裕，黒川隆史，馬場泰尚

【目的】片頭痛および緊張型頭痛において血清TSHおよび血清FreeT4の影響を検討する．【方法】甲状腺機能異常によらない，片頭痛および緊張型頭痛と診断した例と，対照群として四肢の感覚異常（痺れ，痛み）を主訴として来院し神経障害を認めた例を血清TSHおよび血清FreeT4を比較した．【結果】頭痛群は片頭痛5例（男性2例，女性3例，年齢35.0±20.2歳（平均±標準偏差，以下同表記）），緊張型頭痛16例（男性9例，女性7例，年齢41.8±17.2歳）および両者の合併例の2例（女性2例）の計23例（男性11例，女性12例，年齢40.7±17.0歳），対照群は29例（男性11例，女性18例，年齢58.1±17.8歳）である．血清TSHは片頭痛群で0.82＋0.57IU/mL，緊張型頭痛群で1.42＋0.71IU/mL（P＝0.07），血清FreeT4は片頭痛群で1.16＋0.17ng/dL，緊張型頭痛群で1.36＋0.21ng/dL（P＝0.06）であった．また，血清TSHは頭痛群で1.25＋0.72IU/mL，対照群で1.88＋1.41IU/mL（P＝0.06），血清FreeT4は頭痛群で1.31＋0.20ng/dL，対照群で1.22＋0.17ng/dL（P＝0.10）であった．【考察】片頭痛群は緊張型頭痛群より血清TSH，FreeT4共に低い傾向にあり，頭痛群は対照群より血清TSHが低いがFreeT4が高い傾向にある．頭痛は頚椎症などと比して相対的な甲状腺機能亢進などが背景にある可能性があるが，片頭痛は相対的な中枢性甲状腺機能低下などが存在している可能性がある．

P(1)-299
Leptin 脳室内投与における脳循環動態への影響の検討

北里大学病院神経内科
北村英二，米倉純子，金澤直美，増田　励，濱田潤一

【目的】これまで睡眠覚醒制御に関わるorexinや脂肪細胞から分泌され摂食抑制作用をもつleptinが皮質拡延性抑制に作用し片頭痛の病態に関与する事を報告してきた．今回我々はleptinを脳室内投与する事で脳循環動態へどの様な影響を生じるかについて検討した．【方法】体重400-450gのSprague Dawley種の雄性ラット（n＝10）にイソフルレンによる吸入麻酔下で，physiological parameter測定用のカテーテルを右大腿動脈に挿入した．その後右頭頂部（bregaより後方1mm，外側2mm）にleptin脳室内投与用の骨窓を作成した．さらに脳血流を測定する為の骨窓を左頭頂部（bregaより後方2mm，外側2mm）に骨窓を作成した．30分間静置した後，右頭頂部の骨窓からleptin　6μgを投与し（vehicle群は20mM Tris緩衝液），Laser-Doppler血流計を用いて脳血流を測定した．また大腿動脈のカテーテルから平均血圧と心拍数も測定した．
【結果】脳血流，平均血圧，心拍数はいずれもleptin投与群とvehicle群とでは有意差を認めなかった（Two-way ANOVA）．【考察】これまでleptinが皮質拡延性抑制に作用しepisodic migraineがchronic migraineに進展するリスクの一つである事を報告してきた．Leptinが脳循環動態に影響し皮質拡延性抑制に影響している可能性が考えられたが，実際には脳室内にleptinを投与しても直接的に脳循環動態に影響しない事が明らかとなった．

P(1)-300
脳室内 NPY 投与直後のラット皮質拡延性抑制に対する影響

北里大学神経内科
米倉純子，金澤直美，北村英二，増田　励，濱田潤一

【背景・目的】ラット脳室内にNPYを投与すると，脳血流が減少する事が知られている．ラット脳室内にNPYを投与した後の皮質拡延性抑制に対する影響を検討した．【対象および方法】雄性Sprague-Dawleyラット5匹を用い，気管切開後，調節呼吸下に右大腿動脈にカテーテルを留置し，平均動脈血圧と心拍数を測定した．同部より血液ガスのサンプリングを施行するとともに，バイタルサインを継続的に観察した．左頭頂部に骨窓を作成し脳表にLaser-Doppler血流計プローベと白金電極を留置し，脳血流の変化と皮質直流電位を持続的に記録した．右頭頂部に脳室内投与用チューブを留置した．【プロトコール】コントロールとして生理食塩水を脳室内へ2μl投与した直後に脳表にKCL1.0Mを滴下しCSDを60分間観察した後に，NPY20pmolを脳室内へ投与し，直後に脳表にKCL1.0Mを滴下しCSDを60分間観察した．これによりCSDをNPY20pmol脳室内投与前後で比較検討した．【結果】NPY20pmol脳室内投与後のCSDの脳血流の変化率は95.8±13.6%（mean±SEM）で，皮質直流電位の変化は17.2±3.0mVであり，投与前（脳血流変化率110.0±1.6%，皮質直流電位24.4±5.5mV）と比べ有意差を認めなかった．またCSDの発生頻度は，NPY20pmol投与後においては6.8±0.9回であり，投与前（6.0±0.89回）と比べ有意差を認めなかった．【考案】NPYは自律神経系に作動するとともに，Orexinの下流のneuro-modulatorとして作用する事が知られている．OrexinはCSDを抑制することを我々は明らかにしているが，OrexinはNPYを介さない経路によりCSDを抑制する可能性が考えられた．このNPYの投与はCSDに有意な影響を有しなかった．
【結論】NPYの脳室内投与はCSDに有意な影響を有さなかった．

P(1)-301
三叉神経脳血管枝切断術が angiotensin II による皮質拡延性抑制増強作用に及ぼす影響

北里大学医学部神経内科学
増田　励，北村英二，米倉純子，濱田潤一

【目的】皮質拡延性抑制（CSD）は片頭痛の発生に関与している．これまで，angiotensinⅡ（Ang2）の投与によりCSDの発生頻度が増加する事やその効果がangiotensin receptor blockerにより消失する事，三叉神経脳血管枝の切断によりCSDの発生頻度が減少する事等が知られている．今回はAng2がCSDに及ぼす影響が三叉神経脳血管枝切断術により変化するか否かをモデル動物を用いて検討する．
【方法】対象としてSpargue-Dawley rat（n=10）を用いた．それぞれのラットを吸入麻酔下で気管内挿管し，人工呼吸器による調節呼吸を行った．右大腿動脈に留置したカニューレから動脈圧測定及び動脈血ガス測定を行い，また右大腿静脈に留置したカニューレから薬物投与用を行った．その後，脳表に骨窓を作成し，脳血流測定用のlaser-Doppler血流計及び大脳皮質電位測定用の水素電極を留置した．これらの後方にKCl投与用の骨窓を作成した．通常のラットでは三叉神経脳血管枝を温存した状態で1M KCl 3μlを脳表に投与してCSDを誘発し，CSDの発生頻度を60分間観察した．その後Ang2 50 ng/kg/minの経静脈的持続投与下で再度CSDの誘発を行い，発生頻度の変化を比較検討した．三叉神経切断ラットでは骨窓作成後に三叉神経脳血管枝を切断した．その後，同様にAng2の持続投与前後でCSDの誘発を行い，CSD発生頻度の変化を比較検討した．
【結果】通常のラットではCSDの発生頻度はAng2の投与により169%に増加し，有意差を認めた．三叉神経切断ラットではAng2投与後のCSDの発生頻度の変化は128%であり，有意差は見られなかった．
【結論】三叉神経切断によりAng2のCSD増加作用の消失がみられた．そのメカニズムとしてAng2は三叉神経を介してCSDに影響を及ぼしている事が示唆された．

P(1)-302
群発頭痛と肩こり，頭蓋周囲の圧痛点，マッサージの効果

東京医科大学茨城医療センター神経内科
高木健治，山崎　薫，新井美緒，野島　逸，小林映仁，
李　東旭

【目的】頭蓋周囲圧痛点は通常緊張型頭痛で問題となるが，前回我々は片頭痛にどの程度頭蓋周囲圧痛点が認められるか調査した．今回は同様に群発頭痛ついて調査した．【対象・方法】2007年5月から2011年11月まで頭痛外来に来院した群発頭痛患者49名（男性34名，女性15名，初診時平均年齢36.3歳）を対象として肩こり，頭蓋周囲圧痛点（以下PT），頭痛に対するマッサージの効果の有無を調査した．【結果】49名の群発頭痛の性状の特徴としては，夜間覚醒があるものは37名（男性28名，女性9名），自律神経症状があるもの41名（男性30名，女性11名），落ち着きがないあるいは興奮した様子が認められるもの10名（男性8名，女性2名），前兆としての首や肩のこりや張りを訴えるもの12名（男性10名，女性2名）であった．49名中非頭痛時の肩こりは30名（男性19名，女性11名）で認められ，頭痛時の肩こりは32名（男性21名，女性11名）で認められ，普段肩こりがなく頭痛時のみ肩こりを発症するものは9名（男性8名，女性1名），普段は肩こりがあるが頭痛時は肩こりを意識しないものは7名（男性6名，女性1名）であった．PTを認めたのは39名（男性27名，女性12名）（陽性率80%）で，前回調査の片頭痛のPT陽性率76%を上回っていた．前回調査で緊張型頭痛のPT陽性率は61%，頭痛患者全体ではPT陽性率は61%であった．また，今回の群発頭痛49名中7名（男性5名，女性2名）では頭痛に対してマッサージによる頭痛の予防効果や軽減の効果が認められた．【結論】頭蓋周囲圧痛点は，前回調査の片頭痛に続き，群発頭痛においても緊張型頭痛より強い関連性が認められた．群発頭痛においては前兆として，また，激しい頭痛の結果として筋緊張が亢進し頭蓋周囲の圧痛点として表現されている可能性があり，病態解明の手掛かりになる可能性がある．また，一部では筋緊張の軽減が予防や治療につながる可能性も考えらる．

P(1)-303
本邦における SUNCT/SUNA―2自験報告と文献的検討―

トヨタ記念病院神経内科
伊藤泰広，小倉　礼，今井和憲，西田　卓，加藤隆士，
安田武司

【目的および方法】結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（SUNCT）は国際頭痛分類第2版（ICHD-II）3.3に分類される一次性頭痛である．一方，頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（Short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms：以下SUNA）は，ICHD-II の付録「3．群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」の，サブグループA3.3に追加分類された頭痛で，一側の刺すような，あるいは拍動性の痛みが頭部に短時間持続して頻発し，結膜充血や流涙，鼻閉，鼻漏，眼瞼浮腫などの自律神経症状を伴う特徴がある．SUNAはSUNCTを包括する疾患単位として，新たな診断基準も提唱されている．SUNCT/SUNAは稀とされ，また難治とされる．本邦のSUNCT/SUNAの頻度の報告はなく，標準的な治療法もない．2自験（SUNCT 29歳男性，SUNA 34歳女性）を加えた本邦のSUNCT/SUNA報告例を検討した．【結果】SUNCT10例，SUNA 3例で，平均年齢51±21歳，男性9名，女性4名．頭痛は左側9例，右側2例，両側1例，不明1例．発症から診断までの罹病期間は4日から15年．治療では概してトリプタンは無効で，ガバペンチン，トピナマート，ラモトリジン，ゾニサミドなどが有効で，投与直後から奏功する場合もある．効果薬剤を投与下での長期経過は良好で，一部は減量中止しても再発はない．【結論】SUNCT/SUNAは稀でない可能性がある．また治療上，特に新規の抗てんかん剤により寛解に至る症例もある．しかし，その長期経過は未解明である．SUNCT/SUNAの本邦における標準的で有効な治療方針の確立が望まれる．

P(1)-304
ドパミン神経伝達に関与する一遺伝子多型と前頭葉機能の関連

[1]島根大学医学部神経内科，[2]島根大学病態病理学，[3]島根大学環境予防医学，[4]島根大学臨床検査医学
三瀧真悟[1]，磯村　実[2]，山崎雅之[3]，長井　篤[4]，並河　徹[2]，
山口修平[1]

【目的】
ドパミン神経伝達は，前頭前野により制御される遂行機能に重要な役割を果たしていると考えられている．頭蓋内におけるドパミン神経伝達の制御において，遺伝的背景の重要性は広く知られているが，遺伝子と遂行機能との関連はいまだ確立されていない．そこで今回我々は，前頭前野に発現している遺伝子のなかでドパミン神経伝達に関わる6つの遺伝子の1塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）に注目し，これまで機能的に重要であると報告されているfunctional SNPsと，健常成人における前頭葉機能との関連を検討した．
【方法】
2001年11月から2006年7月の間に当院で脳ドックを受けた健常成人957例（男性513例，女性451例，平均年齢59.7歳）を対象とした．遂行機能はFrontal assessment battery（FAB）を用いて評価した．DRD2，3，4（Dopamine Receptor D2，D3，D4），COMT（Catechol-O-methyltransferase），DBH（dopamine-β-hydro xylase），BDNF（Brain-derived neurotrophic factor）遺伝子の1塩基多型をTaq Man^{R}法で解析した．957例をFAB低得点群（13点以下：46例）および高得点群（14点以上：911例）の2群に分類し，遺伝子多型とFABとの関連性を検討した．
【結果】
多変量解析で，COMT遺伝子多型（rs4680）とFABとの間に有意な関連を認め（odds ratio［OR］0.49；95% CI 0.25-0.94；p=0.03），中でも柔軟性において有意であった（OR 0.35；95%CI 0.14-0.78；p=0.01）．GMDR（Generalized Multifactor Dimensionality Reduction）を用いた遺伝子相互作用の解析ではCOMT遺伝子多型（rs4680）とDRD4遺伝子多型（rs1800955）の組み合わせが，FABと有意な関連性を示した（p=0.001）．
【結論】
COMT遺伝子多型（rs4680）と遂行機能障害との関連が示唆された．COMTおよびDRD4遺伝子多型間の相互作用が遂行機能障害に関連している可能性がある．

P(1)-305
顔の記銘と再認に関わる脳活動の性差の fMRI による検討

[1]音羽病院神経内科，[2]洛和会みささぎ病院，[3]京都大学医学部高次機能総合研究センター
猪野正志[1]，松浦清人[1]，生野真嗣[1]，江原祥子[1]，木下智晴[1]，
安藤巧一[1]，小澤恭子[1]，木村　透[2]，中村重信[1]，福山秀直[3]

【目的】顔を記憶する能力は女性が男性より優れているという報告が多い．しかし顔を記憶する時の，被験者の性差，および記憶される顔の性差の神経解剖学的基盤は十分に明らかにされてい．そこで我々は顔を記銘し再認する時の脳活動の，被験者の性差，および顔の性差をfMRIによる検討した．【方法】対象は右利きの10人の男性と10人の女性．20人の男性と20人の女性の顔の記銘，再認中の脳活動をfMRIにより計測した．記銘：ブロックデザインで20秒間にそれぞれ10人の男性または女性の顔を2秒間呈示し，20歳代，30歳代，40歳代のいずれであるかを判断させ対応するスイッチを押してもらった．20秒間の休憩の後に別の10人の男性または女性の顔を2秒間呈示し同様の課題をさせた．これを3回繰り返した．再認：記銘時に呈示した顔の表情を少し変えたものと全く新しい顔を3-12秒毎にランダムに呈示して記銘時に見た顔か新しい顔かを判断させた．【結果】顔再認の正解率，反応時間に被験者間では男女差は認めなかったが，女性の顔の正解率が男性の顔より高く，反応時間が短かった．記銘時の脳活動は，両側の小脳，紡錘状回，前頭葉内側などで被験者が男性＞女性であり，被験者が女性＞男性の領域はなく，顔の男女差は認めなかった．男女とも，両側の島，扁桃体，海馬領域などで同性の顔の記銘時の活動が異性の顔の記銘時より活動が大きかった．再認時の脳活動は，両側の紡錘状回，左の中心前回，左の島などで被験者が男性＞女性であり，右の側頭頭頂接合部のみで被験者が女性＞男性であった．また右の前頭葉内側，両側の海馬領域，右の下頭頂小葉などで顔が女性＞男性で，顔が男性＞女性の領域はなかった．【考察】顔再認の成績に性差がなく，脳活動は記銘，再認いずれも男性の被験者が女性の被験者より大きかったことから顔の情報処理は，女性が男性より効率的であることを示唆される．

P(1)-306
多系統萎縮症における睡眠関連呼吸障害の検討

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科，[3]獨協医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
作田英樹[1]，鈴木圭輔[1]，宮本雅之[1]，宮本智之[2]，岩波正興[2]，
中島逸男[3]，平田幸一[1]

【目的】多系統萎縮症（MSA）では，呼吸リズムの異常，閉塞性あるいは中枢性睡眠時無呼吸，声帯外転麻痺など様々な病型の睡眠関連呼吸障害（SRBD）の合併がみられる．その中で声帯外転麻痺をはじめとする呼吸障害はMSAの病初期には睡眠中のみにみられ，夜間突然死の原因ともなる重要な病態である．今回，我々はMSAにおけるSRBDの病態とその関連要因について検討した．
【方法】2007年から2011年の期間に当院神経内科に入院し，睡眠ポリグラフ検査および喉頭ファイバー検査を施行したMSA11例のデータを後向きに解析した．
【結果】MSA　11例中10例（91%）に睡眠時無呼吸症候群の合併をみとめ，いずれも低呼吸イベント優位であった．喉頭ファイバー検査を施行した9例中6例に声帯外転麻痺が認められ，そのうち2例は睡眠時のみに声帯外転麻痺が明らかとなった．4例に喉頭部の異常運動を伴い，2例はfloppy arytenoid，1例はΩ型喉頭蓋をみとめた．声帯外転麻痺を有する症例は高齢で，嚥下障害，神経因性膀胱を有する割合が多い傾向にあり，SRBDの重症度が高い傾向にあった．
【考察】本検討ではMSAのほぼ全例にSRBDの合併がみられた．とくに高齢者で，嚥下障害，神経因性膀胱の存在する例では，声帯外転麻痺を含む喉頭の異常運動の合併の可能性が示唆され，喉頭ファイバー検査による声帯を含めた喉頭の運動についての評価が必要である．

P(1)-307
OSAS における午睡 CPAP タイトレーション（Nap T）の使用経験

[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学，[2]関西電力病院臨床検査部，[3]関西電力病院神経内科・睡眠関連疾患センター，[4]大阪大学保健センター，[5]徳島大学病院神経内科
谷口浩一郎[1]，丸本圭一[2]，杉山華子[3]，足立浩祥[4]，立花直子[5]，濱野利明[3]

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の治療として持続陽圧呼吸（CPAP）療法を導入する場合，その最適の処方圧を決定するために夜間常時監視下で PSG 施行しながら CPAP を使用させ，圧を徐々に上げていき，呼吸イベント，いびき，一過性覚醒の出現が抑えられ，安定した睡眠が取れる圧をマニュアルで調節していく作業（CPAP タイトレーション）を行うことが，米国では Gold Standard とされている．しかしながら日本の医療体制では CPAP タイトレーションを標準的に行うことは困難であり，実施している施設はごく限られている．我々は，患者によっては午睡にて同様の CPAP タイトレーション（Nap T）を行っており，その実情を報告する．
【方法】2008年11月から2010年10月に，我々の施設にて終夜 PSG で OSAS と診断され，初回 CPAP 導入目的で Nap T を実施した男性患者（46人，56.3±11.6歳，AHI：46.1±19.3）について，Nap T 時の REM 睡眠や深睡眠出現の有無，治療開始後の使用継続率などを検討する．
【結果】診断時の終夜 PSG では，AHI は78.8±17.1であった．全例が眠ることができており，Nap T 時の REM 睡眠は23人（50%）に出現し，深睡眠は22人（47.8%）に出現していた．CPAP 導入6ヵ月後の使用継続率は78.3%であった．
【結論】当院で実施している Nap T は，少なくとも重症の OSAS 患者においては，夜間 PSG 施行下で行う米国型の CPAP タイトレーションの代用として十分利用可能と考えられる．

P(1)-308
レム睡眠行動異常症合併の有無によるパーキンソン病の臨床徴候の比較

[1]鳥取大学病院脳神経内科，[2]東京医科大学睡眠学講座
野村哲志[1]，井上雄一[2]，中島健二[1]

目的：レム睡眠行動異常症（RBD）はパーキンソン病（PD）の病前症状として注目されている．しかし，RBD は PD 患者においても自律神経障害や認知機能障害の増悪することが報告されている．RBD の有無で PD 患者の臨床症状の相違，予後への影響を検討した．
対象と方法：89人の PD 患者（男性37人，女性52人，74.3±7.2歳，罹病期間7.4±7.1年，Hohen &Yahr 2.5±0.7）に RBD 症状に関する質問を行い，PSG を施行の上 RBD の診断を行った．RBD の有無により PD を二群（PD with RBD と PD without RBD）に分けて臨床症状，予後の比較を行った．
結果：PD with RBD 31人（34.8%，男性14人，女性17人，76.5±5.9歳，MMSE：25.9±4.0），PD without RBD 58人（65.2%，男性23人，女性35人，73.3±7.7歳，MMSE：26.0±3.5）に分けられたが，年齢，性別，認知機能に変化はなかった．PD with RBD は PD 罹病期間が長く（PD with RBD：9.6±5.8年 v.s. PD without RBD：6.3±7.5年，p=0.002），PD 症状が重症で（PD with RBD：3.0±0.8 v.s. PD without RBD：2.5±0.7，p=0.01），内服レボドパ換算量が多く（PD with RBD：458±220 v.s. PD without RBD：235±186，p=0.0009），幻覚を有する例も多かった（PD with RBD：人 v.s. PD without RBD：人，p=0.024）．21.4±10.8カ月後のフォロー期間にて認知症へ進展した症例は優位に PD with RBD に多かった（PD with RBD：15人 v.s. PD without RBD：15人，p=0.024）．PDD への進展に関して多変量解析を行った結果，PD の重症度（p=0.030，オッズ比3.967）と RBD の有無（p=0.030，オッズ比6.280）が優位な因子となった．
考察：PD において RBD は長期罹病期間と共に出現する可能性があり，RBD の出現は PDD への進展のリスクとなる為，注意すべき症状である．

P(1)-309
レム睡眠行動異常症におけるレム睡眠中の筋活動の検討

大阪回生病院睡眠医療センター
大倉睦美，杉田淑子，藤井陽子，安室法子，谷口充孝，大井元晴

【目的】レム睡眠行動異常症（REM sleep behavior disorder；RBD）は，レム睡眠中の筋緊張の抑制が欠如するために夢内容に一致した行動が出現する睡眠随伴症である．RBD は神経変性疾患の早期症状として注目されており，特発性と考えられた例を長期観察すると synucleinopathy への罹患が40-65%と報告されている．RBD の確定診断は，睡眠関連疾患国際分類第2版により，臨床症状と終夜睡眠ポリグラフ検査において REM sleep without atonia（RWA）が確認されることで行われるが，RWA の判定そのものが確立しているとは言えない．RWA の平均値やカットオフ値の報告もあるが，本邦からの多数例報告はない．今回 RWA の値について検討した．【対象と方法】終夜睡眠ポリグラフ検査を行った RBD 確定患者34例（男29例，女5例，平均年齢68.2±7.1歳）．AASM manual for scoring sleep 2007を基礎に，オトガイ筋筋電図の活動パターンにより tonic EMG，phasic pattern，両者混合で50%以上筋活動上昇認めるエポックを RWA として判定し，RWA 比率，レム睡眠中の tonic REM 比率，phasic REM 比率を算出した．【結果】総睡眠時間に対するレム睡眠，RWA は19.7±6.5%と7.7±4.6%であり，レム睡眠中の tonic activity と phasic density（全レム睡眠を3秒ミニエポックに分割して phasic な筋活動がみられる比率）は29.3±25.2%，20.0±9.0%であった．【考察】tonic REM 比率が神経変性疾患罹患の予測因子となる可能性が示唆されている．現在までに報告された RWA の平均値や RBD 診断の際のカットオフ値の報告と比べ，今回の値は tonic REM 比率も phasic density も低値であった．今後多数例での検討により，この差が何に起因するのか，平均値や予測因子として使用できるか否かが明らかになっていくであろう．

P(1)-310
特発性レム睡眠行動異常症における認知機能の評価―日本語版 Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）および MMSE による検討

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
宮本雅之[1]，宮本智之[2]，鈴木圭輔[1]，平田幸一[1]

【目的】レム睡眠行動異常症（RBD）は，レビー小体型認知症（DLB）の症候のひとつであり，また中高年期に発症する特発性 RBD は長期にわたる経過観察により一部の症例でパーキンソン病，DLB などの神経変性疾患の発症がみられる．ゆえに，特発性 RBD において，これらの発症を予測する上で，早期に認知機能のスクリーニングを行うことは神経変性疾患の早期診断・早期治療の観点からも重要である．今回，我々は特発性 RBD における認知機能について日本語版 Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）と MMSE を用いて評価を行い，その結果を比較検討した．
【方法】当院外来に通院中で，睡眠ポリグラフ検査にて確定診断した特発性 RBD 36例（68.4±6.2歳，男性30例，女性6例，教育歴12.0±2.6年）を対象に，MoCA-J と MMSE を施行した．MoCA-J と MMSE の総得点のカットオフ値をそれぞれ26点，24点とした．
【結果】MMSE の総得点は28.2±2.1点に対し，MoCA-J の総得点は24.9±3.1点であった．MMSE 24点以下が3例（12.5%）（MMSE 23点以下0例）に対し，MoCA-J 25点以下は19例（52.8%）であった．MMSE と MoCA-J の総得点の両者がカットオフ値以下であった例が3例（12.5%）であったのに対し，MMSE の総得点が正常範囲であったが MoCA-J の総得点が25点以下であった例が16例（44.4%）であった．
【結語】MoCA-J により特発性 RBD の約40%に認知機能低下が検出され，特発性 RBD において，MoCA-J の方が MMSE よりも認知機能低下を検出する感度が高いことが示唆された．

P(1)-311
ブラキシズムおよび睡眠障害を有した患者へのプラミペキソール応用の試み

[1]大洗中島歯科医院，[2]小沢眼科内科
中島京樹[1]，瀬田健博[2]

【目的】睡眠障害を伴う疾患は，RLS，睡眠時無呼吸症，PTSD など多くある．今回，口腔周辺の疼痛を主訴に来院した患者で，ブラキシズム（BRX）の症状を疑わせる咬耗が見られ，睡眠障害のある症例にプラミペキソール（ビシフロール）を投与し，BRX の改善が見られたので報告する．【対象および方法】昨年12月より経過観察中で，BRX が顕著かつ口腔周辺の疼痛などを主訴に来院した患者から，睡眠障害を疑わせる症例で，内科受診に協力いただいた19例を検討した．また，睡眠障害が疑われるが歯科以外の受診を希望しないため，経過観察とした7例と比較検討した．　疼痛が著しいと訴えた6例の患者は，初診時に鎮痛消炎剤を投与し，咬合調整により対合歯との接触を和らげた．すべての症例に歯ぎしりに対応したシーネを，1-2週間後には装着している．その後1ヶ月は，シーネによる歯の保護と問診による原因究明を進め，睡眠障害を確認し，内科受診を勧めた．内科では，RLS の可能性が指摘され，プラミペキソールの投与開始，口腔症状を当歯科で経過観察した．当初，目視によりシーネの摩耗状態で確認していたが，平成23年9月以降は，重量測定により摩耗状態の把握を行った．【結果】すべての症例で，睡眠障害を自覚していないか，問題のあるレベルと考えていなかった．口腔症状は，シーネの装着で改善傾向にあった．しかし，程度の差があるが，すべての症例でシーネによる BRX の改善は見られなかった．プラミペキソール投与0.125mg を開始後，1ヶ月後に2例で BRX の減少を自覚，シーネの痕跡でも減少傾向にあった．他の症例では，3ヶ月以上の継続投与により，15例で BRX は改善傾向にあり，患者も自覚できた．シーネ重量変動を確認した5例では，3例で1ヶ月の重量変動で摩耗量の減少が確認できた．【結論】以上から，睡眠障害と口腔症状に関連性が見られ，改善にプラミペキソールの3ヶ月以上の長期投与が有効であると考えられた．

P(1)-312
レム睡眠行動異常症における嗅覚機能検査の経年変化

[1]獨協医科大学越谷病院神経内科，[2]獨協医科大学神経内科，[3]東京医科大学睡眠学講座
宮本智之[1]，岩波正興[1]，宮本雅之[2]，鈴木圭輔[2]，平田幸一[2]，井上雄一[3]

【目的】レム睡眠行動異常症（REM sleep behavior disorder；RBD）では，嗅覚識別能の低下を認めることが報告されている．idiopathic RBD を縦断的に経過をみると，神経変性疾患に進展することが分かってきた．今回，我々は嗅覚機能検査の成績と疾患の進展方向性との関係について検討した．
【対象と方法】RBD 12例（男性10例，女性2例，平均年齢63.3歳）について，嗅覚機能検査（Sniffin Sticks，OSIT-J）を2回施行した．初回検査時には神経所見を認めない iRBD であった．
【結果】12例中6例において経過観察中に，パーキンソン病（PD）1例，軽度認知症（MCI）1例，レビー小体型認知症（DLB）2例，多系統萎縮症（MSA）1例，うつ病1例をそれぞれ発病した．MCI，DLB の症例では，初回時の嗅覚機能検査の成績が低かった．MSA では，初回と2回目の成績はほぼ正常であった．PD とうつ病の症例では，初回から2回目にかけて成績が低下してきた．iRBD では，初回時の成績が低く，2回目もほぼ同様の成績であった．
【考察】RBD 患者において，嗅覚機能検査を経時的な推移を観察することによって，疾患の進展がある程度予測可能であるものと推察する．

P(1)-313
パーキンソン病におけるレム睡眠行動異常症の夜間症状，生活の質の検討：RBDSQ-J を用いた検討

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
鈴木圭輔[1]，宮本智之[2]，宮本雅之[1]，岩波正興[2]，渡邉由佳[1]，
辰元宗人[1]，鈴木紫布[1]，定　　翼[1]，門脇太郎[1]，沼尾文香[1]，
作田英樹[1]，橋本謙一[1]，伊澤直樹[1]，平田幸一[1]

【目的】レム睡眠行動異常症（RBD）はパーキンソン病（PD）の前駆病態として注目されているが，PD と RBD 合併例の詳細な臨床像は未だ明らかにされていない．我々は質問票（RBDSQ-J）を用いて probable RBD（pRBD）合併例と非合併例の臨床特徴，とくに生活の質，夜間症状について検討した．
【方法】PD 93例，健常群93例を対象とした横断研究を施行した．pRBD は RBDSQ-J を用いて評価し，カットオフ値5および6を使用し比較した．レストレスレッグス症候群（RLS）は IRLSSG の診断基準4項目を用いた．夜間症状の評価は PDSS-2，生活の質は PDQ-39，抑うつ症状は BDI-Ⅱを用いた．
【結果】PD 群は健常群に比して RBDSQ-J 得点は有意に高く，PDSS-2総得点が高かったが，RLS の合併頻度に有意差はなかった(5.5% vs. 2.2%)．RBDSQ-J カットオフ値を5とした場合 pRBD は PD で29.0%，健常群で8.6%であった．PD において pRBD 群は非 pRBD 群に比して PDSS-2総得点が有意に高く，下位項目では睡眠維持困難，RLS に関連する項目，夢，幻覚の項目が有意に障害されていた．QOL に関しては emotional well being, stigma, cognition が pRBD 群で有意に障害されていた．運動症状に関しては振戦・無動固縮型，体幹・四肢優位を含めて両群間で有意差はなかった．
一方，RBDSQ-J カットオフ値を6とした場合 pRBD は PD で17.2%であり，夜間症状，生活質，運動症状に関してはカットオフ値5の場合と同様の傾向がみられた．重回帰分析では pRBD の予測因子は PDQ-39下位項目の cognition のみであった．
【結論】本検討により，pRBD が PD の夜間症状，生活の質，とくに感情や認知に与える影響が明らかとなった．

P(1)-314
狂犬病ウイルスワクチン接種後ギラン・バレー症候群の原因：ガングリオシドの混入

シンガポール国立大学微生物内科
結城伸泰

Background : Patients with axonal Guillain-Barre syndrome（GBS）associated with IgG anti-GM 1 or -GD1a antibodies after bovine brain ganglioside administration have been recorded. Sensitization of rabbits with bovine brain ganglioside or isolated GM1 produced a replica of axonal GBS. These indicate that gangliosides are an immunogen that elicits GBS. There have been epidemiological association of GBS with brain-derived rabies vaccines, but not with cell culture vaccines.
Objective : To clarify the pathogenesis of GBS subsequent to brain-derived rabies vaccination.
Methods : Anti-rabies vaccines derived from sheep brain（n＝5）and chick embryo cell culture（n＝5）were biochemically analyzed.
Results : Sheep brain-derived vaccine contained myelin basic protein, a candidate antigen that induces encephalomyelitis, indicating contamination of the vaccine with nerve tissue. Thin-layer chromatogram showed that the brain-derived vaccine was contaminated with gangliosides such as GM1 and GD1a.
Discussion : The results suggest the hypothesis that the brain-derived rabies vaccine induces the production of anti-ganglioside antibodies and development of GBS in certain patients. WHO has recommended the use of cell culture vaccines and a cessation to the production of nerve tissue vaccines. However, due to its low cost, several countries continue to use the older form of vaccine, resulting in GBS following some vaccinations. In conclusion, our biochemical results support the recommendation against the use of nerve tissue vaccines to avoid the occurrence of GBS.

P(1)-315
ギラン・バレー症候群における髄液中 UCH-L1蛋白量の臨床的意義についての検討

[1]東京都立神経病院脳神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部，[3]早稲田大学・院・先進理工学研究科
長嶺聖史[1]，株田智弘[2]，藤原悠紀[3]，内田健康[3]，清水俊夫[1]，
和田圭司[2]，松原四郎[1]

【目的】ユビキチン分解酵素 Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase-L1（UCH-L1）は，神経細胞の細胞体や軸索には豊富に存在するが，グリア細胞にはほとんど存在しない．そこで，ギラン・バレー症候群（GBS）患者の髄液中の UCH-L1蛋白量が，軸索障害および重症度の指標となるか検討を行った．【対象】2006年～2010年に当院に入院した GBS 患者15名（23～85歳・中央値49歳，男性9名，女性6名），および疾患対照としての正常圧水頭症（NPH）患者5名（75～83歳・中央値79歳，男性1名，女性4名）．【方法】保存髄液10μL 中の UCH-L1蛋白量を，抗 UCH-L1抗体を用いた Western　blot により解析し，GBS 患者1例の検体を基準として相対定量した．髄液 UCH-L1蛋白量と，臨床症状（進行度），末梢神経伝導検査所見，髄液蛋白量，入院期間などとの相関を検討した．【結果】UCH-L1蛋白量は，基準例と比較して，GBS 患者で0.68倍（中央値，0.44～1.54倍），NPH 患者で0.52倍（中央値，0.46～0.64倍）であった．GBS 患者の髄液 UCH-L1蛋白量は，髄液蛋白量（R＝0.720）・症状進行期間（R＝0.602）との相関が示唆され，髄液 UCH-L1が多い程，髄液蛋白量が多く，また症状の進行期間が長い傾向を認めた．末梢神経伝導速度遅延の有無との関連は認められず，脱髄型・軸索型 GBS による差異は認められなかった．GBS 患者のうち髄液 UCH-L1蛋白量が NPH 患者群と比べて高値を示したのは9名で，その群において症状進行期間・入院期間が長い傾向がみられた．【結論】髄液 UCH-L1蛋白量は，GBS 患者の重症度の指標となる可能性がある．脱髄に伴う二次的な軸索障害を反映している可能性が考えられた．今後は絶対定量を行い，さらに多数例での検討が必要である．

P(1)-316
Campylobacter jejuni 感染後 Guillain-Barre 症候群

獨協医科大学病院神経内科
國分則人，定　　翼，岡部百佳，平田幸一

【目的】*C. jejuni*（以下 Cj）感染は，軸索障害型 Guillain-Barre 症候群（以下 GBS）との強い関連が示唆されているが，異論もある．【対象と方法】2000年から2011年までに入院した GBS 中，Cj 抗体が陽性だった22例，あるいは便から Cj が培養された5例，合計23例の臨床像と電気生理所見を評価した．【結果】臨床像は平均年齢50歳（13から77歳），男女比16：7，全例で運動麻痺がみられ明らかな他覚的感覚障害を欠いていた．顔面麻痺が4例にみられた．IgG 抗 GM1抗体は17例（73%）に，IgG 抗 GD1a 抗体は10例（43%）にみられた．22例（96%）で IgG 抗 GM1，GM1b，GD1a または GalNAc-GD1a 抗体のいずれかが陽性だった．残りの1例は IgM 抗 GD1a，GalNAc-GD1a 抗体が陽性だった．電気生理所見では12例（52%）の患者に1神経以上の遠位潜時延長，伝導ブロックあるいは異常な時間的分散等の脱髄所見を持ち，2神経異常で脱髄基準を満たす症例が2例みられた．しかし，脱髄ほとんどは発症後2W 程度で消失し，回復期に伝導遅延など再髄鞘化を示唆する所見はみられなかった．経過中全例で感覚神経活動電位は正常範囲内だった．【考察】Cj 後 GBS では脱髄所見を呈する症例がある．しかし典型的な脱髄・再髄鞘化の経過はとらなかった．軸索型 GBS では paranode の開大とミエリンの detachment が病理学的に病初期の所見と考えられており，こうした時期には脱髄に類似した電気生理所見を呈し得るものと考えられた．

P(1)-317
ギラン・バレー症候群における抗ガングリオシド抗体と神経伝導検査値の関連

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]Departments of Microbiology and Medicine, National University of Singapore
永島隆秀[1]，国分則人[1]，小鷹昌明[1]，平田幸一[1]，結城伸泰[2]

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）は，電気生理学的に軸索型（AMAN）と脱髄型（AIDP）とに大別される．AMAN ではその発症に抗ガングリオシド抗体（AG-Ab）との関連が推察されており，いくつかの抗体は脱力の限局した臨床亜型との関連が示唆されている．しかしながら，AG-Ab と神経伝導検査所見（NCS）値との関連に関しては，いまだ検討が充分ではない．【対象と方法】当院で AMAN と診断した39例の臨床像と AG-Ab，電気生理所見を分析した．AG-Ab は患者血清を用いて，GM1，GM1b，GD1a，GalNAc-GD1a，GQ1b，GD1b，GT1a に対する IgG 抗体を ELISA 法で測定した．NCS では Median　nerve/APB，Ulnar/ADM，Tibial/AH を対象に，distal CMAP 値について解析し臨床像との対比をおこなった．distal CMAP 振幅においては，当院正常下限値を下回るものを異常とし，正常下限値からの減高率を評価した．【結果】患者39例の内訳は，年齢中央値51歳，男性27例，女性12例であった．先行する消化器症状は64%でみられ，全例で四肢脱力があった．腱反射は上肢で74%，下肢で82%が低下していた．抗 GM1，抗 GM1b，抗 GD1a，抗 GalNAc-GD1a 抗体のいずれかが陽性であったものは85%（A 群）あり，抗 GQ1b もしくは抗 GT1a 抗体が陽性であったものが15%（QT 群）あった．distal CMAP 振幅は APB で72%，ADM で79%，AH では85%が異常を示した．減高率はそれぞれ中央値で27%，51%，86%であり，振幅低下は下肢により強く，上肢では ADM 優位であることが示された．A 群と QT 群の比較では，前者は減高率43%，71%，87%であったのに対し，後者では0%，19%，50%と上肢優位とはならないものの，減高率の低い傾向があった．【結論】AMAN において，典型的な GBS 臨床像と同様に，軸索障害の電気生理異常が下肢に優位な傾向があることを確認した．抗 GQ1b もしくは抗 GT1a 抗体陽性例では，遠位筋での電気生理異常が得られにくい傾向が示唆され，診断の上で留意すべき点であると考えられた．

P(1)-318
Guillain-Barre 症候群における A 波：電気生理学的所見・抗ガングリオシド抗体との相関

[1]防衛医科大学校病院内科3，[2]帝京大学神経内科，[3]大森赤十字病院神経内科，[4]杏林大学神経内科，[5]東京大学神経内科
角谷彰子[1]，園生雅弘[2]，川上真吾[3]，内堀　歩[4]，清水　潤[5]，
千葉厚郎[4]，木村文彦[1]，海田賢一[1]

【目的】A 波は複合筋活動電位と F 波の中間潜時に主に認められる後期成分であり，その出現が脱髄と関連する可能性，Guillain-Barre 症候群（GBS）の急性期において豊富に認められることなどが報告されてきた．しかし GBS における A 波について詳細な報告はない．本研究では GBS 症例の A 波と，電気生理学的亜型，抗ガングリオシド抗体，遠位潜時の経時変化との相関を検討した．【方法】2004年から2010年の間に当院に入院した GBS 症例30例（男：女＝21：9，年齢43.7±19.5歳）に対し発症3～6週の神経伝導検査，F 波検査の結果を後方視的に検討した．また抗ガングリオシド抗体を測定し IgG クラスの抗体を病的と判断した．【結果】Ho の診断基準により AIDP：14名，non-AIDP：16名に分類した．発症3～6週における A 波は，AIDP の64%，non-AIDP の0%で認められた．IgG 型抗ガングリオシド抗体は15名で検出され，抗体陽性者は AIDP 27%，non-AIDP 73%，陰性者は AIDP 67%，non-AIDP 33%であった．一方，発症3～6週の上肢の豊富な A 波は，抗体陽性者の0%，陰性者の60%に認められた．遠位潜時の経時変化と A 波の検討では，A 波（-）群は早期に遠位潜時が正常化したのに対し，A 波（+）群では発症後約4週まで進行する遠位潜時の延長を認めた．電気生理学的亜型，抗体の有無で同様に検討したが A 波の有無で分けた場合が遠位潜時の推移の違いと最も良く対応していた．【結論】今回の検討で GBS において A 波は電気生理学的亜型，抗体の有無と密接な関連があることが示された．抗体と電気生理学的亜型との相関はこれより弱かった．過去の検討では AIDP とされる例でも抗体の有無で遠位潜時の経時変化が異なることが示されているが，我々の検討では A 波の有無でより明確な対応が認められた．豊富な A 波は既存の電気生理学的診断基準では表現しきれない，抗体に媒介されない脱髄性障害をより正確に反映する電気生理学的マーカーとして期待される．

P(1)-319
ギラン・バレー症候群における痛みの検討

東京慈恵会医科大学付属病院神経内科
鈴木可奈子，仙石錬平，河野　優，持尾聰一郎

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）で，痛みを伴うことが知られているがその病態については未だ不明である．今回，GBS に伴う臨床的特徴について検討した．【方法】当施設神経内科に2008年4月から2011年10月までに入院した GBS13例中，経過中に痛みを伴った症例について年齢，性別，疼痛部位，ラセーグ徴候の有無，抗ガングリオシド抗体，血清 CK 値の推移，髄液蛋白値，F 波出現率を後方視的に検討した．【結果】上記13例（男：女＝8：5）中，経過中に痛みを伴った症例は5例であった．痛みを伴った5例の年齢は，平均34.2±14.7歳（22–59歳），男女比は4：1であった．痛みの出現した時期は，平均第4.6±6.5病日（1–16）であった．痛みの部位は，背部・腰部が4例，両大腿前面が2例，両腓腹部が3例であった．そのほか前胸部や肩などの上肢帯部の痛みも2例で認めた．ラセーグ徴候は3例で陽性であった．抗ガングリオシド抗体は2例で陽性（1例は IgG–GD1a，GM1，IgM–GD1a，もう1例は IgG–GD1a，GA1，IgM–GM1，GD1b，GA1）であった．血清 CK 値は4例で上昇しており，痛みあり群の平均は379.8±222IU/l（63–661）であった．痛みなし群の血清 CK 値は平均94.9±69 IU/l（29–256）であり有意差を認めた（p<0.03）．髄液蛋白は2例で上昇しており，痛みあり群の平均は61.6±50mg/dl であった．F 波出現率は，2例で低下もしくは消失していた．【考察・結論】GBS での痛みは比較的病早期にみられる．神経根での炎症が示唆される症例が比較的多くみられ，血清 CK 値を測定することで痛み出現の有無の補助になりうることがわかった．抗 GD1a，GM1抗体出現部位と関係しているかもしれないが，今後，症例を蓄積し検討していく必要がある．

P(1)-320
抗 Myelin–Associated–Glycoprotein（MAG）抗体陽性 IgM–MGUS ニューロパチーにおける重症度と治療効果に影響する因子

名古屋大学病院神経内科
川頭祐一，橋本里奈，冨田　稔，飯島正博，小池春樹，
祖父江元

【目的】抗 MAG 抗体陽性 IgM–MGUS ニューロパチー（抗 MAG ニューロパチー）は緩徐進行性の運動感覚ニューロパチーであり，感覚性運動失調が優位なものから運動障害が強い症例もあり，臨床的に多様性がある．また，種々の免疫治療に抵抗性である場合が多い．今回われわれは，抗 MAG ニューロパチーにおける重症度と治療効果に関連する要因について検討した．
【方法】対象は1996年から2011年までに当院および関連病院で本疾患と診断した連続25例．診断時における臨床，血清，電気生理，腓腹神経病理所見，治療反応性の関係を検討した．
【結果】平均年齢は68.1±7.6歳で，男性19例，女性6例，罹病期間は28.3ヶ月であった．平均 modified Rankin Scale（mRS）は2.6（1–4）で，統計学的には発症年齢，罹病期間，血清 IgM 値，抗 MAG 抗体価との相関はみられなかった．mRS は感覚スコア（Sensory sum score），運動スコア（MRC score），正中神経 MCV と遠位潜時，尺骨神経 MCV，後脛骨神経 CMAP，有髄線維密度と相関がみられ，特に MRC score との相関が強かった．治療は16例が免疫グロブリン大量療法を行っており，次いで血漿交換療法，ステロイド療法の順であった．25例中の15例でいずれかの治療により改善がみられ，多くの症例で運動障害よりも感覚障害の改善が目立った．治療有効群と無効群の間では，診断時における MRC　score と有髄線維密度で有意差がみられ，運動障害と病理学的変化の程度が治療反応性に影響することが示唆された．2群間で Sensory sum score には相関がなかった．本疾患は難治性ニューロパチーとして知られているが，特に運動障害は治療による改善が乏しく，ADL 低下に関する大きな要因と考えられた．
【結論】抗 MAG ニューロパチーでは運動障害が重症度を規定する大きな要因になっていると考えられた．また，診断時における運動障害と病理変化が治療反応性に影響することが示唆された．

P(1)-321
ネフローゼ症候群を伴う炎症性脱髄性ニューロパチーの臨床的検討

[1]東北大学病院神経内科，[2]山形市立病院済生館神経内科，[3]国立精神・神経医療研究センター病院
竪山真規[1]，中島一郎[1]，鈴木直輝[1]，藤原一男[1]，鈴木千尋[1]，
高野里菜[2]，糸山泰人[3]，青木正志[1]

【目的】経過中にネフローゼ症候群を伴う炎症性脱髄性ニューロパチーの臨床的特徴を明らかにする．
【方法】当科の1例に加え MEDLINE で検索した英語論文31例を解析した．【結果】臨床病型は12例が GBS，20例は CIDP であった．発症年齢は平均46.5歳，28例（87.5%）は男性であった．前駆感染は6例（18.8%），神経症状は運動症状優位であり，GBS が CIDP よりも重篤な患者が多かった（p<0.05）．感覚障害は比較的軽度であり四肢遠位に限局している症例が半数以上であった．抗ガングリオシド抗体は CIDP の4例で検討，特異的な所見は認められなかった．蛋白尿は20例（62.5%）で神経症状と同時に発症，4例（12.5%）で蛋白尿が先行，8例（25.0%）で神経症状が先行した．ほとんどの症例で蛋白尿は神経症状に並行して悪化した．腎障害の症状は，18例（56.3%）で浮腫，2例（6.3%）で血尿が認められたが，12例（37.5%）では無症候で尿検査で見出された．腎の組織診断は膜性腎症13例，巣状分節性糸球体硬化症7例，微小変化型5例であった．腎組織所見と臨床病型に相関は認めなかった．治療は25例（78.1%）でステロイド，13例（40.6%）で血漿交換，9例（28.1%）で IVIg が施行され，21例（65.6%）で複数の治療が施行された．CIDP の半数で神経症状の再発が認められた．神経症状の予後は良好であり，無症状になった症例も多かった．多くの症例で蛋白尿も改善した．【考察】本症候群は男性に多く，運動障害優位の神経症状を示し，極期には複数の治療を要することが多いが予後は良好である．蛋白尿は神経症状に並行して悪化し，末梢神経と腎との共通抗原の関与が示唆される．蛋白尿は無症候であることも多く，より多くの患者が存在する可能性がある．本症候群の存在を認識し，尿所見に留意することは脱髄性ニューロパチーの治療と予後予測に有益と考えられた．

P(1)-322
慢性炎症性脱随性多発根神経炎における BAFF の意義

信州大学病院脳神経内科，リウマチ膠原病内科
田澤浩一，下島恭弘，石井　亘，森田　洋，松田正之，
池田修一

【目的】今回我々は，B 細胞の分化・増殖，免疫グロブリン産生を制御する，B–cell activating factor of the TNF family（BAFF）に着目し，CIDP における意義について検討した．【方法】EFNS/PNS の診断基準で definite に該当する患者を対象とし，初診または未治療再発時に採取保存された血清（男性9例　女性4例，年齢24–70歳　中央値51歳），髄液（男性11例　女性3例，年齢24–85歳　中央値53歳）を用いた．比較対象群として非炎症性神経疾患患者から採取した血清（男性10例　女性4例，年齢43–74歳　中央値60歳），髄液（男性10例　女性4例，年齢27–78歳　中央値60歳）を用いた．BAFF の測定は市販の ELISA キット（R&D systems）を用いてプロトコールに従い行った．各測定値について診療録を元に検査所見・臨床像との関連について統計学的に検討した．【結果】CIDP 患者の血清 BAFF 濃度（1.12±0.23ng/ml）は対象群（0.93±0.18ng/ml）より有意に高値であった．髄液では両群間に有意な差は無かったが，CIDP 群で高い傾向が認められた．血清・髄液ともに BAFF 濃度は臨床病型間での有意な差は認められず，髄液蛋白・IgG 濃度との相関も認められなかったが，血清 BAFF 濃度は INCAT disability scale と正の相関を認めた．また，IVIG を年に3回以上必要とした患者では，血清 BAFF 濃度は必要としなかった群に比較して有意に高かった．【結論】今回の検討では，少数例ではあるが，患者群で血清 BAFF 濃度が上昇し，臨床的疾患活動性との相関を認めた．CIDP 患者では，B 細胞系の活性化も病態における重要な要素であり，血清中 BAFF の上昇が本疾患の重症度や活動性を反映している可能性がある．

P(1)-323
家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）患者の発症年齢の推移に関する検討

信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
池田修一，関島良樹，東城加奈，鈴木彩子，矢崎正英

[目的]
FAP 患者は疾患概念の広がりとともに患者数が徐々に増加している．本研究では FAP 患者の長期調査を基に，わが国における本症患者の発症年齢の推移を明らかにする．
[対象と方法]
対象は1980年～2011年10月までの期間中に当科で ATTRVal30MetFAP と診断された243名の診療録から発症年齢を後方視的に検索し，性別，出身地，診断時期等の影響を検討した．
[結果]
発症年齢は19～81歳であり，25～29歳を頂点とする若年発症群と60～64歳を頂点とする高齢発症群の2群に分けられたが，70歳以降の発症者が18名（全体の7.4%）いた．若年発症群151名は全て長野県北部の集積地出身であり，男女比は1.2：1であった．高齢発症群92名の大部分は孤発家系出身であり，男女比は2.7：1と圧倒的に男性優位であった．若年発症群の平均発症年齢は男性33.4歳，女性38.1歳であったが，診断時期による検討では1994年以前では同年齢が男性37.2歳，女性41.5歳，1995年以降では男性30.1歳，女性35.2歳であった．また1999年以前に診断された患者では高齢発症が23%であったのに対して，2000年以降では62%と過半数以上を占めていた．
[考察]
1. 本邦における ATTRVal30MetFAP の発症年齢は20歳代後半と60歳代前半を頂点とする二峰性を呈し，両群は異なる遺伝的背景を有する．
2. 若年発症群では発症年齢の若年化がみられ，その傾向は男性患者で顕著である．
3. 高齢発症群では男性患者が有意に多く，本疾患では「男性」が発症促進因子である．
4. 本邦の FAP 患者の最近の動向として，集積地出身の減少，孤発家系の増加がみられる．

P(1)-324
新規トランスサイレチン遺伝子変異（TTR Leu58Arg）を有する家族性アミロイドポリニューロパチー家系の臨床的検討

[1]金沢大学大学院脳老化・神経病態学神経内科，[2]国立病院機構医王病院神経内科，[3]金沢市立病院神経内科
赤木明生[1]，岩佐和夫[1]，坂井健二[1]，本崎裕子[2]，
小野賢二郎[1]，杉山　有[3]，山田正仁[1]

【目的】我々は，新規トランスサイレチン遺伝子変異（Transthyretin；TTR　Leu58Arg）を有する家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の1家系を報告した．この遺伝子変異は本家系以外では報告されていない．本遺伝子変異を伴う FAP の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした．
【方法】新規発症者を含めた FAP（TTR Leu58Arg）家系の3症例について臨床的検討を行った．
【結果】発症年齢は症例1（34歳男性）が22歳，症例2（症例1の父親）が35歳，症例3（症例2の母親）が47歳であった．症例1は当初，軽度の自律神経障害を認めるのみで推移していたが，30歳頃から自律神経障害の進行と硝子体混濁の出現を認め，34歳時に運動感覚性ニューロパチーが出現した．症例2は35歳時に運動感覚性ニューロパチーが，37歳時に自律神経障害が出現した．いずれの症状も増悪し，全経過6年で死亡した．経過中に硝子体混濁を認めなかった．症例3は47歳時に手根管症候群が出現，53歳時に硝子体混濁が出現した．いずれの症状も緩徐な進行を認めた．経過中に運動感覚性ニューロパチーや自律神経障害を示唆する所見はなかった．全経過20年で死亡した．3症例とも TTR Leu58Arg 変異を認めた．
【結論】本 FAP（TTR　Leu58Arg）家系では世代を経るごとに発症年齢が若年化し，同一の遺伝子変異を有するにも関わらず，異なった表現型が見られた．

P(1)-325
家族性アミロイドポリニューロパチーの病態におけるマクロファージの関連についての解析

[1]熊本大学病院神経内科，[2]熊本大学病態情報解析学
三隅洋平[1]，大嶋俊範[1]，植田光晴[2]，大林光念[2]，山下太郎[1]，安東由喜雄[2]

目的：ミクログリアおよびマクロファージは，アルツハイマー病およびAAアミロイドーシスの病態において重要な役割を果たすことが示されているが，家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）における役割についてはこれまで詳細な検討がなされていない．本研究ではFAPの病態におけるマクロファージの関連性を明らかにすることを目的とした．方法：6例のFAPおよびコントロール患者の剖検組織（心臓，肝臓，腎臓，消化管，末梢神経）を用いて，コンゴ・レッド染色，抗CD68抗体を用いた免疫染色，透過型電子顕微鏡による病理組織学的解析を行った．FAP患者の腎臓組織を用いて，ex vivoでマクロファージがアミロイド線維を貪食・分解するかどうか，コンゴ・レッド染色，ウエスタンブロックによる解析を行った．結果：FAP患者の剖検組織の解析では，アミロイド沈着部位において抗CD68抗体陽性のマクロファージが有意に増加していた．マクロファージはアミロイド沈着部位に近接してみとめられたが，アミロイド線維の貪食・分解を示唆する所見はみとめなかった．また，ex vivoの実験では，マクロファージはFAP患者の腎臓組織に沈着したアミロイドを貪食・分解しなかった．結論：FAPにおいてマクロファージがアミロイド沈着部位に有意に増加していることが示唆されたが，直接的なアミロイドの貪食・分解は行っていないと考えられた．FAPの病態におけるマクロファージの役割について更なる検討が必要であると考えられた．

P(1)-326
全身性アミロイドーシスによるポリニューロパチーに対するIVIg療法の有効性に関する検討

[1]筑波大学病院神経内科，[2]同血液内科，[3]山口大学医学部附属病院病理部
金澤智美[1]，儘田直美[1]，中馬越清隆[1]，石井亜紀子[1]，玉岡　晃[1]，鈴川和己[2]，日下部学[2]，星井嘉信[3]

【目的】全身性アミロイドーシスの約15%にポリニューロパチー（以下PN）がみられ，主に軸索型神経障害を呈することが知られている．今回，神経伝導検査と神経生検で脱髄所見を認め，免疫グロブリン大量療法（以下IVIg療法）が有効であった原発性ALアミロイドーシスによるPNの1例を経験したので，その臨床的特徴と治療効果の関連性について過去の経験例と比較し検討する．【方法】対象は2003年から2011年までに当科に入院した全身性アミロイドーシスに伴うPNの患者5名（男性3例，女性2例）．各例について臨床症状や検査所見，治療効果について検討した．【結果】症例の内訳は，家族性アミロイドポリニューロパチーが3例，原発性ALアミロイドーシスと多発性骨髄腫による続発性ALアミロイドーシスが各1例であった．発症年齢は27-78歳（平均59.8歳）．初発症状は四肢の感覚障害が4例，筋力低下が1例であった．神経伝導検査では，原発性ALアミロイドーシスの例でMCV・SCVの低下，遠位潜時の延長といった脱髄の所見が優位であったが，他の4例では振幅の低下など軸索障害を示唆する所見を認めた．腓腹神経生検は3例で施行され，いずれも小径・大径線維の脱落がみられたが，原発性ALアミロイドーシス症例では節性脱髄も認められた．IVIg療法は2症例に施行され，軸索障害を認める1例では無効であったが，脱髄を認めた症例では一部の神経で遠位潜時の改善を認め，自覚症状も一時的に軽減した．【結論】全身性アミロイドーシスに合併するPNに対する治療としてIVIg療法は一般的ではないが，神経伝導速度検査や神経生検で脱髄優位の所見を認めるPN合併例では，IVIg療法により症状の改善が得られる可能性がある．脱髄が疑われ，他臓器障害の合併により積極的治療を施行できない例に対して，IVIg療法を施行する価値があるものと考えられた．

P(1)-327
家族性アミロイドポリニューロパチーの凝固・線溶異常

[1]金沢大学脳老化・神経病態学（神経内科），[2]金沢大学病院神経内科，[3]金沢大学附属病院高密度無菌治療部（第三内科）
高橋良一[1]，小野賢二郎[2]，池田篤平[2]，赤木明生[2]，能登大介[2]，野崎一朗[2]，坂井健二[2]，朝倉英策[3]，岩佐和夫[2]，山田正仁[2]

【目的】ALアミロイドーシスで凝固・線溶系の異常が報告されてきたが，家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の凝固・線溶について研究した報告は少ない．我々は前向き研究によりFAPの凝固・線溶の異常の有無について検討した．
【方法】当施設に入院したトランスサイレチン（TTR）変異を有するFAP患者8名と，年齢をマッチさせた末梢神経障害患者10名を対照群として前向きに登録した．FAP患者のうち7名がTTR Val30Met変異，1名がLeu58Arg変異を有していた．FAP患者群および対照群の血漿を用いて凝固・線溶のマーカー（Prothrombin time（PT），Activated partial thromboplastin time（APTT），フィブリノゲン，Fibrin/fibrinogen degradation products(FDP)，FDP-Dダイマー，α_2-plasmin inhibitor(α_2-PI)，アンチトロンビン，プラスミノゲン，Thrombin antithrombin complex（TAT），Plasmin α_2-plasmin inhibitor complex（PIC），Prothrombin fragment 1+2（F1+2），凝固因子X）を測定した．
【結果】FAP患者群は対照群と比較し有意に凝固因子X，プラスミノゲン，α_2-PIが低値で，F1+2が高値であった．線溶のマーカーについてはFAP患者群でプラスミノゲン，α_2-PIが有意に低下していた．
【結論】FAP患者は凝固・線溶機能異常を有し，凝固・線溶系が活性化している可能性が示唆された．凝固・線溶異常はアミロイドニューロパチーの診断上，生検や遺伝子検査に先立つ補助的な診断マーカーである可能性がある．

P(1)-328
家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）における甲状腺乳頭癌の有病率

[1]熊本大学病院神経内科，[2]熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野，[3]熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
大嶋俊範[1]，大林光念[2]，神力　悟[2]，城野博史[2]，山下太郎[3]，安東由喜雄[2]

【目的】
変異を起こした異型トランスサイレチン（ATTR）がアミロイドを形成する家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）は，全身諸臓器に沈着する常染色体優性遺伝を呈する予後不良の疾患である．特に甲状腺にはアミロイド沈着が高度に認められ，進行とともに甲状腺の機能低下が引き起こされることもある．AAアミロイドーシスやALアミロイドーシスと甲状腺乳頭癌との関連については，いくつかの報告がなされているが，FAPと甲状腺腫瘍との関連については不明な点も多い．本研究では，剖検で甲状腺乳頭癌を認めたFAP患者の臨床症状や病理組織学的な特徴の検討を行い，本邦における甲状腺乳頭癌の出現頻度と比較検討をした．
【方法】
肝移植を施行せずに死亡したFAP ATTR Val30Met 19例（男性10例，女性9例）の剖検甲状腺組織を用い，病理学的に検討した．甲状腺腫瘍を有する症例と甲状腺腫瘍を有さない症例で，臨床症状や剖検記録の解析を行い，アミロイド沈着量など比較を行った．
【結果】
本邦における甲状腺乳頭癌の頻度は，0.1-2%であるが，本研究でのFAPにおける甲状腺乳頭癌の頻度は，19人中3人で15.8%であった．通常，甲状腺乳頭癌は男性よりも4倍ほど多く女性に認めるものの，本研究では甲状腺乳頭癌を有する3人中2人が男性であった．アミロイド沈着の程度については，症例間で大きな違いは認められなかったが，腫瘍部にはアミロイド沈着はほとんど認められなかった．甲状腺乳頭癌を有する症例は，高齢発症のFAPに多く認められ，発症から死亡までの期間が短い傾向が認められた．
【結論】
FAPにおける甲状腺へのアミロイド沈着が，甲状腺乳頭癌の発生に影響を与える可能性がある．

P(1)-329
家族性アミロイドポリニューロパチー末梢神経におけるRAGE発現の免疫組織学的検討

[1]山梨大学病院神経内科，[2]市立甲府病院神経内科
長坂高村[1]，小林史和[1]，福元　恵[1]，山城亘央[1]，高　紀信[1]，高木隆助[1]，三輪道然[1]，小野原亜希子[1]，新藤和雅[1]，瀧山嘉久[1]，富樫慎治[2]

【目的】家族性アミロイドポリニューロパチー（以下FAP）におけるreceptor for advanced glycation end-products（RAGE）の発現について，腓腹神経生検組織を用いて免疫組織学的に検討する．【方法】自律神経症状および感覚障害主体の末梢神経障害を認め，異型TTRGlu54LysのFAPの38歳女性例において腓腹神経生検を実施する．凍結固定後，抗transthyretin（TTR）抗体を用いて蛍光免疫染色を実施する．また，Epon包埋通常電顕および，LRWhiteにて包埋後，抗TTR抗体および抗RAGE抗体を用いたprotein A-gold法により免疫電顕を実施する．【結果】光顕ではTTRが神経周膜下内鞘，神経外鞘および血管周囲に陽性であり，通常電顕ではアミロイド凝集塊が，また免疫電顕においてもTTRが同様の部位に観察された．抗TTR抗体を用いた免疫電顕では神経内鞘，神経外鞘のいずれにおいても，膠原線維上ないし，膠原線維に混じた線維状もしくは凝集したアミロイド上に金粒子が観察された．抗RAGE抗体を用いた免疫電顕では，Schwann細胞の細胞質，髄鞘に陽性で，線維芽細胞およびアミロイド凝集塊もごく軽度陽性であった．【考察】FAPにおける末梢神経障害機序は未だ不明な点が多い．今回の検討においては，組織炎症やapoptosisの誘導に関与したRAGEがTTR存在部位以外にも観察され，末梢神経障害に比較的広範に関与していることが免疫組織学的に確認された．

P(1)-330
当院における遺伝性神経疾患の発症前診断の現状

[1]信州大学病院遺伝子診療部，[2]信州大学大学遺伝医学・予防医学講座，[3]信州大学神経難病学講座，[4]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
関島良樹[1]，田中敬子[2]，吉田邦広[3]，水内麻子[1]，山下浩美[1]，玉井眞理子[1]，福嶋義光[1]，池田修一[4]

【目的】遺伝性神経疾患のat riskの血縁者にとって発症前診断は重大な問題であるが，本邦における実施状況や転帰は不明である．これらを明らかにする目的で，当院における遺伝性神経疾患の発症前診断の状況を検討した．
【方法】1997年から2011年までに遺伝性神経疾患の発症前診断を目的に当院を受診したクライエント65名を対象に，受診記録から後方視的に情報を収集し結果を分析した．
【結果】対象疾患は，家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）23名，ハンチントン病15名，脊髄小脳変性症14名，筋強直性ジストロフィー9名，家族性筋萎縮性側索硬化症3名，家族性アルツハイマー病1名．性別は男性34名，女性31名．平均年齢は34.8±11.2歳．居住地は当院が在籍する県内が23名，県外が42名．発症前診断を知った契機は，医療者からの情報提供は34%で医療従事者以外からの情報提供が過半数を占めた．発症前診断を希望した動機は，自身の結婚，妊娠・出産などに関連した人生設計の判断材料にするためが19名で最多であった．実際に遺伝学的検査を受けたのは，原因療法が存在するFAPでは23名中19名で，陽性者は9名．原因療法が存在しないその他の疾患では，42名中16名が検査を受け，陽性者は1名．初診から検査を受けるまでの期間と受診回数は，FAPでは6.8ヶ月，1.9回，FAP以外では9.1ヶ月，4.8回．
【考察】FAPでは発症前診断を希望し受診したクライエントの82%が遺伝学的検査を受けていたが，原因療法がない疾患での実施率は38%と低く，カウンセリングを介してクライエントの心境や考え方に変化が生じたと考えられた．発症前診断に関する相談は，遺伝カウンセリング外来受診の契機になっていることが多く，発症前診断に対応できる体制の整備が重要と考えられた．遺伝性神経疾患の病名告知の際には，血縁者への影響に十分配慮し，遺伝カウンセリング部門への紹介を検討する必要がある．

P(1)-331
末梢神経疾患における病態による自律神経障害の違い

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
藤沼好克，朝比奈正人，片桐　明，山中義崇，桑原　聡

【目的】病態の異なる末梢神経疾患における自律神経障害の特徴の違いを明らかにする.【方法】病態の異なる以下のニューロパチーを対象とした；1）糖尿病性ニューロパチー（DN）17例（年齢60±10歳），2）脱髄性疾患である急性脱髄性炎症性多発ニューロパチー（AIDP）7例（年齢39±22歳）と慢性脱髄性炎症性多発ニューロパチー（CIDP）14例［典型的CIDP 7例，36±16歳；非対称型CIDP（MADSAM）7例，39±18歳］，3）血管内皮増殖因子の過剰産生を原因とするPOEMS症候群17例(54±10歳)．自律神経機能検査として head-up tilt 試験，安静臥位時のR-R間隔変動係数(CVR-R)の算出，交感神経性発汗反応(SSwR)と皮膚血管運動反射（SkVR）の測定を行い，それぞれ年齢を一致させた健常対象群と比較した.【結果】健常群に比べてDN群では head-up　tilt 試験時の収縮期・拡張期血圧低下が有意に大きく（p<0.0005，p<0.01），CVR-R値（p<0.01），SSwR振幅（p<0.05），SkVR振幅（p<0.05）は有意に低値であった．AIDP群では安静臥位時と起立時の脈拍が有意に高く（p<0.001，p<0.05），典型的CIDP群の安静臥位時の脈拍は高い傾向であった（p=0.05）．MADSAM群ではSSwR振幅が有意に高値であった（p<0.05）．POEMS群では健常群と比較し，いずれの自律神経機能検査の結果も違いを認めなかった.【結論】軸索変性が主体のDNではいずれの自律神経機能検査も機能低下の所見を示し，DNでは早期から広範な自律神経障害を伴うことが特徴と考えられた．脱髄性疾患であるAIDP，典型的CIDPでは共に脈拍が高く，MADSAMでは発汗機能の亢進がみられたことから，交感神経機能亢進所見は脱髄性ニューロパチーの特徴と考えられた．POEMS症候群では運動・感覚神経の自律神経機能がよく保たれるのが特徴と考えられた.

P(1)-332
慢性緊張型頭痛には自律神経機能異常を伴う一群がある

埼玉医科大学神経内科
光藤　尚，山元敏正，三宅晃史，中里良彦，田村直俊，
荒木信夫

目的と背景　小児心身ガイドラインによると起立性調節障害，特に体位性頻脈症候群や神経調節性失神においては頭痛の合併が多いとされることから，頭痛に自律神経の関与が示唆される．今回，慢性緊張型頭頭痛おける自律神経症状の検討を行った.
対象と方法　2011年7月1日から10月31日までに1週間以上連日続く頭痛を主訴に当科受診した患者のうち，神経学的所見，画像所見で二次性頭痛と片頭痛，群発頭痛を除外した8症例（平均36.5歳，男性6例，女性2例）に血圧と心拍の連続記録下に70°受動的起立試験を実施し，自律神経障害の有無を検討した.
結果　体位性頻脈を認めたもの3例（男性3例），血管迷走神経失神を認めたもの5例（男性3例，女性2例）であった．体位性頻脈と血管迷走神経失神発作を呈した6例は，補中益気湯と五苓散の服用により全例，頭痛は改善した．血管迷走神経失神発作を呈した女性の1例は同薬により頭痛が完全に消失した後，再度70°受動的起立試験を実施したところ，血管迷走神経失神発作も消失していた.
考察　1．慢性緊張型頭痛に体位性頻脈や血管迷走神経失神発作を合併する1群が存在することが示唆された．2．補中益気湯と五苓散はこのような慢性緊張型頭痛に有効であった.
結語　慢性緊張型頭痛の中には自律神経機能異常を呈する1群が存在する.
本研究は埼玉医大落合記念賞奨励賞を得て行った.

P(1)-333
原発性自律神経不全症における心拍変動

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
片桐　明，朝比奈正人，藤沼好克，山中義崇，桑原　聡

【目的】自律神経不全を呈する神経変性疾患であるパーキンソン病（PD），多系統萎縮症（MSA），純粋自律神経不全症（PAF）を対象に心拍変動を中心に解析した.【方法】対象はPD50例（年齢66±8歳，経過6±6年），MSA100例（年齢63±7歳，経過3±2年），PAF11例（年齢70±11歳，経過7±4年）．自律神経評価として心拍変動（HRV）検査，head-up-tilt検査を施行し，PD群では心筋MIBGシンチグラフィも施行した．HRVでは指標として圧受容器反射を反映する低周波成分（LF），呼吸性変動を反映する高周波成分（HF）を算出した．それぞれ年齢を一致させた健常対象群と比較した．PDにおいては心拍変動と心MIBG集積との関連を解析した.【結果】PD群では有意なLFの低下(p<0.05)を認めた．心MIBG集積は39例で低下していたが，心拍変動と相関はなかった．MSA群ではLF（p<0.0001），HF（p<0.001）は有意に低下，head-up tilt検査での収縮期血圧低下（p<0.0001），拡張期血圧低下（p<0.0001）は有意に大きかった．PAF群ではLF（p<0.01），HF（p<0.05）が有意に低下，head-up tilt検査での収縮期血圧低下(p<0.0001)と拡張期血圧低下(p<0.0005)は有意に大きかった.【結論】PDにおいて心交感神経を主に反映するLHは有意に低下していたが，心MIBG集積との相関はなかった．心MIBG集積低下は必ずしも心自律神経機能を反映しないのかもしれない．MSAでは今回は比較的経過の短い症例を対象としたが，起立性低血圧とHRVの低下がみられた．MSAでは血圧調節機能に加えて心拍調節機能も障害されている可能性がある．PAFでは交感神経不全を反映する起立性低血圧に加え，主に副交感神経機能を反映するHFの軽度低下がみられた．これはレビー小体病で障害される迷走神経背側運動核の潜在性病変を反映している可能性がある.

P(1)-334
起立性低血圧に対するピリドスチグミンの有用性の検討

京都市立病院神経内科
松山裕文，十川純平，藤田篤史，植松未帆，藤竹純子，
大井長和

【目的】起立性低血圧（OH）患者にピリドスチグミンを投与し，その効果を評価する事.
【対象と方法】2011年4月から2011年11月にかけて当科入院したOHを主徴とする3名の患者にピリドスチグミン（180mg/day）を投与して，仰臥位・座位・立位で血圧と脈拍を測定した．症例1は，65歳女性，日本人．診断；pure autonomic failure，2007年からOHが発現して，以後緩徐進行性．この他に，排尿障害と発汗障害を認めた．投薬前の仰臥位BP；134/89mmHg PR；80/min，座位BP；66/38mmHg PR；88/min，立位BP；55/40mmHg PR；84/minを認め，立位時に意識消失が発現した．このため，ミドドリン4mg/日，フルドロコルチゾン0.1mg/日，ドロキシドパ600mg/日，ピリドスチグミン180mg/日にて治療を行い，座位BP；77/52mmHg PR；60/min，立位BP；102/60mmHg PR；80/minへと改善した．症例2は67歳女性，日本人．診断；diabetic autonomic neuropathy，2002年からOHが出現して，以後緩徐進行性．投薬前の仰臥位BP；108/57mmHg PR；55/min，座位BP；74/41mmHg PR；62/min，立位BP；74/54mmHgを認め，ミドドリン4mg/日，フルドロコルチゾン0.1mg/日，ドロキシドパ600mg/日，ピリドスチグミン180mg/日にて治療を行い，座位BP；129/67mmHg PR；65/minと改善を認めた．症例3は，81歳男性，日本人．診断；傍腫瘍性末梢性多発性神経炎，2011年5月頃からOHが発現．投薬前の仰臥位BP；147/82mmHg PR；56/min，座位BP；90/56mmHg PR；66/min，立位時血圧は意識消失のため測定できず．ミドドリン4mg/日，フルドロコルチゾン0.1mg/日にて治療を行い座位BP；94/60mmHg　PR；60/minまで改善したが，肝内胆管癌の発現を認めたため，ピリドスチグミンの投与を施行せずに治療を中止した.
【結果】上記の3症例中，2症例にピリドスチグミン投与を行い，投与前後でのOHの改善を認めた.【結論】ピリドスチグミンはOHに対し併用薬として有用な薬剤と考えられた.

P(1)-335
神経疾患における自律神経質問票

東邦大学医療センター佐倉病院神経内科
榊原隆次，岸　雅彦，露崎洋平，館野冬樹

【目的】自律神経症候は多彩であり，特に予後・生活の質（QOL）に関わる症候として起立性低血圧，膀胱・直腸・性機能障害，睡眠時無呼吸，発汗異常などがある．しかし，神経疾患における自律神経質問票の報告はこれまでほとんどみられない．我々はこの点について検討した.
【対象と方法】心循環，骨盤臓器，呼吸器，皮膚自律神経系質問票を，神経内科外来患者306名（男性154名女性191名，年齢17-91歳［平均62歳］）と対照39名（年齢17-87歳［平均56歳］）に施行した．質問票後，可能な限り検査（head-up tilt，カテコラミン，MIBGシンチグラフィー，　polysomnography，ウロダイナミクス；脳MRI，SPECT，髄液αsynuclein，心理検査など）を行い診断を確定した.
【結果】対照と比べ，多系統萎縮症（9名）ではQOL項目を含む全項目で50%以上と非常に高頻度にみられ，パーキンソン病（41名），レヴィー小体型認知症（21名）では骨盤臓器系が50%以上にみられた．アルツハイマー病では排尿の1部のみが50%以上みられた．神経症（38名），片頭痛（15名）では神経調節失神，頭位変換めまい，過敏性腸症候群が比較的多くみられた.
【結語】今回の結果から，自律神経症候は，神経変性疾患の重要な症候と考えられ，運動疾患や認知症の鑑別に有用と考えられた．良性機能性疾患には特徴的な症候が認められた．これら自律神経症候の多くは治療が可能なことから，QOLの観点から注目すべきと考える.

P(1)-336
免疫グロブリン大量静注療法が奏効した急性特発性自律神経ニューロパチーの1例

東京慈恵会医科大学附属第三病院総合診療部
吉川哲矢，村瀬樹太郎，松野博優，柳原健一，中村文昭，
関　正康，山田高広，平本　淳

【症例】生来健康な24歳女性．1ヶ月前に急性発症した失神発作の反復と乾性咳嗽を主訴に当院を紹介受診．慢性咳嗽・嘔気・食欲不振に伴う体重減少・動悸・口渇・ドライアイ・四肢の発汗減少・知覚過敏・便秘がみられた．Head up tilt testでは，臥位での血圧120/60mmHg脈拍120回/分から70度で各々50/30mmHg，150回/分となり，眼前暗黒感・嘔気・嘔吐・呼吸苦が出現し，脈拍の上昇を伴う起立性低血圧を認めた．また，心電図R-R間隔変動係数（CVRR）の低下，心筋MIBGシンチグラムでの取り込み低下，Valsalva試験でのIII相IV相の異常を認めた．採血，髄液，神経伝導速度検査，画像検査で異常所見はみられなかった．これらの交感神経節後障害および副交感神経障害が急性特発性自律神経ニューロパチーによるものと診断し，臨床症状および他疾患の除外から自己免疫性自律神経ニューロパチーと考えた．治療として入院1ヶ月後より免疫グロブリン大量静注療法（IVIg：400mg/kg/dayを5日間連続投与）を月1回5コース施行した．ミドトリン8mg併用で症状は徐々に改善し，4ヶ月後には立位で収縮期血圧80mmHgを保ち歩行が可能となった.【考察】特発性自律神経ニューロパチーは比較的まれな疾患であるが，IVIgの奏効例が多く報告されていたため，本症例においてもIVIgを選択したところ良好な治療経過を得た．また近年自己免疫性自律神経ニューロパチーの発症に神経節アセチルコリン受容体抗体の関与を示唆する報告が増えており，本症例においても同疾患を念頭に抗体の検索を行なっている.

P(1)-337
当院で経験した特発性全身性無汗症の2例の検討

尼崎病院神経内科
大井和起，市川桂二，影山恭史，松本圭司，米田行宏，
仲下まゆみ，山田隆平，立花久嗣，樋口佳菜子，太田雅彦

【目的】特発性全身性無汗症の検討【方法】当院で経験した2症例の所見・経過を検討した.【結果】症例1は18歳男性で既往歴なし．3ヶ月前より運動時の発汗低下および発熱を自覚し症状増悪傾向にて受診．神経学的には，体位性頻脈症候群と全身の発汗低下以外に明らかな異常なし．温熱発汗では顔面体幹の一部を除きほぼ全身で発汗低下あり，局所発汗でも発汗量の低下を認めたが，汗滴数の減少は目立たなかった.無汗部の皮膚生検では炎症細胞の浸潤はなく毛包などは萎縮性であった.症例2は31歳男性，既往歴なし．2週間前から発汗低下，発熱の自覚あり，また，1ヶ月程前から入浴後などの体温上昇時に背中にチクチクした感覚があった．神経学的には発汗障害以外に明らかな異常なし．温熱発汗では顔面・頚部は比較的発汗が保たれており，体幹部および大腿部中心に発汗低下が見られた．局所発汗では発汗量低下と汗滴数の減少を認めた．無汗部の皮膚生検では汗腺の皮膚開口部付近に炎症・閉塞所見が疑われ，汗腺数低下を認めた．いずれの症例も精神性発汗は保たれており，血清IgE高値であること以外に血液・髄液検査，電気生理学的検査で特記すべき異常所見なく，後天性の全身性発汗低下であること，膠原病や代謝性疾患などの基礎疾患がないことなどから特発性後天性全身性無汗症と診断した．文献に従いステロイドパルス療法を施行したところ，2例とも反応は良好で発汗量の改善を認めたが，症例1が3ヶ月のフォロー中再燃なく経過しているのに対して，症例2では2ヶ月後に再燃を認めた.【結論】特発性全身性無汗症と考えられる2症例を経験した．いずれも，基礎疾患のない若年男性，血清IgE高値，ステロイドパルスへの反応良好などの点で共通しており，過去の文献にも一致したが，発汗障害部位や皮膚生検所見等，異なる点もあり，機序や原因についてはさらなる検討が必要である.

P(1)-338
耳管解放症における筋交感神経活動

[1]金沢市立病院神経内科，[2]金沢市立病院耳鼻咽喉科，[3]金沢市立病院循環器科
杉山　有[1]，石川　滋[2]，高田重男[3]

【目的】耳管開放症は，耳閉感，低音域難聴，頭低位で改善するふらつき，抑うつなどの自覚症状を特徴とするが，耳鼻科領域においても通常の聴力検査などのみでは診断できず，見過ごされることが多い疾患である．今回同疾患における交感神経系の関与を検討するために，本研究を行なった.【方法】めまい外来に受診し，頭低位で改善するふらつきを認め，頭位変換性めまいを除外し，ティンパノグラムで同疾患と診断された9例に対して，筋交感神経活動（MSNA）の，仰臥位とhalf tilt（60°）負荷前後の比較を行なった．また8例中5例では，加味帰脾湯内服治療により耳管解放症改善後の，MSAN再検を行なった．また対照として，良性発作性頭位めまい症（BPPV）の亜急性期3例にも同様の検査を行なった.【結果】9例中8例で，half tiltによりMSNAのバーストの減少を認めたが，BPPV症例ではいずれも正常例と同様に，half tiltによりバーストは増加した．また治療による改善後の5例中4例では，half tiltに対する反応は正常化していた.【結論】BPPV症例で認めるhalf tiltに対するMSNA亢進に対して，耳管開放症症例ではむしろMSNAは抑制されること，治療による改善後は抑制を認めないことなどは，本疾患の主症状のふらつきや，それが頭低位負荷で改善するなどの，病態に関与する可能性があると考えられた.

P(1)-339
変温症（poikilothermia）の1例の病態

愛知医科大学生理学講座
犬飼洋子，岩瀬　敏，清水祐樹，西村直記，桑原裕子

【目的】変温症は，環境温の変化で体温が2℃以上変動する状態と定義される．体温が夜は37.8℃まで上昇し，朝は35.0℃まで下降する40歳男性例の体温調節障害を検討し，変温症の病態を解析した.【症例】33歳時，バイクで転倒し頸椎ヘルニアを発症後に一過性に38.9℃に発熱し，約1か月後より微熱，前記の体温変動を認め，消炎鎮痛剤で解熱しなかった．頸筋のこりは残存し，約1年後よりのぼせ，激しい体温の変動，緊張型頭痛，倦怠感，立ちくらみ，吐き気，めまい，手足の冷えを自覚し，その頃より高血圧が発症し持続した(150/107-164/100mmHg)．一般身体・神経学的所見，末梢神経伝導，SEP，頭部MRIには異常は認められなかった．$CV_{R\text{-}R}$は1月：1.99%，7月：8%，5年後の3月：1.74%と，冬季に低下した．脳血流シンチグラフィにより多少の左右差のみ認められた.【方法】人工気候室内の40℃に続いて12.5℃の環境温下で，核心温（鼓膜温；Tty），全身発汗分布（ミノール法），体幹部の発汗量（換気カプセル法），有毛部（温熱発汗領域）と無毛部（精神発汗領域）における交感神経皮膚反応（SSR）と局所皮膚血流量（SBF)（レーザードップラー法）を同時測定した.【結果】Tty上昇に対する体幹有毛部の発汗量は増加しなかったがSBFは増加し，下肢ではSSR頻度，SBFともに増加した．Tty下降に対して，寒さを感じず，上肢有毛部でSBFは減少しなかったが，無毛部では減少し，それが急速になるとTty下降が緩徐になった．下肢でのSSR頻度，SBFともに有毛部，無毛部において寒冷刺激に対し正常に反応した．60°頭部挙上試験で起立性低血圧は認められなかった.【結論】核心温上昇に対する発汗反応が乏しく，核心温上昇・低下に対する血管運動が不十分であることから，神経性温度情報の伝達障害はなく，対流性障害が考えられ，視床下部体温調節中枢に原因病巣が推定された.

P(1)-340
高齢発症重症筋無力症（MG）に対する治療の検討

[1]北海道医療センター神経内科，[2]北海道医療センター臨床研究部，[3]北海道大学医学部神経内科
南　尚哉[1]，田代　淳[1]，新野正明[2]，藤木直人[1]，土井静樹[1]，
菊地誠志[1]，佐々木秀直[3]

【目的】高齢発症のMGに対する治療について検討を行う.
【対象】65歳以上（65-90歳）発症の眼筋型10例，全身型31例のMG41例を対象とした．最重症時のMGFA分類は1;10例　2;20例　3;4例　4;3例　5;4例で経過中に20例で球症状を認めた.
【方法】内服薬(抗コリンエステラーゼ剤，副腎皮質ホルモン剤，免疫用製剤)，血液浄化療法，胸腺摘出術の実施状況，予後について検討する.
【結果】MGの治療として，全例に抗コリンエステラーゼ剤が投与されていた.
ステロイド剤の投与は　眼筋型では10例中2例，全身型では31例中22例に投与され，(PSL：predonisolone 5mg～40mg/日）平均PSL最大投与量は19.2mg/日であった．免疫抑制剤の投与は7例で（65歳-77歳）全例全身型を呈し，5例は球症状が強く，1例は症状の増悪を繰り返すため，1例はDMを合併しているためPSLの増量が困難なケースであった.
血液浄化療法はMGFA　4b-5と重症4例に免疫吸着法が行われた．胸腺摘出術は全身型12例で行われ，病理は浸潤性胸腺腫4例，非浸潤性胸腺腫5例，遺残胸腺2例，胸腺のう胞が1例で，胸腺腫例が多数を占めた．術後クリーゼは1例にみられた．手術未施行例には画像上，6例に胸腺腫が示唆されたが，手術を拒否，高齢を理由に経過観察とされていた.
　予後は1年以上経過観察を行えた36例を対象に検討したところ，18例は症状の改善　或いはPSL減量可能となり，5例　不変．症状の増悪しPSLの増量を要したものが9例　そのうち，1例が不慮の事故で死亡した．また，4例が認知症など合併症が加わったため評価不能だった.
【まとめ】65歳以上の高齢発症MGでは球症状や重症度の高いものが見られた．高齢であること，合併症から胸腺摘出術やステロイド治療を控える傾向が強いが半数の症例で症状の改善，或いはPSL減量可能となった.

P(1)-341
高齢発症重症筋無力症3例の治療経験

[1]横須賀共済病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
曽我一將[1]，東　美和[1]，入岡　隆[1]，水澤英洋[2]

【背景・目的】近年，高齢で発症する重症筋無力症症例が増加傾向であり，症状が重度の場合，治療に苦渋することがある．高齢で発症し，重度の球症状やクリーゼを呈した3症例において，治療効果や有害事象の検討を行う.【対象・方法】症例1は72歳男性．球症状で発症（MGFA　classIIIb）．抗Ach抗体15　nmol/l，胸腺腫なし．症例2は73歳女性．全身型でステロイド，免疫抑制剤で治療中，クリーゼへ至った（MGFA classV）．抗Ach抗体140 nmol/l，胸腺腫なし．症例3は79歳女性．眼瞼下垂で発症，全身型へ移行し，クリーゼへ至った（MGFA classV）．抗Ach抗体51 nmol/l，胸腺腫あり.【結果】症例1は抗コリンエステラーゼ阻害薬，ステロイド，免疫抑制剤で治療を行い，症状の寛解を得た．有害事象として認知機能低下・抑うつ症状を認め，抗凝固療法が必要となる症候性深部静脈血栓症を合併した．症例2は血漿交換療法，長期大量ステロイド，胸腺摘除を行った．術後の人工呼吸器管理を経て，長期的な治療により症状は改善したが，高脂血症，重度肝障害に加えてステロイドミオパチーを合併し，歩行障害によるADL低下をきたした．症例3では免疫吸着療法，ステロイド，免疫抑制剤，胸腺摘除を行い，症状寛解，ADL自立となった．高脂血症や無症候性の深部静脈血栓症を合併した.【結論】高齢者においても各種免疫治療により症状の寛解を得ることができたが，治療合併症を起こしQOL，ADLの改善を得難い症例もあった．高齢者特有の合併症も念頭に，治療計画を検討する必要があると考えられた.

P(1)-342
高齢発症重症筋無力症患者の臨床的検討

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学医学部附属病院神経内科
林　紀子[1]，杉山美紀子[1]，桃尾隆之[1]，島村めぐみ[1]，
黒岩義之[2]

【目的】高齢発症重症筋無力症（MG）の頻度は近年増加しているが，筋無力症状と合併症を考慮して治療を行う必要があるため，その臨床的特徴を明らかにする.【方法】高齢発症MG患者20例（いずれも70歳以上，男性6例，女性14例）を対象とし，臨床像，抗体型，重症度，胸腺腫の有無，治療法，治療合併症等について，後方視的に検討を行った.【結果】50歳以上の高齢発症患者では平均年齢76.3歳，平均発症年齢70.2歳，平均罹病期間6.6年であった．内訳は眼筋型4例，全身型16例，抗AchR抗体陽性16例，不明4例であった．球症状を7例，クリーゼを3例に認めた．クリーゼ症例はいずれも症状増悪時70歳以上であり，抗AchR抗体陽性，筋無力症性クリーゼであった．うち1例で人工呼吸器管理を要したが，入院時の呼吸機能検査で異常なく，またクリーゼ発症時に抗体価上昇をみとめなかった．治療はステロイドを18例で導入し，現在15例で継続中であった．免疫抑制剤は12例に導入し（タクロリムス9例，シクロスポリン3例），現在内服治療中患者の80%で併用を行っていたが，免疫抑制剤単独使用例はなかった．画像上で胸腺異常を3例に認め，拡大胸腺摘出術を9例で施行，胸腺腫3例，萎縮胸腺6例の結果であった．また既存合併症として糖尿病，高血圧，血液疾患，膀胱癌，食道癌，慢性閉塞性肺疾患などを認めた．MG発症時HbA1c平均は6.45%と高値であり，増悪時には平均7.4%に上昇した．また経過中，脊椎圧迫骨折を6例に認めた.【結論】高齢発症MG患者では球症状を示しやすい傾向があり，加齢や呼吸器疾患合併に伴う嚥下・呼吸機能低下の関与が示唆された．またステロイドと免疫抑制剤の併用率は高いが，免疫抑制剤単独治療例はみとめず，ステロイド副作用による糖尿病・骨折の合併率は高かった．特に骨折患者では，MG症状は軽度にも関わらずADLが低下している傾向にあり，薬物治療に対する予防治療の重要性が示唆された.

P(1)-343
高齢発症の重症筋無力症についての検討

亀田メディカルセンター神経内科
佐藤　進，片多史明，柴山秀博，福武敏夫

目的：近年高齢化社会となり高齢で発症する重症筋無力症が増加している．高齢で発症する重症筋無力症患者において臨床あるいは検査所見で特徴的な所見があるか検討した．方法：平成10年1月より平成23年10月までに70歳以上（70歳から87歳）で発症した重症筋無力症患者13人（男性4人，女性9人，75歳以上では男性1人，女性6人，フォロー期間3ヶ月から12年）について臨床所見，自己抗体の有無，治療あるいは予後などについて検討した．結果：MGFA 分類で経過中分類に変化がなかった患者ではⅠ型；5例（38%），IIa 型，IIb 型および IIIa 型；各1例，分類が変化した患者で　はⅠ型→IIIb 型；1例，Ⅰ型→IVa 型；1例，IIa 型→IIIa 型；1例，IIa 型→V 型；2例であった．抗アセチルコリン受容体抗体が陽性であった症例は11例（抗体価；0.8から140nmol/L），陰性であった症例は2例で，うち1例は MuSK 抗体が陽性であった（抗体価9.73nmol/L）．胸腺腫を認めた症例は4例でうち摘出術を施行された症例は1例であった．フォロー中死亡した症例は1例であったが重症筋無力症とは関係ない死因であった．治療はコリンエステラーゼ（ChE）阻害薬のみ5例（すべて眼筋型），ChE 阻害薬＋ステロイドのみ2例，ChE 阻害薬からステロイドに変更した症例2例，ChE 阻害薬＋プログラフ1例，ChE 阻害薬＋ステロイド＋血漿交換1例，ChE 阻害薬＋ステロイド＋放射線治療1例，ChE 阻害薬＋ステロイド＋免疫吸着＋胸腺摘出術1例，ChE 阻害薬＋ステロイド＋胸腺腫摘出術1例であった．結論：1，75歳以上発症の重症筋無力症患者は女性に多い．2，高齢発症の重症筋無力症患者では軽症の眼筋型のまま経過し，治療も ChE 阻害薬のみで経過を追える症例が多かった．

P(1)-344
重症筋無力症の治療に関する年齢層別検討

虎ノ門病院神経内科
堤内路子，斉藤理恵，作田健一，大崎雅央，前田明子，
木村哲也，上坂義和

【目的】近年，高齢発症の重症筋無力症（MG）が増加している．一般的に高齢者では若年者に比べ心肺機能が低く，動脈硬化や悪性腫瘍などの合併頻度が高いことから，治療選択に難渋する場合がある．当院では2003年頃より，非胸腺腫及び胸腺腫合併の MG 症例に対して鏡視下手術を実施しており，胸骨正中切開より低侵襲で出血量も少ないことから高齢症例にも選択しやすい．一方で高齢の非胸腺腫 MG 症例に対する胸腺摘出術の適応については一定の見解がないことから，MG 症例を年齢層別に解析し，治療方法に関して検討を行った．【方法】1984-2011年に入院加療を行い，6ヶ月以上の経過を追跡し得た MG 症例を抽出し，臨床及び治療について後方視的に検討した．【結果】症例は99例で，49歳以下の若年発症が64例，50-64歳までの高齢発症が23例，65歳以上の老年発症が12例存在した．治療開始時の MGFA 分類は Class 1-2の軽症例が，若年発症52例（81.2%），高齢発症18例（78.2%），老年発症8例（66.7%）であった．糖尿病や悪性腫瘍などの合併を，若年発症4例（6.3%），高齢発症13例（56.5%），老年発症7例（58.3%）で認めた．胸腺摘出術は若年発症61例，高齢発症21例，老年発症11例の計93例で施行され，39例に鏡視下手術が選択された．胸腺腫を，若年発症14例（23.0%），高齢発症8例（61.5%），老年発症5例（45.5%）で認めた．周術期のクリーゼは若年発症4例（6.6%），高齢発症2例（9.5%），老年発症2例（18.2%）で認められ，病理及び術式による差異は見られなかった．いずれの症例でも症状に合わせて抗 ChE 阻害薬や免疫療法が施行されたが，一旦軽快後の再増悪が若年発症12例（18.8%），高齢発症7例（30.4%），老年発症5例（41.7%）で見られ，胸腺腫合併例で15/27例，非胸腺腫症例で9/72例であった．【結論】50歳以降発症の MG 症例では糖尿病や悪性腫瘍などの身体的合併症が多かった．周術期のクリーゼや経過中の再増悪が多い傾向にあったが，術式による差異はなかった．

P(1)-345
50歳以上発症重症筋無力症における臨床像　64歳迄 vs 65歳以上

徳島大学病院神経内科
酒井和香，松井尚子，寺澤由佳，佐藤健太，鎌田正紀，
藤田浩司，和泉唯信，梶　龍兒

【目的】近年高齢発症の重症筋無力症（Myasthenia gravis：MG）が増加しており，若年発症の MG と臨床的特徴が異なる．高齢発症の MG を65歳という境界値でさらに2群に分類し臨床像を比較検討する．
【方法】対象は高齢発症 MG 患者46例（男性21例，女性25例，平均年齢68.6歳）．高齢（50歳～64歳）発症の MG と老年（65歳以降）発症の MG に分類し，発症時の MGFA，眼筋型から全身型への移行の有無及び期間，胸腺腫の有無，クリーゼ発症の有無，治療内容を比較した．
【結果】高齢発症 MG 27例（平均発症年齢55.9歳），老年発症 MG 19例（平均発症年齢78.1歳）であった．眼筋型発症例は高齢 MG　20例（74.1%），老年 MG　15例（78.9%）であり，全身型への移行は高齢 MG 12例（60.0%），老年 MG 13例（86.6%）であった．全身型への移行までの期間は高齢 MG 11.7ヶ月，老年 MG 8.3ヶ月であった．クリーゼ発症例は高齢 MG 4例（14.8%），老年 MG 5例（26.3%）であった．胸腺腫合併率は高齢 MG　16例（59.3%），老年 MG　4例（21.1%）であった．治療内容については，高齢 MG ではステロイド使用18例（66.7%）/免疫抑制剤使用17例（63.0%）であり，老年 MG ではステロイド使用14例（73.7%）/免疫抑制剤使用15例（78.9%）であった．
【結論】老年発症 MG は高齢発症 MG に比べ全身型に移行しやすく，クリーゼの発症率も高い．老年発症 MG は発症早期から積極的な治療を考慮する必要がある．

P(1)-346
発症年齢別にみた重症筋無力症の臨床的検討

筑波大学医学医療系神経内科
儘田直美，石井亜紀子，相澤哲史，山口哲人，石井一弘，
詫間　浩，冨所康志，中馬越清隆，渡邊雅彦，玉岡　晃

【目的】近年，高齢発症重症筋無力症が増加傾向にあり，標準治療の確立が求められている．当院における重症筋無力症症例の臨床像・治療成績について検討し，高齢発症 MG での特徴について若年者との比較考察を行った．【方法】2006年1月から2011年11月の間に重症筋無力症と診断された症例を対象に，診療録の記載をもとにした後ろ向き検討を行った．【結果】症例は75人．性別は女性45人，男性31人であった．年齢区分は，若年発症（10～49歳），中年発症（50～64歳），老年発症（65歳以上）とし，それぞれ22人，29人，24人であった．抗 AChR 抗体陽性例は68例，抗 MuSK 抗体陽性例は3例であり，その他5例が double seronegative であった．胸腺摘除術は全身型，抗 AChR 抗体陽性例，胸腺異常を認める例で行われ，46例で施行された．中年発症20例，老年発症10例であった．ほぼ全ての症例でステロイドによる術前治療が行われ，治療効果により免疫吸着療法，大量ガンマグロブリン療法が追加された．術後筋無力症症状により抜管困難となった症例は4例あり，そのうち3例は術後3日以内に抜管可能であった．その他合併症は不整脈3例，感染3例，出血1例であった．術後の合併症に関しては50歳以上の中年期以降の発症でわずかに多く，抜管困難例は若年例に多い傾向が認められた．【考察】中年期以降に発症した重症筋無力症に対する治療や，胸腺摘除術前のステロイド治療の有効性に関しては現在確立されておらず，施設毎の判断によっているのが現状である．当施設では重症筋無力症に対する胸腺摘除術の術前療法としてステロイド治療を行い，重篤な合併症なく良好な成績をえている．中年期以降に発症した重症筋無力症に関しては，術後合併症の頻度は若年と比較しわずかに上昇するのみであり，ADL の保たれている全身型重症筋無力症の症例においては，手術に伴うリスクを評価した上で，積極的に胸腺摘除術の適応を検討すべきであると考えた．

P(1)-347
重症筋無力症患者における心電図異常について

福岡大学病院神経内科
津川　潤，福原康介，樋口正晃，合馬慎二，小林智則，
坪井義夫

【目的】重症筋無力症（Myasthenia gravis：MG）は，全身骨格筋の易疲労性や筋力低下を特徴とする疾患であるが，心筋炎の合併や突然死の報告などが散見され，心血管系の合併についても注意する必要がある．しかし，これまでに MG における心疾患合併の頻度や臨床的特徴に関して検討した報告は少ない．われわれは，当科における MG 症例について治療前の心電図所見を中心に本症と心疾患の関連性を検討した．【方法】2004年4月から2011年11月までに初期治療導入の目的で当科に入院した MG 患者46例を対象とした．（男性：17例，女性：29例，平均年齢：53.6歳（15-88歳））入院時の心電図所見を解析し，心電図異常の頻度と臨床的特徴について検討した．【結果】20例（43.4%）に何らかの心電図異常を認めた．心電図異常の内訳は，左室肥大：6例，陰性 T 波：6例，上室性頻拍：3例，Qs 波：2例，左脚ブロック：2例，QTc 延長：1例，発作性心房細動：1例であった．このうち，7例（28.0%）が経過中にうっ血性心不全を発症し，2例は重篤な心疾患を合併し，循環器内科での専門的な治療を必要とした．（たこつぼ型心筋症：1例，洞不全症候群に対するペースメーカー植え込み術：1例）．【結論】MG 患者における心電図異常の頻度は比較的高いものと考えられた．高齢発症の MG が増加していることも一つの要因と考えられるが，非高齢者でも重篤な心疾患を合併する症例もみられ，胸腺摘出術などの周術期管理に際しては特に注意する必要がある．治療前の心機能評価は十分に行う必要があると考えられた．

P(1)-348
重症筋無力症における胸腺外悪性腫瘍と甲状腺疾患の関連性

[1]国立病院機構仙台医療センター神経内科，[2]東北大学神経内科
渡辺源也[1]，黒澤和大[1]，突田健一[1]，成川孝一[1]，鈴木靖士[1]，
藤原一男[2]，青木正志[2]

【目的】重症筋無力症（以後 MG）における胸腺外悪性腫瘍合併例と非合併例を比較した検討は散見されるが一定の見解は得られていない．我々は，MG における胸腺外悪性腫瘍と甲状腺疾患との関連性について検討した．【方法】当院の MG 患者についてデータベースを作成し，総計117名を胸腺外悪性腫瘍に罹患したことのある群（以後合併群）と胸腺外悪性腫瘍に罹患したことのない群（以後非合併群）に分け，発症年齢，甲状腺疾患の有無，胸腺腫の有無，胸腺病理組織型，免疫抑制薬の使用歴等について統計学的手法を用いて後ろ向きに検討した．【結果】胸腺外悪性腫瘍合併例は22例で，全体の18.8%であった．合併群の男女比は9/13，平均年齢67.1（SD，±13.9）歳，罹病期間14.4（SD，±11.0）年，非合併群では男女比39/56，平均年齢59.8（SD，±15.8）歳，罹病期間13.3（SD，±10.7）年であった．全 MG 患者で甲状腺疾患はバセドウ病9名，橋本病7名，甲状腺腺腫1名，単純性びまん性甲状腺腫1名であった．合併群では甲状腺疾患1名であったのに対して，非合併群は17名で有意差を認めた（P＝0.03）．発症年齢は合併群が55.9（SD，±15.9）歳，非合併群は46.6（SD，±17.7）歳で有意差を認めた（P＝0.03）．免疫抑制薬の使用歴，胸腺腫の有無，胸腺病理組織型の種類に関して有意差は認めなかった．【考察】MG における悪性腫瘍合併例では甲状腺疾患の合併率が少ない可能性が示唆された．これまで，胸腺腫合併例や IVIG 例で悪性腫瘍の合併が多いという報告はあったが，本検討では有意差は認めなかった．

P(1)-349
バセドウ病を合併した重症筋無力症の特徴

[1]飯塚病院神経内科，[2]四国がんセンター，[3]九州大学神経内科
村井弘之[1]，山下夏美[2]，吉良潤一[3]

【目的】重症筋無力症（MG）では自己免疫疾患をはじめとしたさまざまな合併症が認められる．そのなかでもっとも頻度が高い合併症はバセドウ病である．ここではバセドウ病を合併したMGの特徴を解析することを目的とする．【方法】重症筋無力症全国疫学調査2006の結果をもとに解析を行った．調査票にバセドウ病の合併ありと回答があったものを集計し（B群），発症年齢，性別，胸腺腫合併の有無，病型，症状，抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体の有無，クリーゼの頻度，予後を調査した．これを，合併ありと回答がなかったもの（N群）と比較した．【結果】バセドウ病を合併したMGは3,141人中165人（5.3％）であった．平均発症年齢はB群が34.3歳，N群が42.8歳とB群で低かった．発症年齢別で集計すると，0-49歳ではB群が多かったが，50歳以上ではN群が多かった．特に65歳以上ではB群が5.5％であったのに対しN群は17.4％と大きな差があった．B群は女性の割合が多い，胸腺腫合併頻度が少ない，眼筋型の比率が高いなどの特徴を有していた．抗AChR抗体陽性率はB群で63.3％，N群で74.5％とB群で低く，抗体価も低かった．クリーゼ率はB群7.3％，N群13.6％とB群で低かった．予後については，最終観察時に治癒・薬物学的寛解・最小限の症状のみと判断されたものの合計（予後良好）は，B群で63.9％，N群で57.1％とB群で高く，悪化・再燃があったもの（予後不良）はB群で3.1％，N群で7.1％とN群で高かった．【結論】バセドウ病を合併するMGは若年発症で女性が多く，胸腺腫合併が少ない，眼筋型の比率が高いなどの特徴を有していた．また，クリーゼ率は低く，予後も非合併群と比べると比較的良好であることが判明した．近年増加している高齢発症MGとは性質を異にする一群であると考えられる．

P(1)-350
多発筋炎/皮膚筋炎の臨床病理像の統合的検討

[1]東京大学病院神経内科，[2]虎ノ門病院神経内科
清水　潤[1]，前田明子[2]，肥田あゆみ[1]，辻　省次[1]

【目的】筋炎はheterogeneousな疾患であり，アレルギーリウマチ内科（アレ内科），皮膚科，神経内科を中心に各科を受診する．筋炎症例を統合的に把握し筋炎の症例の実態を明らかにした．【方法】2000年1月-2011年10月に当院に入院し，病理診断された筋炎（PM/DM）139例（女95，男44）例の臨床像を後方視的に解析．筋炎自己抗体は血清利用可能例で測定（Jo-1，PL-7，PL-12，SRP，Mi-2：dot blot法）．臨床，病理，筋炎自己抗体の関連を検討．【結果】139例の初診科は，アレ内科34，皮膚科62，神経内科35，その他8．皮疹は典型（heliotrope疹，Gottron丘疹）44（32％），紅斑12，非典型14，なし69（48％）であり，臨床診断はDM 55，PM 84．合併疾患は，膠原病43（31％），悪性腫瘍20（14％），他11（PBC5，GvHD3含）．間質性肺炎は合併52（含画像変化のみ），非合併86で，KL6は32/92例で高値．筋炎特異抗体は22/128名（17％）（Jo：7，PL7：4，SRP：4，Mi2：7）で陽性．筋組織では炎症と壊死再生像の程度は多様であった．MHC-class1の非壊死筋線維上の発現は全例で認めたが壊死性筋炎では発現は乏しかった．筋病理所見では筋束周辺部萎縮（PFA）18，MAC沈着19，空胞変性11，非壊死筋線維へのCD8侵入（組織PM）7（5％），壊死性筋6であった．【考察】典型的皮疹を伴う筋炎（約30％）には悪性腫瘍群，間質性肺炎群が存在したが，両者は別グループであり，悪性腫瘍とPFA，MAC，空胞変性が関連した．皮疹のない筋炎（約50％）には，組織PM，壊死性筋炎が関連し，膠原病を伴う筋炎が含まれ，少数の悪性腫瘍例も含まれた．組織PMにはRA合併と非合併が存在し，皮疹，他の膠原病，悪性腫瘍を伴わなかった．壊死性筋炎は皮疹，他の膠原病，悪性腫瘍を伴わず，所見の割にMHC class1の発現が乏しい傾向を有した．【結語】多様性をもつ筋炎の病態解明には，各科連携の多方面からの統合的検討が必要である．

P(1)-351
抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床的特徴

神戸大学病院神経内科
上中　健，関口兼司，古和久朋，永田格也，福田　明，
内藤　絢，大塚喜久，横田一郎，安井直子，久我　敦，
濱口浩敏，苅田典生，戸田達史

【目的】炎症性筋疾患の中で抗ミトコンドリア抗体が陽性である症例の臨床的特徴について検討する．【方法】2008年1月から2011年11月に当科で筋生検を行い炎症性筋疾患と診断し，かつ抗ミトコンドリア抗体/抗M2抗体を計測した21例について，年齢，性別，臨床経過，血液検査所見，筋生検所見などについて後ろ向きに検討した．【結果】抗ミトコンドリア抗体は6例で陽性，残りの15例は陰性であった．それぞれの臨床所見項目について抗体陽性例：陰性例で比較したところ，平均年齢に有意差はなかった（60.2歳：58.9歳）が，心症状で発症した症例の割合が多く（50％：0％），不整脈の合併（67％：7％），左室収縮不全の合併（50％：0％）も陽性例で多くみられた．呼吸機能は平均値比較で，％VC（64.8％：85.3％），PaCO2（51.5 mmHg：40.6 mmHg）となり，陽性例では呼吸筋障害が強い傾向であった．発症から診断までの期間が長く（6.9年：2.0年），筋生検により四肢筋への単核球浸潤が確認できた症例が少なかった（17％：93％）．血清CK値の平均はやや低値であった（1868 IU/l：2728 IU/l）．【結論】抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では陰性群と比べ心症状・呼吸症状の合併が多く，四肢筋の筋生検では診断確定が困難なことが多い．

P(1)-352
悪性腫瘍合併筋炎の臨床疫学的検討

東京大学病院神経内科
肥田あゆみ，清水　潤，前田明子，辻　省次

【目的】筋炎と悪性腫瘍との関連性については，海外の検討が少数あるが病理組織像との対応を検討した報告はなく，しかも本邦で組織診断に基づき多症例を解析した報告はない．組織診断に基づき悪性腫瘍合併筋炎を疫学的に検討した．
【方法】1990年1月から2011年11月に当科で筋炎と診断した症例208例（M74，F174）の病歴を調査し，悪性腫瘍合併の有無，腫瘍の発見と筋炎の発症の時間的関係，組織型，治療，予後を検討した．
【結果】炎症性筋疾患（IIM）190例（M71，F137，平均54.6±15.7歳）とIBM 18例（M12，F6，70.4±8.2歳）に分けて検討．悪性腫瘍（ML）合併はIIMでは53/190例で27.9％（M18，F35，60.9±11.6歳），IBMでは4/18例で22.2％（M4，69.8±6.8歳）．IIMでML確認が先行した例は13例（3ヶ月以内1，3ヶ月-1年2，1-3年3，3-5年1，5年以上5），ML確認が筋炎発症後の例は40例（3ヶ月以内23，3ヶ月-1年2，1-3年4，3-5年3，5年以上2）だった．30/53例（57％）が癌発見時のStage分類が3以上だった．臓器別では胃9，乳房9（癌8，肉腫1），肺5，大腸5，肝4，尿路4，血液リンパ系4，卵巣3，甲状腺3だった．組織では腺癌36（65％），扁平上皮癌6，移行上皮癌4，血液リンパ系4の順だった．ML合併例では，典型的皮疹合併例が25例，非合併例が28例であった．予後について，生存18例（生検後経過平均4.8年），悪性腫瘍死14例（経過平均1.5年），間質性肺炎による死亡2例，他の原因による死亡3例，中断16例（経過平均3.6年）だった．生存18例中1例は癌手術のみで寛解．16例はステロイド治療有効が確認された．死亡例の10例はステロイド等の治療が筋炎の病勢改善に有効だったが，腫瘍自体の病勢が予後を決定した．また悪性腫瘍と筋炎の病勢が連動した例が3例あった．
【結論】筋炎と悪性腫瘍の合併頻度は28％であった．本邦では腺癌の頻度が多く，臓器別では胃癌，乳癌が多いことが明らかになった．

P(1)-353
抗Jo-1抗体陽性筋炎症例の臨床および病理学的特徴に関する検討

[1]虎の門病院神経内科，[2]東京大学神経内科
前田明子[1]，肥田あゆみ[2]，上坂義和[1]，辻　省次[2]，清水　潤[2]

【目的】抗Jo-1抗体が直接的，間接的に抗体が病態機序に関与することが指摘されている．今回抗Jo-1抗体陽性症例の筋病理所見を詳細に観察し，臨床所見と対比させ，さらに背景に存在する病態機序を明らかにする．
【方法】筋生検を施行された筋炎連続症例490例を対象とし，血清抗Jo-1抗体陽性例を抽出し凍結筋病理所見の観察，電顕観察を行った．
【結果】抗Jo-1抗体陽性筋炎症例は38例（男性5例，女性33例）で，症状出現時年齢は57.2±11.9歳（31-77歳），生検までの期間は3.4±4.2か月（1-24か月）であり，16例（42.1％）で皮疹を認め，血清CKは3225.9±3188.2 IU/lであった．合併疾患は間質性肺炎31例（81.6％），膠原病9例（23.7％），悪性腫瘍3例（7.9％）であった．頸部のMMTが4以上であった症例は87.5％，四肢では66.7％であった．嚥下障害は4.2％に認めた．初発症状に関しては，四肢筋力低下が20例（52.6％），関節炎などの筋外症状が16例（42.1％）であった．筋病理所見では，筋線維の大小不同を16例（42.1％），中心核増加を12例（31.6％），間質浮腫を11例（13.2％），筋線維間網の乱れを14例（36.8％），高度な壊死再生所見を5例（13.2％），pesi-fascicular atrophy（PFA）を3例（7.9％）に認め，27例（71.1％）に炎症細胞集簇像を認めた．正常筋線維への単核球浸潤像は無かった．抗免疫治療未施行例27例中25例（92.6％）で筋細胞膜へのHLA-abc発現亢進，26.3％でHLA-DR発現亢進を認め，筋周膜間質にもHLA-abc（21.1％），HLA-DR（31.6％）の発現亢進を認めた．10例（26.3％）で小血管への補体複合体沈着を認め，うち2例にPFAを認めた．電顕観察では各々36.4％の症例に小管状内皮の管状封入体，血管破壊像を認めた．
【結論】抗Jo-1抗体陽性例では，筋外症状主体の例が多く，筋線維変化に比して間質変化が顕著な例が多い．筋線維自体よりも間質を標的とする免疫異常が存在する可能性がある．

P(1)-354
呼吸筋障害を初発症状とし慢性経過を呈した多発筋炎の2例

[1]筑波大学病院神経内科，[2]筑波大学医学医療系神経内科
相澤哲史[1,2]，石井亜紀子[1]，中馬越清隆[1]，石井一弘[1]，
玉岡　晃[1]

【目的】呼吸筋障害を初発症状とし慢性経過を呈した多発筋炎の2例を経験し，多発筋炎としては非典型的であり臨床的に重要であると思われるため，2例の共通点に文献的考察を加えて報告する．【症例】1例目は45歳女性で，原発性胆汁性肝硬変とBasedow病の既往を有し，2年前より仰臥位呼吸困難が出現し，数ヶ月後に心肺停止状態から蘇生され，前医で睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診断で在宅酸素療法およびCPAPが導入された．筋電図及び筋生検所見から多発筋炎と診断した．副腎皮質ステロイドの投与によって肺活量が30→50％と上昇した．2例目は76歳女性で，8年前からの労作時呼吸困難があり，前医で在宅酸素療法が導入され，ALSの疑いで当院に紹介された．肺活量は44％であり筋電図及び筋生検所見から多発筋炎と診断し，副腎皮質ステロイドの投与を開始した．【結果】2例とも緩徐進行性の経過であり，四肢の筋力は概ね保たれているものの，傍脊柱筋の筋萎縮と呼吸補助筋の使用があり，呼吸筋障害が主体であった．II型呼吸不全が数年にわたり持続し，入院時は既に酸素投与が行われ二酸化炭素が貯留した状態であった．針筋電図では四肢および傍脊柱筋にfibrillation potential，short duration & low amplitude potential，early recruitmentを認め，筋病理所見では再生線維と退行変化が目立つものの炎症細胞浸潤に乏しく，type IIb atrophyを呈するという特徴を有していた．【考察】慢性筋炎は時に筋ジストロフィーやALSと診断され適切な治療がなされないことがあると報告されている．本症例2例もSASおよびALSと前医で診断されていた．このような治療可能な筋炎を鑑別することは臨床的に極めて重要である．

P(1)-355
原発性胆汁性肝硬変に関連した筋炎における臓器障害の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]国立病院機構さいがた病院神経病理，[4]国立病院機構西新潟中央病院神経内科，[5]新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野
穂苅万李子[1]，河内　泉[1]，佐治越爾[1]，荒川武蔵[1]，
柳川香織[1]，豊島靖子[2]，山田光則[3]，松原奈絵[4]，山際　訓[5]，
西澤正豊[1]

【目的】これまで我々は原発性胆汁性肝硬変（PBC）に関連した筋炎の臨床像及び病理像の特徴を報告してきた．急性期のステロイド（PSL）治療に良好な反応を呈すること，呼吸機能障害・心機能障害が散見されること，無症候性PBCが多いなどの特徴が挙げられる．今回新たにPBCに関連した筋炎の経過において，治療反応性や臓器機能障害の予後を検討した．【方法】1990年から2010年に入院したPBCに関連した筋炎症例（連続18例）における予後（治療反応性，心機能，呼吸機能，肝機能）を後方視的に検討した．【結果】抗ミトコンドリア抗体（AMA-M2）が陽性である18症例（男3，女15）(平均2.5±0.8年経過）を検討した．17例にPSL治療が施行された．経過中に筋症状の再燃を認めた症例は6例（35%）あり，免疫抑制剤の追加を要した症例は3例（18%）認めた．無症候性PBC15例（83%）中，経過中に症候性PBCに転じた症例を認めなかった．各症例において肝機能の悪化を示唆する経過は認めなかった．入院時不整脈・心伝導障害を認めた症例は7例（39%）であったが，経過中心電図異常の新たな出現を4例認め（計11例61%），うち2例で内服加療が開始された．入院時呼吸機能や血液ガス検査を施行した14例中，拘束性障害や高二酸化炭素血症を認めた症例は5例（35%）あり，経過中1例の拘束性障害の新たな出現を認めた（計6例43%）．【結論】PBCに関連した筋炎は急性期のPSL治療に良好に反応する一方で，長期経過では筋症状の再燃に伴い，PSL治療の強化や免疫抑制剤が必要な症例が多い．肝機能は無症候性を経過する症例が多いが，生命予後において重要となる心機能障害・呼吸機能障害を呈する頻度が高く，注意深い経過観察が必要である．

P(1)-356
多発性筋炎・皮膚筋炎では，深部腱反射は低下するのか？

倉敷中央病院神経内科
森　　仁，松谷恵美子，木村公俊，大崎裕亮，後藤和也，
佐藤　啓，南波明子，桝田宏彰，北口浩史，山尾房枝，
進藤克郎

【目的】一般に，多発性筋炎・皮膚筋炎の患者においては，深部腱反射は低下すると考えられている．実際の臨床では，深部腱反射が亢進している患者に遭遇することがある．猫の実験系では筋炎により腱反射が亢進することが報告されていることも踏まえて，実態を確認した．
【方法】2009年1月から2011年10月までに，当院当科に入院し，筋生検が行われ診断が確定した皮膚筋炎・多発性筋炎の患者，連続10名について，後方視的に，診療記録から治療前の上腕二頭筋反射，膝蓋腱反射を確認した．
【結果】男女比は2：8，年齢は62±14歳（平均±SD，最大80歳，最小25歳）であった．皮膚筋炎患者が3名，多発性筋炎患者が7名，血中のクレアチニンキナーゼは平均2454 IU/Lであり，2名は正常であった．深部腱反射については，上腕二頭筋反射・膝蓋腱反射ともに低下が1名，ともに亢進が2名，どちらかが亢進が3名，どちらも正常が3名，明確な記載がないものが1名であった．いずれの患者においても腱反射亢進を来たす脳血管障害，脊髄障害を認めなかった．腱反射が亢進していた患者においては，治療後腱反射亢進は消失していた．
【考察】多発性筋炎・皮膚筋炎患者においては，筋肉の炎症状態により反射が亢進する場合や正常な場合がある．本疾患の診断において，腱反射所見に左右されないことが重要である．

P(1)-357
首下がり（Dropped　Head）を呈し傍脊柱筋の筋生検を行った3症例の臨床病理学的特徴と治療効果の検討

[1]東京逓信病院神経内科，[2]東京大学神経内科
成瀬紘也[1]，吉田紗知子[1]，前川理沙[1]，長島　優[1]，
清水　潤[2]，椎尾　康[1]

【目的】首下がり（Dropped Head）の原因として，パーキンソン病，多系統萎縮症などの神経変性疾患や，筋炎などの筋疾患が報告されている．炎症性機序が原因の場合，ステロイドが有効とされるが，治療方針の決定に際し，傍脊柱筋筋生検の病理学的検討が行われている症例は多くない．
【方法】進行する首下がりを呈した3症例（77F，73F，80F）について，臨床経過および電気生理検査（針筋電図・神経伝導検査・反復刺激検査）・画像検査（筋CT/MRI・頭部MRI・MIBG心筋シンチ）の結果を検討した．いずれの症例も臨床的に傍脊柱筋のミオパチーが疑われたため傍脊柱筋の筋生検（腰部傍脊柱筋1例・頭板状筋2例）を施行し病理学的検討を行った．限局性筋炎と診断した2例に対しては経口ステロイド加療を行い，首下がりの改善などの治療効果を検討した．L-Dopaへの反応についても評価した．
【結果】首下がりを呈した3例の傍脊柱筋の筋生検の結果，2例（77F，73F）で筋原性変化と筋線維を標的とする炎症性機序の存在が示唆され，限局性筋炎と診断した．経口ステロイド加療（30-40mg/日）を開始し，2例とも首下がりは著明に改善した．1例（80F）ではパーキンソン病の合併が考えられ，L-Dopaで症状は改善した．
【結論】傍脊柱筋の限局性筋炎による首下がりと考えられた2例ではステロイドが著効し，1例ではL-Dopaに反応した．首下がりの原因として限局性筋炎は重要であるが，その機序としてはoveruseや過伸展に伴う二次性の変化か一次性に筋を標的とする炎症が生じているのかで議論がわかれる．傍脊柱筋は正常コントロール検体が少なく，本検討でも多様な病理所見を示し，今後の詳細な検討を要する．首下がりを呈する症例において，限局性筋炎ではステロイド奏功例が存在することから，高齢でも積極的に筋生検を実施すべきと考える．

P(1)-358
多発筋炎/皮膚筋炎におけるタクロリムスの有用性

信州大学病院脳神経内科・リウマチ・膠原病内科
松田正之，下島恭弘，石井　亘，田澤浩一，吉田拓弘，
関島良樹，池田修一

【目的】多発筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）におけるタクロリムスの臨床的有用性について検討する．
【方法】対象はプレドニゾロンにタクロリムスが追加された15名のPM/DM患者（PM 9名，DM 6名）．徒手筋力スコア，血清CK，プレドニゾロン減量の3点からタクロリムスの有用性について後方視的に検討した．
【結果】タクロリムスが導入された理由としては，臨床症候遷延によるプレドニゾロンの減量困難が12名，長期のプレドニゾロン治療による合併症を有する患者での再燃が3名であった．タクロリムス開始後，徒手筋力スコアの上昇あるいは血清CKの減少が全例で見られ，両者ともに開始前と比較して有意差を認めた．1名のamyopathic　DM患者では併用療法開始後1か月で皮膚症状に明らかな改善が見られた．プレドニゾロン内服量はタクロリムス開始後に有意に減少していた．経過中，タクロリムスによると考えられる重篤な合併症はなかった．
【結論】ステロイド抵抗性のPM/DM，あるいは本薬を長期投与している患者におけるPM/DMの再燃にタクロリムスは有効である．またタクロリムスを追加することでステロイドの減量を促進できることが期待される．

P(1)-359
多発筋炎/皮膚筋炎に対するIVIg療法の治療効果の検討

信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
吉田拓弘，田澤浩一，石井　亘，松田正之，池田修一

【目的】当科で経験した多発筋炎/皮膚筋炎に対するIVIg療法の治療効果の検討を行う．【方法】2010年10月から2011年10月までの13カ月間に当科へ入院した多発筋炎/皮膚筋炎患者9例のうちステロイドへの反応が不良でIVIg療法を施行した症例（症例1：30代女性，症例2：50代女性，症例3：50代女性）の臨床経過を検討．【結果】症例1：30代女性．多発筋炎．関節リウマチ，Sjogren症候群の既往あり．四肢近位筋優位の筋力低下で26歳時発症．PSL 40 mg/日より漸減し15mg/日で四肢近位筋4レベル程度の筋力低下，CKの再上昇を認め，IVIg施行．明らかな副作用を認めず．後療法としてPSL30mg/日に加え，タクロリムス3 mg/日を併用．再燃を認めず．症例2：50代女性．皮膚筋炎．手指と肘の落屑，四肢近位筋優位の筋力低下で発症．ステロイドパルス療法（mPSL 1000mg/日，3日間）に続きPSL 50mg/日を開始．治療開始4週間後もCKは1500 IU/l以上と改善に乏しく，IVIg施行．明らかな副作用を認めず，CKは676 IU/lまで低下．PSLを35mg/日まで減量し他院へ転院．症例3：50代女性．皮膚筋炎．関節リウマチの既往ありPSL　12.5mg/日，タクロリムス1.5 mg/日内服中．上肢の筋痛及び筋力低下，CK漸増を認め入院．IVIg施行し，PSL，タクロリムスをそれぞれ30mg/日，3mg/日へ増量．明らかな副作用を認めず，症状改善，CKは低下した．発症からIVIg施行までの期間はそれぞれ3年，3ヶ月，8ヶ月．CKのピークは1833 IU/l，9670 IU/l，4752 IU/lであった．基礎疾患や治療開始の経緯，CK値はそれぞれ異なるものの，3例とも治療による明らかな副作用を認めず，筋力の改善，CK値の低下を認め，良好な治療結果であった．【結論】PSL抵抗性，或いは種々の事情でPSLの大量投与が困難な多発筋炎/皮膚筋炎において，IVIgは試みるべき選択肢と考えられる．

P(1)-360
運動ニューロン疾患と鑑別を要し筋生検で封入体筋炎と診断した症例の検討

名古屋大学神経内科
中西浩隆，野田智子，松尾幸治，木村正剛，祖父江元

【目的】封入体筋炎の臨床像は運動ニューロン疾患と酷似することがあり，鑑別診断が重要となる．我々が封入体筋炎と診断した症例から当初運動ニューロン疾患が疑われていた症例の特徴を明らかにすることを目的とする．
【方法】1993年から2010年までの18年間に当院で筋生検を施行し，封入体筋炎と診断した症例の臨床像，検査結果を後ろ向きに調査し検討した．
【結果】18年間に筋生検で封入体筋炎と診断した症例は71例あり，そのうち6例が当初運動ニューロン疾患を疑われていた．6例中，男性は5例，女性は1例であった．6例の平均発症年齢は61.3歳±5.7歳（52-68歳），診断までに要した期間は5.4年±1.7年（3.0-7.3年）であった．初発症状は1例が上肢遠位部の筋力低下で，5例が下肢近位部の筋力低下であった．6例の診断時の血清CK値は387±224 IU/L（170-685 IU/L）であった．筋電図では4例がhigh amplitudeやpositive sharp waveなど神経原性所見が有意であり，1例がlow　amplitudeがあり筋原性を示唆しており，1例は神経原性，筋原性両者の要素を認めていた．6例中3例では中枢神経伝導速度（CMCT）が測定されていたが，いずれも上肢，下肢ともに正常範囲であった．筋CTでは大腿四頭筋の変性が目立っていた．6例すべてが緩徐進行性の経過だったが，大腿四頭筋と深指屈筋の筋力低下が他の筋と比べて目立っていた．
【結論】運動ニューロン疾患とくらべて封入体筋炎は筋力低下の分布に特徴があり，大腿四頭筋や深指屈筋の筋力低下が目立つ．封入体筋炎の筋CTでは大腿四頭筋の萎縮や変性が目立つ．CMCTは運動ニューロン疾患と鑑別する際に有用である可能性がある．運動ニューロン疾患として経過が非典型な時には筋生検も考慮する必要があると考えられる．

P(1)-361
再筋生検された封入体筋炎におけるオートファジーマーカーの病理的検討

京都府立医科大学神経内科
滋賀健介，能登祐一，丹羽文俊，中川正法

【目的】封入体筋炎（IBM）再生検例の臨床的特徴と筋病理を比較し，ステロイド投与前後で生検筋組織における炎症性マーカーとオートファジーマーカーの変化について免疫組織化学的に検討した．【方法】1997年から2011年にかけ当施設でIBM（Griggsの診断基準）と診断した12例のうち再生検が施行された3例の初回生検時および再生検時の凍結筋組織を用い，CD4，CD8，MHCI，NBR1，p62，LC3による免疫組織化学的検討を行った．【結果】(1) 再生検3例のうち2例は難治性の多発性筋炎（PM）に対する原因検索，1例はIBMの再評価目的で再生検されていた．2例では中等量の経口プレドニゾロンが投与され，1例では免疫グロブリン投与後少量の経口プレドニゾロンが投与されていた．3例とも治療により血清CK価は低下したが，2-3年の経過で筋力は低下していた．(2) 再生検時の病理では，3例とも初回生検時と比較して筋膜のMHCI発現低下，CD8陽性Tリンパ球の減少を認めた．その一方で，オートファジーマーカーであるNBR1，p62，LC3は再生検時も発現の低下はみられず，初回生検時と同程度で変化はなかった．【考察】ステロイド投与によって炎症性機序をある程度修飾している可能性があるが，筋細胞の変性過程や最終的な処理過程（オートファジー過程）を修飾しないと推測された．

P(1)-362
封入体筋炎における遺伝子解析研究

[1]北海道大学医学研究科神経内科，[2]帯広厚生病院神経内科
蔡　華英[1]，矢部一郎[1]，佐藤和則[1]，加納隆裕[1]，中村雅一[1]，保前英希[2]，佐々木秀直[1]

【背景と目的】遺伝性封入体筋炎の原因遺伝子は複数報告されているが，孤発性封入体筋炎の遺伝学的背景については，まだ十分に検討されていない．そこで我々は筋病理診断にて封入体筋炎と診断された症例を対象に候補遺伝子解析を行った．【方法・対象】対象は1994年4月から2010年3月までに当施設で筋病理診断した645例中，封入体筋炎と診断された21例，国際診断基準ではdefinite 14例，probable 3例，possible 4例である．凍結筋肉検体または末梢血よりDNAを抽出し，*Desmin*，*GNE*，*MYHC2A*，*VCP*，*ZASP*遺伝子を候補遺伝子として解析した．【結果および考察】1例において*ZASP*遺伝子ミスセンス変異を認めた．この変異はnovel変異であり，160 control chromosomeには認められなかった．3例において共通する*MYHC2A*遺伝子ミスセンス変異を認めた．この変異もnovel変異であり，160 control chromosomesのうち1 chromosomeに同じ変異を認めたが，免疫組織染色でType 2線維の萎縮および欠損が認められ，病的変異と考えられた．残り17例については病的変異を認なかった．本邦の封入体筋炎には多様な遺伝学的背景があることが示唆された．

P(1)-363
封入体筋炎における骨格筋組織の線維化の機序

名古屋大学病院神経内科
松尾幸治，野田智子，中西浩隆，木村正剛，祖父江元

【目的】封入体筋炎（IBM）の病態には骨格筋組織の炎症と変性の2つの機序が考えられている．骨格筋組織の変性には線維化が深く関与しているが，封入体筋炎の線維化の機序についてはほとんど明らかにされていない．このメカニズムを解明することにより病態抑制の治療法を確立できる可能性がある．【対象と方法】当科で施行された筋生検症例の中から封入体筋炎7例，多発筋炎（PM）2例，皮膚筋炎（DM）5例，正常例（NC）3例を対象とした．IBMはJerry R. Mendellらの診断基準でprobable以上とした．患者生検筋から連続切片を作成し，1) HE，Gomori trichrome，Elastica van Gieson染色，2) fibroblast surface protein (FSP)，α-smooth muscle actin (α-SMA)，heat shock protein 47（HSP47）に対するmonoclonal抗体による免疫組織染色を行った．3) collagen I/IIIを追加した蛍光二重染色を行い，共焦点レーザー顕微鏡にて観察した．【結果】骨格筋組織の膠原線維（collagen）の増生はIBM/DM/PMで目立ち，perimysiumや血管周囲で強くみられた．IBMではendomysium内の小径化した萎縮線維が密集した領域（groups of atrophic fiber）でも認められた．Collagen産生のマーカーであるHSP47陽性細胞はIBMではendomysium，DM/PMではendomysiumやperimysiumに広く分布していた．蛍光二重染色ではHSP47陽性細胞はFSP又はα-SMAとの共発現が認められたが，IBM/DM/PMの比較で相違がみられた．【考察】線維化はcollagenの異常産生により生じ，結果として組織の不可逆性変化をもたらす．IBMにおける線維化はDM/PMとはやや異なる可能性も考えられ，IBMにおける骨格筋組織の変性機序の一端を明らかにする上で興味深い結果と思われた．

P(1)-364
肥大型心筋症を合併した封入体筋炎の一剖検例

[1]鹿児島大学病院神経内科，[2]大悟病院老年期精神疾患センター，[3]大勝病院神経内科
稲森由恵[1]，樋口逸郎[1]，井上輝彦[2]，崎山佑介[1]，橋口昭大[1]，東　桂子[1]，白石匡史[1]，大窪隆一[1]，三山吉夫[2]，有村公良[3]，高嶋　博[1]

【目的】封入体筋炎（IBM）の経過中に肥大型心筋症（HCM）を発症した一剖検例を経験した．本例の臨床的特徴をまとめ，複数の異なる骨格筋および心筋，脳における病理学的特徴，分子遺伝学的背景を明らかにする．また，骨格筋病理所見の経時変化について明らかにする．【方法】70代男性．60代前半発症の緩徐進行性の四肢，肩甲帯の筋力低下・筋萎縮を認め，筋生検にてIBMと診断された．ステロイド投与するも筋力低下は進行し，診断から数年で終日臥床となった．嚥下障害や呼吸筋麻痺は認めなかった．発症10年後に突然死し，病理解剖にてHCMに伴う不整脈死と診断された．本例の姉にも同様の症状を認めた(詳細不明)．複数の異なる剖検筋（上腕二頭筋，大腿直筋，腹直筋，腸腰筋，横隔膜）について，経時変化を含めた組織化学的・免疫組織化学的検討を行った．また，上腕二頭筋において生検筋との経時変化について検討した．剖検心筋・脳について組織化学的検討を行った．肥大型心筋症の原因遺伝子について検索を行った．
【結果】横隔膜を含めた全ての骨格筋で炎症細胞浸潤，rimmed vacuoleを認めたが，心筋では認めなかった．生検筋と比較し，剖検筋では免疫療法にて炎症細胞浸潤は減少していたにも関わらず，rimmed vacuoleやTDP43陽性depositの頻度は増加していた．脳でアルツハイマー変化は認められなかった．Myosin binding protein C3遺伝子に変異を認めた．
【結論】IBM進行例では病理学的に呼吸筋を含めた全ての骨格筋が侵されていた．IBMの進行過程には，自己免疫より筋変性がより関与していると考えられた．本例においてMYBPC3遺伝子変異が心筋病変だけでなく，骨格筋病変にも影響を及ぼした可能性が示唆された．

P(1)-365
炎症性筋疾患におけるinnate T細胞の解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経病理
荒川武蔵[1]，河内　泉[1]，佐治越爾[1]，柳川香織[1]，横関明子[1]，豊島靖子[2]，西澤正豊[1]

【目的】Mucosal-associated invariant T cells（MAIT）細胞は血液・腸管粘膜固有層・腸管膜リンパ節に豊富に分布するinnate T（*i*T）の一つである．ヒトではVα7.2 semi-invariant T-cell receptor（TCR）鎖を持ち，interleukin（IL）-18R^{+}CD161^{high}を発現することが特徴である．標的臓器に瞬時に浸潤し，IL-17をはじめとしたサイトカインを産生することで，関節リウマチなどの自己免疫病態や結核などの感染病態に関与することが知られている．そこで我々は炎症性筋疾患においてMAIT細胞動態を解析し，その発症機序を考察した．【方法】2003年から2011年に入院し，筋生検により確定診断した炎症性筋疾患17例（polymyositis［PM］12例，dermatomyositis［DM］5例）の筋凍結標本を用いた免疫組織学的検討を行い，MAIT細胞動態とその関連分子を解析し，さらに臨床経過を後方視的に検討した．【結果】炎症性筋疾患のうち5例(29%)でMAITに特徴的なVα7.2鎖をもつ細胞を多数認めた．その全例がPMであった．Vα7.2^{+}細胞は筋内鞘主体に多数認め，筋囲膜の浸潤はごく少数のみであった．さらにVα7.2^{+}細胞はIL-18Rを発現していることから，そのTCRはsemi-invariantであることが推測された．尚，免疫療法後に採取された生検筋標本5例（PM 3例，DM 2例）全例で同細胞の浸潤を認めなかったことから，免疫療法により標的臓器内から速やかに消失する特徴をもつことが推測された．【結論】MAIT細胞はCD3^{+}CD4^{-}CD8^{+}，CD3^{+}CD4^{-}CD8^{-}の表現型を持つ*i*Tである．炎症性筋疾患におけるMAIT細胞動態，特にPMにおける筋内鞘主体の分布は，従来から報告されている筋内鞘主体のCD8陽性細胞分布と類似していることから，MAIT細胞がPMの病態形成メカニズムに何らかの関与をもつ可能性が示唆された．

P(1)-366
悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患の病態におけるMIP-3αの関与

名古屋大学神経内科
木村正剛，中西浩隆，野田智子，松尾幸治，祖父江元

【目的】悪性腫瘍を合併した炎症性筋疾患（以下paraneoplastic inflammatory myopathyPIMと略す）の生検筋におけるケモカインの発現と病態への関与を検討した．【対象】PIM 20例（男13例，女7例）．悪性腫瘍を伴わない皮膚筋炎（DM）20例（男10例，女10例）．正常対照（NC）4例（男4例）．【方法】各症例の凍結筋組織より調整した溶液中のMCP-1，MIP-3α，SDF-1α，IP-10の発現量をELISAキットで測定し，MIP-3αの発現量からみたPIMの臨床徴候も検討した．【結果】ELISAではIP-10（pg/mg）：PIM80.8±100.7，DM124.6±122.5，NC1.4±1.4 MCP-1（pg/mg）：PIM22.0±27.3，DM29.2±29.3，NC4.9±4.6 SDF-1α（pg/mg）：PIM24.7±25.7，DM（7例）75.6±47.6，NC9.8±11.2 MIP-3α（pg/mg）：PIM1.4±2.5，DM（7例）1.1±0.6，NC0.4±0.4であった．この中でPIM群のMIP-3αの発現は高値をとる4例（5.7±3.0）と低値16例（0.3±0.2）の乖離した2群に分けられた．高値群4例のMIP-3αはDMとの比較でも強く発現していた($p<0.0001$)．PIMのうちMIP-3α高値群4例と低値群16例の臨床徴候の検討では，年齢，性別，嚥下困難，筋痛，間質性肺炎の合併率，癌の種類に有意差を認めなかった．一方，高値群はCK値が9255±4147（IU/L）で低値群4255±4540（IU/L）より高かい傾向にあり，筋炎の発症から症状のピークまでの期間が2.4±1.8ヶ月で低値群3.3±3.5ヶ月より有意に短かった（$P=0.015$）．筋病理で高値群は全例，瀰漫性の高度細胞浸潤を認めた．低値群では16例のうち局在性7例，多発局在性5例，瀰漫性4例であった．【考察】今回MIP-3α高発現例は進行が早く，CK高値の傾向があり病理所見で単核細胞浸潤が高度である傾向を認めた．PIMの病態にMIP-3αが関与している可能性が示唆された．

P(1)-367
抗 SRP 抗体陽性筋炎3例の臨床・病理組織像と治療経過の検討

山口大学神経内科
本田真也，清水文崇，安部鉄也，中野雄太，小笠原淳一，
尾本雅俊，古賀道明，川井元晴，神田　隆

【目的】抗 SRP 抗体はステロイド抵抗性筋炎で高率に認める筋炎特異的自己抗体であり，抗 SRP 抗体陽性筋炎は皮膚筋炎・多発筋炎とは臨床像，病理像ともに異なる疾患概念とされている．当院で診療にあたった抗 SRP 抗体陽性筋炎3例の筋病理像と臨床的特徴を検討した．【対象・方法】(症例1) 66歳男性．大腿筋，上腕二頭筋に把握痛があり，頸部前屈と体幹筋に筋力低下を認め，CK 13645 IU/L であった．(症例2) 41歳女性．上腕二頭筋，上腕三頭筋に把握痛があり，頸部前屈と体幹筋に筋力低下を認め，CK 8796 IU/L であった．(症例3) 40歳男性．三角筋，上腕二頭筋，大腿四頭筋に把握痛があり，頸部前屈と体幹筋に筋力低下を認め，CK 14157 IU/L であった．【結果】3例とも抗 SRP 抗体が陽性であり，筋肉 MRI で T1高信号を伴わない T2高信号域を認めた．同部位から施行した筋生検では3例とも HE 染色で筋線維の大小不同，壊死再生像が目立ち，間質の増生が顕著であったが，明らかな炎症細胞浸潤は認めなかった．HLA-ABC の高発現した筋線維はごく一部であった．C5b-9免疫染色では筋内鞘小血管および一部の筋線維に補体複合体の沈着が認められた．いずれの症例もステロイド単独では筋力は改善せず，IVIg，Cyclophosphamide pulse，MTX をそれぞれ併用した．IVIg 使用例では筋力の著明な改善を認めたが，Cyclophosphamide，MTX 使用例では筋力の改善は乏しかった．【結論】抗 SRP 抗体陽性筋炎の筋病理像では壊死再生像，間質の増生が目立ち，炎症細胞浸潤が乏しいと報告されているが，当院の3例も同様の筋病理所見を呈していた．また，C5b-9染色で筋内鞘小血管および筋線維の一部に補体複合体の沈着を認めたことから，何らかの液性免疫が関与している可能性が考えられた．抗 SRP 抗体陽性筋炎は治療抵抗性であることが多く，当院の3例でもステロイドのみでは筋力の改善が十分でなく，IVIg や免疫抑制剤などの併用を早期から考慮する必要がある．

P(1)-368
壊死性筋症の臨床病理像の解析

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]虎の門病院神経内科
坂内太郎[1]，肥田あゆみ[1]，前田明子[2]，清水　潤[1]，辻　省次[1]

【目的】壊死性筋症は，亜急性の左右対称性の高度筋力低下，CK 著増，筋組織上の炎症細胞集族に乏しい高度の壊死再生像で特徴づけられる．抗 SRP 抗体陽性筋症の他，悪性腫瘍，ウイルス感染等，様々な原因により生じるが，治療法を含めた臨床像に関しての報告は少ない．今回，壊死性筋症例の臨床病理像を解析した．
【方法】当科経験筋炎症例328例中壊死性筋症と診断された症例を抽出し，臨床経過，筋生検病理像，治療反応性を解析した．
【結果】9例（男女比5：4，発症年齢24-77歳，うち抗 SRP 抗体陽性5例，担癌患者3例）が抽出された．CK 平均値は10276（5180-19920）IU/dL と高値で，いずれも近位筋優位の筋力低下を認め，MMT3以下の高度筋力低下（8/9），嚥下障害・構音障害（4/9），筋痛・把握痛（5/9），筋萎縮（4/9）を有した．筋生検では，全例で筋線維の大小不同，壊死・再生像の多発を認めたが，炎症細胞集族は乏しく，MHC-class1の非壊死筋線維上の発現亢進はないか，部分的に軽度認めるのみであった．自己免疫疾患，間質性肺炎の合併はなく，症担癌患者1例で皮疹を認め，抗 SRP 抗体陽性の女性1例は妊娠を契機に発症していた．治療は全例大量 PSL で開始，パルスは5例，免疫抑制剤6例，IVIg5例であった．抗 SRP 抗体陽性2例では，経過中に呼吸機能低下をきたし一時的な人工呼吸器管理を要した．担癌患者を除いて，退院までの期間は平均5.3（3-10）ヶ月で，筋力改善は充分ではなく，生存6例（SRP 陽性5例と陰性1例）中，3例は CK 正常化あるいは軽度高値と改善するも治療継続中，3例はコントロール不良で治療に難渋している．
【結論】壊死性筋症は重症化しやすく，ステロイドや免疫抑制剤による早期の治療介入が重要だが，症例に応じ治療法を選択せねばならない．リツキシマブも含め，新たな治療法の開発が必要である．

P(1)-369
平成23年夏季に都内で多発した良性のウイルス性筋炎

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
村田眞由美，今村友美，井上雅史，北薗久雄，紺野晋吾，
中空浩志，野本信篤，杉本英樹，藤岡俊樹

【目的】平成23年夏季に多発したウイルス性筋炎の特徴について報告する．【方法】平成23年7月から8月に当院でウイルス性筋炎と診断された9例の患者を後向きに検討した．各種ウイルス抗体価の測定は HI 法を用いた．発症早期と発症2-3週間後の回復期にウイルス検査を施行した．【結果】全例が男性で，年齢31-43歳（平均38.9歳）であった．2例が発症前に子供の発熱を認めたが子供の症状は発熱のみで筋肉症状は認めなかった．主訴は8例が筋肉痛・筋脱力，1例がふらつきであった．筋肉症状が出現する前に38℃以上の発熱を認めたのは6例であった．CPK 最高値は，93-17311U（平均736IU）．パラインフルエンザウイルス（PIV）3型に対する抗体価が全例10倍以上であった．ペア血清が測定できたのは5例であり，2倍上昇したものが4例であるが，4倍以上上昇した例はいなかった．全例で CPK は発症数日以内に最高値に達し，筋肉症状は2週間から1カ月で改善しその後症状の出現はなかった．【考察】今回，我々が経験した9例の良性の筋炎と思われる症例は全例男性で PIV3型感染に関連という共通した特徴を有した．同時期には，患者居住地では PIV3型の流行は認められていないが，男性特有の免疫反応の影響で PIV3型が骨格筋に影響を及ぼしたと考えられる．免疫学的背景や原因ウイルスの生物学的検討，組織学的検討が必要である．【結論】2011年夏期に東京都区西南部に多発した PIV3型感染に関連した筋炎は，30-40代の男性に特異的で良性経過をたどることが特徴的である．

P(1)-370
デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者における言語性 IQ（verbal IQ，VIQ）の経過

大牟田病院神経内科
荒畑　創，渡邊暁博，河野祐治，古谷博和，藤井直樹

【目的】DMD 患者における臨床的特徴は，近位筋優位の進行性の筋萎縮・筋力低下，心筋障害・拡張性心筋症，知能低下（正常から高度の知能障害まで様々であるが，平均 IQ は70∽80とされている）．前2者は，疾患の経過として進行性に機能低下をきたし，生命予後に関与すると言われているが，知能においてはこの自然経過は報告されていない．【対象】DMD の診断確定患者46人のうち，同意の得られた16名の患者（15.2歳±1.5，8歳1ヶ月∽30歳0ヶ月）において，上肢運動機能障害の影響を受けにくい VIQ を，期間をおいて複数回の測定を行い，経過を検証した．【結果】16名の患者において，VIQ（初回時71.6±4.1）の低下が経時的に認められなかった（検査の間隔4.5年±0.5，0.9∽8年）．【結論】DMD 患者は，心筋細胞と同じく再生することの少ない神経細胞においてもジストロフィンによる機能障害を来すことは，知能低下があることからも示唆されるが，その経過においては機能低下が明らかとはならなかった．【考察】DMD 患者においては，VIQ の低下が経過においてみられなかった．DMD 患者の生命予後が延長している現在，四肢の運動が困難となる患者が多いものの，彼らの社会的教育・活動は十分行う事が可能と考えられた．

P(1)-371
筋音図を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーの機能評価

長崎川棚医療センター臨床研究部神経内科
福留隆泰，白石裕一

【目的】興奮収縮連関（E-C coupling）に関与する分子としてジストロフィン関連蛋白が知られており，*mdx* マウスでは E-C coupling の障害が示されている．第51回の本大会では桑原らが考案した方法（Clin Neurophysiol 2007）を用いてデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者における E-C coupling を検討した．今回は筋音図を用いた新たな評価法を考案し E-C coupling を検討した．筋音図は筋収縮に伴う筋の機械的変量を体表から記録するもので，誘発筋電図と組み合わせることで E-C couplingの評価に有用と考えられた．
【方法】正常コントロール6名（男3名，女3名，平均年齢38歳），DMD 患者4名（4歳，15歳，16歳，17歳）と4歳患児の母親（42歳）を対象とした．表面皿電極を利き手の短母子外転筋に，筋音図の記録端子を短母子外転筋の筋腹に装着．正中神経を電気刺激して複合筋活動電位（CMAP）と誘発筋音図（MMG）を同時記録し，CMAP の立ち上がりと MMG の立ち上がりの潜時差を E-C coupling time（ECCT）として求めた．ジストロフィン遺伝子解析の同意を得られた患者では解析を行った．
【結果】正常コントロールの ECCT は3.57±0.16msec であった．DMD 患者の ECCT はそれぞれ4.30msec（4歳例），5.06msec（15歳例），4.73msec（16歳例），6.95msec（17歳例）で，4歳患児の母親は3.92msec であった．ジストロフィン遺伝子変異は，エクソン70の欠失（4歳例），エクソン44の欠失（16歳例），エクソン48-63の重複（17歳例）であった．
【考察】DMD 患者全例および保因者で ECCT が延長しており，E-C coupling の障害が示唆された．ジストロフィン遺伝子の欠失例よりも重複例で ECCT がより延長していたが，より多数例での検討が必要と考えられる．ECCT はジストロフィン蛋白機能の一部を反映していると考えられ，重症度との比較検討が必要である．また，遺伝子治療の効果判定の指標となる可能性が考えられる．

P(1)-372
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける心不全早期合併要因の検討

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]熊本再春荘病院循環器内科，[3]医療法人杏和会城南病院神経内科
石崎雅俊[1]，上山秀嗣[1]，立石真知子[1]，増田曜章[1]，
西田泰斗[1]，三角郁夫[2]，今村重洋[1]，内野　誠[3]

【目的】Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）の心不全進行度は年齢と関係なく多様であり，10代前半においても重症心不全例がみられる．その原因の一つとして，肥満，知能低下に伴う自己管理の不徹底など生活因子の関与が考えられている．今回，心不全早期合併例において Body Mass Index（BMI），知能低下との関連を調査した．【方法】(1) 2010年～2011年に診療した12～45歳の DMD 患者22名（平均年齢24±10歳，入院14名，外来8名）を対象とし，心エコー検査，BMI を測定し，心不全早期合併例と BMI の関連を検討した．(2) 過去に測定しえた若年 DMD 患者14名（8～16歳）の総 IQ と長期予後の検討を行った．【結果】(1) 22名中5名（約23％）が拡張型心筋症（DCM）による重症心不全（平均 EF　25.7％）をみとめた．DCM 合併例5名中4名が10代であり，全て外来フォロー例であった．平均 BMI は15.9±5.7（10代平均：20.1，20代平均：11.4，30代平均：13.5）であり，10代 DCM 非合併例では平均 BMI　16.5であるのに対し，10代 DCM 合併例では平均 BMI　23.6と高値であった．また14歳に死亡した DCM 合併例は BMI 30.4と高度肥満をみとめたのに対し，同胞である21歳兄は BMI 11.4であり，心機能正常であった．(2) 総 IQ 70以上の症例では，9名中8名が現在も生存（平均34.6歳）しているのに対し，総 IQ70未満の症例5名は全て死亡し（平均死亡年齢23.6歳），5名中4名の死因は心不全であった．【結語】心不全早期合併例では，BMI 高値，知能低下との関与が考えられた．若年 DMD 例では，適正な体重コントロールが重要であり，特に知能低下例では，自覚症状に乏しく，早期より心機能モニタリングが必要である．

P(1)-373
Duchenne 型筋ジストロフィー進行例では腎機能障害が多い

刀根山病院神経内科
松村　剛，齊藤利雄，藤村晴俊，佐古田三郎

【目的】Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）では，心機能低下が長期にわたるため循環不全リスクが高い．腎機能は循環動態を反映するが，標準的指標である creatinine（Crnn）は筋萎縮患者で低下するため DMD では問題がある．DMD の腎機能を正確に把握するため，骨格筋量の影響を受けない cystatin C（CysC）を用いて評価した．【方法】対象は当院受診中で非急性期に CysC を検索した DMD 患者103名．平均年齢は26.2±9.2歳で，呼吸器装着者が87名，心筋障害治療中の患者が89名．同一採血データから hemoglobin（Hb），blood urea nitrogen（BUN），Crnn，BNP，CysC，β2-microglobuline（b2MG），直近の心エコーデータから LVDD，FS を抽出し CysC との相関を検索した．年齢と腎機能の関連についても検討した．【結果】Crnn は0.16±0.10mg/dl で2名を除き低値を示したが，CysC は0.81±0.59mg/L で18名が高値を示した．b2MG は測定した24名中7名が高値で，平均2.47±2.69mg/L であった．腎機能指標相互の相関を対数値で検索したところ，CysC と b2MG は r=0.954と高い相関を示したが，CysC と Crnn は r=0.623で CysC と BUN の r=0.720より低かった．CysC および b2MG が高値を示したのは全員20歳以上で，CysC の平均値は加齢に伴い上昇したが Crnn では変化を認めなかった．CysC 対数値と Hb は r=−0.519と負の相関を示し，Hb 10g/dl 未満の患者は全て CysC 高値であった．一方，心機能は BNP 対数値および FS が CysC 対数値と低い相関を認めたものの，LVDd と CysC には相関がなかった．【考察】CysC と b2MG の相関は極めて高く，DMD の腎機能指標として実用的と思われた．一方，Crnn はほとんどの患者が低値で CysC との相関も不十分であった．CysC は加齢とともに上昇し，DMD 進行例で腎機能障害が多いことが示された．貧血と腎機能との相関も示唆された．貧血は心負荷の一因となるため，腎機能と合わせて留意すべきと考える．DMD 進行例では心腎貧血連関に留意した医療的管理が重要である．

P(1)-374
CT を用いたベッカー型筋ジストロフィーの骨格筋量の定量的評価

鈴鹿病院神経内科
久留　聡，小長谷正明，酒井素子

【目的】ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）の骨格筋量変化を多数例で検討した報告は少ない．われわれは CT による骨格筋定量指標として muscle volume index（MVI）および％MVI を開発したが，この指標を用いて BMD における骨格筋量の変化につき後方視的に検討した．【方法】当院に通院ないし入院中の BMD 患者22例（全例男性，7∽77歳，発症年齢3∽44歳，罹病期間5∽57年）の骨格筋 CT（大腿最大周囲径レベル，日立 RUBUSTO で撮影）を対象とした．BMD の診断は臨床経過，筋病理およびジストロフィン遺伝子解析からなされたものである．DICOM データを画像解析ソフトに取り込み CT 値ヒストグラムを作成し，さらに partial volume effect を補正して％MVI を算出した．【結果】BMD の大腿レベルの骨格筋群は，外側広筋，大腿二頭筋が早期から障害され，薄筋や縫工筋が末期まで残存する特徴的なパターンが認められ，デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の障害パターンとほぼ一致していた．ジストロフィン遺伝子のエクソン45∽47欠失群（A 群：9例）およびエクソン45∽48欠失群（B 群：5例）においては，罹病期間と Ln（％MVI）の間に有意な強い負の相関が認められた（A 群：r=−0.95，p<0.001，B 群：r=−0.90，p<0.05）．得られた近似式から半減期を計算すると，A 群は20年，B 群は15年であった．エクソン45より近位変異群と遠位変異群とで比較を行ったが明らかな差は認められなかった．【考察】BMD において骨格筋量は指数減衰することが示された．このように定量的指標をもちいて BMD の骨格筋量の経過を記述すること及び遺伝子変異と筋量変化との関係についてのデータを蓄積することは予後予測や治療効果判定のために重要であると考えられる．

P(1)-375
筋ジストロフィー患者における気胸の検討

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]熊本再春荘病院放射線科，[3]医療法人杏和会城南病院神経内科
増田曜章[1]，立石真知子[1]，石崎雅俊[1]，西田泰斗[1]，
上山秀嗣[1]，古閑幸則[2]，小出達也[3]，今村重洋[1]

【目的】筋ジストロフィー患者では，呼吸筋麻痺の進行による呼吸不全のため，非侵襲的陽圧換気（NPPV）や気管切開陽圧換気（TPPV）などの人工呼吸管理を必要とすることが多い．神経筋疾患患者における呼吸器系合併症の一つである気胸について検討する．【方法】対象は，2008年から2011年において当院に入院，もしくは外来通院をしている筋ジストロフィー患者107名（Duchenne 型筋ジストロフィー DMD30名，Becker 型筋ジストロフィー BMD15名，筋強直性ジストロフィー MD41名，肢帯型筋ジストロフィー LGMD8，他13名）について，気胸の発症と誘引について検討した．また，CT を用いてブラなどの肺病変の有無・Cobb 角，計算ソフトを用いて肺容積，および人工呼吸器設定との関連について検討した．【結果】外傷や医原性によるものを除き，気胸を発症した患者は8名であり，全て原疾患の進行している入院患者であった．患者の疾患内訳は DMD5名，LGMD1名，他2名（先天性筋線維タイプ不均等症1名，ネマリンミオパチー1名）であった．このうち，NPPV 使用者6名（DMD4名，先天性筋線維タイプ不均等症1名，ネマリンミオパチー1名），TPPV 使用者1名（DMD1名），非使用者1名（LGMD1名）であった．気胸の部位は，右側4名，左側2名，両側2名であった．特に DMD 患者において，気胸群は，非気胸群と比較して，人工呼吸器設定における吸気圧，左右の肺容積比が有意に高値であった（p<0.05）．また，気胸を発症した8名中6名において，気胸の初発の部位は肺容積が少ない側に認め，7名で気胸の再発を繰り返していた．【結論】当院における神経筋疾患患者において，気胸の発症は DMD 患者に多く認められた．神経筋疾患患者における気胸の発症には，人工呼吸器設定に加えて，左右の肺容積の差が影響しているかもしれない．

P(1)-376
筋ジストロフィー入院患者における MDQoL-60の検討

[1]熊本再春荘病院神経内科，[2]同療育指導室
上山秀嗣[1]，西田泰斗[1]，増田曜章[1]，石崎雅俊[1]，河野宏典[2]，
能美禎夫[2]，久継昭男[2]，今村重洋[1]

【目的】療養介護病棟入院中の筋ジストロフィー患者は高度な ADL 障害に加え，経管栄養や人工呼吸器装着中の場合が多く，長期入院に伴う QOL の低下が懸念される．我々は療養介護病棟に長期入院中の筋ジストロフィー患者の QOL を評価することを目的として，2005年に筋ジストロフィー臨床研究班（川井班）により作成された疾患特異的 QOL 評価法である MDQoL-60を用いて検討した．【方法】当院療養介護病棟に長期入院中の筋疾患患者42例（DMD 12，BMD 5，LGMD 8，MD 10，他7）についてインタビュー形式で MDQoL-60（11領域60項目）を実施し，統計学的に解析した．【結果】42例中1名を除き自力歩行は不可能で，15名が TPPV，12名が NPPV 施行中であり，8名が胃瘻からの経管栄養であった．MDQoL-60総合計点および各下位領域点数は年齢，性別，病型別で有意差は無く，呼吸状態，嚥下状態によっても有意差を認めなかった．ただし，DMD や MD に比し LGMD や他筋疾患では QOL の低下傾向が認められた．各下位評価項目別では心理的安定，ADL，活動といった項目の点数は低く，家族，排便，性といった項目の点数は高い傾向が認められた．QOL を身体的因子と精神的因子に分けて検討したところ，両者の得点は有意な正の相関を認めた（r=0.63，p<0.01）．個別に下位領域をプロフィール化して観察すると，多様なパターンが観察された．【結論】MDQoL-60による QOL の評価は，筋ジストロフィー入院患者の QOL 向上に向けての療養支援計画の参考になると思われる．

P(1)-377
神経・筋疾患における内視鏡補助下小開腹胃瘻造設術の有用性について―筋ジストロフィーを中心に―

[1]独立行政法人国立病院機構徳島病院内科，[2]独立行政法人国立病院機構徳島病院外科，[3]独立行政法人国立病院機構徳島病院小児科，[4]徳島市民病院外科，[5]独立行政法人国立病院機構徳島病院神経内科
柏木節子[1]，木村成昭[1]，武久政嗣[2]，宮崎達志[3]，川人雅美[3]，
三好孝典[4]，齋藤美穂[1]，渋田佳子[5]，川村和之[5]，有井敬治[5]，
三ツ井貴夫[5]，橋口修二[5]，乾　俊夫[5]，足立克仁[1]，川井尚臣[1]

【目的】内視鏡下胃瘻造設術（PEG）での術中及び交換時の事故がしばしば報告される．当院では神経・筋疾患に内視鏡補助下小開腹胃瘻造設術を行っておりその有用性を報告する．【方法】平成19年より当院で行った内視鏡下腹壁小切開併用胃瘻造設術79例（Duchenne 型筋ジストロフィー28例，Becker 型筋ジストロフィー1例，顔面肩胛上腕型筋ジストロフィー2例，筋強直性筋ジストロフィー3例，カルバイン欠損症1例，ミトコンドリア脳筋症2例，パーキンソン病16例，筋萎縮性側索硬化症5例等）で麻酔方法，手術時間，交換時の事故の有無を検討する．79例には NIPPV 使用例が40例含まれる．胸腹部正面単純 X 線写真，胸腹部骨盤単純 CT 像，上部消化管内視鏡検査で腹壁と胃前庭部，結腸，肝臓等の位置関係を把握し，外科医が腹部正中に3から5cm の切開を行い直視下で胃を確認．内視鏡医が咽頭麻酔なく仰臥位で上部消化管内視鏡を行って位置を決定，腹壁と胃を縫合し胃瘻造設する．【結果】麻酔方法は全例1％キシロカインでの局所麻酔でありた．23例でプロポフォール等で鎮静を行ったが，それ以外は内視鏡医と対話をしつつ手術を終えた．手術時間は平均27.5分．緊急挿管した症例や止血困難な出血を認めた症例はない．術後は訴えに応じてペンタジン筋注やパラセタ坐薬等を2日目迄使用．術後3日目以降鎮痛剤を必要とした症例はない．術後4日目より全例で胃瘻を用いての水分補給あるいは栄養を開始．胃瘻交換の際に誤挿入した症例はない．【結論】神経・筋疾患では胃体部が拡張し前庭部が狭く，腹壁と胃の間に結腸や肝臓が存在する事も多い．胃を直視下で確認し胃壁を腹壁に直接縫合する事で，より安全に胃瘻造設できた．局所麻酔で挿管の必要も無く，内視鏡医と対話をしつつ手術を行う事で肉体的・精神的に負担が少ない安全性の高い方法である．腹壁と胃を縫合固定している為，交換時の誤挿入の可能性も少なく安全性の高い有効な方法である．

P(1)-378
福山型先天性筋ジストロフィーにおける PEG 造設の安全性と効果についての検討

[1]新潟病院脳神経内科，[2]新潟病院外科
会田　泉[1]，三吉政道[1]，樋口真也[1]，米持洋介[1]，中島　孝[1]，
金谷　洋[2]

【目的】福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）においては，精神発達遅滞を認めることが特徴の1つであり進行すると嚥下障害により経口摂取が困難となる．また徐々に呼吸不全や心不全の症状が出現する．FCMD 対する PEG（経皮内視鏡的胃瘻造設術）の安全性と造設後の経管栄養の効果について検討した．
【方法】対象は FCMD の男性4名，女性3名の計7名．（PEG 造設時の平均年齢は20.8歳）
術前には十分なプレパレーションを行い，術中には病棟スタッフが手術室内まで付き添い不安や恐怖を軽減するように努めた．PEG の術式は，細径の上部消化管内視鏡と鮒田式胃壁固定具を用いたイントロデューサー法とした．静脈麻酔は使用せず，覚醒したまま施術を行った．（呼吸不全を伴う NPPV 装着例では，鼻マスクを装着したまま経口より細径の内視鏡を挿入した．他の例では経鼻より細径の内視鏡を挿入した．）経管栄養を開始後の体重と栄養状態の経過について検討した．
【結果】全例において安全に PEG 造設が可能であった．6例では現在まで体重は維持できており，最長4年以上 ADL は維持されている．1例では栄養状態は維持できていたが術後8ヶ月後に心不全のために死亡した．
【結論】著明な精神発達遅滞と呼吸不全を伴う FCMD においても静脈麻酔を使用せずに安全に PEG が可能であった．FCMD の長期的な栄養管理にも PEG は有効であり，積極的に胃瘻造設を行い栄養摂取を行うことで体重が安定し長期経過を改善させる可能性があることが示唆された．

P(1)-379

福山型先天性筋ジストロフィーの栄養・呼吸機能：医学的管理導入時期の実態

[1]東埼玉病院神経内科，[2]東埼玉病院循環器科
高田真利子[1]，能重　歩[1]，田中裕三[1]，門間一成[1]，
重山俊喜[2]，谷田部可奈[1]，本間　豊[1]，鈴木幹也[1]，
尾方克久[1]，田村拓久[1]，川井　充[1]

【目的】幼児期以降の福山型先天性筋ジストロフィーにおける嚥下・呼吸機能障害の進行と医学的管理導入の実態を明らかにする．
【方法】1983年1月以降に受診した福山型先天性筋ジストロフィーの患者を対象とし，診療録をもとに調査を行った．栄養および呼吸に関する医学的管理の導入の時期および方法を，診療録から情報を抽出し解析した．
【結果】対象となった患者は32名，そのうち調査時までに死亡した患者は7名であった．生存中の対象患者の調査時平均年齢は16.6±10.1歳，死亡患者の死亡時年齢は25.1±8.9歳であった．医学的栄養管理として中心静脈栄養もしくは流動栄養（経鼻胃管ないし胃瘻による）を導入した患者は11名，人工呼吸療法（非侵襲的人工呼吸ないし気管切開人工呼吸）を導入した患者は8名であった．導入時期は，栄養管理が平均20.9±8.6歳，人工呼吸療法が23.7±7.4歳であった．栄養管理を単独で行ったのは3名，栄養管理と人工呼吸療法をともに行ったのは8名で，人工呼吸療法のみを導入した症例はなかった．栄養管理と人工呼吸療法をともに行った8名のうち，栄養管理が先行したのは4名，人工呼吸療法が先行したのは2名，同時が2名であった．導入時の栄養管理方法は，中心静脈栄養1名，経鼻胃管6名，胃瘻4名であった．導入時の人工呼吸療法の方法は，非侵襲的人工呼吸7名，気管切開人工呼吸1名であった．
【結論】福山型先天性筋ジストロフィーでは，呼吸機能よりも嚥下機能のほうが早く障害される傾向にある．

O(2)-1-1

LARGEによるα-dystroglycanの機能亢進を用いた先天性筋ジストロフィー治療の試み

[1]帝京大学神経内科，[2]帝京科学大学医療科学部
斉藤史明[1]，萩原宏毅[2]，真先敏弘[2]，池田美樹[1]，園生雅弘[1]，松村喜一郎[1]

【目的】福山型先天性筋ジストロフィーやメロシン欠損先天性筋ジストロフィー（MDC1A）では筋細胞膜のdystroglycan（DG）と細胞外基底膜中のlamininとの相互作用の減弱が原因と考えられている．一方で糖転移酵素LARGEがα-DGのlaminin結合能を著明に亢進することが明らかとなった．本研究の目的はモデルマウスを用いてこのα-DG機能亢進による筋ジストロフィー治療の可能性を探ることである．
【方法】我々が作出したLARGEを過剰発現するトランスジェニックマウスをメロシン欠損先天性筋ジストロフィーのモデルマウスである*dy*^{2J}マウスと交配した．誕生した仔マウスの表現型や筋変性の状態など免疫蛍光抗体法，ウエスタンブロット法等を用いて比較検討した．
【結果】LARGE遺伝子が導入された*dy*^{2J}マウス（*dy*^{2J}/LARGEマウス）は通常の*dy*^{2J}マウスと比較してα-DGの著明な機能亢進を示した．さらに*dy*^{2J}/LARGEマウスでは*dy*^{2J}マウスと比較して抗マウスIgG抗体に対する筋線維内部の反応性が減弱し，筋線維周囲の膜構造が安定化した結果と考えられた．しかし予想に反して*dy*^{2J}/LARGEマウスは*dy*^{2J}マウスよりも生育が悪く寿命が短い傾向にあり，さらにH-E染色における筋線維の変性壊死像の改善は認められなかった．
【考察】*dy*^{2J}マウスはlaminin　α2鎖の点変異による基底膜の形成異常が原因と考えられている．LARGEによるα-DGとlaminin の相互作用の亢進により基底膜の構造強化が期待され，実際に抗マウスIgGの反応性からは膜構造の安定化が示された．しかしこれだけでは*dy*^{2J}マウスにおける筋線維の変性壊死は抑制されなかった．今後更なる*dy*^{2J}/LARGEマウスの解析を進める予定である．

O(2)-1-2

mdx及びmdx52マウスを用いたin vivoおよびin vitroでのエクソン・スキップ効率の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部，[2]信州大学第三内科
永田哲也[1]，青木吉嗣[1]，増田　智[1]，谷端　淳[1]，斎藤　崇[1]，中村昭則[2]，武田伸一[1]

【目的】エクソン・スキップはDuchenne型筋ジストロフィーの治療として非常に注目されており，現在，当センターを含めて国際共同治験が進んでいる．in vitroでは，マウスやヒト細胞でエクソン毎のスキップ効率の違いは検討されているが，in vivoでエクソン毎のスキップ効率およびジストロフィンの発現を検討した例は少ない．今回，我々はマウスのエクソン23，エクソン51およびエクソン53スキップに関して，in vivoでのスキップ効率とジストロフィンの発現について検討し，in vitroでのスキップ効率との相関を比較した．【方法】エクソン23スキップでin　frame化するmdxマウスおよびエクソン51および53スキップでin frame化するmdx52マウスを各n＝4を用いて，この各エクソンのスキップに必要な最適配列を検討後，モルフォリノ核酸（PMO）を筋注及び静注で投与し，スキップ効率及びジストロフィンの発現を検討した．さらに各マウス由来の筋芽細胞及びC2C12を使い，PMOを投与して，in　vitroでのスキップ効率を各エクソンで検討した．【結果】各エクソンでの最適スキップ配列を用いた場合でも，in　vivoでもエクソン毎にスキップ効率は異なり，ジストロフィンを一定量発現させるのにPMOに必要な量も異なった．またin　vivoでのスキップ効率の違いは，in vitroでも同じ傾向を示した．【考察】シングル・エクソン・スキップでは，最適，塩基配列を用いても，スキップ毎に効率に大きな違いがあった．またスキップ効率は，今回，調べたエクソンではin vitroおよびin vivoで同じ傾向示しており，in vitroのスキップ効率の検討は最適配列の決定のみならず，in vivoでの投与量の決定に役に立つ可能性があると考えられた．

O(2)-1-3

MRL創傷治癒促進形質による筋ジストロフィー改善機構の解析

川崎医科大学病院神経内科学教室
砂田芳秀，大澤　裕，力丸満惠，林　紗織，村上龍文

【背景】MRL創傷治癒促進マウスは個体識別のための耳穴が自然閉鎖するというユニークな表現型によって発見された自然変異マウスで劣性遺伝形式を示す．これまでに心筋や角膜などの創傷治癒の促進が報告されたが未だ責任遺伝子は同定されていない．【目的】このマウスとジストロフィンを欠損する*mdx*マウスを交配しMRL創傷治癒形質導入による筋ジストロフィー改善効果とその分子機構について検討する．【方法】(1) MRLマウスと*mdx*マウスを交配してF2世代のマウスの耳穴閉鎖表現型とジストロフィン遺伝子型によって野生型，*mdx*マウス，MRL導入*mdx*マウス，MRLマウスの4種類のマウスを得る．(2) MRL導入*mdx*マウスの四肢筋及び横隔膜を採取し筋ジストロフィーの改善効果を解析する．【結果】(1) 6週齢MRL導入*mdx*マウスの四肢筋では，*mdx*マウスで認められる筋細胞の変性・壊死の減少を認め，血清CK値も低下していた．(2) 16週齢及び24週齢MRL導入*mdx*マウスの横隔膜は，*mdx*マウスで認められる筋細胞壊死の減少，再生線維の増加を認めた．(3) 四肢筋及び横隔膜の線維化は減少し骨格筋ヒドロキシプロリン含有量の減少も認められた．(4) MRL導入*mdx*マウスの四肢筋及び横隔膜の筋張力は*mdx*マウスと比較して改善した．(5) *mdx*マウス骨格筋では*p21*（*cdkin1A*）遺伝子発現が上昇し，一方，MRLマウス及びMRL導入*mdx*マウスでは低下を認めた．【結論】MRL創傷治癒形質によってジストロフィン欠損筋ジストロフィーの筋変性が減少し筋再生が促進され，骨格筋線維化は抑制された．*p21*を介する創傷治癒機構からの筋ジストロフィー治療が可能かもしれない．

O(2)-1-4

直接リプログラミング戦略による筋ジストロフィーの再生療法

川崎医科大学病院神経内科
大澤　裕，力丸満惠，林　紗織，村上龍文，砂田芳秀

【背景】一旦分化した体細胞を別の体細胞へ直接リプログラミングする再生医療が注目されている．我々は筋分化調節転写因子X及びその下流のYの導入により線維芽細胞から筋細胞への直接リプログラミングに*in vitro*で成功している．
【目的】得られたそれぞれの細胞のリプログラミングの分子機構を解析し，これらの細胞が筋ジストロフィーの細胞治療ソースとなり得るかについて検討した．
【方法】(1) X発現及びY発現アデノウイルスベクターを，Yを欠損した胎児線維芽細胞（MEF）に導入し*in vitro*での筋細胞分化について解析した．(2) 導入細胞の核を標識して，メロシン欠損先天性筋ジストロフィーモデルdyマウス，及び肢帯型筋ジストロフィー1Cモデルカベオリン-3欠損マウス骨格筋へ移植しin vivoでの骨格筋分化について解析した．【結果】(1) XおよびY導入によってY欠損線維芽細胞は培地上でそれぞれ筋管細胞様に分化して筋線維様の形態となり収縮を開始した．この分化過程でXおよびYの発現は一過性であった．(2) Y導入と異なり，X導入によりYを経由しない筋分化遺伝子群の発現誘導が認められた．(3) 筋ジストロフィーマウスへの細胞移植では，筋線維への導入が確認され欠損蛋白質であるラミニンα-2及びカベオリン-3の発現回復が認められた．(4) 導入細胞核の一部は，筋衛星細胞マーカーで染色された．【結論】線維芽細胞は筋分化調節転写遺伝子XおよびY導入によってそれぞれ異なった機構で*in vitro*でもin vivoでも筋線維まで分化し，一部は骨格筋幹細胞となる．直接リプログラミング戦略による筋ジストロフィーの細胞療法が期待できる．

O(2)-1-5

転写因子Pax3はMyoDと細胞周期の制御因子に作用して筋分化を抑制する

[1]帝京大学神経内科，[2]帝京大学医療技術学部
萩原宏毅[1]，斉藤史明[1]，真先敏弘[1]，清水輝夫[2]，松村喜一郎[1]，園生雅弘[1]

【目的】Pax3は転写因子paired　box（Pax）ファミリーに属し，骨格筋分化の初期の段階で重要な役割を果たしていると考えられている．しかし，その具体的な役割や筋原性制御因子（myogenic regulatory factors；MRFs）の発現にどのように影響しているかなどは不明な点も多い．この Pax3の筋分化における役割と筋原性制御因子に対する影響について，骨格筋由来C2C12培養細胞を用いて検討した．【方法】C2C12細胞にPax3をトランスフェクション法にて過剰発現させ，その筋分化に及ぼす影響を時系列に形態学的に評価した．筋への分化は，myosin heavy chain（MHC）の免疫染色にて確認した．またMRFsの発現についてWestern　blot法にて比較検討した．さらに，Pax3がMRFsをはじめとするC2C12細胞の遺伝子発現に与える影響をマイクロアレイ法を用いて網羅的に検討した．【結果】Pax3をトランスフェクトしたC2C12細胞では，myotubeの形成が減少していた．また，MHCの発現も低下していた．Western blotではMyoDの発現が低下していた．マイクロアレイでは，MyoDの発現が低下し，また細胞周期の制御に関わる遺伝子グループの発現が最も大きく変動していた．【考察】以上の結果から，Pax3はC2C12細胞のmyotubeへの分化を抑制する方向に作用すると考えられた．Pax3はこのようにして，将来骨格筋になるmuscle cell precursorsを未分化な状態に維持する役割を担っているのではないかと考察された．

O(2)-2-1

日本とイタリアにおけるギラン・バレー症候群の臨床・生理・免疫学的比較

[1]千葉大学病院神経内科，[2]Department of Neuroscience and Imaging, University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italy，[3]Departments of Microbiology and medicine, National University of Singapore
関口　縁[1]，三澤園子[1]，Unchini Antonino[2]，澁谷和幹[1]，磯瀬沙希里[1]，那須彩子[1]，金井数明[1]，結城伸泰[3]，森　雅裕[1]，桑原　聡[1]

【目的】ギラン・バレー症候群（GBS）は，脱髄を主病態とする急性炎症性脱髄性多発神経炎（AIDP）と軸索障害を主体とする急性運動軸索型ニューロパチー（AMAN）に大別され，欧米ではAIDPが圧倒的に多く，アジアではAMANが多いとされてきた．また，AMANの発症には抗ガングリオシド抗体が関わっていることが推定されている．イタリアと日本におけるGBSのプロファイルを同一の評価法を用いて比較検討した．
【方法】発症28日以内に初回評価を行ったGBS患者163例（日本110例，イタリア53例）を対象とした．臨床症状，Ho基準による電気診断，抗ガングリオシド抗体（抗GM1・GM1b・GD1a・GD1b・GalNAc-GD1aIgG抗体）の有無について検討した．
【結果】発症年齢（中央値，日本41歳，イタリア49歳），極期重症度（Hughes Grade 4以上，日本42%，イタリア41%）において両国間に相違はなかった．先行感染は上気道炎が日本33%，イタリア40%，下痢が日本35%，イタリア49%で有意差はなかった．顔面神経麻痺の合併は日本で29%であったのに対し，イタリアで59%と有意に多かった（p<0.01）．感覚神経障害は痛覚，振動覚低下の頻度とも両国間に有意差はなかった．電気診断は，AIDPが日本40%，イタリア58%，AMANが日本22%，イタリア17%で，やはりイタリアでややAIDPが多いが従来指摘されているほどの差はなかった．抗ガングリオシド抗体の陽性率は日本，イタリアとも36%と同等であり，抗体の種類にも差はなかった．両国とも，AMANは抗体陽性群に多く，AIDPは抗体陰性群に多い傾向であった．
【結論】日本と比較しイタリアではAIDPが多い傾向にあるが，従来指摘されているほどの差は認めなかった．

O(2)-2-2
ボルテゾミブによる末梢神経障害：軸索イオンチャネル機能検査による検討

[1]千葉大学病院神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科教室，[3]東京都立神経病院神経内科
那須彩子[1]，三澤園子[1]，澁谷和幹[1]，磯瀬沙希里[1]，三津間さつき[1]，能登祐一[2]，藤巻由実[3]，金井数明[1]，桑原　聡[1]

【目的】ボルテゾミブは新規の骨髄腫治療薬である．その機序はプロテアソーム阻害であり有効性は非常に高い．一方，副作用として高頻度に末梢神経障害を惹起し投与量が制限されることが多いがヒトにおける病態はまだ不明の点が多い．骨髄腫患者においてボルテゾミブ投与前より経時的に軸索イオンチャネル機能検査を含めた神経生理学的評価を行い，末梢神経障害発現の病態，早期発見の可能性について検討する．
【方法】対象は未治療骨髄腫患者6例（平均年齢59歳，男性3例）である．ボルテゾミブは通常の用法用量に従い，1サイクルを21日とし，day 1，4，8，11日に投与した．治療開始前より各サイクル初日に，神経学的評価，神経伝導検査，軸索イオンチャネル機能検査を経時的に行った．軸索イオンチャネル機能検査は正中神経の運動及び感覚神経軸索で施行した．
【結果】6人中4人（67%）に痛み，しびれなどの神経症状が発現した．神経症状発現までの期間は平均58日（3サイクル目）であった．3サイクル目初日の評価で，腓腹神経の感覚神経電位の有意な低下傾向を認めた．2サイクル目初日の評価で，感覚神経軸索における有意な superexcitability の上方偏倚，threshold electrotonus の脱分極側の下方偏倚を認め，膜電位の脱分極方向への偏倚が示唆された．運動神経軸索においても類似の傾向を認めた．
【結論】ボルテゾミブによる末梢神経障害の機序の一つであるミトコンドリアの機能異常は Na-K ポンプの機能低下から軸索を脱分極方向へシフトさせると予想される．軸索イオンチャネル機能検査は神経伝導検査，自覚症状の変化に先駆けて，軸索の機能障害を早期に検出できる可能性がある．また，感覚とともに運動神経にも同様の膜電位の変化を認め，ボルテゾミブは blood-nerve-barrier を通過する可能性が示唆された．

O(2)-2-3
多巣性運動ニューロパチー血清は血液神経関門を破綻させる

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科，[2]徳島大学大学院神経情報医学分野神経内科
清水文崇[1]，佐野泰照[1]，斎藤和幸[1]，安部真彰[1]，前田敏彦[1]，春木明代[1]，松井尚子[2]，宮城　愛[2]，梶　龍兒[2]，神田　隆[1]

【目的】慢性炎症性脱髄性根神経炎（CIDP）では血液神経関門（BNB）の破綻が発症，増悪の鍵となる．ガンマグロブリン大量静注療法などの免疫療法が有効であり，CIDP の類縁疾患であると考えられている多巣性運動ニューロパチー（MMN）でも，BNB の破綻が発症，増悪の鍵となる可能性が推測される．これまでに極めて少数であるが，多巣性運動ニューロパチーでの生検標本や剖検標本を用いた病変部位の病理像が報告されており，血管周囲の脱髄性病変を主体とするが再髄鞘化に乏しく，BNB の破綻を疑う所見を伴うと述べられている．しかし，病変部位の首座である運動神経の生検が困難であるため，末梢神経標本を用いた免疫組織学的検索には限界があり，MMN における BNB 破綻のメカニズムはこれまでに十分な解明が不可能であった．MMN 血清での BNB 破綻の分子メカニズムを，ヒト BNB 構成細胞を用いて細胞生物学的見地から検討した．【方法】我々が樹立したヒト BNB 構成血管内皮細胞（PnMECs）とペリサイトの不死化細胞株に対する MMN 血清（N＝14）の効果を検討した．対照として正常血清10例を用いた．PnMECs の tight junction 関連分子（claudin-5，occludin）の発現変化とペリサイトの基底膜関連分子（fibronectin）の発現変化を Western blot 法で解析した．PnMECs の電気抵抗値と NaF 透過性の変化を測定した．【結果】MMN 血清を作用させると PnMECs の claudin-5の発現が低下し，電気抵抗値が低下し NaF 透過性は増加したが，正常血清を作用させても変化はなかった．MMN 血清をペリサイトに作用させると fibronectin の発現が増加した．
【考察】MMN 患者血清中に含まれる何らかの液性因子が，PnMECs に作用し claudin-5の発現を低下させ BNB のバリアー機能を破綻させ，ペリサイトに作用し基底膜の肥厚を生じさせていることが明らかとなった．今後，MMN 血清による BNB 破綻メカニズムを分子レベルで更に解析する予定である．

O(2)-2-4
細胞外 H1蛋白は末梢神経・胸腺における新しいラミニン結合蛋白である

[1]帝京科学大学東京理学療法学科，[2]帝京大学神経内科，[3]帝京科学大学作業療法学科
真先敏弘[1]，斉藤史明[2]，萩原宏毅[3]，松村喜一郎[2]，園生雅弘[2]

【目的】以前，私たちは末梢神経・胸腺に存在する未知の30kDa ラミニン結合蛋白を発見し，LBP30と名付けた．本研究はアミノ酸配列の決定により LBP30遺伝子を同定するとともに， LBP30の局在部位を明らかにすることを目的とする．
【方法】ニワトリ（5羽）胸腺の粗膜分画より，heparin affinity column と DEAE Sepharose column を用いて LBP30を精製する．精製後，部分アミノ酸配列を決定する．また，免疫染色により，LBP30の局在部位を明らかにする．
【結果】LBP30は pH12アルカリ抽出で最も効率よくトリ胸腺の粗膜分画より抽出された． これを上記2種の column における0.8M NaCl 抽出を連続することで，LBP30の精製に成功した．精製 LBP30の protein sequencing を施行し，4つの内部アミノ酸配列を決定した．アミノ酸配列ホモロジー検索（BLAST）の結果，これらの配列はトリ Histone H1.01，C 末端の高度に保存された配列に100％一致した．また免疫染色により，LBP30（H1）は胸腺・末梢神経の細胞外に局在することが分かった．
【考察】LBP30は Histone H1であることが同定された．Histone H1蛋白は核内のみならず，細胞外にも存在する．この細胞外 H1蛋白は末梢神経・胸腺における新しいラミニン結合蛋白である．近年，H1蛋白の末梢神経再生作用が報告されたように，細胞外 H1蛋白はラミニンのさまざまな生理作用を仲介・調節している可能性がある．

O(2)-2-5
中枢神経障害を伴う CIDP における neurofascin を標的とした新規自己抗体

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院臨床神経免疫学
河村信利[1]，松下拓也[2]，重藤寛史[1]，大八木保政[1]，吉良潤一[1]

【目的】慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）では自己抗体の病態への関与が考えられているが，確立された生体マーカーはない．CIDP の診断，病態解明に有用な自己抗体反応を明らかにする．【方法】CIDP，多発性硬化症（MS），視神経脊髄炎（NMO），ギラン・バレー症候群（GBS），その他の末梢神経疾患（ON），健常者を対象として，免疫組織化学染色，ウエスタンブロット，ELISA 法による血清の自己抗体の検索を行った．【結果】CIDP 患者血清を用いたラット坐骨神経での免疫組織化学染色において，中枢神経障害を伴う CIDP2例でランビエ絞輪，傍絞輪部への特異的な IgG 反応を認めた．イムノブロッティングでは中枢神経障害を伴う CIDP 患者血清において，坐骨神経，小脳ライセートへの IgG 反応性を neurofascin に一致するバンドとして認め，血清 IgG はリコンビナント neurofascin 蛋白に対する結合性も認めた．ELISA による多数例での血清中抗 neurofasicn 抗体の測定では，CIDP 群は MS/NMO 群，ON 群，健常者群よりも有意に高い抗体反応を認め，特に中枢神経障害を伴った CIDP2例は高い抗体価を示した．抗 neurofasicn 抗体強陽性を示した中枢神経障害を伴う CIDP2例は臨床的に頭部 MRI で明らかな白質病変をきたし，1例では馬尾の肥厚，軽度増強効果を認め，神経伝導検査では明らかな伝導ブロックや時間的分散および著明な伝導速度の低下がみられた．【結論】一部の CIDP，特に中枢神経障害を合併する CIDP において抗 neurofascin 抗体が新規診断マーカーとなる可能性および同抗体による絞輪，傍絞輪部を標的とした自己抗体反応が末梢，中枢神経の脱髄性の病態に関与している可能性が考えられた．

O(2)-2-6
カニクイザル脊髄後根神経節を用いた細胞特異的ターゲッティングの実現

[1]滋賀医科大学神経内科，[2]滋賀医科大学分子遺伝学講座
早瀬史子[1]，寺島智也[1]，小川暢弘[1]，小島秀人[2]，山川　勇[1]，大井二郎[1]，金　一暁[1]，川合寛道[1]，前川　聡[1]

【目的】神経因性疼痛発症に，脊髄後根神経節（dorsal root ganglion，以下 DRG）機能異常の関与は明らかであり，DRG 特異的分子標的治療が実現すれば，神経因性疼痛の有効かつ安全な治療法となると考えられる．我々はこれまでに，マウス DRG 特異的に接着する，3種類の7桁ペプチド配列を同定し，実際にマウス DRG を標識することを証明した．今回我々は，ヒトへの臨床応用の前段階として，霊長類（カニクイザル）DRG を用いて，マウス DRG 特異的ペプチドがサル DRG を標識するかを検討した．
【方法】カニクイザルから取り出した DRG を，酵素的処理により DRG ニューロンに単離，初代培養を行った．3種類のマウス DRG 特異的ペプチドにビオチン標識したものを合成した．対照実験として，ビオチン標識した筋肉特異的ペプチドを合成して用いた．カバーガラス上に培養したサル DRG ニューロンに，各々のビオチン標識ペプチドを反応させ，固定した後，ペルオキシゾーム-アビジンをビオチン化ペプチドと結合させ，DAB 発色を行った．顕微鏡下で染色性を評価し，個々のペプチドの親和性を評価した．
【結果】サル DRG は，マウス DRG の単離方法に変更を加えて，単離・培養することに成功した．また，ビオチン標識したマウス DRG 特異的ペプチドを用いた免疫染色ではサル DRG にも強い染色性が認められ，シュワン細胞には染色性が認められなかった．筋肉特異的ペプチドを用いた免疫染色では，DRG 及びシュワン細胞共に弱い染色性が認められたが，染色性の差は認められず，細胞特異性は認められなかった．
【考察】マウス DRG 特異的ペプチドがサル DRG にも特異的に結合することが証明された．この DRG 特異的ペプチドを用いれば，極めて有用な薬剤送達法が実現できると考えられる．さらに，将来ヒトへの臨床応用を考える際，構造的，遺伝学的にヒトと近い関係にある霊長類を用いた研究は，非常に研究意義が高いと考えられた．

O(2)-3-1
日本人多発性硬化症患者を対象とした fingolimod の継続投与試験（12ヶ月）

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]国立精神・神経医療研究センター，[3]国立病院機構北海道医療センター，[4]神経難病治療研究所，[5]京都民医連中央病院神経内科
吉良潤一[1]，糸山泰人[2]，菊地誠志[3]，Qi Hao[4]，斎田孝彦[5]

【目的】日本人再発性多発性硬化症（MS）患者を対象とした fingolimod（FTY720）の臨床試験の12ヶ月時の有効性及び安全性を検討する．【方法】FTY720（0.5 mg 又は1.25 mg）ならびにプラセボを6ヶ月間経口投与した143例の被検者に対し，FTY720の0.5 mg 又は1.25 mg のいずれかを更に6ヶ月投与した時の有効性及び安全性を検討した．【結果】6ヶ月間の検証試験を完了して継続試験に移行した143例中127例で12ヶ月の投与期間を満了した．FTY720投与9ヶ月後及び12ヶ月後の両時点で，Gd 造影 T1強調 MRI 画像で造影病巣が認められなかった被験者の割合は，0.5 mg 群で84.4%，1.25 mg 群で85.7%であり，検証試験（投与3ヶ月後及び6ヵ月後の両時点で認められない割合0.5 mg 群：77.8%，1.25 mg 群：88.1%）と同様に高かった．また，年間再発率は，投与7から12ヶ月において，0.5 mg 群で0.23，1.25 mg 群で0.28であり，投与0から6ヶ月（0.5 mg 群：0.47，1.25 mg 群：0.39）よりさらに減少した．12ヶ月間の FTY720 0.5 mg 群での有害事象，重篤な有害事象の発現率は，1.25 mg 群よりも低かった．びまん性白質脳症及び視神経脊髄炎が抗 AQP4抗体陽性の2例においてそれぞれ認められた．【結論】日本人の再発性 MS 患者に対し，プラセボから FTY720への切替え及び12ヶ月間の FTY720継続投与により，FTY720の有効性が証明された．FTY720の12ヶ月間の忍容性は，AQP4抗体陽性例を除き良好であった．

O(2)-3-2

新規経口免疫調整薬 Fingolimod（FTY720）の日本人多発性硬化症171名における偽薬対照二重盲検試験

[1]京都民医連中央病院，関西 MS センター，神経難病治療研究所，[2]北海道医療センター，[3]国立精神・神経医療研究センター，[4]ノバルティスファーマ（株），[5]田辺三菱製薬（株），[6]Novartis pharma AG，[7]九州大学大学院医学研究院，[8]多施設共同
斎田孝彦[1]，菊池誠志[2]，糸山泰人[3]，Qi Hao[1]，黒澤剛良[4]，
長戸政臣[5]，積山　功[4]，Lixin Zhang-Auberson[6]，
吉良潤一[7]，FTY720によるMS治療研究グループ[8]

【目的】経口 sphingosine1-phosphate receptor modulator FTY720はリンパ球遊走を調整し，欧米人 MS 第2相試験で有効性が示唆された．欧米の2つの大規模第3相試験と平行し，日本人 MS での第2相臨床試験を実施した．【方法】対象：再発寛解型 MS 患者171名を対象に，6ヵ月間のプラセボ対照，並行群間比較，二重盲検，多施設共同試験を実施した NNO spectrum disorder を除外するため，脊髄 MRI で3椎体以上の長い病巣の無かったことを担当医が確認．投薬方法：被験者は FTY720 0.5 mg 群，1.25 mg 群，プラセボ群にランダムに割り付けられ，1日1回，6ヵ月間治験薬を服用し，中央 MRI 解析センターで脳 MRI 病巣を解析．【結果】171名中147名で6ヵ月の投与期間を満了．主要評価項目である，治験薬投与3ヵ月後及び6ヵ月後の両時点で Gd 造影病変がみられなかった被験者の割合は，FTY720の0.5 mg 群で70.0%（p<0.005 vs. プラセボ群），1.25 mg 群で86.0%（p<0.005 vs. プラセボ群），プラセボ群で40.4%であった．6ヵ月間での年間臨床再発率は，プラセボに較べ FTY720 0.5mg 群で－49%，1.25mg 群で－58%と，いずれも有意に低下した．6ヵ月間臨床再発が無かった患者の割合の odds ratio は FTY720投与の2群がプラセボ群より少なかったが，いずれも有意な減少では無かった．有害事象：肝機能検査値異常，初回投与時の徐脈，房室ブロックなど，殆どの試験薬関連有害事象は無症候性で海外治験結果と同様だが，1.25mg でより多かった．FTY720投与15日後のリンパ球数はベースラインに比べて，0.5 mg 群で69%，1.25 mg 群で75%の減少が認められ，以後持続した．【結論】MS における FTY 720，6ヵ月投与の効果，安全性，リンパ球の減少などは，日本人と白人では同等であった．欧米第3相長期試験で FTY720-0.5mg は IFNβ 1a に較べ約2倍の再発抑制効果と1.25mg より高い安全性が示され，日本人においても同様の反応を期待しうる．

O(2)-3-3

多発性硬化症におけるインターフェロンβ中和抗体の陽性頻度と臨床的意義の解析

[1]東北大学病院神経内科，[2]東北大学神経内科，[3]さっぽろ神経内科クリニック，[4]東京女子医科大学神経内科，[5]順天堂大学神経内科，[6]東北大学多発性硬化症治療学
中島一郎[1]，Douglas Sato[2]，深澤俊行[3]，清水優子[4]，
富沢雄二[5]，横山和正[5]，三須建郎[6]，藤原一男[6]，青木正志[2]

【目的】多発性硬化症のインターフェロンβ（IFNβ）治療において，中和抗体（NAB）出現による臨床効果の減弱が問題になるが，日本ではこれまで IFNβ に代わる治療法の選択肢がなかったためにあまり重要視されていなかった．我々は，簡便かつ高感度に血中の IFNβ に対する NAB を測定するルシフェラーゼ・レポータージーン法を確立し，日本人多発性硬化症における NAB の陽性頻度とその臨床的意義について，国内4施設の症例を用いて解析した．
【方法】国内4施設において，IFNβ 治療中の計214例（IFNβ-1a 71例，IFNβ-1b 143例）の多発性硬化症を対象に文章にて同意を取得の上，採血を行い，血清を用いて盲検で NAB を測定した．測定法には，国際的に標準となった測定法で，簡便かつ高感度なルシフェラーゼ・レポータージーン法を用い，その抗体価（TRU）を算出した．
【結果】IFNβ-1a の71例中3例（4.2%），IFNβ-1b の143例中44例（30.8%）で NAB が陽性であった．治療の変更が強く推奨される高抗体価（IFNβ-1a 100TRU 以上，IFNβ-1b 400TRU 以上）の症例は，IFNβ-1a 3例（4.2%），IFNβ-1b 13例（9.1%）であり，IFNβ-1a は NAB 陽性例全例が高抗体価であった．NAB 陽性の症例の一部は臨床的な活動性が認められ，治療法変更の必要性が示唆された．
【考察】日本人 MS においても，海外の報告と同程度の NAB 陽性頻度が確認された．特に高抗体価の場合は，臨床的な影響が強く懸念されるため，すべての IFNβ 治療中の多発性硬化症患者において，定期的な NAB 測定が必要と思われる．

O(2)-3-4

視神経脊髄炎に対するミトキサントロンの長期効果：CD19陽性 B 細胞抑制効果

国立病院機構宇多野病院神経内科
田原将行，田中正美，小畑　馨，大封昌子，朴　貴瑛，
村井智彦，宮本将和，本山りえ，大江田知子，澤田秀幸，
小西哲郎

【目的】ミトキサントロン（MITX）は抗癌剤の一種であるが，国外においては多発性硬化症に対する治療薬として使用されている．我々は視神経脊髄炎（NMO）に対する再発抑制効果があることを報告しており，今回はその長期使用例の有効性に関する検討を行ったので報告する．【方法】2005年から2010年の期間に，当院で文書による同意を得た上で MITX を導入した NMO，NMO スペクトラム患者において，Kurtzke's expanded disability status scale（EDSS），年間再発率（ARR），併用薬剤等を後方視的に検討した．可能な症例ではリンパ球サブセットも検討した．【結果】MITX は22名に導入され，追跡可能な16名中リッキシマブ併用3名を除いた13名の解析を行った．MITX 導入後の平均観察期間は，54ヶ月であった．NMO12名，NMO スペクトラム1名（女12名，男1名）の平均発症年齢は30.6歳，MITX 導入時の平均罹病期間は96ヶ月，総投与量は平均57.7mg/m2であった．MITX 導入前1年間の ARR（中央値）は2であり，導入後0.55まで有意に低下した．導入3ヶ月以内に再発した患者は5名（38%）見られたが，導入後の1年間に再発が全く見られなかった患者は6名（46%）であり，約半数の症例で速やかな再発抑制効果を示した．EDSS は，導入前の平均6.3から導入後5.4と有意な低下はないものの，約半数の患者において緩徐な改善を示した．免疫抑制剤は全ての患者で継続されており，ステロイド離脱者は1名のみであった．6名のリンパ球サブセット検査において，MITX 最終投与から平均32ヶ月後においても，CD19陽性 B 細胞の低下が持続していた．【考察】ミトキサントロンは，他の免疫抑制剤併用下であるものの，長期に渡る再発抑制効果を示した．また，CD19陽性 B 細胞への障害性が強く，最終投与後2-3年を経てもその細胞数は低値であった．著明な白血球減少や髄膜炎を呈した症例があり，使用量，使用期間への慎重な判断が必要と思われた．

O(2)-3-5

NG2細胞の CD44を分子標的とする分子イメージング技術の創出と，その多発性硬化症治療への応用

[1]浜松医科大学医学部解剖学講座神経機能学分野，[2]浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター生体機能イメージング研究室，[3]浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター分子病態イメージング研究室
植木孝俊[1]，尾内康臣[2]，間賀田泰寛[3]

【目的】多発性硬化症（MS）患者死後脳での病理学的及び生理学的解析により，MS 病態脳でのグリア前駆細胞の一種 NG2細胞の集積とγセクレターゼ酵素活性の賦活とが，これまでに確認されている．しかし，NG2細胞の病態脳内動態，並びにγセクレターゼ酵素活性の賦活と，それによる CD44プロセシングが，MS の病態生理に与る仕組みの詳細は未だ検討されていない．そこで，本研究では，CD44を分子標的とする分子イメージング技術を創出することにより，NG2細胞における，その分子動態解析と，MS の治療薬探索を行うことを目的とした．【方法】[CD44プロセシング蛍光指示薬の創製] CD44γ部位ペプチドの N 末端に蛍光剤を，また，C 末端に消光剤と細胞膜透過ペプチドを付加した FRET（fluorescence resonance energy transfer）原理による機能プローブを合成し，その機能評価を NG2細胞培養系にて蛍光強度を指標に行った．[CD44特異的γセクレターゼ阻害剤の探索] 機能プローブを導入した NG2生培養細胞で，蛍光強度を指標にγセクレターゼ酵素活性を測定し，独自のプロテアーゼ阻害薬剤候補化合物ライブラリーより CD44特異的γセクレターゼ阻害剤をスクリーニングした．[MS 病態モデル細胞培養系の調製] MOG ペプチドを腹腔免疫し実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を惹起した B6マウスの大脳皮質より MS 病態モデル細胞培養系を調製した．【結果】NG2細胞にてγセクレターゼによる CD44のプロセシングを画像化するための蛍光分子イメージング技術を創出した他，それにより CD44のγ切断を阻害する薬剤候補化合物を探索した．また，当該阻害剤は MS 病態モデル細胞培養系で NG2細胞の成熟オリゴデンドロサイトへの分化を誘導した．【考察】MS 病態脳でのγセクレターゼの賦活は，CD44のプロセシングに働き，NG2細胞のオリゴデンドロサイトへの分化を阻害することから，CD44特異的γセクレターゼ阻害剤の MS 治療への有用性が示された．

O(2)-4-1

発症時間不明の脳梗塞例に対する DWI/FLAIR ミスマッチに基づいたアルテプラーゼ静注療法

川崎医科大学脳卒中医学
青木淳哉，木村和美，井口保之，井上　剛，芝崎謙作，
渡邉雅男

【目的】アルテプラーゼ静注療法は発症3時間以内の急性期脳梗塞例に対し有効な治療である．一方で約25%の急性期例は発症時間が不明であるため同療法の対象から除外されてしまう．拡散強調画像（DWI）は発症早期から脳梗塞巣を検出でき Fluid Attenuated Inversion Recovery（FLAIR）は発症から時間が経過するにつれて虚血巣の検出率が上昇するという特徴を有する．最近の報告では DWI で高信号を呈していて FLAIR で信号変化がない場合（DWI/FLAIR ミスマッチ），発症3時間以内と推定できる．我々は発症時間不明の脳梗塞例に対して DWI/FLAIR ミスマッチに基づいたアルテプラーゼ静注療法を行い，その安全性を検討した．本研究は当院倫理委員会の承認を受け Japan Clinical trial registry（UMIN000001808）に登録している．
【方法】2009年6月から2011年10月までに入院した発症時間不明の脳梗塞連続例．最終無事確認時間と発見時間が不一致の場合を発症時間不明と定義した．ICA もしくは M1，M2閉塞例を対象とした．DWI ASPECTS スコアが5点以下の脳梗塞例は除外した．DWI/FLAIR ミスマッチを認めた場合，発見時間から3時間以内にアルテプラーゼ静注療法を施行した．
【結果】13例（年齢83［中央値］，67-90［25%-75%］歳，NIHSS スコア16［11-20］点）が対象となった．最終無事確認時間からアルテプラーゼ静注療法までは5.6［5.0-11.6］時間であった．アルテプラーゼ静注療法は発見時間から2.5［2.2-2.7］時間で施行した．3例が ICA 閉塞例，8例が M1閉塞例，2例が M2閉塞例であった．24時間以内の再開通は10例であった（完全再開通：5例，部分再開通：5例）．症候性頭蓋内出血は0例であった．発症7日後の劇的改善例（NIHSS スコア10点以上の改善，又は0点）は7例であり，発症3ヶ月後の転帰良好例（mRS 0-2）は5例であった．
【結論】発症時間が不明であっても DWI/FLAIR ミスマッチがあればアルテプラーゼ静注療法の対象になる可能性がある．

O(2)-4-2

中大脳動脈閉塞例における側副血行路サインは血栓溶解療法後の良好な転帰と関連する

[1]東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科，[2]東京医科歯科大学医学部附属病院血管内治療科，[3]都立墨東病院神経内科，[4]武蔵野赤十字病院神経内科
一條真彦[1]，三木一徳[2]，石橋　哲[1]，藤ヶ崎浩人[3]，
鎌田智幸[4]，水澤英洋[1]

【目的】主幹動脈閉塞による脳梗塞では側副血行路として脳軟膜動脈が拡張し，FLAIR（fluid attenuated IR）画像での Distal Hyperintense Vessels sign（DHVs）及び PCA Laterality sign（PCALs）が検出されるが，血栓溶解療法後の予後との関連はほとんど知られていない．
【方法】2007年4月から2009年10月までに発症3時間以内に単施設を受診した脳梗塞患者（n＝156）のうち，MRI にて中大脳動脈閉塞と診断し，経静脈的血栓溶解療法を施行した症例を対象とし，臨床情報，発症3時間以内の MRI 情報を収集した．7日後の NIH 脳卒中スケールスコア（NIHSSs），6ヶ月後の modified rankin scale（mRS）を転帰とし，DHVs，PCALs との関連を後方視的に解析した．
【結果】56症例が選択基準に合致した．30例で DHVs，23例で PCALs を認め，来院時 NIHSSs は DHVs・PCALs 陽性群，陰性群で有意差はなかった．7日後の NIHSSs は DHVs 陰性群と比較して陽性群で有意に低下（5.9±6.5 vs. 13.1±8.9, $p<0.01$）し，PCALs でも陽性群で有意に低下（4.2±4.9 vs. 12.8±8.2, $p<0.01$）していた．また mRS 0及び1点の転帰良好症例数は DHVs 陽性群，PCALs 陽性群でそれぞれ陰性群と比較し有意に多かった（$p<0.05$）．
【結語】中大脳動脈閉塞例に対する血栓溶解療法後の転帰は，DHVs 及び PCALs 陽性例で良好であり，血栓溶解療法による再潅流に加え側副血行路を発達させることによる脳梗塞急性期治療の開発が望まれる．

O(2)-4-3

当院における心原性脳塞栓症に対する t-PA 静注療法の治療成績

[1]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[2]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
高松和弘[1]，佐藤恒太[2]，久保智司[1]，原　直之[1]，姫野隆洋[1]，竹島慎一[1]，岡本美由紀[1]，高橋幸治[1]，大田泰正[1]，栗山　勝[1]

【目的】超急性期脳梗塞患者に対し t-PA 静注療法を施行した患者の発症3ヵ月後転帰（modified Rankin Scale：mRS）を調査した．このうち心原性脳塞栓症患者における転帰良好（mRS 0-1）に関連する因子について t-PA 静注療法全施行例と比較検討した．【方法】対象は2005年10月から2011年7月に当院にて t-PA 静注療法を施行した患者142名とそのうちの心原性脳塞栓症例の94名である．発症3ヵ月後 mRS についてアンケート調査を行い先行研究との比較検討を行った．さらに心原性脳塞栓症の患者における転帰良好（mRS　0-1）に関連する因子についてロジスティック重回帰分析を用いて検討した．【結果および考察】対象の平均年齢は73.4±12.2歳，男性82名（57.7%），t-PA 開始時平均 NIHSS は14.3±7.5であった．発症3ヵ月後転帰良好は52名（36.6%）であり，先行研究とほぼ同等の結果であったが，死亡は9名（6.3%）といずれの研究より低率であった．発症前 mRS≧2が26名（18.3%）であったことを加味するとさらに良好な結果であったと考える．心原性脳塞栓症例94名（66.2%）での，ロジスティック回帰分析の結果，転帰良好に有意に関連する因子は24時間以内の再開通（P＝0.001 β＝8.220，95%CI：2.25-30.0），$CHADS_2$スコア（P＝0.005 β＝0.484，95%CI：0.29-0.80），開始時 NIHSS（P＝0.007　β＝0.874，95%CI：0.79-0.96）であった．また投与60分後の NIHSS 改善率（60分後 NIHSS/開始時 NIHSS）の関連性が示唆された．（P＝0.051）【結語】心原性脳塞栓に対する t-PA 静注療法の死亡率は低く，転帰良好に関連する因子は24時間以内の再開通，$CHADS_2$スコア，開始時 NIHSS であった．

O(2)-4-4

超急性期（3時間以内）の再開通治療での治療前 MRA と tPA の局所動注を主体とした血管内治療（EVT）の役割

[1]立川綜合病院神経内科，[2]立川綜合病院脳神経外科
高野弘基[1]，森田幸太郎[2]，大野秀子[2]，阿部博史[2]

【背景】超急性期の虚血性脳卒中に対する治療の基本は経静脈的 tPA（IV-tPA）であり，必ずしも閉塞動脈の評価は必要ではない．しかしながら主幹動脈閉塞での再開通率は高くはなく，この場合，血管内治療（EVT）の併用や追加の有用性が報告されている．われわれは，MRA で主幹動脈閉塞を確認し，IV-tPA に tPA の局所動注を主体とした EVT を併用している．本研究ではその有用性を中大脳動脈 M1閉塞と M2閉塞で検討した．【方法】EVT 併用を施行した9例（M1閉塞6例，M2閉塞3例）と通常の IV-tPA を施行した10例（M1閉塞6例，M2閉塞4例）を比較した．治療前閉塞部位と24時間後再開通（modified Mori grade）は MRA で，EVT 直後の再開通は TICI で，転帰は30日後の mRS で評価した．【結果】M1閉塞の EVT 併用は6例（女性3例，平均年齢74.1歳，NIHSS 中央値16点，ASPECT 中央値9点，平均残存 M1長4.2　mm，1例で Soutenir による機械的血栓破砕を使用）で施行，TICI 3の完全再開通は3/6例であったが，検査できた5例中5例で24時間後に完全再開通，出血は2例(非症候)で，mRS 2以下は4/6例であった．M1閉塞の IV-tPA は6例（女性4例，平均年齢76.1歳，NIHSS 中央値19.5点 ASPECT 中央値7.5点，平均残存 M1長7.8 mm）で，24時間後の完全再開通は検査できた5例中2例のみ，mRS 2以下は0/6例で，出血は1例（非症候）であった．M2閉塞での併用は3例（平均年齢66.3歳，NIHSS 中央値13点，ASPECT 中央値9点），IV-tPA は4例（平均年齢78.7歳，NIHSS 中央値13.5点，ASPECT 中央値9点）で，全例で24時間後は完全再開通であり，併用療法の2/3例と IV-tPA の4/4例で mRS が2以下であった．【考察】M1閉塞は IV-tPA に抵抗性であり EVT 併用の有効性は高く，M2閉塞では IV-tPA 単独の効果が高く EVT 併用の有用性は低いと考えられ，事前に閉塞血管を MRA で評価する意義は高いと思われた．また，M1閉塞の EVT 直後の再開通が不完全でも24時間後完全再開通は3/3例あり，EVT でどの程度再開通を追及するか検討も必要と考えられた．

O(2)-4-5

血栓除去時代の緊急脳血管内血行再建術に必要な手技の検討

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター神経内科，[2]京都第二赤十字病院神経内科，[3]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部
今井啓輔[1]，濱中正嗣[1]，山田丈弘[1]，徳田直輝[1]，山崎英一[1]，武澤秀理[2]，竹上徹郎[3]，辻有希子[1]，巨島文子[1]，池田栄人[3]

【目的】超急性期脳梗塞の治療として，2005年に tPA 静注療法，2010年より緊急脳血管内血行再建術（ENER）に用いる血栓除去機器（Merci，Penumbra）が本邦でも承認され，再開通治療時代が到来したといえる．一方，ENER を実践するためには血栓除去術以外の手技も必要である．今回我々は血栓除去機器導入後の ENER の実践時に必要となる主要手技を明らかにする【方法】2006年4月から2011年11月までの ENER 連続103例を対象とし，2010年9月以前（Merci 導入前：PR-M 群）と以後（PO-M 群）に分類した．両群において背景因子，成績，主要手技を比較した．なお，手技は angioplasty(stent を含める)，thrombectomy（ガイドカテ吸引術，Merci，Penumbra），thrombolysis（ウロキナーゼ局所動注），clot disruption（マイクロカテ，スネア，バルーンカテによる血栓破砕術）の4種に分類し，2種類以上の手技を用いた場合には，血行再建に最も寄与した手技を主要手技と定義した【結果】PR-M 群（76例）/PO-M 群（27例）にて，年齢，術前 NIHSS の中央値，閉塞部位（ICA，MCA，VB，頭蓋外など）は，75.5/77歳，21（6-38）/22（10-37）点，19，35，11，11/6，16，3，2例であり，両群で差はなかった．術後再開通（TICI　2b/3），3か月後予後良好（mRS≦2），重篤な合併症は，51（67%）/20（74%），35（46%）/12（44%），4（5%）/0（0%）例であり，両群で差はなかった．主要手技(angioplasty，thrombectomy，thrombolysis，clot disruption）は，PR-M 群で24（32%），13（17%），34（45%），5（7%）例，PO-M 群で6（22%），16（59%），4（15%），1（4%）例であり，Merci 導入後は thrombectomy が17%から59%に増え thrombolysis が45%から15%に減った【結論】血栓除去機器導入後の ENER の主要手技は thrombolysis から thrombectomy となったが，その他の手技（angioplasty と clot disruption）も依然必要である．

O(2)-4-6

当院における Merci リトリーバーの初期使用経験

[1]川崎医科大学病院脳卒中科，[2]川崎医科大学脳神経外科学
渡邉雅男[1]，松原俊二[2]，戸井宏行[2]，山下眞史[1]，小林和人[1]，植村順一[1]，井上　剛[1]，井口保之[1]，宇野昌明[2]，木村和美[1]

【背景】2010年10月に本邦にて Merci リトリーバーが承認され，t-PA 静注療法の無効例や適応外となる患者に対する治療の切り札として注目されている．我々の施設では2010年12月より使用可能となり，13例の患者に使用したのでその治療成績について報告する．
【結果】2010年12月から2011年11月の間に13例に Merci リトリーバーを使用した．内訳は男性4例，平均年齢75±7歳，発症時の NIHSS スコアの中央値は13であった．閉塞血管は ICA6例，MCA 5例，VB 系2例であった．13例のうち2例は iv-tPA 後に施行した．
発症から穿刺までの平均時間は246分，Thrombolysis In Cerebral Infarction（TICI）grade 2A 以上の再開通が得られたものは9例（69%），2B 以上の再開通は7例（54%）で発症から再開通までの平均時間は348分であった．TICI 2A 以上の再開通が得られた割合は ICA 83%，MCA 80%，VB 系0%だった．術後の CT で無症候性の SAH を2例（20%）に認めた．
3ヶ月後の mRS0-2の予後良好例は5例（38%）で，3カ月以内の死亡は3例（23%）であった．
【考察】Merci リトリーバーは太い血管において血栓の回収力が高く，従来予後不良とされていた症例の転帰改善に貢献すると考えられる．

O(2)-5-1

[^{11}C] AZD2184 PET によるアミロイドイメージング

[1]放医研分子神経，[2]旭神経内科神経内科，[3]千葉大神経内科，[4]愛媛大脳と心の医学分野，[5]帝京大ちばメンタルヘルス科，[6]放医研先端生体計測
島田　斉[1]，篠遠　仁[2]，平野成樹[3]，森　崇明[4]，佐藤康一[5]，田中典子[1]，高野晴成[1]，伊藤　浩[6]，須原哲也[1]

【目的】[^{11}C] AZD2184は，アミロイドβ蛋白（Aβ）に高い親和性を有し，脳組織における非特異的結合が比較的小さいことが予備的な研究で示されている．本研究では，[^{11}C] AZD2184 PET を用いて各種認知機能障害患者ならびに健常高齢者の脳内アミロイド沈着を測定し，[^{11}C] AZD2184の特徴を検討した．
【対象・方法】対象は健常高齢者（HC）9例［69.5±10.8歳，軽度認知機能障害（MCI）5例［67.0±7.4歳，MMSE 26.4±2.3］，MMSE 28.8±1.0］，Alzheimer 病（AD）10例［73.8±10.8歳，MMSE 18.1±4.3］，前頭側頭型認知症1例［77.0歳，MMSE 26］である．[^{11}C] AZD2184を約370MBq 静脈投与し，島津社製 Eminence で90分間のダイナミック撮像を施行した．小脳皮質を参照領域として SUVR 画像の作成を行い，さらに WFU pick-atlas を用いて PET 画像上の前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉，前部及び後部帯状回，楔前部に関心領域（VOI）をおき，各 VOI において Logan plot 解析により局所の Aβ沈着の指標となる分布容積比（DVR）の推定を行った．
【結果】SUVR 画像を用いた視覚判定では，HC 群の9例中2例，MCI 群と AD 群の全例で，楔前部から頭頂連合野等において高度な Aβ沈着を認めた．SUVR 値と DVR 値は R^2>0.8以上の良好な相関を認め，SUVR 画像を用いた Aβ沈着有無の視覚判定の結果は，全例で定量解析による判定結果と一致していた．楔前部における DVR 値は Aβ沈着陰性 HC 群（1.06±0.07），Aβ沈着陽性 HC 群（1.51±0.02），MCI 群（1.57±0.32），AD 群（1.67±0.20）の4群の比較で，Aβ沈着陰性 HC 群と比し MCI 群（p＝0.003）と AD 群（p<0.001）で有意に高値であった（ANOVA，$F_{3,19}$＝11.77）．過去の [^{11}C] PIB PET によるアミロイドイメージングと比較すると，白質の非特異結合が少なく，後頭葉などの集積が比較的高い傾向を認めた．
【結論】[^{11}C] AZD2184 PET によるアミロイドイメージングは，[^{11}C] PIB PET とは集積のパターンに違いがみられ，異なる病理変化を捉えている可能性が示唆された．

O(2)-5-2

脳局所のアミロイドβ沈着は同部位における将来の神経活動低下を予測するのか？

[1]東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所，[2]東京都健康長寿医療センター神経内科，[3]東京都健康長寿医療センター放射線科，[4]東京都健康長寿医療センター研究所神経病理
石井賢二[1]，金丸和富[2]，仁科裕史[2]，徳丸阿耶[3]，石渡喜一[1]，村山繁雄[4]

【目的】アルツハイマー病（AD）ではアミロイドβ沈着が先行し，神経活動低下（血流代謝低下），神経細胞障害（萎縮）がそれに引き続いて順次生じるモデルが提唱され，新しい臨床診断基準にも取り込まれているが，脳局所において，この関係が成り立っているのかを調べる．
【方法】対象は健常老年者(HC)12例，MCI 15例，AD 22例で，PiB-PET および FDG-PET を実施し，その1-2年後(15±7.2M，mean±SD）に FDG-PET の再検を実施している症例である．PiB-PET は薬剤投与後40-60分の画像を取得，FDG-PET は薬剤投与後45-51分の画像を取得し，いずれも小脳皮質への集積を参照値として脳各部位の集積（SUVR）を評価した．PET 撮影装置は HEADTOME-V（島津）を用い3D モードで撮影した．PiB の大脳新皮質への平均集積値（mcSUVR）を求めカットオフ値1.4で集積の陰陽性を判定．各臨床区分の中での陰性/陽性の内訳は HC 8/4，MCI 5/10，AD 2/20であった．各区分における PiB 陽性者の PiB 集積分布と，PiB と同日実施した FDG による代謝低下領域の分布，PiB 検査から平均15ヶ月後の FDG による代謝低下領域の分布，2回の FDG-PET 検査間で代謝低下の進行した領域の分布をそれぞれ PiB 陰性健常者を対照として SPM8による統計画像法で検出し，比較した．
【結果】PiB 陽性者における脳内分布は，各臨床区分でいずれも前頭葉，側頭頭頂外側部皮質，楔前部・後部帯状回で対照群と比べ有意に高かった．PiB と同時に実施した FDG は，HC では有意な低下がなく，MCI，AD とも PiB 集積部位の範囲に代謝低下部位含まれているが，側頭頭頂領域に限局し，前頭葉の PiB 集積と代謝低下は対応していなかった．一方，PiB　PET ごの FDG 追跡検査で判明した代謝低下が進行した領域は前頭葉を含み，PiB 集積の分布をより忠実に反映していた．
【考察】脳局所におけるアミロイドβ沈着は，その時点における機能低下ではなく，将来の機能低下の進行とよりよく相関する．

O(2)-5-3

^{18}F-AV45（Flobetapir）を用いた脳アミロイドイメージング

[1]岩手医科大学病院神経内科・老年科，[2]岩手医科大学サイクロトロンセンター
米澤久司[1]，柴田俊秀[1]，工藤雅子[1]，小原智子[1]，高橋純子[1]，
高橋　智[1]，寺山靖夫[1]，佐々木敏秋[2]，寺崎一典[2]，
世良耕一郎[2]

【背景と目的】Positron Emission Tomography（PET）を用いた脳アミロイドイメージングが近年可能になり，^{11}C-PIB が優れたトレーサーとして多くの施設で用いられている．^{18}F-AV45（Flobetapir）も脳アミロイドイメージングのトレーサーで，炎症性アミロイドへの結合特異性が高いと報告されている．海外から報告が散見されるが，報告は少なく十分にはその特性は示されていない．我々は，PET を用いて^{18}F-AV45をトレーサーとしたアミロイドイメージングの検討を開始したので報告する．【対象と方法】対象はアルツハイマー病（AD）5例（平均76歳，HDS-R18点），軽度認知障害（MCI）3例（平均65歳　HDS-R25点），アミロイドアンギオパチー（AA）2例（53歳，77歳），正常例（NC）2例（82歳）．PET 検査は^{18}F-AV45を約370MBq 静脈内投与し，直後から経時的に撮像した．標準化した放射能集積値から脳各部位での standardized uptake value（SUV）を求めた．大脳各部位の SUV を小脳の SUV に対する比（SUVRs）として計算し表示した．関心領域は PET 検査時に同時に撮像した CT と重ね合わせ検討した．【結果】AD，MCI とも時間-放射能集積曲線で，大脳皮質より小脳の SUV は低値であった．小脳を対照とした SUVRs は45分以降安定し，50～60分での SUVRs 値を比較検討した．AD では大脳皮質の SUVRs は1.5～2.4であった．一例は大脳皮質の SUVRs に左右差があった．NC の大脳皮質の SUVRs は0.8～1.1で大脳皮質より白質の値がやや高かった．MCI は症例により SUVRs に差があったが，平均すると AD と NC の中間値を呈した．AA では ApoE e4/e4症例（53歳）では大脳皮質の SUVRs は高値であったが，ApoE e2/e3例では SUVRs は上昇していなかった．【結論】^{18}F-AV45を用いることでアルツハイマー病を見いだすことが可能と考えられる．AD，MCI，AA 症例のアミロイド蓄積パターンは症例により異なる可能性があり今後詳細に検討を重ねる必要がある．

O(2)-5-4

ヒト脳におけるニコチン性 α4β2受容体密度の PET 簡便測定法

[1]浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター生体機能イメージング研究室，[2]浜松ホトニクス，[3]浜松医療センター神経内科
尾内康臣[1]，寺田達弘[1]，八木俊輔[1]，吉川悦次[2]，大星有美[1]，
坂本政信[3]

【目的】脳内アセチルコリン神経のニコチン性受容体には主に α4β2と α7サブタイプがある．α4β2サブタイプに高親和性を有するアゴニストである2-[18F]F-A-85380([18F]2FA）とポジトロン CT（PET）を用いるとヒト脳内の α4β2受容体密度を定量的に測定できる．しかし，この[18F]2FA は平衡に達するのが遅く，投与後4時間程度の長時間の撮影が必要となるため，より簡便な撮影法が望まれた．そこで今回，簡便撮像法の妥当性を検討した．【方法】これまでヒト脳内の α4β2受容体分布は視床，橋，中脳で高く，小脳や線条体，淡蒼球や脳梁と小さくなる．今回，健常若年と高齢者11人を対象に頭部 PET を用いて，動脈採血法も行いながら［18F］2FA 静注後4時間まで間欠的連続撮像を施行した．解析は，長時間撮像法でのモデルフィッティング法による結合能（BP）を基準にして，非侵襲 Logan 法による BPnd と3時間半から4時間の集積分布画像より求めた組織参照比 BPratio とを比較して，簡便評価法の妥当性を検討した．数例のアルツハイマー病（AD）患者とも比較した．【結果】淡蒼球では部分容積効果があるため，参照領域とすることはできなかった．脳梁を参照領域とする方法で，α4β2受容体が密に存在する視床だけでなく，受容体の比較的少ない小脳でも，BPratio と BP には有意な正相関を示した．撮像した AD 患者では全脳で低下していた．【考察】[18F］2FA のニコチン受容体測定では，長時間のダイナミック撮像を省略し後期画像の BPratio を使うことで α4β2ニコチン受容体機能を評価できることが示された．このことは，長時間安静を保てない AD 患者でも BPratio を使うことでニコチン性受容体機能を評価することが可能であることが示された．

O(2)-5-5

クルクミン骨格をもつ高磁場 MR 用アミロイドイメージング試薬

[1]滋賀医科大学分子神経科学研究センター・神経難病診断学分野，[2]滋賀医科大学・看護学科，[3]滋賀医科大学・MR 医学総合研究センター
遠山育夫[1]，柳沢大治郎[1]，田口弘康[1]，森川茂廣[2]，椎野顕彦[3]

【目的】我々は，クルクミン骨格にフッ素原子を6個結合させた高磁場 MR 用アミロイドイメージング試薬（以下，FMeC1と略す）を新規合成した．本研究では，アルツハイマー病の遺伝子改変マウスに FMeC1を投与し，動物実験用7テスラ高磁場 MR 装置でアミロイドイメージングが可能か検討した．
【方法】16-24ヶ月齢の遺伝子改変モデルマウス（Tg2576）9匹および Wild マウス3匹を用いた．マウスの腹腔内からペントバルビタールを持続注入して麻酔した．Tg2576マウスは1群3匹として，50 mg/kg，100 mg/kg，200 mg/kg の FMeC1を尾静脈から投与した．Wild マウス3匹には200 mg/kg の FMeC1を投与した．投与後，麻酔下に動物実験用7テスラ MR 画像装置に入れ，10分のシングルパルス測定と50分の画像化測定を投与6時間後まで繰り返した．その後，マウスを安楽死させて脳を摘出し，組織化学的に検索した．
【結果】Tg2576マウスおよび Wild マウスともに投与直後に脳領域にフッ素信号を認めた．Wild マウスでは速やかにフッ素信号が消失したが，Tg2576マウスでは，フッ素信号は脳領域に留まっていた．投与後4時間のフッ素脳画像では，Tg2576マウス脳で老人斑の多い脳領域に一致してフッ素画像が得られたが，Wild マウスでは画像は得られなかった．信号強度は FMeC1投与量依存的であった．組織化学では，Tg2576マウスの老人斑に一致して FMeC1の蛍光を認めたが，Wild マウスの脳内には FMeC1は観察されなかった．
【考察】7テスラの高磁場 MR 装置による50分の測定で FMeC1による Tg2576マウスのアミロイドイメージングができた．MR は PET と異なり放射性同位体を用いないことから，放射線障害がなく試薬も安価で，次世代のアミロイドイメージング法として有用と考えられる．

O(2)-6-1

脊髄小脳失調症31型（SCA31）における小脳歯状核の MRI 信号変化と病理学的対応

東京医科歯科大学病院神経内科
太田浄文，橋本祐二，新美祐介，大林正人，石黒太郎，
佐藤　望，石川欽也，水澤英洋

【目的・背景】
脊髄小脳失調症31型（SCA31）や同6型（SCA6）などの純粋小脳失調症では多系統萎縮症（MSA）とは異なり MRI T2強調画像で小脳歯状核が高信号を呈することを我々は昨年の本学術集会にて報告した．SCA31剖検脳の歯状核の病理学的変化と MRI での信号変化の対応についての研究は，我々の知る限りない．このため SCA31症例の小脳歯状核の病理学的変化を検索した．
【方法】SCA31患者2例（80歳男性，74歳男性），筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者2例（61歳男性，73歳男性）の小脳歯状核を含むパラフィン切片を用いて免疫染色を行なった．小脳歯状核が高信号となる原因を，これまでの他の部位での知見等からアストロサイトの増生と仮定した．逆に，低信号となる原因をマイクログリアの動員とそれに引き続くフェリチンの沈着と仮定しそれぞれのマーカーである GFAP，IBa1，フェリチンに対する抗体を用いて免疫染色を行なった．
【結果】SCA31症例は2例ともに ALS 症例に比べて歯状核に GFAP 陽性アストロサイトの増生が明らかであった．一方，SCA31症例，ALS 症例ともに IBa1陽性のマイクログリアの増生が軽度に認められたが2症例で差がなかった．フェリチンは SCA31症例，ALS 症例ともにび慢性に沈着を認めたが2疾患で差を認めなかった．
【結論・考察】
SCA31症例では小脳歯状核にアストロサイトの増生を認め，これが MRI T2強調画像での高信号変化の原因の一つである可能性がある．一方，フェリチンは加齢に伴い沈着することが知られておりフェリチン沈着による T2低信号化とアストロサイト増生による高信号化の程度が歯状核の信号変化に影響する可能性を考えた．今後，MSA や他の SCA 症例など多数症例での病理学的検討と MRI 画像との比較対応を行なう必要がある．

O(2)-6-2

小脳変性症に対する集中リハビリテーションによる運動機能改善と小脳萎縮との関連についての検討

[1]森之宮病院神経内科・神経リハビリテーション研究部，[2]名古屋大学神経内科
服部憲明[1]，宮井一郎[1]，畠中めぐみ[1]，三原雅史[1]，
矢倉　一[1]，河野悌司[1]，日野太郎[1]，伊藤瑞規[2]，祖父江元[2]

【目的】脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション（リハ）の効果が半年間にわたって持続することが最近報告された．今回，神経変性に関連した解剖学的な情報がこのリハ効果の機序を理解するのに役立つかを検討した．
【方法】対象は42名の脊髄小脳変性症患者(SCA6/SCA31/idiopathic=20/6/12)で，4週間の短期集中リハを受けた．Scale for assessment and rating of ataxia（SARA），Functional Independent Measure の運動スコア（mFIM），歩行速度（GS）をベースライン（bl），リハ介入直後（w0），4，12，24週後に評価し，これらの臨床評価項目と介入初期に施行した3次元高空間分解能 MRI で得られた形態学的変化の関連について，voxel-based morphometry を用いて検討した．
【結果】小脳半球の灰白質萎縮とこれらの臨床評価項目に相関を認めた．有意な相関を認めたクラスターのサイズは，SARA と mFIM は，w0で最大で，bl がそれに続いた(SARA，w0:2139，bl:1038；mFIM，w0:643，bl:133)．一方，GS は bl で最大であった（bl:5040，w0:2321）．クラスターサイズは時間が経過するにつれ減少していった．GS の改善は小脳虫部の灰白質の容積と negative に相関していた．
【結論】リハ介入による運動機能改善には，異なる機序，異なる小脳部位が関与していることが示唆された．小脳の萎縮は病理学的な変化を反映していると考えられ，リハ介入前（bl）よりも介入直後（w0）の小脳萎縮が SARA や mFIM との相関が強かったことは，廃用や非効率的な代償などの運動機能を阻害していた個人差のある諸因子が臨床的な重症度にばらつきを来していたのが，リハ介入より，これらの影響を取り除き，変性の程度に応じた本来の能力を引き出したと考えられた．また，小脳虫部の萎縮の強かった患者の方が歩行速度の改善を認めたことから，歩行に関しては，リハ介入が体幹のバランスにより依存しない新たなストラテジーの使用を促していたと考えられた．

O(2)-6-3

線条体黒質変性症における MRI 被殻病変と脳可塑性変化との関連性の検討

[1]名古屋市立大学病院神経内科，[2]名古屋市立大学病院放射線科
植木美乃[1]，川嶋将司[1]，小栗卓也[1]，松川則之[1]，櫻井圭太[2]，
小鹿幸生[1]

【目的】線条体黒質変性症では大脳運動皮質の脳可塑性が低下し，ドパミン製剤に対する反応性がパーキンソン病と異なることを前回報告した．今回我々は，3D-PRESTO（principle of echo shifting with a train of observations：PRESTO）法を用いて，線条体黒質変性症での脳可塑性低下が MRI 被殻病変と関連するかを検討した．【方法】対象：線条体黒質変性症患者6名．方法；経頭蓋的磁気刺激（transcranial magnetic stimulation：TMS）と末梢神経電気刺激を組み合わせる連合性対刺激法による大脳運動皮質の脳可塑性評価を薬剤オン-オフ条件で行った．右正中神経手根部電気刺激の25msec 後に，左一次運動野に TMS を与え，この対刺激を0.2Hz で20分間（計240回）施行した．連合性対刺激前後での運動誘発電位振幅の上昇率により脳可塑性変化を指標化した．さらに，MRI 被殻病変は3D-PRESTO 法を用いて評価した．被殻と淡蒼球の信号強度は3D-PRESTO 法を用いて測定し，それぞれの関心領域における被殻/淡蒼球の信号強度比により定量化した．
【結果】連合性対刺激法では，オン-オフ条件共に，脳可塑性変化率は低下していた．3D-PRESTO 法では，全例で被殻の信号強度が内側から後外側部にかけて低下していた．さらに，脳可塑性変化率と被殻/淡蒼球の信号強度比は有意な相関関係を認めた．【考察】線条体黒質変性症における大脳運動皮質の脳可塑性低下は，本疾患の被殻病変と関連していることが証明された．連合性対刺激法や3D-PRESTO 法を組み合わせることにより，パーキンソン病と線条体黒質変性症の早期診断法として有用である可能性が示唆された．

O(2)-6-4

進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における MRI・SPECT 所見の検討

[1]国立病院機構東名古屋病院神経内科，[2]愛知医大加齢医科学研究所，[3]名古屋大学放射線科，[4]名古屋大学医学部保健学科，[5]名古屋大学放射線部
饗場郁子[1]，齋藤由扶子[1]，後藤敦子[1]，横川ゆき[1]，
見城昌邦[1]，片山泰司[1]，田村拓也[1]，榊原聡子[1]，犬飼　晃[1]，
辰己新水[2]，三室マヤ[2]，岩崎　靖[2]，吉田眞理[2]，長縄慎二[3]，
川井　恒[3]，加藤克彦[4]，二橋尚志[5]

【目的】進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP）と大脳皮質基底核変性症（Corticobasal degeneration：CBD）剖検例における生前の画像について共通点および相違点を抽出し，臨床診断に寄与する所見があるかどうかを検討する．
【方法】対象は，病理診断されたPSP12例（死亡時年齢73.3±4.9歳，罹病期間6.3±3.1年）およびCBD6例（62.2±5.9歳，5.3±2.0年）．生前のMRIおよびIMP-SPECT所見について，神経放射線専門医2名が年齢・性別のみの情報をもとに読影を行った．MRIは各部位における萎縮の有無および左右差，T2強調像における高信号の有無および左右差について，SPECTでは，各部位の集積低下の有無と程度および左右差について，「なし」「おそらくなし」「おそらくあり」「あり」の4 point scaleで評価を行った．各々の所見について疾患毎の感度と特異度を算出した．
【結果および考察】MRI：PSPでは小脳半球の萎縮および左右差，第4脳室拡大，中脳被蓋，橋被蓋，橋底部の萎縮，Hummingbird sign，小脳虫部萎縮「あり」，Morning glory sign「あり」「おそらくあり」の特異度が高く（90%以上），CBDでは側脳室拡大の左右差，頭頂葉萎縮，中心溝拡大「あり」所見の特異度が高かった（90%以上）．第3脳室拡大，Sylvius裂拡大，側頭葉萎縮，脳梁萎縮が「あり」「おそらくあり」は，両疾患ともに感度が高かった（80%以上）．SPECT：PSPに特異度の高い所見はみられず，CBDでは頭頂葉および前頭葉・側頭葉・頭頂葉の高度集積低下の特異度が高かった（89%）．前頭葉，レンズ核，視床の集積低下「あり」「おそらくあり」は両疾患ともに感度が高かった（80%以上）．
【結論】PSPでは，脳幹・小脳の萎縮，CBDでは側脳室拡大の左右差，頭頂葉萎縮，中心溝拡大およびSPECTにおける頭頂葉を含む大脳広範の高度集積低下が各々の疾患に特異的な所見であった．

O(2)-6-5

神経変性疾患における Ghrelin および Leptin に関する検討

鳥取大学脳神経内科
瀧川洋史，古和久典，中島健二

【目的】神経変性疾患においては，進行とともに体重減少を呈する一群があるが，その病態は未だ明らかでない．肥満・摂食に関連したペプチドホルモンであるDesacyl Ghrelin（D-Gh），および，Leptin（Le）に着目し，神経変性疾患との関連を検討した．
【方法】入院精査をおこなったパーキンソン病（PD）26例（平均年齢±標準偏差69.6±8.4歳），レビー小体型認知症（DLB）12例（76.9±7.3歳），アルツハイマー病（AD）15例(73.9±8.4歳)，進行性核上性麻痺(PSP)20例(76.6±5.8歳)，皮質基底核変性症(CBD)8例（74.0±8.4歳）および，同意を得た神経変性疾患を有しない地域住民検診受診者(CTL)8例(64.1±4.6歳)を対照群として検討した．早朝空腹時の血漿を用いてD-Gh，Leを測定し，各群間にて多変量共分散分析を行い，危険率5%未満を有意差ありとした．
【結果】PD，DLB，AD，PSP，CBD，CTL各群におけるD-Gh（平均±標準偏差）は，それぞれ142.1±131.2 fmol/mL，154.8±76.4 fmol/mL，162.1±43.7 fmol/mL，112.2±81.3 fmol/mL，61.1±38.1 fmol/mL，255.2±156.0 fmol/mLであり，CTLと比較し，各変性疾患にて有意に低値，CBDは，DLB，PD，ADと比較して有意に低値であった．また，Le（同）は，それぞれ7.2±5.0 ng/mL，9.4±9.2 ng/mL，7.9±6.2 ng/mL，7.4±9.6 ng/mL，5.9±2.8 ng/mL，5.1±4.1 ng/mLであり，統計学的な有意な差は認めなかった．
【結論】D-Ghは，視床下部に作用し，摂食行動・代謝に関連するだけでなく，多様な機能を有する知見が報告されており，神経変性疾患との関連が示唆された．

O(2)-6-6

特発性正常圧水頭症患者の側脳室内の温度測定の試み

[1]京都府立医科大学地域保健医療疫学・神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科，[3]京都府立医科大学放射線診断治療学，[4]京都大学医学研究科人間健康科学
栗山長門[1]，徳田隆彦[2]，山田　惠[3]，赤澤健太郎[3]，
酒井晃二[4]，冨井康宏[2]，中川正法[2]，渡邊能行[1]

【背景および目的】磁気共鳴（magnetic resonance：MR）撮影から，脳生理機能に関する情報も得ることができるようになり，温度測定への応用が研究されている．磁気共鳴では，分子のspinをエンコードしてMR画像情報を得ており，特に拡散（diffusion）は，分子の熱運動を表すパラメータでもあるので，温度が上昇すると，自由水はランダムに運動するようになり，拡散係数は大きくなる．今回，我々は，特発性正常圧水頭症（iNPH）に関して，MRの拡散の変化に着目した側脳室内脳脊髄液の温度計測を，既報告（Yamada K et al. Neuroreport 15：851-5,2010.，Sakai K et al.NMR Biomed 24：1063-7,201．特許番号2011-212154）に基づいて解析を試みる．
【対象および方法】Age-matchさせた対照群：C群36名（74.4歳），iNPH群：N群26名（75.6歳）に対して，頭部MR拡散強調画像を撮影した．測定対象となる脳室領域を抽出し，拡散係数から水分子の温度を推定する変換式（上記の既報告）に従って，側脳室内部の脳脊髄液の温度を計算し，C群とN群との2群間にて比較検討を行った．
【結果および考察】側脳室内温度は，C群では，36.8±0.6℃，　N群では，37.4±0.7℃であり，N群では有意に上昇していた（p<0.01）．シャント術前後で画像経過を追うことが出来た症例では，改善傾向を認めた．脳内の代謝に用いられるエネルギーの一部は，最終的には熱に変換される．発生した熱は，主に頭蓋内の血管や髄液循環を介して除去されており，熱の生成と除去とのバランスが脳の温度を一定に保つとされている．特発性正常圧水頭症患者では，脳内での脳脊髄液循環や血流循環が障害されており，結果として，この熱バランスが乱れている可能性が示唆された．側脳室内の温度を非侵襲的に測定可能な本手法は，本疾患の鑑別の補助診断および術後の経過観察として有用である可能性がある．

O(2)-7-1

Neuromyelitis　optica における2010年 McDonald 診断基準の適応と問題点

新潟大学病院神経内科
柳川香織，河内　泉，佐治越爾，荒川武蔵，横関明子，
西澤正豊

【目的】多発性硬化症（MS）の診断は，炎症性脱髄病巣を原因とする中枢神経徴候の時間的・空間的多発性の証明を基本骨格とする．これを軸に感度の高い改訂2010年McDonald診断基準（McD2010）が報告された．しかしMSとの異同が論じられているneuromyelitis optica spectrum disorder（NMOsd）の分布は世界各地域で異なることから，一律にMcD2010が有用であるか明らかになっていない．そこでNMOsd症例の多い本邦においてMcD2010の妥当性を検討した．【方法】1989年以降に初回入院し，長期に臨床経過・MRI検査を追跡できた中枢神経系炎症性脱髄疾患（CNSID）症例を対象とした．アクアポリン4（AQP4）抗体を含めた臨床情報を用い，後方視的にMcD2005，McD2010，WingerchukによるNMO診断基準（NMO2006）を解析した．【結果】CNSID症例は128例，うち最終診断がMS 105例，NMO 19例，clinically isolated syndrome（CIS）4例であった．このうち初回入院時からNMO2006を満たす症例は5例（26.3%），AQP4抗体測定推奨条件（McD2010）を持つ症例は14例（73.1%）であった．一方，初回入院時にAQP4抗体測定推奨条件（McD2010）を満たさないが，長期追跡でNMOsdの最終診断を得た症例は5例（26.9%）であった．AQP4抗体を測定しなければ，NMOsd症例のうち26.9%は病初期にMS（McD2010）と診断される可能性があった．【考察】NMOとMSでは疾患修飾薬の反応性が異なることから両者の鑑別は重要であるが，McD2010ではAQP4抗体測定はMSの診断プロセスに必須ではなく，単に測定推奨条件を提示しているにすぎない．本研究から，AQP4抗体測定推奨3条件（McD2010）の他に，他の自己免疫疾患・大きな脳幹病変・特異な大脳病変を持つ症例ではMS診断を慎重に行う必要があることが明らかとなった．NMO症例の多いアジア地域でMS診断を行う際，CNSIDが疑われる全症例にAQP4抗体測定と脊髄MRI検査が行われるべきであると考えられた．

O(2)-7-2

抗 AQP4抗体陰性 NMO 疑い例における髄液中 GFAP 濃度の検討

横浜市立大学附属病院神経内科
冨田敦子，川端雄一，児矢野繁，鈴木ゆめ，黒岩義之

【背景】NMOにおいて抗AQP4抗体の存在は診断に有用であり，抗体が陽性であればNMO spectrum disorder（NMOSD）として治療が行われるが，抗体陰性症例に関してはMSとの鑑別が困難な場合がある．一方，NMOはアストロサイト障害を反映して髄液中のGFAP濃度が高値になることが報告されている．【目的】NMOが疑われる抗AQP4抗体陰性例における髄液中GFAP濃度測定の有用性について検討する．【対象・方法】抗AQP4抗体陽性NMOSD10例，抗AQP4抗体陰性NMO3例，NMOが疑われた10例（視神経炎3例，LCLのある脊髄炎4例，脳幹などNMOに特徴的な脳病変を示した3例），MS4例について，再発時脳脊髄液中GFAP，IL-6，IL-8，GM-CSF濃度をELISA法で測定した．【結果】既報告と同様，髄液中GFAP濃度はMSと比較してNMOSDで有意に高値であった（p<0.05）．その他の抗AQP4抗体陰性例は，MSより高い傾向にあったがNMOSDより低値であった．病変部位別の検討では，大脳病変・脳幹病変を来した例で高値を示す傾向があった．【考察】病態機序の違いを反映し，NMOSDとMSのGFAP濃度差は明らかである．抗AQP4抗体陰性NMO疑い例においても，GFAP濃度およびそれぞれの疾患に特徴的なサイトカイン濃度測定により，MS/NMOどちらの病態に類似しているか，推定できる可能性がある．

O(2)-7-3

ヒトアストロサイト一次培養細胞に対する視神経脊髄炎患者 IgG・補体の影響

[1]東北大学病院神経内科，[2]国立病院機構米沢病院，[3]国立精神・神経医療研究センター病院，[4]東北大学多発性硬化症治療学
西山修平[1]，三須建郎[1]，高橋利幸[2]，中島一郎[1]，糸山泰人[3]，
青木正志[1]，藤原一男[4]

【目的】ヒトアストロサイト一次培養細胞と視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica：NMO）患者血清抽出IgGを用いた系において，補体の種差による細胞傷害の違いや補体防御因子の関与を明らかにする．【方法】ヒトアストロサイト一次培養細胞と抗AQP4抗体陽性NMO患者（n=5）および正常対照の血清抽出IgGを用いた系にヒト補体やウサギ補体を添加し，免疫組織学的変化・細胞傷害を検討した．【結果】一次培養アストロサイト培養液中にNMO患者精製IgG添加後，さらに補体を添加すると，補体の種差に関わらず細胞質と核の膨化や細胞運動の低下を認めた．Propidium Iodide（PI）陽性細胞や培養液中LDH値は補体暴露時間と共に増加するが，ヒト補体を用いた場合は増加の程度が緩やかであった．これらの変化は抗AQP4抗体陰性IgGや非動化補体では認められなかった．アストロサイト膜上の補体防御因子CD55やCD59をsiRNAにて発現抑制しヒト補体を作用させると，PI陽性細胞率や培養液中LDH値は増加した．CD55，CD59発現抑制による細胞傷害作用はCD55でより強く，それぞれの作用は相加的であった．ヒトアストロサイトではCD35，CD46の発現は認めなかった．【結論】同種由来の補体を作用させた場合，異種由来の補体に比べ細胞傷害が比較的軽度であることから，ヒトアストロサイトはヒト補体による細胞傷害に対し補体防御因子を発現していると考えられた．補体防御因子の候補として膜上タンパクCD55やCD59が挙げられた．アストロサイト膜上CD55やCD59の機能低下がNMOにおける細胞傷害に大きく関与していることが示唆された．

O(2)-7-4

抗 AQP4抗体陽性患者血清によるアストロサイト傷害のメカニズムの解析

[1]山口大学病院神経内科，[2]東京医科歯科大学医学系研究科神経内科学
春木明代[1]，佐野泰照[1]，清水文崇[1]，尾本雅俊[1]，安部真彰[1]，
前田敏彦[1]，斉藤和幸[2]，神田　隆[1]

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）は，抗 AQP4抗体が補体介在性にアストロサイト（AST）を傷害することが病態の本質と考えられているが，その詳細な機序については未だ明らかとされていない．抗 AQP4抗体の AST に対する効果を検証することを目的とし，我々が樹立した AQP4を強発現したヒト AST 不死化細胞株（hAST-AQP4）を用いて NMO 血清存在下での AST を生化学的，形態学的に検討する．
【方法】第114回の本会で報告した AQP4を強発現したヒト AST 不死化細胞株（hAST-AQP4）に NMO 患者血清および補体を作用させ，hAST-AQP4の形態学的変化，AQP4の蛋白量の変化を免疫細胞化学的手法を用いて検討した．NMO 患者血清を添加した hAST-AQP4株におけるサイトカインの発現量の変化を real time PCR 法を用いて検討した．
【結果・結論】NMO 患者血清を作用させると AST の突起が縮小し，AQP4は AST の細胞質内に顆粒状に集積し，AST 細胞傷害を生じた．補体を添加すると AST は膨化し，死滅した．NMO 患者血清を作用させると AST のサイトカインの発現量は mRNA レベルで TNFα，IFNγ，IL-17の増加を認め，抗 AQP4抗体の補体介在性 AST 傷害以外に AST 自体が分泌する炎症性サイトカインが AST 傷害をきたす機序の一つである可能性が考えられた．

O(2)-7-5

NMOsd に対する IVMP・IAPP 早期併用療法（ECT）と IVMP 単独療法との治療効果の比較検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
王子　聡，石塚慶太，遠藤綾亮，鈴木理人，齋藤あかね，
原　　渉，久保田昭洋，小島美紀，伊崎祥子，吉田典史，
山里将瑞，三井隆男，深浦彦彰，野村恭一

【目的】我々は，NMOsd 増悪期に対し，より早期からの治療としてステロイドパルス療法（IVMP）と免疫吸着療法（IAPP）を併用する早期併用療法（ECT）を試みている．今回，NMOsd 増悪期に対する ECT 効果について IVMP と比較し，後ろ向きに検討した．【方法】NMOsd は，血清 AQP4抗体陽性，かつ視神経，脊髄のうち少なくとも1領域に急性期の障害を認めるものとした．増悪期 NMOsd 9例（脊髄炎8，視神経炎1例）を対象とした．ECT は，IVMP 500mg/日6日間施行し，第1・2・4日目に IAPP を IVMP 直前に併用した．IAPP の一回の血漿処理量は1,500ml とした．IVMP は，メチルプレドニゾロン3.0g/6日または3.0g/3日施行した．治療効果は，IVMP，ECT のいずれの場合も施行1・2週間後における視機能，運動機能，感覚機能，括約筋機能の障害について，各々独立に定量化した QOSI（quantification of optic and spinal cord impairment）スコアを用いて評価した．【結果】ECT 群5例，IVMP 群4例であった．治療前と比較した2週後 QOSI スコアの変動の検討では，運動機能は ECT 群で2.0±0.8（p=0.02），IVMP 群で1.3±1.0（p=0.29）減少し，感覚機能は ECT 群1.3±0.5（p=0.01），IVMP 群0.8±0.5（p=0.09）改善した．括約筋機能は改善傾向あるが，いずれの群も有意な変動はなかった．視神経炎1例は，観察期間内に明らかな治療効果はなかった．再発から1か月以上経過した時点からの ECT であった．【考察】現時点では NMOsd 増悪期におけるアフェレシス療法の位置付けは，IVMP 治療抵抗性の症例に対する therapeutic option とされることが多いが，ECT は従来の治療方法と比較し，より早期から増悪期の速やかな脱却と重症度の軽減に有用である可能性が考えられた．今後さらに症例の検討を要する．【結論】ECT は，IVMP 単独に比べ，運動機能，感覚機能の有意な改善を示した．

O(2)-8-1

片頭痛において前兆の有無で圧受容体機能と起立時脳循環に相違があるか？

千葉県循環器病センター神経内科
本間甲一，赤荻悠一，小川喜胤，松田信二

【目的】片頭痛において前兆（±）の有無で圧受容体機能（BRF）と起立時脳循環（OCC）に相違があるか，起立時超早期循環［脈拍（HR）・血圧（BP）・前額部ΔヘモグロビンΔ（Hb）］変動試験で検討した．
【対象】片頭痛の前兆なし群（-群）：31名（29±12歳，男女比10：21），前兆あり群：35名（28±12歳，9：26），健常対象：HR・BP 変動試験339名（52±19歳，170：169），ΔHb 変動186名（55±18歳，93：96）である．
【方法】約45cm 高のベッドで5分間の安静臥床後，できるだけ速やかに床に起立し，フィナプレスでその前後の HR と BP を1拍ごと測定，各検査項目を記録し，近赤外線分光法（NIRS）で起立2分後前額部の安静時に対する各 ΔHb 変化量（ΔoxyHb 2m，ΔdeoxyHb2m，ΔtotalHb2m）を求めた．BRF は，起立超早期の血圧上昇速度に対する脈拍下降速度の比である圧受容体反射強度（BRI）を用いて検討した．
【結果】+群では，BRI は加齢の影響を健常対象程は受けず（年齢との相関係数-0.14，健常では-0.48），NIRS では健常に比し，ΔoxyHb2m が低下傾向，ΔdeoxyHb2m が不変，ΔtotalHb2m が低下傾向を示した．
-群では，BRI は健常に比し上昇傾向を示し，加齢と共に有意に低下する（相関係数-0.32）．NIRS では ΔoxyHb2m が低下，ΔdeoxyHb2m が不変，ΔtotalHb2m が有意に低下した．
【考察】BRF は，+群では年齢に関わらず変化せず，加齢と共に亢進傾向を示し，-群では亢進し，年齢と共に低下する．OCC は，特に-群においは，ストレスに対し動脈径が過剰に収縮し，動脈血が減少する（ΔoxyHb2m 低下）．それに対し多くの例で容量血管（静脈系）の反応がない（ΔdeoxyHb2m 不変）．通常は血液量低下の補完が起こり，その主役は髄液による調節（総量普遍，心拍同期）となる．髄液の健常時以上の変動は，硬膜へ影響し，それにより痛み，片頭痛となると考える．
【結語】片頭痛では，前兆の有無で BRF と OCC は明らかに異なる．

O(2)-8-2

子宮内膜症患者における片頭痛合併頻度に関する検討

[1]甲南病院神経内科，[2]六甲アイランド病院産婦人科，[3]神戸赤十字病院婦人科
北村重和[1]，稲垣美恵子[2]，西川秀樹[2]，田島里奈[2]，
丸尾伸之[3]，山中良彦[3]，佐藤朝臣[3]，阿部和夫[1]，小倉　純[1]

【目的】片頭痛ならびに子宮内膜症では，女性ホルモンのひとつであるエストロゲンがそれぞれの病態において重要な役割を果たす共通因子と考えられている．そこで我々は子宮内膜症患者における片頭痛の合併頻度およびその特徴について対照群との比較検討を行った．【方法】患者群は2007年12月から2011年7月に総合病院産婦人科2施設で病理学的に子宮内膜症病変が確認された患者42名（平均年齢35.1±6.27歳，以下 E 群）．対照群は同期間に E 群の1施設である総合病院産婦人科を婦人科検診目的で受診し，明らかな婦人科的異常を認めない月経周期を有する女性51名（平均年齢34.8±7.55歳，以下 C 群）である．両群の女性に対し，自己記入式質問票（選択式，一部自由記載方式，全4ページ）と面接により国際頭痛分類第2版に基づく片頭痛の診断および発作の頻度，程度（VAS），初発年齢，持続時間，月経痛との関連などについて評価を行った．
【結果】E 群と C 群で年齢，BMI，喫煙率，低用量ピルの使用率について有意差は認められなかった．E 群42例中19例（45.2%），C 群51例中12例（23.5%）が片頭痛の診断基準を満たし，E 群において片頭痛合併頻度が高く，統計学的にも有意差を認めた（p<0.05）．前兆のある片頭痛は E 群片頭痛患者19例中7例（36.8%），C 群片頭痛患者12例中3例（25.0%）であった．両群で初発年齢，片頭痛の発作頻度，程度，持続時間に差を認めなかった．子宮内膜症の進行期を示す rASRM 分類では片頭痛罹患率は III 期22例中13例（59.1%），IV 期29例中6例（20.6%）であった．月経関連片頭痛は E 群片頭痛患者19例中11例（57.9%），C 群片頭痛患者12例中8例（66.7%）に認めた．月経痛と片頭痛の程度は E 群 C 群共に相関を認めなかった．【結論】片頭痛と子宮内膜症はエストロゲンを共通素因とした関連性を有し，共存症である可能性が考えられる．子宮内膜症の治療として低用量ピルがあるが，前兆のある片頭痛では禁忌であり注意喚起が必要である．

O(2)-8-3

トリプタンの効かない片頭痛患者を予測する因子の解析

[1]済生会神奈川県病院地域神経内科，[2]昭和大学・薬学部・病態生理学，[3]昭和大学・薬学部・薬学教育推進センター，[4]昭和大学・藤が丘病院・脳神経内科，[5]代々木病院・神経内科，[6]宇佐美脳神経外科
原　　一[1]，國本雅也[1]，飯島昭二[1]，黒野裕子[1]，石井正和[2]，
清水俊一[2]，木内祐二[3]，高橋丈二[4]，今川篤子[5]，宇佐美信乃[6]

【はじめに】片頭痛治療にトリプタン製剤は広く使用され効果を認める事も多いが，約1/4の患者では無効との報告がある．我々は以前より片頭痛患者の性格特性と遺伝子多型を多変量解析用いて病態解析を進めてきた．今回トリプタン有効/無効の片頭痛患者を判別する因子を検討しスコア作成を試みた．
【対象】規定による十分な説明と同意を得た通院中の60名の片頭痛患者（男14名，女46名：平均年齢44歳）．診断は ICHD-II に従った．
【方法】患者を病歴よりトリプタン反応群（46名）と無反応群（14名）の2群に分類し年齢や頭痛の性状などの臨床情報を解析した．また，性格検査として NEO-FFI を実施し5つの性格特性を調べた．さらに遺伝子多型性は5-HT_{1B} や DRD2など既に片頭痛との関連が指摘されている11遺伝子における13種の遺伝子多型について解析した．
【結果】臨床症状では40歳未満と以上に分けた2群を比較し40歳未満で無反応群が有意に多かった．痛みの場所では眼窩周囲/奥の痛みを訴える割合が無反応群で有意に高かった．NEO-FFI では神経質傾向は反応群で有意に低く，調和性傾向は反応群で高い傾向にあった．遺伝子解析では5-HT_{1B} の G861C 多型で G/G type が無反応群で低い傾向にあり，DRD2 C939T 多型で C/C type は無反応群で高い傾向にあったが有意ではなかった．上記の各因子を用いた多変量解析では年齢（40歳未満），眼窩周囲/奥の痛み，DRD2の多型性がオッズ比6.329，6.772.14.085で独立した因子として選択された．これら3つの因子を用いた予測スコア（それぞれ1点）を作成すると0点は全例が反応群であり無反応群で有意にスコアが高かった（p<0.001）
【結論】片頭痛患者において年齢・痛みの部位及び DRD2多型がトリプタンに対する抵抗性の予測因子となりうる．

O(2)-8-4

多系統萎縮症における排尿障害の経時的変化―尿流動態検査による検討

[1]千葉大学病院神経内科，[2]千葉大学病院泌尿器科，[3]千葉大学病院検査部，[4]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科
山本達也[1]，内山智之[1]，柳澤　充[2]，山口千晴[3]，榊原隆次[4]，
伊藤敬志[1]，金井数明[1]，服部孝道[1]，桑原　聡[1]

【目的】多系統萎縮症の排尿障害は高度であり，蓄尿障害・排出障害の双方を呈することが知られているが，これらが経時的にどのように変化するかは明らかではない．我々は排尿症状アンケート，尿流動態検査・外肛門括約筋筋電図検査を2回施行した多系統萎縮症患者を対象に排尿障害の内容が経時的にどのように変化したかを検討した．【方法】1999年から2011年の間に，排尿症状アンケート，尿流動態検査を経時的に2回施行できた66名の多系統萎縮症患者（possible or probable MSA）を対象に検討を行った．1回目と2回目の検査間隔は441±320日であった．対象患者の平均年齢は62±8歳，平均罹病期間は3±1.8年，病型は MSA-C：41人，MSA-P：15人，混合型：10人であった．【結果】排尿症状アンケートでは蓄尿・排出症状が認められ，2回目で蓄尿・排出症状とも悪化する傾向をみとめたが，どの項目も有意差を認めなかった．尿流動態検査では1・2回目とも膀胱容量低下，排尿筋過活動，平均尿流率の低値，膀胱収縮力低下，100ml 以上の残尿を認め，蓄尿・排出障害が認められたが，1回目と比較し2回目で平均尿流率の低下（4.7ml/s→3.3ml/s），排尿筋括約筋協調不全の出現率の増大（36%→59%），残尿量の増大（103ml→135ml），排尿筋過活動出現率の低下（72.7%→63.3%）が有意に認められた．また，外肛門括約筋筋電図では平均持続時間が8.89ms から9.94ms に有意に増大していた．【考察】我々は以前に残尿量が病期の進行とともに増大することを報告しているが，排出症状の悪化は明らかでなくても排出障害は進行していることが示唆され，尿流動態検査は多系統萎縮症患者における排尿障害の評価に有用であると考えられる．【結語】多系統萎縮症では自覚的な排尿症状の悪化を認めなくても，排出障害が進行している可能性があることが示唆された．

O(2)-8-5

安静状態機能的 MRI を用いた意識レベル依存性の全脳統合性の評価

[1]九州大学臨床神経生理学，[2]情報通信研究機構，[3]九州大学神経内科
上原　平[1]，寒　重之[2]，小池耕彦[2]，宮内　哲[2]，吉良潤一[3]，飛松省三[1]

【目的】意識レベルの変化により脳領域間の統合性が変化している可能性が示唆されているが，その詳細な機序は明らかになっていない．近年，課題を負荷しない安静状態の機能的 MRI（rs-fMRI）を用いて，自発的脳活動における全脳レベルの統合性を定量的に解析する手法が注目されている．そこで，我々は，rs-fMRI と脳波の同時計測を行い，意識レベルに伴って機能的統合性がどのように変化するかを検討した．【方法】対象は正常健常人10名（25±6.1歳）．特定の課題を課さない安静状態で fMRI を計測し，同時に記録した脳波を用いて覚醒状態と傾眠状態（睡眠段階1）の期間を抽出した．統合性を評価するため，グラフ理論を用いた結合パターンのネットワーク解析を行った．パス長（2領域間をつなぐ経路に，いくつの領域が介在するか）を求め，統合性の指標とし（パス長が短い程，統合性が高い），覚醒状態と傾眠状態の差を検討した．【結果】脳全体の平均最小パス長は，覚醒状態に比べて，傾眠状態で有意に増加していた．また，個々の領域ごとに比較すると，主に前頭頭頂葉の高次連合野で有意差が認められた．【考察】傾眠状態では自発的脳活動の統合性が低下していた．特に前頭頭頂葉の高次連合野で顕著であった．これらの領域は，睡眠・麻酔・てんかん発作・植物状態などで共通して脳活動が低下する領域と一致しており，意識水準低下に共通したネットワークである可能性が示唆された．rs-fMRI を用いることで，特定の課題を必要とせずに，意識水準に関連した全脳の結合性を定量化できる可能性が示唆された．

O(2)-9-1

多施設共同 ALS 患者コホートにおける上位運動ニューロン症候を呈さない例の臨床像

[1]名古屋大学神経内科，[2]徳島大学神経内科，[3]自治医科大学神経内科，[4]東北大学神経内科，[5]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[6]三重大学神経内科，[7]群馬大学脳神経内科，[8]東名古屋病院神経内科，[9]東京都立神経病院脳神経内科，[10]相模原病院神経内科，[11]順天堂大学脳神経内科
熱田直樹[1]，中村亮一[1]，渡辺はづき[1]，渡辺宏久[1]，伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，田中章景[1]，梶　龍兒[2]，森田光哉[3]，和泉唯信[2]，青木正志[4]，溝口功一[5]，谷口　彰[6]，岡本幸市[7]，饗場郁子[8]，川田明広[9]，長谷川一子[10]，大垣光太郎[11]，中野今治[3]，祖父江元[1]

〈目的〉改訂El Escorial ALS診断基準においては，上位運動ニューロン（UMN）症候を呈さない例が対象とされていない．しかし，実際にはUMN症候を認めないがALSという臨床診断のもと診療をどうを得ない例が存在する．多施設共同ALS患者コホートであるJaCALSのデータから，登録時UMN症候を呈さなかった例の臨床像を検討した．
〈方法〉孤発性ALSと診断され，JaCALSに2011年3月までに登録された患者のうち，登録時人工換気未導入だった460名を対象とした．プライマリーエンドポイント（PE）を死亡または気管切開＋人工換気導入とし，さらにALSFRS-Rの項目を用いて発語不能，嚥下不能，上肢機能廃絶を定義し，セカンダリーエンドポイントとして前向きにそれらの時期を特定した．登録時にUMN症候を認めなかった例の臨床的特徴を，UMN症候を認めた例と比較し生存解析を行った．
〈結果〉対象患者の経過観察は91.2%でなされており，平均経過観察期間は2.1年であった．登録時にUMN症候を認めなかったのは43例（9.2%）であった．その平均発症年齢は61.5歳でUMN症候を認めた例と有意差は無かった．男女比，初発症状として球麻痺症状，上肢筋力低下，下肢筋力低下があった割合も有意差は無かった．発症からPEまでの期間はLog rank testにて有意差なかったが，発症から嚥下機能廃絶までの期間（p=0.0032）および上肢機能廃絶までの期間（p=0.0030）では，有意にUMN症候を認めなかった例が長かった．
〈考察・結論〉UMN症候を認めないがALSの診断を受けた例の臨床像，経過はUMN症候を認めた例と類似しており，ALSとして診療を行うことは妥当と考えられる．嚥下や上肢機能の予後はやや良い傾向があり，これらにはUMN症候の影響があることが原因と考えられる．

O(2)-9-2

筋萎縮性側索硬化症では末梢運動ニューロンの伝導速度の遅延が起きるか？

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都立神経病院検査科
清水俊夫[1]，本木純子[2]，藤巻由実[1]，鏡原康裕[1]，松原四郎[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者において，末梢運動ニューロンの伝導速度の病的遅延が起きているかどうかを検討する．【対象】ALS 患者114例（男性50例，女性64例，平均67.8歳）および健常人102例（男性42例，女性60例，平均56.0歳）．【方法】正中・尺骨・脛骨神経の遠位・近位部での最大上電気刺激による運動神経伝導検査を行い，M 波の立ち上がり潜時から求めた伝導速度（onset MCV）と，M 波が基線に戻る点から算出した伝導速度（offset MCV）を求め，その差（MCV difference）を比較検討した．【結果】健常人では，正中・尺骨・脛骨神経の順に，onset MCV（平均±SD）が56.7±3.6，56.8±4.4，48.4±3.2 m/s，offset MCV が54.6±4.6，54.3±5.6，44.7±3.8 m/s，MCV difference が2.2±3.1，2.5±3.8，3.7±2.4 m/s であった．ALS 患者では，onset MCV が53.3±5.7，54.9±5.1，43.8±5.7 m/s，offset MCV が47.8±7.7，48.7±7.1，39.9±5.5 m/s，MCV difference が5.5±6.7，6.3±6.9，3.9±4.1 m/s であり，ALS では onset MCV，offset MCV はすべての神経で統計学的に有意に遅延し，かつ MCV　difference も，正中，尺骨神経で統計学的に有意に増大しており，脛骨神経でも増大を示す症例が認められた．【結論】ALS では，offset MCV が onset MCV より遅延する傾向が明らかであり，末梢運動ニューロンの軸索数の減少による見かけ上の伝導遅延以外にも，より細い運動ニューロンの subclinical な伝導遅延が起きている可能性がある．

O(2)-9-3

筋萎縮性側索硬化症における split　hand の病態機序：軸索興奮特性の観点から

千葉大学病院神経内科
澁谷和幹，金井数明，三澤園子，関口　縁，那須彩子，藤巻由実，三津間さつき，別府美奈子，桑原　聡

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では，短母指外転筋（APB）と第一背側骨間筋が萎縮し小指外転筋（ADM）が比較的保たれる，split　hand と呼ばれる現象が知られている．この現象は ALS に特異的であるとされるが，その機序については未だ明らかではない．運動神経軸索興奮特性の観点から解離性小手筋萎縮の病態を検討する．
【方法】対象は ALS19名（平均年齢65.4才，男性11名），正常対照16名（平均年齢65.9才，男性9名）とした．軸索機能検査を正中神経手首部（APB 記録），尺骨神経手首部（ADM 記録）で行った．評価項目は強さ-時間曲線時定数（SDTC），threshold electrotonus，recovery cycle（RC）とした．
【結果】ALS は正常対照と比較し，正中神経（APB）軸索，尺骨神経（ADM）軸索とも，SDTC の増大（持続性 Na 電流増大），threshold electrotonus の脱分極側の上方への偏移，supernormality の下方への偏倚（fast K 電流低下）が認められ，軸索興奮性が増大している可能性が考えられた．上記の変化は正中神経（APB）軸索が尺骨神経（ADM）軸索より顕著であった．
【結論】正常人において正中神経（APB）軸索は尺骨神経（ADM）軸索と比較し，生理的に軸索興奮性が高いとされる．今回の検討から上記の変化は ALS ではより顕著となっている可能性が考えられた．正中神経（APB）軸索で尺骨神経（ADM）軸索と比較しより興奮性が増大している原因として細胞体における代謝要求やグルタミン酸暴露の差が考えられる．過剰な興奮性増大は運動神経細胞死を助長する可能性があり，split hand の病態に関連している可能性がある．

O(2)-9-4

Induced pluripotent stem cell models from spinal and bulbar muscular atrophy

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]慶應義塾大学医学部生理学教室，[3]慶應義塾大学医学部生理学教室/咸臨丸プロジェクト，名古屋大学神経内科
二瓶義廣[1]，八木拓也[1]，吉崎崇仁[1]，伊東大介[1]，今泉陽一[2]，岡田洋平[3]，赤松和土[2]，岡野栄之[2]，鈴木則宏[1]

[Purpose] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a heritable neurodegenerative disease caused by the expansion of a polyglutamine repeat within the androgen receptor (AR) protein. To establish the model of SBMA which could recapitulate disease features and pathogenesis, we generated the induced pluripotent stem cells (iPSCs) from the SBMA-fibroblast and characterized the differentiated neurons.[Method] SBMA-fibroblasts were obtained from the autopsy. We retrovirally transduced 5 reprogramming factors (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc, LIN28) and established the iPS clones. To enable modeling the disease pathogenesis *in vitro*, SBMA-iPSC lines were induced to differentiate into neuron. To examine the stability of CAG repeat during reprogramming and differentiation, we defined the CAG repeat numbers by genescan analysis. We also checked the expression levels of AR protein in the course of differentiation and with or without dihydrotestosterone (DHT) using western blot.[Result] We established SBMA-iPSC lines and confirmed neuronal differentiation by βIII-tubulin expression. The CAG repeat length (47 repeats) was stable during reprogramming and differentiation. AR protein in the iPSCs was not detectable, but differentiated neurons expressed AR containing expanded CAG repeat. The AR protein levels in differentiated neuron were sharply increased by DHT treatment.[Conclusion] Our findings demonstrate that the SBMA-iPSC-derived neuron is a valid model of SBMA and provides an innovative strategy for the study of polyglutamine diseases.

O(2)-9-5

miR-196a は SBMA において異常 AR　mRNA の不安定化を促進し表現型を有意に改善させる

[1]名古屋大学神経内科，[2]自治医科大学神経内科
宮崎　雄[1]，足立弘明[1]，勝野雅央[1]，南山　誠[1]，蒋　月梅[1]，土井英樹[1]，松本慎二郎[1]，近藤直英[1]，飯田　円[1]，藤内玄規[1]，田中章景[1]，村松慎一[2]，祖父江元[1]

【目的】microRNA（miRNA）はターゲットとなる mRNA の3'UTR に相補的に結合し，その発現レベルを抑制する．近年，数々の miRNA が神経変性疾患の病態形成において重要な役割を果たすことが注目されている．球脊髄性筋萎縮症（SBMA）はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子 exon　1の CAG リピート数が異常伸長する遺伝性疾患であり，その産物である異常 AR 蛋白が神経細胞内に不溶化凝集体を形成し神経変性を来す．今回われわれは，SBMA のトランスジェニックマウスモデル（Tg マウス）を用いてその脊髄で高発現を認める miRNA を同定し病態形成における役割を検討した．
【方法】病態進行期の Tg マウス脊髄において高発現を認める miRNA をマイクロアレイ解析により同定した（n=2）．発現上昇レベルが最高を示した miRNA が異常 AR　mRNA の発現に与える影響を培養細胞モデルにおいて検討した．さらに，この miRNA を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを作成し Tg マウスに投与することで，SBMA の表現型に与える効果を解析した．
【結果】病態進行期の Tg マウス脊髄において最高レベルの発現上昇を示したものは miR-196a であった．培養細胞モデルにおいて，miR-196a は異常 AR mRNA の発現レベルを減少させた．この減少は，その3'UTR 領域に miR-196a との相補性をもつ CUGBP, Elav-like family member 2の発現抑制を介し異常 AR mRNA の安定性を減弱させる機序によることを明らかにした．
また，miR-196a を発現する AAV を Tg マウスに投与すると効率よく中枢神経および筋肉に感染し遺伝子導入され，Tg マウスの脊髄および筋肉における異常 AR　mRNA および異常 AR 蛋白の発現を減少させた．これにより Tg マウスの表現型も有意な改善が認められた（n=19）．
【結論】miR-196a は SBMA モデルにおいて異常 AR mRNA の不安定化を促進し，表現型を有意に改善させる．AAV を用いた miRNA による遺伝子治療は神経変性疾患の新たな治療選択肢となりうる．

O(2)-9-6

リュープロレリン酢酸塩の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第3相長期継続投与試験（JASMITT-07OP 試験）

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学高等研究院，[3]北海道大学神経内科，[4]東北大学神経内科，[5]自治医科大学神経内科，[6]千葉大学神経内科，[7]東京医科歯科大学神経内科，[8]東京大学神経内科，[9]相模原病院神経内科，[10]新潟大学神経内科，[11]浜松医科大学第一内科，[12]神戸大学神経内科，[13]鳥取大学脳神経内科，[14]長崎大学第一内科，[15]熊本大学神経内科

鈴木啓介[1]，勝野雅央[1]，坂野晴彦[2]，須賀徳明[1]，橋詰　淳[1]，矢部一郎[3]，青木正志[4]，中野今治[5]，金井数明[6]，水澤英洋[7]，山本知孝[8]，長谷川一子[9]，西澤正豊[10]，宮嶋裕明[11]，苅田典生[12]，中島健二[13]，辻野　彰[14]，内野　誠[15]，田中章景[1]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（JAST，SBMA）はアンドロゲンレセプター（AR）におけるポリグルタミン鎖の延長が原因で発症する遺伝性の運動ニューロン疾患である．現在，SBMAに有効とされる治療法はないが，第2相試験ではリュープロレリン酢酸塩がSBMAの病態の根幹である異常ARの核内集積を抑制することが示された．今回の試験は，SBMA患者においてリュープロレリン酢酸塩を長期投与し，その有効性と安全性を多施設共同非対象試験で検証することを目的とした．【方法】48週間のプラセボ対象二重盲検比較試験を終了したSBMA患者を対象とした．実施期間は2007年8月から2010年3月までで，実施施設は14施設であった．被験者はリュープロレリン酢酸塩11.25mgを12週毎に皮下注され，投薬期間は96週間とした．二重盲検試験と合わせ，計144週間治験薬の投与を行った．主要評価項目は嚥下造影にて評価される咽頭部バリウム残留率で，副次評価項目として咽頭期移行時間，食道入口部開大時間，咽頭挙上保持時間，日本版ALSFRS-R，QMGスコア，6分間歩行，日本語版ALSAQ-5を設定した．【結果】二重盲検比較試験を終了した196例の患者すべてから同意を得て，本試験に登録した．うち98例が二重盲検試験で実薬投与群（144週投与群），98例がプラセボ投与群（96週投与群）であった．治験終了時における咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）の変化量は144週投与群で−5.1%，96週投与群で−3.5%と有意な群間差は認めなかった（p=0.39）．144週投与群では，投与終了時の咽頭部バリウム残留率（初回嚥下後）が投与開始時に比べ有意に減少した（p=0.03）．有害事象の発現率は144週投与群で93.0%，96週投与群で97.0%と群間差を認めなかった（p=0.20）．【結論】144週間のリュープロレリン酢酸塩投与は，咽頭部バリウム残留率で評価したSBMA患者の嚥下機能を改善させる可能性を示した．またリュープロレリン酢酸塩長期投与の忍容性は良好であった．

P(2)-001
脳底動脈閉塞症の臨床検討

[1]県立南部医療センター・こども医療センター神経内科，[2]同脳神経外科，[3]同地域救命救急科，[4]同循環器内科，[5]同放射線科
神里尚美[1]，小嶺幸弘[1]，前田　肇[2]，川久保潤一[2]，長嶺知明[2]，山城勝美[2]，屋宜良兵[3]，新里盛朗[3]，北原佑介[3]，砂川長彦[4]，我那覇文清[5]

（目的）脳底動脈閉塞症（BAD）発症のリスク予測因子を探索．（方法）2006年4月-2011年3月の5年間に入院した椎骨脳底動脈系脳梗塞80例のカルテを後方視的に検討．脳 MRA で脳底動脈が正常-壁不整群（BA preserved）60例と中-高度閉塞群（BA occluded：BAO）20例の2群に分けた．危険因子（脳卒中の既往，75歳以上，男性，喫煙，飲酒，肥満，高血圧，脂質代謝異常，冠疾患，心房細動，慢性腎臓病）の11項目，バイオマーカー（頚動脈プラーク，酸化 LDL，D ダイマー）の3項目を検討．ロジスティック回帰分析を行った．退院時機能予後 mRS を0-1，2-3，4-5，6で評価し2群を比較．カイ2乗値で有意差を検定した．（結果）喫煙と飲酒が BAO 発症予測因子として有意であった．mRS　6は BAO 群で8％と有意に高値であった．（結論）BAO は危険因子を複数有するが，修正可能な生活習慣である喫煙と飲酒が発症予測因子として有意であった．

P(2)-002
中大脳動脈（以下，MCA）領域の脳梗塞巣決定因子の検討

京都市立病院神経内科
藤田篤史，十川純平，松山裕文，植松未帆，藤竹純子，大井長和

【目的】MCA 領域の脳梗塞の分布およびその大きさを決定する因子として心房細動および頸動脈から頭蓋内主幹動脈病変の関与を調べること【方法】2011年4月から11月に入院した MCA 領域梗塞のうち穿通枝梗塞を除く29症例（平均年齢；75.8歳，57歳から99歳，男：女＝19：10）を対象として，梗塞病巣を大病変群（MCA anterior trunk または posterior trunk 支配領域より広範な梗塞，計15症例，平均年齢；71.8歳，男：女＝9：6）と散在性病変群（計14症例，平均年齢；74歳，男：女＝10：4）に分類して，心房細動と頸動脈から頭蓋内主幹動脈病変の有無について調べた．また，来院時の MRA にて閉塞または狭窄性病変を認めた部位を M1と M2の境界を近位部，これ以遠を遠位部．と分類した．【結果】心房細動を示した症例は，大病変群では11症例（73.3％）に対し，散在性病変群では3症例（21.4％）であった．頸部から頭蓋内病変の存在は大病変群・散在性群共に近位部病変が10症例（大病変群；66.6％，散在性病変群；71.4％）に認められ，その10症例の中で内頚動脈病変が5症例であった．
【結論】MCA 領域に散在性の梗塞巣を呈した症例群ではその原因は心房細動よりもアテローム血栓性病変の関与が大きいと考えられ，中でも内頚動脈から M1までの近位部病変が原因となる事が示された．

P(2)-003
レンズ核線条体動脈と傍正中橋動脈の branch atheromatous disease

[1]翠清会梶川病院脳神経内科，[2]翠清会梶川病院脳神経外科，[3]広島大学大学院脳神経内科
今村栄次[1]，大下智彦[1]，北村樹里[1]，河野通裕[1]，野村栄一[1]，若林伸一[2]，梶川　博[2]，松本昌泰[3]

【目的】Branch atheromatous disease（BAD）を呈する脳梗塞の多くは，レンズ核線条体動脈（LSA）領域と傍正中橋動脈（PPA）領域に生じる．前方循環系と後方循環系の脳梗塞では危険因子や臨床データが異なる報告もあるが，当院で経験した BAD においてそれらについて検討を行なった．
【方法】2009年4月1日から2011年10月31日に当院に入院し，LSA 領域と PPA 領域とに病変を持つ BAD と診断された患者を対象として後ろ向きに調査した．MRI にて基底核から放線冠にかけて3スライス以上の梗塞巣を持つもの及び橋腹側に梗塞巣が接するものを BAD とした．ただし心房細動など塞栓源を有する者，主幹動脈狭窄を有する者や担癌患者などは除外した．
【結果】対象者142名のうち，LSA 領域が92名，PPA 領域が50名であった．高血圧の有病率は PPA 領域で有意に高かった（67% vs. 88%，p＝0.007）．糖尿病および高脂血症の有病率，現在の喫煙率，BMI では有意差はみられなかった．血算や血糖，脂質の値も両者で有意差は認めなかった．運動症状が進行した者の割合はともに42％であった．また，入院後運動症状が進行した群59名と進行しなかった群81名では，高血圧，糖尿病および高脂血症の有病率，現在の喫煙率，BMI，収縮期及び拡張期の血圧，年齢，性別などで有意差はみられなかった．ヘモグロビン，中性脂肪，γ-GTP の値は進行群で有意に低かった（13.8 g/dl vs. 14.5 g/dl，p＝0.0205，110 mg/dl vs. 153 mg/dl，p＝0.0104，34 U/L vs. 48 U/L，p＝0.0087）．
【結論】LSA 領域と PPA 領域の BAD ではともに高率に運動症状が進行している．ヘモグロビン，中性脂肪，γ-GTP の値などを組み合わせることで，進行予測の参考となる可能性があるが，さらに症例の蓄積が必要である．

P(2)-004
非塞栓性脳梗塞における ACE2

[1]済生会福岡総合病院神経内科，[2]愛媛大学医学部分子心血管生物・薬理学
川尻真和[1]，茂木正樹[2]，高下純平[1]，廣岡さとみ[1]，野田和人[1]，鳥居孝子[1]，中垣英明[1]，松本省二[1]，佃　架奈[2]，堀内正嗣[2]，山田　猛[1]

【背景・目的】従来のレニン・アンジオテンシン系（RAS）と拮抗する系として，ACE2・アンジオテンシン（1-7）・Mas 受容体系が近年注目され，その心血管および腎保護作用が報告されている．一方で，それらの脳血管障害や神経障害における動態は不明な点が多い．今回我々は，非塞栓性脳梗塞急性期における血清 ACE2および RAS の変化を検討した．【対象】2008年10月から2009年10月までに当科入院治療した心原性脳塞栓症を除く急性期脳梗塞連続症例中，同意を得て入院時血清が得られ，病型の確定した101例．男性66例，女性35例，年齢67.9±13.5歳，アテローム血栓性脳梗塞61例，ラクナ梗塞40例．【方法】ELISA 法にて来院時の血清中アンジオテンシン II，ACE，ACE2，アルドステロンを測定し，臨床データとの関連を検討した．【結果】血清 ACE2値は，アテローム血栓性脳梗塞13.5±17.4 ng/ml，ラクナ梗塞脳塞栓7.1±10.5 ng/ml であり，ラクナ梗塞に比して，アテローム血栓性脳梗塞で有意な上昇がみられた（p＝0.026）．また，ACE2と PWV との間に相関が認められた（p＝0.031）．また，ACE2と重症度（NIHSS）との間に相関の傾向がみられた（p＝0.090）．【考察】非塞栓性脳梗塞急性期において ACE2は重症度や PWV と関連を示したことから，急性期の ACE2・アンジオテンシン（1-7）・Mas 受容体系の制御による脳梗塞治療の可能性が示唆された．

P(2)-005
心原性脳塞栓二次予防としてのダビガトランは軽症患者に選択されやすい

佐賀大学病院神経内科
関　賢太，薬師寺祐介，南里悠介，雪竹基弘，原　英夫

【目的】心原性脳塞栓症の二次予防としてのワルファリン選択者，ダビガトラン選択者の臨床的特徴の差異を検討する．
【方法】対象は2011年4月1日から9月30日の期間に当科に入院した TIA を含む急性期虚血性脳卒中患者73名のうち心原性と診断された29名である．死亡例と抗血栓薬使用不適切例を除いた27名（平均77.4歳；男性10名；ワルファリン群18名，ダビガトラン群9名）を解析対象とした．評価項目は，年齢，性別，t-PA 施行・非弁膜症性心房細動（NVAF）の有無，入院時血圧，糖尿病の有無，eGFR，入退院時 NIHSS，退院時 mRS，在院日数，入院72時間目の栄養摂取経路とした．各評価項目について，2群間比較として単変量解析を行い，ダビガトラン選択への関連性については年齢・性別で調節したロジスティック回帰分析を行った．
【結果】単変量解析では，ワルファリン群と比較し，ダビガトラン群では NVAF（P＝0.005）と脂質異常症（P＝0.006）が多く，入院時拡張期血圧（P＝0.042），退院時 NIHSS（P＝0.011），退院時 mRS（P＝0.031）が低かった．ロジスティック回帰分析では，ダビガトラン選択には入院時拡張期血圧低値（OR, 0.93；95％CI, 0.87-1.00），入院時 NIHSS 低値（OR，0.88；95％CI，0.77-1.00），退院時 NIHSS 低値（OR，0.85；95％CI，0.72-1.00），入院72時間目に経口摂取であること（OR，10.43；95％CI，1.21-90.09）が関連した．
【結論】入院時血圧が脳卒中重症度に関連する場合があることを踏まえると，ダビガトランは軽症の心原性脳塞栓症に導入される傾向があると思われた．

P(2)-006
TIA は心原性機序の検索・治療のために入院が望ましい

[1]熊本市民病院神経内科，[2]熊本大学大学院医学薬学研究部神経内科学分野
伊藤康幸[1]，俵　　望[1]，山本文夫[1]，橋本洋一郎[1]，平野照之[2]

【背景】一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）は脳梗塞と同一直線上の疾患であり，詳細に病歴を聴取し，臨床病型に応じ適切な治療を行う必要がある．心原性塞栓性 TIA の原因として，非弁膜症性心房細動（nonvalvular atrial fibrillation：NVAF）が重要である．
【目的】心原性塞栓性 TIA の臨床像を探る．
【方法】対象は，2008年10月から2011年5月に虚血性脳血管障害で当科へ入院した患者連続例．TIA 患者を心原性塞栓性 TIA と非心原性 TIA に分類し，心原性塞栓性 TIA の原因疾患，NVAF 既知の有無，NVAF 新規捕捉では捕捉時期・手段を検討．
【結果】期間内の2年7ヵ月間で虚血性脳血管障害入院患者総数は647例，そのうち TIA は88例（13.6％），心原性塞栓性 TIA は15例（全体の2.32％，TIA の17.0％）を占めた．心原性塞栓性 TIA の内訳は，心房細動11例，奇異性1例，人工弁1例，左室奇異性壁運動2例．心房細動11例のうち，既知が8例，新規捕捉が3例で，新規捕捉3例中2例は入院時心電図で NVAF が判明したが，1例は第2病日のホルター心電図で捕捉．一方，NVAF 既知8例中5例は入院時心電図で確認可能であったが，残る3例は患者・家族やかかりつけ医へ確認し，既往歴から判断する必要があった．
【結論】心原性塞栓性 TIA の原因として NVAF は重要であるが，入院時心電図で確認可能なものばかりではなく入院後に捕捉されるものがあり，心原性塞栓性 TIA は入院しないと見落とす可能性がある．また，入院時・入院後に確認できないものもあり，患者・家族やかかりつけ医への既往歴の確認が重要である．

P(2)-007
後方循環系の脳梗塞に対する脳卒中病院前スケールの有効性

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
池田真悟[1]，中江義啓[1]，山本良央[1]，城倉　健[1]，黒岩義之[2]

【背景】rt-PA 静注療法が認可されて以降，脳卒中診療における脳卒中病院前スケール（PSS）の有用性は確立されてきた．ただし，多くの脳卒中病院前スケールは片麻痺や失語などの前方循環系の神経脱落症状を中心に考案されているため，非特異的なめまいや歩行障害が症状の中心となる後方循環系に生じた脳卒中に対する PSS の有用性は，まだ明らかではない．【目的】当地域で用いている，頭痛（A），意識障害（B），巣症状（C）を，発症時期不明（1点），急性発症（2点）の2段階に分けて評価する脳卒中病院前スケール（PSS）が，後方循環系に生じた脳梗塞に対してどの程度適用されたかを知る．【方法】2010年8月∽2011年7月に当院に入院した脳卒中患者442例（平均72.0歳）のうち，脳梗塞で入院した患者297名（平均73.4歳）を対象とした．梗塞部位を前方循環領域，後方循環領域に分け，救急隊により PSS が適用された救急搬送患者，救急隊により PSS が適用されずに救急搬送された患者，救急隊によらずに入院した患者の3群間での割合を比較検討した．【結果】前方循環系の梗塞と後方循環系の梗塞の割合は，救急隊搬送の有無にかかわらず一定であった．前方循環系の梗塞は救急隊の PSS により67.9％が検出されていたのに対し，後方循環系の梗塞は PSS により33.3％しか検出されていなかった．【結語】昨年の本学会で PSS は脳卒中に対する感度が優れていることを報告した．しかしながら前方循環系の梗塞と異なり，後方循環系の梗塞は PSS では十分検出することが困難である．

P(2)-008
当地域における脳卒中患者の現況

[1]伊那中央病院神経内科，[2]伊那中央病院脳神経外科
清水雄策[1]，佐藤充人[1]，新田和仁[1]，荻原直樹[2]，栢沼勝彦[1]，
小山淳一[2]，佐藤　篤[2]

【目的】脳卒中患者の内訳や脳梗塞患者の内訳は，時代とともに変化していることが報告されている．当院は3市町村の行政組合立であり，当該地域の脳卒中患者はほぼ全て当院に搬送される立地条件となっている．今回，我々は当地域における脳卒中患者の現況に関して分析した．
【対象・方法】2007年4月∽2011年3月までに入院加療した当該地域在住の脳卒中急性期患者に関して，内訳等を既報と比較し検討した．
【結果】2007年4月∽2011年3月までの脳卒中患者数は1548例．疾患別の内訳は，脳梗塞1025例（66％），脳出血384例（25％），くも膜下出血139例（9％）であった．当該地域の患者数は1271例（全体の82％），脳梗塞874例（68.8％），脳出血302例（23.8％），くも膜下出血95例（7.4％）一方，脳梗塞患者は874例の内訳は，ラクナ梗塞346例（39.0％），アテローム血栓性脳梗塞は197例（22.5％），心原性脳梗塞242例（27.6％），病型不明・その他95例（10.9％）であった．
【考察】当院は立地条件上，やや脳出血やくも膜下出血が多い傾向が予想されたが，当地域においても同様であった．脳卒中患者，脳梗塞患者の内訳はともに，既報における一時代前の内訳に近い．この要因はいくつか考えられる．当院は地方にあり，いわゆる田舎といわれる地域で農業中心の生活が今も残っており，食生活も含め昔ながらの日本の生活に近いところがある．また寒冷地であることや，高齢化率の問題も要因と考えられる．
【結論】地域により，脳卒中や脳梗塞の内訳に差がある可能性があり，それぞれの地域における脳卒中の現況等をよく分析し，治療・予防に結びつけていく必要がある．

P(2)-009
当院における尾状核出血の臨床像

諏訪赤十字病院神経内科
吉長恒明，中村勝哉，兼子一真

【目的】一施設における尾状核出血の臨床像や予後について明らかにする
【方法】2010年9月から2011年8月までの期間に一施設に入院した尾状核出血に対して後ろ向きに調査した（年齢，性別，血管危険因子，modified Rankin scale（入院時，退院時，1年後），責任血管，合併症の有無）
【結果】当院へ入院した80例の脳出血例のうち，尾状核出血は5例（6.2％）認めた．性別は女性3例，男性2例で年齢は60-90歳台であった．血管危険因子としては2例で高血圧を有し，糖尿病1例，高脂血症1例，また1例で抗血小板剤の内服，1例で透析中のヘパリン使用を認めていた．血管奇形の合併は1例も認めなかった．水頭症などの合併症も認めなかった．症候としては無気力，発話量低下，意識障害を認め，2例で軽度の麻痺を認めた．3例で発症から9日目，24日目，3ヶ月後それぞれに脳梗塞を発症し，mRS 5に至り，2例は1年以内に死去した．
【考察】当地域においては尾状核出血の発症率が従来の報告（1.5％）に比べて多い．また危険因子のうち高血圧の合併は報告ほど多くなかった．外科的処置が必要になる症例が少ない．長期間の検討ではさらなる脳血管病変の合併による予後不良に至る例があり慎重に経過をみる必要がある．関連因子についての検討と若干の考察を交え報告する．

P(2)-010
地域在住高齢者の脳 MRI 健診でみられた未破裂脳動脈瘤の罹患率と経過についての検討

[1]山形大学医学部第三内科，[2]山形大学医学部放射線科
高橋賛美[1]，伊関千書[1]，菅井幸雄[2]，細矢貴亮[2]，川並　透[1]，
加藤丈夫[1]

【目的】地域住民における未破裂脳動脈瘤の頻度や破裂率を含む自然経過は未確定な要素が多い．また人種間で破裂率が異なる可能性もあるといわれている．地域在住高齢者における未破裂脳動脈瘤の頻度と，経過を明らかにすることを目的として解析を行った．
【方法】2000年から開始した山形県高畠町脳卒中予防検診コホート研究に，2008年は78歳の住民239人のうち188人（79.7％）が参加．全参加者に問診，身体測定，血液生化学検査を行った．脳 MR 画像は脳 MRI 検査が禁忌であった2人を除いた186人に対し施行．2人の神経放射線科医が患者情報を知らずに読影し，動脈瘤を指摘された患者について，更に3D-CTA などを施行した．
【結果】2008年に7人の対象者で脳動脈瘤の存在が疑われた．
MRA や3D-CTA を行い存在が確認された患者は5人で，残りの2人は否定された．
そのうち2000年に比べ拡大が認められたのは2人，変化がなかったと考えられたのは3人．拡大が認められた1例については polycystic kidney により慢性腎不全．もう1例は認知症があり定期的な受診ができず高血圧症のコントロールが不十分な例であった．
【結論】地域の高齢住民186例中5例（2.7％）に未破裂脳動脈瘤が認められた．8年間で3例（60％）の脳動脈瘤の大きさは不変であったが，2例（40％）では拡大していた．

P(2)-011
3T-MRI による皮質微小梗塞の検出（1）：脳アミロイド血管症との関連について

[1]三重大学神経内科，[2]三重大学放射線科
伊井裕一郎[1]，松尾　皇[1]，新堂晃大[1]，木田博隆[1]，
谷口　彰[1]，前田正幸[2]，冨本秀和[1]

【背景】皮質微小梗塞は認知機能低下のリスクの一つとされ，その成因の一つとして脳アミロイド血管症による循環障害が指摘されている．従来の MRI 撮影法では皮質微小梗塞の描出は困難であったが，われわれは昨年度本学会において3D-FLAIR，double inversion-recovery（DIR）画像による皮質微小梗塞検出の可能性について報告した．
【目的】DIR 法で描出される皮質微小梗塞と，脳アミロイド血管症を反映する MRI 所見とされる脳葉型 microbleeds（MBs），local superficial siderosis（SS）の関連性を検討した．
【方法】認知機能障害を有する連続70例の患者で，3T-MRI 装置を用いて3D-FLAIR/DIR 画像を前向きに撮影した．また，MBs および local SS を高感度に検出する目的で susceptibility-weighted images（SWI）を同時に撮影した．
【結果】38例に MBs を認め，そのうちの19例では多発脳葉型 MBs を認めた．この19例中9例に3D-FLAIR/DIR で皮質微小梗塞を認め，これらは MBs に隣接していた．一方，脳葉型 MBs を認めなかった32例では皮質微小梗塞は検出されなかった．皮質微小梗塞を認めた9例中4例では local SS が共存した．
【結論】多発脳葉型 MBs や local SS を伴う症例における皮質微小梗塞は，進行した脳アミロイド血管症が背景因子と考えられる．

P(2)-012
3T-MRI による皮質微小梗塞の検出（2）：動脈―動脈塞栓症例の検討

[1]三重大学神経内科，[2]三重大学放射線科
伊藤　愛[1]，賀川　賢[1]，朝日　理[1]，伊井裕一郎[1]，
谷口　彰[1]，前田正幸[2]，冨本秀和[1]

【背景】近年，認知機能障害と皮質微小梗塞の関連が指摘されている．その成因として，高齢者では脳アミロイド血管症により支配血管の境界領域に多発するとの報告がある一方，微小塞栓が原因とする説もある．従来の MRI 撮像法では皮質微小梗塞の検出は困難であったが，我々は昨年度本学会において，3D-FLAIR，double inversion-recovery（DIR）法による皮質微小梗塞の検出について報告した．
【目的】微小塞栓が皮質微小梗塞の原因となる可能性を検証する．皮質病変を有する急性期動脈-動脈塞栓症の2症例で皮質微小梗塞（長径≦3mm）の検出を試みた．また，脳アミロイド血管症に関連した皮質微小梗塞の MRI 画像との相異について検討した．
【方法】拡散強調画像（diffusion-weighted image：DWI）で皮質に急性期小梗塞巣を認めた2例の動脈-動脈塞栓症患者（症例1：83歳，男性．右中心前回梗塞．症例2：77歳，男性．左中大脳動脈領域梗塞）で，発症14日以内に3T-MRI 装置を用いて3D-FLAIR，DIR 画像を撮影した．また microbleeds（MBs）を検出する目的で susceptibility-weighted image（SWI）を撮影した．
【結果】2例とも DWI 高信号の皮質病変部位は3D-FLAIR，DIR でも高信号病変として検出された．症例1では，新規梗塞巣以外に3D-FLAIR/DIR で皮質・皮質下に散在する種々のサイズの微小病変を認めた．SWI では MBs は認めなかった．症例2では，DWI と3D-FLAIR/DIR の両者で皮質・皮質下の微小病変が散在し，その一部は皮質微小梗塞の基準を満たした．SWI では視床と皮質下白質に計5個の MBs を認めた．
【結論】皮質微小梗塞が動脈-動脈塞栓症に起因する場合があるが，皮質下病変を伴うこと，サイズが大きいこと，多発脳葉型 MBs を伴わないことから鑑別可能であった．

P(2)-013
脳アミロイドアンギオパチー患者における［11C］BF-227PET を含む経時的画像所見の検討

[1]信州大学病院，[2]長野市民病院神経内科，[3]岡谷市民病院神経内科，[4]南東北病院放射線科
安出卓司[1]，町田香津子[1]，小平　農[2]，立花直子[3]，
鷺野谷利幸[4]，池田修一[1]

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血患者における画像的変化の検討を目的とした．【方法】年齢60から80歳台の脳血管障害で発症し，ボストン診断基準で G2から3と診断された4例を対象とした．脳出血に対して副腎皮質ステロイドホルモン療法開始後(DEXorPSL を投与開始後に漸減, PSL5-10mg/day で内服継続)，約1年間の臨床および画像所見の経時的変化を頭部 CT・MRI で検討した．また4例中2例については，PSL 投与時と約1年半後にアミロイドイメージング（BF-227PET）を施行した．【結果】4例中1例では，PSL 治療開始6カ月前から頻回な皮質下出血を繰り返し PSL 内服開始7日目に症候性脳出血の再発が出現し，6か月後に左小脳半球の小出血を認めたが，神経学的変化は認めなかった．その他の4例中3例に症候性出血は認めなったが，1例は PSL 投与開始9か月後に肺炎にて死亡した．症候性出血を認めなかった3例ともに CT では出血所見を認めなかったが，2例では MRI：T2＊画像で微小出血の増加を認めた．また，この2例で BF-227PET を施行し，後頭葉の SUVmax は1例では2.0から2.2と軽度上昇し，他の1例では1.5から1.4と軽度低下していた．【結論】：CAA における微小出血の評価として MRI：T2＊およびアミロイド沈着の評価としてアミロイドイメージングは有用であると考える．また，副腎皮質ステロイド療法が CAA 関連脳出血の再発予防に有効な印象が得られた．

P(2)-014
脳葉型出血の臨床的検討―MRIT2＊強調像所見について―

愛知医科大学病院神経内科
泉　雅之，田口宗太郎，西川智子，田邉奈千，市川由布子，
角田由華，藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，丹羽淳一，
中尾直樹，道勇　学

【目的】近年，MRI の T2＊強調像により大きさや時期を問わず脳出血を低信号として鋭敏に示すことが可能となった．本報告では脳葉型出血での MRIT2＊強調像所見に注目して，その特徴を明らかにする．
【対象と方法】2007年1月から2010年12月までの過去4年間に CT にて脳葉型出血と診断し，さらに MRIT2＊強調像を施行し得た22例（55歳以上，男8，女14）につき，MRIT2＊強調像で微小出血を認めた MB 群13例と認めなかった N 群9例に分け，それぞれの臨床像について検討した．頭部外傷，脳腫瘍，脳出血性梗塞，血管奇形，血管炎，血液疾患や抗血栓薬投与例は除外した．
【結果】平均年齢は，MB 群74.5歳，N 群74.4歳と差異は認められなかった．高血圧既往例は，MB 群3例（23%），N 群7例（78%）と N 群に多く，認知症例は，MB 群2例（15%），N 群1例（11%）と差異は認められなかった．CT にて2回以上の出血を繰り返した再発例は，MB 群4例（31%），N 群1例（11%）と MB 群に多く認められた．CT での初発出血部位は，MB 群では前頭葉4例（31%），側頭葉2例（15%），頭頂葉6例(46%)，後頭葉1例(8%)であり，N 群では前頭葉0例，側頭葉4例(44%)，頭頂葉2例(22%)，後頭葉3例（33%）と MB 群では前頭葉や頭頂葉が多い傾向にあった．脳アミロイドアンギオパチー疑診例は，MB 群10例（77%），N 群2例（22%）と MB 群で多く認められた．最終予後は modified Rankin Scale で，MB 群が3.0，N 群が2.2と MB 群の方が予後不良の傾向が認められた．
【結論】脳葉型出血は，MRIT2＊強調像を施行して微小出血の有無を評価することで，出血の病態および予後をより詳細に把握できる可能性がある．とくに微小出血を認めた群では，出血を再発している例や脳アミロイドアンギオパチー疑診例が多く，予後不良となることが示唆された．

P(2)-015
susceptibility-weighted imaging（SWI）による脳梗塞症例の検討

[1]横浜市立大附属市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
桃尾隆之[1]，林　紀子[1]，杉山美紀子[1]，島村めぐみ[1]，
黒岩義之[2]

【目的】SWI は2004年に Haacke らによって提唱された MRI の撮像法で，近年広く応用されている．磁化率の違いによる画像コントラストが強調され，脳静脈の描出や脳実質内のフェリチンの沈着などの検出が可能である．今回我々は急性期脳梗塞症例の SWI 画像を検討し，その臨床的特徴について報告する．
【方法】急性期脳梗塞症例26例（男性20例，女性6例），平均年齢76.9歳について検討した．ラクナ梗塞7例，心原性脳塞栓症3例，アテローム血栓性脳梗塞が16例であった．これらについて，SWI を含む MRI 所見（1.5テスラ），脳血流 SPECT，脳卒中危険因子，臨床経過について検討した．SWI については特徴的な所見として，微小出血の有無，動脈内塞栓子，静脈描出パターン，基底核へのフェリチン沈着の有無などを調べた．
【結果】SWI の検討で微小出血は6例（23%），静脈の一側の拡張所見を5例（19%），基底核へのフェリチン沈着を18例（69%）に認めた．微小出血はラクナ梗塞で多く認められ，静脈の一側の拡張所見は主幹動脈の閉塞所見との関連が示唆された．
【結論】SWI 画像は脳梗塞の危険因子や発症機序の評価に有用と考えられる．

P(2)-016
非出血性椎骨動脈解離の診断における Black-Blood 法の有用性

[1]福井県済生会病院神経内科，[2]福井県済生会病院脳神経外科
齋藤有紀[1]，林　浩嗣[1]，白藤法道[1]，山崎法明[2]，高畠靖志[2]，
向井裕修[2]，若松弘一[2]，宇野英一[2]，土屋良武[2]

【目的】脳梗塞や頭痛のみで発症した急性期の非出血性椎骨動脈解離（VAD）の診断には苦慮することが多い．脳動脈解離診療の手引き（2009）によると，intramural hematoma があれば，脳動脈解離の診断は確定できる．頚動脈狭窄におけるプラーク診断に Black-Blood 法による MRI（BB-MRI）の有用性は確立されている．今回我々は，VAD の診断に BB-MRI を併用して intramural hematoma の診断に有用であった症例をまとめて報告する．【方法】2010年9月から2011年11月までに当院で非出血性 VAD と診断した7例を対象とした．MRI の機種は PHILIPS 社製 Achieva 3.0T TX もしくは Intera Master 1.5T を用いた．Black-Blood 法としては VISTA（volumetric isotropic TSE acquisition）を用いた．また，MRA 所見と BPAS（Basi-parallel Anatomical Scanning）との比較も行った．【結果】症例は，7例（男性3例，平均年齢47歳）．内訳は右椎骨動脈解離4例，左椎骨動脈解離2例，両側椎骨動脈解離1例であった．脳梗塞を発症したものが4例，頭痛のみが3例であった．発症から来院までは，脳梗塞で発症した2例は第1病日，頭痛で発症した2例は第3病日に来院していた．全例で MRA により VAD を疑い，BB-MRI による double lumen の診断で確定することができた．BB-MRI を行った2例は，初診時の MRI で診断確定したが，BB-MRI を行わなかった2例は MRA のみでは診断できず，第4-6病日後に MRI を再検し診断された．他院より紹介となった椎骨動脈 Third segment 部の解離の2例は MRA では診断が困難であったが，BB-MRI により診断が可能であった．しかし，BB-MRI は時間がかかり routine での検査は困難なため，他の撮像方法で疑って初めて追加することが多く，これが診断の遅れにつながっていると考えられた．【結論】BB-MRI は早期から血管内の血栓の描出に優れるため，double lumen の診断に有用であった．VAD を疑った場合には，最初から BB-MRI を行うべきと考えられた．

P(2)-017
Multi slice CT による頭頚部血管評価における64列と320列の比較

[1]独立行政法人国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]神奈川県立保健福祉大学，[3]横浜市立大学神経内科・脳卒中科
遠藤雅直[1]，瀬川文徳[2]，菅原恵梨子[1]，中村治子[1]，
高橋竜哉[1]，鈴木ゆめ[3]，黒岩義之[3]

【背景】頭頚部動脈硬化性変化を CT angiography で検討してきたが，CT 機器の変更により改善点が認められたため，今後の検査方針も含めてその利点を検証した．
【方法】64列 Multi-slice CT（TOSHIBA Aquilion TSX-101A）を使用した782例（男性486例，女性296例，平均年齢69.0歳）と，320列 Multi-slice CT（TOSHIBA Aquilion ONE）を使用した44例（男性36例，女性8例，平均年齢71.5歳）の頭頚部血管造影検査を比較した．総頚動脈起始部から頭蓋内血管までの解析を行なうため，64列はヘリカルスキャンで撮影を行い，320列では頭蓋内から upper cervical segment までの部位と，upper cervical segment から総頚動脈起始部までの部位の2か所で one volume 撮影を行って比較した．
【結果と考察】64列に比較して320列は被曝量が少なかった．前者が1300×0.015mSv に対して，後者は670×0.015mSv と約半分の被曝線量であった．撮影時間も64列ではヘリカル撮影になるために20秒程度が必要であったが，320列では one volume の撮影時間は0.4秒であり，今回は上部と下部で2回撮影しているのであわせて0.8秒であった．64列に比して320列では SNR（signal-to-noise ratio）は高くなるが，分解能が向上したため血管の描出が鮮明となり，頭蓋内血管の distal までが描出可能であった．頭頚部血管評価ではヘリカル撮影をした場合より，320列を使用して one volume での撮影をおこなった方が多くの利点を見出すことができた．

P(2)-018
症候性脳主幹動脈閉塞症における貧困灌流と脳卒中再発の関連

滋賀県立成人病センター画像研究部門
山内　浩，東　達也，加川信也，岸辺喜彦，高橋昌章

【目的】症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞症患者において，PET 上貧困灌流を呈する患者は脳卒中再発率が高いことを1990年代に報告した．その後，もし，貧困灌流がある患者に適切にバイパス手術が施行され予後が改善しているなら，貧困灌流がある患者とない患者との脳卒中再発率の差は不明瞭になっている可能性がある．また，近年の内科治療の進歩により，脳主幹動脈閉塞症患者全体の内科治療下での脳卒中再発率が改善し，貧困灌流と再発リスクの関係に影響している可能性がある．本研究の目的は，バイパス手術および近年の標準的内科治療下で，貧困灌流がある患者は，ない患者に比べて，現在もなお，脳卒中再発率が高いかどうか検討することである．【方法】症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患（頭蓋外内頚動脈閉塞症，頭蓋内内頚動脈あるいは中大脳動脈狭窄または閉塞症）患者で，慢性期に，^{15}O gas と PET を用いた脳循環動態評価を行った165例（mRS≦2の例）を対象とした．病変側半球大脳皮質の酸素摂取率，脳血流量，および血流量/血液量比の値に基づき，貧困灌流あり群となし群に分類し，2年間の脳卒中再発率を比較検討した．治療方針は，主治医がそれぞれの患者で決定した．【結果】バイパス手術は貧困灌流がある患者35例中19例に，ない患者130例中16例に行われた．2年間における，同側脳梗塞再発，および，すべての脳卒中発症は，貧困灌流がある群で，それぞれ，17.0%（6/35）と25.7%（9/35）であり，ない群の，3.1%（4/130）と9.2%（12/130）に比べて，有意に多かった（それぞれ，P<0.002と P<0.01）．【考察】貧困灌流がある患者では，一部の患者にバイパス手術が施行され予後は以前より改善しているが，やはり貧困灌流がない患者に比べて脳卒中再発率が高い．脳主幹動脈閉塞症患者の予後の改善には，現在もなお，貧困灌流がある患者をターゲットとした厳格な管理が必須であることが示された．

P(2)-019

経頭蓋超音波 Perfusion Imaging 探触子固定装置（Sonopod）による脳組織血管反応性解析

[1]京都武田病院脳神経学診療科，[2]星ヶ丘厚生年金病院脳卒中内科，[3]京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科
塩貝敏之[1]，山本真佑実[1]，小山真理[1]，吉川健治[2]，中川正法[3]

【目的】経頭蓋 Color Duplex Sonography（TCDS）モニタリング用の探触子固定装置（Sonopod）を，経頭蓋超音波 Perfusion Imaging（TUPI）を用いた脳組織の acetazolamide（ACZ）脳血管反応性解析（CVR）に応用し，脳主幹動脈 ACZCVR との関係と Sonopod 未使用群との比較から，信頼性・有用性・問題点を検討する．
【方法】Sonopod にて脳組織と脳主幹動脈の CVR 解析を行った虚血性脳血管障害主体の10例（31-94歳，平均66歳）を，未使用群11例（40-80歳，平均67歳）と比較した．SONOS 5500（Philips）S3探触子にて，TCDS で片側中・後大脳動脈（MCA/PCA）平均血流速度（Vmax）計測後，Sonopod を装着した．TUPI は，Levovist2.5g を bolus 静注し，同側側頭窓から1.7MHz 送受信の Power Modulation Imaging（PMI）にて，ACZ500mg 静注前・後15分に脳組織灌流画像水平断像を10分解析後，再度 MCA/PCA の Vmax を計測した．うち5例では，対側で同様に評価した．Sonopod 未使用群では，TCDS で両側 MCA/PCA の Vmax 計測後，片側側頭窓から ACZ500mg 静注前に PMI を左右，静注後15分に右，30分に左で解析後，MCA/PCA　Vmax を計測した．PMI 解析は，両側基底核・視床，対側側頭葉の関心領域（ROI）の時間強度曲線（TIC）から peak intensity（PI）と time to PI（TPI）を評価した．
【結果】1）体動などによる TIC 変動は，Sonopod 群でも10例4例（30TIC 解析中7TIC）に認められたが，その修正は容易であった．2）両群とも，ACZ 前・後での MCA/PCA Vmax と各支配領域の脳組織での PI/TPI の変化とは，高い相関が得られた．3）両群とも，PI と TPI より算出した CVR と Vmax との相関は必ずしも高くなかった．
【結論】1）Sonopod により ROI 設定の再現性が向上した TUPI 定量評価が可能となる．2）脳組織と脳主幹動脈の CVR は密接な関係がある．3）TUPI を用いた脳組織灌流 CVR 解析は，パラメータの選択など今後の検討が必要である．

P(2)-020

MELAS 脳卒中様発作における MRI-ASL 法による発作前病変の血流評価

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]福井大学医学部放射線医学
村松倫子[1]，井川正道[1]，武田朋子[1]，山元龍哉[2]，小坂信之[2]，木下一之[2]，木村浩彦[2]，米田　誠[1]

【目的】mitochondrial myopathy，encephalopathy，lactic acidosis and stroke-like episodes（MELAS）は，繰り返す脳卒中様発作が特徴であり，これによりしばしば重篤な神経学的後遺症を残す．しかし，脳卒中様発作発症の機序はいまだ不明であり，その発症予測も困難である．我々は，MELAS 患者に対して，拡散強調画像や fluid attenuated inversion recovery（FLAIR）画像などの通常撮影法に加えて，MRI にて造影剤を使わず灌流画像が得られる arterial spin labeling（ASL）法を経時的に撮影し，脳卒中様発作病変となった部位の，発作前の間歇期における局所血流を後方視的に検討した．
【方法】ミトコンドリア遺伝子 A3243G 変異を有し，脳卒中様発作を発症した MELAS 患者3例（男性2例，女性1例，平均36.3歳）に対し，ASL 法を含めた頭部 MRI を，間歇期（発作前期），脳卒中様発作発症時を含め，経時的に繰り返し撮影した．発作発症時に，拡散強調画像や FLAIR 画像などの通常撮影法にて高信号が新たに出現し，臨床症状とも一致して，発作病変と確認された部位を対象とし，その発作前の間歇期に撮影していた ASL 画像によって，同部位の局所脳血流を検討した．
【結果】発作発症時に通常画像にて病変と確認された部位においては，その発作の3-7ヶ月前の間歇期に撮影された MRI にて，通常画像での同部位の信号変化は認められなかったが，ASL 画像では3例ともに同部位の血流増加が認められた．
【結論】MELAS 患者においては，間歇期に，MRI 通常画像で異常がなくとも，ASL 画像で血流増加がある部位は，近い将来に脳卒中様発作病変となる可能性が高く，発作発症の予測に ASL 法が有用である．以上より脳卒中様発作では，発作前段階における局所血流増加が発作発症に関与していると考えられる．

P(2)-021

Trousseau 症候群により脳梗塞を呈した10症例の検討

東京歯科大学市川総合病院内科
安部貴人，野川　茂，岡田　聡，仁科牧子，森下鉄夫

【目的】Trousseau 症候群は悪性腫瘍により血管内凝固が亢進した状態をさし，非細菌性心内膜炎（NBTE）を合併し脳塞栓症を発症することが多い．今回我々は，当院における症例について病態，治療，予後などの臨床的側面について検討した．
【方法】当院において経験した年齢34-85歳，男性4例，女性6例の Trousseau 症候群により脳塞栓を発症したと考えられた10症例を対象とし，各症例に関して発症様式，血液凝固マーカー，腫瘍マーカー，画像所見等につき検討した．
【結果】画像上9例で両側大脳に多発性の梗塞巣を示し，1例は片側大脳半球に多発性の病変を認めた．原発腫瘍の種類は膵癌1例，胃癌1例，腎孟癌1例，肺癌2例，卵巣癌3例，前立腺癌1例，胆嚢癌1例で，多くが腺癌であった．経食道心エコーは，10例中3例に施行され，2例で NBTE の所見が認められた．血液凝固マーカーにおいては，すべての症例で D ダイマー値の上昇を伴い（5.7～301.4μg/ml：正常値1μg/ml 以下），また FDP 値も32.3～207.4μg/ml（正常値10μg/ml 以下）と異常高値であった．腫瘍マーカーとしては，CA19-9が9例中6例で高値，CEA が8例中5例，CA125が3例中3例で高値であった．治療においては，入院中はヘパリン点滴静注による抗凝固療法が行われた症例が多かったが，状態が安定し在宅医療に移行できた場合でもやむなくワーファリン内服に切り替えざるを得ない症例が多かった．予後は不良で，転帰が確認できた7例中5例が4ヶ月以内に死亡していた．
【考察】腫瘍マーカーの中でも CA125は血液凝固系を亢進させるムチン産生腫瘍で高値になることが知られており，また CA19-9も血中のシアロムチン巨大分子として存在し凝固系を活性化する可能性が示唆されている．担癌患者で CA19-9，CA125が高値である症例では，特に注意が必要であると考えられた．ワルファリンの効果は低いとされるため，今後ヘパリン皮下注導入などの効果が期待される．

P(2)-022

当院で経験した Trousseau 症候群の臨床像と画像的特徴について

武蔵野赤十字病院神経内科
岡部百合子，八木洋輔，渡辺有希子，横手裕明，網野猛志，鎌田智幸

【目的】
悪性腫瘍担癌患者が経過中に意識の変容や，麻痺の症状で脳梗塞を指摘され，精査にて Trousseau 症候群と診断されることが少なくない．
　1865年に Trousseau が胃癌症例で静脈血栓併発率が高いことを指摘した．以後，悪性腫瘍に伴い血液凝固亢進状態となり脳の動静脈血栓症から脳卒中をきたす，Trousseau 症候群の病態の解明が進んできている．
今回，当院で過去10年間に経験した Trousseau 症候群の9症例につき，臨床像や画像的特徴につき検討する．
【方法】
2000年1月より2010年12月までに当院に悪性腫瘍で入院し，かつ頭部 MRI 拡散強調画像を撮影し急性期脳梗塞を発症した45歳から91歳までの患者9人（男性2人，女性7人，平均年齢68.8歳）につき後ろ向きに検討した．
【結果】患者9人の癌の原発巣としては胃癌3例，大腸癌3例，子宮体癌1例，子宮頚癌2例といずれも固形癌であった．梗塞巣はいずれも多発しており片側の小脳半球に限局しているもの1例と片側小脳半球と大脳皮質に認めるもの3例，両側小脳半球と大脳皮質に認めるもの2例，大脳皮質に認めるもの3例であった．9例のうち6例で中大脳動脈と後大脳動脈の分水嶺の梗塞を認めた．9例中6例で心臓超音波検査が施行され，うち1例で心内血栓が疑われた．採血検査では D ダイマー，FDP，Fib は測定例全例で高度上昇し，急性炎症反応の指標である CRP も高度上昇を認めた．
　治療としてはヘパリンを投与した2例，グリセオールのみを投与した1例，FOY を投与した1例，ワルファリンを投与した1例で，転帰は転院2例，他の7例は死亡転帰であった．
【結論】
当院で経験した Trousseau 症候群では腺癌以外に扁平上皮癌の例もあった．また MRI の画像的特徴は，いずれも前方・後方循環に及ぶ多発性梗塞で，椎骨脳底動脈系の梗塞や分水嶺梗塞の多彩なパターンを呈した．

P(2)-023

当院におけるトルーソー症候群28例の臨床的検討

愛知県厚生連豊田厚生病院神経内科
瀧田　亘，池田昇平，堀　紀生，服部直樹

【目的】トルーソー症候群は傍腫瘍症候群の1つとして位置付けられ，悪性腫瘍に伴う過凝固状態による血栓形成亢進のため虚血性脳血管障害を来す病態である．全身状態に大きな影響を及ぼすため，適切な病態の把握が必要である．今回，我々はトルーソー症候群の多数例を対象に臨床特徴の検討を行った．【対象・方法】2010年1月から2011年12月まで，当院神経内科に入院した脳梗塞連続640例（男性352例，女性288例）の中からトルーソー症候群を抽出し，1）臨床的特徴，2）画像検査（頭部 MRI），3）血液検査（D-dimer，TAT），4）予後（3ヵ月後の機能予後および生命予後）の検討，悪性腫瘍に関しては原発部位の検討を行った．診断基準としては悪性腫瘍の先行の有無に関わらず，悪性腫瘍に随伴する症候性の脳梗塞をトルーソー症候群とした．【結果】1）トルーソー症候群は28例であり，脳梗塞全体の4.4％で認められた．2）トルーソー症候群の男女比では男性14例，女性14例であり，脳梗塞全体に比べ，女性が有意に多かった．3）悪性腫瘍は大腸癌9例，肺癌3例，子宮癌3例，膵癌2例，卵巣癌2例，胆管癌2例のほか胃癌，食道癌，肝癌，腎癌，膀胱癌，喉頭癌，原発不明癌が各々1例であった．4）発症様式では脳梗塞が悪性腫瘍に先行したのが28例中7例であった．5）D-dimer，TAT は各々平均21.5，14.6であった．6）脳梗塞発生部位では MCA 領域9例，ACA 領域2例，PCA 領域9例であった．7）脳梗塞発症後3ヵ月で14例が死亡した．8）脳梗塞先行例と悪性腫瘍先行例との各々の予後では前者では発症3ヵ月の死亡が3例であったが，後者では11例であり，脳梗塞先行例では生命予後，機能予後ともに良い傾向にあった．【結論】従来の報告と同様，トルーソー症候群の生命予後，機能予後は決して良くはないが，脳梗塞発生のリスクファクターが少ない脳梗塞患者をみた場合，悪性腫瘍の検討を早期に行うことにより，予後を向上させることが示唆された．

P(2)-024

凝固異常を伴う担癌患者の脳梗塞に対する未分画ヘパリン皮下注の臨床経験

名古屋医療センター神経内科
横井大知，中根美和，林　直毅，林祐三子，久保あゆ香，島田史生，小林　麗，岡田　久，奥田　聡，向井栄一郎

【目的】担癌患者の脳梗塞では治療に難渋することが多い．特に癌による凝固異常が発症に関与する場合にはワーファリンは効果がなく，未分画ヘパリンが最も有効であると報告されている．しかし未分画ヘパリン持続静注を長期に使用することは難しく，在宅療養時の継続治療が困難である．そこで当院では未分画ヘパリンの皮下注（1日2回）による治療をおこなっている．当院で経験した自験例7例の背景，治療，予後について検討した．
【方法】2009年8月～2011年8月に入院した担癌患者の脳梗塞のうち TOAST 分類においてその他の原因に分類され，入院時採血にて血清 Ddimer，FDP 値が高値を示す例を検討した．
【結果】男性5例，女性2例．年齢は72.8±8.2歳．肺癌3例，食道癌2例　前立腺癌1例，膵臓癌1例．癌の病期は Stage 3b 2例，Stage4 4例．血清 Ddimer 27.28±41.02 μg/ml，FDP 57±33.5μg/ml．入院時 NIHSS 10.4±4.1．頭部 MRI 拡散強調画像にて多血管領域にわたる梗塞像は6/7例（86％）にみられた．全例未分画ヘパリン持続静注による治療をおこない，皮下注に変更可能例は5/7例（71％）みられた．未分画ヘパリン治療後に脳梗塞が再発した例は1例もみられなかった．3週間後 mRS3点以下は4/7例（57％），自宅退院した例は5/7例（71％）と退院時転帰は良好であった．退院時血清 Ddimer は4.53±5.86μg/ml と有意に低下した．退院後も未分画ヘパリンの皮下注を4/5例（80％）で継続することができ，3ヵ月後 mRS3点以下は5/7例（71％），3ヵ月後生存率は6/7例（86％）と未分画ヘパリンによる抗凝固療法の継続が良好な予後につながったと考えられる．
【結論】凝固異常を伴う進行癌の脳梗塞では未分画ヘパリ皮下注による長期の抗凝固療法をおこなうことが脳梗塞の再発を抑制し，QOL 維持につながると考えられる．しかし自己注射が保険上認められておらず在宅では訪問看護師による訪問が1日2回必要など実用性にはいくつか問題点がある．

P(2)-025
頚動脈ステント留置術後に特異な画像所見と神経症状の経過を呈した3例

虎の門病院脳神経血管内治療科
早川幹人，水橋里弥，鶴田和太郎，松丸祐司

【目的】頚動脈ステント留置術（CAS）後に特異な画像所見と脳症を思わせる意識障害/術側広範半球症状（麻痺/皮質症状）/発熱/痙攣を呈した症例(「CAS後脳症」)を経験したため，その臨床的特徴を明らかにする.【対象/方法】2008年10月-2011年9月のCAS連続86例のうち「CAS後脳症」を呈した3例（3.5%，男性3例/平均年齢77.3歳）について臨床経過/画像所見を検討した.【結果】術側半球症状は2例で術中より出現し，3-8時間後より全例で神経症状出現/再増悪を示した．術直後のSPECTでは術側半球は全例低集積で，頭部CTでは術側脳溝不明瞭化を認めたが頭部MRI拡散強調画像（DWI）では梗塞なし-小梗塞散在のみで症状を説明しうる病変は見出されなかった．MRAでは主幹動脈の描出は良好であった．全例で炎症反応上昇を伴わない>38.5℃の発熱もみられた．症状の極期は全例術当-翌日で，その後自然軽快した．1例は術当日，1例は術後3日目に痙攣を認めた．残る1例は明らかな痙攣を認めなかったものの麻痺改善後も皮質症状が動揺/残存し，DWIでは術後2日目より術側頭頂/側頭葉に血管支配に一致しない高信号域が出現，術後5日目のSPECTでは同部位は高集積を呈し脳波で術側優位に高振幅徐波の周期性群発を認めたため，てんかん性機序と考え抗痙攣薬を開始，その後症状の改善をみた.【結論】3例はいずれもCAS後に主幹動脈狭窄/閉塞や広範な脳梗塞なく発症し，神経症状出現/再増悪前の潜伏期の存在，数日以内の自然軽快，発熱/痙攣を伴う脳症様症状等，臨床経過に共通点を有し，画像所見では特にCTにおける脳溝不明瞭化が特徴的であった．既知のCASにおける虚血性合併症とは明らかに異なり，頚動脈プラークに起因する微細/液性因子，造影剤による神経毒性等の関与が想定されるも詳細は不明であるが，1例は非痙攣性てんかん重積が症状遷延に関与したと考えられることから，抗痙攣薬による介入は病期短縮に有効な可能性がある.

P(2)-026
内頚動脈閉塞症の内科的治療による経過・予後に関する検討

北里大学病院神経内科
阿久津二夫，井島大輔，笠倉至言，金子淳太郎，増田　励，
滝山容子，飯塚高浩，濱田潤一

【はじめに】内頚動脈閉塞症は，急性閉塞時の重篤な病態から，慢性閉塞により無症状で経過する幅広い病態を呈する．最近では血管内治療の進歩により，急性の内頚動脈閉塞症に対する治療の選択の幅が広がりつつある.
【目的】急性内頚動脈閉塞症に対する内科的治療後の経過・予後を把握することで，血管内治療を選択する際の比較の指標とする.
【対象・方法】対象は，2009年1月1日より2011年10月31日までに当施設に入院した急性期脳梗塞患者のうち，発症72時間以内に頭部MRIを施行された270例から，MRAにて内頚動脈の途絶を認めた連続17例（両側閉塞が2例　平均年齢76.3±8.0歳　男性9例）．これらの患者に対して，入院時NIHSS，退院時mRS，内頚動脈再開通の有無と，FLAIR画像上の内頚動脈高信号につき検討した．FLAIR画像はGE社製SIGNA　1.5テスラで5mm幅の6mm間隔で施行し，Flow voidの消失のみでなく，脳実質の信号より高い場合を血管高信号とした.
【結果】17例の内訳は，心原性脳塞栓11例（以下C群と略）とアテローム血栓性脳梗塞6例（以下A群と略）．入院時NIHSSはC群16.8±7.5に対し，A群は14.3±4.0であった．退院時（もしくは1か月後）のmRSはC群4.5±1.3に対しA群3.6±1.0で，死亡例もC群でのみ3例認められた．経過中の内頚動脈の自然再開通はMRAを複数回検査し得た9例中5例（C群2例，A群3例）に，2例に完全再開通を，3例に部分再開通を認めた．再開通により症状の悪化した症例が2例存在した．頭部MRI　FLAIR画像上，17例中16例に内頚動脈の高信号を認めたが，高信号の出現部位や範囲と再開通のし易さや重症度には関連を認めなかった.
【結語】内頚動脈閉塞症は，入院時NIHSSの重症度が高いほど予後も悪化する傾向を認め，心原性脳塞栓症がやや重症な傾向を示した．経過中，再開通を認める症例が約1/4に認められたが，予後が改善した症例は認めなかった.

P(2)-027
もやもや病や類もやもや病における Champagne bottle neck sign の有無と脳血管障害との関連

[1]国立病院機構九州医療センター脳神経血管内科，[2]国立病院機構九州医療センター脳血管外科
田畑絵美[1]，湧川佳幸[1]，脇坂義信[1]，上床武史[1]，石川英一[1]，
矢坂正弘[1]，詠田眞治[2]，岡田　靖[1]

【目的】もやもや病や類もやもや病ではしばしば脳卒中（脳梗塞，脳出血，TIA）を合併する．また，Champagne bottle neck signはもやもや病患者においてMRA，頚部血管エコーにより容易に観察できる特徴的指標の一つである．もやもや病や類もやもや病におけるChampagne bottle neck signの有無と同側の脳血管障害の関連性を検討する.
【方法】2004年4月から2010年9月まで当院脳血管神経内科にて入院，精査（血液検査，頚頭部MRI・MRA，頚部血管エコー，血管造影，脳血流シンチ）を行いもやもや病もしくは類もやもや病と診断した53例（男性例16例，女性37例，46.1±28歳，頚部血管106本）を対象とした．Champagne bottle neck signは内頚動脈の径が総頚動脈の径の50%以下と定義し，血管造影検査，MRAもしくは頚部血管エコーで径を測定した．脳血管障害として症候性，無症候性関わらず脳梗塞と脳出血は頭部MRI（T1，T2，FLAIR画像）により診断し，TIAは病歴から判断した.
【結果】Champagne bottle neck signは53例106本中35本（33%，右のみ11例，左のみ6例，両側9例）で認めた．Champagne bottle neck sign陽性血管側で脳出血が2血管（5.7%），脳梗塞が16血管（45.7%），TIAが8血管（22.9%）でみられ，脳出血と脳梗塞がともに発症していたのが2血管（5.7%）であった．一方，Champagne bottle neck sign陰性側では脳出血はみられず，脳梗塞14血管（19.7%），TIA9血管（12.6%）で，Champagne bottle neck sign陽性血管側で脳血管障害合併率を有意に高値であった（80.0% vs. 32.3%，p<0.01）．その他，脳血管障害リスク因子（高血圧，脂質異常症，喫煙，糖尿病）や発症時期（成人発症/幼少発症）と脳血管障害との関連は認めなかった.
【結語】もやもや病や類もやもや病においてChampagne bottle neck signは同側における脳血管障害発症と強く関連すると考えられる.

P(2)-028
急激に中枢神経症状を呈した isolated transverse-sigmoid sinus dural AVF の2例

[1]徳島大学神経内科，[2]徳島大学脳神経外科
山本伸昭[1]，兼松康久[2]，里見淳一郎[2]，永廣信治[2]，梶　龍兒[1]

急激な意識障害，大脳皮質症状を呈し，治療が奏功したisolated transverse-sigmoid sinus dural AVFの2例を経験したので報告する．症例1：76歳女性．普段の生活は全く問題なく自立していた．最終健常確認時刻の2時間後に呼びかけに反応しなくなっていたため救急受診した．来院時神経学的所見は意識JCS2-30，右半身不全麻痺（上肢2/5MMT，下肢3/5MMT），左isolated transverse-sigmoid sinus dAVFを認め，緊急で経静脈的塞栓術を施行し，翌日には意識状態，運動障害の改善を認め，第15病日に退院となった．症例2：77歳男性．突然言動異常，意識レベルの低下があり当院に救急搬送された．来院時神経学的所見は意識JCS 3-100，四肢自動運動なし（四肢3/5MMT），左isolated transverse-sigmoid sinus dAVFを認めた．緊急で経静脈的塞栓術を施行し，翌日には意識状態，運動障害の改善を認め，第35病日に退院した．Isolated sinus dural AVFは必然的にcortical venous refluxを有し，重篤発症に関連することが知られているが，脳卒中様の急激発症するケースは多くない．今回の2治験例から，発症のメカニズムについて文献的考察を加え報告する.

P(2)-029
CADASIL 臨床像の検討

[1]熊本大学病院神経内科，[2]国立病院機構熊本南病院神経内科，[3]江南病院，[4]熊本託麻台病院，[5]済生会熊本病院，[6]熊本労災病院，[7]城南病院
植田明彦[1]，平野照之[1]，栗崎玲一[2]，日野洋健[3]，
宇山英一郎[4]，奥村幸祐[1]，池野幸一[5]，永沼雅基[6]，内野　誠[7]

【目的】CADASILの臨床像を明らかにする
【方法】1996年から2011年までに診断した当県CADASIL患者16例（男性7例）14家系（R133C 7例6家系；R449C 2例1家系；R75P 2例2家系；R141C 1例1家系；R182C 1例1家系；遺伝子変異未同定・Notch3蓄積3例3家系）の平均10.9年（1～24年）の経過観察期間における臨床像を解析した.
【結果】症状初発は平均47.5歳（15～64歳）で，脳梗塞10例，非脳梗塞6例（頭痛4例，めまい1例，複視1例）であった．経過中に片頭痛を5例，脳梗塞を13例（81%），精神症状を7例（43%），認知症を7例（43%）に認めた．片頭痛の中には，一過性の意識障害，左半側空間無視，感覚鈍麻など一過性の皮質症状を伴う例もあった．脳梗塞の症状としては，古典的ラクナ症候群以外に意識障害を伴う片麻痺や単麻痺を認めた例も存在した．片頭痛，脳梗塞以外では，めまいが4例と最も多く，脳梗塞を伴わずに運動失調を呈した例も存在した．認知症と診断された7例以外に，MMSEやHDS-Rは正常だがtrail making testやFrontal Assessment Batteryで前頭葉機能障害が検出された例が2例あった.
【考察】CADASILでは，片頭痛，古典的ラクナ症候群，認知症以外にも，めまい，意識障害や皮質症状を伴う神経症候，前頭葉機能障害など多彩な臨床像を呈する.

P(2)-030
当院における RCVS（Reversible cerebral vasoconstriction syndromes）の臨床像　第2報

[1]横浜市立脳血管医療センター神経内科，[2]横浜市立脳血管医療センター脳神経外科
金塚陽一[1]，山本正博[1]，梁　成勲[1]，今関良子[1]，桔梗英幸[1]，
甘利和光[2]

（目的）RCVS（Reversible cerebral vasoconstriction syndromes）は多彩な病態像が報告されており，約1/3に脳卒中を併発し，約1割に重篤な後遺症が生じるとされるが適切な治療は確立されておらず検討が必要と考えられる.（方法）前回第52回神経学会学術大会発表時に報告した自験例5例に2例追加し解析した.（結果）全例女性，発症年齢平均48歳（22-66歳）．全例頭痛で発症（6例で雷鳴頭痛，5例で反復性頭痛を認めた）．片頭痛既往を2例で認める．頭痛発症よりMRA上脳血管攣縮確認まで平均7.8日（0-30日）．初診時脳血管画像正常例が2例．自己抗体陽性例1例．2例で意識障害，1例でてんかん合併．局在神経徴候を2例に認めた．治療は経過観察が2例，Ca拮抗薬投与が5例，副腎皮質ステロイドパルス療法が4例，経動脈的塩酸ファスジル投与が1例．TripleH療法を1例，それに準じた治療（大量補液，低分子デキストラン投与による循環血漿量増加，血液希釈および収縮期血圧120以上での血圧維持））を2例で施行．うち2例にてRCVS疑い早期よりカクテル療法（Ca拮抗薬（塩酸ロメリジン内服＋塩酸ニカルジピン静脈内投与），副腎皮質ステロイドパルス療法，上記した準TripleH療法施行．病状進行例は3例で，脳血管障害を合併（皮質下くも膜下出血1例，皮質下脳内出血1例，脳梗塞3例（うち2例は分水嶺梗塞）．転帰は後遺症なく軽快が5例，mRS4以上の後遺症残存例が2例．早期より先述したカクテル療法を施行した症例においては予後良好であった．（結論）RCVSにおいては脳卒中併発例及び重篤な後遺症残存例が報告され早期よりの積極的加療が望ましいと考えられる．現在高度なエビデンスを認める治療法は確立されていないが上記カクテル療法の早期施行は各々の単独療法反応不良例，脳動脈狭窄による虚血性脳卒中発症予防，および鑑別診断として重要なPACNSとのoverlap症例において有効である可能性が示唆される.

P(2)-031
糖代謝異常を有する脳梗塞症例の再発に関する検討

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部付属静岡病院，[3]順天堂大学医学部付属浦安病院
黒木卓馬[1]，田中亮太[1]，山城一雄[2]，上野祐司[3]，宮元伸和[1]，服部信孝[1]，卜部貴夫[3]

[背景] 我々は糖尿病の診断をされていない脳梗塞症例においてOGTTを積極的に行うことによって新規糖尿病，耐糖能異常の症例が多く存在することを明らかにしているが，これらOGTTを行った症例において心血管系イベントの再発頻度について検討した．
[方法] 2008年4月から2010年5月までに順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科に入院した脳梗塞，TIA症例406名について評価．病型はATI，BAD，SVD，CE，UNKNOWN，TIAに分類した．入院前に糖尿病の診断をされておらず，mRS<3，嚥下障害のない症例にOGTTを行い糖代謝異常を評価．糖尿病群（DM群；新規糖尿病の診断FPG>126mg/dl，2hBS>200mg/dl），耐糖能異常群（IGT群；140<2hBS<199mg/dl），正常群（NGT群；2hBS<139mg/dl）に分け，最大2年間follow upしその後の再発した症例について比較検討を行った．
[結果]63名の糖代謝異常合併のうち，DM群15例(23.6%)，IGT群48例(76.2%)について検討．平均年齢68.2±9.0，性別M/F；46/17，HT(82.5%)，DL(38.1%)，HbA1c 5.6±0.4であった．そのうち脳卒中の再発6名(9.5%；DM群2例，IGT群4例)，脳梗塞の再発5名（7.9%；DM群2例，IGT群3例），出血性脳卒中の発症1名（1.6%；IGT1例），冠動脈疾患の発症2名（3.2%；DM群1例，IGT群1例），死亡3名（4.8%；DM群2例，IGT群1例）．
[考察] 急性期脳梗塞後にOGTTを行い，糖代謝異常を詳細に評価した結果，新たに診断された糖代謝異常を有する症例の心血管イベントについて検討を行った．新規に診断された糖代謝異常を有する脳梗塞症例では再発のリスクが高い傾向があり，脳梗塞再発の重要なリスク因子となりうる可能性があり，今後更なる解析が重要と考えられた．

P(2)-032
糖尿病，耐糖能異常を有する脳梗塞症例の急性期予後に関する検討

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学浦安病院脳神経内科，[3]順天堂大学静岡病院脳神経内科
田中亮太[1]，上野祐司[2]，宮元伸和[1]，山城一雄[3]，田中康貴[1]，服部信孝[1]，卜部貴夫[2]

【目的】我々は糖尿病の診断をされていない脳梗塞症例においてOGTTを積極的に行い，脳梗塞急性期予後について糖代謝異常別に比較検討行った．
【方法】2008年4月から2010年5月までに入院した症例406名について評価．病型はATI，BAD，SVD，CE，Unknown，TIAに分類した．糖尿病の診断をされていない症例OGTTを行い糖代謝異常を評価．糖尿病群（DM群；元々糖尿病の診断されている症例prevDM　or新規糖尿病の診断newDM），糖代謝異常群（AGM群；IGT，IGT＋IFG，IFG），正常群（NGT群）に分け，入院7日以内の増悪（NIHSS≧2），入院中の再発，退院時mRS2-6について比較検討を行った．
【結果】糖尿病の診断を受けていない210例の内115例（54.8%）にOGTT行い最終的に241例について比較検討行った．DM群140例(prevDM126例，newDM14例)，AGM群51例(IGT47例，IGT＋IFG2例，IFG2例)，NGT群50例であった．入院7日以内の増悪はDM群14.3%(P＝0.017 vs NGT)，AGM群11.8%(P＝0.056，vs NGT)，NGT群2%であった．入院中の再発はDM群7.9%(P＝0.041，vs NGT)，AGM群0%，NGT群0%であった．退院時mRS 2-6はDM群66.4%，AGM群52.9%，NGT群36%であった．年齢，性別，病型，HT，DL，Af，入院時NIHSS，入院時BSで補正した多変量解析では，入院7日以内の増悪と入院中の再発を合わせた群はNGT群に対してAGM群(OR；5.802，P＝0.137)，DM群(OR；9.908，P＝0.046)であった．退院時mRS2-6はNGT群に対しAGM群（OR；1.591，P＝0.329)，DM群（OR；2.904，P＝0.019）とDM群で有意な結果となった．
【考察】以上から糖尿病を含めた糖代謝異常が脳梗塞急性期予後に影響を与えることが判明した．

P(2)-033
入院時に心房細動を認めた脳卒中患者の臨床的特徴の検討

島根県立中央病院神経内科
豊田元哉，卜蔵浩和，河野直人，濱田千鶴子

【目的】非弁膜症性心房細動（NVAF）患者の脳梗塞発症率は平均5%/年であり，心房細動のない人々の2から7倍高い．ダビガトランが保険適応になる前までは，危険因子を2つ以上合併したNVAF患者の予防にはワルファリンのみが有効であることが大規模臨床試験で示されている．しかし，臨床の現場では，ワルファリンが投与されていなかったり，投与されていても十分量でない場合を多々経験する．今回我々は，入院時に心房細動が確認された脳卒中患者の臨床的特徴を検討した．【方法】当院に2009年から2011年に入院した脳卒中患者のうち，入院時に心房細動が確認できた246名を対象にした．平均年齢76歳（50から98歳），男女比は123：123であった．入院時の抗血栓薬の投薬の有無と種類の確認，脳卒中の病型，予防療法の種類による入院時および退院時のmRS（modified Rankin Scale），入院日数について比較検討した．【結果】一過性心房細動は88例，慢性心房細動は158例であった．病型別では一過性脳虚血発作6.9%，アテローム血栓性梗塞4.9%，ラクナ梗塞5.7%，心原性脳塞栓症71.5%，分類不能の脳梗塞0.8%，脳出血10.2%であった．抗血栓薬の予防的投与の内訳は，投薬なしが36.2%と最も多く，ワルファリン34.6%，抗血小板薬20.7%，ワルファリンと抗血小板薬の併用8.5%の順であった．ワルファリン投与群は他の群と比較し，出血の比率が高かった．入院時のmRSはワルファリン投与群と非投与群で差は認めなかったが，退院時のmRSはワルファリン投与群は，投与なし群と比べ，低い傾向を認めた．入院日数はワルファリン投与群となし群で差は認めなかった．【結語】心房細動を有する患者では，ワルファリンが投与されている患者の方が，出血の頻度が多いが，予後は良い傾向を認めた．

P(2)-034
心原性脳塞栓症の一次予防と二次予防の実態比較

[1]富山大学附属病院神経内科，[2]富山大学附属病院第二内科
高嶋修太郎[1]，中川圭子[2]，平井忠和[2]，吉田幸司[1]，小西宏史[1]，平野恒治[1]，温井孝昌[1]，道具伸浩[1]，田口芳治[1]，井上　博[2]，田中耕太郎[1]

【目的】非弁膜症性心房細動（NVAF）患者の長期間の経過観察から，心原性脳塞栓症の一次予防と二次予防の実態を比較検討した．
【方法】左房機能の評価を目的として経食道心エコー（TEE）を施行したNVAF患者526例（平均年齢66.5歳）を平均5.7年間追跡した．脳梗塞の既往が無い一次予防群（399例，平均年齢65.4歳）と脳梗塞の既往がある二次予防群（127例，平均年齢69.8歳）の2群に分けて，脳梗塞および体塞栓の発症率と出血性合併症の発症率を比較検討するとともに，性，心不全，高血圧，年齢(75歳以上)，糖尿病，$CHADS_2$スコア，経胸壁心エコー所見，TEE所見，抗血栓療法，PT-INRの患者背景を検討した．
【結果】脳梗塞の発症率は一次予防群の1.3%/yearに比べて，二次予防群は2.6%/yearで有意に高率であった．尚，観察期間中，脳梗塞以外に症候性体塞栓の発症は無かった．出血性合併症の発症率は一次予防群0.3%/year，二次予防群0.3%/yearで有意差はなかった．2群間の患者背景の比較では，高血圧，年齢(75歳以上)，糖尿病が，二次予防群で有意に高率であった．また，$CHADS_2$スコア，左房機能異常，大動脈動脈硬化所見も二次予防群で有意に高度であった．一方，ワルファリンの服用やPT-INRには両群間に有意差はなく，両群の抗血栓療法は同程度であった．
【考察】NVAF患者において，同程度の抗血栓療法下では一次予防に比べて二次予防で脳梗塞の発症率は約2倍高かった．一方，出血性合併症の頻度は同程度であった．以上の結果を考慮すると，NVAF患者に対する脳梗塞予防において，二次予防では一次予防より強力な抗凝固療法が必要であることが示唆された．

P(2)-035
急性期脳梗塞に対する表面冷却装置を用いた局所脳低温療法

[1]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター神経内科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部・神経内科，[3]京都第二赤十字病院脳神経内科
徳田直輝[1]，今井啓輔[2]，濱中正嗣[1]，山崎英一[1]，辻有希子[1]，武澤秀理[3]，山田丈弘[1]，巨島文子[1]，池田栄人[2]

【目的】全身低体温療法は蘇生後脳症の治療としては確立されているが，脳卒中の急性期治療としては確立されていない．急性期脳梗塞に対する局所脳低温療法の安全性と有効性を確認する．【方法】2007年10月から2011年11月までに入院した急性期虚血性脳血管障害連続1071例中，局所脳低温療法を施行した症例を対象とした．対象における背景因子，合併症を含めた問題点，治療成績について検討した．なお，局所脳低温療法のプロトコールは頸部表面冷却装置(メディクールMC-1000，マックエイト社)を用いて，5℃，5℃，10℃，10℃，15℃，15℃の6日間実施した．凍傷予防目的に薄いガーゼをパッドと皮膚の間に挟んだ．また，局所脳低温療法の適応は，JCSII-10以上の意識障害，MRI上広範囲の梗塞，家族からの同意がある例とした．【結果】1071例において70例（6.5%）で局所脳低温療法を施行した．年齢中央値は77（59-100）歳，男性は39例（56%），入院時NIHSS中央値は21（7-35）点，ASPECTS-DWI中央値は3（0-10）点であった．閉塞部位は，内頸動脈32例(46%)，中大脳動脈が33例(47%)，その他5例(7%)であった．退院時のmodified Rankin Scale（mRS）2：2例（3%），mRS3：3例（4%），mRS4：10例（14%），mRS5：33例（47%），mRS6：22例（31%）であった．凍傷を含め合併症はなかったが，問題点としては体動による中止が1例，コード関連の頻回のアラームが3例でみられた．【結論】局所脳低温療法は，重症脳梗塞例に対しても安全に実施できるがその有効性については限界がある．

P(2)-036
急性期脳卒中患者における基礎代謝エネルギー量についての検討

愛知医科大学病院神経内科
藤掛彰史，丹羽淳一，田口宗太郎，西川智子，市川由布子，角田由華，福岡敬晃，徳井啓介，泉　雅之，中尾直樹，道勇　学

【目的】急性期脳卒中患者に適切な栄養療法を行うため，患者の基礎代謝エネルギー量についての検討を行った．【方法】新規発症脳卒中患者25例について，呼気ガス分析装置（FIT-2000）を用いて安静時基礎エネルギー消費量（BEE）を実測した．同じ症例について，ハリス-ベネディクトの式（Harris-Benedict Equation，HBE）を用いたBEEの予測値も算出し，その割合を比較した(%Pred)．脳卒中の重症度をNIHSSおよびmRSで評価し，BEEや%Predとの相関について検討した．また，担癌状態，COPD，褥瘡，感染症など，明らかに代謝に影響を与えると予測される病態を伴なう症例は除外した．【結果】%PredとmRSについて，Spearmanの順位相関を用い検討した所，r＝-0.732，p＝0.02と相関を認めた．内訳をみると，mRS1から3の患者では，%Predが高値である例（123.0±12.2%）が多く，mRS4と5の患者では差が少ない傾向（90.7±16.2%）であった．%PredとNIHSS，BMI，年齢についても検討を行ったが，相関は認めなかった．【考察】一日の必要カロリーはHBEを用いてBEEを予測し，更に活動係数及びストレス係数を掛けて算出される事，が一般的である．今回の検討では脳卒中の重症度が低いほど%Predが高値になる（必要カロリーが増える）よる傾向を認めた．しかし，個々の症例をみるとBEEにかなりばらつきがあり，脳卒中患者における一日の必要カロリーはHBEのみでは正確に算出できない可能性が高い事が示唆された．間接熱量計を用いたBEEの測定は，脳梗塞急性期の病態把握および栄養療法に有効であると考えられた．

P(2)-037
脳梗塞急性期の早期降圧治療は安全か？

[1]福岡東医療センター脳血管内科，[2]九州大学病態機能内科学
中根　博[1]，北山次郎[1]，東　佐保[1]，森　興太[1]，鴨打正浩[2]，北園孝成[2]

【背景・目的】脳卒中患者の70-80％は高血圧を合併しており，脳卒中発症前から降圧薬を服用しているケースが多い．脳卒中急性期は自動調節能が破綻しているため，急性期の降圧治療はなされてこなかった．しかし最近，降圧治療を早期から行っても予後を悪化させないという報告がなされ新たな議論を呼んでいる．そこで，我々は急性期脳梗塞患者に対する早期からの降圧治療が予後に影響を与えるかを検討した．
【対象・方法】2007年6月1日から2010年12月31日に当科に入院した発症7日以内の脳卒中患者410名を対象とし，発症前のmRSが0-3，発症時の意識レベルはII-10以下，高血圧を合併し降圧薬内服中の発症24時間以内の初発脳梗塞患者77例について検討した．
【結果】入院後7日以内に降圧薬治療を開始した群（早期群）は42名（平均年齢77歳，男60％），8日以降に治療を開始した群（晩期群）は35名（75歳，54％）であった．入院時のNIHSSは早期群4（中央値），晩期群3，脳梗塞の病型は早期群：ラクナ梗塞5名（13％），アテローム血栓10（26），心原性脳塞栓18（46），分類不能6（15），晩期群：7（20），13（37），6（17），9（26）で両群間に有意差は認めなかった．心房細動の合併は早期群に多くみられた．血圧の推移はそれぞれ，来院時：早期群153±4/78±3mmHg，晩期群152±4/87±3，入院7日後：134±3/72±2，141±4/77±2，21日後：130±4/67±2，126±5/79±3と拡張期血圧は早期群で有意に低値であった．入院中の急性期増悪は早期群4名（9.5％），晩期群6名（17.1％）にみられ，退院時のmRS，NIHSS，Barthel Indexはそれぞれ早期群（中央値）2，0.5，85，晩期群1，1，100であり，いずれも両群間に有意差を認めなかった．
【まとめ】今回の検討では，発症後7日以内の降圧治療開始は予後悪化因子とならなかった．早期治療群の発症後7日間の収縮期血圧の低下率は12％であり，マイルドな降圧が症状を悪化させなかった可能性がある．

P(2)-038
生活健忘チェックリストからみたMCIよりADへの進行予測―SEAD-Jのデータ解析より―

[1]国立長寿医療研究センター脳機能診療部，[2]国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部，[3]SEAD-J study group
新畑　豊[1]，鷲見幸彦[1]，加藤隆司[2]，伊藤健吾[2]，SEAD-J study group[3]

【目的】生活健忘チェックリストは物忘れに関する同一の質問を患者と介護者に対し行う質問紙式検査で，予診の一部としても応用が可能である．MMSEと生活健忘チェックリスト得点についてamnestic MCIの経年的な変化の解析と，これらによるアルツハイマー病（AD）へのコンバートの予測についての検討を行った．
【対象】SEAD-J研究に登録されたamnestic MCI患者114名を対象とした．
【方法】登録時より3年目追跡までの時点においてMCIに留まる例とこの間にADに移行した例について，縦断的にMMSEデータ，生活健忘チェックリストデータを解析した．
【結果】全体には生活健忘チェックリストの得点は本人評価は経年的に有意な変化は見られないが，家族評価得点は経年的に悪化が見られた．MMSE得点は当初3単語再生の失点が目立ち，総得点は26.4より23.8点に経年的悪化が見られた．ADに移行と判断された前年のデータを用いたロジスティック解析の結果，生活健忘チェックリストの患者評価得点の寄与は少ないが，生活健忘チェックリストの患者と家族の得点差とMMSE3単語再生得点よりのコンバートの正判別率は，75.4％であった．
【結論】臨床現場で容易に実施可能な質問紙式テストにおいて，MCIから1年後のADへの移行が比較的高確率に予測されうる．

P(2)-039
前頭側頭葉変性症における前庭機能障害の検討

[1]筑波大学神経内科，[2]筑波大学基礎生理
中馬越清隆[1]，清水彩音[1]，小金澤禎史[2]，寺田　真[1]，山口哲人[1]，儘田直美[1]，相澤哲史[1]，小出れい子[1]，玉岡　晃[1]

【目的】認知症を合併する神経変性疾患の中で，前頭側頭葉変性症（FTLD）はアルツハイマー型認知症との鑑別が重要となる疾患の一つである．FTLDの進行とともに多くの患者で歩行障害を認めるが，この要因として前庭バランス障害も関与している可能性がある．そこで温度眼振検査と核医学検査を実施しFTLD患者の前庭機能障害と責任病巣について検討した．【方法】FTLD患者10名及び健常者23名に対し電気眼振図検査を実施した．前庭刺激にはエア・カロリック装置を用い，visual suppression（VS）test前とVS test中の眼球運動を記録した．誘発された眼振のパラメータとして，頻度，振幅（緩徐相および急速相），平均速度（緩徐相および急速相）を計測した．次に刺激部位（右耳，左耳），刺激温度（24℃，46℃），期間（VS test前および中）の3要因について統計学的に検討した．また^{123}I-IMP SPECT検査を施行し，有意な脳血流低下部位を特定した．FTLD患者のSPECT画像の断層画像統計解析を施行し，正常データベースと比較してZスコア画像を評価した．Zスコア2.5以上を有意差ありと判定し，その領域をソフトを用いて可視化した．【結果】VS test前の緩徐相速度は刺激部位・温度に関わらず全例，健常者と比較して有意差を認めなかった．VS test中における急速相，緩徐相での振幅および速度は，刺激部位・温度に関わらず全例において健常者と比較して有意に増加していた（$p<0.01$）．FTLD患者のSPECT画像解析では前頭眼野に有意な血流低下が高頻度に認められた(87.5％)．【考察】FTLD患者ではvisual suppressionの高度障害を認めた．今回の結果からFTLD患者は大脳障害と関連する前庭機能障害の発症が示唆され，歩行障害などのバランス障害にこれが関与している可能性が示された．

P(2)-040
現代日本に有用な新しいBPSDスコア作成を目指して

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経内科
松薗構佑，倉田智子，村岡万梨絵，薮中裕子，阿部康二

【目的】約20年前の欧米白人のデータを元に作成されたものではなく，認知症を取り巻く社会的家庭的環境が大きく変化してきている現代日本での認知症診療に有用な新しいBPSDスコアの作成を目指す．
【方法】岡山県内の「認知症の人と家族の会」会員129名に2011年5月にアンケート表を郵送し，認知症患者のBPSD症状の頻度と介護者としての介護困難度，介護者自身の身体的心理的問題など45項目について調査を行い，返送されてきた回答を集計解析し，そのデータを元に新しいBPSDスコアを試作した．
【結果】129名へのアンケート調査は回収率63％で郵送返信回収された．介護対象認知症患者は平均年齢81.6歳で，主介護者は平均年齢65.2歳であった．複数回答によるBPSD10項目の頻度としては，食排泄行動異常が43.6％と最も多く，次いで徘徊，幻覚妄想，意欲低下，攻撃性・暴言，昼夜逆転の順であった．しかし同じBPSD10項目の中でも，最大3択指定の介護困難項目としては，徘徊が29.5％と最も高く，次いで食排泄行動異常，幻覚妄想，攻撃性・暴言，昼夜逆転の順となり，意欲低下や暴力行為，焦燥イライラはわずか0-3.8％に過ぎなかった．この結果をもとに，BPSDの頻度（0-45％）と介護困難重症度（0-30％）を座標軸として各々項目をプロットし0-9点まで配点した．
【考察】現代日本の認知症介護者から得られたデータを元に，頻度と重症度に応じて重み付けをした新しいBPSDスコアを試作して，日常診療で試用を始めた．これまでスタンダードとされたBPSDスコアとの異同について検討を始めた．

P(2)-041
認知機能評価としてのbinocular rivalry（BR）の検討

自治医科大学病院神経内科
池口邦彦，静間奈美

【はじめに】BRは，左右の眼に異なる画像が持続的に入力された場合，それらが交互に出現し続けていると認識する現象で，健常人で認められる．顔と建物の画像を用いたBR評価では，被験者は顔と建物が交互に提示されていると認識し，fMRIでは，fusiform face areaとparahippocampal place areaが交互に賦活されることが知られている．BRの発現機序は十分には解明されていないが，visual attentionや種々の神経ネットワークの関与が考えられている．今回我々は，種々の神経疾患でBRを定量的に評価し検討したので報告する．
【方法】対象は認知症・幻視を伴わないParkinson病（PD），アルツハイマー病（AD），年齢を適合させた対照群，40歳未満の健常群とした．BR評価前に，人の顔と建物の画像を，それぞれ赤色と緑色にグラディエーション化し，クロスディソルブしながら交互に出現する映像を，右眼に緑色フィルタ，左眼に赤色フィルタを装着した被験者に提示した．これにより右眼に顔が，左眼に建物が交互に提示されるが，画像の交代を全て認識し得た被験者のみを対象とした．BR評価は，顔と建物をそれぞれ赤と緑でグラディエーション化し輝度を調整して重ねた画像と，前出の色フィルタを用いた．画像提示は60秒行い，顔と建物の画像が交代出現したと認識した回数をBRスコアとした．
【結果】BRスコアは，40歳未満健常群の8例（33.5歳）では平均19.4で，他の3群と比べ有意に高値を示した．対照群の7例（65.0歳）は11.3，ADの6例（71.3歳）は11.2，認知症・幻視を伴わないPDの14例（65.4歳）は10.3であった．
【結論】40歳未満健常群は，他の3群と比べて有意に高いBRスコアを呈したが，AD群および認知症・幻視を伴わないPD群では，BRスコアは対照群と有意差を認めなかった．以上より，BRは加齢の影響は受けるが，ADおよび認知症・幻視を伴わないPDでは，BR発現に関与する神経ネットワーク機能への有意な影響はないと思われた．

P(2)-042
日本人の軽度認知機能障害患者における視覚性再生検査の特徴

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学，[2]東京医科歯科大学病院神経内科
堀　匠[1]，三條伸夫[2]，水澤英洋[2]

【目的】改訂版ウェクスラーメモリースケール（WMS-R）で，日本人健常者では米国人に比べ視覚性再生（Visual Reproduction：VR）検査が高得点であることが報告されている．VRは新しく提案された軽度認知機能障害（MCI）の診断基準の中で言語性記憶である論理的記憶（Logical Memory：LM）と対になって推奨されている（Albert, 2011）が，日本人MCI患者での特徴は明らかでない．MCI患者におけるVRの特徴を解析した．
【方法】当施設の専門外来を2007年4月からの4年間に受診し日本版WMS-Rを施行した日本人のMCI27例（72.4±5.8歳，男性66.7％）の基礎データと経過を，米国の既報と比較・解析した．
【結果】平均フォローアップ期間は26.1±16.1ヶ月で，ADへの年次転化率は27.3％であった．米国人MCI患者のVRとの比較では，米国人のVR-II（遅延再生）が7.4点（Petersen, 1999）であったのに対し本研究では20.5点と高く，ADへ転化した群としなかった群の比較では，米国人患者ではVR-IIの基礎点比が2.3倍（Tabert, 2006，WMS，3年以内），2.1倍（Griffith, 2006，WMS-III，1-2年以内）だったのに対し本研究（n=16，2年以内）では4.0点対26.4点と6.6倍であった．2年以内の転化予測についてVR-IIはcut off値8点で感度87.5％，特異度100％であった．
【考察】VRは使用言語によるバイアスを受けておらず，健常者における差異は視覚を基準とした記憶力の差であると推測される．日本人においてはVRがMCI患者でも保たれる一方，早期にADに転化するMCI患者では大きく低下していたことは興味深い．VR-IIがADへの予測因子として感度，特異度共に，既存の報告における他のバイオマーカーよりも高いことは，SPECT，PETなどの高度な医療器機を備えていない医療機関での臨床応用の有用性を示唆している．
【結論】日本人MCI患者のVR検査は，近い将来にADへ転化する症例の記憶力低下をより鋭敏に反映しており，専門外来に限らず有用性が高い可能性がある．

P(2)-043
自己記入式認知機能検査日本語版（Test Your Memory-J）のアルツハイマー病診断における有用性（第2報）

川崎医科大学病院神経内科
久徳弓子，大澤　裕，櫛田隆太郎，永井太士，深井雄太，
林　紗織，伊澤奈々，力丸満恵，宮崎裕子，黒川勝己，
村上龍文，砂田芳秀

【目的】アルツハイマー病（AD）の診断には，Mini-Mental State Examination（MMSE）や長谷川式簡易知能評価スケール改訂版（HDS-R）が広く用いられてきたが，2009年に英国 Brown らは，自己記入式の認知機能検査である Test Your Memory(TYM)を開発した．我々は，日本語版の TYM（TYM-J）を用いて，AD や軽度認知障害（MCI）診断に対する有用性について検討した．（第2報）
【方法】2010年3月から2011年11月に当科外来を受診して，MMSE，HDS-R を施行し，AD，MCI，および健常と診断した連続387例を研究対象とした．
【結果】AD 患者群153名，MCI 患者群171名，健常コントロール（NC）群62名で，TYM-J スコアの平均値は，NC 群44.26点に対して，MCI 患者群39.69点，AD 患者群33.48点と各群間で有意な差異を認めた．TYM-J スコア42点をカットオフとした場合，AD＋MCI 群の診断感度は80.25％，特異度は72.58％となり，昨年の報告と同様の結果が得られた．健忘型 MCI と非健忘型 MCI を比較検討すると，健忘型 MCI は HDS-R，MMSE，TYM-J の各スコアでは有意差は認めなかったが，naming の下位項目のみ有意に低得点であった．1年後に MMSE，HDS-R，TYM-J を再検すると，MCI の AD への進展率は14.7％で，MCI から AD に進展した群は MMSE スコアが有意に低下していたが，TYM-J では有意差は認めなかった．
【考察】本研究から TYM-J は，従来の MMSE や HDS-R と並んで，AD 診断に有用な簡易スクリーニング検査といえるが，1年後の AD への進展予測には MMSE スコアの方が鋭敏である．

P(2)-044
集団認知機能検査（ファイブコグ検査）における記憶検査の検討

神奈川県立保健福祉大学
瀬川文徳

目的；ファイブ・コグ検査は，DVD 映像を見ながら短時間に集団で行うことができるように開発された一般高齢者用の集団式認知機能検査であり，記憶，注意，言語，視空間認知，思考の5つの脳認知機能について，年齢，性別，教育年数によって基準化され，偏差値で算定することができる．記憶以外の領域の評価も含み，軽度認知機能障害のひとつである加齢関連認知低下（AACD；aging-associated cognitive decline）を検出するのに特に有用である．全国の様々な自治体や施設で現在用いられるようになった．その使用経験よりその有用性と問題点を考案した．
対象；脳健康度検査に，申込まれた一般高齢者のべ466名
方法；32個の単語を8種のカテゴリーに分け，カテゴリーのヒントとともに提示し記憶検査を行い，時間をおいて思い出してもらう単語記憶課題（遅延再生）を，他の領域の認知検査とともに施行した．16個の単語の記憶課題と比較した．
結果および考察；32個の単語の記憶課題はは，健康な一般高齢者でも困難があった．最初の8個の単語の正解率は76％，次の8個の正解率は52％，次の8個の正解率は43％，次の8個の正解率は34％と低下した．10分以上と検査時間も長くなると，高齢者では特に正答率が低下していった．集中力の低下が大きく影響し，記憶能力の評価には32個の記憶課題は多すぎるものであった．単語記憶検査を16個に減らすのみで，時間の短縮になり，集中力，疲労度の自覚を検討すると大幅に軽減された．16個の単語記憶課題で正解率も最初の8個の単語76％，次の8個の単語では50％と，32個の単語記憶課題の正答率と同様の結果であった．健常者でも16個を全部正解してしまう，シーリング効果は認められなかった．認知症の予防的介入を行い効果判定においても必要十分であった．
結論；AACD のスクリーニングのためには，ファイブ・コグ検査の単語記憶検は16個を用いる変法で十分であると考えられた．

P(2)-045
物盗られ妄想を呈した症例の臨床的特徴

[1]福井大学病院第二内科，[2]中村病院
上野亜佐子[1]，濱野忠則[1]，白藤法道[1]，遠藤芳徳[1]，
岸谷　融[1]，村松倫子[1]，武田朋子[1]，中地　亮[1]，松永晶子[1]，
井川正道[1]，山村　修[1]，西野久代[2]，永田美和子[2]，
中村康孝[2]，米田　誠[1]

【目的】物忘れ外来通院患者で，物盗られ妄想のため，家族が介護に難渋する事例は少なくない．今回物盗られ妄想を呈する症例の病型，および臨床的特徴について検討した．
【方法】物忘れ外来通院中の患者774例中，物盗られ妄想を主たる症状とする15例の年齢，性別，病型，病前性格，認知機能，血液検査所見，MRI 画像所見（VSRAD），SPCET 画像について検討した．【結果】平均年齢80.2＋4.2歳，性別　男1例（6.7％），女14例（93.3％），病型：Alzheimer 型認知症（AD）15例，レビー小体型認知症0例，前頭側頭葉型認知症0例，脳血管性認知症0例．また，全 AD 症例335例中15例（4.5％）に物盗られ妄想が認められた．平均 HDS-R 値は19.4±2.9点，海馬萎縮の程度：VSRAD の平均は1.68±0.91であった．また，病前性格は勝ち気で，経済的に苦労をした方が多かった．治療は塩酸ドネペジル，抑肝散，および非定型向精神薬が多く用いられたが，概して治療反応性に乏しかった．
【結語】物盗られ妄想は女性に多く，AD に多かった．また認知機能が比較的保たれている例に多い印象があった．早期からデイサービスを含めた介護サービスの積極的な利用を指導する必要がある．

P(2)-046
アルツハイマー病における認知機能低下の経時変化が糖尿病合併により受ける影響についての検討

[1]東北大学病院老年科，[2]東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野
冨田尚希[1]，鈴木瑞恵[1]，上野千佳[1]，海老原孝枝[2]，
宇根かおり[1]，浅村孝昭[1]，小坂陽一[1]，冲永壯治[1]，
古川勝敏[2]，荒井啓行[2]

【目的】
健常高齢者における全般的認知機能の年間変化率が糖尿病罹患により悪化することは先行研究で示されているが，アルツハイマー病患者における認知機能の年間変化率に糖尿病罹患が及ぼす影響は未だ示されていない．
【方法】
研究対象施設の物忘れ外来を受診した患者のうち，2002年4月から2008年12月の期間に初診となった患者のカルテを3年間分後方視的にレビューを行った．このうち，アルツハイマー病と診断され明らかな脳血管障害や向精神薬を使用している患者を除外し，糖尿病を伴っている患者と伴っていない患者とで MMSE 総得点の年間変化率を比較した．
【結果】
2002年4月から2008年12月の期間に初診となったのは857名であった．うち，398名が条件を満たし，解析対象集団とした．このうちアルツハイマー病単独のものが336人，アルツハイマー病に糖尿病を合併したものが62名で，この2群での MMSE 総得点の年間変化率を求めて比較したところ，統計学的に有意な差はみられなかった．
【考察】
糖尿病の合併は，アルツハイマー病を発症した後の全般的な認知機能低下の進行度合いには影響を及ぼしていない．

P(2)-047
MMSE・語流暢性課題・時計描画検査の組み合わせによる認知症性疾患の鑑別の試み

自治医科大学病院神経内科
川上忠孝，菱田良平，池口邦彦，藤本健一，中野今治

【目的】MMSE と語流暢性課題（WF），時計描画テスト（CD）の組み合わせで軽度認知機能障害（MCI）とアルツハイマー病（AD），前頭側頭葉型認知症（FTD）の鑑別の可能性を検討する．【方法】対象は2006年から2011年にもの忘れ外来通院中の患者で，内訳は MCI　80例，軽度ないし中等度 AD 292例，FTD 23例．診断は臨床症状や画像検査などから総合的に判定し，全例に MMSE と WF，CD を施行した．WF は意味カテゴリーとして「動物名」，文字流暢性課題として「さ」で始まる言葉（「サ行」）を選択した．CD は10点満点で評価を行った．MMSE の設問毎に，設問1：「時間」，設問2：「場所」，設問1＋2：「時間と場所」とし，その他の各設問についても各々3群間で比較を行った．その他，短期記憶に関する項目の合計（設問3，5，7，8）の合計を「短期記憶」，書字・構成能力に関する項目（設問10と11）および CD の3つの合計を「構成」，CD と WF の合計を「CD＋WF」とし，これらも3群間で比較検討した．【結果】MMSE 総スコアの結果：MCI：24.8±2.16，AD：19.1±3.58，FTD：17.2±5.43と，MCI-AD，MCI-FTD 間に有意差を認めたが，AD-FTD 間には有意差は認めなかった．「時間」「場所」「時間と場所」「動物名」の比較でも，結果は MMSE と同様で MCI＞AD≒FTD であった．一方，「CD＋WF」は MCI：25.4±5.78，AD：20.25±6.63，FTD：14.13±8.37であり，MCI＞AD＞FTD の順で有意差（AD-FTD のみ危険率5％，他は1％）を認めた．これは「CD」「WF」「サ行」「構成」でも同様の結果であった．特に「サ行」では MCI：5.95±2.50，AD：4.86±2.61，FTD：2.65±2.35と，3群間全てで明らかな有意差（危険率1％）を認めた．【結論】MMSE のみでは MCI と AD の鑑別が可能であるが AD と FTD 都の鑑別は困難と思われ，MMSE に CD や WF を組み合わせることで AD と FTD とが鑑別できる可能性が示された．

P(2)-048
認知症各病型の頭部 MRI における微小出血の頻度に関する検討

[1]三次神経内科クリニック花の里神経内科，[2]広島大学脳神経内科，[3]広島大学原爆放射線医科学研究所
織田雅也[1]，伊藤　聖[1]，日地正典[1]，中村　毅[2]，宮地隆史[2]，
丸山博文[3]，和泉唯信[1]

【目的】頭部 MRI　T2＊強調像における微小出血の意義として，脳の細小動脈の動脈硬化やアミロイドアンギオパチーなどの病理変化が示唆される．健常者でも加齢により出現率が高まり，高齢者においては陽性率が2割を超えるという報告もある．虚血性変化だけでなく微小出血も様々な病型の認知症の病態に関与している可能性があり，今回，認知症各病型の頭部 MRI における微小出血の頻度に関して調査した．【方法】2009年4月からの2年間で受診機会のあった3,932例のうち，神経内科領域疾患は2,380例で，そのうちの認知症疾患720例（女性455例，男性265例，年齢：44-99歳・平均80.0±7.2歳・中央値81歳）を対象とした．MRI は GE Signa HDxt 1.5T を用い，T2＊強調像で微小出血の評価を行った．
【結果】認知症の主病型の分布は，アルツハイマー型認知症（AD）309例（42.9％），軽度認知障害（MCI）89例（12.4％），血管性認知症（VaD）67例（9.3％），レビー小体型認知症（DLB）52例（7.2％），正常圧水頭症（NPH）26例（3.6％），前頭側頭葉変性症（FTLD）20例（2.8％）であった．それぞれの認知症疾患の微小出血陽性率は，AD 29.3％，MCI 11.9％，VaD 75.4％，DLB 23.8％，NPH 36.4％，FTLD 7.1％で，正常健忘例28例において微小出血を認めた例はなかった．AD の中で，画像上虚血病変を伴う群では微小出血陽性率は35.8％，虚血病変を伴わない群では7.1％と差異が見られた．VaD の中では，皮質下性 VaD で陽性率がより高かった．【結論】認知症病型の中では VaD，特に皮質下性 VaD で最も高率に認めた．AD と NPH においては，健常者よりは微小出血の陽性率が高かった．

P(2)-049
急性期ラクナ梗塞患者にける脳微小出血に関連する因子

済生会福岡総合病院神経内科
松本省二，廣岡さとみ，高下純平，野田和人，鳥居孝子，
中垣英明，川尻真和，山田　猛

【背景】MRI T2＊画像での脳微小出血（Cerebral microbleeds, CMBs）は，高齢になるほど出現頻度が増加し，脳出血の起こりやすさの指標になる可能性が報告されている．臨床現場では，脳梗塞急性期でのCMBsの存在はその後の抗血栓療法を含めた脳梗塞2次予防を考える際の参考にされつつある．今回，急性期ラクナ梗塞においてどのような因子がCMBsの合併と関連があるかを検討した．【対象と方法】2009年1月から2010年12月の間に当院に入院したラクナ梗塞の連続症例を対象として，後ろ向きに入院時のMRIT2＊でのCMBsの頻度と背景因子との関連について検討した．【結果】上記期間中190名のラクナ梗塞患者が入院．MRIの評価が施行できなかった9人を除外し，対象ラクナ梗塞患者は181名（年齢68.3±10.5歳，男性64.1％）を検討した．入院時MRIでCMBsを48名(26.5％)に認めた．単変量解析でCMBsは年齢，血小板数，脳出血の既往と関連を認めた．その他の脳血管障害のリスク因子を含めたロジスティック回帰分析では，年齢（オッズ比1.07，95％CI 1.01-1.13），血小板数（オッズ比0.90，95％CI 0.81-0.99），脳出血の既往（オッズ比19.0，95％CI 1.94-185），喫煙（オッズ比3.09，95％ CI 1.14-8.42）が急性期ラクナ梗塞患者でのCMBs出現と有意に関連していた．脳出血，脳梗塞の既往を除いた，初発ラクナ梗塞143名（年齢68.0±11.0歳，男性60.8％）での同様の検討では，年齢（オッズ比1.11，95％CI 1.04-1.18），喫煙（オッズ比4.29，95％CI 1.30-14.2），飲酒（オッズ比，5.30 95％CI 1.63-17.3）が独立したCMBs出現との関連因子であった．【結論】ラクナ梗塞を生じる状態では，年齢と独立して，喫煙や飲酒の習慣がCMBsの出現に関係している可能性がある．ラクナ梗塞の2次予防において，禁煙・禁酒を含めた厳格なリスクコントロールが脳梗塞のみならず脳出血の発症予防に関与する可能性がある．

P(2)-050
アルツハイマー病における脳葉型 microbleeds ; 1.5 Tesla MRI T2＊画像による検討

[1]三重大学神経内科，[2]厚生連鈴鹿中央総合病院神経内科，[3]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部，[4]三重大学放射線科
賀川　賢[1]，伊藤伸朗[2]，伊井裕一郎[1]，葛原茂樹[3]，
前田正幸[4]，冨本秀和[1]

【目的】脳葉型microbleeds（MBs）は，多発例では脳アミロイド血管症（CAA）を反映していると考えられる．従ってCAAを通常随伴するアルツハイマー病（AD）では，脳葉型MBsは対照より高頻度とされている．わが国のAD患者におけるMBsの頻度を多数例で検討し，大脳白質病変，内側側頭葉萎縮との関連を明らかにする．【方法】当科で頭部MRI検査を行った連続440例において1.5 Tesla MRI gradient-echo法（T2＊）でのdot状信号消失をMBsとした．このうち，臨床的にADと診断される患者（AD群）および非AD診断例で3≦のMBs多発患者について大脳白質病変，内側側頭葉萎縮の程度を検討した．【結果】AD群43例のうち3≦の脳葉型MBs多発患者は3例のみであったが，いずれも高度の大脳白質病変（Fazekas ScaleでPVH 3，DWMH 3）と内側側頭葉萎縮（MTA score（内側側頭葉萎縮の指標）＝3）を伴っていた．また，非AD診断例も含め脳葉型MBs多発が認められた17例のうち，穿通枝領域にもMBsを伴う混合型が14例と多数を占めた．それら混合型MBs例と穿通枝領域のみにMBsが多発する穿通枝型MBs 14例において，内側側頭葉萎縮の程度の指標（MTA score）は有意差を認めなかった．【結論】脳葉型MBsでは穿通枝領域の小血管病変を高率に随伴する．1.5 Tesla MRI T2＊画像による検索ではAD群で多発脳葉型MBsを検出できる割合は低いが，いずれも高度の白質病変や内側側頭葉萎縮を伴っており病理変化の進んだ症例と考えられた．

P(2)-051
アルツハイマー型認知症における微少出血性病変の SWI による検討

山口大学病院医学系研究科神経内科学
川井元晴，小笠原淳一，清水文崇，尾本雅俊，佐野泰照，
古賀道明，神田　隆

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）では微少出血を検出することが少なくない．微少出血性病変の評価にはMRI T2＊画像が有用であるが，最近はより鋭敏な検出方法としてsusceptibility weighted imaging（SWI）が報告されている．我々はSWIを用いてAD症例の微少出血性病変の検討を行った．
【方法】もの忘れ外来を受診し臨床的にアルツハイマー型認知症（AD）と診断した7例（男性4例，女性3例．平均年齢75歳）．1.5T MRIでSWIとFLAIR画像を撮像し，SWIでは微少出血性病変を，FLAIR画像では虚血性病変を評価した．疾患対照として脳梗塞5例（全例男性．平均年齢73歳）と比較した．
【結果】7例の認知症重症度は軽度が6例，中等度が1例であり，撮像時期のHDS-Rは平均17.7点（7～26点）であった．血管障害の危険因子として高血圧と高脂血症が各々2例にみられたが糖尿病はなかった．一方脳梗塞症例では高血圧が全例にあり，糖尿病が3例，高脂血症が4例にみられた．微少出血はAD全例と脳梗塞4例に認めた．脳梗塞症例では基底核，前頭葉皮質下白質に高頻度であり，虚血性病変の分布と同様であったのに対し，ADでは後頭葉や側頭葉の皮質下白質に分布している例が多く，虚血性病変との分布とは異なっていた．微少出血の数と認知症の重症度とは明らかな関連はなかった．
【結論】ADに微少出血が多くみられることは以前から報告されているが，今回の検討では脳梗塞症例と同等以上の頻度であり，ADの診断時にSWIによる出血性病変の評価を日常的に行う必要があると考えた．

P(2)-052
Micro bleedsおよび血清脂肪酸組成からみた認知症における血管因子の検討

[1]自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科，[2]希望病院のぞみ高次機能研究所
崎山快夫[1]，大塚美恵子[1]，植木　彰[2]

【目的】脳血管性認知症（VD）のみならずアルツハイマー病（AD）においても血管因子の関与が注目されている．本研究では血管因子のなかでも微小出血（micro bleeds）および血清脂肪酸組成が認知症の発症にどの程度関与するかを検討した．【対象】認知症群27例（F12，M15，76.3±6.94歳），非認知症群32例（F18，M14，70.1±9.19歳）．認知症の基礎疾患はAD18例，VD3例，混合型認知症1例，レビー小体型認知症（DLB）3例，その他2例であった．非認知症群の背景疾患は脳梗塞が5例，健忘が2例，その他25例であった．Micro bleedsはMRI T2＊画像所見よりBrain Observer Micro Bleed Scale（BOMBS）にて半定量的に評価した．動脈硬化の指標として血清脂肪酸組成のエイコサペンタエン酸（EPA）/アラキドン酸（AA）比を検討した．【結果】BOMSの総得点はAD1.12±1.65点，VD及びAD＋VD 11.5±0.28点，DLB 0点，その他2.5点，非認知症群で0.46±1.71点とAD群，VD及び混合型認知症群で高い傾向にあった．EPA/AA比はAD群0.62±0.72，VD及び混合型認知症群0.54±0.28，非認知症群で0.73±1.71と認知症群では動脈硬化に関連するEPA/AA比が高い傾向にあった．【考察】認知症には微小出血，EPA/AA比の高値など血管因子が関与している可能性がある．

P(2)-053
糖尿病を合併する認知症診断における MIBG 心筋シンチグラフィの検討

[1]関東中央病院神経内科，[2]関東中央病院放射線科，[3]東京医科歯科大学神経内科
坂本昌己[1]，沼尾嘉美[1]，吾妻玲欧[1]，服部高明[1]，稲葉　彰[1]，
織茂智之[1]，吉澤裕理[2]，中出荘十[2]，水澤英洋[3]

【目的】
これまでMIBGシンチグラフィを施行する際，糖尿病（DM）の合併によりMIBGの集積は低下する可能性があるため，DM合併例は除外して検討されることが多かった．今回は実際の認知症診断の場におけるDMの有無とMIBG集積の関連について検討した．
【方法】
「物忘れ」や「認知症疑い」などを主訴に来院し，アルツハイマー型認知症（AD），軽度認知障害（MCI）と診断された186例（AD 144例，MCI 42例）を対象とした．全例MIBGシンチグラフィを施行し，DMの有無がMIBG集積（H/M比）に影響を及ぼすかどうか検討した．
【結果】
糖尿病非合併群（162人：男性37人，女性125人，平均年齢80.2歳，AD 126人，MCI 36人）のH/M比は早期像で平均2.40±0.36，後期像で平均2.38±0.37，糖尿病合併群（24人：男性9人，女性15人，平均年齢80.5歳，AD18人，MCI 6人）のH/M比は早期像で平均2.35±0.28，後期像で平均2.27±0.36であり，H/M比カットオフ値を早期像1.94，後期像1.86とした時，H/M比低下例は糖尿病非合併群162例中それぞれ早期像で15例，後期像で15例，糖尿病合併群24例中それぞれ早期像で1例，後期像で3例であった．以上のようなプロフィールであった糖尿病合併と非合併の2群間において，H/M比は早期像，後期像とも統計学的有意差を認めなかった．
【結論】
MIBG心筋シンチグラフィは認知症の鑑別診断において重要な検査であり，H/M比はDMの有無にほとんど左右されることがなく，従来考えられていたような影響は受けないものと考えられた．

P(2)-054
DLB 前駆状態における MIBG 心筋シンチグラフィーの診断有用性

[1]順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経内科，[2]順天堂大学脳神経内科，[3]順天堂東京江東高齢者医療センター PET/CT 認知症研究センター
中村真一郎[1]，中山茶千子[2]，北見真喜子[1]，大泉英樹[1]，
大田一実[3]，古川芳明[1]

【背景】レビー小体型認知症（DLB）は無症候期（preclinical DLB，preDLB），前駆期（prodromal DLB，proDLB）をへて臨床的に診断可能なDLBに至る考えられている．proDLBで見られる症候としてはうつ症状，健忘型MCI，レム睡眠行動異常，嗅覚障害，自律神経症状，幻視などである．proDLBの時点での非侵襲的な生物学的診断指標としてはSPECT，FDG-PETなどがあるが確立したものはない．一方MIBG心筋シンチグラフィー（MIBG）はDLBの臨床診断において一定の有用性を持ち，DLB診断基準の指示症状にもなっている．しかしproDLB段階での診断有用性については不明である．【目的】proDLBを示唆する症候の一つである幻視に着目し，MIBGシンチグラフィーの診断有用性について検討する．【方法】良性幻覚体験をもつがADL障害やパーキンソニズムを認めない被験者3名に以下の評価を行った．認知機能検査（MMSE，COGNISTAT，BGT，WAIS-III）MRI MIBG SPECT【結果】いずれも認知機能検査では正常範囲内にとどまり，MRIでも脳器質病変を認めなかった．しかしMIBG H/M低下，SPECTでの後頭葉脳血流低下を認めた．また3症例のうち1例は評価後16ヶ月の時点で認知機能低下，さらに4ヶ月の時点で振戦の出現を認めた．1例は評価後10ヶ月の時点で認知機能低下を認めた．【考察】本検討で対象とした3症例はいずれも操作的手段では認知機能障害を認めず，ADL障害もないことからDLBの臨床診断基準は満たさない．しかしその後，一部の症例で認知機能低下やパーキンソニズムの出現をみとめ，事後的にDLB臨床診基準を満たす臨床経過となった．すなわち本検討での対象者に対してはproDLBの段階においてMIBGが診断上有用であったといえる．本検討では対象者が限定されるためMIBGの一般的な診断有用性については言及できないものの，一定の有用性があることが示唆された．

P(2)-055
レビー小体型認知症の脳萎縮の検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]浜松医大第一内科
小尾智一[1]，寺田達弘[2]，八木宣泰[1]，杉浦　明[1]，寺田清人[1]，
山崎公也[1]，池田　仁[1]，溝口功一[1]

【目的】レビー小体型認知症（DLB）症例の脳萎縮の特徴を明らかにし，MMSEの低下に関連する脳萎縮部位を検討する．【対象】Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies（3rd report）によりprobable DLBと診断された25症例を対象とした．男13例，女12例．平均年齢73.8±6.0歳（61から85歳）．発症年齢は，70.3±6.3歳（58から81歳）．全例にパーキンソン症状を認め，1年ルールを満たしていた．MMSEは20.2±5.9（8から29）．正常対照は神経学的に異常所見を認めず，Clinical Dementia Rating（CDR）が0と判定された25例．男10例，女15例．平均年齢70.6±6.9歳（59から84）である．【方法】全例に頭部MRIを施行し，SPGR法を用いて矢状断の1.3mm画像を撮像した．この矢状断画像を，SPM8によりDARTEL Toolbox（Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra）を用いて解析した．probable DLB群と正常対照群との比較はt-検定によった．また，probable DLB群において，MMSEをcovariateとして脳萎縮と相関のある部位を検討した．P<0.01（uncorrected）を有意と判定した．【結果】probable DLB群では，正常対照群と比較して後頭極を除く全脳皮質に有意な脳萎縮を認めたが，特に島に強い萎縮が検出された．また，被殻にも有意な萎縮を認めた．probable DLB群においてMMSEの低下と相関を認めた脳萎縮部位は，前頭葉内側面前方（Brodmann 8，10，11）であった．【考察】今回対象としたprobable DLBでは全例にパーキンソン症状を認めており，被殻の萎縮と関連していると考えた．大脳皮質はほぼ全脳の萎縮が認められるが，なかでも島の萎縮が明らかで，これは鑑別診断に応用できる可能性がある．認知機能の低下には前頭葉内側面前方の萎縮が関連していた．【結論】probable DLBの脳萎縮の特徴は全脳，特に島の萎縮である．一方，認知機能の低下には前頭葉の萎縮が関連している可能性がある．

P(2)-056
幻覚を伴うレビー小体病におけるArterial spin labeling MRIによる脳血流の検討

[1]東京大学大学院医学系研究科神経内科，[2]東京大学大学院医学系研究科放射線医学講座，[3]東京大学大学院医学系研究科検診部
小出百合[1]，林　俊宏[1]，五ノ井渉[2]，桂　正樹[2]，鈴木一詩[3]，
國松　聡[2]，岩田　淳[1]，辻　省次[1]

【目的】レビー小体病（LBD）ではうつ症状，認知症，幻覚などの非運動症状を呈することが多い．本研究ではarterial spin labeling（ASL）MRIによる安静時局所脳血流測定を用いてレビー小体病における幻覚の神経基盤を検討した．ASL MRIは非侵襲的に放射性トレーサーや造影剤を用いることなく数分間で全脳の脳血流を定量的に測定可能であることが特徴である．【方法】対象はレビー小体病と診断した17例（女性9例，年齢66.1±9.7歳）と健常コントロール18例（女性9例，年齢65.5±8.7歳）で，LBD患者中7例（女性3例，年齢67.1±6.3歳）で幻覚を認め，10例（65.3±11.8歳）では認めなかった．MRI装置はGE社製Signa 3.0 T，受信用コイルには8チャンネル頭部コイルを使用した．局所脳血流量測定は閉眼安静にて3D ASLを用い，撮像パラメータは以下の通りである：pseudo-continuous arterial spin labeling（PCASL）（delay times＝2 s），3D fast spin echo spiral sequence（FOV＝24 cm，xy matrix＝（512×512），スライス厚＝4 mm，30スライス，FA＝155，TR＝1322 ms，TE＝4.9 ms）．局所脳血流量画像は各々の解剖学的画像を経由してMNI152標準脳に標準化し，FWHM 10 mmで空間平滑化を行った．SPM 8で統計解析を行った．【結果】幻覚の有無での二群間で年齢，発症年齢，罹病期間，levodopa equivalency dose（LED），Yahr重症度分類，UPDRSに優位差は認めなかった．局所脳血流量画像の二群比較では，左紡錘状回（MNI座標（-24，-74，-14）にて幻覚あり群：28.2±6.0 ml/100g/min，幻覚なし群：42.0±6.3 ml/100g/min）を始めとする後頭側頭部で，幻覚あり群に局所脳血流量の有意な低下を認めた．【結論】紡錘状回を中心とする腹側視覚経路の機能不全がレビー小体病の視覚的幻覚に関連すると考えた．また本研究の結果は核医学検査での既報告を支持し，ASL MRIによる脳血流法測定の病態評価への有用性を示すものである．

P(2)-057
髄液バイオマーカー陽性で海馬傍回萎縮のないAD早期例での脳血流SPECT解析

[1]NTT東日本関東病院神経内科，[2]東京都医学研究機構
吉澤利弘[1]，齋藤正明[1]，岩田典子[2]，芝崎　太[2]

【目的】アルツハイマー型認知症（以下ADと略す）では早期に海馬傍回の萎縮が観察されることから脳MR統計画像解析（VSRAD）により萎縮程度をZスコアで表し評価する補助診断法が多用されている．我々は2010年の本総会において髄液中のリン酸化タウ181（ptau181）とAβ42の比がADの早期診断に有用であることを確認し，さらにこの比とVSRADのZスコアの関係を検討して，VSRADにおけるZスコアが1.0以下で海馬傍回の萎縮が明らかではない群でも髄液マーカー比がAD病態を示唆するMCIないしAD早期症例が存在することを報告した．今回このような症例において脳血流SPECTの解析からADの診断が可能かどうかを検討した．【方法】MCI群17例，早期AD群17例において髄液中のptau181/Aβ42比を測定し，脳MRのVSRAD解析におけるZスコアとの相関を検討した．さらにptau181/Aβ42比が正常とのcutoff値以上を示すにも関わらずZスコアが1.0以下であった症例について，^{99m}Tc-ECDを用いた脳血流SPECTのeZIS解析を行いADとして診断可能かどうかの検討を行った．【結果】髄液中ptau181/Aβ42比からAD病態の存在が十分考慮されるにも関わらずVSRADのZスコアが1.0以下の症例はMCI群で3例，AD早期群で5例存在した．これらにおけるSPECTのeZIS解析では，AD早期に特徴的とされる両側頭頂葉の血流低下がいずれにおいても観察された．またこの8例をその後2年以上にわたって追跡した結果では，認知機能の進行性の低下を認め臨床的にもADの診断は確実と考えた．【結論】脳MR上海馬傍回の萎縮が明らかでないもののptau181/Aβ42比からAD病態が存在すると考えられるMCIないしAD早期症例の早期診断において脳血流SPECTの有用性が示唆された．

P(2)-058
REM睡眠行動異常の縦断的脳血流変化

[1]東京医科大学病院老年病科，[2]神経研究所付属睡眠学センター
羽生春夫[1]，櫻井博文[1]，金高秀和[1]，平尾健太郎[1]，
井上雄一[2]，宮本智之[2]，笹井妙子[2]，岩本俊彦[1]

【目的】特発性REM睡眠行動異常（iRBD）24例の脳血流SPECTでは頭頂後頭葉の血流が低下し，レビー小体型認知症（DLB）またはパーキンソン病（PD）の前駆状態が推測されることを報告した（Eur J Neurol, 2011）．今回，その後縦断的に臨床経過を観察できたRBDの経時的脳血流変化を報告する．【方法】RBDを主とする7例（男性6，女性1，年齢68-78歳）を対象とし，1-3年後の脳血流変化を解析した．内訳はiRBDが4例，RBD＋αが3例（RBD＋幻視が1例，RBD＋幻視＋MCIが1例，RBD＋錐体外路障害が1例，すべてDLBの診断基準を満たさない）である．IMP-SPECTの初回時とフォローアップ後のデータを統計学的に解析した．
【結果】iRBDの4例はすべて認知機能障害や他の神経症状，幻視がみられなくとも，脳血流低下範囲が拡大，進展し，特に後頭葉を含む血流低下が顕著になり，DLB（またはPD）の血流低下所見に合致していった．RBD＋αの3例中2例は脳血流低下範囲が拡大したが，残り1例では変化を認めなかった．
【結論】iRBDは神経学的に異常を認めなくとも後頭葉を含む脳血流低下が進展，拡大していくことから明らかな進行性神経変性疾患であると考えられる．今後DLB（またはPD）への移行が予測されるため，注意深いフォローが必要である．

P(2)-059
安静時脳血流シンチを用いた時間見当識/近時記憶障害と関連する脳血流低下部位の検討

[1]九州大学病院神経内科，[2]福岡山王病院神経内科，[3]福岡山王病院放射線科
山下謙一郎[1]，大八木保政[1]，谷脇予志秀[2]，宇都宮英綱[3]，
吉良潤一[1]

【目的】アルツハイマー型認知症（DAT）における中核症状のうち，時間見当識障害と近時記憶障害は病初期から認められる症状である．一方でこれらの一般認知機能検査の下位項目と関連する脳血流低下部位の検討はこれまで行われてこなかった．今回DAT/MCI各群において安静時脳血流シンチ（SPECT）を施行し，疾患特異的または時間見当識/近時記憶の障害に特異的な血流低下部位の検討を行った．【方法】九州大学病院神経内科及び関連病院神経内科を物忘れを主訴に受診した患者38人を対象とした．全例で改訂長谷川式簡易知能評価スケールおよびSPECTを施行した．DATまたはMCIと診断された患者において，iNEUROSTAT（日本メジフィジクス社）を使用してSPECTの画像解析を行い，DATとMCIの群間比較での有意な血流低下部位および時間見当識/遅延再生の成績と関連する脳部位を検索した．【結果】疾患群間での血流の検討では，DAT群はMCI群よりも両側頭頂葉から側頭葉にかけて有意な血流低下を認めた．関心領域毎の検討では，両側下頭頂小葉と左上頭頂小葉にてDATではMCIよりも有意な血流低下を示した．また左上下頭頂小葉および両側楔前部では，遅延再生の成績と逆相関した血流低下を認めた．【考察】DAT群では両側下頭頂小葉と左上頭頂小葉にてMCIよりも有意な血流低下を認め，この部位での血流低下は両疾患の鑑別に有効と思われた．また左上下頭頂小葉および両側楔前部は，遅延再生に特異的な血流低下部位と考えられた．

P(2)-060
SDATにおける糖尿病・高脂血症合併による脳血流低下および認知機能低下への修飾についての検討

川口工業総合病院神経内科
松本　卓，五十川孝志，古屋徳郎

【目的】SDATの認知機能低下が変性病変や血管病変のみならず，その他の合併する代謝性病変に修飾されている可能性につき検討した．【対象】2010年から2011年に当科でSDATと診断した24症例（male 14例 female14例　年齢56歳-76歳）【方法】（分類）2型糖尿病，高脂血症などの合併症の有無により下記のⅠ群からⅣ群に分類した．Ⅰ群：合併症なしⅡ群：糖尿病ありⅢ群：高脂血症ありⅣ群：糖尿病＋高脂血症あり．（長谷川式簡易知能スケール：HDS-R）認知機能の評価を簡便化して行った．（MRI画像）：頭部画像にて海馬や側頭部頭頂部の委縮などの形態的評価および脳血管障害の程度の評価などを行った．（脳血流SPECT）SDATとして典型的な脳血流低下の所見やそれ以外の集積の低下の評価を行った．【結果】1：HDS-Rについては併存合併症が増えるに従い低下する傾向があった．2：MRI画像評価：24例のうち認知機能に影響のでる前頭葉に脳血管障害を呈したのは1例，軽度の基底核のラクナ病変が1例，白質に広範囲なlaukoariosisを呈したのが2例であった．その他はSDATに典型的な画像変化のみであった．3：SPECTでは両側頭頂部連合野の集積の低下，楔状部や後部帯状回の集積の低下以外にMRI画像において血管病変や変性病変の認められない部位により広範囲の集積の低下領域を認めた．【考察】近年SDATにおいて2型糖尿病でインスリン耐性に伴い高インスリン血症によるoxidative stressの機序でneuronal toxicityが起きていると提唱されている．今回の我々の検討でもSPECTでの脳血流評価の結果は頭部MRIにて変性病変や血管病変などの形態的異常がない部位にも血流低下がおきており2型糖尿病や高脂血症などの代謝性の要因がこれに関与している可能性が示唆された．

P(2)-061
アルツハイマー病における ADAS-Jcog 下位項目と SPECT・脳血流の評価

[1]東海大学神経内科，[2]東海大学診療技術科
川口千佳子[1]，清水美衣[1]，小原さおり[1]，尾中啓枝[2]，
永田栄一郎[1]，高木繁治[1]，吉井文均[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）の臨床症状の進行は症例ごとに異なるが，血流低下にはある程度特徴が認められる．AD 患者の認知機能の特徴を ADAS-Jcog の下位項目で評価し，その変化と脳血流低下部位との関係を検討する．
【方法】対象は AD 患者30例（男/女：7/23，70±8歳）．ADAS-Jcog は初診時および2年目以降（平均：28±5ヶ月）に施行し，11ある下位項目の変動を前後で比較した．脳血流（ECD/SPECT）は ADAS-Jcog とほぼ同時期に施行し，血流低下部位と下位項目との相関をみた．
【結果】総得点は18.9±7.1から34.1±15.5に悪化した．下位項目は全項目で有意に悪化したが，テスト教示の再生能力，見当識，観念運動，構成行為・描画，口頭命令に従う（いずれも $p<0.001$）の順に悪化が認められ，SPECT では初診時には構成行為と右下頭頂葉および左上側頭回に有意な相関が見られ，2年目以降では手指および物品呼称と口頭命令に従う質問に左中・下側頭回が，構成行為には右頭頂葉，右上・中側頭回，右角回，両側の帯状回，観念運動，見当識には右角回，単語再生には左中側頭回との間にそれぞれ有意な相関が認められた．
【結論】初診時および2年目以降では，臨床症状と血流低下部位との対応に，それぞれ特徴があることが明らかになった．

P(2)-062
テルミサルタンの高血圧合併アルツハイマー型認知症の認知機能・脳血流に及ぼす影響について

東京医科大学病院老年病科
佐藤友彦，羽生春夫，平尾健太郎，清水聰一郎，金高秀和，
櫻井博文，岩本俊彦

【目的】高血圧はアルツハイマー型認知症（AD）発症の促進因子の一つとされている．一部の降圧薬には AD 進行抑制効果を認めるという報告がある．今回我々は高血圧合併 AD 患者におけるテルミサルタンの認知機能や脳血流に及ぼす影響について検討した．
【方法】対象は当院ものわすれ外来にて経過観察している高血圧合併 AD 患者の20名．テルミサルタン使用群と Ca 拮抗薬使用群の2群に無作為に分類し，6ヶ月後の神経心理学検査・脳血流検査を施行して経過を観察した．
【結果】Ca 拮抗薬使用群と比較してテルミサルタン使用群では脳血流検査では頭頂葉・楔前部の脳血流の改善を示していた．また神経心理学検査においてテルミサルタン使用群では認知機能は進行を認めなかったのに対して Ca 拮抗薬使用群では認知機能の低下を認めた．
【結論】テルミサルタンの投与により高血圧合併の AD 患者における認知機能の進行抑制，脳血流の改善傾向を認めた．この機序として降圧効果による影響のみならずテルミサルタンの PPAR-γ 作用などが考慮された．

P(2)-063
アルツハイマー型認知症における脳血流の左右差の検討

[1]東京女子医科大学病院神経内科，[2]日赤医療センター神経内科
内山由美子[1]，岩田　誠[1]，橋田秀司[2]，内山真一郎[1]

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）の SPECT でみられる脳血流の左右差について，その頻度や程度，認知機能との関連の検討を行った．
【方法】2007年3月1日から2011年10月31日に物忘れ外来を初診し，DSM-IV 診断基準で AD，NINCDS-ADRDA 診断基準で probable　AD と診断され，SPECT で統計画像解析を行った59例の患者を検討した．認知機能評価に MMSE，HDS-R，SDS を，頭部画像評価は頭部 MRI，123I-IMP SPECT を施行した．SPECT は，3D-SSP，SEE（Z＝1.64）で統計画像解析を行なった．normal data base と比較した左右大脳半球の血流低下領域の割合（%）を，SEE を使い算出した．
【結果】AD と診断された患者59例は，男性27例，平均年齢79.6±6.9歳，MMSE　20.4±4.5点，平均罹病期間2.4±2.2年であった．normal data base と比較し，大脳半球の血流低下範囲はそれぞれ平均右14.6±6.7%，左14.1±5.0%であった．血流低下範囲の左右差は平均5.4±5.0%であり，+1 SD 以上左右差がみられた症例は9例（男性5例），平均年齢76.6±8.4歳，MMSE 16.8±5.1点，平均罹病期間3.8±3.8年であった．3例は左右差が17%以上と，+2 SD 以上の左右差がみられた．いずれの症例も明らかな脳血管障害や頸動脈狭窄は見られなかった．血流低下左右差の強い9例は，左右差のあまり見られない50例と比較し，優位に MMSE が低く，（$p<0.007$），罹病期間が長かった（$P=0.04$）．
【考察】初診時，AD では大脳半球血流の左右差が10%以上みられる症例が1割以上みられた．これらの症例では明らかな血管病変はみられず，罹病期間が長く MMSE が低下していた．左右差のみられる症例では，そうでない症例と比較し罹病期間が長く平均年齢の差のないことより，より発症時期の早い可能性が示唆された．

P(2)-064
アルツハイマー病患者における神経心理学的検査スコアと局所脳血流の関連

秋田県立脳血管研究センター神経内科
高野大樹，山崎貴史，前田哲也，佐藤雄一，長田　乾

【目的】アルツハイマー病（AD）では様々な認知機能障害を呈する．Mini Mental State Examination（MMSE）やベントン視覚記銘検査（BVRT）は言語および視覚記憶を評価するために幅広く用いられている．しかしこれらの神経心理検査と関連する脳機能の局在について多くの検討はなされていない．我々は任意の連続変数と局所脳血流（rCBF）との相関係数を標準脳上にプロットできる三次元統計学的画像ソフトウエア Correlation Imaging Plots（CIPs）を新たに開発した．CIPS を用いて AD 患者における rCBF と MMSE および BVRT のスコアとの関係について調べた．
【方法】右利きの AD 患者41名に対して99mTc-ECD SPECT と MMSE および BVRT を施行した．得られた神経心理学的データを CIPS を用いて rCBF と解析しピアソン相関係数を標準脳上にプロットした．
【結果】被験者の MMSE 総点と BVRT の誤謬数に有意な負の相関が見られた．また CIPS の解析では MMSE の総点数は両側側頭頭頂葉および楔前部の rCBF と相関が認められた．MMSE 下位項目について，場所見当識，模写課題のみ右半球優位の相関が得られたが，即時想起，物品呼称課題では強く左半球での相関が認められた．BVRT の正解数，誤謬数は右側頭頭頂葉と相関が見られ，下位項目でも省略のスコアが強く右側頭頭頂葉と相関が見られた．一方歪みのスコアは両側頭頂葉との相関が見られ，置き違いのスコアは両側眼窩前頭皮質との相関が見られた．
【結論】今回の結果から AD 患者において，MMSE は両側側頭頭頂葉に関連する言語性記憶を中心とした全般的認知機能を反映する一方で，BVRT が右側側頭頭頂葉に関連する非言語性の視覚性記憶を反映することが伺われた．

P(2)-065
Stereotactic extraction estimation（SEE）解析を用いたアルツハイマー型認知症患者の前頭葉血流低下の検討

[1]NHO 舞鶴医療センター神経内科，[2]NHO 舞鶴医療センター臨床研究部
結城奈津子[1]，林由布子[1]，堀尾玲子[1]，吉岡　亮[2]

【目的】65歳未満で発症するアルツハイマー病（AD）患者では，後部帯状回，頭頂連合野の血流低下が特徴とされている．一方，65歳以上で発症するアルツハイマー型認知症（SDAT）患者では AD 患者と異なり，前頭葉や側頭葉の血流が低下することが報告されているが，血流低下領域の分布や程度について詳細な検討はなされていない．そこで今回われわれは，65歳以上で発症した SDAT 患者の前頭葉血流低下に着目し，stereotactic extraction estimation（SEE）解析を用いて，前頭葉血流低下部位の分布や程度を評価した．【方法】2-6年間のフォローアップ期間のある SDAT 患者25例（発症時平均年齢：75.5±5.4歳，男性：5例，女性：20例，MMSE 平均値：21.7点，VSRAD の z-score 平均値：4.06，脳全体で萎縮している領域の割合平均値：9.82%）を対象とし，IMP-SPECT で脳血流を評価した．得られた脳血流データを用いて SEE 解析を行い，血流低下の程度と広がりを積算して障害の強さを評価した．初回の検査後，ドネペジルの投与を開始し，IMP-SPECT，VSRAD の経時的な変化を評価した．
【結果】1）全例で前頭葉の血流が低下し，特に眼窩回，直回，梁下野の血流低下が著明であった．2）典型的な AD 型の血流低下パターンを示したのは2例であった．3）非 AD 型の血流低下パターンを示した23例では，経過とともに前頭葉の血流低下が進行したが，後部帯状回，頭頂連合野の血流は比較的保たれ，AD 型の血流低下パターンへと移行することはなかった．4）MMSE，VSRAD の z-score，脳全体で萎縮している領域の割合の進行は緩徐であった．【結論】65歳以上で発症する SDAT 患者では，前頭葉，特に眼窩回，直回，梁下野の血流低下が特徴であり，AD 型の血流低下パターンを示す症例とは異なる病態の存在が推察された．

P(2)-066
抑うつを認めたアルツハイマー病の認知機能障害と脳血流スペクトの特徴

東京医科大学病院老年科
平尾健太郎，羽生春夫，金高秀和，佐藤友彦，清水聡一郎，
櫻井博文，岩本俊彦

【目的】軽度認知機能障害に抑うつを併発するとアルツハイマー病（AD）へ移行するリスクが高くなるとの報告がある．今回，我々は脳血流スペクト，MMSE 等を用い，抑うつを併発した AD の認知機能障害や脳血流パターンの特徴を検討した．
【方法】当科外来にて軽度から中等度 probable　AD と診断された際に，抑うつ（GDS6点以上もしくは抗うつ剤内服中）を合併する AD26例と抑うつを合併しない AD30例を対象とした．両群の年齢，性別，MMSE，教育歴を比較し，初診時脳血流スペクトをそれぞれ健常コントロール群と統計解析ソフトである3D-SSP を用いて比較解析した．また，抑うつ合併 AD 群と非合併 AD 群の群間比較も行った．
【結果】両群で年齢，性別，MMSE，教育歴に有意な差はみられなかったが，罹病期間は，抑うつ合併群で有意に短かった．また，スペクトでは，両群ともに健常群と比較し，後部帯状回，側頭頭頂葉，前頭葉の一部で有意な低下を認めた．また，抑うつ合併群と非合併群の比較では，有意な差はみられなかった．
【考察】AD の脳血流パターンは，抑うつ合併の有無により明らかな差はみられなかったが，抑うつ合併群の罹病期間が有意に短かった．AD の認知機能は，AD の病理変化以外に抑うつにより何らかの影響を受ける可能性が示唆された．

P(2)-067
神経変性疾患と髄液中の α-Synuclein の関連性

[1]東邦大学医療センター佐倉病院内科神経内科，[2]東邦大学医療センター研究開発部
舘野冬樹[1]，榊原隆次[1]，露崎洋平[1]，岸　雅彦[1]，河井貴行[2]

α-Synuclein はパーキンソン病やレヴィ小体型認知症，多系統萎縮症患者の
神経細胞内で凝集することが知られており，神経細胞の変性に関連していると考えられている．（synucleiopathies と総称される．）髄液中の α-Synuclein を測定・定量することにより synucleiopathies やアルツハイマー病の診断のバイオマーカーと成り得るか検討を行った．対象：当院で髄液検査を行った患者121例（男性63例，女性58例，平均年齢65.3±14.3歳）対照群18例＊，AD 群18例，DLB 群10例，PD 群31例，MSA 群29例，SCA 群15例である．方法：ELISA 法を用いて測定を行った．結果：AD 群は対照群より有意に（p<0.05）増加．PD 群は対照群より有意に（p<0.05）減少．AD 群は DLB 群，MSA 群より有意（p<0.05）に増加．AD 群は PD 群より有意（p<0. 001）に増加．SCA（SCA6）群は，対照群より有意に（p<0.01）減少．結語：本検討の結果，髄液 SNCA 定量は synucleinopathies（PD，DLB，MSA）とアルツハイマー病の鑑別に役立つ可能性があると考えられた．しかし髄液 SNCA 定量は synucleinopathies（PD，DLB，MSA，SCA）間の鑑別に役立たなかった．当日はこれに加え各群の重症度と αsynuclein の検討も行う．

P(2)-068
レビー小体型認知症の血清バイオマーカーの検討

鳥取大学病院脳神経内科
中下聡子，和田健二，中島健二

【目的】神経変性疾患の診断は臨床症状や画像所見に依存している現状であるが，今後の治療介入の観点から発症早期からの診断が望まれている．アルツハイマー病（AD）においてはバイオマーカーを利用した診断基準が提唱され，さらには，認知症のみならず軽度認知障害あるいは前臨床期から診断する試みがなされている．
一方，AD に次いで頻度の高い神経変性性認知症であるレビー小体型認知症（DLB）の診断のためのバイオマーカーは限られている．我々は，より臨床応用しやすい血液を利用したバイオマーカーについて，DLB 診断における有用性を検討した．
【方法】血清サンプルを用いた SELDI-TOF-MS 法の検討において，DLB に疾患特異的な3つの候補蛋白を同定し，この中から Thymosinβ4（THB4）と Retinol binding protein4（RBP4）の二つの候補蛋白について検討した．コントロール（CTL）群（n=49，平均年齢±SD；69.6±6.4歳），DLB 群（n=20，77.6±7.5歳）と AD 群（n=50，72.3±9.1歳）から得られた血清を用いて，2つの蛋白について ELISA 法で濃度を測定した．
【結果】THB4の血清濃度は平均値±SD が CTL 群で0.65±0.93μg/ml，DLB 群で2.20±1.18μg/ml および AD 群1.81±1.64μg/ml であった．血清 THB4は CTL 群に比べ DLB 群と AD 群で有意な上昇を認めた．また，認知症群において MMSE との有意な相関が示唆された．RBP4の血清濃度は CTL 群で51.5±33.4ng/ml，DLB 群で72.8±52.7ng/ml および AD 群25.8±27.9ng/ml であった．血清 RBP4は AD 群に比べて DLB 群で有意に高値であり，血清濃度19ng/ml をカットオフ値とすると，両疾患の鑑別における診断精度は感度95%，特異度66.7%であった．
【結論】血清 THB4や RBP4の測定は DLB バイオマーカーとして有用である可能性が示された．

P(2)-069
認知症患者における HDS-R と MMSE の診断異同性についての検討

愛知医科大学病院神経内科
田邉奈千，田口宗太郎，西川智子，市川由布子，角田由華，
藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，丹羽淳一，泉　雅之，
中尾直樹，道勇　学

【目的】簡易知能検査における HDS-R と MMSE の異同性をより明確にする．【方法】認知機能障害が疑われる患者57例を対象とし HDS-R と MMSE を施行し，両者の点数の解離と原疾患との関連性について調査を行った．【結果・考察】57例中25例で HDS-R と MMSE の点数に3点以上の差がみられた．両者の点数に解離がみられた例は，アルツハイマー型認知症（AD）では20%であり，認知症の重症度に関わらず点数の解離が少なく HDS-R と MMSE の点数に相関がみられた．これに対してパーキンソン病（PD），びまん性レビー小体病（DLB）では57%の症例で点数の解離を認め，点数分布は HDS-R 18-27点，MMSE 22-30点であり71%の症例で MMSE の方が HDS-R よりも点数が高い傾向であった．以上より認知障害が軽度あるいは出現早期においては HDS-R の方が MMSE よりも認知障害をより鋭敏に捉えることが出来る可能性が示唆された．【結論】今回の検討では AD における HDS-R と MMSE の評価性は同等，PD/DLB においてはその軽症例あるいは早期例において HDS-R の方がより鋭敏である可能性が示唆された．

P(2)-070
認知機能障害患者におけるフィードバック関連陰性電位の検討

[1]島根大学医学部内科学講座内科学第三，[2]島根大学医学部附属病院検査部，[3]島根大学医学部附属病院神経内科
安部哲史[1]，小野田慶一[1]，新田恵里[2]，並河瑶子[3]，
門田勝彦[1]，中川知憲[1]，石原正樹[1]，三瀧真悟[1]，山口拓也[1]，
松井龍吉[1]，小黒浩明[1]，山口修平[1]

【目的】Gambling 課題中の事象関連電位（ERP）では，フィードバック時に Fz から Cz を中心にフィードバック関連陰性電位（feedback-related negativity；FRN）が惹起される．FRN は行為に対するモニタリング機能を反映することが示唆されている．本研究では，FRN の認知機能に対する神経生理学的指標としての有効性を評価するために，認知機能障害患者と高齢健常者と比較し，検討を行った．
【方法】物忘れ外来に来院した認知機能障害患者59名（男性25名，女性34名，平均年齢77.7±6.1）と脳ドックを受検した高齢健常者12名（男性9名，女性3名，平均年齢64.4±4.2）に対し，MMSE や前頭葉機能検査などの神経心理学的検査を施行した．また，Gambling 課題遂行中の脳活動を測定した．試行回数は120回，刺激提示200 ms 前から800 ms 後までの ERP を Fz，Cz，Pz，Oz の各電極で報酬の獲得，損失に分けて加算平均した．刺激提示後200 ms から250 ms までの平均電位を FRN 振幅とし，両群で比較した．年齢を共変量とした
【結果】認知機能障害患者と健常高齢者では FRN 振幅に有意差を認め，認知機能障害患者において振幅が増大した．MMSE が低値，もしくは前頭葉機能検査が高値になるほど FRN は大きかった．
【結論】認知機能障害患者においては健常高齢者よりも FRN が増大した．MMSE や前頭葉機能検査の得点と相関があり，認知機能や前頭葉機能が FRN に影響を及ぼすことが示唆された．

P(2)-071
アルツハイマー病における赤血球膜プラズマローゲンと認知症スケールの相関

[1]福岡大学病院神経内科，[2]株式会社レジオロジー機能食品研究所，[3]医療法人社団ブックス，[4]蒲田リハビリテーション病院
合馬慎二[1]，馬渡志郎[2]，斉藤和之[3]，若菜智香子[3]，
藤野武彦[3]，山田達夫[4]，坪井義夫[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）の診断には，近年，髄液中のアミロイドβやタウ蛋白が高感度のバイオマーカーであるとの報告がされている．しかし，血中のバイオマーカーは確立されていない．プラズマローゲン（Pls）は脳内の細胞膜に多く存在するリン脂質の一種であり，その70%はエタノールアミン Pls（Pl-PE）である．AD 患者では，脳内の Pls の低下が報告されており，新たなバイオマーカーとして期待されている．今回，我々は AD 患者における赤血球膜の Pls の定量を行い，バイオマーカーとしての可能性を検討した．【方法】対象は AD 群38名（軽度 AD 20名，高度 AD 18名），正常群10名を対象とした．認知機能の評価には MMSE を用いて21から24点を軽度 AD，10点以下を高度 AD とした．Pls の測定には，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い，Pl-PE/SM（スフィンゴミエリン）を各群で検討した．【結果】高度 AD 群において正常群に比較して Pl-PE/SM が有意に低下していた（p<0.05）．また AD の重症度と Pl-PE/SM の間にはトレンドがみられた（p<0.05）．この傾向は男女別では女性により強い傾向がみられた．【結論】先行研究では，ヒト赤血球に in vitro で酸化ストレスを加えると赤血球膜の Pl-PE/SM，非プラズマローゲン PE/SM が減少したことが報告されており，Pls が酸化ストレスと密接な関係があると考えられる．つまり，今回の研究では高度 AD では Pl-PE/SM が低下し，酸化ストレスが慢性的に高いことが示唆された．今後，Pls 特に Pl-PE と非プラズマローゲン PE を組み合わせることで赤血球 Pls が AD の診断あるいは重症度評価のバイオマーカーとなりうる可能性があり，さらなる検討が必要と考えられた．

P(2)-072
在宅アルツハイマー病の認知機能と日常生活動作の検討―DAD を指標として―

[1]認知症介護研究・研修大府センター研究部，[2]愛知学院大学心身科学部，[3]国立病院機構鈴鹿病院
小長谷陽子[1]，渡邉智之[2]，森　明子[1]，柳　　務[1]，
小長谷正明[3]

【目的】アルツハイマー病（AD）では記憶障害に加え，初期から手段的日常生活動作（IADL）が障害され，進行すると基本的日常生活動作（BADL）も障害される．外来患者を対象に認知機能と ADL の関連性を検討した．【方法】対象は物忘れ外来を受診した AD 120人と受診したが諸検査で異常のなかった17人（非認知症群：NC）である．認知機能は MMSE と時計描画テスト（CDT），ADL は Disability Assessment for Dementia（DAD）で評価した．DAD は総合得点（40点），BADL（17項目），IADL（23項目），行為の開始，計画・段取り，遂行の得点を評価し，該当せずの数（NA）も検討した．【結果】NC，AD 2群の平均年齢は68.8±12.9（mean±SD）歳，78.3±6.7歳，平均教育年数は11.0±2.5年，9.5±2.8年であった．MMSE は AD（19.7±5.0点）では NC（28.8±1.0点）より有意に低下していた．CDT も AD（11.3±3.3点）では NC（13.9±1.1点）より有意に低下していた．DAD 総合得点は AD（72.5±24.6%）では NC（98.6±2.1%）より有意に低下していた．BADL，IADL，行為の開始，行為の計画・段取り，行為の遂行の各得点も AD では NC より有意に低下していた．NA は AD では NC の約4倍と有意に増加していた．AD では MMSE と CDT は有意な正の相関を示した．MMSE と DAD の総得点および DAD の各項目，CDT と DAD の総得点および DAD の各項目の間にも有意な正の相関がみられた．相関係数は，IADL を除いて，MMSE より CDT で高値であった．また DAD の総得点および DAD の各項目間にも有意な正の相関がみられた．AD では MMSE の得点と DAD の総得点および DAD の各項目の得点との関係はいずれの項目においても直線的でなく対数関数的関連であった．【結論】AD では NC に比べ ADL が障害され，特に IADL，行為の計画・段取りではより低下が明らかであった．また DAD の各要素において MMSE との間に非直線的な低下がみられ，認知機能と ADL は並行して低下せず，認知機能低下が一定の段階に達すると ADL は急速に障害されると考えられた．

P(2)-073
アルツハイマー病における脳脊髄液 sAPPβ の検討

[1]東京都健康長寿医療センター神経内科，[2]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
金丸和富[1]，小宮　正[1]，仁科裕史[1]，村山繁雄[2]

【目的】アミロイド前駆体蛋白（amyloid precursor protein：APP）から，Aβ（amyloid βprotein）が産生される際，まず，APP はβセクレターゼにより切り出され，可溶性の APPβ（sAPPβ）が産生される．今回，アルツハイマー病（AD）における脳脊髄液中（CSF）の sAPPβ 濃度を測定し，その診断的意義について，Aβ42と比較し検討した．APP から Aβ が産生される最初のステップであり，早期診断の有用性についても検討した．【方法】対象は，臨床的に診断された AD 37例（男性18例，女性19例．75.7±8.8歳．MMSE 20.6±5.6），および，レビー小体型認知症（DLB）11例（男性7例，女性4例．79.7±7.5歳．MMSE 12.4±12.1），その他の神経疾患（N）32例（パーキンソン病5例，進行性核上性麻痺4例，多発性脳梗塞3例など．男性16例，女性16例．74.6±9.0歳．MMSE 22.1±7.1）．CSF sAPPβ 濃度は，ELISA（IBL, Gunma, Japan）によって測定した．また，CSF Aβ42は，ELISA（Innogenetics, Gent, Belgium）により測定した．【結果】CSF sAPPβ は，AD 群：560.7. ±195.2 ng/ml，DLB 群：495.5±165.7 ng/ml，N 群：460.2±146.5 ng/ml と，AD 群で N 群に比して有意に高値であった（ANOVA，$p<0.05$）．DLB 群は，有意差を認めなかった．CSF Aβ42は，AD 群：469.9±133.9 pg/ml，DLB 群：427.1±188.2 pg/ml，N 群：624.4±238.9 pg/ml であり，AD 群，DLB 群で N 群に比して有意に低値であった（ANOVA，DLB $p<0.05$，AD $p<0.005$）．CSF sAPPβ と CSF Aβ42は，有意な相関は，認めなかった．また，AD 群において，MMSE の得点と CSF sAPPβ 値は，関連を認めなかった．AD-MCI 群と AD 群間で，sAPPβ の有意差はなかった．【結論】CSF sAPPβ は，AD 群で高値であったが，Aβ42に比して N 群との重なりが多く，AD の診断には，Aβ42の方が有用であった．また，早期例で高値をとる，という結果も得られなかった．

P(2)-074
アルツハイマー病血液バイオマーカーとしての可溶型 LR11測定の有用性

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]千葉大学臨床遺伝子応用医学
池内　健[1]，姜　美子[2]，武城英明[2]，矢島隆二[1]，徳武孝允[1]，西澤正豊[1]

【目的】最近，遺伝学的および病理学的な解析から LDL 受容体ファミリーに属する LR11/SorL1がアルツハイマー病（AD）の病態に関与することが示唆されている．我々は昨年の本学会において，可溶型 LR11が AD 患者髄液で上昇することを報告した．本研究では，AD 患者血漿中の可溶型 LR11の測定を行い，血液バイオマーカーとしての有用性を検討した．
【方法】対象は AD 患者（n＝44，検査時年齢73±11歳，MMSE 18±7点，*APOE* ε4陽性比率50%），軽度認知障害（MCI，n＝16，検査時年齢72±8歳，MMSE 26±1点，*APOE* ε4陽性比率36%），健常対照者（NC，n＝22，検査時年齢70±11歳，MMSE 29±1点，*APOE* ε4陽性比率33%）．血漿中の可溶型 LR11はサンドイッチ ELISA を用い定量した．
【結果】ELISA により測定した血漿中可溶型 LR11の定量結果は，AD 群：8.1±2.5 ng/mL（平均±SD），MCI 群：7.6±2.1 ng/mL，対照群：10.2±1.1 ng/mL であった．対照群と比較して，AD 群（$P<0.01$，ANOVA Tukey's post hoc 検定），MCI 群（$P<0.01$）で可溶型 LR11は有意に低下していた．*APOE* ε4保因者群と非保因者群では，血漿中可溶型 LR11に有意な差は認めなかった（$P=0.49$）．同一患者の髄液中と血漿中の可溶型 LR11を比較すると，髄液中 sLR11（17.9±6.1 ng/mL）は血漿中（8.6±2.9）より高値を示したが，両者の間には有意な相関を認めなかった．
【結論】健常対照者と比較して，AD 患者および MCI の血液中・可溶型 LR11は有意に低いことを見出し，AD の血液マーカーとなる可能性が示された．AD 患者において，可溶型 LR11は髄液中で上昇し，血液中では低下する機序は不明であり，今後詳細な検討が必要である．

P(2)-075
アルツハイマー型認知症の血液中糖タンパクの糖鎖変化の解析

鳥取大学医学部生体制御学
谷口美也子，阪田幸範，浦上克哉

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）では，髄液中・血液中のトランスフェリンの糖鎖が変化しており，特にシアル酸量の変化は診断マーカーとして利用できる可能性が高いことを報告してきた．今回同一患者における血液中トランスフェリンのシアル酸量の経時的変化を測定し，アミロイドβ（Aβ）1-42やリン酸化タウタンパク（p-tau181），臨床症状との関連を解析することを目的とした．
【方法】対象は，AD40例，認知症のないコントロール30例の血液を用いた．トランスフェリンの定量はサンドイッチ ELISA 法によって測定し，シアル酸量はレクチンを用いた酵素免疫測定法によって測定した．また髄液中 p-tau181，Aβ1-42はサンドイッチ ELISA 法によって定量し関連を解析した．
【結果】AD における血液中のトランスフェリンシアル酸量はコントロール群と比較して有意に低値である．この変化は早期 AD でも観察され，さらに経時的変化を検討すると臨床症状や Aβ1-42，p-tau181で想定される病態の進行は相関しなかった．また AD におけるシアル酸量と年齢には相関が見られなかった．
【考察】血液中のシアル酸量は AD で減少しているが病態の進行によってシアル酸量に変化が見られなかったことは，Aβ やリン酸化タウタンパクの変化とは異なる機序の変化であると考えられる．また早期 AD でも検出可能であることから，Aβ やリン酸化タウタンパクの変化より先行して起こる変化であると考えられる．AD における糖鎖異常と病態との関連は未だ不明であるが，動態を解析することによって新たな病態との関連を見出すことができると期待できる．

P(2)-076
全長型 presenilin 1の小胞体膜上における dual functions

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学病院神経内科
三條伸夫[1]，China Temu[2]，堀　　匠[2]，水澤英洋[2]

[**目的**] 全長型 presenilin（PS）1は受動的細胞内小胞（ER）カルシウム・チャンネルである sarco ER calcium-ATPase（SERCA）と結合して細胞内 Ca^{2+}を安定化させる（Jin 2010）．一方，全長型 PS1は ER 膜上でカルシウム漏出チャンネルとして機能する可能性も指摘されている（Tu 2006）．どのような状態で各々の機能を発揮するのかを，培養細胞を用いて明らかにする．
[**方法**] HEK293細胞と PS の double knockout（DKO）の mouse embryonic fibroblast（MEF）を用いて，wtPS1，および FAD 遺伝子変異を有する PS1発現系を作製し，ER ストレス下における細胞質内カルシウム濃度の比較と発現蛋白質をウエスタン・ブロッティングで比較した．
[**結果**] 野生型 PS1を過剰発現させた HEK293では対照に比べ，細胞質内 Ca^{2+}濃度が低下していたのに対し，野生型 PS1を過剰発現させた DKO-MEF では対照に比べ，細胞質内 Ca^{2+}濃度が上昇した．ウエスタン・ブロットによる解析では HEK293細胞では SERCA2が検出されたが，MEF，および DKO-MEF では SERCA2が検出されなかった．
[**考察・結論**] 全長型 PS1は SECA2b 存在下では，SERCA2b と結合し，その機能を増強することにより，細胞質側から ER 内へ Ca^{2+}を能動輸送する働きを強めるが，SERCA2b の存在しない状態では，逆に Ca^{2+}漏出チャンネルとして機能し，ER から細胞質内へのカルシウムを漏出させる働きをしていると考えられる．神経系では SERCA2b が存在することより，通常の状態では細胞質内のカルシウム濃度を安定化させ，calpain を介した caspase-12活性化抑制による細胞保護作用を発揮していると思われる．

P(2)-077
アルツハイマー病脳において観察される perisomatic granules は APPL1陽性である

[1]広島大学病院脳神経内科，[2]微風会ビハーラ花の里病院
高橋哲也[1]，山崎　雄[1]，小川あかり[1]，倉重毅志[1]，日地正典[2]，永野義人[1]，山脇健盛[1]，松本昌泰[1]

【目的】マルチドメイン蛋白 APPL1（Adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine binding domain and leucine zipper motif）は，分化やエンドサイトーシスなど様々な細胞機能の制御を行い，神経細胞においては神経突起やシナプスに存在しシナプス可塑性に関わる．アルツハイマー病（AD）における記憶障害にはシナプス可塑性の障害が関与していることから，APPL1の AD 脳における局在について免疫組織学的に検討した．【方法】AD 群4例（73.5±8歳，Braak stageV～VI），対照群4例（74.5±5歳，Braak stage 0）の剖検脳（ホルマリン固定パラフィン切片）を用いて検討した．一次抗体には抗 APPL1抗体，抗 ubiquitin 抗体，抗 Glu-R2抗体を用い，Envision 法で DAB（diaminobenzidine）を発色し観察した．更に APPL1と ubiquitin の蛍光免疫二重染色を行い観察した．【結果】APPL1は主に海馬神経細胞を取り囲むように，直径1-4μm 程度の複数の顆粒状沈着物として観察された（陽性細胞数：14，33，69，949個/切片）．陽性細胞の分布は AD における記憶障害と関連する辺縁系や内側側頭葉に限局していた．認知機能が正常の対照群では APPL1陽性顆粒は観察されなかった．前記部位において，APPL1陽性顆粒と ubiquitin および Glu-R2（AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニット）の共局在を認め，これらの特徴は既知の perisomatic granules（non-plaque dystrophic dendrites）と同一であった．【考察】AD 脳において，APPL1の免疫染色性は perisomatic granules に一致していた．神経突起におけるグルタミン酸を介した伝達と APPL1を含むシナプス可塑性の障害が，AD における記憶障害に関連している可能性が考えられた．

P(2)-078
変異プレセニリン1による細胞内アミロイドβ分解酵素活性の異常とその治療

[1]九州大学病院神経内科，[2]九州大学大学院医学研究院神経内科学
中村憲道[1]，大八木保政[1]，井浦とも[1]，副島直子[2]，飯沼今日子[1]，吉良潤一[1]

【目的】アルツハイマー病（AD）の治療標的として，神経細胞内に蓄積するアミロイドβは重要である．我々は最近，AD モデルの3xTg-AD マウスに対するアポモルフィン（APO）の有効性と，SH-SY5Y 細胞の APO 処理による細胞内 Aβ 分解酵素である20S プロテアソーム（20S-P）およびインスリン分解酵素（IDE）の活性上昇を報告した（Himeno et al, Ann Neurol, 2011）．今回，プレセニリン1（PS1）変異遺伝子をトランスフェクトした細胞における20S-P および IDE 活性の異常を検討する．
【方法】SH-SY5Y 細胞の野生型および変異型（I143T，G384A）PS1トランスフェクトにおける細胞内 Aβ 分解酵素の20S-P および IDE の活性を，20S Proteasome Assay Kit（Cayman Chemical）および InnoZyme Insulysin/IDE Immunocapture Activity Assay Kit（Calbiochem）を用い，特異基質の蛍光強度により測定した（n＝3，6）．
【結果】変異 PS1トランスフェクト細胞，特に G384A 変異 PS1トランスフェクト細胞において，野生型に比べ20S-P 活性低下と IDE 活性上昇傾向が見られた．さらにアミロイド前駆体蛋白（APP）と PS1のダブルトランスフェクト細胞でも同様に，G384A 変異 PS1細胞で20S-P 活性低下と IDE 活性上昇傾向が見られた．また10μM APO の2時間処理で20S-P および IDE とも活性上昇が見られた．
【結論】G384A 変異 PS1トランスフェクト細胞では20S-P 活性低下と，その代償性に IDE 活性上昇が生じており，APO 治療はそれらの活性を増加させる．現在，3xTg-AD マウスに対する APO 治療で同様の酵素活性変化が見られるか検討中であるが，そのような作用が認知機能改善に貢献している可能性も考えられる．

P(2)-079
アルツハイマー病におけるカルシニューリンを介したアストロサイトの関与

[1]京都大学臨床神経学，[2]京都大学医学部人間健康科学，[3]洛和会みささぎ病院，[4]東京都医学総合研究所
渡邉　究[1]，前迫真人[2]，浅田めぐみ[2]，植村健吾[1]，
久保田正和[2]，木原武士[3]，秋山治彦[4]，高橋良輔[1]，木下彩栄[2]

【目的】アルツハイマー病（AD）の病理的特徴として，βアミロイド（Aβ）の沈着やグリア細胞の活性化が知られている．また，Aβが細胞内カルシウム濃度の上昇に関与することも知られている．これらを踏まえ，Aβとグリア細胞，特にアストロサイトとの関係を，カルシウムに関連する一つの要素としてカルシニューリンに着目して，次のような仮説を立てた．
ニューロンがAβを放出する．→アストロサイトがAβを取り込む．→アストロサイト内カルシウム濃度が上昇し，カルシニューリンが活性化する．→アストロサイトから何らかのサイトカインが放出される．→直接的あるいは間接的にニューロンが障害される．
今回，これらの仮説を検証するため以下のような方法をとった．【方法】アストロサイトがAβを取り込むかどうかを蛍光免疫法およびルシフェラーゼ法にて検証した．アストロサイトにAβを負荷した際に，細胞内カルシウム濃度の変化を調べた．またアストロサイトにAβを負荷した際に，放出されるサイトカインを調べた．またその際にカルシニューリンを阻害するFK506も同時に投与した時に放出されるサイトカインの違いに関しても検証した．【結果】経時的に調べることで，アストロサイトがAβを取り込むことが示唆された．また，Aβがアストロサイト内のカルシウム濃度の上昇を誘発することが確認された．また，Aβによってアストロサイトがさまざまなサイトカインを放出し，FK506負荷時による差も明らかになった．【結論】ADの病態生理で，カルシニューリンを介するアストロサイトの関与があきらかになった．

P(2)-080
塩酸ドネペジルのタウ蛋白リン酸化におよぼす影響

[1]福井大学病院第二内科，[2]福井大学医学部，[3]Mayo Clinic Jacksonville，[4]大田記念病院
濱野忠則[1]，佐々木宏仁[2]，白藤法道[1]，石田智恵美[1]，
Shu-Hui Yen[3]，米田　誠[1]，栗山　勝[4]，中本安成[1]

【目的】神経原線維変化はAlzheimer病（AD）の重要な病理学的所見であり，その構成要素は高度にリン酸化したタウ蛋白である．塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり，AD治療に広く用いられている．疫学的検討では塩酸ドネペジルにより長期的予後が改善することが改善することが知られている．　しかし実際の機序は明らかでない．我々はTetOffインダクションにより4R0Nの野生型タウ蛋白を発現するM1C細胞を用い塩酸ドネペジルのタウ蛋白リン酸化に及ぼす影響を検討した．
【方法】計5日間のTetOffインダクションを行い，最終の24時間に0.1-10μMの塩酸ドネペジル投与を行った．治療前後で，総タウ，およびリン酸化タウの変化につきWestern　blot法，および免疫組織化学法により検討した．【結果】0.1-10μMの塩酸ドネペジル投与により総タウ蛋白のレベルには大きな変化はみられなかったが，リン酸化タウの減少がWestern blot法，ならびに免疫組織学的検討により確認された．また明らかな細胞毒性は認められなかった．【考察】ドネペジル投与によるリン酸化タウの減少効果の機序に関しては今後の検討が必要であるが，ADのみならずタウオパチーの治療という観点からも重要と考えられた．

P(2)-081
ホモシステインによるカスパーゼ活性化を介するタウ蛋白重合促進機序の解明

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]Mayo Clinic Jacksonville，[3]大田記念病院
白藤法道[1]，濱野忠則[1]，石田智恵美[1]，Shu-Hui Yen[2]，
米田　誠[1]，栗山　勝[3]

【目的】ビタミンB_{12}，および葉酸欠乏が認知機能低下の原因であることが知られている．ビタミンB_{12}，および葉酸欠乏がホモシステインからメチオニンへの代謝を阻害することにより，高ホモシステイン血症をきたす．高ホモシステイン血症は冠動脈疾患，脳梗塞のみならず，アルツハイマー病（AD）のリスクファクターであることが知られ注目されている．神経原線維変化（NFT）はADの主要な病理学的変化である．NFTの主たる構成要素は高度にリン酸化し，凝集したタウ蛋白である．また，近年カスパーゼ3活性化によるタウC末端の切断がタウ蛋白の凝集促進に重要な役割を果たすことが報告され注目されている(Nature 464:1201，2010)．今回ホモシステイン投与がタウ蛋白凝集，およびカスパーゼ活性化に及ぼす影響につき検討した．【方法】テトラサイクリンを培養液中から除去することにより野生型タウ（4R0N）を発現するTetOff inductionを導入した神経芽細胞腫細胞を用い，10-1000μMのホモシステインを24時間加え，その前後でタウ蛋白の蓄積量，分子種，およびリン酸化の程度につきWestern　blot法により確認した．用いた抗体は総タウを認識するTau5，P44，Tau46，リン酸化タウを認識するPHF-1，CP13，およびカスパーゼ3切断タウを特異的に認識するTauC3である．さらに，ホモシステイン投与が活性型カスパーゼ3，BCL-2をはじめとするアポトーシス関連シグナルに及ぼす影響についても検討した．【結果】100-1000μMのホモシステイン投与により総タウ蛋白は増加した．同時に，カスパーゼ切断タウが増加していた．またカスパーゼ3の活性化が確認された．【考察】ホモシステイン投与により，カスパーゼ3の活性化をきたし，カスパーゼ切断タウを増加させ，タウ蛋白の凝集促進につながることが示唆された．

P(2)-082
血漿における野生型 Bri ペプチドの N-末端の切断

[1]筑波大学医学医療系神経内科，[2]筑波大学人間総合科学研究科疾患制御医学専攻，[3]国立循環器病研究センター研究所分子薬理部
冨所康志[1]，保坂　愛[2]，石井一弘[1]，佐々木一樹[3]，
南野直人[3]，玉岡　晃[1]

【目的】Alzheimer病（AD）におけるAβのN-末端の切断やピロ化など，アミロイド分子の翻訳後修飾の制御は，その凝集性や毒性を軽減し，根本的治療となる可能性がある．familial British dementia(FBD)は，ABriペプチドからなる脳アミロイドーシスと神経原線維変化で特徴づけられる認知症であり，ADのモデルとなる．*BRI2*遺伝子のSTOP→Arg変異に関連し，23アミノ酸残基からなる野生型Bri ペプチド(Bri-(1-23))に変わって34アミノ酸残基とC-末端が延長された変異ABriペプチドが切り出され，患者脳に沈着する．そのN-末端は，AβのAsp-Alaに対してGlu-Alaである．FBD患者脳ではN-末端の殆どがピログルタミン酸残基であるが，脳脊髄液(CSF)や血漿中ではグルタミン酸残基である．一方，非FBD患者の血漿やCSF中においては，野生型Bri ペプチドのN-末端は切断されている．本研究ではその切断の機序を明らかにすることを目的とする．【方法】Bri-(1-23)に対応する合成ペプチドを，EDTA採血で得た非FBD患者血漿に添加し，その消化される過程を質量分析法で解析した．90℃，10分で不活処理した血漿にBri合成ペプチドを添加し，同様に検討した．また，非FBD患者血漿（n=10）中に含まれる内因性Bri ペプチドのN-末端を，EDTA+Dipeptidyl peptidase（DPP）阻害剤カクテル加採血管で得られた血漿と，EDTAのみを含む定法によって得た血漿とで比較検討した．【結果】血漿に添加した合成Bri ペプチドは，経時的にN-末端の2アミノ酸残基（Glu+Ala）の切断を受けた．不活化処理した血漿ではN-末端の消化は認めなかった．DPP阻害剤カクテル加採血管で得られた血漿では，内因性のBri ペプチドのN-末端の切断は抑制されていた．【結論】Bri ペプチドのN-末端の少なくとも一部は血漿中に存在するDPP様活性によって切断される．今後，その酵素の同定と，ABriペプチドのN-末端の切断の促進がピロ化を抑制し，FBDの治療法となりうるか検討が必要である．

P(2)-083
アルツハイマー病における抗 Derlin-1抗体陽性封入体

[1]宇治おうばく病院神経内科・内科，[2]京都大学神経内科，[3]京都大学薬剤疫学分野
本城靖之[1,2,3]，伊東秀文[2]，堀部智久[3]，高橋良輔[2]，川上浩司[3]

目的：Derlin-1は，小胞体関連分解（ERAD）の構成タンパク質の1つである．筋萎縮性側索硬化症（ALS）においては，Derlin-1が特異的に変異型SOD1と結合して，小胞体ストレスを引き起こすことが既に報告されているが，アルツハイマー病（AD）におけるDerlin-1の局在やそのタンパクの量的変化に関する報告は未だない．本研究では，ADにおけるDerlin-1の局在を免疫組織化学的に検討し，さらにDerlin-1がADにてup-regulateされているかについても検討する．
方法：AD患者およびコントロール各5例の剖検脳に対して，抗Derlin-1抗体を用いて免疫組織化学的に比較検討した．また，抗Derlin-I抗体と抗AT8抗体による蛍光二重染色にて，tauタンパクとDerlin-1の局在を検討した．さらに，Derlin-1がADにおいてup-regulateされているかをウエスタンブロット法にて比較検討した．
結果：コントロール例では神経細胞の細胞質が抗Derlin-1抗体陽性であった．AD例では抗Derlin-1抗体にてコントロールと同様の所見に加えてNeurofibrillary　tangle（NFT）や老人斑のdystrophic　neuriteでも免疫組織化学的に陽性であった．また，蛍光二重染色ではDerlin-1はAT8とその局在が一致した．さらにウエスタンブロット法にてDerlin-1はADにおいては，up-regulateされていることが示唆された．
結論：本研究にて，ADにおいてDerlin-1がNFTや老人斑のdystrophic　neuriteに局在し，Derlin-1がup-regulateされていたことから，Derlin-1がNFTの形成やADの病因に関与している可能性がある．

P(2)-084
MoCA-J で評価されるパーキンソン病患者の認知機能障害は脳機能画像と関連する

[1]国家公務員共済組合連合会立川病院神経内科，[2]慶應義塾大学医学部神経内科
太田晃一[1]，長田高志[1]，田島孝士[1]，関　守信[2]，篠原幸人[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の認知機能障害については記憶障害よりも遂行機能・視空間機能・注意の障害が目立つ特徴が指摘されている．PDの認知機能スクリーニング検査としてMontreal　Cognitive　Assessment（MoCA）が推奨されているが(Chou KL，Parkinson Study Group Cognitive/Psychiatric Working Group，2010)，脳機能画像との関連性はまだ研究されていない．本研究ではPD患者の大脳皮質血流低下を解剖学的・定量的に解析し，MoCAで評価される認知機能障害との関連を検討した．【方法】対象はPD患者41例（男20例，女21例，73±8(55-90)歳（M±SD，range），Hoehn &Yahr 3.0±0.8(2-5)度．認知機能をMini-Mental State Exam（MMSE）と日本語版MoCA（MoCA-J, Fujiwara Y, 2010）で評価した．脳血流はIMP-SPECTで測定，3D-SSP（Minoshima S,1995）により脳表データの正常脳からの減少度をZ-scoreで定量化し，SEE（Mizumura S, 2003）により大脳皮質を脳回単位に片側31分画して各脳回でZ-score≧2のピクセルが占める割合（E（Z≧2））を算出した．【結果】対象例のMMSEは25.0±4.8（12-30）点，MoCA-Jは19.1±5.8（6-28）点でMMSEと良好な相関（R^2=0.76）を示したが，全例においてMoCA-Jの点数がMMSEより低く，両検査の点数差はMMSE軽度低下例（20-25点）で顕著で，MoCA-Jが認知機能障害をMMSEより鋭敏に捉えている可能性が考えられた．MoCA-J合計点は上頭頂小葉（R^2=0.31），角回（R^2=0.36）のE（Z≧2）と良く相関（負の相関）した（p<0.0003）．視空間・遂行機能に関わる下位項目との相関は上頭頂小葉（R^2=0.45），角回（R^2=0.39）のE（Z≧2）でさらに強く，上側頭回（R^2=0.32），上後頭回（R^2=0.36）のE（Z≧2）とも良く相関した（p<0.0002）．注意に関わる下位項目との相関が最も強かったのは中側頭回であった（R^2=0.24，p<0.002）．【結論】MoCA-Jで評価されるPDの認知機能障害プロフィールは大脳皮質の特定部位の血流低下との関連を示した．

P(2)-085
レビー小体病の精神症状と脳血流パターンの検討

自治医科大学病院神経内科
中村優子，川上忠孝，池口邦彦，藤本健一，中野今治

【目的】レビー小体型認知症（DLB）あるいは認知症を伴うパーキンソン病（PDD）の脳血流低下部位と臨床症状の関係を検討する．【方法】対象は^{123}I-IMP による脳血流シンチグラフィー検査を実施した，臨床的に DLB あるいは PDD が疑われた65例．脳血流シンチグラフィーの結果を3D-SSP で解析し，脳血流低下パターンを area 17を含む後頭葉で血流低下を認める後頭極型，area 17を回避して area 19を中心に血流低下を認める環状型，後頭葉よりも頭頂葉の血流低下が目立つ頭頂型，特定の血流低下パターンを示さない非特異型に分けた．各血流パターンと臨床症状や経過の関係を検討した．【結果】経過を追って複数回脳血流シンチグラフィーを実施した症例において，脳血流低下の程度は変化しても，脳血流低下部位に変化を認めなかった．65例のうち後頭極型が14例，環状型が10例，頭頂型が8例，非特異型が32例であった．幻視は後頭極型で11/14例，環状型で8/10例，頭頂型で7/8例，非特異型で14/32例に認め，非特異型で少なかった．幻視の内容はいずれの群でも人物が鮮やかに見えることが多く，続いて動物や虫がみられ，群間差は見いだせなかった．幻聴は後頭極型で0/14例，環状型で2/10例，頭頂葉型で1/8例，非特異型で4/32例に認め，いずれの群でも少なかった．意欲の低下は後頭極型で4/14例，環状型で1/10例，頭頂型で1/8例，非特異型で3/32例に認めた．意識レベルの変動は後頭極型で6/14例，環状型で2/10例，頭頂型で1/8例，非特異型で8/32例に認めた．妄想や人物誤認など，このほかの精神症状についても検討したが，いずれも群間差は見いだせなかった．パーキンソニズムの発現から非薬物性の幻覚が出現するまでの期間は後頭極型が46か月，環状型が76か月，頭頂型が65か月，非特異型が58か月であった．【結論】脳血流の低下部位と DLB あるいは PDD の臨床経過や症状との間には特別な関係を見いだすことができなかった．

P(2)-086
パーキンソン病の認知機能障害とうつ状態の関係についての SPECT による検討

岡崎市民病院脳神経内科
今村一博，高橋美江，小林洋介，馬渕直紀，小林　靖

【目的】パーキンソン病（PD）では認知機能障害とうつ状態が密接な関係にある．我々は昨年の本学会において PD の認知機能障害に関連する局所脳血流の低下部位に関する発表をした．今回は PD の認知機能障害とうつ状態の関係について SPECT を用いて統計学的に検討した．
【方法】対象は PD 52例（平均年齢71.5歳）と対照者9例（平均年齢72.7歳）である．PD のうつ状態は DSM-IV 判定基準による構造化面接法（SCID-I）にて診断し，うつ状態の重症度は BDI によって no depression 22例，minor depression 16例，major depression 14例の3群に分類した．PD の運動機能は Hoehn-Yahr stage，UPDRS III で，認知機能は MMSE で評価した．さらに IMP-SPECT（3D-SSP）を施行し，既に報告した PD の認知機能障害に関連する部位（後頭回，楔部，楔前部，頭頂小葉，縁上回，中側頭回，海馬，海馬傍回）の局所脳血流と BDI の関係を統計学的に検討した．
【結果】PD ではうつ状態の重症化とともに MMSE score および関心領域の局所脳血流が低下し，重度うつ群では MMSE score は有意に低下し，すべての関心領域で有意な局所脳血流の低下を認めた．これらの部位の局所脳血流と BDI score の間には有意な負の相関関係を認めた．
【結論】PD の認知機能障害に関連する後頭回，楔部，楔前部，頭頂小葉，縁上回，中側頭回，海馬，海馬傍回の局所脳血流はうつ状態が重症化するとともに低下しており，脳血流の面からも両者は密接に関連していると考えられる．

P(2)-087
パーキンソン病における臨床症状と脳血流の関連

愛知医科大学病院神経内科
角田由華，丹羽淳一，田口宗太郎，西川智子，田邉奈千，
市川由布子，藤掛彰史，福岡敬晃，徳井啓介，泉　雅之，
中尾直樹，道勇　学

【目的】パーキンソン病（PD）の脳血流シンチでは，頭頂後頭葉の血流低下を認めることが多いとされているが，その程度は様々であり，また他部位において血流低下を認めることもあるが，その臨床的意義は十分に明らかではない．今回 PD 患者の臨床症状と脳血流シンチ所見の特徴との関連について検討した．【方法】^{99}mTc-ECD 脳血流シンチを施行した MIBG 心筋シンチにて心臓への集積低下を認める PD 患者30人を脳血流低下の特徴によって3群に分類し，臨床症状との関連を検討した．【結果】脳血流シンチ所見から PD 患者を分類すると前方優位の血流低下群が5例，後方優位の血流低下群が15例，非特異的血流低下群が10例であった．前方優位型は平均年齢72.7歳，平均罹病期間4.0年であり，60％の症例で歩行障害が初発症状であった．後方優位型は平均年齢69.4歳，平均罹病期間は8.8年と有意に長かった．初発症状は様々であったが，自律神経障害の合併を70％，幻覚の合併を40％の症例で認めた．これらはいずれも前方優位型の症例では認めなかった．Yahr 重症度，HDS-R，MMSE には各群で明らかな差は認めなかった．FAB，ベック抑うつ質問票（BDI-II）では前方優位型にて低下する傾向があった．【結論】PD の脳血流低下のパターンは様々であるが，前方優位の血流低下が実行機能低下やうつ，後方優位の血流低下が自律神経障害や幻覚の出現に関与していると推測された．今後さらに症例を集積し，それぞれの臨床症状出現に関与するより詳細な脳血流低下部位の同定や治療介入による変化の検討が必要である．

P(2)-088
パーキンソン病（PD），認知症を伴うパーキンソン病（PDD），レビー小体型認知症（DLB）患者における神経メラニンイメージング

[1]春回会長崎北病院神経内科，[2]春回会長崎北病院放射線科
佐藤秀代[1]，湯浅隆行[1]，六倉和生[1]，中尾洋子[1]，一瀬克浩[1]，
冨田逸郎[1]，瀬戸牧子[1]，佐藤　聡[1]，辻畑光宏[1]，越智　誠[2]

【目的】パーキンソン病（PD）では病理学的に黒質の変性を伴うことが報告されている．Lewy 小体病とされる PD，PDD（認知症を伴う PD）及び DLB（レビー小体型認知症）の黒質のメラニン含有細胞について MRI 神経メラニンイメージングを用いて評価検討した．【方法】対象は PD 患者55例（平均年齢73.2歳），PDD 患者10例（平均年齢73.7歳），DLB 患者24例（平均年齢72.4歳），正常対照者（NC）23例（平均年齢71.2歳）である．神経メラニンイメージングは3T MRI を用い脳幹に直交する高解像度 fast spin-echo（FSE）T1強調画像を撮像し，黒質の信号強度を計測し上小脳脚交叉に対するコントラスト比（CR）を計測した．【結果】PD 群（平均 CR 0.1412），PDD 群（平均 CR 0.1421），DLB 群（平均 CR 0.1764）において CR 値は NC 群（平均 CR 0.2148）と比べいずれも有意に低下（$p<0.001$）していた．PD 群と PDD 群との間で CR 値に有意差はなかったが，DLB 群では CR 値は PD，PDD 群より有意に高かった．NC 群の平均-SD を下限とすると DLB では8/24例が正常範囲内であった．
【結論】PD および PDD では黒質のメラニン含有細胞の著明な脱落が認められ，その程度は同等であった．DLB 群でも NC 群と比較すると有意にメラニン細胞の脱落は認められるが，その程度は PD，PDD 群と比較すると軽度であった．DLB 群ではパーキンソン病症状が軽微であるにもかかわらず黒質の melanin はすでに有意に低下しているが，その程度は PD，PDD 群よりも軽度であることが示唆された．

P(2)-089
パーキンソン病における精神症状と MR Spectroscopy

碧南市民病院神経内科
伊藤慶太，梅村敬治郎，鈴木　究

【目的】パーキンソン病（PD）に合併する精神症状の病態生理を解明する目的で^{1}H MR Spectroscopy（MRS）を測定し，症状や脳血流，MIBG，脳萎縮程度と比較検討した．
【対象】Yahr II-IV のパーキンソン病患者36人（50歳-82歳，平均69.1±7.4歳　男性16人　女性20人）
【方法】1.5T MRI にて大脳基底核を含む横断面で，MRS を測定し，NAA/Cr，Cho/Cr を計算，2次元画像解析を行った．結果を高値群，中間群，低値群に分類し，臨床症状，MIBG H/M 比，脳血流（SPECT，eZIS）脳萎縮の程度と比較検討した．脳萎縮は，MRI T1強調画像横断面を，基底核レベルと卵円孔レベルで Image J に取り込み硬膜下面積および脳実質面積を測定しその比率を脳萎縮の指標とした．
【結果】NAA/Cr の画像解析にて高値群16例　中間群11例　低値群9例に大別された．精神症状は，高値群では0/16例，中間群で5/11例　低値群で9/9例で認められ，低値群に精神症状は有意に高率に認められた．（$\chi^2=21.67$，$p<0.01$）Cho/Cr は，高値群13例，中間群13例　低値群10例に大別されたが，精神症状との有意な関連は認められなかった．NAA/Cr と Yahr 分類，MIBG とは関連を認めず，おのおの独立した因子であった．NAA/Cr と脳萎縮に関して，基底核レベルで高値群0.85±0.05　中間群0.79±0.05　低値群0.80±0.03，卵円孔レベルで高値群0.79±0.05　中間群0.78±0.03　低値群0.77±0.05であり，脳萎縮の程度と NAA/Cr との間に有意な関連は認められなかった．脳血流と MRS との関連で，NAA/Cr と血流低下の程度や体積との間に明らかな相関は認められなかった．しかし，NAA/Cr 低値群に限れば，脳血流低下が認められない例で精神病院での入院を必要とする激しい精神症状が認められ，脳血流が NAA/Cr 低下群においてのみ，症状修飾因子となる可能性が考えられた．
【結論】NAA/Cr は，Yahr 分類，脳萎縮，MIBG，脳血流とは独立した精神症状に関与する因子である可能性がある．

P(2)-090
パーキンソン病患者の NIRS で認められる前頭葉 oxyHb 非上昇パターンの検討―Stereotactic extraction estimation（SEE）法による血流低下の解析―

[1]国立病院機構舞鶴医療センター臨床研究部，[2]国立病院機構舞鶴医療センター神経内科
吉岡　亮[1]，林由布子[2]，堀尾玲子[2]，結城奈津子[2]

【目的】我々はパーキンソン病（PD）患者の前頭葉機能障害を near-infrared spectroscopy（NIRS）を用いて評価してきた．PD 患者の一部で，語想起課題施行時に，一般に認められる前頭葉 oxyHb の上昇パターンを欠如する群（非上昇群）を認めた．この群では PD 患者での oxyHb 上昇群に比べ，課題遂行数，UPDRS-III，BDI，MMSE，FAB での差異はなかったが，IMP-SPECT の3D-SSP 解析で右背外側前頭前野での血流低下があった．本研究では，非上昇群と上昇群の脳血流差異を IMP-SPECT の stereotactic extraction estimation（SEE）法で検討した．
【方法】NIRS 検査を施行した25例のパーキンソン病患者で，13例の非上昇群（69.5±8.3歳）と12例の上昇群（72.2±6.9歳）で SEE 解析を行った．各々の解剖学的部位における血流低下の extent と severity の積を2群間で評価した．
【結果】1）全例の SEE 解析で著明な血流低下は両側の下前頭回，眼窩回，直回，梁下野，鉤で認められた．2）非上昇群で上昇群に比べて血流低下が認められたのは，右側の下頭頂小葉，角回，横側頭回，楔部，舌状回，後部帯状回と左帯状回，両側の上頭頂小葉であった．3）上昇群で非上昇群に比べて血流低下が認められたのは，右側の眼窩回，直回，縁上回，下後頭回，前方帯状回と左側の海馬傍回，両側の梁下野，視床，鉤であった．
【結論】主として oxyHb 非上昇パターンは右半球における頭頂・側頭・後頭葉の血流低下が高度な場合に認められ，逆に oxyHb 上昇パターンは右側の前頭葉底部の血流低下の高度な場合に認められた．右半球の前連合野（前頭前野）と後連合野（頭頂，後頭，側頭の連合野）との線維結合の oxyHb 非上昇パターンへの関与が推察された．

P(2)-091
パーキンソン病における大脳白質病変

国立病院機構宇多野病院神経内科同臨床研究部
林隆太郎，大江田知子，梅村敦史，冨田　聡，中野　仁，
高坂雅之，山本兼司，澤田秀幸

【目的】過去のCase Control Studyのおいてパーキンソン病（PD）患者は正常対照群と比較し高血圧，脂質異常症などの血管危険因子を有する割合が有意に少なく，交感神経活動の低下が寄与していると報告されている．大脳白質病変と血管危険因子には強い関連があることが指摘されているがPDの臨床因子との関係を示す報告は少ない．PD患者において発症年齢の高低で自律神経障害を有する期間は異なり，「PD発症年齢が低い患者は，血管危険因子にさらされる期間が短く，大脳白質病変の程度は軽度となる」という仮説のもとPD患者の大脳白質病変の程度と臨床因子の関係を明らかにする．【方法】対象はPD連続239例．大脳白質病変の程度は日本脳ドック学会2008に準じ側脳室周囲病変（PVH）はGrade 0-IVと深部皮質下白質病変（DSWMH）はGrade 0-4に分類した．臨床因子として高血圧（HT），高コレステロール血症（HL），糖尿病（DM），喫煙歴（S），起立性低血圧（OH）の有無，性別，年齢，PDの発症年齢，Hoehn-Yahrの重症度分類について比較検討をおこなった．多変量解析を用いて，PVHとDSWMHの程度に関係する臨床因子を調べた．【結果】PD239例の年齢は平均69.5±8.0歳，男性48.1%，HTは25.1%，HLは26.4%，DMは9.6%，Sは9.6%に認められ，OHは27.6%に観察された．PVHはGrade 0：18.8%，I：49%，II：28.5%，III：3.3%，IV：0.4%であった．DSWMHはGrade 0：21.8%，1：31.8%，2：39.3%，3：6.7%，4：0.4%であった．PVHとDSWMHのGradeと関係する臨床因子を見いだすために多変量解析を行うと，PVHとDSWMHのいずれも年齢とHTが有意に関係していた．発症年齢やOHの有無は大脳白質病変に影響を及ぼさなかった．【結論】PD患者において大脳白質病変に影響を及ぼす因子は年齢とHTでありPDの臨床症状との関係は少なかった．この理由として，PDでは発症前から血管危険因子が低下しており，発症年齢が白質病変の程度に影響を与えなかった可能性が考えられた．

P(2)-092
ヒト随意運動に関わる基底核-皮質運動野ループのfMRIおよびtractographyを用いた検討

[1]名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学，[2]京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター
小栗卓也[1]，澤本伸克[2]，椨　勇人[2]，浦山慎一[2]，松橋眞生[2]，
松川則之[1]，小鹿幸生[1]，福山秀直[2]

【目的】ヒト随意運動において，異なる運動皮質領域の情報が，基底核・視床でどのように処理されているのかを調べる．【方法】右利き健常者25名を対象に，3T-MRI装置で，左手運動課題遂行中のBOLD-fMRI，拡散強調画像（81方向）・T1強調画像を撮像した．fMRIによる脳賦活領域は，SPM5を用いて運動皮質・線条体・視床で同定した．次に運動皮質を補足運動野（SMA）・一次運動野（M1）・外側運動前野（PM）に分け，それぞれが線条体・視床と形成する神経結合をFSL4.1のprobabilistic tractographyを用いて調べた．さらに線条体・視床の領域内で，それぞれの運動皮質との神経結合が確からしい領域をマッピングした．【結果】25名中17名で運動皮質－線条体間の神経結合を，19名で運動皮質-視床間の神経結合を解析しえた．線条体・視床上のマッピングでは，M1・SMA・PMの神経結合が最も確からしい部位は互いに独立しており（$p<0.05$），特に線条体上ではM1との神経結合は外側に，SMAの神経結合は内側に位置していた（$p<0.01$）．これら運動皮質との神経結合をもつ領域は，線条体・視床内で互いに部分的なオーバーラップを形成していた．【結論】ヒト随意運動において，異なる皮質領域からの情報は，基底核-皮質運動野ループで統合処理されることが示唆された．

P(2)-093
パーキンソン病におけるMRIを用いた基底核―皮質運動野ループの検討

[1]田附興風会北野病院神経内科，[2]京都大学医学研究科付属脳機能総合研究センター，[3]名古屋市立大学医学研究科神経内科，[4]京都大学医学研究科臨床神経学
椨　勇人[1]，澤本伸克[2]，小栗卓也[3]，高橋良輔[4]，福山秀直[2]

【目的】パーキンソン病の運動緩慢は線条体運動領域のドパミン欠乏に起因すると考えられている．線条体運動領域は補足運動野，一次運動野，外側運動前野と結合をもつため，パーキンソン病では線条体の障害により，これらすべての運動皮質の活動が低下することが予想される．しかし，パーキンソン病では随意運動時に線条体と補足運動野の活動は低下するが，一次運動野・外側運動前野の活動はむしろ上昇すると報告されている．これはパーキンソン病での基底核-補足運動野ループの障害が反映されていると考えられる．今回我々は補足運動野の選択的な活動低下の病態を明らかにする目的で，線条体の手指運動に関連する領域と皮質運動野との神経結合をパーキンソン病患者と健常者で検討した．【方法】パーキンソン病患者10名，健常者10名を対象とした．機能的MRI法を用いて，右母指示指対立運動に関わる補足運動野・一次運動野・外側運動前野・線条体の領域を同定した．これらの領域間の解剖学的結合についてMRI拡散強調画像を用いたトラクトグラフィ法で計算した．そして線条体における補足運動野と神経結合をもつ部位，一次運動野/外側運動前野との神経結合をもつ部位をパーキンソン病患者と健常者で比較した．【結果】運動遂行に伴って，パーキンソン病患者・健常者ともに補足運動野，外側運動前野，一次運動野，線条体の賦活を認めた（uncorrected $p<0.001$）．線条体において，補足運動野のみに神経結合がある領域の割合，補足運動野への神経結合をもつ領域と一次運動野/外側運動前野への神経結合をもつ領域のoverlapの割合はパーキンソン病患者群と健常者群で有意差を認めなかった．【考察】パーキンソン病の随意運動における補足運動野の選択的活動低下は，補足運動野-線条体の皮質-基底核ループの障害だけで説明することが難しいことが示唆された．

P(2)-094
パーキンソン病患者における痛み関連脳電位の検討

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学保健学科
原　敬史[1]，水谷泰彰[1]，中村友彦[1]，渡辺宏久[1]，平山正昭[2]，
祖父江元[1]

【目的】パーキンソン病（PD）では，痛みは非運動症状の一つとされ，有病率が高く，QOLに及ぼす影響が大きいことから注目されている．しかし，痛みの客観的評価は一般的な検査では困難である．そこで，今回我々は痛覚処理の信頼できる客観的評価法の一つと考えられている痛み関連脳電位をPDにおいて評価し，コントロールと比較した．また，痛みが運動症状出現前や病初期より出現する例があることから，代表的な運動前症状である嗅覚障害との関連を検討した．【方法，対象】当院通院中のPD患者42例と年齢を適合させたコントロール11例に，Aδ線維を選択的に刺激できる表皮内電気刺激法によって得られる痛み関連脳電位を測定した．検出されたN1P1電位のパラメーターについて，群間比較し，PD群においては，嗅覚検査との相関を検討した．【結果】PD群では，コントロール群に比較して，N1P1の潜時については有意差は認めなかったが，振幅において有意な低下がみられた（$p<0.05$）．嗅覚検査との相関については，N1P1潜時では相関が見られなかったが，振幅においては正の相関が認められた（$r=0.41$，$p<0.01$）．【結論】PDにおいて，痛み関連脳電位の振幅低下が見られた．この電位は，既報告で内側側頭葉の活動と一致しており，PDにおける同部位の障害を反映している可能性があると考えられる．また，嗅覚検査と痛み関連脳電位の振幅が正の相関をしており，嗅覚と痛覚が並行して障害される可能性が示唆される．

P(2)-095
パーキンソン病患者にみられる慢性腹痛の検討

岡山旭東病院神経内科
柏原健一，今村貴樹，大野　学，濱口敏和

【目的】パーキンソン病患者はしばしば強い腹痛を慢性的に訴え，治療に難渋する．その背景を知り，有効な対応法を知る目的で本研究を行った．【方法】平成23年1月から11月までに当院を受診した特発性パーキンソン病患者のうち3か月以上にわたって腹痛を訴える患者を抽出し，その臨床特徴，腹痛の性状を検討した．【結果】16例（男4，女12）が見出された．腹痛発現のタイミングはoff時が8例，食後が3例，食後とoff時が1例，服薬後が2例，服薬後とoff時が2例であった．腹痛の性状であるが，off時の腹痛では腹壁のこわばり痛と腸管のcolic painの訴えが多くみられた．腹筋のこわばり痛は起床時，午後のoff時に自覚されることが多く，2例では立位，歩行により増悪した．食後痛は胃，腸管のcolic painであり，20分～60分で消失した．服薬による腹痛もcolic painであり，ドパミンアゴニストで誘発された．腹痛を訴えていても必ずしも腸蠕動の亢進は聴取されなかった．一方で，排便など腸管の動きがたかまった際にcolic painの増強を訴える例があった．治療には薬剤性にはドパミンアゴニスト中止，off時の腹痛にはoffがなくなる方向への薬物調整が奏功した．1例ではSTN-DBSが有効であった．抑うつ気分を伴う1例で抗うつ薬が奏功した．食事と関係する腹痛には一回摂食量減少以外に有効な対応が見いだせていない．【考察】PD患者では薬剤，off時，摂食など，いくつかの要因が慢性腹痛を惹起する．背景に応じた対処が必要である．

P(2)-096
パーキンソン病患者における痛みと気分障害との関係

獨協医科大学神経内科
橋本謙一，沼尾文香，門脇太郎，鈴木圭輔，加治芳明，
渡邉由佳，伊澤直樹，川上俊幸，田中秀明，平田幸一

【目的】パーキンソン病患者における痛みの有無，性質，特徴を調べ，気分障害と関連があるか評価した．【方法】対象はパーキンソン病と診断された71人（平均年齢67.7歳，男33人女38人，Hoehn-Yahr分類平均2.9）．痛みの有無で2群に分け，それぞれの臨床評価項目（性別，年齢，罹病期間，治療開始までの期間，HY分類，症状のlaterality，L-dopa合剤量），気分障害評価項目（M.I.N.I，やる気スコア，The Snaith-Hamilton pleasure scale）において差があるか比較検討した．また，痛みの性質として部位，Ford分類，感じ方，持続性，鎮痛薬服用頻度，visual analog scale（VAS）を用いて評価し，それぞれの項目ごとに相関があるかスピアマンの順位相関行列を用いて評価した．【結果】何らかの痛みを感じると答えたのは55人（77.5%）であった．疼痛のある群は罹病期間が長く，発症から治療開始までの期間も長かった．痛みの部位で多いのは下肢41人，腰27人であった．Ford分類では筋骨格系が84%であり，感じ方は「重苦しい」が多かった．痛みの持続時間は間欠性31人，持続性24人であった．鎮痛薬服用頻度は毎日21人，時々11人，未使用23人であった．痛みの有無で気分障害に差はみられなかったが，痛みの程度（VAS）が高いとM.I.N.Iで大うつに該当する割合が高かった．【結論】パーキンソン病では疼痛悪化によりうつ症状合併の可能性が高くなると考えられるため，痛みの原因検索を行い，それに応じた治療を行う事が重要であると思われた．今後症例を増やしさらなる検討が望まれる．

P(2)-097
パーキンソン病患者の痛みに関するアンケート調査から

[1]高知大学病院老年病科・神経内科，[2]高知大学医学部予防医学・地域医療学分野
森田ゆかり[1]，大崎康史[1]，宮野伊知郎[2]，土居義典[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の非運動症状に「痛み」があり，PD 患者の QOL を損なう要因の1つと考えられている．当院神経内科外来通院中の PD 患者を対象として，痛みに関するアンケート調査を行い，その性質，部位などを検討し，治療方針を考える一助とすることを目的とした．【対象と方法】当院神経内科外来通院中の患者にアンケート用紙を配布し，郵送で回収した．痛みに関する質問は Brief Pain Inventory 日本語版（BPI-J）を使用し，痛みの有無，痛みの範囲の図示，痛みの程度と治療効果，痛みが生活に与える影響について0〜10（または0〜100％）を11段階にわけてスコア化した．【結果】配布した55名のうち回収できたのが48名（87％）であった．このうち29名（60％）が何らかの痛みを有すると解答した．痛みあり群（29名）と痛みなし群（19名）で比較してみると，平均年齢はあり群で72±11歳，なし群68±12歳，罹病期間はあり群で7±6年，なし群で8±4年，Hoehn-Yahr 重症度は3，3であった．H-Y 重症度別に見てみると，痛みありと答えたのは H-Y Ⅱ度では19名中11名，H-Y Ⅲ度では14名中11名，H-Y Ⅳ度では9名中6名であった．痛みの部位は多彩であり，一定の傾向は見られなかった．痛みに対する何らかの治療を受けている者が22名（79％）を占めていたが，「50％以上やわらいだ」と答えたのは10名（44％）にとどまった．痛みが生活に与える影響については，日常生活の全般的活動に何らかの支障を来たしたと答えたものが28名中27名，気分・情緒に関しては28名中26名であった．【結論】今回の検討では痛みの有無と重症度，罹病期間，年齢の間に有意差はなかった．痛みに対する治療に対する満足度は低く，痛みが生活に影響を及ぼしていると答えた患者が大半であった．

P(2)-098
WOQ-9を用いたパーキンソン病患者における痛み・しびれの検討

東海大学大磯病院神経内科
矢崎俊二，吉井文均

【目的】パーキンソン病患者における痛み・しびれの臨床像と病因を検討する．【方法】平成23年8月から11月における当院および関連病院の外来パーキンソン病患者39例における痛み・しびれ症状の臨床像を Stacy らの「Wearing-off 現象（WO）を見出すための患者自記式質問票-9（WOQ-9）」と患者自身の症状日誌を用いて検討した．【結果】21人（53.8％）に腰痛と下肢痛があった．この内14人（21人中66.7％）は腰椎疾患があり，6人（21人中28.6％，全体の15.4％）に痛みの WO を認めた．痛みの WO を認めた6人中4人は腰椎疾患があった．しびれは2人（5.1％）にみられ，腰椎疾患はなく，1人にしびれの WO を認めた．【考察】パーキンソン病患者における痛みの発現頻度は約54％と従来の報告より多く，その多くは腰椎疾患が痛みの原因と考えられたが，15.4％の患者では WO を呈しておりパーキンソン病自体による痛みが考えられた．また，しびれの発現頻度は低いが，パーキンソン病に伴う末梢神経障害の存在が示唆された．これまでパーキンソン病による痛み・しびれの発症機序は不明だが，特に痛みのある患者は少なくなく，同様症例の蓄積による検討が必要と考えられた．

P(2)-099
Parkinson 病に伴う肩関節痛について

[1]戸塚共立第一病院神経内科，[2]戸塚共立第一病院整形外科，[3]横浜市立大神経内科
馬場ゆり[1]，保刈　成[2]，黒岩義之[3]

【目的】Parkinson 病（PD）患者で経過中に痛みを訴える症例が存在し，激しい振戦，muscle rigidity，akinesia などの運動異常により筋肉や関節の痛み受容器を刺激して二次的に生じる痛みと，それとは関係なく一次的に生じる痛みがある．しかしながら実際には両者を厳密に区別することができず，痛みの原因がはっきりしていないことが多い．今回我々は，PD 患者において肩関節痛と肩関節3DCT との関連を検討した．【方法】対象は PD 患者で，肩関節痛を伴う患者2例（A 群）と肩関節痛を伴わない患者2例（B 群）に対し，臨床症状，肩関節3DCT，表面筋電図を施行し検討した．【結果】経過中の症状は，A 群はふるえであり，B 群はすくみなどの姿勢反射障害である．また A 群の2例は，肩関節3DCT 上骨棘を認め，表面筋電図において安静時に群化放電を認めた．B 群の2例は，骨棘を認めず，表面筋電図上も異常を認めなかった．【結論】正常では外転する時三角筋と腱板の筋バランスが保たれている．一方安静時にも三角筋の筋緊張が強い PD 患者では，筋バランスが崩れ上腕骨頭が上方へ偏位する方向に力が働き，その結果骨棘を生じ，その骨棘が肩関節痛に寄与している可能性があると考えられた．

P(2)-100
パーキンソン病患者における尿酸値の検討

[1]愛媛大学医学部附属病院神経内科，[2]愛媛大学医学部附属病院病院診療支援部
岩城寛尚[1]，玉木祐子[1]，辻井智明[1]，西川典子[1]，永井将弘[1]，
西宮達也[2]，野元正弘[1]

【目的】パーキンソン病（PD）と，血中の主要な抗酸化物質である尿酸との関係を検討した．【方法】当科外来を2011年4月から10月の間に受診した PD 患者について，性別，年齢，体重，eGFR および尿酸値のデータを収集した．また，比較対象として，同時期に当科外来を受診した非 PD 患者について同様の手順でデータを収集した．参考値として，当病院で2011年9月に測定された成人の尿酸値の全データも収集した（病院データ）．【結果】病院データの解析から，平均尿酸値は成人男性（2124人）では6.1±1.8 mg/dL，成人女性（1984人）では5.0±1.5 mg/dL であり，男性の尿酸値は女性に比べ有意に高く，以後は男女別に検討した．PD 患者は119人（男性39人，女性80人），非 PD 患者は136人（男性63人，女性73人）のデータが収集できた．男性において，PD 群の年齢は66±11歳で，体重は62.4±10.4 kg，eGFR は72.0±16.6 ml/min/1.73m^2，尿酸値は5.4±1.3 mg/dL であった．非 PD 群の年齢は70±8歳で，体重は63.2±10.4 kg，eGFR は67.2±30.4 ml/min/1.73m^2，尿酸値は5.7±1.4 mg/dL であった．これらの値に PD 群と非 PD 群とで有意差はなかった．女性では PD 群の年齢は70±9歳で，体重は51.3±9.1 kg，eGFR は67.9±15.2 ml/min/1.73m^2，尿酸値は4.2±1.3 mg/dL であった．非 PD 群の年齢は68±10歳で，体重は51.1±8.1 kg，eGFR は71.1±18.5 ml/min/1.73m^2，尿酸値は5.1±1.4 mg/dL であった．これらの値の中で尿酸値のみ有意に PD 群の方が低かった．【結論】女性では，PD 群の尿酸値は非 PD 群の尿酸値と比較して有意に低値であった．

P(2)-101
パーキンソン病患者における安静時代謝について

[1]宇多野病院神経内科，[2]宇多野病院栄養管理室
本山りえ[1]，大江田知子[1]，張友香子[2]，右野久司[2]，
小西哲郎[1]，澤田秀幸[1]

【背景】パーキンソン病（PD）は振戦，筋強剛，寡動・無動，姿勢反射障害等の症状が特徴的であるが，多くの患者にるい痩がみられることも知られている．
当院 PD 患者407人において Body Mass Index（BMI）の調査を行い，国民健康・栄養調査の同年齢と比較すると男女共に PD 患者の方がるい痩（BMI18.5未満）の割合が多くみられた．体重減少の要因として嚥下障害，消化管吸収能低下，自律神経機能異常，運動症状による消費エネルギー量の増加に加えて安静時代謝の亢進など複数の要因が考えられる．
【目的】PD 患者における安静時代謝に亢進があるか否かを明らかにする．
【方法】対象は当院入院中の PD 患者27人（男性13人，女性14人）．呼気ガス分析装置（フィットメイト）を用いてオフ時の安静時代謝を測定した．また，代謝測定後に運動症状の重症度として Unified Parkinoson's Disease Rating Scale（UPDRS）を評価し，自律神経症状として発汗発作の有無に関して聞き取り調査を行った．
【結果】対象患者27人の Hohen-Yahr 重症度は2.5〜5であった．27人中20人（74％）で安静時代謝は Harris-Benedict の式から推定される基礎エネルギー消費量（BEE）より高いという結果であった．また，そのうち半数以上の患者では発汗発作を認めることがわかった．BEE より低い安静時代謝を示した7名（26％）では発汗発作は1名にみられたのみであった．一方，安静時代謝と筋固縮の程度，振戦の程度とは統計学的に相関がみられなかった．
【結論】PD 患者におけるるい痩の一つの原因として安静時代謝の亢進の関与があると考えられた．

P(2)-102
パーキンソン病，進行性核上性麻痺，多系統萎縮症における体重変化の検討

関西医科大学附属滝井病院神経内科
柘植彩子，和手麗香，金子　鋭，隠岐光彬，長島正人，
朝山真哉，藤田賢吾，齋藤朱実，竹之内徳博，日下博文

【目的】体重変動はパーキンソン病（PD）の非運動症状として捉えられているが，まだ充分な検討がなされていない．今回 PD に加えて進行性核上性麻痺（PSP），多系統萎縮症（MSA）の3疾患の body mass index（BMI）の変化を比較し，錐体外路性変性疾患における体重変動について検討する．
【対象】当院で PD，PSP，MSA と診断した患者で，胃瘻造設患者と糖尿病，甲状腺疾患，腎機能悪化など体重変化に影響する全身疾患を伴う患者は除外した．
(a) 過去の BMI（病歴を元に当院初診時もしくは入院時に測定）：PD 283名（男性120名/女性163名），PSP 41名（21名/20名），MSA 62例（MSA-C 32名/13名，MSA-P 11名/6名）
(b) 現在の BMI（平成23年6月から9月に測定）：PD 254名（109名/145名），PSP 17名（8名/9名），MSA 21例（MSA-C 10名/4名，MSA-P 5名/2名）
【方法】
1. BMI の (a)/(b) 間の変化を検討した．
2. (a) について初診時までの罹病期間との相関を検討した．
3. (a) について各疾患群間の BMI を比較検討した．
【結果】
1. PD 及び MSA では BMI が増加する傾向を示した．PSP では有意に減少していた．PD：p（全体/男性/女性）=0.005/0.034/0.059，MSA：p=0.017/0.044/0.126，PSP：p=0.003/0.017/0.05
2. 3では有意な相関，群間差は認められなかった．
【結論・考察】3疾患で異なる結果が出たことは病態の差を反映している可能性がある．疾患特異的な要因や薬剤投与による影響などについて今後検討していく必要があると考えた．

P(2)-103
重症パーキンソン病，多系統萎縮症患者の栄養状態の評価と総エネルギー消費量に関する検討

[1]医王病院神経内科，[2]医王病院内科
石田千穂[1]，高橋和也[1]，古川　裕[1]，本崎裕子[1]，池田篤平[1]，
駒井清暢[1]，田上敦朗[2]

【目的】パーキンソン病（PD），多系統萎縮症（MSA）重症例における栄養状態と，総エネルギー消費量（TEE）について検討する．【方法】対象はPD7例（男/女＝4/3，年齢74～88歳，罹病期間11～27年），MSA5例（男/女＝3/2，年齢57～73歳，罹病期間7～17年，全例気管切開）で，終日ベッド臥床，ADL全介助，経管栄養の症例である．診療録から，経管栄養の内容が3ヶ月以上変更されず，補液等の併用もなかった期間を抽出し，body mass index（BMI），体重変化，摂取エネルギー量（摂取E），Harris-Benedictの式から算出した推計TEE，摂取E/推計TEE，上腕三頭筋部皮下脂肪厚（TSF），上腕筋面積（AMA），及びその同年齢平均比（％TSF，％AMA），採血上の4項目（アルブミン値，総コレステロール，中性脂肪，リンパ球数）を検討した．数値表記は平均±標準偏差とし，統計上p＜0.05を有意差ありとした．【結果】観察期間に有意な体重変化（3ヶ月で7.5％以上）を示した症例はなかった．BMIはPD群18.2±1.4，MSA群17.3±3.5であり，PD 4例とMSA3例が「やせ」に分類された．摂取E/推計TEEは，PD群で1.2±0.2，MSA群で0.9±0.3であり，2群間に有意差はなかったが，PD全例で摂取E/推計TEEが1以上であったのに対し，MSAでは2例のみあった．％TSFは，PD群87.4±28.0％，MSA群101.8±60.8％であり，％AMAは，PD群27.7±5.3％，MSA群20.7±2.7％であった（％AMAは2群間で有意差あり）．MSA群では摂取E/推計TEEと％AMAが有意な相関を示した．採血上の4項目中2項目以上で異常値を示す症例はなかった．【考察】PD，MSA重症例は，BMI上高率に「やせ」に分類されたが，PD患者は全例，推計TEEよりもTEEが高値であることが推察された．また，MSA群では残存筋量をもとにTEEを推定しうる可能性を認めた．

P(2)-104
パーキンソン病における行動制御障害のスクリーニングアンケートの有用性の検討

鳥取大学医学部附属病院神経内科
田中健一郎，和田健二，中下聡子，山本幹枝，中島健二

【目的】パーキンソン病（PD）において行動制御障害（ICD）は，当事者ならびに家族介護者の生活の質を低下させる重要な非運動症状の1つである．PD患者はICDが原疾患に関連しているという認識に乏しく，その症状を実診療の場で自ら訴えることが少ないため，症状把握をするためには自記式アンケートを使用するなどの工夫が必要である．PD患者におけるICDのスクリーニングアンケートとしてQuestionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease（QUIP）（Mov Disord.24：1461-7,2009）の有用性が報告され，この度，日本語版QUIPを作成しスクリーニングとしての有用性を検討した．【方法】原著者に許可を得た後，QUIPを日本語に順翻訳した．更に翻訳とは独立した形式で英語に逆翻訳し，原文の意図通りであることを確認した．当科外来通院中のPD患者を対象に日本語版QUIPを使用したアンケート調査を実施した．回答が得られた患者に対して直接または電話による聞き取り調査を行い，診断基準を基にICDの有無を確定した．【結果】対象としたPD患者112人の内，109人が回答可能であった．最終的にICDの有無が確認できた83人（男45人，女38人：平均年齢68.7±9.8歳）における日本語版QUIPのスクリーニング感度/特異度は，病的賭博で83.3％/90.0％，性欲亢進で100％/100％，強迫的買い物で100％/91.4％および強迫的過食で100％/87.5％であった．また，当科外来通院中のPD患者におけるICDの有病率は病的賭博が7.2％，性欲亢進が3.6％，強迫的買い物が2.4％，強迫的過食が3.6％であった．【結論】日本語版QUIPの感度は高く，スクリーニングアンケートとしての有用性が示された．

P(2)-105
BIS-11を用いた自験パーキンソン病患者における衝動性制御障害の検討

旭川赤十字病院神経内科
吉田一人，川端　聡，黒島研美，浦　茂久

【目的】パーキンソン病（以下PD）ではドーパミン補充療法による衝動性制御障害（以下ICD）が報告されているが，本邦では多数例での検討は少ない．当院を受診しているPD患者においてICDと臨床症状，使用薬剤との関連を検討した．【方法】連続133症例（男性60，女性73名，73.6±8.9歳　mean±SD）を対象とした．評価者による誤差を防ぐ為，全て同一評価者により実施し，ICDの評価にはBarratt Impulsive Scale-11（BIS-11）日本語版を用いた．ICDが認められた症例では薬剤変更等の介入を行った．【結果】PDの発症年齢は67.3±10.1歳，罹病機関6.8±4.5年，罹病期間は5.0±4.1年，Hoehn Yahrは2.4±0.6，BIS-11スコアは61.2±10.0であった．主要使用薬剤でのBIS-11スコアはL-dopa服用者61.3±10.2，非服用者66.4±8.9，Pramipexole服用者60.3±9.9，非服用者61.3±10.2，Ropinirole服用者63.8±8.0，非服用者60.9±10.2で有った．病的賭博を示す1例を確認し，関与が疑われたPramipexoleを中止した所，病的賭博行為は改善し，BIS-11スコアも減少した．【結論】BIS-11スコア55点以上をICDと考えると，自験PDではスコアは61.2±10.0と増加傾向を示した．一部に特定薬剤が原因と思われるICDが認められた．しかし全体としては発症年齢，罹病及び治療期間，重症度，特定の使用薬剤の有無，種類とBIS-11スコアに有意な関連は確認出来なかった．【考察】BIS11は本邦においてもPDにおけるICDの評価指標として有用と考えられた．抗PD薬とICGの関連について，使用薬剤の有無に加えて治療期間中の総投薬量との関連も検討を加え報告する．

P(2)-106
当院外来通院中のParkinson病患者におけるdopamine　dysregulation syndromeに関するアンケート調査

近畿大学病院神経内科
三井良之，西郷和真，市橋珠里，高田和男，楠　　進

＜目的＞進行期Parkinson病患者（以下PD）における重篤な合併症のひとつとして，dopamine dysregulation syndrome（以下DDS）が注目されている．我々は，当院におけるDDSの現況を把握するためにDDSに関する調査を行った．
＜方法＞DDSを「運動障害の改善が充分であるにも関わらず，必要以上に治療薬剤を使用する状態となり，社会生活や職業機能の障害（喧嘩，暴力行為，友人を失う，休業失業，法的問題，家庭生活の破綻など）が生じる状態」と定義し，当院神経内科外来を担当している全医師にDDS患者の有無を確認した．該当患者を担当する主治医にはその患者背景を詳細に聞き取り調査した．＜結果＞上記定義を満たす合計6名の患者が抽出された．男性1名，女性5名，平均年齢66±6.2歳，PD発症時年齢49.7±11.4歳，DDS確認時年齢63±7.0歳であった．全例でwearing offがみられ，On時のYahr 3.5±0.5度，off時のYahr4.7±0.7度であり，ジスキネジアは5例，幻覚は5例で確認された．内服薬は，L-DOPA/DCI処方量767±137　mg/日で，dopamine agonistは全例で使用されていた．STN-DBSが1例で施行されていた．＜考察＞当院におけるDDSは，既報と同様に比較的若年の発症が多く，運動合併症の出現とともに生じていた．dopamine agonistを中心に，抗パ薬の減量，変更は全例で試みられていたが，それだけで改善を得ることは困難で，介護の積極的介入が生活状況改善に有効な例が4例認められた．＜結論＞DDSに至る背景にも様々な問題があり，投薬コントロールのみでは解決は困難である．介護サービスなどの社会的資源利用を含めた総合的な対応が求められる．

P(2)-107
Perry症候群におけるpundingおよび衝動制御障害

[1]福岡大学病院神経内科，[2]音成クリニック，[3]国立病院機構熊本南病院神経内科
三嶋崇靖[1]，柳本祥三郎[1]，樋口正晃[1]，津川　潤[1]，
合馬慎二[1]，音成龍司[2]，栗崎玲一[3]，坪井義夫[1]

【目的】Perry症候群は常染色体優性の遺伝性パーキンソン症候群であり，うつ，体重減少，呼吸障害を呈する．孤発性パーキンソン病でまれにpundingや衝動制御障害が出現することは知られているがPerry症候群において未だ報告はない．今回，Perry症候群においてpundingや衝動制御障害を呈した2症例を経験したので報告する．【方法】症例1：49歳男性．46歳頃より抑うつ症状，47歳頃からは動作緩慢が出現し，ドパミンアゴニストにて加療されていたが，症状進行し，歩行困難となった．その後，肺炎を契機にCO2ナルコーシスを発症し，人工呼吸器管理となった．L-dopa投与後，運動症状の改善を認めたが，それを契機に常に携帯電話を触る，1日中ゲームをするなどのpundingがみられた．症例2：41歳女性．抑うつ症状で発症し，動作緩慢が出現したため，L-dopaを投与された．その後も症状進行し，発症2年後にプラミペキソールやロピニロール投与を契機に病的賭博や強迫的買い物，強迫的過食がみられた．【結果】孤発性パーキンソン病では若年症例，ドパミンアゴニスト内服がpundingや衝動制御障害の関連因子と考えられている．Perry症候群の2症例はともに若年症例でL-dopa，ドパミンアゴニストの内服をしていた．症例1では，脳血流シンチにおいてL-dopa投与後に前頭葉の血流低下の悪化を認め，pundingの発症に前頭葉機能低下の関与が推測された．【結論】Perry症候群において，孤発性パーキンソン病と同様にpundingや衝動制御障害を呈することがあり，類似の病態が推測された．

P(2)-108
パーキンソン病患者におけるうつ状態とQOLとの関連についての調査研究

[1]さがみはらカウンセリングルーム，[2]国立病院機構相模原病院神経内科
猿渡めぐみ[1]，長谷川一子[2]，堀内恵美子[2]，横山照夫[2]，
公文　彩[2]，兼子絵里[2]

【目的】我々は，パーキンソン病（以下PD）患者の精神症状と，QOLとの関連について検討してきている．本研究では，PDの精神症状のうち出現頻度が高く，またQOLに影響を与えるとされる抑うつ症状と，QOLとの関連を明らかにすることを目的とした．
【方法】うつ状態の評価尺度としてSDSを，QOLの評価尺度としてPDQ-39を，また認知機能の評価尺度としてMMSEを用いた．2009年以降病院を受診したPD患者370名のうち，MMSE 24点以上，かつ2009年と2011年各時点で調査を行うことのできた患者を対象とし，うつ症状とQOLの高さの経年変化と両者の関連について統計的に検討した．なお，調査を始めるに当たり倫理審査を受審し，調査に関する承認を得た．
【結果】対象患者全体で，2年間の内にうつ状態やQOLの高さに変化が見られたかどうか検討するため，2009年と2011年でのSDS，PDQのそれぞれの得点の変化についてt検定をおこなったところ，有意差はみられなかった．SDS得点の平均は，各調査時ともに43.0点であり，正常範囲内の気分の落ち込みから抑うつ状態の範囲内にある患者が多いと考えられた．対象患者におけるうつ状態とQOLとの関連について，QOL改善あり群・なし群それぞれにおけるSDS得点とPDQの合計点・各項目得点との相関をみたところ，QOL改善なし群ではいずれの間にも相関はみられず，QOL改善あり群ではSDS得点とPDQの下位項目Stigmaとの間に相関（r＝0.57）が見られた．
【考察】PD患者のQOLは，うつ症状との関連が大きいとされていることについては，今回の検討では支持することができなかった．しかし，うつ状態の強さとStigmaの大きさは関連があることが明らかになった．Stigmaの軽減には，心理療法的アプローチが有効であり，うつ状態の軽減につながる可能性がある．

P(2)-109
レヴィ小体病の体感幻覚に対する考察

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
清水聰一郎，塚本　忠，岡本智子，小川雅文，村田美穂

【目的】パーキンソン病（Parkinson disease：PD）やレヴィ小体型認知症（Dementia with Lewy bodies：DLB）を含むレヴィ小体病（Lewy body disease：LBD）では，疼痛やしびれ感等を伴う事は広く知られている．一方，疼痛やしびれ感とは別に，身体の異常感を奇妙な表現「身体の中で虫がうごめく，内臓が引っ張られる等」で訴える患者が少数ながら存在する．今回，我々は疼痛やしびれ感とは異なる体感幻覚（セネストパチー）を呈するLBD症例群を比較検討し，その種類，背景等について考察した．
【方法】
当院受診中の体感幻覚を伴うLBD患者9例（男性：6例，女性：3例，PD：6例，PDD：3例．パーキンソニズム発症年齢：42-68歳，平均年齢54.9歳）を対象とし，体感幻覚の特徴・パーキンソニズム発症との時間順序・パーキンソニズムの重症度との関係，他の精神科的合併症の有無などについて比較検討した．
【結果】
体感幻覚出現の年齢は54.8±4.8歳であった．異常感覚の部位は，下肢が6例，内臓が1例，口腔内が1例，陰部が1例であった．4例において，パーキンソニズムの出現以前に体感幻覚の先行があった．また，4例においてLBD診断以前にうつ病の先行があった．その他の幻覚は1例に幻聴，1例に幻視の合併があった．クロナゼパムが有効だったのは2例．抗パーキンソン病薬が有効だったのは3例(2例がL-dopa製剤，1例がドパミンアゴニスト)．
【結論】
下肢筋の違和感が先行した症例では抗パーキンソン病薬が有効であり，また体内の異物感に対してはクロナゼパムが有効であった．LBDにおける感覚異常は多様で，それぞれに対応した対処が必要であると推察された．

P(2)-110
パーキンソン病患者におけるアパシー客観的尺度が測定するアパシーの側面

[1]独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科，[2]かわしま神経内科クリニック，[3]慶應義塾大学医学部精神神経科
公文　彩[1]，兼子絵里[1]，松永明佳[2]，加藤元一郎[3]，
川嶋乃里子[2]，長谷川一子[1]

【目的】パーキンソン病のアパシーを評価するために策定した客観的アパシー尺度を用いた昨年度の調査から，客観的アパシー尺度と自記式のやる気スコアでは測定するアパシーの側面が異なる可能性が示唆された．本研究では認知症患者の中核症状を認知機能・動機づけ機能・感情機能の3つに分け，それぞれ独立して評価可能な症状評価尺度のMENFISを用い，アパシー尺度およびやる気スコアの各評価とMENFISの動機づけ機能下位項目との関連を明らかにし，それぞれが測定するアパシーの側面について検討する．
【対象　方法】付添のいる外来PD患者23名（男性16名，女性7名　年齢59歳から88歳　MMSE16点以上　FAB7点以上）に対し，やる気スコア，アパシー尺度，MENFISを実施し，結果について比較検討した．MMSE24点以下の対象も数名含まれるが，自記式検査実施に支障はない認知レベルと判断し，結果を採用した．
【結果】アパシー尺度は動機づけ機能下位項目の「自発性」，「気力」，動機づけ機能項目合計との関連が認められた．やる気スコアは動機づけ下位項目の「興味」との関連が最も高く，下位項目合計との関連も認められた．「自発性」・「気力」とは関連傾向にあった．
【結論】客観的評価のアパシー尺度はアパシーについて自発性や気力といった側面を，主観的評価のやる気スコアは興味・関心といった側面を反映しており，それぞれが評価するアパシーの側面は異なっていることが示された．また「気力」の項目は注意と関連する内容となっており，アパシー尺度はやる気スコアに比べて注意障害を反映しやすいことが示唆された．昨年度の調査結果においてアパシー尺度はやる気スコアよりもFAB得点との関連が高かったことからも，アパシー尺度はやる気スコアよりも脳機能障害を反映しやすい可能性が高い．今後は症例数を増やし，さらに検討する予定である．

P(2)-111
パーキンソン病（PD）における臨床病型別にみた疲労と臨床的要因

慈恵第三病院神経内科
豊田千純子，岡　尚省，梅原　淳，持尾聰一郎

【目的】パーキンソン病（PD）患者でParkinson Fatigue Scale（PFS-16）を用いて疲労と臨床的要因との関連を臨床病型別に検討した．
【方法】PD患者79例（年齢70.3±9.6歳，男性37名，女性42名，罹病期間5.9±4.4年）でPFS-16，年齢，罹病期間，Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS），起立試験での血圧変化（Δsystolic blood pressure（SBP）），[^{123}I]*meta*-iodobenzylguanidine MIBG心筋シンチグラフィー，Coefficient variation of RR intervals（CVR-R）を評価した．またUPDRSによりTremor-dominant type（TDT）30例，akinetic rigid type（ART）49例に分類し，PFS-16が3.3以上を疲労性あり（F＋），3.3未満を疲労性なし（F−）としそれぞれ比較した．
【結果】TDTと比較してARTではPFS-16，UPDRS，ΔSBPは有意に高く，H/Mは有意に低かった（$p<0.01$）．CVR-Rで有意な差はなかった．PFS-16は罹病期間，UPDRS，ΔSBP，H/Mと相関していた（$p<0.01$）が，臨床病型別に分けるとPFS-16はΔSBP，H/Mとの相関はなかった．臨床病型と疲労の有無で4群に分けて比較すると，ARTでF＋の方がTDTでF−に比べてUPDRS，ΔSBPが有意に高かった（$p<0.01$）．
【結論】ARTで疲労が強い群は運動症状，起立性低血圧が重度だった．ARTは運動症状以外でもTDTに比べて疲労や自律神経障害が強く，異なる病態を示していた．

P(2)-112
当院におけるパーキンソン病患者101例の検討

豊田厚生病院神経内科
池田昇平，瀧田　亘，堀　紀生，服部直樹

【目的】パーキンソン病において治療や介護に影響を与える精神症状について，自験例から臨床的特徴を明らかにする．【方法】2009年から2011年までに当院にて治療を行ったパーキンソン病患者連続101例（男性49例，女性52例，年齢49歳-93歳，平均72歳）を対象に，1）臨床所見（運動症状，自律神経障害，精神症状），2)画像所見(頭部MRI，脳血流シンチ)，3)機能検査(MIBG心筋シンチ，脳波)，4）薬剤反応性（L-dopa反応性，DA反応性）について各々検討した．なお，運動症状は振戦型，無動・固縮型，姿勢反射障害型に分類した．【結果】1）精神症状は39例（男性16例，女性23例，年齢50歳-93歳，平均73.9歳）で認められ，内訳では幻覚15例，妄想4例，衝動制御障害2例，抑うつ8例，アパシー3例，不安2例，パニック5例であった．また，8例で精神症状が運動症状に先行して出現していた．2）運動症状別では振戦型が29例，無動・固縮型が59例，姿勢反射障害型が15例であった．3）振戦型では精神症状の出現が低い傾向が見られたが，各群間で有意差は認めなかった．4）無動・固縮型では幻覚の出現が多く認められる傾向があった．5)頭部MRI正常群において精神症状の出現が少ない傾向を示していたが，頭部MRI非正常群の検討では脳萎縮あるいは皮質下病変の有無と精神症状出現との関連はなかった．6）精神症状を認めた群においてMIBG心筋シンチの後期H/M比が低下する傾向が認められた．7）精神症状出現群では基礎律動の徐波（θ波あるいはδ波）を多く認める傾向があった．8）薬剤反応性では，運動症状の各病型との関連性は明らかではなかった一方，精神症状の抑うつ及び妄想群でDA反応性不良例が多く認められる傾向があった．【結論】今回の検討により，パーキンソン病の約40％に精神症状が出現し，また運動症状の病型，MIBG心筋シンチの後期H/M比および薬剤反応性により精神症状のサブタイプが認められることが明らかになった．

P(2)-113
パーキンソン病の感情症候：運動症候左右差，脳血流，P300潜時との関連

[1]横浜市立大学病院医学研究科生体システム医科学専攻神経システム医科学分野神経内科学，[2]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科
黒岩義之[1]，馬場泰尚[2]，児矢野繁[1]，上田直久[1]，鈴木ゆめ[1]

対象・方法：パーキンソン病（PD）患者156例（男66，女90）を運動障害が左優位・右優位の2群に分けた．陽性感情症候と陰性感情症候をスコア化し，これらと運動障害左右差と性の2因子に対する相関を検証した（2way ANOVA）．無作為に選択したPD患者24例について，oddball課題とS1S2課題のP300潜時とECD SPECTによる脳血流量を計測，これらと陽性感情症候の有無と陰性感情症候の有無の2因子に対する相関を検証した（2way ANOVA）．結果：PD患者156例について検討したところ，振戦または筋固縮が左優位な群（左優位群）は40％，右優位群は50％であった．陰性感情症候は29％に，陽性感情症候は16％にみられた．陰性感情症候の頻度は左優位群で有意に高く（$p=0.002$），陽性感情症候の頻度は右優位群で有意に高かった（$p=0.018$）．陽性感情症候の頻度は右有意群でも特に男性で高かった（交互作用 $p=0.007$）．陽性感情症候群では，脳血流低下（右側頭葉，左右後頭葉），P300潜時延長との相関が有意であった（2way ANOVA）．脳血流左右差は陽性感情症候の有無と陰性感情症候の有無の2因子，いずれとも有意に相関した．考察：陽性感情症候，陰性感情症候は，いずれも客観的な生体計測指標と統計学的に有意な相関を示した．左優位群に多い陰性感情症候は，右前頭前野機能（陰性感情）の抑制からの解放，右優位群に多い陽性感情症候は，左前頭前野機能（陽性感情）の抑制からの解放によるものと推定した．

P(2)-114
MIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚テストによるパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別

東北大学病院神経内科
菊池昭夫，馬場　徹，長谷川隆文，菅野直人，今野昌俊，
三浦永美子，青木正志，武田　篤

【目的】MIBG心筋シンチグラフィーではパーキンソン病（PD）の心臓におけるMIBGの取り込みは一般的に低下しているが，多系統萎縮症（MSA）では低下は比較的軽度である．同様に嗅覚機能低下はMSAではなくPDにおいて目立つ傾向がある．MIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚テストのどちらがよりPDとMSAの鑑別に有効であるかはまだわかっていない．そこで，MIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚テストをPDとMSA患者に施行し，特異度と感度を比較検討した．【対象と方法】発症早期の42人のPD患者（64.6±6.53歳）と42人のMSA患者（62.9±9.67歳，MSA-P/-C：19/23人）にMIBG心筋シンチグラフィーと嗅覚テスト（OSIT-J）を施行した．対象全患者に認知症や副鼻腔炎，心臓疾患，糖尿病，セレギリン投与はなく，2年後に診断が正確であったことを確認している．両群間の年齢，罹病期間に有意差はなかった．【結果】MIBGの心臓縦隔比（H/M比）とOSIT-Jスコアの平均±標準偏差は，PDでは1.55±0.30と5.12±2.95，MSAでは1.99±0.31と9.07±2.70だった．両疾患の群間比較において，H/M比とOSIT-Jスコアは有意差を認めていた（$p<0.0001$）．また，PDとMSA-Pの群間比較では，H/M比は有意差を認めなかったが（$p>0.05$），OSIT-Jスコアは有意差を認めた（$p<0.0005$）．PDとMSAの鑑別において感度と特異度が，MIBG心筋シンチグラフィーではそれぞれ85.71％と76.20％であり，嗅覚テストでは73.81％と85.71％であった．【考察】嗅覚テストは発症早期のPDとMSAの鑑別においてMIBG心筋シンチグラフィーより特異度が高い．また，嗅覚テストは簡単で検査時間が短く，低コストであり，放射能にも被爆しないという利点があり，PDとMSAの鑑別，特にPDとMSA-Pの鑑別検査として推奨される．

P(2)-115
早期パーキンソン病患者における黒質高エコー輝度の経年変化に関する検討

[1]新宮市立医療センター神経内科，[2]和歌山県立医科大学神経内科
梶本賀義[1]，三輪英人[2]，近藤智善[2]

【目的】パーキンソン病（PD）では，経頭蓋超音波検査（TCS）において黒質高エコー輝度が特異的に認められることが知られている．我々は初診時に臨床的にPDを疑った症例に対して経年的にTCSを行い，黒質高エコー輝度の変化を確かめた．【方法】初診外来でパーキンソン症状がみられた78例（PD疑い70例，進行性核上性麻痺（PSP）疑い6例，多系統萎縮症（MSA）疑い4例）に対して初診時にTCSを施行し，初診外来から3年後に同意が得られた44例を対象とした．臨床経過や画像検査から最終診断を確定し，TCSを再検査した．【結果】44例中初診時にPDを疑われたのは39例で，3年後の確定診断で38例がPDと診断した．初診時にPSPおよびMSAが疑われ，3年後にPDと診断した症例がそれぞれ1例ずつあったため，最終診断がPDと確定したのは40例であった．最終診断がPDであった40症例の初診時TCS結果は，中脳が同定し得た症例25例中19例で黒質高エコー輝度が認められた（陽性率76%，平均面積0.23±0.10cm^2）．3年後に再検したTCS結果は，中脳が同定し得た27例中22例で黒質高エコー輝度が認められた（陽性率81%，平均面積0.26±0.09cm^2）．黒質高エコー輝度面積は，1例のみ初診時0.19cm^{2}から3年後に0.44cm^{2}と経年的に拡大したが，他の39例では高エコー輝度面積に有意な変化はみられなかった（平均変化度＋0.02±0.06cm^2）．【考察】欧州における大規模調査ではPDにおける黒質高エコー輝度面積は経年的に有意な変化がみられないことが示されている．我々の検討から本邦のPD症例でも同様であることが示唆された．しかし輝度面積の拡大がみられた症例が1例あり，PDの病態がかならずしも均一ではない可能性が示唆された．

P(2)-116
パーキンソン病患者におけるL-dopa infusion testの検討

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科
齋木英資，山崎博輝，坂本光弘，渡邉　充，村方健治，
柴田洋子，井内盛遠，青柳信寿，尾崎彰彦，里井　斉，
松本禎之

【目的】パーキンソン病（PD）患者におけるL-dopa infusion testの有用性と関連因子を検討する
【方法】対象はPD患者40名．平均年齢65.2歳（46-77），平均罹病期間8.0年（0-24）．12時間以上内服を中断したうえで体重に従って用量を調整したL-dopaを点滴静注し，前後でUPDRS　part3を記録した．点滴静注の前後での差分をL-dopa response（LDR）とし，罹病期間，発症年齢，認知機能（MMSEならびにFAB），MIBG心筋シンチグラフィーH/M比（早期相ならびに遅延相）との関連を検討した．
【結果】LDRは発症年齢，認知機能，MIBG心筋シンチグラフィーH/M比の結果のいずれとも有意な相関を示さなかった．LDRと罹病期間との間には有意な相関は示されなかったが，年数に従ってLDRが増大する傾向にあり，長期経過例でも低下を認めなかった．
【考察】L-dopa infusion testで示される薬剤反応性は他の臨床的指標からの推定は容易ではないと考えられ，PD患者の治療方針を検討する上で有用と考えられた．本集団においては，L-dopa反応性は長期にわたって保たれ得ることが示唆された．

P(2)-117
パーキンソン病患者の転倒骨折と骨代謝関連マーカーに関する検討

[1]秋田県立脳血管研究センター神経内科，[2]香川県立中央病院神経内科
前田哲也[1]，山本光利[2]，長田　乾[1]，佐藤雄一[1]，山崎貴史[1]，
高野大樹[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者における転倒，骨折はADL及びQOLを左右する重要な問題である．PDの骨粗鬆症にはビタミンD活性低下と高カルシウム血症による代償性副甲状腺機能低下症あるいは高ホモシステイン血症の関与が報告されている．本研究では骨粗鬆症に注目してPDの転倒骨折リスクを明らかにする．【方法】対象はPD，慢性期脳血管障害（CVD）通院患者，健常対照（NC）として神経疾患を含む病的要素が否定された受診者．任意の1週間で1日当り日光にあたった時間（time of sun exposure；tSE）と転倒回数（F）を調査，通常の静脈採血で血液骨代謝マーカーを測定した．一般採血と同時に，骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ，低カルボキル化オステオカルシン，インタクトI型プロコラーゲン-N-プロペプチド(iPINP)，骨吸収マーカーとしてI型コラーゲン架橋N-テロペプチド，酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ，その他に血漿総ホモシステイン(tHcy)，1α，25-(OH) 2ビタミンD，インタクト副甲状腺ホルモン，イオン化カルシウム，カルシウム，無機リンを測定しそれぞれ比較検討した．【結果】PD群46名（男性18名：女性28名），CVD群29名（22：7），NC群13名（3：10）を登録，平均年齢は72歳，75歳，71歳であった．PDでは平均の罹病期間，Hoehn-Yahr重症度，UPDRS part 3は，83ヶ月，3，22であった．各群平均のtSEとFはPD群30-60分と1-2回，CVD群30-60分と0-1回，NC群60分以上と0回であった．骨代謝マーカー（平均）では，tHcyがNC 8.1に対してPD 9.7と有意に高値（p<0.05），iP1NPがNC 50.8，PD 59.5に対してCVD 38.4で有意に低値であった(p<0.01)．【考察】PD，CVDなど慢性疾患では骨代謝異常が背景に存在し，転倒骨折に関与している可能性が想定された．tSEは短いがビタミンDを介した骨代謝異常は認めなかった．背景にある骨粗鬆症の病態を明らかにするためにより多数例での検討が必要である．

P(2)-118
肘関節トルク時間変化のパワースペクトル解析を用いたパーキンソン病筋強剛の分類

[1]刀根山病院神経内科，[2]摂南大学工学部，[3]大阪工業大学工学部
遠藤卓行[1]，小川貴寛[2]，奥野竜平[2]，赤澤堅造[3]，森　千晃[1]，
藤村晴俊[1]，佐古田三郎[1]

【目的】パーキンソン病のcogwheel　rigidityは振戦が重乗したものとされているが，詳細な機序は明らかでない．本研究は，安静時振戦を認める患者と認めない患者それぞれについて筋強剛を詳細に検討し，その特徴を明らかにすることを目的とする．
【方法】高齢健常者10名，cogwheel rigidityを認めるパーキンソン病患者10名（うち，安静時振戦を認める患者3名）に対して計測実験を施行した．被験者は2秒間かけて受動的に肘関節を伸展され，その際の関節角度およびトルクを，筋トーヌス計測装置を用いて計測した．得られたデータのうち関節角度10度-110度の部分を切り出し，一定の時間間隔でデータをリサンプリングした．関節角度に対する単位時間のトルク変化について，高速フーリエ変換（FFT）を用いてパワースペクトル解析を行った．解析は全関節角度範囲に加えて10度-60度（遠位相），60度-110度（近位相）に分けて行った．
【結果】安静時振戦を認めない患者では約4-6Hzと約10-12Hzに二峰性のピークを認めたが，安静時振戦を認める患者はこれと異なる特徴を示した．また，これらのピークは筋強剛の重症度や，遠位相か近位相かによっても異なる特徴を示した．
【考察】パーキンソン病患者の肘関節トルク時間変化を解析することでcogwheel rigidityのタイプ分類が可能となることが示唆された．安静時振戦患者についてさらに解析をすすめることで，cogwheel rigidityと安静時振戦の関連を解明できる可能性がある．

P(2)-119
ウェアラブルモーションセンサによるパーキンソン病治療の定量評価

[1]千葉大学大学院工学研究科，[2]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，
[3]千葉大学大学院医学研究院脳神経外科学，[4]大阪電気通信大学
須田雄貴[1]，内山智之[2]，樋口佳則[3]，山本達也[2]，青柳京子[3]，
佐伯直勝[3]，桑原　聡[2]，関根正樹[4]，田村俊世[1]

【目的】パーキンソン病患者の治療の評価は医師の主観と経験に基づいた判断に頼るところが大きいため定量的な評価も必要であると考えられる．そこで本研究ではウェアラブルモーションセンサを用いて得られる情報から治療効果を定量的に評価する指標を提案した．
【方法】症状の変動をきたしているパーキンソン病患者11名（男性2名，女性9名，67.9±5.7歳）に対して腰背部と両大腿部外側にセンサを装着し，屋内廊下10mの自由歩行を行った際の加速度信号を計測した．各被験者は，療法無し，視床下核脳深部刺激療法時，薬物療法時の状態で計測を行った．また，コントロール群として健常高齢者16名（男性6名，女性10名，65.4±9.7歳）に対しても同様の計測を行った．バランス能力の低下に伴い身体動揺が増加し，その身体動揺は腰背部左右方向加速度の実効値（RMS値）に反映するとされている．本研究では大腿部の信号を用いて歩行区間の切り出しを行い，歩行区間中の腰背部左右方向加速度のRMS値と3軸合成加速度のRMS値を計算し，その比（RMS Ratio：身体全体の動揺に対する左右方向の動揺の割合）を評価指標としてバランス能力を評価した．
【結果】運動障がいのない健常高齢者が適切なバランス能力を有しているとして健常高齢者のRMS Ratioの平均値から±2SDの範囲をRMS Ratioの適切な範囲とすると治療状態ではRMS Ratioが適切な範囲に含まれる被験者が増加した．パーキンソン病患者の被験者において一元配置分散分析を行った結果，RMS Ratioは療法無し時と比較して脳深部刺激療法時（p<0.1），薬物療法時（p<0.05）で有意に低下した．
【結論】ウェアラブルモーションセンサを用いた歩行動作の計測で算出した評価指標は，治療効果によるバランス能力の改善を定量評価できる可能性が示唆された．

P(2)-120
パーキンソン病のすくみ足と転倒：携帯歩行計とビデオによる分析（ビデオ供覧）

[1]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[2]東京医科大学医学教育学，
[3]三菱化学科学技術研究センター
大熊泰之[1]，三苫　博[2]，米山　満[3]

[目的] 我々は数年来，パーキンソン病（PD）の転倒を研究してきた．まずPD専用の転倒レポートを作成し，日内変動のある進行期PD患者における6ヶ月間の前方視的検討を行ない，オン時の転倒が半数以上であり，オンオフ移行時にもみられることを報告した．転倒原因ではオンオフ移行期とオフ時にはすくみ足が多く，オン時にはすくみ足とその他のバランス障害があることも明らかにした．しかし，この結果は患者の自己申告に基づくもので，客観性に乏しい面もある．そこで今回は携帯歩行計による計測を併用し，転倒の原因をより正確にとらえる試みを行った．[方法](1) 新たに開発した携帯歩行計（3軸加速度計）を用いて健康人が模擬転倒を行い，すくみ足などの転倒様式による加速度変化，体位の変化を計測した．ビデオ記録も行った．(2) 転倒が頻回にみられるPD患者6名において，携帯歩行計による日常生活における40時間連続記録を行い，患者レポート（プラス症状日誌）による転倒状況と上記パラメーターの対比を行った．1例ではホームビデオ撮影も行った．[結果](1) 模擬転倒ですくみ足による転倒を模倣すると，転倒の前に特徴的な加速度変化が観察され，転倒による体幹角度の変化も記録できた．垂直方向の重力加速度から算出した体幹角度の変化とビデオ記録による転倒の様子は一致した．(2) PD患者の日常生活中の転倒を分析したところ，転倒レポートを裏付ける角度変化が得られた．一部で患者が申告していない転倒も記録されていた．すくみ足転倒では，knee tremblingによる加速度変化を検出することが可能であった．ホームビデオ記録が可能であった例では，転倒の様子が携帯歩行計で記録した運動や角度とよく一致した．[結論] 携帯歩行計と転倒レポートを併用することで，日常生活におけるPD患者の転倒の様子をより正確に把握できる．

P(2)-121
携帯歩行計の計測精度の検討

[1]東京医科大学病院医学教育学講座，[2]三菱化学技術研究センター，[3]三菱化学
三苫　博[1]，米山　満[2]，高田真人[3]

[目的]
我々は携帯歩行計（MGM-1100）を開発し，パーキンソン病（PD）の歩行障害の24時間連続記録を行い，歩行障害の定量化を行ってきた．今回は，このデバイスが，床反力を測定する従来の計測法と比較して，十分な感度で歩行加速度を計測出来ているかどうかを検討した．
[方法]
正常対照者5名を対象として，携帯歩行計と床反力計の同時記録を行った．被検者には，メトロノームで設定されたリズム（歩行周期：1.20, 1.07, 0.91.87秒）で歩行させ，携帯歩行計と床反力計で記録された歩行周期を比較した．
[結果]
携帯歩行計と床反力計で記録された歩行周期の平均値に有意な差は認めなかった．一方，標準偏差やCV値は，携帯歩行計の記録の方が，床反力計の記録に比べ小さく，ばらつきは少なかった．
[結論]
携帯歩行計は従来の歩行解析法と比較しても，同等の感度と正確さで，歩行加速度を記録していること，また，計測上のばらつきはむしろ小さいことが示唆された．携帯歩行計を用いることで，PDの歩行障害が日常生活の中で定量化されることが期待される．

P(2)-122
携帯歩行計を用いたパーキンソン病患者の平均歩行加速度の検討

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学医学教育学講座
赫　寛雄[1]，内海裕也[1]，石村洋平[1]，高澤朋子[1]，三苫　博[2]

【目的】これまで我々は，携帯歩行計（PGR）を用いた検討から，パーキンソン病患者では歩行加速度の変化の範囲が狭くなることを報告してきた．今回はパーキンソン病患者の平均歩行加速度を定量的に測定し，運動症候との間で検討を行った．【対象】自立歩行が可能なパーキンソン病患者57例（平均年齢69.0±0.9歳，平均罹病期間4.5±0.5年）．【方法】PGRを腰に装着し，被検者には通常の日常生活を送ってもらい，24時間の連続記録を行った．PGRで記録した加速度成分から歩行加速度のみを識別分離し，平均歩行加速度（mAcc）を求めた．【結果】パーキンソン病患者のmAccは，健常者に比して有意に低下していた．mAccと罹病期間との間には関連性は認められなかった．modified Hoehn and Yahr Stageの進行に伴いmAccは減少傾向が認められたが，UPDRS part III total scoreの間には関連性は認められなかった．mAccとUPDRS part IIIの下位項目との関係については，「歩行」，「姿勢の安定性」，「動作緩慢と運動減少」ともにscoreの増悪に伴いmAccは低下する傾向が認められたが，有意ではなかった．一方，「歩行」の項目でscore 0とされた症例のmAccも，健常者に比して低下していた．【結論】パーキンソン病患者のmAccは全体として有意に低下しており，「歩行」の評価で正常とされた症例においても低下が認められた．mAccとUPDRS part III scoreとの間には有意な関連性は認められなかった．パーキンソン病患者の歩行加速度は，診察室内の限られた範囲の歩行では評価が困難であり，携帯歩行計は有効な検査手段であると考えられた．

P(2)-123
パーキンソン病のすくみ足に対する単発視覚刺激と単発聴覚刺激の重畳効果の検討

相澤病院神経内科
佐藤宏匡，橋本隆男

【目的】パーキンソン病のすくみ足は種々の外部トリガで改善するが，異なる外部トリガの重畳効果について検討した報告はほとんどない．我々はパーキンソン病のすくみ足に対する単発視覚刺激効果，単発聴覚刺激効果，両者の重畳効果について検討した．【方法】対象はHoehn & Yahr stage 3から4のパーキンソン病患者5人．検査時のすくみ足は軽度だった．被験者をstart lineに立たせ，音声によるWarning signalから1から2秒後に，2mAの電気刺激（1msecの矩形波）を表面電極を用いて左前腕屈側皮膚に与え，Go signalとした．被験者にはGo signal後に自然な速さで左足から3ステップ歩くように指示した．4条件（1．Go signalのみ，2．Go signal＋単発聴覚刺激（ブザー音を歩行停止まで持続してON），3．Go signal＋単発視覚刺激（start lineから15cm前のLED line），4．Go signal＋単発聴覚刺激＋単発視覚刺激）をランダムに提示し，一歩目の歩幅と一歩目の開始時間を1条件あたり2回測定し，それぞれの条件での平均値を比較した．測定には超音波を用いた計測システムを使用した．【結果】一歩目の歩幅の平均値は条件1から4の順で28.3cm，29.2cm，32.8cm，48.2cm，一歩目の開始時間は1から4の順で0.57s，0.64s，0.62s，0.57sであった．【結論】一歩目の歩幅は視覚刺激で改善し，単発聴覚刺激と単発視覚刺激の重畳でより改善した．歩行開始時間は単発聴覚刺激と単発視覚刺激，両者の刺激で改善しなかった．単発聴覚刺激は単独では効果はないが歩幅において重畳効果を持つ可能性がある．歩行開始時間に対するトリガ効果は重症例での検討が必要である．

P(2)-124
α-シヌクレインによるラットドパミン神経細胞変性に対するゾニサミドの効果

[1]山形大学病院生命環境医科学専攻，[2]山形大学医学部第三内科
福島進吾[1]，荒若繁樹[2]，佐藤裕康[2]，古賀香織[2]，小山信吾[2]，加藤丈夫[2]

[背景] 孤発性パーキンソン病の運動障害は，主に黒質線条体系のドパミン神経細胞の変性によって生じる．このドパミン神経細胞の変性は，α-シヌクレイン（aS）の異常蓄積過程によって惹起される可能性が推測されている．これまで，aSのドパミン神経細胞毒性を減弱して運動障害を緩和する化合物は知られていない．既存の抗パーキンソン病薬についても，in vivoモデルにおいてaSによるドパミン神経細胞毒性に対して保護的な効果を示し得るのか明らかではない．この背景のひとつには，aSのドパミン神経細胞毒性を経時的に観察できるin vivoモデルがないことが考えられる．私たちは，アデノ関連ウイルス（AAV）を用いてaSをラット中脳黒質神経細胞に局所的に発現させることによって，進行性のドパミン神経細胞変性を観察できるモデルを構築した（J Neurosci 2011）．本研究では，このラットモデルを用いて，ゾニサミドのaSによるドパミン神経細胞毒性に対する効果を検討した．
[方法] AAVに家族性PDで同定されたA53T変異をもったaSを組み込み，ラット中脳黒質に定位固定装置を用いて接種した．ゾニサミドをAAV接種3日前より経口投与した．チロシン水酸化酵素（TH）抗体で線条体を免疫染色しTH陽性神経終末の染色強度を解析した．
[結果] A53T変異型aSの発現によって，線条体TH陽性神経終末は，AAV接種後2，4，8週と経時的に減少した．vehicle投与群と比較すると，ゾニサミド投与群では，AAV接種後4週で有意に残存するTH陽性神経終末が多かった．AAV接種8週では，両群で差がなかった．
[考察] ゾニサミドは，aSのドパミン神経細胞毒性を緩和させる可能性が示唆された．

P(2)-125
Parkinson病患者の振戦の治療に関する研究：zonisamideの有用性（第二報）

[1]東京慈恵会医科大学病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学第三病院神経内科
持尾聰一郎[1]，仙石錬平[1]，河野　優[1]，森田昌代[1]，三村秀毅[1]，高木　聡[1]，岡　尚省[2]，上山　勉[1]，大本周作[1]，鈴木可奈子[1]，宮川晋治[1]，小松鉄平[1]

【目的】Parkinson病患者（PD）の姿勢時および静止時の振戦に対してzonisamideを投与して手関節部での運動回数を定量的にActigraphを用いて測定し，その有用性を検討した．今回は薬剤投与1年後の成績を報告する．
【対象】健常対象者（Cont）10名（71.3歳）および振戦を有するPD9名（71.88歳，Hohen &Yahr重症度1.66，罹病期間5.55年）である．
【方法】Actigraphを用いて指振試験の姿勢時（FFT）と静止時（Rest）でそれぞれ約60秒ずつの運動回数を測定した．Zonisamide25mg投与前と投与1，3，6，12ヵ月後で経過を観察した．【結果】(1) ContのFFTは40.6回でRestでは0.3回であった．(2) PDでのFFTの投与前後の比較：投与前では51.7回，投与1ヵ月（n=6）では43.5回，3ヵ月（n=8）では43.6回，6ヵ月（n=9）では40.9回で，12ヵ月（n=8）では41.8であった．投与前ではContと比較して大きい値を示したが，有意差はなかった．しかし，3，6，12ヵ月後には投与前に比較して有意に小さい値を示した．3) PDでのRestの投与前後の比較：投与前では48.3回，投与1ヵ月（n=6）では8.7回，3ヵ月（n=8）では6.9回，6ヵ月（n=9）では2.8回で，12ヵ月（n=8）では4.3であった．投与前ではContと比較して有意に大きい値を示した．しかし，投与3，6，12ヵ月後には投与前に比較して有意に小さくなった．
【結論】振戦を有するPDではzonisamide投与3ヵ月後から有意に改善することが明らかになった．

P(2)-126
パーキンソン病及び関連疾患におけるすくみ足症例のゾニサミドの長期的効果についての検討

[1]横浜南共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
岡田雅仁[1]，田中健一[1]，岡本光生[1]，城村裕司[1]，黒岩義之[2]

【目的】すくみ足（FOG）は，パーキンソン病（PD）及び関連疾患（PS）において治療に抵抗する症状である．以前ゾニサミドが，一部の症例で短期的評価では効果があることを報告したが，今回は，その長期的効果を検討した．
【対象及び方法】対象は，ほぼ日常的にすくみ足を呈するPD6例及びPS症例2例の計8例である．パーキンソン病で使用するゾニサミド25mg/日を投与し，使用前と約1ヶ月後及び約24ヶ月後のFOGQの比較により判定した．その内1ヶ月後の改善または不変5例で，SPECTによりゾニサミド投与前後の脳血流を評価した．
【結果】
FOGQは，ゾニサミド使用前，1ヶ月後及び1年後はそれぞれ平均（点）12.13，10.38，10.5で，有効例を中心に1ヶ月から1年後の評価はほぼ同じであった．SPECT評価例では，前頭葉を中心とした大脳レベルでの局所的血流は，計測前後で増加3例，変化なし1例，低下1例であった．
【結論】
オープン試験ではあるが，PD及びPSにおけるFOGに対して初期に効果が認められた症例では，長期的にゾニサミドは有効ある可能性があり，一部大脳機能の改善の可能性も示唆された．今後も多くの例で様々な角度からゾニサミドの効果について検証される必要があると考えられる．

P(2)-127
パーキンソン病におけるセレギリンの歩行効果―携帯歩行計による検討―

[1]東京女子医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学医学教育講座
飯嶋　睦[1]，三苫　博[2]，大澤美貴雄[1]，内山真一郎[1]

【目的】パーキンソン病（PD）におけるセレギリンの歩行に対する影響を携帯歩行計により検討した．
【方法】対象はPD7例（37～75歳）で，罹病期間が6～20年，Hoehn & Yahr重症度はII度が1例，III度が6例で，L-dopaは全例で（平均414±122 mg），ドパミンアゴニストは6例，セレギリンは2例が内服していた．携帯歩行計（三菱化学社製）はセレギリン追加・増量前と3カ月以降に24時間装着し，1．全運動量，2．床反力と歩行周期，3．歩行リズムの日内変動を評価した．運動機能はUPDRSパートIIIで評価し，歩行の自覚症状は歩行のアンケートを施行した．
【結果】セレギリン投与後，運動量は4例（57%）で，床反力の形成障害は5例（71%）で，歩行リズムの日内変動は6例（85%）で改善した．UPDRS IIIの歩行項目の改善は2例（29%）のみであった．歩行の自覚症状は5例（71%）で改善した．
【考案】セレギリンはMAO-B阻害によりドパミンの作用を増強し，日内運動量を改善するのみならず，MAO-B基質であるフェニルアラニンを増加させ，シナプスへのノルアドレナリンの放出を増大することで，すくみ足を改善させることが示唆された．
【結語】携帯歩行計はUPDRSでは反映しきれない長時間の歩行状態や歩行の質を解析でき，歩行評価の検査法として有用と考えられた．

P(2)-128
低用量のduloxetineはPDD患者の精神症状，体軸徴候，脳血流を改善する

札幌麻生脳神経外科病院神経内科
北川まゆみ

【目的】パーキンソン病に伴う認知症（PDD）は，幻覚，妄想，抑うつ，不安などの精神症状を伴いやすい．ノルアドレナリンとセロトニンの再取り込み阻害作用をもつduloxetineの非ドパミン症状に対する効果を調べた．【方法】3名のPD患者に文書で同意を得た後，duloxetine 20 mgを朝食後に内服してもらい，投与前，投与後4週，12週目にUnified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）とmini-mental state examination（MMSE），Neuropsychiatric Inventoryを評価し，治療後4ヶ月の時点で脳血流量の変化を調べた．【成績】Duloxetine投与4週間以内に，幻覚，妄想，不安，抑うつの著明な改善がみられた．MMSEとアパシーは変化しなかった．運動症状では，声量が増加し，手足の反復動作の振幅とリズム保持が改善し，座位や立位時の姿勢がのび，歩行が安定し，転倒が減少した．このため，UPDRS subscase I，II，IIIすべてが改善がした．治療開始3ヶ月目には，患者は日々の運動や趣味を再開し，起立性低血圧の改善もみられた．全例で頭頂葉の明らかな血流改善を認めた．【考察】Duloxetineは PDDの精神症状と体軸徴候に対し有効である可能性がある．

P(2)-129
パーキンソン病の消化管運動機能障害におけるnizatidineの効果

[1]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学神経内科
岡　尚省[1]，豊田千純子[1]，余郷麻希子[1]，梅原　淳[1]，
持尾聰一郎[2]

目的：パーキンソン病（PD）では消化管機能障害は約90%の症例で認められ早期から出現する自律神経障害のひとつである．今回我々は，PDの消化管自律神経機能障害に対するnizatidineの効果をGastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）を用いて評価・検討した．
対象：PD患者28例（年齢72.2歳，罹病期間5.0年，重症度UPDRS 23.1）である．対照としてPD以外の21例（71.8歳）についてもGSRSの評価を行った．
方法：PDにおいてnizatidine 300 mgの投与前と投与後2週間目と4週目にGSRSで消化管機能障害を評価した．GSRSは逆流症状，腹痛，消化不良，下痢，便秘の各項目と全体スコアを数値化して評価を行った．さらに，PD患者の年齢，罹病期間，重症度，起立性低血圧（OH），coefficient of variation of R-R interval（CVR-R），MIBG心筋シンチグラフィ（H/M比）などの臨床的諸因子との関連についても検討した．
結果：PD患者では対照者に比べ消化不良，便秘，全体スコアでそれぞれ有意に高値であった．年齢，罹病期間，重症度，OH，H/M比との関連はなかった．nizatidine投与後2および4週目において消化不良，下痢，便秘および全体スコアが有意に改善した．nizatidine投与で改善した群（n＝15）ではしない群（n＝13）に比べH/M比が有意に大きかった．また，nizatidine投与で改善しない群では対照者に比べCVRRが低値でOHも高度であった．
結論：PDでは消化不良および便秘を認めるが臨床的諸因子との関連はなかった．nizatidineはPDの消化不良，下痢，便秘症状を改善し，とくに心血管系自律神経機能障害の軽度の例で有効であった．

P(2)-130
パーキンソン病の開眼失行に対するオキシブプロカイン塩酸塩の有用性

国立病院機構宇多野病院神経内科，臨床研究部
高坂雅之，大江田知子，小畑　馨，朴　貴瑛，中野　仁，
梅村敦史，冨田　聡，林隆太郎，山本兼司，澤田秀幸

【目的】昨年本学会において，パーキンソン病（PD）と進行性核上性麻痺に合併した開眼失行（ALO）に対して，眼科用表面麻酔薬である0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼が有効であることを少数例の検討で報告した．本研究ではPDのALO症状に注目し，さらに症例を重ねたので報告する．【方法】ALOを合併したPD 7例に対して，オキシブプロカイン塩酸塩と対照として生理食塩水を点眼するランダム化プラセボコントロールクロスオーバー試験を行った．10秒間強く閉眼した後に開眼を指示，開眼までに要する時間（COT）を指標とし，点眼前と点眼後1分間から13分間まで1分毎に測定した．オキシブプロカイン塩酸塩点眼時および生理食塩水点眼時のCOTの変化をTwo-way Repeated measure ANOVAを用いて比較検討した．【結果】オキシブプロカイン塩酸塩点眼により，点眼後全ての時間でCOTは短縮し有意な改善を認めた（$p<0.05$）．【結論】オキシブプロカイン塩酸塩点眼はPDに合併したALO症状に即効し，ALO治療への臨床応用が期待される．

P(2)-131
パーキンソン病の抑うつ症状とQOLに対する鍼治療の効果：オープン試験

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科
志茂田典子，大宮貴明，湯浅龍彦

【目的】パーキンソン病（PD）患者に対する鍼治療（APU）の効果を検証し，PDの治療戦略を考察しQOL向上に資する．【方法】対象は，L-dopa等服薬加療中のPD患者19名（男性10名，女性9名），平均年齢66.7±9.7歳．試験開始時HYは1.5以下3名，2～2.5：4名，3～3.5：10名，4以上2名．APUは週1回計9週施療．試験期間中は投薬内容変更せず．APU施療1・5・9週目の各施療前にMMSE・BDI・UPDRS・PDQ39を測定．【結果】MMSEでは，APU開始前（pre）で19名全員が21点以上であった．初回BDIの結果より10点以下を正常群，11点以上を抑うつ傾向群とし，各測定項目でpreとの変化量を比較した．BDIでは，抑うつ傾向群が5・9週目で低下した（$p<0.01$）．UPDRSでは，Totalで，正常群が9週目（$p<0.05$），抑うつ傾向群は，5週目（$p<0.01$）・9週目（$p<0.05$）で低下した．UPDRS下位項目では，正常群のpart1，part3が9週目で低下（$p<0.01$），抑うつ傾向群では，part1，part2，part3のいずれにおいても5週目で低下した（$p<0.01$）．PDQ39では，Totalが5・9週目で低下（$p<0.01$），正常群は9週目（$p<0.01$），抑うつ傾向群では5・9週目で低下した（$p<0.01$）．【考察および結論】19名のPDにAPUを施療，BDI，UPDRS，PDQ39でスコアの改善を見た．平均改善率は，BDI53.6%（正常群39.3%，抑うつ傾向群60.3%），PDQ39-Total45.9%（正常群54.8%，抑うつ傾向群32.6%），UPDRS-Total29.9%であった．APUはPDの抑うつ症状とQOL改善に資し，薬効の減衰した例に対しても寄与する可能性が示唆された．以上，APUは，補完医療として試みるべき価値がある技術である．

P(2)-132
パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術前後での自律神経機能変化

[1]千葉大学病院神経内科，[2]千葉大学病院脳神経外科
山中義崇[1]，朝比奈正人[1]，片桐　明[1]，藤沼好克[1]，
赤荻悠一[1]，内山智之[1]，樋口佳則[2]，佐伯直勝[2]，桑原　聡[1]

【背景と目的】視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）はパーキンソン病（PD）におけるwearing-off現象やdyskinesiaなどの運動症状改善に有効である一方で，非運動症候を悪化させる可能性が指摘されている．我々はPDの非運動症候である自律神経症候に対するSTN-DBSの影響を調べるため，PD患者においてSTN-DBS施行前後の自律神経機能を評価した．
【方法】対象はPD17例（年齢64±6.7歳［平均±標準偏差］）．心循環系自律神経機能としてR-R間隔変動係数（CVR-R）と70°head-up tilt試験，皮膚交感神経機能として手掌部での交感神経性発汗反応（SSwR）と皮膚血管運動反射（SkVR）の評価をSTN-DBS施行前および手術3カ月後で行った．
【結果】STN-DBS後，全例で運動機能は改善（off時updrs3rd：46±11→18±11）し，PD治療薬は減量された（L-dopa換算：842±192mg→484±186mg）．STN-DBS前後の各指標の数値は，CVR-Rは不整脈例を除去した13例にて1.7±0.9%→2.1±1.0%，head-up tilt試験での起立による変化は収縮期血圧-13±19mmHg→-16±22mmHg，拡張期血圧-5.6±8.8 mmHg→-4.7±13.7mmHg，脈拍11±5.9/分→10±6.5/分であり，全て有意な変化はみられなかった．SSwR振幅とSkvR減少率に有意な変化はなかった．一方で個々の症例を見てみると，術後に起立性低血圧を生じた症例が2例，起立性高血圧を生じた症例が2症例存在した．
【結語】STN-DBS施行後，自律神経機能に顕著な変化はなかったが，起立時の血圧変化に対する調節が障害される可能性がある．

P(2)-133

視床下核脳深部刺激療法はパーキンソン病の消化管運動機能を改善しうる

[1]千葉大学神経内科，[2]千葉大学消化器内科，[3]千葉大学脳神経外科，[4]千葉県立循環器病センター脳神経外科，[5]千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部，[6]千葉大学精神神経科
内山智之[1]，新井英二[2]，新井誠人[2]，樋口佳則[3]，山本達也[1]，平野茂樹[1]，青柳京子[3]，永野　修[4]，山中義崇[5]，朝比奈正人[1]，椎名明大[6]，伊豫雅臣[6]，佐伯直勝[3]，桑原　聡[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の非運動症状のひとつに消化管運動の機能異常がある．これらは，特に運動症状の変動，運動合併症をきたしている進行期 PD 例において，抗パーキンソン病薬，特にレボドパ製剤の消化管吸収に影響を及ぼしているほか，胃部不快，吐気，腹部膨満感，食欲低下などの消火器症状，排便困難感，便秘など排泄障害の原因になっていると考えられている．視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）は運動症状の変動，運動合併症のほか，最近ではいくつかの非運動症状を改善するとの報告が散見されるが，消化管運動の機能異常に対する効果に関する報告は，我々の知る限りでは無い．一方で，臨床上，STN-DBS 後，消化管，特に大腸・直腸の機能異常によると思われる腹部膨満感，排便困難感，便秘などが改善するといった症例を経験することが少なくない．今回，進行期 PD の消化管，特に大腸・直腸の運動機能の特徴とそれらに対する STN-DBS の効果を観察しえたので報告する．【対象】運動症状の変動，運動合併症に対し，STN-DBS を施行した PD 患者11名．【方法】STN-DBS 前後の大腸・直腸の運動機能について，放射線不透過マーカーを用いた大腸通過時間の測定を用いて観察した．【結果】術前，S 状結腸直腸通過時間を最長とする outlet obstruction 型が最も多く（63.6%），次いで左側通過時間を最長とする colonic inertia 型が多かった（27.3%）．また平均全大腸通過時間は55.1±29.4時間であった．一方で，術後3ヶ月では，outlet obstruction 型が最も多いままであったが（54.5%），全大腸通過時間は11例中8例で減少しており，平均全大腸通過時間も44.9±33.8時間と減少していた．【結論】STN-DBS はパーキンソン病の消化管，特に大腸・直腸の運動機能を改善しうると考えられた．

P(2)-134

パーキンソン病の Camptocormia に対する視床下核脳深部刺激療法の長期効果

[1]北里大学医学部神経内科学，[2]北里大学医学部脳神経外科学，[3]北里大学病院精神神経科
井島大輔[1]，滝山容子[1]，佐藤澄人[2]，荻野美恵子[1]，礒本明彦[3]，濱田潤一[1]

【背景・目的】Camptocormia（CC）はレボドパ反応性に乏しく，脳深部刺激療法が効果ありと言われているが，数年以上の長期効果や刺激部位の選択等について未だ報告が少なく不明な点が多い．今回我々はパーキンソン病の CC に対する両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）の長期効果を前向きに検討した．【方法】対象は当院施行の STN-DBS 症例で CC（屈曲40°<）を呈した2例．症例1：40歳代後半男性．安静時振戦なく筋固縮と動作緩慢主体．発症7年より前屈姿勢，wearing-off が出現し9年目に両側 STN-DBS を施行した．症例2：60歳代後半女性．安静時振戦，筋固縮と動作緩慢あり．発症8年で姿勢反射障害，wearing-off が出現．発症12年で on-off，すくみ足，前屈姿勢が出現し13年目に両側 STN-DBS を施行した．2例とも CC は ON 時間でも出現し薬剤反応性に乏しかった．CC 出現から手術までの期間は各々2年と1年，術後フォローアップ期間は45か月，40か月である．術前後の CC 改善度（%），UPDRS Part III，LED（mg），XP・CT・MRI 等による骨・筋変性の有無を検討した．【結果】2例とも術後より CC は劇的に改善し効果は1か月間持続したがその後緩徐に増悪した．前屈度について，術前に対する術後1か月，最終フォローアップ時，各々の改善率（%）は，症例1で100，62.5，症例2で91.4，71.4だった．UPDRS（ON）の改善率は症例1で45.5，27.3，症例2で80.6，55.6であり，固縮・動作緩慢項目の低下もみられた．術前後の LED（mg）変化は症例1で1474から832（56.4%），症例2で880から915（104%）だった．術前画像では2例とも脊椎変化は認めたが傍脊柱筋の明らかな萎縮・変性はなかった．【考察・結論】STN-DBS の CC への効果は長期には減弱するが，固縮・動作緩慢への効果も低下したのに対し，投薬の増量なく術前に比し60%以上の改善度を維持しており，有用と思われる．要因として CC 出現2年以内の施行で筋萎縮・変性がなかったことが示唆された．

P(2)-135

視床下核深部刺激術（STN-DBS）前後におけるパーキンソン病患者の指タップ運動の定量的解析

[1]大阪大学神経内科・脳卒中科，[2]国立病院機構刀根山病院神経内科，[3]大阪府立急性期総合医療センター神経内科，[4]日立製作所中央研究所
横江　勝[1]，遠藤卓行[2]，深田　慶[3]，神鳥明彦[4]，望月秀樹[1]，佐古田三郎[2]

【目的】パーキンソン病患者を対象として，視床下核深部刺激術（STN-DBS）前後における指タップ動作を評価するために，磁気センサ型指タップ計測装置を用いて定量的解析を行った．【方法】パーキンソン病患者5名を対象とし，STN-DBS 施行前後での臨床症状について Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）partIII で評価を行った．一方，指タップ運動については磁気センサ型指タップ計測装置を用いて，指タップ運動の振幅および速度の解析波形の変化を観察するとともに，その速度，振幅，リズム，回数に関する5個のパラメータを抽出し，定量的解析を行った．【結果】STN-DBS 施行前後において，速度および振幅の解析波形自体の改善が認められた．また，パラメータ解析では，振幅および速度の改善は認められたが，リズムおよび回数については必ずしもすべての症例で改善は認められなかった．【結論】磁気センサ型指タップ解析装置は STN-DBS などの治療前後の上肢の定量的機能評価を行うには，有用なツールであることが示唆された．

P(2)-136

パーキンソン病に対する視床下核脳深部刺激術における composite targeting と multi track recording に関する検討

[1]公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科，[2]公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院脳神経外科
坂本光弘[1]，斎木英資[1]，渡邉　充[1]，戸田弘紀[2]，西田南海子[2]，岩崎孝一[2]，松本禎之[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者の視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）の際の MRI を用いた composite targeting と multi track recording による生理学的同定の有用性を検討する
【方法】対象は STN-DBS を施行した PD 患者25例．両側植え込み23例，左側一側2例，計48側．植え込みに際しては MRI を用いた composite targeting により記録電極刺入目標点を設定し，この経路を center track（C）とした．C から2mm 間隔で口側に anterior（A），外側に lateral（L）を設定し，原則としてこの3極を記録に用い，一部の症例で尾側に posterior（P）を追加して4極を記録に用いた．生理学的評価と試験刺激によって最終植え込み track と座標を決定した．
【結果】刺激電極が植え込まれた track は右側では C9例，A9例，L9例，左側では C12例，A 6例，L6例，P1例であった．刺入目標点の前交連（AC）と後交連（PC）を結ぶ中心線からの側方偏位は，L に植え込まれた症例で11.4mm，A，C，P に植え込まれた症例で11.3mm と差を認めなかった．AC-PC 中点からの尾側への偏位は A に植え込まれた症例で2.3mm，C，L に植え込まれた症例で2.1mm と差を認めなかった．
【結論】composite targeting と multi track recording はいずれも適切な刺激電極植え込みに有用であり，両者を用いることによって植え込み位置の適切な選択に寄与すると考えられた．

P(2)-137

視床下核脳深部刺激術後のパーキンソン病患者における言語障害の解析

[1]名古屋大学神経内科，[2]名古屋大学脳神経外科
坪井　崇[1]，田中康博[1]，原　一洋[1]，伊藤瑞規[1]，渡辺宏久[1]，祖父江元[1]，前澤　聡[2]，中坪大輔[2]，梶田泰一[2]

【目的】パーキンソン病（PD）において，視床下核脳深部刺激術（STN-DBS）の運動機能障害改善に対する有用性は確立されている．一方で，STN-DBS 後に言語障害が出現もしくは悪化する例があることが報告されている．しかし，その臨床的な特徴や手術をしていない PD 患者との比較は十分に解析されていない．そこで今回我々は，STN-DBS 後の PD 患者の言語障害の特徴を多数例で検討した．【方法】対象は STN-DBS を受けた60例（平均発症年齢53.7歳，平均罹病期間14.2年，平均検査時年齢67.9歳）．UPDRSIII，UPDRSIV，PDQ-39，Schwab& England Scale，音声機能として，発話明瞭度・発話自然度・吃音尺度・嗄声度・発声持続時間・音響分析・声のハンディキャップ指数，MMSE・MoCA を含む高次脳機能検査を施行した．また，UPDRSIII を一致させた DBS を受けていない PD20例と比較検討した．【結果】DBS 群では非 DBS 群に比べて声量の低下，努力性嗄声，発話の短い途切れ，声のふるえ，開鼻声，構音の歪み，大きさの過度の変動，嗄声度を有意に多く認め（p<0.01），特に声量の低下と努力性嗄声の差が顕著であった．DBS 群の発話明瞭度は2.66±1.05，発話自然度は3.54±1.14と非 DBS 群に比べて有意に不良で（p<0.01），中等度から重度の吃音を24%に認めた．言語障害は罹病期間，DBS 施行から検査までの期間，UPDRSIII，MoCA，MMSE との有意な相関を認めなかった．【結論】DBS 施行後の PD では有意に構音障害の頻度が高く，声量の低下，努力性嗄声，発話自然度の低下，重度の吃音も24%に認めた．努力性嗄声は痙性構音障害に特徴的とされ，DBS 刺激が皮質延髄路に影響を及ぼしている可能性を示唆するものの，吃音，声のふるえ，大きさの過度の変動の異常所見等からは，発話のリズム中枢や小脳視床路にも影響を及ぼしている可能性が示唆された．また，罹病期間，UPDRSIII，高次脳機能障害との関連も無いことから PD の進行と独立した病態である可能性が考えられた．

P(2)-138

パーキンソン病の STN-DBS 術前後の髄液5-HIAA とうつ，認知機能スケールの変化

[1]横浜市立大附属市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大附属市民総合医療センター脳神経外科，[3]横浜市立大医学部神経内科
島村めぐみ[1]，杉山美紀子[1]，桃尾隆之[1]，岸田日帯[1]，川崎　隆[2]，黒岩義之[3]

【背景】近年，パーキンソン病患者（PD）における STN-DBS 療法の取り組みが増加している．STN-DBS で運動機能が改善する症例が多く見られる一方，ADL が改善したにもかかわらず，抑うつ症状や躁症状，過度の感情反応，自殺などの精神症状の悪化がみられる症例が報告されている．加えて DBS により前頭葉の運動遂行機能や言語の流暢性が低下するといった報告も数多く見られる．精神症状の原因として，視床下核の内腹側に存在する辺縁系への電気刺激による影響，認知機能低下に伴う症状，運動機能が改善したことによる環境の変化などの原因が考えられているが，見解の一致がみられていない．
【目的】今回我々は，STN-DBS 術前と術直後，長期経過中に PD 症例のセロトニン代謝産物である脳脊髄液の5-HIAA を測定し，うつスケールや MMSE の経時的変化や相関についても検討した．
【方法】当院で STN-DBS を行った PD10例（男性4例，女性6例，年齢67±7歳）の術前と術直後，術後半年，一年以降の脳脊髄液5-HIAA 濃度は個人差が大きく，有意差はみられなかったが術直後に低下し，6ヶ月以降に増加する傾向が見られた．抑うつ症状については，ほぼ全ての症例で術前に抑うつがみられたが，術前後，術後1年以上後に有意な変化は見られなかった．認知機能についても同様であった．抑うつの程度と認知機能低下とは有意な相関が見られた．【考察】STN-DBS 後の PD では，術後に5-HIAA の有意な低下は見られなかった．DBS 後にみられる抑うつ症状は，認知機能低下と関連していることが示唆された．

P(2)-139
両側 STN-DBS 術施行1年後のパーキンソン病患者で前頭葉機能低下は見られない

[1]横浜市立大学市民総合医療センター神経内科，[2]横浜南共済病院神経内科，[3]横浜市立大学附属市民総合医療センター脳神経外科，[4]横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
岸田日帯[1]，島村めぐみ[1]，桃尾隆之[1]，岡本光生[2]，
高橋慶太[1]，斎藤麻美[1]，川崎　隆[3]，濱田幸一[3]，黒岩義之[4]

【目的】パーキンソン病（PD）での視床下核（STN）の深部脳刺激（DBS）では，運動症状が改善しても言語想起や会話での情報処理の能力などに軽度低下がみられ，前頭葉線条体の機能障害を来す，という報告がある（JNNP 2008；79：789–95）．私達はSTN-DBS術前と術後1年経過した時点で，患者の前頭葉機能が低下しているのかを比較検討した．【方法】7名のSTN-DBS術を施行したPD患者それぞれで，レーヴン色彩マトリックス検査，ウィンスコンシンカードソーティング・テスト，STROOP TEST，Frontal Assessment Batteryを術前後に施行し比較検討した．【結果】DBS施行時の平均年齢は64.3歳，症例ごとに検査結果を比較すると，視知覚的類推能力，注意機能や反応抑制能力の向上などが認められた．すべての患者で同時期には運動機能改善，薬剤減量が実現できており，患者の手術に対する満足度は高い．【結論】STN-DBS手術による前頭葉機能低下は認めなかった．術後の電圧調整，高次機能・精神症状のフォローなど，神経内科医が果たすべき役割は大きいと考えられる．

P(2)-140
視床下核脳深部刺激術（STNDBS）の非適応例の理由

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]東京臨海病院神経内科，[3]順天堂大学医学部付属順天堂医院脳神経外科
中島明日香[1]，下　泰司[1]，三沢司保子[2]，西川奈津子[1]，
大山彦光[1]，中島　円[3]，石井尚登[3]，新井　一[3]

【目的】STNDBSはパーキンソン病の運動合併症に対する有効な治療法として広く認識されている．しかし，厳密な適応基準はまだない．本研究ではSTNDBS施行施設に適応評価目的で入院となったパーキンソン病患者のうちSTNDBS施行に至らなかったその理由およびその後の経過についての調査し，STNDBSの適切な導入時期について検討した．
【方法】STNDBS評価目的で入院となったが施行に至らなかった連続42症例で，どの症状に対してSTNDBSを検討することになったのか，年齢，臨床症状（UPDRS part3），内服薬量，施行に至らなかった理由，その後の臨床症状の変化について調べた．
【結果】平均年齢は65.3歳（51歳–80歳）であった．紹介医が最もSTNDBSを行うことを考慮した理由はwearing offであり（38例90.5%），次いで，Levodopa induced dyskinesias（LIDs）（19例45.2%）であった．42例のUPDRS part3の点数はon時19.8±10.5，off時35.7±14.0（mean±SD），であり，平均内服薬量は987.5±362.1 mg（レボドパ換算量）であった．STNDBS施行にいたらなかった理由として最も多かったのは薬物治療によりコントロール可能となった（30例71.4%）であり次いで認知症の存在（5例11.9%）であったが，入院中に薬物治療でコントロール可能となった症例のうち4例（13.3%）では平均193.2±113.4日後にSTNDBSを施行することとなった．
【考察】STNDBSを施行する際には，術前に詳細な症状評価が必要であり，まだ薬物治療を行う事で導入時期を遅らせることが可能ではあるが，年齢や，投薬量を考慮して慎重に決定する必要がある．

P(2)-141
STN-DBS 適応外症例に対する GPi-DBS の有用性

[1]北里大学医学部神経内科学，[2]北里大学医学部脳神経外科学，[3]北里大学病院精神神経科
滝山容子[1]，佐藤澄人[2]，礒本明彦[3]，井島大輔[1]，古澤英明[1]，
飯塚高浩[1]，梁　正淵[1]，荻野美恵子[1]，荻野　裕[1]，濱田潤一[1]

【目的】パーキンソン病の脳深部刺激療法（DBS）では運動機能改善効果や投薬量減量の点で視床下核（STN）刺激が多く行われているが，淡蒼球内節（GPi）刺激の選択基準を明確にする目的でその有用性について検討した．【方法】対象は当院におけるDBS適応検討でSTN-DBS適応外とされGPi-DBSを施行した3例．UPDRS part III，認知精神機能検査：知的機能（WAIS-R，MMSE），記銘力（脳研式），遂行機能（TMT，語流暢性，WCST），皮質下機能（日本語版HIV dementia scale），抑うつ（SDS）の評価，脳波，頭部MRI，脳血流SPECT所見より特徴を検討した．【結果】症例1：60歳代男性．wearing-off（Yahr II/IV）ありUPDRS（on/off）は34/41，強いdyskinesiaとoff期のすくみ足を認めた．知的機能低下傾向（MMSE 26），記銘学習効率低下，遂行機能障害あり．脳波で前頭部に除波混入．両側前頭・頭頂・後頭葉血流低下あり．症例2：40歳代後半女性．精神発達遅滞あり．wearing-off（Yahr III/V）ありUPDRS（on/off）は37/42，dyskinesiaとすくみ足を認めた．軽度知的障害（TIQ 59，MMSE 21），記銘力障害，遂行機能障害あり．全般性脳血流低下あり．症例3：50歳代前半男性．うつの既往あり．wearing-off（Yahr IV/V）ありUPDRS（on/off）は61/108．offは6時間/日でほぼ全期で激しい発声を伴う振戦，発汗を伴うdyskinesiaあり．記銘学習効率低下，遂行機能障害，皮質下機能障害，抑うつ傾向（SDS 49）あり．両側前頭側頭葉萎縮と前頭葉血流低下を認めた．GPi-DBS施行例は全例で遂行機能・記銘学習効率低下と前頭葉脳血流低下があり，2例で知的機能低下，1例で抑うつ傾向，前頭側頭葉萎縮を認めたが，術後全例で明らかな認知機能・精神症状増悪なく運動機能は改善しwearing-offは消失．抗パ剤は術前と同等か増量された．【結論】知的機能・遂行機能障害，精神疾患等でSTN-DBS適応外の症例にもGPi-DBSの有用性が期待できる．

P(2)-142
長期経過する進行性核上性麻痺疑い例の臨床的検討

[1]貴田神経内科・呼吸器科・内科病院神経内科，[2]高尾循環器科・内科，[3]健康保険諫早総合病院神経内科，[4]久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門神経内科，[5]聖マリア病院神経内科，[6]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座感染分子解析学
貴田秀樹[1]，楠原智彦[1]，松本富枝[1]，高尾雅巳[2]，長郷国彦[3]，
西浦義博[3]，谷脇孝恭[4]，綾部光芳[4]，庄司紘史[5]，佐藤克也[6]

目的：進行性核上性麻痺は比較的経過が速く罹病期間は6年前後とされているが，一方，長期経過をとった例も知られている．我々は臨床的に進行性核上性麻痺を疑われ長期経過をとる例の臨床的特徴を知る目的で検討した．方法，対象：1990年以降，当院で経験した9年以上歩行可能であった進行性核上性麻痺疑い例，5例（男1例，女4例）について臨床症候を検討した．全例でMIBG心筋シンチ，MRI施行し，電気生理学的検査，認知機能検査を施行した．一例では髄液リン酸化タウ蛋白を測定した．結果：発症年齢は65–78歳で，初発症状は全例，振戦で発症し，2例はすくみ足を伴って発症していた．初期診断はいずれもパーキンソン病と診断されていた．L-DOPAの反応が悪く，すくみ足は他の3例では3-7年で出現．全例で進行増悪し，すくみ足に伴う易転倒が発症後3-8年後にみられた．一方，振戦はすくみ足の増悪に伴い減少，消失していた．瞳孔障害は5–15年後に出現，眼球下転障害は発症後6-13年後出現，1例は9年経過後も眼球運動障害はみられていない．頚部後屈は9–14年でみられたが，17年経過で永眠した例と10年経過中の例では認めてない．2例で開眼失行を認めた．4例で経過中に眼振を認め，うち3例は一過性であったが，1例は発症後10年目に出現し，17年目に永眠するまで持続した．認知症は3例で発症後6–11年目に認められたが9年経過中の例と20年経過中の例では明らかな認知症は認めていない．MRI画像は全例で中脳被蓋の萎縮を認め，MIBG心筋シンチでは取り込み低下は認めなかった．考察，結語：振戦が初発症状でL-DOPAの反応が悪く，すくみ足が比較的早期に出現し，眼球下転障害や頚部後屈の出現の遅い例では進行性核上性麻痺でも長期の経過をとる可能性がある．

P(2)-143
進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症におけるダイナミック平衡機能の検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]浜松医科大学第一内科
八木宣泰[1]，寺田達弘[2]，小尾智一[1]，杉浦　明[1]，山崎　明[1]，
溝口功一[1]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）/大脳皮質基底核変性症（CBD）では易転倒性が臨床上大きな問題となる．この病態を検討するために動的平衡機能を検討した．
【方法】対象は自立歩行可能で，臨床的にPSP/CBDと診断した13例（64歳–83歳，平均年齢71.1歳，男3，女10例）．ダイナミック平衡機能測定装置イクイテストMPS-3102を用いて，感覚統合機能テスト（SOT）を施行した．SOTは6種類で，視覚と体性感覚に対して遮断や混乱をおこさせ，立位における視覚，前庭，体性感覚の関与を評価した．SOTにより全体的なバランスの指標であるComposite Equilibrium Scoreを算出した．加えて，体性感覚からの入力を使用する能力（SOM），視覚からの感覚入力を使用する能力（VIS），前庭からの感覚入力を使用する能力（VEST），感覚情報が正しくない場合に視覚からの入力に頼ろうとする度合い（PREF）の各スコアを算出した．対照群は神経学的に異常所見を認めない18名（平均年齢68.1歳，男5，女13例）である．
【結果】PSP/CBD群では正常対象群と比較して，Composite Equilibrium Scoreの低下を認めた．また，VIS，VESTの低下を認めた．
【考察】PSP/CBD群では全般的な動的平衡機能が有意に低下しており，感覚統合に障害があることが示唆された．特に視覚および前庭からの情報処理の低下を認めた．視覚機能については，網膜から一次視覚領の障害や前頭葉が関連する視覚処理系の各段階での異常が，前庭機能については前庭神経核群から視床を経由した頭頂葉と側頭葉への経路や小脳への経路の障害があげられる．これらはいずれも平衡覚に重要な役割を果たしており，PSP/CBD症例の易転倒性に関与している可能性があり，さらに症例を蓄積して検討する必要がある．

P(2)-144
進行性核上性麻痺終末期病像の検討―高炭酸ガス血症を中心に―

[1]国立病院機構医王病院神経内科，[2]医王病院神経内科，[3]医王病院呼吸器内科
駒井清暢[1]，石田千穂[2]，高橋和也[2]，古川　裕[2]，本崎裕子[2]，
池田篤平[2]，田上敦朗[3]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）の進行期では，特徴的な神経症状や気道感染症の合併などはよく知られているが，呼吸換気状態についての記載は多くない．我々はPSP終末期に著しい高炭酸ガス血症を呈した例の経験をきっかけに，PSPにおける高炭酸ガス血症の頻度や病像に関わる因子を調べ，PSPにおける高炭酸ガス血症の病態を明らかにすることを目的とした．
【方法】2008年1月から2011年11月までに当院で死亡を確認した92例を対象に，PSP例を抽出して死亡時の状態，高炭酸ガス血症の有無などについて診療録を後ろ向きに調査した．
【結果】対象92例の死亡時臨床診断または剖検診断は，筋萎縮性側索硬化症（ALS）41例，筋強直性ジストロフィー（MyD）10例，パーキンソン病およびレビー小体型認知症7例，多系統萎縮症（MSA）7例，PSP 6例，プリオン病5例，MyD以外の筋疾患4例，その他11例だった．PSPと診断された6例の死亡時年齢は平均79.7（70～86）歳，罹病期間は平均8.2（3～11）年，4例で剖検が行われ病理診断が確定していた．全例が死亡前1年以内に複数回の肺炎罹患歴があり，4例で死亡時に肺炎を合併し，1例に大量胸水を認め，1例は窒息死だった．窒息例以外の5例中4例の終末期に高炭酸ガス血症が確認されており，残りの1例では呼気終末炭酸ガス濃度が進行性に上昇した．
【考察】神経疾患で観察される高炭酸ガス血症は，呼吸筋麻痺や中枢性肺胞低換気を背景に，ALSやMSAの進行期で観察されることが多い．今回の調査では，PSP終末期においても高頻度に高炭酸ガス血症が観察されていた．肺炎などの呼吸器合併症の影響はあるが，中枢性低換気状態であった可能性がある．これまでPSPにおける高炭酸ガス血症の出現頻度や機序についての報告はなく，少数例の検討ではあるがPSPの終末期ケアを考える上でも重要な知見である．

P(2)-145
すくみ足を伴うパーキンソン症候群における歩行解析

[1]大阪大学医学部神経内科，[2]大阪大学基礎工学研究科，[3]刀根山病院神経内科
棚橋貴夫[1]，寺村俊哉[2]，吉田信久[2]，山本智久[2]，鈴木康之[2]，野村泰伸[2]，遠藤卓行[3]，藤村晴俊[3]，望月秀樹[1]，佐古田三郎[3]

【目的】すくみ足の歩行解析は主にパーキンソン病で行われており，パーキンソン症候群での報告は見当たらない．本研究では，発症早期より加速・すくみを認めるものの筋強剛や振戦が軽微な症例を，進行性核上性麻痺，pure akinesia，primary progressive freezing of gait 等を包括した疾患群としてすくみ足症候群とし，歩行解析におけるパーキンソン病との相違を検討する．【方法】発症3年以内にすくみ足をきたし，UPDRS 筋強剛スコアが各部位で1点以下の症例をすくみ足症候群とした．すくみ足症候群（FOG-S）8例，すくみ足を伴うパーキンソン病（PD+FOG）4例，すくみ足のないパーキンソン病（PD-FOG）7例につき，踵に装着した加速度・角速度センサを用いて直線20m と左右180°ターンの解析を行った．特徴量として，直線歩行時のストライド時間の変動係数（CV），遊脚期の左右差（GA），左右位相差（PCI），ターン時のストライド時間最小値（MIN），左右位相のズレ（φ）を抽出した．すくみ足時のデータを除外し，ターンの解析は FOG-S 6例，PD+FOG 2例で行った．【結果】FOG-S 群では直線歩行時の CV，GA，PCI の異常は軽度であった（CV 3.52±1.56/7.27±6.62/2.60±1.23，GA 3.62±3.73/16.1±17.4/4.92±2.81，PCI 6.29±1.70/14.2±12.1/6.16±2.00）．ターン時のストライド時間最小値は FOG-S，PD+FOG とも直線時より低下していた（右826.7±119.1/806.67±68.3/956.2±76.22，左860.0±38.08/805.0±77.78/951.7±85.83ms）．位相のズレは FOG-S・PD+FOG とも軽度増大していた（φ：右7.90±2.84/5.81±4.31/4.77±1.77，左4.93±2.00/6.33±4.89/5.28±3.00）が，直線時より増大しているのは FOG-S のみであった．FOG-S のうち歩幅正常の症例（3/6例）では，MIN・φにターン方向による差を認めた．【結論】FOG-S では直線歩行時の異常は軽度だが，ターン時にリズム障害・両下肢間協調運動障害が出現し turn hesitation をきたしている可能性がある．

P(2)-146
純粋無動症のすくみ足歩行と認知機能におけるドネペジルの効果

汐田総合病院神経内科
菊池雷太，瀧瀬康洋，新村浩透，廣瀬真次，南雲清美，塩田純一

【目的】純粋無動症のすくみ足歩行と認知機能に対するドネペジルの効果を検証する．
【対象】純粋無動症2例（年齢：62歳，80歳．性：男性．経過年数：2年．重症度：歩行器レベル，杖歩行．）
【方法】ドネペジル5mg の投与前と投与2週から4週後に評価した．
1．すくみ足歩行については歩行分析器を用い，歩行スピードを計測した．
2．認知機能については MMSE，HDS-R，FAB で評価した．
【結果】1．すくみ足歩行については症例1では38.1cm/秒から41.7cm/秒（10%）と改善し，症例2では75.6cm/秒から68.9cm/秒（9%）と増悪した．
2．認知機能については症例1では投与前から満点で変化なく，症例2では FAB は12点で変化なく，MMSE は24点から26点，HDS-R は23点から26点と改善した．
【考察】純粋無動症のすくみ足歩行においてドネペジルの効果が期待できるとする報告（2004年神吉ら，2004年檜皮谷ら）がある．本検討ですくみ足歩行は1例が改善し，1例が増悪した．この改善例はストライドが減少したものの，歩隔が狭小した．これは安定性が向上したことも示唆され，ドネペジルが寄与した可能性がある．認知機能については1例で改善し，1例は投与前から満点であった．このことから認知機能についても効果がある可能性がある．

P(2)-147
ドロペリドールの投与により急性ジストニアを呈した2症例

[1]福岡大学病院神経内科，[2]福岡大学麻酔科
柳本祥三郎[1]，津川　潤[1]，合馬慎二[1]，坪井義夫[1]，比嘉和夫[2]

【目的】フェンタニルの持続静注や持続的硬膜外投与は術後疼痛管理として一般的に使用されている．オピオイド投与の副作用として悪心・嘔吐を伴うため，制吐目的にフェンタニル投与と同時にドロペリドールを投与する方法が用いられている．今回，術後疼痛管理としてフェンタニル・ドロペリドールの持続静注・硬膜外投与後の両者で頸部・四肢に筋固縮が出現した2症例を経験したので報告する．【方法】1例目は17歳男性．左第3中足骨腫瘍に対して腫瘍摘出・骨移植術後であった．術後の疼痛管理として，フェンタニル・ドロペリドールの Intravenus Patient Controlled Analgesia（IVPCA）による持続静注を行った．術後2日目に左頸部ジストニア，右共同偏視を認めた．意識レベルは清明であり，右共同偏視はあるものの，眼球運動障害はなかった．その他脳神経を含め神経学的異常所見は認めず頸部・左上肢・右下肢に筋固縮を認めた．2例目は41歳女性．内視鏡術後2日目の昼頃から突然右頸部ジストニアが出現した．内視鏡術後の疼痛管理としてフェンタニル・ドロペリドールによる持続硬膜外麻酔を行った．意識レベルは清明であり，脳神経を含め明らかな神経学的異常所見は認めなかったが，診察所見上軽度の疼痛を伴う頸部ジストニアを認めた．硬膜外麻酔の中止と疼痛に対してジアゼパム投与を行い右斜頸は改善した．【結果】両症例ともに，筋固縮出現後，麻酔薬の持続投与を中止することで速やかに症状の改善を認めた．【結論】硬膜外投与・静脈内投与のいずれの場合でもドロペリドール投与による錐体外路症状などの中枢神経系の副作用が出現する可能性が考えられた．

P(2)-148
ヘミバリスムを発症した患者7名の臨床的検討

帝京大学病院神経内科
大熊秀彦，岡村　亮，北國圭一，塚本　浩，畑中裕己，園生雅弘

【目的】ヘミバリスムは近年比較的予後のよい疾患であるという認識が広まっているが，我々は最近難治性で死亡の転帰をとった症例を経験した．当科で経験したヘミバリスムを発症した患者の臨床的特徴について検討する．【方法】1995年から2011年までに当科に入院したヘミバリスム患者を入院患者データベースから後ろ向きに抽出し，発症様式，原因，臨床症状．検査所見，予後などの臨床的特徴の検討を行った．【結果】7例（男性2例，女性5例）が抽出された．年齢は76.0±10.2歳（62歳～89歳）．不随意運動の症状はいずれも片側上下肢を振り回すような回旋性の要素を持った粗大な動きで，ヘミバリスムの範疇と考えられた．4例で顔面口唇部にも不随意運動を呈していた．1例は1ヶ月程度の経過で亜急性発症したが，他の6例はいずれも数日以内の経過でヘミバリスムの急性発症・進展を示した．原因として2例で症状の対側に急性期脳梗塞（1例被殻，1例視床下核）がつかまったが，1例では同側放線冠～内包に急性期梗塞あり．他の4例については対応病変が同定できなかった．高血糖性昏睡などの代謝性の誘因も明確でなく，これら5例では原因が不明であった．全例でハロペリドールなどの薬物治療を行ったが，6例では7～50日の間に症状は消失，永続的な薬物治療は不要であった．しかし視床下核梗塞によって生じた1例では，ハロペリドール極量の他多くの薬剤を使用するも無効で，継続的麻酔管理が必要となり，重症肺炎・多臓器不全を併発して，5ヶ月後永眠された．【結論】ヘミバリスムは古典的には予後不良疾患と捉えられていたが，近年種々の代謝性疾患等でもヘミバリスムが起こることが報告され，比較的予後は良いと考えられるようになった．今回の検討でも視床下核病変が明確でない6例は自然軽快したが，視床下核梗塞の一例は予後不良であった．器質的に視床下核が障害されると難治性となる可能性がある．

P(2)-149
パーキンソン病：診断の pitfall

[1]姫野病院神経内科，[2]姫野病院内科，[3]湘南ホスピタル神経内科
酒井徹雄[1]，姫野秀崇[2]，安徳恭演[3]

＜目的＞神経内科専門医にとって，パーキンソン病の診断を的確に行うことが大事であることは論を待たない．しかしながら，臨床の場ではパーキンソン病と診断して follow している間に，そうではなかった例に遭遇することがしばしばある．そのような2例を提示することにより皆様の skill up につなげていただきたい．＜方法＞2例の case study．1例目（84才女性：死亡時）2002年正月から歩行がへたになり総合病院（神経内科）にてパーキンソン病と診断，ベルマックス処方され歩行障害改善．2年後転倒し右大腿骨骨折し手術．その後リハビリ専門病院入院し，演者が主治医となり7年間診てきた．2007年メネシット2錠から3錠へ増量したところ両上肢支持しなければ歩けない状態から4点杖歩行10m 独歩できるまでに改善．しかし2008年夏から構音・嚥下障害が増悪し1．認知症，2．垂直性注視麻痺・垂直性視運動性眼振消失，3．構音障害（口蓋音の発声が悪く嗄声で小声），4．下顎反射・口輪筋反射亢進などが出現してきたため進行性核上性麻痺を疑い，MRI 検査にて中脳被蓋部萎縮を認め PSP-parkinsonism と診断，2011年8月誤嚥性肺炎で他界．2例目（69才女性）1996年右手に安静時振戦出現，9ヵ月後に総合病院でパーキンソン病と診断されアーテン内服し振戦改善．2008年お茶でむせるようになった．発病してから14年間数人のベテランの神経内科専門医によりパーキンソン病として加療されてきた経緯を有する．＜結果＞PSP-parkinsonism の1例ともう1例は，ポスター発表日に公開する．＜考察＞パーキンソン病の診断においては，PSP-parkinsonism などの可能性を念頭に置き画像所見を含め細心の注意を払った経過観察が必要である．

P(2)-150
心因性不随意運動症例の臨床的特徴と予後についての検討

新潟大学脳研究所神経内科
宇津見宏太，下畑享良，西澤正豊

【目的】心因性不随意運動（PMD）と診断した症例の臨床像および予後を検討し，治療上の問題点を明らかにする．
【方法】対象は1988～2010年に不随意運動を主訴に当科に入院し，血液検査，画像検査，電気生理学的検査等による網羅的検索の結果，原因として器質的疾患が除外され，PMD と判断された症例とした．後方視的に，年齢，性別，不随意運動の種類，発症様式，進行性の有無，基礎疾患，発症の要因，その他の神経症状の有無，自然寛解の有無，不随意運動治療薬への反応性，退院後の転帰につき調査した．
【結果】対象は8名で，年齢は29.4±15.1歳（14～54歳），男性1名女性7名であった．ミオクローヌスを3名，振戦を2名，ジストニア，ジスキネジア，チックを各1名で認めた．発症様式は急性発症3名，緩徐発症5名で，6名は症状が進行性であった．2名で心因性と考えられる感覚障害を認めた．基礎疾患としてうつ病，特定不能の人格障害，全身性エリテマトーデス，脊髄空洞症を各1名で認めた．発症の要因としては，社会生活・人間関係上の葛藤を6名で，自身ないし肉親の病気を4名で認めた．4名は入院後，病状の理解を契機に改善し，うち3例では再発を認めなかったが，1例は再発し長期に症状が持続した．入院中に改善しなかった4名のうち1名は退院の半年後，症状は消失したが，3例は退院後も改善しなかった．症状が長期間持続した4名は不随意運動に対する治療薬が効きにくく，症状は緩徐に出現し，進行性であった．
【結論】当科で経験した PMD 症例の臨床像としては，若年女性が多いこと，ミオクローヌスや振戦，ジストニアの頻度が高いことが既報と一致するが，緩徐発症例や進行性の症状を呈する症例が多い点は一致しなかった．また半数では症状が長期間持続し，予後は必ずしも良好ではなかったことから，精神科医と連携して積極的に治療介入を行う必要が考えられた．

P(2)-151
吃音を呈した進行性核上性麻痺：3症例の検討

[1]独立行政法人国立病院機構徳島病院リハビリテーション科，[2]独立行政法人国立病院機構徳島病院神経内科
谷口百合[1]，泰地治男[1]，宮田　七[1]，川道久美子[1]，
乾　俊夫[2]，有井敬治[2]，川村和之[2]，三ツ井貴夫[2]

【目的】進行性核上性麻痺（以下PSP）はパーキンソニズム，認知症に加え，易転倒性を特徴とする神経変性疾患である．我々は吃音を合併したPSPを経験したことから，その音響分析を通して病態の検討を行った．
【対象と方法】患者1は，男性．2005年すくみで発症．2008年頃言葉が吃るようになる．吃音症状は語頭音の繰り返し，引き伸ばし，ブロックを主とし，会話明瞭度は3(内容を知っていれば分かる)．患者2は，男性．2004年頃に歩行緩慢で発症．発話は小声．吃音症状は語頭音の繰り返しを主とし，会話明瞭度は3．患者3は，男性．2006年に小刻み歩行で発症．2008年に嗄声・吃音が出現．吃音症状は語頭音の繰り返し，引き伸ばしがみられ，その後無声化してしまい口形のみで吃る．会話明瞭度は4（時々分かる言葉がある）．以上の3症例について神経学的所見とともに音響分析を行った．
【結果】3症例ともに無動を中心としたパーキンソニズムがあり，特に「すくみ足」が顕著であった．認知機能（MMSE，FAB）は正常または軽度低下の範囲であった．音響分析では，患者1は語頭音の引き伸ばしが2.7秒から14.45秒あったが，文字盤指示や音声キューで0.75から2.5秒に短縮した．しかし，不適切なキューでは短縮はみられなかった．患者2・3も同様に語頭音の引き伸ばしが0.92秒から3.97秒と延長し，語句の繰り返し，言い直しなどの吃音症状がみられた．本3例は音響分析により典型的吃音と考えられた．
【結語】本症例は，吃音とともにすくみ足を伴っており，その病態にPSPの前頭葉機能の低下の関与が考えられた．

P(2)-152
MRI 矢状断を用いた神経変性疾患における脳幹・小脳萎縮の定量的評価

横浜市立大学病院神経内科・脳卒中科
橋口俊太，堀　寛子，冨田敦子，工藤洋祐，釘本千春，
上田直久，鈴木ゆめ，黒岩義之

【目的】神経変性疾患患者におけるMRI画像上での脳幹・小脳萎縮の定量的評価，各疾患の鑑別における有用性についての評価する．【方法】過去2年間に当院にて入院精査を施行し，臨床的に診断に至った神経変性疾患患者計63名（男性31例，女性32例，平均68.1歳）を対象とした．パーキンソン病（PD）16例，多系統萎縮症（MSA）18例（MSA-P 8例，MSA-C 10例），進行性核上性麻痺（PSP）11例，大脳皮質基底核変性症（CBD）12例，皮質性小脳萎縮症（CCA）6例に対して，画像解析ソフトを用いて，脳MRI T1WI矢状断での中脳/橋の面積比，第4脳室/橋の線分比，第4脳室/小脳の線分比，について比較検討した．【結果】2群間でのt検定を施行した結果，PSP群は他疾患と比較して有意に中脳/橋面積比が低値であった．CCA群では，CBD群，PSP群と比較して有意に第4脳室/小脳線分比が高値であった．MSA-C群では，PSP群，CBD群と比較して有意に第4脳室/橋線分比が高値であった．【考察】過去の文献例では中脳/橋面積比のカットオフ値0.15として，0.15未満である場合にPSPの可能性が高い報告があり，本研究においてもMRI矢状断を用いた中脳/橋面積比はPSPの鑑別に有効であると考えられる．一方で，より簡便な指標である第4脳室/小脳線分比は主に小脳萎縮を反映し，第4脳室/橋線分比は脳幹・小脳の萎縮を反映すると考えられ，特に小脳萎縮を特徴とする疾患であるCCAや脳幹・小脳萎縮を特徴とする疾患であるMSA-Cの鑑別において臨床的に有用である可能性が示唆された．

P(2)-153
α-synucleinopathy および tauopathy における脳 MRI 画像の検討

[1]岡山赤十字病院神経内科，[2]岡山大学神経内科
武久　康[1]，倉田智子[2]，森本展年[2]，池田佳生[2]，松浦　徹[2]，
阿部康二[2]

【目的】α-synucleinopathyおよびtauopathyの診断には脳MRI検査が重要であり，特徴的なMRI画像の出現頻度について検討した．【対象・方法】当科にて入院精査し確定診断された，多系統萎縮症96例（オリーブ橋小脳萎縮症（OPCA）53例，線状体黒質変性症（SND）28例，Shy-Drager症候群（SDS）15例），パーキンソン病（PD）136例，びまん性レビー小体病（DLB）6例，進行性核上性麻痺（PSP）31例，皮質基底核変性症（CBD）14例，および正常対照例（CL）36例に対し，脳MRI（1.5TR）を施行し比較検討した．【結果】T2WIにて被殻背外側の高信号（HIT2）はOPCA11.3%，SND78.5%，SDS13.3%，PD，DLB，PSP，CBD，CLは0%，T2＊WIにて被殻外側の低信号（LIT2＊）はOPCA9.4%，SND64.2%，SDS26.7%，PD，DLB，PSP，CBD，CLは0%，橋十字はOPCA60.3%，SND10.7%，SDS26.7%，PD，DLB，PSP，CBD，CLは0%，humming-bird signはPSP42.3%で，MSA，PD，DLB，CBD，CL0%であった．MSAにおいて，HIT2およびLIT2＊の出現時期は発症から2.6±1.3年（n=29），2.8±1.4年（n=25）で有意差なく（p=0.48），橋の縦線，橋十字の出現時期は発症から1.8±0.8年（n=27），2.6±1.3年（n=40）で有意差を認めた（p<0.05）．HIT2の信号および体積と罹病期間との相関を調べると，相関係数はそれぞれ0.12（p=0.51），0.28（p=0.13）でHIT2の体積と罹病期間は弱い相関傾向を認め，LIT2＊の信号および体積と罹病期間との相関を調べると，相関係数はそれぞれ，0.07（p=0.72），-0.07（p=0.73）で相関はなかった．

P(2)-154
パーキンソニズムの鑑別における MRI 磁化率強調画像の有用性の検討

西新潟中央病院神経内科
谷　　卓，黒羽泰子，長谷川有香，松原奈絵，小池亮子

【目的】磁化率強調画像（susceptibility-weighted image，SWI）は，T2＊の情報に磁化率の情報を加えて処理することにより，磁性体を多く含む静脈系や出血病巣を非常に鋭敏に描出するシークエンスであるが，近年，SWIは神経変性疾患の一部の病巣についても高い感度で描出することが可能だとの報告が散見されるようになってきた．一方，パーキンソン病（PD）と非定型性パーキンソニズムは，発症初期の鑑別が困難であることが多い．今回我々は，これらの鑑別にSWIが有用であるかどうかを検討するために，SWI所見を比較検討した．
【方法】PD 10例，多系統萎縮症（MSA）9例，進行性核上性麻痺（PSP）3例のMRI画像所見を比較検討した．特にSWIはROIを被殻，淡蒼球，黒質，赤核，歯状核に定め，信号強度を定量的に比較した．
【結果】従来PDでは著明な画像所見がないとされてきたが，被殻の低信号を10例中5例で，淡蒼球の低信号を10例中5例で認めた．MSA-Pでは5例全例，MSA-Cでは4例中3例でSWIの被殻後外側の低信号を認め，それがT2，T2＊と比べても明瞭に描出された．PSPでは3例全例に淡蒼球の低信号を認め，さらに黒質，赤核にも低信号が見られる症例があった．
【結論】これらの差異からMRI　SWIは，パーキンソニズムの早期の鑑別に有用である可能性があり，さらなる知見を得るために今後のデータの蓄積が重要であると考えられた．

P(2)-155
多系統萎縮症における Double Inversion Recovery 撮像法の検討

北野病院神経内科
青柳信寿，斎木英資，尾崎彰彦，里井　斉，井内盛遠，
柴田洋子，村方健治，渡邉　充，坂本光弘，山崎博輝，
松本禎之

【目的】多系統萎縮症（MSA）におけるDouble Inversion Recovery（DIR）撮像法の意義については既報告がない．多発性硬化症については灰白質内やテント下の病変を従来の撮像法よりよく描出できると報告されている本撮像法を用いて多系統萎縮症について検討した．【方法】3テスラMRI装置を用い，MSA7例（MSA-P 4例，MSA-C3例）と対照19例について，T1，T2，プロトン密度，T2*の各強調像，FLAIR，拡散強調像，DIRの水平断を撮影した．基底核・脳幹・小脳について視覚的読影を行い，基底核については被殻外側後部の線状異常信号，橋についてはいわゆるhot cross bun signを評価できるように関心領域（ROI）を設定して信号変化を定量化して解析した．【結果】MSA-Pの被殻外側の線状異常信号については，T2強調像，プロトン密度強調像，T2*強調像，FLAIRのいずれにおいてもスリット状の低信号変化の外側に高信号が見られたが，DIRにおいては低信号病変はほとんど見られず，高信号病変が主に観察された．Hot cross bun signについては，DIRでは十字部分とその他の部分のコントラストがT2強調像より大きく強調され，十字部分の幅についてはプロトン密度強調像と同程度に描出された．また，橋の辺縁部分が高信号に強調された．
【考察】MSA-Pの被殻病変については，低磁場MRIの時代は高信号が主で，病理との対比から組織の粗鬆化やグリオーシスなどを反映するとされている．しかし装置の高磁場化により鉄沈着を反映する磁化率効果による信号低下が優位となり高信号と低信号が相殺しあう問題がある．磁化率効果の影響を受けにくいDIRはこの問題を回避し粗鬆化やグリオーシスのみを反映した撮像が出来るという点で有用と思われた．また，hot cross bun signについても信号強度・病変の大きさのコントラストで他の撮像法と同等以上に描出されたため，DIRは多系統萎縮症の診断において有用な撮像法であると考えられた．

P(2)-156
拡散テンソル画像を用いた特発性正常圧水頭症とパーキンソン病の研究（臨床評価との関連と2疾患の鑑別診断の可能性）

[1]兵庫医科大学病院リハビリテーション部，[2]西宮協立脳神経外科病院リハビリテーション科，[3]西宮協立脳神経外科病院脳神経外科
丸本浩平[1]，小山哲男[2]，細見雅史[1]，児玉典彦[1]，三宅裕治[3]，
道免和久[1]

【目的】Idiopathic normal pressure hydrocephalus（INPH）とParkinson's disease（PD）の臨床上の鑑別は困難なことが少なくない．我々は拡散テンソル画像を用い各疾患の症状との関係，2疾患の鑑別について検討した．
【方法】INPH10例，PD18例，健常者10例の拡散テンソル画像を撮像した．各脳白質FA（fractional anisotropy）値の解析にはFMRIB Software Library（FSL）を使用した．Nonlinear registrationで標準脳変換しJHU-ICBM-DTI 81の白質アトラスを導入し，FAの平均値を求めた．またINPHとPDにおける歩行能力，前頭葉機能と各脳白質領域FA値との関連を評価し，2疾患の判別分析を行った．統計学的解析にはJMP5.1.2を使用した．
【結果】INPHではPDと比較し，特にAnterior thalamic radiation（ATR），Forceps minor（Fmin），Superior longitudinal fasciculus（SLF）において有意にFA値が低下していた．歩行能力に関してはINPH，PDともにATRのFA値と相関を認めたが，同じ歩行能力でもINPHの方がよりFA値が低下していることがわかった．
【考察】INPH，PDそれぞれの重症度評価や，INPHとPDの鑑別において拡散テンソル画像は有用なtoolになる．

P(2)-157
正常圧水頭症と進行性核上性麻痺における類似性

横浜市立大学病院神経内科
児矢野繁，橋口俊太，鈴木ゆめ，黒岩義之

【背景・目的】正常水頭症（NPH）は臨床的に進行性核性麻痺（PSP）と類似している点があり，以前からその関連性については注目されてきた．このため，NPH と PSP の類似性について臨床画像的な面から検討することを目的とする．【対象・方法】NPH 患者14例（男11例，女3例：52–84歳）と PSP 患者14例（男7例，女7例：65–82歳）についてはそれぞれ特徴的な臨床所見と画像所見を認め，診断基準を満たしている症例を対象とする．これらの症例の臨床所見の比較および疾患対照群としてパーキンソン病（PD）10例において脳 MRI 画像の脳幹矢状断における中脳と橋の面積の比率（MRPI）を比較検討した．MRPI は橋と中脳の面積比（P/M）に中小脳脚径（MCP）と上小脳脚径（SCP）の比を掛け合わせた指標である．
【結果】NPH と PSP は臨床的にはパーキンソニズムや認知機能障害などの似通った臨床症状を認めている．MRPI の平均は NPH が^{5}16.0，PSP が19.8，PD が^{5}10.4で NPH と PSP は疾患対照群である PD と比較すると優位に高値であった．NPH と PSP との比較では両者の間に有意差は認めなかった．
【考察】臨床所見と画像所見の結果から NPH と PSP にはお互いの疾患群でオーバーラップしている共通の疾患群の可能性を示唆する．

P(2)-158
多系統萎縮症の早期症例における診断基準の検討

[1]東京大学神経内科，[2]東京大学リハビリ科，[3]北原脳神経外科，[4]東京大学神経内科，JAMSAC
市川弥生子[1]，中原康雄[2]，百瀬義雄[3]，後藤　順[4]，辻　省次[4]

【背景と目的】多系統萎縮症（MSA）は原因不明の神経変性疾患である．2003年に多施設共同研究：JAMSAC（Japan MSA research consortium）が構築され，病態解明に向けてのゲノム研究，将来的な治験にむけての自然史研究が行われている．神経変性疾患において有効な治験を行うには治療効果を反映し易い早期症例を対象に行う必要がある．MSA の診断基準として1998年 Gilman 基準が策定されたが，基準が厳しく早期患者への診断感度が低かった．JAMSAC では登録基準として MRI の特徴的な所見に基づく MRI 補助基準を設け，早期患者の登録を積極的に行っている．本研究は，MRI 補助基準の有用性を検討するため，JAMSAC に MRI 補助基準で登録された患者について縦断的検討を行った．
【対象と方法】対象は，Gilman の旧基準においては1 criterion＋1 feature のみ該当し，MRI にて MSA に特徴的な画像所見がある患者（MRI 補助基準患者）．MRI 補助基準患者の病状について縦断的検討を行うとともに，登録時の臨床所見を Gilman の新基準（Gilman et al, 2008）で評価した．
【結果】2010年までに JAMSAC 登録された MSA 症例225名において，MRI 補助基準により登録された患者は16名（7%）であった．登録までの経過年数は2.6±1.6年（MSA 全体：4.2±2.7年）．平均発症年齢は59±7歳，MSA-C：15名（94%），MSA-P：1名（6%）であった．MRI 補助基準患者16名において転医を除く14名のうち13名は2010年末の時点で，厳しい Gilman の旧基準で possible　MSA 以上に進行していた．残りの1名は経過2年の症例であった．Gilman の新基準で登録時の状態を評価すると MRI 補助基準患者16名のうち11名が新基準の possible MSA に該当した．
【結論】MRI 補助基準患者では，登録までの経過年数が短く，MSA-C の割合が高い傾向がみられた．新基準に該当しなかった症例も含めて MRI 補助基準患者では，経過とともに possible MSA 以上に移行しており，MRI 補助基準は早期 MSA 患者を見出すのに有用と考えられる．

P(2)-159
60歳以降発症のハンチントン病の臨床的特徴の検討

[1]東京大学病院神経内科，[2]国立国際医療研究センター神経内科
斎藤奈穂子[1]，久保田暁[1]，市川弥生子[1]，後藤　順[1]，
竹内壮介[2]，辻　省次[1]

【目的】60歳以降に発症したハンチントン病（HD）症例の臨床像を解析し診断上の問題点を明らかにする．【方法】60歳以降に発症した HD4例（女性4例，62–70歳；平均65.0歳）を対象とし臨床像を後方視的に解析．【結果】平均発症年齢は65.0±3.1歳．発症から初診までの期間は6.8±3.1年であった．家族歴が明らかな症例は1例/4例であった．初期の症状は3例/4例が舞踏運動，1例/4例が精神症状であった．舞踏運動は四肢から始まる症例が3例/4例，体幹から始まる症例が1例/4例であった．精神症状を呈した症例は1例/4例であった．著明な認知機能低下を認めた例は1例/4例であった．頭部 MRI 検査では，発症時に明らかな線条体萎縮を認めた例が1例/4例のみであり，萎縮の程度が軽度であった例が1例/4例，2例/4例では線条体萎縮を認めなかった．尾状核萎縮の評価としての bicaudate　index は平均0.19±0.1SD であった（基準0.092±0.003）．脳血流 SPECT では，線条体血流低下を認めた例が2例/4例，前頭葉皮質で血流低下を認めた例が2例/4例であり，頭部 MRI で萎縮を認めず，脳血流 SPECT で血流低下を認めた例が1例/4例存在した．異常アレルの CAG リピート数平均40.5±0.5回であった．また，当科で遺伝子解析を行った60歳未満発症の222例において，異常アレルの平均 CAG リピート数46±8.1回（39–101）であった．【結論】60歳以降に発症した HD では孤発例があり，しばしば老人性舞踏病との鑑別が必要になる．また頭部 MRI において線条体萎縮を認めない例がある．頭部 MRI で萎縮を認めず，脳血流 SPECT で血流低下を認める例も存在し，本疾患の診断において有用である．

P(2)-160
多系統萎縮症の声帯外転麻痺はセロトニン治療に反応するか？：3例の報告

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]長岡赤十字病院耳鼻咽喉科，[3]新潟大学医歯学総合病院呼吸器内科，[4]新潟大学医歯学総合病院耳鼻咽喉科
小澤鉄太郎[1]，関谷可奈子[1]，関根有美[1]，下畑享良[1]，
富田雅彦[2]，中山秀章[3]，相澤直孝[4]，竹内亮子[1]，徳武孝允[1]，
堅田慎一[1]，西澤正豊[1]

［目的］多系統萎縮症（MSA）の声帯外転麻痺に対して選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の効果が見られるかを検討する．［方法］MSA3例（Gilman 分類での probable MSA-C2例と probable MSA-P1例）において，SSRI（パロキセチン）の内服前後で喉頭内視鏡検査を行い，覚醒時とプロポフォールにて鎮静した状態での声帯外転麻痺の程度を0，1＋，2＋，3＋の4段階に評価した．また，声帯外転麻痺の重症度の指標となる，覚醒時における喉頭披裂部の振戦様運動も併せて評価した．パロキセチンの内服は10 mg から開始し1週間に10 mg ずつ漸増し維持量を30 mg とした．この研究は施設における倫理委員会の承認を得て，患者のインフォームドコンセントを得て行った．［結果］症例1では，治療前の鎮静下の所見は3＋であったが，SSRI 内服開始から58週後の所見では1＋に改善し，覚醒時に見られた喉頭披裂部の振戦様運動も治療後は消失した．症例2では，治療前の鎮静下の所見は2＋であったが，SSRI 内服開始から25週後の所見では1＋に改善した．症例3については，声帯外転麻痺の程度に治療前後で変化はなかったものの，SSRI 内服開始から23週後の所見にて，持続的陽圧呼吸療法での声帯開大に要する圧は10 cmH2O から8 cmH2O に低下し改善が見られた．各症例における四肢・体幹の運動症状は，観察期間の中で明らかな増悪が見られ，疾患の進行は明らかだった．［考察］MSA の声帯外転麻痺に対する治療法の選択肢は乏しく，有効な内服治療の開発が望まれる．呼吸時の声帯外転運動には脳幹のセロトニン神経系が関与すると考えられている．MSA の脳幹におけるセロトニン神経細胞の減少は，声帯外転麻痺に至る要因であると考えられ，この症状に対するセロトニン治療の効果を評価する価値があると思われる．今回の自験例では，声帯外転麻痺に対して SSRI の効果が見られた可能性があり，今後の多数例での検討が必要であると考えられた．

P(2)-161
純粋無動症4例に対する二系統神経伝達物質補充療法

[1]新さっぽろ脳神経外科病院神経内科，[2]鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター
濱田恭子[1]，岸本利一郎[1]，湯浅龍彦[2]

【目的】昨年私共は，進行性核上性麻痺患者に対しドパミン（DA）・ノルアドレナリン（NA）・アセチルコリン（Ach）を同時に補充する三系統神経伝達物質補充療法が有効であることを当会に報告した．純粋無動症（PA）は進行性核上性麻痺の非定型例と考えられているが，認知機能低下を欠いており，ACh 神経の障害は少ないと想定される．そこで，PA 患者に対し DA，NA を同時に補充する二系統神経伝達物質補充療法を行い，その効果を検討した．
【方法】進行性の歩行障害・すくみ足・易転倒性を呈し，筋強剛・振戦・眼球運動障害を欠き，L-DOPA 単独治療では症状改善が得られなかった4例（男性2名女性2名，平均年齢74.5歳，平均通院期間12.75か月）に二剤療法を行い，PSPRS（Golbe　2007）を用いて治療前後の評価を行った．評価時の処方は L-DOPA 合剤300-400mg/日，ドロキシドパ600-800mg/日，アマンタジン100-150 mg/日，プラミペキソール0.125mg/日またはロピニロール0.25mg/日であった．
【結果】二剤療法開始後，臨床症状は数ヶ月かけてゆっくり改善した．全例で転倒なく歩行可能となり，日常生活は自立レベルとなった．治療前 PSPRS は平均±SD 14.5±1.29点，治療後は7.0±1.41点（paired *t* test P＜0.0001）と改善した．
【結論】DA・NA を同時に補充する二系統神経伝達物質補充療法は PA の症状改善に有効である．

P(2)-162
ジストニアに対する内服治療の有効性調査

[1]徳島大学病院神経内科，[2]柳馬場武田クリニック
佐藤健太[1]，小泉英貴[1]，宮崎由道[1]，浅沼光太郎[2]，
和泉唯信[1]，梶　龍兒[1]

【目的】ジストニアに対しては，内服治療，ボツリヌス毒素の注射，手術療法等が行われている．しかし，内服治療においては十分なエビデンスがなく，どういった内服治療がよいのか情報が乏しい．ボツリヌス毒素治療を行っている施設でのジストニアに対する薬物治療の現状を調査した．【方法】ジストニア患者連続100例を対象に，使用頻度の高いトリヘキシフェニジル，クロナゼパムの使用方法とともに，その有効性を，a：有効，b：有効だが不十分，c：有効とは言えないが続ける価値がある，d：無効の4段階で評価した．【結果】ボツリヌス療法は約80%の症例に施行されていた．トリヘキシフェニジルは1日当たり1-12mg（平均5mg），クロナゼパムは1日当たり0.5-7mg（平均1mg）が使用されていた．局所性ジストニアに対し，トリヘキシフェニジルは a：0%，b：54%，c：29%，d：17%であり，クロナゼパムは a：0%，b：51%，c：24%，d：25%であった．全身性ジストニアに対し，トリヘキシフェニジルは a：0%，b：71%，c：19%，d：10%であり，クロナゼパムは a：0%，b：50%，c：22%，d：28%であった．主な中止理由は無効であったが，他に，トリヘキシフェニジルは物忘れや口渇，クロナゼパムはふらつきや眠気が認められた．【考察】トリヘキシフェニジルの有効性は全身性ジストニアでより高かったが，海外での報告と比し局所性ジストニアでもある程度高いものであった．クロナゼパムは局所性，全身性いずれもほぼ同様の有効性であった．しかし，内服薬のみで十分な有効例はなく，他の治療法との併用が必要と思われた．

P(2)-163
ジストニックストームにおける治療法の検討

徳島大学病院神経内科
小泉英貴，宮崎由道，佐藤健太，和泉唯信，梶　龍兒

【目的】ジストニックストーム（dystonic storm）は急激なジストニアの全身化と症状悪化を来す神経救急疾患で，呼吸不全や横紋筋融解等により死に至ることもあり迅速な診断と適切な治療が重要である．しかし，まれな病態であることから治療法については確立されたものはない．今回当院で経験したジストニックストームの治療法の検討を行った．
【方法】ジストニックストームと診断した3例の臨床症状，治療経過を検討した．【結果】症例は女性3例で平均発症年齢は17.7歳（15–22歳）で，ジストニア症状の出現からの発症期間は平均5.3年（2–12年）あった．原因はGM1ガングリオシドーシス，GLUD1遺伝子異常など二次性ジストニアが2例で，1例は特発性であった．誘発因子には感染症，疼痛がみられた．治療は2例に内服加療を行い，1例はミダゾラムによる鎮静と内服加療を行った．2例は治療により軽快したが，内服治療を行った1例は症状のコントロールが困難であったため，ミダゾラムによる鎮静を行ったうえ深部脳刺激術（DBS）を施行し症状の改善を認めた．
【結論】ジストニックストームは内服や静脈麻酔による鎮静では症状のコントロールが困難な場合もあり，早期のDBSも視野に入れて治療を行うべきである．

P(2)-164
攣縮性斜頸での緩徐な反復性の律動性不随意運動はボツリヌス治療効果を左右するか？

東京女子医科大学病院神経内科
大澤美貴雄，内山真一郎

【目的】攣縮性斜頸（ST）は，頭頸部の振戦より緩徐な反復性の律動性不随意運動（R）を合併するが，そのボツリヌス治療効果は明らかではない．今回，当科でBTAを施行したST約500例中，2008年以降で斜頸角度が30度以上の回旋を主体とする24例をR合併の有無で2群に分類し，両群間でA型ボツリヌス（BTA）治療効果を比較検討した．【方法】BTAは，初回計60から80単位を頭頸部の原因筋に針筋電図モニタ下で施注し，1カ月後にその効果をTsui重症度スケールで判定した．最低3カ月の間隔で反復し，BTAを最大280単位まで漸増した．標的筋の選択とBTAの配分量は，症候と筋放電の振幅により決定した．【結果と考察】Rの合併群，非合併ともにBTAによりTsui総・回旋スコアともに有意（P<0.01）に改善し，両群間でBTA効果に有意差がなかった．Rは，振戦とは異なり回旋の原因筋のみの緩徐反復収縮に起因し，R非合併例での回旋の原因筋の持続性収縮と同様のBTA効果を示すと考えられる．

P(2)-165
意図動作時運動過多症に対する薬物ならびにA型ボツリヌス毒素治療

済生会神奈川県病院地域神経内科
國本雅也，黒野裕子，飯島昭二，原　　一

【目的】薬物療法不応性の意図動作運動過多症（hyperkinesie volitionnelle：HV）の2例に対して上肢筋への薬物およびA型ボツリヌス毒素（Btx）治療を施行した結果について報告する．【症例】女性2例（64歳，67歳）．基礎に特記すべき疾患なく，両者ともに5年以上の経過を有するHVで，いずれも右上肢につよい安静時ならびに姿勢時振戦を呈した．そのため書字，箸を使うといった動作は強く障害された．振戦の周波数は4∽6Hzと遅く，精神的緊張時や意図動作時には増強した．64歳の症例では頚部の振戦と声の震えを伴った．四肢筋力や腱反射は正常，筋トーヌスは軽度低下．感覚は正常だが，67歳例では右手で持ったものを落としやすかった．脳MRI画像は正常範囲．【方法】薬物療法としてβブロッカー，クロナゼパムを両者に使用，67歳例にはガバペンチン，エペリゾン，L-DOPAも併用した．両者の振戦発生源となっていると考えられた上肢筋にBtxを施注した．64歳例では，上腕二頭筋，腕橈骨筋，橈側手根伸筋，総指伸筋，さらに左右の胸鎖乳突筋にそれぞれ10∽20単位施注した．67歳例は，上腕二頭筋，腕橈骨筋，橈側手根伸筋，尺側手根屈筋に20∽30単位施注した．【結果】Btx治療により64歳例では第3指伸展力低下（2/5）をきたしたが，箸が使えるようになった．67歳例では一過性に振戦の振幅が低下したが，日常生活動作での改善点は得られなかった．両者ともに薬物には不応性であった．【考察】発症原因不明の一側上肢のHV2例において，振戦の原因と考えられる筋に対しBtxを施注し，1例でのみ改善を認めた．病態が似ているように見えたが，原因は一様ではないと考えられた．施注が有効であった症例では，頚部，声帯を含めたより広範な部位で振戦が認められた．

P(2)-166
当科におけるバクロフェン髄注療法（ITB療法）の長期成績

岡山医療センター神経内科
奈良井恒，藤井大樹，大森信彦，真邊泰宏

【背景と目的】重度の痙縮への治療として中枢性筋弛緩薬であるバクロフェンを脊髄腔内へ持続投与するバクロフェン髄注療法（ITB療法）が開発され，2005年に本邦でも認可された．今回当科におけるITB療法の長期成績を報告する．
【方法】症例は2008年1月から2011年11月末までに当科でバクロフェン持続髄注ポンプを植え込み，経過観察を行っている10症例についてバクロフェン投与量の変化，Ashworth評点，合併症の有無，挿入前後のADLなどについて検討した．
【結果】観察期間は平均で2年1ヶ月16日（97日から1728日）であった．カテーテルのねじれによる再手術1例，カテーテルの断裂1例が見られた．1例は420日後にポンプ抜去となった．バクロフェンの投与量は40μg/日から660μg/日と症例ごとのばらつきが大きかった．挿入前には自立歩行4例，車椅子移動5例，全介助1例であった．挿入前後でmRSの変化は見られなかったが，車椅子移動の5例で積極的なリハビリテーションが行える状態となった．自立歩行の4例の内，ポンプ抜去1例，不変1例，歩行速度の上昇2例であった．
【結論】症例の目標とする痙縮の状態に合わせた細やかな投与量調節が必要であった．今後のリハビリテーションの効果も検討する必要があると思われた．

P(2)-167
脊髄小脳変性症に対する肝細胞増殖因子（HGF）の治療効果の解析

[1]旭川医科大学教育研究推進センター，[2]大阪大学大学院医学系研究科感染免疫医学講座ウイルス学，[3]大阪大学先端科学イノベーションセンタークリングルファーマ再生創薬研究部門
野間さつき[1,2]，島田（大谷）若菜[1]，金井将昭[1]，上田啓次[2]，中村敏一[3]，船越　洋[1]

【目的】脊髄小脳変性症（SCA）は原因遺伝子内部のCAGリピートの異常伸長により運動失調など重篤な症状を呈する神経疾患である．異常伸長型ポリグルタミン鎖を含むタンパク質により，小脳の神経細胞やグリア細胞の変性が引き起こされることが原因で小脳の機能が低下することが明らかとなってきたが，未だ有効な治療法は確立されていない．一方，肝細胞増殖因子（HGF）はこれまでに神経細胞死抑制，神経突起伸長の促進，グリア細胞機能改善や血管新生促進作用など，神経疾患治療に有利な生理活性を持つことが明らかとなっている．本研究ではSCA7型（SCA7）に対するHGFの治療効果を評価することを目的とした．【方法】SCA7で主に変性を示す小脳の神経細胞がHGFのターゲットとなるかを明らかにするため，野生型マウス小脳の初代培養神経細胞の免疫染色を用いてc-Met（HGF受容体）の発現を解析した．SCA7に対するHGFの治療効果を解析するため，伸長型ヒト*ATXN7*のCAGリピートを含む領域のノックインマウス（SCA7-KI）とHGFを神経系に高発現するトランスジェニックマウス（HGF-Tg）を交配させ，両遺伝子を有するマウス（SCA7-KI/HGF-Tg）を作出した．Rotarodテストにより野生型，HGF-Tg，SCA7-KIおよびSCA-KI/HGF-Tgの4群（各群10匹から20匹）の運動機能を解析した．マウス小脳の凍結切片の免疫染色を用いて神経細胞およびグリア細胞の変性状態を観察した．【結果】初代培養神経細胞の免疫染色により，プルキンエ細胞と顆粒細胞でc-Metが発現していることを明らかにした．SCA7-KIとSCA7-KI/HGF-Tgの運動機能を比較した結果，HGFはSCA7での協調運動機能の低下を改善する傾向を認めた．さらに，SCA7-KIで見られる神経細胞およびグリア細胞の変性がSCA7-KI/HGF-Tgで改善された．【結論】HGFはSCA7で変性が見られる細胞自体やその周辺細胞に作用し，SCA7に対する治療効果を持つことが明らかとなった．

P(2)-168
NPH30症例：2min　WalkingTestと3mTUGからみたNPHの病態と治療戦略

[1]鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科・神経内科，[2]鎌ヶ谷総合病院脳神経外科，[3]千葉大学医学部脳神経外科，[4]東京医科歯科大学医学部神経内科
湯浅龍彦[1]，澤浦宏明[2]，田宮亜堂[3]，森　朋子[1]，竹内　優[1]，服部高明[4]

[目的] 正常圧水頭症（NPH）の歩行機能を3mTUGと2 min walking test（2MWT）で評価（2 &3 DT）．その長期観察結果からタップテスト（TT）や脳室腹腔シャント術（VPS）の有効性を判断し，NPHの病態と治療戦略を考察する．
[対象と方法] H20年11月からH23年9月に当院NPH外来に登録の55例中，画像診断，TT，観血手術（VPS又はLPS），或いは非観血療法（五苓散，鍼灸治療）を受けた30例．
[結果](1) 2 &3 DTによるTTの改善率；有効76%，無効24%．尚3mTUG単独判定の改善率64%．(2) 2MWT，3mTUG両試験有効：14例；VPS有効3例，TT効果長期持続2例，VPS未施行4例，脱落3例．(3) 2MWT無効，3mTUG有効：4例；全例でVPS有効，1例はTT効果長期持続．(4) 2MWT有効，3mTUG無効：4例；いずれも白質変性が強く，2例はBinswanger病，1例は五苓散で経過観察．VPS有効は1例のみ．(5) TT無効：8例；5例は観血術（VPS或いはLPS）が有効．他3例中2例が合併症にて脱落，1例は重症化．
[考察]2MWTと3mTUG両者有効例にはTTのみで長期効果を示す例が存在．2MWT無効，3mTUG有効例は全例がVPS有効で，3mTUGはiNPHに特異性を有す．他方，2MWT有効で3mTUG無効例にはBinswanger病など白質変性の強い例が含まれる．TT無効例でも高率(64%)にVPS有効例が存在．これらは画像所見でVPSの適応と判断された．VPS効果非持続例では，シャント量の調節を必要とし，2MWT値の低下が一つの目安となる．VPS効果の程度がタップ効果を凌駕しないことも多く，TTは診断法のみならず治療手段として期待する．今後NPHの治療戦略には，観血療法だけでなく，内科的治療，代替医療（五苓散や鍼灸），更に予防といった幅広い検討が重要である．
[結論] iNPHはTT，シャント，五苓散で動きうる髄液圧のアンバランス上に成立する極めて微細・繊細な病態である．2 &3 DTは，歩行判定の簡便かつ有用な検査法で，NPH症例の経過観察と治療方針決定上，重要な情報を提供する．

P(2)-169
パーキンソン病における精神症状にはドパミン作動薬と抗コリン作動薬とが関与する

[1]宇多野病院臨床研究部，[2]京都大・保健センター
澤田秀幸[1]，大江田知子[1]，山本兼司[1]，梅村敦史[1]，
冨田　聡[1]，林隆太郎[1]，高坂雅之[1]，川村　孝[2]

【背景】パーキンソン病（PD）では，治療中に幻覚・妄想などの精神症状を呈する場合があり，抗精神病薬が必要となる高度のものでは，生命予後が悪い．
【目的】抗精神病薬を必要とするような高度の精神症状の発現の患者側要因を特定し，引き金となる薬剤のリスクを明らかにする．
【対象と方法】UK PD Brain Bank 診断基準 step 1，2を満たす PD 連続症例の2年間のレトロスペクティブコホート研究．高度精神症状（抗精神病薬を要する幻覚・妄想など）の発現をアウトカムとした生存分析およびケース・コントロール研究およびアウトカムのあったものについてケース・クロスオーバー研究．
【結果】334名の PD 患者に59件の高度精神症状の発現が見られた．生存分析からは，PD 罹病期間，PD 重症度，認知機能が患者側の有意な要因であった．これらの患者側要因を補正し，精神症状を呈したもの（ケース）と呈さなかったもの（コントロール）比較では，30日または90日前の抗コリン作動薬の使用が有意な因子で，オッズ比はそれぞれ，4.79（1.18-19.4），5.20（1.24-21.8）．ケース群についてハザード期の処方とコントロール期の処方を対比させたケース・クロスオーバー解析では，ドパミンアゴニスト投与量および抗コリン作動薬使用が高度の精神症状発現に関連しており，ハザード比は3.46（1.15-10.4）（ドパ換算100mg）および8.72（1.10-68.9）．またドネペジル塩酸塩の使用のハザード比は0.45（0.23-0.91）であった．
【結論】高度の精神症状発現には，認知機能低下，罹病期間の増大，全般重症度が患者側要因として関与し，引き金となる薬剤として，ドパミンアゴニスト，抗コリン作動薬が同定された．一方，ドネペジル塩酸塩には高度精神症状に対する抑制効果が示唆された．

P(2)-170
プリズム順応課題を用いた脊髄小脳変性症の生理学的解析

[1]東京大学病院神経内科学教室，[2]大阪大学大学院医学系研究科脳生理学，
[3]順天堂大学医学部生理学第一講座，[4]福島県立医科大学神経内科
大南伸也[1]，代田悠一郎[1]，堤　涼介[1]，北澤　茂[2]，
内村元昭[3]，井上雅仁[3]，松田俊一[1]，市川弥生子[1]，
後藤　順[1]，辻　省次[1]，宇川義一[4]，寺尾安生[1]，花島律子[1]

【目的】Prism レンズで視覚入力を攪乱すると対象物への正確な reaching 動作を行えなくなるが，健常者では10回程度の反復で順応が可能である．更に，一旦順応を獲得した後に prism レンズを外すと逆向きの過剰順応が観察されるが（after-effect，残効），これも10回程度で消去される．Prism 装着直後ないし離脱後 n 回目の誤差 E_n は，1試行あたりの減衰定数 k を用いて E_1（1-k）$^{n-1}$ と指数関数的に近似される．サルの破壊実験やヒト小脳梗実験や患者の検討から，小脳後葉がこの順応過程に重要とされる．今回我々は，脊髄小脳変性症（spinocerebelar ataxia，SCD）における prism 順応を検討した．
【方法】対象は遺伝子診断された SCA6患者2名，Machado-Joseph 病（SCA3）1名，SCA1，8，31各1名，及び小脳失調のみで既知の遺伝子変異を認めない患者1名の計7名と，4名の健常対照（healthy control，HC）．1.5 m 前方の目標に向かってボールを投げ，目標の中心点からの誤差を計測した．視覚補正効果がないダミー眼鏡と，右向きに23 cm ずれて見える prism 眼鏡を用意した．ダミー，prism，ダミーの順に着用し，各条件30回ずつ投球した．
【結果】ベースラインの誤差（SCD 5 cm，HC 3 cm）には有意差無し（p=0.3）．
順応過程では，E_1-SCD=17 cm，E_1-HC=21 cm と初回誤差は等しかった（p=0.3）が，k-SCD=6%，k-HC=13%で順応率に有意差を認めた（p=0.01）．
残効は E_1-SCD=6 cm，E_1-HC=18 cm で有意差あり（$p<10^{-3}$）．残効の消去過程では k-HC=11%（$p<10^{-4}$）に対して k-SCD=0%（p=0.5）と，SCD 群では獲得した学習効果の消去が認められなかった．
【結論】Prism 順応現象，特に残効の評価により SCD と HC を弁別できた．今後は症例数を増やして SCD の亜型ごとの差異を検討することで，SCD の病態機序の解明に資すると期待される．

P(2)-171
脊髄小脳変性症患者の図形記憶時と視覚探索時の視線解析

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]日本赤十字社医療センター神経内科，[3]東北文化学園大学医療福祉学部，[4]瀬川小児神経学クリニック，[5]福島県立医科大学附属病院神経内科
松田俊一[1]，松本英之[2]，古林俊晃[3]，福田秀樹[4]，花島律子[1]，
辻　省次[1]，宇川義一[5]，寺尾安生[1]

【目的】視線解析装置を用いて，脊髄小脳変性症患者の図形記憶時，視覚探索時の視線の特徴を明らかにする．【方法】対象は脊髄小脳変性症：10名（SCA6：3名，SCA8：1名，SCA31：1名，MSA-C：5名）（67.2±5.3歳），健常人：8名（66.8±5.3歳）．ビデオ式アイトラッキングシステム（EyeLinkCL）を用いて図形記憶課題（様々な複雑さを有する図形を一定時間提示し記憶させ，後で再生させる），視覚探索課題（長方形の配列に並んでいる図形の中から1つだけ方向の異なる図形を探す）における視線解析を行った．それぞれの課題で視線の位置，サッカード回数，サッカード振幅，注視時間，注視面積等のパラメータを解析し，脊髄小脳変性症群，正常群において比較を行った．【結果】図形記憶課題でのサッカード回数，サッカード振幅，注視時間，注視面積は，脊髄小脳変性症群と正常群の間に大きな差異を認めなかった．視覚探索課題において脊髄小脳変性症群で探索時間が遅延傾向を認め（脊髄小脳変性症群/正常群：6251.5±1729.4ms/5041.8±1326.6ms），一回あたりの平均注視時間が増加（246.9±36.9ms/226.5±25.9ms），探索に要する合計のサッカード回数が増加する（20.4±5.1回/17.4±4.1回）傾向を認めた．単位時間あたりの注視面積は正常群と同等であった．【考察】図形記憶課題で各種視線解析パラメータが脊髄小脳変性症群と正常群の間で大きな差異を認めないことが示された一方で視覚探索課題では探索時間遅延を認めた．視覚探索課題における脊髄小脳変性症群の上記視線解析パラメータ結果は視覚探索効率の低下を示唆すると考えられた．視覚探索の障害の機序については，症例を蓄積し，疾患群ごとの更なる詳細な検討が必要と考えた．

P(2)-172
パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価（第6報）

[1]横浜市立大学病院神経内科，[2]済生会横浜市南部病院神経内科
上田直久[1]，波木井靖人[2]，鈴木ゆめ[1]，黒岩義之[1]

【目的】小脳性運動失調患者で手の運動障害を定量的・客観的に評価する．
【方法】検査1：対象は脊髄小脳変性症（SCD）35例（MSA-C，遺伝性小脳萎縮症，孤発性小脳萎縮症，原因不明例）．a）線軌跡：渦巻きが印刷された検査紙上をサインペンで線をなぞる．b）打点：10個の点が印刷された検査紙上をサインペンで打点する．我々が開発ソフトでデータ処理した．a）では渦巻きの基準線からのずれ面積を，b）では標的からの打点のずれを算出した．全例で同時に SARA を評価した．
検査2：対象は SCD15例，パーキンソン病（PD）15例，正常対象（NC）15例．検査1と同様の渦巻きの線軌跡試験を5回連続で施行する．渦巻きのずれの面積が5回でどのように変化するか検討した．
【結果】検査1：SCD 全体で渦巻きずれ面積と SARA の正の相関がみられた．打点のずれも SCD 全体は SARA との軽度の相関がみられた．検査2：PD，NC では5回施行する過程でやや改善傾向を認めた．SCD では不変もしくはやや増悪する傾向がみられた．【結論】簡便な方法で運動失調を客観的に評価するソフトを開発した．SCD では渦巻き書きでのずれ面積や打点での標的からのずれの長さが SARA と相関する事がわかった．特に渦巻き書きでの基準線からのずれ面積が客観的評価になる可能性が考えられた．SCD と PD・NC とで連続渦巻き書きによるずれ面積の変化に違いがみられた．小脳性運動失調と錐体外路障害による運動障害の差異に起因している可能性があり，今後症例数を増やして原因などを深く考察する必要がある．

P(2)-173
指タップ計測装置を用いた脊髄小脳変性症患者の連続指運動の検討

[1]大阪大学病院神経内科・脳卒中科，[2]独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科
小仲　邦[1]，朴　宗仁[1]，横江　勝[1]，望月秀樹[1]，佐古田三郎[2]

目的：指タップ計測装置を用いて脊髄小脳変性症の患者における指運動の特徴の抽出を試みた．
対象：脊髄小脳変性症の患者14名（男性9名，平均年齢61±16歳）の27手指を対象とした．
方法：患者の小脳失調は Scale for the Assessment and Rating of Ataxia（SARA）にて評価した．指タップ計測装置を用い，示指と母指を合わせる指タップ運動を15秒間測定した．可及的早く大きく，2Hz，3Hz，5Hz のメトロノーム音に合わせて施行した場合を計測した．運動時の指間で生じる速度と加速度よりリサージュ波形を描出した．指間距離が最大，最小値を示す時の加速度に注目し，この時に加速度の減少又は増加を示さない（A；指間距離最大または最小時に運動の途絶を示さない）群とこの時に減少または増加を示す（B；指間距離最大または最小時に運動の途絶を示す）群に分類を行った．
健常者では可及的早く大きく，5Hz のタスクで A を示し，また重症パーキンソン病患者では可及的早く大きくのタスクで B を示すことを過去に我々は報告している．
結果：可及的早く大きくのタスクで A 群を10例，B 群を17例に認めた．5Hz のタスクでは A 群を13例，B 群を14例に認めた．SARA の得点に両群で差を認めなかった．
考察：速い指タップ運動において連続運動の障害が脊髄小脳変性症患者で示唆された．聴覚刺激により連続運動の遂行が支援される可能性があり，リハビリテーションでの応用が期待される．

P(2)-174
家族性先天性ミラームーブメントにおける巧緻運動障害の生理学的検討

[1]京都医療センター神経内科，[2]ロンドン大学神経科学研究所
村瀬永子[1]，Kairash Bhatia[2]，Simon Farmer[2]，
John Rothwell[2]

【目的】家族性先天性ミラームーブメント（MM）の患者において，手の運動の巧緻性障害についてはこれまで言及されていない．我々は MM の巧緻性障害が，交差性の錐体路の発達に関係していることを感覚運動関連の観点から検討した．【方法】患者は家族歴がある，MM 以外に神経学的異常のない47歳男性．頭部や脊椎の MRI で異常はみられず，DCC 遺伝子異常もみられなかった．一側の手の随意運動で，常に反対側に MM の不随意運動がみられたが，右手の随意運動に支障はなく，左手の随意運動は拙劣でジストニア性であった．その相違を検討するため Transcranial magnetic stimulation（TMS）による motor evoked potential（MEP），somatosensory evoked potential（SEP），cutaneomuscular reflex（CMR）を測定した．【結果】左運動野（M1）からは非交差性と交差性の錐体路がほぼ同等に発達していた．しかし右 M1からは非交差性の錐体路が良く発達し，交差性の錐体路の発達は不良であった．SEP の N20成分は反対側優位であった．したがって感覚入力と発達した錐体路の側は，左 M1では一致し，右 M1では一致していなかった．安静時に対する運動中の MEP 比から，右手運動では交差性の錐体路優位（交差性：非交差性12.2/0.9）で，左手運動では非交差性の錐体路優位（交差性：非交差性1.5/5.4）であった．運動中に末梢の体性感覚を刺激してみられる CMR は，右手運動では正常であったが，左手運動では反応が見られず，感覚運動関連の異常が左手運動でみられた．【考察】MM における巧緻運動の障害は，交差性の錐体路の発達と体性感覚の入力の側が不一致になることによる感覚運動連関の異常によることが示唆された．

P(2)-175
QPS がミオクローヌスてんかん患者の体性感覚誘発電位に及ぼす影響（第2報）

[1]福島県立医科大学病院神経内科，[2]東北文化学園大学，[3]東京大学医学部神経内科
榎本　雪[1]，榎本博之[1]，望月仁志[1]，中村耕一郎[1]，
グロイス純[1]，小林俊輔[1]，古林敏晃[2]，宇川義一[1]，
花島律子[3]，濱田　雅[3]，代田悠一郎[3]，寺尾安生[3]

【目的】Quadripulse transcranial magnetic stimulation（QPS）は patterned rTMS の1つの手法である．一次運動野（M1）に対する QPS は，4つのパルス刺激の間隔（ISI）を変更することで，正常者の一次感覚野に対し，増強性あるいは抑圧性の変化を誘導する．一方，正常者の体性感覚誘発電位（SEP）に抑圧効果を呈する M1での QPS（ISI＝50ms）は，giant-SEP を有する皮質性ミオクローヌス患者の SEP に，逆に増強効果を呈する．今回は，他の ISI での QPS が皮質性ミオクローヌス患者の SEP に及ぼす影響を検討した．
【方法】対象は，giant SEP を有する皮質性ミオクローヌス患者6人，正常被験者11人．刺激強度は運動閾値の90％とし，8字コイルを用いて異なる ISI（5，50，100，500，800，1250 ms）の QPS を，M1上で30分間施行した．刺激の前後で SEP を経時的に測定し，その皮質成分（N20-P25，P25-N33）の振幅変化を解析した．
【結果】正常者の P25-N33成分は，ISI＝5ms で最も増大し，ISI＝50ms で最も減弱した．一方，皮質性ミオクローヌスてんかん患者では，いかなる QPS も SEP を抑圧しなかった．QPS による痙攣を誘発した症例はなく，ミオクローヌスの悪化も認められなかった．
【結論】皮質性ミオクローヌスてんかん患者の SEP の QPS に対する反応は，感覚皮質の異常興奮性を反映すると考えた．

P(2)-176
CCCT

[1]日本赤十字社医療センター神経内科，[2]東京大学神経内科，[3]福島県立医科大学神経内科
松本英之[1]，花島律子[2]，代田悠一郎[2]，寺尾安生[2]，
濱田　雅[2]，大南伸也[2]，古林俊晃[3]，榎本　雪[3]，宇川義一[3]

【目的】末梢神経の伝導時間を含まない大脳皮質-脊髄円錐部運動伝導時間（Cortico-conus motor conduction time：CCCT）を測定する．【方法】健常人51名を対象とし，両側の前脛骨筋から運動誘発電位（MEP）を記録した．脊髄円錐部周囲の馬尾起始部を刺激するため，大型円形コイル（MATS coil）を L1棘突起上に配置し，頭頂部にダブルコーンコイルを配置して磁気刺激を行い，CCCT を測定した．また MATS coil を L5棘突起上に配置して磁気刺激を行い，従来の中枢運動伝導時間（CMCT）と馬尾伝導時間（CECT）も測定した．【結果】51名全例で，L1レベル刺激で MEP を導出することができた．CCCT は12.3±1.2ms，従来の CMCT は 14.6±1.2ms，CECT は2.6±0.9ms であった．従来の CMCT と CECT は身長と正の相関を認めたが，CCCT は認めなかった．【考察】CCCT が身長との相関を認めない理由として，発達過程で馬尾が主に伸長するものの，脊髄は伸長しにくいことが関係していると考える．末梢神経の伝導時間を含まない CCCT は，従来の CMCT よりも正確に皮質脊髄路機能を反映すると考えられる．【結論】MATS coil を用いることにより，CCCT を測定することができる．

P(2)-177
多系統萎縮症における反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の情動・意欲改善効果

島根大学病院神経内科
小黒浩明，中川知憲，門田勝彦，並河瑶子，山口拓也，
安部哲史，石原正樹，三瀧真悟，松井龍吉，山口修平

【目的】rTMS は多系統萎縮症（MSA）の運動機能に対する改善効果があり，うつ病に対する有効性も報告されている．MSA の情動および意欲に及ぼす rTMS の影響について検討したので報告する．【方法】対象は当科に rTMS 治療目的で入院した多系統萎縮症17名（MSA-C：14名，MSA-P：3名，年齢63±7才，罹病期間34±17月）．rTMS 刺激はダブル70mm コイルにて，両側運動領野へ90％強度，5Hz，1000回を10日間（sham 刺激と実刺激を各5日間）行った．情動・意欲の評価は，SDS（Self-rating Depression Scale）と，やる気スコア（Starkstein's apathy scale 日本語版）を用いた．運動機能評価は失調スコア（ICARS）を用いた．TRH などの治療薬は変更せずに rTMS 治療を行った．
【成績】実刺激により，やる気スコアは平均15から13へ低下する傾向のみ見られ（P＝0.09），SDS は41から38（p<0.05），ICARS は36から28（p<0.0001）にそれぞれ有意に改善した．実刺激と sham 刺激の治療比較では，やる気スコア（p<0.05）と ICARS（p<0.01）で実刺激が sham を上回った．SDS は傾向のみであった（p＝0.08）．
【結論】rTMS は1Hz 以上の高頻度刺激で大脳賦活作用をもたらすが，MSA のうつ，やる気に対しても治療効果が見られたことは前頭前野－基底核の情動回路への効果も考えられる．

P(2)-178
球脊髄性筋萎縮症の自然歴の検討（3年間の前向き研究）

名古屋大学病院神経内科
橋詰　淳，勝野雅央，坂野晴彦，鈴木啓介，須賀徳明，
眞野智生，田中章景，祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）における自然歴を前向きに検討する．【方法】遺伝子検査で診断が確定した34例の SBMA 患者を，24週毎に計144週間，前向きに観察した．評価項目には，ALSFRS-R，modified Norris Scale，QMG score，6 min walk test，Timed walking（15-feet），Grip power，ALSAQ-5，咽頭部バリウム残留率を用いた．【結果】登録時における対象患者の年齢は53.6歳（27-74歳），罹病期間は9.2年（2-21年），アンドロゲン受容体遺伝子上の CAG 繰り返し配列数（(CAG) n）は47.9（40-57）であった．血液検査では，血清クレアチンキナーゼ（CK）高値およびクレアチニン（Cr）低値が特徴的で，それぞれ91.2％，94.1％の対象患者が基準値から外れていた．筋力低下の発症部位の検討では，下肢が最も多く（76.5％），続いて上肢（14.7％），球症状（8.8％）であった．既報告と同様に，(CAG) n は，発症年齢と強い負の相関関係がみられた（$r=-0.713$, $p<0.001$）が，振戦，構音障害，嚥下障害，階段昇降時の手摺りの使用，といった各マイルストーンの出現年齢においても同様の傾向が見られた（$r=-0.568$ to -0.626）．ベースラインのデータを使用した重回帰分析では，登録時年齢および血清 Cr 値に，各評価指標における重症度との有意な相関がみられた（$|t|=2.288$ to 4.298）．3年間の縦断的検討では，ALSAQ-5，咽頭部バリウム残留率を除いた全ての評価項目で有意な進行が確認された．各評価指標の3年間の経時的変化を，random coefficient linear regression model を用いて解析したところ，各々の指標における進行速度は，(CAG) n の多寡や発症年齢に影響されなかった．【結論】本研究により，SBMA における緩除であるが確実な病態の進行が確認された．また，病態の進行は直線的であり，進行速度は，CAG 繰り返し配列数や発症年齢に影響されない可能性が示唆された．

P(2)-179
球脊髄性筋萎縮症における発声障害の定量的検討

[1]愛知学院大学大学院心身科学研究科，[2]名古屋大学高等研究院，[3]名古屋大学神経内科
田中誠也[1]，坂野晴彦[2]，勝野雅央[3]，鈴木啓介[3]，眞野智生[3]，
須賀徳明[3]，橋詰　淳[3]，山本正彦[1]，祖父江元[3]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は四肢，顔面，口腔咽頭の筋力低下・筋萎縮を生じる遺伝性の緩徐進行性下位運動ニューロン疾患である．嚥下障害は SBMA の主要症状であり誤嚥性肺炎や窒息の原因となる．嚥下障害による誤嚥の防止の観点から，声帯運動は重要な機能であるだけでなく，laryngospasm（喉頭攣縮）との関連性からも重要な要因であると考えられる．しかし，SBMA 患者における内喉頭筋の障害に関する報告は症例報告が散見されるのみである．本研究では，音響分析を用いて SBMA 患者を対象に発声障害の特徴を定量的に検討した．【方法】対象は遺伝子診断にて確定した32例（平均年齢56.6±12.0歳）．発声機能を Multi-Dimensional Voice Program（MDVP）にて定量化し健常群と比較した．さらに，CAG リピート数，罹病期間，laryngospasm との関連を検討した．laryngospasm に関しては，問診より過去6ヵ月間で内喉頭筋の急速かつ強力な収縮により発作的に呼吸困難，または発声困難を自覚した症例を spasm＋群，自覚しなかった症例を spasm-群とした．【結果】SBMA 群では，周期のゆらぎ及び雑音に関するパラメータにおいて健常群と比較して有意に高値を示した（p<0.01及び p<0.05）．CAG リピート数と雑音に関するパラメータで逆相関を示し（$\gamma s=-0.463$），罹病期間と周期及び振幅のゆらぎ，雑音に関するパラメータでは相関を示した（$\gamma s=0.404$ 及び $\gamma s=0.493$, $\gamma s=0.497$）．spasm-群は，spasm＋群と比較して，周期のゆらぎ及び雑音に関するパラメータで有意に高値を示した（p<0.01及び p<0.05）．【結論】音響分析の利用により発声機能に subclinical な異常が認められ，声門閉鎖の程度は CAG リピート数によって規定され，発声障害は罹病期間と共に重症化する傾向が示された．また，laryngospasm の出現の予測因子として声帯振動の周期性及び声門閉鎖の強度があげられる．

P(2)-180
孤発性筋萎縮性側索硬化症における近接部位への連続性進展

[1]大阪医科大学病院第一内科（神経内科），[2]福井大学神経内科
木村文治[1]，清野千恵子[2]，石田志門[1]，中嶋秀人[1]，細川隆史[1]

【目的】TDP－43を含め異常タンパク質はプリオン病のごとく近隣神経細胞へ伝播して行く『神経回路網伝搬仮説』が提唱されている．ALS における下位運動ニューロン障害（LMN）の進展形式として，上肢（U＝頸髄），下肢（L＝腰髄），球（B＝橋延髄）3部位が隣接した部位へ進展し呼吸症状（R）に至るか検証した【対象と方法】対象は呼吸症状発現まで追跡しえた ALS150例，症状発現時期を ALS 評価スケール（ALSFRS-R）U，L，B，R 各部位12点から減点が開始された時点とした．各部位別発症時期累積分布および予後分析は Kaplan-Meier 曲線で検討した【結果】L 初発52例では第2病変として U への進展は42例（81％），R は2例（4％），L から U 症状を発現せず B へスキップし遠隔進展したのは8例（15％）のみであった．B 初発32例では U への進展20例（63％），R はなく，U 症状を発現せず L へ遠隔進展したのは12例（38％）であった．U 初発50例では L への進展35例（70％），R へ3例（6％）と下方への進展例が多く認められたが，B への進展12例（24％）と有意差はなかった．混合型（2カ所が同時に発症）16例は，B/U 9例および U/L7例であり，B/L はなかった．第2病変が遠隔進展した20例（B→L：12例，L→B：8例）の約半数はほぼ同時期に近接部位への進展を示した．初発別 LMN 発症時期累積度数分布では，B→U→L，L→U→B への連続的進展性を示した．第2病変発現時期の進展スピードが早い程，予後不良であった．また，下肢初発型と上肢初発型における球症状発現までの期間を比較すると，上肢から球への進展スピードが有意に速かった．【結論】球初発型では上肢症状発現が下肢症状発現より速く，下肢発症型では上肢症状発現が球症状発現より速く認められた．ALS は発症部位を起点として連続性進展形式を示した．近隣神経細胞への伝播スピードを推測させる初発から第2病変発現までの期間は予後に関連する重要な因子である（JNNP in print）．

P(2)-181
筋萎縮性側索硬化症患者の日常生活活動別栄養量の調査

[1]美原記念病院神経内科，[2]美原記念病院栄養科，[3]美原記念病院画像診断科，[4]美原記念病院神経難病リハビリテーション科
美原　盤[1]，平野郁子[2]，渡邉美鈴[2]，中澤将城[3]，金井義弘[3]，菊地　豊[4]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常生活活動（ADL）別による身体組成の変化と栄養量について調査を行った．【方法】当院に入院，栄養評価を行った ALS 患者32名（66.2±11.3歳　男性17名　女性15名）を対象とし，ADL 別に歩行可能（歩行群9名），移動手段が車椅子（車椅子群6名），四肢の運動は残存しているが日中の大半はベッド上（ベッド上群4名），ベッド上で人工呼吸器装着（TPPV 群7名），全随意運動を喪失（TLS 群6名）の5群に分け，BMI（Body Mass Index），腹部皮下・内臓脂肪面積，上腕・大腿・下腿の皮下脂肪・筋面積，エネルギー充足率について調査を行った．【結果】BMI（kg/m^2）は車椅子群→ベッド上群（20.4±5.0→15.0±1.9）の減少と，ベッド上群→TPPV 群（15.0±1.9→20.1±2.8）の増加を有意（$p<0.05$）に認めた．筋肉・脂肪面積（cm^2）は歩行群→車椅子群の腹部内臓脂肪面積（29.7±15.0→69.2±42.4）・上腕皮下脂肪面積（14.6±7.3→25.8±14.2）の増加，車椅子群→ベッド上群での大腿筋面積（61.9±24.8→30.5±9.3）・下腿筋面積（35.6±12.0→15.4±6.4）の減少，ベッド上群と TPPV 群での腹部皮下脂肪面積（66.1±38.4→156.1±32.9）・内臓脂肪面積（46.1±35.6→119.3±41.2）の増加を有意（$p<0.05$）に認めた．エネルギー充足率（%）は歩行群119.9±12.2，車椅子群105.1±59.7，ベッド上群95.2±15.5，TPPV 群85.7±11.0，TLS 群102.0±25.9であった．【結論】ALS 患者では ADL 状態により身体組成が異なることから，ADL に応じた栄養量の調整が必要と考えられる．

P(2)-182
筋萎縮性側索硬化症（ALS）における意思伝達障害に影響を及ぼす臨床像

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都医学研難病ケア看護，[3]都立神経病院検査科病理都立北療育医療センター神経内科
林健太郎[1]，中山優季[2]，望月葉子[3]，清水俊夫[1]，長尾雅裕[1]，松原四郎[1]

【目的】気管切開し呼吸器装着した ALS 症例は意思伝達障害を来すことが多く，随意運動が全く消失すると現在の補助手段では意思伝達不能（totally locked-in state；TLS）になる例もある．しかし，どのような症例がどのような経過で TLS になるのかについては不明な点が多い．我々は既に意思伝達能力障害の程度による新たな病期分類に基づき剖検症例を検討し，TLS になった症例は呼吸器装着までの期間が短く，家族性・遺伝子変異のある孤発例の比率が高いと報告した．臨床経過をさらに詳細に評価し，進行に影響を与える因子につき統計学的に検討し報告する．【方法】呼吸器装着した ALS 剖検29例（男性19例，女性10例）につき，臨床記録からその経過中の意思伝達障害の程度を StageI（11例）：文章による意思伝達が可能，StageII（3例）：単語のみ表出可能，StageIII（3例）：確実に yes/no が表出可能，StageIV（5例）：残存する随意運動はあるが yes/no の表出困難　StageV（7例）：全く意思伝達できない，に分類し，呼吸器装着までの期間とその後の意思伝達能力低下の関連につき検討した．一次エンドポイントを意思伝達能力低下が1stage 悪化，または死亡とし，発症から呼吸器装着までの期間の中央値24ヵ月以内と以上の群に分けて，意思伝達能力低下の相対リスクを Kaplan-Meier の時間-イベント曲線を用いて解析した．エンドポイントごとに，最初のイベント発生までの時間を log-rank 検定で比較し，早期呼吸器装着によるリスクの変化を Cox の比例ハザードモデルにより算出した．【結果】各 Stage に進行した時点をエンドポイントとした4検討で，呼吸器装着までの期間が短い症例で意思伝達能力低下の速度が有意に早かった（$p<0.01$）．【結論】呼吸器装着を早期に要した症例は，意思伝達能力も早期に重症化する．

P(2)-183
筋萎縮性側索硬化症に合併するパーキンソニズムの頻度と臨床症状

[1]徳島大学病院神経内科，[2]徳島病院神経内科
和泉唯信[1]，宮崎由道[1]，島谷佳光[1]，寺澤由佳[1]，佐藤健太[1]，藤田浩司[1]，鎌田正紀[1]，瓦井俊孝[1]，梶　龍兒[1]，川村和之[2]

［目的］筋萎縮性側索硬化症（ALS）にパーキンソニズムを合併することがある．当院の ALS 患者でパーキンソニズムを合併した頻度と臨床症状を検討する．［対象および方法］2007年7月から JaCALS に登録した ALS 患者142例について登録時点および経過中にパーキンソニズムを合併する頻度を調べ合併患者の臨床症状を検討する．［結果］ALS142例のうち2例に SOD1変異を認めた．その2例を除く140例のうち2例（1.4%）にパーキンソニズムを合併した．2例とも女性で ALS 発症年齢は平均68.5歳．ともに徳島県出身であるが家族歴はなく DCTN1変異を認めなかった．両者とも MIBG 心筋シンチでの取り込み低下を示した．明らかな認知機能障害は認めなかった．1例はパーキンソン病が先行し（約3.5年），抗パーキンソン病薬で加療したがその有効性は明らかでなかった．ALS 症状出現約1年後に気管切開，人工呼吸器装着にいたった．1例は振戦と筋力低下の発症がほぼ同時であった．半年の経過で運動症状は Hoehn&Yahr　I のパーキンソン病（PD）と考えられたがすでに MIBG 心筋シンチの取り込み低下を認め SPECT で後頭葉の取り込み低下も示した．その時点で%VC が60%まで低下していた．［結論］本院で登録した JaCALS 患者でパーキンソニズムを合併した頻度は1.4%だった．合併したパーキンソニズムは PD に矛盾しない MIBG 心筋シンチの取り込み低下の出現を認めたが抗パーキンソン病薬への反応性が乏しく典型的な PD ではなかった．ALS 症状出現後は呼吸機能の低下は比較的速い．

P(2)-184
口咽頭部・頸部・上肢近位部に限局する筋萎縮症の臨床病理学的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
野村　誠，三上裕嗣，安井香奈子，尾野精一

【目的】緩徐進行性の口咽頭部・頸部・上肢近位部に限局する筋萎縮症の4例を臨床病理学的に検討した．【方法】4症例はいずれも発症年齢は60歳代で男性3例，女性1例である．いずれの症例も初発症状は発語困難でその後嚥下困難が出現している．4例ともに症状は緩徐進行性であり，神経学的所見として軟口蓋の動きは低下しており，咽頭筋反射は消失し，顔面筋，胸鎖乳突筋，三角筋，両側上肢近位部の筋萎縮が認められた．舌の萎縮，線維束性収縮はみられなかった．感覚障害はみられず，深部腱反射は正常で，病的反射も認められなかった．頭部，頸椎，胸椎，腰椎 MRI はいずれも正常の所見であった．左上腕二頭筋の筋生検では症例1および3は萎縮小径化し，濃縮した核の集積をもつ線維が群をなしており，症例2および4は群集萎縮が認められた．【結果】症例1の病理所見は，組織学的に脳幹部では錐体路は明らかな変性は認められなかったが，顔面神経核，疑核，舌下神経核において軽度の細胞脱落と gliosis が認められ，残存している細胞の多くは軽度の萎縮が認められた．脊髄では頸髄において錐体路の軽度の変性がみられた．前角では頸胸髄において前角細胞の軽度脱落と gliosis がみられ，残存している細胞の多くは萎縮していた．腰髄では前角細胞の脱落，残存細胞の萎縮は認められなかった．なお Bunina 小体はみられなかった．抗リン酸化 TDP-43抗体を用いた免疫染色では脳幹では顔面神経核の神経細胞質内に顆粒状構造物とグリア細胞質内封入体が認められた．一方，疑核，舌下神経核のごく一部の神経細胞質に顆粒状構造物が認められた．脊髄では前角において前角細胞の細胞質に顆粒状構造物とグリア細胞質内に封入対が認められた．【結論】症例1の病理所見は変性の程度は軽度であるが一次および二次運動ニューロンが障害されており ALS と考えられた．ALS のなかに筋萎縮が口咽頭部・頸部・上肢部に限局する一群が存在する可能性がある．

P(2)-185
筋萎縮性側索硬化症における嗅覚障害と認知障害，眼窩-側頭皮質萎縮の関係について

[1]東京女子医科大学病院神経内科，[2]東京女子医大八千代医療センター神経内科，[3]都医学研脳病理形態
武田貴裕[1]，佐々木彰一[1]，飯嶋　睦[1]，大橋高志[2]，内原俊記[3]，内山真一郎[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）における嗅覚障害と認知障害および眼窩-側頭葉内側領域の萎縮との関連を明らかにする．【方法】El　Escorial 診断基準で definite または probable ALS と診断された ALS 12例（年齢69.1±8.6，男性6例，女性6例）について嗅覚同定検査（OSIT-J）および認知症スケールを施行，さらに脳断層画像（頭部 MRI あるいは CT）にて扁桃体レベルの軸位断像からシルビウス槽の幅（眼窩皮質後外側-側頭葉前内側皮質までの距離）を任意の5か所で測定，その平均（mean orbito-temporal distance；mOTD）を算出した．【結果】OSIT-J は5.8±2.6点，MMSE は27.0±2.4点，mOTD は7.6±2.3mm であり，それぞれ互いに相関関係が認められた（OSIT-J/MMSE：Rs＝-0.61，p＝0.037，OSIT-J/mOTD：Rs＝-0.60，p＝0.039，MMSE/mOTD：Rs＝-0.67，p＝0.024）．OSIT-J が0点であった例は前頭側頭型認知症を伴う ALS の臨床像を呈し，OSIT-J2点の例は明らかな認知症症状はなかったが，この2例はいずれも眼窩回から側頭極，扁桃体にかけて高度の萎縮が認められた．【考察】嗅覚中枢は側頭葉前内側から前頭葉眼窩面の嗅内野，扁桃体，梨状葉皮質，眼窩皮質にあるとされている．同領域の萎縮を反映すると思われる眼窩皮質後外側から側頭葉前内側皮質の距離の開大は，臨床的に観察された嗅覚障害を説明しうる所見と考えられる．今後 ALS における嗅覚領域の病理学的変化を詳細に検討する必要がある．

P(2)-186
筋萎縮性側索硬化症患者における血中白血病抑制因子（LIF）の検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
月江友美，尾野精一

【目的】白血病抑制因子（leukemia inhibitory factor，LIF）は当初白血病細胞の増殖抑制因子として同定された．LIF を分泌する細胞は多様な細胞にわたっており，その生理的活性も多面的であることが明らかになっている．主要なものでは神経幹細胞，星状膠細胞などが LIF による影響を受け，分化誘導（星状膠細胞），分化抑制（神経幹細胞）などの作用を示す．LIF の神経系への作用として，LIF は交感神経ニューロンのコリン作動性ニューロンへの分化に重要な役割を果たすことが知られている．一方，LIF 受容体の血管マウスを用いた実験より，星状細胞の分化にも LIF が重要な役割を果たす．これらの作用に加えて，神経細胞の再生にも重要であることが示されており，神経細胞に対しても多面的作用を有している．演者のこれまでの検討より筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の皮膚では特異的に LIF の発現が認められ，これらの傾向は ALS 患者の罹病期間と比例していることが明らかになった．しかしながら ALS 患者の血中の LIF についてはこれまで報告はない．そこで今回 ALS 患者の血中 LIF について検討を加えた．【方法】孤発性 ALS 患者15例，ALS 以外の神経疾患患者15例（対照群 A），神経疾患を有しない患者20例（対照群 B）の血中 LIF を測定した．血中 LIF の測定は ELISA 法を用いて行った．【結果】血中 LIF の濃度は ALS 患者が23.0±5.7pg/ml，対照群 A は21.3±6.1pg/ml，対照群 B は20.73±4.6 pg/ml で，これら3群の間で有意の差は認められなかった．また ALS 患者および対照群 A いずれにおいても血中 LIF 濃度と罹病期間との間で相関は認められなかった．【結論】ALS 患者では皮膚の LIF は対照群と比較して明らかに増加しており，ALS の病態を反映していると考えられたが，血中 LIF は ALS の病態を反映していないと考えられた．

P(2)-187
長期経過した筋萎縮性側索硬化症では頸髄起源の体性感覚誘発電位が消失する

[1]青森病院神経内科，[2]青森県立保健大学健康科学部
高田博仁[1]，尾崎　勇[2]，小山慶信[1]，今　清覚[1]

【目的】長期経過筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関する体性感覚誘発電位（SEP）の検討は少ない．脊髄後角起源であるN13-P13電位の変化を捉えた報告はなく，SEP中潜時・長潜時成分も検討されていない．本研究の目的は，上肢運動機能が廃絶した状態のALSにおいて，SEPの末梢神経・脊髄・脳幹・皮質の各レベルの反応を検証することによって，上肢の体性感覚伝導路，脊髄後角・感覚皮質の感覚系ニューロンネットワーク機能がどう変化するかを明らかにすることである．
【方法】4年以上の長期間にわたって気管切開下人工呼吸管理にあり，四肢運動機能が廃絶した状態のALS患者3例を対象とした．左正中神経を手関節部で電気刺激（4.7Hz）して，左示指の感覚神経活動電位（SNAP）をモニタしながら，頭部外基準電極を用いて，左Erb点・前頸部・後頸部・Fz・P4から短潜時SEP（<50 ms）を記録した．また基準電極を耳朶に変えて低頻度刺激（0.3Hz）として，頭皮上Fz・C3・C4・P3・P4・Czから中潜時・長潜時SEP（<500 ms）の記録を行った．
【結果】SNAPおよびN9電位は，全例で正常だった．前頸部-後頸部導出の脊髄後角N13-P13電位は，全例同定不能だった．P14電位は，3例中2例で同定不能だった．N20-P20電位については，1例で同定不能であり，1例で著しい潜時延長と高度の振幅低下を，1例で軽度の潜時延長・振幅低下を認めた．このため，全例で中枢伝導時間の計測が不能だった．中潜時成分は，1例では明瞭に記録されたが，2例で不明瞭だった．600Hz皮質高周波振動は，全例で欠落していた．
【結論】進行期ALSにおいては，脊髄後角介在ニューロンの活動が著減していると同時に，上行性インパルスが皮質に至る時間が著しく延長し，初期皮質反応も低下していることが示唆された．

P(2)-188
嚥下造影3回法の信頼性・妥当性の検討―SBMAを例に―

[1]名古屋大学神経内科，[2]愛知学院大学心身科学部
坂野晴彦[1]，勝野雅央[1]，鈴木啓介[1]，須賀徳明[1]，橋詰　淳[1]，眞野智生[1]，田中誠也[2]，山本正彦[2]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者の嚥下造影を用いた定量的機能評価指標について，信頼性・妥当性の高い指標を探索する．
【方法】外来通院可能なSBMA患者20症例（mean±SD：58.8±12.0歳）を対象に嚥下造影を1ヶ月以内に2回行い，読影して得られた咽頭部バリウム残留率を嚥下機能に関わる他の機能スケールと比較検討することで，測定法の信頼性および妥当性について検討した．各嚥下造影では硫酸バリウム溶液（40%W/V）3ml-3ml-3mlの3回の嚥下に対して咽頭部バリウム残留率を測定し，3ml 1回目の残留率と3ml 3回平均の残留率との比較を行った．直前のバリウム残留による測定値への影響を考慮し，バリウム嚥下間に10mlの水を飲むこととした．2名の読影者が独立に測定し，各測定値の平均を結果として用い，読影者間で残留率10%を超える差が生じた場合，読影者間で協議し再読影した．
【結果】嚥下造影は登録時と1-4週後との2回行った．2回の嚥下造影の間隔は17.6±7.4日．2回の嚥下造影間での級内相関係数（ICC）は，3ml 1回目の嚥下では0.20（95%CI：-0.25-0.58），3ml 3回平均では0.73（0.44-0.88）．ALSFRS-R球麻痺関連サブスコアとの相関係数（Pearson）は3ml 1回-0.10（p=0.72），3ml 3回平均0.73（0.59），SWAL-QOL（Swallowing Quality of Life questionnaire）との相関係数は3ml 1回-0.17（0.48），3ml 3回平均-0.44（0.05）．SDQ（swallowing disturbance questionnaire）との相関係数は3ml 1回0.38（0.10），3ml 3回平均0.47（0.04）であった．
【結論】咽頭部バリウム残留率の測定においては，3ml 1回で評価するよりも3ml 3回を平均した方が信頼性，妥当性が高いことが示唆された．

P(2)-189
グレリン値から検討した筋萎縮性側索硬化症における摂食障害

都立神経病院脳神経内科
長岡詩子，清水俊夫，松原四郎

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では，人工呼吸器導入前の時期には1日消費エネルギーは高く，体重減少率が予後に関与する．しかしこの時期には，嚥下障害が著明でなくとも摂食量が増加せず，食欲低下がしばしば観察される．ALSにおける摂食障害に関わる因子を検討する．
【方法】ALS患者17名（男性8名，女性9名）の身体計測および食前・食後の活性型グレリンをELISA法にて測定した．人工呼吸器導入前の患者R（-）群9名，人工呼吸器を装着されて安定した時期の患者R（+）群8名にて比較した．
【結果】全患者のグレリン値の平均は，食前22.63±12.32（5.45-50.10）fmol/mL，食後19.09±16.59（6.08-72.32）fmol/mLであった．R（-）群とR（+）群間では，体格指数（BMI）および上腕三頭筋周囲長（%AMC）に有意差は認めなかったが，上腕三頭筋皮脂厚（%TSF）は有意にR（+）群で高かった（平均75.0% vs. 222.3%）．また，摂食量はR（+）群で有意に低かった（平均1337.5 vs. 890.6 kcal）．R（-）群で体重減少率が著明な例が多くみられたが，グレリン値は食前，食後ともR（-）群とR（+）群に有意差は認められなかった．また，食後のグレリン減少率が乏しい例がみられたが，R（-）群とR（+）群に有意差は認められなかった．一方で，全患者の食後のグレリン減少率は，%AMCと有意に正の相関が認められた．
【結論】人工呼吸器導入前のALSでは，体重減少が著明であるにもかかわらず，グレリンの著増は認めず，グレリン分泌異常の可能性が示唆された．また，食後のグレリン減少率が乏しい例がみられ，筋肉量の減少がグレリンの変動に関与する可能性が示唆された．

P(2)-190
Kennedy病の易疲労性に対する6分間歩行テストにおけるパラメーターの検討（第2報）

川崎医科大学病院神経内科
黒川勝己，白河俊一，伊藤達哉，永井太士，櫛田隆太郎，久徳弓子，逸見祥司，大澤　裕，村上龍文，砂田芳秀

【背景】Kennedy病患者では，易疲労性が原因と考えられる間欠性跛行がしばしば認められる．これまで我々は，Kennedy病患者に対してTRH療法を行ない，筋力の改善や間欠性跛行の改善を経験してきた．昨年の本学会において我々は，Kennedy病の治療効果判定に用いられている6分間歩行テストにおいて，トータルの距離とともに1分毎での距離も記録し，［最初の1分間の距離（m）］-［最後の1分間の距離（m）］をfatigue index（FI）と名付けて評価し，FIが易疲労性を評価する指標として有用である可能性を報告した．しかし，TRH療法を繰り返し行なった場合の経過は不明である．
【目的】Kennedy病患者にTRH療法を繰り返した場合，その都度6分間歩行テストをTRH療法の前後で行ない，トータルの距離およびFIを評価して，経過を検討する．
【方法】対象はKennedy病と診断した男性5名，平均年齢は56.8歳（44～70歳）．TRH療法の前後で6分間歩行テストを施行し，トータルの距離とFIを評価した．
【結果】各々に数カ月間隔で2～4回（総計13回）TRH療法を施行した．6分間歩行テストでのトータルの距離は治療前後で，334.2±46.0 mから373.8±27.8 mに伸びた．FIは治療前8±6.3から，治療後0.5±2.6に改善した．ほとんどの場合，TRH療法を再度施行する直前のトータル距離およびFIは前回治療直後よりも悪化しており，再度の治療により再び改善した．
【考察】TRH療法を繰り返し施行した場合においても，6分間歩行テストでのFIはKennedy病の易疲労性を評価する指標として有用と考える．

P(2)-191
筋萎縮性側索硬化症における皮膚温の検討

和歌山県立医科大学病院神経内科
高　真守，三輪英人，近藤智善

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経に変性を来す疾患であるが，最近では軽微な自律神経症状や自律神経機能検査異常を指摘されている．今回我々は，ALSにおける筋萎縮の分布と皮膚温変化の分布との関連について検討した．【方法】ALS症例6例（男性4例，女性2例）および疾患対照（頚椎症，パーキンソン病）に対し，両手掌・手背のサーモグラフィを施行した．サーモグラフィは日本サーモロジー学会施行基準に従って施行した．ALSの評価として，一般的神経学的所見および針筋電図，神経伝導検査，筋エコー，腕神経叢エコー，横隔膜エコーを施行した．筋力低下の左右差と皮膚温の左右差の比較，また筋萎縮の分布と関連した温度異常域について検討した．【結果】6例中3例において筋力低下優位側にて皮膚温が低下していた．筋力低下に左右差を認めない2例では皮膚温にも左右差を認めなかった．一方，発症早期で右第一背側骨間筋萎縮のみの筋萎縮を呈した1例では，右第一背側骨間筋に限局した皮膚温上昇を認めた．また母指球筋と小指球筋に温度差を認める症例も認めた．対照症例（頚椎症）では明らかな皮膚温左右差や温度異常領域は認めなかった．【考察】熱的中立温度環境では，皮膚温は皮膚血流に依存するとされており，ALSにおいて何らかの皮膚血流異常の存在が示唆された．ALSのように筋萎縮の分布差がある疾患では，筋萎縮の程度と皮膚温変化との関連は否定できない．しかし筋萎縮が著明な部位にて皮膚温が高いことは筋萎縮では説明できず，運動神経変性の過程とは別に皮膚血管運動支配神経の変性も考慮すべき現象と考えられた．【結論】ALS患者において，運動神経だけでなく，血管運動神経にも病的なプロセスが存在する可能性を示唆する所見を得た．さらに症例を追加し，病型や経過をあわせて検討したい．

P(2)-192
髄液エクソゾームの生理

東京医科歯科大学病院脳神経病態学
町田　明，大久保卓哉，横田隆徳，水澤英洋

【目的】細胞間のコミュニケーションツールとしては，これまで研究の中心はサイトカインなどのタンパク質であった．しかし小胞顆粒であるエクソゾーム中に，遺伝物質であるnon-coding RNAが発見され，細胞間ひいては個体間のメッセンジャーとして機能することが示され，プリオン病，アルツハイマー病，パーキンソン病などの神経疾患の伝播（propagation）への関与を示唆する報告が散見されている．今まで髄液中におけるエクソゾームについての詳細な報告はなく，存在及びその意義についての検証をおこなった．
【方法と結果】
ラットの髄液産生細胞であるTR-CSFBの培養上清から精製したエクソゾームを蛍光色素（DiI）でラベルすることにより，エクソゾームがDoner細胞からRecipient細胞へ伝達されることをin vitroで示すとともに，ラットへ脳室注射することでin vivoにおける分布を調べた．またヒト髄液から分泌されるエクソゾームを超遠心法により精製し，表面マーカーであるCD63の存在をWestern Blotで確認するとともに，Bioanalyzer2100を用いてエクソゾーム分画にsmall RNAが存在することを確認した．
ヒト正常髄液のmicroRNAアレイ（3D-Gene TORAY）を行うことで，複数の髄液エクソゾーム（n=3）で共通して発現している68個のシグナルを検出した．その中で6個のmicroRNA（miR-720，miR-744，miR-1260，miR-1260b，miR-1274b，miR-1280）について，髄液エクソゾーム分画に有意に多く存在することを再現性をもって確認した．
【結論】
ヒト髄液中にエクソゾームが存在し，その中に選択的に含まれているmicroRNAの存在を初めて証明した．今後，疾患髄液エクソゾームとの比較を行うことで，神経変性疾患の病態解明及びdisease markerとしての利用が可能となるものと考えられる．

P(2)-193
紀伊半島 ALS 患者の皮膚における膠原線維の直径と還元型架橋結合に関する検討

[1]帝京大学ちば総合医療センター神経内科，[2]関西医療大学神経病研究センター
鈴木　仁[1]，尾野精一[1]，吉田宗平[2]

【目的】演者のこれまでの研究より紀伊半島 ALS 患者の皮膚では孤発性 ALS と同様に膠原線維の異常がみられることが明らかになった．すなわち膠原線維の直径は対照群と比較して明らかに小径化しており，さらに膠原線維の直径と罹病期間との間には有意の負の相関が認められた．また，膠原線維1モルあたりの還元型架橋 histidinohydroxymerodesmosine（HHMD）および hydroxylysinonorleucine（HLNL）の量は紀伊半島 ALS 患者では対照群と比較して明らかに増加しており，さらに HHMD と HLNL の量と罹病期間との間にそれぞれ有意の正の相関がみられることも明らかになった．そこで紀伊半島 ALS の皮膚膠原線維の還元型架橋 HHMD および HLNL と直径との関係について検討した．【方法】紀伊半島 ALS7例，対照群として ALS 以外の神経疾患7例の左上腕屈側部の皮膚生検をおこない，膠原線維1モルあたりの HHMD および HLNL の量を測定した．また膠原線維の直径を計測し，HHMD および HLNL の量と膠原線維の直径との関係を検討した．【結果】紀伊半島 ALS 患者では HHMD および HLNL の量と罹病期間との間に有意の正の相関が認められたが（$r=0.68$，$p<0.05$および $r=0.70$，$p<0.05$），膠原線維の直径と罹病期間との間には有意の負の相関が認められた（$r=-0.74$，$p<0.02$）．また紀伊半島 ALS には HHMD および HLNL の量と膠原線維の直径の間にいずれも有意の負の相関が認められた（$r=-0.71$，$p<0.02$および $r=-0.73$，$p<0.02$）．一方対照群では HHMD と HLNL の量と罹病期間および膠原線維の直径と罹病期間との間に何ら相関は認められなかった．また HHMD および HLNL の量と膠原線維の直径の間にも何ら相関は認められなかった．【結論】紀伊半島 ALS の皮膚膠原線維の直径の減少は還元型架橋 HHMD および HLNL の増加と関係があるものと考えられた．

P(2)-194
筋萎縮性側索硬化症の皮膚におけるフィブロネクチンに関する検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
渡辺武士，尾野精一

【目的】これまでの研究より，筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の皮膚では膠原線維，グリコサミノグリンカン，神経栄養因子などの異常が認められることが明らかになっている．フィブロネクチン（FN）は高分子量の糖タンパクで，結合組織の細胞外基質や血漿に存在する．また FN は膠原線維，ヘパリン，フィブリン，フィブリノゲン，ヒアルロン酸に対して特異的に親和性を有することが知られている．従って ALS 患者の皮膚では FN が ALS に特有の変化を呈していることが十分に予想される．しかしながら ALS 患者の皮膚の FN についてほとんど知られていない．そこで ALS 患者の皮膚の FN を免疫組織化学的に検討した．【方法】16名の ALS 患者，16名の神経筋疾患を合併する対照群患者（対照群 A），16名の神経筋疾患を有しない対照群患者（対照群 B）の左上腕屈側部の皮膚生検をおこなった．そして ALS 患者の皮膚における FN を免疫組織化学的に検討した．【結果】表皮では FN の免疫反応性は ALS 患者において対照群 A および B と比較して高度に陽性であった．これらの所見は ALS の進行とともに顕著になった．ALS 患者の表皮の FN の染色濃度は対照群に比較して明らかに高く（$p<0.001$および $p<0.001$），罹病期間との間に有意の正の相関が認められた（$r=0.67$，$p<0.01$）．一方，対照群では対照群 A および B いずれにおいても染色濃度と罹病期間の間では何ら相関は認められなかった．真皮では FN の免疫反応性は ALS 患者，対照群 A および B の間で差は認められず，表皮と比較して弱陽性であった．さらに ALS 患者，対照群 A では，FN の染色濃度と罹病期間との間に何ら相関は認められなかった．【結論】ALS 患者の皮膚で認められた FN の増加はこれまでに明らかになった ALS 患者の皮膚の膠原線維，グリコサミノグリカン，神経栄養因子の異常と関係があるものと思われ，ALS の病態を反映しているものと考えられた．

P(2)-195
筋萎縮性側索硬化症の皮膚における VAMP 関連蛋白 B（VAPB）の研究

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
深澤弘行，尾野精一

【目的】これまでの研究より ALS 患者の皮膚では病理学的にも生理学的にも ALS に特有の所見がみられることが明らかになった．VAMP 関連蛋白 B（VAPB）は常染色体20番に連鎖し，非定型的 ALS の症状を示す家族性 ALS（ALS8）の原因遺伝子として同定された．VAMP 蛋白は243アミノ酸で小胞関連膜蛋白に共通したドメインを持ち，分子量は27.2kDa である．小胞体-ゴルジ体輸送において小胞結合とエキソサイトーシスに関与する．ALS8における運動ニューロン死が起こる機序としては，1．変異 VAMP 蛋白は正常 VAMP 蛋白の活動を妨げてその結果小胞体内に misfold 蛋白が蓄積するため，2．VAPB は ephrin レセプター（神経筋接合部の形成に関与）のリガンドであるが，この働きができないため，と考えられている．現在のところ孤発性 ALS において VAP 遺伝子の変異は見つけられていないが，最近孤発性 ALS において VAP の mRNA やタンパク質の発現量の低下が報告されている．しかしながら ALS 患者の皮膚の VAPB についていまだ報告はみられない．そこで ALS 患者の皮膚の VAPB を免疫組織学的に検討した．【方法】ALS15例，対照群として ALS 以外の神経疾患15例の左上腕屈側部における生検皮膚の VAPB を免疫組織化学的に検討した．免疫組織化学的染色による免疫反応性変化の客観的評価を目的とした半定量的測定には，微量測光システムを用いた．【結果】ALS 患者および対照群いずれにおいても表皮および皮膚附属器官で VAPB の免疫反応は弱陽性であり，染色濃度はこの両者において有意の差は認められなかった．また，ALS 患者および対照群いずれにおいても VAPB の染色濃度と罹病期間との間に何ら相関は認められなかった．【結論】ALS 患者の皮膚の VAPB 免疫染色の結果より，VAPB は ALS 患者の皮膚では ALS の病態を反映していないと考えられた．

P(2)-196
新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan（SCA36）の嚥下障害

岡山大学病院神経内科
森本展年，佐藤恒太，宮崎一徳，池田佳生，松浦　徹，
阿部康二

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は選択的運動ニューロン変性により四肢筋力低下，球麻痺，呼吸筋麻痺を来し死に至る致死的な疾患である．一方，脊髄小脳変性症（SCA）は小脳の神経細胞が変性・脱落することにより小脳失調を来す疾患の総称である．新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan（SCA36）は，脊髄小脳変性症に特徴的な小脳障害に加え，病状の進展にともない筋萎縮性側索硬化症に類似した運動ニューロン障害を呈する新たなタイプの遺伝性神経変性疾患である．原因は20番染色体上に存在する NOP56遺伝子のイントロン上にある GGCCTG の6塩基の繰り返し配列が数千個に増えていることであることが分かっている．今回我々は，Asidan（SCA36）患者における嚥下障害について検討した．
【方法】2011年10月から現在まで当院および関連病院の外来を受診した Asidan（SCA36）の患者6名，筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者10名，球脊髄性筋萎縮症（KAS）患者5名を対象として調査を行った．評価は舌圧測定，嚥下造影（VF），インピーダンス咽頭図（IPG）などを用い個々の症例について嚥下評価を行った．
【結果】舌萎縮，舌圧低下はすべての疾患群で認めたが，とくに KAS 患者は全例で認めた．臨床的に嚥下障害をきたしている患者では VF にて造影剤の喉頭蓋谷残留を認め，IPG ではインピーダンス変化率の低下や咽頭通過時間が遅延しているケースが多いことが分かった．
【考察】Asidan（SCA36），ALS 患者，KAS 患者にて嚥下障害を認めたが，疾患ごとに障害のパターンに違いがあることが示唆された．

P(2)-197
演題取り下げ

P(2)-198
組換えアデノウイルスを用いた ALS 培養系およびモデルラットの樹立と解析

東京都医学総合研究所神経変性病理
渡部和彦，秋山けい子，河上江美子，柳澤比呂子，
三五一憲，塚本雅美

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の疾患関連遺伝子として TDP-43，FUS，VCP，UBQLN2など様々なものが知られている．さらにプロテアソームやオートファジー経路の凝集体形成・細胞死への関与が指摘されており，これら蛋白分解系の障害が ALS の発症進行に直接間接の影響を与えていると想定される．本研究では，正常および変異 TDP-43，FUS 組換えアデノウイルス，およびプロテアソーム・オートファジーに対する shRNA を発現する組換えアデノウイルスを作製し，培養ニューロンや成体ラット運動ニューロンに単独または共発現させ，凝集体を形成させる実験系を確立した．【方法】ヒト正常および Q343R，G298S，G294A，A315T 変異 TDP-43または C 末断片（208-414）TDP-43，正常および R521G，R521C，R522G，P525L 変異 FUS を発現する組換えアデノウイルス，およびプロテアソーム（PSMC1），エンドソーム（VPS24），オートファジー（ATG5）に対する shRNA を発現する組換えアデノウイルスをそれぞれ作製し，マウス ES 細胞由来分化運動ニューロン，ラット神経幹細胞由来ニューロン・グリア培養系，および成体ラット顔面神経（n=3）に単独または混合して感染接種した．【結果】組換えウイルスは上記培養細胞系でははほぼ100％の感染発現効率を示し，TDP-43，FUS/DsRed と PSMC1，ATG5　shRNA/EGFP 組換えウイルスの共感染により凝集体形成を認めた．成体ラットでは，注入軸索からの組換えウイルスの逆行輸送により顔面神経核運動ニューロンの核・胞体に導入遺伝子の強い発現を認め，TDP-43，FUS/DsRed と PSMC1，VPS24，ATG5 shRNA/EGFP 組換えウイルスの共感染により運動ニューロン細胞体に凝集体の形成が認められた．【結論】運動ニューロンにおける TDP-43，FUS の凝集体形成はプロテアソームまたはオートファジーの阻害により促進されると考えられた．現在，VCP，UBQLN2に関しても組換えウイルスを作製し検討中である．

P(2)-199
ALS モデルマウスにおけるイノシトール6リン酸キナーゼ2（IP6K2）の病態への関連性について

[1]東海大学医学部内科学系神経内科，[2]東海大学医学部基礎医学系分子生命科学，[3]東海大学伊勢原研究推進部教育・研究支援センター
森谷祐介[1]，永田栄一郎[1]，潘　雷[2]，佐藤忠之[3]，
小川温子[3]，秦野伸二[2]，瀧澤俊也[1]，高木繁治[1]

【目的】我々は，イノシトール6リン酸キナーゼ2（IP6K2）がイノシトール6リン酸をイノシトール7リン酸へ変換し細胞死を誘導することを報告した．IP6K2は脊髄前角細胞を含む中枢神経系に多く存在する．そこで今回 ALS モデルマウスを用い IP6K2の病態への関連性について検討を行った．【方法】変異 SOD 1（G93A）トランスジェニックマウス（mSOD1　Tg マウス）12週齢（運動ニューロン症状出現前），17週齢（運動ニューロン症状出現後），同週齢の野性型マウス（n=5）を用い，それぞれの週齢で脳と脊髄を採材し IP6K2の遺伝子発現，タンパク質発現および免疫組織学的検討を行った．遺伝子発現は Real time PCR を用いて定量した．また，タンパク質発現は，脳と脊髄を細胞分画に分けて，IP6K2の発現状況を確認した．また，免疫組織にて mSOD1　Tg マウスと野生型マウスで IP6K2の発現の差異を検討した．【結果】運動ニューロン症状出現後の17週齢の mSOD1　Tg マウスの脊髄において IP6K2の遺伝子発現は同週齢の野性型マウスと比較し減少傾向を認めた（野生型の0.8倍の発現）．一方，運動ニューロン症状出現前の12週齢の mSOD1　Tg マウスの脊髄においては IP6K2の遺伝子発現が増加していた（野生型の1.4倍の発現）．更に IP6K2抗体を用いた免疫組織化学的検討では，野生型前角細胞で核を中心に染色されたが，mSOD1 Tg マウスでは，核よりもむしろ細胞質に染色性が強い傾向であった．【結論】我々が以前報告したように IP6K2は活性化されると核より細胞質に移行する．今回，ALS モデルマウスにおいて，IP6K2が活性化されている可能性があり，また，ALS モデルマウスの運動ニューロン症状出現前に発現が上昇していることにより，ALS の病態の進行の指標になり得る可能性が考えられた．

P(2)-200
TDP43発現 ALS マウスモデルの作製

[1]北里大学神経内科，[2]大阪大学神経内科，[3]北里大学神経再生医療学
永井真貴子[1]，川浪　文[1]，仁平友子[1]，早川英規[1]，
仲田康人[1]，望月秀樹[2]，水野美邦[3]

【目的】AAV1ウィルスを用いて正常型および変異型 TDP43を腰髄運動ニューロンに発現させた ALS モデルマウスを作製し，症状の発現と病理組織について検討する．【方法】正常型および変異型 TDP43（A315T）を搭載した AAV1ウィルスの作製を行った．コントロールとして AAV1-GFP を作製した．作製した3種の AAV1ウィルスの力価を測定した．マウスはそれぞれの AAV1ウィルスにつき12匹使用し，力価を合わせた AAV1ウィルスをガラスピペットを使用して一側の腰髄前角に1ul 注入した．AAV1ウィルス注入後，マウスは7，14，28，56日後に脊髄・筋を取り出し組織を観察した．【結果】コントロールでは，AAV1-GFP 注入側の一部ニューロンの細胞体と樹状突起・軸索に GFP が発現したが，グリアには GFP の発現は認められなかった．また AAV1-GFP 注入マウスでは麻痺は認められなかった．AAV1-TDP43注入マウスでは，正常型・変異型 TDP43（A315T）どちらにおいても10日から14日で注入側の後肢に麻痺が生じ始め，8週後まで症状は進行した．前角の運動ニューロンでは TDP-43は細胞質にも局在し，急速に細胞死を来した．【結論】ALS のモデルとして TDP-43タンパクが一部の運動ニューロンに過剰に発現するマウスを作製した．TDP-43は細胞質に局在すると強い細胞毒性が生じると考えられた．

P(2)-201
運動ニューロン特異的 TDP-43ノックアウトマウスの病態解析

[1]名古屋大学神経内科，[2]愛知医大脳卒中センター
井口洋平[1]，勝野雅央[1]，丹羽淳一[2]，高木伸之介[1]，
田中章景[1]，祖父江元[1]

【目的】孤発性 ALS（SALS）の運動ニューロンにおいて TDP-43は核から細胞質へ局在を変え凝集体として存在しており，SALS 運動ニューロンにおいて TDP-43の機能喪失(loss of function)が想定される．運動ニューロン特異的 TDP-43ノックアウト(TDP CKO)マウスを作成し，その運動機能解析や病理学的検討を行った．
【方法】TDP-43 flox マウスと VAChT-Cre マウスを交配させ，TDP-43flox/flox/VAChT-Cre（TDP CKO）マウスを作成（n=27），littermate の TDP-43flox/flox マウスをコントロール（n=26）として解析を行った．5週齢から100週齢まで観察し，生存期間や体重，運動機能の解析を行った．病理学的には腰髄前根，骨格筋，脳幹や脊髄運動ニューロンの形態評価や免疫組織学的検討を行った．
【結果】TDP　CKO マウスは50週頃より体重減少や運動機能障害が現れ始め，100週齢ではコントロールに比し有意な体重減少（33.0 g vs 27.5 g，p=0.02），歩幅（5.3 cm vs 4.0 cm，p<0.0001）や握力（466.3 g vs 397.5 g，p<0.0001）における有意な成績低下が観察された．生存期間は TDP　CKO マウスでやや短い傾向があったが有意差は認めなかった．病理学的には脊髄運動ニューロンの萎縮，腰髄前根の軸索変性像や有髄神経の小径化．腓腹筋に群集萎縮が認められた．脳神経核の検討では三叉神経運動核や顔面神経核，舌下神経核には萎縮を認めたが，動眼神経核や外転神経核は保たれていた．また，免疫染色にて脊髄前角にアストロサイトの増生がみられ，萎縮した脊髄運動ニューロン内にリン酸化ニューロフィラメントの蓄積が観察された．
【考察】TDP　CKO マウスは長期にわたる経過で運動ニューロン変性を引き起こし，病理学的にも ALS に類似した特徴を有していた．本研究により TDP-43が哺乳類の運動ニューロンの機能維持に必要不可欠であることが明らかとなり，SALS 病態において TDP-43の loss-of-function の重要性を再認識する結果となった．

P(2)-202
ALS マウスモデルのグリア炎症におけるコネキシン群蛋白の免疫病理学的検討

九州大学大学院医学研究院神経内科学
崔　訳文，真崎勝久，立石貴久，長柄祐子，河村真実，
大八木保政，吉良潤一

【背景】近年，筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態において，運動ニューロン死に運動ニューロン以外のグリア細胞の寄与が大きいことが明らかとなっている．コネキシン（Cx）蛋白群はグリア細胞間で gap junction を形成し，細胞間コミュニケーションに貢献している．Cx 蛋白群の脱落は，細胞間情報伝達の障害を引き起こすと考えられるが，ALS ではまだ詳細な検討は報告されていない．
【目的】ALS の発症早期から末期までのアストロサイトの Cx 群，及びミクログリア，ニューロン，軸索蛋白の経時的変化をマウスモデルを用いて免疫病理学的に検討する．
【方法】mSOD1-Tg（G93A）マウスと Non-Tg マウスの発症早期（12週），後期（18週），末期（20週）の腰髄標本を用いて，アストロサイト，ミクログリア，ニューロン，軸索のマーカーである Cx43，Cx30，AQP4，GFAP，EAAT2，Iba-1，NeuN，Neurofilament の免疫染色を施行した．
【結果】mSOD1-Tg マウスでは Non-Tg マウスと比較し，病期の進行とともに運動ニューロンの脱落や軸索数の減少が認められた．発症早期ではアストロサイトの Cx 蛋白に明らかな変化を認めなかったが，後期・末期においては，脊髄前角で GFAP 陽性の反応性アストロサイトが増加するとともに Cx43，AQP4の染色性も増加していた．一方，Cx30や EAAT2は運動ニューロンの脱落とともに有意に染色性の減少する例が認められた．また，Iba-1陽性ミクログリアは病期の進行とともに浸潤細胞数の増加や形態的変化が認められた．
【結論】mSOD1マウスでは，病期の進行とともに脊髄前角で Cx43や AQP4陽性の反応性アストロサイトの増加がみられた．他方，アストロサイトの Cx30は発現が低下することからアストロサイトの Cx gap junction を介するグリア間情報伝達の障害が病態に関与している可能性が示唆された．

P(2)-203
球脊髄性筋萎縮症における FK506 binding protein 1a（FKBP12）の病態への関与

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
足立弘明，土井英樹，勝野雅央，南山　誠，松本慎二郎，
近藤直英，宮崎　雄，飯田　円，藤内玄規，田中章景，
祖父江元

【目的】ポリグルタミン病などの神経変性疾患は，神経細胞内に変異した蛋白が蓄積して病態が形成される．その蓄積の形態のひとつに封入体があるが，この封入体形成の過程は，変異蛋白質の折りたたみ異常，可溶性オリゴマー形成，そして可溶性オリゴマーの不溶化・封入体として蓄積の3段階よりなると考えられる．一方で封入体の形成は神経細胞に対して保護的役割を担い，可溶性オリゴマーに細胞毒性があるという考え方が支配的になってきつつある．FK506 binding protein 1a（FKBP12）は Immunophilin の一つであり，α-synuclein の凝集体形成を促進することが知られている．本研究では，培養細胞及びマウスモデルを用いて球脊髄性筋萎縮症（SBMA）について病態形成における FKBP12の関与と封入体形成の果たす役割を明らかにする．【方法】ヒト変異アンドロゲン受容体（AR）を発現する SBMA の培養細胞モデルとトランスジェニックモデルマウス（SBMA-Tg）で FKBP12を高発現させ，FKBP12の機能を阻害する FK506を投与してその効果を検討した．【結果】培養細胞モデルでは，FKBP12高発現は変異 AR の高分子凝集体の形成を促進させ，FK506を投与すると変異 AR の発現量が低下した（P<0.05）．SBMA-Tg は FK506の投与により運動能，生存率，体重が改善した（P<0.05，P<0.005））．また，脊髄及び骨格筋での変異 AR の蓄積が低下した（P<0.005）．【結論】FKBP 12は，変異蛋白質の凝集体形成を促進して病態形成に関与し，FK506は治療効果を発揮する．今後，SBMA マウスに FKBP12を高発現させて病態への関与を検討する予定である．

P(2)-204
筋萎縮性側索硬化症，及びそのモデルマウスの腰髄におけるリン酸化 Cofilin の評価

名古屋大学病院神経内科
勝又　竜，勝野雅央，田中章景，祖父江元

【目的】アクチン結合蛋白である Cofilin はアクチン繊維（Filamentous actin/F-actin）重合・分解サイクルの主要なメディエータであり，セリン残基のリン酸化によりその活性の制御を受ける．脱リン酸化された活性化 Cofilin は F-actin の切断を促すことで，F-actin のモノマー化を促進する．今回，変異 SOD1過剰発現モデルマウス（G93A-mouse）の脊髄，およびヒト孤発性筋萎縮側索硬化症（ALS）の脊髄運動ニューロンにおいて Cofilin のリン酸化とアクチン繊維の状態を検討した．【方法】症状出現早期から末期まで（10-18週）の各週齢の G93 A-mouse 腰髄，及び剖検により得られたヒト孤発性 ALS 患者の腰髄をサンプルとし，リン酸化 Cofilin 抗体による免疫染色，western　blot，F-actin に特異的に結合する phalloidin を用いた F-actin 蛍光染色を行い，それぞれコントロールと比較した．【結果】G93A-mouse 腰髄をサンプルとした western blot，免疫染色で Cofilin のリン酸化レベルがコントロールと比較して，著明に低下していることが確認された．G93A-mouse 腰髄運動ニューロンで蛍光染色での F-actin 染色性低下の傾向を認めた．孤発性 ALS 腰髄の運動ニューロンでもリン酸化 Cofilin の低下が免疫染色により確認された．【結論】Cofilin のリン酸化レベルの低下が，ALS モデルマウスである G93A-mouse の腰髄，及び孤発性 ALS 腰髄の運動ニューロンで確認された．この結果は運動ニューロンでのアクチン繊維ダイナミズムが ALS の運動ニューロン変性に関与することを示唆している．

P(2)-205

dynactin-1ノックアウトによる孤発性 ALS モデルマウスの作成と病態解析

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
河合香里，池中建介，勝又　竜，井口洋平，勝野雅央，
田中章景，祖父江元

【目的】我々は網羅的な遺伝子発現解析と様々な病期のサンプル解析により，孤発性 ALS 患者脊髄運動ニューロンにおいて，神経変性過程の上流で顕著な発現低下を示す遺伝子として逆行性軸索輸送に係わる dynactin-1（DCTN1）を同定した．この結果を基に，新規孤発性 ALS 動物モデルの作成に着手し，DCTN 1相同体の *dnc1* をノックダウンした線虫モデルでは，進行性の運動ニューロン障害とともに，軸索輸送，オートファジー，細胞周期の各経路に患者運動ニューロンと全く同様の障害が認められることを明らかにしてきた．そこで，ALS モデルのマウスへの展開をめざし，運動ニューロン特異的 DCTN1ノックアウトマウスの作成を行なった．【方法】loxP-DCTN1マウスと運動ニューロン特異的に Cre を発現する VAChT-Cre マウスとの交配により，運動ニューロン特異的 DCTN1ノックアウトマウスを作成した．このマウスにおいて，生存率の検討，Rotarod，Grip strength による運動機能評価とともに，運動ニューロンマーカーであるコリンアセチル転移酵素（ChAT）による残存運動ニューロン数の算出など神経変性の評価を含む病理学的解析を行なった．【結果】DCTN1ノックアウトマウスは30週齢前後より振戦を呈し，45週齢前後より運動機能の低下および筋萎縮が出現し，ALS 疾患モデルとしての表現型を示した．また30週齢以降では約半数の脊髄前角運動ニューロンが脱落していた．【結論】DCTN1を運動ニューロン特異的にノックアウトすることにより，運動ニューロン変性に基づく神経症候を示す新規孤発性 ALS モデルマウスの作成に成功した．このマウスは，孤発性 ALS の重要な病態である軸索輸送，オートファジー，細胞周期の障害を線虫ノックダウンモデル同様に引き起こすことが予想され，現在解析中である．これにより，ALS の病態解明研究を大きく進展させ，さらに治療介入を行う上でも優れた疾患モデルになることが期待される．

P(2)-206

TGF-β1は ALS モデルマウスの疾患進行を加速する

理化学研究所脳科学総合研究センター
遠藤史人，山中宏二

【目的】Transforming growth factor-β1（TGF-β1）は血管新生や細胞増殖に関与するが，神経系では抑制性サイトカインとして神経炎症を調節する分子と考えられている．ALS 患者の血清または髄液で TGF-β1が上昇するという報告があることから，ALS の病態，特にグリア細胞による非細胞自律性運動ニューロン死の過程における TGF-β1の役割を解明する．【方法】変異 SOD1^{G93A} トランスジェニックマウス（G93A マウス）とアストロサイト特異的に TGF-β1を発現する GFAP-TGFβ1マウスを交配し，得られた G93A-TGFβ1ダブルトランスジェニックマウス（G93A-TGFβ1 Tg）および対照である G93A マウスにおいて発症時期，生存期間および運動機能を比較した．各々のマウスにおいて末期の腰髄を免疫組織化学的に評価し，グリア細胞の機能に関わる分子の遺伝子発現を解析した．また，初代培養アストロサイト培養上清下で LPS 処理した初代培養ミクログリアの遺伝子発現を解析し，ミクログリアの in vitro 炎症モデルにおける TGF-β1の作用を検討した．【結果】G93A-TGFβ1 Tg では，対照に比べ発症時期に差はなかったが，生存期間が短縮した．G93A-TGFβ1 Tg の腰髄では Mac2陽性ミクログリアは減少し，GFAP 強陽性アストロサイトが増加した．また CD68，IGF-I mRNA の発現が低下し，neurocan mRNA の発現が増加した．G93A-TGFβ1 Tg 初代培養ミクログリアは，LPS 処理下で Mac2 mRNA の発現が低下した．【結論】TGF-β1はグリア細胞の機能修飾を介して ALS の疾患進行を加速することが示唆された．

P(2)-207

PLA2G6遺伝子欠損マウス脊髄におけるリン酸化αシヌクレインの蓄積

[1]大阪大学神経内科，[2]鳥取大学脳病態医科学，[3]大阪大学遺伝子学
隅　寿恵[1]，別宮豪一[1]，加藤信介[2]，新沢康英[3]，安田　徹[1]，
辻本賀英[3]，望月秀樹[1]

【背景】PLA2G6遺伝子異常は Infantile Neuroaxonal dystrophy（INAD）のみならず，若年発症の家族性パーキンソン病（PARK14）の原因となると近年，報告される．最近我々は PLA2G6遺伝子にてコードされる，カルシウム非依存性フォスフォリパーゼ Aβ（iPLA$_2$β）ノックアウトマウス脊髄の神経病理像と脂質分布を解析することで，ミトコンドリア内膜と神経軸索末端の膜における代謝障害と膜変性が，INAD 及び PARK14患者の病理学的特徴である neuroaxonal dystrophy を引き起こすと報告した．【目的】パーキンソン病の病因の謎を解く鍵となるαシヌクレイン（αSyn）が軸索変性の病態機序に対してどのように関与するかを明らかにする．【方法】iPLA$_2$β ノックアウトマウス15週令（n=2），55週令（n=4），100週令（n=7）の脊髄とコントロールマウスの脊髄パラフィン切片を用いて，αSyn 及びリン酸化 αSyn に対する免疫組織学的染色を施行した．【結果】コントロールマウスの脊髄灰白質において，後角中心に αSyn 陽性の微小顆粒をび漫性に認めたが，リン酸化 αSyn に対する免疫反応性はほとんど陰性であった．iPLA$_2$β ノックアウトマウス脊髄灰白質においても αSyn 陽性の微小顆粒を認めたが，後期になるにつれて増加するスフェロイドの多くは αSyn 陰性で，ごく一部においてのみ，その中心部分が αSyn 陽性であった．一方，リン酸化 αSyn に対する免疫組織学的染色では早期より，リン酸化 αSyn 強陽性の顆粒を前角細胞の細胞体と軸索内に多数認め，後角では少数のみ認めた．後期になるにつれ，後根および後角にもリン酸化 αSyn 強陽性の顆粒とスフェロイドは増加し，100週令においては多数存在したが，一部のスフェロイドはリン酸化 αSyn に陰性であった．【考察】iPLA$_2$β 欠損状態において，神経細胞内の αSyn は軸索内の顆粒内にリン酸化 αSyn として蓄積し，軸索流によって遠位方向へ運搬され，変性軸索と関連すると考えられた．

P(2)-208

ALS 患者の縦断像―JaCALS からの解析―

[1]名古屋大学神経内科，[2]徳島大学神経内科，[3]自治医科大学神経内科，[4]東北大学神経内科，[5]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[6]三重大学神経内科，[7]群馬大学神経内科，[8]国立病院機構東名古屋病院神経内科，[9]東京都立神経病院脳神経内科，[10]国立病院機構相模原病院神経内科，[11]順天堂大学脳神経内科
中村亮一[1]，熱田直樹[1]，渡辺はづき[1]，千田　譲[1]，
伊藤瑞規[1]，渡辺宏久[1]，田中章景[1]，梶　龍兒[2]，和泉唯信[2]，
森田光哉[3]，青木正志[4]，溝口功一[5]，谷口　彰[6]，岡本幸市[7]，
饗場郁子[8]，川田明広[9]，長谷川一子[10]，大垣光太郎[11]，
中野今治[3]，祖父江元[1]

【背景，目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の自然歴は多彩であり，介護・福祉の判断や説明，今後の治療介入研究のためには，患者コホートを用いた前向き縦断像の情報が重要である．全国21施設で患者登録が行われている前向き ALS 患者コホート（JaCALS）のデータを元に ALS 患者縦断像を解析する．【方法】JaCALS 登録時の臨床情報に加え，3ヶ月おきに臨床研究コーディネーターによる電話調査または医師による診察を行い，ALSFRS-R および経管栄養，換気補助などの導入の有無，導入時期について調査した．プライマリーエンドポイント（PE）を死亡または人工呼吸器導入と定義し，セカンダリーエンドポイント（SE）として ALSFRS-R の項目を用いて発語不能，嚥下不能，上肢機能廃絶，独立歩行不能の時期を定義し，前向きにその時期を特定した．2006年2月から2011年3月までに登録された689人の ALS 患者のうち，孤発性で改訂版 El Escorial 診断基準で Probable ALS Laboratory-supported 以上を満たす380人を対象とした．【結果】平均観察期間は2.0年であった．Cox 比例ハザードモデルを用いた解析で発症から PE までの期間を短くする因子として発症年齢が高齢であること（HR2.0，p<0.0001），頭部筋力低下で発症（HR4.2，p=0.0001）が抽出された．球麻痺症状での発症は PE までの期間に影響しなかった（p=0.453）．球麻痺症状での発症は発症から経管栄養に至るまでの期間（HR2.0，p<0.0001），胃瘻に至るまでの期間（HR2.4，p<0.0001）を短くするリスク因子であった．発症からそれぞれの SE に至るまでのリスクを抽出したところ，全ての SE において発症年齢が高齢であることが有意なリスク因子であった．【考察及び結論】胃瘻などの栄養療法が発達した現在の ALS 診療において球麻痺発症は生命予後に大きな影響を与えていない可能性がある．発症年齢は ALS 患者の生存のみでなく多彩な ADL の予後に影響を与えている．

P(2)-209

多発地 ALS・PDC の環境要因の検討―放射化分析による毛髪中元素濃度定量―

[1]関西医療大学保健医療学部，[2]京都大学原子炉実験所，[3]関西医療大学保健看護学部，[4]愛知県立大学看護学部，[5]三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学，[6]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
紀平為子[1]，櫻井威織[1]，吉田宗平[1]，若山育郎[1]，高宮幸一[2]，
中野幸廣[2]，奥村　良[2]，森永聡美[3]，和田幸子[3]，岩井恵子[3]，
岡本和士[4]，小久保康昌[5]，葛原茂樹[6]

【目的】多発地筋萎縮性側索硬化症（ALS）において慢性的必須元素欠乏による有害金属の蓄積や体内分布の変化を検討するため毛髪中の元素分析を行った．
【方法】多発地住民，対照地区住民，多発地 ALS，parkinsonism-dementia 複合（PDC）患者から頭髪を採取し中性子放射化分析法による元素測定を行った．側頭部2か所，後頭部1か所から頭髪約200mg を採取し，アセトン，蒸留水（3回），アセトンで各々10分間強振，風乾後30mg を秤量，硝酸洗浄済みポリエチレン袋に封入し，照射試料とした．照射条件は，照射カプセルに試料2個または試料1個と比較標準試料1個を入れ，原子炉実験所の研究用原子炉気送管 Pn-1で熱中性子束を照射した．短寿命核種では2分照射後直ちに測定，長寿命核種は120分照射，冷却後測定した．Ge 検出器と波高分析器を用いて計測されたγ線スペクトルからピーク面積を Covell 法で算出，標準試料との比較法で定量を行った．
【結果】多発地住民66名（74.9±8.9歳），対照住民22名（75.3±6歳），多発地 ALS 6例（67.7±12.9歳），PDC 5例（69±7.3）において頭髪中の Ca，Mg，Al，Br，I，Cu，Mn，S，Hg，Zn を定量した．バーマッや毛染めで Ca 含量が有意に高値となったが，Mg，Al，Mn，Hg 含量には影響を認めなかった．多発地住民では対照に比し毛髪中の Mg 含量（各々406.9±191.0，241.0±128.1 ppm，p<0.05）と Hg 含量（各々9.69±7.04，5.29±4.23，p<0.05）が高値．Mn 含量（各々0.94±1.4，0.38±0.33）が高い傾向を示した．多発地患者では毛髪中 Mg 含量が，ALS（1107.0±1068.2ppm，p<0.01），PDC（543.3±157.4，p<0.05）と対照に比し有意に高値であった．Mn，Al，Hg 含量は多発地 ALS 患者で高い症例が認められたがばらつきが大きかった．
【考察】多発地 ALS 患者と PDC 患者の毛髪中 Mg 高値，多発地住民では Hg と Mg 高値を認めたことから，慢性的必須元素欠乏による金属元素吸収増加あるいは体内分布の変化が示唆された．

P(2)-210

当院における筋萎縮性側索硬化症患者の療養形態の変遷

山梨大学神経内科
小林史和，長坂高村，新藤和雅，瀧山嘉久

【目的】筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS と略）は今もなお根本的治療が確立されていない難病であり，その進行に伴って呼吸困難や嚥下障害を始めとした様々な障害に対するサポートが必須である．近年になって，栄養面のサポートとして経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG）が一般的になり，呼吸面では人工呼吸管理として，気管切開下人工換気（以下，TPPV と略）以外に非侵襲的人工換気（以下，NIPPV と略）も広く普及しており，対症療法の選択枝は増えてきたといえる．今回，我々は当院に入院した人工呼吸管理下の ALS 患者の療養形態につき検討し，ここ最近での傾向について考察したため報告する．
【方法】当院に入院した ALS 患者のうち，昭和63年から平成23年までに人工呼吸（TPPV および NIPPV）を開始した34名について，発症から呼吸器装着までの経過，病型，選択した人工呼吸の種類，喉頭摘出術や胃瘻栄養の有無などにつき検討を行った．
【結果】直近7年に人工呼吸を開始した患者では，導入時には NIPPV で開始する症例が80％と大半であり（20人/25人），TPPV で開始した5例のうち，3例は急性呼吸不全に対する緊急での人工呼吸器装着であった．それ以前に人工呼吸を導入した患者では，NIPPV で開始した症例は22％（2人/9人）にとどまった．胃瘻造設の有無を同様のグループで比較すると，直近7年の症例で44％（11人/25人），それ以前では22％（2人/9人）であった．喉頭摘出術実施に明らかな差異は認められなかった．
【結論】当院での経験においては，ここ数年での待機的人工呼吸導入はほとんどが NIPPV で開始されている．本邦では TPPV 導入患者の呼吸器を外すことは不可能であるため，本結果は，NIPPV の呼吸困難感に対する改善効果のみならず，NIPPV による TPPV 検討猶予の延長，NIPPV 導入・離脱の可逆性などの側面が，影響を及ぼしているものと考えられた．

P(2)-211
5年間の縦断的調査からみた筋萎縮性側索硬化症（ALS）の検討

[1]大阪難病医療情報センター，大阪府健康医療部健康づくり課，大阪府立急性期・総合医療センター神経内科，[2]大阪府健康医療部健康づくり課，[3]大阪難病医療情報センター，大阪府立急性期・総合医療センター神経内科
澤田甚一[1]，永井伸彦[2]，狭間敬憲[3]

「目的」2006年からALS患者のデータ・ベースを構築した．これによって経過，医療処置，医療サービスの受給，予後を検討し難病支援策の基礎データとした．「方法」大阪府在住の特定疾患全ALS患者を対象に保健師が2006年から毎年8月1日時点での現状を聞き取り調査し，データ・ベースを作成した．2010年度までにデータ・ベースに登録された患者の縦断的追跡調査の結果を検討した．「結果」1）データ・ベースに登録された患者総数は1004名で死亡総数は503名であった．2010年度の患者実数は498名で2006年より38名（8%）増加していた．2）NPPVを実施した患者総数は245名（24%）であった．NPPVからTPPVに移行した総数は42名，NPPVで死亡した総数は120名でNPPV患者のTPPVへの選択は26%であった．3）TPPVの総数は248名(25%)，毎年新たに28から35名が実施していた．各年度に新たにTPPVを実施した患者数/(新たにTPPVを実施した患者数＋TPPVを実施せずに死亡した患者数）は07年が25%，08年29%，09年27%，10年24%であった．TPPV実施後の平均予後は48か月で，26%が19か月以内に死亡していた．4）レスパイト入院をした患者総数は18%で，TPPV患者では06年が16%，10年が33%と5年間で2倍に増加していた．5）1年以上の長期入院患者総数は106名で内TPPV患者は68%であった．TPPV後の長期入院有の平均予後は50か月，無では44か月であった．TPPVを始めてから19か月以内に長期入院有では13%，無は32%が死亡していた．「結論」レスパイト入院のニーズの増加に対応した病床の確保やTPPV在宅療法の導入初期から2年間に対するサポートの強化が望まれた．

P(2)-212
ALS患者のレスパイト入院に関する医療経済分析

[1]村上華林堂病院神経内科，[2]村上華林堂病院医事課，[3]村上華林堂病院介護部門，[4]村上華林堂病院リハビリテーション科，[5]九州大学大学院医療経営・管理学講座
菊池仁志[1]，宮原美佐[2]，荒木智佳[3]，北野晃祐[4]，田代博史[1]，
丸山俊一郎[1]，馬場園明[5]

【目的】神経難病患者に対するレスパイト入院による家族の介護負担軽減，患者の身体評価は長期在宅療養に有用と考えられるが，その医療経済評価に関する実態評価は少ない．本研究では医療保険および介護保険の請求データを用いて，ALS患者の医療費の実態調査を行い，医療経済的側面から見たレスパイト入院の有効性を検証する．【方法】NIPPV導入ALS患者4例（1．在宅療法なし・入院のみでの療養1例，2．3．レスパイト入院を用いた在宅療養2例，4．在宅療養のみ1例）を対象とし，初診時よりのすべての医療保険および介護保険の請求データを用いて，入院，在宅診療，訪問看護，訪問介護などによる医療保険に関わる費用および介護保険の費用を算出し費用比較検討した．【結果】ALS症例で，NIPPV装着後，終末期までの5か月間の月平均医療費は，1．入院のみでの療養では，医療保険料で約89万円，レスパイト入院を用いた在宅療養患者では，2．医療保険料約65万円，介護保険料約24万円，3．医療保険料約63万円，介護保険料約19万円，4．在宅療養のみ，医療保険料約63.5万円，介護保険料約16万円であった．【考察】医療保険および介護保険の総医療費でみると，長期入院，レスパイト入院＋在宅療養，在宅療養のみのいずれもケースも月額80-90万円程度であり大きな開きは見られなかった．医療保険料に関しては，長期入院ALS患者で最も費用がかかっていた．介護保険料に関しては，在宅療養患者で平均的には月額約20万円程度の費用が発生するが，上限は定められている．レスパイト入院を行うことは，在宅療養支援を通じてALS患者・家族のQOL向上に貢献でき，長期入院のみの場合と比較して医療費が低く，介護費用を加えても差は認められず，費用効果的であることが示唆された．

P(2)-213
筋萎縮性側索硬化症の診断ルーツ：受診経路と診断に至るまでの期間の検討

東邦大学医療センター大森病院神経内科
狩野　修，岩本康之介，伊藤裕乃，川瀬裕士，池田　憲，
岩崎泰雄

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者が初発症状出現から当科を最終的に受診するまでの経路と診断に至るまでの期間を調査した．【方法】1990年1月から2011年4月までに当科でALSと診断された患者を対象にした．診断には改訂El Escorial診断基準を用い，probable-laboratory supportedを以上をALSと診断した．また初期症状のタイプから球麻痺発症型（BO）と四肢麻痺発症型（LO）に分けて検討した．【結果】対象ALS患者は190名で平均年齢（SD）は59.4（11.1）歳，男女比は1.7：1，BO76名，LO114名であった．全患者の初発症状出現から診断に至るまでの期間（SD）は12.9（6.6）ヶ月で，タイプ別ではBOが9.1（4.5）ヶ月，LOが14.8（7.6）ヶ月であった．最初の受診診療機関（BO：LO）は当院神経内科が24%：7%，他院神経内科22%：17%，一般内科16%：38%，整形外科11%：38%，耳鼻咽喉科8%：0%，脳神経外科14%：0%であった．BO患者間では受診診療科による診断期間に有意差はみられなかった．しかしLO患者間では整形外科を経由した患者において，神経内科を経由した患者と比較し診断に至るまで平均10ヶ月以上有意に遅延していた．しかし最終的に当科を受診してから診断に至るまでの期間を検討したところ整形外科経由の患者は平均5.3ヶ月で，神経内科経由の平均1.9ヶ月，一般内科経由の平均2.5ヶ月より時間を要していた．【結論】神経内科を最初に受診するALS患者はBO，LOとも半数以下であった．LO患者が整形外科を経由した場合，神経内科を経由した場合と比較し診断に至るまでの期間が有意に遅延していた．整形外科経由の患者は神経内科受診後も診断に時間を要しており，進行が遅いあるいは診断困難例が多いと推測した．

P(2)-214
紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（牟婁病：Kii ALS/PDC）―現状と課題―

[1]三重大学医学部神経内科，[2]関西医療大学保険医療学部，[3]愛知県立大学看護学部，[4]三重大学医学部病理学講座，[5]順天堂大学脳神経内科，[6]東京都医学総合研究所認知症プロジェクト，[7]東京都健康長寿医療センター，[8]東京大学医学部神経内科，[9]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
小久保康昌[1]，紀平為子[2]，吉田宗平[2]，岡本和士[3]，
広川佳史[4]，白石泰三[4]，富山弘幸[5]，服部信孝[5]，
長谷川成人[6]，森本　悟[7]，村山繁雄[7]，石浦浩之[8]，
辻　省次[8]，葛原茂樹[9]

【目的】紀伊半島のALS/PDC（牟婁病）の変遷と今後の課題を明らかにする．
【方法】2大多発地での疫学調査と神経病理学的検討をReviewする．
【結果】1）粗有病率（/10万人）：三重県H地区388.5（1969年），1134.8（1997年），1,041.7（2010年）．和歌山県K地区96.9（1966年），73.9（2000年）．2）男女比：H地区1.8：1（1969年），1：2（2010年）．K地区2.5：1（1966年），0.7：1（2000-2008）．3）平均発症年齢：H地区50.6±2.3歳（1969年），69.1±9.1歳（2010年）．K地区53.5±7.3（1966年），68.6±12.7（2000-2008年）．4）家族歴：H地区70%以上（1969年），75%（2010年）．K地区少？（1966年），57%（2000年）．5）臨床亜型：H地区ALS 50%，PDC 50%（1969年），ALS 12%，PDC 88%（1997年），ALS 0%，ALS＋parkinsonism 8%，PDC 92%（内Dementia only 17%）（2010年）．K地区ALS 100%（1966年），ALS 57%，ALS＋parkinsonism 29%，PDC 14%（2000年）．6）神経病理像：H地区認知症を伴う症例で多量のタウ病理を認める．K地区ALS主体でタウ病理は軽度．
【考察】紀伊半島のALS/PDCは，80年代に一時激減したとされたが，伏然として2大多発地での高頻度発生が認められた．両地域では平均発症年齢の高齢化と男女比の逆転現象は共通しているが，H地区ではALSが激減しPDC主体であるのに対してK地区では一貫してALSが主体であること，家族歴の頻度に違いがあるなど相違点も見られる．また，ALSとPDCとでは，tau病理の程度に大きな違いがあり，H地区症例とK地区症例の差異となっている．これらの謎を解くために，現在進行中の全ゲノム解析など新しい研究手法の成果が期待される．

P(2)-215
東日本大震災から学ぶこと

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]国立病院機構あきた病院
溝口功一[1]，八木宣泰[1]，杉浦　明[1]，山崎公也[1]，小尾智一[1]，
和田千鶴[2]，豊島　至[2]

【目的】平成23年3月東日本大震災での難病患者の被害状況，困窮した点を確認し，今，被災者の方々にできること，今後の対策に必要なことを考察した．【方法】平成23年8月被災地の患者及び家族，関係した医療者を招いて，シンポジウムを行い，災害時の状況と直面した問題などを報告していただき，課題を整理した．【結果】東日本大震災は岩手，宮城，福島を含む広域に，地震と津波による被害をもたらしたことが特徴である．シンポジウムであげられた問題点は，停電による影響，通信手段の途絶，薬剤の供給不足，避難所，患者搬送の問題などである．停電による影響では自家発電装置，外部バッテリー等の問題，また，通信手段では確実な通信手段の確保が，課題として挙げられた．また，災害時要援護者名簿の作成と複数部署での管理が必要であるが，在宅酸素供給会社で用いている安否確認方法には見習うべき点が多かった．薬剤，呼吸器関連機器，酸素の供給に関しては，輸送のための車両が緊急車両として登録できないこと，また，患者カルテの喪失により，服薬中の薬剤がわからないこと，広域であるため，供給が不十分であったことが挙げられた．避難所に関しては，福祉避難所の地理的，構造的な問題が指摘された．今回の地震では被害が広域に及んだため，患者の広域搬送が必要となり，連絡体制，搬送方法，搬送時の医療者の確保などが問題点として挙げられた．【考察】避難時の薬剤などを記した手帳の活用，電源の確保などは自助の部分に関わる部分であるが，医療側からの積極的な働き掛けが必要となる．また，災害時要援護者名簿の作成と管理，活用方法，福祉避難所に関する問題は，地域の行政が大きく関わらなければならない共助，公助に関わる問題である．患者の広域搬送に関しては，国のレベルで考えなければならない問題で，今後，仕組みとルール作りが必要であると考えられた．

P(2)-216
TPPVを導入した進行期ALS患者でも使用可能な日常生活機能評価尺度の作成（第一報）

都立神経病院脳神経内科
川田明広，木田耕太，長尾雅裕，清水俊夫，松原四郎

【目的】ALSFRS-R機能評価尺度では，気管切開による陽圧換気療法（TPPV）を導入して生活している進行期のTPPV-ALS患者の日常生活機能の変化を測定することができず，新たな機能評価尺度の開発が必要である．近年進行期ALS患者用に作成されたALSFRS-EX機能評価尺度の有用性を検討し，より良い評価尺度の作成を試みる．
【方法】当院で継続加療しているALS患者46名(男28名，女18名)を対象にし，ALSFRS-RとPatientsLikeMeが報告しているALSFRS-EX（Eur J Neurol 2009，16：353-359）を和訳し，評価を行った．
【結果】46名のTPPV-ALS患者のALSFRS-R（満点48），ALSFRS-EX（満点88点）の平均スコアと標準偏差はそれぞれ1.2±3.1，6.8±8.7であった．ALSFRS-Rは，呼吸筋麻痺発症型の2例が10，18と高値を示し，緩徐進行性で四肢機能が比較的保たれる1例が6であったが，他の43名はすべて3以下であった．ALSFRS-EXでは，10点以上の高得点は，前記ALSFRS-R高得点者に加え，呼吸筋が早期に障害されるも球運動系を含めた脳神経運動系が長期にわたって保たれる症例群であった．一方0を呈した8例は，TLSのような重度随意運動障害症例や認知障害例であった．TPPV-ALS患者で比較的高い評価点を得た項目は，自身のケア管理，顔の表情，頭頚部の動き，コンピューターの使用であった．
【結論】ALSFRS-EXは，進行期のTPPV-ALS患者の生活機能評価の判定には，いまだ不十分と考えられ，コミュニケーション機能に直結した，眼球運動，顔面上部の筋群運動（閉眼，前頭筋の収縮），頚部の回旋運動とともに，介助の程度，コミュニケーション手段の数等の評価も加味した新たな機能評価尺度の作成が必要と考えられ，今後作成する予定である．

P(2)-217
多発性硬化症（MS）の皮質病変　Double inversion recovery（DIR）法を用いた検討

[1]大阪市立大学病院老年科・神経内科，[2]大阪市立大学病院放射線科
武田景敏[1]，嶋田裕之[1]，下野太郎[2]，伊藤和博[1]，安宅鈴香[1]，
竹内　潤[1]，山川義宏[1]，山本圭一[1]，正木秀樹[1]，蔦田強司[1]，
三木幸雄[2]，三木隆己[1]

【目的】多発性硬化症（以下 MS）の剖検脳を用いた病理学的検討では皮質の脱髄病変が以前より指摘されている．MRI での検討では白質病変と異なり，皮質病変の検出率は高くない(Geurts ら2005)．近年 Double inversion　recovery 法（以下 DIR 法）が皮質病変の描出に優れた新たな撮像法として期待されている．本研究では DIR 法を用いて MS 患者の皮質病変について，従来の撮像法との比較検討を行った．【方法】当院の倫理委員会にて承認され，書面により同意を得た当院通院中の再発寛解型 MS 患者12名：男1名，女11名，平均年齢40.42歳（SD 9.42），平均罹病期間12年（SD 4.65），平均 EDSS 3.04（SD 1.80）．3T MRI DIR 画像（FOV 230 mm，Matrix 256，Section thickness 3mm，TE 11000ms，TR 29 ms，Inversion time 3400/325ms），T2強調画像を撮像し，T2強調画像と DIR 画像で皮質病変の有無について比較した．また皮質病変を Kidd らの分類に従い皮質・皮質近傍病変（cortical-juxtacortical lesion），皮質内病変（intracortical lesion），皮質表層病変（subpial　lesion），皮質全層病変に分けた．画像解析ソフトを用いて皮質病変体積を算出した．【結果】被験者12名中，皮質病変がみられたのは6名であった．DIR 画像での評価では平均皮質病変数は0.92個，平均体積は0.05cm^{3}であった．皮質病変の内訳は皮質内病変が64%，皮質・皮質近傍病変が36%であった．T2強調画像では平均皮質病変数は0.5個，平均体積は0.02cm^{3}であった．DIR 画像で指摘された皮質内病変は確認できなかった．【結論】MS では既報通り皮質にも病変が存在する事が確かめられた．DIR 法は T2強調画像では確認できない皮質内病変の描出に優れていた．MS の皮質病変の検出に有用な手法と考えられるが，まだ標準化された手法とは言えず，今後症例の蓄積が必要と考えた．

P(2)-218
MRI による多発性硬化症の定量的画像解析

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[3]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部，[4]国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部
小川雅文[1]，林　幼偉[2]，岡本智子[2]，村田美穂[2]，山村　隆[3]，
木村有喜男[4]，佐藤典子[4]

【目的】多発性硬化症（MS）患者の MRI を定量的に解析し臨床症状の指標となる EDSS や MMSE 等との相関を検討する．【方法】MS と臨床診断された症例を対象とした．視神経脊髄炎・視神経脊髄炎関連疾患は除外し MRI で MS 以外の病巣をみた例も除外した．通常診療で撮影した軸位断像 T2強調像及び FLAIR 画像を用い解析ソフト QBrain で頭蓋内容積，脳容積，脳脊髄液容積 T2高信号病巣容積を自動算出した．解析時には目視確認しずれがあった場合は手動で修整した．これらの結果と各症例の年齢，罹病期間，EDSS，MMSE との相関を検討した．検討はすべて後ろ向きのカルテ調査でおこなった．統計は回帰分析を行い危険率5%以下を有意とした．【結果】検討例は22人，男性9人女性13人，年齢46.2±16.3歳．罹病期間8.8±8.0年，EDSS3.7±2.3，MMSE25.9±4.1だった．MRI の計測結果は，頭蓋内容積1392.9±108.1ml，脳容積1257.4±102.0ml，脳容積1135.5±112.7ml，T2高信号病巣11.56±11.5ml であった．T2高信号病巣容積は EDSS と有意に相関し，脳容積容積は MMSE と有意に相関した．脳容積と MMSE は p=0.55と相関傾向，脳萎縮の指標として脳容積を頭蓋内容積で除した値は MMSE と有意に相関した．他に有意な相関はなく T2高信号病巣容積と MMSE，脳容積と EDSS は相関しなかった．【考察】今回の検討では日常生活能力の指標とした EDSS は T2高信号病巣と相関し，一方高次脳機能障害の指標とした MMSE は脳萎縮と相関していた．EDSS は必ずしも大脳病変のみで影響されるものではないが，大脳白質に病巣容積が大きいものは再発が頻回あるいは重度であることをある程度反映していると思われる．T2高信号病巣容積とは関係なく脳萎縮が MMSE と相関をしめしており，進行性の脳萎縮を示す例については高次脳機能障害について十分な注意が必要である．【結論】QBrain による定量的解析は MS 患者の評価に有用である．

P(2)-219
Tumefactive mupltiple sclerosis の鑑別における ASL 画像の有用性

[1]佐賀大学病院神経内科，[2]佐賀大学病院脳神経外科，[3]佐賀大学病院放射線科，[4]佐賀大学病院病理部
田中　淳[1]，南里悠介[1]，薬師寺祐介[1]，雪竹基弘[1]，
原　英夫[1]，中原由紀子[2]，野口智幸[3]，明石道昭[4]，徳永　蔵[4]

【目的・方法】tumefactive MS と脳腫瘍（特に膠芽腫と悪性リンパ腫）は従来の画像検査では鑑別が困難な場合があり，最終的には侵襲的な生検術を施行して病理学的診断の結果を待たねばならないことも多い．当院では2009年より MRI 還流画像の一種である ASL（arterial spin labeling）画像を導入し，これまでに3例の tumefactive　MS の症例を経験した．これら3症例の画像と脳腫瘍の ASL 画像を比較し，鑑別における ASL 画像の有用性について検討を行った．【結果・考察】症例1は，200X 年6月に右眼痛及び違和感が出現し，近医眼科で視神経炎と診断されたが，頭部 CT では異常を認めなかった．同年11月下旬から左上下肢の脱力，感覚障害，構音障害が出現．頭部 MRI で脳腫瘍が疑われ，当院に紹介入院．MRI 造影画像で右側脳室後角周囲から頭頂葉深部白質にかけて放射状に増強効果を伴う病変を認めたが，ASL 画像では病変部に血流増加を認めなかった．脳生検術を施行したところ，悪性細胞は認めず MS の診断となった．ステロイドパルスを施行し症状は軽快した．症例2及び症例3は，いずれも頭痛，悪心，右同名半盲で発症し，MRI 造影画像で左側脳室後角周囲から頭頂葉深部白質にかけてリング状に増強効果を伴う病変を認めた．膠芽腫との鑑別が問題になったが，症例1の経験及び過去の膠芽腫症例の画像所見（ASL 画像で増強効果に一致して血流増加）に基づき，tumefactive　MS をより積極的に疑った．病変は優位半球であり，生検術を避けたい思惑もあり，診断的治療としてステロイドパルスを施行し著効した．その一方で，しばしば tumefactive MS との鑑別に挙がる悪性リンパ腫に関しては ASL 画像で明らかな血流増加を認めないこともわかってきた．以上のことから，少なくとも膠芽腫との鑑別においては，非侵襲的診断法として ASL 画像が有用であり，症例2及び症例3のように侵襲的な脳生検術を回避できる可能性があるのではないかと思われる．

P(2)-220
Denial of theCCSVI theory in demyelinating diseases by Dynamic contrast-enhanced MRA and SWI

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部附属順天堂医院神経放射線科
横山和正[1]，冨沢雄二[1]，青木茂樹[2]，服部信孝[1]

Background　Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency（CCSVI），a reported abnormality in extracranial blood drainage from the brain and spinal cord, may contribute to central nervous system damage in multiple sclerosis（MS）partly by increased iron concentration（IC）in the parenchyma. However there are conflicting reports that CCSVI has no relation with disease pathomechanisms.
Objective　To investigate the relationship between presence of venous flow profile and susceptible weighted image（SWI）iron deposition among Japanese patients with MS and NMOSD（Neuromyelitis optica spectrum disorders）.
Methods　We compared contrast MR angiography（dynamic scan）and SWI image in deep-gray matter regions of 72 MS and 21 NMOSD patients who all showed brain abnormality in FLAIR image. The intracranial and extracranial neck veins were analysed for stenosis, occlusion and alternative venous draining pattern.
Results　Venous anomalies were observed in 14 out of 72 MS and 3 out of 21 NMOSD patients and there is no statistical significance. SWI image did not show increased venous vasculature and by T1 image no brain swelling was observed. Instead, brain atrophy is observed in 8 out of 14 MS, and 2 out of 3 NMOSD among venous anomaly positive patients, respectively. We could not find any high iron deposition at basal ganglia which results from chronic obstruction of the draining system by SWI image.
Conclusion　This is the first analysis of the dynamic aspect of venous anomalies. All the data showed that CCSVI is likely the epiphenomenon and reflect anatomical variants of venous drainage.

P(2)-221
Tumefactive MS における病理所見を基にした画像所見上の特徴

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科），[2]東京医科歯科大学大学院人体病理学，[3]東京医科歯科大学大学院脳神経機能外科学
能勢裕里江[1]，三條伸夫[1]，小林大輔[2]，古木美紗子[1]，
阿部圭輔[1]，石橋　哲[1]，関口輝彦[1]，横田隆徳[1]，
大野喜久郎[3]，江石義信[2]，水澤英洋[1]

【目的】Tumefactive MS における病理所見を基にした画像所見の特徴や治療反応性を明らかにする．【対象・方法】2006年6月から2011年5月に当院に Tumefactive　MS の診断で入院加療した全5例の，検査所見，画像所見，病理所見，治療反応性を比較解析した．【結果】患者は男性2例，女性3例で，若年発症（<50歳）が4例，高齢発症（≧50歳）が2例であった．1例は発症前に既往症に対し adalimumab 治療を受けていた．初発例が4例で，うち3例で生検が施行された．自己抗体は抗 AQP4抗体，抗 SS-A・SS-B 抗体が全例陰性であった．髄液は2例で細胞数の微増，3例で蛋白の軽度高値を認めたが，IgG index 上昇例はなく，oligoclonal band は1例が陽性，myelin basic protein は4例が陽性であった．脳 MRI では，いずれも種々の造影効果を伴う脳浮腫を認め，軽度の midline shift を認めた．FDG PET を施行した4例は全例で病変部位の集積低下（内1例は中心部の集積亢進）を認めた．methionine　PET は全例に施行し，3例で集積亢進を認めた．生検は3例で施行し，全例が KB 染色で広範な脱髄所見を認め，マクロファージの浸潤を認めた．血管周囲限局性の B 細胞浸潤，血管周囲に強く病変部位に軽度の T 細胞性の細胞浸潤を認めていたが，adalimumab 使用例では B 細胞の浸潤は極軽度であり，T 細胞は血管周囲から広範囲に浸潤していた．MRI 造影効果の乏しい例では，細胞増殖関連蛋白 Ki-67の陽性率が低く，oligodenderocyte マーカーである oligo2陽性細胞が減少していた．ステロイド治療に対する反応は4例で良好で MRI 上の造影効果や浮腫が速やかに改善し，症状も軽快したが，1例はステロイドへの反応性が悪く血漿交換施行後も高次脳機能障害が残存していた．【考察】Tumefactive　MS の病理所見は細胞増殖性，oligodendrocyte 数の違い，発症前の治療などにより異なっており，MRI や methioninePET ではそのような組織所見に対応する様々な変化がみられるものと思われる．

P(2)-222
多発性硬化症と視神経脊髄炎における脳萎縮の経時的変化

兵庫医科大学内科学（神経・脳卒中科）
梶山幸司，山本麻未，山崎博充，大西沙代子，津田健吉，
笠間周平，渡邊将平，高岡俊雄，木村　卓，武田正中，
芳川浩男

【目的】SIENAX を応用した MRI 計測法（第51回本学会学術集会にて発表）を用いて，多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）における脳体積・脳室体積の経時的変化を観察した．【方法】対象患者は MS 45名，NMO 8名，平均観察期間は約2年である．3T-MRI 装置でスピンエコー法，スライス幅5.5mm，512＊512ピクセルの T1強調水平断像を撮像した．MNI152標準脳へアフィン変換した後，z=−60から＋70までの標準化脳体積（NBV：normalized brain volume）および標準化脳室体積（NVV：normalized ventricular volume）を計測した．統計処理は SPSS v.17にて行った．可能な症例では高次機能検査 PASAT，SDMT の経時変化も観察した．【結果】MS では NBV 年間変化率：−0.78±0.73%（Mean±SD，Max.0.48，Min.−3.09），NVV 年間変化率：6.97±7.25%（Max.34.74，Min.−6.11）であった．NBV 年間変化率と NVV 年間変化率は逆相関する（ピアソン相関係数−0.758，p<0.001）．初回の PASAT および SDMT スコアが低値であると以後の NBV 萎縮は有意に大きかった．しかし，NBV と以後の NBV 萎縮率は有意な相関はなかった．NMO では NBV 年間変化率：−1.25±1.57%（Max：0.62，Min：−4.09），NVV 年間変化率：11.64±16.07%（Max.38.80，Min.−8.66）であった．精神症状と意識障害を呈した2名の NMO では急速な脳浮腫に続いて顕著な脳萎縮を認めた．【考察】健常人と比較すると MS の脳萎縮率は大きく，高次機能とも相関するので病勢をモニターするマーカーとして有用である．脳室拡大は脳萎縮よりも変化率が大きいので，簡便な計測では脳室に注目するとよい指標なりうる．MS において脳萎縮率は一定ではなく，病早期に萎縮が進行する可能性も示唆される．NMO では MS よりも短期間に急速な脳萎縮が認められ，MS との病理像の違いを反映していると考えられる．

P(2)-223
多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）における脊髄病変の検討

公立陶生病院神経内科
伊藤鮎子，佐藤豊大，宅間裕子，加藤秀紀，湯浅浩之，
三竹重久

【目的】3椎体以上に及ぶ脊髄病変（LCL）はNMOで注目され，2006年に改訂されたNMOの診断基準に含まれた．一方，MSでもLCLが認められる．両疾患における，LCLを含む脊髄病変の差異につき検討した．【方法】2007年から2011年に当院で経験したMS10例，NMO5例における，脊髄病変の画像所見，臨床経過を比較検討した．両疾患の診断基準は，それぞれMcDonald診断基準，及びNMO診断基準に従った．また，脊髄中心灰白質病変は，長さに関わらず，脊髄MRI T2強調画像の矢状断，水平断において中心管を含めた病変とした．【結果】(1) MS10例（男性3例・女性7例，22歳～46歳，平均年齢29.9歳，平均観察期間5.2年）：7例に脊髄病変を認めた．7例中3例がLCLで，3例のうち1例は中心灰白質病変であった．7例中4例は3椎体に満たない脊髄病変で，4例全例が中心灰白質病変ではなかった．(2) NMO5例（女性5例，33歳～52歳，平均年齢43.8歳，平均観察期間7.8年）：全例に脊髄病変を認めた．5例中3例がLCLで，3例のうち2例が中心灰白質病変であったが，1例は中心灰白質病変ではなかった．5例中2例は3椎体に満たない脊髄病変で，2例とも中心灰白質病変であった．(3) MS・NMOの比較：LCLの出現頻度は，MS10例中3例，NMO5例中3例と，明らかな差異は認められなかった．一方，中心灰白質病変の出現頻度は，MS10例中1例，NMO5例中3例と，NMOで有意に高かった．【結論】脊髄病変の長さに関わらず，中心灰白質病変がNMOに特徴的であり，注目する必要がある．

P(2)-224
MRSとDTIを用いたNMO患者のNormal appearing gray matterの解析

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター
眞島卓弥[1]，五十嵐博中[2]，佐治越爾[1]，河内　泉[1]，
西澤正豊[1]，中田　力[2]

【目的】視神経脊髄炎（Neuromyelitis optica：NMO）患者には認知機能障害が存在し，大脳における異常との関連性が示唆されているが，類似疾患である多発性硬化症（Multiple sclerosis：MS）と比べて十分な検討はされていない．そこでNMO患者の大脳における変化を磁気共鳴スペクトロスコピー（Magnetic resonance spectroscopy：MRS）と拡散テンソル画像（Diffusion tensor imaging：DTI）を用いて検討した．
【方法】NMO患者9名（女性のみ），MS患者9名（女性7名，男性2名），健常対照者17名（女性12名，男性5名）を対象とした．前部帯状皮質，大脳基底核を関心領域とし，Point resolved spectroscopy（PRESS）法およびMEGA-PRESS法によるシングルボクセルMRS（SVMRS）を撮像し，得られた各代謝物のCr比を比較検討した．DTIは大脳基底核レベルから放線冠レベルの軸位断で撮像し，SVMRSと同じ関心領域でFractional anisotropy（FA）およびTraceを検討した．
【結果】NMO患者の前部帯状皮質におけるコリン（Cho）/クレアチン（Cr）比（0.276±0.037）はMS患者（0.307±0.035）および対照者（0.306±0.022）よりも有意に低下しており，同部位におけるTrace値（3.085±0.251）は対照者（2.876±0.144）よりも有意に上昇していた．またNMO患者の基底核におけるγ-アミノ酪酸（GABA）/Cr比（0.280±0.042）は対照者（0.208±0.057）よりも有意に上昇していた．前部帯状皮質のCho/Crの低下と基底核のGABA/Crの上昇には有意な相関が認められた．
【結論】前部帯状皮質では，大脳皮質障害に伴う細胞密度の低下による細胞膜の総量の低下を反映してCho/Crが低下し，それに伴う細胞間腔の相対的な増加を反映してTraceが上昇している可能性が考えられた．また大脳基底核では前部帯状皮質のCho/CrとGABA/Crの変化がみられたことから，皮質障害と関連した変化が起こっている可能性が考えられた．

P(2)-225
NMOの臨床経過―2006年版改定診断基準の有用性の検討

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
鵜沢顕之，森　雅裕，増田冴子，武藤真弓，桑原　聡

【目的】現在Neuromyelitis optica（NMO）の診断にはWingerchukらが提唱した2006年版改定NMO診断基準が広く使用されている．NMOの臨床経過は個人によって異なるが，この診断基準の各項目に焦点をあてたNMOの発症からの時間的な経過に関する検討はこれまでされていない．2006年版診断基準の各項目を時間経過で解析し，その有用性を検討することを本研究の目的とした．【方法】2006年のWingerchukらのNMOの診断基準を満たすdefinite NMO患者43例（男：女　3：40，平均年齢54.4歳，平均罹病期間14.2［1.4-40.3］年）を対象とし，その臨床経過（初発症状，経過中に診断基準の大・小項目を満たす割合と発症からの期間）を後ろ向きに検討した．【結果】初発症状は脊髄炎が44.2％（3椎体以上の脊髄病変は14.3％），視神経炎が41.9％，視神経炎＋脊髄炎は9.3％，脳幹脳炎は4.7％であった．50歳以上で発症した場合は脊髄炎，50歳未満で発症した場合は視神経炎で発症する患者の割合が多かった．観察期間中，3椎体以上の脊髄病変は85.7％，抗AQP4抗体陽性は93.0％，PatyのMRI基準を満たす脳病変は41.9％のNMO患者でみられた．視神経炎＋脊髄炎を来すまでの中央値は16.5ヶ月，3椎体以上の脊髄病変を呈するまでは35.1ヶ月，NMO基準を満たすまでは27.8ヶ月であった．【考察】2006年版改定NMO診断基準では，早期診断が困難な症例が少なからず存在することが明らかになった．NMO発症早期の抗AQP4抗体以外の診断ツールの解明や，早期診断が可能な診断基準の作成が，早期治療を開始するのに必要と考えられる．

P(2)-226
視神経炎類似の症候を呈した非炎症性疾患の解析

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科，[2]群馬大学神経内科
林信太郎[1]，岡本幸市[2]

【目的】眼科で視神経炎と診断され，その後異なる病態と判明した患者を解析する．
【方法】2009年4月から2011年10月までに視神経炎として眼科より当科に紹介された患者の発症様式，視力と視野障害の有無，相対的瞳孔求心性障害（RAPD）の有無，眼痛の有無，眼底所見，NMO（neuromyelitis optica）-IgGの有無，ステロイドパルス（mPSL）療法への反応，視力予後を解析した．【結果】該当患者は26名（男8名，女18名），平均年齢は47.6±22.0歳（男58.9±20.0歳，女42.2±21.3歳），この内7例（男4名，女3名）が非炎症性疾患と判明し，疾患内訳はLeber病2例，もやもや病（も病）1例，white eye shuntの内頚動脈海綿静脈洞瘻（CCF）1例，視交叉部に限局したanaplastic pilocytic astrocytoma 1例，前交通動脈の動脈瘤（AN）1例，前部虚血性視神経症1例であった．7例中6例（86％）は急性～亜急性の発症で，当科初診時にmPSL療法を既に受けていた患者は6例（86％），視力が0.1未満の患者は4例（57％）であった．視野障害では中心暗点あるいは非調和性同名半盲を呈した患者が5例（71％），RAPD陽性5例（71％），眼痛を有した患者が2例（29％）であった．眼底所見は視神経乳頭の色調の蒼白化（3例）を除き全例正常であった．NMO-IgGは全例で陰性．視力予後は6例（86％）が0.1未満となり，血管障害の患者3例（も病，CCF，AN）は，病初期にmPSL療法に部分的な反応を示した．【結論】今回の検討でみられた非炎症性疾患は視神経炎に共通する臨床経過と症候を示したが，1）眼痛の頻度が少ない，2）視力予後不良例が多いことが特徴として考えられた．mPSL療法に反応を示す血管障害例も認められ，鑑別の際に留意が必要である．

P(2)-227
視覚障害をきたしたNMOとMS患者における視機能とVEPの比較検討

山口大学神経内科
小笠原淳一，清水文崇，尾本雅俊，佐野泰照，古賀道明，
川井元晴，神田　隆

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）とMultiple sclerosis（MS）患者の視機能とVisual evoked potential（VEP）を比較し，その特徴を明らかにする．
【方法】経過中に視力障害を自覚したNMO例とMS例で矯正視力，中心フリッカー（CCF）値，pattern reversal VEPと臨床経過，抗アクアポリン4（AQP4）抗体の有無について検討した．
【結果】NMO5例（男性1名，女性4名），年齢59.4±4.8（54-67）歳，全例抗AQP4抗体陽性，EDSS7.4±2.5（3-9）．MS7例（男性4名，女性3），年齢38.2±13.8（15-52）歳，EDSS6.6±2.6（1-8）．矯正視力はNMOで0.62±0.32（0.02-1.0），MSで1.20±0.25（0.6-1.5）とNMOでは視力障害の程度が強く，またNMOでは2名が片眼を失明していた．CCF値はNMOで36.0±8.6（25-51）Hz，MSで38.7±10.2（15-54）Hzであった．NMOの1名で片眼のCCF値が計測不能であった．VEPのP100潜時はNMOで128.2±27.4（101-181）msec，MSで125.3±22.7（90-164）msecであり，NMOの2名で片眼のVEPが誘発不能であった．MSでは視力は比較的保たれているがVEPの異常を認める症例が多く，NMOでは視力とVEPは同じ程度に障害されていた．またVEPはCCFに比較し，鋭敏に視神経病変を検出した．
【考察】MSでは視神経が脱髄による障害を受けたのちに回復し，視力は改善するがVEPでは残存した潜在性の異常をとらえたと考えられる．NMOでは視神経の軸索障害が強いため，高度の視力低下とVEPの異常を継続的に示したと考えられる．MSでは潜在性の視神経障害となり，NMOでは顕在性の視神経障害となる特徴がある．

P(2)-228
視神経脊髄炎患者における電気生理学的所見の検討

産業医科大学神経内科
大成圭子，西尾元伸，岡田和将，魚住武則，辻　貞俊

【目的】臨床症状・画像所見・acuaporin4抗体陽性所見から視神経脊髄炎またはNMO spectrum disorderと診断した14例（男性2人　女性12人）に関してその臨床症状と電気生理学的所見に関して検討した．【方法】または視神経炎の臨床症状を呈しacuaporin4抗体陽性の患者において視覚誘発電位（visual evoked potential VEP）・聴覚脳幹誘発電位（brainstem auditory evoked potential BAEP）・体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials SEP）・運動誘発電位（motor evoked potentials MEP）をおこなった．【結果】は視力障害6人，筋力低下・感覚障害などの脊髄症状7人，嚥下障害1人であった．経過中も含めて視力障害を認めなかった6人はVEPも正常であった．嚥下障害，吃逆など脳幹障害を疑う症状を呈する症例もあったが，ABRは全例で正常であった．四肢・体幹の感覚障害はほぼ全例にみられたが，SEPの異常は上肢12例中5例，下肢13例中7例であった．【結論】NMOに関しての電気生理学的所見は，subclinicalな異常所見はなく，多発性硬化症の異常頻度の報告より低い傾向がみられた．

P(2)-229
若年発症の多発性硬化症5例の脳委縮と神経心理検査の関連

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
馬嶋貴正，三條伸夫，横田隆徳，水澤英洋

【目的】近年，若年発症の多発性硬化症のうち再発の頻度が多い症例において，慢性の炎症による脳萎縮や，脳病変の部位と認知機能障害との関連性が指摘されている（Siffrin et al. 2010）ことより，自験例における脳病変部位，脳萎縮，再発頻度と認知機能障害の関連性を明らかにする．
【方法】2010年1月から2011年12月までに当院当科に入院した発症時40歳未満の多発性硬化症患者のうち脳 MRI，およびその Voxel-based Sesific Regional analysis system for Alzheimer's Disease（VSRAD）解析と神経心理検査［Wecsler Memory Scale-Revised（WMS-R），あるいは Wechsler Adult Intelligence Scale（WAIS-III）を施行した5例の患者の結果を解析した．
【結果】男性4例，女性1例で，平均年齢は31.2歳，平均罹患年数は8.6年であった．1例が一次性進行型，4例が再発寛解型であり，4例の平均再発回数は18.8回で，5例の経口ステロイド内服量の平均は15.6mg であった．脳 MRI 上の病変分布では，認知機能低下例と残存する脱髄病変には明らかな関連性は認められなかった．VSRAD を用いた健常者（54-84歳）との比較において，側頭葉内側面の委縮の Z スコアは平均1.49と高値であった．同スコアと WMS-R の遅延再生スコア，言語性記銘力，視覚性記銘力，罹病期間，再発回数の相関解析では視覚性記銘力で負の相関を認めた．残存する脱髄病変の分布とは無関係に，萎縮度と記銘力に負の相関を認めたことは，認知機能障害が脱髄以外の要素に影響されていることを示唆すると思われた．
【結論】若年発症の多発性硬化症患者における認知機能障害は，特定の領域の脳萎縮による影響を受けているが，萎縮と脱髄病変は必ずしも関連していない可能性がある．

P(2)-230
多発性硬化症における認知機能障害の CogHealth を用いた検討

筑波大学医学医療系神経内科学
寺田　真，石井一弘，冨所康志，詫間　浩，石井亜紀子，玉岡　晃

【目的】多発性硬化症（以下 MS）の患者に認知機能障害が出現することが知られており，各種の神経心理学的検査による評価が必要となるが，簡便にスクリーニングを行う手技は未だ確立されていない．CogHealth はオーストラリアで開発されたパーソナルコンピューターを用いた認知機能スクリーニングツールであり，国内では主に軽度認知障害（MCI）の検出に用いられている．今回われわれは MS 患者における認知機能を CogHealth を用いて検討した．【方法】対象は2011年9月-11月の間に当科に外来通院および入院した，臨床的に MS と診断されている患者のうち，抗アクアポリン4抗体陰性の者とし，CogHealth を用いた認知機能測定を行った．症例数は14名（男性2名，女性12名），平均年齢は30.9歳（19-47歳），発症から検査実施までの平均罹病期間は73.8月（3-195か月，中央値35か月）であった．【結果】14例中10例（71％）で CogHealth において分散・空間注意力に関連する注意分散（DA）タスクの反応速度が同年代ノーマルデータの平均に比して-1SD 以上の低下を認めた．1例（30歳，男）ではエピソード記憶・注意力に関連する遅延再生タスク（OC）での正答率が-1SD 以上低下していた．罹病期間や EDSS との相関は明らかではなかった．また，頭部 MRI で頭蓋内に明らかな病変を認めない3例中2例でも注意障害が認められた．【考察】多発性硬化症における認知機能障害は思考過程の緩慢化，注意力の低下，作業記憶やエピソード記憶の障害が特徴とされている．今回の検討から CogHealth により簡便に多発性硬化症の注意機能障害を検出できる可能性が示唆された．今後，神経心理学的検査との相関や，急性期治療前後における認知機能測定についての検討など，経時変化を含めて，症例の追跡および多数例の蓄積が必要である．

P(2)-231
多発性硬化症と視神経脊髄炎における痛みの特徴と QOL に及ぼす影響の比較検討

[1]東北大学多発性硬化症治療学，[2]東北大学神経内科，[3]国立病院機構米沢病院
藤原一男[1]，金森洋子[1]，中島一郎[2]，高橋利幸[3]，青木正志[2]

【目的】多発性硬化症（MS）及び視神経脊髄炎（NMO）における痛みの特徴と患者の Quality of Life（QOL）に及ぼす影響を比較検討する．
【方法】2008年11月から2009年2月の間に当科外来に通院中であった MS 患者55名及び NMO 患者40名に対して Brief Pain Inventory（BPI を用いて痛みについてのアンケート調査を行なった．QOL は Short Form 36-item（SF-36）を用いて評価した．
【結果】回答のあった MS 患者51名のうち47.1％（24名），NMO 患者37名のうち83.8％（31名），に痛みの症状があった．このうち全てのデータが揃っていた MS 患者49名と NMO 患者31名について解析を行った．痛みのある MS（22名）および痛みのない MS（27名）の比較では年齢，EDSS，罹病期間，再発回数に差はなかったが，SF-36スコアは全ての項目においていずれも国民標準値よりも低く，さらに前者が後者よりも有意にスコアが低かった．また，痛みのある NMO と痛みのある MS の比較では，年齢，EDSS，罹病期間，再発回数に差はなく，痛みの強さ（BPI pain index）にも差がなかった．また，QOL は SF-36の「活力」，「社会生活機能」（p＝0.05），「日常生活機能（精神）」および「心の健康」（p＝0.021）と，"精神的健康"を表す項目で MS が NMO よりも低かった．
【考察】今回の検討から MS において痛みが QOL に与えるインパクトが大きいことが示唆された．さらに，痛みのある NMO と痛みのある MS の比較で痛みの強さに差がなかったにもかかわらず，SF-36の精神的健康面の QOL を表す項目で MS のスコアが低かったこと，特に「こころの健康」では有意にスコアが低かったことからも，MS では痛みが QOL に与えるインパクトがより大きいことが示唆された．MS，NMO いずれの疾患においても痛みの対症治療は重要であるが，本研究の結果から NMO と MS では痛みのインパクトが異なることが示唆され，心理面での治療やサポートも重要であると考えられた．

P(2)-232
多発性硬化症と視神経脊髄炎の attack の季節性に関する検討

[1]千葉大學附属病院神経内科，[2]千葉大学大学院医学研究院
武藤真弓[1,2]，鵜沢顕之[1]，増田冴子[1]，森　雅裕[1]

［目的］再発寛解型多発性硬化症（MS）の attack に影響する因子として，さまざまな因子が想定されており，季節との関連についても過去にいくつかの検討が成されているが，日本において季節性がみられるかは明らかになっていない．また，視神経脊髄炎（NMO）に関しては季節性に関する検討はほとんどされていない．
［方法］2004年から2010年までに当科を外来受診した全患者（述べ117829人）を対象とした．そのうち attack のため受診した MS または NMO 患者の述べ人数をまず，四季ごとに算定し，1男女全体，および2男女別に，外来受診者の中での割合の違いを統計学的に解析した．さらに月毎にも同様に検討した．統計に関し Seasonality test は Walter と Elwood の方法を用いた．
［結果］MS の attack による受診者は1男女全体では有意に夏に多く（P＝0.011），冬に少ない（P＝0.0182）傾向であった．毎月ごとの Seasonality test による分析では有意差が見られなかったが，夏に多く冬に少ない傾向は見られた．対して NMO 患者では，季節毎の差は見られなかった．また，各疾患において男女別にも検討したところ，やはり MS では男女とも夏多く，冬少ない傾向が見られたが，NMO に関しては男女とも季節性の影響は見られなかった．
［考察］欧米の既報同様，MS の attack は夏に多く冬に少ない傾向を認めた．既報では，気温や紫外線量の影響を想定しており，日本でもこれらの因子が関与するのかもしれない．また夏に多い感染症を引き起こし MS との関連が想定されている感染因子があり，これらが関与している可能性も否定できない．NMO に季節性を認めなかった理由としては検討症例数が少ない影響と，MS の attack の誘発因子が NMO では誘発因子とならない可能性が考えられた．

P(2)-233
HIV 感染者の高次脳機能評価と脳画像の2年間の経過

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]大阪医療センター免疫感染症科
近藤正樹[1]，上平朝子[2]，白阪琢磨[2]，中川正法[1]

【目的】HIV 感染者における高次脳機能評価バッテリーと脳画像所見（MRI，脳血流 SPECT）の2年間の経過について報告する．【方法】HIV 感染症例（器質的中枢神経障害を伴っていない HIV 感染者）において国際 HIV 認知症スケール（IHDS），MMSE を含めた8項目からなる高次脳機能評価バッテリー，脳画像（頭部 MRI，脳血流 SPECT）の登録時評価と2年後評価を比較検討した．高次脳機能評価は登録時評価と正常対照群（5例，全員男性，年齢25-41歳，平均32歳）の比較，登録時評価と2年後評価の比較を行った．【結果】HIV 感染症例は全員男性，年齢27-55歳（平均38.2歳）．6例中2例は登録時に抗 HIV 療法導入から数年が経過しており，2例は登録前後で導入，2例は導入前であった．5例は2年間追跡できたが，1例が1年目で脱落した．登録時評価では IHDS で8-12/12，MMSE で27-30/30であった．正常対照との比較では Mann-Whitney 検定で符号問題，MMSE に有意差がみられたが，IHDS では有意差はみられなかった．脳画像では，MRI は明らかな脳萎縮はみられず，1例のみ軽度の白質病変を認めた．脳血流 SPECT は4例で前頭葉，5例で後頭葉，頭頂葉の低下を認めた．2年後評価では，IHDS で9-12/12，MMSE で全例30/30であった．登録時との比較では Wilcoxon 符号付き順位検定で数唱（逆唱）に有意差を認めた．脳画像では，MRI は脳萎縮や白質病変の進行はみられなかった．脳血流 SPECT は抗 HIV 療法導入前であった1例で低下域の拡大を認めた．1年目で脱落した1例は1年後の IHDS，MMSE を検査できたが著変なかった．【考察】高次脳機能評価では登録時評価，経時変化にて従来から指摘されている前頭葉機能に関連した項目（符号問題，数唱）で低下がみられた．脳血流 SPECT では従来から指摘されている前頭葉以外に後頭葉，頭頂葉の血流低下を認め，潜在的に後方連合野の機能低下を示している可能性が示唆された．

P(2)-234
HIV 感染症に合併したクリプトコッカス髄膜炎5症例の検討

[1]名古屋医療センター神経内科，[2]名古屋医療センター感染症科，[3]名古屋大学神経内科
林祐三子[1]，久保あゆ香[1]，向井榮一郎[1]，今村淳治[2]，横幕能行[2]，橋本里奈[3]

【目的】HIV 感染症に合併したクリプトコッカス髄膜炎の臨床的特徴を明らかにする．【方法】1995年から2011年9月までに当院内科を受診した HIV 感染症患者1200症例のうち，クリプトコッカス髄膜炎と診断した5症例について臨床的に検討した．【結果】全例男性であり，平均発症年齢は35歳（25-43歳）であった．5例中2例は ART を施行した．発症時の平均 CD4 は16/μl（3-43/μl），HIV ウイルス量は6.1×10^5コピー/ml（2.0×10^4-1.9×10^6コピー/ml）であった．4例は肺クリプトコッカス症を合併していた．初発症状は，頭痛4例・発熱3例・嘔吐2例・めまい1例・意識変容1例であった．髄液細胞数は平均36/μl（1/μl-計測不能），蛋白は平均61 mg/dl（26-87 mg/dl），糖は平均46 mg/dl（22-111 mg/dl），髄液圧は160-400 mmH_2O 以上であった．経過は，2例は死亡した（死因は1例はクリプトコッカス髄膜炎による死亡・1例は播種性クリプトコッカス症による敗血症性ショック）．3例は寛解の状態で退院し，2例は現在存命中で（それぞれ1年以上・2年以上），1例は帰国したため不明である．存命中の2例は ART を併用した．【結論】クリプトコッカス髄膜炎は近年の抗真菌薬の進歩により予後は改善しているが，死亡率の高い疾患であり，予後には ART の併用や合併症の経過が関わっている可能性がある．

P(2)-235
AIDS に合併した toxoplasma 脳炎10例の検討

[1]名古屋医療センター神経内科，[2]名古屋大学医学部神経内科，[3]名古屋医療センター感染症科
林　直毅[1]，中根美和[1]，林祐三子[1]，久保あゆ香[1]，
横井大知[1]，島田史生[1]，小林　麗[1]，岡田　久[1]，橋本里奈[2]，
今村淳治[3]，横幕能行[3]，奥田　聡[1]，向井榮一郎[1]

【目的】toxoplasma 脳炎は AIDS 患者に好発し，治療可能な中枢神経感染症のひとつである．当院で経験した AIDS に合併した toxoplasma 脳炎について検討した．
【方法】1995年～2011年9月に当院を受診した AIDS 患者の中で toxoplasma 脳炎と診断した症例を対象とし，年齢，発症から受診までの期間，診断時の血中の CD4数，受診時の意識レベルや画像所見などを，自宅退院群・死亡群に分けて検討した．
【結果】HIV の患者は1200名であり，うち AIDS は369名であった．toxoplasma 脳炎は10例であった．6例が改善し自宅退院した．残り4例は入院経過中に死亡した．年齢は退院群では34.7±9.3歳，死亡群では45.0±8.8歳，発症から受診までの期間は退院群で6.0±5.9週，死亡群で3.0±1.4週，診断時の CD4は退院群で60.5±56.0/μl，死亡群で74.5±111.5/μl，いずれも有意差は認めなかった．受診時の意識レベルは退院群が意識清明から JCS1桁であったのに対して，死亡群では JCS2桁～3桁であった．画像所見では死亡群は退院群と比べて病巣は多発し大きい傾向がみられた．
【結論】受診時に病巣が大きく多発し，意識状態が悪い症例では予後不良となる場合が多かった．治療が奏効すれば予後良好である可能性が高く，進行例でも早期治療すれば予後はよい症例も存在した．早期発見および治療が重要であると考えられた．

P(2)-236
早期 HAM の診断基準提唱と臨床

[1]鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野，[2]琉球大学医学部地域環境医科学講座免疫学分野，[3]鹿児島大学神経内科・老年病学
松崎敏男[1]，久保田龍二[1]，齊藤峰輝[2]，高嶋　博[3]，出雲周二[1]

【目的】HAM は進行性の脊髄炎である．早期 HAM 患者を経験したので，ADL が悪化しないように，早期 HAM の診断基準を提唱した．【対象と方法】登録された638人より早期 HAM と診断された7名について，症例をまとめ，治療をはじめた3例についてまとめた．【結果】7名中，4例は家族性 HAM であった．2例はブドウ膜炎合併，1例は間質性肺炎，1例は IgA 腎症を合併していた．いづれも発汗障害，病的反射陽性，下肢反射亢進があり，運動機能は0-1/13段階で髄液検査した6例は抗 HTLV-1抗体陽性でであった．測定した6例の HTLV-1ウイルス量は386-2181コピー/10^4PBMC と高値であった．治療を行なった3例につき，1例はデキサメサゾン注射後ミノマイシン200mg 投与で腰痛消失し，歩行しやすくなり，1例はステロイド内服で夜間頻尿は変わらず，運動機能は0/13のままであった．1例はステロイド5mg の少量内服で6年経過後も発汗障害が残存するが，運動機能障害は0/13のままで，排尿障害の自覚はない．早期 HAM の診断基準として発汗障害・下肢病的反射陽性・運動機能障害0/13・髄液抗 HTLV-1抗体陽性必発に軽度の下肢痙性，排尿障害が加わると確実とし，再発・寛解は繰り返さない事をあげた．【結論】早期 HAM の診断基準を提唱し，初期治療の有効性を提示した．

P(2)-237
抗 HTLV-1gp46中和抗体による HTLV-1関連脊髄症に対する新規治療法開発の試み

琉球大学大学院医学研究科免疫学講座
齊藤峰輝，田中礼子，児玉　晃，田中勇悦

【目的】HTLV-1感染症の予防と HTLV-1関連脊髄症（HAM）に対する新規治療法開発のため，マウスの脾臓内に直接ヒト細胞を移植するヒト化法を用いて HTLV-1感染マウスモデルを開発した．また，この系で自家製 HTLV-1中和抗 HTLV-1　gp46モノクローナル抗体による HTLV-1感染抑制効果を検討した．【方法】高度免疫不全マウス（NOD/SCID/γCnull：NOG）の脾臓内にヒト末梢血単核球（PBMC）とマイトマイシン処理した HTLV-1感染 T 細胞株（MT-2）を同時移植した（各群5頭ずつ）．移植2週間後にマウスから脾臓細胞を回収し，tax，HBZ mRNA・蛋白の発現，HTLV-1プロウイルス量を Real Time PCR，フローサイトメトリーで解析した．非感染 PBMC と HTLV-1感染細胞株の接種前後に自家製抗 HTLV-1中和モノクローナル抗体（LAT27）を投与して感染抑制効果について検討した．【結果】NOG マウスの脾臓から分離したヒト CD4，CD8陽性細胞双方から HTLV-1プロウイルス，tax および HBZ　mRNA が検出され，マウス体内でヒト T 細胞に HTLV-1感染が成立することを確認した．細胞あたりの HBZ　mRNA 発現量は ATL 患者の平均より低く，HAM 患者や無症候性キャリアーと同程度であった．一方，tax　mRNA 発現量は HTLV-1感染者の PBMC 同様極めて低かった．HTLV-1感染者の PBMC と同様に，マウスから回収したヒト PBMC に Tax 蛋白の発現は認められなかったが，短時間培養すると CD4陽性 CCR4陽性 T 細胞分画に選択的に発現誘導された．LAT27は，マウス体内においてヒト T 細胞への HTLV-1感染を完全に抑制した．【考察】HTLV-1感染ヒト化マウスモデルを簡便に作製し，抗 HTLV-1中和モノクローナル抗体の HTLV-1感染抑制効果を示した．今後はこのマウスモデルを用いて，非中和性抗 gp46モノクローナル抗体や HTLV-1抗原で感作した免疫細胞（成熟 DC，CTL 等）で感染防御が可能か否か，HTLV-1を標的とした各種ワクチン，薬剤の効果についても検討し，最も効率の良い HTLV-1感染防御法を探索したい．

P(2)-238
HTLV-I 関連脊髄症（HAM）に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績

[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野，[2]長崎大学・院・展開医療科学，[3]日赤長崎原爆病院・神経内科，[4]健保諫早総合病院・神経内科，[5]長崎大学・院・感染免疫学
中村龍文[1]，福田　卓[2]，木下郁夫[3]，枡田智子[2]，長郷国彦[4]，
西浦義博[4]，佐藤克也[5]，川上　純[2]

【目的】HAM に対する新規治療法の開発へ向けて，我々が以前その有効性を報告したヘパリンと同様のポリサルフェートの一種であり，且つヘパリンよりも長期投与においても安全性に優れたポリ硫酸ペントサン（PPS）による治療の有効性と安全性を検証した．【方法】1）対象：HAM 患者12例（女性9例：男性3例，年齢：49-77歳（平均：64.5歳），罹病期間：3-52年（平均：24.1年）．2）方法：PPS 注射剤を計8回（初回25mg，2回目50mg，3回目以降8回目まで週1回100mg）を皮下投与し，投与前後で下肢運動機能および末梢血 HTLV-I プロウイルス量の変化をモニタリングした．【結果】1）運動機能障害度で1段階改善を示したのは1例のみであったが，Modified　Ashworth　scale による下肢痙縮の評価では，投与前9例で認められた痙縮は8例で1段階以上の改善を示した．2）歩行/階段降時間短縮率（投与前に比較しての投与開始後8週目，12週目における短縮率で評価した）：a）10m 歩行；それぞれ-14.2±10.3%，-12.0±7.1%であった（p=0.0028，p=0.0147）b）30m 歩行；それぞれ-12.6±9.8%で，-10.1±8.6%であった（p=0.0098，p=0.049）c）階段降（10段）時間；それぞれ-15.4±10.1%，-10.8±8.2%であった（p=0.0033，p=0.0543）．3）末梢血 HTLV-I プロウイルス量：末梢血単核球10000個あたり投与前1268±646コピー，投与開始後8週目1153±611コピー，12週目1241±694コピーであった．投与開始後8週目で平均約9%の減少を示したが，統計学的には有意な減少は得られなかった．5）有害事象：認められなかった．【考察】HAM に対する PPS 治療は末梢血 HTLV-I プロウイルス量の有意な減少を惹起しなかったものの，痙縮の改善を基盤として罹病期間の長い症例においても歩行機能を有意に改善させた．この有効性の機序の一部として本薬剤が持つ血流改善作用に基づいている可能性が高いが，PPS は HAM に対する新規治療薬となるポテンシャルを持っていることが明らかになった．

P(2)-239
HAM 患者の HTLV-1感染 CD4＋T 細胞におけるシグナルネットワークの特徴

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス疾患研究センター分子病理
兒玉大介，久保田龍二，出雲周二

【目的】HAM に特徴的なシグナルネットワークがあるかどうかマイクロアレイの結果を用いてパスウェイ解析を行ない検討した．
【方法】HTLV-1関連脊髄症（HAM），無症候性キャリア（AC），非感染健康対照者（NC）各4例の PBMC から分離した CD4＋T 細胞由来の RNA を用い Agilent Human Whole cDNA Microarray1色法で遺伝子発現解析を行ない，One-way ANOVA で P<0.01，Fold change2.0以上で発現亢進または低下している特徴的発現変動遺伝子群を HAM で181，AC で65，HAM および AC で64個見出した．発現プロファイル解析ソフトウェア ExPlain，論文からキュレートされたパスウェイデータベース TRANSPATH を用いてパスウェイ解析を行なった．また発現変動遺伝子上流のプロモーター領域（-1000から＋100）をアラインしち予測した転写因子結合サイトとプロモーター配列データベース TRANSPRO を用いた Upstream 解析で上流遺伝子を推測した．　さらにパスが多数集散する遺伝子を key node 解析で推測した．
【結果】HAM 関連遺伝子群ではアポトーシス関連，AC ではストレス関連蛋白遺伝子のパスウェイが検出された．HAM，AC 両方に関連する有意なパスウェイは検出されなかった．HAM，AC 発現変動遺伝子群上流に予想したそれぞれ56か所，21か所の転写因子結合サイトから Key node としてストレス関連蛋白遺伝子が推測された．HAM の key　node 遺伝子を含むパスウェイへ接続する遺伝子には転写因子 CREB は含まれていたが NF-κB はほとんど含まれていなかった．
【考察】HAM ではアポトーシス関連，AC ではストレス関連蛋白のシグナルネットワークが特徴と思われる．また HAM では NF-κB よりも CREB が重要かもしれない．

P(2)-240
HAM 患者 PBMC における高 HTLV-1プロウイルス量の発生機序についての検討

[1]関西医科大学附属滝井病院神経内科，[2]関西医科大学微生物学講座，[3]京都府立医科大学神経内科
竹之内徳博[1]，手塚健太[2]，上野孝治[2]，鄭　真美[2]，
中川正法[3]，日下博文[1]，藤澤順一[2]

【目的】HTLV-1関連脊髄症（HAM）発症の最大の risk factor として HTLV-1プロウイルス量の高値が知られている．高プロウイルス量の発生機序としては，ウイルスの感染伝播と感染細胞のクローナルな増加が考えられているがいずれかの結論は出ていない．感染伝播が主体であれば，HAM の治療において抗ウイルス剤が有効である可能性を示すため，機序の解明は重要である．一方で近年，無症候性 HTLV-1感染者において，HTLV-1 pol 領域の欠損した defective virus が感染した細胞は，短期的にクローナルな増殖を起こしプロウイルス量高値に影響しているとの報告があった．よって本研究では，HAM 患者 PBMC での defective virus の検出と感染細胞のクローナルな増殖の有無を評価し，プロウイルス量と比較することで，高プロウイルス量の発生機序について検討を行った．【方法】HAM 患者30名の PBMC を対象とし，HTLV-1 pol 及び tax 領域を標的とした定量 PCR を行った．プロウイルス量は tax の測定値によって評価し，defective　virus の比率は pol と tax の測定値の比によって算定した．また，感染細胞のクローナルな増殖の有無の評価は，ウイルスの挿入部位を検出する IL-PCR 法にて行った．【結果】HAM 患者では全例で pol と tax の測定値はほぼ同値であり，defective virus は極めて少ないことが示唆された．また，IL-PCR 法では明瞭なバンドが検出されず，感染細胞はポリクローナルであることが示された．【考察】HAM 患者の高プロウイルス量の原因としては，感染細胞の増殖よりもウイルスの感染伝播が主体であることが疑われた．しかしながら，IL-PCR 法のみではクローナルな増殖を完全には否定できないため，今後は定量法を組み合わせるなどより精度の高い方法で検証を進めていく．

P(2)-241
HTLV-1関連脊髄症（HAM）の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定

[1]聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター，[2]聖マリアンナ医科大学神経内科，[3]鹿児島大学医学部難治ウイルス研究センター
山野嘉久[1]，佐藤知雄[1]，安藤　仁[1]，新谷奈津美[1]，
八木下尚子[1]，山内淳司[1]，長谷川泰弘[2]，出雲周二[3]

【目的】HAM患者は臨床経過の個人差が大きく，その診療において疾患活動性の評価は重要である．これまでHAM患者において，ウイルス量，複数のサイトカイン・ケモカイン濃度が高いことは知られているが，疾患活動性マーカーとしての有用性に関する報告がない．そこで我々は，HAMの臨床経過を反映する疾患活動性マーカーの同定を試みた．【方法】HAMの自然経過を解析するため，治療歴のないHAM患者28例（男性6例，女性22例）を対象に，納の運動障害重症度（OMDS）の経時的な変化を調査した．次に，上記28例と無症候性キャリアー28例（男性8例，女性20例）を対象として，末梢血単核球中のプロウイルス量，血清中の可溶性IL-2受容体，MMP-3，各種ケモカイン濃度，および髄液中のネオプテリン，可溶性IL-2受容体，各種サイトカイン・ケモカイン濃度を測定した．次に，HAMの疾患活動性マーカーを同定するため，OMDSが過去5年で3 grade以上悪化例を活動性，1以下にとどまる例を非活動性とし，両群における各因子の値を比較解析した．【結果】HAM患者の経過は，数年以内に重症化する「1．急速進行群」，徐々に進行する「2．緩徐進行群」，経過途中から進行が停滞する「3．進行停滞群」，長期経過しても自立歩行できる「4．軽症群」に大きく分類された．また，髄液中の細胞数，ネオプテリン，CXCL9，CXCL10の値が，症状の進行する群（活動性）で有意に高かった．さらにこれらの濃度は，「1．急速進行群」と「2．緩徐進行群」で高く，「3．進行停滞群」と「4．軽症群」では低い傾向を示した．【考察】HAM患者において，髄液中の細胞数，ネオプテリン，CXCL9，CXCL10の測定値は臨床経過と関連しており，疾患活動性マーカーとして有用である可能性が示された．今後は，prospectiveな検証が必要である．

P(2)-242
当科におけるHTLV-I関連脊髄症―臨床的検討―

大分県立病院神経内科
田邊　肇，高畑克徳，土師　恵，日野天祐，牧　美充，
法化図陽一

【目的】当科におけるHTLV-I関連脊髄症患者の患者背景，合併症，画像的特徴および治療への反応性などを明らかにすること【方法】1984年から2010年までに当科を受診したHTLV-I関連脊髄症18例についての検討を行った．【結果】(患者背景)男性5人，女性13人．平均年齢：男性59.8歳，女性64.8歳．輸血歴：男性1例，女性2例．家族歴：男女各2例．（臨床像）下肢痙性：100%，排尿障害：男女とも100%．感覚障害：男性40%，女性46%．合併症：慢性気管支炎が多かった．関節リウマチ2例，シェーグレン症候群1例，自己免疫性肝炎1例と自己免疫性疾患の合併例が比較的目立った．初発症状：排尿障害は男性で5人中2人，女性は14人中2人．脊髄MRI所見は54.5%で萎縮がみられた．HTLV-Iプロウィルス量は萎縮がみられた群で平均445copy，萎縮のみられなかった群で平均482copyと有意差は認めなかった．（治療）有効例は経口PSL治療で3例中2例，mPSL静注療法で7例中4例IFNαで6例中2例，Vit C大量療法で1例とPSL使用例で有効率が高かった．【結論】患者背景及び臨床像はほぼ既報告例と同様の結果が得られたが，男性の初発症状は排尿障害が多かった．mPSL静注療法は経口PSL療法に匹敵する効果があるものと考えられた．

P(2)-243
単純ヘルペス脳炎の高齢者症例の検討

[1]千鳥橋病院神経内科，[2]杉田玄白記念病院内科，[3]聖マリア病院神経内科，[4]聖マリア病院脳血管内科，[5]日本獣医生命科学大学院公衆衛生学
江島泰志[1]，河野佳子[1]，岩元太郎[1]，鈴木　馨[2]，庄司紘史[3]，
鶴崎雄一郎[4]，藤間昭勝[5]，本藤　良[5]

【目的】単純ヘルペス脳炎（ヘルペス脳炎）の発症年齢は，20歳代と50歳代にピークがあるとされるが，高齢発症例が増加傾向にある．ヘルペス脳炎におけるherpes simplex virus（HSV）-1，2型特異酵素抗体（ELISA）抗体法による解析を加え，高齢発症例への考察を加える．
【方法】関連施設を中心に臨床・PCR診断された2002年から2011年にかけてのヘルペス脳炎13例を検討対象とした．髄液を含む血清検体で，HSV-1，2型特異蛍光ELISA法によるIgG，IgM抗体を測定し，HSV型同定を行った．1996年調査での年齢分布との比較，ヘルペス脳炎65歳以上の高齢発症例の基礎疾患・リスク要因等を検討した．
【結果】ヘルペス脳炎13例（平均56.9歳，14歳から89歳）の内，65歳から89歳の高齢発症7例が存在し，HSV-1型=6例，2型=1例．1996年との比較では，20歳代・50歳代のピークが今回60歳代へシフトしていた．基礎疾患に糖尿病・アルコール性肝障害（1例），脳梗塞で臥床状態（1例），糖尿病（2例），前立腺癌術後（1例），喘息でのステロイド投与（1例），口唇ヘルペスの合併（2例）等がみられた．肝性脳症が鑑別上問題とされた男性例や脳梗塞の再発が疑われた超高齢女性例が含まれていた．6ヵ月後の転帰は2例死亡，2例入院中，3例家庭復帰を示し，一方，65歳未満の成人例では，5例家庭復帰，1例が社会復帰であった．
【結論】ヘルペス脳炎の高齢化を指摘した．高齢者のヘルペス脳炎では，複数の病態が重複しがちで，早期診断の遅れや発症要因とも絡む特徴がみられ，予後的にも不良であった．従来，明らかな発症要因には，脳外科術後，AIDS，悪性腫瘍など脳への直接刺激，免疫不全等があげられている．我々の7例では，必ずしも活動性の高リスク要因とは言えないがアルコール性肝障害，糖尿病，前立腺癌術後など多彩な要因が明らかになった．

P(2)-244
脳神経障害を伴った水痘帯状疱疹ウイルス性髄膜炎の二例

鹿児島市立病院内科
能勢裕久，宇都　正，福岡忠博

【目的】帯状疱疹に髄膜炎を合併する例は散見されるが，口腔内に帯状疱疹が出現し，髄膜炎と伴に多発脳神経障害を合併した症例を2例経験したので，報告する．
【方法】2011年4月から2011年11月までの8ヵ月間に鹿児島市立病院内科を受診した入院・外来患者の中で，脳神経障害を呈した症例を抽出した．
【結果】脳神経障害を呈した症例は，20例（男性7例，女性13例）で，平均年齢54歳であった．脳神経障害の病型別では，多いものから末梢性顔面神経麻痺が10例，三叉神経痛が4例，三叉神経領域単独の帯状疱疹が1例，滑車神経麻痺，外転神経麻痺，前庭神経炎が各1例であった．多発神経障害を呈した症例は2例で，いずれも帯状疱疹を合併していた．
症例1は，40歳代男性で，第1病日から頭痛，第2病日に左下顎の疼痛出現．第3病日に左末梢性顔面神経麻痺出現し，近医受診．ステロイド内服処方されるが口腔内の観察はされていなかった．第9病日，当院受診．左側軟口蓋，硬口蓋，舌に発赤，粘膜びらん，硬口蓋に白苔を認め，味覚の低下の自覚を認めた．帯状疱疹に髄膜炎を合併した左末梢性顔面神経麻痺と左舌咽神経障害と診断した．
症例2は，60歳代男性で，第1病日から左側頭部痛．第6病日に口腔内に違和感を感じ，左口角に水疱出現．第8病日に当院皮膚科受診し，左三叉神経第三枝領域の帯状疱疹と診断．頭痛の評価のため，内科紹介され，左側軟口蓋，硬口蓋，舌に発赤，粘膜びらん，軟口蓋に白苔を認め，左難聴の進行と味覚の低下の自覚を認めた．帯状疱疹に髄膜炎を合併した三叉神経，内耳神経，左舌咽神経障害と診断した．
【考察】両症例とも，前医では，口腔内病変には気づかれていなかった．髄液VZV-DNAは陽性で，神経診察にて複数の脳神経障害を認めた．一つの所見だけにとらわれることなく，口腔内や外耳道の観察及び他の脳神経障害を探しに行く診察行為がより重要と考えられた．

P(2)-245
帯状疱疹の分布からみたHEADのデルマトーム図の検討

[1]下津浦医院神経内科，[2]出水市皮膚科，[3]熊本保健科学大学皮膚科，[4]札幌山の上病院神経内科，[5]住友病院神経内科
下津浦宏之[1]，若杉正司[2]，小野友道[3]，井上聖啓[4]，亀山正邦[5]

【目的】帯状疱疹をモデルとしたHenry　HEADのデルマトームに関する業績（1893，1894，1898，1900）を追試した．
【方法】1990～2009年に経験した250例の帯状疱疹症例の発疹分布を写真撮影し，それらをHEADの症例図と比較し，一致した症例写真を，さらに千葉正司の肉眼解剖学的方法で作成されたデルマトーム図と比較して，その症例の病変の責任感覚神経節の高位を検討した．
【結果】1）HEADの各症例図とよく一致する自験例写真がそれぞれあった．2）上肢のC5からC7までの高位付けには異論の余地がある．3）体幹領域は単純な輪切り状態ではない（T6は例外的）．4）下部胸神経領域（T7～T12）ではジグザグ分布や断裂分布をする．5）L5の自験例はなかったが，HEADにはないRAMSAY HUNT Syndromeと，C2とS4およびS5またはCoの自験例があった．6）S1とS2およびS5とCoは相互に区別がつかなかった．
【結論】各症例図を総合したHEADのデルマトーム図（1898）は，一部にはさらに検討の必要があるが，大部分においては再現性と信頼性を備えていて，臨床の場で参照する際に有用であると考えた．

P(2)-246
帯状疱疹に合併した排尿障害についての検討

[1]倉敷中央病院神経内科，[2]倉敷中央病院皮膚科
松谷恵美子[1]，森　　仁[1]，木村公俊[1]，大崎裕亮[1]，
後藤和也[1]，佐藤　啓[1]，南波明子[1]，桝田宏彰[1]，北口浩史[1]，
山尾房江[1]，進藤克郎[1]，藤井弓子[2]，大谷稔男[2]

【目的】単純ヘルペスに伴う排尿障害（Elsberg症候群）の頻度は多いが，帯状疱疹に伴う排尿障害の頻度は少ない．帯状疱疹に伴う排尿障害の臨床像を検討した．【方法】2008年1月1日から2011年10月30日までの期間，当院に入院した患者228例を後方視的に検討した．【結果】当院に入院した患者228例中4例（1.75%）で排尿障害を認めた．症例1は58歳男性．右S1-3領域に帯状疱疹が出現し，その1日前より排尿障害を認めた．髄液検査では細胞数34/μl（単核球100%），帯状疱疹ウィルス（以下VZV）のIgM抗体価指数は39.2であった．アシクロビル750mg/日点滴静注を5日間，アシクロビル1500mg/日点滴静注を17日間行い，導尿を要した期間は7日間であった．症例2は65歳男性．左S2-5領域に帯状疱疹が出現し，その6日前より排尿障害を認めた．髄液検査では細胞数155/μl（単核球97%），髄液中のVZV・PCRが陽性であった．アシクロビル1500mg/日点滴静注を14日間行い，導尿を要した期間は30日間であった．症例3は59歳女性．陰部に帯状疱疹が出現し，同時期より排尿困難を認めた．髄液検査は施行されなかった．アシクロビル750mg/日点滴静注を7日間行い，導尿を要した期間は38日間であった．症例4は64歳男性．右下腹部から腰部の帯状疱疹が出現し，同時期より排尿障害を認めた．髄液検査は施行されなかった．アシクロビル750mg/日点滴静注を7日間行い，導尿を要した期間は7日間であった．【結論】早期のアシクロビル投与により，すべての症例で排尿障害は改善している．帯状疱疹に伴う排尿障害は，アシクロビルを早期に投与すべきである．

P(2)-247

髄液 JCV-PCR 検査依頼時調査票に基づく PML の症状，画像，検査，基礎疾患，薬剤誘発因子の検討

[1]がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科，[2]国立感染症研究所ウイルス第一部第3室，[3]金沢大学脳老化・神経病態学，[4]東京医科歯科大学脳神経病態学
三浦義治[1]，岸田修二[1]，田中こずえ[1]，津田浩昌[1]，
西條政幸[2]，山田正仁[3]，水澤英洋[4]

【目的】最近の日本国内における進行性多巣性白質脳症（PML）発症者の特徴を明らかにする．【方法】PML 臨床調査票を作成し，2010年6月より2011年9月まで国立感染研究所へ髄液 JCV-PCR 検査依頼のあった15症例（髄液中 JCV-PCR 陽性例）について症状，画像，検査，基礎疾患，薬剤誘発因子を中心に検討した．【結果】男性9例，女性6例（平均55.6歳）で，症状と脳画像検査，基礎疾患や日和見感染と髄液中 JCV-PCR 陽性から PML と診断した．症状は15例中構音障害8例（53.3%），意識認知障害6例（40%），片麻痺5例（33.3%），失語5例であった．また，脳 MRI では大脳白質病変が13例（86.7%）で，その分布は両側左右非対称性が11例（73.3%）であり，大脳萎縮は5例（33.3%）で認めた．髄液検査では，髄液蛋白増加が7例(46.7%)，細胞増加が5例(33.3%)であった．基礎疾患では，血液系悪性腫瘍7例(46.7%)うち悪性リンパ腫4例（26.7%），HIV 感染症3例（20%）うち AIDS2例，サルコイドーシス2例（13.3%）であった．薬剤誘発因子としては，プレドニン単独療法2例，ダウノマイシン，エンドキサン，R-CHOP，CHOP+THP-COP+リツキシマブ，メソトレキセート+アドリアシン+シスプラチン//MTX+シタラビン+プレドニン，ミリプラチン，レクシヴァ+エビビル，インターフェロンであり，集計するとステロイド使用症例が5例，エンドキサン使用症例が3例，アドリアシン（トポイソメラーゼ2阻害）使用症例が2例，リツキシマブ（抗 CD20マウスーヒトキメラ型モノクロナル抗体）使用症例が2例であった．【考察・結語】最近の日本国内での PML 発症者の特徴は，症状では構音障害が目立ち，MRI 画像で大脳萎縮と髄液異常を呈する頻度が高く，基礎疾患では血液系悪性腫瘍7例，次いで HIV 感染症3例，膠原病・結合織病3例と非 HIV-PML が多かった．また薬剤誘発因子に関しては従来の報告とほぼ同様であった．

P(2)-248

2008，2011年に多発したパレコウイルス3型による流行性筋痛症の臨床的検討

[1]山形県立中央病院神経内科，[2]山形大学第3内科，[3]山形県衛生研究所微生物部
山川達志[1]，山口佳剛[1]，永沢　光[1]，黒川克朗[2]，水田克巳[3]

【目的】2008年に山形県置賜，村山地方で多発した筋痛症の原因ウイルスがパレコウイルス3型(以下，HPeV-3）と判明したが，2011年も同ウイルスによる筋痛症の発生を認めたため，その臨床上の特徴を明らかにする．【方法】2008年，2011年に入院，外来受診した流行性筋痛症と思われる症例で，咽頭拭い液，便，血清などから PCR 法でパレコウイルス遺伝子が検出され，シークエンスにより HPeV-3と判定された9例と，ウイルス検索を行わなかったが，ほぼ同様の病状を呈した2008年の症例3例，合計12例について検討した．【結果】発症時期は6月下旬から8月初旬にかけて，8例が7月に発症した．年齢は32.75±6.86歳（21～41歳），男性11例，女性1例であった．全例，急性に四肢・体幹に強度の筋痛，筋把握痛が出現し，歩行困難となった者もいた．同時に握力の著明な低下を認めた．腱反射は消失することはなかった．10例で発熱を認め，咽頭痛，下痢なども伴った．男性4例で睾丸痛，陰茎痛があり，内2例は泌尿器科を受診していた．CPK は1例女性を除き196から6155IU/l まで上昇していた．脊椎 MRI を施行した3例では神経根や馬尾の造影増強効果は認めず，骨格筋 MRI を施行した5例中1例で筋膜，筋の造影増強効果を認めた．いずれの症例も安静のみで1～2週間の経過で症状は速やかに軽快した．2011年の1例では先に感冒症状を呈していた2人の子供（4歳，2歳）の便からも HPeV-3が検出され，また，配偶者が軽度の同様の筋痛症状を呈していた症例もあり，家族内感染が疑われた．患者居住地の小児科医院を発熱，上気道炎，胃腸炎などで受診した乳幼児から採取した便からも HPeV-3が検出され，HPeV-3の流行があったと思われた．【結論】HPeV-3による筋痛症は夏季に流行し，若年男性に多く，高度の筋痛，握力低下，発熱，CPK 上昇を伴う予後良好な疾患である．乳幼児を中心とした HPeV-3の流行があり，乳幼児からの感染が疑われた．

P(2)-249

成人における流行性と考えられる急性筋炎様症例の臨床的検討

武蔵野赤十字病院神経内科
八木洋輔，石戸淳一，岡部百合子，渡辺有希子，横手裕明，
網野猛志，鎌田智幸

【目的】良性急性筋炎は主としてウイルス感染に伴い，両下肢痛やクレアチンキナーゼ（CK）を含む筋原性酵素の上昇を認める疾患である．経過は良好とされ，本邦では小児での報告が多い．また，流行性筋痛症（Bornholm 病）はコクサッキーウイルス感染により，発熱，筋痛，胸痛，上腹部痛などを呈する疾患である．好発時期は夏季であり，小児から成人までの幅広い年齢層で発症し得るが，本邦では良性急性筋炎と同様に小児例の報告が多い．2011年夏季に当院周辺地域で，発熱や筋痛を伴う筋力低下を主症状とし，良性の経過を示す，良性急性筋炎および流行性筋痛症に類似する成人例の流行を経験したことから，自験例の臨床的特徴に文献的考察を加えて検討を行う．【方法】2011年6月から8月の期間に当院当科を受診した，全8例の15歳以上の良性急性筋炎および流行性筋痛症に類似する症例について，臨床経過，血液検査所見，臨床神経生理検査所見を後向きに検討した．【結果】8症例の男女比は7：1と男性例が多く，平均年齢は33.9±8.4（15-43）歳であった．全例で発症早期に発熱が認められ，全例で経過中に筋肉痛と筋力低下が認められた．7/8例で CK 上昇を認め，CK の最高値は584.9±303.6（35-954）IU/l であった．末梢神経伝導検査では1/8例で F 波出現率が軽度低下していた以外には明らかな異常は認めなかった．針筋電図検査は3/8例で施行したが，いずれも明らかな異常は認めなかった．発症から筋力低下の極期までは4.3±1.16（3-6）日，全例が経過観察のみで改善したが，改善までに要する期間は10.6±3.85（6-15）日であった．【考察】2011年夏季に当院周辺地域で流行したと考えられる急性筋炎様疾患は，若年の男性に好発し，急性の経過で発熱を伴う筋痛，筋力低下を示した．Guillain-Barre 症候群との鑑別が問題であるが，前駆症状から筋力低下の出現までの期間が短いこと，CK の上昇が著明であることが鑑別点になり得ると考えられた．

P(2)-250

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の非侵襲的診断マーカーとしての血清総タウ蛋白

金沢大学病院神経内科
篠原もえ子，浜口　毅，野崎一朗，坂井健二，山田正仁

【目的】CJD において脳脊髄液（CSF）中の総タウ蛋白濃度は上昇していることが知られている．タウ蛋白は主に中枢神経系で産生されるが，一部は血中に漏出している可能性がある．我々は血中タウ蛋白の診断マーカーとしての可能性を明らかにする目的で CJD の血清および CSF 中の総タウ蛋白濃度を測定し，CJD との鑑別が問題になることがある，アルツハイマー病（AD）および CJD に類似した急速進行性の認知症（RPD）を呈する疾患群：non-CJD-RPD 群と比較検討した．【方法】孤発性 CJD（n=12），AD（n=10），non-CJD-RPD 群（n=9）および健常ボランティア（n=10）について血清と CSF 中の総タウ蛋白，アルブミンを測定し，アルブミン比（CSF/血清），およびタウ比（血清/CSF）を算出した．【結果】孤発性 CJD 群の血清総タウ蛋白濃度は193±72.6　pg/ml（中央値±標準誤差）で，AD 群（p<0.001），non-CJD-RPD 群（p<0.01）および健常ボランティア群（p=0.001）に比較し有意に高値であった．CSF 総タウ蛋白濃度は孤発性 CJD 群で，AD 群，non-CJD-RPD 群に比較して有意に高値であった．血清総タウ蛋白濃度は CSF 総タウ蛋白濃度と有意に相関した．アルブミン比とタウ比の間に有意な相関を認めなかった．【考察】CJD では，CSF と同様に血清中の総タウ蛋白濃度が他群と比較し有意に増加していた．血清総タウ蛋白濃度は CSF 総タウ蛋白濃度と相関することから，血清総タウ蛋白の増加は CSF 総タウ蛋白の増加を反映していると考えられる．一方，アルブミン比とタウ比に有意な相関がみられないことから，CSF 中から血中へのタウ蛋白漏出はアルブミンを指標とする血液脳関門の透過性の変化とは直接的には関連しないと考えられた．【結論】血清総タウ蛋白は孤発性 CJD と AD，non-CJD-RPD の鑑別に有用な，非侵襲的かつ簡便なマーカーである可能性がある．

P(2)-251

CJD サーベイランスにおける codon200点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の特徴

[1]横浜市立大学神経内科，[2]横浜市立大学附属市民総合医療センター，[3]パシフィックホスピタル，[4]静岡てんかん神経医療センター
工藤洋祐[1]，児矢野繁[1]，岸田日帯[2]，上田直久[1]，鈴木ゆめ[1]，
黒岩義之[1]，戸田宏幸[3]，溝口功一[4]

【目的】codon200点変異を認める家族性 Creutzfeldt-Jakob 病（fCJD E200K）の本邦における分布，臨床的特徴を明らかにする．【方法】1999-2010年までの CJD サーベイランスで報告された静岡，山梨，神奈川の3県からの fCJD E200K24例を対象に，その臨床的特徴を検討した．【結果】fCJD E200K は本邦の fCJD の17.1%をしめている．このうち54%にあたる20例を静岡，山梨，神奈川の3県出身者がしめ，2009年以降にも4例が新たに報告された．発症時平均年齢は61.8歳，男性13例，女性11例であった．家族歴は37.5%に認めた．死亡が確認された例での平均生存期間は11.2ヶ月であった（最長2年6ヶ月）．初発症状は不眠，抑うつなどの精神症状が33.3%，記銘力障害，認知障害が29.1%，歩行障害，運動麻痺が13%，不随意運動8.3%，視力障害は4%であった．経過中にミオクローヌスは87.5%，認知障害は100%に出現し，錐体路症状70.8%，錐体外路症状は33.3%，小脳症状は58.3%，視覚異常16.7%，精神症状は62.5%に認められた．脳波検査では PSD が83.3%，全般性の徐波化が75%に認められた．脳 MRI では全般性脳萎縮が75%，DWI などでの大脳皮質高信号病変は87.5%に認められた．視床での異常信号の記載があるのは1例（4%）のみであった．codon129は全例が MM であり，codon219は2例（8.3%）のみ GL で残りは GG であった．髄液一般所見は軽度の蛋白上昇が見られる症例があるが概ね正常であった．測定の記載がある症例では14-3-3蛋白（9例）総タウ蛋白（6例）は全例で増加していた．病理解剖は6例で施行されており，大脳皮質，基底核中心の瀰漫性海綿状変性，神経細胞脱落があり組織学的に全脳型 CJD として矛盾しない所見であった．【考察】fCJD E200K の国内での分布には地域集積性が存在すると考えられる．fCJD E200K の臨床症状，経過，検査所見は国内の孤発性 CJD の経過に比較的類似しているが視覚異常の頻度はやや低かった．

P(2)-252

ST 合剤とステロイドの併用療法が奏功した新規の脳炎

[1]鹿児島大学神経内科，[2]鹿児島大学分子病理病態研究分野
崎山佑介[1]，樋口雄二郎[1]，高田良治[1]，荒田　仁[1]，
篠原和也[1]，道園久美子[1]，東　桂子[1]，松浦英治[1]，
大窪隆一[1]，渡邊　修[1]，出雲周二[2]，高嶋　博[1]

【目的】脳組織から未知の病原体が同定された亜急性/慢性脳炎の病因と治療法を明らかにする．【方法】4例を対象に，免疫血清学検査，髄液検査，脳 MRI 検査，脳の病理学的検査を実施した．治療の効果判定には，臨床症状，MRI 画像，髄液検査を用いた．【結果】年齢は47歳～72歳（平均61.5歳）．男女比は1：3．4例に共通した臨床的特徴は，進行性認知症，舌不随意運動，髄液リンパ球増多，側頭葉と深部白質の MRI 異常所見であった．免疫血清学的に既知の感染症は認められなかった．脳の病理学的検査では，血管周囲に PAS 陽性マクロファージが存在し，細胞内外に球形で内部にクロマチンを含む微生物が散在していた．微生物のサイズは大小不同（1-5　micrometer）で，PAS 染色，Grocott 染色ともに陽性を示した．電子顕微鏡的検査にて，微生物は細胞壁を欠き，細胞質内に膜構造が存在することを確認した．組織培養検査，グラム染色は陰性であった．1例目はステロイド単独療法で臨床症状，MRI 画像ともに悪化したが，脳生検後に ST 合剤を追加して治療し得た．他3例も ST 合剤とステロイドの併用療法で良好な経過をたどった．【結論】本症の経過は Whipple 病と類似するが，病原体は全く異なるものであり，他に同様な疾患の報告はない．全例に ST 合剤とステロイドの併用療法が奏功したことから，本症は，何らかの微生物感染を原因とする新規の脳炎である可能性が高い．

P(2)-253
造血幹細胞移植に関連した神経合併症についての検討

東京大学病院神経内科
中元ふみ子，肥田あゆみ，清水　潤，後藤　順，辻　省次

目的：造血幹細胞移植の自己免疫反応に関連した神経合併症の種類および臨床的特徴をまとめ，その病態を検討した．方法：2005年5月以降，造血幹細胞移植後に神経学的異常があり，当科コンサルトされた症例29例中，腫瘍細胞の浸潤，感染，薬物性等の既知の原因が除外された16例について臨床像を検討した．結果：症例の性別は男性9例，女性7例，平均年齢は51歳であった．背景疾患は，悪性リンパ腫5例，ALL 3例，AML 7例，CML 1例であった．神経合併症は，筋疾患4例，末梢神経障害5例，脊髄障害2例，意識障害5例であった．筋疾患は四肢・頸部の筋力低下を来たし，4例全てでGVHDの既往があった．3例でCK値上昇および筋生検での炎症所見を認め，何れも移植後5カ月以降での発症で，PSL内服で改善した．末梢神経障害では，2例は筋力低下，3例は感覚障害優位であった．前者は移植後9ヶ月および4年以上での発症で，GVHDの既往があり，NCSで伝導速度低下あるいは伝導ブロックを認め，1例はmPSL　pulseで改善した．脊髄障害では，2例とも下肢の筋力低下を認め，1例にて下肢の感覚障害を伴っていた．何れもGVHDの既往はなく，移植後1ヶ月以内の発症であった．1例で髄液蛋白細胞解離およびMRIでの髄内異常信号を認め，mPSL pulseで改善を認めた．意識障害を認めた症例の殆どが移植後6ヶ月以内の発症で，MRI上大脳白質病変を認めた3例のうち2例でGVHDの既往があり，1例は1ヶ月程度で自然軽快した．考察：造血幹細胞移植後の神経筋合併症は多岐に渡り，原因不明の症例も多い．GVHDの既往のある筋疾患及び末梢神経疾患にてステロイド療法の効果を認めており，自己免疫性機序が考慮される．一方明らかなGVHDの既往のない症例においてもステロイド療法の効果が認められており，移植自体の影響による自己免疫疾患の可能性も示唆される．

P(2)-254
排尿障害を伴う脊髄サルコイドーシスの画像所見と臨床症状の関連

東京大学病院神経内科
徳重真一，波多野敬子，松川敬志，堤　涼介，大南伸也，
清水　潤，辻　省次

【目的】報告の少ない脊髄サルコイドーシスによる排尿障害に関して，画像所見と臨床症状の関連を検討する．
【方法】排尿障害を呈した3自験例と検索し得た既報告9例を合わせた12例を解析．
【結果】(症例1) 56歳男性．痙性対麻痺，臍部以下の感覚障害，膀胱直腸障害を認めた．脊髄MRIでは脳幹から馬尾にかけ軟膜増強効果を認め実質内には病変なし．リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断．ステロイド内服で症状は改善．(症例2) 55歳女性．両眼瞼下垂，右・上方視時の複視，下肢腱反射亢進，臍部以下の感覚障害，膀胱直腸障害を認めた．MRIで中脳から全脊髄，馬尾にかけて軟膜に沿った増強効果あり．リンパ節生検でサルコイドーシスと診断．ステロイド内服で症状は改善．(症例3) 71歳男性．右片麻痺，右上肢/両下肢/左体幹の感覚障害，下肢錐体路徴候，膀胱直腸障害を認めた．MRIでC4-6の頸髄は腫大し左右側索に増強効果を認めた．皮膚生検でサルコイドーシスと診断．ステロイド内服にて感覚障害は不変であったがその他の症状は改善．3症例とも錐体路徴候・感覚障害・膀胱直腸障害が共通していた．
既報例を合わせた12例のうち，MRIで脊髄実質内に増強効果を伴う例が7例，脊髄軟膜や馬尾のみに増強効果を認める例が5例であり，排尿障害は脊髄実質内と軟膜の両方の病巣で生じうることがわかった．さらに12例中，錐体路徴候は11例，感覚障害は11例と高率に合併した．脊髄実質内と軟膜・馬尾の比較では，前者の方が排尿障害の予後は悪い傾向がみられた．
【結論】脊髄サルコイドーシスにおいては脊髄実質内や髄軟膜・馬尾のいずれの病変でも排尿障害を来す可能性があり，実質内病変は予後が悪い傾向がある．本疾患は排尿障害の鑑別として考慮すべき疾患である．広範な髄軟膜病変は，馬尾および側索への障害により排尿障害を来しやすい可能性があり，早期の造影MRIによる診断および治療が重要である．

P(2)-255
側頭動脈炎の診断における側頭動脈エコーの有用性について

名古屋医療センター神経内科
久保あゆ香，林祐三子，奥田　聡，向井榮一郎

【目的】側頭動脈炎の診断において側頭動脈エコーの有用性についての報告が散見される．今回我々は，側頭動脈炎の診断における側頭動脈エコーの有用性について検討した．【方法】対象は，2009年11月から2011年11月までに側頭動脈炎が疑われ側頭動脈エコーを施行した14症例（男性3例，女性11例，年齢69-84歳）．これらについて，臨床所見，エコー所見，生検結果，アメリカリウマチ学会の診断基準を満たすかどうかについて検討した．【結果】アメリカリウマチ学会の診断基準を満たした例は7症例で，そのうち側頭動脈エコーでhalo signが認められたのは3例あり，これらはすべて側頭動脈生検で側頭動脈炎と確定した．halo signを認めなかった症例のうち，1例は頭蓋内真菌感染症であった．診断基準を満たさなかったものの，側頭動脈エコーでhalo　signが確認され，側頭動脈生検を施行せずに側頭動脈炎と診断した症例が1例，側頭動脈エコーおよび側頭動脈生検の所見も陰性であったが，大動脈の壁肥厚を認め，側頭動脈炎と判断した例が1例あった．この2例については，ステロイド治療の反応は良好であった．【考察】今回の検討では，診断基準を満たし，側頭動脈エコーでhalo　signを認めた症例では，側頭動脈生検の所見はすべて陽性であった．このことから，診断基準を満たし側頭動脈エコーでhalo　signを認めた場合には，側頭動脈生検の施行をしなくても確定診断できる可能性が示唆された．また，診断基準に生検所見が含まれているが，診断基準を満たさない場合でも側頭動脈エコーの所見から側頭動脈炎と診断しステロイドを使用，良好な経過をたどった例もあり，側頭動脈炎の診断における側頭動脈エコーの有用性が示唆された．

P(2)-256
リウマチ性脳軟膜炎の予後と治療効果の検討

信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
大橋信彦，上野賢一，日根野晃代，町田香津子，田澤浩一，
松田正之，池田修一

【目的】RAは稀に脳軟膜炎を発症することが報告されている．RAに伴う脳軟膜炎の治療法と予後について検討する．【方法】RA治療中に脳軟膜炎を合併した2例（71歳女性，54歳女性）を対象に，治療法とその予後について検討した．【結果】症例1は71歳女性．X-20年頃に両手指の関節痛が出現し，RAと診断されプレドニゾロン（PSL）開始．X-4年に心嚢水貯留と間質性肺炎を合併し，悪性慢性関節リウマチと診断され，PSL増量し病状は沈静化した．X年1月に発熱，頭痛，嘔気が出現し，脳MRIで右橋から右中脳腹側，右側頭葉脳表に拡散強調画像(DWI)高信号と造影効果を認め，リウマチ性脳軟膜炎と診断．メチルプレドニゾロンパルス療法(mPSL pulse療法）を施行．後療法としてPSL（60mg/日）の内服を開始した．治療開始後数日で頭痛，嘔気は消失し，頭部MRIで病変の縮小を認めた．PSL（40mg）漸減後に発熱と意識障害が出現し脳軟膜炎再発と考え，mPSL　pulse療法を再度施行．意識障害は一時改善したが，経過中にクモ膜下出血を合併し永眠された．症例2は54歳女性．X-2年頃より四肢関節痛が出現．RAと診断されたが，自己判断で治療を中断し，四肢関節は拘縮．X年3月に構音障害が出現したが自然軽快．4月より構音障害と運動性失語が出現．近医受診し，脳MRIで両側前頭葉脳表にDWI高信号を認め当科紹介．RAに伴う脳軟膜炎と考えmPSL pulse療法施行．後療法はPSL（40mg/日）より開始した．治療開始1週後より構音障害と失語は軽快．タクロリムス（Tac）3mgを併用し，PSL（12mg/日）まで漸減しているが，症状の再燃は認めていない．【結論】リウマチ性脳軟膜炎はステロイド治療のみでは再発が多いことが報告されている．今回Tacがリウマチ性脳軟膜炎に有効である可能性が示唆された．

P(2)-257
HLA-A26陽性神経ベーチェット病の臨床像と再発予防におけるコルヒチンの有用性の検討

JAとりで総合医療センター神経内科
沼沢祥行，赤座実穂，小林　禅，石原正一郎，新谷周三

【目的】HLA-A26陽性神経ベーチェット病（NBD）の臨床像を記載し，コルヒチンの再発予防効果を検討する．【方法】HLA-A26陽性NBD2例の臨床経過をまとめ，コルヒチン0.5mg内服導入前後で再発間隔，髄液IL-6を比較検討した．【結果】症例1は34歳男性．既往に片頭痛があった．姉に再発性口腔内アフタと片頭痛があり，伯母がベーチェット病だった．急性の両下肢不全麻痺と認知機能低下で発症した．HDS-R　21/30点，頭部MRIにて脳梁膨大部，両側前頭頭頂葉内側の白質主体にT2延長病変を認め，一部で造影増強効果を認めた．血清抗AQP4抗体は陰性で，髄液IL-6は550 pg/mLであった．ステロイドのパルスと内服漸減で軽快し58日後に独歩退院．初発から約4カ月後，頭痛，両肩から上肢のしびれ，右同名半盲が出現し，右中小脳脚，左後頭葉，左大脳脚，上部頚髄灰白質にT2延長病変を認め，髄液IL-6は20.9　pg/mLであった．ステロイドに続きコルヒチンを開始して1年間は再発なく経過し，髄液IL-6の上昇もなかった．症例2は73歳男性．既往に再発性口腔内アフタがあった．偽性球麻痺の増悪・改善を繰り返しながら認知症が進行した．大脳白質にT2延長病変の出現，縮小を繰り返しながら大脳と脳幹は経時的に萎縮したが，脳幹や小脳に異常信号を認めず，ステロイドに対する反応性は不良であった．初発，再発時の髄液IL-6は195 pg/mL，384 pg/mLであり，初発から再発までは約2カ月であったが，コルヒチンを導入してから次の再発まで9カ月となり，再発時の髄液IL-6値は6.4 pg/mLであった．いずれの症例もHLA-B51陰性，HLA-A26陽性であり，ブドウ膜炎はなく，オリゴクローナルバンドは陰性であった．【結論】HLA-A26陽性NBDは従来のNBD同様に急性型と慢性進行型があり，いずれもブドウ膜炎や脳幹部のT2延長病変が出現しにくい可能性がある．また，コルヒチン0.5mgの内服により再発間隔が長くなり，再発時の髄液IL-6が低くなる可能性がある．

P(2)-258
Posterior reversible encephalopathy syndromeにおける視力障害の検討

[1]東京医科歯科大学脳神経病態学，[2]JAとりで総合医療センター神経内科
水谷真之[1]，石橋　哲[1]，新谷周三[2]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

【目的】Posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）での視力障害については，後頭部の病変による皮質盲を呈することが広く知られている．当院で経験したPRES患者における視力障害について検討した．
【方法】2006年2月から2011年11月までに当院に入院したPRES患者8名について基礎疾患，臨床症状，画像所見，視力障害の有無，その原因を検討した．
【結果】患者は平均年齢57.8歳（28-86歳），男性1名，女性7名であった．PRESの誘因となった疾患は高血圧緊急症，高度の貧血に対する輸血，敗血症などであった．臨床症状は痙攣6名，頭痛1名，意識障害・右麻痺が1名でみられた．画像での病変の主座は後頭葉5名，脳幹・後頭葉2名，脳幹・前頭葉1名であった．MRA上，血管攣縮を確認できたのは1名であった．2名でPRES発症と同時期に急性視力障害が2名で出現しており，いずれも高血圧を合併していた．2名とも皮質盲ではなく，急性高血圧性網膜症による視力低下を呈していた．視力については光凝固治療の必要はなく，高血圧の治療のみにより改善した．
【結語】PRESにおける視力障害については皮質盲が広く知られているが，高血圧を原因とするPRESの5人中2人に急性高血圧性網膜症が認められた．高血圧を合併している患者については血圧のコントロールとともに，眼底の評価を積極的に行い，網膜症を認めた場合には適切な治療を行う必要がある．

P(2)-259
当科で経験した神経好中球病の髄液サイトカインの検討

[1]香川大学病院消化器・神経内科，[2]香川大学健康科学
久米広大[1]，池田和代[1]，出口一志[1]，正木　勉[1]，峠　哲男[2]

【目的】神経好中球病の臨床的特徴について検討する．【方法】対象は脳脊髄炎，髄膜炎を呈し神経 Behcet 病（NBD）または神経 Sweet 病（NSD）が疑われた6例．臨床像，MRI 所見，HLA 型，髄液（サイトカインを含む），治療および予後について検討した．【結果】男性4例，女性2例，平均発症年齢は42.3歳（35-50歳）．脳脊髄炎5例，髄膜炎1例．3例は possible　NSD の診断基準を満たし，その他3例は Behcet 病の診断基準を満たさないが各種所見より NBD と考えた．MRI で病変を認めた5例中，大脳白質病変を3例，脳幹病変を2例，基底核病変を2例に認めた．HLA 型は3例が B51陽性，2例が Cw1陽性，1例で B54，Cw1ともに陽性．髄液細胞数は4例で単核球優位の上昇，髄液蛋白は4例で上昇していた．髄液サイトカインは IL6が5例で上昇，IL8が4例で上昇．治療は全例でステロイドパルス療法が施行され，後療法としてステロイド内服が行われた．3例はステロイド療法のみで寛解し，その他3例は免疫抑制剤の追加投与を必要としたが，免疫抑制剤追加後は速やかに寛解に至った．寛解後の髄液サイトカインは IL6が5例中4例で低下したのに対し，IL8は4例中1例のみが低下した．また，寛解後に治療前より IL8上昇を認めた例が6例中3例あった．治療に難渋した3例は，発熱（2例），精神症状（2例），髄液細胞数高値（200個/μl 以上）(2例)，髄液 IL6，IL8高値（IL6：30pg/ml 以上，IL8：150pg/ml 以上）(IL6：3例，IL8：2例）などの特徴を有していた．【結論】発熱，精神症状，髄液細胞数高値，髄液 IL6，IL8高値を認める神経好中球病はステロイド抵抗性である可能性があり，早期の免疫抑制剤追加も考慮する必要がある．また，髄液 IL6は IL8より神経好中球病の病態を反映していると考えられた．

P(2)-260
皮膚生検と18F-FDG-PET が確定診断に有用であった神経ベーチェット病2例の検討

山口大学医学部附属病院神経内科
廣重美和，本田真也，清水文崇，尾本雅俊，小笠原淳一，
古賀道明，川井元晴，神田　隆

【目的】ベーチェット病の神経症状は，他の全身症状と病勢が一致せずに出現することが少なくなく，確定診断に苦慮する事がしばしばである．我々は皮膚生検や[18]F-FDG-PET が診断の補助として有用であった神経ベーチェット病の2症例を検討した．【方法】2007年1月～2011年10月の間に当科で治療した神経ベーチェット病2例（症例1：66歳男性，症例2：79歳男性）の神経症状，全身症状，生検所見，画像所見を検討した．【結果】中枢神経症状は症例1では構音障害，難治性吃逆，片麻痺を呈し脳幹症状が目立ったのに対し，症例2では易怒性を中心とした精神症状が主体であった．眼症状はなく，経過中に全身症状として2例共口腔内アフタと，結節性紅斑がみられたが，症例1では神経症状出現の24年前に一過性に得られた所見であり，症例2では繰り返す発熱で発症し全身性炎症所見が著明で，神経症状出現後にはじめて皮膚症状が認められた．血中 HLA-B51は症例1でのみ陽性を示し，脳脊髄液中の IL-6値も症例1で高値を認めた．[18]F-FDG-PET では，症例1では大脳皮質の FDG 集積低下に加え，陰嚢部への FDG 集積を認め副睾丸炎の所見を得た．また，下腿の結節性紅斑の生検で好中球優位の隔壁性脂肪織炎を捉えた．症例2では筋肉や皮下脂肪織の FDG 集積亢進があり，左大腿外側部の皮膚，脂肪織の生検で好中球優位の隔壁性脂肪織炎を捉えた．生検所見，PET 所見を得たことで中枢神経症状をベーチェット病の一連の症状として理解できた．【結論】定型的全身所見を欠く神経ベーチェット病は確定診断に苦慮するが，これら2例で皮膚は重要な病理学的検索部位であった．[18]F-FDG-PET は外観上異常と判断できない部位の炎症所見を捉えることが可能で，ベーチェット病の神経外症状の評価に有用であると考えた．

P(2)-261
神経疾患におけるプラズマブラストの検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
久保田昭洋，深浦彦彰，石塚慶太，遠藤綾亮，鈴木理人，
齋藤あかね，原　　渉，成川真也，田島孝士，小島美紀，
伊崎祥子，吉田典史，王子　聡，山里将瑞，三井隆男，
野村恭一

【目的】近年，免疫疾患においてＢリンパ球の機能が注目を浴びている．プラズマブラストは，Ｂリンパ球のうち抗体を産生する能力が突出した細胞群とされ，視神経脊髄炎や全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，感染症にて報告されている．しかし，まだその意義は不明な点が多い．今回，我々は免疫性神経疾患にてプラズマブラストの測定を試み，神経疾患領域におけるプラズマブラストの検討を行った．【方法】対象は，多発性硬化症（MS），重症筋無力症（MG），髄膜炎・脳炎，脳梗塞，認知症とし，年齢・性を一致した健常者を対照とした．患者よりヘパリン加採血にて全血を2ml 採取，CD19，CD27，CD38，CD180にて標識し，CD19＋，CD27＋，CD38＋，CD180－をプラズマブラストとし，FACS Canto2（BD 社）にて測定を行った．【結果】MS5例，MG6例，脳炎・髄膜炎4例，認知症6例，脳梗塞3例，他疾患8例，健常者4例の合計36例について測定した．Ｂリンパ球中のプラズマブラストの割合は，健常者群1.1±0.3%（n＝4），疾患群0.81±0.51%（n＝32），MS0.65±0.39%（n＝5），MG0.72±0.49%（n＝6），脳炎・髄膜炎1.10±0.52%（n＝4），認知症0.78±0.58%（n＝6），脳梗塞0.90±0.61%（n＝3）であり，疾患別で有意差を認めなかった．プラズマブラストの高値を示した症例は，肺炎の一例，認知症の一例，髄膜炎の一例であった．今後，疾患活動性，炎症反応などを考慮する必要がある．【結論】神経疾患におけるプラズマブラストの疾患特異性は認めなかった．今後も測定を継続し，新たな結果・考察を加え，報告する．

P(2)-262
実験的自己免疫性神経炎の末梢神経内 hydroxyl radical の変化

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
井上雅史，紺野晋吾，今村友美，北薗久雄，村田眞由美，
中空浩志，野本信篤，杉本英樹，藤岡俊樹

【目的】実験的自己免疫性神経炎（EAN）における末梢神経内の hydroxyl radical（HR）の産生を経時的に検討した．【方法】5-7週齢のメス Lewis rat をウシ P2蛋白（aa53-78）由来の合成ペプチドと CFA とで免疫し EAN を誘発した．免疫後7，11，14，25日目に（各群 n＝5），サリチル酸300 mg/kg を腹腔内投与し15分後にエーテル麻酔下に屠殺し馬尾を採取した．高速クロマトグラフィー電気化学検出器を用いたサリチル酸捕捉法により2，3-および2,5-dihydroxybenzoic acid（DHBA）nM/buffer を測定した．CFA のみを同様に投与したラットをコントロールとし上記と同様に屠殺して組織を採取した．【結果】EAN 群は免疫11日後に尾の弛緩性麻痺を発症して徐々に増悪し14日後にはほぼ完全な弛緩性対麻痺となり，その後自然に回復した．免疫25日後には軽度の尾の先端のみの運動麻痺を残すのみとなった．CFA 群では全実験期間を通じて運動麻痺は無かった．2,5-DHBA は EAN 発症時期の11日目に増加し以降減少した．免疫前の値と比べ，11，14日後に有意な上昇を認めた（$p<0.05$）．2,3-DHBA は11日目と回復期の25日目に2峰性に増加した．免疫11，14日後で免疫前の値に比べ上昇傾向を認めた（$p<0.1$）が25日目では有意差を認めなかった．【結論】EAN 発症時における2,3-および2,5-DHBA の上昇は HR が EAN 発症に関与していることを，25日後の回復期も2,3-DHBA が増加していることは HR が神経障害からの回復にも関与していることを示唆している．炎症性末梢神経疾患治療薬として hydroxyl radical scavenger の可能性を検討する必要がある．

P(2)-263
自己免疫性自律神経節障害における抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体測定の確立

[1]長崎川棚医療センター臨床研究部，[2]長崎川棚医療センター神経内科
中根俊成[1]，樋口　理[1]，松尾秀徳[2]

【目的】自己免疫性自律神経節障害（AAG）では自己抗体である抗 ganglionic アセチルコリン受容体（gAChR）抗体の陽性率が約50%と報告されている．本研究では高感度で定量性を備えた新規の抗 gAChR 抗体測定系の確立を目指す．
【方法】AAG 症例（75歳男性）はＸ年頃より立ちくらみが出現，その後症状は増悪し，Ｘ+16年後に当科を紹介受診．受診時には起立性低血圧，意識消失発作，頑固な便秘，排尿困難を認めた．臨床的には pandysautonomia を呈しており，精査にて抗 gAChR 抗体検査（米国グループに依頼）では陽性と判定され AAG と確定診断した．本例は免疫治療によって症状は改善した．本研究では生物発光を利用したタンパク質間相互作用解析法であるカイアシルシフェラーゼ免疫沈降（GLIP）法を応用し，新規の抗 gAChR 抗体検出法を開発した．ヒト AChRa3サブユニットとカイアシルシフェラーゼ（GL）を融合させたリポーター分子をヒト培養細胞293F に強制発現させた後，リポーター分子を可溶画分として調製した．この可溶画分とヒト血清を反応させた後に免疫沈降物中 GL 活性をルミノメータにより測定した．
【結果】上記 AAG 症例（治療前・治療後），臨床的に AAG と考える症例1例（米国グループによる抗 gAChR 抗体検査では陰性），健常人2例からの血清検体を用いて抗体検査を実施した．GLIP による抗体検査では AAG 症例の治療前検体では高い GL 活性を認め，治療後検体ではその活性低下を認めた．また臨床的 AAG 症例検体も AAG 症例に比して低値ではあるが，健常人検体より有意に高値であり，抗体陽性の可能性を示唆した．
【結論】GLIP 法による抗 gAChR 抗体測定は従来法と比較して高感度である可能性が示された．新規の抗 gAChR 抗体検査法を利用することで，本邦における AAG の臨床像の詳細な解析が期待される．

P(2)-264
両側性顔面神経麻痺をきたした Guillain-Barre 症候群4例の臨床的検討

[1]横須賀共済病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
東　美和[1]，曽我一將[1]，入岡　隆[1]，横田隆徳[2]，水澤英洋[2]

【目的】両側性顔面麻痺を伴った Guillain-Barre 症候群（GBS）患者の臨床的・免疫学的検討を行う．【方法】両側性顔面神経麻痺を伴った GBS 4例の臨床像，抗ガングリオシド抗体のプロファイル，電気生理学的所見を検討した．【結果】初発症状は4例中3例で両下肢脱力，1例で四肢異常感覚であった．4例とも両側性顔面神経麻痺は発症から1週間以内に出現した．3例で髄液蛋白上昇がみられた．3例で末梢神経伝導速度検査により伝導障害を検出しえた．瞬目反射を行った2例では導出不能であった．抗ガングリオシド抗体は1例で陰性，3例でそれぞれ異なった抗体（1例で GT1b，GQ1b および GT1a，1例で GM2および GalNAc-GD1a，1例で GalNAc-GD1a）が陽性であった．発症4日で人工呼吸器管理が必要となったものから，発症2週間の時点で歩行が可能であったものまで，重症度は様々であった．治療は3例で免疫グロブリン大量療法，1例で血漿交換を行い，いずれの症例も治療に反応して改善を認めた．顔面神経麻痺は治療後すぐに軽快したものや，治療開始1か月後に軽快し始めたものまで様々であったが，全例で最終的に顔面神経麻痺は消失した．【結論】GBS 亜型の中には，特定の抗ガングリオシド抗体が高率に検出され，病態機序に強く関与していることが考えられるものがある（Fisher 症候群と GQ1b 抗体など）．それに対して，両側性顔面神経麻痺をきたす GBS では今回の検討の限りでは抗体特異性がみられず，臨床経過も様々であった．治療に対する反応は良好であるため，両側性顔面神経麻痺を伴う GBS では診断に注意を要し，治療の時期を逃さないことが大切である．

P(2)-265
当院における Bickerstaff 型脳幹脳炎の臨床的検討

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
寺澤英夫，清水洋孝，喜多也寸志

【目的】Bickerstaff 型脳幹脳炎の臨床像について検討する．【方法】Bickerstaff 型脳幹脳炎の既報告の診断基準に準拠して本疾患と診断された6例（平均年齢56.7歳，男3例，女3例）について，神経症候，検査所見，治療，予後について後ろ向き調査した．【結果】(1) 神経症候：意識障害は5例に認め，うち Japan Coma Scale（JCS）3桁の高度意識障害例が2例であった．眼球運動障害は全例，小脳失調と構音障害は4例で認めた．反射異常は，Babinski 徴候は3例で陽性，腱反射亢進は1例で認めた．MMT 3以下の四肢筋力低下は3例で認めた．先行感染症状は3例で認めた．(2) 抗ガングリオシド抗体は検索4例中，抗 GQ1b 抗体は3例で陽性，抗 GT1a 抗体が2例で陽性であった．頭部 MRI での脳幹部異常所見を認めたのは1例，髄液蛋白上昇は4例で認めた．神経伝導検査でギラン・バレー症候群を強く支持する電気生理学的異常所見は2例で認めた．脳波は，遷延性高度意識障害を呈した1例で全般的徐波化を認めたが，他の症例では基礎波 α 波の出現を認めた．(3) 治療は，副腎皮質ステロイドの大量パルス投与は2例，免疫グロブリン静注療法は5例で施行された．(4) 予後は，意識障害が最も高度な状態で JCS2桁までであった4例は自力歩行可能な状態（mRS：0-2）に回復した．mRS 5-6の予後不良例は2例で認め，2例に共通する所見として，80歳以上の高齢，発症初期より四肢筋力低下，JCS 3桁の高度意識障害を認め，うち1例は誤嚥性肺炎で死亡した．【考察】Bickerstaff 型脳幹脳炎は予後良好に回復した例が多いが，高齢発症して発症早期より重症の場合には予後不良が示唆される．

P(2)-266
重症慢性炎症性脱髄性多発神経根炎（CIDP）9例の臨床的検討

[1]東京医科歯科大学病院神経内科，[2]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
市野瀬慶子[1,2]，大久保卓哉[1]，冨滿弘之[1]，横田隆徳[1]，水澤英洋[1]

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経根炎（Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy；CIDP）のうち副腎皮質ステロイド，免疫グロブリン静注療法（IVIg），血漿交換療法（PE）という標準的治療を行っても一部に重症化する例がある．CIDP 自験例の中で，重症症例について臨床的特徴と経過を検討した．【方法】1994年から2011年の間に当科入院した CIDP 患者のうち重症例（歩行不可能で寝たきり，もしくは球症状を呈した例）9例について発症年齢，基礎疾患，初発年齢，電気生理学的検査，治療経過について検討した．【結果】男性6例，女性3例，発症年齢は平均36±23歳であった．また，全例で髄液蛋白：平均194±576mg/dl と上昇を認め，抗糖脂質抗体陽性例が4例だった．電気生理検査では瀰漫性の伝導速度遅延が主体である群が6例と，伝導速度遅延が比較的軽度で軸索障害が著明である群が3例であった．標準的治療に一過性の反応が良好な群5例のうち3例は治療効果維持期間が徐々に短縮し，2例は維持療法の PSL 漸減中に再発した．またこれらの群では，シクロフォスファミド（CPA）もしくはシクロスポリン（CyA）療法への治療反応性は不良だった．一方，標準的治療に反応しない4例では CPA，CyA 投与に対し，程度の差はあるものの治療反応性を示した．【考察】重症 CIDP 症例では，各回の標準的治療に反応良好であるものの長期寛解維持が困難な群と標準的治療に反応不良な群の2群に分けられる可能性がある．標準的治療に反応不良な群で CPA，CyA 治療に反応しやすく，検査所見上は軸索障害が主体と思われる例が多い傾向がある．

P(2)-267
蛋白細胞解離を認めた意識障害症例の検討

[1]横浜南共済病院神経内科，[2]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[3]平塚共済病院神経内科，[4]横浜市立大学神経内科
城村裕司[1]，田中健一[1]，岡本光生[1]，岡田雅仁[1]，高　尚均[2]，中江啓晴[3]，黒岩義之[4]

【目的】蛋白細胞解離は Guillain-Barre 症候群や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎での特徴的な所見と知られており，その他にも糖尿病や頸椎症でも軽度に認められる．確定診断までに時間を要することが多い意識障害症例で，蛋白細胞解離があることから診断を絞りこむことができるかどうかを検討する．【方法】2000年以降に入院した意識障害患者のうち，入院時の髄液所見で蛋白細胞解離をきたしていたものを該当症例とした．意識障害は JCS で2桁以上とし，蛋白細胞解離の定義は，髄液細胞数10/3 mm^{3}未満，髄液蛋白80 mg/dL 以上とした．【結果】条件を満たした症例は5例．悪性リンパ腫が2例，血管内悪性リンパ腫が1例，CNS ループスが1例，診断がつかなかったものが1例であった．Bickerstaff 型脳幹脳炎では髄液蛋白が60 mg/dL 程度であることがほとんどで，今回の基準に当てはまるものはなかった．頸椎症などが合併した症例でも髄液蛋白が高値となることはあったが，JCS が2桁以上の意識障害があるものに限定すると80 mg/dL 以上はなかった．【結論】今回，調べた限りでは，症例はさまざまであったが，希少な疾患が含まれており，また確定診断までに時間がかかっていることが多いため，蛋白細胞解離をきたすことのある意識障害疾患を認識しておくことで，積極的に行うべき検査がしぼりやすくなると考えた．

P(2)-268
眼球運動障害を呈した抗ガングリオシド抗体陽性例の臨床的検討

脳神経センター大田記念病院神経内科
竹島慎一，久保智司，原　直之，姫野隆洋，高橋幸治，岡本美由紀，高松和弘，大田泰正，栗山　勝

【目的】眼球運動障害を呈した症例の抗ガングリオシド抗体の種類と臨床像の関係について検討をした．【方法】2004年から2011年10月までの間に当院で Fisher 症候群（FS）もしくは Guillan-Barre 症候群（GBS），Bickerstaf 脳幹脳炎（BEE），acute oropharyngeal palsy（AOP）と診断された35症例から，眼球運動障害を呈し抗ガングリオシド抗体が陽性であった11症例の臨床像を検討した．【結果】平均入院日数は37.3日．27年来の FS 再発が1例あった．抗ガングリオシド抗体は，抗 GQ1b 抗体（IgG クラス）が10症例に認められ，うち7症例に抗 GT1a 抗体（IgG クラス）が陽性であった．1症例で抗 GA1抗体（IgG クラス）が単独で陽性であった．意識障害および呼吸筋筋力低下をみとめた症例が各々2例あり，いずれも抗 GQ1b 抗体および抗 GT1a 抗体が強陽性であった．球麻痺症状は7症例に認められ，抗 GQ1b 抗体は全例陽性であったが，抗 GT1a 抗体については5例（71%）で陽性であった．FS 再発例は抗 GQ1b 抗体，抗 GT1a 抗体に加え，抗 GM1抗体（IgM クラス）が陽性であり感覚障害があった．抗 GQ1b 抗体単独陽性症例では，腱反射低下は下肢のみで，体幹失調は眼球運動障害に遅れて出現した．抗 GA1抗体単独陽性症例では，片眼に強い眼球運動障害と著明な体幹失調はあったが，筋力および腱反射の低下はなかった．筋力低下は軽度1例，重症1例を認めた．AOP では抗 GQ1b 抗体，抗 GT1a 抗体が陽性であり，FS との連続スペクトラムが推察された．【結論】眼球運動障害を呈し抗ガングリオシド抗体陽性例では90%以上に抗 GQ1b 抗体が陽性であり，従来の報告通り GQ1b が眼球運動に強く関連している．しかし抗 GA1抗体のみ陽性例もあり，抗 GQ1b 抗体以外の抗体が眼球運動障害に関連している可能性もある．球麻痺症状と抗 GT1a 抗体との関連が指摘されているが，71%が陽性であった．抗 GT1a 抗体が強陽性の場合，呼吸筋障害もしくは意識障害を伴っており，重要であると思われた．

P(2)-269
当科で経験した stiff-person 症候群7例の臨床的検討

東京大学医学部附属病院神経内科
川辺美穂，清水　潤，辻　省次

【目的】stiff-person 症候群は抗 GAD 抗体をはじめとする自己抗体が抑制系神経伝達を機能的に阻害することで生じる自己免疫疾患である．比較的稀な疾患とされ，その病態機序・臨床像については十分に明らかにされていない点が多い．【方法】当科で1970年以降に stiff-person 症候群と診断あるいは強く疑われた症例7症例について，症状・身体所見・検査所見・予後などの臨床経過の検討を行った．【結果】7例中3例は症状が下肢に限局する stiff-limb 症候群であった．眼球運動障害，膀胱直腸障害をそれぞれ2例で認めた．検査所見については抗 GAD 抗体の測定を行った4例中3例（症例4，5，7）で異常高値（>10000 U/ml）であり，陰性例1例（症例6）は抗 Ri 抗体陽性の乳癌合併例であった．1990年以前の3症例（症例1，2，3）では抗 GAD 抗体価は測定されていなかった．多くの症例で体幹および四肢の筋硬直は疼痛を伴っており ADL を大きく障害していたが，diazepam を投与された5例中4例で症状の改善を認めた．症例4は浸潤性胸腺腫・胸膜播種あり，発症12年後の現在も半身のこわばりが持続し抗体価10000 U/ml と高値で推移している．症例5は免疫吸着療法により抗体価30300 U/ml→10500 U/ml に低下したが約1ヶ月で治療前値に戻った．8年後の現在は腰部の硬直や歩行障害はあるものの長期ステロイド内服により抗体価は1500 U/ml と比較的低値で推移している．症例7では DFPP 療法で平衡機能・歩行障害の改善が得られ，抗体価も96000 U/ml→30000 U/ml 前後にまで低下したが，ステロイドによる維持療法の効果は乏しく1年以内に DFPP による再治療を要した．【結論】抗 GAD 抗体高値例では，免疫療法への反応性は一定ではなく治療予後を規定する因子の解明が必要と考えられる．生命予後は良好な疾患であるが，ステロイド長期内服を余儀なくされ種々の合併症を認めることも多く，rituximab などの新規の免疫療法の導入も検討していく必要がある．

P(2)-270
Churg-Strauss 症候群（CSS）の IgG4の上昇の意義

九州厚生年金病院神経内科
山本明史，秋山拓也，田代研之

【目的】Churg-Straus 症候群（CSS）において IgG4の上昇することが知られているが，その意義は不明である．CSS 患者の経過と IgG4の値を検討する．【方法】CSS 患者4名（男2，女2，発症時平均年齢57.3歳）の IgG4を他の一般採血時に合わせて測定した．そのうち治療前後を検討できたのは2名（男1，女1）で，残り2名は治療後のみである．【結果】治療前は平均392.5（191と594）mg/dl，治療後は68.8（22.3～188）mg/dl であった．治療後も188 mg/dl と高値であった例は，前値は不明で，神経症状改善後も原因不明の肝障害が遷延している症例であった．また経時的に測定された症例では，治療前後での好酸球数や CRP の改善に比べ，IgG4はゆっくりと低下し臨床症状の推移と平行していた．【考察】CSS の高 IgG4血症は治療によって低下すると考えられ，治療の指標となりうると考えられた．CSS の病理で IgG4陽性形質細胞浸潤を認めた報告（Intern Med. 2010；49：1365）もあり，高 IgG4血症はアレルギー疾患として反応性に上昇しているだけでなく，肝障害などをきたすような CSS の病態の一部である可能性がある．

P(2)-271
多彩な臨床症状を呈した髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性の二例

[1]社会医療法人近森会近森病院神経内科，[2]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
葛目大輔[1]，佐野正彦[1]，橋本恵子[1]，山崎正博[1]，高橋幸利[2]

【症例1】54歳，男性．2011年2月24日，頭痛，右同名半盲等が出現．その後，頭痛は軽快し，退院．5月13日，全身強直性痙攣を認め，入院．失語，右半身不全麻痺が認めたが，徐々に改善し，退院．その後，自発性の低下，語想起，書字，呂律困難等が出現．精査目的で当院に紹介．右同名半盲，失読失書，復唱困難を認めた．MRIでは左基底核，後頭葉に高信号病変と左頭頂葉萎縮を認めた．各種自己抗体は陰性．髄液抗GluR-ε2-NT2抗体0.917（0.133-0.299），髄液抗GluR-ε2-CT1抗体1.059（0.139-0.321）が陽性．全身検索を行ったが，癌病変なし．これに対してプレドニゾロン30mg/日の内服を開始．画像検査で病変が進行するため，タクロリムス3mg/日の内服を開始．しかし，徐々に萎縮は進行しているが，高次機能障害の悪化は認めていない．
【症例2】27歳，女性．2009年12月中旬，風邪症状あり．同月17日，仕事を無断欠勤したため，後見人が自宅を訪れたところ不穏状態であったため，当科受診．髄液細胞7/μL（単核32%），蛋白51mg/dL．インフルエンザA型陽性であり，急性脳炎を考慮し，ステロイドパルス療法を実施．意識障害は改善したが，精神的興奮が続くため，精神科に転院．抗精神病薬により精神症状は改善したが，徐々に小脳性構音障害が出現．精査目的で当科入院．軽度から中等度の小脳失調（構音障害，四肢失調）を認めた．MRIでは小脳萎縮を認めた．各種自己抗体は陰性．SCA1，SCA2，MJD，SCA6，DRPLAの遺伝子検査は正常．髄液抗GluR-ε2-NT2抗体0.383（0.133-0.299），髄液抗GluR-ε2-CT1抗体0.518（0.139-0.321），髄液抗GluR-δ2-CT抗体0.569（0.127-0.421）が陽性．全身検索を行ったが，癌病変なし．現在，症状が安定しているので，薬物療法を用いていない．
【考察】二症例とも異なる臨床症状を呈しながら，髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性であった．これについて若干の文献的考察を行い，これを報告する．

P(2)-272
抗グルタミン酸受容体抗体関連脳炎症例における卵巣奇形腫の免疫組織学的検討

[1]群馬大学大学院脳神経内科学，[2]群馬大学大学院産科婦人科学，[3]国立静岡てんかん・神経医療センター，[4]前橋赤十字病院神経内科
田代裕一[1]，峰岸　敬[2]，高橋幸利[3]，針谷康夫[4]，岡本幸市[1]

【目的】抗グルタミン酸受容体関連脳炎では卵巣奇形腫の合併が多い．この脳炎に合併した卵巣奇形腫の免疫組織学的検索を行い，その特徴を検討する．【方法】対象：精神症状を契機に受診した抗グルタミン酸受容体抗体（以下，GluRε2）または抗NMDA受容体抗体陽性脳炎で，卵巣奇形腫を合併し外科的に摘出した卵巣奇形腫の症例5例（以下，脳炎症例）．コントロールとして過去に卵巣奇形腫により摘出手術を受けた脳炎のない症例11例（以下，非脳炎症例）．方法：卵巣奇形腫のパラフィン固定標本切片をT・Bリンパ球，マクロファージ/単球，グルタミン酸受容体のマーカー及び神経組織のマーカーで染色した．また，同意を得た非脳炎症例7例の血清についてGluRε2を測定した．【結果】脳炎症例・非脳炎症例のいずれも神経組織が存在し，グルタミン酸受容体の発現を認めた．両者ともT・Bリンパ球，マクロファージ/単球の浸潤が認められたが，神経組織の部位に特に多い傾向は認めなかった．一方，脳炎発症から時間が長期経過して後に切除した例を除き，脳炎症例では非脳炎症例に比べ，Bリンパ球浸潤が多い傾向を認めた．非脳炎症例血清で2例がGluRε2陽性であった．【考察】脳炎症例・非脳炎症例ともに卵巣奇形腫へのリンパ球やマクロファージなど免疫担当細胞の浸潤を認めた．脳炎症例でBリンパ球浸潤がより顕著であった．しかし，非脳炎症例でも奇形腫への細胞浸潤は認められ，血清におけるGluRε2陽性例が存在しており，グルタミン酸受容体に対する免疫応答は非脳炎症例でも起きていることがあると示唆された．免疫応答の出現と脳炎の発症時期との関係は不詳であり，今後症例の蓄積と検討が必要と考えられた．

P(2)-273
自然軽快した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の脳炎2症例についての臨床的検討

公立昭和病院神経内科
堀内　泉，戸田晋央，眞壽田充代，佐々木絵里，中原広明，本間　温，内潟雅信

［目的］自然軽快した抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示した脳炎2症例の臨床的特徴を検討する［対象，方法］症例1は26歳男性，症例2は69歳女性．髄液抗グルタミン酸受容体抗体陽性の2症例の臨床経過を検討した［結果］症例1は約3週間前より発熱・頭痛・左同名半盲を呈し，頭部MRI上右側頭葉内側から基底核にT2強調画像高信号域を認め，前医で経過観察していたが改善ないために当院に紹介され，入院となった．髄液検査では細胞数363/μl（単核球優位）で蛋白は67mg/dlと軽度上昇していた．入院後約2週間で自然軽快した．症例2は慢性関節リウマチでブシラミン100mg，プレドニゾロン3mg内服加療中に意識障害をきたし緊急入院となった．入院2日後にたこつぼ型心筋症を合併した．髄液検査は異常をみとめず，頭部MRI T2強調画像および拡散強調画像では両側海馬に高信号域を認め，時間とともに正常化した．［結論］抗グルタミン受容体抗体陽性の脳炎の中には典型的な辺縁系脳炎の症状を呈さない軽症例や髄液所見に乏しく自然軽快する症例があり，今後の症例の蓄積，検討が必要と思われる．

P(2)-274
抗VGKC複合体抗体関連疾患における自己抗体解析

[1]鹿児島大学病院神経内科，[2]生理学研究所細胞膜部門
渡邊　修[1]，高田良治[1]，道園久美子[1]，松浦英治[1]，高嶋　博[1]，深田正紀[2]

【目的】「VGKC抗体」が，後天性ニューロミトニア（aNMT）や辺縁系脳炎（VGKC-LE）などの異なる神経障害を引き起こすのか疑問であった．VGKC-LEの多数例で，「VGKC抗体」の真の標的抗原がシナプス分泌蛋白であるLGI-1であることが明らかになり，その後，aNMTやニューロミトニアに加え，多彩な自律神経症状，および不眠を呈するMorvan症候群では，ContactinとVGKCを介在させるCaspr-2が標的抗原となっていることが報告された．LGI-1もCaspr-2もVGKC複合体の構成分子であることから，抗VGKC複合体抗体関連疾患の概念が提唱されている．本邦の抗VGKC複合体抗体関連疾患における真の標的抗原について明らかにする．【対象・方法】抗VGKC複合体抗体の測定依頼があった検体から，抗体価300 pM以上の症例を対象とした．まず候補遺伝子導入によるcell-based assaysに行った．さらにラット海馬神経細胞への反応を確認後，免疫沈降および質量分析にて標的抗原を同定した．【結果】VGKC-LE群では，35例中，31例(88.6%)で抗LGI-1抗体が認められた．抗Caspr-2抗体は6例（17%），Axon Guidanceに重要な役割を持つ新規抗原に対する抗体は11例（31.4%）で認められた．aNMT群では，Caspr2抗体が，21例中7例（33.3%）に認められた．一方，LGI-1抗体も9例（42.8%）で認められた．LGI-1抗体陽性者では，健忘などの中枢神経症状は認められなかった．また8例（38.1%）でaxonガイダンスに不可欠な新規抗原に対する自己抗体が認められた．【考察・結論】欧米の報告では，VGKC-LEの多くが，抗LGI-1抗体を有しており，Morvan症候群やaNMTは，抗Caspr-2抗体に関連するとされている．今回の検討では，同一の症例が，二つ以上の自己抗体を有する症例が散見された．一抗体一疾患の紋切り型ではなく，自己抗体の量比により神経障害発症が規定される可能性がある．cell-based ELISA assayなどの定量的手法による解析が今後の課題である．

P(2)-275
非ヘルペス性辺縁系脳炎の頭部MRIにおける初期硬膜病変

[1]近畿大学病院神経内科，[2]金沢医科大学神経内科学
鈴木秀和[1]，北田茉里[1]，上野周一[1]，寒川　真[1]，市橋珠里[1]，三井良之[1]，田中惠子[2]，楠　進[1]

目的：辺縁系脳炎はヘルペス性，非ヘルペス性に大別される．最近，抗NMDAR抗体や抗VGKC関連抗体などの非ヘルペス性辺縁系脳炎の報告，検討が相次ぎ，そのスペクトラムは広がっている．発症時より全経過を観察できた非ヘルペス性辺縁系脳炎の検討を頭部MRI中心に行った．
方法：非ヘルペス性辺縁系脳炎の2例の頭部MRIを検討した．
結果：症例1は50歳男性．痙攣で発症，翌日に痙攣重積（SE）となった．頭部MRIで頭頂～後頭部の硬膜に異常信号を認めた．その後，性格変化，近時記憶障害，協調運動障害が観察され，頭部MRIで小脳，帯状回に異常信号が出現した．抗NMDAR抗体陽性より抗NMDAR脳炎と診断した．症例2は72歳男性．意識障害にて発症，診察中SEとなった．頭部MRIで左前頭～後頭部の硬膜に異常信号を認めた．その後，難治性痙攣，意識障害，近時記憶障害が観察され，頭部MRIで内側側頭葉，島皮質下に異常信号が出現した．検査結果，各種免疫療法反応性より非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した．2症例とも経過中，頭部打撲は認めていない．
考察：2症例ともに初回の頭部MRIで硬膜病変のみを呈し，後に脳実質病変が出現し，非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した．非ヘルペス性辺縁系脳炎では頭部MRIで，硬膜の異常信号が皮質などの脳実質の異常信号に先行することがあり，早期診断及び病勢を考える上で有用である．

P(2)-276
当院における非ヘルペス性辺縁系脳炎の社会的予後の検討

金沢医療センター神経内科
新田永俊，坂尻顕一

【目的】非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の社会的予後について検討する．【方法】当科に入院・加療した非ヘルペス性辺縁系脳炎患者4例（男1例，女3例，平均年齢25.0±7.8歳）について退院後の生活状況を調査した．【結果】症例1：女性，けいれん重積状態にて4ヶ月間の全身麻酔・人工呼吸器下管理を要した．単核球優位の髄液細胞増多を認め，HSVのPCRは陰性，頭部MRIも異常なかった．Glu-R抗体陰性．入院中卵巣奇形腫切除するも認知障害は改善せず，7ヶ月後退院した．48ヶ月後専門学校を卒業しアルバイトを始めた．けいれんなし．症例2：男性，けいれん重積状態にて4ヶ月後全身麻酔・人工呼吸器を離脱した．単核球優位の髄液細胞増多を認め，HSVのPCRは陰性，頭部MRIも異常なかった．13ヶ月後退院し36ヶ月後に契約社員として勤務を開始した．けいれんなし．症例3：女性，けいれん重積あり．単核球優位の髄液細胞増多を認め，HSVのPCRは陰性，頭部MRIも異常なかった．抗Glu-Rε2抗体陽性だが骨盤内腫瘍は認めなかった．2ヶ月後退院し，13ヶ月後介護施設に勤務となった．けいれんなし．症例4：女性，けいれん重積状態にて1ヶ月間の全身麻酔・人工呼吸器下管理を要した．髄液正常，HSVのPCRは陰性，頭部MRIにて両側辺縁系にDWI高信号を認めた．婦人科的に異常なし．6ヶ月後転院したが8年後の現在も自宅療養中で，けいれんあり．【結論】3/4例はてんかん消失，就職可能となり，社会的予後は悪くないと考えられた．

P(2)-277
抗 NMDA 受容体脳炎の臨床像と脳波に関する検討

東京大学医学部附属病院神経内科
清水崇宏，花島律子，堤　涼介，代田悠一郎，大南伸也，
松田俊一，川辺美穂，山本知孝，後藤　順，寺尾安生，
清水　潤，辻　省次

【目的】抗 NMDA 受容体脳炎において脳波はびまん性徐波が主体であり，てんかん性放電は比較的少ないと報告されているが，臨床症状との対応など詳細に検討した報告は少ない．今回，自験例において後方視的に検討した．【対象】2007年-2011年までに当科で経験した抗 NMDA 受容体脳炎の3症例．年齢は19-43歳，全て女性であった．全例で飯塚らの提唱する5期に一致した経過をとり，Dalmau により抗 NMDA 受容体抗体（抗 NR1/NR2 heteromer 抗体）陽性が確認された．1例で腫瘍合併（卵巣奇形腫と前仙骨部 ganglioneuroma），2例で腫瘍非合併であった．全例で口顔面の不随意運動を認めた．全例で痙攣重積のため静注薬による持続鎮静を要した．【方法】臨床経過と脳波所見の対応，頭部 MRI 上の異常所見や施行した症例については核医学検査の所見との対応についても検討した．【結果】症例1：精神病期に右側に PLEDs 様波形を認め，頭部 MRI 上の右島皮質から側頭葉にかけての病変と対応していた．無反応期，不随意運動期には2-3Hz，40-80μV の全般性同期性δ波を認めた．症例2：経過中に明らかな突発異常波なく，無反応期，不随意運動期に至ると2-3Hz の全般性同期性δ波を認めた．鎮静剤投与により不随意運動は消失しα波の出現を認めた．症例3：無反応期，不随意運動期に2-3Hz の全般性同期性δ波を認めた．顔面に3Hz の不随意運動を認めた．鎮静剤投与時に不随意運動消失し前頭優位の速波が出現した．前頭葉内側皮質に異常信号域を認めたが，対応する発作波は認めなかった．いずれの症例も脳炎の改善に応じて脳波所見は改善した．【結論】抗 NMDA 受容体脳炎の無反応期，不随意運動期には全般性同期性δ波が出現する点が共通していた．また臨床症状との関連や鎮静剤への反応からはてんかん原性放電としての性質を持つ可能性が示唆された．

P(2)-278
脳炎を合併しない卵巣奇形腫に含有する中枢神経組織に関する免疫組織化学的検討

[1]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]市立岡谷病院神経内科，[3]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[4]国立精神・神経医療研究センター病院精神科
木下通亨[1]，立花直子[2]，齊藤祐子[3]，有馬邦正[4]，池田修一[1]

【目的】NMDA 受容体関連脳炎では NMDA 型グルタミン酸受容体の NR1/NR2ヘテロマー，あるいはそれを構成する個々のサブユニットに対する自己抗体が脳炎発症に関与すると報告されている．今後の同脳炎患者の卵巣との比較を念頭に，今回は脳炎を合併していない卵巣奇形腫を対象として，含有する中枢神経組織に関して免疫組織化学的に検討した．【方法】脳炎非合併の10例（年齢12-29歳）の卵巣奇形腫を対象に，HE 染色と，神経膠線維性酸性蛋白（GFAP），ニューロフィラメント，シナプトフィジン，微小管結合蛋白(MAP-2)，および NR1，NR2A，NR2B に対する抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った．プレパラート上の全腫瘍組織の面積と，GFAP 免疫染色陽性の組織の面積を計測し，両者の面積比率を算出した．【結果】10例中9例の卵巣奇形腫内に中枢神経組織をみとめた．全腫瘍組織中に占める GFAP 免疫染色陽性の組織の面積の割合は4.7%から32.6%であった．1-25%のものが6例，26-50%のものが3例であった．9例全てにニューロフィラメント，シナプトフィジン，MAP-2免疫染色陽性であった．9例中3例の奇形腫は成熟した中枢神経組織を含有しており，うち2例の限局した範囲内では抗 NR2B 抗体による免疫染色陽性であった．抗 NR1および抗 NR2A 抗体による免疫染色は全例で陰性であった．【結論】脳炎を合併しない卵巣奇形腫に含有する中枢神経組織の量にはばらつきがみられた．一部には一定段階まで成熟した神経組織をみとめ，その限局した範囲内には NMDA 受容体関連抗原の発現がみられた．同脳炎では卵巣奇形腫の存在が発症の危険因子と考えられているが，卵巣奇形腫内に存在する中枢神経組織の量，成熟の程度などとの関連は不明である．今後，同脳炎患者の卵巣との比較を検討したい．

P(2)-279
両側前障に病変を認める辺縁系脳炎の臨床的検討

[1]前橋赤十字病院神経内科，[2]群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学，[3]国立静岡てんかん・神経医療センター
針谷康夫[1]，田代裕一[2]，高橋幸利[3]，平柳公利[1]，水島和幸[1]，
岡本幸市[2]

【目的】発生学的に古皮質と考えられる前障は，視床核・扁桃体から線維を受け大脳皮質に広く投射しているが，その機能は未だ明らかではない．辺縁系脳炎で前障が障害された症例の報告が散見されるが，系統的に検討した報告はない．今回，両側前障に病変を認める辺縁系脳炎の臨床的検討を行いその特徴を明らかにする．【対象・方法】過去10年間に神経内科病棟に入院した辺縁系脳炎23例のうち両側前障に病変を認めた4例を検討した．【結果】症例は全て若年で（20，33，34，36歳），発熱1週間後に，記憶障害（3例），痙攣発作（3例），意識障害（3例），見当識障害が出現した．2例では不穏状態が続き鎮静を必要とした．口周囲の不随意運動が1例で見られた．神経症状出現約1週間後の頭部 MRI　FLAIR，T2強調画像では，全例で両側前障に高信号病変を認めた．さらに1例では両側海馬に，1例では両側海馬＋扁桃体＋帯状回にも高信号がみられた．髄液検査では，3例で軽度細胞数増加，1例で蛋白上昇がみられ，単純ヘルペスウイルス DNA は全例陰性であった．全例で軽度肝障害がみられ，2例で白血球数が減少していた．全例で抗核抗体等の自己抗体は陰性で，ウイルス抗体価の有意の上昇はみられなかった．検索した2例では血清抗 GluRε2抗体が陽性であった．ステロイド投与で症状は改善し，頭部 MRI での異常所見も1ヶ月後には消失した．3例で軽度記憶障害を残し，1例では抗痙攣薬の内服継続を必要としたが，予後は比較的良好であった．【結論】前障は辺縁系脳炎で障害される病変部位の一つであり，その障害により記憶障害，痙攣発作，意識障害などを来しうる．前障病変を認める辺縁系脳炎は，非ヘルペス性ウイルス感染が原因である可能性が高い．

P(2)-280
特発性眼窩筋炎の臨床像と治療への反応性の検討

[1]東京都立神経病院脳神経内科，[2]東京都立神経病院神経眼科
太田真紀子[1]，清水俊夫[1]，吉田　寛[2]，川田明広[1]，
磯崎英治[1]，松原四郎[1]

【目的】特発性眼窩筋炎は，比較的急速に片側性の眼痛を伴った眼球運動障害や眼球結膜の充血をきたす疾患で，外眼筋に限局した非特異的炎症性疾患である．基礎疾患や原因は明らかではなく，ステロイド治療などの免疫療法が有効とされているが，確立はされていない．特発性眼窩筋炎3例の臨床経過を検討し，治療経過による予後の差異を検討した．
【対象と方法】当院で1990年から2011年までに特発性眼窩筋炎と診断され入院加療を行った3例について，症状，発症から治療開始までの期間，血液検査所見，画像所見，治療経過などについて検討した．
【結果】症例1は28歳男性，症例2は34歳男性，症例3は20歳時に初回発症，31歳時に再発した女性である．全症例で甲状腺機能は正常であり，甲状腺自己抗体は陰性で，眼窩 MRI 上眼筋肥厚を認めた．症例1では肥厚した眼筋と対側への眼球運動障害（伸展障害）があり，症例2では眼筋肥厚はあるも眼球運動障害ははっきりせず，症例3では初回，再発時ともに肥厚した眼筋側への眼球運動障害（収縮障害）を認めた．全例でステロイド治療が実施され，それぞれ発症時から治療開始までの期間は8ヶ月，7ヶ月，1ヶ月（初回，再発時ともに），初回投与量はそれぞれ，mPSL　1g/日，PSL 30mg/日，PSL　60mg/日であった．症例1，2は治療抵抗性で症状が残存し，特に症例1は外科的治療にまで至った難治例であった．症例3では症状が速やかに軽快し画像上の眼筋腫大も改善した．
【結論】発症から治療開始までの期間が長い症例，ステロイドの初回投与量が少ない症例は，治療による改善が乏しいと考えられた．眼窩筋炎では早期診断，早期治療，および十分量の免疫療法を行うことにより予後を改善できると考えられる．

P(2)-281
動眼神経炎症候群の提唱：自己抗体，MRI 画像，及びステロイド反応性の検討

[1]長崎大学病院第一内科神経内科，[2]長崎大学病院第一内科，[3]同放射線科，[4]近畿大学医学部神経内科
中嶋秀樹[1]，本村政勝[2]，森川　実[3]，福田　卓[2]，吉村俊祐[2]，
宮崎禎一郎[2]，枡田智子[2]，辻野　彰[2]，中村龍文[2]，
吉村俊朗[2]，川上　純[2]，楠　　進[4]

【目的】原因不明の動眼神経麻痺の臨床的特徴を把握し，治療方針決定の一助とする．
【方法】急速な動眼神経麻痺をきたした4症例について，先行感染の有無，自己抗体，髄液および画像所見などを調査する．特に，眼窩 MRI の撮像条件を工夫することで動眼神経の性状を把握する．General　Electric 社の IDEAL という磁場が不均一な状態でも良好な画像が得られる技術で，可能な限りスライス厚を薄く，解像度を上げた IDEAL T2WI 冠状断を用い，信号強度を調べる．
【結果】明らかな先行感染は1例で，髄液一般所見の異常例はなかった．抗ガングリオシド抗体に関しては，1例で抗 GM-2，GD3および GT1a-IgM が陽性であった．4例で MRI の IDEAL　T2WI で動眼神経自体が白質と比べ信号上昇しており，支配外眼筋にも信号上昇があった．4例とも，ステロイドパルス療法が著効し，複視，眼球運動障害などは消失した．
【考察】上記の動眼神経麻痺の症例の評価に関して，MRI が有効であり，さらにステロイドパルス療法への反応性から，動眼神経自体の炎症性病変が示唆された．これまで原因不明と考えられた動眼神経麻痺の病態解明と治療方針の決定に大いに貢献でき，今後，多数例での検討が必要である．

P(2)-282
肥厚性硬膜炎における臨床像と髄液サイトカインの検討

[1]金沢大学病院神経内科，[2]独立行政法人国立病院機構医王病院
能登大介[1]，小野賢二郎[1]，高橋和也[2]，赤木明生[1]，
本崎裕子[1]，野崎一朗[1]，廣畑美枝[1]，古川　裕[1]，坂井健二[1]，
山田正仁[1]

【目的】肥厚性硬膜炎は，脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする炎症性疾患である．感染症，膠原病，ANCA 関連血管炎，悪性腫瘍などが原因となるが，特発性の症例も知られており，その詳しい病態は未だ不明である．今回，我々は，当院で経験した肥厚性硬膜炎7例について，その臨床像と，髄液中のサイトカインについて検討を行った．【方法】当院に入院歴のある肥厚性硬膜炎7例について，臨床像の検討を行った．また，髄液中のサイトカインを，Bio-Plex サスペンションアレイシステムを用いて測定し，多発性硬化症14例，疾患コントロールとして正常圧水頭症9例と比較，検討した．【結果】肥厚性硬膜炎7例のうち，4例で MPO-ANCA が陽性であった．4例中2例については，筋生検，神経生検などで血管炎の所見を認め ANCA 関連血管炎と診断された．残りの3例については，原因不明であり，特発性と診断された．MPO-ANCA 陽性例では，全例で，ステロイドに加え，cyclophosphamide もしくは Azathioprine などの免疫抑制薬による治療がおこなわれたが，特発性3例ではステロイドのみで症状が改善した．肥厚性硬膜炎の髄液サイトカインでは，IL-4，IL-5，IL-6，IL-8，IFN-γ，Eotaxin が他の2群と比較して有意に高値であった．ANCA 陽性例と特発性症例との間では，有意な差は認められなかった．【結論】ANCA 陽性肥厚性硬膜炎と特発性肥厚性硬膜炎では，治療に対する反応性に差があり，異なった病態が関与している可能性が示唆された．髄液サイトカインの検討では，Th2に関与したサイトカインや，好中球，好酸球遊走に関与するサイトカインが高値を呈しており，肥厚性硬膜炎の病態に関与していると考えられた．

P(2)-283
髄膜脳炎患者における臨床検査値の検討

横浜旭中央総合病院神経内科
水野由輝郎，保坂宗右，松本千尋，足立朋子，川畑　博，
川瀬　譲

【目的】髄膜脳炎患者の原因菌の特定は困難であることが多く，臨床検査値により鑑別が可能であるか検討した．【方法】2006年4月から2011年10月までの期間に当院に入院した髄膜脳炎患者47名を対象とした．年齢，性別，血液検査所見（白血球数，CRP），髄液検査所見（髄液細胞数，髄液蛋白数，リンパ球分画比率），起炎菌について後ろ向きに検討した．髄液培養検査で菌が同定できたものを細菌性群とし，菌が同定できず抗生剤投与なしにて軽快したもの，または原因ウイルスが抗体検査，PCR 検査等で同定できたものをウイルス性群とした．【結果】細菌性群3例（S.suis, Pasteurella multocida，MRSA），ウイルス性群15例（ムンプスウイルス5例，ヘルペスウイルス2例，同定不能8例），分類不能群29例であった．検査所見結果を細菌性群/ウイルス性群で比較した結果は，平均年齢（55.6/34.4）歳，男性比率（66.6/20.0）％，白血球数（12533.3/5146.6）/μl，CRP 値（15.43/0.372）mg/dl，髄液細胞数（1727.3/414.0）/μl，髄液蛋白数（191.3/59.6）mg/dl，髄液リンパ球分画比率（28.6/94.8）％であった．【結論】白血球数，CRP 値，髄液細胞数，髄液蛋白数が高値である場合は細菌性を念頭に入れた治療が必要と考えられた．一方で低値である場合はウイルス性である傾向があり，必ずしも髄膜脳炎治療に抗生剤の併用は必要でない可能性が示唆された．

P(2)-284
免疫関連神経疾患に対するプレドニゾロン，タクロリムス，ミゾリビン併用療法

[1]藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院神経内科，[2]並木会並木病院
野倉一也[1]，加子哲治[1]，山本紘子[2]

【目的】特発性肥厚性硬膜炎や膠原病性神経障害に対するステロイド療法は特効的であるが減量時の再発が懸念される．免疫抑制剤のみでなく代謝抑制剤を加えることでさらにステロイドの減量がはかれないか検討．【方法】免疫関連神経疾患3例の遡及的臨床経過報告．【結果】症例1．40歳女性．19歳時に壊疽性膿皮症の診断を受け以後，プレドニゾロン（以下 PSL）＋サイクロスポリンの処方を受けステロイド糖尿病も併発していた．39歳時頭痛，難聴などで発症し肥厚性硬膜炎と診断．ステロイドパルス療法2回，タクロリムス（TAC）3mg への変更，PSL50mg からの経口投与．1年後に PSL19mg 投与中に肥厚性硬膜炎が再発し，同様な治療後ミゾリビン（MIZ）追加し現在 PSL20mg＋TAC3mg＋MIZ150mg で寛解維持．症例2．55歳女性．46歳時下肢の神経痛と色調不良を訴えて受診．寛解再発を繰り返し主として PSL と TAC を併用していたが皮膚生検で PN と診断され PSL＋サイクロフォスファマイドが投与された．下肢の疼痛が再発，ステロイドパルスやγグロブリン投与後 PSL8mg＋TAC2mg＋MIZ150mg で寛解維持．症例3．霧視，頭痛，ふらつきで来院した33歳男性．頭部 MRI 上再発寛解を繰り返す境界不明瞭な高信号域がありHLA B51陽性などから神経 Behcet 病と診断．PSL10mg＋TAC3mg で再発するため，MIZ 追加し現在 PSL15mg＋TAC3mg＋MIZ150mg で寛解維持．【考察】免疫関連神経疾患の3例において免疫抑制機序が異なり単独で比較的副作用の少ない2剤 TAC（免疫抑制剤），MIZ（代謝抑制剤）を併用し PSL を減量寛解維持できる可能性が示唆された．今後どのような自己免疫病態において有効であるのか，副作用含めて症例の集積検討が必要である．

P(2)-285
脳脊髄炎に対するステロイドパルス療法への反応性の検討

聖隷浜松病院神経内科
杉山崇史，内山　剛，山本大介，細井泰志，佐藤慶史郎，
清水貴子，大橋寿彦

【目的】脳炎や脊髄炎の初期治療にステロイドパルス療法を行うことは多い．ただし，ステロイドに治療抵抗性の症例にはアフェレーシス療法や大量免疫グロブリン療法を考慮することになる．その際，炎症の進行に伴い不可逆性の障害が残存する可能性も高くなり，できるだけ早期にステロイドへの反応性を判断して積極的な治療を行うことが望ましい．そこで脳もしくは脊髄の炎症性疾患が想定され，ステロイドパルス療法を行った症例の治療反応性を検討した．【方法】対象は2009年1月から2011年10月までに脳もしくは脊髄の炎症が想定されて入院し，ステロイドパルス療法を施行した36症例．ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロンもしくはデキサメタゾンを投与し，3日間を1クール，間欠期は原則として3日間あけて，最大3クール行った．効果不良と判定された場合は，アフェレーシス療法等が行われた．意識障害が主体となった症例は GCS，機能障害が主体だった症例は EDSS を用いて，ステロイドパルス療法後の経時変化を解析した．治療開始1ヶ月後の評価が病前と同レベルの症例を経過良好群，悪化していた症例を経過不良群とした．【結果】脳炎に起因した意識障害が主体となった9例について，経過良好群は7例，経過不良群は2例だった．多発性硬化症・視神経脊髄炎の13例を含む機能障害が主体となった27例は，経過良好群が12例，経過不良群が15例だった．経過良好群が治療効果を認めるまでには，意識障害群で平均2.3日，機能障害群で平均3.4日だった．経過不良群は同期間内では改善が得られなかった．4日目には経過良好群と不良群の GCS，EDSS の変化量に有意差（＜0.01）を認めた．【結論】ステロイドパルス療法に反応する中枢神経の炎症性疾患は治療開始後1クール中に効果を認める可能性がある．

P(2)-286
髄膜炎，脳炎におけるステロイド中止後の症候再燃

済生会熊本病院神経内科
塚本　遥，坂口秀哉，鈴木由希子，河野浩之，中島　誠，
池野幸一，稲富雄一郎，米原敏郎

【目的】髄膜炎，脳炎に対しステロイドを併用した際に，中止後に症候が再燃し再投与が必要となる症例が散見される．本研究ではそのようなステロイド複数回投与必要例の臨床像を検討した．【方法】対象は2006年4月から2011年9月までに髄膜炎，脳炎あるいは脳症と診断され，当院に入院した149例（平均45歳，男性62％，髄膜炎104例，脳炎・脳症45例）．本調査期間，原則として中等症以上の患者に対しては抗生物質，抗ウイルス薬に加えて，ステロイド（デキサメサゾン4日間，ないしはメチルプレドニゾロン3日間）の単回投与を試み，症候軽快のため一旦中断後に症候増悪を認める場合は再投与を行う方針としていた．ステロイド非投与群，ステロイド単回投与群，複数回投与群について患者背景，臨床像を後方視的に群間比較した．【結果】ステロイド非投与は92例（62％），単回投与は52例（35％），複数回投与は5例（3％）であった．複数回投与例は5例とも脳炎と診断されデキサメサゾンを計2クール使用した．平均年齢は非投与群37歳；単回群59歳；複数回54歳，男性57；67；60％，糖尿病3；12；20％，発症前平均 mRS は0.4；1.8；1.4であった．また入院時 JCS　II-10以上は2；19；40％，髄液検査では細胞数166；1015；378/mm3，蛋白83；184；315 mg/dL，糖52；49；64 mg/dL であった．退院時平均 mRS は0.3；1.8；1.4であった．【考察】今回の検討からは髄膜炎，脳炎におけるステロイド複数回投与が必要となる臨床上の要因は特定できなかった．ただし予想しうる患者抵抗性や入院時重症度に明らかな差異は確認できず，これ以外の要因がステロイド中止後の症候再燃に関与している可能性がある．

P(2)-287
無菌性髄膜炎に対するデキサメサゾンの効果

さいたま市立病院神経内科
服部英典，吉川文生，佐藤秀樹

【目的】臨床的に細菌性髄膜炎が疑われたものの，血液・髄液の塗抹・培養検査で菌体の検出がみられない症例は多数にのぼる．細菌性髄膜炎，特に肺炎球菌性髄膜炎に対するデキサメサゾンの併用はエビデンスが確立しガイドラインに採用される一方，このようないわゆる無菌性髄膜炎に対するステロイドの有効性は確立していない．2009年から2011年に当院に入院し細菌性髄膜炎を念頭に抗生剤を使用された症例を後ろ向きに追跡し，無菌性髄膜炎に対するステロイドの効果を検証する．
【方法】頭痛や発熱を来し髄膜炎が疑われ髄液検査で細胞数増多を認め，特に多核球増多がある，又は単核球優位でも入院前に抗生剤が投与され修飾が疑われ，細菌性髄膜炎を念頭に抗生剤を用いて加療された患者31名をデキサメサゾン併用群（0.15 mg/kg，6時間ごと，3日間）13例と非併用群18例に分け後ろ向きに検討した．髄液・血液の塗抹・培養で起因菌が同定された患者，原因ウイルスが同定されている症例，脳炎症例は除外した．
【結果】デキサメサゾン併用群では頭痛の持続は1.31±0.630日，37℃以上の発熱持続は1.69±0.630日であった．一方非併用群では頭痛の持続は4.06±2.56日，発熱持続は5.67±4.62日であった．デキサメサゾンの使用により，頭痛は2.75日短縮（p＝0.0003），発熱は3.98日短縮（p＝0.0022）した．一方，併用群・非併用群とも全例軽快退院となった．併用による有害事象は認められなかった．
【結論】デキサメサゾンの併用は無菌性髄膜炎の最終転帰に影響しないが，症状の早期改善をもたらし，患者の苦痛軽減をもたらす．

P(2)-288
全国 SMON 患者におけるパーキンソン病の発病頻度について

[1]関西医療大学附属診療所・神経内科，[2]国立病院機構南和歌山医療センター内科，[3]国立病院機構宇多野病院神経内科，[4]藤田保健衛生大学医学部衛生学講座，[5]国立病院機構鈴鹿病院神経内科
吉田宗平[1]，紀平為子[1]，森岡聖次[2]，小西哲郎[3]，橋本修二[4]，
小長谷正明[5]

【目的】キノホルム（以下 K 剤）は Fe，Zn，Cu などの金属キレート剤で，近年欧米では実験動物脳内アミロイド沈着や MTPT 神経毒性を抑制し，臨床試験において Alzheimer 病の進行を遅延することが報告された．しかし，本邦では過去甚大な SMON 薬害があり，これに対して，その危険性に警告がなされた．前回，和歌山県において老年期に入った SMON 患者に Parkinson 病（以下 P 病）の高率発病をみることを報告した．今回は，更に全国 SMON 患者での大規模調査を試みたので報告する．
【方法】1992-2007年度全国 SMON 患者の現状調査票データベース（男性693人，女性2,074人；計2,767人）から患者総数と観察期間の情報を得て，人年法により年齢別性別に分母（母集団）を求めた．次いで，同データベースからパーキンソン症候を有する患者（男23人，女87人；計110人）を抽出し，追跡調査により P 病合併の確定あるいは疑い例の診断情報（UK brain bank PD 基準）を得て，観察期間における年齢別性別人数（分子）を求めた．その結果を，1997年和歌山県 population-based study（既報）から得られた年齢別性別の発症頻度期待値を外挿して比較・検討した．
【結果】全国 SMON 患者中に P 病合併確定8例（女性），疑い6例（男1，女5例）を見出した．男女総観察19,415人年の期待値12.2人（95％IC：9.3-15.0人）に対して，P 病合併は疑い例を含むと14人であった．男女差が著明で，特に女性では観察14,470人年の期待値8.8人（95％IC：6.7-10.9人）に対して，疑い例を含めると13人で有意に多かった．地区別でも女性は，北海道（期待値0.8人［95％IC：0.6-0.9人］vs．確定2・疑い1計3人），近畿地区（期待値1.5人［95％IC：1.1-1.8人］vs．確定4・疑い2計6人）と P 病合併例が期待値より有意に上まった．
【考察】全国 SMON 患者のうち，特に女性患者では疑い例を含めると，P 病合併頻度が一般人口より高く，有意な高頻度地区があり，その発病に過去の K 剤暴露の影響が示唆された．

P(2)-289

ラットメチル水銀亜急性中毒モデルにおける血管内皮細胞成長因子（VEGF）発現の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]環境省国立水俣病総合研究センター・基礎研究部病理室，[3]環境省国立水俣病総合研究センター・臨床部理学診療科
高橋哲哉[1]，藤村成剛[2]，臼杵扶佐子[3]，西澤正豊[1]，下畑享良[1]

【目的】メチル水銀中毒による中枢神経障害の病態メカニズムは明らかでない．水俣病の剖検脳において浮腫や点状出血が神経細胞死の強い部位で見られており，血液脳関門（BBB）の破綻が神経障害に関連する可能性がある．血管内皮細胞成長因子（VEGF）の発現亢進はBBBの破綻を引き起こすが，近年，in vitroの実験系においてメチル水銀によるVEGFの発現亢進が報告された．ラットメチル水銀亜急性中毒モデルにおける水銀投与によるVEGFの発現の変化を検討する．
【方法】6週齢の雄性Wister ratを20 ppmメチル水銀水に曝露し，1，2，3，4週間後に脳を採取し解析した．小脳を分離し，大脳は長軸方向で3分割し，前方から前頭部・中央部・後頭部とした．メチル水銀投与群・非投与群（各群n＝3）のそれぞれの部位について，ウエスタンブロット法によるVEGFの発現，免疫組織化学にてVEGF，RECA1（血管内皮細胞マーカー），GFAP（アストロサイトマーカー）の発現パターンを検討した．
【結果】ウエスタンブロット法では，メチル水銀投与群は非投与群に比較して小脳でVEGFの発現が亢進している傾向を示したが，有意差は見られなかった．前頭部，後頭部でのVEGF発現に非投与群との差は見られなかった．免疫組織化学では投与群の小脳でVEGFの発現亢進がみられ，この多くはGFAP陽性細胞と一致しており，RECA1陽性細胞とは一致していなかった．
【結論】ラットへの4週間メチル水銀投与により，小脳においてVEGFの発現亢進が認められた．発現亢進はアストロサイトで主に認められた．メチル水銀投与によるVEGF発現の亢進が血液脳関門の破綻を引き起こし，神経障害に関わる可能性が示唆された．

P(2)-290

メチル水銀汚染源から20km圏外の八代海周辺地域における水俣病症候

[1]水俣協立病院内科，[2]神経内科リハビリテーション協立クリニック，[3]天草ふれあいクリニック，[4]くわみず病院内科，[5]くわみず病院小児科，[6]平和クリニック，[7]くすのきクリニック
重岡伸一[1]，高岡　滋[2]，藤野　糺[1]，川上義信[1]，積　豪英[3]，大石史弘[4]，光永隆丸[5]，橋本和子[4]，尾田新吾[4]，牟田喜雄[6]，板井八重子[7]

【目的】メチル水銀による健康影響は八代海沿岸地域に広く拡がっている．これまでの「公害健康被害補償法」(公健法）や「水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法」(特措法）での指定地域外の沿岸部や，魚介類が行商ルートでしか入っていかなかったと考えられる山間部の住民の健康障害の有無と程度について，一日の検診調査結果を検討した．
【方法】(A-1）2010年12月に天草市，(A-2）2011年9月に天草市，(B）2011年10月に芦北町山間部でそれぞれ一日行われた水俣病検診の自覚症状，神経徴候，定量的感覚障害検査の結果を，(C）コントロール地域の調査結果と比較した．(A-1）は全員，公健法・特措法の指定地域内居住者，(A-2）は全員，公健法・特措法の指定地域外居住者，(B）は全員，公健法指定地域内で特措法指定地域外居住者．(C）は，2006年1-2月，2007年10月-2008年3月，福岡市・熊本市・鹿児島市近郊在住の病院のスタッフ・住民を対象．
【結果】対象者数・平均年齢は，(A-1）34名・69.4±11.9歳，(A-2）27名（年齢調整の為，受診者31名のうち55歳未満の4名除外）・69.1±6.9歳，(B）31名・70.5±10.3歳，(C）77名・69.7±5.3歳であった．開眼片足立ち両側不能（3秒未満）は，(A-1）41%，(A-2）39%，(B）36%，(C）1%，四肢末梢優位または全身性の触覚障害を認めるものは，(A-1）93%，(A-2）97%，(B）74%，(C）1%であった．有自覚症状割合は，全体として(A-1)≒(A-2)＞(B)＞(C)，神経徴候・定量的感覚異常出現率は，全体として(A-1)≒(A-2)≧(B)＞(C) であった．
【考察】メチル水銀汚染源から比較的離れた地域であっても，住民の自覚症状および神経症候，定量的感覚検査は，あきらかな異常を示した．天草地域では指定地域内外での差はなく，山間部でも類似の異常が認められた．選択バイアス存在下で，遠隔地域（天草vs.芦北）間の，特異的症候を含むデータ類似性は，メチル水銀汚染の広がりの大きさを示唆している．

P(2)-291

慢性期メチル水銀中毒者における神経症候と知的機能の関係

神経内科リハビリテーション協立クリニック院長
高岡　滋，松永健太

【目的】メチル水銀は中枢神経に作用し，神経機能だけでなく知的機能にも影響し，軽症から中等症の慢性水俣病においても知的機能は軽度低下する．神経機能と知的機能の関係を検討することを目的とした．【方法】中卒から高卒の学歴の成人で，メチル水銀曝露歴と四肢末梢の感覚障害があり，ADLおよびこれまでの社会生活が自立してきた人を対象に，研究の同意を得た上で，(1）日本版WAIS-III成人知能検査，(2）前頭葉機能検査（FAB），(3）画面上にランダムに表示される2，6，10文字のアルファベットから標的刺激の有無を判断する反応時間検査を実施した．検査は心理士1名によって行われた．被検者を，2005年から2010年に対象者に施行した神経所見で，全身性感覚障害，求心性視野狭窄，開眼片足立ち両側不安定以上の3条件のいずれかを認めた21名（S群，67.3±7.6歳）と，いずれも認めなかった22名（M群，68.3±5.7歳）に分類して，(1），(2），(3）の成績を比較した．【結果】2群の学歴，職業分野に有意差はなかった．(1）FIQはS群で81.7±15.9点，M群で83.4±12.4点．下位検査では，数唱（$p<0.05$）がS群で有意に低値であり，作動記憶（$p=0.11$），単語（$p=0.07$）が，S群で低値の傾向があった．(2）S群で13.4±2.3点，M群で13.6±1.9点．(3）標的のない2文字検索（S群1.86±0.71秒，M群1.50±0.53秒）と標的のない6文字検索（S群2.49±0.96秒，M群1.98±0.67秒）においてS群で有意に長く（$p<0.05$），他の検索でもS群で長い傾向があった．【考察】慢性メチル水銀中毒者の神経症候が重症であるほど知的機能が低下する可能性が示唆されたが，同じ神経症候でも知的機能のばらつきが大きいと考えられた．知的機能の項目により，神経症候と相関しやすいものが存在する可能性がある．今回の対象者では神経症候の重症度の差が大きくなかったこともあり，更に神経症候の重症度に差がある群で症例数を増やして検討していく必要がある．

P(2)-292

メチル水銀中毒における運動失行の検討

潤和会記念病院神経内科
鶴田和仁，谷山ゆかり，早稲田真

【目的】従来メチル水銀中毒に於いて運動障害については運動失調ととらえられてきた．しかしながら動作障害の中に高次脳機能障害としての運動失行があることを認め，数例の水俣病認定患者について標準的な運動失行の検査を行い評価したので報告する．【方法】水俣病認定患者6名（男4名，女2名，平均年齢65歳），年齢をマッチさせた正常対照を比較検討した．方法は日本高次脳機能障害学会編の標準高次動作性検査（改訂第2版）を使用し13項目について検討した．【結果】水俣病患者に於いて13項目のうち5項目において異常を示した．具体的には上肢（片手）手指構成模倣，上肢（両手）客体のない動作，上肢（片手）連続動作，上肢・描画（模倣），積み木テストで異常を認めた．【考察】水俣病において肢節運動失行，構成失行の異常があると考えられた．水俣病の動作障害については従来からHunter ＆ Russelらの報告以来運動失調ととらえられてきた．演者はこれまでメチル水銀汚染地区の住民の中に肢節運動失行，観念運動失行などの症状があることを報告してきた．これらの症状は意図的動作と慣習的動作の乖離がみられるため心因性や詐病と考えられてきた．しかしながら今回疾病利得のないと思われる水俣病認定患者を対照として運動失行の検討を行い，肢節運動失行，構成失行と考えられる異常を認めた．今後メチル水銀中毒においても動作障害について高次脳機能障害の観点からの再検討が必要と考える．

P(2)-293

ジフェニルアルシン酸（DPAA）の脳血流および脳糖代謝に及ぼす長期影響について

[1]筑波大学医学医療系神経内科学，[2]茨城県立医療大学小児科，[3]筑波大学医学医療系小児科，[4]国立環境研究所，[5]科学警察研究所
石井一弘[1]，岩崎信明[2]，田中竜太[3]，細谷朋子[1]，柴田康行[4]，瀬戸康雄[5]，玉岡　晃[1]

ジフェニルアルシン酸（DPAA）が混入した井戸水を飲用し，多数の住民が脳幹・小脳症状を主とする中枢神経症状を示した．DPAAの標的臓器は中枢神経系である．暴露者での脳血流低下や脳糖代謝低下が長期に亘ることから，DPAAによる中枢神経系への長期の影響が危惧されている．一方，齧歯類と霊長類ではDPAAの中枢神経内残留性が異なるので，サルの中枢神経におけるDPAA濃度と脳血流や脳糖代謝の関係を明らかにすることは，DPAA暴露者の脳血流低下や脳糖代謝低下の解釈を行う上で極めて重要である．【目的】サルにおいて脳局所のDPAA濃度と脳血流および糖代謝の関係を明らかにする．【方法】ヒトのDPAA暴露と同等の1mg/kg/dayのDPAAをカニクイザルに28日間，経口投与した．A群（雄3頭，雌3頭）はDPAA投与終了直後に，B群（雄3頭，雌3頭）は投与終了後1か月に，C群（雄4頭，雌4頭）は投与終了後6か月に，D群（雄4頭，雌4頭）は投与終了後12か月に，脳血流（CBF）・糖代謝PET（CMRGlc）を施行後に屠殺した．脳PET関心領域（ROI）に一致した脳部位を切り出し，抽出液で懸濁後にDPAAを固相法にて抽出した．^{13}C-DPAAを標準物として用いLC/MS/MSで定量した．【結果】齧歯類と霊長類ではDPAAの中枢神経内残留性が異なり，投与1年後における中枢神経内には投与直後の非中枢神経組織と同程度のDPAAが残留していた．中枢神経でも特に脊髄，脳幹，後頭葉で有意にDPAAが蓄積していた．CBFはA群，B群でDPAA濃度と相関が見られなかったが，C群，D群でDPAA濃度と負の相関を示した．また，CMRGlcはA，B，C，D群で負の相関を示した．【考察・結論】サルによるDPAA暴露モデルでは，DPAAにより局所脳血流と脳糖代謝が低下することが明らかになった．DPAA暴露者における脳血流低下や脳糖代謝低下は蓄積したDPAAによる影響が原因である蓋然性が高い．

P(2)-294

Marchiafava-Bignami病患者の脳内微小出血に関する後方視的検討

[1]昭和大学横浜市北部病院内科，[2]昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
金野竜太[1]，山崎貴博[1]，大湾善行[1]，河村　満[2]，衣笠えり子[1]

【目的】Marchiafava-Bignami病（MBD）はアルコール多飲者に生じ，脳梁の脱髄・壊死病変を有する稀な疾患である．臨床所見上の特徴として，急性の意識障害に加えて，様々な程度の認知機能障害を後遺症として呈することが知られている．近年，認知機能障害と脳内微小出血の関連性が注目されている．最近のMRI研究におい，アルツハイマー病や軽度認知障害などの認知機能障害を伴う患者では，健常者と比較して脳内微小出血が高率に存在することが示された．したがって，MBD患者においても，脳内微小出血の存在が想定される．しかし，MBD患者の脳内微小出血の有無に関して，今まで検討された報告はない．今回，我々は脳内微小出血の検出に有用とされるsusceptibility-weighted imaging（SWI）という新しいMR撮像法を用いて，MBDと脳内微小出血の関係を検討した．【方法】MBDと診断された5症例を対象に，臨床所見とMRI所見の比較検討を後方視的に行った．MRI撮影は3.0TのMR装置を用いて，T2WI，FLAIR，DWI，SWIを撮影した．【結果】臨床所見に関して，全ての症例において，40年以上の飲酒歴・MRIにおける対称性の脳梁病変，認知機能障害を認めた．全ての症例に対して，ビタミンB1の静脈注射を施行した．治療後の神経学的診察において，2例で重度の認知機能障害，3例で軽度の認知機能障害が確認された．SWIにおいて，全ての症例において，皮質-皮質下の多発性低信号域を認めた．【結論】本研究は，MBDに共通したMRI所見として，SWIにおける皮質-皮質下の多発性低信号域があることを示した最初の報告である．皮質-皮質下の多発性低信号域は脳内微小出血の存在を示唆し，MBDにおいて脳内微小出血が存在することが示唆された．

P(2)-295
てんかん発作を契機に横紋筋融解症を来したアルコール多飲者4例の臨床像の検討

[1]諏訪赤十字病院神経内科，[2]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
兼子一真[1]，吉長恒明[1]，中村勝哉[1]，吉田拓弘[1]，池田修一[2]

【目的】アルコール多飲者では慢性・急性ミオパチーが高率に発生することが明らかになっている．急性ミオパチーは高度な横紋筋融解症として重症化することも稀ではないが，その発症機序については不明な点が多い．本研究では，我々が経験した症例を踏まえ，てんかん発作が横紋筋融解症発症に関与する可能性について検討する．【方法】当院で経験したアルコール多飲者において，経過中にてんかん発作を発症した患者について，ミオパチーの経過を詳細に検討する．【結果】4例でアルコール多飲の経過中にてんかん発作を生じていた．平均年齢59.5歳（47～77歳）でいずれも男性．正確な罹病期間は不明であったが少なくとも2年以上の大量飲酒期間を有していた．アルコール以外の薬剤常習歴は無かった．平均アルコール摂取量は442g/日（175～962.5g/日）であった．3例はアルコール離脱性てんかんと考えられ，1例は脳静脈洞血栓症に続発したてんかんであった．4例ともてんかん発作前には慢性ミオパチー，低カリウム血症，低栄養の所見を認めなかったが，発作後，血清 CK 値が著増（平均30,838IU/L，2,762～84,455 IU/L）し，筋痛/筋力低下といった急性ミオパチーの所見を呈した．【結論】長期大量アルコール摂取者において，慢性ミオパチー，低 K 血症といった横紋筋融解症誘発因子が存在しない場合でも，てんかん発作により横紋筋融解症が惹起され易くなる可能性が示唆された．

P(2)-296
アルコール関連神経筋障害の臨床像

千葉労災病院神経内科
平賀陽之，小島一歩，上司郁男

【目的】アルコール関連神経筋障害は多岐にわたり，古くより各病型が知られている．アルコール関連神経筋障害の現状を明らかにすることを目的とした．
【対象】2007年4月から2011年3月までに当科に入院したアルコール関連神経筋障害の9例（平均年齢56歳，男性6例，女性3例）について臨床症状・経過を検討した．
【結果】主病型は Wernicke 脳症4例，ペラグラ2例，アルコール性ミオパチー2例，多発ニューロパチーが1例であった．Wernicke 脳症もペラグラも初診時に古典的3徴がそろっている例はなかった．ペラグラ2例は多発ニューロパチーを合併しておりビタミン B1も低値であった．ペラグラ2例は1例が運動失調を主徴とし，もう1例は四肢筋力低下と嗄声・嚥下障害を主徴とした．2例とも初診時はペラグラの診断がつかず，ニコチン酸を含まない混合ビタミン B 製剤の投与後に症状が増悪した．1例は日光過敏性皮膚炎と入院後に出現した下痢が，もう1例は難治性の口内炎・舌炎と入院後に出現した精神症状が鍵となりペラグラの確定診断に至り，2例ともニコチン酸アミド投与にて急速に症状は軽快した．2例目の嗄声の原因はペラグラによる喉頭炎であった．転帰は Wernicke 脳症1例が臥床状態となったが他の8例は予後良好で独歩で退院した．
【考察】アルコール関連神経筋障害の予後は一般に良好であるが初期診断が重要である．ペラグラは現代でも稀ではなく，古典的3徴がそろうことは少なく運動失調や喉頭炎といった非典型的な症状にも注意する必要がある．アルコール脳症では過量のビタミン B1によりニコチン酸の活性型である NAD と NADP の必要量が高まりペラグラ脳症を併発する可能性が報告されている．点滴の混合ビタミン B 製剤にはニコチン酸が含まれていないものが多いため，入院後に神経症状が悪化するアルコール多飲者ではペラグラを念頭に置く必要がある．

P(2)-297
自己免疫介在性脳炎・脳症における新規自己抗体の同定

岐阜大学大学院神経内科・老年学分野
木村暁夫，櫻井岳朗，吉倉延亮，原田斉子，香村彰宏，
林　祐一，犬塚　貴

【背景】近年，自己免疫介在性脳炎・脳症患者における自己抗体に関する報告が多数なされている．とりわけこ数年の非ヘルペス性辺縁系脳炎における各種受容体や受容体関連蛋白を認識抗原とする自己抗体の報告は，新たな疾患概念の確立と，診断・治療法の開発に極めて重要な役割を果たしてきた．【目的】自己免疫介在性脳炎・脳症患者の血清・髄液中より，新たに疾患・病態特異的な膜表面蛋白を認識抗原とする抗神経抗体および抗血管内皮抗体を検出し，その認識抗原蛋白を同定する．【方法】感染性および腫瘍の直接浸潤による髄膜脳炎が否定され，既知の抗神経抗体を有さず，抗免疫療法が奏功した脳炎・脳症患者の血清・髄液中より，膜表面蛋白を認識抗原とする自己抗体の検出を試みた．自己抗体の検出方法として免疫沈降法と免疫ブロット法を用いた．免疫沈降法ではヒト神経芽細胞腫細胞とヒト大脳微小血管内皮の培養細胞を用い，これらをビオチン化し，非浸透下で患者血清・髄液を加え抗原抗体反応を行った後，プロテイン G にて免疫沈降を行った．その後，回収した自己抗体認識抗原蛋白を1次元もしくは2次元電気泳動で分離し，蛍光色素を用い抗原蛋白を検出した．検出した抗原蛋白を PVDF メンブレンにブロットし，ペルオキシダーゼ標識したストレプトアビジンを抗体として抗原が膜表面蛋白であることを確認した．【結果】既知の抗神経抗体を有さない自己免疫介在性脳炎・脳症患者の血清中より，いくつかの自己抗体を検出した．今後，検出した自己抗体の特異性の検討と質量分析による認識抗原蛋白の同定を行う予定である．【結論】今回の研究で用いた免疫沈降法と免疫ブロット法を組み合わせた自己抗体検出法は，自己免疫介在性脳炎・脳症患者の血清・髄液中に存在する，膜表面蛋白を認識抗原とする未知の自己抗体の検出に極めて有用な手法であると考えられた．

P(2)-298
当院における抗 CV2抗体陽性患者の臨床的特徴

藤田保健衛生大学脳神経内科
石川等真，新美芳樹，島さゆり，宮下忠行，河村直樹，
植田晃弘，木澤真努香，伊藤信二，朝倉邦彦，武藤多津郎

【背景】抗 CV2/CRPM-5抗体は，well characterized onco-neural antibody として抗腫瘍/抗神経筋抗体として特異性が確立しており，傍腫瘍性神経症候群（PNS）の様々な症候の発症に関連するとされている．しかしその病態発生への機序を含め未だ解明されていない点も多い．【目的】抗 CV2抗体陽性患者において，その神経症候，検査所見を検討し臨床像を明らかにする．【方法】当院外来通院中，あるいは入院にて治療を行った抗 CV2抗体陽性患者8名に対し，レトロスペクティブに検討を加えた．抗体検出は，ravo PNS-Blot キット（ravo Diagnostika GmbH）を用いた．【結果】年齢は37歳から74歳．男女比は1：1であった．初発症状は複視が2例，感覚性失語が1例，意識消失が1例，感覚障害が4例であった．感覚障害を主訴としない3例にも感覚障害が認められた．複視を認めた2例では1例が単眼の上転障害，もう一例は両側の核間性眼筋麻痺を呈していた．また複視を主訴としない1例でも眼球の上転障害が認められた．頭部 MRI では2例で異常がみられ，神経伝導検査では施行した4例中3例で異常が認められた．悪性腫瘍の検索においては，1例のみが胃癌と脳腫瘍をみとめたが，その他の症例では現時点まで腫瘍は検出されていない．IVIg が2例に行われ，複視を主訴とした1例では軽度の，感覚障害を主訴とし神経生検上 CIDP 様の所見を呈した1例では明らかな神経症状の改善が認められた．【考察】抗 CV2抗体陽性 PNS では様々な神経症状を呈し，またそれぞれの症状が併存している可能性があると思われた．日常診療において抗 CV2抗体陽性 PNS を鑑別にあげることが有用であると考えられた．

P(2)-299
傍腫瘍性神経症候群関連抗神経抗体陽性患者の臨床像

杏林大学病院神経内科
大塚千尋，内堀　歩，千葉厚郎

【目的】傍腫瘍性神経症候群（PNS）関連抗神経抗体を kit により測定し抗体が検出された患者の臨床像を検討．【対象】2008年8月-2011年11月に何らかの神経症状のために PNS 関連抗体を測定した471例．【方法】ravo Diagnonostika 社の PNS-blot kit を用いて患者血清中の HuD，Yo，Ri，CV2，Ma1，Ma2，amphiphysin に対する抗体を測定し，陽性患者の臨床像を詳細に検討．【結果】抗体陽性は471例中49例（10.4%），内訳は抗 HuD 抗体12例，抗 Yo 抗体2例，抗 CV2抗体17例，抗 Ma1抗体1例，抗 Ma2抗体6例，抗 Ri 抗体1例，抗 Amphiphysin 抗体5例（重複抗体陽性例含む）．神経症状：脳炎10例（辺縁系脳炎6例，その他脳炎4例），小脳失調12例，認知機能障害10例，末梢神経障害8例，痙攣7例，パーキンソニズム5例，筋力低下3例，オプソクローヌス2例，精神症状2例，意識障害1例，ミオクローヌス1例，視力低下1例，こむら返り1例，無症候1例（MRI 上小脳萎縮あり）．担癌患者：12例（肺癌4例，食道癌2例，咽頭癌2例，乳癌1例，副鼻腔癌1例，前立腺癌1例（重複例を含む））．確定診断に至っていない肺結節例，閉鎖リンパ節腫脹例，腫瘍マーカー上昇例の他，腫瘍未検出34例．【考察】PNS では神経症状と抗神経抗体の組み合わせにより原発腫瘍に一定の特徴が知られており，原発腫瘍として肺小細胞癌・卵巣腫瘍・精巣腫瘍・胸腺腫・乳癌の頻度が高いが，今回の検討では咽頭癌・副鼻腔癌などの耳鼻科領域の癌や前立腺癌でも抗神経抗体が検出された．低頻度癌を含めた全身腫瘍スクリーニングが重要であるとともに，抗神経抗体と関連が乏しい腫瘍が判明した場合には重複癌の可能性も考える必要がある．PNS では古典的神経症状以外に網膜症や運動ニューロン疾患様等の多彩な神経症状が報告されており，今回もパーキンソニズムや無症候性小脳萎縮などがみられた．変性疾患が疑われる症例でも，亜急性進行等の非典型的な症例では PNS も鑑別に加え，抗神経抗体検討を考慮する必要がある．

P(2)-300
神経根障害を合併した不完全型 Heerfordt 症候群の2例

福岡大学病院神経内科
福原康介，福原藍加，合馬慎二，坪井義夫

【目的】Heerfordt 症候群は，サルコイドーシスの一亜型として知られおり，ぶどう膜炎・耳下腺腫脹・顔面神経麻痺の3症状と微熱を伴うものを完全型，3症状のうち2症状と微熱を伴うものを不完全型と分類される．その頻度は全サルコイドーシスの約0.3%と比較的稀な疾患である．今回，我々は神経根障害を合併した不完全型 Heerfordt 症候群を2例経験したので，その臨床像について検討した．
【方法】下記2症例を検討した．症例1：20歳代男性．左頚部腫脹にて発症．その後，左顔面，右胸部，左腰背部の感覚低下が出現した．また視野に霧がかかるようになり，当科に入院した．神経学的には，顔面左側の三叉神経領域の V1，V2表在覚低下，右 Th5-9，左 Th11-L1に表在覚低下を認めた．症例2：30歳代女性．右頚部腫脹にて発症．その後，発熱，腰痛が出現した．症状に改善なく，不明熱精査のため入院となった．神経学的には，右 Th12に表在覚低下を認めた．
【結果】上記2症例に血液検査，画像検査，眼科診察，肺門リンパ節生検を施行．両症例で，血中 ACE，可溶性 IL-2R の上昇を認め，胸部レントゲンおよび CT では両側の肺門リンパ節の腫脹がみられた．Ga シンチでは両側耳下腺，両側肺門に異常集積を認め，眼科診察では，ブドウ膜炎がみられた．リンパ節生検では多核巨細胞を伴う非乾酪性肉芽腫性病変を認めた．2症例とも，ステロイド治療開始後に速やかに症状が改善した．
【結論】これまでに報告がない Heerfordt 症候群に伴う神経根障害の2症例を報告した．耳下腺腫脹，ぶどう膜炎に神経根障害を合併した場合は，Heerfordt 症候群の鑑別が必要である．また，症例2のように自覚的な感覚障害がない場合や神経内科の受診に至らない症例もあり，本症を疑った場合には神経根障害の可能性を考えて詳細な神経学的所見をとることが重要であると考えられた．

P(2)-301
Intravascular Lymphoma（IVL）の新規バイオマーカーとしての髄液 BCA-1の有用性について

[1]鹿児島大学病院神経内科，[2]広島市民病院神経内科
高田良治[1]，渡邊　修[1]，松浦英治[1]，道園久美子[1]，
高嶋　博[1]，田中　瞳[2]，郡山達男[2]

【目的】血管内リンパ腫（IVL）は，リンパ腫細胞が主に全身の小・中血管内でのみ増殖する比較的まれなリンパ腫とされる．虚血症状を主体とする多彩な臨床症状を呈するため，早期診断が困難で予後不良とされていた．一方，B cell attracting factor（BCA）-1はB細胞の活性化因子であり，B細胞悪性リンパ腫では腫瘍細胞が自己分泌している．今回，IVL群と他の疾患群に分けて血清および髄液BCA-1を検討し，両群間の差異を明らかにする．加えて，免疫組織化学及びIVL群の髄液サイトカイン・ケモカインプロファイル解析を行い，IVLの局所での病態生理について検討を行った．【対象・方法】病理学的に確診されたIVL　5症例について，血清および髄液BCA-1を測定し，他の疾患群との比較を行った．サイトカイン・ケモカインプロファイル解析では，他の疾患特異的バイオマーカーの有無を検討した．Classical IVL 1症例では，脳生検病理標本を用いた免疫組織化学による検討を行った．【結果】IVL群全ての症例で髄液BCA-1の著明な上昇を認めた．一方，髄液サイトカイン・ケモカインプロファイル解析では，BCA-1以外の疾患特異的バイオマーカーを認めなかった．免疫組織学的検討では，血管内CD20陽性B細胞の一部よりBCA-1発現を認めたことに加え，astrocyteやmacrophageにもBCA-1の発現を認めた．【結論】髄液BCA-1はIVLスクリーニングに有用である．髄液BCA-1高値の機序として，血管内異常Bリンパ球からの発現に加えて，反応性のBCA-1産生機序の関与も示唆される．

P(2)-302
末梢神経障害を初発症状とした悪性リンパ腫の検討

信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
永松清志郎，田澤浩一，中村昭則，池田修一

【目的】悪性リンパ腫にともなう末梢神経障害にはリンパ腫の直接浸潤，傍腫瘍症候群，腫瘍細胞による塞栓症などがあるが，今回末梢神経障害を初発症状として悪性リンパ腫の診断に至った症例について検討した．【方法】2010年から2011年に当科で診療した末梢神経障害を初発症状とした悪性リンパ腫3例について経過，検査所見，画像所見について検討した．【結果】症例1は77歳男性，右上肢の疼痛で発症し1年6ヶ月後に左上顎歯肉腫脹を認め，病理検査にてDiffuse large B cell lymphomaと診断．症例2は61歳男性，四肢のしびれで発症し，4ヶ月後に精巣腫瘍の病理検査にてDiffuse large B cell lymphomaと診断．症例3は55歳女性，右下肢のしびれ感で発症し，1年9ヶ月後右上顎歯肉の腫脹を認め，Diffuse large B cell lymphomaと診断．全ての症例で四肢のしびれ感で発症しており，進行に伴い筋萎縮，筋力低下を認めた．血清可溶性IL-2レセプターは1000U/ml以上に上昇していた．髄液検査では蛋白上昇を認め，1例でClass5の異型細胞を認めた．神経生理検査ではNCVは正常で，CMAPは低下していた．症例2，3ではMRI　STIR法で頸髄神経根から腕神経叢の肥厚を認め，PET-CTで同部位への異常集積を認めた．【結論】全ての症例で数か月から年単位の経過を要していたがPET-CT，MRI　STIR法は病変の検出に有用であった．

P(2)-303
***JAK2*遺伝子 V617F 変異を有する骨髄増殖性腫瘍における神経系合併症**

[1]都立墨東病院内科，[2]都立墨東病院輸血科
桑原宏哉[1]，藤田　浩[2]，松村　謙[1]，渡邊睦房[1]，富山順治[1]，
藤ヶ崎浩人[1]

【背景】真性赤血球増加症や本態性血小板血症といった骨髄増殖性腫瘍において，*JAK2*遺伝子V617F変異が高率かつ特異的に検出されることから，エリスロポエチン受容体のシグナル伝達を司る細胞質型チロシンキナーゼJAK2は骨髄増殖性腫瘍の病態の中核を成す分子として認識されている．【目的】*JAK2*遺伝子V617F変異を有する骨髄増殖性腫瘍の症例における神経系合併症の臨床的特徴を明らかにする．【方法】当院で診療した*JAK2*遺伝子V617F変異を有する真性赤血球増加症の症例（n=14）と本態性血小板血症の症例（n=2）につき，年齢および性別，診断の契機，神経症候，頭部画像所見，*JAK2*遺伝子V617F（GTC→TTC）変異におけるTアレルの含有率といった臨床的特徴を後方視的に検討した．【結果】40歳から82歳の男性7例と女性9例．健康診断での血液異常を指摘されたことが多くの症例で診断の契機となっていた．約半数例で頭痛を認め，瀉血により速やかな改善が得られていた．また，1例で手口感覚症候群，1例でWallenberg症候群を呈し，明らかな認知機能障害を呈した症例はなかった．頭部画像を評価した症例の半数以上で穿通枝領域の梗塞所見を認め，leukoaraiosisの所見はいずれの症例でも見られなかった．神経症候や頭部画像所見の有無と*JAK2*遺伝子V617F変異（GTC→TTC）におけるTアレルの含有率との間に明らかな関連はなかった．【結論】*JAK2*遺伝子V617F変異を有する症例では，エリスロポエチン非依存性に赤血球の自律性増殖を生じることで高ヘマトクリット血症を呈し，血液粘度が上昇する．頭痛は主に頭蓋内圧亢進に起因する症状と考えられた．脳血管障害の特徴としては，血流速度が緩徐に低下することで大脳白質の慢性低灌流状態をきたす機序ではなく，血流の強い速度勾配を生じる穿通枝にて血液が高いshear stressを受けて動脈血栓を生じやすくなる機序が主体であると推察された．

P(2)-304
好酸球増多症候群における中枢神経障害の検討

都立神経病院脳神経内科
峠　理絵，長尾雅裕，蕨　陽子，松原四郎

【目的】特発性好酸球増多症候群（IHES）における中枢神経障害の病態と治療方針を検討する【方法】脊髄炎を合併したIHESの2例における臨床経過から好酸球増多がもたらす中枢神経障害の病態機序を考察し，治療方針について検討する【結果】症例1は34歳男性（症例1）と81歳男性（症例2）の2例，症例1は1年前に発熱と蕁麻疹が出現，顔面右頬部に5cm大に増大する皮下腫瘤を認めた．血液検査にて好酸球増多（67%）を認めステロイドの内服が開始，顔面右頬部の腫瘤は速やかに縮小，血中好酸球の減少（17%）を認めた．プレドニゾロン3mg/日まで減量されたが，好酸球の再増多（28%），右上肢の異常感覚と前胸部の疼痛発作にてC7とTh2/3レベルに脊髄炎を認めた．同時期背部に1cm大の皮下腫瘤を認め，生検にて好酸球の浸潤を確認した．ステロイド加療にてTh2/3レベルの異常所見は消失したが，右上肢の異常感覚とレルミッテ徴候が残存した．症例2は5か月前に詳細不明の肝障害が出現し自然緩解，血液検査では好酸球増多（20%）を認めた．その後両下肢の脱力と感覚障害，膀胱直腸障害にて頸髄から胸髄に広がる長大な脊髄炎を認めた．髄液検査にて髄液中の好酸球増多を確認した．ステロイドパルスと内服が開始，プレドニゾロン2mg/日まで漸減されたが，皮膚掻痒感が増悪し血中好酸球の再増多（29.4%）を認めた．【結論】両者ともIHESに伴い脊髄炎を発症した．ステロイドの内服により好酸球は速やかに減少し画像所見も改善した．ステロイド療法は有効であったが，プレドニゾロン内服を漸減すると好酸球の再増多と症状の増悪を認めた．症状の増悪を予防する為にはステロイドの維持療法が必要である．

P(2)-305
血液疾患に対する移植治療後に発症する神経合併症の検討

[1]東京都立駒込病院脳神経内科，[2]東京慈恵会医科大学細胞生理学講座，
[3]東京都立駒込病院血液内科
田中こずえ[1]，豊島裕子[2]，津田浩昌[1]，三浦義治[1]，
土岐典子[3]，小林　武[3]，垣花和彦[3]，大橋一輝[3]，坂巻　壽[3]，
岸田修二[1]

【目的】骨髄・臍帯血移植による血液の疾患治療後には様々な神経領域の合併症が起こりうる．本研究では移植後に出現した神経合併症を統計学的に検討し，合併症の早期発見に有用な知見をまとめる．【方法】対象は，血液疾患に対して非血縁を含む同種造血幹細胞移植を施行した患者で，2008年4月から2011年11月までに，神経症状に関して当科で依頼を受けた15例（平均年齢51.44±11.3歳）である．【結果】内訳は男性9例（47.8±13.3歳），女性6例（56.8±4.3歳）．初発症状で多いのは，意識障害5例，痙攣発作4例であった．死亡例は8例で，感染症5例，腫瘍性病変1例，原因不明2例であった．合併症の病態では，感染症が6例（進行性多巣性白質脳症3例，HHV6脳炎1例，トキソプラズマ症1例，脳膿瘍1例）と，最も多かった．その他は代謝性脳症2例，腫瘍性病変1例，脳血管障害1例，薬剤性白質脳症1例，原因不明の脳障害4例がみられた．死亡例における移植から神経合併症の出現に至る期間は，207.8±193.4日で，生存者では，6年目に低Na血症による意識障害をきたした1例を除くと77.8±152.0日であった．提供者別の比較では，死亡率は血縁者からの移植5例中3例（60%），非血縁者からの移植10例中5例（50%）であった．合併症を目的変数，その他の因子を説明変数にしたLogistic回帰分析の結果，移植後3ヶ月以上経過して発症する合併症は感染症である可能性が有意に高かった（Odds　Ratio=10.9）．また，Fisher正確検定の結果，痙攣で発症する合併症は予後が悪い傾向を認めた（p=0.18）．【結論】移植直後だけではなく，生着が確認されて安定した時期にも多様な神経学的合併症が起こりうる．血液疾患に対しての移植治療後の神経合併症は，一旦起きれば致命的になることが多い．しかし，早期に発見すれば救命可能な病態もあり，とくに，意識障害や痙攣発作が出現した際には，上述の疾患を念頭に置き対応する必要がある．

P(2)-306
自発てんかん発作を呈する皮質異形成ラットモデルの皮質異形成部の興奮性の検討

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経病理学
鎌田崇嗣[1]，孫　　威[1]，高瀬敬一郎[1]，重藤寛史[1]，
鈴木　諭[2]，吉良潤一[1]

【目的】胎児期の大脳半球皮質に冷却損傷を加え，両側に皮質異形成を作製した皮質異形成モデルラットでは，発作波が海馬に限局し，側頭葉てんかん類似の発作症状を示す自発てんかん発作を起こすことを私達は報告した．発作波が海馬に限局していたので，今回は皮質異形成部に深部電極を挿入し，皮質異形成部での自発てんかん発作の有無を検証した．【方法】妊娠18日目の母ラットの腹腔より取り出した子宮壁の外側から，胎児ラットの両頭蓋部に冷却損傷を片側2ヶ所ずつ（計4ヶ所：9匹）加え，両側性に皮質異形成を作成．出生5週間目より両側前頭葉皮質（皮質異形成部）・両側海馬に深部電極を挿入し脳波測定（12時間/日，週2日）を6週間施行．脳波測定後，脳組織標本を作製し，深部電極の挿入部位を確認．また自発てんかん発作がみられたラットとみられなかったラットの皮質異形成の位置の違いを比較．また，冷却損傷を加えないシャム手術ラット（5匹）の皮質と皮質異形成モデルラットとの皮質異形成部の組織化学的所見を，免疫染色（NMDAR1，NMDAR2A・2B）を行い比較．【結果】皮質異形成群9匹中6匹にて，発作波が海馬に限局する自発てんかん発作波が観察され，4匹にて皮質異形成部より間欠的なspikeの出現が観察された．発作波が観察されたラットと観察されなかったラットの皮質異形成の位置の違いはみられなかった．脳組織の免疫染色でのdensitometryによる半定量的解析では，シャム手術ラットの皮質と比較して皮質異形成部でNMDAR1，NMDAR2AとNMDAR2Bの染色強度の有意な上昇がみられた（NR1，n=250cells，mean density 27.2 vs. 15.0，$p<0.00001$；NR2A，n=250cells，mean density 34.8 vs. 13.6，$p<0.00001$；NR2B，n=250cells，mean density 37.8 vs. 17.3，$p<0.00001$）．【考察】皮質異形成モデルラットの自発てんかん発作の発症には，皮質異形成におけるグルタミン酸受容体を介した興奮性の増大が背景にあると考えられた．

P(2)-307
ウンフェルリヒト・ルントボルグ病患者由来 iPS 細胞の樹立

[1]京都大学医学部医学研究科臨床神経学，[2]京都大学 iPS 細胞研究所，[3]静岡てんかん・神経医療センター，[4]JST-CREST
近藤孝之[1,2]，池田昭夫[1]，松本理器[1]，池田　仁[3]，井上有史[3]，高橋良輔[1]，井上治久[2,4]

【緒言】
ウンフェルリヒト・ルントボルグ病（ULD）は，ミオクローヌスおよび稀発大発作，失調・知的退行を進行性に呈する，常染色体劣性遺伝性疾患である．欧米では進行性ミオクローヌスてんかんの中でも頻度の高い病型として認知される一方で，本邦においてはほとんど報告がなかった．遺伝子検査手法の発達により本邦でも報告例が増えつつあるが，その正確な病態機序は不明である．そこで今回我々は，ULD 患者由来 iPS 細胞の樹立と解析を試みた．
【方法・結果】
3名の ULD 患者から皮膚組織を採取，線維芽細胞を培養した．エピソーマルプラスミドベクターを用いて OCT3/4，SOX2，KLF4，LIN28，L-MYC，p53shRNA の6遺伝子の導入を行い，ES 細胞様コロニーを単離，外来遺伝子挿入のない ULD 患者由来 iPS 細胞の樹立を行った．樹立した ULD 患者由来 iPS 細胞において，未分化細胞マーカー（NANOG，TRA1-60）の発現を確認した．そして三胚葉への分化能をもつことを確認した．
【結論】
ULD 患者由来 iPS 細胞の樹立を行い，その未分化性および分化能を確認した．

P(2)-308
New-onset Refractory Status Epilepticus（NORSE）5例の臨床的検討

[1]北里大学医学部神経内科学，[2]北里大学医学部病理学
金子淳太郎[1]，飯塚高浩[1]，井島大輔[1]，笠倉至言[1]，原　敦子[2]，濱田潤一[1]

【目的】当院で経験した NORSE5例の臨床像を報告する．
【背景】近年，autoimmune epilepsies という概念が提唱されている．これらの一部では，新規の抗細胞膜抗原抗体が同定されており，免疫療法に対する反応は良好であることが示されている．一方，発熱に伴い痙攣重積に至る，原因不明で予後不良な一群の痙攣重積型脳炎・脳症が，AERRPS（acute encephalitis with refractory repetitive partial seizure（AERRPS），devastating epilepsy in school-age children（DESC），fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children（FIRES）あるいは NORSE など異なる名称で呼ばれてきている．
【方法】1989年から2011年に当院に入院した NORSE の5例（男性3例，女性2例，15歳から38歳，平均年齢25.4歳）の臨床像を後ろ向きに検討した．【結果】全例に先行する発熱を認め，平均4.8日で痙攣重積に至り，長期呼吸器管理が必要であった．痙攣発作は難治性で，全例で長期にわたる経静脈麻酔薬が使用された．精神症状や不随意運動は認められなかった．1例では髄液細胞数が224/μL まで増加したが，後の4例では15/μl 以下であった．急性期には大脳皮質を中心とする T2高信号域を2例で認めたが，慢性期には全例脳が瀰漫性に萎縮していた．免疫療法を4例で実施したが，発症早期にステロイドパルス療法，IVIg，エンドキサンパルス療法および血漿交換を実施した17歳男性以外，予後は不良で，2例は死亡，2例は寝たきりとなった．3例で抗細胞膜抗原抗体を測定したが，いずれも陰性で，1例では抗 GluR2抗体が陽性であった．
【結語】NORSE の原因・病態は不明であるが，NORSE の臨床像および治療反応性は抗 NMDAR 脳炎とは明らかに異なっている．発熱に伴い痙攣重積発作で発症した症例では，抗てんかん薬のみで治療するのではなく，発症早期から積極的な免疫療法を試みる価値がある．

P(2)-309
良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん（BAFME）におけるびまん性の脳機能低下

[1]京都大学病院呼吸管理睡眠制御学講座，[2]京都大神経内科
人見健文[1]，小林勝哉[2]，近藤孝之[2]，松本理器[2]，高橋良輔[2]，池田昭夫[2]

【目的】良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん（BAFME）は従来非進行性とされたが，最近では緩徐進行性を示唆する報告も認める．そこで今回，BAFME における脳波上の後頭部優位律動の最大周波数と加齢の関係を検討した．
【方法】BAFME17名（49±17才，21-76歳）の後頭部優位律動と加齢との関係を検討し，脳波上正常と判定された21歳以上の101名（38±14才，21-77歳），およびそこから抽出した年齢・性別一致群34名（49±16才，21-77歳）とも比較した．また2回以上脳波を記録した BAFME9名の後頭部優位律動の経時変化も検討した．
【結果】1）BAFME の後頭部優位律動は9.2±0.7Hz で，脳波正常群（10.5±0.9Hz）と比較すると有意に低下し，この結果は脳波正常群内の抗てんかん薬内服の有無に関係なく，年齢・性別一致群でも同様だった．年齢と後頭部優位律動の単回帰では BAFME，脳波正常群共に後頭部優位律動は加齢により徐派化する傾向を認めたが，有意な回帰ではなかった．ミオクローヌスの重症度と後頭部優位律動の間にも有意な回帰を認めなかった．また経時変化でも一定の傾向を認めなかった．
【結論】BAFME では軽度のびまん性脳機能低下を示唆した．BAFME の加齢による後頭部優位律動の徐派化は脳波正常群と同様で，進行性を示唆しなかった．

P(2)-310
中心前回における頭蓋内脳波の聴覚反応

[1]山形大学病院，[2]山形大学脳神経外科，[3]山形大学高次脳機能障害学
丹治和世[1]，舟生勇人[2]，松田憲一朗[2]，櫻田　香[2]，鈴木匡子[3]

【目的】脳機能画像研究では，音声刺激に対して中心前回運動前野が賦活されることが報告されている．音声知覚の際に運動表象が活用されるという理論に合致する所見であり，運動前野が音声知覚に寄与する証拠と解釈されている．しかし，中心前回に限局した損傷では言語の聴理解が障害されることはなく，中心前回における聴覚反応がどのような機能的意義を持つのかについて詳細は解明されていない．今回我々は，優れた時間分解能と空間分解能を有する頭蓋内脳波において，動詞生成課題を用いて聴覚刺激（音声），視覚刺激（文字），および構音運動に関連した事象関連誘発反応を測定し，中心前回における感覚反応と運動反応の関係およびそれらの局在について調べた．【方法】症例は40代から50代の男女4例，うち3例は覚醒下手術中に開頭下で誘発反応を測定，1例は事前に留置した慢性硬膜下電極から誘発反応を測定した．電極間間隔5mm または10mm のグリッド電極を使用し，動詞生成課題施行中の誘発反応を左中心前回より測定した．【結果】全例において，聴覚刺激と構音運動に選択的な，高ガンマ帯域を含む広い周波数帯域の誘発反応がみられた．視覚刺激に選択的な反応は1例で観察され，標準脳座標において，聴覚刺激と比較してやや背側で活動が観察された．感覚刺激に対して反応がみられた全ての電極で運動反応も観察された．【結論】中心前回における音声聴覚反応は脳波における誘発反応においても一般的にみられる現象であることが判明した．今回聴覚反応が検出された部位には多少の個人差がみられるが，中心前回損傷による純粋失構音発症の際の責任病巣とほぼ一致する．中心前回における聴覚反応は，構音過程に必要な聴覚-運動の機能連関に関係するものと考えられる．

P(2)-311
市販ソフトを利用した脳波遠隔診断の試み

[1]広南病院神経内科，[2]みやぎ県南中核病院神経内科，[3]国立病院機構宮城病院神経内科，[4]東北厚生年金病院神経内科
大沼　歩[1]，望月　廣[2]，久永欣哉[3]，藤盛寿一[4]

【目的】てんかん診療を含めた神経内科の診療において脳波検査は現在でも重要なツールであり，正確な判読には訓練が必要である．近年，インターネットを介して脳波データを他施設に転送・同期させ，遠隔での脳波判読が可能となったので，当院で行っている脳波の判読支援を紹介する．【方法】複数の施設間で脳波データを共有するのに市販ソフト Dropbox を使用した．依頼側は依頼する脳波データをインターネットに接続されたコンピューター内の特定のフォルダに入れる（アップロードされる）．しばらくして判読側のコンピューターにその脳波データが自動的に転送同期される．判読者はレビューソフト内に作成した依頼病院毎のフォルダから目的の脳波を選択してレビューソフト上に表示し判読する．【結果・考察】判読側のレビューソフトに問題なく表示され，レビューソフトの機能も正常に作動した．当院では本方法を用いて判読者のいない施設からの脳波や判読上疑問のある脳波を当院に送り，演者が判読し，その結果をメールで返信する方法を行っている．診療の質の向上に役立っているが，判読側の脳波表示には脳波測定側の記録条件が反映されるので，ある程度共通の測定条件が望ましい．また同メーカーの記録フォーマットに限られ，施設によっては脳波計から操作コンピューターにデータを移動させる煩雑さが指摘されるなど，改良の余地が残されている．リアルタイムでの脳波転送（モニター）ではないが，低コスト，短時間で脳波データの転送が可能であり，一般の脳波を判読する上では診療上極めて有用と思われる．脳波計のデジタル化を進めることにより，このようなインターネットを介した様々な恩恵が受けられ，判読側の質の向上にも寄与すると思われる．

P(2)-312
全身性エリテマトーデスの精神神経症状としての側頭葉てんかん

[1]産業医科大学病院神経内科，[2]産業医科大学第一内科
豊田知子[1]，田中章浩[1]，正崎泰作[1]，赤松直樹[1]，辻　貞俊[1]，齋藤和義[2]

【目的】全身性エリテマトーデス（SLE）の精神神経症状として痙攣は頻度が高いがその多くは活動期に一過性に出現し，慢性的に痙攣を繰り返してんかんの診断にいたるものは一部にすぎない．過去の報告によるとてんかんの原因は脳血管炎や脳梗塞・脳出血等の脳血管障害が一般的であると考えられており，それ以外の原因によるものは報告が少ない．また，SLE に合併するてんかんは発作型診断及びてんかん診断が明確にされていないものが多い．当科で経験した SLE に合併するてんかんで，脳血管障害に伴うもの以外を抽出しその特徴を明らかにする．【方法】当院の電子カルテ病名検索システムを使用して2000年1月1日から2011年7月31日の間に当科外来を受診したてんかん患者で SLE を合併しているものを抽出した．【結果】SLE に合併したてんかんは側頭葉てんかん7名，全般性てんかん2名，脳血管障害に伴うもの8名であった．7名の側頭葉てんかん患者の内訳は男性2名女性5名で，2例は SLE 発症前にてんかんを発症し4例は SLE 発症時もしくは発症後にてんかんを発症していた．発作型は全例にて単純部分発作もしくは複雑部分発作を認め，1例を除いて二次性全般化強直間代発作を伴った．脳波は全例で側頭部に棘波を認め，頭部 MRI は3例で側頭葉内側高信号，2例で大脳萎縮を認め残り2例は正常であった．いずれも二次性全般化した時点で当科紹介受診となり，当科での問診にて初めて単純部分発作や複雑部分発作が以前より生じていることが確認される傾向にあった．【結論】SLE に合併する脳血管障害以外のてんかんは側頭葉てんかんが多い．単純部分発作・複雑部分発作の存在に気付かれず二次性全般化して初めててんかんの存在に気付かれる傾向にあるため，これまで SLE の精神神経症状として側頭葉てんかんが注目されてこなかった可能性がある．

P(2)-313
頭皮上脳波の直流電位変動の神経フィードバック法を用いたてんかん発作の抑制

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター，[3]宇多野病院神経内科
文室知之[1]，松本理器[1]，松橋眞生[2]，木下真幸子[3]，
高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】頭皮上から計測する脳波成分の直流電位変動（SCP）を，視覚提示する神経フィードバック（NFB）法を用いてSCPを陽性変動させる訓練により，てんかん患者の発作頻度が減少することが報告された(Kotchoubey et al, 1999)．NFB法は薬剤やてんかん外科，迷走神経刺激法とは異なり，副作用がない非侵襲な治療法として期待される．本邦初の取り組みとして，NFB法によるてんかん発作抑制効果を検討した．【方法】知的障害の認められない難治性部分てんかん患者9名を対象とした（倫理委員会承認番号E694）．NFB法では，患者の前方に設置したディスプレイ上に，頭蓋頂の電極から記録されたSCPをリアルタイムで持続的に視覚提示するシステムを用いた．ディスプレイ上には約10秒毎に，上下方向2種類の命令指標が無作為な順番で提示され，患者はそれに応じてSCPsの変位方向を自己制御する訓練を行った（文室ら，2010）．30分間の訓練を1回として，訓練の第1期（第1-3週目）で20回，8-12週間後の第11-15週目の第2期（2週間）で15回の訓練を行った．各訓練期間終了後に患者は自宅でSCPを陽性方向へ変動させる内省練習を毎日20分間以上実践した．また訓練の第1期開始前の2ヶ月間と第2期終了後の3ヶ月間で，発作回数を比較した．【結果】全9名のうち訓練および発作回数の評価期間が完了したのは7名で，このうち3名はSCPの自己制御に有意な上達（p<0.01）が認められた．3名のうち1名は単純部分発作の発生頻度が1.5-4/週から0.3-1.1/週に減少し，他の1名では主観的評価で発作の強度が半分程度に減弱した．【結論】SCPの自己制御が上達した3名のうち2名の患者においてNFB法施行後に発作頻度あるいは強度が低下した．今後は対象者数を増やし，SCPの自己制御の上達とてんかん発作抑制との関連について，また訓練に対する疾患による適応の差や，個人差による影響を検討する必要がある．

P(2)-314
早期の2次性てんかん焦点獲得過程に抗NDMA受容体抗体の関与が示唆された右頭頂葉てんかんの治療例

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]札幌医科大学脳神経外科，[3]金沢医科大学神経内科，[4]静岡てんかん神経医療センター小児科，[5]京都大学大学院医学研究科脳神経外科，[6]京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター
松本理器[1]，三國信啓[2]，田中惠子[3]，宇佐美清英[1]，
高橋幸利[4]，宮本　享[5]，福山秀直[6]，高橋良輔[1]，池田昭夫[1]

【目的】近年，卵巣嚢腫に伴う若年発症の急性脳炎でのてんかん発作の典型例に加えて，抗NMDA受容体抗体関連脳炎の非典型例（腫瘍陰性例，てんかん発作が主症状）が報告されつつある．今回，両側側頭葉の2次性てんかん原性の早期獲得に抗NDMA受容体抗体の関与が示唆された右頭頂葉てんかん症例を経験したので報告する．
【症例】20代（X歳）右利き女性．発作型はX-6歳から到達運動時の視界のずれの前兆，X-3歳から既視感，心窩部からのこみあげ感の前兆が加わり，複雑部分発作が発現した．カルバマゼピン，ガバペンチン等の投与にても発作が難治であり，X歳時に精査入院した．
【結果】画像検査では右頭頂葉に石灰化を伴う病変がみられたが，海馬を含め側頭葉は正常であった．電気生理及びFDGPETの所見から，右頭頂葉病変が本来のてんかん焦点（primary focus）の症候性部分てんかんで，両側側頭葉に2次性焦点の獲得が強く示唆された．比較的短期間（6年）に2次性てんかん原性が獲得されたため，免疫学的機序の関与を疑った．髄液抗Glue2抗体が陽性であり，さらに抗NMDA受容体抗体（NR1/NR2 heteromer）も髄液で陽性（x64）であった．腫瘍の全身検索では卵巣嚢腫含め陰性であった．ステロイドパルス療法で発作は減少したが，その後の経過で精神症状が出現したため中止した．両側側頭葉にはMRI病変がないため，X+2歳時にprimary focusと考えられる頭頂葉腫瘍を単独摘出（病理はoligoastrocytoma）し，術後1年間発作および精神症状は完全消失し，終夜脳波記録ではてんかん性放電は消失した．術後の抗NMDA受容体抗体は微陽性（x2）と低下した．
【結論】頭頂葉腫瘍摘出により，発作と精神症状が消失し，抗体価低下もみられたことから，本症例では，腫瘍に関連して生成された抗体が，低力価ながら海馬含め側頭葉皮質の機能障害を生じ，両側側頭葉に2次性てんかん原性の獲得過程および精神症状の惹起に関与したと推察された．

P(2)-315
脳磁図による音楽てんかんの焦点の推定

[1]東京逓信病院神経内科，[2]東京大学医学部附属病院検査部
長島　優[1]，柚田知賀子[1]，湯本真人[2]，前川理沙[1]，椎尾　康[1]

【目的】音楽てんかんの発作時の焦点を明らかにする
【方法】痙攣・意識消失を主訴に受診した音楽てんかんの59歳男性を経験した．20年前からCarpentersのYesterday Once More（YOM）の聴取や想起によって，悪心・既視感を伴う発作が出現，時に意識消失や血圧低下を伴った．病院での精査の際の誘発音楽の頻回聴取により，発作閾値の上昇を自覚した．また，特定のCMソングの想起により徐々に随意的に発作を抑制できるようになり，YOMによる発作は減少した．10年前からは入眠時に数分持続する痙攣発作があり，入院9ヶ月前からは痙攣後に自動症を伴ったり日中の発作も出現，頻度が増えたため入院した．
【結果】右利きで神経学的に異常所見を認めず，脳MRIも正常範囲であった．脳波は右半球優位に鋭波，徐波が目立ち，YOMの聴取では発作誘発を認めなかったが，YOMの想起にて一度だけ悪心と既視感を伴うてんかん発作を生じた．さらにYOM聴取時の脳磁図計測による双極子推定を行ったところ，右シルビウス裂付近に棘波の焦点を複数同定された．カルバマゼピン投与で発作は消失した．
【結論】音楽てんかんは特定の音楽やメロディによって誘発されるてんかんであり，1937年に報告されてから現在までに110例ほどの報告があるのみで稀な病態である．本例では症状出現当初はYOMによるてんかん発作の誘発が容易であったが，本人が発作を起こさないように努力することで，次第に音楽による誘発を抑制することが可能となり，最終的には通常の側頭葉てんかんに移行した．このように長期間の経過中に随意的に発作誘発の抑止が可能となった報告は過去になく，本症例の特徴と考えられた．また音楽てんかんの発作中の焦点を脳磁図で計測した報告はほとんどなく，本報告は病態の解明のためのmilestoneとして貴重である．

P(2)-316
当院看護師における頭痛実態調査

福岡大学病院神経内科
玉木慶子，樋口正晃，津川　潤，坪井義夫

［目的］医療従事者，特に看護師における頭痛の有病率は一般人口に比較して高いといわれている．当院看護師においても同様であるかを調査，検討した．［方法］当院内科系病棟看護師153名を対象として，2011年2月に無記名の頭痛アンケート調査を行った．アンケート内容は，国際頭痛学会診断基準第2版に準拠した病型診断を可能とするものとし，年齢，職歴，服薬状況，増悪因子，睡眠時間，日常生活への影響，疲労度について質問した．
日常生活への支障度の評価はMigraine Disability Assessment（MIDAS）日本語版を，疲労度は日本疲労学会Visual analogue scale（VAS）を用いて評価した．［結果］128名から回答を得て，頭痛の有病率は55.5％であった．頭痛の分類では，緊張型頭痛が43.7％，片頭痛が7.8％，分類不能が3.9％であった．頭痛薬としては，NSAIDSと市販薬が83％であった．頭痛の有無と疲労度VASの比較では，頭痛が有る方でわずかにVAS値が高かった．また，就労年数が長いほど緊張型頭痛が多かった．［結論］本研究においても，看護師における頭痛の有病率は55.5％であり，日本人の頭痛の有病率40％より高い結果であった．片頭痛が7.8％存在するがトリプタン製剤が使用されておらず，頭痛の診断・治療が適切になされていない可能性がある．

P(2)-317
パソコン作業時間，残業時間と頭痛の病型別検討

[1]三越診療所神経内科，[2]慶應義塾大学医学部神経内科，[3]慶應片頭痛研究コンソーシアム，[4]三越診療所
横山雅子[1]，鈴木則宏[2]，石川良樹[3]，五味愼太郎[3]，
伊東信彦[3]，三宅　仁[3]，清水利彦[2]，柴田　護[2]，篠原　保[3]，
渡邉　茂[3]，船津和夫[4]

(目的) パソコン（以下PC）作業時間，残業時間と頭痛の関係を病型別に検討した．(方法) 首都圏の勤労者7917名（男性4272名，女性3645名）の健診時にICHD-2に基づく頭痛診断可能な質問紙調査を行った．片頭痛（以下M）は704名（8.9%），緊張型頭痛（以下T）は1167名（14.7%），その他の頭痛（以下O）は3248名（41%）の頻度だった．(結果)PC作業時間は，なし，2h未満，2-4h，4-6h，6-8h，8h以上に分類し，それぞれの男性の頭痛割合はMは1.9%，2.4%，3.3%，4.4%，4.0%，6.8%（p<0.001）で，Tは3.8%，8.3%，14.8%，16%，17.3%，19.8%（p<0.001）で，Oは28%，34.3%，33.3%，37.3%，39.4%，44.6%（p<0.001），頭痛全体は，33.6%，45%，51.4%，57.6%，60.8%，71.3%(p<0.001)であった．いずれの頭痛病型でもPC作業時間が長いほど頭痛の割合が増加した．女性ではMは13%，14.7%，14.6%，17.1%，16.4%，17.1%（NS）で，Tは11.8%，18.3%，17.6%，18.5%，16.6%，23.5%（NS）で，Oは47.4%，46.2%，45.4%，44.2%，48.2%，47.1%（NS），頭痛全体は，72.2%，79.6%，77.5%，80%，81.2%，87.6%（NS）であり，いずれの頭痛頻度も男性より多いが，PC作業時間の影響は有意ではなかった．残業時間では45時間未満と45時間以上では男性の頭痛割合はMは3.0%，6.1%(p<0.001)，Tは11.2%，21.5%(p<0.0001)，Oは35.9%，39.2%(p=0.07)，頭痛全体は50.2%，66.8%(p<0.001)であり，女性ではMは15.6%，16.6%(NS)，Tは16.9%，19.7%(NS)，Oは46.1%，45.9%（NS），頭痛全体は，78.8%，82.6%（NS）であった．残業時間45時間以上の男性ではいずれの頭痛の頻度も多く，女性では有意な関連は見られなかった．(考察) PC作業時間が長いほど男性ではいずれの頭痛病型も増加した．残業時間45時間以上の群で男性ではいずれの頭痛病型も増加した．一方，女性は多くの因子で頭痛を誘発しやすいため，PC作業時間と残業時間の頭痛への影響は不明瞭となったと推測された．

P(2)-318
小児気管支喘息患者における頭痛調査

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]西方病院小児科
斎須章浩[1]，辰元宗人[1]，平田幸一[1]，菅野訓子[2]，野田雅行[2]

【背景と目的】片頭痛における共存症は病態や治療を考える上で必要な情報であり，心疾患や脳血管障害，うつ病・パニック障害などの心療的疾患との関連について今までに多くの報告がみられている．また，気管支喘息と片頭痛との関連性も以前より注目されてきたが，小児においてはまだ十分な関連性が検討されているとはいいがたい．そこで今回われわれは小児における気管支喘息患者を対象に自己記入式質問表を用いた調査を行い，頭痛の有無に加えて，小児周期性症候群（周期性嘔吐症，腹部片頭痛，小児良性発作性めまい）との関連性を検討した．
【対象と方法】対象は，2011年3月に西方病院小児科外来を受診し，調査協力が得られた7歳から15歳の気管支喘息患者195例．健常中学生46名を正常対照とした．自己記入式質問表の内容は，何度も繰り返す頭痛，悪心・嘔吐，腹痛，回転性めまいの有無とした．頭痛をみとめた場合は，詳細についての質問を追加し検討を行った．【結果】小児における気管支喘息患者の頭痛合併率は26.2%であった．頭痛合併率の高い年齢は，11歳35%，12歳43%，13歳40%，14歳40%，15歳31%であった．頭痛合併患者では悪心・嘔吐19.6%，腹痛35.3%，めまい9.8%と頭痛非合併患者（7.2%，17.4%，4.6%）より多かった．頭痛患者で前兆がみられたのは13.7%で，最近1カ月の平均頭痛回数は1.9回であった．頭痛の持続時間は3時間以下が69%で，頭痛の程度は64%が学校に行ける程度の我慢できる痛みであった．また，頭痛合併した患者の90%以上に何らかのアレルギー疾患の家族歴を有し，頭痛の家族歴は66%でみられた．【結論】本邦において小児の気管支喘息患者の頭痛合併率が高いこと，12歳までは年齢とともに頭痛の有病率の増加がみられることを明らかにした．また，頭痛合併群だけでなく頭痛非合併群においても小児周期性症候群の共存がみられており，これは今後，片頭痛への移行の可能性を示唆している．

P(2)-319
慢性頭痛治療への患者満足度評価導入の試み

埼玉精神神経センター/埼玉国際頭痛センター
税所裕子，草ヶ谷忠彦，北嶋綾子，浅野賀雄，丸木雄一，坂井文彦

【背景】慢性頭痛の予後は完治が少なく，約3%が慢性化し，その大半が治療により寛解と増悪を繰り返している．【目的】今回我々は慢性頭痛治療のアウトカムを客観的に評価することを目的に，再診時に現行の治療に対する患者の満足度を調査・検討したので報告する．薬物療法に対する満足度が低い場合は，非薬物療法を試行した．【方法】調査対象は，2011年9月から10月の2ヵ月間に当センターを受診した8歳から72歳の慢性頭痛患者48名(男性12名，女性36名，平均年齢38±14歳)．国際頭痛分類（改訂版）による診断内訳は，慢性片頭痛20名，薬物乱用頭痛24名，慢性緊張型頭痛4名であった．初診時の診断後，投薬に加え，頭痛ダイアリー，服薬方法，頭痛体操，マッサージなどの指導を行った．再診時に，症状の経過や治療満足度などについてアンケート調査を実施した．【結果】症状の経過についての患者の印象は，「改善」35.5%，「不変」54.8%，「増悪」9.7%であった．治療満足度については，「満足」54.5%，「相談したい」39.4%，「変更したい」6.1%であった．頭痛ダイアリーについては，「有効」71.0%，「自分の頭痛についてわかった」74.2%であった．希望する非薬物療法は，「何でも試したい」が29.0%，「服薬指導」が16.1%，「鍼治療」が12.9%であった．【結論】症状の改善度に比べ満足度が高かったことは，多くの慢性患者が頭痛だけでなく身体的・精神的ストレスを随伴しており，包括的な治療やケアが満足度に影響すると考えられた．

P(2)-320
片頭痛の慢性化と Body mass index（BMI）

富永病院神経内科
竹島多賀夫，菊井祥二，神吉理枝，山下　晋

【目的】片頭痛が慢性化する機序の理解とその対策が喫緊の課題である．欧米では片頭痛の慢性化のリスク要因のひとつとして肥満が重視されている．わが国の片頭痛患者において慢性化と肥満が相関するか否かを検討した．
【方法】対象は2010年2月から2011年10月までに，当院頭痛センターを受診した頭痛患者2243例である．全例，神経学的評価を行い，半構造化面接法により国際頭痛分類第2版の診断基準に従って頭痛診断を行った．身長，体重を記録し，Body mass index（BMI）を算出した．片頭痛は1196例で，前兆のある片頭痛が133例（男/女=49/84），前兆のない片頭痛が1063例（251/812）であった．他の1047例は緊張型頭痛，群発頭痛，二次性頭痛などであった．片頭痛患者の平均年齢は38.4歳±15.3歳（SD）であった．BMI値により，低体重（BMI<18.5），正常（18.5-24.9），肥満（25-29.9），高度肥満（30-34.9），重度肥満（>35）に区分した．片頭痛患者では最近3ヵ月間の平均頭痛日数及び片頭痛日数を記録した．データはχ二乗検定と，one way ANOVA を用いて解析した．
【結果】片頭痛患者1196例中，209例（17.5%）がやせ，820例（68.5%）が正常体重，125例（10.5%）が肥満，31例（2.6%）が高度肥満，11例（0.9%）が重度肥満であった．頭痛日数が15日/月以上かつ片頭痛日数が8日/月以上のものは，各群60例（28.7%），257例（31.3%），54例（43.2%），15例（48.3%），9例（81.8%）で，高BMI群で，頻度が高かった($p<0.001$，Pearson's chi-square test)．また，各群の平均片頭痛日数は6.2±0.36(平均±SE，日/月)，6.4±0.17，8.3±0.58，9.5±1.3，11.8±1.3で（$p<0.0001$，ANOVA），肥満，高度肥満，重度高度群の平均片頭痛日数は正常群と比較して有意に多かった（$p<0.01$，post hoc）．平均頭痛日数，非片頭痛日数（頭痛日数-片頭痛日数）はBMIと有意な相関は示さなかった．
【結論】わが国では，高度ないし重度肥満の頭痛患者は多くないが，肥満群で片頭痛日数が有意に多く，肥満が片頭痛の慢性化に関与するものと考えられた．

P(2)-321
国際頭痛分類改訂による慢性片頭痛，薬物乱用頭痛の検討

[1]埼玉精神神経センター神経内科，[2]埼玉国際頭痛センター
浅野賀雄[1,2]，島津智一[1]，柳澤千秋[1]，松崎正明[1]，丸木雄一[1]，坂井文彦[1,2]

【目的】慢性片頭痛と薬物乱用頭痛は国際頭痛分類第2版（ICHD-II，2004年）で診断基準に採用され，2006年に改訂された付録診断基準が公表された．本研究では，新たな診断基準を用いて慢性片頭痛と薬物乱用頭痛を診断し検討した．
【方法】頭痛センター開設から8ヵ月間に外来受診した片頭痛患者395例中，経過観察を行えた166例（男性42例，女性124例，平均年齢37±13歳）を対象とした．慢性片頭痛，薬物乱用頭痛は，国際頭痛分類（2006年改訂版）の診断基準を用いて診断した．慢性片頭痛のうち，薬物乱用頭痛の有無が確定できないものを「疑い」とした．薬物乱用頭痛のうち，薬物乱用との因果関係を確定できないものを「疑い」とした．治療は全例で予防療法を行い，非薬物療法として理学療法（頭痛体操など），さらに少数例ではあるが心理療法，作業療法を行った．
【結果】慢性片頭痛は23例（うち疑い6例）で，片頭痛全体の13.9%．男性7例，女性18例．平均年齢38±13歳．頭痛病日24±7日/月．片頭痛病日13±4日/月．慢性化歴3.1±4.5年．薬物乱用頭痛は35例（うち疑い7例）で，片頭痛全体の21.0%．男性5例，女性30例．平均年齢38±14歳．慢性化歴4.7±6.6年．経過中に頭痛病日が50%以下に減少したのは，慢性片頭痛の48%，薬物乱用患者の31%であった．
【考察】頭痛センターを受診する片頭痛患者の34.9%が慢性片頭痛あるいは薬物乱用頭痛であった．国際頭痛分類に準じて診断し経過観察するためには頭痛ダイアリーは必須と考えた．治療により頭痛病日が半減した症例を48-31%で認めたことから，薬物療法に加え理学療法(頭痛体操など)，心理療法，作業療法など非薬物療法の併用も有効と考えた．

P(2)-322
当院における薬物乱用頭痛の検討

公立陶生病院神経内科
佐藤豊大，伊藤鮎子，宅間裕子，加藤秀紀，湯浅浩之，三竹重久

【目的】薬物乱用頭痛（MOH）の有病率は約1.5%といわれており，頻度の高い頭痛と考えられている．また連日の頭痛がみられ，鎮痛薬が奏功しないことからQOLへの影響が非常に高い頭痛である．治療の原則は乱用薬物を中止し，基礎となる頭痛の治療を的確に行うことであるが，中止後の離脱症状に耐えられず離脱できない症例や，一旦離脱するも再度乱用に陥る症例も少なくない．今回当院におけるMOH症例，特に片頭痛を基礎とする患者において片頭痛予防薬が乱用からの離脱に与える影響について検討を行った．
【方法】2007年5月から2011年9月までに当院神経内科を受診した頭痛患者のうち片頭痛を基礎とするMOHと診断された32例を対象に後ろ向きに調査・検討を行った．
【結果】32例の平均年齢は44.4±16.6歳，男性6例，女性26例であった．症例のうち4例に緊張型頭痛の合併を認めた．1例は難治性の腰痛に対して鎮痛薬を常用しているため除外とした．原因薬物の中止時より予防薬の投与を開始した22例中20例（90.9%），投与しなかった9例中7例（77.8%）で乱用からの離脱に成功し，調査期間内での再発を認めていない．
【考察】2010年Lancet Neurologyでの総説では6ヶ月以上の追跡研究において離脱成功率51%-96%（追跡期間6ヶ月-5.9年）と報告されている．その結果を鑑みると当院における薬物離脱療法の成功率は比較的良好な成績であるといえる．同文献では予防薬の投与の有無によりMOH治療成功率に有意な差はないとの報告が示されているが，今回の結果からは早期からの予防薬投与はMOH治療にとって有益であると考えられる．

P(2)-323
片頭痛に対する低用量プロプラノロールの予防効果の検討

[1]医療法人寿会富永病院神経内科，[2]医療法人寿会富永病院薬剤部
菊井祥二[1]，神吉理枝[1]，山下　晋[1]，西川和花[2]，竹島多賀夫[1]

【目的】β遮断薬プロプラノロールは，欧米では片頭痛予防薬として使用されており，本邦の慢性頭痛の診療ガイドラインでは20～60mg/日が推奨されている．米国では1日用量80～240mg，英国80～160mgが承認用量であるが，本邦では高血圧，狭心症，頻脈性不整脈などの循環器疾患に対し，30～60mgの低用量で承認されている．本邦の片頭痛患者に低用量で効果があるか否かをレトロスペクティブに検討した．
【方法】過去20ヵ月間に当院頭痛センターを受診した片頭痛患者1196例中，プロプラノロールが片頭痛予防目的で処方され，治療前，治療後2ヵ月後までの頭痛日数，片頭痛日数が頭痛タイアリー等により確認できる21症例において，投薬状況，投薬後の頭痛日数，片頭痛日数を，投与前，1，2，3，6ヵ月で評価した．
【結果】14例は3ヵ月後まで，10例は6ヵ月後まで評価した．平均年齢42.4歳±5.3（SD），男：女=2：19で，前兆のある片頭痛4例，前兆のない片頭痛19例であった．薬剤投与量は20～40mg/日で，平均29.4±4.4mgであった．2例は妊娠中に使用していた．頭痛日数は，投与前，1，2，3，6ヵ月後が各々16.8±8.6，9.6±5.0，7.5±4.9，7.6±3.9，6.6±3.9(日/月，平均±SD)であった．片頭痛日数は，各々，8.9±4.8，5.8±4.2，4.7±3.3，4.9±3.4，4.2±2.4日/月であった．頭痛日数，片頭痛日数ともに1ヵ月目から投与前に比べて有意に日数が減少していた（$p<0.05$，paierd-Wilcoxon検定）．有害事象は1例にめまい，1例に全身倦怠感がみられた．
【結論】本邦の片頭痛患者において，プロプラノロールを30mg投与すると，1ヵ月目から有意に頭痛日数，片頭痛日数が減少し，2ヵ月目で頭痛日数が投与前の約半減，片頭痛日数は約40%に減少し，6ヵ月後も効果は持続していた．低用量のプロプラノロールは本邦の片頭痛患者の予防療法に有用であると考えられた．

P(2)-324
難治性慢性頭痛に対する高用量アミトリプチリン療法の検討

静岡赤十字病院神経内科
今井　昇，鈴木淳子，黒田　龍，芹澤正博，小張昌宏

【目的】三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンはうつ病のみならずモノアミン増強作用による鎮痛効果により種々の疼痛疾患に用いられている．通常うつ病では150-300mg/日の高用量が，疼痛疾患には10-75mgの低・中用量が用いられているが，難治性非定型顔面痛には100mg以上の高用量で著効することがある．そこで今回我々は難治性慢性頭痛に対する高用量アミトリプチリン療法について検討した．【方法】対象は2006年7月から2011年10月までに他院で治療受けたが改善せず当院頭痛外来を受診した慢性頭痛患者のうち国際頭痛分類の片頭痛（MG），緊張型頭痛（TTH），薬物乱用頭痛（MOH）のいずれかの診断基準を満たし，アミトリプチリンを100mg/日以上処方した8例．年齢，性別，病型，アミトリプチリンの最大投与量，最大量投与時の併用予防薬，予後を検討した．アミトリプチリンは効果もしく容認できない副作用が出現するまで1-4週おきに10-20mgずつ増量した．【結果】受診時の年齢は20-87歳，平均40.1±21.2歳．性別は男女各4例．病型はTTHのみ2例，TTH+MOH1例，TTH+MOH+大うつ病1例，MG+MOH2例，MG+TTH+MOH2例．最大投与量は100mg6例，200mg2例．併用薬は無しが3例，ロメリジンのみ，トピラマート+バルプロ酸，リスペリドンのみ，リスケリドン+ヂュロキセチン，オランザピンのみが各1例．効果は頭痛は軽減しはじめた便秘を認め中止を希望し他剤に変更した1例を除き，他の7例では頭痛はほぼ消失もしくは軽減した．【結論】高用量アミトリプチリン療法はMOH，MG，TTHで有効な症例があり，種々の難治性慢性頭痛に低・中用量で無効でも容認できない副作用がなければ高用量を試みる価値はあると思われる．

P(2)-325
片頭痛治療におけるトリプタン系薬剤の臨床効果発現に関する理論的解析

[1]東海大学八王子病院神経内科，[2]東京薬科大学薬学部，[3]東海大学八王子病院薬剤科
徳岡健太郎[1]，高柳理早[2]，鈴木優司[3]，渡邊昌之[3]，
山田安彦[2]，新井佐知子[1]，本間一成[1]，安田高志[1]，北川泰久[1]

【目的】片頭痛の治療にセロトニン5-HT1B/1D受容体作動薬であるトリプタン系薬剤が繁用されている．本邦では5種類の薬物が市販されているが，それらの使い分けに関して十分なエビデンスが得られていないのが現状である．このため，臨床においてトリプタン系薬剤を適正に使用するためには，効果発現に関する理論的な解析が不可欠である．これまでに我々は，薬剤投与後における標的受容体への薬物の結合占有率に着目し，スマトリプタンの臨床効果について，剤形間の相違を補正し均一に評価できる指標を見出している．今回，本法がトリプタン系薬剤全般の評価に適用可能かを検討したので報告する．
【方法】本邦で市販されているトリプタン系薬物5種類を対象に，各薬物の分子量，セロトニン5-HT1Bおよび5-HT1D受容体への解離定数，日本人に投与した時の薬物動態学的パラメータ，血漿蛋白結合率等のデータを，公開されている医薬品関連資料および文献から収集した．そして，得られたデータをもとに，各薬剤を投与後の受容体結合占有率（Φ）を算出した．次いで，日本人を対象とした臨床試験における頭痛改善率とΦとの関係性について検討した．
【結果】各薬剤投与後の，血中薬物濃度およびΦの経時推移は，薬剤毎あるいは受容体のサブタイプ毎に相違が見られた．また常用量単回投与時における最大Φ値も，薬剤毎に差が見られた．一方，効果評価時間までのΦの時間曲線下面積（AUCΦ）を速度因子で補正したパラメータ（AΦ・AUCΦ）を用いて頭痛改善率との関係性を検討したところ，それらの間に薬剤によらず良好な関係が得られた．
【結論】本解析法を用いることにより，トリプタン系薬剤の臨床効果を均一な指標で理論的に評価できることが示され，この指標を用いることで適正な投与方法を検討できる可能性が示唆された．

P(2)-326
Restless legs syndrome における気分障害の検討

[1]宇都宮中央病院神経内科，[2]獨協医科大学神経内科，[3]獨協医科大学越谷病院神経内科
加治芳明[1]，大内慶太[2]，宮本雅之[2]，宮本智之[3]，渡邉由佳[2]，
平田幸一[2]

【目的】Restless legs syndrome（以下RLS）に合併する気分障害（うつ，apathy）の有病率とその特性について検討を行った．
【方法】国際RLS研究班の診断基準を満たす47症例（男性17例，女性30例，平均年齢64.9±15.1歳，平均罹病期間：177.4±284.7ヶ月）に対し，MINI構造化面接法における大うつ病性障害（以下MINI），Beck Depression inventory2（以下BDI2），邦訳版apathy score（以下AS），及び日本語版Temperament and Character Inventory（以下TCI）を施行した．またRLSの重症度評価にはInternational Restless Legs Syndrome Rating Scale：IRLS）を用いた．以上より<1>MINI・BDI2とASを指標にしたRLSにおけるうつ，apathyの有病率の算出及びIRLS，年齢，罹病期間，性差との関連を検討，<2>RLSに伴ううつ群/非うつ群，及びapathy群/非apathy群それぞれにおけるTCIの4次元の気質[新奇性追求(NS)，損害回避(HA)，報酬依存(RD)，固執（PS）]及び3次元の性格［自己志向（SD），協調（CO），自己超越（ST）］の傾向について解析を行った．
【結果・考察】<1>うつの有病率は14.9%，apathyは42.6%と一般人口と比較し高頻度であった．しかし，IRLS-AS間に以外には有意な相関関係は得られず，気分障害の原因としてRLSの症状に起因する心因反応以外の要素も存在する事が示唆された．<2>非うつ群に対し，うつ群でHAが有意に高値，SDが有意に低値であった．また非apathy群に対しapathy群はHAが有意に高値，SD，CO，STが有意に低値であった．特にうつ群でみられた「高いHA，低いSD」で示される人格の特徴は一般の内因性うつ病の否定的認知と一致している．HAはセロトニンとの関連性が指摘されており，RLSに伴ううつと内因性うつ病の病理学的な共通項を反映している事が示唆された．
【結論】RLSは高頻度で気分障害を合併するが，必ずしもRLSの重症度とは関連性がなく，診察・治療の際に留意すべきと思われた．

P(2)-327
下肢静止不能症候群（RLS）の診断と紹介過程の問題点

[1]関西電力病院神経内科，[2]京都大学高次脳機能総合研究センター
立花直子[1]，村上永尚[1]，杉山華子[1]，小栗卓也[2]，濱野利明[1]，
福山秀直[2]

【目的】下肢静止不能症候群（RLS）には客観的な診断の決め手がなく，病態生理や自然経過もよくわかっていないことに加え，誰が専門医として診療の主体となるべきかというコンセンサスが得られていない．このような状況の下，神経内科内の睡眠覚醒外来の受診者でRLSが疑われた患者の受診過程の実態について考察する．
【方法】2005年5月から2011年11月の期間において，当院睡眠覚醒外来，神経内科外来をRLS疑いにて紹介もしくは自ら受診した連続57例（男性24例，女性33例）について，後方視的にその受診経路，受診理由，最終診断，臨床上の問題点を検討した．
【結果】RLSと診断された50例中，13例は，RLSに関する情報を新聞，テレビ，インターネットなどで知って直接当院を受診，9例は1箇所以上の医療機関を受診していたが，診断がつかず，どこにも紹介されないままRLSに関する情報を得て自ら当院を受診，19例は他院や院内からの紹介例であり，そのうち13例は医師がRLSを疑って紹介，3例は他の疾患を疑って紹介，3例は患者がRLSと自己診断して紹介を依頼された結果であった．残りの9例の内訳は，前医でのコントロール不良での受診5例，治験終了後放置されて行き場所がないための受診2例，他の睡眠関連疾患で通院中の症例での新規発症2例であった．
RLSが否定された7例中，4例では自身がRLSであるという信念が強固であり，うち3例はすでに他院でRLSとして治療を受けていたため，了解を得ることに難渋した．
【結語】RLSは一般の医療従事者には十分に認知されておらず，適切に診断されにくいと同時に，紹介とエラルキーが確立していないという問題点がある．一方，Direct-to-Consumer-Advertisingが先行しすぎた結果，非特異的な症状（感覚障害，不眠，焦燥感など）をもつ患者の中でこの診断にとびつく人が増える危険性がある．

P(2)-328
下肢静止不能症候群（RLS）の診断過程における睡眠ポリグラフィと神経伝導検査の有用性と限界

[1]関西電力病院神経内科，[2]関西電力病院睡眠関連疾患センター
村上永尚[1]，立花直子[2]，杉山華子[1]，谷岡洸介[1]，濱野利明[1]

【はじめに】下肢静止不能症候群（RLS）の診断には4項目から成る診断基準があるが，本人申告の症候に頼っており，病理といった客観的な診断の決め手がないことがRLS診療をときに困難なものにする．【目的】当院にて診療した患者群を検討し，RLSと診断するためのPSGとNCSの有用性と限界を考察する．【方法】2010年4月から2011年11月の期間において，当院睡眠覚醒外来，神経内科外来を受診し，RLSを疑われた患者19例（男性6例，女性13例）について全例検討した．そのうちRLSと診断したものは10例，RLSに他の疾患が付随したものは2例，RLS-mimic diseaseと診断したものは5例であった．確定診断には至らなかったがRLSを否定したものは2例であった．19例について，症状，罹病期間，重症度，睡眠ポリグラフィ（12例についてattended neurobehavioral PSGを実施），神経伝導検査（NCS）を診療録より後方視的に検索した．【結果】RLSと診断された10例中PSGは5例で施行したが，いずれもRLSの診断をより強固なものにした．RLSに何らかの病態が合併している2例では2例ともPSGが診断に役立った．RLS mimic disease例またはRLSを否定した症例は7例であり，いずれの症例もPSGとNCS，治療への反応性といった臨床経過を含めて総合的に判断した．【結語】attended neurobehavioral PSGは患者の夜間の行動と睡眠状態を確認するための手段として，NCSは末梢神経障害の合併の有無を知る手段として有用であるが，small fiber neuropathyの鑑別ができないという限界がある．RLSとして非典型的な症例に対して，複数の検査や治療の反応性といった経過観察を組み合わせて診断し，RLSの病態を整理して考えていく必要がある．

P(2)-329
RESTLESS LEGS SYNDROME-MIMIC DISEASES における脛骨神経F波持続時間の検討

枚方公済病院神経内科
兒玉光生

【目的】原発性Restless Legs Syndrome（RLS）ではF波持続時間（FWD）とCutaneous Silent Periodが診断に有用であると報告されているが，RLSの4つの診断基準では原発性RLSからRLS-Mimic Diseasesを除外することが困難である．不快な感覚のために脚をじっとしていられず，動かしたくなる不快感を示すRLS-Mimic Diseasesと，投薬を受けていない正常コントロール群で，脛骨神経のFWDを比較した．【方法】問診と血液検査，電気生理学的検査，画像検査にて本態性および二次性のRLSを除外してRLS-Mimic Diseasesと診断した7名と，性別，年齢，身長をマッチマッチさせた正常群7名において，16回の脛骨神経F波刺激にて得られたF波のなかでピーク間振幅が40μV以上のF波を選び，平均FWD，最大FWD，M波持続時間と平均FWDの比，M波持続時間と最大FWDの比を検討した．【結果】RLS-Mimic Diseaseでは平均FWD，最大FWDが延長し，M波持続時間と平均FWDの比，M波持続時間と最大FWDの比が上昇した．【考察】FWDの延長は原発性RLSだけでなくRLS-Mimic Diseasesでも認められた．FWDの延長は，不快な感覚のために脚をじっとしていられず，動かしたくなる不快感を示すマーカーになると思われる．

P(2)-330
Restless legs syndrome の膝高

[1]久米クリニック，[2]澤田病院，[3]ファイザー株式会社統計コンサルティンググループ
久米明人[1]，佐藤英麿[2]，野々村浩光[2]，長尾吉正[2]，
古田昭春[2]，澤田重樹[2]，栗林和彦[3]

【目的】Restless legs syndrome（RLS）の中で遺伝的要因が大きくRLSを発病しやすい体質を持つと考えられる特発性RLS患者と，RLSの代表的な環境要因である腎不全に罹患してもRLSを発病しない，すなわちRLSを発病しにくい体質を持つと考えられるRLSのない透析患者において，下肢の発達を比較すること【方法】1．特発性RLS 85例（男/女＝31/54，平均年齢51.5±SD15.2歳）と非RLS透析患者142例（同83/59，63.3±12.7歳）で身長，座高，ニーハイキャリパーを用いて膝高を測定した．2．測定値から症例毎に脚長，脚長/身長，膝高/身長を求めた．3．共分散分析モデルを用いて，性，年齢，身長で調整して脚長/身長，膝高/身長を疾患間で比較した．【結果】脚長/身長では性差がみられたが（$p<0.00$）疾患間の差はなかった（$p=0.44$）．膝高/身長では疾患と性による差が認められ（疾患 $p<0.00$，性 $p<0.00$），寄与率は疾患10.9%，性3.4%だった．膝高/身長は男性では特発性RLS（調整平均29.81±SE 0.15）と非RLS透析患者（同30.08±0.09）に差はなかったが（$p=0.08$），女性では特発性RLS（同29.45±0.12）が非RLS透析患者（同30.03±0.11）より有意に小さかった（$p<0.00$）．【考察】報告されたRLS関連遺伝子の多くはヒトの発達を司るもので，特に関連性の強いMEIS1は下腿，脊髄運動神経，末梢神経感覚器官の発達に関与している．膝高/身長の変動に対する疾患の寄与率は大きなものではないが，女性の特発性RLS患者で非RLS透析患者よりも膝高/身長が小さかったことは，RLS発病に関する遺伝的要因が大きい特発性RLS患者では，RLSを発病しにくい体質の非RLS透析患者よりも，胎生期から成長過程においてMEIS1などのRLS関連遺伝子の影響でRLSを発病しやすい下腿へ発達した可能性がある．

P(2)-331
単相性4連発磁気刺激法（QPS）での刺激条件の検討

福島県立医科大学神経内科
中村耕一郎，榎本博之，望月仁志，小林俊輔，榎本　雪，
グロイス純，宇川義一

【目的】近年反復経頭蓋磁気刺激法を用いたヒトの皮質興奮性変化の研究が広く行われている．また，より効果的な刺激法として単相性4連発磁気刺激法（QPS）が開発され，運動野興奮性を双方向に変化させることがわかってきた．しかし，各種の刺激パラメーターと効果との関係についての検討は十分とはいえない．そこで刺激時間，刺激回数，刺激パルス数に着目して検討した．
【方法】健常成人7名を対象とし，文章による同意を得た．刺激部位は左運動野，第一背側骨間筋（FDI）の motor hot spot とした．7名各々に，(1) 刺激時間30分，総パルス数1440，(2) 刺激時間15分，総パルス数1440，(3) 刺激時間30分，総パルス数960，(4) 刺激時間30分，総パルス数720の4条件の QPS（ISI＝5ms，50ms）を行い，刺激前後で運動誘発電位の振幅比を算出した．
【結果】刺激時間15分の群では従来の QPS と総パルス数が同等でも後効果を認めなかった．刺激時間30分では，総パルス数を2/3に減じた群では従来の効果に比してやや弱く，総パルス数を1/2にした群では有意な効果が得られなかった．
【考察】従来の報告では，QPS（ISI＝5ms，IBI＝5sec）において刺激時間15分，20分では促通効果が得られなかった（Hamada et al., 2007）．これらの刺激条件では刺激回数が720，960パルスと少ないために促通効果が得られなかった可能性があるが，今回の結果では刺激時間が従来より短い群では有意な効果を認めず，刺激パルス数を2/3に減じた群では，従来の条件には劣るものの促通効果が認められた．
【結論】QPS の運動野に対する効果には30分という刺激時間が重要と考えられた．

P(2)-332
単相性4連発磁気刺激法（Quadripulse　stimulation；QPS）の効果に対する随意運動の影響

福島県立医科大学病院神経内科
門脇　傑，榎本博之，グロイス淳，中村耕一郎，榎本　雪，
小林俊輔，望月仁志，宇川義一

【目的】単相性4連発磁気刺激法（Quadripulse　stimulation；QPS）は，従来の反復磁気刺激法に比して大脳運動野の興奮性をより強力に変化させることが報告されている．一方，経頭蓋磁気刺激的手法を用いた他の興奮性変化の誘導法である paired associative stimulation（PAS）や theta burst stimulation（TBS）では被検筋の随意収縮による効果の減弱や反転などの影響が報告されている．しかしながら，QPS では，随意収縮時の運動閾値が刺激前後では変化しないことは報告されているが，随意収縮が QPS の効果そのものに対して与える影響については検討されていない．そこで，本研究ではこの点について明らかにする．【方法】健常成人7名を対象として，文章による同意を得た．刺激部位は左運動野，右第一背側骨間筋（FDI）の motor hot spot とした．QPS は促通効果をもたらす ISI＝5 ms（QPS5），30分に設定した．QPS5前後での右 FDI の運動誘発電位（MEP）を QPS 前および QPS 刺激60分後まで断続的に測定し，QPS 刺激前後の MEP 振幅比をもって運動野興奮性の評価とした．次に，他の条件は同様とし，QPS 後20分の時点で随意運動を被検筋において行い，計測を行った．【結果】7名全員において，QPS5による促通効果を認めた．また，刺激後20分まで同様の効果を確認後，随意収縮を行った試行では，QPS5による促通効果が減弱した．【結論】QPS によって生じた促通効果は効果発現後の随意収縮によって影響を受ける．

P(2)-333
小脳半球の左右差について

[1]藤沢市民病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
川本裕子[1]，小山主夫[1]，仲野　達[1]，黒岩義之[2]

【目的】健常人において非利き手の筋緊張が低下していることを以前報告した．原因として，握力の違い，非利き手は利き手に対して相対的小脳性運動失調となる可能性について考えた．小脳半球の体積に左右差があるか検討する．【方法】対象は2011年4月から11月に当院に入院した小脳梗塞を除く心原性脳塞栓症の10例（全例右利き，平均年齢73.3歳，男性6例，女性4例）．陳旧性梗塞の多い症例は除き，虚血の影響は受けていないものとした．入院時の MRI の T1画像で橋下部，延髄上部，中部のスライスで左右小脳半球の面積計測し左右差を検討した．【結果】それぞれの部位での左右小脳半球の面積の比（右/左）を計測した．橋下部では平均1.059，延髄上部では平均1.024，延髄中部では平均0.983であった．すべての平均は1.022であり約2%左と比較して右小脳半球の面積が大きい結果となった．【結論】小脳半球は左と比較して右が大きい傾向にあり，左は相対的小脳機能低下にあるといえる可能性がある．

P(2)-334
季節的に発症した急性前庭神経炎の臨床的解析

京都市立病院神経内科
大井長和，十川純平，藤田篤史，松山裕文，植松未帆，
藤竹純子

(目的) 急性前庭神経炎（acute vestibulitis，以下，AV）の臨床的像の解析をすること
(対象と方法) 2011月7月から同年9月の間に入院加療をした急性前庭神経炎の7症例について，神経学的所見，脳 MRI/MRA 所見，髄液所見，ウイルス抗体価，症状の持続期間，治療法について解析をした．
(結果) AV の診断は，日本平衡神経科学会の診断基準に従った．いずれの症例も先行感染を認めなかった．患者数は7例で，男4名，女性3名で，年齢分布は60歳~70歳：3名，71歳-80歳：3名，80歳：1名で，primary position で右向きの水平性回旋性眼振5例，左向き水平性回旋性眼振2名を認め，この眼振は全眼位で認めた．Halmagyi-Curthoys 試験は病変側への回転で corrective　saccade を認めた．脳 MRI/MRA を4名に施行するも，いずれも異常所見を認めなかった．髄液検査を4例に施行し，2例で髄液蛋白の増加を認めた．血液中の帯状疱疹および単純ヘルペスの抗体価の有意の増加を7例とも認めなかった．歩行障害を含む ADL 障害の持続は，2日間から11日間（平均5.8日間）で，以後軽快した．治療は，髄液蛋白の高値を認めた1例にメチルプレドニンのパルス療法（1g/day を3日間）とパラシクロビル塩酸塩（1000mg/day）を施行し，他の6例はベタヒスチンメシル酸塩（18mg/day）を入院日から退院時まで投与した．前例とも退院時には，めまいが，著明に軽快あるいは消失を求めた．
(結論) 夏から秋に掛けて多発した前庭神経炎であり，疫学的にその原因としてヘルペス感染性を疑うも，特定はできなかった．いずれの症例も水平性回旋性眼振をしめし，水平性あるいは前三半規管の病変を示唆するも，MRI で異常がなく，血管障害の可能性は低かった．予後は良好で，短期入院で退院した．その病巣は右病変が多いが，今後症例を多くして左右差の検討が必要である．

P(2)-335
めまいに関する講演会への参加医師の内訳：めまいはどの科が診療するのか？

[1]平塚共済病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
城倉　健[1]，中江啓晴[1]，山本良央[1]，池田真悟[1]，黒岩義之[2]

【目的】めまいは頭痛やしびれと並んで神経内科を受診する患者の主訴として最も一般的なものの一つと考えられてきた．しかしながら実際には，多くの施設においてめまいは一般内科や耳鼻咽喉科で診療されている．そこで今回は，神経内科医のめまい診療に対する関心や意欲を把握することを目的とした．【方法】2008年10月から2011年9月までの3年間に開催されためまい関連の講演会のうち，当院神経内科医師が関わったものについて，参加した医師の専門科別の内訳を検討した．【結果】観察期間中に検討対象となるめまい関連の講演会は12回開催された．総参加医師数は578名で，このうち神経内科医は89名（15.4%）であった．一方，耳鼻咽喉科医は134名（23.2%），プライマリケア医を含む一般内科医は251名（43.4%）であった．講演会を主導した科別の検討では，神経内科医は内科主導の講演会においても参加医師295名中58名（19.7%）に過ぎず，耳鼻咽喉科主導の講演会に至っては参加医師283名中31名（10.9%）のみであった．【結論】神経内科医のめまい診療に対する関心や意欲は高いとは言えず，めまい患者が脳疾患を最も心配する現状と乖離している．

P(2)-336
糖尿病患者における短趾伸筋萎縮に伴う下肢の神経学的変化

青森県立中央病院神経内科
馬場正之，鈴木千恵子，木村珠喜，新井　陽，西嶌春生，
三木康生，上野達哉，羽賀理恵，今　智矢，船水章央，
冨樫尚彦，冨山誠彦

【背景】糖尿病神経障害（DPN）は感覚障害を主徴とするが，電気生理学的には F 波異常が高率にみられるなど，運動神経障害は初期から存在すると推定されるが，DPN における初期運動神経障害徴候は注目されていない．【目的】糖尿病患者で短趾伸筋（EDB）筋萎縮と他の下肢神経徴候ならびに電気生理学的所見との関連を検討し，EDB 筋萎縮の診断学的意義を明らかにする．【方法】糖尿患者234例（平均年齢59±11歳，男：女＝138：96，平均罹病期間8.0年，平均 HbA1c9.3%）で，EDB 筋萎縮と下肢神経学的所見（感覚系自覚症状，アキレス反射，振動覚，痛覚/皮膚潰瘍，足外観）を評価し，ミシガン DPN インデックスを算出．EDB 筋萎縮判定は，安静時視診で明瞭な筋腹：0度，安静で分かり難いが趾背屈で明瞭化：一度，趾背屈視診で不明瞭だが筋腹触知：二度，背屈でも筋触知なし：三度．全例で腓骨・腓骨神経運動および腓腹神経感覚伝導検査を施行．下肢筋障害のない神経疾患患者49名（平均年齢61歳）を対照として EDB 筋萎縮頻度を比較．
【結果】対照群の EDB 筋萎縮は一度11名（22%）のみ，二度以上の筋萎縮例は無なかった．DM 群では0度36名，一度78名，二度81名，三度39名で，二度以上の中高度萎縮が51%を占めた．萎縮度増加に伴いミシガン DPN インデックスは0度2.3，一度3.3，二度3.7，三度4.8と増加し，各群の EDB-CMAP 振幅は0度2.8mV，一度1.3mV，二度0.8 mV，三度0.3mV と筋萎縮の度合いと並行的に減少した．腓骨神経 CMAP と腓腹神経 SNAP は0度10.1mV と6.1uV，一度9.0mV と5.8uV，二度7.7mV と5.8uV，三度2.9mV と2.0uV で，EDB 筋萎縮度と誘発電位振幅低下は平行した．
【まとめ】EDB 筋萎縮は足感覚障害・腱反射異常・皮膚変化などの障害徴候の悪化ならびに腓骨神経 CMAP や腓腹神経 SNAP 低下度とも並行した．この結果は EDB 筋萎縮が下肢運動感覚神経障害の部分徴候である事を示す．
【結論】EDB 筋萎縮は積極的に診断に取り入れるべきである．

P(2)-337
携帯型末梢神経検査装置 PNS-7000を用いた糖尿病患者における痛覚閾値の検討

青森県立中央病院神経内科
村上千恵子，船水章央，今　智矢，羽賀理恵，上野達哉，
西嶌春生，三木康生，新井　陽，木村珠喜，冨山誠彦，
馬場正之

【背景・目的】糖尿病患者において，神経障害は患者のQOLに大きな影響を与える．従ってより早期から治療介入することが求められている．糖尿病性神経障害では，病理学的に皮膚無髄線維の脱落が発症早期から生じることが報告されているが，従来行われている神経伝導検査は，大径有髄線維の機能を評価するものであり，発症早期の糖尿病性神経障害を評価するのに適しているとはいえない．そこで，我々は，Aδ線維を選択的に刺激する痛覚閾値測定装置（携帯型末梢神経検査装置PNS-7000）を用い，早期の糖尿病性多発神経障害の患者において皮膚無髄神経脱落による痛覚閾値の亢進が生じているか否かについて検討を行った．
【方法】対象は2型糖尿病患者でかつ糖尿病性多発神経障害の病期分類（糖尿病性神経障害を考える会　末梢神経2006）で前症候期及び無症状期の糖尿病性多発神経障害と考えられる患者20名，健常成人20名をコントロール群とした．刺激装置は，携帯型末梢神経検査装置PNS-7000（日本光電）を用いた．足背に刺激電極をおき刺激時間0.2msecの微小電気刺激をおこなった．刺激強度を調整し，患者自己申告による最小痛覚閾値を測定しコントロール群と比較検討した．
【結果】最小痛覚閾値は，コントロール群で0.03±0.1mA，糖尿病患者群では0.059±0.11mAであり糖尿病患者群で有意に痛覚閾値は亢進していた．
【結論】糖尿病性多発神経障害患者においては，臨床的に神経症状を認めない時期においても早期から痛覚閾値が亢進している．携帯型末梢神経検査装置PNS-7000は糖尿病性神経障害の早期診断に役立つ可能性がある．

P(2)-338
血管炎性ニューロパチーにおける電流知覚閾値（CPT）測定の有用性

[1]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学医学部神経内科
齊藤麻美[1]，高橋慶太[1]，岸田日帯[1]，島村めぐみ[1]，黒岩義之[2]

【目的】血管炎によるニューロパチーは虚血による軸索障害であり，下肢，遠位優位で痛みを伴うことが多いとされる．通常の神経伝導検査では知覚神経の振幅低下が検出されるのみで，症状と相関しない事が多い．今回血管炎性ニューロパチーに対し下肢の電流知覚閾値（CPT, Current Perception Threshold）を測定し，知覚障害の他覚的，定量的な評価を試みた．【方法】当院の血管炎性ニューロパチー患者5症例（ウェゲナー肉芽腫症1例，顕微鏡的多発血管炎1例，Churg-Strauss症候群3例）を対象とし，Neurometer（Neurotron社製CPT/C）を用いて5Hz，250Hz，2000Hzの3周波数の電気的サイン波刺激におけるCPTを測定した．これはそれぞれ知覚神経のAβ，Aδ，C線維に相当する．この測定値をあらかじめ決められた正常値や臨床症状と比較し，検討を加えた．【結果】5症例中3症例で2000Hzと250Hz優位にCPTの明らかな上昇または低下を認め，径の太い線維から始まる虚血による知覚神経障害として矛盾しない．また知覚過敏を有する3症例では5Hz, 250HzでのCPTが低い傾向を示した．さらに治療後に再測定を行った3症例では，2症例で全体的なCPTの改善を認め，1症例では5Hz，250Hzでの知覚過敏が改善した．【結論】CPT測定は，血管炎性ニューロパチーの病態と経過の把握に有用であった．今後の更なる結果の蓄積と検討が必要である．

P(2)-339
複合筋活動電位（CMAP）持続時間に対するlow-cut filterの影響は，健常者とCIDP患者とで異なる

[1]杏林大学病院第一内科（神経内科），[2]帝京大学神経内科，[3]千葉大学神経内科，[4]Tokyo Metropolitan EDx Forum
大石知瑞子[1]，園生雅弘[2]，桑原　聡[3]，磯瀬沙希里[3]，
岩波知子[2]，千葉厚郎[1]，Tokyo Metropolitan EDx Forum[4]

【目的】複合筋活動電位（CMAP）持続時間は脱髄の指標のひとつとして近年注目されおり，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）のEFNS/PNS診断基準にも採用されている．しかし，持続時間はlow-cur filterに影響をうけ，特にCMAP持続時間が長いときに，filterの影響を強く受けることが予想される．しかし，神経伝導検査におけるlow-cut filterは，施設ごとに異なり標準化されていない．ここで，CMAP持続時間を規定する因子が異なる健常者とCIDP患者とでは，filterの影響の仕方が異なる可能性がある．本研究ではこの点に関して検討した．【方法】対象は健常者34例とCIDP17例．正中（短母指外転筋記録と橈側手根屈筋記録），尺骨，腓骨神経の4記録を選び，遠位CMAPのlow-cut filter 10 Hzと20 Hz同時記録でのそれぞれの持続時間を測定した．また，20 Hz/10 Hzの持続時間比も計算し，10 Hz持続時間との相関を検討した．【結果】全例20 Hzで持続時間は短くなったが，健常者では10 Hz持続時間と20 Hz/10 Hz持続時間比との間に有意な負の相関（r=-0.33）が見られたのに対し，CIDP患者では相関がなかった（r=0.07）．【結論】CMAP持続時間に対するlow-cut filterの影響は，持続時間が長い程強く現れることが予想されるが，CIDPではこの関係がみられなかった．これは，CIDPでの持続時間延長は個々の筋線維の活動電位延長ではなく，時間的分散によるためと考えた．このことからは，以下の3つのことが推測される．1. CIDPにおけるCMAP持続時間の測定において，low-cut　filterの違いはあまり重要ではない．2. 正常値の構築においては，low-cut filterの標準化が必要である．3. low-cut filterを大きくすると，健常者とCIDP患者の持続時間の違いを顕著化し，異常検出感度が上がる可能性がある．しかし現実には我々の器械では20 Hzのlow-cut filterを用いると刺激アーチファクトが大きく混入し，持続時間測定には適さなかった．

P(2)-340
健常者でのF波の研究（16回刺激と96回刺激の比較）

[1]自治医科大学神経内科，[2]小山市民病院神経内科
澤田幹雄[1]，中尾鉱一[2]

【目的】健常者におけるF波について，16回刺激および96回刺激と刺激回数を変えて測定された結果をパラメータ毎に比較検討する．【方法】対象は健常者35名．F波の各パラメータを以下のように定義した．F波：基線から陰性成分頂点までの電位差が40μVを越えた波形，出現頻度：各刺激においてF波が出現した頻度，最小潜時：F波潜時の中で最短の潜時，平均潜時：F波潜時の平均値，最大潜時：F波陰性成分が最後に基線を横切った時の潜時の中で最長のもの，最大振幅：F波の中で基線から陰性成分頂点までの電位差が最大のもの，平均振幅：基線から陰性成分頂点までの電位差の平均値．これらについて，16回刺激と96回刺激での値を正中（以下Mと略），尺骨（以下Uと略），腓骨（以下Tと略），総腓骨（以下Pと略）神経で計測した．【結果】健常者での測定結果を，M，U，T，Pの順に，16回，96回刺激での値に分けて以下に示した．出現頻度：M（14.1，79.9），U（15.2，90.6），T（16.0，96.0），P（6.6，39.5），最小潜時（msec）：M（19.9±1.5，19.3±1.4），U（20.7±2.0，20.1±1.9），T（40.4±3.3，40.0±3.1），P（39.6±3.0，39.3±4.6），平均潜時（msec）：M（21.7±1.5，21.6±1.4），U（22.3±2.2，22.1±2.1），T（42.8±3.3，43.6±4.1），P（39.8±10.9，43.2±4.3），最大潜時（msec）：M（31.9±3.6，34.1±3.5），U（31.6±2.7，33.6±3.0），T（57.6±5.6，59.9±5.4），P（45.8±18.2，55.6±5.8），最大振幅（μV）：M（465，729），U（357，678），T（517，773），P（240，269），平均振幅（μV）：M（200，195），U（191，200），T（281，284），P（117，113）．【結論】F波潜時，F波振幅とも平均値については16回刺激と96回刺激では差はわずかであるが，最大値あるいは最小値を求めるものでは刺激回数により測定値が変化する傾向があることが示された．すなわち，F波検査ではパラメータによっては，刺激回数が正常値に影響しうることが本研究で示された．

P(2)-341
感覚神経における電気刺激の刺激持続時間と疼痛強度の関連

[1]大阪市立大学付属病院老年科・神経内科，[2]帝京大学医学部付属病院神経内科
田村暁子[1]，園生雅弘[2]，竹内　潤[1]，山川義弘[1]，武田景敏[1]，
山本圭一[1]，正木秀樹[1]，伊藤和博[1]，安宅鈴香[1]，蔦田強司[1]，
嶋田裕之[1]，三木隆己[1]

【目的】神経伝導検査に用いる電気刺激は，持続時間が短い程痛くないと一般に信じられており，欧米では0.05∽0.1 msなどの短い刺激持続時間が推奨されている．前回，我々は運動神経で，0.05 ms，0.1 ms，0.2 ms，1.0 msの4種類の持続時間とその痛みとの関連を検証した．最大上刺激などの同じ生体効果を現す刺激強度に設定すると，持続時間が短いほど痛くないとは限らず，0.2 msにおける痛みが最も小さかった．今回は，感覚神経で同様の検討を行った．【方法】対象は健常者28例（26∽62歳，34±7.5歳，男13，女15）．正中神経の手関節部刺激で，示指の感覚神経活動電位（SNAP）を導出した．0.05 ms，0.2 ms，1.0 msの3種類の刺激持続時間において，それぞれSNAP振幅が飽和する最大刺激強度を求め，その20%増しの最大上刺激電流値をあらかじめ決定した．3つの持続時間から2つを組にして1試行とし，それぞれの持続時間による最大上刺激を5Hz10発を1連として，5秒間おいて順に与え，どちらが痛いかを申告してもらった．前後を入れ替えたものも含めて計6試行を行った．2つの持続時間の痛みの差をスコア化し，持続時間ごとに合計して比較した．スコアが大きい程痛みが強くなる設定とした．【結果】全被検者を平均すると，痛みスコアは0.05 msが4.1±1.6点，0.2 msが2.6±1.2点，1.0 msが5.3±1.5点で，0.2 msにおける痛みが最小で，他の2つの持続時間に比べて有意に痛くなかった．【結論】強さ－時間曲線にはレオベースが存在するので，一般的に持続時間が長い程大径線維に選択的な刺激になり，小径線維由来の痛みを軽減するのに有効と考えられる．しかし，実際には，理由は不明だが，0.2 msでの痛みが最小となった．いずれにしても，感覚神経においても，運動神経と同様に我が国で広く用いられている0.2 msの刺激持続時間が最も適切であると考えられた．

P(2)-342
POEMS症候群とCIDPの脱髄のメカニズムの比較：軸索機能検査法による検討

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
三津間さつき，三澤園子，澁谷和幹，磯瀬沙希里，
那須彩子，関口　縁，金井数明，桑原　聡

【目的】POEMS症候群は末梢神経障害を中核として多臓器病変を伴う全身性疾患であり，血管内皮増殖因子（VEGF）の上昇が病態に深く関与している可能性が指摘されている．本症候群のニューロパチーは脱髄が主体であるが，その病態はまだ不明の点が多い．軸索機能検査法を用い，同様の後天性脱髄疾患である慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）との比較の観点から，ニューロパチーのメカニズムについて検討する．
【方法】対象は未治療のPOEMS症候群12例（平均年齢54.3才，男性9例），CIDP10例（平均年齢56.8才，男性6例），正常対照30例（平均年齢56.1才，男性11例）とした．CIDPは前腕部に伝導速度遅延のある症例に限定した．軸索機能検査システムを用いて手首部の正中神経（運動）の軸索特性を評価し，比較検討した．
【結果】前腕部の伝導速度はPOEMS症候群とCIDP間に有意差はなく同程度の脱髄を反映していると考えられた．CIDPでは閾値電気緊張法により正常対照と比較してfanning-outの傾向を認め脱髄による髄鞘抵抗の減少を示唆する所見と考えられた．また，強さ・時間曲線の時定数は有意差がなかった．一方，POEMS症候群では閾値電気緊張法の所見は正常対照と比較し有意な差はなかった．強さ・時間曲線の時定数は正常対照より延長の傾向はあったが有意差には至らなかった．
【結論】POEMS症候群の末梢神経病理所見では，脱髄に加え，びまん性の神経束内浮腫，微小血管の閉塞，遠位に強い軸索変性等が報告されている．上記所見は脱髄の影響に加え，浮腫による圧迫と虚血による軸索膜の脱分極方向への偏倚，軸索変性によるNaチャネルの発現増加などの複雑な関与に由来する可能性がある．POEMS症候群において軸索機能検査はニューロパチーのメカニズムの検討，CIDPとの鑑別の一助になる可能性がある．

P(2)-343
C線維選択的刺激による交感神経皮膚反射（SSR）求心路および遠心路の伝導速度

[1]横浜市立大学市民総合医療センター総合診療科，[2]横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床検査部
長谷川修[1]，奈良典子[1]，石井みゆき[2]

【はじめに】SSRは末梢刺激により生じる交感神経性発汗を検知する臨床検査である．SSRの求心路は様々，中枢路は多シナプス路，遠心路は脊髄の有髄交感神経ニューロンを経て，傍脊髄の交感神経節から無髄C線維がエクリン汗腺に至る．今回，C線維やAδ線維への選択的刺激を用いて，求心路および遠心路の伝導速度を求めた．【対象および方法】健常者2名の右手掌，肘，足底，膝の4ヵ所に記録用表面電極を配置し，暖かい部屋で白湯を飲用後，足背，手関節，膝，肘でC線維あるいはAδ線維を選択的に，1分に1回以下の頻度で電気刺激した．刺激には表皮内刺激（IES）を用い，C線維刺激には内筒を陽極とし，お互いを10 mm離した三角刺激電極から，20msec間隔で上昇・下降時間が1msecの三角波3発のtrain刺激を行った．Aδ線維刺激には内筒を陰極とし，Aβ刺激にはair puffを用いた．【結果】C線維刺激は苦痛なく容易に行え，応答時間は肘刺激で0.85秒，肘-手掌および膝-足背に約0.2秒を要し，求心路伝導速度は1m/sec強と計算された．発汗潜時は，手掌刺激-手掌記録で2.2秒，足背刺激-手掌記録で2.6秒，手掌刺激-足底記録で2.6秒，足背刺激-足底記録で2.9秒であった．手掌と足底の潜時には0.3ないし0.4秒の差があり，これは脊髄＋末梢神経の伝導時間に相当した．AδおよびAβ線維刺激：AβとAδ刺激とで大差なく，応答時間は足背刺激で約0.4秒，発汗潜時は手掌刺激-手掌記録で1.4秒，手記録と足記録で0.4秒の差があり，有髄線維から成る節前線維の伝導時間を無視すると，遠心路の伝導速度も約1m/secと計算された．【結論】C線維が関与するSSRの求心路・遠心路の伝導速度はともに1m/secと計算される．

P(2)-344
表皮内電気刺激による痛覚誘発電位を用いた神経障害性疼痛の病態

[1]千葉東病院神経内科，[2]千葉大学大学院医学研究院神経内科学，[3]自然科学研究機構生理学研究所感覚運動調節研究部門
磯瀬沙希里[1]，三澤園子[2]，大森茂樹[2]，金井数明[2]，
澁谷和幹[2]，関口　縁[2]，那須彩子[2]，別府美奈子[2]，
三津間さつき[2]，乾　幸二[3]，柿木隆介[3]，桑原　聡[2]

【目的】神経障害性疼痛は神経系の障害に起因する疼痛で慢性疼痛の主因の一つである．疼痛の慢性化の過程で末梢及び中枢における興奮性変化が生じると考えられているが病態には不明の点も多い．小径線維（Aδ・C線維）をそれぞれ選択的に刺激できる表皮内刺激電極を用いて感覚誘発電位を記録し，慢性期神経障害性疼痛患者において中枢性の興奮性変化の評価が可能かについて検討する．
【方法】対象は，神経障害性疼痛患者7例，正常対照26例である．神経障害性疼痛患者の基礎疾患は糖尿病性等の多発ニューロパチー（5例），脊髄炎などの脊髄疾患（2例）であり，罹病期間の平均は21ヶ月（3-38ヶ月）であった．また，Visual Analogue Scaleによる自覚的疼痛の程度は30-100（中央値70）であった．表皮内刺激電極により手首，足背においてAδ及びC線維を選択的に刺激し，Cz・両耳朶に記録電極をおき，感覚誘発電位をそれぞれ記録した．
【結果】正常対照において，Aδ線維刺激では平均潜時上肢344ms（270-420ms），下肢381ms（300-497ms），C線維刺激では平均潜時上肢992ms（670-1356ms），下肢1410ms（950-1770ms）で明瞭な陽性波が記録され，小径有髄線維，無髄線維がそれぞれ確実に刺激されていると考えられた．正常対照では，C線維刺激による誘発電位振幅はAδ線維刺激による誘発電位振幅と比較し小さいが，神経障害性疼痛患者では逆に大きい傾向を認めた．また，神経障害性疼痛患者2例において，C線維刺激時に通常の誘発電位に加えて，350ms付近にAδ線維刺激と類似の誘発電位の導出を認めた．いずれの所見も侵害刺激に対する中枢性興奮性変化を反映している可能性が考えられた．
【結論】神経障害性疼痛患者では侵害刺激に対する中枢性の興奮性増大のメカニズムが存在し痛覚過敏などの原因となっている可能性がある．表皮内電気刺激による痛覚誘発脳電位の検討は神経障害性疼痛の病態解明に有用な可能性がある．

P(2)-345
多巣性運動ニューロパチー（MMN）の末梢神経内膜内血管の病理学的検討

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]国立病院機構南京都病院神経内科・リハビリテーション科
尾本雅俊[1]，岡　伸幸[2]，神田　隆[1]

【目的】MMN　3症例の末梢神経内膜内血管を観察して，病理学的変化を検討する．【対象と方法】MMN　3症例（45歳女性，49歳男性，52歳男性）．いずれも血清中抗GM1抗体陽性．生検末梢神経（伝導ブロック付近から採取した内側胸筋神経1例，腓腹神経2例）のエポン包埋トルイジンブルー染色の光顕像を観察した．電子顕微鏡による撮像を行い，神経内膜内血管における血管内皮細胞間tight junctionの破綻の有無を1症例につき60か所以上観察して，tight junction破綻の割合を定量的に評価した．また，血管内皮細胞，血管周細胞および血管基底膜の超微形態を定性的に検討した．【結果】光顕像では内側胸筋神経で脱髄性変化を認めたが，腓腹神経ではみられなかった．有髄神経線維密度は腓腹神経1例（4500/mm^2）で軽度低下，腓腹神経1例（7100/mm^2）と内側胸筋神経（6500/mm^2）では保たれていた．tight junctionの破綻割合は，内側胸筋神経でのみ既報告におけるCIDPと同程度（8.8%）に上昇を認めた．いずれの症例でも血管内皮細胞，血管周細胞および血管周囲基底膜の超微形態に変化を認めなかった．【結論】超微形態では血管内皮細胞と血管周細胞自体の変化はないが，伝導ブロック付近から採取した内側胸筋神経ではtight junctionの破綻があり，一方で腓腹神経ではtight junctionの変化は認められないことを確認した．MMNでは運動神経において局所的に血液神経関門（BNB）の破綻を生じている可能性がある．

P(2)-346
末梢神経障害のみで炎症所見を伴わない血管炎診断における神経生検の有用性

[1]信州大学病院第三内科，[2]長野赤十字病院神経内科
上野賢一[1]，日根野晃代[1]，松嶋　聡[2]，田澤浩一[1]，
福島和広[1]，石井　亘[1]，松田正之[1]，池田修一[1]

【目的】一般に血管炎性ニューロパチーでは発熱・炎症所見や多彩な臓器障害を認めることが多く，診断は比較的容易であるが，炎症所見を欠き末梢神経障害のみで発症し，早期の治療開始が困難な症例も経験される．本研究では末梢神経障害のみを呈し炎症所見を伴わない血管炎の診断法として神経生検の有用性を検討した．
【方法】過去4年間に神経生検を施行した63症例中，病理学的に血管炎性ニューロパチーと診断された6症例において，臨床経過・神経生検所見を検討した．
【結果】炎症所見を欠き，末梢神経障害のみで発症し，神経生検にて血管炎性ニューロパチーと診断された症例は2例であった．症例1（34歳女性）：四肢の痺れ，歩行障害の寛解・増悪を繰り返し，MRIで大脳白質に多発する異常陰影を認め，多発性硬化症として経過観察されていた．神経生理検査にて多発単神経炎の所見を認めたため腓腹神経生検を施行したところ，有髄線維の高度脱落とフィブリノイド壊死を伴う血管炎所見を認め，結節性多発動脈炎と診断された．後の検索で陳旧性腎梗塞を認め，経過中に網膜中心動脈閉塞を併発した．症例2（27歳女性）：四肢の痺れで発症し，腓腹神経生検では著明な脱髄と血管周囲へのリンパ球浸潤を認めた．C-ANCA陽性が判明したが，その後も末梢神経障害以外の臓器障害は認めなかった．2症例とも経過中に発熱や白血球増多，CRP上昇は認めず，ステロイド投与にて症状は軽快し良好な臨床経過を示した．
【結論】原因不明の多発単神経炎症例中には，稀ながら臓器障害が目立たず，炎症所見を欠く血管炎性ニューロパチーが存在する可能性がある．こうした症例でも積極的に神経生検を行うことにより，早期の診断・治療が可能であると考えられた．

P(2)-347
Crow-Fukase症候群におけるランビエ絞輪部Naチャネル異常

名古屋大学神経内科
橋本里奈，冨田　稔，川頭祐一，飯島正博，小池春樹，
祖父江元

【目的】Crow-Fukase症候群の電子顕微鏡下縦断像での形態学的検討ならびにランビエ絞輪部の免疫組織学的検討を行い，　末梢神経障害の病態機序を明らかにする．
【対象と方法】Crow-Fukase症候群33例を対象とし，臨床所見，神経伝導検査，腓腹神経生検病理所見，腓腹神経生検免疫組織学的所見を検討した．【結果】臨床所見では全例に下肢優位の多発神経炎型の末梢神経障害を認めた．臓器肥大は28例に，内分泌障害は24例に認めた．M蛋白は27例に認められた．皮膚の剛毛，色素沈着は全例に認めた．髄液蛋白は全例で上昇していた．末梢神経伝導検査所見では脱髄を示唆する所見を認めた．腓腹神経では小径有髄線維優位に有髄線維密度は低下していたが，無髄線維の減少は認めなかった．横断像でのuncompacted myelin lamellae（UML）と神経ときほぐしでの節性脱髄は大径有髄線維よりも小径有髄線維で有意に多く認めた．電子顕微鏡下縦断像での検討では，UMLはSchmidt-Lanterman切痕（SLI）やRanvier絞輪（NoR）に生じていたが，UMLの発生率はSLIとNoRに有意差を認めなかったうえ，SLIとNoRのいずれでもない部位にも多く認めた．免疫組織学的検討では，paranodeにおけるcontactinやcaspr には明らかな異常を認めない一方で，NoRにおけるNaチャネルの分布異常を認めた（$p<0.05$）．【結論】神経線維の脱落とUMLは小径有髄線維のinternodeに目立ち，大径有髄線維の形態変化は軽度であった．　有髄線維は形態学的異常を呈する前に，Naチャネル異常をはじめとした機能異常が生じている可能性が考えられた．

P(2)-348
Pure autonomic neuropathyの臨床病理学的特徴

[1]名古屋大学神経内科，[2]横浜市立大学神経内科，[3]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[4]公立陶生病院神経内科，[5]防衛医科大学校神経内科，[6]札幌医科大学神経内科，[7]平塚共済病院神経内科
小池春樹[1]，橋本里奈[1]，冨田　稔[1]，川頭祐一[1]，飯島正博[1]，
児矢野繁[2]，桃尾隆之[3]，湯浅浩之[4]，三竹重久[4]，東原真奈[5]，
海田賢一[5]，山本大輔[6]，久原　真[6]，下濱　俊[6]，中江啓晴[7]，
城倉　健[7]，祖父江元[1]

【目的】運動障害と感覚障害を呈さない，いわゆる「純粋」な自律神経ニューロパチーの疾患概念は，血清中の抗ganglionic acetylcholine receptor（G-AChR）抗体の測定が可能になるとともに，pure autonomic failure（PAF）類似の緩徐進行型が含まれるなど，徐々に広がりつつあるが，病理所見は未だ明らかになっておらず，我が国では症例報告が散見されるのみである．今回，運動障害と感覚障害を有さない自律神経ニューロパチーの臨床と病理の所見を検討した．
【方法】運動障害と感覚障害を有さず，末梢神経伝導検査所見が正常範囲であった自律神経ニューロパチー9例の臨床症状，髄液所見，腓腹神経病理所見等を検討．PAFとの鑑別が困難な緩徐進行の症例に関しては，血清中の抗G-AChR抗体を測定し，陰性例は除外した．
【結果】発症年齢は28-79（平均50.4）歳，男性6例，女性3例であった．4例に発症の直前に感染症と考えられる事象を認めた．初発症状は6例が立ちくらみ/失神，2例が羞明，胸焼けが1例であった．初発症状から診断までの期間は1ヶ月から13年であり，PAF類似の緩徐進行性の経過を3例が呈した．髄液蛋白は脳炎を合併した1例以外は正常範囲であった．血清中の抗G-AChR抗体は4例で陽性であった．抗G-AChR抗体陽性例のうち3例は交感系，副交感系ともに広汎な障害を呈したが，1例は起立不耐性のみを呈した．抗G-AChR抗体陰性例では部分的な自律神経障害を呈する傾向があった．1例は広汎な副交感系の障害と発汗障害を認めたが，起立性低血圧を認めず，いわゆるcholinergic dysautonomia類似の病像を呈した．腓腹神経生検は6例で施行し，無髄線維密度の低下やcollagen pocketの増加などの所見を認め，程度は症例によって差異があった．
【結論】自律神経ニューロパチーは多様な臨床病理学的所見を呈することが明らかになった．

P(2)-349
長期間先天性無痛無汗症として管理されていた Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2の一家系

[1]滋賀医科大学神経内科，[2]国立病院機構滋賀病院神経内科，[3]滋賀医科大学看護学科
真田　充[1]，前田憲吾[2]，寺島智也[1]，小川暢弘[1]，山川　勇[1]，大井二郎[1]，金　一暁[1]，安田　斎[3]，川合寛道[1]

【目的】Hereditary sensory and autonomic neuropathy（HSAN）は遺伝的に感覚神経系及び自律神経系に変性を生じる疾患である．今回我々は長年先天性無痛無汗症（HSAN type 4）として管理されていた一家系について，遺伝子検索を含めた再精査により，確定診断を得たため臨床像を含めた経過を報告する．【症例】57歳男性．両親は血族婚．14歳年上の兄にも同様の症状あり．幼少期より手足に火傷を認めることが多く，14歳時骨髄炎に罹患した際，先天性無痛無汗症と診断された．その後も両手足に外傷および火傷が絶えることなく，足部潰瘍や骨髄炎を繰り返していた．当院には病態再精査希望にて受診となる．初診時，両手足指の短縮・屈曲・変形が著明であり，筋力低下は認めないものの，深部腱反射の消失及び四肢遠位部を中心に深部感覚の低下を認め，同部位での触覚・温痛覚は消失していた．電気生理学的検査では上下肢とも感覚神経活動電位が消失していたが，運動神経伝導検査では異常を認めなかった．発汗試験では無汗部位も認めるものの一部では亢進部位を認めるなど，従来から指摘されていた無痛無汗症の存在は否定的と考えられた．精神・運動発達遅延を認めないこと，自律神経障害が軽度であることから，HSAN type 2の存在を疑い，類症の兄を含め *HSN2*遺伝子を解析したところ，両者とも1134-1135insT の変異を認めたため，HSAN type 2と診断した．【考察】HSAN type 2は主としてフランス系カナダ人に報告されており，HSAN の中では稀な病態である．近年 HSAN の原因遺伝子が次々と同定され，より正確な分類・診断が可能となっており，臨床像の正確な評価に加え，遺伝子検索が重要と考えられる．

P(2)-350
Guyon 管症候群5例の検討

[1]大分県立病院神経内科，[2]大分県立病院整形外科
牧　美充[1]，高畑克徳[1]，日野天佑[1]，土師　恵[1]，田邉　肇[1]，法化図陽一[1]，本田祐造[2]，岩永　斉[2]，井上博文[2]，山田健治[2]

【目的】Guyon 管症候群の臨床症状・診断及び治療効果を検討する．
【方法】Guyon 管症候群の患者5例（男1例，女4例，平均年齢54.8歳）を対象とし，電気生理検査や手部 MRI を施行した．5人中4人に尺骨神経剥離術を施行した．臨床症状・診断過程・治療効果を検討した．
【結果】Guyon 管症候群5例の検討では，症状としては「内在筋の筋力低下があるのに手指屈筋の筋力が保たれている」というのが全てで共通していた．感覚は全く障害されていない症例もあった．診断には，針筋電図の所見が有用だった．背側感覚枝の伝導速度検査も参考になった．また，手部 MRI では，液体貯留の所見が2例に見られ，障害部位の同定に参考になった．治療としては手術が有効だった．外力により発症した症例では，ステロイド投与が有効だった．
【結論】Guyon 管症候群を疑う症状としては，「内在筋の筋力低下があるのに手指屈筋の筋力が保たれている」という症状が大切である．診断には，電気生理検査，特に針筋電図の所見が有用だった．治療としては手術が有効だった．

P(2)-351
神経痛性筋萎縮症における臨床像と STIR-MRI 所見との対応の検討

信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
福島和広，日根野晃代，森田　洋，池田修一

【目的】神経痛性筋萎縮症は一側上肢の肩甲帯および上腕の神経痛発作で発症し，限局性の筋萎縮を生じる疾患であり，特発性腕神経叢炎の一臨床型と考えられている．早期のステロイド投与や免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）の有効性が示唆されているが，頚椎疾患や肩関節疾患とも症候が類似し，早期の診断が困難な症例も経験される．本研究では本症における short T1 inversion-recovery（STIR）-MRI 所見について臨床像を含め検討を行った．
【方法】過去7年間の入院患者のうち神経痛性筋萎縮症と診断された15例中，頚部の冠状断 STIR-MRI が撮影されていた13例に関し，臨床経過，神経生理検査所見，MRI 所見を検討した．
【結果】13例中7例（54%）で腕神経叢に異常信号（高信号）を認めた．高信号は全例で罹患側に認められ，その分布は上神経幹-外側神経束4例，下神経幹1例，上・中・下神経幹2例（うち1例は下神経幹に優位）であった．上神経幹優位に高信号を認めた4例はいずれも肩甲帯筋を含む近位筋優位の筋萎縮・筋力低下を来していた．下神経幹を含む異常信号を認めた3例中，2例では遠位筋優位に，残る1例では遠位・近位筋を含む筋萎縮・筋力低下を認めた．神経伝導検査では F 波の異常所見を大部分の症例で認めたが，MRI 所見と関連した一定の傾向は明らかではなかった．針筋電図検査では萎縮筋を中心に，軽度の神経原性変化を認めた．これらの7例は IVIg を含む治療を受け，比較的良好な運動機能の改善を示した．上神経幹優位に異常信号を認めた2例は同側上肢に再発を認めた．
【結論】STIR-MRI 高信号所見は，本症の診断に有用である可能性がある．罹患筋分布が近位筋優位の症例では腕神経叢上部，遠位筋優位の症例では腕神経叢下部の異常信号を呈する傾向がある．上神経幹が高信号を呈する症例が多く，うち2例で再発を認め，本症において障害を受けやすい部位である可能性がある．

P(2)-352
胸骨正中切開術後の腕神経叢障害診断における腕神経叢 MRI の有用性

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
喜多也寸志，寺澤英夫，清水洋孝

【目的】胸骨正中切開術後の腕神経叢障害診断における腕神経叢 MRI の有用性を検討する．【対象及び方法】4年間に当センターで胸骨正中切開術後の腕神経叢障害10例を対象に，手術関連事項，臨床症候，電気生理学的所見，神経放射線学的所見，経過を後ろ向きに分析した．【結果】1）年齢・性：男性8例，女性2例，平均年齢69.6±9.8歳（57～82歳）．2）術式：CABG 3例，CABG＋AVR 2例，AVR 2例，MVR 1例，TAR 2例．3）体位：全例仰臥位，上肢：全例両体側．4）手術時間：平均6時間30分±1時間14分（4時間55分～8時間30分）．5）障害神経幹：右5例，左4例，両側1例．下神経幹7例，上神経幹1例，上中神経幹1例，上中下神経幹1例．6）末梢神経伝導検査：7例で軸索障害，体性感覚誘発電位：3例で Erb 点電位近傍伝導異常，5例誘発不能．7）頚椎 MRI：一側症候を説明しうる病変なし．腕神経叢 MRI：脂肪抑制画像の病変側高信号域は4例で確認．8）経過：神経症状は3か月～1年でいずれも軽快（4例は完全緩解，6例は部分緩解）．【結論】胸骨正中切開術後の腕神経叢障害において腕神経叢 MRI は補助診断として有用であり，異常所見の有無と予後とは関連していなかった．

P(2)-353
MR Neurography による AIDP 患者の脊髄と末梢神経の信号強度比の検討

[1]東海大学医学部内科学系神経内科，[2]東海大学医学部附属病院放射線技術科，[3]東海大学医学部基盤診療学系画像診断学，[4]東海大学工学部医用生体工学科
飯嶋一侑樹[1]，水間敦士[1]，永田栄一郎[1]，堀江朋彦[2]，山下智裕[3]，高原太郎[4]，瀧澤俊也[1]，高木繁治[1]

【目的】慢性炎症性脱随性多発ニューロパチーにおいて MR Neurography により健常者と比較し，著明な神経根の肥厚像が認められる事が報告されている．しかし，急性炎症性脱随性多発ニューロパチー（AIDP）に対する検討は行われておらず，今回この有用性について検討を行なった．
【方法】対象は臨床症状および諸検査で AIDP と診断された患者4名に対して MR Neurography を施行した．更に治療経過に伴い MR Neurography を施行し，臨床症状や筋電図所見と比較検討した．MR Neurography における末梢神経評価方法は，脊髄と神経根における脊髄と神経根の信号強度の比を取ることで測定した．
【結果】健常者では腰仙骨神経幹における信号強度比は右で52.0%，左で50.8%であった．一方，AIDP 患者における初回撮影による信号強度比は右65.6%，左70.2%と健常者と比較し高値を示す傾向にあった．また，2回目，3回目の経時的変化を比べると臨床症状及び筋電図所見と相関する症例が認められた．
【結論】AIDP の患者では，発症時の MR Neurography において健常者と比較し脊髄と神経根の信号強度比が高い傾向にあり，鑑別に使用できる可能性が示唆された．また，信号強度比の経時変化は，臨床症状や筋電図に相関する可能性があり，MR Neurography が AIDP の病勢評価や治療効果判定において有用性があると考えられ，今後更に症例数を集め検討を行う必要性があると考えられた．

P(2)-354
重症筋無力症に伴う眼瞼下垂に対する手術的治療の有用性

[1]慶應義塾大学医学部形成外科，[2]慶應義塾大学医学部神経内科
清水雄介[1]，鈴木重明[2]，緒方寿夫[1]，貴志和生[1]，鈴木則宏[2]

【目的】我々の施設では内科的治療で完全寛解に至らず眼瞼下垂が残存する重症筋無力症（MG）に対して，症例を選びながら積極的に眼瞼下垂手術を行っている．同手術においては眼瞼を挙上するという機能面だけでなく，術後の眼瞼形態，左右差，傷跡などの整容面に対しても可能な限り術前よりも良い結果をもたらし，患者 QOL を出来るだけ高めるように工夫している（Shimizu Y, et al. A new non-incisional method for blepharoptosis. *J Plast Reconst Aestet Surg.* 2010）．MG における同手術の有用性，問題点，今後の課題について検討を加える．
【方法】内科的治療で完全寛解に至らず眼瞼下垂が残存する MG 患者のうち，2010年10月から2011年10月の1年間に眼瞼下垂手術を行った計8例（男性3例，女性5例，手術時年齢11歳から81歳，平均64.3歳，計12眼）を対象とした．手術方法は症例に応じて，前頭筋吊り上げ術，眼瞼挙筋短縮術，皮膚切除術などを選択した．
【結果】機能面として，極軽度閉瞼不全，低矯正などを認めた症例もあったが，大きな合併症はなく，術前に比べて全眼で開瞼の改善を得られた．整容面として，左右差の残存，創傷治癒が遷延する，斜視が目立つ等の合併症を認めた症例もあったが，最終的な傷跡自体は目立たず，患者満足度は全例で高く，QOL を向上することが可能であった．
【結論】眼瞼下垂が残存する MG に対して，外科的手術は有用な治療の選択肢の一つであると考えられた．ただし症状が変動するため眼瞼挙上量を定めにくい症例，Bell 現象がないために低矯正にとどめるべき症例，ステロイド薬の内服により創傷治癒が遷延する症例，術後に複視が悪化しないように注意すべき症例などもあり，手術に際しては細心の注意を払う必要があった．今後，MG で眼瞼下垂が残存する場合の手術適応の基準，手術の至適時期，具体的手術方法等を体系化していく必要があると考えられた．

P(2)-355
重症筋無力症の初期治療としての tacrolimus 早期単独投与について

関西医科大学神経内科
藤田賢吾，隠岐光彬，柘植彩子，長島正人，朝山真哉，
和手麗香，齋藤朱実，金子　鋭，日下博文

【目的】重症筋無力症（MG）の初期治療としての経口ステロイド（PSL）投与は半数以上で十分な改善をもたらすが，漸増する必要性がある上に初期増悪や高血糖そして患者の QOL 悪化などの副作用が問題である．一方，本邦でも胸腺摘除の有無に関わらず tacrolimus（tac）投与が近年可能となり，発症早期例ほど有効であるとの報告がある．そこで我々は MG 患者10名に対して，初期治療として経口 PSL 漸増の代わりに tac 単独投与で開始し，その有効性・効果・限界を検討した．
【方法】男性4例，女性6例，年齢16歳から75歳，MGFA I 2名，IIa 4名，IIb 4名．全例で抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AchR 抗体）が陽性であった．全例で tac による治療を開始し，3週間の観察期間において，胸腺腫を認める例は胸腺摘出術を行い，症状改善が不十分な例は，追加療法を行った．
【結果】tac 内服開始後約2週間で効果発現を認め，7例では自覚症状及び QMG スコアが改善し経過良好であり，内4例では胸腺腫を認めたためにその後胸腺摘出を行った．十分な治療効果の得られなかった2例は血漿交換療法を，1例はステロイドパルス療法の併用を行った．tac による症状改善傾向は投与12週後まで続いた．24週の観察期間で，全例で抗 AchR 抗体は低下を示し，再発症例はなかった．全例において経口 PSL 内服は不要であった．
【結論】Ach 受容体抗体値が低い例，発症早期に治療した例や MGFA 重症度の低い例では tac 単独もしくは tac に加えて胸腺摘除にて治療可能であり，治療開始が遅れた例や高齢者では追加療法が必要であった．tac による初期療法を行うことで良好な結果が得られ，長期的な PSL は不要であった．tac を減量した例もあった．必要に応じて血漿交換療法やステロイドパルス療法を行うことにより経口 PSL と比して副作用が少なく早期の治療効果が期待できると考えられた．

P(2)-356
眼筋型重症筋無力症に対するタクロリムスの効果

千葉大学病院神経内科
氷室圭一，根本有子，川口直樹，桑原　聡

【目的】保険適応のしばりがなくなり眼筋型重症筋無力症（MG）に対しても単剤での投与が可能となったタクロリムスであるが，その有効性や副作用等についての検討は少ない．眼筋型重症筋無力症患者に対するタクロリムスの単独投与の有効性と副作用について検討した．
【方法】眼筋症状のみを認め，胸腺摘除術以外の免疫治療歴を持たない MG 患者7名に対してタクロリムスを単独投与し，眼筋症状に対する有効性，副作用，および全身型への進展の有無について retrospective に検討した．投与前と投与後1ヶ月での MGADL スケールの複視および眼瞼下垂の項目で評価した．またタクロリムスは筋無力症状に対し，免疫学的機序に加えてリアノジン受容体（RyR）を介した即時的改善作用もあるとされているため，投与後1週間での複視および眼瞼下垂の自覚的改善を評価した．
【結果】投与後1ヶ月での MGADL スコアでの複視改善例は4/7名（57%），眼瞼下垂改善例は6/7名（86%）であった．投与後1週間での自覚症状での複視改善例は3/7名(43%)，眼瞼下垂の改善を認めた症例は4/7名(57%)であった．全身型に進展した例は認めず，副作用は，もともと合併していた2型糖尿病の2名はいずれも増悪を認めたが，重篤な副作用は認めなかった．
【結論】MG の眼筋症状に対するタクロリムスの単独投与は有効であり，効果発現も早い事が示された．

P(2)-357
重症筋無力症における免疫抑制剤を用いた治療経験

天理よろづ相談所病院神経内科
新出明代，田中寛大，奥宮太郎，神辺大輔，中野真人，
寺田由起，景山　卓，末長敏彦

【目的】重症筋無力症における免疫抑制剤の使用状況を明らかにする．【方法】2011年7月時点で重症筋無力症の症例のうち，免疫抑制剤を併用している症例について，薬剤量の変化，臨床経過，合併症を後ろ向きに検討した．【結果】2011年7月時点で重症筋無力症症例は100例（男性45例，女性55例，平均年齢63.9±14.37）であり，そのうち免疫抑制剤を使用している症例は52例（全身型42例，胸腺腫合併19例）であった．免疫抑制剤は，tacrolimus が17例（男性6例，女性11例），cyclosporin が29例（男性14例，女性15例），その他（azathioprine など）が6例（男性2例，女性4例）であった．3年以上の長期投与例は tacrolimus 群で10例，cyclosporin 群で10例であった．いずれの症例も，ステロイド抵抗性，またはステロイドの減量目的で免疫抑制剤を併用されており，2011年7月時点の predonisolone の平均投与量・MGADL の平均はそれぞれ，tacrolimus 群7.6mg・1.52，cyclosporin 群7.5mg・1.72で，眼症状は残存するものの，十分な治療効果が得られていた．合併症は，重篤な感染症が4例，悪性腫瘍が3例あった．コントロールが良好で免疫抑制剤の減量を試みた症例は，tacrolimus 群で3例，cyclosporin 群で2例であった．cyclosporin 群では，トラフ値や腎機能障害などの副作用により6例が減量されたが，いずれにおいても免疫抑制剤の減量を契機とした症状の増悪はなかった．【考察】重症筋無力症症例では免疫抑制剤を併用されるようになり，良好な治療効果が得られていた．免疫抑制剤の併用により，副腎皮質ステロイドの減量は十分行われているが，免疫抑制剤の治療効果に応じた減量は試みられていない傾向にあった．現在，免疫抑制剤の減量・中止などの明確な基準はない．治療が長期にわたり，症例が高齢化する傾向にあることからは，合併症を予防するためにも適切な投与量・減量法などについて今後の検討が必要である．

P(2)-358
集中治療管理を必要とする重症筋無力症クリーゼを予測する因子

熊本大学医学部付属病院神経内科
坂口秀哉，山下　賢，平野照之，中島　誠，木村　円，
前田　寧，内野　誠

【目的】重症筋無力症クリーゼの一部は，NIPPV の導入により病棟での管理が可能となったが，依然，ICU での集中治療管理を要する症例が多く見られる．集中治療管理の要否に関わる因子について検討する．
【方法】2003年1月から2010年12月までに入院した重症筋無力症（myasthenia gravis：MG）連続145例のうち，18例（男性：5例，女性：13例）における21回のクリーゼを対象とした．ICU 管理を要したクリーゼを ICU 群，病棟管理可能であったクリーゼを Ward 群と定義した．年齢・性別・初発症状・誘発因子・MG-ADL scale・MGFA 臨床分類・動脈血液ガス・抗アセチルコリンレセプター抗体・抗 MuSK 抗体・治療内容・人工呼吸管理期間・入院期間を群間比較した．統計学的検討には Mann-Whitney の U 検定と $\chi 2$検定を用いた．
【結果】症例数は ICU 群では11例（男性4例・5クリーゼ，女性7例・7クリーゼ）で，Ward 群は9例（男性：3例・3クリーゼ，女性：6例・6クリーゼ）であった．初発症状として Ward 群では眼症状が多く見られ（p=0.052），誘発因子としては感染症が ICU 群で有意に多く見られた(p<0.001)．入院時の MG-ADL scale は ICU 群で有意に高く（p=0.012），cut-off point を18点以上とした時の感度は75%，特異度は70%であった．MGFA 臨床分類では ICU 群の発症時の臨床分類がより重症なカテゴリーに属していた（p=0.013）．抗アセチルコリンレセプター抗体は15例で陽性で，残りの3例はすべて抗 MuSK 抗体陽性であった．ICU 群はいずれも急速な病態の進行から全身管理を要した症例であったが，Ward 群は呼吸筋症状が中心であった．人工呼吸管理期間に有意差はなかったが（p=0.169），入院期間（p=0.034）は ICU 群の方が長期間にわたった．
【結論】重症筋無力症クリーゼにおいて，眼症状以外での発症，感染症による誘発，発症時の MG-ADL scale が18点以上であること，発症時の MGFA 臨床分類がより重症であることは，集中治療管理を要する指標となる可能性がある．

P(2)-359
重症筋無力症における予防的免疫吸着療法の術後クリーゼ予防に対する有用性

鹿児島大学病院神経内科
安藤匡宏，荒田　仁，野村美和，篠原和也，野妻智嗣，
林　大輔，橋口昭大，道園久美子，出口尚寿，大窪隆一，
渡邊　修，高嶋　博

【目的】重症筋無力症において，胸腺腫瘍合併例では胸腺腫摘除術が治療の主体となり，その合併症として術後クリーゼが挙げられる．術後クリーゼの予防のため術前のステロイド導入など様々な方法が試みられている．今回，術前・術後の予防的免疫吸着療法の術後クリーゼ予防に対する有用性を検討した．【方法】2005-2011年における胸腺腫瘍摘除術を施行した重症筋無力症23例について術後クリーゼの予防目的に免疫吸着療法を施行した群（n=8）と施行しなかった群（n=15）に分け，術後クリーゼの有無に関して比較検討した．【結果】予防的免疫吸着療法を施行しなかった15例中14例にはステロイドを投与しており，うち2例に術後クリーゼの合併を認めた．予防的免疫吸着療法を施行した群8例中7例にステロイドを投与していた．また8例中5例は術前・術後ともに予防的免疫吸着療法を施行し，2例は術前免疫吸着療法のみ，1例は術後免疫吸着療法のみを施行した．ステロイド非投与で術前免疫吸着療法のみ施行した1例に術後クリーゼの合併を認めたものの，ステロイド投与と予防的免疫吸着療法を併用した7例には術後クリーゼの合併を認めなかった．【結論】重症筋無力症の胸腺腫瘍合併例に対する胸腺腫摘除術では術後クリーゼ予防に関してステロイド導入と予防的術前・術後免疫吸着療法の併用が有用であると考えられた．

P(2)-360
重症筋無力症における血液浄化療法の効果予測因子

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
北薗久雄，紺野晋吾，今村友美，井上雅史，村田眞由美，
中空浩志，野本信篤，杉本英樹，根本　博，藤岡俊樹

【背景】重症筋無力症（MG）の血液浄化療法（PP）は，急性期の症状改善や難治例での維持療法として施行される．通常は1回あたりの血漿浄化量を2000～3000ml とし2週間で6～7回施行されるが，治療終了後の改善度は症例によりさまざまである．【目的】MG に対して PP を施行した際にその治療効果を予測できる因子について検討した．【方法】診療録をもとに，過去20年間に PP を施行した16名の MG 患者（男性6名（55±9.3歳），女性10名（49±20.3歳））について検討した．seropositive MG が15名，double seronegative MG が1名．ただし，PP 施行期間中に低 glb 血症のため glb 製剤を補充投与した症例は除外した．PP 施行前後で測定された ADL score，AChR 抗体価，血漿 IgG 値をもとに，ADL score の改善率，AChR 抗体価，血漿 IgG の減少率を評価した(AChR 抗体価の減少率は15名，IgG の減少率は10名での評価である)．ADL score の改善率（improvement rate of ADL score：IR-ADL）を（PP 施行前 ADL score-PP 施行後 ADL score)/PP 施行前 ADL score，血漿 IgG 減少率（reduction rate of IgG：RIgG）を（PP 施行前 IgG-PP 施行後 IgG)/PP 施行前 IgG，AChR 抗体価減少率（reduction rate of anti-AChR antibody：RACR）を（PP 施行前 AChR 抗体価-PP 施行後 AChR 抗体価)/PP 施行前 AChR 抗体価と規定して計算した．【結果】PP 施行により16名全例で ADL　score の改善を認めた（IR-ADL=0.48±0.33）．IR-ADL>0.5の著効群では IR-ADL<0.5の群に比較して，血漿 IgG 値，AChR 抗体価の有意な減少を認めた（p<0.01，p<0.05）．また RIgG>0.5または RAChR>0.45のとき著効群と分類されることが示唆された（p<0.05）．【結論】PP 施行後の50%以上の血漿 IgG 値の減少または45%以上の AChR 抗体価の減少は，MG の症状改善効果を予測できるものと考えた．seropositive MG では抗体の除去後も AChR の再生までに数日要し，症状の改善と時間差がある，そこで RIgG を算出することで早期に改善予測が可能であり PP 施行回数を減らせる可能性がある．

P(2)-361
重症筋無力症に対する免疫吸着療法後の IgG，フィブリノゲンについての検討

聖隷浜松病院神経内科
山本大介，内山　剛，杉山崇史，細井泰志，佐藤慶史郎，清水貴子，大橋寿彦

【目的】重症筋無力症（MG）に対する免疫吸着療法（IAPP）の有効性は明らかではあるが，IAPP の欠点として正常免疫グロブリン，凝固因子の低下がある．そこで MG に対する IAPP 後の合併症について，特に IgG，フィブリノゲンに着目して検討した．【方法】2006年1月から2011年11月までに IAPP を行った MG 患者14名（男性8名，女性6名，平均年齢63±15歳，37～83歳）における IgG，フィブリノゲンの変動を後方視的に検討した．【結果】MG 14例の内訳は免疫調整療法（ステロイド，免疫抑制剤内服）の施行歴がなく IAPP を初回施行した群が8例（初回導入例），免疫調整療法の施行歴があり，かつ複数の IAPP 施行歴を有する群が6例（既治療例）であった．IAPP 後の IgG 低下については初回導入例では IgG は500 mg/dl を下回らなかった．また既治療例では慢性期の IgG は平均して導入前の65.6±14.7％まで減少した．フィブリノゲンの低下については，経時的評価が可能であった例数は少なく，4例において4，5日間は低下し続けその後上昇に転ずる傾向があった．また IAPP 施行中に深部静脈血栓症（DVT）を合併しフィブリノゲンが持続低値となった例を認めた．【結論】初回導入例の IAPP 施行に比べ，既治療例では長期間の免疫調整療法により IgG 低下が認められたため，免疫調整療法導入後の MG 症例に IAPP を施行する場合には IgG 値を確認しながら治療する必要がある．フィブリノゲンについては一過性の低下を認めるのみであるものの，複数回 IAPP を施行する場合には低値になる可能性がある．また DVT が原因でフィブリノゲンの低下を起こしうるため，定期的な DVT 評価も重要である．

P(2)-362
難治性 MG 例の治療報告及び定期ガンマグロブリン投与例におけるグロブリン値の検討

[1]国立病院機構医王病院神経内科，[2]国立病院機構医王病院内科
本崎裕子[1]，池田篤平[1]，古川　裕[1]，高橋和也[1]，田上敦朗[2]，石田千穂[1]，駒井清暢[1]

【目的】(1) 難治性重症筋無力症例（MG）で，IAPP，IVIg，IVIg+IAPP を長期間施行した症例を報告し，各々の治療について検討する．(2) 定期的なガンマグロブリン投与を施行した神経疾患において，グロブリン値の推移を比較検討する．【方法】(1) 若年発症の MG で，ステロイド投与，タクロリムス投与，胸腺摘除術に加え，IAPP，IVIg，IVIg+IAPP を長期間必要とした症例を経験した．各々の治療について，治療効果，関連事象を中心に比較検討した．(2) 2007年以降に定期的にガンマグロブリンを投与した神経疾患（MG 1例，封入体筋炎1例，多発性硬化症1例）において，血中グロブリン値の推移を比較検討した．【結果】(1) 198X 年歳発症の全身型 MG 例．X＋1年時にクリーゼとなり人工呼吸器装着状態となった．ステロイド投与，胸腺摘除術，タクロリムス投与等行うも治療抵抗性であり，X＋14年より定期 IAPP を導入し，人工呼吸器を離脱した．しかし症状の再増悪を認め，ステロイド増量するも肺炎頻発，膿胸併発したため，X＋18年より定期 IVIg を行った．効果はあるが持続しないため，X＋21年に定期 IVIg+IAPP に切り替えた．治療効果の持続期間はやや延長し，症状はさらに改善した．また，定期 IVIg，定期 IVIg+IAPP 期間中，全身性の感染症は発症していない．(2) 0.4g/kg×5days を4-5週毎に投与した例では血中グロブリン値の著しい上昇を認めた．0.4g/kg×1day を4-5週毎に投与えした例では，繰り返すことでグロブリン値の軽度上昇を認めることがあった．【考察】難治性 MG では，定期 IAPP，IVIg，IVIg+IAPP いずれも効果を認めたが，IAPP を長期間施行すると，感染症合併のリスクが高くなる可能性がある．また，IVIg を繰り返し施行すると，グロブリン値の上昇を伴うことがある．

P(2)-363
重症筋無力症のプレドニゾロン治療における下垂体副腎機能への影響と精神的 QOL との関連

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京薬科大学臨床薬理学教室
伊藤　傑[1]，増田眞之[1]，田中祥子[2]，平野俊彦[2]，内海裕也[1]

【目的】重症筋無力症（MG）患者では肉体的または精神的なストレスやプレドニゾロン（PSL）治療の影響によって下垂体副腎機能に影響を及ぼすと考えられる．本研究では MG 患者の下垂体副腎機能を調べ，それらの精神的 QOL への影響を評価する．
【方法】対象は47名．PSL 投与無し群（PSL（−）；n＝29）と，0.5～20mg/日の PSL で治療した群（PSL（＋）；n＝18）で検討した．QOL 評価には GHQ-28を用いた．下垂体副腎機能の評価には，朝9時から11時までの血漿 ACTH および血漿コルチゾール濃度を測定した．
【結果】PSL（＋）と PSL（−）では，罹病期間や QMG などに有意差はなかった．PSL（＋）では PSL（−）に比べて ACTH（p＝0.044）およびコルチゾール（p＝0.008）は低値を示したが，ACTH とコルチゾールに正の相関（P＝0.004）があった．PSL 量とコルチゾールに負の相関（p＝0.03）があるが，ACTH には相関が無かった．PSL による治療は脳下垂体には影響を及ぼさないが副腎からのコルチゾール分泌を低下させた可能性が考えられた．一方 PSL（−）では ACTH とコルチゾールに相関がなかったことからコルチゾールが正常に分泌されていない可能性も示唆された．GHQ-28の身体症状と社会的活動障害は2群間で差がなかった．不安と不眠で有意（P＝0.03）に PSL（−）は QOL が低かった．コルチゾールに有意な負の相関（P＝0.03）が認められ PSL（−）ではコルチゾールが少ないほど低かった．PSL（＋）は不安と不眠で ACTH との間に有意な負の相関（P＝0.02）を認めたが，コルチゾールは関与していなかった．
【考察】MG 患者において PSL 治療下でも下垂体副腎システムは正常に機能し，下垂体から正常に ACTH が分泌され，不安と不眠が緩和されていると考えられた．

P(2)-364
筋緊張性ジストロフィーにおける延髄網様体の免疫組織化学的研究

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
島田　憲，尾野精一

【目的】筋緊張性ジストロフィー（MyD）において呼吸不全がしばしばみられることが知られており，さらに麻酔後，呼吸抑制を呈した症例も報告されている．この原因はこれまでの生理学的研究より中枢神経系にあると考えられているが，その責任病巣は不明である．そこで我々は呼吸中枢とされている延髄網様体の免疫組織化学的検討をおこなった．【方法】対象患者は MyD 8例，非神経疾患10例で，MyD8例のうち3例に肺胞低換気がみられたが，非神経疾患では全例にみられなかった．観察の対象は延髄網様体の主要構成要素である背側中心延髄核（DCMN），腹側中心延髄核（VCMN），三叉下延髄核（SMN）に統一した．Tyrosine hydroxylase（TH）の免疫組織化学的染色を行い，1平方ミリメートルあたりの細胞密度を計算し，肺胞低換気のみられた MyD，肺胞低換気のみられない MyD，非神経疾患の3者の間で比較検討をおこなった．【結果】DCMN の TH 陽性細胞密度は肺胞低換気のみられた MyD が3.30±0.35/mm^2，肺胞低換気のみられない MyD が5.32±0.92/mm^2，非神経疾患が5.87±1.26/mm^{2}と肺胞低換気のみられた MyD は後2者と比較して TH 陽性細胞密度の有意の減少がみられた（p<0.02および p<0.01）．VCMN の TH 陽性細胞密度は肺胞低換気のみられた MyD が2.90±0.60/mm^2，肺胞低換気のみられない MyD が5.92±0.86/mm^2，非神経疾患が5.84±1.20/mm^{2}と肺胞低換気のみられた MyD は後2者と比較して TH 陽性細胞密度の有意の減少がみられた（p<0.01および p<0.01）．また SMN の TH 陽性細胞密度は肺胞低換気のみられた MyD が2.90±0.60/mm^2，肺胞低換気のみられない MyD が6.14±1.34/mm^2，非神経疾患が5.79±1.12/mm^{2}と肺胞低換気のみられた MyD は後2者と比較して TH 陽性細胞密度の有意の減少がみられた（p<0.01および p<0.01）．【結論】MyD にみられる呼吸不全の責任病巣として延髄網様体の DCMN，VCMN，SMN が考えられた．

P(2)-365
筋強直性ジストロフィーにおける心筋型 Na チャネルのスプライシング異常と心伝導障害

[1]大阪大学神経内科，[2]理化学研究所脳科学総合研究センター，[3]フロリダ大学，[4]滋賀医科大学循環器呼吸器内科，[5]兵庫医科大学内科学（神経・脳卒中科），[6]国立病院機構刀根山病院神経内科，[7]生理学研究所神経シグナル研究部門，[8]東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系
穀内洋介[1]，紀　嘉浩[2]，Li Moyi[3]，伊藤英樹[4]，中森雅之[1]，木村　卓[5]，松村　剛[6]，藤村晴俊[6]，貫名信行[2]，堀江　稔[4]，井本敬二[7]，石浦章一[8]，Maurice Swanson[3]，佐古田三郎[6]，高橋正紀[1]，望月秀樹[1]

【目的】筋強直性ジストロフィーは全身疾患であり，心伝導障害を中心とした心障害を合併し，突然死にも関与している可能性が報告されている．Cl-チャネルのスプライシング異常が筋強直の原因であるように，本症の主たる病態が種々の二次的 mRNA 異常であることが判明してきたが，まだ心伝導障害の分子病態は解明されていない．心筋型ナトリウムチャネル（NaV1.5）は，活動電位形成に関与し，その変異は QT 延長症候群，Brudgada 症候群，洞不全症候群などの遺伝性不整脈の原因となる．我々は NaV1.5に存在する選択的スプライシングに注目し，剖検患者およびモデルマウスの心筋サンプルを使用し検討し，患者群にて NaV1.5の幼若型の増加していることを本学会にて報告した．今回，我々は，スプライシング異常の分子制御機構および実際の心伝導系への影響について検討した．
【方法】NaV1.5ミニジーンを作成し，スプライシング制御因子の発現量を変化させた時のスプライシングのパターン変化について検討した．さらに，チャネル機能に変化が生じているかを，幼若型 NaV1.5を培養細胞に発現させパッチクランプ法を用いて電気生理学的に解析した．また，心伝導への影響を検討するため，幼若型チャネルの機能解析データをマルコフモデルに適用し，そのパラメーターを用いて Luo-Rudy の心室細胞モデルに基づくシミュレーションを行った．
【結果・結論】NaV1.5幼若型チャネルはチャネル機能に異常をきたし，その発現増加は筋強直性ジストロフィーの心伝導障害の病態に関与している可能性がシミュレーションの結果から示唆された．

P(2)-366
多彩な合併症を呈した筋強直性ジストロフィー2型（DM2）の一例

[1]箱根病院神経内科，[2]秋田病院神経内科，[3]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学，[4]首都大学東京健康福祉学部大学院人間健康科学研究科
北尾るり子[1]，北　史子[1]，大熊　彩[1]，阿部達哉[1]，三原正敏[1]，小森哲夫[1]，石原伝幸[2]，松浦　徹[3]，木下正信[4]

筋強直性ジストロフィー2型（DM2）は，本邦おいて1家系が報告されているのみで，極めて少数の報告がなされているのみである．今回，我々はこれまで報告されていない合併症を有している DM2を経験したので報告する．症例は40代女性で，出生，発達は正常であったが，幼少より筋肉痛が起りやすかった．25歳で第2子出産後に雑巾をしぼると手が開きにくいことに気がついた．20代後半で足が上がりにくくなり，32歳頃しゃがみ立ちが困難となった．32歳時満月様顔貌，野牛肩，高血圧からクッシング症候群と診断され，右副腎腫瘍摘出術施行．33歳時もやもや病と診断され右バイパス術施行．39歳時卵巣嚢腫，子宮筋腫と診断され子宮卵巣摘出術施行．42歳時全身倦怠感，四肢脱力，易疲労，呼吸困難を主訴に来院した．家族歴は，母親が30-40代の時に一時的な下肢筋力低下，第1子に把握ミオトニアがある．眼瞼下垂や筋病性顔貌，構音障害は認めず，頸部と四肢近位筋筋力は MMT で2，四肢遠位筋は MMT4レベルの筋力低下を認めた．両手の叩打ミオトニア，把握ミオトニア陽性．把握ミオトニアは開く時に一瞬筋の弛緩があり，その後緩徐に開く2段階があった．複数回繰り返すと改善した．歩行も歩き始めは膝足関節が屈曲せず，しばらく歩くと改善した．眼科的診察で白内障を認めた．神経伝導検査，反復刺激検査では異常を認めず，針筋電図では頭部体幹四肢に漸減のみの myotonic discharge が出現した．筋 CT では頭半棘筋，腰部棘筋，大腿筋膜張筋，大腿二頭筋長頭の虫食い像を認めた．心電図異常は認めなかった．採血では CK 286 IU/L と軽度上昇，白血球2700/μl と減少，IgG 706 mg/dL と減少していた．75gOGTT 検査では血糖値，インスリン値ともに正常範囲であった．遺伝子検査は Repeat-primed PCR で CCTG expansion を認め DM2と診断した．DM2に副腎腫瘍やもやもや病を合併した報告はなく，DM2の臨床像を知る上で貴重な症例と考えた．

P(2)-367
筋強直性ジストロフィーの大腰筋の検討

[1]あきた病院神経内科，[2]同内科
小原講二[1]，和田千鶴[1]，小林道雄[1]，阿部エリカ[1]，
間宮繁夫[2]，豊島　至[1]

【目的】筋強直性ジストロフィー（MyD）の大腰筋が萎縮から肥大を示す成因と移動能力との関連性を検討する．【方法】当院に入院している1型MyD患者26例（男12：女14，平均年齢51.5歳，CTGリピート数633∽3580，平均1654±484）を対象とした．骨格筋CTを施行し，大腰筋を萎縮から肥大までの5段階評価と同筋の特定スライスにおける断面積を測定した．また，CTGリピート数（CTGn），移動能力（上田の分類改変），罹病期間，歩行不能期間との関連を検討した．【結果】肥大例は男性に多く（9例うち男8：女1），萎縮例は女性に多かった（13例うち男2：女11）．肥大例は車椅子の下肢駆動などで大腰筋をよく使っていた．移動能力は有意に男性が高かった．大腰筋面積と移動能力は強い相関を示した（−0.720，$p<0.01$）．歩行不能でも大腰筋肥大を認める例があったが，常時臥床例は全て萎縮していた．CTGnは男女で差がなく（男1524±448：女1769±524），筋面積とCTGnは男性のみ相関した（−0.602，$p<0.05$）．大腰筋面積には性別，移動能力が大きく寄与していた．【結論】移動能力のあるMyD患者が大腰筋の肥大を示し，臥床例が萎縮を示したことから，これは大腰筋の代償性肥大から廃用性萎縮への変化と考えた．今後，単一患者の経時的なfollow upと運動効果の可能性の検討が必要である．大腰筋所見と移動能力の明確な男女差は未だ不明である．

P(2)-368
筋強直性ジストロフィーにおける心電図異常

[1]国立病院機構東埼玉病院臨床研究部/神経内科，[2]循環器科
尾方克久[1]，鈴木幹也[1]，谷田部可奈[1]，重山俊喜[2]，
田中裕三[1]，高田真利子[1]，能重　歩[1]，本間　豊[1]，
田村拓久[1]，川井　充[1]

【目的】筋強直性ジストロフィーの心電図における異常所見の頻度を明らかにする．【方法】2010年に当院を受診した筋強直性ジストロフィー患者を対象とし，病歴に保存された12誘導心電図の所見を後方視的に調査した．【結果】筋強直性ジストロフィー患者58人の，324枚の心電図記録が得られた．心ペースメーカを挿入された患者はいなかった．記録のすべてが正常心電図であった患者は8人（14%），逆にすべての記録に何らかの心電図所見があった患者が26人（45%）であった．何らかの伝導障害の記録があった患者は28人で，PR延長16人，心室内ブロック13人，1度房室ブロック6人，完全右脚ブロック5人，左脚前枝ブロック5人，完全左脚ブロック2人，Wenckebach型2度房室ブロック1人，完全房室ブロック1人，洞房ブロック1人にあった．何らかの軸・移行帯異常の記録があった患者は36人で，反時計回転18人，時計回転10人，左軸偏位13人，右軸偏位6人であった．【結論】筋強直性ジストロフィー患者の48%に，12誘導心電図で何らかの心伝導障害が記録されていた．経時的な心電図所見の変化を今後検討する必要がある．

P(2)-369
筋強直性ジストロフィーに対する非侵襲的陽圧換気療法の有効性についての検討

国立病院機構旭川医療センター神経内科
吉田亘佑，油川陽子，鈴木康博，黒田健司，木村　隆，
箭原　修

【目的】筋強直性ジストロフィー（MyD）は筋力低下や筋萎縮，ミオトニアなどの筋症状と多臓器障害を特徴する疾患であり，呼吸不全が生命予後に関わることが多い．しかし，非侵襲的陽圧換気療法（NIPPV）は患者の理解が乏しいため適応が困難なことが多く，有効性を検討した報告は少ない．MyDに対するNIPPVの有効性について血液ガス分析を中心に検討する．【方法】1993年以降に当院へ入院したMyDでNIPPVを導入できた症例を対象とした．導入前後の血液ガス分析，自覚症状の変化について後方視的に比較検討した．【結果】MyD　82例中，NIPPVは5例で導入されていた．導入の理由は呼吸不全によるCO_2ナルコーシスが1例，肺炎が1例，呼吸困難感の自覚が3例であった．血液ガス分析は1例では導入前のみだったが，4例は前後で比較可能だった．導入前の平均値は動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）63.3torr，動脈血酸素分圧（PaO_2）63.2torr，重炭酸イオン（HCO_3^-）34.4mEq/l，Hb 13.1mg/dl，Hct 39.6%であった．導入後の平均値は$PaCO_2$ 53.3torr，PaO_2 73.1torr，HCO_3^- 30.5mEq/l，Hb 11.8mg/dl，Hct 36.0%と改善が認められた．特に呼吸不全が強かった症例では$PaCO_2$は75.4torrから53.0torr，PaO_2は57.2torrから64.2torr，Hbは17.1mg/dlから13.0mg/dl，Hctは50.0%から38.2%へとそれぞれ改善していた．また，全例で呼吸困難感の自覚症状が改善していた．導入には患者自身が強い呼吸困難を自覚していることや患者が信頼している家族が説得することが必要であった．【考察】NIPPVの導入後に$PaCO_2$の低下，PaO_2の上昇を認めただけではなく，代償性に生じる多血傾向も改善していた．従ってNIPPVは短期的な呼吸不全の改善だけはなく，長期的に換気不全を改善することが示唆された．【結論】MyDの呼吸不全に対するNIPPVは自覚症状だけではなく，呼吸不全を長期的に改善する可能性が高い．今後は前方視的な検討が必要である．

P(2)-370
当院における筋強直性ジストロフィー患者の死因と予後予測因子の検討

国立病院機構旭川医療センター脳神経内科
油川陽子，前田　敦，吉田亘佑，鈴木康博，黒田健司，
木村　隆，箭原　修

【目的】筋強直性ジストロフィー（MD）は呼吸不全や多臓器障害を呈し，様々な病態が生命予後に影響を与える．我々は当科で死亡したMDの死因及び予後予測因子について後方視的に調査した．【方法】1993年以降当科で死亡したMD患者48名（男性23名，女性25名）について，退院時要約を参考にして死亡年齢と死因を調査した．【結果】死亡平均年齢は57.2±17.4歳であり，死因としては肺炎が19例（39.6%）と最も多く，次いで呼吸不全が11例（22.9%）だった．男女で平均死亡年齢の差はなく（男性55.7歳，女性58.3歳），また死亡年齢とCTGリピートに明らかな相関関係はなかった．遺伝歴が明らかな23例で父親・母親由来に分けて検討したところ，平均死亡年齢は父親由来50.6歳，母親由来60.3歳と父親由来の例で有意に低下していた．CTGリピートは父親由来で長い傾向にあった．調査期間全18年の中で，前半9年の死亡年齢は平均55.1歳，後半9年は平均60.3歳と後半期でより上昇していた．前半では窒息・突然死・心不全の割合が多かったが，後半にはそれが減少し肺炎・呼吸不全の割合が多く見られた．平均死亡年齢で2群に分けたところ，若年群では窒息と突然死の割合が，高齢群では肺炎と呼吸不全の割合が多かった．心電図の閲覧が可能な27例でPQ・QT間隔を測定し，突然死群とそれ以外の群に分けて検討したが，両群で有意差はなかった．また白血球値を確認した32例とIgG値を確認した16例で，検索可能な限り早期の値を用いて，肺炎群とそれ以外の群に分けて検討したが，両群に有意差はなかった．【結論】MDの死因としては，呼吸器合併症が最も多く，過去の報告と同様だった．前半期に比べ，後半期で窒息による死亡が減少しており，誤嚥防止の介入効果と考えられた．さらなる予後の改善のためには，肺炎や呼吸不全に対する介入が重要である．また，若年群と高齢群では死因に差異があり，療養上の注意点が異なることが推察された．

P(2)-371
筋強直性ジストロフィー剖検例の検討―自験例の死因について―

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島病院内科，[3]徳島大学大学院病理解析学
橋口修二[1]，有井敬治[1]，乾　俊夫[1]，柏木節子[2]，齋藤美穂[2]，
足立克仁[2]，川井尚臣[2]，香川典子[3]

【目的】筋強直性ジストロフィー（以下，MyDと略）の死因として，呼吸不全，心臓疾患などが報告されている．MyDの突然死の原因として心伝導障害や致死性不整脈が考えられているが，剖検例での検討は少ない．当院のMyD患者の死因，心所見を中心に剖検例で検討した．【方法】対象は当院入院患者で，MyDと診断・剖検された患者である．死亡時の日常生活動作障害度，経管栄養，薬物治療，ペースメーカー植え込み，気管切開，呼吸器装着の有無について検討した．急死例は，症状が出現してから24時間以内に死亡に至った場合とした．死因，病理所見について検討した．【結果】当院では，1981年-2010年で13例（男性8例，女性5例）が剖検された．剖検13例の入院時の平均年齢は47.7歳，死亡時の平均年齢は52.9歳，死亡までの平均入院期間は5.2年だった．死亡時，全例が寝たきりであり，利尿剤が6例，インスリンが3例で使用されていた．ペースメーカー植え込みが4例，気管切開・呼吸器装着が8例だった．死因は，呼吸不全5例，呼吸不全・心不全2例，うっ血性心不全1例，腎不全2例，多臓器不全1例，敗血症1例，橋出血1例だった．甲状腺乳頭癌が2例でみられた．急死4例のうち，3例はコミュニケーションが可能であり，洞不全症候群1例（ペースメーカーの植え込み有り），左脚ブロック2例，右脚ブロック1例であった．急死例の死因は，呼吸不全が3例，橋出血が1例だった．病理所見は，冠動脈病変は明らかでなく，慢性肺障害がみられた．【結論】進行期のMyDの死因として，腎不全にも注意が必要である．急死例は全例が進行期であり，死因は主に呼吸不全であった．MyD患者は自覚症状や病識が乏しいため潜在性に肺障害が進行したと考えられ，コミュニケーションが可能な例でも急死した．早期からの肺障害の進行防止に加え，更なる呼吸モニタリングの検討が必要である．

P(2)-372
筋ジストロフィー患者登録システムRemudyの現状と課題

[1]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター，[2]TREAT-NMD office, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, UK，[3]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部，[4]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[5]国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科，[6]国立病院機構東埼玉病院，[7]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター
木村　円[1]，中村治雅[2]，林由起子[3]，森まどか[4]，小牧宏文[5]，
西野一三[3]，川井　充[6]，武田伸一[7]

【目的】遺伝性神経・筋疾患の病態解明，治療法開発研究の進歩は著しく，一部の疾患では既に臨床試験・治療薬開発が行われる時代にはいってきた．臨床試験の計画や実施には対象患者把握や短期間のリクルートが必要だが，希少疾患では非常な困難が予想され，世界的に患者データベースの構築がはじまっている．2007年，欧州を中心に神経・筋疾患の診断や患者ケア，新たな治療法開発を目的とするネットワークTREAT-NMDによって，患者登録が始められた．各国ナショナルレジストリーを基本に，患意，各国代表者選出と代表者会議，登録項目の統一，関係者トレーニングも行われている．データベースの情報は規約のもと研究者や製薬企業が利用できる．【方法・結果】海外での動向も踏まえ，国内でも筋ジストロフィー研究班によりジストロフィノパチー患者登録制度（Remudy）が開始された．患者登録の目的や意義の説明，登録に必要な手順は，全てホームページで公開され，患者自身が自らの臨床情報，遺伝情報登録を行う自発的登録システムである．TREAT-NMD DMD global registryの一員として，要求登録項目を満たし，キュレーターによる臨床情報と遺伝子変異情報の確認が行われている．本登録には遺伝子変異の確定が必須であり，ジストロフィン遺伝子シークエンス解析実施体制も整備された．2011年11月現在，全国各地から登録依頼総数は820件を超えており，患者情報の更新，患者・家族・医療者向けの情報提供も継続している．【考察】患者数が少なく国内単独で臨床試験の実施可能性が低い希少疾患の場合，早期から海外と協調した開発を行うことはひとつの重要な戦略と考えられる．Remudyは世界と協調し，患者登録・患者情報の収集を行い，新規治療開発を促進する上での重要なインフラストラクチャーである．今後，他の希少疾患レジストリーのロールモデルとして発展・展開していくための課題について，考察する．

P(2)-373
四国における筋ジストロフィー患者のデータベースの構築（第1報）

[1]国立病院機構徳島病院内科，[2]国立病院機構徳島病院神経内科，[3]国立病院機構徳島病院小児科
足立克仁[1]，斎藤美穂[1]，柏木節子[1]，川井尚臣[1]，橋口修二[2]，渋田佳子[2]，川村和之[2]，宮崎達志[3]，川人雅美[3]

【目的】筋ジストロフィー症例のデータベースの構築は今後開発が期待される分子治療の適応の面から重要と考えられる．これまで筋ジストロフィーという疾病を中心的に担当してきた国立病院機構の役割として，とくに四国で唯一の筋ジストロフィー療養施設として，我々は四国における本症のデータベースの構築を行いたい．
【方法】当院外来・入院例の検討に加え，四国4県の指定障害福祉サービス事業所及び指定障害者支援施設等を選び出し，調査表を送付し集計した．
【結果】当院外来・入院患者の検討では156例で，内訳は徳島県が95例，香川県が38例，愛媛県が21例，高知県が12例であった．病型別では，Duchenne 型67例（13-38歳），先天性5例（4-27歳），Becker 型19例（41-83歳），肢帯型12例（47-71歳），顔面肩甲上腕型8例（51-66歳），遠位型4例（60-77歳），筋強直性37例（4-65歳）等であった．
一方，調査表を送付した73施設中，返答が得られた施設は26施設で，集計した38症例の内訳は，徳島県が12例，香川県が13例，愛媛県が7例，高知県が6例であった．病型別では Duchenne 型11例（9-29歳），先天性3例（15-24歳），Becker 型2例（46，62歳），肢帯型4例（32-62歳），顔面肩甲上腕型1例（31歳），遠位型3例（38-60歳），筋強直性8例（21-61歳）等であった．
【結論】以上合計すると194例で，県別では当院が位置する徳島県が最も多かった．病型別では Duchenne 型78例と最も多く（40.2%），次いで筋強直性45例（23.2%），Becker 型21例（10.8%）であった．四国における筋ジストロフィー症例のデータベースの構築は，四国における国立病院機構が果たすべき重要な役割と考えている．

P(2)-374
進行性外眼筋麻痺，著明な脳白質変性，肺気腫を伴ったミトコンドリア脳筋症―新しい疾患としての位置づけ

[1]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[2]川崎医科大学神経内科
栗山　勝，久保智司[1]，原　直之[1]，姫野隆洋[1]，竹島慎一[1]，岡本美由紀[1]，高橋幸治[1]，高松和弘[1]，砂田芳秀[2]

【目的】進行性外眼筋麻痺（PEO），著明な脳白質変性，肺気腫を伴ったミトコンドリア脳筋症の症例を経験し，新しい疾患としての位置づけを検討した．
【症例および方法】症例は50歳男性．35歳頃から歩行障害出現．呼吸困難，聴力障害なども徐々に進行した．既往歴，33歳：肺気腫（呼吸器障害3級），30歳頃から難聴（聴力障害2級），喫煙歴なし．家族歴，次兄：幼少時より両側難聴あり，腎不全で透析導入，呼吸不全で45歳時死亡．現症，165cm，30kg．両側眼瞼下垂，全方向眼球運動制限．顔面筋萎縮著明で両側感音性難聴，嚥下障害，言語障害，呼吸困難あり．び慢性四肢筋力低下，体幹も含め筋委縮あり，四肢腱反射消失，病的反射なし．小脳失調や感覚障害なし．検査，血中乳酸，ピルビン酸の上昇なく，α1-アンチトリプシンは正常．糖尿病なく，腎機能異常なし．髄液検査は蛋白49.0mg/dl，乳酸増加を認めた．頭部 MRI の T2・FLAIR で広範な白質変性像を示した．胸部 CT 検査及び呼吸機能検査では，中等度の肺気腫性の呼吸障害を示した．聴力検査で両側著明な感音性難聴．心臓伝導障害や心筋症は認めず．神経伝導検査で末梢神経障害なし．
【筋病理・遺伝子検査】左上腕二頭筋で生検を行った．ragged-red fiber を多数認め，COX 染色で部分欠損および同時に濃染される線維を認め，SDH 染色での濃染線維（ragged-blue fiber）も認めることから，ミトコンドリア病に矛盾しない所見であった．PEO の臨床像を呈する疾患に認めるミトコンドリア DNA 変異は無く，また long PCR で検討し，大欠失や多重欠失は認めなかった．
【考察・結論】ミトコンドリア DNA における遺伝子変異および欠失は認めないことから，核 DNA 異常によるミトコンドリア脳筋症が強く疑われた．文献上，肺気腫を合併した同様の症例は無く，新しい遺伝子変異の可能性が考えられた．

P(2)-375
低比率ミトコンドリア DNA3243点変異検出法の開発

[1]東海大学医学部基礎医学系分子生命科学，[2]東海大学医学部内科学系神経内科
大貫優子[1]，椎名　隆[1]，尾崎有紀[1]，鈴木進悟[1]，森谷祐介[2]，吉村眞一[1]，猪子英俊[1]，瀧澤俊也[2]，高木繁治[2]

【目的】ミトコンドリア変異を検出する手法の一つとして PCR-RFLP 法が挙げられるが，変異率が約15%以上でなければ検出できないことから変異率の低い変異を見逃す可能性がある．また軽症なミトコンドリア病では侵襲の強い筋生検を施行できない症例も多く，末梢血により遺伝子変異を検出する手法の開発が望まれる．そこで本報告では，ミトコンドリア DNA（mtDNA）3243点変異比率の著しく低い症例でも，末梢血からの遺伝子解析にて変異型を検出できる方法を開発することを目的とした．【方法】難聴，糖尿病を有するも PCR-RFLP 法（電気泳動解析）および直接塩基配列決定法にて3243点変異が検出されなかった母親と，同点変異が従来の方法にて判明している MELAS の娘より末梢血を採取した．DNA を次世代シークエンサー（Roche454 GS Jr）を用いて mtDNA 全長の塩基配列を決定し，Reference Mapper プログラムを用いて変異型比率を定量化した．さらに，3243点変異を含む294 bp を PCR 増幅させ，制限酵素 ApaI 切断にて得られた産物をバイオアナライザ（Agilent High Sensitivity DNA Assay）により解析した．【結果】次世代シークエンシングにより，娘の変異型比率は31%，母親では1%であった．PCR-RFLP 法を施行したのち，バイオアナライザにより DNA 量を測定したところ，娘の切断 DNA の長さは117 bp（740.5 pg/uL）と177 bp（89.0 pg/uL）であったのに対して，母親では117 bp（8.1pg/uL）と177 bp（15.3pg/uL）であった．【結論】母親は従来の PCR-RFLP 法（電気泳動解析）および直接塩基配列決定法により末梢血からの遺伝子診断は不可能であった．ところが，本研究における次世代シークエンシングにより変異型の比率が著しく低くても検出されたこと，また従来の PCR-RFLP 法でもバイオアナライザ使用により，ごく微量な DNA 切断片が検出されたことから，これらの手法は軽症なミトコンドリア病における遺伝子変異の検出に有用であると考えられた．

P(2)-376
ミトコンドリア脳筋症（MELAS）における食行動の特徴　第2報

横浜市立大学病院神経内科
吉田　環，小島麻里，川端雄一，室橋洋子，東山雄一，上木英人，児矢野繁，鈴木ゆめ，黒岩義之

【目的】ミトコンドリア脳筋症（MELAS）患者の食行動について検討する．
【方法】MELAS14例と対照群20例にアンケート形式で池田らによる食行動スコア（M Ikeda JNNP 2002）を用いて（嚥下機能，食欲，嗜好，食習慣などの変化を頻度×重症度によりスコア化），食行動の特徴につき検討する．本人が回答できない場合には，家族が回答した．MELAS 群の脳 MRI を用い，病変部位との関係につき検討した．
【結果】MELAS14例中6例で常同的食行動異常を認めた．6例中4例で，ラーメンとコーラに強い執着があり，ほぼ毎日摂取していた．1例で，ラーメンを高頻度で摂取する傾向があった．その他の1例で，メロンとイチゴを毎日摂取し，その他の食品にも銘柄などに特殊な執着を示す，常同的食行動の変化を認めた．また，MELAS4例に発症後，嗜好の変化（甘いものあるいは味の濃いものを好む）を認めた．その他，MELAS10例で BMI20以下の羸痩を認めた．偏食を認めた MELAS において味覚異常は認めなかった．
【考察】MELAS 発症後，偏食や常同的な食行動の変化を認めた．この傾向は，前頭側頭型認知症と類似した食行動パターンであるが，特に側頭葉の障害による症状と考えられた．
MELAS は側頭葉および後頭葉に病変が多く，海馬，扁桃体，大脳皮質など味覚情報伝達・処理系にまたがるように病変が分布している．MELAS における食行動パターンおよび嗜好の変化は，味覚の変化や，食品への依存性というよりは，むしろ認知機能障害による，食品および食行動に対する執着，常同行動と考えられた．

P(2)-377
ミトコンドリア脳筋症 MELAS に対するタウリン大量療法の有効性

川崎医科大学病院神経内科
力丸満惠，大澤　裕，櫛田隆太郎，久徳弓子，砂田芳秀

【背景】ミトコンドリア脳筋症 MELAS では A3243G 点変異によってミトコンドリア $tRNA^{Leu}$ 構造が変化して，タウリンによる修飾が欠損する．このタウリン修飾欠損が病態機構の本質と考えられているが，有効な治療法はない．
【目的】非必須アミノ酸であるタウリン大量投与によって MELAS 患者で認められる変異 $tRNA^{Leu}$（UUR）のタウリン修飾欠損が改善し，最終的には MELAS 発症病態が是正されうるか，患者培養細胞への添加研究と患者4例に対する臨床研究によって検証する．
【方法】1）患者ミトコンドリアを導入した HeLa 細胞株を樹立した．2）この細胞の酸素消費速度，ミトコンドリア膜電位を測定し，形態を観察した．3）この培養細胞上清にタウリンを添加し，それぞれのパラメーターの変化を解析した．4）A3243G 変異 MELAS 患者を対象に同意取得後，タウリン1日12g 経口投与の臨床治験を開始した．
【結果】1）患者ミトコンドリアを導入した HeLa 細胞株では，正常と比較し酸素消費速度の低下，ミトコンドリア膜電位の減少，ミトコンドリア形態異常が認められた．2）培養上清に低用量のタウリンを添加することにより，これらの異常は時間および用量依存性にそれぞれのパラメーターの改善が認められた．3）タウリン投与によって最長9年にわたり脳卒中様発作の再発はみられず，頭部 MRI 上も再発病巣を認めなかった．タウリン血中濃度の上昇，耐糖能の改善を認めた．
【結論】タウリン療法は変異 $tRNA^{Leu}$（UUR）のタウリン修飾欠損を改善することで異常ミトコンドリアの機能を回復し，MELAS の脳卒中様発作を抑制する可能性がある．

P(2)-378
代謝性筋疾患における食事療法

[1]横浜労災病院神経内科，[2]横浜労災病院栄養管理部
坊野恵子[1]，有水美智子[2]，中山貴博[1]，今福一郎[1]

【目的】極長鎖アシル CoA 脱水素酵素（VLCAD）欠損症に対する食事療法について報告があるが，同様のミトコンドリア脂肪酸酸化異常症が考えられる代謝性筋疾患に対して，食事療法を行い，CK 値の安定と筋力低下の進行が消失した．CPT-II 欠損に対する MCT オイル（Medium Chain Triglyceride）を使用した食事や MCT 含有クッキーを補食する治療法についての報告があるが，日本人では日本食中心とし，補食をおにぎりとすることで簡便に治療が可能であることが考えられ，報告する．
【対象】1. 他院から転院してきた既報告 VLCAD 欠損症25歳女性，2. CPT（Carnitine Palmitoyl Transferase）II 欠損症23歳女性，3. 遺伝子変異不明のミトコンドリア筋症46歳女性．
【方法】脂質の摂取を抑制し糖質主体の食事形態とし，空腹時に補食としておにぎりを摂取することとした．2008年から3年間，CK および筋力の推移を経過観察した．
【結果】1. VLCAD 欠損症例：3年間の経過で，横紋筋融解症発症1回（食事療法を遵守できなくなってきていた）．筋力低下の訴えはなかった．2. CPT 欠損症例：食事療法開始後，横紋筋融解症・筋痛発作の回数が減少し，1回/半年の筋痛発作に減少．筋力低下の訴えはなかった．3. ミトコンドリア筋症症例：CK 1000 IU/l 以上で受診したが，食事療法開始後に，CK 100-800 IU/l に減少．筋力低下の訴えは消失した．
【考察】ミトコンドリア内の脂肪酸酸化異常症として，VLCAD，CPT 欠損症が存在する．脂肪酸がβ酸化できず，横紋筋融解症を来したり，低ケトン性低血糖を生じる．脂肪摂取量を減量し，飢餓時に糖を補給することで，筋痛や横紋筋融解症の発症を抑制することができた．日本においてたやすく購入できるおにぎりで発作を抑制することができ，安価かつ有効な方法であると考えられた．また本対象症例であるミトコンドリア筋症症例では遺伝子異常・酵素異常は同定されていないが，治療の1つとして考慮すべきだと思われた．

P(2)-379
Dysferlinopathy が疑われる患者の血清 CK 値

[1]西多賀病院神経内科，[2]東北大学神経内科，[3]西多賀病院臨床検査科，[4]国立精神・神経医療研究センター神経研究所
高橋俊明[1]，鈴木直輝[2]，加藤昌昭[2]，井泉瑠美子[2]，
竪山真規[2]，安藤里紗[2]，八木沼智香子[3]，佐藤仁美[3]，
島倉奈緒子[2]，田中洋康[1]，吉岡　勝[1]，今野秀彦[1]，
小野寺宏[1]，西野一三[4]，青木正志[2]

【目的】三好型遠位型筋ジストロフィーは下腿屈筋の筋力低下から始まる特徴的な筋障害の分布をしめす．常染色体劣性遺伝形式で dysferlin が原因遺伝子である．本研究では臨床的に三好型であるが遺伝子変異の確定しなかった患者の検討を行った．
【方法】インフォームドコンセントを得た後に，ゲノム DNA から55個のエクソンごとに PCR-SSCP 法にて遺伝子変異をスクリーニングし，直接塩基配列決定法にて確認した．この方法で dysferlin 遺伝子変異の確定しなかったものの，筋障害の分布が三好型のもの16人とそれ以外で dysferlin の免疫染色が異常なもの6人を対象にした．これらの血清 CK 値を遺伝子変異が確定した78人の血清 CK 値と罹病期間を考慮し（10年で1,000IU/l，27年で800IU/l，37年で427IU/l を下限）比較した．
【結果】筋障害の分布が三好型のものの5人で血清 CK 値が低かった．1人は免疫染色が陰性ではない異常だった．1人は c2997G>T 変異が1アレル見つかっていた．三好型以外は2人で血清 CK 値が低かった．2人とも免疫染色が陰性ではない異常だった．
【考察】遺伝子変異がみつからない検査方法上の可能性として SSCP の感度が低い，プロモーターやイントロンなど未検索の部位に変異，大きな欠失や重複の存在などが考えられる．変異が1アレル見つかっているものは dysferlinopathy の可能性が高いと思われるが1人血清 CK 値が低かった．これは血清 CK 値の低くなる c2997G>T 変異だったため判断が難しい．免疫染色が陰性のものに血清 CK 値が低いものはなかった．これも dysferlinopathy の可能性が高いと思われる．免疫染色が陰性ではない異常の4人中3人は血清 CK 値が低く dysferlinopathy とするには慎重さを要すると思われた．筋障害の分布が三好型のものでも免疫染色が正常や血清 CK 値の低いものがあった．Dysferlinopathy である Miyoshi muscular dystrophy（MMD）1以外に MMD 2や MMD3も知られており他の原因遺伝子も考慮すべき必要がある．

P(2)-380
dysferlinopathy 患者における呼吸機能障害の検討

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]同神経研究所疾病研究第一部
西川敦子[1]，森まどか[1]，大矢　寧[1]，林由紀子[2]，西野一三[2]，
村田美穂[1]

【目的】dysferlinopathy 患者における呼吸機能障害と関連因子の検討を行った．
【方法】免疫組織化学もしくは遺伝子検査にて確定診断された dysferlinopathy 患者の呼吸機能（%VC，%FVC）と性別，発症年齢，発症からの年数，臨床病型，CK 値，歩行障害，杖・車いす利用との関連について，カルテ調査を行った．
【結　果】27名（男 性17名，女 性10名），40.33±13.46歳（18-68歳）の dysferlinopathy 患者の調査が可能であった．発症年齢22.81±8.50歳（10-46歳），発症からの年数17.89±10.71年（5-43年），臨床病型は三好型遠位型ミオパチー13名，肢帯型筋ジストロフィー2B13名，分類不能1名，CK 値5171.46±3005.33IU/l（192-12671IU/l），杖利用13名，車いす利用12名，歩行不能4名であった．3名（男性2名，女性1名）で呼吸器を要する呼吸機能障害を認めた．%FVC は発症25年未満の患者で108.80±13.51%（n=19，84-132%），発症25年以上の患者で68.15±43.63%（n=8，15-122%）で，25年以上で有意に低下した（$p=0.042$）．また歩行可能群で109.5±12.3%（n=21），歩行不能群で43.3±28.9%（n=4）（$p=0.002$）で有意差を認めた．%FVC が40%未満の患者では CK 値が正常であった．性別，発症年齢，臨床病型では呼吸機能に有意差は認められなかった．
【結論】dysferlinopathy 患者の呼吸機能障害の報告は少ないが，長期経過例，歩行不能例では呼吸機能障害を呈する可能性があり，定期的な呼吸機能の評価が必要と考えられる．

P(2)-381
縁取り空胞を伴うミオパチーにおいて ESCRT 関連蛋白 CHMP2B は診断に有用である

[1]広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学，[2]広島大学病院病理診断科
倉重毅志[1]，高橋哲也[1]，山崎　雄[1]，永野義人[1]，中村　毅[1]，
有広光司[2]，山脇健盛[1]，松本昌泰[1]

【目的】Endosomal sorting complexes required for transport（ESCRT）-pathway は macroautophagy に関与する．我々は ESCRT-pathway に関連する charged multivesicular protein（CHMP）2B の免疫染色性が，autophagic vacuoles である顆粒空胞変性(GVD)で認められることを本総会で報告した．今回，GVD と同じく autophagic vacuoles である縁取り空胞（RV）における CHMP2B の発現を検討した．
【対象と方法】封入体筋炎（sIBM）6例，縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）4例，および対照群として多発筋炎（PM）6例，dystrophinopathy（DMD/BMD）5例，筋萎縮性側索硬化症（ALS）6例，normal control 5例において，市販の抗 CHMP2B 抗体と抗 amyloid beta（Aβ）抗体を用い，免疫組織化学的に検討した．さらに，一部の例では，CHMP2B の発現量を Western blot 法により検討した．
【結果】sIBM，DMRV では，CHMP2B と Aβ で陽性の封入体，RV を多数認め，細胞膜に CHMP2B 免疫染色性を有する筋線維が多数認められた．これに対し，対照群では，CHMP2B と Aβ の免疫染色性を持つ筋線維は少数であった．また，sIBM で CHMP 2B の発現低下例が見られた．
【考察】今回の検討により，RV 形成や sIBM の病態には ESCRT-pathway が関与していることが示唆され，筋線維の CHMP2B 免疫染色は sIBM の診断に有用と考えられた．

P(2)-382
培養細胞における変異 GNE の細胞内局在及びライソゾームの観察

大分大学病院総合内科学第三講座
中村憲一郎，熊本俊秀，竹丸　誠，麻生泰弘

【目的】縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）の筋組織では酸性フォスファターゼ陽性の封入体がみられる．DMRV の原因遺伝子である GNE の発現を変化させた培養細胞においてライソゾームに変化がみられるかどうか調べる．また，培養細胞における変異 GNE の細胞内局在についても調べる．
【方法】site-directed mutagenesis 法を用いて V572L 変異及び V572L+A 82V ダブル変異のヒト GNE 遺伝子を作製し，GFP 融合発現ベクターに挿入した．リポフェクション法で培養細胞に導入し，共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞内局在を調べた．また，Lysotracker を用いて変異 GNE 過剰発現細胞あるいは siRNA 法による GNE 発現抑制細胞におけるライソゾームを観察した．
【結果】GFP 融合野生型 GNE は主として細胞質にびまん性に局在した．GFP 融合 V572L 変異及び V572L+A82V ダブル変異のヒト GNE 遺伝子の細胞内局在は GFP 融合野生型 GNE と変わらなかった．Lysotracker で標識されたライソゾームは，V572L+A82V 変異 GNE 過剰発現細胞あるいは GNE 発現抑制細胞において形態的に特に変化を認めなかった．
【結論】培養細胞において，GNE の一過性発現抑制あるいは一過性過剰発現によってライソゾームに変化を認めない．

P(2)-383
重症 GNE ミオパチーは呼吸機能低下を生ずる

国立精神・神経医療研究センター神経内科
森まどか，大矢　寧，西野一三，村田美穂

【目的】GNE ミオパチー（distal myopathy with rimmed vacuoles，DMRV）は bifunctional な UDP-GlcNAc 2-epimerase（GNE）/ManNAc-kinase（MNK）遺伝子上に変異を持つ常染色体劣性遺伝形式のミオパチーである．稀に重度の呼吸筋筋力低下を生じることがあるが周知されていない．呼吸障害のリスクを明らかにする．
【方法】当院の GNE ミオパチー患者の呼吸機能検査を retrospective に観察し，運動障害や検査データ，変異ドメインの位置（GNE/GNE，GNE/MNK，MNK/MNK）との関連，経時変化を観察した．検定には Man-Whitney の U 検定および Spearman の相関係数を用いた．
【結果】38名，43.0±11.3歳（24-68歳），男性13人，女性25人，車椅子使用なし12名，部分使用8名，一日中使用18名（杖・装具で介助歩行可能6名）であった．%機能的残気量（%FVC）は93.4±25.2%（16.4-128.5），人工呼吸器使用患者は1名（夜間 NPPV）であった．夜間 NPPV の一名は肺炎を契機に重篤な呼吸不全となり呼吸器導入された．%FVC は発症年齢（$r=0.506$）・罹患期間（$r=-0.333$）・歩行不能になった年齢（$r=0.462$）・CK 値（$r=0.667$）と有意相関があった．遺伝子変異別では MNK/MNK のみの変異を持つ患者が，GNE/MNK や GNE/GNE 変異の患者より有意に呼吸機能障害が強く，発症年齢および歩行喪失時期が早かった．
【考察】GNE ミオパチー患者は時に呼吸不全を生じる．発症年齢が早く，罹患期間が長く，MMNK/MNK 変異を持つ GNE ミオパチー患者では呼吸機能低下に注意する必要がある．MNK/MNK 変異は重症型である可能性がある．

O(3)-1-1

家族性筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 UBQLN2の同定

[1]近畿大学医学部堺病院神経内科，[2]Northwestern University Department of Neurogenetics，[3]近畿大学医学部神経内科
平野牧人[1]，Teepu SIDDIQUE[2]，Han-Xiang DENG[2]，
阪本　光[1]，上野周一[1]，西郷和真[3]，三井良之[3]，中村雄作[1]，
楠　　進[3]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は，四肢・呼吸筋麻痺，嚥下障害などを来し，発症後数年で死に至る難病である．多くは孤発性であるが，約10％は家族性に発症する．近年原因遺伝子の同定が進んでいるが，まだ70％は原因不明である．今回，米国の ALS 大家系において，原因遺伝子の同定を試みた．【方法】連鎖解析により，常染色体には有意な連鎖を認めなかった．男性から男性への遺伝がないことから X 連鎖性遺伝を疑い，解析を行ったところ，DXS9736で最大 lod score 5.0となることが判明した．この領域にある41遺伝子のシークエンス解析を行った．培養細胞に原因遺伝子を発現させ，ubiquitin-GFP の分解阻害の有無を確認した．【結果】*UBQLN2*遺伝子にミスセンス変異を認め，別の家族性 ALS4家系にも同遺伝子に異なるミスセンス変異を認めた．本疾患は女性で浸透率の低い優性遺伝を呈し，発症年齢も女性で遅い（47.3歳 vs 33.9歳）．しかし，罹病期間は約4年と性差はなかった．遺伝子変異を有する剖検例で，脊髄前角細胞のユビキチン陽性封入体は ubiquilin2も陽性であった．また，遺伝子異常のない孤発性 ALS の脊髄前角細胞においても，同様の ubiquilin2陽性封入体が認められ，FUS や TDP43等と共凝集していることが分かった．この遺伝子によりコードされる ubiquilin2の変異型を神経様細胞に発現させると野生型に比べ ubiquitin-GFP の分解障害が生じた．【考察】ubiquilin2は，624アミノ酸からなり，N 末端にユビキチン類似配列，C 端近傍に5つの病的変異が見つかった PXX 配列，C 末端にユビキチン関連配列を有している．ubiquilin2は，家族性 ALS のみならず，孤発性 ALS においても，病態機序に関与していることが示唆された．この蛋白は，蛋白の品質管理に関係しており，細胞質に存在することから ALS 封入体形成の鍵分子であると推定される．

O(3)-1-2

エクソーム解析による常染色体劣性遺伝性家族性筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子探索

[1]東京大学神経内科，[2]東京慈恵会医科大学神経内科，[3]東京慈恵会医科大学柏病院神経内科，[4]東京大学大学院新領域創成科学研究科
高橋祐二[1]，石浦浩之[1]，三井　純[1]，福田陽子[1]，高木　聡[2]，
栗田　正[3]，日笠幸一郎[4]，吉村　淳[4]，齋藤太郎[4]，
森下真一[4]，後藤　順[1]，辻　省次[1]

【目的】常染色体劣性遺伝性家族性筋萎縮性側索硬化症（AR-ALS）の原因遺伝子は，これまで *ALS2*，*OPTN*，spatacsin 遺伝子の3遺伝子が報告されている．本研究では，AR-ALS の家系例において，連鎖解析とエクソーム解析を組み合わせることにより，新規原因遺伝子を探索した．
【対象と方法】既知の原因遺伝子変異が除外された，若年発症，緩徐進行性の AR-ALS の一家系において，Genome-Wide Human SNP array 6.0（Affymetrix）を用いて genotyping を行い，ハイスループット連鎖解析システム SNP HiTLink を用いてパラメトリック連鎖解析を行った．一方，発端者のゲノム DNA に対して，SureSelect Human All Exon 50Mb Kit（Agilent）及び TruSeq（Illumina）を用いて全エクソンを capture し，Genome Analyzer IIx（Illumina）を用いてエクソーム解析を行った．得られた塩基置換については，既存のデータベースと比較し，新規塩基置換を抽出した．候補領域において，複合ヘテロ接合変異あるいはホモ接合変異を有する遺伝子を同定した．
【結果】パラメトリック連鎖解析で，470Mb の候補領域が同定された．エクソーム解析では，全体で463,178個の一塩基置換，40,200個の欠失/挿入が得られた．このうち，アミノ酸置換を伴う新規の一塩基置換が338個，新規の欠失/挿入が40個であり，これらの塩基置換を有する遺伝子の数は全体で356遺伝子であった．候補領域において，複合ヘテロあるいはホモ接合性のアミノ酸置換を伴う新規塩基置換を有する6遺伝子を同定し，原因遺伝子候補と考えられた．
【結論】小家系においても，連鎖解析とエクソーム解析を合わせたアプローチは，ALS の新規原因遺伝子同定に有効である可能性がある．今後類似の家系を集積することにより，ALS の新規原因遺伝子を確定することが可能であると考えられる．

O(3)-1-3

本邦における c9FTD/ALS の遺伝・病理学的検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野，[3]長崎大学第一内科，[4]千葉大学神経内科，[5]新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
今野卓哉[1]，志賀　篤[2]，辻野　彰[3]，加藤泰介[1]，金井数明[4]，
横関明男[1]，江口博人[3]，桑原　聡[4]，西澤正豊[1]，高橋　均[2]，
小野寺理[5]

【目的】c9FTD/ALS（OMIM　105550）は欧米人で最も頻度が高い ALS であり，強い創始者効果が想定されている．本症の本邦での頻度を検討し，その遺伝・病理学的特徴を明らかとする．【方法】日本人 familial ALS（FALS）58例，sporadic ALS（SALS）110例およびコントロール180例を対象とした．genomic DNA を抽出後，repeat-primed PCR 法で GGGGCC リピートの異常伸長を検討した．また，欧米人で報告されているリスクハプロタイプ関連の一塩基多型を TaqMan PCR 法で検討した．【結果】FALS 群の発端者2例（3.4％）で GGGGCC リピートの異常伸長を認めた．SALS 群とコントロール群では認めなかった．2例とも親の発症はなく，同胞に発症を認めた．認知症の合併はなかった．いずれも，リスクハプロタイプと強く相関する rs3849942 “A” アレルを有し，周辺43　kb にわたりリスクアレルを保有していた．本邦のコントロール群で A アレルの頻度は10.3％であり，欧米の23.5％より低かった．GGGGCC リピート長は，A アレルを有する群で，非リスクアレルの G のホモ群に比べ有意に長く欧米人と同様であった（平均リピート数：A アレル保持群＝5.67±2.95，G アレルホモ群＝3.13±2.02；P＜0.001，Mann-Whitney　U 検定）．1例で病理学的検討を行った．運動神経領域に限局した神経細胞脱落とグリオーシスを認め，残存神経細胞内に Bunina 小体を伴った．TDP-43陽性細胞質内封入体は神経細胞とグリア細胞に認めたが後者に多かった．小脳顆粒細胞，海馬顆粒細胞および海馬 CA4-2領域の神経細胞に p62陽性，TDP-43陰性の細胞質内封入体を認めた．【結論】初めて非欧米人種の c9FTD/ALS 症例を示した．欧米人と同様のリスクハプロタイプを持つ可能性がある．この事実は，本異常伸張が，共通するリスクハプロタイプから新規に生じうることを示唆する．病理学的には典型的な SALS と類似するが，海馬と小脳に p62陽性，TDP-43陰性の細胞質内封入体を認める特徴を示す．

O(3)-1-4

当院における ZNF512B 遺伝子を持つ ALS 患者についての検討

[1]自治医科大学病院神経内科，[2]独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センター，[3]東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
手塚修一[1]，森田光哉[1]，飯田有俊[2]，池川志郎[2]，中村祐輔[3]，
中野今治[1]

【目的】ALS 感受性遺伝子は既に欧米で見つかっていたが，この度飯田らによって東アジア人種における新規の ALS 感受性遺伝子である ZNF512B の一塩基多型（SNP：single nucleotide polymorphism）が見出された．更に，ZNF512B 遺伝子をもつ ALS 患者の臨床像について，調査・検討したので報告する．
【方法】当院において，過去15年に筋萎縮性側索硬化症（ALS）または運動ニューロン疾患を疑われた164例について，ZNF512B 遺伝子を測定し，その結果と臨床像を retrospective に調査・検討した．
【結果】164例の ALS 患者中，122例（74.4％）に ZNF512B 遺伝子が認められた．平均発症年齢については，遺伝子なしが63.6歳，ありが63.7歳と有意な差異は認められなかった．しかし，発症してからの予後については，ZNF512B 遺伝子の有無における Kaplan-Meier 生存曲線において，遺伝子を持っている方が有意に短かった（log-rank test，p＜0.05）．
【考察】ZNF512B タンパク質は神経細胞の保護や生存に必須な TGF-β シグナル伝達経路の下流の遺伝子（群）の発現を促す転写因子であり，ALS 患者の運動神経で発現が増加していると報告もされている．今回の調査を合わせて臨床的には，予後規定因子としての側面も持つことが推定された．

O(3)-1-5

紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソニズム認知症複合（ALS/PDC）の全ゲノム配列解析による疾患遺伝子の探索

[1]東京大学神経内科，[2]三重大学神経内科，[3]東京大学新領域創成科学研究科，[4]国立遺伝学研究所，[5]新潟大学神経内科，[6]鈴鹿医療科学大学保健衛生学部
石浦浩之[1]，小久保康昌[2]，三井　純[1]，福田陽子[1]，
日笠幸一郎[3]，吉村　淳[3]，斉藤太郎[3]，森下真一[3]，
豊田　敦[4]，原　賢寿[5]，西澤正豊[5]，葛原茂樹[6]，後藤　順[1]，
辻　省次[1]

【目的】紀伊 ALS/PDC は，運動ニューロン症状に加えパーキンソニズム，認知症を伴い，病理学的に広範な tau の沈着を認める特徴的な疾患である．家族集積性が認められ，遺伝学的素因が強く発症に関わると推定される．しかしパラメトリック連鎖解析は困難であり，遺伝形式が必ずしも明確でなく，高齢発症であり phenocopy の存在を完全には除外できず，常識的な単一遺伝子疾患とは限らないこと等が理由として考えられてきた．今回全ゲノム配列解析を行い，ALS/PDC の原因について検討を行った．
【方法】紀伊 ALS/PDC の大家系に属する剖検例2例と明らかな血縁関係のない5剖検例から DNA を抽出．Illumina HiSeq2000を用い，ペアエンド法で100塩基長の配列を取得し全ゲノム配列解析を行った．標準配列（hg19）へのアラインメントを行い，一塩基置換と小欠失・挿入変化を同定した．
【結果】各々平均被覆度35X-73X となる全ゲノム配列データを得た．一名あたり358万-370万個の一塩基置換と54万-59万個の短い挿入・欠失が同定された．既知遺伝子の明らかな変異は認めなかった．データベースに登録がない新規非同義置換と挿入・欠失は各々308-347個，46-78個で，全症例に共通する新規 variant は認めなかった．
【結論】病理診断が確定している症例に限ることで疾患の均質性を高め，複数家系に属する剖検例について解析を行ったが，全症例に共通する変異は見出せなかった．今後，構造変異やリピート伸長変異など次世代シーケンサーでは検出困難な変異についての解析を進めると共に，complex trait を考慮した疾患感受性遺伝子の探索，表現型別の関連遺伝子の探索等について進める．一方，同一の遺伝子変異による可能性が高いと考えられる家族内集積度の高い家系に集中したアプローチも進める必要がある．

O(3)-2-1

POEMS 症候群におけるサリドマイド療法：中・長期効果を中心に

千葉大学大学院医学研究院神経内科学
三澤園子，澁谷和幹，金井数明，磯瀬沙希里，関口　縁，
那須彩子，三津間さつき，別府美奈子，桑原　聡

【目的】POEMS 症候群は形質細胞腫に伴い末梢神経障害，胸腹水，肝脾腫などの多彩な症状を呈する疾患である．ステロイド治療の効果は限定的で生存期間は20-30ヶ月とされる．当施設で2006年より行っているサリドマイド療法の中・長期的な有効性について検討する．
【方法】対象は高齢，全身状態不良，移植後再発等の理由により末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法が行えない POEMS 症候群患者18例（平均年齢64歳，男性12例）．サリドマイド（100-300mg/日），デキサメタゾン（12mg/m^2，4日間/月）による加療を行い，臨床症状，血清 VEGF 値，M 蛋白の推移を検討した．
【結果】平均31ヶ月（4-62ヶ月）の観察期間で，浮腫・胸腹水，皮膚変化などの臨床症状の緩やかな改善を認めた．独歩可能な患者は治療前に31％であったのが，1年後に44％に増加した．治療1年後の VEGF 正常化率は69％，M 蛋白陰転化率は20％であった．一方，5年後の生存率は60％に留まった．1例に軽度の末梢神経障害の発現が疑われたが，その他の症例ではサリドマイドによる神経障害の発現は明らかではなかった．
【結論】サリドマイド療法は POEMS 症候群において有効かつ比較的安全な治療手段である．若年の本症候群患者で第一選択とされる末梢血幹細胞移植後の再発も問題となりつつあり，今後，サリドマイドは移植後再発例においても治療の選択肢となりうる．現状ではサリドマイドは本症候群に対して保険適応がないが，有効性を証明するための医師主導治験（多施設共同群間比較試験）が行われており，今後，本症候群に対しても適応を拡大できる可能性がある．一方，サリドマイド単独での長期間の疾患コントロールには限界がある可能性もあり今後の検討課題と考えられる．

O(3)-2-2

悪性リンパ腫に関連したニューロパチーの臨床病理からみた病態機序

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]静岡赤十字病院血液内科，[3]中村記念病院神経内科，[4]京都府立医科大学附属病院神経内科，[5]神戸大学医学部附属病院神経内科
冨田　稔[1]，橋本里奈[1]，川頭祐一[1]，飯島正博[1]，小池春樹[1]，田口　淳[2]，阿部剛典[3]，佐光一也[3]，辻有希子[4]，中川正法[4]，苅田典生[5]，祖父江元[1]

【目的】悪性リンパ腫に伴うニューロパチー32例の臨床病理学的特徴を明らかにする．【方法】対象は本疾患32例（65.1±13.1歳，男性21例，女性11例）．末梢神経伝導検査（NCS）は全例，末梢神経病理所見（光顕，電顕）は20例（腓腹神経生検19例，剖検4例）で検討した．【結果】リンパ腫の種類は全例非ホジキンリンパ腫で，B細胞系26例（びまん性大細胞型リンパ腫19例），T細胞系は6例であった．発症様式は急性3例，亜急性13例，慢性16例で，17例はニューロパチーで初発した．脳神経障害は11例に認め，全て片側性であった．多発神経炎型11例に対し，多発性単神経炎型は21例で，筋力低下，感覚障害は全例，自律神経障害は1例に認めた．NCSでは19例において軸索障害と脱髄所見が混在していた．末梢神経病理所見では，リンパ腫の直接浸潤は8例（B細胞系6例，T細胞系2例）に認め，浸潤部位は神経周膜下，神経内鞘が中心で，末梢神経遠位部では軸索障害が主体であるのに対し，近位部ではリンパ腫の浸潤部近傍に脱髄所見を認めた．リンパ腫の浸潤と脱髄所見を認める末梢神経近位部にはマクロファージの浸潤は認めなかった．CIDP類似の多発神経炎は3例，血管炎は1例に認めた．【考察】悪性リンパ腫に関連したニューロパチーの病型は多様だが，その中心はリンパ腫の末梢神経浸潤による neurolymphomatosis で，CIDP類似の免疫性脱髄性ニューロパチーや血管炎などは少数であると考えられた．Neurolymphomatosis の特徴は軸索変性と脱髄が混在した focal neuropathy で，脱髄はリンパ腫の浸潤部に生じ，軸索変性はその遠位に生じている可能性が示唆された．CIDPとは異なり，neurolymphomatosis ではマクロファージを介さない脱髄機序が推察された．

O(3)-2-3

Bickerstaff 脳幹脳炎と Fisher 症候群の患者血清が血液脳関門と血液神経関門に及ぼす影響の解析

[1]東京医科歯科大学大学院医学系研究科脳神経病態学，[2]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[3]近畿大学医学部内科学講座神経内科部門，[4]東京医科歯科大学大学院医学研究科脳神経病態学
齋藤和幸[1]，清水文崇[2]，古賀道明[2]，佐野泰照[2]，春木明代[2]，前田敏彦[2]，安部真彰[2]，田崎彩子[2]，鈴木聖子[3]，楠　　進[3]，水澤英洋[4]，神田　隆[2]

【目的】Bickerstaff 脳幹脳炎（BBE）と Fisher 症候群（MFS）は共に IgG 抗 GQ1b 抗体が検出され，類似した免疫学的機序を背景とするが，両者の phenotype は大きく異なる．この phenotype の違いを規定しているものが血液脳関門（BBB）と血液神経関門（BNB）に対する透過性の違いであると仮説を立て，BBE 患者血清と MFS 患者血清が BBB と BNB に及ぼす影響を分子レベルで解析した．
【方法】BBE の患者血清と MFS の患者血清をヒト BBB 構成内皮細胞株（TY10）とヒト BNB 構成内皮細胞株（PnMECs）に作用させた．(1) BBE の患者血清と MFS の患者血清が含まれる計15例の血清を無作為にランダム化し，TY10に作用させて TEER 値を測定した．(2) BBE 患者血清3例と MFS 患者血清3例を両細胞株に作用させ，tight junction 関連蛋白である claudin-5と occludin の変化を Western blot 法（WB）で検討した．併せて Matrix Metalloprotease（MMP）-9と MMP-2の mRNA の発現量及び蛋白量の変化を real-time PCR 法と WB 法で解析した．
【結果】(1) TY10に BBE の患者血清を作用させると TEER 値が低下したが，MFS の患者血清を作用させても変化はなかった．(2) TY10に BBE の患者血清を作用させると claudin-5の発現量が低下し，MMP-9と MMP-2の発現量が増加した．MFS の患者血清を作用させても，claudin-5，MMP-9，MMP-2の発現量に変化はなかった．
【結論】BBE の患者血清は BBB の機能を破綻させることが明らかとなった．BBE 患者血清を作用させると BBB 構成内皮細胞の MMP-9と MMP-2の発現が増加したことから，脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9と MMP-2が BBB 機能の破綻に関与している可能性が想定された．

O(3)-2-4

Bickerstaff 型脳幹脳炎の全国疫学調査：脳幹脳炎の中での位置づけと臨床像・治療の現状

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]近畿大学医学部内科学講座神経内科部門，[3]防衛医科大学校内科学3神経内科，[4]自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門，[5]広島市民病院神経内科
古賀道明[1]，楠　　進[2]，海田賢一[3]，上原里程[4]，中村好一[4]，郡山達男[5]，神田　隆[1]

【目的】Bickerstaff 型脳幹脳炎（BBE）の本邦における実態を把握し，脳幹脳炎の中での BBE の位置づけを明らかにする．【方法】一次調査として全国から抽出した3,524医療機関を対象に脳幹脳炎の症例数を調査し，その結果に基づき二次調査で個々の症例の詳細な臨床情報を収集した．【結果】独自に作成した診断基準を満たす BBE の発症数は全国で年間約100人と推計された．男性にやや多く（1.3：1），30歳代にピークがあり，BBE 以外の脳幹脳炎よりも若年発症であった．BBE の三主徴（眼球運動障害，運動失調，意識障害）を除いた特徴は，四肢末梢の“しびれ（感）”での発症，口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失，四肢末梢での感覚障害，眼球運動における外転制限優位性であった．約6割の症例で発症後一週間以内に症状のピークを迎え，人工呼吸器管理を要したのは2割の症例であった．血中 IgG 抗 GQ1b 抗体の陽性率は75％であった．治療として大部分の例において免疫グロブリン大量静注療法が行われ，発症3カ月後までに約9割の症例で良好な転帰をとっていた．IgG 抗 GQ1b 抗体陰性例や臨床徴候が BBE として典型的ではない例においては，脳 MRI で異常所見がみられ，後遺症をきたしやすい傾向にあった．【結論】BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの，一部は異なる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり，予後不良の症例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった．

O(3)-2-5

ビッカースタッフ型脳幹脳炎における感染症の関与：ギラン・バレー症候群との差異

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]近畿大学医学部内科学講座神経内科部門
佐野宏徳[1]，古賀道明[1]，上田昌美[2]，楠　　進[2]，神田　隆[1]

【目的】ビッカースタッフ型脳幹脳炎（BBE）は，ギラン・バレー症候群（GBS）と同様に先行感染を介した発症機序が推測されている．本研究の目的は，BBE における先行感染の意義を明らかにすることである．
【対象・方法】対象：近畿大学に検査目的で送付された BBE 患者血清29例と，対照として非自己免疫性神経・筋疾患の患者血清（N＝33）を用いた．抗体測定：GBS の主要な原因とされる4つの病原体（*Campylobacter jejuni*，サイトメガロウイルス，Epstein-Barr ウイルス，*Mycoplasma pneumoniae*）の先行感染頻度を血清学的に検索した．さらに，これら以外の病原体15種に関しても検討した．【結果】急性期の感染が示唆されたのは，BBE 29例中11例（38％）であり，対照群（33例中5例［15％］）よりも高頻度であった（$P=0.04$：Fisher の直接確率法）．GBS の主要な病原体による先行感染は，BBE 症例の10％でしかみられなかった．その他の病原体に関しては，水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）（BBE 3例［10％］*vs* 対照0例），ムンプスウイルス（3例［10％］*vs* 2例［6.1％］），単純ヘルペスウイルス（HSV）（2例［6.9％］*vs* 1例［3.0％］）で IgM 特異抗体が検出され，*H. influenzae* は BBE 3例（10％）で急性期感染ありと判定された．特定の先行感染による，特徴的な臨床像や抗ガングリオシド抗体のパターンは見出せなかった．【結論】今回の検討で，GBS と同様に BBE でも感染症が発症に関与していることが示された．さらに，高頻度に急性期感染が示唆された病原体は VZV と *H. influenzae*，ムンプスウイルス，HSV であった．オランダで行われた検討結果では，GBS における VZV や *H. influenzae*，HSV の先行感染頻度はそれぞれ1％程度と報告されており（Jacobs et al. Neurology 1998），ムンプス感染の先行感染頻度は明らかにされていない．これらの結果から，先行感染の観点からは，BBE は GBS と比べ多彩な病態であることが示された．

O(3)-3-1

幻視を呈するパーキンソン病における voxel based morphometry 所見

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]一宮市民病院神経内科，[3]名古屋大学放射線科
渡辺宏久[1]，千田　譲[1]，加藤重典[2]，伊藤瑞規[1]，熱田直樹[1]，渡辺はづき[1]，原　一洋[1]，坪井　崇[1]，中村亮一[1]，長縄慎二[3]，祖父江元[1]

【目的】近年，functional MRI，PET，剖検例の検討によりパーキンソン病（PD）で認める幻視の機序が明らかになりつつある．しかし，幻視を呈する PD（vPD）の脳機能画像で異常を認める領域や，病理学的検討で扁桃核や海馬傍回をはじめとして Lewy 小体の多い領域において実際に形態学的な異常所見を有しているか否かは明らかではない．今回我々は，voxel based morphometry（VBM）を用いて vPD の脳萎縮の分布を検討した．
【方法】診断基準で probable 以上を満たす当院通院中の連続 PD 71例中，幻視を認めた28例の中から MMSE 25点未満であった6例と頭部 MRI で Fazekas 分類2度以上を呈した3例を除いた19例を対象とした．また認知症，幻視，日中の過度の眠気の無い cPD13例と年齢を一致させたコントロール22例をそれぞれ比較対象とした．同一の3.0T MRI で撮像し，VBM は SPM8/VBM8を用い，T1強調像を標準化，灰白質・白質を抽出し平滑化した後に群間比較した．
【結果】vPD 群ではコントロール群や cPD 群に比べ，後頭葉－次視覚野，色情報や顔・体の認知にかかわる紡錘状回を中心とした側頭葉下面，動きや位置の認知にかかわる後頭頂葉，および reality monitoring にかかわる前頭前野を中心とした前頭葉において萎縮を認めた．また，コントロール群に比べてマイネルト基底核や扁桃体で萎縮を認めた（uncorrected $p<0.001$）．
【結論】vPD では視覚情報を受ける一次視覚野，視覚情報を処理する背側皮質視覚路や腹側皮質視覚路，および reality monitoring に関与する前頭前野などの萎縮を認め，幻視の dual stream hypothesis を支持する所見が得られた．vPD における後頭葉病変の病理学的解析は十分ではなく，今後の検討が必要である．

O(3)-3-2

パーキンソン病における認知症と海馬の MRI 拡散係数値についての検討

宇多野病院神経内科，臨床研究部
梅村敦史，大江田知子，冨田　聡，林隆太郎，高坂雅之，山本兼司，澤田秀幸

【目的】MRI 拡散係数（ADC）値の測定は，脳内病理変化を反映するものとして注目されている．認知症を伴うパーキンソン病（PDD）およびレビー小体型認知症（DLB）では，辺縁系に神経変性が及んでいる可能性が指摘されている．本研究では，パーキンソン病（PD），PDD，DLB における海馬の ADC 値について比較，検討する．【方法】対象は PD 群76例，PDD 群123例，DLB 群16例，アルツハイマー病（AD）群18例，正常対照群31例．海馬の ADC 値を計測した．ADC 値は健常者でも年齢に相関して上昇することから，正常対照群を年齢別に4群に分け，測定値は各年齢層の平均値との比とした．One way ANOVA test を用いて正常対照群と各疾患群とを比較した．【結果】PDD 群および DLB 群では，海馬の ADC 値が正常対照群に比べ有意に上昇していた．一方，PD 群では海馬の ADC 値の上昇は見られなかった．また，AD 群は正常対照群と比較して海馬の ADC 値が有意に上昇していた．【考察】AD 群で海馬の ADC 値が上昇しており，過去の報告に一致した．本研究では，PDD 群，DLB 群でも海馬の ADC 値が上昇することが示され，PDD や DLB 患者に認知症をきたす脳病理変化として，AD と同様に海馬の関与が示唆された．ADC 値を用いれば，生前より海馬における病理変化の程度を予測できる可能性がある．

O(3)-3-3

パーキンソン病運動症状と海馬萎縮の経時的変化の相関について

甲賀病院内科
小河秀郎，中島敦史

【目的】われわれは昨年，本学会にてパーキンソン病運動症状重症度と海馬萎縮の程度が相関することを報告した．今回，パーキンソン病運動症状および認知機能の変化を経時的に1年間観察し，その間における海馬萎縮の変化との関連を検討した．【方法】対象は1年間に頭部 MRI を2回施行できたパーキンソン病患者47名．各 MRI 撮像と同時期に UPDRS，FOG スコア，NPI，MMSE を評価し，2回の点数の差を経時的変化とした．海馬萎縮の程度は VSRAD を用いて検討し，2回の Z スコアの差を計算し変化率とした．各スコアの変化率と Z スコアの変化率との相関を回帰分析を用いて検討した．【結果】Z スコアの変化率と UPDRS-Pt3の変化率とは有意に相関した（p＝0.0002，R＝0.594）．FOG スコア変化率，MMSE の変化率と Z スコアの変化率も同様な相関を認めた（FOG スコア：p＝0.0003，R＝0.612，MMSE：p＝0.01，R＝0.348））．また，47例中18例に Z スコアの低下，すなわち，海馬萎縮の改善を認め，うち17例で UPDRS-Pt 3，FOG の改善を認めた．【考察】パーキンソン病では，運動症状，認知機能の改善・増悪と関連して海馬体積が経時的に変化する可能性があると考えられた．

O(3)-3-4

脳血流 SPECT を用いたパーキンソン病の認知機能障害に関与する脳部位探索

[1]千葉大学神経内科，[2]独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科，[3]放射線医学総合研究所分子イメージング研究所，[4]旭神経内科リハビリテーション病院
平野成樹[1]，長谷川一子[2]，島田　斉[3]，篠遠　仁[4]，
横山照夫[2]，堀内恵美子[2]，桑原　聡[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者において，認知機能の障害程度と関連する脳部位について脳血流 SPECT を用いて探索し，その病態を明らかにする．【方法】対象は PD 患者128例（年齢71.1±8.4，男：女＝58；70）である．認知機能は mini mental state examination（MMSE）を用いて評価した．12時間以上休薬した後，安静下にて［^{99m}Tc］-ethyl cysteinate dimer（ECD）を静脈内投与し vertex-plus（Philips）にて撮像した．SPECT 画像は Windows コンピュータ上で SPM8と matlab7.9.0を用いて空間的標準化を行った後，平滑化（14mm FWHM）した．MMSE と相関する脳血流部位を探索するのに多重回帰分析を用いた．年齢と性別を共変量とし，灰白質マスクのもと global normalization 法にて行った．統計学的閾値を FWE-corrected p＜0.05，extent threshold＞230 voxels とした．【結果】MMSE は25.0±4.6［平均±SD］（範囲5-30）であった．有意な相関は両側後部帯状回（Brodmann 31野）（MNI 座標［-8 -46 36］，Z_{max}＝5.24，1156 voxels）に，負の相関は両側歯状核（MNI 座標［14 -54 32］，Z_{max}＝5.75，2115 voxels）に認められた．【考察および結論】PD での認知機能障害に後部帯状回の相対的血流低下が相関することから，アルツハイマー病と一部共通した病態基盤が存在することが示唆された．

O(3)-3-5

パーキンソン病のすくみ足と青斑核の FMT-PET 解析

自治医科大学病院神経内科
浅利さやか，藤本健一，池口邦彦，村松慎一，中野今治

【目的】パーキンソン病（PD）におけるすくみ足は，固縮・寡動・振戦などの運動症状とは独立した障害と考えられ，ドロキシドパが有効なことよりノルアドレナリン神経系の関与が示唆されてきた．すくみ足と青斑核の関連を芳香族アミノ酸脱炭酸酵素（AADC）に対するリガンド6-［^{18}F］fluoro-*m*-tyrosine（FMT）を使用した高解像度の positron emission tomography（PET）計測により検討する．
【方法】対象は PD 患者40名．運動症状は UPDRS の Part Ⅲ により，すくみ足は Freezing of gait questionnaire（FOGQ）により評価した．倫理委員会の承認と全参加者の同意を得た．全対象者は少なくとも12時間以上前から抗 PD 薬，ドロキシドパ，抗うつ薬の内服を中止し，FMT 静注の1時間前に2.5 mg/kg のカルビドーパを投与した．0.12mCi/kg の FMT を静注後，PET-CT 装置で撮影し volume-of-interest を尾状核，被殻，青斑核に設定した．各部位と小脳との FMT 集積比を計算し，FOGQ との関連を検討した．
【結果】PD 患者の平均年齢は68.6歳（男性13名，女性27名），平均罹病期間は4.1年，平均 UPDRS PartⅢ は27点，平均 FOGQ は8.6点であった．青斑核の FMT 集積は罹病年数と共に低下した．UPDRS 運動スコアと青斑核 FMT 集積の相関係数は-0.46で，被殻 FMT 集積の-0.72より低かった．しかし FOGQ と青斑核 FMT 集積の相関係数は-0.71と，被殻 FMT 集積との-0.54と比べより強い負の相関が認められた．また UPDRS 運動スコアを制御変数として偏相関分析を行うと，FOGQ スコアとは青斑核 FMT 集積値のみが r＝-0.62と有意な相関が見られた．この傾向は FOGQ ですくみに関連する3-6番の項目についての検討でも同様であった（p＜0.01）．
【考察】FMT-PET を使用した *in vivo* 解析により，PD におけるすくみ足の発現は，ノルアドレナリン神経機能を反映すると考えられる，青斑核 AADC 活性の低下と関連があることを明らかにした．

O(3)-3-6

ジスキネジアを呈するパーキンソン病では被殻アデノシン A_{2A} 受容体は増加する

[1]日本医科大学内科学講座（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門），[2]東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム，[3]日本医科大学武蔵小杉病院内科，[4]Yale University Department of Diagnostic Radiology，[5]放射線医学研究所分子イメージング研究センター，[6]東京慈恵会医科大学附属青戸病院神経内科，[7]東京医科歯科大学神経内科，[8]日本医大千葉北総病院脳神経外科
三品雅洋[1]，石渡喜一[2]，石井賢二[2]，北村　伸[3]，長縄美香[4]，
木村裕一[5]，鈴木正彦[6]，橋本昌也[6]，石橋賢士[7]，坂田宗之[2]，
織田圭一[2]，豊原　潤[2]，濱本　真[3]，小林士郎[8]，片山泰朗[1]

【目的】アデノシン A_{2A} 受容体（A_{2A}R）はドパミン D_2受容体と相反する作用をもち，A_{2A}R 拮抗薬が抗パーキンソン病薬として注目を集めている．私たちは，A_{2A}R リガンド［^{11}C］TMSX と positron emission tomography（PET）を用いて，未治療パーキンソン病（PD）における被殻 A_{2A}R 分布が重症側で軽症側より低下し，治療開始後増加することを本学会で報告した．本研究では L-DOPA で誘発されたジスキネジアを有する PD における A_{2A}R 分布について検討した．【方法】老年健常者6例，未治療 PD　9例（罹病期間2.0±1.2年），ジスキネジア7例（罹病期間11.1±7.2年，levodopa equivalent dose＝548.9±267.7 mg）において，［^{11}C］TMSX PET を行い，被殻の TMSX 分布容積率（DVR）を算出した．【結果】健常者（1.47±0.11）と未治療 PD（1.48±0.10）の DVR は有意差を認めなかったが，ジスキネジア例（1.58±0.15）の DVR は健常者より有意に増加した（p＜0.05，Tukey-Kramer post hoc test）．【結論】ジスキネジアを有する PD では被殻 A_{2A}R 分布が増加した．過去の剖検脳の検討では，ジスキネジアの有無で A_{2A}R 分布が異なると報告されており，A_{2A}R とジスキネジア発現の関連が示唆される．

O(3)-4-1

日本人多発性硬化症における NOTCH4ミスセンス変異と HLA　Class2との相互作用

九州大学神経内科
黄　　堅，吉村　怜，磯部紀子，松下拓也，米川　智，
吉良潤一

【目的】私たちは *HLA-DRB1＊0901* が日本人脱髄性疾患に共通して強力な疾患抵抗性遺伝子であることを報告した．また，脱髄性疾患患者で HLA 領域に存在する SNP 関連解析を行い，HLA class3領域に存在する NOTC4 rs422951のマイナーアリルである G アリルが強力な疾患抵抗性遺伝子であることを見出している．今回私たちはさらに多数例の脱髄性疾患で NOTCH4ミスセンス変異と MS の HLA class2遺伝子との相互作用を明らかにする．
【方法】NMO/NMOSD111例，non-NMO/NMOSD　MS（MS）139例，健常対照（HC）151例を対象に NOTCH4 rs422951多型をシークエンシングで決定し，HLA class2遺伝子との相互作用を検討した．また G アリルの有無で臨床的特徴を検討した．
【結果】NOTCH4　rs422951G アリルの頻度は，HC21.9%，NMO/NMOSD16.2%，MS11.2%と，MS で有意に低かった（P^{corr}＝0.0018，OR＝0.45）．AG/GG 遺伝子型の頻度は，HC38.4%，NMO/NMOSD29.7%，MS20.9%と，MS で有意に低かった（P^{corr}＝0.0033，OR＝0.42）．NOTCH 4　rs422951G アリルは，日本人 MS の疾患感受性遺伝子である *DRB1＊0405*（本学会，吉村ら）を有さない場合にのみ相互作用し MS への疾患抵抗性を示した（P＝0.0012，OR＝0.34）．MS において G アリルの有無で性差，発症年齢，Progression index，年間再発率，髄液 IgG 異常，LESCL 保有，Barkhof 基準を満たす頻度などの臨床的特徴に有意差はなかった．
【考察】NOTCH4 rs422951多型 G アリルと *DRB1＊0405* は相互作用して日本人 MS への疾患抵抗性を付与すると考えられた．

O(3)-4-2

日本人脱髄性疾患に影響する遺伝的要因と環境中の普遍的な感染性要因の同定

九州大学病院神経内科
吉村　怜，磯部紀子，米川　智，佐藤眞也，真崎勝久，
松下拓也，吉良潤一

【目的】日本人多発性硬化症（MS）の有病率は急速に増加し，発症年齢は若年化しているが，その理由は明らかでない．MS は遺伝的要因と環境要因が複雑に相互作用し発症するとされる．日本人脱髄性疾患に影響する遺伝的背景と環境中の普遍的な感染症を同定する．
【方法】NMO/NMOSD 患者116例，MS 患者145例，健常対照（HC）367例の *HLA-DRB1* および *DPB1* アリルを PCR-SSOP 法により決定し，ヘリコバクター・ピロリ，肺炎クラミジア，水痘帯状疱疹ウイルス，EB ウイルスに対する IgG 抗体を ELISA 法で測定した．
【結果】MS 患者では，HC より *DRB1＊0405*　，*DPB1＊0301* の頻度が有意に高い一方，*DRB1＊0901*，*DPB1＊0401* の頻度が有意に低かった．NMO/NMOSD 患者では，HC より *DRB1＊1602*，*DPB1＊0501* の頻度が有意に高い一方，*DRB1＊0901* の頻度が有意に低かった．*DRB1＊0405* 保有患者群は，非保有患者群に比し発症年齢が有意に若く，Kurtzke 総合障害度，Progression index，Barkhof 基準を満たす脳 MRI 病巣の頻度が有意に低かった．MS 患者のなかに占める *DRB1＊0405* 保有者の比率と絶対数は世代が若年化するにつれ増加していた．*DRB1＊0405* 非保有 MS 患者群では，*DRB1＊1501* が疾患感受性遺伝子となっていた．*DRB1＊0405* 非保有 MS 患者群が，HC に比し EB ウイルス感染が高率である一方，ヘリコバクター・ピロリと肺炎クラミジアの感染は抗 AQP4抗体陽性 NMO/NMOSD 患者群のみで高率であった．
【考察】日本人脱髄性疾患では，*DRB1＊0901* が共通の疾患抵抗性遺伝子である一方，疾患感受性遺伝子は疾患表現型により異なる．MS では，*DRB1＊0405* が疾患感受性遺伝子であり，その保有者は発症年齢が早く，比較的良性の経過をとる．近年の日本人での MS の増加と発症の若年化は，*DRB1＊0405* 保有者の増加による可能性が高い．他方，*HLA-DRB1＊0405* を有さない MS 患者は，*DRB 1＊1501* が疾患感受性遺伝子で，EB ウイルス感染率が高く，典型的な脳病巣を有するなど欧米白人の MS と共通する特徴を示す．

O(3)-4-3

多発性硬化症，視神経脊髄炎，Balo 病における広汎なコネキシン脱落と病態への関与

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院神経病理学，[3]順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学講座
真崎勝久[1]，鈴木　諭[2]，松下拓也[1]，松岡　健[1]，米川　智[1]，
磯部紀子[1]，田平　武[3]，岩城　徹[2]，吉良潤一[1]

【目的】昨年私たちは，Balo 病巣では広汎にアストロサイトのコネキシン（Cx）43と，オリゴデンドロサイトの Cx32の発現が低下していることを見出し，脱髄発症における Cx 蛋白脱落の関与について報告した．今回，多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎（NMO）において中枢神経に発現する4種の Cx 蛋白を病理学的に評価し，病態への関与を明らかにする．
【方法】NMO11例，MS5例，Balo 病4例，コントロール20例の剖検標本を用い，アストロサイト蛋白である Cx43，Cx30，AQP4，GFAP と髄鞘蛋白である Cx32，Cx47，OSP，MAG，MOG の免疫染色を施行した．病巣は髄鞘貪食マクロファージの浸潤により分類した．
【結果】Balo 病では全例で Cx43と AQP4は広範に脱落していたが，GFAP 陽性のアストロサイトは保たれていた．ミエリン側に発現する Cx32と Cx47も非脱髄層を含めて広範に低下しており，他の髄鞘蛋白は非脱髄層では保たれていた．辺縁の早期病変では，Cx32や Cx47は保たれていたが，Cx43や AQP4は既に脱落していた．MS では，2例の急性期病巣で GFAP 陽性アストロサイトにおける AQP4と Cx43の脱落が認められた．うち1例は AQP4が patchy な脱落を認めたが Cx43は全体に脱落していた．慢性期病巣ではグリオーシスを認め，AQP4や Cx43は増加していた．NMO6例では，急性期病巣で GFAP 陽性アストロサイトにおける AQP4と Cx43の脱落が認められた．また，抗 AQP4抗体陽性例を含む NMO4例の急性期病巣では，血管周囲性補体沈着や AQP4，Cx43脱落を認めたが，一方で MAG 脱落が先行し，他の髄鞘蛋白は保たれる distal oligodendrogliopathy 型脱髄を呈していた．MAG 脱落が先行する脱髄は，Balo 病辺縁病巣や MS2例でも認められた．
【結論】脱髄性疾患では，Cx 脱落を特徴とするアストロサイトパチーや，MAG 脱落を特徴とする脱髄が共通に生じており，Cx gap junction を介するアストロサイト-オリゴデンドロサイト間情報伝達の広汎な障害が病態に関与している可能性が示唆された．

O(3)-4-4

腫瘍様炎症性脱髄性疾患におけるアストロサイト破壊性病巣

[1]東北大学病院，[2]東北大学多発性硬化症治療学寄附講座，[3]東京女子医科大学神経内科，[4]東北大学病院病理学，[5]国立精神・神経医療研究センター
高井良樹[1]，三須建郎[2]，小林正樹[3]，渡邉みか[4]，中島一郎[1]，
清水優子[3]，糸山泰人[5]，藤原一男[1]，青木正志[1]

【背景】中枢性炎症性脱髄性疾患は，その病理学的特徴から髄鞘障害を主体とした疾患群と考えられてきた．近年まで視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica：NMO）はこの疾患群に分類されてきたが，本疾患に特異的な自己抗体，抗 aquaporin4（AQP4)抗体が見出されて以降，様々な知見からアストロサイト障害性疾患として認識されるようになった．その病理学的特徴は，AQP4及びアストロサイトマーカーである glial fibrillary acidic protein（GFAP）が広範に脱落する一方，比較的髄鞘が保たれることとされる．近年，Balo 病や急性型多発性硬化症においてもアストロサイト障害が指摘されているが，これらの疾患では病理学的に AQP4の染色性低下を強調しており，アストロサイトが病巣から消失する疾患は NMO 以外で報告がなかった．
【目的】NMO 以外の中枢性炎症性脱髄性疾患におけるアストロサイト障害の有無を明らかにする．
【対象】1998年から2011年において施行された腫瘍様炎症性脱髄性疾患17例における脳生検組織．
【方法】一般染色及び免疫組織化学的手法を用い，病理組織学的検討を行った．アストロサイト障害の評価として，GFAP，AQP4及び Connexin43（Cx43），髄鞘蛋白障害の評価として myelin basic protein（MBP）及び myelin associated glicoprotein（MAG）を一次抗体として用いた．
【結果】活動性脱髄病巣において，既報通りグリオーシスを呈する症例が多く認められたが，17例中4例では，アストロサイト関連蛋白が広範に脱落する一方，髄鞘蛋白が比較的残存する，NMO 類似の病理学的所見を呈した．しかし，髄鞘障害部位及び補体の沈着パターンが異なる点，また抗 AQP4抗体を患者血清中に認めない点など NMO とは別の疾患群と考えられた．
【結論】炎症性脱髄性疾患に分類される疾患群の中に，NMO とは異なる新しいアストロサイト障害性疾患が含まれていることを示唆する．

O(3)-4-5

当科で診断した CIDP 亜型とその治療予後

自治医科大学神経内科
中尾紘一，澤田幹雄，中野今治

【目的】過去12年間の当科で診断した CIDP 症例の臨床的特徴の検討
【方法】症例は55例．性別・病型・発症年齢・診断までの期間・治療・治療前後の modified Ranking Scale（mRS）・MRI 所見を診療記録で後ろ向きに検討した．
【結果】男/女比は1.62．病型は古典型32例，MADSAM 16例，M 蛋白陽性 DADS 4例，M 蛋白陰性 DADS 3例．発症年齢は15歳未満1例，15-55歳36例，56歳以上18例．診断までの期間は古典型4ヶ月，MADSAM 2年7ヶ月，M 蛋白陽性 DADS 2年，M 蛋白陰性 DADS 1年6ヶ月であった．治療は IVIg＋副腎皮質ステロイド（PSL）19例，PSL 19例，IVIg 7例，血漿交換＋IVIg＋PSL 5例，未治療・その他5例であった．治療前の mRS の平均値は古典型群が3.6，MADSAM 群が3.0，M 蛋白陽性 DADS 群が3.5，M 蛋白陰性 DADS 群が3.0であった．治療開始から1ヶ月後，3ヶ月後，6ヶ月後，1年後の mRS は古典型群が2.4，2.2，1.5，1.2，MADSAM 群が2.4，1.6，1.3，1.3，M 蛋白陽性 DADS 群が3.3，3.3，3.5，3.5，M 蛋白陰性 DADS 群が2.0，2.3，2.0，2.3であった．MRI 異常は古典型で10例（21例中），MADSAM で6例（14例中），M 蛋白陽性 DADS で0例（2例中），M 蛋白陰性 DADS で1例（2例中）認めた．
【考察】古典型は，その他の病型と比較してより重症度が高いものの，診断までの期間が短く，治療反応性も良好である．一方，MADSAM 及び DADS については，重症度は低いが，確定診断されるまでの期間がより長い傾向があり，また治療反応性がより乏しい例が多い．

O(3)-5-1

動脈硬化ハイリスク患者における頸動脈内中膜複合体厚進展の危険因子：10年間追跡症例による検討

大阪大学大学院神経内科学（脳卒中センター）
岡崎周平，古門成隆，三輪佳織，松本真林，田中真希子，
坂口　学，望月秀樹，北川一夫

【目的】頸動脈超音波検査によって測定される頸動脈内中膜複合体厚（IMT）は近年，多くの臨床研究において動脈硬化症のサロゲートマーカーとして用いられているが，動脈硬化ハイリスク群における頸動脈 IMT の長期的な変化や危険因子の管理状況との関連については十分に検討されていない．我々は危険因子を厳重に管理した動脈硬化ハイリスク患者における10年間の頸動脈 IMT 進展と危険因子との関連について調査した．【方法】心血管病の既往，高血圧，脂質異常症，糖尿病，喫煙のうち一つ以上の危険因子を有する動脈硬化ハイリスク患者の前向きコホート研究（OSACA2）の登録患者のうち，2001-2002年および2010-2011年に頸動脈エコーを施行した159例について，登録時および追跡期間中の各危険因子および頸動脈 mean-max IMT 進展との関連について検討した．追跡期間中の危険因子の管理状況については，血圧測定および空腹時血液検査を1年ごとに行い，それらの平均値を用いた．【結果】平均追跡期間は9.3±0.9年，平均年齢は64±8歳で，追跡期間中の血圧は134±9/76±7mmHg，LDL コレステロール117±25mg/dl，HbA1c 5.6±0.7％であった．IMT は0.31±0.24mm 進展し，IMT 進展と登録時の IMT 厚，年齢，男性，喫煙指数，および経過中の中性脂肪値，血糖値，HbA1c 値，高感度 CRP 値との間に正の相関が，経過中の拡張期血圧，HDL コレステロール値との間に負の相関が認められた．年齢，性別により調整した多変量解析では，経過中の HbA1c 値（p＜0.001）および高感度 CRP 値（p＝0.009）が独立して IMT 進展と関連していた．【結論】良好に管理された動脈硬化ハイリスク患者において，経過中の HbA1c 値および高感度 CRP 値は IMT 進展を予測する独立した危険因子である．

O(3)-5-2

頸動脈ステント後の遷延性低血圧と術前24時間血圧測定上の non-dipper type との関連

[1]京都第一赤十字病院神経内科，[2]京都第一赤十字病院急性期脳卒中センター救急部，[3]京都第二赤十字病院脳神経内科
濱中正嗣[1]，今井啓輔[2]，徳田直輝[1]，辻有希子[1]，山田丈弘[1]，
巨島文子[1]，竹上徹郎[2]，武澤秀理[3]，池田栄人[1]

【目的】頸動脈ステント留置術（CAS）の術中・術後の低血圧は高頻度にみられる合併症の一つである．その中でも，術後の遷延する低血圧は，心機能などへの悪影響が危惧されるため，周術期における厳重な管理が必要となる．われわれは CAS 術後12時間以上昇圧剤を使用したものを遷延性低血圧と定義した．頸動脈ステント留置術（以下 CAS）後の遷延性低血圧と術前24時間血圧測定（24ABPM）上の non-dipper type（以下 ND 型）との関連を検討する．【方法】2007年4月より2011年11月までに実施した CAS のうち，緊急 CAS 例を除外した連続70症例を対象とした．術後12時間以上昇圧剤を使用した遷延性低血圧群（H 群）と，それ以外の群（C 群）に分類し，術前因子について2群間で比較した．術前因子としては，24ABPM 上の ND 型以外に，既往歴・生活歴（高血圧，糖尿病，高脂血症，心疾患，慢性腎臓病，喫煙，飲酒），病変形態（分岐部，石灰化，左病変），症候性，多発性ラクナ梗塞，前拡張，open cell stent の有無を検討した．【結果】H 群/C 群は24/46例であった．H 群/C 群にて24ABPM 上の ND 型は22/14例，高血圧20/39例，糖尿病10/18例，高脂血症16/22例，心疾患5/13例，喫煙6/19例，飲酒6/15例，分岐部21/29例，石灰化5/6例，左病変17/21例，症候性13/25例，多発性ラクナ梗塞3/9例，前拡張実施17/33例，open cell stent 11/20例であった．24ABPM 上の ND 型は H 群で有意に多くあり（H 群22例，C 群14例；p＜0.05），その他の因子は2群間で差がなかった．【結論】術前24ABPM 上の ND 型は CAS 後の遷延性低血圧の危険因子になり得る．

O(3)-5-3

都市部一般住民において慢性腎臓病が頸動脈病変に与える影響（吹田研究）

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]予防健診部，[3]脳卒中集中治療科，[4]高血圧・腎臓科，[5]脳神経内科
尾原知行[1]，小久保喜弘[2]，豊田一則[1]，古賀政利[3]，
中村敏子[4]，長束一行[5]，峰松一夫[1]，宮本恵宏[2]

【目的】慢性腎臓病（CKD）は脳卒中の独立した危険因子であるが，一般住民において頸動脈硬化症と CKD の関連を検討した研究はほとんど見られない．本研究では CKD と頸動脈硬化症の関係，さらにその関係が血圧値により強調されるかを検討した．【方法】都市型一般住民を対象に健診時に頸動脈超音波検査を実施した3446例（年齢35-93歳，男性1602例/女性1844例）を今回の研究対象者とした．頸動脈硬化症の指標として，最大 IMT 値（頸動脈の測定可能部位で最大の IMT 値），狭窄病変（頸動脈の面積狭窄率25％以上）の有無を用いた．血清クレアチニン値により求めた糸球体濾過率（eGFR）で4群に分け（≧90mL/min/1.73m^2，60-89，50-59，＜50），後2群を CKD と定義した．eGFR と頸動脈硬化症の関連，さらに CKD，非 CKD 例における血圧カテゴリー別（日本高血圧学会治療ガイドライン基準）の頸動脈硬化との関係を交絡因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いて解析した．
【結果】CKD は全体の13.2％（男性16.2％，女性10.5％）に認められた．eGFR≧90群に比し eGFR＜50群で，最大 IMT 値は有意に厚く（p＝0.015），狭窄病変保有率が有意に多かった（OR 1.91，95％ CIs 1.16-3.14）．血圧カテゴリー別の検討では，最大 IMT 値は，至適血圧群に比し高血圧群で有意に厚く，女性の CKD 例で顕著であった．狭窄病変保有率は正常高値血圧・高血圧群で有意に多く，その傾向は CKD 例において強調された（非 CKD/至適血圧群に対する OR［95％CI］：非 CKD/正常高値血圧群；1.58［1.08-2.31］，非 CKD/高血圧群；1.94［1.36-2.77］，CKD/正常高値血圧群；2.74［1.63-4.61］，CKD/高血圧群；2.36［1.49-3.73］）．【結論】都市部一般住民において，CKD は頸動脈硬化症の独立した危険因子であり，CKD の存在下で，頸動脈硬化と高血圧の関係は，より顕著となる可能性がある．頸動脈硬化症の進展予防のためには，CKD の予防とともに，血圧コントロールが重要である．

O(3)-5-4

穿通枝梗塞と頭蓋内主幹動脈の関係―とくに Branch atheromatous disease について―

京都第二赤十字病院神経内科
山本康正，永金義成，村西　学，田邑愛子，武澤秀理，
小泉　崇

【目的】Branch atheromatous disease（BAD）は，比較的大径の穿通枝の入口部がアテローム性に閉塞する病態として認知されつつあるが，背景の血管病変については一致した見解がない．【方法】レンズ核線条体動脈（LSA）領域の梗塞373例を，水平断で3スライス以上の BAD 型（n＝164）とそれ以外のラクナ（LI）型（n＝209）に分類，橋傍正中動脈（PPA）領域の梗塞195例を，梗塞が脳底部に達する BAD 型（n＝124）とそれ以外のラクナ（LI）型（n＝71）に分類した．頭蓋内内頚動脈系（IIC）と頭蓋内椎骨脳底動脈系（IVB）の主幹動脈病変を G0，G1（＜50%），G2（≧50%，閉塞を含む）に分類した．【結果】危険因子で群間で差があったのは糖尿病で，LSALI：28.7%，LSABAD：27.4%，PPALI：40.8%，PPABAD：50%と，PPA 梗塞とくに BAD 型で糖尿病合併が有意に多かった．進行性運動麻痺は，LSALI：11.9%，LSABAD：47.5%，PPALI：11.2%，PPABAD：34.6%と，両血管系とも BAD 型で有意に多かった．次に，LSALI を対照として各病型における主幹動脈病変の年齢・性調整後オッズ比を求めると，IIC 系で，LSABAD：G1；2.2（p＝0.0003），G2；1.3（0.46），PPALI：G1；0.92（0.82），G2；2.0（0.15），PPABAD：G1；2.6（0.001），G2；3.2（0.006）．IVB 系で，LSABAD：G1；1.9（p＝0.0049），G2；0.95（0.93），PPALI：G1；1.1（0.78），G2；2.80（0.090），PPABAD：G1；2.5（0.0023），G2；7.4（＜0.0001）【考察】糖尿病は橋梗塞とくに BAD 型に多い．進行性運動麻痺は両血管系とも BAD 型に多い．LI 型は主幹動脈硬を伴わないものが多いが，LSABAD は IIC，IVB ともマイルドな主幹動脈硬化が特徴で，PPABAD は IIC，IVB ともより高度な主幹動脈硬化を伴う．

O(3)-5-5

脳底動脈血管径の拡大は細動脈硬化と関連し，心血管疾患の予測因子である

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（脳卒中センター）
田中真希子，三輪佳織，岡崎周平，古門成隆，坂口　学，
望月秀樹，北川一夫

【目的】脳底動脈（BA）の著明な拡大・蛇行を呈する dolichoectasia は細動脈硬化や脳卒中発症リスクと関連するがその機序は不明である．また，中等度の頭蓋内血管径拡大のリスクは明らかではない．本研究では動脈硬化リスクの高い患者の BA 径と関連する因子を明らかにし，BA 径と心血管イベント発症の関連を前向きに調査した．【方法】当科で脳 MRI 検査を施行した，一つ以上の心血管危険因子を有する50歳以上の外来患者498名（年齢中央値68歳，男性288名）を対象とした．ベースライン時の脳 MRI・T2強調像水平断で BA の短径を測定した．T1強調像・T2強調像・FLAIR 画像で脳梗塞・脳出血病変の有無やサイズ，深部白質病変の重症度を評価した．脳 MRA では Willis 動脈輪後方部の variation（fetal または adult type）を評価した．診療録で心血管リスクを評価した．その後の心血管イベント（脳卒中または虚血性心疾患）発症の有無については診療録の参照，もしくは電話調査を行い確認した．【結果】BA 径は2.0mm 未満77名，2.0-2.9mm が252名，3.0-3.9mm が149名，4.0-4.4mm が16名，4.5mm 以上が4名だった．BA 径の関連因子は，単変量解析で年齢，男性，高血圧，脳卒中既往，虚血性心疾患既往，脳梗塞病変（特に15mm 以下の小梗塞），脳深部白質病変，Willis 動脈輪後方の variation だった．他の動脈硬化危険因子で調整後も15mm 以下の脳梗塞，深部白質病変は独立した関連因子だった．平均6.0年の観察期間中，84名が心血管イベント（脳卒中40名，虚血性心疾患44名）を発症した．単変量解析で BA 径は心血管イベントと関連を認めた（P＝0.001）．BA 径を中央値で2群に分けて解析した結果，BA 径が大きい群では動脈硬化危険因子で調整後も心血管イベントと関連を認め（P＝0.04），生存分析でも有意差を認めた（P＜0.0001）．【結論】BA 径の拡大は細動脈硬化（小梗塞，深部白質病変）と強い関連を認め，心血管イベントの発症とも関連する因子である．

O(3)-6-1

高齢てんかんの臨床的特徴

[1]産業医科大学神経内科，[2]東海旅客鉄道株式会社静岡健康管理センター
田中章浩[1]，赤松直樹[1]，正崎泰作[1]，山野光彦[2]，辻　貞俊[1]

【目的】近年の疫学調査の集積により，てんかん発症率は高齢者で最も高いことが明らかになっている．高齢化社会をむかえ，高齢てんかんの特殊性を理解することは重要である．以上のような背景から，高齢てんかんの理解のためにその臨床的特徴を明らかにする．【方法】2005年3月1日から2011年8月31日に当院を受診した65歳以上のてんかん患者について，てんかん診断，発作型，病因などの調査を行った．なお，高齢初発てんかんの特性をより明確にするため，65歳以上初発群（高齢初発てんかん）と65歳未満初発群に分類し比較検討を行った．【結果】対象は125名（男性63名，女性62名），65歳未満発症は45名（男性23名，女性22名），65歳以上発症は80名（男性40名，女性40名）であった．全体では側頭葉てんかんが79名（63.2%）で最も多かった．発作型は二次性全般化発作が56名（44.8%）と多く，次いで複雑部分発作を51名（40.8%）認めた．病因は明らかな器質的異常を伴わない症例が55例（44.0%）と最も多く占めた．65歳以上発症群でみると，側頭葉てんかんが49名（61.3%）で最も多かった．発作型は複雑部分発作を35名（43.8%），二次性全般化発作を36名（45.0%）認めた．病因では明らかな器質的異常を伴わない症例は40例（50.0%）であり，65歳未満発症群の15名（33.3%）より多かった．治療は，単剤療法が65歳未満発症群では31.5%であったのに対し，65歳以上発症群では84.3%であった．【結論】高齢てんかんは発症年齢に関わらず側頭葉てんかんが最も多く，発作型は複雑部分発作と二次性全般化発作が多い．65歳以上の高齢初発てんかんでは明らかな病因を認めないものが多く，治療反応性が高いことを特徴とする．

O(3)-6-2

側頭葉底面言語野は意味処理に深くかかわる：高頻度皮質電気刺激による研究

[1]京都大学病院神経内科，[2]Neuroscience and Aphasia Research Unit, School of Psychological Sciences, University of Manchester，[3]京都大学病院脳神経外科，[4]京都大学大学院教育学研究科教育認知心理学講座
下竹昭寛[1]，松本理器[1]，上野泰治[2]，國枝武治[3]，齊藤　智[4]，
宮本　享[3]，高橋良輔[1]，Lambon Ralph Matthew[2]，池田昭夫[1]

【目的】前側頭葉皮質は，意味性認知症の疾病研究から意味処理（semantic processing）への関与が示唆されてきたが，変性疾患でありその責任領域の特定には至っていない．近年の機能画像研究は側頭葉の前外側皮質の関与を支持するが，底部前方領域の評価は手法上困難である．一方，てんかん外科の分野では優位半球の側頭葉底面言語野（BTLA）の存在が知られ，同野の温存で言語性記銘力の維持・改善が報告されてる．今回，難治部分てんかん患者において高頻度皮質電気刺激の手法を用いて，側頭葉底部前方領域の意味処理への関与を検討した．【方法】対象は，術前評価のために左側頭葉底面を含む領域に硬膜下電極を留置した難治部分てんかん患者2名（症例1，2）．Wada テストにて言語優位半球がそれぞれ左，両側に同定された．術前に高頻度皮質電気刺激による言語機能マッピングを左側頭葉底面にて施行した．BTLA の中核領域では呼称課題，視覚単語と絵のマッチング課題を，刺激強度を徐々に上げながら（0，3，6，9 mA，3秒）皮質電気刺激を行い，課題の正答率・反応時間を解析した（倫理委員 C533）．【結果】従来法の皮質電気刺激では左側頭葉底部前方領域（8，13電極）に言語機能を認め，2例とも中核領域は前部紡錘状回に同定された．中核領域の皮質電気刺激では，2例に共通して，1）両課題ともに刺激強度の増加に伴って正答率の低下，反応時間の延長がみられ，2）刺激強度増加に伴う反応時間延長は，マッチング課題に比し呼称課題でより強くみられた（P＜0.05）．【結論】BTLA の皮質電気刺激で刺激強度を増すと呼称課題がマッチング課題より強く障害され，意味性認知症患者の病期進行において同様の傾向がみられた（Lambon Ralph et al., 2001）．以上より，1）前部紡錘状回は意味処理に深く関わること，2）意味性認知症患者での責任部位を示唆し，3）刺激強度の程度が慢性病態の程度を反映して影響を示す可能性が示唆された．

O(3)-6-3

痙攣発作急性期における拡散強調画像新病変

[1]済生会熊本病院神経内科，[2]熊本大学大学院神経内科学
稲富雄一郎[1]，米原敏郎[1]，平野照之[2]

【目的】痙攣発作患者の中に脳梗塞 onset seizure が存在する一方で，痙攣自体による脳損傷で新病巣を来す症例もある．痙攣発作急性期における拡散強調画像（DWI）上での新病変の検出率と検出関連因子，さらに病変の形態学的分類と各分類ごとの臨床像を検討する．
【方法】対象は痙攣発作を主訴に当院に入院し，かつ DWI を含む MRI を実施した485例（平均65歳，男性60%）．DWI で新病変が確認されたものを DWI 陽性群とし，陰性群と患者背景，臨床像を比較した．また陽性群についてその新病変を部位，形態，病変数から後述のごとく独自に分類し，うち主要な小分類ごとに同様の比較を実施した．
【結果】70例（14%）で DWI 上新病変を認めた．年齢（陽性群平均75歳 vs 陰性群63歳），退院時 modified Rankin Scale（mRS，4.0 vs 2.0），発症前-退院時 mRS 変化（＋1.5 vs ＋0.5）に差を認めた．一方，病型分類では皮質線状28例，皮質線状多発10例，皮質点状単発9例，皮質下11例，皮髄広範8例，その他12例であった．皮質病変例のうち海馬病変は2例のみであり，それ以外は全て大脳円蓋部もしくは内側面であった．主要5分類ごとの臨床的特徴としては皮質点状多発，皮質下で高齢（各平均79歳；81歳），虚血性脳卒中危険因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙，慢性心房細動の総数，1.6；1.6），脳梗塞既往（60%；38%）が多く，一方皮質線状，皮髄広範例で痙攣既往例（28%；38%）が多かった．来院時 Glasgow Coma Scale は皮質点状多発（平均8.3），皮髄広範（7.9）例で悪く，mRS 変化は皮質下（＋2.8），皮髄広範（＋2.3）例で不良であった．
【結論】痙攣発作急性期の DWI 新病変は高齢者，神経学的重度障害例でより高頻度に認めた．また病巣の画像上の特徴により，てんかん，虚血性脳卒中の各々を支持する特徴の頻度，あるいは神経学的重症度に差異を伴う可能性がある．

O(3)-6-4

結節性硬化症8例の臨床的検討；画像所見との比較検討

[1]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[2]脳神経センター大田記念病院放射線科
原　直之[1]，姫野隆史[1]，久保智司[1]，竹島慎一[1]，
岡本美由紀[1]，高橋幸治[1]，田中朗雄[2]，高松和弘[1]，
大田泰正[1]，栗山　勝[1]

【目的】結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする全身性疾患で，古典的には知能低下，てんかん発作および顔面血管線維腫を三主徴とする．しかし多数の非典型例が報告され，臨床症状の程度にも差異が認められる．今回当院で経験した結節性硬化症8例の臨床像について検討し，画像所見との比較検討を行った．【対象・方法】当院へ通院中または受診歴のある結節性硬化症8例（平均年齢38.1歳（20歳から53歳），男性4人，女性4人）を対象とした．頭部 MRI　FLAIR 法を撮像している症例に関しては皮質・皮質下結節の数と，臨床症状との相関を検討した．【結果】8例のうち4例は幼少時，1例は成人のけいれんでの発症，1例はけいれんの症状はあったが発症年齢不明，2例は無症候例であった．けいれんは全例で全般性痙攣発作であった．5例で顔面血管線維腫を認め，2例で明らかな知能低下を認めた．また4例で腎腫瘍の合併が，1例で多発性小結節性肺細胞過形成が認められた．その他心臓病変，肺病変などの中枢神経系以外の合併症は認めなかった．頭部 CT，MRI では全例で側脳室壁の上衣下結節や大脳皮質や皮質直下に散在する結節を認めた．40歳女性例（無症候例）では上衣下巨細胞性星細胞腫を認めた．頭部 MRI　FLAIR 法を撮像している症例（7例）で結節数を検討した．結節数0-5個が3例，6-10個が3例，10-15個が1例であり，結節数が少ない症例は，無症候例と成人発症例だった．全例で家族歴や家族内発症例は明らかではなかった．【結論】結節数が少ないほど臨床症状は軽症となり，発症年齢が遅くなる可能性が考えられた．無症候例を除き全員がけいれん発症であり，診断に結びつく症状であった．1例は成人発症であり，成人のてんかんの原因として結節性硬化症も考慮すべきであると考えられた．

O(3)-6-5
海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者の脳磁図を用いた術後予後予測

[1]九州大学大学院医学研究院神経内科学，[2]九州大学大学院医学研究院臨床神経生理，[3]九州大学大学院医学研究院脳神経外科，[4]麻生飯塚病院脳神経外科，[5]九州大学病院検査部
重藤寛史[1]，廣永成人[2]，萩原綱一[2]，金森祐治[1]，茶谷　裕[1]，
森岡隆人[3]，橋口公章[4]，酒田あゆみ[5]，飛松省三[2]，吉良潤一[1]

【目的】磁界は容積伝導の影響を受けないため，容積伝導の影響の大きい脳波に比べ脳磁図は脳電気活動の局在を推定するのに優れている．脳磁図を用いて海馬硬化を有する内側側頭葉てんかん患者の電流分布と切除術後の予後との関係を検討する．【方法】標準的前側頭葉・海馬切除術を行い，海馬硬化が病理学的に確認された11例の側頭葉てんかん患者を後方視的に検討．各患者1セッションあたり3～5分，3～5セッションの記録に対しSecond order blind identificationを用いた独立成分分析（Independent component analysis：ICA）を行い，各セッションで最も強度の強い独立成分を抽出．最小ノルム法（Minimum norm estimates：MNE）を用いて各患者MRI画像の大脳皮質上に面分布する電流源を推定．内側側頭葉，内側後頭葉，内側頭頂葉，内側背側前頭葉，内側腹側前頭葉，外側腹側前頭葉，外側背側前頭葉，外側頭頂後頭葉，外側側頭葉の9領域毎の電流強度を算出し，各領域毎の左右差をt検定を用いて比較した．【結果】術後結果はEngel class 1a（発作完全消失）6名（男性3名，右切除4名，年齢28.8±7.4歳，罹病期間15.7±5.0年），Engel class 1b（前兆残存）5名（男性2名，右切除2名，同38.8±12.8，31.0±15.0）で，1a群の方が若く，罹病期間も短かった．1a群では内側側頭葉，内側後頭葉，内側腹側前頭葉，外側腹側前頭葉，外側側頭葉で切除側の活動が有意に高かったが（P＜0.05），1b群では左右差を認めなかった．【結論】術後最良好群は年齢が若く，罹病期間が短く，電流分布に左右差を認めた．ICAとMNEを組み合わせた脳磁図による電流分布の左右差の比較は，年齢や罹病期間に加え，術後予後予測に有効である可能性が示唆された．

O(3)-6-6
東日本大震災直後のてんかん患者の実態調査

[1]東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野，[2]東北大学大学院神経内科学分野，[3]東北大学大学院神経外科学分野，[4]てんかん専門病院ベーテル，[5]二本松会上山病院
神　一敬[1]，加藤量広[2]，板橋　尚[1]，大沢伸一郎[3]，
岩崎真樹[3]，曾我孝志[4]，中村正三[4]，海野美千代[4]，
大堀守一[5]，冨永悌二[3]，中里信和[1]

【目的】2011年3月11日に発生した三陸沖を震源とするM9.0の地震およびそれに引き続く津波による東日本大震災では，地震や津波による致死的な被害を免れた慢性疾患患者が普段通りの治療を受けることが困難であったと推測される．特にてんかん患者の場合，抗てんかん薬の供給不足や生活環境の悪化により，発作の一時的増悪に陥った可能性が危惧されるが，その実態は明らかでない．【方法】2011年6月-10月に外来受診したてんかん患者を対象に東日本大震災発生直後の服薬状況（普段通りに服薬できたか否か）・発作頻度（震災後の1ヶ月間に頻度が増えたか否か）に関する自記式アンケート調査を行った．観察期間内に266名の患者が受診したが，29名は被災地在住でない，回答がないなどの理由で除外し，最終的に237名を対象とした．【結果】237例中，震災後に普段通りの服用ができなかった例は24例（10%）で，14例に「全く内服できない期間」，10例に「服用量を減らした期間」がみられた．これらの期間は2-21日間に及んだが，発作頻度が増加したのは1例のみであった．一方，普段通りの服薬ができたにも関わらず，発作頻度が増加した例が18例あった．てんかん重積に至った例はなかった．【考察】今回の大震災において，約1割のてんかん患者が普段通りの服薬が出来ない状況に陥り，最大21日間に及んだ．てんかん患者は自然災害など不測の事態に備え，抗てんかん薬の予備を持つべきであるが，今回のような規模の災害を想定した場合には1-3週間分の予備薬が必要である．また，自然災害に伴う生活環境の悪化およびそれに伴うストレス・不安の増強は発作頻度の増加を引き起こし得るため，これらを軽減するための対策を速やかに講じる必要がある．今回，静岡てんかん・神経医療センターが立ち上げたホットラインや日本てんかん協会が行った電話相談は患者のストレス・不安を軽減するのに役立ち，今後のモデルとなる試みである．

O(3)-7-1
抗振戦薬の新しい標的としてのT型カルシウムチャンネル

和歌山県立医科大学神経内科
三輪英人，高　真守，梶本賀義，近藤智善

【目的】電位依存性カルシウムチャンネルはさまざまな生理的または病的過程に関与している．これまでの基礎研究から，T型カルシウムチャンネルは神経細胞の律動的発射パターンの生成に重要な機能的役割を有していることが明らかにされている．したがって，この阻害薬が抗振戦作用を有するかどうかを明らかにするために，実験的振戦に対する各種T型カルシウムチャンネル阻害薬の効果を検討する．
【方法】げっ歯類における代表的な振戦モデルであるハルマリン振戦（本態性振戦モデル）およびタクリン誘発振戦様顎運動（パーキンソン病振戦モデル）に対して，T型カルシウムチャンネル阻害薬が抑制作用を有するかどうかを検討した．対象は雄ラット成体(Sprague-Dawley，N＝36)．T型カルシウムチャンネル阻害薬であるethosuximide，zonisamide，mibefradilおよびそのアナログNCC55-0396，または対照を前投与し，その20分後に振戦惹起物質ハルマリンまたはタクリンを全身投与した．惹起された振戦は2名の検者によってブラインドで評価された．当該実験計画は所属機関に設置された動物実験倫理委員会の審査を受け行われた．
【結果】Ethosuximide，zonisamideおよびNCC55-0396は実験的振戦を有意に抑制した．特にzonisamideは，鎮静作用を発揮しない低用量においても抗振戦作用を発揮した．Mibefradilには有意な抗振戦作用は認められなかった．
【考察】Ethosuximideおよびzonisamideは抗てんかん薬であり，NCC55-0396はmibefradilと異なり中枢に移行することから，血液脳関門を通過し得るT型カルシウムチャンネル阻害薬は抗振戦作用を有することが示唆された．T型カルシウムチャンネルは新たな抗振戦薬開発の標的となると期待される．

O(3)-7-2
Pramipexoleはパーキンソン病にみられる疲労を減少させる可能性がある

[1]日本大学医学部内科学系神経内科学分野，[2]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[3]東海大学医学部内科学系神経内科，[4]埼玉医科大学神経内科，[5]東京女子医科大学神経内科，[6]東京医科大学内科学第三講座神経内科，[7]順天堂大学医学部脳神経内科，[8]東京女子医科大学附属成人医学センター神経内科，[9]慶應義塾大学医学部神経内科，[10]東京歯科大学市川総合病院内科，[11]獨協医科大学神経内科，[12]獨協医科大学越谷病院神経内科
森田昭彦[1]，大熊泰之[2]，亀井　聡[1]，吉井文均[3]，山元敏正[4]，
橋本しをり[5]，内海裕也[6]，波田野琢[7]，服部信孝[7]，
松村美由起[8]，高橋一司[9]，野川　茂[10]，渡邉由佳[11]，
宮本智之[12]，宮本雅之[11]，平田幸一[11]

【目的】パーキンソン病（PD）にみられる疲労は，重要な非運動症状のひとつとして知られており，我々もこれまでにBrownらのParkinson Fatigue Scale（PFS）を用いて，日本人PD患者の41.8%で問題となる疲労を認めたことを報告している（Okuma Y, et al. Movement Disorders, 2009）．今回，この日本人PD患者集団を対象として，PDにみられる疲労と抗PD薬との関連を検討した．
【方法】対象はPD患者530人（平均年齢＝66.4歳，平均罹病期間＝6.3年）．疲労はPFSを用いて評価し，その判定にはalternative simpler scoring methodを用いた．LevodopaやPergolide，Cabergoline，Pramipexole，Ropinirole，Bromocriptine，Droxidopa，Selegiline，Trihexyphenidyl，Amantadine，Entacaponeの投与の有無と疲労の関連を多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した．
【結果】Pramipexoleが投与されていた群で有意に疲労を訴えた患者の頻度が少なかった（p=0.025，Fisher's exact test）．特にHoehn & Yahr 2度未満のPramipexoleを投与されていた群がより若年でMini-Mental State Examination（MMSE）のスコアが高く（疲労を訴えた頻度が少なかったことから，Hoehn & Yahr 3度未満のPD患者を対象とし年齢とMMSEスコア，前兆の有無PD薬を交絡因子として疲労との関連を多変量ロジスティック回帰分析を用いて評価した結果Pramipexoleのみが有意であった（p=0.011，95%信頼区間：1.47-18.6）．
【考察】PramipexoleにはBromocriptineと比較して30倍以上のD2受容体親和性があり，D2受容体とパーキンソン病の疲労との関連が示唆された．軽症のPD患者において，Pramipexoleが疲労を軽減する可能性がある．

O(3)-7-3
ドロキシドパとエンタカポンの併用はすくみ足を改善する

[1]大阪府立急性期・総合医療センター神経内科，[2]国立病院機構刀根山病院，[3]大阪大学大学院医学系研究科神経内科，[4]大阪大学大学院医学系研究科医学統計学
深田　慶[1]，遠藤卓行[2]，横江　勝[3]，濱崎俊光[4]，狭間敬憲[1]，
佐古田三郎[2]

【目的】パーキンソン病患者のすくみ足の改善を目的に，ドロキシドパとエンタカポンの併用の効果を検討した．
【方法】試験は無作為化非盲検試験で行い，L-DOPAを300mg/日以上内服しているがすくみ足の改善が不十分な患者を対象とした．ドロキシドパとエンタカポンの併用群，ドロキシドパ単独群，エンタカポン単独群の計3群に分け，内服開始前と4週間後のVisual Analogue Scale（VAS）にてすくみ足の重症度を評価した．
【結果】併用群6名，ドロキシドパ単独群5名，エンタカポン単独群5名が試験を終了した．VASは併用群で64から40と有意に改善したが，単独群はそれぞれ57から54，49から46と改善は認めなかった．VASの改善は，ON時にもすくみ足を認める例でより顕著であった．
【結論】ドロキシドパはすくみ足改善の効能を持つが，その効果が不十分であることもよく経験される．その理由の1つとして，ドロキシドパがCOMTにより末梢で分解され，十分な量が脳内に移行していないことが考えられる．ドロキシドパにコムタンを併用し，COMTを阻害することにより，ドロキシドパの脳内移行を促進し，すくみ足改善効果を増強したと考えられた．ON時にもすくみ足を認める例はドーパミン不応性であることを意味し，こういった例ではノルアドレナリンなどドーパミン以外のシステムの障害が強く関与し，ドプス/コムタン併用療法がより有効であることが示唆された．

O(3)-7-4
メトロノームを用いた在宅嚥下訓練の有用性

[1]兵庫医療大学リハビリテーション学部，[2]市立高砂市民病院脳神経外科，[3]兵庫医科大学神経内科・脳卒中科，[4]兵庫医科大学リハビリテーション医学
野崎園子[1]，松井利浩[2]，芳川浩男[3]，道免和久[4]

【目的】昨年の本学会では，メトロノームによる嚥下訓練の短期試験における有効性を報告した．本研究の目的は，長期のメトロノーム嚥下訓練の，在宅における継続性と有効性を介入前向きオープン試験として検討することである．
【方法】
1）対象：パーキンソン病または血管性パーキンソニズムの嚥下障害患者12例（58∽86歳）．2）訓練スケジュール：6拍子のメトロノーム音による嚥下訓練を6ヶ月継続．3）訓練方法：患者各々の最適速度（0.6∽1HZ）にてメトロノーム嚥下自主訓練を在宅で一日1回，および，食事中にメトロノームに合わせての嚥下を毎食おこなう．
4）評価（A）訓練継続状況，嚥下造影（VF）(B) ベッドサイド評価として，嚥下状態の問診，反復唾液のみテスト，改訂水のみテスト，（C）肺炎の発症とQOL．
【結果】(A) 10名は6ヶ月間在宅訓練を継続した（2名は骨折および不整脈のため中断）．VF評価は2名の言語聴覚士が独立して解析．口腔移送時間はジュース，ゼリー，クッキーの順に，開始前/6か月後の中央値（sec）は，0.39/0.31，0.57/0.51，0.77/0.64と短縮し，喉頭蓋残留・梨状窩残留が減少した．(B) ベッドサイド評価（開始前→6か月後）は，問診では，むせ2名→2名，咳5名→0名，湿声3名→1名，咽頭違和感2名→2名，であり，反復唾液のみテストは，4回→5回/30秒，改訂水のみテストは，プロフィール4→5（以上中央値）といずれも改善を認めた．
(C) 新たな肺炎発症はみられず，QOLスケールSF8は8名で改善した．
【考察】メトロノームは在宅で容易に入手可能なものであり，食事場面でも外的刺激を与えることが可能であることが利点である．本研究の結果より，メトロノームによる嚥下訓練は在宅で長期に継続可能であり，在宅嚥下障害に対する長期訓練効果が期待できる．

O(3)-7-5
術後長期におけるパーキンソン病患者の STN-DBS の至適条件の検討

横浜神経内科・内科クリニック
山田人志

【目的】STN-DBS は5年以上の長期でもパーキンソン病（PD）の運動症状に対する効果は持続する．効果を持続するためには，症状に応じて適切な刺激条件の変更が必要である．しかし症状の進行に応じて刺激条件の適切な変更の報告はほとんどない．そこで術後長期における刺激パラメータの至適条件を検討した．【方法】対象は両側 STN-DBS 施行後3年以上の PD 患者10例．条件の設定は電極位置と極性は固定し，電圧，パルス幅，頻度の3つのパラメータのうち2つを固定し，1つづつ至適条件を症状の改善から決定した．至適条件は電池消耗を考慮して最も低い値を至適値とした．3つのパラメータ決定後，極性と刺激部位を検討した．【結果】電圧は症状の進行に応じて高くなった．平均の電圧は術直後右側は1.8から2.4V，左側は1.8から2.6V に上がった．しかし5例は精神症状（幻視，妄想）のため，運動症状に対する十分な効果を得る電圧より低い値に設定した．パルス幅は術直後両側60μS が5例，両側90μS が1例，両側50μS が4例とさまざまであったが，検討後は60μS とそれ以上と明らかな変化なく，全例至適値は両側60μS であった．頻度は術直後両側135 Hz が8例，両側145Hz が1例，1側135Hz，他側185Hz と左右で異なった症例が1例であった．検討後は両側130Hz が3例，両側135Hz が5例，両側160Hz が2例であった．160Hz の2例はすくみに効果があった．極性は双極から単極の変更が2例のみで，刺激部位の変更は4例であった．UPDRS III は刺激 on 時に21.2，刺激 off で36.4（改善率42%）であった．【考察】術後3年以上の長期でも運動症状の改善はみられたが，症状の維持のためプログラミングの適切な変更が重要であった．

O(3)-7-6
パーキンソン病における両側視床下核脳深部刺激療法の長期的効果

[1]日本福祉大学健康科学部リハビリテーション学科作業療法学専攻，[2]名古屋市立大学大学院神経内科，[3]名古屋市立大学病院リハビリテーション部，[4]名古屋市立大学大学院脳神経外科
宮田美和子[1]，松川則之[2]，藤井園子[3]，坪井理佳[3]，
石井文康[1]，山中武彦[1]，豊田剛成[2]，大喜多賢治[2]，
梅村　淳[4]，岡　雄一[4]，小鹿幸生[2]

【目的】パーキンソン病（PD）に対する両側視床下核脳深部刺激療法（STN-DBS）の術後5年までの長期効果について検討した．【対象】1999年10月から2005年3月までに bil STN-DBS が施行された PD 患者25名(男性8名，女性17名)，術前の年齢60.9±10.0(mean±SD)歳，罹患年数13.3±7.6年，Hohn & Yhar の分類 on 時2.0±0.9，off 3.6±0.6である．【方法】術前（pre）on と off 時，術後（post）1ヶ月（1M），術後1年（1Y），術後5年（5Y）に Unified Parkinoson's Disease Rating Scale part3（UPDRS-3）と part4（UPDRS-4）の一部の項目を評価した．【結果】2例が PD の進行，4例が他疾患による死亡が原因で術後5年までの追跡調査を実施できなかった．post 5Y のレボドパ換算使用量は，pre の57.9%減で，post 5Y まで服薬量の減量効果を認めた．ジスキネジアの持続時間は post 5Y で pre の69.2%減で術後5年まで著明な改善を示した．また off の比率は，post 5Y で pre の64.2%減で一定の効果を示したが，post1M 時と比較すると off の比率は有意に悪化していた．UPDRS-3の total スコアでは，pre の off 時と比較すると5Y まで改善を認めたが，pre の on 時とは有意な差を認めなかった(pre-on：19.3±10.3，pre-off：44.8±6.7，1M：15.4±7.5，1Y：17.8±6.7，5Y：19.9±9.6)．下位項目では，振戦，固縮は5Y まで一定の治療効果を示したが，立ち上がり，姿勢，歩行に関連する項目で，5Y では pre-on，post1M，post1Y と比較し悪化していた．【結論】STN-DBS は術後5年まで改善を示す項目もあるが，悪化する項目もある．

O(3)-8-1
脊髄小脳失調症31型における（TGGAA）n/（UGGAA）n 結合蛋白の探索

[1]信州大学医学部神経難病学講座分子遺伝学部門，[2]信州大学ヒト環境科学研究支援センター，[3]信州大学医学部神経難病学講座分子病理部門，[4]信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
吉田邦広[1]，石川えり[2]，鈴木佳代[2]，小柳清光[3]，池田修一[4]

【目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）は両方向性に転写される *BEAN*，*TK2*のイントロン内への(TGGAA)n を含む挿入変異が原因とされる．その病的機序として筋強直性ジストロフィーに類似した RNA toxic gain-of-function が想定されている．そこで挿入変異の中核をなす $(TGGAA)_n$/$(UGGAA)_n$に結合する蛋白の同定を試みた．【方法】C57BL/10マウス脳の抽出物を試料として，一次元，二次元電気泳動により蛋白を分離した．転写後，塩酸グアニジン溶液による再生後，ビオチンラベルした $(TGGAA)_5$，$(UGGAA)_5$プローブを用いて South，North-western blot を行った．二次元電気泳動上の陽性スポットをゲルから切り出し，脱色，脱水，還元・アルキル化を行った後にプロテアーゼでゲル内消化をした．アセトニトリル/トリフルオロ酢酸溶液でペプチド断片を抽出後，濃縮し，liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) 解析を行った．【結果】一次元電気泳動ゲルによる South-western blot では，150-100 kDa，75 kDa 弱，37 kDa 強のバンドが明瞭に見られた(North-western blot では150-100 kDa，75 kDa 弱のバンドのみ検出された)．二次元電気泳動ゲルでもそれぞれのサイズに相応する数個のスポットが見られた．LC/MS 解析では各スポットに対して，数個の候補蛋白が同定され，現在，絞り込みのための確認を行っている．【結論】SCA31では過剰伸長した $(TGGAA)_n$の挿入変異から転写された pre-messenger RNA($(UGGAA)_n$を含む）が何らかの核内，あるいは細胞質内蛋白と結合することによって，それらの蛋白本来の機能を阻害する可能性がある．このような蛋白の同定は SCA31の発症機序，分子病態の理解に重要と考えられる．

O(3)-8-2
細胞モデルを用いた脊髄小脳失調症31型（SCA31）の分子病態の探索

[1]東京医科歯科大学病院脳神経病態学，[2]武蔵野赤十字病院神経内科
新美祐介[1]，高橋　真[1]，大林正人[1]，佐藤　望[1]，網野猛志[2]，
石黒太郎[1]，石川欽也[1]，水澤英洋[1]

【目的】SCA31は，*BEAN* および *TK2*に共通するイントロン内の挿入配列が，発症機序に強く関連すると考えられている．その長さは2.5-3.8kb におよび，TGGAA，TAGAA，TAAAA など複数パターンの繰り返し配列を含む，複雑な塩基配列である．また in vitro において，TGGAA の繰り返し配列がスプライシング因子である SFRS1と結合することが示されており，発症との関連が示唆されている．この挿入配列を培養細胞へ導入し，一過性発現および安定発現する細胞株を作製し，その影響を検討した．
【方法】一過性発現細胞，安定発現細胞ともに患者 DNA から得た挿入配列を用いて発現用プラスミドベクターを作製し，PC12細胞にリポフェクション法で導入した．細胞に与える影響を細胞増殖試験（MTS アッセイ）および細胞毒性試験（LDH アッセイ）などで評価した．また，患者に特異的に存在する (TGGAA)n を検出する RNA プローブを作製し，それを用いて fluorescence in situ hybridization (FISH) を行い，同時に抗 SFRS1抗体で蛍光免疫染色を行った．
【結果】MTS アッセイ，LDH アッセイでは TAGAA と TAAAA の繰り返しを発現する細胞に比べて，TGGAA の繰り返し配列を含む細胞株で毒性が強かった．また FISH および蛍光免疫染色では TGGAA の RNA foci の一部が SFRS1と共局在する傾向を示した．
【考察・結論】これまで遺伝学的研究結果から患者に特異的に存在する TGGAA の繰り返し配列が SCA 31の発症に関与することを予測してきたが，今回の培養細胞での研究結果も，TAAAA や TAGAA 繰り返し配列より TGGAA の方で毒性が強いことを示唆する結果を得た．さらに，gel shift assay で認められた TGGAA に対応する RNA 配列 UGGAA に SFRS1が培養細胞内でも結合している所見を得た．SCA31の病態には，SFRS1が一部関与する UGGAA の細胞毒性が存在する可能性がある．

O(3)-8-3
SCA6トランスジェニックショウジョウバエによる Cav2.1の CTF 毒性の検証

[1]東京医科歯科大学病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部
石黒太郎[1]，石川欽也[1]，藤掛伸宏[2]，永井義隆[2]，水澤英洋[1]

【目的】我々は脊髄小脳失調症6型（SCA6）の病態解明と治療法開発を目的として in vivo モデル作製を試みている．これまで SCA6脳 Purkinje 細胞内の細胞質凝集体には α1A-Ca チャネル（Cav2.1）のポリグルタミン部分を含む C 末側切断フラグメント（C-terminal fragment：CTF）が含まれること，多くは細胞質内にあるが，一部が核にも分布することを明らかにした．今回我々は SCA6ショウジョウバエモデルを作製し，CTF の細胞毒性を in vivo で検討した．
【方法】pUAST ベクター（ショウジョウバエ発現用ベクター）に CTF を発現するように，Cav2.1の3′側末端約2kbp を導入した．CAG リピートは7，28，43，165リピートの4種類を作製した．CTF を複眼で発現させるため，これらのトランスジェニックショウジョウバエを Gmr-Gal4ショウジョウバエと交配を行い，複眼変性を解析した．またショウジョウバエ頭部からタンパク質を回収し western blot analysis，幼虫の複眼原基を用いた免疫染色を行った．
【結果】トランスジェニックショウジョウバエはそれぞれ4 line（CAG=7），10 line（CAG=28），4 line（CAG=43），8 line（CAG=165）が得られた．これらを Gmr-Gal4 line と交配した結果，165リピート line の2 line で複眼変性（loss of pigmentation，rough eye）を認めた．さらにこれらの2line の複眼原基で我々の作製した Cav 2.1抗体および1C2抗体にて免疫染色を行った結果，凝集体形成も認めた．
【結論】異常伸長 CAG を含む CTF 発現ショウジョウバエにおいて，複眼変性が生じ，細胞毒性を認めたことより SCA6の病態において CTF が toxicity を持つ可能性が in vivo モデルで初めて示唆された．このショウジョウバエモデルは，病態に関連する遺伝子スクリーニングや治療薬スクリーニングにも有用と期待される．

O(3)-8-4
ポリグルタミン病モデルショウジョウバエの病態において p62は保護的に機能している

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第4部
齊藤勇二，藤掛伸宏，岡本佑馬，和田圭司，永井義隆

【目的】多くの神経変性疾患は異常蛋白質の凝集・蓄積に起因するため，このような原因蛋白質を生体内の分解システムで除去する方法は有効な治療戦略と考えられる．異常蛋白質の凝集・蓄積物は，解きほぐしが困難なためプロテアソーム分解系で分解するのが難しく，オートファジー分解系を活用する必要がある．近年，p62はユビキチン化蛋白質を選択的にオートファジー分解するアダプター分子として注目されている．神経変性疾患の原因蛋白質の多くはユビキチン化され，p62を介して一部が分解されていることが細胞モデルで示されているが，*in vivo* モデルでは十分に解明されていない．本研究は，ポリグルタミン（PolyQ）病病態における p62 の *in vivo* での役割を，ショウジョウバエモデルを用いて解明することを目的とする．
【方法・結果】PolyQ 病モデルショウジョウバエ MJD-Q78 fly と，p62に対する RNAi を発現するショウジョウバエを交配して p62を遺伝学的に機能喪失させたところ，MJD 蛋白質に起因する複眼変性は悪化した．複眼原基のウエスタンブロットでは MJD 蛋白質発現量が増加していた．また，免疫染色では通常核内に形成される MJD 蛋白質封入体が減少する一方，通常は少ない細胞質内の MJD 蛋白質封入体が増加していた．しかし，p62を複眼に過剰発現させても，MJD-Q78 fly の複眼変性は改善しなかった．一方，オートファジー関連分子 Atg6/Atg12に対する RNAi をそれぞれ発現させて機能喪失させたところ，複眼変性はいずれも悪化した．
【結論】PolyQ 病病態において p62は PolyQ 蛋白質の毒性に対して保護的に機能している．p62 機能喪失はオートファジー機能喪失と同様の変性悪化を起こすことから，p62の保護的作用は PolyQ 蛋白質をオートファジー分解することに起因している可能性がある．

O(3)-8-5

ポリグルタミン重合体形成阻害剤のスクリーニングを目的としたモデル線虫の構築

[1]新潟大学病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター，[3]熊本大学発生医学研究所分子細胞制御分野
徳永　純[1]，他田正義[2]，高橋俊昭[1]，高橋有香[1]，鹿野智美[1]，小山哲秀[2]，堅田慎一[1]，山中邦俊[3]，小野寺理[2]，西澤正豊[1]

【背景】ポリグルタミン（polyQ）病は，原因遺伝子内のCAGリピートの異常伸長により生じる遺伝性神経変性疾患である．本症は，異常伸長したpolyQ鎖を持つ変異蛋白が凝集する過程で形成する重合体により引き起こされる．そのため，この重合体形成の阻害が有効な治療となる．我々は培養細胞系でこの重合体形成を阻害するFDA認可化合物をスクリーニングし，複数の候補化合物を見いだした．これら化合物の有効性を検証しうるモデル生物の開発が必要である．
【目的】伸長polyQ鎖を筋特異的に発現するpolyQ病トランスジェニック（TG）線虫を作製した．本線虫の重合体阻害剤のスクリーニングにおける有用性を検証する．このため，分子シャペロン調節薬17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin（17-AAG）の効果を検討する．17-AAGはpolyQ病モデル生物において，封入体形成，神経変性の抑制効果が示され，我々も培養細胞系で重合体形成阻害効果を確認している．
【方法】蛍光標識した伸長polyQ鎖（40 repeats）を筋特異的に発現するトランスジェニック（TG）線虫を作製した．同時に孵化させた多数のTG線虫と野生型線虫を17-AAG（量）を含んだ餌で飼育した．日齢4，6，8，11において運動能，封入体数，polyQ蛋白の総量，重合体量を測定し比較した．重合体の測定は弱変性条件下，アガロース電気泳動法を用いた．
【結果】封入体数は日齢6～8で最大となった．polyQ蛋白の総量は日齢4で最大となり，重合体量は日齢6で最大となった．運動能は幼虫期（日齢4まで）にいったん亢進したが，成虫期に急激に低下した．17-AAG投与群では封入体数の減少，成虫期の重合体量の減少を認め，成虫期の運動能も改善した．
【結論】本TG線虫は，17-AAGにより，重合体量の減少，運動能の改善を認め，重合体形成阻害薬の探索に有用なモデル生物と考えた．

O(3)-9-1

無症候性脳細動脈病変と脳心血管イベント発症との関連

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（脳卒中センター）
三輪佳織，田中真希子，岡崎周平，古門成隆，坂口　学，望月秀樹，北川一夫

【目的】無症候性脳細動脈病変（SVD）のラクナ梗塞（SCI），脳微小出血（CMB）は将来の脳卒中の関連が報告されている．しかし，SVDの存在と虚血性心疾患発症の関連や，SCI，CMBの臨床的意義の比較検討の報告は少ない．本研究は動脈硬化危険因子を有する患者を対象に，アテローム血栓症の予測因子である頸動脈内膜中膜厚（IMT）と共に，SCI，CMBと心血管イベント発症の関連を明らかにすることを目的とした．【方法】当科で2001年より継続の頸動脈超音波検査施行例804例のうち，脳卒中，虚血性心疾患，末梢動脈疾患の既往390例，T2＊画像未撮影例30例を除く394例（男性51％）を対象とした．観察開始時にIMT，SCI，CMBを評価し，2011年6月に虚血性心疾患と脳卒中発症について評価した．　【結果】平均年齢69歳，高血圧の有病率は67％，SCIは34％，MBsは14％に認め，IMTの平均値は0.97±0.41mmであった．平均観察期間4.2年間で，心血管イベント発症は31例で，内訳は心疾患13例，脳卒中18例を認めた．全イベント発症にIMT，SCIが各危険因子で補正しても有意な関連を認めた．脳卒中発症にSCI（HR；3.14，p＝0.03），IMT（HR；4.01，p＝0.03）が有意な関連を認めたが，CMBは関連性を認めなかった．一方，心疾患にIMT（HR；6.39，p＝0.03）が有意な関連を認めたが，CMB共に関連性を認めなかった．脳卒中発症に，SCIとCMBの合併の有無の検討では，SCIとCMBを合併する例（40例）ではSCI，CMBとも認めない症例（238例）に比し，5.51倍（p＝0.01）のリスクの更なる増大は認めた．【考察】脳卒中発症にSCIが独立した寄与が示されたが，虚血性心疾患発症とSVDの関連性は明らかでなかった．脳卒中の予測能において，SVDのうち，CMBに比しSCIがより臨床的意義が高いことが示唆された．

O(3)-9-2

無症候性脳梗塞はarterial　stiffnessと独立して関連する―CAVIとの関連―

[1]川崎医科大学脳卒中医学教室，[2]兵庫県立姫路循環器病センター神経内科
佐治直樹[1]，木村和美[1]，清水洋孝[2]，喜多也寸志[2]

【目的】無症候性脳梗塞（silent brain infarct；SBI）や大脳白質病変（white matter hyperintensities；WMHs）などのcerebral small vessel disease（SVD）は脳卒中の危険因子である．SVDと早期動脈硬化（arterial stiffness）との関連は以前から指摘されており，arterial stiffnessのマーカーであるbaPWVが，SBIとWMHsとの両方に独立して関連することを，我々は以前報告した．しかし，近年実用化された新しいマーカーであるCAVI（cardio-ankle vascular index）とSVDとの関連についての報告は少ない．
【方法】脳卒中未発症の連続220例（男性131例，平均年齢69歳）を対象とした．全例に1.5テスラ頭部MRIを実施した．危険因子として高血圧症，脂質異常症，糖尿病，虚血性心疾患，喫煙歴の有無を確認した．arterial stiffnessの評価にはCAVIを用いた．対象患者をSBIとWMHsの有無で分類し，ロジスティック回帰分析を用いてSVDとの関連因子を解析した．SBIとWMHsについて，ROC曲線解析を用いてCAVIのカットオフ値を検討した．
【結果】220例中54例（25％）にSBI，102例（46％）にWMHsを認めた．SBIとWMHsについて，CAVIのカットオフ値はそれぞれ9.2と8.9であった．ロジスティック回帰分析では，虚血性心疾患（オッズ比［OR］2.61，95％信頼区間［CI］1.36-4.98），CAVI（OR 1.25，95％ CI 1.01-1.56；CAVI≧9.2，OR 2.34，95％ CI 1.16-5.02），年齢（OR 1.08，95％CI 1.04-1.12），がSBIの独立した関連因子であった．一方，WMHsでは高血圧（OR 2.48，95％CI 1.12-5.78），年齢（OR 1.17，95％CI 1.12-1.23），が独立した関連因子であった．
【考察】既報告では，虚血性心疾患の存在を示唆するCAVIのカットオフ値も9であり，本研究とほぼ同様の結果であった．CAVI 9は動脈硬化性臓器障害の存在を示唆するカットオフ値になりうる．
【結語】脳卒中未発症の患者にとって，CAVIはSBIの存在を予測するサロゲートマーカーとして有用である．

O(3)-9-3

CADASIL37例における遺伝学的・脳卒中危険因子の検討

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]松下記念病院神経内科
水野敏樹[1]，水田依久子[1]，濱野　愛[1]，冨井康宏[1]，渡邉明子[1]，近藤正樹[1]，藤原康弘[2]，牧野雅弘[1]，徳田隆彦[1]，中川正法[1]

【目的】CADASILは中高年期に脳梗塞の再発を繰り返し，脳血管性認知症へ至る常染色体優性遺伝形式の脳小血管病の一つである．従来CADASILは脳卒中危険因子を有さず，脳梗塞を発症することが特徴と考えられている．しかし当科で遺伝子解析を行った本邦例では初発脳梗塞発症時期は37歳から74歳と大きな幅があり，その発症時期を決定する因子は不明である．今回我々は遺伝学的因子と脳卒中危険因子の脳梗塞発症への影響を検討したので報告する．
【対象と方法】対象は遺伝子診断で確定したCADASIL患者37例．男性21例，女性16例．診断時平均年齢52.1歳（37-74歳）．各遺伝子変異で臨床症状を比較，または高血圧，糖尿病，脂質代謝異常，喫煙をいずれかを有する危険因子陽性群24例といずれも有さない陰性群13例の臨床症状を比較検討した．
【結果】15種類の遺伝子変異を認め，C146W，R182C，C329Y，R332C変異は30歳代で発症しているが，同一の遺伝子変異でも脳梗塞発症年齢がR182Cは38歳から68歳，R141Cは40歳から74歳の幅を認め，臨床症状に一定の傾向を認めなかった．危険因子陽性群/陰性群では年齢50.3/44.8歳，男性比68.2/30.8％，片頭痛57.9/61.5％，脳梗塞発症77.2/38.4％，脳出血またはmicrobleeds 27.3/7.7％，運動麻痺81.8/27.3％，血管性パーキンソニズム63.6％/7.7％，うつ症状36.4/15.4％，認知機能障害81.8/38.5％で，陽性群と陰性群では年齢に有意差を認めなかったが，男女比，脳梗塞発症，運動麻痺，血管性パーキンソニズム，認知機能障害について有意差を認めた
【考察】性差と脳卒中危険因子の有無がCADASILにおける臨床症状に影響を与えている．

O(3)-9-4

大腿筋肉量の減少は男性における脳小血管病と関連がある：サルコペニアと認知症の関連

[1]愛媛大学大学院加齢制御内科学，[2]愛媛大学大学院統合医科学
越智雅之[1]，小原克彦[1]，田原康玄[2]，多喜田理絵[1]，永井勅久[1]，篠原奈子[1]，岡田陽子[1]，越智博文[1]，伊賀瀬道也[1]，三木哲郎[1]

【目的】身体活動性と運動は認知症を予防する効果があることは知られている．早期アルツハイマー型認知症患者において除脂肪体重が減少することや，全脳容積が除脂肪体重に相関することも示されている．これらはサルコペニアと認知症の病因に脳-筋肉連関があることを示している．しかしながら，サルコペニアと関連する脳の血管病理は十分に検討されていない．本研究では，大腿筋肉量と脳室周囲白質病変（以下，PVH）による脳小血管病との関連について検討を行なった．
【方法】対象は抗加齢ドックを受診した脳卒中やTIAを含む心血管疾患の既往のない身体的に自立した711名（男性275名，平均年齢64.1歳）である．大腿筋横断面積（以下，大腿筋CSA）はCT画像で計測した．PVHは5段階で評価した．対象者をPVHの重症度により3群に分類した（PVH 0；n＝359，PVH I；n＝292，PVH II以上；n＝59）．
【結果】PVHグレードは男性において体重補正の有無にかかわらず大腿筋CSAと有意な負の相関を示した（F＝7.9，p＝0.0005）．女性ではそのような相関はみられなかった（F＝1.3，p＝0.27）．男性において，PVHグレードは体重補正の有無にかかわらず，大腿四頭筋およびハムストリングスCSAと有意に負の相関がみられた．さらに，年齢，身長，収縮期血圧，脈波伝播速度，内臓脂肪面積，を含む因子で補正しても，体重補正した大腿筋CSAおよびハムストリングスCSAは，男性においてPVHのグレードと有意な負の相関がみられた（p＝0.013および p＝0.020）．
【結論】これらの結果は脳と筋肉の間の密接な関係を示したこれまでの知見を支持する．脳小血管病は男性におけるサルコペニアと認知機能障害に関係があることを示唆している．

O(3)-9-5

非外傷性頭頸部動脈解離における結合織微細構造の検討

星ヶ丘厚生年金病院脳卒中内科
吉川健治，旗手　淳，虎谷直美，杉浦史郎，清水義臣，高橋　務，伊藤泰司，福永隆三

【背景と目的】Ehlers-Danlos症候群などの先天性結合織異常症（CCD）患者は非外傷性頭頸部動脈解離（SCAD）を好発することが知られている．コーカシアンを対象とした研究ではCCDのないSCAD患者においても，その約7割に何らかの結合織異常（CD）が皮膚に見出されることから，未知の全身性CDが大多数のSCAD発症に関与すると考えられている．一方，欧米の疫学的検討によると，頭蓋内の動脈解離は比較的少なく，頭蓋外解離の約半数であるのに対し，わが国の頭蓋内解離は頭蓋外解離の10倍に達することから，両地域でSCADの病因や病態が異なることが示唆される．そこで我々は日本のSCAD例より得た皮膚の結合織微細構造を調べ，SCADとCDの関連を検討した．【方法】対象は急性期虚血性脳卒中（AIS）の連続症例．既知の結合織異常症や脳動脈瘤・その他の動脈瘤の既往歴や家族歴を有する患者は除外した．SCAD　Japan研究に準じ，血管撮影やMRI/A等にてSCADと診断された患者に説明と同意の下，皮膚生検を施行し，光学および電子顕微鏡にて細胞外マトリックスの微細構造を解析した．【結果】AIS連続572例中，13例のSCADを認めた（女7例，男6例．平均年齢57.3±8.3歳．頭蓋外解離4例：内頸動脈3，椎骨動脈1・頭蓋内解離9例：椎骨動脈7，中大脳動脈2）．うち7名が皮膚生検を受けた．内頸動脈解離3例全例に何らかの皮膚CDを認めた．うち，1例は急性期血管内治療中に回収された動脈解離部の遊離内膜に嚢胞性中膜壊死（CMN）を多数認めた．一方，頭蓋内解離4例（椎骨動脈3・中大脳動脈1）にCDはなかった（p＝0.029，Fisher's exact test）．【結論】欧米のSCADと同様，わが国の頭蓋外動脈解離例も皮膚にCDを有していた．さらに血管壁のCMNを介して動脈解離を生じることが示唆された．一方，頭蓋内動脈解離例はCDを認めなかったことから，全身性のCDに因らない，未知の機序がわが国の頭蓋内動脈解離の発症に関与することが示唆された．

O(3)-10-1

アルツハイマー病における毒性ターン構造 Aβ の細胞内蓄積と小胞体ストレス

九州大学病院神経内科
副島直子，大八木保政，中村憲道，井浦とも，飯沼今日子，吉良潤一

【目的】我々は昨年の本学会で，アルツハイマー病（AD）モデルの3xTg-AD マウスでは2ヶ月齢で毒性ターン構造を有する Aβ が神経細胞内にすでに蓄積しており，細胞内蛋白輸送調節分子である Rab4および Rab6の増加が7ヶ月齢より見られることを報告した．今回は，プレセニリン1（PS1）遺伝子トランスフェクト細胞，3xTg-AD マウス脳および AD 患者脳組織において，神経細胞内の毒性ターン Aβ 蓄積，Aβ 凝集化と細胞内輸送系や小胞体（ER）ストレスの異常との関連を検討する．【方法】PS1遺伝子をトランスフェクトした SH-SY5Y 細胞，3xTg-AD マウス（2，5，7，12ヶ月齢），AD 患者および健常対照者の剖検脳組織において，Aβ17-24（4G8），22/23毒性ターン構造 Aβ（11A1），高分子凝集 Aβ オリゴマー（A11）に対する抗 Aβ 抗体群，および Rab4（early endosome 系），Rab6（Golgi-ER 系），GRP 78（ER ストレスシャペロン分子）に対する抗体群で蛍光免疫染色およびウェスタンブロット解析を行った．【結果】変異 PS1細胞では，野生型 PS1細胞に比べて毒性ターン Aβ と Aβ オリゴマーの蓄積が見られたが，アミロイド前駆体蛋白（APP）を追加トランスフェクトすると毒性ターン Aβ が選択的に増加した．また，毒性ターン Aβ 蓄積と同様のパターンが Rab6および GRP78染色で認められた．次に，3xTg-AD マウス脳では，2ヶ月齢で毒性ターン Aβ と GRP78の蓄積および7ヶ月齢で Aβ オリゴマーと Rab4，Rab6の蓄積を認めた．さらに，AD 患者脳では，毒性ターン構造 Aβ と GRP78が神経細胞内で共局在して増加していた．【結論】毒性ターン構造 Aβ は三量体の低分子オリゴマーを形成しており，AD 発症前より神経細胞内に蓄積し ER ストレスを惹起していると推察される．さらに Aβ の高分子凝集化が進むことで，細胞内輸送系の機能異常および認知機能低下を促進する可能性が考えられた．

O(3)-10-2

Aβ oligomer は lipid rafts の信号伝達系を障害する

弘前大学病院神経内科
瓦林　毅，仲田　崇，若佐谷保仁，松原悦朗，東海林幹夫

【目的】細胞膜の membrane microdomain である lipid rafts はアミロイドβ蛋白（Aβ）の産生部位であり，Aβ oligomer 蓄積部位でもあり，アルツハイマー病の発症に関与している．一方，lipid rafts は信号伝達の場であり，Aβ oligomer が神経障害を起こす部位ではないかと考えられている．我々は Aβ 産生マウス Tg2576および Tg2576と変異 tau 産生マウス TgTauP301L との double transgenic mouse（double Tg）を用いて lipid rafts の信号伝達系の変化を検討した．【方法】3-23月齢の double Tg（n＝8），Tg2576（n＝10），TgTauP301L（n＝8）および NonTg（n＝3）で半脳を1％ Triton-X MBS buffer pH 6.5で homogenize し，不連続蔗糖勾配を作成し，100,000g で4℃　19時間遠心して lipid rafts 分画を含む各分画を採取した．一部はシナプス分画の lipid rafts 分画を採取した．各分画を western blotting で解析した．【結果】double Tg，Tg2576においてその早期から lipid rafts に Aβ oligomer の蓄積を認め，それと共にグルタミン酸の NMDA 受容体に関わる Fyn の増加を認めた．一方，AMPA receptor の構成成分 GluR1は低下した．tau リン酸化酵素である GSK3β の増加も認めた．シナプスの lipid rafts においても同様の変化が認められた．【考察】Aβ oligomer は lipid rafts で信号伝達系を障害して神経毒性を誘発する可能性がある．lipid rafts は Aβ oligomer の神経毒性を阻止するための target になりうると考えられる．

O(3)-10-3

アルツハイマー病モデルマウスを用いたスタチンによる抗炎症効果の検討

岡山大学病院神経内科
倉田智子，宮崎一徳，森本展年，太田康之，池田佳生，松浦　徹，阿部康二

【目的】スタチンは血漿脂質に対する効果以外に多面的効果を持ち，アルツハイマー病（AD）患者への応用が期待される．以前，我々はモデルマウスの検討でアトルバスタチン（At）やピタバスタチン（Pi）は認知機能を改善することを報告したが，Pi の抗炎症効果の報告がないため検討した．
【方法】APP マウス（Tg2576），対照群として同齢の non-transgenic（Tg）マウス（B6.SJL Hybrid，n＝20）を使用し，APP マウスは0.5％methylcellulose（MC）のみ（APP-Vehicle 群；APP-Ve 群，n＝17），APP-At 群（At；30mg/kg/day，n＝19），または APP-Pi 群（Pi；3mg/kg/day，n＝18）3群に分け，non-Tg マウスは MC のみ，5月齢から毎日5-15ヶ月間投与した．10，15，20月齢で老人斑を蛍光プローブにて同定し，monocyte chemotactic protein 1（MCP-1），tumor necrosis factoralpha（TNF-α），ionized calcium-binding adaptor molecule 1（Iba-1）の免疫染色を行った．すべての実験の手順は岡山大学動物実験委員会に準じた．
【結果】APP statin 群では老人斑が15，20月齢で，MCP-1陽性神経細胞数は10月齢から，TNF-α 陽性神経細胞数，Iba-1陽性ミクログリア数は15，20月齢から APP-Ve 群と比較して有意に減少した．
【考察】AD モデルマウスに上記 statin を投与すると，老人斑形成が減少し，これは多面的効果の一つである抗炎症効果によるものと推察された．抗炎症効果が現れるまで約5ヶ月を要し，MCP-1，TNF-α，Iba-1の順であった．本結果は，At と Pi が AD の治療法として高い潜在能力があると示唆する．

O(3)-10-4

Dual effects of DPP-4 inhibitor, alogliptin in the therapy of Alzheimer's disease

[1]熊本大学附属病院病態情報解析学分野，[2]熊本大学附属病院免疫識別学分野，[3]熊本大学附属病院脳機能病態学分野
池田徳典[1]，西　大地[1]，植田光晴[1]，高松孝太郎[2]，城野博史[1]，大林光念[1]，池田　学[3]，西村泰治[2]，千住　覚[2]，安東由喜雄[1]

Aims : We investigated whether or not DPP-4 inhibitor, alogliptin inhibits Aβ accumulation and ameliorates cognitive impairments in a mouse model of Alzheimer's disease, 5XFAD mice.
Methods : 4 weeks old female 5XFAD mice, littermate wild-type（WT）mice and 5XFAD/SCID mice were administrated orally with 3 or 30 mg/kg/day of alogliptin or saline as control（each group : n＝4-7). After 8 or 12 weeks, spatial working memory of mice was assessed by spontaneous alternation in the Y-maze test. The amounts of soluble Aβ oligomer and insoluble Aβ in the brain were analyzed by Western blot and ELISA analysis, respectively. Immunohistochemistry was also performed to examine the Aβ plaques in the hippocampus.
Results : In 5XFAD mice, alogliptin（30 mg/kg/day）prevented cognitive impairment（69％ and 56％, respectively ; p＜0.01), and reduced the Aβ plaques in the hippocampus（the reduction of 73％, p＜0.01）and soluble Aβ oligomer（the reduction of 49％, p＜0.05) as compared with control. Three mg/kg/day of alogliptin also improved cognitive impairment in comparison to control（72％ and 56％, respectively ; p＜0.01). However, the levels of Aβ remained unchanged. In addition, alogliptin（30 mg/kg/day）improved cognitive function in WT mice（65％ and 59％, respectively ; p＜0.01）but not 5XFAD/SCID mice as compared with each control.
Conclusions : These results suggest the possibilities that alogliptin ameliorates cognitive function by two mechanisms : the inhibition of oligomeric Aβ accumulation and the regulation of lymphocytes.

O(3)-10-5

抗コリン薬はタウモデルマウスの神経変性プロセスを促進する

千葉東病院神経内科，神経変性疾患研究室
吉山容正，伊藤喜美子，新井公人

【目的】パーキンソン症状や過活動膀胱に対して抗コリン薬はしばしば，特に高齢者に投与されている．また抗コリン作用をもつ薬剤（制吐剤，気管支拡張剤，抗ヒスタミン薬，抗不整脈薬など）は広汎に，特に高齢者に投与されている．これらの薬剤が認知機能の低下や認知症のリスクを増大させることはよく知られている．この現象は抗コリン薬がコリン系神経伝達をを機能的に抑制することが原因と推定されるが，一部のデーターはアルツハイマー病理を増強する可能性を示唆している．
【方法】われわれは抗コリン薬の神経変性への影響を検討するため，二種類の抗コリン薬，trihexyphenidyl（TP）と propiverine（PP）をタウオパチーモデルマウスである PS19に生後2ヶ月から投与し10ヶ月で評価した（n＝15）．さらにアセチルコチン神経系が中枢，末梢において抗炎症作用と果たしていることから，その評価のため TP と PP を LPS により炎症を誘発した3ヶ月齢の PS19マウスに投与し薬剤の炎症機序への影響を検討した．
【結果】抗コリン薬の投与により病理的に海馬のタウ病理，シナプス変性，神経変性，生化学的にタウの不溶化，リン酸化が増強した（TP＞PP）．LPS により炎症を誘導した PS19（n＝4）では脳内のマイクログリアの活性化と脳と脾臓において IL-1b の発現が亢進していた（TP＞PP）．興味深いことに上述した変化は中枢の抗ムスカリン作用の強さ（TP＞PP）と関連している可能性が示唆された．
【考察】抗コリン薬はコリン系の神経伝達を抑制することによる機能的低下を誘導するだけでなく，炎症増強による神経変性促進効果がある可能性があり，抗コリン薬，抗コリン作用をもつ薬剤を投与は認知症の発症をリスクを軽減するため不必要な投与はなるべく控えるべきである．

O(3)-11-1

Non-coding repeat 病の日本の脊髄小脳失調症患者に占める割合

[1]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学，[2]岡山大学大学院脳神経内科
大林正人[1]，石川欽也[1]，佐藤　望[1]，橋本祐二[1]，太田浄文[1]，新美祐介[1]，松浦　徹[2]，阿部康二[2]，水澤英洋[1]

【目的】2009年に脊髄小脳失調症（SCA）31型が5塩基の繰り返し配列の挿入である事が判明したのに加えて，2011年には6塩基の繰り返し配列の伸長で起こる SCA36が特定され，いずれも日本から報告された．non-coding repeat 病が SCA に占める割合を検討する．
【方法】2004年から2011年までに SCA の遺伝子検査を行った症例507例（孤発例を含む）で，SCA10，SCA12，SCA31，SCA36を検討した．SCA10，12，36に関しては Repeat Primed PCR 法を用い，SCA31は PCR 法とシークエンス法を組み合わせて調べた．
【結果】SCA10，SCA12の症例は認められず，SCA31は107例，SCA36は4例認めた．家族歴のある SCA の中の割合としては，SCA31が30％，SCA36が1.1％となった．ただ SCA31に関しては，他大学などから SCA31が疑われたため当施設に依頼された症例がある事から，当院とその関連施設の症例だけに限定すると18％（63例）であり，SCA3，SCA6とほぼ同じ患者数を占めた．SCA36の症例の出身は，関東，中部，近畿，中国地方と本州全土に広がった．SCA36と診断された患者の一人は，発症早期で症状が軽い患者ではあるが，舌の萎縮を認めておらず純粋小脳失調型の症状を示していた．
【考察】SCA10と SCA12は日本国内では認められず，SCA31は，SCA3と SCA6と並び日本人の SCA の原因で最も多い疾患の一つである事を改めて確認した．Non-coding repeat 病としてみると，大半が SCA31であり，SCA36が低頻度ながら存在している．2011年に特定された SCA36は創始者効果が強く中国地方に患者が集積していると考えられているが，今回の調査の結果からは日本国内の広範囲に患者が存在していると考えられる．また SCA36の表現系の特徴として，舌の萎縮と線維束収縮の存在が言われているが，それらを認めない SCA36患者が存在している可能性もあり，小脳失調症状を示す患者に関しては，SCA36の可能性も念頭に置いて遺伝子検査をする必要があると考えられた．

O(3)-11-2

ロシア・ヤクート人との比較による SCA1発症に関わる環境・遺伝学的要因の検討

[1]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野，[2]新潟大学脳研究所神経内科，[3]Yakut Scientific Center of Complex Medical Diseses of RAMS，[4]新潟大学医学部保健学科，[5]Republican Hospital N1-National Center of Medicine，[6]新潟大学研究推進機構超域学術院
他田正義[1]，徳永　純[2]，N Maksimova[3]，M Varlamova[3]，
堅田慎一[2]，高橋俊昭[4]，I Nikolaeva[5]，A Sukhomyasova[5]，
土屋美由紀[1]，池内　健[6]，小野寺理[1]，西澤正豊[2]

【背景】ポリグルタミン病は，原因遺伝子のCAGリピートの異常伸長によって生じる遺伝性神経変性疾患である．本症では，伸長CAGリピート数と発症年齢の間に強い負の相関が認められ，CAGリピート数が長いほど若年で発症する．しかし，発症年齢に対する伸長CAGリピートの寄与率（決定係数）は44～75%と推定され，それ以外の因子の関与も重要である．ロシア・サハ共和国のヤクート人では脊髄小脳失調症1型（SCA1）が多く発生している．これは遺伝的隔離による創始者効果のためである．さらに，永久凍土の地で生活するヤクート人では，生活習慣の均一性が高い．このため，疾患の遺伝学的要因を同定するのに優位性の高い人種である．
【目的】ヤクート人および日本人SCA1症例の臨床遺伝学的比較検討を行い，発症年齢に影響する環境・遺伝学的要因を明らかにする．
【方法】ヤクート人SCA1患者60例および日本人患者27例のDNA検体，臨床情報を収集した．発症年齢を規定する因子として，性別，家族内発症数，父方・母方遺伝，病気の進行度，伸長CAGリピート数，正常アレルのCAGリピート数を解析した．
【結果】(1) ヤクート人および日本人の両群において，伸長CAGリピート数と発症年齢の間に有意な負の相関を認めた（ヤクート人 r=-0.8006（P<0.001），日本人 r=-0.6655（P<0.001））．(2) ヤクート人SCA1患者の発症年齢は，日本人に比べ9.08±2.76歳若かった．(3) 発症年齢の分散に対する伸長CAGリピート数の寄与率は，ヤクート人で64.4%，日本人で42.0%であった．(4) 収集できた臨床・遺伝情報の中で，伸長CAGリピート数以外に発症年齢と相関する項目はなかった．
【結論】ヤクート人SCA1患者の発症年齢が，日本人患者に比べて9歳若年化していることを明らかにした．比較的環境要因が均一なヤクート人でも伸長CAGリピート数の寄与率が60%であることは，他の遺伝学的要因が発症年齢に寄与していると推測され，今後，その寄与因子を明らかとする．

O(3)-11-3

一卵性双生児で片方に罹者を有する多系統萎縮症の2例

[1]北海道大学医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科，[2]北海道脳神経外科記念病院
矢部一郎[1]，緒方昭彦[2]，佐々木秀直[1]

【背景と目的】多系統萎縮症（MSA）は自律神経症状，l-dopa抵抗性のパーキンソニズム，小脳性運動失調を主徴候とする神経変性疾患である．その発症機序には複数の遺伝素因の関与が推定されているが，詳細は解明されていない．我々は，MSAのdiscordant monozygotic twin二組を経験した．MSAの発症機序解明に示唆に富む例と考え，報告する．
【症例1】68歳男性のprobable　MSA-C．同胞9人の第7子，第8子と一卵性双生児である．双生児の同胞は健常であり，神経疾患含めて著患はない．11年前より歩行障害にて発症し，徐々に増悪した．現在，重度の排尿障害および軽度のパーキンソニズムを伴っている．脳MRIにて小脳脳幹萎縮と十字徴候を認める．
【症例2】59歳女性．同胞4人の第2子，第3子と一卵性双生児である．5年前より右手の振戦を自覚，徐々に増悪し書字困難となり，その後，排尿障害および不安定歩行が出現した．probable MSA-Pと診断．脳MRIにて小脳脳幹萎縮，橋十字徴候および被殻外側のT2高信号を認める．一卵性双生児の同胞は健常であり，神経疾患含めて著患はない．
【考察】従来の遺伝学によれば，一卵性双生児は同一の遺伝子を共有しているとされる．罹患の違いは環境要因との相互作用によるが，時期の相違はあっても，いずれ両者は罹患すると想定される．しかし，今回のように数年を経ても罹患しない場合，既存の遺伝学的概念では説明しにくい．最近，一卵性双生児間においてもゲノム構造多型に相違のあることが明らかにされている．MSAにおいても，このゲノム構造多型に起因する発症機序の潜在を示唆する症例であり，同様な症例の今後の蓄積が必要である．

O(3)-11-4

精神発育遅滞を伴う家族性小脳変性症の臨床遺伝学的研究

[1]徳島大学病院神経内科，[2]兵庫県立姫路循環器病センター神経内科，[3]徳島大学人類遺伝学
瓦井俊孝[1]，佐治直樹[2]，寺澤英夫[2]，清水洋孝[2]，
喜多也寸志[2]，田嶋　敦[3]，井本逸勢[3]，和泉唯信[1]，梶　龍兒[1]

【目的】常染色体劣性遺伝形式が疑われる精神発育遅滞を伴う家族性小脳変性症に対して臨床遺伝学的研究を行い，原因と臨床症状との関連を明らかにする．
【方法】血族婚家系において認められた3人の罹患者，1人の非罹患者を対象に頭部MRI，SPECT，神経心理学的検査などを行い，臨床所見を詳細に解析した．遺伝学的検査として既報の原因遺伝子のシークエンス解析，連鎖解析を行い，さらに全ゲノムを対象とするホモ接合体マッピングを行った．データベースを検索し，候補遺伝子の抽出を行った．
【結果】類似の臨床症状を呈する疾患の原因遺伝子SYT14（1q32.2，［MIM 610949］）においては連鎖解析およびシークエンス解析の結果，連鎖は否定され変異も認められなかった．ホモ接合体マッピングの結果，第2番染色体のセントロメア近傍に罹患者特異的にLoss of heterozygosityを示す領域が認められた．この領域に連鎖する小脳変性家系は報告されていなかった．小脳を含む神経組織に特異的に発現する転写産物もあり，候補遺伝子と考えた．臨床経過，画像所見などより，小脳失調は発達異常によるものではなく変性の機序によるものと考えられた．
【考察】精神発育遅滞を伴う家族性小脳変性症において，SYT14以外の原因遺伝子が存在すること，ならびに第2番染色体上に新規の原因遺伝子が存在することが本研究により明らかとなった．小脳変性の分子病態を解明する上で，本疾患の原因遺伝子を明らかにすることは重要であると考える．

O(3)-11-5

多系統萎縮症における血中 matrix metalloproteinase 3（MMP3）と tissue inhibitor of metalloproteinase 1（TIMP1）の意義

[1]北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野，[2]北海道大学大学院医学研究科非常勤講師（京都大学大学院薬学研究科），[3]帯広厚生病院神経内科，[4]市立函館病院神経内科
佐々木秀直[1]，矢部一郎[1]，佐久嶋研[1]，浜　結香[1]，
内海　潤[2]，高橋育子[3]，佐藤和則[3]，松島理明[4]

【目的】MSA分子マーカーの開発．【方法】CSFのLC/MS/MS解析により検出されたマーカー候補の中から，TIMP1とそれと関連するMMP3に着目し，血中濃度をELISA法により定量し，病型，SARA，UMSARSとの相関性について多変量解析した．対象はMSA例34人（男性13人，女性21人；43-80歳），対照群は非神経疾患の成人45人（男性24人，女性21人；24-83歳）である．【結果】対照群においてTIMP1は女性86.55±25.7 ng/ml，男性87.9±23.4で差無し；MMP3は女性7.3±3.0ng/ml，男性17.0±6.6）で差あり（P<0.0001）；TIMP1とMMP3共に年齢と相関せず．層別解析で40歳未満を除いた対照群（n=36）とMSA群（n=34）で比較すると；TIMP1は両群で差無し；MMP3はMSA群全体では有意差はないが，男性群のみでは対照群17.3±7.3（n=17）に対してMSA群は10.1±5.5（n=13）と低下（p=0.004）；MMP3/TIMP1比も対照男性群は0.20±0.09，MSA男性群は0.12±0.07と低値（p=0.013）；病型別比較では，TIPM1には差なし；MMP3は男性群でMSA-CよりMSA-Pで低下傾向であった．重症度とのSpeaman順位相関解析では，TIMP1はSARAと正の相関あり（相関係数ρ=.373，p=.0378，全例）；男性のみUMSARS part 1と正の相関あり（ρ=.678，p=.0146）．MMP3は男性群のみが負の相関ありSARA（ρ=-.845，p=.0002），UMSARS part 1（ρ=-.860，p=.0019），part 2（ρ=-.837，p=.0025）．MMP3/TIMP1比は男性群でのみSARA，UMSARS part1，part2共により明瞭な負の相関あり．【考察】MSA重症度との相関性において，TIMP1とMMP3は有望な分子マーカーであり，特に男性例において，MSAの病態により深く関与していることを示唆している．

O(3)-11-6

統合失調症様精神症状が先行した複合型遺伝性痙性対麻痺の1家系

北陸病院神経内科
小竹泰子，吉田光宏

【目的】精神症状が先行した複合型遺伝性痙性対麻痺（HSP）の1家系を経験した．臨床経過・神経学的所見・各種検査所見を既報告例と比較検討する．
【方法】症例はいとこ婚である両親をもつ四姉妹の40～50代の長女，三女，四女である．経過，神経学的所見，血液検査，頭部のMRIまたはCT画像所見，神経生理学的検査所見を調査し，比較検討する．また，HSPの多施設共同研究であるJapan Spastic Paraplegia Research Consortium（JASPAC）で遺伝子検査を行う．
【結果】三姉妹はいずれも精神発達遅滞があり，幻覚，妄想などの精神症状で発症し，その後，進行性の認知障害・痙性対麻痺を呈した．手足の変形や皮膚の異常，難聴などは認めなかった．三女には網膜色素変性症はみられなかった．
血液検査，頸椎X-Pでは明らかな異常はみられなかった．長女，次女については頭部MRIで，脳梁菲薄化，小脳・前頭側頭葉・尾状核に萎縮を認めた．三女も，頭部CTで同様の変化がみられた．神経伝導検査では，三人とも下肢で振幅低下・伝導速度遅延を認めた．三女の遺伝子検査のみ行っているが，SPG31の遺伝子REEP1の直接塩基配列決定法では変異を認めなかった．SPG4の遺伝子SPASTについても変異はみられなかった．SPG11については検査中である．
【考察】症例は，いとこ婚，精神発達遅滞，認知障害，末梢神経障害，脳梁菲薄化，痙性麻痺を認めており，常染色体劣性遺伝形式の脳梁菲薄化を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺（AR-HSP with TCC）と考えられた．統合失調症様精神症状が運動障害に先行したAD-HSPでSPG4が報告されているが，AR-HSP with TCCでは，報告がなく，貴重な家系と考え報告する．

O(3)-12-1

同側片麻痺を呈する延髄外側梗塞の臨床的検討

[1]国立循環器病研究センター脳神経内科，[2]国立循環器病研究センター脳血管内科
上村昌寛[1]，宇野久一[1]，梅嵜有砂[1]，宮下光太郎[1]，
長束一行[1]，峰松一夫[2]，豊田一則[2]，成冨博章[1]

【目的】同側片麻痺を呈する延髄外側梗塞は比較的稀で，その出現機序は上位頸髄まで病巣が及び交叉後の同側錐体路が障害されるためとされてきた（Opalski, 1946）．しかし，その臨床像や梗塞範囲の特徴などをMRIを用いて詳細に検討した報告はない．そこで我々はMRIを用いて自験例につき検討した．
【方法】1998年1月から2011年7月までの間に発症1週間以内に当院に入院した延髄外側梗塞患者で，DWIで病変が確認されている症例を対象とした．他の部位に麻痺の原因となりうる病変を認めた症例や詳細な臨床所見が得られなかった症例は除外した．53例（平均59.9歳，男性38例）が登録され，同側片麻痺を認める群（IH群）と認めない群（non-IH群）とに分けた．また延髄から上位頸髄を5領域（上位延髄，中位延髄，下位延髄，延髄頸髄移行部，上位頸髄）に分けて，臨床像ならびにMRI上の梗塞部位や範囲について比較検討した．
【結果】IH群は17例（32.1%）であった．IH群とnon-IH群の間に年齢や性別などの有意差はなかった．麻痺の程度はいずれも軽度から中等度であった．IH群では約6割に椎骨動脈解離がみられ，その頻度はnon-IH群に較べて有意に多かった（58.8% vs. 27.8%，p<0.05）．またnon-IH群と比べるとIH群で，梗塞巣が有意に広く（2.35 vs. 1.42領域，p<0.01），non-IH群に比べて下部延髄障害頻度が有意に高かった（94.1% vs. 27.8%，p<0.01）．IH群で画像上で上位頸髄の障害が認められた患者は1例だけであった．
【結論】延髄外側梗塞患者のうち同側片麻痺を呈する例は必ずしも稀ではなかった．その障害部位は，これまで言われてきた上位頸髄ではなく，むしろ下部延髄の頻度が高かった．

O(3)-12-2
急性期脳梗塞患者における睡眠呼吸障害の中枢型無呼吸に関する検討

川崎医科大学脳卒中医学教室
藤井修一，芝崎謙作，坂井健一郎，青木淳哉，植村順一，
城本高志，下山　隆，小林和人，山下眞史，佐治直樹，
渡邉雅男，松本典子，井上　剛，井口保之，木村和美

【目的】睡眠呼吸障害において，睡眠時無呼吸のタイプが閉塞型と中枢型では治療方針が異なる．急性期脳血管障害患者における睡眠呼吸障害の中枢型無呼吸（Central Apnea：CA）の頻度，関連因子について検討を行った．
【方法】2010年4月から2011年6月に当科に入院した発症24時間以内の急性期脳梗塞患者を前向きに登録した．入院後1週間以内に簡易診断装置を用いて睡眠時無呼吸を調べた．中枢型無呼吸指数（central apnea index：CAI，睡眠1時間あたりの呼吸努力を伴わない無呼吸の回数）が5以上を中枢型無呼吸群（CA群），5未満を非中枢型無呼吸群（non-CA群）に分け，CAと関連因子について検討した．
【結果】急性期脳血管障害患者142例（平均年齢72.6歳，男性84例）が前向きに登録された．平均CAIは4.5±8.6で，CA群は34例（23.9%）であった．脳梗塞の病型分類でのCAI 5以上の頻度は，心原性脳塞栓症19/47例（40%），アテローム血栓性脳梗塞2/10例（20%），ラクナ梗塞2/21例（10%），その他の脳梗塞/分類不能11/64（17%）であった．梗塞部位では延髄においてCA 5以上の頻度が高い傾向があった．CA群は，喫煙，心房細動，頸部径，BNPが有意に高かった．CSAを識別する至適値は，頸部径39cm（感度52%，特異度77%），BNP 42pg/ml（77%，56%）であった．多変量解析により，心房細動（OR 3.1，95%CI：1.05-9.33，p＝0.040），頸部径≧39cm（OR 2.9，95%CI：1.04-8.00，p＝0.042），BNP≧42pg/ml（OR 4.0，95%CI：1.22-13.06，p＝0.022）がCA群の独立した関連因子であった．
【結論】急性期脳梗塞患者における睡眠呼吸障害の中枢型無呼吸は，心房細動，頸部径，BNPが独立した危険因子である．

O(3)-12-3
急性期虚血性脳卒中における糖尿病管理の問題点―血糖スケール管理による検討―

[1]国立循環器病研究センター脳血管内科，[2]国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科，[3]国立循環器病研究センター脳神経外科
下村　怜[1]，有廣昇司[2]，古賀政利[2]，松島勇人[1]，石上晃子[1]，
飯原弘二[3]，峰松一夫[1]，豊田一則[1]

【目的】糖尿病（DM）は虚血性脳卒中の危険因子であり，高血糖および低血糖が予後悪化因子となることが指摘されているが，急性期血糖管理の意義は確立していない．当院脳血管内科における急性期血糖管理状況を調査し，その問題点を明らかにする．【方法】対象は，2008年1月から2010年6月までに発症7日以内に入院した脳梗塞/TIA連続824例中，入院前病歴ないし入院中の所見に基づきDMと診断した213例（男性157，73±10歳）．インスリンによる急性期血糖スケール管理の有無と患者背景，血糖管理状況，転帰の関係を後ろ向きに調査した．【結果】血糖スケール管理を行った113例（管理群）は残りの100例と比較し，性（男73%対75%），年齢（71±10歳対73±9歳），アテローム血栓性脳梗塞（20%対21%），責任病巣の分布（テント下23%対22%），高血圧（85%対87%），高脂血症（69%対64%），心房細動（27%対21%）の合併率に差がなかった．入院前DM治療介入率（71%対52%，p＝0.004），入院時血糖値（210±80mg/dl対157±70 mg/dl，p<0.001），HbA1c（7.6±1.8%対6.5±1.2%，p<0.001）は管理群で有意に高かった．入院時NIHSS［中央値4（IQR2-7）対3（1-5），p＝0.035］は管理群で高かったが，退院時-入院時のNIHSS悪化（1点以上，18%対14%），再発（11%対5%），感染症併発（15%対14%）に差はなかった．管理群113例中，入院中低血糖（≦80mg/dl）を合併した14例（12%）は残りの99例と比較し，高齢（78±8歳対70±10歳，p＝0.004）で入院前のDM治療介入率（100%対68%，p＝0.012）は高かったが，入院時血糖値（184±66mg/dl対214±82mg/dl），HbA1c（7.1±1.2%対7.7±1.9%）に差はなく，入院時NIHSS［3（1-4）対4（2-7）］，NIHSS悪化（29%対16%），再発（7%対11%），感染症併発（21%対14%）も差はなかった．【結論】急性期虚血性脳卒中に対して血糖スケール管理を行う中で，高齢者では容易に低血糖をきたす可能性があり，スケール設定への配慮を要する．

O(3)-12-4
内頸動脈および中大脳動脈閉塞患者において入院時高血糖は梗塞巣を拡大させる：側副血行路による検討

川崎医科大学脳卒中科
下山　隆，芝崎謙作，植村順一，城本高志，渡邉雅男，
井上　剛，井口保之，木村和美

【背景・目的】側副血行はベナンブラに血流を供給し梗塞巣拡大を抑制する．一方で，入院時高血糖は梗塞巣を拡大させると報告されている．今回，我々は脳血管造影で側副血行路を評価したうえで，高血糖が梗塞巣拡大に関与するか検討した．
【方法】発症24時間以内に来院し，脳血管造影にて内頸動脈および中大脳動脈閉塞を認めた症例を後ろ向きに検討した．t-PA静注療法，血管内治療を施行した症例は除外した．入院時血糖値＞140mg/dLを高血糖群とした．側副血行路の評価はASITN/SIR collateral flow grading systemを用い，grade 0，1をpoor collateral，2-4をgood collateralと定義した．梗塞体積は入院時およびfollow-upのDWIで評価した．患者を高血糖群，非高血糖群に分け，側副血行路のgradeごとに梗塞体積を測定した．
【結果】93例（平均年齢67.7歳，男性65例）が登録された．Poor collateral（高血糖群16例，非高血糖群18例）では，入院時の梗塞体積は両群間で有意差はなかった（66.2±93.7 mL vs. 61.8±81.5 mL，P＝0.746）．しかしΔ梗塞体積（入院時-follow-up）は高血糖群で著明に拡大していた（106.0±101.4 mL vs. 22.7±54.9 mL，P＝0.002）．Good collateral（高血糖群34例，非高血糖群25例）では，入院時の梗塞体積は両群間で有意差はなかった（17.1±39.2 mL vs. 17.9±37.2 mL，P＝0.569）．しかしΔ梗塞体積（入院時-follow-up）は高血糖群で有意に拡大していた（53.3±74.1 mL vs. 10.9±24.3 mL，P＝0.047）．
【結語】入院時高血糖は側副血行路の程度に関わらず梗塞巣を拡大させた．

O(3)-12-5
虚血性脳血管障害患者における消化管出血の発症と予後―Fukuoka Stroke Registry―

[1]福岡大学病院脳神経外科，[2]九州大学病態機能内科学
緒方利安[1]，鴨打正浩[2]，吾郷哲朗[2]，黒田淳哉[2]，井上　亨[1]，
北園孝成[2]

【目的】急性期脳梗塞もしくはTIAを発症した症例が，消化管出血の発症に関連する因子及び，消化管出血を発症した症例の予後について検討する．【方法】発症7日以内に脳梗塞もしくはTIAを発症した患者3906名が対象である．脳梗塞，もしくはTIAに対しては入院の上，原因に応じて抗血栓薬を投与した．脳卒中治療ガイドラインに従い，抗潰瘍薬の予防的投与を行った．消化管出血は上部，及び下部消化管内視鏡検査にて診断した．消化性潰瘍の既往を含めた患者背景因子や，発症前の抗血栓薬の服用状況，来院時検査所見を調べた．患者の予後はmodified Rankin Scaleを用いて，3ヶ月後に評価した．消化管出血に関わる因子，消化管出血が脳梗塞患者の予後に関わるかについて，単変量，多変量で解析した．【結果】対象患者のうち，39例（1.0%）で入院中に消化管出血を発症した．消化管出血をきたした症例は高齢で，血圧や入院時NIHSSスコアが上昇していた．検査データでは，消化管出血例で貧血を有する症例が多く，総コレステロール値も低値であった．血清クレアチニン値やCRP値，血糖値はむしろ上昇していた．脳血管障害の臨床病型や発症前の消化性潰瘍の既往，抗血栓薬の種類には違いがなかった．多変量解析では，来院時NIHSS，ヘマトクリット値，総コレステロール，血糖値が有意に入院中の消化管出血と関連していた．入院中に消化管出血を発症したことは，3ヶ月後の予後不良と有意に関わっていた．【結論】急性期脳血管障害急性期の消化管出血に関連する因子は来院時NIHSS，ヘマトクリット値，総コレステロール，血糖値だった．急性期脳血管障害急性期の消化管出血は，3ヶ月後の予後不良に有意に関わっていた．

O(3)-12-6
一過性全健忘症（TGA）80症例における発症病因に関する検討

大田記念病院神経内科
姫野隆洋，久保智司，原　直之，竹島慎一，岡本美由紀，
高橋幸治，高松和弘，栗山　勝

【目的】一過性全健忘症（TGA）の病因は，脳血管障害説，静脈性虚血説などが提唱されているが，未だ不明な点も多い．今回当院でTGAと診断された症例の臨床的特徴を検討し，病因を明らかにすることを試みた．【方法】2004年から2011年までに当院でTGAと診断した80症例を対象とし，臨床像，血液検査，MRI画像（1.5T），頚部血管超音波像に関し後方視的に検討した．【結果】発症時平均年齢は62.9±7.5歳（男性33%　45歳-81歳）60歳代に好発していた．持続時間は半数が6時間以内であった．再発は7例（9%）に認めた．高血圧症の既往は50%で，発作当日に高血圧状態（140/90mmHg以上）の患者は71%であった．高脂血症合併は44%，糖尿病は5%，片頭痛は7%，虚血性心疾患の既往は認めなかった．発作後意識清明時のHDS-Rは28.4±1.7点で，MMSEは29.4±0.8点であった．発症24時間以内のMRIは61例に撮影され，拡散強調画像（DWI）で海馬領域に高信号を認めた例は1例のみであった．発症24時間から72時間にMRI撮影を撮影されたのは30例で，うち21例（70%）に海馬領域のDWI高信号域を認めた（左11例，右5例，両側5例）．頭蓋内MR-Venographyは5例に撮影されたが，異常は見られなかった．頚動脈Echoは16例で施行され，Max-IMTは1.3±0.9mmであった．これは当院でのラクナ梗塞患者のMax-IMTと比較し低値の傾向であった．頚静脈超音波検査は2011年に受診した14例に施行し，そのうち6例（43%）に安静時と比較しValsalva負荷（40mmHg）時に逆流の増加を認めた．【結論】MRI異常信号の検出率は，発症24時間以内では低く，発症24時間から72時間で高い．高血圧患者の割合は高く，危険因子の一つと思われるが，Max-IMTは低値であり，動脈硬化の影響は強くは無いと考えられる．Valsalva負荷により，頚静脈の逆流が増加する患者の割合は高く，病因に関与している可能性が示唆される．

O(3)-13-1
DNMT1遺伝子の変異が認知症と難聴を伴う遺伝性感覚性ニューロパチーType 1の原因遺伝子である

[1]播磨サナトリウム神経内科・精神科，[2]Mayo Clinic Dept of Neurology，
[3]Mayo Clinic, Labolatory Medicine and pathology
北条香織[1]，山西博道[1]，Christpher Klein[2]，Dyck Peter[2]，
Wu Yanhong[3]

目的　遺伝形難聴と認知症を伴う常染色体優性，遺伝性感覚性ニューロパチーtype1（以下HSN1）の原因遺伝子を日本人家系とアメリカ白人及びヨーロッパ家系の遺伝子解析を行い，変異を発見する．
方法　Mayo Clinic神経学部門と共同研究により，彼らのアメリカ人大家系を用いてGenome-wide linkage analysisを行い，Chromosome 19p132に位置するDNA methyltransferase 1（以下DNMT1）遺伝子を目的遺伝子と想定し，Klineらが発見した未だ同定されていない新しいnon-synonymous heterozygous mutationと比較検討すべく，私どもの発症者1名と未発症者3名の遺伝子を41 exonすべてをsequenceした．
結果　HSN1アメリカ人家系と日本人家系のDNMT1変異はc.1484A>Gのpoint mutationにより，Tyr495がcysteineに変化しており，アジア・アメリカ白人の人種間でも完全に一致し，疾患の原因遺伝子である事が確認された．ヨーロッパ家系ではDNMT1遺伝子の3塩基置換c.1470-1472TCC>ATA（p.Asp490Glu-pro491tyr）が発見された．
考察　DNMT1はクロモゾームの安定化や遺伝子発現の制御に重要なメチル化の維持に働く遺伝子である．神経系に関してはDNA mismatch修復や分裂後のニューロンの細胞周期の調節や神経発生にDNAメチル化の機序は影響を与えるとの報告がある．
同時にあわせて行われた変異遺伝子のHeLa細胞への遺伝子導入実験等より，これらの変異は中等度の全般性のhypomethylationと部分特異的なhypermethylationにより，未成熟な変異タンパク質を産生し，神経細胞の生存と維持機能に重大な影響を与えると考えられた．
私どもの研究はDNMT1変異による異常なメチル化が末梢神経（感覚・自立神経）と中枢神経にまたがる広範な神経変性を起こす新たな機序を提示したと考える．

O(3)-13-2
鳥取県における前頭側頭葉変性症の患者数調査

[1]鳥取大学脳神経内科，[2]渡辺病院，[3]ウェルフェア北園渡辺病院，[4]山陰労災病院，[5]西伯病院，[6]養和病院
和田健二[1]，伊藤　悟[1]，中下聡子[1]，山脇美香[1]，渡辺保裕[1]，渡辺　憲[2]，日笠親積[3]，楠見公義[4]，高田照男[5]，廣江ゆう[6]，中島健二[1]

【目的】前頭側頭葉変性症（FTLD）は主として初老期に発症し，人格変化や行動障害などの認知症症状や進行性失語症を呈する神経変性疾患である．認知機能症状の多様性や運動ニューロン疾患や錐体外路症状など運動症状を合併する症例が存在するため，その実態把握が容易ではなく我が国おける地域疫学的検討は少ない．このたび，我々は鳥取県においてFTLDの患者数を調査したので報告する．
【方法】2010年8月に鳥取県全域および島根県東部地域の医療機関47施設（精神科・神経内科）に対して診療中の前頭側頭葉変性症の有無について一次調査のためのアンケートを実施した．その後，診療歴のある医療機関に対しては，症状を含めた臨床経過や画像検査を含む検査所見の調査を行うとともに，依頼のあった医療機関については神経内科専門医が直接患者を診察し診断確定した．
【結果】2011年10月時点で鳥取県に住民票を有しFTLDと診断されていた患者は67人であり，その内訳は前頭側頭型認知症（FTD）が62名（男性24名・年齢48-98歳），FTDP-17が1例（男性0人・50歳），進行性非流暢性失語症3例（男性1人・67-81歳），その他1例（男性1人・66歳）であった．FTDのうち，運動ニューロン疾患を伴うFTDは6例（男性1名・51歳-79歳）であった．
【考察】このデータを基に鳥取県人口を基とした粗有病率を算出すると男性は10万人あたり9.2人，女性は10万人あたり13.3人，男女あわせて10万人あたり11.3人であった．

O(3)-13-3
パレイドリア：レビー小体型認知症における複雑錯視

[1]東北大学医学系研究科高次機能障害学，[2]新潟医療福祉大学言語聴覚科，[3]秋田県立リハビリテーション・精神医療センター
西尾慶之[1]，内山　信[1]，横井香代子[1]，今村　徹[2]，下村辰夫[3]，森　悦朗[1]

背景：幻視はレビー小体型認知症（DLB）の中核症状のひとつである．しかし患者が幻視を体験している場面を医師が直接に観察できる機会はまれである．
目的：幻視に類似した複雑錯視（パレイドリア）の鑑別診断における有用性と症候学的特徴を明らかにする．
方法：25枚の風景写真からなるパレイドリア誘発課題を作成し，34名のDLB患者，34名のアルツハイマー病（AD）患者，26名の健常に施行した．加えて，認知機能の評価のために各種神経心理検査を，精神症状評価のためにNeuropsychiatric Inventory（NPI）を施行した．
結果：DLB患者（14.6±7.2）で，AD患者（1.9±3.0），健常者（0.2±0.5）に比して圧倒的に多くの錯視反応が認められた．ROC曲線解析の結果を参照しカットオフ錯視数を4以上と設定すると，感度100%，特異度88%でDLBとADを区別することができた．錯視の内容は，人の全身像・顔，動物の全身像・顔が全錯視の80%以上を占めた．また錯視は写真の主たる被写体よりも，背景や細部に生じることが多かった．DLB患者群をドネペジル服用，非服用群に分けてサブ解析を行うと，服用群では錯視数と視覚認知検査の成績の間（r=-0.61，p<0.05）に，非服用群ではNPI幻視および誤認妄想スコアの間（rs=0.474，p<0.05；rs=0.704，p<0.001）に優位な相関が認められた．
考察：パレイドリア誘発課題は高い感度と特異度を持ってDLBとADを区別することができる．パレイドリア（錯視反応）はNPI幻視スコアと高い相関を有し，内容，出現する場所ともに幻視と類似していることから，幻視と連続性のある症候であると考えられる．DLB診断においてパレイドリアを幻視の代用尺度として用いることが可能であるかもしれない．ドネペジル服用，非服用患者のサブ解析の結果から，幻視，パレイドリアには視知覚異常と注意・覚醒障害の両者が関わっており，アセチルコリンの賦活は後者を改善することによって幻視を軽減させることが示唆された．

O(3)-13-4
ATTR　Y114C型脳アミロイド血管症におけるアミロイド沈着の分布の解析

[1]熊本大学神経内科，[2]熊本大学病態情報解析学
山下太郎[1]，大嶋俊範[1]，奥村幸祐[1]，永利聡仁[1]，立石真知子[1]，三隅洋平[1]，神力　悟[2]，植田光晴[2]，大林光念[2]，城野博史[2]，安東由喜雄[2]

【目的】これまでの我々の検討により，トレンスサイレチン（ATTR）Y114C遺伝子変異を有する患者は，遺伝性脳アミロイド血管症を発症することが明らかとなってきた．しかし，中枢神経系におけるアミロイド沈着の分布に関しては十分知られていない．今回我々は，中枢神経系におけるアミロイド血管症の分布について検討した．また，本症に対する肝臓移植の影響についても検討した．
【方法】40歳代に硝子体混濁で発症し10年後に急速進行性認知症で死亡した本症患者（非移植患者）と，同じく40歳代に硝子体混濁で発症し，9年後に肝移植を受け，発症の16年後に死亡した本症患者（肝移植患者）の剖検組織を解析した．各血管におけるアミロイド血管症の程度を，改変Olichney評価（0：なし，1：散在性，2：全周性，3：肥厚性，4：染み出あり）で比較した．
【結果】非移植患者と肝移植患者のアミロイド血管症の程度（平均，中央値，最小-最大）はそれぞれ以下の通りだった．大脳の髄膜（2.8，3，1-4），（2.8，3，1-4），皮質（1.1，1，0-3），（0.8，1，0-3），小脳の髄膜（3.2，3，3-4），（2.7，3，1-4），脊髄の髄膜（3.1，3，3-4），（3.1，3，3-4），基底核（0.1，0，0-1），（0，0，0-0）．脳血アミロイド血管症は，大脳，小脳，脊髄の髄膜で著しく，皮質では軽度であり，白質と基底核ではほとんどみられなかった．肝移植患者は，非移植患者と比較して，罹病期間が長いにも関わらずアミロイド沈着に差がなかった．
【結論】本症患者におけるアミロイド血管症の分布が明らかとなった．肝移植によりアミロイド血管症の進行が抑制されている可能性が示された．

O(3)-13-5
遺伝性プリオン病患者における髄液中のバイオマーカーの検討

[1]長崎大学・院・医歯薬学研究科感染分子，[2]長崎大学・保健医療推進センター，[3]愛知医科大学・加齢医科学研究所，[4]東北大学・院・病態神経，[5]長崎北病院
佐藤克也[1]，新竜一郎[1]，調　　漸[2]，佐野和憲[1]，高月英恵[1]，岩崎　靖[3]，北本哲之[4]，辻畑光宏[5]，六倉和男[5]，西田教行[1]

【目的】日本における遺伝性プリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討は現在まで報告されていない．今回我々は日本の遺伝性プリオン病患者における，髄液中のバイオマーカー（異常プリオン蛋白の検出の方法であるRT-QUIC法を含めた）の検討を行ったので，ここに報告する．
【方法】日本における遺伝性プリオン病患者99症例について髄液中のバイオマーカーである総タウ蛋白，14-3-3蛋白（WB，ELISA），RT-QUIC法にて検討を行った．
【結果】日本における遺伝性プリオン病患者99症例の内訳は遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）タイプの遺伝子変異であるV180I変異60症例，M232R変異14症例，M232R/V180I変異2症例，E200K変異13症例，V203I変異2症例，ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）タイプの遺伝子変異であるP102L変異7症例，致死性家族性不眠症（FFI）タイプの遺伝子変異であるD178N変異1症例であった．V180I，M232R，M232R/V180Iではいずれのバイオマーカーも大きな有意差はなかった．一方E200K，V203I，P102L，D178NではRT-QUIC法は他のバイオマーカーに比べ検出感度が高かったが，いずれも症例数が少ないために，韓国・ドイツにおける遺伝性プリオン病患者の髄液検査をブランドにて施行し，日本と同様な結果を得た．さらにV180Iについて詳細な検討を行い，脳実質内においても，髄液中においても，異常プリオン蛋白が孤発性プリオン病や他の遺伝性プリオン病と比べ極め少なかった．
【考察】E200K，V203I，P102L，D178Nなどのヨーロッパに多い遺伝子変異ではRT-QUIC法が有意に検出感度が高かった．しかし日本に多いV180IとM232Rではバイオマーカーでは検出感度は有意な差は無かった．

O(3)-14-1
急性期脳梗塞の嚥下障害症例に対する前舌保持嚥下法併用の有用性

京都第一赤十字病院神経内科
巨島文子，辻有希子，徳田直輝，山田丈弘，濱中正嗣，今井啓輔，池田栄人

【目的】前舌保持嚥下法（Tongue-Hold Swallow，以下THS）は，挺舌させた舌を上下切歯で保持したまま嚥下する方法で，嚥下咽頭期の舌根部と咽頭後壁の接触が不完全な患者に対して，咽頭後壁隆起を増大させる抵抗運動訓練として提唱された．THSは加齢の変化による嚥下障害に効果があるとされており，本研究では，急性期脳梗塞による嚥下障害患者にTHSを施行し，その有用性を検討した．【方法】対象は2011年4月から10月に当院に入院した急性期脳梗塞症例165名中，嚥下障害をきたした52名（死亡例と意識障害：退院時JCS20以上を除外）であり，THS併用群とした．THS施行可能な17名に対し，1日3回6-8施行を実施した．2008年4月から2010年9月に当院に入院した急性期脳梗塞症例540名（死亡例と意識障害：退院時JCS20以上を除外）を対照群とし，105名に嚥下障害をみとめた．THS併用群と対照群について，嚥下障害症例の退院時藤島グレードを比較した．嚥下障害は，改訂水飲みテストで4以下の症例とした．【結果】THS併用群は対照群に比して有意に退院時の藤島グレードは高く，嚥下障害は改善していた．【考察】TSHを併用することで，急性期脳梗塞症例では嚥下障害の改善に寄与し，より高度な食形態を摂取するために役立つ可能性があると考えられた．

O(3)-14-2
急性期脳卒中に合併した肺炎は急性期のみならず回復期の機能回復も妨げ，最終的な機能予後を悪化させる

[1]岡崎市民病院脳神経内科，[2]岡崎市民病院リハビリテーション室，[3]岡崎市民病院地域医療連携室
小林　靖[1]，長尾恭史[2]，高橋美江[1]，小林洋介[1]，馬渕直紀[1]，今村一博[1]，小田知矢[2]，眞河一裕[2]，宮島さゆり[3]

【目的】脳卒中に合併した肺炎（SAP：Stroke Associated Pneumonia）は脳卒中の機能予後を悪化させることはよく知られているが，その詳細はよくわかっていない．今回脳卒中地域連携パスのデータを基に後方視的に急性期脳卒中に合併した肺炎による機能回復障害の詳細を検討した．
【対象・方法】2009~2010年間の319例の脳卒中地域連携パスのデータを基に，SAP発症高リスク群である急性期病院（AH）入院時にJCS1以上，脳卒中機能障害評価法（SIAS）麻痺側運動機能13以下かつ体幹機能2以下，嚥下障害（+）の3つを合併し，再発例・両側性症例を除く52症例を対象とした．対象症例をAH入院中の肺炎合併群（17例：73.7±10.8歳，男/女：10/7，梗塞/出血：8/9））と肺炎非合併群（35例：（75.0±12.7歳，18/17，21/14）に分け，各種データを比較検討した．統計処理にはU-testを用いた．
【結果】両群間では背景因子やSIASに有意差は認めず．AHおよび回復期リハビリテーション病院（RH）在院日数は合併群（46.0±10.2，97.0±48.6），非合併群（33.1±11.4，99.4±42.7）と合併群でAHで有意に長期化（p<0.001）した．SIAS改善値はAHにおいて麻痺側運動機能（合併群：非合併群＝2.2：7.9 p<0.01），体幹機能（1.0：3.0 p<0.001），非麻痺側機能（-0.6：0.9 p=0.02）と合併群で大幅に低下を認めたが，RHでは同（2.6：2.6），（1.0：1.0），（-0.1：0.3）と障害機能改善は同程度であった．RH退院時のFIM（54.9：77.7 p=0.04），FIM改善値（17.4：24.0 p<0.03），嚥下障害改善率（29.4%：77.7% p=0.01）とADL改善では合併群が有意に劣った．
【結論】今回の検討では脳卒中急性期のSAPにより急性期に見られる大きな障害機能回復を遅し，かつ回復期においてもADL回復は妨げられ，結果とし最終的な機能予後を悪化させていることがわかった．この原因としては早期リハビリテーションの遅滞やベッド上臥床期間の延長による廃用の進行などが考えられる．SAP発症予防の重要性が改めて認識される．

O(3)-14-3
左右の無視症状に本質的な差異はあるか？

[1]新潟リハビリテーション大学神経内科，[2]七沢リハビリテーション病院脳血管センター心理科
高橋邦丕[1]，山岸すみ子[2]，永山千恵子[2]，白川太平[2]，
高橋　健[1]，高橋ヴァルトラウト[1]

［目的］無視は左無視として出現し，あたかも左側のみに起こる現象のように理解されてきた．しかし右無視も稀ではなく，徐々に認知されつつある．右無視と左無視は本質的に異なるものか，それを明らかにするために，左右の無視および各高次脳機能障害症状の出現率さらに各症状間の連関を調べる．
［方法］総合リハセンター内の脳血管センターに連続的に入院した脳血管障害者（脳梗塞・脳出血・くも膜下出血）のみを対象とし，その病巣は単一で片側に限局，初発例で発症から2ケ月以内の症例に限定した．小脳病変や神経疾患を合併するものは除外した．全例に頭部CT・MRI検査を行い，高次脳機能障害に関して臨床心理士が神経心理学的検査を行い2842例をデータベースに登録した．［結果］左脳障害の28.9％に右無視が，右脳障害の57.2％に左無視が認められた．さらに右無視の79.8％，左無視の55.3％に失語症が合併していた．失語症を呈した左脳障害の40.4％に右無視を認め，失語症を呈した右脳障害の71.2％に左無視を認めた．失語症，失行症，保続等の出現率は左脳障害に有意に高く，一方右無視に関連する注意障害，病識不全，性急/Pacing障害等のいわゆる右半球症状と呼ばれる各症状の出現率は，右脳障害に有意に高いが左脳障害にも少なからず認められた．［考察］右脳障害者は一般に失語症を伴わず右半球症状を示し，不注意で落ち着きがなく多弁・性急な傾向がある．一方，左脳障害者は失語症を伴うことが多く，寡黙で一見落ち着いているように看做されてきた．そのため，これら左右片麻痺者の症状の相違から，左無視と右無視は異なる可能性も考えられた．しかし多数症例を綿密に観察すると，典型的左無視とミラーイメージの右無視症例も多く存在し，無視症状そのものは左無視も右無視も本質的には差がないように思われる．［結論］右無視と左無視は左右の違い，出現頻度の違いはあるが無視症状そのものに本質的な差異はないと思われる．

O(3)-14-4
NIRSを用いたニューロフィードバックによる脳卒中後片麻痺に対する運動想像訓練効果の検討

森之宮病院神経リハビリテーション研究部
三原雅史，服部憲明，畠中めぐみ，矢倉　一，河野悌司，
日野太郎，宮井一郎

【背景】運動想像（motor imagery）は実際の動作と同様の神経基盤を有し，use-dependent plasticityの観点から，リハビリテーション（リハ）介入としての有効性が期待されている．しかし，これまでの検討では，運動想像を用いたリハ介入効果にはばらつきが大きい．この理由として，運動想像の質的モニターが困難であることが考えられる．
【目的】近赤外分光法(near infrared spectroscopy：NIRS)を利用して脳活動をreal-timeに被験者に提示する(ニューロフィードバック：NF）システムを用い，NFが運動想像を用いたリハ効果を促進するかどうかを検討した．
【方法】発症後12週以上経過した亜急性期脳卒中患者15名（女性7名，年齢56.1±8.9歳）に対し，通常のリハに加えて週3回×2週間，麻痺側手指・肘関節の運動想像を用いたリハ介入を行った．患者を二群に分け，運動想像中に麻痺側運動野活動またはランダムな値をフィードバックし，介入前後，および介入後2週間の3点で麻痺側上肢機能（Fugl-Meyer assessment：FMA手指スケール，action research arm test：ARAT）を評価した．臨床指標に関してはrepeated measures ANOVAを用いて両群間で機能回復に差があったかを検討した．また，運動想像中の病変側運動関連領野における脳活動に関して，介入に伴って活動が増加したどうかをt検定を用いて検討した．
【結果】FMA手指スケールはNF群で有意に改善（$F_{1,15}=11.4$，$p<0.005$）したが，ARATの改善は両群に有意差はなかった．運動想像中の脳活動に関する検討では，コントロール群と比較して，NF群では介入に伴い，手指運動想像中の病変側運動野活動が亢進していた．（$t_{100}=2.2$，$p<0.05$）
【考察】NIRSを用いたNFは，脳卒中後片麻痺患者での運動想像課題における病変側運動野活動を亢進させた．運動想像に伴う運動野賦活の亢進が運動想像を用いたリハ介入の効果の促進と関連している可能性が示唆された．

O(3)-14-5
脳卒中患者の運動野興奮性の発症後1年間の経時的変化∽経頭蓋磁気刺激による検討∽

[1]産業医科大学神経内科，[2]熊本機能病院神経内科・リハビリテーション科
武智詩子[1]，松永　薫[2]，中西亮二[2]，辻　貞俊[1]

【目的】脳卒中の運動麻痺の回復過程には，運動野内のシナプス可塑性が関与しているといわれている．皮質下脳卒中患者を対象に，リハビリテーション施行前後および発症1年後の回復過程の健側半球と患側半球の運動野興奮性の経時的変化を検討した．【方法】対象は皮質下脳卒中片麻痺患者20人（平均62.0歳）と健康成人21人（平均63.1歳）．回復期リハビリテーション病棟への入院時，退院時および発症1年後の3度にわたり，経頭蓋磁気刺激法を用いて患側半球および健側半球運動野を刺激し，対側第一背側骨間筋から運動誘発電位（MEP）を記録した．単発磁気刺激による安静時運動閾値（rMT），随意収縮時運動閾値（aMT），cortical silent period（CSP），2連発磁気刺激によるshort-interval intracortical inhibition（SICI），intracortical facilitation（ICF）を測定した．脳梁抑制機能を評価するためCSPは刺激と同側でも記録した．【結果】rMT，aMTは，入院時に健側半球で有意に低下し（$p<0.01$），患側半球で有意に上昇した（$p<0.05$）が徐々に正常化した．SICIは入院時に健側半球で有意に減少していたが退院時には改善した（$p<0.01$）．一方，患側半球のSICIは1年後でも低下が持続していた（$p<0.01$）．対側性CSPは健側半球で入院時に有意に短縮していたが退院時には正常化し（$p<0.05$），患側半球は入院時に増大していたが1年後迄に徐々に改善した（$p<0.01$）．同側性CSPは入院時に健側半球刺激で有意に延長していたが退院時には改善した（$p<0.01$）．【結論】亜急性期には健側運動野が特に脱抑制状態となり，脳梁を介した患側運動野への抑制が増大しているが，麻痺手の機能回復と共に健側の抑制機能は改善した．従って健側半球の興奮性の変化が麻痺手の機能回復に強く関与している事が示唆された．興奮抑制機能の変化は発症1年後まで認められており，脳卒中後の機能回復が長期にわたり継続している可能性がある．

P(3)-001
脳梗塞発症から来院に至るまでの経緯に関する検討

[1]近江八幡市立総合医療センター神経内科，[2]近江八幡市立総合医療センター脳神経外科
松尾宏俊[1]，初田直樹[2]，中島正之[2]

【目的】脳梗塞の急性期では，発症から専門病院への来院に至るまでに時間を費やし，治療の開始が遅れることが多い．今回我々は，脳梗塞発症から来院に至るまでの経緯を分析し，受診の遅れにつながる原因につき検討した．【対象】2009年10月から2011年9月までに当院にて入院加療された脳梗塞のうち，一過性脳虚血発作や院内発症例を除外した，連続303例（平均年齢76.4歳，男性171例，女性132例）を対象として，後ろ向きに解析した．【結果】発症から3時間以内に来院したのは，89例（29.4％）であり，このうち血栓溶解療法を実施されたのは12例（全体の4.0％，発症3時間以内での来院者のうち13.5％）であった．受診が遅れる理由で最も多いのは，脳梗塞に起因する神経症状の過小評価あるいは救急疾患としての認識の低さであった．発症から来院に至るまでに医療従事者が介在・関与したケース（以下「介在あり群」）が121例（39.9％）あり，その中で一旦かかりつけ医を受診してから当院へ紹介される場合が最も多く，77例（63.6％）あった．介在あり群では，発症3時間以内に受診する割合が低く（介在あり群15.7％，なし群38.5％），その一方で24時間以上経過してから受診する割合が高くなっていた．（介在あり群43.0％，なし群19.2％）【考察】脳梗塞発症後に一旦かかりつけ医を受診すると，結果的に治療開始が遅れてしまう可能性がある．発症から専門病院への受診までの時間を短縮させるために，脳梗塞急性期における病診連携においては，より効率的な運用が求められる．また，一般市民に対しては，日頃から脳梗塞に関する基本的な知識や発症時の救急対応の必要性などを強く啓発していくことが重要である．

P(3)-002
脳梗塞患者の受診までの時間に関連する要因：日本における一病院での検討

[1]総合南東北病院神経内科，[2]福島県立医科大学公衆衛生学講座
金子知香子[1]，土屋真理夫[1]，久保　仁[1]，下地眞哉[1]，
山本悌司[1]，片山宗一[1]，後藤あや[2]，安村誠司[2]

【目的】脳梗塞患者の早期受診を妨げる社会的，臨床的要因について比較・検討することを目的とした．
【方法】当院に2009年10月から2010年3月まで脳梗塞で入院加療を行った患者全てを対象とした．調査方法は電子カルテと，入院時に患者とその家族が記入する自記式質問票から必要事項を転記した．主な調査項目は年齢，性別，同居家族構成，同居家族の年齢，脳梗塞発症の主要危険因子（喫煙歴，高血圧症，脂質異常症，糖尿病，脳梗塞の既往歴，心房細動），当院通院歴，発症時間，今回入院時の受診形式（救急搬送かどうか），脳梗塞の重症度分類（Japan Coma Scale，National Institutes of Health Stroke Scale），主要臨床的カテゴリー，脳梗塞部位，治療内容，脳梗塞の転帰（Modified Rankin Scale）である．受診までの時間は，電子カルテに記載されていた脳梗塞最終未発症確認時間と，電子カルテ上の受診の受付時間を確認し，その差から算出した．rt-PA 使用の適応基準は発症から3時間以内であるが，実際には病院到着後，CT や MRI 検査，採血等の検査にかかる時間を考慮し検査に必要な時間を60分間とした．発症から病院到着まで120分以内かどうかで2区分し，これをアウトカム変数とした多重ロジスティック回帰分析を用いた．
【結果】対象者は287名，発症から受診までの中央値は725分（最小25分，最大20810分），120分未満で受診した患者は16.7％だった．120分未満で受診したことに有意な関連をしめしたものは単変量解析で「病院通院歴あり［OR］0.50，95％CI 0.26-0.95」，「救急車・ドクターヘリによる救急搬送［OR］0.12，95％CI 0.05-0.27」だった．多変量解析で「JCS＞=1［OR］0.41，95％CI 0.20-0.86」，「心原性脳塞栓症［OR］0.36，95％CI 0.15-0.85」だった．
【考察】重症脳梗塞患者ほど発症早期に病院受診することが明らかになった．軽症脳梗塞の患者の場合，生活に支障ないため病院を受診を急がないことが顕著であった．

P(3)-003
独居者と同居人のいる脳梗塞患者の来院までに要する時間に関する検討

[1]茅ヶ崎市立病院神経内科，[2]横浜市立大学神経内科
渡辺大祐[1]，張　　寧[1]，宮地洋輔[1]，宮崎秀健[1]，鈴木ゆめ[2]，
黒岩義之[2]

【目的】近年は脳梗塞超急性期の治療手段が増えつつありできるだけ発症後早期に来院することは重要であると思われるが，独居者は同居人のいる者と比べて脳梗塞発症から来院するまでの時間が遅くなりがちである．しかしこれまでにそれを示した研究は非常に少ないため本当に来院時間が遅くなるのか，またそれが予後に影響を与えるのか不明である．我々は当院の急性期脳梗塞症例について独居と同居で来院までに要する時間を含めて臨床像に差があるかについて検討した．【方法】平成21年4月から平成23年10月までに当科に入院し発症時間の推定が可能であった脳梗塞症例230例のうち，独居者34名と同居人のいた者196名で来院までに要した時間に差があるのかについて後方視的に比較し検討した．【結果】年齢，性別，在院日数，入院時と退院時の modified Rankin Scale（mRS）は独居例と同居例で有意な差はなかった．発症から来院までに要した時間の平均値は独居例29.9時間（中央値12），同居例14.9時間（中央値6）で，独居例の方が有意に遅かった（マン・ホイットニの u 検定，$p<0.05$）．独居例の中で自宅発症した者と自宅以外で発症した者で来院までの時間に有意差はなかった．来院時間と退院時 mRS との間に相関関係は認められなかった．【結論】独居者は同居人のいる者に比べて脳梗塞発症から来院するまでの時間が遅くなる傾向があった．今回の検討では来院までに要した時間と予後の間に相関関係は認められず，独居例でも同居例でも同様であった．これは当院での血栓溶解療法実施率が脳梗塞症例のうちの4.3％と低いことと関係があるかもしれない．独居者に早期治療を行うためには市民への啓蒙活動や独居者の健康状態を定期的に把握するシステム作りをするなどの社会的対策が必要があると考えられた．

P(3)-004
t-PA 療法における施設間の比較検討

[1]国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院神経内科，[2]藤沢市民病院神経内科，[3]横浜市立大学神経内科
田中健一[1]，岡本光生[1]，岡田雅仁[1]，小山主夫[2]，城村裕司[1]，
黒岩義之[3]

【目的】近年，超急性期脳梗塞に対して，t-PA 療法を行う施設が徐々に増えている．t-PA を投与することは重要だが，その治療効果が注目されるため，今回，我々は t-PA 療法における施設間での比較検討を行った．【方法】t-PA 療法を行った症例で，発症から治療開始までの時間，治療開始時の NIHSS，入院日数，3ヶ月後の mRS，退院後の経過を二つの病院間で比較した．【結果】一つ目の病院では5年間で t-PA 療法を行った症例は50例（年齢72±11歳）で，発症から治療開始までの時間は126±25分，もう一方の病院では3年間に14例（年齢68±17歳）で，133±35分と有意差を認めなかった．治療開始時の NIHSS は一つ目の病院では14±5.7点，もう一方の病院では14±6.3点，退院時の mRS は，一つ目の病院では3.1±1.9，もう一方の病院では3.4±2.4で，いずれも有意差は認めなかった．入院日数は一つ目の病院では30±21日，もう一方の病院では49±46日で，有意にもう一方の病院の方が長いことがわかった（$p<0.05$）．二施設間で男女差，病変部位，発症機序，退院後の経過については大きな差は認めなかった．【考察】t-PA 療法は，発症から治療開始までの時間，脳 CT での early CT sign の読影，慎重投与項目がある場合の投与など，医師の技量，判断によるところが大きい．今回，比較した施設で，一方は救急部があり，もう一方では救急部がない，また，一方では毎日24時間 t-PA 療法が可能だが，もう一方では平日日中しか可能ではないなど，条件の違いがあった．しかし，比較した二施設間で，発症時間から投与までの時間，予後に差がみられなかったことは意義のあることと考える．

P(3)-005
脳卒中患者が回復期リハビリテーション病院へ転院するまでの日数に関与する因子の検討～急性期病院からの分析

[1]横浜医療センター神経内科，[2]横浜医療センター医療相談部，[3]横浜市立大学医学部神経内科，[4]Y-CIRCLE
高橋竜哉[1]，高瀬昌浩[2]，遠藤雅直[1]，中村治子[1]，
菅原恵梨子[1]，黒岩義之[3]，Y-CIRCLE[4]

はじめに：脳卒中地域連携パスの導入以来，急性期病院と回復期リハビリテーション病棟を持つ病院（以下回復期リハ病院と略す）との連携は導入前と比較すると円滑になっている．しかし，なお依然として問題は存在する．今回は転院までの日数にどのような因子が関わっているのかを急性期病院の側から明らかにする．
対象と方法：対象は当院主催の脳卒中地域連携に関する研究会に属する5つの急性期病院に対してアンケート調査を行った．調査対象は平成22年11月1日から平成23年1月31日の間に入院し且つ回復期リハ病院へ転院した脳卒中患者．調査項目は，入院日，年齢，性別，脳卒中の種類，メディカルソーシャルワーカーへ依頼時の ADL，依頼時の認知機能，依頼を受けた日付け，家族と初めて面談した日付け，提示した回リハ病院の数，FAX した回リハ病院の数，地域連携パスの有無，回リハ病院へ紹介状を送信した日付け，病院を選択した理由一つ，家族が回リハ病院を受診した日付け，回リハ病院から受入れ可の連絡を受けた日付け，退院日，退院先であった．
結果：3つの病院から回答があり，合計67人のデータが得られた．統計学的には，年齢，性別，脳卒中の種類によるそれぞれの期間に差はなかったが，ADL が自立した人は依頼から転院までが早く，認知症のない人は家族受診から受入れ可の連絡までが早かった．地域連携パスの適応患者では，入院から依頼までと依頼から家族面談までが短く，提示したあるいは FAX した回復期リハ病院の数が有意に少なかったが，依頼から転院までの日数に差はなかった．
結論：地域連携パスは入院から家族受診までは時間短縮に有効であるが入院期間の短縮には結びつかない．

P(3)-006
阿賀北脳卒中地域連携パス IT 化による急性期病院及び回復期病院の脳卒中患者平均在院日数に及ぼす影響の検討

[1]新潟県立新発田病院神経内科，[2]新潟県立新発田病院脳神経外科，[3]新潟県立リウマチセンターリハビリテーション科
牧野邦比古[1]，福島隆男[1]，鈴木倫明[2]，平石哲也[2]，
渡邉　徹[2]，相場豊隆[2]，曽川裕一郎[3]，桑原武夫[1]

【目的】阿賀北地区（新潟県阿賀野川以北）における脳卒中地域連携パスを Microsoft SharePoint Workspace 2010（MSPW）を用いて IT 運用を行った．脳卒中地域連携パスの IT 化が急性期病院および回復期病院の在院日数に及ぼす影響について検討した．【方法】脳卒中地域連携パス導入前である平成19年度及び脳卒中地域連携パスが導入され，IT 化もなされた平成21年度における阿賀北地区の急性期病院である新潟県立新発田病院，回復期病院である新潟県立リウマチセンターでの脳卒中入院患者の平均在院日数を検討した．【結果】平成19年度に対する平成21年度の脳卒中患者の平均在院日数は，新潟県立新発田病院では22.1日に対し23.8日，新潟県立リウマチセンターでは56.5日に対し57.2日であった．【考察】急性期病院，回復期病院のいずれも MSPW による IT 化により，入力の簡便さ，機敏で正確な情報伝達，最新の情報の入手のしやすさは格段に進歩した．しかし，いずれの施設にしても在院日数の低減には至らなかった．もともと，脳卒中地域連携が制度化され運用される以前から，在院日数短縮のための取り組みがなされており，情報の簡素化のみでは在院日数の短縮への寄与はそれほど大きくないものと思われる．そのために在院日数短縮に対し IT 連携の有効性が認められなかった可能性がある．脳卒中地域連携の IT 化は在院日数の短縮に寄与することを期待するよりも正確で新しい患者の情報を転院直前までリアルタイムで伝達できる有力な方法と考えるべきである．

P(3)-007
広島県脳卒中地域連携パスの当院における運用と課題

呉医療センター神経内科
鳥居　剛，同道頼子，音成秀一郎，篠崎ゆかり，末田芳雅

【背景と目的】呉地域では2007年より脳卒中地域連携パスの検討を開始，当院では2008年8月から脳卒中退院患者に対してはTIAをのぞく全例にパスを使用している．その後，2009年7月から呉地域のパスをたたき台にして広島県脳卒中連携パスが作成，運用されている．目的：脳卒中地域連携パス運用開始年経過した時点での現状と問題点を知ることを目的とする．【対象と方法】2010年4月から2011年3月まで神経内科から退院した脳卒中患者260人を対象とした．脳卒中地域連携パス発行先医療機関を機能別に分類し検討した．【結果】パス発行数は260件のうち，発行先医療機関別の内訳は回復期リハビリテーション病院116，一般病院20，精神科病院1，療養型病院1，老人保健施設1，自宅退院111であった．回復期リハビリテーション病院では呉医療圏95，呉圏域外21であった．地域連携パスの返信率は呉圏域回復期リハビリテーション病院80(返信率84%)，呉圏外リハビリテーション病院14（66%）一般病院2（10%），精神科病院・療養型病院・老健施設は0であった．【考察】呉圏域の回復期からの返信率は高いが呉圏外に転院した場合の返信率が低い．広島県統一のパスを作成したが，広島県内では県の統一パスを使用している病院は少なく，その他に少なくとも3種類のパスが運用されている．このため県のパスで転院しても，独自の形式によるパスを返信されることもあり，統一が図れていないのが実情である．それぞれのパスに歴史，作成者の意向があるためすぐに変更して行くのが難しいものと思われる．また，回復期以外の病院からはほとんど返信がない．維持期医療機関から回復期への紹介も平成22年度から保険点数ついたが，浸透していない．地域連携の会は定期的に開催しているが今後は開業医を含めた啓蒙をはかって行くことが課題である．

P(3)-008
脳卒中患者における自宅退院介護不要患者数の検討

[1]横浜労災病院神経内科，[2]横浜労災病院地域医療連携室，[3]横浜労災病院救命救急センター救急科
北村美月[1]，戸田千亜紀[2]，中山貴博[1]，中森知毅[3]，今福一郎[1]

【目的】2008年に地域連携パスが使用開始され，横浜市北東部地域では急性期施設とリハビリテーション施設で共通のパスを使用して，円滑な診療移行ができるようになってきた．自宅退院介護不要患者数を指標とし，入院日数中央値等から，今後の対策を検討した．【方法】当院に入院した脳卒中患者，2010年度上半期150例（脳梗塞118例，脳出血32例），2011年度上半期171例（脳梗塞128例，脳出血43例）について，入院日数中央値，最終的な転帰（自宅退院介護不要群（mRS 2以下），自宅退院要介護群（mRS 3以上），回復期リハビリテーション病院（回復期リハ病院）転院群，療養型病床転院群，死亡数）を調査した．【結果】患者数は2011年度は前年比＋21人と増加．入院日数中央値は，2010年度25.0日，2011年度24.0日と短縮．自宅退院介護不要群は2010年度84例（脳梗塞73例，脳出血11例：以下同様），2011年度91例（76例，15例）．自宅退院要介護群は2010年度8例（6例，2例），2011年度8例（6例，2例）．回復期リハ病院転院群は2010年度19例（14例，5例），2011年度34例（20例，14例）．療養型病床転院群は2010年度23例（17例，6例），2011年度18例（15例，3例）．死亡数は2010年度13例（5例，8例），2011年度15例（9例，6例）であった．自宅退院介護不要群と回復期リハ病院転院群が増加傾向にあった．【考察】地域連携パスの浸透と円滑化で多くの患者を回復期病床へリハビリ転院できるようになり，回復期リハ病院転院群が増加したと思われた．同時に，入院日数中央値の短縮と，自宅退院介護不要群の増加につながったと思われた．回復期病床への円滑な転院が患者全体の良好な転帰につながった可能性がある．

P(3)-009
DPC 調査結果から見る横浜市の脳梗塞診療体制

[1]横浜市健康福祉局保健事業課，[2]健康福祉局医療安全課
松岡慈子[1]，中溝知樹[2]

【目的】脳梗塞の急性期，慢性期の診療にあたり，神経内科医の役割は大きい．神経徴候が正確に評価できるとともに，近年では頸部エコー検査，経食道エコー検査等の検査による病型診断能力および高血圧，糖尿病，感染症など内科的リスク管理能力が要求されている．一方，平成19年に医療法が改正され，行政の役割が医療の質の整備へとシフトされた．横浜市健康福祉局では平成21年度より，tPA治療を含む脳血管疾患救急医療体制を開始したが，脳血管疾患と診断され搬送された患者の転帰を全数把握することができない課題が残る．脳血管疾患救急医療体制参加医療機関の中でDPC対象病院の公表された各脳梗塞の患者数と各病院の神経内科医配置数を分析し，本市における脳梗塞の診療体制を検討した．【方法】厚生労働省のホームページに公表された平成21年度“DPC導入の影響評価に関する調査結果および評価”の資料より，DPC対象病院の疾患別集計データを検索し，各病院に脳梗塞の患者数を分析した．また調査当時の各病院の神経内科医数をホームページより分析した．【結果】脳血管疾患救急医療体制病院31病院のうちDPC対象病院は23病院であり，脳梗塞1921例（手術あり122例）であった．23病院のうち神経内科医が配置されている病院が，14病院であり，脳神経外科医も同時に配置されていた．14病院の脳梗塞患者総数は，970例であった．また3大学5病院の総数は289例であった．【考察】DPCの調査結果から，本市では半数以上の脳梗塞治療を脳外科医のみが配置されている中規模病院が担っている現状が推察された．また手術施行122例の詳細はわからない．本市では体制によって搬送され，tPA治療が施行された総数および全治療成績が把握できていないという課題もある．医療の質の整備を図るには更なる体制の改善が必要であると思われた．

P(3)-010
脳梗塞予防に関して行われている治療の実態についての検討・続々報

[1]新潟県立中央病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所
手塚敏之[1]，石川正典[2]，田部浩行[1]

【目的】一昨年，本学会において，64名の急性期脳梗塞患者に対して，脳梗塞のリスクファクターおよびそれらに対する治療の有無について報告した．昨年，脳梗塞発症前におけるコントロールについて報告した．今回は心原性脳塞栓症の患者につき，発症前のTTR（time in therapeutic range）とそれにかかわる各因子についてしらべた．【方法】2009年6月1日から10月31日までに脳梗塞として入院した64名（TIAは除く）の内，発症前に医療機関を通院していた44名に対し，発症前1年間の診療記録につき，文書での同意を得た上で各医療機関よりデータを収集した(前回)．TTR≧65%の群とTTR＜65%の群で，年齢，性別，入院時NIHSS，退院時mRS，観察期間/受診回数，そしてCHADS2スコアとの関係について調べた．【結果】観察期間/受診回数で，TTR≧65%の群が40.5 day，TTR＜65%の群が67.7 dayであった．TTR≧65%で脳梗塞発症リスクが低下するという大規模臨床試験（ACTIVE-W試験）のエビデンスはあるが，今回の報告では両群でほぼ同数の発症例を認めた．入院時NIHSS，退院時mRS，CHADS2では差は見られなかった．【結論】観察期間/受診回数を減らすことでTTRをよくする可能性があることが示唆された．前々回の報告で当地域ではワーファリン普及率が高いことがわかっており，TTR≧65%となる症例が多かった可能性がある．TTRと脳梗塞発症後の機能予後については文献報告がなく，今後の研究に期待したい．

P(3)-011
局所脳虚血モデルにおける内皮型一酸化窒素合成酵素の機能不全

大阪大学神経内科学（脳卒中センター）
八木田佳樹，佐々木勉，大山直紀，杉山幸生，由上登志郎，望月秀樹，北川一夫

【目的】内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の機能発現には二量体化や関連蛋白との相互作用が必要である．血管内皮障害があるとeNOS分子は二量体を維持することができず単量体となる．この状態ではeNOSはNOではなくーパーオキシドを産生する（eNOS uncoupling）．このため本来脳保護的に働くeNOSが逆に脳損傷を増悪させることになる．本研究では虚血脳におけるeNOSの発現動態を明らかにするとともにeNOS uncouplingについても検討を行うことを目的とした．【方法】雄性Wistar ratの総頸動脈よりナイロン栓糸を挿入し，80分間の局所脳虚血を作成した．虚血後6時間，1，2，7日の各時間帯において，損傷領域（中大脳動脈領域中心部），境界領域（中大脳動脈領域末梢部），非損傷領域（前大脳動脈領域）に分けて脳組織を採取した（各n=5）．これらの脳組織サンプルにおけるeNOS蛋白発現量およびeNOS-Ser1177部位のリン酸化レベルをWestern blotにより評価した．二量体化eNOSは低温下で非還元SDS-PAGEを行い，Western blotにより評価した．さらに脳組織切片を作成し，各種細胞マーカーおよびeNOSの抗体を用いて免疫組織化学染色を施行した．【結果】脳虚血後，ほとんどの神経細胞が脱落していた中大脳動脈領域中心部においても微小血管内皮はその形態を保っており，eNOSは血管内皮マーカーと共発現していた．虚血領域ではeNOS発現は亢進していたが，eNOS-Ser1177リン酸化は大きく低下していた．正常脳や虚血側の対側では大部分のeNOS分子が二量体で存在していたが，虚血領域では単量体で存在するeNOS分子の割合が虚血1日後には2.2倍（$p<0.05$），2日後には5.4倍（$p<0.001$）と有意に増加していた．【結論】脳虚血後，損傷領域では単量体で存在するeNOS分子が増加しており，eNOS uncouplingの状態であることが示された．虚血脳におけるeNOS uncouplingはスーパーオキシドの産生源として病態形成に寄与している可能性がある．

P(3)-012
ラット脳の発達段階における claudin-5の発現の変化

東京都医学総合研究所脳病理形態研究室
吉野和子，内原俊記，中村綾子

【目的】claudin-5は，脳の血管内皮細胞の細胞膜上に存在するtight junctionの構成蛋白であり，blood brain barrior（BBB）の機能に重要な役割を果たしている．成長発達段階のラット中枢神経系におけるclaudin-5の発現を経時的に観察し，その役割について考察する．【対象および方法】対象は，胎生15日・20日および生後2日・4日・7日・14日・21日・100日のWistarラット脳（小脳を含む）と脊髄で各々について各成長段階3例以上についてパラフィン包埋切片を作製し，抗claudin-5ポリクロナール抗体（C末端認識）を用いた免疫染色を行い，claudin-5の免疫原性を半定量的に評価した．【結果】claudin-5の発現は，胎生15日の段階ですでに髄膜および脳実質内の血管，脈絡叢に限局してみられていた．生後2日以降には，それらの他にoligodendrocyte様の細胞や neuropilに発現し始め，その発現量は日齢とともに増加していた．【結論】ラット中枢神経系において，claudin-5は，脳血管・脈絡叢で先行して発現し，その後oligodendrocyteの分化や髄鞘の形成が行われる時期に一致して白質を中心に発現していた．claudin-5は，ヒト脳のoligodendrocyteに発現しているとの報告もあり，BBB以外に，軸索の髄鞘化による中枢神経系の成長・発達にも関与している可能性が示唆された．

P(3)-013
慢性脳低灌流モデルラットの脳梁における網羅的遺伝子解析

[1]大分大学医学部附属病院神経内科，[2]大分大学医学部附属病院脳神経外科
麻生泰弘[1]，竹丸　誠[1]，中村憲一郎[1]，木村成志[1]，
藤木　稔[2]，熊本俊秀[1]

【目的】皮質下血管性認知症では慢性的な脳血流低下により形成される大脳白質病変との関連が示唆されている．虚血性大脳白質病変の発症機序を解明するため，慢性脳低灌流モデル動物の大脳白質で病早期に変動する遺伝子を調べる．【方法】Wistar ラットの両側総頸動脈を結紮し（2VO 群），対照群（Sham 群）には Sham 手術を行った（n＝6，計48匹）．レーザー血流計で脳血流を経時的に測定した．術後1週，4週に脳を摘出し組織学的に解析した．実体顕微鏡下に分離した脳梁から RNA を精製し，DNA マイクロアレイ法で網羅的遺伝子発現解析を行った．Sham 群に比べ発現量が有意に変化した遺伝子について，定量的 RT-PCR 法で発現量を経時的に調べ，免疫組織化学で蛋白質の局在を調べた．【結果】2VO 群の脳血流は Sham 群と比較して有意に低下した．組織学的に2VO 群の脳梁では術後4週に組織の粗鬆化を認めた．術後1週では，GFAP 陽性アストロサイトの密度は脳梁（約1.4倍），視索（約2.1倍）とも有意に増加したが，CD68陽性ミクログリアの密度は視索（約30倍）では有意に増加したが脳梁では増加を認めなかった．最も組織学的変化の軽い術後1週の脳梁における網羅的遺伝子発現解析では，2VO 群で発現量が有意に1.2倍以上変動した遺伝子を16個認めた．定量的 RT-PCR では，gja5（約1.8倍），bcl6b（約0.6倍），crispld2（約1.5倍）のみ術後1週で有意に増加し，術後4週では Sham 群と同じレベルに戻った．一方，von Willebrand 因子（vWF）の遺伝子発現量は，術後1週では有意差を認めなかったが，術後4週（約1.6倍）で有意に増加した．免疫組織化学では gja5及び vWF は血管内皮に発現を認めた．【結論】慢性脳低灌流モデルラットの脳梁では，血管内皮に発現している遺伝子が早期に増加する．

P(3)-014
2光子励起レーザー顕微鏡を用いたマウス慢性脳低灌流状態における微小循環動態の評価

[1]三重大学病院神経内科，[2]三重大学医学部神経再生細胞情報学
矢田健一郎[1]，溝口　明[2]，新堂晃大[1]，冨本秀和[1]

【目的】白質病変・皮質下血管性認知症の病態として，small vessel の障害に伴う慢性の脳低灌流状態がその主病態と考えられているが，微小循環変化の詳細に関しては不明な点が多い．二光子励起レーザー顕微鏡（2PLSM）を用い，マウス慢性脳低灌流モデルにおける微小循環の変化を in vivo で経時的に解明する．
【方法】マウス慢性脳低灌流モデルは，actin promoter 領域に GFP を遺伝子導入した mouse（Green mouse）に，両側総頸動脈に外側からマイクロコイルを装着することにより作成した（bilateral carotid artery stenosis model：BCAS model）．この慢性低灌流脳（n＝8）を，2PLSM を用いて1ヵ月間にわたり繰り返し観察を行った．Green mouse では，白血球，血小板，内皮細胞は GFP 陽性細胞として観察，また Texas　Red 標識 dextran を静脈内投与することにより，赤血球は Texas Red 欠損影として観察される．この赤血球の移動を line scanning することにより，velocity を測定した．
【結果】偽手術群と比較して，BCAS 群では，脳表血管の velocity は1ヵ月を経過した時点でも，約30％低下していた．また，血管壁で白血球の rolling や adhesion，血小板の rolling が静脈側優位に遷延性に認められた．
【考察】慢性脳低灌流状態では，白血球，血小板の活性化が起こっていることを確認した．2PLSM を用いた in vivo real time imaging は，慢性虚血病態の病態解明に有用である．

P(3)-015
脳虚血耐性時における SIK-CRTC 経路の動態

[1]大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（脳卒中センター），[2]医薬基盤研究所代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト
佐々木勉[1]，竹森　洋[2]，寺崎泰和[1]，杉山幸生[1]，大山直紀[1]，
由上登志郎[1]，八木田佳樹[1]，望月秀樹[1]，北川一夫[1]

【目的】脳に豊富に存在する転写因子 CREB は，記憶，神経生存などに寄与し，下流の CRE モチーフを有する因子を介し神経保護効果を有する．近年 CREB 転写調節において，新規 CREB coactivator である CRTC family の重要性が報告されている．今回，脳虚血耐性時における，SIK，CRTC family の動態について検討した．
【方法】（培養系）E16ラット初代神経細胞培養系を作成，培養後10-12日後に実験に供した．In vitro ischemia として OGD を施行．Salt inducible kinase 1（SIK1），SIK2，CRTC1，CRTC2，CRTC2（p171），CREB，pCREB（Ser133）抗体を用いたウエスタンブロットを施行．免疫組織にて CRTC の細胞内分布，加えて直接的な CRTC-CREB 動態検討のため Adeno-CRE-luc，GAL4-CRTC を作成し，Luciferase assay にて各々活性を測定．又，dominant active 或いは dominant negative SIK1，SIK2を強制発現し，その下流シグナルへの関与を検討した．SIK2 KO マウス（N＝8）を作製し，60分間の中大脳動脈閉塞モデル後の CRTC1-CREB の上流調節因子として SIK2の重要性を検討した．
【結果】脳虚血耐性時においては，SIK2の分解が亢進する一方で，SIK1はその発現が誘導された．SIK2の分解と CRTC1活性上昇並びに CREB 転写活性は相関していた．SIK2 KO マウスは野生型マウスに比して，CRTC1-CREB 経路の活性化並びに，梗塞サイズの縮小を認めた．
【結論】脳虚血耐性時においては，SIK2と SIK1の発現動態，役割が異なることが示唆され，CREB 制御機構に関して更なる検討が必要である．

P(3)-016
脳梗塞後の虚血周辺領域における神経軸索再生と樹状突起可塑性についての検討

[1]順天堂大学附属浦安病院脳神経内科，[2]Henry Ford Hospital
上野祐司[1]，Michael Chopp[2]，Zheng Gang Zhang[2]

【目的】脳梗塞後の回復期における神経軸索再生は機能回復とも関連し，患者の機能予後を予測する上で重要である．我々は，ラット脳梗塞モデルとヒト脳梗塞剖検脳で脳梗塞後の回復過程における軸索再生過程や樹状突起可塑性を観察し，ラット培養神経細胞を用いてその作用機構を解明した．
【方法】ラット中大脳動脈閉塞モデルでは閉塞7，28，56日後（各 n＝7），ヒト脳梗塞剖検脳（n＝4）では急性期，亜急性期，慢性期において，脳切片の梗塞周辺領域における軸索やオリゴデンドロサイトによるミエリン化の変化を phosphorylated high molecular weight neurofilament（pNFH）と Myelin basic protein の免疫染色で評価した．胎児ラットより単離した神経細胞を培養し十分に発育させ，虚血負荷（OGD）後24，96時間で軸索再生の過程を評価し，PTEN/Akt/GSK-3β シグナル系との関連性を解析した．
【結果】梗塞周辺領域において，pNFH＋軸索は閉塞7日後に減少（p<0.001）を認めたが，56日後には著明に増加した（p<0.001）．pNFH$^+$　MBP$^+$軸索も閉塞7日後に減少し，56日後に増加した（p<0.001）．慢性期脳梗塞剖検脳でも，pNFH$^+$軸索，pNFH$^+$　MBP$^+$軸索共に急性期に比較して著明に増加を認めた（p<0.001）．ラット培養神経細胞で，軸索は OGD96時間後に軸索数と pNFH の発現は増加した（p<0.01）．また，オリゴデンドロサイト細胞株との共培養で軸索のミエリン化が確認された．Western blot では OGD 96時間後において，PTEN と GSK-3β が抑制され，Akt が活性化された．OGD 後に Akt を阻害すると軸索再生と pNFH の発現が抑制され，GSK-3β を阻害すると軸索再生と pNFH の発現が促進された．
【考察】ラット脳やヒト剖検脳において脳梗塞後の回復期に軸索再生と樹状突起可塑性が観察された．PTEN/Akt/GSK-3β シグナル経路が虚血後の軸索再生に関連する事が示唆された．

P(3)-017
日本人脳血管内治療患者における CYP2C19　＊17遺伝子多型のクロピドグレルの効果への影響は強くない

[1]九州大学病院神経内科，[2]済生会福岡総合病院神経内科，[3]社会保険小倉記念病院脳神経外科，[4]和白病院脳神経外科，[5]社会保険小倉記念病院神経内科，[6]久留米大学脳神経外科，[7]済生会福岡総合病院脳神経外科
Ainiding Gulibahaer[1]，松本省二[2]，中原一郎[3]，飯沼今日子[1]，
角本孝介[4]，辻　敬一[3]，橋本哲也[3]，渡邉芳彦[3]，福島　浩[3]，
占部善清[3]，石橋良太[3]，五味正憲[3]，三本木良紀[3]，
田中悠二郎[3]，古田興之介[5]，中垣英明[2]，山下謙一郎[1]，
広畑　優[6]，大倉章生[7]，山田　猛[2]，吉良潤一[1]

【目的】近年，肝代謝酵素である Cytochrome2C19（CYP2C19）の遺伝子多型の中でクロピドグレルの効果を増強する可能性のある＊17遺伝子多型が冠動脈における血管内治療の治療成績に関連することが欧米を中心とて報告されている．今回，日本の脳血管内治療を受ける症例において，機能増強型遺伝子多型 CYP2C19＊17の頻度とクロピドグレルの効果への影響を検討した．
【方法】2010年5月から2011年6月の期間中に関連病院においてアスピリンとクロピドグレルの2剤を術前より服用し脳血管内治療を受ける患者で，本研研究への参加の同意の得られたものを対象とした．CYP2C19＊17は TaqMan プローブを用いた Real-Time PCR で評価した．クロピドグレルの効果は，Verify Now の P2Y12アッセイにより脳血管内治療の当日に術前の血小板凝集能（PRU 値）を測定した．
【結果】連続102症例［年齢66.7±12.0歳，男性58症例（56.9％）］で，機能増強型遺伝子多型 CYP2C19　＊17を持つ症例は2例（2.0％）のみであった．いずれも CYP2C19＊17のヘテロ接合体（＊wt/＊17）であった．治療当日の血小板凝集能（PRU 値）は CYP2C19＊17を有しない群で227.2±105.1（平均±SD）であった．CYP2C19　＊17を有する2症例での PRU 値はそれぞれと224と299であり CYP2C19＊17を有しない群の平均値±SD の範囲内であった．
【結語】日本人の脳血管内治療を受ける患者においては，クロピドグレルの効果に対する CYP2C19＊17の遺伝子多型の影響は強くない可能性がある．

P(3)-018
中脳梗塞で発症した若年女性を認めたプロテイン S 欠乏症の一家系の検討

[1]京都市立病院神経内科，[2]京都市立病院産婦人科
十川純平[1]，松山裕文[1]，藤田篤史[1]，植松未帆[1]，藤竹純子[1]，
大井長和[1]，藤原葉一郎[2]

目的：発端者が妊娠初期に脳梗塞を認めた若年女性であるプロテイン S 欠乏症の一家系について，血栓症の有無の確認および遊離プロテイン S 抗原量とプロテイン S 活性を測定すること．また，発端者の再発予防について検討すること．
対象と方法：本症例の家系を構成する人について，血栓症の既往と流産歴の有無の聞き取りと，両親および妹の遊離プロテイン S 抗原量及びプロテイン S 活性の測定を行った．
結果：発端者は神経学的に左の動眼神経不全麻痺と両眼の垂直性眼球運動障害を認め，脳 MRI で左中脳梗塞を認めた．家系内では他に血栓症の既往や流産歴のある者はいなかった．発端者の遊離プロテイン S 抗原量は12％と低下しており，プロテイン S 活性は35％と低値を認めた．母は遊離プロテイン S 抗原量が96％，プロテイン S 活性が132％と正常範囲で，父は遊離プロテイン S 抗原量が68％と低値で，プロテイン S 活性は94％と正常範囲であった．妹は遊離プロテイン S 抗原量が46％と低下しており，プロテイン S 活性47％と低値を認めた．
結論：本症例は父方由来の常染色体優性遺伝によるプロテイン S 欠乏症の一家系である可能性がある．また，発端者の脳梗塞はプロテイン S 欠乏に伴う動脈性血栓症であると考える．発端者の治療は，ヘパリンカルシウムの皮下注射を毎日行っていく予定である．

P(3)-019

免疫組織化学を臨床画像に反映できるか？―3D 頸動脈超音波検査法 Tomogfaphic Ultrasound Imaging（多断面表示）での試み―

[1]東京医科大学病院老年病学教室，[2]都医学研脳病理形態学
馬原孝彦[1]，小山俊一[1]，内原俊記[2]，清水聰一郎[1]，
木内章裕[1]，岩本俊彦[1]

【目的】頸動脈硬化病変（プラーク）を検出しその形状を正確に評価することは，治療法選択において重要である．非侵襲的評価法として，その簡便性よりスクリニーングとしては頸動脈超音波2D（2-dimensional）検査法が用いられることが多い．従来の2D 超音波法での組織所見との対比，および，3D 頸動脈超音波法での所見と組織所見との対比はすでに報告した．

免疫組織化学にて病変部細胞成分の種類の同定や局在蛋白質の評価は容易である．しかし，免疫組織化学所見と臨床画像の直接対比を行った報告は少ない．術前3D 頸動脈超音波検査法で評価した頸動脈内膜内膜剥離術標本にてその直接対比を試みた．

【方法】術前3D 頸動脈超音波検査法評価の，当院脳神経外科にて頸動脈内膜内膜剥離術が施行された7例（平均年齢73.2歳）を対象とした．頸動脈超音波検査は Voluson730Expert，3D4D probe（GE Healthcare）を用いた．頸動脈剥離内膜組織は一般染色として，ヘマトキシリンエオジン染色，エラスチカファンギーソン染色，マッソントリクローム染色を，免疫組織化学として，抗 CD68抗体（マクロファージのマーカー），抗平滑筋アクチン抗体，抗プラスミノゲン抗体，抗リポプロテイン抗体を一次抗体とし，ABC 法にて DAB 発色とした．

【結果】組織標本では観察断面が限られるので（標本切り出し面のみ），両者を同一断面で直接比較検討することは2D エコーでは困難であったが，3D エコーで病変部全体を記録し，組織断面に合わせて多断面表示することにより直接比較が可能となり，「脂質沈着部位」・「細胞成分が豊富な部位」「繊維化部位」が混在している不均一な組織像も，低輝度および等輝度が混在するエコー所見として的確に反映された．抗 CD68抗体陽性細胞集族部位は高輝度，抗平滑筋アクチン抗体陽性部位も高輝度の傾向を認めた．

【考察】3D 頸動脈超音波検査法は免疫組織化学所見を部分的に反映できる．

P(3)-020

脳梗塞既往による難治症候性部分てんかんの臨床・免疫学的特徴

[1]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学，[2]洛西シミズ病院神経内科，[3]京都桂病院神経内科，[4]国立静岡てんかん・神経医療センター
陣上直人[1]，松本理器[1]，中奥由里子[1]，櫻井健世[1]，
椨　勇人[1]，猪原匡史[1]，河本恭裕[2]，山崎俊三[3]，高橋幸利[4]，
池田昭夫[1]，高橋良輔[1]

【目的】脳梗塞既往を原因とする症候性てんかんで，難治性経過を示す症例の臨床・免疫学的特徴を明らかにする．

【方法】過去1年間に当院に入院したてんかん患者の中で，脳梗塞既往による難治性てんかんの症例を抽出し，臨床像，画像・脳波所見，免疫学的特徴について検討した．

【結果】1年間の入院患者513人中，てんかん患者は89例あった．脳梗塞既往による症候性てんかんは7例あり，従来の抗てんかん薬（AED）を投与しても月に1回以上発作が起こるコントロール不良な例は2例であった．

症例は，50代（X 歳）男性．X-2歳に全般強直間代発作（GTCS）で発症．喚覚前兆に続き，左半身の間代発作が毎日起きた．MRI で右大脳半球の複数の脳葉に広がる白質・皮質の病変を認め，2年の経過で進行性に委縮した．脳波は2年間にわたり右前1/4半球に棘波を認めた．造影 CT で多発硬膜動静脈瘻を認め，抗カルジオリピン抗体が陽性であったので，抗リン脂質抗体症候群に伴う静脈性梗塞がてんかんの原因と考えられた．血清・髄液にて抗 GluRε2抗体が陽性であった．

症例は，70代（Y 歳）男性．Y-6歳に GTCS で発症．初発時 CT で右後頭葉に陳旧性梗塞を認めた．AED を開始し一旦おさまったが，3年後に GTCS 再発．週に2回程度，左半身の間代発作が起きていたので，AED 調整し発作は月に1回に改善した．MRI で右大脳半球優位に多脳葉にわたる広範な病変を認めた．過去3年の脳波で，右前1/4半球に頻発する棘波を継続して認めた．髄液抗 GluRε2抗体が陽性であった．

【考察】2例の特徴として，1）静脈性と動脈性と機序は異なるが過去に広汎な領域の脳梗塞がある．2）AED で発作が抑制できず2年以上の経過でてんかん性放電が継続して見られた．3）髄液抗 GluRε2抗体が陽性が挙げられる．脳梗塞による組織障害や血液脳関門の破綻で神経系内に自己抗体が産生され免疫反応を惹起し，症候性部分てんかんの難治・遷延化に寄与する機序が1つの可能性として示唆された．

P(3)-021

M1閉塞を認める急性期脳梗塞患者の DWI-ASPECTS と心房細動

国立循環器病研究センター脳血管内科
坂本悠記，古賀政利，豊田一則，大崎正登，岡田卓也，
峰松一夫

【背景】一般に心原性脳塞栓症の梗塞巣は広汎で，転帰も不良である．その最大の原因疾患は心房細動（atrial fibrillation，AF）であるが，入院時の心電図検査で AF が検出されないことも少なくない．中大脳動脈水平部（M1）閉塞を認める急性期脳梗塞患者に対し MRI diffusion-weighted imaging での Alberta Stroke Program Early CT score（DWI-ASPECTS）と AF との関係を検討した．【対象】2006年4月から2010年12月に発症24時間以内に来院した，MR angiography 上 M1閉塞を認める急性期脳梗塞患者連続例を対象とした．来院時の DWI を用いて ASPECTS を計算した．AF の診断のため，入院時心電図検査，及び24時間以上の心電図モニタリングを行い，AF を認めた群（AF 群）と認めなかった群（non-AF 群）の2群に分類し，比較した．【結果】195例（男性107例，年齢中央値77歳，NIHSS スコア中央値18）に関して解析を行った．AF 群は129例（65%）で，高齢かつ重症であり，脂質異常症の割合が少なかった．AF 群は non-AF 群と比較して DWI-ASPECTS が低値であり（4［2-6］vs. 7［3-8］，p<0.001），多変量解析でも DWI-ASPECTS は心房細動の存在と逆相関していた（OR；0.81，95% CI；0.68 to 0.97，p＝0.020）．Receiver-operating characteristic curve により求めた最適カットオフ値 DWI-ASPECTS≦6は（感度78%，特異度57%，陽性的中率78%，陰性的中率53%），心房細動を伴う脳梗塞患者の独立した予測因子であった（OR；3.91，95% CI；1.55 to 9.92，p＝0.004）．M1近位側（<5mm）閉塞103例（OR；9.78，95% CI；2.03 to 47.2，p＝0.005）と遠位側閉塞92例（OR；6.26，95% CI；1.36 to 28.7，p＝0.018）とに分けて検討した場合も，入院時に心電図上 AF を認めた109例を除外して解析しても，同様の結果であった（OR；21.2，95% CI；4.18 to 108，p<0.001）．【結論】急性期 M1閉塞患者で，DWI-ASPECTS≦6の場合は AF を合併している可能性が高い．

P(3)-022

ASPECTS の有用性：若手医師も ASPECTS を用いて Early CT Sign を判読できるのか

[1]国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]国立病院機構横浜医療センター脳神経外科，[3]横浜市立大学附属病院神経内科
菅原恵梨子[1]，中村治子[1]，遠藤雅直[1]，高橋竜哉[1]，
市川輝夫[2]，鈴木ゆめ[3]，黒岩義之[3]

【目的】ASPECTS（The Alberta Stroke Programme Early CT Score）は単純 CT を対象としており，中大脳動脈領域脳梗塞の Early CT Sign 判読にあたり信頼度が高い．しかしながら Early CT Sign 検出精度向上のためには読影トレーニングを積むことが必要とされる．我々は医師としての経験年数が読影トレーニングに相当すると仮定し，経験年数と Early CT Sign 読影精度の相関の有無について検討した．【方法】対象者は当院の医師10名である．脳神経外科医7名・神経内科医3名，経験年数は3-30年で平均11.8年．読影対象画像は2010年4月から2011年4月の13か月間で脳梗塞発症2時間以内に当院に到着し，かつ MCA 領域脳梗塞であった患者11名の単純 CT とした．患者内訳は男性8名・女性3名，年齢46歳-87歳，平均67.4歳．入院時 NIHSS2-23点，平均9.9点．発症機序アテローム血栓性脳梗塞7名・心源性脳塞栓症4名であった．患者ごとに ASPECT 原法に基づく2スライスの単純 CT をコンピューター上で提示した．スライド上には患者の性別・年齢・麻痺側・来院時 NIHSS・発症から CT 撮像までの時間も示され，対象者はそれをみて ASPECTS を採点した．全例 CT 直後に MRI を撮像しており，MRI 拡散協調画像で高信号の箇所を CT-ASPECTS と比較し模範解答とした．【結果】対象者を経験年数でわけ，1．ベテラングループ（6名，経験年数10-30年，平均11.8年）と2．若手グループ（4名，経験年数3-6年，平均4.5年）とした．平均の ASPECTS は前者が8点，後者が7.1点であった．統計学的に2群間には MRI 拡散協調画像で高信号を呈さない箇所を単純 CT で Early CT Sign ありと読んだ数について有意差があった．後者のほうが Early CT Sign ありとしやすく，結果的に ASPECT を低くとりすぎる傾向があった．【考察】若手医師のほうが ASPECTS を低く，つまり重く採点しやすい傾向がある．ASPECT を用いて単純 CT の Early CT Sign を読影する際には留意が必要である．

P(3)-023

NWCT のカラー化と超急性期脳虚血所見

[1]弘前脳卒中・リハビリテーションセンター脳神経外科，[2]弘前脳卒中・リハビリテーションセンター内科
内沢隆充[1]，今田慶行[2]，鎌田孝篤[2]，佐々木都子[2]，
目時典文[2]，萩井譲士[2]，金城貴彦[2]，畑中光昭[1]

【目的】頭部 CT 画像の window 幅を極端に狭めた Narrow Window CT（NWCT）にて超急性期脳虚血域，TIA での虚血域が確認できることを発表してきた．非常に簡便で有用な方法である．しかし，level 値を挟んでほぼ二値化された点の画像は範囲を確認しにくく，脳溝や白質，古い脳梗塞巣などの低下と虚血域の微小な CT 値の低下（MDD；Minute Density Decrease）との鑑別が必ずしも容易ではなかった．そこで二値化された画像の視認性を改善すべくカラー化を試みたので成果を報告する．【方法】頭部 CT 画像を DICOM ファイルとして Image J にて加工し，CT 値が変化しないように注意してテキストファイルに変換し MS-EXCEL に取り込んだ．頭部 CT を二値化するに当たり閾値を決定するため度数分布図を作成した．脳実質の CT 値は髄液部分を除くとほぼ正規分布しており白質と灰白質を明瞭に分ける境界は存在しなかった．また，分布は個人差があり一定の数値を使用することは不適当であった．そこで，CT 値の分布から最頻値を指標とした．最頻値＋2を灰白質の閾値とし，最頻値-3を白質の閾値とすると良好な画像が得られた．その上で閾値以上の CT 値の分布を密度として再計算し，カラー化した．また，背景に通常の頭部 CT 画像をおくことで古い梗塞巣や白質，脳室などとの鑑別を容易とした．【結果】灰白質領域では超急性期脳虚血の MDD 域を色相の違いとして明瞭に確認することができた．また，背景の CT 画像により部位や範囲を確定することができた．白質領域においてもラクナ梗塞や BAD 梗塞を早期に確認することができた．【結論】NWCT は発症3時間以内の超急性期脳虚血領域を描出できるが，カラー化することでより明瞭に確認することができる．DICOM 画像の処理に時間と手間がかかるが，今後専用のプログラムとすることで容易になると考えられる．

P(3)-024

虚血性脳卒中に対する tPA 静注療法における院内時間（来院から薬剤投与）の検討

[1]兵庫県立尼崎病院神経内科，[2]兵庫県立尼崎病院脳神経外科
山田隆平[1]，米田行宏[1]，大井和起[1]，樋口佳菜子[1]，
仲下まゆみ[1]，松本圭司[1]，太田雅彦[1]，立花久嗣[1]，
市川桂二[1]，橋本研二[2]，影山恭史[1]

【目的】tPA 静注療法は，早期の治療開始が良好な転帰に関連することから，院内時間（来院から薬剤開始）を60分以内に短縮するように推奨されている．【方法】2011年4月から11月（8か月間）に，当院で tPA 静注療法を受けた患者において，病院前時間（発症から来院），院内時間（来院から薬剤開始），画像検査の種類，背景因子，転帰を retrospective に検討した．当院は脳 CT がスクリーニング検査である．【結果】全虚血性脳卒中（発症7日以内：TIA および院内発症を含む）の6%にあたる11例（平均72歳・心原性塞栓症46%・NIHSS＝中央値11点［7-24点］）が tPA 静注療法を受けた．急性期血管内治療はなかった．発症-tPA 時間は平均142分（105-175分）だった．病院前時間は平均56分（15-133分），8例（73%）は発症60分以内の来院だった．院内時間は平均87分（42-130分），60分以内を達成できたのは3例（27%）のみだった．tPA 療法前の画像検査は，9例（82%）が CT＋MRI/MRA（1例＝搬送前病院 CT），CT のみは2例（18%）だった．院内画像検査の複数群（n＝8）は，単独群（n＝3）に比べて，病院前時間が短く（42分 vs. 92分：p<0.03），院内時間が長い傾向（95分 vs. 64分：p＝0.10）だった．最終的な発症から tPA 時間は差がなかった（137分 vs. 156分：p＝0.27）．病院前時間と院内時間には負の相関（r＝-0.76：p<0.005）があった．【結語】tPA 治療では，早期来院が早期治療に直結していない場合があった．早期治療の基本理念よりも，複数の画像検査で脳卒中の診断を確定する安全性を含めた心理的要因などが影響しているかもしれない．

P(3)-025
塞栓源不明の脳梗塞/TIA における胸部造影 CT の検討

今村病院分院神経内科
大山　賢，神田直昭

【目的】塞栓性脳梗塞の一つである大動脈原性脳塞栓症の診断において，goldstandard は経食道心エコー（TEE）とされているが，その侵襲性のため必ずしも全ての患者に検査ができるわけではない．今回，大動脈原性脳塞栓症の診断における胸部造影 CT の有用性について検討した．
【対象】2010年4月から2011年11月までに入院した脳梗塞/TIA のうち，塞栓症と考えられ，脳血管，心臓に明らかな塞栓源が特定できない23例について検討した．
【結果】塞栓源不明の脳梗塞/TIA23例のうち，17例については TEE が施行できず胸部造影 CT を行った．そのうち大動脈原性脳塞栓症が疑われた症例が7例であった．大動脈弓部にプラークを認めた症例が3例，上行大動脈にプラークと潰瘍を認めた症例が1例，大動脈弓部3分枝に石灰化を認めた症例が3例であった．
【結論】胸部造影 CT の利点は，TEE では評価が困難な上行大動脈や大動脈弓部3分枝の評価が可能な点である．本検討でも，塞栓源不明の脳梗塞/TIA において，少数ではあるが上記部位の動脈硬化性変化が確認でき，胸部造影 CT が有用である可能性があると思われた．

P(3)-026
コレステロール結晶塞栓症による多発性脳梗塞3例の臨床的検討

[1]公立昭和病院神経内科，[2]東京女子医大神経内科
眞壽田充代[1]，白井優香[2]，戸田晋央[1]，佐々木絵里[1]，
中原広明[1]，堀内　泉[1]，本間　温[1]，内潟雅信[1]

［目的］多発性脳梗塞を呈したコレステロール結晶塞栓症（CCE）3症例の臨床的特徴をあきらかにする［対象，方法］CCE の自験3例につき，臨床的特徴を検討した［結果］症例1は93歳女性，軽度意識障害で発症した脳梗塞．胃潰瘍，腎不全および blue toe syndrome があり，皮膚生検によりコレステロール結晶を認め，特発性の CCE と考えられた．症例2は69歳男性，慢性腎炎で血液透析を導入され，冠動脈造影4カ月後に見当識障害で脳梗塞を発症．blue toe syndrome があり，皮膚生検により CCE と判明した．症例3は72歳男性，冠動脈造影7週後に右同名半盲で発症した．眼底にコレステロール結晶が疑われ，臨床的に CCE による脳梗塞と診断した．全例で好酸球増多がみられ，大動脈にプラークがあり，頭部 MRI 拡散強調画像にて両側前方後方循環全領域に点状の高信号域を認めた．再発予防にスタチン，PGE 製剤，シロスタゾールを投与し，その後再発はない．［結論］CCE の中枢神経症状として軽度の意識障害や見当識障害を呈することが多く，MRI で両側前方後方循環領域の多発性脳梗塞が特徴的であった．腎機能障害，blue toe syndrome などを呈する場合は確定診断としての生検が必要であり，CCE をつよく疑う症例では眼底の Hollenhorst プラークに留意すべきである．

P(3)-027
経胸壁心エコーで計測される左心房駆出機能の低下と左心房弛緩不良は脳梗塞急性期患者の凝固活性化と関連する

[1]名古屋第二赤十字病院神経内科，[2]名古屋第二赤十字病院循環器内科
満間典雅[1]，服部　誠[1]，伊藤大輔[1]，仁紫了爾[1]，
山田晋一郎[1]，川畑和也[1]，横井　聡[1]，中井紀嘉[1]，
安井敬三[1]，長谷川康博[1]，長谷川和生[2]

［目的］脳梗塞患者の急性期においては心機能の低下が予想され，特に左心房機能の低下が脳梗塞発症に関連している可能性が考えられている．経胸壁エコーでルーチンとして計測される左心房機能と凝固能の関係を脳梗塞急性期患者で検討した．
［方法］2010年1月から2012年12月の間に急性期脳梗塞にて入院した患者のうち血栓性脳梗塞と確定診断された患者で，急性期に経胸壁心エコー検査を施行351名について検討を行った．経胸壁心エコーの計測値一般との検討の他に，左心房機能および拡張機能の評価の指標として拡張早期波速度（E），心房収縮期波速度（A），拡張早期僧帽弁輪運動速度（e'）の計測値および E/A 値，左心機能の指標として左室駆出率（EF），拡張機能の指標として E/e'値を入院時のトロンビン・アンチトロンビン Ⅲ 複合体（TAT）値，D-dimer 値と比較検討した．
［結果］左心房駆出機能の指標である A 値および左心房弛緩の指標である e'値は脳梗塞急性期の TAT と負の相関を示した．このことより，左心房機能の低下が凝固活性化状態の形成に関連していると考えられた．一方各々の値と D-dimer の値との相関は認められなかった．
［考察］経胸壁エコーで計測される左心房駆出機能の指標である A と左心房弛緩の指標である e'は，脳梗塞急性期患者の凝固活性化の予測因子となる．

P(3)-028
90歳以上の超高齢者における急性期心原性脳塞栓と非心原性脳梗塞の臨床背景と検査所見の比較検討

[1]済生会松阪総合病院神経内科，[2]三重大学医学部神経内科
坂井利行[1]，近藤昌秀[1]，由井進太郎[1]，冨本秀和[2]

【目的】90歳以上の急性期脳梗塞患者において心原性脳塞栓と非心原性脳梗塞の2群間で臨床背景と検査所見を比較検討すること．【対象・方法】対象は90歳以上で，脳 MRI 拡散強調画像（DWI）により診断した発症から1週間以内の急性期脳梗塞患者48例である．病型は，脳卒中データバンクと TOAST 分類に準じて，アテローム血栓性梗塞，アテローム血栓性塞栓，心原性脳塞栓，ラクナ梗塞およびその他の5型に分類し，心原性脳塞栓（24例）以外をすべて非心原性脳梗塞（24例）とした．男性/女性＝11例/37例．年齢90歳から102歳（93.60±2.82歳）．方法：DWI 所見は梗塞数（多発病変：2個以上），サイズ（広域梗塞：中大脳動脈支配領域の1/2以上）と局在から，6タイプ・13パターンに分類した．心原性脳塞栓と非心原性脳梗塞の2群間において，性差，年齢，入院時 NIHSS，退院時 mRS，入院期間，共同偏視，脳梗塞既往歴，高血圧症，糖尿病，脂質異常症，BNP 値，多発梗塞および広域梗塞の各項目を比較検討した．【結果】2群間において，入院時 NIHSS（$p<0.005$），退院時 mRS（$p<0.005$），入院期間（$p<0.05$），共同偏視（$p<0.005$），脳梗塞既往歴（$p<0.05$），BNP 値（$p<0.05$），多発梗塞（$p<0.0005$）および広域梗塞（$p<0.05$）の各項目において有意差が認められた．性差，年齢，高血圧症，糖尿病および脂質異常症には有意差がなかった．【結論】90歳以上の急性期心原性脳塞栓は非心原性脳梗塞に比べて，入院時の神経症候は重症であり機能予後がより不良で，再発率が高かった．DWI 所見では多発梗塞と広域梗塞が多く，BNP は高値を示した．心原性脳塞栓は発症すると重症化しやすく再発の頻度が高い．心房細動による脳塞栓再発予防としての抗凝固療法は，二次予防のみならず一次予防も重要と考えられた．

P(3)-029
経頭蓋カラードプラ断層法を用いた頭蓋内椎骨動脈における右左シャント検索の有用性（第2報）

[1]東京慈恵会医科大学神経内科，[2]東京慈恵会医科大学 ME 研究室
三村秀毅[1]，作田健一[1]，大本周作[1]，高木　聡[1]，仙石錬平[1]，
森田昌代[1]，古幡　博[2]，持尾聰一郎[1]

【目的】経頭蓋超音波による右左シャント（RLS）検索は奇異性脳塞栓症の診断に有用なスクリーニング法である．しかし，日本人の特に高齢者では側頭骨ウインドウが不十分で，中大脳動脈（MCA）での検索が難しい症例も少なくない．他の検索血管として眼窩ウインドウ（眼動脈）や大後頭孔ウインドウ（脳底動脈）があるが，いずれも日本人では描出が良好とは言えない．そこで，我々はほぼ全例で測定が可能な頭蓋内椎骨動脈（VA）を用いて RLS 検索を行い，有用性を昨年の本学術大会で報告した．今回，更に症例を積み重ね解析を行ったので報告する．【方法】急性虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作の患者のうち，経頭蓋カラードプラ断層法（TC-CFI）にて側頭骨ウインドウから MCA，大後頭孔ウインドウから VA が良好に描出可能であった症例を対象とした．右肘静脈から生食9ml と空気1ml を撹拌して作成した気泡を投与し，一側の MCA と低形成ではない側の VA で微小栓子（MES）の有無を90秒間観察した．手技はバルサルバ負荷あり・なしで各血管で3回繰り返した．MES の評価は Spensor Logarithmic Scale（SLS）の基準を用いて解析した．【結果】52例の症例（男性46例，平均年齢64.1±14.3歳）が登録された．12例で MES 陽性であった（陽性率23.1％）．MCA に対する VA の MES 陽性の診断精度は，真陽性10例，真陰性40例，偽陽性0例，偽陰性2例であった（感度83.3％，特異度100％，正確度96.2％）．MES 陽性12例において，MCA では36検査中22回で陽性（SLS グレードⅠが20回，グレードⅡが2回）であった．一方，VA では36検査中20回で陽性（SLS グレードⅠが20回）で，両者の陽性率に有意差は認めなかった．【結論】TC-CFI を用いた頭蓋内 VA での RLS 検索は，MCA における検索とほぼ同等の診断能力であり，側頭骨ウインドウが不良な患者において有用であることが示された．

P(3)-030
一過性全健忘の連続9例の臨床症候と MRI 画像

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
鈴木理人，石塚慶太，遠藤綾亮，齋藤あかね，成川真也，
田島孝士，原　　渉，久保田昭洋，小島美紀，伊崎祥子，
吉田典史，王子　聡，山里将瑞，三井隆男，深浦彦彰，
野村恭一

【目的】一過性全健忘（TGA）について臨床症候と MRI 画像を検討する．【対象・方法】2011年4月～10月までに当センターに来院した連続9症例の TGA（男1例，女8例，年齢47～73歳，平均年齢64.3±8.5歳）を対象とし，1）頭部 MRI（拡散強調画像）の海馬病変の有無，2）部位，3）大きさ，4）年齢・TGA 持続時間，5）MRI 再撮影で病変消失の有無，6）MRA について検討した．なお，MRI 撮影時期は TGA 発作出現後24～72時間，MRI 撮影条件は3.0T-MRI，スライス幅2-3mm で撮影した．【結果】1）海馬病変；9例中8例（88.9％）．2）部位（n＝8）；左海馬 CA1に3例，右海馬 CA1に1例，両側海馬に3例（2例は両側 CA1，1例は右 CA1と左 CA2），右海馬傍回1例．3）大きさ（n＝8）；2.5～7.6mm，平均3.7±1.3mm．海馬病変と大きさの関係は，左 CA1（n＝3）3.3±0.8mm，右 CA1（n＝1）3.3mm，両側海馬（n＝3）3.3±0.4mm，右海馬傍回（n＝1）7.6mm.4）TGA 持続時間（n＝9）；1～18時間，平均9.6±5.5時間．海馬病変と年齢・TGA 持続時間；左海馬 CA1（n＝3）は年齢63.0±8.8歳，持続時間10.3±3.0時間．右海馬 CA1（n＝1）は年齢47歳，持続時間13時間．両側海馬（n＝3）は年齢68.3±2.5歳，持続時間8.6±8.6時間．右海馬傍回（n＝1）は年齢66歳，持続時間14時間．5）MRI 病変の消失；8例全症例で拡散強調画像の病変は消失した．6）MRA；有意な狭窄所見は認めなかった．【結論】TGA の海馬病変の検出は，MRI 撮影時期を TGA 発作出現後24～72時間，撮影条件を3.0T-MRI，スライス幅2-3mm にすることにより高めることができた．

P(3)-031
頸動脈エコー所見における脳血栓症と急性冠動脈症候群の差異

[1]獨協医科大学神経内科脳卒中部門，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科，[3]獨協医科大学神経内科
竹川英宏[1]，岡村　穏[1]，浅川洋平[1]，山本真也[1]，石井悠子[1]，小川知宏[2]，大門康寿[1]，江幡敦子[1]，平田幸一[3]

【目的】脳血栓症には大動脈粥腫病変を主体としたアテローム血栓性脳梗塞（ATBI）と穿通枝病変によるラクナ梗塞（LI）があり，急性冠動脈症候群には経皮的冠動脈介入術（PCI）のみで治療が完結する例と，冠動脈バイパス術（CABG）が必要となる症例がある．これら病型別の頸動脈病変を比較検討した報告は少ない．【方法】ATBI（ATBI 群），LI（LI 群），PCI で治療完結した ACS（PCI 群），CABG を要した ACS（CABG 群）各25例を対象とした．頸動脈病変は中心周波数7.5MHz のリニア型探触子を用い，プラークスコア（PS），不安定粥腫病変（低輝度病変，低輝度不均一型病変，潰瘍病変）および内頸動脈分岐部の高度狭窄を評価した．両群における頸動脈病変について，クラスカルウォリス(post hoc：シェッフェ）で検討した．なお本研究は，当施設の研究倫理指針に基づき行った．【結果】PS は PCI 群4.3，CABG 群8.2，LI 群2.7，ATBI 群7.4であり，CABG 群は PCI 群（P<0.05），LI 群（P<0.0001）よりも高値であり，ATBI 群は LI 群よりも有意に高値を示した（P<0.0001）．不安定粥腫病変は PCI 群32%，CABG 群14%，LI 群16%，ATBI 群45%であり，ATBI 群は CABG 群よりも合併率が高かった（P<0.05）．高度狭窄合併は PCI 群3.3%，CABG 群3.2%，LI 群0%，ATBI 群22%であり，ATBI 群は LI 群よりも高い合併率であった（P<0.05）．【結論】ACS では PCI 群で頸動脈病変が軽度である．脳血栓では LI 群で病変は軽度であるが，ACS と脳血栓を比較した場合，頸動脈病変に大きな差はないが，不安定粥腫病変と高度狭窄の合併は，ACS よりも ATBI 発症に関連する重要な危険因子であると推察される．

P(3)-032
頸部椎骨動脈狭窄と頭蓋内外の椎骨動脈血流速度の関係

[1]福井大学病院第二内科，[2]福井大学病院検査部，[3]福井大学病院検査医学領域
武田朋子[1]，山村　修[1]，遠藤芳徳[1]，岸谷　融[1]，村松倫子[1]，中地　亮[1]，松永晶子[1]，米田　誠[1]，前田文江[2]，三橋真美[2]，浜田敏彦[2]，岩野正之[3]

【目的】経頭蓋カラードプラ法（transcranial color sonograpy：TCCS）で測定した後頭蓋窩レベルの椎骨動脈（vertebral artery：VA）血流速度と頸部血管エコー（US），頸部 MRA における VA 狭窄所見を比較した．
【対象と方法】2009年3月より2011年11月までに TCCS と US，頸部 MRA の3検査を実施しえた連続344例（年齢71.3±11.7歳，男性201例，女性143例）を対象とした．MRA 上の狭窄所見の有無と最大収縮期速度（peak systolic velocity：PSV），拡張終末期速度（end diastolic velocity：EDV），平均血流速度（mean velocity：MV）を比較した．
【結果】右 VA の狭窄群は105例（30.5%），左 VA は76例（22.1%）であった．右 TCCS では PSV は狭窄群（45.9±22.9 cm/s）が非狭窄群（51.9±24.5 cm/s）と比較して低い傾向であった（p=0.09）．EDV は狭窄群と非狭窄群の間に有意差はなかった．MV は狭窄群（28.2±14.1 cm/s）が非狭窄群（32.1±14.3 cm/s）と比較して低い傾向にあった（p=0.06）．左 TCCS では EDV は狭窄群（16.7±9.4 cm/s）が非狭窄群（20.3±13.3 cm/s）と比較して低い傾向にあった（p=0.06）．PSV，MV ともに狭窄群と非狭窄群の間に有意差はなかった．右 US では PSV（40.3±17.3 vs 48.3±17.6 cm/s，p<0.01），EDV（10.3±6.8 vs 15.2±6.1 cm/s，p<0.01），MV（19.5±8.6 vs 26.4±9.4 cm/s，p<0.01）ともに狭窄群が非狭窄群と比較して有意に低値であった．左 US では PSV（39.6±17.4 vs 48.2±17.1 cm/s，p<0.01），EDV（10.5±6.5 vs 15.6±5.7 cm/s，p<0.01），MV（19.9±9.5 vs 26.9±9.0 cm/s，p<0.01）ともに狭窄群が非狭窄群と比較して有意に低値であった．
【結語】頸部 VA 狭窄部の検出には，US が TCCS よりも有用である可能性が示唆された．

P(3)-033
脳血管障害と CAVI（cardio ankle vascular stiffness index）

[1]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科，[2]東邦大学医療センター佐倉病院生理検査部，[3]東邦大学医療センター佐倉病院内科
露崎洋平[1]，榊原隆次[1]，鈴木　淳[2]，館野冬樹[1]，岸　雅彦[1]，東丸貴信[3]，白井厚治[3]，鈴木康夫[3]

【目的】動脈硬化と脳卒中の間には深い関係があり，なかでも脳梗塞は日本人の死亡原因の多くを占める．CAVI は動脈硬化の測定において PWV や stiffness parameterβ に代わる血圧に依存しない指標として開発された．しかし，CAVI と脳血管障害に関する報告はこれまでほとんどみられない．我々はこの点について検討した．【対象と方法】脳血管障害別に85例を4群にわけ，TIA 12例（男性8例，女性4例）63.2±10.8歳，脳白質病変26例（男性17例，女性9例）76.7±7.6歳，大血管動脈硬化17例（男性13例，女性4例）71.4±9.6歳，小血管閉塞30例（男性25例，女性5例）66.1±10.7歳である．ABI，血圧などの条件を満たした854例（男性487例，女性367例）65.1±9.4歳を健常群とした．機器はフクダ電子社製 VaSara VS-1500を使用した．【結果】健常群と比較し CAVI 値は TIA9.3±1.5，小血管閉塞10.0±1.6，大血管動脈硬化10.2±1.2，脳白質病変10.3±1.3，の順に高値となった．疾患群と健常群との CAVI 値の差は，TIA 0.492（有意差なし），脳白質病変0.733（p=0.002），大血管動脈硬化0.838（p=0.005），小血管閉塞1.034（p<0.0001）であり，脳血管障害があると CAVI 値が約1.0増加した．CAVI 値と頸動脈エコー IMT に相関はなかったが，プラークスコアの間に弱い相関を認めた（p=0.0445，r=0.23）．【結語】今回の結果から，脳血管疾患において CAVI が動脈硬化の早期診断の指標となりえることが示唆された．

P(3)-034
脳梗塞症例における大動脈壁肥厚および潰瘍の予測因子検討

日本医科大学病院神経内科
阿部　新，西山康裕，須田　智，村賀香名子，原田未那，金丸拓也，大久保誠二，上田雅之，桂研一郎，片山泰朗

【目的】大動脈弓 IMT 肥厚および潰瘍は脳梗塞のリスクファクターの一つであり，肥厚や潰瘍と関連する因子を検討した．
【方法】入院時にアテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓，ラクナ梗塞のいずれにも分類されない「その他」の症例に対して，経食道心エコーを施行しえた連続132例（男性89例，年齢67±14歳）に対して，矢坂らの大動脈原性脳塞栓症の診断基準に基づき大動脈弓の IMT 肥厚群（4mm 以上）と非肥厚群（4mm 未満）に分け，年齢，性別，脳梗塞病型，脳血管障害のリスクファクター，右左シャントなどの経食道心エコー所見，入院時の凝固線溶因子および血小板活性化因子について解析した．
【結果】IMT 肥厚群では有意に高齢，卵円孔開存を認めず，退院時 mRS が高く，高血圧，糖尿病，慢性腎臓病などの動脈硬化リスクファクターを数多く合併し，D ダイマーや FDP が有意に高値であった．エコー所見では大動脈の潰瘍形成や頚動脈 IMT の肥厚とも関連した．潰瘍形成群でも同様の結果となり，各因子にて調整した結果，IMT 肥厚の独立危険因子としては年齢，糖尿病となり，潰瘍形成の独立危険因子としては，高脂血症，閉塞性動脈硬化症が挙げられた．
【結論】大動脈 IMT 肥厚と潰瘍形成はどちらも脳梗塞のリスクファクターであり，密接に関連しているが，危険因子は異なっていた．症例を増やし，さらなる検討をおこなっていく必要がある．

P(3)-035
虚血性脳血管障害における大動脈弓部粥腫病変と LDL/HDL 比との関連性

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部付属浦安病院
奥住文美[1]，上野祐司[2]，島田佳明[1]，田中康貴[1]，宮元伸和[1]，田中亮太[1]，卜部貴夫[2]，服部信孝[1]

【目的】大動脈弓部粥腫病変は大動脈原性脳塞栓症の原因となり，可動性潰瘍性病変［Mobile and ulcerative plaques（MUPs）］や低輝度プラーク［low echolucency plaques（LEPs）］はハイリスクの塞栓源として考えられている．また近年動脈硬化の指標として LDL/HDL 比が注目されている．今回我々は，原因不明の急性期虚血性脳血管障害に経食道心エコー（TEE）を施行し，大動脈弓部粥腫病変と LDL/HDL 比との関連性を検討した．
【方法】2007年5月から2011年3月まで当科に入院した急性期脳梗塞患者で TEE を施行した137名を対象とした．大動脈弓部粥腫病変の性状（4mm 以下，4mm 以上，MUPs）の3群と，プラークの輝度（等および高輝度，LEPs）の2群に分類し臨床像，血液検査所見，TEE 所見を比較検討した．
【結果】本研究に137例（60±15歳，男性87例）が登録され，4mm 以下，4mm 以上，MUPs の各例は84（61%），29（21%），24例（18%）であった．年齢は60±15，72±7，76±9歳と MUPs 群で高く（P<0.001），末梢血管疾患合併が1（1%），0（0%），6例（25%）が同群で高頻度であった（P<0.001）．LDL/HDL 比は2.2±1.0，2.3±0.9，2.7±0.9と MUPs 群で高値を示した（P=0.027）．また，等および高輝度群と LEPs は112名（82%），25名（18%）で，年齢，末梢血管疾患合併率が LEPs で有意に高かった（P<0.001）．LDL/HDL 比は2.2±0.9，2.7±0.9であり LEPs で高値であった（P=0.008）．ロジスティック回帰分析においても，LDL/HDL 比は年齢，末梢血管疾患合併と同様に MUPs（オッズ比1.89，P=0.033）や LEPs（オッズ比1.97，P=0.018）に関連することが示された．感度・特異度曲線では MUPs で2.6，LEPs で2.7が LDL/HDL 比のカットオフ値と予見された．
【結論】虚血性脳血管障害患者で，年齢，末梢血管疾患と共に LDL/HDL 比は MUPs かつ，LEPs の独立した関連因子であり，MUPs で2.6，LEPs で2.7が LDL/HDL 比のカットオフ値と予見された．

P(3)-036
出血性脳卒中患者における ω3系高度不飽和脂肪酸の検討

[1]新潟大学医歯学総合病院神経内科，[2]立川綜合病院神経内科，[3]新潟大学脳研究所神経内科
赤岩靖久[1]，荒川博之[1]，竹内亮子[1]，佐藤達哉[1]，高野弘基[2]，西澤正豊[3]

【目的】ω3系高度不飽和脂肪酸（ω3-PUFA）は，虚血性心疾患やアルツハイマー病のみならず，脳血管疾患との関連が注目されている．近年 ω3-PUFA であるエイコサペンタエン酸（EPA）の虚血性脳卒中の再発抑制効果が示されたが，出血性脳卒中との関連を示した報告は少ない．今回我々は出血性脳卒中患者における ω3-PUFA について検討した．
【方法】2009年7月から2011年6月における入院患者のうち，全脂質中脂肪酸分画を測定しえた185例を対象とした．虚血性脳卒中は，TOAST 分類に準じて分類した．出血性脳卒中は，脳出血（ICH）については，葉状/非葉状に分類し，葉状については Boston criteria に準じて脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の診断をした．また，40歳以下を若年者，41歳以上を非若年者とした．それぞれの群について，EPA/アラキドン酸（AA）比，および血中脂質値などについて検討した．なお，発症前の EPA の内服は全例していない．
【結果】各病型において，ICH 群および小血管病群は対照群と比較して EPA/AA 比が低い傾向にあったが，有意差は認めなかった．脳出血群のうち非葉状群では，非脳卒中群および脳梗塞（TIA，分類不能除く）群と比較して，EPA/AA 比および omega-3 index が有意に（p=0.049，p=0.044）低下していた．また，虚血群では，対照群に比べ HDL コレステロールが有意に低下していたが，総コレステロールや全脂肪酸には有意差を認めなかった．
【考察】非葉状脳出血群では，対照群および虚血群に比べ ω3-PUFA が有意に低下していた．Yongsoon らは，赤血球中の ω3-PUFA が出血性脳卒中および虚血性脳卒中のうち小血管病で低下していたと報告しており，ω3-PUFA の低下が，血管壁の脆弱性や赤血球や血小板の機能低下に関与していることを考察している．脳出血の病型に注意する必要があると思われるが，EPA の投与が虚血性のみならず出血性脳卒中にも有用である可能性が考えられた．

P(3)-037

脳梗塞の危険因子としてのエイコサペンタエン酸/アラキドン酸比（EPA/AA 比）の臨床的意義

[1]大阪医科大学内科学Ⅰ神経内科，[2]清恵会病院循環器内科，[3]清恵会病院内科
中嶋秀人[1]，佐々木剛[2]，伊藤　巧[3]，宇野田喜一[1]，
山根一志[1]，細川隆史[1]，土居芳充[1]，石田志門[1]，木村文治[1]

【目的】JELIS 試験でスタチンに EPA 製剤の追加投与が脳卒中既往者の虚血性脳血管イベント再発を抑制することが明らかにされた．また近年，血中脂肪酸 EPA/AA 比の低下と動脈硬化性疾患の発症リスク増加との関連について報告されている．今回われわれは脳梗塞患者における EPA/AA 比の危険因子としての重要性について検討した．
【方法】脳梗塞患者106例と脳梗塞以外の神経疾患61例を対象に血中脂肪酸4分画を測定し，両群での EPA/AA 比を比較するとともに，他の危険因子（性別と年齢，高血圧，糖尿病，高脂血症，心疾患の既往，HbA1c，LDL コレステロール（LDL-C），HDL コレステロール（HDL-C），トリグリセリド（TG），クレアチニン）との関連，脳梗塞病型における EPA/AA 比の意義について検討した．なお EPA 製剤内服例は解析対象には含めなかった．
【成績】全体における EPA/AA 比の平均は0.37，若年層で低い傾向がみられ，EPA/AA 比は HDL-C，TG と相関した（r=0.319；p=0.001，r=-0.236；p=0.007）．脳梗塞群の EPA/AA 比は非脳梗塞群より低下する傾向があり（0.36 vs. 0.39），病型別ではラクナ梗塞に比べてアテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症でより低い傾向が認められた（0.393 vs. 0.330 vs. 0.321）．脳梗塞患者において EPA/AA 比0.3以下と0.31以上に分類し各危険因子を比較したところ，0.31以下群の HDL は0.31以上群に比べが有意に低かった(52.2 vs. 59.6，p=0.034)．HDL 値により40mg/dl 以下，41以上70以下，71以上の3ランクに分けて脳梗塞と非脳梗塞の EPA/AA 比を比較したところ，HDL 値を40以下低値グループにおいて脳梗塞群に EPA/AA 比低下が顕著であった．(0.29 vs. 0.35)．
【結論】EPA/AA 比は脳梗塞の危険因子に関連している可能性がある．血中 EPA/AA 比のモニタリングは EPA 食の補充，EPA 製剤の内服の必要な患者の選択に有用であり，中でも EPA/AA 比と HDL ともに低値を示す症例においては EPA 補充を考慮すべきである．

P(3)-038

シロスタゾールによる FMD 改善効果についての検討

埼玉医科大学総合医療センター神経内科
原　　渉，山里将瑞，遠藤綾亮，鈴木理人，齋藤あかね，
石塚慶太，成川真也，久保田昭洋，小島美紀，伊崎祥子，
吉田典史，王子　聡，三井隆男，深浦彦彰，野村恭一

【背景】血管拡張反応の指標である Flow-Mediated Dilation：FMD を測定することで，非侵襲的に血管内皮機能を評価することができる．我々はこれまでに，脳梗塞患者では FMD が低下しており，動脈硬化指数としてのサロゲイトマーカーになりうると報告している．
【目的】シロスタゾールの血管内皮機能改善効果を FMD により検討する．【方法】脳血管障害や動脈硬化に対する治療中に，2回以上（観察間隔10±4ヶ月）にわたり FMD を評価した50症例（慢性期脳梗塞40例，一過性脳虚血発作2例，一過性全健忘2例，その他6例，平均年齢68±10歳，男40人，女10人）を，シロスタゾール内服群とシロスタゾール非内服群にわけ，FMD の推移について検討した．FMD は上腕動脈を収縮期血圧より50mmHg 高い圧で5分間圧迫し，ドップラー超音波検査を用いて血管径を経時的に観察，駆血解除後の血管径増加率（%FMD）を測定した．【結果】1）シロスタゾール内服群は27例（100mg/日内服11例，200mg/日内服16例），シロスタゾール非内服群は23例であった．両群間には年齢，観察間隔，糖尿病・高血圧・脂質代謝異常の合併，スタチン・ARB の内服歴に差がなかった．2）シロスタゾール内服群において，FMD は1回目2.49±1.47%，2回目3.40±1.84%と有意な上昇を認めたが（p=0.019），シロスタゾール非内服群の FMD は1回目3.91±1.72%，2回目4.03±2.05%と明らかな変動は認めなかった（p=0.392）．3）シロスタゾールの200mg/日内服では，FMD は1回目2.56±1.50%，2回目3.80±2.04%と有意な上昇を認めた（p=0.029）．【結論】シロスタゾールは血管内皮機能の改善効果を示した．

P(3)-039

脳梗塞退院後1年以内の死亡と入院時血漿 BNP に関する検討

川崎医科大学病院脳卒中医学教室
芝崎謙作，藤井修一，坂井健一郎，井口保之，木村和美

【背景】Brain natriuretic peptide（BNP）は，心筋から分泌されるホルモンである．我々は，急性期脳梗塞で BNP が上昇し，院内死亡の予測マーカーとなることを報告した．
【目的】脳梗塞患者における長期予後と入院時 BNP の関連について検討する．
【対象と方法】2007年4月から2010年3月に入院した発症24時間以内の脳梗塞で，退院1年後の予後を追跡し得た患者を前向きに登録した．血漿 BNP は，入院時に測定した．退院後1年以内の予後については，電話あるいは手紙にて調査した．生存群と死亡群に分けて，患者背景および BNP について検討した．
【結果】脳梗塞患者574例が登録された．平均72歳，男性352例（61%）であった．退院後1年以内の死亡は，102例（18%）だった．死亡群は，生存群と比較し，高齢（78 vs. 71歳，p<0.0001），心房細動（38% vs. 27%，p=0.0363），退院時 mRS スコア3-5（87% vs. 47%，p<0.0001），非ラクナ梗塞（92% vs. 81%，p=0.0049）の頻度が高く，BNP（425.0 vs. 128.1pg/ml，p<0.0001）が有意に高値であった．ROC 曲線にて，死亡群と生存群を識別する BNP 値は110pg/ml（感度70%・特異度70%）であった．多変量解析の結果，年齢10歳増加毎（OR；1.4，95%CI 1.096-1.769，p=0.0067），退院時 mRS スコア3-5（OR；5.3，95% CI 2.737-10.125，p<0.0001），BNP>110pg/ml（OR5.2，95%CI 2.930-9.360，p<0.0001）が脳梗塞退院後1年以内の死亡に独立した関連因子であった．
【結語】入院時 BNP は，脳梗塞後の長期予後を推測するマーカーである．

P(3)-040

脳卒中患者における自律神経機能と病状との関連―電子瞳孔計による対光反応の解析―

愛知医科大学病院神経内科
西川智子，田口宗太郎，田邉奈千，市川由布子，角田由華，
藤掛彰史，福岡敬晃，丹羽淳一，泉　雅之，中尾直樹，
道勇　学

【目的】脳卒中患者の重症度や病状の経過が，自律神経機能に対してなんらかの影響を及ぼすことが推察されるが，このことを明確に示した報告に乏しい．今回我々は，自律神経機能の評価として，電子瞳孔計を用いて脳卒中患者急性期の対光反応を解析評価し，重症度および予後との関連について検討を行った．
【対象・方法】対象は脳卒中発症後3日以内の患者50例（内訳　入院時 NIHSS：9点以下；28　10点以上；22/初発例；27　再発例；23）に対して，電子瞳孔計を用いて対光反応を測定記録し，以下の成分指標［D1：前瞳孔径，D2：Max 縮瞳径，CR：縮瞳率（D1-D2)/D1 A1：瞳孔面積，T1：光刺激からの縮瞳開始時間，T2：縮瞳開始から1/2縮瞳時間，T3：1/2縮瞳から Max 縮瞳時間，VC：縮瞳速度，AC：縮瞳加速度］と，入院時 NIHSS および退院時 mRS との相関を対比検討した．
【結果・考察】入院時 NIHSS 9点以下の D1=4.33±0.34，CR=0.31±0.04に対し，10点以上の D1=3.52±0.24，CR=0.24±0.05であり入院時の重症度が高いほど D1が小さく CR が低い傾向を認めた．退院時 mRS とこれらの指標との相関においても同様の傾向があった（D1：r=-0.61，p=0.12，CR：r=-0.32，p=0.22）．さらに初発例と再発例との比較においては，初発例の D1=4.50±0.04，CR=0.32±0.04に対して，再発例では D1=3.69±0.31，CR=0.23±0.06であり，再発例の方が，D1が小さく CR が低かった．
【結論】これらの結果は，脳卒中の重症度および病状が患者の自律神経機能に対して影響を及ぼしていることを示唆しており，電子瞳孔計による対光反応の評価は，脳卒中患者の有用な病状管理の代用指標となり得る可能性がある．

P(3)-041

Broca 野病変による失行

昭和大学病院神経内科
河村　満，鶴谷奈津子，小早川睦貴，杉本あずさ，二村明徳

【目的】左半球の下前頭回弁蓋部・三角部（Brodmann44・45野）を中心とした所謂 Broca 野は言語生成の中枢とみなされてきた．その一方で，近年では Broca 野が行為の観察，実行，模倣に関与することが示されつつある．それにも関わらず，Broca 野の病変により行為機能が障害される（＝失行が生じる）という報告はほとんどない．今回我々は，Broca 野を共通病変として有する症例4例（梗塞3例，腫瘍1例）について失行検査を行い，その症状について検討した．
【方法】Broca 野を病変に含む4症例において，失行症状を分析した．1）失行検査として，「さよなら」や「敬礼」などの物品を使用しない動作と，「かなづち」や「くし」など物品を使用する動作に関する行為表出を分析した．2）分析対象は，口頭命令に対するパントマイム，視覚提示された物品に対するパントマイム，動作の模倣，物品の実使用とした．3）4症例の病巣の重なりについて分析した．それぞれの病巣は MRIcro を用いて標準脳にマッピングされ，重複部分が Brodmann の脳地図上のどの領野に当たるかを検討した．
【結果】1）4症例に共通して，物品の有無にかかわらず口頭命令パントマイムの成績低下がみられた．2）2例において視覚呈示された物品に対するパントマイムの成績低下がみられた．運動性の失語がみとめられた症例もあったが，言語理解の障害は軽く，口頭命令パントマイムの障害を説明できないと考えられた．全例で模倣や実使用の成績は良好であり，みられた失行症状は古典的分類における観念運動性失行にあたると考えられた．3）4症例の病巣の共通部分は Brodmann の44野であった．
【結論】Broca 野，特に Brodmann の44野の病変は観念運動性失行の発症と関連する．

P(3)-042

Broca 野病変による Wernicke 失語様症候について

都立大塚病院神経内科
笠畑尚喜

【目的】Broca 野病変による Wernicke 失語様症候について報告すること．
【方法】Broca 野病変により，Wernicke 失語様症候を呈した2症例について，その臨床症候を検討した．
【結果】症例1：61歳右利き女性．朝から会話がかみ合わず，自分の名前が書けず，文字が読めなくなり来院．自発話は流暢で，聴覚的言語理解は著明に障害され，復唱も障害されていた．SLTA でも同様の結果であった．CT，MRI で Broca 野を含む下前頭回，中前頭回の一部に梗塞巣を認めたが，中心前回下部は保たれていた．その後，臨床症候は急速に改善した．症例2：60代右利き男性．言語障害を主訴に来院．自発話は流暢で，聴覚的言語理解は著明に障害され，復唱も障害されていた．CT で Broca 野を含む梗塞巣を認めた．臨床症状は急速に改善し，亜急性期に施行した WAB では健忘失語のプロフィールであった．
【考察】Marie と Dejerine の論争以来，今日にいたるまで Broca 野病変の症候および Broca 失語，とりわけその発話障害の責任病変については議論が続いている．提示例では，中心前回下部が保たれていたために発話障害がなく，自発話が流暢であった可能性が考えられる．Broca 野病変で急性期に Wernicke 失語によく似た臨床症候を呈することがあり，興味深い現象と思われた．

P(3)-043
急性期脳卒中患者における「急性期失語症スクリーニング」の試用と有用性

[1]京都府立医科大学病院神経内科，[2]京都府立医科大学リハビリテーション部，[3]京都府立医科大学病院リハビリテーション部
大道卓摩[1]，冨井康宏[1]，近藤正樹[1]，友永　慶[1]，岡本尚子[2]，高ノ原恭子[3]，中川正法[1]

【目的】脳卒中急性期の失語症評価には，標準失語症検査（SLTA）はベッドサイドで行うことが困難であるため，NIH Stroke Scale（NIHSS）スコアの「最良の言語」(以下，失語サブスコア）が用いられるが，絵カード説明・物品呼称・読字を用いた主観的評価であり，軽微な失語症を正常と誤評価する危険性がある．われわれの考案したベッドサイドで実施可能な「急性期失語症スクリーニング」の有用性を検討した．
【方法】対象は2010年4月から2011年8月に当科に入院した発症7日以内の急性期脳卒中患者である．「急性期失語症スクリーニング（流暢性5点，単語の理解6点，短文の理解5点，呼称6点，復唱5点；計26点）」を入院後4日以内に実施し，25点以下を失語症群とした．入院時NIHSSの総スコアおよび失語サブスコアとの比較検討を行った．失語症群では言語聴覚士によりSLTAを実施した．
【結果】対象は45例（年齢72±11歳，女性16例）で，脳卒中病型は脳梗塞39例，脳出血3例，一過性脳虚血発作3例で，入院時NIHSSスコアは3［0-23］(中央値［範囲］)であった．「急性期失語症スクリーニング」は入院2±1日目に実施し，失語症群は19例（21［3-25］点）であった．「急性期失語症スクリーニング」はNIHSSスコア（r^2=0.343，p<0.001），失語サブスコア（r^2=0.635，p<0.001）と負の相関を認めた．失語症群のうち，8例（42%）で失語サブスコアが0であった．この8例中，4例は既存の認知症の影響が考えられたが，4例はSLTAにて失語症を呈していた．非失語症群26例のうち，3例（12%）で失語サブスコア1以上であったが（1［1-1］），1例は一過性に症状が消失し，2例は既存の認知症による語想起障害と考えられた．
【結論】NIHSSスコアでは指摘できないが「急性期失語症スクリーニング」で指摘できる失語症患者が見られた．

P(3)-044
左基底核梗塞により語列挙障害のみをきたした2症例～拡散テンソル画像を用いた検討～

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学放射線科
中山茶千子[1]，本井ゆみ子[1]，田中康貴[1]，島田佳明[1]，青木茂樹[2]，鎌形康司[2]，服部信孝[1]

【目的】語列挙障害のみを認めた脳梗塞患者2例の拡散テンソル画像を含めた画像検査を用い病態解析した．
【症例】症例は70歳の女性（症例1）および38歳男性（症例2）．言葉の出づらさを他人に指摘され受診した．言語は流暢で，理解，視覚性呼称，復唱読字，書字は保たれていたが，症例1は1分間で野菜と動物の名前がそれぞれ3つ，症例2は野菜と動物の名前が5つと語流暢性の低下のみを認めた．他に神経学的異常はなかった．MRIでは左尾状核背外側を含む基底核に脳梗塞を認めた．経食道心臓超音波にて両症例とも卵円孔開存を認め，前者は下肢静脈超音波で静脈の拡張ともやもやエコー像を認め奇異性脳塞栓症と診断した．
【方法】撮像条件は3T MRIを用いスライス厚3mm，b値1000s/mm2で行い，Fractional anisotropy（FA）を計測した．FA画像を元にcolor encoded diffusion tensor imagingを作成した．
【結果】FA値は背外側前頭前野皮質（DLPFC）下白質（症例1：右0.4左0.24，症例2：右0.18左0.14），帯状束（症例1：右0.37左0.38，症例2：右0.24左0.24），眼窩回（症例1：右0.27左0.27，症例2：右0.24左0.24）であり，DLPFC白質のみ顕著な左右差があった．
【考察・結語】左尾状核の梗塞により背外側前頭前野経路のみ障害され，遂行機能の一つである言語的流暢性が障害されたと解釈した．

P(3)-045
脳梗塞患者におけるStroop課題とMMSEの比較検討

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京医科大学病院第3内科
鈴木友里愛[1,2]，加藤陽久[1]，関　美雪[1]，内海裕也[1]

【背景・目的】Stroop課題はconflict monitoringを要求される課題であると考えられている．今回我々は，脳梗塞患者における認知機能がStroop課題に与える影響を検討するためにMini-mental state examination（MMSE）とStroop課題の結果とを比較検討した．【方法】右利きの慢性期脳梗塞患者10人から得られた延べ21回のMMSEとStroop testの結果を解析対象とした．MMSEで23点以下の認知症を呈する症例は除外し，MMSE 30から27点であった16結果を正常群（N群），MMSE 26から24点であった5結果をvascular cognitive impairment群（VCI群）とした．【結果】ドットの色を言わせる課題（単純課題）では両群間に有意な差がみられなかったが，漢字あるいは仮名の色を呼称させる課題（Stroop課題）では，N群よりもVCI群において有意に反応時間が延長していた．【考察・結論】注意には，少なくとも3つのコンポーネントがあるとされている．すなわち，「注意の選択機能」，「覚度・アラートネスないしは注意の維持機能」，「注意による制御機能」である．Stroop課題は，これらのコンポーネントのうち，注意の制御機能を検討することができると考えられる．本研究の結果から，脳梗塞患者において，認知機能障害がある患者では「注意による制御」が困難となる可能性があることが示唆された．

P(3)-046
脳梗塞患者における標準注意検査法とTrail Making Testによる注意能力の検討

東京医科大学病院神経内科
加藤陽久，関　美雪，鈴木友里愛，内海裕也

【背景・目的】注意を評価する手法として標準注意検査法（Clinical Assessment for Attention：CAT）がある．CATは，比較的単純な選択性注意の処理速度を計測する課題から，注意が認知機能を制御することを要求するような複雑な課題まで，多様な領域を検討することができるが，被検者の労力を要する検査である．一方，Trail Making TestはPart A（TMT Part A）とPart B（TMT Part B）から成り，TMT Part Aは注意を観察することができ，TMT Part Bは遂行機能を反映すると考えられている．今回我々は，脳梗塞患者においてTMT Part Aが注意のどのような要素を反映するかを検討するためにTMT Part AとCATとの成績を比較検討した．【方法】右利きの慢性期脳梗塞患者10人から得られた延べ21回のTMT Part AとCATを解析対象とした．Mini-mental state examinationで23点以下の認知症を呈する症例は除外した．TMT Part AとCATとを同時期に行い，TMT Part Aの中間値および中間値よりも良好な群（A群）と中間値よりも不良な群（B群）とのあいだでCATの下位項目の成績について検討した．【結果】CATの下位項目中，視覚性スパン（同順序），視覚性抹消試験4課題中2課題の所要時間でA群はB群よりも有意に良好であった．【考察・結論】CATで検討される主な注意機能は，スパン（短時間記憶），選択性注意，分配性注意・注意の変換・注意による認知機能の制御，および持続性注意である．本検討から，TMT Part Aは比較的単純な選択性注意の処理速度を検出する能力をみている可能性が示唆された．

P(3)-047
簡易記憶検査と病巣の関係の検討

都立神経病院脳神経内科
板東充秋，松原四郎

【目的】脳血管障害例に簡易記憶検査を施行し，簡易記憶検査と病巣の関係をみた．【方法】症例は，脳梗塞例20例（左前頭葉例2例，右前頭葉例3例，左後頭葉例6例，右後頭葉例3例，左側頭葉例1例，右側頭葉例1例，両側視床例1例，その他3例）方法は，1. Auditory Verbal Learning Test（AVLT）(遅延再生は20分後）2. Rey-Osterrieth Complex Figure Test（ROCFT）(遅延再生は30分後），3. その他一般知能検査や前頭葉機能の簡易検査．これらの成績と病巣との関係を検討した．ただし，失語例ではAVLTが，無視の強い例ではROCFTが施行できないことがあった．【結果】1. 左前頭葉例で，AVLTは施行できず，ROCFTの模写は保たれるが遅延再生率は低下2/2．右前頭葉例で，AVLTの第1試行，第5試行，遅延再生率とも正常2/2で，ROCFTの模写も遅延再生率も正常1/1．2. 左後頭葉例で，AVLTの第5試行と遅延再生率が保たれるのは2/6で，第5試行が保たれ遅延再生率が低下する例2例，いずれも低下が2例．ROCFTは模倣も遅延再生率も正常が3/4，いずれも低下が1例．右後頭葉例では，第5試行と遅延再生率が正常3/3で，ROCFTは試行できず．3. 左側頭葉例で，AVLTは試行できず，ROCFTの模写が正常で，遅延再生率が低下．右側頭葉例では，AVLTもROCFTも正常．4. 視床例で，AVLTの第5試行と遅延再生率が低下，ROCFTの模写が正常で遅延再生率が著明に低下．5. その他の病変では，AVLTが正常2/3（低下は左基底核例），ROCFTは，模写も遅延再生率も正常1/1.【考察】1. 左前頭葉例で視覚性記憶の低下がみられた．右前頭葉例では記憶検査の低下なし．2. 左後頭葉例で，言語性記憶の低下があるが，視覚性記憶の低下は明らかでない．右後頭葉例で言語性記憶は保たれる．3. 左側頭葉例で，視覚性記憶が低下する．右側頭葉例では記憶検査は保たれる．4. 両側視床例で，言語性，視覚性ともに記憶低下がある．

P(3)-048
知覚対側転位（allochiria）の発現に対し，肢位の違いが与える影響についての検討

横浜市立大学附属病院神経内科
東山雄一，川端雄一，小島麻里，室橋洋子，吉田　環，上木英人，児矢野繁，鈴木ゆめ，黒岩義之

【目的】知覚対側転位（allochiria）とは，身体の一側に与えられた感覚刺激を対側の対応部位に与えられたと感じる特異な症候であり，右半球障害や脊髄障害で報告されている．今回我々は，異なる肢位で触覚定位検査を行うことで，空間的注意の違いがallochiriaの発現にどのような影響を与えるかについて検討した．
【対象】右利き急性期脳卒中8例（右半球梗塞1例，右半球皮質下出血2例，左半球梗塞3例，右延髄梗塞2例．平均60.8歳，平均罹病期間14.8日．全例意識清明）．
【方法】左右手背および足背に単一の触覚刺激をそれぞれ20回ずつランダムに施行し，頸部動作や指さしで刺激部位を定位させた．検査は通常の解剖学的肢位と，上・下肢を交叉させた交叉肢位（右手は体軸を超えて左側へ，左手は右側へ）の2条件で施行．半側空間無視（USN）についてはBIT日本語版の通常検査で評価した．
【結果】左半球病変3例と右延髄病変2例，右前頭葉内側出血の1例は，全条件で正答率85%以上であった(平均上肢99.6%，下肢96.4%正答)．一方，右頭頂葉脳塞栓症の症例Aは，左上下肢刺激時にallochiriaを認め，交叉肢位では出現頻度が更に増加した（出現率：上肢25%→60%，下肢50%→90%）．右側頭頭頂葉皮質下出血の症例Bは，解剖学的肢位では全条件90%以上正答できたのに対し，交叉肢位の左上下肢刺激ではallochiriaを高頻度に認めた（上肢60%，下肢80%出現）．症例Aは左USNと左半身感覚障害を認め，症例Bは左消去現象を認めたが，USNや表在・深部・複合感覚障害は認めず，上下肢体性感覚誘発電位もほぼ正常であった．
【考察】右頭頂葉に病変を有した2例において，交叉肢位をとることでallochiriaを増強，誘発することができた．左上下肢が身体の右側にあることで，右側への空間的注意が高まる．その結果，感覚刺激が一部障害された右頭頂葉ではなく，左頭頂葉の身体図式皮質（連合野）へより到達しやすくなり，allochiriaが増強・誘発されると考察した．

P(3)-049
熟知相貌（有名人）検査作成の基礎的検討2

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター神経内科
小嶺幸弘，神里尚美

【目的】有名人の顔を使った相貌失認検査の基礎的検討を前回報告した．課題についてのクラスター分析を踏まえ，より適した課題を選ぶ．【方法】2010年に当院看護師130（女114男16）人，年齢は19–58（平均36）歳に，元首相6，体育系7，芸能人17計30人の顔から名前を回答してもらった．正解の少なかった古い有名人を除外し，残りをクラスター分析の結果を踏まえて9個ずつの2セットを作った．既知感を問わない0–3点の評価法4と，これを加味した0–8点の評価法9の内，後者で評点した．統計はR2.4.1（R コマンダー）と StatView5.0使用．【結果】難しい課題を除外したので全セット得点と年齢との相関はなくなった．しかし，自己申告した顔の覚えが不得意か得意かと全セット得点の関係をみる ROC 曲線は，前回報告よりも適切な形となった．2セットの間に得点の差は無く，各セット単独による ROC 曲線は全セットによる ROC 曲線ほど明瞭ではなかったが，前回報告の30課題による ROC 曲線と同等以上であった．【考察】相貌失認検査のためには年齢の影響が無い方が良いので，より少数の18課題の方が相貌失認の診断に良いと考えられる．2セットは，得点に差がないだけでなくクラスター分析でより近い対からなるものであり，繰り返し検査などに有用である可能性がある．今後，さらに被検者の年齢幅を広げて調査し，相貌失認症例で検証する必要がある．

P(3)-050
高次脳機能障害のみを症状とする脳梗塞患者の背景・転帰の検討

済生会熊本病院脳卒中センター神経内科
鈴木由希子，坂口秀哉，河野浩之，中島　誠，池野幸一，
稲富雄一郎，米原敏郎

【目的】失語・記憶障害・失行などの高次脳機能障害のみを症状とする脳梗塞患者の来院遅延，転帰について検討した．
【方法】対象は，2009年4月1日から2011年3月31日までに当院に入院した，発症7日以内の虚血性脳卒中連続1512例（平均74歳，男性58%）．このうち，発症から初診時までに JCS II-20以上の意識障害，顔面・四肢の麻痺や感覚障害，構音障害，失調を認めず，高次脳機能障害のみを認めた高次群について，患者背景，来院までの経過，入院時所見，転帰を，対象症例から高次群を除いた対照群と比較した．
【結果】高次群は29例（1.9%）であった．rt-PA 投与を行った症例はなかった．症候内訳は失語を含む症例が23例，病型は心原性脳塞栓症が13例，責任病巣は左頭頂葉を含む症例が12例であった．群間比較では年齢（高次群77歳 vs 対照群74歳，p=0.11），男性（45% vs 59%，p=0.12），発症–来院時間は0–3時間（21% vs 45%，p=0.01），24–168時間（34% vs 19%，p=0.04），救急車利用（45% vs 64%，p=0.03），発症前 mRS0–1（79% vs 74%，p=0.52）であった．転帰は，転院・転科（65% vs 57%，p=0.38），転退院時 mRS0–1（28% vs 35%，p=0.37），発症3ヵ月後 mRS0–1（38% vs 41%，p=0.42），発症3ヵ月後の在宅復帰（45% vs 51%，p=0.24）であった．
【結論】脳梗塞の症状として高次脳機能障害が前景に立った場合，救急搬送となる割合は低く，受診は遅れる傾向にある．また脳梗塞発症3ヵ月の mRS・在宅復帰率は良好とは言えない．発症後早期に受診すれば rt-PA 投与の適応となる症例もあり，高次脳機能障害に対する一般市民への教育が必要と考える．

P(3)-051
アミロイドアンギオパチーに伴う頭蓋内出血の特徴の検討

新潟大学脳研究所神経内科
荒川博之，関根有美，赤岩靖久，池内　健，西澤正豊

【目的】アミロイドアンギオパチー（CAA）に伴う頭蓋内出血（CAA–ICH）の特徴を明らかにする．
【方法】当科にて Boston criteria を用いて CAA–ICH と診断した11例と高血圧性脳出血（HTN–ICH）と診断した17例について臨床症状，画像所見を後方視的に比較した．被験者の同意を得た上で，遺伝子型として APOE 多型を決定した．
【結果】平均発症年齢は CAA–ICH 群77.5±10.3歳，HTN–ICH 群64.0±12.1歳と有意に CAA–ICH 群が高かった（p<0.05）．平均推定血腫量は CAA–ICH 群32.6 ml, HTN–ICH 群19.9ml, 入院時 NIHSS の中間値はそれぞれ4, 12であった．APOE 多型は，CAA–ICH 群で ε3/ε4が5例（45.4%），ε3/ε3が6例（54.5%），一方，HTN–ICH 群では ε3/ε4が1例（5.8%），ε2/ε3が2例（11.7%），ε3/ε3が14例（82.3%）であった．頭部 MRI　T2star 画像を行なった，CAA–ICH 群10例中9例で皮質下に微小出血を認めた．HTN–ICH 群では10例中，微小出血を深部灰白質4例（40%），深部灰白質および皮質下2例（20%），皮質下1例（10%）に認めた．
【考察】CAA–ICH 群は HTN–ICH 群と比較して，平均年齢が高く，推定血腫量は多い傾向にあったが，NIHSS は軽度であった．CAA–ICH 群では APOE ε4アリルを有する比率が，既報のアリル頻度と比べて高く，日本人 CAA 患者において危険因子となる可能性が考えられた．一方，欧米人 CAA–ICH のリスクとして報告されている APOEε2を有する CAA–ICH 患者は今回の解析では認めなかった．

P(3)-052
皮質下出血における early seizure の臨床的特徴と神経学的予後との関連

[1]神戸市立医療センター中央市民病院神経内科，[2]神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科
吉村　元[1]，山上　宏[1]，藤堂謙一[1]，山本司郎[1]，菅生教文[1]，
関谷博顕[1]，石井淳子[1]，玉木良高[1]，東田京子[1]，川本未知[1]，
坂井信幸[2]，幸原伸夫[1]

【目的】皮質下出血における early seizure の頻度や発症時期などの臨床的特徴とその神経学的予後との関連を明らかにする．【方法】2006年4月から2011年3月の間に皮質下出血の診断で当院脳卒中センター（神経内科，脳神経外科）に入院した連続186名（男性116名，女性70名．年齢10–95歳（69.2±15.2歳））を対象として，入院中の epileptic seizure の有無と発症時期，臨床的特徴（成因，出血部位，てんかん既往の有無，入院期間，入院時と退院時の NIHSS など）を後方視的に調査した．出血発症後14日以内に seizure を生じた early seizure 群（ES 群）とそれ以外の群（non–ES 群）に分けて神経学的予後を検討するとともに，両群を比較してその臨床的特徴を見出し，神経学的予後との関連を調べた．【結果】入院中に epileptic seizure を生じたのは64名（34.4%）で，そのうち60名が early seizure（93.8%）であった．この ES 群60名のうち39名(65.0%)は出血発症当日に seizure を生じていた．non–ES 群では入院時と退院時の NIHSS に有意差を認めなかったのに対して(16.2 vs 16.6)，ES 群では有意な改善を認めた(17.4 vs 14.0，p<0.05)．ES 群と non–ES 群を比較したところ，年齢や性別，成因，てんかん既往の有無，入院時 NIHSS には有意差は認めなかったが，ES 群では non–ES 群に比べて側頭葉病変の割合が高く(41.7% vs 27.0%，p<0.05)，入院時と比べた退院時の NIHSS 改善度が高く(–3.4 vs 0.44，p<0.05)，入院期間が長かった(42.4日 vs 29.5日，p<0.05)．【結論】皮質下出血では early seizure を高頻度に合併し，特に出血発症当日に生じやすい．皮質下出血における early　seizure は側頭葉の出血との関連が強く，入院期間の延長とも関係するが，神経学的予後に関しては early seizure を合併しない場合に比べて改善が期待できる病態である．

P(3)-053
脳皮質下出血317例の臨床的特徴

[1]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[2]脳神経センター大田記念病院脳神経外科
久保智司[1]，原　直之[1]，竹島慎一[1]，姫野隆洋[1]，
岡本美由紀[1]，高橋幸二[1]，大田慎三[2]，佐藤倫由[1]，
高松和弘[1]，栗山　勝[1]

<目的>当院で経験した脳皮質下出血につき，その臨床的特徴を検討した．
<対象および検討項目>対象患者は，2004年9月から2010年8月までに脳皮質下出血と診断され当院で入院加療を行った連続317例，および脳出血全体1531例である．性別，年齢，既往症，抗血栓療法の有無，手術の有無および入退院時の NIHSS スコアにつき，脳出血全体と脳皮質下出血との比較検討を行った．
<結果>脳皮質下出血は，脳出血全体の24.2%であった．性別は男性174例，女性197例で性別比0.9：1，平均年齢は68.8歳で65歳以上の高齢者が218例（68.8%）であった．しかし40歳以下の若年者もまた28例（8.8%）認めており，脳出血全体（3.9%）に比べ若年者の割合が多かった．高血圧は236例（74.4%）で脳出血全体（92.1%）より少なく，高血圧を伴わない患者は65歳以上で24.8%，40歳以下で60.7%と若年者ほど多かった．糖尿病は45例（14.2%），認知障害は37例（10.0%）であった．抗血栓療法を行っているのは51例（16.1%）で脳出血全体（20.8%）より少なく，抗血小板剤単独39例（12.3%），抗凝固療法単独15例（4.7%），併用3例（0.9%）であった．平均 NIHSS は入院時14.6，退院時13.4で脳出血全体とほぼ同等であり死亡例は34例（10.7%）であった．血腫除去を行ったのは51例（13.7%）であり，平均在院日数は28.3日であった．また，高血圧症以外の原因は，動静脈奇形，硬膜動静脈瘻，海綿状血管腫があり，もやもや病の合併も見られた．MRI による T2star で微小な複数の出血病変を認めたのは69例（21.7%）であった．
<考察>脳皮質下出血でも脳出血同様，高血圧が重要な危険因子である．しかし，脳出血全体に比べ脳皮質下出血での高血圧患者の割合は低い．年齢は高齢者が多いが，一方若年者も8.8%に認め，血管奇形の検索が重要である．また，微小複数出血病変を呈する症例ではアミロイドアンギオパチーなどの病変が推定された．

P(3)-054
限局性脳病変による Catalepsy：病巣と機序

[1]亀田メディカルセンター神経内科，[2]現）東京慈恵医科大学神経内科
福武敏夫[1]，小松鉄平[2]，梶　誠児[1]，西田大輔[1]，松平敬史[1]，
西村寿貴[1]，高橋正年[1]，片多史明[1]，佐藤　進[1]，柴山秀博[1]

【目的】Catalepsy は，動くことなく長時間同じ姿勢・肢位を取り続ける症状であり，catatonia 症候群の主要症状をなす．Catatonia（緊張病）を記載した Kahlbaum（1874）以来，精神疾患において報告されてきたため，病変局在は論じえなかったが，1993年に筆頭演者らが右頭頂葉出血の急性期に一過性に左上肢に catalepsy がみられた症例を報告した頃から議論され，今や右頭頂葉と左前頭葉にほぼ同定されている．2009年にパーキンソン病運動異常症学会において自験例をまとめて報告したが，今回その後の経験例を含め症候・病巣対応と機序を検討する．
【対象と方法】限局的病変（脳卒中10，局在てんかん関連2，多発性硬化症1，PRES 1）にて catalepsy を呈した自験14例について各種臨床事項を検討した．
【結果】年齢は43–88歳，男女比10：4．病巣は右6（頭頂葉2，側頭頭頂葉2，側頭葉1，帯状回1），左6(頭頂葉，前頭頭頂葉，前頭側頭葉，前頭側頭頭頂葉，被殻，線条体＋島皮質各1)，両側2例(前頭葉，後頭葉)．右病変では catalepsy は左側2または両側4にみられ，左病変では右側2，左側3または両側1にみられ，両側例では右側1または両側1にみられた．経過は一過性12，持続性2．意識は清明ないしほぼ清明3，不鮮明ないし昏迷11．随伴症状は半側空間無視（左4，右2），深部覚障害2（他は評価不能），興奮などの精神症状6，軽度を含む認知障害8，失語症4，固縮2，痙性4．
【考察】Catalepsy は必ずしも稀な症候ではないが，その眼で診察しないと検出できない．病巣として右頭頂葉，次いで左前頭葉がやはり重要だが，右側頭葉や左頭頂葉例もある．Catalepsy を他の随伴症状で説明するのは困難と思われるが，半側空間無視を含む注意障害が最も関連している．Catalepsy は運動無視とは異なるが，類縁の概念であり，姿勢無視と捉えられる．

P(3)-055

推定糸球体濾過量（eGFR）と脳梗塞再発の関連―Fukuoka Stroke Registry―

[1]九州大学病院救命救急センター，[2]白十字病院脳血管内科，[3]九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科
桑城貴弘[1]，杉森　宏[1]，熊井康敬[2]，黒田淳哉[3]，吾郷哲朗[3]，鴨打正浩[3]，北園孝成[3]

【目的】推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）と脳梗塞再発の関連について検討する．【方法】2007年6月から2011年10月にかけて Fukuoka Stroke Registry（FSR）に登録された発症7日以内の脳梗塞連続4258症例のうち，発症1年以上を経過した脳梗塞患者3279症例（男性1977例，女性1302例，平均72±12歳）を対象とした．背景因子，臨床所見を登録し，定期的な予後調査を行った．【結果】3279症例の観察期間は平均607±356日，脳梗塞再発は379例（11.6%）であった．3279症例は，脳梗塞発症時の eGFR ≧90（ml/min/1.73m^2）が517例（16%），60≦eGFR＜90が1630例（50%），30≦eGFR＜60が922例（28%），15≦eGFR＜30が102例（3%），eGFR＜15が108例（3%）であった．eGFR を3群（I 群：eGFR≧60（ml/min/1.73m^2），II 群：30≦eGFR＜60，III 群：eGFR＜30）に分けて検討を行った．臨床背景因子では，年齢は II 群で高かった（p<0.001）が，高血圧（p<0.001），糖尿病（p<0.001），末梢動脈疾患（p<0.001），および虚血性心疾患（p<0.001）の合併頻度は III 群において有意に高かった．入院時採血データでは，総コレステロール（p<0.001），LDL コレステロール（p<0.001），HDL コレステロール（p<0.001）の値は，いずれも I 群で高く，III 群で低かった．また，フィブリノゲン（p<0.001），D-dimer（p<0.001），CRP（p<0.001）の値は III 群で最も高かった．3群間で，脳梗塞再発に対する危険度について，多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて検討を行った．I 群に対して II 群では，Hazard ratio［HR］1.07，95% confidence interval［CI］0.84-1.36（p=0.587），I 群に対して III 群では，［HR］1.99，95%［CI］1.42-2.80（p<0.001）であった．【結論】推定糸球体濾過量（eGFR）高度低下を伴う脳梗塞症例は，非低下症例に比して，再発の危険度が高まる．

P(3)-056

脳卒中急性期における HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与による機能予後の比較検討

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[3]順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科
島田佳明[1]，田中亮太[1]，田中康貴[1]，宮元伸和[1]，山城一雄[2]，上野祐司[3]，服部信孝[1]，卜部貴夫[3]

（目的）脂質代謝異常症は脳卒中の危険因子であり，脳梗塞患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与は脳卒中再発予防効果があることが明らかにされている．近年脳卒中発症前より HMG-CoA 還元酵素阻害剤を内服している患者は，内服のない脳卒中患者と比較すると機能予後が良好であるとの報告がある．今回我々は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の急性期投与（発症7日以内）が神経学的機能予後の改善と関連があるかを発症前投与群，急性期投与群，非投与群の3群に分類しそれぞれの背景因子，NIHSS，mRS，B.I を後ろ向きに検討した．（方法）2010年4月から2010年12月まで急性期脳卒中の診断で当院に入院した136例のうち TIA　12例と急性期もしくは発症以前以外に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与されている4例，Strong　statin 以外の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の内服1例を除いた120症例を血栓症群26例（穿通動脈閉塞および主幹脳動脈動脈硬化性病変），心原性脳塞栓症群48例，その他の脳梗塞群32例，脳出血群19例の4群に分類し検討した．（結果）退院時 mRS の結果はそれぞれ，血栓症群（発症前内服群：1.3±1.6，急性期投与群：1.5±1.6，非投与群：2.3±1.7　P=0.201），心原性脳塞栓症群（発症前内服群：1.4±1.3，急性期投与群：2.0±1.8，非投与群：1.8±1.7，P=0.681），その他の脳梗塞群（発症前内服群：1.9±1.9，急性期投与群：1.1±1.5，非投与群：2.9±1.9 P=0.101），脳出血群（発症前内服群：1.7±1.0，急性期投与群：2.0±0.8，非投与群：3.0±1.5 P=0.101）であった．（考察）今回，統計学的有意差は認められなかったものの，HMG-CoA 還元酵素阻害剤の急性期投与群は非投与群と比較して予後良好である傾向があり今後，2010年以前の入院患者を後ろ向きに検討していく．

P(3)-057

脂肪肝と脳血管障害の関係

[1]獨協医科大学病院神経内科，[2]獨協医科大学越谷病院神経内科
浅川洋平[1]，竹川英宏[1]，石井悠子[1]，岡村　穏[1]，山本真也[1]，小川知宏[2]，大門康寿[1]，鈴木圭輔[1]，平田幸一[1]

【目的】近年，脂肪肝と虚血性心疾患の関係について報告が散見されている．そこで脳病変および頭蓋内脳動脈狭窄と脂肪肝の有無について検討を行った．【方法】人間ドック目的に入院となった症例連続40例を対象とした．頭蓋内脳病変の評価は頭部 MRI の FLAIR 画像を使用し，大脳白質病変（PVH）および多発ラクナ梗塞の有無を評価した．頭蓋内脳動脈狭窄は MRA を使用し，50%以上の狭窄について検討した．脂肪肝を有する群（F 群）と脂肪肝の合併がない群（NF 群）について，年齢，性別，血管障害の危険因子および頭蓋内脳病変，頭蓋内脳動脈狭窄をマンウイットニーで検討した．なお本研究は，当施設の研究倫理指針に基づき行った．【結果】F 群12例，NF 群18例であった．年齢は F 群61歳，NF 群62歳と差がなく，男性は F 群83%，NF 群72歳と後者で高齢の傾向を認めたが，統計学的な差はなかった．高血圧は F 群41%，NF 群39%，糖尿病は F 群14%，NF 群13%，脂質異常症は F 群46%，NF 群43%，喫煙は F 群50%，NF 群40%，連日飲酒は Fgun 43%，NF 群45%であり，両群に有意差は認めなかった．多発ラクナ梗塞は F 群31%，NF 群50%であり，PVH（grade2以上）は F 群13%，NF 群25%と F 群で少ない傾向にあったが有意差はなかった．頭蓋内脳動脈狭窄は F 群27%，NF 群8%であり，F 群で有意に多く認められた（P<0.05）．【結論】脂肪肝は血管障害の危険因子である可能性が示唆されている．本検討結果では大脳白質病変や無症候性多発ラクナ梗塞の有病率に差はなかったが，頭蓋内脳動脈狭窄合併率は脂肪肝を有する群で有意に多く認められ，アテローム血栓性脳梗塞との関連が示唆された．

P(3)-058

虚血性心疾患の既往と脳卒中の検討―脳梗塞と脳出血の比較―

横浜市立大学附属病院神経内科
室橋洋子，児矢野繁，小島麻里，川端雄一，東山雄一，吉田　環，上木英人，鈴木ゆめ，黒岩義之

【目的】虚血性心疾患の既往を有する脳卒中症例について脳梗塞群と脳出血群における臨床的特徴を比較検討する．【対象・方法】2008年8月から2011年9月までに脳卒中科に脳卒中の診断で入院加療した318例（脳梗塞227例　脳出血79例　その他12例）を対象とし，後方視的に検証した．【結果】虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）の既往を有する症例は35例（11%）で内訳は男性27例　女性8例，脳梗塞群は26例（平均年齢75.8歳）と脳出血群は9例（平均年齢77.3歳）であった．脳梗塞群はアテローム血栓性脳梗塞13例，心原性脳塞栓症9例，ラクナ梗塞4例で，脳出血群は視床出血3例，被殻出血3例，脳幹出血1例，尾状核出血1例，皮質下出血1例であった．高血圧の既往は脳出血群は9例全例で認めたのに対し脳梗塞群は21例で認めた．心房細動は脳梗塞群の6例，脳出血群の3例で認めた．脳出血群は9例全例で抗血小板薬の内服をし，1例が抗凝固薬と，2例が複数の抗血小板薬を併用していたのに対し，脳梗塞群では内服していない症例が5例，抗血小板薬単剤内服が9例，抗血小板薬複数内服が4例，抗凝固薬単剤内服が4例，抗血小板薬・抗凝固薬内服が4例であった．死亡退院症例が，脳梗塞群，脳出血群ともに3例ずつであった．【考察】虚血性心疾患の既往を有すると全身の動脈硬化が強いことが想定される．虚血性心疾患を契機に抗血小板薬や抗凝固薬を投与され，脳梗塞の発症予防が同時に行われていることが多いが，脳出血，脳梗塞になる可能性をどちらも持ち合わせおり，脳出血の方が死亡に至る可能性が高い．脳出血群全例で高血圧の既往および抗血小板薬の内服を認めた．

P(3)-059

退院時 mRS 0の虚血性脳卒中患者の臨床的特徴

秋田県立脳血管研究センター脳卒中医療システム研究部
池田靖子，吉岡正太郎，佐々木正弘，中瀬泰然

【目的】急性脳血管症候群（acute erebrovasculer syndrome：ACVS）という新たな疾患概念が提唱され，一過性脳虚血発作（TIA）と虚血性脳卒中を包括して救急医療の対象とするようになってきた．しかし，早期に軽快する脳梗塞の病態や予後はまだ十分に解明されているとは言えない．そこで本研究では退院時 mRS 0と経過良好であった症例の臨床的特徴を解析した．
【方法】2010年1月から12月の間で当院に TIA あるいは脳梗塞として入院し，退院時 mRS が0であった患者70名（男性44名，女性26名，67.9±13.1歳）を対象とした．入院時病変の有無を頭部 CT，あるいは頭部 MRI　DWI にて評価した．病型分類は入院後の諸検査結果と合わせて判定した．入院時の神経学的症状は NIHSS で評価した．
【結果】研究期間の全虚血性脳卒中症例（n=360）に対して退院時 mRS　0症例は70例（19.4%）だった．病型別ではアテローム26%，小血管病変24%，心原性30%，TIA10%，その他10%であり軽症脳梗塞に特異的な病型は認めなかった．また，入院時に脳梗塞巣を認めなかったのは10例（14.3%）で，画像所見の有無も予後に関与しなかった．入院時 NIHSS 0∽1が65.7%を占めた．
【結論】軽症脳梗塞である病型は動脈硬化性，心原性ともにありうることが示された．また予後良好となるには早期に症状を改善させることが重要であることが示唆された．

P(3)-060

周産期に発症した脳梗塞と非周産期若年女性に発症した脳梗塞の臨床的特徴の比較

[1]横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科，[2]横浜市立大学神経内科，[3]横浜市立大学附属市民総合医療センター産婦人科
高橋慶太[1]，齊藤麻美[1]，桃尾隆之[1]，岸田日帯[1]，島村めぐみ[1]，黒岩義之[2]，粒来　拓[3]

【目的】周産期の脳梗塞は妊産婦の死因の主な原因の一つである．周産期，特に妊娠後期から産褥期の発症が多いとされ，血行動態や凝固能の変化がその一因として指摘されており，非周産期における若年性脳梗塞とは機序が異なると考えられる．両群の臨床的特徴を比較・検討し，発症機序につき検討する．
【方法】2000年1月から2011年10月までの間に当院で加療した脳梗塞症例の中で，40歳以下の女性症例を調べたところ10症例であった．これらを周産期群と非周産期群とに分けて，危険因子・脳梗塞の病型や予後，凝固異常の有無などについて臨床的特徴を比較し検討した．
【結果】周産期に脳梗塞を発症した症例は3症例，40歳以下の非周産期若年発症の脳梗塞は7症例であった．周産期発症の3例中2例は妊娠後期・産褥期の発症であり，2症例ともに原因は不明であったが，1例は妊娠中期の発症であり椎骨動脈解離が原因であった．3症例すべてにおいて ProteinS の低下や D-dimer の上昇を認め，脳梗塞の発症に凝固異常が関与する可能性が示唆された．一方，非周産期の若年女性に発症した症例では原因不明が3例，心原性・アテローム血栓性がそれぞれ1例，その他が2例（椎骨動脈解離，NBTE）であった．7症例中2症例に脳梗塞の危険因子となる基礎疾患が有り，また，1症例は動脈硬化の危険因子を多数認めた．原因不明の症例の中にはプロテイン C が低下しているものがあり，原因の一つとして凝固異常の関与が示唆された．
【考察】周産期に発症する脳梗塞の特徴として，脳梗塞の発症には凝固異常が関与している可能性があると思われた．一方，非周産期若年女性に発症する脳梗塞には様々な原因があり，その原因の中には凝固異常も含まれる可能性があることも示唆された．若年女性に発症する脳梗塞を精査する際には基礎疾患や動脈硬化の危険因子に加え，凝固異常も含めた原因検索が重要であると思われた．

P(3)-061
頸動脈ステント留置術における Intermittent Double Protection の検討

[1]関西医科大学附属枚方病院神経内科（脳卒中・脳血管内治療部門），[2]関西医科大学附属滝井病院神経内科
國枝武伸[1]，高畠　望[1]，日下博文[2]

【目的】頸動脈ステント留置術（CAS）は2008年本邦においても保険収載され，近年手術件数は増加傾向にある．周術期合併症を軽減するために様々な Protection device や Protection system（PS）が用いられているが，一定の見解は得られていない．そこで今回我々は，Intermittent Double Protection（IDP）の利点と欠点について検討した．
【方法】2010年12月から2011年11月の間に CAS を施行した連続25症例26病変を対象とした．PS は，Distal protection（FilterWire EZ（FWEZ）のみ）単独，Flow reversal system（FRS）単独，Seatbelt & airbag method，および Intermittent Double Protection（IDP：FWEZ と FRS を間欠的に併用）のいずれかを選択した．30日以内の major adverse event（MAE）および周術期合併症，DWI 陽性率について IDP（I）群と非 IDP（N）群で比較検討した．
【結果】IDP は8例で施行された．I 群（n=8）と N 群（n=18）において，年齢・狭窄率などの背景因子に有意差は認めなかった．30日以内の MAE は，I 群0例（0.0%），N 群1例（5.6%），周術期合併症は，I 群1例（12.5%：狭心症），N 群2例（11.1%：脳梗塞，TIA），DWI 陽性率は，I 群4例（50.0%），N 群5例（27.8%）「p=0.38」であった．DWI 陽性例を症例毎に検討すると，I 群は high intensity spot（HIS）を3例で1個，1例で2個に認めたが，N 群では3例に複数個の HIS を認めた．
【考察】CAS における広義の脳保護を考える場合，IDP は理論的に非常に優れた PS と考えられる．症例が少なく有意差はないが，MAE は1例も認めていない．しかし DWI 陽性率は高い傾向にあった．IDP は複数の device を使用し，手技の回数が増えるためと推測されるが，一方で N 群における multiple HIS の存在は潜在的な塞栓性合併症を示唆する．今後も症例を蓄積し，多角的に IDP の有用性について検討していく必要がある．

P(3)-062
経上腕動脈法による頸動脈ステント留置術

湘南鎌倉総合病院脳卒中診療科
岩田智則，森　貴久，田尻宏之，宮崎雄一，中崎公仁

背景・目的：
頸動脈ステント留置術（CAS）は主に経大腿動脈アプローチで施行されることが多いが，経上腕動脈的に CAS を行った方がより低侵襲で患者負担は少ない．当科での経上腕動脈的 CAS の経験を報告する．
方法：
当院では2010年10月以降，待機的頸動脈ステント留置術を施行する際，基本的に経上腕動脈法でアプローチする方針とした．
バルーンカテーテルを使用する場合や，アクセスルートに問題がある症例を除き，原則，局所麻酔下で右上腕動脈を穿刺し，6Fr MSK-guide（Medikit 社）sheath-guide を総頸動脈に留置し，頸動脈ステント留置術を施行した．手術成功率，周術期合併症，3か月後の血管造影所見を検討した．
結果：
2010年10月から2011年7月の期間に49例で経上腕動脈法による待機的頸動脈ステント留置術を施行し，全例で手技を成功した．血圧低下がなければ早期安静解除できた．
周術期合併症は4例で起きた．痙攣1例，せん妄1例，遷延性低血圧1例，上部消化管出血1例．恒久的な神経脱落症状を残した症例は無かった．上腕動脈穿刺が原因と考えられる合併症は起きなかった．3か月後の血管造影検査では，1例にステント再狭窄が生じた．
結論：
経上腕動脈法による頸動脈ステント留置術は安全に施行でき，安静度を早期解除できることで患者にとってより低侵襲な治療である．

P(3)-063
チクロピジンからクロピドグレルへの切替えにおける安全性に関する検討―Hiroshima T-CLOSE trial―

[1]広島大学大学院脳神経内科学，[2]医療法人薫風会横山病院神経内科，一ノ瀬病院神経内科，[3]脳神経センター大田記念病院脳神経内科，[4]国立病院機構呉医療センター神経内科，[5]広島市立広島市民病院神経内科，[6]T-CLOSE investigators
細見直永[1]，大槻俊輔[1]，三原千恵[2]，高松和弘[3]，山田淳夫[4]，郡山達男[5]，山脇健盛[1]，松本昌泰[1]，T-CLOSE investigators[6]

【目的】チクロピジン（T）の副作用の発現は，内服開始後6か月を経過した後でも増え続けることが知られている．アテローム血栓症（ATIS）を対象とした各種第3相試験により，クロピドグレル（C）は T に比し同等の抗血小板効果を有する用量にて，副作用発現率が有意に低いことが実証されている．副作用の発現を減らすためには T から C への処方変更が求められるが，長期にわたり T を服用中の ATIS 症例における処方変更が有益かどうかについては明らかとはなっていない．この点を明らかとするべく多施設共同研究である Hiroshima Ticlopidin, CLOpidogrel Safe Exchange（T-CLOSE）trial を企画した．
【方法】T をわか月以上服用している20歳以上の非心原性脳梗塞および TIA の既往を有する ATIS 患者を対象に，T から C への処方切替えを，Washout 期間をおかず行い，切替え後12か月間におけるその安全性の評価を行った．C の投与量は年齢・体重・症状により50mg/日と75mg/日のいずれかとした．主要評価項目は白血球減少症・好中球減少症・血小板減少症・肝機能障害・出血性イベント・その他重篤な副作用とした．副次評価項目として再発イベント・血小板機能の評価を行った．安全性評価としての血液検査は薬剤切換え時，切換え後1，3，6ヶ月後および12ヶ月後に実施した．
【結果】本研究の症例登録は広島県下の研究協力施設9施設による多施設共同研究として行われ，登録症例からは全て試験参加の同意をえた．本研究に登録された症例は111名（女性41名，年齢中央値74歳（52-100））であった．大半の登録症例（88例）は T を3年以上服用していた．登録症例のうち高血圧が78名（70%），糖尿病が18名（16%），脂質異常症が42名（38%）に合併していた．本検討における C 内服中のイベント発症率は3.6%/年であり，また副作用発現についても報告する．
【結論】ATIS 症例における T から C への処方変更の安全性が示された．

P(3)-064
Cerebral microbleeds と血管性危険因子の罹患期間および抗血小板薬の内服期間との関連について

[1]順天堂大学医学部附属静岡病院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部脳神経内科，[3]順天堂大学医学部付属浦安病院脳神経内科
山城一雄[1]，田中亮太[2]，田中康貴[2]，島田佳明[2]，上野祐司[3]，卜部貴夫[3]，大熊泰之[1]，服部信孝[2]

【目的】Cerebral microbleeds（CMBs）の有無と抗血栓薬の内服との関連については報告により異なるが，いずれにおいても内服期間については検討されていない．また CMBs は脳小血管病変の重症度を反映することから，高血圧の罹患期間とも密接に関連していることが推測されるが，多くの報告において高血圧の罹患期間も考慮されていない．そこで我々は，脳血管障害を有する患者における抗血栓薬の内服期間および血管性危険因子の罹患期間と CMBs の有無との関連について解析をおこなった．【方法】当施設の脳神経内科外来を受診し，頭部 MRI を施行して脳血管障害を認めた220名を対象とし，MRI T2＊強調像における CMBs の場所により，脳深部群，脳葉限局群，テント下群に分類し，各々の部位における CMBs と，脳血栓薬内服の有無および期間，血管性危険因子の有無および罹患期間との関連について解析をおこなった．【結果】脳深部に CMBs を認める群は，認めない群と比較して高血圧の頻度が多く（90.7% vs. 70.6%，p<0.01），罹患期間も長かった（17.5年 vs. 9.5年，p<0.0001）．また抗血小板薬の内服期間が長かった（8年 vs. 4.8年，p<0.05）．しかしながら多変量解析では，脳深部の CMBs と高血圧の長期罹患（10年以上）に関連を認めたが（オッズ比：3.01，95%CI：1.40-6.76，p<0.01），抗血小板薬の長期内服（10年以上）との関連はみられなかった．【考察】脳血管障害を有する患者では，CMBs の有無は高血圧の罹患年数と関連していたが，抗血小板薬の内服期間との関連は認めなかった．

P(3)-065
脳梗塞患者における血小板活性化と内皮障害マーカーの関係についての検討

東海大学病院内科系神経内科部門
阪部恵理，清水美衣，小原さおり，瀧澤俊也，高木繁治

【目的】活性化血小板は血栓形成だけでなく，血管収縮や平滑筋細胞の遊走・増殖を促進させ動脈硬化にも関与する．さらに活性化された血小板は血小板同士の凝集や白血球とも結合し血小板付着白血球凝集塊を形成する．今回我々は，活性化血小板および内皮障害マーカーを検出し脳梗塞との関連について検討する．【方法】対象は当院神経内科に入院した脳梗塞患者47例（男/女：36/11，68±9歳）とした．脳梗塞患者と頭部 MRI 上脳梗塞病変のない非脳梗塞患者それぞれにおいて，静脈血採血を行い，3カラー・フローサイトメトリー法にて血小板マーカー CD61 と活性化血小板マーカー PAC-1，CD62P および白血球マーカー CD45を用い，単一の活性化血小板，白血球領域の血小板付着白血球（WBC-Plt complex），さらに血小板凝集塊（Plt Agg）を測定した．同時に，内皮障害マーカー（血清 ICAM，VCAM，ELAM，vWF 抗原，vWF 活性，高感度 CRP，トロンボモジュリン）も測定した．【結果】脳梗塞群では非脳梗塞群と比較し，活性化血小板マーカーの WBC-Plt complex が有意に亢進していた．また，内皮障害マーカーは，vWF 抗原，vWF 活性，高感度 CRP が亢進していた（すべて p<0.01）．病型分類別にすると，活性化血小板マーカーはアテローム血栓性脳梗塞群（AT），ラクナ梗塞群（LA），BAD 群で WBC-Plt complex が亢進していた（各々 p<0.01，p<0.05，p<0.01）．心原性脳塞栓症は非脳梗塞群と比較して有意な差が認められなかった．一方，内皮障害マーカーについては，すべての群で非脳梗塞群と比較し vWF 抗原，vWF 活性，高感度 CRP が有意に亢進していた．【結論】脳梗塞群は，活性化血小板マーカー，内皮障害マーカーとともに亢進し，特に AT，BAD 群は著明であり，局所で内皮障害を伴なった血小板活性化が生じている事が示唆された．

P(3)-066
ピタバスタチン長期投与による von Willebrand 因子への影響について

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
杉本英樹，野本信篤，中空浩志，紺野晋吾，村田眞由美，北薗久雄，今村友美，井上雅史，藤岡俊樹

【目的】高コレステロール血症は脳梗塞の危険因子であり，LDL-C が高値になるほど血小板が活性化され，血栓傾向が高まることが知られている．ストロングスタチンは強力な LDL-C 低下作用を有し，近年では LDL-C 低下作用に依存しない多面的効果（抗炎症作用，血管内皮機能改善作用など）に注目が集められている．今回，ストロングスタチンであるピタバスタチンカルシウム（Pit）を用い，血清脂質および炎症マーカーである高感度 CRP（hs-CRP），血小板分子マーカーであるβトロンボグロブリン（βTG）と血小板第4因子（PF4），血管内皮傷害の指標である von Willebrand 因子（vWF）について抑制するかを6ヶ月間にわたり検討した．
【方法】高コレステロール血症合併脳梗塞症例23例（男性13名，平均年齢68±10歳）を対象に，血清脂質および各種マーカーについて Pit 投与前，投与1ヵ月後，3ヶ月後，6ヶ月後で測定を行い，同時に血清脂質との関連性についても検討を行った．
【結果】血清脂質においては Pit 投与1ヶ月より有意な改善作用を示し，その後6ヶ月まで持続的な効果が確認された．HDL-C については特に低 HDL-C 血症症例で上昇傾向が確認された．同様に βTG，PF4では投与1ヶ月より有意な改善効果を示し，その後持続的な低下が，vWF も投与6ヶ月間において改善傾向を示した．血清脂質との関連については HDL-C 変化率と vWF 活性変化率で有意な逆相関を示した（r=-0.2984，p=0.0185）．
【結論】Pit 投与することで早期より血小板凝集抑制および内皮障害改善効果が期待でき，その後6ヶ月まで持続的に改善する傾向が示唆された．vWF と HDL-C については有意な逆相関が確認され，高コレステロール血症合併脳梗塞患者では特に HDL-C が低い症例で内皮機能改善効果が期待できると考えられた．

P(3)-067
高血圧合併脳梗塞慢性期患者における telmisartan の脳循環に及ぼす影響

埼玉医科大学国際医療センター神経内科脳卒中内科
出口一郎，古屋大典，福岡卓也，棚橋紀夫

【目的】
高血圧を合併している脳梗塞慢性期の患者に peroxisome proliferator-activated receptor gamma（PPARγ）アゴニスト作用を併せ持つアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）である telmisartan を投与し，血圧コントロールの状態および脳循環に及ぼす影響について検討した．
【方法】
ラクナ梗塞またはアテローム血栓性脳梗塞（発症1ヵ月以上1年未満）の患者で症状が安定している高血圧合併患者（SBP≧140mmHg または DBP≧90mmHg）10例に telmisartan40mg を経口投与した．その後，12週後に随時血圧，Modified Rankin scale（mRS）による機能評価を行った．さらに，SPECT（99mTc-ECD）により安静時脳血流量を telmisartan 投与前，投与12週後で評価した．
【結果】
随時血圧は SBP が156.4mmHg から127.4mmHg へ（-29mmHg：p＝0.0001），DBP が84.2mmHg から74.2mmHg へ（-10mmHg：p＝0.0492）と有意に低下した．脳血流量（ml/100g/min）は，病巣側で42.2から42.8，非病巣側で43.9から43.6であり，有意な変化はみられなかった．Three-dimensional stereotaxic ROI template を使用した局所脳血流量の評価では，脳梁辺縁，中心前，中心，頭頂，後大脳，視床において投与12週後で有意に脳血流量が上昇していた（p＜0.05）．
【考察】
高血圧合併脳梗塞慢性期患者において telmisartan は，半球脳血流に影響を及ぼすことなく，良好な降圧が得られた．また一部の局所脳血流を増加させた．

P(3)-068
当院における脳梗塞患者での Weekend effect の評価

名古屋第二赤十字病院神経内科
中井紀嘉，服部　誠，伊藤大輔，仁紫了爾，川畑和也，
山田晋一郎，横井　聡，満間典雅，安井敬三，長谷川康博

目的：当院での脳梗塞患者における Weekend effect の評価　方法：週末の入院では平日の入院と比較して医療資源の乏しさから予後不良であるとされ，Weekend effect と呼ばれる．平成21年1月から平成22年12月までに当科に入院した急性期脳梗塞966症例において平日入院群と休日入院群との間で比較検討した．結果：966例のうち平日入院群は672例（69.6%），休日入院群は294例（30.4%）であった．両群を比較すると t-PA 治療の割合（4.6% vs 3.7%），脳血管内治療の割合（0.74% vs 2.0%），退院時の Modified Rankin Scale 0-2点の割合（59.7% vs 53.4%）や死亡率（5.3% vs 2.7%），在院日数（17.9 vs 17.3）などで，統計的有意差は見られなかった．
結論：今回の調査では脳梗塞患者の治療・予後において Weekend effect は見られなかった．当院では神経内科などの各科当直や MRI/血管造影検査の24時間体制，他院との地域連携などによる回復期病院へのすみやかな転院など，脳卒中診療システムを整えており，このことにより脳梗塞の Weekend effect があらわれなかった可能性がある．

P(3)-069
ラット一過性局所脳虚血モデルにおける他家骨髄単核球細胞移植治療・2回投与の検討

日本医科大学内科神経・腎臓・膠原病リウマチ学部門
神谷文雄，上田雅之，仁藤智香子，稲葉俊東，須田　智，
斉藤智成，神谷信雄，片山泰朗

【目的】我々はラット一過性局所脳虚血モデルに対しての経静脈的骨髄単核球細胞（BMMC：bone marrow mononuclear cells）移植の神経保護効果について注目し，これまでに自家細胞移植と他家細胞移植において同様の治療効果を認めること，急性期の therapeutic window が3時間から6時間の間にあることを報告した．今回，同モデルにおける経静脈的 BMMC 移植の効果について2回投与の検討を行った．
【方法】雄性 Sprague-Dawley ラットを用い，ハロセン麻酔下で塞栓子を用いて中大脳動脈を90分間閉塞し，再灌流を行うことにより一過性局所脳虚血モデルを作成した．治療群は，(1) Vehicle 群，(2) BMMC 単回投与群（再灌流6時間後），(3) BMMC2回投与群（再灌流6および9時間後）に分けた（n＝8）．BMMC は同種個体の大腿骨より採取した骨髄液から密度勾配遠心法により分離し，1回投与につき細胞数10^7個を大腿静脈から投与した．再灌流24時間後に神経徴候を評価し，TTC 染色にて梗塞体積を計測した．
【結果】梗塞体積においては Vehicle 群に比し，単回投与群では有意差を認めなかったが2回投与群では有意な縮小効果を認めた（P＜0.05）．神経徴候においては Vehicle 群に比し，単回投与群・2回投与群ともに有意な改善を認めなかった．
【結論】ラット一過性局所脳虚血モデルにおいて，経静脈的 BMMC 移植では2回投与では梗塞体積縮小効果が増強することが示された．一方で再灌流24時間後の神経徴候には改善を認めなかったが，より長期的な視点での神経徴候の評価が必要であると考えられた．

P(3)-070
Levetiracetam のマウス脳虚血・再灌流負荷時 NO，OH^-代謝への関与

埼玉医科大学神経内科
伊藤康男，山里将瑞，西岡亮治，石澤圭介，佐々木貴浩，
三宅晃史，荒木信夫

【目的】新規抗てんかん薬である Levetiracetam 投与でのラット中大脳動脈虚血モデルでの脳梗塞縮小作用が報告されており，Levetiracetam は脳虚血時に脳保護的に作用することが示唆されている．今回，我々は Levetiracetam 投与におけるマウスの脳虚血・再灌流負荷時の NO，OH^-産生動態を検討した．
【方法】雄性 C57BL/6マウスを用い，Levetiracetam 44mg/kg を脳虚血30分前に投与した群（L 群，n＝7）と非投与群（Cont 群，n＝9）で検討した．左側線条体に微小透析プローブを刺入し *in vivo* microdialysis を施行し，NO_2^-とNO_3^-濃度は Griess 反応で測定した．また，右側線条体に微小透析プローブを刺入し *in vivo* microdialysis を施行，ヒドロキシラジカルはサリチル酸をトラップした 2，3DHBA，2,5DHBA 濃度とし測定した．頭蓋骨上レーザードップラー血流計で脳血流を測定した．両側総頸動脈をクリッピングし，10分間の前脳虚血負荷とした．
【結果】血圧：両群間に有意差はなかった．脳血流：L 群（76.1±21.6%；mean±SD）が Cont 群（65.3±9.52）に比し，再灌流後50，60分で有意に高値であった（p＜0.05）．NO_2^-濃度：両群間に有意差はなかった．NO_3^-濃度：L 群（131.7±38.6）が Cont 群（105.9±27.1）に比し，再灌流後20分で有意に高値であった（p＜0.05）．2，3DHBA 濃度：L 群（93.9±6.45）が Cont 群（102.5±2.15）に比し，再灌流後40分で有意に低値であった(p＜0.05)．2，5DHBA 濃度：両群間に有意差はなかった．Total DHBA 濃度：両群間に有意差はなかった．
【結論】Levetiracetam 投与でマウス脳虚血・再灌流後の脳血流および NO，ヒドロキシラジカル代謝に影響を与えた．Levetiracetam は脳虚血・再灌流時に脳保護的に作用することが示唆された．

P(3)-071
Aspirin と Cilostazol 併用前投与による脳保護効果の免疫染色学的検討

日本医科大学神経・腎臓・膠原病リウマチ部門
戸田諭補，桂研一郎，桜澤　誠，金丸拓也，稲葉俊東，
斉藤萌子，片山泰朗

【目的】脳梗塞再発予防に用いられるシロスタゾールは抗血小板作用以外にも様々な作用を持つとされるが，今回は急性脳虚血の対する脳保護作用について検討を行った．脳梗塞慢性期を想定し，抗血小板薬をあらかじめ投与した状態で脳梗塞モデルを作成し，各種薬物が脳梗塞体積・神経徴候に及ぼす影響を評価した．
【方法】雄性 SD ラット8W 250-300g を用い，抗血小板薬を7日間連続で経口投与した後，90分間の一過性中大脳動脈閉塞・再灌流モデルを作成し24時間後の神経徴候，梗塞体積を評価した．薬物投与量はアスピリン（30mg/kg/day），シロスタゾール（50mg/kg/day），Vehicle：0.5% CMC（carboxymethlcellulose）とした．
【結果】アスピリン単独投与群は vehicle 群に比較して有意に梗塞体積を縮小しなかった．アスピリン・シロスタゾール併用群は vehicle 群，シロスタゾール群に比較して有為に梗塞体積の低下を認めた．神経徴候の改善も同様の結果が得られた．
【考察】冠動脈イベント再発予防においては2剤や3剤による治療が標準とされているが，脳卒中再発予防の観点からは，単剤療法が基本となっている．しかし，併用療法を行いたい危険度の高い患者も存在する．大規模臨床試験の結果よりシロスタゾールの出血合併症率の少なさが受け入れられており，シロスタゾールとアスピリンの併用効果，出血合併症率が注目されるところである．今回の実験においてはアスピリン・シロスタゾール併用群においてアスピリン単独群，シロスタゾール単独群より脳保護効果が高いデータを示すことができたと考える．

P(3)-072
SIRT1による脳虚血耐性機構に関する検討

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]名古屋大学大学院理学研究科，
[3]京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター
服部頼都[1]，猪原匡史[1]，岡本洋子[1]，北村彰浩[1]，長谷佳樹[1]，
綾木　孝[1]，木下　専[2]，大石直也[3]，福山秀直[3]，伊東秀文[1]，
高橋良輔[1]

【目的】長寿遺伝子産物 SIRT1は，アルツハイマー病やハンチントン舞踏病などの神経変性疾患や心筋梗塞などの心血管障害に対して抗アポトーシス作用，抗酸化作用などを通して保護作用を有すると報告されている．われわれは，慢性脳低灌流モデルマウスと一過性全脳虚血モデルマウスを使用して，SIRT1の脳虚血耐性への効果を検討した．
【方法】プリオンプロモーター制御下に SIRT1を過剰発現する（S-Tg）マウスとその同腹仔の野生型（WT）マウス（各群 n＝20）の両側総頸動脈に9-10週齢の時点で0.18mm の微小コイルを装着し（慢性脳低灌流），手術30日後までの脳血流の経時的変化（レーザードップラー法），手術30日後の作業記憶（8方向放射状迷路試験），同時期の白質障害（免疫組織化学法）を評価した．また，S-Tg，WT マウス（各群 n＝5）の両側総頸動脈を微小動脈瘤クリップにより10分間血流遮断し（一過性全脳虚血），閉塞中の脳血流と海馬の神経細胞障害の程度を評価した．
【結果】慢性脳低灌流負荷後2時間の時点で WT マウスに観察される脳血流低下は S-Tg マウス群で有意に軽減した（p＜0.05）．WT マウス群に比較して S-Tg マウス群の作業記憶は有意に保たれ（p＜0.05），白質障害もより軽度であった（p＜0.05）．また，両側総頸動脈閉塞中の脳血流量は WT マウス群と比較して S-Tg マウス群で有意に保たれ（p＜0.05），海馬の神経細胞障害も軽度であった．
【考察】SIRT1は脳低灌流・虚血時の脳血流維持に働き，組織障害や認知機能障害を改善したことから，血管性認知症や急性期脳梗塞の神経保護に有用である可能性が示唆された．

P(3)-073

ラット一過性局所脳虚血モデルにおける atorvastatin 投与時期による脳保護効果の検討

日本医科大学病院内科神経・腎臓・膠原病リウマチ部門
齊藤智成，仁藤智香子，上田雅之，稲葉俊東，須田　智，
神谷信雄，神谷文雄，片山泰朗

【背景】Statin 前投与が脳虚血において脳保護効果を示すことは報告されているが，同薬剤の虚血後経口投与による有効性についての報告は少ない．そこで今回，我々はラット一過性局所脳虚血モデルを用いて，atorvastatin の投与時期の違いが脳保護に及ぼす影響について検討した．
【方法】雄性 SD ラットを用い，虚血負荷は90分間中大脳動脈閉塞とし，虚血後再灌流した．実験群は，Ⅰ：Vehicle 群，Ⅱ：atorvastatin 前投与群，Ⅲ：atorvastatin 後投与群，Ⅳ：atorvastatin 前後投与群，の4群（各群 n＝8）に分けた．atorvastatin（20mg/kg/日）は，前投与および後投与は各々7日間の連続経口投与とした．再灌流7日後に神経徴候を評価後断頭し，脳切片を作成し，HE 染色および免疫組織学的検討を行った．
【結果】Vehicle 群に比し，前投与群では有意な梗塞体積の縮小を認めなかったが，後投与群および前後投与群では各々有意な梗塞体積の縮小効果を認めた（$p<0.05$，$p<0.05$）．また，前後投与群でのみ神経徴候の改善を認めた（$p<0.05$）．免疫組織学的検討では，Vehicle 群および前後投与群では Iba1および TNF-α は著明な発現の上昇を認めたが，後投与群および前後投与群では，皮質ペナンブラ領域においてそれらの発現は抑制されていた．
【結論】ラット一過性局所脳虚血モデルにおいて，atorvastatin を脳虚血後に投与することにより著明な脳保護効果を認めた．Statin 前投与のみでは虚血後の炎症抑制効果に乏しく，虚血後継続投与が炎症抑制に寄与したと考えられることから，statin 治療においては虚血後の継続投与が重要であることが示唆された．

P(3)-074

一過性脳虚血モデルマウスにおけるシロスタゾールの長期的効果と虚血後投与の効果について

京都大学医学部神経内科
長谷佳樹，岡本洋子，藤田祐之，北村彰浩，伊東秀文，
眞木崇州，鷲田和夫，高橋良輔，猪原匡史

【背景】我々は，これまでに一過性脳虚血モデルマウスにおいて，シロスタゾールの虚血前投与は，虚血再灌流後の血流を改善させ，24時間後の脳梗塞巣を縮小し，良好な運動機能を示すことを報告した．今回は，シロスタゾールの脳虚血に対する長期的効果と，虚血後投与の効果について検討した．【方法】10∽12週齢の雄 C57BL/6J マウスを0.3％シロスタゾール含有飼料投与群（n＝12）とコントロール投与群（n＝13）に分け，7日間飼料を投与後45分間の一過性中大脳動脈閉塞-再度灌流負荷をかけた．手術後7日目に運動機能を評価し，手術後28日目まで，死亡率を追跡した．また，C57BL/6J マウスに45分間の一過性中大脳動脈閉塞-再度灌流負荷をかけ，再灌流の10∽15分前にシロスタゾール100mg/kg 経口投与（n＝10）もしくはコントロール投与（n＝10）を行い，24時間後の運動機能を評価した．【結果】コントロール群では，手術後7日目までの死亡率は69％（9/13），28日目までの死亡率は85％（11/13），シロスタゾール投与群の死亡率は，それぞれ25％（3/12），33％（4/12）であり，虚血再灌流後の死亡率が有意に減少した（$P<0.01$）．また，手術後7日目の tight rope test および corner turn test において，シロスタゾール投与群ではコントロール群に比べて有意に良好な運動機能を示した（$P<0.05$）．シロスタゾールの虚血後投与群では，コントロール群に比較して，24時間後の運動機能が有意に改善した（$P<0.05$）．【結論】シロスタゾールは脳虚血に対して，長期的に神経保護的に働く可能性が示唆された．また，虚血後投与においても神経学的予後を改善する可能性があり，急性期から慢性期にかけての虚血性脳卒中治療に有用であると考えられた．

P(3)-075

異なる閉塞部位による MCAO 後の経時的 in　vivo 脳微小血流動態変化の違いの検討

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]電気通信大学知能機械工学科・先端領域教育研究センター，[3]独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター
冨田　裕[1]，畝川美悠紀[1]，鳥海春樹[1]，正本和人[2]，
青木伊知男[3]，菅野　巌[3]，鈴木則宏[1]

【目的】2種類のマウス MCAO モデルにて，脳微小血流動態変化を経時的に比較検討する．
【方法】イソフルレン麻酔下，C57BL/6J マウスの左頭頂側頭葉上に頭窓を設置し，局所電気凝固法（JCBFM 25：858-867, 2005）により頭窓上の MCA の分枝末梢部を閉塞した群（n＝7），田村変法により MCA の起始部を完全閉塞した群（n＝9）とを作成した．脳虚血前，直後，7日，30日後において RITC-dextran 0.05 ml を尾静脈に bolus 注入し，同一マウスの皮質虚血表面の同一 ROI（1.3 mm×0.9mm）において色素通過を蛍光顕微鏡下でリアルタイム撮像した．その後，Matlab 応用 software にて画像解析し，希釈曲線から平均通過時間（MTT）を算出し，2500の血流値（50×50マトリックス，空間分解能：26μm×18μm）から成る2-D microflow（1/MTT）マップを計算（Brain Res 1372：59-69, 2011）した．また，FITC ラベル赤血球を全身投与後，適時，蛍光顕微鏡により脳微小循環動態を観察した．さらに MRI（7.0T）を用いて脳虚血24時間後の梗塞体積を比較した．
【結果】MCA 末梢局所脳虚血群では，脳虚血後再開通の所見を得た．平均微小血流値は虚血前0.76±0.15から虚血直後0.58±0.13（1/sec，$p<0.05$）に減少し，7日，30日後では，0.74±0.10，0.76±0.07と虚血前値と比較し有意差は無かった．一方，MCA 起始部の完全閉塞群では，末梢領域にて血管内の赤血球の停滞・逆流所見．慢性期には ACA あるいは側副血行路からの血液の流入が認められた．平均微小血流値は虚血前0.90±0.08から虚血直後0.60±0.15（1/sec，$p<0.01$）へと減少したが，7日，30日後では，各々0.85±0.15，0.86±0.16と虚血前値と有意差は無く，回復した．平均梗塞体積は，各々7.3±3.2mm^3，33.5±4.8mm^3であった．
【結論】経時的な脳微小血流動態変化の過程が明瞭になった．この方法は，さまざまな機序による脳虚血あるいは皮質刺激後の微小脳血流の病態生理学的変化を長期間追跡する有用なツールになり得る．

P(3)-076

アメロイドコンストリクターを用いた新規ラット皮質下血管性認知症モデルの作成

[1]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学，[2]京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター
北村彰浩[1]，藤田祐之[1]，大石直也[2]，伊東秀文[1]，福山秀直[2]，
高橋良輔[1]，猪原匡史[1]

【背景】慢性脳低灌流による広範な白質障害を特徴とする皮質下血管性認知症（SIVD）は血管性認知症の約半数を占める．動物モデルとしてラット両側総頸動脈閉塞モデル（2-Vessel　Occlusion；2VO）が頻用されるが，術直後に脳血流の急激かつ高度な低下を伴う点，血管危険因子と小血管病変が乏しい点が SIVD の病態と異なるとされる．そこで我々はアメロイドコンストリクターを用いて両側総頸動脈を緩徐に閉塞することで急性脳虚血の要素を除去し，更に高血圧自然発症ラット（SHR）を用いてより病態に即した新規ラット SIVD モデルの作成を試みた．
【方法】Wistar-Kyoto ラットの両側総頸動脈にアメロイドコンストリクター装着術を施すことで2-Vessel Gradual Occlusion（2VGO）群を作成し，2VO 群，Sham 群と比較した．解析項目は，脳血流（レーザースペックル血流計），糖代謝（18F-FDG PET），空間作業記憶（Y 迷路試験），炎症・脱髄・グリオーシス等の組織学的検索等を行った．また CT アンギオグラフィで術前後の総頸動脈血流変化を経時的に評価した．そして SHR にアメロイドコンストリクター（SHR-2VGO）を適応した．
【結果】2VGO 群の総頸動脈血流は術3時間後から徐々に低下し3日後に完全途絶した．脳血流は術3時間後から徐々に低下し，3日後に前値の約70％に至り以降は2VO 群と同様に徐々に回復した．2VO 群で認めた急性期の炎症性変化は2VGO 群では観察されなかったが，術28日後には2VO 群，2VGO 群ともに白質障害が観察され，同時期の空間作業記憶は両群ともに有意に障害されていた．一方，海馬や皮質の糖代謝低下，組織変化は，2VO 群と比較して2VGO 群では軽微であった．また SHR-2VGO 群の生存率（90-95％）は SHR-2VO 群（30-50％）に比し良好であった．
【結論】新規ラット2VGO モデルは，慢性脳低灌流，選択的白質障害，空間作業記憶障害などを再現し得た．更に SHR を用いることでよりヒト SIVD の病態を反映する可能性が考えられた．

P(3)-077

ラット脳梗塞の edaravone 投与による神経再生因子の発現増強効果

岡山大学病院神経内科
出口健太郎，表　芳夫，河野祥一郎，柚木太淳，河相裕美，
田　豊豊，劉　　檸，劉　文涛，出口章子，阿部康二

【目的】障害後の神経組織再生において，軸索伸張は機能回復に重要な役割を演じている．今回，ラット脳梗塞モデルにおいて，tPA 投与後の軸索伸長に関連する各種因子の発現変化を梗塞後脳にて edaravone 投与も含めて検索した．
【方法】ラット中大脳動脈90分間閉塞モデルを用い，Vehicle 群，再灌流直後に tPA 10mg/kg を経静脈的に投与した tPA 群，閉塞後ならびに再灌流直後に edaravone 3mg/kg を経静脈的に投与した edaravone 群（E 群），tPA と edaravone を両方投与した tPA＋E 群で，再灌流4日後の軸索伸長関連因子である neurocan，semaphoring 3A，Nogo receptor，GAP43，DCC の発現を免疫染色とウエスタンブロットで検討した．【結果】梗塞巣は E 群で Vehicle 群より有意に縮小し，梗塞巣周囲に今回検討した全ての軸索伸長関連因子の発現の増強を認め，tPA 群で低下し，tPA＋E 群でその低下が軽減していた．ウエスタンブロットでも，Vehicle 群と比較し E 群でその発現が有意に増強，tPA 群で低下，tPA＋E 群でその低下が軽減していた．【考察】脳梗塞急性期において，軸索伸長の阻害作用があるとされる因子ならびに促進作用があるとされる因子のいずれもが tPA 投与により発現低下し，edaravone 投与により発現増強していた．これらの因子は，軸索伸長阻害もしくは促進作用だけでなく，梗塞後組織修復への関与が示唆され，さらに tPA による神経毒性ならびに edaravone による梗塞後脳の軸索再生の関与が推定された．

P(3)-078

虚血ラットへの骨髄間葉系幹細胞移植効果：虚血境界域グリアの遺伝子発現

[1]島根大学医学部臨床検査医学，[2]島根大学・医学部・第三内科，[3]島根大学医学部附属病院
長井　篤[1]，王　　暉[2]，Abdullah Sheikh[1]，三瀧真吾[2]，
小林祥泰[3]，梁　雪云[1]，山口修平[2]

【目的】これまで我々はラット一過性中大脳動脈閉塞（MCAO）モデルラットにヒト由来骨髄間葉系幹細胞株（B10）を静注移植し，症状改善や梗塞巣の縮小することを報告し，移植ラット脳ではコントロールに比べグリア増生が低下していることを見出した．今回その機序を明らかにするため，虚血境界域でのグリアの遺伝子発現の変化を検討した．【方法】7-8週令雄 Wistar ラット（n＝12）に一過性 MCAO モデルを作製し，24時間後に B10細胞（3×10^6/匹）を静注投与（n＝6），または phosphate buffered saline（PBS：n＝6）を投与した．モデル作製5日後脳を用いて，虚血境界域における Iba1（ionized calcium binding adaptor molecule 1）陽性細胞，GFAP（Glial fibrillary acidic protein）陽性細胞の各々におけるサイトカイン，栄養因子の遺伝子発現を Laser capture microdissection 法を用いて細胞を採取し，Real time-PCR 法で分析した．【成績】移植脳梗塞境界域における GFAP 陽性細胞では interleukin（IL）4，IL6，IL10，EGF，GDNF，VEGF の遺伝子発現が増加した．一方 Iba1陽性細胞では，TNFα，IL1β，MCP-1，MHC-II，MMP9の遺伝子発現がコントロールに比し低下し，VEGF の発現が増加した．【結論】B10細胞は移植後梗塞境界域から梗塞巣へ遊走し，境界域の GFAP 陽性アストロサイトでは主に神経保護的サイトカイン・栄養因子の発現を増加させ，Iba1陽性ミクログリア/マクロファージの炎症性サイトカイン発現を低下させた．移植によりグリア細胞の遺伝子発現を変化させることで，神経保護効果が修飾される可能性が示唆された．

P(3)-079

海馬コリン作動性神経刺激ペプチド前駆体の生体虚血海馬神経系前駆細胞におけるアストロサイト分化抑制

[1]名古屋市立大学神経内科学，[2]名古屋市立大学脳神経生理学
豊田剛成[1]，松川則之[1]，匂坂尚史[1]，上松則彦[1]，金森哲子[1]，
加藤大輔[1]，水野将行[1]，和氣弘明[1]，飛田秀樹[2]，小鹿幸生[1]

【目的】海馬コリン作動性神経刺激ペプチド（Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide；HCNP）は中隔-海馬コリン作動性神経の分化を促進する．HCNP前駆体蛋白（HCNP-pp）は多機能蛋白として知られ，特にRafリン酸化酵素阻害蛋白（Raf kinase inhibitor protein；RKIP）として，がん細胞の増殖や転移を調節する機能が注目されている．以前，我々は培養された成体ラット海馬神経系前駆細胞で，HCNP-ppの発現が神経細胞，希突起膠細胞への分化に関連するが，星状膠細胞への分化には関連せず，HCNP-pp発現抑制が星状膠細胞への分化に関与することを報告した．この研究の目的は，脳梗塞後の神経系前駆細胞の特異的神経分化とHCNP-ppの関係を，生体モデルで評価することである．【方法】生後14日のSprague-Dawleyラットで低酸素-虚血（hypoxia-ischemia；HI）モデルを作成し，虚血5日後にブロモデオキシウリジン（BrdU）腹腔内投与を行い，虚血14日後に脳を摘出した．海馬神経系前駆細胞の特異的神経分化を免疫組織化学で評価した．ラットはsham手術，HIともに各3匹用いた．【結果】BrdU陽性細胞のいくらかはHCNP-ppを発現していた．Sham，HIの両者におけるBrdU＋/HCNP-pp＋細胞の約半数が希突起膠細胞マーカーCNPase陽性で，HIにおけるBrdU＋/HCNP-pp＋細胞のごく少数が幼若神経細胞マーカーdoublecortin陽性だったが，BrdU＋/HCNP-pp＋細胞で星状膠細胞マーカーGFAP陽性のものはsham，HIの両者において認められなかった．【考察】前述のin vitro研究を踏まえると，今回の研究結果は，生体の虚血脳における神経系前駆細胞の星状膠細胞への分化調節にHCNP-pp発現抑制が関与していることを示唆している．今後の研究で，特異的神経分化についてのHCNP/HCNP-ppの作用メカニズムを調べることにより，虚血脳のグリオーシスを抑制する新たな標的分子の発見につながることが期待される．

P(3)-080

病院完結型施設における脳梗塞超急性期rt-PA治療転帰に関する検討

星ケ丘厚生年金病院脳卒中内科
清水義臣，旗手　淳，新妻直美，杉浦史郎，吉川健治，
高橋　務，伊藤泰司，福永隆三

【目的】rt-PA静注療法は急性期脳梗塞の機能予後を改善し得る治療であるが，SCUと回復期リハビリ病棟を併設する，いわゆる病院完結型施設におけるrt-PA治療後転帰についての詳細な報告は稀有である．今回病院完結型施設（当院）におけるrt-PA治療症例の転帰について検証した．
【方法】当院脳卒中内科に入院しrt-PA静注療法を施行した80症例（M/F：41/39, mean age72±10）．1）背景因子の評価：脳梗塞危険因子，入院時NIHSS，臨床病型，脳梗塞閉塞部位を評価．2）転帰：入院期間，回復期リハビリ病棟移行有無，在宅復帰率，退院時mRSを評価．
【結果】全例急性期よりリハビリテーションを施行．脳卒中危険因子は高血圧70%，糖尿病21%，高脂血症31%，心房細動53%．臨床病型では心原性脳塞栓44例，アテローム血栓症32例，ラクナ梗塞1例，分類不能2例，原因不明1例．血管閉塞部位は中大脳動脈43例，内頚動脈17例，椎骨脳底動脈7例，前大脳動脈1例，後大脳動脈3例，その他9例．入院時NIHSS中央値は14であり平均在院日数は61±52日．退院時転帰はmRS0-1が32例（40%），2-3が16例（20%），4-5が24例（30%），6が8例（10%）．回復期病棟移行群と非移行群（n：40vs.40：50%）との比較では在宅復帰率は移行群で有意に少なく（45% vs. 68%），退院時のADLは不良な傾向を認めた（mRS2<：45% vs.33%）．また回復期病棟移行後3か月以上経過した症例では15/22例（68%）がmRS3以上と予後不良であった．
【考察】病院完結型施設でのrt-PA治療後転帰の実態を検証することは，急性期治療効果を判定するのみならず，回復期リハビリテーション病院でのrt-PA治療後患者のプロフィールや予後を把握することにも有用であり，同治療の中長期的治療効果の把握に寄与するものと思われる．

P(3)-081

維持期脳卒中患者に対する装着型アシストロボットを用いた歩行訓練の歩行機能に及ぼす影響についての検討

公立豊岡病院組合立豊岡病院神経内科
松島一士，伏屋公晴

【目的】維持期脳卒中片麻痺患者にCYBERDYNE（株）製ロボットスーツHybrid Assistive Limb（HAL）を用いた歩行訓練を行い，その歩行機能に及ぼす影響について検討した．【方法】重篤な心肺機能，認知機能に障害のない脳卒中片麻痺患者4名，うち男性3名，女性1名．歩行能力は杖使用または独歩にて歩行自立．年齢は平均50.0±6.3歳，発症からの期間は平均1207.3日±1202.7日．最大2555日，最小243日．運動麻痺は下肢Brunnstrom stageで（3）が3名，（4）が1名．HAL装着歩行練習の前後にTimed Up&Go Test（TUG）と10m快適歩行の所用時間，歩数を3回計測し歩行率を算出した．また計測と同時に前額面，矢状面からデジタルビデオにて撮影を行い，歩容を観察した．【結果】1回の練習前後の比較では，毎回10m歩行所要時間，歩数，TUGにおいて症例によってばらつきがあり，一定の傾向は認めなかった．初回と12週介入後の比較では4症例とも，全ての項目で改善がみられた．症例1で，10m歩行所用時間は23.9秒から17.8秒，歩数は28.3から23.0歩，歩行率は70.7から77.8 steps/min，TUGが21.5から16.3秒と改善し，他3症例も同様に全項目で改善がみられた．歩容では麻痺側，非麻痺側ともに立脚後期での股関節伸展角度の増加が4症例共に認めた．歩容変化は症例でばらつきがあり一定の傾向は認めなかった．【結論】維持期脳卒中片麻痺患者にHAL装着での歩行練習は測定した歩行機能の全項目において4症例共に改善をもたらした．HALを用いた歩行練習による歩行機能の改善は，より正常に近い歩行運動と繰り返しの下肢荷重による感覚刺激からのCPG賦活に加え，より高位での脳内運動学習，運動コントロールに影響を与え，神経ネットワークの再構築が行えたことによると考えられた．

P(3)-082

脳卒中後失語症患者における標準失語症検査総合評価尺度の長期的変化

[1]北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科，[2]北里大学東病院リハビリテーション部
福田倫也[1]，安田菜穂[2]，秦　若菜[1]

【目的】1984年に長谷川らにより発表された標準失語症検査（SLTA）総合評価尺度は，SLTAの基本次元として書字，発話，言語理解の3側面を抽出した後，SLTAの26項目を合成して3側面及び総点の尺度化を可能にした．今回我々は，長期間言語療法（ST）を受けた脳卒中後失語症患者を対象に，発症から長期間経過しても本尺度の改善が認められるか否かについて検討することを目的とした．【方法】対象は当院で2年以上継続してSTを受けた脳卒中6例（男性5例，女性1例，発症時平均53.2±10.5歳），原因疾患は脳梗塞4例，脳出血2例であった．失語症のタイプは，ウェルニッケ失語5例，混合型失語1例であり，SLTA総合評価尺度を用いて縦断的に得点の変化を検討した．【結果】ST開始時の総点は0点が1例，2点が3例，5点が1例，9点が1例であった．開始時に2点から7点の中間の得点を示した4例に改善例が多く，特に2点であった3例はそれぞれ5点（2年後），6点（3年後），9点（5年後）となり，得点の変化も大きかった．一方，開始時に9点と満点に近い点数の1例は天井効果のため改善率は高くなかったが，1年後には満点になった．また，開始時に0点と低得点例は3年後も3点であり，改善が少なかった．得点変化が大きかったST開始時2点の3例に関して，書字，発話，言語理解のそれぞれの尺度得点の変化過程を検討したところ，言語理解が書字及び発話に先行し，次いで発話が改善する例が多く認められた．【結論】脳卒中発症から2年以上経過してもSLTA総合評価尺度の改善が認められる症例が存在することが明らかになった．この改善がST継続による結果か否か，今回の検討だけでは言及できないが，ST開始時に中間の得点を示した症例に改善例が多く認められ，かつ3尺度の得点の変化過程も共通していた結果は，長期リハビリテーション継続の有効性を支持するものと思われる．

P(3)-083

当院における延髄外側梗塞の臨床的検討

[1]津島市民病院神経内科，[2]名古屋第一赤十字病院神経内科
山名知子[1]，新美由紀[2]

【目的】延髄梗塞は様々な病巣分布を示すことが知られており，それに伴って症状も一定しない．当院における延髄外側梗塞の特徴につき検討した．
【方法】2010年4月から2011年10月入院した連続急性期脳梗塞症例299例につき検討した．
【結果】延髄外側梗塞は299例中9例（男性7例，女性2例）で，発症年齢は36から75歳，平均年齢は64.9±12.8歳だった．病巣側は右7例左2例で両側はなかった．原因疾患として，ラクナ梗塞3例，アテローム血栓性梗塞3例，心原性塞栓1例，椎骨脳底動脈解離2例であった．基礎疾患は高血圧4例，糖尿病3例，特にない例は2例であった．古典的な症状の完全例はなく，構音障害，失調，めまい，嘔吐，対側の上下肢のしびれは80%以上にみられた．もともとの認知症をもつもの以外はMMSE26点以上あった．退院時には嚥下障害が残存しているものもあったが，PEG造設には至らなかった．平均在院日数は29.1±15.9日で，退院時mRSは1から6で，自宅へは7例，施設へは1例，死亡1例であった．
【考察】古典的な症状の完全例はなく，めまいと構音障害が主体の例もあり，臨床症候だけで延髄梗塞と診断することは困難と思われた．予後は比較的良好であったが，延髄外側の症状がほぼそろっていた例と，もともと認知症状の強い例では予後不良であった．症状の把握とともに，認知機能の状態から，診断や治療，予後に考慮する必要があると思われた．

P(3)-084

脳卒中回復期に発症したアナフィラクトイド紫斑病の三例

公立七日市病院神経内科
長嶋和明，藤田清香，大竹弘哲

【はじめに】脳卒中回復期のリハビリテーション（以下，リハ）は日常生活動作（以下，ADL）の改善に必要であり，過度の安静はADL改善を妨げる．脳卒中回復期患者に発症したアナフィラクトイド紫斑病（以下，AP）がADL改善の阻害因子となった症例を経験したので報告する．【症例】症例1は77歳の男性．アテローム血栓性脳梗塞後のリハ目的に当院入院．中等度の左不全麻痺，構音嚥下障害を認め，覚醒度が低く立位不能の状態だった．リハ開始後，両下肢足底，足背に赤色丘疹が出現．生検にてAPと診断し，内服と下肢のリハを中止し加療した．その後，紫斑は消退したが，ADL低下，消化管出血のため死亡した．症例2は62歳の男性．アテローム血栓性脳梗塞後のリハ目的に当院入院．重度の左半身麻痺と感覚障害を認め，歩行不能な状態だった．リハ開始後，右下腿前面に赤色丘疹が出現．生検にてAPと診断し，約40日間下肢のリハを中止したが，杖歩行にて自宅退院となった．症例3は65歳の男性．急性硬膜下血腫，脳梗塞後のリハ目的に当院入院．意識障害，右不全麻痺，構音嚥下障害を認め，ADLは全介助の状態だった．リハ開始後両下腿に紫斑が出現．腎機能障害，消化管出血も認めAPと診断．点滴加療にて全身状態は一時軽快したが，その後肺炎併発し死亡した．【考察】いずれの症例も，APの発症によりリハを中止せざる得ない状態となり，全身状態あるいはADLの悪化を認めていた．APは他の合併症の発生，入院期間の延長などの誘因となっており，脳卒中回復期リハの阻害因子と考えられた．しかし早期に治療を行なうことで転帰が良好な症例も存在していた．【結語】APはADL改善の阻害因子であり，脳卒中回復期患者においては，皮膚の観察も重要である．

P(3)-085
磁気刺激と反復運動によるハイブリッドリハビリの脳内機構の機能的MRIによる解明

[1]京都大学医学研究科脳機能総合研究センター，[2]兵庫医科大学リハビリテーション科学，[3]京都大学医学研究科臨床神経学
美馬達哉[1]，小金丸聡子[1]，澤本伸克[1]，道免和久[2]，
高橋良輔[3]，福山秀直[1]

目的：我々は，皮質下病変を持つ慢性期脳卒中患者を対象に，麻痺側の前腕伸筋群の反復運動トレーニング（1 Hz，50回，50秒）と反復経頭蓋的磁気刺激（5Hz，40発）を15回組み合わせたハイブリッドリハビリ（15分）を週2回6週間行うことで，痙性麻痺を改善させることに成功し，すでに報告した（Koganemaru et al., Brain, 2010）．この機能回復の神経基盤を解明するため，慢性期脳卒中患者8名を対象に，介入前後での上肢運動中の機能的MRIを撮像した．方法：機能的MRIとしては，視覚キューによる患側手首の伸展または屈曲運動（2-4 Hz）を遂行中の3T-MRIを撮像し，ブロックデザインで安静時と比較し，手首伸展運動または屈曲運動に関連するBOLD信号変化を解析した．リハビリ介入の効果判定には手首と手指の能動性ROMとmodified Ashworth Scoreを用いた．これらを，介入前，介入終了後とその2週間後に測定し，統計的に比較した．結果：リハビリ介入終了後には，痙性麻痺の臨床的改善（aROM：10-19度増加，mAS：0.8-1.0減少）に対応して上肢の伸展運動時における患側一次運動野の活動が減少（平均20%）し，2週間後も持続していた．一方，屈曲運動時の患側一次運動野の活動に変化はなかった．結論：本ハイブリッドリハビリの手法は，患側一次運動野での伸展運動時に特異的な神経ネットワーク活動の効率化を通じて，上肢機能回復をもたらしていると考えられた．

P(3)-086
皮質下血管性認知症患者におけるモントリオール認知評価スコアと身体活動度との相関

京都大学神経内科
猪原匡史，岡本洋子，伊東秀文，高橋良輔

【目的】血管性認知症とアルツハイマー病は認知症の2大原因であり，その認知プロフィールは異なる．しかしいずれの認知症も，適切な生活習慣の是正により予防・治療可能であることが明らかとなっており，生活習慣の是正は，広く認知症の予防・治療に有用である可能性がある．本研究は，生活習慣病との関連がより深い血管性認知症に的を絞り，身体活動度と認知機能との相関について評価を行った．
【方法】皮質下血管性認知症12名（男7名，女5名；平均76.0歳）を対象とし，定期的にミニメンタルステート検査（MMSE）とモントリオール認知評価法（MoCA-J）を含む高次脳機能評価検査を行い，経過を観察した．また生活習慣記録機（ライフコーダGS，スズケン製）を患者に使用してもらい，患者の平均運動量(kcal)，平均歩数(歩)，平均総消費量（kcal），平均距離（km）を算出した．
【結果】MMSEの総スコアおよびサブスコアは平均運動量，平均歩数，平均総消費量，平均距離のいずれとも相関が観察されなかった．しかし，MoCA-Jは平均総消費量（r＝-0.50，p＝0.15）や平均運動量（r＝0.45，p＝0.20）とは相関がみられなかったものの，平均歩数（r＝0.67，p＝0.032）や平均距離（r＝0.64，p＝0.045）と正の相関が観察された．MoCA-Jのサブ項目との相関解析では，視空間実行系スコアのみが，平均歩数（r＝0.664，p＝0.034），平均距離（r＝0.658，p＝0.037）と正の相関を示した．
【考察】皮質下血管性認知症患者においては，平素の運動量が視空間実行系の成績と相関することが示唆され，身体活動度が認知症の進行を規定している可能性がある．

P(3)-087
慢性期脳卒中におけるビタミンB群値と機能障害

秋田県立リハビリテーション・精神医療センターリハビリ科
横山絵里子，下村辰雄

【目的】慢性期脳卒中患者のビタミンB_1，B_{12}，葉酸値と認知機能，運動機能，日常生活活動（ADL）との関連性を検討した．【方法】対象は慢性期脳卒中202例で，中央値は年齢72歳，罹病期間122日，入院期間102日である（臨床診断は脳梗塞130例，脳内出血63例，破裂脳動脈瘤9例）．長谷川式簡易知的機能評価スケール(HDS)，下肢運動年齢(MA)，Barthel index(BI)，functional independence measure(FIM)，標準失語症検査（SLTA），行動性無視検査（BIT）の評価と同時期に，栄養指標でbody mass index（BMI），血清アルブミン（Alb），ビタミンB_1，B_{12}，葉酸，総ホモシスチン（HC）値を評価した．入院中は個別の栄養管理とリハ訓練を行ない，ビタミン欠乏例には平均約3ヶ月経口ビタミン剤を処方した．【結果】B_1欠乏を41例，B_{12}欠乏を11例，葉酸欠乏を80例，HC高値を67例に認めた．B_1，B_{12}，葉酸の欠乏群と正常群との群間比較では，HDS，MA，BI，FIM，BIT，SLTA，BMI，Albはいずれも有意差を認めなかった．BMI20未満の症例の検討では，B_1欠乏群のMA，BIはB_1正常群より低下していた．B_1，B_{12}，葉酸値とHDS，MA，BI，FIM，BIT，SLTA，BMI，Albとの間にはいずれも有意な相関関係はなかった．欠乏群へのビタミン剤投与後にB_1，B_{12}，葉酸，HC値は正常化したが，認知，運動機能やADLは非欠乏群との有意差を認めなかった．【結論】慢性期脳卒中において体重低下を伴うB_1欠乏は運動機能やADL低下に関与する可能性があった．B_{12}，葉酸値と認知，運動機能やADLとの有意な関連性は認めず，欠乏群への短期間のビタミン投与による機能的な改善効果は明らかでなかった．

P(3)-088
慢性期脳卒中下肢麻痺に対するボツリヌス治療とリハビリテーションの併用効果

井野辺病院神経内科
井野邉純一

【目的】当院では脳卒中片麻痺の改善を目指したリハビリを施行している．今回ボツリヌス治療とリハビリテーションの併用療法の慢性期脳卒中下肢麻痺に対する効果を検証した．
【方法】3名の慢性期脳卒中患者（平均年齢：60歳，男2例女1例，脳出血2例，脳梗塞1例）に対して，入院の上で下肢へのボツリヌス注射を施行し，リハビリテーションを11日間施行した．前後でFugel-Meyer Assessment of sensorymotor recovery after stroke（FMA），上田式12グレード片麻痺機能テスト（grade），Modified Ashworth Scale（MAS），Wisconsin Gait Scale（WGS），10m歩行速度，を測定し比較した．
【結果】FMAの改善2例，MASの改善3例，WGSの改善2例，10m歩行速度改善を2例で認めた．
【考察】慢性期脳卒中であってもボツリヌス治療にて痙縮をおとした状態で良質なリハビリテーションを施行すれば麻痺が改善する可能性が示唆された．

P(3)-089
当院における胃ろう造設の現状，胃ろう造設の適応検討のために

石川県立中央病院神経内科
松本泰子，野崎一朗，山口和由

【目的】経皮的内視鏡的胃ろう造設術（PEG）の普及により，経口摂取困難な神経内科疾患患者でPEGが一般的となり，PEG造設数は著増している．手技は比較的安全であるものの，社会的倫理的側面からの課題も残る．今回医療的側面から，PEGの現状を評価し，今後のPEG適応について検討する．【方法】2010年からの2年間の当科入院症例のうち，PEG施行された連続51例に関して，年齢，性，原疾患，PEGに至る日数，入院期間，転帰などを調査し，それぞれの因子の関連を調べる．【結果】平均年齢は76.1歳，男性31例，女性20例，原疾患は脳梗塞41例，脳出血1例，神経変性疾患4例，その外5例であった．入院からPEGに至る期間の平均は31.6日，平均入院期間は86日．転帰として，入院中死亡が5例，施設・療養型病院転院29例，回復期リハビリ病院転院9例，自宅退院2例であった．入院中死亡の5例は，肺炎4例，胆のう炎1例，年齢は85から96歳であった．入院中に経口摂取が実用的となった症例は6例，60歳台4例，70歳台1例，80歳台1例であった．【考察】脳血管障害の場合，急性期には，生命・機能的予後の推察が困難であるものの，医療的安全性，生理学的優位性，リハビリ・転院などの社会的必要性から，PEG造設を余儀なくされる現状がある．今回の調査で，PEG症例で約10%の急性期死亡が存在すること，また，予後不良因子として，高齢，PEGまで至る日数が長いことが示された．PEGに至るまでに日数がかかるのは，発症後，神経・内科的に不安定であることが一番の要因であり，そのような場合は，PEG後も症状安定が得られず，結局予後不良となる実情を表している．死亡症例5例は対象の中でも高齢者であり，うち4例の死亡原因は肺炎である．高齢者では，PEG後も潜在性誤嚥・肺炎を避けられない事を現している．今回の結果を踏まえて，医療的・社会倫理的側面など総合的に，神経疾患，高齢者のPEGの適応に関して議論されることが望まれる．

P(3)-090
MCI診断時におけるAD converterの神経心理学的検査成績の特徴

[1]姫路中央病院神経内科，[2]姫路中央病院神経心理検査室
鎌田　寛[1]，田畑昌子[1]，東　靖人[1]，岡崎由美子[2]

【目的】当院でフォローアップできたMCI症例のうちAD converter群とnon-converter群を比較したときにMCI診断時の神経心理学的検査の成績に両群を区別することができる特徴があるかを調べた．【方法】当院外来通院中の物忘れを主訴とする患者でCDR0.5，MMSE24点以上，RBMT sps16以下ss7以下の基準を満たす症例をMCIと診断した．フォローアップ中（診断後約13カ月）にMMSEが24点未満になった症例をAD converterとした．MCIと診断した時点でのWAIS-III，WMS-R，ADAS-cog成績を用いてAD converterとnon-converterを比較した．FDG-PET検査もMCI診断時に全例施行した．【結果】AD converter（n＝13）ではnon-converter（n＝18）と比較してADAS-cogの総得点，単語再生，WMS-Rの言語性記憶，視覚性記憶，一般記憶，遅延再生で有意低下を認めた．WAIS-IIIの各指標において両群間に有意な差は認めなかった．診断時のFDG-PET所見でADパターンを示した割合はAD converter（92%）はnon-converter（44%）と比較して有意に高率であった【結論】AD-converterはnon-converterと比較してMCI診断時の段階ですでに記憶障害が有意に低下している可能性がある．MCI診断時におけるADAS-cogやWMS-R検査での詳細な評価は，FDG-PET所見と同様にADへの進行を予測する指標として有用である可能性がある．

P(3)-091

神経心理学的検査によるアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の鑑別

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター
川合圭成，三浦利奈，辻本昌史，山岡朗子，武田章敬，
新畑　豊，鷲見幸彦，加知輝彦，洪　英在，佐竹昭介，
三浦久幸，遠藤英俊，服部英幸，文堂昌彦，櫻井　孝，
鳥羽研二

【目的】神経心理学的検査の認知症性疾患の鑑別診断における有用性を検討する．【方法】2010/10月から2011/11月に高齢者総合的機能評価を受けた外来受診者のうち，アルツハイマー型認知症（AD），レビー小体型認知症（DLB）の診断基準を満たし，3か月以内に全検査を完了したAD 323例（77.5±7.3歳，MMSE＝18.8±4.7），DLB 32例（80.2±5.5歳，MMSE＝18.8±5.1）を対象とした．MMSE，Frontal assessment battery（FAB），Raven's coloured progressive matrices（RCPM），Alzheimer disease assessment scale-cognitive（ADAS-cog），順唱・逆唱，論理的記憶Ⅰ，Ⅱを実施し，ADとDLBの2群比較，疾患群（ADまたはDLB）を基準変数，神経心理学的検査を説明変数とした判別分析を実施した．【結果】MMSE，ADAS-Cog，FABの総得点は群間差を認めず，DLBでRCPM，逆唱に，ADで論理的記憶Ⅰ，Ⅱに有意な低下を認めた．下位項目に関してはDLBでMMSE復唱と構成，ADAS-Cog構成行為，FAB語の流暢性と葛藤指示，RCPM A，AB，Bに有意な低下を認め，ADでMMSE3単語遅延再生に有意な低下を認めた．判別分析では総得点を使用すると，逆唱，論理的記憶Ⅰ，Ⅱ，RCPMの得点にてAD感度88.7％，DLB感度73.7％で，下位検査得点を使用すると，3単語遅延再生，逆唱，論理的記憶Ⅰ，RCPMAにてAD感度84.9％，DLB感度76.2％であった．【結論】ADとDLBの鑑別において，神経心理学的検査は有用で，鑑別において重要な神経心理学的検査は，論理的記憶，RCPM，逆唱の組み合わせである．

P(3)-092

『取り繕い応答』に着目した簡易記憶障害スクリーニング

岩手医科大学病院神経内科・老年科
高橋　智，藤澤　豊，石塚直樹，鈴木真紗子，柴田俊秀，
小原智子，工藤雅子，高橋純子，米澤久司，寺山靖夫

【目的】認知症では，自身の能力低下を取り繕う反応，応答がしばしば認められる．『最近のニュースではどんなことがありましたか？』という質問では，『最近は忙しくてニュースを見ていない』といった取り繕い応答を判別することが容易で，回答を，正解（C），不正確・古い（A），取り繕い（S），わからない（N），の4つに分類することが可能であり，個人的なエピソードに関する記憶を問う質問と比較して，独居の高齢者や付き添いのいない患者の評価も可能で，記憶障害のスクリーニングに適している．amnesic MCIおよびアルツハイマー病（AD）および患者を対象に，回答パターンの出現と認知症の進行度および記憶障害の程度の関係を検討した．【方法】対象は，MCI 110例およびAD 150例である．ADの進行病期はFunctional Assessment Staging（FAST）で評価し，対象全例に，Mini-Mental-State Examination（MMSE）および改訂版ウェクスラー記憶スケール（WMS-R）を行い，『最近のニュースではどんなことがありましたか？』への回答パターンを検討した．【成績】，Cの比率はMCIからAD FAST4，5，6と進むにつれて，32％，15％，8％，7％と低下し，Nは23％，33％，43％，57％と増加したが，Sは，31％，30％，35％，14％とMCIからFAST5に至るまで，高率に認められた．全例を対象としたWMS-R下位検査項目粗点の検討では，言語性記憶粗点は，C群22±9，A群19±11，S群14±9，N群12±8で，C群とS群およびN群，A群とS群およびN群の間にそれぞれ有意差（$p<0.01$）を認めた．注意/集中力粗点はC群では51±13，A群では49±13，S群では46±10，N群では45±13で，C群とS群およびN群の間に有意差（$p<0.05$）を認めたが，S群とN群の間には有意差は認められなかった．【結論】本質問は，記憶障害のスクリーニングに有用であり，本質問に対する取り繕い応答の背景には，著明な記憶障害が関わっていることが示唆された．

P(3)-093

健常高齢者におけるレーブン色彩マトリシス検査の平均施行時間

[1]三重大学認知症医療学講座，[2]紀南病院脳神経外科，[3]御浜町健康福祉課，[4]紀宝町保健センター
佐藤正之[1]，木田博隆[1]，仲尾貢二[2]，時田智子[3]，中口紀子[4]，
冨本秀和[1]

【背景】レーブン色彩マトリシス検査（RCPM）は，非言語性の標準化された知能検査であり，年齢ごとに正答数の正常値が設定されている．しかし同時に計測される施行時間の基準値は定められていない．【目的】健常高齢者のRCPM施行時間の基準値を定める．【対象】地域在住の健常高齢者80名（男11，女69名，平均年齢73.1±4.8歳，65～69歳24名，70～79歳46名，80歳以上10名）．【方法】RCPMのトータルの施行時間，A，AB，Bの各パート別の年代ごとの平均値±標準偏差を求めた．さらに年齢や教育歴との相関の有無を調べた．【結果】RCPMの得点に低下のみられた4名を除く，76名を解析の対象とした．RCPMのトータルの施行時間の平均は5分57秒±2分58秒であった．パート別にみると，A 1分44秒±34秒，AB 2分3秒±43秒，B 2分15秒±1分7秒であった（$p=0.046$，Kruskal Wallis検定）．年代別では，トータル施行時間は65～69歳5分53秒±1分45秒，70～79歳5分53秒±2分，80歳以上5分56秒±2分19秒，パートAは65～69歳1分41秒±28秒，70～79歳1分45秒±33秒，80歳以上1分38秒±51秒，パートABは65～69歳2分11秒±55秒，70～79歳2分±39秒，80歳以上1分57秒±31秒，パートBは65～69歳2分9秒±48秒，70～79歳2分12秒±1分16秒，80歳以上2分22秒±1分43秒で，トータル施行時間，パートA・AB・Bともに年代間で有意差はなかった．また，どちらも年齢，教育歴との相関は認めなかった．【考察・まとめ】RCPMの施行時間は，年齢や教育歴の影響を受けず，年代間の差もない．このことは，RCPMの施行時間がpsychomotor speedの評価に使用可能であることを示唆している．

P(3)-094

右側頭葉萎縮を認めるsemantic　dementiaの神経心理学的検査プロフィール

[1]東京大学病院神経内科，[2]東京大学病院放射線科
土田剛行[1]，斎藤奈穂子[1]，吉田　瑞[1]，林　俊宏[1]，
高橋美和子[2]，百瀬敏光[2]，岩田　淳[1]，辻　省次[1]

【目的】意味性認知症（semantic dementia；SD）は前頭側頭葉変性症の一亜型である．本症の特徴として左右差を有する側頭葉萎縮が挙げられるが，左優位の萎縮を認める症例に比して右優位の萎縮を認める症例は呼称の障害を認めてもその程度は軽いとされる．障害側による神経心理学的検査プロフィールの相違について検討した．【方法】2009-2011年に評価を行いSDと診断した5症例について，神経心理学的検査（WAB・WAIS-Ⅲ・WMS-R・100字漢字読み書きテスト）・放射線画像検査（頭部MRI・脳血流SPECT・PIB-PET）を行った．MRI上，側頭葉萎縮が左優位である症例と右優位である症例について，神経心理学的検査プロフィールの相違を検討した．【結果】患者は評価時53歳-74歳の5名．発症から評価までは1-4年であった．頭部MRI上，5名のうち3名は左側頭葉優位の萎縮を，2名は右側頭葉優位の萎縮を認めた．5名とも100字漢字読み書きテストでは，かな書き取り・読み取りと比較して漢字書き取り・読み取りでスコアの明らかな低下を認めたが，障害側とスコアの間に明らかな傾向はなかった．WAIS-Ⅲ・WMS-Rでも明らかな傾向はなかった．WABでは呼称・読み・書字の各下位項目にてスコアの低下を認めたが，右側頭葉優位の萎縮を認めた患者は，左側頭葉優位の萎縮を認めた患者に比して呼称や読み・書字の下位項目の一部で成績が保たれる傾向にあった（左萎縮平均：右萎縮平均　物品の呼称＝14/60：53.5/60，語想起＝1.7/20：7.5/20，文章の理解＝27/40：40/40，漢字による表現＝7.3/32：28.3/32）．【考察】SD患者のうち，右側頭葉優位の萎縮を認める患者は，左側頭葉優位の萎縮を認める患者に比して，物品呼称・語想起・文章の理解・漢字による表現が保たれる傾向にあった．しかし右側優位の萎縮を示す症例でも100字漢字読み書きテストでのスコア低下は著明であり，本テストは病態の把握に有用であると考えられた．

P(3)-095

緩徐進行性発語失行を呈したPick病の一剖検例及びliterature review

[1]亀田総合病院放射線科，[2]東京都立神経病院脳神経内科，[3]東京都立療育センター
宇山直人[1]，横地房子[2]，板東充秋[2]，水谷俊雄[3]，松原四郎[2]，
大内敏宏[1]

【目的】発語失行の責任病巣は優位半球の中心前回下部とされているが，異論もある．また発語失行のみを呈する緩徐進行性発語失行の症例が少なく，責任病巣を病理学的に検討しうる症例報告は極めて少ない．今回，我々は緩徐進行性発語失行を呈した症例を発症早期から，全経過に亘って診療し，その間継時的に詳細な神経心理学的検査，画像検査を行った．本症例に加えて，literature reviewを行い，緩徐進行性発語失行の責任病巣及び基礎疾患に関して，検討を行った．
【方法】PubMedにて，apraxia of speech，anarthria，aphemia，pure motor aphasia等のkey wordを用いて文献を検索した．緩徐進行性発語失行と確認できる充分な神経心理学的所見の記載，かつ基礎疾患及び責任病巣を確認できる充分なマクロ及びミクロの病理所見を有した症例を抽出し，本例との異同についてレビューを行った．
【結果】本症例は，男性，56才で発症し69才で肝癌のため死亡，全経過13年，病理学的診断はPick球を有するPick病であった．文献的に検索された3例と本症例，合計4例について検討した．発症は平均57.5才（56-62），死亡時は平均67.25才（64-70），経過は平均9.75年（8-13）であった．病理学的診断はPick病が3例，progressive focal atrophy syndromeが1例であった．マクロでは左弁蓋部の萎縮が全例に認められ，左中心前回の萎縮が4例中3例に認められた．
【考察】緩徐進行性発語失行の責任病巣として，優位半球の中心前回だけでなく，弁蓋部も考えられた．これまでの報告によれば，緩徐進行性発語失行では進行性核上性麻痺（PSP）及び大脳皮質基底核変性症（CBD）が多いとされている．PSP及びCBDの他に，Pick病も基礎疾患として多い事が示唆された．

P(3)-096

Clock Drawing Test（CDT）と大脳病変との関連性の検討

[1]日本福祉大学健康科学部，[2]名古屋市立大学大学院放射線医学，[3]名古屋市立大学大学院神経内科学
石井文康[1]，山中武彦[1]，宮田美和子[1]，川口毅恒[2]，
櫻井圭太[2]，松川則之[3]，小鹿幸生[3]

【目的】Clock Drawing Test（CDT）は，認知症の神経心理学的検査の中で経過観察に適し臨床上有用とされている．本研究は，CDTと側脳室周囲病変（PVH），大脳深部白質病変（DSWMH），内側側頭葉の萎縮（MTA）および大脳皮質の萎縮（GCA）程度の関連性についての検討を目的とした．【対象・方法】認知症状に対し介入のない在宅患者42名（年齢：73.4±5.2歳，教育年数：11.4±2.8年，Mini mental state test：23.8±4.1，Beck Depression Inventory＜13）．認知機能検査として，CDTの他に10単語遅延再生（10WDR），ADAS-J cog；構成課題，見当識課題，Frontal Assessment battery（FAB），Stroop Test（ST），Trail Making Test（TMT），Verbal Fluency Test（VFT），Digit Span Test（DST），The Rey Osterrieth Complex Figure（ROCF）模写と直後再生を施行した．大脳病変について，頭部MRIよりPVH・DSWMHはDr.View/LINUX2.5のBitmap統計機能より算出し，MTA，GCAではVoxel-based Spesific Regional analysis system for Alzheimer's Disease（VSRAD）を用い評価した．統計解析は，認知機能と大脳の形態学的パラメーターをSpearmannの順位相関係数によって分析した．【結果】CDTは認知機能のADAS-J cog構成課題，ROCF模写にて有意な関連性が認められた（$p<0.05$）．大脳病変についてはDSWMH有意な関連性が認められた（$p<0.05$）．【結論】CDTはADAS-J cog構成課題，ROCF模写との関連性から構成要素を含む認知機能として考えられる．CDTと大脳病変との関連については，Ye-Sung et al（2009）は，Visual ratingによってPVHとの関連を示唆しているが，本結果の定量的評価ではDSWMHとの関連性が認められ，隣接する脳回との神経経路（Prin et al 2004）の影響の可能性があると考えられる．

P(3)-097
正常圧水頭症患者における，タップテスト，シャント術後の高次脳機能の長期的経過

[1]東京国際大学言語コミュニケーション学部，[2]鎌ヶ谷総合病院
森　朋子[1]，湯浅龍彦[2]

【背景と目的】正常圧水頭症患者の高次脳機能に関する従来の多くの研究では，タップテストとシャント術の有効性は必ずしも立証されておらず，術後比較的短期間で判断されている．本研究では，タップテスト及びシャント術後の正常圧水頭症患者を長期に経過観察した場合の高次脳機能の変化を検証する目的で，神経心理学検査を複数回実施した．【対象と方法】対象は正常圧水頭症10症例（PSP，PD，Binswanger diseaseの合併例が各1例，i-NPHが7例）．MMSE（mini-mental state examination），FAB（frontal assessment battery），TMT-A（trail making test-A），TMT-B，CDT（clock drawing test），バウムテストを実施した．検査の実施期間は7か月から17か月である．【結果】タップテストのみを受けたものが5例，タップテスト後，シャント術を受けたものが5例である．タップテスト，シャント術に全く効果が認められなかったものは2例，タップ後，何らかの効果がみられたものが6例（うち2例は後にシャント術も実施）で，特にTMTはすべての症例において改善した．うち3例では，CDTにも改善がみられた．タップテスト後の改善は，1か月以内に得られた．4例では，シャント術後，大きな効果が認められた（TMT-A，Bの速度の改善，術前はルールが理解できず遂行できなかったTMT-Bが完成できた例，CDTの質的改善）．これらの効果は，シャント術後3か月から7か月後に出現した．【結論】シャント施術後，すぐには効果がみられず，何か月か経過して初めて効果が表れる症例があったことから，NPHの高次脳機能の経過観察は長期にわたって行う必要があることが示唆された．また，MMSEやFABなど数値化できる検査は便利ではあるが，数値の変化量に乏しい．したがって，NPHの高次脳機能の評価には，質的な変化を検出しうる作業検査や描画検査をバッテリーに組む必要がある．

P(3)-098
特発性正常圧水頭症における前頭葉機能の評価

川崎医科大学神経内科
櫛田隆太郎，久徳弓子，白河俊一，伊藤達哉，永井太士，
砂田芳秀

【目的】特発性正常圧水頭症は治療可能な認知症とされる．その認知障害は，アルツハイマー型認知症と比べると注意障害，　思考速度・反応速度・作業速度の低下，語想起能力の障害といった前頭葉機能関連障害が顕著である一方，記憶障害は軽度という特徴がある．特発性正常圧水頭症の診断にCSFタップテスト（髄液排除試験）による症状の改善が有用とされるが，現在特発性正常圧水頭症の認知機能を評価するスケールは確立されていない．今回我々はCSFタップテスト前後における認知機能，特に前頭葉機能の変化について検討した．【対象】もの忘れ，歩行困難を主訴に当科外来を受診し，ガイドラインをもとに特発性正常圧水頭症と診断した患者5例．【方法】CSFタップテストを排出量30mLまたは終圧0になるまでを1回行った．評価として長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R），Mini-Mental State Examination（MMSE），前頭葉機能評価としてTrail Making Test（A，B）数唱（順唱），語流暢課題（野菜，動物）をCSFタップテスト前，テスト1日後で比較した．【結果】HDS-Rでは平均0.8上昇．MMSEでは平均0.2上昇しタップテスト前後で明らかな改善は認めなかった．順唱で異常低値を示すものが少なく2桁以上の変動は認めなかった．Trail Making Testは理解の面から遂行不能例が多く評価困難であった．語流暢課題は全例において改善（平均2.2上昇）を認めた．【結論】特発性正常圧水頭症の症例ではCSFタップテスト施行後早期から語流暢課題で改善を認めた．CSFタップテスト前後での認知機能評価として有用であると考える．

P(3)-099
抗グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体陽性1型糖尿病患者における認知障害

[1]東北大学大学院高次機能障害学，[2]東北大学病院糖尿病代謝科
高木正仁[1]，石垣　泰[2]，森　悦朗[1]

【背景】糖尿病と認知症の関連が注目を集めているが病態は解明されていない．抗GAD抗体は1型糖尿病の原因であると同時に種々の中枢神経障害と関連するが，認知障害の発現にも関与している可能性がある．
【目的】抗GAD抗体陽性1型糖尿病患者における認知障害を検討する．
【方法】抗GAD抗体陽性の成人発症1型糖尿病患者21人（平均年齢52.5±12.3歳）をGAD群，2型糖尿病患者19人（平均年齢53.4±8.9歳）を対照群とした．WAIS-III，WMS-R論理記憶，Rey複雑図形，語流暢性，Trail Making Testを施行した．精神障害の評価としてNPI-Qを施行した．頭蓋内病変の有無およびT2高信号病変の程度について頭部MRIを評価し，VBMで脳灰白質容積を比較した．
【結果】血管障害危険因子を含む背景に群間差を認めなかった．しかしFIQ（94.0±16.2 vs 105.8±11.8），VIQ（96.0±16.3 vs 107.2±13.9），知覚統合（93.5±14.4 vs 102.5±10.6），音韻性語流暢性（24.6±7.3 vs 31.3±8.2），Rey複雑図形の遅延再生（18.5±9.7 vs 23.8±4.8）はGAD群で有意に低かった．抗GAD抗体陽性による認知機能低下の相対危険度は2.71（95%信頼区間＝1.05-6.99）であった．全脳の灰白質体積には両群に差が無く，局所灰白質量の比較でも差のある部位も無かった．
【考察】GAD群における認知障害は，両群の血管障害リスクが同程度で灰白質体積にも差を認めなかったため，糖代謝異常や脳血管障害，神経変性とは異なる機序を介して発現することが示唆された．
【結論】抗GAD抗体陽性1型糖尿病患者では，同等の血管障害リスクをもつ2型糖尿病患者と比較して認知障害の危険が高く遂行機能障害，近時記憶障害を来たす可能性がある．糖尿病を背景にした認知症には糖代謝異常や脳血管障害以外の因子も関与し，抗GAD抗体も一因となる可能性がある．また抗GAD抗体関連神経疾患として認知障害が単独で出現する可能性が示唆される．

P(3)-100
軽度認知障害のスクリーニング法および大脳白質病変との関連についての検討

[1]健生ふれあいクリニック，[2]山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学
安藤志穂里[1,2]，鈴木匡子[2]

軽度認知障害mild cognitive impairment（MCI）の患者は，年間10～15%が認知症に至る．MCI早期発見のためには適切な認知機能検査の施行が必須であるが，どの方法が最適かは議論がある．また，高齢者の大脳白質病変と認知機能との関連については明らかではない．
【目的】MCIを見逃さないための認知症スクリーニング検査の選択および大脳白質病変と認知機能との関連を検討する．
【方法】物忘れを主訴として外来を受診し，検査への同意を得られた31例の患者（女性25名，男性6名，平均年齢72.3±7.2歳，教育歴10.5±2.4年）に対してMini Mental State Examination（MMSE），Montreal Cognitive Assessment日本語版（MoCA-J），Test Your Memory（TYM），Clinical Dementia Rating（CDR）を施行した．MMSE，MoCA-J，TYMについて最適なカットオフ値を求めMCI検出力を検討した．大脳白質病変は脳室周囲白質病変periventricular hyperintensity（PVH）と深部白質病変deep white matter lesion（DWL）に分けて認知機能との関連を検討した．
【結果】CDR0は7例，CDR0.5は9例，CDR1は5例でアルツハイマー型認知症（AD）と診断した．正常とMCIの鑑別で最も感度が高いのはMoCA-Jで，最も感度が低いのはMMSEであった．大脳白質病変のうちPVHのみ認知機能と関連し，PVHが高度となるほどMoCA-J，TYMの得点は低下した．
【結論】MCIを鑑別するためにMoCA-Jを用いることは有用であるが，年齢，教育年数や社会背景などを考慮したカットオフ値の設定が必要である．大脳白質病変のうちPVHは認知機能低下に関連することが示唆された．

P(3)-101
自己組織化マップによる脳糖代謝分布パターン可視化の有用性―MCI患者での検討―

[1]京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター，[2]京都大学大学院医学研究科人間健康科学
大石直也[1]，石津浩一[2]，並木千尋[1]，福山秀直[1]

【目的】診断基準に基づく疾患分類が脳糖代謝分布上も同質な分布パターンを示すという暗黙の前提により，アルツハイマー病（AD）など一部の認知症に関しては，その特徴的な分布パターンが知られている．一方，軽度認知機能障害（MCI）のように同質な分布という前提自体が疑わしい疾患においては，疾患分類という教師情報に立脚しない手法の確立が重要であろう．今回，ニューラルネットワークの1種で教師なし学習アルゴリズムである自己組織化マップ（Self-Organizing Map；SOM）により脳糖代謝分布パターンを可視化し，新たな分布パターンの発見につながるような新規手法を開発・検証した．【方法】SOM解析ソフトウェアは可視化性能向上を図るため独自に開発した．対象は，MCI患者67名および高齢健常者37名で，全例に^{18}F-FDG PETを施行した．まず，Statistical Parametric Mapping（SPM）により解剖学的標準化を行い，全脳を116の関心領域に分けた．各被検者における関心領域情報をSOMに適応し，糖代謝分布パターンを非線形次元縮約して得られた2次元マップをもとにパターン分類を行い，各群の特徴を検討した．さらに，2ないし3年間経過観察しえたMCI患者31名ではADへの移行・非移行についても検討した．【結果】SOMマップ上，MCI群は以下の5群にパターン分類できた．1．典型的なADパターン（n＝27），2．内側側頭葉に限局した低下パターン（n＝13），3．後部帯状回の低下を認めないパターン（n＝8），4．脳室拡大の影響が強いパターン（n＝6），5．正常パターン（n＝13）．さらに，経過観察しえた正常パターンのMCI患者7名は全例が非移行例であった．【結論】SOMを用いた新規手法により，MCI患者の分布パターンの不均質性を示すとともに，従来の手法では検出しえないMCIにおける新たな分布パターンが見出せた．個々の症例において分布パターンを可視化し比較検討することは，診療支援および新たな分布パターン発見に有用である．

P(3)-102
物忘れを主訴とし非アルツハイマー型脳血流分布を示した症例の脳血流低下部位の検討

国立国際医療研究センター国府台病院神経内科
本田和弘

目的：物忘れを主訴とし，臨床的にアルツハイマー型認知症（AD）が示唆されるが，脳血流シンチグラフィー（SPECT）にて非アルツハイマー型血流分布を示した症例に対しては臨床診断やコリンエステラーゼ阻害薬投与の是非について迷うことも多い．そのような症例で共通するSPECT所見を検討した．方法：当科外来にて臨床的にADが示唆され，脳MRIおよびECD-SPECTを施行した症例から，MRIにて脳梗塞および白質病変の所見を認めない（Fazekas分類でPVH grade 0かつDSWMH grade 0/1）症例を選択した．それらをSPECTにより松田らのe-ZIS疾患特異領域解析にてSeverity，ExtentおよびRatio全てにおいて初期アルツハイマー型認知症基準を満たさない群（n＝15）と，初期アルツハイマー型認知症基準を少なくとも一つ以上認める群（n＝8）に分け，各群でe-ZISにてZ<-1.5の脳血流低下部位を視覚抽出・評価し，血流低下部位の存在率を有意水準5%で群間比較した．有意な抽出部位に対しては他のパラメータとの相関を検討した．結果：非ADパターン群は前脳基底部において血流低下を示すことが有意に多かった（$p<0.05$　Fisherの直接確率検定）．前脳基底部の脳血流低下程度はMMSEおよび遅延再生とは弱い相関を示したが（$\rho=-0.37$，　-0.29），発症から初診日までの期間，日時の見当識の得点，VSRADでの海馬計測値および左右大脳半球脳血流量とは相関を認めなかった．結論：臨床的にアルツハイマー病が疑われ，脳梗塞・白質病変陰性の群には前脳基底部の血流低下が多く認められた．本報告は少数での検討かつ殆どが女性の症例により構成されており，更に症例数を増やしての確認が必要である．

P(3)-103
進行性核上性麻痺における白質病変の検討

[1]和歌山県立医科大学病院神経内科，[2]新宮市立医療センター神経内科
森めぐみ[1]，檜皮谷泰寛[1]，宇本麻衣子[2]，三輪英人[1]，
近藤智善[1]

【目的】頭部MRIにおける大脳白質高信号域（WMHs）は微小血管障害の一種で，健常高齢者に多く認められるが，アルツハイマー病（AD）などの認知症疾患においても見られる所見である．われわれは進行性核上性麻痺（PSP）患者におけるWMHsの臨床的意義を明らかにするため，WMHsと臨床的特徴及び脳血管障害の各種リスクファクターとの関連性について検討した．また，WMHsとPSP病理の進行との関連を評価すべく，中脳萎縮との関連も検討した．【方法】対象は，臨床症状や画像所見からNINDS診断基準を満たしPSPと診断された36例（平均年齢70.5歳），及び年齢をマッチさせた健常対照23例．各症例におけるWMHsをARIC（Atherosclerosis Risk in Communities）研究の分類に準じてgrade 0からgrade 9に評価し，統計学的に検討した．中脳萎縮の指標としてMRI矢状断における中脳と橋の面積比（M/P比）を算出した．【結果】WMHs指数は健常対照群（1.78±0.17）と比較してPSP群（2.8±0.33）で有意に高値であった（P<0.05）．多変量解析にて，PSP患者のWMHs指数と関連する因子として年齢が同定された．罹病期間，高血圧，糖尿病の有無，総コレステロール値，トリグリセリド値との間に有意な関連性は示されなかった．またWMHs指数とM/P比には明らかな相関は認めなかった．【考察】PSP患者においてWMHs指数が有意に高い理由は明らかではないが，脳血管障害のリスクファクターとの関連性は見いだせなかったことから，通常の虚血性変化と理解してよいかという点は疑問が残る．WMHsの背景病態とPSP病理との関連性は明らかではないが，有意な寄与因子として加齢が同定されたことから，PSP病理の存在が加齢性変化を加速させWMHsの準備過程となった可能性考えられる．

P(3)-104
3D-MRI画像とSPM DARTEL解析ツールによる認知症の鑑別

[1]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[2]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター放射線科
川崎敬一[1]，吉岡雅之[1]，橋本昌也[1]，村上舞子[1]，崎元芳大[2]，
鈴木正彦[1]

【目的】画像統計解析精度が飛躍的に向上したStatistical Parametric Mapping（SPM）のDARTEL　Toolsを用いて3D-MRI画像を解析し，アルツハイマー型認知症（AD），レビー小体型認知症（DLB），前頭側頭葉変性症（FTLD）の灰白質密度（Gray Matter Density，GMD）の分布パターンを比較検討する．【方法】臨床的に診断されたAD 13例（74.0±7.4 y），DLB 11例（74.4±4.5 y），FTLD 10例（74.2±7.5 y）と健常者12例（74.8±7.7 y）の3D-MRI画像（T1コントラスト）に対してSPM8およびそのDARTEL　Toolsを用いてGMDの統計解析を行った．比較は各症例群対健常者群，および全群の各症例対健常者群との群間比較を行い，症例でGMDが低下した部位の比較検討を行った．【結果】AD，DLB，FTLDそれぞれに特徴的なGMD低下部位が認められた．ADでは後部帯状回・楔前部，内側側頭葉（嗅内野，海馬傍回），島，線条体のGMD低下が顕著だったが，小脳のGMD低下は軽度で認められない症例が多かった．DLBでは小脳のGMD低下が顕著だったが，その他は脳SPECT血流検査等で顕著な血流低下が示される後頭葉を含め全般的にGMD低下が目立たなかった．FTLDでは内外側前頭前野，内側側頭葉，紡錘状回，島，線条体，小脳のGMD低下が顕著だったが，後部帯状回・楔前部のGMD低下は軽度で認められない症例が多かった．【結論】3D-MRI画像とSPM8のDARTEL Toolsを用いてAD，DLB，FTLDのGMDの分布パターンを比較検討した．疾患特異的な低下部位が認められ，3疾患の病態を考える上で示唆に富む所見と考える．

P(3)-105
特発性正常圧水頭症様のMRI所見を呈した大脳皮質基底核変性症/進行性核上性麻痺の脳血流SPECT

[1]滋賀県立大学人間看護学部，[2]松下記念病院神経内科，[3]松下記念病院脳神経外科
森　　敏[1]，五影昌弘[2]，藤原康宏[2]，山田圭介[3]

【目的・方法】昨年，“大脳皮質基底核変性症（CBD）/進行性核上性麻痺（PSP）は特発性正常圧水頭症（iNPH）様の病態を取りうる”ことを報告した．本年は，iNPH様の症候・画像所見を呈したCBD/PSP2症例を^{123}I-IMP　SPECT像で解析した．
【結果】(症例1) 74歳女性．2008年から無為になり，歩行障害も始まった．同年末に悪性リンパ腫が発見され入院治療を受けた．入院中，嚥下障害を指摘された．その頃から尿失禁も始まった．2011年当科受診．神経所見：仮面様顔貌(+)，下方視制限(+)，口とがらし反射(+)，頸部後屈(±)，頸部固縮(++)，四肢固縮(+，+++)，肢節運動失行(±，+)，ミオクローヌス(+，+)，起立：要介助，歩行：不可．タップテスト：3MUG；測定不能→30秒，MMSE15→15点．MRI：円蓋部クモ膜下腔狭小化，シルビウス裂開大，脳室拡大（EI：0.34），中脳被蓋の中等度萎縮，両前頭葉萎縮，大脳白質に散在性病変．脳血流SPECT：シルビウス裂・前部帯状回で低下，脳幹・前頭葉で低下．両頭頂葉で増加．
(症例2) 78歳女性．2011年1月から意欲が低下し，動作も鈍くなった．同じ頃から尿失禁が始まった．同年9月当科受診．神経所見：無欲状顔貌(+)，下方視制限(+)，頸部後屈(±)，頸部固縮(++)，四肢固縮(+，+)，強制把握(++，++)，歩行：開脚・小刻み，タップテスト：3MUG；測定不能→1分40秒，MMSE16→18点．MRI：円蓋部のクモ膜下腔狭小化，シルビウス裂開大，脳室拡大（EI：0.34），中脳被蓋の高度萎縮，橋・大脳深部白質に散在性病変．脳血流SPECT：シルビウス裂・側脳室周囲・前部帯状回・前頭葉背外側部・脳幹・深部灰白質で低下．両頭頂葉で増加．
【考察】iNPH様の症候・画像所見を呈したCBD/PSPの脳血流像は，iNPHとPSPの所見を併せ持っていた．
【結論】iNPHの診療成績向上のためには，shunt後に進行する症例を鑑別することが重要であり，脳血流SPECTは有用なツールになる．

P(3)-106
特発性正常圧水頭症患者における脳内アミロイド沈着の検出

[1]東北大学サイクロトロン・RIセンターサイクロトロン核医学研究部，[2]東北大学医学部高次機能障害学，[3]東北大学医学部機能薬理学，[4]東北大学医学部老年医学，[5]東北大学サイクロトロン・RIセンター核薬学研究部
平岡宏太良[1]，菅野重範[2]，菊池大一[2]，田代　学[1]，
岡村信行[3]，古川勝敏[4]，荒井啓行[4]，岩田　錬[5]，森　悦朗[2]，
谷内一彦[3]

【背景】特発性正常圧水頭症（idiopathic normal-pressure hydrocephalus，以下iNPH）のアミロイド病変の合併に関する先行研究では，シャント術または頭蓋内圧モニタリング時の前頭葉生検にて185-67.6%にアミロイド病変が認められた．アルツハイマー病などの変性疾患との鑑別もしくは合併が，iNPHの診断時に問題となることがある．
【目的】iNPHにおいて脳脊髄液シャント術前に脳内アミロイド沈着の検出を行うこと．
【方法】シャント術を予定しているprobable iNPH 3例（年齢76.7±3.1歳，全て女性）に対し，^{11}C-BF227-PETを用いたアミロイド・イメージングを行った．各関心領域（前頭葉，側頭葉，頭頂葉皮質，後部帯状回）の標準取込値（Standard Uptake Value，以下SUV）の平均を算出し，小脳を参照領域として小脳の平均SUVとの比をとって，各関心領域のSUV ratio（以下SUVR）を示した．前頭葉，側頭葉，頭頂葉皮質，後部帯状回のSUVRの平均を大脳皮質SUVRとした．iNPHの大脳皮質SUVRと，これまでに^{11}C-BF227-PETの撮像を行った健常高齢者群10例（年齢70±2.8歳，男女比6:4），アルツハイマー病患者群18例（年齢71.9±5.4歳，男女比7:11）の大脳皮質SUVRと比較した．iNPH例についてはPET撮像後シャント手術を行い，3カ月後に治療効果を評価した．
【結果】iNPH群のSUVRは1.15±0.02，健常高齢者群は1.11±0.08，アルツハイマー病患者群は1.31±0.09であった．iNPH3例のうち1例はシャント術時脳出血を起こしたため術後の詳細な臨床症状の評価は行えなかったが，残りの2例については手術3カ月後に歩行障害の改善などシャント術による治療効果を認めた．
【結論】今回PET撮像を行ったiNPH3例については大脳皮質SUVRが比較的低く，アミロイドの大脳皮質への集積はあまりみられないと評価した．今後症例を蓄積して，アミロイド・イメージングの結果とシャント術による治療反応性との関係などの解析を行っていきたい．

P(3)-107
認知症におけるmini-mental state検査，P300検査，局所脳血流量の相関

[1]日本大学板橋病院神経内科，[2]日本大学医学部神経内科
大石　実[1]，亀井　聡[2]

【目的】認知症においてmini-mental　state検査，P300検査，局所脳血流量の間に相関がみられるか否かを検討した．【方法】Alzheimer病15例，血管性認知症18例，Lewy小体型認知症10例において，mini-mental state検査，P300検査，局所脳血流検査を施行した．P300検査は日本臨床神経生理学会の誘発電位測定指針に従って検査した．局所脳血流検査はキセノンCT脳血流検査法を用いた．キセノン30%，酸素50%のガスを3分間吸入させ，その後空気を5分間吸入させた．1断面につき，キセノン吸入前に1回，吸入中に3回，その後の5分間に5回CT撮影をした．呼気のキセノン濃度を測定し，AZ-7000（安西メディカル）で画像処理をした．頭部CT上に関心領域を設定し，前頭葉皮質，側頭葉皮質，頭頂葉皮質，後頭葉皮質，前頭葉白質，側頭葉白質，頭頂葉白質，後頭葉白質，後部帯状回，尾状核，被殻，視床の局所脳血流量を測定した．Mini-mental state検査，P300潜時および振幅，局所脳血流量の相関を検討した．【結果】P300潜時と視床血流量との間に有意な負の相関がみられた．P300潜時とmini-mental state検査との間に有意な負の相関がみられた．視床血流量とmini-mental state検査との間に有意な正の相関がみられた．Alzheimer病では，後部帯状回血流量とmini-mental state検査との間に有意な正の相関がみられた．血管性認知症では，前頭葉皮質血流量とmini-mental　state検査との間に有意な正の相関がみられた．Lewy小体型認知症では，後頭葉皮質血流量とmini-mental　state検査との間に有意な正の相関がみられた．【考察】P300潜時と視床血流量との間に有意な相関がみられたことは，P300潜時遅延と視床血流量低下とが関連している可能性を示唆する．mini-mental state検査と相関する血流量低下部位が，疾患により異なる可能性も考えられる．

P(3)-108
軸索腫大を伴う家族性びまん性大脳白質脳症の神経画像と病理像との比較検討

[1]筑波大学医学医療系長寿医学（神経内科），[2]筑波大学医学医療系神経内科
望月昭英[1]，山口哲人[2]，石井亜紀子[2]，玉岡　晃[2]

【目的】軸索腫大を伴う家族性びまん性大脳白質脳症においてMRI所見と病理所見とを比較検討し，病態を明らかにする．
【方法】軸索腫大を伴う家族性びまん性大脳白質脳症の1家系を対象としている．3世代にわたり発症者は7名で，臨床的にはアルツハイマー病，多発性硬化症，若年性認知症，脳梗塞症と診断されている．剖検は2名において施行されている．経時的なMRI所見は2症例から得られ，そのうちの1例は剖検されている．MRI所見を欠く剖検1例を加え，以上の3症例においてMRI所見と病理所見との比較検討を行う．
【結果】臨床上の進行性の認知機能障害，痙性四肢麻痺症状を反映して，頭部MRIでは両側の前頭葉から頭頂葉の深部白質，脳梁，内包にT2強調画像で高信号病変が散在し，経過とともに融合しつつ拡大していた．病変の内部あるいは辺縁の皮質下白質部位において拡散強調画像で持続的な高信号病変が集簇あるいは点在して認められた．この高信号は錐体路においては経過とともに中脳から橋延髄レベルへ拡大していた．T2強調画像での高信号領域は病理学的には有髄神経の脱落部位に相当していた．マクロファージの浸潤，アストロサイトの肥大増殖，海綿状の基地粗鬆化の程度は不均一で，白質病変の中心部位ほど基地粗鬆化が強く認められた．一方皮質下白質に拡がる辺縁部位ではマクロファージ浸潤，アストロサイトの肥大増殖が強く，粗鬆化がまだ進んでいない傾向であった．この反応性に細胞成分の多い部位が拡散強調画像での持続的な高信号病変に一致する傾向があった．
【考察】白質病変は前頭葉から頭頂葉の半卵円中心，脳梁，内包に多源性に出現し，融合しつつ拡大していくと考えられる．拡散強調像で持続的に高信号を呈する部位を含みつつT2強調画像での高信号領域が拡大するMRI所見は，有髄神経の脱落とマクロファージ，グリアの反応に続く粗鬆化に至る病理過程を示唆している．

P(3)-109

脳へのAβ沈着は，年齢ではなくAβ seedsが脳に存在した期間に依存する

[1]金沢大学附属病院神経内科，[2]Department of Cellular Neurology, Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen，[3]Department of Neurosciences, Lerner Research Insitute, Cleveland Clinic Foundation，[4]Yerkes National Primate Research Center and Department of Neurology, Emory University
浜口　毅[1]，Yvonne Eisele[2]，Nicholas Varvel[2]，Bruce Lamb[3]，Lary Walker[4]，Mathias Jucker[2]

［目的］加齢とADの病理学的変化である脳へのAβ沈着との関係を明らかにする．［方法］APP遺伝子改変マウスであるR1.40マウスに，脳に著明なAβ沈着を認める高齢APP23マウス脳のホモジネートを接種した．宿主であるR1.40マウスを，（グループ1）脳ホモジネートを3ヶ月齢で接種し，6ヶ月後の脳を評価（Wt extract n=5，Tg extract n=7），（グループ2）脳ホモジネートを9ヶ月齢で接種し，6ヶ月後の脳を評価（Wt extract n=6，Tg extract n=6），（グループ3）脳ホモジネートを3ヶ月齢で接種し，12ヶ月後の脳を評価（Wt extract n=5，Tg extract n=4），の3群に分け，それぞれのグループの脳へのAβ沈着の程度を比較した．［結果］脳ホモジネートを接種していないR1.40マウスの脳には，3ヶ月齢，9ヶ月齢，15ヶ月齢の何れの月齢でもAβ沈着はほとんど見られず，脳内のAβ濃度にも差を認めなかった．脳ホモジネートを接種したマウスでは，接種した月齢の異なるグループ1とグループ2では脳へのAβ沈着に有意な差を認めなかったが，接種後から評価までの期間を12ヶ月と長くしたグループ3では，グループ1やグループ2と比較して約6倍に達する程Aβ沈着が有意に増加していた（$p<0.001$）．また，接種後12ヶ月待ったグループ3では，脳ホモジネートを接種した海馬とその上方の皮質のみでなく，大脳皮質および海馬全体にAβ沈着を認めた．［結論］加齢によって脳へのAβ沈着が促進されることはなく，Aβ seedsが脳内に存在した期間によってAβ沈着量は変動した．また，限局した部位へのAβ seedsの接種にもかかわらず，Aβ沈着は大脳皮質および海馬全体に広がった．

P(3)-110

Alzheimer病の脳幹における顆粒空胞変性の広がり

[1]群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科，[2]群馬大学大学院保健学研究科，[3]老年病研究所附属病院，[4]群馬大学脳神経内科
長嶺　俊[1]，山崎恒夫[2]，高玉真光[3]，岡本幸市[4]

【目的】最近，Alzheimer病（AD）において顆粒空胞変性（GVD）のstagingが報告された．すなわち，GVDは海馬傍回・海馬CA1領域に始まり大脳新皮質に広がっていくというものである．この報告では最終的なstage　5においても黒質，赤核，橋核などにはGVDが認められなかったとしている．一方，ADの中脳中心灰白質で神経原線維変化やdiffuse　plaqueといったAD関連の病理学的変化を認めるという報告がなされている．今回我々はADの脳幹におけるGVDの広がりについて免疫組織学的に検討した．【方法】14例のAD解剖例の海馬を含む側頭葉および中脳・橋・延髄のホルマリン固定パラフィン包埋した横断切片を作成した．これらの切片に対してGVDを認識することが知られている抗CHMP2B抗体，抗CK1δ抗体，抗pPERK抗体，pS6抗体，抗pTDP-43抗体などで免疫染色を行った．抗pTDP-43抗体は当教室で作成した抗体および市販の抗体（Cosmo　Bio）を用いた．【結果】海馬では14例全例でいずれの抗体でもGVDが染色された．脳幹では14例中11例にGVDを認めた．その内1例では脳幹網様体のみに，4例では中脳水道周囲灰白質または第4脳室周囲灰白質のみに認め，6例ではその両方でGVDを認めた．いずれの症例においてもその数は1切片に1-3個と少数であった．一方，黒質，赤核，橋核，下オリーブ核ではいずれの抗体でもGVDを認めなかった．【結論】AD例において脳幹網様体および中心灰白質などにGVDが認められることを確認した．ADの脳幹のGVDについてはほとんど検討がされておらず，今後さらに海馬と脳幹におけるGVDの免疫染色性の違いなどについて検討をする予定である．

P(3)-111

認知症施設における認知症の臨床診断と病理診断の後方視的検討

[1]小山田記念温泉病院神経内科，[2]愛知医科大学加齢医科学研究所
森　恵子[1]，伊藤益美[1]，三室マヤ[2]，岩崎　靖[2]，吉田眞理[2]

【目的】剖検が行われた認知症症例で，臨床診断と病理診断との相違を比較検討し，その問題点を明らかにする．【対象/方法】対象は過去4年間に行われた連続剖検59症例中，臨床的に認知症と診断されていた41例．平均年齢81.4（57-106）歳．【結果】臨床診断の内訳は，レビー小体型認知症（DLB）11例，アルツハイマー型認知症（AD）10例，血管性認知症（VD）4例，クロイツフェルトヤコブ病（CJD）5例，Huntington舞踏病（HD）2例，進行性核上性麻痺（PSP）2例，DLB＋正常圧水頭症（NPH）2例，NPH＋皮質基底核変性症，混合型認知症（AD＋VD），VD＋コルサコフ症候群，VD＋PSP，DLB＋一酸化炭素中毒が各1例．病理診断では，DLB 9例，AD 5例，CJD 5例，VD 4例，嗜銀顆粒性認知症4例，HD 2例，PSP 2例，AD＋DLB，CVD＋DLB，DLB＋NPH，DLB＋AD＋NPH，皮質基底核変性症（CBD），CBD＋NPH，前頭側頭葉変性症（FTLD TDP-43），アミロイドアンギオパチーがそれぞれ1例，明らかな認知症の病理所見を認めなかったものが2例であった．臨床診断と病理診断との一致は24例，一部一致していたもの6例，不一致が11例だった．症例によって，様々な程度で老人性変化，血管へのアミロイドの沈着，嗜銀顆粒，外傷性変化，慢性硬膜下血腫，クモ膜下出血などの脳血管障害等の病理所見を合併していた．【結論】典型例，単独の疾患例においては臨床診断と病理診断がよく一致していた．しかし，高齢になると，変性疾患と血管病理の組み合わせだけでなく，変性病理の合併例も増加し，臨床診断が的には診断が困難な場合があった．特に，暫定的なADの診断の中に他の変性疾患が含まれていた．また，CBD，FTDL TDP-43，アミロイドアンギオパチー，嗜銀顆粒性認知症の診断には病理学的検索が必須であり，病理診断の重要性が示された．

P(3)-112

Lewy小体型認知症（DLB）の臨床診断が困難であった病理診断Lewy body disease例の特徴

[1]小山田記念温泉病院神経内科，[2]同内科，[3]愛知医大加齢研神経病理
伊藤益美[1]，森　恵子[1]，出口　晃[2]，岩崎　靖[3]，三室マヤ[3]，吉田眞理[3]

【目的】DLBは臨床的には進行性の認知症を呈し，病理学的にはLewy　body（LB）を有することで規定される概念である．DLB国際ワークショップによる臨床診断基準を用いても，診断の困難な例も経験される．病理診断で認知症とLewy body disease（LBD）の関連が示唆されたが，DLBの臨床診断が困難であった例の特徴について検討を行った．【方法】対象：7例（年齢65～88歳，罹病期間1～15年）．各症例の臨床経過，神経所見，MIBG検査，画像所見と病理所見について特徴を検討した．【結果】初期はDLB以外の診断だったが，最終的にDLBと診断された例は4例あり，初期診断は，アルツハイマー型認知症（AD），正常圧水頭症（NPH），前頭側頭葉型認知症（FTD），CO中毒後遺症であった．最終診断でもDLBとされなかった例は3例あり，2例がAD，1例が脳血管性認知症（VD）と診断されていた．全例認知症で発症していたが，DLBに特徴的な幻覚や妄想が目立たず，うつ症状，物忘れ，徘徊等他の認知症でもみられる症状であった．Parkinson症状の出現は4例あり，そのうち3例はMIBG検査にてH/M比低下があり，DLBと診断された．残り1例はADにVascular Parkinsonismの合併またはDLBが疑われた．3例は明らかなParkinson症状を指摘されなかった．画像所見から，7例のうちNPHが1例，ADが3例，VDが1例疑われた．病理学的には，全例が辺縁系の変性を認めていたが，脳幹部が比較的保たれていた例が多かった．高度アミロイド沈着を認める例が多く，AD合併例は2例あった．【考察】臨床診断が困難なDLB例は，診断基準に挙げられる特徴的な症状を呈さない例が多かった．MIBGが施行されていた3例では全例H/M比の低下を認め，DLBの診断に有用であった．Parkinson症状が指摘されにくいことは，病理学的に脳幹部の病変が比較的軽度な例が多いことと対応していた．AD変化等合併する病変が症状を修飾している可能性も考えられた．今後も症例数を蓄積して検討を要する．

P(3)-113

副腎皮質ステロイドが一時的に有効であったAβ関連脳血管アミロイド脳症

[1]前橋赤十字病院神経内科，[2]群馬大学医学部神経内科，[3]老年病研究所附属病院
平柳公利[1]，池田将樹[2]，笠原浩生[3]，古田夏海[2]，甘利雅邦[3]，高玉真光[3]，岡本幸市[2]

【目的】我々はAβ関連脳血管アミロイド脳症（AβCAA脳症）において，副腎皮質ステロイド投与により一時的に症状の改善がみられ，その後に再発を認めた症例の病理と経過を報告する．【対象・方法】症例は55歳男性．家族に同症なし．視覚異常，頭痛，浮動性めまいを主訴に受診．脳MRIでは側頭葉と後頭葉に多発する病変を認めた．脳生検を行い病理学的に検索した．【結果】脳生検のHE染色では脳実質の粗鬆化と神経細胞脱落が著明で，軟膜にごく軽度のリンパ浸潤がみられた．抗βアミロイド抗体（6E10）を用いた免疫染色ではくも膜下腔の小血管壁と，大脳皮質の小血管壁とその周囲への沈着およびびまん性アミロイド斑を多数認めた．GFAP陽性の腫大したアストロサイトを多数認め，CD68陽性のマクロファージも出現していた．ApoE遺伝子型ではε4/ε4であり，脳脊髄液Aβ1-42，Aβ1-40は病状の再発とともに低下し，その後増加に転じたが，低値の範囲内であった．脳生検後，ベタメタゾン16mg/日の投与を開始．臨床症状，MRIでの脳病変は改善を認めたが，ベタメタゾンを漸減中止後，症状が再燃．ベタメタゾンの再投与，免疫グロブリン大量静注療法も実施したが無効であった．その後，ステロイドパルス療法，プレドニゾロン1mg/kgの投与後も，臨床症状，脳病変は改善しなかった．【結論】AβCAA脳症に対してステロイド投与は効果があったが，その効果は一時的であった．脳脊髄液Aβ1-42，Aβ1-40の経時的変動から，アミロイド産生・分解の異常がAβCAA脳症に関与している可能性がある．

P(3)-114

広範囲にタウ蛋白の蓄積を認めた60歳ダウン症候群剖検例

[1]国立病院機構新潟病院神経内科，[2]国立病院機構さいがた病院臨床研究部
樋口真也[1,2]，会田　泉[1]，米持洋介[1]，田中陽平[1]，三吉政道[1]，中島　孝[1]，山田光則[2]

ダウン症候群は21番染色体の過剰により生じ，脳の萎縮やアルツハイマー病性変化を伴う．
広範囲にタウ蛋白の蓄積を認めたダウン症候群の剖検例を経験したので報告する．
症例は死亡時60歳女性．
【症例】2歳時にダウン症候群と診断．第1種精神薄弱の障害手帳，視覚障害5級あり．20歳時，施設で作業の仕事を開始．40歳頃から物忘れが出現し徐々に進行．45歳時けいれん発作出現し投薬開始．当院へ入院．座位保持が何とか可能な状態．55歳時，意思疎通が困難で寝たきりの状態．59歳時ミオクローヌスが出現し投薬開始．脳MRIで萎縮が高度．入院後13年で急な呼吸停止で死亡．特有な顔貌，耳介の低位と低形成あり．
【神経病理所見】脳肉眼所見：脳重560g．大脳全体に萎縮が強く，前頭葉・側頭葉に優位．割面では皮質，白質とも萎縮し，脳室開大が目立つ．海馬，扁頭体の萎縮が強く，基底核や視床の萎縮は中等度．被殻の色調は保たれていた．脳幹は全体に小さいが，黒質や青斑核の脱色素はなかった．小脳に明らかな変化なし．
組織所見：大脳皮質はBetz cellを含め神経細胞脱落が高度．残存神経細胞には高頻度に神経原線維変化を認めた．基底核や視床の神経細胞脱落を中等度認め，淡蒼球では内節で強い．脊髄前角の神経細胞脱落は軽度だが神経細胞は萎縮性．小脳虫部でプルキンエ細胞が軽度脱落していたが，歯状核は保たれていた．
免疫組織化学：Tau染色では大脳・脳幹全体にタウ蛋白の高度蓄積を認め，脊髄では後角に認めた．Aβ染色では老人斑が大脳全体に多数，小脳に少数認められた．アミロイド血管症を伴う．α-synuclein，TDP-43の異常蓄積なし，嗜銀性顆粒なし．
【考察】高齢のダウン症候群という稀な剖検例を経験した．既報告に比べてタウ蛋白の蓄積が広範囲に強く，ダウン症候群におけるアルツハイマー病性変化の拡がりや関係性を理解する一助となる症例である．

P(3)-115
日本神経科学ブレインバンクネットワークの構築

[1]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク，[2]国立精神・神経医療研究センター病院・臨床検査部，[3]福祉村病院
村山繁雄[1]，齊藤祐子[2]，高尾昌樹[1]，赤津裕康[3]

【目的】我々のブレインバンクネットワークの2011年度実績を報告し，神経学会員へ情報発信することが本報告の目的である．
【方法】東日本大震災対策，ブレインバンクネットワーク自身の研究成果，研究への貢献の順に，述べる．
【結果】1. 東日本大震災対策：本ネットワークコアは，被災地老年病科 JADNI 研究参加者アルツハイマー病（AD）初剖検例を，脳凍結，ブレインカッティングを現地で行い，中央診断・中央管理を行うことで支援し，リソースの確保を行った．計画停電に対しては，病院バックアップ電源の供給を受けることで対応した．また，神経病理学会ブレインバンク委員会を通じ，相互支援の可能性の検討をおこなった．プリオン病研究施設被災を受け，本ネットワーク内プリオン病バンク構築を推進した．
2. ブレインネットの研究成果：生前献脳登録者を対象とした，^{18}F-AV1（flouorbetaben）国際治験は，50スキャン14剖検例を得，米国 FDA の要求を満たし，AD 早期診断薬開発に貢献できた．また，^{11}C-PIB 撮像後6剖検例による，感度・特異度の検討を行った．また変性疾患の seed aggregation propagation 仮説の検証のための，免疫組織化学を用いた全身の網羅的検索を継続した．
3. 研究への貢献：他施設剖検例の受け入れを，剖検同意ご遺族，臨床主治医，剖検担当病理医の三者同意の元に開始し，本年度は上記 AD 例に加え，CARASIL，，^{11}C-PIB 撮像後 ALSD，PSP，成人正常コントロール例を登録できた．ALS 研究に対応し，脊髄凍結部位を拡大したが，剖検数の増加もあり，研究者の希望に対応できた．FTLD 研究に関して，FTLD-TDP 5例，Pick 病4例，FTLD-FUS 1例の凍結リソースを確保し，研究者への供与を行った．本年度登録120例，50施設へのリソース提供を，行った．
【考察】ブレインネット構築により，リソース提供の面だけでなく，管理・維持，病理学的研究にも，より有効に対応できることが明らかとなった．

P(3)-116
プリオン病剖検推進の試み（日本神経科学ブレインバンクネットワークからの報告）

[1]東京都健康長寿医療センター神経病理学研究（高齢者ブレインバンク），[2]美原記念病院神経難病・認知症部門，[3]美原記念病院神経内科，[4]東京都健康長寿医療センター神経病理学研究
高尾昌樹[1]，吉田洋二[2]，美原　盤[3]，木村浩晃[3]，伊藤慎治[1]，野上　茜[4]，舟辺さやか[1]，初田裕幸[1]，村山繁雄[1]

【背景】クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）やゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病（GSS）に代表されるプリオン病は，臨床診断の困難さに加え，一旦臨床診断がなされると，種々の侵襲的医学検査・治療や，施設によっては入院自体も困難になる．確定診断には脳組織学的検索が必須であるが，剖検や組織診断困難な施設も多い．
【目的】日本神経科学ブレインバンクネットワークの1施設における，プリオン病神経病理診断システムを報告．
【方法】2007年からプリオン病患者の積極的受け入れ，剖検体制と組織診断を開始．頭部限定剖検をガイドラインに沿って施行．死亡後剖検前に頭部 MRI を施行し画像データも蓄積．右脳は-80℃で保存し分子生物学的解析に供与．PrP を含む免疫染色は自動免疫染色装置で行い，技師が組織切片に接する機会を減少させた．他施設からの剖検依頼も搬送可能な距離の場合に受け入れた．脳組織の依頼も受け入れた．
【結果】2007年以降臨床的にプリオン病と診断された入院は13例．8例が剖検され CJD7例，プリオン病以外1例であった（残り5例は現在入院中）．他施設から3例を当院の車で搬送し剖検施行．2例が CJD，1例は臨床的に強く CJD が疑われていたが虚血性変化のみであった．他施設からのプリオン病疑い例の脳検索依頼では4例中，3例が CJD，1例は脳血管疾患．一方，他疾患として依頼された多数例の中で CJD と GSS が1例ずつあった．また2006年以前の CJD 疑い剖検例2例を免疫染色で確定した．その結果現在までプリオン病を組織学的に15例で確定．
【考察】プリオン病には剖検診断が依然重要で，臨床的にプリオン病と診断されたが剖検で他疾患が確認された例，逆にプリオン病が疑われず感染防御なく剖検が施行された例もあった．今後全国的な剖検システムの確立が重要である．難治性疾患克服研究事業（H23-難治-一般-013，H23-難治-一般-062，H23-認知症-一般-002）および包括脳ネットワークによった．

P(3)-117
那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究第3報

[1]明治薬科大学バイオインフォマティクス，[2]国立国際医療研究センター国府台病院病理，[3]神奈川リハビリテーションセンター病理，[4]兵庫中央病院神経内科，[5]あきた病院神経内科，[6]秋田大学医学教育センター，[7]秋田大学分子病態腫瘍病理，[8]東京都医学総合研究所脳発達神経再生研究分野，[9]国立精神神経医療研究センター病院臨床検査部，[10]国立精神神経医療研究センター病院精神科
佐藤準一[1]，天竺桂弘子[1]，石田　剛[2]，柳下三郎[3]，陣内研二[4]，二村直伸[4]，小林道雄[5]，豊島　至[6]，吉岡年明[7]，榎本克彦[7]，新井信隆[8]，齊藤祐子[9]，有馬邦正[10]

【目的・方法】那須ハコラ病（Nasu-Hakola disease；NHD）は本邦と北欧に集積し，多発性骨嚢胞と白質脳症を主徴とし，TREM2，DAP12の機能喪失変異により発症する常染色体性劣性遺伝性疾患である．TREM2, DAP12は signaling complex を形成し，下流の spleen tyrosine kinase（Syk）のリン酸化を介してシグナルを伝達するが，患者脳における Syk の発現部位・リン酸化レベルは明らかでない．Syk は α-synuclein，tau もリン酸化し，神経変性過程に関与する．われわれは NHD3例，健常者（NC）4例，myotonic dystrophy（MD）4例の前頭葉・海馬・基底核脳組織を免疫組織化学的に解析した．【結果】対照脳に比較して，NHD 脳では神経細胞の細胞質で Y525/Y526-phosphorylated Syk（p-Syk）の発現増強を認め，全ての脳でミクログリアにおいて発現が見られたが，オリゴデンドロサイトと反応性アストロサイトでは発現を認めなかった．【結論】NHD 脳では神経細胞における pSyk の発現が増強しており，Syk は non-DAP12 pathway を介してリン酸化され，異常リン酸化の持続が神経変性に関与している可能性がある（H22-難治-一般-136）．

P(3)-118
双極性感情障害の背景病理としての嗜銀顆粒

[1]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[2]国立精神・神経医療研究センター病院精神科，[3]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク，[4]筑波大学医学医療系神経内科学
塩谷彩子[1]，齊藤祐子[1]，有馬邦正[2]，村山繁雄[3]，玉岡　晃[4]

【目的】嗜銀顆粒性認知症は，嗜銀顆粒が辺縁系に出現することを形態的基盤とする4リピートタウオパチーであるが，認知症に先立ち感情障害などの精神障害を伴うことがある．また近年双極性感情障害における病的タウ代謝の存在を示唆する報告が相次いでいる．そこで双極性感情障害症と診断された症例について，嗜銀顆粒の関与を検討した．
【対象】臨床的に双極性感情障害症と診断され，当院にて剖検された4例を対象とした．また対照として高齢者連続剖検1241例を用いた．
【方法】ホルマリン固定，パラフィン包埋切片について，HE 染色，Kluver Barrera 染色の他，延髄，橋，中脳，小脳，扁桃体，海馬，基底核，視床，大脳新皮質（前頭・側頭・頭頂葉）を，Gallyas-Braak（GB）鍍銀染色，抗リン酸化タウ抗体（AT8），3リピート及び4リピートタウ特異抗体（RD3，RD4）免疫染色を施行した．また臨床情報は，診療録を元に後方視的に検索した．
【結果】発症から死亡までの全臨床経過は18-29年（平均24.5年）で，剖検時の年齢は51-84歳（平均年齢64歳）であった．性別は全例男性であった．3例に軽度認知機能障害を認めた．溢血後低酸素脳症をきたした1例を除き，脳重は1,116-1,300g と比較的保たれていた．病理学的には，全例に嗜銀顆粒を認め，BBAR stage2-3（平均2.75）と進行していた．高齢者連続例と比較して，側頭葉内側面での病変の程度が軽度であるものの，側頭葉，前頭葉新皮質などに広汎に見られる特徴があった．また縫線核や青斑核などにも軽度ながら認められた．一方，神経原線維変化（NFT）も全例で認められたが，Braak stage1-2（平均1.75）と軽度に留まった．
【考察】対照群と比較して，双極性感情障害症例群では明らかに嗜銀顆粒の早期出現がみられ，分布や密度に相違が見られた．双極型感情障害症例の一群に，形態学的背景として嗜銀顆粒が関連していることが示唆された．

P(3)-119
動物モデルを用いた脳アミロイドβ蛋白の伝播性の検討

弘前大学病院脳神経内科学講座
仲田　崇，瓦林　毅，若佐谷保仁，松原悦朗，東海林幹夫

【目的】アミロイドβ蛋白の伝播の可能性を明らかにするため，Alzheimer 病（AD）患者の脳アミロイド粗分画から構造変異を起こした Aβ を抽出し，アミロイドを再現する transgenic mice（APPsw）マウスおよび正常対照マウス（Non-Tg）の脳に注入して，アミロイド形成能を検討した．
【対象と方法】3-6月齢の若齢マウスでは APPsw が32匹（Aβ25匹，DMSO 7匹），Non-Tg が11匹，12-17月齢の高齢マウスでは APPsw が13匹（Aβ 10匹，DMSO3匹），Non-Tg が9匹を使用した．AD 病患者脳から2%SDS で洗浄した後にギ酸を用いて抽出した脳 Aβ アミロイド凝集粗分画をさらに Superose12カラムを用いて oligomer に分離して，その5μg を DMSO に溶解して3-6月齢および12-17月齢 APPsw および Non-Tg 脳内に注入し，5ヶ月後に組織学的に検索した．【結果】ヒト Aβ アミロイドのマウス脳注入実験では急性期死亡例を除いた全例で5ヶ月を過ぎても注入部の Aβ の残存が認められた．軟膜下，実質に点状の構造あるいはマクロファージやミクログリアに貪食された像として Aβ が確認され，注入部以外の広い範囲に観察された．全体として投与群で Aβ 蓄積が亢進しており，Non-Tg 群で投与部以外に Aβ 蓄積が見られた．APPsw 群および Non-Tg 群でび慢性老人斑様 Aβ 蓄積とマウス pyro-3 Aβ の蓄積が認められた．【結論】動物モデルを用いた脳アミロイドーシスにおいて，ヒト Aβ アミロイドの伝播の可能性があることが示唆された．

P(3)-120
3×Tg-AD マウスに対するアポモルフィンとリチウム治療の比較検討

九州大学大学院医学研究院神経内科学
井浦とも，大八木保政，中村憲道，副島直子，飯沼今日子，吉良潤一

【目的】アルツハイマー病（AD）モデルである3×Tg-AD マウスでは，4ヶ月齢頃より神経細胞内に Aβ が蓄積し，その後にリン酸化タウ（p-tau）蓄積が認められる．我々は最近，6ヶ月齢の3×Tg-AD マウスにおいてアポモルフィン（APO）皮下注射が細胞内蓄積 Aβ と p-tau の分解を促進し，記憶機能を改善することを見出した（Himeno et al, Ann Neurol, 2011）．一方，リチウム（LiCl）注射は GSK-3抑制により3×Tg-AD マウスの p-tau 蓄積を抑制することが報告されている．今回は，比較的高齢の12ヶ月齢の3×Tg-AD マウスにおいて，APO と LiCl 治療の効果について比較検討した．【方法】12ヶ月齢の3×Tg-AD マウスに対し，対照の生理食塩水（n=7），APO（5 mg/kg/回，n=8），LiCl（250 mg/kg/回，n=8）を週1回・1ヶ月間（計5回），皮下注射した．全てのマウスで治療前後のモリス水迷路解析（MWM）を行い，その後，マウス脳組織の免疫染色を行った．【結果】MWM では，統計学的には有意差には至らなかったが，対照群および LiCl 群に比べて，APO 群でゴール場所記憶後のゴールなし遊泳試験で，ゴール位置の到達潜時短縮および交差回数増加，ゴール場所1/4区画の遊泳割合増加が認められ，記憶機能の改善が示唆された．一方，LiCl 群は対照群と違いはなかった．免疫染色では，対照群と比較して，APO 群では Aβ および p-tau の両方，LiCl 群では p-tau の染色性がやや低下傾向であった．【結論】LiCl 注射により病理学的に p-tau が減少するものの記憶機能の改善が明確でなかったことは既報の結果と同様であった．一方，APO 注射では6ヶ月齢マウスと同様に Aβ および p-tau 両方の減少と記憶障害の改善傾向があり，LiCl 注射を上回る治療効果が示唆された．現在，免疫染色の定量的評価やウェスタンブロット解析による検証を行っている．APO と LiCl は治療効果の作用機序が異なるため，今後 APO・LiCl 併用治療の有効性を検討していく予定である．

P(3)-121
ヒトP301S変異タウトランスジェニックマウスの病初期におけるプレパルス抑制

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]京都大学iPS細胞研究所，[3]放射線医学総合研究所分子イメージングセンター，[4]生理学研究所行動・代謝分子解析センター行動様式解析室，[5]藤田保健衛生大学総合医学研究所システム医科学研究部門
竹内啓喜[1]，井上治久[2]，樋口真人[3]，高雄啓三[4]，
月田香代子[2]，唐津歓子[2]，岩本由美子[2]，宮川　剛[5]，
須原哲也[3]，高橋良輔[1]

【目的】タウオパチー認知症モデル動物であるヒトP301S変異タウトランスジェニック（Tg）マウスの病初期における行動異常を検討した．
【方法】3ヶ月齢から6ヶ月齢にかけてnonTg（コントロール）マウス（n=19），Tgマウス（n=16）との間で網羅的に行動の比較を行った．
【結果】4ヶ月齢の時点で行った感覚運動ゲーティングを評価するプレパルス抑制（PPI）試験において，TgマウスはnonTgマウスよりも強い抑制を示し，これまで報告されていたタウオパチー認知症モデルマウスとは逆の結果であった．一方，これまでの認知症モデルマウス同様，不安様行動の低下（オープンフィールド試験，高架式十字迷路試験），記銘力の低下（Y字迷路試験，バーンズ迷路試験）がTgマウスでみられた．
【考察】これまでのPPIは高齢マウスにおける抑制の低下であり，加齢によりPPIが上昇から低下へ変わる可能性が示唆された．一方ヒトの認知症におけるPPIは，Mild Cognitive Impairmentでは亢進，アルツハイマー病では低下するとの報告があり，感覚運動ゲーティングの評価が認知症の病初期を捉えるのに有効であるかもしれない．

P(3)-122
トレッドミル運動負荷によるマウス海馬におけるSt8sia1の発現抑制

[1]岐阜大学神経内科・老年学分野，[2]岐阜薬科大学薬物治療学
林　祐一[1]，橋本和宜[1]，山田　恵[1]，保住　功[2]，犬塚　貴[1]

【目的】アルツハイマー型認知症モデルマウス（APP/PSEN1のダブルノックアウト（KO）マウス）は，APP KOマウスに比べ，急速に認知症が生じることが報告されている．そのAPP/PSEN1ダブルKOマウスにSt8Sia1のKOマウスを掛け合わせると，記憶力の改善およびアミロイドβプラークが減少することが報告されている．また，高齢者で週に7.5時間以上運動習慣のある人と運動習慣のない人の脳アミロイド蓄積量をPET検査で比較すると，運動群で有意に少ないという報告もある．St8Sia1蛋白がアルツハイマー型認知症の進行やβアミロイド蓄積に関与している重要蛋白と考えた．まず，30分間マウスを運動させ，microarray法を用いて中枢神経系で変動する遺伝子を網羅的に解析したところ，St8Sia1の減少が確認された．運動により海馬でのSt8Sia1の遺伝子発現，蛋白発現量の抑制が生じているかどうかについて明らかにする．
【方法】成体マウス（n=20）を運動群，非運動群に無作為に割り付け，運動群に対してはトレッドミル運動を行った．実験1）単回運動（1日30分，13m/min）後30分，6時間，12時間，24時間と非運動群を比較し，mRNAの発現量の変化を検討した．実験2）4週間連続で運動させた後に海馬St8Sia1蛋白の発現抑制についてウエスタンブロット法で検討した．
【結果】単回運動6時間後にSt8sia1のmRNA発現量は，非運動群に比べて平均23％減少した（P＜0.05）．4週間運動を継続するとSt8Sia1蛋白が20％程度抑制される傾向がみられた．
【結論】継続的な生理的な範囲の運動負荷により，海馬レベルでSt8sia1の発現が抑制されることが明らかとなった．

P(3)-123
脳内アミロイドβに対する脳内グリア細胞の動態解析

[1]札幌医科大学神経内科，[2]札幌医科大学神経再生医療学，[3]京都薬科大学病態生理学
松村晃寛[1]，鈴木紘美[1]，松下隆司[1]，鈴木秀一郎[1]，
林　貴士[1]，保月隆良[1]，齊藤正樹[1]，久原　真[1]，川又　純[1]，
今井富裕[1]，下濱　俊[1]，本望　修[2]，高田和幸[3]，北村佳久[3]

【目的】アルツハイマー病は脳内にアミロイドβ（Aβ）が蓄積し老人斑を形成して，それが病態に関与していることが知られる．一方，アルツハイマー病剖検脳において老人斑に脳内グリア細胞の一種であるミクログリアの集積が示され，培養ミクログリアによるAβ貪食能も確認されている．他にも神経細胞の変性・脱落とともにアストロサイトやミクログリアの活性化・増殖，サイトカイン放出などの多彩な応答が惹起されることが知られている．しかしこれらグリア細胞の経時的推移について解析した研究は少ない．今回，我々は脳内Aβ蓄積モデル動物を用いてグリア細胞の経時的推移について解析した．
【方法】生後10～30週の健常マウスの左海馬にAβを局所注入し，注入3日後，1週間後，2週間後，4週間後におけるミクログリア，アストロサイト，オリゴデンドロサイトなどの脳内グリア細胞およびAβの経時的推移について免疫組織学的方法などにより解析した．
【結果】Aβ蓄積部および刺入部周辺にミクログリアの集積を認め，活性型のものが多かった．アストロサイト，オリゴデンドロサイトも若干認められた．Aβは経時的に減少傾向を示した．
【結論】外部からのAβ注入モデル動物におけるグリア細胞の経時的推移の解析は可能であった．今後はさらにアルツハイマー病遺伝子変異モデル動物におけるグリア細胞の動態解析を経て，各種治療介入によるグリア細胞動態の変化と治療効果の関連などについても検証していきたいと考えている．

P(3)-124
アルツハイマー病モデルマウスにおける糖尿病関連シグナル伝達の変化について

[1]京都大学病院神経内科，[2]京都大学医学部医学研究科人間健康科学
上村麻衣子[1]，前迫真人[2]，渡邉　究[1]，浅田めぐみ[2]，
久保田正和[2]，植村健吾[1]，高橋良輔[1]，木下彩栄[2]

【目的】糖尿病とアルツハイマー病との間に疫学的相関があり，糖尿病がアルツハイマー病の危険因子であることは広く知られておる．さらに，中枢神経領域での糖尿病に関連したシグナル伝達の変化が重要視されている．今回，我々は，アルツハイマー病モデルマウスを用いて，糖尿病に関連したシグナル伝達の変化を検討した．
【方法】2ヵ月月齢と8ヵ月齢のAPPトランスジェニックマウスの脳を用いて，インスリン受容体の発現量と，その下流にあるGSK3βのリン酸化について，同月齢の野生型マウスの脳と比較検討した．
【結果】アミロイドβが蓄積する前の2ヵ月齢のAPPトランスジェニックマウスでは，野生型マウスと比べて，インスリン受容体の発現量，GSK3βのリン酸化に違いを認めなかった．アミロイドβが蓄積した8ヵ月齢のAPPトランスジェニックマウスでは，野生型マウスと比べて，インスリン受容体の発現量，GSK3βのリン酸化ともに有意に低下していた．
【考察】アルツハイマー病モデルでは，インスリン受容体を介したシグナル伝達系に変化を認め，このことはアルツハイマー病が耐糖能異常へ影響を及ぼしている可能性を示唆する．現在，同様の方法を用いて，AMPKのリン酸化およびSIRT1の発現量を比較検討中である．

P(3)-125
アポモルフィンのglutathione peroxidase活性上昇作用とその分子機構の解明

九州大学神経内科
大八木保政，馬　臨慶，飯沼今日子，中村憲道，井浦とも，
吉良潤一

【目的】我々は最近，アルツハイマー病（AD）モデルマウスの3xTg-ADマウス（*APP-KM670/671NL, Tau-P301L, PS1-M146V*）に対して本邦未承認のアポモルフィン（APO）が有効であることを報告した（Himeno et al, Ann Neurol, 2011）．APOは，細胞内アミロイドβ（Aβ）分解促進以外にも強力な抗酸化ストレス作用を有しており，その抗酸化ストレス作用機序を検討する．【方法】細胞内で過酸化水素（H_2O_2）の分解にかかわる内在性のglutathione peroxidase（GPx），glutathione reductase（GR），catalaseを特異的に抑制するMCS，BCNU，ATZを用いて，SH-SY5Y細胞でH_2O_2毒性に対するAPOの保護効果を抑制できるか検討した．また，GPx，GR，catalase活性および細胞内グルタチオンレベルに対するAPOの作用，およびドパミンD1～D4各受容体の特異的拮抗薬によるAPO効果の抑制作用を検討した．【結果】H_2O_2が誘導するアポトーシスに対するAPOの保護効果は，MCSおよびBCNUにより有意に抑制されたが，ATZでは抑制されなかった．また，培養SH-SY5Y細胞のAPO処理でGPx活性の上昇および細胞内グルタチオンレベルの有意な上昇が見られたが，GR活性およびcatalase活性には影響なかった．さらに，ドパミン受容体拮抗薬ではAPOの保護効果は抑制されなかった．【結論】APOの抗酸化ストレス作用には，細胞内のH_2O_2分解・無毒化にかかわるグルタチオンサイクルの促進（GPx活性とグルタチオンレベルの上昇）が深くかかわっている．その作用機序としてNrf2/ARE経路が重要と推察されるが，ドパミン受容体非依存性の細胞内シグナル経路が考えられる．そのようなAPOの特異的作用機序を解明することは新規AD治療薬の開発に非常に重要であり，現在DNAマイクロアレイによる解析を進めている．

P(3)-126
mouse海馬におけるhippocampal cholinergic neurostimulating peptide（HCNP）-precursor protein（pp）/HCNPとCRMP-2の相互作用に関する検討

名古屋市立大学病院神経内科
金森哲子，松川則之，加藤大輔，水野将行，豊田剛成，
小鹿幸生

【目的】我々はHCNP-pp/HCNPの海馬における作用機序を明らかにすることをテーマに研究を行ってきた．昨年の本学術大会において，HCNP-pp transgenic（Tg）mouse海馬では，wild type littermateと比較して加齢に伴うCRMP-2の不活性化リン酸化制御が異なっていることを報告した．また，免疫組織学的手法による解析では，HCNP-ppは非リン酸化CRMP-2とpre synapseで共存し，強発現がsynaptophysinの発現量を増加させたことを報告した．これらのことを踏まえ，今回の研究では海馬におけるHCNP-ppとCRMP-2の相互作用を，免疫沈降法を用いて検討した．
【方法】12週齢HCNP-pp Tg mouseおよびwild type littermateの海馬よりタンパク質を抽出し，Dynabeads ProteinGを用いて，抗HCNP抗体，抗total CRMP-2抗体および抗pSer522，抗pThr514，抗pThr509/514または抗pThr555 CRMP-2抗体と結合したタンパク質をwestern blotting法で解析した．【結果】抗HCNP抗体を用いた免疫沈降法では，western blottingで，HCNP-ppと共に，抗total CRMP-2抗体および抗pSer522CRMP-2抗体と反応するタンパク質のバンドが見られたが，抗pThr509/514，抗pThr514および抗pThr555CRMP-2抗体と反応するバンドは見られなかった．一方，抗total CRMP-2および抗pSer522CRMP-2抗体を用いた免疫沈降では，HCNP-ppの共沈が見られ，pThr514CRMP-2抗体との反応でもわずかなHCNP-ppの共沈がみられたが，抗pThr509/514および抗pThr555 CRMP-2抗体との反応ではHCNP-ppの共沈は見られなかった．【考察】mouse海馬では，リン酸化を受けていないCRMP-2およびpSer522CRMP-2は，HCNP-ppの一部は結合して存在した．しかし，GSK3βによるリン酸化を受けたCRMP-2とRho-kinaseにリン酸化されたCRMP-2は，HCNP-ppと結合しなくなると考えられた．この結果よりリン酸化よるCRMP-2の活性調節にHCNP-pp/HCNPは何らかの関与を持つことが示唆された．

P(3)-127
在宅指標ザイタックスの有用性（第3報）

聖隷浜松病院神経内科
佐藤慶史郎，内山　剛，山本大介，杉山崇史，細井泰志，
清水貴子，大橋寿彦

【目的】ザイタックス（Zaitachs：Zero aid the achievement of home scale）は新規の在宅指標で，移動・食事など12項目で，患者状況（-1～-5）とそれに対する支援体制（+1～+5）を各5段階に査定し，両者の合計が0点となれば自宅療養が可能とし，在宅支援の可視化，数値化を試みたものである．すでに第48回，第50回本総会で作成経緯とその有用性について発表した．今回はその後数年間での問題点，及び改定点などについて，アンケート結果を踏まえて報告する．【方法】神経疾患にて入院し，ザイタックスを導入し在宅調整を行った18例の本人または介護者を対象とし，在宅調整後にザイタックスについてのアンケート調査を実施した．【結果】18例の内訳は筋萎縮性側索硬化症2例，Alzheimer病2例，びまん性Lewy小体病5例，脊髄小脳変性症1例，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症1例，多系統萎縮症1例，筋緊張性筋ジストロフィー1例，正常圧水頭症1例，クロイツフェルト・ヤコブ病1例，進行性核上性麻痺1例，球脊髄性筋萎縮症1例，亜急性硬化性全脳炎1例であった．在宅に行き詰まった症例では，在宅支援状況の可視化が好評価され，外来での使用を希望する声もあった．高齢者や軽症例などに導入した場合，その項目数，要する時間に対する不満がみられたが，状態が変化した際には再利用を希望する意見が見られた．周辺症状のみが問題となっている認知症患者では，問題点が抽出しづらく，具体的な改善に繋がり難かった．原因として認知症・精神症状の項目が実際の状況を反映しにくい事が挙げられ，改定を行った．【結論】ザイタックスは在宅での問題点，改善点の抽出に有効であると考えられたが，今後地域と医療機関における共通のツールとしての利用するにあたり，更なる検討，改訂が必要であると考えられた．

P(3)-128
一般病院もの忘れ外来通院者の救急受診

[1]柏戸病院神経内科，[2]国立病院機構千葉東病院神経内科
柏戸孝一[1]，吉山容正[2]

【目的】一般病院に開設されたもの忘れ外来に通院している患者が救急受診する頻度とその理由，帰宅出来たた入院が必要だったかの転帰を検討する．
【対象】2010年4月から2011年11月までに当院救急外来を受診した726名のうち認知症の診断がありもの忘れ外来に通院している患者を対象とした．
【検討項目】年齢，性別，認知症疾患名，経過，認知症の程度，救急受診時症状などについて比較検討した．
【結果】全救急受診患者726名中もの忘れ外来通院者はのべ79名で10.9％．男女は男40名，女39名とほぼ半分でした．年齢構成は60代が5名，70代が29名，80代が39名，90代が6名でした．転帰は帰宅が28名と約35％で，残る51名65％が入院または他の専門医療機関への入院が必要となった．入院理由は肺炎・発熱が33％と最も多く，次は意識障害・けいれん発作の7.6％であった．

P(3)-129
認知症診療における行動観察スケール「認知症・生活支援アンケート」の活用効果

[1]藤田神経内科病院神経内科，[2]敦賀温泉病院，[3]つばさ内科クリニック
藤田祐之[1]，玉井　顕[2]，茜谷行雄[3]，藤田長久[1]

【目的】「認知症・生活支援アンケート」は，認知症重症度評価 Screening Scale for Dementia Severity（SSDS）を一部改変した行動観察スケールである．NPO法人地域ケア政策ネットワークによる「認知症サポーターキャラバン」事業において本評価法が推奨されている．これの活用が実際に認知症診療において有用かを検討した．
【方法】認知症あるいは認知症が疑われる患者の家族または介護従事者に「認知症・生活支援アンケート」を回答記入してもらった（n＝24）．設問には日常生活活動 ADL の5項目に続いて，認知症の境界徴候，中核症状，BPSD，危険因子に関連する47項目がある．47項目の設問には◎，○，△または無印の4通りで回答する．各項目の配点にはあらかじめ重みづけが施されているが回答者には示されていない．実施時期は初診時，1-6ヶ月間隔，または症状変化時とした．
【結果】「認知症・生活支援アンケート」の活用によって　1）認知症重症度や家族の介護負担感を評価し加療への動機付けのひとつとなり，2）薬物療法による症状，介護負担の変化を評価し得た．また，3）記載者が回答作業を通じて客観的な観察眼を獲得していた．4）外来診察の待ち時間や，患者の身体所見観察時に家族・介護者に回答記入してもらうことで問診票のような役割を果たし，認知症診療を比較的円滑に行うことを可能とした．
【考察】「認知症・生活支援アンケート」の活用は，医療・介護従事者と患者・家族が課題を共有しながら症状や介護負担の推測を容易にした．医療・介護，患者・家族間での問題認識を共通とするツールとして利便性があり有用と思われた．

P(3)-130
地域における認知症診療の実態調査

[1]独立行政法人国立長寿医療研究センター神経内科，[2]独立行政法人国立長寿医療研究センター地域医療連携室
武田章敬[1]，清家　理[2]，梅村　想[1]，辻本昌史[1]，川合圭成[1]，
山岡朗子[1]，新畑　豊[1]，鷲見幸彦[1]，加知輝彦[1]

【目的】認知症に関する専門医が少ない現状において，地域の専門医療機関と一般病院，かかりつけ医が役割分担と連携をして認知症の人を支えていくことが不可欠である．本調査研究において地域の認知症診療の現状を明らかにすることで，地域全体としての認知症診療レベルを向上させるための方策を検討する上での基礎データを得ることを目的とした．
【方法】A県における認知症専門医療機関実態調査：A県内の病院（331ヶ所）及び認知症に関する専門医のいる診療所（62ヶ所）を対象として，認知症診療に関するアンケート調査を行った．
A県B地域における認知症診療実態調査：A県B地域（3市2町）における全医療機関（205ヶ所）を対象として，日常診療における認知症診療に関するアンケート調査を実施した．
【結果】A県における認知症専門医療機関実態調査：回答率は29％であった．認知症の診断・治療を行っている医療機関のうち，専門外来を設置している医療機関は33％であり，認知症の診断のための外来を毎日行っている医療機関は50％であった．70.3％の医療機関は直接来院可であり，予約や紹介が必要と回答した医療機関の55％において2週間以内に診療が行われていた．BPSDの入院治療を行っている医療機関の病床区分の73.7％が精神病床であり，身体合併症の入院治療を行っている医療機関の病床区分の51.2％が一般病床であった．
A県B地域における認知症診療実態調査：回答率は46.3％であった．認知症の人の主治医意見書作成を通常実施している医療機関は55.8％，アルツハイマー型認知症に対して抗認知症薬の処方を通常行っている医療機関は38.9％であったが，認知症の人や家族に対する心理的サポートを通常行っている医療機関は4.2％に止まった．
【結論】地域で認知症を診療している医療機関は多数存在し，情報共有と適切な研修により地域全体の認知症診療の改善が図れる可能性が示唆された．

P(3)-131
認知機能障害患者における脳血管障害危険因子の検討

東京都済生会中央病院神経内科
米田純子，温井孝昌，大木宏一，荒川千晶，泉本　一，
足立智英，星野晴彦，高木　誠

【目的】認知症での介入可能な因子として脳血管障害危険因子が注目されている．当院における認知機能障害患者の臨床背景，その診断と治療について，連続症例において retrospective に検討し，実態を明らかにする．【方法】平成17年3月から平成23年9月に物忘れを主訴に外来を受診し，言語聴覚士による神経心理検査を実施した60歳以上の連続例527例を対象に，Mini mental state examination（MMSE），リバーミード行動記憶検査（RBMT）等の神経心理学的検査の点数と，臨床背景として脳血管障害危険因子（2型糖尿病，高血圧，脂質異常症）の合併の有無，主治医による診断名を retrospective に検討した．【結果】7年の観察期間で527例に神経心理学的検査を行い，平均年齢76.5±6.8歳，男性219例，女性306例であった．そのうち2型糖尿病を有したのは167例（糖尿病なし319例），高血圧を有したのは236例（高血圧なし145例），脂質異常症を有したのは248例（脂質異常症なし242例）であった．3つの危険因子を全て有したのは53例であった．MMSE については全例で実施，RBMT は198例で実施されていた．MMSE，RBMT の点数は糖尿病，高血圧，脂質異常症の有無では有意な差は認められなかった．全症例中，診療録上で主治医による診断名が明らかであったのは257例であった．診断名ではアルツハイマー病（AD）が最も多く122例であった．AD 群では糖尿病31例（25.4％），高血圧62例（50.8％），脂質異常症60例（49.2％）であり，その他の認知症と診断された78例においては糖尿病25例（32.1％），高血圧38例（48.7％），脂質異常症34例（63.1％）であった．【結論】当院での認知機能障害患者の現状を調査した．脳血管障害危険因子と神経心理学的検査の結果，診断には有意な関連は認められなかった．診断病名ではアルツハイマー病が最多であり，その他の認知症と診断された群と比較して脳血管障害危険因子の有病率に有意な差は認めなかった．

P(3)-132
iPad を用いたタッチ型認知機能スクリーニング検査の開発

[1]島根大学内科学第三神経内科，[2]島根大学環境予防医学，[3]島根大学病態病理学
並河瑶子[1]，小野田慶一[1]，石原正樹[1]，塩飽邦憲[2]，
並河　徹[3]，山口修平[1]

【目的】認知機能評価のスクリーニング検査としては，改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R），Mini-Mental State Examination（MMSE）が広く用いられている．これらは対面式検査であり，健診等の大規模な対象者がある場合には実施が困難である．我々は，近年普及しているタッチスクリーン式のタブレット型 PC（iPad）を利用し，被験者が単独で施行でき，大規模な並列運用が可能な認知機能スクリーニング検査を開発した．本研究では，この新規開発した iPad 版認知機能検査の妥当性，信頼性を検討した．
【方法】脳ドック参加者，認知症入院患者，物忘れ外来受診者，療養型施設入居者など116名（男性61名，女性55名，平均年齢68.3±16.1歳）を対象に検査を行った．iPad 版認知機能検査は，即時記憶，短期記憶，エピソード記憶，計算，逆唱，カテゴリー判断，視空間認知（2種），trail making（2種）の10種類の項目から構成され，10点を満点とて評価した．同時に，MMSE，前頭葉機能検査（FAB），言語流暢性（カテゴリー，音韻「し」），かなひろいの各種検査を行った．
【結果】iPad 版認知機能検査の得点は，50代までは維持されていたが，60代以降経年的な低下を示した（r＝-0.74，p＜0.001）．既存の認知機能検査成績との相関では，すべて0.7を超える強い正の相関（ps＜0.001）を示しており，さらにこの関連は年齢・性別を統制した偏相関解析においても認められた（rs＞0.30，ps＜0.001）．
【結論】我々が開発した iPad 版認知機能スクリーニング検査は，従来の検査と非常に高い相関を示したことから妥当性の高い検査と考えられる．今後，タブレット型 PC の利点を生かした正確な所要時間測定により，検査項目の正誤だけでなく処理スピードの観点からも検討を行う必要がある．

P(3)-133
プリオン病の終末期治療と剖検について

[1]愛知医科大学加齢医科学研究所，[2]小山田記念温泉病院神経内科
岩崎　靖[1]，森　恵子[2]，伊藤益美[2]

【目的】本邦のプリオン病例は欧米例に比し生存期間が長く，その理由は無動性無言状態における長期経過によると推定されている．しかしながら本邦におけるプリオン病の終末期治療について多数例で検討した報告はみられない．一方で本邦のプリオン病剖検率は欧米に比し低く，剖検可能施設も少ない．そこで当院におけるプリオン病死亡例について，終末期治療と剖検について検討した．【方法】2007年以降に当院で死亡した自験プリオン病10例（P102L GSS 1例，V180I CJD 1例，孤発性 CJD 8例）について終末期の状態や治療，死因と剖検について後方視的に検討した．【結果】10例の死因はプリオン病の進展による呼吸不全が5例，肺炎が3例，感染症による急性腎不全が1例，突然死が1例であった．全経過は5-102ヶ月（平均31.3ヶ月）だった．無動性無言状態に至ってからは全例で経鼻経管栄養を施行し，胃瘻造設術や気管切開術を施行した症例はなかった．4例は死亡時まで経管栄養を継続し，6例は終末期は持続点滴による管理だった（1例は末梢持続点滴，5例は中心静脈カテーテル留置）．突然死の1例を除いて気管内挿管や昇圧剤の投与はなかった．人工呼吸器を接続した症例はなかった．全例で開頭のみの剖検を当院で行った．剖検はガイドラインに従って乾式で行い，神経内科医と検査技師によって施行した．死亡から剖検開始までの時間は50分から14時間（平均5.4時間）だった．病理標本作製，プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白のウエスタンブロット解析は専門施設に依頼した．【考察】長期経過例が多かったが，積極的な延命治療は行われていなかった．またガイドラインに従ったプリオン病の剖検は一般病院でも可能で，専門施設との連携により詳細な解析が可能であった．今後はエビデンスの蓄積と正確な情報提供に努め，欧米の状況は考慮しつつも本邦でのプリオン病終末期の対応方針と剖検体制をさらに成熟させる必要があると思われた．

P(3)-134
人間ドック受診者におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染と認知機能低下との関連の検討

[1]東京大学神経内科，[2]東京大学分子脳病態科学講座，[3]東京大学医学部附属病院検診部
鈴木一詩[1]，岩田　淳[2]，大池裕美子[3]，中尾倫子[3]，
小野敏嗣[3]，相澤健一[3]，水野由子[3]，鈴木　亨[3]，山崎　力[3]，
辻　省次[1]

【目的】ヘリコバクター・ピロリ菌は萎縮性胃炎や胃がんの原因となることが知られ，主に感染率の低い欧米においてアルツハイマー病及び認知症との関連を示唆する報告があるが，感染率の高い本邦での検討は十分ではない．今回人間ドック受診者を対象に，ヘリコバクター・ピロリ（HP）菌への感染及び萎縮性胃炎の有無と認知機能低下との関連を検討した．【方法】2009年から2011年1までの人間ドック受診者の内，認知機能検査を希望する38歳から84歳までの120人（平均年齢63.6歳，男性63人，女性57人）にミニメンタル試験（MMSE），ウェクスラー記憶検査（WMS-R）論理的記憶IA，時計描画試験（CDT）を行った．MMSE27点未満，WMS-R論理的記憶Aの遅延再生の得点が教育歴基準（教育歴16年以上：>11，10-15年：>7，0-9年：>5）以下，もの忘れ自覚「あり」かつCDT4点未満，のいずれかの基準に該当した症例を「認知機能低下疑い例」とした．同時に全例で血清抗HPIgG抗体を測定し，10 U/ml未満をカットオフ値とし感染の有無を判定した．萎縮性胃炎に関しては血清ペプシノーゲンの測定を行い，ペプシノーゲンIが70以下かつペプシノーゲンI/II比が3以下の症例を萎縮性胃炎疑い例とした．更に105例では上部消化管内視鏡も施行し萎縮性胃炎の有無を確認した．【結果】受診者120例の内認知機能低下疑い例は26例（22%）であった．認知機能低下疑い例の27%に抗HPIgG抗体の上昇を認めた一方，認知機能正常者の陽性率は39%であり有意差を認めなかった（P=0.24）．ペプシノーゲン比の低下は認知機能低下例の31%，正常例の32%に認めた（P=0.91）．内視鏡での萎縮性胃炎の所見は認知機能低下例の41%，正常例の49%に認めた（P=0.41）．いずれの指標でも認知機能低下疑い群と正常群の間に有意差を認めなかった．【考察】今回の検討では，認知機能低下とHP菌への感染の関連，萎縮性胃炎との関連のいずれとも，有意な関連を認めなかった．

P(3)-135
千葉県におけるクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス

[1]千葉東病院神経内科，[2]千葉大学神経内科
新井公人[1]，鵜沢顕之[2]，桑原　聡[2]

【目的】千葉県におけるクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の実態調査．
【方法】2004-2011年の8年間に千葉県でサーベイランス調査に上った115例（重複3例を含む）を集計した．「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班によるわが国のプリオン病のサーベイランス結果（1999-2010年）（以下研究班結果）と対比し，特徴の抽出を試みた．
【結果】サーベイランス経路は遺伝子検査が64例（56%：1例は個人調査票と重複）うち44例（69%）が調査完了，髄液検査が18例（16%：2例は個人調査票と重複）同7例（39%）完了，個人調査票が32例（28%：3例は重複）同24例（75%）完了，感染症法経路が1例（100%完了）であり，完了率は重複を除く112例中73例（65%）．内訳は4例が同意不能例，孤発性CJD（sCJD：含疑い例）が41例，遺伝性プリオン病が7例（V180I 4例，P102L 2例，E200K 1例），硬膜移植後（dCJD）が3例，否定的が10例，保留/結果未が8例であり，プリオン病と判定されたのは調査完了73例中51例（70%）であった．sCJD41例は平均67.1±10.8才，男女比は18：23で女性が多い．初診まで平均2.8ヶ月，サーベイランスまで6.3ヶ月．周期性同期性放電，ミオクローヌスを73.2%，92.7%に認め，進行性認知症を全例に認めた．
【考察】平成22年度総括・分担研究報告書による研究班結果では，2005例中1552例がプリオン病と判定（77%）されており，千葉県では若干低めであったが結果未着例の影響と思われる．sCJD，遺伝性プリオン病，dCJDの割合は研究班結果77%，18%，5%に対し，千葉県80%，14%，6%であり同等であった．千葉県では，約1/3の症例で調査票の回収が不能であり，今後特にプリオン病関連検査経路での回収率の向上を目指す必要がある．
【結論】千葉県のプリオン病の内訳は全国と同等であり，特段の地域的特徴を認めない．サーベイランス票回収率の向上が喫緊の課題である．

P(3)-136
地域コホートからの iNPH の発症：山形県高畠町の70歳から80歳までの縦断研究より

山形大学医学部附属病院第三内科
伊関千書，高橋賛美，小山信吾，荒若繁樹，和田　学，
川並　透，加藤丈夫

【目的】地域住民における iNPH や AVIM（Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI）の疫学や，発症の経過を知る．【対象と方法】対象は山形県高畠町において2000年度に70歳であった住民350人．2000年度の受診は271人．一般身体所見，神経学的診察，血液生化学検査，脳 MRI（全員対象）を施行．8-9年後（78-79歳時）に全例の脳 MRI 含め再診察，検査を施行した．死亡者に対してはカルテ・画像の閲覧を行った．AVIM を，症状（歩行障害，認知症）がなく，画像上 Evans index>0.3である脳室拡大＋高位円蓋部の脳溝の狭小化ありの人と定義し，AVIM とされた住民をフォローした．【結果】2008-9年度の参加住民は250人．2000年度 AVIM（4人：A，B，C，D）の経過：女性 A は75歳ころ3微が出現しシャント術は受けず施設に入所．男性 B は76歳ころ認知症発症，脳梗塞ののち肺癌で死亡．女性 C，男性 D は AVIM のままであった．70歳時 AVIM とされなかった住民の経過：3人（E，F，G）が iNPH を発症．女性 E は，79歳で3微が出現しシャント術有効．男性 F は75歳で歩行障害にタップテストが有効だがシャント術を受けず施設に入所．女性 G は74歳ころより3微があって施設入所し76歳時に死亡した．画像：C，D では，70歳時の脳 MRI は Evans　index＝0.27であったが高位円蓋部の脳溝の狭小化所見があった．F では，70歳時は頭頂葉萎縮と側脳室後角のみの拡大がみられ，76歳時の脳 MRI では脳室拡大が進行し新たに高位円蓋部の狭小化が起きていた．【結論】iNPH の発症率は，70歳以上で1.5人/1000人/年と推定した．高位円蓋部の狭小化（1）と側脳室拡大（2）の出現順序について，今回の観察では1→2も2→1もありうると思われた．

P(3)-137
パーキンソン病患者の未治療時における非運動症状の有症率の検討

水戸赤十字病院神経内科
山口啓二，大平雅之，小原克之

【目的】パーキンソン病（PD）の非運動症状（NM）は QOL 低下要因となることから診療上重要であるが，症状は多岐にわたるため多忙な臨床において把握するのは容易ではない．近年，PD の諸症状を網羅的に評価できる MASAC-PD31が開発されたが，自記式であり限られた時間で多くの NM を把握することが可能である．本研究は自己評価スケールである MASAC-PD31を用い，PD 治療による修飾を受けていない未治療時の NM の有症率を明らかにすることを目的として行った．【方法】当院では平成19年5月から平成23年10月までの間に318症例に対して MASAC-PD31が施行されたが，このうち PD 治療開始前に評価が行われており，かつ画像診断等により他の疾患が否定され，PD 治療薬による症状の改善が確認され，後に PD と確定診断された103例（評価時年齢70±12才）を対象とし，1）治療前に施行した MASAC-PD31の17項目の NM について有症率を検討し，2）早期（H-Y：I，II）と進行期（III，IV，V）とに病期を分け，有症率の群間差の有無をカイ二乗検定を用いて検証した．【結果】1）項目別有症率は頻度順に，睡眠時間（90%），疲労感（84%），就寝中の尿意（83%），便秘（72%），日中の眠気（63%），寝つき（56%），意欲の問題（56%），物忘れ（56%），ゆううつな気分（52%），足のむくみ（45%），発汗（40%），におい（31%），就寝中の問題（28%），夜間の手足のムズムズ感（23%），立ちくらみ（16%），性的欲求（14%），幻覚（7%）であった．2）早期（57例，評価時年齢67±13才）と進行期（46例，評価時年齢73±9才）との比較では，意欲（44%：72%）と足のむくみ（28%：65%）において，進行期で有意に有症率が高かった．【結論】自己評価式スケールである MASAC-PD31を用いて未治療 PD 患者の NM の有症率を検討した．PD 患者の NM は未治療時点でも多項目にわたり高頻度に認められ，病期によって有症率が異なる項目があることが明らかとなった．

P(3)-138
パーキンソン病患者の HR-QOL―大学病院外来と疫学調査の比較から

[1]高知大学病院老年病科・神経内科，[2]高知大学医学部予防医学・地域医療学分野
大崎康史[1]，森田ゆかり[1]，宮野伊知郎[2]，土居義典[1]

【目的】パーキンソン病（PD）において，HR-QOL も治療の目標とされている．そこで大学病院神経内科外来通院中のパーキンソン病（PD）患者と2007-8年に行った疫学調査で同定した PD 患者の重症度や HR-QOL などの比較を行い，HR-QOL を向上させる方策を考えた．
【対象と方法】対象は大学病院外来群48名と疫学調査群104名の合計151名．2群を，発症年齢，罹病期間，認知症の有無，Hoehn-Yahr（H-Y）重症度，PDQ-39の summary index（SI）と8つの下位項目の各 subscale summary index（SSI）（ともに0-100）において比較した．
【結果】2群間に発症年齢（64歳 vs 67歳）と罹病期間（7年 vs 8年）に有意差はなかった．認知症の頻度，H-Y 重症度（3 vs 3）にも差はなかった．PDQ-39SI は大学病院外来群で有意に良好であり（36 vs 45），8つの SSI の中では運動能（45 vs 60），日常生活活動（42 vs 58）の2つにおいて有意差を認めた．
【結論】2群間の比較で，H-Y 重症度に有意差はないが HR-QOL に有意差を認めた．この PDQ-39を用いた検討からは，同程度の H-Y 重症度であっても，運動能や日常生活動作を向上させれば，HR-QOL が向上することが示唆された．

P(3)-139
Lewy 小体病における dysphagia

[1]杏林大学神経内科，[2]杏林大学耳鼻咽喉科
宮崎　泰[1]，小川有紀[1]，田中雅貴[1]，河越千尋[1]，斎藤明子[1]，
長田純理[1]，山田智美[1]，内堀　歩[1]，大石知瑞子[1]，
佐藤哲也[2]，唐帆健浩[2]，千葉厚郎[1]

目的：Lewy 小体を有する病型のスペクトラムの中には強く嚥下障害を示すもののパーキンソン症状の明らかではないものの報告（Jackson 1995）があり，嚥下障害は Lewy 小体病のなかで特異な位置を占める症候である可能性がある．今回 Lewy 小体病とされるものの中で，嚥下障害をパーキンソン病（PD）群と Lewy 小体型認知症（DLB）群にわけて嚥下造影検査にて比較した．方法：対象は嚥下困難を示して嚥下・音声外来受診となった62-83歳（平均76±4.8歳，男性11例，女性3例），経過平均7.3年（PD 群平均10.1年，DLB 平均3.4年）の Lewy 小体病の14例．PD は8例，DLB が6例であった．臨床情報は病歴より得た．嚥下造影検査は造影剤に3mL もしくは5mL の造影剤を用いて側面像を記録した．Logemann の方法で口腔通過時間（OTT），咽頭期誘発遅延時間（PDT），咽頭通過時間（PTT），舌根咽頭後壁接触時間，食道入口部開大時間，食道入口部最大前後径，舌骨挙上距離，舌骨咽頭後壁間距離など評価項目をビデオテープに記録したものをもとに計測し解析した．結果：H-Y の平均が4.0±1.1（PD 群平均4.5，DLB 群平均3.3），このうち6例で認知機能障害が認められ，6例は発症当時から認知機能障害や幻覚などの症状が認められて DLB が考えられた．全例中2例で発症当時から嚥下障害を認めた．一回の造影量は3mL が11例，5mL が8例で検討した．OTT，PDT，PTT では PD 群で長かった．食道入口部最大前後径，舌骨挙上距離には大きな差がなかったが，有意差はないものの DLB 群で舌根咽頭接触時間の低下，舌骨咽頭後壁間距離の延長が認められた．PD 病型としたもののなかにも早期から嚥下障害を示したものが認められた．考察：嚥下障害は Lewy 小体病の初期の病理変化と対応している．PD では迷走神経背側核の変化に比べて疑核は比較的保たれるとされている．Lewy 小体病にみられる咽頭期の変化は多系統萎縮症に似た疑核を含んだ病理変化に対応している可能性が考えられた．

P(3)-140
パーキンソン病の嚥下機能に対する視床下核深部脳刺激術の影響について

[1]福岡大学病院神経内科，[2]国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部，[3]福岡大学病院歯科口腔外科，[4]福岡大学病院脳神経外科
樋口正晃[1]，馬場康彦[2]，北嶋哲郎[3]，梅本丈二[3]，安部　洋[4]，
柳本祥三郎[1]，三嶋崇靖[1]，津川　潤[1]，井上　亨[4]，坪井義夫[1]

【目的】パーキンソン病（PD）の嚥下機能に対する視床下核深部脳刺激術（STN-DBS）の影響を明らかにすること．
【方法】STN-DBS の適応条件を満たした18例の PD を対象とした．Unified Parkinson's Disease Rating Scale（UPDRS）part III，L-dopa Equivalent Daily Dose（LEDD），嚥下造影検査（VF）を用いて，術前1週間と術後6か月において評価を行った．術後6か月の評価は DBS 刺激時（ON）と非刺激時（OFF）において行い，術前，DBS ON 時，DBS OFF 時における嚥下機能を比較した．嚥下機能の評価は VF を用いた VF dysphagia scale で評価した．
【結果】STN-DBS を施行した全例において運動症状の明らかな改善を認めた．一方，術前，術後における嚥下機能に変化は認めなかった．また，DBS ON 時は OFF 時と比較して舌の動きと咽頭の送り込みにおいて改善を認めたが，全体的な嚥下機能に変化は認めなかった．
【考察】本研究結果から，STN-DBS における運動機能の改善と嚥下機能の変化において明らかな相関性は認められないことが示唆された．しかしながら，STN-DBS は舌の動きや咽頭の動きに影響を及ぼす可能性が示唆された．PD における嚥下機能障害の発現や悪化には非ドパミン性病変の関与も推察されるため，その改善には多角的なアプローチが必要であると考えられた．

P(3)-141
早期から著しい嚥下障害を来したパーキンソン病の病態に関する臨床的検討

[1]東京大学附属病院神経内科，[2]東京都健康長寿医療センター
安田　勉[1]，清水崇宏[1]，松田俊一[1]，肥田あゆみ[1]，
市川弥生子[1]，清水　潤[1]，村山繁雄[2]，辻　省次[1]

【目的】身体症状に比し早期からの著しい嚥下障害を主徴とするパーキンソン病症例の病態を明らかにする．【方法】当科にて経験したパーキンソン病（PD）2例の臨床像と病理像を検討し文献考察を含めて考察する．【結果】症例1：65歳男性．歩行が遅いという自覚症状で初発，約3年の経過で動作緩慢が進行．64歳時から固い物が食べにくいと自覚，その後，むせ込みが徐々に増悪．固形物よりペースト状の食事の方が食べやすいと感じていた．UPDRS（III）off 時13点，on 時6点．L-Dopa への反応は良好であったが，on と off における嚥下障害に著変は認めなかった．嚥下機能評価にて喉頭挙上と咽頭収縮の障害による咽頭期嚥下障害を認めた．誤嚥性肺炎を繰り返し死亡．病理検討で PD に合致，孤束核・疑核・迷走神経などにも α-synuclein 陽性構造物を認め，咽頭期嚥下障害に関与していたと思われる．咽頭筋病理での変化は軽微であった．また，後縦靭帯骨化症も合併していたが，その影響はわずかと思われた．症例2：65歳男性．前傾姿勢と動作緩慢で初発し，約4年の経過で動作緩慢が進行．65歳時から嚥下の際に食塊がひっかかる感じがし，誤嚥性肺炎を繰り返すようになった．食事の形態による食べやすさに差はなかった．UPDRS（III）off 時24点，on 時19点．L-Dopa への反応はやや不良であった．on と off における嚥下障害に著変を認めなかった．嚥下機能評価にて喉頭挙上と咽頭収縮の障害による咽頭期嚥下障害を認めた．頚部嚥下咀嚼筋群の針筋電図では筋原性・神経原性変化は認めなかった．【結論】2例より高度の嚥下障害の原因として咽頭筋自体の変化は示唆されず，症例1からは PD の延髄病巣の関与が示唆された．Braak の仮説における PD 病巣の進展過程において延髄病巣の先行例の場合，嚥下障害が早期より目立つものと考えた．

P(3)-142
パーキンソン病患者における発声障害についての検討

[1]独立行政法人国立病院機構横浜医療センター神経内科，[2]横浜市立大学医学部神経内科
中村治子[1]，菅原恵梨子[1]，遠藤雅直[1]，高橋竜哉[1]，黒岩義之[2]

【目的】パーキンソン病患者（PD）の約90％は経過中に発声障害をきたすが，そのメカニズムは明らかではない．今回我々は，PD における，最長発声持続時間と，声量，肺活量（％VC）についての検討を行った．
【対象】PD 患者17名（男性8名，女性9名）平均年齢69±9.7歳，経過5.2±4.9年，Hoehn & Yahr 重症度2.2±0.8.
【方法】患者に深呼吸させ，楽な高さ，強さで母音「ア」をできるだけ長く発声し，持続時間を計測した．これを3回繰り返し，その最大値を最長発声持続時間（MPT）とした．また，患者の口唇から20cm 離れた位置に騒音計を設置し，最大声量を測定した．また，肺活量（％VC）を測定した．
【結果】MPT は平均11.4±6.2秒，％VC は99.0±18.6％，最大声量は，89.6±8.3dB であった．％VC80％以下は，1名のみであり，最大声量が80dB 以下の患者はいなかった．しかし，MPT10秒以下の患者は，10名存在した．
【考察】PD 患者の発声障害の特徴の一つとして声量の低下が指摘されているが，今回の検討の結果，最大声量は，全ての症例で80dB 以上であり，明らかな異常を示さなかった．PD 患者の発声障害は，最大声量や肺活量の低下によるものではなく，発声持続時間の低下に起因する可能性があることを示した．

P(3)-143
Acute akinesia と考えられた2例の臨床的特徴についての検討

川崎医科大学病院神経内科
永井太士，黒川勝己，白河俊一，伊藤達哉，櫛田隆太郎，
久徳弓子，逸見祥司，大澤　裕，村上龍文，砂田芳秀

【背景】acute akinesia は，パーキンソン病の経過中に重度の無動状態を特徴とする運動症状の急激な悪化を認め，一過性に L-dopa に無反応となる状態とされている．その病態や治療法は確立されていない．【目的・方法】acute akinesia と考えられた2例の臨床的特徴・治療反応性について検討する．【結果】患者1は75歳男性．経過12年のパーキンソン病．腸閉塞から人工肛門を設置している．レボドパ・カルビドパ300 mg/日とプラミペキソール1.5 mg/日で Yahr 3の状態であったが，被毒妄想からの拒薬を契機に急激に Yahr 5となった．経鼻胃管からレボドパ・カルビドパ600 mg/日を投与したが反応を示さず，重度の無動固縮のため無言無動状態となった．39℃超の発熱を連日認めたが，血清 CK 値は正常値であった．レボドパ150 mg/日の静脈注射を追加併用したところ，即日解熱し数日後に Yahr 3へ回復した．患者2は79歳女性．経過14年のパーキンソン病．Yahr 3の状態であったが，抗パーキンソン病薬の変更から血清 CK 値1,700 IU/L と上昇し急激に Yahr 5となった．悪性症候群に準じた全身管理で血清 CK 値は正常化したが60日以上にわたり重度の無動状態が続いた．レボドパ750 mg/日の静脈注射にも反応はなかった．またレボドパ血中濃度日内変化と無動状態の相関はみられなかった．【結論】2例とも発症前よりも高容量のレボドパにも反応を示さず，acute akinesia と考えられた．患者2ではレボドパ血中濃度変化と無動状態に相関はなく，acute akinesia は，単なる wearing-off 現象ではないと思われた．acute akinesia の中には，レボドパの静脈投与により改善する症例があると思われた．一方で，レボドパ血中濃度が有効域に達していると思われる状態でも改善されない例があり，線条体ドパミン受容体の反応性低下などが病態に関与している可能性が推測される

P(3)-144
パーキンソニズムの鑑別にバイシクル徴候は有用か？

[1]みわ内科クリニック，[2]和歌山県立医科大学神経内科
三輪隆子[1]，三輪英人[2]

【目的】発症に関連して自転車に乗れなくなること（バイシクル徴候）がパーキンソン病（PD）と非定型的パーキンソニズム（AP）の鑑別に有用であるとの報告がある．本邦でのバイシクル徴候の有用性を検討した．
【対象】PD 患者142名（男性57，女性85），平均年齢70.0±10.3（平均±SD）歳，経過年数6.2±5.2年，H-Y 重症度2.6±0.86．AP 患者43名（男性25，女性18），平均年齢70.5±10.2歳，経過年数5.4±5.0年，H-Y 相当重症度3.3±0.84．健常者100名（男性39，女性61），平均年齢67.3±9.6歳．
【方法】診察時に「今自転車に乗れますか？」「いつまで自転車に乗っていましたか？」とインタビューし，発症時期との関連を検討した．認知症患者，整形外科疾患のため乗れなくなった場合は対象から外した．
【結果】PD の44.4％，AP の2.3％，健常者の82.0％が現在も自転車に乗っていた．もともと自転車に乗れない，または成人後に乗る習慣を失った割合は PD20％，AP23％，健常者10％であった．PD の10.6％，AP の62.8％が発症と関連して乗らなくなった．自転車に乗っていて発症と関連して乗らなくなった割合（バイシクル徴候）は PD15％，AP90％であった．
【結論】バイシクル徴候はパーキンソニズムの鑑別に有用であることが示唆された．「まだ自転車に乗れていますか？」という簡単な質問はパーキンソニズムの診療に役立つ情報をもたらすと期待される．

P(3)-145

パーキンソン病患者における運動症状の左右差は精神症状の発現に影響するか

筑波大学病院人間総合科学研究科病体制御医学専攻，神経内科
渡邊雅彦，玉岡　晃

【目的】パーキンソン病はその運動障害が非対称性に出現することを特徴とする．一方でそれ以外の多彩な非運動症状がしばしば認められることが近年注目されている．興味深いことにこれらの非運動症状のうち，痛み，疲労，自律神経障害などの症状が運動障害の重症側においてやはり顕著であることが報告されている．しかし非運動症状のうち認知機能障害や精神症状についてはそれらと運動障害の左右差との相関については研究者によって一致していない．日本人患者において両者の関係について追試を試みた．
【方法】英国パーキンソン病協会脳バンク診断基準を満たし，文書による同意が得られた，当院パーキンソン病外来通院中の患者47例．パーキンソン病に伴う，認知機能障害ならびに精神症状をUPDRSパート1，PPRS，SCOPA-PCにて評価した．運動障害の重症度はH&Y重症度をオン時ならびにオフ時に評価した．統計解析にはIBM-SPSS statistics Ver.20を用いて実施した．
【結果】患者全体の平均年齢は69.0歳，平均の罹病期間は9.4年，平均のH&Y重症度はオン時2.1，オフ時3.4であった．これらの患者背景は右半身群と左半身群で差はなかった．PPRS，SCOPA-PC，UPDRSパート1の平均はそれぞれ9.7，11.0，3.8であった．3つの変数間には高い相関が認められた．右半身群と左半身群の間には，PPRS，SCOPA-PC，UPDRSパート1いずれについても有意差は認めなかった．
【考察】パーキンソン病に伴う精神症状の重症度は運動障害の障害側の影響を受け，優位半球の障害が強い群（右半身の運動障害が強い群）の方が対側の群よりも精神症状が強かったとの報告がある．今回我々は日本人患者を対象として同じスケールを用いて解析したが，同様の結果は再現できなかった．

P(3)-146

Cu-ATSM　PETによる過還元状態（酸化ストレス）イメージングの基礎的研究

[1]福井大学医学部附属病院神経内科，[2]放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター，[3]福井大学高エネルギー医学研究センター，[4]放射線医学総合研究所緊急被ばく医療研究センター，[5]福井大学医学部泌尿器科学
井川正道[1]，吉井幸恵[2]，古川高子[2]，清野　泰[3]，森　哲也[3]，
吉井　裕[4]，大山伸幸[5]，岡沢秀彦[3]，佐賀恒夫[2]，藤林靖久[2]，
米田　誠[1]

【目的】Positron emission tomography（PET）核種であるCu-ATSM（Cu-diacetyl-bis（N^4-methylthiosemicarbazone））は，生体における過還元状態（酸化ストレス）のイメージング剤として期待されており，すでに我々は，mitochondrial myopathy，encephalopathy，lactic acidosis，stroke-like episodes（MELAS）患者およびパーキンソン病患者に対し応用し，脳卒中様発作病変や脳幹条体における集積増加を報告している（Ikawa M, et al. Mitochondrion 2009；Ikawa M, et al. Nucl Med Biol 2011）．今回，Cu-ATSM集積の特性を明らかにすべく，培養細胞を用いた基礎的検討を行った．
【方法】ヒト骨肉腫由来143B培養細胞株と143Bからミトコンドリア遺伝子（mtDNA）を欠くρ^0細胞株，およびcybrid技術により作製した2SA細胞株（mtDNA A3243G変異なし）と2SD細胞株（同変異94％）におけるCu-ATSM集積を比較検討した．
【結果】通常酸素下143B細胞に比べ，ρ^0細胞，ロテノン（呼吸鎖阻害剤）処理もしくは低酸素（1％）下143B細胞におけるCu-ATSMの集積増加が認められた（$P<0.05$）．また，各細胞におけるCu-ATSMの集積とNADHおよびNADPHの濃度は比例していた（$P<0.01$）．同様に，通常酸素下2SA細胞に比べ，2SD細胞および低酸素(1％)下2SA細胞でのCu-ATSMの集積増加およびNADH，NADPHの増加が認められた（$P<0.05$）．
【結論】以上よりCu-ATSMは，ミトコンドリア機能不全もしくは低酸素により過還元状態にある呼吸鎖に集積することが明らかとなった．機能不全により過還元状態にある呼吸鎖は，非虚血（通常酸素）下では活性酸素種の発生を増加させ，酸化ストレスの原因となる．したがってCu-ATSM PETは，ミトコンドリア機能不全が病態に関与すると考えられる，神経変性疾患患者生体脳における酸化ストレスイメージングとして広く利用可能であると考えられた．

P(3)-147

パーキンソン病における髄液中サイトカインと酸化ストレスマーカーの検討

岩手医科大学神経内科・老年科分野
大塚千久美，加藤可奈子，紺野可奈子，小出瑞穂，寺山靖夫

【目的】近年，パーキンソン病（PD）患者の脳脊髄液中に活性化したミクログリアから放出された炎症性サイトカインが増大していることが報告され，このことが脳内での細胞傷害や酸化ストレスに関係していると考えられている．今回我々は，PD患者髄液中の炎症性サイトカインおよび酸化ストレスマーカーを測定し，PDの病態における神経炎症と酸化ストレスの関係を検討した．【方法】PD患者20例（平均年齢65.5±6.5歳，平均罹病期間3.5±3.1年）および正常対照群（10例：68.5±4.6歳）を対象とし，脳脊髄液中の炎症性サイトカイン（TNFα，IL-1β，IL-6，INFγ）および酸化ストレスマーカー（3-nitrotyrosine；3-NT）を測定した．炎症性サイトカインの測定にはELISAを，3-NTの測定にはHPLC-ECD法を用いた．【結果】髄液中IL-1β濃度は，正常対照群0.084pg/mlに比し，PD群0.355pg/mlと有意な上昇を認めた（$p<0.005$）．PD群髄液中のTNFα，IL-6，INFγ濃度は有意な上昇を認めなかった．PD群では，髄液中3-NT濃度と髄液中IL-1β濃度との間に正の相関を認めた．【結論】PD患者髄液中でIL-1β濃度の有意な上昇を認め，髄液中3-NT濃度との間に正の相関を認めたことから，PDの病態における両者の関係性が示唆された．

P(3)-148

パーキンソン病剖検脳における小胞体ストレスマーカーの解析

[1]宇多野病院神経内科，[2]京都大学医学部神経内科，[3]東京都健康長寿医療センター
山川健太郎[1]，澤田秀幸[1]，山下博史[2]，高橋良輔[2]，
初田裕幸[3]，齊藤祐子[3]，村山繁雄[3]

【目的】パーキンソン病発症における小胞ストレス関与の有無について調べる．【方法】健常者10名，偶発的レヴィー小体病10名，パーキンソン病患者20名の剖検脳を研究に用いた．パーキンソン病剖検脳は，病理所見により2段階の病期に分類し，各病期10名ずつの剖検脳を研究に用いた．各剖検脳の前頭葉組織を用い，ウェスタンブロット法で，小胞体ストレスマーカー増減の有無を検討した．【結果】進行期の一部の症例で，BiPが上昇している症例を認めた．【考察】パーキンソン病における神経細胞死の発現に，小胞体ストレスが関与している可能性がある．

P(3)-149

抗結核薬のオートファジーへの作用

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
山田大介，河村美巴子，斉木臣二，石川景一，今道洋子，
佐藤栄人，服部信孝

【目的】パーキンソン病やアルツハイマー病等の神経変性疾患の原因として異常タンパク質の蓄積による神経細胞毒性が指摘されている．異常タンパク質の分解にはオートファジーが重要とされ，さらには異常タンパク質を発現した細胞にオートファジーを誘導することにより，神経変性疾患治療に結びつけることが期待される．
細胞内寄生菌である結核菌がオートファジーにより分解されるとされることから神経変性疾患に対する治療効果の可能性を探るべく，抗結核薬として繁用されているエタンブトール（EB），イソニアジド（INH），リファンピシン（RFP）のオートファジー誘導効果を検討した．
【方法】ヒト培養細胞（HeLa，SH-SY5Y）にEB，INH，RFPを投与し，それぞれオートファゴソームのマーカーであるLC-3の発現量をWesternblot法と免疫染色法を用いて評価した．
【結果】ヒト子宮頚癌由来細胞（HeLa）において，EB投与群（100 ug/ml以上の濃度）ではWesternblot法と免疫染色法ともにLC3-IIの発現量がコントロールに比較して有意に増加した．INH，RFP投与群ではLC3-IIの発現量に変化はなかった．ヒト神経芽腫由来細胞（SH-SY5Y）にEBを投与したところ，同様にLC3-IIの発現増加が確認された．
【考察】EBにはオートファジー調節作用があることが示された．今後オートファジーの基質となるタンパク質の発現量を評価し，EBがオートファジーに対して抑制または促進作用をもつかを検討する．異常タンパク質の分解効果が確認されれば，パーキンソン病を含む神経変性疾患の予防・進行抑制効果も期待することができると考えられる．

P(3)-150

膜輸送の障害はパーキンソン病発症に関与するか

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
波田野琢，久保紳一郎，高梨雅史，王子　悠，森　聡生，
板谷昌子，服部信孝

【目的】我々は，家族性パーキンソン病の原因遺伝子のうち，α-synuclein，parkin，LRRK2，DJ-1は膜輸送に関連した機能を持つことを報告してきた．また，近年オートファジーやユビキチンプロテアソーム系を代表とする蛋白分解系がパーキンソン病の発症に関連すると注目されている．そこで，膜輸送の破綻およびオートファジーの機能障害が原因となり，パーキンソン病における黒質神経細胞死が引き起こされる可能性を考えた．今回我々はヒト剖検脳を用いて，リソソームおよびエンドソームのマーカーであり，膜輸送において重要な役割を担っているcation independent mannose 6-phospate receptor（CI-M6PR）の細胞内局在について検討した．【方法】PDと診断された3症例について中脳パラフィン包埋切片を用いて検討した．抗CI-M6PR抗体を用いてDAB染色を行った．また，Lewy小体の確認のために抗リン酸化α-synuclein抗体を用いて検討した．【結果】3症例ともに抗CI-M6PR抗体でLewy小体は染色されなかった．また，細胞内の分布についても明らかな変化は認めなかった．【考察】パーキンソン病の病態に膜輸送異常が関わる可能性に関してはさらなる検討が必要と考えられた．

P(3)-151
パーキンソン症候群におけるリンパ球サブセットに関する研究

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
岡本智子[1]，荒浪利昌[2]，山口広美[2]，山村　隆[2]，村田美穂[1]

【目的】近年パーキンソン病（PD）動物実験モデルにおいて，PD の病態形成過程にＴ細胞が関与していることが示唆されている．ケモカイン受容体発現パターンによってＴ細胞サブセットを同定し，各Ｔ細胞サブセットに占める活性化マーカー陽性率を指標として，PD および進行性核上性麻痺（PSP）などパーキンソン症候群の病態における活性化Ｔ細胞サブセットを検討した．【方法】健常人6人，PD 19人，PSP 7人の末梢血単核細胞（PBMC）を用い，Ｔ細胞亜群の頻度と活性化状態を，ケモカイン受容体および各種活性化マーカーを指標としてフローサイトメトリーで解析した．ソーティングで得たメモリーＴ細胞を固相化 CD3および CD28抗体で刺激し培養上清を回収した．また PBMC をαシヌクレイン存在化で7日間培養し培養上清を回収した．それぞれの培養上清中の IFNγ，IL-4，IL-9，IL-10，IL-17濃度を ELISA 法で測定した．【成績】1）健常人や PD に比べ，PSP において，CCR2陽性 CCR5陰性Ｔ細胞および CCR2陽性 CCR5陽性Ｔ細胞に占める CD25陽性細胞の頻度が有意に高かった．2）健常人や PD に比べ，PSP のＴ細胞は IL-17産生能が高い傾向が認められた．3）α-シヌクレインに対するサイトカイン産生量に3群間で差は認められなかった．4）PD と PSP の L-dopa 投与量と活性化Ｔ細胞の頻度に相関は認められなかった．【結論】PSP においては，CCR2陽性 CCR5陰性Ｔ細胞および CCR2陽性 CCR5陽性Ｔ細胞の活性化および IL-17産生の亢進が示唆され，PD と PSP の鑑別診断に有用なバイオマーカーとなり得る可能性がある．

P(3)-152
アストロサイトの抗酸化因子の賦活機構と神経保護候補薬剤の探索

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学
宮崎育子，浅沼幹人

【目的】これまでに我々は，パーキンソン病モデルマウスや初代培養神経アストロサイト共培養系での酸化ストレス負荷により惹起されるアストロサイトでのグルタチオン（GSH）およびメタロチオネイン（MT）の発現誘導およびその放出が，ドパミン（DA）神経障害に対する抗酸化機構として重要であり，DA 神経保護にはたらくことを明らかにしてきた．今回，過剰な DA 暴露による酸化ストレス神経障害において線条体アストロサイトでみられる MT の発現機構を検討した．さらに，様々な中枢神経作用薬の中から，アストロサイトにおける抗酸化機構を賦活化する薬剤の検索を行った．【方法】妊娠ラット（1匹）の胎仔からの初代培養線条体アストロサイトに DA と DA トランスポーター（DAT）阻害剤，DA アンタゴニストを添加し，DA によるアストロサイトでの MT 発現誘導に対する影響と MT 発現における転写因子 Nrf2の関与について検討した．さらに，アストロサイトに様々な中枢神経作用薬を添加し，核内 Nrf2の活性化と GSH および MT の発現誘導をもたらす薬剤を検索した．【結果】DA 添加による初代培養アストロサイトでの MT 発現誘導は，DAT 阻害剤により抑制されたが，DA アンタゴニストでは影響されなかった．DA 添加により Nrf2の核移行がみられ，これは DAT 阻害剤により抑制された．また，スクリーニングによりアストロサイトの Nrf2の活性化と GSH および MT の発現誘導をもたらす新たな薬剤を見いだした．現在，パーキンソン病モデル動物を用いて神経保護効果を検討している．【結論】過剰 DA 曝露によりアストロサイトは DAT を介して DA を取込み，Nrf2により制御される抗酸化分子を誘導する．また，アストロサイトの抗酸化機構を賦活化する薬剤のスクリーニングにより，新たな神経保護候補薬剤を選出できると考えられる．

P(3)-153
ニコチンの L-dopa トランスポーター系に及ぼす影響

愛媛大学病院薬物療法・神経内科
永井将弘，Kyaw Win Thiri，西川典子，辻井智明，
岩城寛尚，金田三佳，久保　円，野元正弘

［目的］L-dopa 吸収過程おけるニコチンの消化管トランスポーターへの関与の有無を明らかにするため，消化管由来培養細胞を用いて L-dopa 透過能の変化を検討した．
［方法］消化管由来培養細胞（CACO-2細胞）をコラーゲン処理された透過性メンブレン上で培養，分化させた．その後，管腔側に各種濃度の L-dopa を添加し，経時的に基底膜側の L-dopa 濃度を測定し透過能を検討した．L-dopa 透過能の至適条件を決定した後，ニコチンを基底膜側に添加し，L-dopa 透過能の変化を検討した．
［結果］管腔側添加 L-dopa 量を増加するにつれて，基底膜側の L-dopa 量も増加し200μM でプラトーとなった．L-dopa　200μM 存在下でのニコチンを添加により透過 L-dopa 量はコントロールに比べて減少した．
［結論］基底膜側へのニコチン添加により L-dopa 量透過量は減少した．

P(3)-154
ネクジンによるドパミン神経保護作用

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学蛋白質研究所，[3]北里大学神経再生医療学
安田　徹[1]，吉川和明[2]，水野美邦[3]，望月秀樹[1]

【目的】パーキンソン病などの神経変性疾患において，細胞周期の異常が神経細胞死に関わる事が示唆されており，本研究では神経細胞における細胞周期制御因子ネクジンによるドパミン神経保護作用を検証することを目的とした．
【方法】ネクジンノックアウトマウスに対して，ドパミン神経毒である MPTP を投与してパーキンソン病モデルを作成し，ドパミン神経細胞の脆弱性を検討した．さらに正常マウスを用いてアデノ随伴ウイルスベクターによりネクジンを過剰発現し，MPTP に対する神経保護作用を調べた．
【結果】パーキンソン病患者の黒質ドパミン神経細胞において，ネクジンに対する免疫染色性が低下しており，また61.5±7.5％のリン酸化αシヌクレイン陽性凝集物と共局在する事が分かった（n=3）．ネクジンの機能低下がドパミン神経細胞死と関連する可能性が考えられたため，マウスモデルを用いて検証を行った．正常マウスに MPTP を投与する事によりドパミン神経細胞数は60.8±2.0％に減少したが（n=4），ネクジンノックアウトマウスにおいては37.6±3.4％まで減少しており（n=5），MPTP に対して脆弱であることが分かった．またネクジンノックアウトマウスでは細胞死誘導因子である Bax や cdc2の発現増強が確認された（n=3-4）．一方，正常マウスにおいてネクジンを過剰発現させることにより MPTP 誘導性のドパミン神経細胞死がほぼ完全に（細胞数減少率：99.6±8.8％）抑制されることが分かった（n=4-5）．
【考察】ネクジンによるドパミン神経保護作用が確認された事より，新たな分子標的治療法の開発に繋がると考えられる．

P(3)-155
Parkin ノックアウトマウスにおける分泌異常の検討

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院神経内科，[2]杏林大学医学部生化学教室
江口博人[1]，今泉美佳[2]，佐藤栄人[1]，舩山　学[1]，斉木臣二[1]，
波田野琢[1]，久保紳一郎[1]，永松信哉[2]，服部信孝[1]

【目的】Parkin は常染色劣性若年性パーキンソニスム（ARJP）の原因遺伝子の一つである．これまで，ARJP の原因遺伝子が伝達機能低下，細胞形態への異常を引き起こすことが報告されている．Parkin の開口放出，細胞形態へ及ぼす影響を分子生物学的手法を用い検討する．【方法】parkin を siRNA を用いてノックダウン（KD）した神経培養細胞の cell line（PC12細胞）の放出能を検討した．MEF 細胞，PC12細胞の細胞骨格蛋白の形態を検討した．Parkin 欠損マウスの初代培養細胞（膵β細胞，大脳皮質細胞）の放出に関与する細胞骨格蛋白（actin，septin5）の局在，構造変化を全反射蛍光顕微鏡（TIRFM）を用いて検討した．parkin 欠損マウスにおける膵β細胞の放出を TIRFM にて解析した．Parkin 欠損マウスにおける SNARE 蛋白と細胞骨格蛋白である septin の発現，結合をウェスタンブロット法，免疫沈降法を用いて検討した．Parkin 欠損マウスに OGTT を施行しインスリン分泌能，耐糖能を検討した．【結果】Parkin を KD した神経培養細胞の cell line，parkin 欠損マウスの初代膵β細胞は有意に放出能が低下した．Parkin 欠損マウスの初代膵β細胞において septin5，actin の細胞膜上での集積，重合化を認めた．これら放出能の低下，septin5，actin の重合化は parkin wild type を強制発現させることにより改善した．Parkin 欠損マウスの brain において Septin3，5，7，actin と SNARE 蛋白の結合の増加が確認された．Parkin 欠損マウスに耐糖能異常を認めた．【考察】PARK2の病態に細胞骨格蛋白の異常を認めた．細胞骨格蛋白は開口放出機構や細胞形態に重要な蛋白であり，これがドパミン，インスリン等のペプチドホルモンを含む分泌小胞の放出機構障害に関与していると考えられた．

P(3)-156
αシヌクレインのユビキチン化における Nedd4の関与

東北大学病院神経内科
菅野直人，武田　篤，長谷川隆文，今野昌俊，三浦永美子，
菊池昭夫，馬場　徹，青木正志

【目的】パーキンソン病は病理学的には細胞内にαシヌクレインが蓄積する疾患であるが，mRNA レベルでの変化がないため，分解によってその量が制御されていると考えられている．E3ユビキチンライゲースはαシヌクレインの分解において重要であり，これまでもαシヌクレインに対する E3ユビキチンライゲースはいくつかが知られていたが，近年 Nedd4（neuronal precursor cell-expressed, developmentally down-regulated gene 4）がより中心的役割を担う事が明らかとなった．本研究では，変異型αシヌクレインのユビキチン化における Nedd4の果たす役割を解明することを目的とする．【方法】野生型または A53T 変異型αシヌクレインと，野生型またはユビキチンライゲース能力を持たない ΔN 変異型 Nedd4をリポフェクションによって HEK293T に共発現させ，免疫沈降法でαシヌクレインと Nedd4の interaction を確認する．次いで，Nedd4の免疫沈降で得られたサンプルにおいて K63，K48ユビキチン抗体を用いてユビキチン化の性状および程度を評価．さらに，siRNA を用いて Nedd4の発現抑制が与えるユビキチン化の変化について検討を行う．【結果】αシヌクレインと野生型 Nedd4では interaction が認められたが，ΔN 変異型 Nedd4とは interaction しなかった．Nedd4は野生型αシヌクレインをユビキチン化したが，A53T 変異型では十分なユビキチン化が生じなかった．Nedd4の発現抑制により，αシヌクレインのユビキチン化は抑制された．【結論】変異型αシヌクレインは Nedd4によるユビキチン化を受けにくく，細胞毒性と関連する可能性がある．

P(3)-157
Synucleinase としてのカテプシンDの評価；ヒト・カテプシンD/SNCA^{A53T}トランスジェニックマウスを用いて

[1]オタワ大学神経内科，[2]Ottawa Hospital Research Institute
北田　徹[1]，Piotr Kolodziej[1]，Qiubo Jiang[2]，Adel Farah[2]，Juliana Ng[2]，Jason MacLaurin[1]，Yves De Repentigny[2]，Ruth Slack[1]，Rashmi Kothary[2]，Michael Schlossmacher[1]

［目的/方法］パーキンソン病の特異的病理所見であるLewy小体の主要構成成分としてalpha-synuclein（SNCA）が知られている．SNCAの上昇および凝集は細胞障害性を持つ．カテプシンDはライソソームでの分解を通じて，細胞レベル及び脳組織中のSNCAレベルを下降させることが報告されている．今回，ヒト・カテプシンDを過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し，脳組織のSNCAを経時的に定量した．［結果］トランスジェニックマウスの表現系においては，明らかな異常は見られなかった．5週目以降の年齢で，トランスジェニックマウスは有意にカテプシンDの高発現を認めた．5週目及び5ヶ月の変異マウスでの，脳組織におけるSNCAはELISA法において有意に低下していた．現在，本マウスを，synucleinopathyの病態を再現するSNCA^{A53T}トランスジェニックマウスと掛け合わせ，ヒト・カテプシンD/SNCA^{A53T}トランスジェニックマウスにおける病態改善を評価している．［考察］カテプシンDはsynucleinaseとしてパーキンソン病のdrug targetになりうると考えられた．

P(3)-158
メダカを用いたGBA変異とパーキンソン病の関連性の解析

[1]京都大学病院神経内科，[2]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[3]大阪大学大学院医学研究科放射線基礎医学
上村紀仁[1,2]，石川智子[3]，藤堂　剛[3]，高橋良輔[1]

【目的】近年，疫学研究からGBA変異がパーキンソン病の危険因子であると報告されているが，その機序の解明を目的とした．【方法】TILLING法にてGBA mutant medakaを作成し，その表現型を解析した．【結果】TILLING法にてGBA deletion mutant medakaと複数のGBA missense mutant medakaが得られた．GBA deletion mutant medakaはβ-glucosidaseの酵素活性を完全に欠損していた．ヒトやマウスにおいてβ-glucosidaseの酵素活性を欠損していると出生後間もなく致死的となるが，GBA deletion mutant medakaは3か月以上生存した．この変異体は出生後2か月で行動異常を示し，同時期の解析によってα-Synucleinの蓄積を認めた．【考察】GBA deletion mutant medakaは月単位で生存し，当研究目的に対するモデル動物として有用であると考えた．また，β-glucosidaseの酵素活性の欠損によってα-Synucleinが蓄積することが示唆された．

P(3)-159
グルコセレブロシダーゼ機能異常によるαSYN分泌量の変化

東北大学大学院医学系研究科感覚器病態学講座神経内科学分野
三浦永美子，長谷川隆文，今野昌俊，馬場　徹，菅野直人，菊池昭夫，武田　篤，青木正志

【背景】近年パーキンソン病（PD）に代表される神経変性疾患において，異常凝集タンパクが細胞間を伝搬する可能性が示され注目されている．近年PD発症リスク遺伝子として知られるようになったゴーシェ病遺伝子GBAであるが，その病態機序については不明な点が多い．GBA変異でリソソーム内にαシヌクレイン（αS）オリゴマーの蓄積を生じることが推測されているが，同時にリソソーム上流に位置するエンドソームでのαSプールが増大し，ここから細胞外に分泌されるαSが増大する可能性がある．【目的】上記作業仮説に基づき，RNAiにより内因性GBAをsilencingした神経細胞，また変異型GBAを過剰発現した神経細胞を用いて，エンドソーム－ライソソーム系におけるαSトラフィッキングの変化ならびに細胞外αSの分泌量変化について観察する．【方法】αS発現誘導SH－SY5Y神経細胞を準備し，Nucleofectionにて siRNAにより内在性GBAをノックダウンした．同時にN末端mycタグ付加した野生型および変異型GBA（R120，RecNci）を真核細胞発現用ベクターpCAGGSに組み込み，FuGENE6にて過剰発現を行った．12－72時間後に細胞を回収し，培地上清および細胞分画（細胞質，エンドソーム，リソソーム）を調整し，各分画に含まれるαSをウエスタンブロット法で解析した．【結果】内在性GBAノックダウンおよび変異型GBA発現にて，リソソームーエンドソーム中および培地中に分泌されるαS量は増大することが示された．【結語】神経細胞ににおけるGBA機能異常はαSの細胞外分泌を増加させ，異常タンパクの伝搬に寄与している可能性が示された．

P(3)-160
Loss of DJ-1 causes increased mitochondrial ROS generation and mitochondrial permeability transition（mPT）pore opening

[1]Brigham & Women's Hospital Center for Neurologic Diseases, [2]Brigham & Women's病院 Center for Neurologic Diseases
Hiroo Yamaguchi[1], Emilie Giaime[2], Clement Gautier[2], Jie Shen[2]

【目的】Loss-of-function mutations in the *DJ-1* gene are responsible for recessively inherited forms of parkinsonism. Recent evidence strongly support mitochondrial dysfunction for pathogenesis of Parkinson's disease（PD）. We examined the role of DJ-1 in reactive oxygen species（ROS）generation and the mitochondrial function.
【方法】We examined ROS generation and mitochondrial function including mitochondrial respiration, mitochondrial membrane potential（$\Delta\psi_m$）and mitochondrial permeability transition（mPT）pore opening in wild-type（WT）and *DJ-1*-/- mouse embryonic fibroblasts（MEFs）.
【結果】*DJ-1*-/- MEFs showed the decreased $\Delta\psi_m$ and increased mPT pore opening compared to WT MEFs. We found increased ROS generation in *DJ-1*-/- MEFs using three different probes to detect ROS. Increased fluorescent intensities of Amplex Red, DHET and MitoSOX Red in the *DJ-1*-/- MEFs indicated that increased intracellular H_2O_2 intracellular superoxide（O_2^-）and intramitochondrial superoxide（O_2^-）generations in *DJ-1*-/- MEFs, respectively. Importantly the phenotypes of decreased $\Delta\psi_m$ and increased mPT pore opening in *DJ-1*-/- MEFs are restored by antioxidant glutathione, indicating that ROS causes decreased $\Delta\psi_m$ and increased mPT pore opening in loss of DJ-1 function.
【結論】These findings indicated that DJ-1 inhibits mPT pore opening by eliminating ROS in mitochondria. Since mPT has been implicated in the cell death mechanisms, our findings support that inhibition of the mPT pore opening may represent an effective therapeutic approach in protecting the DA neurons in PD pathogenesis.

P(3)-161
LRRK2はNotchシグナルを修飾する

[1]京都大学神経内科，[2]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座
小林芳人[1]，張　長亮[1]，植村健吾[1]，金尾智子[2]，高橋良輔[1]，今居　譲[2]

【目的】家族性パーキンソン病原因遺伝子LRRK2の生理的機能と神経変性への関与のメカニズムを探る
【方法】共免疫沈降及び質量分析によって新規LRRK2関連タンパクを同定し，ショウジョウバエでの遺伝学的実験，培養細胞での分子生物学的実験によって，LRRK2及び新規LRRK2関連タンパクの機能を示す．
【結果】我々は新規LRRK2関連タンパク（LBP1，LBP2とする）を同定した．LBP1とLBP2は共に，Notchシグナル経路のタンパクと関連した機能ドメインを持っていた．実際，LRRK2とLBP1，LBP2はタンパク複合体を形成し，Notchシグナル経路のタンパクと結合した．ショウジョウバエと培養細胞において，これらのタンパクはNotchシグナルを修飾した．
【結論】我々は新規LRRK2関連タンパクとしてLBP1とLBP2を同定し，LRRK2及びLBP1，LBP2のNotchシグナル経路への関与を明らかにした．

P(3)-162
レボドパ誘発ジスキネジアモデル線条体におけるアストログリアの活性化

[1]青森県立中央病院神経内科脳卒中ユニット，[2]青森県立中央病院神経内科，[3]弘前大学神経病理学，[4]弘前大学脳神経生理学
冨山誠彦[1]，上野達哉[2]，西嶌春生[2]，馬場正之[2]，森　文秋[3]，若林孝一[3]，右田啓介[4]，山田順子[4]，上野伸哉[4]

【研究の背景】パーキンソン病（PD）患者へのレボドパ療法によりレドドパ誘発ジスキネジア（LID）がしばしば生じる．LIDモデルでは皮質線条体間のシナプスにおいて「長期増強が一旦生じると以後脱増強が欠如する」といった神経可塑性の変化が電気生理学的に証明されている．一方私たちは，LIDモデルにて線条体出力神経細胞の樹状突起上スパインの肥大を明らかにし，LIDにおける神経可塑性の変容を形態学的に証明してきた．近年神経可塑性の成立にはグリアが重要な役割を果たしていることが示され，グリアは異常可塑性に対する治療の標的として注目されている．【目的】LIDモデルラットにおいて，線条体におけるアストログリアおよびミクログリアのLID発現への関与を検討する．【対象と方法】雄Wistarラットの内側前脳束に6-hydroxydopamineを注入，PDモデルラットを作成し，生食（PD群，n=5）あるいはレボドパ50 mg/kgとベンセラジド12.5 mg/kg（LID群，n=5）を1日2回連続14日間腹腔内に投与した．LID群は著明な不随意運動を呈した．還流固定後脳を摘出，パラフィンの包埋し，抗GFAP抗体と抗Iba1抗体を用いた免疫組織化学法にてアストログリアおよびミクログリアを線条体で検討した．【結果】GFAP陽性グリア（アストログリア）はLID群ドパミン脱神経側線条体で，同群健常側およびPD群の健常側と病変側線条体に比べ，有意に増加していた．一方Iba1陽性グリア（ミクログリア）は各線条体間では変化がなかった．【結論】線条体のアストログリアの活性化がPDモデルにおけるLIDの発現に関与している可能性が示唆された．

P(3)-163

パーキンソン病モデルラットに対する選択的ニコチン受容体作動薬による中脳黒質領域の免疫組織学的解析

[1]札幌医科大学神経内科，[2]京都薬科大学病態生理学
鈴木秀一郎[1]，鈴木紘美[1]，松村晃寛[1]，松下隆司[1]，
久原　真[1]，川又　純[1]，下濱　俊[1]，高田和幸[2]，北村佳久[2]，
谷口隆之[2]

【目的】孤発性パーキンソン病の有病率と喫煙との間には負の相関が認められ，ニコチンによる神経保護作用の可能性が指摘されている．以前の検討において，選択的α7ニコチン受容体（α7nAChR）作動薬がラット6-OHDA 投与後，メタンフェタミン誘発旋回運動に対して保護効果を示し，中脳黒質ドパミン神経の細胞死に抑制効果を示した．今回我々は，上記ラットの中脳黒質領域の微小環境変化を免疫組織学的に比較検討した．【方法】Sprague-Dawley 雌性ラット（各群 n＝5）を深麻酔下で脳定位装置に固定し，6-OHDA 単独，及び6-OHDA とα7nAChR 作動薬の混合液を中脳黒質にマイクロシリンジを用いて微量投与した．投与8日後のラット中脳黒質を抗イオン化カルシウム結合アダプター分子1（Iba1）抗体，抗 CD68抗体，Glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体を用い，免疫染色を行った．【結果】6-OHDA 単独投与により中脳黒質ドパミン神経細胞領域に抗 Iba1抗体，抗 CD68抗体陽性細胞および抗 GFAP 抗体陽性細胞の集簇を認めた．α7nAChR 作動薬の同時投与により陽性細胞数の低下を認めた．この効果はα7nAChR 拮抗薬により抑制された．【結論】6-OHDA パーキンソン病モデルラットでα7nAChR 作動薬は中脳黒質ドパミン神経細胞に対する保護作用のみならず，ミクログリア及びアストロサイトの増生抑制効果を示した．

P(3)-164

Lewy 小体病における梨状葉皮質の神経病理学的検討

[1]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク，[2]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[3]順天堂大学脳神経内科
舟辺さやか[1]，野上　茜[1]，伊藤慎治[1]，初田裕幸[1]，
齊藤祐子[2]，高尾昌樹[1]，服部信孝[3]，村山繁雄[1]

目的）梨状葉皮質（PCF）は，嗅球辺縁部よりの入力を受け，一次嗅覚野とされる．PCF のレビー小体病理における位置付けを，高齢者連続開頭剖検例の，網羅的スクリーニングで明らかにする．
方法）2006年から2011年の，高齢者連続開頭剖検446例の，交感神経節，嗅球，延髄，青斑核，黒質，扁桃核を，抗リン酸化α-synuclein 単クローン抗体（psyn#64）免疫染色でスクリーニングを行い，いずれかの部位に陽性所見を認める例の，梨状葉皮質前頭葉部（piriform cortex pars frontalis：PCF）を，psyn#64免疫染色でさらに評価した．
結果）レビー小体病理は124例（27.8％）に陽性であった．神経突起のみに psyn#64陽性所見を認めるステージ（BBAR 0.5）と，レビー小体を認めるが，黒質の脱色素のないステージ（BBAR 1）からなる初期病変群では，既報通り，嗅球辺縁部・前嗅核の陽性頻度が，迷走神経背側核に比し有意に高かった（p＞0.05）．陽性124例中95例の PCF に，psyn#64免疫染色陽性所見を認め，神経細胞体内より突起に陽性所見が目立ち，海馬 CA2や被殻等，好発部位の軸索が終止する部位との類似が認められた．PCF 陽性群中，上記初期病変群では，嗅球辺縁部・前嗅核のレビー小体病理陽性頻度が，迷走神経背側核に比し有意に高かった（p＞0.05）．しかし，ステージ2以上の進行群では，両者に有意差はなかった．PCF 陰性群ではステージに関わらず，上記3部位での psyn#64陽性頻度は低く，有意差はなかった．
結論）梨状葉皮質は，レビー小体病理において，脳幹上行系より，嗅球からの進展経路と密接に関連する．これは，梨状葉皮質が嗅覚系に位置点より，ネットワーク伝搬仮説を支持する結果と考えられる．

P(3)-165

多系統萎縮症（MSA）における Lewy 小体陽性率

[1]愛知医科大学病院加齢医科学研究所（神経内科），[2]名古屋第二赤十字病院神経内科，[3]福祉村病院神経病理研究所
三室マヤ[1]，辰己新水[1]，岩崎　靖[1]，長谷川康博[2]，
橋詰良夫[3]，吉田眞理[1]

【はじめに】多系統萎縮症（MSA）とパーキンソン病（PD）はともに synucleinopathy の範疇に入る疾患であり，臨床的にも自律神経障害とパーキンソニズムを主症状とするなど共通点も多く，両疾患の合併例も報告されている．【目的】synucleinopathy である多系統萎縮症（MSA）とパーキンソン病（PD）において，両疾患の相互間の影響を明らかにするため，MSA の脳幹における Lewy 小体陽性率を病理学的に検討した．【対象と方法】当施設で病理診断された MSA70例（MSA-C36例，MSA-P32例，その他2例）．平均死亡時年齢64歳（MSA-C62.3歳，MSA-P65.8歳），男：女は37：31（MSA-C26：10，MSA-P12：20），平均罹病期間6.5年（MSA-C6.7年，MSA-P6.3年）．中脳，橋，延髄，及び交感神経節のホルマリン固定パラフィン包埋切片を hematoxylin and eosin（HE）染色し，動眼神経核，黒質，青斑核，迷走神経背側核，交感神経節における Lewy 小体の有無を検討した．【結果】HE で Lewy 小体を認めたのは，動眼神経核70例中1例（1.4％），黒質70例中1例（1.4％），青斑核70例中1例（1.4％），迷走神経背側核70例中1例（1.4％），交感神経節23例中5例（21.7％）．脳幹諸核に Lewy 小体を認めたのは63歳時に PD を発症，経過中に画像所見などから MSA の合併が疑われた1症例のみであった．一方，交感神経節では約22％に Lewy 小体を認めた．【考察】MSA における交感神経節の Lewy pathology 陽性率は，60歳代の交感神経節における潜在性 Lewy　pathology 陽性率0-8.3％に比し明らかに高頻度であった．MSA の Lewy pathology は交感神経節に限局しており，脳幹には HE で Lewy pathology はほとんど認められない点が特徴的で，免疫染色で確認しても同様の結果であった．MSA の synuclein 病理は，PD の synuclein 病理と末梢組織において一部共通する可能性が示唆された．

P(3)-166

Pale neurites は Lewy neurites の前駆体で，軸索内を逆行性に伸長する

[1]横浜市立みなと赤十字病院神経内科，[2]北里大学・大学院・医療系研究科・医療工学群・バイオマトリックス工学，細胞組織再生医学，[3]関東中央病院神経内科，[4]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[5]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
金澤俊郎[1]，安達栄次郎[2]，織茂智之[3]，中村綾子[4]，
水澤英洋[5]，内原俊記[4]

【目的】パーキンソン病（PD）では神経細胞体に Lewy bodies（LBs），神経突起内に Lewy neurites（LNs）が形成されα-synuclein（αS）の凝集と LNs から LBs へという病変の進展が関与する．両者の関連に注目し LNs の染色特性と超微形態との関連を明らかにし，次に凝集体の早期像の成長過程を観察した．
【方法】PD の剖検脳4例の脳幹より厚さ60μm の浮遊切片を作製した．1）抗 αS 抗体と線維構造に親和性を有する thiazin red（TR）を用い蛍光二重染色像を得た後，同一切片に HE 染色や LNs 好染性の Campbell-Switzer（CS）法により銀染色を施し，両染色像を比較した．2）quantum　dots（QDs）標識抗 αS 抗体，抗 neurofilament（NF）抗体，TR を用い蛍光三重染色を施行後，共焦点レーザー顕微鏡で撮影した連続断層像を TRI/3D-SRF Ⅱ®（Ratoc，Tokyo）で立体再構成した．次に同一切片を電子顕微鏡で観察し，同じ断面の蛍光像と比較する 3D-oriented immunoelectron microscopy（3DOIM）法を開発した．3）枝別れを有する多数の CS 陽性 neurites の形態を解析した．
【結果】1）αS 陽性 neurites は全て CS 陽性だが，一部の αS 陽性 neurites のみ eosin や TR に染色された（interneurite heterogeneity）．2）αS 陽性 neurites 内部に TR 陽性構造物が存在するものとしないものとあり，両者の連続する（intraneurite　heterogeneity）周囲を NF 陽性構造物が取り囲む．3）TR 陰性で αS 陽性構造物の超微形態は QD でラベルされた αS 陽性 Lewy　filaments の疎な集合で，この構造は凝集の早期像に対応する．4）CS 陽性 neurites を分岐部で三分割し各々の面積を測定し統計解析すると neurites が側副枝で形成され軸索を逆行性に進展することが示唆された．
【結論】eosin や TR で染まらない CS 陽性 neurites は，LNs の早期像であり αS 陽性線維の疎な集合からなることが3DOIM 法で確認された．pale neurites（PNs）と呼ぶことが相応しい．PNs はしばしば軸索の側副枝で凝集を始め，凝集体は軸索内を逆行性に伸長する．

P(3)-167

レボドパ誘発ジスキネジアモデルラット運動皮質ニューロンにおけるスパインの形態変化

[1]青森県立中央病院神経内科，[2]弘前大学医学部脳神経生理学講座
上野達哉[1]，今　智矢[1]，船水章央[1]，羽賀理恵[1]，西嶌春生[1]，
三木康生[1]，新井　陽[1]，木村珠喜[1]，鈴木千恵子[1]，
冨山誠彦[1]，上野伸哉[2]，馬場正之[1]

【目的】線条体に投射する大脳皮質運動野の神経細胞には Intratelencephalic-type corticostriatal neurons（以下 IT-type Neuron），および Pyramidal-tract type neurons がある．パーキンソン病モデルやジスキネジアモデルの線条体 Medium　spiny　neuron（以下 MSN）に可塑的形態変化が起きているが，線条体に投射する運動野神経細胞の形態は検討されていない．今回，コントロール，パーキンソン病，レボドパ誘発ジスキネジアモデルで，直接路を主に形成する MSN に投射する IT-type　Neuron におけるスパインの形態を検討した．【方法】Wistar　rat，生後17-20週，雄を使用．コントロール，6OHDA によるパーキンソン病モデルラット，及びレボドパ誘発ジスキネジアモデルラット（各群 n＝8）を作成．左線条体背外側部に逆行性トレーサーの Fast blue を注入．3日後潅流固定し，厚さ250μm の切片を作成．Fast blue によりラベルされた右 M1 cortex の第3層および第5層の IT-type Neuron 細胞体に蛍光色素の Lucifer　yellow を注入した．共焦点顕微鏡を用い可視化された樹状突起を撮影，Image　J を使用し樹状突起上のスパイン密度，スパイン頭部の面積を計測した．統計は ANOVA を用い，Post hoc 検定として Tukey 法による多重比較を行った．【結果】第3層，第5層の IT-type　Neuron のスパイン密度は3群間で変化は認めなかった．一方，第3層，第5層の IT-type　Neuron のスパイン頭部面積はコントロールに比べ，ジスキネジアラットでは有意に増大していた（P＜0.01）．【結論】レボドパ誘発ジスキネジアモデルラット M1　cotex 第3層，第5層の IT-type　Neuron ではスパイン頭部の肥大を認め，直接路を形成する線条体 MSN へ投射する大脳皮質神経細胞に可塑的変化が生じていることを示唆している．

P(3)-168

日本人若年性パーキンソン病における *FBXO7* 遺伝子変異解析

[1]順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[2]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[3]順天堂大学医学部神経学講座
李　元哲[1]，舩山　学[1]，吉野浩代[1]，富山弘幸[2]，服部信孝[3]

【目的】：近年常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソン病の原因遺伝子として *FBXO7*（*PARK15*）が単離された．しかしながら，これまで報告された *FBXO7* の病的変異を有する家系はヨーロッパの3家系のみである．そこで，本研究では日本人パーキンソン病患者における *FBXO7* 変異の有無を検討するため変異解析を行った．【対象及び方法】：*parkin*，*PINK1* 変異の見られない発症年齢50歳以下の日本人若年性パーキンソン病110症例（平均発症年齢33.3±8.2歳）について PCR 法及び直接塩基配列決定法を用いて *FBXO7* 変異解析を行った．【結果】：ホモ接合体や複合ヘテロ接合体変異は認められなかった．3症例において2種類の新規ヘテロ接合体変異 c.803A＞G（p.N268S）および c.1132C＞T（p.N378C）を認めた．これらの変異は日本人健常者80人には認められず，当該のアミノ酸は種をこえて高度に保存されていた．【結論】日本人若年性パーキンソン病において *FBXO7* 変異は希であることが示唆された．2種類の新規ヘテロ変異とパーキンソン病の関連については今後さらに検討する必要がある．

P(3)-169

α-synucleinopathy 剖検症例における PLA2G6および PANK2変異解析

[1]順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター，[2]順天堂大学医学部神経変性疾患病態治療探索講座，[3]東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク，[4]順天堂大学医学部脳神経内科
吉野浩代[1]，富山弘幸[2]，舟辺さやか[3]，山下　力[4]，
李　元哲[1]，船山　学[1]，村山繁雄[3]，服部信孝[4]

【背景・目的】パーキンソン病（PD）をはじめとする神経変性疾患では，神経細胞内に異常たんぱく質の蓄積が認められ，このたんぱく質の蓄積機序の解明が神経変性疾患の病態解明の手掛かりになりうると期待されている．神経変性疾患では脳内に鉄の沈着が認められる事が多く，Neurodegeneration with brain iron accumulation（NBIA）の原因遺伝子である *PANK2*変異陽性の若年性症例にて α-synuclein と tau の蓄積が同一細胞に確認されたという報告や（J Neurol Sci 177：48–59，2000），NBIA の原因遺伝子であり若年性常染色体劣性遺伝性ジストニア-パーキンソニズム（*PARK14*）の原因遺伝子でもある *PLA2G6*の変異陽性症例でも同様の所見が報告されている（Neurobiol Aging, 2010）．こうした症例では，*PANK2*や *PLA2G6*の変異が鉄の沈着とともに早期から α-synuclein や tau のような異常たんぱく質の加速的な蓄積をもたらし，その結果若年性にもかかわらず α-synucleinopathy や tauopathy の病理像を呈すると推測され，遺伝的要因がより強く関与している可能性が示唆される．今回我々は，α-synuclein の凝集に関与する可能性が推測される *PLA2G6*や *PANK2*ばかりでなく，家族性 PD の原因遺伝子について解析し，α-synucleinopathy 症例の遺伝的背景を検討した．
【対象・方法】病理学診断で α-synucleinopathy と診断された患者剖検脳より抽出した DNA サンプル78例（平均死亡時年齢83.1±6.7歳，男性45名，女性33名）について，直接的塩基配列決定法を用いて *PLA2G6*の変異解析を施行した．
【結果】*PLA2G6*の exon 3及び exon 7～15について変異解析が終了し，変異は認められなかった．
【考察】引き続き *PLA2G6*の変異解析を行うと共に，MLPA（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification）法にて欠失・重複変異を解析中である．また，*PANK2*及び *SNCA*，*LRRK2*の変異解析やハプロタイプ解析についても現在検討中である．

P(3)-170

日本人 Parkinson 病患者における polyglutamine（polyQ）鎖リピート数の調査

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院神経内科，[2]順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[3]順天堂大学医学部神経変性疾患病態治療探索講座，[4]埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科，[5]順天堂大学医学部医学教育研究室，[6]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
山下　力[1]，李　元哲[2]，船山　学[1]，吉野浩代[2]，富山弘幸[3]，
市川　忠[4]，江原義郎[5]，石川欽也[6]，水澤英洋[6]，服部信孝[1]

【目的】従来より中国や台湾などで遺伝性 Parkinson 病患者の数%が SCA2の原因遺伝子 ataxin-2の polyQ 鎖伸長に起因するとする報告がある．また，SCA2以外の polyQ 病患者においても Parkinsonism を呈する報告が見られる．一方，ataxin-2の polyQ 鎖リピート数が27以上（正常は22ないし23）に軽度伸長することが ALS のリスクになるとの報告が相次いでおり，従来 polyQ 病と考えられていなかった神経変性疾患でも polyQ 鎖の中間型アレルが病因になっている可能性が考えられている．以上を背景に，今回日本人 Parkinson 病患者での polyQ 鎖の寄与度を調査することにした．
【方法】当施設遺伝子バンクの Parkinson 病患者で常染色体優性の家族歴が疑われる患者408家系408名と，健常者411名を対象として ataxin-1，2，3，6，7，TBP，atrophin-1，huntingtin の polyQ 鎖リピート数を測定した．患者群からは遺伝性 Parkinson 病の既知原因遺伝子の病的変異が陽性である者は除いた．
【結果】ataxin-2に関しては27以上のリピート数を有する症例が健常者群に1名，患者群に5名含まれていた（ただし患者についてリピート数と phenotype の共分離は未確認である）．然るに ataxin-2の polyQ 鎖リピート数を説明変数，疾患（Parkinson 病）の有無を目的変数とする ROC 解析によれば AUC（Area Under the Curve）は0.51と低値であり，今回の我々の家系の解析では ataxin-2の polyQ リピート数が Parkinson 病の発症に強く関与していることを支持する結果は得られなかった．他の遺伝子についても同様であった．
【結論】今回調査した8遺伝子については，リピート数のみでは常染色体優性遺伝性 Parkinson 病に対する寄与が高いとは考えにくいと思われた．今後は，従来文献で修飾因子として指摘されている要因，例えば polyQ 鎖中の CAA 配列による中断，epigenetic な要因，その他の遺伝子の関与などを調査する必要がある．

P(3)-171

常染色体劣性遺伝性パーキンソン病家系の連鎖解析

[1]順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター，[2]神戸大学大学院医学研究科神経内科学・分子脳科学，[3]順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[4]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学，[5]国立病院機構鹿児島医療センター臨床病理科，[6]医療法人三州会大勝病院，[7]順天堂大学医学部神経学講座
船山　学[1]，李　元哲[1]，佐竹　渉[2]，吉野浩代[1]，富山弘幸[3]，
松浦英治[4]，野元三治[5]，有村公良[6]，戸田達史[2]，高嶋　博[4]，
服部信孝[7]

【背景・目的】我々はこれまで常染色体劣性遺伝性パーキンソン病（ARPD）家系の原因遺伝子を単離するため分子遺伝学的解析を行ってきた．この家系は8名中3名の同胞発症者を有していたが，最近さらに1名が PD を発症した．そこで，新たに連鎖解析を行った．
【方法】ARPD 家系の発症者4名および健常兄弟3名について Genome-Wide SNP Array 6.0（Affymetrix）をもちいてジェノタイピングした後，SNP HiTLink および Merlin をもちいてパラメトリック多点連鎖解析を行った．HLOD＞1を候補領域とした．
【結果】新たに発症者が加わったことで，同胞発症者は8人中4名となり，その平均発症年齢は65.3±6.4歳だった．SNP チップと Merlin をもちいたパラメトリック多点連鎖解析の結果，HLOD＞1の候補原因遺伝子座を複数同定した．
【考察】発症者が1名加わったことで新たな候補原因遺伝子座を見出した．今後，さらに詳細に検討していくと同時に exome 解析を実施し，原因遺伝子単離を行う．

P(3)-172

Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease

[1]東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科，[2]東京慈恵会医科大学分子疫学研究室
鈴木正彦[1]，野矢三樹[2]，吉岡雅之[1]，橋本昌也[1]，村上舞子[1]，
川崎敬一[1]，浦島充佳[2]

【Purpose】We aimed to examine associations among serum 25-hydroxyvitamin D levels, 1,25-dihyroxyvitamin D levels, vitamin D receptor polymorphisms, vitamin D binding protein gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease（PD）.【Methods】137 patients aged 45 to 85 years old with PD diagnosed by neurologists were eligible and asked to participate. The severity of PD was evaluated using HY stage, UPDRS and MMSE and compared with 25-hydroxyvitamin D, 1,25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor polymorphisms, ie, Fok/(rs 10735810), Bsm/(rs1544410), Cdx2（rs11568820), Apal（rs7976091), and Taql（rs731236), and vitamin D binding protein gene polymorphisms GC1（rs7041)/GC2（rs4588）in a cross-sectional study.【Results】Mean±standard deviation levels of 25-hydroxyvitamin D were 21.1±9.0 ng/mL. Levels were deficient（＜20ng/mL）in 49% of patients. In contrast, 1,25-hydroxyvitamin D levels were considered normal in all patients. Higher circulating 25-hydroxyvitamin D levels were significantly associated with milder PD evaluated by HY stage（P＝0.002), total UPDRS（P＝0.004) and higher scores of MMSE. However, significant associations were not observed in 1,25-hydroxyvitamin D levels.【Conclusions】These results suggest that higher 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D receptor Fok/CC genotype may be independently associated with milder forms of PD and with less cognitive impairment.

P(3)-173

MMSE が正常のパーキンソン病患者の認知機能障害検出のための MoCA-J の有用性の検討

[1]慶應義塾大学医学部神経内科，[2]慶應パーキンソン病データベース，[3]慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
関　守信[1]，鈴木則宏[1]，小張昌宏[2]，美原　盤[2]，
五十棲一男[2]，太田晃一[2]，村松和浩[2]，白井俊孝[2]，
高橋一司[1]，野崎博之[2]，後藤　淳[2]，山口啓二[2]，冨田　裕[2]，
佐藤秀樹[2]，安富大祐[2]，二瓶義廣[1]，岩澤聡子[3]

【目的】Mini-Mental State Examination（MMSE）が正常のパーキンソン病（PD）患者での Montreal Cognitive Assessment 日本語版（MoCA-J）の有用性を検討する．
【方法】本研究参加13施設に通院中の孤発性 PD 患者267例で MMSE および MoCA-J を評価スケールとして認知機能を調べ，患者の臨床情報をあわせてデータベースを作成した．
【結果】Movement Disorder Society による PD with dementia（PDD）診断基準（Dubois B et al. Mov Disord, 2007）の必須項目である MMSE＜26を満たさなかった症例は179例（67%）であった．この179例を以下の解析対象とした．(1) 179例中116例（64.8%）は MoCA-J＜26に低下していた．患者群を MoCA-J 高度低下群（MoCA-J＜23，n＝54)，軽度低下群（23≦MoCA-J＜26，n＝62)，正常群（MoCA-J≧26，n＝63）の3群に分け，一元配置分散分析で検定した．3群を比較すると，MoCA-J が低値ほど高齢だった(順に72.5±6.2歳，69.2±7.9歳，66.6±10.0歳，mean±SD）が，H-Y stage・罹病期間・L-dopa 内服量では有意差を認めなかった．(2) 患者群を罹病期間にて3群に分け（A 群：0-3.5年（n＝55)，B 群：3.58-7.58年（n＝54)，C 群：7.67年以上（n＝56)），一元配置分散分析で検討した．3群を比較すると，年齢は有意差を認めなかった（A 群：68.7±8.0歳，B 群：68.8±8.1歳，C 群：69.3±8.4歳)．H-Y stage・L-dopa 内服量は罹病期間が長い群で有意に高値であった．
【結論】MMSE≧26で PDD の診断基準を満たさない PD 患者においても MoCA-J が低下している症例が6割以上に認められ，MoCA-J は MMSE よりも PD の認知機能障害をより鋭敏に評価できる可能性が示唆された．MoCA-J の総得点は PD の運動症状の罹病期間よりも年齢に相関していた．

P(3)-174

視床下核脳深部刺激術（STNDBS）施行検討例における MoCA の有用性の検討

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]東京臨海病院神経内科，[3]順天堂医院脳神経外科
西川奈津子[1]，下　泰司[1]，大山彦光[1]，三沢司保子[2]，
中島　円[3]，石井尚登[3]，新井　一[3]，服部信孝[1]

【目的】STNDBS の適応評価目的で入院となったパーキンソン病患者に対して Montreal Cognitive Assessment（MoCA）長谷川式簡易知能評価スケール改訂版（HDS-R），Mini-Mental State Examination（MMSE），Frontal Assessment Battery（FAB）を行い，それぞれのスケールの術前評価における有用性を検討した．
【方法】STNDBS 適応評価目的で入院となった患者11例，および施行例6例において術前および施行例では術前後の2回，MoCA，HDS-R，MMSE，FAB を行った．それぞれの得点を罹病期間，LED，UPDRS part3および術前後の精神症状の有無を調べ，これらの簡易スケールの有用性を検討した．
【結果】平均点は MoCA 25.7±3.23，HDS-R 28±1.94，MMSE 28.5±1.69，FAB 15.7±2.25（mean±SD）であった．すべての症例において，MMSE，は25点以上であり，従来の認知症の診断基準では正常範囲内であったが，MoCA は有意にこの2つのスケールより低かった（p＜0.01 one-way ANOVA）．MoCA は FAB の点数とのみ相関を示し（p＜0.05），その他のスケール，UPDRS，LED，罹病期間との相関は示さなかった．MoCA の点数が低い症例でも術後の精神症状の出現，およびそれぞれのスケールの点数低下は認められなかった．
【考察】これまでの報告からも，MoCA は MMSE，HDS-R より MCI（Mild Cognitive Impairment）の検出力が高いことが示されており，今回の STNDBS 対象例からも同様の傾向にある．MoCA の点数は FAB との相関があり，前頭葉機能の評価に有用であることが示唆された．今回の結果からは術後の認知機能低下を予測するためには様々なスケールを組みわせた評価が重要であることが示唆された．

P(3)-175
認知症のないパーキンソン病患者における前頭葉機能評価

徳島大学病院神経内科
島谷佳光，宮崎由道，中　優子，中村和己，酒井和香，
佐藤健太，和泉唯信，梶　龍兒

【目的】パーキンソン病（Parkinson's disease：PD）患者では病初期より前頭葉機能障害を認める例が存在する事が知られているが，詳細は未だ不明な点が多い．本研究では明らかな認知症を認めない PD 患者において，経過年数や内服 L-dopa 量，また鬱症状の有無との相関について検討した．
【方法】認知症を有さない PD 患者30例（男16例，女14例，年齢63.7±7.8歳，罹患年数1-16年）を対象とし，Frontal Assessment Battery（FAB），ハミルトン鬱病評価尺度（HAM-D）の検査を施行した．なお，Mini-Mental State Examination，改訂長谷川式認知機能検査の両検査を行い，何れかが20点以下の症例は認知症ありとして除外した．
【結果】PD 患者30例において FAB は平均は13.4±3.0であり，FAB の成績が同年代の健常人と比較し明らかな低下を認めたのは15例であった．FAB の成績と罹患年数，Hohen & Yahr の重症度や L-dopa 内服量の間に明らかな相関は認めず，また FAB の低下を認めた PD 患者15例の内，経過を追うことのできた4例においても，経過に伴った FAB の低下はなく，認知症の発症も認めなかった．PD 患者における鬱症状については，HAM-D　7点以下の正常例は12例で，平均8.1±4.5であった．鬱症状は前頭葉機能との関連が示唆されているが，本研究では FAB の成績と HAM-D の間には明らかな相関関係は認めなかった．
【結論】パーキンソン病患者では病初期より前頭葉機能障害が出現する例が存在するが，病期の進行と前頭葉機能障害の進行に関連は見られなかった．

P(3)-176
認知症がないパーキンソン病症例でも，早期から注意障害をみとめることが多い

篠塚病院北関東神経疾患センター
相原優子，池田祥恵，金子由夏，相原芳昭，田中　眞

＜目的＞パーキンソン病（PD）は従来運動症状が主症状とされてきたが，近年，運動症状以外の認知機能や情動などの非運動症状が注目されている．今回は認知症がない PD 症例における，認知機能の特徴について検討した．＜方法＞外来通院中の PD 症例に MMSE を施行し，24点以上の認知症がないと判断された症例を対象として COGNISTAT を行い評価した．＜結果＞COGNISTAT を行ったのは28症例（男性14症例，女性14症例）で，年齢は46-84歳，罹病期間は1-23年，H-Y 重症度は2-4，MMSE は24-30点であった．COGNISTAT の見当識・注意・理解・復唱・呼称・構成・記憶・計算・類似・判断の10個の下位項目の中で，評価平均が有意に低かったのは「注意」であった．注意障害がある群とない群において，年齢，罹病年数，H-Y の重症度，MMSE の点数に有意な差はみられなかった．COGNISTAT の下位項目同士の関連では，注意障害のある群では，計算の障害がみられる傾向があったが，構成や記憶の障害の有無とは有意な関連はみられなかった．注意の評価で，全症例の平均は低かったが，一方では全く問題ない症例も10症例あった．＜結論＞認知症がない PD 症例では，病期に関わらず，注意障害が目立つ症例が多い．注意障害は前頭葉機能障害と考えられ，PD 症例の認知機能障害は前頭葉との関連が深いとの従来の報告と合致する．注意障害を呈した後に記憶の障害を来しやすいかなど，今後の追跡調査で検討を続けていく．

P(3)-177
レビー小体病における認知機能低下についての検討

関東中央病院神経内科
吾妻玲欧，沼尾嘉美，服部高明，坂本昌己，稲葉　彰，
織茂智之

【目的】レビー小体病における認知機能低下と臨床情報，MIBG 心筋シンチグラフィなどとの関連を明らかにすることを目的に以下の検討を行った．【方法】対象は PD と診断した263例（男性118例，女性145例），DLB と診断した40例（男性23例，女性17例），平均年齢74.5±8.2歳，平均罹病期間67ヶ月．認知機能障害を伴う PD（PDD）は Emre の基準を満たし MMSE≦26かつ CDR≧0.5，軽度認知機能障害を伴う PD（PDMCI）は Petersen の基準を満たし MMSE≧24かつ CDR＝0.5，認知機能障害のない PD（PDWoCI）は MMSE≧26かつ CDR＝0と定義した．この4群において臨床情報，UPDRS，MIBG 心筋シンチグラフィの H/M 比について比較検討し，加えて PD3群において，起立性低血圧，嗅覚機能を比較検討した．【結果】1）PD における各群の内訳は PDWoCI 群135例（51.3%）（男性53例，女性82例），PW-MCI 群69例（26.2%）（男性32例，女性37例），PDD 群59例（22.4%）（男性33例，女性26例）であった．2）PD 各群では罹病期間に有意差を認めなかったが，DLB は PD の各群と比較し，有意に罹病期間が短かった．発症年齢，UPDRS Part2，3,Hoehn-Yahr stage は PDD，PDMCI，DLB 群の方が PDWoCI より有意に高かった．3）MIBG 心筋シンチグラフィの H/M 比，起立性低血圧は各群間で有意差を認めなかった．4）嗅覚機能は PDD，PDMCI 群の方が PDWoCI より有意に低下していた．【結論】PD における認知機能障害は，高齢，高齢発症，運動症状の強い患者，嗅覚機能の低下している患者に認められた．また DLB は罹病期間が短いにも関わらず，運動症状は PDD，PDMCI と同程度，認知機能障害は PDD と同程度認められた．

P(3)-178
パーキンソン病患者の記憶機能の経時的変化

[1]国立病院機構相模原病院神経内科，[2]さがみはらカウンセリングルーム
千金楽絵里[1]，公文　彩[1]，猿渡めぐみ[2]，横山昭夫[1]，
堀内恵美子[1]，長谷川一子[1]

【目的】パーキンソン病（PD）患者の記憶機能について，経時的変化を検討する．
【方法】認知症状，抑うつ症状を伴わない PD 患者62名を対象に，リバーミード日常行動記憶検査（以下 RBMT）を用い記憶機能について前回報告した．今回は1年間に MMSE が2点以上低下した PD 患者4名（男性1名，女性3名）を対象とし，RBMT について検討した．同時期に入院治療を行った MMSE で変化がなかった PD 患者4名（男性2名，女性2名）を対照群とした．なお，本研究は当院の倫理審査委員会で承認を得た後，被験者の承諾を得て実施した．
【結果】MMSE 低下群の1回目の検査では，検査時年齢73.3歳（SD4.7），発症年齢63.3歳（SD8.7），罹病期間10.5年（SD 6.1），教育年数12.3年（SD3.5），Hoehn & Yahr2.8（SD0.5）であった．神経心理検査の結果は MMSE27.8（SD1.3），FAB 12.8（SD0.5），RBMT プロフィール点19.0（SD1.6），スクリーニング点7.8（SD1.3），HAM-D2.0（SD2.7）であった．2回目では MMSE24.0（SD0.8），FAB13.8（SD3.2），RBMT プロフィール点15.3（SD5.7），スクリーニング点6.3（SD 2.5），HAM-D5.8（SD6.9）であった．
低下群では FAB1.0ポイント増加，RBMT プロフィール点は3.7ポイント低下し，Cut off 値を下回ったのは1名（25%）であった．課題別に見ると，見当識は保たれており，展望記憶課題，視覚性課題，言語性課題が低下する点に特徴があった．また，抑うつ気分や無気力を訴えた症例（75%）が目立った．低下群と変化なし群で RBMT プロフィール点の変化に有意な差はなかった．低下群のうち Yahr 重症度別に見ると，2度群は大きな変化が見られず，3度群は FAB 0.3ポイント，HAM-D6.6ポイント増加，MMSE4.0ポイント，RBMT プロフィール点4.6ポイント減少していた．
【考察】1回目同様，RBMT では前頭葉機能が関与する課題においては低下しやすい傾向が見られた．ADL が低下し，抑うつや意欲低下も影響していると思われ，投薬やリハビリ，カウンセリングの重要性が示唆された．

P(3)-179
パーキンソン病の認知機能の経時変化に関する検討

独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科
市塚晶子，公文　彩，兼子絵里，横山照夫，堀内恵美子，
長谷川一子

【目的】パーキンソン病（PD）患者における認知機能障害の合併と経時的な変化について検討した．【対象・方法】PD 患者138例（平均年齢70.0±7.9歳，男性64例）．認知機能障害の合併率，認知機能の継時的な変化を評価するため，MMSE 値を約1年の間をおき2回計測した．また ADL の低下など，PD の病態進行と認知機能との関連を調べるために，MMSE と同時期に測定した UPDRS 得点を用いて検討を行った．【結果】1回目の計測時点で，MMSE の cut off point である23点以下の者は27例おり，20%の患者が認知機能障害を合併していた．つぎに，認知機能の継時的な変化について検討するために，2回の計測で得られた MMSE 得点の平均値を比較したところ，1回目は25.9±3.2点，2回目は26.0±3.3点と，有意差は認められなかったものの0.1点高くなっていた．また，1回目と2回目の MMSE 得点の差と UPDRS 得点の差には，有意な相関はみられなかった．認知機能が改善する要因を検討するために，MMSE 得点が2回目の計測時に3点以上改善した群（23例）と3点以上低下した群（17例）の特徴を比較したところ，3点以上改善した群では「活動的である，抑うつ症状が改善した，会話をよくするようになった」といった特徴を有する者が多くみられた．一方で，3点以上低下した群では「加齢に伴うアルツハイマー病の合併が疑われる，脱水症状等により状態が悪化している，閉じこもりがちになっている」といった特徴を有する者が多くみられた．【考察】PD 患者の認知機能は，ADL 低下などの病態進行とは関連がみられなかった．しかし，社会活動を増やす，周囲から刺激を与える等，活動を維持・活性化させる働きかけが認知機能の改善に貢献している可能性が示唆された．今後も継時的に調査を行い，長期的な変化を見ていく予定である．

P(3)-180
認知症を伴うパーキンソン病と MIBG 心筋シンチグラフィの関連の検討

[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科，[2]順天堂大学医学部附属越谷病院脳神経内科
王子　悠[1]，中原登志樹[1]，頼高朝子[2]，服部信孝[1]

【目的】Lewy 小体病であるパーキンソン病（PD：Parkinson's disease）では MIBG 心筋シンチグラフィで心筋の取り込み低下を来たすことが知られている．昨年我々は PD において心筋の MIBG 取り込み低下の有無と運動症状のサブタイプの検討を行った．今回は PD 患者において心筋の MIBG 取り込み低下の有無が認知症の発症（PDD：Parkinson's disease with dementia）に関係するかどうかを検討した．【方法】MIBG 心筋シンチグラフィを施行した PD 患者105例を MIBG 取り込み低下の有無，および認知症の発症の有無で分類した．臨床的に DLB（Dementia with Lewy body）と診断された例は除外した．【結果】MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下のある群は64例（男性34例，女性30例）で，取り込み低下のない群は41例（男性16例，25例）であった．平均発症年齢は取り込み低下のある群で60.7歳，ない群で55.0歳（p＜0.001），平均罹病期間は取り込み低下のある群で5.3年，ない群で4.3年（p＝0.06），最近の Hoehn & Yahr の重症度分類の平均の値は取り込み低下のある群で2.54，ない群で2.46（p＝0.96）であった．認知症の発症については，MIBG 取り込み低下のある群では10例（16%，男性9例，女性11例）に認知症を発症し，MIBG 取り込み低下のない群では4例（9.8%，男性2例，女性2例）に認知症を発症した（p＝0.01）．【考察】MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下のある PD 患者は，取り込み低下のない PD 患者に比べて認知症を発症しやすい傾向があると考えられた．予後判定のツールとしての MIBG 心筋シンチグラフィの更なる検討が必要と考えられた．

P(3)-181
Parkinson 病の認知症と非運動症状

[1]大阪保健医療大学臨床研究センター，[2]甲南病院神経内科，[3]甲南病院リハビリテーションセンター，[4]藤田神経内科クリニック
阿部和夫[1]，小倉　純[2]，北村重和[2]，内田　豊[3]，秋山尚之[4]，
山本雅也[4]，藤田真佐之[4]

【目的】Parkinson 病（PD）に伴う認知症の病態生理については定見が存在しない．我々は，外来患者から Movement Disorders Task Force（MDTF）による診断シートを用いて probable PDD（認知症を伴う PD）の患者を選択肢し，PDD と認知症を伴わない患者（PDWD）およびを Alzheimer（AD）患者とを比較検討し，PDD の特徴について考察した．【方法】厚生省特定疾患・神経変形疾患研究班の診断基準により診断した PD 患者160名（男性78名，女性82名．平均年齢72.1±7.4歳．平均罹病期間5.6±4.3年）を対象とした．MDTF による診断シートを用いて，PDD の診断をした．PDD 患者と性別および年齢を一致させた PDWD に対して，Unified PD rating scale（UPDRS），Non-Motor symptom assessment scale for（NMSS），Mini mental state examination（MMSE），Scales for Outcomes in PD-cognition（SCOPA-COG）などを用いて評価した．MRI を用いて大脳の萎縮を PDD，PDWD および性別および年齢を一致させた Alzheimer 患者（AD）とで比較をした．【結果】PDD では，UPDRS による運動症状の重症度には差異が認められなかったが，疲れ易さ，うつなどの項目で差異が認められた．PDD では注意力障害および実行機能が低下している傾向が認められた．MRI での海馬萎縮に関して，PDD は，AD と比較して有意差を持って保たれていたが，PDWD との間には統計的な有意差は認めなかった．【結論】PDD は，AD とは異なった高次脳機能障害を示し，海馬萎縮も認めなかった．

P(3)-182
パーキンソン病の認知障害とビタミン B 群，葉酸，甲状腺機能との関連

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
野本信篤，今村友美，井上雅史，北薗久雄，村田眞由美，
紺野晋吾，中空浩志，杉本英樹，藤岡俊樹

【目的】パーキンソン病の認知障害にビタミン B1，B2，B12，葉酸，甲状腺機能が影響しているかどうか検討した．
【方法】対象はパーキンソン病35人である．年齢，性別，Hohen & Yahr stage，UPDRS part3，MIBG early H/M ratio，MIBG delayed H/M ratio，ビタミン B1，ビタミン B2，ビタミン B12，葉酸，甲状腺機能として TSH，FT3，FT4と MMSE の総得点，MMSE の各分野に分けた見当識10点，MMSE の3-words recall3点，計算5点，五角形模写1点に関して多重解析を行った．
【結果】ビタミン B1，ビタミン B2，ビタミン B12，葉酸，TSH，FT3，FT4は MMSE の総得点や MMSE の各分野の点数に相関しなかった．MMSE と相関したのは UPDRS part3（P＝0.05）であった．
【結論】パーキンソン病の認知障害にはビタミン B1，ビタミン B2，ビタミン B12，葉酸，TSH，FT3，FT4が影響を及ぼさなかった．パーキンソン病の認知障害は UPDRS part3と相関したことは，運動障害が進行すると共に認知障害が進行すると考えられた．

P(3)-183
パーキンソン病に対するリハビリテーションの長期効果の検討

[1]花の舎病院神経内科，[2]順天堂大学浦安病院リハビリテーション科，[3]順天堂大学リハビリテーション科
杉田之宏[1]，林　明人[2]，長岡政範[3]

【目的】我々は昨年の本学会で，パーキンソン病（PD）患者に対する回復期リハビリテーション（リハビリ）病棟での集中的なリハビリの効果の退院後経過について報告した．今回，さらに症例を蓄積し，リハビリ効果の退院後の長期経過での変化と効果の持続に関与する要因について検討した．【方法】対象は，回復期リハビリ病棟で入院による集中的なリハビリを行った PD 患者55名のうち長期経過を評価できた15名．入院時の Hoehn-Yahr は3～4であった．リハビリは1日120～180分の個別訓練を82.6±8.5日間連続で行った．パーキンソニスムスの評価は UPDRS part1～4，総計と UPDRS の起立・立位・歩行関連項目について行った．UPDRS は入院時，退院時と退院後調査時（10.1±2.4ヶ月）に評価した．【結果】UPDRS 総計スコアーの平均はリハビリ開始時62.7±16.4，退院時32.8±12.9，退院後46.6±18.8であった．全症例で退院時の UPDRS は入院時に比べ改善を認めた．退院後の経過でのリハビリ効果の変化は次の3群に分けられた．a）改善の維持・持続：3例，b）再増悪傾向がみられたが（入院時レベルに比して）改善が持続：9例，c）入院時より再増悪：3例．各グループの UPDRS 総計スコアーは，a）33.8±16.2，b）48.2±18.8，c）57.4±17.3であった．効果持続例の多くはリハビリなど運動の継続を行っていた．【考察】PD 患者に対するリハビリの効果は退院後の長期経過でも多くの症例で持続した．退院後の増悪の要因としては，1）パーキンソン病の進行，2）通所・訪問リハビリ等の減少や中止，3）日常生活での能動的な活動の減少，4）精神症状など非運動症状の増悪，5）身体合併症の増悪などが主に関係していた．一方，リハビリ効果の持続に対して通所・訪問リハビリや日常の運動が有用であることが示唆された．

P(3)-184
認知機能障害をきたしたパーキンソン病患者に対するリハビリテーションの効果

[1]徳島病院神経内科，[2]徳島病院リハビリテーション科，[3]徳島病院臨床研究部
川村和之[1]，有井敬治[1]，泰地治男[2]，三宅さやか[3]，
渋田佳子[1]，橋口修二[1]，乾　俊夫[1]，三ツ井貴夫[3]

【目的】我々は，パーキンソン病（PD）患者に対し，ストレス解消を目的とした独自のリハビリテーションを実施し，その効果を昨年度報告した．本研究では，認知機能障害の有無により，リハビリテーションの効果に差異があるか否かを検討した．
【方法】当院で5週間の入院リハビリを受けた PD 患者（n＝58，Yahr 重症度3.01±0.357）を対象に，入院時の精神機能評価（MMSE，FAB，SDS）の結果とリハビリによる UPDRS の改善の関連を統計学的に解析した．
【結果】(1)認知機能：リハビリ前後の UPDRS は，認知機能低下群（MMSE≦23，n＝48）57.3±6.72，47.7±7.94，正常群（MMSE≧24，n＝48）50.4±2.45，39.0±1.92で，いずれも有意に低下した（p<0.05）．一方で，両群間に有意な差はなかった（リハビリ前 p＝0.267，後 p＝0.118）．(2) 前頭葉機能：リハビリ前後の UPDRS は，前頭葉機能低下群（FAB≦11，n＝12）52.8±4.80，41.5±4.66，正常群（FAB≧12，n＝46）51.9±2.53，40.2±2.38で，いずれも有意に低下した（p<0.05）．一方で，両群間に有意な差はなかった（前 p＝0.869，後 p＝0.807）．(3) 気分：リハビリ前後の UPDRS は，抑うつ状態群（SDS≧40，n＝24）と正常群（SDS≦39，n＝34）52.8±4.81，41.5±4.66，正常群（SDS≦39，n＝34）53.2±2.65，43.2±2.58で，いずれも有意に低下した（p<0.05）．一方で，両群間に有意な差はなかった（前 p＝0.549，後 p＝0.120）．
【結論】認知機能障害や気分障害を合併した PD 患者に対しても，非合併 PD 患者と同様に，リハビリテーションが有効であった．

P(3)-185
在宅患者転倒骨折防止のための作業療法士・理学療法士による短期訪問介入の効果

[1]かわしま神経内科クリニック，[2]かわしま神経内科訪問リハビリテーション部，[3]かわしま神経内科くげぬま松が岡デイサービス
斎藤みどり[1]，川嶋乃里子[1]，公文　彩[1]，松永明佳[1]，
飯島正子[2]，岩本かおり[2]，長見佳代[2]，柳　佳子[2]，
濱野知美[2]，渡邊　健[3]，菅原由加里[3]

【目的】転倒骨折を機に認知症進行や ADL 低下する在宅患者をよく経験する．当院で作業療法士（OT），理学療法士（PT）による訪問リハ介入をしてきた49例では，転倒時骨折はなかったが，当院デイサービスや他施設通所リハ利用患者では，68例中4例が転倒から骨折した．OT 等による訪問指導は，米国疾患予防管理センターの転倒防止プログラムである Preventing falls（2008）では5Building blocks の1つとなっている．そこで，転倒既往がある在宅患者に OT・PT が短期訪問介入しその有用性について検討した．【方法】当院デイサービス利用患者に転倒日記を記載させ1回/2ヵ月以上転倒した患者に介入した．介入前検査は，認知機能（MMSE，CDR），IADL，運動器機能検査（握力，大腿四頭筋筋力，片脚起立，Timed Up & Go（TUG），5m 歩行時間），鳥羽の簡易式転倒スコアを行った．介入は各45分3回行い，岡村の「生活環境改善による高齢者の転倒予防在宅訪問指導実施マニュアル」に従い，1・2回目に環境評価と整備・動作方向の指導，3回目に理解度確認・改善点の点検をした．介入中・後1ヶ月の転倒回数を評価した．【結果】17例（男11名，女6名，平均年齢74.2歳）中5例（男4名，平均年齢80.2歳：PD1例，PDD3例，CVD＋AD1例）が該当し，介入前平均転倒回数1.1回/月，MMSE20.2点，CDR0.9点，IADL 男1点女4点，握力左19.9kg/右21.1kg，筋力左4.8/5右4.6/5，片脚起立左10.8秒/右27.1秒，TUG20.8秒，5m 歩行時間7.0秒，転倒スコア11点であった．介入中・後の平均転倒回数は1回/月で変化はなかったが，オン時すくみ足を伴う PD1例を除くと介入前0.88/月から介入後0/月と改善傾向を認めた．【結論】在宅患者の転倒防止の為の OT・PT による短期訪問介入は有効例があったが，オン時すくみ足を伴う PD では別の介入が必要と考えられた．更に多数例で長期に検討する必要である．

P(3)-186
パーキンソン症候群患者の胃瘻造設後の肺炎発症

国立精神神経医療研究センター病院神経内科
三橋佳奈，山本敏之，村田美穂

【目的】胃瘻造設（PEG）を行ったパーキンソン症候群患者を調査し，PEG 前後での肺炎発症頻度，PEG から肺炎発症までの期間について検討した．
【対象と方法】PEG を行ったパーキンソン症候群患者43人（年齢70.5±7.9歳，男31人，女13人，パーキンソン病（PD）11人，レヴィ小体型認知症（LBD）12人，進行性核上性麻痺（PSP）12人，多系統萎縮症（MSA）7人，皮質基底核変性症（CBD）1人）を対象とした．診療録調査で PEG 時と PEG 後の体重を比較した（paired-t 検定）．また，PEG 前後1年間の肺炎発症回数を比較した（Wilcoxon の符号付順位検定）．PEG 前1年間に肺炎発症があった患者を肺炎既往あり群，肺炎発症がなかった患者を肺炎既往なし群に分類し，PEG から肺炎発症までの期間を最長1年間，調査した（Kaplan-Meier 法）．
【結果】PEG を導入した理由は肺炎発症，栄養障害が多く，PD では悪性症候群を契機とした患者が3人いた．体重は PEG 時41.7±8.6kg，PEG 後44.3±7.7kg で PEG 後は有意に増加した（p＝0.03）．肺炎発症回数中央値は PEG 前後とも1回/年で有意差はなかった．肺炎既往なし群は21人（PD 3人，LBD 5人，PSP 8人，MSA4人，CBD 1人），肺炎既往あり群は22人（PD 8人，LBD 7人，PSP 4人，MSA 3人）であった．肺炎既往なし群9人（42.9％）と肺炎既往あり群14人（63.6％）が PEG 後1年以内に肺炎を発症した．PEG から肺炎発症までの平均期間は肺炎既往なし群は285.9日，肺炎既往あり群170.6日で，1年後の累積肺炎発症率は肺炎既往あり群69.2％，肺炎既往なし群は49.2％であった．肺炎既往なし群に比べて肺炎既往あり群は有意に肺炎を発症した（Log Rank 検定 p＝0.04）．
【考察】PEG はパーキンソン症候群患者の栄養障害の改善に有効と考えた．肺炎発症回数は PEG 前後で有意差がなく，PEG 前に肺炎発症の既往がある患者は PEG 後の累積肺炎発症率が高いことから，PEG はパーキンソン症候群患者の肺炎予防とならないことが示唆された．

P(3)-187
在宅認知症患者の胃瘻の状況と問題点

神経内科クリニックなんば
難波玲子，高橋幸治

【目的】在宅認知症患者を通して胃瘻の適応と問題点について明らかにする．
【方法】2003年6月から2011年10月の間に経口摂取が困難になって死亡した認知機能障害患者19名（PD＋DLB 10名，アルツハイマー型8名，その他1名，死亡時平均年齢84.1歳，平均罹病期間10.9年）を対象に，PEG施行の有無と状況，経口摂取量減少の要因，最終意思決定者，事前指示の有無，死亡時の状況ついて検討した．【結果】胃瘻は6名（4名は設置後に紹介）で，家族の希望3名，医師に勧められて3名で，5名は悪性症候群や肺炎などの合併症で入院中に施行している．経口摂取量減少の要因は，拒否・口内に貯留したままで飲み込まない8名，それらに加えむせが強い5名，拒否3名，合併症入院後に急速に嚥下障害悪化3名であった．最終意思決定を家族が行なった17名中事前指示があったのは2名のみで，認知症状の軽度および中等度の2名は患者自身が決定した．胃瘻をしなかった13名の死因は，脱水11名，嘔吐し窒息1名，誤嚥性肺炎1名，急性心筋梗塞1名で，全例苦痛の訴えや表情はなかった．【考察】在宅患者・家族に胃瘻を行なう利点と問題点を十分に説明した場合，施行したのは家族の強い希望があった2名で，13名は施行しなかった．施行例では，合併症を機に急激に症状が悪化し入院中に施行した例が多く，医師に強く勧められて胃瘻造設した紹介例のなかには後悔している家族もあった．認知症の場合，摂食量の減少の要因として，嚥下障害よりも口内に溜めたままは拒食など食べる意思の低下が大きい．また，胃瘻非施行例で終末期に苦痛を訴えることはほとんどなかった．認知症の胃瘻は様々な倫理的問題を含むが，医療者は造設後の経過，利点と問題点などを十分に説明し，患者自身が意思決定できる頃から本人・家族と十分に話し合ってもらい，患者自身の生き方や人生観を尊重した決定がなされることが望まれる．

P(3)-188
当院におけるパーキンソン病患者の入院理由に関する検討

独立行政法人国立病院機構熊本南病院神経内科
阪本徹郎，米持康寛，栗崎玲一，植川和利

【目的】パーキンソン病（PD）は，安静時振戦，筋強剛（固縮），無動・寡動，姿勢反射障害を特徴とし，適切な治療により患者のADLを高めることが期待できる疾患である．当施設は重症難病患者入院施設確保事業における拠点病院の指定を受けており，かつ，救急告示病院として地域の二次救急の役割を担っている．従って，PD患者の緊急入院も少なくない．本研究では一定期間のPD患者入院の動向を調査し，PDの総合的な診療体制の検討を行うことを目的とする．【方法】2010年10月より2011年9月までの1年間の当院神経内科全入院患者の年齢，入院時診断，入院日数，入院理由等を調査しその中からPD患者のデータを抽出し，統計処理を行った．【結果】期間中延べ326名の入院があった．内，延べ61名の入院時診断がPDであった．実PD患者数は43名であり，平均入院回数は1.42±0.66回/年であった．平均入院日数は37±33日/回であった．入院時年齢は平均75.25±8.58歳であった．年齢層別の延べ患者数は，64歳以下が4名（6.6%），65歳以上74歳以下が20名（32.8%），75歳以上が37名(60.7%)であった．入院理由別の延べ患者数は，運動症状関連が21名(34.4%)，疼痛・外傷が5名(8.2%)，精神症状が2名(3.3%)，消化器症状・消化管管理が8名(13.1%)，発熱・感染症が18名（29.5%），呼吸・循環・意識障害が7名（11.5%）であった．【考察】本調査において，PD患者の入院理由は，PDによる運動症状よりも，合併症による入院が多かった．比較的緊急性の高い発熱・感染症に関しては1名を除き70歳以上であったが，そのうち多数を肺炎が占めていた．運動症状に関しては外来診療での投薬調整で日常生活に支障無い程度のコントロールが可能な例が多いと考えられ，肺炎予防などの合併症対策を進めることで緊急入院を減らすことができる可能性が示唆された．

P(3)-189
高齢化地域における外来パーキンソン病患者の臨床像について

新潟県立坂町病院神経内科
新井亜希

【目的】高齢化の進行した当地域における外来パーキンソン病（PD）患者の臨床像と療養上の問題点を明らかにする．【方法】Hoehn-Yahr 3度以上のPD患者を対象とした．平成23年4月1日-10月31日に定期通院が確認され，平成23年度に厚生労働省特定疾患治療研究事業PD関連疾患のうちPDとして受給者証の新規または更新給付を受けた患者23例（男性12例，女性11例）を対象とした．厚生労働省特定疾患治療研究事業臨床調査個人票を用い，平成23年度記載時点における横断的検討を行った．一部の情報は平成23年10月31日時点で確認できる診療記録によって補完した．【結果】患者年齢は53歳-92歳（中央値76歳），罹病期間4年-36年（中央値16年），重症度はHoehn-Yahr 3度22%，4度43%，5度35%，全体の83%が自宅療養継続中であった．対象症例のうち，ジスキネジーを呈した症例は35%，日内変動を呈した症例は57%，経管栄養症例は9%であった．調査時使用中の抗PD薬については，レボドパは全例で投与（1日投与量　中央値450mg），ドパミンアゴニストは全体の83%，セレギリンは17%，エンタカポンは22%，アマンタジンは30%，抗コリン薬は9%，ドロキシドパは4%，ゾニサミドは39%の症例で投与，患者1人あたり1-5剤（中央値3剤）が使用されていた．定位脳手術施行例は無かった．全体の65%で認知症合併を認め，全体の35%で認知症治療薬が投与されていた．【結論】当地域の外来PD患者は，既報より高齢・重症であることが特徴的であり，ジスキネジーや日内変動，複雑な抗PD薬の内服管理といったPD特有の問題点を有す症例が多く認められた．高齢・重症例や認知症合併例が多い一方で，大多数の患者が自宅療養を継続していることも明らかとなった．当地域のPD患者の療養においては，PDのコントロールに加えて，老年症候群としての評価・治療・支援が重要であると考える．

P(3)-190
人工呼吸器管理を要する呼吸不全を認めたパーキンソン病3症例の検討

[1]脳神経センター阿賀野病院神経内科，[2]新潟大学脳研究所神経内科，[3]新潟大学脳研究所病理学分野，[4]新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター，[5]国立病院機構さいがた病院臨床研究部
横関明男[1]，近藤　浩[1]，近藤　崇[1]，石川　厚[1]，西澤正豊[2]，
清水　宏[3]，小阪崇幸[3]，高橋　均[3]，柿田明美[4]，山田光則[5]

【目的】パーキンソン病（PD）の一部の症例では，呼吸障害を起こすことが以前より報告されている．しかしながら，呼吸障害の機序や特徴は不明な点が多い．今回人工呼吸器管理を要したPD3症例を経験したため報告した．【方法】人工呼吸器管理を要したPD3症例を後方視的に検討した．3症例は病理解剖で，PDと診断した．【結果】症例1：死亡時73歳女性．57歳時に右手の振戦でPD発症．70歳より幻視，認知症が出現し，71歳時に当院入院．入院後喉頭狭窄音が出現，経皮的酸素飽和度（SpO_2）が低下したが，気管カニューレ留置でSpO_2は改善した．2ヶ月後に再びSpO_2が低下し，人工呼吸器管理を開始．73歳時に肺炎で死亡．症例2：死亡時70歳男性．46歳時に左手の振戦でPDを発症．53歳頃から幻視，妄想が出現．54歳頃から認知症が出現．68歳から歩行は不可能となり，69歳時に当院に入院．70歳時にSpO_2が低下し気管カニューレを留置でSpO_2は改善したが，再びSpO_2は低下し人工呼吸器管理を開始．同年腎不全の悪化で死亡．症例3：死亡時73歳男性．46歳時に歩行障害でPDを発症．53歳頃から認知機能低下が出現．経過とともにADLは徐々に低下し65歳には臥床状態となり，69歳当院に入院．71歳時に喉頭での気道狭窄音，SpO_2の低下が出現，気管カニューレ留置でSpO_2は改善したが，3ヶ月後にSpO_2が低下し人工呼吸器管理を開始．腎不全，肺炎で73歳で死亡．3症例の共通点は，PD発症後長期経過（症例1：14年，症例2：23年，症例3：25年）しておりHoehn&Yahr 5度の進行期であること，認知症を合併していること，気管カニューレを留置し上気道狭窄の改善後も呼吸不全を認めたこと，2型呼吸不全を認めたこと，である．呼吸不全を説明しうる中枢神経病変は特定できなかった．【結論】3症例とも種々の合併症を併発し，呼吸不全の原因は複数の要因が関与しているが，合併症のみで呼吸不全の説明は困難であり，PDも呼吸不全の要因の一つであると考えられた．

P(3)-191
進行性核上性麻痺の探索的治療研究：歩行，PSPRS-J，QOLで評価した鍼治療効果

[1]鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター，[2]千葉鍼灸学会，[3]東京国際大学
大宮貴明[1]，山岸　太[1]，志茂田典子[1]，森田　寿[2]，
永松啓子[3]，金井政博[2]，湯浅龍彦[1]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）に有効な治療法がない中，患者に希望を繋ぎADLを高めることは重要である．今回鍼治療の成績を報告する．【対象と方法】PSP　8症例（平均年齢72±9歳），薬物療法等を固定し，週1回連続9回の鍼治療を実施．介入前・5回・9回終了時に3m Timed Up & Go Test（TUG）と2分間歩行試験（2MWT）で歩行機能を，PSP機能評価尺度日本語版（PSPRS-J）で全般機能を，そしてPDQ-39でQOLを評価した．【結果】歩行機能は，TUGで5回評価時8例中6例，9回評価時7例中3例が改善，実測値平均（前）19.05（秒）⇒（5回目）16.07⇒（9回目）17.61と改善．2MWTでは，(5回目）8例中6例，(9回目）7例中5例が改善，実測値平均（前）43.29（m）⇒（5回）49.29⇒（9回）47.86と改善．PSPRS-Jの総得点平均（前）29.88（点）⇒（5回）29.00⇒（9回）30.71で効果（-）であった．症例別では，(5回）8例中6例，(9回）7例中3例が改善した．下位項目別では，1：病歴（積極性），2：精神症状（感情失禁・強制把握/模倣行為/道具使用），3：嚥下障害（嚥下/構音障害），6：歩行・体幹症状（椅子からの起立・歩行・姿勢安定性）で改善，4：眼球運動症状・5：四肢運動症状（固縮・指タップ・手の失行・震顫）は進行した．QOLは（9回目）7例中4例が改善した．【考察】PSPへの鍼治療介入により歩行機能は軽度改善（改善率14～16%）した．これは先行研究のパーキンソン病の効果より劣った．PSPRS-J総得点の平均値では効果はなかった．しかし，PSP自然感研究で総得点は月平均1点増加するとされ，鍼治療介入期間の進行を止めたとも見做せる．下位項目では，精神症状と起立や歩行，姿勢など体幹と下肢の運動症状で改善を示し，それに対して眼球運動や上肢機能では進行した．即ち，PSPでは鍼治療の効果が身体部位や症状で異なった．QOLの改善から本療法は患者に支持されたと言えよう．【結論】PSPに対する鍼治療効果は限定的であった．しかし，PSPに有効な治療法がない現在，鍼治療は補完医療として試みるべき価値のある技術と考える．

P(3)-192
Lee Silverman Voice Treatmentの治療効果＜パーキンソン病と多系統萎縮症での比較＞

[1]独立行政法人国立病院機構相模原病院リハビリテーション科，[2]独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科，[3]さがみリハビリテーション病院リハビリテーション科
池山順子[1]，公文　彩[2]，市川　勝[3]，渡邊和裕[3]，木脇　悟[1]，
丸谷龍思[1]，横山照夫[2]，堀内恵美子[2]，長谷川一子[2]

【目的】パーキンソン病（PD）に起因する運動低下性Dysarthriaに有効とされるLee Silverman Voice Treatment（LSVT）を，多系統萎縮症（MSA）患者に実施する機会を得たので，その効果についてPD患者と比較し，考察を加え報告する．
【方法】当院に入院中で，LSVTの実施が可能であった患者8名を対象とし，内訳はPD群5例（男性3名，女性2名，平均75.3±8.4歳，Hoehn-Yahr重症度分類（中央値）4）およびMSA群3例（女性3名，71.3±3.3歳）である．週5回，1か月にわたり言語聴覚士（ST）がLSVTを実施．評価指標として介入前後に発声持続時間（MPT）・母音発声時音圧（dBSPL）・発話明瞭度を測定した．これらのデータをを統計学的に検討するとともに，コミュニケーションに対する患者自身の思いをSTが聴取し，質的な分析を行った．
【結果】LSVT実施前後において，全体ではMPTが平均3.1→5.4秒，母音発声時音圧が平均15.6→33.0dBSPLと有意に改善しており（p<0.01），また発話明瞭度（中央値）も4→3へと変化が得られた．疾患ごとの検討では，PD群でMPTは3.8→6.6秒，母音発声時音圧は20.6→40.8dBSPL，発話明瞭度は4→3に改善しており，一方のMSA群ではMPTが1.9→3.5秒，母音発声時音圧は7.3→20.0dBSPL，発話明瞭度は5→4に改善した．これら各種指標に対するLSVTの効果の大きさについて，2群間に有意な差は認められなかった．また，患者からはコミュニケーションに対する意欲的かつ前向きな発言が聞かれるようになった．
【考察・まとめ】LSVTはPDだけでなくMSAにも有効であり，その効果は発話明瞭度とともに心理社会的な側面にも影響を及ぼしうる可能性が示唆された．一方，両群間における訓練効果に有意差は認められなかった点については，今後症例数を増やしてのさらなる検討が必要であるものと考えられた．

P(3)-193
神経有棘赤血球症に対する外科的治療

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都立神経病院脳神経外科
横地房子[1]，谷口　真[2]，沖山亮一[1]，川崎　隆[2]，磯尾綾子[2]，
大迫美穂[1]

【目的】神経有棘赤血球症（NA）は末梢血中に有棘赤血球を認める常染色体劣性遺伝性疾患で，コレア，バリスム，ジストニアなど種々の不随意運動や自咬症を合併し，薬剤抵抗性難治性疾患である．我々はNA患者に対して両側淡蒼球内節破壊術（PVP）あるいは両側淡蒼球内節刺激術（GPi DBS）を施行し，臨床効果や破壊・刺激部位について検討したので報告する．【方法】患者4例（A-D），男性，手術時平均39才，発症時平均32才．初発症状は動作緩慢，コレア，てんかんであった．全例で末梢血中に有棘赤血球を認め，3例は遺伝子検査でchorea-acanthocytosisが確定した．2例に2期的PVPを，2例に1期的GPi DBSを行った．不随意運動の評価として表面筋電図検査およびUHDRSを用い，術前後に神経学的・神経心理学的検査を施行した．【結果】(1) PVP例（A，B）．A例は咬舌や体幹不随意運動が軽減したが十分ではなかった． MRI上破壊巣が小さく，かつ点在していた．術後3ヶ月で自殺による死亡．A例の臨床結果を踏まえてB例ではGPi腹側に十分な破壊巣を作成した．激しい不随意運動は消失し，食事やつかまり歩行が出来るようになった．(2) GPi DBS例（C，D）．咬舌による貧血を来したC例は術後咬舌，体幹・頚部不随意運動が消失し，屋内ADLが自立した．D例は術後体幹不随意運動が残存した．術後MRIで最下部コンタクトがGPiより下部に位置していたため，刺激部位を補正して不随意運動が消失した．(3) UHDRS（サブスコア11，12）は術前16-33，3ヶ月後1-17，6ヶ月後1-0であった．【結論および考察】NAにおいて認める不随意運動はGPi破壊あるいは刺激で消失するが，その改善は破壊部位や刺激部位と関連した．

P(3)-194
神経・筋疾患でのCVポート使用例の検討

[1]国立病院機構南岡山医療センター臨床研究部（神経内科），[2]国立病院機構南岡山医療センター神経内科
坂井研一[1]，長尾茂人[2]，田中義人[2]，原口　俊[2]，田邊康之[2]，
辻　拓司[2]，信國圭吾[2]，井原雄悦[1]

【目的】近年，神経・筋疾患による嚥下障害を有する症例に対し経管栄養や胃婁造設術が施行されることが多い．しかし経管栄養後にもイレウスなどをきたし輸液やCV挿入が必要となる症例も多い．長期にわたり高カロリー輸液が必要となった場合などは少数ではあるがCVポート造設術の適応もある．当院での神経・筋疾患患者でCVポート造設術を施行した患者について検討した．
【方法】対象は平成18年4月より23年3月までに当院でCVポート造設術を行った神経・筋疾患（脳血管障害を除く）．CVポート造設術を施行した理由，ポート留置期間，抜去時の理由などを検討した．
【結果】患者8名で計14回の造設術がおこなわれた．施行時平均年齢53.6歳（33-82歳）．疾患はALS 2名，CIDP 2名とMSA，SCD，MyD，ハンチントン病，水頭症が各1名であった．造設は発症後，平均8.4年であり理由は全例イレウスによるものであった．原疾患がALSにおいても末期にはイレウスをきたしCVポートが必要な症例がある．1回の留置期間は平均312日（43日-954日）であり，針がポートに正確に入っておらず輸液が皮下に漏れたため短期で抜去した例もあるが，抜去の理由は感染によるものが多かった．
【考察】栄養の投与経路として神経・筋疾患では消化管機能が残ることから胃瘻造設が選ばれることが多い．しかし末期になって自律神経障害が目立つことなどによりイレウスが生じて，静脈栄養を選択せざるを得ない症例がある．CVポートは化学療法や消化器疾患の在宅療法に汎用されるが，神経・筋疾患での使用報告は少数である．しかし，神経・筋疾患においても感染のリスクはあるが長期生存のため有用な選択枝として考えられた．

P(3)-195
指タッピング変動は脊髄小脳変性症における小脳性運動失調やリハビリテーション転帰のマーカーとなるか？

[1]森之宮病院神経内科，[2]名古屋大学神経内科，[3]日立製作所基礎研，[4]刀根山病院神経内科
畠中めぐみ[1]，服部憲明[1]，三原雅史[1]，河野悌司[1]，
日野太郎[1]，矢倉　一[1]，宮井一郎[1]，伊藤瑞規[2]，祖父江元[2]，
神鳥明彦[3]，佐古田三郎[4]

【目的】我々は脊髄小脳変性症（SCD）に対する短期集中リハビリテーション（リハ）効果が約半年持続することを報告した．対象症例において連続手指タップ運動における変動が小脳失調の重症度やリハ転帰のバイオマーカーとなりうるか検討する．
【対象】小脳症状を主徴とした脊髄小脳変性症42名（SCA6/SCA31/idiopathic＝20/6/16，男/女＝22/20，平均63±11歳，平均罹病期間10±6年，全例右利き）
【方法】入院時にタッピング計測装置を用いて，30秒間の利き手，非利き手の手指（母指示指）タップ運動をそれぞれ目視下，非目視下，暗算負荷下で測定した．タッピングは安定坐位で両手を膝上におき自己ペース下でなるべく速く大きく施行するよう指示した．1日2時間×4週間の入院リハ前後および4，12，24週間後に，小脳性運動失調重症度としてScale for the Assessment and Rating of Ataxia（SARA），能力障害としてFunctional Independence Measure運動スコア（mFIM）を測定した．タップ周波数と振幅の各変動係数（CV）を求め，これらの転帰指標との相関を解析した．
【結果】目視下の非利き手タップ周波数CVがリハ前のSARA（r=0.389，p<0.05）およびmFIM（r=-0.381，p<0.05），リハ介入後のSARA（r=0.520，p<0.001）およびmFIM（r=-0.456，p<0.005）と有意な相関を認めた．またリハ介入後のSARA改善率（IR：%gain/baseline）も目視下の非利き手タップ周波数CVと有意な相関を示した（r=-0.345，p<0.05）．SARAやmFIMはリハ終了後24週にはリハ前のレベルまで悪化する傾向がみられたが，非目視下の非利き手タップ振幅CVがリハ後4週（r=-0.409，p<0.01），12週（r=-0.332，p<0.05）および24週（r=-0.321，p<0.05）のSARAと有意な相関を示した．利き手タップや手暗算負荷下のCVでは一定の傾向は認めなかった．
【考察】指タッピングの時間的・空間的変動は小脳性運動失調の重症度やリハ転帰と関連していた．しかし，タップの難易度や解析指標によってバイオマーカーとしての意義は変動することも示唆された．

P(3)-196
地方在住の神経難病患者へのリハ指導の試み

[1]滋賀県立成人病センターリハビリテーション科，[2]長浜赤十字病院神経内科
中馬孝容[1]，平居昭紀[2]

【目的】中枢神経変性疾患は進行性疾患であり，各患者の機能維持，ADLの維持，QOLの維持・向上を目的とした，適切なリハビリテーション（リハ）は必要である．しかし，人的資源の少ない地域ではリハ訓練の機会は限られている．今回，中枢神経難病患者を中心にリハ専門相談事業を行い，リハ指導および生活指導を行う機会を得た．その内容について分析および検討を行った．
【方法】対象は湖北管内の神経難病患者で相談事業に参加した49名である．男性は24名，女性は25名であった．患者に「今，最も困っていること」について伺い，診察を行った上で訓練指導等を行った．
【結果】対象疾患はパーキンソン病（PD）（27名），脊髄小脳変性症（SCD）（10名），運動ニューロン疾患（MND）（5名）等で，平均年齢は64.0±12.2歳であった．患者が「最も困っていること」は，「歩行障害」に関することが最も多く，次いで「適切なリハ指導」であった．PD，SCD，MNDに関して各々検討したところ，PDとSCDでは「歩行障害」に関することが最も多かったが，MNDでは「適切な訓練指導」が最も多かった．リハ指導に関して，PDでは，体幹筋に関する指導が最も多く，SCDでは筋力増強に関して，MNDでは呼吸リハに関しての指導が多かった．
【考察】今回は1回のみの指導ということもあり，最も困っていることについて質問し，診察を行いながら，現時点で必要な訓練指導，生活指導を行った．一人の患者に約30分の時間をとり，体幹・下肢の筋力増強訓練，歩行指導，構音訓練，呼吸リハ，嚥下訓練等を行ったが，その効果判定は行えていない．定期的なリハ専門家による患者の評価を行い，患者のニーズを踏まえ，必要な訓練指導，生活指導を行うことは，患者のADLおよびQOLの維持するためにも重要と推測された．また，相談事業は一方通行にならないよう，個々の患者からフィードバックが可能なネットワークの構築が必要であると考えられた．

P(3)-197
iPad2を用いたチームケアシステムによる在宅診療支援の試み

[1]NHOまつもと医療センター中信松本病院神経内科，[2]信州大学難病診療センター，[3]信州大学総合遠隔診療室
武井洋一[1]，腰原啓史[1]，小口賢哉[1]，大原慎司[1]，中村昭則[2]，
滝沢正臣[3]

【目的】在宅療養を行っている患者の診療情報が，主治医のいる病院，かかりつけ医，訪問看護，訪問リハビリテーションの間で十分に共有できず，施設間での連携が困難である現状を解決し，よりよい在宅療養の実現を目指すことを目的とする．【方法】在宅患者の往診情報や訪問看護情報など，紙ベースでの情報を電子化し，関係医療者間での情報共有が容易となるかを検証する．タブレット端末であるiPad2をベースとした在宅患者情報システム（チームケアシステム）を用いて，患者・家族から同意が得られた2名の神経難病患者に，このシステムを導入した．【結果】患者1は経過10年の多系統萎縮症（MSA-C）男性患者．気管切開，胃瘻，膀胱留置カテーテルあり．チームケアシステム導入時より，介護者である妻がiPad2への入力を行なっている．患者2は経過4年の多系統萎縮症（MSA-C）男性患者で，車椅子移動，膀胱留置カテーテルを使用している．やはり介護者は妻で，iPad2への入力も主に妻が行なっている．導入後は大きなトラブルもなく，訪問看護師，訪問リハビリの情報も得ることができた．患者・家族によるレスパイトの予定等，患者日記等への記入内容についても日々確認することができ，患者連絡に対する返信も問題なく施行できた．【結論】携帯端末を利用することにより，患者に関わるすべての職種で情報を共有できる点は，大きな利点である．また患者家族の在宅療養の不安を和らげ，安心感を与えることで，結果的に病院から在宅に移行する患者を増やすことが可能になると考えられた．現在，このチームケアシステムは少数のチームによる実証実験段階であるが，迅速な情報共有が容易となり，患者，家族が安心感をもって，一貫性のある在宅療養を行える点で，将来性のあるシステムと思われる．

P(3)-198
多系統萎縮症（MSA）患者とその介護者における抑うつ気分の検討

産業医科大学神経内科
中川悠子，魚住武則，辻　貞俊

【目的】多系統萎縮症（MSA）患者とその介護者の抑うつ気分を，質問紙を使用して評価し，患者の臨床症状との関連について検討した．【対象・方法】MSA患者17名（男性6名，女性11名）とその介護者17名（男性9名，女性8名）を対象とした．抑うつ気分は日本版Beck Depression Inventory-II（BDI-II），患者の臨床症状はunified MSA rating scale（UMSARS），介護者の介護負担はZarit介護負担尺度日本語版（J-ZBI）を使用して評価した．【結果】MSA患者のBDI-II得点の平均（±SD）は15.4（±12.0）点で，17点以上の抑うつ気分があると考えられる患者は7名（43.8%）だった．UMSARS Part IV（Global Disability Scale）が2-3の軽症群7名と4-5の重症群10名に分類したところ，重症群の患者の方が有意にBDI-II得点が高かった（p<0.05）．一方，介護者のBDI-II得点の平均（±SD）は9.8（±6.7）点だった．17点以上の抑うつ気分があると考えられる介護者は3名（18.8%）だった．介護者のBDI-II得点と患者のBDI-II得点やUMSARS得点とは相関がなかった．【結論】MSA患者の4割以上に抑うつ気分がみられたことから，MSA患者には身体面だけではなく精神面についてもフォローが必要と考えられた．また介護者においても患者の臨床症状の程度に関係なく抑うつ気分がみられることがあり，注意が必要と考えられた．

P(3)-199
オントロジー工学の神経内科領域への適用の試み

[1]東京大学医学部附属病院神経内科，[2]東京大学大学院医学系研究科，[3]大阪大学産業科学研究所
寺田さとみ[1]，今井　健[2]，林　俊宏[1]，辻　省次[1]，
古崎晃司[3]，溝口理一郎[3]，大江和彦[2]

【目的】現在診療情報の電子的な蓄積が進むなか，これを診断・治療支援，統計や臨床研究，教育などへ2次利用するためには，計算機が電子カルテなどの文中にある用語の意味関係を扱う技術が必須である．この実現手法として，近年「概念定義を概念同士の意味関係を使って記述した体系（以下オントロジー）」が注目されている．本研究ではオントロジー工学の考え方に基づき神経内科疾患の概念記述を行い，その応用可能性を検討する．【方法】本研究では疾患を「心身に起こる異常状態の因果連鎖の総体である」と捉え，神経内科疾患（416疾患）の概念を記述した．また代表的な7疾患につき，既存の臨床医学オントロジーであるSNOMED-CTと記述内容や機能を比較し，利点や問題点を考察した．【結果】SNOMED-CTでは概念の記述内容が不十分，オントロジー記述方式上の不整合あり，という問題点が存在した．今回構築した神経内科オントロジーは，ロール・ロールホルダーの導入により上記不整合を解決すると共に，後の原因結果推論に必要な豊富な因果連鎖を記述している（疾患概念を構成する特性数，それらの間の因果リンク数，因果連鎖最大ステップ数は，各々SNOMED-CTの7倍，25倍，6倍）．一方で，現時点で因果関係の明らかでない病理所見の記述に工夫が必要，異常状態と発生部位との関係記述が不十分で神経局在症状が表現できていない，などの問題点が存在した．【結論】本神経内科オントロジーは，オントロジーとしての整合性・因果連鎖記述の充実という点で既存のリソースよりも優れており，今後の診断支援，原因推定・病状進行予測などへの応用に有用である．今後の課題として，それぞれの病巣部位による神経局在症状の情報を盛り込むために，現在別に作成されている解剖オントロジーとの連動が望まれ，さらに因果関係の強弱，病態の時系列的遷移や遺伝子情報の反映も重要と考えられる．

P(3)-200
びまん性レビー小体病純粋型（DLBD pure form）の臨床病理学的再検討

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学医学部付属越谷病院脳神経内科
城　崇之[1]，高梨雅史[1]，板谷昌子[1]，森　秀生[2]，服部信孝[1]

【目的】Braakの Lewy 小体の仮説の発表以来，Lewy 小体病という考えから Lewy 小体自体の病的意義が注目されている．今回我々は純粋な Lewy 小体病を象徴する特徴的な病理所見を示す小坂の報告した DLBD　pure form について改めて Lewy pathology（LP）と Alzheimer pathology（AP）について臨床病理学的に検討をした．
【方法】パーキンソンニズムが先行しその後認知症を合併した患者10名の臨床データを解析するとともに剖検脳よりパラフィン包埋切片を作成し，各々αシヌクレイン，アミロイドβ，リン酸化タウの免疫染色を行った．
【結果】10名中7名は limbic から neo cortical レベルの LP とともに neo cortex にも及ぶ AP が認められたが，3名は同程度の LP は認めたものの AP についてはアミロイド，タウいずれもないかあっても一部に極軽微なものを認める pure　form の特徴を呈していた．これらの3名はパーキンソニズムに続いて認知症よりも治療困難な妄想，幻聴などの DLB の精神症状とはやや非典型的な要素が強く見られた．
【考察】欧米では DLB での AP が認知機能に対して重視される傾向があるが，LP のみを呈する DLBD pure form の症例は一般的な DLB，PDD とは異なり精神症状が強く前景に立つ特徴が見られ Lewy 小体病の中の特殊なタイプとして検討する必要性がある．また，これらを1980年代にすでに Lewy 小体病として分類報告をしていた小坂の先見性は特筆される．

P(3)-201
臨床的にレビー小体型認知症（DLB）と診断した症例の神経病理学的検討

[1]中野総合病院神経内科，[2]東京都医学総合研究所脳病理形態研究室，[3]中野総合病院病理，[4]東京医科歯科大病理
融　衆太[1]，内原俊記[2]，阿部圭輔[1]，大原麻耶[1]，小林高義[1]，
廣川勝幾[3]，北川昌伸[4]

【目的】DLB 診断例の神経病理学的検討を行う．
【対象】当科で臨床的に DLB と診断し，剖検を行った5症例．年齢は75–94歳．
【方法】臨床的に DLB の診断基準をみたす症例の臨床症状，画像検査，神経病理学的について比較検討する．
【結果】病理学的診断としては，DLB1例，DLB＋タウ陽性 balloned neuron＋嗜銀顆粒＋進行性核上性麻痺1例，アルツハイマー病（AD）2例，DLB＋AD 1例であった．病理学的に Lewy　pathology を呈した2例で MIBG 心筋シンチグラフィーでの集積低下を認めた．これら2例では心臓交感神経の脱落がみられた．脳 MRI 上は，Alzheimer　pathology を呈した3例で海馬の萎縮がより強く見られた．臨床症状からは両者を鑑別するのは困難であった．
【考察】DLB と臨床診断される例にはシヌクレイン沈着を伴うものと伴わないものが含まれていた．臨床的鑑別の困難な DLB でも心臓交感神経の脱落はシヌクレイン沈着に関連している可能性があり，MIBG の取り込み低下を通して，シヌクレイン沈着の存在は臨床的にとらえられる可能性がある．DLB の臨床診断基準には限界があり，MIBG 心筋シンチグラフィーや脳 MRI は診断の補助に有用であると考えた．

P(3)-202
多系統萎縮症の病理におけるオートファジー・ライソゾーム系の関与

[1]群馬大学病院神経内科，[2]群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座，[3]老年病研究所附属病院
牧岡幸樹[1]，山崎恒夫[2]，高玉真光[3]，岡本幸市[1]

【目的】近年，様々な神経変性疾患においては蛋白分解システムの一つであるオートファジー・ライソゾーム系の異常が存在することが報告されている．一方で多系統萎縮症（MSA）はαシヌクレインが oligodendroglia に蓄積した封入体（GCI）を病理学的な特徴とする神経変性疾患として知られているが，蛋白分解システムの異常についての報告は少なく，オートファジー・ライソゾーム系の関与について検討した報告はない．そこで MSA におけるオートファジー・ライソゾーム系の関与について免疫組織学的手法を用い検討を行う．【方法】MSA9例，非神経変性疾患（コントロール）5例の剖検例の橋のホルマリン固定パラフィン包埋切片をライソゾーム関連蛋白(LAMP1，LAMP2，Cathepsin　D，HEXA)，オートファゴソーム関連蛋白（LC3）に対する抗体を用いて免疫組織学的検討を行った．【結果】ライソゾーム関連蛋白に対する4つの抗体を用いた検討でコントロールでは一つの細胞内に数個の小さな顆粒状のライソゾーム関連蛋白陽性構造物を認めるのみであった．一方 MSA においてはライソゾーム関連蛋白に対する染色性も強く，その陽性面積はコントロールと比較し有意差を持って増加していた．また，ライソゾーム関連蛋白陽性細胞はαシヌクレイン陰性で，CD68陽性のものが多くみられ，主に microglia で lysosome は活性化しているものと思われた．オートファゴソーム関連蛋白（LC3）に対する抗体による検討では，MSA において LC3陽性細胞もみられαシヌクレインと共局在していた．【考察】MSA では主には microglia においてライソゾームが活性化しており，ライソゾーム関連蛋白陽性構造物はその形態も変化していた．また，オートファゴソーム関連タンパク（LC3）陽性細胞も見られ，αシヌクレインと共局在することから MSA の病理にオートファジー・ライソゾーム系が何らかの影響を及ぼしているものと考えられた．

P(3)-203
21.1T　MRI による固定脳標本の評価：α-シヌクレオパチーおよびタウオパチー

[1]Mayo Clinic Florida Department of Neurology, [2]Department of Pathology and Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA., [3]National High Magnetic Field Laboratory, The Florida State University, Tallahassee, FL, USA., [4]Center of Neurology, Department of Neurodegeneration and Hertie Institute of Clinical Brain Research, University of Tubingen, Germany.
藤岡伸助[1]，Melissa Murray[2]，Parastou Foroutan[3]，
Katherine Schweitzer[4]，Dennis Dickson[2]，Samuel Grant[3]，
Zbigniew Wszolek[1]

【目的】α-シヌクレオパチー，タウオパチーおよび正常対照症例間の MRI の信号雑音比（SNR）の相違を定量的に評価し，また Prussian　blue 染色を用いて，その相違における Fe3+沈着の役割を検討する．
【方法】年齢と性別を合わせた合計20症例の固定脳標本を用いた．症例は17例のα-シヌクレオパチー，13例のタウオパチー，そして9例の正常対照例である．淡蒼球と被殻を含む大脳基底核と，黒質と大脳脚を含む中脳を剖検脳から採取して使用した．MRI による評価は T2強調画像と T2＊強調画像を用いた．MRI 評価後に検体をパラフィンで固定，5μm 厚でスライスし，Fe3+の検出を目的とする Prussian blue 染色を行った．またミクログリアの評価のため Iba-1染色も行った．
【結果】α-シヌクレオパチーは，T2＊強調画像では黒質においてタウオパチーおよび正常対照例より SNR が有意に低く，T2強調画像では同部位で正常対照例より SNR が低い傾向にあった．またα-シヌクレオパチーは，T2強調画像で大脳脚において症状対照例より SNR が有意に低かった．大脳基底核に関しては，3群間で画像的に有意な相違は認められなかった．病理評価との関係においては，黒質での T2　＊低信号は Prussian　blue 染色との相関はなく，大脳脚における T2低信号は Iba-1との相関が認められた．
【考察】MRI の評価では3群間でいくつかの相違が認められたものの，MRI 所見と Prussian　blue の染色性の間に良好な相関は得られなかった．これは，組織内における鉄の存在形態，あるいはフェリチン，マンガン，銅など，鉄以外の常磁性の物質が信号強度と緩和時間に影響している可能性が考えられる．また用いた病理学的手法が T2および T2＊強調画像で検出された組織中の全ての鉄を検出できるほど十分な感度を持たない可能性も否定できない．

P(3)-204
進行性核上性麻痺の Richardson 症候群と parkinsonism の臨床病理学的検討

[1]国立精神・神経医療研究センター臨床検査部，[2]国立精神・神経医療研究センター神経内科，[3]都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク，[4]国立精神・神経医療研究センター精神科
齊藤祐子[1]，塩谷彩子[1]，池田謙輔[2]，野上　茜[3]，村田美穂[2]，
有馬邦正[4]，村山繁雄[3]

【目的】病理で確定診断のついた進行性核上性麻痺（以下 PSP）について，Williams らが提唱した亜型である，PSP Richardson 症候群（PSP-RS）と PSP　parkinsonism（PSP-P）を抽出し，その特徴を明らかにする．【対象】高齢者専門病院（A 施設）連続剖検例820例，精神・神経疾患専門病院（B 施設）連続剖検例944例の中から神経病理学的に PSP と診断された症例を抽出．【方法】パラフィン包埋切片につき通常染色に加え，ガリアス染色，抗リン酸化タウ抗体，抗3/4リピートタウ特異抗体等の免疫染色を施行し，再評価を行った．後方視的に，病歴，画像，バイオマーカーの検討を行った．【結果】病理診断 PSP 例は，A 施設，B 施設，それぞれ17例，22例あった．平均年齢はそれぞれ80.3歳，72.3歳，男女比はそれぞれ15：2，15：7，発症平均年齢は73.9歳，64.3歳であった．死亡時の亜型では A 施設では PSP-RS 8例，PSP-P 2例であった．B 施設では PSP-RS は14例で，PSP-P はなかった．PSP-RS の平均年齢は73歳，PSP-P は88.5歳であった．抗パ剤は PSP-RS でも投与された14例中4例で効果があり，5例でやや効果を認めた．画像では MRI 矢状断での中脳被害/橋面積比が PSP-RS と PSP-P で診断のポイントとなった．ブドウ糖代謝の PET，ドパミン系 PET 所見も有用であった．髄液中のリン酸化タウ軽度上昇が PSP-RS でみられたが，例数が限られていた．MIBG 心筋シンチは PSP-RS でも低下例があった．病理学的には PSP-RS では PSP-P と比べて脳幹，小脳，皮質病変が高度であった．PSP では年齢に比し，レビー小体病理を27％と高率に伴っていた．【結論】PSP-P は病理学的に病変が軽く，形態画像上鑑別困難な傾向がある．レビー小体病理の合併もあり，MIBG 心筋シンチのみでの鑑別も難しい．ブドウ糖代謝とドパミン系 PET は鑑別に貢献し得る．疾患像の施設間差も明らかであり，多施設共同での検討が必要と考えられた．剖検診断と髄液バイオマーカーの比較は今後の課題である．

P(3)-205

進行性核上性麻痺の早期病変―進行性核上性麻痺の prodromal stage は病理学的に捉えられるか―

[1]東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク，[2]日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門），[3]国立精神神経医療研究センター病院臨床検査部
野上　茜[1]，山崎峰雄[2]，齊藤祐子[3]，伊藤慎治[1]，
舟辺さやか[1]，初田裕幸[1]，高尾昌樹[1]，片山泰朗[2]，村山繁雄[1]

【目的】当施設の進行性核上性麻痺（PSP）例の臨床病理学的検討の結果から，PSP 病理変化は，神経原線維変化（NFT）やα-シヌクレイン陽性構造物と同様に，加齢に伴い連続的に変化する老年性変化として捉えられる可能性が示された．そこで，当施設連続剖検例における「PSP 早期病変」と考えられる症例を抽出し，その神経病理学的特徴を検討する．
【方法】抗リン酸化タウ抗体による免疫染色で中脳をスクリーニングし，タウ陽性構造物（NPT，プレタングル（PT），タウ陽性突起）を認めた症例に対して，さらに淡蒼球，視床下核，小脳歯状核，下オリーブ核を抗リン酸化タウ抗体で免疫染色した．上記のいずれかにタウ陽性構造物を認めるものの，NINDS の PSP 診断基準を満たさない症例を「PSP 早期病変」と定義し，抗リン酸化タウ抗体の免疫染色で観察される「PSP 型変化」の分布や程度を評価した．
【結果】24例において「PSP 型変化」を認めた．中脳，淡蒼球，小脳歯状核は全例で評価し，視床下核は22例，下オリーブ核は23例で評価した．
(1) NFT：24例全例で中脳において NFT，PT を認めた．視床下核21例（95%），淡蒼球19例（79%），小脳歯状核21例（88%），下オリーブ核18例（78%）に認めたが，検討部位にまたは2個の NFT・PT のみの軽微例を除外すると，中脳23例（95%），視床下核16例（73%）を認めたのに対して，淡蒼球14例（58%），小脳歯状核10例（42%），下オリーブ核10例（43%）であった．
(2) Tuft shaped astrocytes（TA）：中脳8例，視床下核3例，淡蒼球10例，小脳歯状核3例，下オリーブ核3例に認めた．
【考察】TA は淡蒼球で多く観察されたが，いずれの部位でも頻度は高くはなかった．一方，NFT はいずれの部位でも高頻度で観察され，とくに中脳・視床下核で高率に認められた．「PSP 早期病変」においては，中脳・視床下核の評価，とくに NFT が重要である可能性が示された．

P(3)-206

進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症の臨床病理学的検討―亜分類との対応

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，[3]国立精神・神経医療研究センター病院精神科，[4]東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
池田謙輔[1]，塩谷彩子[2]，有馬邦正[3]，村山繁雄[4]，村田美穂[1]，
齊藤祐子[2]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD）の臨床亜分類が提唱されており，神経病理学的差異が問題となっている．PSP，CBD 病理診断例を総合的に検討することで，この問題への検討を試みた．【方法】現在までの，臨床病理学的検索が可能な，PSP 1施設例，CBD 2施設例を対象とした．Hauw ら Dickson らの病理診断基準をそれぞれ用いた．臨床症状より，Williams ら，Litvan らによりそれぞれ提唱された Richardson syndrome（RS）と，corticobasal syndrome（CBS）を抽出，神経病理学的に比較検討した．【結果】病理診断 PSP は22例で，死亡時年齢は平均66.3±8.8歳（49-79歳）．PSP-RS 12例，PSP-CBS 3例であった．病理診断 CBD は11例で，死亡時年齢は平均77.6±4.8歳（69-84歳．CBD-RS 2例，CBD-CBS 3例であった．PSP-CBS について，病歴記載では，非対称性の筋強剛，四肢ジストニア，失行があり，2年以内の転倒はなく，垂直方向眼球運動麻痺と姿勢反射障害はなかった．病理では，neurofibrillary tangle（NFT）と tufted astrocyte の皮質への広がりが，PSP-RS に比べ目立った．CBD-RS は垂直方向眼球運動麻痺と頸部ジストニアを認め，非対称性の失行，皮質性感覚障害，四肢ジストニア，ミオクローヌスはなく，病理では，CBD-CBS に比べ，黒質の神経細胞脱落が高度で，視床下核，小脳歯状核にタウオパチーが目立った．加えて，CBD-RS では中心前回・前頭葉穹隆部にタウオパチーを強く認めた．【結論】PSP と CBD は，神経病理学的病変分布が，臨床症状を規定する可能性を示唆する結果であった．CBD-RS は，既報告と異なり中心前回から前頭葉穹隆部にかけての病変が目立った．両者で完全に乖離する解剖学的部位の同定が，形態画像診断に向けた，今後の課題である．

P(3)-207

進行性核上性麻痺（PSP-PNLA）の臨床病理学的検討―臨床診断に向けて

[1]新潟病院神経内科，[2]国立病院機構新潟病院内科
米持洋介[1]，三吉政道[1]，樋口真也[1]，会田　泉[1]，中島　孝[1]，
高原　誠[2]，小澤哲夫[2]

【目的】Pallido-nigro-luysial atrophy（PNLA）は大変珍しい神経変性疾患であり，PSP の疾患単位の中に存在すると考えられているが，臨床的診断は困難である．歩行障害で発症，約25年の長期経過を有し，剖検にて PSP-PNLA と病理診断された症例の臨床経過と既報告例を検討し，臨床診断が可能か考察した．【結果】症例は死亡時年令81歳女性，家族歴に特記すべきことなし．58歳時，右膝のふるえにて発症．緩徐に進行し，歩行時疲労感・眼球上下転障害・歩行開始時すくみ足・動作緩慢が出現，眼瞼けいれんを伴った．75歳当院入院時にはその他，嚥下障害・発語困難・軽度頸部屈筋強直・上肢筋トーヌス低下・下肢軽度固縮・腱反射消失が見られた．入院後も症状は徐々に進行した．脳 MRI にて前頭側頭葉萎縮・第3脳室拡大を認めた．PSP に特徴的な huming bird sign は当初認めなかったが，その後出現した．眼瞼けいれんに対しては A 型ボツリヌス毒素皮下注が有効であった．頸部後屈は入院時明らかではなかったが，経過とともに徐々に出現した．79歳時より寝たきりとなり，呼吸停止状態で発見され死亡確認した．病理所見は前頭葉・側頭葉の萎縮，淡蒼球・黒質・ルイ体の強い変性・萎縮，タウの蓄積軽度という特徴を有していた．【考察】本例は，Ahmed らが Brain131：2008に報告した PSP-PNLA に臨床病理学的に対応していた．彼らは，PSP 剖検400例中8例において，臨床的に長期経過，病理学的に淡蒼球・黒質・ルイ体の変性・萎縮が見られたものを PSP-PNLA と分類した．本例の臨床的特徴と既報告例を分析し，PNLA を疾患単位として生前に推定できるか検討した．

P(3)-208

大脳皮質基底核変性症35例における臨床病理検討

[1]愛知医科大学病院加齢医科学研究所，[2]福祉村病院神経病理研究所，[3]新潟大学脳研究所神経病理
辰己新水[1]，三室マヤ[1]，岩崎　靖[1]，橋詰良夫[2]，柿田明美[3]，
高橋　均[3]，吉田眞理[1]

【目的】大脳皮質基底核変性症（CBD）は臨床診断が困難である．その精度向上のため，病理診断された CBD での検討が必要とされている．【方法】CBD　35例の臨床病理学的相関を検討した．【結果】平均の発症年齢は63.4歳，罹病期間は5.3年であり，男女比は1：0.6であった．臨床診断は，CBD が12例（34%），PSP が9例（26%）であった．主な臨床型は，Corticobasal syndrome 型，進行性失語型，FTD 型，PSP 型であった（それぞれ32%，3%，32%，26%）．初発症状として多かったものは，パーキンソン症状，失行・筋力低下，認知症・記銘力障害，行動異常であった．垂直性眼球運動障害は60%，発症早期の転倒は11%で認めた．病変部位は，ほぼ全例で黒質の高度変性を認めた．他には大脳皮質・白質，基底核，脳幹被蓋に主要病変を認めた．大脳皮質病変は前頭葉前方，中心溝周辺，弁蓋部にアクセントを認めたほか，全般性に認める症例もあった．それらにはしばしば高度な大脳白質病変を伴った．大脳皮質病変が目立たない症例も一部に認められた（23%）．大脳病変の左右差は49%に認めた．PSP と比較すると視床下核，小脳歯状核病変は軽度だったが，中等度以上の脳幹被蓋病変は34%で認められた．【結論】CBD の臨床病理像のスペクトラムは広く，左右差の乏しい非典型例も多く含まれる．FTD や PSP の鑑別疾患として必ず CBD を挙げ，CBD での特徴（比較的若い発症年齢，大脳皮質・白質病変，全般的な基底核萎縮，核上性眼球麻痺など）を考慮することで臨床診断の精度は向上する可能性がある．

P(3)-209

Corticobasal syndrome の臨床病理学的検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大学脳研究所病理学分野
大内東香[1]，下畑享良[1]，豊島靖子[2]，他田真理[1]，高橋　均[2]，
西澤正豊[1]

【背景】大脳皮質基底核変性症（CBD）以外の変性疾患でも，CBD に似た臨床症候を呈しうることが知られている．このため病理学的な CBD と区別する概念として corticobasal syndrome（CBS）が提唱された．【目的】日本人における CBS 症例の病理学的多様性の有無を明らかにすること，ならびに CBD の臨床診断に重要な臨床症候を明らかにすることを目的とする．【方法】臨床診断が CBS であった症例の病理診断および臨床像を解析する．また病理診断が CBD であった群（CBS-CBD 群）と CBD でなかった群（CBS-非 CBD 群）の臨床像を比較する．さらに CBS に共通する組織学的障害分布を検討する．【結果】対象は11例で，発症年齢は68.5±9.5歳，罹病期間は6.7±3.2年，男女比は7：4であった．病理診断は CBD 3例（27%），PSP 3例（27%），Alzheimer 病3例（27%），非典型的タウオパチー2例（18%）であった．11例中，Boeve らの臨床診断基準（2003）を満たすものは9例（CBD3例，PSP　3例，Alzheimer 病2例，非典型的タウオパチー1例）で，Bak らの診断基準（2008）を満たしたのは2例のみで，CBD は含まれなかった．全 CBS における臨床症候として，症状の左右差や筋強剛を高頻度に認めたが（91%），進行性核上性麻痺で認める垂直性注視麻痺も75%の症例で認めた．CBS-CBD 群と CBS-非 CBD 群の比較では，統計学的有意差を認める臨床症候はなかった．組織学的障害分布は，一次運動野，および補足運動野を含む運動前野が共通して障害されていた．【結論】CBS 日本人例における病理学的多様性を確認した．CBD の診断は臨床症候のみでは難しいものと考えられた．一次運動野や運動前野の障害が，CBS 症状の出現に関与する可能性が考えられた．

P(3)-210

SCA6の原因タンパクである α1A カルシウムチャネルの C 末端断片の細胞内局在と CREB 依存性転写に与える影響

東京医科歯科大学病院神経内科
高橋　真，大林正人，石黒太郎，新美祐介，佐藤　望，
石川欽也，水澤英洋

【背景】脊髄小脳変性症6型（SCA6）は，α1A カルシウムチャネル（$Ca_v2.1$）の C 末側にあるポリグルタミン（polyQ）鎖が伸長し生じるが，その発症機序は不明な点が多い．膜蛋白質である $Ca_v2.1$ の C 末端断片（CTF）は健常者では基本的に細胞質に存在するが，SCA6患者では細胞質内凝集体を形成し，核内にも存在する．【目的】CTF の細胞内局在および凝集体形成が CREB 依存性転写に与える影響とその機序を明らかにし，SCA6の病態を探索する．【方法】我々は以前に作製した核脱出シグナルを付加した polyQ 鎖長の異なる CTF を発現する誘導発現系 PC12細胞株を用いて microarray gene expression 解析，GSEA 解析を行い，CREB に関わる遺伝子発現の変化を検索した．また定量的 RT-PCR を行い，これらの変化が CTF の細胞内局在依存性かどうかを調べた．培養細胞の免疫染色と Western　blotting 解析ならびに SCA6患者小脳組織の免疫染色を行い，凝集体と CREB に関わる転写因子との関係を調べた．【結果と考察】細胞質に CTF を発現させると CREB 標的遺伝子の発現は低下する傾向を認めた．CREB，リン酸化 CREB（P-CREB）は細胞質内 CTF 凝集体と共局在し，核内の CREB，P-CREB の量を減少させた．SCA6患者小脳でも細胞質内凝集体と CREB の共局在を認めた．少なくとも培養細胞では CTF が細胞質に存在する場合に明瞭化していた細胞毒性に CREB 依存性転写活性低下が関係している可能性が示された．【結論】他のポリグルタミン病と異なり，SCA6では「細胞質内」凝集体が CREB，P-CREB と共存し，核内の CREB，P-CREB の減少による CREB の転写抑制を引き起こす可能性が初めて示された．今後 SCA6モデルマウス等でも検証する必要がある．

P(3)-211
Yeast two hybrid 法による Cav2.1チャネル C 末端ドメイン相互作用分子の同定

[1]東京医科歯科大学脳神経病態学，[2]東京医科歯科大学脳統合機能研究センター
海野敏紀[1]，水澤英洋[1]，渡瀬　啓[2]

【目的】脊髄小脳変性症6型（SCA6）は選択的プルキンエ細胞変性を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患で，変異アレルでは $Ca_v2.1$電位依存性カルシウムチャネル遺伝子（*CACNA1A*）の最終エクソン（exon　47）に存在するポリグルタミンをコードする CAG リピートが異常伸長している．最近ポリグルタミン病の発症機構として，変異による分子間相互作用の変化が病態に関与することが報告されており，SCA6においても $Ca_v2.1$チャネル細胞質内 C 末端ドメインを介した相互作用の変化が病態に関係している可能性が高いが，詳細は不明である．そこで，我々は Yeast two hybrid 法を用いて，$Ca_v2.1$ C 末端ドメインと相互作用し，SCA6の病態と関連する分子の同定を試みた．
【方法】ADH1プロモーター下流に，正常 CAG リピート（pGBT-8Q），および伸長 CAG リピート（pGBT-30Q）を有する CACNA1A exon 47遺伝子を繋げたベイトコンストラクトを作製し，Human brain cDNA library をスクリーニングした．
【結果】シナプス関連タンパクなど，5種類の分子が pGBT-8Q および pGBT-30Q で共通して同定された．また，3種類の分子が pGBT-30Q でのみ同定された
【考察】同定された分子の一つである Pin1（peptidylprolyl cis/trans isomerase，NIMA-interacting 1）は，異性化酵素の一つであり，タウの脱リン酸化などに重要な働きをしていることが報告されている．$Ca_v2.1$チャネル C 末端の異性化の程度の変化は，チャネルの高次構造変化を介して，凝集体形成や $Ca_v2.1$と他分子との相互作用に影響を及ぼす可能性が考えられ，現在この点に着目して解析を進めている．

P(3)-212
ポリグルタミン病神経変性に対するモデリングアプローチ

都立神経病院脳神経内科
菅谷慶三，松原四郎

目的）ポリグルタミン病は，責任蛋白質のポリグルタミン鎖が異常伸長することにより疾患を起こし，発症年齢および polyQ 蛋白質凝集体形成能がポリグルタミン鎖の長さに依存性を示すと言う特徴をもつ．この点に着目し蛋白質凝集体形成過程と変性疾患との関係をより明確にしていく目的で，リピート数を軸としてポリグルタミン病の発症年齢および進行度と蛋白質凝集体の関係に対してモデリングアプローチを用い検討した．方法および結果）リスクに基づく stochastic kinetic model よりリピート数と発症年齢との関係およびリピート数と疾患の進行度との関係を回帰分析用い検討した．モデルとして oligomer，protofibiril からなる toxic intermediate 産物の蓄積による細胞障害説に基づく cumulative damage model および重合核重合反応に基づく one-hit model を想定した．cumulative damage model は sigmoidal kinetics で表現され．SCA3においては，発症年齢とリピート数との関係，リピート数と疾患の進行度（pontine tegmentum の atrophy で評価）においても sigmoidal kinetics で表現できる．In vitro におけるポリグルタミン鎖凝集体形成過程は重合核重合反応に従う．重合核重合反応は，2つの過程に分かれ，律速反応である核形成過程（nucleation）と核を鋳型とした効率的な伸長反応からなる．one-hit model は exponential kinetics で表される．ハンチントン病においては，発症年齢とリピート数との関係は，exponential function で表現できる．更にリピート数と疾患の進行度も含めて，ハンチントン病の神経変性過程は，細胞集団における probability of nucleation の時間的分布が神経細胞障害に対するリスクとして働き，凝集体形成は，そのリスクを減ずるという数式モデルにより表現できる．結語）単一な発症機序が想定されていたポリグルタミン病で異なる蛋白質の凝集体形成過程を反映した2つのメカニズムが存在することが示唆された．

P(3)-213
多系統萎縮症患者脳内の封入体における XIAP の蓄積

[1]洛西シミズ病院神経内科，[2]京都大学神経内科
河本恭裕[1]，伊東秀文[2]，猪原匡史[2]，高橋良輔[2]

【目的】XIAP は，内在性のアポトーシス阻害蛋白質で，effector である caspase-3 と caspase-7および initiator である caspase-9の機能を抑制する作用を有している．ミトコンドリア由来のセリンプロテアーゼである HtrA2/Omi は，XIAP のアポトーシス阻害機能を抑制することにより，細胞死を促進することが知られている．我々は，以前の本学会で，多系統萎縮症（MSA）脳内の封入体に HtrA2/Omi が異常に集積していることを報告した．今回我々は，MSA 脳内における XIAP の分布と変化を，免疫組織化学的に検討した．【方法】正常対照7例と MSA10例のホルマリン固定脳より6μm 厚のパラフィン包埋切片を作製した．これらの切片を脱パラフィンした後に，特異的な抗 XIAP ポリクローナル抗体を用いて，ABC 法にて免疫染色を行った．MSA 症例の一部の切片では，XIAP と HtrA2/Omi との蛍光二重標識も施行した．【結果】正常ヒト脳内では，ニューロンの細胞体と突起およびオリゴデンドロサイトを含むグリア細胞に XIAP 免疫活性が観察された．MSA 患者脳内では，残存しているニューロンの染色性は保たれ，反応性アストロサイトも強く染色された．さらに，glial cytoplasmic inclusions（GCIs）と neuronal cytoplasmic inclusions（NCIs）および変性した神経突起にも強い XIAP 免疫活性が認められた．GCIs と NCIs における XIAP と HtrA2/Omi との共存も二重染色法にて確認した．【考察】カスパーゼ活性を阻害することによってアポトーシスを制御している XIAP は，ユビキチンリガーゼ活性も有している．様々な機能を有する XIAP は，MSA 患者脳内の封入体に蓄積し，MSA の病態に関与している可能性がある．

P(3)-214
DNA 修復タンパク質・Ku70はハンチントン病の神経変性を抑制する

[1]東京医科歯科大学・難治疾患研究所，[2]東邦大学，[3]東京大学，[4]マックスデルブルック研究所
田村拓也[1]，曽根雅紀[2]，岩坪　威[3]，田川一彦[1]，
Erich Wanker[4]，岡澤　均[1]

【目的】ハンチントン病は認知症と不随意運動を特徴とする遺伝性脳疾患で，1990年代に原因遺伝子ハンチンチンが発見されているが，神経細胞変性につながる分子メカニズムについては未解明な部分が多く，有効な治療法も確立されていない．我々は，タンパク質相互作用の網羅的解析から，変異型ハンチンチンが DNA 修復タンパク Ku70と結合し病態を引き起こすことをすでに見いだしている．本研究では，この所見を再度検証し将来の治療薬開発の根拠を確かなものにする為に，Ku70補充の病態改善効果をハンチントン病モデルショウジョウバエにおいて検討した．【方法】ショウジョウバエにおいて，眼特異的に Htt exon1 103Q または120Q を発現させると複眼変性が起こる．また，運動ニューロン特異的な Htt exon1 103 Q の発現は寿命の短縮と運動機能低下を引き起こす．これらのモデルショウジエにマウス及びハエ Ku70を発現させ，症状の変化を観察した．また，内在性 Ku70欠損変異の影響を観察した．【結果】マウス Ku70を複眼変性モデルに発現させると，複眼の厚みが20.6±1.5 μm（n＝27）から29.1±2.1　μm（n＝20）に回復した．ハエ Ku70にも同様の効果があった．また，マウス Ku70はモデルハエの寿命の短縮も平均16.4±2.3日（n＝60）から28.8±7.5日（n＝57）へと回復した．一方，内在性 Ku70の欠損変異はヘテロでモデルハエの寿命短縮を平均19.5±5.1日（n＝58）から13.9±4.8日（n＝68）へと促進した．さらに，内在性 Ku70の欠損変異はヘテロまたはホモでモデルハエの運動機能低下を羽化後1-2週間で促進していた．【結論】以上のことから，Ku70をターゲットとする分子標的治療の可能性が高まった．

P(3)-215
ペリー症候群の原因遺伝子産物ダイナクチンの機能解析

[1]順天堂大学脳神経内科，[2]順天堂大学医学部老人性疾患病態・治療研究センター
石川景一[1]，斉木臣二[1]，今道洋子[1]，佐藤栄人[1]，河尻澄宏[1]，
李　元哲[2]，服部信孝[1]

【目的】ペリー症候群は，うつ，無気力，l-dopa 反応性のパーキンソニズム，体重減少，中枢性換気障害を呈す疾患で，1975年に Perry らによって初めて報告された．常染色体優性遺伝形式を呈す稀な疾患で，これまでに本邦からの報告を含む11家系が報告されている．
2009年にペリー症候群の原因遺伝子として第2染色体短腕上にあるダイナクチンタンパク質複合体の p150glued をコードする遺伝子（*DCTN1*）のエクソン2上に変異が同定され，これまで5つの変異（p.G71A，p.G71E，p.G71R，p.T72P，p.Q74P）が報告された．さらにペリー症候群の患者脳病理検索にて，神経細胞質内にダイナクチン凝集体が指摘されている．ペリー症候群の病態解明のため，この変異蛋白によるヒト培養細胞への影響を検討した．
【方法】ヒト培養細胞（HeLa cells）に，GFP tag 付き *DCTN1* の Wild type（WT）とペリー症候群の pathogenic mutation プラスミドを遺伝子導入し，免疫蛍光染色法によりそのダイナクチン蛋白の細胞内局在の違いを検討した．さらに GFP　tag 付き *DCTN1* 導入による細胞毒性を検討するために細胞死を検定した．
【結果】変異蛋白を導入した細胞では，細胞質内に異常凝集体が観察されたが，WT では凝集体は認めなかった．さらに変異ダイナクチンを導入した細胞では有意に細胞死が誘導された．
【考察】ペリー症候群では，ダイナクチン変異タンパク質凝集体による細胞毒性によって神経細胞死が引き起こされていることが，病態に関わっている可能性がある．

P(3)-216
Alexander 病における GFAP 遺伝子変異：promoter 領域の検索

[1]自治医科大学神経内科，[2]山梨大学医学部神経内科
滑川道人[1]，直井為任[1]，迫江公己[1]，本多純子[1]，嶋崎晴雄[1]，
瀧山嘉久[2]，中野今治[1]

【背景】かつてはきわめてまれな疾患と思われていた Alexander 病（AxD）であるが，2001年に AxD の責任遺伝子が *GFAP* であることが判明して以来，報告が相次いでおり，現在までに150例以上の報告がある．ただしほぼ全ての報告例の診断は *GFAP* 遺伝子変異の同定のみでなされている．
現時点では典型的な臨床症状を呈しながらも *GFAP* 遺伝子変異を有さない症例が約1割存在する．その理由として，1）別の遺伝子の異常，2）*GFAP* 遺伝子の exon 内の点変異以外の異常（splicing 異常，promoter 領域の異常，遺伝子の重複など）などの可能性が考えられる．
【目的】*GFAP* 遺伝子の promoter 領域の変異が，AxD の臨床型の修飾因子となりうるか，またそれのみで AxD の疾患責任変異となりうるかを検討する．
【方法】成人型 AxD　11例（A 群），および臨床症状・画像所見は AxD に矛盾はしないが，通常の直接シーケンス法で *GFAP* 遺伝子の exon 内変異が検出できない10例（B 群）において，*GFAP* 遺伝子の promoter 領域の変異の有無を直接シーケンス法で確認した．
【結果】1）A 群では，SNP：rs2070935において A/A：4例，A/C：7例であり，C/C は1例もなかった．
2）B 群では，1例（臨床診断：1次進行型多発性硬化症）において新規の SNPs を2個同定した．いずれも in silico analysis にて転写因子結合に変化を与えると予想される変異であった．
【考察】SNP：rs2070935の日本人における頻度は C：64.05％/A：35.95％とされる（JSNP　database）．C の場合には AP-1結合能が上昇するという報告があり（Bachetti et al, 2010），これに伴って GFAP 翻訳量が増加すると予想される．我々の検討では，乳児型より軽症である成人型には C/C 型が1例も存在せず，この SNP は重症化への modifier である可能性がある．
また B 群で同定された2つの新規の SNP については，今後これが実際に転写因子活性に影響を与えるか否かを，Luciferase assay 法などを用いて検討する予定である．

P(3)-217
アレキサンダー病患者における GFAP プロモーター遺伝子多型解析

[1]京都府立医科大学神経内科，[2]国立病院機構東京病院神経内科，[3]産業医科大学神経内科，[4]名古屋大学神経内科，[5]岐阜大学神経内科，[6]近畿大学神経内科，[7]小倉記念病院神経内科，[8]与謝の海病院神経内科，[9]千葉大学神経内科，[10]国立病院機構沖縄病院神経内科
吉田誠克[1]，水田依久子[1]，栗崎博司[2]，大成圭子[3]，
陸　雄一[4]，林　祐一[5]，鈴木秀和[6]，椎　裕章[7]，藤原康弘[8]，
大原　亮[8]，米津禎宏[9]，末原雅人[10]，中川正法[1]

【目的】GFAP 遺伝子の転写開始部位上流250bp（-250bp）のプロモーター遺伝子多型は GFAP の発現量を変化させることが in vitro の実験で示されており，アレキサンダー病の表現型を修飾する因子の候補とされているが，実際の患者での検討は行われていない．今回われわれはアレキサンダー病患者の GFAP プロモーター遺伝子多型解析を行い，臨床表現型との関連について検討した．【方法】対象は *GFAP* 変異を伴うアレキサンダー病患者9例（延髄・脊髄優位型（2型）5例，中間型（3型）4例）．直接シーケンス法にて GFAP 遺伝子上流約2kb の塩基配列を決定した．さらに-250bp 遺伝子多型において C/A のホモ接合体を認めた症例についてサブクローニング法にてプロモーター遺伝子多型と *GFAP* 変異の遺伝子上の位置関係について検索した．【結果】-250bp 遺伝子多型は4例が C/C，1例が A/A のホモ接合体，4例が C/A のヘテロ接合体であった．ヘテロ接合体症例においては4例中3例で C アレルが *GFAP* 変異と同一遺伝子上に存在したが臨床表現型に関連は認めなかった．また，C/C アレルをもつ症例では歩行不能例が多い傾向にあった．【結論】GFAP プロモーター遺伝子多型がアレキサンダー病の臨床表現型を修飾する可能性はあるが，その影響は *GFAP* 変異と比較すると非常に小さいものと推測する．

P(3)-218
Alexander 病における GFAP 遺伝子変異が細胞内局在に与える影響

自治医科大学神経内科
直井為任，滑川道人，迫江公己，本多純子，嶋崎晴雄，
瀧山嘉久，中野今治

【目的】アレキサンダー病は乳児型・若年型・成人型に分類され，各々特徴的な臨床像を呈する．病理学的には Rosenthal fiber 形成が特徴的で培養細胞においては変異型 GFAP を過剰発現させることで凝集体を形成するが，過剰発現させた野生型においても凝集体の形成がみられる．そのため現状では，野生型と変異型との区別は凝集体を有する細胞の割合で判定しなければならない．我々は GFAP 変異が疾患責任変異か否かを評価するシステムを確立するため，tag の有無による野生型と変異型間の違い，各変異型間における特徴を検討した．【方法】pcDNA3.1 vector に GFAP（α-isoform）の野生型全長を導入し C 末に V5-tag をつけたものとつけない construct を作成した．乳児型・若年型・成人型・及びこれらの type が混合して報告されている変異型は mutagenesis により作成した．これらの construct を GFAP 等の中間径 filament が発現していない培養細胞株（SW13）に導入し，48時間後で各々の細胞内局在を観察，比較検討した．【結果と考察】tag の有無にかかわらず凝集体を有する細胞の割合は乳児型と若年型で多く，成人型では比較的少ない傾向があった．しかし tag（+）では野生型でもわずかながら凝集体形成が観察されたが，tag（-）では凝集体は全くみられなかった．このことから C 末における tag の存在自体が GFAP の filament 形成の障害となり，tag（-）であることが野生型と変異型の違いを観察する上で有用であると考えられた．さらにこのシステムでは，成人型において tag（+）では見られなかった短い特徴的な filament が観察され，変異型間においては GFAP の細胞内局在と臨床像との相関がみられた．培養細胞については他の内在する中間径 filament によって細胞骨格が修飾・補完されるとの報告もあり，内在 vimentin のない SW13細胞が有用であると考えられる．SW13細胞に tag（-）の GFAP を導入する系は，変異が疾患責任変異であるかを評価するよいシステムとなり得る．

P(3)-219
カイコ MnSOD の cDNA クローニングと発現解析

[1]明治薬科大学バイオインフォマティクス，[2]九州大学大学院農学研究院
野島陽水[1]，天竺桂弘子[1]，伴野　豊[2]，佐藤準一[1]

【目的】Manganese superoxide dismutase（MnSOD）は進化を通じて保存され，ミトコンドリアに局在して活性酸素を除去し，抗酸化作用を呈する．MnSOD の機能喪失や発現低下は，酸化ストレスを誘導し神経変性を惹起する．全ゲノム解読が完了したカイコ *Bombyx mori* ではヒト疾患関連遺伝子オルソログを多数有し，様々な自然変異体が樹立されている．本研究では，酸化ストレス誘導性神経変性モデル系を樹立するため，BmMnSOD をクローニングし，発現分布を解析した．【方法・結果】BmMnSOD はヒトと67％の核酸配列相同性を示し，Mn イオン結合ドメインが保存され，mRNA は single isoform（1049 bp）のみ存在し，系統樹では *Drosophila melanogaster* に近接していた．ウエスタンブロットでは，全発育ステージで発現を認め，発現量は中腸とマルピギー管で多く，絹糸腺では少なかった．酸化ストレス脆弱カイコ変異体では，野生型と比較して発現量が有意に低下していた．【結論】BmMnSOD は各発育ステージを通して構成的に発現し，種々の組織に広く分布していたが，酸化ストレス脆弱カイコ変異体では発現低下を認めたことから，抗酸化作用の中核を担っていると考えられた．今後変異体を用いて機能解析を進めていけば，MnSOD を介する神経変性防御機構の解明に役立つと思われる．

P(3)-220
Repeat-primed PCR 法を用いた脊髄小脳失調症31型の遺伝学的臨床検査

[1]千葉大学病院検査部・遺伝子診療部，[2]千葉大学神経内科
澤井　摂[1]，石毛崇之[1]，糸賀　栄[1]，佐藤謙一[1]，金井数明[2]，
宇津野恵美[1]，別府美奈子[1]，桑原　聡[2]，野村文夫[1]

【目的】脊髄小脳失調症31型（SCA31）は，遺伝性脊髄小脳変性症の一病型で，日本人に頻度が高い疾患である．原因は，16番染色体 q22の Brain expressed，associated with NEDD4遺伝子のイントロンへの TGGAA 繰り返し配列の挿入と考えられ，挿入配列の長さが2.8から3.5kb と長いことが知られる．正常群でも，ごく稀に，同じ部位に TGGAA を含まない挿入が認められるため，SCA31の診断には挿入変異に TGGAA の繰り返し配列を確認する必要がある．DNA シークエンシングやサザン・ブロット法が，TGGAA 繰り返し配列の検出に標準的だが，どちらも時間がかかり煩雑な手法のため，臨床検査にはより簡便な方法が必要とされる．本研究では，Repeat-primed PCR 法を用い，SCA31の簡便な遺伝学的臨床検査を確立することを目的とした．【方法】Repeat-primed PCR 法は，SCA31の TGGAA 配列を特異的に認識するプライマーを用い，TGGAA 配列の繰り返し数に応じた様々な長さのフラグメントを作製し，その特徴的な配列依存シグナルを検出する手法である．本研究では，従来の DNA シークエンシングで，SCA31に特有な TGGAA 繰り返し配列を含む長い挿入を確認したサンプルを用い，Repeat-primed PCR 法で検出を試みた．【結果】Repeat-primed PCR 法により，SCA31における TGGAA 繰り返し配列の挿入変異を検出することができた．本手法は，従来行われる，電気泳動やゲルの切り出しが必要な DNA シークエンスと比較して，簡便で短時間での施行が可能であった．【結論】TGGAA 繰り返し配列の挿入変異のある SCA31において，Repeat-primed PCR 法は，遺伝学的臨床検査として有用である．

P(3)-221
脊髄小脳変性症6型と31型合併症例の臨床的特徴について

[1]山鹿中央病院神経内科，[2]城南病院神経内科，[3]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
大森博之[1]，原　暁生[1]，内野　誠[2]，石川欽也[3]

【目的】常染色体優性型の純粋小脳型失調を呈する家系の診察を行った．発症年齢から脊髄小脳変性症31型を第一に疑った．遺伝子検査の結果，患者の一部は6型と31型合併であることが分かったので，報告する．【方法】神経学的所見，頭部 MRI 所見，SARA で評価を行い，インフォームドコンセント後遺伝子検査を依頼した．常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症のうち，MJD，6型の CAG リピート数，31型のインサーションの有無を調べた．【結果】同胞3名は性別が同一であり，就学と就業，婚姻と出産など環境要因には大きな差異はなく，発症年齢はほぼ60歳であり，経過も特記すべき差はなかった．初診時の臨床所見，画像所見，SARA に有意な差は認めなかったが，後に判明した遺伝子検査結果では2名が6型＋31型であり，1名は6型であった．タラチレリン水和物投与により，3名とも言語障害，歩行障害の明らかな改善を認め，効果の差は明らかでなかった．一方，母方の従兄弟に関し，発症者1名は31型であり，未発症者はいずれも陰性であった．31型の1名は発症が約60歳であり，言語障害と歩行障害の進行が明らかに前記3名より速く，初診時の臨床所見，SARA も重症であった．タラチレリン水和物投与により言語障害改善を多少認めた程度であった．【考察】発症した同胞3名の母親は50歳位から喋りにくさ，歩きにくさを生じ，63歳頃から立位保持困難となり，炊事の際は冷蔵庫に寄りかかるか，つかまりながらであったと伺っており，亡父が健常であったことから遺伝は母親由来と推定される．少数例の検討であり，断定的なことは言えないが，6型の場合は31型が加わっても臨床症状にあまり変化を与えないこと，31型の場合は6型が加わることで臨床症状が軽く，6型と差がないように見えることは何らかの相互作用をうかがわせる．今後家系調査を進め，病態解析に臨みたい．

P(3)-222
新規脊髄小脳変性症6型モデルマウス小脳の網羅的遺伝子発現解析

[1]東京医科歯科大学脳統合機能研究センター，[2]東京医科歯科大学システム情報生物学，[3]東京医科歯科大学大学院脳神経病態学，[4]東京医科歯科大学病院脳統合機能研究センター
相川知徳[1]，茂櫛　薫[2]，飯島久美子[2]，海野敏紀[3]，
田中　博[2]，水澤英洋[3]，渡瀬　啓[4]

【目的】脊髄小脳変性症6型（SCA6）は，本邦に多い常染色体優性遺伝性神経変性疾患で病理学的には選択的プルキンエ細胞（PC）変性を特徴とする．*SCA6* 遺伝子は P/Q 型電位依存性 Ca^{2+} チャネルを構成する Cav2.1サブユニットをコードし，変異アレルではポリグルタミン鎖をコードする CAG リピートが異常に伸長している．SCA6分子病態として toxic gain of function 機構が考えられ，他のポリグルタミン病と同様に遺伝子発現異常の可能性があるが詳細は不明である．ここでは Cav2.1エクソン47にスプライス変異と伸長 CAG リピートを有し，生後5週より進行性 PC 変性を発症する新規 SCA6ノックインマウスモデル *Sca6* MPI^{118Q} KI マウスを用いて網羅的遺伝子発現解析を行い，SCA6の初期病態と関連する分子パスウェイの解明を試みた．【方法】6週齢 $MPI^{118Q/118Q}$ マウスと同腹野生型マウス各3個体の小脳 mRNA を抽出し，マイクロアレイ解析を行った．特に変動の程度が大きい遺伝子について qRT-PCR を行い再検証し，さらに5週齢 $MPI^{118Q/118Q}$ マウス小脳 RNA を用いた qRT-PCR 解析で，絞り込みを行った．【結果】6週齢 $MPI^{118Q/118Q}$ マウスでのみ有意に変動した遺伝子総数は亢進521，抑制493であった．qRT-PCR 解析を行った多くの遺伝子についてその変化を再検証できた．解析した中でも Fold change>1.2の遺伝子の割合は6週齢で45％となったが，5週齢では22％であった．【結論】今回の探索で，SCA6の初期病態と関連する分子パスウェイをある程度絞り込めた．現在，より若齢の $MPI^{118Q/118Q}$ マウスや，スプライス変異を有さず生後1年齢以降に運動失調を発症する *Sca6* $^{84Q/84Q}$ マウス小脳の遺伝子発現解析の準備を進めており，今後これらの結果も併せて初期病態に関連する分子パスウェイの解明を目指す．

P(3)-223
原因未同定優性遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）における SCA8遺伝子異常伸長の頻度

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
橋本祐二，石川欽也，太田浄文，新美祐介，大林正人，
石黒太郎，佐藤　望，水澤英洋

原因未同定優性遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）における SCA8遺伝子異常伸長の頻度
【目的】脊髄小脳失調症8型（SCA8）は小脳症状を主体とする純粋小脳失調型を呈する優性遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）の一型で，13q21にあるCTA/CTG リピートの異常伸長が原因と考えられている．我々は自施設における原因未同定の SCA における SCA8遺伝子 CTA/CTG リピートの頻度を検討した．【方法】説明の上で同意を得て，SCA の遺伝子診断を行った．SCA1，2，3，31，DRPLA が陰性であった症例（未同定 SCA）307例を対象とし，SCA8遺伝子リピート部分を含む領域を PCR にて増幅し判定した．また SCA8と合併の報告がある SCA6患者72例においても同様に検索を行った．【結果】CTA/CTG の異常伸長を認めたのは307例中2例（0.65%）であった．その他，SCA6が同定されている72例において SCA8遺伝子異常伸長は見られなかった．【考察と結論】SCA8遺伝子 CTA/CTG リピート異常伸長は未同定 SCA 患者の中に低頻度（0.65%）存在する．本リピート異常伸長の病的意義は，他の疾患でのリピート伸長とは異なる側面があり，慎重に扱う必要があるが，陽性家系の詳細な臨床評価も重要と考えた．

P(3)-224
劣性型脊髄小脳変性症・痙性対麻痺遺伝子診断に対するエクソーム解析の有用性

[1]横浜市立大学医学部遺伝学，[2]横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学
土井　宏[1]，宮武聡子[1]，鶴崎美徳[1]，三宅紀子[1]，才津浩智[1]，
黒岩義之[2]，松本直通[1]

【背景・目的】常染色体劣性遺伝性小脳失調症（ARCA）は，通常運動失調症状に加えて様々な神経症状，非神経症状を伴う不均一な疾患である．錐体路徴候が目立つ場合は常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺（ARHSP）との鑑別が必要となるが両者は臨床症状が重複する場合があり，また，ARCA・ARHSP 責任遺伝子は現在までに40種類以上同定されていることから遺伝子診断は容易でない．今回，小脳失調，錐体路障害を呈した血族婚を伴う日本人1症例を対象としてエクソーム解析を行い，ARCA・ARHSP 遺伝子診断におけるエクソーム解析の有用性を調べた．
【方法】両親がいとこ婚であり，ARCA が疑われていた1患者を対象とする．患者 DNA3μg を Agilent 社，SureSelect Human All Exon 50Mb Kit を用いてエクソンキャプチャーを行い，Illumina 社 GAIIx を用いた配列解析を行った．得られた結果の中から既知の ARCA・ARHSP 原因遺伝子の変異を検索した．
【結果】既知の ARCA・ARHSP 遺伝子49種類のうち，タンパク質コーディング領域（CDR）について，全領域が平均10リード以上解析されていた遺伝子は16種類であった．49遺伝子全ての CDR については平均10リード以上解析された bait 部位は92%であり，十分な情報を得ることができた．本症例では既知 ARHSP 遺伝子のホモ接合性のフレームシフト変異が同定され，これまでに日本人で報告例のない ARHSP であることが判明した．
【考察・結論】ARCA の原因としては，欧米諸国ではトリプレットリピート病である Friedrich 失調症の頻度が最も高い．しかし，本邦においては Friedrich 失調症の報告例がなく，責任遺伝子の点変異や少数塩基の挿入・欠失が原因である疾患が多いため，ARCA・ARHSP の原因遺伝子診断において，エクソーム解析は簡便で有用な診断法となりうると考えられた．

P(3)-225
眼球運動制限を伴う若年性パーキンソニズムにおける POLG1変異解析

[1]順天堂大学医学部脳神経内科，[2]順天堂大学医学部脳神経内科，順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，[3]順天堂大学医学部脳神経内科，順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座，[4]順天堂大学医学部脳神経内科，順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター，順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座
安藤真矢[1]，李　元哲[2]，吉野浩代[2]，舩山　学[2]，富山弘幸[3]，
服部信孝[4]

【目的】Mitochondrial DNA polymerase γ1（POLG1）はミトコンドリア DNA（mtDNA）合成，複製，修復にかかわる酵素である．ミトコンドリア機能不全の病態への密接な関与が指摘されているパーキンソン病において POLG1遺伝子は以前から注目されており，実際 POLG1の多型がパーキンソン病の発症に関与しているといった報告が複数ある．この様な背景の中，POLG1変異によって若年発症のパーキンソニズムに加え，進行性外眼筋麻痺（PEO），末梢神経障害，白質脳症や精神症状といった多彩な臨床像を認める家系が複数報告された．家系の報告は欧米からのみであり，本邦から類似の報告はない．そこで本研究では日本人の若年性パーキンソニズム患者における POLG1変異解析を行った．
【方法】若年発症で眼球運動制限を伴う日本人パーキンソニズム患者20症例（5-49歳，平均発症年齢37.6±9.78歳）において，PCR-直接シークエンス法で POLG1の全エクソンの変異解析を行った．
【結果】今回解析した20症例において POLG1の病的変異は認めなかった．
【考察】本研究では，発症年齢や臨床的特徴から解析対象を絞り込み POLG1の変異解析を行ったが，病的変異は同定されなかった．これまでの報告によれば POLG1変異により DNA の合成修復機構の破綻から多発性 mtDNA 欠失を認め，神経細胞死が引き起こされると考えられ，また，パーキンソン病患者の黒質細胞では mtDNA の欠失が目立つことからも，ミトコンドリア機能異常を来しうる遺伝子変異はパーキンソン病の発症に関与する可能性が考えられる．今後血清・髄液の乳酸・ピルビン酸値も参考にし，眼球運動障害，末梢神経障害や精神症状を惹発する群などについてさらに対象例数を増やし POLG1変異解析を行うと共に，POLG1多型について case-control 解析を行い日本人におけるパーキンソン病発症感受性についても検討する必要がある．

P(3)-226
家族性 MSA および MSA・PD 多発家系の全ゲノム解析

[1]東京大学病院神経内科，[2]東京大学新領域創成科学研究科
三井　純[1]，石浦浩之[1]，市川弥生子[1]，日笠幸一郎[2]，
吉村　淳[2]，斉藤太郎[2]，後藤　順[1]，森下真一[2]，辻　省次[1]

【目的】
多系統萎縮症（以下 MSA）は原因不明の神経変性疾患である．通常の孤発性 MSA に加えて，家系内に複数の MSA 発症者のいる家族性 MSA や，家系内にパーキンソン病（以下，PD）発症者のいる MSA・PD 家系などが集積されている．このような家系では遺伝因子の関与が強いと考えられるため，発症者の全ゲノム解析を行って，複数の家系で共通する遺伝子の変異などを手掛かりに，MSA あるいは MSA・PD に共通する遺伝因子を探索する．
【方法】
対象は，両親が血族婚で発症者同胞2例の家族性 MSA 1家系と，同胞に MSA・PD 発症者の複数いる多発家系4家系である．家族性 MSA 1家系については同胞発症者2例，同胞非発症者1例について連鎖解析を行い，候補領域を定めた．次いで，家族性 MSA の発症者1例および，MSA・PD 発症者のうち MSA・PD 発症者それぞれ1例（3家系）と MSA のみ1例（1家系）について，Illumina GAIIx または Hiseq の100塩基ペアーエンドにて全ゲノム配列再解析を実施した．
【結果】
検出された一塩基置換変異（SNV）のうち，アミノ酸置換を伴う変異についてdbSNP に登録されている SNV を除外した．両親が血族婚の家族性 MSA については候補領域内に新規 SNV は4個認められた．MSA・PD 多発家系については「家系内部で共有している」かつ「遺伝子内に異なる変異が複数の家系で観察される」条件で新規 SNV をフィルターしたところ，26個の遺伝子が同定された．複数の家系で発症者がホモ接合性または複合ヘテロ接合性に変異を有する遺伝子は認められなかった．
【考察】
家族性 MSA および MSA・PD 多発家系について全ゲノム解析を行い，疾患と関連する可能性のある遺伝子，およびその SNV を同定した．今後は，SNV のみならず small indel や構造多型についても検索の幅を広げるとともに，家族例の追加解析，孤発性 MSA 症例についての大規模 exome 解析を進め，MSA 発症に関与する遺伝的要因の探索を進める．

P(3)-227
タウ遺伝子エクソン10上下流イントロン領域と進行性核上性麻痺

[1]福岡大学医学部神経内科，[2]Mayo Clinic, Jacksonville, Neuropathology
小林智則[1]，Dennis Dickson[2]，坪井義夫[1]

【目的】進行性核上性麻痺（PSP）患者脳ではタウ蛋白の凝集が観察され，凝集の前駆段階のオリゴマーないしフィブリル形成が神経細胞死につながるものと推定されている．凝集タウ蛋白は4リピートタウ，つまりタウ遺伝子エクソン10の発現したアイソフォームで形成されており，同アイソフォームの過剰な発現の結果である可能性が指摘される．実際 PSP 患者剖検脳でエクソン10の発現したトランスクリプトが増加していることが報告されている．同エクソン発現を調節する可能性あるイントロン領域をより広範囲に解析し，PSP 発症に関連する遺伝的特徴がないか検索することとした．【方法】剖検での病理学的証明がなされたコーカソイド PSP 患者90例とアルツハイマー病（AD）患者162例を対象に，エクソン10上流イントロン-876塩基から下流イントロン771塩基までの範囲をシークエンシングにより解析した．H1/H2のハプロタイピングは，エクソン11下流イントロンの既知の SNP（34th g to a）により判定した．【結果】コーカソイドではタウ遺伝子の領域に H1と H2と呼ばれる2つのハプロタイプが存在することが知られ，PSP は H1を持つ個体が高頻度であることが知られる．今回の対象例においても，H1/H2ハプロタイプ頻度は PSP 群で77.5%/22.5%である一方，AD 群では61.9%/38.1%であり，従来の知見を確認した．タウ遺伝子エクソン10上下流の解析の結果4つの SNP の存在を確認した．このうち，上流-176th SNP の“a allele”の頻度が PSP 群で高く（PSP 群52.2%，AD 群34.4%），H1/H2ハプロタイプの影響を除外するため，H1のホモ接合体症例のみを対象（PSP56例，AD 群68例）に集計した結果も同様に“a allele”の頻度が PSP 群で高かった（PSP 群53.6%，AD 群33.8%）．【考察】タウ遺伝子エクソン10上流-176th SNP“a allele”の存在は，H1/H2はハプロタイプとは独立に，PSP 発症のリスクとなっていることがうかがわれる．

P(3)-228
南九州地域の遺伝性小脳失調症の分子疫学と特徴

鹿児島大学神経内科
西郷隆二，樋口雄二郎，崎山祐介，岡本裕嗣，平野隆城，
大窪隆一，高嶋　博

【目的】南九州，東九州地域（鹿児島，宮崎，大分，沖縄）および愛媛県における遺伝性の小脳失調を呈する症例において，トリプレットリピート病に加え，SCA31（16q-ADCA type III）に対して詳細な遺伝子診断を行い，その結果に基づいた疫学調査をおこなう．
【方法】遺伝子検査に同意した優性・家族性遺伝性小脳失調症192家系について，SCA1，SCA2，SCA3，SCA6，SCA7，SCA8，SCA12，DRPLA，SCA31遺伝子のリピートの延長を PCR 法で調べた．また，Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群（GSS）の P102L は RFLP またはシークエンス解析により解析した．
【結果】地域別にみると，鹿児島県においては SCA31が最も多く，次いで SCA6，GSS であった．SCA3（MJD），DRPLA や SCA8の症例を認めた．GSS の多さは，他地域において類をみなかった．沖縄県では，DRPLA と SCA2が圧倒的に多かった．宮崎県では SCA31，SCA3，SCA6の順で多かった．大分県では SCA6，SCA31，SCA3の順で，軽症の小脳失調症の頻度が高かった．愛媛県においては，SCA6，SCA31の頻度が高かった．Puratrophin 変異陽性の16q-ADCA type III 症例について，南九州地域においても，2.5-3K のリピートの挿入変異を確認した．Puratrophin 変異陰性で16q-ADCA type III に多くみられる SNPs を持つ家系においては，7-9K の挿入配列を認めた．
【考察】南九州，東九州地域，愛媛県の優性遺伝性小脳失調症は，地域によって病型に明らかな頻度の差が存在していた．今後は Genome sequencer を用いて，詳細な原因配列の同定などを行う必要がある．

P(3)-229
ハンチントン病アット・リスク者の発症前診断について

東京大学病院神経内科
後藤　順，市川弥生子，辻　省次

【目的】ハンチントン病は，成人発症の常染色体優性遺伝性疾患である．1993年病因としてハンチンチン（*HTT*）遺伝子のCAGリピートの異常伸長が同定され，遺伝子診断が可能となった．確定診断，鑑別診断の精度向上とともに，発症の可能性を有するアット・リスク者に，一定の要件のもと遺伝子診断を提供することができるようになった．当院では，倫理委員会の承認のもと，1994年以来ハンチントン病の発症前遺伝カウンセリング及び遺伝子診断を行ってきた．経験例について，後方視的に検討を加えた．
【方法】当院で経験した26例を対象として，病歴及び診断結果を検討した．発症前遺伝子診断の陽性率を，当科で施行した発症者遺伝子診断陽性例258例の発症年齢分布をもとに検定した．
【結果】(1) 背景：性別男性13名，女性13名．平均年齢35±9.6歳（21歳から54歳）で，30歳前後にピーク．既婚（離婚を含む）11名（42.3%），子供の有るもの7名（26.9%），未婚10名（38.5%），結婚を控えているもの5名（19.2%）．(2) カウンセリング：回数は平均約3回．2名は，6ないし10年の間隔を置いて2回受診．他に1名，初期発症者．(3) 精神医学的問題の合併：3名（11.5%）．(4) 遺伝子診断：17名（65.4%）に施行．撤回したもの1名．残り16名中陽性4名（25%）（初期発症者1名を含む）．(5) 当科で解析した発症者遺伝子診断陽性例の発症年齢分布は，平均44.7歳，標準偏差13.7歳の正規分布によく一致（p=0.832）．発症年齢分布から，初期発症者1名を除く15名中の陽性者期待値は6.5人．陽性者数3人との有意差は認めなかった（p=0.067）．
【考察】(1) 一定の要件のもとにアット・リスク者に発症前遺伝子診断を提供する意義がある．(2) 精神医学的問題の合併に注意を要する．(3) 発症の疑いのあるものが発症前のカウンセリングに訪れることがある．(4) 遺伝子診断の陽性率は低めであったが，有意ではなかった．

P(3)-230
筋萎縮性側索硬化症（ALS）における意思伝達障害に及ぼす病理学的特徴

[1]都立神経病院・北療育医療センター検査科病理・神経内科，[2]都立神経病院脳神経内科，[3]都医学研難病ケア看護，[4]都立神経病院検査科病理，[5]都立神経病院検査科病理・府中療育センター
望月葉子[1]，林健太郎[2]，中山優季[3]，清水俊夫[2]，長尾雅裕[2]，小森隆司[4]，松原四郎[2]，水谷俊雄[5]

【目的】気管切開して呼吸器装着したALS症例には，随意運動が全く消失して現在の補助手段では意思伝達不能なtotally locked-in state（TLS）になる例もある．しかし，どのような症例がどのような経過でTLSになるのか不明である．われわれは既に，意思伝達が文章で可能なstage Ⅰからstage Ⅴ（TLS）までの新たな病期分類に基づき剖検症例を検討し，stage Ⅴの例は呼吸器装着までの期間が短く，家族性・遺伝子変異例の比率が高く，全ての脳幹被蓋の高度な線維の脱落，黒質・淡蒼球・視床下核，小脳歯状核の高度変性，動眼神経核の変性があることを報告した．今回，StageⅠからⅣまでの意思伝達可能な症例からStage Ⅴへの病変の連続性の有無を明らかにする．【方法】呼吸器装着したALS剖検29例（男19例，女10例，発症年齢13～73歳，罹病期間31～336ヶ月）のホルマリン固定パラフィン切片のHE，クリューバー-バレラ染色等を検討した．【結果】Stage Ⅴの7例に比し，その他の症例では延髄被蓋の線維の脱落があっても中脳と橋被蓋の線維は保たれていた．また，動眼神経核はstage Ⅳの1例でグリオーシスがあったのみであった．家族歴のあったStage Ⅱの1例では黒質・淡蒼球に軽度，クラーク柱と脊髄小脳路に中等度変性，StageⅠの1例では上丘，黒質・淡蒼球，小脳歯状核に中等度の変性があった．しかし，以下の病変はいずれも軽度で，stageⅡ~Ⅳ 11例に黒質，8例に淡蒼球，4例に小脳歯状核変性があり，stageⅠ10例のうち6例に黒質，3例に淡蒼球変性があった．なお，stage間の発症年齢と罹病期間に有意な差はなく，最長罹病期間の例はstage Ⅰであった．【結論】Stage Ⅰ~Ⅴへと病変が拡大する傾向はない．症例ごとに終末像は異なる可能性があり，stage Ⅴになる症例は病変の進行が速い．

P(3)-231
上位運動ニューロンの組織変性が下位のそれに比し高度であったALS剖検例の検討

[1]新潟大学脳研究所神経内科，[2]新潟大脳研病理学分野，[3]西新潟中央病院神経内科，[4]新潟病院神経内科，[5]済生会病院神経内科，[6]信州大神経難病学講座
他田真理[1]，柿田明美[2]，志賀　篤[2]，黒羽泰子[3]，小池亮子[3]，樋口真也[4]，森　茂[5]，付　永娟[2]，豊島靖子[2]，小柳清光[6]，西澤正豊[1]，高橋　均[2]

【目的】剖検所見として，上位運動ニューロン変性が下位のそれに比し極めて高度であった筋萎縮性側索硬化症（ALS）の臨床病理学的特徴を明らかにする．
【方法】上記の特徴を示す3例を対象とし，臨床像を検討し，TDP-43免疫染色および免疫電顕を含んだ組織学的検索を行った．また，sarcosyl不溶画分のイムノブロットによるTDP-43の生化学的分析も行った．
【結果】発症年齢は，各々59，72，82歳であった．全例が球症状で発症し，3例中2例は発症から各々2年および10ヶ月で呼吸筋麻痺により，他1例は2年で呼吸筋麻痺を伴い肺炎で死亡した．経過中，全例で上位，下位運動ニューロン徴候を認め，2例で認知機能障害を認めた．病理学的には全例でBetz細胞ははほ消失し，運動野皮質の変性を認めた．それに比し，脊髄前角および脳幹運動神経核は保たれ，残存神経細胞にはBunina bodyやユビキチン陽性skein-like inclusionが散見された．また，3例中2例で前頭葉，側頭葉に，他1例で側頭葉極に変性を認めた．TDP-43免疫染色では，陽性構造物は変性部位を超えて広範に認められた．通常のALSでは認められない特徴的な所見として，(1) 大脳皮質Ⅱ層や被殻の，neuropilに点状の染まりを伴う多数の神経細胞内封入体（NCI），(2) 歯状回顆粒細胞のNCIから突起に沿う染まり，(3) 淡蒼球の線維に沿う線状，点状の染まりといった．神経細胞体のみではなく突起，突起末端におよぶ染色像を認めた．大脳皮質Ⅱ層，被殻のTDP-43免疫電顕では，NCIは顆粒状構造が主体であり，突起にも標識像を認めた．抗リン酸化TDP-43抗体によるイムノブロットではC末端断片のバンドパターンは通常のALSのそれと同様であった．
【結論】臨床的には上位下位運動ニューロン徴候を伴う，経過の短い球麻痺型ALSの中に，組織学的には上位運動ニューロン変性が極端に優位な一群があり，それらはTDP-43陽性構造物の特異な存在様式を伴うものと考えられた．

P(3)-232
FUS P525L mutationを認めた孤発性ALSの剖検例

[1]独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科，[2]独立行政法人国立病院機構旭川医療センター神経内科，[3]東北大学神経内科，[4]東京大学神経内科
相澤仁志[1]，木村　隆[2]，鈴木直輝[3]，青木正志[3]，郭　伸[4]

【目的】Basophilic cytoplasmic inclusion（BCI）を伴う孤発性筋萎縮性側索硬化症のFUS遺伝子異常の有無を明らかにするとともに，FUS陽性封入体の有無およびその分布と神経病理所見との対応を明らかにすることを目的とした．【方法】症例は24歳，女性．神経疾患の家族歴なし．右上肢の筋萎縮，筋力低下で発症．5ヵ月後には左上肢の脱力，続いて首の脱力，歩行困難も出現した．発症6ヶ月後の神経学的所見：右上肢完全麻痺，左上肢・両下肢の近位筋優位の筋力低下．上肢のび慢性萎縮，下肢近位筋優位の萎縮．上肢腱反射減弱，下肢腱反射正常．四肢の筋緊張低下．上肢運動神経伝導速度は正常で振幅低下．感覚神経伝導速度正常．針筋電図でfibrillation potentialと神経原性変化．全経過7ヵ月で死亡．神経病理学的検索と抗FUS抗体による中枢神経系の免疫染色を行った．FUS遺伝子検索は凍結橋組織を用いて行った．【結果】FUS遺伝子のP525L mutationを認めた．神経病理学的にLHE染色では脊髄前角神経細胞の変性・脱落とグリオーシスを認め，残存する脊髄前角細胞，運動野大脳皮質，視床，脳幹にBCIを認めた．FUS免疫染色ではBCIはFUS陽性で運動野大脳皮質，脊髄前角にFUS陽性細胞質内封入体を有する神経細胞を多数認めた．視床，橋核，中脳被蓋，尾状核，被殻，視床下核，マイネルト核，クラーク柱細胞，グリア細胞にも少数ではあるがFUS陽性封入体を認めた．【結論】本症例はde novoのFUS P525L mutationを有していると考えられた．BCIはFUS陽性であり，FUS病理は運動ニューロンにとどまらず視床や大脳基底核，脳幹，小脳，さらにはグリアなど多系統に及ぶことが示唆された．

P(3)-233
筋萎縮性側索硬化症の皮膚におけるSOD1の免疫組織学的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
三上裕嗣，尾野精一

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）はALS全体の10%を占め，Cu/Zn superoxide dismutase（SOD1）変異によるALSは家族性ALSの約20%と推定されている．変異SOD1が凝集体やユビキチン陽性封入体を形成することにより，細胞の生存に必要なタンパクが凝集体に巻き込まれ枯渇する可能性や，プロテアソーム障害の関与が疑われている．さらにSOD1遺伝子変異は孤発性ALSの一部でも報告されている．当初病態の主因としてSOD1活性の低下が主因であろうとする（loss of function）仮説が提唱されたが，現在は病態の主因はSOD1活性の低下ではなく，変異SOD1自身が野生型SOD1にはない性質を新たに獲得し，運動ニューロンを死に至らしめるという（toxic again of function）仮説が支持されるようになった．しかしながらALS患者の皮膚のSOD1についてほとんど知られていない．そこでALS患者の皮膚のSOD1を免疫組織化学的に検討した．【方法】孤発性ALS患者15例，対照群としてALS以外の神経疾患患者15例の左上腕屈側部の皮膚生検をおこなった．そしてALS患者の皮膚におけるSOD1を免疫組織学的に検討した．【結果】表皮ではSOD1の免疫反応性はALS患者において対照群と比較して高度に陽性であった．ALS患者の表皮のSOD1の染色濃度は対照群に比較して明らかに高く（p<0.001），罹病期間との間に有意の正の相関が認められた（r=0.77，p<0.001）．一方，対照群では染色濃度と罹病期間の間では何ら相関は認められなかった．真皮ではSOD1の免疫反応性はALS患者，対照群との間で差は認められず，表皮と比較して弱陽性であった．さらにALS患者，対照群では，SOD1の染色濃度と罹病期間との間に何ら相関は認められなかった．【結論】ALS患者におけるSOD1の増加はALSの病態を反映しているものと思われ，これまでに明らかになった皮膚の膠原線維，グリコサミノグリカン，神経栄養因子の異常と関係があるものと考えられた．

P(3)-234
ALSにおけるBTBD10蛋白発現についての病理学的検討

群馬大学病院神経内科
古田夏海，藤田行雄，岡本幸市

【目的】BTBD10蛋白はALSの原因遺伝子であるalsinの神経保護作用に必須な因子であるAkt3の結合因子である．ALS2患者において細胞質内でのBTBD10蛋白の発現の低下が指摘されている．我々はALS例の脊髄でのBTBD10蛋白の発現について病理学的に検討した．
【方法】孤発性ALS 22剖検例および対照5例の脊髄パラフィン切片に対し，当科で作成した抗BTBD10抗体と抗TGN46抗体（Golgi装置のマーカー）などの各種抗体を用いて免疫染色を行った．
【結果】抗BTBD10抗体での免疫染色では，対照群では神経細胞の細胞質がびまん性に微細顆粒状に染色された．ALS例では小型の神経細胞では核周囲が比較的明瞭に染色されたが，大型の神経細胞では微細顆粒状の染色の低下した細胞が比較多くみられた．Bunina小体やround inclusionは本抗体では陰性であった．ミラー切片での比較検討では，BTBD10の染色性が低下した神経細胞ではTGN46の染色性の低下を認めた．
【結論】BTBD10は対照例に比してALS症例では大型の神経細胞で発現低下傾向がみられ，そのような細胞ではGolgi装置の形態異常もみられ，ALSの変性過程におけるBTBD10の関与が示唆された．

P(3)-235
ヒドロキシノネナールはミクログリアの FasL/Fas/FLIP を誘導する

[1]東京女子医科大学病理学第一講座，[2]東京女子医科大学神経内科学講座
柴田亮行[1]，猪瀬悠理[2]，加藤陽一郎[1]，新井田素子[1]，
廣井敦子[1]，山本智子[1]

【目的】近年，筋萎縮性側索硬化症（ALS）における酸化ストレスと炎症の関与が指摘されている．我々は以前に，孤発性 ALS 脊髄における脂質過酸化アルデヒドの一種4-hydroxy-2-nonenal（HNE）の増加とミクログリアでの FasL，Fas および FLIP の発現亢進を報告した．今回我々は，HNE がこれらの蛋白分子群を誘導するかどうかを明らかにするため，培養ミクログリア用いて in vitro 実験を行った．
【方法】マウスミクログリア由来細胞株 Ra2（名古屋大学澤田誠教授より恵与）を，10% FBS+0.8 ng/mL GM-CSF 加 MEM 培地で継代培養し，無血清培地24時間処理後，対照群，無前処理群，抗酸化物質 NAC 前処理群，ERK MAPK 阻害薬 PD98059前処理群または p38 MAPK 阻害薬 SB203580前処理群の5群（各群は3回ずつ実験）に分け，0-100 μM HNE を添加した後，経時的に細胞を回収して，細胞溶解液から細胞内蛋白抽出物を作製し，イムノブロット解析に用いた．一次抗体は，FasL，Fas，FLIP の各々に対する特異的 IgG であり，免疫反応産物を化学発光法で検出し，β-actin により免疫活性密度補正値を算出して統計学的に解析した．
【結果】培養ミクログリア中の FasL，Fas および FLIP の発現レベルは，HNE 添加（50 μM；6時間で最大値）により有意に上昇し，NAC，PD98059ないし SB203580によっても抑制された．
【考察】HNE は酸化ストレスと MAPK 経路を介して FasL，Fas および FLIP を誘導し，FLIP が FasL/Fas シグナルをカスパーゼ8依存性アポトーシスシグナルから NF-κB 依存性炎症シグナルへの転換をはかる可能性が示唆された．

P(3)-236
Glycogen synthase kinase3β（GSK3β）は ALS 運動神経内封入体に存在する

[1]都立神経病院脳神経内科，[2]都医学総合研究所神経変性病理プロジェクト
長尾雅裕[1]，渡部和彦[2]，松原四郎[1]

（目的）Glycogen synthase kinase3β（GSK3β）はアポトーシス，細胞内小胞の輸送，マイクロチューブの安定化など様々な役割を持っている．以前に GSK3β が ALS 運動神経内で低下することを報告したが，細胞内封入体にも存在する可能性について検討した．（対象及び方法）ALS13例，コントロール7例の剖検脊髄より5ミクロンパラフィン切片を作成し，GSK 3β，pGSK3β（Ser9），および TDP-43に対する一次抗体を用い，免疫組織化学により，視覚化して光学顕微鏡で観察した．（結果）GSK3β はコントロール運動神経細胞内で顆粒状に染まり，ALS では GSK3β 陽性顆粒は低下した．また GSK3β は ALS で細胞内封入体の一つである Round inclusion（RI）に存在した．GSK3β 陽性の RI は GSK3β 陽性顆粒の低下消失した運動神経に見られた．また GSK3β は RI 上で TDP-43と共存した．一方，skein には GSK3β は認めなかった．（結論）GSK3β 陽性顆粒の低下が RI 形成に関与する可能性が考えられた．一方，skein 形成には関与なく，skein と RI の形成メカニズムが異なる可能性を示唆した．

P(3)-237
ALS モデルマウスにおける脊髄前角細胞での核膜蛋白孔の形態変化の検討

九州大学医学研究院神経内科
長柄祐子，立石貴久，河村真実，山崎　亮，菊池仁志，
大八木保政，吉良潤一

【背景】核膜タンパク孔（NPC）を介した蛋白，RNA の核細胞質間輸送は細胞の生存維持に不可欠である．我々はこれまで，孤発性 ALS 及び $mSOD^{G93A}$Tg マウス脊髄前角細胞において細胞質内 VEGF の発現が低下していること，これに核細胞間輸送障害が関与していることを報告した．$TARDBPA^{315T}$Tg マウスでの核細胞質間輸送障害の有無の検討は行われていない．
【目的】今回，核細胞質間蛋白輸送経路である NPC の構成蛋白（Nup62，Nup158，Nup88，Nup98）の発現を $TARDBP^{A315T}$Tg マウスを用いて免疫組織化学的に検討した．
【対象・方法】$mSOD^{G93A}$Tg マウス，TARDBP ^{A315T}Tg マウス，発症前，発症後各4例の脊髄における Nup62，Nup158，Nup88，Nup98の発現を免疫組織学的に検討した．
【結果】$mSOD^{G93A}$Tg マウス群では，発症前期より正常群と比較して前角細胞核膜上での Nup62，Nup152の発現は，連続性を欠いていた．Nup88，Nup98は正常群と同様に連続性を認めた．$TARDBP^{A315T}$Tg マウスについては現在検討中である．
【結論】Nup62，Nup152は核細胞間輸送担体である Karyopherin β の核内輸送に関連する．これらの発現不整は，$mSOD^{G93A}$Tg マウスにおける Karyopherin　β 核細胞質間輸送障害への核膜タンパク孔の異常の関与を示唆する．

P(3)-238
ALS とブレインマシンインターフェーズ：完全閉じこめ状態でも保たれる神経経路

[1]信州大学神経難病学講座，[2]都立北療育医療センター神経内科，[3]都医学総合研究所難病ケア看護，[4]都立神経病院脳神経内科，[5]日本医大神経内科，[6]都立神経病院検査科病理
小柳清光[1]，望月葉子[2]，中山優季[3]，林健太郎[4]，清水俊夫[4]，
長尾雅裕[4]，橋本智代[1]，山崎峰雄[5]，松原四郎[4]，小森隆司[6]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）では，人工呼吸器装着例で随意運動が全く消失し，現在の補助手段では意思伝達不能（完全閉じこめ状態：TLS）となる事がある．このような症例に対し，私共を含む国内外の研究機関が種々のブレインマシーンインターフェーズ（BMI）により意思疎通を図る研究を開始し，その困難さ等の報告が見られる様になって来た．しかしこれまで，BMI が機能する為の基盤である「TLS-ALS 脳でも保たれる神経経路」の報告は全く見られない．これを明らかにする．【方法】人工呼吸器装着時まで認知症状が認められなかった日本人 TLS-ALS7剖検例．死亡時年齢40-69歳．男4人，女3人．家族性3人，内訳は SOD1遺伝子変異1症例，FUS 遺伝子変異1症例，SOD1と FUS，TDP-43遺伝子変異のない1症例．および SOD1遺伝子変異の孤発1症例．脳重等の剖検時所見とホルマリン固定神経系パラフィン切片に HE，クリューバー-バレラ染色等，SOD1，FUS，TDP-43等の免疫染色を行い解析した．【結果】脳重は715，783，1019，1050，1170，1190，1233g．何れの症例でも下位運動ニューロンは著明に脱落し，錐体路変性が見られた．また多くの症例で脳幹被蓋や淡蒼球，視床が萎縮し，ベッツ細胞は脱落．715g 脳は FUS 変異症例で大脳白質の萎縮著明．783g 脳は「認知症を伴う ALS」が疑われた．これら以外の症例の大脳ではアンモン角を含む皮質の厚さ，白質の広さと色調は比較的良く保たれていた．明らかな神経細胞脱落や萎縮を認め無かったのは，視神経，外側膝状体，視放線，扁桃体，室傍核，視索上核である．【結論】TLS となった ALS でも，多くの症例で運動野以外の大脳皮質と白質，視覚路，扁桃体等は保たれる傾向を示す．ALS の為の BMI の開発と使用にはこれらの所見を踏まえる必要がある．

P(3)-239
皮質脊髄路における頸・腰髄投射の違いと両髄投射細胞の存在

[1]慈恵医大病院神経内科，[2]帝京大学生理学
上山　勉[1]，亀田浩司[2]，桜井正樹[2]

【目的】皮質脊髄路の軸索は幼若期に脊髄灰白質に一過性の過剰な投射を行うが，この時期の頸髄投射領域は大脳皮質の約3分の2をも占める大きい領域で，投射の除去に伴いその分布が変化することを，我々は逆行性標識の実験から示してきた．今回は頸・腰髄灰白質内線維の逆行性二重標識を行い，頸・腰髄に投射する細胞の分布の変化について定量的な考察を行った．【方法】通過線維からは取り込まれないとされる二種類の蛍光ビーズを同一個体マウスの頸膨大（C7/緑色ビーズ）と腰膨大（L4/赤色ビーズ）の各一髄節の灰白質に注入し，逆行性標識された皮質脊髄路細胞を計測した．注入と観察の時期は幼若期と成熟期の2期で行い，注入と観察の時期を組み替えて比較検討した．【結果】幼若期の頸髄へ投射する細胞の分布範囲では M1/M2/S2と3領域に分布して広範囲であったが，成熟期では3領域の分布は維持されるものの，密度が減少し各領域での範囲は減少した．腰髄領域は頸髄領域の後外側の一部を占めるに過ぎず，細胞密度も殆ど変化がなかった．更に驚くべきことに密度は成熟期により減少したが頸腰髄双方に投射している細胞が認められた．【考察】頸髄投射領域は幼若期と成熟期で劇的に変化するが，腰髄投射領域に殆ど変化がなかったことは上・下肢への神経支配回路形成に本質的違いがあることを示唆する．今回の結果は，皮質から頸膨大へは広範な領域から収束があること，また頸・腰両髄に同時に投射する細胞の存在は広範な発散があることを示唆し，従来の皮質脊髄路の部位対応的投射理解に大きな変更改訂を迫るものである．上記皮質脊髄投射の知見および更なる解明はこの系の病態生理の理解や再生医療を含む治療開発の極めて重要な基礎となるであろう．

P(3)-240
日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型の検討

東北大学神経内科
加藤昌昭，割田　仁，鈴木直輝，島倉奈緒子，青木正志

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり，その原因の一部としていくつかの遺伝子異常が報告されている．これまで当科では継続的に家族性 ALS 患者の遺伝子検索を行う中，superoxide dismutase 1（*SOD1*），fused in sarcoma/translated in liposarcoma（*FUS/TLS*）遺伝子変異を複数報告してきた．今回，検索し得た遺伝子変異と臨床症状をまとめて報告する．【方法】当科で収集した常染色体優性遺伝性が疑われる ALS　94家系について PCR 法とダイレクトシークエンス法により遺伝子解析を行った．*SOD1*，*FUS/TLS* に加えて TAR DNA-binding protein 43 kDa（*TDP43*），Valosin-containing protein（*VCP*）についての解析を行った．【結果】21家系に *SOD1* 変異，9家系に *FUS/TLS* 変異を認めた．*FUS/TLS* 変異9家系の内訳は，点変異が8家系（p.K510E，p.S513P，p.R514S，p.H517D，p.H517P，p.R521C），挿入変異が1家系（c.1420_1421insGT）であった．*FUS/TLS* 遺伝子の R521C 変異に伴う大家系で5例の剖検例を得ており，いずれも運動ニューロンの変性のみならず脳幹部に好塩基性の封入体を認めた．*TDP 43*，　*VCP* に関する遺伝子異常は今回検索した家系内では認められなかった．【結論】これまでに東北大学にて遺伝子検査を行った94家系について検討した結果，およそ22%に *SOD1* 変異を9%に *FUS/TLS* 変異を認めた．日本人家族性 ALS における *FUS/TLS* の *SOD1* につぐ重要性が示唆される．今後も家族性 ALS 家系を蓄積し新規遺伝子検索を継続していくことが重要である．

P(3)-241
成人発症脊髄性筋萎縮症の臨床像と遺伝学的背景の解析

[1]自治医科大学神経内科，[2]東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
益子貴史[1]，手塚修一[1]，秋本千鶴[1]，森田光哉[1]，
相楽有規子[2]，斎藤加代子[2]，中野今治[1]

【目的】緩徐進行性に下位運動ニューロン障害を呈する症例の遺伝学的背景を検討することで成人型脊髄性筋萎縮症（SMA）の臨床像とその相同性について検討する．
【方法】当院において，過去15年に運動ニューロン疾患を疑われた302例の中で，緩徐進行性の下位運動ニューロン障害のみで，かつ5年以上の臨床経過を示す11例の内9例について，SMA の原因遺伝子である SMN および NAIP 遺伝子を解析した．
【結果】上記9例の中で SMN 及び NAIP 遺伝子の異常を認めた症例はなかった．これらの9例の中で発症形式が SMA の典型的臨床型とされる近位型対称性下肢優位の筋力低下を伴った症例は1例のみであった．また家族歴のある症例は他の1例であった．さらに9例の中で6例について遺伝性ニューロパチーを含めた網羅的な遺伝子異常の検索を行ったところ，1例で軸索型 Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）の原因遺伝子として知られている MFN2に P456L 遺伝子異常を認めた．
【考察】諸外国の報告では SMN 遺伝子異常を呈する SMA と考えられる成人症例は典型的な SMA の臨床型だけではなく，我々が抽出したような下位運動ニューロン障害群でも報告されている．自験例や本邦の症例報告から，成人型 SMA の臨床診断基準を満たす疾患群からは遺伝学的相同性は見いだせず，異質な疾患群を包括している臨床症候群であることが示唆される．

P(3)-242
Optineurin 遺伝子 E478G ホモ接合体を含む筋萎縮性側索硬化症家系の表現型解析

松江医療センター神経内科
足立芳樹，下山良二

【目的】Optineurin 遺伝子は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因遺伝子として最近同定された．この遺伝子の E478G 変異は常染色体優性遺伝型の家族性 ALS をきたす．同一家系内の同変異ホモ症例とヘテロ症例について臨床症状，検査所見について比較し，本遺伝子異常がもたらす表現型について明らかにすることを目的とした．
【方法】同一家系内の4人の ALS 発症者について，患者あるいは代諾者に遺伝子検査の同意を得て末梢血液を採取し DNA を抽出した．Optineurin 遺伝子エクソン14の PCR シークエンス法および RFLP 法により E478G 変異について検査を行った．臨床症状および検査所見について，診察あるいはカルテより情報を収集し，4人の遺伝型および表現型について比較した．
【結果】発端者およびその同胞は E478G ホモ変異の遺伝型であった．その両親は血族婚であり，2人とも E478G ヘテロ変異であった．ホモ変異例2人はいずれも50歳代の発症．発端者は上肢筋萎縮にて発症し，発症後6年後に気管切開して，発症8年後に呼吸不全のため死亡した．その同胞は球麻痺にて発症，8年後の現在，気管切開は未施行である．いずれも前頭葉側頭葉萎縮をきたし認知症を合併した．ヘテロ変異である発端者の父は，70歳代で球麻痺にて発症，6年後に気管切開し7年後に死亡．発端者の母は，80歳代で認知症を発症，両側上位運動ニューロン障害はあるものの下位運動ニューロンは目立たず発症10年後も呼吸不全なく経口摂取可能である．
【結論】Optineurin 遺伝子 E478G 変異のヘテロ症例は70～80歳代，ホモ症例は50歳代と発症年齢の若年化がみられ遺伝子量効果を認めた．臨床症状は症例により表現型の差があるものの，基本的には上位優位の運動ニューロン障害と球麻痺，呼吸筋麻痺および前頭側頭葉萎縮に伴う認知症を認めた．

P(3)-243
SOD1遺伝子 C111Y 変異を有する家系内発症者の表現型の多様性

[1]信州大学脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，[2]信州大学神経難病学講座，[3]信州大学遺伝子診療部，[4]市立岡谷病院，[5]NHO 中信松本病院神経内科
中村昭則[1]，日根野晃代[1]，吉田邦広[2]，関島良樹[3]，
立花直子[4]，武井洋一[5]，大原慎司[5]，池田修一[1]

【目的】我々は以前に，同一家系内に筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者と脊髄性筋萎縮症（SMA）患者が発症したことを報告した（臨床神経25：1119-1125,1985）．今回，同家系内の ALS 患者と SMA 患者において SOD1遺伝子 C111Y 変異を同定した．そこで，本家系でこれまでに集積された症例を基に臨床的特徴について検討した．【方法】SOD1遺伝子 C111Y 変異を有する家系内の発症者9名（男性6名，女性3名）の臨床像について検討した．【結果】発症年齢は39.0±13.7（20～68）歳であり，初発症状は2名が球麻痺，4名が上肢筋力低下，2名が下肢筋力低下，1名が下肢筋痙攣であった．線維束収縮は9名中8例（89％）に認められた．四肢深部腱反射は2名で亢進，病的反射は1名で陽性であった．筋電図は4名で施行され，いずれも被検筋に多相性電位および高振幅電位が認められた．感覚障害および自律神経障害は認められなかった．1名で胃瘻が造設されたが，人工呼吸器装着例はなかった．7名は1～4年と急速な経過を示して呼吸不全で死亡したが，残りの2名では，それぞれの罹病期間が48年および68年（現在も生存）と極めて緩徐な経過を示していた．【考察】報告されている SOD1遺伝子 C111Y 変異を持つ2名は典型的な ALS の臨床経過を示していたが，本家系でみられた罹病期間が極めて長い症例は報告されていない．本家系は，同一家系内で急速な経過を示す ALS 患者と非常に経過の長い SMA 患者が共存していることが特徴であり，SOD1遺伝子 C111Y 変異以外になんらかの病態修飾因子の存在が推測された．

P(3)-244
孤発性筋萎縮性側索硬化症患者ゲノムの CNV（copy number variation）解析（第5報）

[1]山形大学医学部第三内科，[2]山形県立河北病院，[3]国立病院機構山形病院，[4]国立病院機構あきた病院，[5]名古屋大学医学部神経内科，[6]DNA チップ研究所
佐藤秀則[1]，加藤丈夫[1]，江見　充[1]，小山信吾[1]，荒若繁樹[1]，
和田　学[1]，川並　透[1]，片桐　忠[2]，圓谷建治[3]，豊島　至[4]，
田中章景[5]，祖父江元[5]，松原謙一[6]

【目的】我々は，イソペンテニル2リン酸イソメラーゼ1および2遺伝子（IDI1-2）領域のコピー数が，対照例に比べて，孤発性筋萎縮性側索硬化症（sALS）患者で増えていることを報告した．本研究では，IDI1-2以外の領域についても解析し，sALS の補助検査法の可能性について検討した．
【方法】sALS 患者47例と健常者20例の末梢血ゲノム DNA を用い，アジレント社製400K array CGH チップによる Comparative Genome Hybridization（CGH）解析による CNV 解析を行った．リファレンスゲノム DNA として，HapMap コンソーシアムにより確立された日本人ゲノム NA19000を使用し，sALS ならびに健常者のゲノム DNA と競合ハイブリを行い，健常者では認められない新たなゲノム構造変化の探索を行った．また，これまでに deCODE 57K チップによって見出した IDI1-2遺伝子の構造変化との関係についても検討を行った．
【結果】アジレント社製400K チップによる解析の結果，健常者では認められないが，sALS で認められた複数の CNVs を検出した．これらの CNVs のうち，「領域 A」と「領域 B」のコピー数変化は半数近くの sALS で認められ，かつ，その領域内の遺伝子は神経変性に関与することが報告されていた．そこで，これまでの研究で得られた IDI1-2領域，領域 A，領域 B に着目して解析を行った結果，3領域全てにゲノム構造変化を認めたのは1例（0.02％），2領域は11例（23.4％），1領域のみは20例（42.6％）であり，sALS 47例中32例（68.1％）において，いずれかの領域でゲノム構造変化が認められた．
【結論】sALS 患者の7割近くで，上記の3領域のうち少なくとも1領域でゲノム構造異常が認められた．このことから，この3領域を検索することにより sALS の補助診断ができる可能性が示唆された．今後，解析症例数を増やして，検証研究を行う必要がある．

P(3)-245
ALS 関連遺伝子のスクリーニング

[1]広島市総合リハビリテーションセンター，[2]広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野，[3]徳島大学神経内科
杉原勝宣[1]，宮本亮介[2]，鎌田正紀[3]，森野豊之[2]，丸山博文[2]，
川上秀史[2]

【目的】家族性 ALS の原因遺伝子として報告されている Optineurin（*OPTN*），Angiogenin（*AGN*），Valosin-containing protein（*VCP*）遺伝子変異スクリーニングを行い，その頻度を検討する．
【方法】対象は *OPTN* は白人で検索し，孤発性 ALS 患者563人，家族性 ALS 124家系．*ANG* は日本人の孤発性 ALS332人，家族性 ALS22家系．*VCP* は日本人の家族性 ALS29家系．方法は各遺伝子コーディング部分のエクソンおよびその周囲の PCR（polymerase chain reaction）を行った．これら PCR 産物を Applied Biosystem BigDye TerminatorV3.1でシークエンスし，ABI PRISM3130 Genetic Analyzer にて塩基配列を分析，変異の有無を検討した．
【結果】*OPTN* に関しては孤発性患者で Exon8に新しく c.964T＞C の synonymous mutation を認めた．それ以外にすでに報告のある変異を孤発性患者で6ヶ所に26件，家族性患者で5ヶ所に66件確認した．*ANG*，*VCP* に関して変異は認めなかった．
【結論】*OPTN* に関して報告済みの一塩基置換は多数認めたが，日本人の ALS 発症に関与している3つのタイプと同じ変異は白人では見出せなかった．
ANG に関して今回，変異は見出せなかったが，フランス人の報告で孤発性 ALS855人中3名，イタリア人の報告で孤発性 ALS605人中6名，家族性 ALS132人中3名と，非常に稀であり，日本人では孤発性 ALS184人中2名の報告がある．*VCP* は家族性 ALS の1から2％との報告があるものの，こちらも変異は見出されなかった．家系数が少ないため，さらに症例を収集し，検討が必要である．

P(3)-246
家族性筋萎縮性側索硬化症（SOD1；H46R）の進行期臨床像に関する検討

[1]鹿児島大学病院脳神経センター神経内科，[2]藤元早鈴病院神経内科
大窪隆一[1]，橋口昭大[1]，荒田　仁[1]，徳永章子[1]，高嶋　博[1]，
平野隆城[2]，西郷隆二[2]，田代雄一[2]

目的：SOD1遺伝子に変異をもつ家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS1）は変異のタイプによって臨床経過が異なることが確認されている．なかでも H46R 変異は平均経過17年と最も長いとされている．一側下肢の筋萎縮から発症し，長期に車椅子，臥床状態となるが，末期まで球麻痺症状がはっきりしない場合もあり，進行期についてはまだ不明な点も多い．今回，10年以上の臨床経過で入院，死亡した症例について，進行期の臨床像に関して検討した．
方法：本人あるいは同胞が SOD1遺伝子（H46R）変異を確認され，FALS の診断を受けた4家系11例（男性4例，女性7例：45から76歳）．死亡4例，生存7例．入院治療を行った死因と合併症に関して臨床的な検討を行った．剖検は1例で，その他は臨床検査と画像等により死因，合併症を評価した．
結果：1例は男性55歳，呼吸不全なく虚血性心疾患で死亡．女性2例で人工呼吸器，1例で NIPPV を施行中．肺出血，イレウス，肺炎とそれぞれ51，70，76歳で死亡した．生存例でイレウス1例，肺炎2例，骨折2例であった．若年では外来での急変がほとんどで，70歳以上では長期入院による死亡であった．70歳以上で，イレウス2例，呼吸不全末期の肺炎を1例に認めた．生存例では高血圧，高脂血症などの生活習慣病の合併頻度が高かった．
考察：発症年齢は同一家系内でも差を認めたが，罹病期間が長いほど呼吸不全と呼吸器・消化器系の合併症が増える傾向にあった．イレウス例の腹部 CT では腸管筋が保存されやすく，臨床的に肛門周囲括約筋の機能不全を認めた．骨格筋の評価では，特に上肢前腕の伸展筋が保存されやすく，臨床症状として共通していた．FALS（H46R）の進行期では，呼吸器合併症だけでなく消化器の機能不全も出現することが示唆された．家系間の経過の相違については，可能性は否定できなかった．

P(3)-247

Valosin Containing Protein 遺伝子に新規変異を認めた筋萎縮性側索硬化症・Paget 病の剖検例

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学，[2]大阪市立総合医療センター病理部，[3]京都市身体障害者リハビリテーションセンター，[4]大阪市立総合医療センター神経内科，[5]医療法人拓海会神経内科クリニック，[6]札幌医科大学神経内科学講座
綾木　孝[1]，伊東秀文[1]，近藤孝之[1]，福島裕子[2]，井上　健[2]，池本明人[3]，中野　智[4]，藤田拓司[5]，山下博史[1]，猪原匡史[1]，松本理器[1]，川又　純[6]，高橋良輔[1]

【背景】Valosin Containing Protein（VCP）は Paget 病，inclusion body myositis（IBM），frontotemporal dementia（FTD）を発症する家系（IBMPFD）の原因遺伝子として報告されていたが，2010年，*VCP* 変異により筋萎縮性側索硬化症（ALS）が発症することが報告され注目されている．*VCP* 変異を有する ALS（VCP-ALS）の詳細な神経病理所見は報告されていない．今回われわれは，ALS と Paget 病を呈し，新規 *VCP* 遺伝子変異を認めた患者の神経病理所見を報告する．【方法】41歳男性．36歳時に右上下肢の筋力低下で ALS を発症し，37歳時に胸椎圧迫骨折を契機に Paget 病と診断された．家族歴はなく，筋生検で IBM の所見はなく，認知症を認めなかった．遺伝子解析により M158V *VCP* 変異が認められた．呼吸不全により死亡した．【結果】椎骨の病理所見から Paget 病と病理診断された．神経病理学的には脊髄で髄索変性と運動神経脱落が認められ，残存細胞に Bunina 小体がみられた．免疫染色では脊髄と脳幹の神経細胞・glia 細胞質内に TDP-43陽性封入体を認め，脊髄前角細胞ではゴルジ装置（GA）の断片化が認められた．大脳皮質では glia 細胞質内に TDP-43封入体がわずかにみられたが，核内封入体は認められなかった．【考察】本症例で認められた M158V *VCP* 変異はこれまで ALS の表現型をとるとして報告された R155H および R159G 変異と近接していた．一方，*VCP* 変異を伴う家族性 IBMPFD における TDP-43の蓄積は通常 type D（short dystrophic neurites and frequent lentiform neuronal intranuclear inclusions）を呈するとされているが，今回われわれが経験した VCP-ALS 症例では核内封入体は認められず，脊髄・脳幹に TDP-43陽性細胞質内封入体が認められた．TDP-43の蓄積様式の相違が *VCP* 変異部位の相違によるものか，今後の症例の蓄積が必要である．また VCP は GA の再融合に関与しているとされており，VCP の機能不全が本例の GA 断片化に関与していると考えられた．

P(3)-248

筋萎縮性側索硬化症モデルラット新生グリア細胞が形成する脊髄微小環境

東北大学神経内科
割田　仁，加藤昌昭，鈴木直輝，水野秀紀，青木正志

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）ではグリア病態の神経変性への積極的な関与が注目されている．今回我々は新生グリア細胞が形成する微小環境を再生許容性の観点から明らかにすることを目的とした．【方法】ヒト His46Arg 変異 *SOD1* 遺伝子導入（Tg）ラットを経時的に発症前・発症早期・後期の3群に分け，週齢一致正常同腹仔（非 Tg）を対照とした（各群 n＝4–5）．7日間の bromodeoxyuridine（BrdU）持続投与で新生細胞を標識し，星状膠細胞，小膠細胞，活性化小膠細胞，希突起膠細胞，未分化神経系細胞，およびグリア前駆細胞の選択的マーカーと BrdU の多重蛍光免疫組織化学を行い，脊髄前角を中心に比較，半定量・統計学的解析を行った．【結果】非 Tg に比し，Tg ラット脊髄腹側では運動ニューロン脱落や異常蛋白質凝集沈着といった神経変性と並行して，新生グリア細胞の有意な増加と前角への集積像を認めた．とりわけ活性化小膠細胞の増殖・集積が著しく，これらグリア細胞では非 Tg に認められない未分化細胞マーカーや神経炎症マーカーの共発現を認めた．【考察】本モデルにおける神経変性がもたらすグリア系細胞の病変部位特異的な増殖は細胞表現形質の変化を伴っており，神経再生に対して非許容的な病的微小環境形成に積極的に与っていることが示唆され，新たな治療標的となる可能性がある．

P(3)-249

既存薬による SOD1転写を標的とした筋萎縮性側索硬化症新規治療法の開発

[1]京都大学病院神経内科，[2]京都大学 iPS 細胞研究所，[3]（株）リプロセル，[4]幹細胞創薬研究所，[5]京都大学物質―細胞統合システム拠点，[6]京都大学化学研究所生体機能化学研究系
村上　学[1]，井上治久[2]，月田香代子[2]，伊東秀文[1]，浅井康行[3]，天貝裕地[4]，饗庭一博[5]，下川浩輝[6]，上杉志成[6]，中辻憲夫[5]，高橋良輔[1]

【目的】家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）の原因タンパク質，変異 superoxide disumutase 1（SOD1）の転写を抑制する低分子化合物及び既存薬を同定する．FALS 原因タンパク質の転写制御による治療法開発を目的とする．
【方法】変異 SOD1ゲノムを用い，内在性 promoter 制御下に分泌型ルシフェラーゼを発現するベクターを構築する．ヒトアストロサイト由来細胞株に導入し恒常的に発現するクローンを樹立し，ハイスループットスクリーニング（HTS）を行い変異 SOD1転写を抑制する低分子化合物及び既存薬を同定する．WST-1アッセイで非特異的細胞毒性の可能性を除外後，ELISA，ウェスタンブロッティング（WB）で SOD1発現量の減少，特異性を確認する．変異 SOD1トランスジェニックマウスに投与し効果を確認する．ヒット化合物の作用機序を解析し，SOD1転写調節メカニズム及び治療分子標的を同定する．
【結果】9,600種類の低分子化合物及び既存薬の HTS 及び ELISA，WB を完了し，ヒット化合物及び既存薬を数種見出した．ヒットした既存薬の作用機序の解析から，SOD1転写調節を司る分子標的候補の同定を行っている．
【結論】FALS 新規治療法開発をめざし，HTS システムを確立し，ヒット化合物及び既存薬を抽出し，SOD1転写調節メカニズムの解析を行った．既存薬は速やかな臨床適用も可能であり，詳細な作用機序の解析から新たな治療分子標的を見出すことも可能と考えられる．

P(3)-250

ALS における FUS/TLS の質的機能喪失と病態：FUS/TLS の核内高分子複合体の機能解析から

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
石垣診祐，藤岡祐介，田中章景，祖父江元

【目的】FUS/TLS（FUS）の運動ニューロンにおける機能を明らかにし，ALS 関連変異が引き起こす機能異常との関連を調べる．【方法】分化運動ニューロン（NSC34細胞）より核単離後に密度勾配と超遠心による分画を行い，内在性の FUS の複合体サイズの検討を行った．同様に野生型および ALS 関連変異 FUS の複合体サイズの検討を行った．複合体の構成成分を同定するために抗 FUS 抗体での IP 後に LC/MS 解析を行った．FUS 発現抑制モデルを用いた splicing profile 解析より同定した FUS 標的 RNA について，複合体との結合を調べた．【結果】野生型の FUS が核内で形成する高分子複合体は変異 FUS で形成が障害されていた．複合体の構成成分の一つは PSF/SFPQ であり，FUS とともに alternative splicing を担っているものと推測された．FUS 発現抑制モデルを用いた splicing profile 解析から同定された FUS の標的 RNA である Mapt 遺伝子は実際にこの高分子複合体に結合した．【考察】FUS は高分子複合体を通じて alternative splicing の機能を担っており，ALS 関連変異ではその機能が障害される．興味深いことに，この splicing target のひとつはタウをコードする Mapt の exon10であり，FUS により3-repeat および4-repeat タウの異なるアイソフォームの生成が制御されていることがわかった．我々の知見は FUS が関与する ALS と FTLD，またタウオパチーでもある FTLD と CBD，PSP といった疾患のスペクトラムの連続性を考える上で非常に興味深いものである．

P(3)-251

TDP-43と FUS はショウジョウバエモデルにおいて相乗的に神経変性を惹き起こす

[1]国立精神・神経医療研究センター疾病第四部，[2]新潟大脳研分子神経疾患資源解析
藤掛伸宏[1]，高橋光里[1]，斉藤勇二[1]，小野寺理[2]，和田圭司[1]，永井義隆[1]

【目的】近年，家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）の遺伝学的な解析から，RNA 結合蛋白質である TDP-43および FUS 遺伝子の変異が発見され，そして興味深いことに両者が細胞内で複合体を形成し協調して RNA 代謝に働くことが報告された．しかし ALS 病態における TDP-43，FUS の相互関連については十分に解明されていない．我々はこれまでに世代時間が短く *in vivo* での遺伝子間相互作用の解析に適しているショウジョウバエに着目し，TDP-43を発現し神経症状・神経変性を呈する ALS モデルの樹立に成功している．本研究では ALS 病態における TDP-43，FUS の *in vivo* での相互関連を明らかとするため，新たに FUS を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエを樹立し，遺伝学的な検討を行った．
【方法・結果】FUS 遺伝子を導入したトランスジェニックショウジョウバエを作製し，神経特異的に発現させたところ，TDP-43の遺伝子発現と同様に著明な生存率の低下（41.4%），寿命の短縮（平均寿命：15.3日，野生型では43.9日）を認めた．一方，FUS を複眼特異的に発現させたところ，軽度な複眼変性を認めた．次に TDP-43発現ショウジョウバエと FUS 発現ショウジョウバエとの遺伝学的な交配により TDP-43，FUS を複眼にて共発現させた結果，TDP-43および FUS の単独発現に比べて顕著な複眼変性を認め，TDP-43と FUS が相乗的に複眼変性を増悪することが明らかとなった．
【結論】本研究から ALS 病態において TDP-43と FUS は神経変性を相乗的に惹き起こしている可能性が考えられた．

P(3)-252

テトラサイクリン誘導性に TDP-43を発現するヒト神経由来細胞の樹立とその応用

[1]京都大学神経内科，[2]滋賀医科大学神経難病治療学分野
内田　司[1]，井戸明美[2]，高橋良輔[1]，漆谷　真[2]

【目的】TAR DNA binding protein 43（TDP-43）はユビキチン封入体を伴う前頭側頭葉変性症（FTLD-U），筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患で出現する異常蓄積物の構成タンパク質であり，細胞質に異所性局在がみられる．これらの病態における TDP-43の役割を解析するため，神経由来培養細胞でのモデルの樹立を行い，解析を行う．【方法】ヒト神経系由来 SHSY-5Y 細胞で Tet-on 誘導系により野生型及び細胞質局在型変異 TDP-43を持続的に発現させる発現株を樹立させた．この系を用い，Western Blotting 及び細胞免疫染色，細胞毒性の確認として MTT 試験を行った．また細胞死を認める時期における誘導時と非誘導時の cDNA マイクロアレイにより遺伝子発現の変化を比較した．【結果】野生型及び細胞質局在型変異の両者ともに細胞生存率低下が確認された．生存率低下時において断片化 TDP-43は検出せず，異所性局在や細胞内封入体を認めなかった．一方 cDNA マイクロアレイでは，発現量増加群に比し減少群が多く，特に細胞質局在型変異においてはその傾向が顕著であった．また増減遺伝子で，両者において共通する遺伝子は極めて少なかった．【結論】我々はヒト神経系において誘導性の恒常発現株の樹立を行った．この発現株での持続発現により，野生型，細胞質局在型変異とも生存率の低下を認めたが，TDP-43の局在や断片化が直接細胞毒性をもつことに関しては否定的な結果であった．我々の樹立したモデルはマイクロアレイによる網羅的解析においては，野生型及び細胞質局在変異型核型で明らかに異なるプロフィールが得られ，これらは核内過剰型発現による「機能獲得型モデル」と細胞質局在による「機能喪失型モデル」として有用である．

P(3)-253
筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける SCF 培養骨髄由来細胞の治療有用性の検討

[1]滋賀医科大学神経内科，[2]分子遺伝医学講座
寺島智也[1]，小川暢弘[1]，小島秀人[2]，浦部博志[1]，山川　勇[1]，
早瀬史子[1]，大井二郎[1]，金　一暁[1]，川合寛道[1]，前川　聡[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）モデルマウス（hSOD1（G93A））の脊髄組織にて，多数の血球細胞が認められることや正常骨髄細胞移植にて神経症状の進行や生存曲線の延長効果があることが報告されている．そこで我々は，骨髄細胞を移植前に stem cell factor（SCF）や fms-like tyrosine kinase 3（flt3）下にて孵置し，骨髄由来細胞の神経症状，生存率への効果増強作用について検討を行った．
【方法】(1) hSOD1（G93A）マウスに GFP 発現マウスより骨髄移植を行い，骨髄組織内での GFP 陽性細胞の出現および CD68，c-kit，M-CSF 染色を行い骨髄細胞の特徴を検討する．(2) hSOD1（G93A）マウスに SCF または flt3培養後の GFP マウス由来骨髄細胞を骨髄移植し，運動機能，生存曲線，神経細胞脱落への改善効果を検討する．(3) hSOD1（G93A）マウス脊髄組織で認められる骨髄由来細胞の特徴を免疫組織化学で検討する．(4) 骨髄移植後 hSOD1（G93A）マウス脊髄組織において，SCF や flt 3による骨髄由来細胞数の変化や glutamate transporter 1（GLT-1）の発現量を定量評価する．
【結果】骨髄移植後 ALS モデルマウス脊髄組織にて，CD68，c-kit，M-CSF 受容体陽性骨髄由来細胞が確認された．正常骨髄細胞移植による運動機能や生存率の改善効果は SCF 培養後の骨髄移植にて増強され，脊髄内の骨髄由来細胞数も増加を認めた．また，脊髄組織内の骨髄由来細胞は MAP2，GFAP 陰性であり，神経細胞やグリア細胞への分化は否定的であったが，Iba-1陽性，GLT-1陽性細胞を多数認めた．
【結論】SCF 培養後の骨髄移植にて ALS モデルマウスの病態改善効果が認められ，骨髄由来細胞による神経保護作用が関与している可能性が示唆された．

P(3)-254
ヒト胚性幹細胞由来運動神経細胞での TDP-43発現による細胞毒性の検討

[1]慶應義塾大学医学部生理学教室，[2]慶應義塾大学医学部神経内科，[3]東京慈恵会医科大学再生医学研究部
西本祥仁[1,2]，岡野ジェイムス洋尚[3]，今井貴雄[1]，鈴木則宏[2]，
岡野栄之[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）疾患モデルとして細胞内環境を模倣するために培養系で確立したヒト成熟運動神経細胞を用いて，野生型，C 末断片，変異型 TDP-43の発現に伴う毒性について検討した．【方法】まずヒト胚性幹細胞（ES 細胞）の分化誘導により得られた運動神経細胞へ最も効率的に遺伝子導入を行うための条件を検討した．さらにそこで確立された至適条件下で，ヒト野生型，各種 C 末断片（アイソフォームおよびカスペース-3切断断片），各種変異型 TDP-43を発現させた際の運動神経細胞死に与える影響について比較検討した．【結果】ヒト ES 細胞から分化誘導したヒト成熟運動神経細胞の培養系において，マグネトビーズを用いたマグネトフェクション法の条件をアレンジすることにより最も効率的な遺伝子導入が可能となった．導入した各種ヒト TDP-43発現群の中では，とりわけ変異型 TDP-43および26kDa アイソフォームの発現誘導時に，野生型 TDP-43の発現誘導時に比べて有意な運動神経細胞死が引き起こされる可能性が示唆された．【考察】今後詳細な細胞死誘導の機序解析のために，内在性の野生型 TDP-43の定量，細胞内分布の変化についてもさらなる検討を加えることが必要であるが，ヒト ES 細胞から分化誘導した培養運動神経細胞においては変異型あるいは26 kDa アイソフォーム TDP-43が発現上昇することにより有意な細胞毒性が引き起こされる可能性が考えられた．また今回ヒト ES 細胞由来の成熟運動神経細胞で細胞死が誘導される条件を得たことにより，今後 in vitro の系において ALS 関連因子のスクリーニングおよび薬剤開発を行っていく上で，実際のヒトの ALS 病態に近い疾患モデルのツールとして活用できる可能性があると考えられた．

P(3)-255
筋萎縮性側索硬化症モデルマウス iPS 細胞の樹立および運動ニューロンへの分化

[1]京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座，[2]京都大学 iPS 細胞研究所
小松研一[1]，井上治久[2]，山下博史[1]，近藤孝之[1]，高橋良輔[1]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態解明を行うために，人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を用いた手法が期待されている．我々は ALS モデルである変異 superoxide dismutase1（SOD1）トランスジェニックマウスから iPS 細胞を樹立し，分化誘導後，ALS の病態解明を行う．
【方法】SOD1^{G93A} マウスより得られた胎仔線維芽細胞に，既知の4因子（Oct 3/4，Sox2，Klf4，c-Myc）をレトロウイルスベクターで遺伝子導入し，SNL フィーダー細胞上で培養した．ES 細胞様コロニーを単離し，培養した後に各種細胞マーカーを用い，iPS 細胞の樹立を確認した．次に retinoic acid，Smoothened agonist を用いて分化を誘導し，各種細胞マーカーを用いて運動ニューロンへの分化を確認した．
【結果】変異 SOD1マウスおよびコントロール群マウスの iPS 細胞を樹立し，運動ニューロンへの分化を確認した．
【結論】変異 SOD1マウス iPS 細胞を神経系へ分化誘導することにより，病態の分子機序の解明を行う．

P(3)-256
人工染色体技術を利用した GDNF，IGF-1，HGF 分泌ヒト骨髄間葉系幹細胞の樹立

[1]鳥取大学脳神経内科，[2]鳥取大学大学院機能再生医科学専攻
渡辺保裕[1]，香月康宏[2]，河瀬真也[1]，安井建一[1]，北山通朗[1]，
中野俊也[1]，押村光雄[2]，中島健二[1]

【目的】細胞移植治療に遺伝子（神経栄養因子）治療を組み合わせることで，細胞移植治療の効果の増強を図る．治療の前段階として，人工染色体(HAC)技術を用いて，グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF），インスリン様成長因子（IGF-1），肝細胞増殖因子（HGF）を同時発現する骨髄間葉系幹細胞を樹立する．
【方法】(1) P1由来人工染色体（PAC）に GDNF，IGF-1，HGF に加え標識蛋白（GFP，ルシフェラーゼ）の cDNA を導入する．(2) 微小核細胞融合（MMCT）法により染色体ベクターを搭載した Chinese hamster ovary（CHO）細胞にインサートを含む PAC を導入する．(3) Cre-loxP 部位特異的組換えにより目的のインサートを含む CHO 細胞クローンを得る．(4) MMCT 法により CHO クローンからヒト不死化骨髄間葉系幹細胞（hiMSC）に HAC を転移させる．(5) 得られた HAC 導入 hiMSC 細胞株を解析する．
【結果】解析した41の CHO クローン中13クローンで PAC 由来インサートの全長が保持されていた．うち2クローンで全てのインサート領域は CHO 染色体上ではなく HAC 上に存在した．CHO 細胞クローンから hiMSC への MMCT にて，46クローン中30クローンで PAC 由来のインサート領域が保持されていた．RT-PCR 解析にて，うち2クローンですべての導入した cNDA に由来する mRNA が高発現していた．GDNF，IGF-1，HGF の ELISA，ルシフェラーゼ活性，GFP の信号の解析などにより，移植治療に最適と考えられるクローン hiMSC（4PACG）3-31を得た．
【結論】GDNF，IGF-1，HGF 分泌骨髄間葉系幹細胞，hiMSC（4PACG）3-31を樹立した．今後，本細胞を使用して ALS モデルマウス治療を試みる．

P(3)-257
球脊髄性筋萎縮症に対する疾患特異的機能評価スケール（SBMAFRS）の開発と信頼性・妥当性評価

名古屋大学病院神経内科
真野智生，勝野雅央，坂野晴彦，鈴木啓介，須賀徳明，
橋詰　淳，田中章景，祖父江元

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する，新規疾患特異的機能評価スケールである SBMAFRS の開発，及びその信頼性・妥当性の検討を行う．【方法】評価項目の作成は，病態の特徴を慎重に吟味し，偏りなく反映する事を念頭に置き作成した．具体的には，ALS に対する疾患特異的機能評価スケールである，ALSFRS-R，modified Norris score を参考に，病態をより正確に，かつ精度良く反映するように選択・改変した．対象は，遺伝子検査で診断が確定した SBMA 患者．評価者間信頼性の検討のため，初回来院時に，2人の評価者により独立した評価を行った．また，評価者内評価者内信頼性の検討のため，初回来院後1から4週後に，同一評価者による再評価を行った．併存妥当性の検討のために，ALSFRS-R 等の運動機能評価も実施した．【結果】評価項目は，言語・唾液分泌・頬・嚥下・舌・書字・摂食動作・着衣・坐位からの立ち上がり・仰臥位からの起き上がり・お辞儀・歩行・階段・呼吸に関する14項目で，各項目は0から4点までの5段階とした．被験者は合計76例で，平均年齢は57.7±9.9歳，経過年数は14.5±8.4年であった．うち，63例に評価者間信頼性の検討を行い，25例に評価者内信頼性の検討を行った．被検者の SBMAFRS 合計点は，36.3±7.3で天井効果を認めなかった．評価者間信頼性および評価者内信頼性は，それぞれ級内相関係数（ICC）0.848（n=63）および0.908（n=25）であり，高い信頼性が確認された．また，ALSFRS-R，LNS，NBS との相関はそれぞれ，r=0.947（p<0.001），r=0.861（p<0.001），r=0.673（p<0.001）と良好で，高い併存妥当性も確認された．【結論】本研究により，SBMAFRS は，評価者内および評価者間の再現性に優れ，また，既存の機能評価スケールとの併存妥当性も高い事が確認できた．より精度が高く，反応性に優れた評価指標へ再構成していく必要はあるが，臨床試験における有用な評価指標になるものと考えられる．

P(3)-258
球脊髄性筋萎縮症患者におけるリュープロレリン酢酸塩長期使用成績：定量的筋力解析を用いた検討

[1]名古屋大学病院神経内科，[2]名古屋大学高等研究院
須賀徳明[1]，勝野雅久[1]，坂野晴彦[2]，鈴木啓介[1]，橋詰　淳[1]，
真野智生[1]，祖父江元[1]

【目的】球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の遺伝性下位運動ニューロン疾患であり，病態抑止治療としてリュープロレリン酢酸塩投与による臨床試験が行われてきている．本研究では，リュープロレリン酢酸塩の6年間長期投与による効果を，定量的筋力測定によって評価し，その特徴を検討する．【方法】遺伝子検査にて診断が確定し，参加の同意を得た SBMA 患者22例（平均年齢52.4歳，平均 CAG リピート数48.3，平均罹患期間11.8年）のリュープロレリン酢酸塩長期投与患者に対し，Maximal voluntary isometric contraction（MVIC）を用いた筋力測定を定期的に行った．肩関節，肘関節，膝関節のそれぞれ屈曲および伸展，足関節の伸展（背屈）の7か所を両側で測定した．対照群は同様の基準を満たし，1年間のプラセボ投与期間中に筋力測定を行った24例（平均年齢52.0歳，平均リピート数48.1，平均罹患期間12.9年）の患者とした．【結果】MVIC 合計値（初期値）は，プラセボ群128.2±51.81kg，投薬群130.0±47.1Kg（平均±標準偏差）であり，両群に有意な差を認めなかった．1年間のプラセボ群変化量および変化率は-8.1±9.5Kg，-6.4±7.7%（平均±標準偏差），また投薬群における変化量および変化率はそれぞれ，投薬開始から1年12.2±11.48Kg，-9.6±9.0%，1年から2年-9.8±12.8Kg，-7.3±11.2%，2年から3年，-5.3±10.4Kg，-3.9±10.0%，3年から4年-1.6±9.2Kg，-1.3±7.9%，4年から5年-6.5±6.6Kg，-5.8±6.2%，5年から6年，-6.5±6.6Kg，-5.8±6.2%（平均±標準偏差）であった．1年間のプラセボ投与群と比較すると，リュープロレリン酢酸塩投与開始後3年以降で，低下率が小さくなる傾向があった．またこの傾向は上肢筋でより明らかであった．【結論】リュープロレリン酢酸塩を長期間投与することにより，筋力の低下率は下げ止まる傾向が示唆された．

P(3)-259

長期 LH-RH アナログ療法は球脊髄性筋萎縮症の運動神経軸索膜興奮特性異常を改善する

[1]千葉大学医学部附属病院神経内科，[2]京都府立医科大学神経内科
金井数明[1]，藤巻由美[1]，能登祐一[2]，山本達也[1]，三澤園子[1]，
桑原　聡[1]

【目的】これまで球脊髄性筋萎縮症（SBMA）では持続性 Na^+電流の亢進や slow K^+電流の低下などの運動神経軸索膜の興奮性変化が報告され，病態との関連が議論されている．一方近年，SBMA に対する LH-RH アナログによる治療の効果が報告されている．SBMA に対する LH-RH アナログ療法の，運動神経軸索膜の興奮性異常に対する効果を検討する．【方法】SBMA 患者9名に対して LH-RH アナログ製剤である酢酸リュープロレリンを3年間投与し，各患者の左右の正中神経のうち外傷による後遺症のないもの計17本に対し神経軸索膜興奮特性測定を行い，治療前後の興奮特性の変化を評価した．糖尿病（DM）は SBMA に高頻度に認められる合併症であり，また軸索興奮特性に影響を与えるため，DM の有無による層別解析も併せて行った．本研究は当院 IRB の承認下に行われた．【結果】3年間の LH-RH アナログ投与により，全体群（n=17）では slow K^+電流の指標である TEd90-100は正常化の方向に有意に変化し（p=0.01），また持続性 Na^+電流の指標である strength-duration time constant は有意に増大した（p<0.01）．この所見は DM 非合併群（n=11）では保たれたが，DM 合併群（n=6）では治療前後で軸索興奮特性にほとんど変化が認められなかった．【結論】SBMA に対する LH-RH アナログ療法は，3年間投与することで本症における運動神経軸索膜の slow K^+電流低下を改善する効果を持つ．slow K^+電流低下は筋萎縮性側索硬化症でより高度に認められる所見で神経変性との関連が議論されているものであり，この改善効果は SBMA に対する LH-RH アナログ療法の治療効果の軸索レベルでの生理学的基盤である可能性が示唆された．またこの効果は DM 非合併群においてのみ認められており，SBMA に対する LH-RH アナログ療法の病態改善効果の議論において，罹病期間の長短のみならず DM 合併の有無も検討すべき項目である可能性を示唆した．

P(3)-260

最近4年間の当院 ALS 患者へのモルヒネ使用経験について

北里大学病院神経内科
宮川沙織，荻野美恵子，内野彰子，浦野義章，北村英二，
永井真貴子，荻野　裕，濱田潤一

【目的】2011年9月末に ALS 患者の呼吸苦に対する塩酸モルヒネおよび硫酸モルヒネが保険査定対象外（事実上保険で使用可能：保医発0928第1号　平成23年9月28日）となった．しかし，日本では癌患者に対する疼痛緩和目的での使用に比し，ALS 患者に対する使用経験は少なく，開始量，増加方法などの優れた指標はない．当院での経験をもとに，ALS 患者へのモルヒネの適切な使用方法を検討する．
【方法】2007年12月から2011年11月までの約4年間，病歴聴取が可能な状況で当院で死亡を確認した ALS 患者21人につき，予め設定した導入プロトコール（おおよそ癌の痛みに対する半量）を用いて，モルヒネの導入時期，使用量，効果などについて検討した．
【結果】61人の ALS 死亡の内，何らかの症状緩和目的でモルヒネを使用した患者は21人（34.4%）であり，死亡時年齢51-93歳（平均70.3歳），罹病期間10-72ヶ月（平均35.6ヶ月），発症から使用までの期間は9-78か月（31.9ヶ月），使用期間は2日-42ヶ月（平均4.1ヶ月）であった．使用理由は，呼吸苦（76.1%），身の置き所のなさ（33.3%），体の痛み（33.3%），不安（14.3%）が既存の方法では改善できない事であった．使用開始量は，塩酸モルヒネ散1.25mg/回4例，2.5mg/回8例，その他2例で，維持期の平均使用量は30-60mg/日，死亡時の使用量は2.5-230mg（平均56.5mg）であった．持続的効果を得るために注射剤を使用したのは9例で，内服からの移行5例，導入より使用4例で，使用量は10-270mg（平均97.4mg）であった．全例で症状は軽減したが，1名に鎮静目的でミダゾラムを使用した．モルヒネ未使用の主な理由は，意識障害が先行（7例），本人の拒否（4例），苦痛の訴えなし（2例）であった．副作用は便秘，増量時の眠気などであった．
【考察】今回の検討例では，ほぼ全例で導入プロトコールにて，安全に有効な症状緩和が得られた．適切な時期に開始することで少量で有効な症例が多いことに留意して使用すべきである．

P(3)-261

筋萎縮性側索硬化症の不眠に対するラメルテオン錠（メラトニン受容体アゴニスト）の安全性の検討

[1]横浜市立大学病院神経内科，[2]市民総合医療センター神経内科
釘本千春[1]，橋口俊太[1]，堀　寛子[1]，富田敦子[1]，工藤洋祐[1]，
上田直久[1]，黒岩義之[1]，岸田日帯[2]

【目的】ALS では，呼吸機能が低下した状態では睡眠導入剤を使用できず，満足な睡眠を得られないことで患者の QOL が損なわれてきた．本研究は，ラメルテオン錠（メラトニン受容体アゴニスト）の効果と呼吸に対する安全性を確認するためのものである．
【方法】対象は，診断または胃ろう造設目的で当院に入院した ALS 患者10例である．呼吸機能は%VC で50%以上の症例を対象とした．患者に，パルスオキシメーター（テイジン製 PULSOX-Me300）を装着し，終夜酸素飽和度測定を行った．後日，ラメルテオンを睡眠前に内服して，同様の測定を行った．比較項目には，ODI（ODI：酸素飽和度低下指数；SPO 2低下回数/時間）を用いた．睡眠剤としての効果は，使用感を個別に調査した．
【結果】呼吸状態は，3%ODI(直前値から閾値3%以上の酸素飽和度低下回数)で比較すると，ロゼレム使用前後で P=0.9718 と有意差はなかった．ロゼレムの使用感については，"よくわからない"という回答が多かった．副作用は特に無かった．
【考察】ラメルテオンは，メラトニンの受容体に選択的に結合して睡眠リズムを調節する薬剤である．従来のベンゾジアゼピン系睡眠剤には，運動障害作用，筋弛緩作用があり，特に呼吸筋の運動障害を起こす疾患に対しては，CO2ナルコーシスを起こす危険性からその使用が制限されてきた．これまでに，COPD など，慢性呼吸器疾患ではラメルテオン使用が安全性であると検討されているが，神経筋疾患では未検討であった．また，パルスオキシメーターでは，3%ODI が AHI（Apnea Hypopnea Index）と最も高い相関を示すとされており，従来の PSG（polysomnography）より簡便に終夜酸素飽和濃度測定を繰り返し行える点で有用であった．
【結論】ラメルテオンは，ALS 患者において，その夜間睡眠時の呼吸状態に影響を及ぼさずに使用できる睡眠剤として有用である．

P(3)-262

当院における筋萎縮性側索硬化症症例の臨床的検討

横浜旭中央総合病院脳神経内科
松本千尋，保坂宗右，水野由輝郎，足立朋子，川畑　博，
川瀬　譲

【目的】当院で過去5年間に終診までを観察した筋萎縮性側索硬化症（以下 ALS）の，臨床的特徴および自然経過について検討する．
【方法】2006年1月から2011年10月までに当院において診療を行い，終診までを観察しえた，孤発性 ALS 患者15例（平均発症年齢72.3±5.98［SD］歳，男性10例/女性5例），家族性 ALS1例（女性）を対象とした（ALS の診断は El　Escorial 改訂基準にて clinically definite あるいは clinically probable とした）．病型，平均罹病期間，呼吸治療，リルゾール内服の有無，栄養方法，死亡原因を調査した．
【結果】病型は上肢型3例，下肢型5例（家族性1例），球麻痺型7例．平均罹病期間は24.4±14.4［SD］ヶ月（上肢型：24.3ヶ月，下肢型：26.5ヶ月，球麻痺型：23.3ヶ月，家族性 ALS1例は26年間生存）．呼吸治療については NIPPV 導入が3例であり，発病から導入までの期間はいずれも2年，無治療が12例であった．リルゾールは10例が内服しており，平均罹病期間は，リルゾール内服群で27.5ヶ月，非内服群で17ヶ月であった．栄養方法は，胃瘻造設5例（家族性1例含む），経鼻2例，経口摂取8例．発症より胃瘻造設もしくは経鼻栄養までの平均期間は13.6ヶ月．死亡原因は家族性1例が褥瘡感染・肺炎，3例が誤嚥性肺炎，他11例は換気不全であった．
【結論】上肢型，下肢型，球麻痺型で罹病期間に差は認められなかったが，球麻痺型長期生存（66ヶ月）1例を除くと，球麻痺型で短縮していた．リルゾール内服群は，非内服群と比べ，平均罹病期間が長かった．

P(3)-263

我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：JaCALS の解析から

[1]名古屋大学神経内科，[2]徳島大学神経内科，[3]自治医科大学神経内科，[4]東北大学神経内科，[5]国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[6]三重大学神経内科，[7]群馬大学神経内科，[8]国立病院機構東名古屋病院神経内科，[9]東京都立神経病院脳神経内科，[10]国立病院機構相模原病院神経内科，[11]順天堂大学脳神経内科
渡辺はづき[1]，熱田直樹[1]，中村亮一[1]，渡辺宏久[1]，
伊藤瑞規[1]，千田　譲[1]，田中章景[1]，梶　龍兒[2]，和泉唯信[2]，
森田光哉[3]，青木正志[4]，溝口功一[5]，谷口　彰[6]，岡本幸市[7]，
饗場郁子[8]，川田明広[9]，長谷川一子[10]，大垣光太郎[11]，
中野今治[3]，祖父江元[1]

【目的】ALS の機矢補助療法には tracheostomy positive pressure ventilation（TPPV），noninvasive positive pressure ventilation（NPPV）があるが，我が国の現状を縦断的にみたデータは少ない．横断的調査では我が国は諸欧米と比較し TPPV 導入率が高いことが示されている．この背景を踏まえ，我が国の TPPV/NPPV 導入患者の臨床的特徴と転帰，NPPV 導入後の予後を左右する因子を明らかにするため，ALS 縦断的前向きコホート JaCALS の解析を行った．【方法】JaCALS に2006年2月から2011年9月に登録され登録時に人工換気未導入の ALS 患者650例を解析対象とし，エンドポイントを死亡もしくは TPPV 導入とした．TPPV 導入後についても，実用的機能が残存している患者割合や生存について導入1年後までを調査した．また Kaplan-Meier 法による NPPV 導入からエンドポイントまでの期間の生存解析を行った．【結果】登録後にエンドポイントに到達した224例において，TPPV 導入は23.1%（51例），TPPV 導入までの平均罹病期間は3.39年．TPPV 導入後1年生存率は87.8%であった．発症年齢が若いほど TPPV/NPPV 共に導入が高率で（p=0.002/p=0.012），NPPV 導入群は非導入群に比べ TPPV 導入が高率だった（p<0.001）．実用的機能残存患者の割合は，全体的に TPPV 導入前後で低下が目立つ一方，わずかでも経口摂取可能な患者は導入1年後でも18%みられた．NPPV 導入88例の生存解析では，NPPV 導入からエンドポイントまでの期間中央値は12.0ヶ月．導入後の予後を左右する因子の検討では，発症年齢や病型，導入直前の ALSFRS-R には関連を認めず，発症から NPPV 導入までの期間が短いことが有意な予後不良因子だった（p=0.024）．【結論】縦断的解析において，エンドポイント到達患者の TPPV 導入率は23.1%で，発症年齢が若い例，NPPV を経た例ほど導入が高率であった．発症から NPPV 導入までの期間が短い例では，NPPV 導入後の経過が早い可能性を念頭に診療にあたる必要がある．

P(3)-264

脱髄性多発末梢神経障害を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床学的検討と予後

[1]奈良県立医科大学神経内科，[2]近畿大学医学部神経内科
澤　信宏[1]，形岡博史[1]，正畠良悟[1]，江浦信之[1]，川原　誠[1]，
杉江和馬[1]，堀川博誠[1]，楠　　進[2]，上野　聡[1]

目的：筋萎縮性側索硬化症（ALS）において感覚異常および末梢神経伝導検査（NCS）の異常（振幅低下，潜時延長，伝導遅延など）が知られている．これらの末梢神経障害が日立つ例は脱髄性多発末梢神経障害（DPN：demyelinating polyneuropathy）として IVIG 療法やステロイドパルス療法などが試みられ，基礎疾患としての ALS の確定診断および経過の予測が難しくなることがある．そこで，DPN を伴う ALS（ALS-DPN）の臨床的特徴および予後について，文献的考察を加え検討する．
対象と方法：当科受診の ALS（157例）から DPN 電気診断基準（EFNS/PNS）に合致した3例（男性2例：50，66歳，女性1例：53歳）と，文献検索した CIDP 類似の ALS7例（男性4例，女性3例：59.1±8.6歳）について ALS-DPN の臨床経過を検討した．
結果：自験2例が感覚異常および1例が一側上肢脱力を自覚してから，それぞれ2，10，19ヶ月後に，四肢遠位筋の脱力と萎縮（対称性2例，非対称性1例），しびれ（2例）と表在覚の低下（1例）を認めた．四肢の深部反射は保たれ（3例），一側下肢に病的反射（1例），上肢筋や大腿筋の線維束性攣縮（2例），舌萎縮（1例），筋電図で脱神経電位を伴う神経原性変化がみられた（3例）．CMCT の延長（1例）と%VC の低下（1例），PaCO2の貯留（2例）があった．神経生検で髄鞘の非薄化，ときぐし法で14-40%の節性脱髄がみられた．全例に髄液の蛋白細胞解離を認め，血清の抗 GalNac-GD1aIgG 抗体が陽性であった1例で IVIG 療法によって上肢筋力が一時的に（3週間）改善した．3例の全経過は49，56，59ヶ月であった．文献例（7例）を併せた ALS-DPN　10例の発症から機械的人工呼吸器を導入，あるいは死亡までの期間（43.1±18.7ヶ月，13-77ヶ月）は，古典的 ALS と差はなかった（20-40ヶ月）．
結論：感覚異常および末梢神経伝導異常をともなう ALS の診断には CMCT の延長や%VC の低下，PaCO2の貯留などを考慮すべきである．DPN は ALS の予後に影響を与えない．

P(3)-265
筋萎縮性側索硬化症における塩酸モルヒネの使用状況に関する検討

[1]国立病院機構医王病院神経内科，[2]国立病院機構医王病院内科
古川　裕[1]，駒井清暢[1]，石田千穂[1]，高橋和也[1]，本崎裕子[1]，
池田篤平[1]，田上敦朗[2]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）における塩酸モルヒネの使用状況を調査し，同剤使用時の留意点を明らかにする．【方法】2003年8月から2011年11月の間に苦痛緩和目的に塩酸モルヒネが使用され，その使用経過を確認し得たALS患者28例を対象に診療録を後方視的に最長48ヶ月間調査した．塩酸モルヒネ導入理由を呼吸苦群と非呼吸苦（疼痛，不安，漠然とした身体的苦痛）群に大別し，それぞれについて塩酸モルヒネの使用経過（導入時期，開始量，経過中の最大使用量）について検討した．また同時期に診療した塩酸モルヒネ非使用例32例を対照として，塩酸モルヒネが経過に与える影響の有無を検討した．【結果】呼吸苦群17例，非呼吸苦群11例であり塩酸モルヒネ開始時点で侵襲的人工呼吸器（TPPV）装着例はなかった．発症から導入までの期間（中央値）はそれぞれ31ヶ月および32ヶ月，開始量（同）は1.0 mg/日および2.0 mg/日で両群に有意差は認めなかった．塩酸モルヒネ開始後1ヶ月未満で死亡した症例は呼吸苦群9例，非呼吸苦群1例であり，呼吸苦群では死亡直前に塩酸モルヒネが導入されることが有意に多かった．塩酸モルヒネが1ヶ月以上使用された症例（呼吸苦群8例，非呼吸苦群10例）について全経過中の最大使用量（中央値）は呼吸苦群28.5 mg/日（経過観察期間（中央値）7.5ヶ月），非呼吸苦群9.0 mg/日（同8.5ヶ月）であり呼吸苦群で有意に多くの塩酸モルヒネが使用されていた．発症から死亡もしくはTPPV導入までの期間（中央値）は呼吸苦群（14例）32.5ヶ月，非呼吸苦群（9例）31ヶ月であり，これらは塩酸モルヒネ非使用例における同期間30ヶ月と比較して有意差を認めなかった．【結論】呼吸苦の緩和目的には塩酸モルヒネの漸増が必要である一方，非呼吸苦の緩和にはごく少量の塩酸モルヒネが長期にわたり有効である可能性が示唆された．また塩酸モルヒネの使用は全罹病期間には影響を与えないと考えられた．

P(3)-266
ALS患者におけるMAC導入後の咳嗽機能の経時的変化

[1]鶴巻温泉病院リハビリテーション部，[2]鶴巻温泉病院神経難病リハビリセンター
曾根　理[1]，小野寺直樹[2]，三橋成輝[2]，波多野明子[2]，
中川聡子[2]

【目的】我々は，気管支・肺に貯留した分泌物除去の補助と，無気肺の予防を目的に，ALS患者に機械的な咳介助（以下，MAC）を開始している．そこで，咳嗽機能の経過の分析を行なった．
【対象と方法】対象は，当院に入院したALS患者5名．MACに関し，適応基準，導入の目的，リスク，検査データの使用につき医師より説明し同意を得た．原則，筋ジス研究神野班リハビリテーション分科会にて報告された方法に準拠し，医師により患者本人の意思を尊重しながら圧，時間の設定を行った．MACは医師または看護師が実施した．測定項目は，2009年のSmith-Hammondらによる脳卒中患者の誤嚥リスクに関する報告の指標を用いた．測定頻度は，原則1回/月．期間は2009年5月から2011年8月までとし，最終測定は，MAC使用の中止時点とした．開始から最終測定まで1ヶ月毎の代表値を用い，測定項目毎の傾向を分析した．
【結果と考察】肺活量は，平均は初回672mlから最終321mlと48％の低下．誤嚥リスクの予測因子である随意咳嗽時の駆逐相立ち上がり時間の平均は，初回0.22msec，最終0.18msecと誤嚥リスクのカットオフ値（>55msec）を越えない特徴を認めた．だが，随意咳嗽時の駆逐相最大流量の平均は初回51L/minから最終35L/minと低下し，カットオフ値（<174L/min）を初回から下回り，誤嚥リスクを認めた．しかし，MACを用いた際の駆逐相最大流量最高値の平均は，設定が安定した開始3ヶ月目が142L/minと随意咳嗽の43.2L/minと比べ高く，最終は131L/minと比較的保たれていた．従って，ALS患者は疾患特異性から随意咳嗽機能は低下するもののMACにより誤嚥リスクの軽減が図れる可能性について示唆された．

P(3)-267
SMAなど神経筋疾患に対するロボットスーツHALの医療機器承認を目的とした治験準備研究

[1]国立病院機構新潟病院神経内科，[2]筑波大学大学院システム情報工学研究科，[3]CYBERDYNE株式会社つくば研究所，[4]脳神経センター阿賀野病院神経内科，[5]国立病院機構新潟病院リハビリテーション科
中島　孝[1]，山海嘉之[2]，林　知広[3]，近藤　浩[4]，会田　泉[1]，
樋口真也[1]，三吉正道[1]，青木可奈[5]

【目的】脊髄性筋萎縮症（SMA），シャルコーマリートゥース（CMT），筋萎縮性側索硬化症（ALS），遠位型ミオパチーなどの神経筋疾患に対する治療法が望まれているが，現時点では存在しない．これら疾患群では，両下肢の障害の緩和方法を検討するために，患者が筋収縮を意図した際に，装着型ロボットHAL™（hybrid assistive limb）が表面筋電図などの情報をもとに適切なアシスト量を決め，患者の筋収縮を助けることで，筋の過疲労を減少させ，筋を保護し，筋力低下の進行を抑制すると同時に，病変のより軽微な筋群では廃用症候群を予防できるリハビリテーションが有効であるという仮説を検討する．それに必要な装着型ロボットHALの開発研究と薬事法に基づく治験（無作為化クロスオーバー短期試験など）をめざした探索的検討をおこなう．【方法】探索的な対象を脊髄性筋萎縮症（SMA3，4），CMT，遠位型ミオパチー，進行スピードの緩やかなALSなどの神経筋疾患として，医療機器として将来申請可能なHAL福祉モデル（HAL-神経筋難病下肢モデル）を装着して，表面筋電図の評価，罹患筋のCTによる評価，HALと関節運動の評価，安全性の確保，評価方法などに関して検討をおこなった．【結果】神経・筋疾患患者がHALを使用する際の表面筋電図の電極位置のスクリーニングを確立した．SMA3型やCMTなどの患者で，表面筋電図の電位が検出しにくい場合でもHALが駆動きるような神経・筋疾患用HALの開発に成功した．一日約40分4回，装着歩行をおこなった．Hoist装着し，HAL非装着時の歩行を練習前後で比較した．両脚の振り出しと膝の挙上，歩行スピードは改善し，自覚的に改善をみとめた．【考察】今回，神経・筋疾患患者に対して，HAL装着歩行が安全にリハビリテーションプログラムの中で利用でき，非装着時の歩行における改善効果が示唆された．今後，有効性と安全性を検証する目的での治験が可能になると考えられた．

P(3)-268
気管切開下人工呼吸をおこなっている筋萎縮性側索硬化症患者における発声

[1]高松医療センター神経内科，[2]国立病院機構高松医療センターリハビリテーション科，[3]徳島大学大学院病態情報医学講座救急集中治療医学
市原典子[1]，藤井正吾[1]，三好まみ[2]，今中秀光[3]，西村匡司[3]

【目的】気管切開下人工呼吸（TPPV）をおこなっている筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の発声は一般的に不可能とされるが，当院では，球症状の軽度な患者において，スピーチカニューレと内筒を使用する独自の方法で，24時間明瞭な発声が可能な呼吸管理をおこなっている．この方法のメカニズムは不明で，管理は経験と勘に頼るところが多い．本研究の目的は，そのメカニズムおよび経時的変化を明らかにすることである．【方法】対象はTPPV下で発声を行っているALS患者8名．マイク・流量計を組み込んだフェイスマスクを装着し，音声情報と口元でのガスの流れを記録した．人工呼吸器回路に流量計と気道内圧計を組み込み，気管切開口からのガスの流れと気道内圧を測定した．Respiratory inductive plethysmographyを装着し呼吸様式を記録した．自発呼吸の強さの指標として，rapid shallow breathing index（RSBI）を測定した．また，1年後の変化についても検討した．【結果・考察】人工呼吸器の換気モードは自発呼吸の強さや合併症により3つのパターンがみられた．1回の発声に1回の強制換気を使用する場合と2回の場合がみられた．自発呼吸＋pressure support ventilation（PSV）で発声困難な患者はpressure control ventilationに変更することで解決できた．肺合併症により従量換気＋PSVで管理している患者がみられたが，類似した発声が可能であった．呼吸筋麻痺の進行により発声パターンが変化し，人工呼吸器の設定変更が必要であった．経時的なRSBI測定は，発声方法の決定及びリスクの評価に有用であった．【結語】TPPV下ALSにおいても，球症状が軽度であれば，器具の工夫と呼吸管理方法の調整で長期間の明瞭な発声が可能である．

P(3)-269
気管切開下人工呼吸療法中のALS患者における，無気肺・胸水合併例の検討

国立病院機構南岡山医療センター神経内科
辻　拓司，田中義人，原口　俊，田邊康之，坂井研一，
信國圭吾，井原雄悦

【目的】気管切開による侵襲的陽圧呼吸療法（TPPV）を施行している筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の入院診療において，慢性肺疾患としての無気肺・胸水は日常的によく経験する合併症である．しかし過去に多数例での報告は少ないため，当院入院患者でその実態を調査検討した．【方法】対象は2011年9月に当科入院中であったTPPV施行ALS患者21例のうち，胸部CT検査を施行しえた19例（男性8例，女性11例．平均年齢69.3±20歳）．各症例について，無気肺・胸水の合併頻度と重症度を画像的に評価した．さらに入院診療録の記載をもとに罹病期間，TPPV期間，人工呼吸器関連肺炎（VAP）発生頻度，VAP治療日数，の4指標を後方視的に調べ，無気肺・胸水の合併頻度および重症度との関連性を評価した．【結果】19例の罹病期間は17-320ヶ月（平均116.2ヶ月）．TPPV期間は197-6,924日（平均1,794日）．全例で無気肺・胸水の合併が確認された．さらに，その重症度と罹病期間（$r=0.53$，$p<0.01$），TPPV日数（$r=0.44$，$p<0.03$）に正の相関関係を認めた一方で，VAP関連の2つの指標とは有意の相関を示さなかった．【結論】今回調査し得たTPPV施行ALS患者では，罹病期間やTPPV日数にかかわらず無気肺・胸水の合併が必発であった．その原因としてはVAP後の器質性変化よりも，慢性的な微量誤嚥の蓄積が強く影響していると考えた．

P(3)-270
睡眠時無呼吸低呼吸症候群をともなうALSにおける睡眠関連呼吸障害について

国立病院機構刀根山病院神経内科
猪山昭徳，木村紀久，久保久美子，遠藤卓行，藤村晴俊，
佐古田三郎

【目的】睡眠時無呼吸低呼吸症候群（SAHS）を合併するALSにおける睡眠関連呼吸障害の病態を終夜睡眠ポリグラフ（PSG）をもちいて調べた．
【方法】ALS患者11例（SAHS合併7例，非合併4例）を対象としてPSGを施行し，睡眠パラメータを評価した．さらに呼吸イベントにともなうSpO_2の低下について，閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群（OSAHS）と比較した．【結果】1）ALS群において，とくにSAHS合併例では睡眠効率の低下を認めた．2）ALS群では，呼吸イベントに由来する覚醒反応の頻度が高く，周期性四肢運動（PLMS）のための覚醒反応のみられる例もあった．3）ALS群では，睡眠段階2が減少，睡眠段階1が増加傾向にあった．4）SAHS合併ALS群では，OSAHS群と比較して，1回の呼吸イベントでのSpO_2低下速度が緩徐であった．【結論】1）PSGにより，ALSにおける睡眠障害を詳細に把握することができる．2）ALSでは，覚醒時の呼吸機能障害がなくても，SAHSに類似した睡眠関連呼吸障害が合併することがある．これらの症例においては，SAHSとは機序の異なる呼吸機能障害が発現している可能性が示唆された．

P(3)-271
呼吸不全の進行と横隔神経複合筋活動電位の低下が相関しない ALS の臨床的特徴

札幌医科大学神経内科
山内理香，今井富裕，保月隆良，林　貴士，齊藤正樹，
久原　真，川又　純，下濱　俊

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）の呼吸機能の評価方法の一つとして，近年横隔神経複合筋活動電位(DCMAP)の有用性が報告されている．Pintoらは，DCMAPは%努力性肺活量(%FVC)や鼻腔吸気圧(SNIP)と相関し，経時的なDCMAP測定によって呼吸機能の評価が可能であると報告している．当科でも多くの症例では%FVCやSNIPの低下に伴いDCMAPも低下する傾向を認めたが，DCMAPの変化が必ずしも%FVCやSNIPの低下と相関しない症例も認められたため，それらの症例について臨床的特徴を検討した．
【方法】1）2006年10月から2011年12月の期間にALSと診断された患者で，経時的に複数回検査が実施可能であった41名を対象とした．2）被験者は安静仰臥位とし，頚部をやや伸展させた．記録には銀-塩化銀表面皿電極を用い，両側肋骨弓下縁鎖骨中線上にそれぞれ1個と剣状突起（XP）上の1個設置した．導出は剣状突起（G1：関電極）と肋骨弓下縁鎖骨中線（G2：不関電極）の双極誘導とした．接地電極は胸骨上縁に設置した．3）電気刺激には0.2 msの矩形波を用い，双極電極によって鎖骨上窩で経皮的に横隔神経を単発刺激した．記録波形の取込みは安静換気時に行った．4）DCMAPの経時的変化は年齢をマッチさせた当科正常値と対比させて解析した．5）他の呼吸機能の評価として，同時に%FVCとSNIPの測定を行った．
【結果】DCMAPの変化が肺活量の低下と相関しない症例は，初発症状の部位によらず，早期から上位運動ニューロン障害の強い傾向が認められた．
【結論】一部のALS症例では必ずしもDCMAPが呼吸機能低下のバイオマーカーにはなっていない．このような症例では，経時的に測定する呼吸機能のバイオマーカーを複数設定し，呼吸不全に対する治療介入の時期を決定する必要がある．

P(3)-272
筋萎縮性側索硬化症患者の人工呼吸療法中止に関するアンケート調査

[1]国立病院機構宮城病院臨床研究部（神経内科），[2]宮崎大学医学部社会医学講座生命・医療倫理学講座，[3]東北大学大学院医学研究科医療管理学分野，[4]中京大学大学院法学研究科，[5]国立病院機構宮城病院神経内科，[6]北里大学医学部神経内科学，[7]神経内科クリニックなんぱ
伊藤博明[1]，板井孝壱朗[2]，伊藤道哉[3]，稲葉一人[4]，
今井尚志[5]，大隅悦子[5]，荻野美恵子[6]，難波玲子[7]

【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の人工呼吸（換気）療法中止の可否について討論を行うための基礎資料を得る．【方法】本調査の内容に比較的関心の高いと思われる医師125名，法律家・法学者等100名を対象に郵送で無記名アンケート調査．モデルケースについて，および一般論としてのそれぞれに対して選択肢への回答を求めた．結果を集計し，群間の有意差検定はカイ二乗検定を用いた．【結果】有効回答はそれぞれ60名（48%），17名（17%）．モデルケースについて人工呼吸（換気）療法を中止の医師回答は17名（28.3%），中止せず継持は38名（63.3%）．一般論について中止可能とする医師回答は40名（66.7%），中止せず継持は，14名（23.3%）医師のモデルケースに対する回答と，一般論に対する回答について，明らかな有意差（p<0.001）．法律家・法学者等（モデルケースに対するアドバイス）で，中止可能70%，中止せず継持すべき18%で，モデルケースに対する医師回答と大きくかい離し，むしろ医師の一般論に対する回答に類似．一般論については，医師と法律家・法学者等の回答は同傾向であった．全員が選択肢の理由，「生命維持治療のあり方」に自由記載あり．【結論】このかい離の理由の一つは，医師の場合，実際に自分が主治医になることと比べ，一般論では，そのかかわり合いが低く，距離感（当事者性）により選択が異なったものであると思われた．本調査は対象者が意図的に選択されており，明らかなバイアスが存在し，また少数例でかつ法律家の回答率が低い．従って，今回の結果を医師一般，法律家・法学者一般に当てはめることは慎重であるべきだが，本邦では議論すること自体が避けられてきたと思われるALS患者の人工呼吸療法中止の可否に対して，国民的議論を行うための突破口となり得る．

P(3)-273
在宅 ALS 患者と介護者に対する音楽療法による心理的効果～訪問音楽療法の事例を通して～

[1]大阪成蹊短期大学児童教育学科，[2]八鹿病院音楽療法室，[3]兵庫県音楽療法士日本音楽療法学会認定音楽療法士，[4]日本音楽療法学会認定音楽療法士，[5]八鹿病院神経内科
加戸敬子[1]，竹末千賀子[2]，吉田百合子[3]，北村英子[4]，
近藤清彦[5]

【目的】神経難病の中でも最も過酷といわれているALSは，本人及び介護者への負担も大きく，医療的及び心理的な支援が重要である．その一手段として音楽療法（以下MT）が注目されているが，研究も少なく，MTの効果も明らかにされていない．そこで本研究では在宅ALS患者へ訪問MTを行い，患者と介護者に与える心理的効果について考察することを目的とする．
【方法】対象者：在宅療養中のALS患者22名，音楽療法士（以下Th）26名．期間：X年10月～X+1年6月．頻度：1ヶ月にIセッション（以下S）×5回．患者1人に対しTh2名により合計107S行った．全S終了後に患者と介護者，Thにアンケート調査を実施し，結果をKJ法により分析，カテゴライズした．
【結果】患者と介護者のカテゴリーは10項目に分類できた．以下に代表的なカテゴリーを示す．発病以来気持ちが落ちこみ毎日が不安との戦いだったが，MTを受け生きる勇気と歌詞から汲み取る感情で毎回涙が溢れた<闘病生活の力を得る>．Thの歌を聴いたりリクエスト曲を考えていると，昔の事や感情を思い出したく<ライフレビュー>．想い出に浸ったり新鮮な感情が湧いたりし，凝り固まった心が解されたく情動の賦活>．外出できないストレスが癒され，MTの間は他の事を忘れられた<家族・介護者への影響・反応>
【考察】治癒の希望が持てない闘病生活において，MTは患者の健康な心にアプローチし，音楽の持つカタルシス効果などにより＃ガティブな感情を発散することが示された．また音楽と共に記憶されている事柄を回想し，患者自身のみならず同席した家族にもライフレビューを促し，スピリチュアルケアにも繋がったといえる．今回の研究終了後，殆どの患者がMT継続を希望していることからも，在宅ALS患者とその介護者に対するMTは，心理的な支援となり得ることが示唆されたと言えるだろう．今後はより効果的なS方法を検討するため，更に事例研究を進めていきたい．

P(3)-274
筋萎縮性側索硬化症患者における治療の自己決定についての検討

新潟大学脳研究所神経内科
石川正典，下畑享良，西澤正豊

【背景】筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する胃瘻造設，非侵襲的陽圧換気療法（NPPV），気管切開下陽圧換気療法（TPPV）の導入は自己決定の原則に基づいて行われるべきである．ALSでは認知症の合併により自己決定が困難になる可能性がある．【目的】ALS患者の治療導入に際し自己決定が行われなかった症例の頻度と理由を明らかにする．【方法】対象は2004年～2011年に当科に入院し，El Escorial基準にてALSと診断された症例とした．後方視的に，年令，性別，病型，認知症（HDS-R≦20）の頻度，自己決定の有無とその理由を調べた．【結果】対象は77例（67.2±10.1歳）であった．病型は上肢型29例，球麻痺型27例，下肢型15例，呼吸筋麻痺型，両上肢麻痺型が各3例であった．認知症はHDS-Rの記載のあった42例中8例（19%）で認められ，うち6例が球麻痺型であった．治療導入時に自己決定が行われなかった症例は6例で，うち5例が認知症を合併し，1例は急速な呼吸不全のため自己決定前にNPPVが緊急導入された．認知症を認めた8例のうち，自己決定が行われなかった5例と行われた3例ではHDS-Rに差はなかった（15.0±3.4対18.0±2.6；P=0.156）．認知症を認めたものの自己決定が行われた症例では，主治医が総合的に可能と判断していた．【結論】認知症を合併するALS症例は球麻痺型が多く，嚥下障害の治療に対する早期の自己決定を要する． ALSにおいて自己決定が困難になる要因として認知症が重要であることが判明したが，HDS-Rのスコアのみにより自己決定の可否を判断できない可能性がある．主治医が総合的に判断して，自己決定が可能とされた例についても，そのプロセスは今後詳細に検証する必要がある．認知症合併ALSにおける自己決定の可否をどのように判断するか，自己決定できない場合どのように治療の選択を行うか，今後の議論が必要である．

P(3)-275
二次進行型多発性硬化症における CD5陽性及び陰性 B 細胞 subset の検討

[1]北海道医療センター臨床研究部，[2]さっぽろ神経内科クリニック，[3]北海道医療センター神経内科
新野正明[1]，深澤俊行[2]，土井静樹[3]，藤木直人[3]，南　尚哉[3]，
田代　淳[3]，菊地誠志[3]

【目的】二次進行型多発性硬化症（SPMS）において，CD5陽性及び陰性B細胞subsetに違いがあるのかを検討する．
【方法】対象はIFNβを使用のSPMS患者11例（F/M=8/3）(IFN投与群)，IFNβ等のdisease modifying therapyを使用していないSPMS患者15例（F/M=13/2）(IFN非投与群)，健常者19例（F/M=15/4）．尚，患者はいずれの群もステロイドや免疫抑制剤を使用していない．患者及び健常者から得られた末梢血を用いて，CD19，CD5，CD11a，CD49d，CD25，CD38，CD80，CD86，CD138，CCR5，CXCR5の各種抗体にて，フローサイトメトリーにより解析した．
【結果】CD5陽性B細胞の割合は，IFN非投与群において健常者群よりも有意に低値であった．一方，それ以外のマーカーに関しては，B細胞におけるCD11a並びにCCR5の発現がIFN投与群並びにIFN非投与群において健常者よりも有意に低値であった．CD5陽性及び陰性B細胞subsetに関しては，CD5陰性B細胞におけるCD23陽性の割合が，IFN非投与群では健常者よりも高かった．また，CD5陰性B細胞におけるCD38陽性の割合が，IFN非投与群並びにIFN投与群において健常者よりも高かった．一方，CD5陽性B細胞におけるCD138陽性の割合は，IFN非投与群では健常者よりも低かった．
【考察】血中のCD5陽性B細胞に関する研究では，MSの疾患活動性とB細胞に占めるCD5陽性の割合が相関しており，経過と共に，その割合は減少してくるとの報告や，抗MBP抗体と血中のB細胞に占めるCD5陽性の割合が相関しているとも報告もあり，今回のデータからもCD5陽性及び陰性B細胞がSPMSに影響を与えている可能性が考えられ，今後，CD5陽性及び陰性B細胞subsetの機能を検討することにより，それらのB細胞のMSへの関与をより詳細に解明できる可能性がある．

P(3)-276
Neuromyelitis optica 患者髄液における B 細胞関連のサイトカイン及びケモカインの解析

[1]産業医科大学神経内科，[2]九州大学神経内科，[3]東北大学神経内科
岡田和将[1]，辻　貞俊[1]，松下拓也[2]，高橋利幸[3]

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）の病態に関しては，抗アクアポリン-4抗体を中心とする液性免疫の重要性が明らかにされている．さらにNMO患者の血清及び髄液中ではB細胞機能に重要な役割を有するB-cell activating factor of TNF family（BAFF）が再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者と比較し有意に増加していることが報告されている．本研究ではB細胞機能と関連するBAFF，CXCL13，CCL21，IL-6，TGF-Bについて，NMOとRRMSの急性期の髄液を用いて比較検討した．【対象・方法】NMO患者20名（M：F＝4：16），RRMS患者20名（M：F＝7：13），非炎症性神経疾患（NIND）20名（M：F＝10：10）の髄液中のBAFF，CXCL13，CCL21，IL-6，TGF-βをELISA法で測定し比較検討した．髄液はIFN-β未治療もしくは中止後3ヶ月以上で再発時に採取されたものを使用した．【結果】BAFF，CXCL13，IL-6はRRMS群（BAFF；109.1±22.2 pg/ml，CXCL13；14.5±2.8 pg/ml，IL-6：6.2±0.9 pg/ml）及びNIND群（BAFF；10.1±3.1 pg/ml，CXCL13；1.1±0.1pg/ml，IL-6；2.0±0.2 pg/ml）と比較してNMO（BAFF；889.8±138.9 pg/ml，CXCL13 78.6±12.6 pg/ml，IL-6；335.3±116.9 pg/ml）で有意に高値であった（p<0.05）．BAFFに関してはRRMS群でNIND群より有意に高値であった（p<0.05）．CCL21は3群で有意差は認められず，TGF-βは3群とも検出感度以下であった．BAFFとCXCL13/IL-6には正の相関（r＝0.805，p<0.01/r＝0.894，p<0.01）が認められた．【考察】NMOはRRMSと比較し，中枢神経系においてB細胞の病巣への侵入及びB細胞機能の活性化をより強く促進する環境が存在することが示され，またBAFFとCXCL13及びIL-6には有意な相関があり共通の産生機序が推測された．

P(3)-277
末梢血を対象としたMSにおけるSaffoldウイルス感染の解析

[1]金沢医科大学微生物学部門，[2]東北大学大学院神経内科学，[3]東北大学大学院神経内科学，国立病院機構米沢病院神経内科，[4]東北厚生年金病院神経内科，[5]東北大学大学院神経内科学，東北大学大学院多発性硬化症治療学寄附講座，[6]国立精神神経医療研究センター病院，[7]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座
大原義朗[1]，姫田敏樹[1]，村木　靖[1]，大桑孝子[1]，西山修平[2]，高橋利幸[3]，藤盛寿一[4]，三須建郎[5]，中島一郎[5]，藤原一男[5]，糸山泰人[6]，青木正志[2]，中村龍文[7]

【目的】Saffoldウイルス（SAFV）は，マウスに脱髄を起こすタイラーウイルス（TMEV）と同種のピトカルジオウイルスであり，SAFV感染とヒトの脱髄疾患の関係が疑われているが，その詳細は不明である．そこで，MS患者の末梢血を対象にSAFV感染を調査し，脱髄疾患とSAFVの関係を解析する．
【方法】MS患者の末梢血（23例）から単核球および血漿を分離した．単核球からは，全RNAを抽出しnested RT-PCRに供することで，SAFV感染を解析した．血漿では，ウイルス中和試験を行い，抗SAFV抗体の有無を解析することから感染歴を調査した．
【結果】Nested RT-PCRによる解析からは，MS末梢血から分離した単核球（23例）へのSAFV感染は検出されなかった．ウイルス中和試験では，23例中18例(78%)にSAFVに対する中和抗体が検出され，その抗体価はx4～x128倍であった．
【考察】ウイルスゲノムが検出されなかったことから，MSにおけるSAFVの持続的な感染はないことが示唆された．また，抗SAFV抗体保有率78%は，8歳以上の健康人における保有率と一致しており，MSにおける相違は見られなかった．しかし，多くの検体がIFN療法中である影響は否定できず，SAFVとMSの関係を明らかにするためには，より大規模な調査が必要である．

P(3)-278
視神経脊髄炎患者血清による血液脳関門破綻メカニズムの解析

山口大学大学院医学系研究科神経内科学
田崎彩子，清水文崇，佐野泰照，安部真彰，前田敏彦，春木明代，齋藤和幸，神田　隆

【目的】Neuromyelitis optica（NMO）では血液脳関門（BBB）の破綻が生じるが，その機序については明快な解答が得られていない．昨年我々は，本会で（1）視神経脊髄炎患者血清がBBBを破綻させること，（2）NMO血清中に存在する抗AQP4抗体以外のBBB構成内皮に反応する未知の自己抗体が，内皮細胞からautocrineに放出されるVEGFを増加させBBBを破綻させていることを報告したが，VEGF以外の液性因子がBBB破綻に関与する可能性も十分にありうる．NMO患者血清中に含まれるmatrix metalloproteinases（MMP)-2やMMP-9がBBB破綻をきたす誘因の一つとなりうるかを検証した．
【方法】当院で抗AQP4抗体陽性を確認したNMO　10例の急性期血清を用いた．対照として健常成人10例の血清を用い，我々が樹立したヒトBBB構成血管内皮細胞不死化細胞株（TY10）に対する効果を検討した．（1）患者血清ならびに正常コントロールのMMP-2値，MMP-9値をELISA法で測定した．（2）患者血清または正常コントロール血清をTY10に作用させ，MMP-2，MMP-9の発現の変化をreal time PCR法とwestern blot法で解析した．（3）MMPs活性を阻害する作用のあるGM6001をNMO患者血清に併せてTY10に作用させ，tight junction関連分子（claudin-5）の蛋白量の変化と電気抵抗値の変化を解析した．
【結果】(1) NMO血清と正常血清で血中MMP-2値，MMP-9値に有意差はなかった．(2) NMO血清を作用させるとTY10のMMP-2，MMP-9の発現が増加したが，正常血清を作用させても変化がなかった．(3) NMO患者血清にGM6001を加えるとTY10のclaudin-5の蛋白量が増加し，電気抵抗値が上昇した．
【考察】NMO血清中に存在する何らかの液性因子が，内皮細胞からautocrineに放出されるMMP-2やMMP-9を増加させBBBを破綻させる一因となっていると考えた．

P(3)-279
腸管免疫を利用した多発性硬化症のコントロール

[1]大阪大学病院神経内科，[2]大阪大学免疫制御学，[3]国立病院機構刀根山病院
高田和城[1]，Josephe Honorat[1]，甲田　亨[1]，木下　允[2]，多田　智[1]，奥野龍禎[1]，中辻裕司[1]，佐古田三郎[3]，望月秀樹[1]

【背景・目的】近年我が国において多発性硬化症の患者数は急速に増加しており，食習慣の変化が一因と考えられる．一方，様々な疾患に腸管免疫が関与しているこが明らかになってきている．多発性硬化症においても腸管免疫との関連を示唆する報告がみられ，我々は腸管免疫に好影響を及ぼすことが期待される2種類の乳酸菌を用いて多発性硬化症モデルマウスであるEAEで影響を調べたところ，内1菌において症状を改善することを見出し報告した．本研究は乳酸菌投与による免疫動態の変化を解析し，より有効な菌種の探索のため，スクリーニングシステムの確立することが目的である．【対象・方法】EAEに対し効果的であった乳酸菌R037を投与した6匹のマウスの腸管粘膜下層，腸管膜リンパ節，脾臓よりそれぞれリンパ球を採取し，サイトカイン産生やTreg細胞の比率を調べた．マウスより腸管粘膜下層マクロファージを採取し，乳酸菌，菌体成分を投与し72時間後の細胞上清中のサイトカインを測定した．各サイトカインの分泌パターンによりグループ分けを行い，各グループの乳酸菌あるいは菌体成分の経口投与を行ったEAEのクリニカルスコアの解析を行った．【結果】腸管膜リンパ節，脾臓よりのIL-10産生はR037投与群で多くみられたが腸管粘膜下層では有意な差を認めず，誘導された抑制性T細胞も腸管膜リンパ節で増加を認めていた．腸管粘膜下層マクロファージへの反応性では有効菌であるR037では抑制性サイトカインの産生は無効菌と変わりなかったが炎症性サイトカインの産生は低下しており，分泌パターンは異なっていた．【結論】抑制性T細胞の誘導は腸管から腸管膜リンパ節に遊走する抗原提示細胞が重要である可能性がある．各種菌体成分の腸管マクロファージへの反応性はそれぞれ異なりスクリーニングに有用である可能性がある．

P(3)-280
ω-3多価不飽和脂肪酸による核内受容体を介した多発性硬化症の新たな病態制御

大阪医科大学病院第一内科
土居芳充，宇野田喜一，山根一志，細川隆史，石田志門，中嶋秀人，木村文治，花房俊昭

【目的】大規模臨床試験において，Eicosapentanoic acid（EPA）は高脂血症患者の心血管イベントを抑制した．その作用機序は，NFκB，STAT，AP-1の転写抑制やM2マクロファージの誘導など，核内受容体PPARα/β/γを介した抗炎症作用が指摘されている．そこで，中枢神経脱髄性の自己免疫疾患とされる多発性硬化症(MS)において，EPAの抗炎症作用が病態制御に働くかどうかを，実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を用いて検証した．
【方法】魚粉抜き飼料と5%（w/w）EPAを加えた飼料を与えたC57BL6/Jマウス（n=4-8）に，MOG35-55 peptideを用いてEAEを誘導した．細胞分離は磁気ビーズによる分離を行った．採取したRNAから，定量的RT-PCRを行った．またELISA法にてサイトカインを測定した．
【結果】EPAを投与した群では，有意にEAEの重症度が抑えられた．その中枢神経浸潤CD4T細胞を，抗CD3抗体で刺激した培養上清では，EPA投与群のIL-17とIFN-γが有意に低かった．また同時に，PPARα/β/γのmRNAが全て発現上昇していた．一方，PTを打たずに免疫したd14マウスの脾臓CD4T細胞では，EPA投与群はPPARγしか発現亢進せず，予想に反しRORγtとFoxp3が共に上昇していた．最後に，免疫後d7からEPAを投与しても，EAEの重症度が有意に抑制された．
【考察】EPA投与により，EAEは抑制され，中枢神経浸潤CD4T細胞のPPARα/β/γの発現が上昇し，IL-17，IFN-γの産生が抑制された．しかし脾臓では，PPARγのみ上昇し，RORγtとFoxp3の発現上昇が認められた事から，中枢と末梢でEPAが異なった働きをすると考えられた．また，免疫後d7から投与してもEAEは抑制され，fish oil由来の既存国産薬であるEPAが，新規治療薬としてMS病態制御に働く可能性が示唆された．

P(3)-281
A xanthine oxidase inhibitor, Febuxostat, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis

[1]大阪大学神経内科，[2]大阪大学免疫制御学，[3]国立病院機構刀根山病院
Josephe Honorat[1]，甲田　亨[1]，高田和城[1]，木下　允[2]，多田　智[1]，奥野龍禎[1]，中辻裕司[1]，佐古田三郎[3]，望月秀樹[1]

【Purpose】The reactive oxygen species（ROS）are considered to play an important role in the pathogenesis of multiple sclerosis（MS）and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis（EAE）. Since the xanthine oxidase generates ROS while catalyzing the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid, we investigated the effects of a xanthine oxidase inhibitor, Febuxostat, on EAE.
【Methods】EAE was induced by immunizing SJL/J mice with PLP peptide. Febuxostat was orally administered to EAE mice therapeutically or prophylactically. Mice were monitored daily for clinical signs. For pathological studies, mice were sacrificed on day 16 post immunization and spinal cord was harvested. Febuxostat was provided by Teijin Pharma Ltd.
【Results】Febuxostat significantly ameliorated the clinical severity of EAE both in a prophylactic and therapeutic manners. Immunohistochemical analyses revealed that the infiltration of inflammatory cells into the spinal cord was inhibited and that immunoreactivity for Iba1,GFAP and iNOS was also reduced in Febuxostat-treated group.
【Conclusion】Febuxostat ameliorated EAE by inhibiting the infiltration of inflammatory cells into the CNS and by reducing the glial activation. These results suggest that Febuxostat may be effective for MS as an antioxidanttherapy.

P(3)-282
抗炎症作用を有する漢方薬投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎の治療の試み

金沢医科大学神経内科学
松井　真，荒谷信一，帆足福子，長山成美

【目的】漢方薬の持つ薬理効果は短時間のうちに現れ，幾つかの製剤は抗炎症作用を有することが知られている．多発性硬化症（MS）の治療は分子標的薬の登場により更に免疫制御の方向へ進んでいるが，長期継続に難がある．漢方薬を補助治療手段とすることにより，より安全な治療オプションを確立する．【方法】抗炎症作用を持つ桂枝湯および柴苓湯について，2gの粉末薬剤に20mlの蒸留水を加え，室温で10-20分間撹拌することにより均一な懸濁液に調整できることを確認した．次に，C57BL/6マウスをMOG35-55ペプチドで感作してMSの動物モデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を作製し，ゾンデを用いて100mg，300mg，1000mgの薬量の各漢方薬を週3回確実に経口投与した．コントロールマウスはEAEのみを惹起した．各群5匹を設定し，感作後から連日EAEスコアを観察した．【結果】柴苓湯治療群では，対照群に比して感作後2週の急性期から5週以降の慢性期におけるEAEスコアの改善を認めた．桂枝湯治療群では明らかな効果は認められなかった．いずれの製剤も，1000mg投与群では経過の途中で死亡する個体が存在した．【結論】抗炎症作用を有する柴苓湯でEAEの発症が予防される可能性が示唆された．【考察】漢方薬は様々な生薬の複合体であるため，この効果がどの生薬に由来するのかは不明である．含有生薬に共通部分と相違のある柴胡桂枝湯の治療効果を検討すると有効な生薬や成分が明らかになる可能性がある．また今後，至適投与量と期間の設定，さらに効果発現時の免疫状態を脾細胞や末梢血を用いて解析することで，免疫調節作用の関与を追究する意義があると考えられた．

P(3)-283
Ibudilast による Th17細胞の分化抑制

東邦大学医療センター大森病院神経内科
川邉清一，三浦　健，石川裕一，平山剛久，長岡哲郎，
高澤隆紀，吉井康裕，村田貴代子，伊藤裕乃，狩野　修，
池田　憲，岩崎泰雄

【目的】Th17細胞はヘルパーT細胞の一種で主にインターロイキン（IL）-17を産生し多発性硬化症など自己免疫疾患の発症に関連が示唆されている．また，近年脳梗塞の二次的な炎症や動脈硬化にも関連があると報告されている．Ibudilast は現在本邦で脳梗塞後のめまい症状と気管支喘息に保険適応がみとめられている薬剤で，今までの報告で tumor necrosis factor-alpha，IL-1-beta，IL-6，and interferon-gamma の産生を抑制することが知られている．さらに近年，いくつかの報告で多発性硬化症に対する再発抑制効果もあることが知られている．しかし多発性硬化症の病態に深く関連する Th17細胞の分化や IL-17産生にどのような影響があるか知られていない．今回我々は in vivo で ibudilat が Th17細胞の分化に影響を与えるか研究した．
【方法】正常人5人から末梢血を採取し naive T 細胞（CD4＋CD45RA＋CD45RO-CD25-）を分離した．分離された naive T 細胞は Th17細胞へ分化させるために anti-CD3，anti-CD28，IL-1-beta，IL-6，IL-21，IL-23，and tumor growth factor beta-1を加え一週間培養を行った．Ibudilast の効果を見るために培養液中に ibudilast（0 μM，1 μM，10 μM，100 μM）を培養液中に加えて培養を行った．培養後，IL-17A 抗体を用いて染色しフローサイトメーターで IL-17A 陽性細胞の割合を測定した．
【結果】培養液中に ibudilast を10 μM，100 μM 加えた群では加えたかったものに比べて有意に IL-17A 陽性細胞の割合が低下していた（ibudilast なし；24±4.5，10 μM；24±4.5，100 μM；18±5.6）．
【結論】Ibudilas によって Th17細胞への分化は有意に抑制された．Ibudilast は非特異的 phosphodiesterase 阻害作用を有し，細胞内シグナル伝達を抑制することで Th17細胞の分化が抑制されたと考えられた．Ibudilast は Th17細胞の分化を抑制する immunomodulation 作用があり，多発性硬化症などの自己免疫疾患に効果を示すと考えられた．

P(3)-284
MS/NMOSD 患者に対するメチルプレドニゾロンパルス治療の実態調査

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
松島隆史，富沢雄二，横山和正，服部信孝

【背景】急性期のステロイドパルス療法は多発性硬化症治療ガイドライン2010でも推奨されているが MS，NMO の季節性，治療反応性に関して詳細な検討した報告は少ない．また外来でのパルス治療は一部の病院でしか行われておらず都市部ではベッドの確保の困難から治療が遅れる例もまれではない．
【目的】今回我々は CIS，MS，NMO or NMOSD の患者で，初発もしくは再発でステロイドパルス療法を行った患者の後ろ向き研究を行い患者背景，急性期治療反応性に関して検討した．
【方法】患者は2010年度に外来および入院パルス治療を行った患者である．季節性に関しては2011年も含めて2年間の集計をおこなった．総計400名の神経免疫外来受診患者の中から MS 70名，NMO 40名が加療されていた．年齢，性別，発症月，症状，併用薬，パルス治療反応性，副作用，EDSS，先行感染，責任部位に関して群間比較を行なった．
【結果】悪化時の診察時 EDSS は NMO において重症例が多く入院になることが多かった．ステロイドパルス治療への反応性は MS のほうが良かった．症例によっては症状出現から一月以上経過してからのパルス治療に反応する症例も認められた．特記すべきこととして高熱と同時に神経所見が出現するような場合は重篤な脳病変を呈した NMO 症例であった．季節性としてはともに4月が多く6月や1月など季節の安定したときには少ないことが明らかとなった．NMO の場合予急な減量や10 mg より減量するときに再発する例が多かった．外来では時に2クールのパルスも行われるが，入院患者では血液浄化療法を併用することが多かった．
【結論】外来パルス治療は安全にできることが判明した．また入院患者に比べて早期治療が開始可能で有り早期神経細胞障害を防ぐことにより症状の回復度も早いことが予想され通院可能な患者では積極的に行われるべきである．

P(3)-285
難治性の多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎（NMO）に対する抗ガン剤系免疫抑制剤の治療

[1]国立精神・神経医療研究センター病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
林　幼偉[1,2]，古澤嘉彦[1]，川添僚也[1]，佐野輝典[1]，荒木　学[1,2]，
岡本智子[1]，小川雅文[1]，村田美穂[1]，山村　隆[2]

【目的】急性増悪に対してステロイドパルス療法や血液浄化療法による治療効果が不充分であるかあるいは慢性期の再発・進行の抑制効果がインターフェロン製剤や他の免疫抑制剤では不充分な疾患活動性の高い MS または NMO 症例に対し，シクロフォスファミドやミトキサントロンによる治療を施行し，臨床的効果と免疫学的変化を評価する．
【方法】平成17～23年度に上記の条件に該当し同意の得られた12人（RRMS 2人，SPMS 5人，PPMS 3人，NMO 2人）に対し，平成21年まではミトキサントロンを5人（RRMS 1人，SPMS 3人，NMO 1人）に平成22年からはシクロフォスファミドを11人（RRMS 2人，SPMS 5人，PPMS 3人，NMO 1人）に施行し，ミトキサントロンは12mg/m^2・シクロフォスファミドは800mg/m^{2}を一回の標準量として，症例に応じて1～6ヶ月間隔で計1～7回施行した．
【結果】WBC はミトキサントロンでは全例 nadir で1000/μl 程度まで減少したが，シクロフォスファミドでは上記の投与量ではあまり減少しなかった．食欲低下はいずれの抗ガン剤でも女性では6例全例で認めなかったが男性では6例全例で軽度ないし中程度生じた．
ミトキサントロンでは3/5例で，シクロフォスファミドでは6/11例で視野障害・眼痛，筋力低下・感覚障害などの症状の自覚的改善を認め，うちそれぞれ2/3例・3/6例で EDSS や FS の改善を認めた．治療効果は CD4$^+$CD25$^+$T 細胞における CD25^{high}/CD25^{low} 比の増減と相関し，単独では効果の乏しかったステロイドパルスや血漿交換療法などとの併用で亢進する傾向が見られた．特にミトキサントロンの場合，反復投与で nadir の WBC 減少作用が維持されて次回投与前までにリバウンドしない症例で症状の改善効果があり，nadir の WBC 減少作用が減弱しリバウンドが見られた症例で効果が乏しかった．
【結論】難治性の MS/NMO 症例で抗ガン剤系免疫抑制剤は同等に有効性が確認された．

P(3)-286
Neuromyelitis optica（NMO）に対する免疫抑制治療の後方視的検討

天理よろづ相談所病院神経内科
景山　卓，田中寛大，奥宮太郎，神辺大輔，中野真人，
寺田由起，新出明代，末長敏彦

【目的】NMO の再発予防における免疫抑制治療の効果の検討．【方法】2011年7月までに当院でステロイド以外の免疫抑制治療を行った6例について，治療の内訳と治療前後における年間再発回数の変化を検討した．【結果】患者は女性4例，男性2例で，発症年齢は37.8±18.2歳であった．診断は脊髄炎のみの1例を除く全てが2006年の Wingerchuk の診断基準の definite NMO に該当し，全例抗 AQP4抗体が陽性であった．この6例に対して用いられた免疫抑制剤は，azathioprine（AZP）4例，cyclophosphamide pulse（CP-P）2例，cyclosporin（CyA）2例，interferon β（IFN）3例，methotrexate（MTX）3例であった．AZP 使用例では，肝障害で脱落した1例を除く3例のうち，2例で年間再発回数の減少がみられた．CyA 使用例では1例で年間再発回数の減少がみられ，また1例では再発がみられなかった．一方 MTX 使用例のうち2例では改善はみられず，1例は悪性リンパ腫の合併がみられたため，投与を中止された．また IFN 使用例では全例で年間再発回数の増加がみられた．今回検討した6例中1例では，IFN にくわえて MTX，AZP，CP-P が順次併用されたが，いずれの治療でも年間再発回数の増加がみられた．【結論】従来の報告にあるように，NMO では AZP により再発回数が減少する可能性が示唆された．また，症例数は少ないが，CyA でも再発が抑制される可能性が示唆された．一方，MTX では明らかな改善はみられなかった．さらに IFN は単独使用のみならず，他剤との併用でも疾患活動性の悪化がみられた．またこれらの結果については，より多くの症例による検討が必要と考えられた．

P(3)-287
視神経脊髄炎急性期に対する単純血漿交換療法の有効性

山口大学大学院医学系研究科神経内科
大石真莉子，川井元晴，清水文崇，尾本雅俊，小笠原淳一，
古賀道明，神田　隆

【目的】視神経脊髄炎（NMO）の急性期には単純血漿交換療法（PE）が有効とされている．しかし PE の適切な回数や開始時期についてこれまで十分に検討された報告はない．PE を施行した NMO 症例を検討し，より有効性の高い PE の方法を明らかにする．【方法】対象は2007年以降に NMO と診断され，PE を施行した9症例12コース（男性1名，女性11名）で，平均年齢は45.8±17.8歳であり，治療前 EDSS は6.7±2.7であった．評価項目として（1）発症から PE 施行までの期間と EDSS の改善度，（2）PE 施行回数と EDSS の改善度について検討した．【結果】発症から PE 開始までの期間は38±24.7日であり，PE の回数は8.9±3.7回であった．全12コースのうち，PE を早期に導入すると EDSS の改善度が高い傾向がみられた．発症から40日以内に行った PE では9コース中7コースで EDSS1.5以上の改善を認めた．発症から血漿交換までの期間が40日以内の群の PE 前後の EDSS は治療前が6.8±2.8，治療後が5.1±2.7であったのに対して，41日以上の群では，治療前後で各々6.3±3.3，5.7±3.5であった．PE 開始までの期間が短い方が EDSS の改善度は大きい傾向を認めたが，この2群間に有意差はみられなかった．PE の施行回数が7回以下の群の治療前後の EDSS は各々5.2±2.8，3.7±1.8であり，8回以上の群では，治療前後の EDSS は8.6±0.96，7.3±1.6であった．7回以下の群でより EDSS の改善が認められたが有意差は認められなかった．重回帰分析では血漿交換導入までの期間で相関がみられた．EDSS のスコア改善度が0.5から1.5の群，2.0以上の群の2群に分け，PE 開始までの期間，PE の回数について比較を行ったが有意差はみられなかった．【結論】PE 導入までの期間が短い方が EDSS の改善度は大きい傾向を認め，より発症早期での PE の導入が望ましいと考える．また，発症から40日程度経過していても，PE での治療介入は可能であると考えられる．

P(3)-288
遺伝子組み換え型インターフェロン β-1a 製剤使用成績調査の中間解析結果と MS に対する IFNβ 治療レスポンダーの臨床的特徴

[1]バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社開発本部，[2]京都民医連中央病院神経内科，[3]九州大学大学院医学研究院神経内科
加藤　淳[1]，牧岡大器[1]，斎田孝彦[2]，吉良潤一[3]

【背景・目的】遺伝子組換え型インターフェロン β-1a 製剤「アボネックス筋注用シリンジ30μg」（以下 IFNβ-1a）は多発性硬化症の再発予防薬として本邦では平成18年11月に発売後，観察期間2年の使用成績調査を実施中である．患者登録は終了し現在追跡中であるが，その中間集計結果及びサブ解析として IFNβ 治療のレスポンダーについての報告を行う．【方法】平成18年11月-平成22年12月に登録された1638例中，調査票が回収された714例を対象とし，安全性（患者背景と副作用発現率），有効性（年間再発率と EDSS）の検討を行った．サブ解析として434例を対象に IFNβ 治療レスポンダー（治療前後の年間再発率比較）の検討も行った．
【結果】男女比はほぼ1：2，年齢分布は25-44歳の患者が376例53％であった．病型として再発寛解型（RRMS）577例81％，二次進行型（SPMS）39例5％であった．IFNβ-1b の治療歴がある患者は307例43％であった．副作用発現率は302例42.3％，最も頻度の高い副作用は発熱156例21.9％であった．IFNβ 製剤で懸念される注射部位反応は18例2.5％であった．投与前の年間再発率は全体の平均値が1.03回/年，観察期間中は0.68回/年であった．投与開始時の EDSS は全体の平均値が3.18，各患者最終評価時の平均が3.02であった．サブ解析で用いた RRMS409例のうちレスポンダーは244例60％，年間再発率は投与前と比較し87％減少した．更に IFNβ ナイーヴ症例のレスポンダーは206例中142例69％，年間再発率は91％減少した．【考察】患者背景を検討した結果，女性及び若年世代患者が多く，本邦における多発性硬化症患者の傾向と同様である事が確認された．副作用についてはインフルエンザ様症状が主であり，特異的な副作用は認められなかった．観察研究の限界はあるが IFNβ レスポンダーの年間再発率減少については，IFNβ ナイーヴ症例において特に顕著であった．今後も症例情報収集に努め，安全性及び有効性の情報について報告を行う予定である．

P(3)-289
IFNβ使用中に自己免疫疾患を発症した大脳白質病変を有する症例の臨床像

[1]秋田大学病院神経内科，[2]秋田大学病院小児科，[3]国立病院機構あきた病院
鎌田幸子[1]，大川　聡[1]，矢野珠巨[2]，菅原正伯[1]，豊島　至[3]，大西洋英[1]

【目的】多発性硬化症（MS）に対するインターフェロン（IFN）β治療中に自己免疫疾患が誘発される報告が散見される．当院治療中の患者でその実際を検討する．【方法】対象は当科で2001年から2010年までにIFNβを導入され経過を追跡できた症例30例のうち，使用中に自己免疫疾患を新たに発症した症例3例についてその臨床像を明らかにした．【結果】IFNβ治療をうけた30例の内訳はconventional MS24例，ステロイド療法無効の再発する大脳白質病変1例，NMO5例であった（NMOでは無効または副作用のため全例でIFNβの使用が中止されていた）．IFNβ使用後，conventional MSの2例，ステロイド無効の再発する大脳白質病変1例で自己免疫疾患が発症していた．症例1：10代女性．右視神経炎で発症しステロイドパルス療法で軽快．1年後大脳白質病変・小脳病変で再発しIFNβ導入．導入後4年で多発関節痛が出現し，血液検査で白血球減少・抗核抗体2560倍・抗Sm抗体陽性となりSLEと診断された．症例2：30代女性．脳幹病変で発症．胸髄病変・大脳白質病変で再発を繰り返し発症後5年でIFNβ導入．導入4か月後に全身型重症筋無力症（MG）を発症した．MG診断後IFNβを中止した．拡大胸腺摘出術およびPSL内服で筋無力症状は消失した．症例3：60代女性．MRIで偶発的に右側頭葉皮質下・左前頭葉皮質下病変を指摘された．1か月後無治療で病巣は消失したがその4か月後・9か月後に同様の大脳白質病変の再発を繰り返した．ステロイド療法は無効であった．再発予防のためIFNβを導入．導入4か月後に橋本病，10か月後にシェーグレン症候群を発症し，IFNβを中止した．【考察】IFNβ治療によってさまざまな自己免疫疾患が誘発されうる．Th1/Th2バランスがTh2優位にシフトすることがその原因として推測される．

P(3)-290
多発性硬化症におけるリハアプローチを再考する

[1]栗山中央病院神経内科・リハビリテーション科，[2]千葉大学神経内科
児山　遊[1]，朝比奈正人[2]，桑原　聡[2]

【目的】多発性硬化症（MS）の回復期，慢性期において，リハビリは重要な治療と考えられるが，若年発症で再発・寛解を繰り返し，進行が長期に渡る場合は，過用による再発リスク増大を恐れ，Uthoff現象に伴う易疲労や有痛性強直性痙攣などが阻害因子となり，回復期も急性期に準じた，廃用症候群予防が中心の消極的リハビリに終始することが少なくない．なかには回復期リハビリ中に再発し，急性期病院に再転院となるケースもある．そのため，確実なADL自立度向上や介助量軽減に繋がるリハ効果は得られ難い．長期的治療戦略という観点で，MSにおけるリハアプローチについて再考した．【方法】経過22年の二次性進行型と考えられる視神経脊髄型MS，40代前半女性例において，病歴から後向きに，急性期治療期間，再発までの期間，リハビリ阻害因子などを調査し，同時に現時点で可能な慢性期リハビリ治療の有無について検討した．【結果】治療期間は約2ヵ月，1ヵ月，3ヵ月，1ヵ月，2ヵ月，1ヵ月，5ヵ月，4ヵ月，1ヵ月，5ヵ月とばらつきがあり，再発までの期間は約15日，20日，1ヵ月，2ヵ月，2年3ヵ月，1年，5ヵ月，9ヵ月，2年5ヵ月，40日，20日，4ヵ月，2ヵ月，1年5ヵ月，9ヵ月，2.5ヵ月，2.5ヵ月で病初期と比較すると延長傾向にあるが，臨床経過からの再発予測は困難であった．リハ阻害因子として感染症，出産，てんかん，認知機能低下が挙げられ，約12年8ヵ月でADLは全介助となり施設入所となった．現時点でも未だ，痙性麻痺に対するボツリヌス療法とリハを併用することにより，更衣等の介助量軽減は図ることが可能と思われた．【考察】MSのリハビリでは従来，その疾患特性や多彩な病像から，診断的側面や主たる障害要素の評価に着目されることが多かったが，今後はneuromyelitis optica（NMO）の除外なども含めた正確な病型診断や，予後予測を踏まえた，適切な介入時期やアプローチの検討が重要になって来ると思われる．

P(3)-291
当院における多発性硬化症専門外来の現状報告と問題点

[1]岩手医科大学病院神経内科，[2]埼玉医科大学総合医療センター，[3]岩手県立中部病院神経内科，[4]西城病院神経内科，[5]八戸赤十字病院神経内科
水野昌宣[1]，深浦彦彰[2]，田村乾一[3]，西城　健[4]，山形宗久[5]，寺山靖夫[1]

【目的】当院では2004年より多発性硬化症（以下，MS）の専門外来を立ち上げ約7年が経過した．現状報告と今後の問題点を検討する．
【方法】2011年11月1日時点で，MS，NMO関連疾患として当院通院加療中の患者を外来カルテベースで検討を行った．MS患者数は59名，平均年齢37.7±11.3歳，男性：女性＝1：2.93である．
【結果】(1) 病型の主な内訳は，再発寛解型41名，二次進行型5名，NMO関連疾患5名．近隣県在住3名を除き全て岩手県内在住者である．県内患者22名は，盛岡市内に在住だが，その他の患者は県内各地に広く分散していた．(2) インターフェロンβ（以下，INFβ）の使用は，通常型MSの52.1％に導入され，現在61.0％が継続中である．(3) 当科通院前に，未治療のため二次進行型に移行していた症例が2名存在し，その地元の市中病院では神経内科専門の常勤医が不在であったが，地元の市中病院の協力で外来にてINFβを導入した．(4) 当院では，未治療者や難治例も組み入れ臨床治験を行うことも可能であった．(5) 治療経過が良好で後遺症もない若年患者の中には，生活保護者や就職先がみつからない者もいた．
【結論】(1) MS再発予防にINFβは有効であるが，未だ通院患者の導入率は低く中断率も高い傾向にある．(2) INFβの再開や経口免疫抑制剤の投与の為に専門外来への定期的な通院が求められる症例は多い．(3) 当科通院困難な遠方患者は，関連病院の協力や他施設の協力のもとサテライト外来を継続しているが，十分な診療は行えていない現状にある．(4) 今後，新薬が開発され専門性の高いMS治療が要求される．県内のMS診療体制を早急に向上させる必要である．

P(3)-292
MSの臨床研究その6__北東北MSサテライト外来7年間の活動報告

[1]埼玉医科大学総合医療センター神経内科，[2]西城病院，[3]岩手県立中部病院，[4]八戸赤十字病院，[5]順天堂大学医学部脳神経内科，[6]岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野
深浦彦彰[1]，西城　健[2]，石橋浩明[3]，田村乾一[3]，山形宗久[4]，横山和正[5]，水野昌宣[6]，寺山靖夫[6]

【目的】北東北は土地の単位面積当たりの神経内科専門医数が少なく専門医が2名以上常勤で入院可能な医療施設が限られた都市にだけ存在する．加えて医療機関までの距離が長く交通アクセスも非常に不十分である．このような状況を鑑み我々は免疫性神経疾患の診療支援を目的に岩手県の県庁所在地　盛岡市から100km圏内の一関市，北上市（岩手県），八戸市（青森県）3都市の基幹病院に岩手医科大学神経内科と連携の枠組みの中で多発性硬化症（以下MS）サテライト外来を2005年に立ち上げた．この7年間の活動報告を行うと共に今後の問題点を検証する．
【方法】各医療機関の外来カルテベースで検討を行い神経内科専門医の常勤医から聞き取り調査を行った．一関市，北上市，八戸市の医療圏人口は30万人，30万人，40万人である．
【結果】1）2011年12月1日時点3施設に通院加療中の患者総数は47名．平均年齢43.6歳±13.39歳，男性：女性＝1：2.4．再発寛解型MS 44名，二次進行型MS 2名，NMO関連疾患1名．治療内訳はIFN beta 23名（導入25名，中止2名，IFN beta間での変更2名），少量PSL 8名，免疫抑制薬＋少量PSL 2名，治療していない14名．2）診療支援に赴く担当医師数は当初1名からスタートして3名に増えた．診療日は1施設に月平均1.3回．3）7年間で4種類のMS臨床試験が岩手医大で行われたがサテライト外来で5名がエントリーを希望した．1名は岩手医大でCRC面談を行ったが治験実施には至らなかった．4）IFN betaの投与率は50％，投与継続率は92％．問題点）診察日数が少なく限定されている．診察日以外の対応に常勤医が苦慮する．
【結論】IFN beta投与率（岩手医大52.1％，サテライト50％）は差がないが投与継続率（岩手医大61.0％，サテライト92％）はサテライト外来が高かった．診察日数の増加，常勤医との相談方法が今後の検討課題である．FTY720市販やナタリズマブ市販予定など新薬の登場を控えてこの活動は継続が望ましいと考える．

P(3)-293
頭部画像検査で異常所見を認めたタクロリムス関連脳症5例の検討

東京大学神経内科
田中真生，清水　潤，辻　省次

【目的】タクロリムス関連脳症の臨床的特徴を検討する．【方法】タクロリムス投与中に神経学的症候を合併し，頭部画像検査で異常所見を認めタクロリムス関連脳症が疑われた5例を経験した．臨床経過・画像所見の特徴について検討する．【結果】5例はいずれも肝硬変に対する生体肝移植後の症例であった．3例が痙攣，2例が意識レベル低下で発症，5例中3例で頭痛の訴えを認めた．5例中4例はタクロリムス投与を中止され，その後画像所見の改善を認めたが，1例はタクロリムス関連脳症を鑑別に挙げたものの脳血管障害の可能性が高いと判断し投与継続され，その後の画像検査で新規病巣を認めた．背景疾患に関して，5例中4例で末梢血中に破砕赤血球を認め，うち2例は移植後血栓性微小血管障害症として輸血等の治療を要した．また，これら4例はいずれもCMVアンチゲネミア陽性からCMV感染症を疑われ，抗ウイルス薬を投与されていた．収縮期血圧180 mmHgを超える血圧上昇を認めた症例は無かった．画像所見については，後頭葉皮質下白質のみに病変が限局した症例は無く，5例中4例で基底核，視床，脳幹，小脳など皮質下白質以外の病変を認めた．白質以外の病変が目立つ症例では，診断および内服中止の判断が困難であった．【考察】タクロリムス関連脳症および移植後血栓性微小血管障害症は，いずれもカルシニューリン阻害薬による血管内皮細胞障害が契機となり，血液脳関門の破綻を来たすことにより前者を，微小血管内での血小板異常凝集を来たすことにより後者を発症するというメカニズムが考えられている．今回経験したタクロリムス関連脳症5例のうち，4例で破砕赤血球を認めたことは，両疾患が共通のメカニズムによって引き起こされることを示している可能性がある．また，神経学的症候出現時の破砕赤血球の存在は，タクロリムス関連脳症を示唆する有用な所見である可能性がある．

P(3)-294
頭部MRI上で，一側の側頭葉内側に腫大性病変を呈した症例の検討

公立陶生病院神経内科
宅間裕子，伊藤鮎子，佐藤豊大，加藤秀紀，湯浅浩之，三竹重久，纐纈直樹，林　重正，細島　理

【目的】てんかんと側頭葉内側病変との関連については以前より報告されてきた．特に近年，腫大性病変が注目されているが，これまで，その質的診断についてのまとまった報告はない．多数例で本病変の検討を行った．【方法】過去5年間に当院で，頭部MRIで片側の側頭葉内側に腫大性病変を呈した8例について，症状および画像所見，検査結果（病理診断を含む）を中心に後ろ向きに検討した．【結果】初発年齢は平均56歳（34から75歳）で，男性7例，女性1例であった．初発症状は，けいれん発作が2例，意識変容発作2例，めまい・しびれ発作1例，一過性全健忘1例，嘔気・硬直発作1例，味覚・嗅覚異常1例であった．脳波上，2例でてんかん波が確認された．頭部MRIでは，病変は全例T2高信号を示し，1例のみで造影効果を認めた．PET（FDG，メチオニン，DOPA）が4例で施行された．2例はメチオニンまたはDOPAで集積を認め，low grade gliomaが疑われた．2例は集積を認めなかった．病理診断（病変切除）が2例で行われ，astrocytoma G2，Oligodendrogliomaと診断された．後者は，術後2年で脊髄・脳播種をきたし，亡くなった．6例がてんかんと診断を受け，少量単剤の抗てんかん薬を内服しコントロール良好である．【結論】一側の側頭葉内側腫大性病変は，low grade gliomaを想定し，PET等の検査と慎重な経過観察が必要なものと考えられた．

P(3)-295
低血糖性脳症における頭部 MRI 拡散強調画像の検討

天理よろづ相談所病院神経内科
中野真人，新出明代，田中寛大，奥宮太郎，神辺大輔，寺田由起，景山　卓，末長敏彦

【目的】低血糖性脳症において，頭部 MRI の拡散強調画像の変化が早期診断や予後の判定に有用であるとの報告がある．またその変化は白質でみられる場合と皮質でみられる場合があり，なぜ部位が異なるのかについては明らかでない．当院にて低血糖性脳症で白質から皮質へ変化部位が経時的に変化した症例を経験したので，その他の低血糖性脳症の症例とも比較検討して，低血糖性脳症で皮質と白質の障害の相違について考察する．【方法】2006年以降に当院へ入院した低血糖性脳症の患者（年齢64-88歳，男性5例，女性3例）のうち，発症8日以内に頭部 MRI が撮影されている8例で，MRI の所見と臨床経過について検討した．【結果】6例は拡散強調画像では明らかな異常所見がなく，いずれも意識障害は改善した．そのうち3例は血糖の改善に伴いすぐに改善がみられたが，2例は3日後，1例は6日後まで意識障害は遷延した．拡散強調画像で2例に異常を認めた．1例は皮質に広範囲に高信号域を認め，もう1例は，発症当日には白質が広範囲に高信号を呈していたが，8日後には皮質が広範囲に高信号を呈していた．これら2例は意識障害が遷延し改善しないまま死亡された．【結論】意識障害などの症状があっても必ずしも MRI で拡散強調画像の変化が見られるわけではなく，その変化は重症度や予後に関連している可能性が考えられた．白質から皮質へ経時的に変化を認めた症例もあり，低血糖によっておこる変化が白質と皮質では異なり，白質の異常信号は血糖の改善に伴って変化しうる可逆性病変に，皮質の異常信号は予後不良の不可逆性病変になりうる，といった相違点が示唆された．

P(3)-296
MRI で責任病巣が検出された開散麻痺

都立駒込病院脳神経内科
津田浩昌，鎌田一宏，影山俊一郎，田中こずえ，三浦義治，岸田修二

【目的】開散麻痺（DP）の発症機序は未解明で，責任病巣が画像検査で検出されることは極めて稀である．DP の責任病巣と推定される陳旧性梗塞が，MRI で中脳水道周囲灰白質（PAG）に検出された3例を報告する．【症例】症例1：64歳男性．既往歴に糖尿病．4年前から水平性複視．眼位は5.5プリズムジオプター（PD）の内斜（50cm），10PD 内斜（5m）で，眼球運動は，軽度の輻輳不全以外に制限はなかった．症例2：72歳女性．既往歴に高脂血症．8か月前から水平性複視．眼位は4PD 内斜（50cm），7PD 内斜・1PD 右下斜（5m）で，肉眼的に眼球運動制限はなかった．Hess chart（HT）で共働性斜偏倚がみられた．症例3：63歳男性．既往歴に糖尿病．4年前から水平性複視．眼位は4PD 外斜・2PD 右上斜（50cm），6PD 内斜・1PD 右上斜（5m）で，眼球運動は，輻輳不全以外に制限はなかった．HT で内転眼が下斜の交代性斜偏倚がみられた．全例で，遠方視で悪化する同側性水平性複視が検出され，正面視時に最も顕著であり，DP と診断された．また，全例に，中脳水道近傍に微小な陳旧性梗塞が MRI で検出された．【結果・考察】橋下部の血腫（Stern 1986）・出血（藤田1995）で DP が起きた既報告がある．さらに，nucleus reticularis tegmenti pontis（NRTP）の病変で，輻輳・開散の遅い動きが障害されると報告され（Rambold 2004），Tsuda らは自験2例に基づき，NRTP が DP に関与すると述べた（Neuro-ophthalmology 2006；30：59-62）．これに対し，中脳被蓋の病変で DP が起きた剖検例（Bender 1940，藤岡 1992），橋上部・中脳被蓋の血腫（Lee 1987）や中脳被蓋の静脈性血管腫（南雲2000）で DP が起きた報告がある．また，定位脳手術施行後の結果から，輻輳・開散の中枢は PAG 近傍に在り，後者の方が範囲は限局していると報告された（Nashold 1972）．ただし，開散中枢は存在しないとする説もある（Lepore 1999）．【結論】今回は全3例で，PAG に DP の責任病巣と推定される病変が MRI で検出された．

P(3)-297
3D-STIR 法 MR myelography による脳脊髄液漏出症の診断

長野赤十字病院神経内科
星　研一，松嶋　聡，佐藤俊一，矢彦沢裕之

脳脊髄液減少症の診断・治療法の確立に関する研究班から脳脊髄液漏出症の画像判定基準・画像診断基準が2011年10月に公表された．そこで自験例を再検討した．【目的】2010年1月から2011年12月まで脳脊髄液漏出症を疑い当院で MRI を施行し所見を認めた3例について画像判定基準からその所見を検討する．【方法】Philips 社 Achieva または Intera 共に1.5T を用いて3D-STIR 法による MR myelography 撮影を行った．【結果】症例1女性．疑われる誘因は就寝中に中学生の子供に蹴られた事．起立で増悪する頭痛嘔気で発症．MRI 画像は傍胸椎から右腰背部に帯状に肋間に沿り広がる高信号域．硬膜外に水信号病変を認めることから脳脊髄液漏出の『疑』所見．治療は NSAIDs，安静で徐々に改善した．症例2男性．誘因は交通外傷．受傷後起立で増悪する頭痛と背部痛が出現．画像は胸椎周囲の高信号を認めた．硬膜外に水信号病変を認めることから脳脊髄液漏出の『疑』所見．翌月と5か月後の MR 画像所見では高信号領域は徐々に縮小した．他院で精査後ブラッドパッチが施行され症状は著明改善した．症例3男性．誘因は肋骨骨折を伴う転落事故．受傷後に右腰の痺れと冷感出現．さらに交通外傷を受傷され腹部冷感とそれ以下のしびれに進展．画像は胸椎両側に高信号あり，一部でくも膜下腔と交通をみとめ脳脊髄液漏出の『強疑』所見．脳槽シンチでは3時間後の膀胱内 RI 貯留あり．【考察】これらの高信号病変は臨床症状経過とよく合致していた．脳脊髄液漏出の画像診断に MR myelography の有用性述べられているが，特に3D-STIR 法を用いることでより明瞭な病変として描出されることが示唆された．外傷を契機に出現した神経症状の診断において脳脊髄液漏出症も疑うこと，さらに簡便に施行できる MR myelography を検討することは重要である．

P(3)-298
Wilson 病についての臨床放射線学的検討

大阪医科大学神経内科
石田志門，山根一志，宇野田喜一，細川隆史，土居芳光，中嶋秀人，木村文治

【目的】Wilson 病についての臨床放射線学的検討を行った．【方法】対象は当科で通院治療中の Wilson 病患者5例．男性2例，女性3例．平均年齢30±7.0歳（23-41歳）．神経症状の罹病期間2.8±0.8年（2-4年）．肝硬変合併症例は4例，Kayser-Fleischer 角膜輪を有する症例は4例．各症例の神経症状，頭部 MRI および SPECT による画像所見の特徴を検討し，Wilson 病の治療による画像変化を臨床経過と比較観察した．【結果】各症例の神経症状は，5例全例で固縮と小脳失調を有し，1例でジストニア，1例でてんかんを認めた．MRI 所見では，神経症状発症時から4例で小脳萎縮を認め，3例で大脳萎縮を認めた．異常高信号については，レンズ核で5例，橋で3例，中脳で3例，視床で3例に認められた．てんかんを発症した1例で，大脳白質に嚢胞性病変を伴った高信号を認めた．SPECT では，5例でレンズ核での血流低下を認めた．視床で血流低下を認めた2例では，小脳を含めた全脳での血流低下を認めた．治療による症状経過は，3例で改善，1例で不変，1例で悪化を示した．改善例3例中2例でレンズ核と脳幹での高信号が消失し，そのうち1例では SPECT で著明な血流低下の改善を認めた．症状の悪化を呈し大脳白質病変を示した1例では，治療開始後も MRI で大脳萎縮が進行し SPECT での血流低下は持続した．また，著明に改善した1例では，診断時に脳萎縮は認めず，亜鉛による単独療法によって，MRI および SPECT 異常は正常化した．【結論】MRI は，Wilson 病での脳病変を詳細に反映した．多数例で神経症状発症時から脳萎縮を認めたことは，潜在的に，銅沈着による広範な神経障害を示している可能性が示唆された．

P(3)-299
Wilson 病における皮質-白質病変の検討

東京大学医学部附属病院神経内科
田中信行，松川敬志，中元ふみ子，清水　潤，後藤　順，辻　省次

【背景と目的】Wilson 病において時に基底核病変に加え皮質-白質に広範な病変を認める場合がある．Wilson 病における皮質-白質病変を呈する症例の臨床像と画像変化について検討する．
【方法】当科で経験した Wilson 病の中で，基底核病変に加え皮質-白質病変がみられた例を抽出し検討．
【結果】Wilson 病17例中，MRI または CT にて皮質-白質病変に病変が見られたのは2例であった．症例1（22歳男性）手指の振戦にて発症，不穏状態になり近医受診した．近医受診時，発症から約6ヶ月の MRI にて右前頭葉に病変を認めた．画像上，T2強調画像にて白質の高信号を認めると共に DWI にて皮質の高信号，Gd 造影にて皮質の増強効果をみられた．FDG-PET にて同部位に高集積も認めた．トリエンチンの治療にて臨床所見としては，歩行障害，振戦に軽度の改善はみとめたものの，画像所見では，基底核病変には改善傾向，白質病変については拡大傾向，拡大を認めた部位の皮質に沿った DWI 高信号，Gd 造影効果を認めた．症例2（20歳男性），経過6年の症例で，では発症から約6年の CT にて右前頭葉の低吸収域を指摘された．D-ペニシラミンでの治療後には画像所見，臨床所見ともに増悪がみられた．
【考察】文献上，Wilson 病における皮質白質病変は，経過中に約25%，進行期にみられることが多く，治療抵抗性のことが多いとされる．当科例では2/17例でありいずれも診断に苦慮した．特に症例1では早期に認め，かつ皮質に DWI 高信号，Gd 造影効果を認めた点が特徴的であった．Wilson 病における皮質白質病変の存在は診断上注意を要する．

P(3)-300
末期肝硬変に対する肝移植術前後の脳機能および画像変化

[1]名古屋大学神経内科，[2]国立長寿医療研究センター脳機能診療部第二脳機能診療科，[3]名古屋大学消化器内科，[4]京都大学移植外科，[5]名古屋大学移植外科
石原哲郎[1]，伊藤瑞規[1]，辻本昌史[1]，新美芳樹[1]，千田　譲[1]，川合圭成[2]，渡辺宏久[1]，石上雅敏[3]，後藤秀実[3]，伊藤孝司[4]，亀井秀弥[5]，大西康晴[5]，木内哲也[5]，祖父江元[1]

【目的】進行期肝硬変では，認知機能低下，パーキンソニズムをはじめとした種々の神経学的異常を呈することが知られている．しかしながら，肝移植により，こうした神経所見および頭部 MRI がどのように変化するかについて十分な検討がなされていない．我々は肝移植前後の脳機能および画像変化を前向きに比較検討した．【方法】対象は2010年3月から翌年3月までに肝移植目的で入院した連続14例．移植前，移植半年後に神経診察，認知機能検査，頭部 MRI T_1強調像，拡散テンソル（FA・MD）を施行した．拡散テンソルは SPM8にて解析を行いコントロール群との比較を行った．対象として同時期の自然歴群14例にも同様の検査を行った．【結果】移植前の神経診察では7例で表情低下，3名で動作緩慢を認め，1例で高度のパーキンソニズムを認めた．認知機能検査では遂行機能および記憶機能低下を認めた．T_1強調像では全例で両側淡蒼球，中脳，小脳歯状核に広がる高信号を認めた．拡散テンソルでは前頭側頭葉を中心に FA 低下，MD 上昇が認められた（$p<0.001$）．肝移植6ヶ月後の再検査にて神経症状の改善，遂行機能及び記憶機能の改善が認められた（$p<0.05$），血液検査ではアンモニア，セルロプラスミン，血清銅が移植前より低下した．T_1高信号は著しく軽減し，FA・MD においても改善が見られた（$p<0.001$）．自然歴群では認知機能，MRI T_1高信号に変化なく，MD で悪化がみられた（$p<0.001$）．【結論】進行期肝硬変において遂行機能，記憶機能低下が認められ，また一部の症例ではパーキンソニズムも伴っていた．肝移植により神経所見は速やかに改善し，T_1高信号や拡散テンソルも改善した．肝硬変に伴う MRI 所見は可逆性である可能性が示唆された．今後我国においても移植医療が拡大すると考えられるが，神経症状が肝移植により改善する可能性があり，移植前からの注意深い観察が病態解明に重要であると考えられた．

P(3)-301
頭部 MRI 上広範な白質病変を呈した血管内悪性リンパ腫症の臨床病理学的検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
石川広明，尾野精一

【目的】血管内悪性リンパ腫症（intravascular malignant lymphomatosis，IML）は全身臓器の小血管腔に腫瘍細胞が増殖する疾患であり，大脳に虚血病変をきたして認知症，意識障害，麻痺，けいれんなどの症状を呈することが多い．頭部 MRI 上，大脳皮質および白質に散在性の病変を呈する．今回，頭部 MRI 上広範な白質病変を認めた IML の2例を臨床病理学的に検討した．【方法】症例1は70歳代男性．2008年3月より買い物，新聞を読むなどの日常的な行動が極端に減少し，失禁も出現した．4月外来受診，HDS-R は10点と認知症を認め，入院となった．入院時 HDS-R は2点と認知症の進行を認めたが，その他特記すべき所見はみられなかった．血液検査で LDH 325IU/l と軽度上昇，脳脊髄液で蛋白の軽度増加（55mg/dl）がみられた．頭部 MRI 上 T2強調画像，FLAIR 画像で大脳白質に広範な高信号域を認めた．症例2は60歳代女性．2011年1月めまいが出現，2月には左下肢筋力低下出現，3月には認知症も加わり HDS-R は18点であった．4月には両下肢筋力低下が目立つようになり，HDS-R は8点と認知症の進行もみられたため入院となった．入院時 HDS-R は1点，両下肢筋力低下（MMT1），病的反射は両側陽性であった．血液検査では LDH　390IU/l と軽度上昇，脳脊髄液で蛋白の軽度上昇（73mg/dl）を認め，頭部 MRI は T2強調画像，FLAIR 画像で大脳白質に広範な高信号域を認めた．【結果】病理所見では症例1，2ともにほぼ同様の所見が認められた．すなわち大脳白質，皮質に多数の梗塞が認められた．クモ膜下腔および脳実質内の小血管に核小体が明瞭な異型細胞の充満を認めた．免疫染色では B 細胞マーカーである CD20 が陽性，一方 T 細胞マーカーである CD3は陰性であった．以上より本2例は B 細胞由来の IML と考えられた．【結論】頭部 MRI 上広範な白質病変を呈する IML はまれであるが，亜急性の認知症を伴う白質脳症の頭部 MRI 所見がみられた場合，IML を考慮する必要があると考えられた．

P(3)-302
中枢神経原発悪性リンパ腫の MR 画像の検討

山形大学医学部附属病院第三内科
佐藤裕康，塩野洋介，鈴木郁子，高野　桂，廣島由紀，
加藤裕一，和田　学，川並　透，加藤丈夫

【目的】中枢神経原発悪性リンパ腫の早期診断・治療には画像診断が重要であるが，診断に難渋する症例をしばしば経験する．当科で過去3年間に経験した中枢神経原発悪性リンパ腫11例の画像所見を検討した．
【方法】2008年∽2011年に当科で経験した中枢原発悪性リンパ腫11例の MR 画像を検討した．
【結果】症例は平均年齢50.4歳（26∽79歳），男性5名，女性6名であった．全例が HIV 陰性であった．また，全例の病理診断は diffuse large B-cell lymphoma であった．診断はすべて定位脳生検にて得られた．脳脊髄液検査を施行した6例中2例に細胞数増加を認め，全例に蛋白増多を認めた．脳脊髄液の細胞診から診断を得られたものはなかった．また髄液検体による遺伝子再構成などの異常所見を認めたものはなかった．脊髄病変の合併は2例であった．病変の進展部位は大脳半球，脳梁が多く，基底核，小脳，脳幹が続いた．大部分の病変は，T2強調像で高信号を呈し，均一に造影され，浮腫を伴うという典型的な所見であった．しかし，腫瘤を形成せず両側大脳白質に広範に浸潤し，造影増強効果を認めない病変を呈する非典型的な症例を一例認めた．
【結論】中枢神経原発悪性リンパ腫における MR 画像所見を示した．非典型的な画像所見を呈したものとして，造影増強効果を呈さない白質脳症の形を呈する症例を認めた．髄液検体の細胞診および遺伝子再構成等による陽性例はなく，画像上の非典型例を含め，脳生検による組織診断が重要であった．

P(3)-303
気管支喘息患者におけるアトピー性脊髄炎の疫学調査

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門
綾部光芳，佐野　謙，貴田浩志，野田和人，川山智隆，
星野友昭，谷脇考恭

【目的】アトピー性脊髄炎は脊髄に好酸球性炎症を生じる疾患概念でアトピー性皮膚炎患者に併発する．気管支喘息でもアトピー素因を有する患者が存在しアトピー性脊髄炎を併発する可能性が示唆される．本研究は成人の気管支喘息患者でのアトピー性脊髄炎の頻度について調査した．
【方法】当院呼吸器病センターに通院中の気管支喘息患者に対して，呼吸器内科の主治医が文書による同意を取得後，手指のジンジン感の有無について医療面接を行った．手指のジンジン感が存在する場合には，神経内科専門医が診察を行うようにした．また，アレルギー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎の有無，血液好酸球数と血清 IgE 値について検討した．神経診察では下肢の腱反射亢進が重要な身体所見と推定していた．また，神経診察でアトピー性脊髄炎が疑われるときには，頭髄 MRI を追加することにした．
【結果】気管支喘息患者110名で文書による同意を得た．男性43名，女性67名で，平均年齢は52.7歳であった．皮膚炎は26名，鼻炎は54名で併発し，両者をもつものは19名であった．好酸球数が500/μl 以上であったのは20/107名（19%）で，血清 IgE 値が240　IU/l 以上であったのは47/105名（45%），両者が高値であったのは10名であった．手指のジンジン感を訴えた症例は13名であった．このうち血清 IgE 高値は7/13名（54%）であった．神経診察が行えた症例は9例で，膝蓋腱反射は正常7例，減弱2例で，亢進している症例はいなかった．頸椎 MRI は5例で施行し，頸椎症2例，所見なし3例であった．この結果，脊髄炎が疑われる症例は1例も存在しなかった．
【考察】成人の気管支喘息患者ではアトピー性脊髄炎の併発頻度は低いと推定された．症例数が少なかったために検出できなかったことや，アトピー性脊髄炎と気管支喘息では異なったアレルギー機序が働いているために併発しにくい可能性が考えられた．

P(3)-304
ビタミン B12欠乏症に伴う認知機能障害―補充療法による認知機能，ホモシステイン値の改善について―

[1]福井赤十字病院神経内科，[2]福井大学医学部第二内科，[3]中村病院，[4]大田記念病院
榎本崇一[1]，濱野忠則[2]，白藤法道[2]，石田智恵美[2]，
岸谷　融[2]，村松倫子[2]，中地　亮[2]，上野亜佐子[2]，
松永晶子[2]，山村　修[2]，米田　誠[2]，高野誠一郎[1]，
永田美和子[3]，中村康孝[3]，栗山　勝[4]

【目的】認知症におけるビタミン B_{12}（$VitB_{12}$）欠乏の重要性が注目されている．$VitB_{12}$欠乏により生ずる高ホモシステイン（Hcy）血症はアルツハイマー病のリスクファクターであることが知られている．今回，$VitB_{12}$欠乏症を呈する認知症患者の臨床的特徴，MRI 所見，関連の血清ビタミン値，Hcy 値，および $VitB_{12}$補充療法の効果について詳細に検討した．
【方法】物忘れ外来受診患者764名中，$VitB_{12}$値の低下を示した24例を対象に，神経学的診察，MMSE，HDS-R の検討を行った．さらに海馬傍回の萎縮の程度につき，脳 MRI を撮影し，VSRAD 解析を行った．さらに治療前後での MMSE，HDS-R，Hcy 値について検討した．
【結果】症例は計24例（男12例，女12例），平均年齢81.1±10.5歳，海馬傍回の萎縮の程度は VSRAD Z スコア2.37．$VitB_{12}$値の平均値は155±51.5 nmol/L，Hcy 濃度は31.9±26.6 nmol/L，葉酸値は5.2±2.8 nmol/L，$VitB_1$は3.4±1.4 μg/dL であった．治療前の平均 MMSE は17.8±5.2であった．$VitB_{12}$製剤内服により MMSE は平均19.8±5.2と統計学的に有意な改善が見られた（$p<0.05$）．なお，海馬傍回の萎縮の強い例，および萎縮の軽度である例との間に MMSE の改善度につき有意差はみられなかった．さらに，$VitB_{12}$補充療法後に Hcy は11.1+4.2 nmol/L と有意な低下を示した（$p<0.05$）．
【考察】$VitB_{12}$欠乏症を示した認知症患者において，海馬傍回の萎縮の程度にかかわらず，$VitB_{12}$補充による認知機能の改善が期待できるものと推察された．また，Hcy の有意な改善が認知機能の改善に関与した可能性が示唆された．

P(3)-305
脳性麻痺患者の下肢痙縮に対する A 型ボツリヌス毒素治療の効果と問題点

[1]東京都立東大和療育センター神経内科，[2]東京都立東大和療育センターリハビリテーション科
荒木克仁[1]，曽根　翠[2]

【目的】痙直型脳性麻痺患者では，痙縮により四肢の様々な運動障害が見られ，ADL にも支障を来している．そういった患者に対して我々は A 型ボツリヌス毒素（BTX-A）治療を行ってきた．今回我々は，下肢に BTX-A 治療を行った患者に関して，その効果と問題点について検討したので報告する．【方法】尖足や下肢痙縮に対して BTX-A 治療を行った患者について，カルテを後方視的に検討し，患者プロフィール，治療理由，治療回数，施注部位，施注量，治療効果，有害事象について調べた．
【結果】対象患者は28名（男10名，女18名），治療開始時年齢4～53歳（平均27.8±16.1）であった．運動能力は，GMFCS レベル2が3名，3，4が各4名，5が21名で，レベル4以上の重度運動障害が多かった．治療目的は，GMFCS レベル2と3は歩行の改善が主で，4・5は介護負担の軽減や疼痛緩和，ADL の改善が主であった．治療回数は一人平均9回で，施注筋は内側ハムストリングスと大内転筋が多かったが，GMFCS レベル2と3の患者に限れば，腓腹筋と後脛骨筋が多かった．1回の施注量は一つの筋につき4～60単位であった．疼痛の軽減と歩行の改善はともに100%で見られ，介助量の軽減は81%で見られた．有害事象は股関節の過開排，歩行の不安定性，ADL の低下が各1名で見られ，合併する頸部ジストニアの治療に伴う流涎の増加，嚥下障害が各1名で見られた．【結論】脳性麻痺患者の下肢痙縮に対する BTX-A 治療は有効な治療法であるが，施注量と施注部位に工夫が必要である．

P(3)-306
頭部外傷後患者における抗てんかん薬の選択

[1]兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科，[2]同リハビリテーション科，[3]同内科
奥田志保[1]，上野正夫[1]，庄　敦子[2]，北惠詩穂里[2]，
上口　正[2]，楠　仁美[3]，高田俊之[3]，金澤成雄[3]，
早川みち子[3]，中村知子[3]，高野　真[1]

【目的】頭部外傷後患者のけいれん発作の有無，抗てんかん薬の選択について検討した．【対象・方法】対象は2009年4月から2011年11月の間に加療した頭部外傷後患者80例のうち，抗てんかん薬を内服していた29例．内訳は男性22例，女性7例，年齢41.7±21.0歳（平均±SD，15-81歳）であった．全例が当院初診時にすでに前医より抗てんかん薬の内服加療を受けていた．診療情報提供書，診療録を参考に，けいれん発作の有無，使用した抗てんかん薬の種類について後ろ向きに検討した．平均観察期間は頭部外傷後24.5ヶ月であった．【結果】29例のうち7例（24.1%）で初回発作後に抗てんかん薬が開始され，残り22例（75.9%）は予防的投与であった．最も使用されていた抗てんかん薬は，バルプロ酸（VPA）で14例（45.2%），次にフェニトイン（PHT）で6例（19.4%）であった．発作後投与の抗てんかん薬の内訳は，PHT3例，VPA2例，ラモトリギンとゾニサミド（ZNS）とフェノバルビタールが各1例であった．予防的投与では，VPA12例，カルバマゼピンと ZNS が各4例，PHT3例であった．【結論】今回の研究では抗てんかん薬の予防的投与が全体の4分の3を占めていた．また使用された抗てんかん薬としては VPA が多かった．頭部外傷後患者における抗てんかん薬の使用に関しては，ガイドラインでの明確な記載がないため，今後明確な治療方針を記載したガイドラインの作成が必要と思われる．

P(3)-307
当院神経内科における眼科関連疾患の検討

福井大学医学部附属病院神経内科
岸谷　融，井川正道，遠藤芳徳，村松倫子，武田朋子，
中地　亮，上野亜佐子，松永晶子，山村　修，濱野忠則，
米田　誠

【目的】神経内科診療においては，眼科領域と関連する症状は多いが，その実態は明らかではない．今回，神経内科における眼科関連症状に関して，各々の症状と原因疾患について検討した．
【方法】2006年からの5年間に，当院神経内科に眼科関連症状にて受診した240例を対象とした．自覚症状のない例，眼科の専門性が高い疾患については除外した．最初から神経内科に受診したのは107例，眼科より紹介されて神経内科を受診したのは133例であった．これらを，視力低下，複視，視野障害，眼瞼下垂・痙攣，眼痛，その他，の主訴別に，診断と傾向を検討した．
【結果】主訴別では，視力低下（39%），複視（24%），視野障害（20%），眼瞼下垂・痙攣（9%），眼痛（5%）の順に多かった．最初から神経内科を受診した例では，複視（32%）と視野障害（31%）が多かったが，眼科からの紹介例では，視力低下（49%）が最多であった．確定診断が得られたのは，全体で77%であり，眼瞼下垂・痙攣(91%)，視力低下(79%)，複視(79%)で多かった．原因疾患としては，視力低下では，特発性視神経炎(32%)，多発性硬化症・視神経脊髄炎（23%），腫瘍・真菌などによる視神経圧迫（11%）が占め，視神経起因は76%であった．複視では，脳神経麻痺（26%），脳幹病変（15%），外眼筋障害（11%），重症筋無力症（9%）と多岐に渡っていた．視野障害では，脳梗塞（67%），MELAS（10%）など，脳起因が87%であった．眼瞼下垂・痙攣では，顔面・眼瞼痙攣が65%，重症筋無力症が20%であった．眼痛では，機能性頭痛が75%を占めた．
【結論】神経内科領域の眼科関連症状における，各症状の割合と疾患の頻度が明らかとなった．眼科関連症状における，その症状と原因疾患は多彩であり，その診療においては，上記結果を念頭におくことは有用であると思われる．

P(3)-308
栄養障害による神経症状を呈した患者の検討

横浜労災病院神経内科
間野達雄，遠藤浩信，坊野恵子，小堀伸一郎，北村美月，
中山貴博，今福一郎

【目的】栄養障害による神経症状は現代社会ではまれになりつつあるが，偏食などの食生活を背景として依然として潜在的な栄養障害は多く存在しており，むしろ見逃されてしまう傾向にある．しかし，治療の遅れが重大な後遺症につながることがあり，早期補充療法による介入が必要である．栄養障害による神経疾患は典型的な場合には容易に診断可能だが，実際には様々な症候を呈し診断に苦慮することが多い．ビタミン欠乏症を中心とした栄養障害による神経症候について検討した．
【方法】2006年から2011年に加療した症例．病歴上で栄養障害を示唆する病歴が確認でき，ビタミンB1，B12または葉酸の欠乏が検査上確認できた症例を選択した．
【結果】対象となった症例は，男性8症例，女性4症例であった．病歴上は3症例で偏食がみられた．血中ヘモグロビン濃度はHb 12.5±2.1 g/dl，MCV 97±16 flであった．血清鉄98±100μg/dl，総コレステロール149±27.6 mg/dlであった．神経症状では，歩行障害・感覚障害7症例，筋力低下・腱反射亢進6症例，眼球運動障害・小脳失調3症例，不随意運動3症例を認めた．画像検査で何らかの異常所見が確認できたのは4症例のみであった．
【結論】ビタミン欠乏症は典型的には，ウェルニッケ脳症，末梢神経障害などの症候を呈するとされるが，実際の症候は非常に多彩である．アルコール多飲歴のある場合には大球性貧血を呈することが多いが，若年者でみられる偏食からビタミン欠乏を呈している場合は血算の異常を呈さないことがある．画像検査については異常を呈さないことが多い．栄養障害による神経症状・検査所見は非常に多彩であり，積極的に疑うことが診断・治療にとって必須であると考えた．

P(3)-309
障害者医療の専門病院入院中に発症した骨折症例の検討

[1]NHO 医王病院神経内科，[2]NHO 医王病院看護部，[3]NHO 医王病院内科
池田篤平[1]，増田佳枝[2]，本崎裕子[1]，古川　裕[1]，高橋和也[1]，
石田千穂[1]，田上敦朗[3]，駒井清暢[1]

【目的】入院中に発症する骨折は，患者のADLを低下させるのみならず，患者およびその家族との信頼関係に大きな支障を来す．特に障害者の加療を行う医療機関では，病態が特殊であること，移動に介助を要することが多いこと，意思表示が困難なことが多いことなどから，院外もしくは急性期病院入院中の骨折と比較して特殊であると考えられる．そのリスクを評価することによって，予防を行っていく必要がある．【方法】今回我々は重症心身障害児（者）および神経難病患者の治療を主に行っている当院（310床）において，2008年4月から2011年3月（3年間）に，入院中に発症した骨折の症例を検討した．【結果】症例は13例（男性7例，女性6例），平均48.2歳（5-87歳），基礎疾患は筋ジストロフィー3症例，脳性まひ3症例，筋萎縮性側索硬化症2症例，その他5症例であった．8症例が臥床・全介助状態，3症例が車いすへの移乗も重度の介助が必要で，自力で移動ができたのは2症例であった．発症機転としては8症例が移乗介助時や体位交換時に発症した，もしくはそのように推察され，その他の発症機転としては不随意運動での打撲や電動ベッドの誤操作などであった．片側での骨折の症例は左側が2症例に対し，右側が8症例であった．更に独力で移動が出来ない症例はいずれも右側のみ，もしくは両側の骨折であった．骨密度（腰椎で測定）のTスコアは，測定した10症例中8症例が-1.0SD以下で平均-2.6SDであった．当院での院内発症の骨折症例のリスク因子としては，臥床状態であることから骨密度の低下していることが考えられた．また，移乗介助時・体位交換時に発症した症例は全例が両側もしくは右側のみの骨折であることから，介助時のアプローチ法が関与しているのではないかと推察された．【結論】当院での入院中の骨折の予防のためには，骨密度を上昇させる薬物等での介入に加えて，移乗等の介助方法の検討が有効であると考えられた．

P(3)-310
神経疾患におけるドラッグ・ラグ

長崎大学創薬科学
池田正行

【目的】神経疾患治療薬のドラッグ・ラグ（DL：海外で承認されながら日本で未承認の医薬品）の原因を明らかにしてDL解消の方策を提案する．
【方法】広く海外で承認されている神経疾患の標準的新規治療薬36品目について，医薬品医療機器総合機構及び米国FDAのサイト上で公開されている情報を元に，承認状態，効能効果，承認申請時期，審査期間，申請データにおける海外試験の有無，最高用量を日米間で比較検討した．
【結果】36品目のうち10品目は日本で未承認，米国で承認済みだった（絶対的DL）．未承認薬の比率（国内未承認/全体）は多発性硬化症（3/5）で高かったが，他疾患では1/3以下だった．日米両国で承認されている26品目のうち，eletriptanを除く25品目は米国で先に承認されており，承認時期の遅れ（相対的DL）の平均は93ヶ月だった．26品目の日本での審査期間中央値は21ヶ月であり，米国の10ヶ月との差は11ヶ月だった．26品目中19品目が海外臨床試験データを利用した申請であり，これら19品目の平均審査期間（19ヶ月）は海外データを利用しなかった7品目（33ヶ月）よりも有意に短かった．26品目中8品目で日本での最高用量が米国よりも低かったが，最高用量の相違による審査期間の有意差はなかった．一方，相対的DLは，海外データの利用，最高用量の相違，いずれの因子によっても有意差は認められなかった．
【考察】相対的DLの93ヶ月は，審査期間の差11ヶ月では説明できないことから，DLの根本原因は承認審査の遅れではなく，開発着手の遅れにあると考えられる．海外データを利用した承認申請や治験活性化などの行政の枠組みの整備が進み，いくつかの主要神経疾患でDLが解消しつつあるが，絶対的DLは適応疾患により大きな差があり，また，新たなDLが生まれる可能性も常にある．DL解消のためには，国際共同治験や質の高い臨床研究を積極的に推進するための教育・人材育成が不可欠である．

P(3)-311
てんかん発作患者の MRI 所見の検討

[1]埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科，[2]埼玉医科大学国際医療センター画像診断科
大江康子[1]，丸山　元[1]，出口一郎[1]，福岡卓也[1]，加藤裕司[1]，
名古屋春満[1]，傳法倫久[1]，内野　晃[2]，棚橋紀夫[1]

【目的】近年，てんかん発作時の大脳皮質の異常興奮の伝播様式について注目されている．我々は，てんかん発作にて入院した症例のうちMRI-DWI画像所見にて異常信号を認めた症例について報告した．
【対象および方法】当院にけいれん発作にて入院した235例のうち，経過中に頭部MRI検査にて大脳皮質，または視床枕にDWI画像にて高信号を認めた14例（男性7例，女性7例，年齢28-89（平均年齢64±16）歳を対象とし，画像所見について検討した．てんかん発作の原因は症候性てんかん12例（陳旧性脳血管障害7例，アルコール多飲3例，高アンモニア血症1例，乳癌転移1例），特発性てんかん2例であった．
【結果】MRI-DWI画像で高信号を両側視床枕2例，片側視床枕4例，大脳皮質および視床枕5例，大脳皮質3例に認めた．大脳皮質及び視床枕に病変を認めた5例ではいずれも同側であった．そのうち4例では海馬に病変が及んでいた．陳旧性脳血管障害病変を認めた7例中6例では病巣側視床枕にMRI-DWI画像で高信号を認めた．MRIの再検査（4日-1年7ヵ月後）では，いずれも初回検査で認めたDWI高信号は消退していた．
【考察】てんかん発作患者の頭部MRI-DWI所見から，大脳皮質の興奮が，辺縁系およびその神経回路に及んでいることが示唆された．

P(3)-312
脳血管障害発症後の症候性てんかんにおける脳血流の検討

横浜労災病院神経内科
遠藤浩信，間野達雄，坊野恵子，小堀伸一郎，北村美月，
中山貴博，今福一郎

【目的】中年以降の痙攣発作の主な原因の1つに脳血管障害後の症候性てんかんがあり，脳血管障害発症後の2週間以内に起こるearly seizureと，2週間以後に起こるlate seizureに分けられる．当院における脳血管障害発症後の症候性てんかんにつき，脳血管障害の部位，Tc^{99m}-ECD-SPECT（脳血流SPECT）による血流の変化について後方視的に検討した．
【方法】2005から2008年に当科に入院した脳血管障害を伴う症候性てんかんで，脳血流SPECTを施行した20例を後方視的に検討した．
【結果】男性85%，平均年齢73歳（±13 SD），late seizure 95%，平均発症期間21ヶ月（±21 SD），脳梗塞85%，脳出血15%，SPECT施行時期は痙攣発作から平均7.7日（±11　SD）であった．脳血管障害の場所は，脳梗塞で前頭葉65%，側頭葉35%，頭頂葉41%，後頭葉53%，島皮質6%，基底核24%，視床6%であり，脳出血で前頭葉67%，側頭葉33%，基底核33%であった．脳梗塞の機序は血栓性18%，塞栓性83%であり，うち24%が出血性梗塞であった．脳梗塞，脳出血で，血流低下を呈した症例はそれぞれ88%，67%，増加を呈した症例は41%，67%であった．血流増加した症例で出血性梗塞を伴ったものは29%であった．脳梗塞の脳血流SPECTで血流低下または増加した症例を部位別に検討すると，それぞれ前頭葉82%，12%，側頭葉83%，17%，頭頂葉86%，14%，後頭葉44%，22%，島皮質100%，0%，基底核50%，0%，視床0%，0%であった．
【結論】Late seizureは70歳代の男性に多く，脳血管障害発症後2年弱に発症し，塞栓性で皮質を含む前頭葉，後頭葉のものが多かった．脳梗塞後の部位に対しlate seizureでは後頭葉で血流が低下しにくく，上昇しやすい傾向があった．

P(3)-313
新規抗てんかん薬4種の使用状況とその効果

大津赤十字病院神経内科
三枝隆博，萩原麻衣，真部建郎，中谷嘉文，松井　大

【目的】近年日本でも新規抗てんかん薬が相次いで上市され，難治性てんかんや高齢者てんかん症例などでの効果・利便性が指摘されている．当院での使用状況から，処方選択肢の拡大による治療の変化について検討した．【方法】2009年4月から2011年10月までの期間に，当院神経内科でガバペンチン（GBP）・トピラマート（TPM）・ラモトリギン（LTG）・レベチラセタム（LEV）を処方された全例について，治療効果などを検討した．【結果】症例は重複を含めのべ53例（男性28例，平均年齢64.1±21.2歳）．20歳以上65歳以下の成人群は20例で，難治例に対する追加療法として使用し，65歳以上の高齢者は33例で，併用薬・併存疾患などを勘案し初回発作時から使用する場合（12例）や，急性症候性発作での投与もあった（4例）．発作型は全般てんかん発作11例，部分てんかん発作39例（うち32例で2次性全般化），その他3例．このうち反復する慢性てんかんは37例（平均罹病期間16.2年）で，新規抗てんかん薬を使用した．新規抗てんかん薬はLTG25例（25～300mg/日），LEV15例（500～2000mg/日），GBP11例（200～1200mg/日），TPM2例（100mg）で投与され，併用抗てんかん薬の薬剤数は平均1.13±0.62であった．無効（3例）・副作用出現（発熱・皮疹など3例）・患者死亡（4例）などで中止した以外に継続投与した症例はそれぞれLTG18例（継続率72%），LEV12例（同80%），GBP9例（同82%），TPM1例（同50%）であった．新規抗てんかん薬投与3カ月後での発作半減あるいは消失の抑制効果が得られたのは，成人群ではLTG43%（3/7），LEV40%（2/5），GBP33%（2/6），TPM50%（1/2）であり，高齢者群ではLTG50%（8/16），LEV50%（4/8），GBP80%（4/5）で，このうちLTGでは25～50mg/日，LEVでは500mg/日と低用量でも奏功した．【結論】新規抗てんかん薬で重篤な副作用の出現はみられず，難治てんかん症例でも新たに発作抑制できる可能性が示された．また高齢者では特に早期・低用量の使用でも良く奏功しうる．

P(3)-314
成人てんかん患者におけるレベチラセタムの使用経験

[1]済生会横浜市東部病院神経内科，[2]済生会神奈川県病院地域神経内科
村松和浩[1]，齊藤充弘[1]，長島康洋[1]，笠井陽介[1]，久手堅司[1]，
小倉直子[1]，丸山淳子[1]，丸山路之[1]，國本雅也[2]

【目的】レベチラセタム（LEV）は，神経終末のシナプス小胞蛋白2Aと結合することにより作用する新規抗てんかん薬である．わが国では部分発作（二次性全般化を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法剤として承認されている．LEVの成人てんかん患者に対する有効性と副作用について後方視的に検討した．【方法】対象は18歳-85歳（平均54.4歳），1-2剤の他の抗てんかん薬服用中のてんかん患者40名（男22名，女18名）であった．LEV500mg-1000mg/日から開始し，効果により最大3000mg/日まで増量した．発作の頻度はLEV投与前後3ヶ月で比較した．【結果】発作分類は，部分発作35名（二次性全般化19名，重積6名），全般発作5名であった．てんかん分類は，症候性局在関連てんかん35名，症候性全般てんかん5名であった．発作消失27名，有効（50%以下）8名，不変5名，悪化0名で，有効率87.5%であった．重積発作6名には全て有効であった．部分発作の35名中5名（女5名，平均79.4歳）は物忘れ外来を受診したてんかん性健忘を呈した症例であり，全例有効であった．発作消失例で1000mg/日以上投与は重積3名であった．副作用は眠気10名，精神症状3名，めまい2名，頭痛1名，脱力1名で，その内中止は8名（20%）であった．血液検査異常はなく，他の抗けいれん薬血中濃度への影響もなかった．【結論】成人てんかんでの2剤目あるいは3剤目の使用でLEVの有効率は87.5%で，発作消失も67.5%と有効性が高かった．成人てんかんはほとんどが局在関連てんかんであり，LEVの有効例が多いと考えられた．

P(3)-315
難治性部分てんかんにおけるレベチラセタム長期使用経験

国立病院機構名古屋医療センター神経内科
小林　麗，中根美和，林　直毅，林祐三子，久保あゆ香，
横井大知，島田史生，岡田　久，奥田　聡，向井榮一郎

【目的】難治性部分てんかんにおけるレベチラセタム（LEV）長期使用成績を検討する．【対象・方法】既存の抗てんかん薬治療にもかかわらず12週間に12回以上の発作がある難治性部分てんかん症例で，2001年から2006年にLEV追加投与二重盲検比較試験に参加した6例（男性2例，女性4例，31-40歳）を対象とする．患者日誌，診療録をもとに現在までの月ごとの発作頻度を検討する．【結果】6例のてんかん発症年齢は2-20歳，LEV投与開始までの罹病期間は13-31年であった．複雑部分発作5例，二次性全般化発作1例で，併用抗てんかん薬は1剤が1例，2剤が1例，3剤が4例．5-10年経過した現在で，発作消失が1例で，5例は発作頻度が6-37%の減少（6例の平均減少率34%）であった．投与初期に一過性に発作消失した症例が2例あったが，効果は持続しなかった．現在発作消失している1例は投与開始3年以降に発作の減少が見られた．有害事象は2例に眠気，1例に気分変調が見られた．【考察】LEVは高い有効性と忍容性が期待される新規抗てんかん薬であるが，難治性部分てんかんでは発作が著明に減少する症例は少なかった．しかし，発作の程度が軽減するなど，全例で何らかの効果が見られ，重大な有害事象は認められなかった．投与初期に発作が著明に減少した症例があったが，長期の効果持続は見られなかった．一方で，発作消失した1例はLEV投与初期には明らかな改善がなかったものの3年以降に発作減少が見られ，LEV長期投与の効果と考えられた．LEVは投与初期と長期投与では反応性が異なる場合がある可能性が考えられた．

P(3)-316
難治てんかん重積に対するLevetiracetam大量経管投与

[1]東北大学大学院神経内科学分野，[2]東北大学大学院てんかん学分野，[3]東北大学大学院神経外科学分野，[4]いわき市立総合磐城共立病院脳神経外科，[5]国立病院機構仙台医療センター神経内科
加藤量広[1]，神　一敬[2]，板橋　尚[2]，岩崎真樹[3]，新妻邦泰[4]，
増山祥二[4]，金子仁彦[1]，菊池昭夫[1]，小川　諒[5]，成川孝一[5]，
鈴木靖士[5]，青木正志[1]，中里信和[2]

【目的】近年，てんかん重積（SE）に対するlevetiracetam（LEV）静注の有効性が相次いで報告されており，奏効率は約70%とされる．LorazepamとLEVの非盲検無作為化試験において両者の効果は同等とされ，欧米ではSEに対する第2選択薬としての地位を確立しつつあるが，本邦では静注薬が未承認である．一方，LEVは水溶性で，経口投与の約1時間後には血中濃度が最大となることから，経管投与もSEに有効であろうと推測される．【方法】対象は2010年11月から2011年10月までに当院およびその関連病院で経験した難治SE患者のうち，LEV大量経管投与を試みた5例である．全例で経鼻胃管から水に溶いたLEV経口剤3000 mg/日が投与されていた（単回または2回に分割）．5例の臨床的特徴（年齢，性別，てんかん分類，発作分類，原疾患，抗てんかん薬の服用歴）およびLEV大量経管投与の有効性を調査した．【結果】45-67歳で，男性3例，全例ともLEV服用歴のない症候性局在関連てんかんで，けいれん性SE 4例，非けいれん性SE 1例，原疾患は脳出血3例（1例は血腫除去術後），急性硬膜下血腫1例，細菌性髄膜脳炎1例であった．LEV大量経管投与は急性硬膜下血腫の1例を除く4例で有効であり，副作用もなかった．【考察】現在使用可能な静注用抗てんかん薬はphenytoinの心伝導障害・薬疹，phenobarbitalの呼吸抑制など副作用が少なくない．また抗てんかん薬同士やそれ以外の薬剤との相互作用も問題となる．それに対し，LEVは副作用が少なく薬剤相互作用もないため，有効性だけでなく安全面でも期待の大きい薬剤である．我が国でも静注薬の早期承認が待たれているが，未承認の現状では難治SEに対してLEV経口剤の大量経管投与が有効な選択肢となり得る．静脈確保が困難な例も良い適応と考えられる．

P(3)-317
成人てんかん患者におけるラモトリギン血中濃度の変動の検討

[1]宇多野病院神経内科，[2]宇多野病院臨床検査科，[3]京都大神経内科，[4]京都大医学部附属病院薬剤部
木下真幸子[1]，松本彩郁[2]，中野　仁[1]，松本理器[3]，
端　幸代[4]，池田昭夫[3]

【目的】日本人の成人てんかん患者においてラモトリギン（LTG）血中濃度の変動を検討する．【方法】対象はてんかん治療のためLTGを投与し血中濃度を2回以上測定した17症例（男性12例，女性5例，平均年齢34歳）．併用抗てんかん薬以外に薬物血中濃度に影響する因子があった測定値は除外した．計48ポイントについて，LTGの血中濃度と，LTG投与量・併用抗てんかん薬のうちLTGのグルクロン酸抱合に影響する薬剤（阻害薬：バルプロ酸，誘導薬：カルバマゼピン（CBZ）・フェニトイン・フェノバルビタール）の投与量及び血中濃度との関連を検討した．パラメトリック法で検定し有意水準5%とした．
【結果】LTGの平均投与量は，阻害薬も誘導薬も使用していない群（群1）156mg，阻害薬のみを併用した群（群2）37mg，誘導薬のみを併用した群（群3）197mg，阻害薬・誘導薬どちらも併用した群（群4）47mgであった．LTG・阻害薬・誘導薬すべての投与量に変化のない場合はLTG血中濃度には有意な変化はなかった．LTG投与量のみが変化した場合，群1，群2，群4のそれぞれにおいて，LTG投与量とLTG血中濃度は有意な正の相関を示した（各々の相関係数1.00，0.99，0.99）．群3において，LTG投与量が同じで誘導薬の投与量が変化した場合，LTG血中濃度はLTG投与量と有意な正の相関を示し，CBZ投与量とは有意な負の相関を示したが，後者との相関のほうが強かった（各々の相関係数0.70，-0.90）．
【結論】LTG血中濃度は，LTG投与量と正に，LTGのグルクロン酸抱合誘導薬投与量と負に線形相関する可能性が高く，特に後者は臨床上注意が必要である．

P(3)-318
てんかん重積状態に対する静注フェノバルビタールの使用経験

倉敷中央病院神経内科
木村公俊，松谷恵美子，大崎裕亮，後藤和也，佐藤　啓，
南波明子，桝田宏彰，森　　仁，北口浩史，山尾房枝，
進藤克郎

【目的】てんかん重積状態に対して，我が国においても静注フェノバルビタールの使用が可能となった．実際の使用成績と有害事象に関して，当院での使用経験をもとに解析を行った．【方法】当院で，てんかん重積状態に対して静注フェノバルビタールを使用した成人の10症例（男性5例，女性5例，平均年齢71.8±28.4歳）を検討した．【結果】10症例のうち，けいれん性てんかん重積は1例，非けいれん性てんかん重積は9例であった．原疾患は，脳炎・髄膜炎が5例，出血・血腫が2例，腫瘍が1例，薬剤性が1例であり，残りの1例の原因は不詳であった．1例を除いて，静注フェノバルビタールの前に，静注フェニトインを使用していた．静注フェノバルビタールの使用後，4例（40%）に重積状態の改善を認めた．短期的な有害事象としては，血圧低下が目立ち，5例（50%）では投与中に収縮期血圧で40mmHg以上の低下を認めた．2例（20%）では，急速な血圧低下のため，予定量の投与はせず，補液とノルアドレナリン投与を行った．血圧低下を認めたいずれの症例においても，血圧は緩徐に回復し，ノルアドレナリンの長期投与は必要とせず，血圧低下に伴う合併症はなかった．血圧低下を認めた5例のうち，3例（60%）は心疾患を，4例（80%）は肺疾患を合併していた．一方，血圧低下を認めなかった5例のうち，1例（20%）は心疾患を，2例（40%）は肺疾患を合併していた．【考察】静注フェノバルビタールは，全身状態の悪い症例においては，血圧低下を認めることがあった．しかしながら，注意をして使用すれば，静注フェニトインで十分な効果が得られないような難治性てんかん重積状態においても，大きな効果を期待できる薬剤と考える．

P(3)-319
脳炎後てんかん患者の認知機能障害についての後方視的検討

[1]静岡てんかん・神経医療センター神経内科，[2]静岡てんかん・神経医療センター小児科，[3]静岡てんかん神経医療センター・精神神経科
山崎悦子[1]，高橋幸利[2]，池田　仁[1]，小出泰道[1]，溝口功一[1]，井上有史[3]

【目的】急性脳炎・脳症の後遺症としての認知機能障害は大きな問題であり，慢性期の社会復帰の妨げとなっている．一方その長期経過を検討した報告は少ない．今回我々は脳炎後遺症としての認知機能障害の特徴とてんかん発作との関連を知能検査と記憶力検査の結果から後方視的に検討した．
【方法】対象は当センターに2008年と2009年の2年間に外来または入院で受診した急性脳炎後てんかん症例92例のうち，知能検査としてWAIS-RもしくはWAIS-IIIを施行かつ，記憶力検査としてWMS-Rを施行した26例（男性15例，女性11例　検査時平均年齢35.7±10.7歳）を対象とした．検査時年齢，発病年齢，脳炎後の罹病期間，発作頻度と知能検査，記憶力検査の結果とを検討した．
【結果】小児期発病例と成人期発病例での知能検査の結果には差が認められなかった．また検査時年齢・発作頻度とは無関係であった．しかし脳炎後の罹病期間が長くなるとVIQ（FSIQ）が低下し，特にVIQのなかの知識・数唱が低下する傾向を示した．小児期発病例と成人期発病例での記憶力検査の結果の差は認められなかったが，ともに遅延再生記憶が最も低下していた．言語性記憶は年齢とともに低下していたが，脳炎後の罹病期間とは関連がなかった．視覚性記憶と遅延再生記憶も年齢依存性に低下をしていたが，脳炎直後から回復傾向を示し，20年を経過した頃から再度低下していた．注意・集中力は年齢とは関係せず，脳炎後20年を経過したころから低下していた．言語性記憶・視覚性記憶・注意・集中力・遅延再生についていずれもてんかん発作の頻度との相関はみられなかった．
【結論】視覚性記憶と遅延再生については脳炎後早期には回復が見込まれる可能性が考えられた．脳炎後の認知機能障害とてんかん発作との関係は低いと考えられた．

P(3)-320
てんかん医療のニーズ：てんかんホットライン創設とそこから見えてきたもの

静岡てんかん・神経医療センターてんかん科
小出泰道，芹田里美，山崎悦子，池田　仁，寺田清人，久保田英幹，高橋幸利，井上有史

2011年3月11日の東日本大震災は，地震と津波によって未曽有の被害をもたらした．てんかん患者も直接被災，あるいは交通網の破綻や原発事故による退避など間接的に被災し，治療の中断による重積発作などの致命的な病状も生じた．我々は関連団体との協力のもと，現地での医療支援などを行った．そこで被災者のてんかんについての相談のニーズがあったため，2011年3月24日からてんかん災害支援ホットラインを立ち上げ，被災地の患者・医療機関からの医療・生活相談を受け付けた．その結果，4月末までは被災地から震災に関連した診療についての相談が多く寄せられた．しかし時間が経過するにつれ，被災地以外からの，震災とは直接関係のない病状に関する相談や就労など生活についての相談が増えた．てんかんセンターやてんかん協会には震災以前から電話やメールで治療に関する相談をする患者は少なくない．また匿名での質問-回答を行うインターネットの相談サイトにも，てんかんに関する相談をする患者が多くみられる．ある大手質問サイトをみると，2010年6月1日から2011年5月31日の1年間に，“てんかん”という単語をタイトルに含む質問は1892件あり，治療，病院，子育てや学校生活，就労と，内容は様々であった．てんかんホットラインに寄せられた相談内容からも，潜在的にこうした相談のニーズが存在しているものと考えられた．しかし質問サイトでの質問-回答を専門的に検証すると，回答に問題があることも多く，治療や生活に悪影響を及ぼす可能性も危惧される．専門的にこうしたニーズに応えるシステムが世界各国に存在することを踏まえ，我々は医療関係者や患者・家族から広くてんかんに関する相談を受け付けるてんかんホットライン（電話：054-246-4618　メール：support@szec.hosp.go.jp または epilepsy.hotline@gmail.com）を立ち上げた．今後はさらに広くニーズ応えるために，全国的なシステムの構築も検討している．

P(3)-321
一次性頭痛における治療前後の線維筋痛症圧痛点の変化

[1]帝京大学医学部附属溝口病院神経内科，[2]横浜市立大学医学部神経内科
黒川隆史[1]，馬場泰尚[1]，藤野公裕[1]，黒岩義之[2]

【目的】一次性頭痛における治療前後の線維筋痛症（FM）圧痛点の変化を調べ，各頭痛における特徴と診療への有用性を検討する．
【方法】2011年6月から11月の6ヶ月間に頭痛を主訴に来院し，国際頭痛分類第2版に基づいて一次性頭痛と診断し，治療介入の前後でFM圧痛点（1990年，アメリカリウマチ学会）を評価した19人を対象とした．年齢，性別，罹病期間，治療前後のFM圧痛点の数を調べた．統計解析にMann-WhitneyのU検定を用いた．
【結果】対象は19人（男性6人，女性13人，年齢は16-77歳（48.3±19.1歳）），緊張型頭痛（TTH）8人，片頭痛（M）4人，TTH＋M4人，TTH＋薬物乱用性頭痛（MOH）1人，TTH＋M＋MOH2人，フォロー期間は2.5±1.5ヶ月，罹病期間は0.5-35年（11.0±11.1年）であった．TTH＋M＋MOHを合併した1人を除いた，18人は治療により頭痛自体は改善した．全対象19人のFM圧痛点は治療前5.8±5.7，治療後4.1±6.5であった（P＝0.096）．次に各頭痛ごとに解析を行った．TTH8人のFM圧痛点は治療前1.7±1.5，治療後0.3±0.7（P＝0.020）であった．M4人のFM圧痛点は治療前9.3±6.3，治療後6.5±8.3であった（P＝0.465）．
【考察】TTHはFM圧痛点が後頸部に集中し，Mに比べて数も少なく，頭痛の改善に伴い減少した．MはTTHに比べると圧痛点が明らかに多く，全身に広範に存在した．また，頭痛改善に伴い圧痛点は減少する傾向を認めたが，頭痛発作直後の診察では圧痛点が再び増加する症例があった．FM圧痛点はTTHの治療効果の判定，Mの発作に伴い変動する疼痛過敏の定量的指標になりうると考えられた．

P(3)-322
鍼灸による痛みの緩和効果の客観的評価法の確立

[1]東海大学付属大磯病院鍼灸治療室，[2]東海大学神経内科
高士将典[1]，清水美衣[2]，小原さおり[2]，吉井文均[2]

【目的】痛みおよび痛みの緩和効果は個人差があり，それを客観的に評価する最適な指標がない．そこで，我々は最近開発された知覚痛覚定量分析装置（Pain Vision PS-2100™）を用いて鍼灸治療による痛みの緩和効果を客観的に評価した．Pain Vision™は患者の持つ痛みの強さを痛みを伴わない電気刺激による感覚の大きさと比較し，痛みに対応する感覚の大きさを刺激電流値として定量化する装置である．
【方法】対象は当院・鍼灸治療室に来院した患者68例（男/女：35/33，51±15歳）．痛みの評価は痛みの指標であるVAS（visual analogue scale）スケールおよびPain Vision™により行なった．また，痛みに対する鍼灸治療効果は治療前および治療後に同じくVASスケールおよびPain Vision™により評価した．
【結果】鍼灸による痛みの評価をVASとPain Vision™による痛み度により評価したところ，両者の関係は，r＝0.465，p＜0.001と有意な相関があった．さらに，鍼灸による痛みの緩和効果を両評価法で検討したところ，VASスケールでは58.8±24.9から27.8±17.1mm（p＜0.01），Pain Vision™による痛み度は310.9±306.1から108.4±136.1p＜0.01）と有意に改善が認められた．
【結論】本検査法では，痛みの強さを数値化したことにより定量的測定が可能となり，漠然とした痛みの強さを客観的に評価できた．

P(3)-323
当院における特発性低髄液圧症候群の臨床像および治療経過の検討

岩手医科大学病院神経内科・老年科
工藤雅子，米澤久司，石橋靖宏，寺山靖夫

【背景と目的】低髄液圧症候群は様々な臨床症状を呈し，患者の日常生活に影響を及ぼす難治性頭痛の原因疾患となり得る．MRIなどの画像診断技術が発達した今日でも，その診断は困難なことがあり，治療についても確立されたものはない．我々は当科において特発性低髄液圧症候群と診断された症例の臨床像および治療経過について検討した．
【対象】平成14年から23年までに頭痛で当科に初診し，低髄液圧症候群が疑われた10例（男性4例，女性6例，15-68歳）．【結果】(1) 受診までの経過：発症から当科初診までの時間は最短で1日，最長で3ヶ月であった．他科からの紹介例は4例であった．(2) 臨床症状：全例が起立性頭痛で初発しており，臥位にて速やかに頭痛が消失した．頭痛以外の症状としては耳閉やめまい，悪心を認めた．(2) 画像所見：10例中7例は造影MRIにて，硬膜肥厚や脳幹の下方偏倚などの所見を認め低髄液圧症候群と診断した．硬膜下水腫と硬膜下血腫を各1例で合併していた．3例は臨床経過から低髄液圧症候群が強く疑われたが，MRIでは異常を認めなかった．脳槽シンチグラフィまたはMRミエログラフィにて髄液漏出の部位を確認できたのは4例であった．(3) 原因：明らかな外傷歴のある症例はなく，全力疾走後と激しい運動後の発症が各1例にみられた．片頭痛の合併を1例に認めた．(4) 治療：全例安静および補液にて保存的に治療（8例は入院）を行ない，発症までに3ヶ月かかった1例を除き，1ヶ月以内に症状は改善した．【考察】臨床上低髄液圧症候群が強く疑われた10例中7例で造影MRI上典型的な画像所見を認めた．全例硬膜外血液パッチ（EBP）を行なわず，安静と補液のみで比較的速やかに改善しており，早期に診断し治療を開始できた例では，保存的療法も十分有効であると考えられた．

P(3)-324
脳脊髄液減少症患者における頭部MRI硬膜造影所見の実態

[1]自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科，[2]希望病院のぞみ高次機能研究所
大塚美恵子[1]，崎山快夫[1]，植木　彰[2]

【目的】2011年5月脳脊髄液減少症の診断・治療の確立に関する調査研究（厚生労働省科学研究）の報告により，頭部MRIでのびまん性硬膜造影所見（(1) 冠状断像で天幕および小脳テントが連続的に造影されること．(2) 少なくとも連続する3cm以上の範囲で造影効果が確認できること．(3) 造影程度は少なくても大脳皮質よりも高信号を示す．）があれば，低髄液圧症を強く疑う所見とされ，低髄液圧症の診断は脳脊髄液減少症の補助診断の一つとみなされるようになった．そこで，従来の方法で脳脊髄液減少症と診断した症例について，びまん性硬膜造影所見の実態を調査し髄液圧との比較などから，診断基準としての位置づけを検討した．【方法】脳脊髄液減少症と診断した12例（男性3例，女性9例，平均年齢47.7±16.2歳）で，画像判定基準に従って造影頭部MRI（水平断，矢状断，冠状断）の異常の有無を判定し，陽性率を算出した．また，髄液圧との関連を求めた．さらにMRミエログラフィー，脳槽シンチグラフィーの各所見との比較を行った．【結果】12例全てに造影頭部MRI冠状断で，天幕および小脳テントが連続的に造影されていたが，11例では造影程度が少なく，1例では強く造影されていた．2例で明らかに低髄圧（0 cmH2O，6 cmH2O）だったが造影程度は強くなく，他の10例と差がなかった．MRミエログラフィーのオーロラサインの陽性率は77.8％で，造影頭部MRIより低かった．ブラッドパッチが著効した1例（28歳，女性）で治療後明らかに造影程度が減少した．【考察】頭部MRIでのびまん性硬膜造影所見は，必ずしも髄液圧とは相関しなかったが脳脊髄液減少症の補助診断として有用であった．しかし正常対象との比較が必要であり，また診断の確定には総合的な判断が必要と考えられた．

P(3)-325
当院で経験した特発性脳脊髄液漏出症7例の検討

[1]信楽園病院神経内科，[2]みどり病院神経内科，[3]信楽園病院麻酔科，[4]信楽園病院脳神経外科
下畑光輝[1]，成瀬　聡[2]，和栗紀子[3]，渡部裕美子[1]，
小山　京[4]，伊藤　靖[4]，田中　一[1]

【目的】当院で突発性脳脊髄液漏出症と診断した症例の臨床，検査所見を検討する．
【方法】2007年10月から2011年9月まで当院神経内科および脳神経外科で特発性脳脊髄液漏出症と診断，治療した7例の臨床症状，検査所見，硬膜外自家血パッチ（epidural blood patch：EBP）等の治療有効性を評価した．
【結果】対象は7例（男性3例，女性4例），発症時年齢は25-39歳（平均34.2歳）で6例は30歳代だった．初発症状は全例で特発性の起立性頭痛を認め，6例で発症日が特定可能だった．頭痛発症から入院までの日数は1-21日（平均10.6日）だった．経過中1例で眼瞼下垂，複視，一過性意識障害，一過性右上下肢脱力と多彩な神経症状を呈した．髄液検査を施行した6例の初圧は0-13.5cmH2O（平均4.8cmH2O）で，3例で蛋白上昇を認めた．4例で初診時の頭部MRIでびまん性硬膜肥厚，硬膜造影効果，脳幹扁平化，小脳扁桃下垂の1つ以上を認めた．3例で脊髄MRI脂肪抑制T2強調画像で頚髄から胸髄レベルの硬膜外腔に液体貯留像を認め，このうち2例はEBP時に髄液であることを確認した．RI脳槽シンチを施行した5例中4例でRI注入3時間以内に膀胱内早期RI集積像を認めた．保存的治療で2例は治癒した．EBPを施行した5例中4例は1度の施行で著効し，EBP後5-19日（平均10.4日）で退院した．脊髄MRIで硬膜外液体貯留像を認めた2例では，EBP後速やかに硬膜外液体貯留像は消失した．1例で脳静脈血栓症および慢性硬膜下血腫を併発したが，安静，補液，抗凝固剤による保存的治療で治癒した．1例は慢性硬膜下血腫で発症し血腫除去術を施行したが改善せず，脳脊髄液漏出症の合併を疑いEBPを施行したところ，脳脊髄液漏出症の改善に伴い脳圧が亢進し，再ドレナージ術を要した．
【考察】脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準が公表されたが，脳脊髄液漏出症の臨床経過，画像所見，合併症は多様であり，個々の症例毎に病態を評価し治療法を検討する必要がある．

P(3)-326
低髄液圧症候群が疑われる起立性頭痛の4例

牛久愛和総合病院神経内科
門前達哉，吉田佐好子

【目的】低髄液圧症候群の治療は，まず安静臥床・補液などの保存的治療を行うようガイドラインで勧められている．日常生活への支障があり，入院を必要とする低髄液圧症候群の保存的治療の経過について検討，問題点を報告する．
【方法】2011年2月より8月の半年間に，当院に入院した低髄液圧症候群が疑われる起立性頭痛の4例を対象に，随伴症状，造影頭部MRI検査，入院期間，退院後に症状が完全に消失するまで期間について検討した．
【結果】【症例1】45歳男性．低髄液圧症候群が疑われ，頭痛出現2日後に当院に紹介され入院．起立性頭痛を認め，造影頭部MRI検査では硬膜の異常造影効果を認め，保存的治療にて10日間で退院．【症例2】34歳男性．頭痛出現2日後に当院受診し入院．起立性頭痛を認め，造影頭部MRI検査では硬膜異常造影効果を認めず，保存的治療にて13日間で退院．【症例3】43歳男性．3週間程度頭痛が続くため，当院受診し入院．起立性頭痛を認め，頭部MRI検査では硬膜異常造影効果を認めず，保存的治療にて，6日間で退院．【症例4】53歳男性．頭痛出現12日後に施行された頭部MRI/MRA検査では異常なし．その後，転倒，顔面打撲してから頭痛が増悪，仕事もできなくなり，頭痛出現26日後に当院入院．起立性頭痛を認め，造影頭部MRI検査で，硬膜異常造影効果と少量の慢性硬膜下血腫を認めブラッドパッチ治療可能な医療機関に紹介．
【考察】当院にて保存的治療を行った症例では，入院期間が6-13日，症状消失までに約1-3.5ヶ月を要した．この期間が長いか，短いかは議論が必要であるが，患者の受ける不利益は少なくない．より早期に治癒に至るためには，ブラッドパッチによる治療が考えられる．しかしながら，早期にシンチグラフィー検査，ブラッドパッチ治療が可能な医療機関に紹介することは，患者負担が増大する可能性もある．

P(3)-327
HAM患者に対するバクロフェン髄注療法（ITB療法）の安全性，有用性の検討

[1]京都府立医科大学大学院神経内科学，[2]京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学，[3]京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部，[4]京都府リハビリテーション支援センター
中川正法[1]，池田　巧[2]，奥田求己[3]，武澤信夫[4]，久保俊一[2]

【目的】バクロフェン髄注療法（ITB療法）は下肢痙縮が強いHAM患者に有効が期待できる治療法である．今回，三次元動作解析装置（VICON MX）を用いてITB療法の効果を検討する．【対象】ITB療法のスクリーニングにて有効性が認められた男性HAM患者2例（症例1：58歳，Osame's motor disability score（OMDS）7度，症例2：34歳，OMDS4度）．【方法】バクロフェン髄注療法用ポンプの埋め込み術を行い，Ashworth scale（0～4点）などを評価しバクロフェン投与量を調整しながらリハビリを施行した．三次元動作解析装置を用いて，歩行中の計測空間に対する骨盤角度，および左右の股関節，膝関節，足関節における関節角度を計測し，更に歩幅，ケイデンス，歩行速度をITB療法前後で解析した．【結果】症例1はバクロフェン15μgから開始し，現在，26μg/日を投与中である．症例2はバクロフェン20μgから開始し，現在，53μg/日を投与中である．下肢8部位の平均Ashworth scaleは，症例1は2.88点→1.13点（術後16ヶ月時点），症例2は1.5点→0.63点（術後5ヶ月時点）と低下し下肢痙縮は明らかに改善した．また，歩幅，ケイデンス，歩行速度，下肢の関節角度で改善を認めた．現時点で安全上の問題点は認めていない．【考察】ITB療法をHAM患者2例に施行し，その安全性と有用性が示された．ITB療法は，下肢筋力がある程度保持されているHAM患者に対して考慮すべき治療法と考える．継続的なリハビリが不可欠であり，HAMの治療には薬物療法と継続的なリハビリの併用が重要であることを強調したい．

P(3)-328
髄腔内baclofen療法12症例の検討

鹿児島大学病院脳神経センター神経内科
道園久美子，渡邊　修，稲森由恵，高田良治，松浦英治，
出口尚寿，高嶋　博

【目的】痙縮は上位運動ニューロン障害の一徴候であり，姿勢異常や疼痛・運動制限により，ADLの著しい低下や介護の障害となるが，従来の抗痙縮薬の内服投与やリハビリテーションのみでは十分な効果が得られない症例も多い．2005年髄腔内baclofen療法（以下ITB療法）が保険診療として承認され，当院でも2008年から脳神経外科および整形外科と協力し，ITB療法の導入を行ってきた．ITB療法のスクリーニングを行った12症例について，治療効果ならびに経過を検討し報告する．
【方法】難治性痙縮を有する12症例に対しスクリーニングを行い，痙縮の改善を認め，ITB療法が導入された8症例での治療効果および経過を報告する．スクリーニングを行った12症例の内訳は，痙性対麻痺6例，脊髄損傷2例，ADEM後遺症1例，Stiff-limbs症候群1例，限局性ジストニア1例，低酸素脳症後遺症1例である．治療効果においてはAshworth scale（AS）で評価した．
【結果】スクリーニングを行った12例のうち，限局性ジストニア，低酸素脳症後遺症症例では無効であった．痙性対麻痺2例についてはASの改善が得られたが，治療の維持が困難と判定された．実際ITBポンプ埋め込み術を施行された8例は男性：女性比6：2，平均年齢47.8±11.4歳，罹病期間15.9±8.5年，スクリーニングから手術までの待機期間3.7±2.2カ月であった．Baclofen投与量は痙性対麻痺では57.5±19.9μg，脊髄損傷では92.5±46.0μg，ADEM後遺症とStiff-limbs症候群では348.5±2.1μgであり，家族性痙性対麻痺ではBaclofen投与量がより少量である傾向にあった．
【結論】ITB療法の適応は痙縮があれば原疾患は問わない，とされているが，神経内科領域疾患においても有効な治療法であり，今後の症例の蓄積が期待される．

P(3)-329
Motion Capture System（MCS）を用いた痙性対麻痺に対するボツリヌス毒素局注療法の効果判定

自治医科大学病院神経内科
安藤喜仁，森田光哉，中野今治

【目的】痙性対麻痺においては尖足傾向に加え，特徴的なはさみ歩行に伴い腰部が上下左右への動揺し，両下肢が前後左右に大きく振り回されるのが特徴である．MCSにて歩行解析を行うことにより痙性対麻痺に対するボツリヌス毒素局注療法の効果判定が可能であるか検討を行った．【方法】被検者（50歳男性）の大転子・膝・足首・つま先に反射マーカーを装着しボツリヌス毒素局注（片足150uずつ計300u）前後において正面・側面から撮影を行った．反射マーカーの信号をMCSにて空間座標化し，撮影方向に直行する平面上へ投影座標を用いた．正面撮影では大転子・膝・足首の上下左右への変動幅の変化を分散分析（F検定）と標準偏差の変化にて検討した．また側面撮影では足関節の角度の経時的変化を1歩あたり6ヶ所抽出し2歩分（12点）をt検定にて比較検討した．【結果】大転子の動きは，両側において左右方向への標準偏差のみが有意に減少した（右 $p<0.01$，3.03cm→1.25cm，左 $p=0.01$，1.85cm→0.90cm）．膝の動きも同様に両側において左右方向への標準偏差のみが有意に減少した（右 $p=0.05$，4.03cm→2.87cm，左 $p=0.016$，3.00cm→1.89cm）．足首の動きについては，左側のみ上下左右方向に有意に標準偏差が減少した（上下 $p<0.01$，4.27cm→1.44cm，左右 $p=0.045$，2.91cm→1.60cm）．歩行時の足関節角度については，右足においてのみ有意に角度が減少（＝つま先が挙上）した（$p=0.016$，122.4±8.4°→114.2±6.9°）．また，治療前後での最大角度はそれぞれ137°,125°，最小角度は110°,102°であった．【結論】痙性対麻痺に対するボツリヌス毒素局注療法の治療効果を，MCSを使用して客観的に判定することが可能であると思われた．しかし今回は一例の報告であるため，他の患者にも同様に判定可能であるかどうか今後の症例の蓄積が必要である．

P(3)-330
In vitroライブイメージングによる皮質脊髄路におけるシナプス前構造と軸索の動態追跡

帝京大学医学部生理学講座
磯尾紀子，大野孝恵，村部直之，吉岡　昇，桜井正樹

【目的】皮質脊髄共培養系を用いて皮質脊髄投射軸索上のシナプス形成過程を追跡し解析する．【方法】胎児期の側脳室内にEGFP標識したシナプトフィジンおよびDsRedを遺伝子導入したP0ラットの大脳皮質と，野生型ラットの脊髄の共培養系を作成した．この系では機能的な皮質脊髄路が再現できるため，シナプトフィジンで標識されるpuncta（シナプス小胞の集合体）の脊髄内分布とその形態学的特徴，さらにDsRedで標識される軸索との関係について，経時的に共焦点顕微鏡で観察することにより，皮質脊髄投射軸索上に形成されるシナプスの挙動を追跡した．まず脊髄腹側と背側それぞれの単位面積あたりのEGFP蛍光強度を測定し，腹側/背側比率を算出することで，脊髄内での皮質脊髄投射軸索上に形成されるシナプスの分布の特徴を評価した．次にpunctaの大きさの経時的変化についても評価した．さらに投射・撤退軸索とシナプスの挙動の関係についても解析した．【結果】腹側/背側比率は，軸索投射期の培養5日目（5DIV）から7DIVにかけて増加，軸索撤退期の9-12DIVで減少し，軸索再投射期の14DIV以降19DIVまで再び増加傾向を示した．Punctaの大きさは，軸索投射期，再投射期に増大し，軸索撤退期に縮小した．また軸索との関係では，punctaは軸索投射に遅れて形成され，軸索撤退に先行して撤退した．【考察】皮質脊髄路のシナプス成熟過程は，形成期（first wave），撤退期，再形成期（second wave）の3ステージが存在し，それぞれ軸索投射期，撤退期，再投射期に一致することが明らかとなった．また形成期，再形成期に増大するpunctaの形態学的特徴は，シナプスの成熟過程を反映している可能性が示唆された．現在各ステージに関与する分子機構の解析を進めており，皮質脊髄路のシナプス形成機構を明らかにし，シナプス機能障害を基盤とする脳脊髄疾患の病態解明につなげたいと考えている．

P(3)-331

皮質脊髄路が直接接続する運動ニューロンには特徴的な選択性がある：個体-系統発生的検討

帝京大学病院神経内科
前田仁士，福田　諭，村部直之，桜井正樹

【目的】現在までの知見によれば皮質脊髄路シナプス後細胞は，系統発生的に介在ニューロンが主体をなし，霊長類になって初めて運動ニューロンへの直接連絡も存在することが明らかになっている．我々はラットにおいても新生仔期には皮質-運動ニューロン直接シナプスが存在することを示してきたが，今回はシナプス後運動ニューロンのタイプにつき，新しい光遺伝学的手法をも用いて詳細に検討することを目的とした．
【方法】新生仔ラットの運動感覚皮質領域に adeno-associated virus（AAV）expressing channel rhodopsin 2（ChR2)-eYFP を導入し皮質脊髄路細胞線維のみに発現させる．導入5日目以降，動物の前肢筋及び体幹筋に cholera toxin β-Alexafluoro 488(緑)または594(赤)をそれぞれ注入しておき，逆行性に支配運動ニューロンプールを蛍光色別に標識する．生後7-14日目に頸髄 C6-8レベルの横断切片を作成し，皮質脊髄路に青色 LED を照射して ChR2を活性化し皮質脊髄路細胞線維のみを興奮させる．一方で逆行性に標識された運動ニューロンにパッチクランプを行い，皮質-運動ニューロンシナプス応答を確認・記録する．記録細胞は樹状突起の3次元再構成を行い，順行性に標識された運動感覚皮質細胞とのシナプス形成を直接2光子励起レーザー顕微鏡で観察する．
【結果】皮質-運動ニューロン直接シナプスを持つ頸髄運動ニューロンは前肢筋支配運動ニューロンプールに限局している上，手の伸筋群を支配する運動ニューロンプールに多かった．またそれら運動ニューロンの樹状突起の配向性にも特異性が認められた．肢帯筋・体幹筋を支配する運動ニューロンプールには直接シナプスを示す証拠に乏しく，存在しないと考えられた．
【考察】皮質-運動ニューロン直接シナプスは手指伸筋など四肢の遠位筋を支配する運動ニューロンのみに存在し，これは発生学的に古い動物の個体発生初期においても見られることが示唆された．

P(3)-332

幼若期神経回路が有する柔軟性は取戻すことができるか？：in　vitro 錐体路系での研究

[1]帝京大学病院生理学，[2]東京大院・薬・分子神経生物学
大野孝恵[1]，磯尾紀子[1]，村部直之[1]，礒脇睦美[1]，前田仁士[1]，
福田　諭[1]，三品昌美[2]，桜井正樹[1]

【目的】幼若期中枢神経系には“臨界期”と呼ばれる，その後には見られない神経回路の柔軟性を示す時期が存在するが，その終了を決定するメカニズムについては未だ解明されていない．一方 NMDA 受容体には主要なサブタイプとして2A と2B があり，2B は発達初期に多く，Ca の流入量が2A に比べ多い事から，発達期の可塑性に関与していることが示唆されている．我々は，皮質脊髄路の in vitro 再構築系を用いて NMDA 依存的な皮質脊髄路シナプスの可塑性（発達初期に見られる脊髄腹側のシナプス除去）を示し，その臨界期の存在を見出したが，本研究ではその臨界期の終了を決定する因子が何なのかを明らかにし，その操作可能性について検討する．【方法】新生マウスの大脳皮質と頸髄のスライスを共培養し，膜電位感受性色素を用いた optical　imaging およびホールセル記録により皮質脊髄シナプス反応を記録すると同時に，大脳皮質深層の細胞に EYFP 遺伝子を導入したマウスを皮質スライスに用いた共培養で live imaging を行い皮質脊髄軸索の動向を追跡した．【結果】ホールセル記録による2B 電流の計測および Western blot による蛋白の定量により，臨界期終了時期に一致して2B が減少し，2A にシフトすることが明らかとなった．一方2AKO マウスでは2B→2A シフトが起こらないため，その時期を過ぎても2B が減少せず，臨界期終了相当時期後もシナプス除去が見られ，臨界期が終了していないことがわかった．また野生型においても臨界期終了後に2B を up-regulate させる薬剤を投与すると，もはや見られないはずのシナプス除去が再び観察された．【考察】皮質脊髄路シナプス形成における臨界期の終了には NMDA 受容体2B サブタイプの減少が深くかかわっている．何らかの方法によりこのような鍵となる分子を操作できれば，臨界期を延長させたり，一端閉じた臨界期を再開させる事が可能であることが示唆される．

P(3)-333

HTLV-1キャリアーの脊髄に HTLV-I 特異的細胞障害性 T 細胞は浸潤している

[1]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科老年病学，[2]鹿児島大学難治ウイルスセンター分子病理
松浦英治[1]，久保田龍二[2]，高嶋　博[1]

【目的】われわれは HAM の剖検脊髄に浸潤する HTLV-1特異的 CTL を直接可視化することに成功し，脊髄に浸潤していた多数の HTLV-1特異的 CTL と感染細胞との免疫反応こそが炎症の本体であることを明らかにした．しかしながらこの HTLV-1特異的 CTL の関与する脊髄の炎症がキャリアーの時点から存在しているのかどうかはっきりしていない．今回われわれは HTLV-1キャリアーの剖検脊髄を用いて炎症細胞の浸潤の有無を調べ，その炎症細胞の中に HTLV-1特異的 CTL が存在するか検討を行った．
【対象・方法】鹿児島大学の HTLV-1キャリアー剖検症例で，新鮮凍結された脊髄をについて，患者の HLA-A2あるいは A24陽性を調べ，陽性患者3例の脊髄についてリンパ球浸潤の程度を評価した．脊髄 CD8陽性リンパ球が浸潤している部分について HTLV-1　Tax11-19-HLA-A2（あるいは A24）peptide　complex テトラマーを用いて Tax11-19特異的な細胞障害性 T 細胞（HTLV-1-specific CTL）を用いた検出を行った．観察には共焦点レーザー顕微鏡を用いた．
【結果】HTLV-1キャリアーの脊髄では炎症細胞の浸潤が髄膜には多く認められた．血管周囲には少数の細胞浸潤が認められた．脳実質内にも程度は軽いものの細胞浸潤が認められた．HTLV-1特異的 CTL は脳実質内に多数確認された．
【結語】HTLV-1キャリアーの脊髄において炎症細胞浸潤の程度が軽いにもかかわらず多数の HTLV-1特異的 CTL が認められたことは，HAM の発症前から HTLV-1感染細胞とそれに対する CTL の免疫反応が起こっている可能性が示唆された．

P(3)-334

HAM とキャリアにおける HTLV-I 特異的 CTL 機能の比較検討

[1]鹿児島大学大学院難治ウイルス病態制御研究センター，[2]鹿児島大学神経内科
久保田龍二[1]，有島志保[1]，松崎敏男[2]，高嶋　博[2]，出雲周二[1]

【目的】HAM において HTLV-I 特異的 CTL の機能低下があるかにつき，サイトカイン産生能，ケモカイン産生能，脱顆粒能について HTLV-I キャリアと比較検討した．【方法】HLA-A24陽性の44例の HAM 患者，35例の HTLV-I キャリアよりの PBMC を用い，HTLV-I-Tax301-309特異的 CTL の頻度をテトラマーにて測定した．高頻度で同程度の CTL を持つ7例の HAM および10例のキャリアで，Tax301-309抗原添加培養後の IFN-g，MIP-1b，および CD107a 陽性細胞の頻度を測定し，テトラマー陽性細胞中の頻度を比較検討した．また，IFN-g および MIP-1b については平均蛍光強度を比較検討した．【結果】テトラマーによる HTLV-I-Tax301-309特異的 CTL の頻度は，HAM では平均7.5%，キャリアでは3.4%であり，HAM で有意に高かった．HTLV-I 特異的 CTL 中の抗原特異的 IFN-g 産生細胞の頻度は，HAM では平均39.9%，キャリアでは44.1%で差はなかった．また，MFI も差がなかった．MIP-1b 産生細胞の頻度は，HAM では平均22.0%，キャリアでは33.3%で差はなかった．また，MFI も差がなかった．CD107a 陽性細胞の頻度は，HAM では平均27.4%，キャリアでは41.5%で差はなかった．【結論】サイトカイン，ケモカイン，および抗原特異的脱顆粒について，HAM とキャリアの HTLV-I 特異的 CTL の機能には差がなかった．　今後，細胞増殖能，CTL 活性，表面抗原発現等につき検討が必要である．

P(3)-335

深部感覚（いわゆる自己固有覚）型運動失調の歩行障害に対するハンカチ・ガイド手技の有効性

[1]汐田総合病院神経内科，[2]千葉大学
南雲清美[1]，平山惠造[2]

【はじめに】深部感覚障害の中で，能動運動または受動運動により自己の体内で生じた刺激を受容する関節などの受容器から発する感覚を<自己固有覚>として具体的に認識されている．我々は患者と介助者が三角に折ったハンカチの一端を片手で握り軽く引き合いながら歩くくハンカチ・ガイド手技>と，小脳型運動失調患者の歩行障害が改善する事を発表してきた．
今回，深部感覚（いわゆる自己固有覚）性運動失調障害患者の歩行障害においてハンカチ・ガイド手技の有効性を検討した．
【対象】患者5例（平均年齢57歳，全例男性）．病変は脊髄障害3例（亜急性連合性脊髄症2例，頸椎症性脊髄症1例）と末梢神経障害2例（ビタミン欠乏性，CIDP）．重症度は随時介助歩行（2度）3例，常時介助歩行（3度）2例である．
【方法】自由歩行とハンカチ・ガイド歩行のそれぞれについて10m のウォーク・ウェイ（床反力計）上を歩行させ，その15歩行周期について次の項目，歩行速度，歩幅，歩調，歩隔，歩幅のばらつき（変動係数）を測定した．ハンカチ・ガイド歩行の有効性を4段階に評価し，歩行速度の増加が，0-5%未満を不変，5-10%未満をやや有効，10-20%未満を有効，20%以上を著効とした．
【結果】著効1例，有効1例，やや有効2例，不変1例であり，累計で80%に有効性を認めた．歩行速度は11%（*），歩幅は11%（*）増加し，歩調は1.5%，歩隔は-2%と変化なく，歩幅の変動係数は29%（*）減少した．（*＝p<0.05）
【考察】この種の歩行障害においてもハンカチ・ガイド手技は有効であることが確認された．本検討から，歩行速度の改善には，歩幅の増加と歩幅のばらつきの減少が大きく関与していると考えられた．ハンカチ・ガイド手技は深部感覚（いわゆる自己固有覚）性運動失調障害患者の歩行障害のリハビリテーションに有用であると考えられた．

P(3)-336

特発性急性横断性脊髄炎の脊髄 MRI 所見の検討～MS，NMO との比較～

[1]千葉大学大学院医学研究院神経内科，[2]千葉県循環器病センター，[3]鹿島労災病院
米津禎宏[1]，伊藤彰一[1]，森　雅裕[1]，鵜沢顕之[1]，小川喜胤[2]，
牧野隆宏[3]，桑原　聡[1]

【目的】これまでに特発性急性横断性脊髄炎（iATM）の脊髄 MRI 所見に関しては十分な検討がなされていない．iATM の脊髄 MRI 所見を NMO，MS と比較・検討する．【方法】対象は iATM7例，NMO24例，MS34例でそれぞれ J.de Seze らの基準(2005年)，Wingerchuk らの基準（2006年），McDonald 診断基準（2005年）を用いて診断し，後方視的に検討した．脊髄 MRI の検討では T2WI 矢状断で病変部位・長さ・浮腫や萎縮の有無を，T2WI 軸位断で病変の大きさ・性状を評価した．また，造影増強効果の有無と造影病変の分布を評価した．【結果】辺縁が明瞭な病変は iATM（86%）において NMO（43%），MS（39%）よりも有意に多かった（ともに p<0.05）．造影増強効果を伴う病変は iATM（86%）において NMO（26%），MS（21%）よりも有意に多かった（ともに p<0.01）．また，iATM では MS と比較すると，病変が長く（3.7±3.1椎体；p<0.001），浮腫を伴う病変（71%；p<0.01）・内部不均一な病変（86%；p<0.001）・軸位断で脊髄の1/2以上の面積を占める病変（86%；p<0.05）が多かった．iATM7例中5例では病変の辺縁が明瞭で内部不均一，軸位断で脊髄の1/2以上の面積を占め，病変を取り囲むような脊髄辺縁の造影増強効果を認めた．同様の造影増強効果を示す病変は NMO，MS では1例も認めなかった．【結論】iATM は辺縁明瞭，内部不均一で大きな病変が多く，特に T2高信号病変を取り囲むような造影増強効果は iATM を示唆する所見であると思われる．iATM の中には共通の脊髄 MRI 所見を呈する一群があり，特発性と言われているものの共通の病態機序が存在する可能性がある．

P(3)-337
脊髄硬膜外膿瘍の髄液検査所見：細菌性髄膜炎合併有無の判定は困難

[1]茅ヶ崎市立病院神経内科，[2]藤沢市民病院神経内科，[3]横浜市立大学神経内科
宮地洋輔[1]，宮崎秀健[1]，張　　寧[1]，渡邉大祐[1]，小山主夫[2]，鈴木ゆめ[3]，黒岩義之[3]

【目的】脊髄硬膜外膿瘍患者に対し髄液検査を行うと，多形核球優位の細胞数増多，蛋白高値，糖低値など，細菌性を含んだ髄膜炎にも矛盾しない結果が得られることがある．これは，細菌性髄膜炎の合併を示しているのか，また実際に髄液腔への感染はなく硬膜外膿瘍による隣接反応の結果なのか判断しかねる場合があり，治療方針決定に影響を及ぼす．自験例と既報告例から，脊髄硬膜外膿瘍における臨床像と髄液所見につき検討した．【方法】成人の脊髄硬膜外膿瘍の自験例2例と，2011年10月31日時点でPubMed及び医学中央雑誌で検索しえた脊髄硬膜外膿瘍の症例に関する記載のある日本からの原著論文355報告を対象とし検討した．【結果】髄液検査について記載があったのは84報告，90例．うち，脊髄硬膜外膿瘍に髄膜炎を合併したとしているものが16例あった．髄膜炎合併例の髄液検査結果の平均値は細胞数44229.1(範囲31-260266)/mm^3，蛋白1320.2（102-5000）mg/dl．糖50.5（0-155）mg/dl．記載のあるものでは全例で細胞数増多がみられ，1例を除き多形核球優位だった．細菌性髄膜炎でしばしば経験する髄液糖0mg/dlという結果の例は1例のみだった．半数で髄液培養が陽性であった．髄膜炎非合併例の髄液検査結果は細胞数550.8（1-4800）/mm^3，蛋白684.8（41-4058）mg/dl．糖57.2（14-161）mg/dl．細胞数は4桁までの増多から正常範囲内まで幅広く，形態も様々であったが，殆どの例で蛋白は上昇していた．糖は低下している報告が少なくなく，一部に髄液培養陽性例もあった．臨床的にみると，髄膜炎合併例では記載のある全例で項部硬直，半数弱で意識障害を認めた．髄膜炎非合併例でも，項部硬直は有無につき記載のある例では陽性のものが多く，意識障害を認めた例もあった．【結論】脊髄硬膜外膿瘍患者の髄液検査所見により細菌性髄膜炎合併の有無を判定することは困難と考えられ，臨床症状を含め総合的に判断する必要がある．

P(3)-338
脊髄梗塞の予後予測因子の検討

兵庫県立リハビリテーション中央病院神経内科
高野　真，上野正夫，奥田志保

【目的】脊髄梗塞の予後規定因子，予後予測因子について臨床徴候，画像検査から検討する．【対象・方法】対象は2002年から2011年にリハビリ専門病院に入院した脊髄梗塞17例．脊髄梗塞の診断は，突然発症で短時間に麻痺が完成し，他疾患が否定され，MRIにて梗塞に矛盾しない病巣が確認されたものとした．内訳は男性12例，女性5例，年齢は64±15.6歳（平均±SD）であった．退院時に介助なしに歩行可能なmodified Rankin Scale 0-3を予後良好とした．年齢，性別，発症機序，発症から入院までの日数，病変部位と病変の大きさ（長軸方向の長さ），感覚障害，膀胱直腸障害等と予後との関連を検討した．【結果】頸髄梗塞が2例，胸髄梗塞が4例，胸髄から腰髄に及ぶ梗塞が9例，腰髄梗塞が1例であった．予後良好群が6例（男性4例，女性2例，54.8±22.4歳），予後不良群が11例（男性8例，女性3例，69±7.9歳）であった．両群で，年齢，性別に有意差を認めなかった．病変の大きさについては，予後良好群は全例3椎体以下の病変であった．予後不良群は3椎体以下の症例が3例，3椎体を越える病変の症例が8例であり，予後良好群では3椎体以下の症例が有意に多かった（$p<0.01$）．入院時の感覚障害は，予後良好群ではすべて感覚低下であり感覚脱出症例はなかった．予後不良群では，感覚低下が6例，感覚脱出が5例であった．また，入院時に立位保持が不可能な症例は全例予後不良であった．上肢機能に関しては予後不良群も含め，全例良好であった．【考察】脊髄梗塞の予後には長軸方向の病変の広がりが関与しているものと思われ，3椎体を越える症例では予後不良の可能性が高いと考えられた．発症1か月の時点で自力での立位保持が出来ない症例，感覚脱出症例では歩行の獲得は困難と考えられた．

P(3)-339
家族性癒着性くも膜炎の臨床的特徴に関する検討

[1]東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科，[2]東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科，[3]東京慈恵会医科大学附属病院神経内科
梅原　淳[1]，谷口　洋[2]，豊田千純子[1]，岡　尚省[1]，持尾聰一郎[3]

【目的】癒着性くも膜炎は脊髄空洞症の原因の一つに挙げられるが，この中に家族性に癒着性くも膜炎を発症し，脊髄空洞症に至る一群が存在する．今回，我々が経験した家族性癒着性くも膜炎の姉妹例および同家系における過去の報告例を参考に，その臨床的特徴を検討する．【方法】当院に入院歴のある癒着性くも膜炎の姉妹例の臨床経過，MRI所見およびくも膜の病理学的変化と，過去の同家系における発病者の臨床経過，画像所見を検討する．
【結果】家系図からは本疾患は常染色体優性遺伝形式をとると考えられ，我々の経験した姉妹例を含めた発病者は全員成人発症であり，その平均発症年齢は39.8歳であった．また画像上の好発部位は胸髄であり，初発症状はこれに一致する感覚障害もしくは下肢の麻痺症状が大半を占めていた．また初発症状発現前に外傷や感染等の明らかな誘因となることはなく（当院入院の妹のみ出産後より症状出現あり），症例により髄液の蛋白が上昇するものもあるが，多くは正常であった．
さらに，脊髄空洞症に対する外科的治療は効果に乏しく，長期的にはむしろ症状を悪化させる傾向が認められた．癒着部位のくも膜の病理学的変化としては微小な石灰化が混在し，部位によって帯状の骨化が認められた．
【考察】家族性癒着性くも膜炎およびこれに伴う脊髄空洞症は非常に稀な疾患であるが，外科的治療により症状が悪化する傾向にあった．発症の誘因が明らかでない癒着性くも膜炎を診た場合には本疾患も念頭に診断・治療方針を進めてゆくべきであると考えられる．

P(3)-340
GJB1変異を伴う CMTX25例の検討

[1]鹿児島大学病院神経内科，[2]名古屋大学神経内科
樋口雄二郎[1]，中村友紀[1]，橋口昭大[1]，徳永章子[1]，岡本裕嗣[1]，高嶋　博[1]，小池春樹[2]，田中章景[2]，祖父江元[2]

【目的】X連鎖性CMT（CMTX）の原因遺伝子である*GJB1*遺伝子の様々な変異における症状の多様性を検討する．
【方法】マイクロアレイDNAチップ又はSanger法シークエンスにより*GJB1*遺伝子変異を確認し得たCMTX患者25例（同一家系例，無症候性キャリアを含む）の臨床症状を変異の種類とともに検討した．
【結果】*GJB1*遺伝子変異を認めた症例は18家系25例であった．その内，無症候性キャリアは1例のみであった．変異の種類は2例に欠失，23例に点変異を認め，その内，4種類が新規点変異（L76R，K103N，W132X，S138R）であった．変異の部位や種類による臨床病型に特定の傾向は見られず，同じgenotype（例えばR22Q）をもつ症例間でも臨床病型に違いを認めた．また中枢神経障害合併例（6例）やCIDP合併例（1例）などの臨床的多様性が顕著に認められた．中枢神経症状は，難聴が最も多く，その他脳卒中様発作を認めた症例，知能低下を認めた症例など多彩であった．また電気生理学的基準では，10例が脱髄型，5例が中間型，3例が軸索型に分類された．
【考察】CMTXの臨床像は，発症年齢，初発症状，重症度だけでなく，同一変異の症例間でも多様性が見られた．また，中枢神経障害を合併した症例間でもその症状に多様性が見られた．CMTXの発症機序には*GJB1*遺伝子の単純な機能喪失性変異（Loss of function）のみでは説明困難であり，機能獲得性変異（Gain of function），Dominant negative効果など，その他の複雑な要因が関与していることが示唆され，*GJB1*遺伝子異常が末梢神経及び中枢神経に及ぼす影響には依然不明な点が多い．

P(3)-341
痙性対麻痺を主症状とした NEFL 遺伝子異常を伴う CMT2E 家系の検討

鹿児島大学病院神経内科
野村美和，荒田　仁，橋口昭大，道園久美子，出口尚寿，松浦英治，樋口逸郎，高嶋　博

【目的】ニューロフィラメント関連蛋白をコードするNEFL（neurofilament，light polypeptide）遺伝子は脱髄型CMT1Fの原因遺伝子であると同時に軸索型CMT2Eの原因遺伝子でもあるが，本邦からの症例報告は少ない．本遺伝子異常を有する優性遺伝CMT2E家系における臨床的検討を行いその症状の多様性を検討する．【方法】マイクロアレイDNAチップによりNEFL遺伝子異常が指摘され，Sanger法sequenceでmissense mutationを確認した同一家系（母，同胞3人）について臨床的検討を行った．【結果】発端者（次男）は55歳頃から歩行時の下肢つっぱり感とふらつきを自覚した．近医内科や整形外科でも異常は認めず放置していたが，症状は緩徐に進行し65歳時には転倒を繰り返す様になったため当院を受診した．上肢に異常所見を認めず，下肢は近位筋優位の筋力低下と膝蓋腱反射亢進，両下肢で病的反射も認め痙性対麻痺の所見であった．神経伝導検査では軽度の軸索変性の所見であり，腓腹神経生検ではfiber数減少などpolyneuropathyの所見を認めたものの onion　bulb等の特異的な所見は認めなかった．NEFL遺伝子検索により，発端者よりNEFL ex2 Y389C（1166A→G）の遺伝子異常を認めCMT2Eと診断した．母と同胞2人（長男，三男）について遺伝子検査を行ったところ同様の遺伝子異常を認めた．【考察】NEFL遺伝子異常を伴うCMT2Eは様々な神経症状を呈するとされているが，既報告には痙性対麻痺の例は無い．NEFL遺伝子異常の臨床像の多様性が示された．

P(3)-342
Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断法の現状と展望

[1]鹿児島大学病院神経内科，[2]医療法人三州会大勝病院，[3]名古屋大学神経内科，[4]京都府立大学神経内科
橋口昭大[1]，中村友紀[1]，樋口雄二郎[1]，徳永章子[1]，岡本裕嗣[1]，有村公良[2]，高嶋　博[1]，祖父江元[3]，中川正法[4]

【目的】Charcot-Marie-Tooth病（以下CMT）は，臨床的および遺伝的に多様であり，少なくとも30以上の原因遺伝子が報告されている．また，同じ遺伝子の遺伝子変異であっても，臨床的には多様であるため，臨床像から原因遺伝子の予測には限界がある．我々は，独自にデザインしたマイクロアレイDNAチップを用い，CMTの原因遺伝子を高速かつ低コストに診断しうる遺伝子検査を実際に実践した．
【方法】平成17年4月より平成23年9月末までに，我々はCMT遺伝子検査を446症例（コントロール50例）について行ってきた．脱髄型CMTに関してはFISH法で*PMP22*遺伝子重複の無い事を条件とし，軸索型・中間型・その他分類に関しては無条件として，DNAチップ解析を施行した．方法としてマイクロアレイDNAチップによる検査を行い，検出された遺伝子異常はSanger法によるシークエンス解析でその存在を確認した．
【結果および考察】依頼のあった446例を臨床的かつ電気生理学的に分類すると，CMT1が102例，CMT2が182例，CMTXが26例，CMT4が25例，分類不能CMTが94例，その他疾患が17例であった．CMT1ではPMP22重複を除外したため*MPZ*変異が11例と最も多く，CMT2では*MFN2*変異が18例と最も多く，CMT4では*PRX*と*SBF2*に変異を認めた．CMTXでは9例に*GJB1*変異を認めたが，その他病型にも*GJB1*変異症例を認めた．総合的な陽性率が10-20%と低く，その点が問題である．
【結論】マイクロアレイDNAチップ解析により既知のCMT包括的スクリーニングが可能となり，おおよその遺伝子異常の分布を確認できた．さらなる，遺伝子診断システムの改良が必要である．次世代シークエンシング技術を用いた方法を取り入れる予定である．

P(3)-343
神経超音波検査による脱髄型 CMT と CIDP の神経肥厚の相違に関する検討

[1]広島大学病院脳神経内科，[2]広島市立広島市民病院神経内科
杉本太路[1]，越智一秀[1]，上野弘貴[1]，永野義人[1]，中村　毅[1]，細見直永[1]，高橋哲也[1]，大槻俊輔[1]，山脇健盛[1]，郡山達男[2]，松本昌泰[1]

【背景】脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病（以下 CMT）および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（以下 CIDP）はいずれも脱髄性末梢神経疾患であるが，両疾患はときとして鑑別が容易ではない．神経超音波検査によって両疾患で末梢神経断面積の増加が報告されているが，両者の比較検討は十分には行われていない．【目的】神経超音波検査による両疾患患者における神経断面積の測定結果を retrospective に解析することで，各疾患の神経肥厚の特徴について検討を行った．【方法】対象は神経超音波検査を実施した脱髄型 CMT 患者8名（23.7–78.3歳，中央値65.4歳；男性7名）で，平均罹病期間7.4年（75日–17.3年）の CIDP 患者15名（30–83歳，中央値56歳；男性11名）と比較を行った．超音波検査により両側正中神経および尺骨神経の神経断面積をそれぞれ手根部1か所，前腕2か所，上腕1か所で測定するとともに，頸神経根の直径（両側 C5・C6）を測定し，hypertrophy score（両側 C5・C6における直径の和；J Neurol Sci. 2004）を算出した．測定を行った各部位において肥厚の程度を比較検討した．【結果】末梢においては CMT 患者における神経断面積が正中神経手根部を除いて測定各部位で CIDP 患者に比し有意に大きかった．一方，神経根部ではいずれも有意差はなく hypertrophy score で比較した場合も同様の結果であった．【考察】CIDP では頸神経根部の神経肥厚を認めやすいが，脱髄型 CMT との比較では有意な差を認めなかった．正中神経手根部で神経断面積に有意差を認めなかったのは，同部位が絞扼性ニューロパチーや糖尿病性ニューロパチーでも肥厚すると報告されているように，後天的な要因でも比較的容易に肥厚しやすい部位であるためと考えられる．【結論】脱髄型 CMT では CIDP と比較して神経断面積がより増加し，さらにびまん性に肥厚が認められることが示された．両疾患の鑑別診断の一助に神経超音波検査が有用な可能性がある．

P(3)-344
慢性炎症性脱髄性多発神経炎様の臨床経過を辿った Charcot-Marie-Tooth 病の臨床的検討

飯塚病院神経内科
金藤秀治，進村光規，前田教寿，柳原由記，高嶋伸幹，高瀬敬一郎，田中公裕，村井弘之

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）様の臨床経過を辿る Charcot-Marie-Tooth 病（CIDP-like CMT）の臨床的特徴，治療反応性を検討する．とくに，免疫療法を行うべきかについて文献的考察も含めて報告する．
【方法】ここでは数ヶ月から数年以内に比較的早く症状が進行し，神経伝導検査で高度の脱髄性変化を呈する CMT を CIDP-like CMT とした．2007年から2010年までに当科で経験した CIDP-like CMT の3症例について，神経学的検査，血清および髄液検査，電気生理学的検査，遺伝子検査を行い，臨床的特徴を検討した．また，免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）を行い，その治療効果を徒手筋力テスト，Hughes score で評価した．
【結果】症例1は55歳女性．入院2年前頃から下肢筋力低下を自覚し8ヶ月前頃から両上肢の脱力，両下肢異常感覚が出現した．症例2は43歳男性．入院5-6年前から歩き方がおかしくなったと自覚し，1年前から10分程度しか歩くことができなくなった．症例3は31歳女性．入院8ヶ月前頃から下肢の脱力と易疲労感を自覚した．いずれも明らかな家族歴はなく，神経伝導検査では四肢に高度の脱髄性および軸索障害性変化を認め，髄液検査では蛋白が53-75mg/ml と上昇していた．遺伝子検査では2名が PMP-22遺伝子変異を，1名が P0遺伝子変異を有していた．IVIg により3症例全てに徒手筋力テストおよび Hughes score の改善を認めた．
【考察】CIDP 様に症状が増悪する CMT は炎症性の神経障害を合併している可能性があり，遺伝子変異により産生された異常蛋白がそれに関与していることを示唆する報告もある．そのような症例については IVIg を含む免疫療法も検討すべきかもしれない．

P(3)-345
シャルコー・マリー・トゥース病患者会における世界的なネットワーク構築に向けて

[1]公立七日市病院神経内科，[2]楠メンタルホスピタル，[3]京都府立医科大学神経内科
大竹弘哲[1]，山田隆司[2]，滋賀健介[3]，中川正法[3]

【背景】国内のシャルコー・マリー・トゥース病（以下，CMT）の患者会，CMT 友の会は2008年8月に発足し，2011年9月に会員数が190名に達した．大半が若い患者で，交流会の開催とウェブサイトの運営を中心に活動している．活動が歩行可能者向けに偏りがちで，車椅子使用者や小児例への対応が手薄となっている．【目的】厚労省研究班の支援を受け，CMT 友の会の患者が英国と米国患者会の行事参加に同行し，研修した内容を報告する．【結果】英国と米国の患者会は20年以上の歴史があり，それぞれ1500名と15000名の会員を抱えていた．英国は2011年4月に International Convention を開催し，米国では同7月に Patient-Family Conference が開かれた．いずれも参加者の年齢層は高く，小児例の参加も目立った．米国は CMT の研究者に grant を供与し，35万ドルの寄付を集め，治療に繋がる研究を促す project を展開していた．また NIH に協力して，ウェブサイト上で治験や重症度スケール作成などの臨床研究への参加を患者に促していた．2011年の9月は CMT　Awareness　Month として，CMTA や CMTUK の他，オーストラリアの患者会なども協同して，CMT の啓発活動が計画されていた．その他の活動として，患者会と研究者が協力し最新の研究成果を各国の言語に翻訳されて表示される，ウェブサイトも計画された．【考察】海外の小児や家族向けの活動などを参考にして，国内でも小児例を抱える家族，或いは車椅子生活の重症例への対応が充実していくことが期待された．今後患者と患者会，及び研究者と患者会の連携が世界的に展開することにより，神経変性疾患の臨床試験が進み，患者の QOL も改善していくことが期待された．

P(3)-346
Brachial　plexonopathy の抗免疫療法に対する反応性と神経伝導機能の関連性の検討

信州大学病院脳神経内科・リウマチ膠原病内科
森田　洋，日根野晃代，福島和広，池田修一

【目的】Brachial　plexonopathy（BP）の一部にガンマグロブリン大量療法（IVIg）な場合があるが，治療開始前に有効性を推測する因子は明らかではない．本研究では IVIg に反応する症例の神経伝導機能の特徴を検討した．【方法】対象は一側上肢近位に限局した筋力低下を生じた症例で，IVIg を行った BP 患者19名（IVIg 有効例14名（55.3±16.3y），無効例5名（65.1±9.8y）），頚椎症（CS）患者8名（61.8±11.8y）．6ヶ月以上の経過観察中に他の部位にも症状が出現し CIDP，MMN など他疾患と診断された症例は除外した．末梢神経伝導機能を両側橈骨神経，正中神経，尺骨神経で計測し，IVIg 有効例，IVIg 無効例，CS 群で神経伝導機能各パラメータとの関連性を検討した．【結果】3群の受診時年齢に有意差はなかった．疼痛が筋力低下に先行した症例は有効群の8名，無効群では3名であった．有効群では無効群と比較して患側橈骨神経遠位刺激時の CMAP が大きく（有効群7.1±2.7mV，無効群3.6±1.6mV，p<0.01），遠位近位間の CMAP 振幅比は無効群で有効群，CS 群より小さかった（有効群92±12%，無効群79±12%，CS 群96±13%，p<0.05）．患側橈骨神経 F 波は有効群の57%，無効群の80%，CS 群の50%で消失していた．健側 CMAP には3群間で差はみられなかった．健側橈骨神経 F 波は有効群の64%，無効群の25%，CS 群の25%で消失していた．正中神経機能では無効群で終末潜時が有効群 CS 群より延長していた（有効群3.39±0.30ms，無効群4.31±0.35ms，CS 群3.58±0.59ms，p<0.01）．尺骨神経でも終末潜時は無効群で他群より延長していた（有効群2.84±0.29ms，無効群3.10±0.15ms，CS 群2.91±0.24ms，p<0.05）．感覚神経伝導機能にはいづれの神経でも3群間で差はなかった．有効群と CS 群を判別出来る指標はなかった．【結論】IVIg 無効群では軽度の conduction　block が上腕部橈骨神経に存在することが推測される．橈骨神経刺激による遠位部 CMAP 振幅の減少している症例では IVIg の有効性が低下する．

P(3)-347
Fabry 病の末梢神経障害に対する酵素補充療法（ERT）の長期的効果

住友病院神経内科
當間圭一郎，久堀　保，垂髪祐樹，武内俊明，武山博文，斎藤　聡，沖　良祐，西中和人，宇高不可思，亀山正邦

【目的】Fabry 病では先天的にライソゾームの α-galactosidase A が欠損しているために，心・腎・神経などに globotriaosylceramide が蓄積する．末梢神経障害では，細い線維の遠位部が主に侵されるが，太い線維も軽度障害されることが指摘されている．我々は，Fabry 病の末梢神経障害に対する酵素補充療法（Enzyme　Replacement　Therapy：ERT）の長期的効果について検討した．【方法】症例は X 歳の青年男性である．10歳時，発汗低下と運動後の四肢疼痛を自覚した．X-4歳時に Fabry 病と診断された．X-3歳時に ERT を開始し，2週または3週毎に40ヶ月間継続した．当科初診時の神経学的診察では両下腿の温痛覚低下を認めたが，触覚，振動覚は正常であった．筋力低下や萎縮はなかった．ERT 開始2ヶ月後，24ヶ月後，40ヵ月後に，細い線維に対する効果を VAS（Visual　Analogue Scale），BPI（Brief pain inventory），痛覚閾値検査（経皮的電気刺激）を用いて評価した．太い線維の評価には神経伝導検査（NCS）を用いた．【結果】ERT 後に毎回，一過性の疼痛増悪と発汗増多を認めた．我々は，この一過性の症状を「障害されているが，なお回復しうる神経細胞の活動によるもの」と考え，ERT による治療を継続した．40ヶ月後の評価では，ERT は細い線維，太い線維の両者に有効であった．すなわち，痛覚閾値は約50%に低下した．NCS では運動神経（正中，尺骨，腓骨神経の CMAP）と感覚神経（腓腹神経の SNAP）の振幅が10-15%増高した．一方，伝導速度の変化は神経により一定しなかった．【考察】痛覚閾値の低下は細い線維の，CMAP・SNAP の振幅増高は太い線維の回復を示唆する．ERT は髄鞘よりも軸索の障害に対して有効である可能性がある．

P(3)-348
Lower motor neuron syndrome に対する免疫グロブリン静注療法の治療効果の検討

帝京大学ちば総合医療センター神経内科
安井香奈子，尾野精一

【目的】近年，緩徐進行性で下位運動ニューロン症状のみを呈し，運動ニューロン疾患と多巣性ニューロパチーとの鑑別が困難で，伝導ブロックが明らかでない症例が lower motor neuron syndrome（LMN）として報告されている．これらの1群において，免疫グロブリン静注療法（IVIg）の有効な症例が報告されている．そこで LMN における IVIg の有効性について検討した．【方法】対象は緩徐進行性で下位運動ニューロン症状のみを呈し，伝導ブロックが明らかでない4例で，IVIg　400mg/日，5日間の治療を行った．性別は男性3名，女性1名で，発症年齢は34歳から77歳（平均年齢59.5歳），罹病期間は2-18ヶ月（平均7.9ヶ月），発症様式としては四肢型1例，両側下肢型2例，一側上肢型1例である．四肢型1例は著明な体重減少を伴い，3例で病変部位の線維束性収縮がみられた．全例で脳神経および感覚系は異常なく，病的反射は陰性で，深部腱反射は正常ないし低下していた．血液・尿検査では明らかな異常を認めず，抗ガングリオシド抗体は陰性で，2例で髄液蛋白上昇を認めた．電気生理学的検査では，明らかな伝導ブロックは認めなかった．筋生検では3例で小角化線維と軽度の群集萎縮，1例で targetoid fiber を認めた．【結果】IVIg 1クールを施行したところ，四肢型の1例，両側下肢型の1例において著明な筋力の改善を認めた．しかし，両側下肢型では約半年後に再発したが，再度 IVIg 1クールを施行したところ筋力の改善がみられた．一方他の2例は IVIg 2クール施行しても全く改善はみられず，緩徐進行性の経過をたどった．【結論】治療効果がみられた症例とみられない症例において，この両者を特徴づける臨床像の相違は見出せなかった．IVIg が有効であった症例では検査所見上明らかな脱髄所見がないものの潜在的な脱髄病変が存在した可能性が考えられ，今後さらなる症例の蓄積が必要と思われた．

P(3)-349
不死化細胞株を用いた血液脳関門，血液神経関門 in vitro モデルの比較

[1]山口大学大学院医学系研究科神経内科学，[2]東京医科歯科大学大学院神経内科
安部真彰[1]，佐野泰照[1]，清水文崇[1]，春木明代[1]，前田敏彦[1]，田崎彩子[1]，神田　隆[1]，斉藤和幸[2]

【はじめに】血液脳関門（BBB）と血液神経関門（BNB）は共に神経系のバリアとして各々の内部環境を維持している．多発性硬化症やギラン・バレー症候群といった自己免疫性神経疾患では，バリアが破綻することで神経障害を惹起すると考えられており，これらのバリアの相違点を明らかにすることで，免疫性神経疾患における分子レベルでの病態解明が期待できる．今回，我々は当教室で確立したヒト in vitro BBB，BNB モデルを用いて，BBB と BNB のバリア機能を比較検討した．
【方法】ヒト脳微小血管内皮細胞株（TY10），ヒト脳周皮細胞株（HB-PCTs），ヒト星細胞株（H-ASTs）及びヒト末梢神経内微小血管内皮細胞株（FH-BNBs），ヒト末梢神経周皮細胞株（HPn-PCTs）を用いた．これらの細胞株の単培養・共培養による in vitro BBB，BNB モデルを作成し，電気抵抗値，NaF の透過性を指標としてバリア機能を比較した．また，リアルタイム PCR を用いて各種 tight junction molecules の発現を解析した．
【結果】内皮細胞による単培養系では，電気抵抗値（TY10：36.3±4.0 vs FH-BNBs：38.0±4.4 Ω.cm 2）・NaF の透過性（TY10：0.60±0.16 vs FH-BNBs：0.34±0.03×10-3 cm/min）に優位な差はみられなかった．TY10と比較して FH-BNBs で優位に claudin-5の発現が増加していた．Occludin の発現は FH-BNBs で優位に低下していた．
【考察】BBB，BNB 構成内皮単独のバリア機能は同等であるが，バリアを構成する tight junction molecules の発現は異なっていた．BBB と BNB はそれぞれ異なる機序でバリア機能を維持している可能性がある．

P(3)-350
IVIG 療法が血液神経関門へおよぼす影響について―BNB 構成内皮細胞株を用いた細胞学的解析―

山口大学神経内科
前田敏彦，佐野泰照，安部真彰，清水文崇，春木明代，齋藤和幸，田崎綾子，神田　隆

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）やギランバレー症候群（GBS）などの免疫性末梢神経障害では，免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）が効果的な治療法として受け入れられ，作用機序として，病原性自己抗体の抗原への結合阻害や，補体活性化阻害，リンパ球活性化の阻害などが想定されているが詳しいメカニズムは不明である．血液神経関門（BNB）の破綻は，免疫性末梢神経障害発症の鍵となる最初のステップであるが，これまで IVIG 療法の BNB への影響についての検討はなされていない．今回，当科で樹立したヒト坐骨神経微小血管由来内皮細胞株（FH-BNB）を用いて，CIDP や GBS において病態形成への関与が想定される TNFα がバリア構成内皮細胞へおよぼす影響と，同時投与したヒト免疫グロブリン G（ヒト IgG）製剤の効果について検討した．
【方法】単層培養した FH-BNB を，TNFα（10　ng/ml）あるいは，同濃度の TNFα と献血グロベニン I（ニチヤク）(10 mg/ml）を含む培養液で24時間培養し，バリア機能の指標である電気抵抗値を測定した．また，主要なバリア構成分子である claduin-5，occludin，ZO-1と白血球の細胞接着に関わる VCAM-1の蛋白質発現量を western blot 法で検討した．
【結果】TNFα 刺激により電気抵抗値が低下し，claudin-5と occludin の蛋白発現量が低下して VCAM-1の蛋白発現量が増加した．ZO-1に変化はなかった．ヒト IgG の同時投与により，電気抵抗値と claudin-5，occludin の発現量が改善したが，VCAM-1，ZO-1の蛋白発現量に変化はなかった．
【考察】IVIG 療法の新たな作用機序として，バリア構成内皮細胞の tight junction 分子の発現増加を介してバリア機能を増強させ，病態の進展抑制に働いている可能性が初めて示された．

P(3)-351
ラット虚血性末梢神経障害モデルにおける未分化 Schwann 細胞の増殖，分化能の検討

東京医科歯科大学病院神経内科
小林正樹，石橋　哲，冨満弘之，横田隆徳，水澤英洋

［目的］虚血性末梢神経障害の病態解明は，糖尿病，血管炎，アミロイドーシスなどの血管障害に起因する末梢神経障害の治療開発に重要な示唆を与える．Schwann 細胞は軸索周囲に髄鞘を形成し，末梢神経の維持・再生に重要な役割を果たすことが知られている．我々はラットを用い虚血損傷後の末梢神経変性・再生過程での Schwann 細胞の役割を検討した．
［方法］ラット（n＝24）の右総腸骨・外腸骨・大腿動脈とその分岐を5時間閉塞後，再灌流し虚血性末梢神経障害モデルを作製した．経時的に脛骨神経を採取し，虚血後の未分化 Schwann 細胞を p75 neurotrophin receptor（p75NTR）抗体で標識し，分裂細胞を Proliferating Cell Nuclear Antigen（PCNA）抗体で検出し，免疫組織学的評価を行った．［結果］p 75NTR 陽性細胞は，虚血後に多数出現し，多くが PCNA 陽性であった．p75NTR/PCNA 二重陽性細胞は損傷1日後から徐々に増加，1-2週後にピークに達し，4週後には減少した．多数の髄鞘を形成した Schwann 細胞を4週後に認め，一部は p75NTR 陽性であった．［考察］ラット虚血性末梢神経障害モデルでは，虚血損傷後の末梢神経には未分化 Schwann 細胞が多数出現し，強い分裂能と髄鞘形成能を示した．未分化 Schwann 細胞の制御による新たな治療法開発が可能と考えられる．

P(3)-352
TNFα 発現抑制を介した神経因性疼痛に対する遺伝子治療法の開発

[1]滋賀医科大学神経内科，[2]滋賀医科大学分子遺伝医学講座，[3]Baylor College of Medichine
小川暢弘[1]，寺島智也[1]，小島秀人[2]，早瀬史子[1]，金　一暁[1]，山川　勇[1]，大井二郎[1]，川合寛道[1]，KAZUHIRO OKA[3]，Lawrence Chan[3]

【目的】神経因性疼痛は様々な疾患・障害に関連して生じ患者の ADL および QOL を著しく低下させる要因となっている．様々な薬物療法が試みられているが，その効果は十分であるとはいえず，有効な治療法の確立が望まれている．神経因性疼痛の病態の一要因として脊髄後根神経節(DRG)での pro-inflammatory mediator である TNFα の関与が報告されている．そこで，我々は DRG における TNFα の発現を抑制することが神経因性疼痛の新規治療法となると考え，その開発を行っている．
【方法】1．TNFα の発現を抑制する short hairpin RNA（shRNA）を同定し，その配列を組み込んだレンチウイルスベクター（LL3.7-TNFα-shRNA）を作製する．2．マウス TNFα を過剰発現させた293 T 細胞に LL3.7-TNF-shRNA を感染させ，RT-PCR 法を用い TNFα　mRNA の発現抑制効果を検討する．
【結果】1．マウス TNFα および DsRed 蛋白の過剰発現レンチウイスベウターを作製し，赤色蛍光の発現を確認した．さらに，TNFα 発現抑制効果のある shRNA 配列をもつ4候補のレンチウイルスベクター（LL3.7-TNF-shRNA1，2，3，4）の作製に成功した．2．コントロールベクターに比して LL 3.7-TNF-shRNA1，2，3，4の感染にて約90％の TNFα mRNA の発現抑制が得られた．
【結論】今回作製されたレンチウイルスベクターは十分な TNFα 発現抑制効果を有しており，神経因性疼痛に対しての治療法へとつながると期待できる．今後，神経因性疼痛モデルである L5脊髄神経切断モデルに対し遺伝子治療を行いその治療効果を検討する．

P(3)-353
ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスのニューロパチーの検討：小径線維障害について

[1]川崎医科大学病院神経内科，[2]福山大学薬学研究科医療薬剤学研究室，[3]昭和大学薬学部薬剤学教室
村上龍文[1]，小川芳尚[2]，岩永崇志[2]，藤田吉明[3]，佐藤英治[2]，吉富博則[2]，中村明弘[3]，砂田芳秀[1]

【目的】われわれはストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病マウスを用いて糖尿病性ニューロパチーの痛覚鈍麻の改善に血管内皮増殖因子や胎盤成長因子2が有効なことを見いだしてきた（Exp. Neurol. 227, 195-202, 2011）．この糖尿病マウスでは STZ 投与6週後に足背の痛覚閾値の上昇と尾部感覚神経伝導速度の低下が，9週後に足底表皮内自由神経終末の減少が認められる．今回この糖尿病マウスの神経障害を尾神経伝導検査と，坐骨神経の有髄神経，無髄神経の病理学的検査で検討した．
【方法】8週齢の ddy 系雄性マウスに STZ 200mg/kg を腹腔内に投与し糖尿病マウスを作成した．この糖尿病マウス（n＝13）を用い STZ 投与0～9週後（8～17週齢）まで毎週尾神経で感覚神経伝導検査（順行性）を施行し，同じ週齢の正常マウス（n＝7）と比較して神経障害の発現を調べた．また，17週齢の糖尿病マウス（n＝6）と正常マウス（n＝5），8週齢の正常マウス（n＝5）の坐骨神経を採取し，エポン包埋後，有髄神経と無髄神経線維の面積，直径，密度，数，有髄神経の髄梢面積を測定し評価した．
【結果】1．正常マウスでは感覚神経伝導速度は13週齢まで上昇しその後定常状態となったが，糖尿病マウスでは8週齢からわずかな上昇が観察されるのみであった．2．有髄神経線維と髄梢の面積は17週齢正常マウスでは8週齢正常マウスと比較すると有意な増加が認められ，17週齢糖尿病マウスと比較しても有意に増大していた．3．無髄神経線維の面積は17週齢正常マウスでは8週齢正常マウスに比し増加傾向にあったが，17週齢糖尿病マウスでは両マウス群に比して有意に減少していた．
【考察】STZ 誘発糖尿病マウスのニューロパチーでは高血糖による無髄神経線維の選択的萎縮が認められ，有髄神経線維は成長・成熟障害が生じていた．

P(3)-354
Amiodarone による末梢神経障害：シュワン細胞株 IFRS1を用いた解析

[1]東京都医学総合研究所末梢神経病態研究室，[2]東京都医学総合研究所神経変性病理プロジェクト，[3]慈恵医大・糖尿病・代謝・内分泌内科
三五一憲[1]，柳澤比呂子[1]，河上江美子[2]，塚本雅美[1]，宇都宮一典[3]，渡部和彦[2]

【目的】抗不整脈薬 Amiodarone（AMD）の副作用の一つとして，末梢神経障害が報告されているが，その機序には不明な点が多い．我々は成熟 Fischer ラット由来不死化シュワン細胞株 IFRS（immortalized Fischer rat Schwann cells）1を用いて，AMD の細胞毒性メカニズムを検討した．【方法】3ヶ月齢 Fischer ラット（1匹）の末梢神経初代培養系から樹立した IFRS1を，1％牛胎仔血清，N2 supplement，AMD（0，1，5，10 μM の各濃度）を含む培養液中で24-48時間維持した．ライソゾームマーカー LIMPII，GM2ガングリオシドの発現を免疫染色で，レクチン（PNA，WGA，S-WGA）の発現をレクチン染色で，オートファジーマーカー LC3-II の発現を Western blotting で検討した．【結果】AMD は濃度依存的に，IFRS 1における LIMPII，GM2ガングリオシド，レクチンの発現を上昇させた．高濃度（5 μM，10 μM）の AMD 負荷により LC3-II の発現がみられ，オートファジーの誘導が示唆された．【考察】AMD はライソゾーム系分解酵素の阻害や LC3の活性化を介したオートファジー誘導などを介してシュワン細胞機能を低下させ，末梢神経障害を惹起する可能性が示唆された．さらに AMD による脱髄誘導のメカニズムを，PC12-IFRS1共培養系を用いて解析中である．

P(3)-355
ウサギ・ラット骨格筋の筋紡錘におけるガングリオシド染色性の検討

[1]獨協医科大学病院内科学（神経），[2]獨協医科大学解剖学（マクロ），[3]シンガポール国立大学微生物学・内科学
駒ヶ嶺朋子[1]，小鷹昌明[1]，松野健二郎[2]，結城伸泰[3]，
平田幸一[1]

【背景・目的】筋紡錘は筋の長さと速度の変化とを感知し，姿勢反射の一端を担う感覚受容器である．筋紡錘の赤道部にはIa群感覚神経終末が，傍赤道部から両極部にかけてはII群の感覚神経終末および運動神経終末が分布する．ギラン・バレー症候群（GBS）における感覚性運動失調と腱反射低下の機序として，筋紡錘に分布するIa群感覚神経の選択的傷害の関与が示されているが，その詳細は不明である．今回われわれは，GBSモデル動物での検討の前段階として，正常ウサギとラットとを用いて，全身の骨格筋の筋紡錘におけるガングリオシドの分布を調べた．【方法】3匹の無処置のオスの成体ラット（Lewis，ACI），および3羽の無処置のオスの成体ウサギ（Japanese white rabbit）を2% paraformaldehideで灌流固定後に顔面筋（咬筋，外直筋，下直筋）・体幹筋（脊柱起立筋，腸腰筋）・四肢筋（上腕三頭筋，腕撓骨筋，長撓側手根屈筋，深指屈筋，虫様筋，大腿四頭筋，前脛骨筋，長拇指伸筋）を摘出した．標本は急速凍結後に，クリオスタットで6μmに薄切し，筋紡錘の断面をえた．染色前に冷アセトン固定を行い，モノクローナル抗GM1，-GQ1b，-GD1a，-GD1b抗体で免疫染色した．【結果】筋紡錘を構成する紡錘鞘，錘内筋線維，内紡錘鞘，神経終末に対して，各種の抗ガングリオシド抗体はそれぞれ異なる染色パターンを示した．また，筋紡錘の赤道部と傍赤道部では抗ガングリオシド抗体による染色パターンに違いを認めた．顔面筋，体幹筋，四肢筋のいずれの筋紡錘でも同様の染色性を認めた．【結論】筋紡錘の部位による抗ガングリオシド抗体の染色性の違いは筋紡錘の支配神経の分布を反映している可能性がある．ウサギ・ラットの筋紡錘にはGBSの標的抗原であるガングリオシドが豊富に存在することが示唆された．筋紡錘におけるガングリオシド発現が病態におよぼす影響について，GD1b感作ウサギを作製しさらに検討を進めている．

P(3)-356
高血圧性末梢神経障害：SHRでの検討

[1](財）額田医学生物学研究所，オタゴ大学，[2]青森県立中央病院神経内科，[3]弘前大学分子病態病理，[4]オタゴ大学内科
額田　均[1]，馬場正之[2]，小笠原早織[3]，McMorran Denise[4]，
八木橋操六[3]

【目的】高血圧は糖尿病性末梢神経障害発症・進展の危険因子であることが示されているが，高血圧と末梢神経障害との関連についてはいまだ不明である．本研究では，高血圧と末梢神経障害の関係について高血圧自然発症ラット（SHR）を用いて検討した．
【方法】SHRおよび対照群として同週齢WKYラットを用い，血圧はラット用非観血血圧計（BP98A，Softron）を用い尾動脈から測定．神経伝導検査は坐骨・脛骨神経の運動神経伝導速度（MNCV）および腓腹神経の感覚伝導速度（SNCV）を測定し，病理学的には腰髄，後根神経節（L4-6），坐骨・脛骨・腓腹神経について，生後8から50週齢で検討した．
【成績】SHR群の血圧は対照群に比し有意に高い．40週齢でSHR群228±36/139±23，対照群146±8/88±11 mmHg(SBP，DBPともに$p<0.0001$)．心拍数はSHR群では対照群に比し有意な増加を示した．MNCVは生後8，16週齢では両群間に有意差を認めないが，28，44週齢ではSHR群はWKY群に対し有意な遅延を認める．28週齢：SHR群54.1±5.7，WKY群61.1±4.3 m/sec，$p=0.0092$，44週齢：SHR群54.4±4.0，WKY群63.5±2.9 m/sec，$p<0.0001$．SNCVは8週齢では両群に有意差を認めないが，28および44週齢ではSHR群がWKY群に比し有意に遅延する．28週齢：SHR群55.4±4.5，WKY群58.8±3.7 m/sec，$p=0.00106$．病理学的には，SHR群の末梢神経に，髄鞘内浮腫，神経内鞘浮腫，myelin infolding，血管壁肥厚などを認めた．髄鞘内浮腫，軸索萎縮を示唆するmyelin infoldingを示す有髄線維はSHR群で有意に増加した（ともに$p<0.0001$）．また，血管壁の肥厚については，電顕で基底膜の多層化が認められた．
【結論】SHRの末梢神経では神経伝導速度の遅延および形態学的変化を認め，高血圧は末梢神経障害の原因となり得る．その発症機序として，神経内鞘の細小血管障害が示唆された．コントロール不良な高血圧例では，潜在性を含め，末梢神経障害を認める可能性がある．

P(3)-357
反復経頭蓋磁気刺激が神経障害性疼痛モデルマウスの前帯状回に与える影響

[1]産業医科大学病院神経内科，[2]産業医科大学・産業保健学部・環境マネジメント学，[3]産業医科大学・産業生態科学研究所・職業性中毒学
由比友顕[1]，笛田由紀子[2]，上野　晋[3]，辻　貞俊[1]

【目的】経頭蓋磁気刺激が神経障害性疼痛を改善する機序をモデル動物を用いて解明する．
【方法】5週齢のddYマウス（n=10）の左坐骨神経を部分結紮し神経障害性疼痛モデル（Seltzerモデル）を作成した．7～15週齢にかけてrTMS（+）群（n=5）はrTMS（120% MT，1Hz，1000発刺激/日）を5日/週，rTMS（-）群（n=5）は音刺激のみ行った．2週ごとにplantarテストを用いて足底への熱刺激に対する逃避反応時間（閾値）を記録した．15週目に前帯状回のスライス標本を作成し電気生理学的解析を行った．sham手術群（n=7）は5週齢にて皮膚・筋膜の切開/縫合のみ行った．
【結果】rTMS開始前（6週齢）の熱刺激に対する逃避閾値は健常（右）側では7.5±0.7秒に対して結紮（左）側は2.9±0.6秒と短縮しており結紮側の熱性痛覚過敏がみられた．rTMS刺激開始後2週間では変化なかったが4週目には結紮側の逃避閾値がrTMS（-）群3.7±1.0秒に対してrtMS（+）群は4.6±1.1秒とrTMS（-）群にくらべ有意（$p<0.001$）に延長した．この差は15週齢まで持続した．rTMSは健常側の逃避閾値にはなんら影響しなかった．15週齢での前帯状回スライス標本を用いて興奮性シナプス後電位（fEPSP）を記録したところ，rTMS（-）群はsham手術群よりも過剰興奮していた．一方rTMS（+）群はsham手術群と同じ反応を示しており過剰興奮が消失していた．
【考察】rTMSは前帯状回の過剰興奮を抑制することで神経障害性疼痛を改善させる．

P(3)-358
生物発光を利用した重症筋無力症関連自己抗体測定法の確立

[1]長崎川棚医療センター神経内科，[2]長崎川棚医療センター臨床研究部，[3]長崎川棚医療センター臨床研究部神経内科，[4]長崎大学第一内科
白石裕一[1]，樋口　理[2]，中根俊成[3]，本村政勝[4]，枡田智子[4]，
松尾秀徳[1]

【背景と目的】
2001年に発見されたMuSK抗体の認知度が向上した結果，いわゆる全身型seronegative MG症例に関する診断は飛躍的な進歩を遂げた．また，近年においては，全身型seronegative MGの約70%に低親和性の抗AChR抗体が認められるとの報告や，抗AChR抗体陰性の全身型MGの一部に神経筋接合部形成に必須な膜分子・Lrp4に対する抗体が認められるとの報告等が相次いでいる．これらの状況から，古典的な抗AChR抗体陰性全身型MG症例の大部分は，抗MuSK抗体，低親和性の抗AChR抗体，および，抗Lrp4抗体で充分に説明が可能と推測される．本研究では，生物発光を基本原理とし，高い抗体検出感度と定量性を兼ね備えたカイアシルシフェラーゼ免疫沈降（GLIP）法を利用して上記の各種自己抗体に関する測定系を確立し，本邦における全身型seronegative MG症例に関する迅速な抗体検査体制の整備を目指す．
【方法】
ヒトMuSK（細胞外領域）のC末端にGaussia Luciferase（GL）が融合したリポーター分子（MuSK-GL）をヒト培養細胞293Fに強制発現させる．次に，培養液中に分泌されたMuSK-GLとヒト血清（対象は従来法であるRIA法でMuSK抗体陽性と判定された全身型MG患者2例と健常人4例）を一定時間反応させた後，プロテインGセファロースによる免疫沈降を実施し，免疫沈降物中のGL活性をルミノメータにより測定した．
【結果と考察】
GLIP法を用いた抗ヒトMuSK抗体測定系を確立した．従来法であるRIA法と比較した場合，放射性物質を使用しない点でユーザーフレンドリーであることが長所として挙げられる．現在，GLIP法による抗ヒトAChR抗体および抗ヒトLrp4抗体に関する検査系の構築にも順次着手しており，重症筋無力症関連自己抗体を包括的に検査できる体制を整えていく．

P(3)-359
重症筋無力症におけるAChR MIR抗体価とその臨床像

[1]長崎大学病院第一内科，[2]総合花巻病院，[3]長崎医療センター，[4]福岡和仁会病院，[5]長崎大学医学部保健学科，[6]長崎北病院
枡田智子[1]，本村政勝[1]，槍澤公明[2]，長根百合子[2]，
中田るか[1]，徳田昌紘[3]，中嶋秀樹[1]，宮崎禎一郎[1]，
吉村俊祐[1]，福田　卓[4]，吉村俊朗[5]，辻畑光宏[6]，川上　純[1]

【目的】従来のアセチルコリン（AChR）受容体抗体は，診断的意義は高く，また経時的変化を追うにあたっては有用であるものの，個体間で重症度を比較する際には有用でないと言われている．ここでは，より臨床像を反映する抗体を検出するために，AChRαサブユニットの外側端に存在するmain immunogenic region（MIR）に結合する自己抗体を検出し，重症筋無力症（MG）の臨床像との比較検討を行った．
【方法】自験例と総合花巻病院におけるMG患者102例について治療前の血清を用いた．従来の結合抗体とともにMIR抗体価を測定した．測定方法は，MIRに結合することが証明されているmAb35との競合阻害実験で測定した．種々の臨床的特徴との関連性について，MIR抗体価と結合抗体価を比較し，検討した．
【結果】23例中11例の眼筋型（47.8%）と79例中66例の全身型（91.7%）がMIR抗体陽性であった．基準値は正常コントロール70例のmean+3SD，すなわち16.8%とした．すべての疾患コントロールは陰性であった．全身型MGにおけるMIR抗体価（47.9±19.2%）は眼筋型（16.4±8.4%）に比べて有意に高値であった．二変量解析では，従来の結合抗体と比較してMIR抗体は，MGFA分類（$p<0.0001$），QMGスコア（$p=0.008$），球症状の有無（$p<0.0001$）と強い相関がみられ，また眼筋型かどうか（$p<0.0001$）については，強い負の相関がみられた．
【考察】MIR抗体価は，臨床的に重症度を表す種々の因子とより強い相関がみられた．MIR抗体はMG症状の重症度をよりよく予見し，眼筋型と全身型を区別する上で特に有用である可能性があることが示唆された．

P(3)-360
MuSK抗体陽性重症筋無力症の受動免疫モデルの重要性について

[1]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科，[2]東京都健康長寿医療センター研究所老年病研究チーム運動器医学，[3]NHO宇多野病院臨床検査部
岸　雅彦[1]，森　秀一[2]，久保幸穂[2]，榊原隆次[1]，舘野冬樹[1]，
露崎洋平[1]，太田潔江[3]，重本和宏[2]

【目的】MuSK抗体陽性重症筋無力症には，血漿交換などの治療に即座に反応する症状と長期化して筋萎縮などを来たすような非可逆的な症状がある．抗原蛋白の免疫や抗体の大量持続投与によりもたらされる症状は体重減少も明らかで後述の症状のモデルと思われるが，前述の症状のモデルは受動免疫によってもたらされると思われる．しかし同抗体は補体非依存性であり，in vitroにて抗体効力を持続させることが困難である．受動免疫モデルの実験系を確立し，その電気生理学的特徴を明らかにする．【方法】7∽9週令雌B6マウス4匹を対象として，MuSK抗体陽性患者血清もしくは血漿交換廃液から抽出したIgG 60mgを静注もしくは腹腔内投与を行い，24∽48時間後にトリブロモエタノール麻酔下にて神経横隔膜標本を作成．標本は，同じ患者IgG 10mgを溶解したTyrode溶液1mlに投入し，酸素化しながらガラス管微小電極法にて測定を行った．微小終板電位（mepp）測定は5分おきに行い振幅低下の回復が無いことを確認し，conotoxinにて筋収縮を抑制したのちに神経刺激に伴う終板電位（epp）を測定した．【結果】細胞外液に患者IgGを混入することで，低下したmepp振幅の改善は抑制される．この状態にてepp測定を測定したところ，active immunizedモデル同様，Quantum content（QC）は低下する傾向を認めた．MeppおよびepP波形の時定数に関しては検討中である．【考察】MuSK抗原蛋白を用いたactive immunaizedモデルでは，前シナプスの障害によるQCの低下が見られることは昨年報告した．後シナプスへの障害が前シナプスに影響を与えている可能性を考えており，形態的にも変化が見られていた．そして今回，受動免疫モデルマウスでも，形態的には異常が生じていない時期に，シナプス前に対する影響を認めた．MuSK抗体の前シナプスへの影響は，シナプスの形態的変化に伴う2次的影響だけではない可能性がある．

P(3)-361
抗 LRP4・MuSK 抗体陽性患者の運動終板の微細構造

長崎大学病院第一内科
吉村俊祐，吉村俊朗，本村政勝，福田　卓，枡田智子，
中田るか，中嶋秀樹，宮崎禎一郎，川上　純

【目的】重症筋無力症の病原性自己抗体として LDL 受容体関連タンパク質4（LRP4）抗体が注目されている．そこで，筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）自己抗体を有する患者の運動終板，及び，抗アセチルコリン受容体 AChR）抗体のみを有する患者の運動終板との差を明らかにする．【方法】LRP4抗体陽性患者1名，MuSK 自己抗体のみ陽性の患者9名，抗 AChR 抗体のみ陽性の患者6名，コントロール5名の上腕二頭筋の運動終板領域から筋生検を行った．一部を凍結切片に，一部を3%グルタールに固定し，運動終板を観察した．【結果】抗 LRP4抗体陽性，抗 MuSK 抗体陽性患者，抗 AChR 抗体陽性患者ともに終板面積は小さくなる．抗 LRP4・MuSK 抗体陽性患者ともに神経終末に対するシナプス襞の密度は減少していたが，抗 AChR 抗体陽性患者に比較して異常を認めなかった．【結論】抗 LRP4抗体と抗 MuSK 自己抗体は，運動終板に同様の変化を生じうる．

P(3)-362
抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の発症メカニズムに基づく治療薬の検討

[1]東京都健康長寿医療センター老年病研究チーム，[2]東邦大学医療センター佐倉病院神経内科，[3]国立病院機構宇多野病院神経内科
森　秀一[1]，久保幸穂[1]，岸　雅彦[2]，小西哲郎[3]，重本和宏[1]

【目的】抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症（MuSK-MG）は従来の治療法に対して難治性の症例が多く急速に筋萎縮に至る症例もある．現在の治療指針は抗 AChR 抗体陽性の重症筋無力症に合わせて策定されているため，成因の全く異なる MuSK-MG の病態に必ずしも適しておらず，コリンエステラーゼ（ChE）阻害薬に対してコリン作動性クリーゼなど過敏性を示す症例も多いと報告されている．それ故，MuSK-MG の病態にあわせて新たな治療薬・治療法を探索する必要があり，その基盤として患者の病態を反映する動物モデルが必要である．本研究は MuSK-MG の動物モデルを確立し，発症メカニズムに基づく治療薬の効果を検討した．
【方法】補体欠損マウス（A/WySnJ，A/J，DBA/2，FVB/N），補体正常マウス（B10.A，BALB/c）に MuSK タンパクを抗原として免疫注射し，重症筋無力症を発症させた．また，発症した A/WySnJ マウス6匹に ChE 阻害薬のネオスチグミン（37.5 μg/kg），5匹に K チャネル阻害薬の3,4-ジアミノピリジン（3,4-DAP；8 mg/kg）を腹腔内に投与し，反復神経刺激による筋活動電位の減衰率から薬剤の有効性を評価した．さらに，3匹のマウスからヒラメ筋を採取し，神経筋接合部のアセチルコリンエステラーゼ（AChE）の発現を解析した．
【結果】補体欠損，補体正常マウスにおいて再現性の高い MuSK-MG の疾患マウスモデルを確立した．このマウスモデルを用いて，患者で観察される ChE 阻害薬に対する過敏性とその機序を明らかにした．さらに，MuSK-MG ではプレシナプスの機能障害が生じており，3,4-DAP はその障害を顕著に改善して効果を示すことが明らかとなった．
【結論】我々の作製した動物モデルは，薬剤の副作用においても臨床の病態を良く反映しており，MuSK-MG に対する治療薬の効果判定にも有用であることが示された．さらに，MuSK-MG の対症治療薬として3,4-DAP が有効である可能性が示された．

P(3)-363
抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症における臨床と病因；長期観察例での知見

[1]愛知医科大学神経内科，[2]名古屋大学神経内科，[3]東海中央病院神経内科，[4]順天堂大学脳神経内科，[5]愛知医科大学看護学部，[6]Mayo Clinic 神経内科，[7]名古屋大学神経遺伝情報
佐橋　功[1]，平山正昭[2]，高橋　昭[3]，平澤恵理[4]，佐藤　猛[4]，
衣斐　達[5]，Andrew G Engel[6]，大野欽司[7]

【目的】近年，自己免疫性後天性重症筋無力症（MG）は多様な自己免疫病因が論じられ，MG の範疇には抗 AChR 抗体陽性 MG（AChR-MG），抗 MuSK 抗体陽性 MG（MuSK-MG）と抗 Lrp4陽性 MG が知られるようになった．AChR-MG は病因と病態がほぼ明らかにされているが，MuSK-MG では抗 MuSK 抗体のそれは必ずしも明確にされて来なかった．本報告は自験 MuSK-MG につき臨床経過・病態を最近の文献的考察を加え報告し，抗 MuSK 抗体の病因的の検討にて知見を得たので報告する．
【症例報告・実験的検討】患者；現在51歳女性，発症23歳．MG の診断は MS を含む諸鑑別疾患を経て，1992年に seronegative MG と診断された．遺伝歴なし．呼吸器感染症を契機に頻回のクリーゼを起こし呼吸管理を受けた．球麻痺・頸部・肩甲帯・上腕の筋力低下と筋萎縮を来す．外眼筋麻痺・顔面筋麻痺は軽度．電気生理学的にも MG を確認．テンシロン試験は増悪，胸腺は無効．生検筋には異常なし．副腎皮質ステロイドは軽度有好であったが，もしろ無治療で経過観察を患者が希望．抗 MuSK-MG 抗体は強陽性（5.07　nmol/l）．経過は発症，現在約20年以上の経過観察で軽快傾向を示し無治療のまま ADL は良く保たれている．また，本症例の血清を使用した3種の実験系を用い，MuSK-MG の病因的な解明を行なった．【結果】文献的検索も加え，従来議論になっていた MuSK-MG の選択的な筋萎縮型はヒトの各骨格筋における MuSK 発現の相違と関連している可能性が高いと考えた．また，3種類の実験系での結果より，患者血清は MuSK と AChE のサブユニット ColQ の結合を阻止することが確認された．【結論】慢性期 MuSK-MG の選択的な筋萎縮は骨格筋の MuSK 発現の量的相違と関連し，また抗 MuSK 抗体の主な病因的役割は MuSK と ColQ の阻害が大きな役割を果たしているものと考えた．

P(3)-364
重症筋無力症患者における有痛性攣縮の検討

[1]東京医科大学病院神経内科，[2]東京薬科大学臨床薬理学教室
増田眞之[1]，前野朱美[2]，伊藤　傑[1]，田中祥子[2]，平野俊彦[2]，
内海裕也[1]

【目的】日常臨床において重症筋無力症（MG）患者は有痛性攣縮を訴える機会がある．そこで日本における一般有病率との比較と治療の影響を勘案して MG に関連した症候であるのかどうかを検討する．
【方法】2011年5月から9月までに外来受診し同意がえられた MG 患者を対象に過去一年間に関してアンケート形式で調査した．対象は MG 患者81名，男：女40：41，平均年齢56.0±17.3，MGFApostintervension status CSR；5，PR；2，MM；31，I；27，U；5，W；2，QMG スコア平均6.1±0.4，純粋眼筋型18.7%，抗 AchR 抗体陽性82.7%，抗 K.V.1.4抗体陽性9.8%，PSL 投与量；平均3.4±4.9mg/day，抗コリンエステラーゼ阻害（ChE）剤内服65.4%，CNi（TAK/CyA）内服19.7%【結果】MG 患者における有病率は54.4%で日本人における過去一年間の一般有病率49.5%（n=1354）と統計的有意差は見られなかった．年齢別の検討では50才以上（n=47）；65.9%（一般日本人60.5%）に最も多く，30-49才（n=28）；39.2%（同40.1%），10-29才（n=4）；25%（同48.1%）と年齢により有病率の変化が見られたが，一般日本人との間に有意な差は見られなかった．単変量での臨床パラメーターと有痛性攣縮の検討では年齢と抗 ChE 剤内服量の間に有意な関連が見られた．さらに多変量ロジスティック解析を行ったところ，各種治療内容では有意な関連は見られず，年齢のみが有痛性攣縮の増加に関与していた．【考案】一般日本人の有痛性攣縮においてリスクファクターとして静脈瘤が指摘されている．今回の我々の調査では静脈瘤の有無は考慮していない．MG 患者を対象とした今回の調査では年齢に正の相関を示した．29才以下の対象が4名であったことから若年患者での検討は不十分であるが，加齢とともに増加することは一般日本人に見られる現象であり年代別の有病率も差がないことから MG 特有の症状とは考えにくかった．単変量の解析では抗 ChE 剤投与量との関連は示唆され投与量には配慮が必要である可能性がある．

P(3)-365
重症筋無力症患者の症状安定化要因について

東邦大学医療センター大橋病院神経内科
紺野晋吾，今村友美，井上雅史，北薗久雄，村田眞由美，
中空浩志，野本信篤，杉本英樹，藤岡俊樹

【背景】重症筋無力症（MG）の治療は症状に応じて，対症療法，免疫療法，胸腺摘除術などが組み合わせて行われる．しかし，治療を施行後も MG 症状の寛解の程度は症例により様々である．
【目的】患者背景や治療内容から症状の安定化が予想できるか否かを明らかにするため，自験例をもとに検討した．
【方法】対象は過去11年間に当科で加療を受けた MG 患者70名（男性21名，女性49名，平均年齢40.02±18.14歳）について診療録をもとに検討した．目的変数を症状の安定化の有無とし，説明変数を（1）性別，（2）発症年齢，（3）治療開始までの期間（年），（4）最重症時 MGFA 分類，（5）AChR 抗体の有無，（6）胸腺摘除の有無，（7）PSL 最大投与量（mg/2day），（8）免疫抑制剤（IS）の継続的使用（継続使用）の有無としてロジスティック回帰解析を行った．さらに症状の安定を得た群（安定群）と非安定群の各々において目的変数を IS 継続使用の有無とし，上記（1）～（7）の説明変数を用いて同様の解析を追加した．症状の安定とは MGFA post manifestation status が CSR，PR，MM であるものと定義した．
【結果】安定群は52名（69.3%：CSR6名，PR3名，MM43名），非安定群は18名（30.7%）．単変量解析では IS 継続使用は症状の非安定と関係があった（p<0.05）．多変量解析では有意な因子は認めなかった．安定群での IS 継続使用と非継続使用（中途中止，未使用含む）は16名（30.7%）：36名（69.3%），非安定群では11名（61.1%）：7名（38.9%）であった．安定群では IS 継続使用と最重症時 MGFA 分類には関係があった（p<0.05）が，非安定群では関係のある因子は認めなかった．
【考察】以上の結果は，過去において IS が重症例や難治例に使用されていたことに起因している．ステロイド剤と IS 継続使用によっても全対象の15.7%（11/70名）は安定が得られていないことが判明し，IVIg などの治療の対象になりうる．また非安定群の IS 非継続使用，特に未使用理由を明らかにすることも重要と考えられた．

P(3)-366
Lambert-Eaton 筋無力症候群における嚥下機能障害に関する検討

[1]長崎大学病院第一内科・神経内科（現長崎北病院），[2]長崎大学病院第一内科・神経内科，[3]長崎北病院神経内科，[4]長崎大学病院第一内科，[5]長崎大学保健学科，[6]長崎大学病院口腔ケア摂食・嚥下リハビリテーションセンター
湯淺隆行[1]，本村政勝[2]，枡田智子[2]，中田るか[2]，佐藤　聡[3]，
辻畑光宏[3]，川上　純[4]，吉村俊朗[5]，松下新子[6]，久松徳子[6]，
小山善哉[6]，石飛進吾[6]

【目的】摂食・嚥下障害は，重症筋無力症などの自己免疫性神経筋接合部疾患の好発症状の一つである．その症状や重症度は様々であり，視診や問診により摂食・嚥下機能の詳細を把握することは困難である．Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）は稀な疾患であり，嚥下障害の研究はほとんどなされていない．LEMS における嚥下機能障害について，嚥下造影検査を用いて評価し，併せて治療薬の効果を検討した．
【方法】LEMS 患者6症例について，摂食・嚥下障害の自覚症状を調査し，嚥下造影検査による評価を行なった．治療薬には，3,4-ジアミノピリジン45-75mg/日・分3，コリンエステラーゼ阻害剤（ピリドスチグミン180mg/日・分3，アンベノニウム15mg/日・分3），及びロートエキス60-90mg/日・分3を併用し，内服前後の嚥下機能を評価した．【結果】6例中4例に嚥下障害の自覚があり，うち3例で嚥下造影検査を行ったところ，いずれの症例にも嚥下障害を認め，鼻咽腔閉鎖不全，舌骨運動不良，咽頭収縮力低下などが特徴的に認められた．最も障害度の高い症例では，治療薬内服前の嚥下造影検査で検査食の誤嚥を認めたが，内服1時間後には嚥下機能の改善がみられ，同量の検査食において誤嚥は認められなかった（動画参照）．臨床的にも，食事の1時間前に治療薬を内服することで，誤嚥性肺炎の危険性が少なくなった．【考察】LEMS 患者の摂食・嚥下障害の病態や重症度の把握には嚥下造影検査が有用であり，経口摂取の可否の判断や適切な食形態の選択に役立てることができると考えられた．

P(3)-367
コハク酸シベンゾリンによる筋無力症候群とLEMSの運動終板の微細構造の差異

長崎大学病院医療科学専攻リハビリテーション科学
吉村俊朗，吉村俊祐，本村政勝，岩永　洋，福田　卓，
辻野　彰，枡田智子，中嶋秀樹，宮崎禎一郎，川上　純

【目的】コハク酸シベンゾリンは，Vaughan　Williamsらの分類でクラスI型の作用を示し，活動電位の持続時間の延長及び高濃度において内向きCa2+電流の抑制作用を示す．本剤は未変化体として尿中に55～62%が排泄され，腎機能低下の患者において，筋無力症状や低血糖を来すことが知られている．また，LEMSは電位依存性カルシウムチャネルに対する抗体(抗VGCC抗体）により，神経筋伝達障害が生じる．そこで，コハク酸シベンゾリンの運動終板の変化とLEMSの運動終板の微細構造の変化を検討したので報告する．【対象及び方法】コハク酸シベンゾリンによる筋無力症状を呈した76歳女性．Harvey　Marsland　testで16%のwaning，テンシロンテスト陽性を示した．左上腕二頭筋から神経筋接合部の筋生検，また，抗VGCC抗体陽性のLEMS 5名からの筋生検がなされた．シベンゾリンによる筋無力症およびLEMSの運動終板でペルオキシダーゼでラベルしたバンガロトキシンの染色性は保たれ，アセチルコリン受容体の減少及び補体の沈着はなかった．微細構造の変化では，神経終末のサイズがシベンゾリンによる筋無力症候群とLEMSで大きくなっていた．【結論】カルシウムの流入が抑制されることにより，一次シナプス間隙へのアセチルコリンの分泌が抑制され，代償的に神経終末の肥大が惹起されると推測される．

P(3)-368
遅発型ポンペ病2症例に対する酵素補充療法の3年間の治療経過

国立病院機構東埼玉病院神経内科
鈴木幹也，宮武聡子，高田真利子，能重　歩，田中裕三，
谷田部可奈，本間　豊，田村拓久，尾方克久，川井　充

【目的】遅発型ポンペ病2症例に対する酵素補充療法（ERT）の3年間の治療経過を検討する．
【方法】対象は，自力での歩行は困難で，非侵襲的陽圧式人工呼吸（NPPV）を従圧式でほぼ24時間使用している遅発型ポンペ病2名．
投与毎に有害事象の有無と臨床症状の変化を観察した．体重を1ヶ月毎，血清CK値，抗rhGAA IgG抗体価，%努力肺活量（%FVC），動脈血液ガス，夜間低酸素指数（NHI），徒手筋力計を用いた筋力測定を3ヶ月毎行い有効性を評価した．
【結果】症例1：投与後，疲労感や下痢が改善した．体重は徐々に増加した．血清CK値は1044 IU/Lから582 IU/Lに低下した．%FVCは，座位で15.2%から15.0%，臥位で6.1%から5.8%と大きな変化はなく，$PaCO_2$も変化がなかったが，NHIは治療1年後に開始前の73.94から2.48に大きく低下し，その後も大きく悪化はしなかった．筋力は，投与後に比較的筋力が保たれている筋は改善したが，握力を除いて徐々に低下する傾向にあった．
症例2：投与後，午後からの疲労感や下痢が改善したが，半年後からは症状が再燃した．体重は減少した．血清CK値は1074 IU/Lから725 IU/Lに低下した．%FVCは座位で24.2%から16.5%，臥位で24.2%から10.6%へ低下した．$PaCO_2$は22.1 Torrから34.6 Torrと上昇したが，NHIは変化がなかった．筋力は，投与後に上肢遠位筋で改善したが，いずれの筋も徐々に低下する傾向にあった．
いずれの症例も有害事象はみとめなかった．抗rhGAA IgG抗体価は，治療開始3か月後に症例1は400，症例2は12800に上昇したが，症例1は3ヶ月後には陰性に，症例2は9ヶ月後に6400に低下した．
【考察】比較的症状が進行した遅発型ポンペ病患者でも，ERTは一定の治療効果が期待できる．呼吸機能は，%FVCでは評価できない要素が改善する可能性がある．

P(3)-369
小児型ポンペ病マイオザイム導入後3年の経過

[1]横浜市立大学病院神経内科，[2]帝京大学溝の口病院神経内科教授，[3]横浜市立大学市民総合医療センター血液浄化療法部，[4]横浜市立大学医学研究科神経内科学講座
鈴木ゆめ[1]，児矢野繁[1]，馬場泰尚[2]，平和伸仁[3]，黒岩義之[4]

【目的】小児型ポンペ病におけるマイオザイム導入後約3年における臨床症状の変化と検査値の推移を報告する．【方法】12才時の生検筋でAcid maltase低値，Exon2 c.169C＞T p.Gln57X，Exon3 c.655G＞A p.Gly219Argが診断された．【結果】両下肢筋力低下があり，ADL自立だが，走れず，階段は手すり使用であった．マイオザイム導入後，1年で握力17.5/16.8から23.1/22.3，階段は手すりを使わず．3年経過したところ，呼吸機能はFVCが導入直前75.0%から，導入後1年で85.0%，3年で99.8%と著明な改善を認めた．一方で，MRIでは筋の変性は進行があり，階段は手すりを使用．【結論】体重が10kg増加したなどの諸条件を検討する．

P(3)-370
成人型Pompe病における臨床所見と筋組織所見からみる診断困難例について

[1]岡山医療センター神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部，[3]岡山大学神経内科
真邊泰宏[1]，藤井大樹[1]，池田靖子[1]，奈良井恒[1]，大森信彦[1]，
西野一三[2]，阿部康二[3]

【目的】遅発型Pompe病は肢帯型筋ジストロフィー等の疾患との鑑別が非常に重要となっているが特徴の少ない臨床症状から見逃されるていることが多いと推測される．本疾患は早期の酵素補充療法で症状が改善しうることが報告されている．今回遅発型Pompe病の診断において，臨床所見による診断及び筋生検時の診断の注意点と今後の診断方法について検討した．【方法】急性呼吸不全からPompe病を疑い，血液検査，筋生検を行った．【結果】発症年齢は22歳であり，初発症状は夜間の呼吸困難，2007年に高CK血症を指摘されたが筋力低下はなく経過観察されていた．四肢近位部優位の筋萎縮筋力低下，呼吸筋障害，筋酵素の上昇からPompe病を疑い筋生検を行った．筋線維内の空胞はごく僅かであった．最終的に酸性α-グルコシダーゼ（GAA）の活性を測定しPompe病と診断した．
【結論】臨床症状，筋生検によるPompe病の診断が困難な症例を経験した．現在は乾燥ろ紙血によるGAAの活性測定が可能なことから，急性呼吸不全，筋力低下の所見があれば，筋生検前に除外診断をすることが重要である．

P(3)-371
Minocycline長期投与と関連し自己貪食空胞，ヘモジデリン様沈着物を認めたミオパチー

東京都立神経病院脳神経内科
木田耕太，菅谷慶三，田村俊一郎，宮本和人，松原四郎

【目的】近年，Minocycline（MINO）はanti-inflammatory　drugとして関節リウマチ等の疾患において長期使用されるようになった．MINO長期内服患者にきわめて特徴的な病理所見を呈したミオパチーを経験し，電子顕微鏡による観察を加え報告する．【症例】75歳女性．25歳時に関節リウマチと診断された．67歳時に多発関節痛が出現しprednisolone 5 mg/day，salazosulfapyridine 1 mg/dayが開始され，68歳時にMINO 200 mg/dayが追加投与された．72歳時には両下腿に黒色色素沈着が出現した．74歳頃より歩行障害が出現し当科初診，入院精査を行った．両下肢遠位筋に軽度の筋力低下があり，骨格筋CTでは下肢遠位筋の筋萎縮は明らかであった．左短腓骨筋における筋病理所見では筋線維の大小不同があり，一部軽度のfiber type groupingを認めた．筋線維の壊死・再生像および間質への細胞浸潤はなかったが，萎縮した筋線維に散在性にrimmed vacuole様空胞を認めた．また筋周膜下間質を中心として黒色の顆粒状沈着物を多数認めた．電子顕微鏡による観察で，本例で認めた空胞は自己貪食空胞と考えられた．封入体筋炎で観察される空胞と異なりfilamentous inclusionはなく，myelin figureも少数観察されるのみであった．また，黒色の顆粒状沈着物は鉄染色陽性で，主にマクロファージにより貪食された像として観察されるが，一部は筋細胞内にもみられ，さらにはrimmed　vacuole様空胞内においても観察された．【結語】MINOによる色素沈着はこれまで骨，皮膚，粘膜等で報告されているが筋組織での報告はない．自己貪食空胞に関しては，培養腫瘍細胞において誘導されたという報告のみである．

P(3)-372
筋生検にて脂質蓄積ミオパチーが疑われた4症例の臨床的検討

筑波大学医学医療系神経内科学
山口哲人，石井亜紀子，塩谷彩子，冨所康志，詫間　浩，
石井一弘，玉岡　晃

【目的】脂質蓄積ミオパチーは，脂肪酸がミトコンドリア内でβ酸化される経路に異常を来たすことにより，筋線維内に多量の脂肪滴の蓄積をみるミオパチーである．脂質蓄積ミオパチーの鑑別，臨床像について検討する．【方法】当院で筋生検を施行し，筋線維内に脂肪滴の蓄積を認めた4症例の臨床症状，検査所見，治療経過を検討した．【結果】症例1は31歳男性．1年前から両下肢のだるさ，易疲労感を認め，CK値は1897　U/Lであった．筋炎を疑い上腕二頭筋生検を施行したが，炎症所見は認めなかった．アシルカルニチン分析および遺伝子検査によりグルタル酸尿症2型と診断した．リボフラビン，L-カルニチンの内服でCK値，症状は改善した．症例2は33歳男性．小児期からてんかんに対しバルプロ酸Naを内服中であった．下肢筋力低下，血清乳酸/ピルビン酸比の上昇を認め，ミトコンドリア代謝異常を疑い筋生検を施行した．Ragged-red-fiber（RRF）は認めず，バルプロ酸Naによる二次性カルニチン欠損と考えた．抗てんかん薬の変更，L-カルニチンの投与を行った．症例3は52歳男性．運動後の筋力低下，筋痛を認め，CK値は4775 U/Lであった．痙攣発作も認められた．好気性運動負荷試験よりミトコンドリア代謝異常を疑ったが，筋生検ではRRFは認めず，ミトコンドリアDNA3243点変異も認めなかった．症例4は15歳男性．2年前から顔面筋，肩甲帯の筋力低下，筋萎縮が認められ，CK値は855　U/Lであった．罹患筋分布から顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーを疑い，第4染色体長腕末端のD4Z4反復配列部位のサザンブロットを行った．【結論】4症例において，グルタル酸尿症2型と診断がついたものが1例，続発性の脂質代謝異常が1例であった．内服治療により改善が期待出来る病態もあり，Oil red O染色で脂質蓄積ミオパチーが疑われた場合にはアシルカルニチン分析および遺伝子検査が重要である．

P(3)-373
急性呼吸不全で発見された先天性ミオパチー2例の検討

松阪中央総合病院神経内科
大達清美，川田憲一，牧　聡樹，石川英洋

【目的】先天性ミオパチーの良性先天型や成人発症型は，急性呼吸不全に至りはじめて救急外来や内科を受診することがある．このような2例を呈示し，その後の経過観察の中で，成人の先天性ミオパチー患者の管理について考察する．【方法】(症例1) 40代女性．発達異常は指摘されていたが普通高校・短大まで卒業しその後出産．入院数年前から食欲低下・体重減少（15kg以上，BMI13.3）あり．入院1年前に肺炎の既往．入院3日前から発熱・咳嗽が出現し，呼吸困難で救急搬送された．両側胸水を伴う肺炎，低酸素および高炭酸ガス血症（PCO2 132.6mmHg）を認め，酸素吸入にて改善が得られず気管内挿管・人工呼吸器装着にて入院．全身筋肉の発達不良，高口蓋や細長い顔貌を認め，筋生検にてネマリンミオパチーと診断した．気管切開・夜間人工呼吸器装着・嚥下調整食経口にて自宅退院した．(症例2) 20代男性．発達障害で筋生検を含めて精査を受けていたが，原因不明と家族が認識しその後通院歴なし．5年前に肺炎で入院歴あり．大学卒業後一般企業に就職．入院3日前から発熱・咳嗽があり，呼吸困難と左背部痛を自覚し救急外来を受診．左下葉の肺炎，低酸素血症，高炭酸ガス血症（PCO2 61.8mmHg）を認め入院．抗生剤治療とNIPPV導入にて軽快し自宅退院．幼少期の筋生検や身体所見から先天性ミオパチーと診断．【結果】(症例1退院後）退院15ヶ月後には体重が約10kg増加し，呼吸器を離脱した．嚥下障害があるため，気切口閉鎖は段階的に行っている．(症例2退院後）高炭酸ガス血症は持続しているが，夜間の呼吸困難感が消失した．BMI13と低値が続いており，栄養状態改善のため補助栄養を併用．【結論】先天性ミオパチー成人例では，呼吸筋筋力低下や嚥下障害を背景に肺炎を合併するため，早期発見および栄養管理を行い，高炭酸ガス血症に対して早期からNIPPVを考慮すべきで，関連科への疾患啓発も必要と考えられる．

P(3)-374
骨格筋型塩化物イオンチャネル遺伝子の複合ヘテロ接合体変異で重症化したトムゼン病

[1]三重大学神経内科，[2]大阪大神経内科，[3]名古屋大神経内科，[4]愛知医大神経内科
佐々木良元[1]，高橋正紀[2]，穀内洋介[2]，平山正昭[3]，
衣斐　達[4]，佐橋　功[4]

【目的】優性遺伝性先天性筋強直症であるトムゼン病は，骨格筋型塩化物イオンチャネル遺伝子（*CLCN1*）変異が原因である．重症な発端者（子）と両親に別々の*CLCN1*変異を確認したトムゼン病家系において，その臨床症候，神経生理所見および遺伝子解析結果を報告する．【対象・方法】発端者は幼少期から筋肉のこわばりによる運動障害を呈する22歳女性．母（47歳），母方伯父，母方祖父に同様の症状が認められるが，運動障害は発端者より極めて軽度であった．父と妹は無症状．血族婚なし．発端者，両親，妹の末梢血白血球からDNAを抽出し，PCR直接シークエンス法により*CLCN1*の全エクソンの塩基配列を決定した．【結果】発端者は，高度の把握および叩打性ミオトニー，ヘラクレス型筋肥大，前腕以下の筋萎縮，warm-up現象が認められた．針筋電図はミオトニー放電と筋原性変化が明らかであり，高頻度反復刺激試験でwaningを示した．Short exercise testとprolonged exercise testは正常であった．母親は，把握および叩打性ミオトニーを認めなかったが，針筋電図でミオトニー放電があったが筋原性変化は認めず，反復刺激試験は正常反応であった．上肢生検筋は軽度のタイプ2線維萎縮を示した．父親は症候および針筋電図にてミオトニーを含む異常は全くなかった．*CLCN1*遺伝子解析は，発端者にp.T539Aとp.M560T，母にp.M560T，父にp.T539Aを認め，妹はいずれの変異もなかった．文献検索にてp.T539A，p.M560T各々はトムゼン病の既報告の変異であったが，両変異の合併例はなかった．【結論】母はp.M560Tによるトムゼン病，父はp.T539Aの無症候性保因者であり，発端者はp.T539A，p.M560T両者の複合ヘテロ接合体変異により重症化したものと考えた．

P(3)-375
中条-西村症候群の筋病変

[1]あきた病院神経内科，[2]徳島大学免疫学
豊島　至[1]，小原講二[1]，安友康二[2]

【目的】中条-西村症候群は皮膚病変，脂肪組織萎縮を主体とする免疫異常と筋萎縮，関節拘縮をきたす筋骨格系異常をきたす本邦にほぼ限定された遺伝性疾患であるが，最近，遺伝子異常が明らかにされた．変異の確定した症例で筋病変の特徴を明らかにする．【方法】筋生検を前脛骨筋で行い，通常の染色と電顕観察を行った．症例は死亡時50歳代．生後間もなくから有痛性結節性紅斑を生じ脂肪組織が萎縮し局所性リポジストロフィーとなった．20歳代から筋萎縮と関節拘縮が始まった．筋力低下が緩徐に進行し呼吸不全で死亡した．【結果】生検筋は萎縮筋線維の小群集萎縮があり，萎縮筋線維の中には縁取り空胞がみられた．電顕観察では多層性封入体に細線維塊を混在していた．遺伝子検索ではPSMB8の第5エキソンでG197Vとなるミスセンス変異がホモ接合で認められた．【考察】これまでの報告では，中条-西村症候群では縁取り空胞変性が共通してみられている．中条-西村症候群では，PSMB8変異によりイムノプロテアソームの中間形が増加し，それによってプロテアソーム自身の機能障害がおこると考えられている．今回の結果は骨格筋内でも同様の機能障害がおこり，自己貪食性空胞が生じさせることを示すと考えられた．

P(3)-376
Dynamin2変異を認めた中心核ミオパチーの父娘例

[1]刀根山病院神経内科，[2]国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部
豊岡圭子[1]，安井久美子[1]，井上貴美子[1]，松村　剛[1]，
藤村晴俊[1]，佐古田三郎[1]，冨永佳代[2]，西野一三[2]

【目的】dynamin2（DNM2）変異による中心核ミオパチー（CNM）父娘の臨床病理学的検討．【対象・方法】常染色体優性（AD）遺伝形式のCNM父娘の臨床病理学的検討とDNM2変異検索を施行．【結果】発端者は22歳女性．幼稚園の頃より易転倒，小学生の時に歩容の変化を指摘され，運動能力が次第に低下し，音大に入学後も右手脱力のためピアノが弾けず，更に歩行困難となり22歳時当院受診．164cm，50kg．細長い顔，高口蓋，右第3～5指屈曲拘縮，右足内反，右アキレス腱拘縮．神経学的には軽度眼瞼下垂あり．両顔面筋力低下と，軽度開鼻声．頚筋筋力低下，MMTでは右上肢2+～3，左上肢3+～4，右下肢1～2，左下肢3～4-レベル，握力0/6kg．CK値正常で，筋電図では筋原性変化を認めた．筋MRIでは，右優位に下腿内側腓腹筋やヒラメ筋に変性が著明，大腿二頭筋や大臀筋の変化も目立ち，罹患筋の分布に選択性を認めた．56歳父親に同症あり，残存する筋線維の大半が中心核を有しCNMと診断した．父娘のDNM2検索にてexon8のc.C1105G（p.R369G）のヘテロ接合型変異を認めた．その後発端者は両足の内反や膝のつっぱり，背中のそりかえり，開口障害などが出現するも説明しうる器質的異常に乏しく，さらに幻聴も出現し，転換性・解離性障害として精神科に入院加療，リハビリ病院を経て当院へ転院．幻聴・多重人格を認めるも，上肢筋力は5レベル，握力20/22kg，下肢筋力も4-5レベルあり，アキレス腱の拘縮あるが自立歩行は可能である．精神疾患の正確な発症時期は不明で，症状を修飾しているが，CNMの症状は軽度であることが判明した．【結論】今までに報告例のないDNM2変異によるAD-CNM父娘例を報告した．筋MRIでは欧米の既報の選択的筋病変分布を示した．

P(3)-377
神経根症による下腿三頭筋障害の臨床病理学的検討

三重大学病院神経内科
谷口　彰，伊藤　愛，朝日　理，成田有吾，佐々木良元，
伊井裕一郎，冨本秀和

【目的】神経根症の関与が疑われる下腿三頭筋障害の4例を報告する．【方法】症例1：腓腹部のぴくつきを示す61歳男性．両下腿三頭筋の萎縮と線維束攣縮を認めたが，筋力は正常であった．MRI T2強調画像で腓腹筋の高信号を認め，針筋電図では神経原性変化を呈した．筋生検では筋線維の大小不同のみであった．その後症状の進行はない．症例2：変形性腰椎症とHenoch-Schonlein紫斑病の既往をもつ50歳男性．4年間で緩徐に進行する下腿筋の筋力低下とCK値上昇があり，脂肪抑制T2強調画像で下腿三頭筋の高信号，針筋電図で低振幅多相性電位・干渉波の減少を認め，筋生検では筋線維の大小不同が著明であった．安静とステロイド剤でCK値は低下したが，間歇性跛行と両下肢しびれが増悪し，2年後に椎弓切除術を施行した．その後も歩行障害は緩徐に悪化した．症例3：変形性腰椎症の60歳女性．下肢のしびれ感と筋力低下，軽度のCK上昇があり，STIR画像で両側下腿三頭筋に高信号，筋電図では脱神経電位，筋生検では筋線維の大小不同と筋内鞘へのリンパ球浸潤を認めた．腰椎後方除圧術で歩行障害は改善した．症例4：頚椎症術後の81歳男性．約20年前からの下腿筋力低下が1年前から対側にも及んだ．高度の変形性腰椎症があり，T1強調画像では下腿筋全体とハムストリング，大殿筋，中殿筋に高信号を認めたが，STIR像では明らかな異常信号はみられなかった．前脛骨筋の筋生検では筋線維の大小不同と群集萎縮を認めたが，炎症細胞浸潤はみられなかった．高齢のため外科的治療は施行しなかった．なお，症例1，2，4は肥満を認めることから，加重負荷が筋障害に影響を与えた可能性も考えられた．【結論】神経根症に起因する下腿三頭筋障害は臨床病理学的に多様である．一部は原疾患の治療で改善しうるが，見逃されて治療が遅れる可能性もある．

P(3)-378
フクチン関連蛋白（FKRP）はαジストログリカンのポストリン酸修飾に関与する

[1]神戸大学医学部神経内科/分子脳科学，[2]米国CarolinasMedicalCenter
久我　敦[1]，金川　基[1]，首藤篤史[1]，小林千浩[1]，Y.M. Chan[2]，
Q.L. Lu[2]，戸田達史[1]

【背景】αジストログリカン（αDG）が基底膜側のラミニンと結合するためには正常な*O*-マンノース型糖鎖修飾を受ける必要がある．遺伝子異常で糖鎖修飾が不完全になると，αDGがラミニンと結合できず，筋ジストロフィーを発症する．本邦ではフクチンの異常による福山型筋ジストロフィー（FCMD），アングロサクソンではフクチン関連蛋白（fukutin-related protein；FKRP）の異常による肢帯型筋ジストロフィー2I型（LGMD2I）の頻度が高い．最近になって*O*-マンノースの6位炭素からリン酸ジエステル結合を介して分枝する未知の糖鎖修飾構造（ポストリン酸修飾構造）が存在し，FCMDではこの修飾構造が失われていることが判明した．
【目的】点変異*FKRP*遺伝子をノックインしたLGMD2IモデルマウスαdGでポストリン酸修飾構造の有無を検討し，FKRPの生理的機能を考える．
【方法】LGMD2Iモデルマウス骨格筋から精製したαDG（以下FKRP異常αDG）を解析の対象とした．1．フッ化水素処理（リン酸ジエステル結合を分解する化学処理）による分子量の変化，2．モノリン酸化合物に特異的に結合するIMACビーズとの結合性，3．酵素処理で糖鎖末端を段階的に除いたときの分子量の変化，の3点からポストリン酸修飾構造の有無を検討した．対照として野生型B6/C57マウス骨格筋から精製したαDG（以下正常αDG）を用いた．
【結果】1．正常αDGの分子量はフッ化水素処理で約60kDa変化した．FKRP異常αDGの分子量はほとんど変化しなかった．2．正常αDGはIMACビーズと結合しないが，FKRP異常αDGは結合した．3．*O*-マンノース型糖鎖に含まれるSial-Gal-GlcNAcを段階的に酵素処理するとFKRP異常αDGは正常αDGと同様に分子量が変化した．以上からLGMD2Iマウスでは既知の*O*-マンノース4糖は存在するものの，新たに見出されたポストリン酸糖鎖は欠失していることが示唆される．
【結論】FKRPはフクチンと同様にαDGのポストリン酸修飾に関与する．

P(3)-379
新規 type2筋線維マーカーとしての LRP6の同定

広島大学大学院脳神経内科学
竹田育子，高橋哲也，山崎　雄，倉重毅志，中森正博，
山脇健盛，松本昌泰

【目的】筋線維においてはタイプの異なる筋細胞（線維）が混在しており，除神経などによりタイプが動的に変化するがその分子機序の詳細は明らかではない．WNT シグナルは標的遺伝子の発現を通して様々な制御を行っており，筋肉においてもその表現型の決定に関与していると考えられる．今回我々は WNT シグナル関連分子の一つである low-density lipoprotein receptor-related protein 6（LRP6）の発現と筋線維のタイプの関係について検討し，筋線維マーカーとしての可能性について検討した．【方法】当科にて2002年1月1日から2011年8月30日の間に筋生検を施行した多発筋炎1例，縁取り空胞型遠位型ミオパチー1例，筋萎縮性側索硬化症2例，Charcot-Marie-Tooth 病1例を対象とした．ATP 染色により筋線維のタイプを同定し，連続切片における LRP6の発現を免疫組織学的に検討した．また抗 LRP6抗体，抗 fast　myosin 抗体を用いて蛍光二重染色を行い，タイプ特異的な発現を確認した．【結果】ATP 染色との対比により，LRP6は type1線維には発現せず，type2A/2B 線維の両者に発現していていることが明らかになった．type2C 線維では LRP6陽性細胞と陰性細胞が混在していた．Charcot-Marie-Tooth 病においては，萎縮した type2線維のみ LRP6が陽性であった．蛍光染色では，LRP6は fast myosin を発現する筋線維にほぼ限局して発現しており，fast myosin と同様細胞質全体が LRP6陽性であった．【結論】今回の検討により LRP6は type2線維特異的に発現しているものと考えられた．type2C 線維における発現が一様ではないことから LRP6が筋線維のタイプ決定に関与している可能性が示唆された．WNT シグナル関連分子 LRP6は新たな筋線維マーカーであると考えられる．

P(3)-380
クロロキンミオパチーモデルラットにおける小胞体ストレスの検討

大分大学医学部付属病院神経内科
竹丸　誠，麻生泰弘，中村憲一郎，熊本俊秀

【目的】クロロキン（CQ）投与ラットの筋組織では多数の縁取り空胞（RV）がみられ，オートファジー・リソソーム系（APS）の関与が示唆されている．近年，APS の調節に小胞体ストレスが関与することが示唆されている．本研究では，CQ ミオパチーモデルラット筋組織における小胞体ストレスについて検討する．【方法】Wistar ラットの右坐骨神経を結紮した後，CQ 又は生理的食塩水を腹腔内に14日間投与し，両側ヒラメ筋を採取した（各 n＝6）．筋線維断面積と RV 数を組織学的に解析した．ウエスタンブロッティングで，glucose regulated protein78（GRP78），αsubunit of eukaryotic initiation factor 2（eIF2α），リン酸化 eIF2α（p-eIF2α），activating transcription factor 4（ATF4）の蛋白質発現量を測定した．内因性コントロールとして αtubulin を用いた．検定は Kruskal Wallis 検定を用いた．
【結果】組織学的に脱神経筋は有意に筋線維が萎縮し，CQ 投与ラットの脱神経筋では多数の RV を認めた．生食水及び CQ 投与ラットの脱神経筋では，非脱神経筋に比べ，eIF2α のリン酸化（生食水投与群　約0.38倍，CQ 投与群　約0.43倍，p＜0.0001）及び ATF4蛋白質の発現量（生食水投与群　約0.5倍，CQ 投与群　約0.5倍，p＝0.0018）が有意に減少した．GRP78蛋白質の発現量は有意差を認めなかった．【結論】生食水及び CQ 投与ラットの脱神経筋では，小胞体ストレスシグナル伝達経路の一つである PKR-like kinase-eIF2α-ATF4経路が抑制されている可能性が示唆された．

P(3)-381
筋強直性ジストロフィー症における中枢神経スプライシング異常およびその分子機序の解明

[1]兵庫医科大学病院内科神経・脳卒中科，[2]フロリダ大学 Department of Molecular Genetics and Microbiology，[3]大阪大学医学系研究科神経内科学，[4]国立病院機構刀根山病院神経内科，[5]国立病院機構兵庫中央病院神経内科，[6]兵庫医科大学遺伝学，[7]カリフォルニア大学 Department of Molecular, Cell and Development
末永浩一[1]，木村　卓[1]，Kuang-Yung Lee[2]，中森雅之[3]，
高橋正紀[3]，藤村晴俊[4]，陣内研二[5]，久保秀司[6]，
玉置（橋本）知子[6]，Manuel Ares[7]，Maurice Swanson[2]，
芳川浩男[1]

【目的】筋強直性ジストロフィー症での中枢神経症状（性格変化，認知症）は，そのホールマークとなる異常が見つからないことなどにより，モデルマウス作成など病態解明が十分にされていない．本疾患の中枢神経スプライシング異常およびその分子機序を解明する．【方法】剖検脳18例（DM12例，diseasecontrol 9例（MSA1例，ALS7例，PD1例））および control 成人脳 RNA4例，胎児脳 RNA1例を用いた．また Mbnl1ノックアウトマウス脳3例，Mbnl2ノックアウトマウス3例，control マウス脳3例を用いた．脳組織より RNA を抽出し，RT-PCR 法によって増幅した DNA 断片を電気泳動によって解析した．マウス脳についてはスプライシング異常を exon　array により解析した．得られたスプライシング異常を検証するため細胞株（P19）の神経系への分化誘導を行い，CTG リピートが960に延長した DMPK 遺伝子および Mbnl1遺伝子を発現させ，スプライシングパターンへの影響を検討した．Mbnl2ノックアウトマウスについてはモリス水迷路テストを行い，記銘力低下を評価した．【結果】数種類の遺伝子のスプライシング異常が本疾患患者脳および MBNL1ノックアウトマウス脳で認められることを新規に見出した．in-vitro での再現では，CUG リピートを含む RNA を高発現させることにより，分化に従ってみられるスプライシングの変化が認められなくなった．また Mbnl1を強制発現させると，スプライシングの変化を回復させることができた．Mbnl2のノックアウトマウス脳では Mbnl1ノックアウトマウスに比べ，多くのスプライシング異常を認め，DM1患者脳でも認められた．Mbnl2ノックアウトマウスでは記銘力低下，運動過多，強直間代性発作が認められた．【考察】脳では Mbnl1，Mbnl2ともにスプライシング異常に関与しているが，Mbnl2の関与がより大きいと考えられた．

P(3)-382
ラット骨格筋の実験的筋再生過程における水溶性フラーレンの効果

[1]筑波大学病院神経内科，[2]筑波技術大学保健学科，[3]東京大学大学院理学系研究科
石井亜紀子[1]，大越教夫[2]，吉田瑞子[3]，玉岡　晃[1]

【目的】進行性筋ジストロフィーは骨格筋の変性・壊死を主病変とし，臨床的には進行性の筋力低下を呈する遺伝性の重症疾患である．近年，筋変性過程において急性・慢性炎症による酸化ストレス関与の重要性が明らかになった．筋ジストロフィーにおいても，酸化ストレスの軽減が新たな治療戦略として考えられている．フラーレンはダイヤモンドと同じ炭素の同素体で，生体に有害であるフリーラジカル・活性酸素を分子レベルでスポンジのように消去吸収して無害化すると報告された．それ以来，フラーレンの医薬品への応用が期待されている．筋ジストロフィー治療を将来の目的として，筋変性モデルを作成し実験的骨格筋再生過程における水溶性フラーレンの効果を検討した．
【方法】カルジオトキシンを用いたラット前脛骨筋の実験的骨格筋再生過程に，水溶性フラーレン投与した．投与群と非投与群の凍結標本を1，3，5，7，14，28日後（各日各群3匹ずつ．全36匹使用）に作成し，H&E 染色，筋蛋白の抽出およびウエスタンブロットを行い，ミオシン，ジストロフィン，デスミン，サルコグリカン，nNOS などの骨格筋蛋白の発現を経時的に検討した．
【結果】カルジオトキシン筋注1日目には差はなかった．しかし投与後28日目ではカルジオトキシンと水溶性フラーレン10nM の同時投与群（平均筋直径27.0±7.6μm）は，カルジオトキシンのみの群（平均筋直径19.8±7.6μm）と比較し，再生筋の筋直径が大きかった．ウエスタンブロットでもミオシン，ジストロフィン，デスミン，サルコグリカン，nNOS などの骨格筋蛋白の発現が早期に認められた．
【結論】カルジオトキシンを用いたラット実験的骨格筋再生過程において水溶性フラーレン局所投与筋組織では再生筋直径が有意に大きくなった．骨格筋再生過程において水溶性フラーレンが保護的に作用することを明らかにした．

P(3)-383
筋疾患におけるオートファジー関連分子抗体を用いた免疫組織化学的検討

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
冨満弘之，小林正樹，水澤英洋

（目的）Distal myopathy with rimmed vacuoles（DMRV）および Inclusion body myositis（IBM）は生検筋に特徴的な rimmed　vacuole（RV）を呈する筋疾患で，RV には autophagic　vacuoles（AV）が認められる．AV 形成および病態にはオートファジーが関連していると考えられており，今回は AV 形成の機序や疾患の病態解明のためにオートファジー関連分子の動態を調べる．
（対象・方法）DMRV と IBM を各3例，対照コントロールとして polymyositis（PM），amyotrophic lateral sclerosis（ALS）の各3例を対象とした．それぞれの生検筋を用いて ATG5および LC3抗体による免疫組織化学的検討を行った．
（結果）DMRV および IBM の生検筋において，ATG5および LC3抗体による染色性は亢進しており，RV 内部および周囲は強く染色された．またコントロール群と比較して，特に IBM 筋では筋線維内に強染色される多くの沈着物を認めた．
（考察・結論）DMRV，IBM の両疾患でオートファジー関連分子は RV 形成に関与していることが考えられた．また電顕による検討が必要であるが，筋線維内の強染色される沈着物は封入体の可能性がある．以上のことから，DMRV および IBM 筋における筋変性にオートファジー関連分子は深く関与していると考えられた．また臨床的には IBM と PM の鑑別困難例の診断に役立つと思われた．

P(3)-384
実験的再生骨格筋における cyclophilin A の発現

昭和大学藤が丘病院脳神経内科
自見隆弘，若山吉弘，市川博雄

【目的】骨格筋には潜在的な再生能力が認められる．一方で細胞の機能維持にはシャペロン分子などの品質管理に関連する蛋白質が重要な役割を担っている．我々は，シャペロン分子など品質管理に関連する蛋白質が除神経状態や壊死・再生過程など広義のストレス環境下でどのような発現変化を生じるか検討している．昨年度は heat shock protein 27（HSP 27）の骨格筋再生過程での経時的変化について報告した．今回は実験的再生骨格筋における cyclophilin A の発現を mRNA レベルで検討した．
【方法】ウイスターラットの長趾伸筋に塩酸 bupivacaine を筋注し，実験的再生骨格筋を作製する．処置前（対照）および処置後，1，2，4週後に各6匹の長趾伸筋を摘出する．各骨格筋検体より全 RNA を抽出する．real-time PCR 法で mRNA 発現量を測定し検討した．
【結果】cyclophilin A mRNA は処置1週間後に処置前の約1.5倍に上昇，その後2，4週で処置前の半分程度まで低下した．
【考察】cyclophilin A は壊死再生過程の初期に上昇し，その後再生の進行・終了とともに低下した．その上昇の程度は HSP 27に比し軽度であったが，基本的に同じ経時的変化を示した．cyclophilin　A や HSP27などの品質管理に関連する蛋白質は，骨格筋の再生過程の初期に何らかの役割を担っている可能性がある．

P(3)-385
アレル特異的 RNAi 法を用いた進行性骨化性線維異形成症（FOP）の病的 *ALK2*遺伝子発現抑制

[1]NHO 大牟田病院神経内科，[2]埼玉医科大ゲノム医学研究センター，[3]国立精神神経医療研究センター神経研究所
古谷博和[1]，渡邉暁博[1]，荒畑　創[1]，河野祐治[1]，藤井直樹[1]，
片桐岳信[2]，高橋理貴[3]，北條浩彦[3]

【目的】アレル特異的 RNAi（ASP-RNAi）は常染色体優性神経筋疾患の病態解析や治療に有用であるが，今回この方法を筋組織に異所性化骨化が起こる進行性骨化性線維異形成症（FOP）の病的 *ALK2*遺伝子特異的発現抑制に用いた．【方法】変異型 *ALK2*遺伝子として，FOP の95％近くの原因である*617G＞A（R206H）*と，稀な*1067G＞A（G356D）*を対象とした．これらの変異をターゲットとして，ルシフェラーゼをレポーター遺伝子とした遺伝子発現系ベクターを用いて small interfering RNAs（siRNAs）の最も良い配列を決定し，これを ASP-RNAi に用いて *ALK2*遺伝子発現抑制を検証した．【結果】病的 *ALK2*を標的にした ASP-RNAi で，正常遺伝子の発現に影響を及ぼさず，選択的に*617G＞A（R206H）*，*1067G＞A（G356D）*双方の病的 *ALK2*遺伝子の発現を抑制するとともに，化骨化に関与する BMP シグナル系の異常賦活化も抑制する事ができた．【考察】siRNAs は FOP の治療薬としての可能性を有していると同時に，このシステムを用いて FOP の病態機序の解明を行う事も可能と考えられた．

P(3)-386
神経筋疾患の血管新生マーカー

[1]国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科，[2]兵庫医科大学血液内科，[3]国立病院機構刀根山病院神経内科
齊藤利雄[1]，田浦映恵[2]，相馬俊裕[2]，松村　剛[3]，猪山昭徳[3]，
木村紀久[3]，藤村晴俊[3]，佐古田三郎[3]

【目的】原因を異にする神経筋疾患であっても，組織血流異常は病状に影響を及ぼし，病態に関連する可能性がある．本検討では，神経筋疾患患者の血管新生関連マーカーを測定し，病態との関連を考察した．
【方法】Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）延べ32例（3.7～47.7歳，平均17.0歳，男性，自発呼吸17例，NPPV 10例，気管切開5例），脊髄性筋萎縮症（SMA）14例（8.1～58.3歳，平均28.3歳，男性6例，女性8例，自発呼吸1例，NPPV12例，気管切開1例），健常対象8例（6.9～48.7歳，平均30.1歳，男性5例，女性3例）の血清 CK，末梢血中の CD34陽性細胞数を測定した．また，うち DMD 8例，SMA 7例と健常対象8例の血清中 PECAM-1，HGF，VEGF，Angiopoietin-2，Follistatin などを測定した．
【結果】血清 CK は，DMD で49～20,935 IU/l（平均4,883），SMA で11～86 IU/l（38），健常対象で92～187 IU/l（140）であった．CD34陽性細胞数は，DMD で0.45～4.54 cells/μL（平均1.99），SMA で0.54～4.78 cells/μL（1.65），健常対象で0.79～3.82 cells/μL（1.53）で，群間の差は明らかでなかった．呼吸状態から見ると，DMD で CD34陽性細胞数が2 cells/μL 以上であったのは，自発呼吸10例，NPPV3例，気管切開2例で，自発呼吸例でその例数が多く，SMA で CD34陽性細胞数が2 cells/μL 以上であったのは3例で，うち2例は NPPV コンプライアンス不良例，1例は自発呼吸例であった．DMD での血清 CK と CD34陽性細胞数の相関は明らかではなかったが，CD34陽性細胞数は若年齢で高い例が多かった．血清中 PECAM-1，HGF，VEGF，Angiopoietin-2，Follistatin の測定例で，群間差は有意でなかったが，CD34陽性細胞数と PECAM-1，HGF，Follistatin は有意に相関していた．
【考察】DMD では筋崩壊が，SMA では呼吸不全が，CD34陽性細胞数に関連する可能性がある．組織血流障害・低酸素を惹起する状態は，疾患に関係なく血管新生マーカーの変動をもたらすと考えられる．

P(3)-387
MRI を用いた骨格筋肉量測定

[1]横浜労災病院神経内科，[2]国立病院機構鈴鹿病院神経内科
中山貴博[1]，久留　聡[2]，今福一郎[1]

【目的】MRI を用いた骨格筋肉量測定法は，T1強調画像を用いて脂肪・筋組織を分離する方法が用いられてきたが，筋疾患患者に同法を用いることは脂肪・筋組織が混在する組織を筋または脂肪のみとするため，正確な評価ができない可能性がある．また撮影部位と他部位との間隔から生じる磁場不均一性により画像に混入するアーチファクトが骨格筋肉量定量を困難にしていた．DIXON 法や MTR 画像により骨格筋肉量測定が可能となり，報告する．
【対象および方法】対象は筋強直性ジストロフィー1名（37歳女性）と顔面肩甲型筋ジストロフィー患者2名（46歳，44歳男性）．大腿・下腿部の CT および MRI を撮像した．MRI 測定に際し，大転子-膝蓋骨上縁および腓骨頭-足関節外顆上縁の区間中央部に脂肪を含んだ薬剤カプセルをマーカーとして設置した．厚さ1 cm の3D CT 画像，2 point 3D DIXON 法画像から算出された水および脂肪画像，GRE 法 T1強調画像で MTC パルスを付加した MTC on 画像と MTC off 画像を，大腿中央14 cm 区間，下腿中央10 cm 区間で撮影した．Muscle（％）＝constant×DIXON_Water÷（DIXON_Water＋DIXON_Fat），MTR＝1−（MTC_on÷MTC_off），MTR_Muslce（％）＝1（MTR：0.165-0.379），0（MTR：0-0.1）の換算式を用いた．CT による骨格筋肉量測定は，中山らが以前報告した方法を用いた．筋・脂肪組織の標準 MTR は，MRI セットアップ時に撮影した健常者画像から算出した．
【結果】CT による骨格筋肉量と MRI DIXON 法・MTR 画像による骨格筋肉量は，アーチファクトが混入しない部位ではほぼ一致したが，骨格筋肉量がやや多めに算出できた．
【考察】DIXON 法画像，MTR 画像ともに，2回の撮像で得られた画像の除算をするため，磁場の不均一性の影響を最小限に抑えることができ，CT での測定値とほぼ同じ精度で骨格筋肉量が測定できた．DIXON 法画像・MTR 画像では骨髄を消去することができず，CT での評価値より多めとなった．